

Erythromycin과 tetracycline에 저항성인 *Mycoplasma pneumoniae*의 quinolone계 항생물질에 대한 감수성

장명웅* · 박인달 · 김광혁

고신대학교 의과대학 미생물학교실

Received June 14, 2006 / Accepted July 10, 2006

Susceptibilities of Quinolones against Erythromycin- and Tetracycline-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Isolates. Myung-Woong Chang*, In-Dal Park and Kwang-Hyuk Kim. Department of Microbiology, Kosin University College of Medicine, 34 Amnam-Dong, Seo-Gu, Busan 602-703, Korea – The *in vitro* activities of quinolones were determined with 36 strains of tetracycline-resistant, 39 strains of erythromycin-resistant, 21 strains of both resistant to tetracycline and erythromycin, and 27 strains of both susceptible to tetracycline and erythromycin of the *M. pneumoniae* isolates which have been isolated and classified in previous studies. The MIC₉₀ of moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, and clarithromycin against 36 strains of tetracycline-resistant *M. pneumoniae* isolates were 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6, and 1.56 µg/ml, respectively. The MIC₉₀ against 39 strains of erythromycin-resistant *M. pneumoniae* isolates were 0.06, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6, and 25.0 µg/ml, respectively. The MIC₉₀ against 21 strains of both resistant to tetracycline and erythromycin of *M. pneumoniae* isolates were 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 3.9, and 1.56 µg/ml, respectively. The MIC₉₀ against 27 strains of both susceptible to tetracycline and erythromycin of *M. pneumoniae* isolates were 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 7.8, and 0.09 µg/ml, respectively. These results suggest that moxifloxacin, levofloxacin, and sparfloxacin of the quinolones might be promising antimicrobial agents for the treatment of tetracycline- and erythromycin-resistant *M. pneumoniae* infection. However, selection of ofloxacin, ciprofloxacin, and clarithromycin for the treatment of *M. pneumoniae* infection should be cautious decision with antimycoplasmal susceptibility test.

Key words – *Mycoplasma pneumoniae*, antimycoplasmal susceptibilities, quinolones

서 론

*Mycoplasma pneumoniae*는 이형폐렴을 일으키는 중요한 병원성 균으로 폐렴 환자의 20~30%가 이 균에 의한 감염으로 보고되고 있다[4,12,21]. *M. pneumoniae* 감염에 의한 이형 폐렴의 치료제로 과거에는 tetracycline이 많이 이용되어 왔으나[1,3,4,5,19,32], 1974년에 tetracycline에 저항성인 T-mycoplasma가 분리 보고된[11] 이후 tetracycline에 저항성인 *Mycoplasmas*의 분리 보고가 많아지고[1,6,24,27-32], tetracycline의 부작용[18] 등의 이유로 tetracycline의 사용이 줄어들게 되었으며, 국내에서도 tetracycline에 저항성인 *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *M. pneumoniae* 균주가 분리 보고되었다[8,28]. 그후 *M. pneumoniae*에 의한 이형폐렴 환자의 치료에는 주로 erythromycin이 이용되었으나[1,2,7,34,36], erythromycin에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주가 분리되었다[13,22,25,26,29,30,35-40]. 일본에서도 2000~2003년에 분리된 *M. pneumoniae* 균주의 20%가 erythromycin에 저항성이었다고 보고되었으며[24,27], 국내에서도 2002년도이후에 분리된

M. pneumoniae 균주에서 erythromycin에 저항성인 균가 40% 이상이었다고 보고되었다[7,8]. Erythromycin이나 macrolides계에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주에 의한 감염증의 치료에는 clarithromycin, moxifloxacin, levofloxacin 등이 많이 이용되고 있으며[2,9,10,14,17,23,33], Izumigawa 등[16]은 1998년도에 환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 균주의 clarithromycin에 대한 MIC₉₀이 0.0156 µg/ml, Waites 등[37]은 moxifloxacin에 대한 MIC₉₀이 0.125 µg/ml, Crithley 등[9]은 levofloxacin에 대한 MIC₉₀이 0.03 µg/ml로 분리된 모든 균주가 감수성이었다고 하였다. 그러나 국내에서 분리된 *M. pneumoniae* 균주에 대하여는 erythromycin이나 tetracycline에 저항성에 관계없이 이들 quinolone계제에 대한 감수성 검사 결과는 보고되지 않고 있다.

