

화상 중환자실과 비화상 중환자실 폐 침윤 환자에서 기관지폐포 세척술 (BAL)을 통해 획득한 호흡기 검체에서 분리된 균주에 대한 항균제 내성 실태

한림대학교 의과대학 내과학교실

김종엽, 김철홍, 박수희, 고유상, 김미정, 강혜련, 황용일, 박용범, 장승훈, 우흥정, 김동규, 이명구, 현인규, 정기석

Antimicrobial Resistance of Bacteria Isolated from Bronchoalveolar lavage (BAL) in Patients with Lung Infiltrations in Burn and Non-Burn Intensive Care Unit

Jong-Yeop Kim, M.D., Cheol-Hong Kim, M.D., Su-Hee Park, M.D., You-Sang Ko, M.D., Mi-Jeong Kim, M.D., Hye-Ryun Kang, M.D., Yong Il Hwang, M.D., Yong-Bum Park, M.D., Seung-Hun Jang, M.D., Heungjeong Woo, M.D., Dong-Gyu Kim, M.D., Myung-Goo Lee, M.D., In-Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung, M.D.

Departments of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Nosocomial pneumonia in an intensive care unit (ICU) is associated with a high mortality rate. Diagnosing a respiratory tract infection in critically ill patients is still difficult but detailed information for the pathogens is needed to establish an adequate antimicrobial treatment. This study examined the causative organisms and their antimicrobial resistance using bronchoalveolar lavage (BAL) from patients suspected of having pneumonia in the ICU.

Methods: From January 2004 to June 2006, ICU patients with diffuse lung infiltration were prospectively enrolled. The BAL was used to diagnose the respiratory infection, with $10^4 \geq$ organisms considered a positive result. The most common organisms and their antimicrobial resistances were analyzed from the quantitative BAL cultures in the burn ICU and non-burn ICU.

Results: A total 72 patients were included, 35 (M 29, F 6) in the burn ICU and 37 (M 26, F 11) in the non-burn ICU. 27 patients (77.1%) in the burn ICU and 22 patients (59.5%) in the non-burn ICU met the criteria for a positive BAL culture. The major pathogens were *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. All strains (100%) of *Staphylococcus aureus* isolated from BAL (9 cases) were methicillin-resistant (MRSA) in the burn ICU, but 5 strains (71.4%, 7 cases) were MRSA in the non-burn ICU. Regarding *Pseudomonas aeruginosa*, the rate of resistance to amikacin, ciprofloxacin, cefepime, imipenem, ceftazidime, piperacillin/tazobactam in the burn and non-burn ICU ranged from 45.5% to 90% and 25% to 50%, respectively. In addition, the rate of resistance of *Acinetobacter* species to the above drugs in the burn and non-burn ICU ranged from 81.8% to 100% and 62.5% to 100%, respectively.

Conclusions: These results are expected to provide useful guidelines for choosing the effective empirical antimicrobial therapy in patients with lung infiltrations in the burn and non-burn ICU. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 506-515)

Key words: Bronchoalveolar lavage, Burns, Intensive care unit, Pneumonia.

서론

원내 감염은 중환자실 환자의 약 30%에서 발생하며, 이환율과 사망률을 높이는 주된 원인이 되기도 한다.

다¹. 이 중 호흡기계는 중환자실관련 병원감염의 31%에 해당할 정도로 주된 감염발생 장소이기도 하다². 중환자실에 오랜 기간 입원한 환자는 반복적으로 감염원에 노출될 수 있으며, 항생제 사용의 기왕력, 기계호흡 기간 등에 따라 더욱 항균제에 저항성이 있는 균주에 의한 감염발생 가능성이 증가하게 된다. 특히 화상환자의 경우에는 피부장벽(cutaneous barrier)의 손상으로 면역저하상태가 될 수 있으며³, 또한 흡입화상, 급성호흡곤란증후군, 기계호흡 등으로 호흡기계 감염의 빈도가 증가하게 된다⁴. 화상 환자에서 폐렴이 병발하게 되면 이환율과 사망률의 주요 원인으로 작용하게 된다^{5,6}. 보고에 의하면 기계호흡을 요하는 화

Address for correspondence: In-Gyu Hyun, M.D.
Department of Internal Medicine, Hallym University
Hangang Sacred Heart Hospital, 94-200
Yeongdeungpo-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul, 150-719,
Korea
Phone: 82-2-2639-5001, Fax: 82-2-2677-9756
E-mail: ighyun@hallym.ac.kr
Received: Mar. 26. 2007
Accepted: May. 16. 2007

상환자에서의 폐렴 발생률은 65%에 이르며 이 중 25%가 사망에 이른다고 한다⁷⁻⁹. 이러한 폐침윤을 보이는 환자들의 치료가 쉽지 않은 경우가 많으며, 치료를 위한 적절한 항생제 선택을 위해서는 원발 병소에 서의 병원균 규명과 여러 항생제에 대한 내성유무를 확인하는 과정을 필요로 한다. 하지만, 중환자실 폐 침윤환자에서 폐렴이 주된 원인이지만 이의 진단은 쉽지 않다.

