

병원획득 Extended-spectrum β -Lactamase 생성 *Escherichia coli* 균혈증의 위험인자

고대식, 문송미¹, 이지성², 박윤수¹, 조용균¹

가천대학교 의학전문대학원, ¹가천의대 길병원 내과학교실, ²산부인과학교실

Risk Factors of Nosocomial Bacteremia of Extended-spectrum β -Lactamase Producing *Escherichia coli*

Daisik Ko, Song Mi Moon¹, Ji Sung Lee², Yoon Soo Park¹, Yong Kyun Cho¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Obstetrics and Gynecology, Gachon University School of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background: The prevalence of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* is increasing rapidly worldwide. Treatment options for ESBL-producing *E. coli* are limited, and infections caused by this organism are associated with improper antibiotic use, a long hospital stay, and increased mortality. Thus, the assessment and early recognition of the risk factors of nosocomial infections due to ESBL-producing *E. coli* are important for the infection control and proper treatment.

Methods: A case-control study was performed that included nosocomial episodes of ESBL-producing *E. coli* bacteremia at a tertiary care hospital from January 2004 to December 2007. For each case patient, three controls were randomly selected and data on predisposing factors were collected.

Results: Fifty-five cases of nosocomial ESBL-producing *E. coli* bacteremia were studied. Carbapenem usage (OR: 11.3, 95% CI: 1.1-115.9, $p=0.041$), quinolone usage (OR: 4.5, 95% CI: 1.1-18.8, $p=0.042$), biliary obstructive disease (OR: 11.8, 95% CI: 3.0-46.7, $p<0.001$) and the APACHE II score (OR: 1.3, 95% CI: 1.2- 1.5, $p<0.001$) were analyzed as independent risk factors of nosocomial ESBL-producing *E. coli* bacteremia.

Conclusion: Our results showed that physicians caring for patients with risk factors of nosocomial bacteremia should consider ESBL-producing *E. coli* as the causative organisms of the disease.

Key Words: Extended-spectrum β -lactamase, *Escherichia coli*, Nosocomial, Bacteremia

Received: June 17, 2013, Revised: July 15, 2013,
Accepted: July 19, 2013

Corresponding Author: Yong Kyun Cho^o, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21, Namdongdae-ro 774-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-8447, Fax: 82-32-460-8448

E-mail: karmacho@gmail.com

Corresponding Author: Yoon Soo Park^o, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21, Namdongdae-ro 774-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: 82-32-460-8506, Fax: 82-32-469-4320

E-mail: yspark@gilhospital.com

^{a,b}Both equally contributed to the article

서론

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)는 그람음성간균에서 생산되는 효소로써 oxymino group을 가진 β -lactam계 항생제(3세대 cephalosporin, aztreonam)를 가수분해 할 수 있는 β -lactamase이고 clavulanic acid와 sulbactam, tazobactam 과 같은 β -lactamase 억제제에 의해 억제된다.¹ ESBL을 생성하는 균주에 의한 감염의 치료제로는 ESBL에 의해 가수분해 되지 않는 carbapenem 계열 항생제로 제한되어있으며, β -lactam/ β -lactamase 억제제의 투여 효과에 대해서는 아직 논란이 있다.² 현재 ESBL을 생성하는 균에 의해 발생한 심각한

감염의 경우 치료에 carbapenem의 사용이 권고되고 있다.³

ESBL은 가장 흔하게 *Escherichia coli*와 *Klebsiella species*에서 보고된다.^{4,7} 이전까지 ESBL을 생산하는 *Enterobacteriaceae*, 특히 *Klebsiella pneumoniae*의 병원 내 감염은 이환율, 사망률, 입원기간 및 병원 비용의 상승과 연관 있다는 보고들이 있어왔고,⁸⁻¹³ ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원 내 감염이 최근 들어 급격히 상승하면서 ESBL 생성 *E. coli*는 주요 연구의 대상이 되었다.^{6,14-17} *E. coli*는 요로감염과 복강 내 감염, 균혈증과 같은 질병의 흔한 원인이지만, ESBL 생성 *E. coli*의 출현이 이러한 질병을 치료하는데 있어서 치료제 선택의 폭을 감소시키는 결과를 야기하기 때문에 주요한 관심의 대상이 되었다.¹⁷

