

항생제 사용량 변화에 따른 그람음성균주의 항생제 내성률의 변화 양상

김서희 · 유리나 · 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

The Impact of the Antibiotic Burden on the Selection of its Resistance among Gram Negative Bacteria Isolated from Children

Seohee Kim, Reenar Yoo, Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We investigated trends in antibiotic pressure and the antibiotic susceptibility of gram negative bacteria isolated from Korean children over 10 consecutive years.

Methods: From January 2004 to December 2013, the antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* blood isolates obtained from children <18 years of age was determined according to the 2009 Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines. Antibiotic consumption data were also analyzed.

Results: The prevalence of *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *A. baumannii* bacteremia was 4.6, 3.5, 3.4, and 2.2 cases/1,000 blood cultures/year, respectively. In *K. pneumoniae*, resistance to the third and fourth cephalosporin did not increase significantly. However, carbapenem-resistant *K. pneumoniae* first appeared in 2010, and the resistance rate increased to 9% between 2012 and 2013. Resistance to 3rd and 4th cephalosporin increased from 10% to 50% in *E. coli*, and resistance to carbapenem rose abruptly from 11% to 71% in *A. baumannii* (P for trend <0.01). However, such an increase of resistance was not observed in *P. aeruginosa*. There is a positive correlation between the resistance rate of cefepime in *E. coli* and the consumption of cefepime ($r=0.900$, $P=0.037$).

Conclusion: The significant burden of antibiotic consumption and the high prevalence of antibiotic resistance to gram negative pathogen isolated from bacteremic children were observed. Empirical antibiotics should be wisely selected, and continued efforts to decrease the overall antibiotic pressure are mandatory, especially in highly resistant situations.

Key Words: Gram negative bacteria, Antibiotic resistance, Antibiotic consumption

접수: 2015년 7월 12일

수정: 2015년 9월 9일

승인: 2015년 9월 9일

책임저자: 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3923, Fax: 02)473-3725

E-mail: entier@amc.seoul.kr

서론

균혈증은 이환율 및 사망률이 높은 주요 감염질환으로서 조기 진단 및 적절한 초기 항생제의 선택이 예후에 중요한 영향을 끼친다¹⁾. 그람양성균에 비해 그람음성균에 의한 감염증의 경우 더 높은 사망률을 보이며^{1,2)}, 그람음성균 균혈증 치료시 해당 균주에 내성인 약제를 초기 경험적 항생제로 선택한 경우 사망률이 증가하게 된다³⁾. 따라서 그람음성균주의 균혈증에서 적절한 경험적 항생제 선

택은 임상적으로 매우 중요하며, 적절한 초기 항생제 결정을 위해서는 각 지역 사회 및 의료 기관 내의 항생제 내성 양상을 파악하는 것이 필수적이다⁴⁾.

항생제 감수성 양상은 시대, 지역 및 의료기관에 따라 차이를 보이⁵⁻⁷⁾, 최근 국내 소아에서 그람음성균주의 항생제 내성률이 점차 증가하고 있으며 특히 다약제 내성인 균주 역시 증가하고 있어 이에 대한 지속적인 관심 및 대책이 필요한 실정이다^{8,9)}. 일반적으로 항생제 사용량의 증가가 그람음성균주의 항생제 내성 발생의 중요한 위험 인자로 알려져 있고^{10,11)}, 항생제의 종류와 균주에 따라 다양한 정도의 연관성이 보고되고 있으나^{12,13)} 소아에서 이에 관한 연구는 부족한 실정이다.

저자들은 최근 10년간 서울아산병원 어린이병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년 환자의 혈액배양에서 분리된 그람음성균주의 연도별 발생 빈도 및 항생제 내성 양상을 분석하였다. 또한 동일 기간 동안 사용된 정주용 항생제의 사용량을 분석하여 항생제 사용량과 내성률 사이의 연관성을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2013년 12월까지 10년 동안 서울아산병원 어린이병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년에서 시행된 혈액배양검사 결과를 원내 전산 시스템을 이용하여 후향적으로 조사하였다. 혈액에서 분리된 그람음성균주 중 분리 빈도가 높다고 알려진 *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Pseudomonas aeruginosa* 총 4종을 대상으로 분석하였다. 동일 환자의 혈액에서 연속적으로 같은 균이 분리된 경우 처음 양성으로 보고된 결과만을 분석에 포함하였다.

