

부산에서 분리된 황색포도상구균의 항생제 내성 양상

이재윤 · 박정희 · 문경호[#]

경성대학교 약학대학

(Received March 9, 2007; Revised May 1, 2007)

Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated in Busan

Jae Yoon Lee, Jung Hee Park and Kyung Ho Moon[#]

College of Pharmacy, Kyungsung University, Busan 608-736, Korea

Abstract — Antibiotic resistance patterns of 21 antibiotics were studied for 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from a hospital in Busan from July 2005 to December 2006. All strains showed antibiotic resistance to more than one antibiotic and 3 strains showed resistance to 17 different antibiotics. The strains isolated between 2005 and 2006 had lower resistance rate to 12 antibiotics (other than vancomycin and ampicillin) than the strains isolated between 1989 and 1990. In particular, no chloramphenicol resistant strain was found in this study which is contrasted with 34.8% resistant rate obtained in the study conducted between 1989 and 1990. In respect of vancomycin, no resistant strain was found in this study which is the same result obtained in the 1989 to 1990 study. All strains investigated in this study showed 100% resistance rate to ampicillin compared to 69.6% in the previous study.

Keywords □ Antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*

황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)은 여전히 병원이나 일반 사회에서 감염에 주요한 원인균으로 알려져 있으며 내성균 출현의 중요성에 대해서도 사회적 관심을 불러일으키고 있다.¹⁾ 또한 최근에는 MRSA 균 중에서 Panton-Valentine leukocidin (PVL) 유전자를 가지고 있어 치명적인 감염을 일으키는 경우도 보고되고 있으며^{2,3)} 낮은 수준의 항생제에 내성을 보이는 *S. aureus*에서도 그 위험성이 경고되고 있다.⁴⁾

저자 등은 1989~1990 년도에 부산의 한 병원으로부터 *S. aureus* 23 종을 분양받아 내성양상을 조사하여 보고하였으며⁵⁾ 그 균주 중에서 10 종 이상의 항생제에 다제내성을 보이는 *S. aureus* SA2의 플라스미드 3 종을 분리 동정하여 염기서열을 보고 하였다.⁶⁻⁸⁾ 한편 이 등은 1~2차 의료기관에서 수집된 490 주 의 *S. aureus*에 대하여 내성양상을 조사하여 보고하였다.⁹⁾ 본 연구에서는 부산 지역에서 16 년 동안에 일어난 *S. aureus*의 내성 비율의 변화를 알아보기 위하여 부산의 한 병원으로부터 2005년 7월부터 2006년 12월까지 수집된 50종의 균주에 대하여 21개의

항생제에 대한 내성 양상을 조사하였으며 그 결과를 이에 보고 하고자 한다.

실험 방법

실험균주 및 시약

실험에 사용한 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*) 균주는 부산 소재 위생병원에서 2005년 7월부터 2006년 12월까지 50개의 균주를 분양받아 사용하였으며 BAP 배지에서 균을 배양하여 그람염색으로 그람양성구균을 확인한 후 catalase, coagulase, DNase 시험 및 MSA 배지에서의 성장여부로 동정 확인하였다. 감수성 표준 균주로는 *S. aureus* RN4220을 사용하였다. 항생제 내성 양상 조사에 사용한 디스크는 BD Diagnostic System에서 구입하여 사용하였으며 다음의 농도를 함유하였다. Ampicillin (Am), 10 µg; cephalothin(Cf), 30 µg; cefotaxime(Ct), 30 µg; amoxicillin with clavulanic acid(Ac), 30 µg; ampicillin with sulbactam(Sa), 20 µg; streptomycin(Sm), 10 µg; kanamycin (Km), 30 µg; gentamicin(Gm), 10 µg; tobramycin(Tm), 10 µg; amikacin(Ak), 30 µg; netilmicin(Nm), 30 µg; tetracycline(Tc), 30 µg; doxycycline(Dc), 30 µg; erythromycin(Em), 15 µg; clin-

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 051-620-4885 (팩스) 051-620-4804
(E-mail) khmun@ks.ac.kr

damycin(Cl), 2 µg; chlotramphenicol(Cm), 30 µg; norfloxacin (Nf), 10 µg; sulfamethoxazole with trimethoprim(St), 75 µg; rifampin(Rf), 5 µg; vancomycin(Va), 30 µg.

