□원저 : 임상□

급성 호흡기감염 환아에서 분리된 폐구균에 대한 페니실린 내성분포와 경구 항생제에 대한 감수성 연구

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 고려대학교 의과대학 소아과학교실*, 부산대학교 의과대학 소아과학교실†, 마산 파티마병원 소아과‡, 인하대학교 의과대학 소아과학교실§

강진한 · 김선미 · 김종현 · 허재균 · 이경일 · 신영균* · 박수은† · 마상혁‡ · 홍영진§

Penicillin Resistant Distribution and *in-vitro* Susceptibility of Oral Antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*, isolated from Pediatric Patients with Community-Acquired Respiratory Infections in Korea

Jin Han Kang, M.D., Sun Mi Kim, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Hur Jae Kyun, M.D. Kyung Yil Lee, M.D., Young Ku Shin, M.D.*, Su Eun Park, M.D.† Sang Hyuk Ma, M.D.‡ and Young Jin Hong, M.D.§

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, College of Medicine, Korea University, Seoul, College of Medicine, Busan National University†, Busan, Masan Fatima Hospital‡, Masan, College of Medicine, Inha University§, Incheon, Korea*

Purpose : *S. pneumoniae* is one of major pathogens of community-acquired respiratory infections. The rate of antibiotic resistance to this organism has increased, and resistance to multiple antimicrobial agents in a single strain of *S. pneumoniae* may compromise the efficacy of empiric antimicrobial treatment commonly used for respiratory infections. We did this study to find out the penicillin resistant distributions and oral antibiotics susceptibility patterns against *S. pneumoniae*, isolated from pediatric patients with community-acquired respiratory infections in Korea.

Methods : One hundred fifty six pneumococcal isolates obtained from pediatric patients with community-acquired respiratory infections such as acute otitis media(AOM), sinusitis and pneumonia between May 2000 to June 2003. And MICs of penicillin and oral antibiotics(amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefaclor) were performed by broth microdilution methods according to the NCCLS(2003a).

Results : Seventy eight percent of the isolates were resistant to penicillin. The isolates, collected from AOM patients showed the highest penicillin resistance(92.7%). The resistant rates of amoxicillin (16.7%) and amoxicillin-clavulanate(9.6%), based on susceptibility breakpoints established by the NCCLS, were markedly lower than these of penicillin. But, the resistant rate of cefaclor was very high, above 95%.

Conclusion : We concluded that pneumococci isolated from study cases may be one of the world's highest penicillin resistant rates. But, amoxicillin and amoxicillin-clavulanate can be used as a first-line antibiotics. Finally, we hope that a continuous surveillance study to monitor resistant patterns of pneumococcal respiratory infections will be needed for the standard guidelines of empiric antibiotic treatment. **(Korean J Pediatr 2005;48:40-47)**

Key Words : Respiratory tract infection, Community-acquired infections, *Streptococcus pneumoniae*, Penicillin resistance, Antibiotic susceptibility

서 론

폐구균(*S. pneumoniae*)은 인체의 세균성 호흡기감염(폐염, 중이염, 부비동염 등) 및 중추신경계 감염(수막염)에 제일 중요하고 흔한 병원균으로 알려져 있다. 폐구균은 페니실린 내성균이

본 연구는 일성신약 임상연구비 지원에 의해 이루어진 것임.
접수 : 2004년 9월 15일, 승인 : 2004년 10월 12일
책임저자 : 강진한, 가톨릭의대 성모자애병원 소아과
Correspondence : Jin Han Kang, M.D.
Tel : 032)510-5672 Fax : 032)503-9724
E-mail : kjhan@olmh,cuk.ac.kr

1960년대에 확인된 이후 1977년에는 남아공화국에서 다제내성 폐구균의 돌발적 유행이 보고되었고[1], 최근에는 페니실린 내성 폐구균에 있어 다제내성 양상이 점차 증가하는 추세이며 특히 홍콩, 대만, 한국, 일본 등의 극동 아시아 지역에서의 폐구균의 페니실린 내성률은 55% 이상으로 매우 높으며 다제내성 양상도 높은 것으로 보고되고 있다[2]. 또한 고도내성균에 의한 중증 감염이 임상적으로 심각한 문제로 대두되고 있어 치료 항생제 선택에 매우 신중함이 요구되고 있다.

우리나라는 폐구균에 대한 페니실린 내성률이 전 세계적으로 제일 높은 것으로 밝혀져 이 세균에 대한 역학연구와 항생제 감수성 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 한편 이 세균은 임상적으로 5세 이하의 어린 소아 연령에서 더욱 빈번하게 상하기도 호흡기감염 및 중추신경계 감염을 일으키는 특성이 있고 대체로 폐구균 내성률이 높은 나라의 경우 특히 소아에서 폐구균 내성이 성인에 비해 높은 특성을 보이므로[3] 각 지역마다 어린 연령 소아에서 이 균이 비강에 상주하는 비율과 페니실린 내성률의 파악하는 기본적 역학연구가 필히 이루어져야 한다. 그리고 일반적으로 외래 환자나 합병증이 없는 급성 호흡기감염 환자의 경우에는 검사가 용이하지 않아 경험적 치료를 하게 되는데 이런 경우에는 지역 내의 호흡기 원인 병원균에 대한 정확한 내성 양상에 대한 반복적인 연구 결과를 근거로 한 항균제의 경험적 치료가 필요하다[4]. 이런 측면에서 어린 소아에서 가장 흔히 발생하는 중이염, 폐염, 부비동염 등의 호흡기감염의 제일 중요한 원인 병원균인 폐구균에 대한 전반적인 항균력 평가 연구가 매우 중요하며, 폐구균에 의한 호흡기감염 때에 사용되는 경구용 항생제에 대한 항균력 검증 또한 중요하다. 결과적으로 이런 연구를 통해 폐구균에 대한 올바른 항생제 선택사용이 이루어 질 수 있고 이로 인하여 내성 발생이 감소될 수 있다.

