



다제내성균 현황

김도균 · 정석훈

연세대학교 의과대학 진단검사의학과 및 세균내성 연구소

Current status of multidrug-resistant bacteria

Dokyun Kim, MD · Seok Hoon Jeong, MD

Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The dissemination of multidrug-resistant (MDR) pathogen is of major public health concern as it leads to increased mortality rate, length of hospital stays, and medical expenses.

Current Concepts: Korean Government enacted an Infectious Disease Control and Prevention Act in 2009, and 6 MDR bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), vancomycin-resistant enterococci, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) have been legally declared as infectious diseases. According to the amendment of the Infectious Disease Control and Prevention Act in 2020, CRE and VRSA were classified as class 2 infectious diseases, and all cases of CRE and VRSA should be reported to the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Methicillin-resistant *S. aureus*, vancomycin-resistant enterococci, multidrug-resistant *P. aeruginosa*, and multidrug-resistant *A. baumannii* were classified as class 4 infectious diseases, and cases that occur need to be monitored at KDCA-designated sentinel hospitals to prevent further dissemination.

Discussion and Conclusion: In this review, the current antimicrobial resistance status of six types of MDR bacteria, legally declared as infectious diseases, was investigated. The Korean government is operating national antimicrobial resistance surveillance systems such as the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System and Korean Global Antimicrobial Surveillance System, as a foundation for preventing the spread of antimicrobial resistance. Certain steps need to be taken, such as establishing a surveillance system for antimicrobial usages, strengthening antimicrobial stewardship and infection control systems, and developing new antimicrobials in order for us to achieve the national goal.

Key Words: Anti-bacterial agents; Bacterial drug resistance; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin-resistant enterococci

Received: July 4, 2022 Accepted: July 14, 2022

Corresponding author: Seok Hoon Jeong

E-mail: kscpjsh@yuhs.ac

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

항생제 내성균의 증가는 감염질환 환자의 사망률, 재원기간, 의료비용 등의 증가로 이어지며, 여러 항생제에 동시에 내성을 나타내는 다제내성균의 확산은 심각한 공중보건문제로 대두되고 있다. 특히 그람음성세균과 그람양성세균에

Table 1. National antimicrobial resistance surveillance systems

System	KONSAR	KARMS	Kor-GLASS
Operating period	1997-2011	2002-2015	2016-present
Type of sentinel hospital	University hospitals	General hospitals Small to medium-sized hospital Clinic Geriatric hospitals	General hospitals
No. of general hospitals	24-44	About 30	9
Target pathogen	SAU, CNS, SPN, EFA, EFM, ECO, KPN, ECL, SMA, PAE, ACI, non-typoidal SAL	SAU, SPN, EFM, EFA, ECO, KPN, ECL, PAE, ACI, SAT, non-typoidal SAL, SHI, CAJ	SAU, EFM, EFA, SPN, ECO, KPN, SAL, SHI, PAE, ACI, NGO, CAN
Target specimen	All	All	Blood, urine, feces, genital, CSF
Method	Data collection	Data collection	Isolate collection
Antimicrobial susceptibility testing	Varied according to each hospital	Varied according to each hospital	Disk diffusion, broth microdilution
Isolate collection	No	Selective	All
Quality control	National accreditation	National accreditation	National accreditation and independent quality control center

KONSAR, Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance; KARMS, Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System; Kor-GLASS, Korean Global Antimicrobial Surveillance System; SAU, *Staphylococcus aureus*; CNS, coagulase-negative Staphylococci; SPN, *Streptococcus pneumoniae*; EFA, *Enterococcus faecalis*; EFM, *Enterococcus faecium*; ECO, *Escherichia coli*; KPN, *Klebsiella pneumoniae*; ECL, *Enterobacter cloacae*; SMA, *Serratia marcescens*; PAE, *Pseudomonas aeruginosa*; ACI, *Acinetobacter* species; SAL, *Salmonella* species; SAT, *Salmonella* Typhi; SHI, *Shigella* species; CAJ, *Campylobacter jejuni*; NGO, *Neisseria gonorrhoeae*; CAN, *Candida* species; CSF, cerebrospinal fluid.

의한 감염질환의 치료에 최후의 보루로 여겨지는 항생제인 carbapenem 계열과 glycopeptide 계열에 내성을 보이는 세균이 확산되면서, 그 심각성이 더욱 커지고 있다.

우리나라는 2009년 ‘감염병의 예방 및 관리에 관한 법률’을 통해 의료관련감염병을 신설하고, 2010년에 메티실린내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 반코마이신내성 황색포도알균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA), 반코마이신내성 장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE), 다제내성 녹농균(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MRPA), 다제내성 아시네토박터바우마니(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MRAB) 및 카바페넴내성 장내세균(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)의 6종 다제내성균 감염증을 법정 감염병으로 지정하였으며, 지정된 감염병에 대해서는 표본 감시를 통해 발생규모 및 유행 여부를 파악하고 관리하고 있다. 2017년에 다제내성균 중 중요도가 높은 CRE와 VRSA는 제3군 감염병으로 전환되어 전수 감시체계를 통해 감염환자 및 병원체보유환자의 관리가 시행되었다. 2020년에는 감염병예방법 개정에 따라, CRE와 VRSA는 제2급 감염병으로 분류되어 전수 감시체계를 지속적으로 운영하고 있

며, VRE, MRSA, MRPA 및 MRAB는 제4급 감염병으로 분류하여 표본감시기관을 대상으로 유행 및 확산 여부 감시를 지속하고 있다.

