

지역사회 획득 소아 요로 감염에서 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 *Escherichia coli*의 발생과 위험 인자

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

이정원 · 신지선 · 서정완 · 이미애* · 이승주

= Abstract =

Incidence and Risk Factors for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Community-acquired Childhood Urinary Tract Infection

Jung Won Lee, M.D., Jee Sun Shin, M.D., Jeong Wan Seo, M.D.,
Mi Ae Lee, M.D.* and Seung Joo Lee, M.D.

Department of Pediatrics and Laboratory Medicine*,
Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Appropriate antibiotic therapy is important in childhood urinary tract infection and the selection of antibiotics is based on antimicrobial sensitivity of *Escherichia coli*. Extended-Spectrum β -Lactamase(ESBL) is an enzyme produced by gram-negative bacilli that has the ability to hydrolyse penicillins, broad-spectrum cephalosporin and monobactam. There have been many reports of outbreaks of hospital infection by ESBL-producing organism. However, community-acquired infection with ESBL-producing organism are rare. This study was performed to retrospectively identify the incidence, characteristics and risk factors of ESBL (+) *E. coli* in community-acquired childhood UTI.

Methods : In 288 children admitted in Ewha Womans University Hospital with *E. coli* UTI from Mar 2001 to February 2003, ESBL was isolated. ESBL was confirmed by the utilization of an automatized machine(Vitek GNS 433 card) using liquid medium dilution method according to National Committee for Clinical Laboratory Standard. The clinical characteristics, risk factors, antimicrobial resistance and treatment effectiveness were compared with ESBL(-) *E. coli* UTI.

Results : Of 288 *E. coli* isolates, 31(10.8%) produced ESBL and 93.5%(29/31) occurred in infants younger than 6 month of age($P < 0.01$). No significant differences were noted in prior antibiotic use, prior admission history and underlying urogenital anomaly. Antimicrobial resistance was significantly higher in ESBL(+) *E. coli* compared with control patients ($P < 0.05$). Although ceftriaxone showed 100% resistance in ESBL(+) *E. coli*, bacteriologic sterilization rate after ceftriaxone therapy was higher(96.8%). However, the recurrence rate of febrile UTI within 6 months was higher(25.8%) than control patients(6.6%).

Conclusion : Epidemiologic study is required to find out any new risk factors of community-acquired ESBL(+) *E. coli* UTI and changes in selection of empirical antibiotics should

접수 : 2004년 8월 14일, 승인 : 2004년 9월 30일

책임저자 : 이승주, 서울특별시 양천구 목동 911-1 이대목동병원 소아과

Tel : 02)2650-5032 Fax : 02)2653-3718 E-mail : sjoolee@ewha.ac.kr

be considered. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:214-222)

Key Words : Extended-spectrum β -lactamase, *Escherichia coli*, Community-acquired, Urinary tract infection

서 론

소아 요로감염은 흔한 세균성 질환의 하나로 적절히 치료되지 않으면 패혈증으로 진행되거나 신반흔을 형성할 수 있으므로 원인균에 대한 적절한 항생제 치료가 매우 중요하다. 항생제 선택에는 요로감염의 가장 흔한 원인균인 *Escherichia coli*에 대한 항생제 감수성이 기준이 되어 왔다. 그러나 최근 병원 감염에서 분리된 *E. coli*에서 Extended-spectrum β -lactamase(ESBL)의 생성이 알려졌고 이는 광범위한 항생제 내성을 초래하여 치료 실패율을 높이고 항생제 선택의 어려움을 야기하고 있다.

ESBL은 oxyimino기를 가진 β -lactam 고리를 분해하여 penicillin계, 1, 2세대 cephalosporin뿐 아니라 3세대 cephalosporin(oxyiminocephalosporin)과 monobactam계 등 모든 β -lactam 항생제를 불활성화시켜 광범위 항생제 내성을 초래하는 효소이다[1-4]. 1983년 Knothe 등[5]에 의해 *Klebsiella pneumoniae*와 *Serratia marcescens*에서 처음 분리되었고 주로 *K. pneumoniae*와 *E. coli* 등 그람 음성 간균에서 생성된다. ESBL 생성 균주의 감염은 대부분이 중환자실에서 병원내 감염으로 발생하며 최근 10년간 급속히 증가하는 추세이나 지역마다 다양하게 보고되고 있다. 미국에서는 병원감염에서 분리된 *E. coli*의 1-8%, *K. pneumoniae*의 7-34%에서 ESBL이 양성이었다고[6] 국내에서도 *E. coli*의 4.8-13.9%, *K. pneumoniae*의 22.5-25.6%에서 ESBL의 발생이 보고되었다[7, 8]. 소아에서는 주로 면역 기능이 약한 신생아 중환자에서 발생하였고 국내에서도 중환자실과 신생아 중환자실에서 패혈증과 요로감염이 보고된 바 있다[9-11].

