

*Klebsiella pneumoniae*의 항균제 감수성과 다약제 내성

계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소

서성일·백원기·서민호

Antimicrobial Drug Susceptibility and Multidrug Resistance of *Klebsiella pneumoniae*

Seong Il Suh, M.D., Won Ki Baek, M.D., Min Ho Suh, M.D.

*Department of Microbiology, Institute for Medical Science,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract

Klebsiella pneumoniae is one of the main causes of nosocomial infections. A total of 102 *Klebsiella pneumoniae* isolated from various clinical specimens in a university medical center were tested for antimicrobial drug susceptibility to 23 drugs including ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem and levofloxacin. *Klebsiella pneumoniae* were most frequently isolated from sputum (46.1%), followed by urine (24.5%), blood (13.7%), wound discharges (5.9%) and etc. All the strains were susceptible to meropenem and its MIC₉₀ was 2 µg/mL. Only 3.9% and 6.9% of the strains were resistant to imipenem and cefepime, and their MIC₉₀ were 2 µg/mL, 16 µg/mL, respectively. The resistance frequencies of doxycycline and tetracycline were 16.7%, and the MIC₉₀ of doxycycline was 32 µg/mL. The resistance frequencies of amoxicillin-clavulanic acid, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam, netilmicin, amikacin, gentamicin tobramycin, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and chloramphenicol were 21.6-42.2%, and their MIC₉₀s were 64 µg/mL to more than 512 µg/mL. All of the strains were resistant to ampicillin and 63.7% of the strains were resistant to piperacillin. Isolation frequency of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRKP) strains was 30.4% (31 strains), which showed that MDRKP is prevalent. All the MDRKP were multiply resistant to more than 10 drugs. Two (2%) strains of *Klebsiella pneumoniae* were multiply

교신저자: 서민호, 704-701 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소

Min Ho Suh, M. D., Department of Microbiology, Institute for Medical Science, Keimyung University School of Medicine
1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 704-701, Korea
Tel: +82-53-580-3841 E-mail: minho@dsmc.or.kr

resistant to 21 drugs. Among 31 MDRKP isolates, isolation frequency of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) phenotype expressing strains were 87.1% (27 strains), which showed ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* is highly prevalent. Continued surveillance of MDRKP-ESBL prevalence and antimicrobial resistance patterns should provide information that is important for initiation of appropriate antibacterial therapy of MDRKP infections.

Key Words : Antimicrobial susceptibility, Cefepime, Ceftazidime, ESBL, Imipenem, Levofloxacin, Meropenem, Multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRKP), Prevalence

서론

*Klebsiella pneumoniae*는 대장균, 녹농균 및 *Acinetobacter*와 더불어 원내감염의 주요 원인균으로서, 특히 중환자실이나 도관 삽입환자 및 인공호흡기 부착 환자에서 호발하며, 폐렴, 요로감염, 패혈증, 창상감염, 기타 기회감염을 유발한다[1,2].

세균성 감염병의 치료에는 적절한 항균제 사용이 가장 중요한 수단이지만 항균제에 대한 세균의 내성은 꾸준히 증가추세에 있으며, 이는 항균제 남용과 부적절한 항균제 선택 등이 주요 원인으로 보고되고 있다[3,4]. 내성균에 대한 효과적인 치료를 위해 ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone 등의 3세대 세파로스포린이 개발되어 임상에 널리 사용되어왔으나, 근래에 이들 항균제에 대하여 강력한 내성을 나타내는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 산생균들에 의한 감염병이 증가추세에 있어서 그 치료를 매우 어렵게 하고 있다[5-8]. ESBL 산생균은 β -lactam계열 항균제와 대부분의 세파로스포린계열 항균제에 내성을 나타내며, aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone계열 항균제에도 동시내성을 나타내는 경우가 많다[4,8]. 그 결과 ESBL 산생균에 의한 감염증은 항균제 선택의 폭이 매우 좁아지게 되었으며, imipenem이나 meropenem 등의 carbapenem계열 항균제의 사용빈도를 계속 증가시키고 있어서 carbapenem계열마저도 내성화가 가속화되고 있다[[5,9,10,11].

