

카바페넴내성 장내세균속균종의 국내 현황

김지은

한양대학교 내과학교실

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Korea

Jieun Kim

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) has emerged as a major problem of public health. By various resistance mechanisms including carbapenemase, there are few antibiotics to treat CRE infection. Therefore, an infection caused by CRE is associated with a higher mortality rate than those caused by other causative agents. By horizontal transmission of the carbapenemase-producing gene, resistance to carbapenem spreads to other organisms and multi-drug resistance could be induced. The incidence of CRE has increased, and many countries have been troubled with CRE outbreaks. The best way to manage and treat CRE is infection control and prevention against CRE. The aim of this paper is to describe the current status of CRE and clinical implication of CRE infection in Korea. The mechanism which induces resistance to carbapenem as well as carbapenemase-producing gene (a gene that could be transferred to other organisms and then induces resistance to carbapenem) make it difficult to treat CRE infection.

Key words: Carbapenem-resistant; Carbapenemase; Enterobacteriaceae; Korea; Epidemiology

Corresponding Author: Jieun Kim

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-31-560-2249
Fax: +82-31-553-7369
E-mail: Quidam76@hanyang.ac.kr

Received 3 Apr 2018

Revised 5 May 2018

Accepted 12 Jun 2018

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.

서 론

흔히 항균제의 ‘마지막 보루’로 일컬어지는 카바페넴은 베타 락탐 계열 항균제로서, 그람음성막대균에 대해 특히 강력한 항균력을 갖는다 [1]. 모든 새로운 항생제 도입 후 곧이어 해당 항생제 내성이 출현하였고, 이러한 이유로 카바페넴 계열을 포함한 몇몇 항생제는 제한항생제로 그 사용을 제한하여 내성출현을 억제하고자 하였다 [2]. 최근 카바페넴에 내성을 갖는 장내세균속 균종이 등장하였고, 이러한 카바페넴 내성 장내세균속 균종 (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE)은 전세계적으로 빈도가 증가하고 있다 [3]. CRE 감염시 내성으로 인해 적절한 치료제 사용이 어려우며, 이는 높은 사망률로 이어져 전세계

적인 문제로 대두되고 있다 [4]. 국내의 경우, 2017년 6월 3일 이후 CRE를 3군 법정 감염병으로 지정하여, 환자와 병원체 보유자에 대해 전수감시를 하고 있다. 2017년 보고된 CRE는 총 5716건으로 매년 증가하고 있다 [5].

본 론

1. 정의와 진단

CRE는 장내세균속균종이 카바페넴 분해효소를 가지고 있거나, ertapenem, meropenem, imipenem, doripenem 중 어느 한가지 이상의 항균제에 내성을 보이는 경우로 정의한다 [6]. 국내 지침은 2017년 발표된 Clinical and Laboratory Standards

Table 1. Criteria for carbapenem susceptibility for *Enterobacteriaceae*

Agent	DIC (mm)			MIC (μg/ml)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant	Susceptible	Intermediate	Resistant
Ertapenem	≥22	19–21	≤18	≤0.5	1	≥2
Imipenem	≥23	20–22	≤19	≤1	2	≥4
Meropenem	≥23	20–22	≤19	≤1	2	≥4
Doripenem	≥23	20–22	≤19	≤1	2	≥4

DIC, disc diffusion method; MIC, minimum inhibitory concentrations.

Institute (CLSI) 기준(M100–S27)에 따라 항생제 감수성 결과를 판단한다(Table 1) [7]. *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp.가 카바페넴 계열 중 한가지 이상에 중간 또는 내성을 보일 때와 *Proteus* spp., *M. morgani*, *Providencia* spp.가 imipenem을 제외한 카바페넴 계열 중 한가지 이상에 중간 또는 내성을 보일 때 CRE를 의심해볼 수 있다. 확진을 위해 modified Hodge 시험과 carbapenemase 억제 시험을 통해 표현형 검사를 시행하고, PCR 검사나 DNA 염기서열 분석을 통해 유전형 검사를 시행한다 [8].

