

정책연구용역사업 연차실적·계획서

편집순서 1 : 겉표지

(뒷면)

(측면)

(앞면)

<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">주 의 (주의 내용 기재) (훈글 14 point 고딕체)</p> </div>	<p style="text-align: center;">항생제 내성균과 항생제 사용에 대한 연계분석 체계 개발</p> <p style="text-align: center;">2 0 1 7</p> <p style="text-align: center;">질 병 관 리 본 부</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">정책연구용역사업 연차 실적·계획서</p> </div> <p style="text-align: center;">항생제 내성균과 항생제 사용에 대한 연계분석체계 개발</p> <p style="text-align: center;">Analysis of relationship between antimicrobial use and resistance</p> <p style="text-align: center;">주관연구기관 : 국민건강보험공단 일산병원</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">질병관리본부</p>
--	---	--

※ 주의 내용

주 의

1. 이 보고서는 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 연차실적·계획서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 질병관리본부에서 시행한 정책연구용역사업의 연차 실적·계획임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.

정책연구용역사업 연차 실적·계획서

연구사업번호	2017NE280400	발주부서	의료감염관리과
연구사업명	국문명	항생제 내성균과 항생제 사용에 대한 연계분석체계 개발	
	영문명	Analysis of relationship between antimicrobial use and resistance	
보안여부	보안(), 일반(○)	결과공개 여부	가(○), 부()
총 연구기간	2017. 8. 17~ 2018. 12. 31	총 연구비	300,000 천원
(1)차년도 협약기간	2017. 8. 17~ 2017. 12. 31	(1)차년도 연구비	150,000 천원
주관 연구기관	기관명	대표자명	소재지
	국민건강보험 일산병원	강중구	(우: 10444) 경기도고양시 일산동구 일산로 100
주관 책임연구원	소속/ 부서	성명	직위/ 전공
	감염내과	박윤수	과장
연구참여자	총 10명 (책임연구원: 1명, 연구원: 3명, 연구보조원: 5명 보조원: 1명)		

2017년도 정책연구용역사업의 연차 실적·계획서를 붙임과 같이 제출합니다.

붙임 : 1. 연차실적·계획서 8부.

2. 전자파일 CD 2매.

2017 년 11 월 27 일

주관책임연구원 박 윤 수 (인도인서명)

주관연구기관장 강 중 구 (직인)



질병관리본부장 귀하

목 차

□ 당해연도 연구 실적

I. 정책연구용역사업 당해연도 연구결과

- 제1장 연구의 필요성
- 제2장 최종 연구목표 와 당해연도 연구목표
- 제3장 당해연도 연구내용 및 방법
- 제4장 당해연도 연구결과 및 고찰
- 제5장 당해연도 연구성과
- 제6장 당해연도 연구비 집행 실적
- 제7장 연구수행에 따른 문제점 및 대책
- 제8장 참고문헌
- 제9장 첨부서류

□ 차기연도 연구계획

I. 정책연구용역사업 차기연도 연구계획

- 제1장 국내외 관련분야의 환경변화(전년도 계획서의 내용과 비교분석)
- 제2장 차기연도 연구목표 및 내용
- 제3장 차기연도 연구 분담표(참여연구원 현황)
- 제4장 그 밖에 주요 변경사항(전년도 계획과 상이한 부분)
- 제5장 주요 연구 기자재 및 시설
- 제6장 연구 추진일정
- 제7장 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안
- 제8장 연구비, 산출내역서 및 기초내역서

정책연구용역사업 당해연도 연구실적

제1장 연구의 필요성

항균제 선택압력의 증가로 인한 내성세균의 증가를 막기 위한 적절한 항균제 사용은 점점 심각해지고 있는 내성균문제를 해결하는데 핵심적인 전략이다.

본 연구의 목적은 종합병원에서의 항균제 사용량과 내성세균 분리와의 상관성을 알아보아 국가 항균제 사용 관리의 이론적 근거를 마련하고자 한다.

제2장 최종 연구목표와 당해연도 연구목표

1.1 목표

우리나라 병원성세균의 최근 항생제 내성 현황은 2011년 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), 67%, vancomycin 내성 *Enterococcus faecium* (VRE) 23%, cefotaxime 내성 *Escherichia coli* 21%, quinolone 내성 *E. coli* 36%, cefotaxime 내성 *Klebsiella pneumoniae* 29%, imipenem 내성 *Pseudomonas aeruginosa* 21% 및 imipenem 내성 *Acinetobacter* spp. 63% 등으로[1], 이는 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)을 제외하고는 미국이나 유럽 등 선진국에 비하면 매우 높은 수준이다[2].

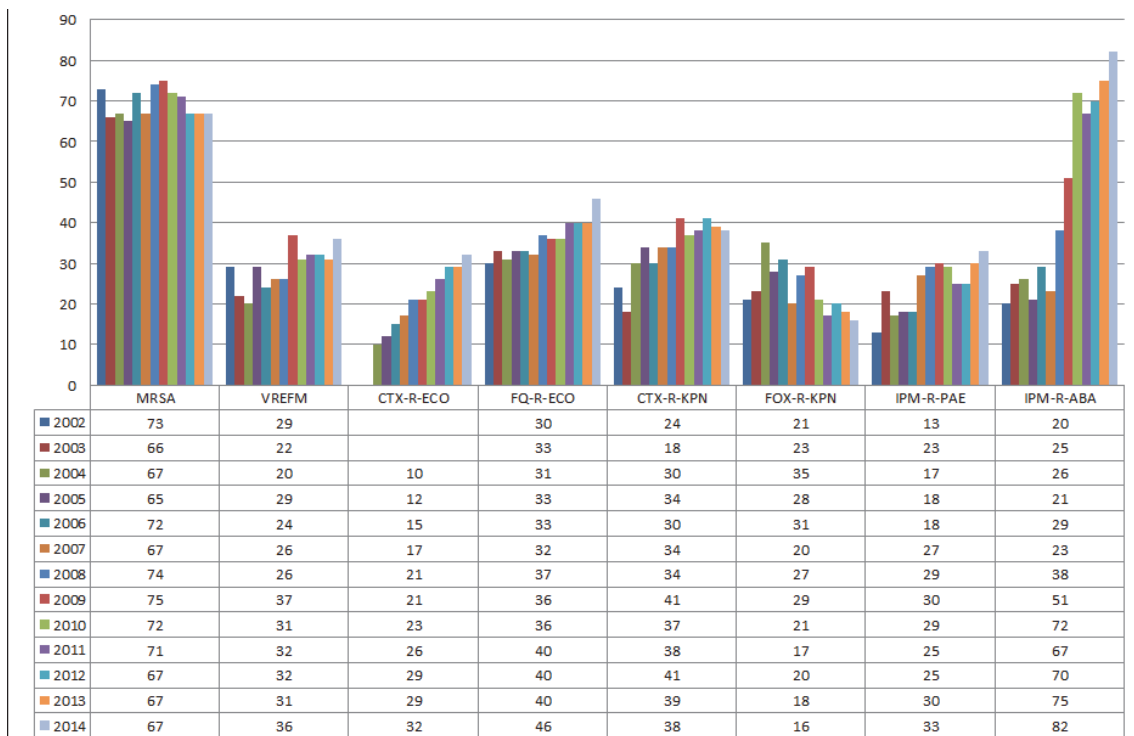


Figure 1. Trend of antimicrobial resistance (%) of important clinical pathogens during 2002 and 2014 from Korean antimicrobial resistance monitoring system (KARMS) data[3]. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VREFM, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*; CTX-R-ECO, cefotaxime-resistant *Escherichia coli*; FQ-R-ECO, quinolone-resistant *E. coli*; CTX-R-KPN, cefotaxime-resistant *Klebsiella pneumoniae*; FOX-R-KPN, ceftazidime-resistant *K. pneumoniae*; IPM-R-PAE, imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; IPM-R-ABA, imipenem-resistant

주요 병원성 세균들은 새로운 항생제의 도입에도 이에 대항하는 내성유전자를 끊임 없이 획득하여 다양한 계열의 항생제에 내성을 보이는 다제내성균이 지속적 증가해 왔다. 항생제 선택압력의 증가로 인한 내성세균의 증가를 막기 위해 적절한 항생제 사용은 내성균 문제를 해결하는데 핵심적인 전략이다. 다제내성균에 의한 감염은 효과적인 치료 항생제의 선택이 어렵고, 병원 재원 기간의 증가시키며, 의료비용과 치사율의 증가하여 국민 건강과 보전에 커다란 위협이 되고 있다[4-6]. 이제 항생제 내성문제는 국민건강뿐 아니라 사회경제적 손실을 초래할 수 있는 글로벌 국가안보 위협으로 간주되고 있으며[7], 세계보건기구에서도 국가별 대책마련과 국제 공조를 촉구하고 있다.

내성을 감소시키기 위해서 항생제를 적절하게 사용하여야 하고 이를 위해서는 항생제 사용 실태를 모니터링 하는 것이 필수적이다. 많은 국가에서 항생제 관리를 위해 정부 주도 또는 민간 주도의 노력을 기울이고 있다. 세계보건기구의 “World Antibiotic Awareness Week”, 미국 질병관리본부의 “Get Smart about Antibiotics Week”, 유럽 질병관리본부의 “European Antibiotic Awareness Day”가 항생제 적절사용을 홍보하는 캠페인이며, OECD에서도 제출되는 의약품 소비량 통계에 항생제 소비량 통계를 모니터링 하고 있다.

국내에서는 2000년대 들어서 의료의 질을 높이고 항생제 사용을 줄이기 위하여 2000년 의약분업, 2001년 항생제를 포함한 약제사용 적정성 평가, 2006년 감기 등 급성상기도감염 항생제 처방률 공개, 2007년 의료기관 평가의 수술예방 항생제 사용 적정성 평가, 2011년 평가정보 제공을 통한 적극적인 처방행태 개선 유도(지표연동관리제 실시), 2012년 항생제 처방 관리 범위 확대(유소아 급성중이염 평가), 2014년 평가결과에 따른 가감지급사업이 시행되어 항생제의 적절한 사용을 유도하기 위해 노력해 왔다[8, 9].

이러한 노력에도 불구하고 우리나라는 2013년 항생제 사용량이 28.4 DDD/1,000명/일로 OECD 국가 평균 20.4 DDD/1,000명/일 보다 항생제 사용량이 많은 국가에 속한다[10]. 국내에서는 아직까지도 급성 상기도감염에 많은 양의 항생제를 사용하고 있으며, 항생제 관리정책의 근거가 되는 사용 현황뿐 아니라 내성률과 항생제 사용량의 상관성에 대한 근거도 아직까지 충분하지 않은 실정이다.

본 연구에서 항생제 사용량과 내성세균 분리와의 상관성을 파악하여 국내 의료환경에서 내성균 발생에 주요 영향요인을 확인하여 내성균 관리 사업의 효과적 방안을 모색하고자 한다. 주요 내성균-관련 항생제 조합을 설정하여 균종별 항생제 감수성, 내성 기전, 발생 형태(병원 내 및 지역사회 발생), 검체 종류 등 정보를 조사하고, case-control study를 통해 특정 항생제 사용을 포함한 관련 위험요인을 파악한다. 주요 권역별 항생제 사용량과 표준화된

방법으로 얻어진 GLASS 참여병원 항생제 내성 자료를 이용하여 역학적 상관관계 분석을 실시하는 모니터링 시스템을 구축한다.

1.2 국내·외 기술 현황

항생제 사용량과 항생제 내성의 수준은 지역 간에 차이가 크며, 항생제 사용량이 많은 국가에서 항생제 내성의 수준이 높다는 보고가 있었는데 [1, 2], 이는 국가차원의 항생제 사용량과 항생제 내성과의 연관성에 관심을 가지게 된 중요한 계기가 되었다. 그림 2는 유럽연합에서 시행한 European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)의 자료로 외래환자에서의 penicillin 항생제 사용이 남부와 동부 유럽에서 많으며 높은 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성항생제 내성과 관련되어 있음을 알 수 있다.

