

국가 항생제 내성 감시체계 Kor-GLASS의 현황과 전망

김도균¹ · 최민혁¹ · 홍준성¹ · 신종희² · 정석훈¹

연세대학교 의과대학 진단검사의학과¹, 전남대학교 의과대학 진단검사의학과²

Current Status and Prospects of the National Antimicrobial Resistance Surveillance System, Kor-GLASS

Dokyun Kim¹, Min Hyuk Choi¹, Jun Sung Hong¹, Jong Hee Shin², Seok Hoon Jeong¹

Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul,
Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School², Gwangju, Korea

Received August 19, 2022
Revised November 28, 2022
Accepted November 28, 2022

Corresponding author:

Seok Hoon Jeong

E-mail: kscpjsh@yuhs.ac

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-9290-897X>

Antimicrobial-resistant bacteria have been increasingly reported worldwide, and surveillance plays an important role in preventing the further dissemination of these organisms. The World Health Organization suggested the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) as a part of a global action plan in 2015. The purpose of GLASS was to establish a worldwide surveillance system to collect standardized, comparable, and validated antimicrobial resistance (AMR) data, which would enable the comparison of AMR data by country. The Korean government established a new AMR surveillance system, namely Kor-GLASS, based on the GLASS platform in 2016. Kor-GLASS has several advantages over previous AMR systems: 1) standardized AMR data based on a strain-collection system, 2) characterization of multidrug-resistant clones by molecular epidemiologic evaluation, 3) collection of the clinical information related to bacterial isolates, and 4) an independent quality control center and the Kor-GLASS database. Based on a successful pilot program, the first phase of Kor-GLASS operated from 2017 to 2019, and the second phase (2020-2022) of the system is now underway. Kor-GLASS provides comprehensive AMR surveillance data, and the trends of AMR epidemiology are determined by molecular characterization. Furthermore, it enables a global comparison of AMR with that in other GLASS-enrolled countries owing to the harmonized platform. Kor-GLASS should be further improved to provide sustainable and reliable AMR data by establishing additional collecting centers for representativeness, covering community infection-associated AMR, and investigating emerging AMR.

Key Words: Antimicrobial resistance, Surveillance, Kor-GLASS

Introduction

1928년 Alexander Flemming경이 penicillin을 발견한 이후, 항생제는 인체 세균 감염증의 치료제뿐 아니라, 동물 감염증의 치료제, 산업동물의 성장촉진제, 농업분야의 항감염제 등으로 폭넓게 사용되어 왔다. 항생제 사용량의 증가는 필연적으로 항생제 내성(antimicrobial resistant, AMR) 세균의 출현과 확산을 초래했으며, AMR 세균

의 확산은 감염증 환자의 사망률을 높이고, 환자의 병원 재원기간을 늘려 의료비용을 증가시키는 등 공공의료에 큰 위협이 되고있다[1].

다양한 병원균의 치료와 기존 항생제에 내성인 세균의 극복을 위해 개발된 여러 계열 항생제의 임상적 효능도 다 약제 내성(multidrug-resistant, MDR) 세균의 확산에 의해 제한받고 있다. 특히, 그람음성세균과 그람양성세균 감염증 치료의 최후 보루로 여겨졌던 carbapenem과 gly-



copeptide에 내성인(extensively drug-resistant, XDR) 세균이 확산되며 AMR 세균 문제는 더욱 심각해졌고, 국가·지역간 인적, 물적 교류의 증가는 국지적으로 제한되었던 AMR 세균을 전세계적 확산시키는 결과를 불러왔다. AMR 세균 치료를 위한 새로운 항생제의 개발이 지연되고 있으며, 사용가능한 모든 항생제에 내성인(pandrug-resistant, PDR) 세균 또한 출현하고 있다. 이로 인하여 과거 임상에 국한된 문제로 여겨졌던 AMR 세균은 오늘날 사회적 문제로 비화되고 있다.

임상검체에서 분리되는 병원균의 전반적인 항생제 내성을 증가추세는 전세계적으로 관찰되는 공통적인 현상이지만, 항생제 사용 실태와 감염관리 역량에 따라 지역 또는 국가별로 항생제 내성률은 큰 차이를 보인다. 지역에 따른 분포를 살펴보면, 한국을 포함한 아시아 국가와 스페인, 프랑스, 이탈리아 등의 중위도에 위치한 유럽국가에서 상대적으로 높으며, 스웨덴, 핀란드 등의 북유럽 국가에서 낮은 것으로 알려졌다[2,3]. 본 종설에서는 국내에서 운영되었던 AMR 세균 감시체계에 대하여 알아보고, 2016년 시작된 Kor-GLASS의 설립 및 운영, 산출 결과에 대하여 알아보고자 한다.

