

Extended-spectrum β -lactamase 생성균주에 의한 지역사회 획득 소아 요로 감염의 위험 인자

차의과학대학교 분당차병원 소아과학교실
김남효 · 김지희 · 이택진

Risk Factors for Community-onset Urinary Tract Infections due to Extended-spectrum β -lactamase Producing Bacteria in Children

Nam Hyo Kim, M.D., Ji Hee Kim, M.D., and Taek Jin Lee, M.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Korea

Background : Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing bacteria have been increasingly recognized in the community. The aim of this study was to identify risk factors for community-onset urinary tract infections (UTIs) by ESBL producers in children.

Materials and Methods : We analyzed 854 episodes of community-onset UTIs in children diagnosed at CHA Bundang Medical Center from January, 2004 to April, 2009. The presence of ESBL in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. was screened and confirmed by VITEK[®]-2 ESBL test. Controls were matched in a 2:1 ratio to case patients by age and sex. The clinical characteristics, risk factors, antimicrobial resistance, and treatment efficacy were compared with controls.

Results : The most common pathogen was *Escherichia coli* (681 isolates), followed by *Klebsiella pneumoniae* (60 isolates), *Enterococcus faecalis* (23 isolates), etc. The number of isolated ESBL producers among the pathogens *E. coli* and *K. pneumoniae* was 25 (3.7%) and 7 isolates (11.7%), respectively. No significant differences were noted as to the UTI history prior to the present treatment, underlying urogenital anomaly, and clinical characteristics. Use of any antibiotics within a month ($P=0.012$, Odds ratio, 6.341, 95% confidence interval, 1.492 to 26.955) was related to the increased risk of community-onset UTI by ESBL producers.

Conclusions : ESBL-producing bacteria has been identified in pediatric community-onset UTI, and the use of any antibiotics within the previous month was related to the increased risk of UTI by ESBL producers. Therefore, careful selection and use of antibiotics should be recommended for community-onset UTI in children.

Key Words : Extended-spectrum β -lactamase, Urinary tract infection, Children

서 론

요로감염은 소아에서 흔한 세균성 감염으로 남아에서 1%, 여아에서 3-5%로 발생하는 질환으로, 생후 1년 내의 남녀의 비는 2.8-5.4:1이지만 1-2세가 지나면 1:10으로 여아 우세를 보인다(1). 소아에서는 거의 증상이 없거나 비특

이적인 증상으로 진단이 늦어지는 경우가 있는데, 특히 1세 이전에서 초기 항생제 치료가 지연되거나 방광 요관 역류와 같은 선천성 요로계 기형으로 반복적인 요로감염이 발생할 경우 콩팥 실질 손상을 유발해 신 반흔 형성과 향후 고혈압이나 만성 신부전 등을 초래할 수 있다(1, 2). 치료는 광범위 항생제의 정맥 내 투여나 복용으로 7-14일 동안 진행하는데, 이러한 항생제의 광범위한 사용이 결과적으로 항생제 내성을 증가시켜 최근 세계적으로 주요 문제가 되고 있다(2, 3).

Extended spectrum β -lactamase (ESBL)은 광범위 β -lactam계열 항생제에 내성을 가진 이형성 효소집단으로 penicillin계, cephalosporin계, monobactam계 등을 불활성화시키며, 주로 *Escherichia coli*와 *Klebsiella species*에서 발견된다(4, 5). 이러한 ESBL 생성균주 감염은 대부분 병

Submitted : 4 August, 2009, Accepted : 23 October, 2009

Corresponding author : Taek Jin Lee, M.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-712, Korea

Tel : +82-31-780-5230, Fax : +82-31-780-5239

E-mail : bjloveu@lycos.co.kr

The content of this paper was presented in 58th Annual Autumn Meeting of the Korean Pediatric Society in Seoul, Korea, October 24-25, 2008

원내 감염으로 발생하며, 감염의 위험인자로 입원기간, 질환의 중증도, 중환자실 치료기간, 기계호흡, 도뇨관이나 중심정맥관 삽입, 항생제 복용력 등을 고려할 수 있다(6, 7). 국내에서도 중환자실과 신생아 중환자실에서 ESBL 생성균주 감염의 발생과 그 증가에 대해 보고하였고, 최근 지역사회 획득 ESBL 생성균주 감염의 증가가 보고되고 있지만, 소아에서의 지역사회 획득 ESBL 생성균주 감염에 대한 연구는 성인에 비해 그리 많지 않다(5, 8-14).

