

요분리 그람음성간균의 Quinolone계 및 기타 항균제의 내성

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실 및 미생물학교실*

서병욱 · 차영범 · 박철희 · 이성준 · 백원기* · 서성일* · 서민호*

= Abstract =

Antimicrobial Drug Resistance of Gram Negative Bacilli isolated from Urine

Byung Wook Seo, Young Bum Cha, Cheol Hee Park, Sung Jun Lee, Won Ki Baek*,
Seong Il Suh* and Min Ho Suh*

Departments of Urology and Microbiology*, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

One hundred and fifty strains of Gram negative bacilli isolated from urine of patients with urological disease were tested for resistance to antimicrobial drugs including quinolones. *Escherichia coli* (61 strains) was most frequently isolated, and followed by *Klebsiella* spp. (36), *Pseudomonas aeruginosa* (12), and *Proteus* spp. (6) in the decreasing order. New quinolone carboxylic acid compounds, such as enoxacin (Ex), norfloxacin (Nf), ciprofloxacin (Cp), pefloxacin (Pf), and ofloxacin (Of) showed very high antimicrobial activities against the majority of organisms tested except *P. aeruginosa*. In *P. aeruginosa*, all strains were resistant to nalidixic acid, and 25-33% to Ex, Nf, Cp, Pf, and Of. The majority of strains tested were found to be resistant to beta-lactam antibiotics except moxalactam (Mx), aminoglycoside drugs except amikacin (Ak), and other drugs tested such as chloramphenicol, tetracycline, rifampin and etc., but in *P. aeruginosa*, 33-58% were resistant to Mx and Ak. Organisms multiplying resistance to 5 or more drugs were noted in almost all isolates tested. The strain numbers of multiplying resistance to 5 or more drugs were 51 strains (83.6%) of *E. Coli*, 24 strains (66.7%) of *Klebsiella* spp., 10 strains (83.3%) of *P. aeruginosa*, and 5 strains (83.3%) of *Proteus* spp.

Key Words: Gram negative bacilli, Quinolone, Antimicrobial Resistance.

서론

비특이성 요로감염의 원인균으로는 *E. coli*를 비롯하여 *Proteus*, *Klebsiella*, staphylococci, enterococci 등을 들 수 있으며^{1,2)}, 요로감염의 경로로는 상행성, 혈행성, 임파성 그리고 타장기로 부터의 직접전파등이며 비뇨기계의 기계적 장치 또는 배뇨장애 그리고 숙주의 저항 능력의 저하 등이 감염의 주요 원인이 되고 있다²⁻⁴⁾.

요로감염증은 항균제의 개발로 치료가 용이

하지만 항균제의 부적절한 투여, 특히 남용에 따르는 약제내성균의 출현으로 치료에 곤란한 경우가 많다^{5,6)}. 이러한 약제내성균은 특히 각종 항균제가 많이 사용되는 환경, 즉 병원내에서 많이 볼 수 있으며 또한 병원성이 없거나 약한 균도 각종 질병, 기타 신체적 또는 정신적 장애에 의해 저항력이 약해진 사람에게 감염을 일으킬 수가 있는데, 이러한 감염은 주로 병원내에서 이루어짐으로 원내감염이라고 하는데 대표적인 균종으로는 위에서 언급한 것들과 *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* 등을 들 수 있다^{5,7)}. 원내감염을 유발하는 균들의 대부분은 원래부터 각종 항균제에 내성이 강하거나 병원내에서 각종 항균제를 비롯한 소독 약제와 접촉하게 되어 내성을 획득한 것들이 많으며 또

*이 논문은 1990년 계명대학교 율령연구비 및 동산의료원 조사연구비 일부 보조로 이루어졌음.

병원환경내에 널리 분포되어 있어 이러한 균에 의한 원내감염의 경우에는 치료시 주의를 기울여야 한다^{5,6)}. 또 인체주위 특히 대변 중에 상주하는 것이 많아 그 서식위치 등의 관계로 특히 여성에서 요로감염을 일으키는 경우가 많다³⁾.

