

제2기(2020–2022년) 국가 항균제 내성균 조사(Kor-GLASS) 운영 결과

강서원¹, 이성영², 서승희¹, 이지은¹, 문동찬², 유정식², 최연화^{1*}

¹질병관리청 의료안전예방국 항생제내성관리과, ²질병관리청 국립보건연구원 국립감염병연구소 감염병연구센터 약제내성연구과

초 록

질병관리청은 2016년 World Health Organization Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)의 기준에 부합하면서, 국가 실정을 반영하는 국가 항균제 내성균 조사(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea, Kor-GLASS)를 구축하였다. 본 보고서는 제2기(2020–2022년) Kor-GLASS 운영을 통해 수집된 41,857주의 주요 병원균의 항균제 내성 현황을 분석하였다. *Escherichia coli* 30,314주, *Klebsiella pneumoniae* 3,259주, *Staphylococcus aureus* 2,241주, *Enterococcus* spp. 1,932주, *Candida* spp. 1,208주, *Acinetobacter* spp. 870주, *Clostridioides difficile* 726주, *Pseudomonas aeruginosa* 669주, *Salmonella* spp. 560주, *Streptococcus pneumoniae* 77주, *Shigella* spp. 1주가 수집되었다. 병원균 분리 빈도를 확인한 결과 월별 분리건수는 대부분의 병원균에서 크게 차이가 없었으며 성별 분포는 대부분 남성에서 분리 비율이 높았다. 감염 유래별 분리 빈도를 확인하였을 때 장내세균목에서는 지역사회감염 유래의 빈도가 높았던 반면, *Acinetobacter* spp. (88.0%, 766/870), *Enterococcus* spp. (67.5%, 1,304/1,932), *C. difficile* (74.0%, 537/726), *Candida* spp. (87.2%, 1,053/1,208)에서는 병원감염 유래의 빈도가 높았다. 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*) 비율은 2016년 53.5%에서 지속 감소하여 2022년 45.7%의 수준을 유지하고 있으며, 반코마이신 내성 장알균(vancomycin-resistant *Enterococci*)의 경우 2019년 40.9%까지 증가하였던 내성률이 2022년 35.1%까지 소폭 감소하는 추세를 보였다. 다제내성균 치료에 사용할 수 있는 카바페넴계 내성률은 혈액 분리 장내세균목에 속하는 *E. coli*와 *Salmonella* spp.에서는 0.2% 이하의 매우 낮은 내성률을 보인 반면, *K. pneumoniae*에서는 2020년 4.0%, 2021년 6.8%, 2022년 6.7%로 증가한 것을 확인하였다. Kor-GLASS는 균주 및 관련 임상정보 수집을 기반으로 하여 표준화된 국내 항생제 내성의 정확한 실태파악이 가능하도록 고안된 감시체계로 수년간 누적된 신뢰성 있는 결과를 산출함으로써 항생제 내성 관리를 위한 정책 마련의 기초 자료로 활용될 수 있다.

주요 검색어: 항생제 내성; 항균제; 항진균제; 조사체계

서 론

18세기 항생제의 등장은 수많은 인류의 수명을 연장하

는 데 큰 역할을 하였으며, 항생제는 현대 의학에서 빼놓을 수 없는 필수약품으로 자리매김하였다. 그러나, 항생제가 개발되어 사용된 지 채 100년이 되지 않아 다제내성균

Received April 2, 2024 Revised May 9, 2024 Accepted May 9, 2024

*Corresponding author: 최연화, Tel: +82-43-719-7530, E-mail: cyh6803@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



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



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

항생제 내성은 ‘조용한 팬데믹(silent pandemic)’으로 불리며, 인류의 10대 공중보건 위협으로 선정될 만큼 중요한 보건문제이다. 우리나라는 항생제 내성 극복을 위해 「국가 항생제 내성 관리 대책」의 일환으로 2016년 국가 항균제 내성균 조사(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea, Kor-GLASS)를 구축하여 운영하고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

제2기(2020-2022년) Kor-GLASS 결과, MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) 비율은 지속 감소하여 2022년 45.7%로 나타났으며, VRE (vancomycin-resistant *Enterococci*)의 경우 2019년 40.9%까지 증가하던 내성률이 2022년 35.1%까지 감소하였다. 혈액 유래 CRE (carbapenem-resistant Enterobacterales) 중 *Klebsiella pneumoniae*에서는 2022년 6.7%로 증가한 것을 확인하였다.

③ 시사점은?

Kor-GLASS는 내성균 발생 현황을 전국 단위에서 모니터링하는 감시체계로 수년간 누적된 신뢰성 있는 결과를 통해 항생제 내성 및 관리에 관한 제도 마련의 기초자료로 활용될 수 있다.

(multidrug-resistant bacteria)이 출현하였으며 항생제 내성으로 인한 환자의 치료 실패, 입원기간 및 의료비용 증가는 의료 부담으로 작용하고 있다. 항생제 내성은 2019년 인류의 10대 공중보건 위협으로 선정되었으며, 코로나바이러스감염증-19 팬데믹의 종료(2023년 5월, World Health Organization [WHO])가 선언된 지금 ‘조용한 팬데믹(silent pandemic)’으로 불릴 만큼 중요한 보건문제이다.

WHO는 전세계적으로 심각한 항생제 내성 문제 해결을 위해 2015년 68차 세계보건총회를 통해 항균제 내성 글로벌 행동계획(Global Action Plan on Antimicrobial Resistance)을 채택하였다. 동시에, 국가 간 비교 가능한 내성정보 산출을 위해 국제적으로 표준화된 항생제 내성자료 수집을 위한 글로벌 항균제 내성 감시체계(Global Antimicrobial Resistance

Surveillance System, GLASS)를 구축하였으며, 2022년 기준 전세계 126개의 지역 및 국가가 WHO GLASS에 참여하고 있다[1].

우리나라는 「제1차 국가 항생제 내성관리 대책」의 일환으로, 2016년 5월 국제 기준(WHO GLASS)에 부합하면서 국내 실정을 반영하는 감시체계인 Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea (Kor-GLASS)를 구축하였다[2,3]. 2016년 6개 권역을 대상으로 시범사업을 시작하여, 제1기 사업(2017-2019년)에는 8개 권역을 대상으로 감시체계를 운영하였다. 제2기 사업(2020-2022년)부터는 권역을 9개로 확대하였고, 각 권역당 1개 종합병원을 선정하여 수집센터를 운영하고 있으며, 균종별 분석센터 7개, 시험관리센터 1개 소로 구성하여 운영하고 있다(그림 1). WHO GLASS가 제시한 초기 이행 매뉴얼에 따라, 혈액, 소변, 대변, 비노생식기, 뇌척수액 등 총 5개 검체 8종 균종과 더불어 법정 감염병 감시대상인 *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*와 항생제에 의해 유발되는 설사 원인균으로 중요한 *Clostridioides difficile*을 포함하여 총 12종에 대해 감시를 시작하였다. 제2기 사업부터는 *Candida* species를 추가하여 병원체 13종을 전수 조사(중복 균주 제외)하고 있다.

본 내용은 Kor-GLASS의 제2기 사업(2020-2022년)의 운영을 통해 수집된 종합병원 분리 주요 병원균의 항생제 내성 분석을 수행한 결과를 담았다.

방 법

1. 균주 및 임상정보 수집

전국 권역별 9개 수집센터를 통해 2020년부터 2022년까지 지정 검체로부터 중복 균주(동일 환자, 동일 검체에서 동일 병원균 확인 시 최초 1회만 수집)를 제외한 대상 병원체 전수를 수집하였다. 대상 병원체는 *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus*

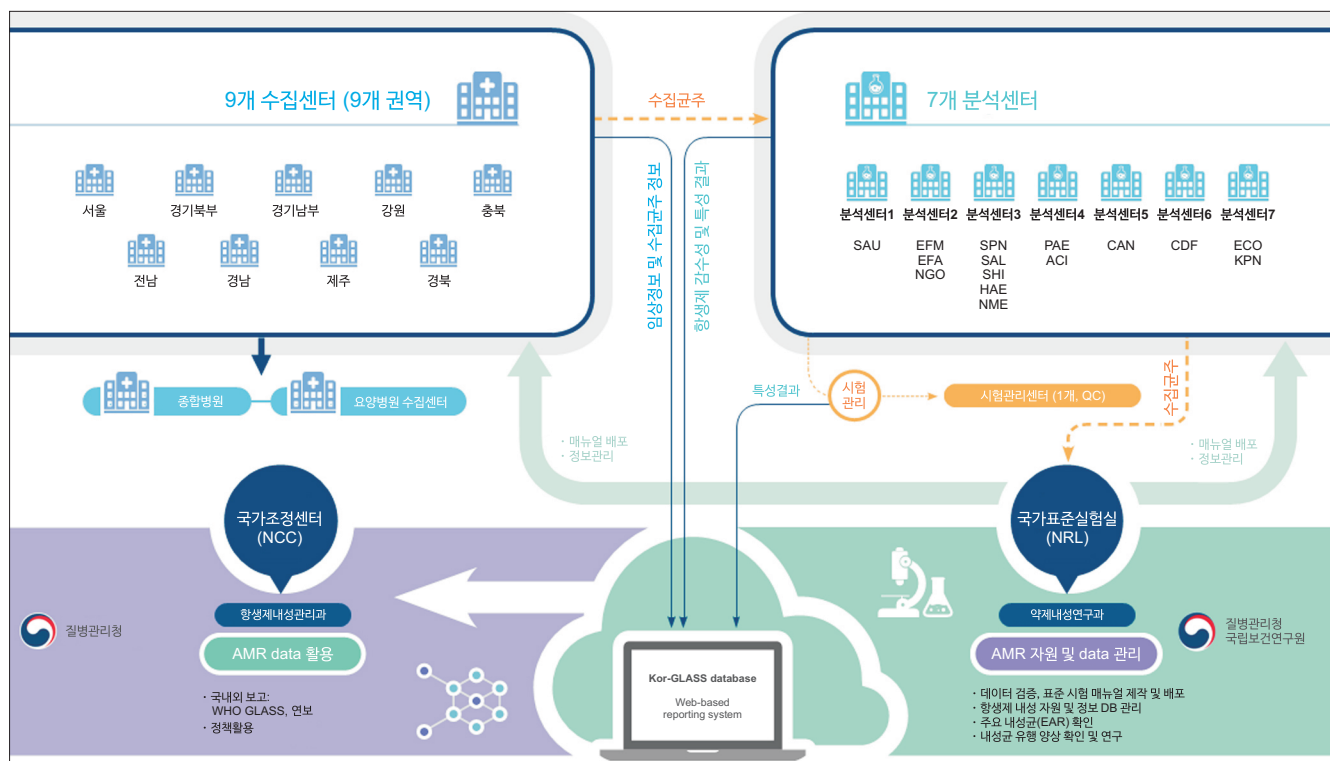


그림 1. 제2기(2020-2022년) 국가 항균제 내성균 조사(Kor-GLASS) 운영체계

AMR=antimicrobial resistance; WHO=World Health Organization; EAR=emerging antimicrobial resistance reporting; NCC=National Coordinating Center; NRL=National Reference Laboratory; QC=quality control; Kor-GLASS=Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea

pneumoniae, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* species, *C. difficile*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *Neisseria gonorrhoeae* 및 *Candida* species 총 13종이며, 임상정보는 연령, 성별, 감염 유래(지역사회 및 병원 감염) 등 28개 항목을 수집하였다[4]. 지역사회감염 유래(community origin, CO)는 2일 이하 입원한 환자 또는 외래환자를 통해 얻은 검체, 병원감염 유래(hospital origin, HO)는 3일 이상 입원한 환자 또는 다른 병원에서 2일 이상 입원·치료 후 전원된 환자 검체에서 분리된 경우로 정의하였다[5].

2. 균종 동정 및 항생제 감수성 검사

수집된 모든 병원체는 Kor-GLASS 운영매뉴얼에 따라 표준화된 방법으로 균종별 지정된 분석센터에서 균종의 동정,

항생제 감수성 시험과 내성 유전자 검사를 수행하였다. 대상 균주는 matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF)를 이용하여 동정하였고, MALDI-TOF로 동정이 안 되는 일부 *Acinetobacter* spp., *Candida* spp. 균종의 경우는 16S rRNA 또는 *rpoB*, *ITS* 등 동정용 유전자 염기서열분석을 통해 확인하였다. 항생제 감수성 시험은 균종 및 항생제 종류에 따라 디스크확산법, 액체배지미량희석법 및 한천배지희석법을 이용한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 확인하였으며, 시험 결과는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 및 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)의 기준에 따라 판정하였다. 3가지 계열 이상의 항생제에 내성인 경우는 다제내성(multi-drug resistance, MDR), 1-2가지 계열을 제외한 모든 항생

제에 내성인 경우는 광범위내성(extensively drug resistance, XDR), 모든 계열의 항생제에 내성인 경우는 극한 광범위내성(pandrug resistance, PDR)으로 분류하였다[6]. 모든 시험 결과의 신뢰성 확보를 위해 시험관리센터는 매월 무작위로 일부 수집주를 선정하여 내부시험관리를 실시하였고, 정기적으로 참여기관을 대상으로 외부시험관리를 실시하였다. Kor-GLASS에서 확보되는 모든 임상정보 및 병원체의 시험 결과, 특성 분석 결과, 시험관리 결과 등은 웹 기반의 Kor-GLASS 데이터베이스를 통해 관리되고 있으며, 매년 WHO GLASS에 분석 결과를 국가데이터로 제공하고 있다.

결 과

1. 배양 검사 의뢰 결과

2020년부터 2022년까지 의뢰된 검체별 배양 검사 건수는 혈액 검체 253,699건, 소변 검체 241,409건, 대변 검체 40,103건, 비뇨생식기 검체 14,475건으로 확인되었다. 혈액 검사의 연령별 분포를 보았을 때, 15-24세 군까지 감소하다가 25-34세 군부터 75-84세 군까지 증가하는 추세를 보였다. 소변 검사의 경우 1세 미만 군부터 15-24세 군까지 비슷한 수준을 유지하다 75-84세 군까지 증가하였다. 비뇨생식기 검체의 경우 *N. gonorrhoeae* 확인을 위해 수집하는 검체로 배양 검사 건수는 25-34세 군에서 5,454건으로 가장 많은 의뢰가 있었으며, 연령이 증가할수록 감소하였다(그림 2).

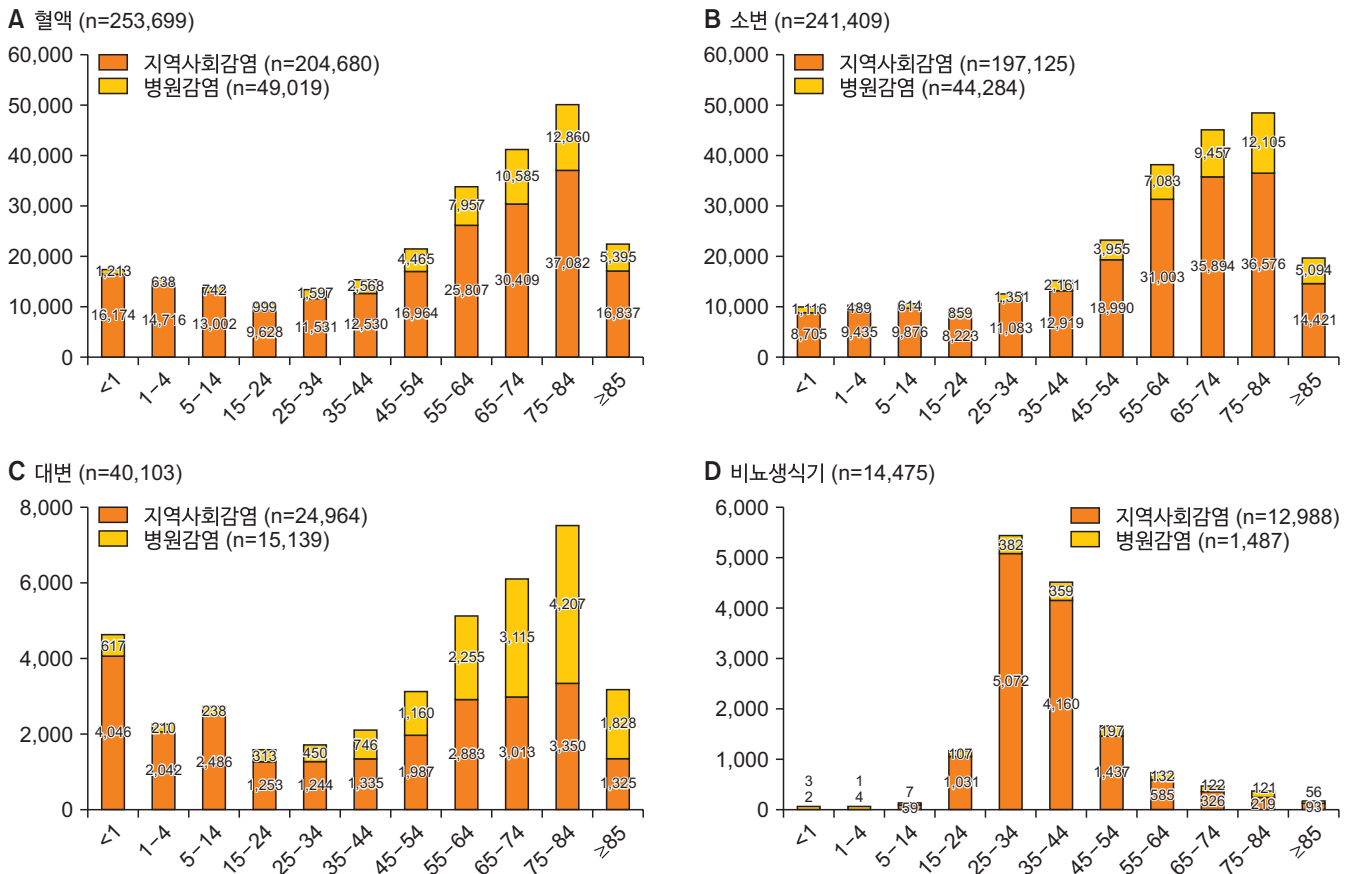


그림 2. 연령별 배양검사 건수
(A) 혈액, (B) 소변, (C) 대변, (D) 비뇨생식기

검체별 감염 유래 비율을 살펴볼 때, 혈액 및 소변, 비노생식기 검체의 모든 연령에서 지역사회감염 유래가 우세한 경향을 보였으나, 연령이 증가할수록 병원감염 비율이 증가하는 것을 확인하였다. 대변 검체의 경우 연령이 증가할수록 병원감염 비율이 증가하였으며, 65세 이상부터는 병원감염 비율이 더 우세한 경향으로 나타났다(그림 2).

2. 수집 균주 현황

2020년부터 2022년까지 의뢰된 전체 혈액 검사 건수 253,699건 중 감시 대상 병원균 양성 건수는 총 16,611건(6.5%)으로 확인되었다. 혈액 분리주 중 *E. coli*가 6,655건(40.1%)으로 가장 많았으며, *K. pneumoniae* (2,830건, 17.0%), *S. aureus* (2,241건, 13.5%), *E. faecium* (1,242건, 7.5%) 순으로 많이 분리되었다. 전체 소변 검사의 경우 전체 의뢰 건수 241,409건 중 감시 대상 병원균 양성 건수는 27,553건(11.4%)이었으며, *E. coli* 23,659건, *K. pneumoniae* 3,894건 분리되었다. 대변 검사 40,103건 중 양성 건

수는 전체 1,156건(2.9%)으로 확인되었으며, *Salmonella* spp. 429건, *C. difficile* 726건으로 확인되었다. 대변 분리 *Shigella* spp.와 뇌척수액 분리 *S. pneumoniae*는 각각 1건, 2건으로 매우 드물게 분리되었으며, 비노생식기 분리 *N. gonorrhoeae*는 검출되지 않았다(표 1).

