

2019년 국내 분리 카바페넴내성장내세균속군종 (CRE)의 내성 경향 분석

질병관리청 감염병진단분석국 세균분석과 고은별, 주성제, 황규잠*
질병관리청 경북권질병대응센터 진단분석과 박성도

*교신저자 : kyuhwang61@korea.kr, 043-719-8110

초 록

카바페넴내성장내세균속군종(CRE)은 주요 의료관련감염병 중 하나로서 국내뿐 아니라 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있다. 카바페넴 내성 기전 중 하나로 카바페넴분해효소 생성이 있는데, 카바페넴분해효소 유전자는 플라스미드 형태로 존재하여 다른 균주로의 수평적인 전파가 가능하기 때문에 카바페넴 내성 확산의 원인이 되고 있다. 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)은 병원 환경에서 집락화하는 특성이 있어 CRE의 대부분을 차지하고 있으며 국내에서 가장 많이 확인되는 카바페넴분해효소 유전자는 KPC 유형으로 보고되고 있다. 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 개정에 따라 2020년부터 CRE는 제2급감염병으로 구분되어, 환자관리 및 전파 대응을 위하여 기존의 전수감시체계를 유지하고 있다. 본 원고는 2019년도에 전국 시·도 보건환경연구원에서 의뢰된 CRE균주 8,333주를 대상으로 균종 분포, 카바페넴내성 경향 및 내성유전형 분포 등을 분석하고자 하였다.

카바페넴내성장내세균속군종의 대부분은 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*, 59.9%)과 대장균 (*Escherichia coli*, 19.4%)이었고, 각 카바페넴 항생제에 대한 내성률은 얼타페넴(Ertapenem, 99.4%), 메로페넴(Meropenem, 70.0%), 이미페넴(Imipenem, 73.2%), 도리페넴(Doripenem, 55.8%)으로 확인되었다. 카바페넴내성장내세균속군종 중 카바페넴분해효소생성장내세균속군종(CPE)은 74.4%이었으며, 가장 많이 분리된 유전형은 폐렴막대균 카바페넴분해효소-2(KPC-2, 78.2%)이었고, 뉴델리 메탈로-베타락타마제-1(NDM-1, 9.4%), 뉴델리 메탈로-베타락타마제-5(NDM-5, 5.4%), 그리고 뉴델리 메탈로-베타락타마제-5/옥사실린 분해효소-181(NDM-5/OXA-181, 2.4%) 순으로 확인되었다. 2019년 국내에서 유행하는 카바페넴내성장내세균속군종(CRE)과 카바페넴분해효소생성장내세균속군종(CPE)의 유전형에 대한 정보 분석 결과 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)과 대장균(*Escherichia coli*)이 주를 이루고 있으며 가장 많이 분리된 유전형은 KPC-2형으로 작년과 비교했을 때 비슷한 수준을 알 수 있었다. 따라서 주요 균종 및 유전자형 분포에 대한 지속적인 감시로 국내 감염병 발생 현황 및 대응에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

주요 검색어 : 카바페넴내성장내세균속군종(CRE), 카바페넴분해효소생성장내세균속군종(CPE), 폐렴막대균, 폐렴막대균 카바페넴분해효소-2

들어가는 말

카바페넴내성장내세균속군종(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)은 의료관련감염병 원인병원체 중 하나로 면역력이 취약한 계층에서 발생률이 높아 문제가 되고 있다. CRE는 카바페넴 내성 기전에 따라 베타락탐분해효소를 생성하는 카바페넴분해효소생성장내세균속군종(Carbapenemase-producing

Enterobacteriaceae, CPE)과 유출펌프의 생성, 외막단백질 투과성 변형 등으로 인한 카바페넴에 내성을 보이는(non-CPE)로 나누어진다[1]. 카바페넴 분해효소 생성 유전자는 주로 플라스미드로 존재하는데, 그람 음성세균의 경우 유전물질의 수평적 전이가 활발하게 일어나기 때문에 CPE 유전자가 쉽게 전파될 가능성이 있다. CPE 유전형은 현재까지 2,100개 이상이 보고되었으며, 국가별로 주요 분포 유전형이 다른 것으로 보고되고 있다. 국내에서

