

지역사회 발생 폐렴막대균 균혈증에서 의료관련감염의 임상적, 미생물학적 특성

이정아^{1,3} · 강철인¹ · 주은정¹ · 하영은¹ · 박소연¹ · 정두련¹ · 백경란¹ · 이남용² · 송재훈¹

성균관의대 삼성서울병원 감염내과¹, 성균관의대 삼성서울병원 진단검사의학과², 한림의대 성심병원 감염내과³

Clinical and Microbiological Characteristics of Healthcare-Associated Infections in Community-Onset *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Background: Although healthcare-associated (HCA) *Klebsiella pneumoniae* bacteremia constitutes a significant proportion of community-onset infection cases, its clinical and microbiologic characteristics have yet to be described in detail. In this study, we sought to delineate the clinical differences between community-associated (CA) and HCA *K. pneumoniae* bacteremia.

Materials and methods: A total of 240 patients infected by community-onset *K. pneumoniae* bacteremia were included in this study, and the data from the patients with HCA *K. pneumoniae* bacteremia were compared to those with the CA bacteremia. Isolates were microbiologically characterized and serotyped using a PCR method.

Results: Of the total 240 patients infected with community-onset *K. pneumoniae* bacteremia, 140 (58.3%) were defined as HCA infection cases, and the remaining 100 patients were classified as CA infections. Multivariate analysis showed that use of percutaneous tubes, occurrence of a recent surgical operation, cases of pneumonia, neutropenia and solid tumor, and prior receipt of antibiotics were all significant factors associated with HCA bacteremia infection (all $P < 0.05$). In terms of microbiologic characteristics, ciprofloxacin resistance (12.9% [18/140] vs. 4.0% [4/100], $P = 0.02$) and extended-spectrum β -lactamase production (12.1% [17/140] vs. 4.0% [4/100], $P = 0.03$) were more common in HCA bacteremia than CA bacteremia, respectively. The K1 and K2 serotypes, which are considered virulent community strains, were observed to exist more frequently in CA bacteremia than in HCA bacteremia (34% [34/100] vs. 21.4% [30/140], $P = 0.03$). The overall 30-day mortality of the study population was 17.5% (37/211), and there was a trend toward greater mortality in the HCA group than in the CA group (21.4% [27/126] vs. 11.8% [10/85]; $P = 0.07$).

Conclusions: Patients infected with HCA bacteremia accounted for a substantial proportion of all patients with community-onset *K. pneumoniae* bacteremia, and showed significantly different clinical and microbiological characteristics than those infected with CA bacteremia. HCA *K. pneumoniae* bacteremia represented a distinct subset of community-onset bacteremia characterized by antibiotic resistant pathogens, a finding which physicians should consider in providing optimal treatment of these cases.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, Bacteremia, Community-Acquired Infections, Cephalosporin Resistance

Jeong-a Lee^{1,3}, Cheol-In Kang¹, Eun-Jeong Joo¹, Young Eun Ha¹, So Yeon Park¹, Doo Ryeon Chung¹, Kyong Ran Peck¹, Nam Yong Lee², and Jae-Hoon Song¹

¹Division of Infectious Diseases and ²Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ³Division of Infectious Disease, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

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.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: November 15, 2011

