

Original Article



# 소아청소년에서의 항생제 사용량 변화에 따른 그람음성 균주의 항생제 내성률 변화 양상

박세라 , 이은택 , 소혜진 , 유리나 , 이진아

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

## The Impact of Antibiotic Burden on the Selective Resistance of Gram Negative Bacteria in Children

Sera Park , Euntaek Lee , Hye Jin So , Ree Nar Yoo , Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea



Received: Oct 15, 2020

Revised: Aug 14, 2021

Accepted: Aug 15, 2021

Correspondence to

Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, the Republic of Korea.  
E-mail: entier@amc.seoul.kr

Copyright © 2021 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

Sera Park

<https://orcid.org/0000-0002-6163-4440>

Euntaek Lee

<https://orcid.org/0000-0002-9095-1453>

Hye Jin So

<https://orcid.org/0000-0003-4322-0452>

Ree Nar Yoo

<https://orcid.org/0000-0003-1288-7158>

Jina Lee

<https://orcid.org/0000-0002-3435-251X>

Conflict of Interest

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

### ABSTRACT

**Background:** The purpose of this study was to investigate the association between antibiotic use and the antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from blood cultures in a pediatric population.

**Methods:** From January 2014 to June 2018, the antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* obtained from bacteremic patients aged  $\leq 18$  years hospitalized at Asan Medical Center Children's Hospital was analyzed and the parenteral antibiotic consumption data were retrieved.

**Results:** During the study period, the blood culture was positive for *K. pneumoniae* (6.4%; 105/1,628), *E. coli* (5.6%; 91/1,628), *P. aeruginosa* (3.3%; 54/1,628), and *A. baumannii* (2.5%; 41/1,628), and the extended-spectrum antibiotic resistance rate of gram-negative bacteria was consistently high. The overall resistance rate of *E. coli* and *K. pneumoniae* to extended-spectrum cephalosporin was 49.3% and 54.4%, respectively. Carbapenem-resistant *E. coli* was first detected in 2014; its overall resistance rate to carbapenem was 5.3%. There was a linear correlation between the usage of 3rd generation cephalosporin and the resistance of *A. baumannii* ( $r^2=0.96$ ,  $P=0.004$ ) and carbapenem usage and the resistance of *K. pneumoniae* ( $r^2=0.79$ ,  $P=0.045$ ).

**Conclusions:** A positive linear correlation was observed between antibiotic resistance and the corresponding antibiotic usage in 3rd generation cephalosporin resistant *A. baumannii* and carbapenem resistant *K. pneumoniae*. The judicious use of antibiotics in healthcare settings is important to minimize selection for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and carbapenem resistance in gram-negative bacteria.

**Keywords:** Gram negative bacteria; Bacteremia; Drug resistance, bacterial; Anti-bacterial agents

### Author Contributions

Conceptualization: Park S, Yoo RN, Lee J;  
Data curation: Park S, Lee E, So HJ; Formal  
analysis: Park S, Lee J; Investigation: Park S;  
Project administration: Park S; Resources: Lee  
J; Supervision: So HJ, Lee J; Writing - original  
draft: Park S; Writing - review & editing: Lee J.

## 서론

그람음성 균주의  $\beta$ -lactam 계열 항생제에 대한 주된 내성 기전은  $\beta$ -lactamase 생성에 의하며, 최근에는 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)을 생성하는 그람음성 장내 세균은 의료기관관련 감염뿐 아니라 지역사회 감염에서도 흔한 원인이 되고 있다.<sup>1,2)</sup> 2002–2011년 기간 동안 아시아에서 시행된 연구에 의하면 복강내 감염과 요로감염의 원인이 된 그람음성 균주 중 ESBL 생성 균주의 비율은 점차 증가하여 2011년에는 40% 이상을 차지하였으며,<sup>3)</sup> 2004년부터 2013년까지 서울아산병원에 입원한 소아청소년 환자의 혈액배양에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 ESBL 생성률도 40–50%로 유지되었다.<sup>4)</sup> 한편 최근에는 carbapenem 내성 균주 및 carbapenemase를 생성하는 균주의 빈도도 증가하는 추세이다.<sup>5,7)</sup>

