

다약제 내성 *Acinetobacter baumannii*의 유병율과 항균제 감수성

계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소

서성일·백원기·서민호

High Prevalence and Antimicrobial Drug Susceptibility of Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*

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

Acinetobacter baumannii is a typical nosocomial pathogen causing infections and high mortality, almost exclusively in compromised hospital patients. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) is currently causing one of the most difficult infections to treat, because efficacious antimicrobial choices have been highly limited. A total of 176 strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from various clinical specimens in a university medical center were tested for antimicrobial drug susceptibility to 24 drugs including imipenem, meropenem, levofloxacin, colistin and minocycline. *Acinetobacter baumannii* were most frequently isolated from sputum (84.1%), followed by wound discharge (8.0%), urine (2.8%), pus (2.3%) and etc. Most of the strains were resistant to all the β -lactams tested, imipenem, meropenem, aztreonam, gentamicin, netilmicin, fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole. MIC₉₀ of these drugs were more than 512 μ g/mL, except carbapenems (MIC₉₀: 128-256 μ g/mL). The resistance frequencies of amikacin and tobramycin were 63.1% and 60.8%, respectively (MIC₉₀: more than 512 μ g/mL). Most of the strains were susceptible to colistin and minocycline, and MIC₉₀ was 1 and 4 μ g/mL, respectively. The resistance frequency of doxycycline was 10.8% (MIC₉₀: 32 μ g/mL). Isolation frequency of MDRAB strains was 97.7% (172 strains) and was highly prevalent. Fifty eight (33.0%) strains were multiply resistant to 20 drugs, and twenty eight (15.9%) strains were

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

multiply resistant to 19 drugs. All of the MDRAB were multiply resistant to more than 16 drugs. We need concerted multidisciplinary efforts to preserve the efficacy of currently available antimicrobial agents, by continued surveillance of MDRAB prevalence and antimicrobial resistance patterns that is important to choose effective drugs for MDRAB infections.

Key Words : Antimicrobial susceptibility, Colistin, Minocycline, Doxycycline, Imipenem, Levofloxacin, Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), Prevalence

서 론

*Acinetobacter baumannii*는 *Acinetobacter*속의 대표적 세균으로 원내감염의 주요 원인균으로서, 폐감염, 요로감염, 창상감염, 혈액감염 등을 일으키며, 특히 중환자실에서 호발한다[1, 2]. 그중에서도 원내감염으로 인한 폐렴은 환자의 생명을 위협하는 가장 흔한 감염병이며, *Acinetobacter baumannii*와 녹농균이 주된 원인균으로 밝혀져 있다[3]. *Acinetobacter baumannii*는 다양한 환경에서 서식 가능하며 특히 온도 및 습도가 적절한 병원환경에서 잘 서식한다[4, 5]. 이러한 특성 때문에 병원 내에서 집단발병을 초래하는 경우가 종종 있으며 공중보건학적으로 위협이 되고 있다[1, 2, 6, 7].

*Acinetobacter baumannii*는 B-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones 등의 주요 항균제에 흔히 내성을 가지고 있으며, 강력한 항균력을 가진 carbapenem계에도 내성을 나타내고 있는 것으로 보고되고 있다[2, 8, 9]. 특히 최근에 다약제 내성 *Acinetobacter baumannii* (multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)의 출현이 증가하고 있는데, 항균제 사용빈도의 증가와 부적절한 항균제 선택 등이 주요 원인으로 알려져 있다[10, 11, 12]. MDRAB의 증가는 감염병 치료에 있어서 적절한 항균제 선택에 어려움을 초래하여 치료가 어렵고, 치료기간 연장과 유병률 및 사망률 증가의 주된 원인으로 간주되고 있다[8, 13]. 항균제를

사용하게 되면 내성균의 출현은 불가피하므로 내성균의 출현을 최소화하고, 현재 유효한 항균제의 효능을 최대한 오랫동안 보호하기 위한 노력을 기울여야 한다[14, 15].