객담 배양 검사는 기관내관 혹은 기관조루술 관의 집락균에 의한 오염균임을 배제하기가 쉽지 않고 산소농도, 고열, 백혈구증가증 및 흉부 방사선 사진에서의 폐 침윤 등의 폐렴을 시사하는 임상 지표는 실제로는 폐렴이 아닌 경우가 있다. 원인균 규명을 위해 혈액 및 기타 체액 배양 등의 방법이 객담검사와 함께 이용되고 있으나, 이들의 민감도와 특이도는 만족할 만큼 높지 못하며, 많은 경우에 원인균 파악에 어려움이 있다^{10,11}. 기관내 흡인법(endotracheal aspiration)로 배양된 균의 경우 폐렴의 의한 원인균인지 단순히 집락형성(colonization)에 의한 결과인지 감별이 어려울 때가 있으며, Torres 등¹²은 낮은 특이성과 높은 위양성률로 제한점이 있음을 보고한 바 있다. 이를 극복하기 위해 기관지내시경을 이용한 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL) 및 이중 보호막솔질(protected specimen brush, PSB)이 소개되었는데, 이들 방법을 통한 하기도 검체에서의 정량적 배양 검사는 객담 검사 및 기관내 흡인법보다 중환자실 환자의 원내 폐렴의 임상적 진단에 보다 우월한 것으로 알려졌다¹³⁻¹⁵. 이 중 정량적 BAL 검사는 원내 폐렴 환자를 대상으로 한 연구들에서 민감도가 87%, 특이도가 91%까지 보고 된 바 있다^{16,17}.

본 연구는 미만성 폐침윤을 보이는 중환자실 환자에서 하기도의 감염성 원인을 알아내기 위해 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하였고, 정량적 배양검사를 통해 분리된 균주에 대해 항균제 내성현황을 알아보려고 하였다. 아울러서, 항균제 사용 요구량이 많은 화상 중환자실과 비화상 중환자실에서 폐렴 치료를 위해 적절한 경험적 항균제 선택의 지침을 제시할 수 있을지를 가늠해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2006년 6월까지 한림의대 한강성심 병원 화상 중환자실(32 병상)과 비화상 중환자실(내과중환자실 16 병상, 외과중환자실 16 병상)에서 미만성 폐침윤, 인공호흡기-연관 폐렴 등을 포함한 원내 폐렴, 비정형폐렴, 무기폐 및 객혈 등을 보이는 환자에서 원인규명 위해 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 원내 폐렴은 통상적으로 입원 48시간 이후에 방사선학적으로 새로운 폐 침윤과 함께 임상적으로 폐렴에 합당한 경우로 정의하나, 본 연구는 대부분 입원 5일 이후에 생긴 후기-발병 원내 폐렴의 기준에 맞는 환자를 대상으로 하였다¹⁸. 이 중 기관내 삽관 혹은 기관조루술을 통해 기계호흡 치료를 받는 환자에서 생긴 폐렴은 인공호흡기-연관 폐렴으로 간주하였다.

2. 방 법

BAL은 흉부 X-선상 폐 침윤이 의심되는 부위에서 통상적인 방법으로 시행하였다¹⁹. 병변 분절 기관지에서 굴곡성 기관지 내시경을 고정 시킨 다음, 37°C의 생리식염수를 1회에 약 30 ml씩 주입 후 흡인하는 방식으로 총 4-5회 시행하였다. 회수된 BAL fluid는 세포 분획 검사와 함께 여러 호흡기 감염질환에 대한 미생물학적 검사로, 세균, 곰팡이, 바이러스 및 결핵균 등에 대한 염색 및 배양 검사와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 등을 시행하였다. 세균 배양 검사의 경우 정량적 배양을 실시하여 $\geq 10^4$ 집락형성단위(colony forming unit, CFU)/ml이면 양성으로 판정하였다.

분리된 세균의 동정과 항균제 감수성 검사는 전통적인 생화학 방법 혹은 Vitek II 시스템(Vitek II system, Biomérieux Inc. France)을 이용한 디스크법 등을 필요에 따라 이용하여 실시하였으며, 그 해석은 National Committee for Clinical Laboratory Stan-

dards의 지침²⁰을 따랐다.

바이러스 배양은 shell vial culture 기법을 이용하였으며 배양된 바이러스의 세포병변 효과(cytopathic effect)를 면역형광기법으로 확인하여 influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, respiratory syncytial virus, VZV, CMV 및 herpes simplex virus 등을 식별하였다. 한편 결핵균, *M. pneumoniae* 및 *Pneumocytis jiroveci*에 대해서는 PCR을 이용하였다.

