

Sentinel Surveillance and Molecular Epidemiology of Multidrug Resistance Bacteria

Yeong Seon Lee, Hwa-Su Kim, Jungsik Yoo, Jae-Il Yoo, Young-Hee Jung

Division of Antimicrobial Resistance, Korea National Institute of Health, Osong, Korea

The global emergence and spread of multidrug resistant bacterial infections in communities and hospitals has become an important issue in public health. The resistance rate of gram-positive cocci to vancomycin and the resistance rate of several gram-negative bacilli against cefotaxime and carbapenem have been continuously increasing. Surveillance of antimicrobial resistance is essential for providing information on the magnitude of and trend in multidrug resistance. Therefore, beginning 2011, more robust and effective management is to be legally required for six multidrug-resistant bacteria that have been linked to healthcare-related infections: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin-

resistant enterococci (VRE), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA), multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB), and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). We have also performed laboratory-based sentinel surveillance for VRSA/VISA since 2002 and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* since November, 2010. This article reviews the national surveillance programs, and molecular epidemiology of multidrug-resistant bacteria. (Korean J Clin Microbiol 2012;15:43-48)

Key Words: Molecular epidemiology, Multidrug resistance, Sentinel surveillance

서 론

감염증 치료에 항생제 사용이 증가하면서 여러 항생제에 동시에 내성을 나타내는 다제내성균이 출현하여 전세계적으로 문제가 되어서 심각한 공중보건문제로 대두되고 있다. 따라서 2009년 개정된 “감염병의 예방 및 관리에 관한 법률”에서는 의료관련감염병을 신설하고 반코마이신내성황색포도알균(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA), 반코마이신내성장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE), 메티실린내성황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA), 다제내성녹농균(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRPA), 다제내성아시네토박터바우마니균(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MRAB), 카바페넴내성장내세균속군중(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)의 6종을 표본감시가 필요한 지정감염병으로 2010년 12월 고시하였다. 지정된 감염병에 대해서는 표본감시를 통해 다제내성균의 발생규모 및 유행여부를 파악하고 효율적인 감염관리와 확산방지를 통해 다제내성균의 발생을 최소화함으로써 의료기관 내 환자와 의료인을 보호하는 데 그 목적이 있다. 본 고에서는 국내외 다제내

성균 감시현황을 소개하고 국내 내성균의 분자역학 특성을 살펴보고자 한다.

국내외 다제내성균 감시현황

1. 국내 다제내성균 표본감시 현황

질병관리본부는 2010년 10월 NDM-1 생성 카바페넴내성장내세균속군중(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 감염증을 지정감염병으로 긴급고시하였고 2010년 12월부터는 의료관련감염증의 주요 원인균인 반코마이신내성황색포도알균, 반코마이신내성장알균, 메티실린내성황색포도알균, 다제내성녹농균, 다제내성아시네토박터바우마니균, 카바페넴내성장내세균속군중 감염증으로 확대하여 고시하고 다제내성균의 유행 여부 파악 및 전파 차단을 목적으로 표본감시를 실시하고 있다 [1]. 감시는 상급종합병원을 대상으로 질병관리본부장이 표본감시기관 지정기준에 의거 표본감시기관을 지정하고 상급종합병원은 신고담당자(의사, 병원감염관리사, 간호사, 의무기록사, 원무과장 등)를 지정하고 표본감시대상기관은 1주 동안 발생한 VRSA, VRE, MRSA, MRPA, MRAB, CRE 환자 수, 총 재원일수 등을 ‘의료관련감염병 표본감시결과 신고서식’에 작성하여 매주 화요일까지 팩스를 이용하여 질병관리본부에 직접 신고하도록 되어 있다.

