

## Original Article



## OPEN ACCESS

Received: Aug 14, 2019

Revised: Nov 13, 2019

Accepted: Nov 17, 2019

### Correspondence to

Su Eun Park

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, 20 Geumo-ro, Yangsan 50612, the Republic of Korea.  
E-mail: psepse@naver.com

Copyright © 2020 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ORCID iDs

Seong Hee Jeong

<https://orcid.org/0000-0003-4811-3103>

Young A Kim

<https://orcid.org/0000-0002-8332-5200>

Go-eun Choi

<https://orcid.org/0000-0003-0800-2919>

Su Eun Park

<https://orcid.org/0000-0001-5860-821X>

### Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Author Contributions

Conceptualization: Park SE; Data curation: Jeong SH, Kim YA, Choi GE; Formal analysis: Jeong SH; Investigation: Kim YA; Supervision: Park SE; Writing - original draft: Jeong SH; Writing - review & editing: Park SE.

<https://piv.or.kr>

# Carbapenem내성 *Acinetobacter baumannii*로 인한 인공호흡기연관 폐렴 환아에서 고용량 Ampicillin-Sulbactam 과 Colistin 항균제 병합요법의 치료적 예후: 예비 연구

정성희 <sup>1</sup>, 김영아 <sup>1</sup>, 최고은 <sup>2</sup>, 박수은 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 어린이병원 소아청소년과

<sup>2</sup>부산카톨릭대학교 진단검사의학과

## Outcome of High Dose Ampicillin-Sulbactam and Colistin Combination Therapy for Treating Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: a Pilot Study

Seong Hee Jeong <sup>1</sup>, Young A Kim <sup>1</sup>, Go-eun Choi <sup>2</sup>, Su Eun Park <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, the Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, the Republic of Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** This pilot study aimed to evaluate the efficacy of high dose ampicillin-sulbactam and colistin combination therapy for ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the pediatric intensive care unit of Pusan National University Children's Hospital.

**Methods:** We retrospectively reviewed 17 pediatric patients with VAP caused by CRAB from June 2017 to August 2018. Ten (58.8%) patients were treated with high dose ampicillin-sulbactam and colistin combination therapy (combination therapy group), whereas 7 were treated with colistin only or with various combinations with or without colistin (other antibiotics group). Clinical and bacteriological outcomes were compared between the groups.

**Results:** The mean duration of fever after antibiotic use was 1.30±1.70 days in the combination therapy group and 1.71±1.49 days in the other antibiotics group. The mean duration of days for negative conversion of endotracheal aspirate bacterial culture after

antibiotic therapy was  $3.40 \pm 1.71$  days in the combination therapy group and  $11.80 \pm 8.86$  days in the other antibiotics group. The mortality rate within 30 days of antibiotic therapy was 1/10 (10%) in the combination therapy group and 3/7 (42.9%) in the other antibiotics group.

**Conclusions:** High dose ampicillin-sulbactam and colistin combination therapy as early antibiotic treatment in VAP caused by CRAB in children could improve clinical outcomes.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*; Carbapenem-resistant; Colistin; Ampicillin-Sulbactam; Ventilator-associated pneumonia; Children

## 서론

*Acinetobacter baumannii*는 호기성 그람 음성균으로 자연 환경에서 쉽게 분리되며, 사람의 피부와 구강 및 상기도, 장관 등에 상재균으로 존재하는데, 의료환경에서는 인공호흡기연관 폐렴(ventilator associated pneumonia), 균혈증, 연부조직 감염 등과 같은 의료관련 감염을 일으킬 수 있어 주의를 요한다.<sup>1)</sup>

