

새로 개원한 병원 중환자실에서 주요 원내획득 폐렴 감염균의 연도별 항생제 내성을 변화

한양대학교 의과대학 내과학교실

이재형, 신성준, 김영찬, 오승일, 김미옥, 박은주,
손장원, 양석철, 윤호주, 신동호, 박성수

= Abstract =

Antibiotic Resistance for Common Hospital Acquired-pneumonia Pathogens in the Intensive Care Unit of Newly Opened Hospital

**Jae Hyung Lee, M.D., Sung Joon Shin, M.D., Young Chan Kim, M.D.,
Seung Il Oh, M.D., Mi Ok Kim, M.D., Eun Joo Park, M.D.,
Jang Won Sohn, M.D., Seok Chul Yang, M.D., Ho Joo Yoon, M.D.,
Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D.**

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background : Intensive care units (ICUs) are generally considered epicenters of antibiotic resistance and the principal sources of multi-resistant bacteria outbreaks. The antibiotic resistance in newly opened intensive care unit that has no microbial colonization on and around the devices was investigated.

Methods : The authors analyzed the antibiotic resistance patterns for common hospital acquired-pneumonia pathogens in the ICUs(Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.) at the newly opened ICU of Hanyang University Medical Center, Kuri Hospital during 6 years(1995-2000).

Results : 1) Regarding Staphylococcus aureus, the resistance rate to methicillin was 15% at 1995, 21% at 1996, 20% at 1997, 23% at 1998, 22% at 1999, 55% at 2000. 2) Regarding Pseudomonas aeruginosa, the resistance rate to 3rd cephalosporin was 50% at 1995, 50% at 1996, 78% at 1997, 40% at 1998, 77% at 1999, 39% at 2000. Imipenam was 0% at 1995, 27% at 1996, 65% at 1997, 12% at 1998, 16% at 1999, 12% at

Address for correspondence :

Jae Hyung Lee, M.D.

Pulmonary Division, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University
17, Haeng Dang Dong, Sung Dong Ku, Seoul, 133-792, Korea

Phone : 02-2290-8352 Fax : 02-2298-9183 E-mail : LEEJH1126@lycos.co.kr

2000. Ciprofloxacin was 0% at 1996, 56% at 1997, 36% at 1998, 57% at 1999, 58% at 2000. Tobramycin was 7% at 1995, 10% at 1996, 67% at 1997, 36% at 1998, 65% at 1999, 12% at 2000. Gentamycin was 14% at 1995, 36% at 1996, 67% at 1997, 36% at 1998, 65% at 1999, 12% at 2000. Amikacin was 14% at 1995, 30% at 1996, 61% at 1997, 16% at 1998, 39% at 1999, 18% at 2000. 3) Regarding Acinetobacter spp., the resistance rate to 3rd cephalosporin was 92% at 1996, 89% at 1997, 88% at 1998, 84% at 1999, 77% at 2000. Imipenem was 50% at 1996, 48% at 1997, 45% at 1998, 49% at 1999, 50% at 2000. Ciprofloxacin was 0% at 1996, 48% at 1997, 33% at 1998, 27% at 1999, 71% at 2000. Tobramycin was 67% at 1995, 100% at 1996, 93% at 1997, 95% at 1998, 89% at 1999, 77% at 2000. Gentamycin was 67% at 1995, 100% at 1996, 89% at 1997, 95% at 1998, 87% at 1999, 83% at 2000. Amikacin was 33% at 1995, 83% at 1996, 82% at 1997, 88% at 1998, 75% at 1999, 69% at 2000.

Conclusion : The S.aureus resistance to methicillin, the Pseudomonas aeruginosa resistance to ciprofloxacin, and the Acinetobacter spp. resistance to ciprofloxacin have rapidly increased during 6 years. There is a need to pay special attention when using the the antibiotics for the above pathogens. This data may be useful in antibiotic therapy in newly opened intensive care units. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 207-218)

Key words : Antibiotic resistance, Intensive care unit, Newly opened hospital.

서 론

중환자실 환자는 전체 입원 환자들 중 일부에 불과 하지만, 여러 가지 감염의 위험 요인들을 갖고 있는 경우가 빈번하다. 중환자실 환자들은 대부분이 심각한 기저 질환들을 갖고 있으며, 기계적 보조 호흡, 정맥 내 삽관 또는 요로 카테터의 존재 등 여러 가지 침습적인 조작들을 시행 받게 된다. 이로 인해, 중환자실에서 병원 감염은 전체 병원 감염 중 20~25%에서 발생되며, 중환자실 환자는 병원 감염의 위험이 일반 병실 환자에 비하여 5~10배 높은 것으로 보고되고 있다¹⁻³.

중환자들은 기본적으로 면역이 저하된 환자들로 각종 병원성 세균들에 감염의 기회가 높으며, 내성균의 출현 가능성도 높은 편이다. 면역이 정상인 환자에서 감염증의 항생제 요법에 비하여, 당뇨병, 암 또는 만성 간질환 등 면역저하환자에서 감염증의 항생제 요법은 실패하기 쉬우며, 내성균주들이 출현할 가능성도 높다. 그러므로 최근 10여년간 기존의 항생제들에 잘

듣지 않는 methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA), vancomycin-resistant enterococci 및 extended-spectrum β -lactamase 생성 그람 음성 세균과 같은 다제 내성균들이 중환자실을 위주로 출현하는 것은 우연이 아니라 할 수 있다.