이 연구는 원내감염의 주요 원인균인 *Acinetobacter baumannii*의 colistin, minocycline, imipenem, meropenem 및 levofloxacin을 포함한 각종 항균제에 대한 감수성과 내성양상 및 최소억제농도를 조사하여 MDRAB의 분리빈도 및 유행 정도를 파악하고, MDRAB에 대한 최선의 항균제를 선택할 수 있는 정보를 제공하고, 향후 항균제 내성기전 규명에 필요한 기본자료를 확보하기 위해 수행되었다.

재료 및 방법

1. 균주분리 및 동정

균주분리는 객담, 창상가검물, 뇨, 농 및 기타 가검물에서 분리된 *Acinetobacter baumannii* 176주를 대상으로 실시하였다. 이 균들은 계명대학교 동산의료원에서 2011년에 분리된 균으로서, 동정기준은 Murray 등의 재래적인 방법과 16S rRNA 유전자 염기서열분석, 그리고 *Acinetobacter baumannii* 염색체 DNA에 내재하는 OXA51 유전자검사 결과를 기준으로 동정하였다[16-19]. 16S

rRNA 유전자는 primer 16S-8F 5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3' 및 16S-1541R 5'-AAG GAG GTG ATC CAG CCG CA-3'을 이용하여 PCR로 증폭 후 SolGent사 (Daejeon, Korea)에 의뢰하여 big dye-terminator cycle 법과 ABI PRISM 3730XL DNA analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 DNA 염기서열을 분석하였다. OXA51 유전자는 primer OXA-51-likeF 5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3' 및 OXA-51-likeR 5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3'을 이용하여 PCR로 증폭 후 agarose gel 전기영동을 실시하여 353 base pair의 amplicon을 확인하였다.

2. 항균제

B-lactam계 항균제 10종(amoxicillin-clavulanic acid, carbenicillin, ticarcillin, piperacillin, ceftazidime, cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone, cefepime, aztreonam), carbapenem계 2종(imipenem, meropenem), aminoglycoside계 4종(amikacin, gentamicin, tobramycin, netilmicin), fluoroquinolone계 2종(ciprofloxacin, levofloxacin), colistin, tetracycline, minocycline, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol 등 24종의 항균제를 사용하여 실험하였다. 각 항균제는 규정된 용매에 용해시켜 고농도의 용액을 만들어 소분하여 -70℃에 냉동보관하면서 필요시 1개씩 취하여 사용하였다.

3. 항균제 감수성 검사

항균제 감수성 검사는 평판희석법 및 디스크 확산법으로 검사하였다[20]. 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 균 발육 유무를 보아 최소억제농도

(Minimal Inhibitory Concentration: MIC)를 결정하였다. 내성균 판정기준은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)의 기준에[21] 따랐으며, 매 실험마다 정도관리를 위하여 *Escherichia coli* ATCC25922와 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853을 함께 공시하였다[20,21].

MDRAB의 판정기준은 Adams-Haduch 등, Lee 등 및 Peleg 등의 기준을[2,8,22] 적용하여, B-lactam계, carbapenem계, aminoglycoside계 및 fluoroquinolone계 항균제들 중에서 적어도 3계열 이상의 항균제에 동시내성인 균을 MDRAB로 판정하였다.

성 적

각종 임상가검물에서 분리된 *Acinetobacter baumannii*의 가검물별 분리빈도는, 총 176주 중 148주(84.1%)가 객담에서 분리되어 그 빈도가 가장 높았으며, 다음으로 창상가검물 14주(8.0%), 요 5주(2.8%), 농 4주(2.3%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다(Table 1).