*Klebsiella pneumoniae*는 대장균과 함께 ESBL

산생균의 대표적인 세균이다[3,12]. ESBL 산생 대장균이 흔히 지역사회 감염을 초래하는 반면[3,6] ESBL 산생 *Klebsiella pneumoniae*는 주로 원내감염을 초래하는데[6,13], 노인, 장기이식 환자, 면역억제제 사용 환자 등과 같은 면역기능 저하 환자수가 증가하고 있고, 의료기술의 향상으로 인하여 침습성 시술의 건수가 늘어나면서[14] 다약제 내성 *Klebsiella pneumoniae* (multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, MDRKP)에 의한 원내감염이 빈번히 발생하고 있어서 치료가 어렵고 사망률 증가 등 심각한 결과를 초래하기도 한다[3,6,7].

이 연구는 원내감염의 흔한 원인균인 *Klebsiella pneumoniae*의 ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem 및 levofloxacin을 포함한 각종 항균제에 대한 감수성과 내성양상 및 최소억제농도를 조사하여 MDRKP의 분리빈도 및 유행 정도를 파악하고, MDRKP 감염증에 대한 조기의 적절한 항균제 치료를 위한 최선의 항균제 선택 정보를 제공하고자 한다.

재료 및 방법

1. 균주분리 및 동정

객담, 요, 혈액 및 기타 가검물에서 분리된 *Klebsiella pneumoniae* 102주를 대상으로 하였다. 이 균들은 계명대학교 동산의료원에서 2008년-2009년 사이에 공시된 균으로서, 동정기준은 Murray 등의

방법에[15] 따라 동정하였다.

2. 항균제

Ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, piperacillin, cefoxitin, cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, nalidixic acid, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, tetracycline, doxycycline 등 23종의 항균제를 사용하여 실험하였다. 각 항균제는 규정된 용매에 용해시켜 고농도의 용액을 만들어 소분하여 -70℃에 냉동보관하면서 필요시 1개씩 취하여 사용하였다.

3. 항균제 감수성 검사

항균제 감수성검사는 평판희석법 및 디스크 확산법으로 검사하였다[16]. 평판희석법에서는 순차적으로 희석된 소정농도의 항균제가 함유된 Mueller-Hinton agar (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, USA)를 사용하였고, 공시균을 tryptic soy broth (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, USA)에 하루 배양한 후 생리식염수로 100배 희석하여 Steers' multiple inoculator로 접종하여 35℃에서 하루 배양시킨 다음 균발육 유무를 보아 최소억제농도 (Minimal Inhibitory Concentration: MIC)를 결정하였다. 내성균 판정기준은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)의 기준에[17] 따랐으며, 매 실험마다 정도관리를 위하여 *E. coli* ATCC25922와 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853을 함께 검사하였다[16,17].

ESBL phenotype 발현 기준은 CLSI의 기준에[17] 적용하여 판정하였다. 다약제 내성균의 판정기준은 Adams-Haduch 등 및 Lee 등의 기준에[18,19] 적용하여, β-lactam계, carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 및 trimethoprim-sulfamethoxazole 항균제 중에서 적어도 3계열 이상의 항균제에 동시내성인 *Klebsiella pneumoniae*를

MDRKP로 판정하였다.

성 적

각종 임상가검물에서 분리된 *Klebsiella pneumoniae*의 가검물별 분리빈도는, 총 102주 중 47주(46.1%)가 객담에서 분리되어 그 빈도가 가장 높았으며, 다음으로 요 25주(24.5%), 혈액 14주 (13.7%), 창상가검물 6주(5.9%), 늑막액 5주 (4.9%), 체액 3주 (2.9%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다(Table 1).

β-lactam계 항균제 및 관련 항균제에 대한 *Klebsiella pneumoniae*의 내성율은, meropenem에는 모든 균이 감수성을 나타내었으며, imipenem과 cefepime에는 3.9%, 6.9%의 균만이 각각 내성을 나타내었다(Table 2). Cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone 및 aztreonam에는 23.5%-26.5%의 균이 내성을 나타내었고, amoxicillin-clavulanic acid 및 cefoxitin에는 30.4%, 38.2%의 균이 각각 내성을 나타내었다(Table 2). Ampicillin에는 모든 균이 내성이었으며, piperacillin에는 63.7%가 내성이었다(Table 2). 실질적인 내성화 정도를 파악할 수 있는 90% MIC (90%의 균을 억제하는 농도)는

