

화상감염 소아환자에서 분리된 주요 균종에 대한 항생제의 내성률

강주연 · 신혜순*

덕성여자대학교 약학대학

(2012년 12월 28일 접수 · 2013년 3월 2일 수정 · 2013년 3월 4일 승인)

Antimicrobial Resistance of Clinically Important Bacteria Isolated from Burn Wound Infections in Children

Joo Yeon Kang and Hea Soon Shin*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received December 28, 2012 · Revised March 2, 2013 · Accepted March 4, 2013)

Background & Objectives: Burn injury mortality and septic complication are frequent and well-known in burned pediatric patients. The overuse of antibiotics is the base for development of wound infection by resistant microorganisms as well as opportunist agents. **Methods:** We have carried out a study of the bacterial profile and antimicrobial resistance clinically important bacteria isolated from burn wound infections in children patients. The most common isolate from burn wound cultures was *Pseudomonas aeruginosa* (26.8%), followed by *Staphylococcus aureus* (25.4%), *Acinetobacter baumannii* (12.7%), coagulase negative staphylococcus (12.0%), *Enterococcus faecium* (7.7%), *Escherichia coli* (4.9%), *Enterococcus faecalis* (3.7%), *Burkholderia cepacia* (3.0%), *Enterobacter cloacae* (2.3%) and *Klebsiella pneumoniae* (2.3%). Colistin was very significantly effective drug in gram negative organism, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. **Results & Conclusion:** The resistance rates were 65% and 98% to piperacillin, 63% and 97% to ceftazidime, 28% and 50% to levofloxacin. The most effective antibiotic in gram positive organism, such as *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococcus were moxifloxacin. The resistance rates were 83% and 64% to ciprofloxacin, 80% and 17% to clindamycin.

□ Key words - antibiotic resistance, burn wound infection, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*

화상에서 창상감염은 흔히 발생하는 증상인데,¹⁻³⁾ 화상을 입은 초기에는 대부분의 피부 상재균이 소멸하여 세균감염이 없으나 48시간 내에 호흡기 상재균인 그람양성 세균이 화상 부위에 집락을 형성하게 되고, 수일 후에는 그람음성 세균에 의한 감염이 일어난다.^{2, 4-5)} Lawrence⁶⁾ 등의 연구에 의하면 *Staphylococcus*와 같은 그람 양성 구균은 입원 2~6일 이내에, *Pseudomonas aeruginosa* 등의 그람음성 간균들은 10~15일 후에 분리되기 시작한다고 한다. 면역기능이 저하되어 국소적인 감염에서 전신적인 감염으로 확대 되는데, 피부의 정상적인 방어기능이 파괴되고, 면역글로블린과 보체 감소, 면역세포 helper T-cell 수의 감소와 suppressor T-cell 수의 증가, interleukin-2 생성감소, 호중구의 기능장애 등이 발생하여 세균 증식이 잘 되어 높은 밀도의 균이 존재하게 되고, 인접한

조직에 침입하여 감염을 일으키게 된다.⁶⁻⁷⁾

화상환자 중에는 15세 이하의 소아가 30~40%를 차지한다고 보고된 바^{5,8,10)} 있으며 소아화상은 뜨거운 물에 의한 열탕 화상이 가장 많다. 소아들은 피부의 두께가 얇아 같은 온도에 의해서도 더 깊게 손상을 입고 적은 범위의 화상으로도 수분과 전해질 소실이 쉽게 발생하며 면역기능도 상대적으로 약해 화상으로 인한 폐렴, 패혈증 등 합병증으로의 발생빈도가 성인의 경우보다 높은 것으로 위험성은 잘 알려져 있다.^{6,8-10)}

