

발 간 등 록 번 호

11-1471057-000576-01

## 바이오의약품 정보자료집

### MRSA(메티실린 내성 황색포도알균) 백신 개발 동향 정보집

2022. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오의약품연구과

이 정보집은 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원에서 시행한 용역연구개발과제의 연구결과를 바탕으로 정보 제공을 목적으로 마련한 것입니다.

본 정보집에서 기술한 내용은 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 또한 제시된 정보 등은 2022년 12월 현재의 과학적 근거를 바탕으로 기술된 것으로 최신 과학의 발전으로 수정될 수 있습니다.

또한 여기에 제시된 정보 등은 식약처의 정책이나 연구 및 심사 방향과는 다를 수 있음을 알려드립니다.

※ 과제명/주관연구기관/과제번호/총연구기간:

MRSA 항생제내성 세균백신의 품질 및 효능 평가에 관한 탐색 연구/경상대학교 산학협력단/21172생물안194//2021.2.1.~2021.11.30

※ 본 정보집에 대한 의견이나 문의사항이 있으면 식품의약품안전평가원 의료제품연구부 바이오의약품연구과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4704, 4714

팩스번호: 043-719-4700

# 목 차

## 제1장 항생제 내성균 현황

1. 서론	
1.1. 항생제 내성균의 정의	1
1.2. 항생제 내성 획득 기전	1
2. 항생제 내성균의 특성	
2.1. 메티실린 내성 황색포도알균	4
2.2. 반코마이신 내성 장알균	7
2.3. 마크로라이드 내성 폐렴알균	10
2.4. ESBL 생성 폐렴간균과 대장균	12
2.5. 다제내성 녹농균	14
2.6. 다제내성 아시네토박터균	16
2.7. 카바페넴 내성 장내세균	19

## 제2장 항생제 내성균 발생 현황

1. 국내 항생제 내성균 발생 현황	
1.1. 국내 발생 항생제 내성균 지정감염병 종류	21
1.2. 주요 균종별 내성률	22
1.3. 발생 현황	24
2. 국내외 항생제 내성균 발생 동향 분석	
2.1. 항생제 내성균 발생 동향 분석	26
2.2. 국가간 균종별 항생제 내성률 비교	27
3. MRSA 국외 발생 현황	
3.1. 북미	31
3.2. 중남미	32
3.3. 아시아	32
3.4. 오세아니아	34
3.5. 유럽	36
3.6. 아프리카	38

## 제3장 MRSA 백신의 개발 현황

1. 서론	
1.1. MRSA균	39
2. MRSA 백신의 개발 현황	
2.1. 백신 개발 전략 및 개발의 난점	41
2.2. 국내 MRSA 백신 개발 동향	41
2.3. 국외 MRSA 백신 개발 동향	42

# 목 차

3. MRSA 백신의 기술 추이	
3.1 MRSA 백신의 기술 추이 .....	48
3.2 비임상/임상시험에 적용된 MRSA 백신의 항원 .....	49
3.3 MRSA 백신의 상용화가 어려운 주된 이유 .....	54
4. MRSA 백신의 주요 항원 선정시 고려 사항	
4.1 백신 항원의 조건 .....	55
4.2 숙주의 면역 유도 능력 등 분석 .....	55
4.3 백신 개발에 유용한 항원 .....	56
4.4 백신 개발에 유용한 면역증강제(adjuvant) .....	57
5. MRSA 백신 개발 고려 사항	
5.1 <i>S.aureus</i> 독소 중화를 목적으로 한 백신 개발 .....	59
5.2 복합 항원 백신의 개발 .....	59
5.3 제조 관련 고려 사항 .....	60
5.4 비임상시험시 고려 사항 .....	62
5.5 임상시험시 고려 사항 .....	64

## 참고자료 1. 항생제의 종류와 특징

## 참고문헌

# 제1장 항생제 내성균 현황

## 1. 서론

### 1.1 항생제 내성균의 정의

- 항생제 내성은 미생물이 항생제에 노출되어도 항생제에 저항하여 생존할 수 있는 약물 저항성을 의미함. 이는 항생제의 공격에 살아남기 위한 세균의 생존 전략이라고 볼 수 있으며 일부 내성유전자는 수평적 전달이 가능하여 다른 균으로 이동하여 내성을 전파하기도 함[1]
- 항생제 내성균이란 하나 이상의 항생제에 대해 내성을 보유하게 되어 항생제에 노출되어도 생존할 수 있는 약제 내성균을 의미함[2]
- 질병의 빈도가 높은 세균의 유전적 변이(돌연변이)를 통해 항생제에 대해 저항성을 가지게 되고, 이에 대응하기 위해 더 강한 항생제를 사용하게 되는데 결국 어떤 강력한 항생제에도 저항할 수 있는 박테리아가 생겨 이를 슈퍼박테리아(super bacteria)라고 함[3]
- 항생제 내성균이 생기는 이유는 특히 저개발국가에서 감염성 질환에 대한 항생제 남용이 주된 원인으로 작용하며, 예로 약을 먹다가 임의로 복용을 중단하거나 하면 남아있는 세균이 유전자 변이를 일으켜 내성균이 발생하게 됨

### 1.2 항생제 내성 획득 기전

- 세균은 크게 항생제의 작용기전과 관련된 유전자에 돌연변이를 일으키거나, 수평적 유전자 이동(horizontal gene transfer, HGT)을 통해 내성 인자를 가진 외부 DNA를 획득하는 방법으로 항생제 내성을 획득함[2, 3, 4]

#### 1.2.1 돌연변이적 내성

- 항생제의 작용기전에 영향을 주는 유전자에 돌연변이가 일어나 내성 획득
- 한번 내성 돌연변이가 나타나기 시작하면 항생제에 취약한 세균은 도태되고 내성 돌연변이의 우세가 나타남
- 일반적으로 돌연변이를 통해 항생제 내성을 획득한 세균은 다음과 같은 메커니즘 중 하나를 통해 항생제의 작용기전을 변화시킴(그림 1)

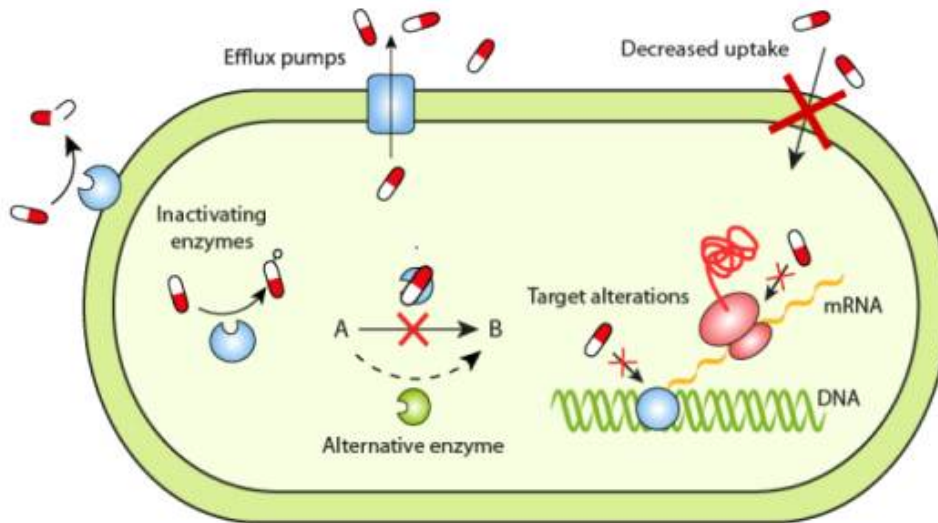


그림 1. 박테리아의 항생제 내성 획득 기전[3]

#### 1.2.1.1 항생제 표적 부위의 변화(Alternation of target site, decreasing the affinity for the drug)

- 항생제의 표적이 되는 부분의 구성이나 구조를 변화시켜 내성을 획득
- 대표적인 예로 페니실린(penicillin)이 결합하는 페니실린 결합 단백질(PBP)을 변형시키는 세균이 있고, 일부 세균은 23S rRNA를 변형시켜 에리스로마이신(erythromycin)과 클로람페니콜(chloramphenicol)이 리보솜에 결합하는 것을 막음
- 또한 이동성 유전 인자(mobile genetic elements, MGE) 유전자는 표적 부위를 보호하는 단백질을 코딩하여 항생제 내성을 가지게 해주는데, 이러한 기전에 영향을 받는 항생제로는 테트라사이클린(tetracycline; Tet[M]과 Tet[O]), 플루오로퀴놀론계(fluoroquinolones; Qnr) 및 퓨시드산(fusidic acid; FusB and FusC)이 있음

#### 1.2.1.2 항생제의 세포 내 수송 저하(Decreased uptake)

- 막의 투과성을 낮춰 항생제가 세포 내로 들어가는 것을 막음으로써 항생제의 농도를 저하
- *Pseudomonas*와 *A. baumannii*의 베타락탐계(*Enterobacteriaceae*와 비교) 또한 포린의 감소되고 달라진 발현으로 침투를 막음

#### 1.2.1.3 세포 밖으로 항생제를 배출(Activation of efflux pump)

- 세균은 막이나 세포벽에 있는 펌프를 생성할 수 있는데, 이는 신호 분자 및 영양소와 같은 다양한 화합물을 운반
- 테트라사이클린계, 마크로라이드계, 플루오로퀴놀론계 등의 항생제는 유출펌프에 의해 밖으로 배출되어 항생제가 높은 농도가 되는 것을 막음

#### 1.2.1.4 새로운 생화학적 경로 개발(Alternation of metabolic pathway)

- 일부 세균들은 엽산의 생합성이 필요하지 않고 외부로부터 이미 만들어진 엽산을 섭취하는 기전을 획득하여 엽산의 생합성을 막는 설파계 항생제에 내성을 갖게 됨

#### 1.2.1.5 항생제 불활성화(Drug inactivation)

- 대표적인 예로 일부 세균은  $\beta$ -lactamase를 분비하여 항생제의 베타락탐 고리를 파괴하여 항생제를 불활성화시킴
- 몇몇 세균은 항생제에 다른 화학 그룹을 추가하여 항생제를 불활성화시키는데, 아세틸화(aminoglycosides, 클로람페니콜, streptogramins), 인산화(aminoglycosides, 클로람페니콜) 및 아데닐화(aminoglycosides, lincosamides)가 대표적임

#### 1.2.2 수평적 유전자 이동(Horizontal gene transfer)

- 수평적 유전자 이동(Horizontal gene transfer, HGT)를 통해 외부 유전자를 획득하는 것은 세균 진화에 가장 중요한 방법의 하나이며, 이것이 때때로 항생제 내성을 가질 수 있게 해줌[3, 4]
- 임상에서 사용되는 항생제 대부분은 자연(주로 토양)에서 유래한 것들이 많은데, 세균은 이러한 환경을 공유하고 있으며 '환경적 저항체'는 항생제 내성 획득의 원천임
- 항생제 저항성 유전자를 축적하는 가장 효율적인 방법의 하나는 인테그론(integron)을 이용한 방법으로 이것은 강력한 유전자 교환의 전략과 세균 진화의 주요한 요인 중 하나로 작용
- 일반적으로, 세균은 세 가지 주요한 전략(형질전환, 파지에 의한 형질도입, 접합)을 통해 외부 유전 물질을 획득함

## 2. 항생제 내성균의 특성

- 최근 국내를 포함하여 전 세계적으로 문제가 되는 항생제 내성균은 약 수십 종에 이르고 있으며 그중 사회적인 문제를 유발하고 있는 대표적인 항생제 내성균은 아래와 같음(표 1)

표 1. 국내·외 항생제 내성균의 주요 특징

구분	병원균	그람염색	모양	배양조건
1	메티실린 내성 황색포도알균 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA)	+	구균	통성 혐기성
2	반코마이신 내성 장알균 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> , VRE)	+	구균	통성 혐기성
3	마크로라이드 내성 폐렴알균 (macrolide-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	+	구균	통성 혐기성
4	ESBL* 생성 Klebsiella 폐렴균 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	-	간균	통성 혐기성
5	ESBL 생성 대장균 ( <i>Escherichia coli</i> )	-	간균	통성 혐기성
6	다제 내성 녹농균 (multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	-	간균	호기성
7	다제 내성 아시네토박터균 ( <i>Acinetobacter</i> species)	-	간균	절대 호기성
8	카바페넴 내성 장내세균 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)	-	간균	통성 혐기성

\* ESBL: Extended spectrum  $\beta$ -lactamase

### 2.1. 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

- 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)는 그람음성균에 속하는 구형의 세균으로, 건강한 사람의 피부, 피부샘, 코와 장 같은 점막에 상재해 상처에 감염을 일으킴[5]
- 이러한 균 중 메티실린(methicillin)에 내성을 가지는 돌연변이를 MRSA라고 함
- 사람에서 감염의 가장 흔한 원인 중 하나로, 혈류, 피부 및 연조직, 하부 호흡기에 영향을 주어 심내막염, 골수염과 같은 감염을 일으킬 수 있음
- 병원에서 일어나는 감염의 흔한 원인균은 황색포도알균이며, 감염된 황색포도알균 중 약 80%가 MRSA일 정도로 공중보건학적으로 매우 중요함

#### 2.1.1 감염경로

- 황색포도알균(*S. aureus*)은 농양, 창상감염 등의 피부감염이나 폐렴, 패혈증 등의 원인균으로써 건강한 사람의 피부에서도 검출되는 가장 흔한 병원성 세균임[6,7]
- 포도알균은 사람의 피부와 구강 이후 점막의 상재균으로, 포도알균 중에서 황색포도알균은 40~50%가 건강한 사람의 비강 앞쪽에 상재균으로 검출되며, 화농성 염증 등 다양한 감염증을 일으킬 확률이 높음
- 비강 외에 피부와 점막, 호흡·소화·비뇨기계 등 다양한 곳에 병원성을 띄지 않는 상재균의 형태로 존재하며, 감염된 의료기기나 집기, 공기 등 환경에도 넓은 영역에 존재함



- 수술환자나 노약자, 면역체계가 약한 사람의 경우, 평범한 MRSA 감염이라도 심각한 감염증으로 확대되어 치명적인 결과로 이어질 확률이 높음
- 피부에서 피부로 직접적인 접촉으로 감염될 수 있으며. 감염된 사물의 표면, 보균자와 함께 사용한 수건, 붕대나 밴드 등을 통해서도 감염될 수 있음
- 미국 CDC에서는 MRSA 감염전파 위험 요소를 '5C'로 지정하는데, 이는 군중이 많은 곳(Crowding), 잦은 피부 접촉(frequent skin-to-skin Contact), 피부의 상처 부위(Compromised skin), 오염된 물건, 사물의 표면(Contaminated items and surfaces), 청결 부족(lack of Cleanliness)을 의미함
- 이러한 5가지 위험 요소가 해당하는 곳은 여러 사람이 모이는 학교, 기숙사, 군부대, 공공센터 등이며, 이외에도 접촉이 격렬한 스포츠의 경우 상처 부위나 피부 접촉으로 감염될 수도 있음
- 의료계 종사자 역시 감염위험이 크며, 병원발 감염이 주된 HA-MRSA(hospital-acquired MRSA)는 병원에 입원하거나 했던 경과가 있는 경우, 장기간 병원이나 투석센터에서 치료받은 경우, 최근까지 항생제 투여가 많았던 환자 등에서 감염을 보임

## 2.1.2 역학

### 2.1.2.1 출현

- 1960년 황색포도알균이 분비하는 베타락탐 분해효소에 안정적인 메티실린(methicillin)이 개발되었으나, 곧이어 1961년 영국에서 처음으로 메티실린 내성 황색포도알균이 출현[8]
- 1980년대 이후 병원에서 만연하게 됨
- 과거 MRSA 감염의 대부분은 병원에서 발생하였고 따라서 1년 이내에 입원 혹은 수술받거나 장기 요양소에 거주한 경우, 중심정맥관 또는 위조루 등의 의료기구를 갖고 있는 경우 및 욕창이 있는 경우가 위험인자로 분류됨
- 최근에는 위와 같은 기존 위험인자가 없는 사람에서 발생하는 지역사회 관련 메티실린 내성 황색포도알균 (community-associated MRSA, CA-MRSA)이 출현하고 있음
- MRSA 감염의 치료를 위해 반코마이신(vancomycin) 사용이 증가하여, 2002년부터 미국 등지에서 고도 내성 황색포도알균(반코마이신 내성 *S. aureus*)이 출현

### 2.1.2.2 전파

- MRSA 감염자 또는 보균자로부터 다른 대상자에게 전파
- 의료인의 손을 통한 전파, 폐렴 환자로부터 공기를 통한 전파

### 2.1.3 임상증상

- *S. aureus*는 화농성(고름 형성) 감염을 일으키는 균으로 피부 농양의 주요 원인균으로 알려짐[8]
- 대부분의 인체 장기에 농양 병소를 형성하고 패혈증, 심내막염, 뇌수막염, 폐렴, 골수염 등의 전신감염
- 감염 시 발적, 두통, 근육통, 오한, 고열, 피로, 기침, 호흡곤란, 흉통 등의 증상을 보임

### 2.1.4 치료방법

- 베타락탐 항생제뿐만 아니라 여러 가지 다른 항생제에 대해서도 내성이 있음[9]
- 반코마이신, 테이코플라닌(teicoplanin) 등 glycopeptide 계열 항생제를 정맥 주사로 투여
- 전신감염은 없으나 콧구멍에서 보균하는 경우 박트로반(Bactroban, mupirocin) 연고를 바름
- 습진이나 욕창에 국소적으로 감염 시 박트로반을 발라 치료
- 농양이 있는 경우에는 외과적 방법으로 제거
- 최근 MRSA에 대항하여 세프트롤린(Ceftaroline), 세프트비프로(Ceftobiprole), 달반스(Dalvance) 등 이외에도 다양한 항생제가 개발되었음

### 2.1.5 검사(진단)방법

- 환자의 조직, 혈액, 배액물 등에서 균을 채취해 배양하여 항생제 내성 검사를 통해 진단할 수 있음
- 5% sheep blood agar뿐만 아니라 특수 영양분이 첨가되지 않은 보통 배지에서도 자라므로 일반 배양기에서 18~20시간 정도 배양하면 colony를 관찰할 수 있음
- 폐렴과 패혈증 증상을 가진 환자는 진단 시 혈액배양검사가 필수
- 진단을 위한 검사 기준은 다음과 같음(표 2)
  - 임상검체에서 메티실린내성 황색포도알균 분리 동정
    - \* 분리된 황색포도알균에서 옥사실린 또는 세폭시틴 항생제 내성 확인
    - \* 분리된 황색포도알균에서 MRSA 특이 유전자(mecA) 검출

표 2. *S. aureus*의 항생제 감수성 기준<sup>[10]</sup>

구분	원판확산법(mm)			최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )		
	감수성	중증도	내성	감수성	중증도	내성
옥사실린 (Oxacillin)	•	•	•	$\leq 2$	•	$\geq 4$
세폭시틴 (Cefoxitin)	$\geq 22$	•	$\leq 21$	$\leq 4$	•	$\geq 8$

\* 내성기준은 CLSI (M100-S29, 2019) 지침에 근거

\* 항생제 내성 검사: 원판 확산법이나 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 방법을 사용

\* MIC 방법에서 oxacillin의 최소 억제 농도가  $2 \mu\text{g/mL}$  이하면 감수성으로,  $4 \mu\text{g/mL}$  이상이면 내성으로 판정

## 2.2. 반코마이신 내성 장알균(Vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)

- *Enterococci*(장알균)은 그람양성 구균으로 장 내에 군집을 형성함. 초기에는 사람에 무해하다고 알려졌지만, 감염시 심내막염, 요로감염, 균혈증 등을 일으켜 치명적일 수 있는 병원체로 최근 알려짐[11]
- 물, 토양, 유제품이나 육류같은 식품, 하수 등에서 발견되어 *E. asini*, *E. avium*, *E. canis*, *E. caseliflavus*, *E. cecorum* 등 30종 이상이 발견되었는데 실제 주요 감염을 일으키는 균종은 *E. faecalis*와 *E. faecium*이 있음
- 1958년 반코마이신이 그람양성 세균감염 치료에 사용된 이후 *Enterococci* 종이 반코마이신에 내성을 가져 VR(반코마이신 내성) *E. faecalis*와 VR *E. faecium*이 출현하였고, 빠르게 확산하여 전 세계 인체 병원을 비롯한 생활 환경에서 발견되고 있음

### 2.2.1 감염경로

- 위장관(장, 입안)과 비노생식계(요도, 질 등)에 서식하는 장내 상재균으로 노인, 면역 저하 환자, 만성 기저질환자 또는 병원에 입원 중인 기저질환 환자에서 기회감염증을 유발함[12]
- 병원성은 낮으나 환경에 대한 적응력이 강하여 장기간 생존할 수 있으며, 상재균으로 회음부나 장내에 서식하므로 VRE 보균자는 배뇨, 배변 시 주변을 오염시킬 가능성 및 전파확률이 높음
- 환자 간의 직·간접적인 접촉 및 오염된 물품이나 의료기기, 주변 환경 등을 통해 전파되며, 요로감염, 창상감염, 균혈증 등 감염부위에 따라 다양한 감염증을 유발
- VRE에 의한 감염증 중에서는 요로 감염증이 가장 빈번하게 나타나며, 요로감염 다음으로는 창상감염이 흔하게 발생함. 기저질환이 있는 면역기능이 저하된 환자, 노인 환자 또는 장기간 입원으로 인해 긴 기간 동안 항생제 치료받은 환자 등에게 균혈증이 빈번하게 발생함
- 심내막염의 경우, 세균성 감염증의 5~20%는 장알균에 의한 감염으로 보고됨
- 감염 부위에 따라 증상은 매우 다양하게 나타나는데, 일반적인 증상으로는 열, 오한 등이 있으며 감염증이 심한 경우 혈압이 떨어지고 쇼크를 동반하는 패혈증 증상을 보임
- 요로 감염증의 경우 배뇨 시 발생하는 요통, 열, 작열감 등의 증상이 있으며, 심내막염의 경우 발열, 심부전 등이 생길 수 있음. 창상감염의 경우 농이 관찰되면서 발열과 오한 등의 증상을 보임

### 2.2.2 역학

#### 2.2.2.1 출현

- VRE가 최초로 발생한 유럽의 경우, 병원 내 분리율이 낮고 가축이나 환경에서 분리되는 경우가 많으므로 먹이사슬에 의한 연쇄반응으로 사람에서 VRE가 발생한 것으로 추측됨[13]
- 1980년대 유럽에서 성장 촉진제로 아보파신(avoparcin)을 사료에 섞어 먹임으로써 발생함
- 미국의 경우, 병원에서 반코마이신의 사용이 많았고 가축이나 일반 환경에서는 거의 관찰되지 않으므로

병원 내, 병원 간에 단일 균주에 의한 전파로 추측됨

- 국내의 경우, 미국과 비슷하여 대형 병원을 중심으로 발생했다가, 최근에는 중소병원에서도 확인

#### 2.2.2.1 전파

- 위장관에 군집되어 있던 균주의 내인성 감염 또는 병원 환경으로부터의 전파가 있음
- VRE는 먼저 장내 군집화를 선행함. 숙주 상태에 따라 감염으로 진행되거나 감염 진행 없이 다른 환자로 VRE를 전파하는 보균자 역할만 하기도 함
- 반코마이신에 내성을 갖는 *lactobacillus*로부터 장내 상재하던 장알균이 내성을 획득하게 되기도 함
- 반코마이신에 교차 내성을 갖는 아보파신을 사료에 섞어 먹임으로써 가축의 부산물, 닭고기, 쇠고기 등에서 VRE가 검출된 바 있음.
- 국내에서는 1990년대 후반 종합병원, 혈액종양 병동 등을 중심으로 전파되며, 3차 병원에 입원한 환자들의 VRE 보균율은 3.2~9.5%로 병원감염의 양상을 보임

#### 2.2.3 임상증상

- 주로 요로감염, 창상감염을 통해 발병[13]
- 기저질환이 있는 노인 환자나 장기간 입원환자 등 면역기능이 저하된 환자에서 균혈증이 발생
- 일반적인 증상은 열, 오한, 심하면 혈압 감소 및 쇼크가 오는 등 패혈증 증상을 보임
- 요로감염의 경우 배뇨 시작 시 열감과 열, 요통
- 심내막염의 경우 발열, 심부전 등이 생김
- 창상감염의 경우 상처 부위 농이 관찰되며 발열 등의 증상을 보일 수 있음

#### 2.2.4 치료방법

- 균에 감염이 되어도 감염증을 일으키지 않는다면 치료하지 않아도 되지만, 감염증을 일으켰다면 반코마이신이 아닌 다른 항생제로 치료를 수행[14]
- 검사를 통해 균이 내성을 보이지 않고, 감수성을 가지고 있는 항생제를 찾아내 치료에 사용해야 함
- 반코마이신 내성 장알균(VRE)에 의한 심각한 전신감염에는 반코마이신이나 테이코플라닌(teicoplanin)에 내성이므로 이들을 사용할 수 없고, 퀴누프리스틴-달포프리스틴(quinupristin-dalfopristin)이나 리네졸리드(linezolid) 등을 사용함
- 균에 감염증이 있는 환자가 유치 도뇨관(소변줄)이나 정맥관을 가지고 있다면 제거해야 함

### 2.2.5 검사(진단)방법

- 혈액이나 혈액 이외의 임상 검체에서 균을 채취해 배양하여 항생제 내성 검사를 통해 진단
- 진단을 위한 검사기준은 다음과 같음(표 3)
  - 임상검체에서 반코마이신 내성장알균 분리 동정
    - \* 분리된 장알균에서 반코마이신 항생제 내성 확인
    - \* 분리된 장알균에서 반코마이신 내성 특이 유전자(vanA 혹은 vanB) 검출

표 3. *Enterococci* 균의 반코마이신 항생제 내성 검사 기준<sup>[10]</sup>

구분	원판확산법(mm)			최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )		
	감수성	중증도	내성	감수성	중증도	내성
반코마이신 (Vancomycin)	$\geq 17$	15-16	$\leq 14$	$\leq 4$	8-16	$\geq 32$

- \* 내성기준은 CLSI (M100-S29, 2019) 지침에 근거
- \* 항생제 내성 검사 : 원판확산법 또는 최소 억제 농도(MIC) 방법을 사용
- \* MIC 방법에서 반코마이신에 대한 최소 억제 농도가 4  $\mu\text{g/mL}$  이하면 감수성, 32  $\mu\text{g/mL}$  이상이면 내성으로 진단

## 2.3. 마크로라이드 내성 폐렴알균(Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*)

- *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)는 사람의 호흡기에 정상적으로 상재하는 그람 양성 통성혐기성균으로, 5세 미만인 아동의 사망원인이 되는 기회감염을 일으키는 병원균으로 알려짐[15]
- 치주염, 폐렴 등 국소감염 외에도 세균성 뇌수막염 등 중증 침습성 질환을 유발하기도 함
- 1980~1990년대 폐렴알균에 대한 페니실린 저항성의 발달로 상부 호흡기 감염과 폐렴의 치료법을 마크로라이드 항생제로 바꾸었는데, 마크로라이드의 광범위한 사용으로 *S. pneumoniae*의 마크로라이드 내성이 증가한 것으로 알려짐

