Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 10, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.10.1031
■ Review article : Antibiotics ■

Macrolide계 항균제 내성 출현과 소아에서의 임상적 적용

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최 은 화

= Abstract =

Emergence of macrolide resistance and clinical use of macrolide antimicrobials in children

Eun Hwa Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Macrolide antimicrobial agents including erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin are commonly used in the treatment of respiratory tract infections in children. Newer macrolides that have structural modifications of older drug erythromycin show improved change in the spectrum of activity, dosing, and administration. However, recent studies reported that increasing use of macrolide antibiotics is the main force driving the development of macrolide resistance in streptococci. In particular, azithromycin use is more likely to select for macrolide resistance with *Streptococcus pneumoniae* than is clarithromycin use, a possible reflection of its much longer half life. Recently, erythromycin resistance rates of *S. pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* are rapidly increasing in Korea. Two main mechanisms of acquired macrolide resistance have been described, altered binding site on the bacterial ribosome encoded by the *erm*B gene and active macrolide efflux pump encoded by the *mef* gene. Relationship between the susceptibility of *S. pneumoniae* and the response to macrolides has been shown in studies of acute otitis media, but less clear in cases of pneumonia. This article reviews the spectrum of activity, pharmacokinetic properties, mechanisms of action and resistance, and clinical implication of resistance on the treatment of respiratory tract infections in children. **(Korean J Pediatr 2008;51:1031-1037)**

Key Words : Macrolide, Resistance, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

서 론

Macrolide계 항균제는 호흡기 감염의 대표적인 치료제로 macrocyclic lactone ring을 포함하고 있어서 macrolide계 항균제라고 불린다. Erythromycin은 macrolide 계 항균제 중 가장 오랫동안 사용해 온 경험이 있으며[1], erythromycin의 구조를 변화시켜 항균 범위와 약물 용량 및 용법에 차이를 보이는 새로운 macrolide계 항균제와 ketolide계 항균제(e.g. telithromycin)가 개발되어 사용되고 있다. 이 글에서는 새로운 macrolide계 항균제의 특징을 erythromycin과 비교하여 항균 작용과 범위, 내성 기전 및 임상적 적용에 대해서 살펴보고자 한다. 또한, 최근 우리나라뿐 아니라 외국에서도 중요한 문제로 부상하고 있는 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*)과 A군 연구균(*Streptococcus pyogenes*)의 erythromycin 내성률 증가 및 내성 획득 기전의 변화 양상 등에 대한 문헌을 고찰하여 소아의 호흡기 감염 질환 치료시 항균제의 적절한 선택에 도움을 주고자 한다.

Received : 28 August 2008, Accepted : 5 September 2008
Address for correspondence : Eun Hwa Choi, M.D.
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital
166 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-707, Korea
Tel : +82.31-787-7283, Fax : +82.31-717-7283
E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

본 론

1. 화학 구조와 작용 기전

Macrolide계 항균제는 macrocyclic lactone ring을 기본 구조로 하며, lactone ring의 구조에 따라 14각형(erythromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin), 15각형(azithromycin), 그리고 16각형(josamycin, midecamycin, rokitamycin, spiramycin)으로 분류된다. 이 중 rokitamycin을 제외한 8가지 성분이 국내에서 시판 중이다. 이 중에서 임상적으로 흔히 사용되는 약제는 erythromycin, roxithromycin, clarithromycin 및 azithromycin이고 이 4 가지 약제 중 roxithromycin은 미국에서는 시판되지 않으며 임상 연구 자료가 제한적이다. Erythromycin과 같은 14각형 구조를 갖는 calrithromycin은 6번 위치의 hydroxyl group이 methoxy group으로 치환되었고, azithromycin은 15각형 구조를 가지면서 9A carbonyl group이 methyl-substituted nitrogen으로 치환되었다[2]. 구조적인 특성을 고려한다

면, azithromycin은 macrolide 보다는 azalide계 항균제로 분류하는 것이 더 정확하다[3]. Macrolide는 감수성이 있는 세균의 50S ribosome에 가역적으로 결합하여 transpeptidation, translocation, chain elongation의 과정을 방해함으로써 종국적으로 세균의 RNA 의존성 단백 합성을 억제한다[4].