균혈증은 사망을 초래할 수 있는 주요한 감염 질환으로, 그람음성균에 의한 균혈증의 경우 미숙아나 면역력이 저하되어 있는 환자에서 주로 발생하며,<sup>8,10)</sup> 그람양성 균혈증 보다 상대적으로 높은 사망률을 보인다.<sup>11)</sup> 국내 3차 의료기관에서 2006–2010년 기간 동안 혈액 종양 질환을 가지고 있는 소아청소년 환자에서 발생한 그람음성 균혈증의 사망률은 약 12%였으며,<sup>12)</sup> 외국의 소아를 대상으로 시행된 연구에서도 그람음성 균혈증의 사망률은 약 9–16%이었다.<sup>13)</sup> 특히 ESBL 생성 또는 carbapenem 내성 등의 다제내성 그람음성균에 의한 혈류감염증의 경우 감수성 균주에 의한 균혈증에 비해 더 높은 사망률 및 장기 재원과 관련이 보고되었다.<sup>14,16)</sup> 이에 각 지역사회 및 의료기관에서의 그람음성균의 항생제 내성 양상을 파악하는 것은 적절한 항생제의 선택 및 치료 성적 향상에 중요하다.

항생제 사용량의 증가가 내성 균주 증가에 기여함은 잘 알려져 있으며,<sup>17)</sup> 2004–2013년의 기간 동안 서울아산병원 어린이병원에서 진행된 연구에서도 cefepime의 사용량의 증가와 *E. coli*의 cefepime에 대한 내성률 증가가 유의한 연관성이 있었다.<sup>4)</sup> 항생제 사용량 증감에 따른 내성률의 변화 양상은 항생제의 종류 및 균주에 따라 차이가 있을 수 있으나, 항생제의 사용을 제한함으로써 이에 대한 내성률을 줄일 수 있음도 보고되고 있다.<sup>18,19)</sup>

본 연구에서는 2014–2018년의 기간 동안 서울아산병원 어린이병원에 입원한 환자의 혈액 배양에서 분리된 그람음성균의 항생제 내성률 변화 양상을 파악하고 항생제 사용량과 내성률 변화 사이의 연관성을 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 균주

2014년 1월부터 2018년 6월까지 총 4년 6개월간 서울아산병원 어린이병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년 환자에서 시행된 혈액배양 검사에서 분리된 균주 중 *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*의 총 4가지 그람음성 균주를 대상으로 분석을 진행하였다. 동일 환자에서 4주 이내에 중복해서 같은 균주가 혈액 배양에서 동정된 경우는 첫 분리 균주만 본 연구에 포함하였다.

## 2. 균주의 동정 및 항생제 감수성 검사

혈액 배양은 무균적으로 채취된 혈액을 BD BACTEC™ Peds Plus™/F와 BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F 배양병에 주입하여 전자동 혈액배양시스템(BACTEC 9240; BD, Sparks, MD, USA)을 통해 혈액배양을 실시하였다. MicroScan WalkAway system (Siemens Healthcare Diagnostics, West Sacramento, CA, USA)을 이용하여 균 동정 및 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 연구 기간 동안의  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, 3세대 cephalosporin, 4세대 cephalosporin 및 carbapenem 항생제 감수성 결과는 2014년도 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 중등도 내성 또는 고도 내성 균주는 모두 내성 균주로 분류하여 분석하였다.<sup>20)</sup>

## 3. 항생제 사용량 분석

동일 연구 기간 중 서울아산병원 어린이병원에 입원한 18세 이하의 환자에게 사용된 정주용  $\beta$ -lactam 계열 항생제의 종류 및 처방 일수를 원내 전산시스템을 통하여 조사하였다.  $\beta$ -lactam 계열 항생제 중 다빈도로 처방된 약제인  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam), 3세대 cephalosporin (cefotaxime, ceftazidime), 4세대 cephalosporin (cefepime) 및 carbapenem (meropenem, imipenem)의 사용량을 연간 입원한 환자 1,000명당 처방된 항생제의 사용일수(antibiotic days, AD)로 나타냈다.

항생제 사용일수(AD)=기간별 항생제 처방 일수 총합/1,000명\*일/년

## 4. 통계 분석

선형 대 선형 결합 분석으로 연구 기간 동안 항생제 사용량 및 내성률 증감의 경향성을 분석하였고, 선형 회귀분석을 통하여 항생제 내성률과 항생제 사용량 간의 상관관계를 분석하였다.  $P<0.05$ 의 경우 통계적으로 유의하다고 보았다. 통계분석은 Statistical Package for Social Sciences software (SPSS ver. 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