대부분의 병원균의 월별 분리건수에서 차이가 크게 없었으나, *Salmonella* spp.의 경우 여름철인 6-8월 사이에 증가한 것을 확인 할 수 있었다. 성별 분포를 보면, 대부분의 병원균은 남성에서의 분리 빈도가 더 높았으나, 혈액 및 소변 분리 *E. coli*와 소변 분리 *K. pneumoniae* 등 일부 균주에서 여성의 분리빈도가 더 높은 것으로 확인하였다(그림 3).

3. 주요 내성균의 항생제 내성 현황

1) 그람양성균(gram-positive pathogens)

(1) *Staphylococcus aureus*

혈액에서 분리된 cefoxitin 내성 *S. aureus*는 2020년 47.4%, 2021년 45.2%, 2022년 45.7%로 2016년 53.5%

표 1. 검체에 따른 병원균 분리 건수

검체	균종	2020년	2021년	2022년	총계
혈액	<i>Staphylococcus aureus</i>	734	772	735	2,241
	<i>Enterococcus faecalis</i>	204	243	243	690
	<i>Enterococcus faecium</i>	355	406	481	1,242
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	20	27	75
	<i>Escherichia coli</i>	2,209	2,165	2,281	6,655
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	870	957	1,003	2,830
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	180	231	363	774
	non-baumannii <i>Acinetobacter</i>	37	34	25	96
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	206	233	230	669
	<i>Salmonella</i> spp.	37	45	49	131
	<i>Candida</i> spp.	356	410	442	1,208
소변	<i>E. coli</i>	7,293	7,901	8,465	23,659
	<i>K. pneumoniae</i>	1,274	1,057	1,563	3,894
대변	<i>Salmonella</i> spp.	102	157	170	429
	<i>Shigella</i> spp.	0	0	1	1
	<i>Clostridioides difficile</i>	229	227	270	726
비노생식기	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
뇌척수액	<i>S. pneumoniae</i>	0	1	1	2

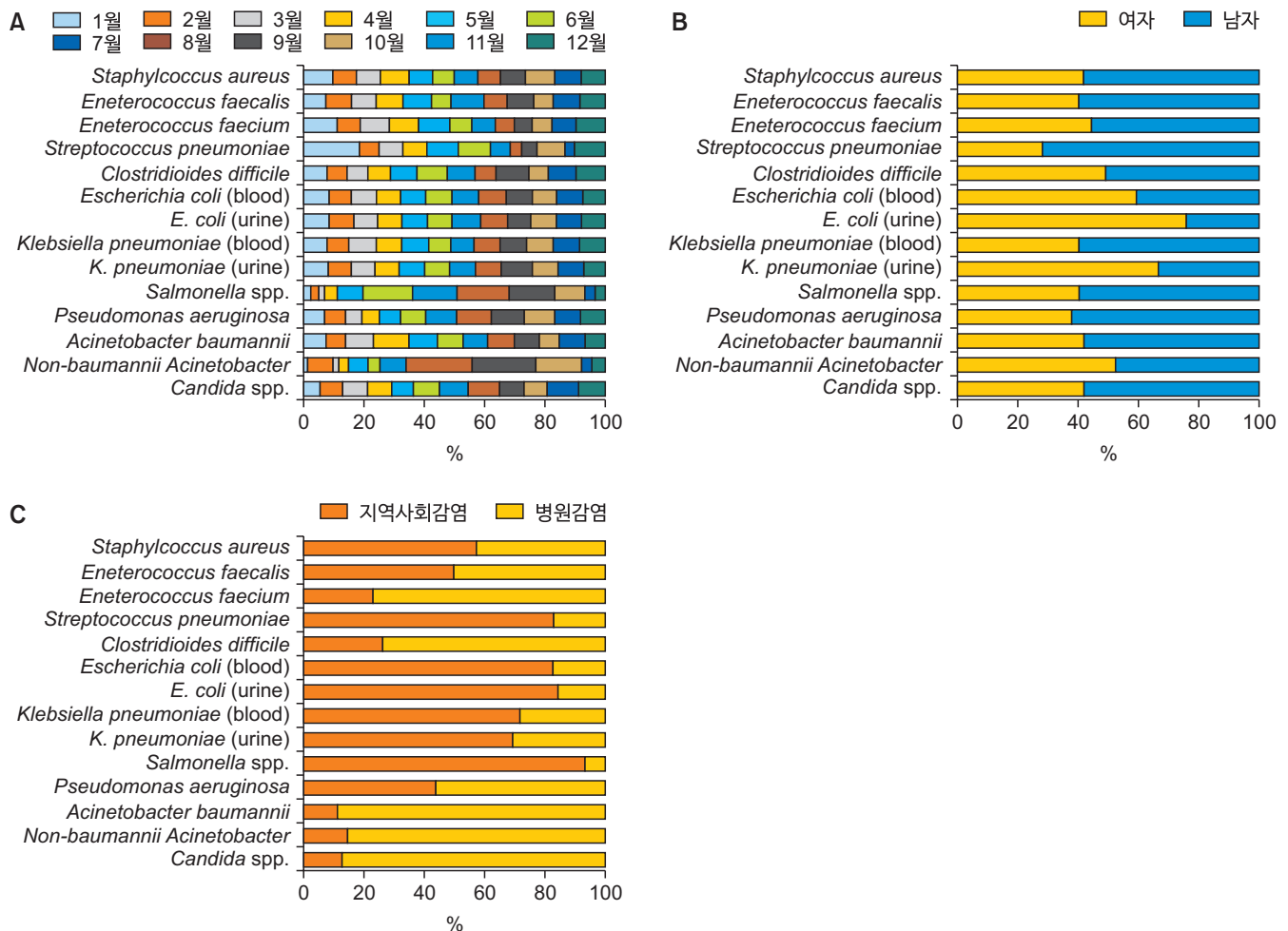


그림 3. 병원균별 (A) 월별, (B) 성별, (C) 감염유래 분포율

에서 지속적으로 감소하였으며[7], 2021년부터 비슷한 수준을 유지하고 있는 것으로 나타났다(보충 표 1). 모든 균주가 quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, tigecycline 항생제에 감수성을 나타내었다. *S. aureus* 2,241주 중, 3계열 이상 항생제에 내성을 보이는 MDR 비율은 46.9%로 확인되었다(그림 4).

(2) Enterococcus spp.

혈액 분리 *E. faecalis*의 ampicillin 내성률은 2020년 8.3%에서 2021년, 2022년 모두 0.0%로 감소한 것으로 나타났다. *E. faecalis* 혈류 감염 치료 시 세포벽합성억제 항생제와 병행요법으로 사용되는 aminoglycoside계 항생제인 농농도

streptomycin에 대한 내성률은 2020-2022년 각각 11.3%, 6.6%, 10.3%로 2021년 소폭 감소하였다가 다시 증가하는 경향을 보였으며, gentamicin의 내성률은 각각 38.2%, 32.5%, 38.7%로 streptomycin에 비해 높은 내성을 보였다. Vancomycin의 경우 각각 1.0%, 0.4%, 1.2%로 낮은 수준을 보였다(보충 표 1). 3년 동안 분리된 *E. faecalis* 전체 690주의 MDR 비율은 7.2%로 확인되었다(그림 4).

한편, 혈액 분리 *E. faecium*의 ampicillin 내성률은 3년간 각각 86.8%, 88.2%, 89.2%로 지속적으로 높은 수치를 보였다. 그람양성균 치료에 중요하게 쓰이는 vancomycin에 대한 내성률의 경우 2020년 38.6%에서 2021년 37.7%, 2022년 35.1%로 소폭 감소하는 추세를 보였으나, 여전히 *E. faecalis*

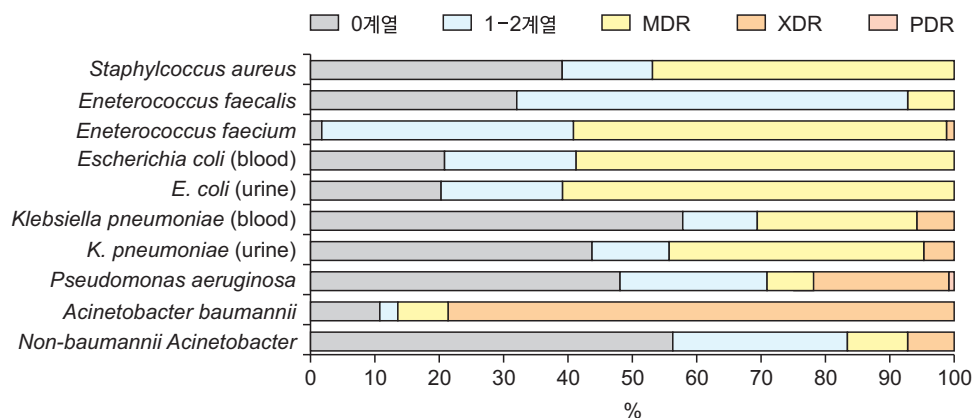


그림 4. 국내 종합병원에서 분리된 주요 내성균의 다제내성(MDR) 비율
MDR=multidrug resistance; XDR=extensively drug resistance; PDR=pandrug resistance

에 비해 높은 내성률을 보였다. 반코마이신 내성 장알균(*vancomycin-resistant Enterococci*, VRE) 감염증 치료항생제인 linezolid와 daptomycin에 대한 내성을 살펴보면, linezolid의 경우 모든 군주에서 감수성을 보였으나 daptomycin에서는 2021년 3.0%, 2022년 0.6%로 나타났다. Quinupristin-dalfopristin의 경우 2020년 4.5%에서 2021년, 2022년 각각 24.6%, 22.0%로 크게 증가한 것으로 보여지나, 이는 2021년부터 시험법을 변경하여 적용한 영향인 것으로 생각된다(보충 표 1). 3년간 분리된 *E. faecium* 1,242주의 MDR은 57.9%로 높은 수준이며, 1-2계열을 제외한 모든 항생제 계열에 내성을 보이는 XDR도 1.3%로 확인되었다(그림 4).

