

## 혈액배양에서 분리된 임상적 주요 균주의 항균제사용량에 따른 내성률 변화

김재중\*

<sup>1</sup>가톨릭대학교 대전성모병원 진단검사의학과

### Antimicrobial resistance rates changes according to the amount of the antimicrobial agent in clinically important strain isolated from blood cultures

Jae-Jung Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic university

**요약** 본 논문의 목적은 항균제 사용량(Defined Daily Dose, DDD)과 세균의 내성률(%)과의 상관성을 보고자 하였다. 항균제 내성은 최근 다제 내성균들의 증가로 인하여 감염증의 치료가 점점 더 어려워져 임상적으로 중대한 문제가 되고 있다. 그리고, 여러 요인들 중에서 항균제 오남용은 항균제 내성의 주요 원인이 되고 있다.

중부권지역의 일개 2차 대학병원의 입원환자를 대상으로 병원전산통계 자료와 진단검사의학과와의 미생물 프로그램을 이용하여 2010년 1월부터 2014년 12월 까지 혈액배양에서 분리 동정된 *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* 균주에 대하여 항균제 사용량에 따른 균주의 내성률과의 상관성을 분석하기 위하여 균주 내성률과 항균제 사용량을 각각 조사하였다. 사용량에 따른 항균제 내성률은 pearson상관분석을 실시하였다. 그 결과 cefepime 사용량과 cefepime 내성 *E. coli*에서 유의한 상관관계가 있었고( $P<0.033$ ;  $r=0.907$ ), tobramycin 사용량과 tobramycin 내성 *E. coli*에서도 유의한 음의 상관관계가 있었다( $P<0.028$ ;  $r=-0.917$ ). Aminoglycoside 계열 내성 *A. baumannii*가 유의한 음의 상관관계를 나타냈고( $P<0.048$ ;  $r=-0.881$ ), aminoglycoside 계열 내성 *E. coli*도 유의한 음의 상관관계를 나타냈다( $P<0.001$ ;  $r=-0.992$ ). 결론적으로 항균제 사용량은 일부 세균에서 내성률과 상관성이 있었다.

**Abstract** The purpose of the study is to investigate the correlation between the amount of antimicrobial agent (Defined Daily Dose, DDD) and antimicrobial resistance rate (%). The treatment of infectious diseases is becoming increasingly difficult, due to the increase in the number of multi-drug resistant bacteria, making it a clinically significant problem. Among the various factors, antimicrobial abuse is a major cause of antimicrobial resistance. The study was conducted on inpatients in a secondary university hospital in the central region utilizing the hospital's computerized statistical data and microbiological program of laboratory medicine from January 2010 to December 2014 pertaining to the dose of antimicrobial drugs for *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* strains isolated from blood culture. We analyzed the antimicrobial resistance rate per dose with the Pearson correlation coefficient. A significant (positive?) correlation was detected between the cefepime dose and the resistance of *E. coli* ( $P<0.033$ ;  $r=0.907$ ), while a significant negative correlation was found between the tobramycin dose and the resistance of *E. coli*. ( $P<0.028$ ;  $r=-0.917$ ). The aminoglycoside resistance of *A. baumannii* showed a significant negative correlation ( $P<0.048$ ;  $r=-0.881$ ), and the aminoglycoside resistance of *E. coli* showed a significant negative correlation as well ( $P<0.001$ ;  $r=-0.992$ ). In conclusion, the amount of antimicrobial agent (Defined Daily Dose, DDD) (is partly related to) the bacterial strain and its antimicrobial resistance rate (%).

**Keywords** : Antimicrobial Drug resistance, Antimicrobial agents, *Acinetobacter baumannii*, Defined Daily Dose, *Escherichia coli*.

\*Corresponding Author : Jae-Jung Kim(St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic university.)