2. 약동학적 특징(Pharmacokinetic Properties)

Macrolide 제제는 비슷한 항균 범위와 작용 기전을 갖지만 상대적으로 약동학적 특성에는 차이가 있다. 구조적인 변화로 인하여 새로운 macrolide 제제는 erythromycin에 비하여 더 유리한 약동학적 특징을 가지고 있다. Erythromycin은 산성 pH에서 분해되어 흡수되기 때문에 경구 생체이용률(bioavailability)이 불규칙하고 제제의 성분에 따라 차이가 있다. 그러나, 새로운 macrolide 제제는 산에 더 안정적이며 생체이용률이 clarithromycin 55%, azithromycin 37%로 향상되었다[2,3]. 각 macrolide 제제의 1회 용량 사용에 따른 약동학적 특징에는 몇 가지 차이점이 있다 (Table 1). 첫째, azithromycin의 최고 혈청 농도는 clarithromycin에 비하여 약 5배 정도 낮다. 그러나, azithromycin의 세포 및 조직 내 농도는 clarithromycin에 비하여 더 높다. 둘째, azithromycin의 반감기는 약 70시간으로 매우 길기 때문에 1일 1회 용법이 가능하나, clarithromycin은 1일 2회 용법을 필요로 한다. 셋째, 단백 결합은 clarithromycin (60-70%)이 azithromycin (7-50%)에 비하여 더 높다[2,5,6].

Macrolide 제제는 지질에 친화적이기 때문에 체액과 조직 내에 광범위하게 분포한다. Clarithromycin은 조직 내 농도가 혈청 내 농도에 비하여 2-20배 정도 더 높고, azithromycin은 조직 내 농도가 혈청 내 농도에 비하여 10-100배 정도 더 높아서, 위에서 언급한 바와 azithromycin의 조직 내 분포도가 더 높다. 항균제를 마지막 투여하고 24시간이 경과한 후 폐 상피세포를 둘러싼 체액에서의 이 두 가지 항균제의 농도는 혈청 농도의 20배 정도이며, 폐포 대식세포 내에서는 혈청 농도에 비하여 clarithromycin이 400배, azithromycin이 800배 정도 높다고 보고되었다. 그러나, 이 두 가지 약제의 조직내 분포의 차이가 임상적인 치료효과에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다[6].

Table 1. Comparative Pharmacokinetics of Macrolide Antimicrobials*

Parameter	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin
Bioavailability	25	37	55
C_{max} (mg/L)	0.3-0.9	0.4	2.1-2.4
T_{max} (h)	3-4	2	2
$T_{1/2}$ (h)	2-3	40-68	3-5
AUC (mg/L×h)	8	3.4	19

*Mean values after a single 500-mg oral dose
Abbreviations: AUC, area under plasma concentration time curve; C_{max}, peak serum concentration; T_{max}, time to peak serum concentration; $T_{1/2}$, serum half-life.
Table adopted from Zuckerman JM. Infect Dis Clin N Am 2004;18:621-49.[6]

Clarithromycin은 간에서 cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4) 효소에 의하여 대사되어 활성 대사물인 14-hydroxyclarithromycin을 생성한다. 경구 투여량의 30-50%가 대사되거나 혹은 대사되지 않은 상태로 소변으로 배설되고 나머지가 담즙으로 배설된다. Azithromycin은 대부분 대변으로 배설되고 소변으로 배설되는 양은 극히 적으며, clarithromycin과는 달리 cytochrome P-450 효소계와의 상호작용이 없다[3].