많은 KPC 유전자형은 미국, 브라질, 이스라엘, 이탈리아 등에서 많이 확인되고 있고, IMP는 일본과 대만, OXA-48형은 모로코와 터키, NDM형은 인도와 방글라데시 등에서 많이 확인되고 있다[2]. 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)은 의료시설에 집락화하는 능력이 뛰어나 병원 내 감염의 주요 원인균으로서 CRE 중 가장 높은 비율을 차지하고 있다. 1996년 *K. pneumoniae*에서 KPC 유전자가 처음 발견된 이래로 현재까지 75종의 KPC 유전자형이 보고되었다. 2018년도 결과에 따르면 CPE 양성인 *K. pneumoniae*의 87.6%가 KPC 유전자를 보유하고, 그 중 KPC-2 유형이 86%를 차지했다[3].

2020년 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」이 개정됨에 따라 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 감염증은 제2급감염병으로 분류되며 환자 관리 및 유행 확산 대응을 위해 전수감시체계로 운영하고 있다. 최근 요양병원, 종합병원 등에서 환자 전원 등을 통한 CRE의 급속한 확산이 문제시 되고 있으며, CRE 환자 발생 시 환자 격리조치를 실시해야하고, 감염관리에 비상이 생겨 인적, 물적 손실로 인한 사회적 관심도가 높은 상황이다.

본 내용에서는 2019년 전국 시·도보건환경연구원에서 분리된 CRE 균주의 균종, 항생제감수성 경향 및 CPE 유전자형 분포 현황에 대해 분석한 정보를 제공하고자 한다.

몸 말

2019년 1월부터 12월까지 전국 의료기관에서 시·도보건환경연구원으로 CRE 검사 의뢰된 중복환자 건을 제외한 9,246주 중 CRE 양성으로 확인된 8,333주를 대상으로 분석하였다. 균 동정은 16S rRNA 염기서열 분석 또는 자동화장비를 이용해 수행하였으며, 항생제감수성 검사는 액체배지미량희석법으로 수행하였다. 카바페넴 분해효소 CPE 유전자형 6종(IMP, OXA, VIM, NDM, KPC, GES)에 대한 유전자 검사는 PCR 검사로 확인하였다.

CRE로 분리된 균종은 *Klebsiella pneumoniae*와 *Escherichia coli*가 각각 4,989주(59.9%), 1,614주(19.4%)로 전년도와 동일하게 가장 많았고, 그 다음으로 *Klebsiella* spp. 371주(4.5%), *Enterobacter cloacae* 324주(3.9%), *Citrobacter freundii* 217주(2.6%), *Klebsiella aerogenes* 171주(2.1%), *Citrobacter koseri* 127주(1.5%), *Enterobacter* spp. 125주(1.5%), *Klebsiella oxytoca* 112주(1.3%), 이 외 283주(3.4%)에서 41종의 균종이 분리되었다(그림 1).

CRE로 확인된 균주 중 6,196주(74.4%)가 CPE 양성 균주로 확인되어 전년도보다 증가하였고, 나머지 2,137주(25.6%)는 음성 균주로 확인되었다. CPE 양성 균주의 유전자형 분포는 KPC-2가 4,843주(78.2%)로 가장 많이 확인 되었고, 그 다음으로 NDM-1 584주(9.4%), NDM-5 332주(5.4%), OXA-181/NDM-5 151주(2.4%),