VRSA (VISA 포함)나 CRE 감염증 중 NDM-1 등 카바페넴

Received 26 October, 2011, Revised 19 December, 2011

Accepted 19 December, 2011

Correspondence: Yeong Seon Lee, Division of Antimicrobial Resistance, Korea National Institute of Health, 187 Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951, Korea. (Tel) 82-43-719-8240, (Fax) 82-43-719-8269, (E-mail) yslee07@nih.go.kr

분해 효소(carbapenemase) 생성 유전자가 확인된 경우는 각각 ‘반코마이신내성황색포도알균(VRSA) 감염증 표본감시결과 신고서식’, ‘NDM-1 등의 카바페넴 분해효소 생성 카바페넴내성 장내세균속군중(CRE) 감염증 표본감시결과’ 신고서식을 작성하여 질병관리본부에 직접 신고한다. 질병관리본부는 표본감시기관으로부터 의뢰 받은 VRSA, NDM-1 등의 카바페넴 분해 효소 생성 CRE에 대한 확인검사를 실시하고 그 결과를 표본감시기관에 통보하고 신고 받은 자료를 분석하여 질병관리본부 홈페이지, 감염병웹통계시스템의 표본감시통계(의료관련감염병) 사이트에 매주 환류하고 있다.

신고범위 및 진단기준은 VRSA는 VISA/VRSA에 의한 감염증을 보이는 환자 또는 병원체보유자이고, VRE는 혈액에서 반코마이신에 내성이거나 *vanA* 혹은 *vanB*가 검출된 장알균이 분리된 자, MRSA는 혈액에서 옥사실린/세포시틴 내성이거나 *mecA*가 검출된 황색포도알균이 분리된 자, MRPA는 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 항생제에 모두 내성을 나타내는 녹농균이 분리된 자, MRAB는 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 3개 계열 항생제에 모두 내성을 나타내는 아시네토박터바우마니균이 분리된 자, CRE는 카바페넴계 항생제에 내성을 나타내는 장내세균속군중이 분리된 자이다[2]. MRSA와 VRE는 혈액배양 결과, 그 외 다제내성균은 모든 검체 배양결과에서 환자기준에 부합되는 경우 모두 신고대상이다.

2011년 1-35주까지 상급종합병원으로부터 질병관리본부에 보고된 군중별 신고건수(기관당 신고건수)는 VISA 7건(1.2건), MRSA 650건(26.0건), VRE 252건(12.6건), MRPA 1,209건(50.4건), MRAB 3,868건(154.7건), CRE 216건(13.5건)이고, carbapenemase 생성 CRE는 KPC, IMP 생성균 등 3건이었다.

2. 외국의 다제내성균 감시현황

1) 일본: 6개 의료관련감염병에 대하여 감시체계를 가동 중이며 이 중 3개(*Streptococcal toxic shock like syndrome*, VRE, VRSA)는 5군 법정전염병으로 신고 대상이고 나머지 3개(MRSA, MRPA, penicillin-resistant *S. pneumoniae* [PRSP])는 표본감시 대상 전염병으로 지정하고 있다. VRE와 VRSA는 2003년 11월부터 전수보고 대상이며 1999년부터 후생성 산하의 국립감염연구소의 Infectious Disease Surveillance Center (IDSC) 주관으로 지자체를 통하여 감염증 발생건수를 월 단위로 보고 받고 결과는 웹사이트에 공개함으로써 신종 내성균의 출현, 발생 추이 및 감염 규모를 모니터링하고 있다[3].

2) 미국: 미국은 VISA/VRSA와 *Streptococcus pneumoniae* (폐렴감염 치료 항균제에 내성이거나 중간내성인 경우)가 법정 감염병이고, 50개 주 보건당국과 New York City 등 5개의 U.S. 자치령에서 CDC가 운영하는 공중보건감시정보시스템(National Electronic Telecommunications System for Surveillance,

NETSS)을 통해 National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)로 보고되고 그 결과를 분석하여 발생을 주기적으로 모니터링하고 있다. 2009년 VISA 78주, VRSA는 1주가 보고되었다[4].

3) 캐나다(온타리오주): VISA/VRSA는 법정감염병으로 지정되어있고, 2008년 12월부터 병원 내 MRSA, VRE의 균혈증 발생에 대한 분기별로 웹보고 감시체계를 구축, 운영하고 있으며 참여병원(2007년 온타리오주 전역에 213개 병원이 감시에 참여)을 대상으로 분기별 환자재원일수 1,000일당 병원 획득 균혈증 비율을 산출하여 발생규모를 파악하고 있다[5]. 주관은 Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC)에서 실시하고 있고 표본감시기관은 온타리오주를 지리학적으로 14개 지역 총 123개 병원(2007년 기준)이다.