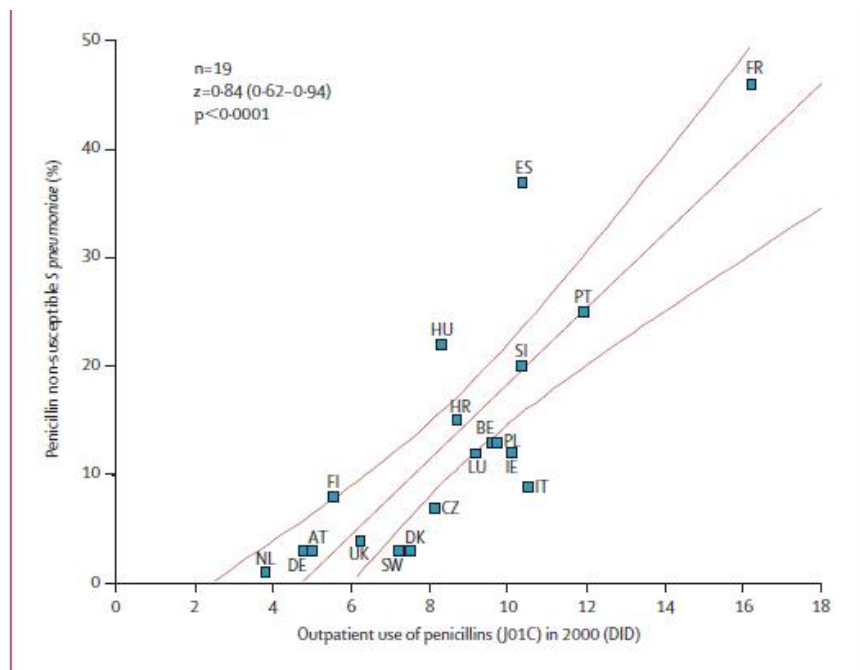


Figure 2. Correlation between penicillin use and prevalence of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* from European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) data[2]. AT, Austria; BE, Belgium; HR, Croatia; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; FL, Finland; FR, France; DE, Germany; HU, Hungary; IE, Ireland; IT, Italy; LU, Luxembourg; NL, The Netherlands; PL, Poland; PT, Portugal; SI, Slovenia; ES, Spain; UK, England only.

단일 기관이나 다기관에서 특정 기관 내 항생제의 사용량과 내성과의 상관성 분석은 불필요한 광범위 항생제의 사용을 관리하여 효과적인 항생제를 되도록 오래 보존하고자 하는 목적으로 시행하는 의료기관 내 제한항생제 관리(antibiotic stewardship)의 이론적 근거가 된다[3]. 다제내성균 감염의 가능성을 높이는 것으로 이전 항생제 사용이 주요 위험인자인 것으로 알 수 있듯이[4-9], 이러한 상관성은 환자 개개인 수준에서 항생제 사용으로 인한 항생제 선택압력의 증가로 체내에 존재하는 기존의 집락균의 내성선택이 주로 반영된다[10]. 국가 차원의 상관성 연구는 특정 기관 차원의 연구에 비해 환자에게 처방된 항생제와 내성세균의 대응이 좀 약하지만, 감염병에서는 지역사회 관련 감염과 의료기관 관련 감염이 상호 영향을 주며[11, 12], 의료기관 내의 항생제 사용뿐 아니라 지역사회에서 노출되는 항생제의 사용도 내성세균의 증가에 원인이 된다. 따라서 국가 차원의 적절한 항생제 사용 정책개발을 적용하기 위해서는 전체적인 상황을 파악할 수 있는 국가 차원의 상관성 연구가 요구된다.

국가단위로 항생제의 사용량과 내성과의 상관성을 알아보는 연구로는 그람음성균 중에서 가장 흔히 분리되는 *E. coli*의 항생제 내성과 항생제사용과의 연관성을 1997년부터 2005년까지 9년 동안 핀란드 지역의 20개 병원들에서 ampicillin, amoxicillin-clavulanate, cephalosporins, quinolones, trimethoprim, trimethoprim-sulfamethoxazole, pivmecillinam, 및 nitrofurantoin의 1년간 사용량을 측정하여 다음해의 항생제 내성과 비교한 보고가 있다[13]. 여기에서는 항생제 사용량은 National Agency for Medicine을 통해 약국에 판매되는 양으로 얻었고, 연구에 포함된 병원들에서 얻은 항생제 내성 자료에는 주로 소변에서 분리된 *E. coli*가 포함되었다. 이 보고에서 nitrofurantoin 사용량과 nitrofurantoin 내성($P < 0.0001$), cephalosporin 사용량과 nitrofurantoin 내성($P = 0.0293$), amoxicillin 사용량과 quinolone 내성($P = 0.0031$), 및 quinolone 사용량과 ampicillin 내성($P = 0.0046$) 등에서 통계학적으로 유의한 상관성을 찾을 수 있었지만, quinolone 사용량과 *E. coli* quinolone 내성을 포함한 대부분의 조합에서 의미있는 결과를 얻지 못했다.

KPC형 carbapenemase 생성하는 Enterobacteriaceae의 전파와 확산에 따른 높은 carbapenem 내성 Enterobacteriaceae (CRE) 유병률이 심각한 공중보건의 문제가 되고 있는 미국에서는[14], carbapenem 또는 quinolone 사용량과 CRE의 상관성을 미국 전역의 266개 미국 군인 의료보건 시스템에서 조사하였다[15]. 이 연구에서 전체 지역 CRE 자료 및 균종별로 CRE 자료를 분리하여 비교하였을 때에는 의미있는 상관성을 얻을 수 없었지만, quinolone의 사용량이 남부와 북부 지역의 주요 의료기관 자료를 결합하면 *E. coli*의 carbapenem 내성과 강하게 연관되어 있음을 알 수 있었다($P = 0.0007$). 입원환자의 carbapenem 사용량과 모든 균종의 CRE와는 높은 상관성을 보였고($r = 0.94$, $P = 0.05$),

입원환자에서 quinolone 사용량과 carbapenem 내성 *E. coli*와도 높은 상관성을 보였다($r=0.91$, $P=0.08$).

제3장 당해연도 연구내용 및 방법

1절 :개발 목표

- 의료관련 혈류감염 (healthcare-associated bacteremia)에서 분리된 주요 항생제에 내성 *K. pneumoniae*와 *E. coli* 균주를 대상으로 특정 항생제 사용을 포함한 관련 위험요인을 파악하고, 이들 세균 감염환자의 예후에 세균의 항생제 내성과 병독성 기전의 영향을 분석한다.

2절 :연구개발 내용 및 범위

1. 대상균주 및 환자

Kor-GLASS에서 수집한 글로벌 항생제내성감시체계(GLASS) 참여 병원에서 2016년 5월부터 2017년 4월까지 1년간 전수로 수집된 균혈증 균주를 대상으로 한다(표1).

1) ESBL 생성 *K. pneumoniae*와 *E. coli* 병원성 혈류감염의 위험인자 분석

입원 48시간 이후에 분리된 병원성 혈류감염에서 의무기록 분석이 가능하였던 증례를 선별하여 *E. coli* 총 130주(ESBL 생성 66주와 비생성 64주, nosocomial *E. coli* 158주의 82%)와 *K. pneumoniae* 79주(ESBL 생성 30주와 비생성 49주, nosocomial *K. pneumoniae* 98주의 80%)에서 특정 항생제 사용을 포함한 관련 위험요인을 파악하였다.

2) *K. pneumoniae*와 *E. coli* 의료관련/병원감염 균혈증의 예후에 미치는 세균의 항생제 내성과 병독성의 영향

의료관련/병원감염 혈류감염(community-onset, healthcare associated 균주와 nosocomial 균주를 같이 분석)에서 분리된 균주 중 의무기록이 가능한 *K. pneumoniae* 153 주 와 *E. coli* 298 주(표1)를 대상으로 주요 항생제 내성 세균의 항생제 감수성 검사 결과 및 내성 기전(표2)을 파악하고, 병독성 인자를 검출하여(표3, 4), 세균 감염환자의 예후에 세균의 항생제 내성과 병독성 기전의 영향을 분석하였다.

Table 1. Number of Isolates from Kor-GLASS (blood, 2016.05-2017.04)

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
Community-onset, community acquired	1233	429	279	33
Community-onset, healthcare associated	145	70	309	195
Hospital acquired	158	98		

(nosocomial)

Total	1536	597	588	228
-------	------	-----	-----	-----

2. 의료관련/병원감염 혈류감염의 의무기록 분석 (case-control study)

① Kor-GLASS 참여 6개병원에서 증례조사서를 이용하여 의무기록을 수집하여 분석한다.

② 수집항목은 이, 성별, 기저질환, 중환자실 입원 여부, 수술 여부, 입원 기간, 항생제 치료

여부의 기초 정보 및 질환 중등도 및 사망 여부 등이다.

③ 통계 분석은 SPSS version 23을 이용하고 항생제 내성균과 비내성균의 차이를 분석하여 항생제 내성의 위험요인을 분석한다.

④ 정의: 병원 감염(nosocomial infection)은 입원시 잠복기에 있지 않은 환자가 병원 입원 48시간 이후 혈액에서 균주가 배양된 환자로 정의하였다.

⑤ 증례조사서 예시

1. 진단명 확인

A. 병원을 내원하게 된 진단명과 기저질환을 모두 기록

B. 기저질환에 꼭 포함되어야 되는 목록

Myocardial infarct	Congestive heart failure	Peripheral vascular disease	Cerebrovascular disease
Dementia	Chronic pulmonary disease	Connective tissue disease	Ulcer disease
Liver disease	Diabetes	Hemiplegia	Renal disease
Any tumor	Leukemia	Lymphoma	Metastatic solid tumor
AIDS			

검체 채취일 기준으로 아래의 정보를 기록 (검체 채취일에 정보가 없을 경우 전후 3일)

1. 체온 (BT), 수축기 혈압 (sBP), 이완기 혈압 (dBP), 맥박수 (PR), 산소포화도(%O2)

2. 기계 환기(Mechanical ventilation)여부 (O or X)

3. 심정지(Cardiac arrest) 여부 (O or X)

4. Mental status (Alert, disoriented, coma) -3가지로 구분

A. Disoriented의 경우 Glasgow coma scale 기록

Glasgow Coma Scale [2]

	1	2	3	4	5	6
Eye	Does not open eyes	Opens eyes in response to painful stimuli	Opens eyes in response to voice	Opens eyes spontaneously	N/A	N/A
Verbal	Makes no sounds	Incomprehensible sounds	Utters incoherent words	Confused, disoriented	Oriented, converses normally	N/A
Motor	Makes no movements	Extension to painful stimuli (decerebrate response)	Abnormal flexion to painful stimuli (decorticate response)	Flexion / Withdrawal to painful stimuli	Localizes painful stimuli	Obeys commands

5. 여러가지 균이 분리되었는지 여부 (Polymicrobial): K. pneumoniae가 혈액에서 분리 당시 다른 종류의 균이 같이 분리되었으면 균명을, 아니면 X

6. 균혈증의 기원 (Bacteremia origin) - K. pneumoniae가 분리된 혈액 배양검사 전후

3일이내에 다른 검체에서 같은 종류의 균이 분리되었는지 여부

Bile, Urine, Sputum, Not determined (ND), Other-_____

7.

8.혈액검사 소견: (CBC - WBC, Hb, Platelet, ESR, T. bilirubin, Creatinine, CRP, procalcitonin)

검사 결과가 없는 경우 - Not available (NA)로 기입.

