



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 18, May 11, 2023

Content

조사/감시 보고

541 2021년 국내 분리 카바페넴내성장내세균속균종
(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)의 내성
경향 및 특성 분석

질병 통계

560 고혈압 유병률 현황, 2021년

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

주간 건강과 질병(Public Health Weekly Report) (약어명: Public Health Wkly Rep, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 연구 논문, 유행 보고, 조사/감시 보고, 현장 보고, 리뷰와 전망, 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 전문가 심사를 거쳐 매주 목요일(연 50주) 발행되는 개방형 정보열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

저자는 원고 투고 규정에 따라 원고를 작성하여야 하며, 이 규정에 적시하지 않은 내용은 국제의학학술지편집인협의회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<https://www.icmje.org/>) 또는 편집위원회의 결정에 따른다.

About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/영문으로 매주 목요일에 발행된다. 질병관리청에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리청의 특정 의사와는 무관함을 알린다. 본 학술지의 전문은 주간 건강과 질병 홈페이지(<https://www.phwr.org/>)에서 추가비용 없이 자유롭게 열람할 수 있다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(Creative Commons Attribution Non-Commercial License: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)에 따라 비상업적 목적으로 사용, 재생산, 유포할 수 있으나 상업적 목적으로 사용할 경우 편집위원회의 허가를 받아야 한다.

Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병의 모든 논문의 접수는 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 주간 건강과 질병은 주간 단위로 홈페이지를 통해 게시되고 있으며, 정기 구독을 원하시는 분은 이메일(phwrcdc@korea.kr)로 성명, 소속, 이메일 주소를 기재하여 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-219-2955, 2958, 2959), 팩스(+82-43-219-2969) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2023년 5월 11일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 건강위해대응관 미래질병대비과
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
전화. +82-43-219-2955, 2958, 2959, 팩스. +82-43-219-2969
이메일. phwrcdc@korea.kr
홈페이지. <https://www.kdca.go.kr>

편집제작: ㈜메드랑
(04521) 서울시 중구 무교로 32, 효령빌딩 2층
전화. +82-2-325-2093, 팩스. +82-2-325-2095
이메일. info@medrang.co.kr
홈페이지. <http://www.medrang.co.kr>

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

편집위원장

최보울

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안윤진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

이희재

질병관리청

원고편집인

하현주

(주)메드랑

2021년 국내 분리 카바페넴내성장내세균속균종(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)의 내성 경향 및 특성 분석

김민경, 주성제, 신은경, 김준영, 유재일*

질병관리청 감염병진단분석국 세균분석과

초 록

카바페넴내성장내세균속균종(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)의 전파가 급속도로 진행되면서 국제적인 공중보건 위기를 초래하고 있다. 코로나바이러스감염증-19 유행의 여파로 CRE 감염증의 발생률이 더욱 증가하였다는 보고가 잇따르면서 국내 발생 CRE 병원체의 특성과 내성 기전, 병원체간 유전학적 연관성 분석에 대한 필요성이 제기되었다. 2021년 전국의 시·도 보건환경연구원에 의뢰되어 확인된 CRE 병원체는 총 15,639주로 *Klebsiella pneumoniae* (폐렴간균) (10,643주, 68.1%)와 *Escherichia coli* (대장균) (2,718주, 17.4%) 2개가 전체 CRE 병원체의 85.5%를 차지했다. 지역별 CRE 분리 건수는 작년 대비 약 69% 정도 증가하는 양상을 보였는데, 서울을 포함한 수도권 지역이 전체 52.6% (8,229주)를 차지하면서 타 지역에 비해 높은 분리율을 보였다. 또한 국내 CRE 분리주의 99.1%가 일타페넴 등 1개 이상의 카바페넴계 항생제에 내성을 나타내었다. CRE로 최종 진단된 병원체를 분석한 결과, 12,979주(83.0%)가 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속균종(carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE)이며, 이 중 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-2형 생산자가 10,314주(79.4%)로 국내 유행 CPE의 주요 내성 유형으로 확인되었다. 국내 가장 높은 분포를 보이는 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* (carbapenem-resistant *K. pneumoniae*)를 대상으로 유전학적 연관성을 분석한 결과, 3개 계통 유전형(CKP_TO, FO, IO)이 수도권을 중심으로 전국적인 확산을 보이면서 이를 제외한 6개 권역에서는 서로 다른 계통의 유전형이 유행하는 것으로 확인되었다. 이는 국내 분리 CRE가 동일하거나 유사한 클론이 지역별로 유행하고 있음을 시사하였다. 이 연구는 CRE 병원체의 특성과 유전학적 연관성을 중심으로 국내 CRE 유행 경향을 분석했으며, 향후 항생제 내성균에 의한 국가 감염병 위기에 대응하기 위한 기초 자료로써 활용될 것으로 기대된다.

주요 검색어: 카바페넴내성장내세균속균종(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*); 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속균종(Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*); 항균제 내성

서 론

항생제의 부적절한 처방과 오남용으로 인해 항생제 내성

균의 출현이 증가하면서 국제사회와 경제 전반에 악영향을 미치고 있다. 특히 카바페넴내성장내세균속균종(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)의 출현은 항생제 치료의

Received March 15, 2023 Revised March 23, 2023 Accepted March 23, 2023

*Corresponding author: 유재일, Tel: +82-43-719-8110, E-mail: knihyoo@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**KDCA**

Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약**① 이전에 알려진 내용은?**

2017-2020년의 카바페넴내성장내세균속균종(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 분포 현황에 따르면, 국내 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속균종(carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE)의 비율은 73.8% 이상인 것으로 확인되었다. 또한, 가장 많이 분리된 균종은 *K. pneumoniae*이며, 주요 카바페넴 분해효소 유전자형은 KPC-2이다.

② 새로이 알게 된 내용은?

2021년 CRE 분리 건수는 매년 증가하는 추세이다. CRE의 균종별·지역별 분포, 항생제 감수성 경향, CPE 유전자형 분포는 전수감시 전환 이후로 거의 유사한 양상을 보이고 있다. 국내 CRE 감염증의 주요 원인 병원체인 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* (CR-*K. pneumoniae*)에 대한 분자역학적 분석을 통해 지역에 따른 유전학적 연관성을 확인하였다.

③ 시사점은?

항후 항생제 내성균에 의한 국가 감염병 위기에 대응하기 위해, 국내 분리 CRE 병원체의 특성과 유전학적 연관성에 대한 지속적인 분석이 필요하다.

최후 보루로 알려진 카바페넴계 항생제에 내성을 보임에 따라 이환율과 사망률을 크게 증가시키면서 공중보건을 위협하는 더 큰 문제가 되었다[1]. CRE에 의한 사망률은 요로 감염 시 약 13%이며, 혈액을 통한 감염 시에는 50% 이상으로 매우 높은 사망률을 보인다는 것이 연구를 통해 확인된 바 있다[2]. 코로나바이러스감염증-19(코로나19)의 확산이 점차 감소하고 있는 현 상황에서 항생제 내성과 관련된 감염의 통제가 그 어느 때보다 중요해짐에 따라 CRE 병원체에 대한 감시체계 강화와 감염 관리가 매우 시급한 실정이다.

CRE는 카바페넴 계열의 항생제인 이미페넴(imipenem), 메로페넴(meropenem), 도리페넴(doripenem), 일타페넴(ertapenem) 중 한 가지 이상의 항생제에 대해 내성을 나타내는 장내세균속균종으로 정의한다. 다만, *Morganella*속, *Proteus*

속, *Providencia*속 균종의 경우 이미페넴에 대해 내재 내성을 보이므로 이미페넴에 대한 내성 기준을 적용하지 않는다. CRE의 카바페넴계 항생제 내성 기전은 카바페넴 분해효소를 생성함으로써 카바페넴계 항생제를 분해하는 장내세균속균종(carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE)에 의한 것과 유출 펌프(efflux pump)나 외막단백질 투과성 변화, AmpC β -lactamase 또는 extended-spectrum β -lactamases의 과다 생성 등으로 카바페넴계 항생제에 내성을 보이는 장내세균속균종(non-CPE)에 의한 것으로 분류한다. CPE가 생성하는 카바페넴 분해효소는 매우 다양하나, 주로 확인되는 종류는 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), oxacillinase (OXA), imipenemase (IMP), Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM) 등이 있다. CPE는 전 세계로 전파되어 의료 관련 시설을 중심으로 집단 발생을 일으키는데, 국가별로 우세한 CPE의 유형은 서로 다르게 나타난다. 미국은 주별 카바페넴 분해효소 분포율에 차이는 있으나, 전체적으로는 KPC 생성 *K. pneumoniae*에 의한 발생이 매우 우세하다. 유럽의 경우 크게 두 종류의 CPE가 유행하여, 이탈리아와 그리스는 KPC 생성 *K. pneumoniae*에 의한 유행이, 루마니아와 스페인, 튀르키예는 OXA-48 계열 생성 *K. pneumoniae*에 의한 유행이 지배적이다[3]. 아시아는 상대적으로 다양한 유형의 CPE가 유행하고 있다. 중국과 대만에서는 KPC 생성 *K. pneumoniae*가 우세하고, 이와 달리 일본은 IMP 생성 *E. cloacae*가 우세하다[4,5]. 태국에서는 NDM 생성 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 주로 유행하고 있다[6]. 국내에서는 CRE 감염증 집단 발생이 대부분 KPC 생성 *K. pneumoniae*에 의해 발생하며, NDM 생성 *K. pneumoniae*에 의한 지역 내 집단 발생도 전수감시체계 운영이 시작된 2017년 이후 계속하여 확인되고 있다[7].