항생제 내성세균에 의한 감염증은 고가 항생제의 사용을 야기하고, 입원기간 및 치료비용을 증가 시킬 뿐만 아니라 환자의 사망률을 증가 시킨다. 중환자실은 병원 감염의 높은 발생률, 항생제 사용의 증가, 내성세균의 출현, 더욱 강력한 항생제의 사용 등의 악순환으로 인해 감염증의 치료 및 관리가 매우 어려운 실정이다⁴. 중환자실에서 항생제 내성율을 증가 시키는 요인들로는 기존시설 내 내성균의 감염, 환자의 면역기능의 정도, 항생제 사용의 과거력 뿐만 아니라, 병원 내에서 환자-환자간, 의료진-환자간의 항생제 내성병원균의 전파 등의 점들을 고려 해야 한다⁵.

이에 본 연구에서는 1995년 새로 개원하여 중환자실 시설에 병원 감염균이 없는 한양대학교부속 구리병원의 중환자실 환자에서, 중환자실 원내획득 폐렴 3

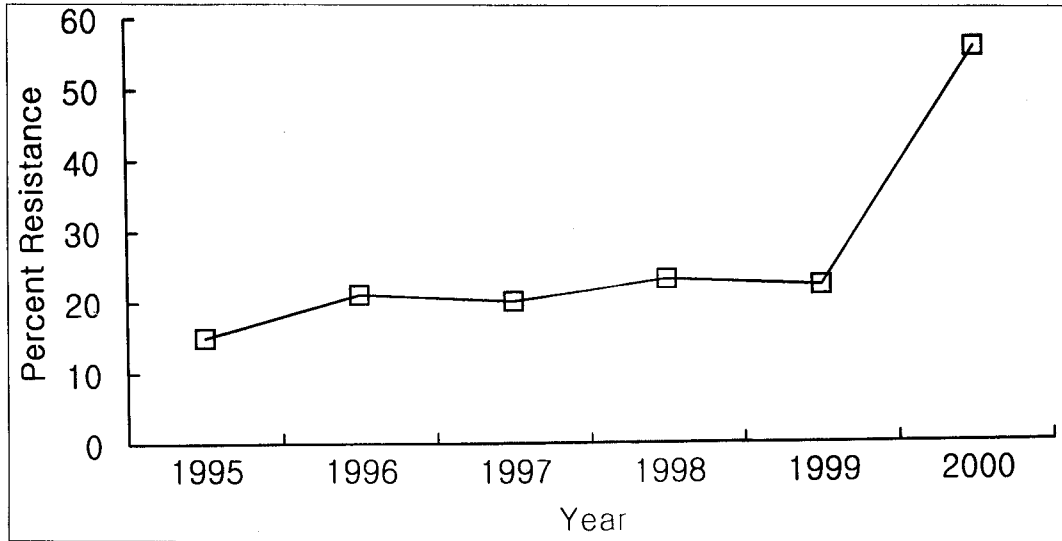


Fig. 1. Annual proportion of S.aureus resistant to methicillin.

대균주로 알려져 있는 *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter* species를 선택하여⁶ 항생제 감수성 동향을 관찰하고, 주요 균주의 감염증에서 합리적인 항생제 요법에 도움을 주고자 하였다.

대상 및 방법

한양대학교부속 구리 병원은 총 500병상의 종합병원으로 그 중 중환자실은 모두 19병상으로 총 병상의 3.8%를 차지한다. 1995년 10월 병원 개원 이래 2000년 12월 까지 6년간 중환자실 환자에서 시행한 배양검사결과에서, 중환자실에서 발생하는 병원 감염 중 사망률이 높은 폐렴의 주요균주로 알려진 MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* species, 3가지를 선택하여 항생제의 내성율을 조사하였다.

항생제는 tobramycin, gentamicin, amikacin, 3세대 cephalosporin, imipenam, ciprofloxacin등을 선택하여 감수성 여부를 조사(Becton Dickinson microbiology system[®])하였다. 항생제 감수성 검사는 디스크 확산법을 이용하여 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory)의 표준 방법⁷

에 따라 sensitive, intermediate, resistant로 분리한 후 sensitive만을 감수성이 있는 것으로, intermediate와 resistant는 내성이 있는 것으로 분류하여 조사 하였다. 3세대 cephalosporin은 ceftazidime과 ceftriaxone 두가지 항생제에 대해 감수성 검사를 시행 하였고 두개의 항생제 중 1개 이상에서 intermediate 또는 resistant 일 때 내성이 있는 것으로 정의 하였다. 동일인의 동일검체에서 수 회 같은 균주가 동정된 경우는 1회 검출로 처리 하였다.

결 과

1. *S.aureus*의 methicillin에 대한 연도별 내성율

*S.aureus*의 methicillin 내성율은 각각 1995년 15%, 1996년 21%, 1997년 20%, 1998년 23%, 1999년 22%, 2000년 55%였다(Fig. 1).