# 결과

## 1. 혈액배양에서 분리된 균주의 분포

2014년 1월부터 2018년 6월까지의 연구 기간 중 서울아산병원 어린이병원의 18세 이하의 소아청소년 환자에게 24,734건의 혈액배양 검사가 시행되었으며, 혈액배양 양성률은 6.6% (1,628/24,734)이었다. 혈액배양 양성 균주 중 그람양성균이 63.1% (1,027주)를 차지하였으며, 그람음성균 및 진균이 각각 29.9% (486주) 및 9.0% (147주)로 분리되었다. 혈액배양 양성 1,628례 중 32례 (2.0%)는 중복 감염으로서 이 중 30례는 그람양성균 및 그람음성균이 함께 분리되었으며, 2례는 그람양성균과 진균이 동시에 배양되었다. 본 분석에 대상이 되었던 4가지 균주는 *K. pneumoniae* (6.4%; 105/1,628), *E. coli* (5.6%; 91/1,628), *P. aeruginosa* (3.3%; 54/1,628) 및 *A. baumannii* (2.5%; 41/1,628)의 순으로 분리되어 각각 1,000건의 혈액배양 검사 당 4.2건, 3.7건, 2.2건, 1.7건이었으며, 혈액배양에서 분리된 그람음성균의 59.9% (291/486)를 차지하였다.

## 2. 균주별 내성률

2014-2018년 연구 기간 중 *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 및 *P. aeruginosa* 균주의  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, 3세대 및 4세대 cephalosporin 및 carbapenem 항생제에 대한 내성률은 Table 1과 같다.

**Table 1.** Antibiotics resistance rate among *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* isolated from children with bacteremia, 2014–2018

Antibiotics	Resistance rate (%) of			
	<i>A. baumannii</i> (n=19)	<i>E. coli</i> (n=75)	<i>K. pneumoniae</i> (n=57)	<i>P. aeruginosa</i> (n=35)
β-lactam/β-lactamase inhibitor	26.3%	69.3%	66.7%	17.1%
Ampicillin/sulbactam	26.3%	69.3%	66.7%	NA
Piperacillin/tazobactam	NA	12.0%	17.5%	17.1%
Extended spectrum cephalosporin	36.8%	49.3%	54.4%	17.1%
Cefotaxime	36.8%	49.3%	54.4%	NA
Ceftazidime	26.3%	41.3%	45.6%	17.1%
Cefepime	31.6%	44.0%	50.9%	17.1%
Carbapenem	26.3%	5.3%	12.3%	28.6%
Meropenem	26.3%	5.3%	12.3%	25.7%
Imipenem	26.3%	4.0%	10.5%	28.6%

Abbreviations: NA, not applicable.

2014–2015년에 분리된 *A. baumannii*의 ampicillin/sulbactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime 및 carbapenem에 대한 내성률이 약 50%이었으나, 2017–2018년에 분리된 총 8개의 *A. baumannii*의 경우 1 균주만 cefepime에 단독 내성을 보였고 이외에는 모두 감수성을 보였다 (Fig. 1).