이에 본 연구에서는 호흡기 질환 환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 균주에 대하여 새로운 quinolone계제와 macrolides계 항생제에 대한 감수성 검사를 실시함으로써 이들 균에 의한 감염증의 효과적인 치료약제의 선택을 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

*Corresponding author

Tel : +82-51-990-6421, Fax : +82-51-990-3081

E-mail : mchang@ns.kosinmed.or.kr

재료 및 방법

사용균주

M. pneumoniae (ATCC 29342) 표준균주와 환자로부터 분리된 123균주의 *M. pneumoniae*를 사용하였다. 환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123균주 중에서 장 등[7,8]이 이미 보고한 tetracycline에만 저항성을 가진 36균주, 23S rRNA의 V 영역에 erythromycin 에 대한 내성 변이가 일어난 것을 PCR법으로 확인하여 erythromycin에만 저항성을 가진 39균주, tetracycline과 erythromycin에 모두 저항성을 가진 21균, tetracycline과 erythromycin에 모두 감수성인 27 균주로 나누어진 것을 실험에 사용하였다[15].

분리 균주의 항생물질에 대한 감수성 검사

환자로부터 분리 동정된 *M. pneumoniae* 123균주를 각각 10 ml의 Chanock's glucose 배지에 3일간 배양하여 균수가 10^6 ccu/ml 되도록 조정된 후에 각 농도의 항생물질이 함유된 배지 2.0 ml에 각각의 균액 20 μ l씩을 접종하여 2주간 균의 증식 유무를 배지의 색깔 변화에 따라 육안으로 확인하였다. 색깔변화단위(color changing unit, ccu)는 Mycoplasmas 균종의 균수계산법의 하나로 일반세균의 균수계산법에서 cfu와 같은 개념으로 사용된다. 항생물질은 sparfloxacin (Cheil Food & Chem. Co., Seoul), ofloxacin (Cheil Food & Chem. Co., Seoul), ciprofloxacin (Bayer, Korea), moxifloxacin (Bayer, Korea), levofloxacin (Jeil Pharm. Co, Seoul), clarithromycin (Daiichi Pharm. Co., Korea), Amikacin (Boryung Pharm. Seoul)를 사용하였다. Clarithromycin과 levofloxacin은 각 배지에 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19, 0.09 μ g/ml되도록 첨가하였다. Amikacin과 moxifloxacin, sparfloxacin, ofloxacin은 각 배지에 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.06 μ g/ml 되도록 첨가하였다. 항생물질의 최저발육저지농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)의 판정은 항생물질이 들어있지 않는 대조균 계열에서 균이 증식하는 시기에 각 항생물질이 함유된 계열

에서 증식이 억제되는 최저농도를 MIC로 판정하였다. 이후 계속적으로 2주일간 배양 관찰하여 균의 증식이 더 이상 일어나지 않은 최저농도를 최저살균농도(MBC)로 판정하였다 [20,37].

결 과

Tetracycline에만 저항성인 *M. pneumoniae*의 quinolone계에 대한 MIC와 MBC

호흡기 질환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123균주 중에서 tetracycline에 저항성인 tetM 유전자를 가지고 있는 36 균주의 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, clarithromycin에 대한 MIC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.39, 0.06~0.25, 0.5~1.0, 0.5~1.0, 0.11~15.6, 0.09~100.0 μ g/ml이었으며, MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6, 1.56 μ g/ml이었다. 또한 이 균들의 MBC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.78, 0.5~1.0, 0.5~4.0, 1.0~4.0, 3.9~62.5, 0.09~100.0 μ g/ml이었으며, MBC₉₀은 각각 0.125, 0.78, 0.5, 2.0, 4.0, 31.2, 100.0 μ g/ml이었다.

Erythromycin에만 저항성인 *M. pneumoniae*의 quinolone계에 대한 MIC와 MBC

호흡기 질환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123균주 중에서 23S rRNA의 domain V에서 erythromycin에 대한 저항성 변이만을 일으킨 39 균주의 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, clarithromycin에 대한 MIC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.78, 0.06~0.125, 0.5~1.0, 0.5~1.0, 0.11~15.6, 0.09~100.0 μ g/ml이었으며, MIC₉₀은 각각 0.06, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6, 25.0 μ g/ml이었다. 또한 이 균들의 MBC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.78, 0.5~1.0, 1.0~2.0, 1.0~4.0, 0.4~31.2, 0.09~100.0 μ g/ml이었으며, MBC₉₀은 각각 0.125, 0.78, 1.0, 2.0, 4.0, 31.2, 100.0 μ g/ml이었다.

