



## Pharmacotherapy Today

# 2024 카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침

저자 권기정  
영남대학교병원 약제부  
약학정보원 학술자문위원

### 개요

다제내성균은 국내뿐 아니라 전 세계적으로 심각한 문제로 대두되고 있으며, 그중에서도 최근 큰 주목을 받는 것은 카바페넴 내성 장내세균목(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)이다. CRE는 카바페넴 계열 항생제인 imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem 중 한 가지 이상의 항생제에 내성을 나타내는 주요 내성 장내세균을 말한다.

이에 질병관리청과 대한 항균 요법학회에서는 CRE 감염증의 일반적인 치료적 접근과 진단법, CRE 감염증에서 항생제의 역할 및 CRE 관련 질환별 추천 항생제 및 병합치료 방법 등을 포함한 지침을 마련하였다.

본 글에서는 CRE의 현황과 내성 기전에 대해 알아보고, 2024년 개정된 「카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용지침」을 중심으로 CRE 치료에 효과적인 항생제 활용 방안을 정리하고자 한다.

### 키워드

카바페넴 내성 장내세균목, Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), Carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE), Newer  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (Newer BLBLI), Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime-avibactam, Colistin, Tigecycline



## | 카바페넴 내성 장내세균목 개요

카바페넴 내성 장내세균목(carbapenem resistant Enterobacterales, CRE) 감염 증은 카바페넴계 항생제 중 최소 한 가지 이상 내성인 장내세균목에 의한 감염질환을 의미한다. 국제 미생물 분류체계 재편에 따른 감염병예방법의 개정에 따라 카바페넴 내성 장내세균속균종(Carbapenem resistant Enterobacteriaceae) 감염 증에서 2023년 12월 14일부터 카바페넴 내성 장내세균목(Carbapenem resistant Enterobacterales) 감염증으로 명칭이 변경되었다.

카바페넴계 항생제는 imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem이 있으며 일반적으로 카바페넴은 다제내성 그람음성균 치료의 마지막 대안이라고 여겨졌던 항생제이다. 하지만 1998년 imipenem 내성이 나타나기 시작했고 2009년부터 NDM-1(New Delhi metallo-beta-lactamase-1) 생성 장내세균의 출현으로 항생제 내성균에 대한 경각심이 높아지게 되었다.

ESBL(Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase) 생성 그람음성균의 확산으로 카바페넴계 항생제의 사용이 증가하면서 카바페넴 항생제 내성균도 급격히 증가하고 있다. 특히 장내세균목 균종은 접촉을 통한 전파가 용이하여 지역사회와 의료환경 모두에서 확산 가능성이 크다. CRE 감염은 카바페넴계 항생제 외에도 다양한 계열의 항생제에 내성을 나타내는 경우가 많아 치료에 어려움이 있으며, 높은 이환율과 30~ 75%에 이르는 사망률로 인해 전 세계적으로 공중 보건에 위협이 되고 있다.

장내세균목의 균종은 사람의 장에서 정상적으로 존재하는데 요로나 혈류 등 다른 부위로 유입되어 요로감염, 혈류감염, 상처감염 및 폐렴과 같은 심각한 감염을 일으킬 수 있다. 요로나 혈류 CRE 감염증은 환자나 병원체 보유자와 접촉해 감염된다. 또 오염된 의료기구나 물품, 오염된 환경의 표면에서 전파되며, 인공호흡장치, 중심정맥관, 도뇨관을 사용하고 있거나, 외과적 상처가 있는 중환자는 감염 위험률이 높아진다.

국내에서 CRE 감염증은 2010년 12월 법정감염병(지정전염병)으로 지정되어 표본감시체계로 운영되어 오다 2017년 6월 3일부터 제3군 감염병으로 전수감시체계로 전환되었으며 2020년 1월 1일 감염병예방법 개정(분류체계 개편)에 따라 제2급 감염병으로 변경되었다. 전수감시를 시작한 2017년 6월 이후 신고 건은 매년 약 20-30%씩 증가하여, 2023년에는 총 38,405건이 신고되었다.

CRE 감염증 신고는 혈액에서 카바페넴계 항생제에 내성을 나타내는 장내세균목 균 종이 분리된 환자와, 혈액 이외의 임상 검체에서 카바페넴계 항생제에 내성을 나타내는 장내세균목 종이 분리된 병원체 보유자를 대상으로 한다. 즉, 혈액에서 CRE가 배양되었으면 CRE 환자이고, 그 외 다른 검체 배양은 병원체 보유자를 의미한다. 다른 임상 검체는 객담, 소변, 대변(직장도말 rectal swab 포함), 피부, 농양, 상처, 뇌척수액, 기관 흡입액, 체액(흉막액, 복막액, 심낭액) 등을 말한다.

카바페넴 분해효소를 생성하는 장내세균목(carbapenemase-producing Enterobacterales, CPE)에 의한 감염증도 증가하는 추세로, 국내에서 CRE 감염증 중 CPE가 차지하는 비율은 2019년 57.8%에서 2023년 73.7%로 나타나 CRE 확산 예방이 절실히 요구된다. CPE에 감염된 경우, 선택 가능한 항생제의 범위가 제한되며 일부 연구에서는 CPE 감염이 50% 이상의 높은 사망률과 관련이 있다고 보고하고 있다.

CRE 감염증 사망신고 기준은, 혈액에서 CRE가 분리된 사람이 마지막 양성 혈액 검체 채취 후 30일 이내에 사망하는 경우에 해당된다. 사망자도 2017년 37명 발생한 이후 매년 증가하는 추세이며 2019년 203명, 2021년 277명, 2022년 539명, 2023년 663명, 2024년 837명으로 기하급수적으로 늘어나고 있다.

