

일개 대학병원의 세균 배양검사서 분리된 카바페넴 내성 장내세균의 분포양상

김희정¹, 이난영², 남언정³, 김동자^{4*}

¹경북대학교 의과대학 수사과학대학원, ²임상병리학 교실, ³내과학 교실, ⁴법의학 교실

Distribution pattern of carbapenem-resistant *Enterobacterales* from bacterial culture tests at a university hospital

Hee-Jung Kim¹, Nan Young Lee², Eon Jeong Nam³, Dong Ja Kim^{4*}

¹Department of Medicolegal Investigation, Graduate School of Forensic and Investigative Science

²Department of Clinical Pathology

³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine

⁴Department of Forensic Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

요약 최근 Carbapenem 내성 장내세균목 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)은 전세계적으로 증가하고 있어 환자치료와 감염관리가 중요하다. 이에 저자들은 CRE와 그 내성의 주요 기전인 carbapenem 분해 효소 산생균 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)에 대하여 일개 대학병원의 세균 배양검사를 후향적으로 분석하여 분포양상을 연구하였다. 2019년 2월부터 2022년 12월까지 CRE로 확인된 207건 중 181건 (87.4%)이 CPE로 확인되었다. 성별에 따라 CRE는 남성 138건 (66.7%), 여성 69건 (33.3%), CPE는 남성 116건 (64.1%), 여성 65건 (35.9%)이었으며, CRE 중 CPE의 비율은 남성 84.1% (116/138), 여성 94.2% (65/69)로 여성에서 높았으나 유의하지는 않았다 ($p=0.064$). 연령에 따라 CRE와 CPE 모두 70대에서 63건 (30.4%), 58건 (32.2%)으로 가장 높았다. 균종은 *Klebsiella* spp.가 대부분을 차지하였으며, 다음으로 *Escherichia coli*였다. CPE 유전자에 따른 분포는 KPC-2가 163건 (90.1%)으로 가장 높았으며, 다음은 NDM-1 7건 (3.9%)이었다. 성별과 연령에 따른 분포는 유의하지는 않았으나 ($p=0.550$, $p=0.993$), 균종에 따른 분포는 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$). 본 연구는 임상적으로 유용한 정보를 제공하고 CRE 감염관리 및 지침 마련, 항균제 내성균에 의한 감염병 위기에 대응하기 위한 기초자료로 의의가 있다.

Abstract Recently, the prevalence of carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) has been increasing worldwide, impacting patient treatment and infection control measures. The authors studied the distribution patterns of CRE and carbapenemase-producing *Enterobacterales* (CPE), by retrospectively analyzing bacterial culture tests at a university hospital. Production of carbapenemase is one of the main mechanisms of development of resistance to this class of antibiotics. Of the 207 cases confirmed as CRE from February 2019 to December 2022, 181 cases (87.4%) were confirmed to be CPE. The prevalence of CRE by gender was 138 (66.7%) in males and 69 (33.3%) in females, while that of CPE was 116 (64.1%) in males and 65 (35.9%) in females. Among the CRE isolates, the prevalence of CPE was higher in females 94.2% (65/69), than in males, 84.1% (116/138), but this was statistically insignificant ($p=0.064$). Based on age, CRE and CPE were highest in those in their 70s, 63 (30.4%) and 58 (32.2%), respectively. By species distribution, *Klebsiella* spp. was the most predominant, followed by *Escherichia coli*. When the distribution of the CPE genes was analyzed, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-2 was the highest with 163 cases (90.1%), followed by New Delhi metallo beta lactamase-1 (NDM-1) with 7 cases (3.9%). The distribution according to gender and age did not show a significant variance ($p=0.550$, $p=0.993$), but the distribution according to species showed a significant difference ($p<0.001$). This study provides clinically useful information and provides basic data for development of CRE infection control guidelines, and for responding to infectious disease crises caused by antimicrobial-resistant bacteria.

Keywords : Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, Infection Control, Culture, *Klebsiella* Spp., *Escherichia Coli*

본 논문은 김 희 정 의 석사학위 논문의 발췌본임.

*Corresponding Author : Dong Ja Kim(Kyungpook National Univ.)

email: dongja222@knu.ac.kr

Received September 20, 2023

Revised October 20, 2023

Accepted December 8, 2023

Published December 31, 2023

1. 서론

Carbapenem 내성 장내 세균목 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)은 1993년 carbapenem 분해 효소를 산생하는 장내세균이 등장하면서 명명된 것으로, carbapenem 계열 항균제에 내성을 획득한 장내 세균목에 속하는 균주를 통칭한다[1].

CRE는 전 세계적으로 증가하고 있어 환자의 치료 및 감염관리에 매우 중요하다[2,3]. 이들 세균이 가지는 가장 큰 문제점은 carbapenem계 항균제에 내성을 보이며, 그 외 aminoglycoside, quinolone, tetracycline 등의 다른 항균제에도 높은 내성률을 가지기 때문에 치료가 어렵다는 점과 그로 인해 항균제 사용이 매우 제한적이라는 점이다[4]. 또한 carbapenem 계열 항균제는 그람 음성균의 감염에서 사용하는 광범위한 β -lactam (ESBL)계 항균제로 penicillin계, cephalosporin계 등의 항균제 내성 시 가장 많이 사용함에 따라 그 사용이 증가하였으며[5,6], 호기성 및 혐기성을 포함하는 거의 모든 세균에 대하여 항균 효과를 가지므로 다제 내성균에 의한 심각한 감염을 치료할 수 있는 최후의 항균제로 불린다. 이는 현재까지 다제 내성 그람 음성균 감염에서 carbapenem 계열 외에 사용 가능한 안전하고 효과적인 약제가 없어 문제가 되고 있다[7].