그러나 병원감염이 아닌 지역사회 획득 감염은

매우 드물게 보고되어 있으며[12-14] 항생제 사용의 기왕력과 입원 병력 등을 가진 양로원 거주자에서의 발생이 보고된 바 있다.

최근 본원에서는 지역사회에서 발생한 소아 요로감염에서 ESBL을 생성하는 *E. coli*가 다수 분리되었기에 ESBL(+) *E. coli*의 발생률과 임상적 특징, 위험인자, 항생제 내성률 및 항생제 치료 효과에 대해서 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 3월부터 2003년 2월까지 이대 목동병원 응급실과 외래를 통하여 소아과에 입원한 발열성 요로감염 소아 중 소변 배양검사에서 *E. coli* 균 집락수가 10^5 /mL 이상 배양되어 *E. coli* 요로감염으로 진단된 288명의 소아를 대상으로 하였다. 치료는 경험적 항생제로 ceftriaxone(50 mg/kg bid)을 투여하였고 증상이 호전되면 배양된 세균의 항생제 내성률과 관계없이 동일 항생제를 계속 투여하였으며 치료 후 5-7일경에 경구용 3세대 cephalosporin으로 바꾸어서 14일간 치료하였다. 증상이 호전되지 않아 항생제를 완전히 바꾼 경우는 없었고 ESBL이 양성이며 증상의 호전 속도가 느려 aminoglycoside를 추가한 경우가 수 예 있었다. 항생제 투여 48시간(또는 96시간) 후와 치료종결 2주 후에 소변 배양검사를 시행하여 멸균여부를 조사하였고 치료 종결 후에는 증상이 있는 경우 소변검사를 시행하여 요로감염의 재발여부를 확인하였다.

2. ESBL 검사 방법

요로감염 소아에서 배양된 *E. coli*로부터 ESBL을 검사하였다. 검사방법은 미량 액체배지 희석법을 이용한 자동화 기계(Vitek GNS 433

card)로 ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, cefazolin, ceftriaxone, gentamycin, tobramycin, trimethoprim/sulfamethoxazole(TMP/SMX), piperacillin/tazobactam, amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem에 대하여 항생제 감수성 검사를 시행하여 ESBL이 의심되는 군주에 한해 National Committee for Clinical Laboratory Standard(NCCLS)의 기준[15]에 따라 Mueller-Hinton 한천(Difco laboratories, Detroit, Michigan, USA)에 균액을 바르고 ceftazidime 30 µg과 ceftazidime/clavulanic acid 30/10 µg, ceftotaxime 30 µg과 ceftotaxime/clavulanic acid 30/10 µg 의 disk 억제대를 비교하여 5 mm 이상 증가하는 경우 ESBL로 확진하였다.

3. ESBL(+) *E. coli* 요로감염에 대한 조사

E. coli 요로감염 환자 288명 중에서 ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 발생률을 후향적으로 조사하였다. 동일한 시기에 입원한 ESBL(-) *E. coli* 요로감염 환자를 대조군으로 하여 ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 임상적 특성, 위험인자, 항생제 내성률 및 항생제 치료 효과를 비교하였다.