본 연구는 소아에서 지역사회 획득 요로 감염의 원인균주 중 ESBL 생성균주의 발생 빈도와 이러한 ESBL 생성균주의 요로감염 발생에 영향을 미칠 수 있는 위험인자에 대해서 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2009년 4월까지 썬씨 38도 이상의 발열을 주소로 분당차병원 소아청소년과 외래와 응급실에 내원해 검사와 치료를 위해서 입원한 15세 이전의 환자 중 소변배양 검사상 단일세균 $10^5/\text{mL}$ 이상 배양되어 요로감염으로 치료받았던 826명을 대상으로 하였다. 요로감염의 정의는 썬씨 38도 이상의 발열과 배뇨장애 등의 비뇨기적 증상이 있으면서 배뇨중간뇨 또는 무균 채뇨백으로 채집한 소변 분석검사상 소변 백혈구 에스테라제나 질산염이 양성이고 소변 침사 현미경검사에서 백혈구 수가 5개/HPF 이상, 혹은 세균 및 백혈구 원주가 양성일 때 소변배양검사에서 단일세균이 자란 경우이거나 비뇨기적 증상은 없었으나 발열의 원인에 대한 진단적 평가에서 소변 분석검사와 배양검사에서 이상소견과 함께 요로계 영상학적 검사에서 이상이 확인된 경우로 하였다.

후향적 환자-대조군 연구방식에 따라서 의무기록지를 바탕으로 환자의 성별과 발병 당시 연령, 개인력과 과거병력, 가족력, 입원 당시 임상증상과 입원기간, 그리고 입원 당시 시행한 소변 배양검사 결과와 선택된 경험적 항생제의 종류를 조사하였다. 환자군은 배양검사에서 ESBL 생성균주가 확인된 경우로 ESBL균이라 정의하였고, 대조군은 ESBL 음성균주가 확인된 경우로 non-ESBL균이라 정의하면서 소변배양 검사 결과를 바탕으로 환자군인 ESBL 생성균의 연령대와 성별을 기준으로 하여 그 수의 2배수로 설정하였다.

ESBL 생성균주 감염에 영향을 미칠 수 있는 위험인자로서 본원에서 ESBL 생성균주 감염에 대한 진단 및 치료가 진행된 것을 기준으로 이전 요로감염에 대한 병력과 이전 1개월 이내에 진행된 광범위 항생제 치료 병력, 선천성 요로계 기형을 조사하였고, 치료 경과에서 치료 완료 후 추적관찰 중 1개

월 이내, 혹은 6개월 이내 요로감염의 재발 유무를 후향적으로 조사하였다.

2. ESBL 검사방법

입원 당시 시행한 소변 배양검사에서 자란 균 중에서 *E. coli*와 *Klebsiella species*를 대상으로 ESBL 생성여부를 확인하기 위한 검사를 진행하였다. 검사방법은 VITEK[®]-2 Antimicrobial Susceptibility Test (AST) card (bio-Mérieux, Marcy l'Etoile, France)를 이용한 VITEK[®]-2 ESBL test로, 6개의 용기(well)로 구성된 panel을 사용해 결과를 확인하였다(15). 6개의 용기는 ceftazidime 0.5 mg/L, cefotaxime 0.5 mg/L, cefepime 1.0 mg/L가 각각 담겨 있는 3개의 용기와 ceftazidime 0.5 mg/L, cefotaxime 0.5 mg/L, cefepime 1.0 mg/L에 clavulanic acid가 차례대로 4 mg/L, 4 mg/L, 10 mg/L씩 결합된 형태가 포함되어 있는 3개의 용기로 구성되어 있고, ESBL 생성균주의 진단 및 확인은 cephalosporin만 있는 용기의 배양검사 결과와 다르게 cephalosporin과 clavulanic acid가 같이 담긴 용기에서 배양이 억제된 경우를 양성으로 진단해 3가지 조합 중 하나 이상에서 양성을 보이면 ESBL 생성균주로 확진한다.

3. 통계분석

통계 분석은 통계 프로그램인 SPSS for Windows (version 17, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용해 각각의 항목에 대한 분석방법으로 chi-square test, Fisher's exact test와 student's t-test를 채택하였다. 위험인자 분석을 위해서 다중 로지스틱 회귀분석을 채택하여 odds ratio와 95% 신뢰구간을 확인하였고, 유의수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성 및 요로감염의 원인 균주의 분포

2004년 1월부터 2009년 4월까지 요로감염으로 치료받은 건수는 총 854건이었다. 연령대로 살펴보면 1세 이전의 경우가 854건 중 78.2%로 이 중 6개월 이전의 경우가 490건(73.3%)을 차지하였고, 남녀 성비는 1세 이전에서 2.1:1의 비율을 보였으나 1세 이후에서는 1:1.5의 비율을 보였다. 연구 기간 동안 반복적인 요로감염으로 입원한 경우는 3.3%이었고, 이전 1개월 이내 항생제를 복용했던 경우는 13.2%를 차지했다. 방광 요관 역류와 같은 선천성 요로계 기형을 가진 경우는 15.3%로 이 중에서 연구기간 내 영상학적 검사를 통해 첫 진단을 받은 경우가 7.9%를 차지했다. 배양검사 결

과에서 가장 많이 배양된 균주는 *E. coli*로 총 681건(79.7%)을 차지했고, 다음으로 *K. pneumoniae* (7.0%), *E. faecalis* (2.7%) 등이었다(Table 1).

