



지역기반 상급종합병원 내 카바페넴 내성 장내세균 획득에 관한 위험인자

이연주^{1,2} · 강지은³ · 함정연² · 이자균² · 이정연^{1,3,4*}

¹이화여자대학교 임상보건융합대학원, ²강북삼성병원 약제부, ³이화여자대학교 약학대학, ⁴이화여자대학교 대학원 약학과
(2020년 6월 5일 접수 · 2020년 6월 14일 수정 · 2020년 6월 14일 승인)

Risk Factors of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Acquisition at a Community-based Hospital

Lee Yeonju^{1,2}, Ji Eun Kang³, Jung Yeon Ham², Ja Gyun Lee², and Sandy Jeong Rhie^{1,3,4*}

¹Graduate School of Converging Clinical & Public Health, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Kangbuk Samsung Medical Center, Seoul 03181, Republic of Korea

³College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

⁴Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received June 5, 2020 · Revised June 14, 2020 · Accepted June 14, 2020)

ABSTRACT

Objective: The rising number of carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) cases has become a concern worldwide. This study investigated patient characteristics with CRE and analyzed the risk factors associated with its acquisition. **Methods:** A retrospective review of the electronic medical records of the Kangbuk Samsung Medical Center from May 2016 to April 2019 was performed. The inclusion criterion was hospitalized patients aged ≥ 18 years with confirmed CRE acquisition. Patients were divided by CRE acquired and non-acquired patients. CRE acquired patients were those with CRE confirmed by their active surveillance cultures, while non-acquired patients were those with carbapenemase-sensitive *Enterobacteriaceae* (CSE). If CRE was isolated more than once during hospitalization, only the first isolation was used for data analysis. Patient characteristics, antibiotic used, and the duration of use were compared between two groups using univariate analysis, and the risk factors associated with CRE were analyzed using multiple logistic regression analysis. **Results:** Among the 73 CRE acquired patients, 44 (60.3%) were positive for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE). Infection from *Klebsiella pneumoniae* (42 cases, 57.5%), *Escherichia coli* (17 cases, 23.3%), and *Enterobacter cloacae* (5 cases, 6.8%). The risk of CRE acquisition was significantly increased by 4.99 times [confidence interval (CI), 1.40–17.78; $p=0.013$] with mechanical ventilation, 3.86 times (CI, 1.59–9.36; $p=0.003$) with penicillin administration, and 21.19 times (CI, 6.53–68.70; $p<0.001$) with carbapenem administration. **Conclusions:** Proper antibiotic use including the selection, frequency, and duration, and patients on mechanical ventilators need close monitoring.

KEYWORDS: Carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae*, carbapenemase-sensitive *Enterobacteriaceae*, active surveillance cultures, antibiotic use

항생제 사용의 증가로 인한 다제 내성균 발현의 증가는 세계적인 문제로 대두되고 있다. 그 중 카바페넴 내성 장내세균 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)의 증가는 카바페넴이 내성균 중 광범위 베타락탐분해효소(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 생성 그람 음성균 치료의 주요 약제이며, 그 밖의 적절한 치료대안이 없다는 점에서 매우 위협적이

다.¹⁾ 카바페넴 내성 장내세균 중 카바페넴 분해효소를 생성하는 세균을 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE)라고 하며, 이는 내성 유전자를 빠르게 전파시킬 수 있는 특성을 가지고 있으며, 이러한 carbapenemase의 획득은 국제적으로 보고되고 있다.²⁾ 최초의 감염 보고는 1993년 not metalloenzyme carbapenemase (NMC)에 의한 것이었으며, 국

*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, College of Pharmacy, Graduate School of Converging Clinical and Graduate School of Public Health, and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52 ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea

Tel: +82-2-3372-3023, Fax: +82-2-3372-2850

E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

내에서도 1990년대 초반 일본으로부터 metallo-beta-lactamase (MBL)와 IGF2 mRNA-binding protein 1 (IMP-1) 효소가 전파됨으로써 CPE가 확산되기 시작하였다.³⁾ 이에 국가적 차원의 항생제 내성 감시 및 관리의 필요성이 제기되어, 2011년 표본 감시를 시작으로 2017년 6월 제 3군 법정 전염병으로 지정하고 전수 감시 체계로 전환되었다.⁴⁾ 국내 CPE 신고는 2015년 565건, 2016년 1,453건, 2017년 2,657건으로 매년 급격히 증가 추세에 있다. CRE의 진단은 주로 배양 검사를 통해 이루어지며 카바페넴계 항생제 중 한 가지 이상에 내성을 보이는 경우 CRE로 진단된다.⁴⁾

CRE는 조기 전파 억제에 위하여, 미국의 질병통제예방센터 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 손 위생, 접촉주의, 환자 격리, 환경 소독 등의 적극적인 감시 배양을 권고하고 있다.⁵⁾ 국내 질병예방본부에서도 2018년 CRE 관리 지침에서 1년 이내 CRE 집단 발생 지역의 의료기관 방문 경험이 있는 경우, 1년 이내 전원 시 이전 의료기관 또는 과거 입원 시 CRE가 확인된 경우, 1년 이내 CRE 환자와 접촉 경험이 있는 경우 및 이에 해당하는 환자와 긴밀한 접촉이 있어 확인이 필요하다고 판단되는 경우에 입원 전 또는 입원 시 선별검사를 시행하도록 권고하고 있다.⁴⁾ CRE 관련 위험인자로 알려진 항목은 영양기관 입원 여부, 중환자실 입실 여부, 비위 영양관 삽입, 도뇨관 삽입 등의 침습적 시술 시행, 최근 항생제 사용 여부, 다제내성균 분리 등이 있다.⁶⁻⁹⁾ 현재 CRE 치료 약제로는 colistin, tigecyclin, fosfomycin, aminoglycoside, ceftazidime-avibactam 등이 있으며, carbapenems도 병합요법으로 효과가 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 그러나, colistin은 신독성으로 부작용 위험으로 사용에 제한이 있으며, 더욱이 colistin과 tigecyclin의 내성의 증가가 보고되고 있다.¹⁴⁾ Fosfomycin은 단일 요법에 대한 임상 데이터가 부족하고 ceftazidime-avibactam은 아직 국가 허가를 받지 못한 상태이다.¹⁵⁾

본 연구는 국내 단일 3차 중형 병원에서 발생한 카바페넴 내성 장내세균의 특성을 조사하고, CRE 발생 관련 위험 인자를 알아보고, CRE 발생 고위험군을 특징화하여 능동 감시 배양의 세부 기준을 제시하고자 한다.

연구 방법

연구대상

본 연구는 2016년 5월부터 2019년 4월까지 3년동안 강북삼성병원에 입원한 환자 중 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 이 중 능동배양검사를 통해 CRE 집락이 확인된 경우를 실험군으로 하였으며, 1회 이상 집락이 보고된 경우 입원 기간 중 첫번째 집락 발생 시기만을 자료로 사용하였다. 각 실험군에 대해 대조군은 동일 기간내 입원한 환자 중 CSE가 발생한 환자를 무작위 추출하여 연령과 성별을 1:1로 대응매칭

하여 선별하여 교란변수를 통제하고자 하였다. 본 연구는 강북삼성병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다 (IRB File No. 2019-04-041).

자료 수집 및 방법

해당 환자의 연령 및 성별, 영양기관 입원여부, 중환자실 입실여부, 검사 후 입원기간, 동반질환, 검사전 투여된 항생제 종류 및 기간, 검사 전 시행된 침습적 시술 및 처치, 다제내성균 유무, CPE 발생 여부 및 polymerase chain reaction 검사에 의한 유전자형, 발생한 CRE 및 CSE 균종에 대한 자료를 조사하였다. 위 항목 중 영양 기관 입원, 중환자실 입실, 과거 항생제 투여, 과거 침습적 시술 및 처치, 다제 내성균 발생의 경우 검사 시점으로부터 3개월 이전까지의 기록을 조사하였다.