2. *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 연도별 내성율

3세대 cephalosporin 내성율은 각각 1995년 50%, 1996년 50%, 1997년 78%, 1998년 40%, 1999

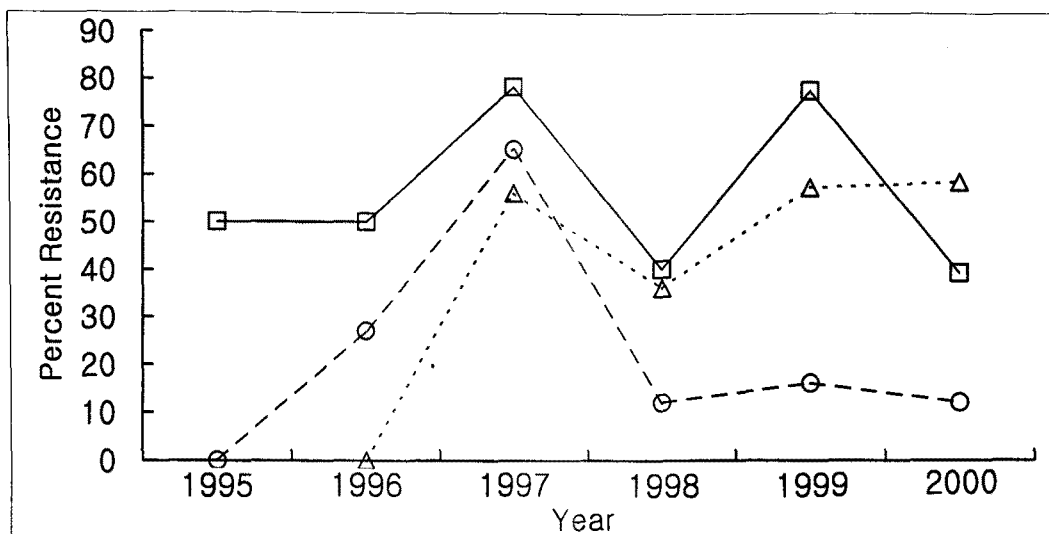


Fig. 2. Annual proportion of *P. aeruginosa* resistant to Third-generation cephalosporin (square), Imipenam (circle), Ciprofloxacin (triangle).

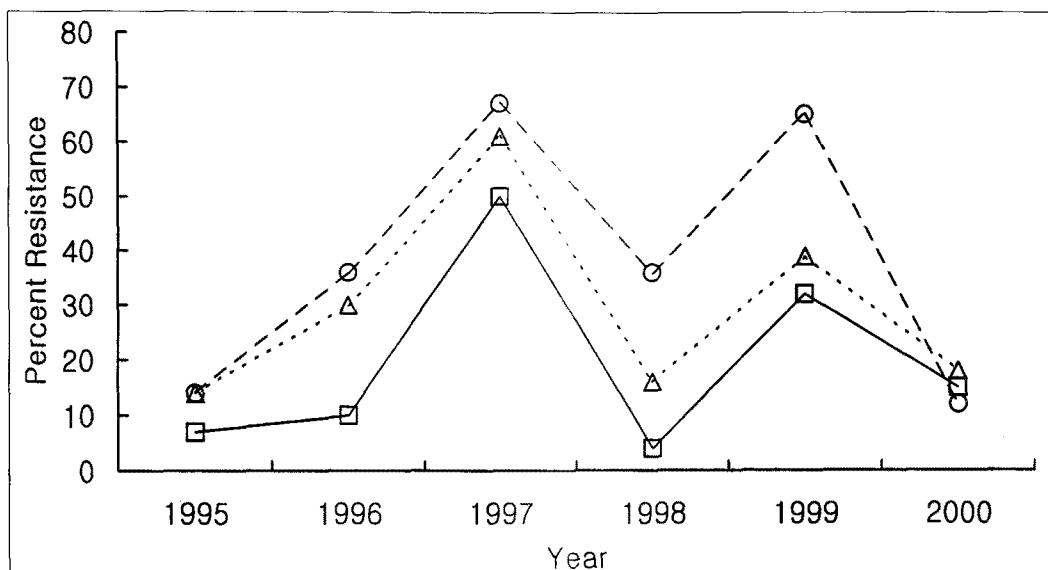


Fig. 3. Annual proportion of *P. aeruginosa* resistant to Tobramycin (square), Gentamicin (circle), Amikacin (triangle).

년 77%, 2000년 39%였다. Imipenam 내성율은 각각 1995년 0%, 1996년 27%, 1997년 65%, 1998년 12%, 1999년 16%, 2000년 12%였다. Ciprofloxacin 내성율은 각각 1996년 0%, 1997년 56%,

1998년 36%, 1999년 57%, 2000년 58%였다(Fig. 2). Tobramycin 내성율은 각각 1995년 7%, 1996년 10%, 1997년 50%, 1998년 4%, 1999년 32%, 2000년 15%였다. Gentamicin 내성율은 각각 1995년

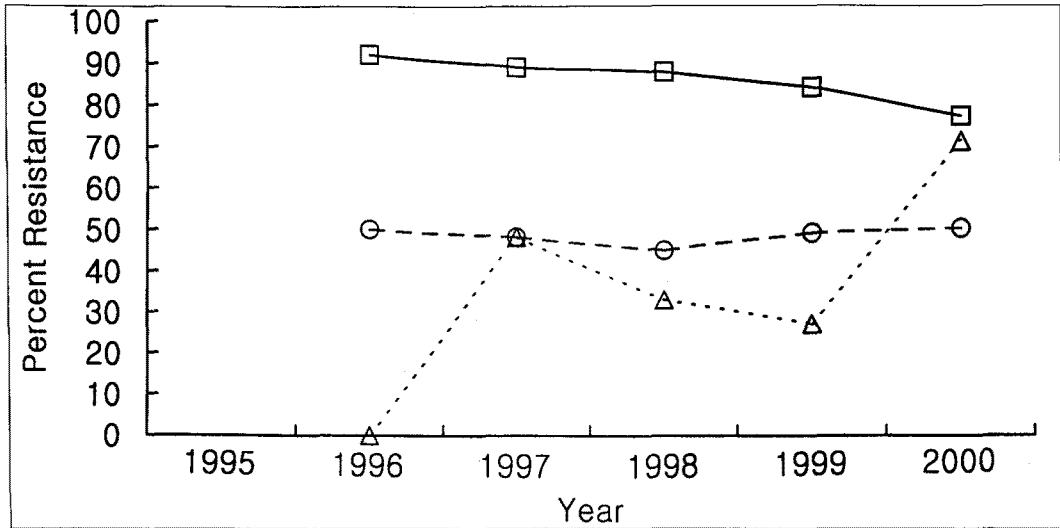


Fig. 4. Annual proportion of *Acinetobacter* spp. resistant to Third-generation cephalosporin (square), Imipenam (circle), Ciprofloxacin (triangle).

14%, 1996년 36%, 1997년 67%, 1998년 36%, 1999년 65%, 2000년 12% 였다. Amikacin 내성율은 각각 1995년 14%, 1996년 30%, 1997년 61%, 1998년 16%, 1999년 39%, 2000년 18% 였다 (Fig. 3).