ESBL 생성 장내세균의 치료에 있어 특히 균혈증과 같은 심각한 감염의 경우 부적절한 항생제의 사용이 불량한 예후와 관련 있다고 알려져 있다.¹⁸⁻²¹ 또한 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 감염의 유병률이 계속 증가하고 있어 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자를 밝히는 것은 균혈증의 발생을 예방하고, 균혈증의 치료를 위해 중요한 역할을 한다. 하지만 이러한 중요성에도 불구하고 지금까지 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자에 대해 연구한 논문들은 많지 않다.^{14,17,22} 또한 ESBL의 역학은 지역과 병원에 따라 다르고²³ ESBL 생성 *E. coli*에 의한 지역사회 획득 감염이 보고되면서 지역사회 감염과 병원감염의 역학이 모호해지고 있다.²⁴ 따라서 본 연구에서는 1,200명상 규모의 3차 의료기관에 입원한 환자들을 대상으로 하여 병원획득 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자를 분석함으로써 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 감염의 예방과 치료에 도움을 주고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

본 연구는 후향적 환자대조군 연구로써, 1,200명상 규모의 3차 의료기관에서 2004년 1월부터 2007년 12월까지 입원한 18세 이상의 환자들을 대상으로 하였다. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)의 기준에 따라 입원 당시에는 감염의 증거가 없던 환자가 입원 48시간 이후 채취한 혈액에서 균주가 동정되는 경우를 병원획득 균혈증으로 정의하였다.²⁵ 환자군은 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증이 발생한 환자를 대상으로 하였으며, ESBL 생성 *E. coli*에 반복 감염 증례는 첫 번째 감염 증례만 포함시키고 나머지는 제외하였다. 연구 기간 중 729건의 *E. coli* 균혈증이 확인되었고, 이 중

94건이 ESBL 생성 *E. coli* 균주에 의한 균혈증이었으며, 18세 미만 5건, 입원 48시간 이내 채취한 혈액 배양 검사에서 ESBL 생성 *E. coli* 균주가 동정된 34건을 제외하여, 총 55건을 최종 분석 대상으로 선정하였다. 대조군은 동일기간 내에 48시간 이상 입원한 환자들 중 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증 환자를 제외하고 무작위로 선출하였다. 환자군과 대조군의 비율은 1:3으로 하였다.

2. 임상 자료 분석

환자군과 대조군에 속하는 환자들의 의무기록들을 분석하였다. 환자의 나이, 성별, 기저질환(당뇨, 심장질환, 폐질환, 간질환, 신장질환, 뇌졸중 혹은 중추신경계 종양, 악성종양, 호중성 백혈구 감소증, 담도 폐쇄성 질환), 위험노출시간, 중환자실 입원기간, 수술력, 의료기구(중심 정맥/동맥 카테터, 도뇨관, 기계환기, 코위영양관), 최근 3개월 이내 항생제 사용유무(1세대, 2세대, 3세대 cephalosporin, β -lactamase 억제제가 포함된 penicillin, quinolone, aminoglycoside, carbapenem, metronidazole), Charlson 동반이환 척도, 패혈성 속/심각한 패혈증, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score를 분석하였다.

질병의 중증 정도는 APACHE II score로 계산하였고, 동반 질환의 정도를 알아보기 위해 Charlson 동반이환 척도를 구하였으며,²⁶ 환자군의 경우 입원하여 ESBL 생성 *E. coli*가 배양된 시점 사이, 대조군의 경우 전체 입원기간 중 가장 나쁜 검사 수치와 활력지수로 구하였다. 기저질환 중 심장질환은 New York Heart Association의 class IV로 정의하였다. 폐질환은 만성 제한성, 폐쇄성 질환 혹은 심각한 운동장애를 유발하는 혈액순환계 질환(계단 오르거나 집안일을 하기 힘든 정도, 만성 저산소증, 고탄소증, 심각한 폐고혈압(>40 mm Hg), 이차성 적혈구 증가증)이 있는 경우로 정의하였다. 간질환은 생검 상 간경변으로 진단되거나 문맥 고혈압이 있는 경우, 과거에 문맥 고혈압으로 상부위장관 출혈이 있었던 경우, 간부전/뇌병증/혼수가 있는 경우로 정의하였다. 신장질환은 만성 투석을 받은 경우로 정의하였고, 호중성 백혈구 감소증은 혈액 내 절대 중성구 수가 1,000개 이하인 경우로 정의하였다. 담도 폐쇄성 질환은 담석, 협착 및 종양으로 인해 담도에 폐색이 있음을 내시경적, 영상의학적으로 확인한 경우로 정의하였다.