표 1. 2021년에서 2023년까지의 국내 카바페넴 내성 장내세균목 감염증의 신고 현황

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년
CRE 환자 신고(건)	774	972	1312	1897	2067
CRE 병원체 보유자 신고(건)	14595	17141	21999	28651	36338
CRE 감염증 신고(건)	15369	18113	23311	30548	38405
CP-CRE 감염증 신고(건)	8887	11218	14769	21695	28318
CP-CRE/CRE 발생비율(%)	57.8	61.9	63.4	71.0	73.7
사망신고건수	203	226	277	539	633

(출처: 2023년 국내 카바페넴 내성 장내세균목 감염증의 신고 현황)

## 카바페넴 내성 장내세균목 분류

### (1) 주요 병원체군

카바페넴 내성으로 분리된 주요 병원체군은 그람음성 간균으로 *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* 등이 있다. 2023년 질병관리청 내성균 조사 연보에 의하면 우리나라 2023년 CRE 감염증의 원인 병원체 분석 결과 *Klebsiella pneumoniae*가 전체 중 69.6%로 가장 큰 비중을 차지하고 있었으며, 그 외 *Escherichia coli* (17.0%), *Citrobacter koseri* (3.5%), *Enterobacter cloacae* (2.4%), *Citrobacter freundii* (1.6%)의 순으로 확인되었다.

### (2) 내성 기준

국내 검사실에서는 항생제 감수성, 내성 판정에 주로 CLSI(The Clinical & Laboratory Standards Institute) M100 지침을 사용하며, 33판 지침에서 명시하는 장내세균목의 카바페넴 계열 항생제 감수성, 내성 기준은 다음 표 2와 같다.

표 2. CLSI M100-ED33:2023의 기준에 의한 카바페넴 내성 기준

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

(출처: Korean J healthc assoc Infect Control Prev 2023;28(1):42-49)

### (3) 내성 기전

CRE에는 내성 기전에 따라 카바페넴 분해효소를 생성하는 CP-CRE와 카바페넴 분해효소는 생성하지 않지만, 카바페넴에 내성을 가진 Non-CP-CRE로 나눌 수 있다.

#### ① Non-CP-CRE의 대표적인 항생제 내성 기전

세균의 외막 단백질의 변화나 결핍으로 특정 항생제의 세포 내 유입을 감소시켜 내성을 유발하거나 AmpC나 extended-spectrum  $\beta$ -lactamases 같은 항생제 분해효소의 과다 생성으로 항생제의 효과를 무력화한다. 또는 유출 펌프를 생성하여 세포 내로 들어온 항생제를 외부로 배출하는 유출 펌프가 활성화되면, 항생제 농도가 낮아져 효과가 감소한다.

#### ② CP-CRE의 대표적인 내성 기전

CP-CRE는 카바페넴을 분해하는 효소를 생성하여 내성을 나타내며, 이 효소를 암호화하는 유전자는 대개 플라스미드(plasmid)를 통해 세균 사이에서 전달된다. 이러한 플라스미드(plasmid) 매개 전파는 세균 간 내성 유전자의 확산을 촉진하여 의료기관 내 집단유행을 일으킬 수 있다는 점에서 중요하다. CP-CRE와 non-CP-CRE에 의한 균혈증을 비교하였을 때 CP-CRE의 사망률이 4배 더 높다는 연구결과가 있다.

### ③ CP-CRE의 종류

카바페넴에 대한 내성을 갖게 하는 베타락타마제( $\beta$ -lactamase) 분류 시스템으로 Amber molecular classification과 Bush Jacoby Medeiros functional classification가 대표적이다.

가장 널리 사용되는 Amber 분류는 베타락타마제( $\beta$ -lactamase)를 아미노산 서열에 따라 Class A, B, C, D로 분류하며, Class A, C, D의 베타락타마제( $\beta$ -lactamase)는 serine기가 필요한 데 비해, Class B는 금속 2가 아연(Zinc)의 활성이 필요하여 금속 베타락타마제(Metallo- $\beta$ -lactamases, MBL)라고 불리운다.

기능적 분류에 따른 Bush Jacoby Medeiros 분류는 베타락타마제( $\beta$ -lactamase)를 기질분해와 억제제 효과에 따라 Group 1, 2, 3으로 분류한다. Group 1은 cephalosporinases으로 Ambler Class C에 해당하며 베타락타마제( $\beta$ -lactamase) AmpC 효소로 알려져 있다. Group 2는 serine  $\beta$ -lactamases로 Ambler Class classes A and D에, Group III은 금속 베타락타마제(Metallo- $\beta$ -lactamases, MBL)로 Ambler Class B에 해당한다.