3. 통계처리

통계적 분석은 MS Window용[®] SPSS-PC[®] 13.0 (Statistical package for social science, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 연속변수는 student *t*-test, 비연속 변수의 경우는 Chi-square 혹은 Fisher's Exact test를 적용하여 분석하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성을 두었다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

화상중환자실에서 35예(남 29, 여 6), 비화상중환자실에서 37예(남 26, 여 11)의 환자가 등록되었다. 나이는 화상중환자실 환자의 경우 51±16.8세, 비화상중환자실의 환자들은 69±11.0세로 비화상중환자실에서 더 많았다(p<0.05). 화상중환자실 환자에서의 화상 범위(total body surface area, TBSA)는 49.3±20.6%로 중증 화상 환자들이었다. 중환자실 재원기간과 기계 호흡일수는 화상중환자실에서 유의하게 많았으며(p<0.05), APACHE II 점수는 비화상중환자실에서 유의하게 높았다(p<0.05). 사망률 비교에서는 화상중환자실 24예(68%), 비화상중환자실에서 20예(54.1%)로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 기관지폐포 세척술(BAL) 시행이유와 검사실 소견

BAL의 시행 원인으로는 화상중환자실과 비화상중

환자실 모두 미만성 폐침윤이 가장 많았으며(65.7% vs. 75.7%), 그 밖의 이유로는 항균제에 반응하지 않는 인공호흡기-연관 폐렴, 객혈, 결핵 등을 포함한 비정형 폐렴 및 폐 허탈 등이었다. BAL 시행 당시 기계 호흡은 화상중환자실 34예(97.1%), 비화상중환자실 29예(78.4%)에서 장착하고 있었다. CRP와 PaO₂/FiO₂ 비는 화상중환자실에서 166.1±66.9 mg/L, 123.4±109.6 mmHg, 비화상중환자실에서는 197.5±81.4 mg/L, 228.4±

Table 1. Demographic characteristics in Burn ICU and Non-Burn ICU Patients

Variables	Burn ICU (n=35)	Non-Burn ICU (n=37)
Age*, yr	51±16.8	69±11.0
Sex		
Male	29 (82.9)	26 (70.3)
Female	6 (19.1)	11 (29.7)
%TBSA burn (range)	49.3±20.6	
APACHE II* at ICU admission, points	9.3±5.8	13.3±7.0
ICU stay*, d	39±29.8	19±15.6
Mechanical ventilation duration*, d	24±15.1	13±13.2
Mortality	24 (68.6)	20 (54.1)

Values are presented as mean±standard deviation or No. (%) unless otherwise stated.

ICU: intensive care unit; TBSA: total body surface area; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation. *p<0.05.

Table 2. Reasons for BAL and other parameters at the time of bronchoscopy

	Burn ICU (n=35)	Non-Burn ICU (n=37)
Reasons for BAL		
Diffuse Infiltration	23 (65.7)	28 (75.7)
VAP	8 (22.9)	3 (8.1)
Hemoptysis	4 (11.4)	1 (2.7)
Atypical pneumonia or TBc	0	4 (10.8)
Lung collapse	0	1 (2.7)
Mechanical ventilation	34 (94.1)	29 (78.4)
CRP, mg/L	166.1±66.9	123.4±109.6
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, mmHg	197.5±81.4	228.4±129.3

Values are presented as mean±standard deviation or No. (%) unless otherwise stated.

BAL: bronchoalveolar lavage; ICU: intensive care unit; VAP: ventilator-associated pneumonia; TBc: tuberculosis.

129.3 mmHg으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. BAL 정량적 배양검사서 분리된 균주 및 항균제 내성 현황

BAL 정량적 배양검사 결과 화상중환자실 27예(77.1%), 비화상중환자실 22예(59.4%)에서 균이 동정되었다. 단일 균주가 동정된 경우가 화상중환자실 및 비화상중환자실에서 각각 18예씩(51.4% vs. 48.6%) 있었으며, 복합 균주가 동정된 경우는 각각 9예(25.7%), 4예(10.8%)였다. 빈번하게 동정된 균주로는 화상중환자실의 경우, *P. aeruginosa*(31.4%), *Acinetobacter species*(31.4%), *S. aureus*(25.7%), *K. pneumoniae*(2.9%) 순이었으며, 비화상중환자실에서는 *Acinetobacter species*(21.6%), *S. aureus*(18.9%), *P. aeruginosa*(10.8%), *K. pneumoniae*(10.8%) 순이었다. 이들 균주 중 *P. aeruginosa*는 화상중환자실에서 더 많이 동정되었다($p<0.05$)(Table 3).