Revised: February 10, 2012

Accepted: March 6, 2012

Correspondence to Cheol-In Kang, MD

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0324, Fax: +82-2-3410-0064

Email: collacin@hotmail.com

www.icjournal.org

서론

폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)은 병원감염 뿐만 아니라 지역사회에서도 요로감염, 복강내감염 및 균혈증 등을 일으키는 주요 원인균 중 하나이다. 지난 10년 간 quinolone 내성과 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성에 의한 광범위 cephalosporin 내성이 점점 증가하였고 최근에는 carbapenem에도 내성인 폐렴막대균이 등장하여 이 균주에 의한 감염증의 치료를 점점 더 어렵게 만들고 있다[1, 2]. 전통적으로 급성 세균 감염증은 병원에 입원하여 48시간 또는 72시간 이후에 발생하는 병원감염과 입원 이전에 발생하였거나 내원 당시 감염증의 소견이 있는 지역사회발생감염으로 구분한다. 그러나 과거에는 입원해서 치료받던 질환들이었다고 하더라도 최근에는 외래에서 항암치료, 혈액 투석, 상처 치료 등을 시행하는 경우가 증가하고 있고 이에 따라 최근 '의료관련감염(healthcare-associated infection)'이라는 개념이 대두되었다[3]. 같은 지역사회발생 감염(community-onset infection) 환자라도 정기적으로 병원을 다니면서 주사 치료 또는 혈액 투석을 받는 환자의 경우와 의료관련감염의 위험인자가 전혀 없는 환자의 경우는 원인균의 종류와 항생제 내성을 및 예후가 다를 것이기 때문이다. 국내 자료를 이용한 quinolone 내성 및 ESBL를 생성하는 대장균과 폐렴막대균에 관련된 역학적 연구들이 다수 있으나 대부분 원내 감염에 국한되어 시행된 연구들이다[4, 5]. 또한 지역사회발생 폐렴막대균 균혈증에서 의료관련감염증의 임상적 의미에 대한 연구가 부족하다[6]. 따라서 저자들은 지역사회에서 발생한 폐렴막대균 균혈증 환자에서 의료관련감염의 임상적 의미를 분석하고 미생물학적 특성을 규명하고자 본 연구를 수행하였으며, 지역사회발생 의료관련감염 환자와 의료관련감염의 위험인자가 없는 환자들의 임상 양상과 예후를 비교하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상과 방법

2006년 1월 1일부터 2009년 9월 30일까지 삼성서울병원 응급실에 내원한 환자들 중 내원 48시간 이내에 혈액 배양을 실시하여 폐렴막대균 균혈증이 확인된 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 지역사회발생 의료관련감염증으로 분류된 환자들의 임상자료를 지역사회관련감염증으로 분류된 환자들의 임상자료와 비교 분석하였고 16세 이상의 성인 환자들이 연구에 포함되었다. 환자의 나이, 성별, 기저질환, 최근 3개월 이내 수술 받은 병력, 1개월 이내 항생제 사용 병력, 감염 부위 및 투여된 항생제의 종류와 호중구 감소증 여부, 1개월 이내 스테로이드를 포함한 면역억제제 사용 여부, 카테터 거치 여부 등을 조사하였다. 또한 McCabe & Jackson criteria[7]와 Charlson weighted index of comorbidity[8]를 이용한 기저 질환의 중증도, Pitt bacteremia score[9]를 이용한 균혈증의 중증도를 조사하였다. 본 연구에 포함된 환자들의 임상적인 특성과 ESBL 생성균의 미생물학적인 특성 및 분자역학 분석은 이전 연구에서 기술된 바 있다[10].

2. 정의

폐렴막대균 균혈증은 혈액배양 검사에서 한번 이상 균이 분리된 경우로 정의하였고, 감염 부위는 환자의 증상과 검사 소견 및 혈액 외 다른 검체에서 폐렴막대균이 분리되었는지 여부 등을 바탕으로 담당의가 판단한 결과를 근거로 하였다. 지역사회 발생 폐렴막대균 균혈증 환자 중 지난 90일 내에 48시간 이상 병원에 입원한 병력이 있는 경우, 혈액 투석을 하고 있는 경우, 외래를 통해 정맥 주사로 투약을 하고 있는 경우, 장기 요양 시설에서 거주하고 있는 경우는 지역사회에서 발생한 균혈증이라 하더라도 의료관련감염으로 분류하였다[3]. 위에서 기술한 의료관련감염의 위험 인자가 확인되지 않은 나머지 환자들은 지역사회관련 균혈증 환자로 분류하였다.

호중구 감소증은 절대 호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 경우, 중증 폐혈증은 적어도 하나 이상의 급성 장기 기능 이상이 동반된 경우로 정의하였다[11]. 분리된 균주에 감수성이 있는 항생제가 최소한 1개 이상 적절한 용량과 경로로 투여된 경우를 적절한 항생제 투여로 판단하였다. 치료 결과는 균혈증이 발생한 후 30일 사망율을 기준으로 평가하였다.