투여 기간에 따른 CRE 발생 위험도를 확인하기 위해 상기 항생제에 대해 0일, 1일~7일, 8일 이상으로 투여기간별로 조사를 시행하여 투여하지 않은 경우를 기준으로 각각의 교차비 (odds ratio, OR)를 확인하였다. 조사 기간 내 동일한 항생제를 2회 이상 사용하여 세 가지 범주에 중복하여 해당하는 경우는 어느 한쪽이 CRE 발생의 원인이라고 설명하기 어렵다고 판단하여 결측치로 처리하였다. 항생제를 여러가지 사용한 경우, 사용한 모든 항생제를 대상으로 분류하였다.

통계 분석

CRE 획득군의 위험 인자를 분석하기 위해 범주형 변수는 Chi-square test를, 기대빈도가 5보다 작은 셀이 전체의 20% 이상인 경우 Fisher's exact test를 사용하였으며, 연속형 변수는 Kolmogorov-Smirnov test로 정규성을 검정한 후 정규 분포를 따르지 않는 경우 Mann Whitney U-test를 시행하였다. 또한 univariate analysis에서 항목에 따라 p-value가 0.05 미만인 요인들에 대해 다시 multiple logistic regression analysis를 시행하였다. Univariate analysis와 multiple logistic regression analysis를 통해 각 요인들의 OR와 adjusted OR를 계산하였다. 항생제의 기간별 사용에 대한 양군의 분석은 logistic regression analysis 방법을 사용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판단하였다. 통계프로그램은 IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY:IBM Corp.를 사용하였다.

연구 결과

재원기간 및 사망률

CRE를 획득한 환자는 총 73명이었다. 동일 기간 내, CSE를 획득한 환자 중 연령과 성별로 1:1 대응매칭하여 73명을 무작위 추출하여 대조군으로 비교하였다. 배양 검사 이후 평균 입원기간은 CRE군이 56.6일, CSE군이 26.9일로 통계적으로 유

Table 1. Patient demographic details

| Variables | CRE (n=73) n(%) | CSE (n=73) n(%) | p-value |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| Age, mean \pm SD, years | 71.7 \pm 12.6 | 73.3 \pm 10.3 | 0.752 |
| \geq 65 year old | 54(74.0) | 59(80.8) | 0.322 |
| Male | 49(67.1) | 40(54.8) | 0.127 |
| Length of stay, mean \pm SD, days | 56.6 \pm 106.2 | 26.9 \pm 49.0 | <0.001 |
| Number of death | 9(12.3) | 9(12.3) | |
| Admission to skilled nursing facility | 31(42.5) | 23(31.5) | 0.170 |
| Admission to ICU | 25(34.2) | 10(13.7) | 0.004 |
| Comorbidity | | | |
| Cardiovascular disease | 54(74.0) | 54(76.7) | 0.701 |
| Diabetes mellitus | 25(34.2) | 38(52.1) | 0.030 |
| Liver disease | 8(11.0) | 6(8.2) | 0.574 |
| Malignancy | 18(24.7) | 26(35.6) | 0.149 |
| Renal disease | 17(23.3) | 8(11.0) | 0.048 |
| Respiratory disease | 4(5.5) | 6(8.2) | 0.512 |
| Antibiotic exposure in preceding 90 days | | | |
| Penicillins | 52(71.2) | 25(34.2) | <0.001 |
| Cephalosporins | 41(56.2) | 22(30.1) | 0.001 |
| Fluoroquinolones | 20(27.4) | 11(15.1) | 0.069 |
| Glycopeptides | 25(34.2) | 5(6.8) | <0.001 |
| Aminoglycosides | 3(4.1) | 1(1.4) | 0.620 |
| Carbapenems | 42(57.5) | 4(5.5) | <0.001 |
| Metronidazole | 26(35.6) | 9(12.3) | 0.001 |
| Macrolides | 6(8.2) | 2(2.7) | 0.146 |
| Therapeutic device or procedure | | | |
| Bronchoscopy | 9(12.3) | 1(1.4) | 0.009 |
| Central line | 51(61.9) | 23(31.5) | <0.001 |
| CRRT | 4(5.5) | 0(0.0) | 0.120 |
| Drainage | 29(39.7) | 19(26.0) | 0.078 |
| Gastrointestinal endoscopy | 11(15.1) | 8(11.0) | 0.461 |
| Hemodialysis | 11(15.1) | 4(5.5) | 0.056 |
| M/V | 29(39.7) | 4(5.5) | <0.001 |
| Nasogastric tube feeding | 42(57.5) | 13(17.8) | <0.001 |
| Surgery | 26(35.6) | 12(16.4) | 0.008 |
| Tracheostomy | 20(27.4) | 3(4.1) | <0.001 |
| Urinary catheter | 54(74.0) | 27(37.0) | <0.001 |
| MDROs | | | |
| VRE | 17(23.3) | 7(9.6) | 0.026 |
| MRSA | 17(23.3) | 4(5.5) | 0.002 |
| ESBL species | 17(23.3) | 26(35.6) | 0.102 |
| MDR species | 18(24.7) | 2(13.7) | <0.001 |

