

다제내성 그람음성균 감염의 치료 전략

강 철 인* | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

Therapeutic strategy for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections

Cheol-In Kang, MD*

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Cheol-In Kang, E-mail: collacin@hotmail.com

Received February 8, 2011 · Accepted February 22, 2011

Over the past decade, infections caused by antimicrobial-resistant bacteria have increased and continued to challenge physicians. Recent data show rapidly increasing rates of infection due to multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacilli. Furthermore, pandrug-resistant infections now occur, especially due to gram-negative bacilli, and our therapeutic options for these pathogens are extremely limited. Infection caused by MDR bacteria was associated with a greater likelihood of inappropriate antimicrobial therapy, and inappropriate antimicrobial therapy has an adverse effect on survival in patients with serious infections. Consequently, it may be presumed that serious infections caused by MDR bacteria have a worse prognosis because of the delay in initiation of appropriate antimicrobial therapy. Empirical antibiotics for serious infections should be recommended on the basis of the distribution of pathogens and their susceptibility patterns in the institution where the regimen is administered. Therefore, physicians who are caring for patients with bacterial infection should be familiar with local antimicrobial susceptibility patterns and the epidemiology of MDR bacterial infections, in order to improve the treatment outcome of the patients. This comprehensive review aims to describe the epidemiology and clinical implications of MDR gram-negative bacterial infections in Korea, a country with a high prevalence of antimicrobial-resistant pathogens.

Keywords: Multidrug-resistant bacteria; Gram-negative bacterial infections; Epidemiology; Anti-infective agents

서 론

항생제가 개발된 이후 세균성 감염질환은 의사들이 쉽게 치료할 수 있는 질환으로 인식되었고 항생제는 의사들이 가장 많이 처방하는 약 중 한 가지가 되었다. 하지만 항생

제 사용에 따른 세균의 내성 획득으로 인해 세균성 감염질환의 치료가 점점 더 어려워지고 있으며 항생제를 처방할 때에도 항생제 내성균 감염에 대한 지식이 필수적인 시대가 되었다. 세균의 항생제 내성은 의료현장에서뿐만 아니라 공중보건학적으로도 큰 문제를 야기하고 있다. 항생제 내성이 특히

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

문제가 되고 있는 주요 병원균으로는 소위 'ESKAPE' 균주들이 있는데, 이는 *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*를 지칭한다.

최근 New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1)을 생성하는 대장균과 폐렴 간균이 보고되었다[1]. 인도 뉴델리에 위치한 병원에서 분리된 균주라서 NDM-1이라는 명칭을 얻었으며 이 균주들은 carbapenem 계열 항생제에 내성을 나타낸다. 인도와 파키스탄 병원에서 진료받은 후 유럽으로 돌아간 환자들을 통해 이 균주가 영국을 포함한 유럽 국가에 전파되었음이 보고됨으로써 언론의 주목을 받았고 여러 언론들은 소위 슈퍼 박테리아라는 명칭을 사용하였다[2]. 슈퍼 박테리아는 일반인들이 사용하는 용어로서 학술 용어가 아니며 다제 내성균 또는 다약제 내성균이 보다 적절한 표현이다. 본 약물요법에서는 병원 감염에서 최근 크게 문제가 되고 있는 다제내성 그람음성균 감염의 국내 임상 및 역학 자료를 토대로 항생제 내성 현황과 치료 및 예방에 관하여 기술하고자 한다.

다제내성 그람음성균 감염의 국내 역학 및 임상적 의미

1. 폐렴간균 및 대장균

국내 항생제 내성균의 모니터링을 위한 병원 네트워크로서 Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR) 프로그램이 있다. 주기적으로 국내 병원에서 분리된 균주들의 항생제 내성률을 보고하고 있는데, 최근 발표된 국내 KONSAR 자료에 따르면 폐렴간균의 ceftazidime 내성률은 25-35%에 이르고 있고, 대장균의 quinolone 내성률은 2002년까지 10% 이하로 유지되던 것이 2007년에는 27%에 이르렀다[3,4]. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 균주에 의한 균혈증의 위험인자로는 담즙 배액관 거치, 이전 항생제 사용력, 도뇨관 거치, 이전에 침습적 처치를 받은 경우 등이 알려져 있다[5,6].

ESBL 생성과 ciprofloxacin 내성이 연관되어 있다는 것

은 알려져 있다. ESBL을 생성하는 폐렴간균 또는 대장균 균혈증 133예를 분석한 국내 연구에서 ESBL 생성 균주의 60%가 ciprofloxacin 내성을 가지고 있었고, 이전 quinolone 사용력, 배뇨관 거치, 72시간 이전에 침습적 처치를 받은 경우가 ciprofloxacin 내성의 위험 인자로 확인되었다[7]. ESBL 생성 폐렴간균 균주들이 plasmid-mediated AmpC enzyme을 함께 보유하고 있는 경우가 있다. 이러한 균주들은 통상적인 ESBL 확진 검사에서 확인되지 못하는 경우가 있다. ESBL 생성 균주와 비교하였을 때 임상적인 의의가 비슷하며 광범위 cephalosporin을 투여 받는 경우에 치료 실패를 경험할 수 있어 문제가 된다[8]. Carbapenem 내성 폐렴간균은 드물게 보고되고 있다. Carbapenem 내성 폐렴간균이 분리된 환자들의 임상적 특성을 분석하였을 때, 이전 carbapenem 사용력과 cephalosporin 사용력이 위험 인자로 확인되었다[9].

서구, 특히 스페인에서 지역사회 획득 ESBL 생성 대장균 감염증에 관한 연구들이 많이 보고되고 있다[10-12]. 90% 이상이 소변 검체에서 분리되었으나, 일부 혈액에서 배양된 균주들도 보고된다. 위험 인자로서 고령, 여성, 당뇨병, 재발성 요로감염, 이전 항생제 사용력들이 확인되었다[10]. 국내 2개의 3차 병원에서 지역사회 획득 대장균 균혈증 929예를 분석하였을 때, 4%가 ESBL 생성 균주에 의한 균혈증이었으며 이 중 60% 가량은 의료관련 감염이었다[13]. 최근 국내 18개 종합병원에서 수집된 균혈증 자료를 토대로 지역사회에서 발생한 ESBL 생성 대장균에 의한 균혈증의 위험 인자가 분석되었는데, 9.8%가 ESBL 생성 균주에 의한 균혈증이었고 위험 인자로서 의료관련 감염, 간질환, 감염부위가 확인되지 않은 균혈증이 확인되었다. ESBL 생성균에 의한 균혈증이 사망의 독립적인 위험인자로 확인되었다[14].

Enterobacteriaceae 균주에 의한 감염증에서 ESBL 생성 균주가 치료 결과 및 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 연구에 따라 차이가 있지만 최근 시행된 메타 분석에서는 ESBL 생성 균주에 의한 균혈증의 경우 사망률이 1.85배 증가하는 것으로 보고되었다[15]. ESBL 생성 균주에 의한 감염의 경우 적절한 항생제 투여가 지연될 위험도가 5.56배 증가하는 것으로 나타났다[15].

Table 1. Antimicrobial therapy for serious infections caused by multidrug-resistant-*Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*

Antimicrobial agents	Dose	Adverse drug reaction	Commentary
For ESBL or AmpC producers			
Imipenem/cilastatin	0.5 g iv q 6h	CNS toxicity	
Meropenem	1g iv q 8h		Preferred in patients with neurologic disorder
Ertapenem	1g iv q 24h		Long half-life
For carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>			
Colistin (polymyxin E)	2.5-5 mg/kg per day, divided into 2-4 doses	Nephrotoxicity, neurotoxicity	Available in colistimethate sodium salt
Tigecycline	After 100 mg iv loading, 50 mg iv q 12h	Nausea, vomiting, hepatotoxicity	Approved for complicated intraabdominal infection and soft tissue infections

ESBL, extended-spectrum β -lactamase.

2. 녹농균 및 아시네토박터균

최근 발표된 KONSAR 자료에 따르면, 국내에서 분리된 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)의 ceftazidime 내성률은 20%, piperacillin 내성률은 30-35%, quinolone 내성률은 40-50%, imipenem 내성률은 15-20%에 달한다[3,4]. 병원에서 시행된 검사 자료와 commercial labs에서 시행된 검사 자료에서 큰 차이는 없는 것으로 보고된다. 3차 병원이 아닌 의료기관에서 분리된 균주를 대상으로 항생제 감수성 검사를 시행하였을 때에도 항생제 내성률이 이전 보고와 유사하게 높게 보고되고 있어, 항생제 내성 녹농균은 국내 의료기관에 널리 퍼져 있는 것으로 생각된다[15]. 3가지 약제 이상에 내성을 보이는 다제내성 균주는 전체 녹농균 분리 균주 중 20-30% 가량을 차지하는 것으로 보고되고 있다[16]. 내성균에 의한 위험 인자를 분석한 보고에 따르면, imipenem 내성균에 의한 균혈증의 위험 인자로서 carbapenem 사용력, quinolone 사용력, 이전에 침습적 처치를 받은 경우가 확인되었다[17].

국내에서 분리되는 아시네토박터균(*Acinetobacter*)의 ceftazidime, quinolone 내성률은 이미 1997년부터 50% 이상으로 높게 보고되고 있다[3,4]. Imipenem 내성률 역시 2002년까지는 10% 이하로 유지되다가 이후 증가 추세를 보인다[3,18]. 최근에는 polymyxin 계열 항생제에 내성을 보이는 균주들이 보고되고 있으며, 한 연구에서는 colistin 내성률이 30% 가량임을 보고하였다[19]. 하지만 분리 균주의

특정 subgroup만이 높은 colistin 내성률을 보였으며 이들의 임상적 의미는 현재까지 규명된 바 없다.

녹농균에서 항생제 내성의 임상적 의미에 관한 연구가 많이 시행되었는데 특히 imipenem 내성 녹농균 감염은 사망률 증가, 재원 기간의 연장, 의료비 상승과 관련 있는 것으로 보고되었다[20]. 국내 3개 대학병원에서 발생한 아시네토박터균에 의한 균혈증 환자들을 대상으로 imipenem 내성이 사망률에 미치는 영향을 평가하였는데, imipenem 내성과 초기 부적절한 항생제 투여가 사망의 독립적인 위험인자로 규명되었다[18].

다제내성 그람음성균 감염의 치료

1. 폐렴간균 및 대장균

ESBL 또는 AmpC beta-lactamase를 생성하는 그람음성균에 의한 감염증에서 우선적으로 사용할 수 있는 항생제는 carbapenem 계열 항생제이다. Carbapenem 계열 항생제에는 imipenem, meropenem, ertapenem이 있으며 이 중 ertapenem은 하루 1회 투여가 가능하여 외래 주사 치료실에서 투여 가능하다는 장점이 있다. 하지만 ertapenem은 녹농균과 아시네토박터균에 효과가 없다는 제한점이 있다. Imipenem과 meropenem의 치료 효과에는 차이가 없으나 imipenem에서 간질 발작 같은 중추신경계 부작용이 더 흔하여 신경과 또는 신경외과 환자들에서는 meropenem이 더

Table 2. Antimicrobial therapy for serious infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobial agents	Dose	Adverse drug reaction	Commentary
Colistin (polymyxin E)	2.5-5 mg/kg per day, divided into 2-4 doses	Nephrotoxicity, neurotoxicity	Available in colistimethate sodium salt
Aztreonam	2 g iv q 8h-6h		Some isolates may be susceptible to aztreonam.
Amikacin	7.5 mg/kg iv q 12h	Nephrotoxicity, ototoxicity	Combination with other susceptible antibiotics
Tobramycin	1.7 mg/kg iv q 8h	Nephrotoxicity, ototoxicity	Combination with other susceptible antibiotics

Carbapenem-resistant *P. aeruginosa* or *A. baumannii* isolates might be susceptible to other classes of antibiotics (e.g., cefepime, piperacillin/tazobactam, and ciprofloxacin), particularly in isolates with porin mutation as the main mechanism of carbapenem resistance. In such cases, those antibiotics susceptible in vitro can be used.

우선적으로 추천된다.

최근에 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*가 산발적으로 발생하고 있어 전세계적인 문제가 되고 있다[2]. 이 균주에 대해서 colistin과 tigecycline이 사용 가능한 약제이다. Colistin은 40여 년 전 개발되었으나 부작용으로 인하여 시장에서 퇴출된 약이지만 최근 다제내성 그람음성균 감염이 증가하면서 다시 생산을 시작한 약제이다. Carbapenem을 포함한 모든 항생제에 내성을 보이는 경우 사용 가능한 항생제이다. 신 독성과 신경 독성이 문제가 되므로 혈청 크레아티닌의 모니터링이 필요하다. 최근에 개발된 약제로서 tigecycline이 있다. Tigecycline은 간에서 대사되어 담도를 통해 배설되기 때문에 혈중 농도의 100배 이상의 약물 농도가 담즙액에서 검출되며 대장 상피세포에서도 높은 농도를 유지한다. 따라서 복강 내 감염에서 사용 가능한 항생제로 승인 받았다. 그람 양성균, 그람 음성균, 혐기균에 대해 항균력이 있는 광범위 항생제이며 병원 내 감염에서 문제가 되고 있는 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, ESBL 생성 균주에도 항균력이 있어 tigecycline은 단일 요법으로만으로도 여러 가지 내성 균주들을 치료할 수 있다. 하지만 tigecycline은 녹농균, *Proteus* 균에 항균력이 부족하므로 이들 균주 감염에 대해서 사용해서는 안되고 혈중 농도가 낮기 때문에 균혈증을 동반한 경우에는 주의해서 투여해야 한다. 다제내성 *Enterobacteriaceae* 감염증에 사용 가능한 항생제를 Table 1에 기술하였다.

2. 녹농균 및 아시네토박터균

Carbapenem 내성 녹농균 및 아시네토박터균은 다른 계열 항생제에도 내성을 보이는 경우가 흔하여 사용 가능한 항생제에 제한이 있다. 일부 균주들은 cefepime, aztreonam, ciprofloxacin 등에 감수성을 보이는 경우가 있어 감수성 항생제를 사용할 수 있다[21]. 하지만 대부분의 carbapenem 내성균은 다른 항생제에 모두 내성을 보이는 경우가 흔하므로 이 경우 colistin을 투여해야 한다. Amikacin, tobramycin에 감수성 균주라면 다른 항생제와 병합해서 aminoglycoside 투여를 고려할 수 있다. 녹농균과 달리 아시네토박터균은 tigecycline에 감수성이 있다. Tigecycline은 tetracycline 계열 항생제이므로 minocycline의 감수성으로 tigecycline의 감수성을 추정해볼 수 있다.

Carbapenem 내성 녹농균과 아시네토박터균 감염증에 사용 가능한 항생제를 Table 2에 기술하였다.

3. 적극적인 배농 또는 수술

모든 화농성 감염의 치료 원칙은 적절한 배농 후 항생제 치료이다. 좋은 항생제가 많이 개발됨에 따라 감염 질환의 치료를 위해 항생제에만 의존하려는 경향이 있는데, 항생제가 현대 의학에 도입된 지 70년 가량밖에 되지 않았음을 생각해 보면 항생제 외의 치료법의 중요성을 미루어 짐작할 수 있다. 특히 모든 항생제에 내성을 보이는 균주에 의한 감염이 발생하고 있다는 것은 항생제가 개발되기 이전의 시대로 돌아갈 수 있음을 의미한다. 항생제가 개발되기 전 의사들이 화농성

감염 질환을 수술로 치료했듯이 다제내성균 감염에는 보다 적극적인 배농 또는 수술이 필요하다. 특히 투여 가능한 항생제가 제한되어 있는 경우 제한된 항생제를 계속 유지하는 것보다 적극적인 배농과 수술을 통해 감염원을 제거해서 항생제 내성균의 발생을 억제하는 것이 중요하다.

다제내성 그람음성균 감염의 예방 및 대책

모든 감염질환은 치료보다 예방이 중요하다. 다제내성 그람음성균 감염을 예방하기 위해서 항생제 내성균의 발생을 억제해야 한다. 항생제 내성률을 감소시키기 위한 방안은 적절한 항생제 사용과 철저한 병원 감염관리로 대변할 수 있다[22]. 이전 항생제의 사용력은 항생제 내성균 발생의 중요한 위험인자로 알려져 있고, 항생제 사용량과 내성률의 상관관계가 밝혀져 있다. 따라서 꼭 필요한 경우에만 항생제를 사용함으로써 항생제 오남용을 줄이는 것이 항생제 내성의 감소에 중요하며, 항생제를 투여할 때는 적절한 용량과 치료기간을 지켜서 균의 내성 획득을 막아야 한다.

병원 내에서 내성균의 전파는 환자들 사이 또는 환자와 의료인 사이에서 이루어지며 손, 의료기기 등 매개체를 통해서 이루어진다. 따라서 병원 내 내성균을 감소시키기 위해서는 환자 접촉 전후로 손 위생 관리를 철저히 하는 것이 중요하며 병원 감염관리 원칙을 준수하는 것이 필요하다. 특히 다제 내성균이 분리된 환자들을 격리하거나 접촉 격리주의(contact precaution)를 하는 것이 필요하다.

항생제 내성균에 효과적인 새로운 항생제를 개발하는 것이 시급한 과제이지만 항생제 개발에 오랜 시간과 비용이 들어가고 새롭게 개발되었다고 하더라도 다시 내성을 획득하는 문제로 인하여 많은 제약회사들이 항생제 개발을 포기하고 있다. 그 결과 현재까지 다제내성 세균에 효과적인 새로운 항생제는 매우 드문 실정이며 특히 그람 음성 다제내성균에 대한 새로운 항생제는 거의 전무한 실정이다. 따라서 현실적으로 신약의 개발을 기대하는 것보다 현재 사용 가능한 항생제의 효능을 유지시키도록 노력하는 것이 무엇보다도 중요하다.

항생제 내성의 감소는 의료인 개개인의 노력만으로 이루어지는 것은 아니다. 의료인, 의료기관, 의료인 단체, 보건관련 단체, 보건의료 정책부서 모두의 포괄적이고 적극적인 노력이 뒷받침되어야 한 국가의 항생제 내성률을 감소시키고 아울러 항생제 내성균에 의한 병원감염을 줄일 수 있을 것이다[23].

결론

국내에서 분리되는 임상적으로 중요한 그람 음성 간균들에서 항생제 내성률이 매우 높음을 확인할 수 있다. 특히 녹농균, 아시네토박터균 같은 그람음성 세균감염에서 다제내성 균주가 문제가 되고 있으며, 이는 병원 규모와 상관 없는 전반적인 의료기관의 문제가 되고 있다. 전통적으로 ESBL 생성이 중요한 내성 기전이었던 대장균과 폐렴간균에서 carbapenem 내성은 드물었지만 최근 carbapenem 내성균이 발생하여 문제가 되고 있다. Colistin 과 tigecycline이 이러한 다제내성 그람음성균 감염에서 사용 가능한 항생제이다. 환자를 진료하는 임상 의사들은 항생제 내성 문제의 심각성에 대해 잘 인지해야 하며 서구와 다른 국내 현실의 독특한 상황을 잘 파악하고 있는 것이 중요하다.

Acknowledgement

This study was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2010-0021572).

핵심용어: 항생제 내성; 그람음성균; 역학; 항생제

REFERENCES

1. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5046-5054.
2. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T,

- Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
3. Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, Yong D, Chong Y. High prevalence of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and increase of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. *Yonsei Med J* 2006;47:634-645.
4. Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, Kim JJ, Koh E, Yong D, Chong Y. Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007. *Yonsei Med J* 2010;51:901-911.
5. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:860-867.
6. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2002;52:99-106.
7. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Risk factors for ciprofloxacin resistance in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2004;10:71-76.
8. Pai H, Kang CI, Byeon JH, Lee KD, Park WB, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3720-3728.
9. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 2005;11:165-169.
10. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tortola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Canton R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-1902.
11. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1142-1149.
12. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, Perea EJ, Pascual A. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180-183.
13. Kang CI, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Oh MD, Choe KW. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:85-88.
14. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Son JS, Lee SS, Kim YS, Jung SI, Kim SW, Chang HH, Ryu SY, Kwon KT, Lee H, Moon C, Shin SY. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:284-287.
15. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913-920.
16. Yoo J, Sohn ES, Chung GT, Lee EH, Lee KR, Park YK, Lee YS. Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from non-tertiary care hospitals in Korea (2002-2006). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:291-294.
17. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 2005;11:68-74.
18. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, Ryu SY, Heo ST, Jung DS, Rhee JY, Shin SY, Ko KS, Peck KR, Lee NY. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:525-530.
19. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1163-1167.
20. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, Kim M. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:47-53.
21. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:71-93.
22. Song JH, Joo EJ. The crisis of antimicrobial resistance: current status and future strategies. *J Korean Med Assoc* 2010;53:999-1005.
23. Song JH. Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea. *Korean J Med* 2009;77:143-151.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 문제가 되고 있는 다제내성균의 국내 현황과 이로 인한 감염증을 치료할 수 있는 항생제에 대해 기술하고 있다. 또한, 다제내성균의 확산을 막기 위한 전략에 대해서도 소개하고 있다. 항생제 내성은 단지 3차 의료기관에만 국한된 문제가 아니며, 최근에는 1·2차 의료기관이나 지역사회에서도 심심치 않게 다제내성균이 분리되고 있다. 다제내성 그람 음성간균 감염증을 치료할 수 항생제는 매우 제한적이므로 각 의료기관의 상황이나 환자의 위험요인에 따라 적절한 항생제를 선택하여 사용해야 하며, 항생제 오남용을 피하고 손씻기 등 기본적인 수칙을 준수하여 다제내성균이 전파되는 것을 차단하기 위해 노력해야 한다.

[정리:편집위원회]