

황색포도상구균의 항생제 내성 양상

강재선 · 문경호
경성대학교 약학대학

(Received January 12, 1990)

Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated in Pusan

Jae Sun Kang and Kyung Ho Moon

College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea

Abstract — Antibiotic resistance patterns were determined for 14 strains of *Staphylococcus aureus* isolated at a hospital in Pusan during summer in 1989. Resistance to chloramphenicol or clindamycin was recorded in 100% of strains. Resistance to the other compounds tested was as follows: tetracycline 86%, gentamicin 79%, tobramycin 71%, kanamycin 71%, erythromycin 57%, ampicillin 57%, methicillin 50%, streptomycin 29%, cephalothin 29%, and trimethoprim 21%. All strains were sensitive to vancomycin and rifampicin. All strains showed multiple resistance to more than 3 antibiotics.

Keywords: Antibiotic resistance, *staphylococcus aureus*.

새로운 항생제가 꾸준히 개발됨에도 불구하고 *Staphylococcus aureus* 는 아직도 전 세계를 통하여 인류의 생명을 위협하고 있는 균으로 알려져 있다.¹⁾ 특히 β -lactamase 를 생성하는 균에 대해서 사용하기 위하여 1960년에 반합성 페니실린인 methicillin 이 개발되어 사용되었는데 바로 뒤인 1961년에 methicillin 에 내성이 있는 균이 발견되었으며²⁾ 1976년 이후로는 aminoglycoside 류에 대해서도 내성이 있는 균이 점점 증가하고 있는 추세에 있다.³⁾ 한편 Gillespie 등은 1946년부터 1981년 사이에 호주의 병원에서 수집된 *Staphylococcus aureus* 에 대해서 내성 양상을 조사하여 보고하였으며⁴⁾ Mapple 등은 1989년 21개 국가에서 수집된 106개의 균을 가지고 여러가지 항생제에 대하여 내성 양상을 조사하여 보고한 바 있다.⁵⁾ 이에 저자 등은 우리나라에서 분리되는 황색포도상구균의 내성 양상을 알아보고 다른 나라의 경우와 비교하기 위하여 부산의 한 병원에서 1989년 여름기간 동안 수집된 14개의 황색포도상구균에 대하여 14종의 항생제에 대한

내성 양상을 조사하여 보았다.

실험방법

Staphylococcus aureus—부산의 침례병원에서 환자로 부터 분리된 균을 분양받아 사용하였으며 MSA 배지에서의 성장여부와 coagulase 시험으로⁶⁾ 동정확인하였다.

항생제—현제 병원에서 자주 사용되는 항생제를 14종 선별하였다. ampicillin(영진약품), erythromycin(중근당), tetracycline(한국화학자), chloramphenicol(중근당), kanamycin(동아제약), streptomycin(중근당), cephalothin(동아제약), methicillin(대한약품공업), gentamicin(동신제약), tobramycin(대웅제약), clindamycin(한국업존), vancomycin(대웅릴리), rifampicin(중근당), trimethoprim(동아약품)이며 이 중 캡슐제인 trimethoprim 은 methanol 에, rifampicin 은 diethylsulfoxide 에 그리고 erythromycin 은

ethanol로 추출하여 사용하였으며 나머지는 주사용 제제이므로 목적에 따라 멸균 증류수로 직접 희석하여 사용하였다. 이 때 trimethoprim은 5배의 농도로 sulphamethoxazole을 함유하고 있다.

MIC(Minimum Inhibitory Concentration)결정—각 항생제에 대한 MIC를 고체배지계열희석법으로 결정하였다. 각 항생제가 계열 희석된 tryptic soy agar에 캄튼수 배지에서 37°C로 24시간 배양하여 얻은 배양액을 최종균수가 1×10^8 되도록 접종시킨 다음 37°C에서 24시간 배양하여 성장여부를 관찰하였다. methicillin의 경우에는 30°C에서 48시간 배양한 후 관찰하였다.

결과 및 고찰

14종의 균주에 대한 14개 항생제의 MIC를 결정하여 그 분포상황을 조사한 결과는 Table I과 같다. Table I을 근거로 하여 각 항생제에 대해서

Table I—Distribution of MICs of various antibiotics for 14 strains of *Staphylococcus aureus*.