### 2.3.1 감염경로

- *S. pneumoniae*는 상기도 감염 환자(지역사회 획득 폐렴; community-acquired pneumonia, CAP)에서 가장 흔한 세균성 병원체 중 하나이며, 폐렴, 패혈증 및 균혈증, 수막염과 같은 심각한 감염증을 유발해 신생아, 영아, 소아, 노인 환자에게 발병 빈도가 높음[16]
- 환자의 면역기전이 손상되면(외과적 수술 등) 상재균으로 보균 중이던 세균이 침투하여 폐렴을 일으킬 수 있으며, 점액성의 균집을 보이는 경우 더욱 높은 병원성을 보임
- 정상인이나 환자의 상기도, 인두 점막층에 있는 상재균으로 건강한 사람에게는 병원성을 띄지 않으며 기도, 비강, 부비동에 균체를 형성하여 서식하며 직·간접적 접촉이나 기침, 재채기를 통한 호흡성 비말 전파 또는 기도에 잔존하는 병원균의 자가접종에 의해서도 감염증이 일어남
- 폐렴알균에 의한 감염은 부비동염, 폐렴, 중이염과 같은 비침습성 감염과 수막염, 균혈증과 같은 침습성 감염으로 구분되며 성인에서는 폐렴이 가장 흔하게 나타나고, 소아나 영아에서는 중이염, 폐렴 및 패혈증이 흔하게 나타남

### 2.3.2 역학

#### 2.3.2.1 출현

- 주로 페니실린 내성 폐렴알균 치료를 위해 마크로라이드를 사용해서 발생한 것으로 추정됨[17]
- 1990년대 이후부터 전 세계적으로 매우 증가하였고, 10% 이하부터 90% 이상까지 다양한 빈도로 나타남
- 아시아 지역에서 시행된 다국가 공동연구에서, 한국의 마크로라이드 내성은 80.6%, 중국, 대만, 홍콩 등에서도 70~80% 내외의 내성을 가짐

#### 2.3.2.2 전파

- 감염된 사람 또는 보균자의 비말을 통한 직접적인 전파
- 상기도에 균을 가진 사람에서 자가접종(autoinoculation)에 의한 전파

### 2.3.3 임상증상

- 감염 시 급성으로 발병하며 오한, 고열, 기침, 피가 섞인 객담, 호흡곤란, 저산소혈증, 두통, 칼로 찌르는 듯한 흉통 등 다양한 증상을 보임[17]
- 때로 위장 증상인 오심, 구토, 설사, 황달 등의 증상도 나타남

### 2.3.4 치료방법

- 폐렴구균이 마크로라이드에 내성이 있으면 마크로라이드 계열 항생제를 단독으로 사용하기에는 치료 실패 확률이 높고 자칫 위험한 상황이 발생할 수 있음[16]
- 위험한 상황을 방지하기 위해 철저한 항생제 감수성 실험을 시행해야 하고, 마크로라이드 항생제 이외의 다른 계열의 항생제를 사용해야 함
- 폐렴구균 치료에 있어 베타락탐 항생제와 마크로라이드 병합요법을 사용하는 등 적절한 치료 방법을 시도해야 함

### 2.3.5 검사(진단)방법

- 폐렴 진단받은 환자의 호흡기와 혈액에서 얻은 검체로부터 병원균을 분리한 후 마크로라이드계 항생제에 대한 내성 검사를 통해 진단
- 진단을 위한 기준은 다음과 같음(표 4)

표 4. *S. pneumoniae*의 마크로라이드계 항생제(에리스로마이신, 레보플록사신) 민감성에 대한 기준[10]

구분	최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )		
	감수성	중증도	내성
에리스로마이신 (Erythromycin)	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1.0$
레보플록사신 (Levofloxacin)	$\leq 2.0$	4.0	$\geq 8.0$

\* 내성기준은 CLSI (M100-S29, 2019) 지침에 근거

## 2.4 ESBL 생성 폐렴간균과 대장균(ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*)

- ESBL(Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase)은 페니실린, 세팔로스포린 등 베타락탐계 항생제를 분해하는 효소로 *K. pneumoniae*, *E. coli* 등에서 베타락탐계 항생제에 대하여 해당 균이 내성을 갖도록 함
- *Klebsiella pneumoniae*
  - *K. pneumoniae*는 그람 음성 간균으로, 장내세균 군에 속하며 건강한 사람 약 5%에서 장내, 피부, 구강 등에 정상적으로 존재함. 면역이 저하된 환자에 감염되어 패혈증, 폐렴, 비뇨기 감염, 연부조직 감염 등 기회감염을 일으키는 병원체임[18]
  - 2017년 WHO 보고에 따르면, 지난 10년간 광범위한 항생제 사용의 선택에 대응하여 ESBL을 생성하는 *K. pneumoniae*의 출현이 상당히 증가했으며, 이는 제한된 치료 옵션과 관련 질병성 및 사망률 증가로 인해 중요한 공중보건학적 문제로 인식되고 있음
- *Escherichia coli*
  - 사람이나 동물의 장 내에 상재하는 그람 음성 간균으로 흔히 대장균으로 알려져 있으며, 감염되면 장에서 설사뿐만 아니라 장 외의 장소에서 방광염, 복막염, 패혈증 등의 병을 일으킴[19]
  - 인체에 상재하며 감염을 많이 일으키기 때문에 항생제 내성 획득 시 공중보건에 위협이 됨
  - 최근 국내를 포함하여 많은 국가에서 대장균 중 ESBL 생성 및 플루오로퀴놀론(FQ) 내성 대장균이 보고되고 있음

### 2.4.1 감염경로

- ESBL 생성 *Klebsiella* spp. 는 장기간 입원 기간 도뇨관 삽입, 호흡 보조기구 등 의료기기와 잦은 항생제 사용에 노출된 환자들에서 발생한 호흡기 감염, 복강 내 감염, 혈류 감염의 원인균으로 흔하게 검출[20-22]
- *K. pneumoniae*는 폐렴의 주요 원인균이며, 원내감염을 일으키는 병원균으로 복강 내, 수술 부위, 연조직 등에 감염을 일으키고 면역이 저하된 알코올중독, 당뇨병, 암 환자에서 요로감염, 담낭염, 골수염 등을 일으킴
- *K. pneumoniae* 감염증은 어느 부위의 감염에서도 균혈증을 일으킬 가능성이 있고, 그람음성균이 유발하는 균혈증 중 두 번째로 흔한 원인균으로 보고됨
- 주로 지역감염에 의해 간농양을 발생시키고, 이차적 혈행전이를 일으키며 다른 기관에 전이 감염을 일으킴
- 이차 전이 감염증이 흔하게 발생하는 부위로는 안구(눈속염), 폐(패혈폐색전증, 폐축농), 근골격계(골수염, 근육농양, 괴사근막염) 등이 있으며 중추신경계도 호발부위 중의 하나로 뇌수막염을 일으킬 수 있음
- 폐렴간균의 침습적인 증후군에 의해서 간농양이 발생하는 기전은 폐렴간균이 장내에 보균 상태로 있다가 문맥순환으로 누출되면서 간을 침범하여 농양을 일으키는 것으로 추정됨
- ESBL 생성균에 감염된 환자 또는 노출된 사람이나 사물, 동물이 전염원이 되며 대부분의 ESBL 생성균 감염은 의료 관련하여 감염된 대변에 노출되어 발생함



- ESBL 생성균에 감염된 사람은 대부분 감염 발생 전에 평균 10일에서 2달 동안 병내 입원 중이었으며, 면역력이 저하된 환자들이 감염된 경우에 병원균의 전파확률이 높아짐
- 세균들은 피부의 표면에서 수일간 생존할 수 있으며, 호흡 중 비말을 통해서 전염될 수 있음
- 무증상 환자는 병원균을 퍼뜨리는 전달체로 작용함

## 2.4.2 역학

### 2.4.2.1 출현

- 2000년대 중반, 스페인에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염증이 보고됨[17]
- 미국, 캐나다, 타이완 등 전 세계적으로 빠르게 전파됨
- 국내 폐렴간균의 세프트지덤 내성률은 25~35%, 퀴놀론 내성률은 2004년에 30%를 보이는 것으로 보고됨

### 2.4.2.2 전파

- 장기간 입원 중 요도관 삽입, 기계 호흡
- 대부분 감염된 대변에 노출되어 발생
- 피부 표면에서 수일간 생존할 수 있고, 호흡을 통한 전염도 가능
- 증상이 없어도 균을 전염시킬 수 있음
- 개발도상국의 음용수에서 ESBL 생산자를 포함한 다양한 항생제 내성 박테리아가 발견되어 이를 통한 감염이 제시됨
- 가축과 사람의 직접 접촉, 날고기 등의 식품으로 전염되는 가능성도 있음
- ESBL 생성 *E. coli*는 지역사회에서 주로 검출

## 2.4.3 임상증상

- 감염 시 설사, 피부감염으로 인한 발적, 종창, 물집, 폐렴, 패혈증 등의 증상을 보임[23]
- 원내 감염의 경우 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis, SBP), 간농양의 발생도 보고됨
- 보통 복강 내 감염으로 식욕부진, 혈변, 소화불량, 설사, 열 등의 증상이 발현되고 혈류감염으로 방향감 상실, 오한, 메스꺼움, 구토 등의 증상이 나타남

## 2.4.4 치료방법

- ESBL 생성균에 대해 가장 효과적인 항생제는 심각한 감염을 치료할 때 쓰이는 카바페넴 계열 항생제임. 하지만 카바페넴의 사용량이 늘어나면서 최근 들어 카바페넴의 내성이 있는 균 또한 급격하게 증가하고 있음[24]
- 카바페넴을 대처하기 위한 항생제로는 어타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 도리페넴 등이 있음

- 어타페넴은 ESBL 생성균에 의한 상부 요로감염, 복강 내 감염 등의 치료에 사용함. 반감기가 길어 1회 분량으로 1일 사용이 가능함. 이 때문에 주사를 통해 간단히 투약할 수 있어 여러 방면에서 편의성이 좋은 것으로 알려짐

#### 2.4.5 검사(진단)방법

- 혈액, 뇌척수액(CSF), 소변, 가래, 복막 투석 카테터, 기관 분비물 및 고름 등의 임상 검체에서 균을 분리해 배양한 후 ESBL 생성 검사로 진단
- ESBL 생성을 진단하기 위한 대표적인 시험에는 double disc synergy test, combined disc method test, E-test가 있음

### 2.5 다제 내성 녹농균(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

- *Pseudomonas aeruginosa*는 자연환경에서 쉽게 발견되는 호기성 그람 음성 간균으로, 식물, 동물, 사람에게 감염이 이루어지며, 주요 증상은 폐렴, 균혈증, 요로감염, 패혈증 등을 주로 일으킴[26]
- *P. aeruginosa*는 선천적으로 항생제에 대한 저항성을 가지고 있으며, 병원 내 기구들뿐만 아니라 소독용 용액 등 최저 영양 조건에서도 성장이 가능함
- 최근 세 가지 이상 계열의 항생제에 내성을 나타내는 MDR(multidrug-resistant) *P. aeruginosa*가 공중보건상 심각한 문제를 야기하고 있음
- 가장 큰 문제점은 카바페넴 내성 균주이며, 2006년 자료에 따르면 국내 중환자실에서 분리된 녹농균의 이미페넴과 메로페넴의 내성률은 각각 37%, 28%를 보일 정도로 높은 항생제 내성을 보임
- *P. aeruginosa* 균주는 의료환경 및 면역 저하 환자에서 치명적인 기회감염을 일으키고, 생체 내에서 항생제 내성 확산 능력이 높으므로 MDR *P. aeruginosa*의 출현은 심각한 공중보건 문제가 됨
- '17년 WHO는 카바페넴에 내성을 가진 *P. aeruginosa*를 급히 새로운 항생제를 찾아야 하는 “중요” 그룹에 포함

#### 2.5.1 감염경로

- MRPA는 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 항생제 모두에 내성인 *P. aeruginosa*를 의미함[27]
- 정상적인 인간의 피부나 점막, 장관 등에 상재균으로 존재하는 비율은 2~5% 정도로 매우 드무나 병원 입원환자의 경우 정상 세균총이 변하면 인체 내 서식 확률이 50% 이상으로 급격하게 올라감
- 요로감염과 인공호흡기 관련 폐렴 등 주요 의료 관련 감염의 원인균이며 각종 카테터를 포함한 의료기기, 인공호흡기, 외과적 수술 등으로 인해 피부 점막 장벽이 무너진 경우와 면역이 저하된 환자에서 감염증을 주로 일으키는 기회 감염성 병원균으로 알려짐
- pili, flagella, type 1, 2, 3 ss, endotoxin 등을 포함한 수많은 독성인자(virulence factor)를 지니며 다양한 항생제에 대한 내성이 있음

- 환자용 변기, 의료기기, 바닥 등 원내 어디서든 존재하며, 습하고 물이 있는 곳이라면 특히 균이 존재할 가능성이 크고 장기간 생존할 수 있으며, 환자와의 직·간접적인 접촉, 병원균에 오염된 의료기기, 병원 내 냉가습기, 주변 환경 등을 통해 전파하는 양상을 보임
- 감염부위에 따라 피부감염, 욕창, 폐렴, 균혈증, 패혈증, 수막염 등 다양한 감염증을 유발하며, 주요 의료 관련 감염의 원인균으로 요로감염부터 인공호흡기 관련 폐렴에 이르기까지 감염이 진행되는 부위에 따라 다양한 감염증상을 보임

## 2.5.2 역학

- 3가지 이상의 약제에 동시 내성을 가지면 ‘다제내성’, 콜리스틴을 제외한 모든 항생제에 내성을 가지면 ‘극도의 내성’, 콜리스틴을 포함한 모든 항생제에 내성을 가지면 ‘범 항생제 내성’이라고 함[26]

### 2.5.2.1 출현

- 국내를 포함하여 전 세계적으로 증가하는 추세임

### 2.5.2.2 전파

- 건조에 대한 저항력은 약하지만 습한 곳에서 장기간 생존함
- 감염된 환자, 감염원과 접촉한 사람의 손 또는 오염된 의료기구 등을 통한 전파가 인정됨
- 특히 호흡 보조기구, 냉가습기, 환자용 변기, 수도꼭지, 마룻바닥 등 병원 환경에서 생존 가능

## 2.5.3 임상증상

- 피부감염, 욕창, 폐렴, 균혈증, 패혈증, 수막염 등의 질환을 유발함[2]
- 주요 의료 관련 감염 원인균으로 요로감염과 인공호흡기 관련 폐렴 등 감염부위에 따라 증상이 다양함
- 수막염에 걸리면 고열, 오한, 식욕부진, 두통, 메스꺼움, 졸음, 목 경직 등의 증상이 나타남

## 2.5.4 치료방법

- 녹농균은 항생제 내성 획득이 빠르므로 기록과 경험에 의존하기보다는 항생제 감수성 시험을 필수로 실시하고 항생제를 선택해야 함[28]
- 시간이 오래 걸리고 제한적인 새로운 항생제 개발보다는 다제성 녹농균에 대한 새로운 치료법의 개발이 더 많은 주목을 받고 있음
- 새로운 치료법의 종류로는 철 킬레이트화 치료, 파지 치료요법, 백신 치료, 나노 치료, 항균성 펩타이드를 이용한 치료 등이 있음

## 2.5.5 검사(진단)방법

- 혈액이나 혈액 이외 임상 검체에서 *P. aeruginosa*를 분리 후 항생제 감수성 검사를 통해 진단
- 진단을 위한 검사 기준은 다음과 같음(표 5)
- 임상검체에서 다제 내성 녹농균 분리 동정
  - 분리된 녹농균에서 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플루오로퀴놀론계 3개 계열 항생제에 모두 내성 확인
  - 내성 검사에는 원판확산법 또는 최소억제농도(MIC) 방법을 사용

표 5. *P. aeruginosa*의 카바페넴, 아미노글리코사이드, 플루오로퀴놀론 항생제 내성 검사 기준<sup>[10]</sup>

구분		원판확산법(mm)			최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )		
		감수성	중증도	내성	감수성	중증도	내성
카바페넴계	이미페넴	$\geq 19$	16-18	$\leq 15$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	메로페넴	$\geq 19$	16-18	$\leq 15$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	도리페넴	$\geq 19$	16-18	$\leq 15$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
아미노 글리코사이드계	아미카신	$\geq 17$	15-16	$\leq 14$	$\leq 16$	32	$\geq 64$
	젠타마이신	$\geq 15$	13-14	$\leq 12$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
	토브라마이신	$\geq 15$	13-14	$\leq 12$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
플루오로퀴놀론계	시프로플록사신	$\geq 25$	19-24	$\leq 18$	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$
	레보플록사신	$\geq 22$	15-21	$\leq 14$	$\leq 0.1$	2	$\geq 4$

\* 내성기준은 CLSI (M100-S29, 2019) 지침에 근거

## 2.6 다제 내성 아시네토박터균(*Acinetobacter* species)

- *Acinetobacter* 균주는 그람 음성의 절대 호기성 균주로 토양, 진흙, 민물, 유류 오염 지역 등 광범위한 서식지에서 발견됨
- 대표적인 병원성 종으로 *A. baumannii*가 있으며 최근 다제내성 녹농균과 더불어 다제 내성 *Acinetobacter* 균주에 의한 감염의 발생이 병원에서 만연하고 있으나, 이 병원균에 의한 감염 치료에 효과적인 항생제가 거의 없어 이를 극복하기 위한 다양한 연구가 이루어지고 있음<sup>[29]</sup>
- 2008년 국내 보고에 따르면 중환자실 혈류 감염의 원인균 중 11.6%를 차지하며, 황색포도알균과 coagulase-negative *Staphylococcus* 다음으로 흔하게 발생하는 감염병임. 그람 음성균 중에서는 가장 빈도가 높은 것으로 보고될 정도로 현재 심각한 문제를 야기하고 있음
- 세프트라지딴과 플루오로퀴놀론에 대한 내성률은 2000년대 초반 약 50% 이상을 보이고 있으며, 이미페넴에 대한 내성률은 2008년 기준 36.3%에 이를 정도로 상당히 높은 내성률을 보임
- 본 균은 콜리스틴에 대한 감수성이 높은 균주임에도 불구하고 치료의 성공률은 57~78% 정도로 제한적이기 때문에 콜리스틴을 대체할 새로운 항생제를 찾는 것이 시급함

## 2.6.1 감염경로

- 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 3개 계열 항생제에 내성을 가진 *Acinetobacter* 균을 다제 내성 *Acinetobacter*라고 함[30-32]
- 정상인의 약 40%에서는 피부 점막, 인후두, 비뇨기, 장관 등에 존재하는 정상 세균총이며 병원성이 높지 않음
- *Acinetobacter*의 소수성 표면은 요도카테터나 인공호흡 보조기구, 보형물 등을 구성하는 polycarbon과 silicon과 같은 물체에 엉겨 붙어 biofilm을 쉽게 형성
- 이러한 biofilm은 물리·화학적 장벽으로 작용하여 인체의 면역반응과 항생제로부터 병원균을 보호함
- 환자 간의 직·간접 접촉 및 병원균에 오염된 물품이나 의료기기 등을 통해 전파되는 것으로 알려짐
- 정상인 사람은 감염증의 위험이 매우 적으나 입원환자, 특히 인공호흡기구 사용 환자, 장기간 입원환자, 면역기능 저하자, 당뇨병환자 및 만성 폐 질환자는 감염 위험성이 높음
- 감염부위에 따라 폐렴, 혈류 감염, 창상감염, 수막염 등 다양한 경로로 감염되어 발열, 오한, 기침 등 폐렴 증상을 보임

## 2.6.2 역학

### 2.6.2.1 출현

- 열대 환경의 습한 기후에서 특징적인 병원균이었으나, 1970년대 이후로 병원 내 감염 빈도가 증가함[33]
- 병원 내 중환자실에서 흔히 발견되는 균으로, 최근 중환자실에서 집단감염이 보고됨
- '08년 국내 중환자실에서 발생한 혈류 감염 원인균 중 11.6%를 차지하여 그람음성균 중에서는 가장 많은 내성을 보임
- 세프트리지덤, 플루오로퀴놀론에 대한 내성률은 10년 전부터 50% 이상임
- 이미페넴에 대한 내성률은 2008년에 36.3%임
- 콜리스틴에 대한 내성률은 2002~2006년까지 18.2%를 보임
- 다제내성 녹농균에 비해 매우 빠른 내성률 증가 속도를 보임

### 2.6.2.2 전파

- 인공호흡기, 카테터, 혈관 도관 삽입, 수술 부위를 통한 감염
- 에어컨 장치의 응축된 물 등의 오염물을 통한 감염
- 호주, 아시아 등 특정 지역에서 유행률이 높은 이유는 온도와 습도 때문으로 추측하고 있음
- 전쟁 중에 매우 유행하였는데, 이는 음식, 상처, 현장 및 전사 병원에서의 환경 확산 및 교차 감염 등 다양한 경로로 감염되는 것으로 추측됨

## 2.6.3 임상증상

- 폐렴, 혈류 감염, 창상감염을 유발해 폐렴 증상인 발열, 오한, 기침 등이 나타남[2]

## 2.6.4 치료방법

- 카바페넴에 내성이 있는 균의 치료에 사용할 수 있는 항생제는 콜리스틴이 존재함. 하지만 다제내성 *Acinetobacter* species가 콜리스틴에 대하여 감수성이 있는 균주임에도 불구하고 단독 치료의 임상적 성공률은 57~78% 정도에 불과함[34,35]
- 콜리스틴에 내성인 *A. baumannii*에 대한 치료는 현재까지 정립된 것이 없음

## 2.6.5 검사(진단)방법

- 혈액 또는 혈액 이외 임상 검체에서 *Acinetobacter* 균을 분리 후 항생제 내성 검사를 통해 진단
- 진단을 위한 검사 기준은 다음과 같음(표 6)
  - 임상검체에서 *A. baumannii* 균 분리 동정
    - \* 분리된 *A. baumannii* 균에서 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플루오로퀴놀론계 3개 계열 항생제에 모두 내성 확인
    - \* 항생제 내성 검사에는 원판확산법, 최소억제농도(MIC) 방법을 사용

표 6. *A. baumannii* 균에서 카바페넴, 아미노글리코사이드, 플루오로퀴놀론계 항생제 내성 검사 기준[10]

구분		원판확산법(mm)			최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )		
		감수성	중증도	내성	감수성	중증도	내성
카바페넴계	이미페넴	$\geq 22$	19~21	$\leq 18$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	메로페넴	$\geq 18$	15~17	$\leq 14$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	도리페넴	$\geq 18$	15~17	$\leq 14$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
아미노 글리코사이드계	아미카신	$\geq 17$	15~16	$\leq 14$	$\leq 16$	32	$\geq 64$
	젠타마이신	$\geq 15$	13~14	$\leq 12$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
	토브라마이신	$\geq 15$	13~14	$\leq 12$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
플루오로퀴놀론계	시프로플록사신	$\geq 21$	16~20	$\leq 15$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
	레보플록사신	$\geq 17$	14~16	$\leq 13$	$\leq 2$	4	$\geq 8$

\* 내성기준은 CLSI (M100-S29, 2019) 지침에 근거

## 2.7 카바페넴 내성 장내세균(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)

- *Enterobacteriaceae*는 장내박테리아과로 사람이나 동물의 장관이나 자연계에 존재하는 대장균 속, 이질균, 살모넬라 등 22군 속을 포함하는 그람 음성 간균 대집단의 총칭임[36]
- 사람의 장관 내 감염증의 원인균이며 최근 세균감염에 강력한 항생제인 카바페넴에 대한 내성의 비율이 증가하고 있어 대책 마련이 시급한 실정임
- 대표적인 종으로 *E. coli*, *K. pneumoniae* 종이 있으며 이는 카바페넴을 가수분해하는 베타락탐 분해효소의 특정 그룹인 카바페넴 분해효소의 출현으로 내성을 획득하는 것으로 알려짐
- 환자 구분(환자 및 병원체 보유자)에 따른 내성률 분석 결과, 혈액 검체의 군주별 내성률은 *A. baumannii*(다제내성)가 '16년 49.6%, '17년 52.0%로 가장 높았고, 혈액 외 검체의 군주별 내성률은 *S. aureus*(메티실린 내성)가 '16년 60.9%, '17년 59.4%로 가장 높았으며, *Pseudomonas aeruginosa*(다제내성)의 혈액 및 혈액 외 검체의 내성률이 가장 낮음

### 2.7.1 감염경로

- 그람 음성균에 대항하는 강력한 항생제인 카바페넴계 항생제에 내성을 띠는 장내세균으로, 이러한 경우 다양한 계열의 항생제에 내성을 나타내는 경우가 많아 치료가 까다롭고 감염증의 사망률이 높음[37,38]
- 병원균이 내성을 일으키는 기전에 따라 카바페넴 분해효소 생성 장내균(CPE, carbapenemase-producing CRE)과 카바페넴 분해효소를 생성하지 않는 내성균인 장내균(non-CP-CRE)으로 구분됨
- CPE는 카바페넴 분해효소인 카바페넴 분해효소를 생성하는 유전자를 plasmid 벡터를 통해 이동시키며 세균 간의 내성 획득 유전자를 전파함
- CRE 보균, 또는 감염의 위험인자로써 장기간의 입원, 항생제 노출력, 1년 이내 CRE 환자, 고위험 환자와 접촉이 있던 경우, 1년 이내 CRE 발생지역의 의료기관 방문 경력의 유무와 중심정맥관, 기계환기 같은 침습적 치료의 여부 등이 있음
- CRE 감염증 환자 또는 병원체 보유자와의 직·간접 접촉, 오염된 기구나 물품 및 환경표면 등을 통해 전파
- 대부분의 CRE는 단순 보균 상태로 치료가 필요한 상황은 아니나, 그중 16% 정도가 감염으로 진행할 위험성이 있는 것으로 보고됨
- 인공호흡장치, 중심정맥관, 요도관을 사용하고 있거나 외과적 상처가 있는 중환자에 감염 위험이 높음
- 주로 요로감염을 일으키며 위장관염, 폐렴 및 패혈증 등 다양한 감염증 유발, 40~50%의 높은 치사율을 보임

### 2.7.2 역학

#### 2.7.2.1 출현

- 카바페넴은 그람 음성균의 거의 마지막 치료제였으며 다른 항생제 내성이 증가함에 따라 카바페넴 항균제 사용이 증가하였고, 결국 내성균들이 출현함
- 1980년대 미국에서 발견되었고 이후 미국 전역 및 유럽, 남미 및 중동, 아시아에서 모두 보고됨[39]