항균제 감수성 결과, *S. aureus*의 경우 화상중환자

Table 3. Frequent organisms isolated from quantitative BAL cultures

	Burn ICU (n=35)	Non-Burn ICU (n=37)
Quantitative BAL culture positive	27 (77.1)	22 (59.5)
Monomicrobial	18 (51.4)	18 (48.6)
Polymicrobial	9 (25.7)	4 (10.8)
Frequent Organisms		
<i>Acinetobacter</i> spp	11 (31.4)	8 (21.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (25.7)	7 (18.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	11 (31.4)	4 (10.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2.9)	4 (10.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2.9)	4 (10.8)
<i>Enterobacter</i> spp.	0	1 (2.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (2.7)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2.9)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2.9)	0
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.9)	0

Values are presented as No. (%) unless otherwise stated.
BAL: bronchoalveolar lavage.

* $p<0.05$.

실에서 동정된 9예 (33.3%) 모두 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)였으며, 비화상중환자실의 경우 7예(31.8%) 중 5예(71.4%)에서 분리된 *S. aureus*가 MRSA로 보고되었다. *P. aeruginosa*의 경우 화상중환자실 11예(40.7%), 비화상중환자실 4예(18.2%)에서 분리되었다. Amikacin, ciprofloxacin, cefepime, imipenem, ceftazidime 및 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성 결과, 화상중환자실의 경우 각각 6예(54.5%), 11예(100%), 10예(90.9%), 8예(72.7%), 5예(45.5%) 및 10예(90.9%)에서 내성을 보여주었으며, 비화상중환자실에서는 ceftazidime에 대해서는 1예(25%), 나머지 약제에 대해서는 모두 2예(50%)씩 내성이 있는 것으로 보고되었다. *Acinetobacter species*의 경우, 화상중환자실에서 11예(40.7%), 비화상중환자실의 경우 8예(36.4%)에서 동정되었는데, amikacin, ciprofloxacin, cefepime, imipenem, ceftazidime 및 piperacillin/tazobactam에 대해 항균제 내성을 살펴본 결과, 화상중환자실에서는 각각 10예(90.9%), 11예(100%), 10예(90.9%), 11예(100%), 10예(90.9%) 및 9예(81.8%), 비화상중환자실에서는 각각 8예(100%), 7예(87.5%), 8예(100%), 5예(62.5%), 8예(100%) 및 5예(62.5%)에서 내성을 보여 주었다(Table 4).

한편, Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)을 생성하는 그람 음성균의 경우, 화상중환자실의 경우 2예(*E. coli* 및 *K. pneumoniae*)에서 분리되었는데 *E. coli* 균주가 실제 ESBL 양성이었다. 비화상중환자실의 경우는 4예에서 모두 *K. pneumoniae*가 분리되었으며 이 중 1예에서 ESBL 양성 균주였다(Table 4).

4. 기관지폐포 세척술(BAL)을 통한 다른 검사 결과

진균 배양검사의 경우, 화상중환자실에서 *C. albicans*는 4예(11.4%), *C. parapsilosis*는 2예(5.7%)에서 분리되었으며, 비화상중환자실의 경우는 *C. albicans*는 1예(2.7%), *C. tropicalis*는 2예(5.4%)에서 분리되었다.

비화상중환자실에서 4예의 결핵 환자를 BAL을 통해 진단할 수 있었는데 이 중 3예는 항산균 도말 양성, 나머지 1예는 항산균 배양 양성으로 보고되었다. 그리

Table 4. Comparisons of antimicrobial resistance for major organisms from quantitative BAL cultures

	Burn ICU (n=27)	Non-Burn ICU (n=22)
Staphylococcus aureus	9 (33.3)	7 (31.8)
Gentamycin	9 (100)	5 (71.4)
Ciprofloxacin	9 (100)	5 (71.4)
Oxacillin	9 (100)	5 (71.4)
Erythromycin	9 (100)	5 (71.4)
Clindamycin,	9 (100)	5 (71.4)
Tetracycline	5 (55.6)	2 (28.6)
TS	0	1 (14.3)
Vancomycin	0	0
Pseudomonas aeruginosa*	11 (40.7)	4 (18.2)
Amikacin	6 (54.6)	2 (50.0)
Aztreonam	10 (90.9)	3 (75.0)
Ciprofloxacin	11 (100)	2 (50.0)
Cefepime	10 (90.9)	2 (50.0)
Gentamycin*	11 (100)	2 (50.0)
Imipenem	8 (72.7)	2 (50.0)
Piperacillin*	11 (100)	2 (50.0)
Ceftazidime	5 (45.5)	1 (25.0)
Pipera/Tazo	10 (90.9)	2 (50.0)
Acinetobacter spp.	11 (40.7)	8 (36.4)
Amikacin	10 (90.9)	8 (100)
Aztreonam	11 (100)	8 (100)
Ciprofloxacin	11 (100)	7 (87.5)
Cefepime	10 (90.9)	8 (100)
Gentamycin	9 (81.8)	7 (87.5)
Imipenem*	11 (100)	5 (62.5)
Piperacillin	11 (100)	8 (100)
Ceftazidime	10 (90.9)	8 (100)
Pipera/Tazo	9 (81.8)	5 (62.5)
ESBL producing G (-) organisms	2 (7.4)	4 (18.2)
ESBL positive	1† (50.0)	1‡ (25.0)

