

Prevention of Catheter-related Infections (CRIs) using Ciprofloxacin

Sung Min Jeon^{1,2} and Mal Nam Kim^{1*}

¹Department of Biology, Sangmyung University, 7, Hongji-dong, Jongno-gu, Seoul 110-743, Korea

²Sewoonmedical, Co. Ltd., 236-7, Yongdu-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-070, Korea

Microbial infection provokes one of the most serious complications to the patients with indwelling catheters. Ciprofloxacin (CFX) was added into the catheter materials (polyurethane or silicone) during the manufacturing process to avoid the microbial infection. Efficacy of the catheters containing CFX was investigated by using the *in vitro* zone of growth inhibition test method. The catheters made of polyurethane or silicone exhibited a strong antimicrobial activity against the major catheter-related microorganisms (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* and *E. coli*), when CFX was incorporated into the catheters. Fetal bovine serum (FBS) did not affected antimicrobial activities of the polyurethane catheters with CFX loading of 0.5 and 1.0% (W/W) against *S. aureus* and *S. epidermidis*. However, the polyurethane catheters with 1.0% (W/W) of CFX loading showed a significantly ($P < 0.05$) reduced antimicrobial activity against *E. coli* when the catheters were exposed to FBS. Silicone catheters with 1.0 and 1.5% (W/W) of CFX loading demonstrated effective antimicrobial activity against *S. epidermidis* for at least 2 weeks. These results suggest that the use of catheters containing ciprofloxacin could be effective in preventing catheter-related infections.

Key Words: Catheter-related infections, Polyurethane, Silicone, Ciprofloxacin, Antimicrobial activity

서 론

카테터 (catheter)란 인체에 삽입되는 일종의 의료용 관으로서 체내에 필요한 혈액 제제, 약물, 영양액 등을 투여하거나 체내의 불필요한 분비물들을 몸 밖으로 배액하기 위한 목적으로 중환자실이나 일반 내과 병동 등에서 유용하게 사용되고 있으며, 최근에는 그 사용 빈도가 현저히 증가하고 있는 추세이다 (Polderman et al., 2002b). 그러나, 카테터 삽입 증가에 따른 다양한 합병증들이 보고되고 있어 환자에게 신체적 고통과 함께 심리적 경제적 부담을 가중시키고 있다. 한 예로, 중심정맥 (central venous) 카테터의 경우 미국에서는 연간 5백 만개가 사용되고 있는데, 이러한 카테터를 사용한 환자 중의 5~19%는 동맥천자나 기흉과 같은 기계적인 합병증을, 5~26%는 카테터 균락화나 카테터 연관 혈류 감염과 같은 미생물에 의한 감염성 합병증을, 2~26%는 혈전성 합병증을 수반하는 것으로 보고되어 있다 (McGee et al., 2003). 이 중 미생물에 의한 감염성 합병증은 환자의 병적

상태가 악화되거나 카테터 유치 기간이 연장되거나 카테터 삽입 시 무균 관리가 잘 되지 않았거나, 카테터 조작이 빈번한 경우에 주로 일어난다 (Polderman et al., 2002b).

대부분의 카테터 연관 감염은 catheter hubs나 catheter 삽입 부를 통해 일어나며 (Mermel et al., 2000), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* 및 *Pseudomonas aeruginosa* 등이 관여하는 것으로 알려져 있다 (Haslett et al., 1988; Donlan, 2001; Pascual, 2002). 이러한 연구 결과를 토대로 지난 10년간 두 가지의 카테터 연관 감염 방지 전략이 수립되었다. 즉 미생물이 부착하지 못하도록 카테터 표면을 코팅하거나, 또는 미생물이 생존하지 못하도록 카테터에 항균제를 삽입시키는 방법이다 (Schierholz et al., 1999). 그러나, 카테터 삽입 시 항균제 방출 조절의 실패나 항균제 내성 균주의 출현 등으로 국외에서는 뚜렷할 만한 임상적 성공을 거두지 못하고 있다 (Schierholz et al., 1999; Tambe et al., 2001).

국내의 경우, 현재 카테터 연관 감염을 방지하기 위해 상용화된 제품은 없으며, 대부분이 위에 전술한 바와 같이 이상적인 미생물 제어 능력을 갖추지 못한 외산 카테터에 의존하고 있는 실정이다. 따라서, 이러한 카테터 수입품을 대체하거나 그 문제점을 개선하기 위해서는 국내에서도 독자적인 항균 카테터 제조 기술을 개발하고 상품화하는 일이 시급하다. 이에 본 연구에서는 아직 초기 개발 단계에 있기는 하지만, 카테터 연관 감염을 방지하기 위해 국내 제조 기

