

임상재료에서 분리한 각종세균의 항균제내성

계명대학교 의과대학 미생물학교실

서성일 · 박종욱 · 전도기

=Abstract=

Antimicrobial Resistance of Organisms Isolated from Clinical Specimens

Seong-Il Suh, Jong-Wook Park and Doki Chun

Department of Microbiology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

One hundred and fifty-seven strains of staphylococci isolated from various clinical specimens and 80 of Gram-negative bacilli from urine of patients with urological diseases were tested for resistance to antimicrobial drugs by microdilution broth method.

Among staphylococci, 50 to 89% of the strains were resistant to gentamicin(Gm), kanamycin(Km), erythromycin(Em), nalidixic acid(Na), and tetracycline. Ninety per cent MIC was lowest in ciprofloxacin(Cp), followed by vancomycin(Vc), trimethoprim(Tp), enoxacin(Ex), and norfloxacin(Nf), with the values of two $\mu\text{g/ml}$ or lower. Twenty-seven strains were resistant to methicillin(MR), with 24 strains of *Staphylococcus aureus* and 3 of *S. epidermidis*. All strains of MR *S. aureus* were resistant to oxacillin, rifampin(Rf), Gm, Km, Em, Na, and Tc, and no strain was resistant to Vc and Tp. Almost all staphylococci isolated from urine were *S. epidermidis* and sensitive to most drugs tested without MR strain.

Among Gram-negative bacilli from urine, *Escherichia coli*(43 strains) was most frequently isolated, and followed by *Klebsiella spp.*(11), *Proteus spp.*(10), *Serratia spp.*(10), and *Pseudomonas aeruginosa*(6) in the decreasing order. The majority of *E. coli* and *Serratia spp.* were resistant to chloramphenicol(Cm), Tc, streptomycin, sulfisomidine(Su), ampicillin(Ap), Km, and carbenicillin(Cb), and 50 and 90% MICs of these drugs were also high. In *Klebsiella spp.*, 54% or more were resistant to Cm, Su, Ap, cephalothin, and Cb. *Proteus spp.* were susceptible to most drugs tested, but *Pseudomonas* were resistant to nearly all drugs tested except Rf, amikacin, and moxalactam(Mx). All Gram-negative bacilli tested were found to be susceptible to Mx.

New quinolone carboxylic acid compounds, such as Nf, Ex, and Cp showed very high antimicrobial activities against the majority of organisms tested except *Pseudomonas*, and 50 and 90% MICs of Nf and Ex were always equal or 2 to 4 times higher than Cp.

Organisms multiply resistant to drugs were noted in almost all isolates tested. Twenty-seven strains of staphylococci were multiply resistant to 11 or more drugs, and 6 of *Klebsiella spp.* to 8 to 11 drugs. The most frequent multiplicity of drug resistance were 7 and 8, 12, and 13 in *E. coli*, *Serratia spp.*, and *Pseudomonas*, respectively. No strain was resistant to more than 5 drugs in *Proteus spp.*

Key Words: Drug resistance.

서론

많은 항균제가 개발되어 각종 감염증의 치료에 널리 사용됨에 따라 미생물에 의한 질병이 쉽게 치

료할 수 있게 되었으나, 이들 항균제의 부적절한 투여, 특히 남용에 따르는 약제내성균의 출현 또한 큰 문제가 되고 있다^{1,2}. 이러한 약제내성균에 의한 감염증의 치료에는 대량의 약제를 투여하거나 그균에 강한 살균작용을 나타내는 다른 약제를 선택하

여 투여하여야 치료효과를 얻을 수 있다. 그러나 어떤 항균제는 개발된 당초에는 좋은 효과를 나타내나 상당시일동안 빈번히 사용하면 차차 내성균이 많이 생기기 때문에 또 새로운 항균제의 개발이 이루어져야 하며, 새로 개발된 약품은 개발비등이 약가에 포함되기 때문에 고가이고, 따라서 환자의 부담을 가중시키는 결과가 된다¹⁾.

이러한 약제내성균은 특히 각종 항균제가 많이 사용되는 환경 즉, 병원내에서 많이 볼 수 있다²⁾. 원래는 병원성이 없거나 약한 균도 각종 질병, 기타 신체적 또는 정신적 장애에 의하여 저항력이 약해진 사람에서는 감염을 일으킬 수 있다^{3, 4, 18, 20)}. 이러한 감염은 주로 병원내에서 이루어지기 때문에 병원내 감염이라고 하는데, 그 원인균은 대부분이 우리 생활환경에 많이 있으며, 중요한 균종으로는 *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* 등을 들 수 있다^{5, 24, 27, 28)}. 이들은 대부분이 원래 각종 항균제에 내성이 강하거나 병원내에서 각종 항균제에 접촉하게 되어 내성을 얻는 것이 많으므로 이들 균에 의한 감염증은 치료가 곤란한 경우가 많다. 이러한 균을 기회감염균이라고도 하는데 병원내에 널리 분포되어 있을 뿐만 아니고 인체주위 특히 대변중에 상주하는 것이 많으니, 그 서식위치등의 관계로, 특히 여성에서 노로감염을 일으키는 일이 많이 있다⁴⁾.

포도구균(포균)은 우리 생활환경에 많이 있어서 주로 화농성질환을 일으키나, 이균 역시 병원내에 많이 산포되어 있으며, 각종 항균제에 내성을 얻기 쉬운은 널리 알려져 있는데, 그중에는 β -lactamase에 파괴되지 않는 penicillin 제제인 methicillin 등에도 내성이 강한 것이 차차 많이 분리되어가고 있어서 문제시 되고 있다^{16, 17, 22, 27, 42, 44)}.

우리에게 밀접한 관계가 있는 이들 균의 각종 항균제에 대한 내성의 정도와 그 변천의 양상을 아는 것은 이들균에 의한 치료와 항균제의 선택에 유익한 자료를 제공할 것으로 생각되어 각종 병원재료에서 분리한 포균과 노로감염 환자에서 분리한 Gram 음성균의 각종 항균제에 대한 내성의 양상을 본바 있어 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

공시균주

포균은 대구시 동산병원 임상세균 검사실에서 각종 병원재료에서 분리하여 일차적으로 포균으로 동정된 것을 수집하여 본 교실에서 다시 각종 생물학적 성상을 검사하여 확정하였다²²⁻²³⁾. 기타 공시균

은 전부가 각종 노로감염을 일으킨 환자의 뇨에서 분리한 것으로 병원의 세균검사실에서 수집하여 본 교실에서 Edwards 및 Ewing²⁰⁾의 방법에 따라 동정하였다.

항균제

Penicillin(Pc), ampicillin(Ap), carbenicillin(Cb), methicillin(Mt), oxacillin(Ox), cephalothin(Ct), cefamandole(Cf), moxalactam(Mx), chloramphenicol(Cm), tetracycline(Tc), trimethoprim(Tp), sulfisomidine(Su), erythromycin(Em), streptomycin(Sm), kanamycin(Km), gentamicin(Gm), amikacin(Ak), tobramycin(Tb), nalidixic acid(Na), rifampin(Rf), vancomycin(Vc), norfloxacin(Nf), enoxacin(Ex), ciprofloxacin(Cp) 등 24종을 공시하였으나, 균종에 따라 공시항균제를 적당히 선택하였다. 이들 약제는 NCCLS가 추천한 바에 따라 적당한 용매에 용해시켜 고농도의 보존용액을 만들어 소분하여 냉동보존하였고, 필요에 따라 적당히 희석하여 공시하였다²³⁾. NCCLS에서 규정되어 있지 않은 것은 Merck Index⁴⁴⁾ 또는 제조회사의 기술한 바에 따라 용액을 만들었다.

항균제 감수성검사

Conrath와 Coupe가 기제한 바에 따라 microdilution broth 법으로 검사하였는 바¹¹⁾ 공시배지는 포균의 감수성 검사에는 Mueller-Hinton(MH) broth에 0.3%의 yeast extract와 glucose, 0.004%의 phenol red를 첨가하고 pH를 7.2로 수정하여 사용하였고^{4, 15)}, *Pseudomonas*의 검사에는 Oxidation-Fermentation basal medium에서 한천을 제거한 뒤 1% glucose를 첨가하여 사용하였고, 기타 균의 검사에는 MH broth에 glucose와 phenol red만 첨가하여 사용하였다.

상세한 검사방법은 박 및 전⁴⁾이 기술한 바와 같으며, Dynatech 회사의 autodilutor를 사용하여 각 항균제가 microdilution 용 tray에서 순차적으로 배수희석 되도록 하고 여기에 18~21시간 tryptic soy broth에서 배양한 공시균을 각 공시배지에 적당히 희석하여 균의 최종농도가 10⁶/ml 되도록 상기 항균제를 함유한 tray 내의 배지에 분주하여 35°C에서 18~21시간 배양한 다음, 균의 발육유무를 보아 최소발육저지농도(MIC)를 측정하였다. 균의 발육은 배지의 혼탁과 glucose 분해에 의한 배지의 색조 변화에 따라 쉽게 판정할 수 있다. 내성균의 정의와 판정은 NCCLS가 규정한 바에 따랐으며²³⁾, 정해져 있지 않은 약제의 내성의 판정은 Lovian의 저

Table 1. Isolation frequency and incidence of methicillin-resistant staphylococci from clinical specimens

Clinical specimen	No. of strains isolated	No.(%) of strains resistant to methicillin	Strain no. of resistant to methicillin	MIC(μ g/ml)
Ear	30	2(6.7)	42	64
			75	16
Throat	27	0		
Pus	26	7(26.7) 9	21	>128
			22	>128
			28	64
			38	64
			83	64
			97	>128
		117	32	
Wound	15	7(46.7)	13	64
			35	64
			45	>128
			104	>128
			105	128
			127	128
			149 ^{a)}	32
Urine	13	0		
Eye	12	0		
Umbilicus	10	1(10.0)	57	16
Skin	8	3(37.5)	36	128
			142 ^{a)}	>128
			143 ^{a)}	>128
Sputum	5	3(60.0)	34	128
			53	>128
			103	128
Cervix	3	0		
Catheter tip	2	1(50.0)	46	>128
CSF	1	1(100.0)	10	64
Knee joint	1	1(100.0)	80	>128
Chest tube	1	1(100.0)	61	128
Vagina	1	0		
Pleural fluid	1	0		
Oral cavity	1	0		
Total	157	27(17.2)		

^{a)} *Staphylococcus epidermidis*, the others are *S. aureus*.

서⁴⁾를 참고하였고, 균의 50% 및 90% MIC는 주로 Smith 등³⁾이 제시한 방법에 따라 산출하였다.

성 적

분리된 157주의 포균의 재료별 분포를 보면 Table 1과 같이 귀, 인후, 농등에서 많이 분리되었고 창상, 소변, 눈, 배꼽, 피부등 각종 재료에서도 상당수 분리되었다. 이들 포균은 *Staphylococcus au-*

Table 2. Antibacterial activities of drugs to 157 strains of staphylococci by microdilution antimicrobial susceptibility method^{a)}

Drug ^{b)}	No.(%) of resistant strains ^{c)}	MIC(μ g/ml) ^{d)}		
		Range	50%	90%
Pc	33(21.0)	<0.097->100	6.0	81.0
Ap	45(28.7)	<0.125->128	3.0	76.4
Mt	27(17.2)	0.5->128	1.8	67.2
Ox	27(17.2)	<0.125->32	0.4	>32
Nf	7(4.5)	0.25->16	0.8	1.9
Ex	3(1.9)	0.25->16	0.8	1.8
Cp	3(1.9)	0.125->16	0.2	0.6
Vc	0	0.5-2	0.7	1.0
Tp	4(2.6)	0.25->64	0.7	1.6
Rf	26(16.6)	<0.125->128	<0.125	62.0
Gm	79(50.3)	<2->128	11.0	>128
Km	79(50.3)	<2->128	108.8	>128
Ak	26(16.6)	<4->128	<4	86.9
Em	89(56.7)	<1->128	45.6	>64
Ct	23(14.6)	<2-128	<2	36.9
Cf	9(5.7)	<2-32	<2	11.9
Mx	27(17.2)	<2->128	6.3	106.4
Na	141(89.8)	8->256	32.8	63.2
Cm	44(28.0)	<2->128	6.6	62.1
Tc	120(76.4)	<2->128	28.8	105.7

^{a)} Media used: MH broth incorporated with yeast extract 0.3%, glucose 0.3%, and phenol red 0.004%.

^{b)} Abbreviation: see text.

^{c)} Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T.

^{d)} 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

reus (황색포균)가 135 주이고, *S. epidermidis* (백색포균)가 22 주였는데, 그중 24 주의 황색포균과 3 주의 백색포균이 Mt 내성이었다.

Table 2는 포균의 각종 항균제에 대한 내성균의 비율과 내성도를 본 것인데 Na, Tc에 내성인 것이 76% 이상이었으며, Gm, Km, Em 등에는 50% 이상이었고 기타 약제에 내성인 균은 30% 이하였는데, Mt와 Ox에는 약 17%가 내성이었고, Nf, Ex, Cp, Vc, Tp, Cf 등에는 내성균이 없거나 6% 이하였다. MIC의 범위는 약제에 따라서 다르나 상당히 넓고 Pc계, Tp, Rf, aminoglycoside계, Em, cephalosporin계, Na, Cm, Tc 등 대부분의 약제에는 MIC가 32~128 μ g/ml 또는 그 이상인 것도 있었다. 50% MIC는 Gm, Km, Em, Na, Tc 등에서는 높았으나 기타 약제에서는 10 μ g/ml 이하였다. 90% MIC는 대체로 50% MIC보다 훨씬 높았다.

Mt 내성인 황색포균 24 주의 각종 항균제에 대한 내성양성을 보면(Table 3), 대부분의 공시항균제에 대하여 80~100%가 내성이어서 Mt와 교차내성을

나타내나 Vc와 Tp에는 내성인 것은 없었다. Nf, Ex, Cp에 내성인 것은 3~4 주 뿐이었고, Cf와 Cm에는 7 주 및 11 주 있었다. 50% 및 90% MIC는 내성균이 많은 약제에서는 대체로 높았으나 내성균이 적은 약제에는 낮았다.

노에서 분리한 포균은 13 주였는데(Table 4), 이들 중 11 주가 백색포균이었고, 황색포균은 2 주 뿐이었다. 이들은 Pc, Ap, Mt, Ox, Nf, Ex, Cp, Vc, Rf, Ak, Ct, Cf 등 공시약제에 대하여 내성을 나타내는 것은 없었으며 Tp, Mx에 내성인 것은 1 주씩 있었고, Gm, Km, Em, Na, Cm 및 Tc에 내성인 것이 38~77% 정도 있었다. 50% 및 90% MIC도 대체로 내성균주가 많은 약제에서는 높았으나 기타 약제에서는 낮았다.

Table 5는 노에서 분리한 *E. coli* 43 주의 내성양상을 본 것인데 Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km 및 Cb 등에는 50% 이상이 내성이었고, Ct에는 내성균이 18% 있었고 Na, Rf, Gm, Ak, Tb, Cf, Mx 등과 quinolone 계인 Nf, Ex, Cp 등의 약제에는 전부 또

Table 3. Antibacterial activities of drugs to 24 strains of MRSA^a

Drug	No. (%) of resistant strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Pc	19(79.2)	12.5- >100	69.2	>100
Ap	20(83.3)	8- >128	78.8	126.0
Ox	24(100.0)	8- >32	>32	>32
Nf	4(16.7)	0.5- >16	0.8	>16
Ex	3(12.5)	0.5- >16	0.8	>16
Cp	3(12.5)	0.125- >16	0.2	10.4
Vc	0	1-2	1.0	1.0
Tp	0	0.5-1	0.6	0.9
Rf	24(100.0)	32-128	68.9	116.2
Gm	24(100.0)	128- >128	>128	>128
Km	24(100.0)	>128	>128	>128
Ak	23(95.8)	16- >128	104.7	>128
Em	24(100.0)	32- >64	>64	>64
Ct	22(91.7)	8-128	41.7	76.8
Cf	7(29.2)	8-32	12.9	26.5
Mx	23(95.8)	32- >128	>128	>128
Na	24(100.0)	32- >256	48.0	>256
Cm	11(45.8)	4-64	8.0	57.3
Tc	24(100.0)	32- >128	32.0	89.6

^a Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Three strains of methicillin-resistant *S. epidermidis* were excluded.

Table 4. Antibacterial activities of drugs to 13 strains of staphylococci^a isolated from urine

Drug	No. (%) of resistant strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Pc	0	<0.195- 12.5	0.2	5.3
Ap	0	<0.125-8	0.8	5.4
Mt	0	0.5-4	1.4	3.2
Ox	0	0.125-0.5	0.3	0.5
Nf	0	0.25-2	0.4	1.0
Ex	0	0.5-2	0.5	1.0
Cp	0	0.125-0.5	0.1	0.2
Vc	0	0.5-2	0.5	1.0
Tp	1(7.7)	0.5- >64	0.4	6.8
Rf	0	<0.0313	<0.0313	<0.0313
Gm	6(46.2)	<2-64	7.0	53.6
Km	8(61.5)	<2- >128	>128	>128
Ak	0	<2-8	4.0	6.3
Em	5(38.5)	<1- >64	<1	>64
Ct	0	<2	<2	<2
Cf	0	<2	<2	<2
Mx	1(7.7)	<2- >64	6.0	15.2
Na	8(61.5)	8-32	19.0	29.4
Cm	6(46.2)	4- >128	12.0	>128
Tc	10(76.9)	<2- >128	72.0	>128

^a Among 13 strains, two were *Staphylococcus aureus* and 11 were *S. epidermidis*.

Table 5. Antibacterial activities of drugs to 43 strains of *Escherichia coli*^{a)}

Drug	No.(%) of resistant strains	MIC(μ g/ml)		
		Range	50%	90%
Cm	28(65.1)	<4->256	150.4	>256
Tc	30(69.8)	<4->256	142.6	242.6
SM	28(65.1)	<4->256	33.6	243.2
Su	32(74.4)	<32->2,048	>2,048	>2,048
Ap	37(86.0)	<4->256	>256	>256
Tp	22(51.2)	<2->128	80.0	>128
Na	2(4.7)	<4-64	<4	<4
Rf	2(4.7)	<4->256	8.0	8.0
Km	24(55.8)	<2->256	80.0	>256
Gm	1(2.3)	<2-64	<2	4.0
Ak	0	<4-8	<4	<4
Tb	1(2.3)	<2-128	<2	4.0
Ct	8(18.6)	8-64	10.6	24.5
Cf	1(2.3)	<4-32	<4	10.7
Mx	0	<4-8	<4	<4
Cb	37(86.0)	<8->512	>512	>512
Nf	0	<0.0313-1	0.1	0.1
Ex	0	<0.0313-2	0.1	0.2
Cp	0	<0.0313-0.3	<0.0313	<0.0313

^{a)} MH broth with glucose 0.3% and phenol red 0.004% was used for the test of *E. coli* and other enterobacteria.

Table 6. Antibacterial activities of drugs to 11 strains of *Klebsiella* species

Drug	No.(%) of resistant strains	MIC(μ g/ml)		
		Range	50%	90%
Cm	6(54.5)	<4-256	48.0	204.8
Tc	3(27.3)	<4-256	10.0	243.2
Sm	2(18.2)	<4-256	<4	30.4
Su	6(54.5)	1,024->2,048	1,024	>2,048
Ap	11(100.0)	64->256	>256	>256
Tp	3(27.3)	<2->128	<2	>128
Na	2(18.2)	<4-64	<4	30.4
Rf	0	8-16	9.7	14.7
Km	5(45.4)	<4-256	24.0	>256
Gm	5(45.4)	<2-126	6.0	30.4
Ak	0	<4-16	<4	7.6
Tb	3(27.3)	<2-64	<2	31.2
Ct	6(54.5)	<4->256	24.0	243.2
Cf	5(45.4)	<4->256	14.6	121.6
Mx	0	<4-16	<4	<4
Cb	9(81.8)	128->512	>512	>512
Nf	0	<0.0313-2	0.1	0.3
Ex	0	<0.0313-4	0.4	1.9
Cp	0	<0.0313-0.5	<0.0313	0.2

Table 7. Antibacterial activities of drugs to 11 strains of *Proteus* species

Drug	No.(%) of resistant strains	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Cm	2(18.2)	<4-128	8.0	60.8
Tc	4(36.4)	<4-64	10.0	31.5
Sm	0	<4-16	<4	8.0
Su	1(9.1)	<32->2,048	<32	<32
Ap	6(54.5)	<4-256	64.0	185.6
Tp	0	<2-8	<2	<2
Na	0	<4-16	<4	8.0
Rf	0	<4-8	<4	8.0
Km	1(9.1)	<4->256	<4	<4
Gm	0	<2	<2	<2
Ak	0	<4-32	<4	<4
Tb	0	<2	<2	<2
Ct	5(45.5)	<4->256	12.0	>256
Cf	2(18.2)	<4-64	<4	30.4
Mx	0	<4	<4	<4
Cb	0	<8	<8	<8
Nf	0	<0.0313-0.1	<0.0313	0.1
Ex	0	<0.0313-0.5	0.1	0.3
Cp	0	<0.0313	<0.0313	<0.0313

Table 8. Antibacterial activities of drugs to 10 strains of *Serratia* species

Drug	No.(%) of resistant strains	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
Cm	8(80)	8-256	128.0	230.4
Tc	10(100)	32->256	192.0	>256
Sm	8(80)	<4->256	>256	>256
Su	9(90)	128->2,048	>2,048	>2,048
Ap	10(100)	128->256	>256	>256
Tp	2(20)	<2->128	<2	>128
Na	1(10)	<4->256	<4	<4
Rf	2(20)	16->256	24.0	>256
Km	9(90)	<4->256	>256	>256
Gm	5(50)	<2->128	8.0	>128
Ak	1(10)	<4-32	10.7	32.0
Tb	7(70)	<2->128	>128	>128
Ct	10(100)	>256	>256	>256
Cf	10(100)	32->256	>256	>256
Mx	0	<4-32	<4	8.0
Cb	8(80)	64->512	>512	>512
Nf	0	0.5-4	0.8	2.0
Ex	0	0.5-8	0.8	2.0
Cp	0	0.125-1	0.3	0.5

Table 9. Antimicrobial activities of drugs to 6 strains of *Pseudomonas aeruginosa*^{a)}

Drug	No.(%) of resistant strains	MIC(μ g/ml)		
		Range	50%	90%
Cm	6(100.0)	64->256	>256	>256
Tc	5(83.3)	16->256	256	>256
Sm	5(83.3)	16->256	24.0	>256
Su	6(100.0)	1,024->2,048	>2,048	>2,048
Ap	6(100.0)	>256	>256	>256
Tp	6(100.0)	64-128	64.0	89.6
Na	6(100.0)	64-256	128	230.4
Rf	0	8-16	10.0	14.8
Km	5(83.3)	32->256	>256	>256
Gm	5(83.3)	<2->128	>128	>128
Ak	1(16.7)	<4->128	16.0	>128
Tb	5(83.3)	<2->128	128.0	>128
Ct	6(100.0)	256->256	>256	>256
Cf	6(100.0)	>256	>256	>256
Mx	0	8-32	13.3	27.2
Cb	5(83.3)	64->512	>512	>512
Nf	3(50.0)	1->16	4.0	>16
Ex	3(50.0)	2->16	4.0	>16
Cp	2(33.3)	0.25->16	2.0	16.0

^{a)} Oxidation-Fermentation basal medium without agar and incorporated with glucose 1% was used for test.

Table 10. Distribution of multiple drug resistance of organisms tested

Multiplicity of drug resistance	<i>Staphylococcus</i> (157) ^{a)}	<i>E. coli</i> (43)	<i>Klebsiella</i> (11)	<i>Proteus</i> (11)	<i>Serratia</i> (10)	<i>Pseudomonas</i> (6)
15	4	0	0	0	0	0
14	9	0	0	0	0	1
13	8	0	0	0	0	4
12	2	0	0	0	3	0
11	4	1	1	0	4	0
10	0	1	2	0	1	0
9	1	4	1	0	0	0
8	7	9	2	0	0	0
7	10	9	0	0	0	1
6	9	5	0	0	1	0
5	9	2	0	0	0	0
4	15	2	1	1	1	0
3	22	3	0	3	0	0
2	42	1	3	2	0	0
1	15	2	1	4	0	0
0	0	4	0	1	0	0

^{a)} No. of strains in parenthesis.

는 대부분의 균주가 감수성이었다. 50% MIC는 주로 내성균주가 많은 Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km,

Cb 등에서는 높았고, 90% MIC도 같은 경향을 보였다.

*Klebsiella*의 내성양상을 보면 Table 6과 같이 Rf, Ak, Mx, Nf, Ex, Cp 등에는 내성인 균이 없었고 Sm, Na에는 2주만이 내성이었고, 기타 약제에는 3~11주가 내성을 나타내었다. 90% MIC는 50% MIC와 같은 경향을 보였으나 대체로 50% MIC보다 높았으며, Cm, Tc, Tp, Km, Ct, Cf 등에서는 50% MIC에 비하여 월등히 높았다.

*Proteus*의 내성분포를 보면 Cm, Su, Km, 및 Cf에는 각각 1~2주가 내성이었고, Tc, Ap, Ct에는 4~6주가 내성이었으며, 기타 약제에는 내성균이 없었다. 50% MIC는 Ap에는 64 μ g/ml이었으나, 기타 약제에서는 낮았고, 90% MIC는 Cm, Tc, Ap, Ct, Cf 등에서 높았다.

Table 8은 *Serratia*의 내성분포를 본 것인데 Tp, Na, Rf, Ak, Mx, Nf, Ex, Cp 등에는 내성균이 없거나, 1~2주 정도였으나 기타 약제에는 50~100%의 균이 내성이었다. 50% MIC도 Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Km, Tp, Ct, Cf, Cb 등에서는 높았고, 90% MIC도 같은 경향을 보였다.

Table 9는 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 성적인데, Rf과 Mx에는 내성균이 없었으며, Ak와 Cp에는 1~2주만이 내성이었고, 기타 약제에는 50~100%균이 내성이었다. 특히 Cm, Su, Ap, Tp, Na, Ct, Cf 등에는 전균주가 내성이었다. 50% MIC도 Sm, Rf, Ak, Mx 및 quinolone제를 제외한 약제에서는 128 μ g/ml 이상이었고, 90% MIC도 같은 경향을 보였다.

Table 10은 다약제 내성의 양상을 본 것인데 포균에서는 15종의 약제에 내성인 것이 4주였고, 11종 이상의 약제에 내성인 균도 23주나 되어 다약제 내성균이 많음을 알 수 있었고, *E. coli*에서는 7~8제에 내성인 것이 많았다. 균주가 적어서 확인하기는 곤란하나 *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*에서도 다약제 내성균이 많았고, *Proteus*에서는 5제 이상의 약제에 내성인 것은 없었다.

고 찰

각종 임상검사 재료에서 분리되는 균종 가장 중요한 것은 포균과 장내세균에 속하는 기회감염균이다. 포균은 우리 환경에 널리 분포되어 있어 임상 재료에서 많이 분리되고 각종 항균제, 특히 Pc계 약제에 내성을 얻기 쉬움이 알려져 있다. 이러한 내성은 β -lactamase 생성에 유래하는 것이기 때문에 β -lactamase에 내성을 가지는 Mt 등이 개발되었으나, 여기에도 내성균주가 생겨나기 시작해 치료상에 어려움을 문제점으로 대두되고 있다^{2, 4, 13, 14}. 본

실험에서는 17.2%의 Mt 내성포균이 분리되었는데, 이는 박 및 전⁴의 보고와 비슷하며, 박등²의 보고보다는 다소 높고, 조등¹¹ 및 Valardo 등⁴³의 보고보다는 다소 낮다. Mt 내성포균은 황색포균 135주 중 24주, 백색포균 22주 중 3주였는데 이는 각각 17.8%, 13.6%로 황색포균보다 coagulase 음성포균에서 Mt 내성균의 분리율이 높다는 박 및 전⁴과 Valardo 등⁴³의 보고와는 일치하지 않는다.

Mt 내성포균은 다른 항균제에 대해서도 교차내성을 나타내는 경우가 많은데 본 실험에서도 quinolone제와 Tp, Vc, Cf 등 몇종을 제외한 대부분의 공시약제에 고도의 내성을 가지는 경우가 많았으며, 그중에서도 Ox, Rf, Gm, Km, Em, Na, Tc 등에는 전균주가 내성이었다. 그러므로 Mt 내성포균은 많은 항균제에 대해 교차내성을 가진다고 볼 수 있다. 그러나 Vc 및 Tp에는 내성균이 없었고, 90% MIC도 각각 1, 0.9 μ g/ml로 낮아 Vc가 Mt 내성포균의 치료에 효과적인 약제라는 보고와 일치하며^{44, 45}, Tp도 높은 항균력을 가진다고 보고되어 있다¹⁹. 한편 Tp는 Vc와 달리, Table에는 나타나 있지 않지만 Mt에 내성을 가지는 3주의 백색포균에는 전부 내성을 보였다. 뇨에서 분리한 포균(13주)은 거의 대부분이 백색포균이었는데, Mt 내성균은 분리되지 않았으며, 20종의 공시약제 중 6종의 약제에 대하여 39~77%의 균이 내성을 보였을 뿐 기타 약제에는 거의 전부가 감수성을 나타냈으며, 이는 다른 재료에서 분리된 포균의 결과와는 판이하게 다르며, 뇨에서 분리되는 포균은 병원성과 관계 없거나 크게 문제시 되지 않는 것으로 생각된다.

환자의 뇨에서 그 병상에 따라 많은 균이 분리되는데 장내세균이 가장 많으며, *Pseudomonas*도 볼 수 있고, 균형을 정할 수 없는 것도 상당수 있음이 보고되었다¹³. 본 실험에서도 역시 가장 많이 분리된 균종은 *E. coli*인데 이들의 약제내성은 최등¹³과 이 및 조¹²의 보고와 같이 일상 많이 사용되는 Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Km, Cb 등에 내성인 균이 많았으며, *Klebsiella* 및 *Serratia*에서도 같은 경향을 볼 수 있었다. *Pseudomonas*는 Cm, Tc, Su, Ap, Tp, aminoglycoside제, cephalosporin제 등에 내성인 균이 많았는데 이도 역시 잘 알려져 있다^{4, 10}. 다만 *Proteus*는 균수가 적어 확인할 수는 없으나 Tc, Ap, Ct 등을 제외한 약제에 대한 내성균은 적었다.

본 실험에서는 Nf, Ex, Cp 등 quinolone계 항균제를 실험하였는데, 이들 약제는 포균 특히 Mt 내성포균에 항균력이 높음이 알려져 있고^{39, 40}, 또 Gram 음성간균에 의한 뇨로감염에 효과가 우수하다는

보고가 많이 있다^{21, 24, 26, 28}. 본 실험에서도 Mt 내성 포균과 뇨에서 분리된 포균 및 장내세균이 이들 약제에 감수성이 높은 것으로 보아 장차 Mt 내성균 감염과 뇨로감염증의 치료에 효과적으로 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 대부분의 공시균주에 있어서 Nf와 Ex의 50% 및 90% MIC는 거의 비슷한 농도였으나, Cp는 Nf와 Ex에 비해 낮았는데, 이는 Fass²¹와 Smith²⁰의 보고와 일치한다. 그러므로 Cp가 Nf 및 Ex에 비해 항균력이 더 높다고 하겠다. Smith²⁰와 Smith 및 Eng⁴⁰은 Mt 내성포균에 있어 Cp의 50% 및 90% MIC가 0.24 μ g/ml, 0.5 μ g/ml라 하였는데, 본 실험에서는 50% MIC는 0.2 μ g/ml로 비슷하였으나 90% MIC는 10.4 μ g/ml로 높았다. *Pseudomonas*에서는 이들 약제에 내성이 있는 것을 많이 볼 수 있었는데, 이 또한 Neu 및 Labthavikul²⁴과 Fass²¹가 보고한 90% MIC 수치보다 높았다. *Pseudomonas* 경우에는 Rf와 Mx에는 내성균주가 없었고, Ak에는 1주만이 내성이어서 *Pseudomonas*에 의한 감염증 치료에 유효할 것으로 기대되나 공시균주가 적어 단정하기 어렵다. 또한 cephalosporin계의 3세대인 Mx은 앞에서 언급한 *Pseudomonas*뿐 아니라 장내 세균에도 높은 항균력을 나타내었고, 내성균주도 없었다. 그러나 포균 157주(Table 1) 및 Mt 내성황색포균(Table 2)에 있어서는 2세대인 Cf가 Mx에 비해 50% 및 90% MIC 그리고 내성빈도도 훨씬 낮았다. Frongillo 등^{22, 23}은 1세대인 Ct는 Mt 내성포균에서 Mt와 교차내성을 보이거나 Cf는 교차내성이 없다고 보고하였는데, 본 실험에서도 Mt 내성 황색포균(Table 2)에 대해 Ct의 50% 및 90% MIC가 Cf에 비해 2~3배 정도 높았고, 또한 내성빈도도 Ct에 92%, Cf에 29%로 Ct가 훨씬 높았다.

항균제 내성에 있어서 중요한 과정은 다약제내성인데 포균에 있어서는 11종 이상의 약제에 내성균이 많았으며, *E. coli*는 7~8종, *Klebsiella*는 8~11종, *Pseudomonas*와 *Serratia*는 각 13종, 11~12종 약제에 내성을 가지는 경우가 많았는데 이러한 다약제내성에 관한 보고는 많이 있으며^{7, 12, 25}, 이는 각 약제의 광범위한 투여와 남용의 결과로 사료된다. 또한 다약제내성균의 빈도가 점점 증가하는 추세에 있으므로 감염증 환자의 치료에 있어서는 항균제 감수성검사를 반드시 실시하여 적당한 약제를 선택하여 투여함으로써 남용에 따르는 다약제내성균의 출현을 막아야 하겠다.

결 론

각종 임상감염물에서 분리한 포도구균(포균) 157주와 뇨로감염증 환자에서 분리한 Gram 음성간균 80주를 대상으로 각 20종 및 19종의 항균제에 대해 microdilution broth법으로 감수성 검사를 시행하여 최소 발육저지농도(MIC)를 보아 내성빈도를 알아 보았다.

포균 157주 중에서 27주의 methicillin(Mt) 내성균이 분리되었는데, 이중 황색포균이 24주, 백색포균이 3주였다. 포균 157주에서는 90% MIC가 ciprofloxacin(Cp)에서 가장 낮았으며, vancomycin(Vc), trimethoprim(Tp), enoxacin(Ex), norfloxacin(Nf)순서로 높았다. Mt 내성황색포균 24주는 90% MIC가 대부분의 항균제에 실험최고농도 이상이었으나, Tp와 Vc에는 내성균이 없었다. 뇨에서 분리된 포균은 대다수가 백색포균이었고, Mt 내성균은 없었으며, 대부분의 항균제에 감수성을 나타내었다.

뇨에서 분리한 Gram 음성간균은 *E. coli*가 43주로 가장 많았고, *Klebsiella* (11주), *Proteus* (10주), *Serratia* (10주), *Pseudomonas* (6주) 순이었고, 균형을 정할 수 없는 것도 다수 있었다. *E. coli* 및 *Serratia*는 chloramphenicol(Cm), tetracycline(Tc), streptomycin, sulfisomidine(Su), ampicillin(Ap), kanamycin(Km), carbenicillin(Cb) 등에 내성빈도가 높았고, *Serratia*는 4종에 약제에 전균주가 내성이었다. *Klebsiella*는 Ap에 전균주가 내성이었고 Cb, Cm, Su, cephalothin(Ct) 순으로 내성빈도가 낮았다. *Proteus*는 Tc, Ap, Ct를 제외한 약제에 거의 대부분이 감수성이었고, *Pseudomonas*에서는 rifampin, amikacin, moxalactam을 제외한 기타 약제에는 내성빈도가 높았으며, 최고 100%의 내성빈도를 보이는 약제도 7종 있었다.

Nf, Ex, Cp 등 quinolone 계 약제는 거의 대부분의 공시균주에 높은 감수성을 보였는데, *Pseudomonas*에서는 내성균이 다소 많았다.

다약제내성은 포균에서는 27주에서 11종 이상의 약제에 다제내성을 보였으며, *Pseudomonas*는 13종, *Serratia*는 11~22종, *E. coli*는 7~8종에, 그리고 *Klebsiella*는 8종 이상에서 다약제내성을 나타내는 것이 많았다. *Proteus*는 5종 이상의 약제에 내성을 가지는 것은 없었다.

참 고 문 헌

- 1) 김상윤, 이유철, 설성용, 조동택, 전도기: 녹농균의 항생제 내성의 특성. 대한미생물학회지, 21:1, 1986.

- 2) 김진모, 서민호, 조동택, 전도기: 병원감염의 역학적 조사를 위한 포도구균의 phage 형별 및 항균제내성. 대한화학요법학회지, 2:87, 1984.
- 3) 박승합, 김기홍, 김상인, 석종성, 이삼열, 정운섭, 김중명, 김재식, 박숙자, 양진욱: 1981년에 분리된 병원성 세균의 항균제에 대한 감수성. 대한의학협회지, 25:643, 1982.
- 4) 박종욱, 전도기: Methicillin 내성 포도구균에 미치는 항균제 병용효과. 제명의대논문집, 5:165, 1986.
- 5) 백태원, 이유철, 조동택, 전도기: 1983년에 분리된 *Pseudomonas aeruginosa*의 항균제 내성 및 Pyocin형. 대한화학요법학회지, 2:115, 1984
- 6) 서민호, 이유철, 조동택: 1982년에 대구 지방에서 분리된 *Salmonella*의 항균제 감수성. 대한화학요법학회지, 1:95, 1983.
- 7) 설성용: 한국의 환자 및 건강인에서 분리한 *E. coli*의 약제내성 및 R plasmids. 대한미생물학회지, 12:11, 1977.
- 8) 설성용, 서민호, 이유철: 1982년 대구지방에서 분리한 *Shigella*의 항균제내성. 대한화학요법학회지, 1:249, 1983.
- 9) 이유철, 조동택: N 비적합성균 plasmid의 β -lactamase 활성. 대한화학요법학회지, 1:255, 1983.
- 10) 임영수, 이유철, 서민호, 설성용, 조동택, 전도기: *Pseudomonas aeruginosa*의 Pyocin형 및 항균제내성. 대한화학요법학회지, 1:270, 1983.
- 11) 조기학, 김인환, 박현숙: Methicillin내성 포도구균에 대한 각종 항생제의 감수성검사. 임상병리사회지, 13:96, 1981.
- 12) 최경진, 이유철, 서민호, 조동택: 노에서 분리한 Gram 음성균의 분포 및 항균제내성. 대한화학요법학회지, 2:124, 1984.
- 13) Abraham EP and Chain ES: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146:837, 1940.
- 14) Citri N and Pollock MR: The biochemistry and function of β -lactamase (penicillinase). *Adv. Enzyol.* 28:237, 1966.
- 15) Conrath TB and Coupe NB: Handbook of manual microtiter procedures. 2nd ed. Whitefriars press Ltd., London and Tonbridge, 1978.
- 16) Crossley K, Landesman B and Zaske D: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: I. clinical studies. *J. Infect. Dis.* 139:273, 1979.
- 17) Crossley K, Landesman B and Zaske D: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: II. epidemiologic studies. *J. Infect. Dis.* 139:280, 1979.
- 18) Dale DC: Infection in compromised host. p. 850. In Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Issebacher KJ, Martin JB and Wilson JD(ed.), *Harrison's principle of internal medicine*. 10th ed., McGraw-Hill Co., New York, 1983.
- 19) Elwell LP, Wilson HR, Knik VB and Keith BR: In vitro and in vivo efficacy of the combination trimethoprim-sulfamethoxazole against clinical isolates of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29:1092, 1986.
- 20) Edwards PR and Ewing WH: Identification of *Enterobacteriaceae*. 3rd ed. Burgess Publ. Co. Minneapolis, 1972.
- 21) Fass RJ: In vitro activity of ciprofloxacin(Bay O 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:568, 1983.
- 22) Fronggillo RF, Bianchi P, Moretti A, Pasticci MB, Ripa S and Pauluzzi S: Cross-resistance between methicillin and cephalosporins for staphylococci: a general assumption not true for cefamandole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25:666, 1984.
- 23) Fronggillo RF, Donati L, Federico G, Martino P, Moroni M, Ortona L, Palumbo M, Pasticci BM, Pizzigallo E, Privitera G, Serra P, Signorini M, Venditti M and Pauluzzi S: Clinical comparative study on the activity of cefamandole in the treatment of serious staphylococcal infections caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29:789, 1986.
- 24) Gallin JI: The compromised host. p. 1477. In Wyngaarden JB and Smith LH Jr(ed.), *Cecil textbook of medicine*. 17th ed. Saunders WB Co. Philadelphia, 1985.
- 25) Gerding DN, Buxton AE, Hughers RA, Cleary PP, Arbaczawski J and Stamm WE: Nosocomial multiply resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology of and outbreak of apparent

- index case origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **15**:608, 1979.
- 26) Graeventz A: The role of opportunistic bacteria in human disease. *Ann. Rev. Microbiol.* **31**:447, 1977.
 - 27) Hughes C, Bouer E. and Roberts AP: Spread of R-plasmids among *E. coli* causing urinary tract infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **20**:496, 1981.
 - 28) King A, Warren C, Shannon K and Phillips I: In vitro antibacterial activity of norfloxacin (MK-0366). *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**:604, 1982.
 - 29) Kloos WE and Schleifer KH: Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *J. Clin. Microbiol.* **1**:82, 1975.
 - 30) Kloos WE and Jorgensen JH: Staphylococci, p. 143. In Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr and Shadomy HJ(ed.), Manual of clinical microbiology. 4th ed., American society for microbiology. Washington, D.C., 1985.
 - 31) Koneman EW, Allen SD, Dowell VR Jr and Sommers HM: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 2nd ed., Lippincott JB Co. Philadelphia, 1983.
 - 32) Locksley RM, Cohen ML, Quinn TC, Tomokins LS, Coyle MB, Kiriwara JM and Counts GW: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. *Ann. Intern. Med.* **97**:317, 1982.
 - 33) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Standard methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M7-T. NCCLS, Villanova, Pa., U.S.A., 1983.
 - 34) Neu HC and Labthavikul P: In vitro activity of norfloxacin, a quinolinecarboxylic acid, compared with that of β -lactamas, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**:15, 1983.
 - 35) Norrby SR and Jonsson M: Antibacterial activity of norfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**:15, 1983.
 - 36) Ma My, Goldstein EJC, Friedman MH, Anderson MS and Mulligan ME: Resistance of gram-negative bacilli as related to hospital use of antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**:347, 1983.
 - 37) Salavolatz LD, Pohold DJ and Arking LM: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann. Intern. Med.* **97**:325, 1982.
 - 38) Smith JA, Henry D, Ngui-Yen J, Castell A and Coderrs S: Comparison of agar dilution, microdilution, and disk elution methods for measuring the synergy of cefotaxime and its metabolite against anaerobes. *J. Clin. Microbiol.* **23**:1104, 1986.
 - 39) Smith SM: In vitro comparison of A-56619, A-56620, amifloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, and ofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **29**:325, 1986.
 - 40) Smith SM and Eng RHK: Activity of ciprofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**:688, 1985.
 - 41) Tanagho EA: Nonspecific infections of urinary tract. p. 153. In Smith DR(ed.), General urology. 10th ed. Lange medical publ., Los Altos, California, 1981.
 - 42) Thompson RL, Cabezudo I and Wenzel RP: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Intern. Med.* **37**:309, 1982.
 - 43) Varaldo PE, Cipriani P, Foca A, Greaci C, Giordano A, Madeddu MA, Orsi A, Pompei R, Prenna M, Repetto A, Rifa S, Rosselli P, Russo G, Scazzocchio F and Stassi G: Identification, clinical distribution, and 18 additional antibiotics of clinical *Staphylococcus* isolates: nationwide investigation in Italy. *J. Clin. Microbiol.* **19**:838, 1984.
 - 44) Lorian V: Antibiotics in laboratory medicine. 2nd ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1986.
 - 45) Watanakunakorn C: Treatment of infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Intern. Med.* **97**:376, 1982.
 - 46) Windholz M, Budavari S, Blumetti RF and Otterbein ES: The merck index. 10th ed. Merck and Co., Inc., Rahway, New jersey, 1983.