9. 동맥혈가스 검사결과가 있을경우 PaO2 기입

(산소포화도가 90%이상으로 동맥혈인지 확인 후 기입)

10. 동맥혈가스 검사결과가 있다면, 검사가 나갔을때의 산소 투여 방법 및 용량,

(eg. Nasal cannula 3L, Face mask 5L, Face mask with reservoir 10L 등. 산소 투여 없을 경우 X로 표시)

11. 혈액 배양검사 당일 항생제 사용 여부 (O or X)

Ceftriaxone, teicoplanin 등 항생제 명으로 기입- 여러 종류의 항생제를 사용한 경우 모두 기입)

12. 혈액 배양검사 결과 보고 후 (3일) 항생제 바꾸었는 지 여부 (O or X)

바꾸었으면 바꾼 항생제 이름 기입

13. 승압제 사용여부 (Norepinephrine, dopamine)

승압제 사용했으면 용량까지 기입 (X, NE>0.1, NE<0.1)

Norepinephrine: 500ml에 1 Ample Mix시 10ml/hr이상이면 NE>0.1, 10ml/hr 이하면, NE<0.1

14. 사망여부 (O or X): 사망했을 경우 검체채취일로부터 사망일까지의 기간 기입

15. 90일이내 항생제 사용력

A. 균주 검출 90일 이내에 사용한 항생제를 모두 기록

B. 포함되어야 되는 항생제 목록

세팸계(cephem)	페니실린계	퀴놀론	마크로라이드계 (아지스로마이신, 클라리스로마이신)
아미노글라이코사이드	카바페넴계	메트로니다졸	글라이코펩타이드

16. 90일 이내 시술 여부

A. 균주 검출 90일 이내에 시행된 시술을 모두 기록

B. 포함되어야 되는 시술/수술 목록

Foley (urinary cath)	Tracheostomy/intubation	L-tube	Major surgery (전신마취)
Central line / Arterial line/ chemoport			

3. 실험연구

가. 항균제 감수성 시험 및 내성 유전자(표2)

- (1) 시험 항균제: cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAX), cefepime (FEP), imipenem (IPM), meropenem (MEM), ertapenem (ERT)
- (2) 검사법 및 판독 기준: 디스크 확산법
- (3) 판독기준: CLSI 지침
- (4) Extended spectrum lactamase 생성 균주
- (5) Carbapenemase 생성 균주

Table 2. Characteristic study of antimicrobial resistance (Kor-GLASS)

Species	Phenotype	Genotype
<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	CTX, CAZ, FEP	ESBL AmpC β -lactamase
	IPM, MEM, ERT	Carbapenemase (IMP, VIM, NDM, KPC, GES)
	COL	Mobile colistin resistance (<i>mcr-1</i>)
<i>S. aureus</i>	FOX	<i>mecA/mecC</i> 검출
		SCC <i>mec</i> typing
		<i>agr</i> polymorphism typing
		PVL 유전자 검출
		Staphylococcal enterotoxin a-I TSST-1

CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; IPM, imipenem; MEM, meropenem; ERT, ertapenem; COL, colistin

나. 병독성인자의 유전자검출 실험(표3, 4)

Table 3. Virulence typing of *K. pneumoniae*

Target gene	Function	Primer name	Primer sequence	Amplicon size (bp)
wzi	Capsular polysaccharide gene cluster	<i>wzi_F</i>	GTGCCGCGAGCGCTTTCTATCTTGGTATTCC	581
		<i>wzi_R</i>	AACGTTGTAACCACCCCAAGA	
magA	Mucoviscosity-associated gene	<i>magA_F</i>	GGTGCTCTTTACATCATTGC	1280
		<i>magA_R</i>	GCAATGGCCATTTGCGTTAG	
rmpA	Mucoviscosity-associated gene	<i>rmpA_F</i>	ACGACTTCAAGAGAAATGA	418

		<i>rmpA_R</i>	CATAGATGTCATAATCACAC	
rmpA2	Mucoviscosity-associated gene	<i>rmpA2_F</i>	CTTTATGTGCAATAAGGATGTT	453
		<i>rmpA2_R</i>	CCTCCTGGAGAGTAAGCATT	
ureA	<i>Ureas</i>	<i>ureA_F</i>	GCTGACTTAAGAGAACGTTATG	337
		<i>ureA_R</i>	GATCATGGCGCTACCT(C/T)A	
cf29a	<i>adhesin</i>	<i>cf29a_F</i>	GACTCTGATTGCACTGGCTGTG	826
		<i>cf29a_R</i>	GTTATAAGTTACTGCCACGTTT	
fimH	Type 1 fimbrial adhesin	<i>fimH_F</i>	TGCTGCTGGGCTGGTCGATG	550
		<i>fimH_R</i>	GGGAGGGTGACGGTGACATC	
kfu	Iron transport and phosphotransferase function	<i>kfu_F</i>	GAAGTGACGCTGTTTCTGGC	797
		<i>kfu_R</i>	TTTCGTGTGGCCAGTGA	
uge	uridine diphosphate galacturonate 4-epimerase, responsible for biosynthesis of the capsule and smooth lipopolysaccharide	<i>uge_F</i>	TCTTCACGCCTTCCTTCACT	535
		<i>uge_R</i>	GATCATCCGGTCTCCCTGTA	
wabG	the biosynthesis of the outer core lipopolysaccharide	<i>wabG_F</i>	ACCATCGGCCATTTGATAGA	683
		<i>wabG_R</i>	CGGACTGGCAGATCCATATC	
mrkD	type 3 fimbriae	<i>mrkD_F</i>	CCACCAACTATTCCCTCGAA	226
		<i>mrkD_R</i>	ATGGAACCCACATCGACATT	
allS	allatoxin metabolism	<i>allS_F</i>	CCGAAACATTACGCACCTTT	1090
		<i>allS_R</i>	ATCACGAAGAGCCAGGTCAC	
hlyA	hemolysin	<i>hlyA_F</i>	ATCACGAAGAGCCAGGTCAC	1177
		<i>hlyA_R</i>	ACCATATAAGCGGTCATTCCCGTCA	
iroN	iron uptake	<i>iroN_F</i>	AAGTCAAAGCAGGGGTGCCCCG	668
		<i>iroN_R</i>	GACGCCGACATTAAGACGCAG	
traT	TraT complement resistance protein	<i>traT_F</i>	GGTGTGGTGCGATGAGCACAG	288
		<i>traT_R</i>	CACGGTTCAGCCATCCCTGAG	
iutA	aerobactin receptor	<i>iutA_F</i>	ACCTGGGTTATCGAAAACGC	1116
		<i>iutA_R</i>	GATGTCATAGCCTGATTGC	
iucA	aerobactin	<i>iucA_F</i>	ATAAGGCAGGCAATCCAG	2927
		<i>iucA_R</i>	TAACGGCGATAAACCTCG	
iroB	salmochelin	<i>iroB_F</i>	TGTGTGCTGTGGGTGAAAGC	2711
		<i>iroB_R</i>	ATGTTCCGGTGAGATTCCGCCAGT	
entB	enterobactin	<i>entB_F</i>	GCACCCATAACGATTACGA	2980
		<i>entB_R</i>	ACCACAATCTCCCAGCTCT	
ybtA	yersiniabactin	<i>ybtA_F</i>	ATGACGGAGTCACCGCAAAC	960

irp2	yersiniabactin	<i>ybtA_R</i>	TTACATCACGCGTTTAAAGG	960
		<i>irp2_F</i>	GCATTTCCGTATCGCTCT	
		<i>irp2_R</i>	GCTTCATAACCTGCCTGATG	
Colibactin	Genotoxin	<i>clbB_F</i>	GATTTGGATACTGGCGATAACCG	579
		<i>clbB_R</i>	CCATTTCCCCTTTGAGCACAC	
		<i>clbN_F</i>	GTTTTGCTCGCCAGATAGTCATTC	733
		<i>clbN_R</i>	CAGTTCGGGTATGTGTGGAAGG	
		<i>clbA_F</i>	CTAGATTATCCGTGGCGATTC	1002
		<i>clbA_R</i>	CAGATACACAGATAACCATTCA	
	<i>clbQ_F</i>	CTTGATAGTTACACAACACTATTC	821	
	<i>clbQ_R</i>	TTATCCTGTTAGCTTTCGTTTC		

Table 4. Virulence typing of *E. coli*

Gene	Primer	Sequence (5' to 3')	Tm (°C)	Size (bp)
Hemolysis				
<i>hlyA</i>	hly1	AACAAGGATAAGCACTGTTCTGGCT	64.1	1.177
	hly2	ACCATATAAGCGGTCATTCCCGTCA	65.8	
<i>hlyE</i>	hlyE 5–29 F	CCAATGCAGATCAGACAGTTGAAAC	64.1	766
	hlyE 770–746 R	GTTTCCGTCTCTGTTTTCAAGTCTC	64.1	
Toxin				
<i>astA</i>	astA –2– F	GGATGCCATCAACRCAGTATATCC	62.9	122
	astA 120–100	CTTTCAGGTCGCGAGTGACGG	65.2	
<i>vat</i>	vat 76–98 F	GTATGTAAAGGGAGTACCCGCAG	64.6	373
	vat 448–424 R	CCACAATATGGTAACTGTTCTGACC	64.1	
<i>sat</i>	sat 579–601 F	CATAGGTTTTCGTGCTGGCTCTG	64.6	921
	sat 1499–1475 R	GTTATTGTTGTTCCATCGTCAGTGG	64.1	
Siderophore				
<i>ireA</i>	ireA 797–821 F	CTATGCGGGGAAATCTTAAACAACC	64.1	531
	ireA 1327–1306 R	CCCGAAATGCTTTTGCGATCCC	64.0	
<i>iro</i>	IRONEC F	AAGTCAAAGCAGGGGTTGCCCG	65.9	665
	IRONEC R	GACGCCGACATTAAGACGCAG	63.3	
<i>fyuA</i>	fyuA 94–115 F	CTGGTGGTTACCGCCAGTAAAC	64.0	433
	fyuA 526–505 R	GATAACTGTGCGGGCTACTGAC	64.0	
<i>iutA</i>	iutA 1221–1242 F	CTTCGATCTGGCTCAGGCAAGT	64.0	199
	iutA 1419–1395 R	GTAGTCGATGAAATCATCTACCCTG	64.1	
Cytotoxicity				
<i>cnf1</i>	cnf1	AAGATGGAGTTTCTATGCAGGAG	63.5	498
	cnf2	CATTCAGAGTCCTGCCCTCATTATT	64.1	