Main Body

1. 국내 AMR 세균 감시체계

AMR 세균 감시체계는 국가별 내성 확산 방지 대책 수립, 감염증 치료 가이드라인 확립 및 국가 대응체계 구축을 위해 필수적인 요소이다. 우리나라에서 운영되었던 주요 AMR 세균 감시체계로는 KONSAR (Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance), KARMS (Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System) 등이 있다. KONSAR는 1997년에 시작하였으며, 매년 24-44개 대학 및 종합 병원으로부터 주요 세균의 항생제 내성 데이터를 수집·분석하였다. 1997년부터 2004년까지는 매년 자료를 수집하였고, 2005-2011년까지는 격년으로 자료를 수집하여 내성률을 산출하였다[4-6]. KARMS는 질병관리청에 의해 2002년부터 2015년까지 운영되었으며, 35개의 종합병원을 대상으로 매년 각 감시병원의 항생제 감수성 시험(antimicrobial susceptibility testing, AST) 결과를 수집하여 균종별 내성률을 산출하였다[7]. 이러한 AMR 세균 감시체계들은 다수의 병원이 참여하여 국내 항생제 내성률의 변화 추이 관찰을 가능

하게 하였으나, 검사실 간 AST 시험법 및 판독 기준의 다양성, 반복분리 균주의 불완전한 검증, 검사기간의 비연속성 등의 한계점을 가지고 있었다.

2. GLASS와 Kor-GLASS

2015년 개최된 제68차 세계보건총회에서 AMR 세균에 대응하기 위한 국제 행동 계획이 채택되었으며, 세계보건기구는 국가별 AMR 세균 실태파악을 위한 국제 항생제 내성 감시체계(Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System, GLASS)를 제안하였다[8]. GLASS는 감염 증례별 임상정보와 실험실 검사 결과의 종합적인 수집·분석을 가능하게 하는 표준화된 내성률 조사 체계로서, 세균의 항생제 내성률 뿐 아니라, 항생제 내성이 인구집단에 미치는 영향에 대한 정량적 정보를 제공할 수 있는 수준 높은 감시체계 방식을 채택하고 있다. 이에 발맞추어, 우리나라의 보건복지부는 AMR 세균 문제에 대응하는 국가행동계획의 일환으로 GLASS 플랫폼 기반의 새로운 AMR 세균 감시체계, Kor-GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea)를 2016년에 설립하였다.

3. Kor-GLASS의 특징

Kor-GLASS는 대표성(representativeness), 전문화(specialization), 표준화(harmonization) 및 현지화(localization)의 4가지 개념을 고려하여 고안되었다[9]. 국내 AMR 세균 감시체계로서의 대표성을 확립하기 위해 국내 종합병원 중 500-1000명상 규모의 병원을 거점별 수집센터로 선정하였으며, 질병관리청 항생제내성관리과가 국가 조정센터(National Coordinating Center, NCC), 국립보건연구원 약제내성연구과가 국가표준실험실(National Reference Laboratory, NRL)로 역할을 수행하고 있다(Fig. 1). 전문화를 위하여 임상미생물 전공 진단검사의학 전문가가 상근하고, 재단법인 진단검사의학재단에서 시행하는 우수검사실 신임인증 평가에서 우수검사실로 인증 받은 종합병원을 수집센터로 선정하였다. 표준화를 위하여 세계보건기구의 GLASS 플랫폼 기반으로 임상정보를 수집하고, 균종별 전문 분석센터를 설치하였으며, 이를 통하여 국가 간 내성현황 비교가 가능하도록 하였다. 또한 Kor-GLASS의 현지화를 위해, GLASS 플랫폼에서 제시하는 감시대상 세균 이외에 국내에서 중요도가 높은 *Enterococcus*

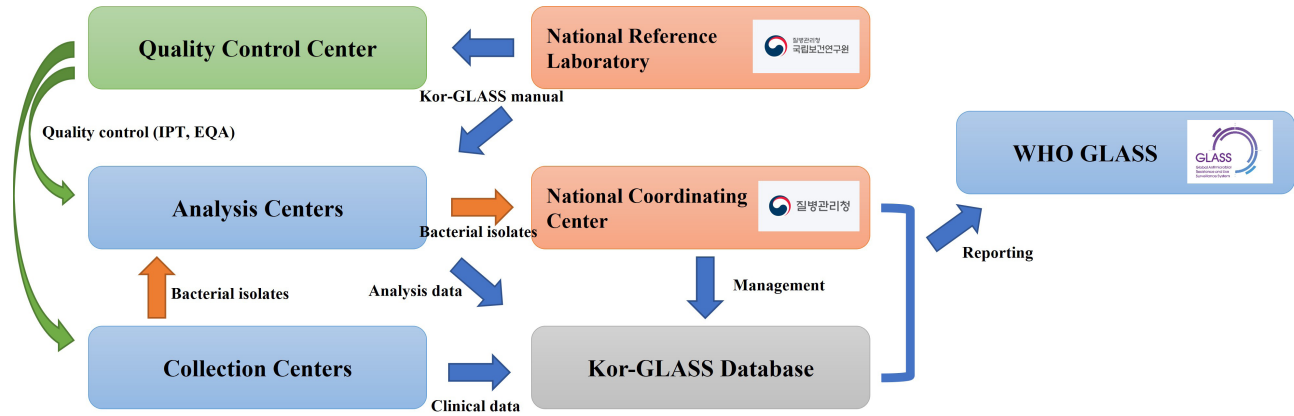


Fig. 1. Structure and governance of the national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS.