화상 창상감염 환자에게는 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* 등 균들이 빠르게 집락을 형성하고 증식하게 된다.^{1,2,7,9)} 이러한 흔한 합병증으로 유발될 수 있는 패혈증을 일으키는 균에 대해 감수성을 보이는 항생제를 사용하여야 하며, 패혈증의 예방과 치료를 위해 그리고 2차 감염이 일어나지 않을 만큼의 기간 동안의 제한적으로 사용하게 된다.^{11,12)} 항균제를 사용함에 있어서도 제3세대 cephalosporin계 등과 같은 다양한 광범위 항균제가 증가함에 따라 내성 균주들도 증가하고 있는 추세이다.¹³⁾ 최근에는 화상환자의 전신적 항생제의 과도한 사용

Correspondence to : Hea Soon Shin

College of Pharmacy Duksung
Women's University Seoul 132-714, Korea
Tel: +82-2-901-8398, Fax: +82-2-901-8386
E-mail: hsshin@duksung.ac.kr

으로 내성을 갖는 균들이 증가하여 과거에 보고된 항생제 내성 결과를 치료에 적용하기 힘들게 되었다.^{5,14-17)} 따라서 소아 화상환자에서도 창상감염을 유발하는 주요 균종을 분리해내어 각 균종별 항균제 내성률을 파악하는 것이 치료기간을 단축할 수 있는 적합한 항균제의 선택에 매우 중요한 조건이 된다고 하겠다.¹⁸⁻²¹⁾ 이에 저자들은 2008년부터 2010년까지 3년간 화상감염 소아환자들을 대상으로 하여 감염세균 및 항생제 내성률을 조사해보고자 본 연구를 진행하였다.

연구 방법

화상부위의 세균배양

서울소재 A 대학병원(3차 진료기관) 2008년부터 6월부터 2010년 6월까지의 소아청소년과 화상환자의 임상 검체로부터 분리한 주요 균주를 배양하여 항균제 내성률을 조사하였다. *Staphylococcus* 균주의 분리용 선택배지로는 *Staphylococcus* Medium No. 110 (Difco, USA)를 사용하였으며 최소발육억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 측정용 배지로는 Mueller Hinton Broth (Difco, USA)배지를 사용하였다.

항생제 감수성 시험

항균제 감수성 시험은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 기준에 따라²²⁾ 디스크 확산법을 실시하였다. 균을 한천평판 희석법으로 Mueller Hinton 배지에서 배양한 *Pseudomonas aeruginosa*를 비롯하여 *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter cloacea*, *Klebsiella pneumonia* 균주에 대하여는 amikacin, aztreonam, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, colistin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, piperacillin + tazobactam, ticarcillin+clavulanic acid 등으로 검사하였다. 또한 *Staphylococcus aureus*를 비롯하여 Coagulase negative *Staphylococcus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus*

faecalis 등의 균주에 대하여도 ciprofloxacin, erythromycin, norfloxacin, penicilin-G, trimethoprim + sulfa 등으로 검사하였다.

통계적 분석

사용한 통계프로그램으로 IBM SPSS Statistics (Statistical package for social science, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)를 이용하여 Chi-square test를 시행하였으며, 이 중 의미가 있는 인자는 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였고, P value가 0.05미만인 경우에 유의한 것으로 판정하였다.

연구 결과

화상 창상감염 부위에서 분리한 세균배양검사 567건 중

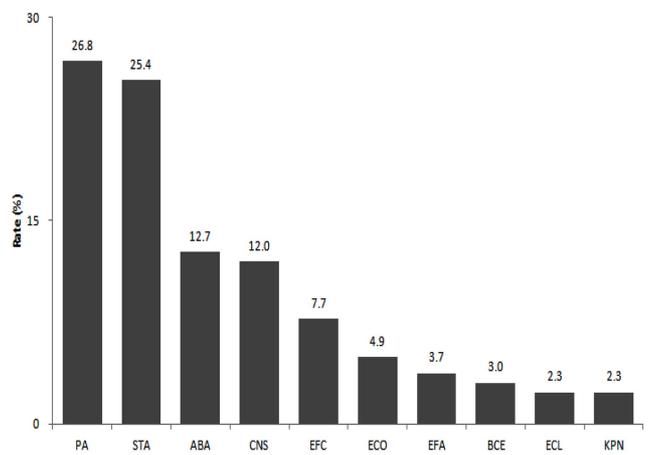


Fig. 1. The identified microorganisms from burn wound infection in children.