Table 1. Isolation frequency of *Klebsiella pneumoniae* from various specimens

Specimens	No. (%) of strains
Sputum	47 (46.1)
Urine	25 (24.5)
Blood	14 (13.7)
Wound Discharge	6 (5.9)
Pleural fluid	5 (4.9)
Body Fluids	3 (2.9)
Throat Swab	2 (2.0)
Total	102 (100.0)

imipenem과 meropenem은 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 매우 낮았고, cefepime도 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았다(Table 2). Amoxicillin-clavulanic acid, ceftriaxone 및 cefoperazone에는 64-256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 높았고, ampicillin, piperacillin, ceftazidime 및 aztreonam에는 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 2).

Aminoglycoside계열 항균제에 대한 *Klebsiella pneumoniae*의 내성율은, netilmicin, amikacin, gentamicin 및 tobramycin에 28.4%-42.2%의 균이 내성을 나타내었고, levofloxacin 및 ofloxacin에는 21.6%, 25.5%가 각각 내성을 나타내었으며, ciprofloxacin에는 34.3%가 내성이었다(Table 3). 90% MIC는 4종의 aminoglycoside계열 항균제들은 모두 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았고, fluoroquinolone계열 항균제들도 64-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 높았다(Table 3).

Trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline 및 기타 항균제에 대한 *Klebsiella pneumoniae*의 내성율은, doxycycline과 tetracycline에는 16.7%가

내성이었고, trimethoprim-sulfamethoxazole에는 25.5%가 내성이었으며, chloramphenicol에는 36.3%가 내성이었다(Table 4). 90% MIC는 doxycycline에는 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol 및 tetracycline에는 모두 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 4).

β -lactam 계열, carbapenem 계열, aminoglycoside계열, fluoroquinolone계열 및 trimethoprim-sulfamethoxazole 중에서 3계열 이상의 약제에 동시내성인 *Klebsiella pneumoniae*를 계수한 결과 31주가 다약제 내성균(MDRKP)으로 판정되었고, 분리빈도는 30.4%로 높았다(Table 5). 내성약제 수의 분포를 보면, 최저 10종에서 최고 21종 항균제에 동시내성을 나타내었으며, 18종 항균제에 동시내성인 것이 13주(12.7%)로 가장 많았다(Table 5). 총 31주의 MDRKP 중에서 ESBL phenotype 발현균주가 27주(87.1%)로 빈도가 매우 높았다(Table 5).

Table 2. Antimicrobial activities of β -lactam antibiotics and related drugs to isolated *Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^a	
			50%	90%
ampicillin	102 (100)	64 - >512	>512	>512
amoxicillin-clavulanic acid	31 (30.4)	2/1 - 128/64	4/2	64/32
piperacillin	65 (63.7)	2 - >512	256	>512
cefoxitin	39 (38.2)	1 - >512	4	>512
cefoperazone	26 (25.5)	2 - >512	8	256
ceftazidime	24 (23.5)	0.25 - >512	2	>512
ceftriaxone	27 (26.5)	<0.25 - >512	1	64
cefepime	7 (6.9)	<0.25 - 128	0.5	16
aztreonam	24 (23.5)	<0.25 - >512	1	>512
imipenem	4 (3.9)	<0.25 - 8	1	2
meropenem	0 (0)	<0.25 - 2	0.5	2

a; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

Table 3. Antimicrobial activities of aminoglycosides and quinolones to isolated *Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
			50%	90%
amikacin	31 (30.4)	4 - >512	16	>512
gentamicin	39 (38.2)	1 - >512	4	>512
tobramycin	43 (42.2)	1 - >512	8	>512
netilmicin	29 (28.4)	1 - >512	8	>512
nalidixic acid	38 (37.3)	8 - >512	16	>512
ofloxacin	26 (25.5)	<0.25 - 256	0.25	128
ciprofloxacin	35 (34.3)	<0.25 - 256	1	128
levofloxacin	22 (21.6)	<0.25 - 128	0.25	64

a; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

Table 4. Antimicrobial activities of other antimicrobial agents to isolated *Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
			50%	90%
trimethoprim-sulfamethoxazole	26 (25.5)	2/8 - 128/512	8/32	>128/512
chloramphenicol	37 (36.3)	0.5 - >512	8	>512
tetracycline	17 (16.7)	0.5 - >512	2	512
doxycycline	17 (16.7)	0.5 - 64	4	32

a; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

고 찰

*Klebsiella pneumoniae*는 대장균, 녹농균 등과 함께 기회감염 및 원내감염의 중요한 원인균으로 알려져 있으며, 중환자실이나 암병동, 노인병동 등에서 폐렴, 요로감염, 패혈증 등을 유발한다[1,2,6].