Table 1. MIC & MBC ranges and MIC₉₀ &MBC₉₀ of quinolones and macrolides against 36 strains of tetracycline-resistant *M. pneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MIC (μ g/ml)			MBC (μ g/ml)		
	Range	50	90	Range	50	90
Moxifloxacin	0.06~0.125	0.06	0.125	0.06~0.125	0.125	0.125
Levofloxacin	0.09~0.39	0.19	0.39	0.09~0.78	0.78	0.78
Sparfloxacin	0.06~0.25	0.125	0.125	0.5~1.0	0.5	0.5
Ofloxacin	0.5~1.0	1.0	1.0	0.5~4.0	2.0	2.0
Ciprofloxacin	0.5~1.0	1.0	1.0	1.0~4.0	2.0	4.0
Amikacin	0.11~15.6	3.9	15.6	3.9~62.5	31.2	31.2
Clarithromycin	0.09~100.0	0.09	1.56	0.09~100.0	0.09	100.0

Table 2. MIC & MBC ranges and MIC₉₀ & MBC₉₀ of quinolones and macrolides against 39 strains of erythromycin-resistant *M. pneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50	90	Range	50	90
Moxifloxacin	0.06~0.125	0.06	0.06	0.06~0.125	0.125	0.125
Levofloxacin	0.09~0.78	0.19	0.39	0.09~0.78	0.78	0.78
Sparfloxacin	0.06~0.125	0.125	0.125	0.5~1.0	0.5	1.0
Ofloxacin	0.5~1.0	1.0	1.0	1.0~2.0	1.0	2.0
Ciprofloxacin	0.5~1.0	1.0	1.0	1.0~4.0	4.0	4.0
Amikacin	0.11~15.6	3.9	15.6	0.4~31.2	31.2	31.2
Clarithromycin	0.09~100.0	0.09	25.0	0.09~100.0	100.0	100.0

Erythromycin과 tetracycline에 모두 저항성인 *M. pneumoniae*의 quinolone에 대한 MIC와 MBC

호흡기 질환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123균주 중에서 23S rRNA의 domain V에서 erythromycin에 대한 저항성 변이를 일으키고, tetracycline에 저항성인 tetM 유전자를 가지고 있는 21 균주의 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, clarithromycin에 대한 MIC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.39, 0.06~0.125, 0.25~0.5, 0.5~1.0, 0.11~7.8, 0.09~100.0 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 3.9, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 또한 이 균들의 MBC 범위는 각각 0.06~0.125,

0.09~0.78, 0.5~1.0, 1.0~2.0, 1.0~4.0, 15.6~31.2, 0.09~100.0 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, MBC₉₀은 각각 0.125, 0.78, 0.5, 2.0, 4.0, 31.2, 100.0 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

Erythromycin과 tetracycline에 모두 감수성인 *M. pneumoniae*의 quinolone에 대한 MIC와 MBC

호흡기 질환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123균주 중에서 erythromycin과 tetracycline에 모두 감수성인 27균주의 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, clarithromycin에 대한 MIC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.39, 0.06~0.125, 0.25~1.0, 0.5~1.0, 0.11

Table 3. MIC & MBC ranges and MIC₉₀ & MBC₉₀ of quinolones and macrolides against 21 strains of both of tetracycline- and erythromycin-resistant *M. pneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50	90	Range	50	90
Moxifloxacin	0.06~0.125	0.06	0.125	0.06~0.125	0.125	0.125
Levofloxacin	0.09~0.39	0.19	0.39	0.09~0.78	0.78	0.78
Sparfloxacin	0.06~0.125	0.125	0.125	0.5~1.0	0.5	0.5
Ofloxacin	0.25~0.5	0.5	1.0	1.0~2.0	2.0	2.0
Ciprofloxacin	0.5~1.0	1.0	1.0	1.0~4.0	4.0	4.0
Amikacin	0.11~7.8	0.9	3.9	15.6~31.2	31.2	31.2
Clarithromycin	0.09~100.0	0.09	1.56	0.09~100.0	6.25	100.0

