

## 병원 재료에서 분리한 *Stenotrophomonas maltophilia*의 항균제 내성 및 분자역학적 특성

경북대학교 의과대학 미생물학교실

설성용 · 장경수 · 정웅기 · 조응래 · 김능희 · 유학선 · 이유철 · 조동택

=Abstract=

### Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiologic Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolated from Clinical Specimens

Sung-Yong Seol, Kyoung-Soo Jang, Oung-Gi Jeong, Eung-Rae Cho, Neung-Hee Kim,  
Hak-Sun Yu, Yoo-Chul Lee and Dong-Taek Cho

Department of Microbiology, School of Medicine, Kyungpook National University,  
Taegu, Korea

Sixty-eight clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from inpatients of 2 university hospitals in Taegu were epidemiologically analyzed by using the minimum inhibitory concentrations of 25 antimicrobial drugs, biochemical reaction, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), and PCR with enterobacterial repetitive intergenic consensus sequences as primer (ERIC-PCR).

1. All the strains were susceptible to minocycline. More than 57% were susceptible to sulfisomidine (Su), ciprofloxacin (Ci), Ofloxacin (Of), nalidixic acid (Na), and chloramphenicol (Cm), and 19~35% to ceftazidime (Cd), trimethoprim (Tp), Ticacillin-clavulanic acid, and cefoperazone-sulbactam. Most isolates were resistant to  $\beta$ -lactam antibiotics such as ampicillin (Ap), carbenicillin (Cb), cefotaxim (Ct), ceftoxitin (Cx), and aminoglycosides including gentamicin (Gm), tobramycin (Tb), amikacin (Ak).

2. All the isolates were multiply resistant of 5 to 17 drugs and showed 40 different resistance pattern types.

3. All the strains showed very similar biochemical reactions except  $\beta$ -galactosidase and nitrate reduction test. Fourteen strains selected randomly were classified 10 different pattern type by PFGE and ERIC-PCR. These two methods showed identical result.

Four strains isolated from wound in 1994 showed similar MIC pattern and identical API 20NE profile, PFGE, and ERIC-PCR pattern indicating episodes of cross-infection among patients.

These results indicate that PFGE or ERIC-PCR profile has comparable discriminatory power for epidemiological typing of *S. maltophilia*.

**Key Words:** *Stenotrophomonas maltophilia*, Susceptibility, Molecular epidemiology, PFGE, ERIC-PCR

접수 : 2000년 8월 10일, 게재결정 : 2000년 10월 4일

\* 책임저자: 설성용, 대구시 중구 동인 2가 101번지, 경북대학교 의과대학 미생물학교실, Tel: (053) 420-6952

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(과제번호 981-0710-081-1) 지원으로 수행되었음.

## 서 론

*Stenotrophomonas maltophilia*는 과거 *Pseudomonas maltophilia*로 불리웠으나 DNA-rRNA hybridization, DNA의 GC 함량, 세포의 지방산의 조성, 발육상, phage 형별 등에 근거하여 *Xanthomonas*로 분류가 바뀌었다. 그러나 총모성 편모를 갖고 있지 않으며 황색 색소의 일종인 Xanthomonadin도 생산하지 않고 식물 병원성도 나타내지 않으며 37°C에서 자랄 수 있다는 점에서 다른 *Xanthomonas*와도 다르므로 최근에는 새로운 속인 *Stenotrophomonas*와 단일 종인 *S. maltophilia*로 분류되고 있다<sup>9)</sup>.

*S. maltophilia*는 병원성 가검물에서 세 번째로 흔히 분리되는 비발효성 그람 음성 간균이며 자연계에서는 주로 우물이나 강물, 원유, 냉동어류, 하수 등과 토끼와 사람의 대변, 오염된 조직 배양 그리고 사람의 체액에서 발견되며 최근의 보고에서는 병원 환경 특히 병원의 수공급원, 수도꼭지, 배수구, 인공호흡기 및 소독용액에서 분리되고 있다<sup>2,7,9,15)</sup>.

이 균은 일반적으로 전신쇠약성 질환, 외과적 수술 후 또는 삼관 등으로 인해 신체의 방어기전이 현저히 저하된 환자에 중증의 감염을 유발하는 중요한 기회감염 병원균으로 알려지고 있다<sup>4,12)</sup>.

이 균은 낮은 병원성으로 원외감염은 흔하지 않지만 최근에는 병원내 감염의 원인균의 하나로 외상이나 수술 후 상처감염, 심내막염 (약물 중독자), 균혈증, 수막염, 요로감염이나 호흡기감염에서 흔히 분리되며 또한 악성종양 특히 혈액종양 환자와 집중치료실의 입원 환자 등에 자주 감염을 일으키는 병원균의 하나로 알려지고 있다<sup>8,9,12,16)</sup>.

또한 환자에서 분리되는 *S. maltophilia*는 대부분 아직 trimethoprim-sulfamethoxazole, minocycline, chloramphenicol, 최근에 개발된 quinolone 제제에 대해서는 감수성을 나타낸다고 보고되고 있지만<sup>3,6,11,13,20,26)</sup> 낮은 외막의 투과성과  $\beta$ -lactamase의 산생으로 인해 carbapenem과 monobactam을 포함한 광범위  $\beta$ -lactam 항균제에는 높은 내성을 나타낸다. 그 외에도 이 균은 *Pseudomonas*와 기타 그람 음성균의 치료에 흔히 쓰이는 아미노배당체 항균제를 포함한 다양한 항균제에 고도의 다약제 내성을 나타내므로 감염된 환자의 치료에 사용하는 항균제의 선택이 극히 제한되고 있음은 물론 이

러한 광범위 항균제의 장기치료는 호흡기 등과 같은 신체 일부에 이 균이 정착하거나 중증의 감염증을 일으킬 위험성을 증가시킨다고 보고되고 있다<sup>1,5,10,18,19,21,22,25)</sup>.

더우기 이러한 다약제 내성은 근래까지 비전달성인 염색체성 내성으로 알려져 왔으나 최근 병원에서 분리된 일부 균주는 혼합 배양에 의해서 새로운  $\beta$ -lactam 항균제와 아미노배당체 항균제에 대한 내성이 장내 세균으로 전달될 수 있음이 확인되어 병원내 항균제 내성의 확산과 아울러 역학적으로도 주목을 받고 있다.

최근 *S. maltophilia*의 병원내 분리빈도가 점차 증가하고 있으나 이 균의 보균원과 전파경로는 아직 규명되어 있지 않다<sup>12)</sup>. 또한 이러한 최근의 분리빈도의 증가의 이유가 하나 혹은 몇몇 종의 유행 균주에 의한 병원내 확산인지 단지 산발적인 다양한 균주의 수적인 증가인지를 평가하기 위하여 균주 감별을 바탕으로 하는 역학조사가 필수적으로 이루어져야 한다.

그러나 *S. maltophilia*는 생물학적 성상이 서로 매우 유사하고 모든 균주는 현재 사용되고 있는 대부분의 항균제에 고농도의 내성을 나타내는 양상도 비슷한 것으로 알려져 있으며 O 항원을 이용한 혈청학적인 분류방법도 고안되었으나 항혈청이 상품화되어 있지 않기 때문에 이용이 극히 제한적이어서 전통적인 형별방법으로는 균주를 완벽하게 감별하기가 어렵다<sup>4,23)</sup>.