Values are presented as No. (%) unless otherwise stated. BAL: bronchoalveolar lavage; TS: trimethoprim/sulfamethoxazole; Pipera/Tazo: piperacillin/tazobactam; ESBL: extended spectrum β-lactamase.

*p<0.05, †Escherichia coli, ‡Klebsiella pneumoniae.

Table 5. Other results from BAL study

	Burn ICU (n=35)	Non-Burn ICU (n=37)
Fungus		
Candida albicans	4 (11.4)	1 (2.7)
Candida tropicalis	0	2 (5.4)
Candida parapsilosis	2 (5.7)	0
Virus		
CMV	3 (8.6)	4 (10.8)
HSV type I or II	5 (14.3)	0
Tuberculosis		
AFB smear positive	0	3 (8.1)
AFB culture positive	0	1 (2.7)
Pneumocystis pneumonia	0	3 (8.1)

Values are presented as No. (%) unless otherwise stated. BAL: bronchoalveolar lavage; CMV: cytomegalovirus; HSV: herpes simplex virus.

고, 3예의 *Pneumocystis* 폐렴을 BAL을 통해 비화상 중환자실에서 확인할 수 있었다(Table 5).

고 찰

중환자실에서 치료를 받고 있는 환자들에서 생긴 원내 감염(nosocomial infection) 중 가장 흔한 것은 원내 폐렴(nosocomial pneumonia)으로 알려져 있다². 최근 노령 인구의 증가, 수술 및 침습적인 수기의 증가, 장기 입원 및 의식저하 환자의 증가, 장기 이식이나 항암요법을 받는 환자의 증가, AIDS 등의 면역저하 환자의 증가 등으로 인해 중환자실 치료 및 기계호흡을 요하는 환자들이 늘어나면서 원내 폐렴의 양상이 변화하고 있다. 특히 화상환자의 경우에는 조기에 항균제 치료가 필요한 경우가 많으며³, 흡입 화상, 급성호흡곤란증후군, 기계호흡 등으로 호흡기계 감염의 빈도를 증가하게 되고, 항균제 사용의 기왕력과 장기간의 중환자실 입원 등으로 내성 균주에 의한 감염 발생이 증가하는 경향이 있다⁴.

원내 폐렴이 의심되는 환자에서 초기에 정확하고 시기 적절한 경험적 항균제의 신속투여는 환자의 예후에 결정적인 영향을 미칠 수 있기 때문에 매우 중요

하다. 항균제의 선택은 가장 가능성 있는 원인균을 박멸할 수 있어야 하고 동시에 내성균의 출현과 의료 비용의 증대로 이어지지 않도록 되어야 한다. 그러기 위해서는 각 기관에서의 주요 병원균과 항균제 내성현황을 파악하는 것이 선행되어야 한다. 불행하게도 항균제 내성 균주는 지난 십여년 동안 급속도로 증가해서 효과적인 항균제 선택에 있어 장애의 요소로 작용하고 있다²¹. 특히, 기계 호흡 치료를 받고 있는 환자들에서 생긴 인공호흡기-연관 폐렴(ventilator-associated pneumonia, VAP)은 이환율과 사망률 증가로 이어질 수 있기 때문에 경험적인 초기 항균제 선택에 있어 각별한 주의가 요구된다.

저자들은 화상 환자가 많은 본원의 특성상 화상 중환자실에서 생긴 원내폐렴을 접근하고 치료하는 과정에서 비화상 중환자실과는 다른 양상을 보이기에 이 연구를 기획하게 되었다. 연구결과, 정량적 기관지폐포 세척술(BAL) 배양검사상 양성으로 보고된 경우가 화상중환자실에서 77.1%(27예), 비화상중환자실의 경우 59.5%(22예)였다. BAL 시행 당시 기계호흡을 받고 있었던 경우가 화상중환자실에서 97.1%(34예), 비화상중환자실은 78.4%(29예)임을 감안할 때 중환자실에서 폐 침윤을 보이는 경우 상당 수가 감염성 원인임을 알 수 있었다. 특히 화상중환자실 환자들은 화상을 입기 전에는 특별한 선행질환이 없음을 감안할 때 폐 침윤을 보일 경우 VAP을 포함한 원내 폐렴일 가능성이 매우 높다고 할 수 있겠다.