2009년 4월부터 분기별로 인공호흡기 관련 폐렴, 중심정맥관 관련 혈류감염, 수술부위 감염, 손씻기 위생준수도 추가되었다.

4) 영국: 균혈증을 대상으로 MRSA와 VRE 발생건수를 보고 받고 있다. MRSA는 분기별로 1990년부터 자발적으로 참여하여 보고하는 시스템을 운영해오다가 2001년 4월부터 의무적으로 보고하는 시스템을 도입하여 동시에 같이 운영하고 있다. Glycopeptide 내성 enterococci는 1994년부터 자발적으로 보고 받다가 2003년 10월부터 의무적으로 연간 보고를 받고 있다. Health Protection Agency (HPA) 주관으로 운영되고 있으며 참여병원(250개 병원)을 대상으로 환자재원일수 10,000일당 병원 획득 균혈증 비율을 산출하고 있으며 2005년부터는 MRSA 발생률이 현저히 감소하는 것으로 나타났으며[6], 2004년부터 분기별로 수술부위 감염도 의무적으로 보고하도록 되어 있다[7].

5) 독일: MRSA 균혈증의 발생건수를 의무적으로 보고하도록 연방법으로 지정하고 MRSA가 분리되면 의료가관 직접 문서 기록지 송부, 취합 후 전산관리(인트라넷)를 통해 Robert Koch Institute (RKI)에 보고하고 220개 중대형 표본감시대상기관에서는 로버트코흐연구소로 분리주를 송부하여 항생제 실험, phenotyping, *spa*-typing, *mecA* 실험 등을 실시하고 있다[8].

6) 스웨덴: Communicable Disease Act (SFS 2004:168, SFS 2004:255)에 따라 Communicable Disease Control의 County Medical Officer와 Swedish Institute for Infectious disease Control (SMI)에게 24시간 이내에 환자의 모든 정보(전염경로, 역학정보 등)를 보고한다. 대상은 penicillin 내성(MIC>0.5 mg/L)을 보이는 *S. pneumoniae* (Penicillin non-susceptible pneumococci, PNSP), MRSA, VRE, ESBL-producing *Enterobacteriaceae* 등을 national computerized surveillance system, SmiNet2를 이용하여 신고보고한다. 병원체는 SMI로 보내 PFGE 등의 역학적 분석을 시행한다(MRSA 경우 *spa*-typing). 신고보고된 결과는 매달 SMI 인터넷 홈페이지(www.smi.se)와 연보형식으로 환류되고 있다[9].

3. 자발적 참여에 의한 감시

자발적 참여에 의한 실험실 기반 감시는 미국에서는 1970년부터 CDC에서 운영하고 있는 국가적인 병원감시체계(The National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS)는 2005년부터 자료를 공유할 수 있는 WEB기반으로 National Healthcare Safety Network (NHSN)로 전환하여 22개 주 3,000병원이 참여하고 있다. MRSA, VRE, 다제내성균(*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) 감염증 발생에 대하여 자발적으로 참여하여 보고하고 있다. 분기별 환자재원일수 1,000일당 병원 획득 균혈증 비율을 산출하고 있다. 중심정맥관 관련 감염, 요도관 카테터 관련 감염, 호흡기 관련 폐렴, 투석 이벤트, 수술부위 감염 등도 보고 대상이다[10].

영국은 균혈증과 호흡기감염에서 분리한 주요 균종의 내성 감시를 40개 기관을 대상으로 HPA (Health Protection Agency) 주관으로 운영하고 있다. 균혈증은 *S. aureus*, coagulase negative staphylococci, *S. pneumoniae*, other α - 혹은 non-haemolytic streptococci, β -haemolytic streptococci, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.를 대상으로 각 7주씩(*S. aureus*, *E. coli*는 14주씩) 수집하고, 호흡기감염은 지역사회감염에 대해서는 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*를, 병원감염에 대해서는 *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*을 대상으로 각 센터별로 균종별 7주, 14주, 28주씩 수집하여 내성 및 특성을 분석하여 그 결과를 제공하고 있다[11,12].

국내 다제내성균의 분자역학 특성

질병관리본부에서 VRSA 실험실 감시를 통해 수집한 분리주 및 종합병원 및 중소병원에서 수집한 다제내성균종의 임상분리주를 대상으로 분석한 균종별 특성은 다음과 같다.

1. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA

우리나라 상급종합병원에서 분리되는 황색포도알균의 methicillin 내성률은 약 70%로 MRSA 감염증 치료에 vancomycin이 주로 사용되고 있어 vancomycin 내성 균주의 출현 가능성이 높은 실정이다[13,14]. 따라서 질병관리본부에서 실시한 VRSA 실험실감시에서 2000-2010년까지 감시체계에 참여한 27-65개 병원으로부터 분리된 황색포도알균 중 methicillin 내성률은 67.6-73.6%로 나타났고, vancomycin 내성주는 검출되지 않았지만 중간내성주는 매년 10주 이상이 보고되고 있다. 이들 VISA 분리주에 대한 항균제 감수성은 linezolid에 대해 100% 감수성을, daptomycin과 tigecycline에 대해서는 24.1%, 25.3% 각각 비감수성을 보인 반면 vancomycin-susceptible *S. aureus*

(VSSA)는 linezolid, daptomycin, tigecycline에 모두 감수성을 나타냈다[15].

VISA 분리주에 대한 PFGE 분석결과, 6-7개 group으로 구분되고, SCCmec 형태는 SCCmec II (IIa, IIv 포함) 66%, SCCmec III/IIIa 23%, SCCmec IV/IVa 11%가 확인되어 대부분의 VISA 균주는 SCCmec II 형이었다. agr 유전자 형에 대한 분석에서는 agr type I (48.3%)과 type II (47.1%)가 대부분이었으며 agr type II 분리주는 대부분 SCCmec II, agr type I은 SCCmec III와 IV가 대부분이었다.

기존에 보고된 VISA균의 세포벽 비후 특성을[16] 확인하기 위해 VISA와 VSSA 일부 분리주를 대상으로 세포벽 두께를 조사한 결과 VSSA보다는 VISA에서 더 비후한 것으로 확인되었다.

VISA의 vancomycin 내성과 관련이 있는 것으로 보고된 유전자 중[17,18] *vyqf*, *vraS*, *vraR*, *graS*, *graR*, *tcaA*, *tcaB* 유전자상의 점 돌연변이를 분석한 결과 agr type II를 가진 VISA균은 18가지의 유전자 돌연변이 양상이, agr type I의 균주는 14가지의 유전자 돌연변이 양상을 나타냈고 VISA균 모두 VraR 유전자에서 돌연변이를 나타냈다. agr type III로 확인된 4균주는 YvqF, GraS, GraR, TcaA, TcaB 유전자의 돌연변이에 따라 2가지 양상을 나타냈다[19].

2. Vancomycin-resistant enterococci, VRE

국내 임상에서 분리되는 VRE는 대부분 vanA형의 유전자를 지니는 것으로 보고되고 있으며 90% 이상이 ampicillin과 ciprofloxacin에 내성을 보였으나 linezolid 내성은 1% 내외인 것으로 나타났다. vanA 유전자는 3개의 main 유전자와 2개의 조절유전자, 2개의 accessory 유전자, 2개의 transposase와 resolvase의 10.8 kb의 transposon에 삽입되어 cluster로 구성되어 있다[20]. 그러나 최근에는 그 구조에서 다양한 변화를 나타내고 있어 최초로 밝혀진 *E. faecium* BM4147의 vanA cluster인 Tn1546의 prototype은 최근 임상에서는 거의 발견되지 않고 있다.

초기의 transposon의 변화는 대부분 intergenic region에 IS가 삽입되어 나타났으나 기본 구조에는 변화가 없었다. IS의 삽입은 국내와 유럽에서는 IS1542가 미국에서는 IS1251이 orf2-vanR intergenic region에 삽입되었고 vanX-vanY intergenic region에는 IS1216V, vanS-vanH intergenic region에는 IS19가 삽입되었다[21]. 시간이 지남에 따라 점차 IS의 삽입은 더욱 다양해져 transposon의 왼쪽에는 orf1과 orf2가 결실되거나 오른쪽에는 vanY 또는 vanZ가 결실될 뿐 아니라 IS의 삽입으로 vanX의 일부 염기서열의 기능이 저하되어 vancomycin에 감수성을 유도하였다[22].