의료 관련 시설에서 CRE가 급속하게 확산되는 것은 세균 증식 과정에서 내성 유전자가 전달되는 수직적 전파와 더불어 카바페넴 분해효소와 같은 내성 유전자가 플라스미드

(plasmid)나 트랜스포존(transposon)을 통해 다른 세균으로 전달되는 수평적 전파에 의한 것이다. 의료기관 내에서 단일 클론(clone)에 의한 수직적 전파로 야기되는 집단 발생과 더불어, 병원체 간 카바페넴계 항생제 내성 유전자를 전달하는 수평적 전파에 의한 집단 감염 발생이 우려되는 상황이다. 또한 다른 약제에 대한 내성 유전자를 획득하여 다제 내성을 보이거나, 병원체가 의료기관 외부로 유출되어 지역사회 감염으로 확산된다면 더 큰 사회적 위험으로 작용할 것이다. 따라서 CRE 감염 관리에 있어 분자유전학적 분석을 이용한 지속적인 모니터링이 반드시 수반되어야 한다. 이에 따라 본 연구에서는 2021년 전수조사를 통해 확보된 국내 발생 CRE의 내성 경향과 분자유전학적 특성 분석을 통한 유행 경향을 파악함으로써 항생제 내성 확산 방지를 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

방 법

2021년에 전국 시·도 보건환경연구원으로 CRE 검사가 의뢰된 22,152건 중 균종이 확인된 15,639주를 대상으로 분석하였으며, 실험은 질병관리청 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 감염증 배양검사 표준절차서(KDCA-S-CT-CRE-17-01)를 토대로 진행하였다. 카바페넴 계열 항생제 감수성 검사는 Sensititre KORN plate (Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 액체 배지 미량희석법(broth microdilution

method)을 수행하였고, 각 항생제에 대해 균의 성장을 억제할 수 있는 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 확인하였다. 카바페넴 분해효소의 유전자형 확인 및 균 동정은 6종의 카바페넴 분해효소 유전자(*bla_{IMP}*, *bla_{OXA}*, *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{KPC}*, and *bla_{GES}*) 및 16S rRNA 유전자에 대해 polymerase chain reaction (PCR)을 수행, 해당 유전자의 염기서열을 분석하여 진행하였다. 병원체의 분자유전학적 연관성을 확인하기 위해 유전자지문분석법(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)을 수행하여 PFGE 유형을 분석하였다.

결 과

1. 국내 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 분리 및 내성 경향

2021년에 CRE 전수조사를 통해 전국 시·도 보건환경연구원에 검사 의뢰된 22,152주 중 CRE로 최종 확인된 15,639주(70.6%)를 대상으로 분석하였다. CRE로 확인되어 분리된 균종은 *K. pneumoniae*가 전체의 68.1% (10,643주)로 가장 많이 분리되었고, 다음은 *Escherichia coli* 17.4% (2,718주), *Enterobacter cloacae* 3.3% (510주)로 확인되었다. 그 외 기타 장내세균속균종으로는 *Citrobacter freundii*와 *K. aerogenes* 등의 50종이 1,768주(11.5%) 확인되었다(표 1). 분리된 균주의 카바페넴 계열 항생제 4종에 대한 내성 경향 확인 결과, 일타페넴 내성주가 11,557주(99.1%)로 가장 많이

표 1. 연도에 따른 카바페넴내성장내세균속균종(CRE)의 균종별 분포

| 균종 | 분리 건수(%) | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | 2017년 ^{a)} | 2018년 | 2019년 | 2020년 | 2021년 | 전체 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1,802 (59.4) | 5,619 (65.2) | 7,345 (62.2) | 6,254 (67.7) | 10,643 (68.1) | 31,663 (65.1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 551 (18.2) | 1,482 (17.2) | 2,257 (19.1) | 1,591 (17.2) | 2,718 (17.4) | 8,599 (17.8) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 195 (6.4) | 309 (3.6) | 410 (3.5) | 337 (3.6) | 510 (3.3) | 1,761 (13.1) |
| Other <i>Enterobacteriaceae</i> | 486 (16.0) | 1,208 (14.0) | 1,798 (15.2) | 1,052 (11.4) | 1,768 (11.5) | 6,312 (13.1) |
| 전체 | 3,034 | 8,618 | 11,810 | 9,234 | 15,639 | 48,335 |

CRE=carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

^{a)} 2017. 6. 1.-12. 31. 기간에 확인된 카바페넴내성장내세균속균종(CRE).

확인되었고, 이미페넴 8,464주(73.5%), 메로페넴 8,219주(70.5%), 도리페넴 6,705주(57.5%)순으로 내성이 확인되었다. 일타페넴 내성주는 MIC₅₀이 8 µg/ml로 다른 나머지 카바페넴계 항생제(MIC₅₀ 4 µg/ml)들에 비해 높게 나타났다. MIC 32 µg/ml 이상의 내성균은 일타페넴 20.4%, 도리페넴 15.9%, 메로페넴 13.0%, 이미페넴 8.7%로 확인되었다(표 2). 또한 *K. pneumoniae*의 58.3% (4,896주), *E. coli*의 33.0% (586주), *E. cloacae*의 34.1% (148주), 기타 *Enterobacteriaceae*과 균종의 46.4% (479주)가 카바페넴계 항생제 네 종류 모두에 대한 내성을 가졌다(표 2). 지역별 CRE 발생 현황은 서울에서 전체의 27.2%인 4,258주가 분리되어 가장 큰 비율을 차지하였으며, 인천 2,306주(14.7%), 경기 1,665주(10.6%)의 수도권이 그 다음 순위를 차지하였다. 그 외 경남 1,255주(8.0%), 부산 1,160주(7.4%), 대구 1,092주(7.0%)의 경남권과 경북권에서도 높은 분리율이 확인되었다(그림 1).

2. 국내 분리 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속군종(CPE) 유전자형 분포

2021년에 분리된 CPE는 12,979주로, 전체 CRE 분리 건수의 83.0%를 차지하고 있다(그림 2A). 균종에 따른 카바페넴 분해효소의 분포는 *K. pneumoniae*의 경우 KPC형이

76.7%로 매우 우세하게 나타났고, NDM형이 7.5%로 뒤를 이었다. *E. coli* 역시 KPC형(51.8%)이 우세하였으나, NDM형은 *K. pneumoniae*에서 확인된 NDM형의 비율보다 높은 21.0%로 확인되었다. *E. cloacae*는 음성(48.2%)이 높게 확인되었지만 NDM형이 33.5%, KPC형이 14.9%로 다른 분포 경향을 보였다. 기타 장내세균속군종에서는 KPC형이 48.2%, NDM형이 24.4%로 나타났다(그림 2B).

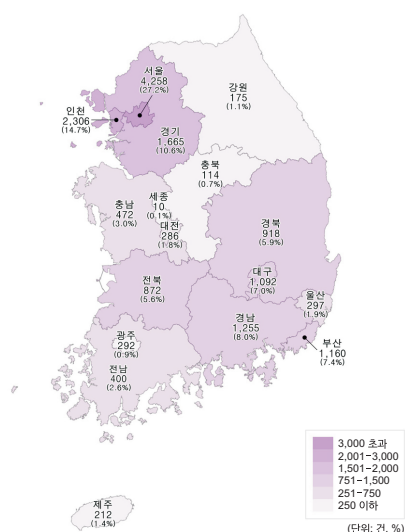


그림 1. 2021년 국내 분리 카바페넴내성장내세균속군종(CRE)의 지역별 분포

CRE=carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

표 2. 2021년 카바페넴내성장내세균속군종(CRE) 분리주의 카바페넴계 항생제 내성률

| 항생제 | Break point | %R | %I | %S | 최소억제농도(μg/ml) | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|--------------------|-------------|--------|--------|--------|---------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---|-------------------|-------------------|
| | | | | | ≤ 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | >32 | | | |
| 이미페넴 ^{a)} | S≤1 | 8,464 | 1,492 | 1,565 | - | 705 | 860 | 1,492 | 2,972 | 3,418 | 1,072 | 542 | 460 | 4 | 16 | |
| | R≥4 | (73.5) | (13.0) | (13.6) | | (6.1) | (7.5) | (13.0) | (25.8) | (29.7) | (9.3) | (4.7) | (4.0) | | | |
| 메로페넴 | S≤1 | 8,219 | 1,916 | 1,525 | - | 572 | 953 | 1,916 | 3,069 | 2,295 | 1,335 | 903 | 617 | 4 | 32 | |
| | R≥4 | (70.5) | (16.4) | (13.1) | | (4.9) | (8.2) | (16.4) | (26.3) | (19.7) | (11.4) | (7.7) | (5.3) | | | |
| 일타페넴 | S≤0.5 | 11,557 | 67 | 37 | 17 | 20 | 67 | 1,253 | 2,251 | 3,511 | 2,160 | 1,493 | 889 | 8 | 32 | |
| | R≥2 | (99.1) | (0.6) | (0.3) | (0.1) | (0.2) | (0.6) | (10.7) | (19.3) | (30.1) | (18.5) | (12.8) | (7.6) | | | |
| 도리페넴 | S≤1 | 6,705 | 2,720 | 2,235 | - | 883 | 1,352 | 2,720 | 2,720 | 1,586 | 1,122 | 733 | 544 | 4 | 32 | |
| | R≥4 | (57.5) | (23.3) | (19.2) | | (7.6) | (11.6) | (23.3) | (23.3) | (13.6) | (9.6) | (6.3) | (4.7) | | | |

CRE=carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

^{a)}이미페넴 자연 내성균주 149주 제외.

