

소아 화상환자에서 배양된 *Acinetobacter baumannii*에 대한 항생제 감수성 양상의 변화

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*, 성형외과학교실†

이상민 · 이소연 · 김영호 · 이규만* · 장영철† · 김광남

The Changing Patterns of Antibiotic Susceptibility for *Acinetobacter baumannii* in Pediatric Burn Patients

Sang-Min Lee, M.D., So-Yeon Lee, M.D., Young-Ho Kim, M.D.
Kyu-Man Lee, M.D.*, Young-Chul Jang, M.D.† and Kwang-Nam Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine*,
Department of Plastic Surgery†, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose : Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is recognized to be the most difficult pathogen to control and treat in pediatric burn centers. We analyzed the antibiotic susceptibility pattern of *A. baumannii* in our pediatric burn intensive care unit during the past 7 years.

Methods : We retrospectively evaluated 56 patients (105 samples) under the age 15 years and who were infected with *A. baumannii* between January 1999 and December 2005.

Results : For the 56 patients, the ratio of males to females was 1.15:1 and the median age was 48.3 months. The sites of 105 isolates were wounds (65%), sputum (20%), blood (6%), cutdown tips (5%), endo-tip tubes (2%) and urine (2%). *A. baumannii* presented year-round. The annual antimicrobial resistance rate increased and the multidrug resistant rate for two or more antibiotics was 93.33%. For 3 patients in whom resistance emerged, the interval period between the susceptible and resistant strains after antibiotic use was a mean of 10 days. The *A. baumannii* isolated from blood were all multi-drug resistant pathogens.

Conclusion : Multidrug resistance of *A. baumannii* is increasing. Strict infection control guidelines and active surveillance are needed for the prevention and treatment of *A. baumannii* in hospitals. (Korean J Pediatr Infect Dis 2008;15:146-151)

Key Words : *Acinetobacter baumannii*, Drug resistance, Burn units, Pediatrics

서 론

화상부위는 일반 상처와는 달리 세균이 증식하기에 더 적합한 환경을 제공한다. 따라서 화상환자에서 감염의 의미는 환자의 생존율과 직접적인 연관이 있을 정도로 매우 중요하다¹⁾. 화상환자에서 원내 감염의 중요 원

본 연구 논문은 2006년 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

책임저자: 김광남, 한림대학교 한강성심병원 소아청소년과

Tel : 02)2639-5200, Fax : 02)2637-1006

E-mail: kwangnamkim@naver.com

인균으로는 국가별로 차이는 있지만 *Staphylococcus aureus* (9-17%), *Pseudomonas aeruginosa* (25-74%), *Escherichia coli* (5-35%), coagulase-negative staphylococci (2-21%), *Acinetobacter baumannii* (1-24%), *Enterococcus* spp. (9-14%) 등이 있다²⁾. 과거에 *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus*로 불렸던 *A. baumannii*는 그람 음성 비발효 간구균(Gram-negative nonfermentative coccobacilli)으로 토양, 물 등의 자연환경에 널리 분포되어 있으며³⁾ 호흡보조기, 카테터 등의 의료기구를 매개로 감염되어 폐렴, 패혈증, 수막염,

요로감염, 복막염, 피부감염 등을 일으킨다^{4,5)}.

*A. baumannii*는 항생제에 노출시 내성균으로 변하는 특성으로 인해⁶⁾ 오랜 기간 동안 사용된 경험적 항생제에 대해서는 높은 내성률을 가지고 있는 반면⁷⁾, imipenem, tobramycin, fluoroquinolone에 대해서는 내성률이 낮아 치료 약제로 사용할 수 있다⁶⁻⁸⁾. 그러나 최근 여러 보고에 의하면 *A. baumannii*는 다약제 내성을 가지며 치료약제로 알려진 carbapenem에 대해 저항성을 보이는 균주도 증가추세에 있는 것으로 보고되고 있다⁹⁾. 국내에도 성인 화상환자를 대상으로 한 *A. baumannii*에 대한 연구는 보고되고 있으나²⁾ 소아의 경우 성인에 비해 상대적으로 체계적인 연구가 미흡한 실정이다. 이에 저자들은 소아화상환자에서 *A. baumannii*가 배양된 환아를 대상으로 7년(1999-2005년)간의 항생제 감수성의 변화에 대해 알아보고자 하였으며 항생제 사용 후 발생한 내성 균주의 출현에 대해서도 알아보고자 하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2005년 12월까지 화상을 주 소로 한 국립대학교의료원 한강성심병원에 입원한 15세 미만의 환아들 가운데 *A. baumannii*가 분리된 환아 56명을 대상으로 하였다. 56명의 환아로부터 105주가 분리 배양되었으며 이들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