ESBL species includes *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases.

MDR species includes carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

CRRT, continuous renal replacement therapy; M/V, mechanical ventilation; MDROs, multidrug-resistant organisms; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. ESBL, Extended-spectrum beta-lactamases. MDR, multidrug resistant, SD, standard deviation

Table 2. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and carbapenemase gene

| Variables | CRE (n=73) (n, %) | CSE (n=73) (n, %) |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| Bacterial species | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 42(57.5) | 27(37.0) |
| <i>Escherichia coli</i> | 17(23.3) | 34(46.6) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 5(6.8) | 5(6.8) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 4(5.5) | 2(2.7) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 2(2.7) | 3(4.1) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2(2.7) | 0(0.0) |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 0(0.0) | 2(2.7) |
| Not available | 1 | 0 |
| CPE (by modified Hodge Test) | | |
| Yes | 44(60.3) | - |
| No | 28(38.3) | - |
| Not available | 1(1.4) | - |
| Carbapenemase gene | | |
| KPC | 33(75) | - |
| NDM | 9(20.5) | - |
| OXA-48 | 2(4.5) | - |
| Not available | 29 | - |

KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi Metallo-beta-lactamase-1; OXA-48, oxacillinase-48

의한 차이를 보였다 ($p<0.001$). 또한 중환자실 입원($p=0.004$) 및 항생제 사용력(fluoroquinolone계, aminoglycoside계, macrolide계 제외, $p\leq 0.001$) 등에서 유의적인 차이를 보였다. 사망은 CRE균이 9건(12.3%), CSE균이 9건(12.3%)으로 유의하지 않았다(Table 1).

CRE 발생 원인균종

CRE 발생 균종은 *Klebsiella pneumoniae*가 42건(57.5%), *Escherichia coli*가 17건(23.3%), *Enterobacter cloacae*가 5건(6.8%) 등으로 *Klebsiella pneumoniae*가 가장 많았다. 반면 CSE 발생 균종은 *Klebsiella pneumoniae*가 27건(37.0%), *Escherichia coli*가 34건(46.6%), *Enterobacter cloacae*가 5건(6.8%) 등으로 *Escherichia coli*가 가장 많은 것으로 나타났다. CRE 획득균 73명 중 72명에 대해 Modified Hodge Test가 시행되었으며, 이 중 CPE로 판명된 환자는 44명(60.3%)이었다. Carbapenemase gene의 종류는 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)가 33건(75%), New Delhi Metallo-beta-lactamase-1 (NDM) 9건(20.5%), oxacillinase-48 (OXA)이 2건(4.5%)으로 KPC가 가장 많았다(Table 2).

