

소아 원외 요로감염 환아에서 분리된 *E. coli*에 대한 cefixime을 포함한 경구 항생제의 감수성 연구

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 서울위생병원 소아과*, 마산파티마병원 소아과†

이수영 · 이정현 · 김종현 · 허재균 · 김선미* · 마상혁† · 강진한

Susceptibility tests of oral antibiotics including cefixime against *Escherichia coli*, isolated from pediatric patients with community acquired urinary tract infections

Soo Young Lee, M.D., Jung Hyun Lee, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Jae Kyun Hur, M.D.
Sun Mi Kim, M.D.*, Sang Hyuk Ma, M.D.† and Jin Han Kang, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea,
Seoul SDA Hospital*, Masan Fatima Hospital†, Korea*

Purpose : Urinary tract infection(UTI) is one of the most frequent infections in children. *E. coli* is the most frequent etiological micropathogen in pediatric community UTI, and *E. coli* has developed resistance to many antibiotics, highlighting the need for regular surveys of this organism resistant patterns in the community. The aim of this study was to determine the oral antibiotic susceptibility patterns of *E. coli*, isolated from pediatric patients with uncomplicated community acquired UTI.

Methods : *E. coli* isolates, obtained from pediatric patients with uncomplicated community acquired UTI between October in 2004 to September in 2005. And minimal inhibitory concentrations(MICs) of oral aminopenicillins and beta-lactamase inhibitors(ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam), oral cephalosporins(cefaclor, cefixime) and sulfa drug(trimethoprim-sulfamethoxazole) were performed according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) guide line.

Results : Total 211 organisms were isolated from pediatric out-patients with community UTI. *E. coli* was the most common organism(89 percent), followed by *E. fecalis*, Proteus species, *S. aureus*, *M. morgani*, and *P. aeruginosa*. The resistant rates of aminopenicillins and beta-lactamase inhibitors, cefaclor and sulfa drug to *E. coli* were very high. But, the resistant rate of cefixime was markedly low, and ESBL strains were isolated with small rates.

Conclusion : Our study results suggest that aminopenicillins, cefaclor and sulfa drug may not be useful as first line empirical antibiotics to treat pediatric patients with community UTI in Korea. But, 3rd generation cephalosporin such as cefixime can be used as effective second line antibiotics after primary treatment failure, also may be useful as an empirical first line antibiotic. Finally, we conclude that a continuous surveillance study to monitor susceptibility patterns of *E. coli* in community UTI will be needed for the standard guide lines of empirical oral antibiotic treatment. (**Korean J Pediatr** 2006;49:777-783)

Key Words : Urinary tract infections, Child, *Escherichia coli*, Antibiotics, Microbial sensitivity tests

서 론

본 연구는 동아제약 임상연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

접수 : 2006년 2월 8일, 승인 : 2006년 3월 28일

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

요로감염은 소아에서 가장 흔한 세균 감염성 질환 중 하나이며^{1,2)} 환자의 나이와 감염 부위에 따라 다양한 비특이적 임상양상을 나타낼 수 있다. 특히 신생아와 영아의 경우 단순 발열만을 보이는 환아에서 요로감염이 확인되는 경우가 흔하여 임상

양상과 소변 배양 검사 양성 소견만을 가지고 정확한 진단을 내리기 어려울 수 있는 특성이 있다. 요로감염이 원인 규명이 되지 않은 상태에서 반복될 경우 진행성 신 질환을 야기시켜 영구적 신장 장애를 초래할 수 있으므로, 요로감염의 조기 진단과 치료는 매우 중요하다³⁻⁵⁾.