Tel: +82-42-220-9615 email: leokj2@hanmail.net

Received February 29, 2016

Revised (1st April 4, 2016, 2nd April 7, 2016, 3rd April 18, 2016)

Accepted May 12, 2016

Published May 31, 2016

## 1. 서론

지난 60년 동안 많은 종류의 항균제가 개발되어 임상에 이용되고 있으나, 이들 항균제에 대한 내성균주가 점차 증가하고 있어 심각한 문제가 되고 있다[1]. 항균제의 개발로 감염증에 의한 사망이 현저하게 감소하였으나, 부적절한 항균제의 사용은 내성균의 출현과 이로 인한 의료비의 증가 및 입원기간의 연장 등 의료 및 사회경제적인 문제를 야기하기도 한다[2]. 특히 우리나라는 항균제의 과다 사용 및 체계적인 관리 부족으로 항균제 내성균의 발현율이 높은 것으로 알려져 있다[3]. 항균제 내성의 여러 요인 중 선택적 압력으로 작용하는 항균제의 오남용은 내성의 주요 요인이 될 수 있는데[4], 사용미달, 환자의 약물순응도 불량, 부적절한 항균제의 사용 등이 항균제 오남용의 좋은 예이다[5]. 주로 다약제 내성을 보이고 원내감염을 일으키는 균주들은 *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* 등이 있는데, 90년대 이후 *Pseudomonas aeruginosa*와 더불어 *Acinetobacter baumannii*가 원내감염의 주요 원인균으로 특히 급격히 증가하고 있다[6-9]. 더불어 *Escherichia*와 *Klebsiella*역시 외막에 위치하는 porin의 구조적 변화로 인해서 항균제의 투과성을 감소시켜  $\beta$ -lactam계 및 Aminoglycoside계 항균제에 자연내성을 가지고 있다[10-12]. 항균제의 사용 증가가 항균제내성 증가에 영향을 미친다는 일반적인 추론은 병원과 지역에서 이루어진 다양한 연구들을 통해서 그 동안 입증되어 왔다[13-15]. 그러나 외국에서 여러 가지 객관적인 항균제 사용량의 척도를 이용한 항균제 사용관리에 관한 많은 연구가 있었던 반면, 아직까지 국내에서의 연구는 많지 않은 실정이다[16]. 그리고 최근 다제 내성균들의 증가로 인하여 감염증의 치료가 어려워져[9] 점점 더 임상적으로 중대한 문제가 되고 있으며, 이에 대한 내성연구의 중요성이 부각되고 있다[17]. 항생제 내성에 영향을 미치는 것은 항생제의 사용량이다[27]. 이에 항균제 사용량에 따른 내성률과의 관계를 분석하여 항균제의 제한적 사용과 오남용 방지를 위한 자료로 활용하고자 본 연구를 실시하였다.

## 2. 연구 방법

### 1. 대상 및 기간

*A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* 4개 균주를 대상으로 2007년 1월부터 2011년 12월까지 중부권지역의 1개 2차 대학병원을 대상으로 병원전산통계 자료와 진단검사의학과와 미생물 프로그램을 이용하여 입원환자의 혈액배양검사서 분리된 균주를 수집하였다. 수집된 균주는 각각 *A. baumannii* 1,935주, *P.aeruginosa* 2,696주, *K.pneumoniae* 17,550주, *E.coli* 49,626주 로 총 71,807 균주가 수집되었고, 항균제 사용량(Defined Daily Dose. DDD)과 내성률(%)을 분석하기 위하여 cephalosporin, aminoglycoside, Carbapenem, quinolone, monobactam 계열의 총 12종 항균제에 대해 조사하였다.

### 2. 조사방법 및 내용

항균제 사용량에 따른 균주의 내성율과의 상관성을 분석하기 위하여 항균제 사용량과 균주의 내성율(%)을 각각 조사하였다. 항균제 사용량 분석은 항균제 용법에 따른 기간 내 소비된 의약품의 양에 대하여 약제의 고유 사용량 기준과 투약일수, 그리고 일평균 입원환자수를 이용하여 일일 약제사용량(Defined Daily Dose. DDD)으로 계산하였다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 ATC/DDD system을 이용한 약품 별 일일 사용량(DDD)은 의약품의 소비량 및 경향을 파악할 수 있게 해주며, 이를 통하여 서로 다른 국가나 기관간의 비교를 가능하게 한다.

