

감염질환의 원인균의 항생제 내성 여부에 따른 환자 특성 및 치료경향의 분석

이재광 · 노연숙 · 박윤선 · 박윤수 · 이혁민 · 김정아 · 손영준 · 배세진 · 김영아



공동연구보고서

2021-20-001

감염질환의 원인균의 항생제 내성 여부에 따른 환자 특성 및 치료경향의 분석

이재광 · 노연숙 · 박윤선 · 박윤수 · 이혁민
김정아 · 손영준 · 배세진 · 김영아



[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험공단 일산병원 진단검사의학과	김영아
	국민건강보험공단 빅데이터전략본부	노연숙
공동 연구원:	국민건강보험공단 일산병원 감염내과	박윤선
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	이재광
	신촌세브란스병원 진단검사의학과	이혁민
	전남대병원 진단검사의학과	김정아
	국민건강보험공단 빅데이터전략본부	배세진
	용인세브란스 감염내과	박윤수
	국민건강보험공단 일산병원 진단검사의학과	손영준

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-340

NHIMC 2020-12-023

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

국내 항균제 내성은 미국이나 유럽 등 선진국에 비해 높은 수준이며, 병원균은 새로운 항균제 도입에도 이에 대항하는 내성유전자를 끊임없이 획득하여 다양한 계열의 항균제에 내성을 보이는 다제내성균이 지속적으로 증가해 왔습니다. 항균제 내성 세균의 감염은 치료약 부재, 치료기간 연장, 사망률 증가 등으로 공중보건의 위협 및 사회경제적 손실 초래하므로 공중 보건에 심각한 문제가 되고 있습니다. 전문가들은 항균제 내성 문제에 적절히 대응하지 못할 경우 슈퍼박테리아의 출현과 적절한 치료약제의 제한으로 항균제 도입 이전의 감염병 시대로의 회귀 가능성 마저 염려하고 있는 실정입니다.

항균제 내성세균의 중요성을 인식하여 현재 세계 각국은 이를 극복하기 위한 부단한 노력을 기울이고 있습니다. 특히 미국질병관리본부에서는 다음 네 가지 주요 활동이 핵심 방안으로 제시하고 있는데, 첫째로 감염 예방 및 내성균 확산 방지, 둘째로 내성세균의 추적, 셋째로 항균제 처방 관리를 위한 스튜어드십 도입, 마지막으로 새로운 효과적인 항균제와 진단법을 개발하는 것입니다. 이중 내성세균의 추적은 기존의 자료를 분석하여 내성세균 감염의 위험인자와 예후인자를 분석하여 위험군을 관리하고 감염관리의 효율적인 정책을 세우는 것입니다.

본 연구를 통해 국민건강보험공단과 병원자료를 연계한 맞춤형자료를 이용하여 기존 연구에 비해 대규모로 신속하게 항생제 내성균 감염 환자의 특성과 치료 경향을 분석하여 감염 혹은 사망과 관련된 위험인자를 도출할 수 있었습니다. 이러한 자료들은 효과적인 감염관리 정책을 수립하여 항균제 내성세균의 확산을 방지하는 데 큰 도움이 되리라 생각합니다. 끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둡니다.

2022년 2월

국민건강보험공단 이사장

국민건강보험 일산병원장

국민건강보험공단 건강보험연구원장

국민건강보험 일산병원 연구소장

강도태

김성우

이해중

이천준

목차

요약	1
제1장 서론	5
제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 선행 연구의 검토	11
제3절 연구의 목적	15
제2장 연구대상 및 방법	17
제1절 연구대상	19
제2절 분석방법	23
제3장 연구결과	25
제1절 <i>E. coli</i> 감염환자 특성 및 치료경향	27
제2절 <i>K. pneumoniae</i> 감염환자 특성 및 치료경향	33
제3절 <i>S. aureus</i> 감염환자 특성 및 치료경향	39
제4절 <i>E. faecium</i> 감염환자 특성 및 치료경향	44
제4장 고찰	51
제1절 고찰	53
제2절 연구의 의의	55
제3절 활용 제안	55
참고문헌	57

표목차

<표 1-1> 항균제 내성 세균감염의 위험인자 연구	13
<표 1-2> 항균제 내성 그람 양성균 감염의 예후에 영향을 주는 요인	14
<표 1-3> 항균제 내성 그람 음성균 감염의 예후에 영향을 주는 요인	14
<표 3-1> ESBL 생성 유무에 따른 <i>E. coli</i> 감염환자의 특성	28
<표 3-2> ESBL 생성 <i>E. coli</i> 감염의 위험인자	30
<표 3-3> <i>E. coli</i> 감염환자의 14일 사망 예후인자	32
<표 3-4> <i>E. coli</i> 감염환자의 30일 사망 예후인자	33
<표 3-5> ESBL 생성 유무에 따른 <i>K. pneumoniae</i> 감염환자의 특성	34
<표 3-6> ESBL 생성 <i>K. pneumoniae</i> 감염의 위험인자	36
<표 3-7> <i>K. pneumoniae</i> 감염환자의 14일 사망 예후인자	37
<표 3-8> <i>K. pneumoniae</i> 감염환자의 30일 사망 예후인자	38
<표 3-9> Oxacillin 내성 유무에 따른 <i>S. aureus</i> 감염환자의 특성	39
<표 3-10> Oxacillin 내성 <i>S. aureus</i> 감염의 위험인자	41
<표 3-11> <i>S. aureus</i> 감염환자의 14일 사망 예후인자	43
<표 3-12> <i>S. aureus</i> 감염환자의 30일 사망 예후인자	44
<표 3-13> Vancomycin 내성 유무에 따른 <i>E. faecium</i> 감염환자의 특성	45
<표 3-14> Vancomycin 내성 <i>E. faecium</i> 감염의 위험인자	47
<표 3-15> <i>E. faecium</i> 감염환자의 14일 사망 예후인자	48
<표 3-16> <i>E. faecium</i> 감염환자의 30일 사망 예후인자	49

그림목차

[그림 1-1] 2016-2019년 Kor-GLASS 주요 항균제 내성균의 현황	10
[그림 2-1] 연구대상의 설정	20
[그림 2-2] 감염의 발생과 관련된 병삼각 모형	21
[그림 2-3] 혈류감염환자의 예후에 영향을 미치는 요인	21
[그림 3-1] ESBL 생성 <i>E. coli</i> 감염환자의 14일 생존율	31
[그림 3-2] ESBL 생성 <i>E. coli</i> 감염환자의 30일 생존율	31
[그림 3-3] ESBL 생성 <i>K. pneumoniae</i> 감염환자의 14일 생존율	36
[그림 3-4] ESBL 생성 <i>K. pneumoniae</i> 감염환자의 30일 생존율	37
[그림 3-5] Oxacillin 내성 <i>S. aureus</i> 감염환자의 14일 생존율	42
[그림 3-6] Oxacillin 내성 <i>S. aureus</i> 감염환자의 30일 생존율	42
[그림 3-7] Vancomycin 내성 <i>E. faecium</i> 감염환자의 14일 생존율	47
[그림 3-8] Vancomycin 내성 <i>E. faecium</i> 감염환자의 30일 생존율	48

요 약



요약

1. 연구 배경 및 목적

국내 항균제 내성은 미국이나 유럽 등 선진국에 비해 높은 수준이며, 병원균은 새로운 항균제 도입에도 이에 대항하는 내성유전자를 끊임없이 획득하여 다양한 계열의 항균제에 내성을 보이는 다제내성균이 지속적으로 증가해 왔다. 항균제 내성세균의 중요성을 인식하여 현재 세계 각국은 이를 극복하기 위한 부단한 노력을 기울이고 있다. 내성세균의 추적은 기존의 자료를 분석하여 내성세균 감염의 위험인자와 예후인자를 분석하여 위험군을 관리하고 감염관리의 효율적인 정책을 세우는 데 매우 중요한 자료가 될 수 있다.

본 연구의 목적은 항균제 내성균 감염에 따른 환자 특성 및 치료 경향의 도출하는 것이다. 맞춤형자료(공단-병원자료 연계)를 이용하여 실험군(항균제 내성 세균 감염)과 대조군(항균제 감수성 세균 감염)의 인구사회학적 특성과 의료 이용 내역을 비교하여, 기존 연구에 비해 대규모로 신속하게 항생제 내성균 감염 환자의 특성과 치료 경향을 분석하고자 한다.

2. 연구 결과

ESBL 생성 *E. coli*, ESBL 생성 *K. pneumoniae*, MRSA, 및 VRE 감염에서 균종 별로 차이는 있었지만, 흔히 남성, 70세 이상의 고령, 투석력, 기구 사용력, 이전 항균제 사용력과 다양한 선행질환과 연관이 있음을 확인 할 수 있었다.

ESBL 생성 *E. coli* 이나 *K. pneumoniae*는 비생성 균에 비해 14일과 30일 사망률이 모두 높았고, 예후인자 분석에서도 ESBL 생성 유무가 중요한 인자임을 확인할 수 있었다. *S. aureus*나 *E. faecium*의 경우도 oxacillin이나 vancomycin 내성 유무에 따라 같은 결과를 보였다.

3. 결론 및 제언

본 연구 기법을 이용하여 항생제 내성균 감염의 위험인자와 예후 인자를 파악할 수 있었다. 앞으로 이를 이용하여 환자의 특성과 치료 경향을 특정 환자군과 의료기관 맞춤형으로 효과적으로 얻을 수 있겠다. 이러한 자료는 지역의 내성현황, 환자군 및 의료기관에 상황에 맞는 자료를 생성하여 효과적인 감염관리 정책을 수립하여 항균제 내성세균의 확산을 방지하는 데 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

제 1 장

서론

제1절 연구의 배경 및 필요성	7
제2절 선행 연구의 검토	11
제3절 연구의 목적	15

제1장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

1. 항균제 내성 및 대응방안

항균제의 발견은 감염 치료의 새로운 역사를 열었으나, 항균제 사용의 증가는 내성의 발생과 확산을 유발하였다.¹ 항균제 내성은 감염증 치료 실패의 주요 원인 중 하나이며, 환자의 재원기간을 장기화시켜 국민 보건에 있어 경제적 부담을 가중시키는 원인이 된다.² Rex 등은 다양한 감염 질환의 예후에 대한 메타 분석에서 감수성인 항균제로 적절히 치료한 경우와 내성인 항균제로 부적절하게 치료한 경우에 대한 예후를 분석한 논문에서, 내성 세균에 의한 부적절한 치료의 감염증 완치율은 60% 정도로 적절한 치료의 90% 완치율에 비해 의미 있게 치료 성공률이 낮음을 보고하였다.³

전 세계적인 내성 세균의 등장 및 확산은 세계보건기구를 포함한 다양한 국가 및 단체에서 주요 쟁점으로 간주하고 있으며, 2013년에 미국의 오바마 대통령은 항균제 내성을 국가가 극복해야 할 국민 보건상의 주요 문제로 발표하였고, 세계보건기구에서도 항균제 내성의 심각함을 경고하였다.⁴ 국내에서도 2016년 보건복지부에서 항균제 내성 문제를 해결하기 위한 실행계획을 제시하였는데,⁵ 여기에는 1) 항균제의 신중한 사용을 촉진, 2) 항균제 내성 세균의 확산을 방지 3) 항균제 내성 세균의 감시 시스템을 강화, 4) 항균제 내성에 대한 인식을 개선 5) 연구 개발 역량의 증대 6) 국제적 협력의 강화의 6개 방침이 포함되어 있다.

미국 질병관리본부에서는 이러한 다제내성세균에 의한 감염증은 치료가 어렵다는 위험성을 알리고, 전파를 막기 위한 노력을 기울이고자, 주요 내성 세균을 그 심각성에 따라 3군으로 나누어 보고하였다.⁶ 이 중에서 주요 병원 감염균을 살펴보면 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)를 긴급한 위협(urgent threat)으로, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococcus (VRE) 및 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae를 심각한

위협(serious threat)으로 분류하고 있다.