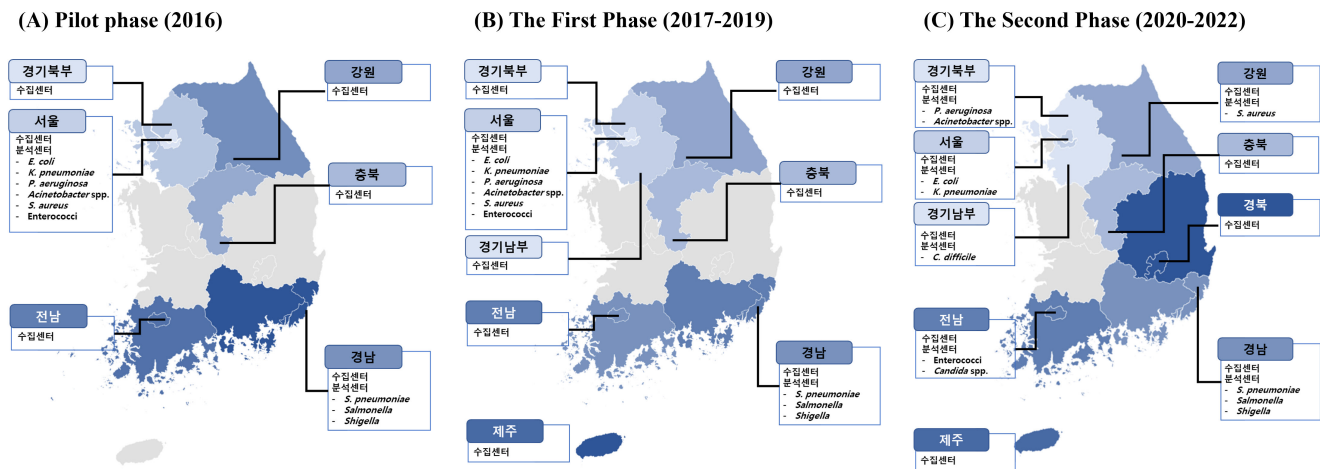


Fig. 2. Geographic distribution of collection centers and analysis centers in Kor-GLASS since 2016.

coccus faecium, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 등의 MDR 세균을 대상 균종으로 포함시켰고, GLASS가 권장하는 AST 대상 항생제에 내성 특성 파악에 필요한 중요 항생제를 추가하여 세균의 감수성 프로파일을 정확히 판단할 수 있게 하였으며, 분자역학적 분석을 추가하여 내성기전의 분석이 가능하게 하였다.

4. Kor-GLASS의 운영체계

Kor-GLASS는 2016년 5월 시범운영을 시작하였다. 수집센터로 6개 권역(서울, 경기 북부, 강원, 충북, 전남, 경남)별 지역거점 종합병원 1개씩 선정하였으며, 4개의 균종별 분석센터를 구축하였다[10]. Kor-GLASS의 시범운영 결과는 국제보건기구와 관련 전문가들로부터 가장 모범적인 AMR 세균 감시시스템으로 호평을 받았으며, 이를 바탕으로 안정적인 사업화를 구상할 수 있었다.

Kor-GLASS 1기 사업(2017-2019)에서는 시범사업의 기존 6개 수집기관에 2개 기관을 추가하여, 총 8개 권역(서울, 경기 북부, 경기 남부, 강원, 충북, 전남, 경남, 제주)의 8개 기관을 수집센터로 선정하였고, 5개의 분석센터를 운영하였다. 또한, 독립적인 시험관리센터를 설립하여 Kor-GLASS에 참여하는 모든 수집센터와 분석센터는 수집·분석 과정에 대한 질 관리를 받아 신뢰성 높은 결과를 얻을 수 있도록 하였다. 현재 진행되고 있는 Kor-GLASS 2기 사업(2020-2022)은 1기 사업의 운영체계에 1개 권역(경상북도)을 추가하여 9개 권역의 9개 수집센터에서 균주와 임상데이터를 수집하고 있다. 또한, 균종별로 세분화된 총 7개의 분석센터를 운영하여 전문성을 높였다(Fig. 2).

5. Kor-GLASS의 수집 대상 균종 및 특성 분석

Kor-GLASS의 감시대상 병원체는 GLASS 감시대상

병원체 9종과 국내에서 중요도가 높은 병원체 4종을 포함한 총 13종으로, 그람양성알균 4종(*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*), 그람음성막대균 6종(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*), 그람음성알균 1종(*Neisseria gonorrhoeae*), 혐기성 그람양성막대균 1종(*Clostridioides difficile*) 및 효모형 진균 1종(*Candida* spp.)이 포함된다. 검체별로 수집대상 균종이 다르며, 각 검체 별 대상 균종은 아래 Table 1에 정리하였다.