본 연구의 목적은 이런 배경에 따라 국내 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴 환아에서 분리된 폐구균에 대하여 페니실린 내성을 파악하고, 우리나라에서 이들 질환에 흔히 사용되고 있는 경구용 항생제인 amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefaclor에 대한 항균력 평가를 실시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 5월부터 2003년 6월 사이에 가톨릭의대 성모자애병원, 성모병원, 성빈센트병원, 성바오로병원, 대전성모병원, 고려의대 안산병원, 부산의대병원, 마산파티마병원, 인하의대병원에 외래 방문 또는 입원한 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴 환아에서 분리 동정된 156개의 폐구균을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 검체 채취

급성 중이염 환아에서는 자연 천공에 의한 검체와 고막 천자의 적응증이 되는 경우 고막 천자에 의해 검체를 수집하였고, 급성 부비동염 환아에서는 middle meatus 개구부(orifice)에서 calcium alginate 면봉(Fisher scientific Co., Georgia, USA)으로 검체를 채취하여 배양하거나 부비동 천자에 의한 검체를 배양하여 수집하였고, 폐렴의 경우에는 입원한 경우에만 혈액 및 객담배양을 기본적으로 실시하여 폐구균을 분리하였다. 분리된 폐구균을 5% lysed horse blood가 포함된 Mueller-Hinton broth(MHB, BBL, Cat.No. 431138, USA)로 microplate를 만들어 시험 폐구균을 넣어 검사 전까지 -70℃ 냉동고에서 보관하였다.

2) 최소억제농도 측정

연구 대상 폐구균의 페니실린 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)의 측정은 2003년 NCCLS 기준[5]에 의한 한천배지 희석법으로 실시하였다. 즉, 보관 검체를 혈액한천배지(blood agar plate)에 접종하여 5% CO_2 배양기에서 16-20시간 배양한 후 균집락을 생리식용수에 부유하여 최종 접종균수가 5×10^4 CFU/mL이 되도록 0.5 McFarland Standard에 맞춘 다음, 이 시험 균액 100 μL를 2.5% lysed horse blood가 포함된 cation adjusted Mueller Hinton Broth에 가하여 희석 후 이 용액 50 μL를 microplate well에 접종하여 35℃에서 20-24시간 배양하여 측정하였다. 측정 농도 범위는 0.015 μg/mL-16 μg/mL로 하였고, 표준균주는 *S. pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였다. 또한 폐구균의 penicillin 항균 판정은 2003년 NCCLS의 페니실린 항균 기준(감수성; ≤0.06 μg/mL, 중등도 내성; 0.12-1 μg/mL, 내성; ≥2 μg/mL)에 의해 결정하였다. 그리고 연구 폐구균에 대한 amoxicillin(Sigma Co,. St. Louis, USA), cefaclor(Sigma Co,. St. Louis, USA), amoxicillin-clavulanate(IL-SUNG Augmentin, gsk, UK)의 항균력 판정도 2003년 NCCLS MIC 표준 판정 기준[5]에 따라 실시하였다.

3) 감수성 평가

상기 기술된 폐구균의 페니실린 최소억제농도 측정에 의해 연구 대상에서 분리된 폐구균의 내성 상태를 파악하였고, 동시에 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴에서의 내성률 차이를 확인하였다. 또한 연구 폐구균에 대한 amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefaclor의 MIC_{50} 및 MIC_{90}을 확인하여 감수성 차이를 비교하고 분석하였다.

결 과

1. 페니실린에 대한 결과

연구 폐구균에 대한 페니실린의 항균 범위는 0.015 μg/mL에서 16 μg/mL이었고, MIC_{50}은 1 μg/mL, MIC_{90}은 2 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 21.8%, 내성은 78.2%(중등도 내성률 46.2%, 고도 내성률 32.0%)를 보였다(Table 1).

2. 질환별 페니실린에 대한 내성 결과

1) 급성 부비동염 환아군 결과

급성 부비동염 환아로부터 분리된 21개의 폐구균에 대한 페니시린의 항균 범위는 0.015 μg/mL에서 8 μg/mL이었고, MIC_{50}은 1 μg/mL, MIC_{90}은 2 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 28.6%, 내성은 71.4%(중등도 내성률 47.6%, 고도 내성률 23.8%)을 보였다(Table 2).

2) 급성 폐렴 환아군 결과

급성 폐렴 환아로부터 분리된 94개의 폐구균에 대한 페니시린의 항균 범위는 0.015 μg/mL에서 8 μg/mL이었고, MIC_{50}은 0.5 μg/mL, MIC_{90}은 2 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 26.6%, 내성은 73.4%(중등도 내성률 54.3%, 고도 내성률 19.1%)을 보였다(Table 3).