2. 주요 항균제 내성

황색포도알균(*S. aureus*)는 인류의 역사가 시작된 이래 가장 중요한 병원균 중 하나로, 다양한 침습적 감염을 일으키는 여러 가지 독성인자를 가지고 있으며, 항균제 내성을 용이하게 획득해서 병원환경에서 성공적으로 적응하는 능력을 갖고 있어 다양한 지역사회 회감염과 의료관련 감염의 원인균으로 작용한다.⁷ 1961년에 발견된 메티실린 내성 황색포도알균(MRSA)은 대표적인 다제내성균으로 1980년대부터 전세계적으로 확산하였으며, penicillin, cephalosporin, carbapenem, monobactam 및 β -lactam- β -lactamase 복합제제를 포함한 임상적으로 유용한 모든 β -lactam 항균제에 치료 효과가 없고, aminoglycoside 및 quinolone 등 다른 종류의 항균제에도 내성인 경우가 흔하다.⁷ MRSA는 다양한 staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) 유전자를 획득하여 β -lactam 약제와 친화성이 아주 낮은 세포벽합성효소 penicillin binding protein (PBP) 2a 혹은 PBP2'를 생산하여 내성을 나타낸다. 대표적인 *mecA* 외에도 새로운 상동성인자인 *mecB*, *mecC*, 및 *mecD*을 포함 지금까지 13종의 SCCmec 형들이 발견되었다.⁸

반코마이신 내성 장알균(VRE)은 1986년 발견된 이후 지속적인 확산으로 분리 빈도가 증가하고 있으며, 현재는 중요한 의료관련 감염균으로 자리잡고 있다.⁹ VRE 대부분은 기존의 타약제에 내성을 보이는 다제내성균으로 최근에는 quinupristin-dalfopristin이나 linezolid 내성 VRE의 빈도가 증가하고 있어 치료 약제 선택이 제한적이며 항균제 내성을 다른 세균에 용이하게 전달할 수 있는 특성이 있어 감염관리 관점에서 중요한 세균이다.⁹ VRE를 보이는 내성유전자들은 resistance ligase의 염기 서열에 따라 *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* 등이 있으며, 이 중 *vanC*를 제외한 5가지 내성형은 획득성 내성이고, *vanA*와 *vanB*만이 내성 전달이 증명된 바 있다.¹⁰ VRE가 증가하는 것이 문제가 되는 이유는 MRSA 치료에 유용하던 vancomycin에 대한 고도 내성을 MRSA에 전파할 수 있고, 1996년 및 2002년에는 각각 vancomycin에 중간 내성과 고도 내성을 보이는 MRSA가 일본 및 미국에서 발견되었으며, 반코마이신 내성 황색포도알균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)은 현재 6개 국가에서 20여주가 보고되었다.¹¹

ESBL 생성은 1980년대 중반에 보고된 이후 주요 그람음성 막대균인 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*을 중심으로 확산되기 시작하였으며, 이 경우 모든 penicillin, cephalosporin 및 monobactam 항균제에 내성을 보인다.¹² 국내에서 ESBL 생성을 의심

8 감염질환의 원인균의 항생제 내성 여부에 따른 환자 특성 및 치료경향의 분석

할 수 있는 cefotaxime 내성 *E. coli*는 2008년 이후 급격히 증가하였으며, *K. pneumoniae*의 경우 *E. coli*는 만큼은 아니지만 2004년 이후 증가하였다. 특히 2000년대 중반 이후 3, 4세대 세팔로스포린에 내성을 보이는 CTX-M-14과 CTX-M-15를 중심으로 하는 CTX-M형의 ESBL을 생성하는 sequence type (ST) 131 클론이 지역사회에 확산되었다.¹³ 국내의 주요 *K. pneumoniae* 클론은 international hyper-epidemic lineage ST258에서 염기서열이 하나가 차이가 있는 ST11로 KPC-2 같은 카바페넴 분해효소(carbapenemase)나 16S rRNA methylase (*rmtB*)를 추가로 생성하는 경우가 많아 큰 문제가 될 수 있다.¹⁴

카바페넴 내성 장내세균은 세포외막(porin)의 변이나 유출펌프(efflux pump)의 활성화로 세포내 카바페넴 농도가 낮아져 카바페넴 분해 효율이 매우 낮은 AmpC β -lactamase나 ESBL의 생성으로도 내성을 보이는 경우도 있지만, 대부분은 카바페넴 분해효소를 생성이 내성기전이다.¹⁵ 다양한 종류의 카바페넴 분해효소가 있는데 이 중에는 class A penicillinase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), class B metalloenzyme New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM) 및 class D oxacillinase OXA-type carbapenemases가 주된 유전형이다.¹⁶ 카바페넴 내성 장내세균은 tigecycline, colistin 등 일부를 제외한 대부분의 항균제에 내성이고 임상적으로 치료가 매우 어려워 감염시 높은 사망률을 보이며, 수직적 클론성 전파나 수평적 플라스미드 매개 전이를 통해 쉽게 확산되므로 적극적인 감염 관리가 필요하다.¹⁷

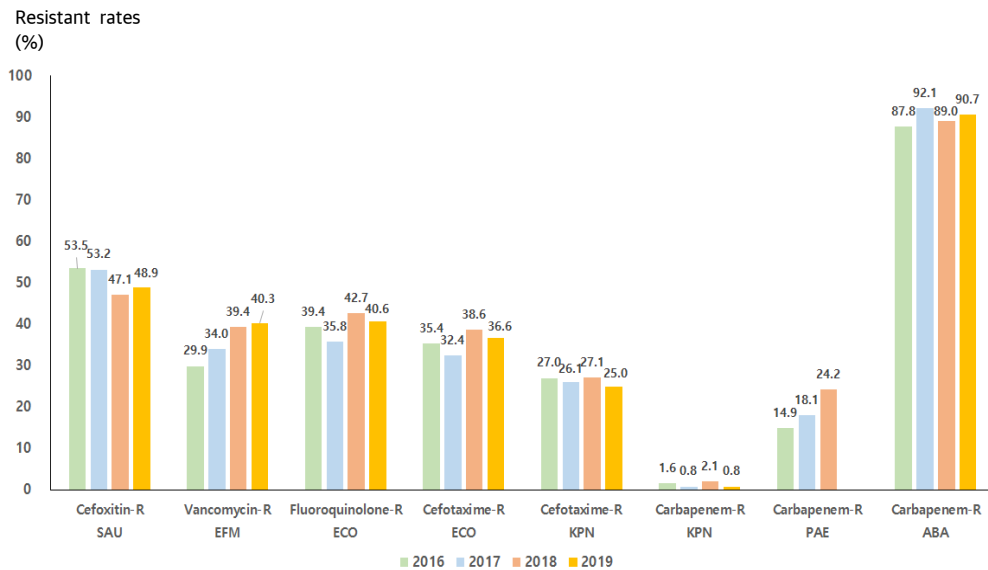
3. 국내 항균제 내성 현황

국내 항생제 내성균 감시 체계인 Korea Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (Kor-GLASS)는 내성문제의 해결을 위한 국가행동계획의 일환으로 2016년에 설립되었으며,¹⁸ Kor-GLASS는 World Health Organization에서 제시하고 있는 내성균 감시 플랫폼을 기반으로 하고 있으며, 국내 내성현실도 반영하여 디자인되었다. 현재는 전국 9개 권역의 수집센터에서 혈액에서 분리된 *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella* spp., 및 *Shigella* spp.을 수집하고 있고, 요 분리주 *K. pneumoniae*와 *E. coli*, 대변 분리주 *Salmonella* spp.와 *Shigella* spp., 비노생식기 분리주 *N. gonorrhoeae*, 및 뇌척수액 분리주 *S. pneumoniae*를 수집하고 있다. 수집 균주를 대상으로 균종별 주요 항균제에 대한 감수성을 시험하고, 주요 내성균에 대해서는 내성유전자 특성을 분석하며, 특성분석이 완료된 균주와 분석자

료는 매달 질병관리본부로 발송하고 있다.

최근 보고서¹⁹를 통해 최근 내성 현황을 살펴보면, 다음 그림과 같다[그림 1-1]. 분석에 포함된 균주 수는 2017년 1월-12월까지 총 13,440주로, 혈액 분리주가 4,129주, 요 분리주는 9,130주, 대변 분리주는 173주, 비뇨생식기 분리주가 1주였다. 2018년에는 총 12,854주, 2019년에는 약 12,000주가 수집되었으며, 검체별 균주의 비율은 비슷하였다.

*S. aureus*의 cefoxitin 내성률(MRSA)은 2017년 53.2%, 2018년 47.1%, 2019년 48.9%로 점차 감소하는 추세를 보였으며, 특히 *SCCmec* type II MRSA가 감소한 것이 특징적이었다. 반면 *E. faecium*의 vancomycin 내성률(VRE)은 2017년 34.0%에서 2018년 39.4%, 2019년 40.3%로 점차 증가하는 추세를 보였다. *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 cefotaxime 내성률은 각각 32.4%/38.6%/36.6% 및 26.1%/27.1%/25.0%로 특별한 변화 추세를 보이지 않았고, imipenem 내성률은 *E. coli* 0.1% 내외, *K. pneumoniae* 1% 내외였다. *A. baumannii*의 imipenem 내성률은 2017년 92.1%, 2018년 89.0%, 2019년 90.7%로 꾸준히 높게 유지되고 있었다.



Abbreviations: R, resistant; SAU, *Staphylococcus aureus*; EFM, *Enterococcus faecium*; ECO, *Escherichia coli*; KPN, *Klebsiella pneumoniae*; PAE, *Pseudomonas aeruginosa*; ABA, *Acinetobacter baumannii*

[그림 1-1] 2016-2019년 Kor-GLASS 주요 항균제 내성균의 현황

제2절 선행 연구의 검토

1. 항균제 내성 세균 감염의 위험인자

항균제 내성은 내성 기전, 내성을 가진 병원체 및 내성 항균제의 종류 등에 따라 높은 사망률, 입원 기간의 증가, 중환자실 입원 등과 연관이 있으며, 항균제 내성에 의한 높은 사망률, 증가된 입원 기간 및 집중 치료 등은 의료비 부담과도 관련이 있으므로 항균제 내성에 대한 해결은 국민 보건 향상에 중요한 문제이다.² 따라서 이러한 내성 문제를 해결하기 위해 항균제 내성 세균 감염의 위험인자와 환자의 예후에 관련된 인자를 파악하는 것은 항균제 내성 세균의 감염을 감소시키고 예후를 향상시키기 위한 적절한 대책을 수립하는데 매우 중요한 근거 자료이다.

항균제 내성 세균 감염의 위험인자에 관련된 인자에 대한 선행 연구를 살펴보면 다음과 같다<표 1-1>. 총 124주의 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 패혈증 환자를 대상으로 한 연구²⁰에서 이중 46%가 지역사회 발생 패혈증이었고, 다재내성을 보이며 병독성이 높은 것으로 알려진 sequence type (ST) 131 *E. coli*가 49.1%를 차지하였다. 당뇨병이 선행질환으로 있거나 이전 항암치료력이 없는 환자에서 ST131 *E. coli* 감염 위험이 높았다.

지역사회 발생 *K. pneumoniae*에 의한 패혈증 연구²¹에서 총 408명의 17%의 환자가 ESBL 생성균에 의한 감염이었고, 관련된 위험인자로는 요양병원 감염력, 이전 항균제 특히 trimethoprim/sulfamethoxazole이나 extended-spectrum cephalosporin 사용력 및 urinary catheter 사용이 의미가 있었다.

카바페넴 분해 효소를 생성하는 장내세균(carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE)의 감염이나 집락화의 위험인자 연구²²에서 총 45명의 중환자실 입원 환자에서 CPE가 검출되었고, *K. pneumoniae*가 KPC-2 효소형을 생성하는 경우가 가장 흔하였다. 위험인자로는 폐렴 혹은 만성 폐질환, 이전 fluoroquinolone 항균제 사용 및 nasogastric tube 사용이 의미가 있었다.

2. 항균제 내성 세균 감염의 예후인자

항균제 내성 세균 감염환자의 예후에 관련된 인자에 대한 선행 연구를 살펴보면 다음과 같다<표 2-2과 2-3>. *E. faecium* 패혈증 환자 연구²³에서 총 509명의 환자 중 35.2%에서 vancomycin에 내성과 관련된 *vanA* 내성유전자가 검출되었다. 이들은 다양한 항균제 감수성 패턴을 보였고, 30일 사망률에 영향을 주는 인자로 *vanA* 유전자가 의미가 있었다.

*E. faecalis*는 ampicillin에 대부분의 균주가 감수성인 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 수집된 모든 균주가 감수성이었다.²⁴ 하지만, penicillin에 대한 감수성시험 결과 22.7%의 균주에서 내성 표현형을 보여 ampicillin-susceptible penicillin-resistant (ASPR) 표현형을 보였다. ASPR *E. faecalis* 균주의 경우 ampicillin/piperacillin 등 β -lactam 계 항균제에 대한 치료 효과에 대해 잘 알려져 있지 않다. 이 연구에서는 Kor-GLASS에서 수집된 임상정보 및 균주정보를 바탕으로 ASPR *E. faecalis* 혈류감염환자에 대한 ampicillin/piperacillin 항균제 치료의 효과를 평가하였는데, ampicillin/piperacillin 항균제 치료를 받은 ASPR *E. faecalis* 혈류감염환자에서 치료 실패에 다른 사망률이 통계적으로 유의미하게 높았다고 한다. 또한 ASPR *E. faecalis* 균주의 경우 PBP4 단백질의 아미노산 서열 치환에 의한 β -lactam 계 항균제에 대한 affinity의 감소에 의하며, CC28 ASPR *E. faecalis* 균주에서 공통적인 아미노산 서열 치환을 확인하였다.