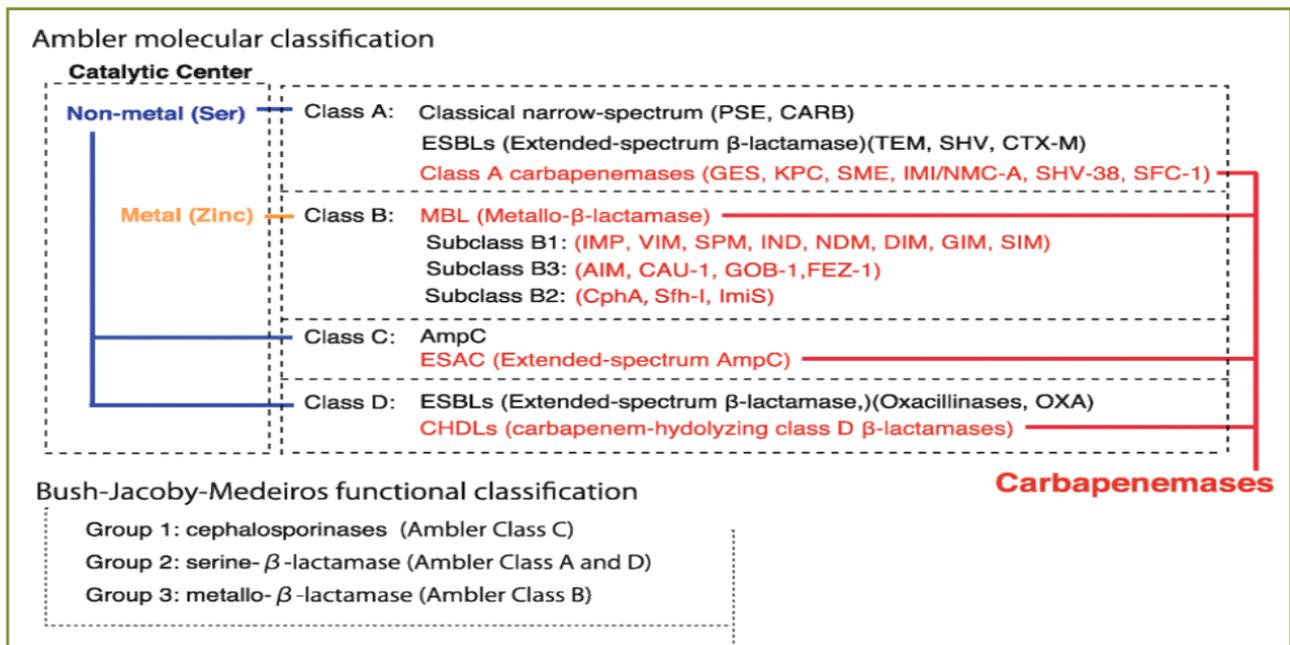


그림 1. Carbapenems 분류(출처: SawaT, KooguchiK, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. Journal of Intensive Care. 2020;8(1):13.)

CPE 중 국내에서 가장 흔하고 문제가 되는 분해효소들은 표 3과 같다.

표 3. Common beta-lactamases that contain carbapenem-resistance phenotype, their classification, and distribution among Enterobacteriaceae

Table 1. Common beta-lactamases that contain carbapenem-resistance phenotype, their classification, and distribution among Enterobacteriaceae

Carbapenemase	Ambler molecular class	Requirement for enzyme activity	Substrates of hydrolysis	Common genetic location	Species distribution
KPC	A	Serine	All beta-lactams	<i>Klebsiella pneumoniae</i> sequence type 258 and ST11 interalia, transposon Tn4401x	<i>K. pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> spp. Diverse Enterobacteriaceae
GES	A	Serine	All beta-lactams	Self-conjugative plasmid	<i>K. pneumoniae</i> Diverse Enterobacteriaceae
NDM	B	Zinc	All beta-lactams except aztreonam	Various plasmid types	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> predominantly Diverse Enterobacteriaceae
VIM	B	Zinc	All beta-lactams except aztreonam	Gene cassette in class 1 integrons	<i>K. pneumoniae</i>
IMP	B	Zinc	All beta-lactams except aztreonam	Gene cassette in class 1 integrons	<i>K. pneumoniae</i>
OXA-48	D	Serine	Penicillins and carbapenems	Incl/M-type plasmid	<i>K. pneumoniae</i> Diverse Enterobacteriaceae

KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES, Guiana extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; NDM, New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase; VIM, Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase; IMP, imipenemase; OXA, oxacillinase.

(출처: Hyo-Jin Lee and Dong-Gun Lee. (2018). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: recent updates and treatment strategies. Journal of the Korean Medical Association, 61(4), 281-289.)

2023년에 보고된 카바페넴 분해효소 생성 장내세균목(CPE)은 31,257건이며, CPE의 carbapenemase 유전자형 중 가장 많은 유전자형은 KPC(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)형으로 24,929건(72.0%)이 확인되었고, 이 중 KPC-2가 24,575건(98.6%)을 차지했다. 그 다음으로 많은 비율을 차지하고 있는 NDM(New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase)형은 3,942건(11.4%)이며 이 중 NDM-1이 2,882건(73.1%)으로 확인되었다. OXA(oxacillinase)형 1,944건(5.6%) 중 OXA-181은 1,686건(86.7%)이며, 그 외 VIM(Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase)형 19건, IMP(imipenemase)형 12건, GES(Guiana extended spectrum  $\beta$ -lactamase)형 6건이 확인되었다.

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

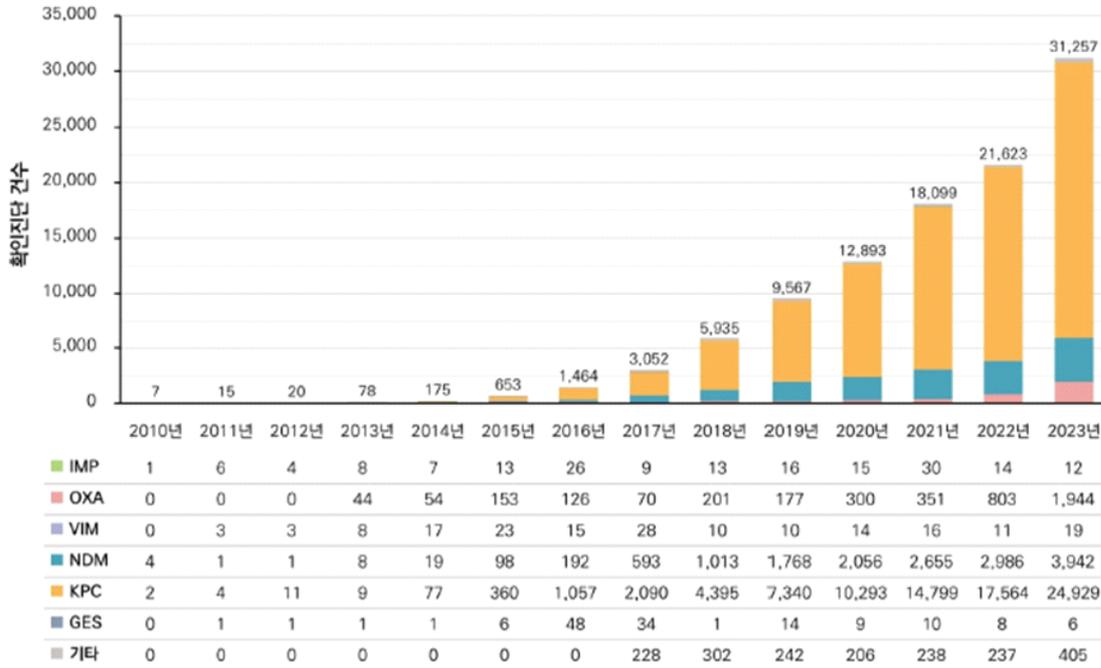


그림 2. 국내 장내세균목으로부터 분리된 카바페넴 분해효소(Carbapenemase) 분포도  
(출처: 2023 국가 항균제 내성균 조사 연보)