3. 미생물학적 분석

균 동정과 감수성 검사는 VITEK II (bio-Merieux, Hazelwood, MO, USA)를 사용하였으며 ESBL 생성 균주는 Clinical and Laboratory Standards Institute 기준에 따라 액체배지 미량희석법과 디스크 확산법을 시행하여 ESBL 생성 여부와 항생제 감수성을 재확인하였다. K 항원의 확인을 위해 배양액으로부터 DNA를 추출하여 K1 혈청형에 특이적인 유전자인 *magA*와 K2 혈청형에 특이적인 *mpaA* 보유 여부를 보기 위해 이전 연구에 따라 PCR을 시행하였다[12].

4. 통계분석

연속 변수의 분석에는 Student's t-test 또는 Wilcoxon rank-sum test, 비연속 변수에는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 독립적인 위험 인자의 분석을 위해 시행한 다변량 분석은 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고, 단변량 분석에서 $P < 0.1$ 인 변수들을 로지스틱 회귀 분석에 포함시켰으며 후진 단계적선택법으로 분석하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주 하였다. 윈도우용 SPSS 통계 프로그램인 PASW version 18.0을 통계분석에 사용하였다.

결과

1. 지역사회발생 폐렴막대균 균혈증에서 의료관련감염의 임상적 특성

총 240명의 지역사회발생 폐렴막대균 균혈증 환자가 연구에 포함되었고, 이 중 의료관련감염 환자가 140명, 지역사회관련감염 환자가 100명이었다(Table 1). 지역사회관련감염군과 비교하여 지역사회발생 의료관련감염 환자군에서 고형암(71.4% vs. 31.0%, $P < 0.001$), 혈액암(14.3% vs. 3.0%, $P = 0.003$)의 비율이 높았다. 양 군에서 간질환, 신경질환, 신질

환, 당뇨병의 유의한 비율 차이는 없었다($P>0.5$). 지역사회발생 의료관련 감염 환자에서 내원 당시 호중구 감소증이 더 흔하였고 중심 정맥관이나 경피적 간담도 배액관과 같은 튜브를 거치하고 있는 경우가 더 흔했다. 기저 질환과 관련하여 최근 수술을 시행한 빈도가 높았다($P<0.05$). 내원 전 항생제를 투여 받았던 과거력 또한 더 흔하였다(Table 1).

감염부위를 분석하였을 때, 양 군에서 모두 복강내 감염이 가장 흔한 감염부위였다. 지역사회발생 의료관련감염 환자군에서 지역사회관련감염군에 비해 복강내감염의 빈도는 상대적으로 낮았고(48.6% vs. 67.0%; $P=0.005$), 폐렴의 빈도가 더 높았다(14.3% vs. 2.0%; $P=0.001$). 감염부위가 확인되지 않은 균혈증이 지역사회발생 의료관련감염 환자

군에서 더 흔하게 발생하였다(20.7% vs. 5.0%; $P=0.001$). 지역사회관련 감염군의 29.0% (29/100)에서 간농양을 동반하였으나, 의료관련감염 환자군의 10.0% (14/140)에서 간농양을 동반하였다($P<0.001$).

지역사회발생 의료관련 폐렴막대균 균혈증과 관련된 독립적인 인자를 확인하기 위한 다변량 분석에서, 경피적 배액관을 거치하고 있는 경우, 최근 수술을 받은 병력이 있는 경우, 감염부위가 폐렴인 경우, 호중구 감소증을 동반하고 있는 경우, 기저 질환으로 고혈압이 있는 경우, 내원 전 항생제를 투여받은 병력이 있는 경우가 통계적으로 유의한 인자로 확인되었다(Table 2).

초기 경험적 항생제의 적절성을 평가하였을 때 지역사회발생 의료관련감염에서 초기 항생제가 부적절하게 투여되는 경우가 유의하게 많았다(10.1% [14/139] vs. 3.2% [3/94]; $P=0.048$).

