

국내 12개 병원의 임상검체에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성을

홍성근¹, 이종욱², 용동은³, 김의종⁴, 정석훈⁵, 박연준⁶, 최태열⁷, 어 영⁸,
신종희⁹, 이위교¹⁰, 안지영¹¹, 이성희¹², 우건조¹³, 이경원³

포천중문의대¹, 건양의대², 연세의대³, 서울의대⁴, 고신의대⁵, 가톨릭의대⁶, 한양의대⁷, 원주의대⁸,
전남의대⁹, 아주의대¹⁰, 순천향의대¹¹ 진단검사의학교실, 제주한마음병원 진단검사의학과¹²,
식품의약품안전청 식품안전평가부 식품미생물과¹³

Antimicrobial Resistance of Clinically Important Bacteria Isolated from 12 Hospitals in Korea

Seong Geun Hong¹, Jongwook Lee², Dongeun Yong³, Eui-Chong Kim⁴, Seok Hoon Jeong⁵, Yeon Jun Park⁶,
Tae Yeal Choi⁷, Young Uh⁸, Jong Hee Shin⁹, Wee Kyo Lee¹⁰, Ji Young Ahn¹¹,
Sung-Hee Lee¹², Gun-Jo Woo¹³, and Kyungwon Lee³

Departments of Laboratory Medicine, Coll. of Med., Pochon CHA Univ.¹; Keonyang Univ. Med. Coll.²; Yonsei Univ. Coll. of Med.³; Seoul Nat. Univ. Coll. of Med.⁴; Coll. of Med. Kosin Univ.⁵; The Catholic Univ. of Kor.⁶; Hanyang Univ. Coll. of Med.⁷; Yonsei Univ. Wonju Coll. of Med.⁸; Chonnam Nat. Univ. Med. School⁹; Ajou Univ. Coll. of Med.¹⁰; Sooncheonhyang Univ. Coll. of Med.¹¹; Cheju Hanmaeum Hospital¹²; Food Microbiology Division, Center for Food Safety Evaluation, Korea Food and Drug Administration¹³

Background : A rapid increase in antimicrobial-resistant bacteria has become a serious problem in Korea. Moreover, the antibiotic resistance problem has worsened noticeably during the past several years. The aim of this study was to determine the prevalence of resistance among frequently isolated gram-positive and -negative bacteria in Korea.

Methods : Routine susceptibility data for medically important bacteria isolated during 6 months of 2003 were collected from 12 university and general hospital laboratories in Korea.

Results : The proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 66%; however, vancomycin-resistant strains were not detected. The rates of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) were 22% and 73%, respectively. The resistance rates to 3rd generation cephalosporins and monobactam were: *Escherichia coli* 8-12%, *Klebsiella pneumoniae* 18-22%, *Citrobacter freundii* 22-32%, *Enterobacter cloacae* 34-37%, and *Serratia marcescens* 12-21%, respectively. Imipenem resistance rates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were 23% and 25%, respectively.

Conclusions : Antimicrobial resistant strains were already prevalent among the clinically important isolates, especially, MRSA, PNSP, and extended-spectrum cephalosporin resistant gram-negative bacilli in Korea. The imipenem-resistant rates of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* increased, respecti-

접 수 일: 04/8/12 게재승인일: 04/8/31

교신저자: 이경원

(120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

TEL: (02)361-5866 FAX: (02)313-0908

E-mail: leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2003년 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 지원으로 수행되었음.

서론

지난 60여년 동안 많은 종류의 항균제가 개발되어 임상에 이용되고 있으나, 이들 항균제에 대한 내성균주가 점차 증가하고 있어 심각한 문제가 되고 있다[1]. 내성균의 비율은 군중은 물론 지역, 병원, 항균제 사용량 등에

vely, from 13% and 20% in 2002 to 23% and 25% in 2003. The results of this study will provide a basis for proper treatment of bacterial infections and prevention of spread of resistant bacteria. A continuous nationwide surveillance of antimicrobial resistance is very important and should be performed. (*Korean J Clin Microbiol* 2004;7(2):171-177)