VRE의 유전형은 vanA형이지만 표현형에서 다양한 변화를 보여 vancomycin에는 고도내성을 나타내지만 teicoplanin에는

감수성 또는 저도 내성을 나타내는 표현형과 유전형이 차이를 보이고 있다. 이러한 VRE는 VanB phenotype-*vanA* genotype (VanB-*vanA*) 또는 VanD phenotype-*vanA* genotype (VanD-*vanA*)으로 불리고 있으며 표현형이 변화된 VRE의 수가 점점 증가하고 있다[23]. 국내와 대만, 일본 등에서 VanB-*vanA* 분리주의 *vanS* 유전자에서 point mutation이 확인되었으나 최근에는 *vanA* cluster와 *vanS* 유전자 염기서열에서는 차이가 없는 것으로 보고되고 있다[24]. 또한 국내에서 *vanA* 유전자를 지니면서 vancomycin에 감수성을 나타내는 임상분리주(SHY-3)의 *vanA* cluster를 확인한 결과 동일환자에서 분리된 *vanA*형 VRE(SHY-2)의 transposon과 동일할 뿐 아니라 *vanS* 염기서열 분석 결과 88bp가 동일한 위치에서 결실되어 vancomycin의 내성발현이 Tn1546 외의 다른 기전에 의해 일어날 가능성을 제시하였다[25].

임상에서 분리된 VRE 분리주에서 동일한 Tn1546 type을 갖는다 하더라도 PFGE 양상은 다양하여 서로 다른 양상을 보였으나 multi-locus sequence type (MLST) 분석 결과를 보면, 대부분 VRE 분리주의 sequence type (ST)은 ST78과 ST17을 포함하는 clonal complex (CC) 17에 속하는 것으로 확인되었다. 국내에서는 ST17, ST78, ST203, ST205 등이 대부분이었으며 이들 CC17에 속하는 분리주는 ampicillin과 ciprofloxacin에 내성을 나타내며 *esp*의 pathogenic island를 보유하는 것으로 나타났다[24].

3. Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

최근들어 NDM-1 생성 장내세균의 전세계적인 전파와 중환자실을 중심으로 한 다제내성 녹농균과 아시네토박터균 등의 증가가 큰 문제가 되고 있으며 국내에서도 carbapenemase 생성균인 KPC와 NDM-1 생성균에 의한 감염이 보고되었다[26].

장내세균 속에서의 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)은 국내에서 높은 분리 빈도를 갖는 것으로 알려져 있다. 종합병원에서 분리된 *E. coli*의 ESBL비율은 10.2-14.2%로 보고되었으나[27] 요양병원에서의 ESBL율은 45.3%, *K. pneumoniae*의 경우 42.7%였다[28]. 주요 ESBL형은 각각 CTX-M-28, SHV-12로서 종합병원에서 분리되는 형과 유사하였다. ESBL이 검출된 *E. coli*의 PFGE 결과 유전적 연관성이 높지 않아 horizontal transfer에 의한 전파가능성을 시사하였다.

장내세균 속에서의 carbapenem 내성률은 낮은 수준이지만 우리나라에서는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 모두에서 2009년까지 1% 미만의 내성률이 보고되고 있었고[29] carbapenemase 생성균이 산발적으로 보고되고 있다. 2003-2004년, *Serratia marcescens*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*에서 VIM-2 생성이 보고되었고[30,31] 2010년 *K. pneumoniae*에서 KPC-2가 보고되었다[32].

미국의 경우 2001년 처음 보고된 KPC의 확산으로 인하여 *K.*

*pneumoniae*의 carbapenem 내성률이 2005년 1.9%에서 2008년 5.3%로 증가하였다. 최근 인도, 파키스탄 등에서 시작된 NDM-1 생성 CRE의 전세계적인 확산이 보고된 바 있다[33].