## CRE 치료 및 검사의 일반적인 추천

### (1) CRE 감염증의 일반적인 치료의 추천

입원환자의 경우 혈액배양 검사를 최소 2쌍을 시행하고 감염증이 의심되는 부위의 검체를 획득하여 배양검사를 한다. 경험적 항생제 처방을 할 때는 최근 항생제 사용력, 의료기관 입원력, 지역사회 내성균 분포 등을 고려하여 적절한 항생제 처방이 이루어지도록 해야 한다.

감염원에 대해서 평가 후 원인 교정을 할 수 있는 경우에는 적극적으로 원인 교정을 하도록 한다. CRE 감염증에서 감염병 발생 부위(비복잡성/복잡성 요로감염, 복강 내 감염, 폐렴)와 감염병의 중증도(균혈증 동반 여부 등)에 따른 단독요법 및 병합요법 사용, 고용량 투여 등 치료의 전략을 정하도록 한다.

## (2) CRE genotype 검사에 대한 일반적인 추천

① 감염증이 의심되는 환자에서 시행된 배양검사서 최초로 CRE가 분리된 경우, 카바페넴 분해효소 생성 여부와 종류에 대한 검사를 시행한다. Ceftazidime-avibactam은 새로 도입된 CRE 치료제로, KPC와 OXA-like 카바페넴 분해효소를 억제할 수 있으므로 CPE에서 유전형 확인하는 것이 환자 치료 방향을 결정하는 데 중요하다. 유전형 검사가 어려운 경우 항생제 감수성 시험으로 ceftazidime-avibactam에 대한 감수성 유무를 확인하는 것으로 대체할 수 있다.

② 카바페넴 분해효소 유전자를 정확하게 확인하기 위해서 중합효소연쇄반응-서열분석법(PCR sequencing)을 이용하는데 자체 검사가 불가능한 경우, 시·도 보건환경연구원(질병관리청)에 의뢰할 수 있으나 검사소요 시간이 오래 걸릴 수 있다. Xpert Carba-R검사를 이용하면 국내에서 흔한 KPC, IMP-1, VIM, NDM 및 OXA-48 유사 카바페넴 분해효소를 1시간 내에 검출할 수 있고 면역 크로마토그래피법인 NG-Test CARBA-5는 카바페넴 분해효소 5종(NDM, IMP, VIM, OXA-48 및 KPC)을 순배양 집락을 이용해 15분 만에 확인할 수 있다.

반복해서 다른 부위에 CRE 감염증이 발생하는 경우나 치료된 감염이 재발하는 경우, 다른 유전형에 의한 감염의 가능성 있으므로 카바페넴 분해효소 생성 여부와 어떤 타입인지 새로 결정할 필요가 있다. 또한, 입원 중에도 분리된 균주의 감수성 양상이 달라지면 다른 유전형의 카바페넴 분해효소를 생성하는 균에 추가로 감염되었는지 확인을 위해 다시 검사할 필요가 있다. 그 밖에도 Modified Hodge test를 시행하여 카바페넴 분해효소 생성 여부를 확인해 볼 수 있다.

## 항생제 중심 추천

### (1) Glycylcyclines (Tigecycline)

#### ① 작용기전

세균의 단백질합성 과정을 억제하는 정균 항균제로, Tetracycline 계 항생제와 유사하게 세



균 합성을 방해하며 리보솜에 있는 30S subunit이 결합하여 aminoacyl-t-RNA가 리보솜의 A site에 결합하는 것을 차단하여 아미노산 잔기가 펩티드체인으로 신장(enlongation)되는 것을 방해한다.

② 다른 tetracycline에 비해 리보솜 결합력이 5배 이상 강력하여 리보솜 protection을 극복하였으며 CRE 감염증에서 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor (BLBLI)를 사용할 수 없는 경우 tigecycline을 대체 약제로서 고려할 수 있다.

중증 CRE 감염증, CRE 폐렴에서 tigecycline을 사용하는 경우에는 고용량 치료 (high-dose therapy) 및 병합 요법(combination therapy)을 고려한다.

### ③ 보험급여기준

감염 전문가의 자문하에 "복합성 중증 연조직감염(Complicated severe soft tissue infections) 및 복합성 복부 내 감염(Complicated intra-abdominal infections)"에 적절한 항생제 치료에 내성이 있거나 실패한 경우에 투여 시 요양급여를 인정한다.

④ 정맥으로 투여 후 빠른 속도로 혈청에서 조직으로 분포되므로 혈청 농도가 낮아 균혈증에는 사용하지 않는다. 즉, Tigecycline은 혈중, 소변으로 분포되는 농도가 낮아 혈류 감염, 복잡성 요로감염 치료에는 권장하지 않는다.

⑤ 부하 용량>Loading Dose, LD) 100mg 투여 후 유지용량(Maintenance Dose, MD) 50mg을 12시간마다 투여하며 감염의 심각도에 따라 5-14일 정도 투여한다. 주로 간대사 되므로 신기능 장애 시 용량 조절은 필요치 않으며 중등도 간기능 장애 시(Child-Pugh class C일 경우) 유지용량 25mg으로 감량이 필요하다.

⑥ Tigecycline 투여 시 가장 흔한 부작용으로 nausea, vomiting, diarrhea 등이 있으며 약물 투여 시 식사를 하거나 항구토제(metoclopramide)를 투여하면 다소 완화될 수는 있다. 임부, 8세 미만 소아에서는 사용 금기이다.