균주를 확인하는 방법은 2001년 3월 이전에는 고식적 생화학적 동정 또는 자동 미생물 동정 장치인 automated test bacteriology (ATB) identification kit (bioMerieux Vitek Inc., Durham, USA)를 이용하여 시행하였다. 항생제 감수성 검사는 NCCLS (National committee for clinical laboratory standards) 가이드 라인에 의한 디스크 확산법에 준하였으며, ampicillin, cefoxitin, cefotaxime, amikacin, gentamicin, imipenem, ciprofloxacin, piperacillin, ceftazidime, aztreonam, cefepime에 대하여 시험하였다²⁾. 2001년 4월부터는 미생물 신속 동정 및 항생제 감수성 검사장치인 VITEK 2 systems (bioMerieux Vitek Inc., Durham, U.S.A.)을 이용하여 균주의 확인 및 항생제 감수성 검사를 시행하였다.

결 과

1. 분리된 *A. baumannii*의 양상

소아화상환자 가운데 *A. baumannii*가 배양된 환아 56명 중 남자는 30명, 여자는 26명으로 남녀 성비는 1.15:1이었으며, 중앙 연령은 48.3개월(8개월-15세)이었다. 연령별 분포를 보면 1세 미만이 4명, 1세에서 5세까지 26명, 6세에서 10세까지 17명, 11세 이상이 9명이었다. 56명으로부터 분리된 105주의 부위별 분포를 보면 상처부위 69주(65%), 객담 21주(20%), 혈액 6주(6%), 카테터 관 5주(5%), 기관 삽관용 튜브 2주(2%), 소변 2주(2%) 순이었다. 분리된 균주의 연도별 분포를 보면 1999년 8주, 2000년 10주, 2001년 7주, 2002년 17주, 2003년 15주, 2004년 31주, 2005년 17주였으며, 월별로는 3월과 12월에 각각 19주, 18주 순으로 가장 많이 분리되었다(Fig. 1).

2. 항생제 감수성의 변화 양상

*A. baumannii*에 대한 항생제 감수성 검사는 8가지 항생제에 대해 1999년부터 2005년까지 조사하였다. Amikacin의 경우 내성률이 1999년 37.5%에서 2005년 70%로 증가하였다. Aztreonam의 경우 1999년 25%의 내성률을 보이다 2000년 이후에는 85% 이상의 내성률을 보였다. Ciprofloxacin의 경우 1999년 25%의 내성률을 보이다가 매년 증가하여 2005년에는 88.2%를 보였다. Gentamicin은 7년의 기간 동안 내내 75% 이상의

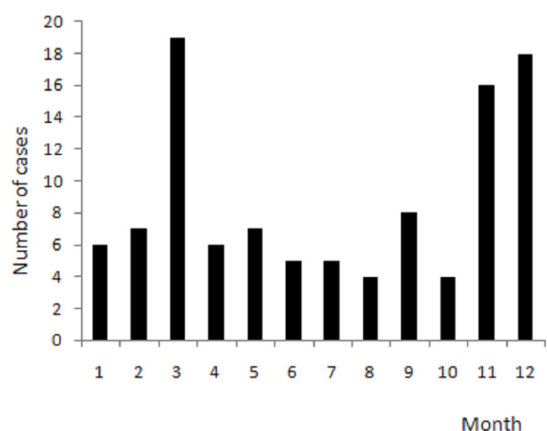


Fig. 1. Monthly distribution of the cases for whom *Acinetobacter baumannii* were isolated during 1999-2005.