3. *Acinetobacter* species에 대한 연도별 내성률

3세대 cephalosporin 내성율은 각각 1996년 92%, 1997년 89%, 1998년 88%, 1999년 84%, 2000년 77% 이었다. Imipenam 내성율은 각각 1996년 50%, 1997년 48%, 1998년 45%, 1999년 49%, 2000년 50% 였다. Ciprofloxacin 내성율은 각각 1996년 0%, 1997년 48%, 1998년 33%, 1999년 27%, 2000년 71% 였다 (Fig. 4). Tobramycin 내성율은 각각 1995년 67%, 1996년 100%, 1997년 93%, 1998년 95%, 1999년 89%, 2000년 77% 였다. Gentamicin 내성율은 각각 1995년 67%, 1996년 100%, 1997년 89%, 1998년 95%, 1999년 87%, 2000년 83% 였다. Amikacin 내성율은 각각 1995년 33%, 1996년 83%, 1997년 82%, 1998년 88%, 1999

년 75%, 2000년 69% 였다 (Fig. 5).

고 찰

항생제를 장기간 투여하는데 있어 가장 큰 문제점은 내성의 출현이다. 항생제에 대한 내성은 원내 병원균에서 뿐만 아니라 사회에서 분리되는 세균들에서도 흔히 관찰된다⁸. 그러나, 김 등⁹은 1993년 원외 감염과 병원 감염을 구분하여 항균제 내성율을 조사한 결과 원외감염으로 판단된 *E.Coli*의 ampicilin, cefazolin, cefotaxime, gentamicin에 대한 내성율이 각각 75.2%, 28.8%, 1.1% 및 23.9% 였으나, 병원 감염으로 판단된 *E.Coli*에서는 내성율이 각각 92%, 64.4%, 32.7% 및 58.9%로 원외감염과 병원감염 간에 유의한 차이를 발견하였고, 그 외의 병원균에서도 병원감염균이 원외감염균에 비해 높은 내성을 관찰하였으며, 이들은 두 그룹을 나누어서 내성유형을 보고해야 한다고 하였다.

항생제에 대한 내성은 어떤 구조적, 기능적 요인에 의하여 항생제가 작용점에 도달하지 못하거나, 작용점이 존재하지 않거나 또는 항생제가 작용점에서 작용하

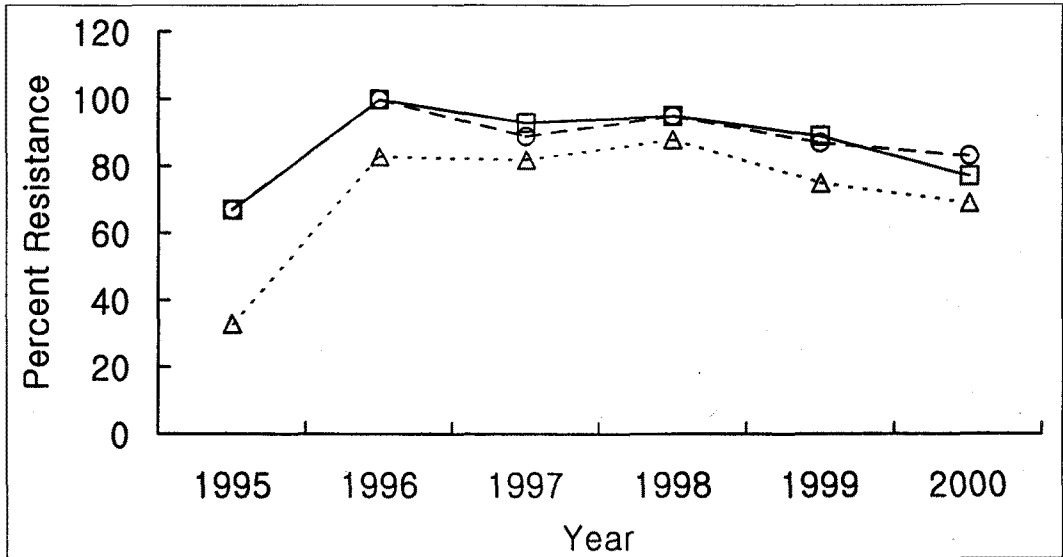


Fig. 5. Annual proportion of *Acinetobacter* spp. resistant to Tobramycin (square), Gentamicin (circle), Amikacin (triangle).

지 못할 때 발생한다. 항생제 내성의 기전은 1) 효소 작용에 의한 항생제의 파괴 또는 수식(modification), 2) 항생제의 작용점에 존재하는 세균 단백질의 변화, 3) 항생제에 대한 세균의 투과성 변화, 4) 약제에 의해 억제되는 대사 경로의 우회 등으로 분류할 수 있다¹⁰.

Methicillin내성은 methicillin에 대한 친화성이 상대적으로 감소되어 있는 PBP(penicillin binding protein) 2a나 PBP2' 등의 변화된 PBP2에 의한다고 알려져 있다¹¹⁻¹². 고도의 methicillin 내성을 나타내는 포도상구균은 많은 양의 PBP2a를 생산하지만 PBP2a 생산과 MIC사이에 상관관계는 없는 것으로 보인다. 일반적으로 methicillin 내성은 분리군 집단 중 일부에서만 관찰되는 heterogenous resistance를 나타낸다¹¹. 이 경우 일단 내성이 발견되면 분리군 모두가 내성을 갖는 것으로 보아야 하기 때문에 분리군의 methicillin 내성정도는 임상적 의미를 갖지 못한다. 이에 따라 methicillin 내성균의 감수성검사 등에서 정확한 결과를 얻으려면 배지에 고농도의 식염을 첨가하거나, 배양온도를 낮추거나, 배양시간을 48시

간 이상으로 하거나, 점종균수를 다른 세균에서 보다 증가시키는 등의 방법이 필요하다. methicillin에 경계(borderline)내성을 나타내는 균주들에서 PBP2a가 발견되지 않고 정상 PBP(특히 PBP1과 PBP2)의 페니실린 결합능이 변화되어 있는 사실이 발견되기도 하였는데¹³, 실제로 이 균주들은 PBP2a를 생산하는 균주들에 비하여 methicillin에 대한 MIC는 더 낮고 methicillin에 대한 감수성을 갖는 것으로 간주된다. 그러나, 이러한 내성기전은 이후 임상분리 균주에서 주요 내성 기전으로 자리잡을 수 있으므로 주의가 필요하다.