4. 통계분석

통계 분석은 통계 프로그램인 Statistical Program for the Social Science(SPSS) 10.0 버전을 이용하였고 χ^2 검정법, Fisher, exact test, student t-test를 사용하였으며 유의 수준은 $P < 0.05$

Table 1. Incidence of Extended-Spectrum β -Lactamase(+) *E. coli* in Childhood Urinary Tract Infection

<i>E. coli</i>	Male n(%)	Female n(%)	Total
ESBL*(+)	26(12.2)	5(6.6)	31(10.8)
ESBL(-)	187(87.8)	70(93.4)	257(89.2)
Total	213(100)	75(100)	288(100)

$P > 0.05$ *ESBL ; extended-spectrum β -lactamase

0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 발생률과 임상소견

E. coli 요로감염 환자 288명중 ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 발생률은 10.8%(31명)이었다. 남아는 213명중 12.2%(26명)이었고 여아는 75명중 6.6%(5명)로 두 군간에 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 1). ESBL 양성군(31명)의 연령별 분포는 3개월 미만 영아가 64.5%(20명), 3-6개월 영아가 29.0%(9명)로 93.5%가 6개월 미만이었으며 이는 ESBL 음성군(257명)의 36.1%(95명)와 33.0%(87명)인 69.1%에 비하여 높았다($P < 0.01$)(Fig. 1). 임상소견으로 최고열, 발열 기간, 백혈구수, ESR 및 CRP 수치는 ESBL 양성군과 음성군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 2, 3). ^{99m}Tc -DMSA 신주사상 결손을 보인 경우도 ESBL 양성군에서 38.7%(12/31)로 ESBL 음성군의 42.8%(110/257)에 비하여 유의한 차이는 없었다(Table 4).

2. ESBL 생성과 관련된 위험인자

ESBL 생성의 위험인자로서 이전의 항생제 사용력은 ESBL 양성군에서 16.1%(5/31)로 ESBL

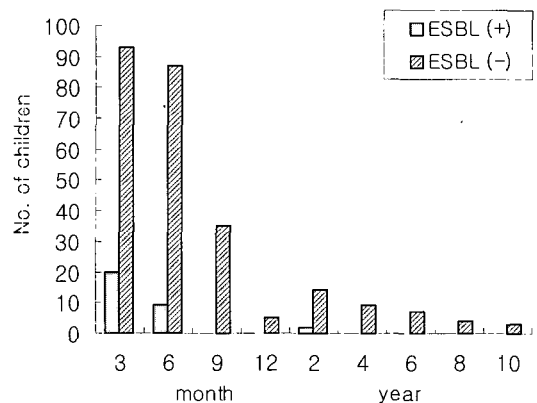


Fig. 1. Age distribution of Extended-Spectrum β -Lactamase(+) and(-) *E. coli* Childhood Urinary Tract Infection.

Table 2. Clinical and Biochemical Parameters

Parameters	ESBL*(+)	ESBL(-)
	<i>E. coli</i> (n=31)	<i>E. coli</i> (n=257)
Highest fever(°C)	38.9±0.73	38.9±0.61
WBC(×10 ³ /mL) [†]	14.2±8.00	16.2±7.00
ESR(mm/hr) [‡]	45.0±29.4	23.9±19.3
CRP(mg/dL) [§]	4.8±4.79	3.8±3.25

P>0.05 *ESBL : extended-spectrum β-lactamase

[†]WBC : white blood cells

[‡]ESR : erythrocyte sedimentation rate

[§]CRP : C-reactive protein

Table 3. Fever Duration

Fever duration (day)	ESBL*(+)	ESBL(-)
	<i>E. coli</i> n(%)	<i>E. coli</i> n(%)
<1	1(3.2)	8(3.1)
1-3	25(80.6)	187(72.8)
3-5	2(6.5)	48(18.7)
≥5	3(9.7)	14(5.4)

P>0.05 *ESBL ; extended-spectrum β-lactamase

Table 4. Photon Defect on ^{99m}Tc-DMSA Renal Scan

^{99m} Tc-DMSA renal scan	ESBL*(+)	ESBL(-)
	<i>E. coli</i> n(%)	<i>E. coli</i> n(%)
Photon defect(+) [†]	12(38.7)	110(42.8)
Multiple	2(6.4)	45(17.5)
Focal	10(32.3)	65(25.3)
Photon defect(-)	19(61.3)	147(57.2)
Total	31(100)	257(100)

*ESBL ; extended-spectrum β-lactamase [†]*P*>0.05

음성군의 8.9%(23/257)에 비하여 높은 수치를 보였으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 입원병력도 ESBL 양성군에서 12.9%(4/31)로 ESBL 음성군의 9.7%(25/257)에 비하여 유의한 차이가 없었다(Table 5, 7).