근래에는 새로운 분자유전적 분류방법들을 이용하여 원내감염과 관계있는 균주들의 감별을 시도해오고 있으나 대부분은 결과를 판정하기가 너무 어렵거나 고가의 장비와 숙련된 연구원 그리고 많은 시간이 요구되므로 일반 실험실에서 이용하기는 어려웠다<sup>2,7,12)</sup>.

본 연구는 대학병원의 입원 환자들의 병원성 가검물에서 갑작스럽게 분리빈도가 증가하고 있는 *S. maltophilia*를 대상으로 임상적으로 흔히 쓰이는 항균제에 대한 내성유형 및 생화학적 성상 등과 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)와 primer로서 enterobacterial repetitive intergenic consensus sequences를 사용하는 polymerase chain reaction (ERIC-PCR)를 이용한 분자유전적 분석을 비교하여 보았으며 병원내 이 균의 유행 상황과 *S. maltophilia*의 역학적 균주 감별법으로서의 이들 방법의 유용성을 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 균 주

1994년에서 1998년 사이 대구시내 2개 대학병원의 입원 환자에서 얻은 임상 가검물로부터 분리된 *S. maltophilia* 68주를 대상으로 하였다. 모든 균주는 순배양한 후 API 20E 및 20NE kit와 Gravenitz<sup>9)</sup>의 생화학적 성상에 따라 동정하였다.

### 항균제 감수성 검사

항균제는 kanamycin (Km), gentamicin (Gm), tobramycin (Tb), amikacin (Ak) 등 아미노배당체 항균제, ampicillin (Ap), amoxicillin (Am), carbenicillin (Cb), ticarcillin (Ti), piperacillin (Pi) 등 penicillin계 항균제, cefotaxime (Ct), ceftazidime (Cd), ceftoxitin (Cx), aztreonam (Az) 등 광범위 cephem 및 monobactam계 항균제와 ampicillin-sulbactam (Ap-sulbactam), amoxicillin-clavulanic acid (Am-clavulanate), ticarcillin-clavulanic acid (Ti-clavulanate), cefoperazone-sulbactam (Cp-sulbactam) 등  $\beta$ -lactam 항균제와  $\beta$ -lactamase 작용 저해제의 복합제, nalidixic acid (Na), ciprofloxacin (Ci), norprofloxacin (No), ofloxacin (Of) 등 quinolone계 항균제 그리고 기타 chloramphenicol (Cm), tetracycline (Tc), minocycline (Mc), sulfisoximidine (Su), trimethoprim (Tp) 등 26종의 항균제를 사용하였다.

각 약제는 적당한 용매에 용해시켜 phosphate buffer 또는 증류수로 희석하여 사용하였다. 항균제 감수성 검사는 Mueller-Hinton agar (MHA, Difco)를 사용한 평판희석법에 의하였다. Trypticase soy broth (TSB, Difco)에서 37°C, 20시간 배양한 균 부유액을 생리식염수로 100배 희석하여 계단 희석된 각 약제를 함유시킨 평판배지에 Steers 등<sup>29)</sup>의 접종용구로 접종한 다음 37°C에서 20시간 배양 후 접종 부위의 균발육 유무를 보아 최소발육저지농도 (MIC)를 판정하였다. 검사방법 및 내성균의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standards<sup>17)</sup>의 기준에 따랐다.

ERIC-PCR (polymerase chain reaction with enterobacterial repetitive intergenic consensus sequences as primer) typing

DNA template는 TSB에 배양한 균을 원심분리한 다음 TE 500  $\mu$ l를 넣고 10분간 끓인 후 원심분

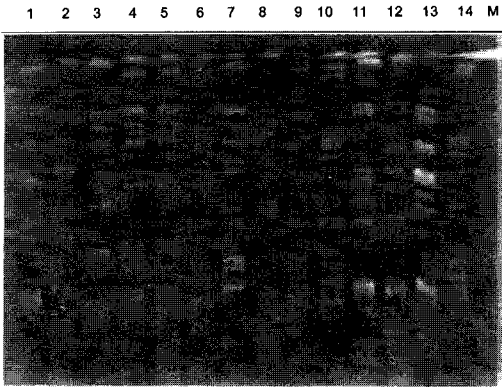
리하여 상등액을 사용하였다.

oligonucleotide primer는 ERIC2 (5'-AAGTAAGT-GACTGGGGTGAGCG-3')로 바이오니아 (주)에 의뢰하여 합성, 정제하여 10 pmol 농도로 희석하여 사용하였다. Template DNA는 1  $\mu$ l를 넣고 10 mM Tris-HCl (pH 8.0); 50 mM KCl; 2 mM MgCl<sub>2</sub>; 각각의 dNTP의 농도가 100  $\mu$ M; 0.4  $\mu$ M primer; 2.5 U의 Taq polymerase (Takara, Japan) 조건 하에서 반응하였다. 변성반응은 94°C에서 1분, 결합반응은 55°C에서 1분, 증합반응은 72°C에서 1분간씩 35주기를 반복하였고, 35주기 이후 마지막 증합반응을 5분간 연장하여 반응하였다. PCR 반응이 끝난 반응액 5  $\mu$ l를 취하여 2% agarose gel에서 50 V에서 1시간 영동하여 증폭된 DNA를 typing 하였다.

### Pulsed Field Gel Electrophoresis

Mold 제작은 CHEF Bacterial Genomic DNA Plug Kit (Bio-Rad)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 시행하였다.

검사 균주의 한 개의 집락만을 취해서 4 ml LB broth에 접종하여 하룻밤 배양하였다. 그런 다음 4 ml LB broth에 계대 배양한 후 37°C에서 OD 600 값이 1.0이 될 때까지 배양하였다. 배양액을 10,000  $\times$  g, 5분간 4°C에서 원심분리한 후, cell suspension buffer (10 mM Tris, pH 7.2, 20 mM NaCl, 50 mM EDTA) 500  $\mu$ l에 현탁하여 50°C에서 정치시켰다. 2% Low melt agarose (2% CleanCut agarose)를 동량의 균 부유액과 재빨리 혼합하여 agarose의 최종농도가 1%가 되게 한 후, 미리 차게 준비한 plug mold에 100  $\mu$ l씩 분주하여 plug를 만들어 4°C에서 15분간 방치해 두었다. 1 mg/ml 농도의 lysozyme (Sigma Chemical Co., USA)이 포함된 lysozyme buffer (10 mM Tris, pH 7.2, 50 mM NaCl, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% sodium lauryl sarcosine) 5 ml에 plug을 넣고, 37°C에서 가볍게 진탕 배양하면서 1시간 정치시켰다. Wash buffer (20 mM Tris, pH 8.0, 50 mM EDTA) 50 ml로 plug를 세척한 후 1 mg/ml 농도의 proteinase K (Sigma Chemical Co., USA)가 포함된 proteinase K reaction buffer (100 mM EDTA, 1% sodium deoxycholate, 1% sodium lauryl sarcosine) 5 ml를 첨가하여 50°C에서 24시간 더 반응시켰다. Plug를 50 ml wash buffer로 25°C에서 가볍게 흔들어 주면서 4시간 이상 충분히 세척하였고, wash buffer를 4회 이상 교체해 주



**Figure 1.** PFGE profiles of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from clinical specimens. Lanes: 1, 98D6; 2, 98K597; 3, 96D3; 4, 98K481; 5, 98K501; 6, 94K178; 7, 95K249; 8, 98K1055; 9, 94K175; 10, 94K144; 11, 94K145; 12, 98K838; 13, 98K722; 14, 94K136; M,  $\lambda$ DNA.

