

# 2006년부터 2010년까지 한 병원의 집중치료실에서 분리된 Imipenem 내성 *Acinetobacter baumannii*의 비율과 Carbapenem 계열 항균제 처방의 상관관계

Correlation between Carbapenem Prescription Trends and Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* at an Intensive Care Unit between 2006 and 2010

홍성극<sup>1</sup> · 성문우<sup>1</sup> · 이도훈<sup>2</sup> · 김의중<sup>1</sup>

Sung Kuk Hong, M.D.<sup>1</sup>, Moon-Woo Seong, M.D.<sup>1</sup>, Do-Hoon Lee, M.D.<sup>2</sup>, Eui-Chong Kim, M.D.<sup>1</sup>

서울대학교병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 국립암센터 진단검사의학과<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, National Cancer Center, Goyang, Korea

Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* has increased rapidly worldwide. It is generally assumed that carbapenem prescription in a hospital has a significant impact on imipenem resistance in *A. baumannii*. However, there are few studies validating these assumptions with statistical data. We performed a surveillance study to investigate the relationship between carbapenem prescription trends and the imipenem resistance rate of *A. baumannii* in an ICU. Carbapenem prescription data in the WHO anatomical therapeutic chemical (ATC)/defined daily dose (DDD) format for the period from 2006 to 2010 were obtained from the hospital electronic pharmacy records. In the same period, microbiologic data for the ICU were extracted from the laboratory information system. Imipenem resistance rates of *A. baumannii* increased from 4.3% in 2006 to 83.8% in 2010 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.85$ ). Carbapenem prescription had increased from 19.71 DDD per 1,000 inpatient-days in 2006 to 36.99 DDD per 1,000 inpatient-days in 2010 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.95$ ). Carbapenem prescription rate correlated with the imipenem resistance rate in *A. baumannii* ( $P < 0.05$ ;  $R = 0.9$ ). The results of our study demonstrated a correlation between carbapenem prescription trends and imipenem resistance in *A. baumannii*.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, Imipenem resistance, Carbapenem prescription

*Acinetobacter baumannii*는 병원감염의 주된 원인균 중 하나이다[1]. *A. baumannii*는 1960년대까지는 상대적으로 낮은 병원성을 가진 균으로 생각되었으나 현재는 병원체의 주요한 감염균으로 여겨지고 있다[2]. *A. baumannii*에 의한 인공호흡기 관련 폐렴과 혈

행감염에서는 높은 사망률과 유병률을 보였다[3]. 더욱이 carbapenem 계열 항생제에 내성을 가지는 *A. baumannii*는 전세계적으로 증가하고 있고 다제내성 *A. baumannii* 역시 나타나고 있다[4].

항생제의 사용 증가가 항생제내성 증가에 영향을 미친다는 것이 일반적으로 추정되고, 병원과 지역에서 이루어진 다양한 연구들을 통해서 입증되었다[5-7]. 이와 같은 맥락에서 carbapenem 계열의 항생제 사용도 carbapenem 내성 *A. baumannii*의 증가에 주요한 영향을 미쳤을 것이라 생각할 수 있고, 이와 관련한 몇몇 논문이 보고되었다[6, 8, 9]. 그러나 이 가설을 통계적으로 명확히 보여준 연구는 거의 없다. 이에 500병상 규모의 병원에서 2006년부터 2010년까지 carbapenem 계열 항생제 처방량과 집중치료실에서 동정된 imipenem 내성 *A. baumannii* 내성률의 상관관계를 알아보았다.

미생물 자료들은 미생물검사실 정보시스템인 WHONET (WHO, Geneva, Switzerland) 프로그램을 이용하여 얻었다. 항생제감수성

**Corresponding author:** Eui-Chong Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-3500, Fax: +82-2-747-0359, Email: euichong@snu.ac.kr

Received: April 7, 2012

Revision received: May 10, 2012

Accepted: May 16, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© 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.