이 연구에서 가검물에서의 *Klebsiella pneumoniae*의 분리빈도는 객담에서 47주(46.1%), 요에서 25주(24.5%), 혈액에서 14주(13.7%), 창상가검물에서 6주(5.9%) 등으로, 객담에서 가장 빈도가 높아 Chen 등의 보고와 유사하였다[20]. 다른 연구자들은 요에서 더 높은 분리율을 보고하였는데 [2,21,22] 분리균주의 수는 임상가검물의 숫자 차이에

따라 나타났을 가능성이 높으므로, 향후 충분한 검체수를 확보하여 각각의 검체별로 분리균의 빈도 및 내성율을 알게 되면 임상 각 분야에서 질환별로 내성율을 파악하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

근래에 ESBL 산생균들에 의한 감염병이 증가추세에 있어서 감염증의 치료를 매우 어렵게 하고 있다[5-8]. ESBL 산생균은 β -lactam계열 항균제와 대부분의 세파로스포린계열 항균제에 내성을 나타내며, aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone계열 항균제에도 동시내성을 가지는 다약제 내성 양상을 나타내는 경우가 많아서 항균제 선택에 큰 어려움을 주고 있다[4,8]. ESBL 산생의 대표적인 세균으로서 대장균 및 *Klebsiella pneumoniae*를 들 수

Table 5. Isolation frequencies of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRKP^a)

No. of resistant drugs	No. (%) of strains	Cumulative percentage of MDRKP	No. of strains with ESBL ^b phenotype
21	2 (2.0)	2.0	2
18	13 (12.7)	14.7	13
17	3 (2.9)	17.6	3
16	2 (2.0)	19.6	2
14	3 (2.9)	22.5	3
13	2 (2.0)	24.5	2
12	4 (3.9)	28.4	2
10	2 (2.0)	30.4	0
Total	31	30.4	27

a; The definition of MDRKP was established as resistant to at least three drugs in the following classes: β -lactams, carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones, and trimethoprim-sulfamethoxazole.

b; ESBL; extended-spectrum β -lactamase.

있는데[3,12], 조기에 적절한 항균제 치료를 실시하지 않은 경우에는 치료 실패 및 사망률 증가 등 심각한 결과를 초래하기도 하며 집단발병을 일으키는 경우도 종종 있다[3,6,7].

이 연구에서 β -lactam계 및 monobactam계 항균제에 대한 *Klebsiella pneumoniae*의 내성율을 조사한 결과 cefepime에는 6.9%의 균만이 내성이었고, 90% MIC는 16 μ g/mL로 낮아서 효과가 우수함을 알 수 있었다. 국내외 다른 연구자들은 국가나 지역에 따라 2.9-41.7%의 다양한 내성율을 보고하였는데[23-30] 아시아지역과 중남미지역의 내성율이 가장 높고 미국과 유럽지역이 가장 낮았다[23-30]. 국내외적으로 내성율이 차이가 나는 이유 중 하나로서 국가나 지역별로 항균제 선택의 선호도가 달라서 지역별 감수성의 차이가 있을 것으로 일반적으로 고찰하고 [31] 있으나, 추후 다국적-다기관이 참여하여 지역별로 선호하는 항균제 종류의 차이 등을 포함한 구체적인 연구가 요망된다. 이 연구에서 cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone 및 aztreonam에는 23.5%-26.5%의 균이 내성이어서 효과가 양호함을 알 수 있었으나 이들의 90% MIC가