2. ESBL 생성균주 감염의 발병률 조사

ESBL 생성균주 감염은 전체 854건 중 32건(3.7%)을 보였다. 연령대를 살펴보면 1세 이전에서 25건(78.1%)으로 이 중 6개월 이전의 경우가 19건(76%)을 차지하였고, 남녀 성비는 6개월 이전에서는 1.8:1의 비율을 보였고 1세 이전에서 보면 1.1:1의 비율을 보였으나 1세 이후에서 1:1.3의 비율을 보였다. 연도별 전체 요로감염 중 ESBL 생성균주의 발생빈도는 2004년도 전체 요로감염 200건 중 3%, 2005년도에는 178건 중 5.6%가 발생했고, 2006년도에는 153건 중 2.0%, 2007년도 총 137건 중 4.3%를 보였다. 2008년도에는 총 166건 중 3.0%가 발생했고, 2009년도에는 4월까지 27건의 요로감염이 발생했고, 이 중 ESBL 생성균주 발생빈도는 7.4%를 차지했다. ESBL 생성균주로서 ESBL 생성 *E. coli*는 전체 *E. coli* 681건 중 25건(3.7%)을 차지했고, ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 전체 60건 중 7건(11.7%)을 차지했다.

Table 1. Causative Organisms Isolated from Patients with Community-onset Urinary Tract Infections

Pathogen	No. of isolated (%)
Gram-negative organisms	
<i>Escherichia coli</i>	681 (79.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60 (7.0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (0.4)
<i>Klebsiella species</i>	1 (0.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13 (1.5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	16 (1.9)
<i>Enterobacter species</i>	5 (0.6)
<i>Citrobacter freundii</i>	15 (1.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (0.4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (0.3)
<i>Morganella morganii</i>	3 (0.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (0.4)
Subtotal	805 (94.3)
Gram-positive organisms	
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (2.7)
<i>Enterococcus faecium</i>	7 (0.8)
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1 (0.1)
<i>Enterococcus species</i>	6 (0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (0.9)
α -streptococci	1 (0.1)
β -hemolytic <i>streptococcus</i> group B	2 (0.2)
Coagulase negative <i>staphylococcus</i>	1 (0.1)
Subtotal	49 (5.7)
Total	854 (100)

3. ESBL 생성균주 감염과 관련된 위험인자 조사

Table 2는 ESBL균 32명과 non-ESBL균 66명을 비교한 표이다. 비뇨기적 증상은 없지만 요로감염으로 진단된 건수는 ESBL균에서 7건(21.9%), non-ESBL균에서 10건(15.2%)으로 발열을 동반한 위장관계 증상을 호소하는 경우가 각각 3건씩 관찰되었으며, 평균 발열기간과 입원기간은 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. ESBL 생성균주 감염과 관련된 위험인자로서 각각의 변수에 대해 비교해보면, 이전 1개월 이내 항생제 사용력은 ESBL균이 28.1%로 요로감염을 진단받은 연령군을 기준으로 6개월 이전의 환자에서 1건, 6개월 이상 12개월 이전의 환자에서 1건, 나머지 6건은 12개월 이상의 환자에서 관찰되었고, non-ESBL균에서는 6개월 이전의 환자에서 1건, 12개월 이상의 환자에서 2건으로 4.5%를 차지해 이는 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.001$). 이전 요로감염 병력 또한 ESBL균은 6개월 이상 12개월 이전의 환자에서 2건, 12개월 이상의 환자에서 5건으로 21.9%를 차지했고, non-ESBL균에서는 6개월 이상 12개월 이전의 환자에서 1건, 12개월 이상의 환자에서 3건으로 6.1%가 관찰되어 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.020$) (Table 3). 선천성 요로계 기형은 입원 당시 시행한 영상학적 검사의 결과나 개인력을 바탕으로 조사했는데, 총 98건 중에서 검사가 안되거나 개인력 조사 불충분으로 기형을 알 수 없었던 경우가 15건으로 각각 ESBL균에서 10건, non-ESBL균에서 5건이 있어 이를 제외한 뒤 두 군을 비교하였다. ESBL균은 22건 중 6건(27.3%), non-ESBL균은 61건 중 8건(13.1%)에서 기형을 가지고 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 관찰된 기형 14건 중 11건(78.6%)이 방광 요관 역류 기형이었고, 신우 요관부 이행 폐쇄, 신장 무발생, 중복 신이 각각 1건씩 관찰되었다(Table 3). 위험인자로서의 독립성을 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하여 항생제 복용력과 요로감염의 병력에 대해 재분석한 결과, ESBL 생성균주에 의한 지역사회 획득 요로감염에 영향을 줄 수 있는 위험인자는 1개월

Table 2. Clinical Characteristics of Patients of Community-onset Urinary Tract Infections by Either Extended-spectrum β -lactamase-producing Organisms or Extended-spectrum β -lactamase Non-producing Organisms

	ESBL (n=32)	non-ESBL (n=66)	p-value
Male (%)	50.0	56.1	0.572
Mean age (months)	10.0 \pm 16.2	12.7 \pm 18.1	0.486
Hospitalization (days)	6.8 \pm 3.5	6.3 \pm 1.9	0.427
Duration of fever (days)	2.7 \pm 4.2	1.9 \pm 1.6	0.283

Abbreviation : ESBL, extended-spectrum β -lactamase

이전 항생제 사용력 ($P=0.012$, odds ratio, 6.341, 95% CI, 1.492 to 26.955)만이 의미를 보였다.

4. ESBL 생성 여부에 따른 항생제 내성률

Table 4는 ESBL군과 non-ESBL군의 항생제 내성률을 비교한 표이다. ESBL군의 65.6%에서 사용된 3세대 cephalosporin 중 하나인 ceftriaxone의 내성률은 28.1%를 보였는데, 이는 non-ESBL군과 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P<0.001$). ESBL군의 Cefoxitin 내성률은 3.1%로 낮았으나 non-ESBL군과 비교했을 때 차이를 보이지 않았고, aztreonam 내성률은 ESBL군에서 18.8% non-ESBL군의 %와 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P<0.001$). 소아에서는 잘 사용하지 않지만 성인에서 흔히 사용하는 ciprofloxacin 역시 ESBL군에서 34.4%의 내성을 보여 non-ESBL의 6.1%과 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P<0.001$). Aminoglycoside계 중 amikacin의 경우는 ESBL 생성여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P=0.040$).

5. ESBL 생성균주 감염의 치료경과

ESBL군에서 입원 당시 경험적 항생제 치료가 진행된 경우는 28건 (87.5%)으로 이 중 89.3%에서 3세대 cephalosporin이 선택되었는데, 3세대 cephalosporin 단독요법으로 진행된 경우가 44%를 차지했고, ampicillin/clavulanic acid, 혹은 amikacin 등과 같은 다른 항생제가 함께 투여된 경우는 64%를 차지하였다. 나머지 4건 (12.5%)은 입원 당시 경험적 항생제 치료를 하지 않았는데, 이 중 1건은 퇴원 전 배양검사를 확인하여 퇴원약으로 cefepime을 처방하여 이후 외래에서 멸균을 확인하였으나, 나머지 3건은 배양검사 확인 전 퇴원하였고 3건 중 1건만 외래에서 2번째 배양검사로 멸균을 확인하였다.

ESBL 생성여부에 따라서 항생제가 교체되거나 추가된 건수는 총 7건이었다. 추가된 경우는 처음에 ampicillin/clavulanic acid를 투여하였다가 배양검사상 항생제 감수성검사에 따라서 ceftriaxone이 추가된 경우가 1건, ceftriaxone으로 치료하다가 항생제 감수성 결과의 의해 amikacin이 추가된 경우가 3건 관찰되었다. 교체된 경우는 총 3건이었는데, 2건은 ceftriaxone과 gentamicin의 항생제 병합요법 진행 중 항생제 감수성 결과 확인 후 ceftriaxone은 유지하면서 gentamicin이 imipenem으로 교체된 경우와 ceftriaxone과 gentamicin이 모두 amikacin과 imipenem으로 교체된 경우였고, 나머지 1건은 2004년 7월 방광 요관 역류기형을 처음 진단받은 뒤 예방적 항생제 요법으로 amoxicillin을 복용하던 중 외래에서 시행한 배양검사상 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 배양되어 trimethoprim/sulfamethoxazole로 교체하였으나 멸균이 되지 않아 입원 후 ceftriaxone과 amikacin 병합

Table 4. Antibiotic Resistance (%) of Extended-spectrum β -lactamase-producing Organisms and Extended-spectrum β -lactamase Non-producing Organisms

	ESBL (n=32)	non-ESBL (n=66)	P-value
Ampicillin	93.8%	77.3%	0.043
Amoxicillin/clavulanic acid	62.5%	21.2%	<0.001
Aztreonam	18.8%	0%	<0.001
Cefazolin	87.5%	66.7%	0.028
Cefoxitin	3.1%	7.6%	0.389
Ceftriaxone	28.1%	0%	<0.001
Cefepime	12.5%	0%	0.003
Ciprofloxacin	34.4%	6.1%	<0.001
Gentamicin	25.0%	21.2%	0.673
Tobramycin	34.4%	7.6%	0.001
Amikacin	6.3%	0%	0.040
Imipenem	0%	0%	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	40.6%	22.7%	0.066
Piperacillin	28.1%	3.0%	<0.001
Piperacillin/tazobactam	25.0%	0%	<0.001

Table 3. Basic Analysis of Potential Risk Factors for Community-onset Urinary Tract Infections by Either Extended-spectrum β -lactamase-producing or Extended-spectrum β -lactamase Non-producing Organisms

	ESBL (n=32)	non-ESBL (n=66)	p-value	Odds ratio (95% Confidential Interval)
Use of any antibiotics within previous 1 month	9 (28.1%)	3 (4.5%)	0.001	6.188 (1.797-21.308)
UTI history before this treatment	7 (21.9%)	4 (6.1%)	0.020	3.609 (1.139-11.441)
Underlying urogenital anomaly*	6 (27.3%)	8 (13.1%)	0.128	
Vesicoureteral reflux	6	5		
Ureteropelvic junction obstruction	0	1		
Kidney agenesis	0	1		
Duplex kidney	0	1		

*Patients with unidentified underlying disease excluded from data. Missing cases are 10 cases in the ESBL group, and 5 cases in the non-ESBL group. Abbreviations : ESBL, extended-spectrum β -lactamase; UTI, urinary tract infection

요법으로 치료했던 경우였다.

ESBL균의 치료 48시간 뒤 멸균율은 90.6%였고, 이 중 1건은 두 번째 배양까지 ESBL 생성 *E. coli*가 배양되어 ceftriaxone에 trimethoprim/sulfamethoxazole이 추가된 뒤에야 멸균이 확인되었던 경우로 처음 방광 요관 역류가 진단되었다.

치료 완료 후 본원 외래나 개인병원에서 추적관찰 중 1개월 이내, 혹은 6개월 이내 요로감염 재발로 입원한 경우는 두 군 모두 1개월 이내에서는 관찰되지 않았고, 6개월 이내에서 ESBL균은 3.1%, non-ESBL균은 7.6%를 차지했는데, 이는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

β -lactam 항생제는 화학구조를 바탕으로 penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams로 분류되며, 공통적으로 β -lactam 환을 가지고 있다(16). 이것을 분해하는 β -lactamase는 염색체, 혹은 플라스미드 매개성 기전에 의해 형성되는 세균성 효소로서 1983년 *Klebsiella ozeanae*가 cefotaxime에 대해 내성을 가지는 것을 처음 독일에서 발견된 이후, 현재 일반적으로 정의되고 있는 ESBL은 모든 penicillin계와 cephalosporin계, aztreonam을 가수분해시켜 항생제 내성을 보이고 clavulanic acid 같은 β -lactamase 억제제에 의해 그 작용이 제한되는 효소를 통틀어 정의하고 있다(17). 현재 알려진 β -lactamase는 적어도 400 가지가 넘게 보고되고 있으며(web site: <http://www.labey.org/studies/webt.htm>), 모체가 되는 TEM-1, TEM-2, SHV-1, 혹은 CTX-M, PER 효소 등에서 1개 이상의 염기서열의 변화로 ESBL이 발현하게 된다(4, 17).

ESBL은 지난 10여년 사이 병원내 감염의 주요 원인이었던 SHV형과 TEM형 ESBL에서 지역사회 획득 요로감염 원인균주로서 CTX-M형 *E. coli* 발생의 증가가 보고되고 있고, 또한 그 발생률도 국가별, 지역별로 다양하게 보고되었다(18, 19). 2006년 유럽의 MYSTIC surveillance programme (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection)은 ESBL 생성 *E. coli*가 1997년 2.1%에서 2004년 10.8%로, *K. pneumoniae*는 9.0%에서 13.6%로 증가하였으나, 미국에서는 *E. coli*가 1997년 5.1%에서 2004년 1.4%로, *K. pneumoniae*가 7.2%에서 4.4%로 감소하였다고 보고하였다(18, 20). 아시아의 경우 1998-1999 SENTRY antimicrobial surveillance programme Asia-Pacific Region and South Africa 보고서에서 β -lactam 내성의 주요 기전으로서 ESBL의 중요성이 보고된 이후,

1998-2002 SENTRY에서 추정하고 있는 발생률은 중국, 일본, 타이완, 필리핀 참여지역에서 *E. coli*는 13-35%, *K. pneumoniae*는 호주와 일본에서 10% 이하이나 그 이외의 지역에서는 20% 이상의 비율로 보고하였다(21, 22). 우리나라의 ESBL 발생은 1998년 Pai 등의 연구에서 *E. coli* 4.8-7.5%, *K. pneumoniae* 22.5-22.8%로 보고된 이후, 2004-2005년 Jeong 등의 연구, Kim 등의 연구, Ryoo 등의 연구에서는 *E. coli* 9.2-11.8%, *K. pneumoniae* 17.7-30.0%의 비율로 증가하였다고 보고하였다(23-27). 이는 ESBL 생성 *E. coli*의 비율이 중국(24.5%)이나 홍콩(14.3%)에 비해 낮았고, 타이완이나 일본(0.5-5.9%) 등에 비해서는 높은 결과이다(21). 2008년 Ko 등의 연구는 *E. coli*에서 10.2%, *K. pneumoniae*에서 22.4%가 ESBL 생성균주로 분리되어 이전에 발표된 발생률과 유사한 분포를 보인다고 보고하였다(28). 본원의 경우 *E. coli* 3.7%, *K. pneumoniae* 11.7%의 비율로 발생하였고, 연도별 빈도는 3-7.4%로 발표된 ESBL 생성률과 차이를 보이는데, 이것은 연구 기간 동안 소아청소년과에서 일반병동으로 입원한 지역사회 획득 요로감염 환아들로 제한해 조사하였기 때문이라고 생각된다.

2004년 SMART surveillance programme (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)에서는 복강내 감염에서 분리되는 ESBL 생성균주가 *E. coli* 중 적어도 10% 이상, *Klebsiella* species에서 17%, *Enterobacter* species에서 22%라고 보고하면서 이러한 대변내 ESBL 보균율의 증가가 복강내 장기 파열, 사고, 수술 등에 따른 오염과 관련된다고 추론하였다(29). 실제로 스페인에서 병원과 지역사회에서 대변내 보균율을 조사한 결과, 1991년에 비해 2003년의 보균율이 병원내의 경우 1% 이내에서 12%로 증가하였고, 지역사회에서도 1% 이내에서 5%로 증가하였으며, 대부분 CTX-M형의 ESBL로 발견되었다(30).

지역사회 획득 ESBL 감염은 2002년 이스라엘 지방에서 처음 보고되었다. 성인환자를 대상으로 ESBL 생성 *Enterobacteriaceae* 균혈증과 연관된 위험인자로서 나이, 중환자실 입원력, 도뇨관 삽입, 거동할 수 없는 상태를 중요한 위험인자로 꼽았으나 적은 수의 고령의 환자를 대상으로 연구가 진행되었다는 제한점이 있다(13, 31). 2004년 Colodner 등이 진행한 지역사회 획득 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 요로감염에 대한 위험인자 연구에서는 성인환자 128명을 대상으로 조사하여 확인된 위험인자에는 3개월 이전 입원 병력과 *K. pneumoniae* 감염증, 항생제 복용력이 포함되었고, 1세대보다는 2세대, 3세대 cephalosporin과 penicillin계, quinolone계의 항생제 복용이 더 위험가능성이 높다고 주장했다(13). Rodriguez 등이 발표한 스페인 세빌레

지역의 지역사회 획득 ESBL 생성 *E. coli* 요로감염 연구에서도 cephalosporin이나 quinolone 계열의 항생제 복용력과 입원력이 위험인자로서 의미를 보였고, 입원력의 경우는 CTX-M형 ESBL 감염만 선정할 경우에는 위험인자가 될 수 없다고 저자들은 얘기하였다(14). Ben-Ami 등은 코호트 연구로 입원 환자 241명의 대변내 ESBL 생성 *Enterobacteriaceae* 보균율을 조사하였는데, 10.7%의 대변내 ESBL 생성균주 보균자가 발견되었고 이것이 병원내 감염과 연관성이 있는 위험인자들 중에 항생제 복용력이 포함되었다(32).

국내 소아 연구에서는 2002년 Kim 등이 발표한 연구에서 과거 입원력과 1개월 이내 cephalosporin 항생제 사용력, 과거 중환자실 입원력과 인공 호흡기 및 중심정맥도관 삽입 등을 위험인자로 꼽았고, 2004년 Kim 등은 ESBL 생성균주 요로감염에 대한 위험인자로서 이전 6개월 이내의 입원력, 이전 1개월 이내 3세대 cephalosporin 복용력을 꼽았으며, 같은 해 발표한 Lee 등은 6개월 이내의 영아의 경우만 위험인자로 꼽았다(5, 11, 33). 본 연구에서는 1개월 이전 항생제 사용력만이 위험인자로서 의미를 보였는데, ESBL균 항생제 복용력 9건 중 요로감염을 진단받은 6개월 미만의 연령군 1건을 제외하고 8건에서 6개월 이상의 연령군에서 항생제 복용력이 관찰되었고, 대조군으로 선정한 non-ESBL군에서는 요로감염을 진단받은 6개월 이전의 연령군에서 1건, 12개월 이상의 연령군에서 2건으로 항생제 복용력이 관찰되었으며, 방광 요관 역류와 같은 기저질환과의 연관성은 보이지 않았다. 이전 요로감염의 과거력의 경우는 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였지만 항생제 복용력과 함께 비교했을 때는 유의한 차이를 보이지 않았다.

2005년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서는 ESBL 생성균주는 모든 penicillins, cephalosporins, monobactam 항생제에 내성을 보이지만, β -lactam/ β -lactamase 억제제 병합 항생제에 대해선 감수성을 가지고 있다고 보고하였는데, 실제 임상에서는 일부에서만 β -lactam/ β -lactamase 억제제 병합 항생제에 치료효과를 보여 몇몇의 전문가들은 모든 ESBL 생성균주 감염에 carbapenem 항생제가 선택되어야 한다고 권유하고 있다(34, 35). 이는 CTX-M형과 같은 다제 약제 내성의 ESBL 생성균주 출현으로 검사상 감수성을 보인다고 해도 실제 기대하는 임상적 치료효과를 얻지 못하는 경우가 증가하면서 접종효과(inoculum effect)보다는 확실한 치료효과를 위함에 그 이유가 있다(36, 37). Rodriguez 등이 발표한 CTX-M-14형 *E. coli* 균혈증 연구에서도 β -lactam/ β -lactamase 억제제 병합 항생제나 carbapenem이 cephalosporin이나 fluoroquinolone 보다 환자의 사망률이 낮았기 때문에

(9% vs. 35%, $P=0.05$) ESBL 생성균주에 의한 심각한 감염증이 의심되는 경우에는 β -lactam/ β -lactamase 억제제 병합 항생제나 carbapenem을 선택해야 한다고 주장하였다(17, 19). 그런데 최근 carbapenem 항생제 내성 균주가 확인되기 시작하면서 CTX-M형 *E. coli*가 aminoglycoside에 대해 내성률이 낮은 경우가 많아 요로감염을 포함한 지역사회 획득 감염에서 경험적 항생제로 사용할 수 있다고 권유하고 있다(38). 2008년 Ko 등이 발표한 한국의 지역별 8개 3차 병원에서 확인한 ESBL 생성균주의 항생제 내성률은 cephalothin 100%, cefotaxime 75.1%, cefepime 38.3%, aztreonam 84.7%, ciprofloxacin 58.4%, piperacillin/tazobactam 40.2%를 차지했고, imipenem에서도 1.0%의 내성률을 보였으나, 본 연구에서는 cefazolin 87.5%, ceftriaxone 28.1%, cefepime 12.5%, aztreonam 18.8%, ciprofloxacin 34.4%, piperacillin/tazobactam 25.0%의 내성률을 보였고, imipenem의 내성은 보이지 않았다(28). 이는 본원의 일반소아병동에 입원한 지역사회획득 요로감염 환자군을 대상으로 하였기 때문에 비율의 차이를 생각해 볼 수 있고, 소아에서 사용하지 않는 quinolone 계열에 대한 내성률의 관찰은 Warren 등의 연구에서 주장하고 있는 육류와 같은 음식에 의한 장내세균의 항생제 내성발현 증가와 Arslan 등의 연구에서 주장하고 있는 지역사회 획득 요로감염의 1차 선택약제인 ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성률이 높아지면서 2차 선택항생제의 사용의 증가에 따른 quinolone 계열의 내성률 증가를 생각해볼 수 있다(39, 40).

치료 성적에 있어서, 1차 약제로 선택한 ampicillin/clavulanic acid와 cefotaxime나 ceftriaxone의 내성률이 각각 62.5%, 28.1%이었음에도 치료 48시간 후 멸균율은 90.6%를 보였는데, 2004년 Lee 등의 연구와 Kim 등의 연구에서도 경험적 항생제로 선택한 3세대 cephalosporin항생제의 내성률이 60-100%임에도 불구하고 치료 후 멸균율이 90-100%임을 보고하여 이는 접종효과(inoculum effect)에 의해 혈중농도보다 요로계 내 항생제 농도가 높은 것과 관련이 있다고 생각된다(5, 33).

이 연구의 제한점은 소변채취방법에 있어서 소변가리기가 불가능한 영, 유아에서 모두 무균 채뇨백을 사용한 점을 들 수 있는데, 이는 배양검사에서 음성배양의 경우는 의미가 있지만 양성배양으로 단일세균 10^5 /mL 이상 자랐다고 해도 오염의 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 하지만 일반적으로 지역사회에서 소아의 경우 발열에 대한 검사를 위해 기본적으로 진행하게 되는 검사방법 중 하나인 소변검사를 위한 채집 방법으로 무균 채뇨백의 사용을 들 수 있고, 소변가리기가 불가능한 모든 소아에서 침습적인 방법인 배도관 채취나 방광

천자료를 사용하는데 무리가 있기 때문에, 지역사회 획득 요로감염에서 치료경과상 항생제 사용 전후 배양검사 결과와 임상적으로 증상의 호전으로 요로감염의 진단을 보완하였다.

