

위산억제제와 항생제 병용이 다제내성균 감염 위험도 증가시켜

- 병원기반 인간 마이크로바이옴 연구개발사업으로 장관내 다제내성균 종단연구 수행
- 위산억제제와 항생제 병용 투여는 장내 미생물 간 항생제 내성 유전자 전파 활성화로 카바페넴 내성 장내세균 감염 위험도 증가

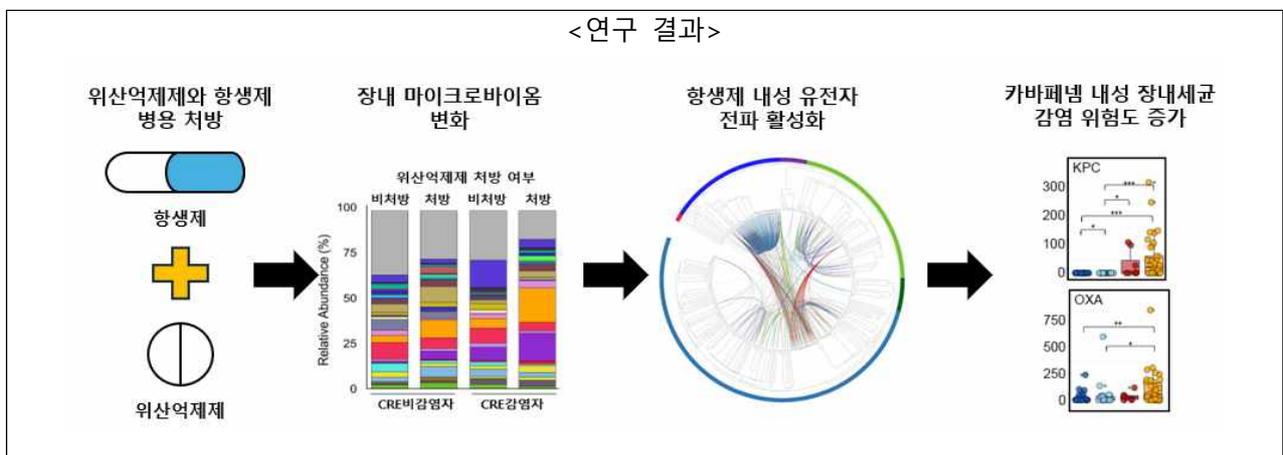
질병관리청(청장 지영미) 국립보건연구원(원장 박현영) 국립감염병연구소(소장 장희창)는 위산억제제*와 항생제 병용이 장내 마이크로바이옴** 내 항생제 내성 전파를 활성화 해 카바페넴 내성 장내세균 감염 위험도가 증가한다는 연구결과를 전문학술지에 발표하였다('24.4.).

* 위산억제제 : 위염이나 위식도역류질환, 소화성궤양 등을 치료하는 위산조절제로, 많이 사용하는 약제는 양성자펌프억제제(PPI)이다.

** 마이크로바이옴 : 다양한 미생물 종들로 구성된 생태계를 의미하며, 장 마이크로바이옴은 인체의 건강과 질환에서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.

이번 연구는 병원기반 인간 마이크로바이옴 연구개발사업 중 장관 내 다제내성균의 탈집락화를 위한 마이크로바이옴 종단 연구 학술용역과제*에서 중환자 대상 장관내 다제내성균 종단연구를 통해 분석한 결과이다.

* 국립보건연구원 병원기반 인간마이크로바이옴 사업중 장관 내 다제내성균의 탈집락화를 위한 마이크로바이옴 종단 연구 수행 결과로 본 연구용역 연구팀은 국립보건연구원 인수공통감염연구과, 연세대학교, 한림대학교, (주)셀트리온임.



카바페넴 내성 장내세균 감염증*은 현재 치료 약제가 제한적이며 균혈증 발생 시 사망률이 매우 높아 전세계적으로 긴급한 항생제 내성 위협으로 보고되고 있다.

* 카바페넴 내성 장내세균 감염증: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE)로 알려진 감염증으로 다제내성균 감염의 하나.

전세계적으로 카바페넴 내성 장내세균 감염증에 장내 마이크로바이옴의 영향에 대한 연구가 활발히 수행되고 있으나, 아직 연구 내용이 미흡하다.

또한 항생제 외 약제인 위산억제제의 위험도가 일부 알려져 있으나 장내 마이크로바이옴을 통한 메커니즘 연구는 부족한 상황이다.

본 연구과제 연구진은 중환자실에 입원 후 카바페넴 내성 장내세균을 보균하는 환자와 그렇지 않은 환자 총 282명의 임상 정보를 분석한 결과 항생제와 위산억제제의 병용 투여가 카바페넴 내성 장내세균 감염증의 위험도를 높인다는 것을 확인하였다.

이 중 분변 검체를 확보할 수 있는 98명의 환자에서 장내 마이크로바이옴 분석을 수행한 결과 항생제와 위산억제제를 동시 처방할 시 마이크로바이옴의 변화와 함께 다양한 세균들 사이에서 항생제 내성 유전자의 전파가 위산억제제 비 처방군에 비해 활발히 일어난다는 것을 확인하였다.