선천성 요로계 기형의 동반률은 ESBL 양성군 3.2%(1/31), ESBL 음성군 0.4%(1/257)로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 방광 요관 역류의 동반률도 ESBL 양성군이 9.7%(3/31)로, ESBL

Table 5. Prior Antibiotic Use and Admission History

	ESBL*(+)	ESBL(-)
	<i>E. coli</i> n(%)	<i>E. coli</i> n(%)
Prior antibiotics(+)	5(16.1)	23(8.9)
(-)	26(83.9)	234(91.1)
Prior admission(+)	4(12.9)	25(9.7)
(-)	27(87.1)	232(90.3)

P>0.05 *ESBL ; extended-spectrum β-lactamase

Table 6. Underlying Urogenital Anomaly

	ESBL*(+)	ESBL(-)
	<i>E. coli</i> n(%)	<i>E. coli</i> n(%)
Vesicoureteral reflux	3(9.7)	29(11.3)
Duplex kidney	1(3.2)	1(0.4)

P>0.05 *ESBL ; extended-spectrum β-lactamase

음성군의 11.3%(29/257)에 비하여 유의한 차이가 없었다(Table 6).

3. 항생제 감수성과 항생제 치료효과

ESBL(+) *E. coli*의 항생제 내성률은 ampicillin, cefazolin, ceftriaxone, trimethoprim/sulfamethoxazole(TMP/SMX)에 대하여서는 100%이었고 ampicillin/sulbactam, tobramycin, aztreonam, gentamycin에 대하여서도 93.6-96.8%로 높았다. 이는 ESBL 음성군에서 ampicillin 82.1%, cefazolin 20.2%, ceftriaxone 1.9%, TMP/SMX 61.1%, ampicillin/sulbactam 26.5%, tobramycin 28.4%, aztreonam 13.2%, gentamycin 53.3%에 비하여 유의하게 높았다(*P*<0.05). 특히, ESBL(+) *E. coli*에서 경험적 항생제로 투여하는 ceftriaxone에 대한 내성률이 100%로 ESBL(-) *E. coli*의 1.9%에 비하여 월등히 높았다(*P*<0.01)(Table 8).

Ceftriaxone 치료에 대한 반응으로 투여 48시간 후 멸균률은 ESBL 양성군에서 96.8%(30/31)로 ESBL 음성군의 100%(257/257)와 함께 높은 치료율을 보였으며 두 군간에 유의한 차이는 없

이정원 외 4인 : 소아 요로 감염에서 ESBL 생성 *Escherichia coli*의 발생과 위험 인자

Table 7. Risk factors for Extended-Spectrum β -Lactamase(+) *E. coli* in Childhood Urinary Tract Infection

	ESBL*(+) <i>E. coli</i> (n=31)	ESBL(-) <i>E. coli</i> (n=257)	Odds ratio (95% CI)	P value
Age(months)	4.1±5.1	8.8±16.8	-	0.001
Sex(M/F)	26/5	189/68	0.51(0.19-1.39)	0.28
Vesicoureteral reflux	3(9.7%)	29(11.3%)	0.84(0.24-2.95)	0.79
Prior antibiotics	5(16.1%)	23(8.9%)	1.90(0.69-5.58)	0.23
Prior admission	4(12.9%)	25(9.7%)	1.93(0.44-4.25)	0.53

*ESBL ; Extended-Spectrum β -Lactamase

Table 8. Antimicrobial Resistance of ESBL(+) and ESBL(-) *E. coli* in Childhood Urinary Tract Infection

	ESBL*(+) <i>E. coli</i> n(%)	ESBL(-) <i>E. coli</i> n(%)	P value
Amikacin	3(9.7)	4(1.6)	0.029
Ampicillin	31(100)	211(82.1)	0.003
Ampicillin/Sulbactam	29(93.6)	68(26.5)	<.001
Aztreonam	29(93.6)	34(13.2)	<.001
Cefazolin	31(100)	52(20.2)	<.001
Cefoxitin	2(6.4)	5(1.9)	0.138
Ceftriaxone	31(100)	5(1.9)	<.001
Ciprofloxacin	0(0)	9(3.5)	0.604
Gentamycin	29(93.6)	137(53.3)	<.001
Imipenem	0(0)	2(0.8)	1.00
Tobramycin	30(96.8)	73(28.4)	<.001
TMP/SMX [†]	31(100)	157(61.1)	<.001
Pip/Taz [‡]	21(67.8)	19(7.4)	<.001