2. 혈액배양 및 미생물 동정과 항생제 감수성 검사

무균적으로 채취된 혈액을 BACTEC PEDS PLUS/F와 BACTEC LYTIC Anaerobic/F Bactec Plus에 주입하여 전자동 혈액배양시스템(BACTEC 9240, BD, Sparks, MD, USA)을 통해 혈액배양을 실시하였다. 균 자람 신호가 검출되면 표준 배양법을 통해 균주를 배양하고 MicroScan WalkAway system (Siemens Healthcare Diagnostics, West Sacramento, CA, USA)을 이용하여 균 동정 및 항생제 감수성

검사를 시행하였다. 본 연구기간 동안 균주별로 각각의 항생제의 감수성 minimum inhibitory concentration (MIC) 기준이 일부 변경되었으나, 내성률 증감에 대한 분석시 동일한 기준을 적용하기 위해서 MicroScan 결과지에 표시된 MIC 값 및 범위를 2009년도 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines에 맞추어 분석하였다¹⁴⁾. 감수성 균주 외에 중등도 또는 내성 균주는 비감수성 균주로 분류하였다. 항생제 내성률은 ($[\text{비감수성 균주 총 수} / \text{해당 균주 총 수}] \times 100$)으로 계산하였다.

각 균주별로 β -lactam/ β -lactamase inhibitor, 3세대, 4세대 cephalosporin 및 carbapenem에 대한 내성률을 분석하였고, 각 계열 항생제 중 한가지 이상의 항생제에 내성을 보일 때 해당 계열 항생제에 대한 내성균주로 정의하였다. β -lactam/ β -lactamase inhibitor 내성률 분석시 *A. baumannii*에 대해서 ampicillin/sulbactam만, *K. pneumoniae* 및 *P. aeruginosa*에 대해서 piperacillin/tazobactam만 분석에 포함되었다. 3세대 cephalosporin 내성률 분석 시 *P. aeruginosa*에 대해서 ceftazidime만 분석에 포함되었으며, 이외 균주에 대해서는 ceftriaxone, cefotaxime 및 ceftazidime 모두 분석에 포함하였다.

3. 항생제 사용량 조사 및 내성률과의 관계 분석

2004년 1월부터 2013년 12월까지 서울아산병원 어린이병원에서 18세 이하 소아에게 사용된 정주용 항생제 중 β -lactam/ β -lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam), 3세대 cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime), 4세대 cephalosporin (cefepime) 및 carbapenem (imipenem, meropenem)의 사용량을 원내 전산시스템을 통해 확인하였다. 원내 항생제 사용량은 연간 입원한 환자 1,000명당 처방된 항생제 사용일수(Antibiotic days: AD)를 다음과 같이 계산하여 분석하였다.

항생제 사용일수(AD)=(기간별 항생제 처방일수 총합/1,000명-일/년)

4. 통계 분석

카이제곱 검정 및 선형 대 선형결합 값을 구하여 시간의 변화에 따른 항생제 사용량 변화를 분석하였다. 2년 주기로 상기 항생제의 원내 사용량과 함께 균주별 항생제 내성률을 구하였고, 각 균주별로 특정 항생제 사용량 변화에 따른 해당 항생제의 내성률 변화 사이의 연관성을 알아보

기 위해 Spearman 상관분석을 실시하였다. $P < 0.05$ 를 유의수준으로 설정하였고 통계분석에는 PASW (SPSS) statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결과

1. 혈액배양에서 분리된 균주 및 빈도

2004년 1월부터 2013년 12월까지 10년 동안 18세 이하의 소아청소년 환자를 대상으로 총 54,761건의 혈액배양이 시행되었으며, 오염 균주를 고려하지 않은 혈액배양 양성률은 9.6% (5,254/54,761)였다. 그람양성균주(69%), 그람음성균주(21%) 및 진균(10%)의 순으로 분리되었다.