수집센터는 분리되는 대상균종 임상균주 전수를 수집하

여 균종별 분석센터로 전달하며, 분석센터에서는 균종 동정, AST, 내성 유전자 특성분석 및 균주 특성분석(strain typing)을 시행한다. 균종 동정은 MALDI-TOF MS를 통해 시행하며, 필요한 경우 16S rRNA 또는 rpoB 유전자 염기서열 분석을 통해 균종을 확인한다. AST는 Clinical Laboratory Standard Institute 및 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)의 권고에 따라 디스크확산법 또는 미량액체배지희석법을 통해 시행한다[11,12]. Cefoxitin 내성 *S. aureus*를 대상으로 PCR을 통해 *mecA*와 *mecC* 유전자를 확인하며, SCCmec 유전형 분석을 시행한다. Vancomycin 내

Table 1. The antimicrobials tested for each bacterial species

Bacterial species	Specimen	Antimicrobials	Target resistance gene
<i>S. aureus</i>	Blood	Cefoxitin, erythromycin, clindamycin, quinupristin-dalfopristin, trimethoprim-sulfamethoxazole, mupirocin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, tigecycline	<i>mecA</i> , <i>mecC</i> , <i>SCCmec</i> , <i>pvl</i> , <i>tsst-1</i> , <i>eta</i> , <i>etb</i> , <i>agr</i> type, <i>spa</i> type
Enterococci	Blood	Ampicillin, penicillin, ciprofloxacin, gentamicin, streptomycin, tetracycline, Vancomycin, teicoplanin, linezolid, tigecycline	<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanM</i>
<i>S. pneumoniae</i>	Blood	Penicillin, amoxicillin-clavulanate, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime, erythromycin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole	<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanM</i>
<i>E. coli</i>	Blood, urine	Ampicillin, piperacillin, ampicillin-sulbactam, cefazolin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam, cefoxitin, imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tigecycline, colistin	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{CMY} , <i>bla</i> _{DHA} , <i>bla</i> _{ACC} , <i>bla</i> _{ACT-1} , <i>bla</i> _{FOX} , <i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{GES} , <i>bla</i> _{NDM-1} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{OXA-48} , <i>mcr-1</i> , <i>mcr-2</i>
<i>K. pneumoniae</i>	Blood, urine	Piperacillin, ampicillin-sulbactam, cefazolin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam, cefoxitin, imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tigecycline, colistin	<i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{SHV} , <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{CMY} , <i>bla</i> _{DHA} , <i>bla</i> _{ACC} , <i>bla</i> _{ACT-1} , <i>bla</i> _{FOX} , <i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{GES} , <i>bla</i> _{NDM-1} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{OXA-48} , <i>mcr-1</i> , <i>mcr-2</i>
<i>Salmonella</i> spp.	Blood, feces	Azithromycin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem	<i>bla</i> _{CTX-M} , <i>gyrA</i> , <i>parC</i>
<i>Shigella</i> spp.	Blood, feces	Azithromycin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem	<i>bla</i> _{CTX-M} , <i>gyrA</i> , <i>parC</i>
<i>P. aeruginosa</i>	Blood	Piperacillin, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin, colistin	<i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{GES} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{OXA-48}
<i>Acinetobacter</i> spp.	Blood	Piperacillin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin, minocycline, tigecycline, colistin	<i>bla</i> _{OXA-51} , <i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-24} , <i>bla</i> _{OXA-58} , <i>ISAbA-1</i> , <i>bla</i> _{KPC} , <i>bla</i> _{GES} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{OXA-48}
<i>N. gonorrhoeae</i>	Urogenital	Azithromycin, cefixime, cefpodoxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, nalidixic acid, penicillin G, spectinomycin, tetracycline	23S rRNA, 16S rRNA, <i>erm</i> (B), <i>erm</i> (C), <i>erm</i> (F), <i>mef</i> , <i>penA</i> , <i>mtrR</i> , <i>porB</i> , <i>ponA</i> , <i>pilQ</i> , <i>rpsE</i>
<i>C. difficile</i>	Feces	Ampicillin, cefotetan, clindamycin, imipenem, chloramphenicol, tetracycline, moxifloxacin, metronidazole, vancomycin, rifaximin	<i>erm</i> (B), <i>catD</i> , <i>tet</i> (M), <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>rpoB</i> , <i>tcdA</i> , <i>tcdB</i> , <i>cdtA</i> , <i>cdtB</i> , ribotype (16S-23S rRNA)
<i>Candida</i> spp.	Blood	Fluconazole, voriconazole, amphotericin B, micafungin, anidulafungin, caspofungin, Posaconazole, flucytosine	ITS, 26S rRNA D1/D2, <i>ERG11</i> , <i>PDR1</i> , <i>FKS</i>

성 장알균의 경우 *vanA*, *vanB* 및 *vanM* 유전자를 확인한다. 또한 Enterobacterales을 대상으로 EUCAST에서 제시하는 기준에 따라 extended-spectrum β -lactamase (ESBL; CTX-M-1군, CTX-M-2군, CTX-M-9군, CTX-M-25군), AmpC β -lactamase (CMY-1, CMY-2, DHA, FOX, ACC, ACT) 및 carbapenemase (KPC, GES, NDM, IMP, VIM) 유전자 검출 PCR과 염기서열분석을 시행한다[13]. 균종별 AST 대상 항생제와 특성 분석 대상 유전자는 Table 1에 정리하였다.