위험노출 시간은 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증이 발생하기 전까지의 입원 일수로, 환자군의 경우는 입원하여 혈액배양

이 시행된 날까지이며, 대조군에서는 전체 입원 일수로 정의하였다. 중환자실 입원 일수는 중환자실에 입원하여 혈액배양이 시행된 날까지로 정의하였다.

3. 미생물학 연구

VITEK II (bioMérieux, Hazelwood, MO)을 이용해 *E. coli*를 동정하였고, ESBL 생산 여부는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 디스크 확산법으로 선별되었으며, 미세희석법으로 확진하였다.²⁷

4. 통계 분석

Student t-test는 연속변수를 비교하기 위해 사용되었고, 연속변수가 정규 분포를 만족하지 않을 경우 Mann-Whitney U-test를 사용하였으며, 범주변수는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 단변량 분석에서 p 값이 0.05 미만인 변수들을 다변량 분석 모델에 포함시켰다. 다변량 분석에는 forward selection process가 사용되었고, 표준오차가 10% 이상 증가하지 않도록 모델을 설정하여 odds ratio (OR)와 95% confidence interval (CI)을 계산하였다. 모든 검정은 양측검정을 시행하였으며, p 값이 0.05 미만인 것을 의미 있게 보였다. 통계 분석은 statistical program for the social science (SPSS) 15.0를 이용하여 시행하였다.

결 과

본 환자-대조군 연구에서 18세 이상의 환자들 중 입원 48시간 이후에 병원획득 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증이 발생한 환자는 총 55예였다. 한 환자에서 이들 균에 의한 균혈증이 2번 이상 확인된 경우는 없었다.

55명의 환자군과 165명의 대조군에서 두 군간의 나이의 분포는 각각 62 ± 15 세, 55 ± 18 세였다. 성별 분포에서 남성의 경우 환자군과 대조군이 각각 34명(62%), 72명(44%)이었다. 두 군간에 단변량 분석(Table 1)의 결과 기저질환에서는 당뇨, 간질환, 악성종양, 호중성 백혈구 감소증, 담도 폐쇄성 질환이 의미 있는 차이를 보였고, Charlson 동반이환 척도, 노출 시간, 중환자실 입원 일수도 유의한 차이를 보였다. 의료기구에 있어서는 중심 정맥/동맥 카테터, 도뇨관, 기계환기, 코위 영양관 모두 의미 있는 차이를 보였다. 항생제 사용 유무에 있어서 두 군간에 차이가 있는 것은 2세대와 3세대 cephalosporin, β -lactamase 포함 penicillin, quinolone, carbapenem,

metronidazole이었다. 패혈성 속/심각한 패혈증, APACHE II score 역시 두 군간에서 의미 있는 차이를 보였다.

다변량 분석의 결과는 Table 2에 표시하였다. 최종 모델에서 carbapenem 투여력(OR: 11.3, 95% CI: 1.1-115.9, $p=0.041$), quinolone 투여력(OR: 4.5, 95% CI: 1.1-18.8, $p=0.042$), 담도 폐쇄성 질환(OR: 11.8, 95% CI: 3.0-46.7, $p<0.001$), APACHE II score (OR: 1.3, 95% CI: 1.2-1.5, $p<0.001$)가 ESBL생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증에 독립적으로 영향을 주는 인자였다.

