

## 하수기반 항생제내성균 조사

○ 부산지역 하수처리장의 항생제 내성균 모니터링으로 항생제 내성균에 의한 감염병의 선제적인 발생 감시 및 기존 임상검체 기반 감시체계 보완에 기여함.

### 1. 조사개요

- 근거 : 질병관리청 위기대응연구담당관-333(2022.5.19.)
- 조사배경: 카바페넴내성장내세균목(Carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)이 2010년 법정감염병으로 지정된 이후 꾸준히 환자발생 증가추세에 있으므로 생활 하수를 이용하여 부산지역에 영향을 미치는 CRE균종에 대한 감시 필요
- 조사기간 : 2022년 12월 ~ 2023년 12월
- 조사대상 : 강변하수처리장, 수영하수처리장, 남부하수처리장(2023. 3.~), 동부하수처리장(2023. 9.~), 해운대하수처리장(2023. 9.~)의 1차 침전지 유출수(표 1).
- 조사항목 : 카바페넴내성장내세균목(CRE)

표 1. 하수처리장별 검체 수 및 분리 균주 수

하수처리장 월별	강변		수영		남부		동부		해운대	
	검체 수	분리 균주 수	검체 수	분리 균주 수	검체 수	분리 균주 수	검체 수	분리 균주 수	검체 수	분리 균주 수
2022. 12.	4	2	4	1	-	-	-	-	-	-
2023. 1.	5	4	5	6	-	-	-	-	-	-
2023. 2.	4	8	4	2	-	-	-	-	-	-
2023. 3.	4	7	4	5	4	4	-	-	-	-
2023. 4.	4	10	4	4	4	9	-	-	-	-
2023. 5.	5	6	5	3	5	7	-	-	-	-
2023. 6.	4	4	4	7	4	3	-	-	-	-
2023. 7.	5	4	5	2	5	10	-	-	-	-
2023. 8.	4	2	4	8	4	7	-	-	-	-
2023. 9.	2	1	2	3	2	3	2	2	2	9
2023. 10.	3	5	3	1	3	9	3	2	3	11
2023. 11.	2	4	2	4	2	3	2	1	2	4
2023. 12.	2	5	2	0	2	5	2	1	2	8
총 계	48	62	48	46	35	60	9	6	9	32

담당부서 : 미생물팀(☎051-309-2820)

팀장 : 나영란, 담당자 : 강지혜

## 2. 조사방법

- 하수처리장 1차 침전지 유출수에서 장내세균을 분리동정한 후 PCR과 염기서열분석을 통한 카바페넴 분해효소 유전자검사, 액체배지미량희석법을 이용한 항생제 감수성검사 진행

## 3. 조사결과

- 분리 균종별 분석

총 149건의 하수 검체에서 206주의 카바페넴분해효소생성 장내세균목(Carbapenemase-Producing Enterobacterales, CPE)를 분리하였으며, 분리된 206주는 7개의 속(genus), 14개의 종(species)로 분류되었다. 7개 속 중에서 *Enterobacter* 85주(41.3%), *Klebsiella* 65주(31.6%)로 2개 속이 전체의 72.9%를 차지하였으며, 그 외 *Raoultella* 18주(8.7%), *Citrobacter* 15주(7.3%), *Escherichia* 14주(6.8%), *Kluyvera* 8주(3.9%), *Pantoea* 1주(0.5%) 분리되었다(그림 1).

균종별 분리율은 가장 분리율이 높았던 *Enterobacter* 속 중 *Enterobacter cloacae complex*가 73주로 전체의 35.4%를 차지하였고, 다음으로 *Klebsiella pneumoniae* 59주(28.6%), *Raoultella planticola* 17주(8.3%)의 순서로 분리되었다(표 2).

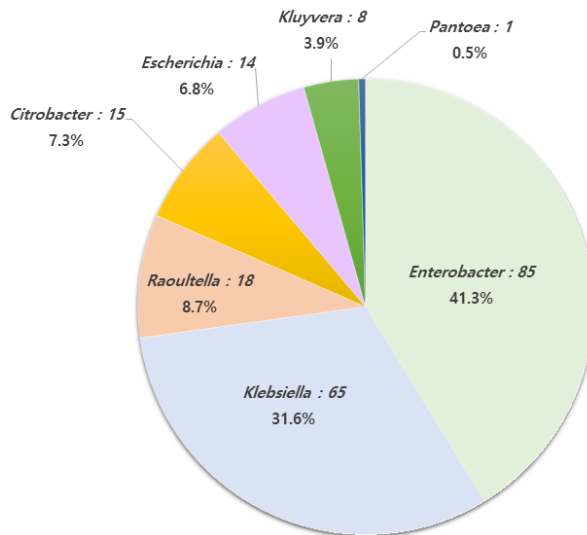


그림 1. 부산지역 하수에서 분리한 장내세균 분포(n=206)

