

The Usefulness of Active Surveillance Culture of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in ICU Settings without Outbreak in the Situation of Wide Spread of Sequence Type 131 ESBL-Producing *E. coli* in Community

Young Ah Kim¹, Yoon Soo Park², Hyunsoo Kim³, Young Hee Seo⁴, Kyungwon Lee^{4,5}

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, ³Department of Laboratory Medicine, National Police Hospital, ⁴Research Institute of Bacterial Resistance and ⁵Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: In the present study, the prevalence and risk factors for acquisition of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in intensive care unit (ICU) settings without outbreak in the situation of widespread sequence type (ST) 131 ESBL-producing *E. coli* in a Korean community was investigated.

Methods: Consecutive and prospective screening of ESBL-producing *E. coli* colonization was performed in all patients admitted to surgical or medical ICUs within 48 hours for two months. ESBL genotype was determined based on PCR and sequencing. PCR for O16-ST131/O25-ST131 was performed for all ESBL producers. Clinical information was obtained from a review of electronic medical record to determine the risk factors for ESBL-producing *E. coli* colonization.

Results: The colonization rate of ESBL-producing *E. coli* at ICU admission was 14.9% (42/281). CTX-M-15 (N=15), CTX-M-14 (N=12), and CTX-M-27 (N=10) were commonly detected using PCR of ESBL genes.

Approximately half (45.2%, 19/42) of ESBL producers were ST131 clone with 14 ST131-O25 and 5 ST131-O16. In univariate analysis, independent risk factor for acquisition of ESBL-producing *E. coli* compared with controls was ICU type (odds ratio, 2.05; $P < 0.032$); however, site of acquisition, previous antibiotic use, and hospital stay were not significant risk factors.

Conclusion: In this study, the colonization of ESBL-producing *E. coli* at ICU admission without outbreak was frequent and it could be an infection source, regardless of acquisition site. We recommend routine use of ASC to control endemic ESBL-producing *E. coli* considering the wide distribution of ST131-ESBL-producing *E. coli* in the Korean community. (Ann Clin Microbiol 2018;21:28-35)

Key Words: *Escherichia coli*, Extended-spectrum β -lactamase, Prevalence, Sequence type 131

INTRODUCTION

적극적 감염감시 배양(active surveillance culture, ASC)은 중요한 감염관리 방법 중의 하나로 통상적인 미생물 배양검사 결과가 나오기 전 보균 여부를 확인할 수 있어 다제내성균의 전파를 예방하는 데 도움이 된다. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)는 2000년대 중반에 이루어진 초기의 연구를 바탕으로 methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus (MRSA) 및 vancomycin-resistant enterococci (VRE) 보균자를 선별하고 접촉주의를 적용하는 것이 감염관리에 효과적이라고 권유하고 있지만[1], 그람 음성균의 경우 집단발생이 없는 상황에서 extended spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 장내세균 보균자 선별의 유용성에 대한 증거는 충분하지 않다고 하였다[2-4]. 하지만 이 연구들은 대부분 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*를 모두 포함하여 연구설계를 하고 있기 때문에, ESBL생성 *E. coli*를 검출하는 ASC 검사의 유용성을

Received 27 November, 2017, Revised 21 March, 2018, Accepted 22 March, 2018

Correspondence: Yoon Soo Park, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea. (Tel) 82-31-900-0979, (Fax) 82-31-900-0343, (E-mail) yspark@nhimc.or.kr

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

판단하는 데는 제한이 있다. 또한 ST131 ESBL 생성 *E. coli*가 확산되기 이전의 보고들이 많아 현재의 상황을 잘 반영하고 있지 않다.

ESBL 생성에 의해 제3세대 cephalosporin 내성을 보이는 *E. coli*가 1980년대 처음 보고된 이후[5], CTX-M형 ESBL을 생성하고 fluoroquinolone에도 내성을 보이는 sequence type (ST) 131 *E. coli*가 2000년 중반 이후 전세계적으로 확산되었고, 국내에도 이러한 내성이 매우 증가하였다[6-8]. 국내 20개 병원의 내성률을 분석한 Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR) 자료에 의하면, 중환자실에서 분리된 *E. coli*의 38%가 cefotaxime에 내성을 보였다고 보고할 정도로, 중환자실에서 ESBL 생성 *E. coli* 분리는 흔한 상황이다[9]. 특히 ST131 ESBL 생성 *E. coli*는 지역사회를 중심으로 확산되는 clone으로[6,7], 최근에는 국내에서도 지역사회에서 ST131 ESBL 생성 *E. coli*가 많이 분리되고 있고, 패혈증 같은 심각한 감염도 증가하고 있다[10,11].