고 찰

ESBL 생성 균에 의한 균혈증의 위험인자를 분석하는 데 있어서 이전의 논문들은 대부분 *K. pneumoniae*를 대상으로 하고 있다.^{9,28,29} ESBL 생성 *K. pneumoniae*와 함께 ESBL 생성 *E. coli*를 연구 대상에 포함시킨 논문도 있지만,³⁰ ESBL 생성 *E. coli*와 ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 생물학적 특징이나 역학에 차이가 있다는 점에서 이상적인 연구 모델은 아니다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 주로 클론성 확장을 하고 TEM과 SHV 계통의 ESBL을 생성하며,³ 역학적으로 신생아 중환자실을 포함한 중환자실과 같이 위험도가 높은 구역에 입원한 환자들에게 영향을 주는 특징을 보인다. 이와 달리 ESBL 생성 *E. coli*는 클론성 확장과 연관이 없고 CTX-M 계통의 ESBL을 생성하며,⁶ 역학적으로 지역사회와 일반 병동의 환자들에게 영향을 주는 특징을 보인다. 그러므로 ESBL 생성 균에 의한 균혈증의 위험인자를 분석함에 있어서 그 대상으로 ESBL 생성 *E. coli*와 ESBL 생성 *K. pneumoniae*를 같이 하는 것은 적절한 연구 모델이 될 수 없다. 따라서 본 연구는 ESBL 생성 *E. coli*만을 대상으로 하여 병원획득 균혈증의 위험인자를 파악했다.

최근 스페인에서 13개의 3차 병원을 대상으로 한 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 전향적 연구가 시행되었는데, ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증 발생의 위험인자로 장기이식, oxyimino β -lactam계 항생제의 사용, 입원기간을 제시하였고 이 중에서 교정 가능한 변수는 oxyimino β -lactam계 항생제의 사용이었다.³¹ 스페인의 단일 센터에서 진행된 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자에 대한 연구에서는 도뇨관, oxyimino β -lactam계 항생제, fluoroquinolone이 위험인자였다.¹⁷ 이를 통해 스페인 내에서도 병원에 따라 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자가 다를 수 있다. 본 연구는 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 위험인자가 quinolone과 carbapenem계 항생제

Table 1. Univariate analysis of risk factors for nosocomial bacteremia of extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli*

Risk factor	Case patients (%) (n=55)	Control patients (%) (n=165)	OR (95% CI)	p-value
Age, years, mean \pm SD	62 \pm 15	55 \pm 18		0.047
Male sex	34 (62)	72 (44)	0.5 (0.3-0.9)	0.019
Associated disease				
Diabetes mellitus	18 (33)	14 (9)	5.2 (2.4-11.5)	<0.001
Cardiac disease	5 (9)	14 (9)	1.1 (0.4-3.1)	0.89
Pulmonary disease	12 (22)	24 (15)	1.6 (0.8-3.6)	0.21
Liver disease	14 (26)	15 (9)	3.4 (1.5-7.6)	0.002
Dialysis	1 (2)	1 (1)	3.0 (0.2-49.4)	0.41
CVA or CNS neoplasm	4 (7)	7 (4)	1.8 (0.5-6.3)	0.37
Malignancy	30 (55)	43 (26)	3.4 (1.8-6.4)	<0.001
Neutropenia	5 (9)	1 (1)	16.4 (1.9-143.7)	0.001
Biliary obstructive disease	19 (35)	7 (4)	11.9 (4.7-30.5)	<0.001
Charlson comorbidity scale, median (IQR)	2 (2-3)	0 (0-2)		<0.001
Related to hospitalization				
Time at risk, days, median (IQR)	19 (6-35)	7 (5-12)		<0.001
Intensive care unit stay, days, median (IQR)	0 (0-4)	0 (0-0)		<0.001
Surgery	4 (7)	42 (26)	0.2 (0.1-0.7)	0.004
Device				
Central venous/arterial catheter	28 (51)	10 (6)	16.1 (7.0-36.9)	<0.001
Urinary catheter	28 (51)	34 (21)	4.0 (2.1-7.7)	<0.001
Mechanical ventilation	12 (22)	5 (3)	8.9 (3.0-26.7)	<0.001
Naso-gastric tube	15 (27)	9 (6)	6.5 (2.7-15.9)	<0.001
Antimicrobial agents usage				
Cephalosporin				
First generation	6 (11)	15 (9)	1.2 (0.5-3.3)	0.69
Second generation	1 (2)	41 (25)	0.1 (0.0-0.4)	<0.001
Third generation	39 (71)	41 (25)	7.4 (3.7-14.6)	<0.001
Penicillin with β -lactamase inhibitor	16 (29)	10 (6)	6.4 (2.7-15.1)	<0.001
Quinolone	17 (31)	10 (6)	6.9 (2.9-16.4)	<0.001
Aminoglycoside	3 (6)	36 (22)	0.2 (0.1-0.7)	0.006
Carbapenem	10 (18)	2 (1)	18.1 (3.8-85.6)	<0.001
Metronidazole	21 (38)	11 (7)	8.6 (3.8-19.6)	<0.001
Septic shock/severe sepsis	14 (26)	1 (1)	56 (7.2-438.2)	<0.001
APACHE II score, median (IQR)	12 (8-17)	3 (2-6)		<0.001