6. Kor-GLASS 1기(2017-2019) 운영 결과

Kor-GLASS 시범운영기간 및 Kor-GLASS 1기의 결과는 여러 전문학술지의 논문을 통해 보고되었다[9,14,15]. 본 종설에서는 1기 사업의 결과 중 균주 수집결과, 혈류감염 발생률 및 주요 세균의 항생제 내성률에 대해서만 간단히 기술하고자 한다.

Kor-GLASS 1기 3년의 사업기간 동안 총 15,171주의 혈액분리균주가 수집되었으며, *E. coli*가 5,435주로 가장 많았으며, *S. aureus* 2,134주, *K. pneumoniae* 2,110주, *E. faecium* 873주, *Acinetobacter* spp. 607주, *E. faecalis* 535주, *P. aeruginosa* 488주, *Salmonella* spp. 158주, *S. pneumoniae* 137주 등도 수집되었다. 요분리균주는 총 26,249주 수집되었으며, *E. coli* 22,399주와 *K. pneumoniae* 3,850주가 수집되었다. 변분리주로는 *Salmonella* 475주와 *Shigella* 3주가 수집되었으며, *C. difficile*은 2018년부터 2년간 총 715주가 수집되었다.

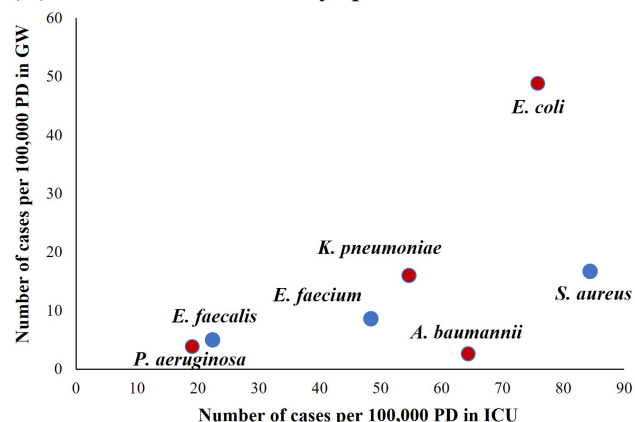
7. 입원 유형별 혈류감염 발생률

Kor-GLASS 수집센터 8개 대학병원의 3년간 총 환자 입원일(patient-day, PD)은 6,242,798 PD였으며, 일반병동 5,608,067 PD 및 중환자실 634,731 PD였다. 균종별 혈류감염 발생률을 살펴보면, 일반병동에서는 *E. coli* 혈류감염 발생률이 40.8건/100,000 PD로 가장 높았으며, *S. aureus* 혈류감염(16.7건/100,000 PD)과 *K. pneumoniae* 혈류감염(16.0건/100,000 PD) 또한 흔하였다(Fig. 3A). 중환자실의 혈류감염 발생 빈도는 일반병동보다 전반적으로 높았으며, 균종별로는 *S. aureus* 혈류감염이 84.4건/100,000 PD로 가장 높았고, *E. coli* 혈류감염(75.8건/100,000 PD)과 *A. baumannii* 혈류감염(64.4건/100,000 PD) 또한 빈번하였다. 특히 주요 AMR 세균을 기준으로 판단하였을 때, 일반병동에서는 cefotaxime-내성 *E. coli* 혈류감염 발생률이 15.9건/100,000 PD, 중환자실에서는 imipenem-내성 *A. baumannii* 혈류감염 발생률이 62.4건/100,000 PD로 가장 높았다(Fig. 3B).

8. 주요 MDR 세균 분리현황

혈액 분리 *S. aureus*의 cefoxitin 평균내성률은 49.6%였으며, 병원감염 유래 균주가 65.4%로 지역사회감염 유래 균주의 36.2%보다 상대적으로 높았다. 혈액분리 methicillin-내성 *S. aureus* (MRSA) 중 거의 대부분이 II형(47.5%) 혹은 IV형(50.1%) staphylococcal chromosomal cassette (SCCmec)을 가지고 있었으며, 극히 소수

(A) Occurrence of BSIs by species



(B) Occurrence of BSIs by MDR pathogen

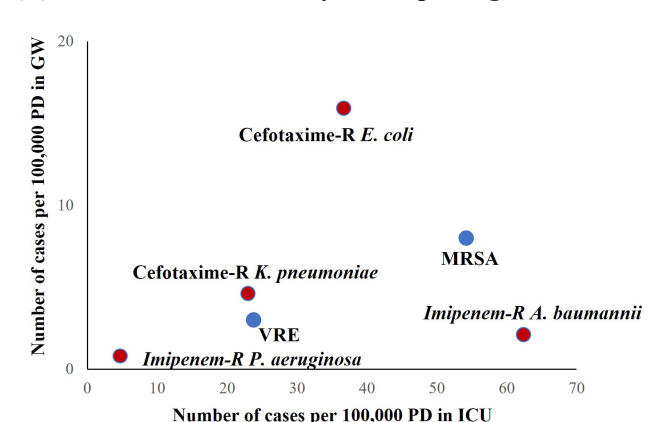


Fig. 3. Occurrence of bloodstream infection in ICU and GW by pathogen. Blue dots indicate Gram-positive pathogen, and red dots indicate Gram-negative pathogen.