국내에서 CRE 감염증은 2008년에 처음 보고되었으며, 2010년 법정 감염병으로 지정되어 표본 감시체계로 운영되어 오다 2017년부터 전수 감시체계로 운영되며 제2급 감염병으로 지정되었다[8]. 국내 국가통계포털인 KOSIS 자료에 따르면 CRE는 2017년 5,717건, 2018년 11,954건, 2019년 15,369건, 2020년 18,113건, 2021년 23,311건, 2022년 30,536건으로 매년 빠르게 증가함을 볼 수 있다.

Carbapenem 계열 항균제는 doripenem, imipenem, meropenem, ertapenem이 있으며[3,9], 이 중 하나 이상에 내성을 보이는 경우에 CRE로 진단하게 된다. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 가이드라인 (M100-S27, 2017)에 따라 ertapenem은 최소억제농도 (minimal inhibitory concentration, MIC) $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$, doripenem, imipenem, meropenem은 MIC $\geq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 경우 내성으로 판정한다[6].

CRE는 항균제에 내성을 일으키는 기전에 따라 carbapenem 분해 효소 산생 장내세균목 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)과 carbapenem 분해 효소를 산생하지는 않지만 carbapenem 내성인 장내세균목

(non-CPE)으로 나눌 수 있다[1,6]. Carbapenem을 직접 분해하는 CPE 내성은 Ambler class의 분류법에 따라 class A carbapenemase, class B metallo- β -lactamase, class D oxacillinase carbapenemase의 3가지로 분류된다[3,6]. *Enterobacterales*에서 흔히 확인되는 carbapenemase는 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Guiana extended spectrum β -lactamase (GES) 등의 serine β -lactamase를 포함하는 class A carbapenemase, New Delhi metallo- β -lactamase (MBL) (NDM), imipenemase (IMP), Verona integron-encoded MBL (VIM)을 포함하는 class B carbapenemase, oxacillinase (OXA-48) 등의 OXA를 포함하는 class D carbapenemase로 구분된다[6].

국내 CPE 감염증 비율도 2017년 2,489건, 2018년 5,962건, 2019년 8,887건, 2020년 11,218건, 2021년 14,769건으로 매우 급속하게 증가하는 것을 알 수 있다[9,10]. 이러한 CPE의 증가가 중요한 이유는 CPE가 plasmid의 수평 전이가 활발하게 일어나 환자 간에 또는 다른 종의 균에게도 항균제에 대한 내성을 유발시켜 의료기관이나 지역사회에서의 감염관리에 중요한 대상이 되고 있기 때문이다[6,11-14]. 이러한 CRE와 CPE 발생 증가로 인한 감염관리의 중요성이 대두되고 있음에도 불구하고 그 분포와 현황에 대한 국내 연구 자료가 미비한 실정이다.

이에 본 연구는 국내 지역 일개 대학병원에서의 CRE와 CPE의 분포에 대한 현황을 파악하기 위하여 세균배양검사 결과를 후향적으로 조사 분석하여 임상적으로 감염관리에 대한 유용한 정보를 제공하고, 의료기관 내에 감염관리의 중요성과 나아가 국가 전체의 CRE 감염관리 및 지침 마련에 필요한 기초자료를 제공하고자 한다.

2. 연구 대상 및 방법

2.1 연구 대상

국내 2019년 2월부터 2022년 12월까지 3년 11개월 동안 세균 배양검사서에서 CRE로 의심된 261건에 대한 결과들을 후향적으로 분석하였으며, 동일 환자에서 분리된 검체나 균종이 서로 다른 경우 또는 격리 해제 후 CRE가 다시 분리된 경우는 각각 한 건으로 분석하였다.

CRE로 의심된 균주는 대구시 보건환경연구원 확인을 통해 CRE로 확진되었으며, 이를 대상으로 하였다.

2.2 연구 방법

세균 배양검사가 의뢰된 검체를 배지에 접종 배양하여 균이 자란 경우 계대 배양된 균주로 세균 동정 및 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 균 동정은 Vitek2 Gram-negative and Gram-positive identification system (bioMérieux, Durham, NC, USA) 혹은 BD Phoenix M50 (BD Diagnostic systems, Sparks, MD, USA), 항균제 감수성 검사는 Vitek2 AST system (bioMérieux) 또는 BD Phoenix M50 (BD Diagnostic systems)을 이용하였다. 항균제 감수성 검사 결과 carbapenem계 항균제인 doripenem, imipenem, meropenem, ertapenem 중 하나 이상에 내성 결과를 보인 *Enterobacterales*를 CRE로 판독하였다. CRE로 확인된 균주는 GeneXpert system (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) 장비를 이용하여 Xpert Carba-R assay로 carbapenemase 유전자 검사를 시행하였으며, KPC, NDM, VIM, OXA-48, IMP-1을 검출이 가능하였다.

