

## 유아원 소아의 구인강에서 분리된 폐구균의 혈청군과 항균제 내성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실\*

김경효 · 이종은 · 황일태 · 유경하 · 홍영미 · 김경희 · 이 근 · 강은숙\* · 홍기숙\*

### Serogroup and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Oropharynx in Children Attending Day Care Center

Kyung Hyo Kim, M.D., Jong Eun Lee, M.D., Il Tae Whang, M.D.  
Kyung Ha Ryu, M.D., Young Mi Hong, M.D., Gyoung Hee Kim, M.D.  
Keun Lee, M.D., Eun-Suk Kang, M.D.\* and Ki-Sook Hong, M.D.\*

Department of Pediatrics and Clinical Pathology\*, College of Medicine,  
Ewha Woman's University, Seoul, Korea

**Purpose:** Penicillin- and multidrug-resistant *S. pneumoniae* poses a serious threat to clinicians because the rate of resistance of *S. pneumoniae* to penicillin in Korea has surged up to the world's highest level. This study was performed to assess the carriage rate, serogroups and antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* isolated from oropharynx in children.

**Methods:** From March to July 1998, 209 children under 5 years of age were recruited from five day care centers. The carriage rate for pneumococci was obtained. Antimicrobial susceptibilities were determined with the E-test and agar dilution methods. Serogrouping was performed on 48 of the pneumococcal isolates by the Quellung reaction.

**Results:** The carriage rate of *S. pneumoniae* was 30.1%. Antimicrobial susceptibility profiles were available for 59 of the isolates. Sixty-six percent of isolates were not susceptible to penicillin, and multidrug-resistance was observed in 76.3% of the isolates. A high proportion of the penicillin-resistant strains showed associated resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, erythromycin, and oxacillin. The most prevalent oropharyngeal serogroups were 19, 6, 3, 23, and 29. Resistance of the pneumococcal isolates to penicillin was different according to the serogroups. All of the strains of serogroup 19, 23, and 29 was resistant to penicillin but 87.5% of serogroup 3 strains were susceptible to penicillin.

**Conclusion:** The resistance rate of *S. pneumoniae* isolated from oropharynx in children was very high to penicillin and other antimicrobial agents. For the reduction of the drug-resistant rate of *S. pneumoniae*, clinicians should be required to be more judicious in their use of antimicrobial agents. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:346-353)

**Key Words:** *S. pneumoniae*, Colonization rate, Serogroup, Antimicrobial resistance

접수 : 2001년 10월 12일, 승인 : 2001년 11월 9일  
책임저자 : 김경효, 이화의대 동대문병원 소아과  
Tel : 02)760-5363 Fax : 02)765-3855  
E-mail : kaykim@mm.ewha.ac.kr

아에서 중이염, 부비동염, 폐렴, 패혈증, 뇌수막염 등의 질환을 일으키는 주요 원인균으로 국내에서는 특히 뇌수막염에 의한 소아 사망률이 약 12%에 이르는 실정이다<sup>1)</sup>. 대부분의 소아는 출생 후 수개월에서 수년 내에 비인강 혹은 구인강에 폐구균을 갖게 되며 이곳에 있던 폐구균은 감염 부위로 유입하여 질병을 일으킨다. 폐구균의 보균(carriage)은 건강하거나 감염 증상이 있는 경우 모두 일어나며 폐구균의 구인강 보균율은 건강한 때보다는 호흡기 감염이 있을 때, 형제수가 많거나, 가족 중 폐구균 보균자가 있는 경우, 성인보다는 소아에서, 특히 유치원, 놀이방 등 어린이 보육 시설에 다니는 경우 증가한다<sup>2, 3)</sup>. 또한 구인강에 보균된 폐구균의 혈청형(serotype)은 소아에서 중이염이나 다른 종류의 폐구균 감염의 원인 혈청형과 같다<sup>4-6)</sup>. 페니실린 발견 이후 폐구균에 의한 사망률은 상당히 감소하였으나, 1967년 호주에서 페니실린에 내성을 가지는 폐구균이 최초로 분리되었고<sup>7)</sup>, 1977년 남아프리카에서 고도 내성 폐구균이 분리된<sup>8)</sup> 이후 페니실린에 대한 내성 폐구균 뿐 아니라 여러 항균제에 동시 내성을 보이는 다제 내성 폐구균이 최근 전세계적으로 급격히 증가하는 추세여서 폐구균에 의한 침습성 질환의 치료에 많은 어려움이 있다. 폐구균에 대한 페니실린 내성율은 헝가리 70%<sup>9)</sup>, 스페인 44%<sup>10)</sup>, 남아프리카 공화국 45%<sup>11)</sup>, 미국 일부지역은 25%로<sup>12)</sup> 지역과 국가에 따라 차이가 있다. 국내에서는 1986년 페니실린 내성율 1.7%에서<sup>13)</sup> 1995년 70-77%로 급증하여<sup>14, 15)</sup> 국내 페니실린 내성율은 세계 최고 수준이고 다제 내성율도 25.4-64%로 보고되어 홍콩에 이어<sup>16)</sup> 세계 두번째로 높다<sup>14, 15)</sup>.