(3) *Streptococcus pneumoniae*

혈액 분리 *S. pneumoniae*에서 penicillin 내성률은 2020년 10.7% (3주), 2021년 5.0% (1주), 2022년 18.5% (5주)로 확인되었다. 지역사회 *S. pneumoniae* 감염증에 흔히 사용되는 erythromycin에 대한 내성은 2020-2022년 3년 동안 각각 78.6%, 90.0%, 85.2%로 높게 나타났다(보충 표 1). 뇌척수액 분리 *S. pneumoniae*는 2021년과 2022년에 각각 1주씩 분리되었다. 2021년 군주의 경우 vancomycin을 제외한 모든 항균제에 내성을 보였으며, 2022년 군주의 경우 amoxicillin-clavulanate, vancomycin에는 감수성, cefepime,

trimethoprim-sulfamethoxazole에는 중간내성, 나머지 항생제 모두에서 내성을 보였다.

(4) *Clostridioides difficile*

*C. difficile*은 2018년부터 감시 대상에 포함되어 현재 2개 수집센터로부터 수집하고 있다. *C. difficile* 감염증 치료 항생제인 metronidazole과 vancomycin에 내성을 가지는 군주는 확인되지 않았다. 다만, 보조요법으로 사용되는 rifaximin의 경우 2020년 11.8%, 2021년 11.9%, 2022년 7.4%로 확인되었다(보충 표 1).

2) 장내세균목(Enterobacterales)

(1) *Escherichia coli*

혈액 및 소변 분리 *E. coli*의 내성률은 전반적으로 비슷한 수준이었다. 혈액 분리 *E. coli*의 ampicillin 내성률은 2020년부터 2022년까지 각각 65.6%, 66.2%, 66.9%로 나타났다. *E. coli* 혈류 감염에 가장 흔하게 사용되는 3세대 세팔로스포린계 항생제의 3년간 내성률을 살펴보면, cefotaxime의 내성률이 각각 37.7%, 36.6%, 38.8%, ceftazidime의 내성률이 각각 11.9%, 10.3%, 9.6%로 나타났다. 카바페넴계 항생제인 imipenem, meropenem, ertapenem의 내성률은 모두 1% 미만으로 낮은 수치를 유지하였다. 소변 분리 *E. coli*의 내성률을

살펴보면, *E. coli* 요로감염에 중요한 치료 항생제인 플로로퀴놀론계 항생제인 ciprofloxacin의 내성률은 2020년부터 2022년까지 44.8%, 45.4%, 45.9%로 확인되었다. 카바페넴계 항생제인 imipenem, meropenem, ertapenem의 내성률 역시 1% 미만으로 낮은 수치를 보였다(보충 표 2). *E. coli*의 MDR 비율은 혈액 및 소변 분리주에서 경향이 비슷했으며, 혈액 분리주에서 58.8%, 소변 분리주에서 60.4%로 나타났다(그림 4).

(2) *Klebsiella pneumoniae*

혈액 분리 *K. pneumoniae*의 3세대 세팔로스포린계 항생제 내성률을 살펴보면, cefotaxime 내성률은 2020년 25.4%, 2021년 27.6%, 2022년 27.3%였으며, ceftazidime 내성률은 2020년 18.4%, 2021년 21.4%, 2022년 21.7%로 나타났다. 카바페넴계 항생제인 imipenem의 경우 2020년 3.7%에 비해 2021년 5.0%, 2022년 5.8%로 소폭 증가한 것을 확인하였다. 소변 분리 *K. pneumoniae*의 경우 전반적으로 혈액 분리주에 비해 내성률이 높은 것을 확인하였다. 다만, 카바페넴계 항생제의 내성은 소변 분리주에서 더 낮게 나타났으며, imipenem에 대해 2020년 2.4%, 2021년 1.9%, 2022년 2.4%로 확인하였다(보충 표 2). MDR 비율 역시 혈액 분리주(24.8%)에 비해 소변 분리주(39.4%)에서 더 높은 것을 확인하였다(그림 4).

(3) *Salmonella* species

Salmonella species의 3세대 세팔로스포린계 항생제인 cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone의 내성률은 각각 2020년 5.0%, 4.3%, 4.3%에서 2022년 11.9%, 9.6%, 11.9%로 증가한 것을 확인하였다. 반면, 모든 분리주에서 카바페넴계 항생제인 imipenem에 감수성을 보였다(보충 표 2).

3) 비발효성그람음성간균(non-fermenting gram-negative bacilli)

(1) *Pseudomonas aeruginosa*

혈액 분리 *P. aeruginosa*의 piperacillin 내성률은 2020년 20.9%, 2021년 24.5%, 2022년 23.0%로 나타났다. 항-녹농균 세팔로스포린으로 사용되는 ceftazidime에 대한 내성률은 2020년부터 2022년까지 각각 16.5%, 18.0%, 17.0%였다. 카바페넴계 항생제인 imipenem과 meropenem의 내성률은 각각 2020년 33.5%, 30.1%에서 2021년 36.9%, 35.6%, 2022년 34.8%, 32.6%로 비슷한 수준을 유지하였다(보충 표 3). 전체 분리주의 MDR 비율을 보면, 모든 항생제에 감수성을 보이는 균주의 비율은 48.1%로 높은 편이고, XDR, PDR 균주의 비율 역시 각각 23.9%, 1.0%로, 극단적으로 MDR인 경우가 많아 주의 깊은 관심이 필요하다(그림 4).

(2) *Acinetobacter* species

혈액 분리 *Acinetobacter baumannii*에서 카바페넴계 항생제인 imipenem, meropenem의 내성률은 2020년 각 87.2%, 2021년 각 87.9%, 2022년 85.7%, 86.0%로 나타났다. 카바페넴에 내성을 보이는 균주의 경우 다른 베타락탐계 항생제에도 내성을 보이는 경우가 많아 *A. baumannii*의 XDR 비율 역시 78.6%로 높게 나타났다(보충 표 3, 그림 4). 반면, ampicillin-sulbactam에 대한 내성률은 2020년 81.1%에서 2021년 61.0%, 2022년 60.3%로 감소하여, 다른 베타락탐계 항생제에 비해 상대적으로 내성률이 낮았다. Non-*baumannii* *Acinetobacter*의 경우 *A. baumannii*에 비해 전반적으로 내성률이 낮았다(보충 표 3).

4) *Candida* species

혈액에서 분리된 *Candida* species의 항진균제 내성을 확인한 결과, fluconazole 내성률은 2020년 1.8% (6주/336주), 2021년 3.1% (12주/390주), 2022년 3.3% (14주/430주)로 나타났다.

주)로 나타났다. Voriconazole 내성률의 경우 2020년 0.4% (1주/282주), 2021년 0.6% (2주/313주), 2022년 0.9% (3주/336주)였으며, 에키노칸딘계 항진균제에 해당하는 micafungin, caspofungin, anidulafungin의 내성률을 살펴보면, micafungin과 anidulafungin의 경우 모든 군주가 감수성을 보였으며, caspofungin의 경우 2021년 0.3% (1주/392주), 2022년 0.7% (3주/430주)로 확인되었다(보충 표 4).

논 의

Kor-GLASS는 WHO가 국제적으로 표준화된 내성자료 수집을 위해 구축한 GLASS의 매뉴얼을 기반으로, 국제 기준에 부합하면서 법정감염병 대상 병원체 추가 감시 등 국내 상황을 반영하여 고안된 한국형 GLASS이다. Kor-GLASS는 (1) 권역별 1개 종합병원을 선정하여, 대상 병원체 전수 수집, (2) 표준매뉴얼을 기반으로 군종별 분석센터를 통한 전문성 있고 표준화된 특성분석 수행, (3) 시험관리센터를 통한 시험 결과의 완결성 높은 질 관리, (4) 웹기반 데이터 관리시스템을 통한 신뢰도 높은 감시체제로 구축하였다.

제2기(2020-2022년) Kor-GLASS를 통해 총 41,857주의 병원균이 수집되었으며, 표준매뉴얼에 따라 군종별 감수성 시험과 특성분석 시험이 수행되었다. 주요 다제내성균의 내성률을 살펴보면 methicillin-resistant *S. aureus*는 2020년 47.4%에서 2021년 45.2%로 감소하여 비슷한 수준을 유지하는 양상을 보였다. VRE의 경우, 2020년 38.6%에서 2022년 35.1%로 내성률은 감소하는 경향을 보였다. 다만, Kor-GLASS 내 장알균의 분리수와 반코마이신 내성균 수가 증가하고 있고, 마찬가지로 법정감염병 표본감시결과에 따른 VRE 혈액검체 분리율이 2016년 0.05에서 2022년 0.08로 증가하고 있음을 감안하여 지속적으로 주의, 감시해야 할 필요성이 있다[8]. 카바페넴의 경우 다제내성균 치료에 사용되는 중요한 항생제이고, 카바페넴 내성균의 치료에 제한적인 상황에서

신중한 사용을 필요로 하는 항생제이다. 장내세균목에 속하는 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp.의 카바페넴 내성률을 살펴보면, *E. coli*의 경우 1% 미만을 유지하고 *Salmonella* spp.의 경우 모두 감수성이었으나 *K. pneumoniae*에서 내성률이 2020년 4.0%에서 2022년 6.7%로 지속 증가하는 양상을 보였다.

한편 카바페넴 내성률은 *P. aeruginosa*에서 지난 3년간 33.5%-36.9%로 장내세균목에 비해 높은 양상을 보였으며, *A. baumannii*에서는 86.0%-87.9%로 지속적으로 높은 수치를 유지하고 있는 상황이다.