CRE로 확인된 경우에 균주를 대구시 보건환경연구원으로 의뢰하여 확진 검사를 시행하였다. 균주를 tryptic soy agar 배지에 접종 후 배양하여 순수분리된 균주를 Vitek2 Gram-negative and Gram-positive identification system (bioMérieux)과 16S rRNA 염기서열을 분석하여 동정하였다. 항균제 감수성검사는 CLSI 가이드라인 (M100-S27, 2017)에 따라 doripenem, imipenem, meropenem, ertapenem 4종에 대해 액체배지 미량희석법으로 내성 유무를 확인하였으며, 이 중 하나 이상에서 내성을 보이면 CRE로 판정하였다. 단, *Proteus* spp., *M. morgani*, *Providencia* spp.는 imipenem에 대해서는 CRE 선별기준을 적용하지 않았다. IMP, OXA-48, VIM, NDM, KPC, GES, SPM, SME, SIM, GIM 10종의 carbapenemase 유전자 유무를 확인하기 위해 SB-Plex CRE Detection KIT (SNB, Korea)를 이용한 PCR로 1차 선별하였으며, 자동전기영동기(QIAxcel Advanced, Qiagen) 확인 결과 특이 밴드가 나타난 경우 개별 primers를 사용한 PCR을 실시하고 증폭산물의 염기서열 분석을 통해 유전자형을 확인하였다.

본 연구는 칠곡경북대학교병원 생명윤리위원회에서 심의(2023-01-042)되었으며, 동의 면제로 승인되어 사전 동의는 요구되지 않았다.

CRE와 CPE 각각의 전체적인 분포양상 및 성별과 연령에 따른 분포, 군중에 따른 분포양상을 조사하였다. CPE인 경우 carbapenemase 유전자의 형태를 조사하고 성별 및 연령에 따른 분포와 군중에 따른 분포를 비교

분석하였다.

2.3 자료 분석

통계 분석 프로그램은 Microsoft Excel (2013) (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)과 Stata MP 17.0 (StataCorp., Lakeway, TX, USA)을 이용하였다. CRE와 CPE 두 군 간의 비교분석은 카이제곱 검정을 시행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

3. 연구 결과

3.1 전체적인 CRE와 CPE의 분포양상

CRE로 의심된 총 261건 중 207건이 CRE 양성으로 확인되었으며, 이 중 181건이 CPE로 확인되어 87.4%를 차지하였다 (Table 1).

3.1.1 성별에 따른 CRE와 CPE 분포양상

성별에 따른 CRE 분포는 남성 138건 (66.7%), 여성 69건 (33.3%)이었으며, CPE는 남성 116건 (64.1%), 여성 65건 (35.9%)이었다 (Table 1).

CRE 중 CPE의 비율을 성별로 분석해 본 결과, 남성은 84.1% (116/138), 여성은 94.2% (65/69)이었으며, 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.064$) (Table 1).

Table 1. Distribution of CRE and CPE according to gender n (%)

	CRE	CPE	CPE/CRE	p -value
Male	138 (66.7)	116 (64.1)	116/138 (84.1)	0.064
Female	69 (33.3)	65 (35.9)	65/69 (94.2)	
Total	207 (100.0)	181 (100.0)	181/207 (87.4)	

CRE: carbapenem-resistant *Enterobacterales*.

CPE: carbapenemase-producing *Enterobacterales*.

3.1.2 연령에 따른 CRE와 CPE 분포양상

CRE는 70대가 63건 (30.4%)으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 80대 57건 (27.5%), 60대 42건 (20.3%), 20대 미만 14건 (6.8%), 50대 13건 (6.3%), 90대 8건 (3.9%), 40대 5건 (2.4%), 30대 4건 (1.9%), 20대 1건 (0.5%) 순이었다 (Table 2).

CPE는 70대가 58건 (32.0%)으로 가장 높은 비율을

차지하였으며, 80대 50건 (27.6%), 60대 35건 (19.3%), 50대 11건 (6.1%), 20대 미만 9건 (5.0%), 90대 8건 (4.4%), 40대 5건 (2.8%), 30대 4건 (2.2%), 20대 1건 (0.6%) 순이었다 (Table 2).

CRE와 CPE의 분포는 연령에 따른 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.999$).

Table 2. Distribution of CRE and CPE according to ages n (%)

Age(yr)	CRE	CPE	p-value
0-19	14 (6.8)	9 (5.0)	0.9991
20-29	1 (0.5)	1 (0.6)	
30-39	4 (1.9)	4 (2.2)	
40-49	5 (2.4)	5 (2.8)	
50-59	13 (6.3)	11 (6.1)	
60-69	42 (20.3)	35 (19.3)	
70-79	63 (30.4)	58 (32.0)	
80-89	57 (27.5)	50 (27.6)	
90-99	8 (3.9)	8 (4.4)	
Total	207 (100.0)	181 (100.0)	

CRE: carbapenem-resistant *Enterobacterales*,
CPE: carbapenemase-producing *Enterobacterales*.

