

항균제내성 추이 파악을 위한 병동별 집중감시조사

울산의대 서울중앙병원 임상병리학교실

이 성 희 · 배 직 현

= Abstract =

Focused Microbiologic Surveillance by Specific Hospital Unit to Define the Patterns of Antimicrobial Resistance

Seong Hee Lee, M.D. and Chik Hyun Pai, M.D.

Department of Clinical Pathology, University of Ulsan College of Medicine
and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Traditionally, trends in antibiotic susceptibility are detected by hospital-based antimicrobial susceptibility derived from cumulative information generated from all clinical wards. However, these data may underestimate the bacterial resistance in high antibiotic-use wards such as the intensive care units(ICUs). To overcome this problem, focused surveillance techniques have been suggested to study the epidemiology of microorganisms, and guide for specific antimicrobial therapy. In present study, we attempted to evaluate the utility of focused surveillance in following the resistance patterns of isolates from the intensive care units.

Methods : Major pathogenic organisms recovered from clinical specimen were tested for antimicrobial susceptibility by the standard disk diffusion method or automated microdilution method in the microbiologic laboratory in Asan Medical Center during 12 months period from October 1994 to September 1995. The susceptibility patterns of isolates from patients in ICU were compared with those of isolates from general wards (NonICU).

Results : The patterns of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from ICU, were similar to those from nonICU. However, isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from the ICU were significantly more resistant to cephalothin, ciprofloxacin, erythromycin, and oxacillin than those isolated from nonICU. Similarly, *Enterobacter* and *Acinetobacter* species were more resistant to ampicillin, cefotaxime, piperacillin, and aminoglycosides.

Conclusion : We concluded that focused microbiologic surveillance by specific hospital unit provide a sensitive means to identify unit-specific antimicrobial resistance patterns and is a useful guide for the specific antimicrobial therapy in hospital.

Key Words : Focused microbiologic surveillance, antimicrobial susceptibility patterns, intensive care units

서 론

감염성 질환은 금세기 초 사망의 가장 흔한 원인이

었으나 항균제의 개발 이후로 현저하게 감소하였다. 하지만 최근 그동안 치료가 잘 되어 왔던 감염성 질환이 재출현하고 있으며 이런 원인의 대부분이 균들의 내성 출현 때문으로 팔목할만한 의학의 발달에도 불구

하고 인류의 건강을 위협하는 새로운 문제로 대두되고 있다¹⁾. 이런 내성균의 비율은 지역, 병원 규모, 군종 또는 항균제에 따라 다르므로 그 현황을 파악하는 것은 감염성 질환 치료시 경험적인 항균제의 선택에 매우 중요하다. 특히 국내의 많은 병원에서는 항균제의 사용에 뚜렷한 규제가 없는 상황이므로 항균제내성이 심각하게 고려되어야 한다.

그러므로 임상미생물검사실에서는 항균제내성 파악을 위해 6개월 또는 1년마다 전체 환자에서 분리되는 주요 군주에 대한 감수성 양상을 보고하는 것이 권장되고 있다²⁾. 이 자료는 감염 질환의 경험적 치료에 길잡이를 제공하게 될 뿐 아니라 항균제내성 동향을 파악하고, 내성균에 의한 집단감염 및 다른 균으로의 내성 전달을 통제하는데 크게 도움이 된다. 하지만 실제로 심각한 내성을 나타내는 것은 병상 수는 많지 않지만 중환자실에서 분리되는 균들의 항균제감수성 양상이므로 전체 환자에서 분리되는 세균의 항균제감수성 양상은 이런 소수의 가장 중요한 문제의 심각성을 간과하기 쉽다³⁻⁵⁾.

그러므로 본 연구에서는 중환자실에서 분리되는 주요 균들의 이환율과 감수성 양상을 정확히 알아보고자 중환자실 (ICU)과 일반병동 (NonICU)에서 분리된 균들을 대상으로 집중감시조사 (focused microbiologic surveillance)를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상 군주

1994년 10월부터 1995년 9월까지 서울중앙병원 미생물검사실에 의뢰된 모든 임상 검체에서 분리된 군 중 숫자가 충분한(50군주 이상) 주요 군종의 병원균들을 대상으로 하였다. NonICU 조사를 위해서는 중환자실을 제외한 모든 일반 병동에서 분리된 균들을 대상으로 하였다. 본원의 중환자실 중 외과계중환자실(20 병상), 내과계중환자실(25병상), 신경외과계중환자실(16 병상), 소아중환자실(11 병상), 신생아중환자실(31 병상)에서 분리된 군 중 숫자가 충분한 주요 군종의 병원균들을 대상으로 하였다.

2. 항균제감수성검사

National Committee for Clinical Laboratory Standards가 제시하는 표준 디스크 확산법과 Vitek

(BioMerieux Vitek, Inc., Hazelwood, MO, USA), Sceptor(Becton Dickinson Instrument Systems, Sparks, MD)의 자동화된 액체배지희석법에 의한 항균제감수성검사를 제조자의 지시에 따라 실시하였다.