표 2. 분리 균의 속, 종별 분리율 (n=206)

균속	분리균주 수 (분리율)	균종	분리균주 수 (분리율)
<i>Enterobacter</i>	85 (41.2%)	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	73 (35.4%)
		<i>Enterobacter asburiae</i>	10 (4.9%)
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (1%)
<i>Klebsiella</i>	65 (31.5%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	59 (28.6%)
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	6 (2.9%)
<i>Raoultella</i>	18 (8.7%)	<i>Raoultella planticola</i>	17 (8.3%)
		<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1 (0.5%)

<i>Citrobacter</i>	15 (7.3%)	<i>Citrobacter freundii</i>	11 (5.3%)
		<i>Citrobacter braakii</i>	3 (1.5%)
		<i>Citrobacter farmeri</i>	1 (0.5%)
<i>Escherichia</i>	14 (6.8%)	<i>Escherichia coli</i>	14 (6.8%)
<i>Kluyvera</i>	8 (3.9%)	<i>Kluyvera cryocrescens</i>	7 (3.4%)
		<i>Kluyvera intermedia</i>	1 (0.5%)
<i>Pantoea</i>	1 (0.5%)	<i>Pantoea spp.</i>	1 (0.5%)

○ 유전자형별 분석

카바페넴 분해효소의 유전자형 확인은 카바페넴 분해효소 6종(IMP, OXA, VIM, NDM, KPC, GES) 유전자에 대해 PCR을 수행, 해당 유전자의 염기서열을 분석하여 진행하였다.

6종의 유전자 중 4종(KPC, NDM, GES, VIM)이 검출되었으며, 그 중 단일 내성유전자는 KPC 129건, NDM 41건, GES 14건이었다. 내성유전자가 중복으로 검출된 경우는 NDM과 VIM 2건, NDM과 KPC 2건, GES와 KPC 17건, VIM과 KPC 1건이었다. 반면, IMP와 OXA는 검출되지 않았다(그림 2).

균속 별로는 *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Raoultella* 및 *Kluyvera*에서는 KPC-2가 가장 많이 검출되었으며, *Citrobacter*에서는 NDM-1, *Escherichia*에서는 NDM-5가 가장 높은 빈도를 차지하였다(그림 3).

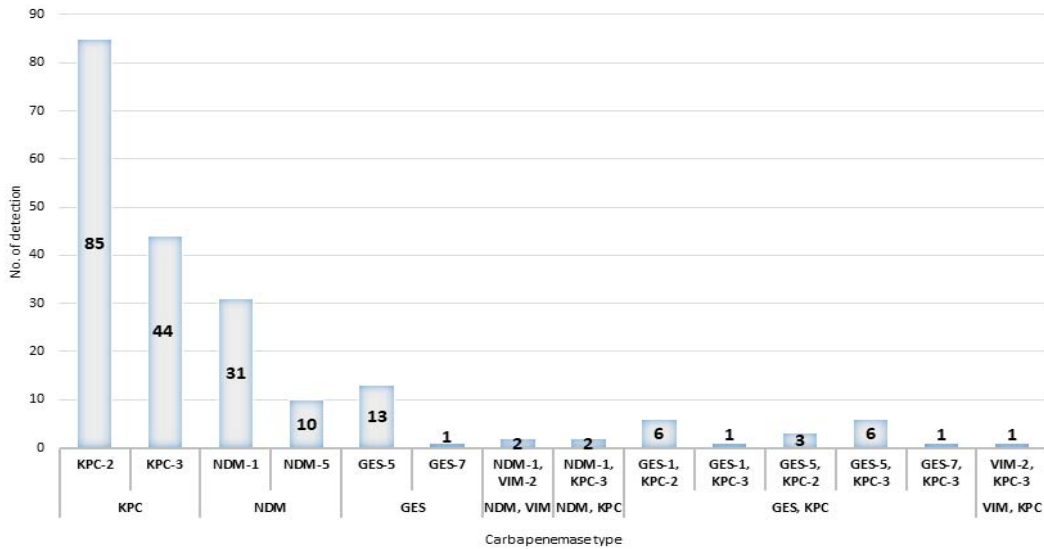


그림 2. 카바페넴 분해효소 유형별 검출 건수 (n=206)