우리나라 성인에게서 동정된 *A. baumannii*의 항균제 감수성 연구에서  $\beta$ -lactam, aminoglycoside, fluoroquinolone계 항균제에 대한 내성률이 각각 2009년에 55%, 48%, 67%에서 2015년에는 86%, 60%, 87%로 점차 증가하였고, 특히 carbapenem에 대한 내성률은 2004년에 15–30%에서 2014년에 80–85%로 증가하였다.<sup>2,3)</sup> Carbapenem에 내성인 *A. baumannii* (carbapenem resistant *A. baumannii*, CRAB)에 의한 의료관련 감염의 증가로 적절한 항균제의 선택이 더욱 어렵게 되었고, 초기 부적절한 항균제 투여는 CRAB 감염에 의한 사망률을 3배 증가시켰다.<sup>4)</sup> 그러나 성인에서 CRAB에 의한 균혈증을 동반한 인공호흡기연관 폐렴에서 초기부터 적절한 항균제로 치료하면 사망률을 감소시킬 수 있었다.<sup>5)</sup>

소아에서 CRAB를 포함한 다제 내성 그람 음성균 감염은 최근 들어 우리나라뿐 아니라 전 세계적으로 그 발생이 증가하고 있으며, 의료관련 감염의 주요 원인균으로 대두되고 있으나 소아에서의 CRAB에 의한 감염의 치료에 대한 자료는 거의 없는 실정이다.<sup>4,6,7)</sup> 이에 전문가들은 소아를 대상으로 한 연구 결과가 나올 때까지 성인의 연구 자료와 실험실 자료 및 임상 경험을 토대로 소아의 CRAB 감염에 대하여 다음과 같이 항균제를 선택하도록 권고하였다.<sup>8)</sup> *A. baumannii*의 meropenem에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 값이  $8 \mu\text{g/mL}$  미만인 경우에 meropenem을  $40 \text{ mg/kg/dose}$ 로 8시간 간격으로 투여하고 감수성이 있는 항균제를 최소 한 가지 더 추가하도록 하였다. *A. baumannii*의 meropenem에 대한 MIC가  $8 \mu\text{g/mL}$  이상인 경우에는 colistin을 일차치료약제로 선택하며, 병합 가능한 항균제로 aminoglycoside 혹은 fluoroquinolone을 고려할 수 있다. Aminoglycoside와 fluoroquinolone에 모두 저항성을 가지는 경우에는 fosfomycin, ampicillin-sulbactam, 또는 tigecycline 중에 감수성이 있는 항균제의 병합요법을 추천하였다.<sup>9)</sup>

본 연구는 소아의 CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴의 치료에 있어 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합 요법의 효과를 평가하기 위한 예비 연구로 실시되었다.

## 방법

이 연구는 13개 병상의 소아집중치료실을 운영하고 있는 1개 어린이 병원에서 실시되었다. 소아집중치료실 입원 환자의 혈액 또는 기관내관 흡입액(endotracheal aspirate)에서 2013년부터 산발적으로 *A. baumannii*가 검출되었으나 2013년부터 2017년 5월까지 유행발생은 없었다. 2017년 6월 5일에 소아집중치료실에서 인공호흡기 치료를 받고 있던 환자의 혈액과 기관내관 흡입액 배양 검사에서 처음으로 CRAB가 분리되었고 이후 다른 환자의 기관내관 흡입액 검체에서 2주 이상 CRAB가 연속적으로 분리 동정되면서 발생이 증가하였다.