3. 항균 범위

Clarithromycin과 azithromycin의 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 지침에서 감수성 기준에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 다음과 같다. 폐구균의 경우, clarithromycin은 MIC 0.25 mg/L 이하, azithromycin은 MIC 0.5 mg/L이하를 감수성 기준으로 삼고, clarithromycin은 MIC 1 mg/L 이상, azithromycin은 MIC 2 mg/L 이상을 내성의 기준으로 삼는다. 포도알균(*Staphylococcus aureus*)에 대해서는 두 가지 약제 모두 MIC 2 mg/L 이하를 감수성, MIC 8 mg/L 이상을 내성의 기준으로 삼는다. *Hemophilus* spp에 대해서는 clarithromycin은 MIC 8 mg/L 이하, azithromycin은 MIC 4 mg/L 이하를 감수성 기준으로 삼고, clarithromycin은 MIC 32 mg/L 이상을 내성의 기준으로 삼는다[7]. 한 가지 주시할 점은 MIC breakpoint를 정할 때, azithromycin은 조직내 농도를 기준으로 정하였으며, clarithromycin은 혈청 농도를 기준으로 정하였다. 또한, clarithromycin은 활성형인 14-hydroxy metabolite의 항균력을 측정한 것이 아니므로 실험실 내 항균력이 실제보다 낮게 평가되었을 가능성이 있다. Table 2에 주요한 세균에 대한 erythromycin, clarithromycin 및 azithromycin의 *in vitro* 감수성 결과를 비교하였다. Clarithromycin은 그람 양성균에 대하여 erythromycin과 비슷한 정도의 항균 효과를 지닌다. 그러나, azithromycin은 그람 양성균에 대한 항균 효과가 erythromycin에 비하여 2-4배 정도 더 낮은 것으로 보고되었다. 두 가지 약제 모두 methicillin 내성 포도알균에는 효과가 없으며, erythromycin에 내성인 streptococci와 staphylococci는 clarithromycin과 azithromycin에 대해서도 역시 내성을 나타낸다. 새로운 macrolide 제제는 *H. influenzae*에 대하여 더 좋은 항균력을 보인다. 실제 clarithromycin은 erythromycin과 비슷한 정도의 효과가 있지만, 활성 대사물인 14-hydroxyclarithromycin의 효과를 합하여 생각한다면 상승효과가 있기 때문에 MIC를 2-4배 정도 낮출 것으로 생각된다[8]. 소아의 비정형 폐렴의 주요 원인인 *Chlamydia pneumoniae*와 *Mycoplasma pneumoniae*에 대해서는 erythromycin이나 새로운 macrolide 제제의 효과가 모두 비슷하며, 임상적 치료 성적의 차이는 없는 것으로 생각된다.

Table 2. Comparative In Vitro Activities of Macrolide Antimicrobials*

Organism	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin
Gram-positive aerobes			
Streptococcus pyogenes			
(erythromycin susceptible)	0.06-0.12	0.12-0.25	0.06-0.12
(*erm*A resistance)	1-32	16-32	2-16
(*erm*B resistance)	>64	>64	>64
(*mef*A resistance)	8-16	8	8-16
Streptococcus pneumoniae			
(erythromycin sensitive)	0.03-0.12	0.06-0.25	0.03-0.12
(erythromycin resistant *erm*B)	≥32	≥64	≥64
(erythromycin resistant *mef*A)	8-16	8-16	8
Gram-negative aerobes			
Haemophilus influenzae	8	2-4	4-16
Moraxella catarrhalis	0.125-0.25	0.06-0.12	0.12-0.25
Legionella pneumophila	0.12-2	0.25-2	0.06-0.25
Neisseria gonorrhoeae	0.5	0.25	
Other pathogens			
Chlamydla pneumoniae	0.06-0.25	0.125-0.25	0.03-0.06
Mycoplasma pneumoniae	≤0.015-0.06	≤0.015	≤0.015-0.03

*Values expressed as MIC_{90} (mg/L); ranges are caused by the different values reported in references
Table adopted from Zuckerman JM. Infect Dis Clin N Am 2004;18:621-49.[6]

4. 내성 기전 및 임상적 사용

Macrolide에 대한 내성 획득 기전은 크게 두 가지로 밝혀졌다. 첫째는 세균의 *erm*B 유전자에 의하여 코딩된 methylase가 세균의 라이보조옴에 항균제가 결합하는 부위를 변화시켜 나타나는 내성으로 일반적으로 고도 내성으로 표현된다. *erm*B 유전자에 의한 표적 부위의 변화로 인한 내성은 erythromycin, azithromycin 및 clarithromycin과 같은 모든 macrolide 뿐만 아니라, lincosamide와 streptogramin B 항균제에도 모두 내성을 보이므로, MLSB형이라고 부르기도 한다. 둘째는 *mef* (macrolide efflux) 유전자에 의해 코딩되는 macrolide efflux pump에 의한 기전으로 낮거나 중등도의 내성을 나타낸다[9, 10]. 이러한 두 가지 기전은 폐구균, 포도알균 및 다른 연구균과 같은 대부분의 그람양성균에 대한 내성 획득 기전으로 설명된다. 이러한 내성 획득 기전과 대조적으로 *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* spp 및 *Acinetobacter* spp 등은 내재적 내성을 보이는데, 이는 이들 세균의 outer cell envelope의 투과성이 낮기 때문에 항균제가 투과되지 못하기 때문이다. 새로운 macrolide 제제는 erythromycin에 비하여 그람 음성균에 대한 항균범위가 더 우수하기 때문에 erythromycin에 내성인 균주 중 일부는 새로운 macrolide 제제에 대하여 감수성을 보일 수도 있다.