* 논문 접수: 2004년 8월 6일

수정재접수: 2004년 9월 8일

† 교신저자: 김말남, (우) 110-743 서울특별시 종로구 홍지동 7

상명대학교 자연과학대학 생물학과

Tel: 02-2287-5150, Fax: 02-394-9585

e-mail: mnkim@smu.ac.kr

Table 1. Catheter characteristics and nomenclature

Nomenclature	Description				Length of specimen (mm)
	Materials	Catheter size (Fr.)	Lumen	Ciprofloxacin content (%)	
PC	Polyurethane	7.5	Single	0.0	10
0.5CFX-PC	Polyurethane	7.5	Single	0.5	10
1.0CFX-PC	Polyurethane	7.5	Single	1.0	10
SC	Silicone	9.0	Single	0.0	10
1.0CFX-SC	Silicone	9.0	Single	1.0	10
1.5CFX-SC	Silicone	9.0	Single	1.5	10

#Abbreviations; PC, polyurethane catheter; SC, silicone catheter; CFX, ciprofloxacin

술로 개발된 카테터 시제품에 대한 항균성을 평가하고 임상에서의 활용 가능성을 알아보하고자 하였다.

본 연구의 대상이 되는 카테터 시제품은 카테터의 주재료로 가장 널리 사용되어 지고 있는 폴리우레탄 (polyurethane) 과 실리콘 (silicone) 고분자 (Polderman et al., 2002a)에 퀴놀론 (quinolone)계 항균제인 ciprofloxacin (CFX)을 첨가제 형태로 배합하여 제조한 것으로, 미생물의 부착을 억제하기 보다는 미생물의 생존을 제어하려는 방향으로 감염 방지 전략을 수립한 것이다. 특히, CFX은 카테터 연관 감염균을 포함한 기타 미생물들도 효과적으로 제어할 수 있는 광범위한 항균스펙트럼을 가지면서 (McEvoy, 2001; Andersson et al., 2003) 인체에 독성이 적은 항균제로 알려져 있어 (McEvoy, 2001), CFX이 함유된 카테터의 경우 임상에서의 활용 가능성이 매우 클 것으로 기대된다. 이에 본 연구에서는 CFX의 함유량이 다른 폴리우레탄 또는 실리콘 카테터 시제품에 대한 항균성을 균종별로 시험하고, 혈청에서의 항균성 변화와 항균 지속성 등을 시험함으로써 카테터 연관 감염 방지에 있어 CFX의 도입이 효과적인지를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 카테터

의료용 고분자인 폴리우레탄 또는 실리콘에 0.5~1.5% (W/W)의 ciprofloxacin (CFX) (Saniver Ltd.)을 첨가한 후 압출성형 (extrusion molding) 과정을 통해 제작된 (주)세운메디칼의 시제품을 사용하였다 (Table 1). 항균물질이 전혀 첨가되어 있지 않은 (주)세운메디칼의 일반 카테터 제품을 위 시제품에 대한 대조군으로 사용하였다. 항균성 시험을 위해 각각의 카테터를 ethylene oxide gas로 멸균한 뒤 catheter hub와 tip 부분을 제외한 catheter 삽입 부위만을 무균적으로 잘라 10 mm 길이의 카테터 시편을 준비하였다.

2. 미생물

본 연구에 사용한 *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923),

Table 2. Liquid culture conditions

Microorganisms	Media	Temperature (°C)	Time (hrs)
Gram positive bacteria			
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	BHIB	37	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)	TSB	37	3
Gram negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	TSB	37	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15522)	TSB	37	5

#Abbreviations; BHIB, brain-heart infusion broth; TSB, trypticase soy broth

Staphylococcus epidermidis (ATCC 12228) 및 *Escherichia coli* (ATCC 25922)는 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경외과로부터 분양 받았으며, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15522)는 상명대학교에 보유된 균주를 사용하였다. 각 균주들의 지수기 액체 배양체를 얻기 위해 nutrient agar 평판배지에 형성된 콜로니를 백금으로 소량 취해 각각의 액체배지에 접종한 다음 37°C에서 호기 진탕 (120 rpm) 배양하였으며, 각 균주의 액체배지와 배양조건은 Table 2와 같다. 지수기 배양체를 수거하여 Mueller-Hinton broth (MHB)에 희석하고 균액의 최종농도가 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ CFU/ml이 되도록 조정하였다.

3. Ciprofloxacin에 대한 감수성 측정

카테터 제조 시 첨가되는 항균제에 대한 세균의 감수성을 시험하기 위해 액체배지 희석법 (broth dilution method)에 따라 최소 억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)를 측정하였다 (Baron et al., 1990; Andrews, 2001). MHB로 2배의 농도 구배를 갖는 0~8 µg/ml 범위의 CFX 희석액을 만든 후, 각각의 희석액을 시험관에 1 ml씩 분주하였다. 여기에 1×10^6 CFU/ml로 미리 조정된 각 균의 지수기 배양체를 각각

1 ml씩 첨가한 후 35~37°C에서 호기적으로 18~20시간 동안 배양하였다. 배양 후 균의 증식이 육안으로 관찰되지 않는 시험관에서의 CFX의 최종농도를 MIC 값으로 결정하였다.