64-512 μ g/mL 이상으로 매우 높아서 내성화가 많이 진행된 상태임을 알 수 있었다. 국내외 다른 연구자들은 국가나 지역에 따라 8%-59.2%의 다양한 내성율을 보고하였는데, cefepime의 경우와 유사하게 아시아 지역과 중남미 지역의 내성율이 가장 높았고 미국과 유럽지역이 가장 낮았다[23-30]. Amoxicillin-clavulanic acid 및 ceftioxin에는 30.4%, 38.2%의 균이 각각 내성이었으며 90% MIC는 64/32-512 μ g/mL 이상으로서 매우 높았고, 25.7-44.9%의 내성율을 보고한 국내외 다른 연구자들의 성적과 유사하였다[24-26,32]. 이를 통해 amoxicillin-clavulanic acid 및 ceftioxin 등의 항균제는 추측에 의한 임의적 항균제 투약시 내성균으로 인한 초기 치료 실패가 초래될 수도 있으므로 투약 전에 항균제 감수성검사를 실시 후 그 결과에 따라 적절히 사용할 것이 요망된다.

ESBL산생 세균의 최선의 치료제로서 carbapenem계 항균제가 추천되고 있는데[5,6], 이 연구에서도 meropenem에는 모든 균이 감수성이었고, imipenem에는 3.9%의 균이 내성이었으며, 90% MIC는 2 μ g/mL로서 효과가 매우 우수함을 알 수

있었다. Meropenem의 내성율은 0-1.4%를 보고한 국내외 다른 연구자들의 성적과[24, 25, 28, 32] 유사하였으나, imipenem은 0-1.7%의 내성율을 보고한 다른 연구자들의 성적에[23-25, 28, 32] 비하여 내성율이 다소 높았다. 근래에 imipenem에 대한 내성이 점차 증가하고 있는데, 3세대 세파로스포린에 강한 내성을 나타내는 ESBL산생 세균의 치료를 위해 imipenem의 사용빈도가 증가하게 된 것과, 의료인들의 부적절한 사용이 그 원인으로 간주되고 있다[5, 9-11]. 따라서 imipenem의 효능을 잘 보존하기 위해서는 항균제 사용지침을 엄격하게 준수하여 꼭 필요한 경우만 투약하게 하거나 항균제 감수성검사를 실시 후 그 결과에 따라 투약토록 하는 등 항균제 내성화를 최소화 하는 노력을 기울여야 한다[37, 38].

Aminoglycoside계 항균제인 amikacin, gentamicin, tobramycin 및 netilmicin에는 이 연구에서 28.4%-42.2%의 균이 내성이었고, 90% MIC는 4종의 aminoglycoside계 항균제 모두가 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로서 매우 높았으며, 이는 18-43%의 내성율을 보고한 국내 연구자들의 성적과 유사하였으나[25, 26] 3.7-19.5%의 내성율을 보고한 국외연구자들의 성적보다는 매우 높았다[27-29]. 이 약제들은 투약 전에 항균제 감수성 검사를 시행 후 그 결과에 따라 항균제를 사용할 것이 권장된다.

이 연구에서 fluoroquinolone계 항균제인 levofloxacin 및 ofloxacin에는 21.6%, 25.5%의 균이 각각 내성이었으며, ciprofloxacin에는 34.3%가 내성이었다 90% MIC는 64-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로서 높았다. 다른 연구자들은 15-40.4%의 내성율을 보고하여 유사한 결과를 보였다[24-29].

Doxycycline과 tetracycline에 대한 *Klebsiella pneumoniae*의 내성율은 16.7%가 내성으로 효과가 양호함을 알 수 있었으며, 20-23%의 내성율을 보고한 다른 연구자들의 성적과 유사하였다[24-26]. Trimethoprim-sulfamethoxazole에는 25.5%가 내성이었고, chloramphenicol에는 36.3%가 내성이었으며, 18-36%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적과 유사하였다[24-26, 28]. 90% MIC는 doxycycline에는 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol 및

tetracycline에는 모두 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높아서 내성화가 많이 진행된 것을 알 수 있었다.