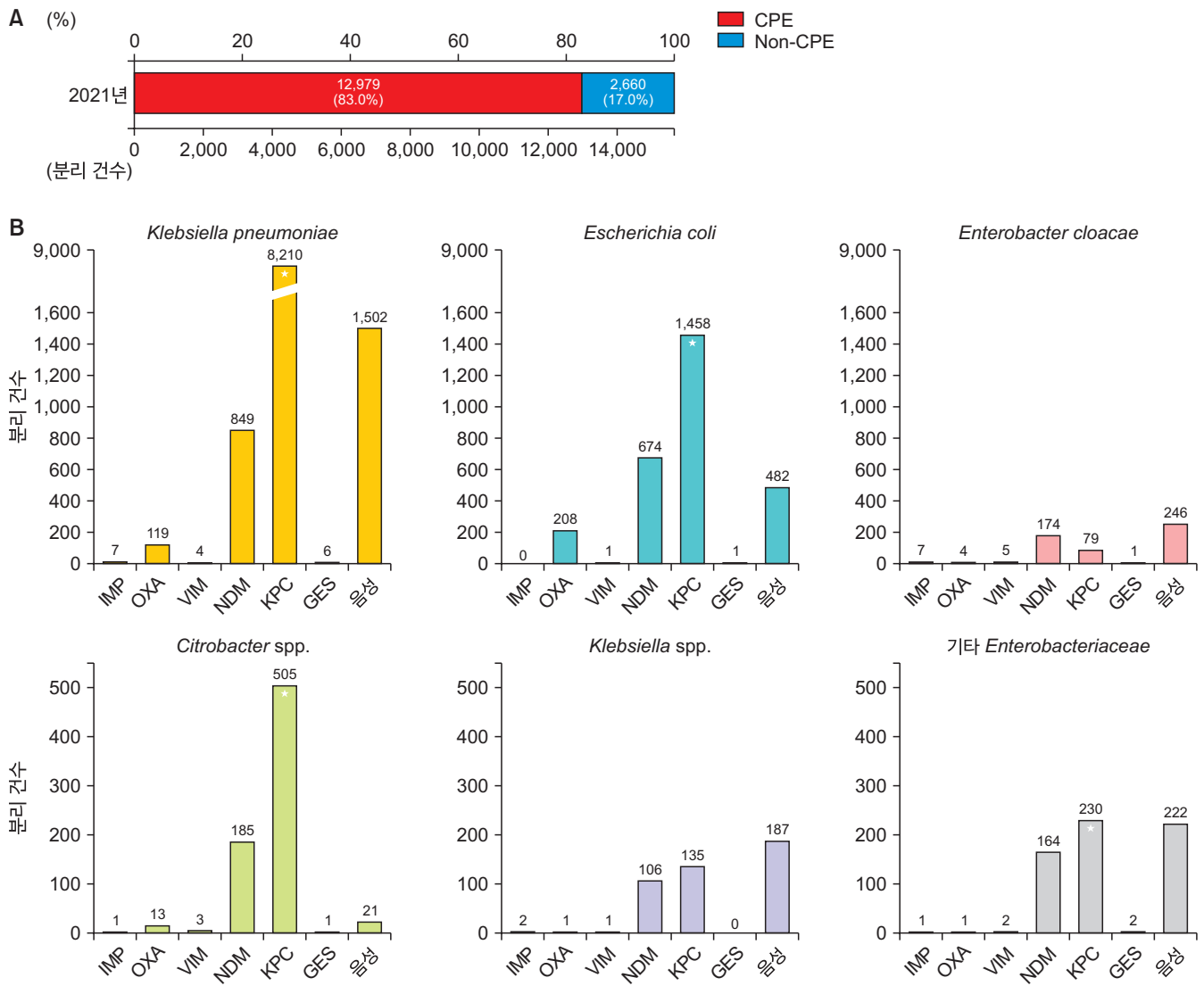


그림 2. 2021년 국내 분리 카바페뎴 분해효소 생성 장내세균속군종(CPE)의 분리율 및 카바페뎴 분해효소 분포 현황
(A) CPE 및 non-CPE 분리율, (B) 군종별 카바페뎴 분해효소 분포 현황. CPE=Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; IMP=imipenemase; OXA=oxacillinase; VIM=Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; NDM=New Delhi metallo- β -lactamase; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES=Guiana extended-spectrum β -lactamase.

카바페뎴 분해효소의 유전자형 확인은 카바페뎴 분해효소 6종(IMP, OXA, VIM, NDM, KPC, GES) 유전자에 대해 PCR을 수행, 해당 유전자의 염기서열을 분석하여 진행하였다. 2021년도 CRE 군종으로 확인된 균주 중 CPE 균주는 12,979주(83.0%)로, 이들의 카바페뎴 분해효소 주요 유형은 KPC형 10,496주(80.9%), NDM형 1,972주(15.2%), OXA형 285주(2.2%)이고, 2종 이상의 카바페뎴 분해효소를 동시에 갖는 유형은 192주(1.5%)로 확인되었다. 카바페뎴 분해효

소의 아형별 분포에서 KPC유형 중 KPC-2가 전체의 79.5%를 차지하면서 국내에서 가장 많이 확인되는 아형 유형으로 확인되었다. 그 다음으로 NDM유형 중 NDM-1이 12.0%, NDM-5 3.0%, OXA유형 중 OXA-181이 1.9%를 차지하였다. 또한 2종 이상의 카바페뎴 분해효소를 동시에 갖는 유형 1.5% 중 OXA-181, NDM-5와 NDM-1, KPC-2, 그리고 NDM-5, KPC-2가 각각 0.4%로 확인되었다. 국내 CPE 분리주는 서울과 인천, 경기도를 포함하는 수도권에서 6,934주가

표 3. 2021년 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속군종(CPE) 분리주의 카바페넴 분해효소 유형에 따른 권역별 분포 현황

| 카바페넴 분해효소 | | | | | 분리 건수 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|----------|-------|-------|-------|-----------------|-----|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----------------|----|-----|-----|---------------|-----|----|----|-----|---------------|---------------|--------------|------------------|
| 효소명 유전자형 | | 수도권 | | | 경남권 | | | | 경북권 | | | 호남권 | | | | 충청권 | | | | 제주권 | | 강원권 | 계(%) | |
| | | 서울 | 인천 | 경기 | 계(%) | 부산 | 울산 | 경남 | 계(%) | 대구 | 경북 | 계(%) | 광주 | 전북 | 전남 | 계(%) | 대전 | 세종 | 충북 | 충남 | 계(%) | 제주 (%) | | 강원 (%) |
| IMP | IMP-1 | 2 | - | 1 | 3 (0.0) | 1 | - | 1 | 2 (0.1) | 2 | - | 2 (0.1) | 1 | - | - | 1 (0.1) | - | - | - | - | - | 3 (2.3) | - | 11 (0.1) |
| | IMP-4 | - | - | - | - | - | 1 | - | 1 (0) | 1 | 3 | 4 (0.2) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 5 (0) | |
| | IMP-기타 | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 (0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 (0) | |
| OXA | OXA-48 | 17 | 4 | 4 | 25 (0.4) | - | - | 1 | 1 (0.0) | - | 1 | 1 (0.1) | - | 2 | 2 | 4 (0.4) | - | - | - | 1 | 1 (0.1) | 1 | - | 33 (0.3) |
| | OXA-181 | 128 | 5 | 10 | 143 (2.1) | 7 | - | 4 | 11 (0.5) | 17 | 9 | 26 (1.4) | 26 | 16 | 16 | 58 (5.3) | - | - | - | - | - | 1 (0.8) | 11 (8.5) | 250 (1.9) |
| | OXA-기타 | 2 | - | - | 2 (0.0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 (0) | |
| VIM | VIM-1 | 3 | - | 1 | 4 (0.1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 (0) | |
| | VIM-2 | - | 1 | - | 1 (0) | 2 | - | - | 2 (0.1) | - | - | - | 1 | - | 1 | 2 (0.2) | - | - | - | - | - | - | 5 (0) | |
| | VIM-기타 | 1 | - | - | 1 (0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 (0) | |
| NDM | NDM-1 | 239 | 636 | 115 | 990 (14.3) | 68 | 41 | 143 | 252 (12.1) | 29 | 91 | 120 (6.4) | 10 | | | 85 (7.8) | 50 | 2 | 8 | 34 | 94 (12.4) | 12 (9.2) | 5 (3.8) | 1,558 (12.0) |
| | NDM-5 | 67 | 123 | 54 | 244 (3.5) | 28 | 3 | 19 | 50 (2.4) | 10 | 12 | 22 (1.2) | 1 | | | 37 (3.4) | 10 | - | 2 | 10 | 22 (2.9) | - | 8 (6.2) | 383 (3.0) |
| | NDM-기타 | 11 | 1 | 8 | 20 (0.3) | - | - | 8 | 8 (0.4) | - | 1 | 1 (0.1) | - | | | - | 1 | - | - | - | 1 (0.1) | - | 1 (0.8) | 31 (0.2) |
| KPC | KPC-2 | 3,111 | 1,253 | 1,013 | 5,377 (77.5) | 577 | 166 | 897 | 1,640 (79.0) | 932 | 725 | 1,657 (89.0) | 48 | 653 | 103 | 804 (73.8) | 169 | 7 | 77 | 372 | 625 (82.7) | 113 (86.3) | 98 (75.4) | 10,314 (79.5) |
| | KPC-3 | 6 | 4 | 5 | 15 (0.2) | 33 | - | 5 | 38 (1.8) | 3 | 2 | 5 (0.3) | 1 | 14 | 4 | 19 (1.7) | - | - | 1 | - | 1 (0.1) | 1 (0.8) | - | 79 (0.6) |
| | KPC-4 | - | 1 | 3 | 4 (0.1) | 1 | 1 | 2 | 4 (0.2) | 1 | - | 1 (0.1) | 2 | 2 | 37 | 41 (3.8) | - | - | - | - | - | - | - | 50 (0.4) |
| | KPC-기타 | 8 | - | 2 | 10 (0.1) | - | - | 39 | 39 (1.9) | - | - | - | - | - | - | - | 2 | - | - | - | 2 (0.3) | - | 2 (1.5) | 53 (0.4) |
| GES | GES-5 | 1 | - | - | 1 (0) | - | - | - | - | 5 | 1 | 6 (0.3) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 7 (0.1) |
| 기타 ^{a)} | OXA-181, | 11 | 1 | 4 | 16 (0.2) | 2 | - | 2 | 4 (0.2) | 9 | 2 | 11 (0.6) | - | 18 | - | 18 (1.7) | - | - | 1 | - | 1 (0.1) | - | 5 (3.8) | 55 (0.4) |
| | NDM-5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NDM-1, | 5 | 44 | - | 49 (0.7) | 1 | - | - | 1 (0) | - | 1 | 1 (0.1) | - | 2 | - | 2 (0.2) | - | - | - | 1 | 1 (0.1) | - | - | 54 (0.4) |
| | KPC-2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NDM-5, | 16 | 1 | 1 | 18 (0.3) | 19 | - | - | 19 (0.9) | 2 | 1 | 3 (0.2) | - | - | - | - | - | - | 1 | 6 | 7 (0.9) | - | - | 47 (0.4) |
| | KPC-2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 기타 | 4 | 5 | 2 | 11 (0.2) | 1 | 1 | 2 | 4 (0.2) | 1 | - | 1 (0.1) | - | 17 | | 19 (1.7) | 1 | - | - | - | 1 (0.1) | - | - | 36 (0.3) |

CPE=Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; IMP=imipenemase; OXA=oxacillinase; VIM=Verona integron-encoded metallo-β-lactamase; NDM=New Delhi metallo-β-lactamase; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES=Guiana extended-spectrum β-lactamase.