종합병원의 주요 내성균의 경우 적극적인 집락화 예방 조치 및 손위생 등의 감염관리 강화 등 노력을 통해 일부 감소하였으나, 여전히 carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) 등 일부 주요 다제내성균은 증가하고 있다. 이러한 내성균의 증가는 국내 카바페넴분해효소 생성 장내세균목(carbapenemase-producing Enterobacterales, CPE)의 감염 빈도 증가와 카바페넴분해효소를 암호화하는 유전자가 다른 세균으로 쉽게 전달될 수 있어 빠른 확산이 원인이 된다. 특히, 장내세균목의 경우 지역 사회와 의료환경 모두에서 감염을 일으키는 흔한 원인균이며, CPE에 감염된 경우 선택 가능한 항생제의 범위가 제한적인 상황으로 확산을 방지하고자 이에 대한 모니터링을 강화할 필요가 있다.

향후 Kor-GLASS는 항생제 내성 감시체계로서의 안정적인 역할을 유지하면서, 다제내성균 등 주요 내성균 및 신규 내성균 발생 현황을 전국 단위에서 모니터링 가능하도록 권역화대 및 감시대상 검체 및 병원균의 확대를 지속 추진할 예정이다.

또한, 병원균의 단순 내성률만을 산출하는 감시체계가 아닌 새로운 내성에 대한 감시와 확산 차단, 항생제 내성이 가지는 부담(burden), 내성률과 항생제 사용량과의 상관관계 등에 대한 추가 분석 등이 필요할 것으로 보인다. 이를 통해 수년간 누적된 신뢰성 있는 국가 항생제 내성 자료를 기반으로 지속

적인 항생제 내성 추이 파악 및 신종 항생제 내성균의 조기 감시 결과를 도출하여 항생제 내성 관리를 위한 정책 마련의 기초자료 활용 및 항생제 내성균 확산 제어에 기여할 것으로 기대된다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: SWK. Data curation: SWK. Formal analysis: SWK. Methodology: SYL. Project administration: SHS, DCM. Supervision: YHC, JSY. Validation: SWK, SYL. Visualization: SWK. Writing – original draft: SWK, SYL. Writing – review & editing: YHC, JSY, SHS, DCM, SYL, JEL, SWK.

Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

References

1. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. World Health Organization; 2022.
2. Kim IH, Kim SH, Lee KJ, Park C. Introduction of WHO Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS) in Korea, 2016. Public Health Wkly Rep 2017;10:234-8.
3. Lee H, Yoon EJ, Kim D, et al. Establishment of the South Korean national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS, in 2016. Euro Surveill 2018;23:1700734.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. National antimicrobial resistance surveillance in Korea 2022 annual report. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.
5. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system-manual for early implementation. World Health Organization; 2017.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-81.
7. Kim JW, Bae SM, Lee SY, Yoo JS, Choo SY. Trends of antimicrobial resistance rates of major clinical pathogens isolated from general hospitals in Korea in 2016-2019: results from Kor-GLASS. Public Health Wkly Rep 2021;14:2007-24.
8. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual report on the notified infectious diseases in Korea, 2022. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.

Antimicrobial Resistance of Major Clinical Pathogens Isolated from General Hospitals in Korea: Results from the 2nd Phase (2020–2022) Kor–GLASS

Seowon Kang¹, Sung Young Lee², Seung Hee Seo¹, Jieun Lee¹, Dong Chan Moon², Jung Sik Yoo², Yeon Hwa Choi^{1*}

¹Division of Antimicrobial Resistance Control, Department of Healthcare Safety and Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea, ²Division of Antimicrobial Resistance Research, Center for Infectious Disease Research, National Institute of Infectious Diseases, Korea National Institute of Health, Korea Disease Control and Prevention Agency, Chengju, Korea

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency established Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea (Kor–GLASS), an antimicrobial resistance (AMR) surveillance system compatible with the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). This study aimed to analyze the AMR status of major pathogens collected during the operation of the 2nd Kor–GLASS from 2020 to 2022. Among 549,686 target cultures, 41,857 pathogens were identified. The predominant bacterial species were *Escherichia coli* (n=30,314), *Klebsiella pneumoniae* (n=3,259), and *Staphylococcus aureus* (n=2,241). The resistance rate of methicillin-resistant *S. aureus* decreased from 53.5% in 2016 to 45.7% in 2022. The resistance rate to vancomycin of *Enterococcus faecium* increased from 29.9% in 2016 to 40.9% in 2019, and then slightly decreased to 35.1% in 2022. Among the blood isolates of Enterobacterales resistant to carbapenem used to treat multidrug-resistant bacteria, *E. coli* and *Salmonella* spp. maintained a resistance rate of less than 0.2%, whereas the rate for *K. pneumoniae* steadily increased from 2.1% (2016) to 4.0% (2020), 6.8% (2021), and 6.7% (2022). Kor–GLASS generates standardized AMR data based on a collection of strains and clinical information related to the bacterial isolates. The results of this study provide basic data for the development of policies for antimicrobial resistance control.

Key words: Antimicrobial resistance; Antibacterials; Antifungals; Surveillance system

*Corresponding author: Yeon Hwa Choi, Tel: +82-43-719-7530, E-mail: cyh6803@korea.kr

Introduction

The emergence of antibiotics in the 18th century played an essential role in extending the human lifespan. Antimicrobials have become indispensable in modern medicine. However, less than 100 years after the development and use of antimicrobials,

multidrug-resistant bacteria emerged. The resulting antimicrobial resistance has led to treatment failures, prolonged hospitalization, and increased medical costs, posing a significant burden on healthcare systems. Antimicrobial resistance was declared among the top 10 public health threats in 2019. With the end of the coronavirus disease pandemic declared in May

Key messages

① What is known previously?

Antimicrobial resistance (AMR) is considered one of the top ten public health threats to humanity. Republic of Korea has been operating Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea (Kor-GLASS) since 2016 as part of the national action plan on AMR.

② What new information is presented?

The resistance rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* decreased to 45.7% in 2022. The resistance rate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* increased to 40.9% in 2019, then slightly decreased to 35.1% in 2022. Among blood isolates of carbapenem-resistant Enterobacterales, *Klebsiella pneumoniae* steadily increased to 6.7% (2022).

③ What are the implications?

Kor-GLASS generated standardized AMR data based on the collection of the strains and clinical information related to bacterial isolates. The results of this surveillance can provide basic data for developing policies for AMR control.

2023 by the World Health Organization (WHO), antimicrobial resistance is now considered a significant health issue, often called the “silent pandemic.”

At the 68th World Health Assembly in 2015, the WHO adopted the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance to address the serious issue of antimicrobial resistance worldwide. Simultaneously, the WHO established the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) to standardize the international collection of antimicrobial resistance data to obtain comparable information on antimicrobial resistance across countries. As of 2022, 126 regions and countries worldwide have participated in WHO GLASS [1].

As part of the 1st National Antimicrobial Resistance

Management Plan, the Republic of Korea introduced the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea (Kor-GLASS) surveillance system in May 2016, which aligns with international standards (WHO GLASS) while reflecting national circumstances [2,3]. In 2016, a pilot project was launched covering six regions. In the 1st phase of the project (2017–2019), the surveillance system was implemented in eight regions. From the 2nd phase of the project (2020–2022), the number of regions was expanded to nine. One general hospital was selected for each region to act as a data collection center. The project comprises seven centers for strain-specific analyses and one test management center (Figure 1). Following the WHO GLASS initial implementation manual, the surveillance began on 12 species, including 5 types of specimens and 8 strains from blood, urine, stool, urogenital, and cerebrospinal fluid (CSF). It also included *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*, subject to mandatory surveillance of infectious diseases, and *Clostridioides difficile*, a bacterium of concern causing diarrhea due to antimicrobial resistance. From the 2nd phase of the project, *Candida* species have been added, and 13 strains are subject to mandatory surveillance (excluding duplicate strains).

This report contains the results of antimicrobial resistance analyses conducted on major pathogens isolated from the general hospitals during the 2nd phase of the Kor-GLASS project (2020–2022).

Methods

1. Collection of Strains and Clinical Information

From 2020 to 2022, all target pathogens were collected from designated samples through nine regional collection

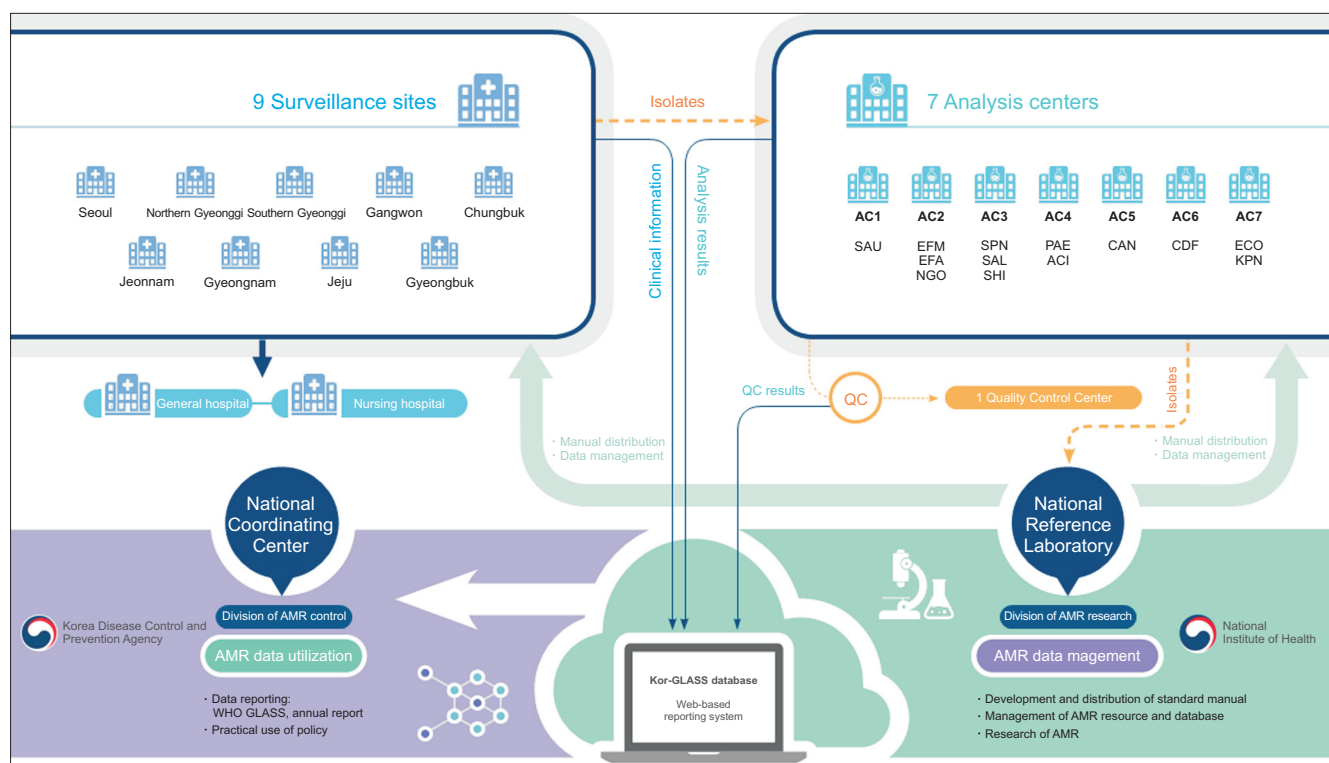


Figure 1. 2nd phase (2020–2022) Kor-GLASS system

AMR=antimicrobial resistance; WHO=World Health Organization; EAR=emerging antimicrobial resistance reporting; QC=quality control; Kor-GLASS=Global Antimicrobial Resistance Surveillance System in Korea.