따라서, 연구진은 항생제 처방 시 위산억제제(특히, 양성자펌프억제제) 동시 처방에 주의를 하여야 하며, 위산억제제 과용이 장내 마이크로바이옴에 영향을 주어 카바페넴 내성 장내세균 감염증 등의 부작용을 유발할 수 있으므로 항생제와 위산억제제의 적정 사용 전략 마련 및 그 효과 검증이 필요하다고 설명했다.

이번 연구 결과는 미생물학 분야 최상 저널인 ‘장내 미생물’(Gut Microbes IF : 12.2, JCR : 7.69%)에 2024년 4월 게재되었다.

※ 논문명: Proton pump inhibitors increase the risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization by facilitating the transfer of antibiotic resistant genes among bacteria in the gut microbiome.

국립보건연구원은 질환 중심의 임상 연계 마이크로바이옴 연구를 통해 우수한 연구결과 및 성과를 지속 창출, 관련 연구자들이 활용할 수 있도록 하겠다고 밝혔다.

<붙임> 연구 성과 및 주요 내용

담당 부서	감염병연구센터	책임자	과 장	이광준 (043-913-4850)
<총괄>	인수공통감염연구과	담당자	연구사	김정욱 (043-913-4865)



□ 연구성과 정보

논문명	Proton pump inhibitors increase the risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization by facilitating the transfer of antibiotic resistance genes among bacteria in the gut microbiome
저널명	<i>Gut Microbes</i>
키워드	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, proton pump inhibitors, gut microbiome, antibiotic resistance gene, metagenome-assembled genome
DOI	https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2341635
저자	이임창, 조재원, 우흥정, 석기태, 이승순, 김봉수
공개시점	학술지 게재 2024년 4월 19일
사사	국립보건연구원 병원기반 인간 마이크로바이옴 연구개발 사업 (과제번호: 2023-ER2107-00)

□ 연구의 배경 및 필요성

- 카바페넴 내성 장내세균 감염증(CRE)은 다제내성균 감염증 중 하나로 전세계적으로 위험도가 높은 감염병임.
- 장내 마이크로바이옴이 장내 병원균 감염 방어에 중요한 역할을 하고 있다는 사실이 알려지면서, 다제내성균 감염에서 장내 마이크로바이옴 연구가 활발히 이루어지고 있으나, 다양한 임상 정보와 항생제 이외의 약제의 영향성에 대한 연구는 아직 부족한 상황임.
- 본 연구에서 중환자실에 입원한 환자 중 입원 기간 동안 장내에 CRE의 집락화가 나타난 환자와 그렇지 않은 환자의 장내 마이크로바이옴과 임상 정보의 분석을 통해 CRE 감염의 위험 요인과 장내 마이크로바이옴 기반 메커니즘 연구를 수행함.

□ 연구내용

- 중환자실 입원 후 CRE 감염증이 일어난 환자와 그렇지 않은 환자 282명의 임상 정보 분석.
 - 중환자실 입원 환자의 CRE 감염에서 지속적인 항생제 사용이 가장 높은 위험 인자이며, 위산억제제(PPI)가 항생제 다음으로 CRE 감염 위험도를 높이는 인자로 분석됨.

- 항생제와 위산억제제 동시 처방의 위험도를 평가한 결과 항생제와 위산억제제의 동시 처방이 항생제 단독 처방에 비해 CRE 감염 위험도를 유의하게 높인다는 것을 확인함.

○ 위산억제제의 장내 마이크로바이옴 영향 분석

- 위산억제제 처방에 따른 장내 마이크로바이옴 영향을 분변을 확보할 수 있는 98명의 중환자로부터 분석을 수행함.
- 입원기간 동안 CRE를 장내에 보균한 그룹과 그렇지 않은 그룹 모두에서 위산억제제가 장내 마이크로바이옴을 변화시킨다는 것을 확인함.
- CRE 보균 환자 중 항생제와 위산억제제를 동시 처방한 경우 카바페넴 내성 유전자가 유의적으로 증가한다는 것을 확인함.

