

Methicillin 내성 및 감수성 황색포도알균의 항균제 감수성

계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소

서성일 · 백원기 · 서민호

Antimicrobial Drug Susceptibility of Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*

Seong Il Suh, M.D., Won Ki Baek, M.D., Min Ho Suh, M.D.

*Department of Microbiology, Institute for Medical Science,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the leading causes of nosocomial infections. MRSA is frequently multidrug-resistant and represent major causes of serious bacterial infections in the hospital environment, and is a general public health problem widely encountered in health care practices. A total of 156 isolates of *Staphylococcus aureus* from various clinical specimens in Daegu area were tested for antimicrobial drug susceptibility to 33 drugs including vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin and chloramphenicol. Isolation frequency of MRSA was 60.3% (94 strains) and was highly prevalent. MRSA were most frequently isolated from sputum (38.3%), and followed by wound discharge (28.7%), catheter tip (12.8%), blood (9.6%) and etc. All the MRSA isolates were susceptible to vancomycin, linezolid, teicoplanin and chloramphenicol, and only 2.1% of MRSA were resistant to rifampin. The resistance frequencies of doxycycline, sulfisoxazole and cotrimoxazole were 40.4 – 56.4%. The resistance frequencies of tetracycline and clindamycin were 70.2 and 76.6%, respectively. Most of MRSA were resistant to fluoroquinolones and aminoglycosides (80.9–100% resistant). MIC90 of vancomycin, teicoplanin, chloramphenicol and rifampin were 2–16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and those of doxycycline and tetracycline were 32–64 $\mu\text{g}/\text{mL}$. MIC90 of the rest of the drugs were more than 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$. All of the MRSA were resistant to more than 13 drugs. Fifty five (58.4%) strains were resistant to more than 25 drugs, and 86 (91.4%) strains were resistant to more than 21

교신저자: 서민호, 704-701 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교 의과대학 미생물학교실, 의과학연구소
Min Ho Suh, M.D., Department of Microbiology, Institute for Medical Science, Keimyung University School of Medicine
1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 704-701, Korea
Tel: +82-53-580-3841 E-mail: minho@dsmc.or.kr

drugs. In contrast to the MRSA, most of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) were susceptible to oxacillin, cefoxitin, cefepime, imipenem, meropenem, vancomycin, linezolid, teicoplanin, chloramphenicol, rifampin, doxycycline, cefazolin, cefaclor, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime and ceftriaxone. The resistance frequencies of tetracycline, sulfisoxazole and cotrimoxazole were 37.1–54.8%. And the resistance frequencies of fluoroquinolones and aminoglycosides to MSSA were high (71.0–80.6% resistant). In conclusion, this report provides an information on effective drugs for MRSA infections. Continued surveillance activities of MRSA prevalence and antimicrobial resistance patterns both in Korea and in an international setting are essential.

Key Words : Antimicrobial susceptibility, Chloramphenicol, Linezolid, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Prevalence, Rifampin, Teicoplanin, Vancomycin

서론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 주변 환경에 널리 분포되어 있고, 폐렴, 균혈증, 피부 및 연부조직 감염, 식중독 등의 중요한 원인균이며, 원내감염을 일으키는 가장 흔한 원인균 중의 하나이다[1]. 특히 근래에 methicillin 내성 황색포도알균(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)에 의한 감염증이 지속적으로 유행하고 있는데, 다약제내성을 가지며, 치료가 어렵고 심각한 결과를 초래하기도 한다[2].

포도알균이 methicillin에 내성을 가지게 되는 기전으로는 변형된 transpeptidase인 PBP2a 단백을 산생함으로써 methicillin, oxacillin 등이 결합하지 못하여 내성을 초래한다고 알려져 있다[3]. 원인 유전자인 mecA는 SCCmec이라는 이동성 유전자단위 안에 존재하여 수평적 전파가 이루어지게 된다[4].

항균제 내성은 전 세계적으로 꾸준히 증가추세에 있으며, 항균제 남용과 부적절한 항균제 선택 등이 주요 원인으로 보고되고 있다[5–7]. 특히 MRSA에 의한 다약제 내성은 감염병 치료에 있어서 적절한 항균제 선택에 어려움을 초래하게 하며 환자의 사망률을 높이는 요인으로 작용한다[2,8]. 그 뿐 아니라 다약제 내성균 감염증은 치료기간 연장 과 의료비 증가의 주된 원인으로도 간주되고 있다[9,10]. 항균제의 효과는 국가나 지역별로 항균

제 사용의 빈도가 달라서 지역별 항균제 감수성의 차이가 심하다는 보고들이[11,12] 있으므로, 지역 사회별 항균제감수성의 최근 양상을 꾸준히 조사하여 적절한 정보를 제공하는 것이 필수적이라 할 수 있다[13].