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; GW, general ward; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; PD, patient-day; R, resistant; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

가 V형 SCCmec을 가지고 있었다. 혈액 분리 *E. faecium*의 vancomycin 평균내성률은 38.1%였고, 입원형태에 따라 구분하였을 때, 중환자실 환자 유래 균주가 49.2%로 외래환자 유래 균주 16.5%에 비해서 현저하게 높았다. 수집된 vancomycin 내성 *E. faecium* 모두가 *vanA* 유전자를 가지고 있었다.

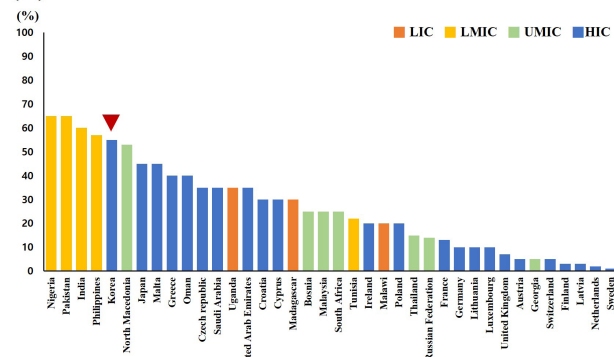
*E. coli*의 cefotaxime과 ceftazidime 내성률은 각각 36.0%, 11.5%였다. 3세대 세팔로스포린 내성 *E. coli* 혈액분리 균주 대부분이 *bla*_{CTX-M} 유전자를 가지고 있었으며, *bla*_{CTX-M-15}가 가장 흔하였고, *bla*_{CTX-M-55}와 *bla*_{CTX-M-14}이 다음으로 많았다. 특징적으로 *bla*_{CTX-M-27}을 가진 *E. coli* 균주의 빈도가 연구기간 중 지속적으로 증가하였다. *K. pneumoniae* 혈액분리 균주의 carbapenem 평균내성률은 1.4%로 *E. coli*에 비하여 상대적으로 높았으며, 대부분 *bla*_{KPC-2} 유전자를 지니고 있었다. *P. aeruginosa*의 carbapenem 내성률은 22.1%였고, 그 중 30.5%에서 *bla*_{IMP-6}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{GES-5} 등 carbapenemase 유전자가 확인되었다. *A. baumannii* 혈액분리 균주의 carbapenem 내성률은 91.2%로 매우 높았으며, 대부분의 균주

가 *bla*_{OXA-23} 유전자를 지녔으며, *ISAbal-bla*_{OXA-51}을 가진 균주도 드물게 확인되었다. *A. baumannii*와 대조적으로 non-*baumannii* *Acinetobacter*는 carbapenem 내성률이 9.3%로 낮았으며, 대부분 metallo- β -lactamase 유전자를 가지고 있었다.

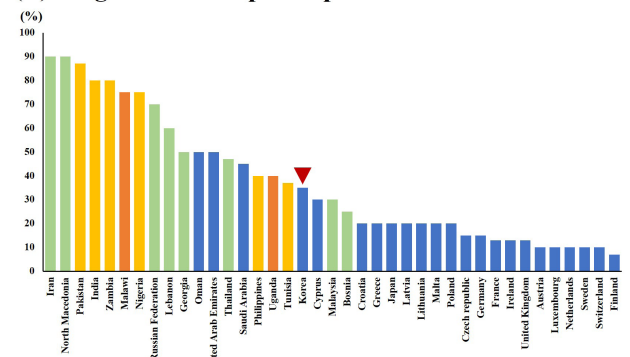
9. 주요 MDR 세균 내성률의 국가 간 비교

Kor-GLASS에서 산출한 내성률은 국가 항생제 내성률로서 GLASS에 보고되며, GLASS는 보고된 결과를 취합하여 매년 보고서를 출간한다[16]. 이를 토대로 국내 항생제 내성 실태를 국제적인 관점으로 객관적으로 살펴볼 수 있다. GLASS의 2018년 보고서를 기반으로 국내 항생제 내성 현황을 다른 나라와 비교해 보았을 때, MRSA의 경우 결과를 보고한 38개 국가 중에 5번째로 높은 내성률을 보였다(Fig. 4A). 특히, WHO 기준으로 고소득 국가(high-income country)로 분류된 국가 23개국 중에서는 내성률이 가장 높았다. 핀란드, 스웨덴 등 북유럽 국가의 MRSA 비율은 매우 낮게 보고되었다. *E. coli*의 3세대 세팔로스포