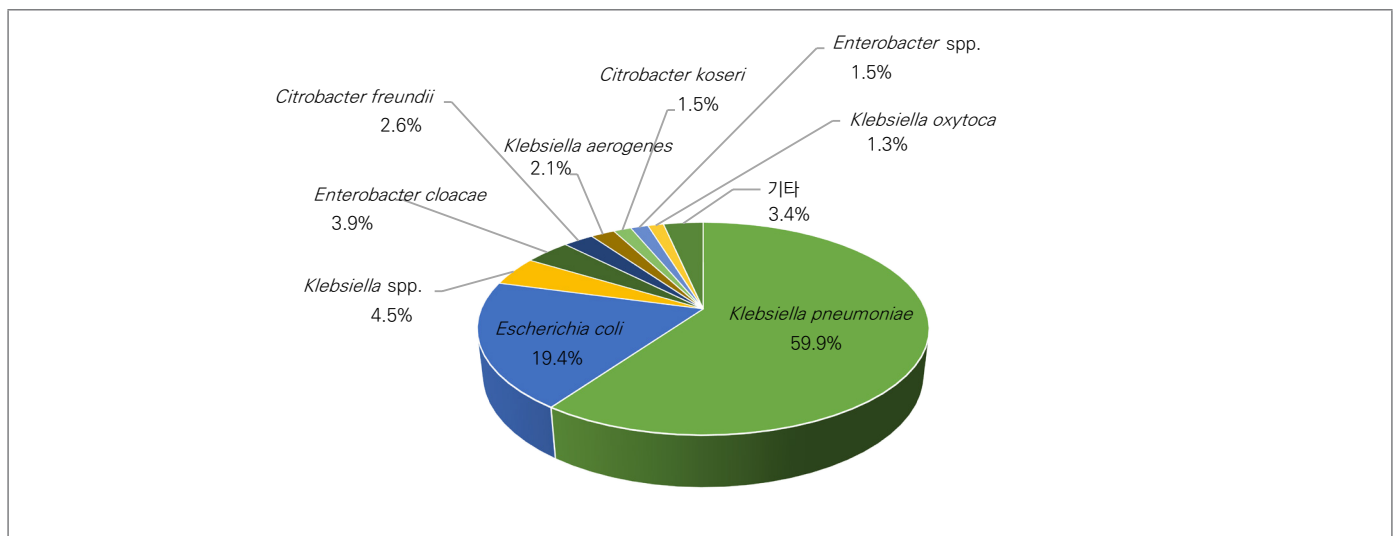


그림 1. CRE의 균종별 분포

표 1. 2019년 분리된 CRE의 카바페뎀분해효소 분포 현황(대상=8,333주)

유전자형	분리주 수	유전자형	분리주 수	유전자형	분리주 수
KPC-2	4,843	NDM-7	8	NDM-3	1
NDM-1	584	IMP-4	6	NDM-4	1
NDM-5	332	VIM-2, NDM-1	6	KPC-19	1
OXA-181, NDM-5	151	IMP-1	4	KPC-23	1
OXA-181	82	VIM-2	4	KPC-43	1
KPC-4	39	NDM-2	4	KPC-54	1
KPC-3	26	NDM-6	4	OXA-181, KPC-2	1
OXA-48	25	NDM-9	4	VIM-2, KPC-2	1
NDM-1, KPC-2	14	NDM type	3	VIM-2, NDM-5	1
GES-5	12	VIM-1	2	NDM-1, GES-1	1
OXA-232	9	OXA-181, NDM-1	2	KPC-2, GES-5	1
VIM-1, KPC-4	9	IMP-6	1	KPC-3, GES-5	1
NDM-5, KPC-2	9	OXA-244	1	음성	2,137

OXA-181 82주(1.3%) 순으로 확인되었다. 그 외 33종의 유전자형이 확인되었다(표 1).

주요 확인된 CPE 유전자형인 KPC-2형은 작년 72.8%에서 78.2%로 증가하였고, NDM-1형은 12.5%에서 9.4%로 감소하였다(그림 2).

카바페뎀 항생제에 대한 내성 경향을 확인한 결과, 이미페뎀에 대해 자연내성 균종(*Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia*

spp.) 93주를 제외한 8,240주 중 6,035주(73.2%)가 내성을 보였다. 메로페뎀, 얼타페뎀, 도리페뎀에 대해서는 8,333주 중 각각 5,835주(70.0%), 8,281주(99.4%), 4,652주(55.8%)가 내성인 것으로 확인되었다(표 2).