- 국내에서는 '08년 처음 보고되었고 이후 매년 빈도가 급격히 증가하였으며, 간헐적으로 집단발생이 일어남

#### 2.7.2.2 전파

- CRE의 내성은 이동성이 있는 플라스미드를 통하여 전파되어 전파 속도가 다른 내성균에 비하여 빠른 것으로 알려짐
- 대부분의 CRE 감염은 주로 병원 시설의 문제에 기인함
- 성인의 감염 위험 요인은 중증 질환 및 동반되는 질환, 장기 입원, 다수의 침습적 의료기기의 사용, 기계적 환기, 특정 항생제 사용 등임
- CRE 군집화의 큰 위험 요소는 장기 급성 치료 병원(LTACHs)에 입원하는 것으로, 단기간 입원하는 병원의 CRE 감염률이 3.3%에 비해 LTACHs 환자의 감염률은 30.4%로 나타남

#### 2.7.3 임상 증상

- 면역 저하 환자에서 감염 시 요로감염, 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크, 저혈압 등을 일으켜 치사율이 40~50%에 이름[2]

#### 2.7.4 치료방법

- 카바페넴 내성 장내세균에 감염되어도 환자가 감염 증세를 나타내지 않는다면 항생제 치료를 시행하지 않아도 됨[40]
- 카바페넴 내성 장내세균은 카바페넴 이외의 감수성을 나타내는 항생제를 사용해야 함
- 카바페넴 내성 장내세균이 감수성을 보이는 항생제의 종류로는 포스포마이신, 티게사이클린, 콜리스틴, 아미노글리코사이드가 있음

#### 2.7.5 검사(진단)방법

- 임상검체에서 균을 분리한 후 카바페넴계 항생제 중 도리페넴, 이미페넴, 메로페넴, 어타페넴에 대해 내성 검사를 통해 진단

※ 단, *Proteus* spp., *M. morganii*, *Providencia* spp.는 이미페넴에 대해 카바페넴 내성 선별 기준을 적용하지 않음



## 제2장 항생제 내성균 발생

### 1. 국내 항생제 내성균 발생 현황

#### 1.1 국내 발생 항생제 내성균 지정감염병 종류

- 질병관리청에서 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 항생제내성균 6종에 의한 감염병을 지정 감염병으로 관리(표 7)
- 또한, 2011년부터 44개 상급종합병원을 대상으로 표본감시체계를 구축하여 운영하고 있음[44]

표 7. 항생제내성균 6종의 지정감염병 현황

구분		지정 현황
제1급감염병	생물테러감염병 또는 치명률이 높거나 집단발생의 우려가 커서 발생 또는 유행 즉시 신고하여야 하고, 음압 격리와 같은 높은 수준의 격리가 필요한 감염병	없음
제2급감염병	전파 가능성을 고려하여 발생 또는 유행 시 24시간 이내에 신고하여야 하고, 격리가 필요한 감염병	반코마이신 내성 황색포도알균(VRSA) 감염증 *원인균: 반코마이신에 내성인 황색포도알균 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 감염증 *원인균: 카바페넴계 항생제에 내성을 나타내는 장내 세균속 균종
제3급감염병	그 발생을 계속 감시할 필요가 있어 발생 또는 유행 시 24시간 이내에 신고하여야 하는 감염병	없음
제4급감염병	제1급감염병부터 제3급감염병까지의 감염병 외에 유행 여부를 조사하기 위하여 표본감시 활동이 필요한 감염병	메티실린 내성 황색포도알균 감염증 *원인균: 옥사실린 및 그 밖의 베타락탐계 항생제에 내성을 나타내는 황색포도알균 반코마이신 내성 장알균 감염증 *원인균: 반코마이신을 포함한 Glycopeptide 항생제에 내성을 보이는 장알균 다제 내성 녹농균 감염증 *원인균: 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 항생제에 모두 내성을 나타내는 녹농균 다제 내성 아시네토박터 바우마니균 감염증 *원인균: 카바페넴계, 아미노글리코사이드계, 플로로퀴놀론계 항생제에 모두 내성을 나타내는 아시네토박터 바우마니균

## 1.2 주요 균종별 내성률

### 1.2.1 반코마이신 내성 황색포도알균(VRSA: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*)

- 국내 종합병원에서 보고된 항생제 내성률 현황을 보면 VRSA 항생제 내성은 관찰되지 않음(그림 2)[41-42]

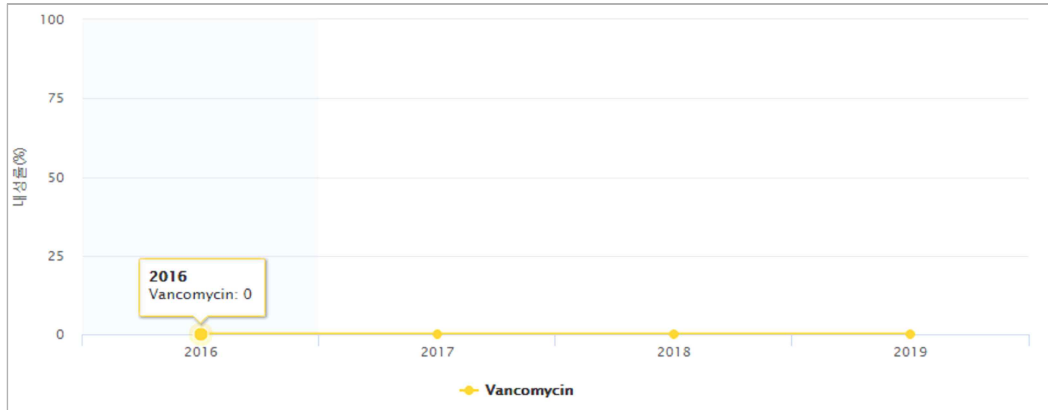


그림 2. *S. aureus*의 반코마이신에 대한 내성률(2016~2019); 질병관리청

### 1.2.2 반코마이신 내성 장알균(VRE: vancomycin-resistant *Enterococci*)

- 국내 종합병원에서 보고된 항생제 내성률은 2016년에는 29.9%에서 2019년에는 40.9%까지 증가(그림 3)[43]

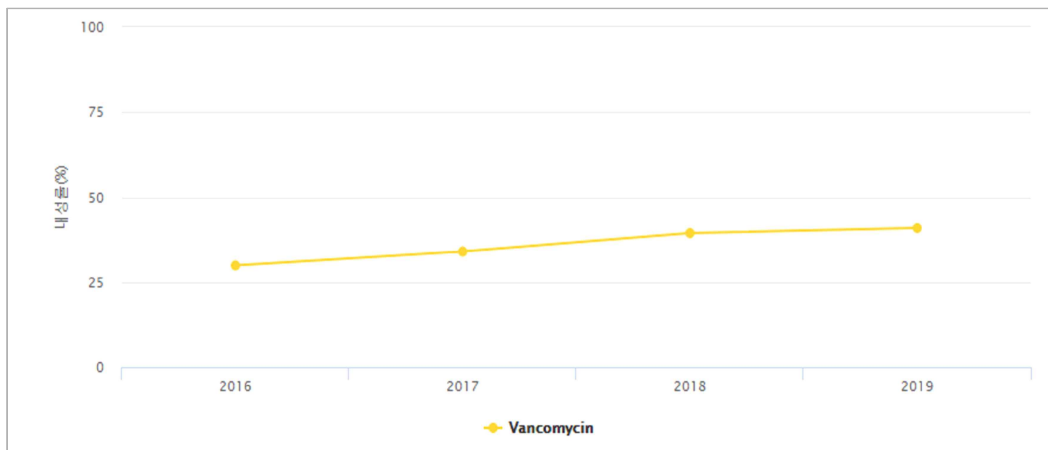


그림 3. *Enterococci*의 반코마이신에 대한 내성률(2016~2019); 질병관리청

### 1.2.3 메티실린 내성 황색포도알균(MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

- 국내 종합병원 중환자실에서 보고된 항생제 내성률 현황을 보면 2014년에는 87.6%, 2019년에는 74.5%로 점차 감소하고 있음[44]
- 국내 표본 감시기관에서 보고된 자료를 보면, MRSA는 2013년 52.4%, 2014년 50.1%, 2015년 47.1%, 2016년 45.1%, 2017년 43.9%로 전체(6종 감염병) 중 차지하는 비율이 점차 감소하고 있음(그림 4)

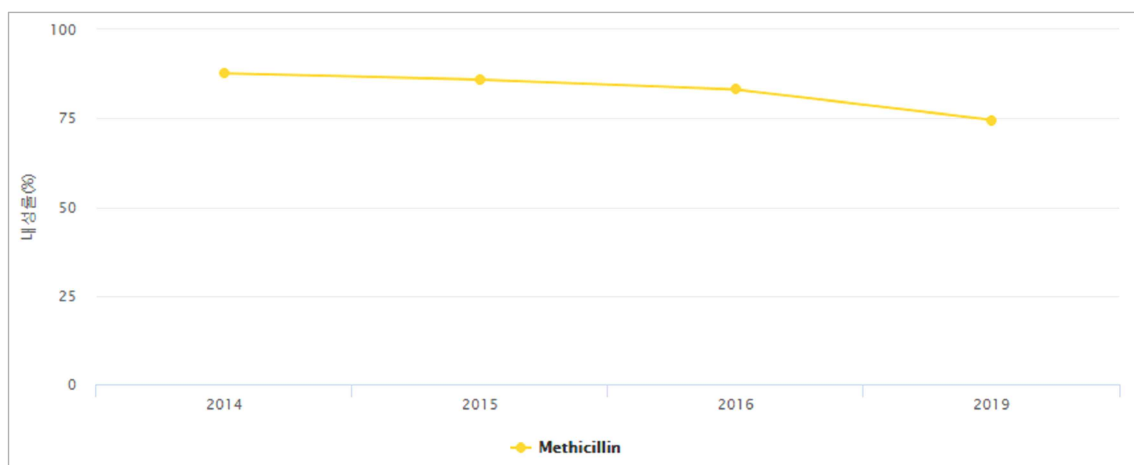


그림 4. S. aureus의 메티실린에 대한 내성률(2016~2019); 질병관리청

#### 1.2.4 다제 내성 녹농균(MRPA: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

- 전세계적으로 증가하는 추세임
- 국내에서는 2014년 중소병원의 다제 내성률은 22.6%, 종합병원급의 카바페넴 내성률은 32.7%로 보고

#### 1.2.5 다제 내성 아시네토박터 바우마니균(MRAB: Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*)

- 전세계적으로 증가하는 추세
- 중소병원의 다제 내성률은 2007년 21.1%에서 2014년 56.3%로 2배 이상 증가하였고, 종합병원의 카바페넴 내성률도 2007년 27.0%에서 2014년 82.2%로 급속도로 증가함[42]

#### 1.2.6 카바페넴 내성 장내세균속균종(CRE: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)

- 2019년도에 전국 시·도 보건환경연구원에서 의뢰된 CRE 균주 8,333주를 대상으로 균종 분포, 카바페넴 내성 경향 및 내성 유전형 분포 등을 분석함[43]
- 각 카바페넴 항생제에 대한 내성률은 어타페넴(99.4%), 메로페넴(70.0%), 이미페넴(73.2%), 도리페넴(55.8%)으로 확인됨(표 8)

표 8. 2019년 1-12월 CRE 분리주의 카바페넴 내성률, 질병관리청

항생제	최소억제농도( $\mu\text{g/mL}$ )									MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.25$	0.5	1	2	4	8	16	32	$\geq 32$		
이미페넴		647 (7.9)	647 (7.9)	911 (11.1)	1,641 (19.9)	2,590 (31.4)	1,087 (13.2)	362 (4.4)	355 (4.3)	$\geq 8$	$\geq 16$
메로페넴		613 (7.4)	675 (8.1)	1,210 (14.5)	2,092 (25.1)	1,737 (20.8)	938 (11.3)	569 (6.8)	499 (6.0)	$\geq 4$	$\geq 32$
어타페넴	7 (0.1)	7 (0.1)	37 (0.4)	882 (10.6)	1,453 (17.4)	2,288 (27.5)	1,642 (19.7)	1,236 (14.8)	781 (9.4)	$\geq 8$	$\geq 32$
도리페넴		858 (10.3)	1,083 (13.0)	1,740 (20.9)	1,980 (23.8)	1,042 (12.5)	706 (8.5)	455 (5.5)	469 (5.6)	$\geq 4$	$\geq 32$

\* 최소억제농도 괄호 안의 값: 분리균주 수(%), \* 이미페넴 자연내성 균주 93주 제외

## 1.3 발생 현황

### 1.3.1 균종별 발생 건수 보고(2013~2017)

- 2013~2017년 보고된 표본 감시기관 의료 관련 감염병(항생제 내성균 6종) 총 건수는 453,026건으로, 2013년 80,955건, 2014년 83,330건, 2015년 88,249건, 2016년 91,586건, 2017년 108,906건으로 신고 건수가 지속적으로 증가하였으며, 매년 약 8만 건 이상 보고됨[44]
- 의료 관련 감염병 가운데 가장 높은 비율을 차지하는 MRSA의 연도별 신고현황 분석 결과, 2013년 52.4%, 2014년 50.1%, 2015년 47.1%, 2016년 45.1%, 2017년 43.9%로 전체 중 차지하는 비율이 점차 감소하는 것으로 나타남(그림 5)

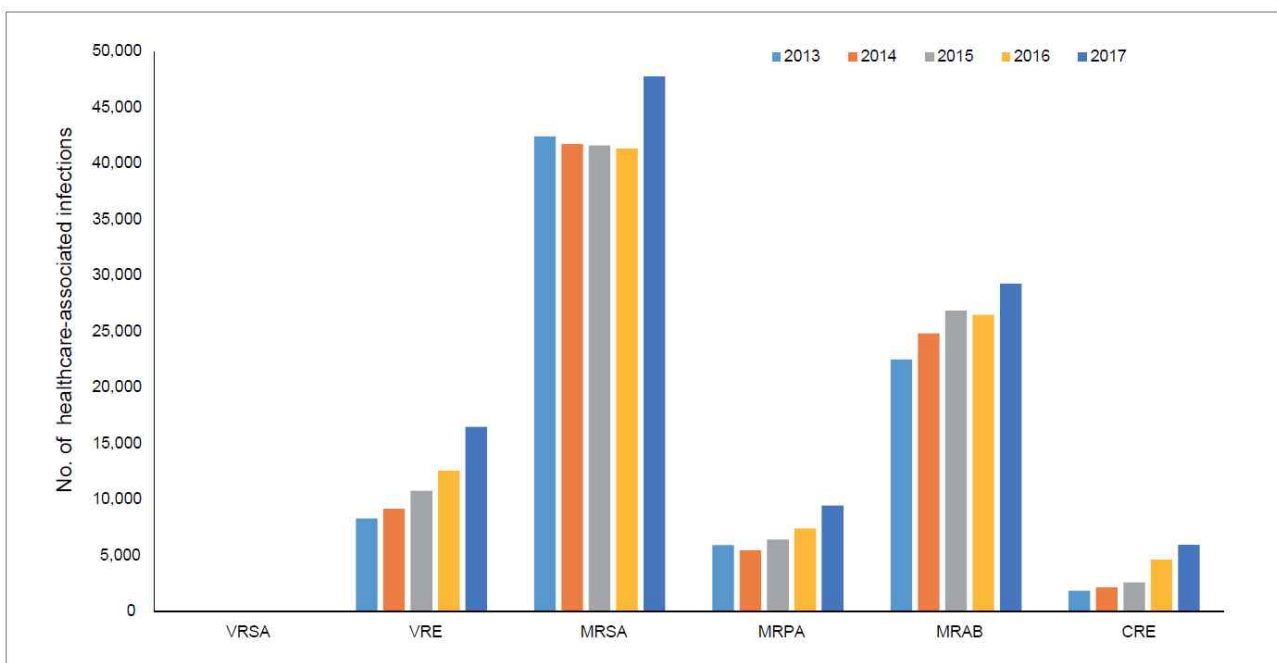


Figure 1. Reported number of healthcare-associated infections in sentinel surveillance system by pathogen, 2013–2017

\*VRSA: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE: vancomycin-resistant *Enterococcus*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRPA: multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRAB: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

그림 5. 2013년~2017년 국내 표본감시기관 의료관련 감염병(항생제내성균 6종) 발생 현황, 질병관리청[44]

### 1.3.2 균종별 내성률 분석(2016~2017)

- 의료 관련 감염병(항생제 내성균 6종)에 대한 균주별 내성률은 2016년부터 신고 내역에 포함되어 2016~2017년 자료를 분석해 균주별 내성률(전체 균 분리건 중 내성의 비율이며, 혈액과 혈액 외 모두 포함)을 분석함[44]
- 내성률이 가장 높은 균주는 MRSA로 2016년 58.9%, 2017년 57.5%
- 내성률이 가장 낮은 균주는 다제 내성 *Pseudomonas aeruginosa*로 2016년 14.5%, 2017년 14.6%
- MRSA 내성률은 2016년(58.9%)보다 2017년(57.5%)에 감소
- 다제 내성 *Acinetobacter baumannii*는 2016년 52.4%에서 2017년 52.9 %로 증가

- 반코마이신 내성 *Enterococcus*는 2016년 17.2%에서 2017년 18.1%로 증가
- 다제 내성 *Pseudomonas aeruginosa*는 2016년 14.5%에서 2017년 14.6%로 증가
- MRSA를 제외한 다제 내성 *Acinetobacter baumannii*, 반코마이신 내성 *Enterococci* 및 다제 내성 *Pseudomonas aeruginosa*는 2016년 대비 2017년에 내성률이 증가한 것으로 확인됨
- 환자 구분(환자 및 병원체 보유자)에 따른 내성률 분석 결과, 혈액검체의 균주별 내성률은 다제 내성 *Acinetobacter baumannii*가 2016년 49.6%, 2017년 52.0%로 가장 높았고, 혈액 외 검체의 균주별 내성률은 MRSA가 2016년 60.9%, 2017년 59.4%로 가장 높았으며, 다제 내성 *Pseudomonas aeruginosa*의 혈액 및 혈액 외 검체의 내성률이 가장 낮음(표 9)

표 9. 균종별 내성률 분석, 질병관리청, 2020

검체 종류	년도	<i>Acinetobacter baumanni</i>		<i>Straptococcus aureus</i>		<i>Enterococcus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		분리수	다제 내성 (%)	분리수	다제 내성 (%)	분리수	다제 내성 (%)	분리수	다제 내성 (%)
전체	2016	50,515	26,489 (52.4)	70,091	41,330 (58.9)	72,838	12,577 (17.2)	50,945	7,391 (14.5)
	2017	55,248	29,279 (52.9)	83,053	47,766 (57.5)	90,773	16,464 (18.1)	64,587	9,449 (14.6)
혈액	2016	2,612	1,296 (49.6)	7,940	3,450 (43.5)	6,834	1,343 (19.7)	1,685	179 (10.6)
	2017	2,685	1,396 (52.0)	9,455	4,070 (43.0)	8,803	1,834 (20.8)	2,250	218 (9.7)
혈액 외	2016	47,903	25,193 (52.6)	62,151	37,880 (60.9)	66,004	11,234 (17.0)	49,260	7,212 (14.6)
	2017	52,563	27,883 (53.0)	73,598	43,696 (59.4)	81,970	14,630 (17.8)	65,337	9,231 (14.8)

## 2. 국내·외 항생제 내성균 발생 동향 분석

### 2.1 항생제 내성균 발생 동향 분석

- 항생제 내성은 WHO에서 세계 공공 보건의 심각한 위협으로 규정할 정도로 선진국이나 후진국 모두의 공통된 문제임. 특히 한국을 포함한 아시아 국가들이 주요 세균의 내성률이 서구 국가들에 비하여 전반적으로 높은 양상을 보이고 있음[45-46]
- 항생제 내성이 특히 문제가 되고 있는 주요 세균으로 소위 ‘ESKAPE’ 균주들로, 이는 *Enterococci*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* species를 지칭함. 또한 지역사회 감염을 흔하게 일으키는 *S. pneumoniae*나 *S. aureus*에서도 항생제 내성 문제는 심각한 상태임
- 미국, 유럽 등 선진국에 비하여 높은 수준의 항생제 내성 현황을 보이는 국내에서는, 새로운 항생제의 도입에도 불구하고 이에 대항하는 내성유전자를 끊임없이 획득하며 다양한 계열의 항생제에 내성을 보이는 다제내성균이 지속적으로 증가하고 있음. 특히 MRSA의 전세계적 출현으로 심각한 공중보건학적 문제를 야기하고 있음[47](그림 6)

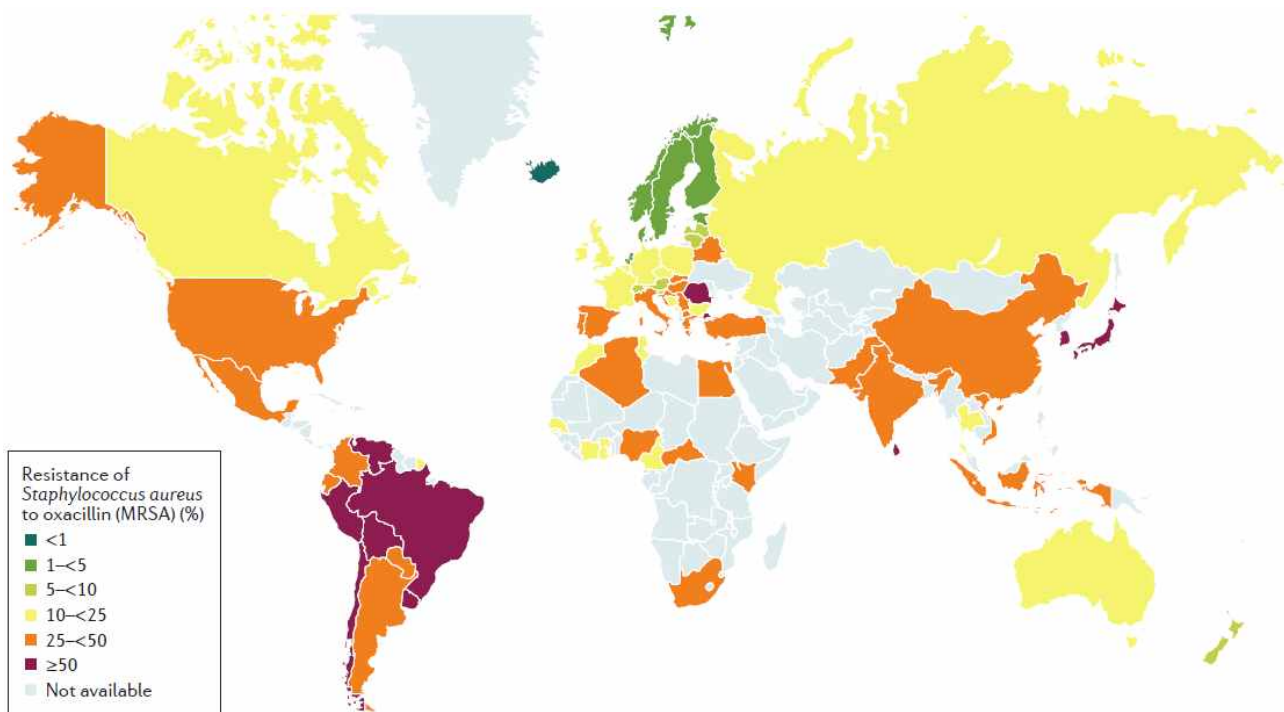


그림 6. 전 세계 MRSA 출현 빈도[47]

- 다제내성균에 의한 감염은 재원기간, 의료비용, 치사율의 증가 등의 문제로 국민 건강과 보험에 큰 위험이 따르고 있지만, 최근에는 이에 대항하는 항생제의 개발도 쉽지 않아 기존의 항생제를 적절하게 사용하고 관리하여 활성을 가능한 한 오랫동안 유지, 사용하는 것이 점점 더 중요한 전략이 되고 있음
- 국내의 경우, 항생제 사용량이 국제 평균보다 높고, 특히 감기 환자에서 불필요한 항생제 처방이 많음
- 국내 인체 항생제 사용량(DDD/1,000명/일)은 29.8로 OECD 평균 18.0에 비해 높음[45]
- 중환자가 많은 종합병원 외 의원, 요양병원에서의 내성률 증가 및 축수산물 항생제 내성률 높음

- 대표적 내성균인 반코마이신 내성 장알균(*E. faecium*)이 36.5% 수준으로 선진국(영국 21.3%, 독일 9.1%, 프랑스 0.5%)보다 월등히 높음
- 내성균 환자들이 종합병원에서 요양병원이나 지역사회로 이동하면서 내성균이 확산하는 양상이며, 특히 의원과 요양병원에서 내성률이 급증하고 있음

## 2.2 국가간 균종별 항생제 내성률 비교

### 2.2.1 *Salmonella* spp.

- 대부분 국가에서 낮은 내성률 또는 내성이 관찰되지 않았음
- 캐나다와 스위스, 미국, 한국에서는 시프로플록사신에 대한 내성이 관찰되었음 (그림 7)
- 한국과 일본에서는 다른 나라에서는 관찰되지 않은 세프트락심과 세프트지딤에 대한 저항을 보임

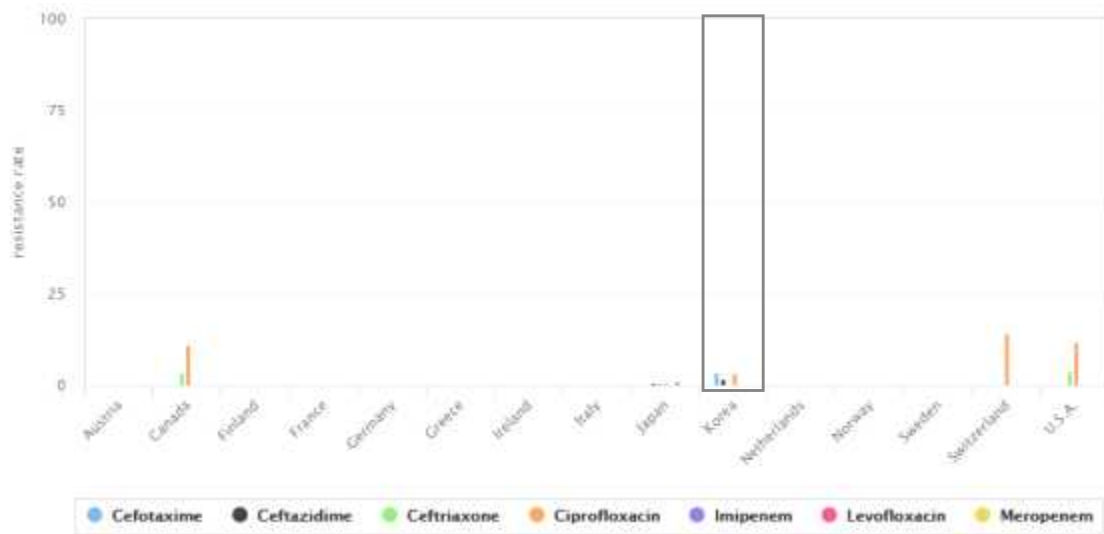


그림 7. *Salmonella* spp.의 국가별 항생제 내성률

### 2.2.2 *Staphylococcus aureus*

- 프랑스, 독일 등의 유럽 국가들에서 penicillinase-stable- $\beta$ -lactams에 대한 내성이 나타남(그림 8)
- 일본에서는 옥사실린(Oxacillin)에 대해 36.04%의 내성률을 보임
- 한국에서는 세폭시틴(Cefoxitin)에 대해 47.11%의 내성률을 보임