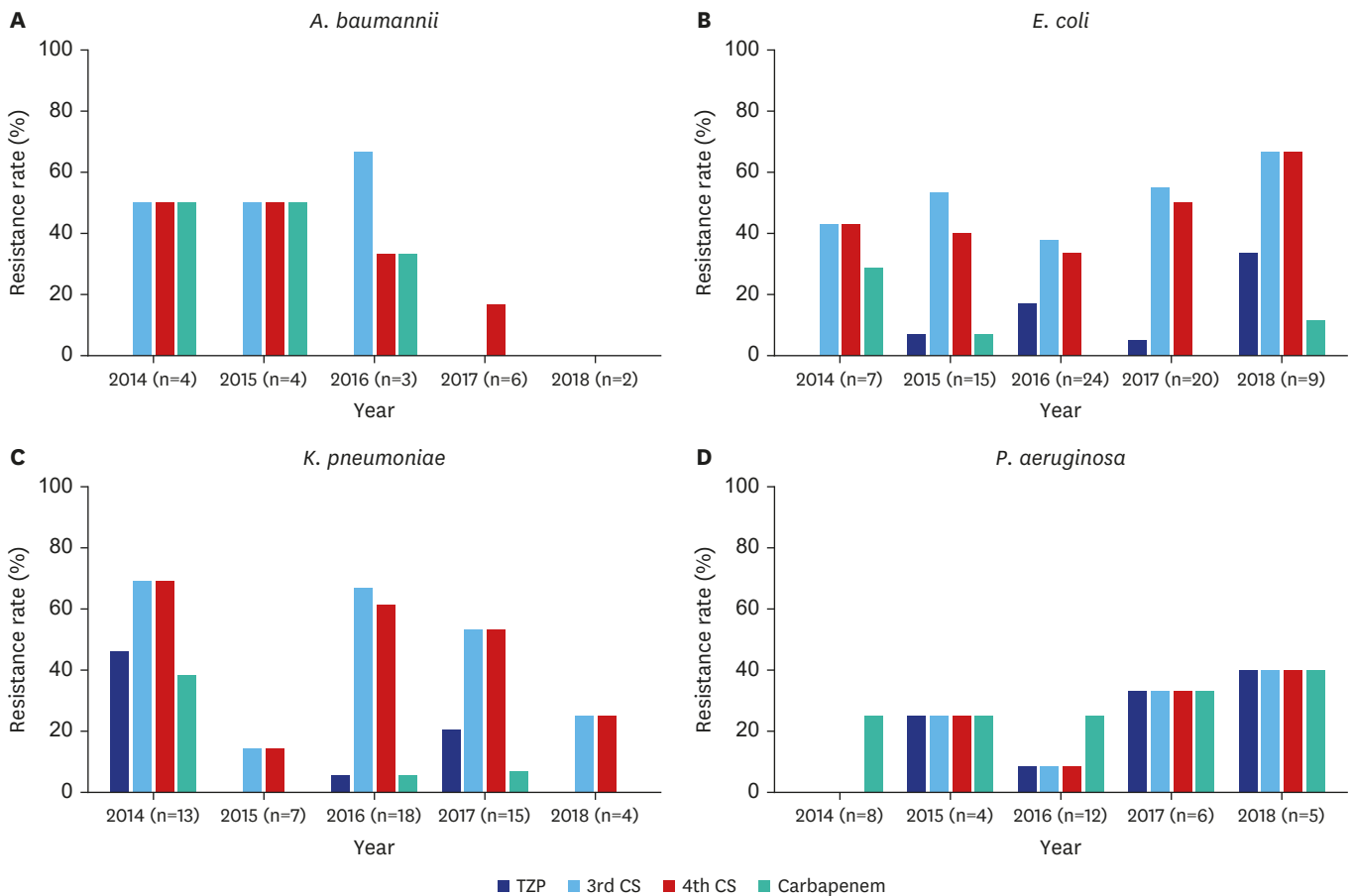
*E. coli*의 cefotaxime에 대한 내성률은 2014년 42.9%, 2018년 66.7%이었으며(*P* for trend=0.17), cefepime 내성률은 2014년 42.9%, 2018년 66.7%이었다(*P* for trend=0.15). 서울아산병원 어린이병원에서는 carbapenem에 내성인 *E. coli*는 2014년에 처음 분리되었고 2015년 및 2018년에 각 1례씩 발생하였으며, piperacillin/tazobactam에 대한 내성 *E. coli*는 2015년에 출현하여 2018년에는 33.3% (3/9)의 *E. coli*가 piperacillin/tazobactam에 대해 내성이었다.

*K. pneumoniae*의 cefotaxime과 ceftazidime에 대한 전반적인 내성률은 2015년에 14.3%를 제외하고는 2014–2017년에는 50–70%이었으나, 2018년에는 25%이었다. Cefepime에 대한 내성률 역시 2015년 14.3%를 제외하고는 50% 이상을 유지하였으며, 2018년에는 25%이었다. *K. pneumoniae*의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성률은 17.5% (10/57)로서, 2014년 46%였으나 2015–2018년 기간에는 20% 이하이었다. *K. pneumoniae*의 carbapenem에 대한 내성률은 2014년 38.5%이었으나, 2015년 이후로는 10% 이하로 유지되었고 2018년에는 carbapenem 내성 *K. pneumoniae* 균주는 분리되지 않았다.

2014년에 분리된 총 8주의 *P. aeruginosa*는 piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime에 대해 모두 감수성이었으나, 2주(25%)는 carbapenem에만 내성을 보였다. 2018년에는 piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime과 carbapenem에 대한 내성률이 각각 40%이었다.

### 3. 항생제 사용량의 변화

2014년 1월부터 2018년 6월까지 서울아산병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년에게 처방된 ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, meropenem 및 imipenem 사용량의 연도별 변화에 대한 선형 대 선형 결합 분석시 통계적으로 유의한 연도별 항생제 사용량의 증가 또는 감소 추세는 관찰되지는 않았다 (Table 2). β-lactam/β-lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam)의 사용량은 연구에 포함된 항생제 전체 사용량의 27.1% (375.1 AD/1,383.8 AD)를 차지하였다. Piperacillin/tazobactam의 사용량은 2014년 33.5 AD에 비해서 2017년과 2018년에는 각각 70.1 AD 및 64.2 AD로 증가하였으나 통계적으로 유의한 경향성은 없었다(*P* for trend=0.063).