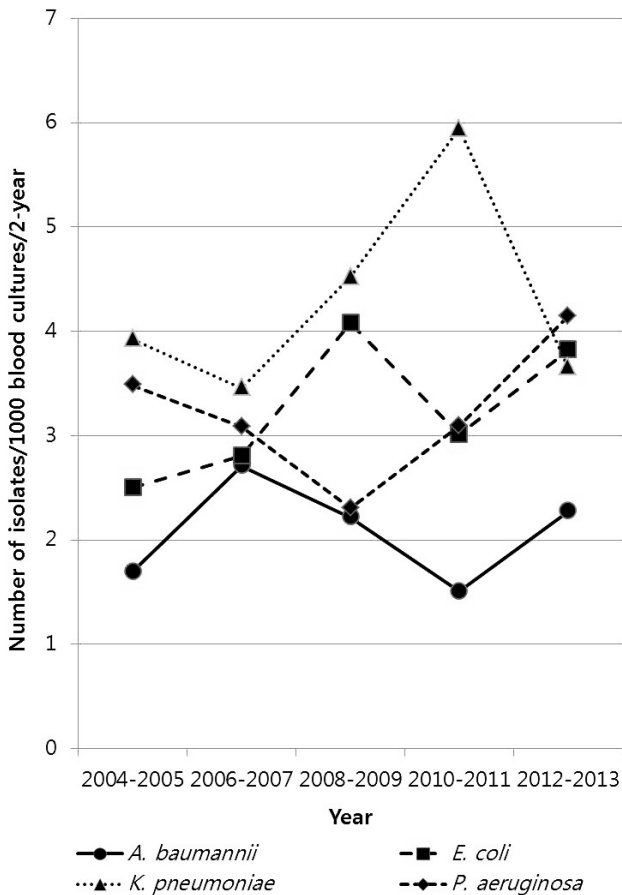


Fig. 1. The prevalence of *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* blood isolates obtained from hospitalized children during the study period, 2004-2013. *P* for trends evaluated by linear-by-linear association was as follows; 1.000 for *A. baumannii*, 0.826 for *E. coli*, 0.949 for *K. pneumoniae*, and 0.941 for *P. aeruginosa*, respectively.

총 1,103례의 그람음성균주 중 *K. pneumoniae*가 252례로 가장 흔히 분리되어 전체 혈액배양 양성 균주의 4.8%를 차지하였으며, *E. coli* 189례(3.6%), *P. aeruginosa* 188례(3.6%), *Enterobacter cloacae* 130례(2.5%) 및 *A. baumannii* 120례(2.3%)의 순서로 분리되었다.

본 연구 분석에 포함된 4가지 그람음성균주의 혈액배양 건수별 분리빈도는 *K. pneumoniae* (4.6례/1,000례의 혈액배양/년), *E. coli* (3.5례), *P. aeruginosa* (3.4례) 및 *A. baumannii* (2.2례)로 연구기간 동안 분리 빈도의 순위 변화는 거의 없었지만, 가장 최근인 2012-2013년에는 *K. pneumoniae*의 분리율이 감소하였고 *P. aeruginosa* 및 *E. coli* 분리율이 높아졌다. 전 연구 기간 동안 통계적으로 유의한 증가를 보이는 균주는 없었다(Fig. 1).

2. 항생제 사용량의 변화

2004년 1월부터 2013년 12월까지 서울아산병원 어린이병원에서 정주용 항생제는 3세대 cephalosporin (161.4 AD), carbapenem (72.4 AD), β -lactam/ β -lactamase inhibitor (56.4 AD) 및 4세대 cephalosporin (39.5 AD)의 순으로 처방되었다(Table 1). 3세대 cephalosporin의 사용량은 2004-2005년 178.9 AD에서 2012-2013년 151.1

Table 1. Changes in Parenteral Antibiotic Use* from 2004 to 2013

	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	<i>P</i> for trend
B/BI	63.6	61.9	49.4	45.6	61.3	0.34
AMP/SB	53.3	50.2	41.6	38.8	37.0	0.039
PIP/TZ	10.2	11.6	7.8	6.8	24.3	0.04
3CS	178.9	173.6	141.4	161.9	151.1	0.067
CTX	81.4	83.0	83.4	111.0	103.4	0.013
CRO	70.6	60.1	40.4	34.9	32.0	<0.001
CAZ	26.9	30.5	17.6	16.0	15.7	0.014
4CS	33.2	37.4	41.8	38.3	46.8	0.143
FEP	33.2	37.4	41.8	38.3	46.8	0.143
Carbapenem	73.5	80.7	68.0	67.1	72.9	0.603
MER	56.5	60.3	49.1	59.3	65.2	0.48
IM	16.9	20.4	18.9	7.7	7.7	0.013
Total	349.1	353.6	300.6	312.8	332.1	0.073

*Antibiotic consumption was presented as days on antibiotic per 1,000 patient admission days per year.

Abbreviations: AMP/SB, ampicillin/sulbactam; PIP/TZ piperacillin/tazobactam; CTX, cefotaxime; CRO, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; MER, meropenem; IM, imipenem; B/BI, β -lactam/ β -lactamase inhibitor; 3CS, 3rd generation cephalosporin; 4CS, 4th generation cephalosporin.