BAL 분리된 균주의 양상을 살펴보면, 화상중환자실의 경우 51.4%(18예), 비화상중환자실에서는 48.6%(18예)가 단일 균주로, 화상중환자실의 25.7%(9예), 비화상중환자실의 10.8%(4예)에서는 복합 균주로 동정되었다. BAL에서 복합 균주가 분리될 경우 사망률이 증가한다는 보고가 있었으나¹⁷, 본 연구에서는 화상중환자실과 비화상중환자실 모두 사망률의 차이를 보이지 않아 이의 임상적 의의에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

원인균 분포에서 보면 화상중환자실 및 비화상중환자실 모두 *Acinetobacter* species(40.7% vs. 36.4%), *S. aureus*(33.3% vs. 31.8%) 및 *P. aeruginosa*(40.7% vs. 18.2%)가 대부분을 차지하고 있었다(Table 4). 이

는 BAL 시점이 정의상 후기-발병 폐렴(late-onset pneumonia)에 해당하기 때문이기도 한데, 다른 연구를 보더라도 이들 3 가지 균주가 31-71%의 빈도를 차지한다고 보고하고 있다^{18,22}. 한가지 특이사항은 *P. aeruginosa*의 경우 화상중환자실에서 유의하게 많이 분리되고 있다는 것이다. BAL 시행 당시 화상중환자실의 환자들은 화상 창상감염 치료를 위해 이전에 이미 광범위 항균제에 노출되어 있었다는 것이 *P. aeruginosa* 감염에 기여했으리라 사료된다²³.

항균제 내성현황을 보면 *S. aureus*의 경우 화상중환자실에서 분리된 9 균주 모두 methicillin-resistant (MRSA)였으며(100%), 비화상중환자실에서는 분리된 7 균주 중 71.4%(5)가 MRSA였다. *P. aeruginosa*의 경우 화상중환자실에서 분리된 11 균주 중 ciprofloxacin에 100%(11), cefepime에 90.9%(10), imipenem에 72.7%(8), piperacillin/tazobactam에 90.9%(10) 및 ceftazidime에는 45.5%(5)의 내성률을 보여 주었다. 한편 비화상중환자실에서는 분리된 4 균주 중 ciprofloxacin에 50%(2), cefepime에 50%(2), imipenem에 50%(2), piperacillin/tazobactam에 50%(2) 및 ceftazidime에 25%(1)의 내성률을 보여 주었다(Table 4). 이는 pseudomonal 원내 폐렴 치료를 고려할 때, piperacillin/tazobactam 및 carbapenem 마당의 항균제 요법은 치료실패로 이어질 가능성이 있어 cephalosporin 마당의 요법이 중환자실 폐렴을 치료하는데 있어 높은 치료실패율을 보여주었다는 예전의 연구와는 다른 결과이다^{24,25}. Brun-Buisson 등은 인공호흡기-연관 폐렴 치료 지침으로 piperacillin/tazobactam + amikacin 요법과 ceftazidime + amikacin의 요법과의 차이점을 비교해 본 결과, piperacillin/tazobactam + amikacin을 사용한 군에서 세균학적 치료실패율이 더 낮았다고 보고하였으며²⁴, Joshi 등도 중환자실 원내 폐렴 치료로 piperacillin/tazobactam + tobramycin 요법이 ceftazidime + tobramycin 병합요법보다 치료 효과가 더 우월하였다고 보고하였다²⁵. 이는 *P. aeruginosa* 균주 특성의 차이라고 생각된다. 특히 화상중환자실의 경우 *P. aeruginosa*에 뛰어난 항균력이 있다고 알려진 carbapenem 등의 약제들에 대해서 비화상중환자실에 비해 높은 내성률을 보이는 경향을 보여

주었다. 이는 무엇보다도 최근 그 사용량이 증가한 데서 따른 내성 획득 때문으로 사료된다.

Acinetobacter species의 경우를 보면, 화상중환자실의 경우 분리된 11 균주 중 amikacin에 90.9%(10), ciprofloxacin에 100%(11), cefepime에 90.9%(10), imipenem에 100%(11), ceftazidime에 90.9%(10) 및 piperacillin/tazobactam에 81.8%(9)의 내성률을 보여 주었다. 한편, 비화상중환자실의 경우는 분리된 8 균주 중 상기 약제에 각각 100%(8), 87.5%(7), 100%(8), 62.5%(5), 100%(8) 및 62.5%(5)의 내성률을 보여 주었다. 화상중환자실의 경우 여러 약제에 동시 내성을 보이는 경우가 많아 치료약제를 선택하는데 어려움이 예상되나 그나마 비화상중환자실의 경우는 imipenem 등의 carbapenem 계열에는 상대적으로 낮은 내성률(62.5%)을 보여주었다(Table 4).