Key words : MRSA, VRE, ESBL, AmpC β -lactamase, carbapenemase

따라서 다르다. 국내의 경우 일부 병원 환자에서 분리되는 주요 세균의 내성율은 매우 높아서[2, 3] 우리나라의 내성문제는 외국에 비하여 더욱 심각하다고 생각된다. 그러나 내성균의 비율은 균종은 물론 지역, 병원 등에 따라서 다르므로 전국적인 규모의 내성율을 조사하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다. 본 저자들이 2002년 수행한 주요 균종의 전국규모 내성율 조사에서[4], 국내 환자의 임상검체에서 분리되는 주요 세균 중에 흔히 사용되는 항균제에 내성인 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin 내성 *Enterococcus faecium* (VRE-FM), penicillin 내성 *Streptococcus pneumoniae* (PNSP), extended spectrum β -lactamase (ESBL) 혹은 AmpC β -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*, 제 3세대 cephalosporin제에 내성인 *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* 및 *Serratia marcescens*, imipenem 내성인 *Acinetobacter baumannii*와 *Pseudomonas aeruginosa* 및 ampicillin 내성인 *Hemophilus influenzae*가 외국에 비하여 흔하고, 이러한 내성균주의 비율은 과거에 비하여 증가하였음을 보고하였다. 그러므로 국내에서 전국적인 규모로 세균의 항균제 내성율을 지속적으로 조사하는 것은 감염증 치료를 위한 약제 선택에 있어서 매우 중요하다[5]. 따라서, 본 연구에서는 2002년도에 이어 세균 감염증 환자 치료를 위한 올바른 항균제 사용 지침 및 관리 체계를 구축하기 위한 연도별 기초 자료를 확보하고자, 항균제 내성이 특히 심각한 주요 그람양성 및 그람음성 세균의 내성율을 서울을 비롯한 전국 규모 차원에서 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

전국 12개 대학 및 종합병원(서울, 경기, 강원, 충청, 영남, 호남, 제주 지역) 환자에서 2003년 2월-7월에 분리된 주요 세균, 즉 *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* 및 *H. influenzae*의 항균제 감수성 양상을 분석하였다. 중복 분리주와 각 병원에서 균종 당 20주 미만의 내성자료는 제외하였다. 각 병원은 항균제 감수성 시험을 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 디스크 확산법[6] 또는 액체배지 미량희석법의 원리를 이용한 Vitek (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) 혹은 MicroScan (Dade MicroScan Inc., West Sacramento, CA, U.S.A.) 시스

템을 이용하여 시험하였다.

결 과

항균제 내성율 조사를 위해 분석된 균주 수는 총 34,133주이었고, 균종별 비율은 *S. aureus* 23.0% (7,843주), *E. faecalis* 8.8% (2,996주), *E. faecium* 7.2% (2,459주), *E. coli* 20.1% (6,845주), *K. pneumoniae* 8.1% (2,770주), *C. freundii* 1.5% (520주), *E. cloacae* 4.4% (1,486주), *S. marcescens* 2.6% (898주), *A. baumannii* 8.1% (2,760주), *P. aeruginosa* 12.8% (4,366주), *S. pneumoniae* 2.6% (898주) 및 *H. influenzae* 0.9% (292주)이었다.

시험항균제의 선택은 병원 및 균종에 따라 달랐다. 즉, *S. aureus*의 감수성은 대상 병원 모두가 penicillin, oxacillin, erythromycin, teicoplanin 및 vancomycin에 대하여 시험하였다. 9개 이상 대부분의 병원이 *Enterococcus* spp.의 감수성은 ampicillin, tetracycline, fluoroquinolone, teicoplanin 및 vancomycin에 대해 시험하였고, 7개 이상의 병원에서 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*의 감수성은 ampicillin, ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cephalothin, 제3, 4세대 cephalosporin, aztreonam, cefoxitin, imipenem, amikacin, gentamicin, tobramycin, cotrimoxazole 및 fluoroquinolone에 대해서, *P. aeruginosa*의 감수성은 piperacillin, piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid, ceftazidime, aztreonam, cefepime, imipenem, amikacin, gentamicin, tobramycin 및 fluoroquinolone에 대해 시험하였다.