본 연구는 소아에서 폐구균의 구인강 보균율과 보균된 폐구균의 혈청군(serogroup) 및 항균제 내성 양상을 연구하여 국내 소아에서 발생하는 폐구균 감염 치료와 예방에 도움을 얻고자 시행하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대 상**

1998년 3월에서 6월까지 서울 지역에 위치한 5개 유아원의 5세 이하 소아 209명을 대상으로 하였다. 소아의 성별 분포는 남아가 107명, 여아가 102명이었으며, 나이 분포는 7개월에서 5세였다.

**2. 방 법**

**1) 폐구균의 배양과 동정**

두개의 소독된 면봉으로 소아의 인후부 점막을 세게 문질러 검체를 채취하여 Stuart 수송배지에 넣어 3시간 이내에 검사실로 운반하였다. 균배양을 위한 선택 배지는 5% 면양 혈액을 포함한 혈액 한천 배지(blood agar plate)와 10 µg/mL gentamicin을 도포한 혈액 한천 배지 및 초콜렛 배지를 사용하였다. 각 구인강 점막 검체를 배지평판에 접종하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 보육기에서 배양하고 24시간과 48시간에 각각 관찰하였다. 각 배지에서 단추 모양의 집락 형태와 α-용혈양상으로 의심되는 집락을 선택하여 그람 염색, catalase 검사 및 optochin 검사로 폐구균을 동정하였다.

**2) 항균제 감수성 검사**

페니실린에 대한 내성 선별검사는 1 µg oxacillin disk(BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD)를 사용하여 혈액 한천 배지에서 디스크 확산법으로 시행하여 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) 기준<sup>17)</sup>에 따라 oxacillin 억제대 지름이 20 mm 이상이면 페니실린 감수성, 19 mm 이하면 비감수성으로 판단하였다. 동시에 E test(AB BIODISK, Sweden)로 최소억제농도(minimal inhibitory concentration; MIC)를 측정하였고 cefotaxime 역시 E test로 MIC를 검사하였다. Chloramphenicol, erythromycin, tetracycline, vancomycin, ciprofloxacin에 대해서는 한천회석법으로, trimethoprim-sulfamethoxazole에 대해서는 디스크 확산법으로 MIC를 검사하였다. 검사 방법의 정도관리를 위해서 페니실린에 중등도 내성을 가진 폐구균 ATCC 49619 표준 균주를 사용하였다. MIC 결과는 NCCLS 기준<sup>17)</sup>에 따라 MIC 0.06 µg/mL 이하이면 감수성(susceptible), 0.12-1.0 µg/mL이면 중등도 내성(intermediate resistant), 2.0 µg/mL 이상이면 내성(resistant)으로 판정하였다.

**3) 폐구균의 혈청군 검사**

분리된 폐구균은 미국의 Birmingham에 있는 University of Alabama의 미생물 검사실에서 항 혈청군 항체를 이용하여 Quellung 반응으로 혈청군을 검사하였다.

**결 과**

**1. 소아의 폐구균 보균율과 연령별 빈도**

전체 209명 소아 중 63명에서 폐구균이 분리되어 구인강 폐구균 보균율은 30.1%이었으며, 연령별로는 1세 미만은 없었으며, 1세가 25%, 2세가 16.1%, 3세가 31%, 4세가 34.4%, 5세가 33.3%였다(Table 1).

**2. 구인강에서 분리된 폐구균의 항균제 감수성 양상**

총 63균주 중 59균주에서 9가지 항균제에 대해 감수성 검사를 시행하였다. 폐구균은 E-test로 penicillin MIC를 측정한 결과 38.9%가 중등도 내성을, 27.1%가 내성을 나타내었으며 cefotaxime에 대한 내성율은 33.8%이었다. Penicillin과 cefotaxime의 MIC에 따른 균주의 분포를 비교하였을 때 penicillin에 감수성을 보이면서 cefotaxime에 내성을 나타낸 예는 없었다. Tetracycline에 대하여 89.8%로 내성율이 가장 높았으며 trimethoprim-sulfamethoxazole에는 77.5%, erythromycin에는 76.3%로 높은 내성을 나타내었다. Chloramphenicol에는 22.0%, ciprofloxacin에는 5.9%의 내성율을 보였으며, vancomycin에는 모두 감수성을 보였다(Table 2).