최근에 MDRKP의 출현이 증가하고 있어서 항균제 선택에 큰 어려움을 주고 있으며 임상적으로 심각한 결과를 초래하기도 한다[3, 6, 7]. 이 연구에서도 β -lactam계열, carbapenem계열, aminoglycoside 계열, fluoroquinolone계열 및 trimethoprim-sulfamethoxazole 중에서 3계열 이상의 약제에 동시내성인 MDRKP를 계수한 결과 31주가 MDRKP 로 판정되었고, 분리빈도는 30.4%로 높았다. MDRKP의 분리율은 26-29%를 보고한 국내외 다른 연구자들의 성적과[33, 34] 유사하였으나 중동 및 인도지역에서는 분리율이 55-70%로 매우 높았으며 지역에 따라 큰 차이를 보였다[35, 36]. 이러한 사실은 MDRKP가 전세계적으로 발생하고 있고 유행상태에 있음을 시사하며, 치료제 선별 및 내성화 방지에 대한 대책수립이 요구된다[5, 6, 36]. MDRKP의 다약제 내성패턴을 분석한 결과, 최저 10종에서 최고 21종 항균제에 동시내성을 나타내었으며, 18종 항균제에 동시내성인 것이 13주 (12.7%)로 가장 많았다. 총 31주의 MDRKP 중에서 ESBL phenotype 발현균주가 27주 (87.1%)로 빈도가 매우 높았고, MDRKP 감염증에서 추측에 의한 임의적 항균제 선택은 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료되며, 투약 전 항균제 감수성검사 실시가 요망된다[4, 12].

이 연구를 통해 MDRKP 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제로서 meropenem과 imipenem 및 cefepime이 가장 우수할 것으로 사료된다[3, 4, 6]. 기타 *Klebsiella pneumoniae* 감염증의 치료에 권장할 수 있는 항균제로서 doxycycline과 tetracycline, levofloxacin, ofloxacin, cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam 및 trimethoprim-sulfamethoxazole이 비교적 양호함을 알 수 있었다. 그러나 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 ciprofloxacin과, tobramycin, gentamicin 등의 항균제들은 내성율과 90% MIC가 높아서 투약 전 항균제 감수성검사를 실시 후 선별적으로 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

그리고 MDRKP의 분리빈도가 높고 유행상태에 있어서 공중보건학적 관점에서 큰 위협이 될 수 있으므로 향후 MDRKP에 관한 지속적 감시가

요구된다[3,5,6,36]. 또한 MDRKP의 다약제 내성 획득기전 연구를 통하여 내성확산을 방지하거나 최소화할 수 있는 감염관리 대책의 수립과 새로운 치료제 개발이 필요할 것으로 사료된다[37-39].

요 약

임상가검물에서 분리한 102주의 *Klebsiella pneumoniae*를 대상으로 하여 ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem 및 levofloxacin을 포함한 23종의 항균제에 대한 감수성검사를 실시하였다. 가검물에서의 분리빈도는 객담에서 47주(46.1%), 요에서 25주(24.5%), 혈액에서 14주(13.7%), 창상가검물에서 6주(5.9%) 등으로 객담에서 가장 높은 분리율을 보였다.

23종의 항균제에 대한 감수성검사를 시행한 결과 meropenem에는 모든 균이 감수성을 나타내었으며 90% MIC는 2 µg/mL였다. Imipenem과 cefepime에는 3.9%, 6.9%의 균만이 각각 내성을 나타내었으며 90% MIC는 각각 2 µg/mL, 16 µg/mL이었다. Doxycycline과 tetracycline에는 16.7%가 내성이었고, doxycycline의 90% MIC는 32 µg/mL였다. Amoxicillin-clavulanic acid, cefoxitin, cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam, netilmicin, amikacin, gentamicin tobramycin, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole 및 chloramphenicol에는 21.6%-42.2%의 균이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 64-512 µg/mL 이상으로 높았다. Ampicillin에는 모든 균이 내성을 나타내었으며, piperacillin에는 63.7%가 내성을 나타내었다.

β-lactam 계열, carbapenem 계열, aminoglycoside 계열, fluoroquinolone 계열 및 trimethoprim-sulfamethoxazole 항균제 중에서 3계열 이상의 항균제에 동시내성인 MDRKP의 분리빈도는 30.4%(31주)로 높아서 MDRKP가 유행상태임을 알 수 있었으며, 이에 대한 지속적 감시와 대책수립이 요망된다. MDRKP의 다약제 내성양상을 분석한 결과, 최저 10종에서 최고 21종 항균제에 동시내성을

나타내었으며, 18종 항균제에 동시내성인 것이 13주(12.7%)로 가장 많았다. 그리고 MDRKP 중에서 ESBL phenotype 발현균주가 27주 (87.1%)로 그 빈도가 매우 높아서 MDRKP 감염증의 초기 치료에서 추측에 의한 임의적 항균제 선택은 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료되며, 투약 전 항균제 감수성검사 실시가 요망된다.