우리나라의 대표적인 항생제 내성 감시체계로는 Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR), Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) 및 Korean Global Antimicrobial Surveillance System (Kor-GLASS)이 있다. KONSAR는 1997년에 대학병원을 중심으로 시작하여, 약 24-44개 병원이 참여하여 내성률을 산출하였다[1]. 1997년부터 2004년까지는 매년, 2005년에서 2011년까지는 격년으로 항균제 내성률을 산출하여 학술지에 게재하였다. KARMS는 질병관리청이 주도하여 약 30여 개 종합병원을 대상으로 2002년부터 2015년까지 내성률을 산출하였으며, 산출된 결과는 국가 연보로 출간하였다[2]. Kor-GLASS는 2016년부터 현재까지 국내 9개 종합병원을 대상으로 균주를 수집하여 균종별 분석센터에서 감수성 시험을 시행하여 내성률을 산출하고 있다[3]. 3가지 감시체계는 대상 병원, 대상 균종, 내성률 산출 방법 등에서 차이가 있으나(Table 1), 이 논문에서는 상기 3가지 대표적인 항생제 내성 감시체계의 결과를 바탕으로 주요 다제내성균의 현황에 대하여 기술하고자 한다.

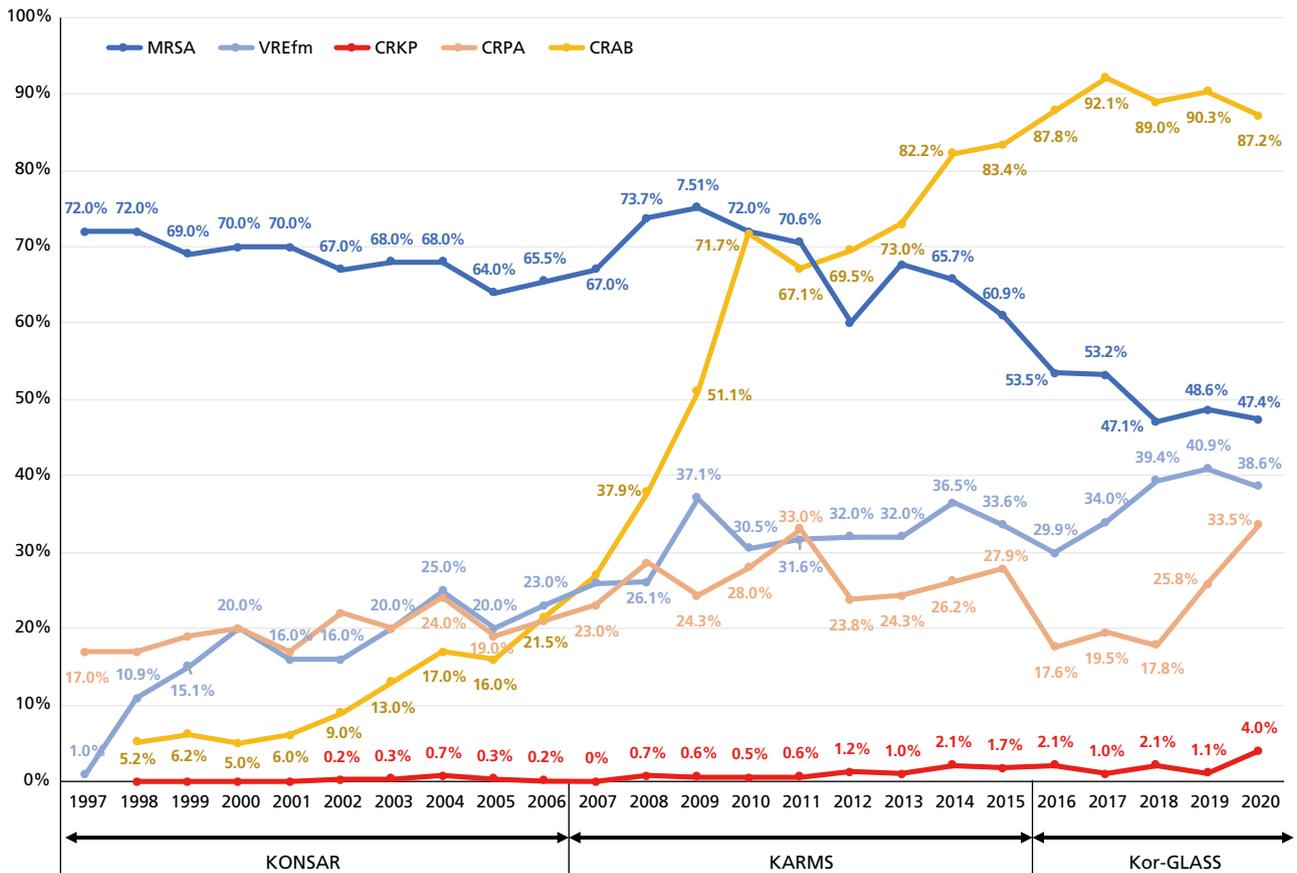


Figure 1. Rates of antimicrobial resistance in legally defined multidrug-resistant pathogens from 1997 to 2020. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VREfm, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*; CRKP, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; KONSAR, Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance; KARMS, Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System; Kor-GLASS, Korean Global Antimicrobial Surveillance System. Based on [7-17].