**3. 폐구균의 페니실린 감수성 여부에 따른 타항균제에 대한 감수성 비교**

페니실린 감수성 균주의 경우 cefotaxime, vancomycin, ciprofloxacin 등에 모두 감수성이 있었으며, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, oxacillin 및 chloramphenicol에 각각 75%, 42.2%, 40%, 21% 및 35%에서 내성을 보였다. 반면 페니실린 내성 균주의 경우 cefotaxime에 48.8%의

내성을 보였으며, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, oxacillin, 및 chloramphenicol에 각각 97.4%, 94.9%, 94.9%, 97.3%, 및 15.3%에서 내성을 보여 대체로 페니실린 감수성 균주는 다른 항균제에도 감수성을 보였으나, 페니실린 내성 균주는 타항균제에도 내성을 보이는 경우가 많았다(Table 3). 총 9개의 항균제 중 1개 이상의 약제에 내성을 보인 균주는 95.0%, 2개 이상의 약제에 내성을 보인 균주는 77.9%, 3개 이상의 약제에 내성을 보인 균주는 76.3%이었다.

**Table 2.** Antimicrobial Susceptibilities of Fifty-nine *S. pneumoniae* Isolates from Children Attending Day-care Centers

Antimicrobial agents	% of strains		
	S	I	R
Penicillin	34.0	38.9	27.1
Cefotaxime	66.2	27.1	6.7
Vancomycin	100.0	0.0	0.0
Chloramphenicol	78.0	NA	22.0
SXT	22.5	18.9	58.6
Tetracycline	10.2	0.0	89.8
Erythromycin	23.7	0.0	76.3
Oxacillin	27.6	72.4	
Ciprofloxacin	94.1	5.9	0.0

Abbreviations : S, Susceptible; I, Intermediate resistant; R, Resistant; NA, not applicable; SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole

**Table 3.** Resistance of Penicillin-Susceptible and Penicillin-Resistant *S. pneumoniae* to Other Antimicrobial Agents

Antimicrobial agents	% of resistance to antimicrobial agent	
	Pc-Susceptible pneumococci	Pc-Resistant pneumococci
Cefotaxime	0.0	48.8
Vancomycin	0.0	0.0
Chloramphenicol	35.0	15.3
SXT	42.2	94.9
Tetracycline	75.0	97.4
Erythromycin	40.0	94.9
Oxacillin	21.0	97.3
Ciprofloxacin	0.0	7.4

Abbreviations : Pc, penicillin; SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole

**Table 1.** *S. pneumoniae* Colonization Rate in Children Attending Day-care Centers

Age(year)	Number of carrier/total(%)
<1	0/1( 0.0)
1	1/4(25.0)
2	5/31(16.1)
3	18/58(31.0)
4	31/90(34.4)
5	8/24(33.3)
Total	63/209(30.1)

4. 폐구균의 혈청군 분포

소아의 구인강에서 분리된 폐구균 63균주 중 48균주에서 혈청형 검사가 가능하였다. 혈청군 19가 11균주로 가장 많이 분리되었으며 혈청군 6이 9균주, 혈청군 3이 8균주, 혈청군 23이 6균주, 혈청군 29가 5균주의 순이었고 그밖에 혈청군 14가 3균주, 34가 2균주, 혈청군 13, 16, 22 및 31이 각각 1균주씩 분리되었다 (Table 4).

5. 폐구균 혈청군에 따른 항균제 감수성

분리된 혈청군에서 penicillin에 대한 감수성 결과를 비교해본 결과 혈청군 19, 23 및 29에서는 모두 감수성이 없었으며 혈청군 6에서는 1균주(11.1%)에서 감수성이 있었고 이에 비해 혈청군 3에서는 7균주(87.5%)에서 감수성이 있어 혈청군에 따라 penicillin에 대