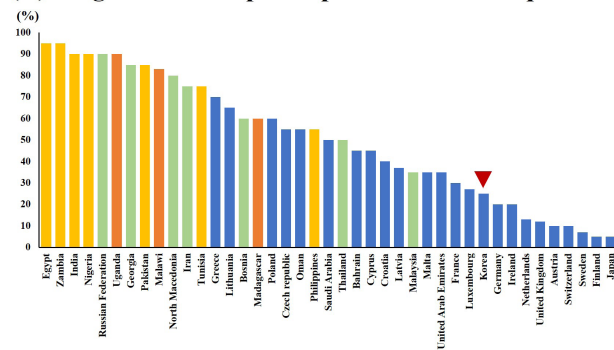
(A) Methicillin-resistant *S. aureus*



(B) 3rd generation cephalosporin-resistant *E. coli*



(C) 3rd generation cephalosporin-resistant *K. pneumoniae*



(D) Carbapenem-resistant *A. baumannii*

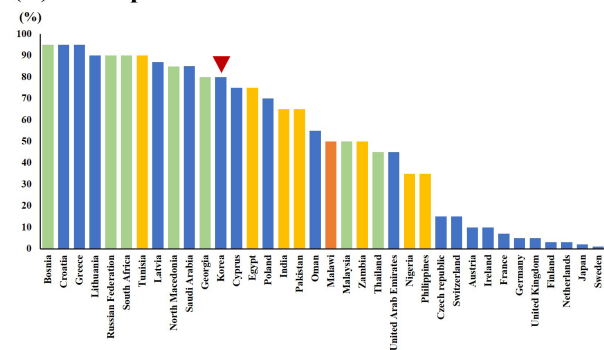


Fig. 4. Resistance rates of major multidrug-resistant pathogens based on the WHO GLASS report 2017. Red triangles indicate the data of South Korea.

Abbreviations: LIC, low-income country; LMIC, lower middle-income country; UMIC, upper middle-income country; HIC, high-income country.

린 내성률은 38개국 중 18번째로 중간 정도였으나, 고소득 국가 중에서는 오만, 아랍에미레이트, 사우디아라비아 다음으로 4번째로 높았다(Fig. 4B). *K. pneumoniae*의 3세대 세팔로스포린 내성률은 주로 저소득 국가에서 높았으며, 한국의 경우 41개 국가 중 32번째로 낮은 편에 속하였다(Fig. 4C). Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 내성률은 소득 수준과 연관성이 적었으며, 한국의 내성률은 35개 국가 중 12번째로 높은 편에 속하였다(Fig. 4D).

10. Kor-GLASS의 현재와 발전방향

Kor-GLASS는 기존 AMR 세균 감시체계와 비교하였을 때 몇 가지 뚜렷한 장점을 가지고 있다. 첫째, Kor-GLASS는 균주 수집 기반 감시체계로서 수집된 균주를 대상으로 표준화된 시험법을 통해 내성률을 산출하였기 때문에, 데이터 기반 감시체계에서 발생할 수 있는 검사실간 검사법 및 판정기준의 차이에 의한 오류를 최소화할 수 있었다. 두 번째로, 항생제 감수성 표현형에 따라 내성유전자와 분자역학적 특성을 함께 분석하여 MDR 세균의 내성기전과 클론 분포 변화에 관한 정보를 제공할 수 있었다. 세 번째로, 균주의 특성뿐 아니라 환자의 임상정보를 동시에 수집하여 지역사회감염과 병원감염을 구분하여 내성률을 산출할 수 있었으며, 입원구분별로 외래, 일반병동, 중환자실에서 각 주요 내성균에 의한 감염발생 현황을 파악할 수 있었다. 네 번째로 데이터베이스를 통해 수집, 분석된 자료를 관리하고, 별도의 시험관리센터를 통해 질관리를 시행하여 자료의 신뢰도를 높였다. 마지막으로 Kor-GLASS의 내성률 산출 결과는 국가데이터로서 GLASS에 제공된다. 현재 국제보건기구의 GLASS에는 2022년 5월 기준으로 총 121개 국가가 참여하고 있으며 매년 참여 국가의 내성률 현황을 보고서로 출간하고 있어, 지역별, 소득별로 국가간 내성률 비교가 가능하게 되었다.