결론적으로, MDRKP 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 meropenem, imipenem 및 cefepime이 가장 우수하며, doxycycline과 tetracycline, levofloxacin, ofloxacin, cefoperazone, ceftazidime, ceftriaxone, aztreonam 및 trimethoprim-sulfamethoxazole이 비교적 양호함을 알 수 있었다. 그러나 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 ciprofloxacin과 tobramycin, gentamicin 등의 항균제들은 내성율과 90% MIC가 높아서 투약 전 항균제 감수성검사를 실시 후 선별적으로 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;**362**:1804-13.
2. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:848-54.
3. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:159-66.
4. Chopra I. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:133-9.
5. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;**23**:320-6.
6. Pitout JD. Infections with extended-spectrum

- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;**70**:313-33.
7. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Hombach M. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and CLSI screening parameters for the detection of extended-spectrum β -lactamase production in clinical *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:159-66.
 8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:1-12.
 9. Kuo HY, Chang KC, Kuo JW, Yueh HW, Liou ML. Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2012;**39**:33-8.
 10. Liew YX, Lee W, Kwa AL, Lye DC, Yeo CL, Hsu LY. Inappropriate carbapenem use in Singapore public hospitals: opportunities for antimicrobial stewardship. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**37**:87-8.
 11. Cao J, Song W, Gu B, Mei Y, Tang J, Meng L, *et al.* Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. *J Clin Pharmacol* 2012.doi:10.1177/0091270011435988.
 12. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:657-68.
 13. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;**56**:52-9.
 14. 김의중. 국내 의료관련감염 현황. *Hanyang Med Rev* 2011;**31**:135-40.
 15. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p.649-69.
 16. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p.1146-92.
 17. Clinical and Laboratory Standard Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement M100-S21*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
 18. Adams-Haduch JM, Paterson DL, Sidjabat HE, Pasculle AW, Potoski BA, Muto CA, *et al.* Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:3837-43.
 19. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;**52**:879-91.
 20. Chen YH, Lu PL, Huang CH, Liao CH, Lu CT, Chuang YC, *et al.* Trends in the susceptibility of clinically important resistant bacteria to tigecycline: results from the tigecycline in vitro surveillance in taiwan study, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:1452-7.
 21. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug resistance among Gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;**31**:528-31.
 22. Mataseje LF, Bruce E, Roscoe D, Boyd DA, Embree J, Gravel D, *et al.* Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in Canada 2009-10: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP). *J Antimicrob Chemother* 2012. doi:10.1093/jac/dkc046.
 23. Yoon JE, Kim WK, Lee JS, Shin KS, Ha TS.

- Antibiotic susceptibility and imaging findings of the causative microorganisms responsible for acute urinary tract infection in children: a five-year single center study. *Korean J Pediatr* 2011;**4**:79-85.
24. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, *et al.* Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. *Yonsei Med J* 2011;**52**:793-802.
 25. Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, *et al.* Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005-2007. *Yonsei Med J* 2010;**51**:901-11.
 26. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, *et al.* Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007;**10**:59-69.
 27. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-negative isolates collected from intensive care units in north america, europe, the asia-pacific rim, latin america, the middle east, and africa between 2004-2009 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Clin Therapeutics* 2012;**34**:124-37.
 28. Hombach M, Bloemberg GV, Bottger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:622-32.
 29. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YC, *et al.* Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;**66**:1374-82.
 30. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;**65**:414-26.
 31. Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, *et al.* Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the asia-pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;**52**:323-9.
 32. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Treccarichi EM, Posteraro B, Fiori B, *et al.* Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;**51**:1987-94.
 33. Kim MH, Lee HJ, Park KS, Suh JT. Molecular characteristics of extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the prevalence of qnr in extended spectrum beta-lactamase isolates in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med J* 2010;**51**:768-74.
 34. Al-Agamy MH, Shibl AM, Tawfik AF. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2009;**29**:253-7.
 35. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou MY, Chen IS, *et al.* Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* in intensive care units in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:215-20.
 36. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**37**:291-5.
 37. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006;**119**:S53-61.
 38. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in

- critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011;**66**:1223-30.
39. Brötz-Oesterhelt H, Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol* 2010;**5**:1553-79.
-