한 감수성에 차이를 보여주었다(Table 4). 여러 가지 항균제에 대한 혈청군별 감수성 검사를 비교해본 결과 cefotaxime에 대해서는 혈청군 19, 6, 23 및 29에 속한 균주들에서 33.3-54.5%의 내성율을 보였으며 혈청군 3균주들은 모두 감수성이 있었다. Erythromycin에 대해서는 혈청군 19, 6, 23 및 29에 속한 균주들에서 80-100%의 내성율을 보였으며 혈청군 3균주들은 erythromycin에 모두 감수성이 있었고 tetracycline에 대해서는 모든 혈청군들에서 80-100%의 높은 내성율을 보였다. Chloramphenicol에 대해서는 혈청군 6과 23에서 각각 11.1%와 16.6%에서, ciprofloxacin에 대해서는 혈청군 19 중 9.1%에서 내성을 보였고 대부분 감수성이 있었으며 vancomycin에 내성을 보인 균주는 모든 혈청군에서 하나도 없었다(Table 5). 총 9개의 항균제에 대해 혈청군 19, 6 및 23균주들은 100%에서 3개 이상의 항균제에 내성을 보였으며 혈청군 29는 1개 이상의 약제에 100%, 3개 이상의 약제에 80%의 내성을 보였고 혈청군 3은 1개 이상의 약제에 87.5%, 2개 이상의 약제에 75%의 내성을 보였으며 3개 이상의 약제에 내성을 보인 균주는 하나도 없었다.

Table 4. Penicillin Susceptibilities of 48 *S. pneumoniae* Isolates from Children Attending Day-care Centers According to Serogroups

Serogroup(No)	No(%) of isolates		
	S	I	R
19(11)	0( 0.0)	7( 63.6)	4(36.4)
6(9)	1(11.1)	6( 66.7)	2(22.2)
3(8)	7(87.5)	1( 12.5)	0( 0.0)
23(6)	0( 0.0)	3( 50.0)	3(50.0)
29(5)	0( 0.0)	5(100.0)	0( 0.0)
Others(9)	4(44.4)	4( 44.4)	1(11.2)
Total(48)	12(25.0)	26( 54.2)	10(20.8)

Abbreviation : No, number; S, Susceptible; I, Intermediate resistant; R, Resistant

고 찰

본 연구에서 5세 이하 유아원 소아의 구인강 폐구균 보균율은 30.1%이었고 분리된 폐구균의 페니실린에 대한 내성은 38.9%가 중등도 내성율, 27.1%가 내성을 나타내었으며 분리된 폐구균의 혈청군은 19군이 가장 많았다.

폐구균은 건강한 소아의 비인강이나 구인강의 정상

Table 5. Antimicrobial Susceptibilities of 48 *S. pneumoniae* Isolates from Children Attending Day-care Centers According to Serogroup

Antimicrobial agents	Serogroups % of resistance				
	19	6	3	23	29
Cefotaxime	54.5	33.3	0.0	50.0	40.0
Chloramphenicol	0.0	11.1	0.0	16.6	0.0
Erythromycin	90.9	100.0	0.0	100.0	80.0
Oxacillin	100.0	100.0	0.0	100.0	80.0
Tetracycline	90.9	100.0	87.5	100.0	80.0
Vancomycin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
SXT	90.9	100.0	25.0	16.6	80.0
Ciprofloxacin	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Penicillin	100.0	88.9	12.5	100.0	100.0

Abbreviation : SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole

세균총으로 존재하면서 비말을 통해 사람에서 사람으로 전파되거나, 폐구균이 감염 부위로 직접 유입되면서 질병이 발생된다. 폐구균의 비인강 보균율은 성인보다 소아에서, 특히 유치원, 놀이방 등 여러 명의 소아가 함께 머무르는 장소에 오래 있는 소아에서 더 높고<sup>2, 3, 18)</sup>, 지역, 국가 및 환경에 따라 차이를 보인다<sup>2, 18, 19-22)</sup>. 국내에서 시행된 연구에서는 1997년 서울 소재 유치원생 117명의 보균율이 38%라고 보고한 바 있어<sup>23)</sup> 본 연구에서의 보고와 유사하며 이는 대상 연령군과 환경의 유사성 때문으로 생각된다.