다약제내성균의 증가로 인해 감염병의 치료시 적절한 항균제의 선택이 무엇보다도 중요하다. 그렇게 하기 위해서는 감염원인균을 신속히 동정하여 항균제감수성검사를 실시하여 감수성인 약제를 선별 투약하는 것이 바람직하지만 현재의 실정상 문제가 많다. 그러므로 과거 또는 최근의 동일 환경이나 지역에서 분리되었던 균들의 항균제 내성양상을 염두에 둘 필요가 있겠다^{2,8)}.

저자는 최근에 요로 감염 질환의 세균뇨에서 분리된 각종 Gram 음성간균을 대상으로 Quinolone계열 항균제를 비롯한 각종 항균제에 대한 감수성검사를 실시하여 내성 양상을 알아 봄으로써, 그리고 이들 균의 각종 항균제에 대한 내성의 정도와 분리빈도를 아는 것은 요로 감염병의 치료와 항균제 선택에 유의한 자료를 제공할 것으로 생각되어 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

균주 : 1989년 계명의대 미생물학교실 및 계명대학교 동산병원 임상세균 검사실에 의뢰된 환자의 뇨에서 분리한 것으로 세균뇨의 규정에 필요한 균의 수가 10^5 /ml 이상인가를 확인한 후, Edward 및 Ewing⁹⁾, Lennette등¹⁰⁾ 그리고 Konemann등¹¹⁾의 방법과 기준을 근거로 생화학적성상을 검사하여 균종을 결정하였다.

항균제 : nalidixic acid (Na), enoxacin (Ex), norfloxacin (Nf), ciprofloxacin (Cf), pefloxacin (Pf), ofloxacin (Of), penicillin G (Pc), ampicillin (Ap), carbenicillin (Cb), cephalothin (Cl), cefamandole (Cf), cefotaxim (Ct), cefoperazone (Cz), moxalactam (Mx), kanamycin (Km), gentamicin (Gm), amikacin (Ak), tobramycin (To), streptomycin (Sm), chloramphenicol (Cm), tetracycline (Tc), sulfisomidine (Su), trimethoprim (Tp), rifampin (Rf)등 22종의 항균제를 균주에 따라 달리하여 사용하였다. 각 항균제는 규정된 용법에 용해시켜 고농도의 용액을 만들어 소분하여 냉동보존하면서 필요시 1개씩 취하여 사용하였다.

항균제감수성검사 : *Proteus*균주의 경우에는

Table 1. Number of strains isolated from urine specimens

Strains	No. (%) strains isolated
<i>E. coli</i>	61(53.1)
<i>K. pneumoniae</i>	29(25.2)
<i>P. aeruginosa</i>	12(10.4)
<i>K. oxytoca</i>	7(6.0)
<i>Proteus</i>	6(5.2)
Total	115(100.0)

미량회석법을 이용하였으며 나머지 균주의 경우에는 한천회석법에 준하여 실시하였다. 정도 관리를 위하여 *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 및 *P. aeruginosa* ATCC 27853을 매 실험시 함께 공시하였다. 내성균의 판정은 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)¹²⁾가 규정한 바에 따랐으며, 정해져 있지않은 항균제의 내성판정은 Lorian 저서¹³⁾등을 참고하였다.

한천회석법 : 검사용배지로는 순차적으로 회석한 소정농도의 항균제가 함유된 Mueller-Hinton (MH) agar배지를 조제하여 4°C 냉장실에 보관하면서 조제후 7일 이내 사용하였다. 공시균을 Tryptic soy broth (TSB)에 접종하여 일주야 배양후 식염수에 100배 희석하여 Steers등¹⁴⁾의 multiple inoculator로 항균제 농도가 낮은 배지부터 접종하여 37°C에서 일주야 배양한 다음, 균발육 유무를 보아 최소발육저지농도 (MIC)를 결정하였다.