centers across the country, excluding duplicate strains (only collected once if the same pathogen was confirmed in the same patient and sample). The target pathogens included *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* species, *C. difficile*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Candida* species, 13 species in total. Clinical information was collected in 28 items, such as age, sex, and source of infection (community-acquired or hospital-acquired) [4]. Community-acquired infection was defined as specimens from patients hospitalized for ≤ 2 days or from outpatients. Hospital-acquired infection was defined as specimens from patients hospitalized for ≥ 3 days or from patients transferred from another hospital after being hospitalized or treated for ≥ 2 days [5].

2. Strain Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing

All pathogens collected were identified by strain identification and tested for antimicrobial susceptibility and resistance genes at designated analysis centers using standardized methods described in the Kor-GLASS manual. The target strains were identified using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF). Some *Acinetobacter* spp. and *Candida* spp. strains that could not be identified using MALDI-TOF were confirmed through gene sequencing, such as 16S rRNA, *rpoB*, and *ITS*. Antimicrobial susceptibility testing was performed using methods such as disk diffusion, broth microdilution, and agar dilution to confirm the minimum inhibitory concentration, depending on the strains and antibiotics. The test results were assessed according

to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cases showing resistance to three or more antimicrobial classes were categorized as multidrug resistance (MDR), those that were resistant to all but one or two antimicrobial classes as extensively drug resistance (XDR), and those that were resistant to all antimicrobial classes as pandrug resistance (PDR) [6]. To ensure the reliability of all test results, the test management center conducted internal quality control by randomly selecting a few samples each month. Additionally, regular external quality control was performed, addressing participating institutions. All clinical information, pathogen test results, characteristic analysis results, and test management outcomes obtained through Kor-GLASS are managed via the

web-based Kor-GLASS database. The analysis results are made available to WHO GLASS annually as national data.

Results

1. Results of the Requested Culture Tests

From 2020 to 2022, the number of culture tests requested per specimen was as follows: 253,699 blood, 241,409 urine, 40,103 stool, and 14,475 urogenital samples. Regarding the age distribution of blood tests, there was a decrease in the age group 15–24 years, followed by an increase from the age group 25–34 years to the age group 75–84 years. For urine tests, they remained at a similar level from the under 1-year-old group to the age group 15–24 years and then increased to 75–84 years.

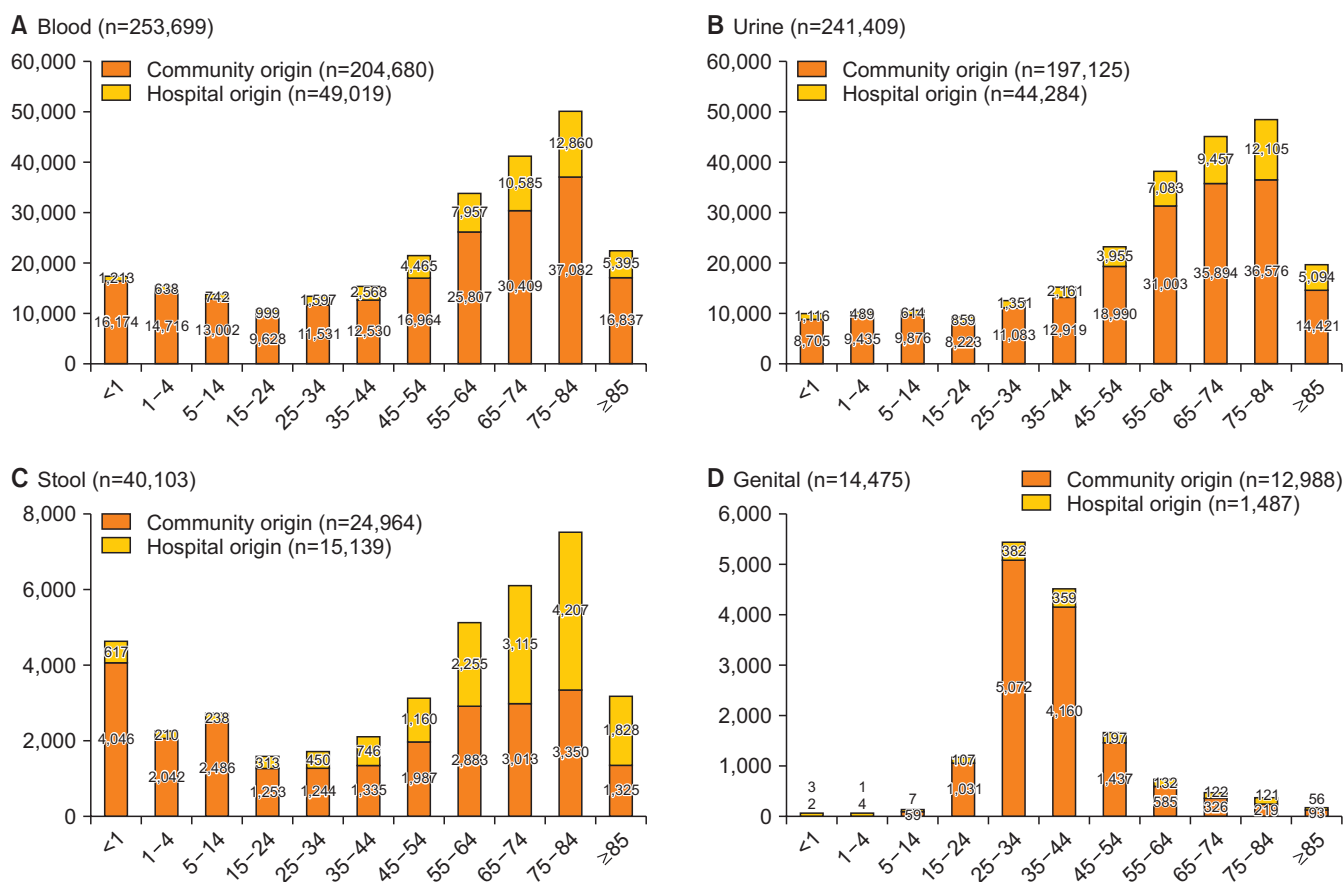


Figure 2. Number of patients samples for bacterial culture by age group (A) Blood, (B) urine, (C) stool, (D) genital.

For urogenital specimens collected to confirm *N. gonorrhoeae*, the number of culture tests requested was highest in the age group 25–34 years, with 5,454 requests, and decreased with increasing age (Figure 2).

When analyzing the proportion of sources of infection by type of specimen, community-acquired infections predominated in blood, urine, and urogenital specimens in all age groups. However, with increasing age, the proportion of hospital-acquired infections increased. The proportion of hospital-acquired infections in stool specimens increased with age, and hospital-acquired infections predominated at ages ≥ 65 years (Figure 2).

2. Status of Collected Strains

From 2020 to 2022, out of 253,699 blood tests requested, 16,611 positive cases (6.5%) were confirmed for pathogens

under surveillance. Among the blood isolates, *E. coli* was the most common, with 6,655 cases (40.1%), followed by *K. pneumoniae* with 2,830 cases (17.0%), *S. aureus* with 2,241 cases (13.5%), and *E. faecium* with 1,242 cases (7.5%). In the urine tests, out of 241,409 requests, 27,553 positive cases (11.4%) were confirmed for pathogens under surveillance, with 23,659 cases of *E. coli* and 3,894 cases of *K. pneumoniae* isolated. Of 40,103 stool tests, the total number of positive cases was 1,156 (2.9%), with 429 and 726 confirmed cases of *Salmonella* spp. and *C. difficile*, respectively. *Shigella* spp. was isolated once from stool samples, and *S. pneumoniae* was isolated twice from CSF samples, indicating a rare occurrence. No *N. gonorrhoeae* was detected from urogenital isolates (Table 1).

Most pathogens showed relatively constant monthly isolation counts. However, there was an increase in *Salmonella* spp. isolates during the summer months from June to August.

Table 1. Number of pathogen isolates by specimen

Specimen	Pathogen	2020	2021	2022	Total
Blood	<i>Staphylococcus aureus</i>	734	772	735	2,241
	<i>Enterococcus faecalis</i>	204	243	243	690
	<i>Enterococcus faecium</i>	355	406	481	1,242
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	20	27	75
	<i>Escherichia coli</i>	2,209	2,165	2,281	6,655
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	870	957	1,003	2,830
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	180	231	363	774
	<i>Non-baumannii Acinetobacter</i>	37	34	25	96
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	206	233	230	669
	<i>Salmonella</i> spp.	37	45	49	131
	<i>Candida</i> spp.	356	410	442	1,208
Urine	<i>E. coli</i>	7,293	7,901	8,465	23,659
	<i>K. pneumoniae</i>	1,274	1,057	1,563	3,894
Stool	<i>Salmonella</i> spp.	102	157	170	429
	<i>Shigella</i> spp.	0	0	1	1
	<i>Clostridioides difficile</i>	229	227	270	726
Genital	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
CSF	<i>S. pneumoniae</i>	0	1	1	2

CSF=cerebrospinal fluid.