^{a)}카바페넴 분해효소를 2종류 이상 가지는 유형.

분리되어 전국의 53.4%를 차지하면서 가장 높은 분리율을 보였다. 부산, 울산, 경남을 포함하는 경남권은 2,077주(16.0%)로 그 다음으로 많았으며, 대구와 경북을 포함하는 경북권은 1,861주(14.3%)였다. 그 외에 호남권(1,090주), 충청권(756주), 제주권(131주), 강원권(130주)에서의 분리율은 10% 미만이었다. 국내에서 확인된 아형 유형 중 가장 큰 비율을 차지하는 KPC-2형은 모든 권역에서 우세하였으나 특히 수도권과 경북권, 경남권에서 각각 5,377주(52.1%), 1,657주(16.1%), 1,640주(15.9%)로 높은 비율이 확인되었다. 그 다음으로 많은 NDM-1형 역시 KPC-2형과 동일한 분포를 보이며 수도권에서 많이 확인되었다(표 3).

3. 국내 분리 카바페넴 분해효소 생성 장내세균속군종 (CPE) 유전학적 연관성 분석

국내에서 분리된 CPE의 분자유전학적 연관성을 확인하기 위해 CPE 중 가장 큰 비율을 차지하는 카바페넴 분해효소 생성 *K. pneumoniae* 1,390주를 선별, 유전자지문분석법(PFGE)을 수행하여 권역별로 우세한 PFGE 유형을 확인하였다. 확인된 PFGE 유형은 분석 결과 유사도(similarity value) 90%를 기준으로 142개 그룹으로 구분하였다. 수도권에서는 전국적으로 분포하고 있는 CKP_TO, FO, IO가 주요 그룹으로 확인되었으며, 주로 확인된 PFGE 유형은 KPMX01.453과

KPMX01.332, KPMX01.966이었다. 수도권을 제외한 6개 권역에서는 CKP_FO, CKP_HO, CKP_IO, CKP_RO, CKP_HO, CKP_YO와 같은 단일 그룹이 상대적으로 우세한 양상을 보였다. 그룹별 대표적인 PFGE 유형을 바탕으로 유전학적 연관성을 분석하였을 때, 수도권의 PFGE 유형은 제주권, 충청권, 호남권 등에서 확인된 PFGE 유형들과 88.4% 이상 유사도의 유전학적 연관성을 보였다. 반면 경남권의 PFGE 유형은 강원권을 포함한 나머지 권역들의 PFGE 유형들과 76.8% 이하로 낮은 유사도를 보였다(그림 3).

논 의

의료기관에서의 CRE 감염증이 급속하게 확산됨에 따라 유전자지문분석법, 전장염기서열분석법 등 분자유전학적 분석을 통한 CRE 병원체 모니터링의 필요성이 제기되고 있다. 이에 따라 본 연구에서는 2021년 국내에서 발생한 CRE의 내성 경향과 분자유전학적 유행 경향 및 특성 분석을 진행하였다. 국내 CRE 분리 건수는 최근 들어 급속히 증가하는 추세이며, 2021년에 확인된 CRE는 15,639주로 이전 보고자료에 따르면 2019년(11,810주)보다 2021년도의 분리 건수가 약 1.3배 높으며 2020년(9,234주)보다는 무려 1.7배가량 높다[7]. CRE 등 국내 분리 항생제 내성균이 지속적으로 증가

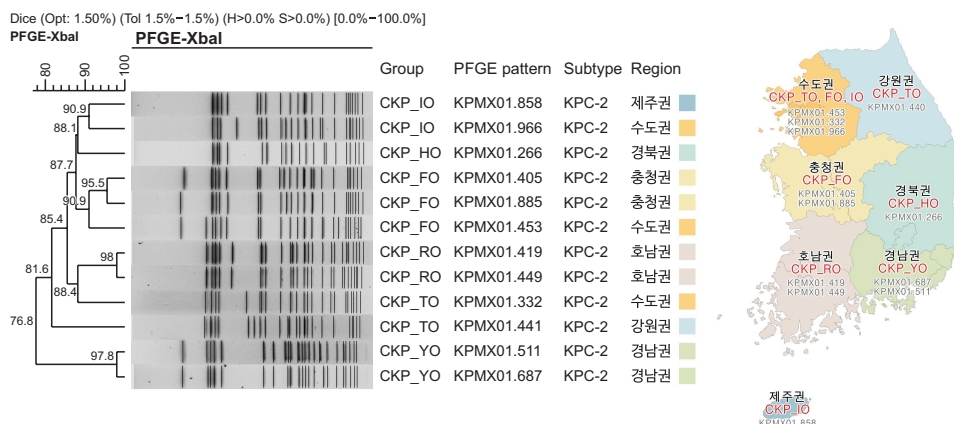


그림 3. 국내 분리 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* (CR-*K. pneumoniae*)의 권역별 대표 PFGE 그룹 및 유형 분석
PFGE=pulsed-field gel electrophoresis.

하는 주요 원인으로는 항생제의 부적절한 처방이나 오남용이 지적되고 있고 실제 2020년 Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) 통계에 따르면 국내 감염환자 치료에 사용되는 항생제가 OECD 회원국 중 4번째로 매우 높은 수준으로 보고되고 있다[8]. 미국에서는 코로나19 팬데믹으로 항생제 내성 감시와 보고가 감소하였음에도 불구하고 항생제 내성과 관련된 원내 감염이 2019년 대비 15% 이상 증가하였으며, 그 중 CRE에 의한 감염은 35% 증가하였다[9]. 이는 국내뿐 아니라 전 세계적으로 증가하고 있는 CRE 감염증이 코로나19의 유행이 본격화되면서 호흡기 증상 등의 치료를 위한 항생제 처방의 증가와 의료시설 내 격리시설 부족 등으로 인해 지속적인 관리, 감시가 어려웠던 것으로 생각된다[10]. 국내 CRE의 증가로 CPE의 분리 건수 역시 큰 폭으로 늘어나 2020년 7,299주 대비 77.8% 증가한 12,979주가 확인되었으며, CRE 중 CPE로 확인된 병원체의 비율도 2020년(78.9%)보다 약 4%p 증가한 83.0%였다. 또한 카바페넴계 항생제에 대한 항생제 감수성 경향은 CPE가 생성하는 카바페넴 분해효소의 종류에 따라 차이를 보인다고 알려져 있다. 국내 발생 CPE는 주요 유전자형 6종을 비롯하여 두 가지 이상의 카바페넴 분해효소를 가지고 있음에도, 카바페넴계 항생제 네 종류 모두에 대해 MIC₅₀ 4-8 µg/ml 정도의 유사한 항생제 감수성 경향을 보였다. 또한 카바페넴계 항생제에 대해 MIC 32 µg/ml 이상의 내성 분리주는 평균 13.3% (1,545주)로 확인되었다(표 2). 이는 국내 분리 CRE가 카바페넴 분해효소 외에도 고도 내성을 획득하기 위한 다양한 내성 기전을 갖는 것으로 예상할 수 있으며, 이와 관련해 다수의 항생제에도 내성을 나타낼 수 있음을 시사한다.

국내에서 주로 확인되는 카바페넴 분해효소 유전자형에 대한 분리 건수가 전반적으로 모두 증가하였으나, 이 중 IMP형, OXA형, KPC형, NDM형의 분리 건수는 작년보다 증가하였고 VIM형과 GES형은 작년과 유사하였다[7]. 카바페넴 분해효소의 아형 중에서도 KPC-2형과 NDM-1형은 2배가량

증가하였는데, 두 아형에 대한 분리 건수가 전국에서 가장 많은 수도권 지역의 서울과 인천, 경기에서의 증가율이 상대적으로 높았다. 반면 KPC-3형은 부산(37주)과 수도권(15주), 전북(14주)지역에서 분리 건수가 증가하면서 작년 대비 분리율이 3배가량 늘어났다.

국내 CPE 중 가장 많이 확인된 병원체는 KPC-2 생성 *K. pneumoniae*로, 2017년 1,802주(59.4%)에서 2021년 8,159주(76.7%)로 2017년부터 지난해 대비 연평균 50.7% 정도의 증가율을 보인다. 또한 국내 분리 CR-*K. pneumoniae*의 분자 유전학적 분석 결과를 통해 KPC-2형 생성주가 모든 권역의 주요 병원체임이 확인되었다. 국내 분리 CPE의 큰 비중을 차지하고 있는 KPC-2 생성 *K. pneumoniae*는 국내 CRE 감염증의 주요 병원체로 우리나라에 이미 토착화된 것으로 추정된다. KPC형은 국내뿐 아니라 전 세계에서 가장 많은 내성 유형으로 알려져 있는데, KPC-2형 카바페넴 분해효소 생성 *K. pneumoniae*에 의한 집단 발생이 미국과 유럽, 중국을 비롯한 여러 국가에서 다수 보고되었다[11-13]. 또한 우리나라에서도 KPC-2 생성 *K. pneumoniae*의 지역별 유전학적 연관성을 통해 집단 발생의 가능성을 확인할 수 있었다. 경남권의 경우 지리학적으로 근접한 경북권 및 호남권과 PFGE 유형의 유사도가 높을 것으로 예상하였으나 오히려 낮은 유사도를 보이는 것으로 미루어보아 특정 클론이 경남권 내에서 전파되어 고착되었을 것으로 생각된다. 또한 강원권(CKP_TO), 충청권(CKP_FO), 경북권(CKP_HO), 경남권(CKP_YO), 호남권(CKP_RO), 제주권(CKP_IO)이 특정 PFGE 유형으로 분류되는 것을 통해 국내 KPC-2 생성 *K. pneumoniae*는 권역별로 유행하는 클론이 존재할 것으로 추정된다. 또한 수도권이 인접한 권역들의 주요 그룹(CKP_TO, FO, IO)을 공유하는 것은 환자나 종사자 등을 통한 병원 간 전파 등 다양한 경로를 통해 지역 간 전파가 이루어졌을 가능성을 시사한다.