보고자에 따라 그 빈도는 차이가 있으나 가장 흔한 요로감염의 원인균은 *E. coli*이다. 과거에 *E. coli*는 aminopenicillin계 베타 락탐계 항생제에 감수성이 높아 경구용 베타 락탐계 aminopenicillin 항생제인 ampicillin, amoxicillin 등의 항생제가 일차 선택 약제이었으나 최근 여러 연구결과에서 이들 항생제에 대한 내성이 현저히 높아졌음을 보고하였고, 더불어 일부 세팔로스포린계 및 퀴놀론 항생제와 설과 항생제에도 내성을 보이는 다제내성이 매우 큰 문제로 대두되고 있다⁶⁻⁸⁾. 그리고 요로감염을 일으키는 *E. coli* 중에 최근 페니실린, 3세대 세팔로스포린계, 모노박탐 등의 항생제들도 가수분해하는 extended spectrum beta-lactamase(ESBL) 생성균이 증가하는 문제점이 지적되고 있다. 이러한 측면에서 연구자들은 소아과 외래에서 요로감염 환아에게 신중하고 적합한 항균요법을 위해 어떤 항생제를 사용할 수 있는가에 대한 기초 자료를 파악하기 위하여 원외 요로감염 환아로부터 분리된 균주에서 *E. coli*를 대상으로 국내에서 소아 원외 요로감염에 흔히 사용되고 있는 경구용 항생제에 대한 시험관 내 감수성 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 10월부터 2005년 9월까지 가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원, 성빈센트병원, 성바오로병원, 강남성모병원과 서울위생병원, 파티마병원 소아과 외래에 방문한 환아들 중에서 요로감염으로 진단된 206명 환아의 요 배양검사로부터 분리 동정된 211개 균주 중 188개의 *E. coli*를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 검체 채취

임상적으로 요로감염이 의심되는 소아에서 영아들은 소변 채취용 백으로, 연장아들은 중간소변을 채취하여 배양을 실시한 후 단일 세균이 10^5 colony forming unit(CFU/mL)인 경우를 원인균으로 정의하였고, 이들 중 *E. coli*로 분리 동정된 검체를 검사 전까지 -70°C 에서 tryptic-soy broth 영양배지에 보관하였다.

2) 최소억제농도 측정

연구 경구용 항생제에 대한 대장균의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)의 측정은 2003년 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) 기준에 의한 한천배지 희석법으로⁹⁾ 다음과 같이 실시하였다. 즉, 대장균 검체를 혈액한천배지에 접종하여 35°C 에서 20시간 배양한 후 균집락을 생리식염수에 부유하여 Densichek kit(BioMerieux

Inc., Durham, NC, USA)를 사용하여 최종 접종 균수가 5×10^4 CFU/mL가 되도록 희석한 다음 이 용액 100 μL 를 cation-adjusted Muller Hinton broth에 넣어 희석한 후 이 용액 50 μL 를 microplate well에 접종하여 35°C 에서 20시간 배양한 후 측정하였다. 연구 경구용 항생제인 ampicillin(Sigma Co., St. Louis, MO, USA), amoxicillin(Sigma Co., St. Louis, MO, USA), ampicillin-sulbactam(Pfizer Inc., New York, NY, USA), cefaclor(Sigma Co., St. Louis, MO, USA), trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMX; Sigma Co., St. Louis, MO, USA), cefixime(Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)에 대한 최소억제농도를 측정하였다. 측정농도 범위는 ampicillin, amoxicillin, cefaclor의 경우 0.5-512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, ampicillin-sulbactam은 0.5/0.25-512/256 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TMP-SMX는 0.125/2.4-128/2,432 $\mu\text{g}/\text{mL}$, cefixime은 0.125-256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 표준 균주는 장관세균 감수성 검사에서 beta-lactam 항생제 및 beta-lactamase inhibitor 항생제 항균력 판정의 표준 균주인 *E. coli* ATCC 35218주를 사용하였다.

3) 감수성 판정

연구 항생제에 대한 감수성 판정은 2003년 NCCLS 기준⁹⁾에 따라 시행하였다.

4) ESBL 생성 *E. coli* 검출

Ampicillin-sulbactam과 cefixime에 내성을 보인 *E. coli*를 대상으로 Vitek[®] ESBL card(BioMerieux, Inc., Durham, NC, USA)를 사용 ESBL 생성 대장균을 검출하였다.