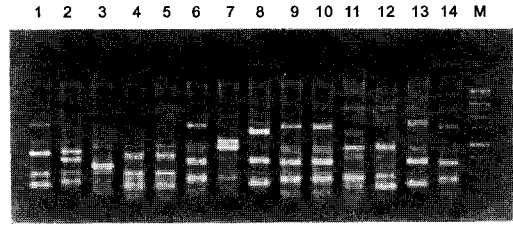
었다. 각 plug 당 제한효소 buffer (Boehringer Mannheim Co. buffer H) 1 ml에 넣고, 25°C에서 가볍게 흔들며 주면서 1시간 정도 반응시킨 후, 제한효소 buffer 300  $\mu$ l에 50 U의 *Xba* I 제한효소 (Boehringer Mannheim Co.)를 첨가하여, 25°C에서 24시간 처리 후, wash buffer 1 ml로 세척하였다. 1% Pulsed Field Certified Agarose로 running gel을 만든 후, agarose gel의 well에 각 plug를 적당한 크기로 잘라 주입하고 동시에 Size Marker로서 Lambda ladder를 넣었다. 그 위에 1% Low melting agarose gel을 넣어주고, 0.5배 농도의 TBE buffer를 이용하여 CHEF-DR III system (Bio-Rad Co, USA)에서 initial pulse 5초, final pulse 40초, 6 V/cm, angle 120°의 조건으로 12°C에서 20시간 전기영동 하였다. 전기영동이 끝난 후 ethidium bromide (1  $\mu$ g/ml)로 gel을 20분간 염색한 다음 증류수로 충분히 세척하여 UV-transilluminator 하에서 관찰한 후 사진 촬영하였다.

## 결 과

### 1. *S. maltophilia* 분리 균주의 항균제 감수성

대학병원 세균 검사실을 통하여 입원 환자의 임상 가검물에서 분리한 68주의 *S. maltophilia*을 대상으로 25종의 항균제에 대한 감수성과 이들 항균제의 최소발육저지농도 (MIC)를 보면 Table 1과 같다.

*S. maltophilia* 분리 균주는 penicillin, cephem, mo-



**Figure 2.** ERIC-PCR profiles of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from clinical specimens. Lanes: 1, 98D6; 2, 98K597; 3, 96D3; 4, 98K481; 5, 98K501; 6, 94K178; 7, 95K249; 8, 98K1055; 9, 94K175; 10, 94K144; 11, 94K145; 12, 98K838; 13, 98K722; 14, 94K136; M, 1 Kb.

nobactam계 등  $\beta$ -lactam 항균제에는 모든 균주가 감수성이 없거나 매우 적었다. Cephem 계열 중 Cd에는 19%가 감수성을 보였으나 대부분의 균주는 Cb와 Ct의 MIC는 64~128  $\mu$ g/ml로 중등도의 내성을 보여주었다. 모든 균주는 Ap와 Am에 256  $\mu$ g/ml 이상의 고도의 내성을 나타내었고 이들과  $\beta$ -lactamase 작용 저해제의 복합제인 Ap-sulbactam, Am-clavulanate에도 고도의 내성을 나타내었다. 그러나 Ti와 Pi에는 각각 16%와 13%의 감수성을 보였으며 Ti과 clavulanic acid 그리고 Cp와 sulbactam 복합제에는 각각 52%와 32%가 감수성이었고 나머지 균주들도 대부분은 감수성과 내성의 기준 범위 사이에 속하였다.

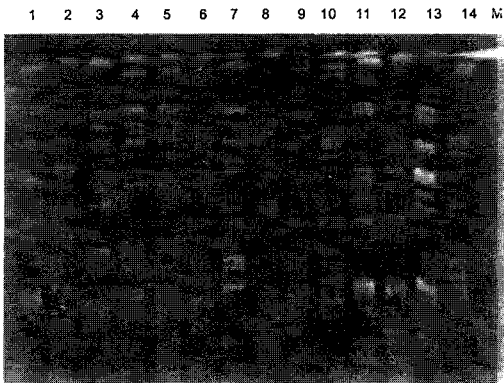
아미노배당체 항균제의 감수성을 보면 Km에 감수성을 나타내는 균주는 없었으며 Gm, Tb, Ak에도 8%만이 감수성을 나타내었다. 아미노배당체의 MIC 분포는 16  $\mu$ g/ml~>512  $\mu$ g/ml로 다양하였다.

*S. maltophilia*는 quinolone계 항균제에 가장 높은 감수성을 보여주었다. Quinolone계 항균제 중 Ci, Of, Na 등에서는 60% 이상의 균주가 감수성이었으며 No에는 이들 보다 감수성의 빈도는 다소 낮으나 대부분의 균주의 MIC는 8~16  $\mu$ g/ml로 내성 기준 경계 부위에 존재하였다.

분리균은 기타 Su (65%)와 Cm (57%)에도 감수성인 균주가 많았다. Tc에는 2%만이 감수성을 나타내었으나 Mc에는 모든 균주가 MIC 2  $\mu$ g/ml 이하로 높은 감수성을 나타내었다. Tp (25%)에도 감수성 균주의 비율이 높지는 않았으나 거의 모든 균주에서 MIC 16  $\mu$ g/ml 이하로 내성 기준 이하에 있었다.

*S. maltophilia* 임상 분리 68주의 항균제에 대한

설성용 등: *Stenotrophomonas maltophilia*의 분자역학적 특성



**Figure 1.** PFGE profiles of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from clinical specimens. Lanes: 1, 98D6; 2, 98K597; 3, 96D3; 4, 98K481; 5, 98K501; 6, 94K178; 7, 95K249; 8, 98K1055; 9, 94K175; 10, 94K144; 11, 94K145; 12, 98K838; 13, 98K722; 14, 94K136; M,  $\lambda$ DNA.

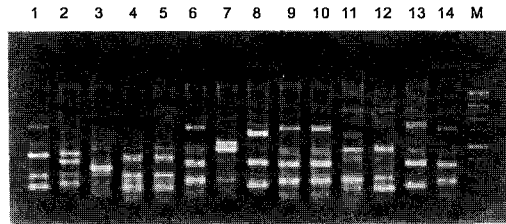
었다. 각 plug 당 제한효소 buffer (Boehringer Mannheim Co. buffer H) 1 ml에 넣고, 25℃에서 가볍게 흔들며 주면서 1시간 정도 반응시킨 후, 제한효소 buffer 300  $\mu$ l에 50 U의 *Xba* I 제한효소 (Boehringer Mannheim Co.)를 첨가하여, 25℃에서 24시간 처리 후, wash buffer 1 ml로 세척하였다. 1% Pulsed Field Certified Agarose로 running gel을 만든 후, agarose gel의 well에 각 plug를 적당한 크기로 잘라 주입하고 동시에 Size Marker로서 Lambda ladder를 넣었다. 그 위에 1% Low melting agarose gel을 넣어주고, 0.5배 농도의 TBE buffer를 이용하여 CHEF-DR III system (Bio-Rad Co, USA)에서 initial pulse 5초, final pulse 40초, 6 V/cm, angle 120°의 조건으로 12℃에서 20시간 전기영동 하였다. 전기영동이 끝난 후 ethidium bromide (1  $\mu$ g/ml)로 gel을 20분간 염색한 다음 증류수로 충분히 세척하여 UV-transilluminator 하에서 관찰한 후 사진 촬영하였다.