이 연구는 2021년 국내에서 분리된 CRE의 병원체의 특성 및 유전학적 연관성을 확인하여 국내 CRE 유행 경향을 확

인할 수 있었다. 해당 정보는 국가 항생제 내성균 관리 측면에서 유용한 기초자료로써 활용될 것으로 생각된다. 하지만 보다 정확한 국내 CRE 유행을 파악하기 위해 지속적인 정보를 생산하여 공유하는 운영체계가 확보되어야만 국가 항생제 내성 감염병 예방 차원에서 관리가 가능할 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Data curation: MKK, SJ. Formal analysis: MKK, SJ. Visualization: MKK. Writing – original draft: MKK. Supervision: ES, JK, JY. Writing – review & editing: ES, JK, JY.

References

- McKenna M. Antibiotic resistance: the last resort. *Nature* 2013;499:394-6.
- Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:18.
- Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:153-63.
- Zhang R, Chan EW, Zhou H, Chen S. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains in China. *Lancet Infect Dis* 2017;17:256-7.
- Jean SS, Lee NY, Tang HJ, Lu MC, Ko WC, Hsueh PR. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* infections: Taiwan aspects. *Front Microbiol* 2018;9:2888.
- Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, et al. Nationwide surveillance in Thailand revealed genotype-dependent dissemination of carbapenem-resistant *Enterobacterales*. *Microb Genom* 2022;8:000797.
- Joo S, Kim M, Shin E, Kim J, Yoo J. Molecular characteristic analysis and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) isolates in the Republic of Korea, 2017-2020. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:3790-804.
- Pharmaceutical market: pharmaceutical consumption [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://stats.oecd.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention, editor. COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022. U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022.
- Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:433-41.
- Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004;39:55-60.
- Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:348-52.
- Yang J, Ye L, Guo L, et al. A nosocomial outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: dissemination of ST11 and emergence of ST37, ST392 and ST395. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E509-15.

Antimicrobial Resistance and Molecular Characteristics of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Isolated in the Republic of Korea , 2021

Min Kyeong Kim, Seongjae Joo, Eunkyung Shin, Junyoung Kim, Jaeil Yoo*

Division of Bacterial Diseases, Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

The rapid spread of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) has led to a worldwide public health crisis. The rapid rise in CRE infections during coronavirus disease 2019 pandemic has emphasized the need to analyze the characteristics, resistance mechanisms, and genetic relatedness of CRE isolated in the Republic of Korea (ROK). A total of 15,639 CRE isolates were identified by laboratory testing in 2021, with two species: *Klebsiella pneumoniae* (10,643 strains, 68.1%) and *Escherichia coli* (2,718 strains, 17.4%) accounting for 85.5% of total isolates. The number of CRE isolates by region has increased every year and the isolation rate in the metropolitan area (8,229 strains, 52.6%) was higher than that of any other region. In addition, 99.1% of isolates were resistant to one or more carbapenem agent such as ertapenem. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) was accounted for 83.0% (12,979 strains) of the total CRE isolates, and the major carbapenemase subtype in the ROK was KPC-2 (10,314 strains, 79.4%). The genetic relationship among carbapenem-resistant-*K. pneumoniae* (CR-*K. pneumoniae*) isolates showed that three genotypes had spread nationwide. Furthermore, other genotypes of CR-*K. pneumoniae* were prevalent in 6 regions, suggesting that regional spreads may have been caused by the same or a specific clone. This study evaluated the prevalence of CRE in the ROK and focused on the characteristics and genetic relationship of CRE. It is expected to be used as basic data when responding to future national infectious disease crises caused by antibiotic-resistant bacteria.

Key words: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; Antimicrobial resistance

*Corresponding author: Jaeil Yoo, Tel: +82-43-719-8110, E-mail: knihyoo@korea.kr

Introduction

The emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), which poses a significant threat to public health owing to their resistance to carbapenems, the final line of defense in antibiotic therapy, is of particular concern [1]. CRE infections

have a mortality rate of approximately 13% for urinary tract infections, and an alarmingly high mortality rate of over 50% for bloodborne infections [2]. With the waning spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19), controlling infections linked to antibiotic resistance has become more imperative than ever, highlighting the urgent need to strengthen surveillance and

Key messages

① What is known previously?

The ratio of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) was more than 73.8% from 2017 to 2020. And the most common carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) was *Klebsiella pneumoniae* (64.3%), and the major genotype of carbapenemase was KPC-2 (75.4%).

② What new information is presented?

In 2021, the number of CRE and CPE was increase. Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CR-*K. pneumoniae*) which was the main cause of CRE infection in Republic of Korea was showed the genetic relatedness by region in a molecular epidemiological analysis.

③ What are implications?

It is necessary to evaluate the characteristics and genetic relationship of CRE consistently against national infectious disease crises caused by antibiotic-resistant bacteria in the future.

infection control against CRE pathogens.

CRE are defined as *Enterobacteriaceae* species that display resistance to one or more carbapenems, namely imipenem, meropenem, doripenem, and ertapenem. However, as the genera *Morganella*, *Proteus*, and *Providencia* are intrinsically resistant to imipenem, the criteria for imipenem resistance are not applicable. CRE are classified into two categories: carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) and non-CPE. CPE degrade carbapenems via carbapenemases, whereas non-CPE use alterations in efflux pumps, outer membrane protein permeability, or overproduction of AmpC β -lactamase or extended-spectrum β -lactamase to induce carbapenem resistance. The carbapenemases produced by CPE are highly diverse, but the most identified carbapenemases include KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi

metallo- β -lactamase), OXA (oxacillinase), IMP (imipenemase), and VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase). CPE are responsible for outbreaks primarily in healthcare facilities worldwide, but the dominant types of CPE differ by country. In the United States, KPC-producing *K. pneumoniae* dominate the outbreaks. In Europe, there are two most prevalent types—KPC-producing *K. pneumoniae* is the predominant type of CPE in Italy and Greece, while OXA-48-like *K. pneumoniae* is prevalent in Romania, Spain, and Turkey [3]. In Asia, the types of CPE that predominate outbreaks are relatively diverse. KPC-producing *K. pneumoniae* are dominant in China and Taiwan, while IMP-producing *Enterobacter cloacae* dominate in Japan [4,5]. In Thailand, NDM-producing *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* are prevalent [6]. In Republic of Korea (ROK), KPC-producing *K. pneumoniae* are responsible for the most CRE outbreaks, and local outbreaks of NDM-producing *K. pneumoniae* have been confirmed since the nationwide surveillance system began operating in 2017 [7].

The rapid spread of CRE in healthcare facilities can be attributed to both vertical transmission, where resistance genes are inherited during bacterial growth, and horizontal transmission, where resistance genes, such as carbapenemases, are transferred to other bacteria through plasmids or transposons. In addition to the vertical transmission of a single clone, outbreaks triggered by the horizontal transmission of carbapenem-resistance genes between pathogens in healthcare facilities are of particular concern. Moreover, the acquisition of resistance genes to other agents, leading to multidrug resistance, or pathogen spread beyond healthcare facilities to the community poses a significant social risk. Hence, continuous monitoring through molecular genetic analysis is critical for managing CRE infections. In this context, we aim to provide fundamental

data for preventing the spread of antibiotic resistance by identifying the resistance trends of domestically occurring CRE from a 2021 nationwide survey and analyzing the epidemic trends through molecular genetic characterization.

Methods

Of the 22,152 cases reported to an Institute of Health and Environment Research in each city or province in 2021, 15,639 cases, in which the bacterial species was identified, were analyzed. The experiment was conducted in accordance with the standard procedure for the culture of CRE infections (KDCA-S-CT-CRE-17-01) of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Susceptibility testing for carbapenems was performed using the Sensititre KORN plate (Thermo Fisher Scientific) and the broth microdilution method. The minimum inhibitory concentration (MIC), which is the lowest concentration of each antibiotic that can inhibit bacterial growth, was determined. To confirm the genotype of carbapenemases and to identify the bacterial strain, polymerase chain reaction (PCR) was performed for 6 major carbapenemase genes (*bla*_{IMP}, *bla*_{OXA}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC}, and *bla*_{GES}) and 16S rRNA genes for nucleic acid sequencing. To assess the molecular genetic relatedness of the pathogens, pulsed-field gel

electrophoresis (PFGE) was conducted to analyze the PFGE types.

Results

1. Isolation of CRE and the Resistance Trends in the Republic of Korea

Of the 22,152 cases submitted for testing to an Institute of Health and Environment Research in each city or province in 2021, 15,639 cases (70.6%) in which CRE was identified were analyzed. The most prevalent species was *K. pneumoniae* (n=10,634, 68.1%), followed by *E. coli* (n=2,718, 17.4%) and *E. cloacae* (n=510, 3.3%). There were 50 other CRE species, including *Citrobacter freundii* and *K. aerogenes* (n=1,768, 11.5%) (Table 1). The trends of resistance to four carbapenem antibiotics were analyzed. The most common resistance was against ertapenem (n=11,557, 99.1%), followed by imipenem (n=8,464, 73.5%), meropenem (n=8,219, 70.5%), and doripenem (n=6,705, 57.5%). MIC₅₀ was higher among Ertapenem-resistant bacteria (8 µg/ml) than among bacteria resistant to other carbapenems (MIC₅₀ 4 µg/ml). The MIC was 32 µg/ml or higher in 20.4% of ertapenem-resistant bacteria, 15.9% of doripenem-resistant bacteria, 13.0% of meropenem-resistant bacteria, and 8.7% of imipenem-resistant bacteria

Table 1. Species distribution of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* by year

| Species | No. of isolates (%) | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | 2017 ^{a)} | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Total |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1,802 (59.4) | 5,619 (65.2) | 7,345 (62.2) | 6,254 (67.7) | 10,643 (68.1) | 31,663 (65.1) |
| <i>Escherichia coli</i> | 551 (18.2) | 1,482 (17.2) | 2,257 (19.1) | 1,591 (17.2) | 2,718 (17.4) | 8,599 (17.8) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 195 (6.4) | 309 (3.6) | 410 (3.5) | 337 (3.6) | 510 (3.3) | 1,761 (3.6) |
| Other <i>Enterobacteriaceae</i> | 486 (16.0) | 1,208 (14.0) | 1,798 (15.2) | 1,052 (11.4) | 1,768 (11.5) | 6,312 (13.1) |
| Total | 3,034 | 8,618 | 11,810 | 9,234 | 15,639 | 48,335 |

CRE=carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

^{a)}The data was CRE isolates from June 1, 2017 to December 31, 2017.