저자들은 병원감염의 가장 대표적인 원인균인 황색포도알균의 vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin 및 chloramphenicol을 포함한 각종 항균제에 대한 감수성과 내성양상 및 최소억제농도를 조사하여 MRSA의 분리빈도 및 유행 정도를 파악하고, MRSA에 대한 최선의 항균제를 선택할 수 있는 정보를 제공하고자 이 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

1. 균주분리 및 동정

객담, 창상 가검물, 혈액, 체액 및 기타 가검물에서 분리된 MRSA 94주 및 methicillin 감수성 황색포도알균(Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 62주 등 총 156주의 황색포도알균을 대상으로 하였다. 이 균들은 계명대학교 동산의료원에서 2008년–2009년 사이에 공시된 균으로서, 동정기준은 Murray 등의 방법에[14] 따라 동정하였다.

2. 항균제

β -lactam계 항균제 13종 (penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate, oxacillin, cephalothin, cefazolin, cefaclor, cefoxitin, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ceftizoxime, cefepime), carbapenem계 2종 (imipenem, meropenem), aminoglycoside계 3종 (amikacin, gentamicin, kanamycin), fluoroquinolone계 4종 (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin), vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin, chloramphenicol, tetracycline, doxycycline, erythromycin, clindamycin, sulfisoxazole, cotrimoxazole 등 33종의 항균제를 사용하여 실험하였다. 각 항균제는 규정된 용매에 용해시켜 고농도의 용액을 만들어 소분하여 -70°C 에 냉동 보관하면서 필요할때 1개씩 취하여 사용하였다.

3. 항균제 감수성 검사

항균제감수성검사는 평판 희석법 및 디스크 확산법으로 검사하였다[15,16]. 평판 희석법에서는

차례로 희석된 소정농도의 항균제가 함유된 Mueller-Hinton agar (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, USA)를 사용하였고, 공시균을 tryptic soy broth (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, USA)에 하루 배양한 후 생리식염수로 100배 희석하여 Steers' multiple inoculator로 접종하여 37°C 에서 하루 배양시킨 다음 균 발육 유무를 보아 최소억제농도 (Minimal Inhibitory Concentration: MIC)를 결정하였다. 매 실험마다 정도관리를 위하여 *Staphylococcus aureus* ATCC25923과 *Escherichia coli* ATCC25922을 함께 공시하였다[15]. MRSA의 판정은 CLSI의 기준을 적용하여 판정하였다[15,16].

성적

총 156주의 황색포도알균 중에서 MRSA가 94주 (60.3%) 분리되었고, MSSA가 62주 (39.7%) 분리되었다 (Table 1).

각종 임상가검물에서 분리된 MRSA의 가검물별 분리빈도는, 총 94주 중 36주 (38.3%)가 객담에서 분리되어 그 빈도가 가장 높았으며, 다음으로

Table 1. Isolation frequency of MRSA^a and MSSA^b from various specimens

Specimens	No. (%) of strains		
	MRSA	MSSA	Total
Sputum	36 (38.3)	34 (54.8)	70 (44.9)
Wound Discharge	27 (28.7)	11 (17.7)	38 (24.4)
Catheter tip	12 (12.8)		12 (7.7)
Blood	9 (9.6)	7 (11.3)	16 (10.3)
Body Fluids	4 (4.3)	1 (1.6)	5 (3.2)
Ear Discharge	4 (4.3)	5 (8.1)	9 (5.8)
Urine	2 (2.1)	4 (6.5)	6 (3.8)
Total	94	62	156

a; MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. b; MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*.

창상 가검물 27주(28.7%), catheter tip 12주(12.8%), 혈액 9주(9.6%), 체액 4주(4.3%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다(Table 1).

MRSA의 β -lactam계 항균제 및 관련 항균제에 대한 내성율은, imipenem에는 30.9%의 균이 내성을 나타내었고 나머지 항균제에는 81.9-100%의 균이 내성을 나타내었다(Table 2). 균의 실질적인 내성화 정도를 파악할 수 있는 90% MIC(90%의 균을 억제하는 항균제 농도)는 모든 β -lactam계 항균제 및 관련 항균제에서 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 부터 실험한 최고농도인 1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 2).

MRSA의 aminoglycoside계열 항균제에 대한 내성율은, amikacin에는 67%의 균이 내성을 나타내었고, gentamicin 및 kanamycin에는 각각 91.5 및 94.7%의 균이 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 세 약제 모두에서 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 3).

MRSA의 fluoroquinolone계열 항균제에 대한 내성율은, levofloxacin에는 80.9%의 균이 내성을 나타내었고, 나머지 fluoroquinolone들에는 95.7-100%의 균이 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 네 가지 약제 모두에서 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 3).

MRSA는 vancomycin, linezolid, teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, 90% MIC는 4-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았다(Table 4). MRSA의 rifampin, cotrimoxazole 및 기타 항균제에 대한 내성율은, rifampin에는 2.1%만이 내성이었으며, doxycycline, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 40.4-56.4%의 균이 내성을 나타내었다(Table 4). tetracycline과 clindamycin에는 70.2-76.6%의 균이 내성을 나타내었으며, erythromycin에는 모든 균이 내성이었다(Table 4). 90% MIC는 rifampin 및 doxycycline에는 각각 2 및 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았고, tetracycline, erythromycin, clindamycin, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 64-1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 높았다(Table 4).