PA; *Pseudomonas aeruginosa*, STA; *Staphylococcus aureus*, ABA; *Acinetobacter baumannii*, CNS; Coagulase negative *Staphylococcus*, EFC; *Enterococcus faecium*, ECO; *Escherichia coli*, EFA; *Enterococcus faecalis*, BCE; *Burkholderia cepacia*, ECL; *Enterobacter cloacea*, KPN; *Klebsiella pneumonia*

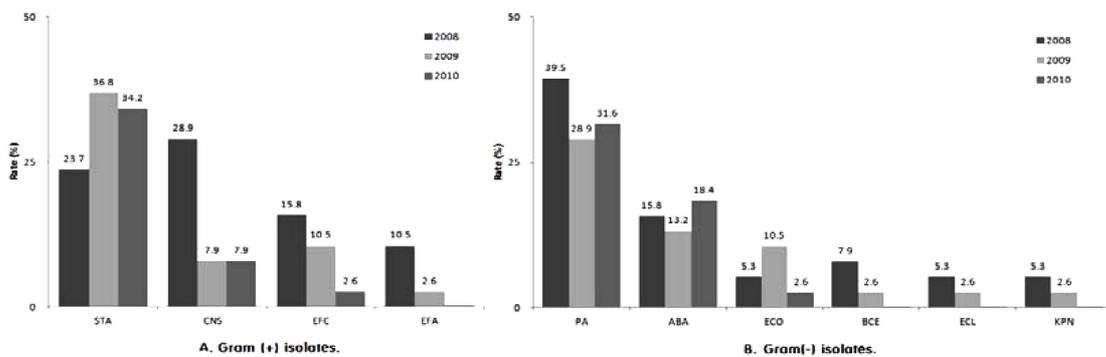


Fig. 2. Comparison of clinical important bacteria isolated from pediatric burn patients from 2008 to 2010.

PA; *Pseudomonas aeruginosa*, STA; *Staphylococcus aureus*, ABA; *Acinetobacter baumannii*, CNS; Coagulase negative *Staphylococcus*, EFC; *Enterococcus faecium*, ECO; *Escherichia coli*, EFA; *Enterococcus faecalis*, BCE; *Burkholderia cepacia*, ECL; *Enterobacter cloacea*, KPN; *Klebsiella pneumonia*

화상 창상감염 109건인 19.4%가 중복감염이었다. 화상의 초기 수 일 동안은 주로 화상을 입기 전에 피부에 존재하던 그람양성균에 의한 감염이 주로 많이 발생하였고, 창상감염이 가장 많이 생기는 시기는 화상 후 첫 일주일이었다. 화상 부위의 분리 배양된 세균별로 보면 본 연구에서 가장 많이 검출된 균주 순으로 나열하면, *Pseudomonas aeruginosa*가 26.8%, *Staphylococcus aureus*가 25.4%, *Acinetobacter baumannii*가 12.7%, coagulase negative *staphylococcus*가 12.0%, *Enterococcus faecium*이 7.7%, *Escherichia coli*가 4.9%, *Enterococcus faecalis*가 3.7%, *Burkholderia cepacia*가 3.0%, *Enterobacter cloacae*가 2.3% 그리고 *Klebsiella pneumonia*가 2.3% 결과로 검출되었다(Fig. 1).