검사는 CLSI의 지침에 따라 액체배지 미량희석법으로 시행하였고, Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)장비를 사용하였다. 처방이 가능한 carbapenem 계열의 항생제는 imipenem, meropenem, ertapenem이었고, ertapenem은 2010년 4월부터 처방이 가능하였다. 항생제 처방 자료들은 병원 전산기록을 통해 2006년부터 2010년까지의 자료를 WHO anatomical therapeutic chemical (ATC)/defined daily dose (ATC/DDD) 단위로 얻었다. Carbapenem 계열의 항생제 처방의 추세와 내성균의 추세의 상관관계를 보기 위해 Spearman's rank correlation coefficient를 이용하여 분석하였다. 통계분석은 SPSS v1 9K 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며  $P$ 값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판단하였다.

2006년부터 2010년까지 집중치료실에 입원한 환자에서 중복되지 않은 164주의 *A. baumannii*가 동정되었고, 동정된 2주는 항생제감수성검사가 시행되지 않아 제외하고, 162주의 *A. baumannii*로 결과를 분석하였다. Imipenem 내성 *A. baumannii*의 비율은 2006년에는 4.3%에서 2010년에는 83.8%로 증가하였다 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.85$ ) (Table 1). Carbapenem 계열의 항생제 처방은 2006년에 19.71 DDD/1,000 inpatient-days에서 36.99 DDD/1,000 inpatient-days로 증가하였다 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.95$ ). 본 연구에서 분석한 연도별 carbapenem 계열의 항생제의 처방량은 19.71-36.99 DDD/1,000 inpatient-days로 이 전에 연구들의 결과값과 유사하였다[6, 10]. Carbapenem 계열의 항생제 처방량의 증가는 imipenem 내성 *A. baumannii*의 증가와 유의한 상관관계가 있었다( $P < 0.05$ ;  $R = 0.90$ ) (Fig. 1). 그리고 carbapenem 계열 항생제 처방량의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii*의 비율 증가 사이에는 지연시간이 있음도 관찰되었다. Carbapenem 계열 항생제 처방량은 2006년에서 2007년까지 가장 많이 증가하였고, imipenem 내성 *A. baumannii*의 비율은 2008년에서 2009년까지 사이에 가장 많이 증가하였다.

Carbapenem 계열의 항생제 처방의 증가가 imipenem 내성 *A. baumannii* 비율의 증가와 상관관계가 있음을 본 결과는 잘 보여

**Table 1.** Data for imipenem-resistant *A. baumannii* from 2006 to 2010 at an intensive care unit

Year	Number*	S	I	R	Susceptibility rate (%)	Resistance rate (%)
2006	23 (107)	21	1	1	91.3	4.3
2007	52 (154)	51	1	0	98.1	0.0
2008	24 (57)	20	1	3	83.3	12.5
2009	26 (135)	10	2	14	38.5	53.9
2010	37 (175)	6	0	31	16.2	83.8

\*Patients (Isolates).

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

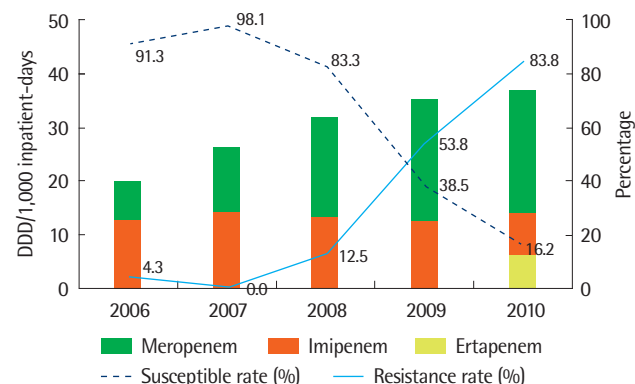
주었다. 이 결과는 항생제와 내성균의 상관관계를 연구한 기존의 연구들과 일치한다[5, 9-11]. 이 결과는 carbapenem 계열 항생제의 사용 증가가 imipenem 내성 *A. baumannii*만을 선별했을 것이라는 가설로 설명될 수 있다. *A. baumannii*는 쉽게 잘 자라고 건조한 환경에서도 잘 생존하는데[12], 이 같은 특성을 가진 imipenem 내성 *A. baumannii*는 carbapenem 계열 항생제의 처방이 많은 병원에서 선택적으로 생존하고 퍼져 나갈 수 있었을 것이다. 다음으로는 carbapenem 이외의 항생제에 의한 영향이나 외부에서 imipenem 내성 *A. baumannii*의 유입과 같은 carbapenem 계열의 항생제 처방량의 증가와 무관한 요인에 의해서도 설명할 수 있다. 병원 내에서 항생제내성균의 증가는 항생제 사용이라는 한 가지 요인만으로 해석될 수 없는 복잡한 문제이기 때문이다[10].