Regarding sex distribution, most pathogens showed a higher isolation frequency in men. However, some strains, such as the blood and urine isolate *E. coli* and the urine isolate *K. pneumoniae*, showed higher isolation rates in female (Figure 3).

3. The Antimicrobial Resistance Status of Major Resistant Bacteria

1) Gram-positive pathogens

(1) *Staphylococcus aureus*

Among blood-isolated *S. aureus*, the resistance of *Staphylococcus aureus* to cefoxitin decreased continuously from 53.5% in 2016 to 47.4% in 2020, 45.2% in 2021, and 45.7%

in 2022 [7]. Since 2021, it has remained at a similar level (Supplementary Table 1). All strains exhibited susceptibility to quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, and tigecycline. Of the 2,241 *S. aureus* strains, the proportion of MDR to three or more antimicrobial classes was 46.9% (Figure 4).

(2) *Enterococcus* species

The resistance rate of blood-isolated *E. faecalis* to ampicillin decreased from 8.3% in 2020 to 0.0% in 2021 and 2022. The resistance rate to high-level streptomycin, an aminoglycoside antibiotic used in combination therapy with cell wall synthesis

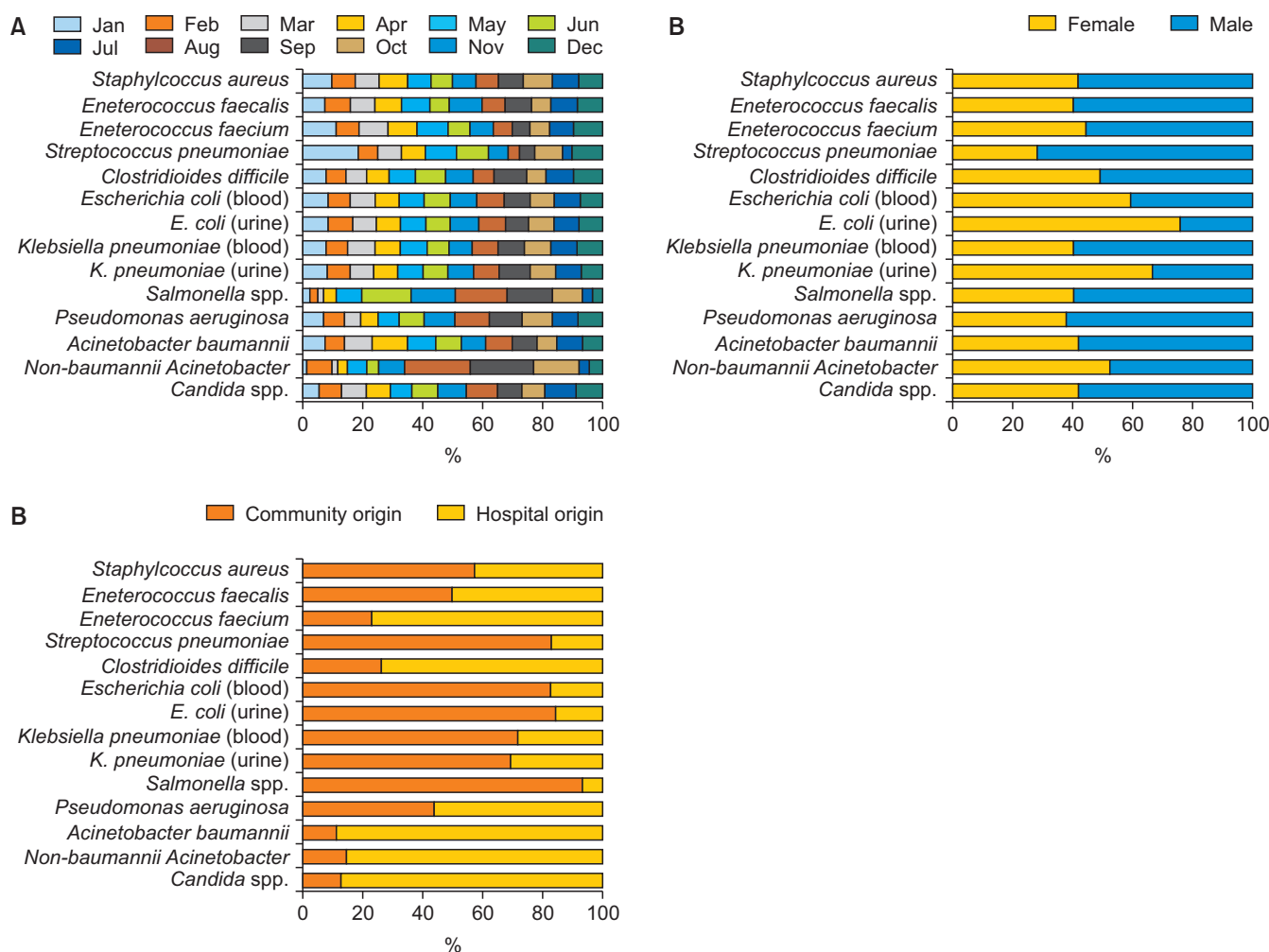


Figure 3. Distribution of (A) month, (B) sex, (C) infection origin by pathogen

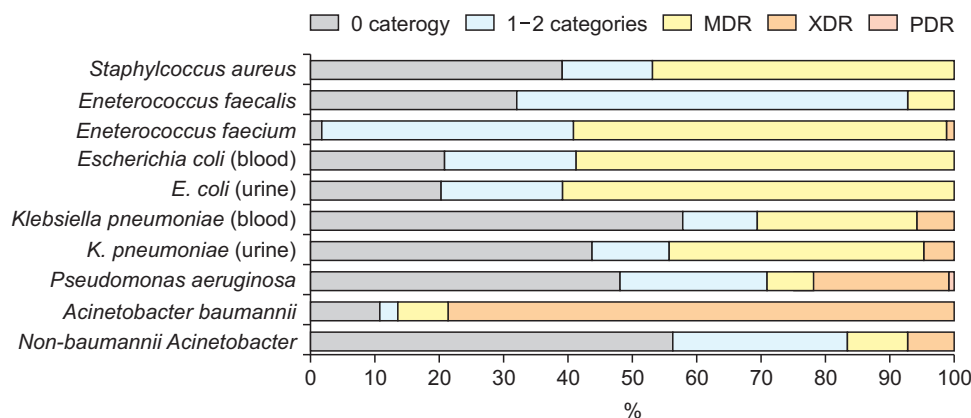


Figure 4. The rates of multidrug resistance (MDR) of major pathogen
XDR=extensively drug resistance; PDR=pandrug resistance.

inhibitors to treat *E. faecalis* bloodstream infections, was 11.3% in 2020, 6.6% in 2021, and 10.3% in 2022. There was a slight decline in 2021, followed by an increase. The resistance rate to gentamicin was 38.2%, 32.5%, and 38.7% in 2020, 2021, and 2022, respectively, and was thus higher than that to streptomycin. For vancomycin, the resistance rates were low at 1.0% in 2020, 0.4% in 2021, and 1.2% in 2022 (Supplementary Table 1). Among the 690 *E. faecalis* strains isolated over 3 years, the MDR rate was 7.2% (Figure 4).

Meanwhile, the resistance rate of blood-isolated *E. faecium* to ampicillin remained consistently high in 2020, 2021, and 2022, with 86.8%, 88.2%, and 89.2%, respectively. The resistance rate to vancomycin, crucial for treating gram-positive bacteria, decreased slightly from 38.6% in 2020 to 37.7% in 2021 and further to 35.1% in 2022. However, it still had a higher resistance rate compared with *E. faecalis*. For linezolid and daptomycin, antimicrobials used to treat vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) infections, all strains showed susceptibility to linezolid, while resistance to daptomycin was observed at 3.0% in 2021 and 0.6% in 2022. The resistance rate to quinupristin-dalfopristin increased significantly from 4.5% in 2020 to 24.6% in 2021 and 22.0% in 2022. However, this

is assumed to be due to a change in testing methodology implemented since 2021 (Supplementary Table 1). Regarding the 1,242 *E. faecium* isolates obtained over 3 years, MDR accounted for 57.9%, indicating a high level. Additionally, XDR, showing resistance to all antibiotic classes except one or two, was identified at a rate of 1.3% (Figure 4).

(3) *Streptococcus pneumoniae*

The resistance rate to penicillin among blood-isolated *S. pneumoniae* was found to be 10.7% (3 isolates) in 2020, 5.0% (1 isolate) in 2021, and 18.5% (5 isolates) in 2022. The resistance rate to erythromycin, commonly used to treat community-acquired *S. pneumoniae* infections, was notably high over the three years, with rates of 78.6% in 2020, 90.0% in 2021, and 85.2% in 2022 (Supplementary Table 1). *S. pneumoniae* isolated from CSF was identified once in 2021 and 2022. In 2021, the strain showed resistance to all antimicrobials except vancomycin. In 2022, the strain showed susceptibility to amoxicillin-clavulanate and vancomycin, intermediate susceptibility to cefepime and trimethoprim-sulfamethoxazole, and resistance to all other antimicrobials.

(4) *Clostridioides difficile*

C. difficile has been under surveillance since 2018 and is being collected from two collection centers. No strains have been identified to show resistance to metronidazole and vancomycin, antibiotics used to treat *C. difficile* infections. However, the resistance rate to rifaximin, used as adjuvant therapy, was 11.8% in 2020, 11.9% in 2021, and 7.4% in 2022 (Supplementary Table 1).