*ESBL ; extended-spectrum β -lactamase

[†]TMP/SMX ; Trimethoprim/Sulfamethoxazole

[‡]Pip/Taz ; Piperacillin/Tazobactam

Table 9. Bacteriologic Sterilization after Ceftriaxone Treatment

	ESBL*(+) <i>E. coli</i> n(%)	ESBL(-) <i>E. coli</i> n(%)
Post-ceftriaxone		
48 hours	30(96.8)	257(100)
96 hours	1(3.2)	-
Total	31(100)	257(100)

P>0.05, *ESBL ; extended-spectrum β -lactamase

었다. ESBL 양성균에서 48시간 후에 멸균되지 않았던 1례도 96시간 후에는 멸균되었다(Table 9).

Table 10. Recurrent Urinary Tract Infection during 6 Months Follow-Up

Recurrent UTI	No. of patient(%)		
	ESBL*(+) <i>E. coli</i> (n=31)	ESBL(-) <i>E. coli</i> (n=257)	Total
ESBL*(+) <i>E. coli</i>	8(25.8)	-	8(25.8)
ESBL(-) <i>E. coli</i>	1(3.2)	14(5.4)	15(8.6)
Others	-	3(1.2)	3(1.2)
Total	9(29.0) [†]	17(6.6)	26(35.6)

*ESBL ; extended-spectrum β -lactamase

[†]P<0.001 vs ESBL(-) *E. coli*

6개월간 추적 관찰 동안 요로감염의 재발률은 ESBL 양성균이 25.8%(9/31)로 이는 ESBL 음성균의 6.6%(17/257)에 비하여 유의하게 높았다. ESBL 양성균에서 재발한 9명중 8명이 ESBL (+) *E. coli*에 의한 재발이었고 1명만이 ESBL (-) *E. coli*에 의한 재발이었다. ESBL 음성균에서 재발한 17명중 14명은 ESBL(-) *E. coli*에 의한 재발이었고 3명은 기타 그람 음성 간균에 의한 재발이었다(Table 10).

고 찰

ESBL은 플라스미드 매개성 기전에 의해 oxyimino β -lactam 항생제를 가수분해하여 oxyiminocephalosporin과 aztreonam 등에 대한 광범위 항생제 내성을 일으키며 β -lactamase 억제제인 clavulanic acid에 의해서 억제되는 효소이다[16,17]. 대부분이 TEM 및 SHV형 효소

로 cephamycin과 imipenem은 분해하지 못하고 플라스미드에 의해 쉽게 전파될 수 있기 때문에 다른 계열의 항생제에도 내성을 일으킬 수 있다 [18, 19]. 현재까지 150가지 이상의 ESBL 효소가 보고되었고 최근에는 cephamycin과 β -lactamase 억제제도 분해할 수 있는 AmpC 형이 출현함으로써 ESBL의 검출과 항균제의 선택에서 더욱더 어려움을 겪고 있다[20].

ESBL의 생성은 최근 10년간 급속히 증가하여 *E. coli*의 1-8%, *K. pneumoniae*의 7-34%에서 보고되었으며[6] 국내에서도 1998년 Pai 등[7]의 연구에서 *E. coli*의 4.8-7.5%, *K. pneumoniae*의 22.5-22.8%에서 분리되었고 2000년에는 각각 9.8%와 25.6%에 이른다고 하였다[8]. 2001년 본원에서는 *E. coli*의 13.9%, *K. pneumoniae*의 24.5%가 ESBL을 생성하여 *E. coli*에서의 발생 빈도가 증가하고 있다고 보고하였다. 2002년 Kim 등 [9]의 연구에서는 기저 질환이 있는 입원 환자에서 *K. pneumoniae*의 52.9%, *E. coli*의 17.9%에서 분리되어 병원내에서의 ESBL 발생률이 급격하게 증가하고 있음을 보고하였다. 특히, 고위험 신생아, 조산아의 생존률 증가로 입원 기간이 길어지면서 신생아 중환자실내에서의 집단 발생이 보고되었다[21, 22]. 즉 ESBL 생성 균주의 집단 감염은 면역이 억제된 환자나 미숙아 등의 병원 감염에서 주로 발생하며 대부분 중환자실, 중양 환자 병동 및 신생아 중환자실에서 발생하였고 지역사회 획득 감염은 양로원 등에서 매우 드물게 보고되어 있다.