카바페넴에 내성을 갖게 되는 기전은 카바페넴 분해효소 생성 유전자를 획득하여 발생하는 경우(Carbapenemase-Producing CRE, CP-CRE)와 광범위 베타락탐 분해효소, porin 변화를 통한 막 투과도 감소, 약물 유출 펌프의 활성화 등 여러 내성기전의 복합으로 발생하는 경우(non-CP-CRE)가 있다 [3]. CP-CRE 내성 기전으로는 Ambler 분류 A에 속하는 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), B에 속하는 New Delhi metallo-β-lactamase (NDM), Imipenemase metallo-β-lactamase, Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase, D에 속하는 Oxacillinase metallo-β-lactamase-48, 24 등이 대표적이다.

CPE 발생 고위험군은 1년 이내 CPE 집단발생 지역의 의료기관 방문 경험이 있는 경우, 1년 이내 전원시 이전 병원 또는 과거 입원 시 CPE가 확인된 경우, 1년 이내 CPE 환자와 접촉 경험이 있는 경우, CPE 발생 고위험 환자와 긴밀한 접촉이 있어 확인이 필요하다고 판단되는 경우 등으로 정의할 수 있다 [7].

CPE 집단 발생은 동일 의료기관에서 역학적 연관성이 확인된 CPE 감염증 환자 또는 병원체 보유자가 2명 이상 발생한 경우로 정의할 수 있다.

2. 국내외 현황

KPC는 1996년 노스캐롤라이나주에 위치한 병원 환자의 *K. pneumoniae* 균주에서 분리되어 2001년 처음으로 보고되었다 [9]. 초기에는 뉴욕, 뉴저지 등 미국 동부 중심으로 KPC 생성 균주가 전파되었고, 2007년에는 뉴욕 시에서 분리된 *Klebsiella* 균주의 21%가 카바페넴 내성 플라스미드를 보유할 정도로 CRE

빈도가 증가하였다. 이후 전역으로 전파되어 2013년 11월에는 46개 주에서 KPC 생성 CRE가 보고되었다 [10]. 2005년 뉴욕으로부터 이스라엘을 포함한 여러 나라에 KPC가 전파되었고, 이후 이스라엘을 통해 콜롬비아, 영국, 스웨덴 등 여러 나라로 전파가 이어졌다 [1]. 현재 KPC는 주로 미국, 남부 유럽, 이스라엘 등에 토착화되었으며, 전세계적으로 가장 흔한 카바페넴 분해효소이다 [11].

NDM-1은 KPC에 이어 두 번째로 흔한 카바페넴 분해효소로 인도 뉴델리에서 돌아온 스웨덴 환자에서 처음 분리되었다 [12]. NDM은 주로 영국 등의 북유럽과 인도를 포함한 아시아 태평양 지역에서 주로 토착화되어 있다. 특히 인도, 파키스탄, 방글라데시, 스리랑카를 포함하는 인도대륙에서 높은 빈도로 나타날 뿐만 아니라 수돗물 등에서도 NDM-1이 확인되었다. 이는 높은 카바페넴 계열 항균제 사용률과 수질관리를 포함한 기본적인 위생관리 부족, 높은 인구 밀도와 고온 다습한 환경 등의 여러 요인에 의한 복합적 결과로 분석된다 [13].

국내 KPC 생성 균주에 대한 보고는 2010년 *K. pneumoniae*에서 처음 이루어졌으며 [14], NDM-1 생성 균주의 경우 2010년 *K. pneumoniae* 균주에서 처음 분리되어 2012년 보고가 이루어졌다 [15]. 이후 지속적으로 발생이 증가하며 현재 CPE 집단발생이 간헐적으로 보고되고 있다 [16].