Kor-GLASS는 현재 9개 권역의 수집센터를 운영하고 있지만, 충청남도과 전라북도의 수집센터가 부재한 실정이다. 국내 항생제 내성균 감시체계로서 대표성을 확보하기 위해 해당 권역의 수집센터 추가 설립이 필요하며, 이를 통해 Kor-GLASS 3기(2023-2025)부터 국내 모든 권역의 항생제 내성 현황을 반영할 수 있을 것으로 생각한다. Kor-GLASS는 실제 병인균을 대상으로 항생제 내성률을 산출하는 GLASS의 정책에 맞추어 혈액, 요 및 변 분리 균주에 한정하여 감시체계를 운영하였다. 향후 개정될 GLASS 매뉴얼에 맞추어 뇌척수액과 호흡기 검체 분리 균

주의 추가적인 수집·분석이 필요하며, 이를 통하여 감염원별 내성률의 차이도 확인할 수 있을 것으로 생각된다. Kor-GLASS는 종합병원 중심의 수집센터 네트워크를 구성하고 있기 때문에, 1,2차 의료기관 및 요양병원에 대한 감시를 수행할 수 없다. 또한, 지역사회감염이 대부분인 *Salmonella* spp., *N. gonorrhoeae* 등의 경우 수집되는 균주 수가 적어, 현재의 AMR 상황을 정확히 반영하지 못하는 한계가 있다. 질병관리청에서 운영하는 또 다른 감시체계 KARMS에서 1,2차 의료기관 및 요양병원 자료를 산출하고 있지만, 보다 신뢰도 높은 결과를 위한 데이터 수집, 선별, 분류 및 구조화 과정 보완이 필요하다. 신종 항생제 내성균 및 내성 유전자(emerging antimicrobial resistance, EAR)에 대한 연구방안도 보완되어야 될 부분이다. Kor-GLASS의 각 분석센터에서는 EAR로 의심되는 증례를 NRL에 보고하고하고 있으나, EAR의 명확한 규명을 위한 추가적인 분석에 필요한 재원이 아직 부족한 실정이다. Kor-GLASS가 추구할 또 하나의 방향은 사람-동물-환경 분야를 포함하는 원헬스 개념의 국가 항생제 내성균 감시 네트워크와의 상호협력이다. Kor-GLASS는 항생제 감수성 시험 및 내성 유전자 특성 분석의 표준시험법을 제시하였고, 시험관리센터를 통해 정도관리를 받는 신뢰도 높은 감시체계를 구축하였으며, 이는 사람-동물-환경의 원헬스 AMR 세균 감시체계 구축의 초석이 될 수 있었다. 국립보건연구원에서 진행 중인 원헬스 AMR 다부처 사업과의 밀접한 협력을 통해 이 목표에 다가가기 위한 노력이 필요하다.

앞으로 시행될 Kor-GLASS 3기(2023-2025)에서는 개정판 GLASS 매뉴얼을 기반으로 기존 시스템의 부족한 부분을 보완하여, 더욱 신뢰도 높은 데이터를 지속적으로 산출할 수 있도록 노력해야 할 것이다.

Acknowledgements

본 연구는 질병관리청 연구용역사업 연구비를 지원받아 수행되었습니다(2020E540402#).

Kor-GLASS의 모든 참여 교수님들과 관계부처 공무원들의 노고에 감사드립니다.

Disclosure of Conflict of Interest

이 논문에 영향을 미칠 수 있는 이해관계는 없음.

References

1. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:751-63.
2. Mehl A, Åsvold BO, Lydersen S, Paulsen J, Solligård E, Damås JK, et al. Burden of bloodstream infection in an area of Mid-Norway 2002-2013: a prospective population-based observational study. *BMC Infect Dis* 2017;17:205.
3. Giani T, Arena F, Pollini S, Di Pilato V, D'Andrea MM, Henrici De Angelis L, et al. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:664-71.
4. Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, et al. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. *Yonsei Med J* 1998;39:569-77.
5. 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.
6. Yong D, Shin HB, Kim YK, Cho J, Lee WG, Ha GY, et al. Increase in the prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter* isolates and ampicillin-resistant nontyphoidal *Salmonella* species in Korea: a KONSAR study conducted in 2011. *Infect Chemother* 2014;46:84-93.
7. Kim D, Ahn JY, Lee CH, Jang SJ, Lee H, Yong D, 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.
8. World Health Organization. National antimicrobial resistance surveillance systems and participation in the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS): a guide to planning, implementation, and monitoring and evaluation. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251554> (Updated on 2016).
9. Lee H, Yoon EJ, Kim D, Jeong SH, Shin JH, Shin JH, et al. Establishment of the South Korean national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS, in 2016. *Euro Surveill* 2018;23:1700734.
10. Lee H, Yoon EJ, Kim D, Jeong SH, Won EJ, Shin JH, et al. 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.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100S. 26th ed, Wayne; CLSI, 2016. 252 p.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints – bacteria (v 6.0). AST clinical breakpoint. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf (Updated on 1 January 2016).
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/ (Updated on 11 July 2017).
14. Kim D, Yoon EJ, Hong JS, Choi MH, Kim HS, Kim YR, et al. Major bloodstream infection-causing bacterial pathogens and their antimicrobial resistance in South Korea, 2017-2019: phase I report from Kor-GLASS. *Front Microbiol* 2022;12:799084.
15. Liu C, Yoon EJ, Kim D, Shin JH, Shin JH, Shin KS, et al. Antimicrobial resistance in South Korea: a report from the Korean global antimicrobial resistance surveillance system (Kor-GLASS) for 2017. *J Infect Chemother* 2019;25:845-59.
16. World Health Organization. The global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515061> (Updated on 1 January 2019).