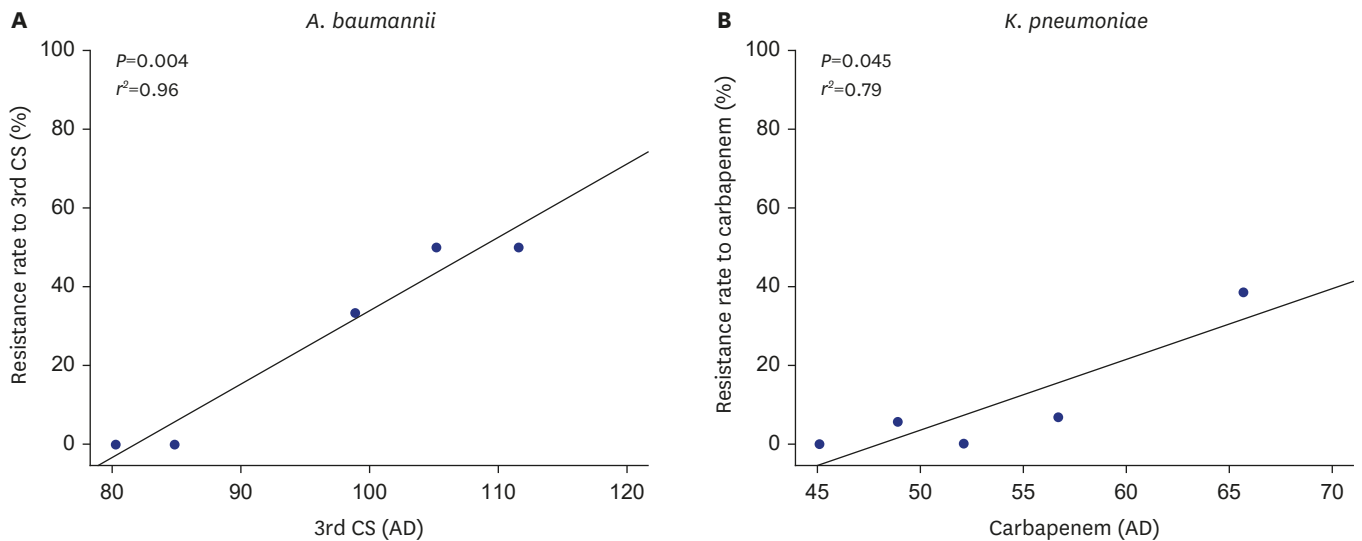
**Fig. 1.** Changes in antibiotic resistance rate over 5 consecutive years (2014–2018). In case of *A. baumannii*, susceptibility to piperacillin/tazobactam was not reported. In case of *P. aeruginosa*, only ceftazidime was included among the 3rd generation cephalosporin. Abbreviations: TZP, piperacillin/tazobactam; 3rd CS, 3rd generation cephalosporin (cefotaxime, ceftazidime); 4th CS, 4th generation cephalosporin (cefepime).

**Table 2.** Changes in parenteral antibiotic consumption\* from 2014 to 2018

Antibiotics	2014	2015	2016	2017	2018	P for trend†
$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor	62.3	64.2	73.8	87.1	87.7	0.054
Ampicillin/sulbactam	28.8	24.1	24.2	17.0	23.4	0.183
Piperacillin/tazobactam	33.5	40.1	49.6	70.1	64.2	0.063
Extended spectrum cephalosporin	129.9	169.9	153.2	136.4	150.8	0.867
Cefotaxime	91.5	97.4	91.5	75.8	81.1	0.126
Ceftazidime	13.6	14.2	7.3	4.5	3.9	0.061
Cefepime	24.7	58.3	54.3	56.1	65.9	0.108
Carbapenem	65.7	45.1	48.9	56.7	52.1	0.535
Meropenem	62.2	43.7	48.4	55.3	50.3	0.590
Imipenem	3.5	1.4	0.5	1.4	1.8	0.316

\*Antibiotic consumption was defined as the days on antibiotic per 1,000 patient admission days per year; †P for trend was evaluated using linear-by-linear analysis.

Cefotaxime, ceftazidime 및 cefepime의 사용량은 본 분석에 포함된  $\beta$ -lactam 항생제 사용량의 53.5% (740.2 AD/1,383.8 AD)를 차지하였으며, 연구기간 동안 통계적으로 유의한 사용량의 변화는 없었다.