Table 4. MIC & MBC ranges and MIC₉₀ & MBC₉₀ of quinolones and macrolides against 27 strains of both of tetracycline- and erythromycin-sensitive *M. pneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50	90	Range	50	90
Moxifloxacin	0.06~0.125	0.06	0.125	0.06~0.125	0.125	0.125
Levofloxacin	0.09~0.39	0.19	0.39	0.09~0.78	0.78	0.78
Sparfloxacin	0.06~0.125	0.125	0.125	0.25~1.0	0.5	0.5
Ofloxacin	0.25~1.0	0.5	1.0	1.0~4.0	1.0	2.0
Ciprofloxacin	0.5~1.0	0.5	1.0	1.0~4.0	1.0	4.0
Amikacin	0.11~7.8	1.8	7.8	7.8~62.5	31.2	31.2
Clarithromycin	0.09~1.56	0.09	0.09	0.09~12.5	0.09	1.56

~7.8, 0.09~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 7.8, 0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 또한 이 균들의 MBC 범위는 각각 0.06~0.125, 0.09~0.78, 0.25~1.0, 1.0~4.0, 1.0~4.0, 7.8~62.5, 0.09~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, MBC₉₀은 각각 0.125, 0.78, 0.5, 2.0, 4.0, 31.2, 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

고 찰

본 연구에서 tetracycline에 저항성으로 tetM 유전자만을 보유하고 있는 *M. pneumoniae* 균주에 대한 moxifloxacin의 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와 같았으나, Hamamoto 등[14]과 MacGowan 등[23]의 보고보다 낮았다. Levofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Critchley 등[9]과 Yamaguchi 등[41]의 보고보다는 높았으나, Morozumi 등[25]과 Waites 등[37]과 Duffy 등[10]의 보고보다 낮았다. 이로써 국내에서 분리되는 *M. pneumoniae*의 모든 균주가 moxifloxacin과 levofloxacin에는 감수성임을 알 수 있었다. Sparfloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Kenny 등[19]과 Waites 등[37]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았으므로 국내에서 분리되는 *M. pneumoniae* 균주의 대부분은 sparfloxacin에 감수성임을 알 수 있었다. Ofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Suyama 등[34]의 보고보다 높았으나, Kaku 등[17]과 Kenny 등[20]의 보고보다는 낮았다. Ciprofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와는 같았으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았으나, 국내 분리되는 *M. pneumoniae* 균주의 대부분은 ofloxacin과 ciprofloxacin에 저항성임을 알 수 있었다. Amikacin에 대한 MIC와 MBC 범위로 보아 국내에서 분리되는 모든 균주가 amikacin에는 저항성이었다. Clarithromycin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[39]과 Morozumi 등[25]의 보고보다는 높았으므로, 국내에서 분리되는 *M. pneumoniae* 균주의 대부분이 clarithromycin에는 저항성이며, 균주에 따라 clarithromycin에 대한 저항성의 정도에 차이가 많음을 알 수 있었다. 이와같이 균주에 따라 저항성에 차이가 많은 것은 각 *M. pneumoniae* 균주의 염색체상에 erythromycin, josamycin, clarithromycin 등과 같은 macrolides계 항생물질에 대한 저항성 점돌연변이가 잘 일어나기 때문이 아닌가 생각된다.

본 연구에서 erythromycin에 대한 저항성 변이를 일으킨 *M. pneumoniae* 균주의 moxifloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와는 같았으나, Hamamoto 등[14]과 MacGowan 등[23]의 보고보다는 낮았다. 이는 tetracycline에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주에서와 같은 경향으로 분리된 모든 균주가 moxifloxacin에는 감수성임을 알 수 있었다. Levofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Critchley 등[9]과 Yamaguchi 등[41]의 보고보다는 높았으나, Morozumi 등[25]과 Waites 등[37]과 Duffy 등[10]의 보고보다는 낮았