몇몇 연구에서 신생아 중환자실에서 ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 보균 여부를 검출하여 접촉주의를 적용하는 것이 감염 관리에 도움이 되었고[12], 고위험군에 ASC를 적용하는 것이 감염 관리에 도움이 되었다고[13] 보고하고 있지만, 다른 연구에서는 집단발생이 없는 상황에서 ESBL 생성 장내세균의 선별검사는 추천하고 있지 않아 연구자 간에 이견이 있는 상황이다[14]. 따라서 본 연구를 통해 지역사회에 ST131 ESBL 생성 *E. coli*의 확산으로 의료기관의 노출이 없어도 보균 가능성이 높은 현 시점에서 중환자실 집단발생이 없는 상황에서의 ESBL 생성 *E. coli*의 장내 유병률(prevalence)과 위험인자를 알아보고자 한다. 또 ASC 시행 전후의 ESBL 생성 *E. coli*로 인한 원내 감염 발생 정도를 비교하여 ASC의 유용성을 새롭게 평가해 보았다.

MATERIALS AND METHODS

1. 연구 대상 및 적극적 선별 배양

2016년 6월부터 7월까지 내과 혹은 외과계 중환자실에 입원한 총 281명의 환자를 대상으로 입실 48시간 이내에 ASC를 시행하여 ESBL 생성 *E. coli* 보균을 검출하였다. 연구 기간 내에 중환자실에 재입원한 경우는 중복을 피하기 위하여 연구대상에서 제외하였다. 중환자실 입원 중에 ESBL 생성 *E. coli*를 추가적으로 획득하여 집락화가 일어나는 지 알아보기 위하여 처음 ASC에서 음성이었던 240명 중 임상치의 협조가 가능했던 75명은 3-53일(median 8일) 후 ASC 추적검사를 실시하였고, 양성인 경우 추가적인 배양검사를 실시하지 않았다. ASC 시행 기간 동안 의료진을 대상으로 의료진 교육, 손씻기 활동, 환경 관리 및 접촉주의 등의 감염관리 지침을 강화하였다. ESBL 생성 *E. coli*가 ASC나 임상검체에서 분리된 환자들은 원내 감염

관리 지침에 따라 코호트 등의 환자격리는 적용하지 않았다.

ASC는 직장도말을 ceftazidime 2 μ g/mL가 포함된 MacConkey agar에 도말하여 37°C 배양하였고, 배양된 집락들은 Biotyper MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik, Bremen, Germany)로 동정하였다. 항균제 감수성 시험은 Microscan Walk-away plus system (BeckmanCoulter, Inc. Brea, CA, USA)과 MicroScan Neg Breakpoint Combo Type 44 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., West Sacramento, CA, USA)로 시행하여 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 해석하였다[15].

2. ESBL 유전자형 검사 및 유전적 다양성

ASC에서 분리된 *E. coli*가 cefotaxime 혹은 ceftazidime에 내성인 경우 PCR-염기서열 분석법으로 ESBL 유전자형을 확인하였고[16], PCR에 음성인 경우 ESBL double disk synergy 시험을 실시하여 ESBL 생성 유무를 재확인하였다[17]. ESBL 생성 *E. coli*의 O16-ST131과 O25-ST131을 PCR법으로 경우 ST131 clone을 확인하였다[18]. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)를 CHEF-DRII device (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)와 제한효소는 *Xba*I를 사용하여 시행하였다. Tiff format 젤 이미지들의 분석은 Molecular Analyst Fingerprinting Software Ver. 3.2 (Bio-Rad)으로 하였고, band-based dice coefficient를 이용하여 비교하였다. Dendrogram은 unweighted pair group과 arithmetic averages법을 사용하였고 1.0% position tolerance를 적용하였다[11].

3. 위험인자 분석

성별과 연령으로 짝짓기하여 43명의 ESBL 생성 *E. coli* 보균자(case)와 234명의 ASC 배양 음성인 환자(control)로 case-control study를 시행하여 중환자실 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 보균 위험인자를 분석하였다.