ETTT	ETTT 6f	GCGGAAGTTTTGTATGATTGCCG	62.9	783
	ETTT 788r	ATCAACCAGGAAAGCCAGTACG	62.1	
<i>clbN/clbO</i>	clbNO_F	CCAATAATGGCAATATCCAGT	58.4	669
	clbNO_R	CTATGTGCTAACGGCATTGG	58.4	
<i>clbF/clbG</i>	clbFG_F	GTGATCTGGCTAGCTTCATC	58.4	339
	clbFG_R	ACCAAATCCTGATGGCGAAG	58.4	
Bacteriocin				
<i>cvaC</i>	ColV-C f	CACACACAAACGGGAGCTGTT	61.3	680
	ColV-C r	CTTCCCGCAGCATAGTTCCAT	61.3	
Serum resistance				
<i>traT</i>	traT f	GGTGTGGTGCGATGAGCACAG	65.2	290
	traT r	CACGGTTCAGCCATCCCTGAG	65.2	
Encapsulation				
<i>kpsMII</i>	kpsMII 260-282 F	CTATTGAAGCGAACCAGGGGTTG	64.6	500
	kpsMII 757-735 R	CTTCACGCGTTCGGTATAATGCC	64.6	
Invasion				
<i>ibeA</i>	ibe f	GAGCCGCAATCGAATAGTCAGG	64.0	240
	ibe r	TGGTGCTCCGGCAAACCATGC	65.2	
<i>afa</i>	afa 1	GCTGGGCAGCAAAGTATAACTCTC	67.4	750
	afa 2	CATCAAGCTGTTTGTTCGTCCGCCG	69.1	
<i>ompT</i>	ompT-f	ATCTAGCCGAAGAAGGAGGC	60.5	559
	ompT-r	CCCGGGTCATAGTGTTCATC	60.5	
Adhesion				
<i>papA</i>	pap 3	GCAACAGCAACGCTGGTTGCATCAT	67.4	336
	pap 4	AGAGAGAGCCACTTATACGGACA	65.8	
<i>sfa/foc</i>	sfa/foc 1	CTCCGGAGAAGTGGGTGCATCTTAC	69.1	410
	sfa/foc 2	CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA	65.8	
etc				
<i>usp</i>	USP 81F	CGGCTCTTACATCGGTGCGTTG	65.9	615
	USP 695R	GACATATCCAGCCAGCGAGTTC	64.0	
PAI	RPAi f	GGACATCCTGTTACAGCGCGCA	65.9	930
	RPAi r	TCGCCACCAATCACAGCCGAAC	65.9	
<i>pic</i>	pic 98-122 F	GATTAACGCATATTCTTCTGGCTGG	64.1	601
	pic 698-674 R	GTTGCATCAGATATCAGAGGAACTC	64.1	
Phylogenetic grouping				
ChuA	ChuA.1	GACGAACCAACGGTCAGGAT	60.5	279
	ChuA.2	TGCCGCCAGTACCAAAGACA	60.5	
YjaA	YjaA.1	TGAAGTGTCAGGAGACGCTG	60.5	211
	YjaA.2	ATGGAGAATGCGTTCCTCAAC	59.4	

TspE4C2	TspE4C2.1	GAGTAATGTCGGGGCATTCA	58.4	152
	TspE4C2.2	CGCGCCAACAAAGTATTACG	58.4	

제4장 당해연도 연구결과 및 결론

1절. ESBL 생성 *K. pneumoniae*와 *E. coli* 병원성 혈류감염의 위험인자 분석

ESBL 생성 *K. pneumoniae* 병원성 혈류감염의 위험요인은 단변량 분석에서 이전 3세대 cephalosporin 사용과 nasogastric tube 사용이 P value 0.1 미만으로 도출되었고, 다변량 분석에서 3세대 cephalosporin 사용(Odd ratio 4.368, 95% CI 1.74–13.65, P value 0.003)이 의미있는 위험인자 이었다(표5, 6). 이는 모든 항균제에서 관련성을 확인 한 것은 아니지만 ESBL 효소의 주된 substrate인 3세대 cephalosporin 사용량과 관련성을 확인할 수 있었다.

ESBL 생성 *E. coli* 병원성 혈류감염의 위험요인은 단변량 분석에서 이전 fluoroquinolone과 metronidazole 사용, polymicrobial infection, major surgery가 P value 0.1 미만으로 도출되었고 다변량 분석에서 이전 fluoroquinolone 사용(Odd ratio 2.26, 95% CI 1.00–5.20, P value 0.051)과 major surgery(Odd ratio 4.43, 95% CI 1.53–14.90, P value 0.009)가 의미있었다(표7, 8). 항균제 사용과 내성유전자의 선택이라는 면에서 *E. coli*에서는 특이하게 이전 3세대 cephalosporin 사용보다 이전 fluoroquinolone 사용이 관련있는 위험인자로 나타났는데 많은 ESBL 생성주들이 fluoroquinolone에 대해서도 내성을 나타내고 있는 것을 반영된 것으로 생각된다.

Table 5. Univariate analysis for ESBL-producing *K. pneumoniae* bloodstream infection

	Number(%) or Median (IQR)		P value	Univariate logistic regression (ESBL)		
	non-ESBL (N=49)	ESBL (N=30)		Odds ratio	95% CI	P value
Age	66.0 [55.0;75.0]	63.0 [52.0;74.0]	0.433	0.99	0.96 – 1.02	0.398
Male	23 (46.9)	18 (60.0)	0.370	1.70	0.68 – 4.34	0.261
ICU stay	13 (26.5)	5 (16.7)	0.460	0.55	0.16 – 1.67	0.314
Underlying disease						
Malignancy	23 (46.9)	13 (43.3)	0.937	0.86	0.34 – 2.15	0.755
Diabetes mellitus	9 (18.4)	9 (30.0)	0.704	1.90	0.65 – 5.60	0.235
Cardiovascular disease	4 (8.2)	1 (3.3)	0.503	0.39	0.02 – 2.79	0.408
Cerebrovascular disease	7 (14.3)	2 (6.7)	0.999	0.43	0.06 – 1.93	0.312
Severe liver disease	4 (8.2)	2 (6.7)	0.503	0.80	0.11 – 4.40	0.808
Kidney disease	7 (14.3)	2 (6.7)	0.937	0.43	0.06 – 1.93	0.312
Charlson comorbidity index	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 3.0]	0.840	1.04	0.85 – 1.26	0.727
SOFA score	4.0 [2.0; 6.0]	5.0 [1.0; 7.0]	0.737	1.01	0.89 – 1.15	0.818
Polymicrobial infection	9 (18.4)	4 (13.3)	0.785	0.68	0.17 – 2.34	0.560
UTI origin	8 (16.3)	5 (16.7)	0.999	1.02	0.28 – 3.43	0.968

Prior usage of antimicrobial agents						
Penicillin	18 (36.7)	15 (50.0)	0.355	1.72	0.69 – 4.38	0.248
1 st generation cephalosporin	2 (4.1)	4 (13.3)	0.285	3.62	0.66 – 27.37	0.153
2 nd generation cephalosporin	6 (12.2)	2 (6.7)	0.679	0.51	0.07 – 2.40	0.432
3rd generation cephalosporin	18 (36.7)	22 (73.3)	0.003	4.74	1.81 – 13.44	0.002
Carbapenem	9 (18.4)	6 (20.0)	0.999	1.11	0.34 – 3.48	0.858
Fluoroquinolone	13 (26.5)	10 (33.3)	0.696	1.38	0.51 – 3.73	0.519
Metronidazole	9 (18.4)	3 (10.0)	0.495	0.49	0.10 – 1.83	0.322
Glycopeptide	10 (20.4)	10 (33.3)	0.310	1.95	0.69 – 5.53	0.203
Procedure						
Foley catheter	21 (42.9)	10 (33.3)	0.546	0.67	0.25 – 1.70	0.401
Nasogastric tube	17 (34.7)	4 (13.3)	0.068	0.29	0.08 – 0.90	0.044
Central venous line	14 (28.6)	13 (43.3)	0.272	1.91	0.74 – 5.00	0.182
Intubation or tracheostomy	7 (14.3)	4 (13.3)	0.999	0.92	0.22 – 3.37	0.906
Major surgery	11 (22.4)	6 (20.0)	0.999	0.86	0.27 – 2.59	0.797

Table 6. Multivariate analysis for ESBL-producing *K. pneumoniae* bloodstream infection

	Multivariate	Logistic regression (ESBL)	
	Odds ratio	95% CI	P value
Prior usage of 3rd generation cephalosporin	4.368	1.74 – 13.65	0.003
Nasogastric tube	0.30	0.07 – 0.98	0.060

Table 7. Univariate analysis for ESBL-producing *E. coli* bloodstream infection

	Number(%) or Median (IQR)		P value	Logistic regression (ESBL)		
	non-ESBL (N=66)	ESBL (N=64)		Odds ratio	95% CI	P value
Age	67.0 [51.0;75.0]	66.0 [57.5;76.0]	0.398	1.01	0.99 – 1.04	0.163
Male	29 (44.6)	30 (46.9)	0.963	1.10	0.55 – 2.20	0.797
ICU stay	27 (40.9)	19 (29.7)	0.248	0.61	0.29 – 1.26	0.182
Underlying disease						
Malignancy	14 (21.2)	16 (25.0)	0.761	1.24	0.55 – 2.83	0.609
Diabetes mellitus	9 (13.6)	12 (18.8)	0.580	1.46	0.57 – 3.85	0.430
Cardiovascular disease	2 (3.0)	2 (3.1)	0.999	1.03	0.12 – 8.82	0.975
Cerebrovascular disease	7 (10.6)	6 (9.4)	0.999	0.87	0.27 – 2.78	0.815
Severe liver disease	1 (1.5)	5 (7.8)	0.196	5.51	0.86 – 107.17	0.124
Kidney disease	9 (13.6)	11 (17.2)	0.751	1.31	0.50 – 3.50	0.576
Charlson comorbidity index	1.0 [0.0; 2.0]	1.0 [0.0; 2.0]	0.399	1.11	0.92 – 1.35	0.280
SOFA score	3.5 [1.0; 6.0]	4.0 [2.0; 6.0]	0.509	1.03	0.93 – 1.14	0.595
Polymicrobial infection	2 (3.0)	7 (10.9)	0.153	3.93	0.91 – 27.10	0.096
UTI origin	18 (27.3)	15 (23.4)	0.764	0.82	0.37 – 1.80	0.616
Prior usage of antimicrobial agents						
Penicillin	19 (28.8)	20 (31.2)	0.909	1.12	0.53 – 2.39	0.760
1 st generation cephalosporin	5 (7.6)	6 (9.4)	0.957	1.26	0.36 – 4.59	0.713

2 nd generation cephalosporin	5 (7.6)	6 (9.4)	0.957	1.26	0.36 – 4.59	0.713
3 rd generation cephalosporin	25 (37.9)	33 (51.6)	0.164	1.75	0.87 – 3.54	0.118
Carbapenem	7 (10.6)	12 (18.8)	0.287	1.95	0.73 – 5.57	0.194
Fluoroquinolone	15 (22.7)	25 (39.1)	0.068	2.18	1.03 – 4.76	0.046
Metronidazole	8 (12.1)	16 (25.0)	0.096	2.42	0.98 – 6.41	0.063
Glycopeptide	12 (18.2)	11 (17.2)	0.999	0.93	0.37 – 2.31	0.882
Procedure						
Foley catheter	23 (34.8)	21 (32.8)	0.952	0.91	0.44 – 1.89	0.806
Nasogastric tube	17 (25.8)	17 (26.6)	0.999	1.04	0.47 – 2.29	0.917
Central venous line	16 (24.2)	15 (23.4)	0.999	0.96	0.42 – 2.15	0.914
Intubation or tracheostomy	4 (6.1)	4 (6.2)	0.999	1.03	0.23 – 4.55	0.964
Major surgery	5 (7.6)	15 (23.4)	0.024	3.73	1.34 – 12.14	0.017

Table 8. Multivariate analysis for ESBL-producing *E. coli* bloodstream infection

	Multivariate logistic regression (ESBL)		
	Odds ratio	95% CI	P value
Polymicrobial infection	4.99	0.97 – 35.75	0.059
Prior usage of fluoroquinolone	2.26	1.00 – 5.20	0.051
Prior usage of metronidazole	2.09	0.78 – 5.86	0.148
Major surgery	4.43	1.53 – 14.90	0.009

2절. *K. pneumoniae* 의료관련/병원감염 균혈증의 예후에 미치는 세균의 항생제 내성과 병독성의 영향

항생제 감수성 검사, 내성 기전을 파악하고 병독성인자의 유전자검출하여 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 혈액에서 분리된 환자에서 주요 항생제 내성, 나이, 성별, 기저질환, 항생제 치료 여부의 기초 정보 및 질환 중등도 및 사망여부를 의무기록을 통해 수집하여 환자에 예후에 영향을 미치는 위험요인을 알아보았다. 단변량 분석에서 *K. pneumoniae* 혈류감염에서 사망에 영향을 미치는 인자는 metastatic malignancy, kidney disease, 중증도(SOFA score ≥ 9), meropenem에 내성, ESBL 및 KPC-2 생성이 의미가 있었고 다변량 분석에는 metastatic infection과 중증도(SOFA score ≥ 9) 사망에 영향을 주는 인자였고 ESBL 생성은 사망에 protective한 영향을 주는 인자였다(표 9).

