

M치료최선헤생선택

임상유방염 최선택료결정을 돕기 위한

항미생물감수성 자료의 사용

Use of Antimicrobial Susceptibility Data to Assist Determining the Best Therapy for Clinical Mastitis

손 봉 환 박사

국립수의과학검역원, 낙농진흥회,

대한수의사회 국가수의전문위원

한국유질유방염연구회 고문, 유방염의 이해 등 책의 저자

소 유방염은 현재 낙농목장이 당면하고 있는 가장 손실이 큰 질병으로 생각되고 있다. 소 유방염에 관계된 손실은 미국에서 1987년에 연간 \$20억을 초과하는 것으로 계산되었다 (1). 이것을 계산한 사람들은 15년이 더 지났어도 정당성이 있는 것으로 추정하였다. 135개 미생물 이상이 있으나 가장 빈번하게 분리되는 Staphylococci와 Streptococci가 소 유방염 원인인자로서 연계되어 있었다(7). 비유우의 항 미생물약제 치료는 유방염을 관리하는데 필수적인 도구가 되는 것으로 생각되어 진다. 다수의 항 미생물약제 중 약간만이 미국에서 유선 내 감염을 치료하는데 동의 되어 진다. 하지만 추가적인 항생제가 다른 나라에서 동의 되어지고 있다. 치료를 위하여 임상가에게 응용될 수 있는 항생제의 수와 결합된 유방염에

관련된 여러 가지는 치료곤란에 대하여 가장 좋은 항 미생물약제 선택을 만들 수 있다.

항 미생물감수성시험(antimicrobial susceptibility testing = AST)은 유방염 병원균에 저항하는 가장 좋은 선택을 결정 하는데 낙농 임상가를 돕기 위하여 사용될 수 있는 하나의 중요한 도구이다. 항 미생물 감수성검사방법으로 수용되는 두 가지는 MIC와 agar disk diffusion(kirby-Bauer)(3,4) 이다. AST자료는 한 감염분방에서 분리된 단일 병원균에 저항하는 항생제의 여러 가지가 종종 보고되었다. 추가적으로 근년에 조사는 지리적인 지역의 여러 곳에서 분리된 많은 수에 저항하는 여러 항 미생물약제 시험이 도입 되었다. 이들 자료는 똑같이 이를 선택하는 낙농가에게 유용하다.

재료와 방법

일상적인 항 미생물감수성검사의 목표는 단일 병원균에 저항하는 특정한 항 미생물 약제에 대하여 발달되는 정지점을 사용하는 표준화된 시험수행으로 세균감염을 성공적으로 치료하는 가장 좋은 항생제를 선택하기 위한 것이다.

AST는 알맞게 수집된 시료에서 분리된 것만으로 수행되어야 한다. 소유방염의 경우 병원균은 감염우의 각 분방시료와 정확히 동정 된 것에서 순수배양으로 분리되어야 한다. 순수배양에서 병원균이 분리동정 되었을 때만이 그 병원균에 대한 항 미생물 감수성시험이 이루어져야 알맞은 것이다. 이들 검사는 National Committee for Clinical Laboratory Standard(NCCLS)가 이들을 추천한 것과 같은 표준화되고 관리된 방법을 사용하여야 한다(2, 3,4). 표준화된 질 관리지침에 따르는 AST자료의 정확한 보고가 또한 필수적이다. 질 관리지침이 있는 화합물만이 개발되어지고 소 유방염의 치료에 동의 되는 것이 검사되어야 한다. 더욱이 NCCLS가 의도한 해석평가가 성립된 항 미생물약제만이 감수성, 중간 또는 내성 (susceptibility, intermediate, resistant) 으로 해석하여야 한다(2, 3, 4).

소 유방염치료를 위한 해석평가 특성

일단 AST가 알맞게 수행되었으면 결과는 사용자에게 정확히 응용에 알맞은 해석이 되어야 한다. 사람에 사용되는 항 미생물약제에 대한 해석평가는 환자에 주어진 사용요령은 혈액 내에서 얻어지는 약제의 농도가 기초이다. 이것은 감염조직 내 약의 수준이 혈액 내 그것과 같지 않고, 여러 개체에서 얻어진 수준이 유의하게 다르다는 것을 인지되었다(3, 4). 최종점은 생체에 치료효과와 관계되는 MIC와 약 역동학적 자료에 기본을 두고 성립 시킨다. 해석평가는 특수병원균/질병/숙주와 종합하여 만들어져야 한다. 근래까지 수의분야 사용 항생제(veterinary antibiotics)에 대한 최종점(breakpoints)은 최종점에서 유도된 사람에 기초가 주어졌다. 그러나 NCCLS의 항 미생물감수성(Veterinary Antimicrobial Testing)(NCCLS, V-AST) 위원회의 근래 노력은 치료중인 동물에 사용을 위한 항생제 여러 종류에 대하여 수의학적 특수평가가 동의 되는 결과를 가지고 있다(2). 소 유방염의 치료에서 항 미생물약제의 혈청농도는 치료에서 약간만이 얻어진다. 그러므로 항 미생물약제는 유방 각 분방 내로 주입되고 우유 내 약의 농도에 의존되고 착유과정에서 제거 된다. 이들은 혈액 내 농도와는 상관이 없다.