주요 지표의 정의는 이전 연구와 동일하게 중환자실 내원 48시간 이내 군이 분리된 경우 지역사회 발생(community-onset)으로 48시간 이후 분리된 경우 의료관련 발생(healthcare-onset)으로 구분하였다. 지역사회 발생은 지역사회발생 의료기관 관련(community-onset healthcare-associated)과 지역사회관련(community-associated)으로 세분하였는데, 전자는 군 분리 30일 이내에 병원에 내원 혹은 혈액투석 시행, 군 분리 90일 이내 2일 이상 입원, 타 의료기관 전원 등의 의료기관 노출이 있는 경우로 하였고, 후자는 그 외의 경우로 하였다[10]. 이전 항균제 처방력은 군이 분리되기 90일 전에 그람 음성균에 효과적인 항균제를 2일 이상 처방한 것으로 하였다.

4. 임상정보 분석

ASC 시행환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염 여부를 확인하기 위하여 전체 281명의 환자는 보균 유무에 상관없이 ASC 시행

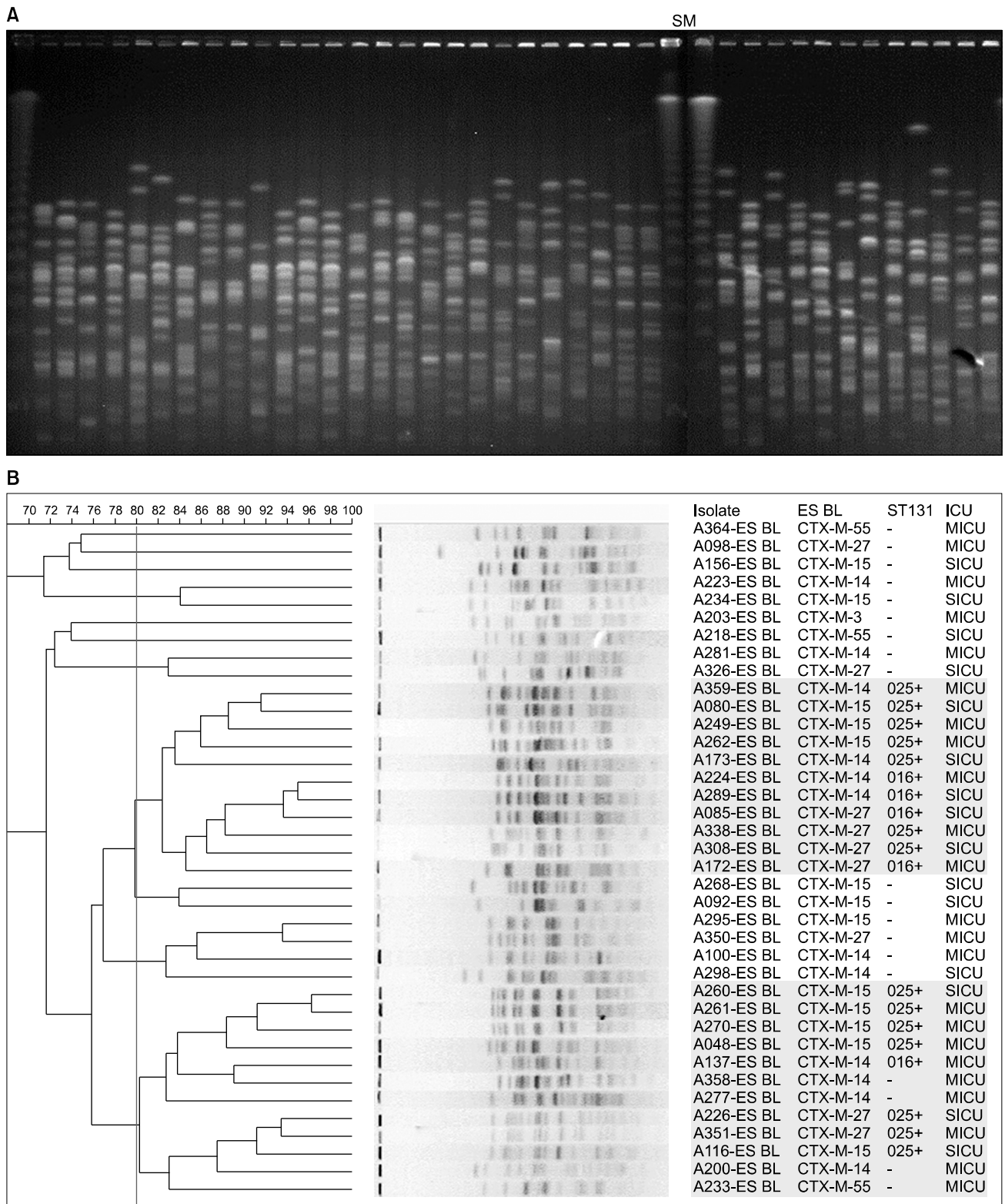


Fig. 1. (A) Pulsed-field gel electrophoresis. SM, Lambda Ladders (Preomega, Wisconsin). (B) Dendrogram of *XbaI*-restricted DNA of colonizing ESBL-producing *E. coli* isolated from ICU-admitted patients (N=38).* *Five ESBL-producing *E. coli* isolates were excluded due to repeated failure of re-culture. Abbreviations: ST131, sequence type131; O25, serogroup O25; O16, serogroup O16; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