2) Enterobacterales

(1) *Escherichia coli*

The resistance rates of *E. coli* isolated from blood and urine were generally similar. The resistance rates of blood-isolated *E. coli* to ampicillin were 65.6% in 2020, 66.2% in 2021, and 66.9% in 2022. When examining the resistance rates of third-generation cephalosporins commonly used for *E. coli* bloodstream infections in 2020, 2021, and 2022, the resistance rates for cefotaxime were 37.7%, 36.6%, and 38.8%, respectively, while the resistance rates for ceftazidime were 11.9%, 10.3%, and 9.6%, respectively. The resistance rates to carbapenems, including imipenem, meropenem, and ertapenem, remained below 1%, indicating consistently low resistance levels. When examining the resistance rates of urine-isolated *E. coli*, the resistance rate to ciprofloxacin, a fluoroquinolone antibiotic necessary for treating urinary tract infections caused by *E. coli*, was 44.8% in 2020, 45.4% in 2021, and 45.9% in 2022. The resistance rates to carbapenem, including imipenem, meropenem, and ertapenem, also remained below 1%, indicating consistently low resistance levels (Supplementary Table 2). The MDR rates of *E. coli* showed similar trends for blood and urine isolates, with MDR rates of 58.8% for blood isolates and 60.4% for urine isolates (Figure 4).

(2) *Klebsiella pneumoniae*

For the resistance rates of third-generation cephalosporin antibiotics in blood-isolated *K. pneumoniae*, the resistance rate to cefotaxime was 25.4% in 2020, 27.6% in 2021, and 27.3% in 2022, while the resistance rate to ceftazidime was 18.4% in 2020, 21.4% in 2021, and 21.7% in 2022. For carbapenem antibiotics such as imipenem, a slight increase was observed from 3.7% in 2020 to 5.0% in 2021 and 5.8% in 2022. The overall resistance rate for urine isolate *K. pneumoniae* was higher than that of blood isolate. However, resistance to carbapenem-based antibiotics was lower in urine isolates, with 2.4% in 2020, 1.9% in 2021, and 2.4% in 2022 for imipenem (Supplementary Table 2). The MDR rate was also higher for urine isolates (39.4%) than for blood isolates (24.8%; Figure 4).

(3) *Salmonella* species

The resistance rates of *Salmonella* species to cefotaxime, ceftazidime, and ceftriaxone, third-generation cephalosporins, increased from 5.0%, 4.3%, and 4.3%, respectively, in 2020 to 11.9%, 9.6%, and 11.9% in 2022. In contrast, all isolated strains showed susceptibility to imipenem, a carbapenem antibiotic (Supplementary Table 2).

3) Non-fermenting gram-negative bacilli

(1) *Pseudomonas aeruginosa*

The resistance rate of blood-isolated *P. aeruginosa* to piperacillin was 20.9% in 2020, 24.5% in 2021, and 23.0% in 2022. The resistance rate to ceftazidime, a cephalosporin used against *P. aeruginosa*, was 16.5% in 2020, 18.0% in 2021, and 17.0% in 2022. The resistance rates to imipenem and meropenem, which belong to the carbapenems class, were similar over the years. In 2020, the resistance rates to imipenem and

meropenem were 33.5% and 30.1%, respectively. In 2021, the resistance rates to imipenem and meropenem increased to 36.9% and 35.6%, respectively. In 2022, the resistance rates to imipenem and meropenem were 34.8% and 32.6%, respectively (Supplementary Table 3). Regarding the MDR rate of all isolates, the proportion of strains susceptible to all antimicrobials was high at 48.1%. Meanwhile, the proportion of XDR and PDR was 23.9% and 1.0%, respectively, suggesting a considerable number of strains with extreme MDR that require careful attention (Figure 4).

(2) *Acinetobacter* species

Blood-isolated *Acinetobacter baumannii* showed resistance rates to imipenem and meropenem, which are carbapenem antibiotics, at 87.2% for each in 2020, 87.9% for each in 2021, and 85.7% and 86.0%, respectively, in 2022. Many strains resistant to carbapenems also showed resistance to other beta-lactam antibiotics. Looking at the MDR rate of *A. baumannii*, the XDR rate was also notably high at 78.6% (Supplementary Table 3, Figure 4). However, the resistance rate to ampicillin-sulbactam decreased from 81.1% in 2020 to 61.0% in 2021 and 60.3% in 2022, indicating a relatively lower resistance rate compared to other beta-lactam antimicrobials. For non-*baumannii* *Acinetobacter*, the overall resistance rate was lower than for *A. baumannii* (Supplementary Table 3).

4) *Candida* species

The antifungal susceptibility test results for blood-isolated *Candida* species showed that the resistance rate to fluconazole was 1.8% (6 of 336 isolates) in 2020, 3.1% (12 of 390 isolates) in 2021, and 3.3% (14 of 430 isolates) in 2022. The resistance rates to voriconazole were 0.4% (one of 282 isolates)

in 2020, 0.6% (two of 313 isolates) in 2021, and 0.9% (three of 336 isolates) in 2022. Regarding resistance rates for echinocandin antifungals, specifically micafungin, caspofungin, and anidulafungin, all isolates were susceptible to micafungin and anidulafungin. However, for caspofungin, the resistance rates were 0.3% (one of 392 isolates) in 2021 and 0.7% (three of 430 isolates) in 2022 (Supplementary Table 4).

Discussion

The Kor-GLASS is a Korean GLASS developed based on the GLASS manual proposed by the WHO to collect resistance data that meets international standards and reflects the domestic situation, such as additional surveillance of pathogens targeted for statutory infectious diseases. Kor-GLASS has established a highly reliable monitoring system by (1) selecting one general hospital for each region and collecting all target pathogens; (2) conducting professional and standardized characteristic analysis for each strain type based on the standard manual by analysis centers; (3) managing the quality of test results with high completeness by the test management center; and (4) using a web-based data management system.

During the 2nd phase of Kor-GLASS (2020–2022), 41,857 strains of hospital-acquired pathogens were collected, and susceptibility testing and characteristic analyses were performed for each strain according to the standardized manual. Looking at the resistance rate of major MDR bacteria, the resistance rate for methicillin-resistant *S. aureus* decreased from 47.4% in 2020 to 45.2% in 2021 and remained at a similar level. The resistance rate for VRE decreased from 38.6% in 2020 to 35.1% in 2022. However, considering the increasing number of enterococcal isolates and vancomycin-resistant

strains within Kor-GLASS, as well as the rise in VRE blood isolate rates from 0.05 in 2016 to 0.08 in 2022 according to mandatory infectious disease surveillance results, continuous monitoring and vigilance are necessary [8]. Carbapenems are crucial antibiotics for treating MDR bacteria. Given the limited treatment options for carbapenem-resistant bacteria, they must be used cautiously. The resistance rates of Enterobacterales, including *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *Salmonella* spp., to carbapenem were <1% for *E. coli* and fully susceptible for *Salmonella* spp. However, *K. pneumoniae* showed a continuously increasing resistance rate, rising from 4.0% in 2020 to 6.7% in 2022.

Meanwhile, the resistance rate of *P. aeruginosa* to carbapenem over the past 3 years ranged from 33.5% to 36.9%, higher than that of Enterobacterales. For *A. baumannii*, the resistance rate remained consistently high, ranging from 86.0% to 87.9%.

There has been a partial decline in cases of major resistant bacteria in general hospitals due to efforts to prevent active colonization and to strengthen infection control, such as hand hygiene. However, major MDR bacteria like carbapenem-resistant Enterobacterales continue to rise. The increase in these resistant bacteria is due to the increasing incidence of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) and the rapid spread of genes encoding carbapenemase enzymes that can be easily transmitted to other bacteria in the Republic of Korea. Enterobacterales are common causative agents of infections both in the community and healthcare settings. When infections are caused by CPE, the choice of effective antibiotics is minimal. Preventing the spread of CPE is therefore crucial to enhance and improve surveillance.

In the future, Kor-GLASS aims to maintain its stable role as an antimicrobial resistance surveillance system. It will continue

to expand its regions and broaden the scope of monitored specimens and pathogens, enabling nationwide surveillance of major and emerging resistant strains, including MDR bacteria.

Furthermore, it is essential to go beyond merely calculating resistance rates. The surveillance system should also focus on monitoring new resistance patterns, preventing the spread of resistance, assessing the burden of antimicrobial resistance, and analyzing the correlation between resistance rates and antimicrobial usage. With this approach, based on the reliable national data on antimicrobial resistance accumulated over several years, the results of continuous monitoring of antimicrobial resistance trends and early detection of emerging antimicrobial-resistant strains will be used as preliminary data to establish policies for antimicrobial resistance management and controlling the spread of antimicrobial-resistant bacteria.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

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

Author Contributions: Conceptualization: SWK. Data curation: SWK. Formal analysis: SWK. Methodology: SYL. Project administration: SHS, DCM. Supervision: YHC, JSY. Validation: SWK, SYL. Visualization: SWK. Writing – original draft: SWK, SYL. Writing – review & editing: YHC, JSY, SHS, DCM, SYL, JEL, SWK.

Supplementary Materials

Supplementary data are available online.

References

1. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. World Health Organization; 2022.
2. Kim IH, Kim SH, Lee KJ, Park C. Introduction of WHO Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS) in Korea, 2016. *Public Health Wkly Rep* 2017;10:234-8.
3. Lee H, Yoon EJ, Kim D, et al. Establishment of the South Korean national antimicrobial resistance surveillance system, Kor-GLASS, in 2016. *Euro Surveill* 2018;23:1700734.
4. Korea Disease Control and Prevention Agency. National antimicrobial resistance surveillance in Korea 2022 annual report. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.
5. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system-manual for early implementation. World Health Organization; 2017.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
7. Kim JW, Bae SM, Lee SY, Yoo JS, Choo SY. Trends of antimicrobial resistance rates of major clinical pathogens isolated from general hospitals in Korea in 2016-2019: results from Kor-GLASS. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:2007-24.
8. Korea Disease Control and Prevention Agency. Annual report on the notified infectious diseases in Korea, 2022. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2023.