## (2) Tetracycline

- ① Minocycline은 카바페넴 내성 *A. baumannii* 감염증에서 병합요법으로 사용할 때 효과를 기대할 수 있음을 메타분석에서 확인한 바 있으나 CRE 감염증에 대해서는 사용 근거가 부족하다. Minocycline에 대한 CRE의 감수성 또한 tigecycline에 비해 낮은 것으로 알려져 있다. 미국 지침에서는 CRE 감염증에 minocycline을 사용할 시 주의를 기울일 것을 언급하고 있다.
- ② Doxycycline 또한 CRE 감염증에 대해서는 근거가 부족하며 tigecycline에 비해 감수성을 보이는 비율이 낮으나 소변 내 농도가 높아 CRE에 의한 단순 요로감염에서는 치료에 사용을 고려할 수 있다.

## (3) Polymyxins (Colistin)

### ① 작용기전

Cyclic cationic polypeptide detergents의 화학구조로 *Bacillus colistinus*에서 유래되었다. colistimethate sodium은 colistin으로 가수분해되는 비활성 전구 약물로, polymycin B와 구조적으로 유사한 양이온성 계면활성제이다. 표면에 친수성(lipophilic)과 소수성(liphobic)을 모두 포함한 양극성을 가지고 있으며 그람음성균의 외막을 통과하여 세포막의 인지질과 정전기적으로 상호작용하고 2가 양이온과 경쟁적으로 치환하여 빠르게 파괴한다. 세포막의 lipopolysaccharides (LPS)와 결합하여 endotoxin의 생체작용을 막는다. 따라서 이 약에 감수성인 호기성 그람 음성 세균의 세포질 세포막을 파괴하여 세포 내 물질유출 및 세포사멸을 유도한다.

② 1940년대에 개발된 항생제이나, 심각한 nephrotoxicity와 neurotoxicity의 이상 반응으로 인해 사라졌다. 1990년대부터 다제내성균의 마지막 선택 치료제로 다시 사용이 늘고 있다.

③ *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter spp.*와 같이 대부분의 그람음성균에 항균력이 있으나 *Providencia spp.*, *S. marcescences*, *Morganella morganii*, *Burkholderia spp.*, *Proteus spp.*에 항균력이 없으며 혐기성균과 그람양성균에도 항균력이 없다.

④ CRE 감염증에서 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor를 사용할 수 없는 경우 colistin 사용을 고려할 수 있으며 중증 CRE 감염증(원내폐렴, 혈류 감염 등)에서 colistin을 사용하는 경우에는 병합요법을 권장한다. Colistin의 그람음성균에 대한 임상적 효능에 대한 연구들은 대부분 CRE가 확산되기 이전인 2010년 이전의 연구들에 집중되어 있고 최근 개발된 새로운 약제들인 ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam과 colistin 기반 병합 요법 비교 연구에서 신약들과 비교하여 CRE 치료에 있어 비슷하거나 열등함을 보였다. 따라서 CRE 감염증 치료에서는 새로운 BLBLI 치료제를 우선적으로 권장하며 이러한 약제 사용이 불가능한 경우 colistin 사용을 고려할 수 있다. 2022년 미국 감염학회의 CRE 감염증 치료에 대한 지침에서는 새로운 BLBLI의 우월성에 근거하여 colistin의 사용을 더이상 추천하지 않는다. 또한, 유럽 감염학회 지침에서도 중증 CRE 감염증 또는 호기성 그람음성균 감염에서 다른 효과적인 약제를 사용할 수 없을 때 colistin 사용을 고려할 것을 권장하고 있다.

## ⑤ 보험급여기준

가. 1차 약제(Quinolone계 항생제 등) 투여로 증상이 호전되지 않는 방광염, 신우신염 환자에게 투여 시 요양급여를 인정하며, 동인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담하도록 한다.

나. 기존 모든 항생제에 내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii*나 기존 모든 항생제에 내성을 보이는 *Pseudomonas aeruginosa* 치료에 요양급여를 인정한다.

⑥ Colistin 용량은 아직 확실히 정해진 바가 없으나 60kg의 정상 신기능을 가진 환자를 기준으로 하여 기존에 사용되던 CMS 3 million international units (MIU)를 매 8시간마다 투여하는 용량에서 9 MIU를 부하 용량으로 투여한 후 12시간마다 4.5 MIU를 투여하는 용량으로 변하는 추세이다(표 4) 1 MIU는 colistin base activity로 환산했을 때 colistin base activity 약 30mg과 같고 이는 CMS 약 80mg과 같다.

Colistin methanesulfonate는 정맥 주사를 통해 투여되며 체내에서 가수분해를 통해 colistin 활성 분자로 전환되어 약효를 나타내기 때문에 중환자나 신기능 저하 환자에서

필요한 치료 농도에 도달 및 유지하기가 어렵고 신독성을 나타내기 쉽다. 신기능에 따른 용량 감량이 필요하며 신독성, neurotoxicity 등 부작용 발생의 모니터링이 필요하다.

표 4. Colistin 투여용량 예시

Look-up Table of Daily Doses of CMS<sup>a</sup>

Daily dose of CMS for plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L <sup>c</sup>		
Creatinine clearance, mL/minute <sup>b</sup>	mg CBA/day	Million IU/day
0	130	3.95
5 to < 10	145	4.40
10 to < 20	160	4.85
20 to < 30	175	5.30
30 to < 40	195	5.90
40 to < 50	220	6.65
50 to < 60	245	7.40
60 to < 70	275	8.35
70 to < 80	300	9.00
80 to < 90	340	10.3
≥ 90	360	10.9

CBA = colistin base activity; CMS = colistin methanesulfonate;  $C_{ss,avg}$  = average steady-state plasma concentration;

<sup>a</sup>To achieve a desired target plasma colistin  $C_{ss,avg}$  of 2 mg/L for patients with narrow windows of creatinine clearance. Reproduced from reference 6 with minor modifications.

<sup>b</sup>Adjusted body weight should be used to estimate creatinine clearance.

<sup>c</sup>Daily dose administered in two divided doses 12 hours apart.