소아 대부분은 단 몇주 또는 몇달 내에 폐구균의 한가지 또는 소수의 혈청형이 구인강에서 전이 증식되어 보균자가 된다. 선진국에서 소아의 비인강에서 분리되는 폐구균의 혈청형 혹은 혈청군은 대부분 6, 14, 19 및 23형이다<sup>4, 24, 25)</sup>. 이 혈청군들은 이 지역 소아가 이환되는 중이염과 침습성 폐구균 감염의 원인 혈청군과 일치되는 것들이다<sup>5, 26-28)</sup>. 또한 3형은 몇몇 보고에서 급성 중이염의 가장 흔한 원인이 된다고 보고되었으며<sup>5, 26, 29)</sup> 다른 연구에서는 영아와 어린 소아에서보다 연장아와 성인의 구인강에서 더 자주 발견된다고 보고되었다<sup>27, 30, 31)</sup>. 본 연구에서는 혈청군 19가 가장 많이 분리되었으며 6, 3, 23 및 29의 순이었고 그밖에 혈청군 14, 34, 13, 16, 22 및 31이 분리되어 혈청군 6, 19, 23이 많은 것은 일치하는 소견이나 혈청군 3이 어린 소아의 구인강에서 많이 분리되어 차이를 보였으며 29형은 본 연구에서 많이 분리되는 차이점을 보여주었다. 국내의 임상 검체에서 분리한 폐구균에 대한 연구 결과에 의하면 혈청형 6A, 6B, 14, 19F 및 23F가 67%를 차지하였다는 보고가 있고<sup>14)</sup> 다른 연구에서는 19F와 23F가 73%를 차지하였다는 보고가 있어<sup>15)</sup> 국내에서도 혈청군 6, 19 및 23의 3가지 혈청군이 임상적으로 중요한 부분을 차지함을 알 수 있었다. 또한 본 연구 결과 역시 이 3가지가 구인강에서도 많이 분리되어 구인강에서 분리되는 혈청군들이 지역사회에서 소아가 이환되는 폐구균 감염의 원인 혈청군과 일치되는 것임을 알 수 있었다.

폐구균에 대한 페니실린 내성율은 지역과 국가에 따라 다른데 헝가리 70%<sup>9)</sup>, 스페인 44%<sup>10)</sup>, 남아프리카 공화국 45%<sup>11)</sup>, 미국 일부지역은 25%로<sup>12)</sup> 보고되고 있다. 국내에서는 1986년 페니실린 내성율 1.7%에서<sup>13)</sup> 1995년 70-77%로 급증하여<sup>14, 15)</sup> 세계에서 내성율이 매우 높은 국가에 속하며<sup>14, 15, 32)</sup> 본 연구에서는

페니실린 내성율이 66%로 최근 보고들과 비슷하였다. 폐구균의 다제 내성에 관한 연구로는 김 등<sup>33)</sup>이 다제 내성 5례를 최초 보고한 이후 다제 내성율도 25.4-64%로 보고되어 보고자에 따라 다소 차이가 있으나 국내 다제 내성율이 홍콩에 이어 세계 두번째로 높았다고 하였다<sup>32)</sup>. 본 연구에서는 폐구균의 여러 가지 항균제에 대한 다제 내성율이 76.3%로 그동안의 보고보다 높았다.

본 연구에서 페니실린 이외의 타항균제에 대한 내성율은 tetracycline, erythromycin, oxacillin, 및 trimethoprim-sulfamethoxazole 등에 58.6-89.8%로 높았는데 이는 이 약제들이 소아에서 경, 중등도의 중이염, 부비동염, 폐렴에 흔히 처방되는 경구용 항균제이므로 호흡기 질환에 쉽게 이환되는 소아들이 이러한 항균제에 많이 노출되기 때문이라고 생각된다. 또한 페니실린 감수성 균주와 내성 균주에서의 다제 내성을 비교해 보면 페니실린 감수성 균주에서는 cefotaxime, vancomycin, ciprofloxacin 등에 모두 감수성이 있었고, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, oxacillin에 21-75%의 내성을 보인 반면 페니실린 내성 균주에서는 cefotaxime에도 높은 내성을 보였고, tetracycline, oxacillin, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole에 90% 이상의 내성을 보여 페니실린 감수성 균주는 대체로 다른 항균제에도 감수성을 보였으나, 페니실린 내성 균주는 타항균제에도 역시 내성을 보이는 경우가 많았다.

국내의 폐구균 내성율이 이처럼 단기간에 급증하는 현상은 항균제 남용으로 인한 내성 균주 발현과 이들 내성균주의 전파로 설명할 수 있다. 여러 연구에서도  $\beta$ -lactam 항생제가 집락 폐구균 중 내성 균주만을 선택할 가능성을 보고하였으며<sup>34-36)</sup> 따라서 항균제의 사용으로 인한 선택적 압력이 내성을 증가에 중요한 요인으로 작용하는 것으로 보인다. 또한 외국의 보고에서 특정 지역내<sup>37)</sup> 혹은 국가간 내성균주 전파<sup>38)</sup>가 확인된 바 있어 내성균주 전파가 국내 내성율 증가의 원인에 대한 설명으로 가능하다. 내성 전파는 기전에 따라 내성 균주 자체가 증식하여 확산되는 클론 전파(clonal spread)와 내성 균주의 내성 인자인 penicillin binding protein(PBP) 유전자가 감수성 균주로 도입되어 감수성 균주가 내성 균주로 변화되는 수평 전파(horizontal spread)로 구분되며 서로 무관하게 발생된다고 한다.<sup>39, 40)</sup> 폐구균이 페니실린과  $\beta$ -lactam 제