Aminoglycoside제제들은 주로 심한 그람음성 세균들에 의한 감염증의 치료에 오래 전부터 사용되어 왔다. 라이보솜의 30S subunit에 결합하여 mRNA의 오독(misreading)을 유발하고 polyri-bosome을 파괴하여 비가역적인 살균 작용을 한다. Aminoglycosides 내성의 주된 기전은 효소에 의한 약제의 수식(modify)이며, 그의 라이보솜 결합 부위의 변화와 약제의 세포내 통과 감소등이 있다¹⁴⁻¹⁵. Aminoglycoside 수식효소들(aminoglycoside-modifying en-

zymes ; AMEs)은 N-acetylation, O-phosphorylation 또는 O-nucleotidylation에 의하여 기질 약제들을 불활성시킨다. AMEs는 세포질(periplasmic space)내에 낮은 농도로 존재하지만 aminoglycoside제제의 세포질내로의 섭취가 느리기 때문에 충분히 활성이 나타날 수 있다. Aminoglycoside acetyltransferase들은 amikacin, gentamicin, neomycin등을 공격하며, aminoglycoside nucleotidyltransferase들은 amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, spectinomycin, streptomycin 및 tobramycin등을 공격하고, aminoglycoside phosphotransferase들은 amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin 및 tobramycin등을 공격한다. 이상의 3가지 효소군 내의 isozyme들에 따라 작용범위의 차이가 나타난다¹⁶. 즉, 한 세균이 두가지 이상의 AMEs를 생성할 경우에는 aminoglycoside제제의 여러 다른 작용부위에 작용하여 약제를 파괴한다. 이러한 AMEs에 의해 파괴되지 않는 약제를 개발하려는 수많은 사람들이 노력이 있었지만 아직까지 어떤 AMEs에 의해서도 파괴되지 않는 약제 및 효과적인 억제제는 개발되지 못한 상태이다.

Quinolone제제들은 methicillin 내성 포도상구균과 녹농균 등을 포함한 거의 대부분의 그람양성 및 그람 음성 균들과 mycobacteria를 항균 스펙트럼에 포함한다. Quinolone제제는 세균의 DNA 복제의 시작에 중요한 역할을 하는 DNA gyrase를 억제한다. DNA gyrase는 처음에는 topoisomerase II로 명명되었던 것으로서 두개의 A subunit와 B subunit로 구성되어 있으며 이들은 각각 gyrA와 gyrB 유전자에서 유래한다¹⁷. Quinolone제제의 가장 흔한 내성기전은 gyrA 유전자의 돌연변이에 의한 표적 효소의 변화이다¹⁸. 또 다른 기전으로 quinolone제제들은 세균 외막의 outer membrane porin protein (OmpF)을 통해 세포막을 신속하게 통과 하는데, quinolone제제에 대한 내성은 또한 세포막 투과성의 감소에 의해서도 초래된다. 이들 두 가지 기전 중 한 가지 기전에 의하여 발생한 내성은 저 농도의 내성인데 비하여 두 가지 기전이 동시에 관여하면 고농도의 내성이 나

타난다¹⁹.

Cephalosporin은 가장 잘 알려진 β -lactam제로 dihydrazine ring 이 β -lactam ring과 결합되어 있는 구조를 가지고 있다. β -lactam 항생제들의 항균효과는 약제의 세포막 투과, 표적단백과의 친화성, 세균이 생산하는 효소에 의한 파괴 등에 의해 좌우되며 내성은 이 세가지 인자들이 이상이 있을 때 발생한다. 이 중 β -lactam 제제에 대한 내성은 효소에 의한 약제의 파괴에 의하여 가장 흔하게 일어난다. 약제에 작용하여 활성을 파괴하는 효소로는 β -lactamase외에도 acylase와 esterase등이 있지만, β -lactamase가 가장 중요하다²⁰. 이에 따라, 내성을 극복하기 위하여 β -lactamase의 작용에 영향을 받지 않도록 화학적 구조에 변화를 준 새로운 약제들이 제조되어 왔는데, 가장 먼저 1960년에 개발된 methicillin은 β -lactam side chain을 변화시켜 β -lactamase가 β -lactam 결합을 공격하지 못하게 입체적 방해(steric hindrance)를 일으켜 β -lactamase에 저항한다고 알려졌다²¹. 그 후 많은 약제들이 개발되어 사용되었는데 그 중 비교적 최근에 개발된 약제들 중에서 그 효과가 가장 기대되는 약제 두가지는 aztreonam과 imipenam이다. 이중 imipenam은 carbapenem계 항생제에 속하며 β -lactamase에 대해 고도의 안정성을 가지고 있다²². Imipenam은 대장균, 녹농균, S. aureus, B.fragilis등 그람음성, 그람양성 및 혐기성균을 망라하여 광범위한 활성을 나타내며, 세포질까지 장애 없이 쉽게 도달하는 등의 우수한 특성을 지닌 항생제이다.