(Table 2). Furthermore, 58.3% of *K. pneumoniae* (n=4,896), 33.0% of *E. coli* (n=586), 34.1% of *E. cloacae* (n=148), and 46.4% of other *Enterobacteriaceae* (n=479) were resistant to all four carbapenems (Table 2). In terms of regions, 27.2% of all bacteria were isolated (n=4,258) from Seoul, followed by 14.7% (n=2,306) from Incheon, and 10.6% (n=1,665) from Gyeonggi. The isolation rates from Gyeongnam (n=1,255, 8.0%), Busan (n=1,160, 7.4%), and Daegu (n=1,092, 7.0%) were also high (Figure 1).

2. Genotype Distribution of CPE Isolated in Republic of Korea

In 2021, a total of 12,979 CPE were isolated, accounting for 83.0% of all CRE isolates (Figure 2A). The distribution of carbapenemases by species showed that KPC was highly predominant among *K. pneumoniae* (76.7%), followed by NDM (7.5%). KPC was also the most predominant type (51.8%) among *E. coli*, but NDM was more prevalent among *E. coli* (21.0%) than among *K. pneumoniae*. *E. cloacae* showed a high negative rate (48.2%), and the most prevalent types of carbapenemases also differed, with NDM found

in 33.5% and KPC found in 14.9% of the isolates. In other *Enterobacteriaceae* species, KPC was found in 48.2% and NDM was found in 24.4% of the isolates (Figure 2B).

Six carbapenemases (IMP, OXA, VIM, NDM, KPC, and GES) were genotyped using PCR and genome sequencing. Of the CRE strains identified in 2021, 12,979 isolates (83.0%) were CPE strains, with the major carbapenemases being KPC in 10,496 isolates (80.9%), NDM in 1,972 isolates (15.2%),

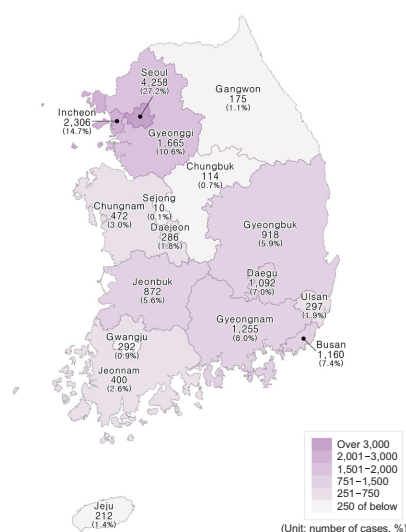


Figure 1. Regional distribution of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in the Republic of Korea, 2021

Table 2. Carbapenem resistance rates for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates

| Anti-microbial | Break point | %R | %I | %S | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|------------------------|-------------|--------|--------|--------|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---|-------------------|-------------------|
| | | | | | ≤ 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | >32 | | | |
| Imipenem ^{a)} | S≤1 | 8,464 | 1,492 | 1,565 | - | 705 | 860 | 1,492 | 2,972 | 3,418 | 1,072 | 542 | 460 | 4 | 16 | |
| | R≥4 | (73.5) | (13.0) | (13.6) | | (6.1) | (7.5) | (13.0) | (25.8) | (29.7) | (9.3) | (4.7) | (4.0) | | | |
| Meropenem | S≤1 | 8,219 | 1,916 | 1,525 | - | 572 | 953 | 1,916 | 3,069 | 2,295 | 1,335 | 903 | 617 | 4 | 32 | |
| | R≥4 | (70.5) | (16.4) | (13.1) | | (4.9) | (8.2) | (16.4) | (26.3) | (19.7) | (11.4) | (7.7) | (5.3) | | | |
| Ertapenem | S≤0.5 | 11,557 | 67 | 37 | 17 | 20 | 67 | 1,253 | 2,251 | 3,511 | 2,160 | 1,493 | 889 | 8 | 32 | |
| | R≥2 | (99.1) | (0.6) | (0.3) | (0.1) | (0.1) | (0.6) | (10.7) | (19.3) | (30.1) | (18.5) | (12.8) | (7.6) | | | |
| Doripenem | S≤1 | 6,705 | 2,720 | 2,235 | - | 883 | 1,352 | 2,720 | 2,720 | 1,586 | 1,122 | 733 | 544 | 4 | 32 | |
| | R≥4 | (57.5) | (23.3) | (19.2) | | (7.6) | (11.6) | (23.3) | (23.3) | (13.6) | (9.6) | (6.3) | (4.7) | | | |

MIC=minimum inhibitory concentration.

^{a)}Excluding 149 strains of intrinsic resistance to imipenem.

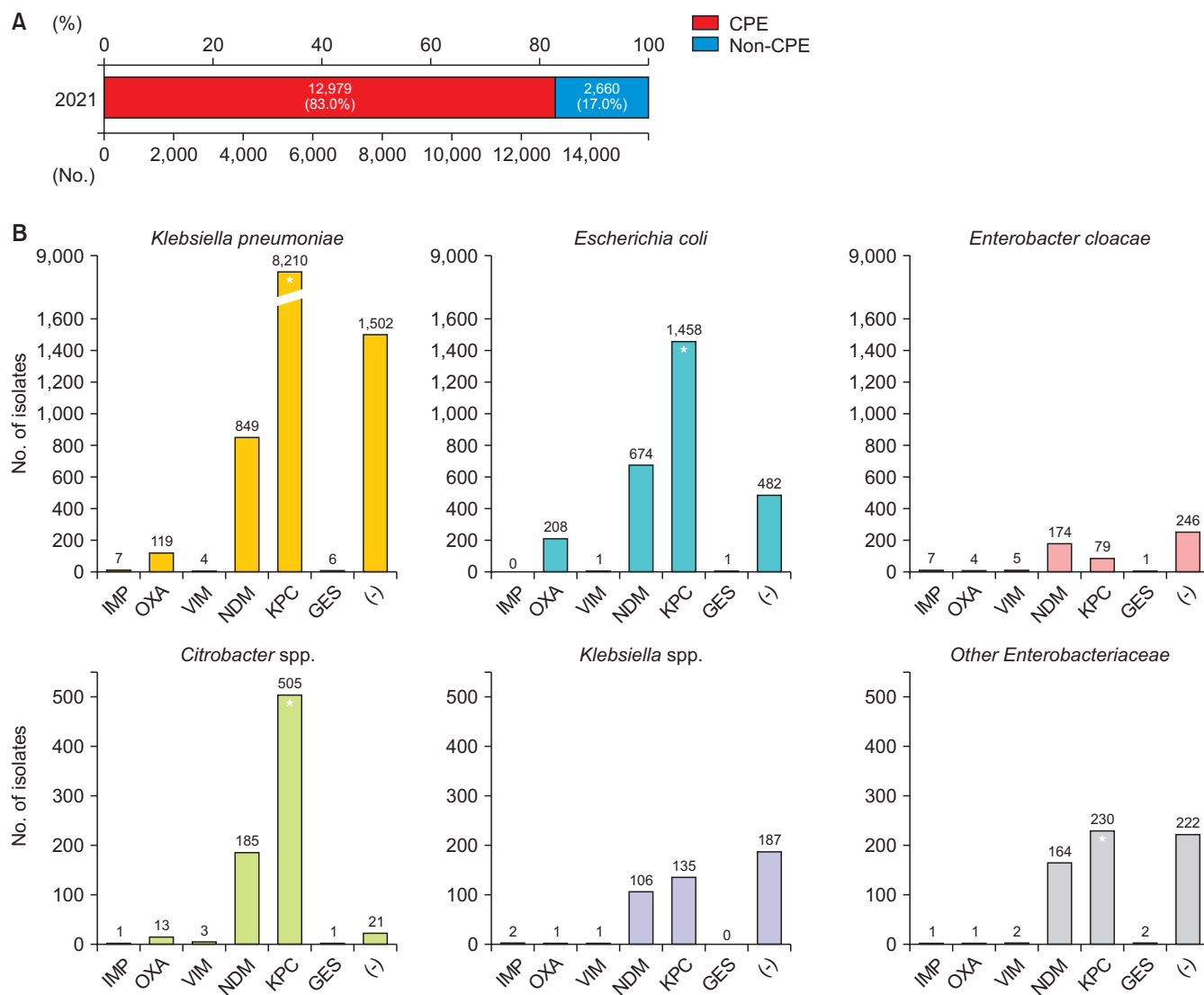


Figure 2. Rates for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) isolation and distribution of carbapenemase in the Republic of Korea, 2021

(A) Proportion of CPE and non-CPE, (B) distribution of carbapenemase subtypes by species. IMP=imipenemase; OXA=oxacillinase; VIM=Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; NDM=New Delhi metallo- β -lactamase; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES=Guiana extended-spectrum β -lactamase.

and OXA in 285 isolates (2.2%). A total of 192 isolates (1.5%) produced two or more types of carbapenemases. Among carbapenemase subtypes, KPC-2 was identified as the most common subtype in the ROK, accounting for 79.5% of all KPC types. Among NDM types, NDM-1 was the most common (12.0%), followed by NDM-5 (3.0%) and OXA-181 (1.9%). Approximately 1.5% of isolates produced two or more types

of carbapenemases, and these subtypes were OXA-181 and NDM-5 (0.4%), NDM-1 and KPC-2 (0.4%), and NDM-5 and KPC-2 (0.4%). In the ROK, CPE was mostly isolated in the metropolitan area, including Seoul, Incheon, and Gyeonggi (53.4%). The next most predominant region was the Gyeongnam region (including Busan, Ulsan, and Gyeongnam) (n=2,077, 16.0%), followed by the Gyeongbuk region