일일 약제사용량(Defined Daily Dose. DDD)의 계산식은 다음과 같다.

$$DDD/1000 \text{ habitants/day} = [\text{기간 내 소비된 의약품의 양(mg)} / DDD(\text{mg}) * \text{일수} * \text{일평균 입원환자 수}] * 1000$$

즉, 항균제 사용량은 개별 항균제와 계열별 항균제로 구분하여 각각 년 단위로 분석하였으며, 혈액배양 검사에서 조사 균주가 분리된 입원환자를 대상으로 분리시점부터 소비된 항균제의 양과 일수, 그리고 DDD (mg)를 더 이상 분리되지 않을 때까지 조사하였다. 균주의 내성률(%)은 환자가 입원한 후 혈액배양 검사에서 병원 내 분리균주로 알려져 있고 분리빈도가 높은 균주를 대상으로 하였는데, *A.baumannii* 1,935주, *P.aeruginosa* 2,696

주, *K.pneumoniae* 17,550주, *E.coli* 49,626주가 년 단위로 조사되었다. 입원환자에게서 중복 분리된 균주와 내성은 제외하였으며, 균주 내성률의 조사는 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)의 기준을 이용하여 감수성(susceptibility, S), 중등도 내성(intermediate resistance, I), 내성(resistance, R)으로 하였고, 일반적으로 사용되는 표준 디스크 확산법의 결과로부터 감수성을 제외한 모든 결과를 내성으로 간주하여 균주의 항균제 내성률을 분석하였다. 약제에 대한 내성률의 계산공식은 다음과 같다.

$$\text{항균제내성률(\%)} = (\text{내성 균주 수} / \text{분리 배양된 균주 수}) * 100$$

주요 균주의 항균제 사용량에 따른 내성을 변화는 Pearson 상관성 분석을 실시하였다. 자료처리 및 분석은 Excel 2007 프로그램을 이용하여 전산자료를 취합하였고, 통계분석은 SPSS(PASW) ver.18 통계프로그램을 사용하였으며, 유의 수준은  $P < 0.05$ 로 하였다. 항균제 사용량과 내성률은 평균과 백분율로 표현하였다.

### 3. 연구 결과

항균제 사용량에 따른 내성률과의 상관성을 보기 위해 항균제 사용량과 균주의 내성률을 파악하였다. 그 결과 조사기간 5년 동안 연구기관의 평균 항균제 사용량은 2007년 18.63, 2008년 26.96, 2009년 24.40, 2010년 28.07, 2011년 29.93 DDD/1000 habitants/day이었다. 2007년부터 2008년에 급격한 사용량의 증가를 보이다가 2009년부터는 완만한 사용량의 증가를 보였다(Table 1).

단일 항균제로서 5년 평균사용량을 분석해 본 결과 ciprofloxacin이 73.75 DDD/1000 habitants/day로 가장 많은 사용량을 보였고, Ceftriaxone 34.72, cefepime 24.36, tobramycin 22.74, amikacin 17.82 DDD/1000 habitants/day 순으로 사용량을 보였다. 항균제 사용량을 ATC(Anatomic Therapeutic Chemical) 분류 별로 조사

해 본 결과 cephalosporin 계열의 사용량이 가장 많았고, quinolone 계열, aminoglycoside 계열, carbapenem 계열 순으로 사용량을 보였다. Monobactam 계열의 aztreonam은 2008년 이후로 사용이 중지되어 조사 대상에서 제외하였다. Cephalosporin 계열은 2007년 대비 2008년 두 배 이상의 증가세를 보이다가 2011년도에는 세 배 이상의 증가세를 보였다. 특히 3세대 항균제인 Ceftriaxone은 총 173.60 DDD/1000 habitants/day을 사용하여 가장 많은 사용량을 보였다. Cefotaxime은 총 76.17 DDD/1000 habitants/day을 사용하였고, ceftazidime은 총 39.42, 4세대 항균제인 cefepime은 총 121.79 DDD/1000 habitants/day을 사용하였다. ceftazidime은 총 39.42 DDD/1000 habitants/day을 사용하여 Cephalosporin 계열 중에서 가장 낮은 사용률을 보였다. aminoglycoside 계열은 2007년부터 점차 감소하여 2011년도에는 2007년 대비 무려 50%이상 사용량의 감소를 보였다. tobramycin은 총 113.71 DDD/1000 habitants/day을 사용하여 Aminoglycoside 계열 중에서 가장 많은 사용량으로 조사되었고, amikacin은 총 89.10 DDD/1000 habitants/day를 사용하였다. gentamicin은 총 21.78 DDD/1000 habitants/day을 사용하여 Aminoglycoside 계열 중에서 가장 낮은 사용량을 보였다. carbapenem 계열은 2007년부터 2009년까지 비슷한 사용량을 보이다가 2010년부터 2007년 대비 거의 두 배 이상 증가하였다. Meropenem은 총 85.36 DDD/1000 habitants/day을 사용하여 imipenem의 총 7.95 DDD/1000 habitants/day보다 많은 사용량을 보였다. Quinolone 계열 매년 비슷하거나 소폭 증가하는 추세를 보였다. ciprofloxacin은 총 79.81 DDD/1000 habitants/day을 사용하였고, Levofloxacin 총 8.98 DDD/1000 habitants/day을 사용하였다. levofloxacin보다 ciprofloxacin이 절대적인 사용량을 보였다(Table 2).