2017년 6월부터 2018년 8월까지 소아 집중치료실에서 인공호흡기 치료를 받은 0세부터 18세 미만 소아 환자를 대상으로 의무 기록 및 실험실 자료를 후향적으로 검토하였으며 기관내관 흡입액 또는 혈액에서 균 배양 검사 및 항균제 감수성 검사를 실시하여 CRAB 감염이 확인된 환자를 선정하였다. 그 중 인공호흡기연관 폐렴으로 진단받고 항균제 치료를 받은 환자를 연구 대상으로 하였다. CRAB는 carbapenem 계열 항균제에 저항성이 있는 *A. baumannii*균으로 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)의 기준에 따라 imipenem에 대한 MIC가 8 µg/mL 이상일 경우로 정의하였다.<sup>10)</sup> 인공호흡기연관 폐렴은 미국 질병관리본부의 National Healthcare Safety Network에서 제시한 기준을 사용하였다. 소아집중치료실 입원 당시 인공호흡기연관 폐렴의 병적 증상이 없고 입원 72시간 이후에 기관내관 흡입액 또는 혈액에서 균주가 동정됨과 동시에, 단순흉부방사선촬영에서 새로 발생한 폐 침윤이 있어야 한다. 또한 38°C 이상의 발열, 백혈구 증가 또는 감소(>11,000/mm<sup>3</sup> or <4,000/mm<sup>3</sup>), 화농성의 기관분비물이 배출되는 경우의 3가지 중에서 두 가지 이상을 보일 때로 정의하였다.<sup>11)</sup> 단순 집락은 환자에서 CRAB 균이 배양되지만 임상적 증상 및 검사에서 질환의 증거가 없는 경우로 정의하였고 연구 대상에 포함되지 않았다.<sup>12)</sup> 37주 미만으로 출생한 미숙아, 기관지 폐 이형성증과 같은 만성폐질환 환자, CRAB 외 다른 세균이 동시에 검출된 경우 및 선천면역결핍환자는 분석에서 제외하였다.

고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합 항균제 치료를 병합치료군(combination therapy group)이라고 정의하였고, 병합 요법으로 항균제를 변경한 시점을 치료 시작일로 정의하였다. 고용량 ampicillin-sulbactam은 sulbactam 200 mg/kg/day 용량으로 4회 분할하여 투여하였다. 그 밖에 다른 종류의 항균제로 치료한 경우를 기타치료군으로 정의하였고 각 항균제를 투여한 시점을 치료 시작일로 정의하였다.

연구 대상의 기본 조건을 파악하기 위해 성별, 나이, 과거 병력, 1개월 이내 항균제 사용 여부 등을 조사하였다. 환자의 중증도는 소아 중환자 사망률 예측 지표인 Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) III로 평가하였다. PRISM III는 입원 당시 환자의 혈압, 맥박, 체온, 동공반사, 의식 평가 소견과 혈액, 생화학, 혈중 가스 검사를 통해 최종적으로 점수화 하였다.<sup>13)</sup>

항균제 종류에 따른 환자의 경과를 비교하기 위해 발열기간, 혈액 및 기관내관 흡입액 검체를 대상으로 항균제 사용 후 CRAB 배양 결과가 음성으로 전환될 때까지의 기간, 항균제를 사용한 기간, 단순흉부방사선촬영 소견, 항균제 사용 기간 중 CRAB 재감염 여부 및 항균제 치료 후 30일간 생존여부를 분석하였고 단순흉부방사선촬영 결과는 영상의학과 전문의의 판독을 참고하였다.

항균제 감수성 검사는 colistin 이외의 항균제에 대해서는 VITEK-2 (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA) 장비를 통해서 CLSI (2015)의 권고에 따라 실시하였고, colistin 감수성 검사는 microbroth dilution method를 통해서 MIC 값을 구하였으며, CLSI의 2015년도 개정판의 MIC 값에 따른 감수성 기준으로 항균제 감수성 여부를 판단하였다.<sup>10)</sup>

통계학적 분석은 IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 비모수 검정을 통해 연속형 변수의 경우 Mann Whitney-U 테스트를 이용하여 분석하였고, 범주형 변수는 Fisher's exact 검정을 통하여 통계량을 분석하였다. 두 환자군을 비교할 때, *P*-value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의미한 차이가 있다고 정의하였다.

본 연구는 양산부산대학교병원 임상연구 윤리심의위원회로부터 심의면제 승인을 받아 진행되었다(IRB No.05-2019-128).