4. Ciprofloxacin이 함유된 폴리우레탄 카테터의 항균성

CFX의 함유량이 0.5%와 1.0% (W/W)로 서로 다른 폴리우레탄 카테터 시편 (7.5 Fr., 10 mm)을 준비한 후 Kirby-Bauer 변법에 따라 항균성을 시험하였다 (Basetti et al., 2001). 그람 양성세균 2종 (*S. aureus*와 *S. epidermidis*)과 그람 음성세균 2종 (*E. coli*와 *P. aeruginosa*)의 지수기 배양체 (1×10^8 CFU/ml)를 멸균된 면봉을 이용하여 Mueller-Hinton agar (MHA) 평판 배지 상에 고르게 도말한 후, 그 위에 ciprofloxacin이 전혀 함유되어 있지 않은 폴리우레탄 카테터 (PC), 0.5% (W/W)의 ciprofloxacin이 함유되어 있는 폴리우레탄 카테터 (0.5CFX-PC) 그리고 1.0% (W/W)의 ciprofloxacin이 함유되어 있는 폴리우레탄 카테터 (1.0CFX-PC) 시편을 수직으로 꽂아 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 각 시편 주변부에 형성된 성장 억제대를 측정하여 CFX의 함유량과 균종에 따른 폴리우레탄 카테터의 항균성을 비교하였다.

5. Ciprofloxacin이 함유된 폴리우레탄 카테터의 혈청에 의한 항균성 변화 관찰

CFX이 함유된 폴리우레탄 카테터를 fetal bovine serum (FBS, Hyclone) 원액에 노출시킨 후 Kirby-Bauer 변법에 따라 항균성을 시험하였다 (Raad et al., 1996; Basetti et al., 2001). FBS에 대한 대조군으로 10 mM phosphate-buffered saline (PBS, pH7.2)을 사용하였다. 3 ml의 FBS 또는 10 mM PBS가 들어 있는 시험관에 0.5CFX-PC 또는 1.0CFX-PC 시편 (7.5 Fr., 10 mm)을 각각 3개씩 첨가한 후 37°C에서 24시간 동안 반응시켰다. 시편을 꺼내어 *S. aureus*, *S. epidermidis*, 및 *E. coli*가 고르게 도말된 MHA 평판배지 상에 수직으로 꽂은 다음, 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. PBS와 FBS에 24시간 동안 노출되었던 각 시편 주변부에 형성된 성장 억제대를 측정하여 FBS가 카테터 항균성에 미치는 영향을 관찰하였다.

6. Ciprofloxacin이 함유된 실리콘 카테터의 항균성

CFX의 함유량이 1.0%와 1.5% (W/W)로 서로 다른 실리콘 카테터 시편 (9.0 Fr., 10 mm)을 준비한 후 폴리우레탄 카테터에서와 같이 Kirby-Bauer 변법에 따라 항균성을 시험하였다. *S. aureus*, *S. epidermidis*, 및 *E. coli*의 지수기 배양체 (1×10^8 CFU/ml)를 각각 멸균된 면봉을 이용하여 MHA 평판배지 상에 고르게 도말하였다. 그 위에 ciprofloxacin이 전혀 함유되어 있지 않은 실리콘 카테터 (SC), 1.0% (W/W)의 ciprofloxacin이 함유되어 있는 실리콘 카테터 (1.0CFX-SC) 그리고 1.5% (W/W)의 ciprofloxacin이 함유되어 있는 실리콘 카

Table 3. Susceptibility of microorganisms to ciprofloxacin

Microorganisms	MIC ^a (µg/ml)
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	0.25
<i>S. epidermidis</i> (ATCC 12228)	0.25
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	0.0075
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 15522)	0.25

^a MIC; minimum inhibitory concentration

테터 (1.5CFX-SC) 시편을 수직으로 꽂아 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 각 시편 주변부에 형성된 성장 억제대를 측정하여 CFX의 함유량과 균종에 따른 실리콘 카테터의 항균성을 비교하였다.

7. Ciprofloxacin이 함유된 실리콘 카테터의 항균 지속성

CFX의 함유량이 1.0%와 1.5% (W/W)로 서로 다른 실리콘 카테터 시편을 10 mM PBS (pH 7.2)에 각각 노출시킨 후 37°C에서 14일간 항균 지속성을 관찰하였다. 1 ml의 PBS에 1.0CFX-SC 또는 1.5CFX-SC 시편 (9.0 Fr., 10 mm)을 3개씩 첨가하는 비율로 하여 시편을 PBS에 각각 노출시켰다. 또한, 시험관 내 PBS를 1일 간격으로 교체해 주면서 0, 1, 3, 5, 7 및 14일째의 시편을 각각 회수하여 Kirby-Bauer 변법에 따른 항균성 시험에 사용하였다 (Basetti et al., 2001). 각 노출시간별로 회수한 시편을 *S. epidermidis*가 고르게 도말된 MHA 평판 배지 상에 수직으로 꽂은 다음, 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 각 시편 주변부에 형성된 성장 억제대를 측정하여 PBS 노출시간에 따른 시편의 항균성 변화 여부를 조사하였다.