균주별 항균제 내성률 분석에서는, *A.baumannii*는 cefepime내성률이 2007년 35.7%에서 2011년 83.3%로 증가하였고, ceftazidime도 21.4%에서 2011년 50.0%로

Table 1. Used volume(DDD) of total antimicrobial agents, 2007 - 2011

Year	DDD	2007	2008	2009	2010	2011
DDD/1000 habitants/day		18.63	26.96	24.4	28.07	29.93

\*DDD: Defined Daily Dose

**Table 2.** Antimicrobial agents used in this study and volume(DDD), 2007 - 2011

Class	Drug Name	DDD	Year					Total
			2007	2008	2009	2010	2011	
Cephalosporins	CTX	1000	0.41	27.39	14.39	18.23	15.75	76.17
	CAZ	1000	5.09	8.09	7.61	11.19	7.44	39.42
	CRO	1000	21.70	30.88	47.82	32.18	41.02	34.72
	FEP	1000	5.71	14.05	17.11	41.67	43.25	121.79
Aminoglycoside	AN	250	17.32	22.25	20.75	14.93	13.85	89.1
	GM	80	4.22	4.27	4.10	4.21	4.98	21.78
	NN	100	37.03	28.67	16.18	18.45	13.38	113.71
Carbapenem	IPM	500	1.58	1.18	1.44	2.52	1.23	7.95
	MEM	500	12.90	14.07	13.55	24.50	20.34	85.36
Quinolones	CIP	1350	69.86	84.64	62.26	72.17	79.81	368.74
	LVX	1350	6.41	6.01	9.45	5.98	8.98	36.83
Monobactam	ATM	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

\*NT: Not tested

\*A: *A.baumannii*, P: *P.aeruginosa*, K:*K.pneumoniae*, E: *E.coli*

\*FEP: Cefepime, CTX: Cefotaxime, CAZ: Ceftazidime, CRO: Ceftriaxone, AN: Amikacin, GM: Gentamicin, NN: Tobramycin, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin, ATM: Aztreonam

2배 이상의 내성증가율을 보였다. 반면 tobramycin은 2007년 35.7%에서 2010년 66.0%까지 높은 내성률을 보이다가 2011년 16.7%로 내성률이 대폭 감소하였다. Ciprofloxacin과 levofloxacin은 2배 이상으로 증가하였다. *P.aeruginosa*는 amikacin, gentamicin, Tobramycin의 내성률이 2007년에 비해 2011년에 대폭 감소하였다. ciprofloxacin, levofloxacin역시 대폭 감소추세를 보였다. amikacin과 gentamicin에 대한 *K.pneumoniae* 내성률은 2007년 각각 14.8%, 18.0%에서 2011년 7.2%, 8.7%로 대폭 감소하였다. imipenem, meropenem은 조사기간 동안에 처방되지 않았으며, 다른 항균제들은 5년 동안 비슷한 내성률을 보였다. *E.coli*에서는 Cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone과 Gentamicin, tobramycin내성률이 2007년 보다 2011년에 2배 이상 증

가하였고, imipenem, Meropenem은 거의 처방이 발생하지 않았다. Ciprofloxacin, levofloxacin도 2007년에 비해 지속적으로 증가추세를 보였다(Table 3).

항균제 사용량과 균주 내성률과의 상관성을 분석해본 결과 단일 항균제에서는 cefepime 사용량과 cefepime 내성 *E. coli*에서 유의한 양의 상관관계가 있었다( $P<0.033$ ;  $r=0.907$ ). 그리고 Tobramycin 사용량과 tobramycin 내성 *E.coli*에서도 유의한 음의 상관관계가 있었다( $P<0.028$ ;  $r=-0.917$ ). 계열별 항균제에서는 Aminoglycoside 계열 사용량과 aminoglycoside 내성 *A.baumannii*에서 유의한 음의 상관관계를 나타냈고( $P<0.048$ ;  $r=-0.881$ ), aminoglycoside계열 사용량과 aminoglycoside 내성 *E. coli*에서도 유의한 음의 상관관계를 나타냈다( $P<0.001$ ;  $r=-0.992$ ) (Table 4).