3) 급성 중이염 환아군 결과

급성 중이염 환아로부터 분리된 41개의 폐구균에 대한 페니실린의 항균 범위는 0.03 μg/mL에서 16 μg/mL이었고, MIC_{50}은 2 μg/mL, MIC_{90}은 4 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 7.3%, 내성은 92.7%(중등도 내성률 26.8%, 고도 내성률 65.9%)을 보였다(Table 4).

3. Amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor에 대한 내성 결과

1) amoxicillin 결과

연구 폐구균에 대한 amoxicillin의 항균 범위는 0.015 μg/mL에서 8 μg/mL이었고, MIC_{50}은 1 μg/mL, MIC_{90}은 4 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 83.3%, 내성은 16.7%(중등도 내성률 15.4%, 고도 내성률 1.3%)을 보였다(Table 5).

2) amoxicillin/clavulanate 결과

연구 폐구균에 대한 amoxicillin-clavulanate의 항균 범위는 0.015 μg/mL에서 4 μg/mL이었고, MIC_{50}은 1 μg/mL, MIC_{90}은 2 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 90.4%, 내성은 9.6%(중등도 내성률 9.6%, 고도 내성률 0%)을 보였다(Table 6).

Table 1. Susceptibilities of Pneumococci to Penicillin

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S	8.8	44.1	100									0.06	0.06
I					16.7	38.9	100					1	1
R								74	86	98	100	2	8
Total(N/%)	3/1.9	12/9.6	19/21.8		12/29.5	16/39.8	44/68	37/91.7	6/95.6	6/99.4	1/100	1	2

NCCLS MIC interpretive standards(μg/mL) for *S. pneumoniae* to penicillin
S : ≤0.06, I : 0.125-1, R : ≥2,
S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 2. Susceptibilities of Pneumococci to Penicillin in 21 Cases with Acute Sinusitis

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S	16.7	66.7	100									0.03	0.06
I							100					1	1
R								80		100		2	8
Total(N/%)	1/4.8	3/19.0	2/28.6				10/76.2	4/95.2		1/100		1	2

S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 3. Susceptibilities of Pneumococci to Penicillin in 94 Cases with Pneumonia

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S	8.0	40.0	100									0.06	0.06
I					21.6	49.0	100					1	1
R								77.8	83.3	100		2	8
Total(N/%)	2/2.1	8/10.6	15/26.6		11/38.3	14/53.2	26/80.9	14/95.7	1/96.8	3/100		0.5	2

S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 4. Susceptibilities of Pneumococci to Penicillin in 41 Cases with Acute Otitis Media

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S		33.3	100									0.06	0.06
I					9.1	27.3	100					1	1
R								70.3	88.9	96.3	100	2	8
Total(N/%)		1/2.4	2/7.3		1/9.8	2/14.6	8/34.1	19/80.5	5/92.7	2/97.6	1/100	2	4

S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 5. Susceptibilities of Pneumococci to Amoxicillin

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S	2.3	13.8	29.2	33.1	40.8	46.9	86.2	100				1	2
I									100			4	4
R										100		8	8
Total(N/%)	3/1.9	15/11.5	20/24.3	5/27.5	10/35.9	8/40.9	51/71.8	18/83.3	24/98.6	2/100		1	4

NCCLS MIC interpretive standards(μg/mL) for *S. pneumoniae* to amoxillin :
S : ≤2, I : 4, R : ≥8
S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 6. Susceptibilities of Pneumococci to Amoxicillin/Clavulanate

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
S	2.1	12.8	27.0	31.2	38.3	51.1	83.7	100				0.5	2
I									100			4	4
R													
Total(N/%)	3/1.9	15/11.5	20/24.3	6/28.1	10/34.5	18/46	46/75.5	23/90.2	15/100			1	2

NCCLS MIC interpretive standards(μg/mL) for *S. pneumoniae* to amoxicillin/clavulanate :
S : ≤2/1, I : 4/2, R : ≥8/4
S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 7. Susceptibilities of Pneumococci to Cefaclor

Drug susceptibility	Cumulative % of strains inhibited at concentration(μg/mL) of :											MIC_{50}	MIC_{90}
	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512		
S		100										1	1
I			100									2	2
R				8.2	12.3	19.2	37.0	50	52.7	99.3	100	64	256
Total(N/%)		7/4.5	3/6.4	12/14.1	6/17.9	10/24.4	26/41.0	19/53.2	4/55.8	68/99.4	1/100	64	256

NCCLS MIC interpretive standards(μg/mL) for *S. pneumoniae* to cefaclor :
S : ≤1, I : 2, R : ≥4
S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

3) cefaclor 결과

연구 폐구균에 대한 cefaclor의 항균 범위는 1 μg/mL에서 512 μg/mL이었고, MIC_{50}은 64 μg/mL, MIC_{90}은 256 μg/mL이었다. 그리고 폐구균에 대한 감수성은 4.5%, 내성은 95.5%(중등도 내성률 1.9%, 고도 내성률 93.6%)을 보였다(Table 7).