MRSA의 다약제 내성 빈도는 매우 높았는데,

28종 항균제에 동시내성인 것이 13주(13.8%)였고, 27종 항균제에 동시 내성인 것이 21주(22.3%)였으며, 58.4%의 균이 25종 이상의 항균제에 동시 내성이었고, 91.4%의 균이 21종 이상의 항균제에 동시 내성이었다(Table 5). MRSA는 94주 모두가 적어도 13종 이상의 항균제에 동시 내성이었다(Table 5).

MSSA의 가검물별 분리빈도는, 총 62주 중 34주(54.8%)가 객담에서 분리되어 그 빈도가 가장 높았으며, 다음으로 창상 가검물 11주(17.7%), 혈액 7주(11.3%), ear discharge 5주(8.1%), 소변 4주(6.5%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다(Table 1).

MSSA의 β -lactam계 항균제 및 관련 항균제에 대한 내성율은, oxacillin, cefoxitin, cefepime, imipenem 및 meropenem에는 내성균이 없었고 모든 균이 감수성이었으며, ceftazidime, ceftizoxime 및 ceftriaxone에도 1.6-9.7%의 균만 내성을 나타내었다(Table 2). 그리고 penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate 및 cephalothin에는 41.9-64.5%의 균이 내성을 나타내었다(Table 2). 90% MIC는 imipenem 및 meropenem에는 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하로 매우 낮았고, oxacillin, cefazolin, cefaclor, cefoxitin, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone 및 cefepime에는 1-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았다(Table 2). 그러나 penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate 및 cephalothin에는 128-1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 2).

MSSA의 aminoglycoside계열 항균제에 대한 내성율은, amikacin에는 38.7%의 균이 내성을 나타내었고, gentamicin 및 kanamycin에는 각각 74.2 및 77.4%의 균이 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 세 약제 모두에서 256-512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다(Table 3).

MSSA의 fluoroquinolone계열 항균제에 대한 내성율은, 네 가지 약제 모두에서 71.0-80.6%의 균이 내성을 나타내었으며, 90% MIC는 네 가지 약제 모두에서 64-128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다

Table 2. Antimicrobial activities of β -lactam antibiotics and related drugs to MRSA^a and MSSA^b

Antimicrobial agents	M R S A ^a			M S S A ^b			Total No. (%) of resistant strains	
	No. (%) of resistant strains	Range	MIC (μ g/mL) ^c	No. (%) of resistant strains	Range	MIC (μ g/mL) ^c		
penicillin	94 (100)	1->64	32	>64	0.0625->64	4	>64	134 (85.9)
ampicillin	94 (100)	4->1024	512	>1024	<0.0625->1024	0.5	>1024	126 (80.8)
amoxicillin/ clavulanate	94 (100)	8->256	256	>256	<0.5->256	4	256	120 (76.9)
oxacillin	94 (100)	4->512	128	512	0.25-2	2	2	94 (60.3)
cephalothin	92 (97.9)	1-256	128	128	1-256	64	128	130 (83.3)
cefazolin	92 (97.9)	16->1024	>1024	>1024	<0.0625->1024	0.5	4	97 (62.2)
cefaclor	90 (95.7)	8->512	128	512	<2-128	16	16	92 (59.0)
cefoxitin	77 (81.9)	4->1024	512	>1024	<0.0625-2	0.25	1	77 (49.4)
cefotaxime	82 (87.2)	32->512	512	>512	<2-64	32	32	83 (53.2)
ceftazidime	92 (97.9)	4->1024	>1024	>1024	0.25->1024	4	16	94 (60.3)
ceftizoxime	94 (100)	128->1024	>1024	>1024	<0.0625->1024	1	16	96 (61.5)
ceftriaxone	94 (100)	256->1024	>1024	>1024	0.125->1024	4	16	100 (64.1)
cefepime	84 (89.4)	16->1024	>1024	>1024	0.25-4	1	2	84 (53.8)
imipenem	29 (30.9)	<0.25->256	4	>256	<0.0625	<0.0625	<0.0625	29 (18.6)
meropenem	77 (81.9)	0.125->256	32	>256	<0.0625-0.25	0.0625	0.125	77 (49.4)

a; MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. b; MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. c; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

Table 3. Antimicrobial activities of aminoglycosides and fluoroquinolones to MRSA^a and MSSA^b