90일 전후를 기준으로 의료전자차트를 이용하여 ESBL 생성 *E. coli*의 감염 여부를 확인하였다. ASC시행 전 후의 ESBL 생성 *E. coli*로 인한 원내 감염 발생 정도를 비교하기 위하여 MICU와 SICU에 ASC를 적용하기 전인 2015년 6-7월의 발생빈도와 ASC 적용 후인 2016년 6-7월의 발생빈도를 감염발생건수/1,000 patient-day로 비교하였다. 임상정보는 전자의무차트분석을 통하여 시행하였고 일산병원 연구심의위원회의 승인을 받았다 (NHIMC 2016-11-016-001).

5. 통계분석

통계분석은 독립적인 위험인자를 확인하기 위하여 카이스퀘어 검정을 시행하여 범주형 변수(categorical variable)를 비교 분석하였고, 이항변수(binomial variable)에는 odds ratio (OR)와 95% confidence interval (CI)값을 구하였다. 단변량분석(univariate analysis)에서 *P*값이 0.1 미만인 경우 다변량 기호 논리학 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)에 포함시켰다. 통계학적 유의성은 *P*<0.05로 판단하였고, 통계프로그램은 SPSS 17.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

RESULTS

1. 중환자실 입원 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 보균율 및 ESBL 유전형

중환자실 입실 48시간 내 환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 보균

율은 14.9% (42/281)였고, 흔한 ESBL 유전자형은 CTX-M-15 (N=15), CTX-M-14 (N=12) 및 CTX-M-27 (N=10)이었고, CTX-M-55와 CTX-M-3 생성 균주도 각각 4주와 한 주가 확인되었다.

2. ESBL 생성 *E. coli*의 유전적 다양성

전체 ESBL 생성 *E. coli*의 45.2% (19/42)가 ST 131 clone으로 ST131-O25 (N=14)와 ST131-O16 (N=5)으로 확인되었다. PFGE에서 ST131-ESBL 생성 *E. coli* 균주들은 80% 동일성으로 판단하였을 때 유전적으로 매우 유사한 두 그룹이 관찰되었다(Fig. 1).

3. ESBL 생성 *E. coli* 집락화 위험인자

단변량 분석에서 중환자실 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 집락화의 독립적인 위험인자는 내과계 중환자실 입원이었다(Odds Ratio, 2.05; *P*=0.032). 중환자실 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 보균율은 healthcare-onset, community-onset healthcare-associated 및 community-associated, 이전 항균제 사용 및 중환자실 입실 전 재원 일수에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

4. ASC 추적 검사(2차 검사)

추적 검사를 시행한 75명 중 두 명(2.7%)만이 처음 ASC에는 음성이었지만 6일만에 다시 실시한 추적 ASC에서 ESBL 생성

Table 1. Risk factors of ESBL-producing *Escherichia coli* colonization at ICU admission: Univariate Analysis

Clinical features	ASC for ESBL-producing <i>E. coli</i>		OR (95% CI)	<i>P</i> value
	Positive (N=43)*	Negative (N=238)		
Age (years)	69.9±14.6	69.4±14.3		0.717
Male sex	20/43	122/238	0.83 (0.43-1.59)	0.567
Hospital stay (day)	4.9±9.0	4.9±8.6		0.955
Site of acquisition				
Community-associated	16.3% (7)	17.6% (42)	0.91 (0.35-2.07)	0.828
COHA	46.5% (20)	37.4% (89)	1.46 (0.75-2.80)	0.261
Healthcare-onset	37.2% (16)	45.0% (107)	0.73 (0.36-1.40)	0.347
Previous antibiotics use				
3 rd generation cephalosporin	16.3% (7)	10.1% (24)	1.73 (0.65-4.14)	0.237
Fluoroquinolone	18.6% (8)	15.5% (37)	1.24 (0.50-2.78)	0.615
Any antibiotics	51.1% (22)	54.6% (130)	0.87 (0.45-1.67)	0.675
ICU type				
Medical ICU	58.1% (25)	40.3% (96)	2.05 (1.07-4.02)	0.032
Surgical ICU	41.9% (18)	49.7% (142)	0.49 (0.25-0.94)	0.032

Data are no. (%) of patients.

