

카바페넴 내성 장내세균의 전파와 관리

한림대학교 의과대학 내과학교실

박 소 연

카바페넴은 그람 음성균의 치료에 있어서 거의 ‘마지막 보루’로 일컬어지는 항생제이다. 항생제 내성이 증가하면서 카바페넴 항균제 사용이 증가하였고, 이로 인한 카바페넴에 내성을 보이는 내성균들이 출현하게 되었다. 최근 카바페넴에 내성을 갖는 장내세균속 균종(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE)이 등장하였고, 전세계적으로 빠른 속도로 증가하는 양상을 보인다. 특히 CRE에 의한 감염증은 내성이 없는 장내세균속 감염증과 비교하여 사망률이 높은 것으로 알려져 있다.

CRE는 국내에서는 2008년 처음 보고되었고 이후 매년 그 빈도가 급격하게 증가하고 있다. 이에 질병관리본부는 2010년 12월 법정감염병으로 지정하여 표본감시체제로 운영하다가 2017년 6월 이후 CRE를 3군 법정 감염병으로 지정하여, 환자 및 병원체 보유자에 대하여 전수감시를 하고 있다.

1. 카바페넴 내성 장내세균의 정의

CRE는 장내세균속균종이 카바페넴 분해효소를 가지고 있거나, ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem 중 어느 한가지 이상의 항균제에 내성을 보이는 경우로 정의한다. CRE는 카바페넴의 내성 기전에 따라서 카바페넴 분해효소 생성 유전자를 가지고 카바페넴 분해효소를 형성하는 경우 (Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, CPE)와 카바페넴 분해효소 생성 없이 여러가지 내성 기전이 복합되어 카바페넴에 내성을 보이는 (Non-CPE) 경우로 분류할 수 있다.

카바페넴을 직접 분해하는 CPE 내성기준은 Ambler class에 따라서 A, B, D 세 가지로 구분할 수 있다. Ambler class A, D는 serine-protease로 분류되며, class B는 metallo-beta-lactamase (MBL)로 분류된다. 각 class에 속하는 대표적인 카바페넴 분해효소는 다음과 같다.

Ambler class A: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)

Ambler class B: New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), Imipenemase metallo- β -lactamase, Verona integrin-encoded metallo- β -lactamase

Ambler class D: Oxacillinase-48, 24 (OXA-48, 24)

카바페넴분해효소 형성 없이 카바페넴에 내성을 보이는 장내세균속인 Non-CPE의 경우 광범위 베타락탐 분해효소, porin 변화를 통한 막 투과성 변화, efflux pump 활성화 등 여러 내성기전의 복합으로 카바페넴에 내성을 보이게 된다. 카바페넴의 내성기준은 <표 1>과 같다.

<표 1> 장내세균속의 카바페넴 내성기준

구분	원판확산법(mm)			최소억제농도(μ g/mL)		
	감수성	중등도	내성	감수성	중등도	내성
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18	≤ 0.5	1	≥ 2

※ 내성기준은 CLSI (M100-S27, 2017) 지침에 근거

2. 카바페넴 내성 장내세균의 역학

CRE의 카바페넴 내성은 이동성을 가진 플라스미드를 통하여 전파되어, 그 전파 속도가 빠른 것으로 알려져 있다. CRE는 1980년대 미국에서 처음 발견되었다. 이후 미국 전역 및 유럽, 남미의 여러 국가들 및 중동, 아시아에서 모두 보고되고 있다. 국내에서는 2008년 CRE 보고가 있었다. 2010년 KPC 생성하는 *K.pneumoniae*가 보고되었고, 2012년에는 NDM에 의한 *K.pneumoniae* 균주가 보고되었다. 이후 지속적으로 CRE는 매년 증가하는 양상을 보이고, 간헐적으로 CRE

집단발생이 보고되고 있다. 카바페넴 분해효소의 내성 기전도 점차 다양하게 보고되고 있다. 국내에서 주요한 카바페넴 분해효소는 OXA-232, KPC-2 이다.

3. 카바페넴 내성 장내세균의 진단

카바페넴분해효소 생성균인 CPE는 항생제 감수성 시험만으로는 Non-CPE와 감별할 수 없어 카바페넴분해효소 선별 시험 및 확정시험이 필요하다.

항생제 감수성에서 카바페넴에 내성을 보이는 경우 CRE로 분류한다. 이후에 CPE 여부를 확인하기 위해서 modified-Hodge 시험 (MHT) 및 carbapenemase 억제시험 (CIT)을 통한 표현형 시험 또는 유전자 증폭을 통한 유전형 시험(PCR 혹은 DNA 염기서열 분석)을 시행한다. 표현형 시험은 비교적 확인이 빠르나 판단이 주관적일 수 있고 내성 유전자 종류를 확인할 수 없고, 위양성의 가능성을 배제하기 어려운 단점이 있다. 이에 반해 유전형 검사는 확인에 시간이 걸릴 수 있으나 카바페넴 유전자를 정확하게 동정할 수 있는 장점이 있다.

4. 카바페넴 내성 장내세균 보균 혹은 감염의 위험인자

CRE를 보균 혹은 감염의 위험인자는 다음과 같다.