결 과

1. *S. maltophilia* 분리 균주의 항균제 감수성

대학병원 세균 검사실을 통하여 입원 환자의 임상 가검물에서 분리한 68주의 *S. maltophilia*을 대상으로 25종의 항균제에 대한 감수성과 이들 항균제의 최소발육저지농도 (MIC)를 보면 Table 1과 같다.

*S. maltophilia* 분리 균주는 penicillin, cephem, mo-



**Figure 2.** ERIC-PCR profiles of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from clinical specimens. Lanes: 1, 98D6; 2, 98K597; 3, 96D3; 4, 98K481; 5, 98K501; 6, 94K178; 7, 95K249; 8, 98K1055; 9, 94K175; 10, 94K144; 11, 94K145; 12, 98K838; 13, 98K722; 14, 94K136; M, 1 Kb.

nobactam계 등  $\beta$ -lactam 항균제에는 모든 균주가 감수성이 없거나 매우 적었다. Cephem 계열 중 Cd에는 19%가 감수성을 보였으나 대부분의 균주는 Cb와 Ct의 MIC는 64~128  $\mu$ g/ml로 중등도의 내성을 보여주었다. 모든 균주는 Ap와 Am에 256  $\mu$ g/ml 이상의 고도의 내성을 나타내었고 이들과  $\beta$ -lactamase 작용 저해제의 복합제인 Ap-sulbactam, Am-clavulanate에도 고도의 내성을 나타내었다. 그러나 Ti와 Pi에는 각각 16%와 13%의 감수성을 보였으며 Ti와 clavulanic acid 그리고 Cp와 sulbactam 복합제에는 각각 52%와 32%가 감수성이었고 나머지 균주들도 대부분은 감수성과 내성의 기준 범위 사이에 속하였다.

아미노배당체 항균제의 감수성을 보면 Km에 감수성을 나타내는 균주는 없었으며 Gm, Tb, Ak에도 8%만이 감수성을 나타내었다. 아미노배당체의 MIC 분포는 16  $\mu$ g/ml~>512  $\mu$ g/ml로 다양하였다.

*S. maltophilia*는 quinolone계 항균제에 가장 높은 감수성을 보여주었다. Quinolone계 항균제 중 Ci, Of, Na 등에서는 60% 이상의 균주가 감수성이었으며 No에는 이들 보다 감수성의 빈도는 다소 낮으나 대부분의 균주의 MIC는 8~16  $\mu$ g/ml로 내성 기준 경계 부위에 존재하였다.

분리균은 기타 Su (65%)와 Cm (57%)에도 감수성인 균주가 많았다. Tc에는 2%만이 감수성을 나타내었으나 Mc에는 모든 균주가 MIC 2  $\mu$ g/ml 이하로 높은 감수성을 나타내었다. Tp (25%)에도 감수성 균주의 비율이 높지는 않았으나 거의 모든 균주에서 MIC 16  $\mu$ g/ml 이하로 내성 기준 이하에 있었다.

*S. maltophilia* 임상 분리 68주의 항균제에 대한

**Table 1.** MIC distribution of antimicrobial drugs to 68 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*

Antimicrobials	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )										No (%) of susceptible strains	
	$\geq 512$	256	128	64	32	16	8	4	2	$\leq 1$		
<b>Penicillins</b>												
Ampicillin	45	23										0
Amoxicillin	65	3										0
Carbenicillin	3	1	21	33	7	3						3 (4.4)
Ticarcillin	5	16	28	4	4	9	1	1				11 (16.2)
Piperacillin	13	34	9	3		7					1	9 (13.2)
<b>Cephems</b>												
Cefotaxim	3	8	35	15	6	1						0
Ceftazidime	2	3	2	16	18	8	10	5	4			19 (27.9)
Cefoxitin	51	15	1		1							0
<b>Monobactam</b>												
Aztreonam	41	10	13	2		1		1				1 (1.5)
<b><math>\beta</math>-lactam / <math>\beta</math>-lactamase inhibitor combination</b>												
Ap / sulbactam <sup>a</sup>	19	41	6		1	1						0
Am / clavulanate	4	23	39									0
Ti / clavulanate	2	2	6	16	7	10	3	15	5	2		35 (51.5)
Cp / sulbactam			7	4	22	13	7	12	3			22 (32.4)
<b>Aminoglycosides</b>												
Kanamycin	11	10	18	18	6	5						0
Gentamicin	3	2	21	9	16	6	3	8				8 (11.8)
Tobramycin	9	18	4	14	7	5	3	8				8 (11.8)
Amikacin	5	3	11	12	29	5	3					8 (11.8)
<b>Quinolones</b>												
Ciprofloxacin					3	2	30	33				60 (88.2)
Norprofloxacin			1		7	16	37	5	1	1		7 (10.3)
Ofloxacin		1					3	4	2	58		60 (88.2)
Nalidixic acid					3	2	30	33				63 (92.6)
<b>Other</b>												
Chloramphenicol					3	2	6	54	3			57 (83.8)
Tetracycline						16	35	15	2			2 (2.9)
Sulfisomidine		3				2	56	7				65 (95.6)
Trimethoprim					1		10	32	25			25 (36.8)