제에 내성을 가지는 기전은 페니실린 결합 단백질의 변화로 인한 페니실린 친화도 감소라고 알려져 있다<sup>41)</sup>. 기타 페니실린 내성 형성의 관여 인자로 Garcia-Leoni 등<sup>42)</sup>은 10세 이하의 소아 연령, 이전의 항균제 사용여부, 면역기능 저하, 급속도로 악화되는 기저 질환 유무, 14와 23 혈청형이 있다고 주장하였고, Lee 등<sup>14)</sup>은 15세 이하의 소아 연령, 균 분리 당시 항균제를 3일 이상 투여받은 경우, 병원 감염인 경우, 혈청형의 종류 및 입원 환자인 경우 관련이 있으나, 면역 억제와 입원 전 3개월내 입원 병력과는 관련이 없다고 하였다. 한편 항균제 내성이 소아에게 가장 흔한 혈청군인 6, 14, 19, 23에 일차적으로 발생하는 이유는 이들이 흔히 항균제로 치료받기 때문에 항균제에 대한 선택 효과가 혈청군에 영향을 미치지 때문인 것으로 생각되며 본 연구에서도 여기에 속하는 혈청군이 다른 혈청군에 비해 항균제 내성률이 높은 소견을 보였다. 따라서 폐구균의 상기도 보균율과 혈청군 및 내성 양상의 정확한 연구가 임상에서의 경험적 항균제 선택에 큰 도움을 줄 수 있다.

페니실린 내성 폐구균 감염증의 항균제 요법은 아직 확립되지 않은 상태이다. 내성 균주에 의한 폐렴이나 균혈증 치료에는 아직 기존의 페니실린이나 cephalosporin 제제, 기타 여러 항균제가 유용하나<sup>42, 43)</sup> 중등도 또는 고도 내성 균주에 의한 뇌막염의 경우는 3세대 cephalosporin 제제와 vancomycin 병합 요법이 폐구균이 의심되는 뇌막염의 경험적 치료로 권장되며 그후 분리된 세균의 항균제 내성 검사에 따라 vancomycin의 계속 사용여부를 결정한다.

페니실린에 대한 내성균주 전파가 계속됨에 따라 침습성 질환에 대한 치료는 점점 어려움이 있어 예방에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 우선 항균제 사용에 의한 선택적 압력이 항균제 내성 폐구균의 등장 및 확산에 중요한 요소가 되므로 엄격한 적응증에서 항균제를 사용하도록 노력해야 할 것이며, 유아원과 같은 집단시설의 환경 개선, 지역 사회의 혈청형 분포 파악, 2세 미만 소아에게 적절한 백신 개발, 그리고 해당군에게는 백신을 통한 예방과 같은 적극적인 노력이 수반되어야 한다. 또한 국내 보고에서 병원 감염 균주 중 내성 균주가 감수성 균주 보다 월등히 많고<sup>14, 32)</sup>, 외국의 경우도 원내에서 다제 내성 균주 전파가 보고된 바 있어<sup>44)</sup> 병원내 감염 관리도 더욱 철저해야 할 것으로 생각된다.

**요 약**

**목 적 :** 폐구균은 영유아와 소아에서 세균성 뇌막염, 중이염, 부비동염 등의 주요한 원인균으로 혈액과 중추 신경계로 전파가 잘되며 사망률이 높다. 최근 전 세계적으로 페니실린은 물론 여러 항균제에 내성을 보이는 폐구균이 증가하는 추세여서 의료계에 큰 문제로 대두되고 있다. 이에 폐구균의 상기도 보균율과 항균제 내성 양상에 대한 정확한 파악이 임상에서 경험적 항균제 선택에 많은 도움을 줄 수 있으므로 연구자는 서울 지역 유아원에 다니는 5세 이하 소아에서 폐구균의 상기도 보균율과 혈청군 및 분리된 균의 항균제 감수성에 대해 연구하였다.