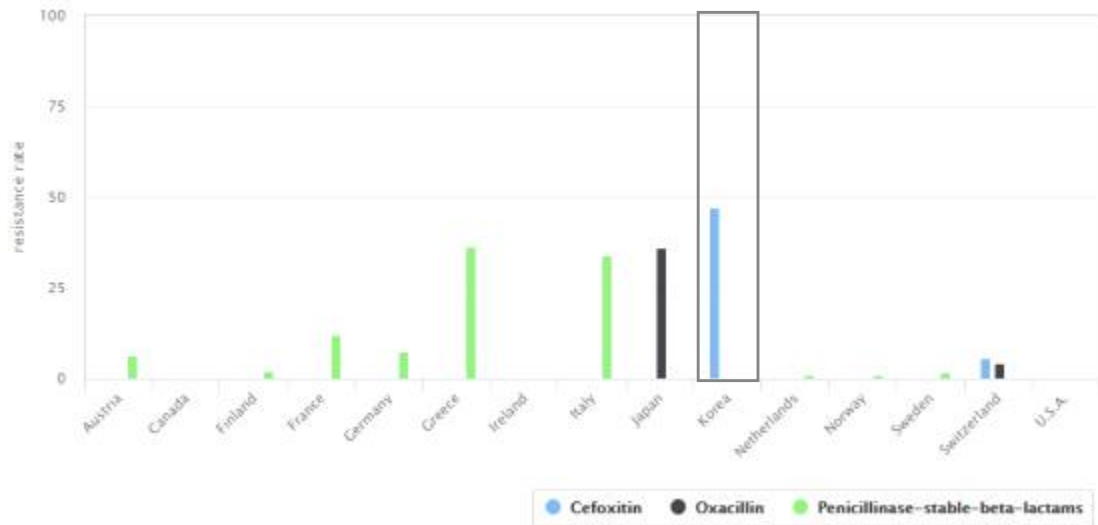


그림 8. *Staphylococcus aureus*의 국가별 항생제 내성률

### 2.2.3 *Klebsiella pneumoniae*

- 많은 국가에서 플루오로퀴놀론계와 3세대 세팔로스포린계에 내성을 보임
- 반면, 한국과 일본 그리고 스위스는 이러한 항생제들에 대한 내성은 보고되지 않았지만, 세포탁심과 시프로플록사신 등에 내성을 보임(그림 9)
- 한국은 콜리스틴, 이미페넴 등에 대해서는 낮은 내성률을 보이지만, 세포탁심과 시프로플록사신 등에 대해서는 20%가 넘는 내성률을 보임

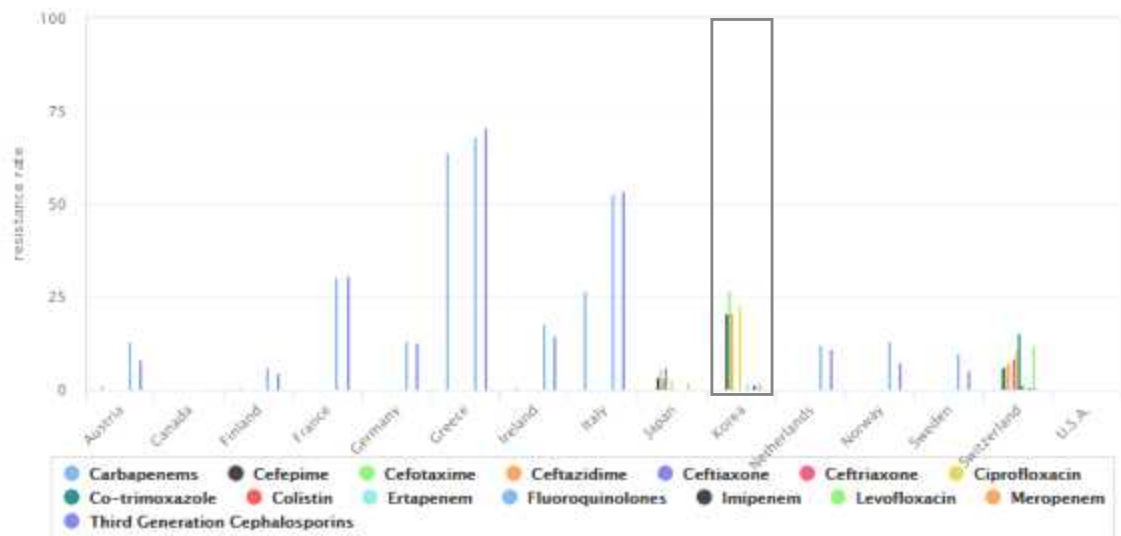


그림 9. *Klebsiella pneumoniae* 의 국가별 항생제 내성률



## 2.2.4 *Escherichia coli*

- 대부분 국가에서 다양한 항생제에 대한 내성을 보여 문제가 되고 있음
- 다른 국가와 비교해서 일본과 스위스, 한국에서 암피실린에 대한 높은 내성률을 보이고 있으며, 다른 국가들에 비해 많은 종류의 항생제에 내성을 보임(그림 10)
- 많은 국가에서 플루오로퀴놀론계와 3세대 세팔로스포린계에 저항성을 보임

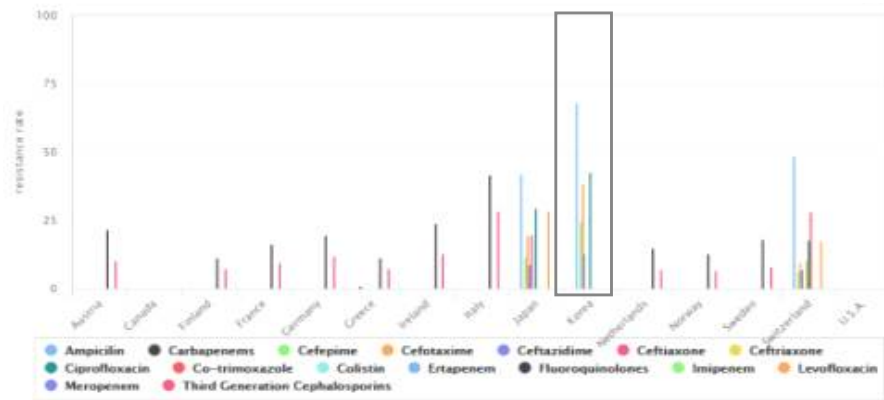


그림 10. *Escherichia coli*의 국가별 항생제 내성률

## 2.2.5 *Acinetobacter* spp.

- *Acinetobacter* spp.는 그리스와 이탈리아에서 아미노글리코사이드계와 카바페넴계에 높은 내성률을 보임
- 한국에서 아미노글리코사이드계와 카바페넴계에 대한 내성은 보이지 않지만, 다른 국가와 달리 아미카신과 젠타마이신에서 50%가 넘는 내성률을 보임
- 또한 한국에서 이미페넴은 77.73%, 메로페넴은 78.14%라는 아주 높은 내성률을 보이고 있음(그림 11)

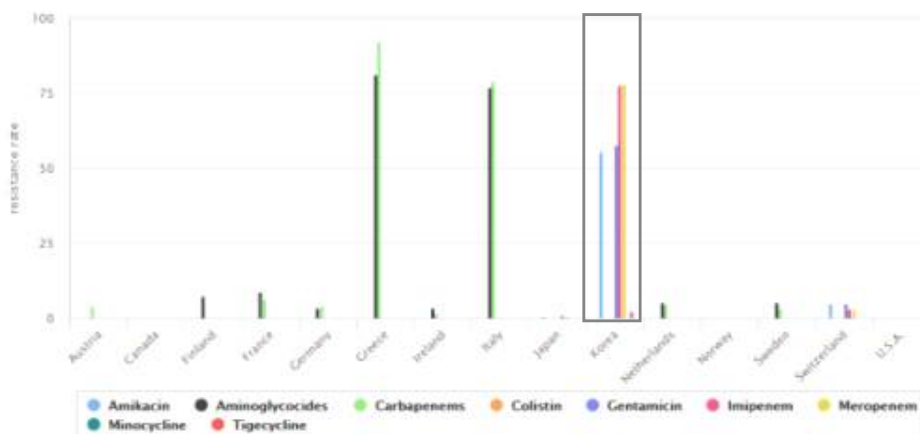


그림 11. *Acinetobacter* spp.의 국가별 항생제 내성률

## 2.2.6 *Streptococcus pneumoniae*

- 대부분 국가에서 낮은 내성률을 보임, 하지만 한국에서 옥사실린에 대해 75.00%라는 높은 내성률을 보임(그림12)
- 스위스에서도 옥사실린에 대한 내성이 관찰되었지만, 12,58%로 한국에 비해 낮은 수준임

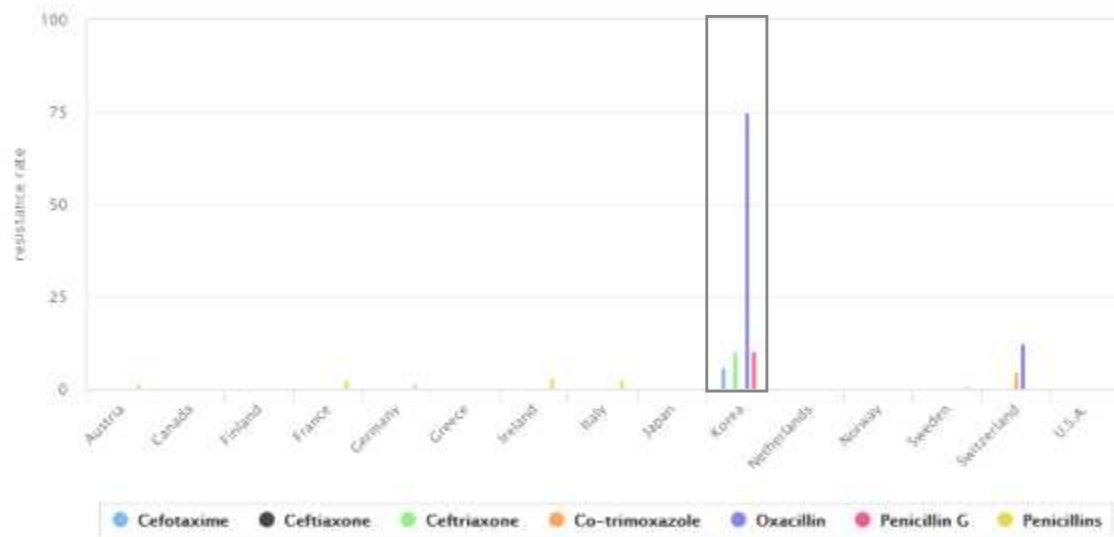


그림 12. *Streptococcus pneumoniae*의 국가별 항생제 내성률

### 3. MRSA 국외 발생 현황

#### 3.1 북미

##### 3.1.1 미국

- 연간 80,000명 이상의 감염을 일으키고 10,000명 이상의 사망자를 발생시킴(2011년 11,285명)[48]
- 최근 침습성 MRSA의 비율이 감소함
- 2011년 연간 80,000명 이상의 invasive MRSA 감염이 발생했고, 11,285명이 사망하였음
- 중증 MRSA 감염은 입원 치료 중 또는 입원 직후에 가장 흔하게 발생함

##### 3.1.2 캐나다

- 조사는 약 50~70개의 병원에서 이루어졌으며, 2014~2018년 사이 캐나다에서 발생한 사례를 분석하였으며, 내성률 및 발생 현황은 다음과 같음[49]
- MRSA-BSI(MRSA-bloodstream infection) 환자 중 20%가 2014년~2018년 사이 진단 후 30일 이내 사망함
- MRSA-BSI는 2,913 case가 있었으며 555명의 사망자가 발생하였으며, 지역사회 관련(CA) MRSA의 혈류 감염(BSI) 비율이 14년~18년 사이 140% 증가하였고, MRSA-BSI 환자 중 20%가 2014년~2018년 사이 진단 후 30일 내 사망함(그림 13)

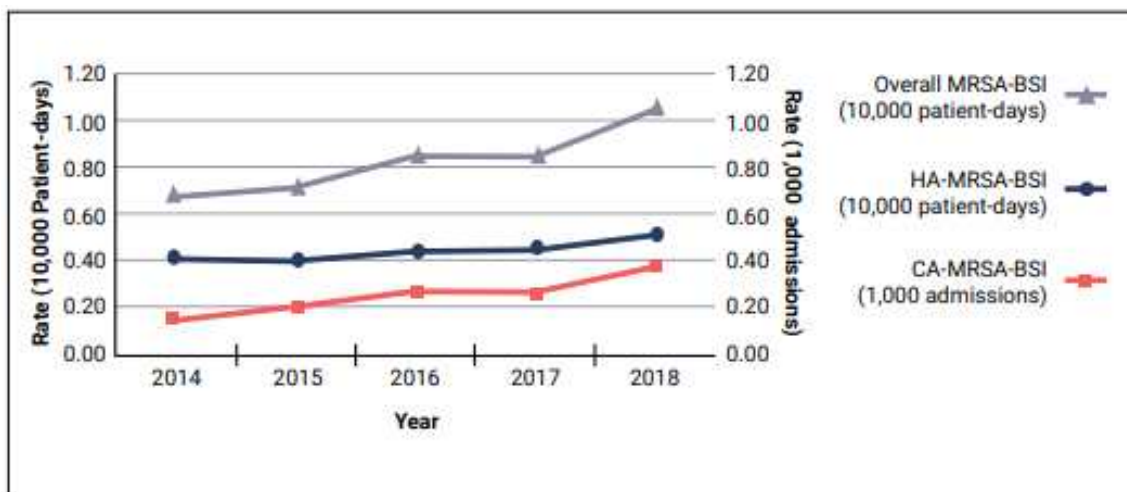


그림 13. 의료 관련(HA) 및 지역사회 관련(CA) MRSA 혈류 감염(BSI) 비율, Canada, 2014~2018

## 3.2 중남미

- 2016년 15개국에서 ReLAVRA(Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos)에 대한 36,828개의 *S. aureus* 보고 중 44%(16,280)가 MRSA로 확인됨[50]
- 남미 국가의 절반 이상은 MRSA의 비율이 50% 이상으로 보고됨
- 2014~2016년 파라과이, 볼리비아, 에콰도르 3개국은 MRSA 비율이 많이 증가했으며 아르헨티나, 브라질, 콜롬비아, 과테말라, 파나마는 감소한 것으로 보고됨(그림 14)



그림 14. 2014년~2016년 남미에서 MRSA의 비율

## 3.3 아시아

### 3.3.1 일본

- *S. aureus*에 감염된 환자 중 MRSA가 차지하는 비율은 2011년부터 2017년까지 50% 내외로 아주 높게 나타남(2011년 54.6%, 2012년 53.0%, 2013년 51.1%, 2014년 49.1%, 2015년 48.5%, 2016년 47.7%, 2017년 47.7%)[51]
- 2011년의 54.6%, 2014년 49.1%, 2017년 47.7% 등으로 꾸준히 감소함
- 병상이 200개가 넘는 의료기관에서의 비율은 50%가 넘지 않고 있음 (2014년 48.8%, 2015년 47.9%, 2016년 46.8%, 2017년 46.6%)
- 병상이 200개가 넘지 않는 의료기관에서는 MRSA 비율은 모두 50%가 넘는 수치를 보임(2014년 56.9%, 2015년 57.1%, 2016년 57.2%, 2017년 57.0%)

### 3.3.2 중국

- *S. aureus*에 감염된 환자 중 MRSA가 차지하는 비율은 34.4%[52-56]
- MRSA 분리균의 비율은 2005년 69%에서 2017년 35.5%로 내려감
- 중국에서의 MRSA 유병률은 총 *S. aureus* 분리주의 50~70%에 이름
- 최근 몇 년 동안 MRSA는 약 5,400명의 사망을 일으켰음

- 2011년 7월부터 2016년 6월까지 중국의 소매 식품 표본 4,300개 중 24.7%인 1,063개에서 *S. aureus*가 발견되었음
- 39개의 표본 도시 중 29개(74.4%)에서 MRSA가 관찰되었으며, 그중 남부 도시가 22개, 북부 도시가 7개였음
- 중국 남부와 중국 북부에서 각각 67개(2.4%), 22개(1.5%)의 MRSA가 발견됨
- 분리된 MRSA 중 4~10개의 항생제에 내성이 있는 것은 33.3%, 11~15개의 항생제에 내성이 있는 것은 46.3%, 그리고 16~26개에 내성이 있는 것은 20.4%로, 모두 3가지 이상의 항생제에 내성을 보임

### 3.3.3 인도

- MRSA의 발생이 2008년 29%에서 2015년 47%로 증가하고 있음[57-59]
- 2008년 1월부터 2009년 12월까지 2년 동안 15개의 인도 3차 병원에서 조사한 결과, 26,310개의 분리 균주를 얻었으며, MRSA의 전체 유병률은 41%를 보였음
- 외래환자, 입원환자, 그리고 ICU에서 2008년에 각각 28%, 42%, 및 43%로 MRSA가 나타났으며, 2009년에는 각각 27%, 49%, 및 47%의 수치를 보임
- *S. aureus*는 대부분 피부와 연조직 감염에 이어 혈류 감염 및 호흡기 감염을 앓고 있는 사람들에게서 분리됨
- 시프로플록사신에 대한 감수성은 21%로 낮은 편을 보임
- MRSA는 젠타마이신, 코트리목사졸, 에리스로마이신 및 클린다마이신에 대해서도 낮은 감수성을 보임
- 반코마이신이나 리네졸리드에 대해서는 저항성을 나타내지 않았음

### 3.3.4 기타 아시아 국가

- 1980년대 이후 아시아 내 의료 환경에서 MRSA의 검출이 많이 증가했으며 2011년에는 지역 검출 비율이 26%에서 73%에 이르렀음[60,61]
- *S. aureus* 혈액 감염으로 인한 전체 사망률은 태국 북동부에서 실시된 연구에서 48%를 보였으며, 이 수치는 미국에 비해 거의 2배에 이르는 수치임
- 2000년 이후 대만과 일본에서 의료 관련 MRSA(HA-MRSA)의 비율이 감소하는 것으로 보고되었지만 지역사회 관련 MRSA(CA-MRSA) 감염이 점점 더 많이 발견되고 있음
- 아시아 대부분 병원에서의 감염은 다제 내성 MRSA에 의한 것으로 추정되며, 홍콩과 인도네시아에서 모든 임상 *S. aureus* 중 28%가 내성을 보이는 것으로 관찰됨
- 아시아 국가의 지역사회 관련 *S. aureus* 감염 중 MRSA의 비율은 국가별로 5% 미만인 곳과 35% 이상인 곳까지 관찰됨

## 3.4 오세아니아

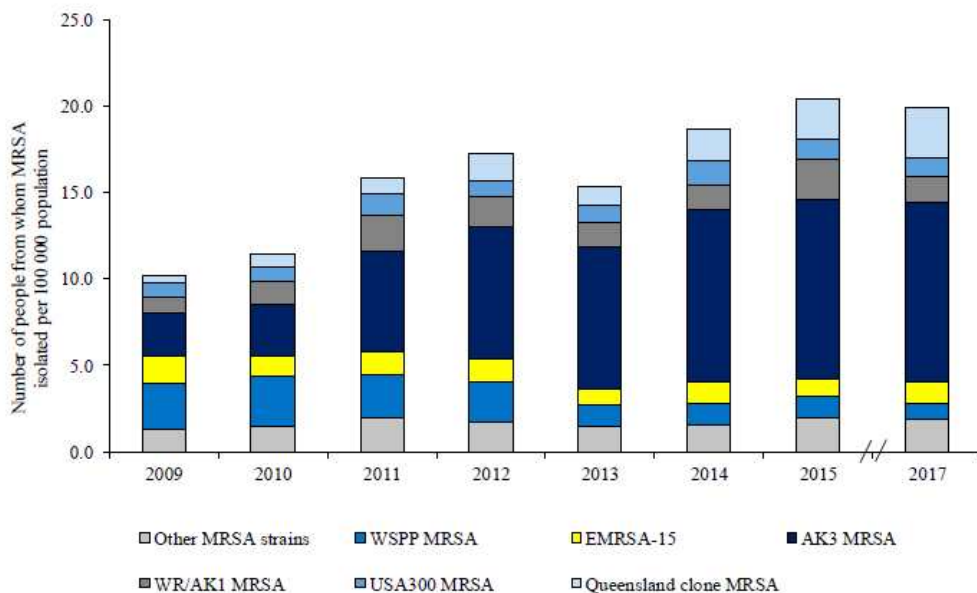
### 3.4.1 호주

- Methicillin에 대한 내성률은 18.4%에서 22.6%로 꾸준한 증가추세를 보이고 있음. 그러나 에리스로마이신에 대해선 17.3%에서 16.3%까지 감소한 모습을 보임[62-64]
- MRSA는 호주 주변의 비의료 환경에서 점점 더 많이 인식되고 있으며, 호주 원주민들은 가장 위험에 처해 있는 사람 중 하나임
- 지역사회에서 획득한 MRSA로 인한 입원환자가 2000년 4.7%에서 7%로 증가했고, 특히 Darwin 지역에서 5%에서 20%로 급격한 증가가 두드러지게 나타남
- 지역사회가 획득한 MRSA는 원격 원주민 공동체에서 실시한 최근 연구에서 격리된 *S. aureus*의 23%를 차지했고, 퀸즐랜드주에서 실시한 조사에 따르면, 어린이 중 15%가 MRSA를 보유하는 것으로 나타남
- 메티실린 저항은 결국 수십 년 전 페니실린 저항처럼 자연 상태 *S. aureus*에서 흔하게 있을 수 있다는 것이 예측되며, 이러한 경향은 병원, 도시 환경 및 로컬지역의 항생제 처방 및 감염 관리 조치에 큰 영향을 미침
- 최근에는 주요 전염병 복제들이 호주 전반으로 퍼지고 있지만, 서호주 지역을 중심으로 여러 개의 새로운 minor clone 들이 발생하고 있음
- 현재까지 호주에서 총 45개의 CA-MRSA clone이 검출되었으며, 그중 30개는 SCCMEC IV를, 6개는 SCCMEC V를, 9개는 새로운 SCCMEC 유형을 가지고 있음
- 전반적으로 CA-MRSA 클론은 주로 피부 및 연조직 감염과 관련이 있고, PVL-positive clone은 후두염, 괴사성 폐렴 및 골수염과 관련이 있으며, 그렇지 않으면 어린이와 청소년에게 사망까지 이를 수 있는 심각한 피해를 야기하고 있음

### 3.4.2 뉴질랜드

- 2017년 MRSA 환자 956명 중 89.2%가 지역사회 감염 환자로 분류되며, 원내감염은 10.8% 정도의 비율을 보임[65-68]
- MRSA의 90.8%(868명)가 피부와 연조직감염(SSTI)으로부터 분리되었으며 그 비율은 호흡원 2.7%, 귀 1.7%, 침습성 부위 1.5%, 비뇨생식계 1.3%, 나머지 부위 0.6% 등 다양한 부위에서 MRSA가 분리됨
- 또한 MRSA의 기간유병률은 가장 어린 연령대(0~4세)에서 가장 높았으며, 이 연령대의 비율(인구 10만 명당 54.6명)은 다른 연령대의 거의 두 배에 해당함
- 연령별 MRSA의 감염률은 유럽인들에게 현저하게 높았으며, 이는 다른 인종 집단 중에서도 고령층 중 가장 높은 비율을 가지고 있으며, 다른 인종 집단의 경우 가장 젊은 연령층에서의 비율이 높았고, 나이 표준화율은 태평양 민족과 마오리 민족에게서 가장 높았음
- 뉴질랜드는 영국이나 호주와 같은 *S. aureus*의 감염에 자주 인용되는 나라들보다 비교적 높은 *S. aureus* 감염률을 보이며, 감염은 호흡계, 골수염 등의 침습성, 혹은 비침습성 감염으로 분류되는데 (SSTI와 같은 비침습성 감염), 뉴질랜드에서 발생하는 *S. aureus* 감염의 대부분은 (CA-MSSA) 감염이며, 이는 CA-MRSA 감염보다 높은 수치를 보임

- 최근 25년간 뉴질랜드의 *S. aureus* 감염은 마오리 민족, 태평양 민족의 높은 감염률을 보였고, 특히 낮은 사회경제적 공동체와 5세 미만의 어린이들로부터 SSTI감염률이 매우 높아졌음
- 오클랜드에서는, 비침습성 CA-MSSA 감염률이 2001년부터 2011년까지 꾸준히 증가하는 모습을 보였으며, 인구 10만 명당 800명에 달하는 0~5세의 어린이의 감염률이 많이 증가하였음
- 또한, CA-MRSA Clone은 병원시설과 같은 의료상황에서 점점 더 지배적인 병원균으로 꼽히고 있으며, AK3 MRSA와 같은 주요 균주에 특히 중점을 두고 지속적인 모니터링과 항균 저항성에 대한 감시가 필요한 상황이며, 뉴질랜드의 ESR(Environmental Science and Research)에서 이러한 MRSA의 확산과 감염을 막기 위해 정기적으로 뉴질랜드 전반에 걸친 병원균 추적 및 연구가 이루어지고 있음(그림 15, 16)



Rates presented in this graph are period-prevalence rates based on the number of isolates received during the 1-month duration of the surveys. Rates are based on MRSA isolated from clinical specimens only for the years 2014-2017. As data was not specifically collected on which MRSA were from clinical specimens as opposed to screening/surveillance specimens for the surveys conducted between 2009 and 2013 inclusive, MRSA isolates in these years that were specified as being from an infected site, rather than a colonised site, have been used as a proxy for MRSA from clinical specimens. There was no survey conducted in 2016.

그림 15. 2009년~2017년 항생제별 내성률을 기록한 표[68]

Age group (years)	Māori		Pacific peoples		Asian		MELAA <sup>1</sup>		European or Other		Total <sup>2</sup>	
	No.	Rate <sup>3</sup>	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate	No.	Rate
0-4	77	93.4	54	179.1	17	46.6	1	22.9	18	11.8	167	54.6
5-14	52	33.2	53	88.5	11	17.1	2	26.9	30	8.8	148	23.6
15-24	34	24.9	33	57.1	5	5.0	1	10.7	38	10.3	112	16.7
25-64	107	33.4	79	56.6	27	8.2	5	16.2	103	6.3	328	13.3
≥65	18	42.6	16	86.7	5	13.7	0	0.0	161	25.8	201	27.8
Total cases and crude rate	288	38.5	235	76.2	65	11.6	9	16.7	350	11.2	956	19.9
Age-standardised rate <sup>4</sup>	37.4		73.2		12.2		14.8		10.5			

1 Middle Eastern/Latin American/African.

2 Ethnicity not known for 9 (0.9%) patients: 1 patient in each of the 15-24 and ≥65 years age groups, and 7 patients in the 25-64 years age group. These 9 patients are included in the total numbers and rates for each age group.