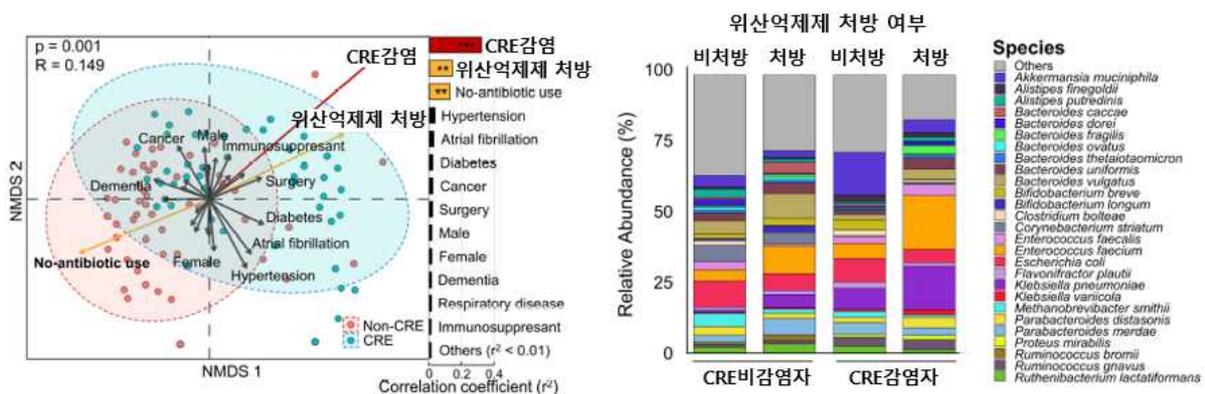


그림 1. CRE감염환자와 비감염환자의 장내 마이크로바이옴 비교 및 영향을 주는 인자 분석(좌 그림)과 CRE감염환자와 비감염환자의 위산억제제 처방 여부에 따른 장내 마이크로바이옴 차이 분석(우 그림)

○ 항생제와 위산억제제 동시 처방에 따라 장내 마이크로바이옴 내 항생제 내성 유전자 전파 양상 분석

- 카바페넴 내성 장내세균(CRE) 감염증은 장내 마이크로바이옴 내 항생제 내성 유전자의 존재 및 전파와 관련되어 있다고 보고되어 있음.
- CRE 보균자 내에서 위산억제제와 항생제를 동시 처방받은 그룹과 항생제만 처방받은 그룹의 항생제 내성 유전자 전파를 분석함.
- 그 결과, 항생제와 위산억제제를 동시 처방받은 그룹에서 항생제만 처방받은 그룹에 비해 항생제 내성 유전자의 전파가 보다 다양한 세균종들

사이에서 활발히 일어난다는 것을 확인함.

- 특히, 분석 결과의 정확도를 높이기 위해 염기서열이 완벽히 일치하는 유전자의 전파를 확인한 결과 위산억제제와 항생제를 동시 처방받은 그룹에서 항생제 내성 유전자의 전파가 활발히 일어남을 확인함.
- 따라서, 위산억제제와 항생제를 동시 처방하는 경우 장내 마이크로바이옴 내 항생제 내성 유전자의 전파가 보다 활성화되어 카바페넴 내성 장내세균 감염증의 위험도가 높아짐.

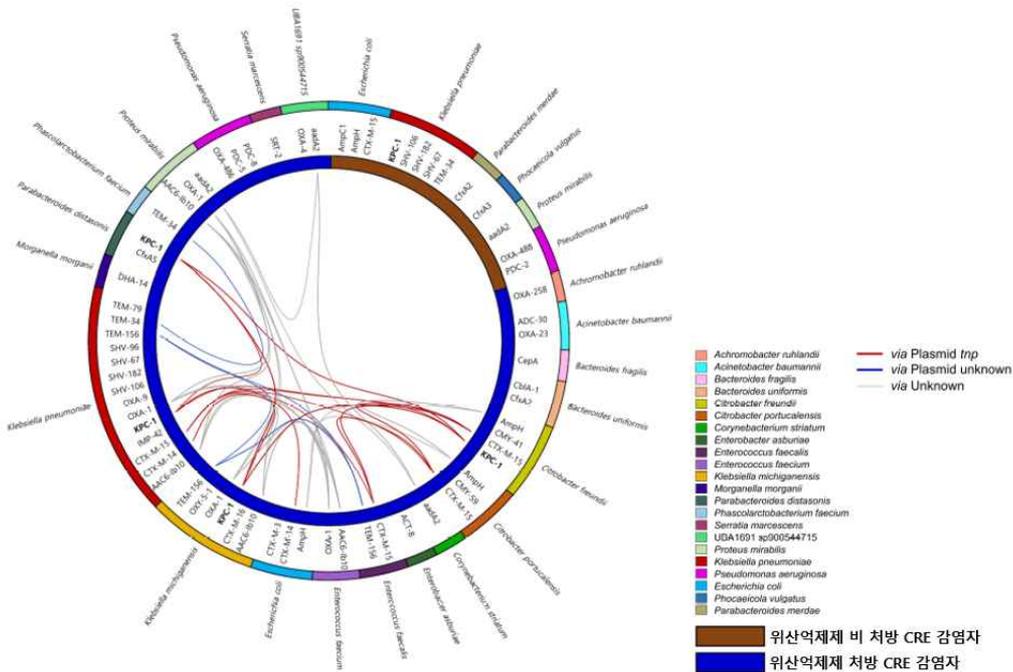


그림 2. 위산억제제 비 처방 CRE 감염자(갈색; 안쪽 원)와 위산억제제 처방 CRE 감염자(파란색; 안쪽 원) 장내 미생물 군주 간 항생제 내성 전파 양상

□ 연구성과/기대효과/향후계획

- 항생제와 위산억제제 동시 처방에 따른 장내 마이크로바이옴 내 항생제 내성 전파 위험성의 근거 자료 제시.
- 임상에서 위산억제제 남용을 줄여야 하는 근거 자료 마련.
- 향후 다제내성균 치료 및 저감을 위해 임상적 관리 방안 마련 및 마이크로바이옴 활용법 개발을 수행할 예정임.