Anti-biotics ^a	No of strains								
	MICs (mg/l)								
	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128
Mc	0	0	4	2	1	1	1	0	5
Gm	3	0	0	4	1	0	0	0	6
Vm	7	4	2	1	0	0	0	0	0
Sm	0	0	3	5	2	0	0	0	4
Cm	0	0	0	0	0	0	0	1	13
Km	0	0	2	1	1	0	0	0	10
Tm	1	1	1	1	0	1	0	3	6
Am	4	2	0	0	2	2	3	0	1
Tc	1	1	0	0	0	1	1	4	6
Cp	6	3	1	1	1	0	0	0	2
Cl	0	0	0	0	0	0	2	0	12
Tp	2	3	6	0	2	0	0	0	1
Em	0	1	5	0	0	0	0	0	8
Rf	14	0	0	0	0	0	0	0	0

^a Mc, methicillin; Gm, gentamicin; Vm, vancomycin; Sm, streptomycin; Cm, chloramphenicol; Km, kanamycin; Tm, tobramycin; Am, ampicillin; Tc, tetracycline; Cp, cephalothin; Cl, clindamycin; Tp, trimethoprim; Em, erythromycin; Rf, rifampicin.

감수성균, 내성균, 중간내성균을 분류하는 MIC 값을 얻었으며 그 결과는 Table II와 같다. 항생제에 따라서는 기준을 정할 수 없는 경우도 있었으며 이 때는 N/A(not applicable)로 표시하였다. Table II를 기준으로 하여 14개 균주의 내성 양상을 조사한 결과는 Table III에 정리하였다. β-lactam 계열의 항생제의 경우 methicillin에 대해서 14균주 중 7개가 내성을 보였으며 ampicillin에 대한 내성균이 8/14, cephalothin에 대해서는 4/14의 비율을 보였다. 페니실린 내성균에 비교적 안전하게 쓰이던 cepha 계열의 일종인 cephalothin에 대한 내성균의 비율이 30% 정도 나타난 것으로 보아 이제는 cepha 계열의 항생제의 선택에 있어서도 신중을 기할 필요가 있을 것으로 생각된다. aminoglycoside류 항생제의 경우 gentamicin에 대한 내성균이 11/14, tobramycin 10/14, kanamycin 10/14로 비교적 높게 나타났으며 내성 비율이 높을 것으로 기대되었던 streptomycin의 경우 의외로 4/14 비율로 내성을 보였다. 호주의 경우에는 이미 1976년에 gentamicin, tobramycin, kanamycin에 대한 내성 균주의 비율이 100%에 이르렀음이 보고되었으므로⁴⁾ 이들 항생제는 *Staphylococcus aureus* 감염

Table II—MICs used to classify strains as sensitive, moderately resistant, or resistant.

Antibiotics	MICs (mg/l)		
	sensitive	moderate	resistant
Mc	≤ 8	16, 32	≥ 128
Gm	≤ 0.5	4, 8	≥ 128
Vm	≤ 4	N/A	N/A
Sm	≤ 8	N/A	≥ 128
Cm	N/A	N/A	≥ 64
Km	≤ 8	N/A	≥ 128
Tm	≤ 4	16	≥ 64
Am	≤ 1	8, 16	≥ 32
Tc	≤ 1	N/A	≥ 16
Cp	≤ 2	4, 8	≥ 128
Cl	N/A	N/A	≥ 32
Tp	≤ 2	8	≥ 128
Em	≤ 2	N/A	≥ 128
Rf	≤ 0.5	N/A	N/A

N/A: not applicable

Table III—Incidence and distribution of antibiotic resistance in 14 strains.

antibiotics	resistant	moderate	sensitive
Mc	5	2	7
Gm	6	5	3
Vm	0	0	14
Sm	4	0	10
Cm	14	0	0
Km	10	0	4
Tm	9	1	4
Am	4	4	6
Ac	12	0	2
Cp	2	2	10
Cl	14	0	0
Tp	1	2	11
Em	8	0	6
Rf	0	0	14

중의 치료에는 사용치 않음이 좋다고 사려된다. macrolide 항생제인 erythromycin의 경우 8/14의 비율을 보였다. 그 외에 tetracycline은 12/14의 비율을 보였고 chloramphenicol과 clindamycin의 경우 100%의 내성을 보여 이 두 개의 항생제는 *Staphylococcus aureus*의 치료에 있어 효