3. CRE 보균/감염의 위험인자

CRE 보균 또는 감염의 위험 인자로는 장기간의 입원, 중심정맥관, 기계환기와 같은 침습적 도구 사용, 간질환, 신장질환 등 기저질환이 있으며, 특히 중요한 요소로 항생제 노출력이 있다 [10]. 한 연구에 따르면, CRE 감염 위험은 한달 전 3,4세대 세팔로스포린계 항생제 사용률과 카바페넴 사용률이 있을 경우 각각 4.5배와 4배 위험 증가한다고 보고되었다 [17]. 병원에 입원 시 항생제 사용일이 1일 증가할 때마다 CRE 획득 위험이 4% 증가하고, 병동에 CRE 양성자가 1% 늘 때마다 15% 증가한다 [18]. 응급실을 대상으로 한 연구에서, 입원 당시 약 6.8%가 CRE 보균 상태였으며, 1주일 이상 입원 시 약 18%에서 CRE를 획득하였다 [19]. 또 다른 체계적 문헌고찰에 따르면 CRE 보균자 중 약 16.5%가 감염으로 이행될 위험을 갖는다 [20].

4. CRE의 임상적 의의

항생제 남용, 부적절한 처방, 농축산 분야의 과도한 항생제 사용 등으로 인해 항생제 내성은 계속 문제가 되고 있다 [2]. 이러한 항생제 내성 속에 CRE가 주요 의료 문제로 대두된 이유는 감염 시 치료할 수 있는 항생제가 제한적이고, 이로 인해 사망률이 높다는 점과 카바페넴 분해효소의 경우 다른 균주에 전파될 수 있다는 점 등이 제시될 수 있다.

항생제의 개발 속도보다 내성발현속도가 빠르며, 내성균에 대해 사용할 수 있는 항생제는 제한적이다. 대표적으로 *Acinetobacter* spp.의 카바페넴 내성 출현으로 당시 신약이었던 tigecycline과 수십 년 동안 사용되지 않아 내성률이 낮은 colistin과 같은 polymyxin이 현재 주된 치료제로 사용되고 있다. CRE의 경우에도 항생제 감수성 검사 결과와 감염 부위에 따라 사용 가능한 항생제를 종합적으로 판단하여 선택해볼 수 있다. 단일 항생제 또는 병합 항생제로 여러 연구가 진행되었으나, 아직까지 정립된 치료는 없다 [21]. 최근 FDA 승인을 받은 ceftazidime-avibactam의 경우, avibactam이 Ambler 분류 A와 D에 해당하는 카바페넴 분해효소에 대해 효과적으로 억제하면서 CRE 치료의 한가지 대안으로 제시되고 있다 [22].

CRE를 치료하지 못했을 경우, 내성을 가지지 않은 균주에 의해 감염되었을 때보다 사망률이 높다. 균혈증 연구에서 카바페넴 내성 폐렴균에 의한 감염 시 카바페넴 감수성 폐렴균에 의한 감염보다 사망률이 높는데, 이는 적절한 항생제 사용이 적어 사망률이 높은 것으로 분석된다 [23]. 유사한 결과로, 카바페넴 내성균에 의한 균혈증과 폐렴은 카바페넴 감수성 균주에 의한 균혈증과 폐렴에 비해 각각 2.59배와 3.44배 사망 위험이 높아진다 [24]. 연구마다 차이는 있으나, 카바페넴 내성이 사망에 기여하는 비율은 26-44% 정도로 보여진다 [4].

5. CRE를 해결하기 위한 노력

내성균 관리 원칙은 CRE를 포함, 의료관련감염병 관리지침에 동일하게 적용을 받는다 [7]. CRE 환자와 보균자 발생시 적절한 격리를 통한 전파 방지, CRE 감염증 발생시 적절한 항생제 치료, 항생제 관리(antibiotic stewardship)를 포함한 CRE 획득 위험요인을 줄이기 위한 노력 등이 해당된다.

1) 전파방지-격리

2017년도 의료관련감염병 관리지침에 따르면, CPE 여부와 무관하게 모든 CRE는 격리를 원칙으로 한다. CRE는 가장 우선적으로 가능한 한 1인실 격리를 배정해야 하는 내성균이며, 접촉주의를 준수해야 한다. 처음 CRE가 분리된 검체와 대변에서 3-7일 간격으로 총 3회 연속적으로 음성인 경우 격리 해지가 가능하다. 입원기간이 길거나 자주 입원하는 경우, 카바페넴 사용력이 있는 경우에는 보균 기간이 6개월 이상으로 길 수 있다 [25]. 따라서 CRE 환자가 재입원을 해야 하는 경우, 선제격리를 시행하

여 CRE 보균상태가 아님을 확인한 후 일반병실로 전동이 가능하다. 입원환자간 전파를 막는 것이 중요하며 격리 적용과 철저한 손위생이 하나의 해결책이 될 수 있다.