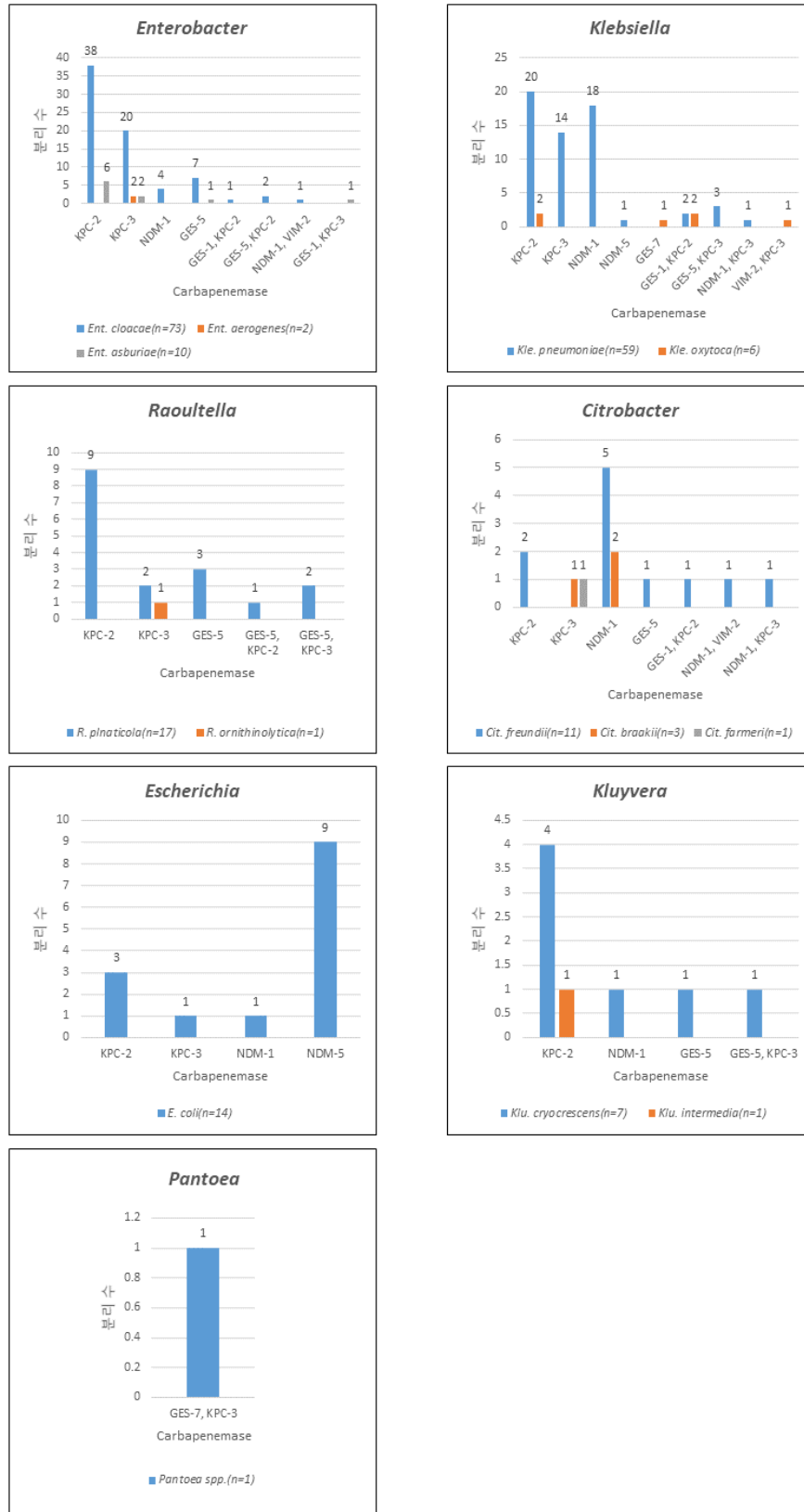


그림 3. 균속별 카바페넴 분해효소 분포

○ 항생제 감수성 분석

하수에서 분리한 CPE 206주를 대상으로 카바페넴계 항생제인 ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem 4종류에 대한 항생제 감수성 시험 결과 카바페넴 내성균(CRE) 178주(86.4%), 중등도 내성균(CIE) 16주(7.8%), 감수성균(CSE) 12주(5.8%)였으며, 카바페넴 내성균 178주의 균속별 분포는 *Enterobacter* 70주, *Klebsiella* 59주, *Raoultella* 13주, *Citrobacter* 14주, *Escherichia* 13주, *Kluyvera* 8주, *Pantoea* 1주 씩이었다. 균종별로는 CPE 14종 중 *Citrobacter farmeri* 1주를 제외한 13종에서 내성균을 1주이상 포함하고 있었으며, *Enterobacter cloacae complex*가 67주로 내성균이 가장 많았고, 다음으로는 *Klebsiella pneumoniae* 56주, *Escherichia coli* 13주, *Raoultella planticola* 12주, *Citrobacter freundii* 11주 순이었다 (그림 4).