AD로 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P for trend=0.067). 개별적인 항생제 사용량 분석시 ceftriaxone과 ceftazidime의 사용량이 통계적으로 유의하게 감소한 반면(P for trend <0.001 및 0.014), cefotaxime의 사용량이 2004-2005년 81.4 AD에서 2012-2013년 103.4 AD로 127%의 증가율을 보였다(P for trend=0.013). 4세대 cephalosporin 사용량은 33.2 AD에서 46.8 AD로 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P for trend=0.143). 연구기간 중 imipenem 사용량은 유의하게 감소하였고(P for trend=0.013), meropenem의 사용량은 증가하는 경향을 보여(P for trend=0.480) 전체 carbapenem 사용량의 통계적으로 유의한 변화는 보이지 않았다(P for trend=0.603). 2012-2013년도 meropenem의 사용량은 65.2 AD였으며, 이는 단일 항생제로서는 cefotaxime에 이어 두 번째로 다빈도 처방된 항생제였다. β -lactam/ β -lactamase inhibitor는 연구기간 동안 전반적인 사용량의 변화는 없었으나(P for trend=0.340), ampicillin/sulbactam의 사용량은 유의하게 감소하였고(P for trend=0.039), piperacillin/tazobactam의 사용량은 2004-2005년도와 2012-2013년도를 비교시 238%의 유의한 증가를 보였다(P for trend=0.040).

3. 균주별 내성률 변화 및 항생제 사용량과의 관계

2004년 1월부터 2013년 12월까지 *K. pneumoniae*의 3세대 및 4세대 cephalosporin에 대한 내성률은 45% 및 40%였으며, extended spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 균주 비율은 33%로서, 연구기간 동안 통계적으로 유의한 증감은 없었다(Fig. 2A). 2011년도 이전까지 *K. pneumoniae*의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성률은 15-20% 정도였으나 2012-2013년도에는 내성률이 10% 미만으로 감소하였다(P for trend=0.669). 2010년도에 원내에서 carbapenem 내성 *K. pneumoniae*가 처음으로 확인되었고 이후 점차 증가하는 양상을 보여 2012-2013년에 분리된 *K. pneumoniae*의 9% (3/34)가 carbapenem 내성 균주였으나, carbapenem 사용량 변화와 내성률 증가 사이의 유의한 연관성은 보이지 않았다($r=0.447$, $P=0.450$). 이의 항생제 사용량의 변화와 *K. pneumoniae*의 내성률의 변화 분석시에도 통계적으로 유의한 연관성은 확인되지 않았다.

*E. coli*의 ampicillin/sulbactam에 대한 내성률은 69%였으나, piperacillin/tazobactam에 대한 내성률은 4%로 낮게 유지되었다(Fig. 2B). 2004-2005년에 비해 2012-2013

년도에는 *E. coli*의 3세대 및 4세대 cephalosporin에 대한 내성률은 각각 14%에서 50%로(P for trend=0.003), 12%에서 49%로(P for trend=0.002) 지속적으로 증가하였고, ESBL 생성 균주의 비율도 11%에서 36%로 증가하였다(P for trend=0.010). 연구 기간 동안 carbapenem 내성 *E. coli*는 동정되지 않았다. cefepime의 사용량의 변화와 *E. coli*의 cefepime에 대한 내성률의 변화 간에 유의한 양의 상관관계가 확인되었다($r=0.900$, $P=0.037$). 하지만 통계적