고 찰

최근 전 세계적으로 호흡기감염에 있어 가장 큰 문제점은 연령에 관계없이 호흡기감염을 일으키는 병원균에 대한 항생제의 내성이 점차적으로 증가하는 것이며[6], 이런 항생제 내성이 국가에 따라 차이를 보이고 심지어는 같은 나라에서도 지역적인 차이를 보이는 것이다[7]. 특히, 세균성 호흡기감염 중 폐구균에 관한 내성문제는 1967년 Papua New Guinea에서 최초로 폐구균에 대한 페니실린 내성균이 보고[8]된 이후 전 세계적으로 진행되고 있으며 다제내성 양상이 더욱 확산되고 있어 심각한 상황이다. 즉, 1980년대에 와서 전 세계적으로 폐구균에 대한 페니실린 내성이 10% 정도를 보이다가 1990년대에 와서 우리나라를 포함하여 내성률이 50%가 넘는 국가들이 늘어나는 추세에 있고[3], 최근에는 페니실린에 대한 MIC가 4 μg/mL 이상의 고도 내성인 경우가 점차 늘고 있으며 chloramphenicol, tetracycline, trimethoprime-sulfamethosazole, erythromycin, clindamycin 등에도 동시에 내성을 보이는 양상이다[3]. 저자들이 급성 호흡기감염(급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴) 환아로부터 분리된 폐구균에 대한 내성 평가를 실시한 본 연구 결과에서도 페니실린에 78.2%의 내성을 보였고 MIC가 4 μg/mL 이상의 고도 내성인 경우가 156균주 중 13균주(8.3%)에서 있었다. 이러한 폐구균의 내성은 폐구균의 고유한 유전적 내성인 intrinsic resistance보다 항생제의 과다 사용에 의한 extrinsic resistance에 의한 것으로 항생제 과다 사용에 의한 획득 내성은 중등도 이상의 고도 내성을 보이는 특성이 있어[8-10] 이에 대한 철저한 대책이 요구된다. 특히 외래 환자나 합병증이 없는 급성 호흡기감염 환자의 경우에는 검사가 용이하지 않아 경험적 치료를 하게 되는 데 이런 경우에는 지역 내의 정확한 호흡기감염원인 병원균에 대한 정보와 내성 양상에 대한 결과를 근거로 한 항생의 경험적 치료가 필요하고 이런 지역적 정보는 일정 간격으로 재차 확인하고 흐름을 정확히 파악하여 신중한 항생제의 사용을 유도하여야 한다[4, 11].

폐구균 감염은 침범한 해부학적 부위에 따라 폐구균의 내성에 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 미국 질병관리본부에서 1979년부터 1987년까지 35개 병원에서 분리된 5,459개의 폐구균에 관한 연구에서 중이에서 분리된 폐구균의 페니실린 내성률이 9.2%이었으나 혈액 및 뇌척수액에서 분리된 폐구균의 페니실린 내성률은 4.8%, 기도 또는 객담에서 분리된 폐구균의 페니실린 내성률은 4.3%, 심막 또는 관절에서 분리된 페니실린 내성률이 4.0%, 결막에서 분리된 폐구균의 페니실린 내성률은 3.7%로 보고하였으며[12], Jackson 등[13]은 중이에서 분리된 폐구균이 기도에서 분리된 폐구균보다 페니실린 내성이 훨씬 높은 것으로 보고하였다. 이외 다른 연구들에서도[14-16], 폐구균의 침범 부위에 따른 내성의 차이를 보고하였는데 특히 폐구균에 의한 소아 급성 호흡기감염에 있어 중이에서 분리된 폐구균이 제일 내성이 높다는 것이 공통된 결론이었다. 이런 결과는 유아원과 같은 군집된 장소에 다니는 소아에서 비강 내 상주하는 폐구균의 내성이 높고 소아에서 급성 중이염 환아에게 잦은 항생제의 사용에 의한 결과로 확인되었다[17, 18]. 저자들의 연구결과에서도 급성 부비동염 환아에서 분리된 폐구균의 페니실린 MIC 분포는 0.015-8 μg/mL이며 페니실린 내성률이 71.4%이고 급성 폐렴 환아로부터 분리된 폐구균의 페니실린 MIC 분포가 역시 0.015-8 μg/mL이며 페니실린 내성률이 73.4%인 반면, 급성 중이염 환아에서 분리된 폐구균의 페니실린 MIC 분포는 0.03-16 μg/mL으로 차이가 있고 페니실린 내성률이 92.7%로 현저히 높았다. 특히 4 μg/mL 이상의 고도 내성균이 21명의 급성 부비동염 환아 중 1명(4.8%)에서, 94명의 급성 폐렴 환아 중 4명(4.3%)에서 있었으나 급성 중이염 환아의 경우에는 41명 중에 8명(19.5%)에서 분리되어 뚜렷한 차이를 보였다. 저자들의 이와 같은 연구 결과는 우리나라에서 급성 중이염 환아에게 항생제의 사용이 빈번하였고 적합한 항생제의 사용이 이루어지지 않고 있는 문제점을 보여 주는 것이다.