결 과

1. 소아 원외 요로감염의 원인균 분포

총 211개의 원인균주가 분리되었고 이들 원인균주 중 *E. coli*가 89.1%(188주)로 가장 흔한 원인균이다. 이외 원인균주로는 *Enterococcus faecalis*가 4.3%(9주), *Proteus species*가 2.4%(5주), *Staphylococcus aureus*가 1.9%(4주), *Morganella morganii*가 1.4%(3주), *Pseudomonas aeruginosa*가 0.9%(2주) 순으로 분리되었다.

2. 경구용 항생제별 감수성 결과

1) ampicillin

*E. coli*에 대한 ampicillin의 항균범위는 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, MIC₅₀은 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀은 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 18.6%, 내성은 81.4%(중등도 내성 0%, 고도 내성 81.4%)이었다(Table 1).

2) amoxicillin

*E. coli*에 대한 amoxicillin의 항균범위는 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, MIC₅₀은 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀은 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 14.4%, 내성은 85.6%(중등도 내성 21.3%, 고도 내성 64.3%)이었다(Table 2).

Table 1. Susceptibility of *E. coli* to Ampicillin

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g/mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---------------------|---|-----|------|------|---|----|----|----|------|------|-----|-------------------|-------------------|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 | | |
| No. | | 3 | 28 | 4 | | | | | 128 | 20 | 5 | | |
| S(%) | | 8.6 | 88.6 | 100 | | | | | | | | 2 | 4 |
| I(%) | | | | | | | | | | | | | |
| R(%) | | | | | | | | | 83.7 | 96.7 | 100 | 128 | 256 |
| Total(%) | | 1.6 | 16.5 | 18.6 | | | | | 86.7 | 97.3 | 100 | 128 | 256 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g/mL}$) for *E. coli* to ampicillin :
 S : ≤ 8 , I : 16, R : ≥ 32
 Susceptible rate 18.6%; Resistant rate 81.4%
 No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration
 S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 2. Susceptibility of *E. coli* to Amoxicillin

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g/mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---------------------|---|-----|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-------------------|-------------------|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 | | |
| No. | | 2 | 2 | 12 | 11 | 40 | 47 | 45 | 4 | 25 | | | |
| S(%) | | 7.4 | 14.8 | 59.2 | 100 | | | | | | | 4 | 8 |
| I(%) | | | | | | 100 | | | | | | 16 | 16 |
| R(%) | | | | | | | 38.9 | 76.1 | 79.4 | 100 | | 64 | 256 |
| Total(%) | | 1.1 | 2.2 | 8.6 | 14.4 | 35.7 | 60.7 | 84.6 | 86.7 | 100 | | 32 | 256 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g/mL}$) for *E. coli* to amoxicillin :
 S : ≤ 8 , I : 16, R : ≥ 32
 Susceptible rate 14.4%; Resistant rate 85.6%(I=21.3%, R=64.3%)
 No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration
 S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

Table 3. Susceptibility of *E. coli* to Ampicillin-Sulbactam

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g/mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---------------------|---|-------|-----|------|------|------|-------|-------|--------|---------|---------|-------------------|-------------------|
| | 0.5/0.25 | 1/0.5 | 2/1 | 4/2 | 8/4 | 16/8 | 32/16 | 64/32 | 128/64 | 256/128 | 512/256 | | |
| No. | | | 3 | 34 | 6 | 12 | 28 | 40 | 29 | 23 | 12 | | |
| S(%) | | | 6.9 | 86.9 | 100 | | | | | | | 4/2 | 8/4 |
| I(%) | | | | | | 100 | | | | | | 16/8 | 16/8 |
| R(%) | | | | | | | 21.8 | 51.9 | 73.7 | 90.9 | 100 | 64/32 | 256/128 |
| Total(%) | | | 1.6 | 19.7 | 22.8 | 29.3 | 44.7 | 66.0 | 81.4 | 93.6 | 100 | 64/32 | 256/128 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g/mL}$) for *E. coli* to ampicillin-sulbactam :
 S : $\leq 8/4$, I : 16/8, R : $\geq 32/16$
 Susceptible rate 22.8%; Resistant rate 77.2%(I=6.4%, R=70.8%)
 No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration
 S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

3) ampicillin-sulbactam

*E. coli*에 대한 ampicillin-sulbactam의 항균범위는 2/1 $\mu\text{g/mL}$ 에서 512/256 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC₅₀은 64/32 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀은 256/128 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 22.8%, 내성은 77.2%(중등도 내성 6.4%, 고도 내성 70.8%)이었다 (Table 3).