Antimicrobial agents	M R S A ^a				M S S A ^b				Total	
	No. (%) of resistant strains		MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^c		No. (%) of resistant strains		MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^c		90%	No. (%) of resistant strains
	Range	50%	90%	50%	Range	50%	90%			
amikacin	63 (67.0)	2 - >512	64	512	24 (38.7)	<1 - >512	32	256	87 (55.8)	
gentamicin	86 (91.5)	<0.25- >256	256	>256	46 (74.2)	<0.25- >256	32	>256	132 (84.6)	
kanamycin	89 (94.7)	32- >512	512	>512	48 (77.4)	<2 - >512	256	>512	137 (87.8)	
norfloxacin	90 (95.7)	2 - >128	64	>128	50 (80.6)	1 - >128	32	>128	140 (89.7)	
ofloxacin	94 (100)	16- >128	>128	>128	50 (80.6)	0.25- >128	>128	>128	144 (92.3)	
ciprofloxacin	90 (95.7)	0.5- >128	16	>128	47 (75.8)	<0.25- >128	16	64	137 (87.8)	
levofloxacin	76 (80.9)	<0.5- >128	16	>128	44 (71.0)	<0.5- >128	16	>128	120 (76.9)	

a, MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. b; MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. c; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

다(Table 3).

MSSA는 vancomycin, linezolid, teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, 90% MIC는 2-8 $\mu\text{g/mL}$ 로 낮았다(Table 4). MSSA의 rifampin, cotrimoxazole 및 기타 항균제에 대한 내성율은, rifampin과 doxycycline에는 각각 1.6 및 6.5%만이 내성이었으며, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 각각 38.7 및 37.1%의 균이 내성을 나타내었다(Table 4). tetracycline, erythromycin 및 clindamycin에는 54.8-85.5%의 균이 내성이었다(Table 4). 90% MIC는 rifampin, chloramphenicol 및 doxycycline에는 1-8 $\mu\text{g/mL}$ 로 매우 낮았고, tetracycline, erythromycin, clindamycin, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 64-512 $\mu\text{g/mL}$ 으로 높았다(Table 4).

MSSA의 다약제 내성 빈도는, 53.2%의 균이 11종 이상의 항균제에 동시 내성이었고, 88.7%의 균이 6종 이상의 항균제에 동시 내성이었다(Table 5).

고찰

황색포도알균은 원내감염의 가장 중요한 원인균으로서 폐렴, 균혈증, 피부 및 연부조직 감염, 식중독 등을 일으키는 균으로 알려져 있으며, 근래에 MRSA에 의한 감염증이 전 세계적으로 유행하고 있어서 공중보건학적으로 큰 위협이 되고 있다[1,2]. MRSA는 methicillin 이외에도 β -lactam계열 항균제와 carbapenem계열 및 aminoglycoside 계열 등 많은 항균제에 동시에 내성을 가지고 있는 대표적인 다약제 내성균(multidrug-resistant bacteria)이다[4].

현재 MRSA 치료제로는 vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin, cotrimoxazole, clindamycin, aminoglycoside계(gentamicin, amikacin) 및 fluoroquinolone계(norfloxacin, levofloxacin) 등의 제한된 항균제들이 사용되고 있으나 이들의 치료 효과에 대한 지역사회에서의 객관적 근거가 부족한 실정이어서[17,18], MRSA의

유행 정도를 파악하고, 각종 항균제에 대한 감수성과 내성 양상을 조사하여 MRSA에 대한 최선의 항균제를 선택할 수 있는 적절한 정보를 제공하는 것이 필수적이라 할 수 있다[13].

이 연구에서 총 156주의 황색포도알균 중에서 MRSA는 94주(60.3%)가 분리되어 69-72%의 분리율을 보고한 국내 연구자들의 성적에 비해 다소 낮았고[19,20], 50-72%의 분리율을 보고한 국외 연구자들의 성적과 유사하였으며[21,22], MRSA가 현재 유행상태임을 확인할 수 있었다.

가검물에서의 MRSA의 분리빈도는 객담에서 36주(38.3%)로서 가장 빈도가 높았는데, 23-52.9%의 분리율을 보고한 다른 연구자들의 성적과[23,24] 유사하였다. 그다음으로는 창상가검물에서 27주(28.7%)가 분리되었는데, 33.5-42.8%의 분리율을 보고한 다른 연구자들의 성적에[25,26] 비해 다소 낮았다. 기타로는 catheter tip 12주(12.8%), 혈액 9주(9.6%), 체액 4주(4.3%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다. 그러나 분리균주의 수는 임상가검물의 숫자 차이에 따라 나타났을 가능성이 크므로, 향후 충분한 검체수를 확보하여 각각의 검체별로 분리균의 빈도 및 내성율을 알게 되면 임상에서 도움이 될 것으로 생각한다.

황색포도알균은 원내감염의 가장 중요한 원인균으로서 폐렴, 균혈증, 피부 및 연부조직 감염, 식중독 등을 일으키는 균으로 알려져 있으며, 근래에 MRSA에 의한 감염증이 전 세계적으로 유행하고 있어서 공중보건학적으로 큰 위협이 되고 있다[1,2]. MRSA는 methicillin 이외에도 β -lactam 계열 항균제와 carbapenem 계열 및 aminoglycoside 계열 등 많은 항균제에 동시에 내성이 있는 대표적인 다약제 내성균(multidrug-resistant bacteria)이다[4].