<sup>a</sup>Abbreviation: see text

설성용 등: *Stenotrophomonas maltophilia*의 분자역학적 특성

**Table 2.** Antimicrobial resistance patterns of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates

Resistance pattern		No. of isolates	Strain no.
CmTcSuTpKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	CiNo <sup>a</sup>	1	98D6
CmTc	KmGmTbAkApCb CdCtAz CiNoOf	1	98K597
Tc	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAzNa No	1	94K178
	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz CiNoOf	1	98D5
Cm	TpKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	98D3
Tc	KmGmTbAkApCbPiTi CtAzNa No	1	94K175
TcSu	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	2	95K249,96K076
Tc	TpKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	95K013
Tc	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz No	7	94K142,94K144,94K145,94K174 95K120,96K166,96K522
Tc	TpKm Tb ApCbPiTiCdCtAz CiNo	1	98K1055
Tc	TpKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	98K1144
Cm	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	98D7
Tc	TpKmGmTbAkApCbPi CtAz No	1	97K263
Tc	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	11	94K180,94K327,94K328,95K012 95K067,95K253,98K481,98K680 98K681,98K758,98K1143
Tc	KmGmTbAkApCbPiTi CtAzNa	1	98K560
Tc	KmGmTbAkApCbPiTi CtAz No	4	94K137,94K143,94K179,94K325
	TpKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	98K1145
Cm	KmGmTb ApCbPiTiCdCtAz	1	98D8
Tc	TpKm AkApCbPiTiCdCtAz	1	98K518
Tc	KmGmTbAkApCbPiTi CtAz	4	94K324,94K326,95K254,98K722
Tc	KmGmTbAkApCb TiCdCtAz	1	98K482
Tc	KmGmTbAkApCb CdCtAz No	1	97K060
Tc	KmGmTbAkAp Pi CtAz NoOf	1	97K189
Tc	Km Tb ApCbPiTiCdCtAz No	1	96K159
Tc	GmTbAkApCbPiTiCdCtAz	2	97K056,98K721
	KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz	4	97K622,97K692,98K607,98K524
Tc	KmGm AkApCbPiTi CtAz	1	95K091
Tc	KmGmTbAkApCb CdCtAz	1	98K837
	TpKm AkApCbPiTiCdCtAz	1	98D4
	KmGmTbAkApCbPiTi CtAz	1	94K141
	KmGmTbAkAp PiTiCdCtAz	1	96K161
	KmGm AkApCbPiTiCdCtAz	1	94K140
	GmTbAkApCbPiTiCdCtAz	1	98K1054
Tc	ApCbPi CtAz CiNoOf	1	98K598
	KmGmTbAkApCb CdCtAz	1	98K838
Tc	KmGmTbAkApCb No	1	94K136
	Tp ApCbPiTiCdCtAz	1	97K619
	KmGmTb ApCb CdCtAz	1	98K891
Tc	Km AkApCb CtAz	1	98K501
Tc	TpKm Ap Ct	1	97K528

<sup>a</sup> Abbreviations: see text

Table 3. Genotypic and phenotypic characteristics of 14 selected isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*

Strain no.	Source	PF-ERIC GE PCR	API NE code	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )																									
				Cm	Tc	Mc	Su	Tp	Km	Gm	Tb	Ak	Na	Ci	No	Of	Ap	Am	Cb	Pi	Ti	Cd	Ct	Az	AS	AC	TC	CS*	
98K481	Urine	A	A	1452341	16	16	0.5	16	8	256	32	32	128	8	0.25	8	0.25	512	512	64	64	32	32	256	256	512	128	4	16
98K501	Eye	A	A	1452341	16	16	0.5	32	8	128	4	4	32	4	1	8	0.25	512	512	64	16	8	4	128	128	512	128	64	4
94K136	Wound	B	B	0472341	8	32	2	16	4	64	128	256	64	8	1	16	1	>512	>512	64	16	16	4	16	16	16	256	16	2
94K144	Wound	B	B	0472341	8	16	0.5	16	4	32	128	256	32	8	0.5	16	0.5	512	256	64	>512	256	16	128	512	256	128	4	32
94K175	Wound	B	B	0472341	8	32	2	16	4	64	64	256	32	32	1	16	1	>512	512	32	256	128	8	64	128	256	256	16	32
94K178	Wound	B	B	0472341	8	32	2	16	4	64	128	256	32	32	1	16	1	512	512	128	512	256	32	128	>512	256	256	16	128
98D6	Urine	C	C	0472341	64	32	2	>512	64	512	256	16	256	16	8	32	4	>512	>512	>512	>512	>512	512	512	>512	>512	256	128	128
98K597	Sputum	D	D	0472341	64	16	0.25	32	8	>512	128	512	>512	4	8	32	8	256	512	64	1	16	64	128	256	256	16	64	8
98D3	Sputum	E	E	1452341	64	8	1	8	16	256	16	16	64	8	1	8	1	512	>512	128	>512	256	256	512	512	512	512	128	16
95K249	Ascites	F	F	1472341	8	16	0.5	>512	8	>512	128	64	>512	4	1	8	0.25	512	>512	128	256	128	64	128	>512	256	256	16	32
98K1055	Sputum	G	G	1472341	8	16	0.5	16	16	128	4	8	8	4	4	32	4	256	512	64	256	128	64	128	512	512	128	8	32
94K145	Urine	H	H	1452341	4	16	0.5	16	4	64	32	64	32	8	1	16	1	>512	>512	128	>512	256	32	256	>512	256	256	128	128
98K838	Sputum	I	I	1452341	8	8	0.5	16	8	512	16	64	128	4	1	8	1	256	512	64	16	16	32	128	128	256	128	32	4
98K722	Wound	J	J	1472341	8	16	0.5	16	4	>512	>512	512	>512	4	0.5	8	0.5	256	512	64	64	64	2	32	128	512	128	64	16

\* Abbreviations: see text; AS, ampicillin-sulbactam; AC, amoxicillin-clavulanic acid; TC, ticarcillin-clavulanic acid; CS, cefoperazone-sulbactam.



내성유형을 보면 Table 2와 같다.

다약제 내성은 17종의 항균제에 중복내성인 것부터 5약제에 중복내성인 것까지 40종의 다양한 내성유형을 나타내었다.

가장 다약제 내성인 내성형으로 CmTcSuTpKm-GmTbAkApCbPiTiCdCtAzCiNo으로 quinolone계의 Na와 Of를 제외하고 검사한 모든 항균제에 내성을 나타내었다. 가장 흔한 내성형은 TcKmGmTb-AkApCbPiTiCdCtAz형으로 11주 (16.2%)였고 Tc-KmGmTbApCbPiTiCdCtAz형 (7주) 그리고 TcKm-GmTbAkApCbPiTiCtAzNo, TcKmGmTbAkApCb-PiTiCtAz, KmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz형이 각각 4주씩 이었다. 가장 감수성인 균주는 TcTpKm-ApCt에 내성이었다.

## 2. *S. maltophilia* 분리 균주의 역학적 분석

분리된 *S. maltophilia* 균주의 생화학적인 성상은 거의 동일하였으며  $\beta$ -galactosidase test와 nitrate 환원시험에 의해서만 감별이 가능하였고 API 20E 나 APE 20NE kit를 사용하였을 때 결과는 3종 내의로 단순하였다.

항균제 내성유형 생화학적 성상 그리고 분리연도를 바탕으로 14주를 임의로 선택하여 PFGE와 ERIC-PCR에 의해 얻은 산물의 전기영동시 나타나는 유형 등을 종합 분석한 결과는 Table 3 및 Fig. 1, 2와 같다.

14주에서 PFGE와 ERIC-PCR에 의해 각각 10개의 유형으로 분류되었으며 PFGE와 ERIC-PCR의 성적은 정확히 일치하였다.

PFGE와 ERIC-PCR에 의해 분류된 A형 2주는 1998년에 요와 눈에서 분리된 것으로 동일한 생화학적 성상을 가지나 Gm, Tb, Ak 등 아미노배당체 항균제와 Ti, Pi, Cd, TC, CS 등의  $\beta$ -lactam 항균제에서 4배의 MIC 차이를 보여주었다. B형에 속하는 4주는 모두 1994년 창상과 또한 관련이 있는 봉대에서 분리된 것으로 동일한 생화학적 성상을 보여주었고 봉대에서 분리된 것은 Ap, Am, Cb를 제외한  $\beta$ -lactam 항균제에 다소 다른 MIC를 나타내었지만 다른 3주는 MIC에서 매우 유사한 양상을 나타내었다.

이들을 제외한 요, 객담, 복수, 창상 등에서 분리된 나머지 8주는 PFGE, ERIC-PCR, 생화학적 성상, MIC 등에서 각기 다른 양상을 보여주었다.