3 1-month period-prevalence rate per 100 000 population. The denominator data used to determine disease rates for ethnic groups is based on the proportion of patients in each ethnic group from the usually resident 2013 census population applied to the 2017 mid-year population estimates from Statistics New Zealand. Ethnicity is prioritised in the following order: Māori, Pacific peoples, Asian, MELAA and European or Other ethnicity (including New Zealander). Caution should be used when considering rates based on small numbers of cases.

4 The age-standardised rates are direct standardised to the age distribution of the total New Zealand population.

그림 16. 2017년, 뉴질랜드에서 나이 및 인종 집단별 분리된 MRSA<sup>[68]</sup>

## 3.5 유럽

### 3.5.1 프랑스

- 프랑스의 MRSA 내성률은 2014년에 17.4%, 2015년에 15.7%, 2016년에 13.8%, 2017년에 12.9%로 감소하는 추세(표 9)<sup>[69]</sup>

표 10. France에서의 MRSA 내성률 추세

균주	2014			2015			2016			2017		
	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI
MRSA	5,484	17.4	16-18	5,535	15.7	15-17	5,578	13.8	13-15	6,472	12.9	12-14

(N: 분리된 전체 수(Total number of isolates tested), %R: 다제내성을 가지는 균 비율(Percentage with combined resistance to Fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides), 95%CI : 95% confidence intervals)

(출처: 2014~2017, Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017)

- EU 다른 국가들과 비교하여 MRSA 비율은 낮음(그림 17)

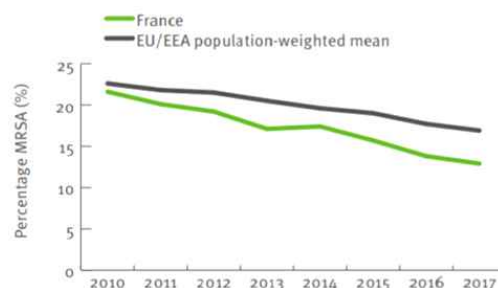


그림 17. MRSA 발병률 비교 그래프(2010~2017)<sup>[69]</sup>



### 3.5.2 독일

- MRSA 내성률은 2014년 12.9%, 2015년 11.3%, 2016년 10.2%, 2017년 9.1%로 감소하는 추세임(표 10)[69]
- EU/EEA 인구의 평균 MRSA 비율은 여러 유럽 나라에서 감소 추세
- MRSA는 여전히 주요한 공중보건 문제로, 2012년 EU/EEA 인구 가중 평균은 18%로 높은 비율을 유지했으며, 30개 보고 국가 중 7개국은 MRSA 비율이 25%를 초과

표 11. 독일에서의 MRSA 내성률 추세(2014~2017)

균주	2014			2015			2016			2017		
	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI
MRSA	3,146	12.9	12-14	5,020	11.3	10-12	9,866	10.2	10-11	12,021	9.1	9-10

(출처: 2014~2017, Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017)

### 3.5.3 영국

- 영국의 MRSA 내성률은 2014년 11.3%, 2015년 10.8%, 2016년 6.7%, 2017년 6.9%로 감소하는 추세임(표 11)[69]
- 영국의 30% 인구가 *S. aureus*를 가지며, 1~3%가 MRSA를 보유
- 2001년 10월, 웨일스지역의 조사 결과에서는 *S. aureus* 중 MRSA는 43%에 달했으며 병원에서의 직업에 따라 유병률이 다른 것으로 보고
- 일반 수술 및 ICU에서 58~60%, 소아과에서 9.5%, 인큐베이터에서 6.3%에 이름
- 병원에서 발병하는 경우가 많지만, 지역사회로 퍼지게 된다면 위험할 것이라는 견해가 있음
- 이후 1996년 11월부터 1998년 7월까지의 조사에 따르면, 17곳의 nursing homes에서 275명 중 13명(4.3%)이 MRSA 보유자였음

표 12. 영국에서의 MRSA 내성률 추세(2014~2017)

균주	2014			2015			2016			2017		
	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI	N	%R	95%CI
MRSA	2,400	11.3	10-13	2,757	10.8	10-12	6,717	6.7	6-7	8,883	6.9	6-7

(출처: 2014~2017, Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017)

### 3.5.4 기타 유럽

- 2017년, 유럽 인구 중 MRSA 비율은 평균적으로 16.9%였고, 국가별로 1.0%에서부터 44.4%까지 넓은 내성률이 나타남[69]. 2014년부터 2017년까지 3분의 1의 국가들이 감소세를 보임
- MRSA의 전파는 healthcare exposure(HA-MRSA), community-associated MRSA(CA-MRSA)와 관련이 있고 전 세계에서 점점 많이 보고됨
- 최근에는 livestock-associated MRSA(LA-MRSA)가 인수공통감염병의 가능성을 제기하면서 주목받고 있음
- ECDC 조사에 따르면 2007~2013년 동안 사람에서 LA-MRSA의 증가하는 분포가 보고됨

## 3.6 아프리카

### 3.6.1 이집트

- 2017년경 작성된 보고서에서 이집트의 수도인 카이로와 알렉산드리아에서 환자들에 대한 MRSA 유병률이 50~82%로 나타남[70-73]
- 이집트 남부의 인구가 적은 도시에선 24%로 비교적 낮은 유병률을 보임
- 하지만 이처럼 MRSA가 빈번하게 발병됨에도 불구하고 이집트 주요 보건소 중 한 곳의 MRSA 통제에 대한 인식 수준이 67%밖에 되지 않음이 조사됨

### 3.6.2 기타 아프리카 국가

- 케냐의 가장 큰 케냐타 국립병원 의료 시설의 내과 환자로부터 배양된 *S. aureus*의 항균제 민감성을 조사해 2014~2016년 사이에 배양된 포도알균의 항균제 민감성 데이터가 KNH의 의료 병동에서 검토함 [74,75]
- 총 187개의 포도알균 분리에서 얻은 항균제 민감성 데이터는 전체 MRSA 유병률이 53.4%에 달함을 보여주며 라인졸리드, 티그시클라민, 티코플라닌, 밴코마이신 등에 매우 취약함을 나타냄
- 아프리카 대륙에서 남아프리카 공화국, 튀니지, 보츠와나, 모로코 등 아프리카 내에서 비교적 잘 발달한 국가들은 MRSA 발병률이 점점 증가 추세에 있음
- 그 이외에 마다가스카르, 세네갈, 카메룬, 니제르, 에리트레아, 탄자니아 등의 국가는 개발이 잘된 국가와 비교해 비교적 낮은 MRSA 발병률을 나타내며 이는 항생제 활용 빈도가 발달이 잘된 국가에 비해 적기 때문이라고 예측됨

## 제3장 MRSA 백신의 개발 현황

### 1. 서론

#### 1.1 MRSA 균

- MRSA균은 *S. aureus*의 한 종류로 감염경로, 균의 특성, 면역 등이 대부분 유사하여 상호 교차 면역이 가능한 것으로 보고되어 있으며, *S. aureus* 균 유래 항원을 이용한 백신 개발이 대부분을 차지하고 있음[76]

##### 1.1.1 SA균의 일반적 특성

- 그람양성균으로 인간의 피부나 비강에 상재함
- 호기 및 통성 혐기성 균으로 biofilm 형성
- 역학적 구분을 위해 MSSA(methicillin sensitive *S. aureus*) 및 MRSA(methicillin resistant *S. aureus*)로 구분
- MSSA와 MRSA 구분 방법: pulse-field gel electrophoresis(PFGE), multilocus sequence typing(MLST), staphylococcal protein A(*spa* typing)의 tandem repeat region의 typing, Staphylococcal Casette Chromosome(SCC) *mec* types(메치실린 내성 유전자; 최소 12 SCC *mec* types 밝혀짐) 등으로 구분
- SCC *mec* types: type I, II, III, sIV, V, VI 등
- 병원성 인자: leukocytolytic 독소로 Panton-Valentine leukocidin(PVL), coagulase, hemolysin, 페니실린 분해 효소 beta-lactamase 등이 있음(표 13)
  - 조직분해 단백질: hyaluronidase, staphylokinase, lapase, protease 등
  - capsule: 균의 세포벽을 둘러싸는 성분. 숙주의 면역에 대응하는 주요 성분
  - 세포벽: 옵소닌 및 포식작용으로 붙어 균체 보호

표 13. SA의 주요 병원성 인자

Type of virulence factors	Virulence factors	Corresponding host ligands
<b>MAMPs</b>		
Chemotactic MAMPs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formylated peptides</li> <li>Phenol-soluble modulins (PSMs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N-Formyl-peptide receptor (FPR) 1 and FPR2</li> </ul>
Non-chemotactic MAMPs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipoproteins<sup>b</sup></li> <li>DNA</li> <li>Peptidoglycan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR9</li> <li>Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2)</li> </ul>
<b>Adhesins</b>		
Surface proteins	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibronectin-binding protein A (FnBPA) and FnBPB</li> <li>Collagen adhesin (Cna)<sup>b</sup></li> <li>Iron-regulated surface determinant protein A (IsdA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibronectin</li> <li>Collagen</li> <li>Cytokeratin 10 (also known as KRT10)</li> <li>Loricrin</li> </ul>
Glycopolymers	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wall teichoic acid (WTA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Scavenger receptors</li> </ul>
<b>Evasins</b>		
MAMP receptor inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotaxis inhibitory protein of <i>S. aureus</i> (CHIPS)<sup>b</sup></li> <li>FPR-like 1 (FPRL1) inhibitory protein (FLIPr)<sup>b</sup></li> <li>FLIPr-like<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal superantigen-like protein 3 (SSL3)<sup>b</sup></li> <li>SSL5<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FPR1</li> <li>C5a anaphylatoxin chemotactic receptor (C5aR1)</li> <li>FPR2</li> <li>TLR2</li> </ul>
Chemokine receptor inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSL5<sup>b</sup></li> <li>SSL10<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Several chemokine receptors</li> </ul>
PMN extravasation inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSL5<sup>b</sup></li> <li>Extracellular adherence protein (Eap)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL1)</li> <li>Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1)</li> </ul>
Coagulation factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coagulase (Coe)</li> <li>Secreted von Willebrand factor binding protein (vWbp)</li> <li>Clumping factor A (ClfA)</li> <li>ClfB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prothrombin</li> <li>Fibrinogen</li> </ul>
Anticoagulants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylokinase<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmin</li> </ul>
Complement inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zinc metalloproteinase aureolysin</li> <li>Staphylococcal complement inhibitor (SCIN)<sup>b</sup></li> <li>Fibrinogen-binding protein (Efb)<sup>b</sup></li> <li>Extracellular complement-binding protein (Ecb, also known as extracellular fibrinogen-binding protein)<sup>b</sup></li> <li>SSL7<sup>b</sup></li> <li>Immunoglobulin-binding protein Sbi<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Complement proteins C3, C3b, C3bBb and C5a</li> <li>Complement factor H</li> </ul>
Opsonophagocytosis inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylococcus protein A (SpA)</li> <li>Immunoglobulin-binding protein Sbi<sup>b</sup></li> <li>Microcapsule<sup>b</sup></li> <li>FLIPr<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulin G (IgG)</li> <li>Immunoglobulin-γ receptor (FcγR)</li> </ul>
Syntheses of anti-phagocytic mediators	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosine synthase (AdsA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosine monophosphate</li> </ul>
Inhibitors of PMN killing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Catalase</li> <li>Superoxide dismutase [Mn] 1 (SodA)</li> <li>Staphyloxanthin</li> <li>Eap<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal peroxidase inhibitor (SPIN)</li> <li>O-Acetyltransferase A (OatA)</li> <li>Multiple peptide resistance factor (MprF)</li> <li>D-alanine transfer protein A (DltA), DltB, DltC and DltD</li> <li>Thermonuclease (Nuc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactive oxygen species</li> <li>Elastase</li> <li>Lysozyme</li> <li>Defensins</li> <li>Neutrophil extracellular traps (NETs)</li> </ul>
<b>Toxins</b>		
Pore-forming protein toxins	<ul style="list-style-type: none"> <li>α-Toxin</li> <li>Bi-component γ-Haemolysin (Hlg) AB</li> <li>Bi-component HlgCB</li> <li>Leukocidin (Luc) ED<sup>b</sup></li> <li>LucAB</li> <li>Panton-Valentine leukocidin (PVL)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (ADAM10)</li> <li>Several chemokine receptors</li> <li>Duffy antigen/chemokine receptor (DARC, also known as atypical chemokine receptor 1)</li> <li>C5aR1</li> </ul>
Pore-forming peptide toxins	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSMa1-PSMa4</li> <li>PSMβ1 and PSMβ2</li> <li>SCCmec-encoded PSM (PSMmec)<sup>b</sup></li> <li>δ-Toxin (also known as δ-haemolysin, Hld)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Host cell membranes</li> </ul>
Superantigen toxins	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST1)<sup>b</sup></li> <li>Enterotoxins types (SE) A-O<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal enterotoxin-like X (SEIX)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Major histocompatibility complex (MHC) class II</li> <li>T cell receptor</li> </ul>
Sphingomyelinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-Haemolysin (Hlb)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sphingomyelin</li> </ul>
Proteolytic toxins	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exfoliative toxins (Etx)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desmoglein 1</li> </ul>

This list is not exhaustive of all the virulence factors and host ligands reported. KRT10, keratin, type I cytoskeletal 10; MAMP, microorganism-associated molecular pattern; PMN, polymorphonuclear leukocyte; SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec. <sup>a</sup>With crucial roles in the infection of wounds, abscess formation and subsequent dissemination to the bloodstream. <sup>b</sup>Presence, integrity or allelic identity varies substantially between clones<sup>53,64,230</sup>.

(출처: Nature Reviews Disease Primers (2018) Vol.4, p.1 ~ 23)

## 2. MRSA 백신의 개발 현황

### 2.1 백신 개발 전략 및 개발의 난점

- MRSA 균의 감염을 예방하기 위하여 숙주세포의 MRSA 균 사멸과 면역시스템을 강화하고 장시간에 걸친 균 감염을 예방하기 위해 개발되고 있음
- MRSA균의 군집화를 억제하기 위한 방향(surface antigen)과 독소 중화방법(toxin neutralization)으로 개발이 되고 있음
- 대부분 *S. aureus* 균주를 이용하여 백신을 개발하고 있으며, 개발 백신의 평가는 *S. aureus*와 MRSA 감염 예방을 모두 평가함
- 타겟 항원: MRSA균이 생산하는 독소(SEB), leukocidin, staphylococcal protein A(SpA), PBP2a 및 autolysin 단백질
- MRSA 백신 개발의 어려움
  - 질병의 발병 메커니즘이 복잡·다양하며, 유용한 항원 선별이 미흡함
  - 임상시험에서 개발 백신 접종 환자의 MRSA 예방 효과가 낮았음

### 2.2 국내 MRSA 백신 개발 동향

- 현재까지 국내 MRSA 백신 개발은 다른 선진국과 비교하여 시작 단계에 머물러 있으며, 관련 기술 또한 매우 미흡한 수준임. 몇몇 산업체 및 대학에서 연구를 수행하고 있으나 대부분 비임상 또는 실험실 단계의 연구 수준에 머무른 실정임

## 2.3 국외 MRSA 백신 개발 동향

- MRSA 백신 개발을 위해 다양한 접근이 이루어지고 있으며, 특히 다국적 제약회사를 중심으로 연구가 진행되고 있으나, 현재까지 임상시험을 통한 상용화는 미흡한 실정으로, 해외 주요 MRSA 백신 개발은 아래와 같음(표 14, 표 15)[76]
- Affinivax는 MAPS 백신 플랫폼 임상을 위하여 22백만불 투자('21.3)

표 14. 해외 주요 MRSA 백신 개발 현황[76, 100, clinicaltrials.gov 등 기타 자료 재가공]

개발사	후보물질명	항원/면역증강제	임상 단계	임상 번호	임상 결과	비고
Pfizer	SA4Ag	ClfA/MntC/CP5/CP8 conjugated to CRM197 (No adjuvant)	IIb	NCT02388165	중단	Safety and Efficacy of SA4Ag Vaccine in Adults Having Elective Posterior Instrumented Lumbar Spinal Fusion Procedure (STRIVE)
			I/IIa	NCT02492958	완료	일본 성인 대상 안전성, 내약성, 면역원성 평가
			I/II	NCT01643941	완료	SA3 /SA4 비교
Novadigm Therapeutics	NDV-3A	rAls3p-N (C.albicans surface protein that cross reacts with S. aureus) plus Aluminium hydroxide	II	NCT03455309	완료	C.albicans surface protein that cross reacts with S. aureus
			I	NCT01273922	완료	
			I	NCT01926028	완료	MRSA 효능 평가 임상시험이 아님
Olymvax	rFSAV	Hla, SpA, SEB, IsdB, MntC (면역보강제: Alum)	I	NCT02820883	완료	
GSK	SA-5Ag		I/II	NCT04420221	모집중	5개 시험군. 임상종료예정일(24.6.28) 임상시험용의약품 1종 (GSK3878858A)
	SA-5Ag	CP5-TT CP8-TT /AT/ClfA (AS03 adjuvant)	I	NCT01160172	종료	임상시험용의약품 4종 (GSK2392103A, GSK2392105A, GSK2392106A, GSK2392019A)  A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' Staphylococcal Investigational Vaccine in Healthy Adults
Integrated Bio-Therapeutic	STEBvax	Enterotoxin B (Aluminum hydroxide)	I	NCT00974935	종료	
	IBT-V02	SEB, SEA, SST-1, LukS, LukF, LukAB, Hla + alum			예정	multicomponent toxoid vaccine
Merck	V710	IsdB (No adjuvant)	III	다수의 임상시험	실패	

개발사	후보물질명	항원/면역증강제	임상 단계	임상 번호	임상 결과	비고
		V710 w/ or w/o alum	I	NCT01324440	종료	
Vaccine Research International	SA75	Whole cell vaccine (No adjuvant)	I		종료	임상 1상 결과는 성공적이었으나 후속 연구 중단
Norvatis	4c-Staph	Hla, FhuD2, Csa1A, EsxAB	pre			TLR7-dependent
Pan Chai University	SAG	S. aureus ghosts	pre			
Nabi	StaphVax	CP5, CP8 (No adjuvant)	III	NCT00211965	실패	다당류 백신

표 15. 임상시험을 수행한 MRSA 백신 후보물질의 특성 및 임상평가 결과 요약 76, 100, clinicaltrials.gov 등 기타 자료 재가공

백신 (제조회사)	항원	비임상			임상						
		동물	접종 방법	평가 방법	1상			2상			3상
					대상	접종 방법	평가	대상	접종 방법	평가	
Staphvax (Nabi Biopharmaceuti- cals)	CP5/CP 8	BALB/ c mice	IP, SC	능동, 수동 면역에 의해 생성되는 CP5 항체 형성 평가	성인 (76명)	IM (2회, 25g /dose)	백신접종 후 전신적, 국소적 반응 및 안전성과 유효성 평가	미국 심장수 술센터 환자 (120명)	IM	수술 전 감염의 위험기간 동안 항체 레벨 평가	혈액투석 을 받는 신장 질환 말기의 환자 (3,600명 )
V710 (Merck)	IsdB	원숭이	IM	항체 역가가 5백 이상 증가	1차: 성인(64명/alum- -adjuvant, non-adjuvant) 2차: 성인(51명,non- adjuvant, lyophilized)	IM	백신 접종 후 면역성 평가	심장수 술 예정 환자	IM	수술 후 사망률 비교	심장수술 예정 환자
NVD3 (Novadigm)	Als3p	마우스, 쥐, 토끼, 영장류	SC	S. aureus 감염에 대한 면역원성 평가	1차-성인(40명) 2차 -성인(160명)	1차: 30μg, 300μg 2차: IM,피내 주사 300μg/3 00μg/30 μg	접종 후 7~14일 사이에 식염수 그룹에 비해 Als3-stimulate d T cell cytokine IL-17A와 IFN-γ의 생산이 증가	US army	IM 단회 투여	14주 동안 SA발생률과 NDV-3A의 안전성, 면역성 평가	X
Glycosylated CP5, CP8, and HlaH35L	CP5, CP8, Hla, Epa	Swiss- Webst er mice	SC (0,14, 28일) Intra- nasal	SA에 의한 bacteremia에 대한 면역성	X	-	-	X	-	-	X



백신 (제회사)	항원	비임상			임상							
		동물	접종 방법	평가 방법	1상			2상			3상	
					대상	접종 방법	평가	대상	접종 방법	평가	대상	
SA75	불활화된 SA	토끼	SC, IM (단회)	접종 후 백신에 의한 염증반응 평가	남성(48명)	SC(2주 간격, 4번)	백신의 안전성, 내성, 항체 반응, 접종 후 3~6개월간 항체가 지속되는지 평가	X	-	-	X	
GSK239210 3A(GSK)	CPS5/8, TT,AT,Ci fA	mice, rabbit	SC	단백질 발현 정도, 체액성면역 평가	성인(18~40세, 88명)	IM 단회 투여	백신 접종 후 부작용 및 체액성 면역 평가	X	-	-	X	
SAG (pan chai univ)	SA ghosts	Rat	PO, SC, IV	IgG 항체 반응, T-cell(CD4,C D8)면역 증가	X	-	-	X	-	-	X	
4C-Staph (Novartis)	FhiD2, EsxAB, Hla, Sur-2	5~8주 령암컷 C57BL/ 6 마우스	IM (0,14, 28일)	Staph 항원에 대한 IgG 수준 측정	X	-	-	X	-	-	X	
Altastaph	CP5, CP8 (복합)	BALB/ c Mice	SC	백신 접종 후 IP 경로로 S.aureus를 접종했을 때 위약 대조군과 사망률 비교	유아 (29명)	IV (2주 간격, 2회)	위약 투여 집단과 입원일수 비교 (36% 감소함)	신생아 (158명)	IV (2주 간격 으로 2회)	28일간 IgG 수준 추적관찰	x	
AR-301	$\alpha$ -toxin (Hla)	Mouse	Intran asal route	접종 후 S.aureus 폐렴에 의한 치사율 및	S.aureus에 의한 중증 HABP, VABP, CABP가36시간	IM (1회)	투여 후 107간 주기적으로 실시하는 미생물 반응 검사	VAP를 가진 성인(31 명)	IM	안전성, 약물 동태와 용량 증가에 따른 효과 검증	진행 중	

백신 (제회사)	항원	비임상			임상							
		동물	접종 방법	평가 방법	1상			2상			3상	
					대상	접종 방법	평가	대상	접종 방법	평가	대상	
				면역원성 평가	이내 발병한 성인(48명)							
IBT-V02	Hla, PL, LukAB, SEA, SEB, TSST-1 (복합)	BALB/ c 마우스 (5마리)	IM, 2주 간격으 로 3번 접종	개별 혈청 샘플을 사용해 총 항원의 특이적 IgG 역가 평가	준비 중	-	-	X	-	-	X	
SA-4Ag (Pfizer)	ClfA, MntC, CP5, CP8	Murine model	SC, IP	Fibrinogen binding assay를 통한 항체 형성과 면역활성 평가	건강한 성인 20~50세 미만 6명, 50~65세 6명, 65~6세 12명	IM	백신 및 위약 접종 후 14일간 안전성 평가 수행	성인 (136명)	IM	백신 접종 후 면역원성 및 국소반응 평가	X	
STEBVax (BioTherape utics)	Staphylo coccal enteroto xin B (SEB)	BALB/ c Mice	IM	백신 접종 후 체액성 및 세포성 면역반응 평가	성인(29명)	IM	안전성과 면역원성을 평가	X	-	-	X	

### 2.3.1 미국

- Pfizer 사는 elective spinal fusion surgery를 겪은 성인을 대상으로 *S. aureus* multi-antigen vaccine (PF-06290510)의 2b 임상시험을 진행함(임상시험명: STRIVE(*S. aureus* Surgical Inpatient Vaccine Efficacy)). 이 임상시험은 수술환자에서의 *S. aureus* 감염을 막을 수 있는지에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해 수행되었음. 그 외 다양한 임상시험을 실시함
- 사회/경제적 중요성으로 Pfizer사는 SA백신 후보의 임상 IIb의 실패에도 불구하고, 2020년도부터 추가로 5억불을 투자하기로 발표('19.1)
- 그러나, 현재('22.12 기준) Pfizer사 및 MSD사의 홈페이지 임상시험 파이프라인에서는 제외되어 있어, 후속 연구들이 진행되지 않는 것으로 보임

### 2.3.2 유럽

- 영국 GSK사는 four-component vaccine을 임상2상 중에 있음
- 프랑스 제약회사 Sanofi Pasteur는 Syntiron과 함께 MRSA를 포함한 *Staphylococcus* spp. 감염병에 대한 상업적 백신을 개발하고 있다는 기사가 나왔으나('09), 더 이상 진행되지 않는 것으로 보임

### 2.3.3 기타

- NovaDigm Therapeutics은 곰팡이나 박테리아 감염 백신을 개발하는 회사로 현재 MRSA를 포함한 *S. aureus*의 피부 및 조직 감염에 대한 위험성에 관한 백신인 NDV-3A 연구를 수행하고 있으며, Uniformed Services University (USU)와 공동으로 Phase 2a를 실행할 예정임
- 4C-staph
  - 새로운 TLR7 의존 보조제인 T7-alum으로 조제된 백신이며, 동물 대상 실험에서 항체, CD4+ 이펙터 T 세포, IL-17A의 결합 작용을 통해 단일 투여 4C-Staph/T7-alum 백신이 생쥐를 *S.aureus*로부터 신속하고 효율적으로 보호함을 보여줌

