

녹농균의 Exoenzyme 산생능 및 임상검체별로 본 항균제 감수성

한양대학교 의과대학 미생물학교실

최 병 주 · 조 양 자

=Abstract=

Production of Exoenzyme of *Pseudomonas aeruginosa* and Susceptibility to Antimicrobial Agents

Byung Zoo Choi, M.D. and Yang Ja Cho, M.D.

Department of microbiology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

The *Pseudomonas* infection has been increased in incidence and suspected as a cause of opportunistic pathogen. Protease and elastase produced by *Pseudomonas aeruginosa* are reported to be closely associated with pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa*. We examined, in this work, the relationship between production of exoenzyme of *Pseudomonas aeruginosa* and susceptibility to antimicrobial agents in view of possible application to the management of *Pseudomonas* infection.

1. In 295 *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical specimens, 34.6% were from pus, 20.7% from sputum, 15.6% from wound including burn sites and 12.9% from urine.
2. Distribution of protease and elastase production by clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*, showed that protease and elastase producing strains were 83.1%, protease producing strains were 7.5%, elastase producing strains were 2.0%, and non producing strains were 7.5%.
3. MIC (minimum inhibitory concentration) peak for tetracycline and chloramphenicol were observed at 25mcg/ml and 200mcg/ml respectively, but there were no *Pseudomonas aeruginosa* which correspond to MIC peak, 6.25mcg/ml. Gentamicin of aminoglycosides was highly susceptible to *Pseudomonas aeruginosa* clinically isolated from pus, sputum and wound sites, but susceptible to isolates from nasal discharge and urine. Regarding MIC peak of carbenicillin, 100mcg/ml, 81.8% of *Pseudomonas aeruginosa* were from urine, 54.8% from wound including burn sites, 52.7% from pus, and 50.8% from sputum.
4. Enzyme producing strains showed no susceptibility to kanamycine and carbenicillin at low concentration, but protease producing strains tend to resistant to antimicrobial agents.

서 론

녹농균은 다른 그람음성균보다는 일반적으로 물리화학적 영향에 대하여 저항력이 강해서 생활환경 가운데 어느 곳에도 존재하며, 사람의 구강, 장관 및 피부등에도 존재한다. 본균의 독성은 약하지만 숙주의 방어능력이 저하된 경우에는 감염을 일으키기 쉽고 또 일단 감염이 성립되면 각종 항생제에 대해서 불감수성이

어서 좀처럼 균은 음성화하지 않으며 재감염을 일으키기 쉽다. 녹농균 감염증이 증가하는 이유로서는 화학요법제의 보급때문에 인체나 환경에서의 균총의 변화, 군교대현상¹⁾ 등을 들수 있으며, 또 여러종류의 약물요법이 진보하는 반면에 감염에 대한 숙주측의 방어력의 저하를 초래함으로써 증가할 수 있는 것이다. 또 항암제나 방사선장해에 의한 점막장해 또는 백혈병, 빈혈, 악성종양, 당뇨병등에 의한 전신성의 액성 또는 세포성 방어기능의 저하 등도 들수있다.

최근 녹농균감염의 증가, 특히 중증감염의 증가가 주목하고 있다. 이 가운데 녹농균에 의한 패혈증은 전패혈증에의 10%를 넘는다는 보고도 있다²⁾. 더우기 미숙아나 신생아 또 성인의 경우는 백혈병의 말기나 악성종양³⁾, 교원병, 중증열상 등⁴⁾ 중증의 기초질환을 가지고 있는 환자에서 흔히 본균의 감염증이 증가하고 있어 녹농균성 패혈증의 성인에는 생체측 요인이 큰것이 추정되고 있는 것이다.

일반적으로 녹농균은 각종 화학요법제에 대하여 자연내성⁵⁾이며 더우기 녹농균에 유효한 화학요법제가 출현되어도 점차 내성균이 증가하고 있어 본균 감염증치료에 크나큰 문제가 되고 있다.

이리하여 녹농균은 opportunistic pathogen으로서의 임상적인 관심은 더욱 깊어지고 있어 본균의 병원성에 대해서도 새로운 인식이 요망되고 있다. 따라서 녹농균성 감염증에 있어서 그의 기인성과 또한 각종 항균제에 대한 내성 등이 본균의 세균특징자에 어떤 역할을 하고 있는가는 금후의 연구과제 가운데 하나일 것이다.

본교실에서는 녹농균의 균력과 밀접한 관계가 있다는 균체의효소 가운데 protease(P)와 elastase(E)의 산생능과 항균제 감수성과의 관계를 조사하는 한편 임상유래주의 검체별 감수성상황도 아울러 검토하여 보고한다.

실험방법 및 재료

공시균은 본 교실 보존주 文¹¹⁾ 등이 분리동정한 임상유래주와 서울 연세의료원 임상검사실에서 분리동정된 녹농균을 사용하였다.

효소산생능시험 : protease 산생능 시험은 milk casein(HAMMRSTEM, MERK Co., Ltd.)을 elastase 산생능시험은 elastin(CALBIOCHEM. SANDIEGO. CALF Co., Ltd.)을 사용하였다.

이때 casein의 용해에 대해서는 0.1N NaOH sol. 70ml이 들어있는 용기에 milk casein 2gm을 넣은다음 1M KH₂PO₄(13.6g/100ml)을 pH 7.6되도록 교정한후 총량 100ml이 되도록 증류수를 가하여 2% casein sol.을 작성하였다. 다음 2배농축 nutrient agar(Difco)와 상기 casein sol.을 동량 비율로 혼합하여 120°C 15분 멸균시킨 1% casein 함유 한천평판을 작성하였다.

elastin은 이상의 용해조각없이 직접 1% elastin함유 멸균한천평판을 작성하였다.

대조균으로는 *Ps. aeruginosa* IFO 3080 *Ps. aeruginosa* IFO 3455 등을 공시균과 함께 접종하였다. 공

시균은 BHI 액체배지에 24시간(37°C) 증균시킨것을 1백금이(직경 5mm) 확산도말 하였다.

casein 시험은 37°C에 24-48시간 배양후에 elastin 시험은 37°C 48시간 내지 1주일 경과후 확산도말하였는 주위의 투명대유무를 관찰하였다. 이때 형성된 투명대는 3mm 이상이면 (++) 1-3mm이면 (+) 1mm 이하이면 (-)로 하여 그의 반응폭으로 판정하였다. 판정키 힘들때는 3% Hcl 또는 Ccl₄ CoOH Sol.을 균이 발육된 평판상에 spray하여 더욱 선명한 반응을 관찰하였다.