## 고 찰

*S. maltophilia*는 자연계나 병원 환경 특히 수도 및 배수시설과 소독액 그리고 환자의 인공호흡기 등에서 자주 분리되어 부패균이나 오염균으로 오인되기 쉬우나 방어기전이 저하된 환자에서는 치명적인 질환을 일으키는 병원내 감염의 대표적인 균종 중의 하나이다<sup>14,15</sup>. 임상적으로 건강인의 감염은 흔치 않으나 전신쇠약, 외과적 수술이나 내재적 catheter 사용 등으로 방어기전이 저하된 환자 특히 혈액종양 환자와 집중치료실에 입원하고 있는 환자에서 감염율이 높다고 알려져 있으며 임상세균 검사실에서 분리되는 비발효성 그람 음성 간균 중 세 번째로 흔한 균으로 보고되고 있다<sup>2,7,9,12</sup>).

일반적으로  $\beta$ -lactam 항균제에 대한 외막의 투과성의 결함과 zinc 의존성 metalloenzyme (L1, Imipenem 같은 carbapenem을 분해시키며  $\beta$ -lactamase 억제제에 내성)과 cephalosporinase (L2,  $\beta$ -lactamase 억제제에 감수성) 등의  $\beta$ -lactamase 산생의 상호작용에 의해<sup>10,13,21,22</sup> 대부분의 *S. maltophilia* 균주가 carbapenem계 항균제에 염색체 유래의 자연 내성을 나타내며 Ct, Cd 등 최근 널리 쓰이는 확장된 항균 범위를 가진 3세대 cephalosporin을 포함한 대부분의  $\beta$ -lactam 항균제와 아미노배당체 항균제에도 내성을 나타내는 다약제 내성균이다<sup>5,7</sup>).

또한 3세대 cephalosporin의 사용은 이 균 감염의 가능성을 높히므로 이러한 항균제를 자주 사용하는 병원에서는 더 높은 비율로 병원내 감염 병원균으로 분리되어 임상적으로 문제가 되고 있다<sup>15,7</sup>.

많은 연구자들은 대부분의 병원 감염성 *S. maltophilia* 균주는 Ct, Cd 등 3세대 cephalosporin와 Az과 같은 monobactam에 내성이라고 보고하고 있고<sup>6,10,11,13,14,25</sup> Khardori 등<sup>11</sup>)은  $\beta$ -lactam 항균제 중 moxalactam에 대해서는 감수성인 균주가 많았다.

대부분의 분리 균주는 Ap, Am, Ct, Cx, Az 등의  $\beta$ -lactam 항균제와 Ap-sulbactam, Am-clavulanic acid 복합제 등에는 대부분의 균주가 내성이었으나 9~11%는 Cd, Ti, Pi 등에 감수성을 나타내었고  $\beta$ -lactamase 억제제의 복합체인 Ti-clavulanic acid, Cp-sulbactam에는 22~35%가 감수성을 나타내었다. 이러한 성적은 Vartivarian<sup>25</sup>) 등의 보고와 거의

일치하는 것으로 이 균의 일반적인 감수성 성적으로 보인다.

이 균은  $\beta$ -lactam 항균제 외에 아미노배당체 항균제에도 거의 대부분이 높은 내성을 나타내는 것으로 알려지고 있으며<sup>10)</sup> 우리의 분리균에서도 Gm, Tb, Ak 등 아미노배당체 항균제에는 8% 이하에서만이 감수성을 나타내었다.

1962년 임상적으로 사용되는 quinolone균 항균제의 첫 번째 요소소독제인 Na가 합성되었고 지난 10년간 200종 이상의 유도체가 합성되었다. 어떤 것들은 광범위의 항균작용을 가지며 약리학적으로도 상당히 개선되었고 그 중 어떤 것은 감염의 예방과 혈액중양 환자의 감염 치료제로 사용되고 있다<sup>3,6)</sup>. Ci 포함한 수종의 quinolone 제제들은 이 균에 항균력을 가지는 것으로 알려져 왔고 실제 임상적으로 사용되어왔다<sup>11,20)</sup>. 그러나 대개의 quinolone 사이에는 교차내성이 있다고 알려져 있고 일부 균주에서는 quinolone에 내성을 나타내고 있으며 quinolone 내성은 Cm 내성이나 minocycline 내성과도 관계있다고 보고되고 있고<sup>13,20)</sup> 이러한 quinolone에 대한 감수성 유형의 변화는 병원에서 예방적으로 자주 사용되고 있음을 말해주고 있다<sup>25)</sup>.

그러나 몇몇 연구자들은 이 균의 경우에 quinoline (다른 항균제도 마찬가지로)의 내성 판정 기준이 되는 표준이 확실하지 않고 Ci와 Of 같은 quinolone에 대한 감수성 균에 대한 quinolone의 MIC가 흔히 구분점 주변에 몰려있기 때문에 현재의 이러한 결과는 조심스럽게 해석되어야 한다고 하였다<sup>3,13,18)</sup>.

분리균에서는 60% 이상의 균주가 Ci, Of, Na 등의 quinolone 제제에 감수성을 나타내고 있었으나 No에는 이들 보다 다소 높은 MIC를 나타내었으나 대부분이 8~16  $\mu$ g/ml로 내성의 기준치 보다는 아래에 있었다.

*S. maltophilia*에 대하여 quinolone을 제외하고 일반적으로 가장 활성이 높은 것은 Tp로 거의 대부분이 감수성이며 이균에 의한 심내막염 및 기타 감염증의 치료에 일차 선택약으로 이용되고 있다<sup>8,13,14,16)</sup>.

우리의 분리균에서는 Tp에 25%가 감수성으로 판정되었으나 나머지 대부분의 균주도 내성의 판정 기준 아래에 있었다. 분리균은 또한 Su에도 높은 감수성을 나타내어 내성을 나타내는 3주는 256  $\mu$ g/ml의 내성을 나타내었지만 감수성인 나머지 균

주들은 16  $\mu$ g/ml 이하로 감수성이 매우 높았다.

Vartivarian 등<sup>25)</sup>은 Mc에는 MIC<sub>90</sub>이 4  $\mu$ g/ml이며 97%가 감수성을 나타내나 Tc에는 항균력이 낮고 하였으며 우리의 분리 분리균에서도 Tc의 MIC는 대부분이 4~16  $\mu$ g/ml로 내성과 감수성의 중간에 있었으나 Mc에는 모든 균주가 MIC 2  $\mu$ g/ml 이하로 높은 감수성을 나타내어 유사하였다.

결론적으로 대학병원의 임상 가검물에서 분리된 *S. maltophilia* 균주는 대부분의  $\beta$ -lactam 항균제와 아미노배당체 항균제에는 높은 내성빈도를 나타내었지만 Ci, Of, Na 같은 quinolone 제제와 Cm, Su에는 대부분의 균주가 높은 내성을 나타내어 이 균에 의한 중증의 감염 치료에 이용될 수 있을 것으로 생각되며 이러한 시험관내 성적이 임상적인 의의를 갖기 위해서는 동물실험이나 임상적인 적용을 통한 치료효과를 확인하여야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

Laing 등<sup>12)</sup>은 집중치료실의 환자는 다른 일반 병실의 환자보다 병원내 감염의 위험성이 훨씬 더 높고 더 빨리 *S. maltophilia*에 감염하는 경향이 있다고 보고했다. 전형적으로 집중치료실의 환자는 더 중증의 병으로 쇠약해져 있어 더 쉽게 기회감염 병원균에 의해 감염되며 집중치료실의 환자에서는 보통 집중적인 광범위 항균제를 투여하며 이는 *S. maltophilia* 감염의 중요한 인자로 작용한다고 보고하였다.

