

## 한국형 유산균 *Bifidobacterium* 속 균주의 항생물질에 대한 감수성

장현아 · 최금화 · 오대권 · 권애란 · 김동현\* · 최웅칠\*

서울대학교 약학대학 · \*경희대학교 약학대학

(Received October 23, 1998)

### Antibiotic Susceptibility of *Bifidobacterium* spp. Strains Isolated from Healthy Korean

Hyun-Ah Chang, Keum-Hwa Choi, Tae-Kwon Oh, Ae-Ran Kwon,  
Dong-Hyun Kim\* and Eung-Chil Choi\*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea and

\*College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

**Abstract**—Minimal inhibitory concentrations (MICs) of *Bifidobacterium* spp. strains (*Bifidobacterium breve* K-110, *B. breve* K-111 and *B. infantis* K-525) isolated from healthy Korean against antituberculosis agents and fluoroquinolones were determined. From the MICs it was found that *Bifidobacterium breve* K-110, *B. breve* K-111 and *B. infantis* K-525 were susceptible to rifampicin and fluoroquinolones and resistant to other antituberculosis agents.

**Keywords** □ MIC (Minimal inhibitory concentration), fluoroquinolone, antituberculosis agent, *Bifidobacterium* spp., antibiotic susceptibility.

유산균을 생성하는 *Bifidobacterium* spp. *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus bifidus*, *Lac. acidophilus*,<sup>1)</sup> 낙산을 생성하는 *Clostridium butyricum*,<sup>2)</sup> 그리고 *Bacillus mesentericus* 등은 소장이나 대장에서 유해균의 증식을 억제할 뿐만 아니라 유해균이 생성하는 유해물질을 감소시켜 정상효과를 나타냄으로써 장내건강을 유지시켜준다. 한편 결핵환자 및 나병환자가 항결핵제 또는 항나병제를 장기복용하는 경우에는 장내 정상 세균총이 파괴되어 흡수부진, 소화불량 등의 장질환을 일으킬 수 있으므로 위의 약물과 정상용 생균제제를 병용하는 것이 바람직하다고 Gordon 등<sup>3)</sup>이 보고한 바 있다. 그런데 이때 사용되는 약물들이 정상용 균주를 사멸시키거나, 반대로 정상균주가 약물을 불활성화시키게 되면 이들 정상용균주는 정상제로서의 효용성을 잃게된다. 많은 연

구자들이 사람의 장내세균인 *Bifidobacterium* spp.를 분리해내었다.<sup>4)</sup> 사람의 장내세균 일부가 대장암, 변비등을 비롯한 여러 장관관련질환을 유발할 수 있는 효소를 생성하여 인체에 유해하기 때문에<sup>5-7)</sup> 최근 김<sup>8)</sup> 등은 건강한 우리나라 사람의 분변에서 유해효소의 활성을 저해할 수 있는 3종의 *Bifidobacterium* spp. 속 세균을 분리하였다. 이들 인체에 유익한 균주들이 여러 항균제에 대해 고도내성을 갖는다면 이 균주들을 항생물질과 병용투여할 수 있는 생균제제용 균주로 이용할 수 있으나, 만약 감수성인 경우에는 그럴수 없으며 특히 장기간 항생제를 복용하는 결핵환자 같은 경우에는 생균제제의 정상효과를 더욱 개대할 수 없다.

본 실험에서는 김등<sup>8)</sup>이 분리한 유해효소 억제효과를 보이는 *Bifidobacterium breve* K-110, *B. breve* K-111과 *B. infantis* K-525 등이 항균제에 내성을 갖는지 감수성인지 알아보기 위하여, 최소저지농도를 측정하였다.

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-880-7874 (팩스) 02-886-5802

## 실험방법

**실험균주** - 본 실험에서는 김등이 분리한 3종의 *Bifidobacterium*속 균주 즉 *Bifidobacterium breve* K-110, *B. breve* K-111, *B. infantis* K-525균주 등을 사용하였다.<sup>8)</sup>

### 배지

*Bifidobacterium*속 세균의 생육배지로는 blood liver (BL) broth(Difco Co. USA)를 사용하였고 보관용배지로는 skim milk broth(Becton Dickinson, Cockeysville, USA)를 사용하였다. 혐기성 배양은 Gas Pak Plus(Becton Dickinson)와 anaerobic indicator(Becton Dickinson)을 사용하였다.

### 최소 저지 농도의 측정

MIC 측정대상으로 kanamycin, pyrazinamide, rifampicin, D-cycloserine, ethambutol, INAH, sparfloxacin, ciprofloxacin, rufloxacin, levofloxacin, ofloxacin등의 항결핵제 및 항나병제로 사용중이거나 개발중인 항생, 항균제를 사용하였다. 균주들에 대한 항균제의 최소저지농도측정은 NCCLS<sup>9)</sup>(National Committee for Clinical Laboratory Standards)의 액체배지 희석법에 의하여 실시하였다. BL broth에 전 배양한 균액을  $10^6$  CFU/ml로 희석하여 2-배 액체희석법으로 만든 항생물질 희석계열에 최종농도가  $5 \times 10^5$  CFU/ml로 되도록 접종하였다. 37°C에서 36시간 혐기배양 후 균의 성장을 관찰할 수 없는 최소 농도를 MIC로 하였다.