결론적으로 지역사회 획득 요로감염에서 관찰되고 있는 광범위 항생제 내성을 가진 ESBL 생성균주의 감염에 영향을 미치는 위험인자로 병원내 감염에서 알려진 위험인자들 중 하나인 항생제 복용력이 지역사회 획득 감염에서도 중요한 인자로 생각되므로 항생제의 선택과 그 사용에 대해 신중해야 하며, 그와 함께 항생제 오남용을 줄이는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*. 18th ed. p2223-8, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2007
- 2) Prajapati BS, Prajapati RB, Patel PS. Advances in management of urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 75:809-14, 2008
- 3) Lee SY, Lee JH, Kim JH, Hur JK, Kim SM, Ma SH, Kang JH. Susceptibility tests of oral antibiotics including cefixime against *Escherichia coli*, isolated from pediatric patients with community acquired urinary tract infections. *Korean J Pediatr* 49:777-83, 2006
- 4) Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 56:52-9, 2005
- 5) Lee JW, Shin JS, Seo JW, Lee MA, Lee SJ. Incidence and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired childhood urinary tract infection. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 8:214-22, 2004
- 6) Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 35:9-16, 1997
- 7) Rice LB. Successful interventions for gram-negative resistance to extended-spectrum beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 19:120S-8S; discussion 133S-7S, 1999
- 8) Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case-control study. *J Paediatr Child Health* 44:548-53, 2008
- 9) Hwang MH, Lee HK, Kim HJ, Min YS, Park KB, Park JS, Kim YC, Cho SR. Clinical and molecular-biologic study of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Korean Soc Neonatol* 8:25-32, 2001
- 10) Jun NL, Im JW, Park HK, Kim MN, Kim EA, Kim KS, Pi SY. Clinical characteristics and epidemiologic study of infection due to extended spectrum beta-lactamase producing organism in a neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr* 47:373-9, 2004
- 11) Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1481-91, 2002
- 12) Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, Vila J, Garau J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 57:780-3, 2006
- 13) Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:163-7, 2004
- 14) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 42:1089-94, 2004
- 15) Robin F, Delmas J, Schweitzer C, Bonnet R. Evaluation of the Vitek-2 extended-spectrum beta-lactamase test against non-duplicate strains of *Enterobacteriaceae* producing a broad diversity of well-characterised beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 14:148-54, 2008
- 16) Lamotte-Brasseur J, Knox J, Kelly JA, Charlier P, Fonze E, Dideberg O, Frère JM. The structures and catalytic mechanisms of active-site serine beta-lactamases. *Biotechnol Genet Eng Rev* 12:189-230, 1994
- 17) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18:657-86, 2005
- 18) Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 14 Suppl 1:144-53, 2008
- 19) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, Hernández JR, Pascual A. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lac-

- tamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 43: 1407–14, 2006
- 20) Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* from the MYSTIC program in Europe and the United States (1997–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 53:257–64, 2005
 - 21) Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamiyama S, Kawakami S, Miyazawa Y, Ono Y, Nakazaki N, Hirata Y, Inoue M, Turnidge JD, Bell JM, Jones RN, Kohno S; SENTRY Asia-Pacific Participants. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 52:323–9, 2005
 - 22) Bell JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY APAC Study Group. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–99). *Diagn Microbiol Infect Dis* 42:193–8, 2002
 - 23) Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee JH, Jung HI, Song JS, Jeong BC, Kim SJ, Lee SH. Investigation of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Korea. *Lett Appl Microbiol* 39: 41–7, 2004
 - 24) Jeong SH, Bae IK, Lee JH, Sohn SG, Kang GH, Jeon GJ, Kim YH, Jeong BC, Lee SH. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from a Korean nationwide survey. *J Clin Microbiol* 42:2902–6, 2004
 - 25) Kim J, Lim YM. Prevalence of derepressed ampC mutants and extended-spectrum beta-lactamase producers among clinical isolates of *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., and *Serratia marcescens* in Korea: dissemination of CTX-M-3, TEM-52, and SHV-12. *J Clin Microbiol* 43:2452–5, 2005
 - 26) Pai H. The characteristics of extended-spectrum beta-lactamases in Korean isolates of *Enterobacteriaceae*. *Yonsei Med J* 39:514–9, 1998
 - 27) Ryoo NH, Kim EC, Hong SG, Park YJ, Lee K, Bae IK, Song EH, Jeong SH. 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* 56:698–702, 2005
 - 28) Ko KS, Lee MY, Song JH, Lee H, Jung DS, Jung SI, Kim SW, Chang HH, Yeom JS, Kim YS, Ki HK, Chung DR, Kwon KT, Peck KR, Lee NY. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated in Korean hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 61: 453–9, 2008
 - 29) Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Friedland IR, Dinubile MJ. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt)* 6:439–48, 2005
 - 30) Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 42:4769–75, 2004
 - 31) Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenberger K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. *Med Sci Monit* 8:CR44–7, 2002
 - 32) Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 42:925–34, 2006
 - 33) Kim NH, Lee JA, Kim YK, Choi EH, Ha IS, Lee HJ, Choi Y. Risk factors of urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in children. *Korean J Pediatr* 47:164–9, 2004
 - 34) Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect* 14 Suppl 1:181–4, 2008
 - 35) Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 63:353–65, 2003
 - 36) Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 28:401–12, 2008
 - 37) Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8: 159–66, 2008
 - 38) Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 14 Suppl 1:104–10,

2008

- 39) Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 56:914–8, 2005
- 40) Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, Harvey M, Livermore DM, Woodford N, Hawkey PM. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 61:504–8, 2008