## 결과

2017년 6월부터 2018년 8월까지 혈액 또는 기관내관 흡입액에서 CRAB가 검출된 환자는 37명이었다. 이 중에서 단순 집락으로 판명된 20명(54%)을 제외하고 17명(46%)이 인공호흡기연관 폐렴으로 진단받았으며, 이 중 4명(23%)이 진단 당시에 균혈증을 동반하였다. 17개의 CRAB 균주는 ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin 항균제에 모두 내성이었으며 cefotaxime, gentamicin, meropenem, imipenem에는 16개 균주가 내성이었다. 15개 균주는 ampicillin-sulbactam에 대한 MIC가 16/8 µg/mL로 중간 내성이었고 2개 균주는 MIC가 8/4 µg/mL 이하로 감수성이었다. Minocycline에 대해서는 16개 균주가 감수성이었으며, tigecycline에 대해서는 6개의 균주가 감수성이었다(**Table 1**). 17균주 중 3균주(18%)가 colistin에 대한 MIC가 4 µg/mL 이상으로 내성이었다.

고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합요법을 투여 받은 병합치료군은 10명이었으며, 그 외 다른 항균제를 사용한 기타치료군은 7명으로 colistin 단독 3명, meropenem과 amikacin의 병합요법 1명, ampicillin-sulbactam과 trimethoprim/sulfamethoxazole의 병합요법 1명,

**Table 1.** In vitro activities of antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric ventilator-associated pneumonia

Antimicrobial agents	R		I		S	
	No. of isolates (n=17)	MIC	No. of isolates (n=17)	MIC	No. of isolates (n=17)	MIC
Ceftazidime	17	≥32	0	16	0	≤8
Cefepime	17	≥32	0	16	0	≤8
Cefotaxime	16	≥64	1	16-32	0	≤8
Ampicillin-sulbactam	0	≥32/16	15	16/8	2	≤8/4
Minocycline	0	≥16	1	8	16	≤4
Gentamicin	16	≥16	0	8	1	≤4
Meropenem	16	≥8	1	4	0	≤2
Imipenem	16	≥8	1	4	0	≤2
Ciprofloxacin	17	≥4	0	2	0	≤1
Tigecycline	0	4	11	2	6	0.75
Trimethoprim/sulfamethoxazole	16	4/76	1	-	0	2/38
Piperacillin	16	≥128	0	32-64	1	≤16
Colistin	3	≥4	0	-	14	≤2

Abbreviations: R, resistant; I, intermediate; S, susceptible; MIC, minimum inhibitory concentration.

**Table 2.** Clinical risk factors of two treatment groups, in pediatric ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Variable	High dose ampicillin-sulbactam and colistin group (n=10)	Other regimen group (n=7)	P-value
Male	8 (80)	4 (57.1)	0.323 <sup>†</sup>
Age (mon)	13.60±20.70	37.57±28.70	0.490 <sup>*</sup>
Bacteremia	2 (20)	2 (28.5)	0.909 <sup>†</sup>
Underlying disease <sup>‡</sup>	9 (90)	6 (85.7)	0.793 <sup>†</sup>
Previous cardiac operation history	10 (100)	4 (57.1)	<b>0.027<sup>†</sup></b>
Central catheter	10 (100)	7 (100)	1.000 <sup>†</sup>
Previous antibiotics treatment	10 (100)	7 (100)	1.000 <sup>†</sup>
PRISM III	3.50±1.50	4.00±1.10	0.780 <sup>*</sup>
Previous carbapenem treatment	5 (50)	4 (57.1)	0.778 <sup>†</sup>

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: PRISM, Pediatric Risk of Mortality Score.

<sup>\*</sup>P-value analysis was performed by Mann Whitney-U test; <sup>†</sup>P-value analysis was performed by Fisher's exact test;

<sup>‡</sup>Congenital heart disease.