화상감염의 균종별 분리율은 일반적으로 1950년대에는 β -용혈성 연쇄상구균이, 60-70년대에는 *P. aeruginosa*의 분리가 가장 많았고, 80-90년대에는 *P. aeruginosa*는 감소하는 추세이고, *S. aureus*의 분리는 증가 추세라고 보고되었다.¹⁹⁾ 그러나 본 연구결과로는 화상 부위의 세균배양 결과를 연도별로

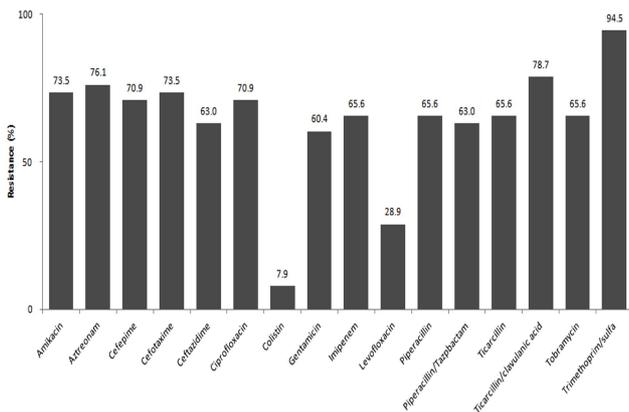


Fig. 3. Antimicrobial resistance (%) of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from pediatric burn patients.

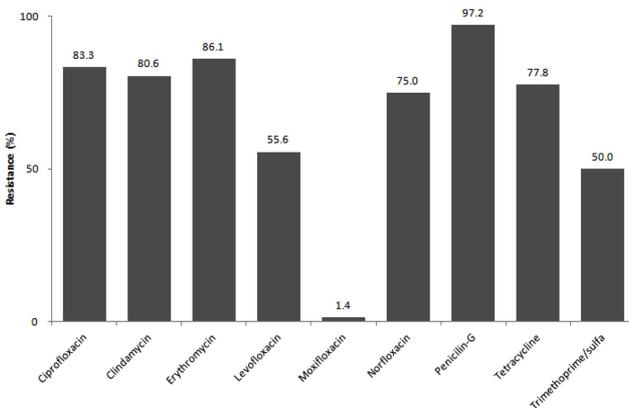


Fig. 4. Antimicrobial resistance (%) of *Staphylococcus aureus* isolated from pediatric burn patients.

비교하면 그람양성균은 *Staphylococcus aureus*는 2008년 23.7%에서 2009년 36.8%로 분리율이 증가되었고, coagulase negative *staphylococcus*는 2008년 28.9%에서 2009년 7.9%로 2009년부터 감소추세이며, *Enterococcus faecium*은 2009년 10.5%에서 2010년 2.6%로 2010년에 감소하였다. *Pseudomonas aeruginosa*는 2008년 40%에서 2010년 31%로 가장 많은 분리율을 보였으나 감소추세를 나타내어 다른 보고들과도 일치하였다. *Acinetobacter baumannii*가 2009년 10.5%에서 2010년 2.6%로 소폭 증가하였으며 이외의 그람 음성균들은 조금씩 지속적으로 감소하여 2010년에는 미미한 분리율을 보였다 (Fig. 2).

항생제 감수성 시험결과에서 *Pseudomonas aeruginosa*는 colistin에 민감한 감수성을 나타내었고, trimethoprim + sulfa

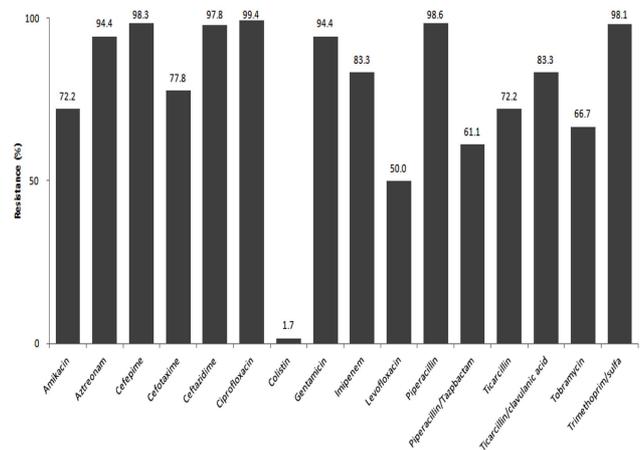


Fig. 5. Antimicrobial resistance (%) of *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric burn patients.