(출처: Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10-39.)

## (5) Newer $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors (BLBLI)

현재 우리나라는 Ceftolozane/Tazobactam과 Ceftazidime/Avibactam만 식약처 허가를 받아 사용 중이며, Imipenem/Cilastatin/Relebactam과 Meropenem/Vaborbactam은 아직 도입되지 않았다.

### 1. Ceftolozane/Tazobactam (Zerbxa<sup>®</sup>)

① 베타락탐계 항생제인 ceftolozane은 ceftazidime의 개량형으로, 녹농균에 의해 생성되는 AmpC에 대해서 개선된 안전성을 가지고 있으며 ESBL 생성균까지 효과를 넓히기 위해 베타락탐마제 억제제인 tazobactam과 병합하여 개발된 약제이다. 하지만 MBL과 KPC를 생성하는 원인균에는 활성이 없다.

*P. aeruginosa*의 다양한 내성 기전인 AmpC, Efflux pump에 대한 작용을 개선시켜 carbapenem에 내성이 있는 *P. aeruginosa*에 높은 효과를 나타낸다.

#### ② 보험급여기준

복잡성 복강 내 감염(Complicated intra-abdominal infections), 복잡성 요로감염(Complicated urinary tract infections)과 원내 감염 폐렴(Hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia)에 carbapenem계 항생제에 실패한 경우 또는 다제 내성 녹농균이 증명된 경우 요양급여를 인정하며, 투여 소견서를 첨부하여야 한다.

③ Ceftolozane/Tazobactam(1/0.5g)으로 원내 감염 폐렴의 경우 1회 3g(2/1g)을 CrCl(Creatinine clearance) 50mL/min 초과에서 18세 이상의 환자에서 8시간마다 1시간 이상 투여하며 신기능 저하에 따른 감량이 필요하다.

### 2. Ceftazidime/Avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>)

① Avibactam은 KPC, ESBL, OXA-48 등의 내성 기전을 극복할 수 있어 CRE에 강력한 효과를 가지나 MBL에는 활성이 없다. 복잡성 요로감염, 복잡성 복강 내 감염, 병원성 폐렴에 적응증이 있다.

## ② 보험급여기준

복잡성 복강 내 감염(Complicated intra-abdominal infections), 복잡성 요로감염(Complicated urinary tract infections)과 원내 감염 폐렴(Hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia)에 Carbapenem계 항생제에 실패한 경우 또는 다제 내성 녹농균이나 카바페넴 내성 장내세균이 증명된 경우 요양급여를 인정하며, 투여 소견서를 첨부하여야 한다.

③ Ceftazidime/Avibactam(2/0.5g)으로 CrCL 50mL/min 초과 시 1회 2.5g을 8시간마다 투여하며 신기능에 따른 감량이 필요하다. 투여 기간은 증상에 따라 5-14일로 투여한다.

표 5. Ceftolozane/Tazobactam 와 Ceftazidime/Avibactam 비교

구분	Ceftolozane/Tazobactam	Ceftazidime/Avibactam
Cephalosporin 계열	5 세대	3 세대
항생제 내성 기전 극복력	ESBL, AmpC	ESBL, AmpC, KPC, OXA-48
주요 타겟 균주	Pseudomonas aeruginosa	KPC, ESBL, OXA-48
녹농균 활성	강함(특히 다제내성 녹농균)	중간 정도
카바페넴 내성균(CRE) 효과	제한적	강력
metallo-β-락타마제(MBL) 내성균 효과	없음	없음
식약처 허가사항	복합성 복강내 감염(Complicated intrabdominal infections, cIAI)	
	복합성 요로감염(Complicated urinary tract infections, cUTI)	
	병원성 폐렴(HAP)/인공호흡기 관련 폐렴(VAP)	
카바페넴 내성 장내세균(CRE) 감염	제한적	○ (주요 적응증)
녹농균 감염	○ (강력)	○ (중간)

### 3. Imipenem/Cilastatin/Relebactam

ESBL, AmpC, KPC를 억제하는 데 효과적이며 카바페뎴 내성 복잡성 복강 내 감염(Complicated intrabdominal infections), 복잡성 요로감염(Complicated urinary tract infections)과 원내 감염 폐렴(Hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia)에 적응증을 가지고 있다.

Relebactam은 avibactam과 비슷하게 KPC 효소를 생성하는 CRE에 imipenem의 효과를 강화시킨다. 그러나 avibactam과 다른 점은 relebactam은 OXA-48에는 효과가 적다.

1.25g 1 vial에는 imipenem 500mg, cilastatin 500mg, relebactam 250mg이 함유되어 있으며, CrCl 90ml/min이상에서 1회 1.25g을 6시간마다 투여한다.

### 4. Meropenem/Vaborbactam

Vaborbactam은 KPC 분해효소에는 meropenem의 효과를 더 강화시키나, NDM이나 VIM 등의 MBL(metallo- $\beta$ -lactamases) 계통, 그리고 OXA-48 분해효소에는 meropenem의 효과를 강화시키지 못했다. 2017년 미국 식약처로부터 복잡성 요로감염 치료에 사용하도록 승인받았으며 복잡성 요로감염 환자에게 piperacillin-tazobactam과 비교한 무작위 임상시험에 따르면 meropenem-vaborbactam은 piperacillin-tazobactam에 비해 비열등성을 나타내었다. 추정 사구체 여과율(eGFR) 50 이상에서 (2g/2g) 4g, 8시간마다 투여한다.

### (5) Cefiderocol (Fetroja<sup>®</sup>)

① Cefiderocol은 4세대 siderophore cephalosporin 계열의 항생제로, 철분을 운반하는 단백질에 결합하여 세균 자체 철분 포린 채널을 통해 세포 내부로 흡수되어 세포벽 합성을 저해하여 항균 작용을 나타낸다. 그람음성균 감염증 치료에 사용되는 새로운 항생제로 2025년 02월 18일 식약처 허가를 받았으며 현재 비급여이다.