Table 3. Risk factors of CRE based on the duration of antibiotic administration

| Variables | CRE (n=73) (n, %) | CSE (n=73) (n, %) | OR | 95% CI |
|-----------------------|----------------------|----------------------|---------|-------------|
| Penicillins (days) | | | | |
| 0 (reference) | 22(30.1) | 48(68.5) | | |
| 1-7 | 24(32.9) | 5 (6.8) | 10.47** | 3.53-31.08 |
| ≥8 | 20(27.4) | 20(27.4) | 2.18 | 0.98-4.85 |
| Cephalosporins (days) | | | | |
| 0 (reference) | 32(43.8) | 49(67.1) | | |
| 1-7 | 25(34.2) | 9(12.3) | 4.43** | 1.84-10.68 |
| ≥8 | 12(16.4) | 11(15.1) | 1.74 | 0.69-4.41 |
| Carbapenems (days) | | | | |
| 0 (reference) | 32(43.8) | 69(94.5) | | |
| 1-7 | 8(11.0) | 2(2.7) | 8.63** | 1.73-42.94 |
| ≥8 | 26(35.6) | 1(1.4) | 56.06** | 7.28-431.51 |
| Glycopeptides (days) | | | | |
| 0 reference) | 48(65.8) | 68(93.2) | | |
| 1-7 | 13(17.8) | 3(4.1) | 6.14** | 1.66-22.72 |
| ≥8 | 10(13.7) | 2(2.7) | 7.08* | 1.49-33.79 |
| Metronidazole (days) | | | | |
| 0 (reference) | 47(64.4) | 65(89.0) | | |
| 1-7 | 23(31.5) | 5(6.8) | 6.26** | 2.22-17.68 |
| ≥8 | 2(2.7) | 2(2.7) | 0.91 | 0.15-5.65 |

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

CRE 발생관련 영향인자 분석

중환자실 입원력 및 기저질환

중환자실 입실여부는 CRE군이 25명(34.2%), CSE군이 10명(13.7%)으로 통계적으로 유의한 위험요인임을 확인하였다. ($p=0.004$, OR: 3.28, 95%CI: 1.44-7.48) 대상 환자의 기저질환 중 신장 질환은 CRE군이 17명(23.3%), CSE군이 8명(11.0%)으로 CRE 획득의 위험요인으로 작용할 수 있음을 나타내었다. ($p=0.048$, OR: 2.47, 95%CI: 0.99-6.15) (Table 4) 그러나, 요양기관 입원여부는 유의한 영향이 없었다.

항생제 사용기간

검사일 기준 지난 3개월간 CRE군과 CSE군에 투약된 항생제를 비교한 결과, penicillins (OR: 4.75, 95%CI: 2.36-9.58), cephalosporins (OR: 3.17, 95%CI: 1.60-6.30), glycopeptides (OR: 7.08, 95%CI: 2.53-19.82), carbapenems (OR: 23.37, 95%CI: 7.70-70.89), metronidazole (OR: 3.93, 95%CI: 1.69-9.17)의 사용은 CRE획득의 위험요인이 될 수 있는 것으로 나타났다(Table 4).

상기 5가지 항생제는 CRE군에서 CSE군보다 유의하게 7일 이내의 사용이 많음을 확인하였다. 그러나, 8일 이상의 항생제 사용을 기준으로 평가했을 때에는 carbapenems (OR: 56.06, 95%CI: 7.28-431.51)과 glycopeptides (OR: 7.08, 95%CI: 1.49-33.79)에서만 통계적인 차이를 보였다(Table 4).

시술 및 처치

기관지내시경(OR: 10.13, 95%CI: 1.25-82.13), 중심정맥관 삽입(OR: 5.04, 95%CI: 2.50-10.18), 인공호흡기 사용(OR: 8.98, 95%CI: 2.94-27.48), 비위영양관(OR: 6.25, 95%CI: 2.93-13.35), 수술(OR: 2.81, 95%CI: 1.29-6.15), 기관절개술(OR: 8.21, 95%CI: 2.31-29.19), 도뇨관 삽입(OR: 4.84, 95%CI: 2.39-9.81)은 CRE획득에 유의한 위험인자로 작용하였다(Table 4).