현재 MRSA 치료제로는 vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin, cotrimoxazole, clindamycin, aminoglycoside계(gentamicin, amikacin) 및 fluoroquinolone계(norfloxacin, levofloxacin) 등의 제한된 항균제들이 사용되고 있으나 이들의 치료 효과에 대한 지역사회에서의 객관적 근거가 부족한 실정이어서[17,18], MRSA의 유행 정도를 파악하

고, 각종 항균제에 대한 감수성과 내성 양상을 조사하여 MRSA에 대한 최선의 항균제를 선택할 수 있는 적절한 정보를 제공하는 것이 필수적이라 할 수 있다[13].

이 연구에서 총 156주의 황색포도알균 중에서 MRSA는 94주(60.3%)가 분리되어 69-72%의 분리율을 보고한 국내 연구자들의 성적에 비해 다소 낮았고[19,20], 50-72%의 분리율을 보고한 국외 연구자들의 성적과 유사하였으며[21,22], MRSA가 현재 유행상태임을 확인할 수 있었다.

가검물에서의 MRSA의 분리빈도는 객담에서 36주(38.3%)로서 가장 빈도가 높았는데, 23-52.9%의 분리율을 보고한 다른 연구자들의 성적과[23,24] 유사하였다. 그다음으로는 창상가검물에서 27주(28.7%)가 분리되었는데, 33.5-42.8%의 분리율을 보고한 다른 연구자들의 성적에[25,26] 비해 다소 낮았다. 기타로는 catheter tip 12주(12.8%), 혈액 9주(9.6%), 체액 4주(4.3%) 등의 순서로 분리빈도를 나타내었다. 그러나 분리균주의 수는 임상가검물의 숫자 차이에 따라 나타났을 가능성이 크므로, 향후 충분한 검체수를 확보하여 각각의 검체별로 분리균의 빈도 및 내성율을 알게 되면 임상에서 도움이 될 것으로 생각한다.

MRSA의 33종 항균제에 대한 감수성검사를 시행한 결과 vancomycin, linezolid, teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, rifampin에는 2.1%만이 내성이었으며, 90% MIC는 4 - 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮아서, 이들 항균제의 효과가 매우 우수함을 알 수 있었으며, 국내외 다른 연구자들의 보고와[19-21,27-30] 유사하였다. Cotrimoxazole에는 54.3%가 내성이었는데, 2.0-54.0%의 내성율을 보고한 국내외 다른 연구자들의 성적에[19-21,27-30] 비해 다소 높았고, 일반적인 기대보다는 항균효과가 높지 않을 수 있음을 알 수 있었다. 이 약제들은 투약 전에 항균제 감수성 검사를 시행 후 선별적으로 사용함으로써 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다. clindamycin에는 70.2%가 내성으로서, 46.5-64.4%의 내성율을 보고한 국내외 다른 연구자들의 성적과[19,20,28,29] 유사하였다. 그러나 erythromycin에는 모든 균이 내성으

Table 4. Antimicrobial activities of vancomycin, linezolid, teicoplanin and other antimicrobial agents to MRSA^a and MSSA^b

Antimicrobial agents	M R S A ^a			M S S A ^b			Total	
	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^c	No. (%) of resistant strains	Range	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^c	90%	No. (%) of resistant strains
			50%	90%		50%		
vancomycin	0 (0)	<0.5-4	1	4	<0.5-4	1	2	0 (0)
linezolid	0 (0)	NT ^d	NT	NT	NT	NT	NT	0 (0)
teicoplanin	0 (0)	0.5-16	4	8	0.5-16	4	8	0 (0)
rifampin	2 (2.1)	<0.5-128	0.5	2	<0.5-64	0.5	1	3 (1.9)
chloramphenicol	0 (0)	2-16	8	16	1-16	8	8	0 (0)
tetracycline	72 (76.6)	<0.5->64	16	64	<0.5->64	16	64	106 (67.9)
doxycycline	38 (40.4)	0.5-64	8	32	0.5-32	8	8	42 (26.9)
erythromycin	94 (100)	8->256	>256	>256	<0.5->256	>256	>256	147 (94.2)
clindamycin	66 (70.2)	<0.5->128	>128	>128	<0.5->128	>128	>128	108 (69.2)
sulfisoxazole	53 (56.4)	<4->1024	512	1024	<4->1024	64	512	77 (49.4)
cotrimoxazole	51 (54.3)	<2-512	128	512	<2-512	4	512	74 (47.4)

a; MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. b; MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. c; 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively. d; NT: not tested.