Macrolide계 항균제의 사용이 증가함에 따라 내성을 획득한 균주가 증가하는데, 이러한 연관성은 224명의 건강한 자원자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구의 결과에서 확실하게 밝혀진 바 있다[11]. 자원자에게 각각 azithromycin, clarithromycin 및 위약을 투여하고 인두 균총에서 분리된 연구균의 내성률을 관찰하였다. 항균제를 투여하기 전 연구균의 macrolide 내성률은 26-30%이었다. 위약군에 비하여 azithromycin과 clarithromycin은 macrolide 내성률을 증가시켰는데, 항균제 사용 4-8일만에 내성률이 최고에 달하였으며, 위약군이 사용 전에 비하여 4% 증가한 것에 비하여 항균제를 사용한 경우에는 50% 증가하였다[11]. 두 가지 항균제 중 azithromycin을 사용한 경우 내성률이 더 많이 증가 하였다. 이러한 결과는 아마도 azithromycin의 반감기가 훨씬 더 길기 때문인 것으로 생각한다.

5. 폐구균의 macrolide 내성과 임상적 의의

1) 폐구균의 macrolide 내성

폐구균이 macrolide에 대한 내성을 획득하는 기전은 위에서 설명한 바와 같은 두 가지 방법에 의한다. *erm*B 유전자에 의한 결합 부위 단백의 변화로 인한 내성인 경우에는 erythromycin에 대한 MIC >64 μg/mL의 고도 내성을 나타내며, 항균제의 용량을 증가하여 농도를 높인다 하더라도 효과는 없을 것으로 생각된다. *mef* 유전자에 의한 내성인 경우에는 대개 MIC <16 μg/mL 정도의 낮은 내성을 보인다. 이론적으로는 efflux를 극복할 수 있을 정도로 항균제 용량을 증가시켜 사용하면 *mef* 유전자 발현에 의한 내성은 macrolide로도 치료 가능하며, 또한 clarithromycin과 azithromycin이 erythromycin에 비하여 폐구균에 대한 항균효과가 더 우수하기 때문에 이 두 가지 약제가 *in vivo*에서는 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 그러나, *mef* 유전자를 발현하는 균주의 MIC가 과거에 분리되었던 균주의 MIC에 비하여 점차 증가하는 추세이기 때문에 macrolide의 치료에 대하여 효과를 보일 가능성이 적을 것으로 점차 이해되고 있다[12].

이러한 두 가지 내성 기전의 유전자 분포는 각 나라와 시대 및 폐구균 백신 접종 정책에 따라 차이가 있다. 2000-2003년 사이에 미국에서 분리된 폐구균의 macrolide 내성률은 약 29% 정도로 보고되었는데, 이 중 1/3 (전체 균주의 8%)는 *erm*B 유전자를 가지고 있어서 clindamycin에도 내성을 보였다. 나머지 2/3 균주는 *mef*A 유전자를 포함하였다. *mef*A 유전자를 포함한 균주는 이전에 비하여 증가하는 추세인데, 이는 macrolide의 사용이 증가함에 따라서 나타난 현상으로 이해된다[13, 14]. 비슷한 시기인 1998-2002년에 스페인에서 분리된 폐구균의 macroldie 내성률은 미국과 비슷하였으나, *erm*B 유전자에 의한 내성이 대부분이었다[15]. 2000-2001년 사이에 아시아 지역에서 분리된 폐구균의 erythromycin 내성률은 전체적으로 55%이었는데, 베트남이 92%, 우리나라는 81% 정도로 나타나, 우리나라 분리 균주의 erythromycin 내성률은 매우 높은 것으로 나타났다[16]. 1991-1993년까지 서울대학교어린이병원에서 치료받은 소아의 임상 검체로부터 분리된 폐구균의 erythromycin 내성률은 52%이었으며[17], 그 이후 1995-2005년까지 같은 기관에서 치료받았던 5세 미만 소아의 임상 검체에서 분리된 폐구균 183 균주에서는 한 균주만이 erythromycin 감수성이었고, 나머지 균주는 모두 내성으로 나타났다. 그리고, 내성 균주 중 *mef*A 양성 1.6%, *erm*B 양성 48.9%, *mef*A와 *erm*B 모두 양성 49.5%로, 거의 대부분의 균주가 erythromycin에 대한 고도 내성을 나타내는 것으로 밝혀졌다[18]. 다른 기관에서 분리된 폐구균 균주에서도 erythromycin에 대한 내성률이 2세 미만 소아에서 93.3%, 2-15세 소아에서 81.5%로 나타나, 국내에서 분리되는 폐구균의 erythromycin 내성률은 매우 높으며, 특히 어린 연령의 소아에서 분리된 균일수록 내성률이 높음을 알 수 있다[19].