메티실린내성 황색포도알균

*S. aureus*의 methicillin 내성은 세균의 *mecA* 유전자에 획득에 의하는데, 이 유전자는 β -lactam 항생제에 친화력이 낮은 페니실린결합단백 2a (penicillin-binding protein 2a)를 전사하며, 이로 인하여 이 유전자를 지닌 숙주세균 (bacterial host)은 항-MRSA cephalosporin을 제외한 모든 β -lactam 계열 항생제에 대하여 내성 표현형을 보인다. 이 내성유전자는 이동성유전인자인 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)을 통해 수평적으로 전파되는 것으로 알려져 있고, SCC*mec*에 함께 존재하는 다른 계열 항생제에 대한 내성유전자에 의해 다제내성 표현형을 보이는 경우가 흔하다[4].

MRSA는 1983년에 국내에서 처음으로 보고되었으며, 이후 분리율이 급속도로 증가하였다. 1985년에 4개 병원에서 수집된 *S. aureus*의 methicillin 내성률은 약 15%였으나 [5], 2000년에 8개 기관에서 수집된 *S. aureus*의 methicillin 내성률은 64%로 크게 증가하였다[6]. 국내 종합병원을 대상으로 운영되었던 항균제 내성균 감시체계 KARMS의 결과에서도 2014년에 분리된 *S. aureus*의 oxacillin 내성률은 70%로 매우 높았다(Figure 1) [7-17]. 다행히도 MRSA의 비율은 최근 감소하는 추세를 보이고 있는데, 새로운 종합병원 감시체계 Kor-GLASS를 통하여 수집된 혈액분리 *S. aureus*의 oxacillin 내성률은 2017년의 53.2%에서 2019년에는 48.6%로 감소하였으며[8], 이는 병원 내 감염관리 체계의 강화, MRSA 탈집락화, 손 위생 수행률 향상, 감염병에

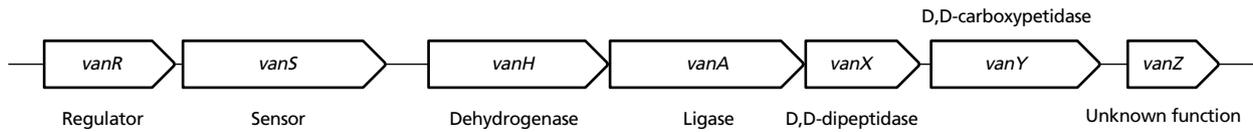


Figure 2. Structure of the *vanA* operon.

대한 인식 개선 등에 힘입은 것으로 생각된다.

과거에는 의료기관연관 감염 유래 MRSA (healthcare-associated MRSA)가 주로 분리되었으나, 1990년대 이후에는 지역사회 연관 MRSA (community-associated MRSA)도 크게 증가하였으며, 2000년대 후반에는 가축과 연관된 MRSA (livestock-associated MRSA)의 보고도 증가하고 있다[18,19]. 국내 의료기관연관 감염 유래 MRSA는 대부분 SCCmec II를 가지고 있는 sequence type (ST) 5 MRSA이며, New York/Japan 클론(USA100)으로 알려져 있다[20]. 지역사회 연관 MRSA에서는 SCCmec IV를 지닌 ST72 MRSA 클론이 가장 흔하게 분리되었으나, 최근에는 Panton-Valentine Leucocidin 독소를 생성하고 SCCmec IV를 가지고 있는 ST8 MRSA (USA300)도 증가하고 있다 [8,21]. 아직은 흔치 않지만 가축과 연관된 MRSA의 대표 클론인 ST398 MRSA도 최근 국내에서 보고되고 있기 때문에 이에 대한 지속적인 감시가 필요할 것으로 생각된다 [22,23].

반코마이신내성 황색포도알균

*S. aureus*의 vancomycin 내성은 vancomycin 최소억제 농도가 32 mg/L 이상으로 정의되며, 8–16 mg/L의 최소억제 농도를 보이는 경우 반코마이신 중등도내성 황색포도알균(vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)으로 분류된다[24]. VISA는 1997년 일본에서 처음으로 보고되었으며 [25], 정확한 내성기전은 규명되어 있지 않으나, 세포벽 두께의 증가에 따른 작용 위치로의 vancomycin 확산 저하에 의한 것으로 판단되고 있다[24]. VRSA는 2002년 미국에서 처음으로 보고되었으며[26], 장알균에서 주로 발견되는 *vanA* 등의 유전자의 획득에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.

현재까지 *vanA* 유전자를 가지고 있는 VRSA 균주는 미국에서 14주, 인도에서 16주, 이란에서 11주, 파키스탄에서 9주, 브라질에서 1주, 포르투갈에서 1주, 총 52주가 보고되었다[27]. 미국에서 분리된 14 VRSA 균주 중 13주는 clonal complex (CC) 5에 속하였으며, 그 외 지역에서 분리된 균주들은 다양한 ST를 보여주었다. 대부분의 VRSA 감염증 환자는 vancomycin 치료력이 있었으며, VRE가 동반분리되는 경우가 많았다.