Table 1. Clinical Characteristics of Healthcare-associated Infections Versus Community-associated Infections in Community-onset *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

| | CA (n=100) | HCA (n=140) | P-value |
|--|-----------------|-----------------|---------|
| Old age (≥ 65 years) | 49 (49.0) | 56 (40.0) | 0.166 |
| Male | 59 (59.0) | 90 (64.3) | 0.405 |
| Underlying disease | | | |
| Solid tumor | 31 (31.0) | 100 (71.4) | <0.001 |
| Hematologic malignancy | 3 (3.0) | 20 (14.3) | 0.003 |
| Liver disease | 25 (25.0) | 33 (23.6) | 0.799 |
| Cardiovascular disease | 40 (40.0) | 35 (25.0) | 0.013 |
| Neurologic disease | 12 (12.0) | 12 (8.6) | 0.393 |
| Renal disease | 5 (5.0) | 3 (2.1) | 0.224 |
| Diabetes mellitus | 23 (23.0) | 30 (21.4) | 0.772 |
| Charlson weighted index of comorbidity (mean \pm SD) | 1.85 \pm 1.84 | 4.48 \pm 2.30 | <0.001 |
| Comorbid condition | | | |
| Central venous catheterization | 1 (1.0) | 26 (18.6) | <0.001 |
| Neutropenia | 2 (2.0) | 37 (26.4) | <0.001 |
| Corticosteroid use | 0 (0) | 6 (4.3) | 0.042 |
| Recent operation | 1 (1.0) | 15 (10.7) | 0.003 |
| Indwelling urinary catheter | 0 (0) | 2 (1.4) | 0.512 |
| L-tube insertion | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 0.810 |
| Percutaneous tube | 1 (1.0) | 16 (11.5) | 0.002 |
| Invasive procedure | 0 (0) | 3 (2.1) | 0.268 |
| Prior antibiotics | 5 (5.0) | 39 (27.9) | <0.001 |
| Site of infection | | | |
| Abdomen | 67 (67.0) | 68 (48.6) | 0.005 |
| Urinary tract | 22 (22.0) | 19 (13.6) | 0.087 |
| Lung | 2 (2.0) | 20 (14.3) | 0.001 |
| Unknown | 5 (5.0) | 29 (20.7) | 0.001 |
| Presence of liver abscess | 29 (29.0) | 14 (10.0) | <0.001 |
| Severe sepsis ^a | 47 (47.0) | 68 (48.6) | 0.810 |
| Pitt bacteremia score (mean \pm SD) | 1.83 \pm 2.27 | 2.04 \pm 2.14 | 0.460 |
| Inappropriate initial antimicrobial therapy ^b | 3/94 (3.2) | 14/139 (10.1) | 0.048 |
| 30-day mortality | 10/85 (11.8) | 27/126 (21.4) | 0.070 |

Data are presented as No. (%) of patients, unless otherwise indicated

CA, community-associated; HCA, healthcare-associated; SD, standard deviation

^aSevere sepsis was defined as sepsis with one or more clinical signs of organ dysfunction.

^bInappropriate initial antimicrobial therapy referred to the administration of antimicrobial agents to which the causative microorganisms were resistant, *in vitro*, or to the lack of an effective antimicrobial therapy for a known causative pathogen. In addition, the antimicrobial use was considered inappropriate if the antimicrobial agent was not administered within 24 h of bacteremia onset.

2. 의료관련감염을 유발한 폐렴막대균의 미생물학적 특성

지역사회발생 의료관련감염인 경우 ESBL을 생성하는 폐렴막대균에 의한 감염의 빈도가 더 높았다(12.1% [17/140] vs. 4% [4/100]; $P=0.028$). ESBL 생성균과 관련되어 ciprofloxacin과 gentamicin에 대한 내성율도 지역사회발생 의료관련감염이 지역사회관련 감염 환자보다 높았다. 분리된 균주에 대한 K1, K2 혈청형을 확인하였고, 지역사회관련 감염 환자에서 K1 또는 K2 혈청형의 비율이 의료관련감염 환자군보다 유의하게 높았다(Table 3).