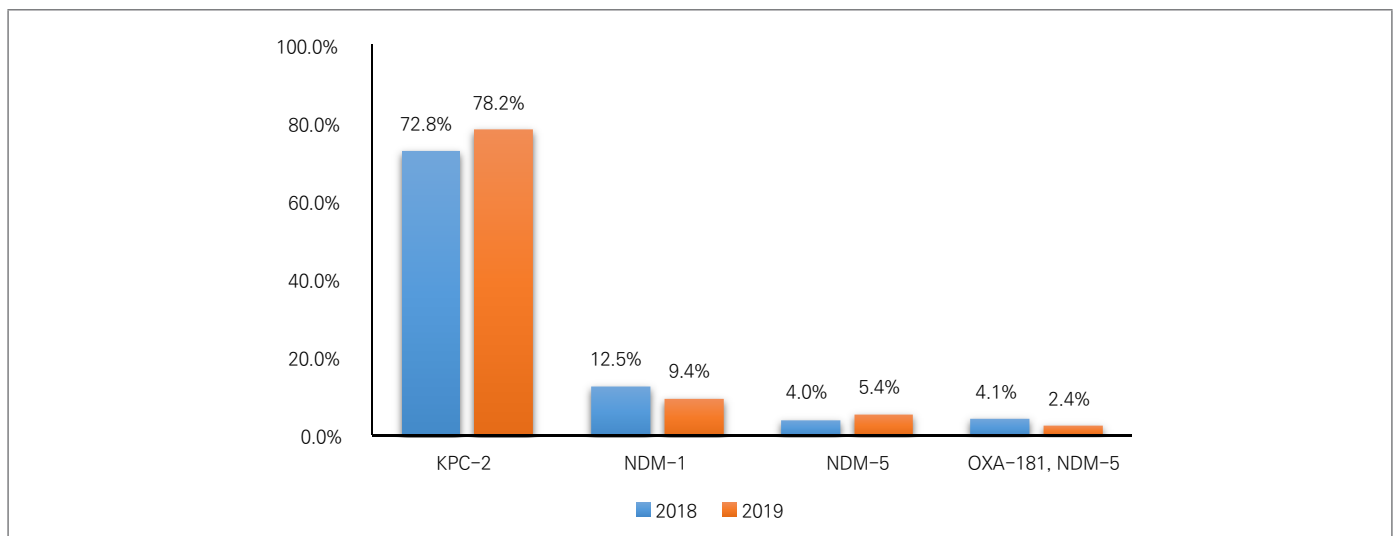


그림 2. 주요 CPE 유전자형 비교

표 2. CRE 분리주의 카바페넴 내성률(대상=8,333주)

분리균주 수(%)

항생제	최소억제농도($\mu\text{g}/\text{mL}$)									MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
이미페넴*		647 (7.9)	647 (7.9)	911 (11.1)	1,641 (19.9)	2,590 (31.4)	1,087 (13.2)	362 (4.4)	355 (4.3)	≥ 8	≥ 16
메로페넴		613 (7.4)	675 (8.1)	1,210 (14.5)	2,092 (25.1)	1,737 (20.8)	938 (11.3)	569 (6.8)	499 (6.0)	≥ 4	≥ 32
얼타페넴	7 (0.1)	7 (0.1)	37 (0.4)	882 (10.6)	1,453 (17.4)	2,288 (27.5)	1,642 (19.7)	1,236 (14.8)	781 (9.4)	≥ 8	≥ 32
도리페넴		858 (10.3)	1,083 (13.0)	1,740 (20.9)	1,980 (23.8)	1,042 (12.5)	706 (8.5)	455 (5.5)	469 (5.6)	≥ 4	≥ 32

*이미페넴 자연내성 균주 93주 제외

맺는 말

2019년 전국에서 분리된 CRE를 대상으로 카바페넴 항생제에 대한 내성 경향 및 카바페넴내성 유전자형의 분포를 확인하였다. CRE로 확인된 균종 중 기준 데이터와 동일하게 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 각각 59.9%와 19.4%로 가장 많은 비율을 차지했다. CRE로 확인된 8,333주 중 6,196주(74.4%)가 카바페넴분해효소 유전자를 보유한 것으로 확인되었으며, 이 중 KPC-2가 4,843주(58.1%)로 가장 많았다. 전년도와 비교하였을 때, CPE 비율은 68.7%에서 74.4%로 증가하였으며, CPE 중 가장 높은 비율을 차지하는 KPC-2의 비율도 72.8%에서 78.2%로 증가한 것으로 확인되었다. 분리주의 카바페넴 내성 경향은 전년도와 유사하였으나, 이미페넴에 대해서 분리주의 50%가 억제되는 농도값이 2018년도 분리주 대비 4에서 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 증가하였다. 항생제 내성 유전자를 전파하는 능력이 뛰어난 클론들에 대하여 국내 현황을 파악하고 대비하기 위해서는 국내 카바페넴내성장내세균속균종(CRE)의 내성 및 내성 유전자형 분석과 함께 분자역학적 유전형 정보를 지속적으로 파악하는 것이 중요하다. 이에 대해서 향후 카바페넴분해효소생성장내세균속균종(CPE) 유전자를 가진 카바페넴내성장내세균속균종(CRE)에 대한 시퀀스 유형(ST) 분석과 같은 분자역학적 특성을 추가 보완하여 정보를 제공할 예정이다.