B-lactam계, carbapenem계 및 관련 항균제에 대한 *Acinetobacter baumannii*의 내성율은 amoxicillin-

Table 1. Isolation frequency of *Acinetobacter baumannii* from various specimens

Specimens	No. (%) of strains
Sputum	148 (84.1)
Wound Discharge	14 (8.0)
Urine	5 (2.8)
Pus	4 (2.3)
Bile	2 (1.1)
Bronchial Lavage	2 (1.1)
Pleural Fluids	1 (0.6)
Total	176 (100)

clavulanic acid에는 98.3%, carbenicillin에는 98.9%, ticarcillin에는 94.9%, piperacillin 및 ceftazidime에는 98.3%, cefotaxime 및 ceftizoxime에는 99.4%, cefoperazone에는 98.9%, cefepime에는 95.5%, aztreonam에는 100%, imipenem 및 meropenem에는 97.7%였다(Table 2). 실질적인 내성화 정도를 파악할 수 있는 90% MIC (90%의 균을 억제하는 항균제 농도)는 meropenem 은 128 $\mu\text{g/mL}$, imipenem은 256 $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, 그 외의 β -lactam계 항균제들은 512 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 2).

Aminoglycoside계열 항균제에 대한 *Acinetobacter baumannii*의 내성율은 amikacin 및 tobramycin에는 63.1%, 60.8%가 각각 내성을 나타내었고, gentamicin 및 netilmicin에는 83.0%, 84.1%가 각각 내성을 나타내었다(Table 3). 90% MIC는 4종의 aminoglycoside계 항균제 모두가 512 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 3). Fluoroquinolone계열 항균제에 대한 *Acinetobacter baumannii*의 내성율은 ciprofloxacin 및 levofloxacin에

98.3%, 96.6%가 각각 내성을 나타내었고, 90% MIC는 levofloxacin은 32 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, ciprofloxacin은 256 $\mu\text{g/mL}$ 로 매우 높았다(Table 3).

Colistin, minocycline 및 기타 항균제에 대한 *Acinetobacter baumannii*의 내성율은 colistin과 minocycline에는 1.1%, 1.7%만이 각각 내성을 나타내었으며, doxycycline에는 10.8%가 내성을 나타내었다(Table 4). Tetracycline에는 67.0%가 내성을 나타내었으며, trimethoprim-sulfamethoxazole과 chloramphenicol에는 97.2%, 99.4%가 각각 내성을 나타내었다(Table 4). 90% MIC는 colistin과 minocycline에는 각각 1 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$ 로 낮았고, doxycycline에는 32 $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole 및 chloramphenicol에는 512 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 4).

β -lactam 계열, carbapenem 계열, aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone계열 중에서

Table 2. Antimicrobial activities of β -lactams, carbapenems and related drugs to isolated *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
			50%	90%
amoxicillin/clavulanate	173 (98.3)	12 ->512/256	>512/256	>512/256
carbenicillin	174 (98.9)	8 ->512	>512	>512
ticarcillin	167 (94.9)	4 ->512	>512	>512
piperacillin	173 (98.3)	4 ->512	>512	>512
ceftazidime	173 (98.3)	2 ->512	256	>512
cefotaxime	175 (99.4)	4 ->512	>512	>512
ceftizoxime	175 (99.4)	2 ->512	>512	>512
cefoperazone	174 (98.9)	16 ->512	>512	>512
cefepime	168 (95.5)	2 ->512	256	>512
aztreonam	176 (100)	16 ->512	32	>512
imipenem	172 (97.7)	0.25 - 256	128	256
meropenem	172 (97.7)	0.25 - 128	64	128

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

Table 3. Antimicrobial activities of aminoglycosides and fluoroquinolones to isolated *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
			50%	90%
amikacin	111 (63.1)	0.5 - >512	64	>512
gentamicin	146 (83.0)	0.5 - >512	>512	>512
tobramycin	107 (60.8)	0.5 - >512	256	>512
netilmicin	148 (84.1)	0.06 - >512	256	>512
ciprofloxacin	173 (98.3)	0.25 - 256	64	256
levofloxacin	170 (96.6)	0.5 - 128	8	32

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 *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobial agents	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
			50%	90%
colistin	2 (1.1)	0.5 - >64	1	1
tetracycline	118 (67.0)	1 - >512	32	>512
minocycline	3 (1.7)	0.125 - 4	1	4
doxycycline	19 (10.8)	0.25 - 64	2	32
trimethoprim/ sulfamethoxazole	171 (97.2)	20- >128/512	>128/512	>128/512
chloramphenicol	175 (99.4)	16 - >512	>512	>512

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

3개월 이상의 약제에 동시내성인 *Acinetobacter baumannii*를 계수한 결과 172주가 MDRAW로 판정되었고, 분리빈도는 97.7%로 매우 높았다(Table 5). MDRAW의 분리빈도와 내성약제 수의 분포를 보면, 20종 항균제에 동시내성인 것이 58주 (33.0%)로 가장 많았고, 21종 항균제에 동시내성인 것이 41주(23.3%)이었으며, 19종 항균제에 동시내성인 것이 28주(15.9%)였다(Table 5). 모든 MDRAW는 적어도 16종 이상의 항균제에 동시내성이었고, 23종 항균제에

동시내성인 것도 3주 (1.7%)가 있었다(Table 5).

고 찰

*Acinetobacter baumannii*는 다양한 원내감염을 일으키는 대표적인 세균으로서 다약제 내성 *Acinetobacter baumannii* (multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAW)의 출현이

Table 5. Isolation frequencies of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB^a)

No. of resistant drugs	No. (%) of strains	Cumulative percentage of MDRAB
23	3 (1.7)	1.7
22	9 (5.1)	6.8
21	41 (23.3)	30.1
20	58 (33.0)	63.1
19	28 (15.9)	79.0
18	12 (6.8)	85.8
17	19 (10.8)	96.6
16	2 (1.1)	97.7
Total	172	97.7

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

증가하고 있으며 집단발병을 일으키는 경우가 흔하고, 사망률이 높다[6,7]. *Acinetobacter baumannii*는 습한 곳과 건조한 곳 모두에서 생존하는데, 이러한 특성은 이 균이 병원환경에서 서식하면서 감염을 일으키기에 유리하게 한다[4]. 중환자실에서 원내감염 유병율은 높게는 25%까지도 보고되어 있는데 [23], *Acinetobacter baumannii*는 포도알균이나 녹농균에 비하여 개달물이나 중환자실 근무자들의 손에서 더 흔히 검출되고, 면역력이 저하된 환자들에게 자주 감염을 일으킨다[4,5].

Acinetobacter 속들을 표현형 분석을 이용한 재래식 감별법으로 동정하는 것은 대단히 어려우므로 *Acinetobacter* 속들의 정확한 동정을 위해서는 16S rRNA 혹은 16S-23S rRNA intergenic spacer (ITS) 염기서열 분석 등의 분자생물학적 동정법이 요구된다[17-19,24,25]. 따라서 이 연구에서는 재래적인 표현형 검사상 *Acinetobacter baumannii*로 추정되는 202주의 균을 16S rRNA 유전자 염기서열분석과 *Acinetobacter baumannii* 염색체 DNA에 내재하는 OXA-51 유전자검사를 실시하였으며, 그 결과 176주(87.1%)가 최종적으로

*Acinetobacter baumannii*로 동정되었다. 이것은 분자생물학적 방법으로 70.9-80.5%의 동정율을 보인 국내의 연구자들의 보고와 유사하였다[24,26].

이 연구에서 가검물에서의 *Acinetobacter baumannii*의 분리빈도는 객담에서 148주(84.16%), 창상가검물에서 14주(8%), 요에서 5주(2.8%), 농에서 4주(2.3%) 등으로, 객담에서 가장 빈도가 높았으며, 국내외 다른 연구자들의 보고와 [27,28] 유사하였다. 그러나 분리균주의 수는 임상가검물의 숫자 차이에 따라 나타났을 가능성이 높으므로, 향후 충분한 검체수를 확보하여 각각의 검체별로 분리균의 빈도 및 내성율을 알게 되면 임상 각 분야에서 전공질환별로 내성율을 파악하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

*Acinetobacter baumannii*는 대부분의 항균제에 내성을 가지고 있어서 치료에 어려움을 주고 있으며, 한국을 포함한 아시아 지역이 미국과 유럽에 비하여 *Acinetobacter baumannii* 감염이 더욱 흔하고 내성율이 더 높다[8,29].

이 연구에서 β -lactam계 항균제인 amoxicillin-clavulanic acid, carbenicillin, ticarcillin, piperacillin, ceftazidime, cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone

및 cefepime과, monobactam계 항균제인 aztreonam에 대한 *Acinetobacter baumannii*의 내성율을 조사한 결과 94.9% 이상의 균주가 각각 내성이었고, 90% MIC는 512 µg/mL 이상으로서 매우 높았다. 이러한 사실은 *Acinetobacter baumannii* 감염증 치료에 β-lactam계 항균제는 효과가 거의 없음을 시사하며, 연구자에 따라 82.2%-100% 사이의 내성율을 보고한 국내의 다른 연구 성적들과 유사하였다[25,30-32].

Carbapenem계 항균제인 imipenem 및 meropenem에는 이 연구에서 97.7%의 균이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 각각 128 µg/mL, 256 µg/mL로서 매우 높았다. 국내의 다른 연구자들은 국가나 지역에 따라 60.7%-90.5% 사이의 다양한 내성율을 보고하였는데, 대체로 한국을 포함한 아시아 지역과 중남미 지역의 내성율이 높았다[8,11,32,33]. 국내외적으로 내성율이 차이가 나는 이유 중 하나로서 국가나 지역별로 항균제 선택의 선호도가 달라서 지역별 감수성의 차이가 있을 것으로 일반적으로 고찰하고 있으나, 추후 다국적-다기관이 참여하여 지역별로 선호하는 항균제 종류의 차이 등을 포함한 구체적인 연구가 요망된다. Carbapenem은 대부분의 세균에 효과가 있는 중요한 항균제로서, 1997년에는 imipenem 내성율이 1%에 불과하였으나, 2009년에는 60.9%로 급속히 증가하였고, 2010년에는 최대 90.5%까지 내성이 증가하였다 [8,33]. Carbapenem에 대한 내성이 증가하게 된 이유는 3세대 세파로스포린 내성균의 치료를 위해 carbapenem의 사용빈도가 증가하게 된 것과, 의료인들의 부적절한 사용이 그 원인으로 간주되고 있다[9-12,32].

이 연구에서 aminoglycoside계 항균제인 amikacin, gentamicin, tobramycin 및 netilmicin에는 60.8-84.1%의 균이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 4종의 aminoglycoside계 항균제 모두가 512 µg/mL 이상으로서 매우 높았으며, 53-100%의 내성율을 보고한 국내의 연구자들의 성적과 유사하였다 [25,30-32]. 따라서 이 약제들은 투약 전에 반드시 항균제 감수성 검사를 시행하여야 하며, 그 결과에 따라 적절히 사용했을 시 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

이 연구에서 fluoroquinolone계 항균제인

ciprofloxacin 및 levofloxacin에는 98.3%, 96.6%의 균이 각각 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 각각 256 µg/mL 및 32 µg/mL로서 매우 높았다. 이러한 사실은 *Acinetobacter baumannii* 감염증 치료에 fluoroquinolone계 항균제는 효과가 거의 없음을 시사하며, 75.1-100%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적과 유사하였다[25,30-32].

Colistin은 polypeptide계 항균제로서 대부분의 그람 음성균에 효과가 있으나 신장독성과 신경독성 때문에 거의 사용되지 않고 있는데, 최근에 MDRAB 감염 치료에 효과가 있어서 사용이 증가하고 있다[2,8]. 이 연구에서 colistin에는 1.1%의 균주만이 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 1 µg/mL로 낮아서 항균효과가 매우 우수함을 알 수 있었고, 국내의 다른 연구자들의 보고에서도 0-1.8%의 균주가 내성을 나타내어 유사한 결과를 볼 수 있었다[35,36]. 그러나 국내의 한 연구에서는 colistin 내성율이 30.6%까지 보고되어 있어서, 가까운 미래에 국내에서 colistin 내성균이 확산될 수도 있을 것으로 우려된다[37].