Table 2. Independent Factors Associated with Healthcare-associated Infections in Community-onset *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

| | Adjusted OR (95% CI) | P-value |
|-------------------|----------------------|---------|
| Percutaneous tube | 13.21 (1.49-117.30) | 0.021 |
| Recent operation | 10.85 (1.14-103.02) | 0.038 |
| Pneumonia | 6.85 (1.25-37.41) | 0.026 |
| Neutropenia | 6.42 (1.26-32.73) | 0.025 |
| Solid tumor | 6.27 (3.15-12.50) | <0.001 |
| Prior antibiotics | 5.26 (1.71-16.16) | 0.004 |

Table 3. Microbiological Characteristics of Healthcare-associated Infections Versus Community-associated Infections in Community-onset *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

| | CA (n=100) | HCA (n=140) | P-value |
|-------------------------------|------------|--------------|---------|
| K1 or K2 serotype | 34 (34.0) | 30 (21.4) | 0.030 |
| ESBL producer | 4 (4.0) | 17 (12.1) | 0.028 |
| Antimicrobial resistance rate | | | |
| Amoxicillin/clavulanic acid | 3 (3.0) | 13/139 (9.4) | 0.107 |
| Piperacillin/tazobactam | 2 (2.05) | 7 (5.0) | 0.228 |
| Cefoxitin | 1 (1.0) | 10/138 (7.2) | 0.037 |
| Cefepime | 4 (4.0) | 16 (11.4) | 0.040 |
| Imipenem | 0 (0) | 1 (0.7) | 1.000 |
| Amikacin | 0 (0) | 4 (2.9) | 0.143 |
| Gentamicin | 1 (1.0) | 12 (8.6) | 0.011 |
| Ciprofloxacin | 4 (4.0) | 18 (12.9) | 0.019 |
| TMP/SMX | 2 (2.0) | 13 (9.3) | 0.022 |

Data are presented as No. (%) of patients, unless otherwise indicated.

'Intermediate' were considered 'resistant' in the antimicrobial resistance rate results.

CA, community-associated; HCA, healthcare-associated; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

3. 지역사회 발생 폐렴막대균 균혈증의 치료 결과 및 예후

30일 사망률을 확인할 수 있는 211명을 대상으로 분석하였고 사망률은 17.5%였다. 지역사회발생 의료관련감염군의 30일 사망률은 21.4% (27/126), 지역사회관련감염군의 30일 사망률은 11.8% (10/85)로서 의료관련감염군이 더 높은 사망률을 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.07$). 사망과 관련된 요인에 대한 단변량 분석을 시행하였는데 기저질환의 중증도를 반영하는 Charlson Weighted Index of Comorbidity와 균혈증의 중증도 측정인자인 Pitt bacteremia score가 사망군에서 유의하게 높았다(Table 4). 또한 고형암 환자와 호중구 감소증이 있는 환자가 사망군에서 유의하게 더 많았다. ESBL 생성 여부 및

혈청형, 초기 부적절한 항생제 투여는 사망과 유의한 관련성이 없었다.

고찰

본 연구에서 저자들은 응급실에 내원한 지역사회발생 폐렴막대균 균혈증 환자들 중 의료관련감염의 임상적, 미생물학적 특성을 기술하였다. 본 연구 결과는 지역사회발생감염에서 의료관련감염이 지역사회관련감염에 비해 내성균에 의한 경우가 더 흔하고 병원감염과 유사한 임상적 특성을 지니고 있음을 보여주었다. 폐렴막대균 균혈증에서 의료관련감염은 지역사회발생이라고 하더라도 일반적인 지역사회관련감염증과 구분될 필요가 있음을 시사한다.