8. 통계 분석

실험 성적은 평균 ± 표준편차로 표시하였고, 모든 실험은 2회 이상 실시한 실험 결과를 토대로 통계 분석하였다. 실험 결과의 유의성 검증을 위해 Student's t-test (OriginPro, version 6.1)와 two-way ANOVA를 시행하였으며, P값이 0.05 미만 ($P < 0.05$)인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. Ciprofloxacin에 대한 감수성

CFX이 함유된 카테터 시제품에 대한 항균성을 평가하기 위해 앞서 broth dilution method에 따라 시험 대상인 균주들의 CFX에 대한 감수성을 측정하였다. 카테터 연관 감염의 주 원인균으로 알려진 대표적인 그람 양성균 2종 (*S. aureus*와 *S. epidermidis*)과 그람 음성균 2종 (*E. coli*와 *P. aeruginosa*)의 MIC를 측정된 결과, Table 3에 제시된 바와 같이 *E. coli*의 MIC값이 0.0075 µg/ml로 가장 낮게 나타났으며, *S. aureus*, *S. epidermidis* 및 *P. aeruginosa* 등도 MIC값이 0.25 µg/ml로 나

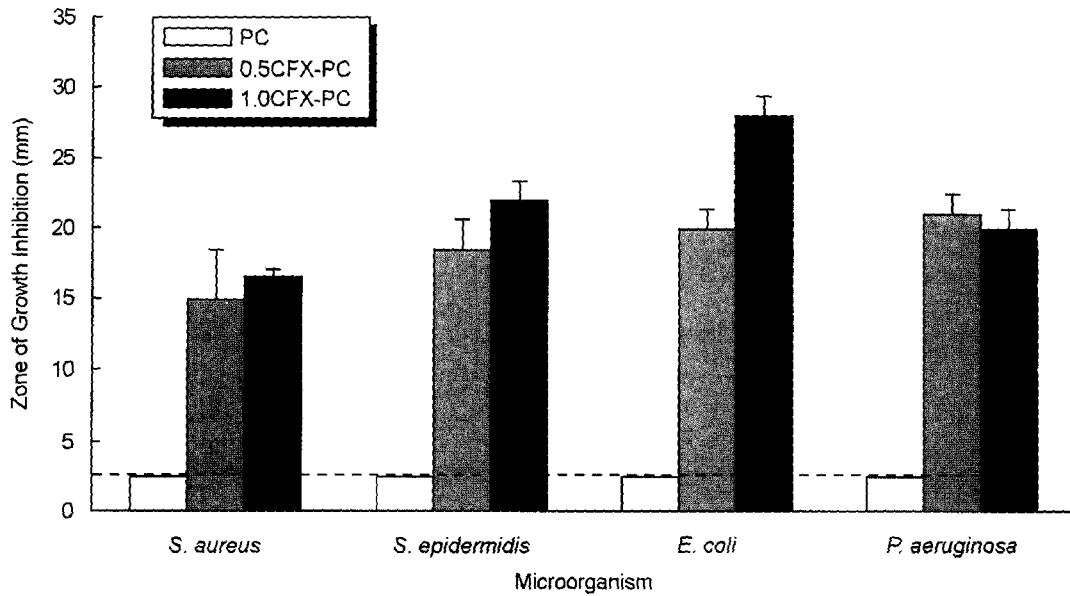


Fig. 1. *In vitro* antimicrobial activities of catheters (0.5CFX-PC and 1.0CFX-PC) against four different microorganisms. Zones of growth inhibition are expressed as mean of the diameter of the zone \pm standard deviation. The horizontal dot line corresponds to the external diameter (2.5 mm) of the catheter (Abbreviations; see Table 1).

타나 액상의 CFX에 대해 모두 높은 감수성을 가짐을 알 수 있었다.

2. Ciprofloxacin이 함유된 폴리우레탄 카테터의 항균성

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. coli* 및 *P. aeruginosa*를 대상으로 CFX이 함유된 폴리우레탄 카테터의 항균성을 시험하였다. CFX이 함유되어 있지 않은 폴리우레탄 카테터 (PC)를 제외한 0.5CFX-PC와 1.0CFX-PC 모두에서 위 4개의 시험 대상 균주에 대한 성장 억제대 (>12 mm)가 형성되었다. 카테터의 항균성은 균종에 따라 다르게 나타났으며 ($P<0.05$), 폴리우레탄 카테터 내 CFX함량에 의해서도 영향을 받는 것으로 나타났다 ($P<0.05$). 특히, 1.0CFX-PC의 항균성은 4개의 균종 중 *E. coli*에서 가장 크게 나타났다 (Fig. 1).