MRSA로 인한 병원 내 감염의 가장 흔한 원인은 MRSA에 감염 또는 정착(colonize)되어 있는 환자의 입원 때문이다²³⁻²⁴. 가장 흔히 정착되는 부위는 전비공(anterior nares)이지만 상처, 기도 절개 부위, 혈관내 카테터 삽입부 같은 피부 방어벽(integumentary barrier)의 손상이 있는 부위에도 정착되며, 이후 MRSA에 감염 또는 정착되어 있는 환자를 직접 만질 때 의료인의 손에 일시적으로 정착되었던 균에 의해 다른 환자에게로 전파되는 것이 가장 흔한

경로이다²⁵. MRSA에 감염된 상처를 소독한 의료인의 손에서 MRSA를 쉽게 검출할 수 있으나, 이러한 정착은 대부분 일시적으로 지속되며²⁶, 의료인에게 지속적으로 MRSA가 정착되어 있는 것은 2%로 그리 흔하지 않다. 화상 환자들에게 발생한 MRSA 감염증의 집단발생 보고에 의하면 72%에서 환자의 코에, 68%에서 직장내에 정착되었던 것에 비해, 의료인은 0.8%만이 MRSA의 정착이 있었다²⁵. 즉 MRSA를 보균하고 있는 의료인을 통해 감염되는 빈도는 매우 낮다²⁷.

MRSA 감염증의 선택적 치료는 vancomycin을 정맥 내로 투여 하는 것으로 다른 약제와 달리 Staphylococcus는 vancomycin에 노출되어도 비교적 내성 발현이 발생하지 않는 것으로 알려져 있다²⁷. Vancomycin에 내성을 보이는 coagulase 음성 Staphylococcus는 보고된 적이 있으나²⁹, vancomycin에 대해 시험관내 내성을 보이는 MRSA (vancomycin resistant S. aureus)는 아직 보고된 적은 없다³⁰. 그러나, 1997년 vancomycin과 teicoplanin에 감수성이 감소한 S. aureus (vancomycin intermediate S. aureus; VISA)가 일본에서 처음 보고 된 바 있고³¹, 이후 미국에서도 VISA에 대한 2예가 보고 되어³², 현재 이에 대한 상당히 많은 실험실적, 임상적 연구가 진행되고 있다. Vancomycin은 이독성과 신독성의 부작용이 있으며, 하루 2-4회 정맥내로 1시간 이상 투여하여야 하는 번거로움이 있고, pH가 낮아서 정맥에 자극을 주며, 가격이 비싸다는 점과, vancomycin에 대한 내성균주의 출현을 고려하면 대체약제의 개발이 필요하다. Vancomycin의 경우 MSSA (methicillin-susceptible S. aureus)에 의한 감염증에는 penicillinase 내성 페니실린을 투여한 효과와 유사하며³³, vancomycin이 penicillinase 내성 페니실린보다 더 좋다는 근거는 없다³⁴. MRSA는 penicillinase 내성 페니실린뿐 아니라 모든 β -lactam 항생제에 내성을 보인다. 일부 β -lactam 항생제들이 시험관내에서 감수성을 보이는 경우가 있으나 배양 조건등에 따라 변화가 많으며 실제 감수성이 있다 하여도 치료하

면 실패하는 경우가 많기 때문에 이러한 β -lactam 항생제들은 사용을 금지하여야 한다³⁵. Vancomycin의 약제들은 단독으로 사용할 때 내성을 얻게 되는 경우가 흔하므로 MRSA에 감수성을 갖는 다른 항생제와 병합 사용 해야 한다.

미국의 중환자실을 대상으로 시행한 조사결과 (NNIS : National Nosocomial Infections Surveillance System)에 따르면 1989에서 1997년까지 MRSA의 비율이 30-40%를 보인 반면⁵, 1986년부터 1993년까지 경희대학교 의과대학병원 환자를 대상으로 조사결과에서 MRSA 출현 빈도는 1983년에는 22.8%, 1993년에는 67.8%를 보였다³⁶. 이들 연구와 비교해 볼 때, 본 연구 결과에서는 개원 5년 까지 20%의 내성율로 이전의 연구보다 낮은 내성율을 보이다가, 개원 후 6년에는 55%로 급격한 증가 소견을 보였다. 이와 같이 내성율의 급격한 증가를 보이는 경우, MRSA에 감염 또는 정착되어 있는 환자의 중환자실내 입원, 밀집된 환경과 중환자실 장비내 내성균의 감염등, 항생제의 부적절한 사용과 이로 인한 내성균의 생성등 여러 요인들을 생각 할 수 있으며, 이러한 요인들에 대한 정밀한 조사와 관리가 필요할 것으로 보인다.

Pseudomonas는 그람 음성 간균으로 피부, 뼈, 관절, 눈, 귀, 비호기계, 폐, 위장관등 체내에 광범위하게 감염을 일으키며, 특히 혈액 종양이나 항암 치료로 백혈구가 감소된 환자에서 중증 감염을 일으킨다³⁷. 모든 P.aeruginosa는 cephalosporinase를 가지고 있어서 내성을 나타낸다³⁸. Pseudomonas의 antipseudomonas penicillin에 대한 내성은 plasmid-mediated TEM-1 β -lactamase로 인하여 발생하며, 또한 Pseudomonas는 aminoglycoside 불활성화 효소를 가짐으로 aminoglycoside에 내성을 가지게 된다³⁶.