높은 내성률을 보였다. Imipenem의 경우 2000년 이전에는 25%의 내성률을 보이다가 2001년 이후에는 70% 이상의 내성률을 보였다. Cefepime의 경우 1999년 12.5% 였던 내성률이 2005년 82.4%으로 증가하였다. Cef-tazidime의 경우 1999년 12.5%에서 2005년 82.4%로 증가하였다. Piperacillin의 경우 내성률이 1999년 37.5%에서 2005년 94.1%로 증가하였다(Fig. 2, 3).

105주 가운데 8가지 항생제 모두에 감수성을 보인 균주는 3주(2.86%)였고, 한가지 항생제에 대해 내성을 보인 균주는 4주(3.80%)였으며, 두가지 항생제에 내성을 보인 균주는 23주(21.90%), 세 개 이상의 항생제에 대해 내성을 보인 균주는 75주(71.42%) 이었다.

3. 내성균주의 출현

Imipenem 또는 ciprofloxacin 또는 두 항생제 모두 감수성을 보이면서 실제로 검사결과 전까지 상기 항생제를 사용하지 않은 환아는 12례였다. 12례 모두에서 imipenem 또는 ciprofloxacin 둘 가운데 하나 이상을 선택하여 사용하였으며, imipenem과 ciprofloxacin은 각각 9례, 7례에서 사용하였다. 3례(25%)에서 상기 항생제 사용 후 실시한 추적배양검사서 사용된 항생제에 대한 내성균주가 출현하였다. 2례에서는 imipenem을 사용하였는데 MIC (minimal inhibitory concentration)가 $<4 \mu\text{g/mL}$ 에서 $>16 \mu\text{g/mL}$ 의 저항균주로 변하였고 항생제의 사용기간은 6일과 13일이었다. 1례에서는 ciprofloxacin을 사용하였으며 MIC가 $<0.5 \mu\text{g/mL}$

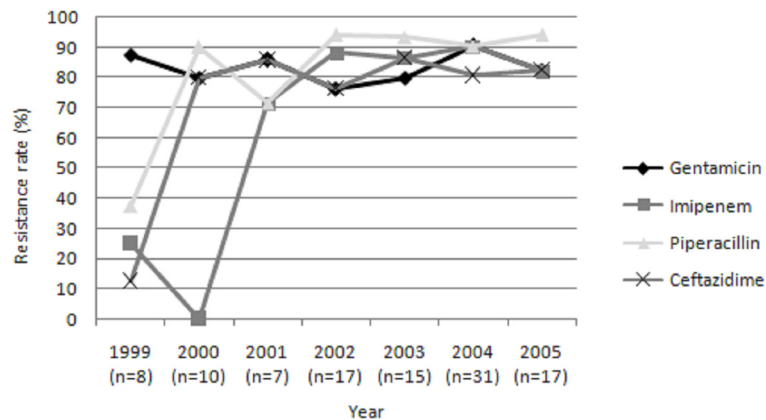


Fig. 2. Annual antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* for gentamicin, imipenem, piperacillin and ceftazidime.

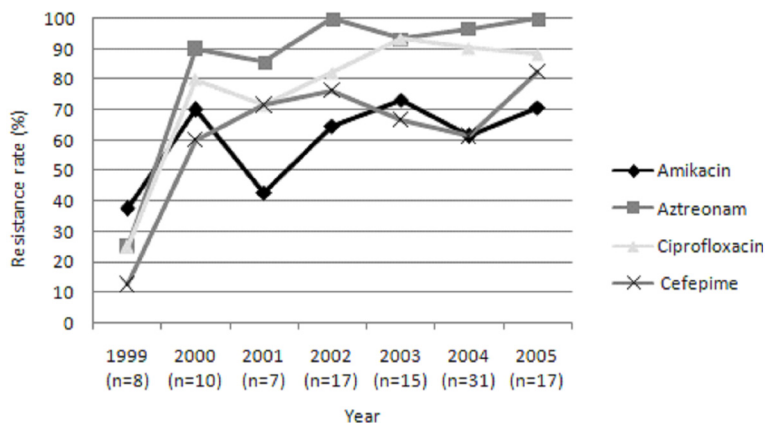


Fig. 3. Annual antimicrobial resistance of *Acinetobaer baumannii* for amikacin, aztreonam, ciprofloxacin and cefepime.