colistin과 cefepime의 병합요법 1명, colistin과 minocycline 및 tigecyclin의 병합요법 1명이었으며 각각 하나 이상의 항생제에 감수성이 있었다. Colistin nebulizer 병용치료는 병합치료군에서 3명, 기타치료군에서 2명이었다. 병합치료군과 기타치료군의 성비, 평균 나이, 균혈증 유무, 선천 심장 질환 유무, 수술력, 중심정맥관 유무, 기관삽관 유무, 항균제 사용력과 이전 carbapenem 투여 병력을 비교하였다(Table 2). 병합치료군과 기타치료군의 평균 나이는 각각 13.6±20.7개월과 37.5±28.7개월이었다. 두 군에서 모든 환자는 중심정맥관을 갖고 있었고 병합치료군 환자 10명 모두 이전 심장수술 병력이 있었지만, 기타치료군은 4명(57%)만이 이전 수술 병력이 있었다. CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴이 발생하기 전에 병합치료군과 기타치료군 모든 환자는 1개월 이내에 vancomycin, meropenem, 또는 3세대 cephalosporin 병합요법을 투여받았으며, carbapenem을 투여 받았던 환자는 병합치료군과 기타치료군에서 각각 5명(50%)와 4명(57%)이었다.

항균제 변경 후 발열 기간은 병합치료군에서 평균 1.30±1.70일, 기타치료군에서 1.71±1.49일로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았다. 기관내관 흡입액에서 CRAB가 처음 동정된 날로부터 CRAB 배양 결과가 음성으로 전환된 기간을 비교하였고 CRAB가 더 이상 검출되지 않을 때까지의 기간은 병합 치료군에서 3.40±1.71일, 기타치료군에서 11.80±8.86일로, 병합치료군에서 의미 있게 짧았다( $P=0.030$ ). 인공호흡기연관 폐렴으로 진단받고 항균제를 변경한 후 혈액에서 CRAB가 배양된 경우는 병합치료군에서 1명(10%), 기타치료군에서 3명(43%) 이었고, 항균제 변경 후 병합치료군에서 1일째, 기타치료군에서 평균 2일째 혈액에서 배양되었다. 단순흉부방사선촬영에서 폐렴의 호전이 보인 기간은 병합치료군에서 평균 5.00±6.03일, 기타치료군에서 평균 4.57±2.99일로 통계적 차이는 없었다. 치료 후 30일 이내에 병합치료군에서 1명(1/10, 10.0%)이 사망하여 기타치료군(3/7, 42.9%)보다 사망률이 낮았지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다( $P=0.127$ )(Table 3).

## 고찰

이 연구는 소아의 CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴의 치료에 있어 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합 요법의 효과를 알아보기 위한 예비 연구로 시행되었다. 병합



**Table 3.** Comparison of clinical outcomes between two therapeutic groups in pediatric ventilator-associated pneumonia caused by CRAB

Category	High dose ampicillin-sulbactam and colistin group (n=10)	Other regimen group (n=7)	P-value
Duration of fever after antibiotics therapy (days)	1.30±1.70	1.71±1.49	0.476*
Mean duration of days for negative conversion of bacterial culture after antibiotic therapy (days)	3.40±1.71	11.80±8.85	<b>0.030*</b>
Duration of antibiotics therapy (days)	9.00±3.83	9.00±1.82	0.729*
CRAB bacteremia during antibiotics therapy (person)	1 (10)	3 (42.9)	0.127†
Improvement of chest radiograph (days)	5.00±6.04	4.57±2.99	0.549*
No. of reinfection patient during antibiotics therapy (person)	5 (50)	2 (28.6)	0.638†
30-day mortality rate	1 (10)	3 (42.9)	0.127†

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

\*P-value analysis was performed by Mann Whitney-U test; †P-value analysis was performed by Fisher's exact test.

치료군에서 기관내관 흡입액의 CRAB 음전까지의 평균 시간이 3.4일로 기타치료군 11.8일보다 통계학적으로 의미 있게 짧았다( $P=0.030$ ). 병합치료군에서 총 발열 기간이 짧았고 (1.30일 vs. 1.71일), 치료 중에 균혈증이 발생한 빈도가 적었으며(10% vs. 42.9%), 사망한 환자수(1명 vs. 3명)도 적었지만 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다.