항생제 내성양상 조사

분양 받은 *S. aureus* 균주를 Tryptic Soy Broth(TSB)에서 하루 동안 배양한 다음 면봉을 사용하여 Tryptic Soy Agar(TSA)

Table I - Resistance patterns of 50 *S. aureus* strains

Strain	Antibiotics ^a																				
	Am	Mc	Cf	Ct	Ac	Sa	Sm	Km	Gm	Tm	Ak	Nm	Tc	Dc	Em	Cl	Cm	Nf	St	Rf	Va
JY 1	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
2	R	S	S	S	R	S	S	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S
3	R	R	R	R	R	I	S	R	R	R	R	S	I	S	R	R	S	R	S	R	S
4	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	I	I	S	R	R	S	R	S	S	S
5	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	I	S	R	R	S	R	R	S	S
9	R	R	I	R	R	I	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
11	R	R	S	R	S	I	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
13	R	R	R	R	R	I	S	S	S	S	S	S	I	S	R	R	S	R	S	S	S
14	R	R	R	R	R	I	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
15	R	R	S	R	R	I	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
16	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	I	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S
17	R	R	R	R	R	I	S	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	R	S	S	S
18	R	R	R	R	R	I	S	S	S	S	S	S	I	S	R	R	S	R	S	S	S
19	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
20	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	I	R	S	R	R	S	R	S	S	S
21	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S
22	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
23	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
24	R	R	R	R	R	I	S	R	R	R	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S	S
25	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	R	R	S	R	R	S	S
26	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S
27	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
28	R	R	S	I	R	I	S	R	S	R	I	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
29	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
30	R	R	S	I	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
31	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
32	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
33	R	S	S	S	S	S	S	R	R	I	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
34	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
35	R	R	S	I	S	S	I	R	S	R	I	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
36	R	R	S	I	R	S	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
37	R	R	S	I	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
38	R	R	R	R	R	I	S	R	R	R	S	S	I	S	R	R	S	R	S	S	S
39	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	S
40	R	I	S	I	R	S	S	R	S	R	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
41	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
42	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
43	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S
44	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
45	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
46	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
47	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
48	R	R	S	I	R	S	I	R	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
49	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S
50	R	S	S	S	S	S	S	R	I	I	I	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S

^aAm, ampicillin; Mc, methicillin; Cf, cephalothin; Ct, cefotaxime; Ac, amoxicillin with clavulanic acid; Sa, ampicillin with sulbactam; Sm, streptomycin; Km, kanamycin; Gm, gentamicin; Tm, tobramycin; Ak, amikacin; Nm, netilmicin; Tc, tetracycline; Dc, doxycycline; Em, erythromycin; Cl, clindamycin; Cm, chlotramphenicol; Nf, norfloxacin; St, sulfamethoxazole with trimethoprim; Rf, rifampin; Va, vancomycin.

에 접종하고 항생제 함유 디스크를 올려놓은 다음 디스크에 증류수를 20 μ l를 가지고 37°C 배양기에서 하루 동안 배양한 후 균이 성장하지 못한 직경을 측정하여 항생제 디스크 제조 회사의 내성 기준 표와 감수성 균주인 *S. aureus* RN4220의 성장저지원의 직경 측정 결과를 참조하여 내성 여부를 결정하였다. 디스크가 없는 methicillin(Mc)의 내성은 MIC를 측정하여 내성 여부를 결정하였으며 Sm 내성은 디스크법과 MIC 측정법을 병용하였다.

실험 결과

항생제 내성 양상

21개의 항생제에 대해서 디스크법이나 MIC를 측정하여 조사한 50개의 *S. aureus* 균주에 대한 내성 양상은 Table I과 같다. 모든 균주가 적어도 한 개 이상의 항생제 대해서 내성을 나타냈으며 17개의 항생제에 대해서 다제내성을 보이는 균주도 3개나 분리되었다. 중간 내성과 완전 내성을 보이는 균주의 수와 이 둘을 합한 내성균주의 내성 비율을 Table II와 Table III에 나타내었다. Dc, Cm 그리고 Va에서는 내성균주가 전혀 분리되지 않았으며 이와는 반대로 Am의 경우 50개의 모든 균주가 내성을 나타내었다.