로 나타나서 67.0-87.0%의 내성율을 보고한 국내 외 다른 연구자들의 성적에 [19,20,27,30] 비해 다소 높은 내성을 나타내었다. doxycycline과 tetracycline에는 40.4-76.6%가 내성으로서, 44.0-82.0%의 내성율을 보고한 국내 및 아시아 지역 연구자들의 성적과 [19,20,27,28] 유사하였으나, 2.6-16.0%의 내성율을 보고한 미국 및 유럽 지역 연구자들의 성적에 [21,29,30] 비해 내성율이 매우 높았고, 일반적인 기대보다는 항균효과가 높지 않을 수 있음을 알 수 있었다. 이 약제들 역시 투약 전에 항균제 감수성 검사를 시행 후 선별적으로 사용함으로써 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

MRSA의 aminoglycoside계열 항균제에 대한 내성율은 아주 높았는데, amikacin과 gentamicin 및 kanamycin에 각각 67.0, 91.5 및 95.7%가 내성이었고 90% MIC도 512 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 매우 높았다. 이것은 8.4-19.0%의 내성율을 보고한 미국 및 유럽 지역 연구자들의 성적에 [29,30] 비해 내성율이 매우 높았고, 56.0-64.0%의 내성율을 보고한 국내 연구자들의 성적에 [19,20,27] 비해서도 다소 높았다. aminoglycoside계열 항균제들은 투약 전에 반드시 항균제 감수성 검사를 시행 후 그 결과에 따라 소수의 약제에서만 제한된 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

MRSA의 fluoroquinolone계열 항균제에 대한 내성율도 아주 높았는데, levofloxacin을 비롯한 4종의 fluoroquinolone에 80.9-100%가 내성이었고, 90% MIC도 128 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 매우 높았다. 이것은 57.0-87.7%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적과 [19-21,29,30] 유사하거나 다소 높았다.

국내외적으로 내성율이 차이가 나는 이유로서는 국가나 지역별로 항균제 선택의 선호도가 달라서 지역별 항균제 감수성의 차이가 있는 것으로 사료된다 [11-13,25]. 이러한 사실은 지역사회별로 항균제 감수성의 최근 양상을 정기적으로 조사하여 그 지역에 적합한 항균제 정보를 임상 의들에게 제공함으로써 감염병 치료에 큰 도움을 줄 수 있음을 시사한다 [13,20,25].

Table 5. Isolation frequencies of multidrug resistant MRSA^a and MSSA^b

M R S A ^a			M S S A ^b		
No. of resistant drugs	No. (%) of resistant strains	Cumulative percentage of multidrug resistant strains	No. of resistant drugs	No. (%) of resistant strains	Cumulative percentage of multidrug resistant strains
28	13 (13.8)	13.8	18	2 (3.2)	3.2
27	21 (22.3)	36.1	17	3 (4.8)	8.0
26	7 (7.4)	43.5	16	6 (9.7)	17.7
25	14 (14.9)	58.4	14-15	5 (8.1)	25.8
24	12 (12.8)	71.2	13	5 (8.1)	33.8
23	10 (10.6)	81.8	12	5 (8.1)	41.9
22	2 (2.1)	83.9	11	7 (11.3)	53.2
21	7 (7.4)	91.4	10	5 (8.1)	61.3
20	4 (4.3)	95.7	9	7 (11.3)	72.6
18	2 (2.1)	97.9	6-8	10 (16.1)	88.7
13	2 (2.1)	100	2-5	7 (11.3)	100
Total	94			62	

a; MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. b; MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*.

MRSA에 의한 다약제 내성은 감염병 치료에 있어서 적절한 항균제 선택에 어려움을 초래하게 하며 환자의 사망률을 높이는 요인으로 작용할 뿐 아니라 치료기간 연장과 의료비 증가의 주된 원인으로도 간주되고 있다[2,8-10]. 이 연구에서도 MRSA의 다약제 내성 빈도는 매우 높았는데, 58.4%의 균이 β -lactam계, carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 등을 포함하는 25종 이상의 항균제에 동시 내성이었고, 91.4%의 균이 21종 이상의 항균제에 동시 내성이었으며, 모든 MRSA가 적어도 13종 이상의 항균제에 동시내성이었다.

MRSA가 다약제 내성을 가지게 되는 기전으로는 MRSA의 *mecA* 유전자가 PBP2a transpeptidase를 산생시켜 methicillin 등의 β -lactamase 내성 항균제가 목표에 결합하지 못하게 함으로써 내성을 가지게 될 뿐 아니라, *mecA*가 위치해있는 SCC*mec* 유전자단위와 aminoglycoside 변형효소인 AME 유전자가 연관되어 근접해있어서 동시에 발현되기 때

문에 aminoglycoside에 대한 내성도 함께 나타나게 되는 것으로 생각되고 있다[4,31]. 아울러 topoisomerase 유전자의 돌연변이 및 plasmid에 의한 내성 획득으로 quinolone에 대한 내성도 함께 갖게 되는 것으로 추측되고 있으며[4,32,33], 향후 MRSA의 다약제 내성 획득기전 연구를 통하여 내성 확산을 방지하거나 최소화할 수 있는 대책의 수립이 필요할 것으로 사료된다[4,32].