3. 통계 처리

통계적 유의성은 chi-square 검사와 Fisher's exact 검사에 의해 검정하였다.

결 과

1. 병원균 분리 현황

본 연구 기간 중 가장 많이 분리된 군주는 *Staphylococcus aureus*(21.5%), *Escherichia coli*(20.7%), *Pseudomonas aeruginosa*(16.4%), coagulase-negative staphylococci(CNS)(12.4%), *Klebsiella pneumoniae*(10.2%) 순이었으며, nonICU에서는 *E. coli*(24.2%), *S. aureus*(19.3%), *P. aeruginosa*(15.3%)가 가장 많이 분리되었으나 ICU에서는 *S. aureus*(31.5%), *P. aeruginosa*(21.1%), *K. pneumoniae*(11.8%)의 순으로 분리되었다(Table 1).

2. 각 군주별 ICU와 nonICU에서의 항균제 감수성

그람양성구균종 가장 많이 분리된 *S. aureus*와 CNS의 항균제감수성 결과는 rifampin을 제외한 모든 항균제 즉, cephalothin, ciprofloxacin, cefazolin, erythromycin, oxacillin에 대해서 nonICU 보다 ICU의 감수성 결과가 유의하게 낮았다 ($p<0.05$)

Table 1. Number of bacterial pathogens isolated from clinical specimens at Asan Medical Center, October 1994 - September 1995

| Pathogens | No. (%) of isolates | |
|--------------------------|---------------------|-----------------|
| | NonICU (n=5535) | ICU (n=1268) |
| <i>E. coli</i> | 1338 (24.2) | 72 (5.7) |
| <i>S. aureus</i> | 1066 (19.3) | 399 (31.5) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 849 (15.3) | 268 (21.1) |
| CNS | 724 (13.1) | 117 (9.2) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 542 (9.8) | 149 (11.8) |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 356 (6.4) | 88 (6.9) |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 244 (4.4) | 76 (6.0) |
| <i>Serratia</i> sp. | 87 (1.6) | 51 (4.0) |

Table 2. Antimicrobial susceptibility of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci(CNS) of NonICU and ICU origins

| Microorganism | % of isolates susceptible to: | | | | | |
|------------------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | CLOT | CPFX | CZOL | EM | OXAC | RFP |
| <i>S. aureus</i> | 43/14* | 50/27 | 47/21 | 48/13 | 48/25 | 75/64 |
| CNS | 47/ 5 | 71/57 | 54/42 | 43/33 | 50/28 | 76/100 |

* % susceptibility of NonICU/ICU isolates

Abbreviation: CLOT=cephalothin; CPFX=ciprofloxacin; CZOL=cefazolin; EM=erythromycin; OXAC=oxacillin; RFP=rifampin.

Table 3. Antimicrobial susceptibility of major gram-negative pathogens of NonICU and ICU origins

| Microorganism | % of isolates susceptible to: | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|
| | AMC | AMK | CAZ | CLO | CTRX | CPFX | CTX | CZOL | GM | IMP | PIPC | TOB |
| <i>P. aeruginosa</i> | 0/2 [†] | 88/89 | 52/61 | NT/NT | 17/7* | 61/71 | 26/27 | NT/NT | 60/63 | 93/89 | 75/71 | 82/82 |
| <i>E. coli</i> | 26/19 | 98/95 | NT/NT | 68/47 | 95/81* | 82/64* | 96/90 | 84/70 | 74/52* | 99/98 | 41/38 | 84/57* |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 7/ 0* | 94/83* | NT/NT | 2/0 | 70/36* | 92/85 | 61/31* | 4/2 | 83/46* | 97/97 | 67/28* | 80/33* |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 42/11* | 69/35* | NT/NT | 0/0 | 50/57 | 82/63* | 49/36 | 5/9 | 67/26* | 94/91 | 71/49* | 68/26* |
| <i>Serratia</i> sp. | 7/ 6 | 81/84 | NT/NT | 6/4 | 63/60 | 79/72 | 54/50 | 3/9 | 47/20* | 94/96 | 45/28* | 43/18* |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 1/ 0 | 98/93 | NT/NT | 61/37 | 82/64* | 97/91 | 87/79 | 61/43 | 83/67* | 99/98 | 64/35* | 76/48* |

[†] % susceptibility of NonICU/ICU isolates

* p < 0.05

Abbreviation: AMC=ampicillin; AMK= amikacin; CAZ=ceftazidime; CLOT=cephalothin; CTRX=ceftriaxone; CPFX=ciprofloxacin; CTX=cefotaxime; CZOL=cefazolin; GM=gentamicin; IMP=imipenem; PIPC=piperacillin; TOB=tobramycin, NT=not tested.