*S. aureus*의 중요한 독성인자는 staphylococcal enterotoxin a-h, toxic shock syndrome toxin (TSST-1), Panton-Valentine Leukocidin 등이 있으며, 수집된 임상정보와 균주 분석결과를 토대로 회귀분석을 하였을 때, TSST-1 생성은 환자에후에 좋지 않은 영향을 미치는 독립적인 요인이었다고 한다.²⁵ TSST-1은 특정 clone에 의해 생성되며, 이는 대부분 CC5에 해당하며, PFGE 결과를 분석하였을 때, NY/J clone과 유사하였고, 해당 클론의 경우 대부분 SCCmec type II를 가지고 있었으며, erythromycin, clindamycin 등에 대한 동반 내성이 많았다. 본 연구에 의하면 특히 일차혈류감염에서 좋지 않은 예후를 보여주어 해당 clone에 의한 감염의 치료에 주의를 기울여야 될 것으로 생각되었다.

*Pseudomonas aeruginosa*에 의한 패혈증 연구²⁶에서는 2주 사망률 10.8% (13/120), 4주 사망률은 14.2% (17/120), 및 6주 사망률 20.0% (24/120)를 보고 하였다. 주요 위험인자로는 중환실 입실, sequential organ failure assessment (SOFA) score, 및 세균내 OprD 결핍이 도출되었다.

*Acinetobacter baumannii*에 의한 패혈증 연구²⁷에서 분리된 균주 대부분이 international clonal lineage II (ICLII)에 속하며 multidrug- 또는 extensively-drug resistant *A. baumannii*에 감염된 것을 확인하였고, 관련된 위험인자는 고령, SOFA score, ICLII에 속하는 ST 191 클론이었다.

*K. pneumoniae*의 혈액 분리 균주에 대한 추가 분석 및 임상정보 수집을 통하여 6개 종합병원에서 발생한 *K. pneumoniae* 혈류감염의 위험인자를 분석하고 예후에 미치

는 영향에 대하여 평가하였다.²⁸ 환자의 혈류감염 중증도를 반영하는 SOFA 점수가 예후에 직접적인 영향이 있었으며, 다제내성과 고독성이 동반된 *wzi50* 캡슐형의 *K. pneumoniae*가 좋지 않은 예후와 연관성이 있음을 확인하였고, 병인균에 의해 생산되는 colibactin genotoxin 역시 예후에 좋지 않은 영향을 미치는 독립적인 예후인자로, 이러한 병독성을 가진 균주의 경우 치료에 더욱 주의를 기울여야 함을 보고하였다. 반면에, 기존에 독성이 높다고 알려져 있는 K1, K2 캡슐형의 *K. pneumoniae*의 경우 실제로 간농양을 일으키는 빈도는 다른 캡슐형과 비교하였을 때, 매우 높았지만, K1, K2 캡슐형의 *K. pneumoniae*의 경우 내성을 동반하는 빈도가 매우 적었으며, 혈류감염환자의 예후가 좋았다. 이러한 결과를 종합적으로 판단하였을 때, 내성과 독성이 동반된 균주에 감염되었을 경우에 예후가 좋지 않음을 예측할 수 있었다. 따라서 이러한 clone에 대한 감시를 지속적으로 수행해야 할 것으로 생각되었다.

<표 1-1> 항균제 내성 세균감염의 위험인자 연구

	<i>E. coli</i> [20]	<i>K. pneumoniae</i> [21]	<i>Enterobacteriaceae</i> [22]
Study period	2013. 1 - 2014. 12	2016. 5 - 2017. 4	2017. 1 - 2018. 12
Total number	124 patients	408 patients	135 ICU patients
Study design	Single center	Multicenter	Single center
Infection type	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Infection or colonization
Source	Community-onset	Community-onset	Hospital-onset
Comparison group	ST131 ESBL- <i>E. coli</i> vs non-ST131 ESBL- <i>E. coli</i>	ESBL- <i>K. pneumoniae</i> vs non-ESBL- <i>K. pneumoniae</i>	CPE isolated patients vs patients without CPE
Risk factor for infection (Odd Ratio)	Diabetes mellitus (2.5) Absence of chemotherapy (2.9)	LTCF (5.7) TMP/SMP use (11.5) ES cephalosporin (2.2) Urinary catheter (2.3)	Pneumonia/chronic pulmonary disease (2.5) Fluoroquinolone use (2.7) Nasogastric tube use (10.7)

Abbreviations: CO, community-onset; BSI, bloodstream infection; LTCF, long-term care facility; ST, sequence type; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; TMP/SMP, cotrimoxazole; ES, extended-spectrum; ICU, intensive care unit

<표 1-2> 항균제 내성 그람 양성균 감염의 예후에 영향을 주는 요인

	<i>E. faecium</i> [23]	<i>E. faecalis</i> [24]	<i>S. aureus</i> [25]
Study period	2016. 5 - 2018. 4	2016. 5 - 2018. 4	2016. 5 - 2018. 4
Total number	509 patients	295 patients	567 patients
Study design	Multicenter	Multicenter	Multicenter
Infection type	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection
Comparison group	Non-survivor vs survivor	Non-survivor vs survivor	Non-survivor vs survivor
Risk factor for mortality (Odd Ratio)	30 day mortality - <i>vanA</i> positivity (1.56) -NS to vancomycin (1.42) -NS to ampicillin (3.90) -HLR streptomycin (2.09)	30 day mortality -Increased CCI (1.21) -Cardiovascular disease(2.98) -Increased SOFA (1.33) -NS to penicillin (2.27)	14 day mortality - <i>tst1</i> positivity (1.62) -Methicillin resistance (2.61) -Increased Pitt score (3.32) -Advance age (1.08)

Abbreviations: NS, nonsusceptibility; HLR, high level resistance; CCI, Charlson comorbidity index; SOFA, sequential organ failure assessment

<표 1-3> 항균제 내성 그람 음성균 감염의 예후에 영향을 주는 요인

	<i>P. aeruginosa</i> [26]	<i>A. baumannii</i> [27]	<i>K. pneumoniae</i> [28]
Study period	2016. 5 - 2017. 4	2016. 5 - 2017. 4	2016. 5 - 2017. 4
Total number	120 patients	181 patients	575 patients
Study design	Multicenter	Multicenter	Multicenter
Infection type	Bloodstream infection	Bloodstream infection	Bloodstream infection
Comparison group	Non-survivor vs survivor	Non-survivor vs survivor	Non-survivor vs survivor
Risk factor for mortality (Hazard Ratio)	6 week mortality -ICU admission (3.67) -SOFA score (1.28) -Opr deficiency (2.41)	30 day mortality -SOFA score (1.133) -ST191 ICL II (1.918)	30 day mortality -Increased SOFA (1.28) -Leukopenia (2.26) - <i>pks</i> gene cluster (1.80) -wiz50 capsular type (3.40) -Multidrug resistance (2.35)

Abbreviations: SOFA, sequential organ failure assessment; HR, hazard ratio; ST, sequence type; ICL, International clonal lineage; NS, nonsusceptibility; HLR, high level resistance; CCI, Charlson comorbidity index

제3절 연구의 목적

본 연구의 목적은 항균제 내성균 감염에 따른 환자 특성 및 치료 경향의 도출하는 것이다. 이를 위하여 맞춤형자료(공단-병원자료 연계)를 이용하여 실험군(항균제 내성 세균 감염)과 대조군(항균제 감수성 세균 감염)의 인구사회학적 특성과 의료 이용 내역을 비교하여 항균제 내성 예방 대책의 근거 자료 생성하였다.

본 연구의 장점은 병원의 의무기록 검토를 통해 수행하는 기존 연구에 비해 다수의 연구대상을 전수로 포함할 수 있어 선택오류(selection bias)를 최소화 할 수 있고, 공단 자료와 연계하여 타의료기관의 항균제 사용력이나 의료기관 이용력 등을 빠짐없이 파악할 수 있는 것이다.

제2장

연구대상 및 방법

제1절 연구대상	19
제2절 분석방법	23

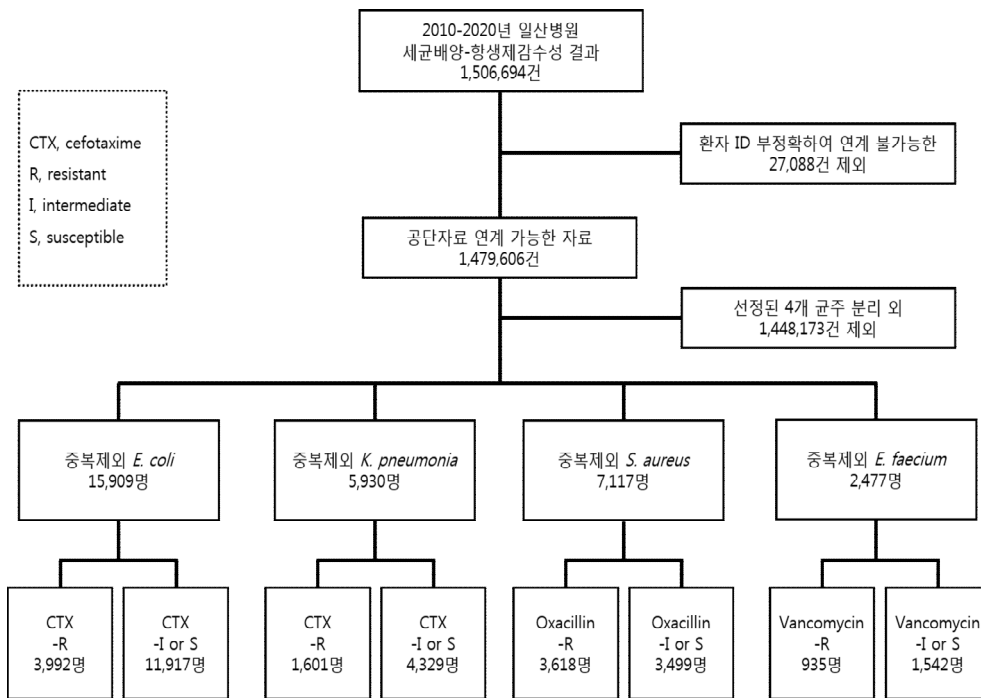
제2장 연구대상 및 방법

제1절 연구대상

1. 연구대상

연구대상은 일산병원에서 세균 감염을 진단받은 환자로 내성중요도와 대상균 수 고려하여 설정하였다[그림 2-1]. 연구 기간 2010년에서 2020년까지 11년간 세균배양과 항균제감수성 결과가 있는 환자는 총 1,506,94 명이었고, 이 중 공단자료와 연계가 불가능하였던 27,088건을 제외한 총 1,479,606 명을 일차로 포함하였다. 항균제 내성의 중요도와 관찰균(내성세균 감염)과 비교군(감수성 세균 감염) 환자수의 적절한 확보를 고려하여 ESBL 생성 *E. coli*, ESBL 생성 *K. pneumoniae*, MRSA, 및 VRE 감염증 환자를 대상으로 하였다.

E. coli 감염환자는 중복을 제외하면 총 15,909명이었고, 이 중 분리된 *E. coli*가 ESBL 생성 지표인 cefotaxime 항균제에 내성인 경우는 3,992명이었고, 중간내성 혹은 감수성인 경우는 11,917명 이었다. *K. pneumoniae* 감염환자는 총 5,930명 이었고 여기에는 cefotaxime 내성인 1,601명과 중간내성 혹은 감수성인 4,329명이 포함되었다. *S. aureus* 감염 총 7,117명 중 oxacillin 내성은 3,618명 이었고, 중간내성 혹은 감수성은 3,499명이었다. *E. faecium* 감염 2,477명 중 vancomycin 내성은 935명이었고, 중간내성 혹은 감수성은 1,542명 이었다. 연구 대상에서 각 항균제 내성률을 구하여 보면 *E. coli*의 cefotaxime 내성률 25.1%, *K. pneumoniae*의 cefotaxime 내성률 27.0%, *S. aureus*의 oxacillin 내성률 50.8% 및 *E. faecium*의 vancomycin 내성률 37.7%이었다.



Abbreviations: CTX, cefotaxime; R, resistant; I, intermediate; S, susceptible

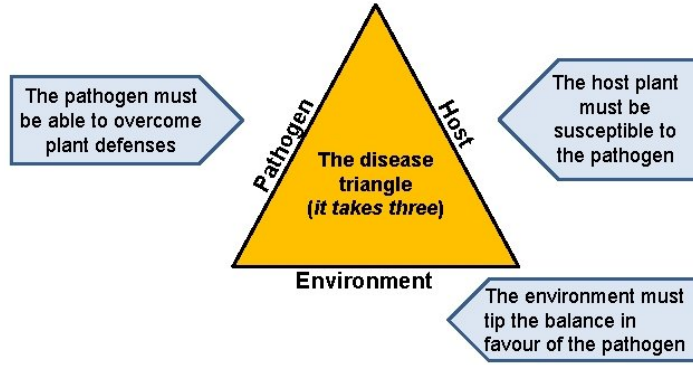
[그림 2-1] 연구대상의 설정

2. 주요 변수 및 정의

감염질환의 발생은 병원균, 숙주 요인(host factor) 및 환경의 복합적으로 작용하여 일어나며, 흔히 중요하게 생각하는 병원균의 병독성 및 항균제 내성 등의 세균 특성뿐 아니라 숙주의 취약성도 세균 감염에 중요한 요인이다. 병원감염을 촉진시키는 환경의 영향을 포함하여 이러한 개념을 ‘병삼각(disease triangle)’로 표현할 수 있다[그림 2-2]. 주요 항균제 내성 세균의 감염과 관련된 위험인자 분석을 위하여 관찰군(내성세균 감염) 과 비교군(감수성 세균 감염)의 성별, 연령, 감염부위, 선행질환, 기타 임상소견(수술력, 혈액투석, 항암치료, 완전비경구영양법, 면역억제제 사용), 이전 항균제 사용력, 기구사용력 및 중증도 파악을 위하여 Charlson Cormorbidity Score를 구하였다.