‘지역사회발생 의료관련감염’의 개념은 2002년 Friedman 등에 의해 균혈증 환자들을 대상으로 한 연구에서 처음 제시되었다[3]. 이후 이스라엘과 미국 및 국내에서 시행된 연구에서 지역사회획득감염으로 분류되었던 환자들의 상당수가 실제로는 원내감염의 기준에는 만족하지 않지만 병원감염의 요인이 있는 지역사회발생 의료관련감염 환자임을 확인하였고 이 분류에 속한 환자들은 지역사회획득감염과 원내감염 환자들과는 다른 역학적, 미생물학적 특징을 가지고 있었다[13-15]. 이전에 발표된 연구들에서 황색포도알균과 대장균이 가장 흔한 원인 균이었으나, 개별 원인균에 대해서 감염 분류 별로 어떠한 특징들이 있는지는 지역사회관련 황색포도알균 감염과 대장균에 대한 연구 외에는 잘 이루어진 것이 없다. 본 연구결과는 폐렴간균 균혈증에서도 지역사회발생 의료관련감염이 중요한 분류이며 지역사회관련감염과 다른 임상적, 미생물학적 특성을 보이고 있음을 제시하고 있다.

‘지역사회발생 의료관련감염’의 개념은 균혈증 환자들을 대상으로 한 연구에서 처음 제시되었지만, 이후 ‘의료관련 폐렴’, ‘의료관련 심내막염’ 등의 임상적 의미에 대한 연구 결과가 발표되었다[16, 17]. ‘의료관련 감염’은 지역사회발생감염이라고 하더라도 ‘병원감염’과 유사한 임상적 의미를 갖는다는 것이 알려져 있고, 원인균의 분포, 항생제 내성율, 기저질환의 중증도, 예후 등이 지역사회관련감염보다 ‘병원감염’과 유사하다. 최근 저자들은 대표적인 지역사회 감염의 한 가지인 급성 신우신염에서 ‘지역사회발생 의료관련 급성 신우신염’의 임상적 중요성을 보고한 바 있다[18]. 폐렴막대균이 분리된 환자들만을 대상으로 한 이번 연구에서도 의료관련감염의 여러 특징들이 폐렴막대균에 의한 지역사회발생 의료관련감염에서도 관찰되고 있음을 확인하였고, 특징적으로 폐렴을 일으키는 경우가 지역사회관련감염에 비해 많고 다변량 분석에서도 의료관련감염의 독립적인 인자였다.

균혈증 환자에서 적절한 초기 항생제 투여가 사망률의 감소에 매우 중요한 요소임은 많은 연구를 통해 제시되어왔다[19, 20]. 그러나 초기 경험적 항생제 치료를 적절히 하기 위해 광범위 항생제를 무분별하게 사용하는 항생제 내성 문제가 더욱 심각해질 것은 너무나 자명한 일이다. 따라서 초기 항생제 치료를 적절히 하면서 광범위 항생제의 사용을 줄이기 위해 임상외가 기울이는 노력 중의 하나가 내성균 감염의 위험요인을 가진 환자들을 감별하는 것이다. 전통적으로 내성균 감염의 위험요인을 고려하여 원내감염과 지역사회획득감염으로 구분하였고 이 분

Table 4. Factors Associated with 30-day Mortality in Community-onset *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