3. Ciprofloxacin이 함유된 폴리우레탄 카테터의 항균성에 있어 혈청의 영향

CFX이 함유된 폴리우레탄 카테터의 항균성이 혈액 단백질에 의해 영향을 받는지를 알아보기 위해 카테터 시편을 FBS에 노출시킨 후 *S. aureus*, *S. epidermidis* 및 *E. coli*가 접종된 평판배지에 각각 이식하였다. PBS와 FBS에 각각 노출시킨 0.5CFX-PC 시편을 *S. aureus*에 이식하여 성장 억제대의 크기를 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며, *S. epidermidis*와 *E. coli*의 경우에도 유의한 차이가 나타나지 않았다 ($P>0.05$). 1.0CFX-PC의 경우에도 PBS에 노출시켰던 시편과 FBS에 노출시켰던 시편을 *S. aureus*에 이식하여 성장 억제대의 크기를 비교한 결과 유의한 차이를 나타

내지 않았다 ($P>0.05$). *S. epidermidis*를 대상으로 한 경우에도 *S. aureus*에서와 마찬가지로 FBS에 의한 항균성의 현격한 감소나 증가 현상은 관찰되지 않았다. 그러나, *E. coli*의 경우에는 FBS에 노출시켰던 시편과 PBS에 노출시켰던 시편으로부터 형성된 성장 억제대의 크기가 통계적으로 유의한 차이 ($P<0.05$)를 나타내어 카테터의 항균성은 FBS에 의해 23% 정도 감소됨을 알 수 있었다 (Table 4).

4. Ciprofloxacin이 함유된 실리콘 카테터의 항균성

S. aureus, *S. epidermidis* 및 *E. coli*를 대상으로 CFX이 함유된 실리콘 카테터의 항균성을 시험하였다. CFX이 함유되어 있지 않은 실리콘 카테터 (SC)를 제외한 1.0CFX-SC와 1.5CFX-SC 모두에서 3개의 균종에 대한 성장 억제대 (>23 mm)가 형성됨을 관찰할 수 있었다. 카테터의 항균성은 균종에 따라 다르게 나타났으며 ($P<0.05$), 폴리우레탄 카테터에서와 같이 *E. coli*에 이식했을 때 가장 큰 성장 억제대 (31 ± 1.4 mm)를 형성하였다 (Fig. 2). 그러나, 폴리우레탄 카테터에서와는 달리 CFX 함량이 다른 실리콘 카테터를 동일 균종에 각각 이식했을 경우에는 그들에 의해 형성된 성장 억제대가 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 이러한 양상은 *S. aureus*와 *S. epidermidis*에서도 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P>0.05$).

5. Ciprofloxacin이 함유된 실리콘 카테터의 항균 지속성

CFX이 함유된 실리콘 카테터의 항균 지속성을 관찰하기 위해 0, 1, 3, 5, 7 및 14일간 PBS에 노출시켰던 각각의 시편

Table 4. Effect of fetal bovine serum on the antimicrobial activities of polyurethane catheters containing ciprofloxacin

Microorganisms	Zone of growth inhibition (mm) ^a			
	0.5CFX-PC		1.0CFX-PC	
	10 mM PBS	FBS	10 mM PBS	FBS
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	5.8±1.3	8.3±1.8	13.8±4.5	11.5±1.8
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	11.5±0.7	15.3±0.6	15.2±2.5	16.2±1.0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18.7±1.2	17.8±1.0	21.3±1.5	16.3±1.5 ^b

Abbreviations; see Table 1. Data are given as the mean ± S.D. (n=3)

^a The zone of growth inhibition includes the external diameter (2.5 mm) of the catheter.

^b $P < 0.05$ compared with that of catheter (0.5CFX-PC) exposed to 10 mM PBS

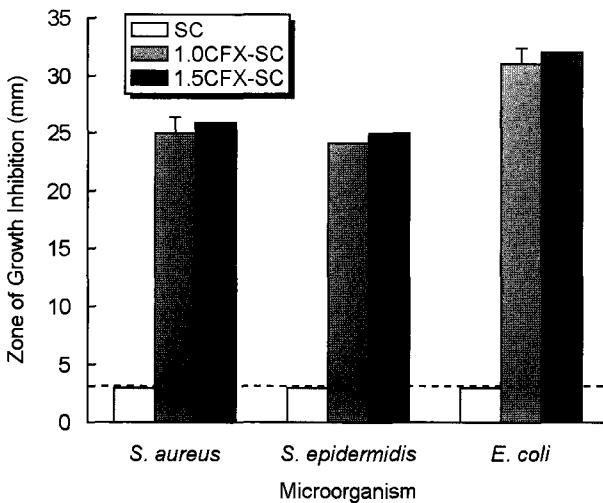


Fig. 2. *In vitro* antimicrobial activities of the catheters (1.0CFX-SC and 1.5CFX-SC) against the test organisms. Zones of growth inhibition are expressed as mean of the diameter of the zone ± standard deviation. The horizontal dot line corresponds to the external diameter (3.0 mm) of the catheter (Abbreviations; see Table 1).