The Disease triangle

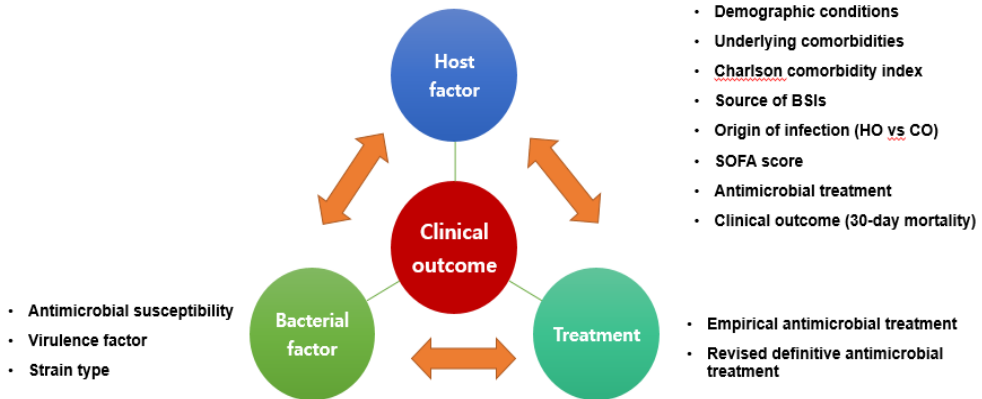
Plants are exposed to countless microbes, but very, very few of these interactions lead to disease. Why?



[그림 2-2] 감염의 발생과 관련된 병삼각 모형

감염질환의 예후와 관련된 인자로는 병원균과 숙주 요인뿐 아니라 적절한 치료도 중요한 요인으로 작용 할 수 있다[그림 2-3]. 주요 항균제 내성 세균 감염의 예후와 관련된 위험인자 분석을 위하여 관찰군(사망자)과 비교군(생존자)의 성별, 연령, 감염부위, 동반질환, Charlson Comorbidity Score, 감염부위, 완전비경구영양법 및 면역억제제 사용을 확인하였다. 본 연구에서는 14일과 30일 사망률을 모두 적용하였다.

Risk factors to the clinical outcome in BSI patients



[그림 2-3] 혈류감염환자의 예후에 영향을 미치는 요인

주요 변수의 정의는 다음과 같다. 감염부위는 배양 검체명으로 확인하였고 혈액(폐혈 중), 객담(호흡기감염), 요(요로감염) 및 기타로 구분하였다. 의료기관 이용력은 균분리 30일 이전까지 본원, 외부병원, 의원을 포함한 의료기관에 내원한 경우로 하였고, 입원력은 2일 이상 입원한 환자만으로 하였다. 요양병원에서 전원유무는 균분리 90일 이전까지 확인하였다.

선행질환은 입원환자의 대상 항균제 내성균이 배양된 입원기간 이내로 하고 외래 환자의 경우 한달 이내 기간으로 다음의 질환 유무를 주진단과 4개의 부진단(총5개)을 확인하였다. 한국 표준질병사인 분류표에 의한 KCD 진단코드를 사용하였고, 당뇨(E10-E14), 허혈성 심장질환(I20-I25), 심혈관계질환(I60-I69), 만성 하부호흡기질환(J40-J47), 간질환(K70-K77), 만성 신질환(N18), 악성 종양(C00-D48)이었다. Charlson Comorbidity Score는 기존 보고된 방법에 따라 구하였다.^{29,30}

균 분리 30일 이전까지 건강보험 요양급여비용 코드를 이용하여 주요수술(전신마취 바-1 L0101 코드가 있는 경우), 혈액투석(자-702 O7020), 항암주사제(라-4 J0041), 완전 비경구영양법(라-4 J0042) 처방이 있는지 확인하였다. 기구 사용력은 균분리 90일 이전까지 L-tue 삽입(Q2621), 중심정맥관 삽입(O1650, O1651, O1654, OA654, O1655, OA655, O1657, O1658, O1659, O2651, O2652, O2653) 및 Foley 카테터 삽입(M0060) 처방 유무를 확인하였다.

면역억제제 처방 유무는 Anatomical Therapeutic Chemical Classification System의 ATC 코드를 이용하였고, corticosteroid (D04800COM), Other anti-inflammatory and anti-rheumatic agents, non-steroids (136601ATB) 및 anti-inflammatory agents, non-steroids (619202COS, 619205COS)를 포함하였다. 항균제 사용은 균분리 30일 이전까지 처방력을 확인하였고, ATC 분류 코드가 J01계열인 것을 기본 대상으로 하였고 내성과 관련성을 고려하여 국소부위 외용제를 제외한 전신적 용도로 사용된 항균제만 분석에 포함하였다.

제2절 분석방법

국민건강보험공단 일산병원 기관생명윤리위원회로부터 심사면제 승인을 받았다 (NHIMC-2020-12-023).

내성세균 감염자와 감수성세균 감염자 사이에 기본적인 특성 차이를 보기 위해 Chi-square test 분석을 진행하였고, 내성세균 감염자와 감수성세균 감염자에서 선행질환과 과거 의료이용 관련 변수가 내성균 감염의 연관성이 있는지 알아보기 위해 Logistic regression 분석을 하였다. 단변량분석에서 $P < 0.1$ 인 변수들을 다변량 분석에 포함하였다.

내성세균, 감수성세균 감염에 따른 14일 생존률, 30일 생존률을 확인하기 위해 Kaplan-Meier 생존 분석을 하였고, 14일 사망, 30일 사망의 예후 인자를 분석하기 위해 Logistic regression 분석을 하였다. 모든 분석은 SAS 프로그램 버전 9.4(SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였다.

제3장

연구결과

제1절 <i>E. coli</i> 감염환자 특성 및 치료경향	27
제2절 <i>K. pneumoniae</i> 감염환자 특성 및 치료경향	33
제3절 <i>S. aureus</i> 감염환자 특성 및 치료경향	39
제4절 <i>E. faecium</i> 감염환자 특성 및 치료경향	44

제3장 연구결과

제1절 *E. coli* 감염환자 특성 및 치료경향

1. ESBL 생성 유무에 따른 *E. coli* 감염환자의 특성

ESBL 생성(cefotaxime 내성) *E. coli* 감염의 경우 ESBL 비생성(cefotaxime 에 감수성 이나 중간 내성) *E. coli* 감염에 비해 남성, 70세 이상의 고령, 투석력, 기구 사용력, 이전 항균제 사용력이 있는 경우가 더 많았다<표 3-1>. 또한 신생물, 당뇨병, 뇌혈관질환, 만성 하부호흡기질환, 만성 신장병 등의 선행질환과 좀 더 빈번히 동반되었다. 감염형태를 패혈증, 요로감염, 연조직감염 및 하부호흡기감염으로 구분해 보았을 때 모든 형태에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염이 더 많았다. 중증도는 ESBL 생성 *E. coli* 감염군과 ESBL 비생성 *E. coli* 감염군 간에 분포의 차이를 보였지만 높은 score가 ESBL 생성 *E. coli* 감염과 연관성이 있어 보이지는 않았다. 의료기관 이용력도 두 군 간에 차이가 있었으나, 의료기관 비이용 환자의 수가 너무 적어 의미를 파악하기 힘들었다.

<표 3-1> ESBL 생성 유무에 따른 *E. coli* 감염환자의 특성: 단변량분석

항목	구분	ESBL (%)		P-value
		비생성(N=11,917)	생성(N=3,992)	
성별	여	9,265 (77.7)	2,774 (69.5)	< 0.0001
	남	2,652 (22.3)	1,218 (30.5)	
연령	0-9세	1,134 (9.5)	415 (10.4)	< 0.0001
	10-19세	130 (1.1)	28 (0.7)	
	20-29세	482 (4.0)	113 (2.8)	
	30-39세	615 (5.2)	146 (3.7)	
	40-49세	1,131 (9.5)	271 (6.8)	
	50-59세	1,682 (14.1)	419 (10.5)	
	60-69세	1,629 (13.7)	533 (13.4)	
	70-79세	2,696 (22.6)	1,011 (25.3)	
수술력	No	11,905 (99.9)	3,985 (99.8)	0.2372
	Yes	12 (0.1)	7 (0.2)	
투석력	No	11,738 (98.5)	3,840 (96.2)	< 0.0001
	Yes	179 (1.5)	152 (3.8)	
항암제 치료력	No	11,765 (98.7)	3,927 (98.4)	0.0963
	Yes	152 (1.3)	65 (1.6)	
TPN 처방력	No	11,910 (99.9)	3,989 (99.9)	0.7203
	Yes	7 (0.1)	3 (0.1)	
면역억제제 처방력	No	11,917 (100.0)	3,992 (100.0)	-
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	
기구 사용력				
L-tube 사용력	No	10,808 (90.7)	3,267 (81.8)	< 0.0001
	Yes	1,109 (9.3)	725 (18.2)	
CVP 사용력	No	10,718 (89.9)	3,211 (80.4)	< 0.0001
	Yes	1,199 (10.1)	781 (19.6)	
Foley 사용력	No	9,179 (77.0)	2,507 (62.8)	< 0.0001
	Yes	2,738 (23.0)	1,485 (37.2)	
이전 항균제 사용력	No	4,784 (40.1)	1,212 (30.4)	< 0.0001
	Yes	7,133 (59.9)	2,780 (69.6)	

항목	구분	ESBL (%)		P-value
		비생성(N=11,917)	생성(N=3,992)	
의료기관 이용력	No	27(0.2)	19 (0.5)	0.0111
	Yes	11,890 (99.8)	3,973 (99.5)	
선행질환				
신생물	No	10,371 (87.0)	3,354 (84.0)	< 0.0001
	Yes	1,546 (13.0)	638 (16.0)	
당뇨병	No	9,210 (77.3)	2,892 (72.4)	< 0.0001
	Yes	2,707 (22.7)	1,100 (27.6)	
허혈성 심장질환	No	11,059 (92.8)	3,673 (92.0)	0.0983
	Yes	858 (7.2)	319 (8.0)	
뇌혈관질환	No	10,866 (91.2)	3,479 (87.1)	< 0.0001
	Yes	1,051 (8.8)	513 (12.9)	
만성 하부호흡기질환	No	10,673 (89.6)	3,387 (84.8)	< 0.0001
	Yes	1,244 (10.4)	605 (15.2)	
간질환	No	10,868 (91.2)	3,602 (90.2)	0.0652
	Yes	1,049 (8.8)	390 (9.8)	
만성 신장병	No	11,337 (95.1)	3,650 (91.4)	< 0.0001
	Yes	580 (4.9)	342 (8.6)	
감염형태				
패혈증	No	11,110 (93.2)	3,682 (92.2)	0.0334
	Yes	807 (6.8)	310 (7.8)	
요로감염	No	8,730 (73.3)	2,846 (71.3)	0.0158
	Yes	3,187 (26.7)	1,146 (28.7)	
연조직감염	No	11,715 (98.3)	3,897 (97.6)	<0.0057
	Yes	202 (1.7)	95 (2.4)	
하부호흡기감염	No	8,794 (73.8)	2,525 (63.3)	<0.0001
	Yes	3,123 (26.2)	1,467 (36.7)	
Charlso Comorbidity Index	0	1,918 (16.1)	703 (17.6)	0.0057
	1	2,082 (17.5)	686 (17.2)	
	2	1,688 (14.2)	565 (14.2)	
	3 이상	6,229 (52.3)	2,038 (51.1)	

Bold form은 통계적으로 유의함

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; TNP, total parenteral nutrition; CVP, central venous pressure

2. ESBL 생성 *E. coli* 감염의 위험인자

남성, 선행질환(신생물, 뇌혈관질환, 만성 신장병), 감염형태(요로감염, 연조직감염, 하부호흡기감염), 수술력, 투석력, 기구사용력(L-tube, CVP catheter, Foley catheter) 및 항균제 사용력이 있는 환자에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염의 위험이 높았다<표 3-2>.