국내에서는 2017년 전수 감시체제로 전환된 이후 2020년까지 시도 보건환경연구원 및 질병관리청으로 의뢰된 VRSA 의심 균주는 총 63주였으나, 현재까지 VRSA로 확인된 균주는 없으며, 25주가 VISA 균주로 확인되었다[28].

반코마이신내성 장알균

장알균의 glycopeptide 획득 내성 표현형은 크게 2가지로 대별된다. VanA 표현형은 vancomycin에 고농도 내성이며 teicoplanin에 내성인 경우이며, 숙주세균이 이동성유전인자에 존재하는 *vanA* 오페론(operon)을 획득하여 야기된다. VanB 표현형은 *vanB* 오페론 획득에 의해 나타나며, vancomycin에 대해서 내성을 보이거나 teicoplanin에 대해서는 감수성 표현형을 나타낸다[29]. *vanA* 오페론은 *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY* 및 *vanZ*로 구성되어 있다(Figure 2). *vanR*과 *vanS*는 조절인자로서 vancomycin을 인식하여 *vanH*, *vanA* 및 *vanX*의 전사를 조절하며, VanHAX는 세포벽의 펩티도글라이칸층의 D-alanine-D-alanine 구조를 D-alanine-D-lactate로 전환하여 펩티도글라이칸층에 대한 vancomycin의 결합 친화력이 낮아지게 되어 vancomycin과 teicoplanin에 내성을 유발하게 된다. *vanA* 오페론이 존재하나, teicoplanin에 감수성 또는 중등

도내성을 보이는 경우를 *vanA* 유전형-VanD 표현형이라고 하며 그 기전은 아직 명확하지 않다. *vanA* 오페론 구조의 일부 결손에 의해서 *vanA* 유전자는 존재하지만 내성표현형을 보이지 않는 경우를 vancomycin-variable enterococci 라고 한다[30].

국내에서는 1992년 VRE가 처음으로 분리되었으며[31], vancomycin 사용량이 증가함에 따라 내성률도 증가하였다. 국내 항균제 내성 감시체계 중 하나인 KONSAR의 보고에 따르면, 1997년에는 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*의 vancomycin 내성률은 각각 1.0%, 2.9%로 매우 낮은 수준이었으나[1], 1998년에는 vancomycin-resistant *E. faecalis*의 비율은 0.8%로 비슷하였지만 vancomycin-resistant *E. faecium* (VREfm)의 비율은 15.1%로 매우 크게 증가하였다[32]. KARMS와 Kor-GLASS의 결과를 보았을 때 VREfm의 비율은 2010년대 초반까지 약 30%로 유지되었으며[7], 2010년대 후반부터 다시 증가하여 2017년에는 34.0%, 2019년에는 40.9%로 매우 높은 내성률이 보고되었다[8]. 국내에서 분리되는 VREfm은 모두 *vanA* 오페론을 가지고 있는 균주이며, CC17에 속하는 균주가 가장 많았으며 [31], 최근에는 multilocus sequence typing의 대상 유전자 중 하나인 *pstS* 유전자가 결손된 ST1421 VREfm 균주의 보고가 증가하고 있다[33].

카바페넴내성 장내세균속

CRE는 내성기전에 따라 carbapenemase-생성 장내세균속(carbapenemase-producing Enterobacterales, CPE)와 carbapenemase-비생성 CRE (non-carbapenemase-producing CRE)로 구분할 수 있다. Carbapenemase-비생성 CRE의 carbapenem 내성기전은 세포막투과도 감소와 동반된 carbapenem 가수분해능이 낮은 효소 생성으로 알려져 있다[34]. Enterobacterales에서 흔히 확인되는 carbapenemase는 Ambler 분류에 따라 크게 3가지, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Guiana extended-spectrum-β-lactamase (GES) 등의 serine-β-

lactamase를 포함하는 class A carbapenemase, New Delhi metallo-β-lactamase (MBL) (NDM), imipenemase (IMP), Verona integron-encoded MBL (VIM) 등 MBL을 포함하는 class B carbapenemase, 그리고 oxacillinase (OXA)-48 등의 OXA를 포함하는 class D carbapenemase로 구분된다 (Figure 1) [7-17]. Carbapenemase는 모든 β-lactam 계열 항생제를 가수분해하기 때문에 CPE 감염증의 치료에 사용할 수 있는 항생제가 거의 없으며, carbapenemase 전사 유전자의 수평전파를 통해 종내 또는 종간 전파가 가능하기 때문에 내성균주의 빠른 확산이 가능하여 중요도가 크다[34,35]. 1996년 미국에서 KPC-생성 *K. pneumoniae*가 발견된 이후에, ST258, ST11, 및 ST307 등의 KPC-생성 *K. pneumoniae*의 확산이 전 세계적으로 보고되었다 [36,37]. 유럽에서는 그리스와 이탈리아에서 장내세균에서의 carbapenem 내성률이 높은 것으로 알려져 있다. 유럽 질병관리본부의 유럽 항생제 내성 감시 네트워크(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)의 2019년 보고에 따르면 *K. pneumoniae*의 carbapenem 내성률은 그리스와 이탈리아에서 각각 53.1%, 40.6%로 매우 높았고, KPC-생성 균주의 확산이 carbapenem 내성균 확산의 가장 중요한 원인이었다[38]. 최근에는 독일과 벨기에 등 유럽 각국에서 NDM-1과 OXA-48을 동시에 생성하는 균주의 확산이 보고되었고, 해당 클론은 colistin에도 내성을 보이는 extensively drug-resistant (XDR) 또는 전항생제내성(pandrug-resistant) 표현형을 보이는 균주로 보고되어 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다[39,40].