*S. maltophilia*에 감염되는 환자는 단순히 이 균이 정착되어 있는 환자보다 대개 나이가 더 많고 호흡기 질환을 앓고 있는 사람에서 더 흔하며 *S. maltophilia*의 분리빈도의 증가는 쇠약한 환자에서 항균제 사용의 증가와 비례한다고 하였다.

일반적으로 항균제의 치료는 고 위험군 환자에서 내재하는 *S. maltophilia*를 선택하거나 주위 환경 유래의 균에 의한 상부기도나 소화기 등의 정착을 촉발시킨다고 알려져 있으며 *S. maltophilia*의 감염과 관계있는 항균제로는 imipenem을 포함한  $\beta$ -lactam 항균제 특히 광범위 cephalosporin, 그리고 아미노배당체 항균제와 quinolone 제제 등이다.

이러한 광범위 항균제 사용에 기인하는 *S. maltophilia*에 의한 산발적인 원내감염의 가능성과 아울러 유행 균주의 병원내 확산이 의심되어 왔으나 근래까지 균주 사이의 관련성을 규명할 적당한 방법이 알려져 있지 않았다<sup>2,12)</sup>.

*S. maltophilia*는 생물학적 성상이 거의 동일하고 모든 균주는 quinolone 제제, Cm, doxycycline, Tp-

sufamethoxazole 복합제 등 몇몇 항균제를 제외하고는 현재 사용되고 있는 대부분의 항균제에 고도의 내성을 나타내는 양상도 비슷한 것으로 알려져 있어 생물학적 형별이나 항균제 내성양상 등으로 분류하기가 쉽지 않고 내열성인 O 항원을 이용한 혈청학적인 분류방법도 고안되었으나 항혈청이 상품화되어 있지 않기 때문에 이용이 극히 제한적이어서 이러한 전통적인 형별방법으로는 균주를 완벽하게 감별하기가 어렵다<sup>2)</sup>.

분리 균주에서도  $\beta$ -galactosidase와 nitrate 환원능력을 제외하고는 일반적인 생화학적인 성상은 거의 동일하여 이러한 방법으로 감별은 거의 불가능하였다.

근래에는 새로운 분자유전적 분류방법들을 이용하여 원내감염과 관계있는 균주들을 형별하고 있으며 multilocus enzyme electrophoresis, pyrolysis mass spectroscopy, restriction fragment length polymorphism, ribotyping 및 PFGE 등이 시도되고 있으나 대부분은 결과를 판정하기가 너무 복잡하거나 고가의 장비와 숙련된 연구원 그리고 많은 시간이 요구되므로 일반 실험실에서 이용하기는 어려웠다<sup>2,4,7)</sup>.

최근에는 PCR이 다양한 미생물을 감별하기 위해 사용되고 있으며 병원내 감염의 역학조사에서 재현성과 적용 가능성을 확인하고 다른 분자유전적 방법의 감별력과 비교하는 연구가 진행되고 있으며 PCR은 비교적 단순하고 결과 판정까지의 시간이 짧다는 장점을 가지고 있다<sup>26)</sup>.

PCR을 이용한 2종의 형별방법이 알려져 있다. 즉 primer로서 arbitrary primer random amplified polymorphic DNA와 enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence를 사용하는 것이다<sup>24)</sup>.

Bingen 등<sup>2)</sup>은 PCR을 이용한 병원내 감염 *S. maltophilia*의 역학조사에서 모든 병원내 분리주 (9주는 화상병동에서 9주, 역학적으로 관계 없는 20주, cystic fibrosis 환자에서 분리한 9주)는 양 방법에서 다같이 독립적이나 cystic fibrosis 환자에서 분리한 9주는 매우 유사한 profile을 나타내었다고 하였으며 (특히 ERIC-PCR) *S. maltophilia*의 역학적 형별에서 양자 모두 상당한 재현성과 감별력을 가지나 ERIC-PCR profile이 더 쉽게 감별할 수 있다고 하였다.

Gerner-Smidt 등<sup>7)</sup>이 ribotyping으로 병원내 감염 *S. maltophilia*의 역학조사를 실시한 것을 보면 다음과 같다. 분리균은 다양하며 주로 호흡기로부터

분리하였다. 이러한 결과는 환자가 병원에 입원할 때 개개인 자신의 균주를 보유하고 있었거나 아니면 병원 환경에서 획득했을 수도 있으며 후자의 경우에는 매우 여러 종류의 *S. maltophilia*의 오염이 있었을 것이라고 추정하였다.

Laing 등<sup>12)</sup>은 *S. maltophilia*의 병원내 전파는 그렇게 흔하지는 않으나 3차 병원의 집중치료실의 중환자에서 분리한 균주에서는 유전적으로 동질성으로 환자 상이의 전파나 공통의 감염원이 존재하였음을 시사하였다.

*S. maltophilia*가 사람의 신체에 정착하는 것에 관해서는 아직 알려진 것이 별로 없지만 어떤 연구자는 호흡기가 주요 보관원일 것이라고 보고하고 있고 어떤 연구자는 소화기라고 하며, 병원 환경이 원내감염의 주요 감염원일 것이라고 추정해 왔다<sup>7,9,12)</sup>.

본 실험에서는 항균제 내성유형 생화학적 성상 그리고 분리연도를 바탕으로 14주를 임의로 선택하여 PFGE와 ERIC-PCR을 비교하여 보았는데 그 결과는 완전히 일치하였다.

실험 균주 중 동일한 형에 속하는 4주가 있었는데 모두 동일한 생화학적 성상을 보여주었고 MIC에서도 매우 유사한 양상을 나타내었으며 모두 1994년 창상에서 분리된 것으로 미루어 보아 이 병원에서는 창상과 관련이 있는 의료기구나 기타의 요인으로 병원내 유행이 있었는 것으로 추정된다.

이들 균주를 제외한 요, 객담, 복수, 창상 등에서 분리된 8주는 PFGE, ERIC-PCR, 생화학적 성상, MIC 등에서 각기 다른 양상을 나타내는 것으로 보아 별개의 균주들로 생각된다.

이러한 성적으로 미루어 볼 때 병원내 감염 *S. maltophilia*의 역학조사에서 ERIC-PCR은 일반적으로 가장 우수한 것으로 인정되고 있는 PFGE에 버금가는 우수한 감별력을 나타내는 것으로 보인다.

## 결 론

1994년에서 1998년 사이 대구 소재 2개 대학 병원 세균 검사실에서 임상 가검물로부터 분리된 *Stenotrophomonas maltophilia* 68주를 대상으로 25종 항균제의 최소발육저지농도 (MIC) 양상, 생화학적 성상 등 일반적인 분류방법과 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)와 primer로써 enterobac-

terial repetitive intergenic consensus sequence 사용한 PCR (ERIC-PCR) 등의 분자유전적인 분석방법을 비교하여 역학조사를 실시하였다.