2) Macrolide 내성과 치료 적용

폐구균의 macrolide 내성과 치료 성적의 연관성에 관한 연구는 소아의 급성 중이염과 지역사회 획득 폐렴의 연구에서 주로 이루어졌다. 소아의 급성 중이염의 치료에는 다양한 항균제가 사용되며, 많은 임상 연구에서 β-lactam과 macrolide 항균제가 급성 중이염의 치료에 효과적이라는 결과들을 발표하였다. 그러나, 대부분의 연구가 임상 증상의 개선으로 그 효과를 판정하였고, 원인균을 증명한 후 세균 사멸에 대한 미생물학적 치료 성적으로 효과를 증명한 경우는 매우 드물다. 그러나, 급성 중이염 환자의 약 60%는 항균제 치료 없이도 자연적으로 호전되는 경과를 밟기 때문에, 임상 증상의 개선으로 효과를 평가한 임상 연구에서는 항균제의 효과가 실제보다 과대 평가될 수 있으며, 항균제 종류에 따른 치료 효과에 차이가 있다 하더라도 발견되지 않을 수 있다. Dagan 등은 급성 중이염 소아를 대상으로 amoxicillin/clavulanate (45/6.4 mg/kg/day, 10일 요법)와 azithromycin (10 mg/kg 1일, 5 mg/kg 2-5일) 으로 치료하고 임상 효과와 세균학적 효과를 비교한 결과, 세균학적 치료 성공률이 *H. influenzae*에 대해서 amoxicillin/clavulanate 89%, azithromycin 39%, *S. pneumoniae*에 대해서 각각 90%와 68%인 것으로 보고하여, 세균 사멸에 대한 효과는 amoxicillin/clavulanate가 더 우수하였다[20]. 또, azithromycin으로 치료하였을 때 MIC <0.5 μg/mL로 완전히 감수성인 균주에 의한 중이염의 치료 성적이 MIC >2 μg/mL으로 약간 증가하였으나 감수성 범위에 있는 균주에 비하여 더 우수한 결과를 보여 주었다[20]. 임상 경험을 바탕으로 한 고찰에서도 azithromycin에 감수성인 폐구균에 의한 급성 중이염의 치료율은 95%이나, 내성인 경우의 치료율은 20%에 불과하다고 보고하여[21], 폐구균의 macrolide 내성 정도와 급성 중이염 치료 성적간에는 확실한 연관성이 있는 것으로 보인다. 2004년 미국소아과학회의 급성 중이염 치료 지침에서도 macrolide 항균제는 1차 혹은 2차 선택 약제로 권장되지 않으며, β-lactam 계 항균제에 제1형 과민반응이 있을 때 대체 약제로 사용하도록 권장하고 있다[22].

폐렴에 대한 macrolide 내성의 영향은 지역사회 획득 폐렴의 치료 성적에 대한 연구에서 주로 이루어졌는데, 이는 폐구균이 지역사회 획득 폐렴의 주요한 원인이기 때문이다. 많은 연구에서 clarithromycin과 azithromycin로 지역사회 획득 폐렴을 효과적으로 치료하였다고 보고하였다[23, 24]. 그러나, 이들 약제로 치료에 실패한 증례들이 많이 보고되었으며, 치료에 실패한 증례들에서 azithromycin 치료 실패와 *in vitro* 내성의 연관성이 있다고 보고한 연구들이 있다[25, 26]. 즉, 급성 중이염과는 달리 폐렴에서는 macrolide 내성과 치료 성적의 연관성이 명확하지 않은 것처럼 보인다. 이는 아마도 지역사회 획득 폐렴은 원인균을 밝힐 수 없는 경우가 많고, macrolide계 항균제가 1차 약제인 β-lactam계 항균제와의 병합요법으로 선택된 2차 약제로 사용되었기 때문에 결과를 해석하기 곤란한 이유에 기인하였을 것으로 생각된다[25]. 따라서, 위에서 언급한 내용을 종합할 때, 우리나라에서 분리되는 폐구균의 erythromycin 내성률과 내성 정도가 매우 높고, macrolide 내성이 급성 중이염, 급성 부비동염 및 지역사회 획득 폐렴의 치료 성적에 영향을 미칠 가능성이 높기 때문에 폐구균이 주요 원인균인 급성 중이염, 급성 부비동염 및 지역사회 획득 폐렴에서 폐구균의 치료를 목적으로 macrolide 제제를 1차 항균제로 선택하는 것은 바람직하지 않을 것으로 생각된다.