다제 내성균 유무

최근 3개월간 환자에게 분리된 다제내성균 중 vancomycin-resistant *Enterobacteriaceae* (VRE) (OR: 2.86, 95%CI: 1.11-7.40), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Table 4. Univariate and multivariate analysis of risk factors associated with CRE colonization

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--------------------|---------------------|------------|-----------------------|-------------|
| | OR | 95% CI | Adjusted OR | 95% CI |
| Age, ≥ 65 yrs | 0.67 | 0.31-1.48 | | |
| Gender, male | | | | |
| Admission to ICU | 3.28 | 1.44-7.48 | | |
| Diabetes mellitus | 0.48 | 0.25-0.98 | | |
| Renal disease | 2.47 | 0.25-0.98 | | |
| Penicillins** | 4.75 | 2.36-9.58 | 3.86 | 1.59-9.36 |
| Cephalosporins | 3.17 | 1.60-6.30 | | |
| Glycopeptides | 7.08 | 2.53-19.82 | | |
| Carbapenems** | 23.37 | 7.70-70.89 | 21.19 | 6.534-68.70 |
| Metronidazole | 3.93 | 1.69-9.17 | | |
| Bronchoscopy | 10.13 | 1.25-82.13 | | |
| Central line | 5.04 | 2.50-10.18 | | |
| M/V* | 8.98 | 2.94-27.48 | 4.99 | 1.40-17.78 |
| NG tube feeding | 6.25 | 2.93-13.35 | | |
| Surgery | 2.81 | 1.29-6.15 | | |
| Tracheostomy | 8.21 | 2.31-29.19 | | |
| Urinary catheter | 4.84 | 2.39-9.81 | | |
| VRE | 2.86 | 1.11-7.40 | | |
| MRSA | 5.24 | 1.67-16.45 | | |
| MDR | 11.62 | 2.59-52.21 | | |

MDR species includes carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

M/V, mechanical ventilation; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ESBL, Extended-spectrum beta-lactamases. MDR, multidrug resistant

* $p < 0.05$ was considered statistically significant.

** $p < 0.01$ was considered statistically significant.

(OR: 5.24, 95%CI: 1.67-16.45), multidrug-resistant (MDR) species (OR: 11.62, 95%CI: 2.59-52.21)는 중대한 위험인자였다(Table 4).

다변량 로지스틱 회귀분석 결과

단변량 분석에서 CRE군과 CSE군 사이에서 유의한 차이를 나타낸 항목들과 성별, 연령 포함하여 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과, 인공 호흡기 사용경험(adjusted OR: 4.99, 95%CI: 1.40-17.78), penicillin (adjusted OR: 3.86, 95%CI: 1.59-9.36)과 carbapenem (adjusted OR: 21.19, 95%CI: 6.53-68.70)의 투약력에서 유의한 결과를 나타내었다(Table 4).

고 찰

국내 질병관리본부 CRE 관리지침에서 고위험군으로 지정하여 능동 감시 배양을 권고하고 있는 항목은 과거 입원력이다. 이는 선행 연구에서도 이미 증명된 바 있으며,¹⁶⁾ 본 연구에서도 최근 3개월 간 중환자실 입원력이 있는 군은 그렇지 않은 군에 비해 CRE 발생 위험이 3.281배 높은 것으로 나타났다.