1. 모든 균주는 Minocycline에 높은 감수성을 나타내었다. 분리균주의 반수 이상은 sulfisomidine (Su), ciprofloxacin (Ci), Ofloxacin (Of), nalidixic acid (Na) 및 chloramphenicol (Cm)에 감수성을 나타내었고 19~35%는 ceftazidime (Cd), trimethoprim (Tp), Ticacillin-clavulanic acid, cefoperazone-sulbactam에 감수성을 나타내었다.

대부분의 균주는 kanamycin (Km), gentamicin (Gm), tobramycin (Tb), amikacin (Ak) 등의 아미노배당체 항균제와 ampicillin (Ap), carbenicillin (Cb), cefotaxim (Ct), cefoxitin (Cx) 등의  $\beta$ -lactam 항균제에 내성을 나타내었다.

2. 분리한 균주는 5~17제 항균제에 중복내성을 나타내었으며 40종의 내성유형으로 분류되었다. 가장 흔한 내성형은 TcKmGmTbAkApCbPiTiCdCtAz형으로 11주 (16.2%)와 TcKmGmTbApCb-PiTiCdCtAz형 (7주)이었다.

3. 분리한 모든 균주들은  $\beta$ -galactosidase test와 nitrate 환원시험을 제외하고는 동일한 생화학적 성상을 보여주었다. 임의로 선택한 14주 분리균은 PFGE와 ERIC-PCR을 이용하여 10종으로 분류되었으며 두 방법은 동일한 결과를 보여주었다.

14주 중 1994년 창상에서 분리된 4주는 동일한 생화학적 성상을 보여주었다.  $\beta$ -lactam 항균제를 제외한 모든 항균제의 MIC가 매우 유사하여 병원내 환자 사이의 상호감염을 시사하였다. 그러나 8주에서는 검사한 모든 성상에서 각기 다른 양상을 보여주었다.

이러한 결과로 보아 원내감염 *S. maltophilia*의 역학조사를 분석방법으로 ERIC-PCR는 PFGE에 상응하는 유용한 방법이라고 생각되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Babalova M, Blahova J, Lesicka-Hupkova M, Krcmery V Sr, Kubonova K: Transfer of ceftazidime and aztreonam resistance from nosocomial strains of *Xanthomonas maltophilia* to a recipient strain of *Pseudomonas aeruginosa* ML-1008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **14**: 925-926, 1995.
- 2) Bingen EH, Denamur E, Lambert-Zechovsky NY, Bourdois A, Mariani-Kurkdjan P, Cezard J, Navarro J, Elion J: DNA restriction fragment length polymorphism differentiates crossed from independent infections in nosocomial *Xanthomonas maltiphilia* bacteremia. *J Clin Microbiol* **29**: 1348-1350, 1991.
- 3) Canton E, Peman J, Jimenez MT, Ramon MS, Gobernado M: In vitro activity of Spafloxacin compared with those of five other quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* **36**: 558-565, 1992.
- 4) Chatelut M, Dourmes JL, Chabanon J, Marty N: Epidemiological typing of *Stenotrophomonas maltophilia* by PCR. *J Clin Microbiol* **33**: 912-914, 1995.
- 5) Chow AA, Wong J, Bartlett KH: Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended-spectrum  $\beta$ -lactams or aminoglycosides against multiple drug-resistant *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* **32**: 782-784, 1988.
- 6) Dholakia N, Rolston KI, Ho D, LeBlanc B, Bodey GP: Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to Levofloxacin and other quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* **38**: 848-852, 1994.
- 7) Gerner-Smidt P, Bruun B, Arpi M, Schmidt J: Diversity of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* as determined by ribotyping. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **14**: 137-140, 1995.
- 8) Gilardi GL: *Pseudomonas* and related genera, p. 429-441, In A Balows, WJ Hausler Jr, KL Hermann, HD Isenberg, and HJ Shadomy (ed.), Manual of clinical microbiology, 5th ed. American society for microbiology, Washington, DC, USA, 1991.
- 9) Graevenitz von A: *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram-negative bacteria. p. 520-532. In PR Murray, EJ Naron, MA Pfaller, FC Tenover, and RH Tenover (ed.), Manual of clinical microbiology, 6th ed. American society for microbiology, Washington, DC, USA.
- 10) Hupkova M, Blahova J, Kralikova J, Kremery V: Transferable resistance to  $\beta$ -lactams in a nosocomial strains of *Xanthomonas maltiphilia*. *Antimicrob Agents Chgemothor* **39**: 1011-1014, 1995.

- 11) Khardori N, Reuben A, Rosenbaum B, Rolston K, Bodey GP: In vitro susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* **34**: 1609-1610, 1990.
- 12) Laing FPY, Ramotar K, Read RR, Alfieri N, Kureishi A, Henderson EA, Louie TJ: Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol* **33**: 513-518, 1995.
- 13) Lecso-Rornet M, Pierre J, Sarkis-Karam D, Lobera D, Bergogne-Berezin E: Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **36**: 669-671, 1992.
- 14) Morrison Jr AJ, Hoffmann KK, Wenzel RP: Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol* **24**: 52-55, 1986.
- 15) Muder RR, Dummer JS, Lumish RM: Infections caused by *Pseudomonas maltophilia*. *Arch Intern Med* **147**: 1672-1674, 1987.
- 16) Nagai T: Association of *Pseudomonas maltophilia* with malignant lesions. *J Clin Microbiol* **20**: 1003-1005, 1984.
- 17) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performans standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol. 1); Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (Vol. 2), NCCLS, Wayne, Pennsylvania, USA.
- 18) Pankuch GA, Jacobs MR, Rittenhouse SF, Appelbaum PC: Susceptibility of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight  $\beta$ -lactams (including  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob Agents Chemother* **38**: 2317-2322, 1994.
- 19) Paton R, Miles RS, Amyes SGB: Biochemical properties of inducible  $\beta$ -lactamases produced from *Xanthomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* **38**: 2143-2149, 1994.
- 20) Rolston KI, Messer M, Ho DH: Comparative in vitro activities of newer quinolones against *Pseudomonas* species and *Xanthomonas maltophilia* isolated from patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* **34**: 1812-1813, 1990.
- 21) Saino Y, Kobayashi F, Inoue M, Mitsunashi S: Purification and properties of inducible penicillin  $\beta$ -lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* **22**: 564-570, 1982.
- 22) Saino Y, Inoue M, Mitsunashi S: Purification and properties of inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. *Antimicrob Agents Chemother* **22**: 564-570, 1982.
- 23) Schable B, Rhoden DL, Hugh R, Weaver RE, Khardori N, Smith PB, Bodey GP, Anderson RL: Serological classification of *Xanthomonas maltophilia* based on heat-stable O antigens. *J Clin Microb* **27**: 1011-1014, 1989.
- 24) VanCouwenbergh C, Cohen SH, Tang YJ, Gummerlock PH, Silva J Jr: Genomic fingerprinting of epidemic and endemic strains of *Stenotrophomonas maltophilia* by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol* **33**: 1289-1291, 1995.
- 25) Vartivarian S, Anaisse E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K: A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implication for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **38**: 624-627, 1994.