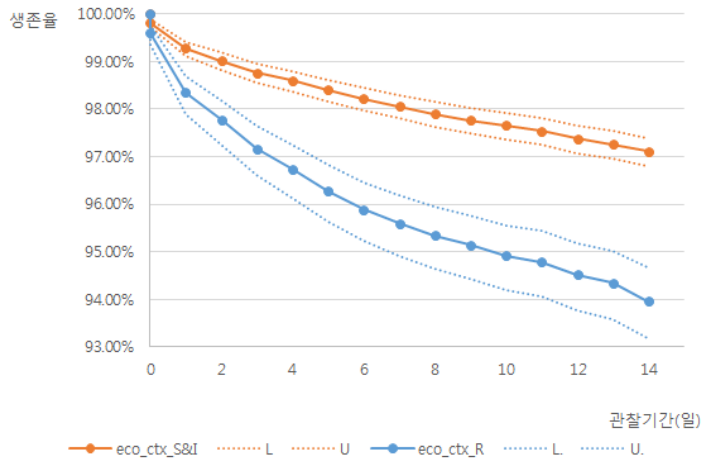
<표 3-2> ESBL 생성 *E. coli* 감염의 위험인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
성별	여성	1	-
	남성	1.298	1.194-1.411
신생물	No	1	-
	Yes	1.139	1.021-1.271
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.195	1.06-1.348
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.233	1.04-1.462
요로감염	No	1	-
	Yes	1.157	1.066-1.256
연조직감염	No	1	-
	Yes	1.334	1.036-1.718
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	1.449	1.317-1.594
수술력	No	1	-
	Yes	1.585	0.596-4.216
투석력	No	1	-
	Yes	1.629	1.253-2.118
L-tube 사용력	No	1	-
	Yes	1.276	1.128-1.442
CVP catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.363	1.203-1.543
Foley catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.417	1.282-1.565
항균제 사용력	No	1	-
	Yes	1.156	1.063-1.258

Abbreviations: CI, confidence interval; TNP, total parenteral nutrition; CVP, central venous pressure

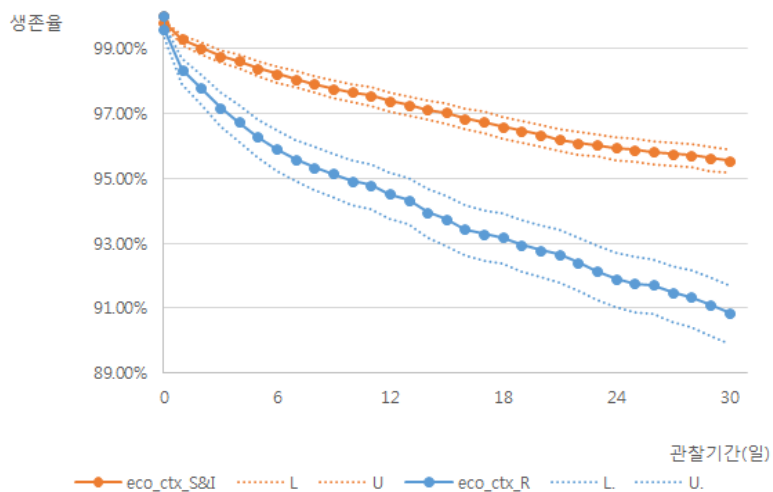
3. ESBL 생성 *E. coli* 감염의 사망률

E. coli 감염 후 14일 이내 사망자는 587명 이었고 생존자는 15,322명으로 14일 사망률은 3.7%이었다[그림 3-1]. *E. coli* 감염 후 30일 이내 사망자는 897명이고 *E. coli* 감염 후 생존자는 15,012명으로 30일 사망률은 5.6% 이었다[그림 3-2].



Abbreviations: eco_ctx_S&I, cefotaxime-susceptible or intermediate *Escherichia coli*; eco_ctx_R, cefotaxime-resistant *E. coli*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-1] ESBL 생성 *E. coli* 감염환자의 14일 생존율



Abbreviations: eco_ctx_S&I, cefotaxime-susceptible or intermediate *Escherichia coli*; eco_ctx_R, cefotaxime-resistant *E. coli*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-2] ESBL 생성 *E. coli* 감염환자의 30일 생존율

4. *E. coli* 감염환자의 14일 사망 예후인자

E. coli 감염환자에서 14일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *E. coli*가 ESBL 생성균일 때, 남성, 선행질환(신생물, 당뇨병, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 간질환, 만성 신장병)이 동반시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많았다 <표 3-3>.

<표 3-3> *E. coli* 감염환자의 14일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
ESBL 생성	No	1	-
	Yes	1.711	1.435-2.04
성별	여	1	-
	남	1.477	1.236-1.765
신생물	No	1	-
	Yes	3.094	2.565-3.731
당뇨병	No	1	-
	Yes	1.222	1.012-1.475
허혈성 심장질환	No	1	-
	Yes	1.391	1.063-1.819
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.66	1.312-2.101
간질환	No	1	-
	Yes	1.681	1.332-2.122
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.989	1.522-2.601
패혈증	No	1	-
	Yes	2.196	1.724-2.798
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.474	2.023-3.024

Abbreviations: CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum β -lactamase

5. *E. coli* 감염환자의 30일 사망 예후인자

E. coli 감염환자에서 30일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *E. coli*가 ESBL 생성균일 때, 남성, 선행질환(신생물, 당뇨병, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 간질환, 만성 신장병)이 동반시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많아 14일 사망과 관련된 예후인자와 차이가 없었다 <표 3-4>.

<표 3-4> E. coli 감염환자의 30일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
ESBL 생성	No	1	-
	Yes	1.707	1.473-1.977
성별	여	1	-
	남	1.524	1.315-1.767
신생물	No	1	-
	Yes	3.941	3.377-4.601
당뇨병	No	1	-
	Yes	1.298	1.111-1.518
허혈성 심장질환	No	1	-
	Yes	1.516	1.215-1.891
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.742	1.431-2.119
간질환	No	1	-
	Yes	1.542	1.263-1.883
만성 신장병	No	1	-
	Yes	2.325	1.867-2.895
패혈증	No	1	-
	Yes	1.969	1.598-2.426
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.522	2.135-2.98

Abbreviations: CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum β -lactamase

제2절 K. pneumoniae 감염환자 특성 및 치료경향

1. ESBL 생성 유무에 따른 K. pneumoniae 감염환자의 특성

ESBL 생성(cefotaxime 내성) K. pneumoniae 감염의 경우 ESBL 비생성(cefotaxime 에 감수성이나 중간 내성) K. pneumoniae 감염에 비해 70세 이상의 고령, 투석력, 기구 사용력, 이전 항균제 사용력이 있는 경우가 더 많았고, 뇌혈관질환과 만성 신장병의 선행질환이 있을 때 발생이 많았다<표 3-5>. 반면에 당뇨병, 허혈성 심질환과 간질환에서는 ESBL 비생성 K. pneumoniae 감염이 더 관련이 있었다. 요로감염과 하부호흡기감염에서 ESBL 생성 K. pneumoniae 감염이 더 많았다.

<표 3-5> ESBL 생성 유무에 따른 *K. pneumoniae* 감염환자의 특성: 단변량분석

항목	구분	ESBL (%)		P-value
		비생성(N=4,329)	생성(N=1,601)	
성별	여	2,191 (50.6)	820 (51.2)	0.6787
	남	2,138 (49.4)	781 (48.8)	
연령	0-9세	310 (7.2)	55 (3.4)	< 0.0001
	10-19세	19 (0.4)	6 (0.4)	
	20-29세	69 (1.6)	18 (1.1)	
	30-39세	98 (2.3)	21 (1.3)	
	40-49세	270 (6.2)	68 (4.2)	
	50-59세	553 (12.8)	131 (8.2)	
	60-69세	650 (15.0)	203 (12.7)	
	70-79세	1,226 (28.3)	512 (32.0)	
80세 이상	1,134 (26.2)	587 (36.7)		
수술력	No	4,326 (99.9)	1,600 (99.9)	0.9282
	Yes	3 (0.1)	1 (0.1)	
투석력	No	4,181 (96.6)	1,437 (89.8)	< 0.0001
	Yes	148 (3.4)	164 (10.2)	
항암제 치료력	No	4,228 (97.7)	1,566 (97.8)	0.7371
	Yes	101 (2.3)	35 (2.2)	
TPN 처방력	No	4,322 (99.8)	1,595 (99.6)	0.1194
	Yes	7 (0.2)	6 (0.4)	
면역억제제 처방력	No	4,328 (100.0)	1,601 (100.0)	0.5431
	Yes	1 (0.0)	0 (0.0)	
기구 사용력				
L-tube 사용력	No	3,347 (77.3)	778 (48.6)	< 0.0001
	Yes	982 (22.7)	823 (51.4)	
CVP catheter 사용력	No	3,335 (77.0)	911 (56.9)	< 0.0001
	Yes	994 (23.0)	690 (43.1)	
Foley catheter 사용력	No	2,549 (58.9)	502 (31.4)	< 0.0001
	Yes	1,780 (41.1)	1,099 (68.6)	
이전 항균제 사용력	No	1,151 (26.6)	314 (19.6)	< 0.0001
	Yes	3,178 (73.4)	1,287 (80.4)	
의료기관 이용력	No	34 (0.8)	18 (1.1)	0.214
	Yes	4,295 (99.2)	1,583 (98.9)	
선행질환				
신생물	No	3,508 (81.0)	1,303 (81.4)	0.7586
	Yes	821 (19.0)	298 (18.6)	

항목	구분	ESBL (%)		P-value
		비생성(N=4,329)	생성(N=1,601)	
당뇨병	No	2,897 (66.9)	1,117 (69.8)	0.0373
	Yes	1,432 (33.1)	484 (30.2)	
허혈성 심장질환	No	3,894 (90.0)	1,468 (91.7)	0.0431
	Yes	435 (10.0)	133 (8.3)	
뇌혈관질환	No	3,741 (86.4)	1,203 (75.1)	< 0.0001
	Yes	588 (13.6)	398 (24.9)	
만성 하부호흡기질환	No	3,597 (83.1)	1,339 (83.6)	0.6183
	Yes	732 (16.9)	262 (16.4)	
간질환	No	3,588 (82.9)	1,455 (90.9)	< 0.0001
	Yes	741 (17.1)	146 (9.1)	
만성 신장병	No	3,991 (92.2)	1,338 (83.6)	< 0.0001
	Yes	338 (7.8)	263 (16.4)	
감염형태				
패혈증	No	3,936 (90.9)	1,441 (90.0)	0.2818
	Yes	393 (9.1)	160 (10.0)	
요로감염	No	3,789 (87.5)	1,310 (81.8)	< 0.0001
	Yes	540 (12.5)	291 (18.2)	
연조직감염	No	4,220 (97.5)	1,567 (97.9)	0.3796
	Yes	109 (2.5)	34 (2.1)	
하부호흡기감염	No	2,656 (61.4)	903 (56.4)	0.0005
	Yes	1,673 (38.6)	698 (43.6)	
Charlson Comorbidity Index	0	367 (8.5)	136 (8.5)	0.404
	1	461 (10.6)	179 (11.2)	
	2	516 (11.9)	166 (10.4)	
	3 이상	2,985 (69.0)	1,120 (70.0)	

Bold form은 통계적으로 유의함

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; TNP, total parenteral nutrition; CVP, central venous pressure

2. ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염의 위험인자

뇌혈관질환과 만성 신장병의 선행질환이 있는 경우, 요로감염인 경우, 투석력이 있는 경우, 기구사용력(L-tube, CVP catheter, Foley catheter)이 있는 경우 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염 위험이 높았다<표 3-6>.

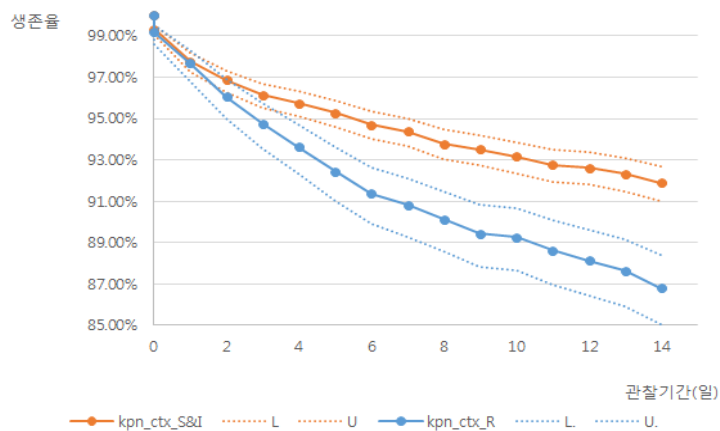
<표 3-6> ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염의 위험인자: 다변량 분석

		Odd Ratio	95% CI
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.465	1.249-1.718
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.704	1.345-2.159
요로감염	No	1	-
	Yes	1.761	1.484-2.09
투석력	No	1	-
	Yes	2.162	1.586-2.948
L-tube 사용력	No	1	-
	Yes	2.145	1.852-2.486
CVP catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.338	1.152-1.554
Foley catheter 사용력	No	1	-
	Yes	2.077	1.787-2.414

Abbreviations: CI, confidence interval; CVP, central venous pressure

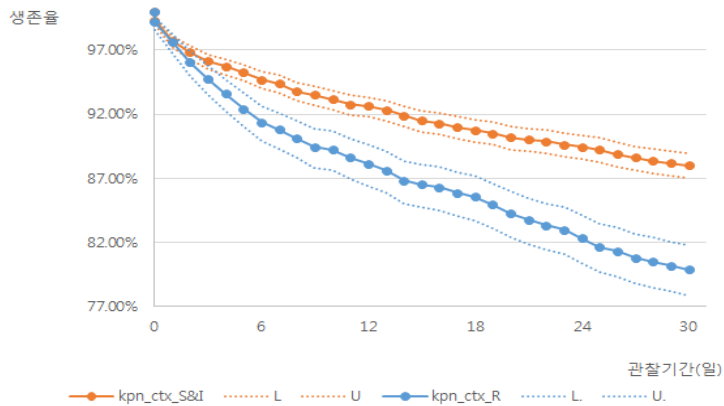
3. ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염의 사망률

K. pneumoniae 감염 후 14일 이내 사망자는 563명이고 *K. pneumoniae* 감염 후 생존자는 5,367명으로 14일 사망률은 9.5%이었다. *K. pneumoniae* 감염 후 30일 이내 사망자는 842명이고 *K. pneumoniae* 감염 후 생존자는 5,088명으로 30일 사망률은 14.2%이었다.