우리나라는 2011년 CRE 표본감시를 시작하였고, CRE 균주 분리 빈도와 그 중 CPE의 비율은 지속적으로 증가하고 있다. 2011년에 총 178주의 CRE가 분리되었으며, 그 중 11주가 CPE로 확인되었으며, 점차 증가하여 2015년에는 908주의 CRE가 분리되었으며, 그 중 357주가 CPE로 확인되었다[34]. 뿐만 아니라, 2011년에는 100개의 표본감시기관 중 5개 기관에서만 CPE를 보고하였지만, 2015년에는 44개 기관에서 CPE가 분리되었고, 이는 CPE가 국가 전역으로 확산되었음을 시사한다[34]. 2011-2015년 수집된 CPE 균주 중 가장 많이 분리된 클론은 KPC-2-생

Table 2. Common carbapenemases reported in South Korea

Ambler classification	Group	Common genotype	Representative bacterial host	Reference
A	KPC	KPC-2, KPC-4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	[34,41]
	GES	GES-5, GES-24	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[42,45,47]
B	NDM	NDM-1, NDM-5, NDM-7	<i>Escherichia coli</i>	[34,41]
	VIM	VIM-1, VIM-2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[42,43,46]
	IMP	IMP-6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[42,44-46]
D	OXA-48-like	OXA-48, OXA-181, OXA-232	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	[34,41]
	OXA-23	OXA-23	<i>Acinetobacter baumannii</i>	[48]
	OXA-58	OXA-58	<i>Acinetobacter baumannii</i>	[48]

KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES, Guiana extended-spectrum-β-lactamase; NDM, New Delhi metallo-β-lactamase; VIM, Verona integron-encoded metallo-β-lactamase; IMP, imipenemase; OXA, oxacillinase.

성 *K. pneumoniae*였으며, ST11과 ST307에 속하는 균주가 많았다(Table 2) [34,41–48]. 2017년에 CRE 전수 감시체제로 전환한 후에도 CRE 신고 건수는 기하급수적으로 증가하여, 2017년에는 3,034주, 2020년에는 9,234주가 분리되었다. 2017–2020년 수집된 CPE 중 KPC 생성균주가 약 75%로 가장 많았으며, NDM 생성균주가 약 18%, OXA 생성균주가 약 2%였다[41]. 국내 항생제 내성균 감시체제인 KARMS와 Kor-GLASS에서도 CRE의 확산을 확인할 수 있다. KARMS의 보고에 따르면 2013–2015년 *Escherichia coli*와 *K. pneumoniae*의 carbapenem 내성률은 각각 <0.1%, 1%로 매우 낮았지만, *K. pneumoniae*에서 meropenem 감수성률이 약 97%로 다소 감소하였음이 보고되었다[2]. 2016년 이후 Kor-GLASS의 결과에서 *E. coli*의 ertapenem 내성률은 1% 미만으로 낮게 유지되었으나, *K. pneumoniae*의 ertapenem 내성률은 2016년 1.6%, 2018년 2.1%, 2020년 3.8%로 꾸준히 증가하였으며, 2021년에는 6.9%로 크게 증가하였다[3,8,49]. Kor-GLASS에서 수집된 CPE는 모두 KPC-생성 *K. pneumoniae*로 클론성 확산 양상을 보여주고 있다. 혈류감염유발 병원체만을 수집하는 Kor-GLASS에서도 가시적인 증가추세를 보이는 것은 병산의 일과과 같이 의료기관 내 CPE의 확산이 진행되어 있음을 시사한다. 병원 내 감염관리 및 적극적인 능동 감시검사를 통한 CPE 병원체 감염환자 및 병원체보유자를 신속히 격리, 항생제 사용 스텐어드십을 통한 항생제 선택 압 감소 등의 노력을 통하여 CPE 추가확산 방지를 위해 노력해야 할 것으로 판단된다.

다제내성 녹농균

다제내성은 통상적으로 3가지 계열의 항생제에 대하여 비감수성을 보이는 경우로 정의되며, 균종별로 Magiorakos 등 [50]이 제시한 대상 항생제의 내성 여부를 통해 판단되나, 법정 감염병에서의 MRPA는 carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 항생제에 모두 내성을 나타내는 *P. aeruginosa*로 정의되기 때문에 일반적인 균주의 분류에 따르면 XDR 표현형을 보이는 균주가 법정 감염병에 포함된다.