4) trimethoprim-sulfamethoxazole

*E. coli*에 대한 trimethoprim-sulfamethoxazole의 항균범위는 0.25/4.75 $\mu\text{g/mL}$ 에서 128/2,432 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC₅₀은 4/76 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀은 128/2,432 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 49.5%, 내성은 50.5%이었다(Table 4).

5) cefaclor

*E. coli*에 대한 cefaclor의 항균범위는 1 $\mu\text{g/mL}$ 에서 512 $\mu\text{g/mL}$

이수영 외 6인 : 소아 요로감염에서 분리된 *E. coli*에 대한 경구 항생제 감수성

Table 4. Susceptibility of *E. coli* to Trimethoprim-Sulfamethoxazole(TMP-SMX)

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g}/\text{mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | |
|---------------------|--|-----------|---------|------|------|------|-------|--------|--------|----------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|
| | 0.125/2.4 | 0.25/4.75 | 0.5/9.5 | 1/19 | 2/38 | 4/76 | 8/152 | 16/304 | 32/608 | 64/1,216 | 128/2,432 | | | |
| No. | | 3 | 41 | 41 | 8 | 3 | 6 | 3 | | | | 83 | | |
| S(%) | | 3.2 | 47.3 | 91.4 | 100 | | | | | | | | 1/19 | 1/19 |
| I(%) | | | | | | | | | | | | | | |
| R(%) | | | | | | 3.2 | 9.5 | 12.7 | | | | 100 | 128/2,432 | 128/2,432 |
| Total(%) | | 1.6 | 23.4 | 45.2 | 49.5 | 51.1 | 54.3 | 55.9 | | | | 100 | 4/76 | 128/2,432 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g}/\text{mL}$) for *E. coli* to TMP-SMX :

S : $\leq 2/38$, R : $\geq 4/76$

Susceptible rate 49.5%; Resistant rate 50.5%

No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration

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

Table 5. Susceptibility of *E. coli* to Cefaclor

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g}/\text{mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---------------------|--|-----|-----|-----|---|------|------|------|------|------|-----|-------------------|-------------------|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 | | |
| No. | | 3 | 3 | 6 | | 20 | 61 | 23 | 3 | 63 | 6 | | |
| S(%) | | 25 | 50 | 100 | | | | | | | | 2 | 4 |
| I(%) | | | | | | 100 | | | | | | 16 | 16 |
| R(%) | | | | | | | 39.1 | 53.8 | 55.8 | 96.2 | 100 | 64 | 256 |
| Total(%) | | 1.6 | 3.2 | 6.4 | | 17.0 | 49.5 | 61.7 | 63.3 | 96.8 | 100 | 64 | 256 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g}/\text{mL}$) for *E. coli* to cefaclor :

S : ≤ 8 , I : 16, R : ≥ 32

Susceptible rate 6.4%; Resistant rate 93.6%(I=10.6%, R=83.0%)

No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration

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

Table 6. Susceptibility of *E. coli* to Cefixime

| Drug susceptibility | Cumulative % of strains inhibited at concentration($\mu\text{g}/\text{mL}$) of : | | | | | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---------------------|--|------|------|------|------|------|---|----|------|------|-----|-------------------|-------------------|
| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | | |
| No. | 11 | 8 | 70 | 74 | 4 | 3 | | | 1 | 4 | 13 | | |
| S(%) | 6.7 | 11.7 | 54.6 | 100 | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| I(%) | | | | | 100 | | | | | | | 2 | 2 |
| R(%) | | | | | | 14.3 | | | 19.0 | 38.1 | 100 | 128 | 128 |
| Total(%) | 5.9 | 10.2 | 47.4 | 86.7 | 88.8 | 90.3 | | | 90.9 | 93.1 | 100 | 1 | 4 |

NCCLS MIC interpretive standards($\mu\text{g}/\text{mL}$) for *E. coli* to cefixime :

S : ≤ 1 , I : 2, R : ≥ 4

Susceptible rate 86.7%; Resistant rate 13.3%(I=2.1%, R=11.2%)

No. : number of strains(total 188 strains) inhibited at each concentration

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

mL이었고, MIC₅₀은 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀은 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 6.4%, 내성은 93.6%(중등도 내성 12.8%, 고도 내성 80.8%)이었다(Table 5).