그래서 유방 내 항 미생물약제 주입에 의한 우유 내 수준 성취는 소 유방염에 대한 치료 약제의 감수성과 내성에 대한 최종점 결정이 사용되어야 한다.

소 유방염치료를 위한 항생제의 특수평가는 pirlimycin과 penicilin+novobiocin합제 두 가지로 NSCCLS, V-AST에 의하여 개발되고 도입 되었다(2). 이들 최종점은 MIC와 약 역동학 자료를 기초로 하여 잠정적으로 제일 먼저 기록하였다(5, 6). 잠정적인 최종점은 확실히 하거나 실험실 AST결과와 약 역동학 자료 그리고 생체치료효과 상관 성립에 의한 미세전환(fine-tuned) 이어야 한다(2, 5). 잠정적인 최종점은 디스크 확산(disk diffusion)과 액체배지미세회석(broth

microdilution) 방법 두 가지를 사용하여 실제로 소 병원균 대량을 검사하여 제1차로 만들어졌다. 이 자료는 선형회귀분석으로 흐트러진 그림 책략과 오차비율결합으로 계획된 것이다. 예를 들면 그림1에서 pirlimycin으로 보여주었다. 이 자료는 유선 내에 항 미생물로 성취되는 농도와 비교 되었다. 이들 두 변수를 기초로 제안된 최종 점을 설정한 것이다. Pirlimycin의 경우 50mg 용량 두 가지에서 우유 내 농도 24시간 후의 것이 표1에서 보이는 것이다. 12시간에 수준은 8.7과 7.52 μ g/ml 이었고, 2 μ g/ml 초과 시는 48시간이 대부분 이었다. 그렇기 때문에 이들 두 자료 설계에 사용 시 선택된 각각 존 직경(zone diameter)의 최종점은 내성에 ≤ 12 mm이고, 감수성에 ≥ 13 mm 였다.

표1.우유 내 pirlimycin잔류는 24시간 후 50mg/분방 의 2회 용량이 뒤따른다.

일과 시간	평균	pirlimycin농도(μ g/ml)	
		범위	SD
1			
0+12	8.73	7.5-10.05	1.07
0+24	0.96	0.57-1.45	0.3
2			
0+12	7.52	5.5-9.45	1.57
0+24	0.82	0.2-2.17	0.71
0+36	0.14	0.08-0.19	0.04
0+48	0.08	0.05-0.13	0.03

표2. 미국과 캐나다 매 소 유방염의 증례에서 분리된 병원균의 여러 항생제에 대한 MIC결정요약

균 이름 (검사 수)	최소억제농도(MIC)		
	MIC50	MIC90	범위
Escherichia coli(52)			
Ampicillin	>64.0	>64.0	0.12->64.0
Cephalothin	8.0	16.0	≤0.06->64.0
Ceftiofur	0.25	0.5	≤0.06 - 1.0
Penicillin+novobiocin	8.0	16.0	≤0.06 - 32.0
Pirlimycin	>64.0	>64.0	≤0.06 ->64.0
Staphylococcus aureus(32)			
Ampicillin	0.13	0.25	≤0.06-4.0
Cephalothin	0.25	0.25	≤0.06-8.0
Ceftiofur	0.5	1.0	≤0.06-2.0
Penicillin+novobiocin	≤0.06	0.13	≤0.06->64.0
Pirlimycin	0.25	4.0	≤0.064->64.0
Staphylococcus spp (104)			
Ampicillin	0.13	0.5	≤0.06->64.0
Cephalothin	0.13	0.5	≤0.06->64.0
Ceftiofur	0.5	1.0	≤0.06->0.64
Penicillin+novobiocin	≤0.06	0.13	≤0.06->64.0
Pirlimycin	0.25	8.0	≤0.06->64.0
Streptococcus dysgalactiae(55)			
Ampicillin	≤0.06	≤0.06	≤0.06-4.0
Cephalothin	0.13	0.13	≤0.06-0.25
Ceftiofur	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.5
Penicillin+novobiocin	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.5
Pirlimycin	≤0.06	4.0	≤0.06-8.0
Streptococcus uberis(16)			
Ampicillin	0.25	0.5	0.13-0.5
Cephalothin	1.0	2.0	0.5-2.0
Ceftiofur	1.0	1.0	0.5-2.0
Penicillin+novobiocin	0.13	0.25	≤0.05-0.5
Pirlimycin	≤0.06	4.0	≤0.06-40.

참고문헌: Salmon et al. 2001. Proceedings of the 2nd International symposium on Mastitis and Milk Quality, Vancouver, BC, Canada, Sept 13-15, 2001. Pp. 520-521.