*S. aureus*는 penicillin에 97% 이상의 균주가 내성이었다(Table 1). 주요 원내감염균인 MRSA의 비율은 66%이었고, clindamycin, erythromycin, fluoroquinolone, tetracycline 및 gentamicin에 내성율은 52-67%이었다. 반면에 cotrimoxazole 내성은 16%이었고, vancomycin에 내성인 균주는 없었다. 병원간 항균제 내성율은 penicillin 및 cotrimoxazole의 경우 큰 차이가 없었으나 다른 항균제에 대한 내성율은 비교적 큰 차이를 보였다. MRSA의 비율이 44%인 병원이 다른 항균제 내성율도 낮았다.

Enterococcus 균종 중에 ampicillin 내성율이 *E. faecalis*는 1%로 낮았으나, *E. faecium*은 88%로 높았다(Table 1). 이에 반해서 tetracycline 내성율은 *E. faecalis*는 85%로 높았으나, *E. faecium*은 12%로 낮았다. Vancomycin 내성인 장구균(VRE)의 경우 *E. faecalis*는 1%이었으나, *E. faecium*에서는 22%로 높았으며, 병원에 따라 9%에서 39%의 넓은 분포를 보였다.

Table 1. The distribution of antimicrobial resistance (%) of *S. aureus*, *E. faecalis* and *E. faecium* by hospitals

Antimicrobial agents	<i>S. aureus</i> (7,843)			<i>E. faecalis</i> (2,996)			<i>E. faecium</i> (2,459)		
	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*
Ampicillin	NT	NT	NT	4	0	1	95	78	88
Penicillin	100	94	97	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Oxacillin	82	44	66	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Clindamycin	72	33	57	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Cotrimoxazole	23	10	16	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Erythromycin [†]	83	37	66	69	69	69	94	94	94
Gentamicin	80	49	67	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Tetracycline	74	29	52	97	76	85	21	8	12
Fluoroquinolone	74	37	59	47	20	32	96	85	91
Teicoplanin	<1	0	<1	3	0	1	29	0	16
Vancomycin	0	0	0	3	0	1	39	9	22

* The mean resistance rates were calculated from the mean resistance rates at each hospital, to minimize the influence of a large number of isolates at some hospitals.

[†] The results of erythromycin resistance of *E. faecalis* and *E. faecium* were from 1 hospital.

Abbreviation: NT, not tested; (), No. of isolates tested.

Table 2. The distribution of antimicrobial resistance (%) of *E. coli* and *K. pneumoniae* by hospitals

Antimicrobial agents	<i>E. coli</i> (6,845)			<i>K. pneumoniae</i> (2,770)		
	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*
Ampicillin	77	60	70	100	92	98
Ampicillin-sulbactam	38	20	27	41	15	32
Piperacillin	61	45	54	47	23	36
Piperacillin-tazobactam	20	2	6	28	3	13
Cephalothin	50	14	39	41	18	32
Cefotaxime	27	6	12	30	9	18
Ceftazidime	25	0	9	33	11	21
Cefepime	17	1	7	23	2	13
Cefotetan	26	4	12	33	5	17
Cefoxitin	27	2	9	31	13	23
Aztreonam	19	1	8	35	8	22
Imipenem	1	0	<1	<1	0	<1
Meropenem	<1	0	<1	7	0	<1
Amikacin	18	2	6	24	4	13
Gentamicin	38	20	28	31	10	22
Tobramycin	36	13	22	41	10	30
Cotrimoxazole	56	40	44	36	14	24
Fluoroquinolone	47	20	33	19	6	13
Tetracycline	61	50	55	29	10	21

* The mean resistance rates were calculated from the mean resistance rates at each hospital, to minimize the influence of a large number of isolates at some hospitals.

Abbreviation: (), No. of isolates tested.

*E. coli*는 ampicillin에 대해 70%, piperacillin 54%, cephalothin 39%, gentamicin 28%, cotrimoxazole 44%로 비교적 높은 내성율을 보였고, fluoroquinolone에 대한 내성율도 33%로 흔하였다(Table 2). 제3세대 cephalosporin제인 cefotaxime과 ceftazidime, monobactam제인 aztreonam 내

성율은 8-12%이어서 ESBL 생성 균주가 흔한 것으로 추정되었다. *K. pneumoniae*의 항균제 내성율은 piperacillin 36%, cephalothin 32%, gentamicin 22%, cotrimoxazole 24%로 *E. coli*와 비슷하거나 낮았고, cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam 내성율은 18-22%로 높아서 ESBL 생성균주

Table 3. The distribution of antimicrobial resistance (%) of *C. freundii*, *E. cloacae* and *S. marcescens* by hospitals