① 이전에 알려진 내용은?

2018년 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 분포현황에 따르면 국내 카바페넴 내성 유전자를 보유하고 있는 카바페넴분해효소생성장내세균속균종(CPE)의 비율은 68.8% 이상인 것으로 확인되었으며, KPC 유전자의 비율이 70.2%로 가장 높게 확인되었다. 또한 가장 많이 분리된 균종은 페렴막대균(*K. pneumoniae*)으로 65.2% 확인되었고, 카바페넴분해효소 유전형은 KPC-2(72.8%)로 가장 많은 것으로 확인되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

전수감시 전환 후 1년간 데이터를 분석한 결과, 가장 많이 분리되는 균종 및 유전형 분포 경향은 유사하였으나 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 중 내성 유전자 양성 분리주가 2018년 68.8% 보다 증가한 74.3%로 확인되었으며, 분리된 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 항생제 감수성 시험 결과 얼타페넴(ertapenem)에 99.4% 이상의 내성률로 높은 내성률을 나타내는 것으로 확인되었다.

③ 시사점은?

현재 국내에서 가장 많이 확인되고 있는 균종과 카바페넴분해효소생성장내세균속균종(CPE) 유전형에 대해 전파 클론을 파악하고 대비하기 위해서는 지속적인 분자역학적 특성정보 분석이 필요하다.

참고문헌

1. Teiji Sawa, Kunihiki Kooguchi and Kiyoshi Moriyama. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*. 2020;8:13.
2. Latania K, Logan and Robert A. Weinstein. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: The impact and evolution of a global menace. *The Journal of Infectious Disease*. 2017;215(S1):S28-36.
3. 고은별, 주성제, 박성도, 유재일, 황규잠. 2018년 국내 분리 카바페뎀내성장내세균속균종(CRE)의 내성 경향 분석. *주간건강과질병*. 2019;12(45):1977-1983.
4. Daniela C, Alan E, Daiana GN, Priscila SP, Adriana DP, Francisco M, Claudia A, María AB, Liliana F, Gabriel G, Marcela R. Changing epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Argentina: Emergence of hypermucoviscous ST25 and high-risk clone ST307. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019;18:238-242.
5. Laura V, Claudia F, and Alessandra C. Diversity, virulence, and antimicrobial resistance of the KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 clone. *Microbial Genomics*. 2017;3(4):e000110.
6. Yoon EJ, Kim JO, Kim D, Lee H, Yang JW, Lee KJ, Jeong SH. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producers in South Korea between 2013 and 2015. *Frontiers in Microbiology* 2018; 9(56):1-8.
7. Hong SK, Yong D, Kim K, Hong SS, Hong SG, Khosbayar T, Song W, Roh KH, Jeong SH, Lee K, Chong Y. First outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 in hospital in South Korea. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3877-79.

Abstract

Distributions of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in Korea, 2019

Go Eunbyeul, Joo Seong-Jae, Hwang kyu Jam

Division of Bacterial Diseases, Bureau of infectious Disease Diagnosis Control, KDCA

Park Sungdo

Gyeongbuk Regional Center for Disease Control and Prevention, RCDC

The occurrence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), a major healthcare-related infectious disease, is rapidly increasing not only in Korea but also around the world. Carbapenemase is a primary mechanism of resistance to carbapenems. carbapenems cause the spread of carbapenem resistance by horizontal gene transfer. Currently, the most common type of CRE is the *Klebsiella pneumoniae*, because of its ability to easily colonize and spread quickly in hospital environments. Also, the most commonly identified carbapenemase gene in Korea is *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) type. Research indicates that it is harbored by *Klebsiella pneumoniae*