β -락탐계열 항생제에 대한 내성

Am에 대한 내성이 모든 균주에 대해 나타났으며 Mc나 Cf 그리고 Ct에 대한 내성도 상당한 비율로 나타났으며 더욱이 β -lactamase 억제제인 클라반산과 아목실린의 병용제제인 Ac에

Table II - Numbers of intermediate and resistant *S. aureus* among 50 strains and the rate of resistance

Antibiotics	Intermediate	Resistant	Resistance (%)
Am	0	50	100
Mc	1	25	52
Cf	1	16	34
Ct	7	19	52
Ac	0	24	48
Sa	14	2	32
Sm	8	6	28
Km	0	30	60
Gm	1	16	34
Tm	2	27	58
Ak	7	19	52
Nm	2	6	16
Tc	8	7	30
Dc	0	0	0
Em	1	22	46
Cl	2	14	32
Cm	0	0	0
Nf	1	14	30
St	0	7	14
Rf	0	1	2
Va	0	0	0

Table III - The rate of antibiotic resistance of *S. aureus*

Antibiotics	Resistance (%) ^a	
	1989~1990 ^b	2005~2006 ^c
Am	69.6	100
Mc	69.6	52
Cf	56.5	34
Sm	30.4	28
Km	82.6	60
Gm	87	34
Tm	82.6	58
Tc	87	30
Em	73.9	46
Cl	69.6	32
Cm	34.8	0
St	52.2	14
Rf	17.4	2
Va	0	0

^aIntermediate + resistant.

^b23 strains were collected during those years.

^c50 strains were collected during those years.

대해서도 중간 내성을 보이는 균주는 없었지만 완전 내성을 보이는 균주가 많이 나타났다. 한편 엠피실린과 sulbactam의 병용제제인 Sa의 경우에는 중간내성을 보이는 균주가 14종 그리고 완전 내성을 보이는 균주가 2종으로 나타났다.

아미노글리코사이드류에 대한 내성

Sm을 비롯한 모든 항생제에 대해 내성을 보였으며 새롭게 개발되어 사용된 Ak나 Nm에 대해서도 내성을 나타내는 균주가 분리되었다.

테트라사이클린류에 대한 내성

Tc에 대한 내성 균주는 나타났지만 Dc에 대한 내성 균주는 분리 되지 않았다.

MLS 계열 항생제에 대한 내성

Em과 Cl이 포함된 이 계열의 내성 특징대로 Em에 내성을 보이는 균주의 상당수가 Cl에 대해서 내성을 나타내었다.

기타 항생제에 대한 내성

Cm과 Va에 내성을 보이는 균주는 없었으며 Rf에 내성을 보이는 한 개의 균주가 분리되었다. St에 내성을 보이는 균주 6개가 나타났으며 Nf에 대한 내성균주도 14개나 분리되었다.

내성율의 변화

1989~1990년에 분리된 23개 균주와 2005~2006년에 분리된 50개 균주의 내성비율을 비교해 보았다(Table III). Am과 Vm을 제외한 12개의 항생제에 대해서 내성비율이 감소된 현상이 나타났는데 특히 Cm의 경우에는 16년 전에는 43.8%의 내성비율을

보였으나 이번 조사에서는 내성균주가 하나도 분리되지 않았다. Vm의 경우에는 두 번의 조사에서 모두 내성균주가 하나도 나타나지 않았다. 한편 Am의 경우에는 과거의 69.6%에서 이번에 100%의 내성비율을 보여주었다. Rf의 경우에도 내성비율이 많이 떨어진 것으로 나타났다.

고 찰

내성균의 출현은 항생제의 사용과 밀접하게 연관되어 있어 새로운 항생제가 임상에 도입되면 몇 년이 지나지 않아 어김없이 내성균이 분리되곤 하였다.¹⁰⁾ 이와 같은 현상은 본 연구에서도 잘 나타나 있는데 β-락탐계열 항생제의 내성비율을 비교하여 보면 Am의 경우 100%로 나타났으며 메티실린이나 세파의 경우에는 이보다 적게 나타났다(Table II). β-Lactamase 억제제로 클란블란산이 들어있는 Ac의 경우에도 48%의 내성을 보여 내성이 현재 많이 진행된 것을 알 수 있었으며 이보다 늦게 임상에 도입된 sulbactam 함유 제제인 Sa의 경우에는 Ac 보다 낮은 내성비율을 보였다. 특히 Sa 내성균의 경우에는 Ac 내성균과는 달리 중간내성 균주가 높은 비율로 나타났으며 이 비율도 시간이 경과되면 완전 내성균의 비율이 높을 것으로 예견된다. 아미노글리코사이드류의 경우 모든 항생제에 대해 내성을 나타냈으며 가장 늦게 도입된 Nm의 경우 낮은 내성비율이지만 내성균이 나타났다. 테트라사이클린 계열의 경우 Tc에서는 32%의 내성비율을 가지고 있었지만 역시 뒤에 임상에 도입된 Dc의 경우에는 내성균주가 분리되지 않았다. Rf의 경우 1차 조사 때보다 내성비율이 감소된 2%의 내성비율을 보였으며 Cm과 Va의 경우에는 내성균주가 전혀 분리되지 않았는데 특히 Cm의 경우에는 이전 조사에서 34.8%의 내성비율을 보인 것에 비하면 특이한 현상으로 보여 지며 이것은 Cm의 부작용으로 인하여 사용이 기피된 결과로 사료된다. *S. aureus*의 경우 최후의 항생제로 선택되는 Va의 경우 아직까지 한 개의 내성균주도 분리되지 않은 것은 다행스러운 현상으로 여겨진다. 이상의 결과에서 보듯이 항생제의 내성은 사용빈도에 크게 좌우됨을 알 수 있었으며 따라서 새로운 항생제의 지속적인 개발도 중요하지만 Brown 등이 제시한¹¹⁾ 항생제 사용을 주기적으로 통제 조절하는 것도 내성균 대처의 중요한 방법이라고 사료된다. 또한 비록 부산 지역에 국한되지만 현재의 내성 비율이 전체적으로 16년 전보다 감소된 것은(Table III) 바람직한 현상으로 사료되며 그 원인을 규명할 수 있다면 차후 내성비율을 줄이는데 큰 도움을 줄 것으로 사료된다.