Carbapenem 계열의 항생제 처방의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii* 비율의 증가 사이에 지연시간이 관찰되었는데, 이전의 연구들에서도 항생제의 사용과 내성균의 증가 사이에 지연시간이 관찰되었음을 언급하였다[5, 6, 10]. 이를 통해 내성균 관리에 있어 항생제 사용의 증가와 내성균 증가 사이에 지연시간이 있을 수 있음도 고려하여야 할 것이다.

본 연구에서는 carbapenem 계열 항생제 사용량의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii*의 증가 사이의 인과관계를 보여주지는 못하였고, 분석한 군주 수가 적고, 생화학적 방법을 이용한 동정이므로 *A. baumannii*가 아닌 *Acinetobacter* spp.가 포함되었을 가능성이 있다는 제한점이 있다. 그러나 본 연구에서는 carbapenem 계열 항생제의 처방량의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii*의 증가 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다.

## 요 약

Carbapenem 내성 *Acinetobacter baumannii*가 전세계적으로 증가하고 있다. Carbapenem 계열 항생제 사용의 증가가 imipenem



**Fig. 1.** Correlation between carbapenem prescription trends and imipenem resistance rates of *A. baumannii*.

내성 *A. baumannii*의 증가에 영향을 미쳤을 것이라고 일반적으로 추정된다. 그러나 이에 대해서 통계적인 자료를 이용해서 밝힌 연구는 거의 없다. 이에 본 연구에서는 2006년부터 2010년까지 경기도에 소재하는 한 병원에서 carbapenem 계열 항생제 처방량과 집중치료실에서 동정된 imipenem 내성 *A. baumannii* 내성률의 상관관계를 알아보았다. Carbapenem 계열 항생제 처방 자료들은 병원 전산기록을 통해 2006년부터 2010년까지의 자료를 WHO ATC/DDD 단위로 얻었다. 같은 기간의 미생물검사 자료들은 미생물검사실 정보 시스템인 WHONET (WHO, Geneva, Switzerland) 프로그램을 이용하여 얻었다. Imipenem 내성 *A. baumannii*의 비율은 2006년에는 4.3%에서 2010년에는 83.8%로 증가하였다 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.85$ ). 같은 기간 carbapenem 계열 항생제 처방은 2006년에 19.71 DDD/1,000 inpatient-days에서 36.99 DDD/1,000 inpatient-days로 증가하였다 ( $P < 0.05$ ;  $r^2 = 0.95$ ). Carbapenem 계열 항생제 처방량의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii*의 증가는 상관관계가 있었다 ( $P < 0.05$ ;  $R = 0.90$ ). Carbapenem 계열 항생제 처방의 증가와 imipenem 내성 *A. baumannii*의 증가 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다.

## 참고문헌

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:538-82.
2. Fournier PE and Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 2006;42:692-9.
3. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendía JL, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. Clin Infect Dis 1996;22:1026-32.
4. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. Microb Drug Resist 2010;16:209-15.
5. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365:579-87.
6. Hsu LY, Tan TY, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh TH. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1173-8.
7. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. Emerg Infect Dis 2008;14:1722-30.
8. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2006;57:1197-204.
9. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. J Antimicrob Chemother 2011;66:1625-30.
10. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YL, et al. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:265-71.
11. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2920-5.
12. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat Rev Microbiol 2007;5:939-51.