Borer 등[12]은 남부 이스라엘에서 지역사회 획득 Enterobacteriaceae 균혈증 환자의 5%에서 ESBL 발생을 보고하였지만 이들 모두는 고령의 노인들로 중환자실에서 입원치료한 병력이 있는 환자들이었다. 2002년 Tan 등[13]은 건강했던 성인 여자에서 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증으로 패혈증성 속이 발생한 증례를 보고하면서 지역사회에서 ESBL 생성균주의 원인규명을 강조하였고 Daza 등[14]은 지역사회 획득 요로 감

염에서 ESBL 생성균주가 분리되었다고 보고하면서 병원에 입원중 획득한 ESBL의 보균자가 뒤늦게 지역사회에서 발현했을 가능성을 제시하기도 하였다. 또한, ESBL 감염의 위험요인으로는 병원 감염외에 최근 수술 병력과 도뇨관 삽입술의 시행을 보고하였고 Lautenbach 등[23]은 항생제 사용 기간에 비례한다고 하였다. Sotto 등[24]은 ESBL 생성 *E. coli* 요로감염 환자에서 1년 이내의 요로감염 기왕력과 도뇨관 삽입의 과거력, 6개월 이내 항생제 사용력 등이 위험요인이라고 강조하였다. 국내 소아 연구에서는 과거 입원력, 1달 이내 cephalosporin 항생제의 사용력, 과거 중환자실 입원병력, 인공 호흡기 사용력 및 중심정맥 카테터 삽입 등을 위험요인으로 주장하였고 ESBL 생성균이 대조군에 비해 나쁜 예후를 보인다고 하였다[9].

본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli*가 분리된 환자들은 대부분 원인 불명의 발열로 병원을 방문 후 첫 발열성 요로감염으로 진단된 영아였으므로 병원감염이 아닌 지역사회획득 요로감염이 분명한 경우이었다. 또한 기존의 위험인자로 알려진 항생제 사용력, 입원 병력과는 거의 무관하였고 93.5%가 6개월 미만의 영아에서 발생하였다. 6개월 미만의 영아가 위험요인이라면 어린 연령의 미숙한 면역기능이 중요한 위험요인으로 생각되거나 그 외에 분유내의 항생제 등 잘 알려지지 않은 또 다른 위험요인이 지역사회에 존재할 것으로 추정되므로 이에 대한 역학적 조사가 필요할 것으로 생각된다.

ESBL 생성 균주의 항생제 내성은 플라스미드에 의하여 전파되면서 non-ESBL 균주에 비해 β -lactam 항생제뿐 아니라 gentamycin, tobramycin, amikacin, TMP/SMX, ciprofloxacin 및 nitrofurantoin 등의 non- β -lactam 항생제에도 내성을 초래하며 유일하게 carbapenem계인 imipenem에만 감수성을 보인다[25]. Imipenem은 살균 능력과 항정 능력을 모두 가지고 있는 항생제로 세균 용해시(bacteriolysis) 내독소의 분비

이정원 외 4인 : 소아 요로 감염에서 ESBL 생성 *Escherichia coli*의 발생과 위험 인자

가 적을 뿐 아니라 ESBL에 의한 가수분해에도 안정성이 높은 것으로 알려져 있다[26]. 아직까지 우리나라에서 imipenem에 내성인 *E. coli*나 *K. pneumoniae*는 없는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 imipenem에 내성인 균주는 관찰되지 않았다.

Gupta 등[27]은 ESBL 생성 균주에 의한 균혈증 환자에서 내성률이 높은 항생제에 의한 치료는 대부분 실패한 것으로 보고하였고 Paterson 등[28]은 감수성이 있는 cephalosporin에서도 54%의 치료 실패율을 보고하면서 90% 이상 감수성이 높은 cephamycin 계열의 cefoxitin, cefotetan 및 cefmetazole 등을 권장하였다. 그러나 Jun 등[11]은 중환실생아실에서 분리된 ESBL 생성 균주가 cefoxitin에 낮은 감수성(*E. coli* 14.8%, *K. pneumoniae* 7.3%)을 보여 이미 cephamycin에도 내성이 생긴 균주들이 다수 출현한 것으로 보고하였다. 또한, Rupp 등[29]은 ESBL 생성균주는 β -lactam 항생제뿐 아니라 aminoglycoside계와 TMP/SMX에 대한 교차 내성률이 높아 이들 항생제의 사용도 위험하지만 imipenem에는 여전히 감수성이 높으므로 현재로서는 imipenem이 유일한 치료 약제라고 하였다.