3.2 균종에 따른 CRE와 CPE의 분포양상

CRE는 *Klebsiella pneumoniae* 122건 (58.9%), *Klebsiella* spp. 40건 (19.3%)으로 *Klebsiella* spp.가 대부분을 차지하였으며(162건, 78.3%), 다음으로 *Escherichia coli* 18건 (8.7%)이었다. CPE도 *K. pneumoniae* 110건 (60.8%), *Klebsiella* spp. 39건 (21.5%)으로 *Klebsiella* spp.가 대부분을 차지하였으며

Table 3. Distribution of CRE and CPE according to bacterial species n (%)

Species	CRE	CPE	p-value
<i>K. pneumoniae</i>	122 (58.9)	110 (60.8)	1.000
<i>Klebsiella</i> spp.	40 (19.3)	39 (21.5)	
<i>E. coli</i>	18 (8.7)	13 (7.2)	
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (2.9)	5 (2.8)	
<i>E. hormaechei</i>	6 (2.9)	4 (2.2)	
<i>E. aerogenes</i>	5 (2.4)	3 (1.7)	
<i>C. freundii</i>	2 (1.0)	2 (1.1)	
<i>S. marcescens</i>	2 (1.0)	1 (0.6)	
<i>K. oxytoca</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
<i>E. cloacae</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
<i>C. koseri</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
<i>C. murliniae</i>	1 (0.5)	1 (0.6)	
<i>P. stuartii</i>	1 (0.5)	-	
<i>Serratia</i> spp.	1 (0.5)	-	
Total	207 (100.0)	181 (100.0)	

CRE: carbapenem-resistant *Enterobacterales*,
CPE: carbapenemase-producing *Enterobacterales*.

(149건, 82.3%), 다음으로 *E. coli* 13건 (7.2%)이었다. *Providencia stuartii*, *Serratia* spp.에서는 CPE가 검출되지 않았다. 균종에 따른 CRE와 CPE 분포는 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=1.000$) (Table 3).

3.2.1 성별에 따른 CRE와 CPE 분포양상

CRE는 남성에서 *K. pneumoniae* 78건 (56.5%), *Klebsiella* spp. 27건 (19.6%), *E. coli* 10건 (7.2%), *Enterobacter hormaechei* 7건 (5.1%), *Enterobacter* spp. 5건 (3.6%), *Enterobacter aerogenes* 3건 (2.2%), *Citrobacter freundii*와 *Serratia marcescens* 각각 2건, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *P. stuartii*와 *Serratia* spp. 각각 1건 순이었다.

여성에서는 *K. pneumoniae* 44건 (63.8%), *Klebsiella* spp. 13건 (18.8%), *E. coli* 8건 (11.6%), *E. aerogenes* 2건 (2.9%), *Enterobacter* spp.와 *Citrobacter murliniae* 각각 1건이었으며, *K. oxytoca*, *E. hormaechei*, *C. freundii*, *C. koseri*, *P. stuartii*, *Serratia* spp., *S. marcescens*는 분리되지 않았다.

성별에 따른 CRE 균종 분포 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.677$).

CPE는 남성에서 *K. pneumoniae* 67건 (57.8%), *Klebsiella* spp. 27건 (23.3%), *E. coli* 6건 (5.2%), *Enterobacter* spp.와 *E. hormaechei* 각각 4건 등이

Table 4. Distribution of CPE according to gender n (%)

Species	Male	Female	p-value	Total	
<i>K. pneumoniae</i>	67 (57.8)	43 (66.2)	0.569	110 (60.8)	
<i>Klebsiella</i> spp.	27 (23.3)	12 (18.5)		39 (21.5)	
<i>E. coli</i>	6 (5.2)	7 (10.8)		13 (7.2)	
<i>Enterobacter</i> spp.	4 (3.4)	1 (1.5)		5 (2.8)	
<i>E. hormaechei</i>	4 (3.4)	-		4 (2.2)	
<i>E. aerogenes</i>	2 (1.7)	1 (1.5)		3 (1.7)	
<i>C. freundii</i>	2 (1.7)	-		2 (1.1)	
<i>K. oxytoca</i>	1 (0.9)	-		1 (0.6)	
<i>E. cloacae</i>	1 (0.9)	-		1 (0.6)	
<i>C. koseri</i>	1 (0.9)	-		1 (0.6)	
<i>C. murliniae</i>	-	1 (1.5)		1 (0.6)	
<i>S. marcescens</i>	1 (0.9)	-		1 (0.6)	
Total	116 (64.1)	65 (35.9)			181 (100.0)

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *E. hormaechei*: *Enterobacter hormaechei*, *E. aerogenes*: *Enterobacter aerogenes*, *C. freundii*: *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *C. koseri*: *Citrobacter koseri*, *C. murliniae*: *Citrobacter murliniae*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*.

였으며, 여성에서 *K. pneumoniae* 43건 (66.2%), *Klebsiella* spp. 12건 (18.5%), *E. coli* 7건 (10.8%), *Enterobacter* spp. 1건 등으로 성별에 따른 비율의 차이는 있으나 빈도가 높은 균종은 유사한 분포를 보여 통계적으로 유의하지는 않았으며($p=0.569$), 남성에서 여성보다 더 다양한 균주가 검출되었다(Table 4).

3.2.2 연령에 따른 CRE와 CPE 분포양상

CRE는 20대 미만에서 *K. pneumoniae* 4건 (28.6%), *Klebsiella* spp. 3건 (21.4%), *E. coli* 3건 (21.4%), *Enterobacter* spp. 2건 (14.3%) 등이었다. 20대는 *K. pneumoniae* 1건 (100.0%), 30대는 *K. pneumoniae* 2건 (50.0%), *Klebsiella* spp. 1건 (25.0%), *E. hormaechei* 1건 (25.0%)이었다. 40대는 *K. pneumoniae* 4건 (80.0%), *Klebsiella* spp. 1건 (20.0%)이었다. 50대는 *K. pneumoniae* 6건 (46.2%), *Klebsiella* spp. 5건 (38.5%), *E. coli*와 *E. hormaechei* 각각 1건 (7.7%)이었다. 60