이에 질병관리본부에서는 2010년 10월 NDM-1 생성 CRE 감염증을 지정감염병으로 긴급고시하였고 2011년부터는 CRE 감염증으로 확대고시하여 표본감시체계를 운영하고 있다. 2010년 11월부터 2011년 6월까지 질병관리본부에 NDM-1을 포함한 carbapenemase 생성 확인을 의뢰한 174주 중 CRE는 총 94주로 52.8%로 확인되었고, 이 중 *K. pneumoniae* 60주, *E. coli* 11주, *Enterobacter* spp. 8주, *M. morgani* 9주 등이었다. Carbapenemase를 생성하는 균주는 10주였으며 모두 *K. pneumoniae*였고, 이중 NDM-1이 4주, IMP-1이 1주, KPC-2가 5주 분리되었다. NDM-1을 생산하는 4주는 국내에서 처음 발견된 케이스로서 기존 발생지역으로의 여행력이 없는 한 병원의 입원환자에서 검출되었고, KPC-2의 경우는 ST258형이 국내에서 처음 확인되었고 모두 동일한 sequence type을 나타냈다. 1주를 제외하고는 요양병원에서 발생하였고 모든 균주의 유전적 유사도 또한 높았다. 최근 영국에서의 보고와 같이 KPC-2가 증가할 가능성이 있어 지속적인 감시와 관리가 필요하다[34].

4. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRPA

*P. aeruginosa*는 porin loss, efflux pump 과발현, AmpC β -lactamase 과발현 등 다양한 획득성 내성유전자들로 인하여 다제내성균의 분리율이 높아지고 있다. 2011년부터는 carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계에 내성인 다제내성 *P. aeruginosa*를 의료관련감염 법정 감염병으로 지정하여 표본감시를 실시하고 있다.

2009년 종합병원에서 분리된 *P. aeruginosa*의 ceftazidime, imipenem, gentamicin, ciprofloxacin에 대한 항균제 내성률이 각각 27%, 30%, 32%, 41%로서 2007년, 2008년과 비슷하게 나타났다. 1,2차 병원은 종합병원보다 다소 낮은 12.8%, 16.8%, 31.3%, 40.1%였으나 요양병원의 경우 각각 26.9%, 32.4%, 43.1%, 61.9%로서 항생제의 내성률이 종합병원을 상회하는 것으로 나타났다[28,35].

2002년-2006년 1,2차 병원에서 분리된 녹농균 중 다제내성균의 비율은 2002년부터 10%, 17.2%, 12.7%, 7.3%, 7.3%로서 2003년 이후 다소 감소하였으나[36] 2008년 10월-2009년 3월 중 1,2차 병원에서 분리된 *P. aeruginosa* 644주를 대상으로 조사한 결과 16.2%였고 이중 39.4%가 MBL을 생성하였다.

우리나라에서 분리되는 *P. aeruginosa*에서 검출되는 MBL은 1995년 VIM-2가 처음 확인된 이래 대부분 VIM-2가 분리되었으나 2005년 IMP type이 28.9%로 주요 MBL type에 변화가 나타났다[37]. 2008년-2009년 분리된 1,2차 병원 분리주와 2008년 분리된 종합병원 분리주를 대상으로 조사한 결과 IMP형 (IMP-6, IMP-1)이 87.7%로서 대부분이었고, 특히 IMP-6형의

경우에는 1,2차 병원뿐 아니라 노인병원에서도 분리되고 있어 중소병원에 대한 감염관리의 강화 필요성이 제기되고 있다.

의료관련감염 진단 및 감시 향후 계획

의료관련감염병 다제내성균이 법정감염병으로 지정되면서 의료관련감염증 진단법 표준화 및 교육, 의료관련감염병 대상 다제내성균종 실험실 감시체계를 구축할 예정이고, 이를 통한 자료의 신뢰도 확보와 국내 다제내성균의 내성 유전형 및 분자역학 특성을 파악하고자 한다. 또한 의료관련감염관리를 위한 중재 연구 및 효과분석, 의료관련감염 예방홍보 전략 수립 및 자료개발, 중소병원 감염관리 실태조사 및 감염관리 개선을 위한 자문시스템 개발 등 학술연구용역사업이 추진되고 있거나 추진예정이다. 또한 진단 및 관리를 위한 carbapenemase 검출 시험(Modified Hodge 시험)의 필요성이 제기되어 보험급여로 인정되었고, VISA/VRSA, VRE 외에도 CRE 감염증 환자도 격리실 입원료가 2011년 3월부터 추가로 인정되는 등 제도적 개선도 동반하여 향후 더 체계적이고 효율적인 관리가 이뤄질 것으로 기대하고 있다.