β-lactam계 항생제로 페니실린 또는 cephalosporins에 내성이 있는 폐구균에 의한 급성 중이염과 수막염 환자를 치료할 경우 이들 항생제가 중이액(middle ear fluid)과 뇌척수액에 치료농도 유지에 따라 치료효과가 결정되므로 다른 폐구균 감염보다 치료가 용이하지 않다. 이런 관점에서 볼 때에 대표적인 경구용 β-lactam계 항생제인 amoxicillin은 30-35 mg/kg의 용량으로 투약 후 중이액에 4-5 μg/mL로 농도를 유지할 수 있고 투약 농도를 높일 경우 장시간 치료 농도가 유지되는 약물역동학적 특성이 있어 급성 중이염 환아에게 경구 치료할 수 있는 항생제이다[19]. 그리고 amoxicillin은 페니실린이나 amipicillin보다 경구 투여 후 장관 내 흡수율이 높고 비강 내에 강한 침투력으로 인해 폐구균 감염에 있어 항균력이 높다[20]. 실제 1992년부터 1993년 사이 서유럽 일부 국가와 미국의 15개 의료기관에서 호흡기 환자로부터 분리한 1,856주의 폐구균을 대상으로 16개 항생제에 대한 항균력 연구를 실시한 결과 amoxicillin이 중등도 내성 폐구균에 대하여 ceftriaxone보다 항균력이 높고 다른 cephalosporins(cefuroxime, cefaclor, cefixime)보다 4배 이상의 항균력이 높은 것을 보고하였고[21], 1993년부터 1995년 사이 9개 유럽 국가에서 호흡기 환자로부터 얻은 폐구균 400 검체에 대한 β-lactam계 항생제에 대한 항균력 평가 결과 amoxicillin이 2 mg/L의 농도에서 96%의 페니실린 내성 폐구균에 항균력이 있는 것을 확인하였다[22]. 그리고 폐구균에 대한 실험실 내 약물역동 연구(in vitro pharmacodynamic model study)에서도 amoxicillin이 다른 β-lactam계 항생제보다(페니실린, cephalosporins) 항균력이 높은 것을 확인하였고 amoxicillin-clavulanate도 amoxicillin과 동일한 항균력과 약물역동적 효과가 있음이 입증되었다[23]. 저자들의 연구에서 amoxicillin의 폐구균에 대한 내성률은 16.7%(Table 5), amoxicillin-clavulanate의 내성률은 9.6%(Table 6)를 보여 penicillin이 78.2%(Table 1)의 내성을 보인

것에 비해 현저히 낮은 것을 알 수 있었다. 다른 나라에서의 연구 결과에서도 이와 유사한 보고들[2, 4, 12]이 있었고, 이런 결과는 NCCLS MIC 표준 판정 기준에 있어 penicillin의 기준(감수성; ≤0.06 μg/mL, 중등도 내성; 0.125-1 μg/mL, 고도 내성; ≥2 μg/mL)과 amoxicillin의 기준(감수성; ≤2 μg/mL, 중등도 내성; 4 μg/mL, 고도 내성; ≥8 μg/mL)의 차이에 의한 결과이다.