**방 법 :** 1998년 3-6월까지 서울지역의 5개 유아원에서 5세 이하 소아 209명을 대상으로 소독된 면봉으로 이들의 구인강 점막을 세계 문질러 검체를 얻고 이 중 63명에서 폐구균을 분리하였다. 이 때 폐구균은 형태, optochin 검사, 그람 염색, 및 catalase 검사로 동정하였다. 이 중 구인강에서 분리된 폐구균 59균주를 대상으로 penicillin, cefotaxime, vancomycin, chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline, erythromycin, oxacillin, ciprofloxacin에 대해서 감수성 검사를 시행하였다. 폐구균의 혈청군은 48균주에서 검사가 가능하였으며 group specific antisera를 이용한 Quelling 반응으로 미국의 Birmingham에 있는 University of Alabama에서 시행하였다.

**결 과 :** 전체 소아의 구인강에 존재하는 폐구균의 보균율은 30.1%이었으며, 연령별로는 1세 미만을 없었으며, 1세가 25%, 2세가 16.1%, 3세가 31%, 4세가 34.4%, 5세가 33.3%였다. 폐구균에 대한 항균제 내성 양상을 보면 tetracycline은 89.8%, erythromycin은 76.3%, oxacillin은 72.4% trimethoprim-sulfamethoxazole은 58.6%, chloramphenicol은 22.0%, cefotaxime은 6.7%의 내성율을 보였으며, vancomycin에는 모두 감수성을 보였다. 페니실린 내성율은 66.0%이었고 페니실린 감수성 균주와 내성 균주에서의 타 항균제에 대한 내성 비교시 페니실린 감수성 균주의 경우 cefotaxime, vancomycin, ciprofloxacin 등에 모두 감수성이 있었으며, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, oxacillin에 21-75

%의 내성을 보였다. 반면 페니실린 내성 균주의 경우 cefotaxime에 58.3%의 내성을 보였으며, tetracyclin, oxacillin, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole에 각각 94.8-97.4%의 내성을 보여 대체로 페니실린 감수성 균주는 다른 항균제에도 감수성을 보였으나, 페니실린 내성 균주는 타항균제에도 내성을 보이는 경우가 많았다. 페니실린 다제 내성균주는 76.3%였다. 혈청군 검사가 가능하였던 49균주 중 혈청군 19가 12례로 가장 많았고 6이 9례, 3이 8례, 23이 6례, 29가 5례, 그밖에 13, 14, 16, 22, 31 및 34형이 있었다. 혈청군에 따라서 페니실린 내성에도 차이를 보여 혈청군 19, 23 및 29에서는 모두 감수성이 없었으며 혈청군 6에서는 1균주에서 감수성이 있었으나 혈청군 3에서는 7균주에서 감수성이 있어 혈청군에 따라 penicillin에 대한 감수성에 차이를 보여주었다.

**결론 :** 유아원 소아 중 30.1%의 구인강에서 폐구균이 분리되었고, 분리된 폐구균은 페니실린을 비롯한 여러 항균제에 높은 내성율을 보였다. 구인강에서 분리된 폐구균 중 혈청군 19가 가장 많았고 6, 3, 23, 29가 대부분을 차지하였으며 폐구균은 혈청군에 따라서 페니실린 내성에 차이를 보여 주었다. 폐구균의 내성율을 줄이기 위해서는 우선 항균제의 적절한 사용과 유아원과 같은 집단시설의 환경 개선, 2세 미만 소아에게 적절한 백신 개발 및 예방접종 등 적극적인 노력이 수반되어야 할 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Kor Med Sci* 1998;13:60-4.
- 2) Syrjanen RK, Kilpi TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takalal AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis* 2001;184:451-9.
- 3) Reves R, Jones J. Antibiotic use and resistance patterns in day care centers. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990;1:212-21.
- 4) Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.
- 5) Austrian R, Howie VM, Ploussard JH. The bacteriology of pneumococcal otitis media. *Johns Hopkins Med J* 1977;141:104-11.

- 6) Luotonen J. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in nasal cultures during acute otitis media. *Acta Otolaryngol* 1982;93:295-9.
- 7) Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967;2:2464-5.
- 8) Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977;2:995-7.
- 9) Marton A, Gulyas M, Munoz R. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991;163:542-8.
- 10) Fenoll A, Bourgen CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
- 11) Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992;146:923.
- 12) Hofman J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Fracklam RR, Elliot JA, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-6.
- 13) 이삼열, 정윤섭. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리 현황과 용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항생제 감수성. *대한화학요법학회지* 1986;4:444-51.
- 14) 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.
- 15) Chong Y, Lee K, Kwon OH, Henrichsen J. Capsular types and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Korea. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 1995;14:528-31.
- 16) Friedland IR, Paris SS, McCracken GH. Timekill studies of antibiotics of antibiotic combinations against penicillin-resistant and susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:231-7.
- 17) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 4th international supplement. Document H7-A3. Villanova; PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1994.
- 18) Raymond J, Thomas IL, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Berche P. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of healthy children living in an orphanage. *J Infect Dis* 2000;181:1983-8.
- 19) Gratten M, Gratten H, Poli A, Carrad E, Raymer M, Kobi G. Colonization of *Haemophilus influ-*

enzae and Streptococcus pneumoniae in the upper respiratory tract of neonates in Papua New Guinea: primary acquisition, duration of carriage, and relationship to carriage in mothers. *Biol Neonate* 1986;50:114-20.