*P. aeruginosa*의 carbapenem 내성은 세포외막 포린의 발현감소 또는 유출펌프의 과발현에 의한 carbapenem 투과도 감소, 혹은 carbapenemase 생성에 의한다. *P. aeruginosa*에 존재하는 carbapenemase 전사 유전자는 대부분 class 1 integron 연관 transposon에 위치하며, *aacA4*, *aadA1* 등 aminoglycoside계 항생제 내성유전자 및 *qacE* 등 소독제 내성유전자와 동반되어 다제내성 또는 XDR 표현형을 보이는 경우가 많다[42]. Carbapenemase 생성 *P. aeruginosa*의 내성 유전형은 지역별로 차이가 있는데, 미국에서는 KPC, NDM, VIM, 및 IMP, 남미에서는 KPC, GES, IMP, VIM, NDM, 및 SPM, 중동 지역에서는 VIM, IMP, 및 NDM 등이 흔히 관찰된다[51]. 유럽에서는 VIM이 가장 흔한 carbapenemase 유전형이며, VIM-2-생성 ST111 *P. aeruginosa* 클론의 확산이 이탈리아, 그리스 등에서 보고되었다[42].

국내에서는 1997년 VIM-2-생성 *P. aeruginosa*가 처

음 보고되었으며, *bla*_{VIM-2} 외에도 *aacA4*와 *qacE* 등의 내성 유전자가 integron에 동반되어 있었으며, 대부분의 항생제에 내성 표현형을 보이는 XDR 표현형 균주였다[43]. 2000년대 초반 imipenem 비감수성 *P. aeruginosa*는 약 10%였으며, 비감수성 균주들은 모두 *bla*_{VIM-2}를 가지고 있었다[44]. 그리고 대부분 입원 환자 및 중환자실 환자의 검체에서 분리되어 MBL-생성 균주의 원 내 확산을 시사하였다. 2005년 KONSAR의 보고에 따르면, 수집된 *P. aeruginosa* 균주 중 carbapenemase 생성 균주는 약 10%였고, 대부분은 *bla*_{VIM}을 가지고 있었으며, *bla*_{IMP}를 가진 균주도 일부 확인되었고, carbapenemase 생성 *P. aeruginosa*의 대부분은 aminoglycoside계열과 fluoroquinolone계열 항생제에 동반내성을 보이는 XDR 균주였다[9]. IMP-6-생성 *P. aeruginosa*는 지속적으로 증가하여 2015년에는 *P. aeruginosa*에서 확인되는 가장 흔한 MBL이 되었으며, PAGI-15, PAGI-16 등 내성유전자 섬(resistance genomic island)을 가진 ST235 클론이 보고되었다(Table 2) [34,41-48]. 또한, 최근에는 지역사회 및 요양병원을 중심으로 GES-생성 또는 NDM-1-생성 *P. aeruginosa*의 유행이 보고되고 있다[47,52]. 이와 같이, carbapenemase 생성 *P. aeruginosa*는 장내세균속 균종과는 다르게, 새로운 클론들이 지속적으로 나타나고 기존에 확산되었던 우세 클론을 대체하는 과정이 매우 빠르게 진행되고 있다. 따라서 분자역학적 분석을 통한 내성균의 유행감시가 매우 중요하다고 생각된다.

다제내성 아시네토박터바우마니

법정 감염병으로서의 MRAB는 MRPA와 동일하게 carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 항생제에 모두 내성인 경우로 정의된다. *A. baumannii*의 carbapenem 내성은 carbapenemase 생성에 의하며, MBL 또는 OXA β-lactamase 생성이 주요한 기전으로 알려져 있다.

국내에서는 2003년 대학병원 중환자실과 입원병동에서

발생한 OXA-23-생성 *A. baumannii*의 집단 유행이 보고되었고[48], 2005년 KONSAR에서 수집된 imipenem-내성 *bla*_{OXA-51} 양성 *Acinetobacter* 균주 105주 중 47주에서 *bla*_{OXA-23}이 확인되었고, 나머지 59주에서는 IS*Aba1*-*bla*_{OXA51}이 확인되었다[9]. KARMS의 결과에 따르면 *A. baumannii*의 carbapenem계 항생제 내성률은 2000년대 중반 이후 지속적으로 증가하여 2007년에는 imipenem 내성률이 27.0%였으나, 2010년에는 71.7%, 그리고 2015년에는 83.4%로 보고되었으며[7], 최근까지도 매우 높은 상태로 유지되어 2020년 Kor-GLASS 혈액분리 균주의 imipenem 내성률 역시 87.2%로 높게 보고되었다[28]. 또한 기존에 일부 분리되었던 IS*Aba1*-*bla*_{OXA51} 양성 *A. baumannii* 또는 OXA-58-생성 *A. baumannii*는 매우 드물었으며, OXA-23-생성 CC92 *A. baumannii*가 국내 MRAB의 확산의 원인이 되고 있다.