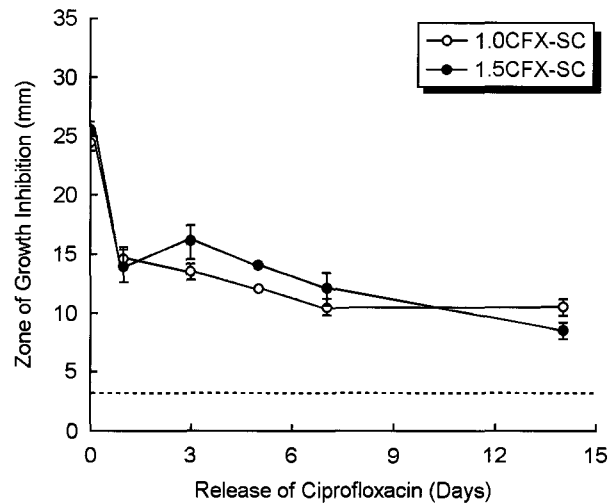


Fig. 3. *In vitro* retention of antimicrobial activities of the catheters (1.0CFX-SC and 1.5CFX-SC) against *S. epidermidis*. Zones of growth inhibition are expressed as mean of the diameter of the zone ± standard deviation. The horizontal dot line corresponds to the external diameter (3.0 mm) of the catheter (Abbreviations; see Table 1).

을 *S. epidermidis*가 접종된 평판배지에 이식하였다. Fig. 3과 같이 PBS에서의 노출시간이 길어짐에 따라 시편 주변부에 형성된 성장 억제대의 크기는 유의하게 감소하는 양상을 보여 주었다 ($P < 0.05$). 특히 PBS에 1일간 노출시킨 후에는 노출 시키지 않은 경우에 비하여 노출 전보다 성장 억제대의 크기가 40% 정도 급격히 감소되는 것을 관찰할 수 있었으며, 그 이후부터 14일까지는 성장 억제대의 크기에 있어 급격한 변동 없이 지속적으로 카테터 외경 (3 mm) 이상의 성장 억제대를 유지하고 있음을 알 수 있었다. 실리콘 카테터 내 CFX 함량에 따른 항균 지속성을 관찰한 결과, PBS에서의 노출 기간에 따른 성장 억제대의 크기에 있어 유의한 차이 ($P > 0.05$)는 나타나지 않았으며, 1.0CFX-SC와 1.5CFX-SC 모두 14일 이상 항균성이 지속되고 있음을 알 수 있었다.

고 찰

현대 의학에 있어 카테터 삽입은 필수 불가결한 외과적 처치 중의 하나로 여겨지고 있다. 그러나, 카테터 삽입에 따른 감염성 합병증이 이환율과 사망률 증가의 요인으로 밝혀지면서 외국에서는 수 년 간 이에 대한 다양한 예방책들이 제시되었다. 국내 역시 카테터 연관 감염에 대한 심각성은 외국과 다르지 않으나, 이에 대한 예방책을 국내 순수한 기술로 마련하기 보다는 많은 부분을 외국 제품에 의존해 왔다. 다행히 최근 들어 항감염 카테터 개발의 필요성과 시급함이 국내에 인식되면서 초기 개발 단계에 있기는 하지만, 국내 기술로 카테터를 제조하고 이에 대한 항균성과 체내 안전성을 평가하는 단계까지 연구가 추진되고 있다.

전신적인 고단위 항균제의 투여는 카테터 연관 감염을 손

쉽게 억제할 수 있는 방법이기도 하지만, 항균제의 방출 조절이 어렵고 내성 균주의 출현 가능성이 높아 감염 방지의 효율성은 떨어지는 단점이 있다. 그러나, 본 연구의 대상이 되는 시제품과 같이 항균제를 직접 고분자에 첨가하여 만든 카테터의 경우에는 고분자가 어느 정도 항균제 방출 조절 기구로 작용할 가능성이 있고 체내 삽입 즉시 미생물을 신속하게 제어할 수 있는 장점이 있기 때문에 감염 예방 차원에서의 활용 가치가 클 것으로 기대된다. 실제, 카테터 시제품이 전술한 바와 같은 작용을 갖는지 알아보기 위해서는 항균성 시험에 사용될 적합한 미생물을 선택하는 작업이 선행되어야 한다. 즉, 시험에 사용될 미생물은 카테터 연관 감염의 주 원인균이어야 하며 동시에 카테터 제조 시 첨가된 항균제에도 감수성을 나타내야 한다. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* 및 *P. aeruginosa*는 카테터를 감염시키는 대표적인 미생물로 알려져 있으며 (Haslett et al., 1988; Donlan, 2001), CFX에 대해서도 매우 높은 감수성을 나타내는 것으로 알려져 있다 (McEvoy, 2001). 이러한 감수성은 CFX 이 세균의 DNA gyrase 소단위와 결합하여 DNA 복제를 방해함으로써 나타나는 현상인데, 특히, CFX의 piperazinyl group이나 fluorine atom 이 *P. aeruginosa*와 일부 그람양성균들의 감수성을 증가시키는 데에 관여하는 것으로 밝혀졌다 (Andersson et al., 2003). 일반적으로 항균제에 대한 미생물의 감수성은 MIC 측정값으로 나타내며, 문헌 상에 제시된 CFX에 대한 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* 및 *P. aeruginosa*의 감수성을 살펴보면, MIC가 각각 0.12~2.0, 0.125~1.0, 0.02~0.13 및 0.03~4.0 µg/ml인 것으로 보고되었다 (McEvoy, 2001). 이에 본 연구에서는 CFX에 대한 감수성 시험균으로 위의 4 균종을 선택하고 MIC를 측정된 결과, Table 3에서와 같이 *E. coli*의 MIC (0.0075 µg/ml)는 문헌에 제시된 값보다 다소 낮아 CFX에 대한 감수성이 매우 높기는 하지만, 전반적으로 나머지 균종들은 모두 문헌에 제시된 감수성 범위 내에 있음을 알 수 있었다. 이와 같이 부유 상태의 시험 균주가 보여 준 CFX에 대한 높은 감수성은 위의 4 균종이 카테터 시제품의 항균성 시험에 적합한 미생물임을 알 수 있다.