Table 1. Interval Period between the Susceptible and Resistant Strains after Antibiotic Therapy

Cases	Antibiotics	MIC before antimicrobial use	MIC after antimicrobial use	Duration of therapy (day)
1.	Imipenem	<4 [S]	>16 [R]	13
2.	Imipenem	<4 [S]	>16 [R]	6
3.	Ciprofloxacin	<0.5 [S]	>4 [R]	11

Abbreviations : MIC, minimal inhibitory concentration; [S], susceptible; [R], resistant

Table 2. Characteristics of the Patients Who had *A. baumannii* Isolated from Their Blood

Pts	TBSA	Empiric antibiotic use	Initial culture result	Antibiotic use after culture results	Following culture result	Adm (days)
1	70	TAPI+amikacin	<i>A. baumannii</i> CFZ [S]	CFZ+Cipro	Negative	160
2	65	TAPI+Cipro	<i>A. baumannii</i> all [R]	TAPI+Cipro +teicoplanin	Negative	52
3	50	CFZ+netilmicin	<i>A. baumannii</i> CFZ [S]	CFZ+netilmicin	Negative	28
4	30	TAPI+GM	<i>A. baumannii</i> Cefepime [S] CFZ [S] Amikacin [S]	CFZ+amikacin[S]	Negative	86
5	50	Meropenem +amikacin +TAPI	<i>A. baumannii</i> all [R]	Teicoplanin +meropenem	<i>A. baumannii</i> <i>S. aureus</i>	18 (expired)
6	35	No	<i>A. baumannii</i> Amikacin [S] GM [S]	No	No followed	35

Abbreviations : Pts, patients; TSA, total body surface area burned; Adm, time interval from admission to discharge; TAPI, piperacillin/tazobactam; CFZ, cefoperazone/sulbactam; Cipro, ciprofloxacin; GM, gentamicin; [S], susceptible; [R], resistant

에서 >4 $\mu\text{g/mL}$ 로 변화였고 항생제는 11일 사용하였다 (Table 1). 두 항생제의 내성 발생률은 각각 imipenem 22.2%, ciprofloxacin 14.3% 였다.

4. 혈액에서 *A. baumannii*가 배양된 환자의 임상적 특성

혈액 배양 검사 결과에서 *A. baumannii*가 배양된 환아는 6례로 화염화상 3례, 열탕화상 3례였다. 6례 중 5례에서 경험적 항생제를 사용하였으며 첫 번째 균배양 검사에서 모두 다약제 내성을 보여 4례에서는 항생제를 바꾸거나 추가하였다. 추적 균배양검사에서 5례에서는 *A. baumannii*가 배양되지 않았으나 1례에서 *A. baumannii* 및 *S. aureus*가 같이 배양되었으며 18일 후 사망하였다(Table 2).

고 찰

Acinetobacter 종은 1963년 Taplin¹⁰⁾에 의해 피부에 상재하는 정상 세균총으로 처음 연구된 이래, 군인이나 정상인의 20-25%에서 피부에 존재하는 것으로 알려져 있다.

*A. baumannii*는 건조한 환경 또는 마른 표면 위에 오래 존재할 수 있고 다약제 내성을 가지고 있어 병원 내 감염균으로 존재할 수 있는 좋은 특징을 가지고 있다¹¹⁾. 또한 일부 보고^{16, 17)}에 의하면 여름철, 주로 7월에서 10월 사이에 높은 발병률을 보인다고 하였다. 본 연구에서는 11월, 12월, 3월에 많이 분리되었지만 연중 지속적으로 분리되어 위 연구와 다른 양상을 보였으며 *A. baumannii*는 원내 기회감염으로 환자의 상태에 따라 언제든지 발병할 수 있음을 알 수 있다. 최근 연구¹²⁾에 의하