| | Survivors (n=174) | Non-survivors (n=37) | P-value |
|--|----------------------|-------------------------|---------|
| Old age (≥ 65 years) | 70 (40.2) | 20 (54.1) | 0.123 |
| Healthcare-associated infection | 99 (56.9) | 27 (73.0) | 0.070 |
| Underlying disease | | | |
| Solid tumor | 88 (50.6) | 26 (70.3) | 0.029 |
| Hematologic malignancy | 13 (7.5) | 6 (16.2) | 0.112 |
| Liver disease | 46 (26.4) | 9 (24.3) | 0.790 |
| Cardiovascular disease | 55 (31.6) | 12 (32.4) | 0.922 |
| Neurologic disease | 17 (9.8) | 5 (13.5) | 0.554 |
| Renal disease | 6 (3.4) | 1 (2.7) | 0.818 |
| Diabetes mellitus | 39 (22.4) | 8 (21.6) | 0.916 |
| Comorbid condition | | | |
| Central venous catheterization | 19 (10.9) | 6 (16.2) | 0.401 |
| Neutropenia | 25 (14.4) | 11 (29.7) | 0.024 |
| Corticosteroid use | 2 (1.1) | 1 (2.7) | 0.441 |
| Recent operation | 12 (6.9) | 4 (10.8) | 0.414 |
| Invasive procedure | 3 (1.7) | 0 (0) | 0.421 |
| Severity of illness | | | |
| Non-fatal | 59 (33.9) | 4 (10.8) | |
| Ultimately fatal | 113 (64.9) | 31 (83.8) | |
| Rapidly fatal | 2 (1.1) | 2 (5.4) | |
| Charlson weighted index of comorbidity (median, IQR) | 2 (1-5) | 6 (2.5-6) | <0.001 |
| Pitt bacteremia score (median, IQR) | 1 (0-2) | 3 (1.5-4.5) | <0.001 |
| Severe sepsis ^a | 78 (44.8) | 24 (64.9) | 0.027 |
| Site of infection | | | |
| Abdomen | 110 (63.2) | 14 (37.8) | 0.004 |
| Urinary tract | 30 (17.2) | 3 (8.1) | 0.165 |
| Lung | 10 (5.7) | 10 (27.0) | <0.001 |
| Unknown | 24 (13.8) | 7 (18.9) | 0.424 |
| Inappropriate initial antimicrobial therapy ^b | 15/173 (8.7) | 1/36 (2.8) | 0.317 |
| ESBL production | 17 (9.8) | 2 (5.4) | 0.400 |
| K1, K2 serotypes | 50 (28.7) | 8 (21.6) | 0.379 |

Data are presented as No.(%) of patients, unless otherwise indicated.

IQR, interquartile range

^aSevere sepsis was defined as sepsis with one or more clinical signs of organ dysfunction.

^bInappropriate initial antimicrobial therapy referred to the administration of antimicrobial agents to which the causative microorganisms were resistant, *in vitro*, or to the lack of an effective antimicrobial therapy for a known causative pathogen. In addition, the antimicrobial use was considered inappropriate if the antimicrobial agent was not administered within 24 h of bacteremia onset.

류는 내성균 감염의 위험성을 예측하고 경험적 항생제를 결정하는 데 있어 수 십 년간 매우 중요한 분류였다. 그러나 최근에는 입원하지 않고 외래에서 여러 가지 치료와 처치를 받는 환자들이 매우 많아졌고 인구 노령화로 인해 장기 요양 시설에서 거주하는 환자들도 늘어나고 있어 원내감염과 지역사회획득감염의 경계가 모호해지고 있다. 본 연구를 포함한 여러 이전 연구들은 지역사회에서 발생한 감염증을 의료관련감염과 지역사회관련감염으로 구분하는 것이 경험적 항생제 선정에 중요함을 제시하고 있다.

저자들은 이전 연구에서 지역사회발생 대장균 균혈증에서 의료관련 감염의 임상적 의미에 대해 분석하였고, 의료관련감염증이 사망의 독립적인 위험 인자임을 보고한 바 있다[15]. 그러나 폐렴막대균 균혈증을 대상으로 한 본 연구에서는 지역사회발생 의료관련감염균의 사망률이 21.4%, 지역사회관련감염균의 사망률이 11.8%로 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았으나($P=0.07$), 의료관련감염균에서 더 높은 사망률을 보였다. 분석에 포함된 환자 수의 부족으로 유의한 차이가 나타나지 않았을 가능성이 있으므로 예후와 치료 결과에서 지역사회발생 의료관련감염의 임상적 의미에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

지역사회발생 중증 감염증 중 고병원성 K1, K2 혈청형 폐렴막대균이 간농양의 가장 중요한 원인균일 뿐만 아니라 여러 장기의 지역사회발생 화농성 감염에서 흔한 원인균으로 등장하였고, 국내에서도 고병원성 폐렴막대균에 의한 지역사회획득감염이 간농양, 피부 및 연조직 감염이나 기타 장기의 감염에서 증가하고 있어 이에 대한 경각심이 필요하다 [21, 22]. 본 연구에서는 지역사회발생 의료관련감염환자들의 경우 원인균의 미생물학적인 특성이 지역사회관련 균주보다 원내감염을 유발한 균주와 특성이 유사할 것이라는 가정하에 K1, K2 혈청형의 빈도를 분석하였는데 의료관련감염균에서 이 두 혈청형의 빈도가 통계적으로 유의하게 낮았고, K1, K2 혈청형 균주는 지역사회관련감염증에서 더 흔하게 발견되었다.