6. A군 연구균의 Macrolide 내성

β-용혈성 연구균의 penicillin 내성인 균주는 아직까지 전세계적으로 보고된 바 없으나, erythromycin 내성률은 연구시기, 나라와 지역, 내성 균주의 유행과 전파 정도 및 새로운 내성형의 출현, erythromycin 사용량 등에 따라 다르다. Seppala 등은 1988-1990년까지 핀란드에서 분리된 균주의 erythromycin 내성률을 20%로 보고하였고[27], 이태리에서도 1990-1993년에는 erythromycin 내성 균주가 10% 미만(8.2-8.8%)이었지만, 1994년에는 16.2%로 증가하였다[28].

A군 연구균의 내성 표현형은 erythromycin과 clindamycin의 이중 디스크법(double disc method)에 의해 구성형(constitutive), 유도형(inducible) 및 M형으로 분류된다(Table 3). Ery-

Table 3. Mechanisms of Acquired Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*

Mechanism	Gene	Organism	Phenotype	
Alteration of binding site	*erm*B	*S. pyogenes*	Constitutive	MLS_B (R) MIC to EM >64 μg/mL
			Inducible	EM (R), clindamycin (S) Positive double disc test
		S. pneumoniae	High level resistance	MLS_B (R) MIC to EM >64 μg/mL
Macrolide efflux pump	*mef*	*S. pyogenes*	M phenotype	EM (R), clindamycin (S) Negative double disc test
		S. pneumoniae	Low level resistance	MIC to EM <16 μg/mL

Abbreviations : R, resistant; S, susceptible; MLS_B, macrolide-lincosamide-streptogramin B; EM, erythromycin; MIC, minimal inhibitory concentration

thromycin 내성 표현형의 분포는 국가나 지역마다 다르다. 대개 구성형은 erythromycin과 clindamycin에 고도내성을 보이고 M형은 erythromycin에 중등도 내성이고 clindamycin에 감수성이다. 유도형은 clindamycin에 감수성이지만 내성이 유도된다. 이러한 erythromycin의 내성 기전 역시 지역이나 국가마다 다르게 보고된다. 캐나다 온타리오 지역에서 분리된 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성 기전은 M형 70%, 유도형 27%, 구성형 3%로서 구성형 내성은 매우 드물었다[29]. 미국에서 2002-2003년 사이에 분리되었던 *S. pyogenes*의 macrolide 내성률은 erythromycin 6.8%, azithromycin 6.9%, clarithromycin 6.6%로 보고하였으며, 이들 내성 균주의 내성 표현형은 구성형 9%, 유도형 47%, M형 44%로 확인되었다[30]. 우리나라에서는 1994년에 분리된 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률이 2%로 낮았지만, 1998년에는 16%로 보고되었고[31], 2000년 서울과 경남 지역 소아에서 분리된 균주의 erythromycin 내성률은 14.2%로 나타났다[32].

진주에서 2001-2002년에 인두염 소아 125명과 무증상 초등학생 98명의 인두 검체에서 분리된 A군 연구균의 erythromycin의 내성률은 48.9%로 나타났고, 내성 표현형은 구성형 49균주(45%), M형 60균주(55%)이었으며, 유도형 내성을 보이는 균주는 없었다[33]. 또한, 원주에서 1990-1999년에 분리된 A군 연구균의 표현형은 M형 36.8%, 유도형 31.6%, 구성형 31.6%로서, 진주의 연구 결과와는 차이를 보였고 원주에서 시행된 이전 연구 결과에 비하여 구성형 표현형이 증가하는 양상이라고 보고하였다[34, 35].

많은 연구들에서 A군 연구균의 macrolide 내성 증가는 macrolide계 항균제 사용의 증가와 일치한다고 알려졌다. 일본에서는 1971년 2%이던 내성률이 1975년 62%로 증가하였고, 이러한 내성균의 증가는 시기적으로 erythromycin의 사용량 증가와 일치하였다[36]. 또한 1980년대에는 erythromycin 내성률이 현저히 감소하였는데, 이는 macrolide계 항균제 사용량 감소가 중요한 역할을 한 것으로 생각된다[37]. 우리나라에서는 erythromycin 사용량은 최근 감소하고 있으나, azithromycin, clarithromycin 등 새로운 macrolide계 항균제 사용량은 증가하고 있다[38].