일반적으로 항생제의 내성 판정은 NCCLS의 기준에 의해 평가되며, 이 기준에 의한 페니실린의 폐구균에 대한 항균력은 MIC가 ≤0.06 μg/mL인 경우는 감수성, 0.12-1 μg/mL인 경우는 중등도 내성, ≥2 μg/mL인 경우는 고도 내성으로 판정된다[5]. 그러나 폐구균의 이런 판정 기준은 폐렴 환자로부터 분리된 폐구균에 의한 것보다는 수막염 환자의 경우로부터 정의된 것이므로 호흡기감염 환자에서의 이 기준의 적용은 적합지 않을 수 있다[24]. 이와 연관된 연구에서 폐구균 호흡기감염에 있어 페니실린 내성 판정 기준이 실제 치료 결과에 근거하여 변형되어야 하며 페니실린의 경우 2 μg/mL ≥인 경우를 고도 내성으로 정의한 것을 4 μg/mL ≥으로 정의하여야 한다는 보고가 있었고[25], amoxicillin의 경우에는 이 항생제의 약물역동학적 특성과 용량에 따른 임상적 항균력 평가에 관한 여러 연구 결과[26-30]에 의하여 1997년 이후부터 폐구균에 대한 amoxicillin의 MIC 표준 판정 기준이 변화여 2001년부터 지금과 같은 기준이 적용되었는데 NCCLS에서 이 기준에 적용 amoxicillin 표준 용량은 40-45 mg/kg/day으로 설정된 것이다. 실제 임상에서 표준 용량에 의한 amoxicillin이나 amoxicillin-clavulanate의 치료효과는 과거에 amoxicillin의 표준 용량이 30-35 mg/kg/day일 때부터 현재의 표준 용량일 때까지 다른 경구용 β-lactam계 항생제 보다 매우 좋은 것으로 여러 연구[20, 31, 32].에서 밝혀진 바 있어 amoxicillin과 amoxicillin-clavulanate에 대한 현재의 NCCLS MIC 표준 판정 기준이 실질적인 것임이 입증되었다. 이런 결과는 amoxicillin이나 amoxicillin-clavulanate 항생제 투여 간격동안 40% 이상의 시간에서 이들 항생제의 농도가 체액에서 MIC 보다 높은 농도를 유지하며 이런 유지는 투여량을 높일 경우 더 장시간 유지될 수 있다는 이들 항생제의 약물역동학적 연구 결과들[23, 27-29]에 의해 확고하게 정립되었다. 이러한 연구 결과들에 의해 폐구균에 의한 호흡기감염 치료에 있어 페니실린에 감수성이 있는 경우는 페니실린 또는 amoxicillin의 일반 용량으로 치료를 하고 중등도 내성이 있는 경우에는 고용량으로 치료하는 치료의 변화가 1998년 이후부터 있었다. 그러나 실제 소아 폐구균 호흡기감염 환아들에서 이 기준에 의해 감수성을 보인 군과 내성균을 보인 군 간의 aminopenicillin의 표준용량에 의한 치료 결과에 있어 큰 차이가 없었던 연구 보고[33]와, 최근 페니실린에 감수성이 있는 폐구균 감염 치료에 있어 페니실린이나 aminopenicillins의 일반 표준 용량으로 치료가 잘 이루어지며 페니실린에 MIC가 4 μg/mL 이상인 내성 폐구균의 경우 β-lactam계 항생제의 고용량 치료가 권장되고 있지만 역시 일반 표준 용량으로도 치료가 효과적으로 이루어진다는 연구 보고[34]가 있어 폐구균에 의한 호흡기감염 환아에게 처음부터 amoxicillin과 amoxicillin-clavulanate를 고용량으로 치료하는 것은 옳지 않다. 이들 약제에 대한 저자들의 연구에서도 MIC가 4 μg/mL 이상인 경우가 156균주 중 페니실린의 13균주(8.3%), amoxicillin의 경우 26균주(16.7%), amoxicillin-clavulanate의 경우 15균주(9.6%) 정도이고 이중 8 μg/mL 이상인 고도 내성인 경우가 페니실린의 경우 13균주에서 6균주, amoxicillin은 26균주에서 2균주, amoxicillin-clavulanate는 이런 경우가 없는 결과를 보여 우리나라에서도 폐구균에 의한 소아 호흡기감염 환아에게 이들 항생제를 초기부터 고용량으로 투여하는 것은 적합하지 않다. 특히 페니실린의 MIC가 4 μg/mL 이상인 경우가 4.5% 내외인 급성 부비동염과 폐렴 환아의 경우에는 더욱 초기 고용량 투여를 피하여야 할 것이다. 한편 저자들의 연구에서 amoxicillin-clavulanate의 MIC_{90}은 2 μg/mL으로 amoxicillin의 MIC_{90} 4 μg/mL 보다 낮고, 내성률도 9.6%로 낮으며 8 μg/mL 이상의 고도 내성도 없는 차이점을 보였는 데 이는 β-lactamase inhibitor인 clavulanate가 폐구균 벽 내에 있는 penicillin binding protein (PBP)3(D, D-carboxypeptidase)와 결합하여 폐구균 세포벽 합성에 변형을 유발시킬 수 있어 clavulanate와 합성한 항균제의 항균력을 협동적으로 높일 수 있을 것이라는 연구 결과[35]에 의한 것으로 추정되었다. 특히 이와 같은 clavulanate의 PBP3와의 결합은 lysozyme의 농도가 높은 장소에서 잘 일어날 수 있어 이런 장소의 국소 감염에서 효율성이 기대될 수 있다고 한다. 저자들의 이런 결과와 유사한 결과가 스페인에서도 보고[7]된 바 있다.

β-lactam계 항생제를 경구적으로 최대 용량 투여 후 혈중내 최고 농도를 MIC로 나눈 inhibitory quotient(IQ)의 약물역동 연구에서 amoxicilln의 경우는 IQ ≥1이 100%으로 가장 좋은 결과를 보인 반면 ceaclor, cefuroxime, cepfodoxime 및 cefixime과 같은 cephalosporins계 항생제는 25% 미만으로 낮은 연구 결과[22]와, cephalosporins계 항생제는 경구 투여 후 중이액내 농도가 매우 낮게 유지된 다는 보고들[19, 36]에 의해 임상에서 내성 폐구균 치료에 이들 항생제를 일차 치료제로 사용하지 않아야 한다. 실제 여러 임상 연구에서 cephalosporins계 항생제로 내성을 지닌 폐구균 호흡기감염 치료 후 실패한 보고가 있고[26], 내성 폐구균 감염 환자에 cephalosporins계 항생제를 사용한 경우 입원기간이 길어진다는 보고가 있어[37] 이 계통의 약제 선택에 있어 주의를 기울어야 한다. 저자들의 연구에서 우리나라에서 경구용으로 가장 많이 사용하고 있는 cephalosporin 항생제인 cefaclor의 항균력은 MIC 분포가 1-512 μg/mL이며 내성률이 95.5%이고 이 중 고도 내성이 93.6%로(Table 7) 나타나 국내 소아 폐구균 급성 호흡기감염 환아에게 일차 치료 항생제로는 부적합한 것으로 판정되어 이에 대한 연속적인 연구가 필요하다.