Table 3. Regional distribution of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* based on carbapenemase subtype

| Carbapenemase | | | | | | No. of isolates | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Total (%) |
|--------------------|----------|--------------------|-------|-------|-----------------|-----------------|-----|-----|-----------------|----------------|-----|-----------------|------------|-----|-----|---------------|------------------|----|----|------------|---------------|---------------|---------------|------------------|--|-----------|
| Name | Subtype | Seoul capital area | | | | Gyeongnam area | | | | Gyeongbuk area | | | Honam area | | | | Chungcheong area | | | | | Jeju area | Gang-won area | | | |
| | | SE | IC | GG | Total (%) | BS | US | GN | Total (%) | DG | GB | Total (%) | GJ | JB | JN | Total (%) | DJ | SJ | CB | CN | Total (%) | JJ (%) | GW (%) | | | |
| IMP | IMP-1 | 2 | - | 1 | 3 (0.0) | 1 | - | 1 | 2 (0.1) | 2 | - | 2 (0.1) | 1 | - | - | 1 (0.1) | - | - | - | - | - | 3 (2.3) | - | (0.1) | | |
| | IMP-4 | - | - | - | - | - | 1 | - | 1 (0) | 1 | 3 | 4 (0.2) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 5 (0) | | | |
| | IMP-etc. | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 (0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 (0) | | | |
| OXA | OXA-48 | 17 | 4 | 4 | 25 (0.4) | - | - | 1 | 1 (0.0) | - | 1 | 1 (0.1) | - | 2 | 2 | 4 (0.4) | - | - | - | 1 | 1 (0.1) | 1 (0.8) | - | 33 (0.3) | | |
| | OXA-181 | 128 | 5 | 10 | 143 (2.1) | 7 | - | 4 | 11 (0.5) | 17 | 9 | 26 (1.4) | 26 | 16 | 16 | 58 (5.3) | - | - | - | - | - | 1 (0.8) | 11 (8.5) | 250 (1.9) | | |
| | OXA-etc. | 2 | - | - | 2 (0.0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 (0) | | | |
| VIM | VIM-1 | 3 | - | 1 | 4 (0.1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 (0) | | | |
| | VIM-2 | - | 1 | - | 1 (0) | 2 | - | - | 2 (0.1) | - | - | - | 1 | - | 1 | 2 (0.2) | - | - | - | - | - | - | 5 (0) | | | |
| | VIM-etc. | 1 | - | - | 1 (0) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 (0) | | | |
| NDM | NDM-1 | 239 | 636 | 115 | 990 (14.3) | 68 | 41 | 143 | 252 (12.1) | 29 | 91 | 120 (6.4) | 10 | | | 85 (7.8) | 50 | 2 | 8 | 34 | 94 (12.4) | 12 (9.2) | 5 (3.8) | 1,558 (12.0) | | |
| | NDM-5 | 67 | 123 | 54 | 244 (3.5) | 28 | 3 | 19 | 50 (2.4) | 10 | 12 | 22 (1.2) | 1 | | | 37 (3.4) | 10 | - | 2 | 10 | 22 (2.9) | - | 8 (6.2) | 383 (3.0) | | |
| | NDM-etc. | 11 | 1 | 8 | 20 (0.3) | - | - | 8 | 8 (0.4) | - | 1 | 1 (0.1) | - | | | - | 1 | - | - | - | 1 (0.1) | - | 1 (0.8) | 31 (0.2) | | |
| KPC | KPC-2 | 3,111 | 1,253 | 1,013 | 5,377 (77.5) | 577 | 166 | 897 | 1,640 (79.0) | 932 | 725 | 1,657 (89.0) | 48 | 653 | 103 | 804 (73.8) | 169 | 7 | 77 | 372 | 625 (82.7) | 113 (86.3) | 98 (75.4) | 10,314 (79.5) | | |
| | KPC-3 | 6 | 4 | 5 | 15 (0.2) | 33 | - | 5 | 38 (1.8) | 3 | 2 | 5 (0.3) | 1 | 14 | 4 | 19 (1.7) | - | - | 1 | - | 1 (0.1) | 1 (0.8) | - | 79 (0.6) | | |
| | KPC-4 | - | 1 | 3 | 4 (0.1) | 1 | 1 | 2 | 4 (0.2) | 1 | - | 1 (0.1) | 2 | 2 | 37 | 41 (3.8) | - | - | - | - | - | - | - | 50 (0.4) | | |
| | KPC-etc. | 8 | - | 2 | 10 (0.1) | - | - | 39 | 39 (1.9) | - | - | - | - | - | - | - | 2 | - | - | - | 2 (0.3) | - | 2 (1.5) | 53 (0.4) | | |
| GES | GES-5 | 1 | - | - | 1 (0) | - | - | - | - | 5 | 1 | 6 (0.3) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 7 (0.1) | | |
| Etc. ^{a)} | OXA-181, | 11 | 1 | 4 | 16 (0.2) | 2 | - | 2 | 4 (0.2) | 9 | 2 | 11 (0.6) | - | 18 | - | 18 (1.7) | - | - | 1 | - | 1 (0.1) | - | 5 (3.8) | 55 (0.4) | | |
| | NDM-5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NDM-1, | 5 | 44 | - | 49 (0.7) | 1 | - | - | 1 (0) | - | 1 | 1 (0.1) | - | 2 | - | 2 (0.2) | - | - | - | 1 | 1 (0.1) | - | - | 54 (0.4) | | |
| | KPC-2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NDM-5, | 16 | 1 | 1 | 18 (0.3) | 19 | - | - | 19 (0.9) | 2 | 1 | 3 (0.2) | - | - | - | - | - | - | 1 | 6 (0.9) | - | - | 47 (0.4) | | | |
| | KPC-2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Etc. | 4 | 5 | 2 | 11 (0.2) | 1 | 1 | 2 | 4 (0.2) | 1 | - | 1 (0.1) | - | 17 | | 19 (1.7) | 1 | - | - | - | 1 (0.1) | - | - | 36 (0.3) | | |

IMP=imipenemase; OXA=oxacillinase; VIM=Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; NDM=New Delhi metallo- β -lactamase; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES=Guiana extended-spectrum β -lactamase. SE=Seoul; IC=Incheon; GG=Gyeonggi; BS=Busan; US=Ulsan; GN=Gyeongnam; DG=Daegu; GB=Gyeongbuk; GJ=Gwangju; JB=Jeonbuk; JN=Jeonnam; DJ=Daejeon; SJ=Sejong; CB=Chungbuk; CN=Chungnam; JJ=Jeju; GW=Gangwon.

^a) CRE which had two or more types of carbapenemase.

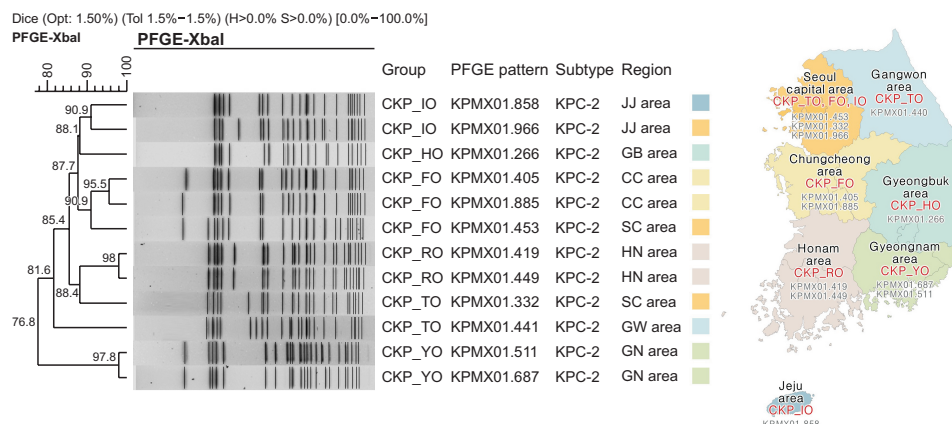


Figure 3. Dendrogram of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

PFGE=pulsed-field gel electrophoresis; KPC=*K. pneumoniae* carbapenemase; CC=Chungcheong; GB=Gyeongbuk; GN=Gyeongnam; GW=Gangwon; HN=Honam; JJ=Jeju; SC=Seoul capital.

(including Daegu and Gyeongbuk) (n=1,861, 14.3%). The isolation rate was below 10% in the Honam region (n=1,090), Chungcheong region (n=756), Jeju region (n=131), and Gangwon region (n=130). KPC-2, the most common carbapenemase subtype in the ROK, was the predominant subtype in all regions, with particularly higher rates in the metropolitan area (n=5,377, 52.1%), Gyeongbuk region (n=1,657, 16.1%), and Gyeongnam region (n=1,640, 15.9%). NDM-1, the next most common subtype, also showed a similar distribution, with the highest percentage in the metropolitan area (Table 3).

3. Genetic Relatedness of CPE Strains Isolated in Republic of Korea

To analyze the molecular genetic relatedness of CPE strains isolated in the ROK, 1,390 isolates of carbapenemase-producing *K. pneumoniae*, the most predominant CPE strain, were selected and analyzed using PFGE to identify the PFGE type in each region. The identified PFGE types were categorized into 142 groups based on a 90% similarity value. In the metropolitan area, the nationally prevalent CKP_TO, FO, and

IO were identified as the major groups, and the most common PFGE types were KPMX01.453, KPMX01.332, and KPMX01.966. In the remaining 6 regions, single groups, such as CKP_FO, CKP_HO, CKP_IO, CKP_RO, CKP_HO, and CKP_YO, were relatively predominant. Genetic relatedness was analyzed based on the most common PFGE types in each group. The PFGE types in the metropolitan area were $\geq 88.4\%$ similar to the PFGE types in Jeju, Chungcheong, and Honam regions. However, the PFGE types in the Gyeongnam region were $\leq 76.8\%$, similar to those in other regions, including the Gangwon region (Figure 3).

Discussion

The rapid spread of CRE infections in healthcare facilities has warranted CRE pathogen monitoring through molecular genetic assays, including DNA fingerprinting and whole-genome sequencing. Accordingly, we analyzed the trends of resistance as well as molecular genetic epidemic trends and characteristics among CRE strains isolated in the ROK in 2021. The number of CRE isolates has spiked in recent years, with 15,639

isolates reported in 2021. According to previous reports, this number is approximately 1.3 times higher than that in 2019 (11,810 isolates) and approximately 1.7 times higher than that in 2020 (9,234 isolates) [7]. The increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria, including CRE, in the country is attributed to inappropriate prescription and the abuse and misuse of antibiotics. In fact, the 2020 Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) statistics showed that ROK ranked the fourth among the OECD countries in terms of antibiotic usage for treating infectious diseases [8]. In the United States, despite a decrease in antibiotic surveillance and reporting during the COVID-19 pandemic, healthcare-associated infections related to antibiotic resistance have increased by more than 15% compared to those in 2019, and infections caused by CRE have increased by 35% [9]. This suggests that continuous management and surveillance of the globally rising trend of CRE infections was challenged by increased antibiotic prescriptions to treat respiratory symptoms and the shortage of isolation facilities within healthcare facilities amid the rampant COVID-19 pandemic [10]. The increase in CRE strains has also led to a significant rise in the number of CPE isolates, which increased by 77.8% from 7,299 isolates in 2020 to 12,979 isolates in 2021, with CPE accounting for 83.0% of all CRE isolates, an increase of approximately 4%p from 78.9% in 2020. The susceptibility of CRE strains to carbapenems differs based on the type of carbapenemase they produce. Despite harboring two or more carbapenemases as well as 6 major genotypes, CPE strains isolated in the ROK had a similar level of antibiotic susceptibility (MIC_{50} of 4–8 $\mu\text{g/ml}$) to all four carbapenem antibiotics. Furthermore, 13.3% (1,545 isolates) of CRE strains showed high-level resistance (MIC of 32 $\mu\text{g/ml}$ or higher) to carbapenems (Table 2). This suggests that the CRE

strains isolated in the ROK are equipped with additional mechanisms for acquiring resistance to multiple antibiotics in addition to producing carbapenemases.