(Table 2). 특히 병원감염균으로 중요한 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)의 빈도가 nonICU와 ICU에서 각각 52%, 75%로 현저한 차이를 나타내었다. 그람음성간균중 가장 많이 분리된 *E. coli*는 ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin등에서 ICU 분리 균주의 감수성이 낮았으며(p<0.05), amikacin, cefotaxime, imipenem에 대해서는 nonICU, ICU 모두에서 높은 감수성을 나타내었다. *P. aeruginosa*는 ceftriaxone만이 두군에서 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며, 두군 모두에서 나머지 약제중 imipenem을 제외한 약제에 대해서는 낮은 감수성을 나타내었다. *K. pneumoniae*는 ceftriaxone, gentamicin, piperacillin, tobramycin에 대해 두군간에 유의한 차이(p<0.05)를 나타내었고, *Enterobacter* sp.는 ampicillin, amikacin, ceftriaxone, gentamicin, piperacillin, tobramycin에서 유의한 차이(p<0.05)를 나타내었다. *Acinetobacter* sp.에서는 ampicillin, amikacin, ciprofloxacin, gentamicin, piperacillin, tobramycin에 대해 유의한 차이를 보였고, *Serratia* sp.에서는 gentamicin,

piperacillin, tobramycin에서 유의한 차이를 나타내었으며, imipenem을 제외한 나머지 약제들에 대해서는 두군 모두에서 낮은 감수성을 나타내었다(Table 3). 항균제별로 보면 amikacin과 3세대 cephalosporins인 ceftriaxone, cefotaxime, 그리고 ciprofloxacin, imipenem에 대해서는 그람음성간균이 대체적으로 좋은 감수성을 나타낸 반면, ampicillin과 cephalothin, cefazolin등에는 낮은 감수성을 나타내었다.

고 찰

감염 질환의 치료는 경험적인 항균제의 선택으로부터 시작된다. 하지만 내성균의 출현으로 항균제의 선택은 근래에 이르러 많은 제한점을 가지고 있다. 특히 전세계적으로 문제가 되고 있는 다제내성의 *S. pneumoniae*⁶⁻⁷⁾, MRSA⁸⁾, vancomycin-resistant enterococci⁹⁾, 그리고 broad spectrum cephalosporins에 내성인 그람음성간균¹⁰⁾을 보아도 항균제내성이 심각하다는 것을 알 수가 있다.

결론: 항균제의 사용이 빈번하며 내성이 높은 중환자실의 항균제 내성의 추이를 알기 위해서는 특정 unit만을 대상으로 하는 집중감시조사 (focused microbiologic surveillance)가 유용할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Paul SM, Finelli L, Crane GL, Spitalny KC: A statewide surveillance system for antimicrobial-resistant bacteria: New Jersey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:385-390, 1995
- 2) Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM: Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 157:869-876, 1988
- 3) Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russel BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, Miller GB: Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 4:371-375, 1983
- 4) Stratton CW, Ratner H, Johnston PE, Schaffner W: Focused microbiologic surveillance by specific hospital unit as a sensitive means of defining antimicrobial resistance problems. *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:11S-18S, 1992
- 5) Bryce EA, Smith JA: Focused microbiological surveillance and gram-negative beta-lactamase-mediated resistance in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:331-334, 1995
- 6) Lister PD: Multiply-resistant pneumococcus: Therapeutic problems in the management of serious infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: suppl1: 18-23, 1995
- 7) Gaynes R: Surveillance of antibiotic resistance: learning to live with bias. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:623-626, 1995
- 8.) VanWamel WB, Fluit AD, Wadstrom T, Dijk H, Verhoef J, Vandenbroucke-Grauls C: Phenotypic characterization of epidemic versus sporadic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 33:1769-1774, 1995
- 9) Lam S, Singer C, Tucci V, Morthland VH, Pfaller MA, Isenberg HD: The challenge of vancomycin-resistant enterococci: A clinical and epidemiologic study. *Am J Infect Control* 23:170-180, 1995
- 10) Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, VanCouwenberghe CJ: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I β -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 21:1107-1113, 1995
- 11) 김미나, 정재심, 김봉철, 송재훈, 배직현. 원내감염과 원외감염에서 분리된 원인균의 항균제감수성 비교. *감염* 25:333-42, 1993
- 12) Haertl R, Bandlow G: Epidemiological fingerprinting of *Enterobacter cloacae* by small-fragment restriction endonuclease analysis and pulsed-field gel electrophoresis of genomic restriction fragments. *J Clin Microbiol* 31:128-133, 1993
- 13) Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericksson CD: Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:92-97, 1995
- 14) Gaynes R: Antibiotic resistance in ICUs: A multifaceted problem requiring a multifaceted solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:328-30, 1995
- 15) McGowan JE: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 5:1033-1048, 1983
- 16) Courcol R, Pinkas M, Martin GR: A seven year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. *J Antimicrob Chemother* 23:441-451, 1989