본 연구 결과로 우리나라 소아 급성 호흡기감염 환아로부터 분리된 폐구균에 대한 페니실린 내성이 매우 높음을 확인하였다. 특히 급성 중이염 환아에서 분리된 폐구균에 대한 페니실린 내성이 가장 높아 급성 중이염 환아에게 항생제의 사용이 많았음

을 추정할 수 있었다. 그러나 amoxicillin과 amoxicillin-clavulanate에 대한 내성 평가 결과 amoxillin의 내성률은 16.7%, amoxicillin-clavulanate는 9.6%로 페니실린과 현저한 차이를 보였다. 특히 amoxillin의 고도 내성률은 1.3%이었고, amoxicillin-clavulanate에서는 고도 내성을 보인 폐구균이 없는 결과를 보여 국내에서는 이들 항균제의 표준 용량으로 폐구균에 소아 급성 호흡기감염 치료가 일차적으로 이루어질 수 있음을 알 수 있었다. 반면 국내에서 경구 cephalosporin제 중 제일 사용이 많은 cefaclor의 경우는 95.5%에서 내성을 보여 일차 약제로서의 역할이 없음을 확인하였다. 그리고 이런 소아 급성 호흡기감염 환아의 병원성 세균에 대한 항생제 내성 파악을 반복적으로 실시하여 결과를 지역 내 진료의사들에게 알려주는 연구가 필요하고, 특히 일차 진료에서 흔히 사용하는 경구용 항생제를 대상으로 항균력 검증에 관한 정보 제공이 이루어져야 될 것이다.

요 약

목 적 : 인체의 세균성 호흡기감염 및 중추신경계 감염에 제일 중요하고 흔한 병원균인 폐구균은 전 세계적으로 다양한 항생제에 대한 내성이 발생되기 시작하여 점차 증가하며 최근에는 고도 내성균에 의한 중증 감염이 임상적으로 심각한 문제로 대두되고 있다. 특히 5세 이하의 어린 소아 연령에서 더욱 빈번하게 호흡기감염과 중추신경계 감염을 일으키는 특성이 있어 폐구균에 대한 항균력 평가에 대한 연구는 매우 중요하다. 이런 배경에 따라 국내 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴 환아에서 분리된 폐구균에 대하여 페니실린 내성을 파악하고 우리나라에서 이들 질환에 흔히 사용되고 있는 경구용 항생제인 amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefaclor에 대한 항균력 평가를 실시하였다.

방 법 : 2000년 5월부터 2003년 6월 사이에 가톨릭의대 성모자애병원, 여의도 성모병원, 성빈센트병원, 성바오로병원, 대전성모병원, 고려의대 안산병원, 부산의대병원, 마산파티마병원, 인하의대병원에 외래 방문 또는 입원한 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴을 지닌 환아에서 분리 동정된 156개의 폐구균을 대상으로 하였다. 2003년 NCCLS의 기준에 의한 한천배지 희석법으로 페니실린에 대한 MIC를 일차적으로 확인하여 폐구균에 대한 페니실린 내성을 파악하였고, 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴에서의 내성률 차이를 확인하였으며, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefaclor에 대한 내성 정도를 파악하고 MIC_{50} 및 MIC_{90}을 확인하여 감수성 차이를 비교하고 분석하였다.

결 과 : 급성 중이염, 급성 부비동염 및 폐렴 환아로부터 분리된 156 폐구균 검체에서 페니실린에 78.2%(중등도 내성률; 46.2%, 고도 내성률; 32.0%)의 높은 내성률이 확인되었고, 질환별로는 급성 부비동염의 페니실린 내성률이 71.4%, 급성 폐렴의 경우는 73.4%이었으나 급성 중이염의 경우는 92.7%로 두 질환에 비해 현저히 높은 차이점이 있음을 알 수 있었다. 한편 2003년 NCCLS 판정 MIC 기준에 따른 amoxicillin의 내성률은 16.7%(중등도 내성; 15.4%, 고도 내성; 1.3%)로 나타나 페니실린의 내성 결과와 뚜렷한 차이를 보였다. 그리고 amoxicillin-clavulanate의 경우는 내성률이 9.6%(중등도 내성 9.6%, 고도 내성; 0%)로 역시 penicillin 내성 결과와 현저히 다른 결과를 알 수 있었으며, amoxicillin보다도 내성률이 낮았고 고도 내성이 없는 결과를 보였다. 그러나 cefaclor의 내성 결과는 95.5%(중등도 내성 1.9%, 고도 내성; 93.6%)의 결과를 보여 매우 심각한 내성이 있음을 확인하였다.

결 론 : 본 연구 결과로 소아 급성 호흡기감염 환아로부터 분리된 폐구균에 대한 페니실린 내성이 매우 높음을 확인하였으며, 특히 급성 중이염 환아에서 분리된 폐구균에 대한 페니실린 내성이 가장 높아 급성 중이염 환아에게 항생제의 사용이 많았음을 추정할 수 있었다. 그러나 amoxicillin과 amoxicillin-clavulanate에 대한 항균력을 평가한 결과 amoxillin과 amoxicillin-clavulanate의 폐구균에 대한 내성은 페니실린보다 현저히 낮았고, 특히 amoxillin의 고도 내성률은 1.3%이었고, amoxicillin-clavulanate에서는 고도 내성을 보인 폐구균이 없는 결과를 보여 국내에서는 이들 항균제의 표준 용량으로 폐구균에 의한 소아 급성 호흡기감염 치료가 일차적으로 이루어 질 수 있음을 확인하였다. 반면 국내에서 경구 cephalosporin제 중 제일 사용이 많은 cefaclor의 경우는 95.5%의 내성을 보여 일차 약제로서의 역할이 없음을 알 수 있었다.