본 연구의 제한점으로는 의무기록 조사를 바탕으로 한 후향적 관찰 연구라는 점을 들 수 있으며 후향적 연구의 한계인 자료 수집의 부정확성을 고려해야 한다. 또한 일개 대형 병원의 응급실에 내원한 환자들을 대상으로 한 연구결과이므로 모든 병원에 일반화할 수 없다는 제한점이 있다. 마지막으로 상대적인 자료 수 부족으로 인해 사망의 독립적인 위험인자를 규명하기 위한 의미있는 다변량 분석을 시행하지 못했다는 점이다. 지역사회발생 의료관련감염이 예후에 미치는 영향을 평가하기 위해서 추후 더 많은 수의 환자를 포함한 연구가 필요하겠다.

결론적으로, 응급실에 내원한 지역사회발생 폐렴막대균 균혈증 환자들 중 의료관련감염이 지역사회관련감염보다 더 많은 부분을 차지하고 있고 이들의 임상적, 미생물학적 특성이 병원감염과 유사하였다. 지역사회발생 의료관련감염 환자에서 분리된 균주들은 항생제 내성율이 높고 ESBL 생성 균주의 비율도 높았으나 사망률에 미치는 유의한 영향은 확인되지 않았다. 응급실에 내원한 균혈증 환자에서 의료관련감염이 많은 부분을 차지함에도 불구하고 이 환자군에 대한 연구가 아직은 부족한 실정으로 향후 응급실 및 지역사회 병원에서의 임상진료 지침 마련을 위해 추가적인 연구가 필요하다.

감사의 글

이 연구는 대한감염학회의 2009년 학술 연구비 지원으로 수행되었음.

References

1. 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;47:634-45.
2. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
3. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791-7.
4. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574-81.
5. 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.
6. Wu HS, Wang FD, Tseng CP, Wu TH, Lin YT, Fung CP. Characteristics of healthcare-associated and community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Taiwan. *J Infect* 2012;64:162-8.
7. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995;274:338-45.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
9. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004;39:31-7.
10. Lee JA, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Lee NY, Song JH. Epidemiology and clinical

- features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Microb Drug Resist 2011;17:267-73.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.
 12. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee HC, Ke DS, Lee CC, Fung CP, Chuang YC. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. Clin Infect Dis 2006;42:1351-8.
 13. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. Crit Care Med 2006;34:2588-95.
 14. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. Clin Infect Dis 2002;34:1431-9.
 15. Cheong HS, Kang CI, Kwon KT, Heo ST, Wi YM, Kim ES, Lee JS, Ko KS, Chung DR, Lee NY, Song JH, Peck KR. Clinical significance of healthcare-associated infections in community-onset *Escherichia coli* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2007;60:1355-60.
 16. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr; ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med 2009;150:586-94.
 17. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P; Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2009;150:19-26.
 18. Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Park SY, Kang SJ, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. Scand J Infect Dis 2011;43:587-95.
 19. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
 20. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:760-6.
 21. Chung DR, Lee HR, Lee SS, Kim SW, Chang HH, Jung SI, Oh MD, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Song JH. Evidence for clonal dissemination of the serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* strain causing invasive liver abscesses in Korea. J Clin Microbiol 2008;46:4061-3.
 22. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS, Kim JS, Choi YH, Lee JS, Chung MH, Kim YS, Lee H, Lee MS, Park CK; Korean Study Group for Liver Abscess. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Infect 2007;54:578-83.