MSSA는 oxacillin, cefoxitin, cefepime, imipenem, meropenem, vancomycin, linezolid, teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, rifampin, doxycycline, cefazolin, cefaclor, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime 및 ceftriaxone에도 1.6-9.7%의 균만 내성을 나타내어서, 이들 항균제의 효과가 매우 우수함을 알 수 있었으며, 국내외 다른 연구자들의 보고[28, 30, 31, 34, 35]와 유사하였다. Cotrimoxazole, tetracycline, clindamycin, erythromycin, penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate 및

cephalothin에는 37.1–85.5%가 내성이었는데, 이것은 0–34.7%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적[28, 30, 31, 34, 35]에 비해 내성율이 높았고, 일반적인 기대보다는 항균효과가 높지 않을 수 있음을 알 수 있었다.

MSSA의 fluoroquinolone계 항균제 및 gentamicin에 대한 내성율은 71.0–80.6%로 높았고, 90% MIC도 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 높았다. 이것은 1.7–23.6%의 내성율을 보고한 국내외 연구자들의 성적[28, 30, 31, 35]에 비해 내성율이 매우 높았고, 지역별 및 1, 2, 3차 의료기관 등급별 내성율의 차이가 심함을 알 수 있었다[11–13,31]. 그리고 이 약제들은 투약 전에 반드시 항균제 감수성 검사를 시행 후 그 결과에 따라 소수의 약제에서만 제한된 항균효과를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

이 연구를 통해 MRSA 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 vancomycin, linezolid, teicoplanin, chloramphenicol 및 rifampin이 가장 우수하며, doxycycline, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole이 비교적 양호함을 알 수 있었다. 그러나 ciprofloxacin을 포함한 fluoroquinolone 계열의 항균제와, amikacin, gentamicin 등의 aminoglycoside계 항균제들은 내성율이 높아서 MRSA 감염의 치료에 큰 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료되며, 투약 전 항균제 감수성검사 실시가 요망된다.

MSSA는 다양한 항균제에 감수성이 높아서 치료제를 선별하기에 용이할 것으로 판단되며, MSSA 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 oxacillin, cefoxitin, cefepime, imipenem, meropenem, vancomycin, linezolid, teicoplanin, chloramphenicol 및 rifampin이 가장 우수하며, doxycycline, cefazolin, cefaclor, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime 및 ceftriaxone도 좋은 효과를 낼 것으로 사료된다.

요약

병원감염의 대표적인 원인균인 MRSA의 유행

정도를 파악하고, MRSA 및 MSSA에 대한 최선의 항균제를 선택할 수 있는 정보를 제공하기 위해 vancomycin, linezolid, teicoplanin, rifampin 및 chloramphenicol을 포함한 각종 항균제에 대한 감수성검사 및 내성양상 분석을 실시하였다.

총 156주의 황색포도알균 중에서 MRSA가 94주(60.3%) 분리되어 유행상태임을 알 수 있었고, MSSA는 62주(39.7%)가 분리되었다. 가검물에서의 MRSA의 분리빈도는 객담에서 36주(38.3%), 창상 가검물 27주(28.7%), catheter tip 12주(12.8%), 혈액 9주(9.6%) 등의 분리율을 보였으며, MSSA는 객담에서 34주(54.8%), 창상 가검물 11주(17.7%), 혈액 7주(11.3%) 등의 분리율을 보였다.

MRSA는 vancomycin, linezolid, teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, 90% MIC는 4–16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았다. rifampin에는 2.1%만이 내성이었으며, doxycycline, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 40.4–56.4%가 내성이었다. tetracycline과 clindamycin에는 70.2–76.6%가 내성이었으며, erythromycin에는 모든 균이 내성이었다. 90% MIC는 rifampin 및 doxycycline에는 각각 2 및 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았고, tetracycline, erythromycin, clindamycin, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 64–512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 높았다.

MRSA의 aminoglycoside계열 및 fluoroquinolone 계열 항균제에 대한 내성율은 아주 높았는데, amikacin에는 67%가 내성이었고, gentamicin에는 91.5%가 내성이었으며, 90% MIC도 512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다. Levofloxacin에는 80.9%가 내성이었고, 기타 fluoroquinolone들에는 95.7–100%가 내성이었으며, 90% MIC도 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 매우 높았다.

MRSA의 다약제 내성 빈도는 매우 높았는데, 58.4%의 균이 25종 이상의 항균제에 동시내성이었고, 91.4%의 균이 21종 이상의 항균제에 동시내성이었으며, MRSA 모두가 적어도 13종 이상의 항균제에 동시내성이었다.

MSSA는 oxacillin, cefoxitin, cefepime, imipenem, meropenem, vancomycin, linezolid,

teicoplanin 및 chloramphenicol에는 내성균이 없었고, rifampin, doxycycline, cefazolin, cefaclor, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime 및 ceftriaxone에도 1.6-9.7%의 균만 내성을 나타내었으며, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole에는 각각 38.7 및 37.1%가 내성이었다. Tetracycline, clindamycin, penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate 및 cephalothin에는 41.9-64.5%가 내성을 나타내었으며, erythromycin에는 85.5%가 내성이었다.