### 3. MRSA 백신의 기술 추이

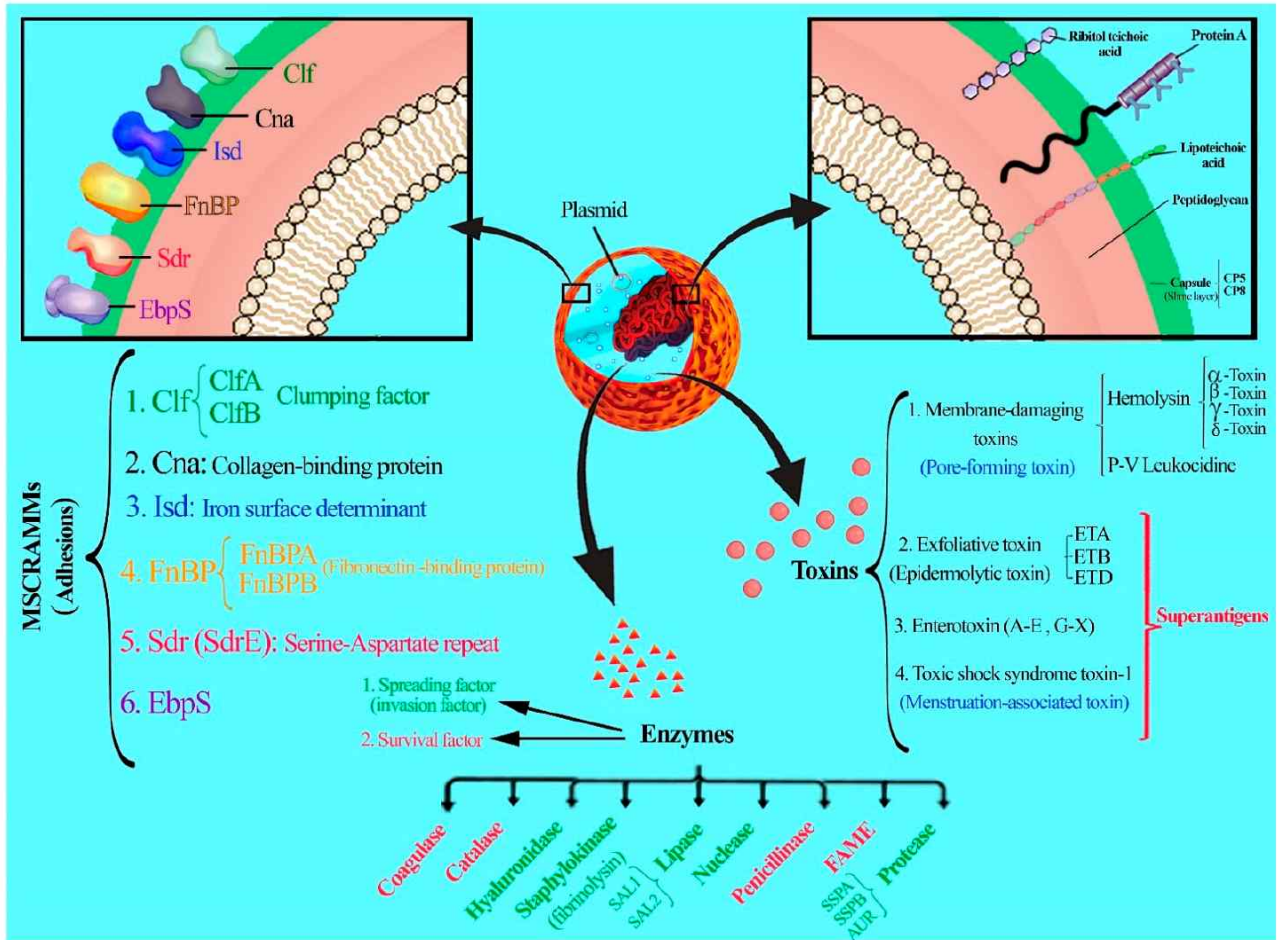
#### 3.1 MRSA 백신의 개발 추이

- 초기 백신 연구는 하나의 항원에 집중했으나 최근 연구는 복합 항원을 사용하여 백신의 예방 효과를 높이는 경향을 보임
- 또한, 복잡한 *S. aureus*의 기전에 대항하거나 유도된 항체들이 박테리아를 죽일 뿐 아니라 독성인자도 중화하기 때문에 보다 효과적인 백신 개발이 가능함[83]
- 최근 Reverse vaccinology를 활용하여 *S. aureus*의 2,767개의 단백질을 분석하고 이 중에 16개의 새로운 백신 후보물질을 탐색함[84]
- 여러 독성 인자들을 중화시키는 것을 토대로 하는 백신 개발 전략은 첫 번째, 특정 항원에 의해 체액성과 세포성 면역을 모두 일으킨다는 점, 두 번째, 사람마다 다양한 유전적 특성 내에서 한 항원이 잠재적으로 특정 부류의 사람에게서 좋은 면역반응을 일으킬 가능성이 있다는 점이고, 세 번째, 감염된 장기마다 다른 면역반응을 보이는데, 따라서 monovalent보다 multivalent의 경우 그 장기에 대한 좋은 면역반응을 일으킬 가능성이 크다는 것을 반드시 고려해야 함
- 지역사회 관련 *S. aureus*의 백신 개발 전략은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 첫 번째는 광범위한 환자들이나 일반인들에게 적용할 수 있는 large-scale vaccination 개발이고, 두 번째는 특정 동안 high-risk를 보이는 환자들에게 적용할 수 있는 백신을 개발하는 것임
- 의료 관련 *S. aureus* 감염의 경우 지역사회 관련 감염에 비해 모집단은 적지만 백신 투여로 인한 효과나 장점은 더 많을 것으로 예상되어 이에 관한 내용을 고려해야 함
- HIV 환자에게서도 백신의 효과가 있는 것으로 보아 면역 억제 환자에게서도 백신 투여가 효과가 있을 것으로 기대되기 때문에 임상 평가에서 고려해야 할 사항임
- 백신 개발이 neutralization 이나 opsonophagocytic antigen에만 집중할 필요가 없고 cell-mediated focused vaccine도 효과적일 수 있다는 것을 보여줌
- 지금까지 monovalent 항원을 주성분인 백신 개발이 주를 이루었지만, 최근 몇 년 동안 multivalent 백신 개발이 활발히 이루어지고 있음. Multivalent 백신의 경우 상호보완적이고 서로 겹치지 않는 면역 반응을 유발할 수 있고, 사람의 다양성만큼이나 잠재적인 면역반응을 일으킬 수 있다는 장점이 있어 앞으로 주목받을 것으로 보임

### 3.2 비임상/임상시험에 적용된 MRSA 백신의 항원

- *S.aureus*는 백신의 항원으로 사용할 수 있는 다양한 virulence factor 들을 발현함(그림 18).

그림 18. *S.aureus*의 다양한 virulence factor



(출처: *Vaccines* (2022) 10, 199)

#### 3.2.1 표면 단백질 및 다당류

- Clumping factor A and B (ClfA and B)
  - clfA를 이용한 백신은 Inhibitex사에 의해 'Veronate'라는 이름으로 개발됨. 임상 3단계에서 폐혈증을 가진 미숙아를 대상으로 투여되었는데 *S. aureus* 감염을 억제하지 못함
  - clfB와 iron-responsive surface determinants A와 H를 항원으로 이용하는 백신이 대안적으로 실험 마우스를 대상으로 개발되고 있지만 아직까지 사람을 대상으로 하는 임상시험은 진행되지 않은 실정임
  - 'Aurexis'는 부착분자, Clumping factor A를 인식하는 표면 항원을 Target으로 한 백신임. 임상 2단계에서 눈에 띄는 향상은 없었고 다른 연구에서도 높은 역가의 Anti-clumping factor A는 큰 역할을 하지 못했지만, 또 다른 표면 항원에는 Wall teichoic acid가 있고 이를 이용한 'Biosynexis'는 임상 3단계 시도하고 있음

- Clumping factor A, fibrinogen binding protein과 같은 부착분자를 이용한 백신의 경우 역시 마우스 모델에서 감염증상을 감소시킴. 이런 백신 후보물질들은 아직 인체에 사용할 수 없는 독성이 강한 Freund's 면역증강제와 함께 투여될 때 효과를 보였음
- Iron-regulated surface determinant A and B (IsdA and IsdB)
  - IsdB를 항원으로 하는 백신 후보물질은 마우스 모델에서 IsdB와 Alum 면역증강제를 접종받은 집단에서 감염 후 높은 생존율을 보여줌. 그러나 임상 2 시험에서 elective cardiothoracic surgery를 겪은 환자들을 대상으로 진행했을 때 실패함
  - IsdA를 항원으로 하는 백신 역시 개발 중이며 *S. aureus*의 iron acquisition을 항원으로 하는 multicomponent 백신도 Syntrion과 Sanofi pasteur에 의해 개발 이력이 있음
  - IsdB와 Hla를 이용한 백신연구가 진행 중이며 2가 백신은 단가 백신보다 훨씬 효과적임
- *S. aureus* Surface protein A (SasA)
  - Surface protein A 세포가 분화할 때 방출되는 인자로 IgG의 Fc 부분과 상호작용하여 B cell로부터 항체 생산을 억제하기도 하지만 B cell receptor와 결합하면 B cell에 의해 면역반응을 향상하는 역할을 함
  - Non-toxicogenic protein A를 접종한 마우스 모델에서 MRSA에 대한 방어 효과를 보임
  - SasA와 internal heavy chain translocation domain C-fragment of tetanus neurotoxin (TenT-Hc)의 재조합 백신이 마우스 모델에서 MRSA에 대한 방어 효과를 보임
- Capsular polysaccharide
  - CP는 세포 외 물질로 긴 polysaccharide chain으로 이루어져 있으며 면역반응을 유발하는 항원
  - *S. aureus*에서 8개의 다른 Type의 CP(CP1~8)가 발견되었으며 주로 CP5와 CP8이 백신의 항원으로 이용됨
  - CP5와 CP8은 'StaphVAX' 백신 개발에 사용되었으나 3상에서 실패함
  - CP5 및 CP8과 CRM 및 C1fA로 이루어진 백신(SA3Ag, SA4Ag)이 고안되었으며, 본 백신은 병원체와 결합해서 탐식세포로의 탐식을 증가시키는 항체의 생산을 증가하게 하는 이전의 백신들과는 달리 병원체를 포식해서 죽이는 효과를 증가시키는 항체를 유도하게 하며 큰 부작용이 없을 것으로 예상되었음
  - SA4Ag는 건강한 성인을 대상으로 하는 임상 1, 2단계에서 안전성과 면역성을 보여 줌
  - 최근 동물실험에서 SA4Ag는 항체 생성과 memory B cell과 관련이 있음을 되었고, 최근 환자 대상 2상, 3상 임상시험이 진행되었으나 더 이상의 개발이 진행되고 있지 않음
  - 많은 *S. aureus* isolates가 type 5, type 8 capsule이 없으므로 충분한 효과를 보이지 못한 것으로 보이며, 이 Capsular polysaccharide는 앞으로 백신 개발의 목적 물질로 가능성이 작아 보임
- Manganese transport protein C (MntC)
  - Bacteria가 철 양분을 이용할 수 있게 하는 manganese transport protein C에 관한 백신 연구가 진행됨
  - CFA/IFA 면역증강제를 동반한 rMntC protein을 epitope로 이용해 항체 생성을 유도함

- epitope 백신은 Th2 cell을 이용한 강한 항체 생성 반응을 보이며 In vitro에서 MRSA 감염에 대하여 강한 opsonophagocytic 반응을 일으킴
- MntC113-136, MntC209-232, MntC263-286 이 세 가지가 주요 epitope로 이용되며 IgG에 의한 활발한 면역반응을 일으킴
- 각각 하나의 항원결정기를 이용하는 백신보다 여러 개의 항원결정기를 이용하는 polypeptide vaccine에서 면역반응 증강 효과가 더 증대되어 유용한 백신 개발 물질로 인식됨
- 기타
  - Fibronectin binding protein A(균의 숙주 침입 관여 항원), Accumulation-associated protein (균의 biofilm 생성과 부착/응집에 작용), Staphylococcal protein A, Teichoic acid(균의 biofilm 생성과 부착/응집에 작용), Serine-aspartate repeat protein D 및 E (SdrD, SdrE)를 이용한 백신 개발 연구가 이루어지고 있음

### 3.2.2 독소 단백질

- Pantón-Valentine Leukocidin (PVL)
  - PVL은 pore-forming protein으로 조직이나 내피 장벽을 파괴하고 bacteria의 증식을 돕는 역할을 함
- Staphylococcal enterotoxin A and B (SEA and SEB)
  - SEB는 적은 양으로도 강한 병원성을 보이는 독소로 포르말린 처리 SEB 백신 연구에서 방어 효과를 보였지만 안전성의 이유로 사람에게에는 사용 승인이 되지 못하였으나, mutant SEB 백신 개발이 진행 중임
- $\alpha$ -toxin(Hla)
  - Bacteria에 의해 만들어진 Hla의 중화를 촉진함으로써 백신이 작용하는 것으로 보임
  - Hla vaccine을 접종한 마우스 실험모델에서 특히 신장과 비장에서의 MRSA 침습(invasiveness) 능력이 많이 감소함을 보여 Hla vaccine의 개발이 nanotoxin을 이용한 백신 개발의 가능성을 제시하기도 함
- EsxA and EsxB
  - Early secreted antigenic target-6kDa(ESAT-6) secretion system(ESS)는 *S. aureus*에서 나타나는 구조로 EsxA과 EsxB를 포함하는 12개의 단백질로 이루어짐
  - 농양을 형성하는 데 관여하며, N19 strain 백신 접종된 마우스에서 EsxA 특이적 IgG1과 IgG2a 항체 형성이 증가하여 백신으로의 가능성을 보여줌
- AdsA
  - AdsA는 면역회피에 중요한 역할을 하는 효소로 대식구 및 호중구에 탐식 된 후에도 bacteria가 생존하는 데 역할을 담당함
  - rAdsA가 포함된 백신을 맞은 마우스 모델에서 anti-AdsA IgG 형성이 증가했고, 농양의 크기가 줄고 괴사가 거의 관찰되지 않았음. 또 이 백신은 면역 세포에 의한 *S. aureus* 살해를 증가시키고,

대식세포 이외의 *S. aureus* 숫자도 감소시킴

- Coa
  - Coa는 *S. aureus*에서 프로트롬빈(prothrombin)이 피브리노젠(fibrinogen)에서 섬유소사(fibrin threads)로 변환을 활성화하는 단백질로 섬유소사의 C-terminal R domain는 *S. aureus*의 방어 역할을 수행
  - Carrier protein(Hc)와 결합한 Hc-CoaR6 백신은 CoaR6 단독 백신보다 면역 유발 효과가 좋았고 강한 T cell 면역반응을 일으킴

### 3.2.3 복합 항원

- LukD와 LukF,  $\alpha$ -toxin, SEA
  - 최근 연구에서 LukD와 LukF,  $\alpha$ -toxin, SEA에 대한 항체가 마우스 모델에서 형성됨
  - 마우스 모델에서 이 같은 항원을 타겟으로 하는 백신들은 다양한 수준의 효과를 보임
- sTA-v5(3가지 Virulence 메커니즘에 작용하는 5가지 항원)
  - Multivalent vaccine인 sTA-v5은 3가지 Virulence 메커니즘에 작용하는 5가지 항원으로 구성되며 마우스 실험에서 항체의 효과적인 생산과 항원 특이적 T cell 반응을 유발함이 확인됨
- SA4Ag(4antigen *S. aureus* vaccine)
  - 개발 중인 SA4Ag(4 antigen *S. aureus* vaccine) 백신이 척추수술 환자에서 2/3단계 효력시험이 진행 중이며, 이 백신은 안정적인 특징과 함께 건강한 성인에서 bacterial killing antibodies 수치를 증가시켰고, 미국 FDA에 의해 빠르게 개발 중임
  - 지금까지 가장 발전된 백신은 4-antigen *S. aureus*(SA4Ag)로 시험 2/3단계에서 elective spinal surgery를 겪은 환자에서 평가 중이며 안전하고 관용적이며 bacteria-killing 항체 수치가 효과적으로 높았고 미국 FDA에 의해 빠르게 추진 중이었으나 임상시험 실패한 것으로 알려짐
- 4C-staph(4 component *S. aureus* vaccine)
  - TLR-7 의존적 면역증강제를 이용하는 새로운 백신인 4C-staph(4 component *S. aureus* vaccine)이 개발 중임
- Nanoparticle based anti-virulence
  - 마우스 모델 실험에서 nanoparticle based anti-virulence 백신이 MRSA에 의한 피부감염에 효과가 있는 것으로 연구됨
  - Nanoparticle-detained staphylococcal  $\alpha$ -Hemolysin(Hla) 백신이 배아 중심의 형성을 효과적으로 일으키고 높은 Anti-Hla 역가를 유발하며 병변 형성을 억제할 뿐 아니라, MRSA 균의 침입을 막고 다른 장기로의 전파를 막는 것으로 인식됨
- Capsule(StaphVax)
  - 지금까지 마우스 모델에서 사용된 항원들에는 Capsule, Clumping factors(clf) A and B, Polysaccharide intracellular adhesin, DNA, iron surface determinant B, Alpha toxin,



Surface protein 등이 제시됨

- 가장 좋은 후보군이었던 Capsule과 clfA를 이용한 백신이 임상 3단계까지 갔고 Capsule을 이용한 백신은 'StaphVax'라는 이름으로 Nabi에 의해 개발되었으며, type 5 capsule과 type 8 capsule을 이용한 백신으로 pseudomonas exotoxin A toxoid와 결합해 작용하며, 800명 이상의 신부전 환자를 대상으로 한 임상 3상에서 Capsule에 대한 항체 생성의 증강이 관찰되었지만, 이것은 오직 *S. aureus*의 표면에만 작용하는 데 그쳤고 이후의 계속된 임상에서도 실패를 보임

•rFSAV

- Recombinant five antigen *S. aureus* vaccine(rFSAV)은 5가지의 항원(SpA, Hla, IsdB-N2, SEB and MntC)을 포함
- 치명적인 패혈증과 폐렴을 겪고 있는 마우스 모델에서 지속적인 방어효과를 보였고 비치명적인 *S. aureus* 감염에서 체액성과 세포성 면역반응, 염증성 사이토카인 발현, 염증성 세포의 침투와 병원성의 감소세를 보임
- IFN- $\gamma$ , IL-5 및 IL-17A의 활성이 증가했고 IgG의 isotype의 생산이 증가됨. 이를 통해 특정한 CD4 T-cell 반응을 매개함
- rFSAV는 aluminium phosphate 면역증강제를 이용하는데 이것 자체로도 *S. aureus*에 대한 선천성 면역반응을 유발하는 능력을 갖추고 있음

### 3.3 MRSA 백신의 상용화가 어려운 주된 이유

- 백신의 작용은 memory B cell의 활성화에 의해 이루어지는데 *S. aureus* 감염의 경우, 이전의 감염으로부터의 항체가 다음번 감염의 방어에 도움을 주지 않거나 설령 항체가 존재하더라도 더 취약하다고 밝혀진 것으로 보아 *S. aureus*의 감염을 막는데 항체는 중요한 역할을 하지 않을 수 있다고 추측되고 있음
- 마우스에서의 백신 모델이 사람에서 작용하지 않는 이유는 아직 정확히 밝혀진 바 없지만, 아마도 사람과 마우스의 *S. aureus* 감염에 대한 차이로 인하여 좋은 성과를 얻지 못할 것으로 평가됨
- 사람에서의 *S. aureus*의 중증 감염은 *S. aureus* 균을 정확히 targeting하고 clearing 하는 PMN의 작용이 중요할 것으로 여겨지는 것으로 보아, 이에 따른 면역반응을 중점적으로 연구를 하는 것이 추후 백신 개발에 도움이 될 것으로 보임

## 4. MRSA 백신의 주요 항원 선정 시 고려사항

### 4.1 백신 항원의 조건

- 게놈 서열로부터의 표면 구조 발현이 예측되어야 함
- 수용체가 인식 가능한 형태로 이동될 수 있어야 함
- 병원체를 방어하기에 충분한 강도와 지속성, 폭넓은 면역반응을 유발할 수 있어야 함
- 항원 생성의 기술에 경제성이 있어야 함
- 항원 선택 시, 병원체의 돌연변이를 통한 면역회피의 가능성도 고려되어야 함
- 안전성과 안정성, 생체 이용률이 좋아야 함
- 적절한 T helper cell 반응과 B cell의 반응을 유발하기 위한 T cell뿐만 아니라 B cell에 대한 좋은 항원성 항원결정기를 가져야 함
- 중화항체에 의해 타겟이 되는 잘 정돈된 항원결정기를 갖는 구조적으로 안정된 면역원성을 지녀야 함
- 숙주-병원체 상호작용과 병원체 혹은 백신에 의해 유발되는 항원 반응에 대한 분자적 성질을 설명할 수 있어야 함
- 더 효율적인 B cell response를 유발하기 위해 re-engineering 기술을 적용하기 쉬워야 함
- 4차원적 단백질 구조 내에서 항원의 항원결정기를 최적으로 인식하여 wild-type과 같은 항원 제시 반응이 일어나야 함
- *in vivo* 와 *in vitro* 실험에서 백신의 효과를 보여주는 방법론뿐만 아니라 잠재적인 세포성 면역 반응을 유도할 수 있어야 함<sup>[78,94,95]</sup>

### 4.2 숙주의 면역 유도 능력 등 분석

- 항체들이 보체-매개성 세균 분해 촉진에 의한 숙주의 면역 효과인자(effector)에 의해 즉각적으로 세균들을 죽이는 역할
- 숙주 식세포들에 의한 옹소닌-촉진 식균작용
- 세균 독소에 대항하는 항체들이 숙주 조직에 대한 세균 생산물들의 손상 효과를 효과적으로 중화
- 항생제-저항성 세균들에 의한 점막 표면에서의 군집 형성의 차단 등

## 4.3 백신 개발에 유용한 항원

### 4.3.1 유용 항원의 종류

MRSA 백신 개발은 균의 군집 억제와 독소 중화에 의한 방법으로 접근하는 것이 바람직할 것으로 사료됨 (상세 종류는 3.2항 참조)

- (1) *S. aureus* 표면 항원; colonization 예방
- (2) *S. aureus* 독소: 질병의 중증도 감소 및 감염 예방

### 4.3.2 유용 항원의 조합

단일 항원의 사용보다는 다양한 항원의 조합(multivalent) 백신의 개발이 필요할 것으로 판단됨

#### 4.3.2.1 MRSA 균의 군집화(colonization) 예방을 위한 다양한 항원 조합

- Capsular polysaccharide 5와 8(CP5 and CP8), Clumping factor A와 B(ClfA and ClfB), Iron regulated surface determinant A와 B(IsdA and IsdB), polysaccharide intercellular adhesion(PIA), teichoic acid, fibronectin binding protein A, accumulation-associated protein, serine-aspartate repeat protein D and E(SdrD and E), manganese binding protein C(MntC) 및 staphylococcal protein A 항원을 이용한 multivalent 백신 개발

#### 4.3.2.2 MRSA 균의 독소 중화를 위한 다양한 독소항원 조합

- Pantone-Valentine Leukocidin(PVL), Staphylococcal enterotoxin A and B(SEA and SEB),  $\alpha$ -toxin(Hla), Phosphatidylinositol phosphodiesterase 항원을 이용한 multivalent 백신 개발

#### 4.3.2.3 MRSA 균의 군집화 예방과 독소 중화를 위한 다양한 항원 조합

- 상기 MRSA 균의 군집화와 균 독소 중화 항원의 조합을 통한 다양한 항원의 조합 백신 개발

## 4.4 백신 개발에 유용한 면역증강제(adjuvant)

- 다양한 면역증강제가 개발되어 감염병 예방백신에 사용되고 있으며, 현재 백신에 사용되고 있는 면역증강제로는 알루미늄염, MF59, AS03, AS04 등이 있음(표 16).

표 16. 상용화된 주요 면역증강제 및 특성[98]

면역증강제 명칭 (year licensed)	종류	제조사	설명
Alum (1926)	Mineral Salt	Various	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Improves humoral immune responses and antigen stability. Antigens are adsorbed to the surface.</li> <li>· The adjuvant in &gt; 80 % of vaccines licensed for human use. Th2 type immune responses.</li> </ul>
MF59 (1997)	Oil-in-water emulsion	Novartis	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Improves humoral and cell-mediated immunity.</li> <li>· Used in influenza vaccines.</li> <li>· Antigen delivery.</li> </ul>
AS03 (2009)	Oil-in-water emulsion	GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Improves humoral and cell-mediated immunity.</li> <li>· Used in influenza vaccine during 2009 H1N1 pandemic.</li> </ul>
Virosome (2000)	Liposome	Berna Biotech (Crucell)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Improves humoral and cell-mediated immunity.</li> <li>· A virosome is the reconstituted membrane of an enveloped virus.</li> <li>· The vaccines for influenza and for Hepatitis A are approved products</li> </ul>
AS04 (2005)	Alum-adsorbed TLR4 agonist	GSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Improves humoral and cell-mediated immunity.</li> <li>· Combination of aluminum adjuvant with monophosphoryl lipid A(MPL) co-adsorbed.</li> <li>· Used for HPV and HBV vaccine.</li> </ul>

### 4.4.1 알루미늄염 (Aluminium Salt)

- 알루미늄염은 주로  $Al(OH)_3$  또는  $AlPO_4$  형태로 사용되는데 일반적으로 단백질 항원을 흡착하여 천천히 방출함으로써 면역증강효과를 나타내는 것으로 생각되었지만, 최근에 알루미늄염이 수지상세포(dendritic cell)를 활성화하고 interleukin(IL)-1 $\beta$ 와 IL-18과 같은 사이토카인의 분비를 촉진하는 것으로 알려짐
- 80년이 넘도록 사용되어온 이 면역증강제는 Th2 면역을 자극하지만 정확한 기전은 아직 알려지지 않음. 알루미늄염은 Th2 면역반응을 통해 체액성 면역을 일으켜 안정적으로 높은 항체 역가를 유지하게 한다는 장점이 있음
- 그러나 Th1 반응이나 CTL 반응은 일으키지 못하며 이 면역증강제를 포함하는 백신은 여과, 동결 및 동결건조될 수 없음
- 알루미늄염은 여러 백신에 널리 사용되며 매우 안전한 것으로 생각되고 있지만 알려지 반응을 유발하고 일부 독성의 우려가 있음[97]
- 이러한 면역증강제의 함량은 품목허가 심사 시 승인받은 방법으로 시험을 실시함. 알루미늄 화합물을 면역증강제로 사용한다면, 알루미늄 농도는 1회 인체 투여용량 당 1.25 mg을 넘지 않아야 하며, 시험

방법은 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 일반시험법 중 알루미늄 정량법을 참조함.