대는 *K. pneumoniae* 28건 (66.7%), *Klebsiella* spp. 5건 (11.9%), *E. aerogenes* 3건 (7.1%), *E. coli* 2건 (4.8%), *K. oxytoca*, *C. freundii*, *P. stuartii*, *S. marcescens* 각각 1건 (2.4%)이었다. 70대는 *K. pneumoniae* 35건 (55.6%), *Klebsiella* spp. 13건 (20.6%), *E. coli* 6건 (9.5%), *Enterobacter* spp. 4건 (6.3%), *E. aerogenes* 2건 (3.2%), *E. hormaechei*, *C. koseri*, *C. murlinae* 각각 1건 (1.6%)이었다. 80대는 *K. pneumoniae* 38건 (66.7%), *Klebsiella* spp. 9건 (15.8%), *E. coli* 5건 (8.8%), *E. hormaechei* 3건 (5.3%), *E. cloacae*, *C. freundii* 각각 1건 (1.8%)이었다. 90대는 *K. pneumoniae* 4건 (50.0%), *Klebsiella* spp. 3건 (37.5%), *E. coli* 1건 (12.5%)이었다. 전 연령층에서 모두 *K. pneumoniae*의 비율이 가장 높았으며, 20대를 제외한 나머지 연령층에서는 *Klebsiella* spp.가 다음으로 높았다. 연령에 따른 CRE 분포는 차이가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.925$).

Table 5. Distribution of CPE according to age group

Species	Age(yr)										P-value	Total n (%)
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99			
<i>K. pneumoniae</i>	2 (22.2)	1 (100.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	5 (45.5)	24 (68.6)	33 (56.9)	35 (70.0)	4 (50.0)	0.893	110 (60.8)	
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (33.3)	-	1 (25.0)	1 (20.0)	5 (45.5)	5 (14.3)	13 (22.4)	8 (16.0)	3 (37.5)		39 (21.5)	
<i>E. coli</i>	2 (22.2)	-	-	-	1 (9.1)	1 (2.9)	6 (10.3)	2 (4.0)	1 (12.5)		13 (7.2)	
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (22.2)	-	-	-	-	-	3 (5.2)	-	-		5 (2.8)	
<i>E. hormaechei</i>	-	-	1 (25.0)	-	-	-	-	3 (6.0)	-		4 (2.2)	
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	-	-	2 (5.7)	1 (1.7)	-	-		3 (1.7)	
<i>C. freundii</i>	-	-	-	-	-	1 (2.9)	-	1 (2.0)	-		2 (1.1)	
<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	1 (2.9)	-	-	-		1 (0.6)	
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.0)	-		1 (0.6)	
<i>C. koseri</i>	-	-	-	-	-	-	1 (1.7)	-	-		1 (0.6)	
<i>C. murlinae</i>	-	-	-	-	-	-	1 (1.7)	-	-		1 (0.6)	
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	-	1 (2.9)	-	-	-		1 (0.6)	
<i>P. stuartii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	
<i>Serratia</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	
Total	9 (5.0)	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (2.8)	11 (6.1)	35 (19.3)	58 (32.0)	50 (27.6)	8 (4.4)	181 (100.0)		

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*: *Escherichia coli*, *E. hormaechei*: *Enterobacter hormaechei*, *E. aerogenes*: *Enterobacter aerogenes*, *C. freundii*: *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *C. koseri*: *Citrobacter koseri*, *C. murlinae*: *Citrobacter murlinae*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*, *P. stuartii*: *Providencia stuartii*.

Table 6. Distribution of carbapenemase genotype according to age group

Genotype	n (%)											
	Age(yr)	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	p-value	Total
KPC-2		8 (88.9)	1 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	10 (90.9)	34 (97.1)	53 (91.4)	41 (82.0)	8 (100.0)	0.993	163 (90.1)
NDM-1				1 (25.0)		1 (9.1)		3 (5.2)	2 (4.0)			7 (3.9)
IMP-1								2 (4.0)				2 (1.1)
KPC-2, VIM-2								2 (4.0)				2 (1.1)
NDM-5		1 (11.1)						1 (1.7)				2 (1.1)
OXA-181								1 (1.7)	1 (2.0)			2 (1.1)
KPC-3									1 (2.0)			1 (0.6)
OXA-48						1 (2.9)						1 (0.6)
NDM-5, OXA-181									1 (2.0)			1 (0.6)
Total		9 (5.0)	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (2.8)	11 (6.1)	35 (19.3)	58 (32.0)	50 (27.6)	8 (4.4)		

Table 7. Distribution of carbapenemase genotype according to bacterial species

Genotype	n (%)												
	Species	IMP-1	KPC-2	KPC-2, VIM-2	KPC-3	NDM-1	NDM-5	OXA- 48	OXA- 181	NDM-5, OXA-181	p-value	Total	
<i>K. pneumoniae</i>			106 (96.4)		1 (0.9)	2 (1.8)			1 (0.9)		< 0.001	110 (60.8)	
<i>Klebsiella</i> spp.			37 (94.9)			1 (2.6)				1 (2.6)		39 (21.5)	
<i>E. coli</i>			8 (61.5)			2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)				13 (7.2)	
<i>Enterobacter</i> spp.			5 (100.0)									5 (2.8)	
<i>E. hormaechei</i>	1 (25.0)			2 (50.0)		1 (25.0)						4 (2.2)	
<i>E. aerogenes</i>			3 (100.0)									3 (1.7)	
<i>C. freundii</i>			1 (50.0)			1 (50.0)						2 (1.1)	
<i>K. oxytoca</i>			1 (100.0)									1 (0.6)	
<i>E. cloacae</i>	1 (100.0)											1 (0.6)	
<i>C. koseri</i>								1 (100.0)				1 (0.6)	
<i>C. murlinae</i>			1 (100.0)									1 (0.6)	
<i>S. marcescens</i>			1 (100.0)									1 (0.6)	
<i>P. stuartii</i>												-	
<i>Serratia</i> spp.												-	
Total		2 (1.1)	163 (90.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	7 (3.9)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)			181 (100%)