본 연구에서 P.aeruginosa에 대한 ciprofloxacin을 제외한 각 항생제의 내성율은 조사기간 중 1,2차례 증가되는 변화를 보였으나, 개원 초기 내성율과 6년 후의 후기 내성율의 큰 변화는 관찰되지 않았다. 3세대 cephalosporin의 내성율의 경우에 NNIS에서는

20-35% 정도의 내성율을 보였으나⁵, 본 연구결과에서는 이보다 높은 40-80%의 내성율을 보였다. Ciprofloxacin의 내성율의 경우 1992년도에 발표된 조사에서, 1984년에는 모든 *P.aeruginosa*가 ciprofloxacin에 감수성이 있었으나, 발표당시 25%가 내성을 가지고 있다는 보고가 있었으며³⁹, NNIS 조사 결과는 1989년 4%의 내성율에서 1997년에는 16%의 내성율로 조사기간 중 내성율이 급격히 증가하는 결과를 보였다⁵. 본 연구에서도 다른 항생제와 달리 ciprofloxacin에 대한 *P.aeruginosa*의 내성율은 초기 0%에서 6년후 58%로 년도별로 급격한 증가가 관찰되었다. NNIS 결과와 본 연구 결과를 종합해 볼 때 *P.aeruginosa*의 경우 ciprofloxacin등의 quinolone제에 대한 급격한 내성율의 증가를 고려하여, 이들 제제에 대한 적절한 사용과 주의가 필요할 것으로 생각된다.

*Acinetobacter*는 그람 음성 간균으로 뇌막염, 심내막염, 폐렴, 패혈증 등을 일으킨다. *Acinetobacter*는 병원 감염의 중요한 원인이며, 흔히 beta-lactam, aminoglycoside 및 tetracyclin등에 내성을 보인다.

1986년부터 1993년까지 경희대학교 의과대학병원에서 조사한 결과에서 *Acinetobacter*의 각항생제에 대한 내성율은 carbenicillin에 35-50%, gentamicin에 49-57.1%, amikacin에 25-31.2%, ceftizoxime에 40%의 내성율을 보였다³⁶. 이와 달리 본 연구 결과에서는 3세대 cephalosporin의 경우 77-92%의 높은 내성율을 보였으며, 일반적으로 내성율이 적을 것으로 생각되었던 imipenam의 경우도 50%로 높은 내성율을 보였다. 또한 ciprofloxacin의 경우 개원 초 0%에서 70%로의 급격한 내성율의 증가가 보여 *Acinetobacter*의 경우도 *P.aeruginosa*의 경우와 같이 quinolone제제의 사용에 특히 주의가 필요할 것으로 생각된다.

MRSA의 개원 6년경의 급격한 증가와, 개원초기에 나타나지 않았던 quinolone계 항생제에 대한 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter*의 급격한 내성율 증가는 중환자실 감염에 있어 내성균증가의 심각성을

보여주는 한가지 소견으로 생각 된다.

항생제 내성율은 각 실험실 별로 차이가 있고, 본 연구에서는 내성의 정의를 NCCLS기준의 intermediate 까지 포함하였으며, 각 병원에 내원하는 환자의 특성에 따라 병원마다 서로 항생제 내성 양상에 다소 차이를 보일 수 있으므로⁴⁰, 본 연구 결과를 일반화 하여 적용할 수는 없으나, 본 연구와 같이 각 병원에서 내성율은 조사하여 그 결과를 비교, 종합하면 임상적으로 유용한 결론을 얻는데 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 대상 중환자실은 새로 개원하여 기존 시설에 내성균의 오염이 없을 것이라 가정할 때 각 세균의 내성율의 변화를 분석하는데 있어 기존 시설의 내성균오염에 의한 요인을 배제한 상태에서 분석이 가능 할 수 있을 뿐 아니라, 새로 개원하는 병원 중환자실에서 감염증 환자의 배양검사 결과 전에 항생제 선택에 도움을 줄 수 있을 것이라는 점에 있어 기존의 연구에 비해 가치가 있다고 생각한다.

요 약

배 경 :

중환자실은 병원 감염의 높은 발생률, 항생제 사용의 증가, 내성세균의 출현, 더욱 강력한 항생제의 사용으로 인해 감염증 치료 및 관리가 어렵다. 이에 중환자실 환자들의 감염증의 실태와 분리세균들의 항생제 감수성 동향에 대해서 기존의 여러 연구가 시행 된 바 있다.

본 연구에서는 1995년 새로 개원하여 중환자실 시설에 병원 감염균이 없는, 한양대학교부속 구리병원의 중환자실 환자에서 중환자실 원내획득 폐렴 3대균주로 알려져 있는 *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter species*를 선택하여 항생제 감수성 동향을 관찰하고, 주요 균주의 감염증에서 합리적인 항생제 요법에 도움을 주고자 하였다.

방 법 :

중환자실에서 흔히 나타나는 중환자실 원내획득 폐렴의

3대 균주(*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* species)를 선택하여, 1995년 한양대학교 구리병원 개원 이후 2000년 까지 중환자실에서 시행한 배양검사 상 흔히 사용하는 항생제의 개원 후 6년간의 연도별 내성율을 조사 하였다.

결 과 :

*S.aureus*의 methicillin 내성율은 각각 1995년 15%, 1996년 21%, 1997년 20%, 1998년 23%, 1999년 22%, 2000년 55%였다.

*Pseudomonas aeruginosa*의 3세대 cephalosporin 내성율은 각각 1995년 50%, 1996년 50%, 1997년 78%, 1998년 40%, 1999년 77%, 2000년 39%였다. Imipenam 내성율은 각각 1995년 0%, 1996년 27%, 1997년 65%, 1998년 12%, 1999년 16%, 2000년 12%였다. Ciprofloxacin 내성율은 각각 1996년 0%, 1997년 56%, 1998년 36%, 1999년 57%, 2000년 58%였다. Tobramycin 내성율은 각각 1995년 7%, 1996년 10%, 1997년 50%, 1998년 4%, 1999년 32%, 2000년 15%였다. Gentamicin 내성율은 각각 1995년 14%, 1996년 36%, 1997년 67%, 1998년 36%, 1999년 65%, 2000년 12% 였다. Amikacin 내성율은 각각 1995년 14%, 1996년 30%, 1997년 61%, 1998년 16%, 1999년 39%, 2000년 18%였다.