*One *E. coli* isolate was identified as an ESBL producer by automated system but negative for both repeated PCRs of ESBL genes and double disk synergy test.

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum-β-lactamase; ICU, Intensive care unit; ASC, active surveillance culture; OR, odds ratio; CI, confidence interval; COHA, community-onset healthcare-associated.

*E. coli*를 확인할 수 있었고, 나머지 처음 ASC에서 음성이었던 73명은 입실 48시간 내 검사와 3-53일(median 8일)에 실시한 추적 ASC에서 모두 음성이었다.

5. ASC 시행환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염 여부 확인

ASC 90일 전후 시행한 배양 검사에서 ESBL 생성 *E. coli*가 분리된 환자는 전체 281명 중 12명으로, 이 중 다섯 환자는 ASC 배양 양성 이전에 임상 검체에서 ESBL 생성 *E. coli*의 분리가 확인되었다. 보균자의 경우 전체의 9.5% (4/42)에서 ESBL 생성 *E. coli*가 임상 검체에서 분리되었지만, 비보균자의 경우 3.3% (8/239)에서만 분리되었고 분리된 임상 검체는 요(N=7), 혈액(N=5), 객담(N=2) 및 창상(N=1)순이었다(중복 포함).

6. ASC시행 전후의 ESBL 생성 *E. coli*로 인한 감염 발생 빈도

MICU와 SICU에 ASC를 적용하기 전후의 ESBL 생성 *E. coli*로 인한 감염 발생 빈도를 비교하면 SICU에서는 발생이 없었고, MICU의 발생빈도는 5.2건/1,000 patient-day (2015년 6월)에서 2.5건/1,000 patient-day (2016년 6월)로 차이를 보였다. 2015년 7월과 2016년 7월에는 MICU에서도 발생이 없었다.

DISCUSSION

ASC는 MRSA, VRE, ESBL 및 carbapenemase 생성 장내세균 같은 주요 다제내성균의 보균 여부를 확인하는 검사로 중요한 감염관리 지침에 포함되어 왔다. 접촉주의, 격리, 탈집락화 같은 다른 감염관리 지침과 함께 적용하여 특히 VRE와 MRSA에 의한 병원감염을 줄이거나 없애는데 효과적이었다는 많은 보고들이 있다[19-29]. 하지만 집단발생이 없는 상황에서 ESBL 생성 장내세균 보균자 선별의 유용성에 대한 증거는 아직까지 충분하지 않다[2-4]. 한 보고에서 6년간 전향적 연구에서 ASC와 국소 항균제로 선별적인 소화기계 탈집락화를 시도하여 중환자실 환자에서 성공적으로 ESBL 생성 장내세균의 획득을 감소시켰다고 보고한 바 있지만[2], 다른 연구에서는 ESBL 생성 장내세균의 낮은 보균율과 검사비용을 고려하면 통상적인 ASC는 적합하지 않다고 하였다[3,4]. 하지만 이 연구들은 ST131 ESBL 생성 *E. coli*가 확산되기 이전의 보고들로 현재의 상황을 잘 반영하고 있지 않다.

최근 태국의 보고에 의하면 지역사회에서는 건강한 사람의 장내 ESBL 생성 장내세균의 보균율이 52.1%에 달할 정도로 높고 분리된 균종의 대부분은 *E. coli*였다고 한다[26]. 정도에 차이는 있지만 이는 전 세계적인 현상으로 세계보건기구의 자료에 의하면 사람의 분변에서 검출되는 ESBL 생성 *E. coli*의 분리율이 꾸준히 증가하고 있다[27]. 국내 보고에서도 2012년 중환자실 내원환자의 28.2%에서 ESBL 생성 장내세균을 보균하고 있다고 하였고[14], 2011년 검체에서 ESBL 생성 장내세

균의 보균율이 건강인 20.3% 및 고위험군에서는 42.5%였고 균종은 대부분 *E. coli*라고 보고된 바 있다[13].