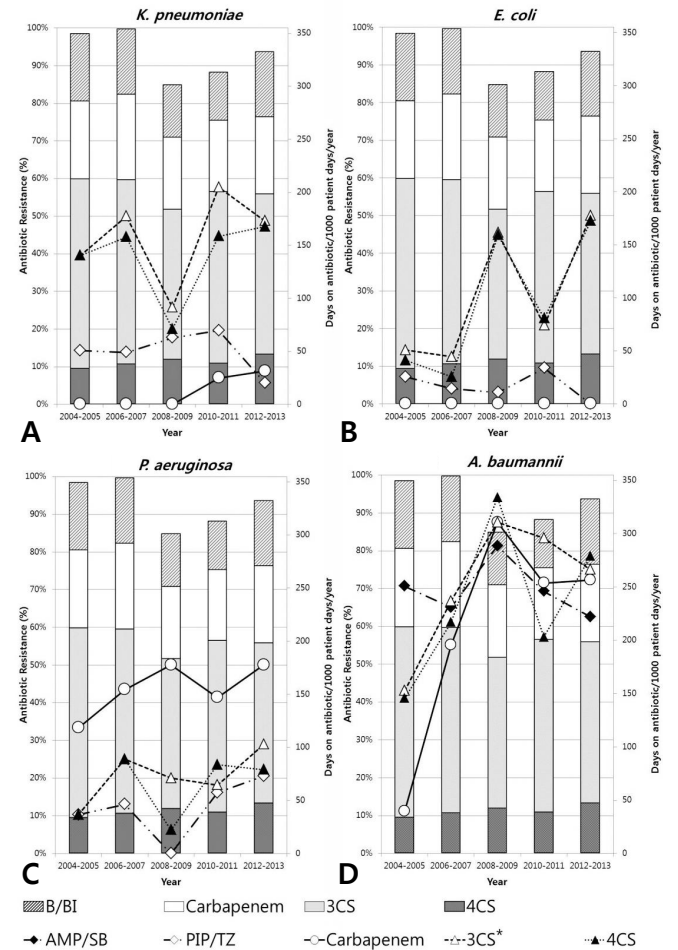


Fig. 2. Changes in antibiotic use and antibiotic-resistance over 10 consecutive years (2004-2013). (A) *K. pneumoniae*, (B) *E. coli*, (C) *P. aeruginosa*, and (D) *A. baumannii*. The line graphs show the changes in the percentage of antibiotic resistances and bar graph represents antibiotic usage, presented as days on antibiotics per 1000 patient-days each year. Abbreviations: B/BI, β -lactam/ β -lactamase inhibitor; 3CS, 3rd generation cephalosporin; 4CS, 4th generation cephalosporin; AMP/SB, ampicillin/sulbactam; PIP/TZ piperacillin/tazobactam; *In *P. aeruginosa*, 3rd generation cephalosporin resistance rates were determined by the resistance to ceftazidime.

으로 유의하게 사용량이 증가하였던 cefotaxime과 piperacillin/tazobactam을 포함한 기타 항생제 사용량과 *E. coli*의 이에 대한 내성률 변화 사이에 유의한 연관성은 보이지 않았다.

*P. aeruginosa*의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성률은 13%였으며, ceftazidime 및 cefepime에 대한 내성률은 각각 20% 및 17%였다(Fig. 2C). 특히 carbapenem에 대해 43%의 높은 내성률을 보였다. 연구 기간 동안 분석에 포함된 모든 항생제에 대해 *P. aeruginosa*의 내성이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으며, 개별 항생제 사용량과 각각의 내성률 사이의 유의한 연관성도 확인되지 않았다.

*A. baumannii*는 대부분의 항생제에 대해 내성이 증가하는 추세였으며, 본 연구 분석에 포함된 개별 항생제에 대해 각각 50% 이상의 높은 내성률을 보였다(Fig. 2D). 2004-2005년과 2012-2013년을 비교하면, *A. baumannii*의 carbapenem 내성률은 11%에서 71%로 크게 증가하였다(P for trend <0.001). Carbapenem 사용량과 그에 대한 내성률($r=0.600$, $P=0.285$) 및 기타 개별 항생제 사용량과 내성률 사이에 유의한 연관성은 보이지 않았다.

고찰

항생제 내성균 감염시 이환율 및 사망률이 더 높고^{15,16)}, 특히 중증 감염인 경우에는 비감수성 항생제 투여가 예후에 악영향을 줄 수 있기 때문에, 항생제 감수성 양상을 고려한 적절한 경험적 항생제의 선택이 균혈증의 치료에 매우 중요하다^{3,17)}. 본 연구에서는 국내 3차 의료기관에 입원한 소아에서 발생한 그람음성균 균혈증의 분리 빈도와 내성 변화를 조사하고, 항생제 사용량이 내성 발현에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

국내 소아에서의 균혈증을 조사한 연구에 따르면 기저 질환이 없는 건강한 소아의 그람음성균 균혈증은 *E. coli*가 주된 원인균이었으나¹⁸⁾, 소아 혈액 중양 환자에서는 *K. pneumoniae*가 가장 많이 동정되었다^{8,9)}. 본 연구에서는 최근 10년 동안 *K. pneumoniae*가 혈액에서 가장 흔히 동정되는 그람음성 균주였으나, 최근 2년간은 *P. aeruginosa*의 분리율이 증가하였다. 본 연구기관은 240병상 규모의 상급 어린이병원으로서 항암치료, 조혈모세포이식 및 다양한 중증 기저질환을 가진 환자의 비율이 높으며, 이러한 환자군에서의 경험적 항생제 결정시 *K. pneumoniae* 뿐 아니라 *P. aeruginosa*를 고려하고 이에 대한 항생제 감수

성 양상을 파악하는 것이 필수적이다.