Antimicrobial agents	<i>C. freundii</i> (520)			<i>E. cloacae</i> (1,486)			<i>S. marcescens</i> (898)		
	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*
Ampicillin-sulbactam	60	48	51	88	66	75	94	72	86
Piperacillin	72	32	45	52	23	42	67	21	44
Piperacillin-tazobactam	45	2	16	42	11	24	56	4	22
Ceftazidime	44	20	32	53	21	37	54	3	12
Cefotaxime	45	23	27	44	23	34	60	8	21
Aztreonam	41	8	22	52	17	37	52	4	17
Cefepime	29	2	5	36	2	12	49	0	14
Imipenem	1	0	<1	2	0	<1	2	0	<1
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amikacin	27	2	15	25	2	12	35	3	16
Gentamicin	49	5	26	47	15	31	63	14	40
Tobramycin	49	12	26	52	21	41	78	21	54
Cotrimoxazole	41	22	36	49	30	41	37	12	27
Fluoroquinolone	41	2	16	22	4	11	48	1	17

* The mean resistance rates were calculated from the mean resistance rates at each hospital, to minimize the influence of a large number of isolates at some hospitals.

Abbreviation: (), No. of isolates tested.

Table 4. The distribution of antimicrobial resistance (%) of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* by hospitals

Antimicrobial agents	<i>A. baumannii</i> (2,760)			<i>P. aeruginosa</i> (4,366)		
	High	Low	Mean*	High	Low	Mean*
Piperacillin	81	53	68	70	28	44
Piperacillin-tazobactam	70	30	47	53	16	32
Ticarcillin-clavulanic acid	70	10	35	79	35	52
Ampicillin-sulbactam	79	33	56	NT	NT	NT
Cefotaxime	80	65	73	86	68	76
Ceftazidime	75	28	58	35	9	21
Cefepime	73	30	55	38	8	25
Aztreonam	87	69	81	72	14	33
Imipenem	64	1	23	47	12	25
Meropenem	59	15	36	57	12	26
Amikacin	78	43	61	44	16	28
Gentamicin	87	56	68	76	34	48
Tobramycin	88	55	71	67	26	44
Fluoroquinolone	85	43	61	66	22	41
Cotrimoxazole	77	51	65	100	89	95
Tetracycline	76	52	64	NT	NT	NT

* The mean resistance rates were calculated from the mean resistance rates at each hospital, to minimize the influence of a large number of isolates at some hospitals.

Abbreviation: NT, not tested; (), No. of isolates tested.

가 *E. coli*보다 더 흔한 것으로 추정할 수 있었다. ESBL 생성균주에 의한 감염증에 치료제로 사용할 수 있는 cefoxitin과 imipenem에 대한 내성율은 *E. coli*의 경우 각각 9%와 1% 미만이었으며, *K. pneumoniae*의 경우 각각 23%와 1% 미만이었다. 병원에 따른 내성율은 대부분의 약제에서 비교적 큰 차이를 보였으나 ampicillin 및 imipenem

의 경우는 병원간 차이가 크지 않았다.

C. freundii, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*의 piperacillin 내성율은 42-45%이었고, gentamicin 내성율은 26-40%이었다. Ampicillin-sulbactam에 대한 내성율도 *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*가 각각 51%, 75% 및 86%로 높았다(Table 3). 이들 균종의 제3세대 cephalosporin제 및 mo-

nobactam 제에 대한 내성률은 *C. freundii*가 22-32%, *E. cloacae*가 34-37% 및 *S. marcescens*가 12-21%이었다 (Table 3). 한편 cefepime의 내성률은 각각 5-14%로 비교적 낮았고, imipenem에 대한 내성률은 1% 미만이었다. 병원에 따른 내성률은 ampicillin-sulbactam, imipenem 및 meropenem을 제외한 대부분의 약제에서 비교적 큰 차이를 보였다.