카바페넴 내성균 178주 중 109주는 4종류의 항생제에 모두 내성이었고 남은 69종 중 ertapenem에만 내성을 가진 균은 35주, doripenem에만 내성을 가지는 균은 1주, 그 외의 33종은 2 또는 3종류의 항생제에 내성을 나타내었다. 카바페넴계 항생제별 내성률은 ertapenem의 경우 장내세균 178주 중 99.4%인 177주가 내성이었고, imipenem은 75.3%, meropenem은 70.8%, doripenem은 64.6% 였다. 최소억제농도 32 ug/mL 이상의 고도 내성은 ertapenem 3.9%, imipenem 3.4%, meropenem과 doripenem은 4.5%임을 확인하였다(표 3).

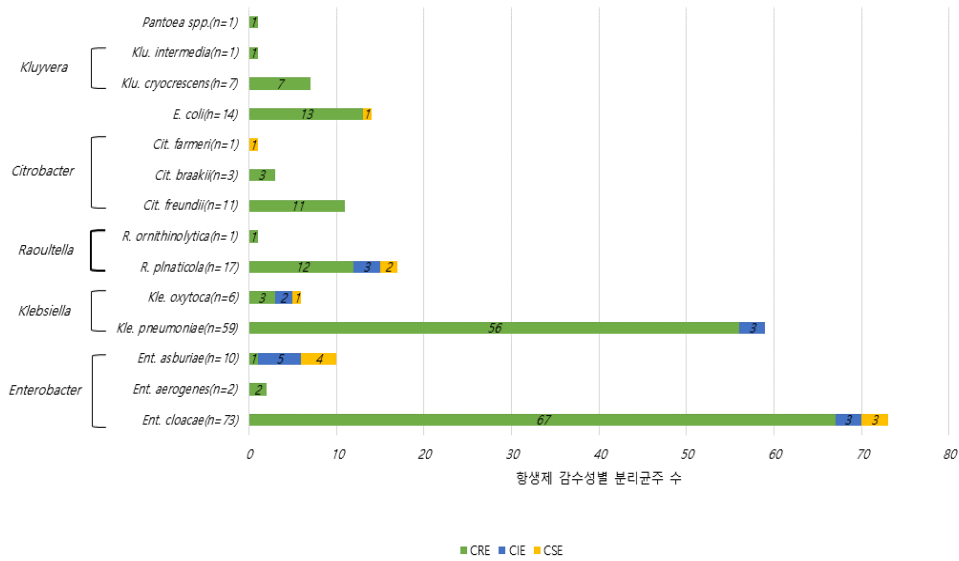


그림 4. 장내세균 균종별 카바페넴 항생제 감수성 결과

표 3. 하수에서 분리한 CRE의 카바페넴계 항생제별 최소억제농도 분포 및 내성률 (n=178)

Antimicrobial agents(ug/mL)	No. of isolates (%)									R*(%)
	0.5 (Ertapenem : <0.25)	0.5	1	2	4	8	16	32	>32	
Ertapenem	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	34 (19.1)	38 (21.3)	32 (18.0)	42 (23.6)	24 (13.5)	7 (3.9)	99.4
Imipenem	8 (4.5)	0 (0.0)	17 (9.6)	19 (10.7)	45 (25.3)	58 (32.6)	21 (11.8)	4 (2.2)	6 (3.4)	75.3
Meropenem	6 (3.4)	0 (0.0)	20 (11.2)	26 (14.6)	41 (23.0)	53 (29.8)	17 (9.6)	7 (3.9)	8 (4.5)	70.8
Doripenem	12 (6.7)	0 (0.0)	23 (12.9)	28 (15.7)	40 (22.5)	46 (25.8)	14 (7.9)	7 (3.9)	8 (4.5)	64.6

\*R : 항생제 내성 비율

#### 4. 활용방안 및 기대효과

부산지역 노인인구가 증가하고, 요양병원 환자 수가 증가함에 따라 원내감염의 심각성이 대두되고 있다. 따라서 주요 의료관련감염병인 CRE 감염증에 대한 체계적인 모니터링 및 선제적 대응 방안이 필요한 시점이다.

하수를 기반으로 한 감염병 감시는 기존의 임상기반 감염병 감시체계의 한계점인 무증상자, 개인정보 유출 우려 및 비용 문제 등을 보완할 수 있는 신개념의 감시체계이다. 부산지역의 하수에서 주로 검출되는 항생제 내성균에 대한 분석을 통해 CRE감염증의 주요 원인균과 그 특성을 파악하고 조기지표로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.