면 입원 환자의 75%에서, 병원 근무자의 42.5%에서 *Acinetobacter* 종이 정상 피부에서 검출되었으며, 분리된 균주는 *Acinetobacter lowffii* (47%), *Acinetobacter johnsonii* (21%), *Acinetobacter radioresistens* (12%) 등이 대부분을 차지하고 있는 반면, *A. baumannii*는 1% 미만에서 검출되었다. 이는 병원 내 환경이 *A. baumannii*의 감염경로에 중요한 역할을 하고 있음을 말해주며, 본 연구에서 대부분 화상상처부위나 객담에서 발견된 것도 의료기구나 병실 내 환경에서 감염되었을 것으로 생각된다.

화상과 관련하여 *A. baumannii*에 대한 항생제 감수성 양상에 대해서는 여러 나라에서 보고되고 있으며 주로 성인을 대상으로 연구되었다. 본 연구에서는 국내 소아화상환자를 대상으로 1999년부터 2005년까지 만 7년의 기간 동안 항생제 감수성 양상에 대해 분석을 하였으며 2000년 이후 amikacin, cefepime을 제외한 나머지 약제에 대해 80% 이상의 높은 내성률을 보였다. 치료 약제로 알려진 imipenem, ciprofloxacin에 대해서도 각각 80%이상의 내성률을 보였다. Amikacin은 70% 또는 그 이하의 내성률을 보였고, 이는 Agnihotri 등¹⁾이 보고한 자료에서 amikacin이 그람 음성세균감염 시 가장 효과적으로 사용할 수 있다고 연구한 결과와 비슷하였다. 한편 한 약제에 대해서만 내성을 보이는 경우는 34주(3.80%)였으며, 98례(93.33%)에서 다약제 내성을 보였다. *A. baumannii*의 경우 항생제에 내성을 가지는 기전은 β -lactam 항생제의 가수분해 및 항생제 효소의 변화 그리고 약제의 활동 기전을 방해하여 바깥 막의 투과성을 변화시키는 것으로 알려져 있다^{3, 13)}. 특히 carbapenem에 대해 내성을 가지는 *A. baumannii*의 경우 항생제가 세포 내로 침투하는 과정에 필요한 특정 단백질을 소실시켜 내성을 가지기도 한다¹⁴⁾. 이는 여러 항생제를 사용하면 사용할수록 그에 따른 내성기전들이 더 많이 발생하면서 내성균이 증가하게 되는 것을 말한다. 결국 과거 국내에서 항생제의 오용과 남용으로 인한 결과가 아닐까 생각된다.

7년간의 기간동안 항생제 내성률이 꾸준히 증가하였는데 이는 입원초기에 사용한 여러 종류의 광범위 항생제의 사용으로 인한 것으로 생각된다. 병원 내 존재하던 *A. baumannii*가 이미 사용된 항생제에 대해 저항 기전을 통해 짧은 기간동안 새로운 균주 즉, 내성균주로 변해 내성 균주의 존재 및 증가를 가져 왔을 것으로 생각된다. 본 연구에서 carbapenem과 ciprofloxacin에 대한 내성균주의 출현 여부에 대해 분석해본 결과 3례(25%)

에서 내성균주가 출현하였고, 항생제의 사용 기간은 평균 10일로 매우 짧았다. 비록 내성균주의 출현 기간에 대한 연구는 없지만 매우 짧은 기간에 내성균주로 변한다는 사실 만으로도 이에 대한 대처가 필요하겠고, 입원 후 경험적 광범위 항생제의 사용보다는 우선적으로 균 배양검사를 실시한 후 결과에 합당한 항생제를 선택하여야 하겠다. 그리고 다약제 내성 *A. baumannii*가 출현했을 경우 항생제의 선택도 매우 중요하다. 내성균주에 대해 유일하게 사용할 수 있는 colistin은 polymyxin 군에 속하는 1960년대 주로 사용하였던 광범위 항생제로 치명적인 신장독성과 신경독성으로 인해 거의 사용되지 않다가 최근 들어 사용가능성에 대해 논의되고 있다⁵⁾. 한편 다약제 내성 균주에 대해 carbapenem과 ciprofloxacin의 병용 시 두 약물의 상호 상승 작용으로 인해 효과가 있음이 보고되고 있다¹⁵⁾.