2) 항생제 관리

항생제가 필요한 순간에 적절한 용량/용법으로 적정기간 사용하는 것은 내성균 출현을 줄이기 위해 중요하다. 특히 광범위 항생제의 경우, 치료하고자 하는 세균 이외의 세균에 불필요하게 내성을 유도할 수 있으며, 치료 농도 이하의 부적절한 농도 또한 다약제 내성을 유도한다 [26]. 전체 항생제 사용량의 약 30%만이 사람을 대상으로 사용되고, 70%에 이르는 많은 양이 동물에 사용된다. 무분별한 항생제 사용은 동물에서 항생제 내성을 유도하고 이는 또다시 사람에게로 전파될 수 있다 [27]. 따라서 항생제 관리는 사람뿐만 아니라 동물, 환경에 사용되는 모든 항생제를 대상으로 이루어져야 진정한 의미의 내성균 발현 및 전파 억제가 가능하다.

결 론

현재 우리가 임상에서 마주하는 CRE는 항생제 사용과 전파를 통한 CRE 보균과 내성 유전자 획득이라는 수면위로 드러나지 않은 큰 문제를 함유한 빙산의 일각이다. CRE가 무엇인지 정확하게 알고 대처해야만 지속적인 내성균의 전파를 막고 보균의 위험을 줄일 수 있다. CRE 발생은 증가하고 치료제는 제한적인 현실에서 예방이 가장 효과적인 치료임을 기억해야겠다.

REFERENCES

1. McKenna M. Antibiotic resistance: the last resort. *Nature* 2013;499:394-6.
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P t* 2015;40:277-83.
3. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:95-108.
4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1170-5.
5. 질병관리본부. Disease web statistics system [Internet] [cited 2018 Oct 29]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/ist/bass/bassDissStatsMain.do>.
6. CDC. FAQs about choosing and implementing a CRE definition [Internet]; c2015 [2015 Jun 29/2017 Dec 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>

7. 질병관리본부. 2017년도 의료관련감염병(VRSA/CRE) 관리지침. 2017.
8. 질병관리본부. Carbapenemase 생성 Enterobacteriaceae CPE 진단법 지침서. 2017.
9. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
10. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:565-80.
11. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:127-34.
12. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. 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;53:5046-54.
13. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014;44: 51-6.
14. Rhee JY, Park YK, Shin JY, Choi JY, Lee MY, Peck KR, et al. KPC-producing extreme drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from a patient with diabetes mellitus and chronic renal failure on hemodialysis in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2278-9.
15. Kim MN, Yong D, An D, Chung HS, Woo JH, Lee K, et al. Nosocomial clustering of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 340 strains in four patients at a South Korean tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2012;50:1433-6.
16. Bae IK, Kang HK, Jang IH, Lee W, Kim K, Kim JO, et al. Detection of Carbapenemases in Clinical Enterobacteriaceae Isolates Using the VITEK AST-N202 Card. *Infect Chemother* 2015;47:167-74.
17. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35: 1679-89.
18. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:809-17.
19. Salomao MC, Guimaraes T, Duailibi DF, Perondi MBM, Letaif LSH, Montal AC, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. *J Hosp Infect* 2017;97:241-6.
20. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control* 2016;44:539-43.
21. Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017;8: 440-52.
22. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
23. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, McGeer A. Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:1319-28.
24. Hauck C, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:513-9.
25. Kim YK, Song SA, Lee JN, Oh M, Jo KM, Kim HJ, et al. Clinical factors predicting persistent carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients with known carriage. *J Hosp Infect* 2017.
26. Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Mol Cell* 2010;37:311-20.
27. Rhouma M, Beaudry F, Theriault W, Letellier A. Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. *Front Microbiol* 2016;7:1789.