다. 이는 tetracycline에 저항성인 균주보다 MIC가 2배 더 높았으나 분리된 모든 균주는 levofloxacin에 감수성이었다. Sparfloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Kenny 등[19]과 Waites 등[37]과 Waites 등[38]의 보고보다 낮았으며, tetracycline에 저항성인 균주와 같이 대부분의 균주가 sparfloxacin에도 감수성이었다. Ofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Suyama 등[34]의 보고보다는 높았으나, Kaku 등[17]과 Kenny 등[23]의 보고보다는 낮았으므로 국내에서 분리되는 erythromycin에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주는 대부분이 ofloxacin에도 저항성이었다. Ciprofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와 같았으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았으므로 국내에서 분리되는 erythromycin에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주도 tetracycline에 저항성인 균주와 같이 대부분의 균주가 ciprofloxacin에는 저항성이었다. Amikacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 tetracycline에 저항성인 균주의 MIC와 같은 경향이 있었다. Clarithromycin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[39]과 Morozumi 등[25]의 보고보다는 높았으며, 국내에서 분리되는 erythromycin에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주도 tetracycline에 저항성인 균주와 같이 대부분의 균주가 clarithromycin에는 저항성이었다.

본 연구에서 erythromycin과 tetracycline 모두에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주의 moxifloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와 같았으나, Hamamoto 등[14]과 MacGowan 등[23]의 보고보다는 낮았으며, 이는 tetracycline이나 erythromycin에 각각 저항성인 균주에서와 같은 경향이 있었다. Levofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Critchley 등[9]과 Yamaguchi 등[41]의 보고보다는 높았으나, Morozumi 등[25]과 Waites 등[37]과 Duffy 등[10]의 보고보다는 낮았다. 이는 tetracycline이나 erythromycin에 각각 저항성인 균주와 같은 경향으로 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline에 모두 저항성인 *M. pneumoniae* 균주도 moxifloxacin과 levofloxacin은 감수성이었다. Sparfloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Kenny 등[19]이나 Waites 등[37]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았다. 이는 tetracycline 저항성 균주의 MIC와는 같았으나, erythromycin 저항성 균주의 MIC 보다는 낮았으며, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주도 sparfloxacin에는 아직은 감수성이었다. Ofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Suyama 등[34]의 보고보다는 높았으나, Kaku 등[17]의 보고와는 같았으며, Kenny 등[20]의 보고보다는 낮았으며, tetracycline과 erythromycin에 각각 저항성인 균주와 같은 경향이 있었다. Ciprofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와는 같았으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았으나, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 저항성인 *M. pneumoniae*

균주도 대부분이 ofloxacin과 ciprofloxacin에도 저항성이었다. Amikacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 tetracycline과 erythromycin에 각각 저항성인 균주와 같은 경향으로 모든 균주가 저항성이었다. Clarithromycin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 MIC₉₀이 1.0 µg/ml과는 유사하였으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다 낮았으나, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주는 대부분이 clarithromycin에 저항성이었다.

본 연구에서 erythromycin과 tetracycline에 모두 감수성인 *M. pneumoniae* 균주의 moxifloxacin 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와 같았으나, Hamamoto 등[14]과 Mac-Gowan 등[23]의 보고보다는 낮았다. Levofloxacin의 MIC와 MBC 범위는 Critchley 등[9]과 Yamaguchi 등[41]의 보고보다는 높았으며, Morozumi 등[25]과 Waites 등[37]과 Duffy 등[10]의 보고보다는 낮았다. 이는 tetracycline이나 erythromycin에 각각 저항성이거나 tetracycline과 erythromycin에 모두 저항성인 균주에서와 같은 경향이었으며, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline에 모두 감수성인 *M. pneumoniae* 균주도 moxifloxacin과 levofloxacin은 감수성이었다. Sparfloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Kenny 등[19]이나 Waites 등[37]과 Waites 등[38]의 보고보다 낮았으나, Waites 등[36]의 보고와는 같았다. 이는 tetracycline 저항성 균주나 tetracycline과 erythromycin에 모두 저항성인 균주와는 MIC와 MBC가 같았으나, erythromycin 저항성 균주보다는 MBC가 낮았으며, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 감수성인 *M. pneumoniae* 균주도 sparfloxacin에는 아직은 감수성이었다. Ofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Suyama 등[34]의 보고보다는 높았으나, Kaku 등[17]의 보고와는 같았으며, Kenny 등[20]의 보고보다는 낮았다. Ciprofloxacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와 같았으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다 낮았다. 이는 tetracycline이나 erythromycin에 단독 저항성 균주나 tetracycline과 erythromycin에 모두 저항성인 균주와 같은 경향이었으며, 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 감수성인 *M. pneumoniae* 균주의 대부분이 ofloxacin과 ciprofloxacin에도 저항성이었다. Amikacin에 대한 MIC와 MBC 범위는 tetracycline에 저항성인 균주나 erythromycin에 저항성인 균주보다 MIC는 낮았으며, tetracycline과 erythromycin에 저항성인 균주보다 MIC는 두배 높았다. Clarithromycin에 대한 MIC와 MBC 범위는 Waites 등[37]의 보고와는 유사하였으나, Waites 등[36]과 Waites 등[38]의 보고보다는 낮았다. 이는 tetracycline에 저항성인 균주나 erythromycin에 저항성인 균주나 tetracycline과 erythromycin에 저항성인 균주 보다는