참 고 문 헌

1. Division of Infectious Disease Surveillance Korea Centers for Diseases Control and Prevention. 2011 case definitions for national notifiable infectious diseases. PHWR 2011;4:897-902.
2. Ministry of Health & Welfare, Korea Centers for Diseases Control and Prevention, Korean Medical Association. 2011 case definitions for national notifiable infectious diseases. Chungbuk; Korea Centers for Control and Prevention, 2010.
3. Infectious Diseases Surveillance Center. Monthly reported cases per sentinel in comparison with past 10 years. <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/monthlygraph/indexmg-e.html> [Online] (last visited on 15 June 2012).
4. Patsy A., Hall-Baker, Coordinator, Summary of notifiable diseases-United States, summary of notifiable diseases 2009. MMWR 2011;58:1-100.
5. Ministry of Health and Long-Term Care. Patient safety. http://health.gov.on.ca/patient_safety/index.html [Online] (last visited on 15 June 2012).
6. Pearson A, Chronias A, Murray M. Voluntary and mandatory surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) bacteraemia in England. J Antimicrob Chemother 2009;64 Suppl 1:i11-7.
7. Health Protection Agency. Surveillance of surgical site infections in NHS hospitals in England 2010/2011. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317131972352 [Online] (last visited on 15 June 2012).
8. Robert Koch Institut. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Staphylokokken. http://www.rki.de/cln_153/nn_199424/DE/Content/Infekt/NRZ/Staphylokokken/staphylo__node.html [Online] (last visited on 15 June 2012).
9. Jenny-Hellman, Norman C, Olsson-Liljequist B. SWEDRES 2010 a report on Swedish antimicrobial utilization and resistance in human medicine. Stockholm; Edita Vasta Aros AB, 2011:1-49.
10. Centers for Disease Control and Prevention. NHSN patient safety component manual. http://www.cdc.gov/nhsn/TOC_PSCManual.html [Online] (last visited on 15 June 2012).
11. The BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. http://www.bsacsurv.org/uploads/protocols/publications/bacteremia_v3.4_120125.pdf [Online] (last visited on 15 June 2012).
12. The BSAC Respiratory Resistance Surveillance Programme. http://www.bsacsurv.org/uploads/protocols/publications/respiratory_v4.3_120125.pdf [Online] (last visited on 15 June 2012).
13. Chung G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, et al. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. J Microbiol Biotechnol 2010;20:637-42.
14. Kim ES, Lee HJ, Chung GT, Lee YS, Shin DH, Jung SI, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korea. J Clin Microbiol 2011;49:1979-82.
15. Kang G, Kim J, Cha J, Chung G, Lee Y, Yoo J. Antimicrobial susceptibility and phenotypic characteristics of Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*. Congress of the Korean Society for Chemotherapy & the Korean Society of Infectious Diseases 2010 poster (B5).
16. Rose WE, Knier RM, Hutson PR. Pharmacodynamic effect of clinical vancomycin exposures on cell wall thickness in heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2010;65:2149-54.
17. Cui L, Neoh HM, Shoji M, Hiramatsu K. Contribution of *vraSR* and *graSR* point mutations to vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1231-4.
18. Kato Y, Suzuki T, Ida T, Maebashi K. Genetic changes associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*: predominance of amino acid substitutions in YvqF/VraSR. J Antimicrob Chemother 2010;65:37-45.
19. Kim JW, Kang GS, Yoo JI, Chung GT, Yoo JS, Lee YS. Investigations of genetic point mutation in VISA from Korea hospital (2000-2009). Congress of the Korean Society for Chemotherapy & the Korean Society of the Infectious Diseases 2010 poster.
20. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. J Bacteriol 1993;175:117-27.
21. Huh JY, Lee WG, Lee K, Shin WS, Yoo JH. Distribution of insertion sequences associated with Tn1546-like elements among *Enterococcus faecium* isolates from patients in Korea. J Clin Microbiol 2004;42:1897-902.
22. Lee WG, Huh JY, Cho SR, Lim YA. Reduction in glycopeptide resistance in vancomycin-resistant enterococci as a result of *vanA* cluster rearrangements. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1379-81.
23. Song JH, Ko KS, Oh WS, Park S, Heo ST, Kwon KT, et al. High frequency of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates with VanB phenotype and *vanA* genotype in Korean hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;56:401-6.
24. Choi HJ, Nam D, Peck KR, Song JH, Shin D, Ko KS. Loss of vancomycin resistance not completely dependent on the Tn1546 element in *Enterococcus faecium* isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;69:105-10.
25. Werner G, Fleige C, Ewert B, Laverde-Gomez JA, Klare I, Witte W. High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). Int J Antimicrob Agents 2010;35:

- 119-25.
26. Division of Antimicrobial Resistance Korea Centers for Disease Control and Prevention. First cases of NDM-1(New Delhi metallo-beta-lactamase) producing carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in Korea. PHWR 2010;3:860-1.
 27. Ko KS, Lee MY, Song JH, Lee H, Jung DS, Jung SI, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated in Korean hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61:453-9.
 28. Yoo JS, Byeon J, Yang J, Yoo JI, Chung GT, Lee YS. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamases and plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolated from long-term care facilities in Korea. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:261-5.
 29. Division of Antimicrobial Resistance Korea Centers for Disease Control and Prevention, Division of Laboratory Medicine Yonsei University. Monitoring of antimicrobial resistance on general hospitals in Korea. PHWR 2010;3:565-9.
 30. Kim J, Shin KS. Production of VIM-2 type metallo-lactamase in urinary isolates *Providencia rettgeri*. Korean J Lab Med 2005;25:399-405.
 31. Lee K, Chong Y, Yong D, Chong S, Yum JH. Evolution and diffusion of Class A and B carbapenemase. In: Evolution of antimicrobial resistance and diffusion of multidrug resistant bacteria. Seoul; Sue-Heung Publisher, 2007.
 32. Rhee JY, Park YK, Shin JY, Choi JY, Lee MY, Peck KR, et al. KPC-producing extreme drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from a patient with diabetes mellitus and chronic renal failure on hemodialysis in South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2278-9.
 33. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602.
 34. Health Protection Agency. Advice on carbapenemase producers: recognition, infection control and treatment. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1294740725984 [Online] (last visited on 15 June 2012).
 35. Korea Centers for Disease Control and Prevention, Korea National Institute of Health. 2009 Annual report-Korean antimicrobial resistance monitoring system. Chungbuk; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011:42-6.
 36. Yoo J, Sohn ES, Chung GT, Lee EH, Lee KR, Park YK, et al. Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from non-tertiary care hospitals in Korea (2002-2006). Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60:291-4.
 37. Lee K, Park AJ, Kim MY, Lee HJ, Cho JH, Kang JO, et al; KONSAR group. Metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. in Korea: high prevalence of isolates with VIM-2 type and emergence of isolates with IMP-1 type. Yonsei Med J 2009;50:335-9.

=국문초록=

다제내성균의 표본감시 및 분자역학 특성

국립보건연구원 약제내성과

이영선, 김화수, 유정식, 유재일, 정영희

전세계적으로 다제내성균 감염이 지역사회 및 병원에서 증가하면서 공중보건 문제로 대두되고 있다. 그람양성구균에서 vancomycin 내성과 그람음성막대균에서는 cefotaxime과 carbapenem 내성이 지속적으로 증가하고 있어 다제내성의 발생규모와 추이를 파악하기 위해서는 항생제내성 감시가 중요하다. 따라서 보다 효율적인 관리를 위해 의료관련감염균인 반코마이신내성황색포도알균, 반코마이신내성장알균, 메티실린내성황색포도알균, 다제내성녹농균, 다제내성아시네토박터바우마니균, 카바페넴내성장내세균속군종 6종을 2011년에 법정감염병으로 지정하였다. VRSA/VISA는 2002년부터 carbapenemase 생성 장내세균은 2010년부터 실험실 감시를 수행하고 있다. 본 고에서는 다제내성균의 국가감시 프로그램과 분자역학 특성에 대해 고찰하였다. [대한임상미생물학회지 2012;15:43-48]

교신저자 : 이영선, 363-951, 충북 청원군 오송읍 오송생명2로 187
국립보건연구원 약제내성과
Tel: 043-719-8240, Fax: 043-719-8269
E-mail: yslee07@nih.go.kr