Abbreviations: kpn_ctx_S&I, cefotaxime-susceptible or intermediate *Klebsiella pneumoniae*; kpn_ctx_R, cefotaxime-resistant *K. pneumoniae*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-3] ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염환자의 14일 생존율



Abbreviations: kpn_ctx_S&I, cefotaxime-susceptible or intermediate *Klebsiella pneumoniae*; kpn_ctx_R, cefotaxime-resistant *K. pneumoniae*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-4] ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염환자의 30일 생존율

4. *K. pneumoniae* 감염환자의 14일 사망 예후인자

K. pneumoniae 감염환자에서 14일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *K. pneumoniae* 가 ESBL 생성균일 때, 선행질환(신생물, 당뇨병, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 만성 신장병)이 동반시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많았다<표 3-7>.

<표 3-7> *K. pneumoniae* 감염환자의 14일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
ESBL 생성	No	1	-
	Yes	1.618	1.332-1.964
신생물	No	1	-
	Yes	2.64	2.164-3.222
당뇨병	No	1	-
	Yes	1.277	1.056-1.546
허혈성 심장질환	No	1	-
	Yes	1.447	1.099-1.904
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.53	1.223-1.914
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.586	1.219-2.064
패혈증	No	1	-
	Yes	1.851	1.427-2.402
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.379	1.932-2.93

Abbreviations: ESBL, Extended-spectrum β -lactamase; CI, confidence interval

5. *K. pneumoniae* 감염환자의 30일 사망 예후인자

K. pneumoniae 감염환자에서 30일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *K. pneumoniae* 가 ESBL 생성균일 때, 선행질환(신생물, 당뇨병, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 만성 신장병)이 동반시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많았다. TPN 이용률은 14일 사망과는 관련성이 없었지만 30일 사망률과 관련성을 확인할 수 있었다<표 3-7>.

<표 3-8> *K. pneumoniae* 감염환자의 30일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
ESBL 생성	No	1	-
	Yes	1.794	1.521-2.117
신생물	No	1	-
	Yes	3.259	2.751-3.862
당뇨병	No	1	-
	Yes	1.206	1.023-1.421
허혈성 심장질환	No	1	-
	Yes	1.385	1.087-1.764
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.394	1.145-1.697
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.536	1.218-1.937
패혈증	No	1	-
	Yes	1.766	1.404-2.222
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.318	1.94-2.769
TPN 이용률	No	1	-
	Yes	3.895	1.191-12.735

Abbreviations: ESBL, Extended-spectrum β -lactamase; CI, confidence interval; TPN, total parenteral nutrition

제3절 *S. aureus* 감염환자 특성 및 치료경향

1. Oxacillin 내성 유무에 따른 *S. aureus* 감염환자의 특성

Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염의 경우 oxacillin 감수성이나 중간내성을 보이는 *S. aureus*에 의한 감염에 비해 남성, 70세 이상의 고령, 투석력, TPN 처방력, 기구 사용력, 이전 항균제 사용력이 있는 경우가 더 많았고, 관련된 선행 질환으로는 뇌혈관질환과 만성 하부호흡기질환이 있었다<표 3-9>. 감염형태는 패혈증, 요로감염, 및 하부호흡기 감염에서는 oxacillin 내성 *S. aureus* 감염이 많았고, 연조직감염에서는 감수성이나 중간 내성을 보이는 균주의 감염이 더 많았다.

<표 3-9> Oxacillin 내성 유무에 따른 *S. aureus* 감염환자의 특성: 단변량분석

변수	구분	Oxacillin 내성여부 (%)		P-value	
		감수성 혹은 중간내성(N=3,499)	내성(N=3,618)		
성별	여	1,666 (47.6)	1,608 (44.4)	0.0073	
	남	1,833 (52.4)	2,010 (55.6)		
연령	0-9세	336 (9.6)	281 (7.8)	< 0.0001	
	10-19세	205 (5.9)	74 (2.1)		
	20-29세	178 (5.1)	76 (2.1)		
	30-39세	187 (5.3)	132 (3.7)		
	40-49세	358 (10.2)	260 (7.2)		
	50-59세	497 (14.2)	392 (10.9)		
	60-69세	460 (13.2)	493 (13.6)		
	70-79세	685 (19.6)	970 (26.8)		
80세 이상	593 (17.0)	940 (26.0)			
수술력	No	3,495 (99.9)	3,616 (99.9)	0.3909	
	Yes	4 (0.1)	2 (0.1)		
투석력	No	3,323 (95.0)	3,368 (93.1)	0.0008	
	Yes	176 (5.0)	250 (6.9)		
항암제 처방력	No	3,415 (97.6)	3,554 (98.2)	0.0619	
	Yes	84 (2.4)	64 (1.8)		
TPN 처방력	No	3,494 (99.9)	3,599 (99.5)	0.0054	
	Yes	5 (0.1)	19 (0.5)		
면역억제제 처방력	No	3,499 (100.0)	3,617 (100.0)	0.3254	
	Yes	0 (0.0)	1 (0.0)		
기구 사용력	L-tube 사용력	No	2,887 (82.5)	2,131 (58.9)	< 0.0001
		Yes	612 (17.5)	1,487 (41.1)	

변수	구분	Oxacillin 내성여부 (%)		P-value
		감수성 혹은 중간내성(N=3,499)	내성(N=3,618)	
CVP catheter 사용력	No	2,907 (83.1)	2,351 (65.0)	< 0.0001
	Yes	592 (16.9)	1,267 (35.0)	
Foley catheter 사용력	No	2,436 (69.6)	1,663 (46.0)	< 0.0001
	Yes	1,063 (30.4)	1,955 (54.0)	
이전 항균제 사용여부	No	1,357 (38.8)	961 (26.6)	< 0.0001
	Yes	2,142 (61.2)	2,657 (73.4)	
의료기관이용력	No	12 (0.3)	29 (0.8)	0.0106
	Yes	3,487 (99.7)	3,589 (99.2)	
선행질환				
신생물	No	2,980 (85.2)	3,049 (84.2)	< 0.2947
	Yes	519 (14.8)	569 (15.7)	
당뇨병	No	2,527 (72.2)	2,580 (71.3)	< 0.3936
	Yes	972 (27.8)	1,038 (28.7)	
허혈성 심장질환	No	3,242 (92.7)	3,308 (91.4)	< 0.0567
	Yes	257 (7.3)	310 (8.6)	
뇌혈관질환	No	3,089 (88.3)	2,936 (81.1)	< 0.0001
	Yes	410 (11.7)	682 (18.9)	
만성 하부호흡기질환	No	3,093 (88.4)	2,953 (81.6)	< 0.0001
	Yes	406 (11.6)	665 (18.4)	
간질환	No	3,183 (91.0)	3,336 (92.2)	0.0601
	Yes	316 (9.0)	282 (7.8)	
만성 신장병	No	3,119 (89.1)	3,175 (87.8)	0.0679
	Yes	380 (10.9)	443 (12.2)	
감염형태				
패혈증	No	3,337 (95.4)	3,258 (90.1)	< 0.0001
	Yes	162 (4.6)	360 (9.9)	
요로감염	No	3,326 (95.1)	3,278 (90.6)	< 0.0001
	Yes	173 (4.9)	340 (9.4)	
연조직감염	No	3,078 (88.0)	3,379 (93.4)	< 0.0001
	Yes	421 (12.0)	239 (6.6)	
하부호흡기감염	No	2,486 (71.1)	2,010 (55.6)	< 0.0001
	Yes	1,013 (28.9)	1,608 (44.4)	
Charlson Comorbidity Index	0	453 (13.0)	485 (13.4)	0.7395
	1	524 (15.0)	547 (15.1)	
	2	439 (12.6)	425 (11.8)	
	3 이상	2,083 (59.5)	2,161 (59.7)	

Bold form은 통계적으로 유의함

Abbreviations: TPN, total parenteral nutrition; CVP, central venous pressure

2. Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염의 위험인자

감염형태로는 패혈증, 요로감염 및 하부호흡기감염인 경우와 기구사용력(L-tube, CVP catheter, Foley catheter)이 있는 경우 oxacillin 내성 *S. aureus* 감염 위험이 높았다<표 3-10>.

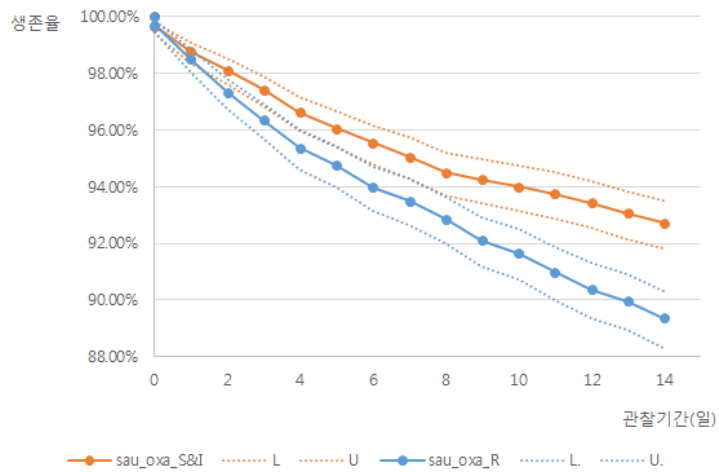
<표 3-10> Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염의 위험인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
패혈증	No	1	-
	Yes	1.371	1.114-1.687
요로감염	No	1	-
	Yes	1.509	1.234-1.846
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	1.479	1.304-1.678
L-tube 사용력	No	1	-
	Yes	1.906	1.652-2.199
CVP catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.363	1.182-1.571
Foley catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.543	1.351-1.763

Abbreviations: CI, confidence interval; CVP, central venous pressure

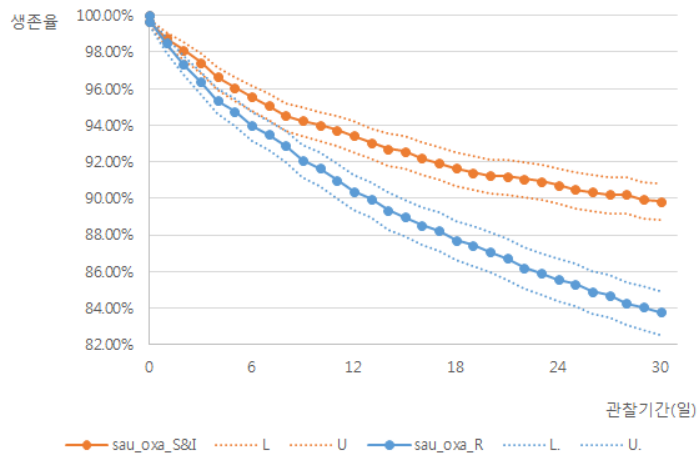
3. Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염의 사망률

S. aureus 감염 후 14일 이내 사망자는 641명이고 *S. aureus* 감염 후 생존자는 6,476명으로 14일 사망률은 9.0%이었다. *S. aureus* 감염 후 30일 이내 사망자는 943명이고 *S. aureus* 감염 후 생존자는 6,174명으로 30일 사망률은 13.2%이었다.



Abbreviations: sau_oxa_S&I, oxacillin-susceptible or intermediate *Staphylococcus aureus*; sau_oxa_R, oxacillin-resistant *S. aureus*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-5] Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염환자의 14일 생존율



Abbreviations: sau_oxa_S&I, oxacillin-susceptible or intermediate *Staphylococcus aureus*; sau_oxa_R, oxacillin-resistant *S. aureus*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-6] Oxacillin 내성 *S. aureus* 감염환자의 30일 생존율

4. *S. aureus* 감염환자의 14일 사망 예후인자

S. aureus 감염환자에서 14일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *S. aureus*가 oxacillin에 내성일 때, 선행질환(신생물, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 간질환, 만성 신장병)이 동반 시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많았다 <표 3-11>.