본 연구에서 ESBL(+) *E. coli*는 ampicillin, 1, 2, 3세대 cephalosporin 및 TMP/SMX에 100% 내성률을 보였고 ampicillin/sulbactam, gentamycin에 각각 93.6%의 높은 내성률을 보였으나 cefoxitin에 대한 감수성은 93.6%로 높았다. 경험적으로 사용한 항생제인 ceftriaxone에 대한 내성률이 100% 임에도 불구하고 48시간후 소변 배양검사에서의 멸균률은 93.6%로 높은 치료율을 보였고 Kim 등[10]의 연구에서도 cefotaxime에 대한 내성률이 69%임에도 불구하고 치료 후 배양검사서 균이 자라지 않았음을 보고하였다. 요로감염에서 내성률이 높은 항생제에 치료 효과가 있는 것은 혈중 농도보다 소변에서 고농도로 농축되어 유지함으로써 치료 효과가 나타나는 것으로 생각된다. 반면 6개월 이내의 요

로감염 재발률이 ESBL 생성균에서 25.8%로 높은 것은 내성이 높은 항생제로 치료했기 때문에 쉽게 재발한 것으로 생각된다.

결론적으로 6개월 미만 어린 영아의 지역사회 획득 요로감염에서 광범위 항생제 내성을 초래하는 ESBL(+) *E. coli*의 출현은 병원감염에서 이미 알려진 위험요인 외에 새로운 위험요인을 찾기 위한 역학적 연구가 요구된다. ESBL 생성 *E. coli*는 ceftriaxone에 대한 높은 내성에도 불구하고 치료율이 높았으나 재발률도 높았기 때문에 경험적 항생제의 선택에도 변화가 필요할 것으로 사료된다.

한 글 요 약

목 적 : 소아 요로감염은 적절한 항생제 치료가 중요하며 항생제의 선택에는 *E. coli*에 대한 항생제 감수성이 기준이 된다. Extended-spectrum β -lactamase(ESBL)은 *E. coli* 등 그람 음성균에서 분비되어 광범위 항생제 내성을 초래하는 효소로서 주로 병원 감염에서 발생하여 치료를 어렵게 하는 요인으로 알려져 있다. 저자들은 지역사회 획득 소아 요로감염에서도 ESBL(+) *E. coli*가 분리되었기에 ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 특성을 후향적으로 조사하고자 하였다.

방 법 : 2001년 3월부터 2003년 2월까지 이대목동병원 소아과에 입원한 지역사회 획득 *E. coli* 요로감염 소아(288명)를 대상으로 ESBL을 검사하였다. 검사 방법은 미량 액체배지 희석법을 이용한 자동화 기계(Vitek GNS 433 card)에서 ESBL이 의심되는 균주에 한해 National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS)의 기준에 따라 ESBL을 확인하였다. ESBL의 결과에 따라 ESBL(+) *E. coli* 요로감염의 발생률을 조사하였고 임상적 특징, 위험요인, 항생제 내성률 및 치료효과 등을 ESBL(-) *E. coli* 요로감염과 비교 분석하였다.

결 과 : 지역사회 획득 소아 요로감염에서 ESB�(+)*E. coli*의 발생률은 10.8%(31명)이었고 93.5%(29/31)가 6개월 미만의 영아에서 발생하였다($P<0.01$). 임상소견은 ESB� 양성군과 음성군 사이에 유의한 차이가 없었다. ESB� 발생의 위험인자로 잘 알려진 항생제 사용력, 입원 병력 및 요로계 기형과도 무관하였다. ESB�(+)*E. coli*의 항생제 내성률은 ESB�(-)*E. coli*에 비하여 유의하게 높았다($P<0.05$). Ceftriaxone 투여 48시간 후의 멸균률은 ceftriaxone에 대한 높은 내성률에도 불구하고 96.8%(30/31)로 높았다. 그러나 6개월 이내의 재발률이 25.8%(9/31)나 되었고 이는 ESB� 음성군의 재발률 6.6%(17/227)에 비하여 유의하게 높았다($P<0.05$).