MIC가 16배, MBC가 64배 낮았다. 따라서 국내에서 분리되는 erythromycin과 tetracycline 모두에 감수성인 *M. pneumoniae* 균주도 균주에 따라 clarithromycin에 대한 저항성에 차이가 많음을 알 수 있었다. 위에서 살펴본 바와 같이 각종 항생물질에 대한 *M. pneumoniae* 균주의 MIC나 MBC가 보고자에 따라 차이가 많은 것은 국가나 지역간의 사회 환경적 차이와 실험 방법 등의 차이에 따라 차이가 있을 수 있다고 생각된다.

국내에서 분리되는 *M. pneumoniae* 균주는 tetracycline이나 erythromycin에 대한 저항성과는 관계없이 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin 등의 quinolone 계 항생물질에는 감수성이나 ofloxacin, ciprofloxacin 등의 quinolone계 항생물질이나 amikacin, clarithromycin 등의 macrolides계나 aminoglycosides계의 일부 항생제에는 저항성인 균종이 많으므로, 이들 균에 의한 감염증 환자의 치료에 있어서 약제의 선택에 각별한 주의가 요망되며, 가능한 원인 균을 분리하고 항생제에 대한 감수성검사를 실시한 후에 적당한 항생제를 선택하는 것이 절실히 요망된다.

요 약

호흡기 질환 환자로부터 분리된 *M. pneumoniae* 123 균주를 tetracycline에 저항성인 tetM 유전자만을 가진 36균주, erythromycin에만 저항성 변이를 일으킨 39균주, tetracycline과 erythromycin에 저항성인 21균주, erythromycin과 tetracycline에 감수성인 27균주로 나누어 quinolone 제제와 macrolides계 항생제에 대한 감수성 검사를 시험관 희석법으로 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다. Tetracycline에만 저항성인 *M. pneumoniae* 36균주의 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, amikacin, clarithromycin에 대한 MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6과 1.56 µg/ml 이었다. Erythromycin에만 저항성인 39균주의 MIC₉₀은 각각 0.06, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 15.6과 25.0 µg/ml 이었다. Tetracycline과 erythromycin에 모두 저항성인 21 균주의 MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 3.9, 과 1.56 µg/ml 이었다. Tetracycline과 erythromycin에 모두 감수성인 27 균주의 MIC₉₀은 각각 0.125, 0.39, 0.125, 1.0, 1.0, 7.8과 0.09 µg/ml 이었다. 이상의 결과로 moxifloxacin, levofloxacin, sparfloxacin 과 같은 quinolone 계 항생물질은 tetracycline이나 erythromycin에 단독 혹은 모두에 저항성인 *M. pneumoniae* 균주에도 감수성이었으므로 이들 균에 의한 감염증의 치료에 이용할 수 있는 약제이었으나, ofloxacin, ciprofloxacin, clarithromycin 등의 약제 선택에는 항생물질에 대한 감수성검사를 실시하여 적절한 항생제를 선택하는 등의 각별한 주의가 요망된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(01-PJ10-PG6-01GM03-0002)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