20) Sung RYT, Ling JM, Fung SM, Oppenheimer SJ, Crook DW, Lau JT, et al. Carriage of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae in healthy Chinese and Vietnamese children in Hong Kong. *Acta Paediatr* 1995;84:1262-7.

21) Appelbaum PC, Gladkova C, Hryniewicz W, Kojouharov B, Kotulova D, Mihalcu F, et al. Carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae by children in eastern and central Europe—a multicenter study with use of standardized methods. *Clin Infect Dis* 1996;23:712-7.

22) Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Molstad S, Soderstrom M, et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: experiences from the South Swedish pneumococcal intervention project. *Clin Infect Dis* 1997;25:1113-7.

23) 김영기, 이창규. 서울 지역 소아의 구인강에서 폐구균 보균율과 항균제 내성. *소아감염* 1997;4:218-24.

24) Masters PL, Brumfitt W, Mendez RL. Bacterial flora of the upper respiratory tract in Paddington families, 1952-4. *Br Med J* 1958;1:1200-5.

25) Prellner K, Christensen P, Hovelius B, Rosen C. Nasopharyngeal carriage of bacteria in otitis-prone and nonotitis-prone children in day-care centres. *Acta Otolaryngol* 1984;98:343-50.

26) Kamme C, Ageberg M, Lundgren K. Distribution of Diplococcus pneumoniae types in acute otitis media in children and influence of the types on the clinical course in penicillin V therapy. *Scand J Infect Dis* 1970;2:183-90.

27) Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr. Serotypes of Streptococcus pneumoniae causing disease. *J Infect Dis* 1979;140:979-83.

28) Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323-7.

29) Luotonen J, Herva E, Karma P, Timonen M, Leinonen M, Makela PH. The bacteriology of acute otitis media in children with special reference to Streptococcus pneumoniae as studied by bacteriological and antigen detection methods. *Scand J Infect Dis* 1981;13:177-83.

30) Hansman D, Morris S, Gregory M, McDonald B. Pneumococcal carriage amongst Australian aborigines in Alice Springs, Northern Territory. *J Hyg* 1985;95:677-84.

31) Dowling JN, Sheehy PR, Feldman HA. Pharyngeal pneumococcal acquisitions in "normal" families: a longitudinal study. *J Infect Dis* 1971;124:917.

32) 송재훈, 양지원, 이남용, 백경란, 김성민, 배직현. 국내 분리 폐렴구균의 항균제 내성 현황 및 분자 역학 조사를 통한 내성 전파의 규명. *감염* 1996;28:393-404.

33) 김미나, 배직현, 박영서, 홍창의. Penicillin 고도 내성 폐렴구균. *대한화학요법학회지* 1991;9:58-61.

34) Jackson MA, Shelton S, Nelson JP, McCracken GH. Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:129-32.

35) Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin resistant meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:662-6.

36) John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:188-93.

37) Waltman WD, Talkington DF, Lipinski AE, Crain MJ, Dixon JMS, Briles DE. Evidence for a clonal origin of relative penicillin resistance among type 9L pneumococci in northwestern Canada. *J Infect Dis* 1992;165:671-5.

38) Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B Streptococcus pneumoniae from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993;168:158-63.

39) Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, Spratt BG. Genetics and molecular biology of  $\beta$ -lactam-resistant pneumococci. *Microb Drug Resis* 1995;1:29-34.

40) Coffey TJ, Daniels M, McDougal LK, Dowson CG, Tenover FC, Spratt BG. Genetic analysis of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1306-13.

41) Jabes D, Nachman S, Tomasz A. Penicillin-binding protein families: evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci. *J Infect Dis* 1989;159:16-25.

42) Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P. Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin. *Clin Infect Dis* 1992;14:427-35.

43) Pallares R, Linares J, Vadillo M, Gabellas G, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.

44) Reichler MR, Rakovsky J, Slacikova M. Spread of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae among hospitalized children in Slovakia. *J Infect Dis* 1996;173:374-9.