6) cefixime

*E. coli*에 대한 cefixime의 항균범위는 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, MIC₅₀은 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MIC₉₀은 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 그리고 *E. coli*에 대한 감수성은 86.7%, 내성은 13.3%(중등도 내

성 2.1%, 고도 내성 11.2%)이었다(Table 6).

3. ESBL 생성 *E. coli*

Ampicillin-sulbactam과 cefixime에 내성을 보인 144개의 *E. coli*에서 cefixime에 내성을 보인 균수는 21개 중 13개(7.0%)에서 ESBL 생성 균주임이 확인되었다.

고 찰

요로감염은 소아 연령에서 가장 흔한 세균성 감염 중 하나로 1세 이하 영아의 경우 발열원인의 약 5% 정도를 차지할 정도로 흔한 질환이다^{1,2)}. 또한 발열이 있던 요로감염 환자의 2/3는 방광염과 같은 단순 하부요로감염이 아닌, 신실질을 침범하는 신우신염으로³⁾ 진행성 신 질환을 야기 시켜 영구적 신장 장애를 초래할 수 있다. 이런 측면에서 임상적으로 요로감염이 의심될 경우에는 항생제 치료가 필요하고, 또한 검사 결과가 나올 때까지 항생제 투여를 지연하는 것은 결과적으로 신실질 손상을 줄 수 있어 항생제 투여를 지연하지 않는 것이 권장된다. 특히, 합병증이 없는 요로감염 환자에서 경구용 항생제 투여가 유효하고 안전하므로 검사 결과가 나올 때까지 지연하지 않아야 한다. 그러나 지역에 따라 요로감염 원인균에 대한 항생제의 내성이 문제가 될 수 있어 지역적인 연구 자료를 토대로 경구용 항생제의 경험적 치료가 신중히 이루어져야 한다³⁻⁵⁾. 저자들의 경우에도 국내에서 소아 원의 요로감염의 경험적 치료에 필요한 항생제에 대한 기초 자료를 얻고자 본 연구를 수행하게 되었다.

소아 요로감염의 원인균은 *E. coli*, *Proteus* species, *Klebsiella* species, *Enterococcus* species, *Enterobacter* species, *Pseudomonas* species, *Staphylococcus aureus*, Group B streptococcus, *Salmonella* 등이 있으며 이중 *E. coli*가 가장 흔한 원인균이다³⁻⁵⁾. 본 연구결과에서도 *E. coli*는 89%를 차지하고 있다. *E. coli*는 임상 및 유전적 정보에 따라 세 군으로 분류할 수 있다. 즉, 장내 상주균으로 숙주의 면역결합, 관 삽입 등의 환경적 변화에서만 병원성으로 전환될 수 있는 상주 균주(commensal strains), 장염을 주로 일으키는 장 균주(intestinal strains, 6종의 병원성으로 분류)와, 모든 연령과 모든 장기에 다양한 감염을 일으키며 특히 요로감염의 주된 병원성을 지닌 장외 균주(extraintestinal strains)로 분류된다⁶⁾. 장외 균주는 P와 S fimbriae adhesin을 포함하는 다양한 병독성 인자를 지니고 있으며 phylogenetic group B2, D에 속하나 다양한 혈청형이 있고, 원내외 감염원으로 숙주의 면역결합이 있는 경우 더욱 심한 감염을 일으키는 특성이 있다. 이런 장외 균주 혈청형은 신우신염형, 요로감염형, 패혈증 연관형, 뇌막염 연관형 등으로 병독성에 따른 분류가 필요할 정도로 다양한 감염을 유발한다. 그리고 장외 균주는 항생제에 대한 내성이 높은 특성이 있는 데 실제 임상에서 이 균주에 의한 요로감염에서 점차 다제내성 *E. coli*가 증가하는 문제가 여러 지역에서 보고되고 있다⁷⁾.