CPE의 각 연령대별 분포는 Table 5와 같았다. 20대에서 80대까지 연령이 증가함에 따라 검출된 CPE의 비율이 점차 증가하는 양상을 보였으며, *K. pneumoniae*가 60.8%를 차지하였다. 연령에 따른 CPE 분포는 CRE와 일치하지는 않았다. 연령에 따른 CPE 분포는 차이가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.893$).

3.3 CPE 유전자 분포양상

3.3.1 전체적인 CPE 유전자 분포양상

KPC-2가 163건 (90.1%)으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 그 다음은 NDM-1이었다. 그 외의 비율은 Table 6과 같았다.

3.3.2 성별에 따른 CPE 유전자 분포양상

남성은 KPC-2 104건 (89.7%), NDM-1 3건 (2.6%), IMP-1와 KPC-2/VIM-2 복합유전자 각각 2건 (1.7%), KPC-3, NDM-5, NDM-5/OXA-181 복합유전자 각각 1건 (0.9%)이었다.

여성은 KPC-2 59건 (90.8%), NDM-1 4건 (6.2%), NDM-5와 OXA-48 각각 1건 (1.5%)이었다.

성별에 따른 CPE 유전자 분포양상의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.550$).

3.3.3 연령에 따른 CPE 유전자 분포양상

연령에 따른 CPE 유전자의 분포양상은 표 4와 같았으며, 연령에 따른 CPE 유전자 분포양상의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p=0.993$).

3.3.4 균종에 따른 CPE 유전자 분포양상

균종에 따른 carbapenemase 유전자 분포는 Table 7과 같았다. 균종에 따른 carbapenemase 유전자 분포양상은 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$).

4. 고찰 및 결론

ESBL계 항균제 내성균의 분리 빈도와 carbapenem 사용량이 계속 증가하고 있을 뿐만 아니라 carbapenemase를 산생하는 균주는 급속한 전파가 특징인 만큼 그 증가 속도 또한 빠르며, 특히 KPC 산생 CRE를 비롯한 CPE의 증가는 불가피한 것으로 보고된다[15].

그 중 *K. pneumoniae*가 전 세계적으로 대표적인 균

종이며[3,16], 그 뒤를 이어 *E. coli*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*도 증가하고 있다[16]. 최근 전 세계적으로 *K. pneumoniae*에서 산생되는 KPC가 중요한 병원감염의 주요 원인이 되었으며, 우리나라 역시 *K. pneumoniae*와 KPC의 발생률이 매년 증가하는 것을 알 수 있다 [9,10,17,18]. 특히 장기 입원환자나 중환자실, 요양병원 입원환자에서는 높은 사망률과 치명률을 보이는 것으로 보고된다[17,19]. CPE 환자와 non-CPE 환자의 사망률을 비교하였을 때, CPE 환자의 사망률이 1.7-5.9배 정도 높은 것으로 알려져[20,21] carbapenemase 산생 여부를 신속, 정확하게 검사하는 것이 필요하다.

CRE 의심 환자 261건 중 207건이 CRE 양성이었으며, 이 중 181건이 CPE 양성으로 87.4%의 양성률을 보였다. 질병관리청에 따르면 전국 기준 CRE 중 CPE 양성률은 2019년 57.8%, 2020년 61.9%, 2021년 63.4%이었으며[22], 박[23]의 연구에서 2018년부터 2019년까지의 CPE 양성률은 56.8%로 전국 기준과 비슷한 결과를 보여 본 연구 결과가 더 높은 것으로 나타났다. 본 연구에서 CRE 발생 건수는 2019년 8건, 2020년 29건, 2021년 65건, 2022년 105건으로 증가하였으며, 이 중 CPE 양성은 2019년 8건 (100.0%), 2020년 25건 (86.2%), 2021년 61건 (93.8%), 2022년 87건 (82.9%)으로 이 등[24]의 연구에서의 60.3%, 질병관리본부 보고서[25]의 73.9%보다 본 연구에서의 CPE 발생률이 현저히 높게 나타났다. 이는 2020년 3월부터 현재까지 지속되고 있는 COVID-19 대유행 시기에 본 의료기관이 코로나 전담병원으로 운영됨에 따른 COVID-19 환자 유입, 특히 요양병원으로부터의 유입이 하나의 원인으로 작용했을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 2016년부터 WHO GLASS와 연계하여 국내 실정에 맞게 보완 개선한 국내 항균제 내성균 조사사업으로 Kor-GLASS의 2019년 종합병원과 요양병원 항생제 내성률 비교에 따르면 요양병원의 주요 항생제 내성률이 종합병원과 비교하여 유의하게 높았으며, 증가하는 추세가 확인되었다 [26]. 국외에서도 의료 체계내 CRE 전파에 있어 중요한 역할을 하는 곳은 요양원이나 요양병원 등 장기 입원시설로 알려져 있다[27-29].