#### 4.4.2 MF59 & AS03

- 이 면역증강제는 oil-in-water emulsion을 토대로 하는 squalene임
- MF59는 injection 부위로 케모카인 분비를 통해 대식세포를 불러 모으는 기능을 함
- 또 수지상세포나 CD4<sup>+</sup> T 세포에 의해 uptake되어 IgG를 포함하는 많은 항체를 생산하게 하며, AS03의 경우 MF59와 달리  $\alpha$ -tocopherol을 포함하며 이것이 마우스 모델에서 비특이적 면역반응을 일으킨다는 것이 밝혀짐

#### 4.4.3 AS04

- MPL은 *Salmonella* Minnesota T595의 LPS를 화학적으로 사독화시킨 것으로 TLR agonist로 작용하며 IL-2 or IFN- $\gamma$ 와 같은 항염증성 사이토카인 분비를 증가시켜 Th1 면역반응을 증강시킴
- AS04는 MPL로 구성된 면역증강제로 TLR4를 통한 선천면역을 활성화하며, NF- $\kappa$ B 신호전달과 항염증성 사이토카인, 케모카인 등을 분비시킴
- CCL2 and CCL3 와 같은 케모카인은 단핵구나 대식세포를 불러 모으고 수지상세포를 활성화시킨다. 활성화된 수지상세포는 림프절로 이동하여 T cell과 상호작용을 통해 세포성 면역반응을 자극함
- AS04 면역증강제의 사용은 alum 면역증강제 사용으로 얻을 수 없는 면역반응인 IL-2 and IFN- $\gamma$  자극을 통한 Th1 면역반응을 유발한다는 점에서 큰 장점이 될 수 있음

#### 4.4.4 Nanoemulsion 면역증강제

- Nanoemulsion 면역증강제 기반 백신이 MRSA 감염에 모두 세포성과 체액성 면역반응을 일으킴
- 이 연구에서 사용된 nanoemulsion 면역증강제에는 encapsulation, mixture and combination이고 각 면역증강제의 정확한 작용기전은 알려지지 않음
- Encapsulation 면역증강제를 사용한 그룹을 나머지 두 그룹과 비교했을 때, *in vitro*에서 수지상세포의 uptake는 encapsulated 면역증강제를 사용한 그룹에서 더 높게 나타났고 항원이 injection site에 머무는 시간을 연장시킴
- *In vivo*에서 수지상세포의 림프절로부터의 draining을 활성화하고 접종 부위에서의 항원 방출을 지연시킴
- 또 encapsulation 면역증강제 백신의 경우 항체 반응과 CD4<sup>+</sup> T cell 기반 Th1/Th17 반응을 활성화하는 면에서 나머지 두 그룹보다 월등함
- 따라서 encapsulated 면역증강제 백신은 MRSA 감염에 대해서 면역반응을 유발하는데 효과적인 부착 방식이 될 수 있음
- Nanoemulsion adjuvant를 사용하는 encapsulated formation 백신이 효과적인 Attachment way를 제공하여 MRSA 감염을 예방하는데 효과를 보임[96]

## 5. MRSA 백신 개발 고려 사항

### 5.1 *S. aureus* 독소 중화를 목적으로 한 백신 개발 고려

- *S. aureus*의 독소를 중화하는 백신이 미래 백신의 방법이 될 수 있음[99]
- 호중구나 단핵구/대식세포와 같은 식세포 활성의 장애가 있는 환자에서 *S. aureus*의 감염자가 폭발적으로 늘고 있음
- *S. aureus* bacteremia (SAB)를 가진 환자의 T-cell 유도 사이토카인(cytokines)은 일반 환자와 구별되며, 이러한 차이는 임상증상에 영향을 줄 수 있음
- 숙주세포에서의 pore-forming toxins(PFTs)과 *S. aureus*의 super antigens (SAga)에 대한 항체의 높은 역가가 임상증상을 개선함
- 이러한 이유로 *S. aureus*의 super antigens (SAga)와 pore-forming toxins (PFTs)의 중화를 이용한 숙주의 면역반응과 부가적인 항생제 치료가 박테리아의 제거와 임상적 치료의 향상을 도모할 수 있음
- 따라서 지금까지 진행된 사람에서의 감염 연구들과 효율이 저조했던 백신 연구를 기반으로 개선된 접근법을 제시함

### 5.2 복합 항원 백신의 개발

- 기존에 개발된 백신을 토대로 분석해 본 결과 MRSA 백신 개발을 위한 항원 조합은 3종으로 구분될 수 있으며, 그 종류는 MRSA 단일 항원(single antigen) 백신, MRSA 복수 항원(multiple antigens) 백신, 다른 균 항원과의 조합 백신 (combination vaccine)으로 나눌 수 있음
- ① MRSA 단일 항원(single antigen) 백신: 방어 효과가 낮은 것으로 보고됨
- ② MRSA 복수 항원(multiple antigens) 백신: 현재까지 개발된 백신 중 가장 일반적으로 평가가 이루어지고 있는 백신
  - 여러 종류의 헤파 다당체를 조합한 백신
  - 헤파 다당체, 균 단백질 및 독소를 포함하는 백신
  - 헤파 다당체와 독소를 포함하는 백신
  - 여러 종류의 독소를 조합한 백신
  - 백신 효과가 비교적 우수한 헤파 다당체, 균 단백질 및 독소를 포함하는 백신을 우선적으로 고려할 수 있음
- ③ 다른 균 항원과의 조합 백신(conjugate vaccine): MRSA 백신 항원과 파상풍 독소, 칸디다 균 단백질항원 및 녹농균 단백질항원 등과의 조합을 통한 복합 백신(combination vaccine)의 경우 MRSA 균에 대한 면역 유도 및 방어효과가 증가되는 것으로 보고되어 복합 백신의 개발을 고려할 수 있음

## 5.3 제조 관련 고려 사항

### 5.3.1 표준품

- WHO 국제 표준품 및 참조품이 제공되는 경우, 이를 기준으로 하여 자사 표준품을 제조하여 분석에 사용하는 것이 권장됨
- 국제 표준품이 제공되지 않는 상황에서 균 표면단백, 독소이드 또는 재조합 백신 등을 개발하는 경우, 자사에서 시험법 표준화를 위해 자사 표준물질(표준품)을 확립하는 것이 필요함
- 자사 표준물질(표준품) 확립을 위해서는 특성분석을 실시하고 개발기간 동안 1개 이상의 표준물질(표준품)이 사용되었다면 표준물질(표준품)들 간의 관계가 적절히 유지되었음을 확인할 수 있는 품질 평가 이력을 준비하여야 함
- 표준물질(표준품)의 품질 평가 이력은 MRSA 백신의 개발 단계간 배치 분석의 중요한 토대가 될 것임

### 5.3.2 제조 관련 공통으로 고려할 사항

- 의약품 GMP와 생물학적제제 GMP에 규정된 제조 기준을 MRSA 백신(균체항원, 독소이드, 재조합단백 항원 백신) 생산에 적용해야 한다.
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령), [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준 및 [별표 3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 규정된 제조 기준을 MRSA 백신 제조 시설의 설계, 확립, 운영, 관리, 유지에 적용함
- 백신은 생물 유래 원료를 사용하여 제조되기 때문에, 일반적인 저분자 의약품과는 달리 공정의 변수가 다양하고 각별한 주의가 요구되는 공정이 많음. 따라서, GMP적으로 적절하게 관리하기 위하여 제품의 특성, 즉, 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) 따른 기준 및 시험방법(기시법)이 필요하며 이를 검증할 수 있는 밸리데이션을 실시하여야 함
- 밸리데이션은 단순히 시험 기술이나 방법적인 면에 국한하지 않고, 제조 설비, 제조 인력, 시험 인력, 품질 보증부서 구성, 시험 관련 문서의 적절한 구성 및 보관에 대한 전반적인 내용에 대하여 고려해야 함
- 밸리데이션은 실시계획서에 따라 진행되어야 하며, 품질 보증부서 (또는 그 책임자)의 통제 하에 수행되어야 함. 또한, 승인된 실시계획서를 변경하려면 재차 품질 보증부서 책임자의 승인이 필요함. 밸리데이션의 결과는 결과보고서로 작성되어야 하며, 단순 문서의 작성이 아닌 해당 단계에 대한 사후 지속적인 모니터링이 수행되어야 함
- 백신 생산시의 주요 공정은 크게 배양공정, 회수공정, 정제공정, 완제공정으로 나눌 수 있으며, 각 공정 별로 생물학적 반응, 공정 디자인, 원료 특성, 공정간 연계성 등에 대하여 고려가 필요함. 이러한 고려사항을 바탕으로 공정별 중요품질특성 (Critical Quality Attribute, CQA)을 설정하여 제조공정에 대한 밸리데이션을 진행할 수 있음



### 5.3.3 기원물질 관리

#### 5.3.3.1 *S. aureus* 균주

- 백신 제조에 사용되는 *S. aureus* 균주의 이력에 대한 기록과 균주 특성 확인을 위해 주기적으로 실시하는 모든 시험에 관한 기록이 있어야 함. 해당 균주를 사용하는 과학적으로 타당한 사유가 제시되어야 함
- 유전자 변형 *S. aureus*를 사용한다면, 관련 변형 DNA 서열을 모두 명확히 규정하고 충분하게 특성 평가를 실시해야 함. 유전자 변형 균주인 경우에는 관련 부처들의 승인이 필요할 수 있음
- 확립된 균주는 Master seed lot (MSL)로 관리되어야 하며, MSL에서 유래한 제조용 균주 (Working seed lot, WSL)은 MSL과 동일한 특성을 가져야 함. MSL 및 WSL은 GMP적으로 적합한 사용관리 기록을 확인할 수 있어야 하며, 특히 MSL은 2중 이상의 잠금 장치 및 보안경고 장치로 관리되는 것이 권고됨

#### 5.3.3.2 배양배지

- 배양 배지는 *S. aureus*의 증식에 적합하고 관련 항원을 일정 수율로 생산할 수 있어야 하며, 배지에는 세균, 바이러스 등의 감염성 인자가 없어야 하며, TSE 위험성 원료가 포함되어서는 안 됨. 또한 알레르기 반응을 유발하는 것으로 알려진 배지 성분을 가급적 피하도록 함

### 5.3.4 제조 공정관리

- 제조원 자료로 위약 및 대조약을 포함하여 임상시험에 사용되는 의약품 제조원(위탁 제조원 포함)의 명칭, 주소, 책임범위의 정보를 작성함. 또한 일부 공정이나 시험을 위탁한 경우에도 해당 정보를 위탁 제조원 자료로 작성함
- 표준 균주로부터의 발현, 수확, 정제, 원액, 최종원액, 충전 및 포장까지 일련의 제조과정을 도표로 표시하거나 상세히 적어 제출할 수 있음. 이를 위해 모든 제조단계(즉 단위공정) 별로 원료(원료약품, 출발물질, 용매, 시약, 촉매제 등), 주요장비, 공정별 품질관리 등의 정보를 적절히 작성함
- 특히 정제 단계는 사균체 백신, 단백질 백신 등에서 제조과정 중 함유될 수 있는 단백질, 잔류배지, 엔도톡신 등을 제거하고 목적 단백질 등을 정제해주는 핵심적인 과정으로 재현성과 검증이 필요할 수 있기에 특별한 주의를 기울여야 함
- 비임상시험에 사용한 로트가 임상에 사용될 로트와 다르게 제조되었다면, 제조공정 변경에 대하여 명확히 문서화하여야 하며, 개발 중 어떠한 변경이 있는 경우 비임상시험 또는 이전 단계의 임상시험에 사용한 제품과의 동등성 평가가 필요할 수 있음
- 또한 초기 임상단계에서는 공정 검증자료를 제출하지 않으나, 무균공정, 최종제품의 멸균과정과 세척과정 검증(특히 여러 제품을 생산하는 시설이나 기관이 생산에 이용된 경우)과 같이 중요한 단계들은 임상시험 개시 전에 임상시험 단계에 따른 수준으로 검증되거나 신중히 관리되어야 함

## 5.4 비임상시험시 고려 사항

### 5.4.1 일반적인 고려사항

- 현재까지 MRSA 백신 개발을 위해 다양한 접근이 이루어지고 있으며, 특히 다국적 제약사를 중심으로 연구가 진행되고 있으나, 현재까지 제품화된 백신은 없음. 따라서, MRSA에 대한 지식과 이해에는 한계가 있을 뿐만 아니라 안전성과 유효성을 사람에게 외삽하는 관점에서 평가할 때, 동물을 이용한 비임상연구가 매우 중요함
- MRSA 백신의 비임상시험에 관한 사항은 『생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2018)』중의 백신 관련 사항을 참고하여 진행하되, 규제당국과 협의하여 구체적인 사항을 정하는 것이 실제 비임상시험 들어가기 전에 필요함
- MRSA 백신 개발을 위해 주로 사용하는 동물 모델은 마우스이며, 마우스를 이용한 백신모델과 사람에게서의 반응과 효과가 상이한 것으로 나타났지만, 이에 대한 이유는 정확히 밝혀진 바 없음. 그 이유 중 하나로는 *S. aureus* 독소에 대한 수용체가 마우스 면역세포에 존재하지 않기 때문이며, 또한 많은 학자들이 사람과 마우스의 *S. aureus* 감염에 대한 차이, 면역반응의 차이 및 발병기전의 차이 등으로 인하여 좋은 성과를 얻지 못하는 것으로 평가하고 있음. 따라서 다양한 동물(예: 돼지, 염소, 양 등)에 대한 동물모델이 제시되고 있어 적합한 모델 선정이 필요할 수 있음
- 비임상 시험자료는 임상시험 진입 시 안전성·유효성의 성공 가능성에 대한 근거를 제시해 줄 수 있으며 MRSA 백신의 이론적인 안전성은 임상시험 진입 전에 평가되는 것이 원칙임
- MRSA 백신에 대한 비임상 프로그램에서 수집되는 데이터의 수준은 백신의 플랫폼 및 동일 플랫폼의 다른 백신에서 수행되었던 비임상 및 임상 데이터의 수준에 따라 결정될 수 있음
- 비임상 시험에서 투여경로(예: 피내, 근육, 비강 등)는 임상시험과 동일하여야 하며, 임상시험에서 이를 변경할 경우 별도의 비임상시험을 실시하는 것이 바람직함
- 비임상시험에서 사용될 물질은 임상시험에서 사용될 제형을 대표할 수 있어야 하고, 가능한 GMP에 따라 제조된 실제 임상제형이 사용되어야 함. 실제 임상 제형과의 동등성은 역가, 무균, 순도, 확인 등을 포함하여야 하며, 임상시험 중 제형이나 물질의 특성이 변화하는 경우 이를 증명하기 위한 추가적인 비임상시험을 규제기관은 요구할 수 있음
- 비임상시험 중, 일련의 독성연구(일반독성, 생식발생독성, 안전성 약리, 유전독성, 발암성 등 안전성에 관련된 연구)는 원칙적으로 GLP 기준을 준수해야 하며, ICH, WHO 등 국제적인 시험방법(가이드라인)을 충실히 따라야 함

### 5.4.2 효력시험

- 효력시험은 임상시험에서 사용할 가장 적합한 백신 후보물질 및 용법·용량을 선정하기 위한 과학적인 근거를 제공해 주는 시험으로서 같은 백신 후보물질이라도 동물 종에 따라 다른 면역반응이 나타날 수 있으므로 임상시험 진입 전 여러 종에서의 효력시험을 실시하는 것이 바람직함. 효력시험에서 충분한 데이터를 확보하는 것은 임상시험에서의 성공확률을 높일 수 있기 때문임

- 효력시험은 MRSA에 감수성이 있는 즉, MRSA에 감염되어 MRSA 감염증의 증상을 보이는 동물에서 면역 후 공격시험을 통해 방어여부를 확인하는 것이 원칙이며 가능하다면 공격시험 시 면역원성 결과와 방어효과와의 상관관계를 파악하는 것이 권장됨
- 공격시험은 임상 예정인 특정 백신의 방어효과에 대한 근거를 제공하기 위해 적절한 동물모델에서 수행되는 것이 바람직함. 현재 설치류나 토끼가 일반적으로 사용되고 있지만, 몇몇 연구에서 양 또는 돼지와 같은 대형 동물을 이용한 모델이 활용되었고, 유효한 결과를 얻었지만 현재의 과학적 수준에서 인정되는 적합한 모델 동물이 없을 수 있으므로 최초 임상시험 진입 전까지 공격시험을 완료하지 못할 수 있음. 이 경우 타당성이 인정된다면 효력시험자료로 면역원성 시험을 실시할 수 있음
- 면역원성 시험은 MRSA와의 결합항체가 뿐만 아니라 방어 효과를 예측할 수 있는 기능적 면역반응(예, 중화항체 반응, 살균항체; bactericidal antibody 반응 등)에 대한 시험도 최초 임상시험 진입 전에 확인하는 것을 원칙으로 함. 사용되는 면역원성 시험법은 적절하게 밸리데이션되어야 함. 체액성 면역원성 외 세포성 면역원성 시험도 적극 고려되어야 할 필요가 있음
- 면역원성 시험의 종류는 해당 백신의 면역학적 작용기전(면역반응을 일으키는 세포의 종류 및 이러한 과정을 촉진시키는 항원의 종류 등)에 따라 달라질 수 있음
- 면역반응의 특징은 면역반응을 일으키는 세포 종류와 이러한 과정을 촉진시키는 항원에 의존적임. 만약 추가접종이 권장된다면, 추가접종에 따른 면역반응에 대해서도 연구되어야 함. 백신의 장기면역 효과 여부도 검증되어야 함
- 이러한 시험에서 확보된 데이터를 해석할 때 특히 중요한 것은, 동물 모델이 사람 질병 및 면역반응과 얼마나 유사한지 평가하는 것임. 동물 실험으로 사람에서의 면역원성 및 유효성을 예측하는 것이 도움이 되지 않을 수 있다는 점을 인식해야 함

#### 5.4.3 안전성약리시험, 흡수·분포·대사·배설, 일반독성시험 등 기타 독성시험 항목

- 『생물의약품 비임상시험 가이드라인(식약처, 2018)』중의 백신 관련 사항을 참고하여 진행하되, 식약처 심사부서와 구체적인 사항을 정하는 것이 실제 비임상시험 들어가기 전에 필요함

## 5.5 임상시험시 고려할 사항

- 다음 사항은 해외 임상시험 사례, 일반적인 백신의 임상시험 경우 등을 참고하여 작성된 부분이며, 임상시험을 수행하기 위해서는 접종대상, 접종방법, 평가방법 등이 고려되어야 하며 식약처 심사부서와의 사전논의가 필요한 부분임.

### 5.5.1 1상 임상시험

- ① 임상시험대상자: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 1상 임상시험대상자는 건강한 유아 및 성인을 대상으로 하였으나, 건강한 성인 (18세~50세)을 대상으로 하는 것을 우선적으로 고려함. 또한 기존의 임상시험에 비추어 접종대상 수는 50명 이상을 대상으로 하여 평가하는 것이 바람직하며, 통계전문가와 협의하여 최종 접종 대상 수를 결정하는 것이 바람직함
- ② 접종방법: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 1상 임상시험에 접종하는 방법은 IP, SC, 및 IM 등의 방법이 사용되었지만, 이는 백신의 특성에 따라 면역반응을 분석한 후에 고려되어야 함. 가장 일반적으로 사용하는 임상시험의 접종 방식으로 IM을 고려할 수 있음
- ③ 평가방법: 1상 임상시험에서의 평가 방법은 백신접종 후 전신적, 국소적 반응 및 안전성과 유효성 평가, 백신접종 후 면역성 평가, 독소 중화능력 평가, 위약 투여군과의 입원일수 비교, 백신 접종 후에 나타나는 방어 항체의 생성 유무 등이 고려될 수 있지만, 항원에 대한 방어항체 형성과 안전성 정도를 우선적으로 고려할 수 있음

### 5.5.2 2상 임상시험

- ① 임상시험대상자: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 2상 임상시험대상자는 중증 입원 환자, 수술 예정 환자, 군인, 성인 및 신생아를 대상으로 하였으나, 중증 입원 환자를 대상으로 하는 것을 우선적으로 고려함. 또한 기존의 임상시험에 비추어 접종 대상 수는 150명 이상을 대상으로 하여 평가하는 것이 바람직함
- ② 접종방법: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 2상 임상시험에 접종하는 방법은 IM 등의 방법이 사용되었지만, 이는 백신의 특성에 따라 면역반응을 분석한 후에 고려되어야 함. 가장 일반적으로 사용하는 임상시험의 접종 방식은 IM를 고려할 수 있음
- ③ 평가방법: 2상 임상시험에서의 평가 방법은 수술 전 감염의 위험기간 동안 항체 역가 평가, 수술 후 사망률 비교, SA 폐렴 발생률 평가, IgG 수준 추적관찰, 백신 접종 후 면역원성 및 국소반응 평가 등이 고려될 수 있지만, 가장 일반적인 방식인 중증 입원 환자를 대상으로 한 사망률 비교 방법을 우선적으로 고려할 수 있음. 또한, 수술환자에 대해서는 MRSA 수술 부위 창상감염 및 균혈증 발생 정도를 지표로 할 수 있음

### 5.5.3 3상 임상시험

- ① 임상시험대상자: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 3상 임상시험대상자는 중증 입원 환자 및 심장 수술 예정 환자를 대상으로 하였으나, 중증 입원 환자를 대상으로 하는 것을 우선적으로 고려함. 또한 기존의 임상시험에 비추어 접종대상 수는 300명 이상을 대상으로 하여 평가하는 것이 바람직하며, 식약처와의 논의가 필요함
- ② 접종방법: 현재까지 개발된 MRSA 백신의 3상 임상시험에 접종하는 방법은 IM의 방법이 사용되었기 때문에 3상 임상시험의 접종 방식은 IM을 고려할 수 있음
- ③ 평가방법: 3상 임상시험에서의 평가 방법은 위약대조군 *S. aureus* 균혈증의 감소율 비교, 수술 후 사망률 비교 등이 고려될 수 있지만, 가장 일반적인 방식인 중증 입원 환자를 대상으로 한 균혈증, 침습적 감염, 창상감염 및 사망률 비교 방법을 우선적으로 고려할 수 있음. 또한, 수술환자에 대해서는 MRSA 수술부위 창상감염 및 균혈증 발생 정도를 지표로 할 수 있음. 단, 대상 환자군의 중증도와 기저질환에 대한 동질성을 통한 평가가 병행되어야 하고 접종 시기에 따른 비교도 고려되어야 함

#### 5.5.4 시판 후 조사 (Post market surveillance. 임상 4상)

- ① 허가를 득한 이후 일상적인 사용 환경에서 백신의 안전성을 평가하는 것은 필수적임
- ② 특히, 시판 전 임상시험에서 백신의 개별적 특성으로 확인된 안전성 문제 등 우려사항에 대하여 보다 많은 대상자에서 실제로 발생하는지 확인할 수 있는 디자인의 연구가 필요함
- ③ 시판 후 조사에서 얻어진 정보는 백신의 유용성을 평가하는 동시에, 사용범위 등의 확대나 변경을 위한 중요자료가 됨

# 참고자료 1. 항생제의 종류 및 특징

## 1) 세균에 미치는 영향에 따른 분류

(1) 정균 효과(Bacteriostatic effect): 항생제와 세균 내 구조 결합이 약하면(혹은 가역적으로 결합하면) 항생제는 세균의 증식을 억제하는 정도에만 머물고 죽이지는 못함. 이를 정균 효과라 하며, 정균 효과를 보이는 항생제를 제거하면 세균이 다시 증식할 수 있음

(2) 살균 효과(Bactericidal effect): 항생제가 세포와 비가역적으로 결합하여 그들이 갖는 기능을 완벽히 억제한다면, 항생제는 세균의 증식을 억제하는 단계를 넘어 완전히 사멸시키며, 이를 살균 효과라 함

## 2) 작용기전에 따른 분류

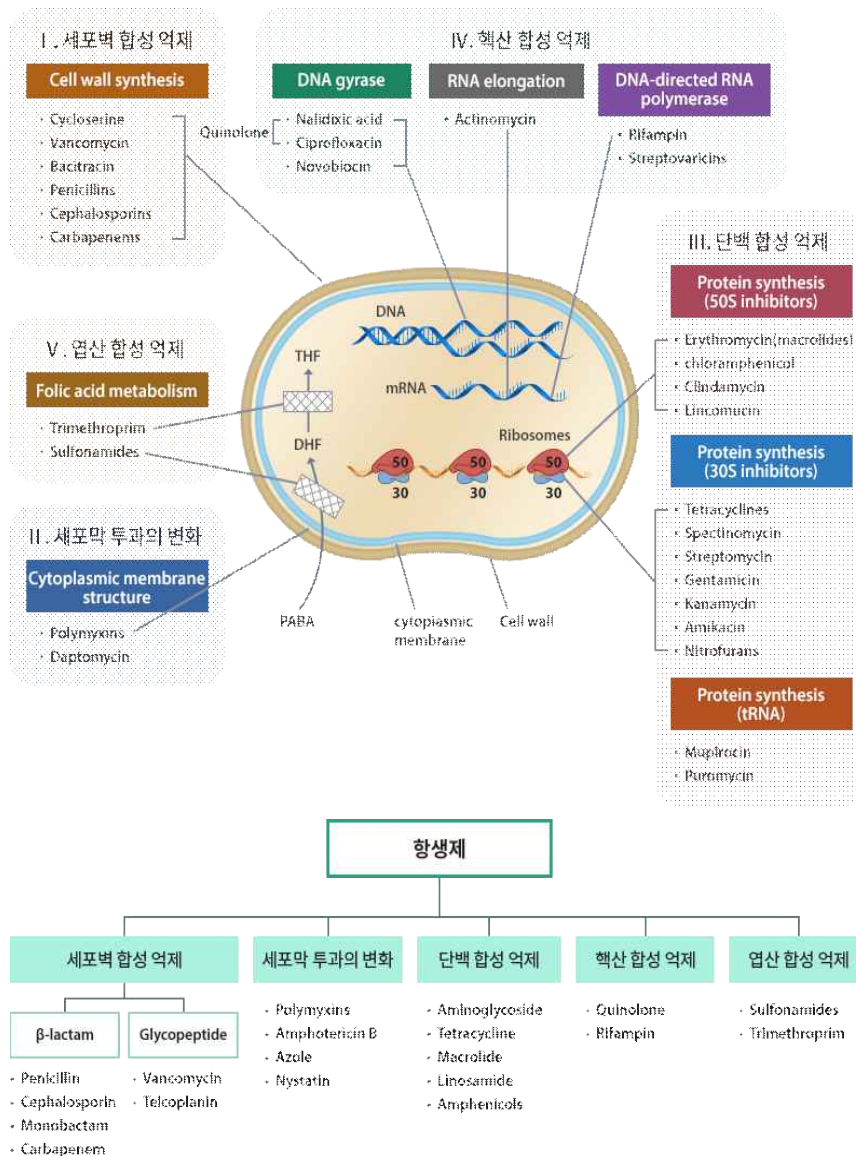


그림 19. 작용기전에 따른 항생제의 분류

## (1) 미생물로부터 개발된 항생제

세균은 인체 세포에 없는 구조인 세포벽에 둘러싸여 있는데, 일부 항생제는 이러한 세포벽 합성의 각 단계를 저해하여 세균을 파괴해 항균 작용을 보여줌. 대표적인 항생제는 베타락탐계 항생제(penicillin, cephalosporin, monobactam, carbapenem 등)와 glycopeptide가 해당함

- ① **베타락탐계**: 화학구조상 베타락탐고리를 기본 구조로 하는 항생제를 말한다. 의료 현장에서 가장 폭넓게 사용되고 있음

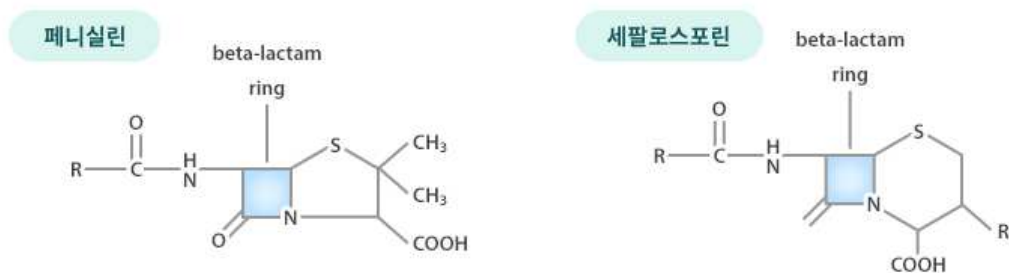


그림 20. 페니실린과 세팔로스포린의 화학구조

### •페니실린계

- 처음 사용된 직후 그람양성균인 포도알균 감염증 치료에 아주 극적인 효과를 발휘하였으나, 사용량이 증가하여 내성을 보이기 시작하였음
- 베타락탐 분해효소를 비가역적으로 억제하는 클라불란산(clavulanic acid), 설박탐(sulbactam) 및 타조박탐(tazobactam) 등 베타락탐 분해효소 억제제는 항균력은 거의 없지만 베타락탐 분해효소에 의해 가수분해가 잘되는 박테락탐 항생제와 병합된 약제로 상품에 되어 사용되고 있음