항생제 사용 여부도 CRE 발생의 주요 위험 인자로 알려져 있다.¹⁷⁾ Ling 등의 연구에 따르면 glycopeptides를 사용한 경우 5.162배, penicillin계를 사용한 경우 4.640배 CRE 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 또한 Kim 등은 carbapenems 사용시 9.15배 CRE 발생 위험이 증가하는 것으로 보고였다.⁶⁾ 많은 선행연구들과 본 연구의 결과는 유사성을 보이나, 항생제별로 다른 결과를 보이는 것은 CPE발생의 위험인자를 연구 목적으로 하는 데에 자주 사용되는 환자대조군 연구 디자인의 한계점이라고 볼 수 있다. 이 좀 더 많은 수의 사례를 대상으로 하면서 대조군들을 균형있게 배정하여 비교하는 대규모 연구가 필요성을 시사한다.

본 연구에서는 선행연구에서 시도해보지 않았던 항생제의 위험요인을 투여기간별로 평가해보았다. 이는 기존의 항생제 사용력과 선행사용기간에 대한 평가를 해봄으로써 CRE발생에 대한 능동감시의 세부기준을 마련해보고자 함이었다. 평가 대상이었던 항생제 5가지 모두 비교적 단기간 사용이라고 간주될 수 있는 7일 이내 사용력이 CRE획득의 위험요인으로 확인되었다. 중장기간 사용으로 간주될 수 있는 8일 이상의 사용력에서는 carbapenems와 glycopeptides에서만 두 군에서의 차이를 확인할 수 있었다. 즉, carbapenems와 glycopeptides의 사용은 장기간 노출이 진행될수록 강력한 위험요인으로 작용할 가능성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 penicillins나 cephalosporins는 주로 경험적 항생제로 많이 사용되고 CRE군에서 장기 사용되는 경우가 많지 않고, 단기간 사용 후 carbapenems으로 변경되는 경우가 많았다. 그러므로 penicillins나 cephalosporins의 장기투여에 대한 위험요인으로서의 작용은 추가 연구가 필

요하겠다. CRE 발생에 대한 개별 항생제 사용 기간별 위험인자 연구를 시도했다는 점에서 이 연구의 의의가 있다고 하겠다.

침습성 시술 및 장치의 경우 처치 과정이나 유지 과정에서 감염의 위험이 크며 이는 CRE 전파로 이어질 수 있다. 본 연구에서는 기관지내시경, 중심정맥관 사용, 인공호흡기사용, 비위관사용, 수술, 기관지절개, 도뇨관 사용이 CRE획득의 위험요인이 되는 것으로 나타났고, CRRT, 배액관 사용, 혈액투석, 소화기내시경은 두 군 간의 차이가 존재하지 않았다. 특히 다변량 분석에서 인공호흡기 사용력은 adjusted OR값이 4.989 (95%CI: 1.400-17.777)로 나타나 중요한 위험요인으로 평가되었다. 이미 많은 선행 연구들을 통해 도뇨관 사용, 중심정맥관 유지, 내시경 검사, 배액관 유지, 인공호흡기 사용, 수술이 CRE 발생의 위험 인자들로 알려져 있다.^{18,19)} 상기 기재된 시술은 중환자에게서 시행되는 경우가 많으며 이는 중환자실 입원력이 CRE 발생에 유의한 결과를 보인 것과 관련이 있다. 침습성 시술과 장치의 사용에 대한 유사 연구들의 결론이 동일하게 도출되고 있지는 않는 것으로 보인다. Lee등의 연구에서 혈관 카테터(vascular catheter)는 위험요인으로 평가되었으나, 인공호흡기, 도뇨관 사용에 대해서는 두 군간 차이가 없었다.⁹⁾ Kang등의 연구에서는 중심정맥관 사용은 위험요인으로 평가된 반면, 인공호흡기, 도뇨관, 비위관의 사용은 위험요인이 아닌 것으로 평가되었다.²⁰⁾ 이는 각 연구의 대상이 되는 환자의 특징, 침습적 시술 또는 장치의 사용기간, 연구디자인 등에 따라 방향성이 다른 결과를 도출하는 것으로 추측할 수 있겠다. 그러나, 중심정맥관 등 혈관 관련 카테터의 사용력은 공통적으로 위험요인으로 평가되고 있어 CRE 능동감시 기준으로 적용될 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 한계점으로 다음의 사항들을 제시하고자 한다. 첫째, 환자대조군 연구 방법에 따른 선택 편향(selection bias)에 대한 위험도를 들 수 있다. 빈도 매칭(frequency matching)을 통해 두 군 간의 전체적인 특성을 최대한 맞추었음에도, 기저 질환 중 당뇨병과 같은 중요 변수의 두 군 간의 분포가 통계적으로 유의한 차이가 발생하는 등 비교군과 대조군이 편향되지 않았다고 보기 어렵다. 대조군을 2-3개 매칭함으로써 변수의 특성을 맞추지 못한 것은 본 연구의 근본적인 약점이라고 말할 수 있다. 둘째, 여러가지 항생제를 사용한 환자의 경우, 항생제의 사용과 사용기간에 대한 단변량, 다변량 분석에서, 특정 항생제에 대한 오즈비가 과대평가될 수 있어 분석의 해석에 주의할 필요가 있겠다.