MIC 측정에서 얻어진 수치는 CFX를 함유하는 액체를 시험균에 직접 접종하여 얻어진 수치이므로 카테터 시제품이 항균성을 나타내는 데에 필요한 최소 첨가량과는 일치하지 않는다. 따라서, 카테터 제작 시 첨가되는 항균제의 첨가량은 매우 중요하다고 할 수 있다. 항균제를 고분자에 직접 혼합하여 항균 제품을 만들 경우, 고분자나 항균제의 종류에 따라 약간의 차이가 있기는 하지만, 일반적으로 MIC의 50~100배의 양을 첨가하여 혼련 가공하지 않으면 그 효능이 발현되기 어려운 것으로 알려져 있다 (Chang et al., 1995). 본 연구에 사용한 카테터 시제품은 폴리우레탄이나 실리콘 고분자에 항균제인 CFX의 첨가량을 0.5~1.5% 범위로 달리하

여 혼련 가공한 것으로 카테터가 효능을 발현하기에 충분한 것으로 여겨진다. 실제 Fig. 1에서 보여지는 결과들은 폴리우레탄 고분자 내 CFX의 첨가량이 카테터 연관 감염균을 제어하기에 충분하다는 것을 말해 준다. 특히, 0.5CFX-PC보다 1.0CFX-PC에서의 세균 억제대가 전반적으로 더 큰 것으로 측정되어 폴리우레탄 카테터의 경우 CFX의 함유량이 높을수록 항균성도 증가하는 것으로 나타났다. 또한, 카테터의 항균성은 시험 균종에 따라 다르게 나타났는데, 이 중 *E. coli*에 대한 제어 능력은 나머지 3개의 균종들보다 높게 나타나 CFX-PC로부터 방출되는 CFX에 대한 감수성과 유리 상태의 CFX를 대상으로 한 MIC 결과가 유사함을 알 수 있었다.

현재 상용화된 중심정맥 카테터의 대부분은 폴리우레탄 재질로 되어 있다. 폴리우레탄은 실리콘과 더불어 비교적 혈전 형성이 적다고 알려진 고분자이기 때문이다 (Polderman et al., 2002a). CFX-PC의 경우에도 중심정맥 카테터로서의 사용 가능성이 높다고 생각되나, 혈액과의 접촉이 필수적인 중심정맥 카테터의 특성 때문에 정맥 내에 존재하는 혈액 단백질이 CFX-PC의 항균성을 변화시키는 요인으로 작용하는 지를 확인할 필요가 있다. Table 4는 혈액 성분이 전혀 함유되어 있지 않은 PBS를 FBS에 대한 대조군으로 설정하여 항균성을 비교함으로써 혈액 단백질이 CFX-PC의 항균성에 미치는 영향을 살펴 본 것이다. *E. coli*에 대한 1.0CFX-PC의 항균성이 혈청에 의해 다소 감소된 것을 제외하고는 *S. aureus*, *S. epidermidis* 및 *E. coli*에 대한 0.5CFX-PC의 항균성과 *S. aureus*와 *S. epidermidis*에 대한 1.0CFX-PC의 항균성은 혈청에 의해 별로 영향을 받지 않음을 알 수 있다. 0.5CFX-PC의 경우에는 혈액 단백질과의 접촉 후에도 항균성을 유지했으며, 전술한 바와 같이 폴리우레탄 자체가 비교적 혈전 형성의 위험도가 적은 고분자로 알려져 있기 때문에 중심정맥 카테터가 요구하는 중요한 자격 조건을 만족하는 것으로 보여진다. 차후, *in vivo* 동물 실험을 통해 0.5CFX-PC의 항균성이 혈액 단백질에 의해 영향 받지 않는다는 것과 생물학적으로 안전하다는 것이 입증된다면 임상에서 중심정맥 카테터로 충분히 활용할 가치가 있을 것으로 사료된다.