과가 없음을 알 수 있었다. trimethoprim의 경우 비교적 적은 3/14의 비율을 보였고 rifampicin과 vancomycin의 경우 전혀 내성을 보이지 않았다. Mapple 등에 의하면⁵⁾ rifampicin의 경우 106균주 중 28균주에서 내성이 나타났으며 나라별로 분석하여 보면 21개 국가 중에서 11개 국가에서 내성이 나타났으며 그 중에서도 주로 France, Turkey, Brazil에서 나타났다고 보고하였다. Vancomycin의 경우 아직 전 세계적으로 내성이 발견된 적은 없으며 최대 MIC 2mg/l까지 보고되었다. 한편 우리의 경우 vancomycin의 MIC가 최대 4mg/l까지 나타난 것으로 보아 *Staphylococcus aureus* 전신 감염에 선택적으로 쓰이고 있는 이 항생제에 대한 내성 균주가 나타날 가능성에 대해 유의해야 될 것으로 사려된다.⁷⁾ 특히 같은 속의 세균인 *Staphylococcus epidermis*의 경우 최근에 vancomycin 내성균이 보고되었는데⁸⁾ 같은 속의 세균의 경우 여러 가지 유전자 전달방법에 의해서 내성 유전자가 전달될 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 다제 내성을 조사한 결과는 Table IV와 같다. 적게는 3개의 항생제에 대해 다제 내성을 보였고 많게는 10개의 항생제에 대해서 다제 내성을 보인 것도 있었다. 따라서 두 개의 항생제를 같이 쓰는 병용요법의 경

Table IV—Multiple resistance of 14 strains.

Strain	antibiotics													
	Mc	Gm	Vm	Sm	Cm	Km	Tm	Am	Tc	Cp	Cl	Tp	Em	Rf
SA1	R ^a	R	S	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S
SA2	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S
SA3	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S
SA4	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S
SA5	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S
SA6	S	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
SA7	S	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
SA8	S	S	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
SA9	S	R	S	S	R	R	R	S	R	S	R	S	S	S
SA10	S	R	S	S	R	R	R	S	R	S	R	S	S	S
SA11	S	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S
SA12	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S
SA13	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
SA14	S	S	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S

^a resistant strains plus moderately resistant strains.

우에도 항생제의 선택에 있어 주의를 요할 필요가 있다고 사려된다. 이상의 결과에서 보듯이 우리나라의 경우에도 황색포도상구균이 여러 항생제에 대해서 고루고루 내성을 보임을 알 수 있었으며, 또한 새로운 내성 균주의 출현 가능성에 대비하여 지속적인 연구가 있어야 되겠다고 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 1989년도 경성대학교 재단연구비에 의하여 이루어졌으며 이에 깊이 감사드립니다. 또한 실험균주를 분양하여 준 침례병원에도 감사드립니다.

문 헌

- 1) Sheagren, J.N.: *Staphylococcus aureus*: the persistent pathogens. *N. Engl. J. Med.*, **310**, 3168 (1984).
- 2) Jevons, M.P.: "Celbenin"-resistant staphylococci, *Br. Med. J.*, **1**, 124 (1961).
- 3) Shanson, D.C., Kensit, J.G., and Duke, R.: Outbreak of hospital infection with a strain of *staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and methicillin. *Lancet*, **ii**, 1347 (1976).
- 4) Gillespie, M.T., May, J.W. and Skurray, R.A.: Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *J. Med. Microbiol.*, **19**, 137 (1985).
- 5) Maple, P.A.C., Hamilton-Miller, J.M.T. and Brumfitt, W.: World-wided antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, March **11**, 537 (1989).
- 6) Gerhardt, P., Murray, R.G.E., Costilow, R.N., Nester, E.W., Wood, W.A., Krieg, N.R. and Phillips, G.B.: *Manual of Methods of General Bacteriology*, American Society for Microbiology, pp. 413-414 (1981).
- 7) Milatobic, D.: Vancomycin for treatment of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: are there alternatives? *Eur. J. Clin. Microbiol.*, **5**, 689 (1986).
- 8) Schwalbe, R.S., Stapleton, J.T., Gilligan, P.H.: Emergence of vancomycin-resistant in coagulase negative staphylococci, *N. Engl. J. Med.*, **316**, 927 (1989).