② 카바페뎴 내성 장내세균(CRE), 카바페뎴 내성 아시네토박터 바우마니균(CRAB), 메탈로 베타 락타마제(MBL) 생성 카바페뎴 내성 녹농균(CRPA) 등 다양한 항생제 내성병원

균에 대한 시험관실험(in-vitro)에서 활성을 입증했다. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* complex, *Acinetobacter baumannii* complex, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* 과 같은 그람음성균에 활성이 있다.

③ 카바페넴 내성 세균이나 다제내성균에 의한 복잡한 요로 감염, 원내 폐렴 및 인공호흡기 관련 폐렴에 적응증을 가지고 있다.

④ CrCL 50mL/min 이상에서 2g을 8시간마다 3시간에 걸쳐 점적 주입하며 치료 권장 기간은 7~14일이다. 치료 기간은 감염의 중증도와 부위, 환자의 임상적 및 미생물학적 반응에 따라 결정되어야 한다.

## (6) 기타

CRE에 의한 단순 요로감염의 경우 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides 중 감수성 있는 약제로 치료해 볼 수 있다. Nitrofurantoin의 경우 비 복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다. CRE에 의한 복잡성 요로감염인 경우라도 aminoglycosides에 감수성이 있다면 aminoglycosides 단독요법을 사용해 볼 수 있다. 이는 aminoglycosides 투여 시 신장조직과 소변 내에 고농도로 존재할 수 있는 약동학적 특성을 활용한 것으로, 실제로 한 후향적 연구에서 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* 세균뇨에서 감수성 있는 약제를 선택하여 치료하였을 때 aminoglycosides 사용은 polymyxin B 또는 tigecycline을 사용한 치료보다 세균뇨의 미생물학적 제거율이 훨씬 더 높았다.

Aminoglycoside의 경우 신독성과 이독성이 많이 발생하며 이러한 독성은 trough plasma concentration과 연관되어 있다.



## 질환 중심 추천

### (1) CRE 요로감염

1. CRE에 대한 항생제 감수성 검사결과가 항생제 선택의 가장 중요한 기준이며, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides 중 감수성을 나타내는 약제가 존재할 경우 해당 약제 중 하나를 사용할 수 있다. Nitrofurantoin의 경우 비복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다.
2. CRE의 항생제 감수성 결과에서 meropenem에 감수성을 나타내고 카바페넴 분해효소 검사결과를 알 수 없거나 음성인 경우 meropenem을 사용할 수 있다. 신우신염/복잡성 방광염에서는 meropenem을 extended infusion 용법으로 사용하는 것이 선호된다.
3. CRE의 항생제 감수성 검사를 시행했을 때 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, 및 meropenem에 감수성을 나타내지 않을 경우, ceftazidime-avibactam, colistin, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol을 치료제로 고려할 수 있다.

### (2) CRE 복강 내 감염

CRE 복잡성 복강 내 감염은 polymyxin 기반의 병합요법을 고려할 수 있다. Polymyxin 기반의 병합요법으로 colistin과 tigecycline 병합 또는 colistin과 meropenem의 병합요법을 고려할 수 있으며, 병합하는 항생제는 항생제 감수성 결과를 바탕으로 선택해야 한다.

중증도가 높지 않은 CRE 복잡성 복강 내 감염에서 tigecycline 또는 eravacycline 단독요법을 고려할 수 있다.

Metallo- $\beta$ -lactamase를 생성하지 않는 CRE로 인한 중증도 높은 복잡성 복강 내 감염의 가능한 치료는 ceftazidime-avibactam과 metronidazole의 병합요법 또는 Imipenem-cilastatin-relebactam 단독요법을 고려할 수 있다.

### (3) CRE 감염증(균혈증, 폐렴)

1. CRE에 의한 중증의 감염증 치료에서 감수성 있는 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor 단독요법이 추천되며 병합요법은 권장하지 않는다.
2. Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM, VIM, IMP) 생성 균주에 의한 감염증일 경우 ceftazidime-avibactam과 aztreonam 조합의 병합요법을 고려할 수 있다.
3. CRE에 의한 중증 감염증의 치료에서 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor 사용이 어려운 경우 감수성 있는 기존 약제들로 병합요법을 고려할 수 있다.
4. 요로감염, 복잡성 복강 내 감염을 제외한 CPE 감염증에서 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor가 1차 치료 약제로 권고되며 카바페넴 분해효소 Ambler class에 따라 항생제를 다르게 투약한다.
  - ① KPC 생성 감염증에서는 meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam 또는 imipenem cilastatin-relebactam을 권장한다.
  - ② NDM(New Delhi Metallo-beta-lactamase) 또는 다른 metallo- $\beta$ -lactamase 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam과 aztreonam 병합요법 또는 cefiderocol 단독요법을 권장한다. Aztreonam 사용이 어려운 경우 ceftazidime-avibactam 단독요법은 권장되지 않으며, colistin, tigecycline, aminoglycosides에 감수성이 있는지 확인하여 감수성 있는 약제가 포함된 병합요법을 고려한다.
  - ③ OXA-48 유사 카바페넴 분해효소 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam을 권장한다.
  - ④ 새로운  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase-inhibitor를 사용하기 어려운 상황에서 CPE 감염증 치료 원칙은 가급적 감수성이 입증된 항생제를 선택하되 약동/약력학적 특성, 감염 부위, 부작용 및 금기사항을 고려하여 단일 혹은 병합요법을 선택해서 치료하는 것이다.



## CRE 감염관리

1. 질병관리 본부에서는 CRE 감염증 확산 방지를 위한 의료기관 감염관리 지침을 마련하였으며 지침 내용은 다음과 같다.