In accordance with the revision of the Infectious Disease Prevention and Management Act, CRE was designated as a second-class infectious disease in 2020. A total of 8,333 CRE isolates from Research Institute of Public Health and the Environment (RIPHE) were analyzed. The RIPHE analyzed distribution of strains, trends in carbapenem resistance, and their carbapenemase gene types. A significant number of the CRE strains were *Klebsiella pneumoniae* (59.9%) and *Escherichia coli* (19.4%). The resistant rate for each carbapenem was ertapenem (99.4%), meropenem (70.0%), imipenem (73.2%) and doripenem (55.8%), respectively. Among these isolates, 74.4% of the CRE strains harbored carbapenemase genes. The predominant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) strain types were KPC-2 (78.2%), NDM-1 (9.4%), NDM-5 (5.4%), and NDM-5/OXA-181 (5.4%).

This study presented the prevalent species of CRE and CPE genotypes of 2019 in Korea. This study recommended that the results be used to control and prevent infectious diseases in Korea through continuous monitoring.

Keywords: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, KPC-2

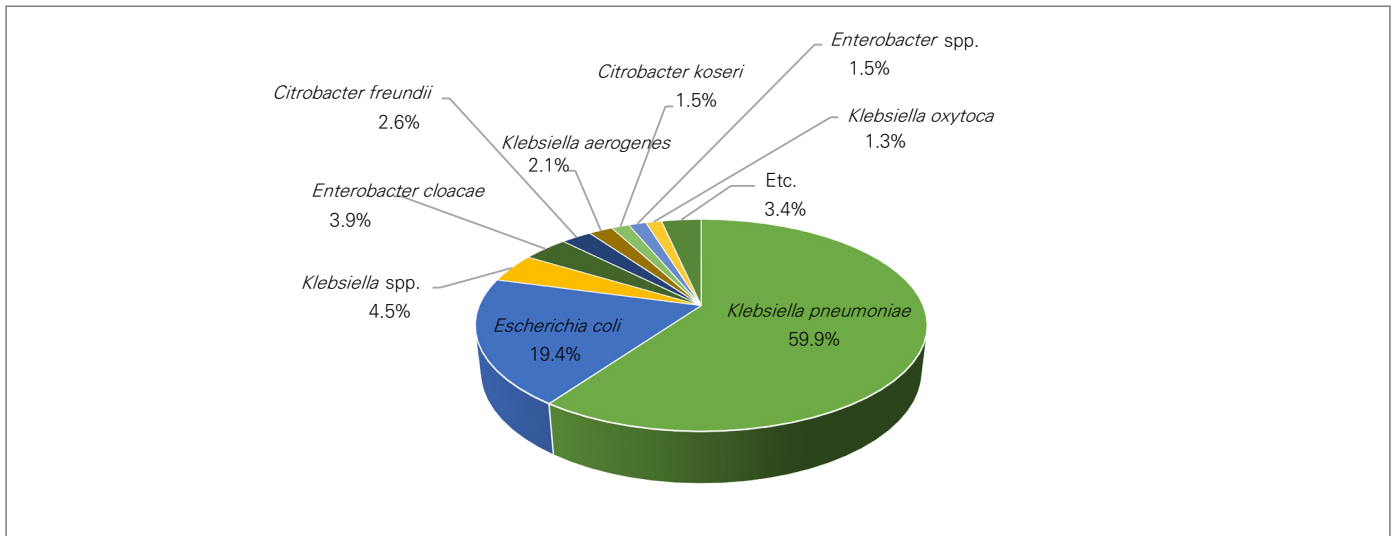


Figure 1. Distribution of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains

Table 1. Status of carbapenemase distribution of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) isolates in Korea, 2019