OR: odds ratio, CI: confidence interval, SD: standard deviation, CVA: cerebrovascular accident, CNS: central nervous system, IQR: interquartile range, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

Table 2. Multivariate analysis of risk factors for nosocomial bacteremia of extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli*

Risk factor	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Carbapenem	11.3 (1.1-115.9)	0.041
Quinolone	4.5 (1.1-18.8)	0.042
Biliary obstructive disease	11.8 (3.0-46.7)	<0.001
APACHE II score	1.3 (1.2-1.5)	<0.001

OR: odds ratio, CI: confidence interval, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

*Adjusted for 2nd, 3rd cephalosporin, penicillin with β -lactamase inhibitor, urinary catheter, mechanical ventilator, liver disease, time at risk.

사용, 담도 폐쇄성 질환, APACHE II score였고, 도출된 위험인자들 중에서 교정 가능한 위험인자는 quinolone, carbapenem계 항생제의 사용이었다.

이전의 몇몇 연구들은 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 감염의 위험인자로 항생제 사용을 보고하였고, 특히 cephalosporin과 quinolone이 의미 있는 위험인자임을 밝히고 있다.^{3,32} 본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 위험인자로 도출된 항생제는 quinolone과 carbapenem이었다. ESBL 생성 *E. coli* 감염의 위험인자에 대한 이전의 연구들이 밝히는 것과 같이 quinolone은 동일한 결과를 보이지만, ESBL

생성 *E. coli* 감염의 치료 항생제로 알려져 있는 carbapenem의 경우도 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증의 위험인자로 판단된다. ESBL 생성 균주는 oxyimino β -lactam계 항생제에 내성을 지니고 있을 뿐만 아니라, 다른 항생제(trimethoprim-sulfamethoxazole과 aminoglycoside, fluoroquinolone)에도 흔하게 내성을 지니고 있다는 점은 잘 알려져 있다.³ 그러므로 quinolone에 내성을 나타내는 ESBL 생성 *E. coli* 균주가 quinolone의 사용에 박멸되지 않고 선택 압력(selective pressure)에 의해 quinolone이 위험인자로 도출되는데 영향을 미쳤을 것이라 생각된다.

Carbapenem은 ESBL 생성균의 치료에 최선의 치료제로 사용되는 항생제이지만, 이전의 몇몇 연구에서 위험인자로 도출된 경우가 있다.^{33,34} 이는 첫째, carbapenem이 ESBL 생성균보다 ESBL을 생성하지 않는 균에 더욱 효과적이어서 ESBL 생성균이 장내에 효과적으로 정착하는데 도움을 준다는 보고가 있으며,^{35,36} 둘째, carbapenem은 실제로는 ESBL 생성을 억제하는 방향으로 작용하지만, 환자가 ESBL 생성을 유발하는 다른 인자와 같이 노출된 경우 carbapenem이 위험인자로 나타나는 경우로 설명할 수 있다.³⁷

위험인자를 분석하는 환자-대조군 연구에서 적절하게 연구 방법을 설계하는 것에 대해 많은 논란들이 있어 왔다. 특정한 미생물로 인해 감염이 발생한 환자들을 대상으로 하여 항생제 내성 획득의 위험인자를 분석하기 위해서는 대조군을 연구 대상이 되는 항생제에 감수성이 있는 균으로 설정하는 것은 위험인자로 항생제의 사용이 과대평가되며, 대조군이 모집단을 대표하지 못한다는 단점이 있다.^{38,39} 이러한 한계점을 극복하기 위해 Behar 등은 여러 환자-대조군 연구에서 대조군을 전체 입원 환자 중 무작위로 선출함이 가장 적합하다고 보고하였다.⁴⁰ 이에 따라 본 연구에서는 대조군을 병원에 48시간 이상 입원한 18세 이상의 환자들 중에서 무작위로 선출하여 분석하였다. 이와 같은 방법으로 설계된 환자-대조군 연구에서 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 균혈증의 위험인자로 항생제의 사용이 도출된다면 이는 과대 평가를 배제할 수 있어 항생제 사용이 ESBL 생성 *E. coli*에 의해 발생한 균혈증의 위험인자로 판단된다.

ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 또 하나의 위험인자로 담도 폐쇄성 질환이 확인되었다. 기존의 연구에서는 기저질환을 세분화하여 분석하지 않아, 기저 질환 동반 유무만이 위험요소로 확인되는 경우가 대부분이다. 하지만, 본 논문에서는 기저질환을 세분화하여 분석하였고, 그 결과 담도 폐쇄성 질환이 유의한 위험요소로 확인되었다. 기존

보고에 따르면, 전체 담도계 감염 중 ESBL 생성 장내세균에 의한 감염이 13.2%까지 보고되었는데, 이는 요로감염의 원인균주로 ESBL 생성 장내세균이 차지하는 1-4% 보다 매우 높은 수준이다.^{41,42} 구조적 결함인 담도 폐쇄성 질환이 동반되는 경우 담도계 감염의 발생 및 재발이 증가하고, 이는 전신적인 항생제의 반복적 노출을 가져오게 되어 내성 균주의 출현 증가로 이어지게 된다. 이러한 이유로 담도 폐쇄성 질환이 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 위험인자로 작용하게 되는 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점으로 ESBL 생성 *E. coli*의 역학이 지역에 따라 병원에 따라 다르다는 점을 근거로 단일 센터에 국한되어 진행된 본 연구의 결과는 다른 지역, 다른 병원에서 적용되기 힘들다는 점이다.

본 연구 결과에 따르면, ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 위험인자는 quinolone과 carbapenem계 항생제의 사용, 담도 폐쇄성 질환, APACHE II score였다. 본 연구에서 도출된 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 병원획득 균혈증의 위험인자는 원내 혈류 감염의 경험적 항생제 선택 과정에 도움을 줄 수 있으며, 이와 더불어 도출된 위험인자를 조절함으로써 ESBL 생성 *E. coli*에 대한 감염관리와 균혈증 예방을 위한 대책 마련의 근거로 이용할 수 있다.

참고문헌

1. 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.
2. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):181-4.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
4. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Anquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;2(8554):302-6.
5. Sirot J, Chanal C, Petit A, Sirot D, Labia R, Gerbaud G. *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae* producing novel plasmid-mediated beta-lactamases markedly active against third-generation cephalosporins: epidemiologic studies. *Rev Infect Dis* 1988;10:850-9.
6. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing

- Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006;42:37-45.
7. Naas T, Philippon L, Poirel L, Ronco E, Nordmann P. An SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1281-4.
 8. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23:779-84.
 9. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26-32.
 10. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47:53-9.
 11. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003;36:1433-7.
 12. 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.
 13. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):S164-72.
 14. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 2002;34:567-73.
 15. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:279-84.
 16. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008;68: 116-22.
 17. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto Md, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180-3.
 18. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32: 1162-71.
 19. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987-94.
 20. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006;43:1407-14.
 21. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: variability by site of infection. *Arch Intern Med* 2005;165:1375-80.
 22. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007;35:339-45.
 23. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):104-10.
 24. Calbo E, Román V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
 25. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
 26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-83.
 27. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). 5. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 17th informational supplement M100-S17. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI; 2007.
 28. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Gitton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498-504.
 29. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:860-7.
 30. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51:211-6.
 31. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010;48:1726-31.

32. Owens RC Jr, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):S173-81.
33. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005;33:326-32.
34. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:139-45.
35. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A; Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2122-5.
36. Gundes S, Arisoy AE, Kolayli F, Karaali E, Turker G, Sanic A, et al. An outbreak of SHV-5 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit; meropenem failed to avoid fecal colonization. *New Microbiol* 2005;28:231-6.
37. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1938-43.
38. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1055-61.
39. D'Agata EM. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:338-41.
40. Behar PR, Teixeira PJ, Fachel JM, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. a prospective controlled study. *J Hosp Infect* 2008;68:123-9.
41. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007;55:254-9.
42. Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in patients with biliary tract infection. *Dig Dis Sci* 2013;58:841-9.