**Fig. 2.** Simple linear regression between antibiotic use and antibiotic resistance. The relationship between resistance rate against each antibiotic and the corresponding antibiotic consumption was evaluated using simple linear regression analysis. (A) 3rd CS consumption and resistance rate to 3rd CS of *A. baumannii*; (B) carbapenem (meropenem and imipenem) consumption and resistance rate to carbapenem of *K. pneumoniae*.  $P<0.05$  was considered significant. Abbreviations: 3rd CS, 3rd generation cephalosporin (cefotaxime, ceftazidime); AD, antibiotic days.

Meropenem과 imipenem은 본 분석에 포함된 전체 항생제 사용량의 19.4% (268.5 AD/1,383.8 AD)를 차지하였고, 두 항생제 역시 모두 연구기간 동안 통계적으로 유의한 증가나 감소의 경향성은 없었다.

#### 4. 항생제 사용량과 내성률의 관계

연구기간 동안 cefotaxime과 ceftazidime의 사용량과 *A. baumannii*의 해당 약제에 대한 내성률 사이에 양의 상관관계가 있었다( $r^2=0.96$ ,  $P=0.004$ ) (Fig. 2A). Carbapenem 사용량과 *K. pneumoniae*의 carbapenem에 대한 내성률 사이에도 양의 상관관계가 있었다( $r^2=0.79$ ,  $P=0.045$ ) (Fig. 2B). 하지만 *E. coli* 및 *P. aeruginosa*의 경우는 각각의 항생제에 대한 내성률의 변화와 항생제 사용량 간에 유의한 상관관계가 없었다.

### 고찰

본 연구에서는 최근 5년간 서울아산병원 어린이병원에서 입원한 환자를 대상으로 사용된 정주용 항생제의 사용량과 주요 그람음성 균주의 내성률 변화의 관계를 분석하였다. 2014년 이후 본 의료기관에서 3세대 cephalosporin 및 carbapenem의 사용량과 일부 그람음성 균주의 내성률 간에 유의한 상관관계가 있었다.

항생제의 사용량이 증가함에 따라 내성 균주의 발생 빈도가 증가하는 것은 잘 알려져 있다. 2001-2006년간 유럽 다국가 연구에서 ciprofloxacin과 co-trimoxazole의 사용량과 소변에서 검출된 *E. coli*의 해당 약제에 대한 내성률 사이에 유의한 상관관계가 있었으며,<sup>21)</sup> 네덜란드의 한 단일 기관 연구에서도 *E. coli* 균주의 ciprofloxacin과 amoxicillin/clavulanic acid에 대한 내성률과 해당 항생제 사용량과 상관성이 보고되었다.<sup>22)</sup> 본 의료기관에서 시행된 2004-2013년 선행

연구에서도 cefepime 사용량의 증가와 함께 *E. coli*의 cefepime에 대한 내성률의 유의한 증가가 확인된 바 있다.<sup>4)</sup> 하지만, 2004년 이후 서울아산병원 어린이병원에서 piperacillin/tazobactam의 사용량은 통계적으로 유의하게 증가하였으나( $P$  for trend=0.005), 현재까지는 *P. aeruginosa*를 포함한 그람음성 균주의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성 증가 현상은 유의하지 않았다.

본 연구 기간 중 cefotaxime과 ceftazidime 항생제의 사용량과 *A. baumannii* 균주의 cefotaxime 및 ceftazidime에 대한 내성률 간에 양의 상관관계가 확인되었다. 2014–2018년 연구기간 중 혈액에서 분리된 *A. baumannii*는 총 19균주로 그 수가 적어서 시기별 내성률 변화의 통계적 유의성을 평가하기에는 제한적이다. 하지만 본 의료기관에서 2012–2013년 분리된 *A. baumannii* 균주의 3세대 cephalosporin에 대한 내성률이 70% 이상이었다는 점을 고려하면,<sup>4)</sup> 2014년 이후로 3세대 cephalosporin에 대한 내성률이 최대 50%를 넘지 않고 감소한 것은 긍정적인 현상으로 보인다. 항생제 내성률의 변화를 항생제 사용량에 따른 결과로만 해석할 수는 없지만 3세대 cephalosporin 및 carbapenem 등의 광범위 항생제의 사용을 최소화하고, 사용량을 지속적으로 모니터링하는 것이 내성률 증가를 막기 위한 하나의 방법으로 사용될 수 있겠다.