성별에 따른 CRE 발생은 남성 66.7%, 여성 33.3%로, 2021년 전국의 성별에 따른 CRE 발생이 남성 57.3%, 여성 42.7% [22]에 비해 본 연구에서 남성은 높은 것으로, 여성은 낮은 것으로 나타났다. 이 중 CPE는 남성 84.1%, 여성 94.2%로 오히려 여성에서 10% 정도 더 높은 결과를 보였다.

연령에 따른 CRE 분포는 70대, 80대, 60대의 순이었으며, 70대 이상에서 발생률이 61.8%로 70세 이상 전국 평균 61.4% [22]와 유사한 결과를 보였다. 70세 이상 고령 환자의 비율이 점차 증가하는 추세이며, 고령 환자는 기저질환을 가지고 있는 비율이 높고 신진대사 기능도 감소되어 있어 CRE 감염증 치료를 위해 사용할 수 있는 항균제가 상대적으로 제한되는 경우가 많아 감염증 비율이 늘어나고 있는 것으로 보고된다[30]. 20대 미만의 경우 전국 평균 1.4% [22]에 비해 본 연구에서는 6.8%로 높아 상당한 차이를 보였으며, CPE 발생률 또한 5.0%로 높아 항균제 내성이 심각해지고 있다는 것을 의미한다. 20대 미만 14건 중 소아심장과, 소아혈액종양과에서 각각 6건이었으며, 최소 4개월 이상 입원한 환자들로 소아심장과 환자들 대부분은 소아 중환자실 입원 환자들이었다. 이 등[24]의 연구에서 중환자실 입실 여부가 통계적으로 유의한 위험요인임을 확인하였으며($p=0.004$), 최근 3개월간 중환자실 입원력이 있는 군은 그렇지 않은 군에 비해 CRE 발생 위험이 3.281배 높은 것으로 보고된 것으로 보아, 본 연구에서도 20대 미만 양성률이 높은 이유임을 알 수 있었다. 따라서, 본 의료기관에 어린이병원 원이 포함되어 있어 소아 중증 환자의 비율이 높음에 기인하였을 것으로 보인다.

군중에 따른 CRE 분포양상은 *K. pneumonia*가 전체의 58.9%로 전국 평균 68.6% 보다 낮았으며, 이 등[24]의 57.5%보다는 높았다. 하지만, *Klebsiella* spp. 20.3%를 합치면 전체의 79.2%로 전국 평균 70.8% [21]보다 높게 나타났다. 따라서, 공통적으로 *Klebsiella* spp.가 CRE의 대부분을 차지하고 있으며, 성별이나 모든 연령대에서도 그 결과는 동일한 것을 확인할 수 있었다. *K. pneumonia*가 의료시설에 집락화하는 능력이 뛰어나 병원 내 감염의 주요 원인균으로 보고되고 있다[31].

본 연구에서 carbapenem 분해 효소 중 KPC의 분포가 전체의 90.1%를 차지하였으며, 이는 전국 평균 76.2%, 이 등[24]의 연구 75.0%보다 상당히 높은 비율을 차지하였다. 그 다음은 NDM, OXA의 순서로 동일하였으며, 이는 성별이나 연령을 나누어 비교하였을 때도 같은 순으로 분석되었다.

이러한 양상으로 볼 때 향후 CRE와 CPE의 비율은 점점 증가할 것으로 보이며, 이는 전파의 위험이 더욱 커지는 것을 의미하므로 추가적인 연구를 통해 증가 원인을 파악하여 그 비율을 줄여나가는 것이 우선적으로 고려되어야 할 것으로 보인다. 항균제를 적극적으로 사용하면 서도, 올바른 사용법을 준수함으로써 내성균에 의한 감

염을 예방할 수 있을 것이며, 본 연구를 통해 임상적으로 유용한 정보를 제공하고 CRE 감염관리 및 지침 마련, 항균제 내성균에 의한 국가 감염병 위기에 대응하기 위한 기초자료로 제공될 것으로 기대된다.

References

- [1] Diagnostic Microbiology. Chong Y et al. 7th Ed. pp.278-309, 2022.
- [2] Song JY, *Risk Prediction Model of Patients with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Colonization in ICU*, Doctoral Dissertation, The Graduate School of Pusan National University, Korea, 2017.
- [3] Nordmann P, Naas T, Poirel L, "Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae", *Emerg Infect Dis*, Vol.17, No.10, pp.1791-1798, 2011. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
- [4] Cho E, *An 11-year Experience of Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii or Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa Bacteremia*, Master's Thesis, The Graduate School of Chung-Ang University, Korea, 2017.
- [5] Nass T, Nordmann P, "Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A, beta-lactamase from Enterobacter cloacae and of its LysR-type regulatory protein", *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.91, No.16, pp.7693-7697, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7693>
- [6] Potter RF, D'Souza AW, Dantas G, "The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *Drug Resist Updat*, Vol.29, pp.30-46, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.drug.2016.09.002>
- [7] Kang CI, "Antimicrobial therapy for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria", *Korean J Med*, Vol.88, No.5, pp.502-508, 2015.
- [8] K H, *Antimicrobial Resistance and Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolated from Urban Wastewater*, The Graduate School of Jeonbuk National University, Korea, 2022.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Public Health Weekly Report, Vol.11, No.47, pp.1586-1594, 2020.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Public Health Weekly Report, Vol.13, No.47, pp.3348-3352, 2020.
- [11] Peleg AY, Hooper DC, "Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria", *N Engl J Med*, Vol.362, No.19, pp.1804-1813, 2010. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>
- [12] Iovleva A, Doi Y, "Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *Clin Lab Med*, Vol.37, No.2, pp.303-315, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cl.2017.01.005>

- [13] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, "Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Vol.58, No.10, pp.256-260, 2009.
- [14] Lee M, Choi TJ, "Antimicrobial Resistance Caused by KPC-2 Encoded by Promiscuous Plasmids of the *Klebsiella pneumoniae* ST307 Strain", *Ann Lab Med*, Vol.41, No.1, pp.86-94, 2021.
DOI: <http://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.86>
- [15] Park YJ, "Study on the Carriage Status of Extended- β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* and Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*", Results of the Academic Research Service Project of Centers for Disease Control and Prevention of Korea. 2012.
- [16] Cho JJ, *Effectiveness of Selective Digestive Decolonization Therapy using Oral Gentamicin for the Eradication of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Carriage*, Master's thesis, The Graduate School of Hallim University, Korea, 2020.
- [17] Lee EY, *Surveillance Culture and Investigation of Resistant Mechanism for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, Master's Thesis, Graduate School of Hanyang University, 2018.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Public Health Weekly Report, Vol.14, No.39, pp.2765-2772, 2021.
- [19] Kelly AM, Mathema B, Larson EL, "Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the community: A scoping review", *Int J Antimicrob Agents*, Vol.50, No.2, pp.127-134, 2017.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012>
- [20] Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP, "Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies", *Infect Control Hosp Epidemiol*, Vol.29, No.12, pp.1099-1106, 2008.
DOI: <http://doi.org/10.1086/592412>
- [21] Goren MG, Carmeli Y, Schwaber MJ, Chmelnitsky I, Schechner V, Navon-Venezia S, "Transfer of carbapenem resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient", *Emerg Infect Dis*, Vol.16, No.6, pp.1014-1017, 2010.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1606.091671>
- [22] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Public Health Weekly Report, Vol.15, No.39, pp.2354-2359, 2022.
- [23] Park SJ, *Analysis of Carbapenem-resistant Gene Diversity in Enterobacteriaceae Isolated from Some Medical Institutions in Busan*. Master's thesis, The Graduate School of Dong-A University, 2021.
- [24] Lee YJ, Kang JE, Ham JY, Lee JG, Lee JY, "Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a community-based tertiary care hospital", *Kor J of Clin Pharm*, Vol.30, No.2, pp.120-126, 2020.
- [25] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, "PUBLIC HEALTH WEEKLY REPORT, PHWR", Vol.14, No.53, pp.3790-3798, 2021.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Division of Antimicrobial Resistance, "Protecting the public's health from antibiotic-resistant bacteria", November 9, 2021.
- [27] Lee JY, Park JY, Kim JH, Lee YH, Yang HY, Yoo JS, "Outbreak of imipenemase-1-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit", *Korean J Crit Care Med*, Vol.32, No.1, pp.29-38, 2017.
- [28] Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al, "The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*", *Clin Infect Disease Control and Prevention Epicenters Program*, Vol.57, No.9, pp.246-252, 2013.
- [29] Lübbert C, Lippmann N, Busch T, et al, "Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany", *Am J Infect Control*, Vol.42, No.4, pp.376-380, 2014.
- [30] Centers for Disease Control and Prevention of Korea, Public Health Weekly Report, Vol.14, No.8, pp.413-417, 2021.
- [31] Le T, Wang L, Zeng C, Fu L, Liu Z, Hu J, "Clinical and microbiological characteristics of nosocomial, healthcare-associated, and community-acquired *Klebsiella pneumoniae* infections in Guangzhou, China", *Antimicrob Resist Infect Control*, Vol.10, No.1, p.41, 2021.

김 희 정(Hee-jung Kim)

[정회원]



- 2003년 8월 : 부경대학교 대학원 학사 (미생물전공)
- 2009년 2월 : 부경대학교 대학원 이학석사 (미생물전공)
- 2023년 8월 : 경북대학교 수사과학대학원 과학수사학과 석사
- 2012년 1월 ~ 현재 : 인구보건복지협회 울산지회 근무

<관심분야>

임상병리학, 임상미생물학

이 난 영(Nan Young Lee)

[정회원]



- 1995년 2월 : 경북대학교 의과대학 학사
- 2003년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학석사
- 2006년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학박사
- 2020년 3월 ~ 현재 : 경북대학교 의과대학 임상병리학교실 기금교수

<관심분야>

분자유전학, 임상미생물학

남 언 정(Eon Jeong Nam)

[정회원]



- 1994년 2월 : 경북대학교 의과대학 학사
- 1998년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학석사
- 2005년 8월 : 경북대학교 의과대학 의학박사
- 2006년 5월 ~ 현재 : 경북대학교 의과대학 내과학교실 기금교수

<관심분야>

내과학, 류마티스학

김 동 자(Dong Ja Kim)

[정회원]



- 1995년 2월 : 경북대학교 의과대학 학사
- 1998년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학석사
- 2001년 2월 : 경북대학교 의과대학 의학박사
- 2019년 9월 ~ 현재 : 경북대학교 의과대학 법의학교실 부교수

<관심분야>

법의병리학, 병리학