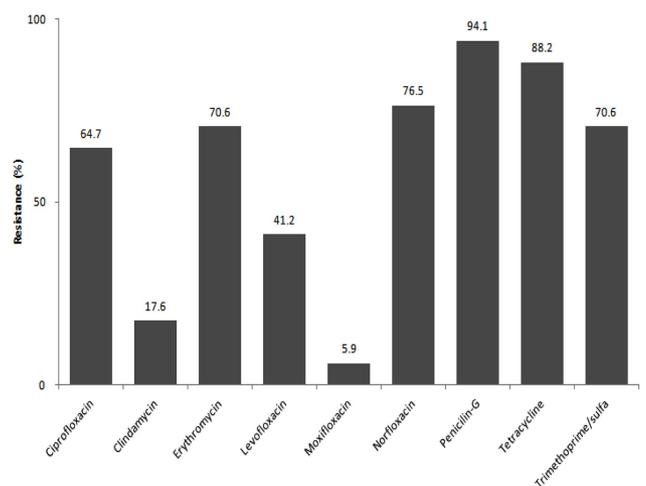


Fig. 6. Antimicrobial resistance (%) of Coagulase negative *Staphylococcus* isolated from pediatric burn patients.

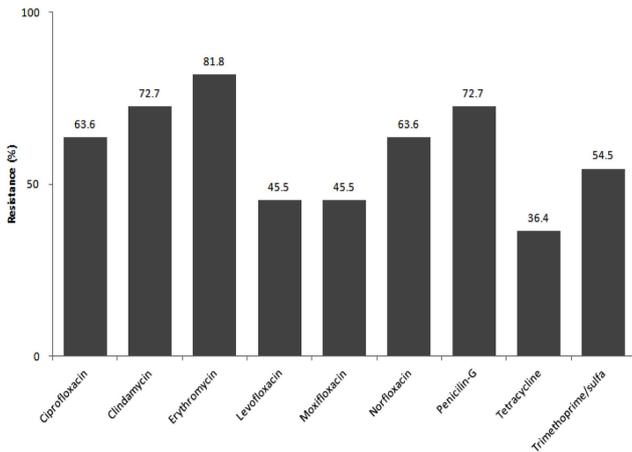


Fig. 7. Antimicrobial resistance (%) of *Enterococcus faecium* isolated from pediatric burn patients.

병용요법에 강력한 내성률을 보였다(Fig. 3). *Acinetobacter baumannii*도 역시 colistin에 민감한 감수성을 나타내었고(Fig. 5), 대다수 항균제에 강한 내성률을 보였다. 이들은 각각 piperacillin에 65%와 98% 결과로 내성률을 나타내었고, ceftazidime에 63%와 97% 결과로 내성률을 보였으며, levofloxacin에는 28%와 50%로 내성률을 나타내었다. *Staphylococcus aureus*는 penicillin-G에 강한 내성률을 보였고 moxifloxacin에 감수성을 보였으며(Fig. 4), coagulase negative staphylococcus는 moxifloxacin과 clindamycin에 감수성을 확인하였으며, penicillin-G에 강한 내성률을 나타내었다(Fig. 6). 이들은 각각 ciprofloxacin에 83%와 64%로 내성률을 나타내었고, clindamycin에는 80%와 17%의 결과로 내성률을 보였다. *Enterococcus faecium*은 전반적인 항생제 내성률을 보였다(Fig. 7).