선행 연구는<sup>4)</sup> 2009년 CLSI 지침에 따라서 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii*의 carbapenem에 대한 감수성의 기준을 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)  $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 로 하였으나, 본 연구에서는 2014년 CLSI 기준에 따라서 MIC  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 로 하였다.<sup>20)</sup> 2012–2013년 본원에서 분리된 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii* 균주의 carbapenem에 대한 내성률은 각각 43% 및 71% 이었고,<sup>4)</sup> 2014–2018년에 확인된 내성률은 *P. aeruginosa*는 28.6%, *A. baumannii*는 26.3%이었다. 선행 연구 당시에 비해 본 연구에서 감수성의 기준 MIC가 더 낮아졌음에도 내성률이 감소하였으므로, 2012–2013년에 비해 2014년 이후 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii*의 carbapenem에 대한 내성률 감소를 나타낸 것으로 해석할 수 있다.

*P. aeruginosa*의 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성 기준도 2009년 MIC  $\leq 64/4 \mu\text{g/mL}$ 에서 2014년 MIC  $\leq 16/4 \mu\text{g/mL}$ 로 변경되었다. 따라서 2004–2013년 분리된 *P. aeruginosa*의 piperacillin/tazobactam 내성률이 13%이었던 것에 비해서,<sup>4)</sup> 2014–2018년 piperacillin/tazobactam 내성률 17.1%를 단순 증가로 해석할 수는 없겠다. 2004년 이후 서울아산병원 어린이병원에서 piperacillin/tazobactam의 사용량은 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 현재까지는 *P. aeruginosa*를 포함한 그람음성 균주의 piperacillin/tazobactam에 대한 내성 증가 현상은 유의하지 않았다. 이러한 현상에 대한 원인은 현재까지 명확히 밝혀진 바가 없지만, ESBL 생성 균주의 증가의 위험인자로 알려진 광범위 cephalosporin 계열의 사용 대신 piperacillin/tazobactam을 일차적인 약제로 대체 사용함으로써 해당 의료기관 내에서의 ESBL 생성 균주의 증가를 조절하고자 하였던 기존 연구들에서도 piperacillin/tazobactam 사용량의 급격한 증가에도 불구하고 해당 약제에 대한 내성률은 의미있게 증가하지 않는 비슷한 현상이 관찰된 바 있다.<sup>19, 23, 24)</sup> 호중구 감소증 환자에서의 발열 또는 중증의 기저 질환이 있는 환자군에서 균혈증이 의심될 때는 초기에 광범위 항생제를 사용하는 것이 필수적이거나, 가능한 내성 발생의 역치가 높을 것으로 생각되는 항생제를 일차적인 경험적 항생제로 선택하는 것이 해당 의료기관 내의 내성률 감소에 도움이 될 수 있겠다.

본 연구는 국내 1개의 3차 의료기관에서 입원한 소아청소년 환자의 혈액배양에서 분리된 그람음성 균주만을 포함하였으므로 본 결과를 전체 국내 소아에게 일반화하기에는 제한이 있

다. 한편 본 연구는 해당 의료기관 내에서의 항생제 사용량과 내성률의 변화를 후향적으로 관찰한 연구로서, 항생제 사용량 외의 항생제 내성률에 영향을 주는 다양한 의료기관 내의 요인들과 개별 환자의 요소들을 분석에 포함하지 않았다. 본 연구에 포함한 3세대 cephalosporin은 다빈도로 처방된 cefotaxime 및 ceftazidime만 포함하였으며 이외 ceftriaxone 사용량은 분석에 넣지 않은 제한점이 있다. 하지만 2004–2013년 기존 연구에서 서울아산병원 어린이병원 입원 환자에서의 ceftriaxone의 사용량은 연구기간 동안 유의하게 감소하였으며,<sup>4)</sup> 2014년 이후로도 본원에서는 입원한 환자보다는 주로 외래 환자에게 사용되고 있다. 또한 ertapenem의 경우도 2014–2018년 연구 기간 동안의 평균 사용량은 1.2 AD로 meropenem과 imipenem과 비교하여 상대적으로 적은 사용량이 확인되어 본 분석에는 포함하지 않았다. 하지만 추후 원내 항생제 사용량과 내성과의 관계 분석 시에는 각각의 계열에 속하는 개별 항생제들 간의 직간접적인 영향을 고려하여 다양한 항생제를 포함한 추가 분석이 필요하겠다.

각 의료기관별 항생제 내성률을 파악하는 것은 적절한 경험적 항생제 선택에 매우 중요하며, 내성 균주의 확산을 막는 감염관리 정책 결정에 일차적인 자료가 된다. 또한 의료기관 내에서 장기적인 추적관찰을 통한 항생제 사용량과 내성률 간의 관계를 분석하는 것은 적절한 원내 항생제 사용 지침 결정에 기본 자료가 될 것이다. 특히 다제내성 균주의 비율이 높은 의료기관의 경우 적절한 항생제 사용을 통하여 내성률 증가를 최소화할 수 있으므로, 각 의료기관마다 내성 양상을 지속적으로 파악하고 항생제의 적절한 사용을 위한 노력이 필수적이다.