Extended-spectrum β -lactamase(ESBL)을 생성하는 그람 음성균은 화상중환자실에서 2 균주, 비화상중환자실에서 4 균주 있었다. 이 중 실제 ESBL 양성 은 화상 및 비화상중환자실에 각각 1 균주씩(50% vs. 25%) 있었다(Table 4). 분리되는 균주 수가 적어 과거보다 증가했는지 유무는 확인이 어려우나 원내 폐렴균으로 중요한 위치를 차지할 소지가 있기에 그 추이에 대해서는 조심스럽게 관망하고 있는 실정이다. 왜냐하면 ESBL 생성 균주는 3차 cephalosporin 제제 혹은 aztreonam 등의 β -lactam 제제에 내성을 보이고 또한 aminoglycoside 제제의 내성에도 관여할 수 있기 때문이다. 이는 ESBL 생성 균주를 치료하기 위해 3차 cephalosporin과 일부 aminoglycoside 제제의 사용을 제한하게 되어 결국은 imipenem 등의 carbapenem 계열을 사용할 수 밖에 없는 데 이는 곧 carbapenem 내성 균주(특히 *P. aeruginosa*)를 양산하게 될 우려가 있다²⁶. 사실, ESBL 생성 균주는 유럽의 일부 국가에서 돌발적으로 보고 되고 있는데, 균주가 갖고 있는 특성으로 인해 적절한 항균제 선택에 적잖은 문제를 야기하고 있는 실정이다^{27,28}.

BAL 검사는 VAP의 원인, 면역손상 환자에서의 폐렴, 원내 폐렴, 중증의 지역사회 폐렴 혹은 치료에 반응하지 않은 폐렴의 진단에 유용한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 화상중환자실 환자의 하기도 검체

에서 분리되는 칸디다의 경우 혈액 배양에서도 같은 결과를 보이는 경우가 간혹 있는데 이럴 경우 칸디다 폐렴이 같이 있는 것으로 판단하였다. 한편 바이러스 검사 결과는 단독적으로 받아들이기 보다는 임상적 상황에 비추어 해석해야 한다. 화상중환자실 환자에서 바이러스 폐렴의 임상적 의미에 대해 아직은 문헌 보고가 많지 않아 그 치료 여부를 구체적으로 결정하지 못하고 있는 실정이며, 추후 연구를 통해 밝혀져야 할 것으로 사료된다. 그리고, 비화상중환자실의 경우 BAL을 통해 4예의 결핵 환자와 3예의 *Pneumocystis* 폐렴을 확인할 수 있었다.

결론적으로 중환자실 환자의 폐 침윤 환자에서 BAL를 통해 획득한 호흡기 검체에서 분리되는 빈번한 균주를 확인할 수 있었으며 아울러서 그 내성 현황을 알 수 있었다. 화상 센터를 보유한 본원의 경우 항균제 요구량이 많은 화상 중환자실 원내 폐렴의 원인균으로 MRSA, 다제 내성 *P. aeruginosa* 및 *Acinetobacter* species가 문제가 되고 있었다. 이들 균주의 빈도 및 특성은 다른 연구자들의 보고와도 비슷한 결과이다^{17,29}. 이는 화상 환자의 특성, 즉 긴 중환자실 입실 기간, 화상체표면적, 면역기능의 저하, 교차 오염 등이 함께 작용했을 가능성이 높다. 그리고 원내 폐렴의 중요 위험인자로 알려진 기계호흡, 창상 수술, 이전의 항균제 노출 기왕력 및 급성호흡곤란증후군 등이 화상중환자실에 더 많이 분포된 데서 기인했다고 볼 수 있다³⁻⁶. 항균제가 적절하지 않을 경우 중환자실 환자의 원내 폐렴은 사망률 증가로 이어질 수 있기 때문에 본원의 경우 2006년 중반부터는 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter* species가 BAL에서 분리될 경우 항균제 감수성 검사를 위해 colistin을 포함시키고 있다. 아직은 다행스럽게도 colistin 내성균은 검출되고 있지 않다. 현재로서는 내성균 출현이 염려가 되어 colistin은 극히 선별적으로 사용하고 있는 실정이다. 무엇보다 중요한 것은 원내폐렴과 항균제 내성의 심각성을 인식하고 이를 효과적으로 예방하려고 하는 노력이 뒤따라야 한다는 것이다. 문제는 엄격한 감염 관리 및 대책을 수립하려 해도 아직은 그 효과가 입증된 방법이 미미하다는 데 있다. 구강 오염제거방법(oral decontamination)³⁰, 지속적인 성문하 흡인(con-

tinuous subglottic suctioning)^{31,32} 및 비침습적 기계 호흡(noninvasive ventilation)³³ 등이 일부 연구에서 긍정적인 결과를 보고하였다. 그리고 해당기관의 폐렴 원인균의 특성에 기초한 항균제 회전 전략(antibiotic rotation policie)³⁴ 및 계획화된 항균제 치료요법 지침(protocolized antibiotic treatment guideline)³⁵ 등도 최근 제시되고 있다. 하지만, 원내 폐렴과 약제 내성에 얼마만큼의 예방 효과가 있을지는 추후 더 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 원내 폐렴의 적절한 항균제 치료를 위해서는 원발 병소에서의 원인균 규명과 항균제에 대한 내성 유무 확인이 필수적이다. 본 연구는 원내 폐렴이 의심되는 경우 기관지내시경을 통한 정량적 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL) 배양검사를 시행하여 빈번하게 분리되는 균주와 이들의 항균제 내성 현황을 알아보고자 하였다.