결 론

본 연구에서는 단일 기관에 입원한 환자 중 CRE 발생한 환자를 대상으로 대조군을 매칭하고 비교하여 CRE 획득에 대한 위험인자를 분석하였다. 중환자실 입원력, 인공 호흡기 사용력,

penicillins사용률, cephalosporins사용률, metronidazole사용률, carbapenems의 장단기사용률, glycopeptides의 장단기사용률은 CRE 발생의 위험요인으로 확인되었다. 이들은 CRE 발생 고위험군 능동감시에 대한 세부기준으로 선정될 필요가 있다.

감사의 글

이 성과는 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이며(No. 2017R1D1A1B03033389), 2020년 과학기술정보통신부 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었음(2020R1A2C1009224).

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없었다.

참고문헌

1. Kaniga K, Flamm R, Tong SY, Lee M, Friedland I, Redman R. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae: analysis of six phase 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):2119-24.
2. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-58.
3. Naas T. and Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysRtype regulatory protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(16):7693-97.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention 2018. Guidelines for healthcare associated infectious disease (VRSa, CRE). Government publications registration number 11-1352159-00832-10.
5. World Health Organization 2017. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: WHO Document Production services, 2017.
6. Kim YK, Song SA, Lee JN *et al.* Clinical factors predicting persistent carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients with known carriage. *J Hosp Infect.* 2018;99(4):405-12.
7. Chabah M, Chems M, Zerouali K *et al.* Healthcare-associated infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Bacteriological profile and risk factors. *Med Mal Infect.*

- 2016;46(3):157-62.
8. Salomal MC, Guimaraes T, Duailibi DF *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *J Hosp Infect.* 2017;97(3):241-6.
9. Lee HJ, Choi JK, Cho SY *et al.* Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: prevalence and risk factors in a single community-based hospital in Korea. *Infect Chemother.* 2016;48(3):166-73.
10. Papst L, Beovic B, Pulcini C *et al.* Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(10):1070-6.
11. Peri AM, Doi Y, Potoski BA, Harris PNA, Paterson DL, Righi E. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(4):413-25.
12. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multi-drug-resistant enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):583-94.
13. King M, Heil E, Kuriakose S *et al.* Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7).
14. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Spyropoulou A *et al.* Molecular epidemiology and risk factors for colistin- or tigecycline-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients during a 7-year period. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(3):235-40.
15. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):943-50.
16. Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, *et al.* Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. *J Hosp Infect.* 2017;97(3):212-17.
17. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186195.
18. Ling ML, Tee YM, Tan SG, *et al.* Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:26.
19. Lavagnoli LS, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Cerutti C Junior. Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017;25: e2935.
20. Kang JS, Yi J, Ko MK, Lee SO, Lee JE, Kim KH. Prevalence and risk factors of carbapenem-resistant enterobacteriaceae acquisition in an emergency intensive care unit in a tertiary hospital in Korea: a case-control study. *J Korean Med Sci.* 2019;34(18):e140.