Genotype	No. of isolates	Genotype	No. of isolates	Genotype	No. of isolates
KPC-2	4,843	NDM-7	8	NDM-3	1
NDM-1	584	IMP-4	6	NDM-4	1
NDM-5	332	VIM-2, NDM-1	6	KPC-19	1
OXA-181, NDM-5	151	IMP-1	4	KPC-23	1
OXA-181	82	VIM-2	4	KPC-43	1
KPC-4	39	NDM-2	4	KPC-54	1
KPC-3	26	NDM-6	4	OXA-181, KPC-2	1
OXA-48	25	NDM-9	4	VIM-2, KPC-2	1
NDM-1, KPC-2	14	NDM type	3	VIM-2, NDM-5	1
GES-5	12	VIM-1	2	NDM-1, GES-1	1
OXA-232	9	OXA-181, NDM-1	2	KPC-2, GES-5	1
VIM-1, KPC-4	9	IMP-6	1	KPC-3, GES-5	1
NDM-5, KPC-2	9	OXA-244	1	Negative	2,137

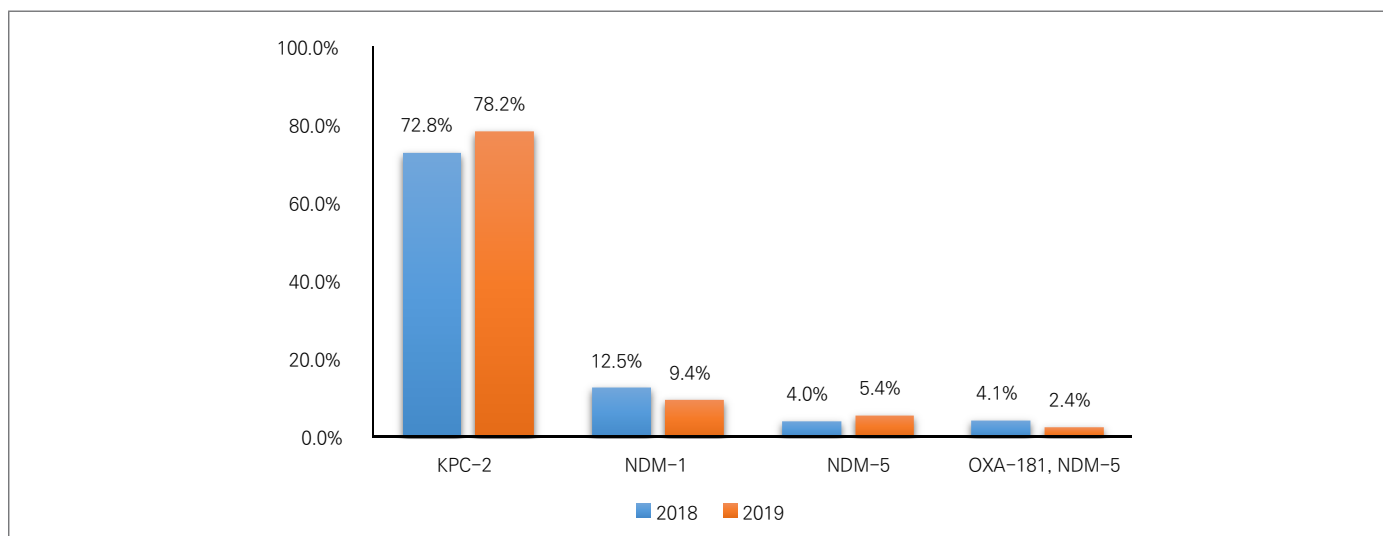


Figure 2. Major carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) genotype comparison

Table 2. Carbapenem resistant rate of isolated carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE)

Antimicrobial	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)									No. of isolated (%)	
	≤ 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Imipenem		647 (7.9)	647 (7.9)	911 (11.1)	1,641 (19.9)	2,590 (31.4)	1,087 (13.2)	362 (4.4)	355 (4.3)	≥ 8	≥ 16
Meropenem		613 (7.4)	675 (8.1)	1,210 (14.5)	2,092 (25.1)	1,737 (20.8)	938 (11.3)	569 (6.8)	499 (6.0)	≥ 4	≥ 32
Ertapenem	7 (0.1)	7 (0.1)	37 (0.4)	882 (10.6)	1,453 (17.4)	2,288 (27.5)	1,642 (19.7)	1,236 (14.8)	781 (9.4)	≥ 8	≥ 32
Doripenem		858 (10.3)	1,083 (13.0)	1,740 (20.9)	1,980 (23.8)	1,042 (12.5)	706 (8.5)	455 (5.5)	469 (5.6)	≥ 4	≥ 32