## 실험결과 및 고찰

우리나라 건강한 사람의 장내에서 분리한 3종의 *Bifidobacterium* 속 균주, 즉 *Bifidobacterium breve* K-110, *B. breve* K-111 및 *B. infantis* K-525 균주에 대한 11종의 항결핵제 및 항나병제의 최소저지농도를 각각 Table I 과 II에 나타내었다. 이들 균주는 항 결핵제인 pyrazinamide, D-cycloserine, ethambutol, INAH에 대하여는 MIC가 256  $\mu$ g/ml이상으로 내성을 보였고 kanamycin과 rifampicin에 대하여서는 MIC가 각각 1, 8, 2  $\mu$ g/ml 및 8, 4, 2  $\mu$ g/ml로써 감수성을 보였다. 또한 fluoroquinolone계 항균제에 대하여는 MIC가 모두 <0.25 ~8  $\mu$ g/ml로 감수성 정도는 다양했으나 대부분

**Table I**— MICs of *Bifidobacterium* spp. strain against antituberculosis agents

Drugs	MIC ( $\mu$ g/ml)		
	110	111	525
Kanamycin	1	8	2
Pyrazinamide	>512	>512	>512
Rifampicin	8	4	2
D-Cycloserine	256	512	512
Ethambutol	>512	>512	>512
INAH	>512	>512	>512

**Table II**— MICs of *Bifidobacterium* spp. strain against fluoroquinolones

Drugs	MIC ( $\mu$ g/ml)		
	110	111	525
Sparfloxacin	1	<0.25	2
Ciprofloxacin	4	2	2
Rufloxacin	8	2	8
Levofloxacin	4	4	8
Ofloxacin	2	0.25	4

높은 감수성을 보였다. 그러므로 rifampicin이나 fluoroquinolone항균제를 경구복용시 이처럼 감수성이 높은 균주로 만든 정장제를 같이 복용한다면 정장균이 항생제에 의해 사멸하여 정장제의 효과를 기대할 수 없을 가능성이 매우 높다. 따라서 여러면에서 우수한 한국형 정장균주를 정장제로 개발하였을때 경구투여 하는 항생제, 특히 장기간 복용하는 항결핵제 또는 항나병제와 같이 투여하여 정장제 본래의 효과를 기대하기 위해서는 이들 항생제에 대해 내성을 갖도록 변형시키는 것이 바람직하다고 생각한다.

최근 식품에서 한국형 유산균이 상품화되고 있으나 이러한 유산균은 약물과의 병용 투여시 정장균주가 약물을 불성화시키게 하거나 약물이 정장균주를 사멸할 가능성이 높다. 따라서 본 연구에서 사용한 한국형 유산균을 여러 항결핵제 및 항나병제에 높은 내성을 가진 균주로 변형시켜 내성에 안정화 되고 유산균 본래의 특성을 가진 균주로 개발이 되고, 이 균주로 정장용 생균제를 만든다면, 일반 유산균 식품과는 차별되는 매우 우수한 의약품이 될 것으로 생각된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 보건의료기술 연구개발사업에 의한 지원에 의해 수행된 것으로 지원에 깊이 감사드립니다

## 문헌

- 1) Choi, S. S. : Development of *Clostridium butyricum* resistant to rifampicin. M. Sc. Thesis, Seoul Natl. Univ (1988).
- 2) Kim, H. S., Choi, S. S. Choi, E. C., Kim, B. K., Lee, J. C. and Kim, T. H. : Development of *Lactobacillus sporogenes* resistant to rifampicin, an antituberculosis agent. *Kor. J. Microbiol.* **27**, 155 (1989).
- 3) Gordon, D., Marcræ, J. and Wheater, D. M. : Lactobacillus preparation for use with antibiotics I-II-III. *Lancet* **1**, 899 (1987).
- 4) Mitsuoka, T, Sega, T., Yamamoto, S. : Eine Ver-gesserte Methodik der qualitartiven und quantitativen Analyse der Darmflora or Menschen und Tieren. *Zblt. Bakc.I. Orig.*, **195**, 455 (1965).
- 5) Burkitt., D. P., Large bowl cancer : an epidemiologic jigsaw puzzle. *J. Natl Cancer Inst.*, **54**, 3 (1975).
- 6) Finegold, S. M. and Flora, D. J. A. : Fecal bacteriology of colonic polyp patients and control patients. *Cancer Res.*, **35**, 3407 (1975).
- 7) Salminen, S., Deighton, M. and Grobach, S. : Lactic acid bacteria in health and disease, In Salminen, S. and von Wright, A. (Eds). *Lactic acid bacteria*. Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 199 (1974).
- 8) Park, H. Y., Choi, E. C., Kim, D. H. et al : Inhibitory effects of *Bifidobacterium* spp. isolated from a healthy Korean on harmful enzymes of human intestinal microflora. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 54 (1998).
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bateria that Grow Aerobically*-third edition : approved standard M7-A3 NCCLS, Villanova, PA (1993).