## REFERENCES

1. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49:682-90.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Kim KG, Jeong J, Kim MJ, Park DW, Shin JH, Park HJ, et al. Prevalence and molecular epidemiology of ESBLs, plasmid-determined AmpC-type  $\beta$ -lactamases and carbapenemases among diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolates from children in Gwangju, Korea: 2007-16. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2181-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6:1335-46.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Kim S, Yoo R, Lee J. The impact of the antibiotic burden on the selection of its resistance among gram negative bacteria isolated from children. *Pediatr Infect Vaccine* 2015;22:178-85.  
[CROSSREF](#)
5. Yoon EJ, Yang JW, Kim JO, Lee H, Lee KJ, Jeong SH. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in South Korea: a report from the National Laboratory Surveillance System. *Future Microbiol* 2018;13:771-83.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4423-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Hoenigl M, Valentin T, Zarfel G, Wuerstl B, Leitner E, Salzer HJ, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella oxytoca* in Austria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2158-61.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Armenian SH, Singh J, Arrieta AC. Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:309-14.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



9. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2004;32:189-95.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Smith TL, Pullen GT, Crouse V, Rosenberg J, Jarvis WR. Bloodstream infections in pediatric oncology outpatients: a new healthcare systems challenge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:239-43.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:686-93.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Kang JE, Seok JY, Yun KW, Kang HJ, Choi EH, Park KD, et al. Etiological agents in bacteremia of children with hemato-oncologic diseases (2006–2010): a single center study. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2012;19:131-40.  
[CROSSREF](#)
13. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:929-32.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:54-60.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. 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.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481-91.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Duncan RA. Controlling use of antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:260-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:629-37.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Lee J, Oh CE, Choi EH, Lee HJ. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Int J Infect Dis* 2013;17:e638-43.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne: CLSI; 2014.
21. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Willemsen I, Bogaers-Hofman D, Winters M, Kluytmans J. Correlation between antibiotic use and resistance in a hospital: temporary and ward-specific observations. *Infection* 2009;37:432-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Petrikkos G, Markogiannakis A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zissis NP, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:34-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, Afonso MR, et al. Cefepime restriction improves gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2007;11:277-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

## 요약

**목적:** 본 연구에서는 소아환자의 혈액에서 분리된 주요 그람음성 균주의 항생제 내성 양상을 파악하고 항생제 사용량과의 관계를 알아보려고 하였다.

**방법:** 2014년 1월부터 2018년 6월까지 서울아산병원 어린이병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년에서 발생한 그람음성 균주 균혈증 중 *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, 총 4가지 균주를 대상으로 항생제 내성 양상을 분석하였다. 또 원내에서 소아에게 주로 사용하는 정주용 항생제의 사용량과 항생제 내성률의 변화와의 관련성을 분석하였다.

**결과:** 본 연구 기간 동안 전체 혈액배양에서, *K. pneumoniae* (6.4%; 105/1,628), *E. coli* (5.6%; 91/1,628), *P. aeruginosa* (3.3%; 54/1,628) 및 *A. baumannii* (2.5%; 41/1,628)의 순으로 분리되었다. 2014–2018년에 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 광범위 cephalosporin 계열에 대한 내성률은 각각 49.3%와 54.4%였다. 2014년도에는 carbapenem에 내성을 보이는 *E. coli* 균종이 처음 출현하였고, 5년간의 내성률은 5.3%였다. 연구기간 동안 항생제 사용량과 항생제 내성률 사이의 상관관계를 분석하여, 3세대 cephalosporin 사용량과 *A. baumannii*의 내성률( $r^2=0.96$ ,  $P=0.004$ ) 그리고 carbapenem의 사용량과 *K. pneumoniae*의 내성률( $r^2=0.79$ ,  $P=0.045$ ) 간에 양의 상관관계를 확인하였다.

**결론:** 국내 소아에서 발생한 그람음성균 균혈증 분석 시 3세대 및 4세대 cephalosporin에 대한 높은 내성률이 확인되며, carbapenem에 대한 내성도 확인되고 있다. 일부 항생제 사용량과 해당 약제에 대한 내성률에 선형 상관관계가 있었으며, 이는 항생제 사용량이 내성률에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 이에 지속적인 원내 항생제 사용량 및 내성률에 대한 감시가 필요하며, 적절한 항생제의 선택 및 관리는 내성균주 출현 예방 및 치료 성적 향상에 필수적이다.