결론적으로 다약제 내성 원내 감염균의 하나인 *A. baumannii*를 치료함에 있어 단순 격리보다는 감수성 결과에 입각한 항생제 사용 및 새로운 항생제 조합, 의료인을 포함한 숙주가 될 수 있는 환경에 대한 철저한 관리 등이 필요하겠다.

요 약

목 적 : 원내 감염 균주의 하나인 *A. baumannii*는 최근 다약제 내성을 가지며 성인에 대해서는 보고되고 있으나 소아 환자에 대한 체계적인 연구는 미흡한 실정이다. 이에 저자들은 소아 화상환자에서 분리된 *A. baumannii*에 대해 항생제 감수성의 변화 및 저항 균주의 출현에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1999년 1월부터 2005년 12월까지 만 7년간 화상을 주소로 한림대학교의료원 한강성심병원에 입원한 15세 미만의 환아들 가운데 *A. baumannii*가 분리된 환아 56명, 105주를 대상으로 후향적으로 자료를 분석하였다.

결 과 : 균이 분리된 환아의 남녀 성비는 1.15:1 이었으며 중앙연령은 48.3개월이었다. 균의 배양부위는 상처 부위 69례(65%), 객담 21례(20%), 혈액 6례(6%), 카테터 관 5례(5%), 기관 삽관용 튜브 2례(2%), 소변 2(2%) 순이었으며 주로 3월과 11월, 12월에 분리되었으나 연중 분포하는 양상을 보였다. 항생제의 내성률은 2000년 이후 대부분 70% 이상을 보였으며, 98례(93.33%)에서 다약제 내성을 보였다. 한편 carbapenem과 ciprofloxacin에 대한 내성균주의 출현 여부에 대해 3례(25%)에서

내성균주가 출현하였고 항생제 사용 기간은 평균 10일로 매우 짧았으며 혈액에서 균주가 분리된 환자 6례는 모두 다약제 내성 균주였으며 이중 1례는 사망하였다.

결론 : 다약제 내성 균주인 *A. baumannii*에 대해 원내 감염의 심각성을 인식하고 동시에 단순 격리보다는 철저한 치료 계획이 필요하다. 즉, 감수성 결과에 입각한 항생제 사용 및 새로운 항생제 조합, 의료인을 포함한 숙주가 될 수 있는 환경에 대한 철저한 관리 등이 필요하다.

References

- 1) Agnihotri N, Gupta V, Joshi RM. Aerobic bacterial isolates from burn wound infections and their antibiograms-a five-year study. *Burns* 2004;30:241-3.
- 2) Song W, Lee KM, Kang HJ, Shin DH, Kim DK. Microbiologic aspects of predominant bacteria isolated from the burn patients in Korea. *Burns* 2001; 27:136-9.
- 3) Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Lett Appl Microbiol* 2005;41:375-8.
- 4) Lyytikäinen O, Koljalg S, Harma M, Vuopio-Varkila J. Outbreak caused by two multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clones in a burns unit: emergence of resistance to imipenem. *J Hosp Infect* 1995;31: 41-54.
- 5) Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* 2004;38:1449-59.
- 6) Appleman MD, Belzberg H, Citron DM, Heseltine PN, Yellin AE, Murray J, et al. In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1035-40.
- 7) Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of *acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994;344: 1329-32.
- 8) Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3471-84.
- 9) Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-36.
- 10) Taplin D, Zaiab N. The human skin as a source of *Mima-Herella* infections. *JAMA* 1963;186:952-5.
- 11) Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1997;35:1394-7.
- 12) Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997;35:2819-25.
- 13) Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care* 2008;53:471-9.
- 14) Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
- 15) Pankuch GA, Lin G, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:333-6.
- 16) Chim H, Tan BH, Song C. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns* 2007;33:1008-14.
- 17) McDonald CL, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation in *Acinetobacter* infection: 1987-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:1133-7.