본 연구 기간 동안 전반적인 항생제의 사용량은 329.6 AD로 상대적으로 높은 수준을 보였다. 개별 항생제 중 cefotaxime과 piperacillin/tazobactam의 사용량이 통계적으로 유의하게 증가하였고, cefepime과 meropenem의 사용량 역시 증가하는 경향을 보였지만, ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, ceftazidime 및 imipenem의 사용량이 감소하여 연구기간 중 전체 항생제 사용량에는 큰 변화가 없었다.

원내 그람음성균 균혈증에서 가장 흔히 관찰된 *K. pneumoniae* 균주의 경우 3, 4세대 cephalosporin에 대해 40% 이상의 높은 내성률을 보였고, ESBL 생성 균주 비율은 33%였다. 이는 비슷한 시기에 시행된 국내 소아^{8,9)} 및 성인^{5,19)} 대상 균혈증 연구에서 광범위 cephalosporin에 대한 내성률이 20-30%였던 것과 비교해서도 더 높은 수준의 내성률이다. 또한, 본 연구기관에서는 2010년부터 carbapenem 내성 *K. pneumoniae* 균주가 처음으로 확인되었으며 이후 2013년까지 총 5개의 균주가 확인되었다. 2010년 국내에서 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 생성 *K. pneumoniae*가 처음 보고된 이후로²⁰⁾, 동일 클론 확산에 의한 KPC 생성 carbapenem 내성 균주가 여러 차례 보고되었다^{21,22)}. 본 연구에서 carbapenem 내성 *K. pneumoniae* 균주의 내성 기전에 대한 추가 분석은 시행되지 않았으나, 추후 이러한 내성 기전에 대한 연구는 원내 감염관리 및 적절한 항생제 선택을 위한 기초 자료로 활용할 수 있을 것이다.

다른 장내세균인 *E. coli*는 최근 10년 동안 3, 4세대 cephalosporin에 대한 내성률 및 ESBL 생성균주 비율이 지속적으로 상승하여 2012-2013년에는 각각 50%, 및 36%까지 증가하였다. 국내외 여러 연구들에서도 *E. coli*의 cephalosporin 내성 증가가 관찰되고 있어^{5,13,23)}, *E. coli* 및 *K. pneumoniae*에 의한 균혈증에 대한 경험적 항생제 선택시 3, 4세대 cephalosporin 사용에는 주의가 필요하겠다. 연구 기간 동안 piperacillin/tazobactam의 사용량이 2배 이상 증가하였지만 *K. pneumoniae*와 *E. coli*의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성률은 각각 20%, 10% 이하로 낮게 유지되었는데, 이는 piperacillin/tazobactam의 사용량이 늘어도 장내세균의 항생제 내성에 큰 변화가 없었던 국내의 다른 연구와 비슷한 결과이다²⁴⁾.

국내 성인 연구에서 carbapenem 내성 *P. aeruginosa*가 지속적으로 증가하고 있으며^{5,25)}, 본 연구에서도 *P. aeruginosa*의 경우 piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, 및 carbapenem 모두 연구 초기보다 내성률

이 증가하는 경향을 보였으며 특히 2012-2013년도에는 carbapenem에 대해서 약 50% 정도의 높은 내성률이 확인되었다. 또한 최근 다제 내성으로 문제가 되고 있는 *A. baumannii* 역시 최근 10년 동안 대부분의 항생제에 대해서 내성이 증가하였는데, 특히 2004-2005년에는 11%에 불과했던 carbapenem 내성률이 2012-2013년 70%까지 급격하게 증가하였다. 이러한 carbapenem에 대해 내성을 보이는 *A. baumannii* 및 *P. aeruginosa*의 경우 대부분 다제 내성 균주로서 적절한 항생제 선택이 매우 어렵기 때문에 이러한 내성 균주의 증가 및 확산을 막기 위한 노력이 필수적이다. 최근 지속적으로 증가추세인 ESBL 생성 장내세균과 carbapenem 내성 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii*의 경우 광범위 항생제의 사용이 주요 위험인자로 지목되고 있으나^{10,11,26,27}, 국내 항생제 사용량 통계에 따르면 여전히 광범위 cephalosporin이 높은 비율로 처방되고 있어^{28,29} 부적절한 항생제 처방을 줄이려는 노력이 필요하다. 본 연구기간 동안 전반적인 항생제 처방량의 유의한 증감은 없었으나, 국내 다른 3차 어린이병원에서 시행된 항생제 사용량과 내성률에 관한 연구²⁴와 비교하면 본 기관에서의 항생제 사용량 특히 carbapenem의 사용량이 매우 높음을 확인할 수 있었다. 지속적인 항생제 노출은 항생제 내성 발생의 중요한 원인이며, 본 기관의 경우 이미 높은 빈도의 carbapenem 노출을 통해 그람음성균주, 특히 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii* 균주의 경우 carbapenem에 대한 높은 내성률을 획득한 상태였다. 따라서, 추후 carbapenem을 포함한 원내 항생제 사용의 철저하고 지속적인 관리를 통해 이에 대한 내성을 감소를 이룰 수 있는지의 모니터링이 필수적이겠다.