결 론 : 지역사회 획득 소아 요로감염에서 6개월 미만의 어린 영아는 ESB�(+)*E. coli* 발생의 새로운 위험요인이므로 이에 대한 역학적 연구가 요구된다. 소아 요로감염에서 경험적으로 사용하는 항생제의 선택에 대한 변화가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Paterson DL, Yu VL. Editorial Response: Extended-Spectrum β -Lactamases: A Call for Improved Detection and Control. Clin Infect Dis 1999;29:1419-22.
- 2) Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS. Extended-Spectrum β -Lactamases: Epidemiology, Detection, and Treatment. Pharmacotherapy 2001;21:920-8.
- 3) Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microb Res 1995;8:557-84.
- 4) Bujdakova H, Lausova A, Jankovicova S, Prodinger WM, Kallova J, Milosovic P, et al. Study of β -Lactam resistance in ceftazidime-resistant clinical isolates of Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 1998;10:135-41.
- 5) Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M,

- Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. Infection 1983;11:315-7.
- 6) Einhorn AE, Neuhauser MM, Bearden DT, Quinn JP, Pendland SL. Extended-Spectrum β -Lactamases: Frequency, Risk factors and Outcomes. Pharmacotherapy 2002;22:14-20.
- 7) Pai HJ. The characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamases in Korea Isolates of Enterobacteriaceae. Yonsei Med J 1998; 39:514-9.
- 8) Song WK, Lee KW, Kim SJ, Jung SH, Jang CH, Shin HJ, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. isolated from nationwide 12 hospitalized patients. Korean J Chermother 2000;18:410.
- 9) Kim YK, Pai HJ, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim JM, et al. Bloodstream Infections by Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Children: Epidemiology and Clinical Outcome. Antimicrob Agents Chermother 2002;46:1481-91.
- 10) Kim NH, Lee JA, Kim YK, Choi EH, Ha IS, Lee HJ, et al. Risk factors of urinary tract infection due to Extended-Spectrum β -Lactamase producing Escherichia coli in children. Korean J Pediatr 2004;47:164-9.
- 11) Jun NL, Im JW, Park HK, Kim MN, Kim AR, Kim KS, et al. Clinical characteristics and epidemiologic study of infection due to Extended-Spectrum β -Lactamase producing organism in a neonatal intensive care unit. Korean J Pediatr 2004;47:373-9.
- 12) Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenbergr K, Schlaeffer F. Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in South Israel. Med Sci Monit 2002;8:CR44-7.
- 13) Tan BH, Tan AI. Community-acquired bacteremia with an ESB�-producing Escherichia coli strain—a case report. Int J Infect Dis 2002;6:318-9.

- 14) Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J antimicrob Agents* 2001;18:211-5.
- 15) National committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Ninth informational supplement. NCCLS document M7-A4. Wayne, Pa: NCCLS, 1999.
- 16) Du Bois SK, Marriott MS, Amyes S.G.B. TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamase: Relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:7-22.
- 17) Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
- 18) Jarlier N, Nicolas M-H, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamase conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility pattern. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
- 19) Fantin B, Pangon B, Potel G. Activity of sulbactam in combination with ceftriaxone in vitro and in experimental endocarditis caused by *Escherichia coli* producing SHV-2-like β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:581-6.
- 20) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
- 21) Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jelfs P, et al. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 1999; 80:F64-8.
- 22) Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J Hosp Infect* 2001;49:183-92.
- 23) Lautenbach E, Patel JB, Biker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
- 24) Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk Factors for Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infections: a Prospective Study. *J Clin Microbiol* 2001;39:438-44.
- 25) Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams °D, Hadziyannis E, Hall GS. Cross-Class Resistance to Non- β -Lactam Antimicrobials in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Clin Pathol* 2003;120:265-7.
- 26) Jackson JJ, Kropp H. β -Lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: in vitro comparison of penicillin-binding protein(PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis* 1992;165: 1033-41.
- 27) Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole(TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:554-6.
- 28) Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-12.
- 29) Rupp ME, Fey PD. Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2003;63:353-65.