*A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴은 성인 뿐만 아니라 소아에서도 중요한 의료관련 감염증이다. *A. baumannii* 감염의 주요 치료제인 carbapenem에 대한 내성이 점차 증가하면서 이로 인한 사망률도 증가하였다.<sup>4)</sup> 이에 대한 대안으로 CRAB 감염에 colistin을 일차 항균제로 추천하고 있다. 그러나 colistin의 사용 증가로 CRAB의 colistin에 대한 내성률이 증가하였고,<sup>3)</sup> 따라서 CRAB의 colistin에 대한 감수성 정보를 알기 전까지 colistin 단독 사용은 치료 실패의 위험성이 있다. Colistin은 전구약물인 colistin methanesulfonate 형태로 주입되면, 인체 내에서 활성형인 colistin으로 서서히 전환된다.<sup>14)</sup> Colistin으로 전환될 때까지 시간이 걸려 주입 후 수 시간이 지나야 최고 혈중 농도에 이르기 때문에 감염을 치료할 수 있는 적정 농도에 도달하지 못하기도 한다. Colistin이 갖고 있는 이러한 단점으로 CRAB와 같은 다제내성균에 의한 감염증 치료에 단독요법이 적절하지 않을 수 있다는 우려가 있다.<sup>1)</sup> CRAB를 포함한 다제 내성 그람 음성균에 의한 감염 치료에 있어 colistin 단독요법 보다는 감수성이 있는 두 가지 이상의 항균제를 병합하여 치료하면 사망률을 감소시켰다는 연구 결과들이 보고되었다.<sup>15,16)</sup> Colistin에 병합요법으로 추천되는 항균제는 감수성이 있다면 aminoglycoside 혹은 fluoroquinolone이며, 이들 항균제에 내성이면 tigecycline 혹은 ampicillin-sulbactam이다. 그런데 국내에서 fosfomycin은 경구용 제제만 사용되고 있으며, tigecycline의 소아 용량에 대한 정보가 제한적이고 8세 미만에서는 사용 금기이기 때문에, 국내 소아 중환자에서 CRAB 감염의 치료시 *A. baumannii*의 meropenem에 대한 MIC가 8 ug/mL 이상이고 aminoglycoside, fluoroquinolone에 모두 저항성이 라면 colistin과 ampicillin-sulbactam 병합 요법을 고려해볼 수 있다. 이 때 ampicillin-sulbactam에 중간 내성을 보이는 균주의 경우 고용량 ampicillin-sulbactam을 사용할 수 있다.

CRAB의 치료에 colistin과 항균제 병합요법이 colistin 단독요법보다 더 효과적이라고 단정할 수 있는 자료는 충분하지 않다. 그러나 성인의 혈류 감염을 대상으로 한 연구에서 병합요법이 단독요법에 비교하여 균 음전까지의 기간이 짧았고, 14일 후 생존율이 높았다.<sup>2)</sup> 병합요법에 사용된 항균제는 carbapenem, ampicillin-sulbactam, tigecycline 중 하나였으며 병합요법 간에는 사망률의 차이는 없었다. Makris 등<sup>8)</sup>은 18세 이상 성인을 대상으로 CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴 치료에 colistin 단독요법과 colistin과 고용량 ampicillin-sulbactam 병합요법의 치료 효과를 비교하였고 단독요법군과 병합요법군의 각각 47.4%과 45.0%에서 혈류 감염

이 동반되어 있었다. 항균제 투여 4-5일 후 임상 증상이 호전된 비율이 병합요법군에서 더 높았으며 치료 기간 동안 사망률도 더 낮았다고 보고하였다(47% vs. 25%,  $P=0.191$ ).