References

1) Klugman KP, Koornhof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. J Infect Dis 1988;158:956-64.
2) Soh SW, Poh CL, Pin Lin RVT. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates from pediatric patients in Singarpore. Antimicobial Agents Chemother 2000;44:2193-6.
3) Charpentier E, Tuomanen E. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in Streptococcus pneumoniae. Microbes Infect 2000;2:1855-64.
4) Felmingham D, Washington J. The Alexander Project Group. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens. Findings of the Alexander Project 1992-1996. J Chemother 1999;11:5-21.
5) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standard(ed 6). NCCLS document M7-6. Wayne, Pa : National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
6) Finch R. Bacterial resistance : the clinical challenge. Clin Microbiol Infect 2002;8 Suppl 3:21S-32S.
7) Calvo A, Amores R, Valero E, Sevillano D, Prieto J. Activity of different antimicrobial agents against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Rev Esp Quimioter 2001;14:345-50.
8) Cunha BA. Penicillin resistance in pneumococcal pneumonia. Postgrad Med 2003;113:42-54.

9) Hakenbeck R, Grebe T, Zahner D, Stock JB. Beta lactam resistance in Streptococcus pneumoniae : penicillin-binding proteins and non-penicillin-binding proteins. Mol Microbiol 1999;33:673-8.
10) Grebe T, Hakenbeck R. Penicillin-binding proteins 2b and 2x of Streptococcus pneumoniae are primary resistance determinants for different classes of beta-lactam antibiotics. Antimicro Agents Chemother 1996;40:829-34.
11) Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze W, Torres A. Streptococcus pneumoniae in community acquired pneumonia. How important is drug resistance? Med Clin North Am 2001;85:1367-79.
12) Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ. Pneumococcal surveillance working group. Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in the Unites States : 1979-1987. J Infect Dis 1991;163:1273-8.
13) Jackson MA, Shelton S, Nelson JD, McCracken GH. Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. Pediatr Infect Dis 1984;3:129-84.
14) Goldstein FW, Acar JF. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. J Antimicrob Chemother 1996;38: 71-84
15) McCracker GH Jr. Emergence of resistant Streptococcus pneumoniae : a problem in pediatrics. Pediatr Infect Dis 1995;14:424-8.
16) Chesney PJ. The escalating problem of antimicrobial resistance in Streptococcus Pneumoniae. Am J Dis Child 1992;146:912-6.
17) Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants : acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. Infect Dis 1980;142:923-33.
18) Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF. The spread of multiply resistant Streptococcus pneumoniae at a day care center in Ohio. J Infect Dis 1992;166:1346-53.
19) McCracker GH Jr. Emergence of resistant Streptococcus pneumoniae : a problem in pediatrics. Pediatr Infect Dis 1995;14:424-8.
20) Klugman KP. The clinical relevance of in-vitro resistance penicillin, ampicillin, amoxycillin and alternative agents, for the treatment of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Haemophilus Influenzae and Moraxella catarrhalis. J Antimicrob Chemother 1996;38 Suppl A:133S-40S.
21) Goldstein FW, Acar JF. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae : results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. J Antimicrob Chemother 1996;38: 71-84.
22) Goldstein FW. Choice of an oral beta-lactam antibiotic for infections due to penicillin resistant Streptococcus pneumoniae. Scan J Infect Dis 1997;29:255-7.
23) Christine ET, Sarah JK and David IE. In vitro activities of oral beta-lactams at concentrations achived in humans against penicillin-susceptible and resistant pneumococci and potential to select resistance. Antimicrob Agents Chemther 1998;42:1973-6.
24) Alves G. Sensitivity of pneumococcus to antibiotics and the treatment pneumonia in children. J Pediatr 2003;79:95-6.
25) Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorensen JH, Klugman K, Marby LR, Musher DM, et al. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. A report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000;160: 1399-408.
26) Klugman KP. Bacteriologic evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory infections. Eur Resp J 2002; 20(36 Suppl):3S-8S.
27) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-12.
28) Jacobs MR. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Clin Microbiol Infect 2001;7:589-96.
29) Dusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997;9(13 Suppl):38S-44S.
30) Byran CS, Talwani R, Stinson MS. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. Chest 1997;112:1657-64.
31) Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin resistant and penicillin susceptibile pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995;14:885-90.
32) Falconi FQ, Calva JJ, Vidal YL, Velazo MG, Martinez MEZ and Mondragon LL. Antimicrobial susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae in Mexico. Dia Micro and Infect Dis 2004;49:53-8.
33) Tan TQ, Mason Jr EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradly JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. Pediatrics 1998;102:1369-75.
34) Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community -acquired pneumonia. J Lab and Clin Med 2004;143:269-83.
35) Severin AE, Severina, A Tomasz. Abnormal physiological properties and altered cell wall composition in Streptococcus pneumoniae grown in the presence of clavulanic acid. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:504-10.
36) Nelson CT, Mason EO Jr, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin resistant Streptococcus pneumoniae : implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 1994;13:585-9.
37) Ailani RK, Alimchandani A, Hidalgo J, Ailani R, Buckley J, DiGiovine B. Cephalosporin-resistant pneumococcal pneumonia : does it affect outcome? Respir Med 2002;96:805-11.