*K. pneumoniae*는 capsular serotype, sideropore, genotoxin 생성 등의 독성 인자에 따라 질병의 양상이 다른 것으로 알려져 있어 병독성인자와 예후와의 관계를 살펴보았으나 통계적 의미는 없었다(표9).

Table 9. Univariate and multivariate Cox regression analysis for early mortality within 30 days of patients with bacteremia due to *K. pneumoniae*

Variables	Crude analysis		Adjusted analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age (per year)	1.02 (0.99 - 1.04)	0.166		
Male sex	1.63 (0.80 - 3.33)	0.182		
Underlying disease				
Malignancy	0.95 (0.45 - 2.01)	0.894		
Metastatic malignancy	3.01 (1.16 - 7.81)	0.024	4.48 (1.62 - 12.40)	0.004
Diabetes mellitus	0.94 (0.42 - 2.10)	0.883		
Cardiovascular disease	1.08 (0.42 - 2.81)	0.873		
Severe liver disease	1.55 (0.54 - 4.42)	0.413		
Kidney disease	2.71 (1.28 - 5.73)	0.009	2.09 (0.88 - 5.00)	0.096
Critical illness (SOFA score \geq 9)	5.93 (2.95 - 11.91)	<0.001	5.37 (2.50 - 11.53)	<0.001
Urinary tract infection Origin	0.78 (0.30 - 2.01)	0.602		
Polymicrobial infection	0.68 (0.60 - 3.55)	0.403		
Appropriate antimicrobial treatment at the time of index culture	1.62 (0.70 - 3.75)	0.258		
Appropriate antimicrobial treatment within 72 hours from the index culture	1.25 (0.44 - 3.57)	0.673		
Antimicrobial resistance to				
Piperacillin	0.88 (0.44 - 1.76)	0.719		
Ampicillin-sulbactam	0.91 (0.46 - 1.83)	0.798		
Cefazolin	0.79 (0.40 - 1.58)	0.508		
Ceftazidime	0.84 (0.41 - 1.71)	0.624		
Cefotaxime	0.69 (0.34 - 1.39)	0.298		
Cefepime	0.92 (0.45 - 1.88)	0.811		
Aztreonam	0.85 (0.42 - 1.71)	0.642		
Cefoxitin	1.02 (0.42 - 2.48)	0.967		
Meropenem	3.40 (1.03 - 11.20)	0.044	NA*	
Amikacin	0.39 (0.05 - 2.84)	0.352		
Gentamicin	0.75 (0.31 - 1.81)	0.517		
Ciprofloxacin	1.34 (0.67 - 2.68)	0.410		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.86 (0.42 - 1.79)	0.695		
b-lactamase production				
ESBL (total)	0.42 (0.19 - 0.94)	0.035	0.36 (0.16 - 0.82)	0.014
CTX-M-1	0.69 (0.32 - 1.50)	0.351		
CTX-M-9	NA	NA		
SHV	NA	NA		
KPC-2	3.40 (1.03 - 11.20)	0.044	0.67 (0.18 - 2.51)	0.550
Virulence gene				
<i>magA</i>	1.51 (0.46 - 4.97)	0.494		
<i>rmpA</i>	0.85 (0.38 - 1.90)	0.696		
<i>rmpA2</i>	0.93 (0.43 - 2.00)	0.843		
<i>iutA</i>	1.07 (0.49 - 2.30)	0.873		
<i>iroN</i>	0.61 (0.23 - 1.57)	0.302		
<i>iroB</i>	0.68 (0.28 - 1.66)	0.399		
<i>ybtA</i>	1.44 (0.72 - 2.87)	0.307		
<i>pks</i> gene cluster	1.54 (0.75 - 3.15)	0.238		
<i>kfu</i>	1.16 (0.55 - 2.45)	0.697		
<i>allS</i>	0.64 (0.15 - 2.66)	0.536		

*Resistance to meropenem. were not included in multivariate analysis due to co-linearity with KPC-2 production.

3절. *E. coli* 의료관련/병원감염 균혈증의 예후에 미치는 세균의 항생제 내성과 병독성의 영향

- 45세 이상부터 84세 미만까지의 연령군에서 병원유래 *E. coli* 혈류감염 건이 증가하는 것을 확인하였으며, 1세에서 34세의 연령군에서는 1-2명의 매우 적은 환자가 확인되었음. 연령군별 사망률은 20퍼센트 내외이었으나, 1세 미만 영아의 경우 총 병원유래 *E. coli* 혈류감염 환자 7명중 2명 (28.6%) 이 30일 이내에 사망하여 가장 높은 사망률을 보이는 연령층인 것을 확인하였다(그림 1).

- 병원혈류감염 원인균인 *E. coli*가 가지는 다양한 인자 중 ESBL, 특히 CTX-M type 1이 환자의 30일 이내 사망과 연결된 주요 위험요소로 확인되었으며, 이 밖에 3-4세대 세팔로스포린계 항생제 내성과 모노박탐 내성도 주요 위험요소로 도출되었음(표 10).

- *E. coli* bloodstream infection의 pathophysiology 상 주요한 독성요소인 hemolysis, toxin, siderophore, cytotoxicity, bacteriocin, serum resistance, invasion 9가지 카테고리과 관련이 있는 것으로 알려진 바 있는 총 23가지 독성인자의 유전자를 PCR로 검출하였고 원인균 분리 후 30일 이내 사망환자 또는 생존환자에서 분리된 세균의 그룹별로 검출빈도를 비교하였다. Vacuolating autotransporter toxin vat (mortality 19.6%/survival 14.1%), yersinia-associated siderophore system fyuA (35.7%/25.3%), colibactin (14.2%/12.0%), cytotoxic necrotizing factor cnf1 (19.6%/13.6%), outer membrane protein traT (64.2%/60.5%), capsule synthesis kpsMII (16.0%/12.4%), pathogenic island marker PAI (8.9%/5.4%)은 사망환자군에서 더 많은 빈도로 검출되었으며, EAST-1 heat-stable toxin astA (0%/2.5%), enterobactin siderophore receptor iro (8.9%/12.8%), siderophore receptor ireA (8.9%/10.3%), outer membrane T ompT (7.1%/14.1%)은 생존환자군에서 더 많은 빈도로 검출되었으나 통계학적인 의미는 없었다(표11).

Figure 1. Age range of patients having *E. coli* bloodstream infection

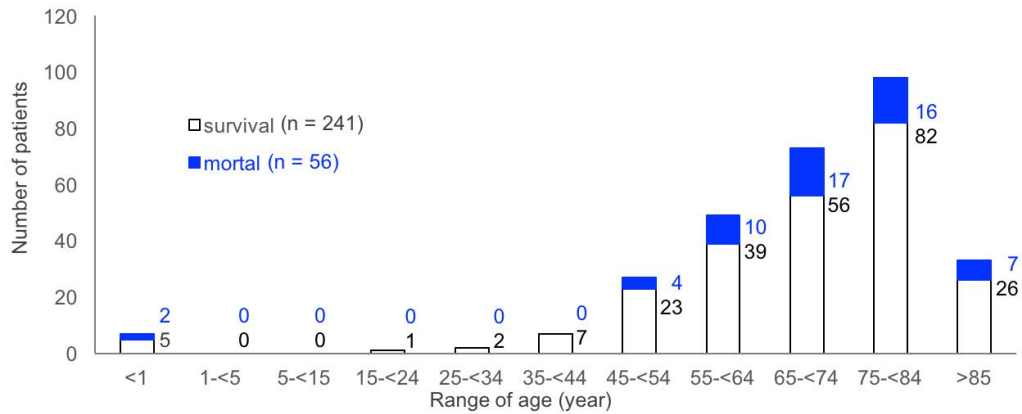


Table 10. Crude analysis of resistant factors associated with early mortality within 30 days of patients with bacteremia due to *E. coli*.

Bacterial Factor	Crude analysis	
	HR (95% CI)	P
Resistance determinants		
ESBL		
CTX-M type 1	1.57 (1.07-2.29)	0.02
CTX-M type 9	0.89 (0.51-1.54)	0.68
AmpC	4.30 (0.89-20.7)	0.07
Carbapenemase	12.6 (0.52-307.)	0.12
Phylogenetic grouping		
B2	1.12 (0.91-1.38)	0.26
Antimicrobial resistance		
Penicillins	1.02 (0.90-1.15)	0.72
Penicillins+inhibitor	1.18 (0.91-1.52)	0.19
1st-2nd cephalosporines	1.00 (0.86-1.15)	0.96
3rd-4th cephalosporines	1.30 (1.06-1.59)	0.01
Momobactams	1.43 (1.10-1.85)	0.01
Cefamycin	1.07 (0.37-3.09)	0.89
Carbapenems	0.84 (0.04-17.4)	0.92
Aminoglycosides	1.13 (0.84-1.53)	0.40
Fluoroquinolones	1.04 (0.83-1.31)	0.70
Folate pathway inhibitor	0.97 (0.68-1.39)	0.90

Glycocyclines	4.24 (0.08-)	0.47
Polymyxins	4.24 (0.08-)	0.47

Table 11. Crude analysis of virulent factors associated with early mortality within 30 days of patients with bacteremia due to *E. coli*.

	Total (n = 298)	Mortality (n = 56)	Survival (n = 241)	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>
Hemolysis					
<i>hlyA</i>	42 (14.0%)	9 (16.0%)	33 (13.6%)	1.17 (0.59–2.31)	0.64
<i>hlyE</i>	13 (4.4%)	3 (5.4%)	10 (4.1%)	1.29 (0.36–4.53)	0.69
Toxin					
<i>sat</i>	70 (23.4%)	12 (21.4%)	58 (24.0%)	0.89 (0.51–1.54)	0.68
<i>astA</i>	6 (2.0%)	0 (0%)	6 (2.5%)	0.32 (0.01–5.71)	0.44
<i>vat</i>	45 (15.1%)	11 (19.6%)	34 (14.1%)	1.39 (0.75–2.57)	0.29
Siderophore					
<i>ireA</i>	30 (10.0%)	5 (8.9%)	25 (10.3%)	0.86 (0.34–2.14)	0.75
<i>iro</i>	36 (12.0%)	5 (8.9%)	31 (12.8%)	0.69 (0.28–1.70)	0.43
<i>fyuA</i>	81 (27.1%)	20 (35.7%)	61 (25.3%)	1.41 (0.93–2.13)	0.10
<i>iutA</i>	26 (8.7%)	5 (8.9%)	21 (8.7%)	1.02 (0.40–2.59)	0.96
Cytotoxicity					
ETTT	53 (17.7%)	10 (17.8%)	43 (17.8%)	1.00 (0.53–1.86)	1.00
colibactin	37 (12.4%)	8 (14.2%)	29 (12.0%)	1.18 (0.57–2.45)	0.64
<i>cnf1</i>	44 (14.7%)	11 (19.6%)	33 (13.6%)	1.43 (0.77–2.65)	0.25
Bacteriocin					
<i>cvaC</i>	14 (4.7%)	3 (5.4%)	11 (4.6%)	1.17 (0.33–4.06)	0.80
Serum resistance					
<i>traT</i>	183 (61.4%)	36 (64.2%)	146 (60.5%)	1.06 (0.85–1.32)	0.60
Invasion					
<i>afa</i>	21 (7.0%)	4 (7.1%)	17 (7.1%)	1.01 (0.35–2.89)	0.98
<i>ibeA</i>	9 (3.0%)	2 (3.6%)	7 (2.9%)	1.22 (0.26–5.76)	0.79
<i>ompT</i>	39 (13.0%)	4 (7.1%)	34 (14.1%)	0.50 (0.18–1.36)	0.18
Encapsulation					
<i>kpsMII</i>	39 (13.0%)	9 (16.0%)	30 (12.4%)	1.29 (0.65–2.56)	0.47
Adhesion					
<i>papA</i>	6 (2.0%)	2 (3.6%)	4 (1.7%)	2.15 (0.40–11.4)	0.37
<i>sfa/foc</i>	17 (5.7%)	3 (5.4%)	14 (5.8%)	0.92 (0.27–3.10)	0.90

<i>usp</i>	148 (49.6%)	28 (50.0%)	119 (49.3%)	1.01 (0.75–1.35)	0.93
PAI	18 (6.0%)	5 (8.9%)	13 (5.4%)	1.65 (0.61–4.45)	0.32
<i>pic</i>	26 (8.7%)	4 (7.1%)	22 (9.1%)	0.78 (0.28–2.18)	0.64

제5장 당해연도 연구성과

연구사업명	항생제 내성균과 항생제 사용에 대한 연계분석체계 개발
책임연구원	박윤수 / 국민건강보험 일산병원 / 감염내과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

※ 기타 관련정책에 활용 예를 구체적으로 기술함.

마. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 워크샵 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

제 6장 당해연도 연구비 집행 실적

○ 처음 선정 시와 비교하여 변경된 내용을 명시

구분	비목	금액(원)	구성비	비고
○	인 건 비 소 계	22,318,982	15.05%	
	책 임 연 구 원 (총 1 명) 연 구 원 (총 3 명) 연 구 보 조 원 (총 5 명) 보 조 원 (총 1 명)			
○	경 비 소 계	102,858,999	69.37%	
여	비	85,200		
유	인 물 비	1,468,181		
전	산 처 리 비	1,418,182		
시	약 및 연 구 용 재 료 비	79,007,436		
회	의 비	4,000,000		
임	차 료	16,000,000		
교	통 통 신 비	500,000		
위	탁 정 산 수 수 료	380,000		
	연 구 활 동 비 ()%	1,864,182	1.26%	
	일 반 관 리 비 ()%	7,597,218	5.12%	
	부 가 가 치 세	13,636,364	9.2%	
○	계	148,275,745	100%	

* 질병관리본부 정책연구 및 정보화용역계약 편람에 따라 구체적으로 작성하시기 바랍니다.

6-1. 예산 변경 내역

1. 여비 감액 : 2,452,000→1,809,455 (Kor-GLASS 사업에 참여중인 5개 권역 병원의 네트워크 활용으로 국내 출장 감소)
2. 시약 및 연구용 재료비 증액 : 76,027,436→79,007,436 (내성 위험요인 5개 병원 통계 분석 및 HO KPN, ECO독성 유전자 분석을 위한 추가 실험의 연구용 시약 및 재료비 증가)

품목명	수량	단가	공급가액
AccuPower Customized PyroHotStart Taq PCR	4	235,800	943,200

PreMix			
Deionized sterile DW	2	18,000	36,000
5X TBE	2	67,100	134,200
AccuPower Customized PCR PreMix, 0.2ml	6	139,500	837,000
AccuPower PyroHotStart Taq PCR PreMix	2	235,800	471,600
AccuPower PCR PreMix, 0.2ml tubes	4	139,500	558,000
합			2,980,000

3. 회의비 감액 : 6,000,000→4,000,000 (Kor-GLASS사업과 연계 연구진행으로 자문비용 감액)

제 7장 연구수행에 따른 문제점 및 대책

- 1차년도에서 세균내성의 위험요인 분석의 범위를 의료관련감염에서 병원감염으로 변경함.
- 2차년도 연구 내용인 지역사회감염(community onset)에 지역사회획득감염(community associated)과 의료관련감염(healthcare associated)이 포함되므로 분류를 명확하게 하고자함.
- 2차년도에서 의료관련감염과 지역사회획득감염을 비교분석할 예정임. 이는 병원에 입원하기전의 항생제 사용은 의무기록 조사로 한계가 있으므로 건강보험심사평가원의 공동연구로 병원에 입원하기 이전의 항생제 사용에 대해 정확하게 분석하고자 하는 목적임.
- 건강보험심사평가원과 2차년도 공동 연구에 합의함.
- 1차년도에는 수집된 병원감염 균주의 80%정도만 분석이 가능하였음. 내성균의 수를 늘리기 위해 2차년도에는 의무기록 리뷰가 가능한 병원을 추가할 예정임.

제 8장 참고문헌

연구의 목적 및 필요성

1. Lee Y, Kim YA, Song W, Lee H, Lee HS, Jang SJ, et al. Recent trends in antimicrobial resistance in intensive care units in Korea. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2014;19:29–36.
2. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:443–8.
3. 항생제내성모니터링 시스템(KARMS). 질병관리본부
http://cdc.go.kr/CDC/cms/content/mobile/23/24323_view.html [Online] (last visited on 1 June 2017).
4. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005;191:588–95.
5. Esterly JS, Griffith M, Qi C, Malczynski M, Postelnick MJ, Scheetz MH. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4844–9.
6. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099–106.
7. Global Health Security Agenda. <https://ghsagenda.org/about.html> [Online] (last visited on 1 June 2017).
8. Lee EK. Analysis of the changes in antibiotic use and resistance. *Health Welfare Policy Forum* 2003;77:72–82.
9. Kim BN. Overview of Antibiotic Use in Korea. *Infect Chemother* 2012;44:250–62.
10. OECD Health Statistics 2016.
<https://www.oecd.org/els/health-systems/antimicrobial-resistance.htm> [Online] (last visited on 1 June 2017).

국내외 연구동향(연구배경)

1. Bronzwaer SL, Cars O, Bücholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278–82.
2. Goossens H1, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group.

- Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365: 579–87.
3. Nagel JL, Kaye KS, LaPlante KL, Pogue JM. Antimicrobial stewardship for the infection control practitioner. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:771–84.
 4. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams–Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013;56:641–8.
 5. Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang S, Seo Y, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J* 2014;55:467–75.
 6. McMaster J, Booth MG, Smith A, Hamilton K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit: its effect on outcome and risk factors for acquisition. *J Hosp Infect.* 2015;90:327–32.
 7. Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:3.
 8. Zerr DM, Miles–Jay A, Kronman MP, Zhou C, Adler AL, Haaland W, et al. Previous antibiotic exposure increases risk of infection with extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4237–43.
 9. Yilmaz GR, Dizbay M, Guven T, Pullukcu H, Tasbakan M, Guzel OT, et al. Risk factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: a multicenter study. *Ann Saudi Med.* 2016;36:216–22.
 10. Weinstein RA. Failure of infection control in intensive care units: can sucralfate improve the situation? *Am J Med.* 1991;91:132S–134S.
 11. Burke L, Humphreys H, Fitzgerald–Hughes D. The revolving door between hospital and community: extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dublin. *J Hosp Infect* 2012;81:192–8.
 12. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of healthcare-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:647–56.
 13. Bergman M, Nyberg ST, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen AJ, the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Association between antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2009;53:912–7.
 14. CDC. CDC web sites on Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/ [Online] (last visited on 1 June 2017).

15. Lesho EP, Clifford RJ, Chukwuma U, Kwak YI, Maneval M, Neumann C, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and quinolone usage and resistance in the US military health system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81:119-25.

연구목표와 내용

1. National health insurance data sharing service.
<https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ay/bdaya001iv.do> [Online] (last visited on 1 June 2017).
2. Definition and general considerations. WHO. 76 국내 항생제 사용 실태 및 주요 병원균의 항생제 내성에 관한 연구
http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera [Online] (last visited on 1 June 2017).
3. 1. 국내 항생제 사용 실태 및 주요 병원균의 항생제 내성에 관한 연구 (연구보고서 2016-20-001) http://www.nhimc.or.kr/openInfo/management/audit/hospital_41_disc_audit05_1.do [Online] (last visited on 1 June 2017).
4. López-Lozano J, Monnetb DL, Yagüea A, Burgosa A, Gonzaloe N, Campillosa P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.
5. Yeh KM, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung CP, Lin JC et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than magA and rmpA, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2007;45:466-71.
6. Fierer J, Walls L, Chu P. Recurring *Klebsiella pneumoniae* pyogenic liver abscesses in a resident of San Diego, California, due to a K1 strain carrying the virulence plasmid. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4371-3
7. Chung DR, Lee SS, Lee HR, Kim HB, Choi HJ, Eom JS et al. Emerging invasive liver abscess caused by K1 serotype *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Infect.* 2007;54:578-83
8. Lin CL, Chen FH, Huang LY, Chang JC, Chen JH, Tsai YK et al. Effect in virulence of switching conserved homologous capsular polysaccharide genes from *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 into K20. *Virulence.* 2016;26:1-7
9. Brisse S, Fevre C, Passet V, Issenhuth-Jeanjean S, Tournebize R, Diancourt L et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One.* 2009;4:e4982.
10. Clegg S and Murphy CN. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr.* 2016;4.
11. Nassif X, Sansonetti PJ. Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobactin. *Infect Immun.* 1986;54:603-8.
12. Chen YT, Lai YC, Tan MC, Hsieh LY, Wang JT, Shiau YR et al. Prevalence and

characteristics of pks genotoxin gene cluster–positive clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan. *Sci Rep*. 2017; 24; 7: 43120.

13. Clinical Laboratory Standard Institute. 2016. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty–fifth informational supplement. Document M100–S25. CLSI, Wayne, PA.

14. Turton JF, Perry C, Elgohari S and Hampton CV. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type–specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets. *J Med Microbiol*. 2010;59:541–7

15. Brisse S, Passet V, Hugaard AB, Babosan A, Kassis–Chikhani N, Struve C et al. wzi gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains. *J Clin Microbiol*. 2013;51:4073–8

16. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC and Wang JT. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med*. 2004;199:697–705.

17. Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J and Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. *Infect Immun*. 2015;83:3325–33.

18. Lai YC, Lin AC, Chiang MK, Dai YH, Hsu CC, Lu MC et al. Genotoxic *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *PLoS One*. 2014;22;9:e96292.

19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.

20. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis* 2000; 181: 1753–4.

21. Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect* 2003; 5: 449–56.

22. Johnson JR, Kuskowski MA, Owens K et al. Phylogenetic origin and virulence genotype in relation to resistance to fluoroquinolones and/or extended–spectrum cephalosporins and cephamycins among *Escherichia coli* isolates from animals and humans. *J Infect Dis* 2003; 188: 759–68.

23. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 4555–8.

24. Bingen E, Picard B, Brahimi N et al. Phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains causing neonatal meningitis suggests horizontal gene transfer from a predominant pool of highly virulent B2 group strains. *J Infect Dis* 1998; 177: 642–50.

25. Johnson JR, Menard M, Johnston B et al. Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial–resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004.

Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2733–9.

정책연구용역사업 차기년도 연구계획

제1장 국내외 관련분야의 환경변화

- 항생제내성 (Antimicrobial resistance, AMR)은 세계적으로 공중 보건에 상당한 위협이 되고 있는데, 특히 기존의 항생제에 내성을 나타내는 다제내성균의 급속한 확산이 심각한 문제가 되고 있음.
- GLASS(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)는 국제적으로 표준화된 항생제 내성균 자료를 수집·분석·공유하여 국가 간 비교 가능한 항생제 내성균 통계를 산출하기 위해 2015년 WHO가 구성한 항생제 내성균 감시 네트워크임.
- 질병관리본부는 항생제 내성 극복을 위한 국제적 노력에 적극 동참하기 위하여 '16년 7월 GLASS에 참여하여 국내 6개 권역을 대상으로 하는 다제내성균 조사체계(Kor-GLASS)를 구축, 운영하여 항생제 내성균 감시 결과를 세계보건기구(WHO)와 공유하고 있으며 2017년부터 8개 권역으로 확대하여 운영함.
- 농-축-수산, 식품, 환경을 포괄한 원헬스(One-Health) 개념의 항생제 관리 전략 수립이 필요함.