**Table 3.** Antimicrobial resistance rates of *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* and *E.coli*, 2007 - 2011.

Agent	2007					2008				
	A (222)	P (414)	K (2,669)	E (6,506)	A (360)	P (280)	K (2,478)	E (8,589)		
FEP	35.7	17.9	17.2	6.7	20.8	20.0	24.6	9.0		
CTX	57.1	100.0	18.0	6.7	50.0	100.0	24.6	10.0		
CAZ	21.4	NT	17.2	7.3	20.8	NT	24.6	10.0		
CRO	42.9	100.0	17.2	7.0	50.0	100.0	24.6	10.0		
AN	35.7	25.0	14.8	NT	25.0	30.0	10.2	NT		
GM	35.7	32.1	18.0	16.3	25.0	35.0	15.3	23.7		
NN	35.7	25.0	19.7	13.7	25.0	20.0	22.9	24.0		
IPM	14.3	17.9	2.5	1.3	12.5	30.0	NT	2.0		
MEM	35.7	14.3	NT	NT	20.8	25.0	NT	1.0		
CIP	35.7	42.9	20.5	13.0	20.8	20.0	13.6	18.1		
LVX	14.3	39.3	18.9	13.0	4.2	20.0	12.7	18.8		
ATM	85.7	100.0	4.9	3.3	45.8	100.0	28.0	10.0		
Mean	37.5	46.8	15.4	8.8	26.7	45.5	20.1	12.4		

**Table 3.** Antimicrobial resistance rates of *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* and *E.coli*, 2007 - 2011.

Year	2009				2010				2011			
	A (140)	P (280)	K (3,717)	E (9,016)	A (716)	P (1,050)	K (3,811)	E (12,590)	A (497)	P (672)	K (4,875)	E (12,925)
FEP	30.0	40.0	31.6	16.8	58.0	21.3	23.9	16.6	83.3	25.0	24.6	21.5
CTX	70.0	100.0	35.0	17.2	74.0	96.0	26.4	17.1	58.3	100.0	17.4	17.0
CAZ	30.0	NT	34.5	17.0	64.0	NT	26.4	17.3	50.0	NT	15.9	17.8
CRO	60.0	100.0	33.3	17.2	80.0	90.7	23.9	18.1	55.6	97.9	15.4	17.8
AN	60.0	5.0	13.6	NT	68.0	8.0	22.6	NT	50.0	8.3	7.2	NT
GM	60.0	25.0	15.8	29.4	68.0	20.0	21.4	27.6	44.4	16.7	8.7	25.9
NN	60.0	5.0	23.7	32.2	66.0	9.3	25.2	30.5	16.7	10.4	12.8	28.8
IPM	10.0	15.0	NT	1.4	60.0	8.0	0.6	0.4	33.3	12.5	NT	NT
MEM	40.0	10.0	NT	NT	64.0	12.0	NT	NT	38.9	16.7	NT	NT
CIP	60.0	35.0	11.9	28.7	64.0	20.0	19.5	27.9	66.7	16.7	27.7	26.3
LVX	30.0	35.0	7.9	24.5	60.0	14.7	19.5	25.1	55.6	20.8	10.8	24.8
ATM	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Mean	46.4	37.0	23.0	20.5	66.0	30.0	20.9	20.1	50.3	32.5	15.6	22.5

\*NT: Not tested

\*A: *A.baumannii*, P: *P.aeruginosa*, K:*K.pneumoniae*, E: *E.coli*

\*FEP: Cefepime, CTX: Cefotaxime, CAZ: Cefazidime, CRO: Ceftriaxone, AN: Amikacin, GM: Gentamicin, NN: Tobramycin, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin, ATM: Aztreonam

**Table 4.** Correlation between the antimicrobial usage and bacterial resistance

Bacteria	Correlation Analysis Assembly	Coefficient	P-value
<i>E. coli</i>	Cefepime( R )*-cefepime DDD	0.907	0.033
	Tobramycin( R )*-tobramycin DDD	-0.917	0.028
<i>A.baumannii</i>	Aminoglycoside(R)*-aminoglycoside DDD	-0.881	0.048
<i>E. coli</i>	Aminoglycoside(R)*-aminoglycoside DDD	-0.992	0.001