이 연구에서 tetracycline에는 67%의 균이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 512 µg/mL 이상으로 매우 높았으며, 국내의 다른 연구자들의 보고에서도 63-68.3%의 균주가 내성을 나타내어 유사한 결과를 볼 수 있었다[38,39]. 그러나 이 연구에서 minocycline에는 1.7%만이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 4 µg/mL로 낮아서 항균효과가 매우 우수함을 알 수 있었으며, 국내외 다른 연구자들의 보고에서도 0-8.8%의 균주가 감수성을 나타내어 유사한 결과를 볼 수 있었다[7]. 이 연구에서 doxycycline에는 10.8%가 내성이었고 90% MIC는 32 µg/mL로서 항균효과가 비교적 우수함을 알 수 있었으며, 다른 연구자의 보고에서도 8.3%의 균주가 감수성을 나타내어 유사한 결과를 볼 수 있었다[41].

Trimethoprim-sulfamethoxazole과 chloramphenicol에는 97.2%, 99.4%가 각각 내성이었고 90% MIC는 128/512 µg/mL 이상으로 매우 높아서, 이 항균제들은 *Acinetobacter baumannii* 감염증 치료에 효과가 거의 없음을 시사하였고, 74.1-100%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적과 유사하였다[7,39].

*Acinetobacter baumannii*는 여러 가지 항균제에

내성을 매우 빨리 획득하는 특성을 가지고 있으며, 최근에 MDRAB의 출현이 증가하고 있다[1,8,32,33,39]. 이 연구에서도 Adams-Haduch 등, Lee 등 및 Peleg 등의 기준에[2,8,22] 준하여 β -lactam계열, carbapenem계열, aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone계열 중에서 3계열 이상의 약제에 동시내성인 MDRAB를 계수한 결과 172주가 MDRAB로 판정되었고, 분리빈도는 97.7%로 매우 높았다. 국내외 다른 연구자들의 MDRAB 분리율은 56.7-90.5%로서 이 연구에서의 분리율이 다른 연구자들의 보고에 비해 매우 높았다[8,32,33,39]. MDRAB의 분리율이 계속 증가추세임을 고려할 때, 이 연구에 사용된 균은 2011년도 분리균이고, 다른 연구자들은 2008-2009년도 분리균을 사용했기 때문에 MDRAB의 분리율에 차이가 있을 것으로 판단된다. 2008-2009년도 분리균을 이용한 연구결과와 2011년도 분리균을 사용한 본 연구결과를 비교해 볼 때 MDRAB가 최근 급격히 증가하고 있음을 알 수 있었으며, 향후 MDRAB에 관한 지속적 감시가 필요할 것으로 판단된다. MDRAB의 다약제 내성패턴을 분석한 결과, 20종 항균제에 동시내성인 것이 58주(33.0%)로 가장 많았고, 21종 항균제에 동시내성인 것이 41주(23.3%)이었으며, 모든 MDRAB는 적어도 16종 이상의 항균제에 동시내성이어서, MDRAB 감염증에서 추측에 의한 임의적 항균제 선택은 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료된다.

이 연구를 통해 MDRAB 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제로서 colistin과 minocycline이 가장 우수할 것으로 사료되며, doxycycline도 효과가 양호할 것으로 판단된다[7,35,40,41]. 그러나 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 및 β -lactam계 항균제들은 MDRAB 감염의 치료에 효과가 거의 없을 것으로 판단되며, 투약 전 항균제 감수성검사를 실시 후 선별적으로 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

MDRAB의 효과적인 치료를 위해서는 다약제 내성 획득기전 연구를 통하여 내성균에 효과를 나타내는 새로운 항균제가 개발되어야하지만 새로운 항균제 개발은 매우 어려운 현실이다[42]. 따라서 신속하고도

정확한 미생물 진단법을 개발하여 원인균을 조기에 진단함으로써 치료시기를 앞당기고, 항균제 사용 시 사용지침을 잘 따르며, 잘 협력된 감염관리 활동을 펼치는 등의 다양한 노력을 기울임으로써 항균제 내성화를 최소로 억제하고 항균제의 효능을 잘 보호하도록 힘써야할 것으로 사료된다[43].