<표 3-11> *S. aureus* 감염환자의 14일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
Oxacilin 내성	감수성 혹은 중간내성	1	-
	내성	1.22	1.024-1.454
신생물	No	1	-
	Yes	3.074	2.543-3.716
허혈성 심장질환	No	1	-
	Yes	1.597	1.223-2.086
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.276	1.025-1.589
간질환	No	1	-
	Yes	1.654	1.282-2.135
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.338	1.042-1.719
패혈증	No	1	-
	Yes	2.45	1.919-3.127
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.168	1.775-2.649

Abbreviation: CI, confidence interval

5. *S. aureus* 감염환자의 30일 사망 예후인자

S. aureus 감염환자에서 30일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *S. aureus*가 oxacillin에 내성일 때, 선행질환(신생물, 허혈성심장질환, 뇌혈관질환, 간질환, 만성 신장병)이 동반 시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우로 14일 사망의 예후인자와 동일하였다 <표 3-12>.

<표 3-12> *S. aureus* 감염환자의 30일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
Oxacillin 내성	감수성 혹은 중간내성	1	-
	내성	1.388	1.192-1.616
신생물	No	1	-
	Yes	3.68	3.117-4.345
허혈심장질환	No	1	-
	Yes	1.511	1.19-1.919
뇌혈관질환	No	1	-
	Yes	1.345	1.114-1.625
간질환	No	1	-
	Yes	1.692	1.352-2.119
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.369	1.101-1.702
패혈증	No	1	-
	Yes	2.764	2.23-3.428
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	2.317	1.952-2.751

Abbreviation: CI, confidence interval

제4절 *E. faecium* 감염환자 특성 및 치료경향

1. Vancomycin 내성 유무에 따른 *E. faecium* 감염환자의 특성

Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염의 경우 vancomycin 감수성 이나 중간내성을 보이는 *E. faecium*에 의한 감염에 비해 남성, 70세 이상의 고령, 투석력, TPN 처방력, 기구 사용력, 이전 항균제 사용력이 있는 경우가 더 많았고, 관련된 선행 질환으로는 뇌혈관질환과 만성 하부호흡기질환이 있었다<표 3-13>.

<표 3-13> Vancomycin 내성 유무에 따른 *E. faecium* 감염환자의 특성: 단변량분석

변수	구분	Vancomycin (%)		P-value
		감수성 혹은 중간내성(N=1,542)	내성(N=935)	
성별	여	982 (63.7)	555 (59.4)	0.0315
	남	560 (36.3)	380 (40.6)	
연령	0-9세	145 (9.5)	7 (0.8)	< 0.0001
	10-19세	8 (0.5)	5 (0.5)	
	20-29세	18 (1.2)	11 (1.2)	
	30-39세	21 (1.4)	15 (1.6)	
	40-49세	59 (3.8)	34 (3.6)	
	50-59세	124 (8.0)	88 (9.4)	
	60-69세	198 (12.8)	129 (13.8)	
	70-79세	489 (31.7)	293 (31.3)	
	80세 이상	480 (31.1)	353 (37.8)	
수술력	No	1,537 (99.7)	935 (100.0)	0.0813
	Yes	5 (0.3)	0 (0.0)	
투석력	No	1,418 (92.0)	813 (87.0)	< 0.0001
	Yes	124 (8.0)	122 (13.0)	
항암제 치료력	No	1,492 (96.8)	912 (97.5)	0.2642
	Yes	50 (3.2)	23 (2.5)	
TPN 처방력	No	1,529 (99.2)	934 (99.9)	0.0178
	Yes	13 (0.8)	1 (0.1)	
면역억제제 처방력	No	1,542 (100.0)	935 (100.0)	-
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	
기구사용력				
L-tube 사용력	No	960 (62.3)	436 (46.6)	< 0.0001
	Yes	582 (37.7)	499 (53.4)	
CVP catheter 사용력	No	933 (60.5)	449 (48.0)	< 0.0001
	Yes	609 (39.5)	486 (52.0)	
Foley catheter 사용력	No	607 (39.4)	236 (25.2)	< 0.0001
	Yes	935 (60.6)	699 (74.8)	
항균제 사용여부	No	210 (13.6)	142 (15.2)	0.2785
	Yes	1,332 (86.4)	793 (84.8)	

변수	구분	Vancomycin (%)		P-value
		감수성 혹은 중간내성(N=1,542)	내성(N=935)	
의료기관이용력	No	7 (0.5)	7 (0.8)	0.3429
	Yes	1,535 (99.5)	928 (99.2)	
선행질환				
신생물	No	1,143 (74.1)	716 (76.6)	0.1714
	Yes	399 (25.9)	219 (23.4)	
당뇨병	No	1,053 (68.3)	639 (68.3)	0.9775
	Yes	489 (31.7)	296 (31.7)	
허혈성 심장질환	No	1,393 (90.3)	837 (89.5)	0.5098
	Yes	149 (9.7)	98 (10.5)	
뇌혈관질환	No	1,342 (87.0)	775 (82.9)	0.0046
	Yes	200 (13.0)	160 (17.1)	
만성 하부호흡기질환	No	1,293 (83.9)	804 (86.0)	0.1525
	Yes	249 (16.1)	131 (14.0)	
간질환	No	1,324 (85.9)	825 (88.2)	0.0912
	Yes	218 (14.1)	110 (19.8)	
만성 신장병	No	1,326 (86.0)	749 (80.1)	0.0001
	Y	216 (14.0)	186 (19.9)	
감염형태				
패혈증	No	1,375 (89.2)	825 (88.2)	0.4743
	Yes	167 (10.8)	110 (11.8)	
요로감염	No	1,301 (84.4)	791 (84.6)	0.8793
	Yes	241 (15.6)	144 (15.4)	
연조직감염	No	1,505 (97.6)	914 (97.8)	0.8065
	Yes	37 (2.4)	21 (2.2)	
하부호흡기감염	No	1,000 (64.9)	571 (61.1)	0.0582
	Yes	542 (35.1)	364 (38.9)	
Charlson Cormordity Index	0	94 (6.1)	51 (5.5)	0.1073
	1	107 (7.0)	86 (9.2)	
	2	130 (8.4)	64 (6.8)	
	3 이상	1,211 (78.5)	734 (78.5)	

Bold form은 통계적으로 유의함

Abbreviations: TPN, total parenteral nutrition; CVP, central venous pressure

2. Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염의 위험인자

하부호흡기감염이 선행질환인 경우와 기구사용력(L-tube, Foley catheter)이 있는 경우 Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염 위험이 높았다<표 3-14>.

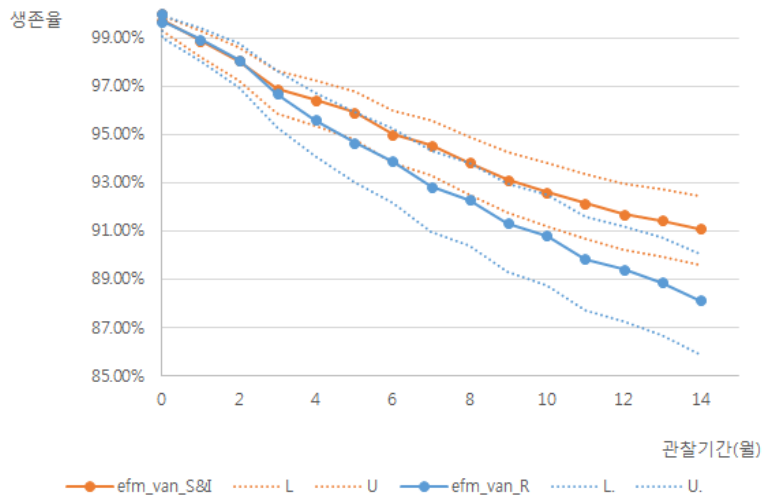
<표 3-14> Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염의 위험인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
하부호흡기감염	No	1	-
	Yes	1.298	1.049-1.607
L-tube 사용력	No	1	-
	Yes	1.384	1.138-1.684
Foley catheter 사용력	No	1	-
	Yes	1.644	1.332-2.029

Abbreviation: CI, confidence interval

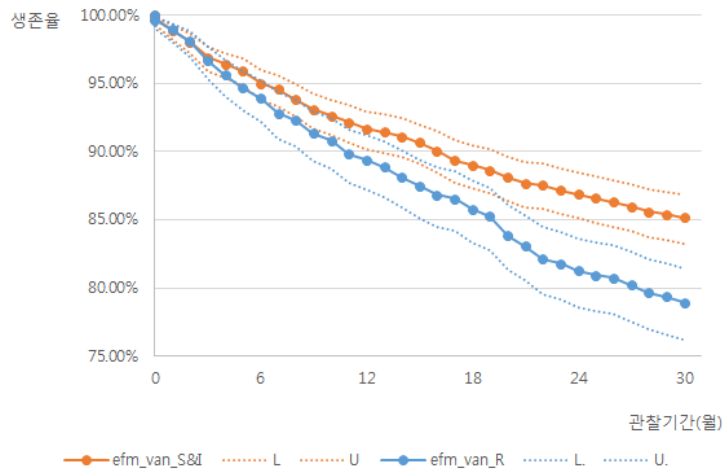
3. Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염의 사망률

E. faecium 감염 후 14일 이내 사망자는 248명이고 *E. faecium* 감염 후 생존자는 2,229명으로 14일 사망률은 10.0%이었다. *E. faecium* 감염 후 30일 이내 사망자는 426명이고 *E. faecium* 감염 후 생존자는 2,051명으로 30일 사망률은 17.2%이었다.



Abbreviations: efm_van_S&I, vancomycin-susceptible or intermediate *Enterococcus faecium*; efm_van_R, vancomycin-resistant *E. faecium*; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-7] Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염환자의 14일 생존율



Abbreviations: efm_van_S&I, vancomycin-susceptible or intermediate Enterococcus faecium; efm_van_R, vancomycin-resistant E. faecium; L, lower margin; U, upper margin

[그림 3-8] Vancomycin 내성 *E. faecium* 감염환자의 30일 생존율

4. *E. faecium* 감염환자의 14일 사망 예후인자

E. faecium 감염환자에서 14일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *E. faecium* 가 vancomycin에 내성일 때, 남성, 선행질환(신생물, 만성 신장병)이 동반 시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증이였다<표 3-15>.

<표 3-15> *E. faecium* 감염환자의 14일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
Vancomycin 내성	감수성 혹은 중간내성	1	-
	내성	1.371	1.043-1.803
성별	여	1	-
	남	1.702	1.295-2.236
신생물	No	1	-
	Yes	1.794	1.337-2.407
만성 신장병	No	1	-
	Yes	1.642	1.154-2.336
패혈증	No	1	-
	Yes	1.732	1.195-2.512

Abbreviation: CI, confidence interval

5. *E. faecium* 감염환자의 30일 사망 예후인자

E. faecium 감염환자에서 30일 사망과 관련된 예후인자는 분리된 *E. faecium* 가 vancomycin에 내성일 때, 남성, 선행질환(신생물, 간질환, 만성 신장병)이 동반 시에 사망위험이 높았고 감염형태는 패혈증과 하부호흡기감염인 경우가 많았다<표 3-16>.

<표 3-16> *E. faecium* 감염환자의 30일 사망 예후인자: 다변량 분석

변수	구분	Odd Ratio	95% CI
Vancomycin 내성	감수성 혹은 중간내성	1	-
	내성	1.506	1.209-1.877
성별	여	1	-
	남	1.502	1.205-1.872
신생물	N	1	-
	Y	2.167	1.709-2.748
간질환	N	1	-
	Y	1.477	1.103-1.978
만성 신장병	N	1	-
	Y	1.711	1.288-2.272
패혈증	N	1	-
	Y	2.06	1.525-2.784
하부호흡기감염	N	1	-
	Y	1.584	1.218-2.061

Abbreviation: CI, confidence interval

제4장

고찰

제1절 고찰	53
제2절 연구의 의의	55
제3절 활용 제안	55

제4장 고찰

제1절 고찰

감염질환의 발생은 숙주의 감염에 대한 취약성도 중요한 요인이다. 본 연구에서는 성별, 고령, 수술력, 혈액투석, 항암치료, 완전비경구영양법, 면역억제제 사용 및 선행질환의 영향에 대하여 살펴보았다. 항균제내성 세균의 종류에 따라 차이는 보였지만 당뇨, 허혈성 심장질환, 심혈관계질환, 만성 하부호흡기질환, 간질환, 만성 신질환, 악성 종양의 환자의 경우 항균제내성 세균의 감염에 주의를 기울여야 하겠다. 본 연구에서 Charlson Comorbidity Score를 이용한 중증도를 구하여 비교하였는데 중증도와 항균제내성 세균의 감염의 증가와는 의미있는 결과를 얻지 못하였다.