그리고 감수성과 내성에 대한 MIC수치는 ≤ 2.0 과 ≥ 4.0 각각 이었다. 이 두 자료의 변수는 치료적 결과와 연관이 된다. 이상적인 자료 설계에 대한 연구는 항 미생물약제의 야외 임상질병 동안에 도입이 된다. 이것은 유방염의 임상 전에서 분리된 병원성세균 AST자료는 개체동물에 수용되고 있는 치료 시 양성결과와 연관된다.

*이 시험에 6두 소 사용

참고문헌 (7) Thornsberry et al. Antimicrob. Agents Chemotherap. 37:1122-1126.

검 토

알맞게 도입된 AST결과는 낙농 임상가에서 크게 응용이 되게 한다. 그러나 개체시료/ 소 AST결과의 사용에 한계가 있다. 한편 생체/실험실에서 상관은 Str.과 같은 균은 우유에서 확인 되는 균에서 일어날 수 있다. 가피조직의 벽 결과 또는 세포 내에 균이 종종 포함되는 이들 감염의 결과 때문에 Sta. aureus 같은 균은 만성감염에 재한 생체/실험실 상관성이 성립되기는 어렵다. 또한 자체한계 또는 전달의 상

그림1, MICs와 zone직경에 대한 분포기록: 그람양성과 음성 유방염병원균과 Sta. 몇 사람

균 주

태가 있는 균이 포함될 때 감염에 대하여 생체/실험실 상관성이 이룩되기는 어렵다. 드물게 수의사들에게 용량은 미생물동정의 만족감과 유선 내 감염치료 시작 이전에 AST를 갖는다. 치료결과는 경험적으로 만들어지며 전의 임상경험 또는 의문이 있는 목장에 대한 감수성 정보에 근거하게 된다. 그러므로 미생물동정의 감시와 목장에서 분리한 병원균에 대한 감수성자료가 낙농 임상가에게 극적으로 유용하다.

항생제 내성감시 자료는 병원균의 여러 가지에 저항하는 미생물약제에 대한 실제적인 부분과 지역적인 목장 내 개체우에서 수집되었다. 이들 자료는 MIC수치범위 일 때, MIC50 그리고 MIC90수치 또는 병원균의 50% 또는 90% 각각에 억제되는 항생제의 가장 낮은 농도가 일반적으로 제공되는 것이다(표2). 모델 MIC수치와 감수성 %가 또한 제기될 수 있다. 이들 자료는 치료의 최고 선택을 하는 수의사를 돕기 위하여 비유기에서 목장, 나의 균, 일자 또는 지역적인 것이 앞으로 범위가 될 수 있다. 목장조사, 어느 시기 이상 감시, 근래발생과 연관된 일반적인 병원균의 감수성형태에 의한 것이 낙농 임상가에게는 큰 가치가 될 수 있다. 이 정보는 미생물학적 전망에서 성공적인 치료를 위하여 최선의 항생제 선택결정을 위하여 사용이 된다.

◀ 참고문헌 ▶

1. Eberhart, R.J., R.J. Harmon, DE. Jasper. RP. Natzke et al. 1987. Current concepts of bovine mastitis. National Mastitis Council. Arlinton, VA.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacterial Isolated from Animal; Approved Standard. M31-A. NCCLS, Wayne, PA.
3. NCCLS. 2001. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard- Seventh Edition. M2-A-7. NCCLS, Wayne, PA)
4. NCCLS. 2001. Method for Dilution Antimicrobial Disk susceptibility Tests for Bacteria That Grow aerobically; Approved Standard-Fifth Edition. M7-A5. NCCLS, Wayne, PA.
5. Owens, WE., CH. Ray, JL. Watts, and RJ. Yancey, Jr. 1997. Comparicon of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility test for bovine mastitis. J Dairy Sci. 80:313-317
6. Salmon, SA., L. Ruiz, K. Stroh Glenn, JW. Hallberg, JL. Watts. 2001. In Vitro Activity of ceftiofur, pirlimycin and comparators against bovine mastitis pathogens isolated from dairy cows in the United States and Canada. Proceedings of the 2nd International Symposium on Mastitis and Milk quality Vancouver, BC. Canada, Sept13-15, 2001. pp. 420-521.
7. Thornsberry, C., P. Burton, Y, C. Yee, JL. Watts and RJ Yancy, Jr., 199. The activity of a combination of penicillin and novobiocin against bovine mastitis

pathogens: Development of a disk test. J Dairy sci. 80:413-421.

8. Thornberry C., JK. Marler, JL. Warts and RJ. Yancy, Jr. 1993. Activity of pirlimycin against pathogens from cows with mastitis and recommendations for disk diffusion tests. Antimicrob. Agents chemotherap. 37:1122-1126.

9. Warts. JL. Etiological agents of bovine mastitis. Vet microbial. 16:41-66.

Form: NMC annual Meeting Proceedings 2002. 