항생제 감수성검사 :

사용약제는 Tc : tetracycline (N.I.H. 970mcg/mg), Cm : chloramphenicol(중근당 995mcg/mg), Km : kanamycin(東亞製藥 1g), Gm : gentamicin(日本鹽野義製藥 40mg), Fm : fradiomycin(neomycin sulfate. 국제製藥 675mcg/mg), Sm : streptomycin(韓獨藥品 1g), Cb : carbenicillin (日本 pfizer 1g せんペン), Am : ampicillin 등의 8가지를 공시약제로 하였으며 한천명판회색법으로 최소발육저지농도(MIC : minimum inhibitory concentration)를 측정하는 바¹²⁾ 등의 방법에 준하였다.

성 적

1. 녹농균의 검체유래별로 본 분리율

표 1에서 보는바와 같이 각종 임상재료에서 분리된 녹농균은 총분리주 295주로서 이들 분리주 가운데는 동일 환자의 동일재료로서 반복분리된 균도 포함되고

Table 1. Isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from clinical specimens

Clinical specimens	No. of strains	%
Pus	102	34.6
Sputum	61	20.7
Urine	38	12.9
Wound and Burn sites	46	15.6
Nasal discharge	22	7.5
Blood	10	3.4
Vaginal and Cervical discharge	5	1.7
Stool	5	1.7
Others*	6	2.0
Total	295	100

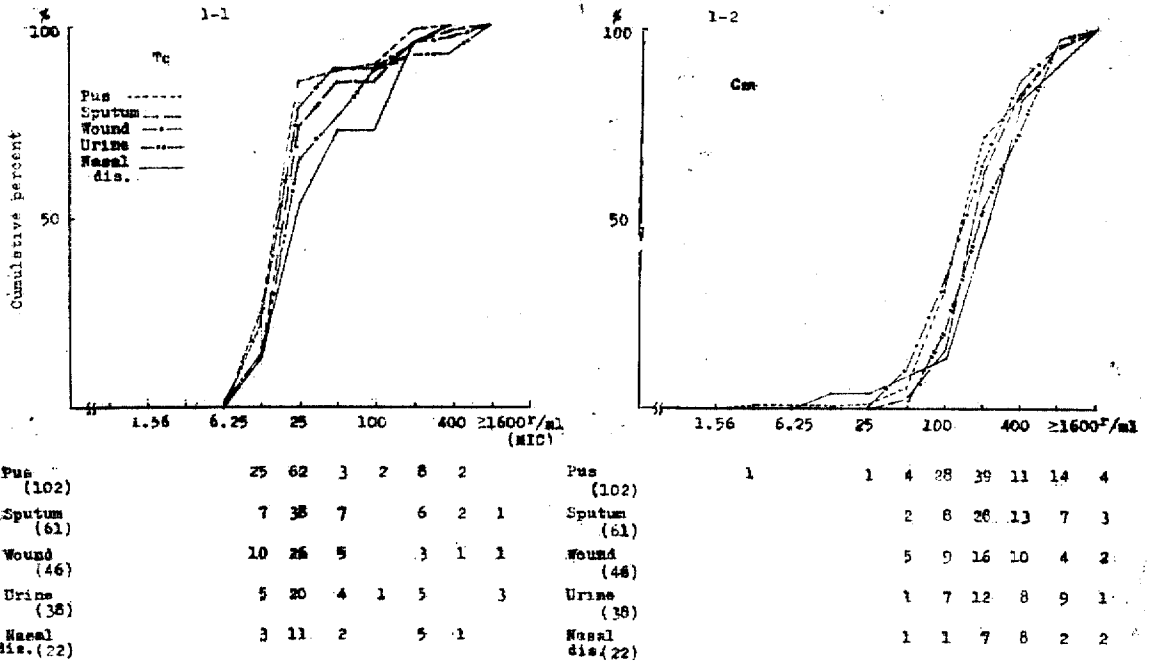
*Includes ear and other skin sites.

Table 2. The production of protease and elastase by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Exo-enzyme	Pus	Sputum	Urine	Burn and wound site	Nasal discharge	Blood	Vaginal discharge	Stool	*Others	Total
P E										
+ +	91 (37.1)**	52 (21.2)	29 (11.8)	33 (13.5)	15 (6.1)	10 (4.1)	4 (1.6)	5 (2.0)	6 (2.4)	245 (83.1)
+ -	5 (22.7)	2 (9.0)	4 (18.2)	4 (18.2)	7 (31.8)					22 (7.5)
- +	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)						6 (2.0)
- -	4 (18.2)	5 (22.7)	4 (18.2)	8 (36.4)			1 (4.5)			22 (7.5)
Total	102 (34.6)	61 (20.7)	38 (12.9)	46 (15.6)	22 (7.5)	10 (3.4)	5 (1.7)	5 (1.7)	6 (2.0)	295

P: Protease E: Elastase *: Includes ear and other skin sites

** : The number of parentheses indicate percentage



Numbrs in parentheses indicate number of strains examined

Fig. 1. Relationships between antibiotics susceptibility and various cLinical sources.

있다. 이들 녹농균의 임상검체유래별로 본 분리율은 농에서 102주, 34.6%로 가장 많이 분리되었으며 다음 이 객담에서 61주, 20.7%, 창상 및 화상부위에서 46주, 15.6%, 요 38주, 12.9% 순으로 분리되었다. 혈액을 포함한 타검체에서는 10주 미만의 소수였다.

2. 임상분리녹농균의 검체유래별 효소산생능

표 2에서 보는바와 같이 본균의 protease(P) 및 elastase(E) 등의 효소산생능을 검토해 보면 검사 균주수

295주 가운데 P 및 E 두효소 산생주는 245주, 83.1%로서 가장 많이 분포하였다. P 단독산생주와 P 및 E 비산생주 등은 각각 22주, 7.5%이며 P-E⁺균은 6주, 2.0%로서 가장 적었다.

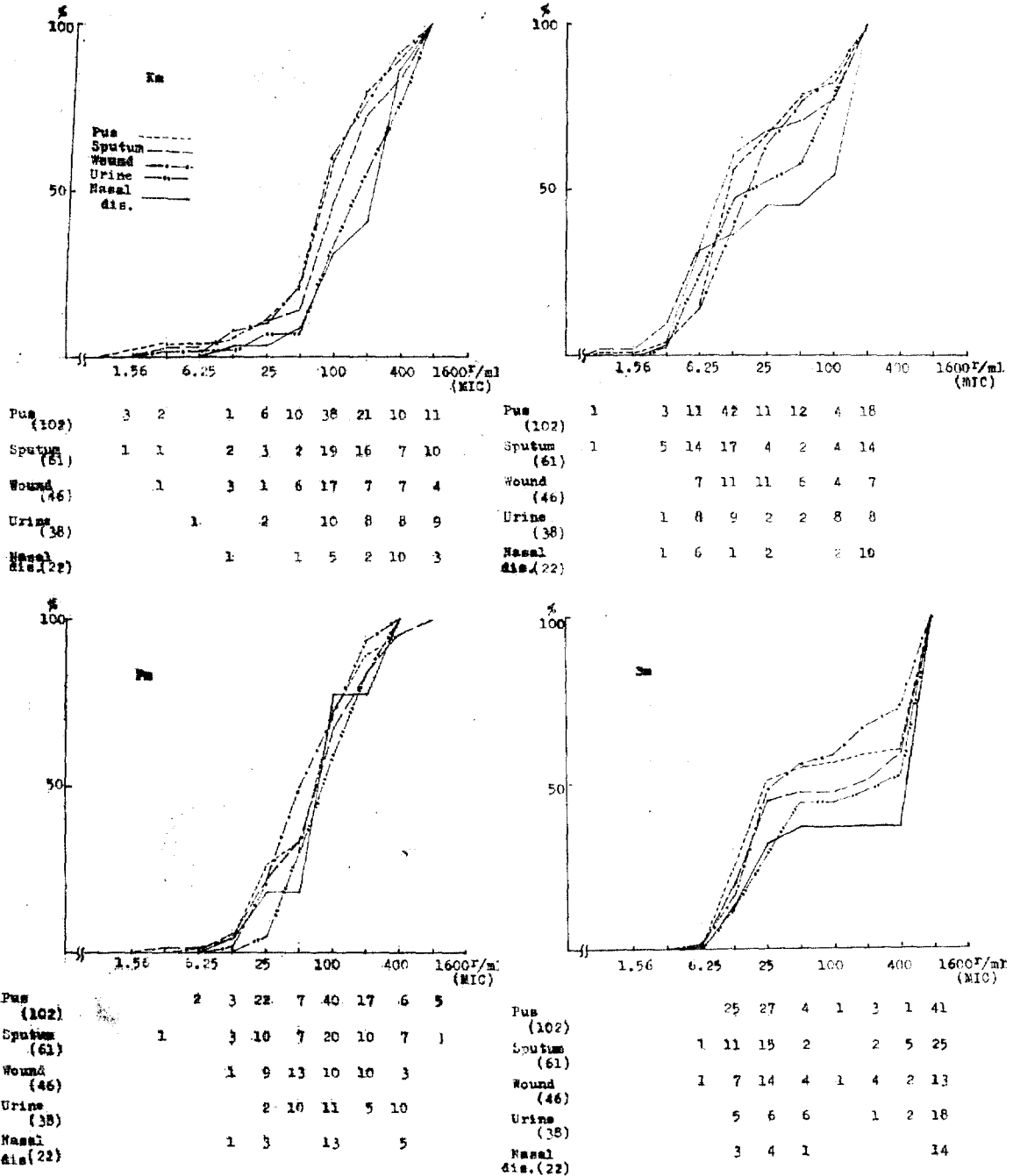
이상과 같이 83.1%의 고율로 분포하고 있는 P 및 E의 두효소산생균을 임상검체별로 그의 산생능분포를 보면 농유래주가 91주, 37.1%로 가장 높고, 다음 객담유래주가 52주, 21.2%, 창상 및 화상유래주가 33주,

13.5%, 요유태가 29주, 11.8%, 혈액이 10주, 4.1%의 순으로 분포하였다.

3. 임상검체별로 본 녹농균의 약제 감수성

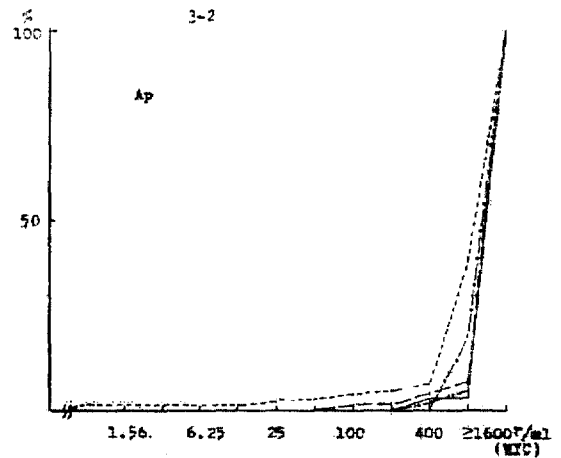
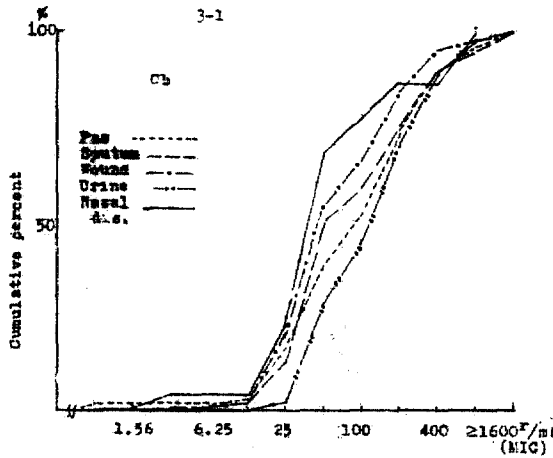
임상검체중 녹농균의 분포율이 비교적 높은 검체에 대한 그의 약제 감수성 유형율(도표 1) 조사하였다.

Tc(도표 1-1)에 있어서 농유태 102주 및 비유태주 22주 등은 12.5~400mg/ml의 MIC분포를 나타냈으며, 객담 61주, 화상을 포함한 상처유태주 46주, 요유태 38주 등에서는 12.5~800mcg/ml의 MIC 분포를 보였다. Tc의 MIC피크는 임상재료에 관계없이 25mcg/ml에



Numbers in parentheses indicate number of strains examined.

Fig. 2. Relationships between antibiotics susceptibility and various clinical sources.



		2	2	14	22	14	22	16	6	4
Pus (102)										
Sputum (61)	1		1	7	22	5	10	9	3	3
Wound (46)			1	9	15	6	8	5	1	1
Urine (38)				1	10	6	10	7	3	1
Nasal dis. (22)	1			4	10	2	2			3

		2		1	2	1	2	32	62
Pus (102)									
Sputum (61)					1		8	2	56
Wound (46)								9	37
Urine (38)							1	1	36
Nasal dis. (22)							1		21

Numbers in parentheses indicatt number of strains examined

Fig. 3. Relationships between antibiotics susceptibility and various clinical sources.

서 나타냈으나 6.25mcg/ml 이하에서 MIC를 나타내는것은 전혀 없었다. 이들을 누적백분율로 보려는 25, 50 및 100mg/ml 등에서 임상재료간에 약간의 MIC차를 볼 수 있을 뿐이었다.

Cp(도표 1-2)에 대해서는 농유래주가 3.12 및 25 mcg/ml에서 각 1주, 비루에서 12.5mcg/ml의 1주를 제외하고는 각 검체간에 큰차이 없이 50~1600mcg/ml의 MIC분포를 보였으며, m의 MIC피크는 200mcg/ml로서 Tc보다 높은 내성분포를 보였으며 누적백분율로 본 검체별 감수성차는 별로 없었다.

aminoglycoside제 약제의 임상검체별 감수성 유형은 도표 2에서 보는바와 같다.

Km(도표 2-1)에 있어서 농과 객담은 1.56~800 mcg/ml에 이르는 폭넓은 MIC분포를 보였으며, 100 mcg/ml에서 MIC 피크를 나타내는 것이 농유래주가 38주, 37.3%, 객담이 19주, 31.2%였다. 또한 6.25이하의 저농도에는 농의 5주 4.9%가 있을 뿐이었다.

상처유래주는 3.12mcg/ml의 1주를 제외하고는 12.5~800mcg/ml의 MIC 분포를 보였으며, MIC 피크는 100mcg/ml에서 17주, 37.0%이었다. 비루는 12.5mcg/ml의 1주를 제외하고는 50~800mcg/ml의 MIC 분포를 보였으며 MIC 피크는 400mcg/ml에서 10주, 45.5%가 분포하여 타검체에 비해서 비교적 낮은 감수성이

었다. 이를 누적백분율로 보면 MIC 100 및 200mcg/ml에서 각검체간에 약간의 감수성차이를 보일 뿐이었다.

Gm(도표 2)은 0.78mcg/ml에서 농과 객담의 각 1주를 제외하고는 3.12~200mcg/ml에서 MIC 분포를 나타냈으며, 감수성피크는 12.5mcg/ml에서 농은 42주, 41.2%, 객담은 17주, 27.6%였으며 6.25mcg/ml 이하의 저농도에 농은 15주, 14.7%, 객담은 20주, 11.6% 분포했으며, 상처유래주는 12.5 및 25mcg/ml에서 각각 11주, 23.9%였으며, 요도 12.5mcg/ml에서 9주, 23.7%가 있었다. 그러나 비루의 MIC 피크는 200mcg/ml에서 10주, 45.5%가 분포하는 매우 낮은 감수성을 나타냈다. 이들 성적을 누적백분율로보면 12.5~100mcg/ml 사이의 MIC에서 각 임상유래주간에 감수성차이를 볼수 있었다. 특히 비루 및 요유래주는 다른검체에 비하여 내성경향을 나타냈다.

Fm(도표 2)에 대해서 농은 6.25~800mcg/ml이며, 객담은 3.12mcg/ml의 1주를 제외하고는 12.5~800 mcg/ml의 MIC 분포를 나타냈으며, MIC 피크도 100 mcg/ml에서 농은 40주, 39.2%, 객담 20주, 32.8% 분포하였다. 다음 상처 및 비루 등은 12.5~400mcg/ml 사이에서 MIC 분포를 볼수 있었고 MIC피크는 100mcg/ml에 비루가 13주, 59.1%, 요가 11주, 28.9%였다.

Sm(도표 2)에 대해서는 객담과 상처유래주의 각

1주가 6.25mcg/ml에서 MIC를 나타낸것을 제외하고는 전검체가 12.5~800mcg/ml의 폭넓은 MIC를 나타내고 있으나, MIC 피크는 전검체에 걸쳐서 800mcg/ml에 분포함으로써 고도의 내성을 나타냈다. 즉, 농은 41주, 40.2%, 객담은 25주, 41.0%, 요는 18주, 47.4% 비루는 14주, 63.6%로 분포했다. 이상의 성적을 누적배분율로 표시하면 25, 50, 100, 200 및 400mcg/ml에 각검체간에 감수성 차이를 보였으며 이가운데 비루유래주가 가장 낮은 감수성경향을 나타냈다.

Gm은 기타 aminoglycoside제의 Km, Fm 및 Sm에 비하여 비교적 높은 항균력을 나타냈으나, Sm은 고도의 내성을 나타냈다.

결체별로는 비루와 요유래주가 타검체에 비하여 내성경향을 보였다. 농과 상처등 양자는 매우 유사한 감수성 패턴을 나타냈다.

Cb에 대한 검체별 감수성 성적은 도표 3-1에서 보는바와 같다. 농유래주 2주, 2%만이 0.78mcg/ml에서 MIC를 나타냈으며, 100주, 98.0%가 12.5~1600mcg/ml의 MIC 분포를 보였으며, MIC 피크는 50mcg/ml에서 객담은 22주, 36.1% 상처유래주는 15주, 32.6%였다. 비루유래주는 3.12mcg/ml에서의 1주를 제외하고는 25~800mcg/ml의 MIC 분포를 보였으며, 그의MIC 피크는 50mcg/ml에서 45.5%였다. 또 Cb에서는 ≥ 100 mcg/ml에서 MIC를 나타낸것은 요가 81.1%로서 고도의 내성을 나타냈으며, 다음 상처유래주 54.8%, 농이 52.7% 및 객담이 50.8%의 순이었다.

Ap(도표 3-2)에는 농에서 0.78mcg/ml의 2주와 25 mcg/ml에서의 1주를 제외하고는 전검주가 ≥ 100 mcg/ml에 MIC 분포를 보였으며 기타 검체 등은 검체간에 큰차이 없이 MIC 피크는 $\geq 1,600$ mcg/ml에 분포함으로써 전검주가 고도의 내성이었다.

4. 임상분리녹농균의 효소산생능과 약제감수성

녹농균의 P 및 E 효소산생능과 항균제 감수성과의 관계는 도표 4에서 보는바와 같다.

P 및 E 양효소산생주의 Tc에 대한 MIC피크는 25 mcg/ml에서 59.2%이며, P 단독산생주는 68.2%, 양효소 비산생주는 36.5%가 분포하였다.

Cm에 대해서는 P 및 E 산생 및 비산생 주간에 큰차이없이 200mcg/ml에서 대부분의 준주가 분포하여 고도의 내성을 보였다.

Km에 대해서는 MIC 피크는 P 및 E 양효소산생주가 100mcg/ml에서 36.3%, P 단독산생주는 400mcg/ml에 36.4%, 비산생주는 100 또는 800mcg/ml에 각각 22.7% 등 P 및 E 양효소산생과 상관성이 없었으

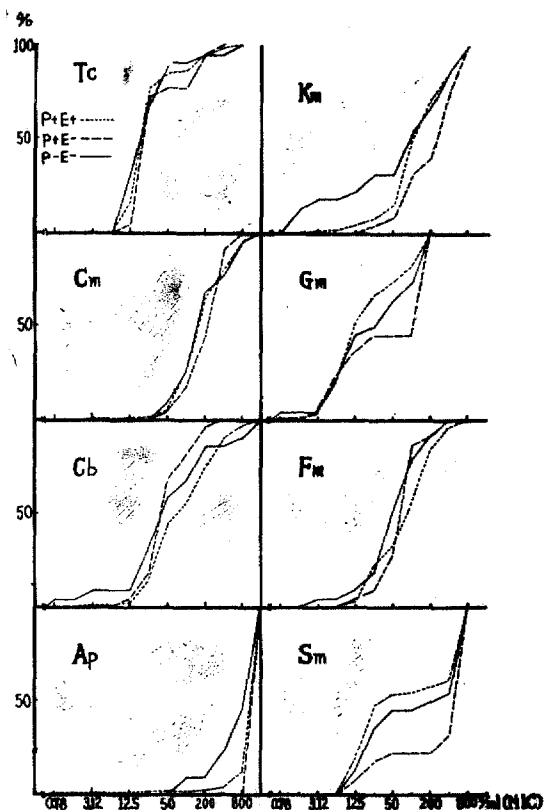


Fig. 4. Susceptibility of clinical isolates of *pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents by enzyme production.

나 P 단독 산생주는 12.5mcg/ml 이하에 분포하는 것이 4.5%에 불과한데 반하여 효소비산생주는 32%였다.

Gm에 있어서 MIC 피크는 양효소산생주가 12.5mcg/ml에서 32.7%였으며, 저농도측(≤ 6.25 mcg/ml)에서 MIC 분포를 나타내는것이 20%였다. 반면에 > 100 mcg/ml의 MIC를 나타내는 것이 25.3%였다. P 단독 산생주와 비효소산생주 등에서는 6.25mcg/ml 이하에 분포하는것이 적었으며, P 단독산생주는 200mcg/ml에서 MIC 피크를 나타내어 타균주에 비해서 내성경향을 보였다.

Fm에 있어서 100mcg/ml에서 MIC 피크를 나타내는것이 P 단독산생주는 59.1%, 양효소산생주는 33.5%, 비산생주는 27.3%였다. 또 6.25mcg/ml 이하에서 MIC를 보이는것은 비효소 산생주가 3.7%에 불과했으며, 양효소산생주에서는 전혀 없었다.

Sm은 > 100 mcg/ml에서 MIC 분포를 보이는것이 P 단독 산생주에서 77.3%로서 가장 낮은 감수성을 보였

으며, 다음 양효소산생주 50.2%, 비산생주 54.5%이며, Sm은 타 aminoglycoside계 약제에 비해서 고도의 내성이었다.

Cb에 대하여 양효소산생주는 0.78~1600mcg/ml의 폭넓은 MIC 분포를 보였으나 이가운데 MIC 피크는 50mcg/ml에서 29%가 분포하였으며, <6.25mcg/ml의 저농도에는 0.8%뿐이며, ≥ 100 mcg/ml 이상에 분포하는 것은 56.2%나 있었고, 12.5~50mcg/ml에 분포하는 것은 42.9%로서 Cb는 항녹농균용 약제임에도 불구하고 내성경향을 나타냈다. Cb에 대해서 비효소산생주도 0.78~1600mcg/ml의 폭넓은 MIC 분포를 보였으며, >100mcg/ml 이상에서 MIC를 나타내는 군주가 41.0%였으나 반이상이 저농도에서 MIC를 나타냄으로서 P 및 E 비효소산생주는 효소산생주에 비하여 약간의 감수성 경향을 나타냈다.

Ap는 효소산생능과 관계없이 다같이 1,600mcg/ml에서 MIC 피크를 나타내는 고도의 내성을 보였다. 이상의 성적을 누적백분율로 보면 Km에서 비효소산생주는 $Km > Fm > Cb > AP$ 순으로 P 및 E 양효소산생주와 P 단독산생주에 비하여 저농도에서 약간의 감수성 경향을 보였으나 기타 약제에 대해서는 큰차이를 관찰할 수 없었으며 Cp를 제외하고는 P단독산생주와 P 및 E 양효소산생주가 비산생주에 비해서 내성경향을 나타냈을 뿐이다.

고찰 및 총괄

앞서 언급한바와 같이 세균감염증 가운데 일차적 병원균 다시 말해서 감독병원균에 의한것은 감소하고, 소위 약독균 또는 잠재성 그람음성간균에 의한것이 증가하고 있다. 이들 그람음성간균에는 대장균, Klebsiella, Enterobacter, Proteus 등의 장내세균과 녹농균 등을 들 수 있다. 녹농균은 무독 또는 약독균으로 취급되어 왔으나 근래 중증의 감염증에서 녹농균의 분리율이 증가함¹³⁾으로서 주목을 끌게 되었다.

실제로 임상 의 각종질병 가운데 화상¹⁴⁾이나 수술후에 속발하는 감염증, 백혈병, 암, 자가면역 등의 기초 질환을 가지고 있는 환자 미숙아 등에 본균에 의한 감염증을 일으키는 경우가 많다^{2,3)}.

본균은 다수의 항생제에 대하여 자연 내성⁴⁾ 임으로 일단 감염이되면 난치의 상태가 되기 쉽다.

현재 녹농균이 감수성을 나타내는 약제는 aminoglycoside계중 gentamicin (Gm), tobramycin (Tob), dideoxykanamycin B (Dk B)와 polypeptide 계로는 colistin (CL), polymyxin B (BL, B) 등이며 Gm은

저농도에서 MIC를 나타내 가장 항균력이 높은 약제로 알려져 있으나¹⁵⁾ 이 Gm도 신장과 8차신경 (eight nerve)에 독성을 나타냄으로써 치료에 있어서 문제점이 있는 것이다. 최근에는 본균에 대한 MIC는 적지 않으나 높은 혈중농도를 올릴 수 있다는 점에서 β -lactam 항생물질인 carbenicillin (Cb)과 sulbenicillin (Sbc)이 있다.

Duncan (1974)¹⁶⁾ 등은 Sunnybrook 병원에서 분리된 녹농균에서 Gm과 CL에 대한 MIC는 대부분의 군주가 8~16mcg/ml이며, 그 중앙치는 2mcg/ml이고 이에 비해서 Cb의 MIC는 2~512mcg/ml 중앙치는 64mcg/ml로서 Gm 및 CL에 비해서 매우 높은 농도에서 MIC를 나타냈다고 하였다.

항균제의 유효성은 일단 MIC로 평가하고는 있으나 Cb처럼 선택독성이 강하고 숙주에 대해서 비교적 무해하고 체액중 그의 농도가 높은 약제는 화학요법에 사용될 수 있다고 하였다. 그로 인하여 이들 항균제의 사용은 매우 빈번하게 됨에 따라 항녹농균용 약제로 선택되어왔던 Gm 및 Cb 등에 대해서도 내성을 나타내는 균이 점차 증가하고 있어서 저자 등은 녹농균의 감수성 패턴을 알기 위하여 각종 임상검체 가운데에서도 녹농균이 비교적 다수 분리되고 있는 임상재료를 조사한 후 이들 균의 항균제에 대한 감수성 경향을 알고저 먼저 임상재료별로본 녹농균의 분리율을 조사하였다. 농은 34.6%로서 가장 높았으며 다음이 객담에서 20.7%이며 이들 양검체가 총분리율의 55.3%로서 반수이상을 차지하고 있었다. 창상및 화상부위는 15.6% 요는 12.9%의 순이었으며 혈액을 포함한 기타 검체는 5% 이하이었다.

이들 검체중 비교적 녹농균의 분리빈도가 높은 검체 유래주를 선택하여 임상검체유래별로본 녹농균의 항균제 감수성 경향을 보았다.

Tc에 대해서는 자임상재료간에 큰차이 없이 12.5~800mcg/ml의 폭넓은 MIC 분포를 보였고 MIC피크는 25mcg/ml에서 나타났으며 6.25mcg/ml 이하에서 MIC를 나타내는 검체유래주는 전혀 없었다. 이들을 누적백분율로보면 비유래주는 25 및 50mcg/ml에서 요유래는 25, 50 및 100mcg/ml에서 각각 타검체에 비하여 약간의 내성경향을 보였다.

Cp에 대하여 녹농균이 자연내성을 나타내고 있어서 인지 각 검체간에 큰차이 없이 50~1600mcg/ml의 폭넓은 MIC 분포를 보였으며 MIC 피크도 200mcg/ml에서 나타남으로서 고도의 내성이었다.

Km에 대해서는 농과 객담 등은 1.56~800mcg/ml의 폭넓은 MIC를 나타냈으면, 양자 모두가 100mcg/ml

에서 MIC 피크를 보였으며, 6.25mg/ml 이하의 저농도에 MIC를 나타내는 것은 농에서 5주, 4.9%이었다. 그러나 요하 비루유래주의 대부분의 균주가 100 mcg/ml 이상에서 MIC를 나타내는 내성균이었다.

Paradelis(1978) 등²⁰⁾에 의하면 그들은 녹농균이 Km에 대해서 75mcg/ml 이상에서 MIC를 나타내면 고도의 내성균으로 취급하였으며 임상분리주 200주 가운데 45주가 100mcg/ml에서 MIC를 나타냈다고 하였다.

Gm에 대해서 농과 객담은 0.75~200mcg/ml의 MIC 분포를 보이고 있으나 이들의 MIC 피크는 12.5mcg/ml에서 농은 41.2%, 객담은 27.6%였으며 6.25mcg/ml 이하의 저농도에 분포하는 균주는 농에서 15%, 객담에서 12%나 있었다. 상처유래주는 12.5 및 25mcg/ml에서 각각 24%가 분포했으며, 요유래주는 12.5mcg/ml에서 MIC를 나타내는 것이 24%였다. 그러나 비유래주의 MIC 피크는 200mcg/ml에서 46%가 분포함으로써 타검체에 비해서 고도의 내성을 나타냈다.

Paradelis 등²⁰⁾의 400mcg/ml에서 MIC를 나타내는 Gm 내성균주는 저자 등의 분리주중에서는 전혀 없었으며, 누적백분율로 보면 비루유래주가 Gm에 대하여 가장 내성 경향을 보였으며, 다음 요유래주의 순이었다.

Fm은 Km의 내성 유형과 매우 유사했으며 임상검체간에 지적할만한 차이를 볼수 없었으며, 6.25mcg/ml 이하에서 MIC를 나타내는 균주도 농 2주와 객담의 1주 뿐이었다.

Aminoglycoside계 약제중 Sm은 전검체가 800mcg/ml에서 MIC 피크를 보임으로서 가장 낮은 항균력을 나타냈으며, 누적백분율로 보아 25, 50, 100, 200 및 400 mcg/ml 등에서는 각 검체간에 감수성 차이를 보였다.

Cb에 대해서 ≥ 100 mcg/ml에서 MIC를 나타내는 검체는 요가 81.0%로서 가장 높은 내성을 나타냈으며, 다음 화상을 포함하는 상처유래주가 55.0%, 농이 53.0%, 객담이 51.0%의 순이었다.

Brumfitt(1967)²¹⁾ 등에 의한 Cb의 시험관내 감수성 시험에서는 녹농균이 Cb에 대해서 중등도의 감수성을 나타내지만 임상치료면에서는 매우 큰 치료효과를 얻을 수 있었고, 특히 비노기계통의 녹농균감염증에는 Cb는 신통성이 적을뿐만 아니라 신장에서의 Cb의 여과(투과)성이 높아서 요중 Cb의 농도가 높으므로 해서 보다 높은 항균효과를 나타냈다고 하였다. 그러나 Smith(1968)²²⁾ 등은 녹농균의 시험관내 Cb내성 획득실험에서 subinhibitory level의 Cb를 nutrient agar에 함유시켜 연속통과배양을 실시하였더니 단지 일내에 Cb내성 녹농균을 얻을수 있었다고 했다.

Lowbury (1969)²³⁾ 등은 화상환자의 Cb치료에 중 Cb

는 그의 투여량과 투여횟수가 많을수록 이에 비례해서 Cb내성 녹농균이 증가했다는 임상보고도 있다.

녹농균의 효소산생능과 약제감수성과의 관계는 분리주중 83.1%가 P 및 E 양효소산생주였는데 이들 양효소 산생주의 임상검체에서의 분포는 농에서 37.1%로 가장 많았고, 다음 객담이 21.2%, 화상 및 상처가 13.5%, 요가 11.0% 등으로 분포하고 있었으며, 수종의 약제에 대하여 내성경향을 보였던 비유래주에 관해서 고찰해 보면 비유래주의 75%가 P 및 E 등의 양효소산생주였으며, 25%가 P 단독 산생주였다. 이들균은 특히 Km에 대해서 비효소 산생주보다 내성경향을 보이고 있었다.

항균제에 대한 효소산생능별로본 감수성 경향은 본 실험에서 양효소 산생주가 83.1%이며, P 또는 E 단독 산생주와 양효소 비산생주가 각각 10% 이하에 불과했으므로 효소산생능별로 약제감수성을 비교 평가하기에는 매우 미흡한 성적이라 하겠으며 추후 비효소 및 P 및 E 단독산생주의 수를 늘려서 추가 실험을 실시해야 할것으로 생각하지만 대체로 Km과 Cb의 저농도에서는 비효소산생주가 비교적 감수성 경향을 보였으며 타약제에 대하여서는 P 단독 또는 양효소 산생주가 내성경향을 보일 뿐이었다.

임상에서의 항균제의 장기간 투여는 환자에게 병원균에 대한 감수성을 높이는 결과를 초래함으로써 병원감염의 증가를 가져오며²⁴⁾ 뿐만 아니라 이들 항균제의 남용은 감염양상을 바꾸는 결과를 가져 온다. 그중에서도 치료약에 한계가 있어, 난치성인 녹농균에 의한 균교대 현상을 초래하는 예가 많아서²⁵⁾ 항생제 선택은 매우 중요한 일이라 하겠다.

Thoburn²⁶⁾ 등은 항생제사용은 환자의 중증원인은 제거되지만 약제내성의 *Staphylococcus*나 Fungus 및 Gram 음성 Bacilli의 감염을 증가시킨다고 했으며, Sherwood²⁷⁾ 등은 항균제료법으로 인하여 환자의 감염에 대한 감수성은 높아지고 있음을 보고하고 있다.

현재 본균감염증은 그의 치료면에서 현저한 진보를 보이고 있으나 숙주의 조건이 불량할때는 화학요법에도 한계가 있게됨으로 약제선택은 거듭 중요하다고 보겠다.

본실험 성적에서 Gm은 아직까지는 높은 항균력이 있으나 역시 Gm 내성균이 증가하고 있으며, 특히 요유래주와 비루유래주 등은 내성균 출현율이 높았으며 비루유래주는 원내감염이 될 위험이 있는것이다.

Cb에도 요유래주는 높은 내성을 보이고 있었다는 점 또 P 및 E 양효소는 산생주의 대부분의 균이 농에서 유래하고 있었는데, 이들 균주도 Cb에 내성을 나타내

고 있어서 본문에 의한 감염증 치료를 위한 항균제 선택은 MIC가 작은 약제를 충분한 양을 강력히 사용해야 하는것은 기타 감염증에와 마찬가지로 였으며 또한 수술후에 투여하는 예방적 화학요법은 가능한한 피해야만 MIC를 감소시킬수 있고 상승작용을 기대할수 있으며 생체내의 각장소에 따르는 약물투과력을 보다 효율적으로 높일수 있을 것이다.

Smith^{28, 29)} 등이 추천하는 Cb 및 Gm의 병용요법은 약제간의 상승효과와 약제에 대한 내성주를 예방할수 있는 약물치료법이라 하겠다.

결 론

최근 2년간 각종임상검체에서 분리동정된 녹농균의 각종 항균제에 대한 감수성 유형을 이들 분리주의 검체와 균체의 효소산생능별로 검토하였다.

1. 임상검체 유래별로는 녹농균의 분리율은 농이 34.6%로서 가장 높았으며, 다음 객담이 20.7%, 화상을 포함한 상처가 15.6%, 요가 12.9%이었다.

2. 분리녹농균의 약제감수성과 임상검체와의 관계에서 tetracyclin 및 chloramphenicol 등은 각 검체간의 큰차이 없이 Tc는 25mcg/ml에, Cp는 200mcg/ml에서 각각 MIC 피크를 나타냈다. aminoglycoside계 약제 가운데 gentamicin은 가장 높은 항균력을 나타냈으며, ≤ 6.25 mcg/ml(저농도)에서 MIC를 나타내는 균주도 많았다. 검체별로는 농, 객담, 화상을 포함한 상처 등의 검체가 비교적 감수성 경향을 보였으나 비강분비물 및 요유래주는 낮은 감수성 경향을 보였다.

carbenicillin에 대하여 ≥ 100 mcg/ml에서 MIC를 나타내는 검체는 요가 81.8% 화상 및 상처유래주가 54.8%, 농이 52.7% 및 객담이 50.8%였다.

3. 분리녹농균의 약제감수성과 균체의 효소산생능과의 관계에서 P 및 E 비생산주는 carbenicillin과 kanamycin 등의 저농도에서는 비교적 감수성 경향을 나타냈으며 P 단독생산주는 대부분의 약제에 대해서 내성 경향을 나타내었다.