The number of CPE strains isolated in the ROK has increased overall. The number of IMP-, OXA-, KPC-, and NDM-types has increased from that in the previous year, while that of VIM- and GES-types has remained constant [7]. In terms of the specific subtypes of carbapenemases, the incidence of KPC-2 and NDM-1 subtypes has increased approximately two-fold, with a relatively greater increase rate in the metropolitan region (Seoul, Incheon, and Gyeonggi) from where the two subtypes were most predominantly isolated. However, isolation of the KPC-3 subtype increased in Busan (37 strains), metropolitan area (15 strains), and Jeonbuk region (14 strains), with a three-fold increase in the isolation rate compared to that in the previous year.

Among the CPE strains isolated in the ROK, KPC-2-producing *K. pneumoniae* remain the most prevalent, exhibiting a yearly average increase of approximately 50.7% since 2017, from 1,802 isolates (59.4%) in 2017 to 8,159 isolates (76.7%) in 2021. Molecular genetic analysis of domestically isolated CR-*K. pneumoniae* has revealed that KPC-2-producing strains are the major pathogen in all regions. It thus appears that KPC-2-producing *K. pneumoniae* have already become indigenized in the country as the major pathogen of CRE infections. KPC-type carbapenemases are widely recognized as the most prevalent mechanism of carbapenem resistance worldwide, and outbreaks of KPC-2-producing *K. pneumoniae* have been reported in multiple countries, including the United States, Europe, and China [11–13]. In the ROK, the genetic relatedness of KPC-2-producing *K. pneumoniae* across regions suggests the possibility of mass outbreaks in various

regions. Contrary to our expectations, low PFGE similarity was found among isolates from regions close to each other, such as in those from Gyeongnam region and from Gyeongbuk and Honam regions, indicating that a particular clone may have spread and become established within the Gyeongnam region. Moreover, the fact that several regions had their own predominant PFGE type, such as Gangwon (CKP_TO), Chungcheong (CKP_FO), Gyeongbuk (CKP_HO), Gyeongnam (CKP_YO), Honam (CKP_RO), and Jeju (CKP_IO) suggests that different KPC-2-producing *K. pneumoniae* clones cause epidemics in different regions. Additionally, the fact that the metropolitan area harbors the major PFGE groups shown in adjacent regions (CKP_TO, FO, and IO) highlights the possibility of inter-regional transmission through various routes, such as inter-hospital transmission via patients or healthcare workers.

In this study, we elucidated the trends of CRE infections in the ROK by analyzing the characteristics and genetic relatedness of CRE pathogens isolated in the ROK in 2021. Our findings will serve as useful foundational data for controlling antibiotic-resistant bacteria in the country. However, it is important to establish a system for continually generating and sharing information to accurately understand the trend of CRE prevalence in the ROK and to enable effective national management of antibiotic-resistant infectious diseases in a preventive capacity.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of

interest to declare.

Author Contributions: Data curation: MKK, SJ. Formal analysis: MKK, SJ. Visualization: MKK. Writing – original draft: MKK. Supervision: ES, JK, JY. Writing – review & editing: ES, JK, JY.

References

1. McKenna M. Antibiotic resistance: the last resort. *Nature* 2013;499:394-6
2. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:18.
3. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:153-63.
4. Zhang R, Chan EW, Zhou H, Chen S. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains in China. *Lancet Infect Dis* 2017;17:256-7.
5. Jean SS, Lee NY, Tang HJ, Lu MC, Ko WC, Hsueh PR. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* infections: Taiwan aspects. *Front Microbiol* 2018;9:2888.
6. Takeuchi D, Kerdsin A, Akeda Y, et al. Nationwide surveillance in Thailand revealed genotype-dependent dissemination of carbapenem-resistant *Enterobacterales*. *Microb Genom* 2022;8:000797.
7. Joo S, Kim M, Shin E, Kim J, Yoo J. Molecular characteristic analysis and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) isolates in the Republic of Korea, 2017-2020. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:3790-804.
8. Pharmaceutical market: pharmaceutical consumption [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://stats.oecd.org/>
9. Centers for Disease Control and Prevention, editor. COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022. U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022.

10. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:433-41.
11. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004;39:55-60.
12. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:348-52.
13. Yang J, Ye L, Guo L, et al. A nosocomial outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: dissemination of ST11 and emergence of ST37, ST392 and ST395. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E509-15.

고혈압 유병률 현황, 2021년

만 19세 이상 고혈압 유병률(연령표준화)은 2021년 기준, 남자(25.2%)가 여자(17.1%)보다 8.1%p 높았다(그림 1). 남녀 모두 나이가 많을수록 고혈압 유병률이 높았고, 특히 여자 70세 이상(69.9%)에서 가장 높았다(그림 2).

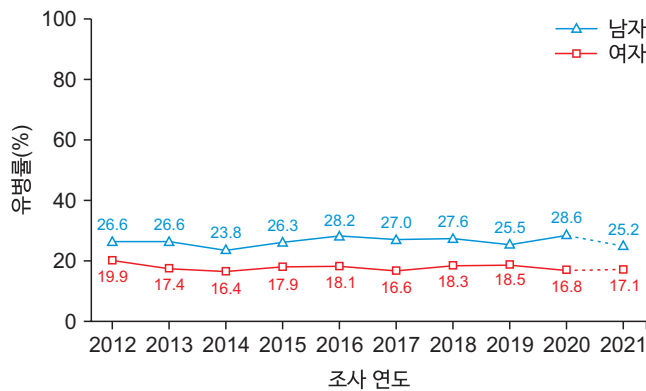


그림 1. 고혈압 유병률 현황

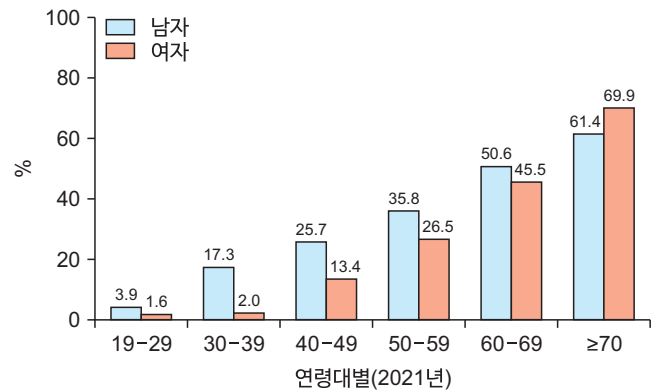


그림 2. 연령대별 고혈압 유병률, 2021년

*고혈압 유병률: 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상 또는 고혈압 약물을 복용하는 분을

†2021년 비수는청진혈압계에서 진동형혈압계로 변경되어 추이 비교 시 주의 필요

§연도별 지표값은 2005년 추계인구로 연령표준화

출처: 2021 국민건강통계, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Current Status of the Prevalence of Hypertension, 2021

The age-standardized prevalence of hypertension among Korean adults aged ≥ 19 years was higher men (25.2%) than women (17.1%), with a different of 8.1%p (Figure 1). The prevalence increased with age both men and women, and it was the highest in women aged 70 years and over (69.9%) (Figure 2).

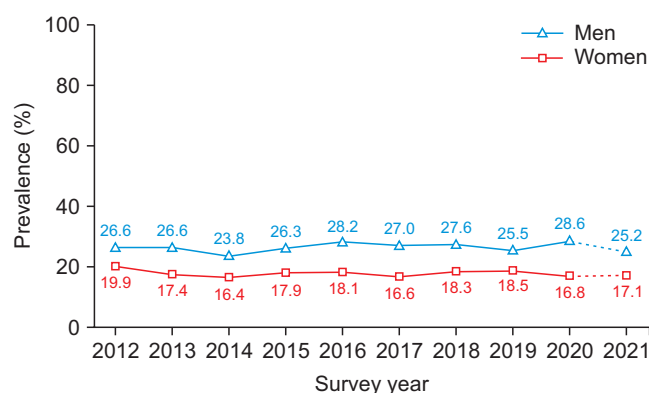


Figure 1. Current status in prevalence of hypertension

*Prevalence of hypertension: the proportion of people with systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg, or taking anti-hypertensive medications.

[†]Sphygmomanometers were changed from mercury-free auscultatory device to mercury-free oscillometric devices in 2021; trend comparison is not recommended.

[§]Age-standardized prevalence was calculated using the 2005 population projections for Korea.

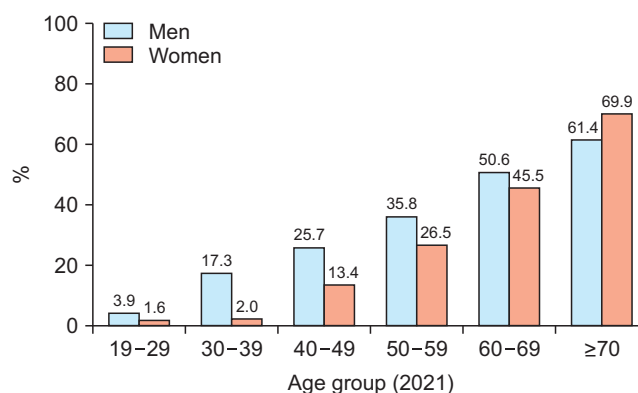


Figure 2. Prevalence of hypertension by age group, 2021

Source: Korea Health Statistics 2021, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

Reported by: Division of Health and Nutrition Survey and Analysis, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency