

## 최근 분리된 장내 병원성 대장균의 항균제 감수성

한양대학교 의과대학 미생물학교실

김재호 · 김경희 · 조양자 · 서인수

=Abstract=

### In Vitro Susceptibility of Diarrhea-Causing *Escherichia coli* to 9 Antibacterial Agents in Clinical Use

Jai-Ho Kim, Kyung-Hee Kim, Yang-Ja Cho and Inn-Soo Suh

Department of Microbiology, College of Medicine, Hanyang University

To determine the prevalence of antibiotic resistance in fecal *E. coli* and to investigate possible associations between antibiotic resistance and other plasmid-mediated virulence properties, antibiotic disk susceptibility tests for nine antibiotics were done on 141 strains of *E. coli* isolated from diarrheal children and well controls. Eighty two percent of the test strains were resistant to one or more antibiotics. Antibiotics to which the test strains were most resistant in descending order were ampicillin (85%), trimethoprim/sulfamethoxazol (60%), and cephalothin (55%). Seventy nine percent of these resistant strains were resistant to two or more antibiotics. All 141 test strains were sorted into enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), enteropathogenic *E. coli* (EPEC), enteroadherent *E. coli* (EAEC) and non-pathogenic *E. coli* and the percentages of strains resistant to multiple antibiotics were compared. Among ETEC regardless of its source, multiple drug resistance was more frequent in strains producing heat-stable enterotoxin (ST) only than in strains producing only heat-labile enterotoxin (LT) or both. In EAEC, multiple resistance was more frequently associated with strains isolated from diarrheal patients than with those from well controls. The major antibiotic resistance patterns possessed by multiple resistant enteropathogenic strains were SXT<sup>r</sup> AM<sup>r</sup>, CR<sup>r</sup>, and SXT<sup>r</sup> AM<sup>r</sup> CR<sup>r</sup>. Of 28 ST-producing SXT<sup>r</sup> ETEC, 26 (96%) were also resistant to ampicillin and 17 (61%) were resistant to cephalothin. The similar pattern was observed in EAEC and EPEC as well. This study has important implications for the treatment of *E. coli* diarrhea with antibiotics because it is possible that dissemination of virulence could occur under the force of selective antibiotic pressure. In addition, this study suggests that the in vivo efficacy of SXT in treating diarrheal illness be reevaluated.

**Key Words:** Pathogenic *Escherichia coli*, multiple drug resistance.

### 서 론

소아설사증의 중요한 원인균으로 알려진 대장균은 병원기전에 따라 내열성 장독소(heat-stable enterotoxin, ST)와 이열성 장독소(heat-labile enterotoxin, LT)를 생성하는 장독성 대장균 (enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC), *Shigella*와 같이 장점막을 침입하여 설사를 일으키는 장침입성 대장균 (enteroinvasive *E. coli*, EIEC), 역학적으로 설사와 관련이 되지만 ST 또는 LT를 생성하지 않고 장점

막을 침입하지도 않으나 유행성 설사증과 연관되어 온 몇몇 특정 혈청형(예, O<sub>26</sub>, O<sub>85</sub>, O<sub>111</sub>, O<sub>119</sub>, O<sub>125</sub>, O<sub>126</sub>, O<sub>127</sub>, O<sub>128</sub>, O<sub>142</sub> 등)에 속하는 장병원성 대장균 (enteropathogenic *E. coli*, EPEC), 그리고 ST 또는 LT를 생성하지도 않고 전형적 EPEC 혈청형에도 속하지 않으면서 HEP-2 cell에 부착되는 설사원인 대장균인 장부착성 대장균 (entero-adherent *E. coli*, EAEC)으로 분류되는데<sup>14)</sup> 이들 중 ETEC, EAEC, EPEC의 한국소아 설사증에서의 병원적 역할이 최근 본 교실에 의해 보고되었다<sup>1,4,5)</sup>.

이들 균주들의 병원성 표현인자들중 장독소 생성

이나 부착능 등을 표현하는 병독성 표현 유전인자들은 plasmid에 있다고 알려져 있다<sup>11, 12</sup>). 따라서 병원기전과 병독성 표현 유전인자의 다른 균주에게로의 전달능력에 대한 genotypic 기본을 파악하기 위해서는 plasmid에 의해 발현되는 균주들의 다른 특징 또는 성격들 중 병독성 표현 plasmid (Ent)와 한 세포내에 compatible하게 존재할 수 있는 plasmid—에를 들어, 약제내성<sup>10</sup>, colonization factor antigens (CFAS)<sup>11, 12</sup>, 그리고 이열성 용혈성(HLY)<sub>1</sub><sup>20</sup>—등이 표현하는 성격들을 연구하면 도움이 될 것이다.

본 연구는 최근 우리나라 소아설사증에서 원인으로 주목된 대장균주 141 균주를 병원기전에 따라 ETEC<sup>4</sup>, EAEC<sup>5</sup>, EPEC<sup>6</sup>, 비병원성 *E. coli*로 분류한 후 이들 균주들의 항균제 내성분포를 검토함으로써 항균제 내성과 병원(독)성과의 상관성을 조사하여 앞으로의 genetic analysis의 기본자료로 삼기 위해 실험하였다. 동시에 산발성 소아 설사증의 치료에 흔히 쓰이는 항생제들의 치료제로서의 효과를 재검토하여 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상균주

1984년 3월부터 12개월간 한양대학병원에 설사증으로 입원한 만 2세 미만의 소아환자에서 분리된 대장균 114주 (ETEC 45주<sup>4</sup>, EAEC 30주<sup>5</sup>, EPEC 17주<sup>6</sup>, 비병원성 대장균 22주)와 같은 연령층의 정상 대조군(서울지역의 모자보건소 및 경기도 이천지역)에서 분리된 대장균 27주를 포함한 총 141주를 대상으로 하였다.

### 2. 균주의 배양조건 및 항균제 감수성 시험

ETEC, EPEC, EAEC 및 비병원성 대장균으로 이미 확인된 대장균주 각 다섯 집락씩을 tryptic-soy broth (pH 7.2, Difco Laboratories, Detroit, Mi., U.S.A.) 4~5 ml에 접종하여 37°C에서 2~8시간 배양한 후 균액을 McFarland Standard No. 0.5(균수 ~  $5 \times 10^7$ /ml)되게 희석한 후 미국 National Committee on Clinical Laboratory Standards의 기준<sup>28</sup>)에 따라 disk diffusion에 의한 감수성 검사에 사용하였다. 사용된 disk들은 Difco 제품인 9종으로 다음과 같다. Ampicillin (AM 10), cefazolin (CZ 30), cephalothin (CR 30), cefamandole (MA 30), cefoperazone (CFP 75), amikacin (AN 30), gentamicin (GM 10), tobramycin (TM 10), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT 1.25/23.75). Cephalosporins의 검사에

있어서 cephalothin, cefaclor, cefadroxil, cephalixin, cephaloridine, cephapirin, 그리고 cephradine에 대한 감수성은 cephalothin disk에 대한 감수성으로 대신하며, cefonid, ceforanide, cefuroxime에 대한 감수성은 cefamandole disk로 대신하며, cefazolin 및 cefoperazone의 경우는 각각의 disk로 검사하라는 NCCLS의 기준 (Zone Diameter Interpretive Standards)<sup>29</sup>)에 따라 cephalothin, cefazolin, cefamandole, cefoperazone이 검사대상의 cephalosporin 제제로 선택되었다.

## 성 적

검사된 균주 총 141주 중 82%가 9종의 항생제 중 적어도 하나에 대해 내성을 나타내었다. 검사된 균주 140주를 병원기전에 따라 분류한 후 9개의 항생제 각각에 대한 내성율을 비교한 표 1을 살펴보면 병원기전이나 출처와는 상관없이 대부분의 균주들에서 ampicillin (AM)과 trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT)에 대한 내성이 각각 85%, 60%로 가장 높게 관찰되었으며 그 다음이 제 1세대 cephalosporins인 cephalothin (CR)에 대한 내성(55%)으로 나타나 있다. 제 1세대 cephalosporins인 cefazolin (CZ)과 제 3세대이면서 anti-pseudomonal activity를 가진 cefoperazone (CFP)의 경우 거의 비슷한 정도의 내성율(약 15%)을 보여주고 있다.

한국소아설사증에서 중요한 원인으로 밝혀진 ST 산생 대장균<sup>4</sup>, EAEC<sup>5</sup>, EPEC<sup>6</sup>에 대한 치료제로 흔히 쓰이는 AM이나 SXT에 대해서는 높은 내성을 나타내어 주목을 끌고 있다.

비병원성 대장균의 내성율은 환자군 분리주나 대조군 분리주의 차이없이 똑같이 병원성 대장균의 어느 부류보다도 높은 편이었다. 그러나 병원성 대장균들(ST 산생균주, EAEC, EPEC)의 aminoglycosides에 대한 내성율은 10% 이상이었으나, 비병원성 균주에서는 거의 내성을 나타내지 않았다.

이들 균주들의 다제내성 profile을 살펴보면(표 2) ETEC 중에서도 임상적으로 중요한 위치를 차지하고 있는 ST 산생 대장균주 중 환자군에서 분리된 1주는 6종의 약제 (AM<sup>R</sup> SXT<sup>R</sup> CR<sup>R</sup> CZ<sup>R</sup> GM<sup>R</sup> TM<sup>R</sup>)에, 그리고 대조군에서 분리된 ST 산생균주 1주는 7종의 약제 (AM<sup>R</sup> SXT<sup>R</sup> CZ<sup>R</sup> MA<sup>R</sup> GM<sup>R</sup> TM<sup>R</sup> AN<sup>R</sup>)에 내성을 나타냈으며, 최근 장내세균학자들의 관심의 대상이 되고 있는 EAEC 1균주는 7종의 약제에 동시에 내성(AM<sup>R</sup> SXT<sup>R</sup> CR<sup>R</sup> CZ<sup>R</sup> CFP<sup>R</sup> GM<sup>R</sup> TM<sup>R</sup>)을 표현하였다. 요약하여 내성균주들의 79%가 2가지 이상의 약제에 대해 내성을 나타내

**Table 1.** Resistance of different pathogenic types of *E. coli* to nine antimicrobial agents

Population pathogenic types (no. of isolates)	Percentage of isolates resistant to indicated agent*								
	AM30	CZ30	CR30	MA30	CFP75	AN30	GM10	TM10	SXT 1.25/23.75
<b>Patients with diarrhea</b>									
ETEC (45)	89	16	51	4	16	2	13	11	69
ST (41)	76	12	46	2	12	2	15	12	68
LT (3)	100	33	33	33	33	0	0	0	67
ST/LT (1)	100	0	100	0	100	0	0	0	100
EPEC (17)	94	24	65	6	30	0	12	12	82
EAEC (30)	87	10	43	0	7	0	13	17	80
Nonpathogenic EC(22)	91	32	68	32	23	0	5	5	50
<b>Well controls</b>									
ETEC (9)	78	11	22	11	11	22	22	22	33
ST (7)	86	14	29	14	14	29	29	29	43
LT (2)	50	0	0	0	0	0	0	0	0
EPEC (2)	50	0	50	0	0	0	0	0	50
EAEC (6)	100	0	67	0	0	0	0	0	83
Nonpathogenic EC(10)	90	30	70	40	30	0	0	10	30

\*AM30=Ampicillin 30 $\mu$ g; CZ30=Cefazolin 30 $\mu$ g; CR30=Cephalothin 30 $\mu$ g; MA30=Cefamandole 30 $\mu$ g; CFP75=Cefaperazone 75 $\mu$ g; AN30=Amikacin 30 $\mu$ g; TM10=Tobramycin 10 $\mu$ g; and SXT 1.25/23.75 = Trimethoprim 1.25 $\mu$ g + Sulfamethoxazole 23.75 $\mu$ g.

**Table 2.** Multiple drug resistance among *E. coli* in Korea

Population, pathogenic types (no. of isolates)	Cumulative percentage of isolates resistant to indicate no. of agents									
	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
<b>Patient with diarrhea</b>										
ETEC (45)	0	0	0	2	7	22	51	80	98	100
ST (41)	0	0	0	2	7	22	51	78	98	100
LT (3)	0	0	0	0	0	0	33	100	1100	100
ST/LT (1)	0	0	0	0	0	100	100	100	100	100
EPEC (17)	0	0	0	0	18	41	71	94	100	100
EAEC (30)	0	0	3	3	13	27	40	83	100	100
Nonpathogenic EC (22)	0	0	0	18	27	32	55	77	96	100
<b>Well controls</b>										
ETEC (9)	0	0	11	11	22	22	33	44	78	100
ST (7)	0	0	14	14	29	29	43	57	86	100
LT (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	50	100
EPEC (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
EAEC (6)	0	0	0	0	0	0	50	70	90	100
Nonpathogenic EC (10)	0	0	0	30	30	40	50	70	90	100

었다.

이들 병원성 대장균 치료에 가장 흔히 쓰이는 SXT에 내성을 지닌 균주들의 타항균제에 대한 내성 비율은 표 3과 같다. ST 산생균주이면서 SXT<sup>R</sup> 인 균주들의 96%가 AM<sup>R</sup>이었고 EAEC 또는 EPEC 이면서 SXT<sup>R</sup> MA<sup>R</sup>인 비율은 각각 83%, 93%로

서 거의 대부분의 병원성 대장균이 SXT<sup>R</sup> AM<sup>R</sup> 이었다. 세 병원성 group에서 SXT<sup>R</sup> CR<sup>R</sup>인 균주도 50~61%로 높은 분포를 보였다. 가장 흔하게 나타났던 3종 약제 내성형태는 SXT<sup>R</sup> AM<sup>R</sup> CR<sup>R</sup>으로서 ST 산생균주의 54%, EAEC의 42%, EPEC의 57%에서 관찰되었다. SXT<sup>R</sup> AM<sup>R</sup> TM<sup>R</sup> 또는

**Table 3.** Resistance of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) resistant *E. coli* to ther agents

	28 ST producing strains	24 EAEC	14 EPEC
Trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT)	28(100%)	24(100%)	14(100%)
Ampicillin (AM)	27(96)	20(83)	13(93)
Cephalothin (CR)	17(61)	12(50)	8(57)
AM + CR	15(54)	10(42)	8(57)
Tobramycin (TM)	5(18)	6(25)	2(14)
Gentamicin (GM)	5(18)	4(17)	2(14)
Cefoperazone (CFP)	3(11)	2( 8)	4(29)
Cefazoline (CZ)	4(14)	3(13)	2(14)
AM + GM	3(11)	4(17)	2(14)
AM + TM	3(11)	4(17)	2(14)

SXT<sup>R</sup> AM<sup>R</sup> GM<sup>R</sup>을 나타낸 균주 역시 병원성 대장균의 다제 내성 형태 중의 하나로 관찰되었다. 그리고 EPEC의 cefoperazone 내성은 주목할만한 현상이었다.

### 고 찰

세균의 항균제 내성은  $\beta$ -lactamase 산생으로 항균물질을 비활성화시키거나<sup>27)</sup>, 약제의 결합부위 또는 target receptor 자체를 변화시킴으로써 항균작용을 마비시키거나<sup>8)</sup>, 항균제의 세포내 흡수를 감소시키거나 또는 경쟁관계에 있는 대사물질의 합성을 증가시켜<sup>9)</sup> 발현되는데, 이의 유전학적 기본은 chromosome 또는 plasmid에 의해 매개되며, 이 중 plasmid 매개기전이 더 중요하다고 알려져있다<sup>8, 10)</sup>.

$\beta$ -lactam 항생제의 내성을 나타내는 세균은  $\beta$ -lactamase를 산생해냄으로써 penicillin 계열의 약제(ampicillin) 또는 cephalosporin 계열의 약제(cefazolin, cephalothin, cefamandole, cefoperazone)의  $\beta$ -lactam ring을 가수분해 한다. 이런  $\beta$ -lactamase는 약제성분의 가수분해, inhibitor에 의한 억제작용, 유전자 조절기전(plasmid 또는 chromosome), 그리고 동전점에 따라 분류할 수 있는데<sup>27)</sup>, plasmid에 의해 표현되는 대부분의  $\beta$ -lactamase (penicillinase)는 주로 penicillin계의 약제를 대상으로 하며 isoelectric focusing 결과 plasmid에 의해 조절되는  $\beta$ -lactamase는 TEM-1 및 TEM-2 enzyme으로 밝혀졌다<sup>12)</sup>. *E. coli* 뿐만 아니라 *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*의 plasmid 내에 존재하는 TEM-1 enzyme은 nonhomologous DNA에 끼어들어 갈 수 있는 transposone에 위치하므로 널리 분포되어 있다. 1970년대 말 브라질, 프랑스, 미국에서 분리된 대장균에서의 plasmid 매개  $\beta$ -lactamase는<sup>19)</sup> TEM-1이 가장 많고

TEM-2는 드물게 분포되어 있고 OXA-1이 OXA-2보다 많으며 *Kelbsiella*와 *Pseudomonas*에 있는 것으로 알고 있었던 SHV-1과 PSE-1이 이들 대장균주에서 관찰되었다. *H. influenzaeb*가 ampicillin에 대해 내성을 나타내는 이유도 또한 TEM-1  $\beta$ -lactamase 산생 때문이다.

본 연구에서 검사된 141 균주의 85%가 AM<sup>R</sup>이었다. 이는 3년전 본 교실에서 시행되었던 유아설사증 환자 분리주의 감수성<sup>8)</sup>에서의 42.7%에 비해 2배 정도 증가된 수치이다. 우리나라에서 AM<sup>R</sup>세균들이 지난 5~6년간 급격히 증가되었으며, *H. influenzae*의 약 9%가  $\beta$ -lactamase를 산생하는 것으로 보고<sup>7)</sup>되었다. 표 1에 의하면 임상적으로 중요한 ST 산생 대장균의 70%가 AM<sup>R</sup>이었다. ST 유전자 자체도 chloramphenicol 내성인자를 가진 transposon Tn9의 inverted repeats와 같은 IS1을 가진 transposon에 위치하고 있다<sup>20)</sup>는 사실을 고려해 보면 ST를 받아들일 수 있는 genome은 chloramphenicol 및 ampicillin 같은 다른 항균제 내성인자도 같이 받아들일 수 있다는 가능성을 제시해 준다. 즉, 장독소 산생과 약제내성을 동시에 표현하는 한개의 plasmid가 생길 수 있다. 실제로 ST와 ampicillin 내성을 표현하는 한개의 plasmid를 가진 대장균이 사람에서 분리되었고<sup>18)</sup>, 미국 텍사스 소아병원<sup>22)</sup>에서는 ST 산생능이 있고 chloramphenicol, ampicillin, cephalothin 및 sulfonamide 등에 다제내성을 나타내는 대장균주에 의한 유행성 유아설사증이 유발되었었다. 본 연구에서도 ETEC의 경우 LT나 ST/LT 산생균주에 비해 ST 산생균주에서 더 흔히 다제내성이 나타난 것으로 볼 때 위에서 언급한 이유 때문이라고 추측된다. 이와같이 ST를 표현하는 plasmid와 약제내성인자 뿐만 아니라 colonization factor antigens(CFAs) 부착능 등의 성격을 표현하는 plasmid가 compatible plasmid라

면 그 균주는 두 plasmid 모두를 받아들일 수 있다. 본 연구에서, 한 균주에서 한가지 이상의 병원성을 나타내는 균주의 상당수가 아마도 이러한 배경을 가졌으리라 생각된다. 비병원성 균주의 다제내성은 아마도 내성인자들이 cryptic plasmid에 위치해 있다가 compatibility가 같은 plasmid로 전달되었거나 transposition에 의해 재조합되었을 것으로 추측된다. 이상의 모든 관찰이 아마도 내성 유전자, 장독소 유전자, 나머지 전체 plasmid 사이의 상호작용 및 incompatibilities임을 제시해 준다.

Cephalosporins에 대한 대부분의 내성은 chromosome에 의해 표현되는 inducible  $\beta$ -lactamase에 의한다. Cephalosporin제제의 제 2세대인 cefoxitin은  $\beta$ -lactamase를 induce하여 다른 cephalosporin 또는 penicillin 약제를 파괴 또는 불활성화 시키지만 cefoxitin 자체는 파괴되지 않는다. Enterobacter나 Pseudomonas 모두가 inducible  $\beta$ -lactamase를 갖고 있다고 알려져 있다<sup>15</sup>. 본 연구에서 관찰된 cephalosporin제제에 대한 항균제 감수성은 제일처음 개발된 제 1세대의 cephalothin(cefactor, cefadroxil, cephalexin, cephaloridine, cephalirin, cephradine)의 경우 55%로 매우 높게 나타나고 있으나, 같은 세대인 cefazolin 및 제 2세대인 cefamandole, 제 3세대인 cefoperazone에 대한 내성은 15% 정도로 거의 비슷하게 나타나고 있었다. cephalothin과 cefoperazone에 대한 대장균의 내성을 각각 31%, 15%와 2%, 0%로 보고한 박 등<sup>2</sup>과 정 등<sup>6</sup>의 결과에 비해 매우 높은 내성 출현율이라 하겠다. 이와같은 차이는 박등과 정등의 연구에서 대상으로 한 대장균의 출처와 병원기전이 명시되지 않아 이에 따른 내성의 차이 때문이거나 혹은 최근 제 3세대 cephalosporin제제의 사용 증가 추세에 따른 내성균의 증가라고 추측된다.

대장균에서의 sulfonamide에 대한 약제내성은 이 약제에 저항성을 나타내는 dihydropteroate synthase(DHPS)를 세균이 만들어 냄으로써 나타나는데 이런 기전은 R factor에 의한 것으로 알려져 있다<sup>31</sup>. 한편 trimethoprim에 대한 plasmid-mediated resistance는 2가지의 효소 dihydrofolate reductases(DHFRs)에 근거를 두고 있다<sup>21</sup>. 이들 DHFRs는 chromosomal enzyme보다 그 양이 몇배 더 많고 trimethoprim에 대한 저항성이 높은 Type I enzyme과 양은 엇비슷하지만 trimethoprim에 전혀 감수성이 없는 Type II enzyme인데, dihydrofolate, NADPH, folic acid 및 2, 4-diaminopyrimidine과의 결합에 있어서 chromosomal enzyme과의 차이는 별로 없다고 알려져 있다.

Sulfonamide와 trimethoprim은 함께 사용될 때 상승효과를 나타내며 penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*(PPNG)를 비롯한 gram positive cocci, AM<sup>3</sup>인 *H. influenzae*를 포함한 gram negative 세균들, chloramphenicol에 내성을 가진 *S. typhi*, *Ps. pseudomallei*등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 그리고 우리나라에서 이 두 약제는 병용해서 설사증, 호흡기 질환 치료에 흔히 쓰이고 있다. 그러나 본 연구결과 ETEC 분리주의 67%, EPEC의 82%, EAEC의 80%가 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성을 표현하고 있음이 밝혀졌고, 이들 환자들의 진료기록 검토결과 trimethoprim/sulfamethoxazole은 ETEC, EPEC, EAEC가 분리된 환자의 각각 62%, 77%, 63%에서 복용되었음이 밝혀졌다. 이는 이들 치료제의 in vivo efficacy에 대한 재평가의 필요성을 제시한다. 환자군에서 분리된 비병원성 대장균의 경우 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성은 50%였지만 환자기록 검토결과 비병원성 균이 분리된 환자의 91%가 trimethoprim/sulfamethoxazole을 사용하였음이 밝혀져 불필요한 항균제 투여로 내성균의 증가 및 전파 가능성을 더욱 높여준 경우라고 하겠다.

Aminoglycosides(amikacin, gentamicin, tobramycin)에 대한 내성 중 임상적으로 중요한 내성은 주로 이들 약제를 N-acetylation, O-phosphorylation 혹은 O-nucleotidylation시키는 plasmid에 의하는데, 앞서 언급한  $\beta$ -lactamase보다 훨씬 적은 양의 enzyme이 periplasmic space에 있다가 약제가 cytoplasmic membrane을 통과하는 것을 방해하여 이 약제의 작용부위인 ribosome에의 도달을 막는다<sup>10</sup>. 본 실험결과 aminoglycosides 계열 약제에 대한 내성은 매우 낮았으나 amikacin보다 gentamicin, tobramycin에 더 높은 내성을 나타내었고, 특히 전강대조군에서 분리된 ETEC의 경우는 환자군의 ETEC보다 내성율이 2배 이상 높게 나타난것이 주목할 만한 내용이었다.

R plasmid를 이미 갖고 있는 균에 다른 R plasmid가 전달될 때 이 두 plasmid가 다른 incompatibility group이면 기존의 R plasmid로 갖고 있지 않는 균에 전달되는 것과 같은 빈도로 전달되므로<sup>13, 19</sup> R plasmid가 다른 incompatibility group일 때 다제 내성균주가 출현할 수 있다. 본 실험결과 환자군에서의 병원성 대장균의 경우 최대 7종의 항균제에 대하여 내성을 나타내고 있었으며, 특히 ETEC균주 중 ST 산생균주가 LT 산생균주나 ST/LT 산생균주보다 다제 내성 빈도가 환자군 및 대조군

모두에서 훨씬 더 높게 관찰된 것은 주목할만하다. Woodward 등<sup>23)</sup>은 Arizona 지역의 소아설사 환자 분리주에서 모든 항균제에 감수성을 나타낸 반면, 이 지역의 다른 어린이들에서 분리된 균주의 약 30% 정도는 3~4개의 항균제에 대해 내성을 나타내었다고 보고하였다. 대조적으로 타일랜드, 필리핀 및 브라질에서 분리된 ETEC<sup>24)</sup>에서는 다제내성이 non-ETEC보다 높게 관찰되어 본 연구의 결과와 비슷한 형태를 보여주고 있다. 이는 2종 이상의 다른 plasmid가 존재하여 한 plasmid는 장독소 산생 유전자를 coding하고 다른 plasmid들은 약제내성에 관여하여 장독소 산생 plasmid와 약제내성 유전자가 모두 동일 대장균 내에 보유하게 되었거나<sup>25)</sup>, 장독소 산생 유전자와 약제내성 유전자가 모두 동일 plasmid 상에 있기 때문일 것으로 생각된다<sup>14, 26)</sup>.

우리나라는 의사의 처방없이도 항균제를 자유로이 구입하여 남용하고 있을 뿐 아니라 바이러스성 감기에도 항균제가 부적절하게 투약되는 결과 정상 세균총의 항균제에 대한 빈번한 노출로 내성을 획득하게 되었고, 그 내성이 다른 병원성 대장균에 전달되어지는 결과 감염성 소아설사에 대한 치료가 어렵게 되고 있다. 의무기록을 검토한 결과 본 대학 병원을 비롯한 대부분의 소아과 병원에서 소아설사에 trimethoprim/sulfamethoxazole (Bactrim<sup>®</sup>, Gortrimoxazole<sup>®</sup>)을 가장 많이 사용하고 있는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구에서 지적했듯이 대장균의 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 감수성은 불과 30% 이내였고, ampicillin에 대해서는 8% 이내였다. 따라서 소아설사에 있어서 trimethoprim/sulfamethoxazole의 처방은 재고되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

1984년 3월부터 12개월간 한양대학병원에 설사 증으로 입원한 만2세 미만의 소아환자에서 분리된 대장균 114주 CETEC 45주, EPEC 17주, EAEC 30주, 비병원성 대장균 22주)와, 같은 연령층의 정상대조군(서울지역 모자보건소 및 경기도 이천 지역)에서 분리된 대장균 27주를 포함한 총 141주를 대상으로 ampicillin(AM 10), cefazolin(CZ 30), cephalothin(CR 30), cefamandole(MA 30), cefoperasone(CFP 75), amikacin(AN 30), gentamicin(GM 10), tobramycin(TM 10), trimethoprim/sulfamethoxazole(SXT 1.25/23.75)에 대한 감수성을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 141균주중 82%가 9종의 항균제 중 적어

도 1종 이상의 항균제에 대해 내성을 나타냈으며 이중 ampicillin과 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성이 각각 85%, 60%로 가장 높게 나타났으며 그 다음이 제 1세대 cephalosporins인 cephalothin에 대한 내성(55%)이었다.

2. 비병원성 대장균의 내성율은 환자군 분리주 및 대조군 분리주 사이에 큰 차이없이 똑같이 병원성 대장균의 어느 것보다 높은 편이었으나 aminoglycosides에 대한 내성은 거의 관찰되지 않았다.

3. 내성균주 중 79%가 2가지 이상의 약제에 내성을 나타냈으며, 환자군 분리주 중 ST 산생대장균 1주는 6종의 약제에 대해, 그리고 EAEC 1균주는 7종의 약제에 대해 내성을 나타냈다.

4. ST 산생대장균, EAEC 및 EPEC이면서 trimethoprim/sulfamethoxazole에 내성을 나타낸 균주 중 ampicillin에 동시에 내성을 나타낸(SXT<sup>®</sup> AM<sup>®</sup>)율은 각각 96%, 83%, 93%이었고 trimethoprim/sulfamethoxazole의 내성균주 중 cephalothin에 동시내성을 나타내는(SXT<sup>®</sup> CR<sup>®</sup>) 균주는 50~61%로 관찰되었다.

5. 가장 흔하게 나타난 3종 약제 내성 형태는 SXT<sup>®</sup> AM<sup>®</sup> CR<sup>®</sup>로 ST 산생대장균의 54%, EAEC의 42%, EPEC의 57%에서 관찰되었으며 이밖에 SXT<sup>®</sup> AM<sup>®</sup> TM<sup>®</sup> 또는 SXT<sup>®</sup> AM<sup>®</sup> GM<sup>®</sup>를 나타낸 균주들도 있었다.

6. 환자군의 진료기록 검토결과 trimethoprim/sulfamethoxazole은 ETEC, EPEC, EAEC가 분리된 환자의 각각 62%, 77%, 63%에서 복용되었고 비병원성 대장균이 분리된 환자의 91%에서 사용되었다. 따라서 소아설사 치료제로서의 trimethoprim/sulfamethoxazole의 사용과 내성균의 증가 및 전파를 돕게되는 불필요한 항균제의 투여는 다함께 재고되어야 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) 김정목, 김경희, 조양자, 서인수: 우리나라 소아설사에 있어서의 enteroadherent *Escherichia coli*의 병원적 역할. 대한미생물학회지, 22: 1987.
- 2) 박성섭, 김의중, 김상인: 임상분리 세균의 각 세대별 cephalosporin에 대한 감수성. 대한화학요법학회지, 4: 64-72, 1986.
- 3) 박성수, 조양자, 서인수: 대장균의 약제내성진달에 관한 연구. 한양의대학술지, 4: 169-185, 1984.
- 4) 안병수, 김경희, 한왕수, 서인수: 소아설사증

- 에서 분리한 대장균 장독소의 병원적 역할. 대한미생물학회지, **22**:1987.
- 5) 양안승, 김경희, 한왕수, 서인수: 장병원성 대장균(enteropathogenic *Escherichia coli*)의 소아설사 원인균으로서의 재평가. 대한미생물학회지, **22**:1987.
  - 6) 정운섭, 이삼열: Ro 17-2301, cefotetam, cefactor, netilmicin 및 그밖의 항균제의 항균력, 대한화학요법학회지, **3**:18-29, 1985.
  - 7) 정운섭, 이삼열, 조동희: *Haemophilus influenzae*의 분리현황과 항생제 감수성. 제24차 감염학회 학술대회, 28차 화학요법학술대회, 1985.
  - 8) Amyes SGB and Smith JT: R-factor mediated dihydrofolate reductase with which confer trimethoprim resistance. *J. Gen. Microbiol.* **107**: 263-271, 1978.
  - 9) Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN and Ginsberg HS: Microbiology 3rd ed. p. 123-124, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A, 1980.
  - 10) Davis J and Smith DI: Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. *Ann. Rev. Microbiol.* **32**:469-518, 1978.
  - 11) Evans DG and Evans DJ Jr.: New surface associated heatlabile colonization factor antigen (CFA/II) produced by enterotoxigenic *Escherichia coli* of serogroups O<sub>1</sub> and O<sub>6</sub>. *Infect. Immun.* **21**: 638-647, 1978.
  - 12) Evans DG, Silver RP, Evans DJ Jr., Chase DG and Gorbach SL: Plasmid-controlled colonization factor associated with virulence in *Escherichia coli* enterotoxigenic for humans. *Infect. Immun.* **12**:656-67, 1975.
  - 13) Grindley NDF, Grindley JN, and Anderson ES: R factor compatibility group. *Molec. Gen. Genetics.* **119**:287-297, 1972.
  - 14) Gyles CL, Palchadhuri S and Mass WK: Naturally occurring plasmid carrying genes for enterotoxin production and drug resistance. *Science.* **198**:198-199, 1977.
  - 15) Jack GW and Richmond MH: A comparative study of eight distinct  $\beta$ -lactamases synthesized by Gram-negative bacteria. *J. Gen. Microbiol.* **61**:43-61, 1970.
  - 16) Levine MM and Edelman R: Enteropathogenic *Escherichia coli* of classic serotypes associated with infant diarrhea: epidemiology and pathogenesis. *Epidemiol. Rev.* **6**:31-51, 1984.
  - 17) Matthew M: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases of Gram-negative bacteria: properties and distribution. *J. Antimicrob. Chemother.* **5**:349-358, 1979.
  - 18) McConnell MM, Willshaw GA, Smith HR, Scotland SM and Rowe B: Transposition of ampicillin resistance to an enterotoxin plasmid in an *Escherichia coli* strains of human origin. *J. Bacteriol.* **139**:346-355, 1979.
  - 19) Medeiros AA, Ximenez J, Blickstein-Gddoworm K, O'Brien TF and Acar J:  $\beta$ -lactamases of ampicillin-resistant *Escherichia coli* from Brazil, France and the United States. *Curr. Chemother. Inf. Dis.(Am. Soc. Microbib.)* **1**: 761-762, 1980.
  - 20) Monti-Bragadin C, Somer L, Rottini GD and Pani B: The compatibility of Hly factor, a transmissible element which controls  $\alpha$ -hemolysin production in *Escheeichia coli*. *J. Gen. Microbiol.* **86**:367-369, 1975.
  - 21) Pattishall KH, Acar J, Burchall JJ, Goldstein FW and Harvey RJ: Two distinct types of trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase specified by R-plasmids of different compatibility groups. *J. Biol. Chem.* **252**: 2319-2323, 1977.
  - 22) Ryder RW, Wachsmuth IK, Buxton AE, Evans DG, DuPont HL, Mason E and Barrett FF: Infantile diarrhea produced by heat-stable enterotoxigenic *Escherichia coli*. *N. Engl. J. Med.* **295**:849-853, 1976.
  - 23) Seriwatana J, Echeverria P., Taylor DN, Tirapat C, and Rome B: *Escherichia coli* contains plasmids coding for heatstable B, other enterotoxins and antibiotic resistance. *Infect. Immun.* **48**:843-846, 1985.
  - 24) Silva MLM, Scaletsky ICA, Henriqueta LR, Heloiza M, Affonso T and Trabulsi LR: Plasmid coding for drug resistance and production of heat-labile and heat-stable toxins harbored by an *Escherichia coli* strains of human origin. *Infect. Immun.* **39**:970-973, 1983.
  - 25) Smith HW and Linggood MA: Observation on the pathogenic properties of the K<sub>88</sub>, Hly and Ent plasmids of *Escherichia coli* with

- particular reference to porcine diarrhea. *J. Med. Microbiol.* **4**:467-486, 1971.
- 26) So M, Heffron F and McCoarthy BJ: The *Escherichia coli* gene encoding heat-stable toxin is a bacterial transposon flanked by inverted repeats of TSI. *Nature(London)* **277**: 453-456, 1979.
- 27) Sykes RB and Matthew M: The  $\beta$ -lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to  $\beta$ -lactam antibiotic. *Antimicrob. Chemother.* **3**:115-157, 1976.
- 28) Tentative standards, methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Villanova, Pa., National committee for Clinical Laboratory Standards, 1983.
- 29) Uhlin BE and Nordstrom K: Plasmid incompatibility and control of replication: copy mutations of the R-factor R<sub>1</sub> in *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* **124**:641-649, 1975.
- 30) Wachsmuth IK, Falkow S and Ryder RW: Plasmid-mediated properties of a heat-stable enterotoxin-producing *Escherichia coli* associated with infantile diarrhea. *Infect. Immun.* **14**: 403-407, 1976.
- 31) Wise EM Jr. and Abou-Donia MM: Sulfonamide resistance mechanism in *Escherichia coli*: R plasmids determine sulfonamide-resistant dihydropteroate syntheses. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **72**:2621-2625, 1975.
- 32) Woodward WE, Hirschhom N, Sack RB, Cash RA, Brownlee I, Chickadonz GH, Evans LK, Shepard RH and Woodward RC: Acute diarrhea on an Apache Indian reservation. *American. J. Epidemiol.* **99**:281-290, 1974.