Acinetobacter spp.의 3세대 cephalosporin 내성율은 각각 1996년 92%, 1997년 89%, 1998년 88%, 1999년 84%, 2000년 77%였다. imipenam 내성율은 각각 1996년 50%, 1997년 48%, 1998년 45%, 1999년 49%, 2000년 50%였다. Ciprofloxacin 내성율은 각각 1996년 0%, 1997년 48%, 1998년 33%, 1999년 27%, 2000년 71%였다. Tobramycin 내성율은 각각 1995년 67%, 1996년 100%, 1997년 93%, 1998년 95%, 1999년 89%, 2000년 77%였다. Gentamicin 내성율은 각각 1995년 67%, 1996년 100%, 1997년 89%, 1998년 95%, 1999년 87%, 2000년 83% 였다. Amikacin 내성율은 각각 1995년 33%, 1996년 83%, 1997년 82%, 1998년 88%, 1999년 75%, 2000년 69%였다.

결 론 :

개원 후 6년간 *S.aureus*의 methicillin 내성율, *Pseudomonas aeruginosa*의 quinolone 내성율, *Acinetobacter* spp의 quinolone 내성율의 급격한 증가가 관찰되었다. 이후 이들 항생제들에 대한 사용시 주의가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 이러한 결과는 새로 개원하는 병원 중환자실에서 감염증 환자의 배양검사 결과 전에 항생제 선택에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, McCabe WR. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988;148:1161-8.
2. Josephine MT, Wanda CR, Teiter ABM. A survey of infection in an intensive care unit. Anesthesia 1979;34:643-50.
3. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients : an overview with emphasis on epidemics. Infect Control 1983;4:371-5.
4. 김우주. 중환자실에서의 내성 세균과 항생제 요법. 대한중환자의학회지 1999;14(1):14-21.
5. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clinics in Chest medicine 1999;20(2):303-16.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. Am J Infect Control 1997 Dec;25(6):477-87.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards : Standard M2-A4. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that

- grow aerobically. Villanova, NCCLS. 1990.
8. Young LS. Antimicrobial resistance : implications for antibiotic use. *Am J Med* 1986;80(suppl.5C): 35-9.
 9. 김미나, 정재심, 김봉철, 송재훈, 배직현. 병원감염과 원외감염에서 분리된 원인균의 항균제 감수성 비교(초록). *대한임상병리학회지* 1993;13(1):S46-7.
 10. 정선식. 항생제 내성 발현의 기전. *대한 화학요법학회지* 1993;11(1):1-16.
 11. Hartman BJ, Tomasz A. Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:85-92.
 12. Murakami K, Tomasz A. Involvement of multiple genetic determinants in high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1989;171:874-9.
 13. Tomasz A, Drugeon HB, De Lencastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J. New mechanisms for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* : Clinical isolates lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agent chemother* 1989;33:1869-74.
 14. Ahmad MH, Rechenmaucher A, Bock A. Interaction between aminoglycoside uptake and ribosomal resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:798-806.
 15. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev* 1987;51:341-50.
 16. Davies J, Smith DI. Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. *Ann Rev Microbiol* 1978;32:469-518.
 17. Hooper DC, Wolfson JS. The quinolones : mode of action and bacterial resistance. In : Lorian V editor. *Antiotics in Laboratory Medicine*. 3rd ed. Baltimore:Willians & Wikins, inc.;1991.p. 665-90.
 18. Sato K, Inoue Y, Fuji T, Aoyama H, Inoue M, Mitsuhashi S. Purification and properties of DNA gyrase from a fluoroquinolone-resistant strain of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:777-80.
 19. Robillard NJ, Scarpa AL. Genetic and physiological characterization of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* PAO. *Antimicrob Agents chemother* 1988;32:535-9.
 20. Noguchi JK, Gill MA. Sulbactam : a β -lactamase inhibitor. *Clin. Pharm* 1988;7:37-51.
 21. Rolinson GN, Stevens S, Batchelor FR, Cameron Wood F, Chain EB. Bacteriological studies on new penicillin-BRL 1241. *Lancet* 1960;2:564-7.
 22. Neu HC, Labthavikul P : Comparative in vitro activity of N-formidoyl thienmycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its β -lactamase stability. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:180-7.
 23. Craven DE, Reed C, Kollisch NR, DeMaria A, Lichtenberg D, Shen K, McCabe WR. A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. *Am J Med* 1981;71:53-5.
 24. Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93:526-32.
 25. Crossley K, Landesman B, Zaske D. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *J Infect Dis* 1979;139:280-7.
 26. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann*

- Intern Med 1982;97:309-17.
27. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections : a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97:325-9.
28. Griffith RS. Vancomycin use—an historical review. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(suppl D) : 1-5.
29. 강문원, 김양리. Methicillin 내성 포도구균 감염. *대한화학요법학회지* 1993;11(1):17-26.
30. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and-resistant *Staphylococcus aureus* : what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):108-15.
31. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-46.
32. Smith TL, R Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
33. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064-73.
34. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
35. Chambers HF, Hackbarth CJ, Drake TA, Sande MA. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits expression of resistance to beta-lactam antibiotics in vivo and in vitro. *J Infect Dis* 1984;149:894-903.
36. 김구염, 이희주, 서환조. 세균의 항생제 감수성 변화의 추이. *감염* 1995;27(2):119-40.
37. Craven DE, Kollisch NR, Hsieh CR, Connolly MG Jr., McCabe WR. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* : comparison with beta-lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1983;147:137-43.
38. Small PM, Chamber HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-31.
39. Neu HC. Quinolone antimicrobial agents. *Annu Rev Med* 1992;43:465-86.
40. 김의중. 그람 음성간균에서 항균제 내성. *대한화학요법학회지* 1993;11(1):27-33.