국외의 경우 최근 장외 병원성 *E. coli*에 의한 요로감염에서 항생제에 대한 내성 문제가 심각히 대두되고 있다. 특히 원의 요로감염 환자에서 분리된 *E. coli*에 대한 TMP-SMX과 퀴놀론계 내성이 점차 확산되는 문제가 많이 보고되고 있다^{7,8,10,11)}. 또한 약동학적으로 요 배설에 의해 요 중 농도가 높아 요로감염 치료에 가장 흔히 사용되었던 aminopenicillin계 항생제인 ampicillin과 amoxicillin의 경우도 높은 내성으로 인하여 요로감염의 경험적 치료에 일차 항생제로 사용하는 것이 지역에 따라 어렵게 되었고, 동일한 문제가 일부 세팔로스포린계에도 있음이 알려져 있다¹²⁾. Burman 등¹³⁾은 항생제 사용이 많은 10세 이하 특히 유아원에 다니는 3세 미만의 어린 소아에서 TMP-SMX에 내성이 가장 높았고, 10-16세 사이 소아에서 가장 내성이 유의하게 낮은 결과를 보고하였으며, TMP-SMX에 내성을 보인 *E. coli*는 ampicillin, piperacillin, cephalothin, tetracycline에 내성이 높은 다제내성 양상을 보이며 TMP-SMX에 내성을 보인 환자의 경우 실제 치료 실패율이 높다 하였다. 한편 역학적으로 다제내성 요로감염은 clonal group A *E. coli*에 의해 주로 발생된다는 사실이 확인되었다¹⁴⁾.

국내의 소아 요로감염 환자에서 분리된 *E. coli*에 대한 내성 역시 매우 우려되는 문제점을 보이고 있다. 1990년대 연구에서 ampicillin과 amoxicillin의 경우 90% 정도의 내성을 보이고, cephadrine 및 cephalothin과 같은 1세대 세팔로스포린계의 경우에도 83% 정도의 내성이 보고된 바 있다^{15,16)}. 또한 ampicillin-sulbactam의 경우도 57.7%, TMP-SMX는 57.6%의 내성이 보고되었다¹⁷⁾. 본 연구자들이 후향적으로 2001년부터 2003년까지 가톨릭대 부속병원을 중심으로 입원된 소아 요로감염 환자를 대상으로 연구한 결과에서도¹⁸⁾ 소아 요로감염 원인으로 분리된 *E. coli*에 대해 ampicillin은 88.9%, ampicillin-sulbactam은 82.3%, amoxicillin은 97.9%, amoxicillin-clavulanate는 77.2%의 매우 높은 내성을 보였다. 반면 *E. coli*에 대해 3세 세팔로스포린 주사제의 경우 10% 이내의 내성률을 보였다. 외래에 방문한 원의 소아 요로감염을 대상으로 연구한 본 연구에서도 ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam, TMP-SMX의 내성률이 매우 높았음을 확인할 수 있었다. 그리고 ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam의 경우 60% 이상이 고도 내성인 문제를 알 수 있었다(Table 1-4). 또한 2세대 경구용 세팔로스포린제인 cefalor의 경우에는 93.6%의 내성을 보이며 이들 대부분이 고도 내성을 보여 더욱 큰 내성 문제를 확인할 수 있었다(Table 5). 그러나 3세대 경구용 세팔로스포린제인 cefixime의 경우 13.3%의 내성을 보여 상대적으로 *E. coli*에 대해 매우 감수성이 높음을 확인하였다(Table 6).