결 론

2005년 7월부터 2006년 12월까지 부산의 한 병원에서 임상환자로부터 분리된 황색포도상구균 50종을 분양받아 21개의 항생

제에 대한 내성 양상을 조사하였다. 모든 균주가 한 개 이상의 항생제에 대해 내성을 가지고 있었으며 17종의 항생제에 대해서 내성을 보이는 균주도 3개나 분리되었다. 또한 14종의 항생제에 대해서 이번에 조사된 내성비율과 16년 전에 조사된 내성비율과 비교한 결과 Va와 Am을 제외한 나머지 항생제에 대해서 내성비율이 하락된 결과를 얻었다. 특히 Cm의 경우에는 16년 전에는 34.8%의 내성비율을 보였는데 이번 조사에서는 한 개의 내성균주도 분리되지 않았다. Va는 양 시기에 모두 내성균주가 한 개도 분리되지 않았으며 Am의 경우에는 과거의 69.6%에서 이번에 100%의 내성비율을 보여주었다.

감사의 말씀

이 논문은 2005학년도 경성대학교 학술지원연구비에 의하여 연구되었으며, 황색포도상구균을 제공하여 준 부산 위생병원에 도 감사드립니다.

문 헌

- Schito, G. C. : The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**(Suppl. 1), 3 (2006).
- Monecke, S., Slickers, P., Hotzel, H., Richter-Huhn, G., Pohle, M., Witte, W. and Ehrlich, R. : Microarray-based characterization of a Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**(8), 718 (2006).
- Ramdani-Bouguessa, N., Bes, M., Meugnier, H., Forey, F., Reverdy, M., Lina, G., Vandenesch, F., Tazir, M. and Etienne, J. : Detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains resistant to multiple antibiotics and carrying the Pantone-Valentine Leukocidin genes in an Algiers Hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**(3), 1083 (2006).
- Goldstein, F. : The potential clinical impact of low-level antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**, 1 (2007).
- 강재, 문경호 : 황색포도상구균의 항생제 내성 양상. 약학회지, **34**, 122 (1990).
- Lee, D. W., Yoon, S. J., Kim, W. K., Shin, C. K., Im, S. H. and Moon, K. H. : Complete nucleotide sequences of pKH6, a tetracycline-resistance plasmid from multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* SA2. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **24**, 423 (1996).
- Im, S. H., Yoon, S. J., Kim, W. K., Shin, C. K., Lee, D. W. and Moon, K. H. : Characterization of cryptic plasmid of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* SA2. *J. Microbiol. Biotechnol.* **6**, 145 (1996).

- 8) Moon, K. H., Park, B. D., Lee, D. S. and Lee, B. R. : Nucleotide sequence of Pre protein in chloramphenicol resistance plasmid pKH7. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **26**(6), 566 (1998).
- 9) 이영선, 차정옥, 김광욱, 이점규, 유재일, 김봉수 : 1·2차 의료기관에서 분리한 황색포도구균의 항균제 내성실태조사. *국립보건원*, **40**, 278 (2003).
- 10) Gillspie, M., May, J. and Skurray, R. : Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *J. Med. Microbiol.* **19**, 137 (1985).
- 11) Brown, E. and Nathwani, D. : Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 6 (2005).