참고 문헌

- Arai, S., Y. Gohara, K. Kuwano, and T. Kawashima. 1992. Antimycoplasmal activities of new quinolones, tetracyclines, and macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrobial Agents Chemother.* **36**, 1322-1324.
- Arai, S. and Y. Tokitsu. 1995. Antimycoplasmacidal activity of new quinolones *in vitro* and *in vivo*. *Jap. J. Mycoplasamol.* **21**, 37-38.
- Blanchard A., and C. Bebear. 2002. Mycoplasmas of human, pp 45-71, In Razin S, and Hermann R (ed), *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasma*. Kluwer Academic Pub., New York.
- Cassell, G. H., W. A. Clyde, and J. K. Davis. 1985. Mycoplasmal respiratory infections. pp. 65-106, In *The Mycoplasmas Vol. IV*, S. Razin and M. F. Barile (Ed), Academic Press, New York.
- Chang M. W., K. H. Kim, I. D. Park, and M. H. Joh. 1995. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical specimens of patients by polymerase chain reaction and culture method. *J. Korean Soc. Microbiol.* **30**, 517-525.
- Chang M. W., K. H. Kim, I. D. Park, K. H. Kang, E. H. Kong, M. H. Joh, G. Y. Song, and S. W. Kim. 2003. Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* and antimicrobial susceptibilities of the *M. pneumoniae* isolates. *J. Bacteriol. Virol.* **33**, 183-191.
- Chang M. W., I. D. Park, K. H. Kim, G. Y. Song, and S. W. Kim. 2005. Tetracycline and erythromycin resistant mutants of the *Mycoplasma pneumoniae* isolated from patients with respiratory diseases. *J. Life Sci.* **15**, 863-870.
- Chang M. W., K. H. Kim, I. D. Park, G. Y. Song, S. W. Kim, M. H. Joh, and C. E. Choi. 2005. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* and antimicrobial susceptibilities of the isolates(III). *J. Life Sci.* **15**, 479-485.
- Critchley I. A., M. E. Jones, P. D. Heinze, D. Hubbard, H. D. Engler, A. T. Evangelista, C. Thornsberry, J. A. Karlowsky, and D. F. Sajm. 2002. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from north America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* **8**, 214-221.
- Duffy L. B., D. M. Crabb, X. Bing, and K. B. Waites. 2003. Bactericidal activity of levofloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **52**, 527-528.
- Ford O. K., and J. R. Smith. 1974. Nonspecific urethritis associated with a tetracycline-resistant T-mycoplasma. *Br. J. Vener Dis.* **50**, 373-377.
- Foy H., G. E. Kenny, M. K. Cooney, and I. D. Allen. 1979. Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* **139**, 681-687.
- Furneri, P. M., G. Rappazzo, M. P. Musumarra, P. Dipietro, L. S. Catania, and L. S. Roccasalva. 2001. Two new point mutations at A2062 associated with resistance to 16-membered macrolide antibiotics in mutant strains of *M. hominis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 2958-2960.
- Hamamoto K., T. Shimizu, N. Fujimoto, Y. Zhang, and S. Arai. 2001. *In vitro* activities of moxifloxacin and other fluoroquinolones against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **4**, 1908-1910.
- Hempstead P. G. 1990. An improved method for the rapid isolation of chromosomal DNA from *Mycoplasma* spp. *Can. J. Microbiol.* **36**, 59-64.
- Izumikawa K., Y. Hirakata, T. Yamaguchi, R. Yoshida, H. Tanaka, H. Takemura, S. Maesaki, K. Tomono, M. Kaku, K. I. Izumikawa, S. Kamihira, and S. Kohono. 1998. *In vitro* activities of quinupristin-dalfopristin and the streptogramin RPR 106972 against *M. pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 698-699.
- Kaku, M., K. Ishida, K. Irifune, R. Mizukane, H. Takemura, R. Yoshida, and *et al.* 1994. *In vitro* activities of sparfloxacin against *M. pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 738-741.
- Kapusnik-Uner J. E., M. A. Sande, H. F. Chambers. 1996. Antimicrobial agents, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antimicrobial agents, pp1123-1153, In Goodman & Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th(ed), McGraw-Hill, New York.
- Kenny, G. E. and F. D. Cartwright. 1994. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to new glycyclusines in comparison with those to older tetracyclines. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 2628-2632.
- Kenny, G. E. and F. D. Cartwright. 1996. Susceptibilities of *M. pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to new quinolone, trovafloxacin(CP-99219). *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 1048-1049.
- Krause D. C., and D. Taylor-Robinson. 1992. *Mycoplasma* which infect humans. pp417-444, In Maniloff J. (ed), *Mycoplasmas*, ASM, Washington..
- Lucier, T. S., K. Heitzman, S. K. Liu, and P. C. Hu. 1995. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *M. pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 2770-2773.
- MacGowan A. P. 1999. Moxifloxacin(Bay 12-8039): a new methoxy quinolone antibacterial. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* **8**, 181-199.
- Matsuoka, M., M. Narita, N. Okazki, H. Ohya, T. Yamazaki, K. Ouchi, I. Suzuki, and T. Sasaki. 2004. Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *M. pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 4624-4630.
- Morozumi M., K. Hasegawa, R. Kobayashi, N. Inoue, S. Iwata, H. Kuroki, N. Kawamura, E. Nakayama, T. Tajima, K. Shimizu, and K. Ubukata. 2005. Emergence of macro-