\*( R ) : resistance

#### 4. 고찰

본 연구는 항균제 사용량과 내성률의 상관성을 연구하고자 입원환자들의 혈액배양검사 결과에 따른 항균제의 종류와 사용량, 그리고 내성률을 분석하였다. 항균제에 대한 노출을 줄임으로써 내성을 감소시킬 수 있는 일은 항균제 내성의 가역성을 제시하고 있어 주요 연구 쟁점이 되고 있다. 그러나 이전 소수의 연구들에서 그 관계를 입증한 바 있을 뿐, 국내 연구 결과를 찾기 힘든 실정이다[18-20]. 그 이유는 항균제에 대한 내성은 지역이나 질환, 병원의 환자 군, 그리고 사용량과 노출된 시간에 따라서 매우 다양하게 나타나기 때문이다. 본 연구에서 통계적으로 유의하게 조사된 *E.coli*균주와 *A.baumannii*균주는 중요한 원내 감염균[21] 일 뿐만 아니라, 여러 가지 항균제에 대해 내성률이 높은 균주들이다. 특히 *A.baumannii*는 전 세계적으로 증가하고 있고, 다제 내성 *A.baumannii* 역시 나타나고 있다[22]. 본 연구에서 항균제 사용량을 조사한 결과 Quinolone 계열의 ciprofloxacin사

용량이 가장 많이 사용된 것으로 파악됐다. 그 다음으로 Cephalosporin 계열의 ceftriaxone이 많이 사용되었는데, 이는 cephalosporin계의 사용량이 특히 높았으며, 그 외 quinolone계의 사용량도 다른 국가에 비해 높은 편으로 나타났다[28]는 결과와 일치한다. 조사균주에 대한 상관성 분석에서는 *E. coli*균주는 cefepime항균제 사용량에서 양의 상관관계로 ( $P<0.033$ ;  $r=0.907$ ), tobramycin 사용량에서 유의한 음의 상관관계로 조사되었다( $P<0.028$ ;  $r=-0.917$ ). 또한 aminoglycoside 계열 사용량에서 *A.baumannii*가 유의한 음의 상관관계를 나타냈고 ( $P<0.048$ ;  $r=-0.881$ ), *E.coli* 균주도 aminoglycoside 계열 사용량에 대하여 유의한 음의 상관관계를 나타냈다 ( $P<0.001$ ;  $r=-0.992$ ). 양의 상관성을 보인 *E.coli*는 2010년 5.71 DDD/1000 habitants/day에서 2014년 43.25 DDD/1000 habitants/day로 증가한 Cefepime 사용량으로 인해 내성률이 증가한 것으로 생각된다. 이는 항균제의 사용량 증가는 선택적 압력으로 작용하여 내성의 발생을 증가시킨다[23]는 연구와 일맥상통한다. 또한 *A.baumannii*

역시 2010년 tobramycin이 37.03 DDD/1000 habitants/day에서 2014년 13.38 DDD/1000 habitants/day로 사용량 감소를 보여 내성률이 감소한 것으로 추측된다. 이 또한 항균제 사용량을 줄임으로써 내성을 감소시킬 수 있다는 연구가 뒷받침 된다[24].

그러나 aminoglycoside 사용량이 감소하였음에도 불구하고 내성률이 2010년 13.7%에서 2014년 28.8%로 증가하여 음의 상관관계를 나타낸 *E.coli*와, 2010년 35.7%에서 2013년 66.0%까지 두 배 이상의 내성증가율을 보였지만 2014년 16.7%로 감소한 *A.baumannii*의 음의 상관관계는 눈여겨 볼만하다. 이들 균주의 음의 상관관계는 사용된 양과는 반대의 결과를 보였는데, 이는 관찰기간과 세균의 항균제 내성 획득 기간이 다르기 때문인 것으로 파악된다. 항균제 사용과 해당 항균제에 대한 내성 발생 간에 시간 차이가 있다면, 시간을 고려하지 않은 분석에서 음의 상관관계가 확인될 수 있다[25]는 연구로 설명할 수 있다. 세균의 항균제 내성 발생의 기전은 선택의 압력, 내성의 출현 및 전파 등 여러 가지로 이해되고 있기 때문에 그 접근 방법 또한 세분학적, 유전학적, 임상적, 역학적 연구 등 다양하다[26]. 즉, 항균제 내성에 영향을 끼칠 수 있는 요소들을 포괄적으로 접근하고 파악하여야 한다. 그러나 본 연구는 각 균주별 항균제 사용량과 항균제 내성에 대한 시간적, 기타 다른 인자의 영향을 고려하지 못하고, 항균제 사용량과 내성과의 상관관계만을 분석했다는 제한점이 있다. 이러한 제한점을 고려하여 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그럼에도 불구하고 일부 세균에 대하여 항균제 사용량이 내성률과 상관성이 있음을 확인할 수 있었는데, 항균제 내성감소를 위한 방안으로 항균제의 제한적 사용과 오남용 방지를 위한 노력이 절실히 수행되어야 하겠다.

## 5. 결론

다약제 내성을 보이고 원내감염을 일으키는 *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* 균주를 대상으로 항균제 사용량과 내성률과의 상관성을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. *E. coli*균주가 cefepime항균제 사용량과 상관관계가 있었다. ( $P<0.033$ ;  $r=0.907$ )
2. *E.coli*균주가 tobramycin항균제 사용량과 상관관계

가 있었다. ( $P<0.028$  ;  $r=-0.917$ )

3. *A.baumannii*가 aminoglycoside 계열 항균제 사용량과 상관관계가 있었다. ( $P<0.048$ ;  $r=-0.881$ )
4. *E.coli* 균주가 aminoglycoside 계열 항균제 사용량과 상관관계가 있었다. ( $P<0.001$ ;  $r=-0.992$ )

본 연구 결과를 통해 일부 세균에서 항균제 사용량이 항균제 내성률과 상관성이 있음을 확인할 수 있었다.

## Reference

- [1] K. Lee, H. S. Lee, S. J. Jang, A. J. Park, M. H. Lee, W. K. Song, "Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone", J Korean Med Sci, 16, 262-270, 2001.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2001.16.3.262>
- [2] S. E. Cosgrove, "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes, mortality, length of hospital stay, and health care costs", Clin Infect Dis, 42(Suppl 2), S82-9, 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/499406>
- [3] J. H. Song, S. I. Jung, K. S. Ko, N. Y. Kim, J. S. Son, H. H. Chang, "High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study)", Antimicrob Agents Chemother, 48, 2101-7, 2004.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.6.2101-2107.2004>
- [4] WHO. "WHO Global Strategy for containment of antimicrobial resistance", 2001.
- [5] E. Ayse, C. Aylin, B. Hurrem, A. Mustafa, M. Cevik, H. Samore, E. Onder, "Evaluation of antibiotic use in hospital with an antibiotic restriction policy", International Journal of Antimicrobial Agent, 21, 303~312, 2003.
- [6] E. Bergogne-Berein, and K. J. Towner, "Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features", Clin. Microbiol. Rev. 9, 148. 1996.
- [7] J. Y. Oh, J. W. Cho, J. C. Park and J. C. Lee, "Molecular typing of Acinetobacter baumannii strains by randomly amplified polymorphic DNA(RAPD) analysis", J. Korean Soc. Microbioa, 35, 129, 2000.
- [8] S. J. Oh, S. U. Lee, H. Y. Hwang, I. K. Bae, H. S. Jo, B. H. Lee and S. H. Jeong, "Prevalence of class A extended spectrum-lactamases in clinical isolates of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa", Korean J. Lab. Med, 26, 14. 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2006.26.1.14>
- [9] K. O. Park, H. C. Son, K. K. Bae and S. H. Jeong, "Molecular epidemiology of infection caused by OXA-23 or IMP-1  $\beta$ -lactamase-producing Acinetobacter baumannii", Korean J. Clin. Microbiol, 8, 121. 2005.

- [10] K. H. Park, D. L. Kim, "The Correlation between Antimicrobial Use Density and Rate of Bacterial Resistance in a University Hospital over a Six-year Period", *J Korean Soc. Chemother*, 17, 177-188. 1999.
- [11] S. K. Park, M. S. Kim, "Trend of Antimicrobial Susceptibility and Multiple drug Resistance Patterns of Salmonella enterica Serovar Enteritidis Isolation from Foodborne Patients in Seoul between 2001 and 2005", *J Food Hygiene and Safety*, 21, 23-30. 2006.
- [12] I. H. Cha, S. H. Jin, "Serological Distribution and Properties of Antibiotic Resistance of Escherichia coli from Patients with Diarrhea", *J Life Science*, 10, 262-272. 2000.
- [13] H. Goossens, M. Ferech, R. Vander Stichele, M. Elseviers, "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study", *Lancet*, 365, 579-87. 2005.  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)70799-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70799-6)
- [14] L. Y. Hsu, T. Y. Tan, V. H. Tam, A. Kwa, D. A. Fisher, T. H. Koh, "Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals", *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 1173-8. 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01076-09>
- [15] N. van de Sande-Bruinsma, H. Grundmann, D. Verloo, E. Tiemersma, J. Monen, H. Goossens, "Antimicrobial drug use and resistance in Europe", *Emerg Infect Dis*, 14, 1722-30. 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1411.070467>
- [16] S. G. Park, J. H. Jeong, "Antibiotic Susceptibility of Salmonella spp. Isolated From Diarrhoea Patients in Seoul From 1996 to 2001", *J Food Hygiene and Safety*, 17, 61-70. 2002.
- [17] X. Corbella, A. Montero, M. Pujol, M. A. Domiguez, J. Ayats and M. J. Argerich, "emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multi resistant Acinetobacter baumannii", *J. Clin. Microbiol*, 38, 4086. 2000.
- [18] H. Seppala, T. Klaukka, J. Vuopio-Varkila, A. Muotiala, H. Helenius, K. Lager, P. Huoviene, "The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish study group for antimicrobial resistance", *N Engl J Med*, 337, 441-6, 1997.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199708143370701>
- [19] D. J. Austin, K. G. Kristinsson, R. M. Anderson, "The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance", *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 1152-6, 1999.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.3.1152>
- [20] A. J. Zillich, J. M. Sutherland, S. J. Wilson, D. J. Diekema, E. J. Ernst, T. E. Vaughn, B. N. Doebbeling, "Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27, 1088-95, 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/507963>
- [21] A. Y. Peleg, H. Seifert, D. L. Paterson, "Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen", *Clin Microbiol Rev*, 21, 538-82. 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- [22] R. M. Mera, L. A. Miller, H. Amrine-Madsen, D. F. Sahn, "Acinetobacter baumannii 2002-2008: increase of carbapenem associated multi-class resistance in the United States", *Microb Drug Resist*, 16, 209-15. 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2010.0052>
- [23] Y. A. Song, S. I. Jung, M. O. Chang, H. J. Ban, N. C. Jin, "Relationship between Antibiotic Use and Antibiotic Resistance in Major Nosocomial Pathogens at a University Hospital", *Chonnam Medical Journal*, 44(3), 137-143. 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2008.44.3.137>
- [24] C. Bantar, E. Vesco, C. Heft, F. Salamone, M. Krayeski, H. Gomez, M. A. Coassolo, A. Fiorillo, D. Franco, C. Arango, F. Duret, M. E. Oliva, "Replacement of broad spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam impact on sustained high rates of bacterial resistance", *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 392-5, 2004.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.2.392-395.2004>
- [25] Y. K. Yoon, M. J. Kim, J. W. Sohn, "Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance", *Infect Chemother*. 40(2), 93-101. 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2008.40.2.93>
- [26] D. Guillemot, "How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach", *Clin Microbiol Infect*, 7(Suppl 5), 19-23, 2001.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00069.x>
- [27] S. M. Choi, E. J. Park, S. Park, "Antibiotic Consumption and Expenditures for Acute Upper Respiratory Tract Infections in Outpatients", *Yakhak Hoeji*, 57(3), 199-204, 2013.
- [28] S. Park, S. M. Chae, "Quality Assessment of Outpatient Antibiotic Consumptions in Korea Compared with Other Countries", *Yakhak Hoeji* Vol. 58(3), 200-207, 2014.

김재중(JAE-JUNG KIM)

[정회원]



- 1997년 5월 ~ 현재 : 가톨릭대학교 대전성모병원 진단검사의학과
- 2014년 2월 : 충남대학교 보건대학원 보건학과 (보건학 석사)
- 2014년 2월 ~ 현재 : 충남대학교 일반대학원 의학과 박사과정

<관심분야>

항균제내성기전, 미생물 약제내성 추적, 다약제 내성균 현황 파악