*E. coli*에 대한 또 다른 내성 문제는 그람 음성 장내세균에서 보이는 ESBL 생성 *E. coli*의 발현이 증가하는 것이다. 즉, ESBL 생성균은 국외에서 1980년대 중반부터 발현되었고 국내에서는 1990년대부터 발현되기 시작하였으며 전 세계적으로 *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* species, *E. coli*와 같은 균에서 점차 증가하는 양상을 보이고 있다¹⁹⁾. 입원 환자를 대상으로 실시한 국내 소아 요로감염 연구에서 Moon 등²⁰⁾은 ESBL 생성 *E. coli*가 15.2%에서, Kim 등²¹⁾도 18%를 보임을 보고하였다. 그리고 이들 연구에서 ESBL 생성 *E. coli* 요로감염의 제발과 실패율이 높아 이에 대한 항균제 치료 지침의 필요성이 강조하였다. 그러나 이런 ESBL 생성 *E. coli* 요로감염 치료에 있어 아직 뚜

렸한 임상 연구를 통한 적합한 항균요법이 없는 실정이어서 가능한 ESBL 생성균의 발생을 차단하는 것이 최선의 방법임이 주장되고 있다. 저자들의 경우에는 ESBL 생성 *E. coli*가 7.0%로 다소 낮았는데 이는 본 연구 대상 환자들이 합병증이 없어 입원하지 않은 원외 요로감염 환자인 경우이기 때문인 것으로 추정되었다.

일반적으로 발열이 동반된 소아 요로감염 환자의 경우 치료 초기에 주사용 항생제를 사용하지만, 근래 주사용 항생제 대신 경구용 항생제로도 효과적으로 발열의 소실되고, 재감염율과 신손상 등의 비교에서도 동일한 결과를 보여 비용 절감이 가능한 방법으로 경구용 치료 요법을 권장되는 보고들이 있다^{3, 5, 22}. 이러한 측면에서 가장 많이 연구된 경구용 항생제는 반감기가 길고 광범위 항균력을 지닌 3세대 세팔로스포린제로서 cefixime이 대표적인 항생제이다. Cefixime의 경우 약물동력학적으로 반감기가 길이 1일 1회 또는 2회 투여할 수 있고 맛과 향의 거부감이 적어 약물 복용 순응도를 높일 수 있는 특성을 지녀 소아 요로감염의 경구용 항생제 치료에 적합성이 여러 연구에서 보고된 바 있다²²⁻²⁵. 그러나 소아 요로감염의 경구 항생제 치료는 지역 내 항생제 내성률에 따른 신중한 약제 선택이 우선적으로 선행되어야 하는 원칙을 준수하여야 한다²⁶. 이러한 측면에서 저자들도 합병증이 없는 원외 요로감염 환자에게 효율적으로 사용할 수 있는 경구용 항생제를 확인하기 위하여 경구용 항생제 중 그람 음성 장내세균에 대하여 항균력이 높다고 알려진 cefixime을 연구 약제로 선택하여 일반적으로 이런 환아들에게 일차적으로 흔히 사용되는 다른 경구용 항생제(ampicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin, cefaclor, TMP-SMX)들과 감수성을 비교한 것이다. 연구 결과에 나타난 것처럼, 소아과 외래에서 일반적으로 흔히 사용하는 aminopenicillin제에 대하여 *E. coli*는 매우 높은 내성을 보여 이들 약제가 실제 소아 요로감염 치료에 유용성이 없을 것으로 추정되며, 또한 2차 세팔로스포린제 중 가장 많이 사용되는 cefaclor와 sulfa약제에도 내성이 매우 높아 역시 동일한 문제가 있을 것으로 사료된다. 그러나 cefixime의 경우에는 상대적으로 감수성이 매우 높아 2차 선택 약제로 충분한 효과가 기대된다. 그리고 더 많은 연구에서 본 연구와 유사한 결과 보고가 지속된다면, 요로감염의 1차 경구용 치료 항생제로 cefixime이 제안될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 최근 소아 요로감염의 가장 흔한 원인균인 *E. coli*에 대한 항생제 내성 문제가 점차 대두되고 있다. 본 연구에서는 소아 원외 요로감염 환아에서 분리된 *E. coli*에 대한 cefixime을 포함하여 흔히 사용되고 있는 경구용 항생제의 시험관 내 감수성 연구를 시행하여 적합한 치료 항생제 선택의 기초 자료를 얻고자 하였다.