이러한 결과를 종합하면, 국내에서 분리되는 급성 인두염의 주요 원인균인 A군 연구균의 erythromycin 내성률은 약 50% 정도이며, 내성 기전 또한 고도 내성을 나타내는 구성형 표현형이 차지하는 비율이 증가하는 추세이므로 인두염의 경험적 치료제로 macrolide 항균제를 1차적으로 선택하는 것은 바람직하지 않은 것으로 생각된다. Macrolide계 항균제는 A군 연구균 감염에 의한 급성 인두염의 치료에서 penicillin 과민성 환자에게 대체 약제로 선택된다.

7. *Mycoplasma pneumoniae*에 대한 내성

과거에는 erythromycin과 새로운 macrolide계 항균제에 대한 *M. pneumoniae*의 내성은 없다고 알려 졌으며, *M. pneumoniae* 감염증의 치료를 위하여 항균제 감수성 검사를 시행할 필요가 없다고 생각되었다. 그러나, 최근 macrolide에 내성을 보이는 균주들이 보고되고 있으므로[39] 내성 균주에 대한 추이를 관찰해야 할 필요가 있다. Table 3에 요약된 바와 같이 *M. pneumoniae*는 모든 약제에 대한 MIC가 상당히 낮기 때문에 권장 용량으로 경구 투여하였을 때 항균력이 있을 것으로 예측되며, macrolide 종류에 따른 치료 성적의 차이는 없을 것으로 생각된다[40]. *M. pneumoniae*에 대한 유사한 항균력을 가짐에도 불구하고, 임상적으로는 위장관 부작용이 더 적고, 1일 1회 혹은 2회로 투여하기 때문에 약물 순응도를 높일 수 있다는 장점 때문에 erythromycin보다 가격이 더 비싼 새로운 macrolide 제제를 더 선호하게 된다. 특히, azithromycin은 다른 약제에 비하여 복용 기간도 3-5일로 짧기 때문에 점차 그 사용량이 증가하고 있는 실정이다. 그러나, azithromycin은 약물 반감기가 68-72시간으로 매우 길며 세포 및 조직 내 농도는 매우 높은 반면, 혈청 농도가 낮은 특징을 가지고 있다. 따라서, 세포 내 세균에 대한 효과는 기대할 수 있지만, 세포 외 세균에 대하여는 오히려 불리하고, 항균제가 세포 내에서 주변의 세포 외로 방출되어 장기간 suboptimal 농도를 유지하기 때문에 macroldie 뿐 아니라 β-lactam계 항균제에 내성인 균주를 선택하여 증가시킬 소지가 있다. Kastner와 Guggenbichler는 호흡기 감염증 소아를 clarithromycin과 azithromycin으로 치료하고 상기도에서 호흡기 검체를 각각 치료

후 1주, 2주, 3주, 4주 및 6주에 채취하여 macrolide에 내성을 보이는 세균이 집락화하는지를 관찰하였다. 치료 후 6주째에 azithromycin으로 치료받았던 소아 60명 중 85%가 macrolide에 내성인 균주로 집락화되었던 반면, clarithromycin으로 치료받았던 소아 60명 중 17%만 내성균으로 집락화되어, 내성균 집락률에 현저한 차이를 보였다[41]. 따라서, 호흡기 감염에서 macrolide 항균제를 선택할 때는 간편한 복용 방법과 순응도를 선호하는 것도 필요하지만, 내성균의 선택으로 인하여 파생될 심각한 문제점을 고려하여 항균제를 선택하는 것이 바람직하겠다.

결 론

다양한 macrolide 제제는 비슷한 작용 기전과 항균 범위를 가지지만, 화학 구조를 변형하여 개발된 새로운 macrolide 제제는 erythromycin에 비하여 경구 생체이용률 향상, 반감기 연장, 조직내 농도 증가, 항균 범위 확대 및 위장관 장애의 감소 등과 같은 약동학적 성질을 향상시켰으며, 이로 인하여 약물 순응도를 개선시키는 효과가 있었다. 그러나, macrolide 항균제의 사용 증가는 내성 균주를 선택하여 macrolide 내성률의 증가를 초래하였다. 특히, 반감기가 긴 azithromycin은 다른 제제에 비하여 macrolide 내성 폐구균의 출현과 연관성이 있다는 연구 결과가 발표되고 있다. 우리나라 소아에서 분리된 폐구균과 A군 연구균에서도 macrolide 내성률은 급속하게 증가하며, 고도 내성을 나타내는 기전에 의하여 발현되기 때문에, 소아 감염 질환의 치료에 있어서 경험적 항균제를 선택할 때는 항균제 사용의 필요성을 우선 신중하게 판단하고, 항균제를 투여하여야 할 경우에는 감염의 원인균과 항균제 감수성 양상을 고려하여 적절한 항균 요법을 시행하여야 할 것으로 생각된다.