결론

우리나라의 주요 내성균의 현황을 국제보건기구 Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)에 포함된 다른 국가들과 비교해 보았을 때, 상대적으로 높은 내성률을 보여주고 있다. 2018년 GLASS 보고서에 따르면 MRSA는 내성률을 보고한 국가 중 5번째로 높았으며, 특히 고소득 국가 중에서는 가장 높았다. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*의 경우에도 35개 국가 중 12번째로 높은 편에 속하였다[53]. 정부는 중요 항생제 내성균을 법정 감염병으로 지정하여 표본감시 또는 전수 감시를 수행하고 있고, 국가의 항생제 내성률 추이를 전반적으로 모니터링 하기 위해 Kor-GLASS, KARMS 등 항생제 내성 감시체계를 운영하고 있다. 하지만 항생제 내성률에 대한 감시체계는 내성균 확산 방지를 위한 기본적인 주춧돌에 해당하며, 항생제 사용량에 대한 체계적 감시체계 구축, 적절한 항생제 사용을 위한 스텐더드십 강화, 감염관리 강화 및 인식 개선, 다제내성균 전파 및 확산 방지를 위한 기술 개발, 새로운 항생제 개발 등 앞으로 달성되어야 하는 과업이 많이

남아있다. 앞으로 민·관·학이 협동하여 항생제 내성균 문제를 해결하기 위해 노력하여야 할 것이다.

찾아보기말: 항생제; 항생제내성; 메티실린내성 황색포도알균; 반코마이신내성 황색포도알균; 반코마이신내성 장알균

ORCID

Dokyun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-0348-5440>

Seok Hoon Jeong, <https://orcid.org/0000-0001-9290-897X>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of bacteria in 1997. *Yonsei Med J* 1998;39:569-577.
- Kim D, Ahn JY, Lee CH, Jang SJ, Lee H, Yong D, Jeong SH, Lee K. 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;37:231-239.
- Lee H, Yoon EJ, Kim D, Jeong SH, Shin JH, Shin JH, Shin KS, Kim YA, Uh Y, Park C, Lee KJ. Establishment of the South Korean national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS, in 2016. *Euro Surveill* 2018;23:1700734.
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:629-641.
- Lee SY, Chong Y, Suk JS, Kim EJ, Kim SI, Choi TY, Kim CW, Kim JM, Kim JS. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated in 1985--with special reference to prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and activities of cefazolin, cefotaxime and piperacillin. *J Korean Med Sci* 1987;2:35-42.
- Kim HB, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Nationwide surveillance for *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Korea. *J Clin Microbiol* 2003;41:2279-2281.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) 2016 annual report. Chungju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2018.
- Kim D, Yoon EJ, Hong JS, Choi MH, Kim HS, Kim YR, Kim YA, Uh Y, Shin KS, Shin JH, Park JS, Park KU, Won EJ, Kim SH, Shin JH, Kim JW, Lee S, Jeong SH. Major bloodstream infection-causing bacterial pathogens and their antimicrobial resistance in South Korea, 2017-2019: phase I report from Kor-GLASS. *Front Microbiol* 2021;12:799084.
- Lee K, Lee MA, Lee CH, Lee J, Roh KH, Kim S, Kim JJ, Koh E, Yong D, Chong Y; KONSAR Group. Increase of ceftazidime- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: analysis of KONSAR study data from 2005 and 2007. *Yonsei Med J* 2010;51:901-911.
- Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MyH, Song WK, Chong YS, Chong YS. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-270.
- Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, Ha GY, Chong Y, KONSAR group. Further increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, amikacin- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. *Yonsei Med J* 2006;47:43-54.
- Lee K, Lim CH, Cho JH, Lee WG, Uh Y, Kim HJ, Yong D, Chong Y; KONSAR Group. 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;47:634-645.
- Lee KW, Kim MY, Kang SH, Kang JO, Kim EC, Choi TY, Chong YS; Korean Nationwide Surveillance Of Antimicrobial Resistance Group. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and expanded-spectrum cephalosporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. *Yonsei Med J* 2003;44:571-578.
- Lee K, Jang SJ, Lee HJ, Ryoo N, Kim M, Hong SG, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. Increasing prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Korea: KONSAR study in 2001. *J Korean Med Sci* 2004;19:8-14.
- Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of bacteria in 1997. *Yonsei Med J* 1998;39:569-577.
- Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong KS, Cho HC. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance

- of Bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 2000;41:497-506.
17. Lee K, Kim YA, Park YJ, Lee HS, Kim MY, Kim EC, Yong D, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. Increasing prevalence of vancomycin-resistant enterococci, and cefoxitin-, imipenem- and fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a KONSAR study in 2002. *Yonsei Med J* 2004;45:598-608.
 18. Smith TC. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*: the United States experience. *PLoS Pathog* 2015;11:e1004564.
 19. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:605-623.
 20. Kim D, Hong JS, Yoon EJ, Lee H, Kim YA, Shin KS, Shin JH, Uh Y, Shin JH, Park YS, Jeong SH. 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-e01319.
 21. Kang GS, Jung YH, Kim HS, Lee YS, Park C, Lee KJ, Cha JO. Prevalence of major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Korea between 2001 and 2008. *Ann Lab Med* 2016;36:536-541.
 22. Lee GY, Kim GB, Yang SJ. Co-occurrence of cfr-mediated linezolid-resistance in ST398 LA-MRSA and non-aureus staphylococci isolated from a pig farm. *Vet Microbiol* 2022 Mar;266:109336.
 23. Mechesso AF, Moon DC, Ryoo GS, Song HJ, Chung HY, Kim SU, Choi JH, Kim SJ, Kang HY, Na SH, Yoon SS, Lim SK. Resistance profiling and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goats in Korea. *Int J Food Microbiol* 2021;336:108901.
 24. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99-139.
 25. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-136.
 26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565-567.
 27. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: a review of case updating and clinical features. *J Adv Res* 2020;21:169-176.
 28. Korea Disease Control and Prevention Agency. National Antimicrobial Resistance Surveillance in Korea 2020 annual report. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2021.
 29. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
 30. Coburn B, Low DE, Patel SN, Poutanen SM, Shahinas D, Eshaghi A, Willey BM, McGeer A. Vancomycin-variable *Enterococcus faecium*: in vivo emergence of vancomycin resistance in a vancomycin-susceptible isolate. *J Clin Microbiol* 2014;52:1766-1767.
 31. Jung MK, Ahn SH, Lee WG, Lee EH. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci isolated from non-tertiary-care and tertiary-care hospitals in Korea. *Epidemiol Infect* 2014;142:2372-2377.
 32. Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong KS, Cho HC. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of Bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 2000;41:497-506.
 33. Kim HM, Chung DR, Cho SY, Huh K, Kang CI, Peck KR. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST1421 lacking the *pstS* gene in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1349-1356.
 34. Yoon EJ, Yang JW, Kim JO, Lee H, Lee KJ, Jeong SH. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in South Korea: a report from the National Laboratory Surveillance System. *Future Microbiol* 2018;13:771-783.
 35. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen O, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413-431.
 36. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5873-5884.
 37. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-1161.
 38. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020.
 39. Guducuoglu H, Gursoy NC, Yakupogullari Y, Parlak M, Karasin G, Sunnetcioglu M, Otlu B. Hospital outbreak of a colistin-resistant, NDM-1- and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*: high mortality from pandrug resistance. *Microb Drug Resist* 2018;24:966-972.
 40. Haller S, Kramer R, Becker K, Bohnert JA, Eckmanns T, Hans JB, Hecht J, Heidecke CD, Hubner NO, Kramer A, Klaper K, Littmann M, Marlinghaus L, Neumann B, Pfeifer Y, Pfennigwerth N, Rogge S, Schaufler K, Thürmer A, Werner G, Gatermann S. Extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak, north-eastern Germany, June to October 2019. *Euro Surveill* 2019;24:1900734.
 41. Joo S, Kim M, Shin E, Kim J, Yoo J. Molecular characteristic analysis and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) isolates in the Republic of Korea,

- 2017-2020. Public Health Wkly Rep 2021;14:3790-3804.
42. Yoon EJ, Jeong SH. Mobile carbapenemase genes in *Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol 2021;12:614058.
 43. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, Livermore DM. bla(VIM-2) cassette-containing novel integrons in metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1053-1058.
 44. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. Emerg Infect Dis 2003;9:868-871.
 45. Hong JS, Yoon EJ, Lee H, Jeong SH, Lee K. Clonal dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 isolates carrying blaIMP-6 and emergence of blaGES-24 and blaIMP-10 on novel genomic islands PAGI-15 and -16 in South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:7216-7223.
 46. Hong JS, Kim JO, Lee H, Bae IK, Jeong SH, Lee K. Characteristics of metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Korea. Infect Chemother 2015;47:33-40.
 47. Hong JS, Choi N, Kim SJ, Choi KH, Roh KH, Lee S. Molecular characteristics of GES-type carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from long-term care facilities and general hospitals in South Korea. Microb Drug Resist 2020;26:605-610.
 48. Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Young D, Lee JH, Song JS, Lee SH. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in Korea. J Clin Microbiol 2005;43:2241-2245.
 49. Lee H, Yoon EJ, Kim D, Jeong SH, Won EJ, Shin JH, Kim SH, Shin JH, Shin KS, Kim YA, Uh Y, Yang JW, Kim IH, Park C, Lee KJ. Antimicrobial resistance of major clinical pathogens in South Korea, May 2016 to April 2017: first one-year report from Kor-GLASS. Euro Surveill 2018;23:1800047.
 50. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-281.
 51. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* -an emerging challenge. Emerg Microbes Infect 2022;11:811-814.
 52. Hong JS, Song W, Park MJ, Jeong S, Lee N, Jeong SH. Molecular characterization of the first emerged NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in South Korea. Microb Drug Resist 2021;27:1063-1070.
 53. World Health Organization. GLASS report: early implementation 2017-2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515061>.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 전 세계적으로 등장하고 있는 주요 항생제 내성 세균들의 우리나라 내성을 변화에 관하여 최신 문헌을 정리하여 설명하고 있다. 메티실린내성 황색포도알균을 제외하고는 모든 세균의 내성률이 점점 증가하고 있다. 항생제 내성 문제는 이미 2019년 세계보건기구가 인류의 10대 건강위협 요인 중 하나로 지목한 바가 있고, 우리나라는 몇몇 세균에 대해서 항생제 내성률이 아주 높은 것으로 알려져 있다. 황색포도알균의 내성을 감소가 주로 병원 내 관리 체계가 강화되었기 때문임을 잘 지적해 주고 있으며, 병원에서 적절하게 항생제를 사용하도록 하는 것이 내성률 감소에 중요함을 잘 강조하고 있다. 이 논문은 의료인이나 일반 대중들에게 우리나라의 항생제 내성 상황을 잘 알려주고 있으며, 주요 내성세균들에 대한 광범위한 통찰은 항생제를 신중하게 사용해야 한다는 인식을 높여서 항생제 내성 문제를 해결하는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]