인 용 문 헌

- 1) Stone, H.H.: *Review of Pseudomonas Sepsis in Thermal Burns: Verdoglobulin Determination and Gentamycin Therapy.* Ann. Surg. 163 : 297-305, 1966.
- 2) Hersh, E.M., Bodey, G.P., Nies, B.A., and Fredreich, E.J.: *Cause of death in acute leuke-*

mia. A ten year study of 414 patients from 1954-1963. J. Am. Med. Assoc. 193 : 105-109, 1965.

- 3) Scheimpff, S.C., et al.: *Significance of Pseudomonas aeruginosa in the patient with leukemia or lymphoma.* J. Infect. Dis. 130 : s24-s31, 1974.
- 4) Spyros, D.K., Charls, E.C., and Gresiak, B.: *Mode of transmission of Pseudomonas aeruginosa in a Burn Unit and an Intensive Care Unit in a General Hospital.* Appl. Microbiol. 23 : 309, 1972.
- 5) Greene, W.H., Moody, M., Schimoff, S., Young, V.M., and Wiernik, P.H.: *Pseudomonas aeruginosa resistant to Carbenicillin and Gentamicin.* Annals of Internal Med. 79 : 684-689, 1973.
- 6) Eykyns, S., and Phillips, I.: *Gentamicin-resistant Pseudomonas aeruginosa (Letter).* Lancet. 1 : 861-862, 1975.
- 7) Seal, D.V., and Strangeways, J.E.M.: *Resistant Pseudomonas in a Neurosurgical unit (Letter).* Lancet. 1 : 48-49, 1975.
- 8) Liu, P.V., Abe, Y., and Bates, J.L.: *The roles of various fractions of Pseudomonas aeruginosa in its pathogenesis.* J. Infect. Dis. 108 : 218-228, 1961.
- 9) Kreger, A.S., and Griffin, O.: *Physicochemical fractionation of extracellular cornea demaging protease of Pseudomonas aeruginosa.* Infect. and Immun. 9 : 828-834, 1974.
- 10) Gray, L.D., and Kreger, A.S.: *Rabbit corneal damage produced by Pseudomonas aeruginosa.* Infect. and Immun. 12 : 419-43, 1975.
- 11) 文弘龍, 趙陽子: *綠膿菌의 菌體外酵素産生能과 그의 血清型과의 관계* J. Kor. Soc. Microbiol. 15 : 47-54, 1980.
- 12) 朴光雄, 趙陽子, 韓王洙, 徐仁銖: *臨床材料에서 分離된 綠膿菌의 血清型과 藥劑感受性과의 關係*
- 13) 中谷林太郎: *藥劑耐性, P100-101, 1976.*
- 14) Lowbury, E.J.L., Jackson, D.M., Lilly, H.A., Bull, J.P., Cason, J.S., and Davies, J.W. L.: *Alternative forms of local treatment for burns.* Lancet. Nov. 1105-1111, 1971.
- 15) Bridges, K., Kidson, A., Lowbury, E.J.L., and

- Wilkins, M.D.: *Gentamicin and silver resistant Pseudomonas in a burn unit. Brit. Med. J. 1: 446-449, 1979.*
- 16) Steigbigel, N.H., Maccall, C.E., Read, C.W., and Finland, M.: *Antibacterial action of "broad-spectrum" penicillin, cephalosporins, and other antibiotics against gram-negative bacilli isolated from bacteremic patients. Ann. N.Y. Acad. Sci. 145: 224-236, 1967.*
 - 17) Finland, M.: *The symposium on Genamicin. J. Infect. Dis. 119: 537-540, 1969.*
 - 18) Falco, F.G., Smith, H.M., and Arcieri, G.M.: *Nephrotoxicity of Aminoglycosides and Gentamicin. J. Infect. 119: 406-409, 1969.*
 - 19) Duncan, I.B.: *Susceptibility of 1,500 isolates of Pseudomonas aeruginosa to gentamicin, carbenicillin, colistin, and polymixin B. Antimicrob. Agents Chemother. 5: 9-15, 1974.*
 - 20) Paradelis, A.G., Douboyas, J., Stathopoulos, G., Grigoriadou-Edipides, A., Triantaphylidis, C., and Papapanagioutou, J.: *In Vitro Comparison of Kanamycin, Kanendomycin, Gentamicin, Amikacin, Sisomicin, and Dibekacin against 200 strains of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobiol. agents Chemother. 14: 514-515, 1978.*
 - 21) Brumfitt, W., Percival, A., and Leigh, D.A.: *Clinical and Laboratory studies with Carbenicillin. A new penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. Lancet. 1: 1289-1293, 1967.*
 - 22) Smith, C.B., and Finland, M.: *Carbenicillin: Active in vitro and absorption and excretion in normal young men. Appl. Microbiol. 16: 1753-1760, 1968.*
 - 23) Lowbury, E.J.L., Kidson, A., Lilly, Ayliffe, G.A.J., and Jones, R.J.: *Sensitivity of Pseudomonas aeruginosa to antibiotics: emergence of strains highly resistant to carbenicillin. Lancet. 2: 448-452, 1969.*
 - 24) Whitby, J.L., and Rampling, A.: *Pseudomonas aeruginosa contamination in domestic and hospital environments. Lancet. Jan. 15-17, 1972.*
 - 25) Macpherson, C.R.: *Practical problems in the detection of hospital acquired infections. Am. J. Clin. Path. 50: 155-159, 1968.*
 - 26) Thoburn, R., Fekety, F.R. Jr., Cluff, L.E., et al: *Infections acquired by hospitalized patients. An analysis of two overall problem. Arch. Intern. Med. (Chicago) 121: 1-10, Jan. 1968.*
 - 27) Sherwood, L.M.: *Magnesium ion and parathyroid. New Eng. J. Med. 282: 752, 1970.*
 - 28) Smith, C.B., Dans, P.E., Wilfert, J.N., and Finland, M.: *Use of Gentamicin in combinations with other antibiotics. J. Infect. Dis. 119: 370-377, 1969.*
 - 29) Smith, C.B., Wilfert, J.N., Dans, P.E., Kurvus, T.A., and Finland, M.: *In-Vitro Activity of carbenicillin and results of treatment of infection due to Pseudomonas with carbenicillin singly and in combination with gentamicin. J. Infect. Dis. 122: s14-s25, 1970.*