제 2장 차기연도 연구목표 및 내용

- (지역사회 분리 균주 *K. pneumoniae*, *E. coli* 및 *S. aureus* case-control study)
 - Kor-GLASS에서 수집한 지역사회 획득 *K. pneumoniae* 429주, *E. coli* 1233주 및 지역, 의료관련 *S. aureus* 588주를 대상으로 주요 항생제 내성 세균의 항생제 감수성 검사, 내성 기전을 파악하고 병독성인자의 유전자검출 실험을 한다.
 - *K. pneumoniae*와 *E. coli*, *S. aureus*가 분리된 환자를 주요 항생제 내성 유무에 따라 구분하여 나이, 성별, 기저질환, 항생제 치료 여부의 기초 정보 및 질환 중등도 및 사망여부를 의무기록을 통해 수집하여 내성세균의 분리와 관련된 위험요인 분석을 실시한다.

- (주요 권역별 항생제 사용량-항생제 내성 변화 분석)
 - 표준화된 방법으로 산출된 Kor-GLASS 기관의 항생제 내성률과 각 기관이 속한 6대 권역과 각대표병원의 항생제 사용량, 을 월별로 추출한다.
 - 시계열 분석을 이용하여 각각의 주요 권역별 및 각 대표병원의 항생제 사용량-내성률 상관성을 주요 항생제 내성세균 조합으로 분석하고 추후 실시간 모니터링 시스템을 구축을 위한 기초자료 확보한다.

연구개발 내용 및 범위

(case-control study)

- Kor-GLASS에서 수집한 글로벌 항생제내성감시체계(GLASS) 참여 병원에서 2016년 5월부터 2017년 4월까지 수집된 균주 중 지역사회 감염(community-onset) *K. pneumoniae* 와 *E. coli*, 지역 및 의료관련 *S. aureus* 를 대상으로 주요 항생제 내성 세균의 항생제 감수성 검사 결과 및 내성 기전을 파악한다. 실험방법은 1차년도와 동일함.

- 지역사회 분리 *K. pneumoniae* 와 *E. coli* , 의료관련 및 지역사회 분리 *S. aureus* 가 분리된 환자를 주요 항생제 내성 유무에 따라 구분하여 나이, 성별, 기저질환, 항생제 치료 여부의 기초 정보 및 질환 중등도 및 사망여부를 의무기록을 통해 수집하여 내성세균의 분리와 관련된 위험요인 분석을 실시한다.

(주요 권역별 항생제 사용량-항생제 내성 변화 분석)

- GLASS 참여 병원의 표준화된 방법으로 산출된 항생제 내성률 자료 추출
- Kor-GLASS 6대 권역(서울, 경기, 강원, 충북, 전남, 경남) 및 각 대표병원의 항생제 사용량 자료를 추출한다(그림 1).

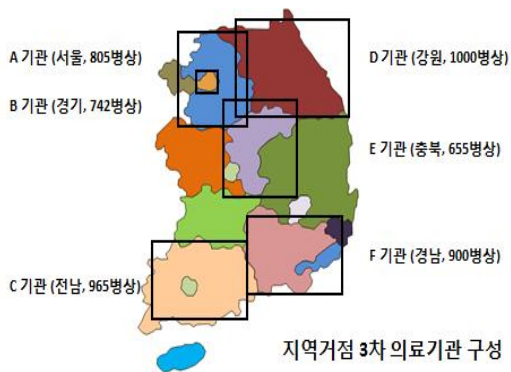


Figure 1. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (Kor-GLASS)

- 각 권역의 항생제 사용량은 국민건강보험공단의 보험자료 맞춤형 DB를 이용하여 2015.5부터 2017.4까지 2년간의 항생제 사용량을 penicillin, cephem, carbapenem, fluoroquinolone, aminoglycoside, tetracycline, macrolide, glycopeptide, fosfomycin, folate inhibitor, fusidic acid, glycylyline, lincosamide, monobactam, metronidazole,

oxazolidinone, phenicol, polymyxin 등의 계열(class)로 구분하여 추출한다(그림 2).



Figure 2. National health insurance data sharing service.

- 각 대표병원의 항생제 사용량은 각 병원에서 요청하여 분석한다.
- 사용량은 일일 사용량 기준단위(daily defined dose, DDD)를 적용하여 표준화된 항생제 처방량을 측정하며 연령 및 의료기관 종류 별로 구분한다.
- 표준화된 방법으로 산출된 Kor-GLASS 기관의 항생제 내성률과 각 기관이 속한 6대 권역/각 대표병원의 항생제 사용량을 월별로 추출하고 시계열 분석을 이용(그림3)하여 각각의 주요 권역별 항생제 사용량-내성률 상관성을 주요 항생제 내성세균 조합으로 분석한다(표1).

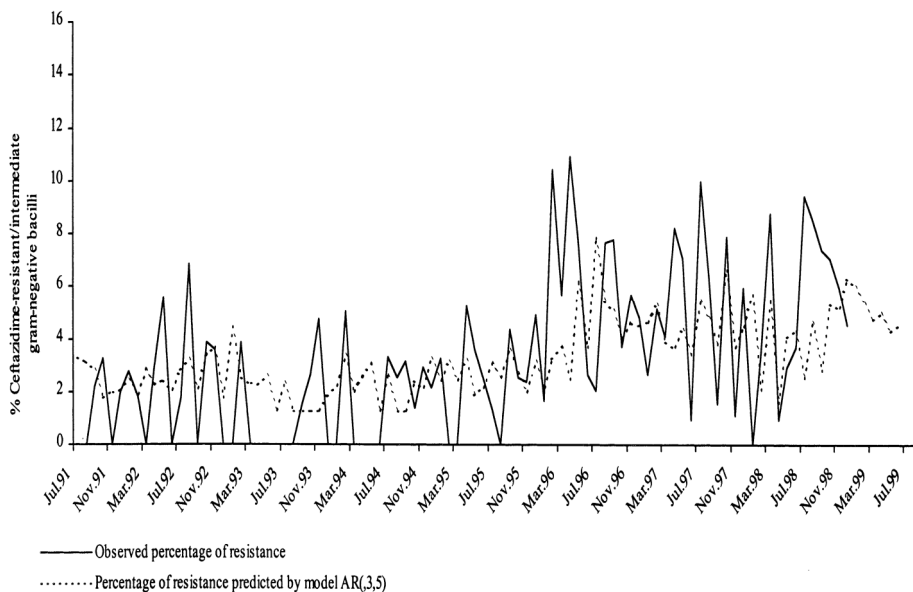


Figure 3. Example of time series analysis of the relationship of antimicrobial use and

antimicrobial resistance.

Monthly observed and predicted percentage of ceftazidime-resistant:intermediate Gram-negative bacilli isolates, Hospital Vega Baja, 1991–1998.

Table 1. Monitoring of antimicrobial resistance and usage of antimicrobials

Species	Resistance	Antimicrobials
<i>E. coli</i>	CIP CTX, CAZ, FEP IPM, MEM, ERT COL	Fluoroquinolone Cephem Carbapenem Polymyxin
<i>K. pneumoniae</i>	CIP CTX, CAZ, FEP IPM, MEM, ERT COL	Fluoroquinolone Cephem Carbapenem Polymyxin

CIP, ciprofloxacin; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; IPM, imipenem; MEM, meropenem; ERT, ertapenem; COL, colistin

제 3장 차기연도 연구 분담표

구 분	소 속	직 위	성 명	수 행 업 무	연구 참여율
책임연구원	국민건강보험공단일산병원	과장	박윤수	연구총괄	30%
연구원	연세의대	교수	정석훈	GLASS 균주 확보 및 독소연구	10%
연구원	일산병원	과장	김영아	임상정보 수집 및 분석	10%
연구원	연세대 세균내성연구소	연구조교수	윤은정	항생제 내성 및 독소연구	10%
연구보조원	연세의대	강사	김도균	임상정보 수집 및 분석	10%
연구보조원	연세대 산학협력단	연구원	박소영	연구비관리 및 Data 관리	20%
연구보조원	연세대학교 산학협력단	연구원	김정옥	항생제 내성 및 독소 실험	20%
연구보조원	연세대학교 산학협력단	연구원	이민아	항생제 내성 및 독소 실험	20%
연구보조원	일산병원	연구원	최연아	수집 균주 병원 의무기록 Review	100%
연구보조원 채용예정				수집 균주 병원 의무기록 Review	100%
보조원	일산병원	보조원	이경연	사무보조, 연구비정산 처리	100%

제 4장 그 밖에 주요 변경사항

○내성 위험요인 분석을 위해서는 균주 검출 이전에 사용한 항생제 정보가 있어야 하는데 community onset 균주의 의무기록 리뷰로는 병원 내원전에 사용한 항생제 정보는 현실적으로 알 수 없음. 환자 개인정보를 이용하여 심평원과 공동연구를 진행하여 병원 내원전 항생제 사용 정보를 정확하게 추출하여 분석하고자 함.

○분석 균주수를 증가시키기 위해 GLASS 참여병원 이외에 다른 병원의 자료도 추가 분석 예정임.

제 5장 주요 연구 기자재 및 시설

연구기자재 및 연구시설명	규 격	수 량	용 도	보유현황	확보 및 활용방안	비 고

제 6장 연구 추진 일정

구 분 사 업 내 용	월 별 추 진 일 정												비 고
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Case-control study 대상 선정	*					*							
대상 병원군의 항생제 내성률 및 내성기전 파악	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
대상 병원군의 병독성 인자 유전자 검사		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
Phylogenic analysis (<i>E. coli</i>)			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
의무기록 검토				*	*	*	*	*	*	*	*	*	
항생제사용량 추출	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*		
자료 정리 및 통계 분석		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
평가 회의	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
추진진도 (%)	10	5	10	5	10	10	5	5	10	10	10	10	100

제 7장 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안

- 기대효과는 연구자 입장에서 기대되는 결과를 정책적·기술적 측면에서 구체적으로 기술함.
- 활용방안은 예상되는 활용분야 및 활용방안을 상세히 기술

연구사업명	항생제 내성균과 항생제 사용에 대한 연계분석체계 개발
책임연구원	박윤수/국민건강보험 일산병원/감염내과

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1								
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1							
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책제안 및 활용

<p>의료기관 관련 및 지역사회 감염에서 내성균과 관련된 위험요인을 파악하여 항생제 내성 감소를 위한 적절한 항생제 사용량 관리 정책 수립에 중요한 근거 자료를 제공한다.</p> <p>전국/권역별/대표 의료기관 항생제 사용량을 조사하고 사용량에 따른 내성 연관성을 분석하여 항생제 관리 정책에 기초자료로 활용한다.</p>

마. 타연구/차기연구에 활용

※ 타연구 및 차기연구에 활용된 예를 구체적으로 기술함.

바. 언론홍보 및 대국민교육

※ 언론홍보 및 대국민교육 내용, 일자 등을 간략히 기술함.

사. 기타

※ 임상시험, 관련 DB구축, 워크샵 또는 심포지움 개최 등의 경우 구체적으로 기술함.

제 8장 연구용역 연구비, 산출내역서 및 기초내역서 (부가가치세 포함)

가. 연구비

구분	비목	금액(원)	구성비	비고
○ 인 건 비 소 계		75,566,191	50.38%	
책 임 연 구 원 (총 1 명)				
연 구 원 (총 3 명)				
연 구 보 조 원 (총 6 명)		61,217,779		
보 조 원 (총 1 명)		14,348,412		
○ 경 비 소 계		51,200,227	34.14%	
여 비		872,000		
유 인 물 비		1,550,000		
전 산 처 리 비		1,500,000		
시 약 및 연 구 용 재 료 비		26,360,227		
회 의 비		4,000,000		
임 차 료		16,000,000		
교 통 통 신 비		500,000		
위 탁 정 산 수 수 료		418,000		
연 구 활 동 비 ()%		2,000,000	1.33%	
일 반 관 리 비 ()%		7,597,218	5.06%	
부 가 가 치 세		13,636,364	9.09%	
○ 계		150,000,000	100%	

* 질병관리본부 정책연구 및 정보화용역계약 편람에 따라 구체적으로 작성하시기 바랍니다.