개별항생제 사용량의 변화에 따른 내성률의 변화의 연관성에 관한 분석에서는, cefepime의 사용량 변화와 *E. coli*의 cefepime 내성률 사이에서만 유의한 양의 상관관계를 확인하였다. 광범위 cephalosporin 사용 제한시 Enterobacteriaceae의 cephalosporin 내성 및 ESBL 생성균주가 감소함을 보여준 연구가 있지만^{30,31}, 반대로 감수성 변화가 보이지 않았던 연구³²도 있었고, carbapenem 및 기타 광범위 항생제 사용 제한시 균주에 따라 감수성 변화가 다르게 나타났던 연구^{33,34}도 있었다. 한편 신생아 중환자실에서 시행된 한 연구에서는 cefepime 사용 제한시 다약제 내성 그람음성균주가 감소하였다가, 항생제를 다시 사용하면서 내성균주 빈도도 같이 증가하는 것이 확인되어 광범위 항생제 사용 제한 정책의 근거를 제시하였다³⁵. 추후 장기적인 연구를 통해 항생제 사용 제한 정책이 개별 항생제에 대한 내성 감소로 이어지는지에 대해 관찰

하는 것이 필수적이겠다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 후향적 관찰 연구로 변수 간의 연관성을 확인할 수 있었지만 인과성을 입증할 수는 없었다. 둘째, 분리된 균주의 유전형을 조사하지 않았기 때문에 특정 균주에 의한 집단 발병 여부는 확인할 수 없었다. 셋째, 환자별 기저 질환 및 질병 중증도에 따라 분류하지 않아 이에 따른 내성률의 차이 유무를 확인할 수 없었다. 하지만 본 기관은 다양한 기저 질환을 가진 소아청소년 환자가 입원하는 상급의료기관으로서 상대적으로 많은 수의 그람음성 균혈증이 분석에 포함되었고, 장기간의 항생제 내성률 변화를 동일한 CLSI 기준에 맞추어 비교함으로써, 실제 각 균주의 MIC 값의 변화를 확인하고 해석의 오류를 최소화하고자 하였다.

저자들은 국내 한 상급종합병원에서 18세 이하 환자를 대상으로 지난 10년간 발생한 그람음성균 균혈증을 분석하였으며, 연구 기간 동안 높은 항생제 사용량과 함께 carbapenem 및 광범위 cephalosporin 계열에 대한 내성 증가가 두드러졌다. 특히 *E. coli*와 cefepime 사용량의 변화는 해당 약제에 대한 내성 변화에 유의한 양의 상관관계를 보이는 것을 확인하였다. 추후 철저한 원내 항생제 사용 관리를 통하여 내성 균주의 확산을 최소화하고자 하는 지속적인 노력이 필요하겠다.

References

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
2. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:686-93.
3. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760-6.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
5. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Park WB, Kim