고찰 및 결론

2008년부터 6월부터 2010년 6월까지 서울소재 A 대학병원 소아청소년과 화상환자로부터 화상부위의 세균배양 검사 결과 양성으로 나타난 193명을 대상으로 567건의 창상감염에 대하여 감염세균 및 항생제 내성률을 알아보려고 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 화상부위의 세균배양 567건 중 109검체(19.4%)에서 두 종류 이상의 균주가 중복 검출되었다. 주요 임상균주는 많이 분리된 순서로 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, coagulase negative staphylococcus, *Enterococcus faecium* 등이 검출되었다. 연구마다 경미한 정도로 상이하나 화상환자에게서 가장 흔히 분리되는 균주는 *Pseudomonas*였으며, Bernal²³⁾ 등에 의하면 *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Enterococcus faecalis*의 순서로 검출되었다고 보고하였다. Ozumba³⁾ 등에 의하면 *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*의 순서로, Mousa⁵⁾의 보고에 따르면 *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp.의 순으로 검출되었다고 보고되었다. 이렇듯 화상감염균의 분리율은 나라마다 다양하여 영국이나 미국 등은 *Staphylococcus aureus*가 보다 흔한 것으로 보고된다.²⁴⁾

화상부위의 세균배양 결과를 연도별로 비교하면 그람양성균은 *Staphylococcus aureus*는 분리율이 2008년에 비해 증가되었고 coagulase negative staphylococcus는 2009년부터 감소추세이며 *Enterococcus faecium*은 2010년에는 감소하였다. *Pseudomonas aeruginosa*는 지속적으로 최고 분리율을 보였으나, 90년대 들어서는 *P. aeruginosa*는 감소하는 추세이고, *S. aureus*의 분리가 증가 추세라는 다른 보고와도 일치한다.^{20,21)} 한편, *Acinetobacter baumannii*가 본 연구결과에서는 2008년에 비해 소폭으로 증가하였으며 이외에 분리되었던 그람음성균들은 조금씩 지속적으로 감소하여 2010년에는 미미한 분리율을 보였다.

항생제 감수성 시험결과에서 *Pseudomonas aeruginosa*는 colistin에 민감한 감수성을 나타내었고, trimethoprim + sulfa 병용요법에 강력한 내성률을 보였다. *Acinetobacter baumannii*도 역시 colistin에 민감한 감수성을 나타내었고, 대다수 항균제에 강한 내성률을 보였다. Piperacillin과 ceftazidime에 대하여 *Acinetobacter baumannii*가 보다 강한 내성률을 보였다. *Staphylococcus aureus*는 penicillin-G에 강한 내성률을 보였고 moxifloxacin에 감수성을 보였으며, coagulase negative staphylococcus는 moxifloxacin과 clindamycin에 감수성을 보였으며, penicillin-G에 강한 내성률을 나타내었다. Ciprofloxacin과 clindamycin에 대하여 예상했던 대로 *Staphylococcus aureus*가 강한 내성률을 보였다. *Enterococcus faecium*은 전반적인 항생제 내성률을 보유하고 있다.

Revathi²⁾ 등에 의하면 *Pseudomonas aeruginosa*은 ceftazidime과 cefoperazone에는 81.9%의 감수성을 보인다고 하였으나, 본 연구에서는 각각 43%와 41%의 결과로서 감수성이 높지 않았다. 반면에 cefepime이나 aztreonam에는 비교적 강한 감수성을 보였다. Rosanova⁹⁾의 보고에 따르면, 소아 화상감염 환자에서 *Pseudomonas aeruginosa*나 *Acinetobacter baumannii* 같은 그람음성균에 colistin 투여 시 합병증이 증가하지 않고 감수성이 높았다고 하였는바 본 연구에서도 현저하게 민감한 결과로 우수한 치료제가 되었으나 신독성 등 부작용이 알려져 있다.¹⁹⁾ *Pseudomonas aeruginosa* 항생제 내성률에 대하여 Obritsch²⁵⁾ 등은 2002년 미국에서 점차 증가하고 있다고 보고하였으며, Raja²⁶⁾ 등은 2007년 영국에서는 전반적으로 내성률이 낮은 것으로 보고하고 있어 국내병원뿐 아니라 국가간 차이가 있음을 확인하였다.²⁷⁾ 소아 화상환자에서도 창상감염

을 유발하는 주요 균종을 분리하여 항균제 내성을 파악하고 이에 적합한 항균제를 선택하는 것은 매우 중요하므로 전국적이고 정기적인 조사가 실시되어야 할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 덕성여자대학교 2011년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었음.