항균제 사용이 내성세균 감염의 위험인자인 것은 많은 연구에서 잘 알려져 있다.²⁰⁻²² 기존의 국민건강보험 코호트 자료를 이용한 항균제 사용량 분석 연구³¹에서 2002년에는 인구 천명 당 하루 약 16명이 처방(daily defined dose/1,000 inhabitants/day)을 받는 수준에서 2013년에는 24명으로 증가하였음을 확인하였다. 이는 OECD 평균에 비해 높은 수준이며, 전체 72%에 해당하는 항균제가 외래에서 처방되며, 주로 10세 이하 소아와 70세 이상 고령이 주로 투여 받고 있음을 알 수 있었다. 특히 상부호흡기 감염에서 penicillins과 cephalosporin의 투여가 빈번한 것이 문제가 되고 있다.

주요 항균제 내성세균의 증감이 전체적인 항균제 사용량의 변화와 관련성이 있다.³²⁻³⁴ *E. coli*의 경우 fluoroquinolone, cefoxitin, 및 cefotaxime 항균제 사용량과 질병관리본부 주관 항균제 내성세균 모니터링 시스템의 내성률이 좋은 상관 관계를 보였다.³² 구체적으로는 지속적으로 증가하고 있는 *E. coli*의 fluoroquinolone 내성률과 전국 ciprofloxacin 사용량의 상관계수는 0.90 ($P < 0.0001$)이었고, cefotaxime 내성률과 전국 3세대 cephalosporin 사용량의 상관계수는 0.96 ($P < 0.0001$)이었다. 국내에서 *E. coli*의 cefoxitin 내성률은 감소하고 있는데, 이 연구에서 전국의 cephamycin 사용량이 2년 차이를 두고 cefoxitin 내성률 감소와 상관성을 보였다. ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 등의 확산으로 그 치료제인 carbapenem의 사용량이 지속적으로 증가

하고 있는데,³¹ 2010년 급격하게 증가한 국내 *A. baumannii*의 carbapenem 내성률과 carbapenem 항균제 사용량의 증가가 연관이 있음을 확인할 수 있었다.³³ *P. aeruginosa*의 경우 amikacin 이나 gentamicin에 대한 내성률이 감소하는 추세를 보였는데, 이는 같은 계열인 aminoglycoside 항균제 사용량 감소와 연관이 있었다.³⁴

본 연구에서도 주요 항균제 내성균인 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, MRAS 및 VRE의 감염에서 이전 항균제 사용이 중요한 위험인자로 도출되었는데, 항균제 내성 세균의 관리에 한번 적절한 항균제 사용이 중요한 요인임을 재확인 할 수 있었다. 항균제 내성세균 감염과 확산을 막기 위한 주요 대책으로 항균제의 적절한 사용이 매우 중요하며, 많은 나라에서 국가 항균제 내성 관리 대책을 수립하여 관리하고 있다. 국내에서도 의약분업이 2000년에 도입되었고, 2001년 약제사용 적정성 평가 및 2014년 평가결과에 따른 가감 지급 사업 등을 통해 항균제의 적절한 사용을 유도하고 있다.³⁵

L-tube, CVP catheter, 및 Foley catheter 같은 기구 사용이 항균제 내성세균 감염의 중요한 위험인자로 본 연구에서도 확인되었는데, 주요 항균제 내성균에 의한 의료관련 감염은 중심정맥관관련 혈류감염, 인공호흡기관련 폐렴, 요도관 관련 감염의 형태가 흔한 것으로 알려져 있다.³⁶ 의료관련 감염이 발생한 환자는 유병률과 사망률이 증가하고, 환자에게 정신적 신체적 고통을 초래할 뿐 아니라 의료비용의 증가로 사회적 부담이 늘어나게 된다. 이를 관리하기 위해서는 의료행위 중 발생하는 감염 및 병원 전반에서의 감염관리를 담당하는 의료관련 감염관리 체계를 강화할 필요가 있으며, 적절한 가이드라인의 설정과 소요 비용에 대한 현실적인 보상이 필수적이다. 예를 들면 중심정맥관관련 혈류감염의 감소를 위하여 불필요한 CVP catheter 사용을 줄이고, 삽입 부위 피부소독을 철저히 하는 것을 들 수 있겠고, 요도관 관련 감염을 예방하기 위한 Foley catheter 교체에 관한 질관리 감염 프로그램을 개발하는 것 등이다.³⁷ 의료관련 감염 관리에 필요한 적절한 재원을 마련하기 어렵고, 이에 대한 보상체계가 충분치 않아서 의료기관에서 적극적으로 감염관리 활동을 하는데 어려움이 크다. 의료관련감염 예방을 위한 활동에 소모되는 소모품 및 진료재료 등의 제반비용은 재료비 산정이 되지 않은 경우가 대부분이어서 적정 수가 반영이 필요하며 현실적인 수준으로의 보상이 필요하며, 시설적인 부분에서의 투자가 이루어 질수 있도록 유도할 필요가 있다.

ESBL 생성 *E. coli* 이나 *K. pneumoniae*는 비생성 균에 비해 14일과 30일 사망률이 모두 높았고, 예후인자 분석에서도 ESBL 생성 유무가 중요한 인자임을 확인할 수 있었다. *S. aureus*나 *E. faecium*의 경우도 oxacillin이나 vancomycin 내성 유무에 따라

같은 결과를 보였다. 이는 항균제 내성은 감염증 치료 실패의 주요 원인 중 하나라는 결과 와 일치한다.^{2,3} 이는 기존의 선행 연구와 일관성 있는 결과 였는데, *E. faecium* 패혈증 환자를 대상으로 한 연구²³에서 vancomycin에 내성과 관련된 vanA 내성유전자가 검출이 중요하였고, *S. aureus*의 혈류감염에서 좋지 못한 예후를 보이는 균은 SCCmec type II를 가지고 있어 oxacillin에 내성을 보이며, erythromycin과 clindamycin 등에도 동반 내성이 많았다.²⁵ 또한 *K. pneumoniae* 혈류감염의 예후에 미치는 영향에 대하여 평가²⁸에서도 다제내성과 고독성이 동반된 *wzi50* 캡슐형의 *K. pneumoniae*가 좋지 않은 예후와 연관성이 있음을 확인하였다. 따라서 다제내성 세균 감염환자의 경우 예후와 관련된 인자를 파악하고 위험군인 경우 적극적으로 치료할 필요가 있겠다.

제2절 연구의 의의

본 연구를 통해 국민건강보험 공단과 병원자료를 연계한 맞춤형자료를 이용하여 기존 연구에 비해 대규모로 신속하게 항생제 내성균 감염 환자의 특성과 치료 경향을 분석하여 감염 혹은 사망과 관련된 위험인자를 도출할 수 있었다.

제3절 활용 제안

본 연구 기법을 이용하여 항생제 내성균 감염 환자의 특성과 치료 경향을 특정 환자군과 의료기관 맞춤형으로 효과적으로 얻을 수 있으리라 생각된다. 이러한 자료들은 각 지역의 내성현황, 환자군 및 의료기관에 상황에 맞는 효과적인 감염관리 정책을 수립하여 항균제 내성세균의 확산을 방지하는 데 근거 자료를 확보하는데 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

참고문헌

1. Kim D, Ahn JY, Lee CH, et al. Increasing resistance to extended-spectrum cephalosporins, fluoroquinolone, and carbapenem in gram-negative bacilli and the emergence of carbapenem non-susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*: Analysis of Korean antimicrobial resistance monitoring system (KARMS) data from 2013 to 2015. *Ann Lab Med*. 2017;37:231-9.
2. Martin-Loeches I, Diaz E, Valles J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:516-24.
3. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis*. 2002;35:982-9.
4. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organization [updated 2021 Oct 30; cited 2021 Oct 30]. Available from: https://www.amcra.be/files/WHO_actieplan_90
5. Ryu S. The new korean action plan for containment of antimicrobial resistance. *J Global Antimicrob Resis*. 2017;8:70-73.
6. Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. Center for Disease Control and Prevention [updated 2021 Oct 30; cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/2019-ar-threats-report-508>
7. Chalmers SJ, Wylam ME. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infection and treatment options. *Methods Mol Biol*. 2020;2069:229-51.
8. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00020-18.
9. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Vancomycin-resistant Enterococci: Therapeutic challenges in the 21st century. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:415-39.
10. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-alanine. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:21-5.
11. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017;90:269-81.

12. Kim YA, Park YS. Epidemiology and treatment of antimicrobial resistant gram-negative bacteria in Korea. *Korean J Intern Med*. 2018;33:247-55.
13. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, et al. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the united states. *Clin Infec Dis*. 2010;51:286-94.
14. Souza RD, Pinto NA, Hwang I, et al. Molecular epidemiology and resistome analysis of multidrug-resistant ST11 *klebsiella pneumoniae* strain containing multiple copies of extended-spectrum β -lactamase genes using whole-genome sequencing. *New Microbiol*. 2017;40:38-44.
15. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med*. 2017;37:303-15.
16. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1290-7.
17. Kopotsa K, Osei Sekyere J, Mbelle NM. Plasmid evolution in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1457:61-91.
18. Lee H, Yoon EJ, Kim D, et al. Establishment of the South Korean national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS, in 2016. *Euro Surveill*. 2018;23:1700734.
19. 19. 국내 종합병원 내 다제내성균 조사 및 특성 분석[Internet]. 질병관리청[updated 2021 Oct 30; cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/search/search.es?mid=a20101000000>
20. Kim H, Kim YA, Park YS, et al. Risk factors and molecular features of sequence type (ST) 131 extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in community-onset bacteremia. *Sci Rep*. 2017;7:14640.
21. Lee Y, Kim YA, Kim D, et al. Risk factors of community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in South Korea using national health insurance claims data. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:723-7.
22. Kim YA, Lee SJ, Park YS, et al Risk factors for carbapenemase-producing *Enterobacterales* infection or colonization in a Korean intensive care unit: A case-control study. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:680.
23. Kim D, Yoon EJ, Hong JS, et al. Impact of *vanA*-positive *Enterococcus faecium* exhibiting diverse susceptibility phenotypes to glycopeptides on 30-day mortality

- of patients with a bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02180-19.
24. Kim D, Lee H, Yoon EJ, et al. Prospective observational study of the clinical prognoses of patients with bloodstream infections caused by ampicillin-susceptible but penicillin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00291-19.
 25. Kim D, Hong JS, Yoon EJ, et al. Toxic shock syndrome toxin 1-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of clonal complex 5, the New York/Japan epidemic clone, causing a high early-mortality rate in patients with bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01362-19.
 26. Yoon EJ, Kim D, Lee H, et al. Mortality dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections and the influence of defective OprD on mortality: prospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2774-83.
 27. Yoon EJ, Kim D, Lee H, et al. Counter clinical prognoses of patients with bloodstream infections between causative *Acinetobacter baumannii* clones ST191 and ST451 belonging to the international clonal lineage II. *Front Public Health.* 2019;7:233.
 28. Kim D, Park BY, Choi MH, et al. Antimicrobial resistance and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30 day mortality in patients with bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:190-9.
 29. Kim KH. Comparative study on three algorithms of the ICD-10 Charlson comorbidity index with myocardial infarction patients. *J Prev Med Public Health.* 2010;43:42-9.
 30. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-82.
 31. Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Changes in antimicrobial usage patterns in Korea: 12-year analysis based on database of the national health insurance service-national sample cohort. *Sci Rep* 2018;8:12210.
 32. Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in *Escherichia coli* resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database. *PLoS One.* 2018;13:e0209580.

33. Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Abrupt increase in rate of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex strains isolated from general hospitals in Korea and correlation with carbapenem administration during 2002-2013. *Ann Lab Med*. 2018;38:179-81.
34. Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Correlation of aminoglycoside consumption and amikacin- or gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in long-term nationwide analysis: Is antibiotic cycling an effective policy for reducing antimicrobial resistance? *Ann Lab Med*. 2018;38:176-8.
35. Kim BN, Overview of antibiotic use in Korea. *Infect Chemother* 2012;44:250-62.
36. Kim JM, Park ES, Jeong JS, et al. Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. *Am J Infect Control*. 2000;28:454-8.
37. 2021년도 의료관련감염병 관리지침[Internet]. 질병관리청[updated 2021 Oct 30; cited 2021 Oct 30]. Available from: [http://www.jcdm.or.kr/modules/user/file/\[2021](http://www.jcdm.or.kr/modules/user/file/[2021)

공동연구보고서 2021-20-001

감염질환의 원인균의 항생제 내성 여부에 따른 환자 특성 및 치료경향의 분석

발행일	2022년 2월 28일
발행인	강도태, 김성우
편집인	이해종, 이천균
발행처	국민건강보험공단 건강보험연구원, 일산병원 연구소
주소	강원도 원주시 건강로 32(국민건강보험공단) 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

감염질환의 원인균의 항생제 내성 여부에 따른 환자 특성 및 치료경향의 분석