일반명
페니실린 G(penicillin G)
아목시실린(amoxicillin)
암피실린(ampicillin)
피페라실린(piperacillin)
아목시실린/클라불란산(amoxicillin/clavulanic acid)
암피실린/설박탐(ampicillin/sulbactam)
피페라실린/타조박탐(piperacillin/tazobactam)

### •세팔로스포린계

- 세팔로스포린계 항생제는 항균영역 및 특징에 따라 1세대부터 최근 5세대까지 구분함. 세대의 구분은

각 세대별 효과적인 항균영역의 차이가 있는 것이며, 세대가 높아진다고 해서 강력한 항생제를 의미하지는 않음

일반명
세파졸린(cefazolin)
세팔렉신(cephalexin)
세파클러(cefaclor)
세프메타졸(cefmetazole)
세포티암(cefotiam)
세푸록심(cefuroxime)
세포탁심(cefotaxime)
세프트리악손(ceftriaxone)
세프타지딤(ceftazidime)
세페핌(cefepime)

•모노박탐계

- 베타락탐 고리 단독으로 구성된 약제로, 그람음성균에 대한 항균력이 매우 좋으며 베타락탐 항생제에 과민반응을 보이면서도 교차 과민반응을 갖지 않아 유용하게 쓰일 수 있음

•카바페넴

- 항균 영역이 넓은 항생제로 그람양성균 음성균에 모두 항균력이 좋은 항생제임

일반명
이미페넴/실라스타틴(imipenem/cilastatin)
메로페넴(meropenem)
도리페넴(doripenem)
에르타페넴(ertapenem)

② 당펩타이드(Glycopeptide): 주로 그람양성균에만 작용하는 비교적 좁은 항균 영역을 가지고 있으며 반코마이신(vancomycin)과 테이코플라닌(teicoplanin)이 포함됨

## (2) 세포막 투과의 변화

세포막은 투과 장벽으로 선택적 능동수송을 수행함으로써 세포 내/외의 고분자 물질과 이온의 균형을 이



루게 함. 일부 항생제는 능동수송에 관여하는 세균의 세포막의 기능을 변화시켜 세균을 사멸시키는데 대표적인 것으로, 폴리믹신(polymyxin)과 항진균제(amphotericin B, ketoconazole, fluconazole, itraconazole 등)가 해당됨. 이러한 항생제는 대량 투여 시 인체 세포에도 독성을 일으키므로 사용 시 주의를 요구함

### (3) 단백질 합성 억제

세포가 생존하기 위해서는 생존에 필요한 단백질이 세포질 내에서 합성되어야 함. 단백질은 리보솜을 통해서 번역되는데, 세균과 인체 세포의 리보솜 구성이 달라 세균의 리보솜만을 억제함으로써 항균작용을 보이는 항생제들이 있음. 아미노글리코사이드계(aminoglycosides), 테트라사이클린계(tetracyclines), 마크로라이드계(macrolides), 리코사마이드계(lincosamides), 클로람페니콜(chloramphenicol) 등이 이에 해당함

#### [아미노글리코사이드계]

일반명
젠타마이신(gentamicin)
토브라마이신(tobramycin)
아미카신(amikacin)

#### [테트라사이클린계]

일반명
테트라사이클린(tetracycline)
독시사이클린(doxycycline)
미노사이클린(minocycline)
타이제사이클린(tigecycline)

#### [마크로라이드계]

일반명
에리스로마이신(erythromycin)
클라리트로마이신(clarithromycin)
아지트로마이신(azithromycin)

### (4) 핵산 합성 억제

세균 증식에 필요한 과정인 DNA 복제와 전사, RNA 생성을 방해하여 항균작용을 보이는 항생제들이 있음. 대표적인 항생제가 퀴놀론(quinolone)과 항결핵제로 사용되는 리팜피신(rifampicin)임

[플루오로퀴놀론계]

일반명
시프로플록사신(ciprofloxacin)
레보플록사신(levofloxacin)
목시플록사신(moxifloxacin)

## (5) 엽산 합성 억제

엽산은 핵산 합성에 꼭 필요한 물질이며, 인체 세포와 세균은 생존을 위하여 서로 다른 방식으로 엽산을 얻음. 인체 세포는 엽산을 생합성할 수 없어 외부 음식으로 섭취함으로써 얻으나, 세균은 자체 생합성을 하여 얻음. 따라서 엽산 생합성 과정에 장애를 주어 항균작용을 보이는 항생제들이 있음. 설펜아마이드(sulfonamide)와 트리메소프림(trimethoprim)임. 두 항생제는 서로 다른 합성 단계를 억제하여 병용사용 시 항균효과를 상승시키는 역할을 함

## ※ 출처

- 적절한 항균제 선택의 원칙. 최수미, J Korean Med Assoc. 2019 Jun;62(6):335-344
- 약학정보원 약물백과
- 항생제의 작용과 기전 및 분류, 질병관리청 건강정보
- 김스온라인 의약정보센터
- 항생제 마스터. 안상현(역), 아마사와 히로, 도서출판 대한의학, 2018. p.94-138

## 참고문헌

1. One Health 항생제 내성균, 질병관리청(<https://www.kdca.go.kr/nohas/common/main.do>)
2. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.  
(<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-1report/2019-ar-threats-report-508.pdf>)
3. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance, Microbiol Spectr. 2016, 4(2), 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
4. Shin EJ. Antimicrobials and Antimicrobial Resistant Super Bacteria. Ewha. Med. J. 2017. 40(3), 99-103.
5. Sahreena L, Kunyan Z. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin. Microbiol. Rev. 2018, 31(4), e00020-18.
6. Shin EJ. Antimicrobial Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. J. Korean. Med. Assoc. 2018, 61(3), 207-213.
7. Shin EJ. Clinical Manifestation and Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children. Korean. J. Pediatr. Infect. Dis. 2009, 16(1), 1-5.
8. Sahreena L, Kunyan Z. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin. Microbiol. Rev. 2018, 31(4), e00020-18.
9. Keith AR, Kevin WM. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future, Clin. Infect. Dis. 2014, 58, S20-S27.
10. 2020년도 의료관련감염병 관리지침, 질병관리본부, ([http://www.jcdm.or.kr/modules/user/file/2020\\_의료관련감염병\\_관리지침.pdf](http://www.jcdm.or.kr/modules/user/file/2020_의료관련감염병_관리지침.pdf))
11. Taskeen R, Sidra RU, Khalid M, Saadia A. Vancomycin resistant *Enterococci*: A Brief Review. J. Pak. Med. Assoc. 2018, 68(5), 768-772.
12. Vancomycin-Resistance *Enterococci* (VRE). BRITISH COLUMBIA. 2017. file Number 74.  
(<https://www.healthlinkbc.ca/healthlinkbc-files/vancomycin-resistant-enterococci>)
13. Tristan O, Christopher WC. Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections : Epidemiology, Clinical Manifestations, and Optimal Management. Infect. Drug. Resist. 2015, 8; 217-230.
14. William RM, Barbara EM, Louis BR, Cesar AA. Vancomycin-Resistant *Enterococci*: Therapeutic Challenges in the 21st Century Infect Dis Clin North Am. 2016, 30(2), 415-439. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.006.
15. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016, 6, 98. doi: 10.3389/fcimb.2016.00098.
16. Max RS, David SS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016, 6, 98. doi:10.3389/fcimb.2016.00098.
17. Kahn JB, Wiesinger BA, Xiang J. Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Community-Acquired Pneumonia: Clinical and Microbiological Outcomes for Patients Treated with Levofloxacin. Clin. Infect. Dis. 2004, 38(1), 24-33.

18. Founou LL, Founou RC, Allam M, Ismail A, Djoko CF, Essack SY. Genome Sequencing of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Pigs and Abattoir Workers in Cameroon. *Front. Microbiol.* 2018, 9,188. doi: 10.3389/fmicb.2018.00188.
19. Kumiko K, Noriyuki N, Masahiro S, Jun-ichi W, Kouji K, Yoshichika A. ESBL-producing *Escherichia coli* and Its Rapid Rise among Healthy People. *Food. Saf(Tokyo)*. 2017. 5(4), 122–150.
20. Lim SW, Lee EJ, Lee SW, Kim SM, Kim JH, Kim BJ, Jang BI, Kim TN, Chung MK. Liver: Clinical Significance of *Klebsiella pneumoniae* in Liver Abscess. *Korean. J. Gastroenterol.* 2003, 42(3), 226–231.
21. Song Wk, Kim JS, Lee CH, Lee JW, Lee KW. Epidemiology of Plasmid-Mediated AmpC  $\beta$ -Lactamase Produced by Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Four University Hospitals in Korea. *Korean. J. Nosocomial. Infect. Control.* 2007, 12(2), 103–111.
22. Kim HS, Park BB, Jang CS, Nho IY, Choi JW. A Case of Sepsis Associated with *Klebsiella pneumoniae* Colitis in an Immunocompetent Adult. *Soonchunhyang Med. Sci.* 2016, 22(2), 189–192.
23. Tim Jewell, ESBLs (Extended Spectrum Beta-Lactamases). *healthline*, 2017. (<https://www.healthline.com/health/esbl>)
24. Mario FF, Anne EMB, Nichollas ES, Evgeny V, Samuel RM, Sthefany MC, Joy T, Christina LS, David AR, Christian MH. A Promising Bioconjugate Vaccine against Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Pro. *Nat. Aca. Sci.* 2019, 116 (37), 18655–18663.
25. Hasan E, Ikram UH, Saqib M, Aizza Z, Muhammad MJ. Detection of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: Comparison of Phenotypic Characterization Methods. *Pak. J. Med. Sci.* 2013, 29(3). 768–772, doi: 10.12669/pjms.293.3576.
26. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, Benito N, Grau S. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019, 32(4), e00031–19.
27. Kang CI. Therapeutic Strategy for The Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *J. Korean. Med. Assoc.* 2011. 54(3), 325–331. DOI: 10.5124/jkma.2011.54.3.325.
28. Bianconi I, Alcalá-Franco B, Scarselli M, Dalsass M, Buccato S, Colaprico A, Marchi S, Massignani V and Bragonzi A. Genome-Based Approach Delivers Vaccine Candidates Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front. Immunol.* 2019, 9, 3021. doi: 10.3389/fimmu.2018.03021.
29. Lee CR, Lee JH, Park MH, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC, Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017, 7, 55, doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
30. Kepler AD, Kimberly AM, Kenneth M, Paula JG. Multidrug-resistant *Acinetobacter* Extremity Infections in Soldiers. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11(8), 1218–1224.

31. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. Let. in Appl. Microbiol. 2005, 41(5), 375–378.
32. Vikas M, Sinha S. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. J. Glob. Infect. Dis. 2010, 2(3). page 291–304.
33. Zeina AK, Nada Z, Ralph T, Jad S, George FA, Ghassan MM, Souha SK. Multi-drug Resistant *Acinetobacter* Species: a Seven-year Experience from a Tertiary Care Center in Lebanon, Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2018, 22, 7. 9. doi: 10.1186/s13756-017-0297-6.
34. Gellings PS, Wilkins AA, Morici LA. Recent Advances in the Pursuit of an Effective *Acinetobacter baumannii* Vaccine. Pathogens 2020, 9, 1066.
35. Bukhari E, Alotaibi F. Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii* Isolated from Critically Ill Patients: Clinical Characteristics, Antimicrobial Susceptibility and Outcome. Afr. Health. Sci. 2019, 19(3). 2400–2406. doi: 10.4314/ahs.v19i3.13.
36. Alina I, Tohei D. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. Clin. Lab. Med. 2017, 37(2), 303–315.
37. Go EB, Ju SJ, Park SD, Yoo JI, Hwang KJ. Distributions of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in Korea. 2018, 주간건강과질병. 2019. 12(45), 1977–1983.
38. Chung DR. Transmission and Prevention of Healthcare-Associated Infections. Korean. J. Med. 2018, 93(4), 317–323.
39. Latania KL, Robert AW. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. J. Infect. Dis. 2017, 15, 28–36.
40. ANN MP, Jason CG. Treatment Options to Address the Threat of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, Contagion. 2018, 3(2), (<https://www.contagionlive.com/view/treatment-options-to-address-the-threat-of-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae>)
41. Antibiotics Resistance in Africa Need Urgent Attention. Sci. Dev. Net. 2018.(<https://www.scidev.net/sub-saharan-africa/news/antibiotics-resistance-africa-need-attention/>)
42. 다제내성균 감염관리 지침, 질병관리청 Kor-GLASS.(<http://www.kdca.go.kr/nohas/common/main.do>)
43. 서울특별시 시민건강국 감염병예방센터, 다제내성아시네토박터바우마니균(MRAB), ([https://www.sidrec.go.kr/disease\\_board/1412](https://www.sidrec.go.kr/disease_board/1412))
44. 이승재, 이은주, 박현정, 이상은, 김성남, 이형민. 2013년~2017년 국내 표본감시기관 의료관련감염병(항생제내성균6종) 발생 현황, 주간건강과 질병, 2019,12(16), 486–490.
45. 2020 OECD Health Statistics(<https://www.oecd.org/health/health-data.htm>)
46. Republic of Korea: National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020. 2016. ([https://www.who.int/publications/m/item/republic-of-korea-national-action-plan-on-antimicrobial-resistance-\(2016-2020\)](https://www.who.int/publications/m/item/republic-of-korea-national-action-plan-on-antimicrobial-resistance-(2016-2020)))
47. Andie S Lee, Hermínia de L, Javier G, Jan K, Surbhi MK, Andreas P, Stephan H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nature Rev. Dis. Prim. 2018, 4, 18033. (확인 및 수정 완료)

48. United States, National Action Plan for Combating Antibiotic-resistant Bacteria. March 2015. ([https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/national\\_action\\_plan\\_for\\_combating\\_antibiotic-resistant\\_bacteria.pdf](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf))
49. Canadian Antimicrobial System Report Resistance Surveillance, public health agency of Canada, 2020. (<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-2020-report/CARSS-2020-report-2020-eng.pdf>)
50. Magnitude and Trends of Antimicrobial Resistance in Latin America, ReLAVRA 2014, 2015, 2016. (<https://www.paho.org/en/documents/magnitude-and-trends-antimicrobial-resistance-latin-america-relavra-2014-2015-2016>)
51. The AMR One Health Surveillance Committee. Nippon AMR One Health Report (NAOR) 2018. (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000530087.pdf>)
52. Chen CJ, Huang YC. New Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Infection in Asia. Clin. Microbiol. Infect. 2014. 20(7), 605–623.
53. Qu J, Huang Y, and Lv X. Crisis of Antimicrobial Resistance in China: Now and the Future. 2019. Front. Microbiol. 10(2240). doi: 10.3389/fmicb.2019.02240
54. Wang J. The Challenges of Antimicrobial Resistance Surveillance in China. Am. J. Infect. Control. 201
55. Xiao M, Wang H, Zhao Y, Mao LL, Brown M, Yu YS, O'Sullivan MV, Kong F, Xu YC. National Surveillance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in China Highlights a Still-evolving Epidemiology with 15 Novel Emerging Multilocus Sequence Types. J. Clin. Microbiol. 2013. 51(11). page 3638–3644.
56. Wu S, Huang J, Zhang F, Wu Q, Zhang J, Pang R, Zeng H, Yang X, Chen M, Wang J, Dai J, Xue L, Lei T, Wei X. Prevalence and Characterization of Food-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in China. Front. Microbiol. 2019. 10(304). doi: 10.3389/fmicb.2019.00304.
57. Taneja N, Sharma M. Antimicrobial resistance in the environment: The Indian Scenario. Indian. J. Med. Res. 2019. 149(2), 119–128.
58. Kakkar M, Walia K, Vong S, Chatterjee P, Sharma A. Antibiotic resistance and its containment in India. BMJ. 2017. 358:j2687. doi: 10.1136/bmj.j2687
59. Indian Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance (INSAR) group, India, Sangeeta J, Pallab R, Vikas M, Jyoti B, Chitnis DS, Vikas G, Parijath G, Varsha G, Harish BN, Anju K, Arti K, Ratna R, Camilla R, Raman S, Kh Sulochana D, Anita S, Veeragaghavan B. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in India: Prevalence and Susceptibility Pattern. Indian. J. Med. Res. 2013. 137(2), 363–369.
60. Lim WW, Wu P, Bond HS, Wong JY, Ni K, Seto WH, Jit M, Cowling BJ. Determinants of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Prevalence in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019. 16, 17–27. doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.014.
61. Fanny C, Lulla O, Mathieu T, Sirenda V, Risk Assessment for Antibiotic Resistance in South

East Asia. BMJ. 2017. 5;358:j3393. DOI: 10.1136/bmj.j3393

62. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2019: third Australian Report on Antimicrobial Use and Resistance in Human Health. Sydney: ACSQHC; 2019. (<https://www.safetyandquality.gov.au/>)
63. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2016: first Australian Report on Antimicrobial Use and Resistance in Human Health. Sydney: ACSQHC, 2016 (<https://www.safetyandquality.gov.au/>)
64. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2017: Second Australian Report on Antimicrobial Use and Resistance in Human Health. Sydney: ACSQHC; 2017. (<https://www.safetyandquality.gov.au/>)
65. New Zealand position paper. Antimicrobial Resistance in New Zealand. 2016. ([https://www.racp.edu.au/docs/default-source/policy-and-adv/aotearoa-new-zealand/antimicrobial-resistance-in-new-zealand.pdf?sfvrsn=c361321a\\_6](https://www.racp.edu.au/docs/default-source/policy-and-adv/aotearoa-new-zealand/antimicrobial-resistance-in-new-zealand.pdf?sfvrsn=c361321a_6))
66. Public Health Surveillance–Information for New Zealand and Public Health Action, General antimicrobial susceptibility data, Antimicrobial susceptibility data from hospital and community laboratories, 2017. ([https://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/Antimicrobial/AR/National\\_AR\\_2017.pdf](https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/Antimicrobial/AR/National_AR_2017.pdf))
67. Public Health Surveillance–Information for New Zealand and Public Health Action, General antimicrobial susceptibility data, Antimicrobial susceptibility data from hospital and community laboratories, 2016. ([https://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/Antimicrobial/AR/National\\_AR\\_2016.pdf](https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/Antimicrobial/AR/National_AR_2016.pdf))
68. Helen Heffernan and Sarah Bakker, 2017 survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Nosocomial Infections Laboratory, Institute of Environmental Science and Research Limited (ESR); October 2018 ([https://surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/Antimicrobial/MRSA/MRSA\\_2017.pdf](https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/Antimicrobial/MRSA/MRSA_2017.pdf))
69. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe – Annual Report of the European Antimicrobial Resistance, Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018, 15–68
70. Zakaa EM, Samy F, Mohamed A, Hamdy F, Yasser S, Ehab M. Egyptian Community Pharmacists' Attitudes and Practices towards Antibiotic Dispensing and Antibiotic Resistance; a Cross-Sectional Survey in Greater Cairo. Curr Med Res Opin. 2019, 35(6), 939–946. doi: 10.1080/03007995.2018.1544119.
71. Gamal D, Fernández-Martínez M, Salem D, El-Defrawy I, Montes LÁ, Ocampo-Sosa AA, Martínez-Martínez L. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Egypt Containing blaNDM-1 on IncR Plasmids and Its Association with rmtF. Int. J. Infect. Dis. 2016, 43,17–20.
72. Feriala AS, Neveen S, Mohamed R, Sarah S. Susceptibility of Aminoglycoside Resistant *Acinetobacter baumannii* to Antibiotic Combinations. Egypt. J. Microbiol. 2019, 54, 137–147.
73. Mona W, Hadir EM, Mai MZ, Doaa G, Rasha AH. Lab Based Surveillance of Multidrug Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* in Cairo University Hospitals. Egypt. J. Microbiol. Exp. 2015, 2(2), 47–51.
74. Birkneh TT, Elizabeth AA, Stefano O, Joshua H, Miranga W, Iveth JG, Sabine D. Antimicrobial Resistance in Africa: a Systematic Review. BMC Infect. Dis. 2017, 616.

75. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Leptidis J, Korbila IP. (2013) MRSA in Africa: Filling the Global Map of Antimicrobial Resistance. PLoS ONE 2013, 8(7):e68024.
76. Giersing BK, Dastgheyb SS, Modjarrad K, Moorthy V. Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. Vaccine. 2016. 34(26), 2962–2966. doi:10.1016/j.vaccine.
77. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat. Rev. Immunol. 2021. 21, 83–100.
78. Schijns V, Majhen D, Vander LP, Thakur A, Summerfield A, Berisio R, Nativi C, Fernández-Tejada A, Alvarez-Dominguez C, Gizurarson S, et al. Rational vaccine design in times of emerging diseases: The critical choices of immunological correlates of protection, vaccine antigen and immunomodulation. Pharmaceutics. 2021, 13, 501.
79. Viral Vector Vaccine Design, Creative Biolabs ([https://www.creative-biolabs.com/vaccine/viral-vector-vaccine-design.htm?gclid=Cj0KCQjw2NyFBhDoARIsAMtHtZ5RPxB\\_2VrH8wrloyWUfZl7bbU9h5B7BVbswyVDNn4ToH\\_2MzW2SwQaAt-CEALw\\_wcB11](https://www.creative-biolabs.com/vaccine/viral-vector-vaccine-design.htm?gclid=Cj0KCQjw2NyFBhDoARIsAMtHtZ5RPxB_2VrH8wrloyWUfZl7bbU9h5B7BVbswyVDNn4ToH_2MzW2SwQaAt-CEALw_wcB11))
80. Nucleic acid Vaccine, Creative Biostructure ([https://www.creative-biostructure.com/coronavirus/nucleic-acid-vaccine-development-services-p42.htm?gclid=Cj0KCQjw2NyFBhDoARIsAMtHtZ465rV7bIUt3zV-BMXlw0oKGqGNVN16\\_fHI2n9h6sPNe-6x1uH03WgaAv0fEALw\\_wcB](https://www.creative-biostructure.com/coronavirus/nucleic-acid-vaccine-development-services-p42.htm?gclid=Cj0KCQjw2NyFBhDoARIsAMtHtZ465rV7bIUt3zV-BMXlw0oKGqGNVN16_fHI2n9h6sPNe-6x1uH03WgaAv0fEALw_wcB))
81. Matthias J.H. Gerritzen, Dirk E. Martens, René H. Wijffels, Leo van der Pol, Michiel S. Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform, Biotech. Adv. 2017. 35(5), 565–574.
82. DNA and RNA Vaccine Design, Creative Biolabs (<https://www.creative-biolabs.com/vaccine/dna-and-rna-vaccine-design.htm>)
83. Soltan MA, Magdy D, Solyman SM, Hanora A. Design of *Staphylococcus aureus* new vaccine candidates with B and T cell epitope mapping, reverse vaccinology, and immunoinformatics. OMICS: J. Integ. Biol. 2020. 24(4), 195–204. doi:10.1089/omi.2019.0183.
84. Spellberg B, Daum R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*. Semin Immunopathol. 2012. 34(2):335–48. doi: 10.1007/s00281-011-0293-5.
85. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). Hum Vaccin Immunother. 2018. 14(9): 2142–2149. doi: 10.1080/21645515.2018.1476814.
86. Jansen, K., Knirsch, C, Anderson, A. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. Nat. Med. 2018. 24; 10–19.
87. Wang F, Fang RH, Luk BT, Hu CJ, Thamphiwatana S, Dehaini D, Angsantikul P, Kroll AV, Pang Z, Gao W, Lu W, Zhang L. Nanoparticle-based antivirulence vaccine for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection. Adv. Funct. Mater. 2016. 8;26(10):1628–1635. doi: 10.1002/adfm.201505231.
88. Yang HJ, Zhang JY, Wei C, Yang LY, Zuo QF, Zhuang Y, Feng YJ, Srinivas S, Zeng H, Zou QM. Immunisation with immunodominant linear B cell epitopes vaccine of manganese transport protein C confers protection against *Staphylococcus aureus* infection. PLoS One. 2016



19;11(2):e0149638. doi: 10.1371/journal.pone.0149638.

89. Zuo Q-F, Yang L-Y, Feng Q, Lu D-S, Dong Y-D, Cai C-Z, et al. Evaluation of the protective immunity of a novel subunit fusion vaccine in a murine model of systemic MRSA infection. PLoS ONE. 2013. 8(12): e81212.
90. Spellberg B, Daum R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*. Semin. Immunopathol. 2012. 34(2): 335–48. doi: 10.1007/s00281-011-0293-5.
91. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, Daum RS, Dryden M, Huang YC, Lowy FD. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. 39(3):193–200. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.029.
92. Hafsat AG, Yaqub AG, Galadima BG, James AA, Abubakar S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A review. Adv. Anim. Vet. Sci. 2015. 3(2): 79–98.
93. Zeng, H.; Yang, F.; Feng, Q.; Zhang, J.; Gu, J.; Jing, H.; Cai, C.; Xu, L.; Yang, X.; Xia, X.; Zeng, N.; Fan, S.; Zou, Q. Rapid and broad immune efficacy of a recombinant five-antigen vaccine against *Staphylococcus aureus* infection in animal models. Vaccines. 2020, 8, 134.
94. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B, Stern P. Vaccine development: From concept to early clinical testing. 2016. Vaccine, 34(52), 6655–6664. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.016
95. Rueckert C, Guzmán CA. Vaccines: From empirical development to rational design PLoS Pathog. 2012. 8(11): e1003001.
96. Lee S, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. Immune Netw. 2015. 15(2):51–57. doi:10.4110/in.2015.15.2.51
97. 임상시험용 의약품의 품질 가이드라인(식약처, 2015년)
98. Ansari S, Jha RK, Mishra SK, Tiwari BR, Asaad AM. Recent advances in *Staphylococcus aureus* infection: focus on vaccine development. Infect. Drug Resist. 2019. 12:1243–1255. doi:10.2147/IDR.S175014
99. Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence-based on human immunity, genetics, and bacterial evasion mechanisms. FEMS Microbio. Rev. 2020. 44, fuz030, 123–153. doi:10.1093/femsre/fuz030
100. Jahantigh HR, Faezi S, Habibi M, Mahdavi M, Stufano A, Lovreglio P, Ahmadi K, The Candidate Antigens to Achieving an Effective Vaccine against *Staphylococcus aureus*. Vaccines 2022, 10, 199. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020199>

## MRSA 백신 개발 동향 정보집

---

발행일	2022년 12월
발행인	식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전평가원 의료제품연구부장 손수정
편집위원	류승렬, 이철현, 전형옥, 박은혜, 김지화, 박태준, 허혜련
발행처	식품의약품안전평가원

---

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대 보장하겠으며 향후 민원처리에 있어 추호의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익 보호조치, 신분보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고