본 연구에서는 중환자실 입실 환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 보균율은 14.9%로 기존의 보고보다는 낮았는데, 연구가 시행된 740병상의 지역사회 2차 의료기관의 질환의 중증도, 지역사회의 ESBL 생성 *E. coli*의 유병률이 3차 상급종합병원과는 차이가 있었기 때문이라고 생각한다. 생성하는 ESBL 유전자형은 주로 CTX-M-15, CTX-M-14 및 CTX-M-27형으로 확인되어 국내에서는 CTX-M-1 group과 CTX-M-9 group이 흔하다는 기존 보고와 일치하였다[8,10,11,14]. 많지는 않지만 CTX-M-55와 CTX-M-3 생성 균주들도 분리되었는데, 기존의 국내 연구에서 중국을 방문하였던 사람에서 분리한 *Shigella sonnei* 식중독균이 CTX-M-15와 한 개의 아미노산만 차이를 보이며, 중국에서 흔히 분리되는 ESBL 형인 CTX-M-55를 생성한다고 보고된 바 있다[30,31]. 또 2015년에 일어난 식중독 집단 발생 환자에서 CTX-M-3 ESBL형을 생성하는 Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC)를 분리하였다는 국내 보고가 있어[32], 이러한 유전형이 국내 ESBL형으로 확산되고 있음을 알 수 있었다.

국내를 비롯한 전세계적인 CTX-M형 ESBL 생성 *E. coli*의 증가에는 ST131 clone의 확산이 중요한 역할을 하였다고 잘 알려져 있다[6-8,10]. 본 연구에서도 전체 ESBL 생성 *E. coli*의 절반 정도가 ST 131 clone과 연관되어 있음을 알 수 있어, 중환자실 내원 환자의 장내 ESBL 생성 *E. coli* 집락화에 ST131 clone이 중요한 역할을 한다고 생각된다. PFGE에서 non-ST131 clone이 유전적으로 다양한데 비해, ST131 clone은 유전적으로 밀접한 두 군으로 구분되어 ST131 clone의 확산이 의심되었다.

중환자실 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 집락화의 독립적인 위험인자는 내과계 중환자실 입원이었다(Odds Ratio, 2.05; $P=0.032$). 반면 healthcare-onset, community-onset healthcare-associated 및 community-associated 등 획득 경로(site of acquisition)나 이전 항균제 사용 및 중환자실 입실 전 재원 일수 등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 의료기관 노출과 항균제 사용이 없었던 환자에서도 ESBL 생성 *E. coli* 집락화 가능성이 충분하며, 통상적인 적극적인 감시 배양을 적용하는 것이 중요하다고 생각된다. 이는 기존의 37명의 ESBL 보균자와 60명의 비보균자를 비교한 결과 90일 이상의 입원, 14일 이상 중환자실 입원 및 MRSA 보균이 ESBL 생성 장내세균 보균의 위험인자가 되었다는 국내 연구 결과와 차이가 있다[33]. 하지만 이 연구는 ESBL 생성 *Enterobacteriaceae*에 주로 *E. coli* 뿐 아니라 다수의 *Klebsiella* spp.가 포함되었기 때문에 의료기관의 오랜 노출과 항균제 사용으로 인한 선택압력이 중요한 위험인자로 도출되었으리라 생각한다. 본 연구의 장점은 ESBL 생성 *E. coli*만 분석하여 지역사회 감염균인 *E. coli*의 특성이 잘 반영되었고, 2011년 환자를 분석한 이전 보고에 비해 ESBL 생성 장내세균의 최근 지역사회 확산 정도를 잘 반영하고 있는 것이라고 생

각한다.

ASC 추적 검사(2차 검사)를 시행한 75명 중 두 명(2.7%)만이 처음 ASC에는 음성이었지만 6일만에 다시 실시한 추적 ASC에서 ESBL 생성 *E. coli*를 확인할 수 있어 중환자실 내에서 환자 간의 전파는 흔하지 않은 것으로 판단되었다. ASC 시행환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염 여부 확인한 결과 보균자의 경우 전체의 9.5% (4/42)에서 ESBL 생성 *E. coli*가 임상 검체에서도 분리되었다. 다만 임상검체에서 분리된 ESBL 생성 *E. coli*의 ESBL 유전형 실험이나 PFGE를 실시하지 못하여 균 종 간의 clonality를 확인하지 못하여 ESBL 생성 *E. coli*의 보균과 감염과의 직접적인 연관성은 확인하지 못하였다. 하지만 최근 보고에서 ESBL 생성 *Enterobacteriaceae*의 보균자를 장기 간 추적한 결과, 32.9%의 보균자가 8개월 이상 지속적으로 균이 검출되는 것으로 확인된 바 있어[34], ESBL 생성 *E. coli*가 보균자들은 중환자실의 중요한 감염원으로 작용할 가능성은 있는 것으로 생각된다.

ASC 시행 전후의 ESBL 생성 *E. coli*로 인한 감염 발생 빈도를 비교하여 보았는데 MICU에서는 ASC를 적용하기 전에 5.2 건/1,000 patient-day였지만 ASC 적용 후에 2.5건/1,000 patient-day로 감소하였음을 확인할 수 있었다. 다만 결과로 ASC의 유용성에 대한 결론을 내리기 힘들었는데 그 이유는 발생 건수가 각각 2건과 1건으로 평가를 하기에 충분하지 않았고, ASC 시행기간 동안 강화된 감염관리 지침도 영향을 주었으리라 생각되기 때문이다. 추후 여러 기관이 참여한 장기간의 평가가 필요하리라 생각한다.

결론적으로 ESBL 생성 *E. coli*를 보균하고 있는 비율이 의료기관의 노출력이 없는 환자에서도 낮지 않은 것을 확인할 수 있었다. 따라서 집단 발생이 없는 상황에서도 ESBL 생성 *E. coli* 보균여부를 확인하고 감염원을 관리하기 위하여 중환자실에 내원하는 환자의 입실 초기에 ASC를 시행하는 것이 필요하다고 생각된다.

ACKNOWLEDGMENTS

본 연구는 대한임상미생물학회 연구비 지원으로 수행되었음 (2017-01).

REFERENCES

- Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
- Troché G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:161-5.
- Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:838-41.
- Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, Brunton J, Low DE, Conly JM, et al. Is surveillance for multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? *J Infect Dis* 2002;186:1754-60.
- Paterson DL and Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
- Colpan A, Johnston B, Porter S, Clabots C, Anway R, Thao L, et al. *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) subclone H30 as an emergent multidrug-resistant pathogen among US veterans. *Clin Infect Dis* 2013;57:1256-65.
- Johnson JR, Urban C, Weissman SJ, Jorgensen JH, Lewis JS 2nd, Hansen G, et al. Molecular epidemiological analysis of *Escherichia coli* sequence type ST131 (O25:H4) and *bla*_{CTX-M-15} among extended-spectrum- β -lactamase-producing *E. coli* from the United States, 2000 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2364-70.
- Kim SY, Park YJ, Johnson JR, Yu JK, Kim YK, Kim YS. Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* sequence type 131 and its H30 and H30Rx subclones: a multicenter study from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84:97-101.
- Lee Y, Kim YA, Song W, Lee H, Lee HS, Jang SJ, et al. Recent trends in antimicrobial resistance in intensive care units in Korea. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2014;19:29-36.
- Kim YA, Kim JJ, Kim H, Lee K. Community-onset extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131 at two Korean community hospitals: the spread of multidrug-resistant *E. coli* to the community via healthcare facilities. *Int J Infect Dis* 2017;54:39-42.
- Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang SS, Seo YH, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J* 2014;55:467-75.
- Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O, et al. Continuous surveillance to reduce extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* colonization in the neonatal intensive care unit. *Neonatology* 2013;103:155-60.
- Ko YJ, Moon HW, Hur M, Park CM, Cho SE, Yun YM. Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Korean community and hospital settings. *Infection* 2013;41:9-13.
- Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, Kim JS, Jung S, et al. Rates of fecal transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among patients in intensive care units in Korea. *Ann Lab Med* 2014;34:20-5.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 26th informational supplement. CLSI document M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- Ryoo NH, Kim EC, Hong SG, Park YJ, Lee K, Bae IK, et al. Dissemination of SHV-12 and CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and emergence of GES-3 in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:698-702.
- Park Y, Kang HK, Bae IK, Kim J, Kim JS, Uh Y, et al. Prevalence of the extended-spectrum beta-lactamase and *qnr* genes in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Korean J Lab Med* 2009;29:218-23.

18. Johnson JR, Clermont O, Johnston B, Clabots C, Tchesnokova V, Sokurenko E, et al. Rapid and specific detection, molecular epidemiology, and experimental virulence of the O16 subgroup within *Escherichia coli* sequence type 131. *J Clin Microbiol* 2014;52:1358–65.
19. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med* 1999;131:269–72.
20. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. *N Engl J Med* 2001;344:1427–33.
21. Rupp ME, Marion N, Fey PD, Bolam DL, Iwen PC, Overfelt CM, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:301–3.
22. Nijssen S, Bonten MJ, Weinstein RA. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 2005;40:405–9.
23. Shitrit P, Gottesman BS, Katzir M, Kilman A, Ben-Nissan Y, Chowers M. Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decreases the incidence of MRSA bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1004–8.
24. Kurup A, Chlebicka N, Tan KY, Chen EX, Oon L, Ling TA, et al. Active surveillance testing and decontamination strategies in intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 2010;38:361–7.
25. Holzmann-Pazgal G, Monney C, Davis K, Wanger A, Strobel N, Zhong F. Active surveillance culturing impacts methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e171–5.
26. Ohkushi D, Uehara Y, Iwamoto A, Misawa S, Kondo S, Shimizu K, et al. An effective active surveillance method for controlling nosocomial MRSA transmission in a Japanese hospital. *J Infect Chemother* 2013;19:871–5.
27. Popoola VO, Budd A, Wittig SM, Ross T, Aucott SW, Perl TM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:412–8.
28. Popoola VO, Colantuoni E, Suwantarat N, Pierce R, Carroll KC, Aucott SW, et al. Active surveillance cultures and decolonization to reduce *Staphylococcus aureus* infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:381–7.
29. Pierce R, Lessler J, Popoola VO, Milstone AM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acquisition risk in an endemic neonatal intensive care unit with an active surveillance culture and decolonization programme. *J Hosp Infect* 2017;95:91–7.
30. Niumsup PR, Tansawai U, Na-Udom A, Jantapalaboon D, Assawatheptawee K, Kiddee A, et al. Prevalence and risk factors for intestinal carriage of CTX-M-type ESBLs in Enterobacteriaceae from a Thai community. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:69–75.
31. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremon A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744–58.
32. Kim JS, Kim MJ, Kim SJ, Shin E, Oh KH, Kim SG, et al. First description of CTX-M-3 extended-spectrum β -lactamase in an outbreak strain of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O103:H2. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:244–5.
33. Ko YJ, Moon HW, Hur M, Yun YM. Risk factors of fecal carriage with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalized patients. *Am J Infect Control* 2013;41:1241–3.

=국문초록=

지역사회 기질확장성 베타락타메이즈 생성 대장균의 확산 상황에서 집단발생이 없는 중환자실 내원환자의 적극적 감염감시 배양의 유용성

국민건강보험공단 일산병원 ¹진단검사의학과, ²감염내과, ³국립경찰병원 진단검사의학과, 연세대학교 의과대학 ⁴세균내성연구소, ⁵진단검사의학교실

김영아¹, 박윤수², 김현수³, 서영희⁴, 이경원^{4,5}

배경: 본 연구의 목적은 지역사회에 ST131 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 *Escherichia coli*의 확산으로 의료기관의 노출이 없어도 보균 가능성이 높은 현 시점에서 중환자실 내원 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 보균 현황과 적극적 감염감시 배양의 유용성을 새롭게 평가해 보고자 한다.

방법: 연속적이고 전향적으로 2016년 5월부터 6월까지 중환자실에 입원한 모든 환자들(총 281명)를 대상으로 입실 48시간 이내에 적극적 감염감시 배양을 시행하여 ESBL 생성 *E. coli* 보균 여부를 확인하였다. ESBL 유전자형은 PCR과 염기서열 분석으로 하였고, O16-ST131/O25-ST131을 PCR로 확인하였다. 환자-대조군 연구를 통해 위험인자 분석을 하였다.

결과: 중환자실 입실 48시간 내 환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 보균율은 14.9% (42/281)였고, 흔한 ESBL 유전자형은 CTX-M-15 (N=15), CTX-M-14 (N=12) 및 CTX-M-27 (N=10)이었다. ESBL 생성 *E. coli*의 45.2% (19/42)가 sequence type (ST) 131 clone으로 ST131-O25 14주 및 ST131-O16 5주였다. 중환자실 ESBL 생성 *E. coli* 획득의 위험인자로는 내과계 중환자실 입원이었고(odds ratio, 2.05; $P=0.032$), 획득 경로, 이전 항균제 사용 및 재원 일수는 유의한 위험인자가 아니었다.

결론: 결론적으로 저자들은 의료기관의 노출력 없이도 중환자실 내원 환자의 ESBL 생성 *E. coli* 보균 가능성이 높은 것을 확인 하였다. 국내 지역사회 ESBL 생성 *E. coli*의 확산 현황을 고려하면 집단 발생이 없는 상황에서도 중환자실 내원 환자를 대상으로 ASC를 시행하는 것이 ESBL 생성 *E. coli* 보균여부를 확인하고 감염원을 관리하는 목적으로 충분한 가치가 있다고 판단되었다. [Ann Clin Microbiol 2018;21:28-35]

교신저자 : 박윤수, 10444, 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
국민건강보험공단 일산병원 감염내과
Tel: 031-900-0979, Fax: 031-900-0343
E-mail: yspark@nhimc.or.kr