- lide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 2302-2306.
26. Niitu Y., S. Hasegawa, T. Suetake, H. Kubota, S. Komatu, and M. Horikawa. 1970. Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin and other antibiotics. *J. Pediatr.* **76**, 434-443.
 27. Okazaki, N., M. Narita, S. Yamada, K. Izumikawa, M. Umetsu, T. Kenri, Y. Sasaki, Y. Arakawa, and T. Sasaki. 2001. Characteristics of macrolide-resistant *M. pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin *in vitro*. *Microbiol. Immunol.* **45**, 617-620.
 28. Park I. D., K. H. Kim, M. W. Chang, and H. S. Park. 1992. Distribution of tetM gene in the tetracycline resistant Bacteria. *J. Korean Soc. Microbiol.* **27**, 59-72.
 29. Pereyre, S., P. Gonzalez, B. de Barbeyrac, A. Darnige, H. Renaudin, A. Charron, S. Raheison, and C. M. Bebear, 2002. Mutation in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *M. hominis* and *M. fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 3142-3150.
 30. Pereyre, S., C. Guyot, H. Renaudin, A. Charron, C. Bebear, and C. M. Bebear. 2004. *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *M. pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 460-465.
 31. Roberts M. C., L. A. Koutsky, K. K. Holmes, D. J. LeBlanc, and G. E. Kenny. 1985. Tetracycline-resistant *Mycoplasma hominis* strains contain streptococcal tetM sequences. *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**, 141-143.
 32. Shames J. M., R. B. George, W. B. Holliday, J. R. Rasch, and W. J. Mogabgab. 1970. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* **125**, 680-684.
 33. Smith R. P., A. L. Baltch, W. J. Ritz, A. N. Carpenter, T. A. Halse, and L. H. Bopp. 2004. *In vitro* activities of gar-enoxacin and levofloxacin against *Chlamydia pneumoniae* are not affected by presence of *Mycoplasma* DNA. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 2081-2084.
 34. Suyama, N., K. Ishida, M. Kaku, K. Izumikawa, and K. Hara. 1995. Therapeutic activities of macrolides against *M. pneumoniae* infection. *Jap. J. Mycoplasmol.* **21**, 39-40.
 35. Vester, B. and S. Douthwaite. 2001. Macrolide resistance conferred by base substitution in 23S rRNA. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1-12.
 36. Waites, K. B., L. B. Duffy, T. Schmid, D. Carb, M. S. Pate, and G. H. Cassell. 1991. *In vitro* susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, and *Ureaplasma ure-alyticum* to sparfloxacin and PD 127391. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**, 1181-1185.
 37. Waites K. B., D. M. Crabb, and L. B. Duffy. 2003. Inhibitory and bactericidal activities of gemifloxacin and other antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **21**, 574-577.
 38. Waites K. B., D. M. Crabb, X. Bing, and L. B. Duffy. 2003. *In vitro* susceptibilities to and bactericidal activities of gar-enoxacin (BMS-284756) and other antimicrobials against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 161-165.
 39. Waites K. B., D. M. Crabb, and L. B. Duffy. 2003. *In vitro* activities of ABT-773 and other antimicrobials against hu-man mycoplasmas. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 39-42.
 40. Weisblum, B. 1995. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 577-585.
 41. Yamaguchi, T., Y. Hirakata, K. Izumikawa, Y. Miyazaki, S. Maesaki, K. Tomono, Y. Yamada, S. Kamihira, and S. Kohno. 2000. *In vitro* activity of telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of *M. pneumoniae* in Japan. *Antimicrob. Agents chemother.* **44**, 1381-1382.