MSSA의 fluoroquinolone계열 항균제에 대한 내성율은 71.0-80.6%로 높았으며, amikacin에는 38.7%가 내성이었고, gentamicin에는 74.2%가 내성이었다.

MSSA의 다약제 내성 빈도는, 53.2%의 균이 11종 이상의 항균제에 동시 내성이었고, 88.7%의 균이 6종 이상의 항균제에 동시 내성이었다.

결론적으로, MRSA는 유행 상태임을 알 수 있었으며, 이에 대한 지속적 감시와 대책 수립이 필요할 것으로 사료된다. 그리고 MRSA 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 vancomycin, linezolid, teicoplanin, chloramphenicol 및 rifampin이 가장 우수하며, doxycycline, sulfisoxazole 및 cotrimoxazole이 비교적 양호함을 알 수 있었다. 그러나 ciprofloxacin을 포함한 fluoroquinolone 계열의 항균제와, amikacin, gentamicin 등의 aminoglycoside계 항균제들은 내성율이 높아서 MRSA 감염의 치료에 큰 효과를 기대하기 어려울 것으로 사료되며, 투약 전 항균제 감수성검사 실시가 요망된다.

MSSA는 다양한 항균제에 감수성이 높아서 치료제를 선별하기에 용이할 것으로 판단되며, MSSA 감염증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있는 항균제는 oxacillin, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, vancomycin, linezolid, teicoplanin, chloramphenicol 및 rifampin이 가장 우수하며, doxycycline, cefazolin, cefaclor, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime 및 ceftriaxone도 좋은 효과를 낼 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Ryan KJ, Ray CG, Ahmad N. *Sherris Medical Microbiology*. 5th ed. New York, McGraw-Hill Co.; 2010, p. 429-42.
2. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;**368**:874-85.
3. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984;**158**:513-6.
4. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p. 1114-45.
5. Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, *et al.* Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:133-9.
6. Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Chun BC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Infect Chemother* 2008;**40**:93-101.
7. 송재훈, 주은정. 항생제 내성의 위기: 현황과 대책. *J Korean Med Assoc* 2010;**53**:999-1005.
8. 김미나. 다제내성균과 의료관련감염. *Hanyang Med Rev* 2011;**31**:141-52.
9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, *et al.* Bad bugs, no drugs: no escape! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:1-12.
10. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2007;**6**:29-40.
11. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY antimicrobial

- surveillance program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:7-13.
12. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**43**:239-43.
 13. Jones RN, Masterton R. Determining the value of antimicrobial surveillance programs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;**41**:171-5.
 14. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p. 390-411.
 15. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC, ASM Press; 2007, p. 1146-92.
 16. CLSI. *Performance Standards for Microbial Susceptibility testing*. 19th informational supplement. Wayne, Pa, CLSI; 2009, M100-S19.
 17. Bartlett JG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Top HIV Med* 2008;**16**(5):151-5.
 18. 최은화. 소아 메타실린내성 황색포도알균 감염증의 임상양상과 치료. *소아감염* 2009;**16**:1-5.
 19. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, et al. KONSAR Group. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. *Yonsei Med J* 2011;**52**:793-802.
 20. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007;**10**:59-69.
 21. Sader HS, Moet GJ, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of daptomycin and comparator agents tested against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: trend analysis of a 6-year period in US medical centers (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;**70**:412-6.
 22. Ionescu R, Mediavilla JR, Chen L, Grigorescu DO, Idomir M, Kreiswirth BN, Roberts RB. Molecular characterization and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* from a multidisciplinary hospital in Romania. *Microb Drug Resist* 2010;**16**(4):263-72.
 23. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;**24**:111-8.
 24. Gales AC, Sader H HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**44**:301-11.
 25. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:7-13.
 26. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**58**:19-26.
 27. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, et al. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;**60**:1108-14.
 28. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the

- bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003-2004). *Int J Antimicrob Agents* 2007;**30**:143-9.
29. Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwartz BS, *et al.* A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:1637-46.
30. Mendes RE, Sader HS, Jones RN. Activity of telavancin and comparator antimicrobial agents tested against *Staphylococcus* spp. isolated from hospitalised patients in Europe (2007-2008). *Int J Antimicrob Agents* 2010;**36**:374-9.
31. Jung YH, Kim KW, Cha JO, Lee KM, Yoo JI, Yoo JS, *et al.* Distribution of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and type staphylococcal chromosomal cassette mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from non-tertiary hospitals. *Infect Chemother* 2008;**40**:32-9.
32. Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 441-508.
33. Bax BD, Chan PF, Eggleston DS, Fosberry A, Gentry DR, Gorrec F, *et al.* Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature* 2010;**466**:935-40.
34. 이선규, 여승근, 홍석민, 심주섭, 홍창기, 이영찬 외. 만성 화농성 중이염의 세균학적 고찰: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*의 검출율 변화. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;**51**:9-15.
35. Dowzicky MJ, Chmelarova E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011;**37**(6):562-6.