방 법: 2004년 1월부터 2006년 6월까지 한림의대 한강성심병원 화상 중환자실과 비화상 중환자실에서 폐 침윤의 원인규명 위해 BAL 검사를 시행하였다. 10⁴ CFU/mL 이상의 균주가 분리되면 양성으로 판정하였다.

결 과: BAL 검사 결과 화상중환자실 27예(77.1%), 비화상중환자실 22예(59.4%)에서 배양 양성이었다. 분리되는 주요 균주는 *S. aureus*, *Acinetobacter* species 및 *P. aeruginosa* 였다. 화상중환자실에서 분리된 *S. aureus*의 경우 전부 MRSA(100%)였으며, 비화상중환자실에서는 71.4%가 MRSA로 보고되었다. *P. aeruginosa*의 경우 화상중환자실 및 비화상중환자실에서 amikacin 54.6% vs. 50.0%, ciprofloxacin 100% vs. 50%, cefepime 90.9% vs. 50%, imipenem 72.7% vs. 50%, ceftazidime 45.5% vs. 25% 및 piperacillin/tazobactam 90.9% vs. 50%의 내성률을, *Acinetobacter* species의 경우는 amikacin 90.9% vs. 100%, ciprofloxacin 100% vs. 87.5%, cefepime 90.9% vs. 100%, imipenem 100% vs. 62.5%, ceftazidime 90.9% vs. 100% 및 piperacillin/tazobactam 81.8% vs.

62.5%의 내성률을 보여주었다.

결 론: 화상중환자실과 비화상중환자실에서 원내 폐렴이 의심되는 환자의 원인균 분포와 약제 내성 현황을 알 수 있었으며 향후 항균제 치료 전략에 도움을 줄 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361:2068-77.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
3. Pruitt BA Jr., McManus AT. Opportunistic infections in severely burned patients. *Am J Med* 1984;76:146-54.
4. Darling GE, Keresteci MA, Ibanez D, Pugash RA, Peters WJ, Neligan PC. Pulmonary complications in inhalation injuries with associated cutaneous burn. *J Trauma* 1996;40:83-9.
5. Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *J Trauma* 1998;45:383-7.
6. Rue LW 3rd, Cioffi WG, Mason AD Jr, McManus WF, Pruitt BA Jr. The risk of pneumonia in thermally injured patients requiring ventilatory support. *J Burn Care Rehabil* 1995;16:262-8.
7. Taylor GD, Kibsey P, Kirkland T, Burroughs E, Tredget E. Predominance of staphylococcal organisms in infections occurring in a burns intensive care unit. *Burns* 1992;18:332-5.
8. Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987;205:82-7.
9. Wurtz R, Karajovic M, Dacumos E, Jovanovic B, Hanumadass M. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. *Burns* 1995;21:181-4.
10. Luna CM, Videla A, Mattered J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
11. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, Melton SM, Minard G, Kudsk KA, et al. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic

- pneumonia: a prospective study. *Ann Surg* 1998;227:743-51; discussion 51-5.
12. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el-Ebiary M, Gonzalez J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:952-7.
 13. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
 14. Croce MA, Fabian TC, Schurr MJ, Boscarino R, Pritchard FE, Minard G, et al. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma* 1995;39:1134-9; discussion 9-40.
 15. Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, Beals DH. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Chest* 1992;101:500-8.
 16. Jolis R, Castella J, Puzo C, Coll P, Abeledo C. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. *Chest* 1996;109:601-7.
 17. Pereira Gomes JC, Pedreira Jr WL Jr, Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118:1739-46.
 18. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
 19. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-40.
 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. Villanova, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1999.
 21. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-48.
 22. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98.
 23. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
 24. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-54.
 25. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, Wester BA, Kuye O. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. Piperacillin/tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389-97.
 26. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.
 27. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
 28. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
 29. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1165-72.
 30. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:382-8.
 31. Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179-86.
 32. Shorr AF, O'Malley PG. Continuous subglottic suctioning for the prevention of ventilator-associated pneumonia: potential economic implications. *Chest* 2001;119:228-35.

33. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
 34. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8.
 35. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
-