- ES, et al. Changes in antimicrobial susceptibility of blood isolates in a university hospital in South Korea, 1998-2010. *Infect Chemother* 2012;44:275-81.
6. Kang SH, Kim YR. Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at a university hospital located in an island region during 2003-2007. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:11-7.
 7. Kim SY, Lim G, Kim MJ, Suh JT, Lee HJ. Trends in five-year blood cultures of patients at a university hospital (2003-2007). *Korean J Clin Microbiol* 2009;12:163-8.
 8. Ko EY, Kang HJ, Kwon HJ, Choi UY, Lee JW, Lee DG, et al. Clinical investigation of bacteremia in children with hematologic diseases. *Infect Chemother* 2011;43:191-7.
 9. Kang JE, Seok JY, Yun KW, Kang HJ, Choi EH, Park KD, et al. Etiological agents in bacteremia of children with hematologic diseases (2006-2010): A single center study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2012;19:131-40.
 10. Urbanek K, Kolar M, Loveckova Y, Strojil J, Santava L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:403-8.
 11. Chaouch C, Hassairi A, Riba M, Boujaafar N. Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72:555-60.
 12. Sedlakova MH, Urbanek K, Vojtova V, Suchankova H, Imwensi P, Kolar M. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC Res Notes* 2014;7:454.
 13. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill* 2011;16
 14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Nineteenth Informational Supplement. M100-S19 2009;Vol. 29 No. 3
 15. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481-91.
 16. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1257-62.
 17. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
 18. Kim HT, Jang HO, Moon JS, Nam SY, Kim DW, Lee CG, et al. Etiology of community-acquired bacteremia in healthy children. *Korean J Pediatr* 2005;48:716-22.
 19. Kim HJ, Lee NY, Kim S, Shin JH, Kim MN, Kim EC, et al. Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at nine university hospitals in Korea during 2009. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:48-54.
 20. 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.
 21. Yoo JS, Kim HM, Yoo JI, Yang JW, Kim HS, Chung GT, et al. Detection of clonal KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 in Korea during nationwide surveillance in 2011. *J Med Microbiol* 2013;62:1338-42.
 22. Hong SK, Yong D, Kim K, Hong SS, Hong SG, Khosbayan T, et al. First outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 in a hospital in South Korea. *J Clin Microbiol* 2013;51:3877-9.
 23. Decousser JW, Lamy B, Pina P, Allouch PY. Trends in antibiotic susceptibility of bloodstream pathogens in hospitalized patients in France, 1996 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:292-300.
 24. Lee J, Oh CE, Choi EH, Lee HJ. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Int J Infect Dis* 2013;17:e638-43.
 25. Yong D, Shin HB, Kim YK, Cho J, Lee WG, Ha GY, et al. Increase in the prevalence of carbapenem-resistant Acinetobacter isolates and ampicillin-resistant non-typhoidal Salmonella species in Korea: a KONSAR study conducted in 2011. *Infect Chemother* 2014;46:84-93.
 26. Jung SI, Park KH, Kwon KT, Ko KS, Oh WS, Chung DR, et al. Relationship between beta-lactam antimicrobial use and

- antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates at 5 tertiary hospitals in Korea. Infect Chemother 2007;39:189-95.
27. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. Int J Antimicrob Agents 2005;26:463-72.
 28. Kim BN. Overview of antibiotic use in Korea. Infect Chemother 2012;44:250-62.
 29. Park S, Chae SM. Quality assessment of outpatient antibiotic consumptions in Korea compared with other countries. Yakhak Hoeji 2014;58:200-7.
 30. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. J Antimicrob Chemother 2007;60:629-37.
 31. Du B, Chen D, Liu D, Long Y, Shi Y, Wang H, et al. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. Crit Care Med 2003;31:1088-93.
 32. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. Intensive Care Med 2009;35:862-70.
 33. Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem restriction and its effect on bacterial resistance in an intensive care unit of a teaching hospital. Iran J Pharm Res 2013;12:503-9.
 34. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamairellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms in an intensive care unit in Greece. Int J Antimicrob Agents 2007;30:360-5.
 35. de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, Afonso MR, et al. Cefepime restriction improves gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. Braz J Infect Dis 2007;11:277-80.

요약

목적: 국내 소아 그람음성균혈증에서 항생제 내성변화 및 항생제 사용량과의 관계를 분석하였다.

방법: 최근 10년간 18세 이하 입원 환자의 혈액에서 분리된 그람음성균의 항생제 내성률 변화 및 항생제 사용량과의 관계를 분석하였다.

결과: 폐렴막대균, 대장균, 녹농균, 아시네토박터 바우마니의 분리율은 연간 혈액배양 1,000건당 각각 4.6례, 3.5례, 3.4례 및 2.2례였다. 폐렴막대균에서 광범위 세팔로스포린에 대한 내성변화는 없었으나 2010년부터 카바페넴 내성 폐렴막대균이 동정된 후 점차 빈도가 증가하였다. 대장균의 광범위 세팔로스포린 내성이 10%에서 50%로 아시네토박터 바우마니의 카바페넴 내성이 11%에서 71%로 크게 증가하였다(P for trend <0.01). 녹농균은 여러 항생제에 높은 내성을 보였으나 유의한 내성변화를 보이지 않았다. 대장균의 cefepime 내성과 cefepime 사용량 사이에 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.900$, $P=0.037$).

결론: 국내 소아에서 발생한 그람음성균 균혈증 분석시 카바페넴 및 광범위 세팔로스포린 내성이 증가하였고 일부에서 항생제 사용량과의 관련성을 확인하였다. 이는 원내 경험적 항생제 결정시 중요한 고려 사항이며 추후에도 지속적인 원내 항생제 사용량 및 내성률에 대한 감시가 필요하겠다.