*A. baumannii*의 내성률은 piperacillin에 68%, β -lactam과 β -lactamase 억제제의 병합제에 35-56%, 제 3, 4 세대 cephalosporin제 및 monobactam 제제에 55-81%이었고, aminoglycoside제, fluoroquinolone 및 cotrimoxazole에 대한 내성률은 각각 61-71%, 61% 및 65%이었다 (Table 4). Imipenem에 대한 내성률은 23%, meropenem 내성률은 36%로 다른 그람 음성 간균에 비하여 현저히 높았다. 병원에 따른 내성률의 차이는 piperacillin, cefotaxime, aztreonam, cotrimoxazole 및 tetracycline의 경우 비교적 작았으나 다른 항균제의 경우는 많은 차이를 보여주었다. 특히 imipenem은 1%의 내성률을 보이는 병원이 있는 반면 64%의 내성률 보이는 곳도 있었다. *P. aeruginosa*의 내성률은 piperacillin에 44%, β -lactam과 β -lactamase 억제제의 병합제에 32-52%이었다. 제 3, 4 세대 cephalosporin제 및 monobactam제에 대한 내성률은 21-76%이었으며, aminoglycoside제, fluoroquinolone 및 cotrimoxazole에 대한 내성률은 각각 28-48%, 41% 및 95%이었다. Imipenem과 meropenem에 대한 내성률은 각각 25%와 26%로 비슷하였으며, *A. baumannii*와 같이 다른 그람 음성 간균에 비하여 현저히 높았다. 병원에 따른 내성률은 cefotaxime 및 cotrimoxazole을 제외한 대부분의 약제에서 비교적 큰 차이를 보였다 (Table 4).

S. pneumoniae 중에 oxacillin 디스크 시험에서 19 mm 이하의 억제대를 보이는 penicillin 비감수성인 균주의 비율은 73%로 외국에 비하여 현저히 높았고, erythromycin 내성률도 69%로 높았다. *H. influenzae*의 ampicillin 내성률은 47-54%이었고 평균 내성률은 51%로 β -lactamase 생성균이 혼합을 알 수 있었고, 일부 기관의 β -lactamase 생성 균주의 비율은 59%이었다 (자료미제시).

고 찰

내성세균이 흔해지고 있고, 새로운 내성균의 출현으로 감염 환자의 치료에 있어서 항균제의 선택이 어려워지고 있다. 내성세균에 대한 대책을 세우기 위해서는 우선 내성 세균의 현황 조사가 필요하다. 세균의 항균제 내성 조사 결과는 임상 의사, 세균내성 연구자, 임상미생물 검사실, 감염관리실, 제약회사 등이 내성 세균 대책을 세우기 위해 이용할 수 있는 중요한 자료가 되지만, 항균제 내성 세균의 비율은 지역이나 병원 특성에 따라서 차이가 많으므로 어느 한 병원의 자료를 가지고 우리나라 전체의 내성률을 추정하기는 어렵다. 그러나 모든 병원균의 모

든 항균제에 대한 내성을 조사하기는 실제적으로 어렵다.

이번 연구에 참여한 기관은 총 12개의 대학병원과 종합병원이었으며, 2002년도에 참여한 총 13개 기관 (대학병원 12개와 임상검사센터 1개)에서 3개의 기관이 검사실 사정상 불참하였고, 2개의 기관이 추가로 참가하였다. 지역적으로는 제주도에 있는 종합병원이 참가하여 전년도에 비해 좀더 전국적인 양상이 반영되었다고 판단되었다.

*S. aureus*는 감염증 환자에서 흔히 분리되는 중요한 병원균으로 근래 MRSA의 증가가 문제이다. MRSA는 우리나라 어느 병원에서도 대단히 흔해졌으며, 최근에는 원내감염 뿐 아니라 원내감염의 원인균으로 주목을 받고 있다[7]. 본 연구에서 MRSA의 비율은 44-82%이었으며, 44%를 보인 기관의 다른 항균제에 대한 내성이 전반적으로 낮은 것으로 조사되었다. 이 병원은 참여한 기관 중 가장 작은 규모의 기관으로 비교적 항균제에 대한 노출이 다른 기관에 비해 적다고 생각되었다. 항균제 내성률은 2002년도의 내성률[4]보다는 전반적으로 약간씩 낮은 경향을 보였다. Vancomycin은 MRSA에도 항균력을 보여서 임상적으로 중요하게 사용되어 왔으나, 1996년 일본에서 vancomycin에 감수성이 저하된 균주를 보고한 이후, 2002년 미국에서는 진정한 의미의 vancomycin 내성 *S. aureus* (VRSA)가 보고되어서 심각한 문제가 되었다[8]. 국내에서는 국립보건원이 2001년부터 2003년도까지 국내 여러 병원에서 분리한 MRSA에서 시험한 결과 vancomycin 중간감수성 *S. aureus* (VISA) 혹은 VRSA가 분리된 바 없다. 다만 1주의 VISA가 1999년 보고되었을 뿐이다 [9]. 본 연구에서는 vancomycin에 대한 내성을 보이는 균주는 없었으나 teicoplanin에 내성을 보이는 균주는 1%만이었다 (Table 1). 따라서 이에 대한 지속적인 조사가 필요하다고 생각된다.