- ① CRE 감염증 환자(병원체 보유자 포함)와 접촉하기 전·후에 물과 비누 또는 알코올 손 소독제를 이용한 손 위생을 수행한다.
- ② CRE 감염증 환자(병원체 보유자 포함)의 병실에 들어가기 전 장갑, 가운 등(필요 시 마스크, 눈 보호구 포함)을 착용한다.
- ③ CRE 감염증 환자(병원체 보유자 포함)는 1인 격리실 격리 또는 코호트 격리를 시행한다. CRE 감염증 환자(병원체 보유자 포함)에서 카바페넴 분해효소가 확인되었다면 동일한 분리균과 카바페넴 분해효소를 가진 환자(병원체 보유자 포함)를 코호트 격리한다.
- ④ 의료용품(혈압계, 체온계 등)은 환자별로 개인 물품을 사용하며 불가피할 경우 사용 후 적절히 소독하는 등 접촉 주의를 시행한다.
- ⑤ CRE 환자 병실에서 나오기 전 장갑과 가운 탈의 및 손 위생을 수행한다.

2. 각 병원마다 의료기관 감염관리 지침을 준수하여 CRE 감염이 확산되지 않도록 노력해야 하며 정기적으로 항생제 내성률을 감시하고 공유해야 한다. 그리고 항생제가 남용되지 않도록 제한 항생제 프로그램 사용 등 적절한 항생제 사용을 위한 노력도 수반되어야 한다.

## 정리

카바페넴은 심각한 감염을 치료하기 위한 항생제이지만, 내성을 획득한 세균에는 효과를 내지 못하여 CRE는 우리나라뿐 아니라 세계적으로 증가하고 있는 추세이다.

CRE 감염 환자는 높은 사망률을 보이며 치료약제가 제한적이다. 현재 CRE 감염을 치료하기 위해서는, 감수성이 있는 colistin이나 tigecycline 단독요법과 카바페넴을 포함한 병



합요법, 혹은 aminoglycoside나 fosfomycin 같은 약제들의 병합요법을 사용할 수 있다. 또한, 새로운 BLBLI 항생제가 CRE 혈중 감염에 사용될 수 있으나 MBL에는 효과적이지 못하여 BLBLI와 다른 약제들의 병합요법을 고려해야 한다. 새로운 BLBLI도 남용하여 사용하면 내성균주가 출현될 수 있으므로 항생제가 적절하게 사용될 수 있도록 많은 노력이 필요하다.

## 약사 Point

- 카바페넴 내성 장내세균목(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) 감염증은 카바페넴계 항생제 중 최소 한 가지 이상 내성인 장내세균목에 의한 감염질환을 말한다.
- CRE 중 CPE가 차지하는 비율이 매년 증가하고 있으며 CPE는 플라스미드(plasmid)를 통해 내성 유전자를 전파하여 의료기관 내 집단 감염을 유발할 수 있다.
- CRE 질환별로 감수성 있는 항생제를 우선 선택하도록 한다.
- CRE 균혈증에는 1차 약제로 Ceftolozane/Tazobactam과 Ceftazidime/Avibactam와 같은 새로운 BLBLI( $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations)를 우선 권고한다.
- Ceftolozane/Tazobactam과 Ceftazidime/Avibactam은 CRE에 적응증을 가지고 있으나 Metallo- $\beta$ -lactamase에는 활성이 없다.
- CRE 중증 감염증 치료에 병합요법을 권장하지 않으나 Metallo- $\beta$ -lactamase인 경우에는 ceftazidime-avibactam과 aztreonam 병합요법을 권고하며 aztreonam을 사용할 수 없는 경우에는 colistin, tigecycline, aminoglycosides에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합요법을 고려한다.
- 새로운 BLBLI도 남용하여 사용하면 내성균주가 출현될 수 있으므로 항생제를 적절하게 사용하도록 많은 노력이 필요하다.

## 참고문헌

1. 질병관리청. 2024 카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용지침
2. 카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침 발간으로 항생제 치료의 근거 마련(5.27) 보도자료
3. Review on Antimicrobial Resistance. Jim O'Neill. 2016. 5. Health at a Glance 2023 (OECD)
4. Public Health Weekly Report 2024; 17(5): 181-196 Published online December 6, 2023
5. UpToDate Lexidrug: <https://online.lexi.com>
6. 식품의약품 안전처 의약품 통합정보시스템 <https://nedrug.mfds.go.kr/index>
7. SawaT, KooguchiK, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):13.
8. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(3):359-86.
9. SabnisA, HagartKLH, KlöcknerA, BecceM, Evans LE, Furniss RCD, et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. *eLife*. 2021;10:e65836.
10. Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(24):2135-46.
11. Nordmann P, PoirelL. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S521-s8.
12. Hyo-Jin Lee and Dong-Gun Lee. (2018). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: recent updates and treatment strategies. *Journal of the Korean Medical Association*, 61(4), 281-289.
13. 의료관련감염관리: 제28권 제1호 2023 Korean J healthc assoc Infect Control Prev



2023;28(1):42-49 카바페넴 분해효소 생성 장내세균목의 검사실학적 진단법

14. 의료관련감염관리: 제28권 제2호 2023 Korean J healthc assoc Infect Control Prev 2023;28(2):185-191 Carbapenem-resistant Enterobacterales 감시 배양의 의미와 임상 적용
15. 질병관리청. 2023 국가 항균제 내성균 조사 연보
16. www.phwr.org Vol 18, No 2, 2025. 2023년 국내 카바페넴 내성 장내세균목 감염증의 신고 현황
17. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Clin Infect Dis 2017;64:257-264.
18. 대구광역시 CRE 감염증 심층분석 보고서(2025.6.10.)
19. Ceftazidime + Avibactam 주사제. 보건복지부 고시 제2024-20호(2024.2.1.)
20. Colistimethate 주사제. 보건복지부 고시 제 2017-193호(2017-10-26)
21. Ceftolozane + Tazobactam 주사제. 보건복지부 고시 제2022-227호(2022-10-01)
22. 질병관리청 고시 제 2023-9호
23. 질병관리청. One Health AMR. 항생제내성균
24. <https://microbeonline.com/betalactamase-classification/>
25. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaiskos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL, Kaye KS. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019 Jan;39(1):10-39.
26. 질병관리청. 2024년 의료관련감염병 관리지침