방법 : 2004년 10월부터 2005년 9월까지 연구 참여 병원 소

아과 외래에서 요로감염으로 진단된 206명 환자의 요 배양검사에서 동정된 211개 균주 중 188개 *E. coli*를 대상으로 경구용 항생제(ampicillin, amoxicillin, ampicillin-sulbactam, cefaclor, TMP-SMX, cefixime)에 대한 시험관 내 감수성 검사를 실시하였다.

결과 : 분리된 *E. coli* 균주에 대한 항생제별 감수성 결과에서 내성률은 각각 ampicillin 81.4%, amoxicillin 85.6%, ampicillin-Sulbactam 77.2%, cefaclor 93.6%, TMP-SMX 50.5%, cefixime 13.3%이었다. ESBL 생성 *E. coli*는 7.0%이었다.

결론 : Aminopenicillins계, cefaclor, sulfa약제들은 *E. coli*에 대한 내성률이 매우 높아 소아 요로감염의 일차 선택 항생제로 유용하지 못한 것으로 추정할 수 있었다. 그러나 cefixime과 같은 3세대 cephalosporin은 일차 치료 실패할 경우 이차 선택 항생제로 유용할 수 있으며, 일차 선택 항생제로도 사용될 수 있을 것으로 추정되었다. *E. coli*의 항생제 내성 양상에 대한 광범위한 연구와 지속적 감시를 통하여 소아 원외 요로감염 치료에서 1차적으로 선택될 수 있는 경구용 항생제에 대한 지침 자료가 요구된다.

References

- 1) Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17-23.
- 2) Bauchner H, Philipp B, Dashefsky B, Klein JO. Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:239-42.
- 3) Hoberman A, Wald ER. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1020-1.
- 4) Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999; 319:1173-5.
- 5) Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173-6.
- 6) Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis* 2000;181:1753-4.
- 7) Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect* 2003;5:449-56.
- 8) Garau J, Xercavins M, Rodriguez-carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrobial Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
- 9) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standard. NCCLS document M7-6. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
- 10) Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis* 2001; 33:48-53.

- 11) Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 2001;345:1007-13.
- 12) Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
- 13) Burman WJ, Breese PE, Murray BE, Singh KV, Batal HA, MacKenzie TD, et al. Conventional and molecular epidemiology of Trimethoprim-Sulfamethoxazole resistance among urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2003;115:358-64.
- 14) Manges AR, Dietrich PS, Riley LW. Multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal groups causing community-acquired pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2004;38:329-34.
- 15) Roh JI, Kwon YS, Oh HK, Jeong JH, Ha MC, Jeong JY. A clinical and bacteriologic study of infants and children with urinary tract infection. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:57-65.
- 16) Cha YH, Choi HR, Jong SH, Ahn YM. A clinical study on urinary tract infection in infants and children. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:1488-99.
- 17) Oh SH. Antimicrobial treatment of pediatric urinary tract infection. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2003;10:55-60.
- 18) Lee SY, Cho SH, Kim SM, Jeong DC, Chung SY, Lee KY, et al. Urinary tract infection in febrile infants with pyuria. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2004;11:90-100.
- 19) Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 2003;335:1445-53.
- 20) Moon HW, Lee MA, Lee SJ. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* from children with urinary tract infections. *Korean J Microbiol* 2003;6:132-8.
- 21) Kim NH, Lee JA, Kim YK, Choi EH, Ha IS, Lee HJ, et al. Risk factors of urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in children. *Korean J Pediatr* 2004;47:164-9.
- 22) Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
- 23) Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989;38:524-50.
- 24) Dogan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:198-203.
- 25) Gok F, Duzova A, Baskin E, Ozen S, Besbas N, Bakkaoglu A. Comparative study of cefixime alone versus intramuscular ceftizoxime followed by cefixime in the treatment of urinary tract infections in children. *J Chemother* 2001;13:277-80.
- 26) Ansbach RK, Dybus K, Bergeson R. Uncomplicated *E. coli* urinary tract infection in college women: A follow-up study of *E. coli* sensitivities to commonly prescribed antibiotics. *J Am Coll Health* 2005;54:81-4.