참고문헌

1. Mayhall CG. The Epidemiology of Burn Wound Infections: Then and Now. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 543-50.
2. Revathi G, Puri J, Jain BK. Bacteriology of burn. *Burn* 1998; 24: 347-9.
3. Ozumba UC, Jiburum BC. Bacteriology of burn wounds in Enugu, Nigeria. *Burn* 2000; 26: 178-80.
4. Mousa HAL. Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections. *J hosp infect* 1997; 37(4): 317-23.
5. Song WK, Lee KM, Shin DH, *et al.*, Antimicrobial susceptibility patterns of predominant bacteria isolated from the burn patients. *J Korean Soc Chemother* 1999; 17(1): 47-52.
6. Lawrence JC. Burn bacteriology during the last 50 years. *Burn* 1992; 18(2): S23-S29.
7. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, *et al.*, Bad bugs, no drugs: no escape! an update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12.
8. Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, *et al.*, The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care* 2009; 13(6): R183.
9. Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, *et al.*, The of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Buren Care Res* 2009; 30(4): 612-15.
10. Rodgers GL, Mortensen J, Fisher MC, *et al.*, Predictors of infectious complications after burn injuries in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(10): 990-5.
11. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064-73.
12. Morris AK, Masterton RC. Antibiotic resistance surveillance: action for international studies. *J of Antimicrob Chemother* 2002; 49: 7-10.
13. Lee KW, Kim MY, Kang SH, *et al.*, Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and expanded-spectrum cephalosporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. *Yonsei Medical Journal* 2003; 454(4): 571-8.
14. Jeon JG, Min HK, Kim JM, *et al.*, Study of results of bacterial culture and antibiotic sensitivity in burn patients. *Koran J Dermatol* 2001; 39(12): 1391-6.
15. Byun HW, Kin CG, Kin JK, *et al.*, Clinical characteristics and risk factors of mortality among severe burn patients with isolation of vancomycin-resistant enterococci. *Infection and Chemotherapy* 2005; 37(5): 265-70.
16. Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW, *et al.*, Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Infection and Chemotherapy* 2008; 40(2): 93-101.
17. Kim TH, Lee, YS, Lee MK, *et al.*, Species distribution and susceptibilities to azoles of candida species including *C. tropicalis* in a Tertiary Burn Center. *Korean J Clin Microbiol* 2010; 13(2): 79-84.
18. Lee HK, Kim CK, Lee JW, *et al.*, Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007; 10(1): 59-69.
19. Hong SG, Yong DE, Lee KW, *et al.*, Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2003; 6(1): 29-36.
20. Lee KW, Chang CL, Lee NY, *et al.*, Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1998. *Yonsei Medical Journal* 2000; 41(4): 497-506.
21. Chong YS, Lee KW, Park YJ, *et al.*, Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. *Yonsei Medical Journal* 1998; 39(6): 569-77.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: tenth informational supplement, Wayne, PA, NCCLS, 2000.
23. Bernal FJG, Torrero V, Regalado J, *et al.*, Bacteriology in burn patients undergoing mechanical ventilation. *Burn* 2006; 26: 731-6.
24. Kang SO, Lee HJ, Lee SH. An evaluation of antibiotic use in the hospitalized burn patients. *Kor J Clin Pharm* 2002; 12(2): 55-64.
25. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, *et al.*, National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4606-10.
26. Raja NS, Singh NN, Antimicrobial susceptibility pattern of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in a

- tertiary care hospital J Microbial Immunol infect 2007; 40(1): 45-9.
27. Lee KW, Kim MN, Kim JS, *et al.*, Further increase in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. And *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. Yonsei Medical Journal 2011; 52(5): 793-802.