*Enterococcus*는 병원성이 낮은 세균으로 감염을 일으키는 일이 전에는 드물었으나, 근년에는 원내감염을 흔히 일으키는 세균이 되었으며[10], 여러 가지 항균제에 자연내성을 보이는 것이 특징이다. *Enterococcus* 중 임상검체에서 분리되는 것은 대부분이 *E. faecalis*이었으나 *E. faecium*이 차츰 많이 분리되고 있다. 근래 문제되고 있는 내성은 ampicillin과 vancomycin 내성인데, *E. faecalis* 중에는 이들 항균제에 대한 내성인 균주가 드물어 ampicillin에 1%와 vancomycin에 1%의 내성률을 보였다. 그러나 *E. faecium*의 ampicillin 내성률은 88%, vancomycin에 대한 내성률은 22%로 높았으나, 2002년도 자료[4]와 비교하여 약간 감소하였다. 대부분의 항균제에 대한 내성률은 병원에 따른 큰 차이를 보이지 않았으나 vancomycin 내성 *E. faecium*의 경우 9-39%로 병원에 따라 큰 차이를 보였다. VRE는 치료할 수 있는 약제가 적기 때문에 심각한 문제가 야기되고 있다[11]. 최근에 Food and Drug Administration에서 glycopeptide에 내성인 그람 양성 세균에 항균력이 있는 quinupristin/dalfopristin, linezolid 등의 약제가 승인됨에 따라 *Enterococcus*의 항균제 감수성 시험에 이

리한 약제를 포함할 필요가 있다고 생각되었다.

*E. coli*와 *K. pneumoniae*는 원래 항균제에 감수성이 큰 균주이었으나, 1980년대 초반에 extended-spectrum β -lactam제까지 분해하는 ESBL을 생성하는 균주가 처음 보고된[12] 이후, 국내에서도 이들 ESBL 생성균주가 흔하며, 그 비율이 계속 증가하고 있음이 보고되었다[13,14]. 본 연구에서도 제3세대 cephalosporin제인 cefotaxime과 ceftazidime, monobactam제인 aztreonam 내성율은 *E. coli*에서 8-12%와 *K. pneumoniae*에서 18-22%로 ESBL 생성균주가 흔한 것으로 추정되었다(Table 2). AmpC β -lactamase를 과량 생성하는 균주는 cefepime, cefpirome 및 carbapenem제를 제외한 모든 β -lactam제에 내성을 보인다[15]. 원래는 염색체에 있던 *ampC* 유전자가 plasmid에 있음이 1989년 한국과 미국에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 처음으로 보고되었고[16], 우리나라에서도 plasmid성 AmpC β -lactamase를 생성하는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 흔함이 보고되었다[17, 18]. 이 효소들은 ESBL과 마찬가지로 plasmid에 있는 유전자이기 때문에 다른 균종으로의 전파가 용이하여 역학연구나 병원감염 관리의 측면에서 매우 중요하다. Plasmid성 AmpC β -lactamase를 생성하는 균주는 cefoxitin에 내성인데, 본 연구 결과 cefoxitin에 내성인 균주의 비율이 *E. coli*는 9%, *K. pneumoniae*는 23%로 적지 않음을 알 수 있었다(Table 2). 병원에 따른 내성율은 균종 및 약제에 따라 차이는 있었으나, 대체로 병상수가 큰 병원 분리주가 약간 높았고, 전반적인 항균제 내성율은 2002년도[4]에 비해 약간 낮거나 비슷한 수준을 보였다.