- 1) 장기간의 입원
- 2) 중심정맥관이나 기계환기 같은 침습적 치료
- 3) 항생제 노출력
- 4) 1년 이내 CRE 집단 발생 지역의 의료기관 방문 경험에 있는 경우
- 5) 1년 이내 전원 시 이전 의료기관 또는 과거 입원 시 CRE가 확인된 경우
- 6) 1년 이내 CRE 환자와 접촉 경험에 있는 경우
- 7) CRE 발생 고위험 환자와 긴밀한 접촉이 있어 확인이 필요하다 판단되는 경우

위의 위험인자 중 4)~7)의 경우 CRE 발생 고위험군으로 분류한다.

한 의료기관에서 역학적 연관성이 있는 CRE 보균자가 2명 이상일 경우에는 집단 발생으로 정의하고 각 지역 보건소 및 시, 도에서 역학조사를 시행한다.

5. 카바페넴 내성 장내세균의 전파 방지를 위한 방안

CRE 전파는 주로 CRE 보균자 혹은 환자와의 직, 간접 접촉, 오염된 기구나 물품 및 환경표면을 통해 발생한다. CRE는 대부분 단순 보균상태로 치료의 대상은 아니다. 그러나 CRE 보균자 중 약 16% 정도가 감염으로 진행할 위험을 갖는 것으로 보고되고 있다. CRE에 의한 감염증은 치료할 수 있는 항생제가 제한되면서 이로 인하여 사망률이 높다. 새로운 항생제가 개발되고 있긴 하나 아직까지 정립된 치료는 없다. 따라서 이런 CRE의 보균, 보균에서 감염증으로의 이행을 예방하기 위하여 엄격한 감염관리가 필요하다.

1) 격리 및 접촉주의

CRE로 확인된 모든 환자는 CPE여부에 관계없이 모두 격리를 원칙으로 한다. 가급적 1인실 격리를 시행한다. CRE 감염증 환자 또는 병원체보유자와의 접촉 및 환경을 통해 전파 가능하므로 접촉주의를 적용해야 한다. CRE를 가지고 있는 환자와 접촉 전후, 시술 전후, 체액 및 배설물, 환자 주변 환경 접촉 후에는 반드시 손위생을 시행한다.

환자의 분비물을 다룰 때는 반드시 장갑을 착용하고, 장갑을 벗은 후에는 손위생을 시행해야 한다. 시술 종류에 따라서는 마스크도 착용한다. CRE를 가지고 있는 환자는 CRE가 동정된 임상 검체 및 대변에서 3-7일 간격으로 배양검사를 시행한다. 3회 연속으로 배양 음성을 보인 경우 격리 해지가 가능하다.

CRE 보균 혹은 감염의 고위험군을 대상으로는 선제 격리 후 검사 결과 확인 후 격리해제를 하는 것도 권고되는 방안이다.

2) 기구 및 물품관리

가능한 다른 환자와 물품이나 의료기구 및 장비의 공용 사용을 피한다.

3) 환경관리

환자의 주변환경 표면에 대해 정기적으로 소독하며, 눈에 띄는 오염이 발생한 경우에는 즉시 소독한다.

4) 항생제 관리

항생제 사용이 증가할수록 내성도 따라 증가한다. 따라서 항생제 내성을 줄이기 위해서는 적절한 항생제를 적정기간

사용하는 것이 필요하다. 특히 카바페넴을 비롯한 광범위 항생제의 경우 제한 항생제 프로그램 등을 통해 남용되지 않도록 관리를 해야 한다.

참고문헌

1. 질병관리본부. 2018년도 의료관련감염병(VRSA, CRE) 관리지침 2018.
2. P. Nordmann¹, M. Gniadkowski², C. G. Giske³, L. Poirel¹, N. Woodford⁴, V. Miriagou⁵ and the European Network on Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2012;18:432-8.
3. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge Test and the Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo-β-Lactamase-Producing Isolates of Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. J Clin Microbiol 2003;41:4623-9.
4. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug Resist Updat 2016;29:30-46.
5. Seo Y-H, Jeong J-H, Lee HT, Kwoun W-J, Park P-W, Ahn J-Y, et al. Analysis of Blood Culture Data at a Tertiary University Hospital, 2006-2015. Ann Clin Microbiol 2017;20:35.
6. Yoo JH. The Infinity War: How to Cope with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Korean Med Sci 2018;33:e255.
7. CDC. FAQs about choosing and implementing a CRE definition; c2015 [2015Jun29/2017Dec29]. Available from: <http://www.ded.gov/hai/organisms/cre/definition.html>
8. Zimmerman FS, Assous MV, Bdolah-Abram T, Lachish T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Duration of carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae following hospital discharge. Am J Infect Control 2013;41(3):190-4.
9. 질병관리본부. Carbapenemase 생성 Enterobacteriaceae CPE 진단법 지침서. 2017.
10. Jeong SH, Kim HS, Kim JS, Shin DH, Kim HS, Park MJ, et al. Prevalence and molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from five hospitals in Korea. Ann Lab Med 2016;36(6):529-35.
11. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Med Sci (Basel) 2017;6(1):1-8.
12. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. Am J Infect Control 2016;44:539-43.