References

1) Klein JO. History of macrolide use in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997;16:427-31.
2) Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. Ann Pharmacother 1992;26:1099-108.
3) Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. Clin Pharm 1992;11:137-52.
4) Hansen LH, Mauvais P, Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. Mol Microbiol 1999;31:623-31.
5) Ballow CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. Ann Pharmacother 1992;26:1253-61.
6) Zuckerman JM. Macrolide and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin N Am 2004;18:621-49.
7) National Committee for Clincal Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 18th ed. NCCLS document M100S18. Wayne, PA:NCCLS, 2008.
8) Hardy DJ, Swanson RN, Rode RA, Marsh K, Shipkowitz NL, Clement JJ. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1407-13.
9) Douthwaite S, Hansen LH, Mauvais P. Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA. Mol Microbiol 2000;36:183-93.
10) Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1267-72.
11) Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007;10;369:482-90.
12) Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. Lancet 2005;365:855-63.
13) Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. JAMA 2001;286:1857-62.
14) Doern GV. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Clin Infect Dis 2001;33(S):S187-92.
15) Perez-Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, Garcia-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Garcia-de-Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3334-40.
16) Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2101-7.
17) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis 1995;20:826-35.
18) Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. Emerg Infect Dis 2008;14:275-81.
19) Lee TJ, Chun JK, Choi KM, Yong DE, Lee KW, Kim DS. Trends in serotype distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A single center experience from 2001 to 2006. Korean J Pediatr Infect Dis 2006;13:115-23.
20) Dagan R, Johnson CE, McLinn S, Abughali N, Feris J, Leibovitz E, et al. Bacteriologic and clinical fficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2000;19:95-104.
21) Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P. Clinical

significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. Pediatr Infect Dis J 2000;19:S57-65.
22) American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians, Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004;113:1451-65.
23) Kogan R, Martinez MA, Rubilar L, Paya E, Quevedo I, Puppo H. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2003;35:91-8.
24) Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1796-802.
25) Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis 2000;31:1008-11.
26) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44S2:S27-72.
27) Seppala H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. J Antimicrob Chemother 1993;32:885-91.
28) Borzani M, Luca MD, Varotto F. A survey of susceptibility to erythromycin amongst *Streptococcus pyogenes* isolates in Italy. J Antimicrob Chemother 1997;40:457-8.
29) De Azavedo JC, Yeung RH, Bast DJ, Duncan CL, Borgia SB, Low DE. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2144-7.
30) Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Miller AL, Rice CL, et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. Clin Infect Dis 2005;41:599-608.
31) Jung HS, Park SE, Lee HJ, Kim EC, Kim JH. Clinical features of infections caused by *Streptococcus pyogenes* in children and their antimicrobial susceptibility. Korean J Infect Dis 1998;30:419-25.
32) Koh EH, Maeng KY, Kim S, Lee NY. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pyogenes* and association of erythromycin resistance phenotype with resistance to tetracycline. Korean J Lab Med 2004;24:297-300.
33) Kim YH, Cha SH, Ma SH, Kim SK, Lee YH. Antibiotic sensitivity test of *Streptococcus pyogenes* obtained in patients with streptococcal infections, 2000. Korean J Pediatr Infect Dis 2002;9:79-84.
34) Uh Y, Jang IH, Park JS, Kwon OG, Yoon KJ. Erythromycin resistance phenotype of *Streptococcus pyogenes*. Korean J Clin Microbiol 1999;2:131-4.
35) Yoon KJ, Uh Young, Hwang GY, Jang IH, Lee MK. Distributions of macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) resistance types in β-hemolytic streptococci. Korean J Clin Microbiol 2001;4:16-21.
36) Nakae M, Murai T, Kaneko Y, Mitsuhashi S. Drug resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan (1974-1975). Antimicrob Agents Chemother 1977;12:427-8.
37) Bass JW, Weisse ME, Plymyer MR, Murphy S, Eberly BJ. Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:67-71.
38) Koo HK, Baek SC, Ma SH, Lee HJ, Cha SH. Trends of the Incidence of Erythromycin-Resistant Group A Streptococci in Korea from 1998 through 2000. Infection and Chemother 2004;36:75-82.
39) Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, Ohya H, Yamazaki T, Ouchi K, et al. Characterization and molecular analysis of macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:462-30.
40) Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. Pediatr Pulmonol 2003;36:267-78.
41) Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. Infection 2001;29:251-6.