C. freundii, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*는 주요 원내 감염균으로 근래 제3세대 cephalosporin제에도 내성인 염색체성 AmpC β -lactamase 과량생성주가 국내에서도 흔함이 보고된 바 있다[19]. 본 연구에서도 이들 균종의 제3세대 cephalosporin제에 대한 내성율은 *C. freundii*가 22-32%, *E. cloacae*가 34-37% 및 *S. marcescens*가 12-21%이었다(Table 3). Class C β -lactamase 생성 균주에 항균력이 있는 약제로 알려진 cefepime의 내성율은 각각 5-14%로 비교적 낮았다. 병원에 따른 내성율은 ampicillin-sulbactam, imipenem 및 meropenem을 제외한 대부분의 약제에서 비교적 큰 차이를 보였다. 조사 기관에 따라 내성율이 다양함을 알 수 있었으며, 전반적인 항균제 내성율은 전반적으로 2002년도[4]와 비슷하였으나, *C. freundii*의 cefepime에 대한 내성율이 1% 미만에서 5%로 높아졌다.

*A. baumannii*와 *P. aeruginosa*는 여러 항균제에 내성인 것이 특징이며 임상감체에서 흔히 분리되는 주요 원내 감염균 중 하나이다. 본 연구에서도 시험한 대부분의 항균제에 내성인 균주가 흔하였다. 최근에는 그람음성 간균에 가장 강력한 항균력을 가진 imipenem에도 내성인 균주가 증가하고 있음이 보고된 바 있다[20]. 본 연구에서 *A. baumannii*의 imipenem에 대한 내성율은 23%, meropenem 내성율은 36%이었으며, *P. aeruginosa*의 내성율은

각각 25%와 26%로 다른 그람음성 간균에 비하여 현저히 높았다. 그람음성 간균의 carbapenem 내성기전에는 표적인 penicillin binding protein (PBP)의 변화, 항균제 투과성의 감소 및 유출 등이 있으나, 더 중요한 내성기전은 효소에 의한 불활화이다. Carbapenem을 분해하는 효소는 여러 가지가 알려져 있으나 metallo- β -lactamase (MBL)가 더 잘 분해하는 것으로 알려져 있다[21]. 국내의 경우 이 등[20]이 carbapenem 내성균주 중 VIM과 IMP type의 MBL을 생성하는 균주가 적지 않음을 보고하였다. *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*의 항균제 내성율은 전반적으로 2002년도와 비슷하였으나, *A. baumannii*의 imipenem 내성율은 13%에서 23%로 높아졌다.

*S. pneumoniae*와 *H. influenzae*는 원외 감염 폐렴의 가장 흔한 원인균이며 또한 뇌수막염의 주요 원인균으로 치명적인 감염을 일으킨다. Penicillin에 감수성이 저하된 *S. pneumoniae*로 인한 수막염은 치료가 어렵다고 알려졌는데, 우리나라의 경우 이러한 균주가 흔함이 이미 알려져 있고[22], 본 연구에서도 이들 균주의 비율이 73%로 외국에 비하여 현저히 높았다. *H. influenzae*의 ampicillin 내성율은 51%로 2002년도의 62%에 비해 낮아졌지만 β -lactamase 생성균이 이미 흔함을 알 수 있었고, 일부 기관의 β -lactamase생성 균주의 비율은 59%이었다.

결론적으로, 국내 환자의 임상감체에서 분리되는 주요 내성균의 항균제 내성양상을 요약하면 MRSA와 PNSP는 이미 국내 분리주 중에 매우 흔하며, ESBL 생성 등으로 인한 다제내성 그람음성 간균의 비율도 외국에 비하여 현저히 높았다. 또한 carbapenem 내성 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 비율이 최근 급격히 증가하고 있어서 심각한 문제라고 하겠다. 병원간 내성율의 차이도 큰 것으로 조사되었으며, 비교적 병상수가 작은 규모의 기관에서 내성율이 상대적으로 낮음을 알 수 있었다. 이러한 내성균의 증가는 항균제의 과다사용으로 인한 선택압력과 내성균에 의한 확산 때문이라고 판단된다. 따라서 이 연구 자료는 세균 감염증 환자 치료를 위한 올바른 항균제 사용 지침, 내성 세균의 전파를 막기 위한 감염관리 대책, 내성 기전 규명을 위한 연구 및 강력한 항균력을 가진 약제의 국내 개발 등에 중요한 기초 자료가 될 것으로 판단된다.