* 인건비 단가 및 산출방법 수정(아래 산출내역 참고)

* 위탁정산수수료는 위탁정산기관과의 재협약에 따라 변경(아래 산출내역 참고)

* 별첨 : 세부산출내역서 및 기초내역서 작성 제출

* 부가가치세 : 부가가치세법 29조, 30조 참조

산출내역서

1. 인건비

- 연구보조원 $1,594,213 \times 3\text{명} \times 12\text{월} \times 40\% = 22,956,667\text{원}$
 $1,594,213 \times 2\text{명} \times 12\text{월} \times 100\% = 38,261,112\text{원}$
- 보조원 $1,195,701 \times 1\text{명} \times 12\text{월} \times 100\% = 14,348,412\text{원}$

2. 여비

1) 국내여비

가. 국내여비

- 숙박비 $56,000 \times 1\text{명} \times 1\text{일} \times 2\text{회} = 112,000\text{원}$
 $40,000 \times 1\text{명} \times 1\text{일} \times 2\text{회} = 80,000\text{원}$
- 일비등 $20,000 \times 2\text{명} \times 2\text{일} \times 2\text{회} = 160,000\text{원}$
- 운임 $150,000 \times 1\text{명} \times 2\text{회} = 300,000\text{원}$
 $110,000 \times 1\text{명} \times 2\text{회} = 220,000\text{원}$

3. 유인물비

- 보고서 $20,000 \times 40\text{부} = 800,000\text{원}$
- 회의자료 등 $10,000 \times 50\text{부} = 500,000\text{원}$
 $5,000 \times 50\text{부} = 250,000\text{원}$

4. 전산처리비

- 프린터 토너 $150,000 \times 10\text{개}(\text{검정, 빨강, 노랑, 파랑, 이미지드럼} * 2\text{분기}) = 1,500,000\text{원}$

5. 시약 및 연구용 재료비

○ 내역 첨부

구분	품명	규격	단위	수량	단가	금액(원)	비고
시약	MacConkey agar plate	50ea	box	9	30,000	270,000	균주배양
시약	BAP	50ea	box	12	150,000	1,800,000	균주배양

시약	Taq polymerase	1000uit	box	2	300,000	600,000	PCR
시약	Agarose	250	g	2	350,000	700,000	전기영동
시약	primer	1	ea	6	30,000	180,000	PCR
시약	1 Kb ladder	250	ul	2	250,000	500,000	전기영동
재료	PCR tube	1000ea	pk	1	300,227	300,227	PCR
재료	Conical tube, 15ml	500ea	pk	8	200,000	1,600,000	균주배양
재료	Conical tube 50ml	500ea	box	4	240,000	960,000	균주배양
시약	Mueller-Hinton broth powder	500g	g	5	150,000	750,000	배지제조
재료	균주보관용박스	1ea	box	102	7,000	714,000	균주보관
재료	Petri dish	500ea	box	10	100,000	1,000,000	배지제조
시약	Mueller-Hinton agar powder	500	g	6	150,000	900,000	배지제조
시약	Blue Tip	1000ea	box	10	120,000	1,200,000	소모품
재료	Yellow Tip	1000ea	box	5	110,000	550,000	소모품
시약	3L flask	1	ea	5	50,000	250,000	배지제조
재료	1L bottle	1	ea	5	30,000	150,000	배지제조
재료	E-test strip	100ea	ea	5	200,000	1,000,000	감수성검사
시약	Kim wipes	100ea	box	5	50,000	250,000	소모품
시약	Filter tip	1000ea	box	20	100,000	2,000,000	소모품
시약	TE buffer	1	bottle	2	23,000	46,000	DNA보관
재료	cryo tube	500ea	box	5	180,000	900,000	균주보관
시약	TBE buffer	1	L	4	45,000	180,000	전기영동
시약	2x multiplex PCR mix	1	ml	4	140,000	560,000	PCR
시약	항균제 disk	500ea	ea	40	100,000	4,000,000	감수성검사
시약	항균제 powder	g	g	25	200,000	5,000,000	감수성검사
합 계						26,360,227	

6. 회의비

- 연구회의

(경비)20,000 원 × 20명 ×10 회 = 4,000,000 원

7. 임차료

- 연구센터 임차료 - 연 16,000,000원

- 연구원 실험벤치, 연구원 상주공간 및 회의공간

8. 교통통신비

- 우편 및 균 수집 킷 비용 25,000 원 × 20회 = 500,000 원

9. 위탁정산수수료

- 위탁정산수수료표준액 = 418,000원

※ 위탁정산수수료(본부와 위탁정산기관의 협약내용에 따라 변동될 수 있음)

연구비 규모	정산수수료의 표준액(천원)	연구비 규모	정산수수료의 표준액(천원)
0.5억 미만	314	3억원 이상 ~ 5억원 미만	523
0.5억원 이상 ~ 1억원 미만	366	5억원 이상 ~ 10억원 미만	627
1억원 이상 ~ 2억원 미만	418	10억원 이상	784
2억원 이상 ~ 3억원 미만	470		

10. 연구활동비

- 제1항부터 제9항의 합계액 × 5%이내 = 2,000,000 원

11. 일반관리비

- 제1항부터 제10항의 합계액 × 6%이내 = 7,597,218원

12. 부가가치세

- 부가가치세법 29조, 30조 참조 = 13,636,364 원

기 초 내 역 서

1. 인 건 비

○ 필요성

- 11명의 연구인원(책임연구원, 연구원, 연구보조원, 보조원)이 참여하며 수행 업무는 아래와 같음

○ 연구원 명단

구 분	소 속	직 위	성 명	수 행 업 무	연구 참여율
책임연구원	국민건강보험공단일산병원	과장	박윤수	연구총괄	30%
연구원	연세의대	교수	정석훈	GLASS 균주 확보 및 독소연구	10%
연구원	일산병원	과장	김영아	임상정보 수집 및 분석	10%
연구원	연세대 세균내성연구소	연구조교수	윤은정	항생제 내성 및 독소연구	10%
연구보조원	연세의대	강사	김도균	임상정보 수집 및 분석	10%
연구보조원	연세대 산학협력단	연구원	박소영	연구비관리 및 Data 관리	20%
연구보조원	연세대학교 산학협력단	연구원	김정옥	항생제 내성 및 독소 실험	20%
연구보조원	연세대학교 산학협력단	연구원	이민아	항생제 내성 및 독소 실험	20%
연구보조원	일산병원	연구원	최연아	수집 균주 병원 의무기록 Review	100%
연구보조원 채용예정				수집 균주 병원 의무기록 Review	100%
보조원	일산병원	보조원	이경연	사무보조, 연구비정산 처리	100%

2. 여 비

가. 국내출장

○ 필요성

- 균주 수집 및 내성 유전자 분석을 위한 지역 거점병원 방문
- 연구 진행 회의 참석

○ 출장내용

연구원 구분	인원	기간	회수	출장 지역·기관	업무내용	비고
책임연구원	1인	질병관리본부, 지역병원	1박2일	2회	균주/자료 수집 및 병원 방문, 회의참석	
연구원, 연구보조원	1인	질병관리본부, 지역병원, 검체 수집병원	1박2일	2회	자료조사 위한 학회 참석 및 발표, 균 수집 병원 방문	

나. 국외출장

- 해당사항 없음

3. 유인물비

○ 필요성

- 보고서 및 회의 자료, 문헌출력

○ 산출근거

인쇄물명	규격	예상면수	수량 (부수)	수량산출근거 (배부내역)	비고
보고서 및 회의자료	A4	100쪽	140	20,000원 X 40부 10,000원X 50부 5,000원X 50부	

4. 전산처리비

○ 필요성

- 회의자료 출력 유인물 및 보고서 출력시 토너 비용

○ 산출근거

- 토너 :150,000원 X 10개 (검정,빨강,노랑,파랑,이미지드럼 * 2분기)

5. 시약 및 재료비

○ 필요성

- 유전자 내성 분석 실험 및 항균제 내성 기전 규명
- 균종 동정
- 균주 보관, 계대배양,
- 각종 PCR 검사 실시
- Sequencing

○ 내 용

구분	품명	규격	단위	수량	단가	금액(원)	비고
시약	MacConkey agar plate	50ea	box	9	30,000	270,000	균주배양
시약	BAP	50ea	box	12	150,000	1,800,000	균주배양
시약	Taq polymerase	1000uit	box	2	300,000	600,000	PCR
시약	Agarose	250	g	2	350,000	700,000	전기영동
시약	primer	1	ea	6	30,000	180,000	PCR
시약	1 Kb ladder	250	ul	2	250,000	500,000	전기영동
재료	PCR tube	1000ea	pk	1	300,227	300,227	PCR
재료	Conical tube, 15ml	500ea	pk	8	200,000	1,600,000	균주배양
재료	Conical tube 50ml	500ea	box	4	240,000	960,000	균주배양
시약	Mueller-Hinton broth powder	500g	g	5	150,000	750,000	배지제조
재료	균주보관용박스	1ea	box	102	7,000	714,000	균주보관
재료	Petri dish	500ea	box	10	100,000	1,000,000	배지제조
시약	Mueller-Hinton agar powder	500	g	6	150,000	900,000	배지제조
시약	Blue Tip	1000ea	box	10	120,000	1,200,000	소모품
재료	Yellow Tip	1000ea	box	5	110,000	550,000	소모품
시약	3L flask	1	ea	5	50,000	250,000	배지제조
재료	1L bottle	1	ea	5	30,000	150,000	배지제조
재료	E-test strip	100ea	ea	5	200,000	1,000,000	감수성검사
시약	Kim wipes	100ea	box	5	50,000	250,000	소모품
시약	Filter tip	1000ea	box	20	100,000	2,000,000	소모품
시약	TE buffer	1	bottle	2	23,000	46,000	DNA보관
재료	cryo tube	500ea	box	5	180,000	900,000	균주보관
시약	TBE buffer	1	L	4	45,000	180,000	전기영동
시약	2x multiplex	1	ml	4	140,000	560,000	PCR

	PCR mix						
시약	항균제/disk	500ea	ea	40	100,000	4,000,000	감수성 검사
시약	항균제/podwer	g	g	25	200,000	5,000,000	감수성 검사
합 계						26,360,227	

6. 회의비

○ 필요성

-GLASS 항균제 감수성 시험결과 분석 , 독소시험결과 분석,임상정보 수집 및 분석 ,최종 연구결과 분석

○ 회의내용

회의구분	회의내용	참석범위 및 인원	소요시간	비 고
연구과제 회의	GLASS 항균제 감수성 시험결과 분석 , 독소시험결과 분석, 임상정보 수집 및 분석 최종 연구결과 분석	참여 연구원 (9명) 및 외부연구원 (16명)	2시간	10회

7. 임차료

○ 필요성

- 연구원 실험벤치, 연구원 상주공간 및 회의공간

○ 임차내용

임차물품·장소	규격	수량 (면적)	임차기간	비 고
연구센터 임차료	m ²	1(66.6m ²)	연구기간	강남구 도곡로 정민빌딩

8. 교통통신비

○ 우편 및 균 수집 킷 비용 25,000 × 20회 = 500,000 원

9. 연구활동비

○ 사무 용품 및 비정기 간행물 비용 = 2,000,000원

10. 기 타(부가가치세 등)

○ 부가가치세 = 13,636,364원