실리콘은 폴리우레탄과 함께 혈전 형성이 적어 혈액과 접촉하는 의료기기의 주재료로 사용될 뿐만 아니라, 요로 카테터나 뇌실배액 카테터와 같이 체내에 불필요한 분비물을 제거할 목적으로 널리 사용되고 있다. 최근에는 항균 기능이 부가된 실리콘 카테터에 대한 요구가 전세계적으로 점차 증대되고 있어 국산 항균 카테터를 개발하고 상품화하지 않는 한 항균 카테터의 수입 의존도는 매년 지속적으로 증대될 것이다. 다행히 본 연구의 대상이 되는 카테터 시제품 중의 하나는 실리콘 고분자에 항균제인 CFX의 첨가량을 1.0%와 1.5%로 각각 달리하여 혼련 가공한 것으로 국내에서 발생하는 카테터 연관 감염균을 제어하는 데에 많은 기여를 할 것

으로 예상된다. Fig. 2에 의하면 이들 실리콘 카테터가 *S. aureus*, *S. epidermidis* 및 *E. coli*와 같은 카테터 연관 감염균을 제어하기에 충분한 항균성을 가진다고 할 수 있다. CFX의 첨가량에 따른 실리콘 카테터의 항균성은 별다른 차이를 나타내지 않아 카테터 내 CFX의 첨가량은 1.0%가 적합한 것으로 사료된다.

카테터를 장기간 삽입하고 있어야 하는 환자의 경우, 카테터 연관 감염균의 지속적인 공격에 대비할 수 있는 특별한 방어 장치가 필요하다. 일반적으로 널리 사용되는 항균 카테터를 사용하면 단기적으로는 이러한 감염 위험률을 감소시키는 데에 다소 도움이 되겠지만, 장기적으로는 카테터 연관 감염을 제어하기 위한 근본적인 해결책이 되지 못한다. 현재 상용화된 대개의 항균 카테터들은 체내에 삽입된 후에 시간의 경과에 따라 카테터 표면 혹은 내부 (lumen)에서 조직 내로 항균물질이 급속히 확산되어 적절한 항균물질의 농도를 장기간 유지하기 어려운 문제점이 있기 때문이다. 본 연구의 대상이 되는 실리콘 카테터의 경우에도 특별한 항균물질의 방출 조절 기구가 없기 때문에 초기의 급격한 항균제 방출 현상이 일어날 것으로 예상되었다. 실제, Fig. 3의 결과를 바탕으로 하여 시간에 따른 CFX의 방출 양상을 추정해보면, 대개의 항균 카테터에서 볼 수 있는 바와 같이 항균제의 초기 방출량이 매우 크다는 것을 알 수 있다. 그러나, 그 이후부터 14일까지는 *S. epidermidis*에 대한 항균성이 지속되는 것으로 보아, 실리콘 카테터로부터 CFX이 비교적 일정하게 방출되고 있음을 알 수 있다. 또한, 실리콘 카테터가 14일 이상 항균성을 지속시키는 데에는 CFX의 첨가량은 영향을 주지 않아 1%의 첨가량만으로도 장기적인 카테터 연관 감염을 방지하는 데에 효과적인 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003. 51: 1-11.
- Andrews JM. Determination of inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2001. 48: 5-16.
- Bassetti S, Hu J, D'agostino RB, Sherertz RJ. Prolonged antimicrobial activity of a catheter containing chlorohexidine-silver sulfadiazine extends protection against catheter infections *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001. 45: 1535-1538.
- Baron LJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey and Scott's diagnostic microbiology (Shanahan JF): Methods for testing antimicrobial effectiveness. 1990. pp 168-188. Mosby-Year Book. Inc. Missouri, USA.
- Chang SH, Kim YH. Antimicrobial additives for plastics. *Polymer Science and Technology.* 1995. 6: 145-150.
- Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. *Emerging Infectious Diseases.* 2001. 7: 277-281.
- Haslett TM, Isenberg HD, Hilton E, Tucci V, Kay BG, Vellozzi EM. Microbiology of indwelling central intravascular catheters. *J Clin Microbiol.* 1988. 26: 696-701.
- McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003. 348: 1123-1133.
- McEvoy GK. AHFS Drug Information 2001: Quinolones 8:22. 2001. pp 739-754. American Society of Health-System Pharmacists. Wisconsin, USA.
- Mermel LA, DO, ScM, Am (Hon). Prevention of Intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2000. 132: 391-402.
- Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect.* 2002. 8: 256-264.
- Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use. Part1: Mechanical complications. *Intensive Care Med.* 2002a. 28: 1-17.
- Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use. Part2: Infectious complications. *Intensive Care Med.* 2002b. 28: 18-28.
- Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis.* 1996. 173: 418-424.
- Schierholz JM, Beuth J, A.F.E. Rump AFE, König, Pulverer G. Anti-infective catheters: A difficult search for effective slow delivery systems. *Mat-wiss U Werkstofftech.* 1999. 30: 869-875.
- Tambe SM, Sampath L, Modak SM. *In vitro* evaluation of the risk of developing bacteria resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother.* 2001. 47: 589-598.