요 약

배 경 : 국내 환자의 임상감체에서 분리되는 주요 세균 중에 흔히 사용되는 항균제에 내성인 균주가 외국에 비하여 흔하고, 이러한 내성균주의 비율은 과거에 비하여 증가하여 심각한 문제가 되고 있다. 따라서, 본 연구에서는 세균 감염증 환자 치료를 위한 올바른 항균제 사용 지침 및 관리 체계를 구축하기 위한 연도별 기초 자료를 확보하고자, 항균제 내성이 특히 심각한 주요 그람양성 및 그람음성 세균의 내성율을 서울을 비롯한 전국 규모

차원에서 조사하고자 하였다.

방 법 : 전국 12개 의료기관에서 2003년 2월에서 7월까지의 임상검체에서 분리된 주요세균의 항균제 내성 자료를 수집하였다. 항균제 내성율은 군중에 따라 분석하였다.

결 과 : Methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)의 비율은 66%이었으나, vancomycin에 내성인 균주는 없었다. Vancomycin 내성 *E. faecium*은 22%이었고 penicillin에 비감수성인 *S. pneumoniae* (PNSP)의 비율은 73%이었다. 제3세대 cephalosporin 및 monobactam제 내성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*는 각각 8-12%와 18-22%이었고, *C. freundii* 22-32%, *E. cloacae* 34-37%와 *S. marcescens*의 경우는 12-37%이었다. Imipenem 내성 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*는 각각 23%와 25%이었다.

결 론 : 국내 환자의 임상검체에서 분리되는 주요 병원 세균 중 항균제 내성균주가 흔하였다. MRSA, PNSP 및 ESBL 생성 그람음성 간균의 비율도 외국에 비하여 현저히 높았다. 또한 carbapenem 내성 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 비율이 2002년도에 비하여 증가하고 있어서 이들 항균제 내성 세균의 문제가 심각하다고 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song WK, et al. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. J Korean Med Sci 2001;16:262-270.
2. Chong Y, Lee K, Kwon OH. Antimicrobial resistance patterns in Korea. Int J Antimicrob Agents 1993; 3:211-4.
3. Chong Y, Lee K. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. J Infect Chemother 2000;6:189-95.
4. 홍성근, 용동은, 이경원, 김의중, 이위교, 정석훈 등. 국내 여러 지역 병원의 임상검체에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성율. 대한임상미생물학회지 2003;6:29-36.
5. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl):S157-68.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twelfth informational supplement. Wayne, PA, NCCLS, 2002.
7. Kak V, Levine DP. Editorial response: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-where do we go from here? Clin Infect Dis 1999; 29:801-2.
8. Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, Johnson D, Stobierski MG, Downes FP, et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002. MMWR 2002; 51:565-7.
9. Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. J Clin Microbiol 2000;38:3879-81.
10. Moellering RC Jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-8.
11. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
12. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983;11: 315-7.
13. 송원근, 이경원, 김선주, 정석훈, 장철훈, 신혜정 등. 전국 12개 병원에서 분리된 Extended-spectrum beta-lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*. 대한화학요법학회지 2000;18:401-10.
14. 홍성근, 김선주, 정석훈, 장철훈, 조성란, 안지영 등. 국내에서 분리된 extended-spectrum β -Lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 빈도 및 유형. 대한임상미생물학회지 2003;6:149-54.
15. Thomson KS and Moland ES. Version 2000: the new beta-lactamases of Gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. Microbes Infect 2000;2:1225-35.
16. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection 1989;17: 316-21.
17. Kim J, Kwon Y. AmpC-type β -lactamases in clinical isolates of cefoxitin-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae*. J Korean Soc Microbiol 1999;34:327-36.
18. 송원근, 김재석, 김미나, 김의중, 박연준, 용동은 등. 한국에서 분리된 plasmid-mediated AmpC β -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 빈도와 유전자형의 분포. 대한진단검사의학회지 2002;22: 410-6.
19. 류종하, 박홍석, 용동은, 최응칠, 이경원, 정윤섭. *Enterobacter*, *Citrobacter* 및 *Serratia* 균종의 최근 5년간 분리추세와 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 항균제에 대한 감수성. 감염 2002;34:26-33.
20. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, Livermore DM. *bla*_{VIM-2} cassette-containing novel integrons in metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1053-8.
21. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:223-32.
22. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1995;1:115-20.