요 약

원내감염의 중요한 원인이 되고 있는 다약제 내성 *Acinetobacter baumannii* (MDRAB)의 분리빈도를 파악하고 최선의 항균제를 선택할 수 있는 정보를 제공하기 위해 176주의 *Acinetobacter baumannii*를 대상으로 imipenem, meropenem, amikacin, levofloxacin, colistin, minocycline 등 24종의 항균제에 대한 감수성검사 및 내성양상 분석을 실시하였다. 가검물에서의 분리빈도는 객담에서 148주(84.1%), 창상가검물에서 14주(8.0%) 요에서 5주(2.8%), 농 4주(2.3%) 등으로 객담에서 가장 높은 분리율을 보였다.

24종의 항균제에 대한 감수성검사를 시행한 결과 colistin과 minocycline에는 거의 모든 균주가 감수성을 나타내었고, 90% MIC는 각각 1 μ g/mL, 4 μ g/mL이었으며, doxycycline에는 10.8%의 균이 내성을 나타내었고, 90% MIC는 32 μ g/mL이었다. Amikacin 및 tobramycin에는 63.1%, 60.8%가 각각 내성을 나타내었고, gentamicin 및 netilmicin에는 83.0%, 84.1%가 각각 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 512 μ g/mL 이상으로서 매우 높았다. Ciprofloxacin 및 levofloxacin에는 98.3%, 96.6%가 각각 내성을 나타내었고, 90% MIC는 levofloxacin은 32 μ g/mL이었고, ciprofloxacin은 256 μ g/mL로 매우 높았다. Meropenem을 포함한 12종의 β -lactam계 및 carbapenem계 항균제에는 94.9% 이상의 균이 각각 내성을 나타내었고, 90% MIC는 meropenem은 128 μ g/mL, imipenem은 256 μ g/mL이었으며, 그 외의 β -lactam계 항균제들은 512 μ g/mL 이상으로 매우 높았다.

β -lactam 계열, carbapenem 계열,

aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone계열 중에서 3계열 이상의 약제에 동시내성인 MDRAB의 분리빈도는 97.7% (172주)로 매우 높아서 MDRAB가 유행 상태임을 알 수 있었으며, 이에 대한 지속적 감시와 대책 수립이 필요할 것으로 사료된다. MDRAB의 다약제 내성양상을 분석한 결과, 20종 항균제에 동시내성인 것이 58주(33.0%)로 가장 많았고, 21종 항균제에 동시내성인 것이 41주 (23.3%), 19종 항균제에 동시내성인 것이 28주 (15.9%)였으며, 모든 MDRAB는 적어도 16종 이상의 항균제에 동시내성으로 나타났다. 따라서 MDRAB 감염증에서 추측에 의한 임의적 항균제 선택은 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료되며, 투약 전 항균제 감수성검사 실시가 요망된다.

결론적으로, MDRAB 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 colistin과 minocycline이 가장 우수하며, doxycycline도 효과가 양호함을 알 수 있었고, amikacin 및 tobramycin은 투약전 항균제 감수성검사를 실시 후 선별적으로 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 carbapenem 계열 및 fluoroquinolone계열의 항균제들은 기대와는 달리 MDRAB 감염의 치료에 효과가 없을 것으로 판단되며, 유전적 및 분자생물학적 내성기전 분석을 통하여 다약제 내성균 만연에 대한 대책 개발이 요망된다.

참 고 문 헌

1. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;**9**:148-65.
2. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**:538-82.
3. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:848-54.
4. Getchell-White SI, Donowitz LG, Gröschel DH. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;**10**:402-7.
5. Petersen K, Cannegieter SC, van der Reijden TJ, van Strijen B, You DM, Babel BS, et al. Diversity and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection at a military medical center. *J Clin Microbiol* 2011;**49**:159-66.
6. Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Heo JY, Noh JY, Kim WJ. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol* 2011;**60**:605-11.
7. Kim JW, Heo ST, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Jeong YG, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* carrying *bla*_{OXA-23}, *bla*_{PER-1} and *armA* in a Korean hospital. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**:716-8.
8. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;**52**:879-91.
9. Kempf M, Rolain M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob agents* 2012;**39**:105-14.
10. Paterson DL. The Epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;**43**(Suppl 2):S43-8.
11. 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.
12. 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.
13. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;**362**:1804-13.

14. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect* 2009;**59**(Suppl 1):S4–16.
15. Talbot GH. The antibiotic development pipeline for multidrug-resistant Gram-negative bacilli: current and future landscapes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;**31**(Suppl 1):S55–8.
16. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p.770–802.
17. Löffler FE, Sun Q, Li J, Tiedje JM. 16S rRNA gene-based detection of tetrachloroethene-dechlorinating *Desulfuromonas* and *Dehalococcoides* species. *Appl Environ Microbiol* 2000;**66**:1369–74.
18. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L, Vaneechoutte M, Tang CT, Chang TC. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1632–9.
19. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the *bla*_{OXA-51-like} carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2974–6.
20. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p.1146–92.
21. Clinical and Laboratory Standard Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational supplement M100-S21*. CLSI, Wayne, PA, USA, 2011.
22. 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.
23. Carlet J, Fabry J, Amalberti R, Degos L. The "zero risk" concept for hospital-acquired infections: a risky business. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:747–9.
24. Dortet L, Legrand P, Soussy CJ, Cattoir V. Bacterial identification, clinical significance, and antimicrobial susceptibilities of *Acinetobacter ursingii* and *Acinetobacter schindleri*, two frequently misidentified opportunistic pathogens. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:4471–8.
25. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *Acinetobacter* isolates. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:902–5.
26. Lee Y, Lee J, Jeong SH, Lee J, Bae IK, Lee K. Carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* of sequence type 92 or its single-locus variants with a G428T substitution in zone 2 of the *rpoB* gene. *J Antimicrob Chemother* 2011;**66**:66–72.
27. Ryoo NH, Ha JS, Jeon DS, Kim JR. Prevalence of metallo-beta-lactamases in imipenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Clin Microbiol* 2010;**13**:169–72.
28. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002–2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist* 2010;**16**:209–15.
29. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**37**:291–5.
30. Yang HY, Lee HJ, Suh JT, Lee KM. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 beta-lactamase in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med J* 2009;**50**:764–70.
31. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, *et al*. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:4114–23.
32. 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.
33. Kiratisin P, Chongthaleong A, Tan TY, Lagamayo E, Roberts S, Garcia J, *et al.* Comparative *in vitro* activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: results of asia-pacific surveillance from the COMPACT II study. *Int J Antimicrob Agents* 2012;**39**:311-6.
34. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**43**:239-43.
35. Roh KH, Kim CK, Yum JH, Yong D, Jeong SH, Lim CS, *et al.* Carbapenem resistance mechanisms and molecular epidemiology of *Acinetobacter* spp. from four hospitals in Seoul and Gyeonggi province in 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2010;**13**:27-33.
36. Dueñas-Díez AI, Bratos-Pérez MA, Eiros-Bouza JM, Almaraz-Gómez A, Gutiérrez-Rodríguez P, Miguel-Gómez MA, *et al.* Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. *Int J Antimicrob Agents* 2004;**23**:487-93.
37. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, *et al.* High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1163-7.
38. 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.
39. Hamzeh AR, Al Najjar M, Mahfoud M. Prevalence of antibiotic resistance among *Acinetobacter baumannii* isolates from Aleppo, Syria. *Am J Infect Control* 2012. doi:10.1016/j.ajic.2011.09.019.
40. Morfin-Otero R, Dowzicky MJ. Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial, 2004 to 2009. *Clin Ther* 2012;**34**:101-12.
41. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:183-90.
42. Brötz-Oesterhelt H, Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol* 2010;**5**:1553-79.
43. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006;**119**:S53-61.