본 연구는 후향적 연구로 기타치료군에 colistin 단독 투여 환자뿐만 아니라 다른 항균제의 조합 등이 포함되어 있어 병합요법과 colistin 단독요법의 치료 효과를 비교하였다고 할 수 없는 문제점이 있다. 또한 대상 환자가 적었고, 각 군에서 균혈증이 동반된 환자 수가 적었기 때문에 성인의 보고와 다르게 사망률이 낮았을 가능성도 있다. 그러나 소아, 특히 어린 영아를 대상으로 CRAB에 의한 감염증의 치료에 있어 항균제의 치료 효과를 보고한 연구가 드물어 본 연구와 같은 예비 연구자료가 향후 CRAB를 포함한 다제 내성 세균에 의한 감염증의 치료 연구에 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

결론적으로 소아의 CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴 치료에 있어 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합요법이 도움이 될 것으로 보인다. 앞으로 소아를 대상으로 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합요법이 CRAB에 의한 감염으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있는 지에 대한 전향적 연구가 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Pogue JM, Neelakanta A, Mynatt RP, Sharma S, Lephart P, Kaye KS. Carbapenem-resistance in gram-negative bacilli and intravenous minocycline: an antimicrobial stewardship approach at the Detroit Medical Center. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 6:S388-93.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1311-22.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Kim YA, Park YS. Epidemiology and treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in Korea. *Korean J Intern Med* 2018;33:247-55.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Bae IK, Jeong SH, Lee K. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Clin Microbiol* 2012;15:1-8.  
[CROSSREF](#)
5. Park SY, Lee EJ, Kim T, Yu SN, Park KH, Lee MS, et al. Early administration of appropriate antimicrobial agents to improve the outcome of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bacteraemic pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:407-12.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Lee HJ, Lee DG. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: recent updates and treatment strategies. *J Korean Med Assoc* 2018;61:281-9.  
[CROSSREF](#)
7. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis* 2012;55:852-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med* 2018;22:67-77.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:1439-48.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement. CLSI document M100-S25. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

11. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med* 2012;40:281-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Mularoni A, Bertani A, Vizzini G, Gona F, Campanella M, Spada M, et al. Outcome of transplantation using organs from donors infected or colonized with carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Am J Transplant* 2015;15:2674-82.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Choi SJ, Moon CJ, Chun YH, Yoon JS, Kim HH, Kim JT, et al. PRISM III in a pediatric intensive care unit with multiple disease entities. *Korean J Crit Care Med* 2011;26:123-7.  
[CROSSREF](#)
14. Ko KS, Choi Y, Lee JY. Old drug, new findings: colistin resistance and dependence of *Acinetobacter baumannii*. *Precis Future Med* 2017;1:159-67.  
[CROSSREF](#)
15. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;52:879-91.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Kim MJ, Lee HJ, Son SH, Huh JW. Outbreak of *Acinetobacter* septicemia in a neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr* 2006;49:494-9.  
[CROSSREF](#)

## 요약

**목적:** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)에 의한 인공호흡기연관 폐렴(ventilator-associated pneumonia, VAP)의 치료에 있어 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin의 병합요법 치료효과를 살펴보기 위한 예비 연구이다.

**방법:** 2017년도 6월부터 2018년도 8월까지 17명의 CRAB VAP 환자를 후향적으로 분석하였다. 10명(58.8%)의 환자는 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin 병합요법(병합치료군)으로 치료받았으며, 나머지 7명은 colistin 단독치료를 하였거나 colistin을 포함 또는 미포함하는 다양한 항균제의 병합치료(기타치료군)를 하였다. 본 연구는 두 그룹간의 임상 및 세균학적 결과를 비교하였다.

**결과:** 병합치료군에서 항균제 사용 후 발열기간은  $1.30 \pm 1.70$ 일이었고, 기타치료군에서는  $1.71 \pm 1.49$ 일이었다. 기관내관 흡인물 검체에서 균이 음전 될 때까지의 평균 기간은 병합치료군에서  $3.40 \pm 1.71$ 일 기타치료군에서  $11.80 \pm 8.86$ 일이었다 ( $P=0.030$ ). 항균제 치료 30일 이내 사망률은 병합치료군에서 1/10 (10%)이고 기타치료군에서 3/7 (42.9%)이었다.

**결론:** 소아의 CRAB에 의한 인공호흡기연관 폐렴 환자에서 고용량 ampicillin-sulbactam과 colistin의 병합요법이 임상적 예후를 개선시킬 수 있을 것으로 기대된다.