미량회석법 : 상세한 검사법은 서등⁹⁾ 및 박등¹⁵⁾이 기술한 바와 같다. 검사용배지로는 MH broth에 0.3% glucose와 0.004% phenol red를 첨가하고 pH를 7.2로 수정한 후 사용하였으며 Dynatech사의 autodilutor를 사용하여 각 항균제가 microdilution용 tray에서 순차적으로 배수회석되도록 하고 여기에 18-24시간 TSB에서 배양한 공시균을 배지에 회석하여 균의 최종농도가 10^6 /ml되도록 접종하였다. 36°C에서 18-24시간 배양후 균발육유무 및 배지의 색깔변화 등을 관찰하여 항균제의 MIC를 측정하였다.

성 적

뇨에서 5종의 총 115주의 gram 음성간균을 분리 동정하였으며 균종 및 분리빈도는 Table

Table 2. Antibacterial activity of drugs to 61 strains of *Escherichia coli* isolated from urine specimens

Drug ^{a)}	No. (%) of resistant strains ^{b)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{c)}			
		Range	50%	90%	
1. Beta-lactam antibiotics					
Pc	58(95.1)	8-	>64	>64	>64
Ap	51(83.6)	<4-	>64	>64	>64
Cl	25(41.0)	<4-	>64	13.1	23.9
Cf	7(11.5)	<4-	>64	<4	20.8
Mx	0(0)	<0.25-	8	<4	<4
2. Quinolones					
Na	3(4.9)	<4-	>64	<4	<4
Ex	1(1.6)	<0.25-	64	<0.25	<0.25
Nf	0(0)	<0.025-	8	<0.25	<0.25
Cp	1(1.6)	<0.25-	4	<0.25	<0.25
Pf	1(1.6)	<0.0625-	32	0.072	0.123
Of	1(1.6)	<0.0625-	8	<0.0625	0.099
3. Aminoglycosides					
Km	30(49.2)	<4-	>64	31.2	>64
Gm	16(26.2)	<2-	>32	<2	>32
Ak	0(0)	<4	<4	<4	<4
Sm	41(67.2)	<4-	>64	38.9	>64
4. Others					
Cm	34(55.7)	<4-	>64	>64	>64
Tc	42(68.8)	<2-	>32	>32	>32
Su	57(93.4)	<256-	>1024	>1024	>1024
Tp	30(49.2)	<2-	>32	<2	>32
Rf	1(1.6)	<4-	>64	6.4	12.3

^{a)} Abbreviation : see text. ^{b)} Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T.
^{c)} 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

1에 나타내었다. *E. coli*가 61주(53.1%)로 분리된 균종의 과반수 이상을 차지하였으며, 그 다음으로는 *Klebsiella pneumoniae*가 29주, *Pseudomonas aeruginosa*가 12주, *K. oxytoca*가 7주, 그리고 *Proteus*가 6주 순의 분리빈도를 나타내었다.

Table 2는 *E. coli* 61주의 quinolone계열 약제를 비롯한 각종 항균제에 대한 내성균수와 MIC범위 그리고 50% 및 90%의 균주를 억제하는 MIC를 나타낸 것이다. Pc, Ap, Cm, Tc 및 Su등의 항균제에는 55.7-95.1%의 높은 내성빈도를 나타내었으며, Cl, Km, Gm 및 Tp등의 항균제에는 26.2-49.2%의 다소 높은 내성빈도를 보였고, Cf에는 11.5%가 내성을 보였다. 그러나 Nf를 비롯한 Na, Ex, Cp, Pf Of등의 quinolone계열 약제, Mx, Ak, 그리고 Rf에는 내성균이 없거나 5% 이하의 아주 낮은 내성빈도를 보였다. MIC범위는 약제에 따라 다소의 차이는 있었는데 상당히 넓었다. 90% MIC를 보면 Na,

Ex, Nf, Cp, Pf, Of, Mx 및 Ak는 $4\mu\text{g/ml}$ 이하로 아주 낮았으나 나머지 약제는 모두 $16->1024\mu\text{g/ml}$ 로 내성균의 판정기준치 보다 훨씬 높았다.

Table 3은 *K. pneumoniae* 29주의 각종 항균제에 대한 내성균의 비율과 내성도를 나타낸 것이다. Quinolone계열의 Na, Nf, Pf 및 Of에는 전균주가 감수성을 나타내어 약효가 가장 우수함을 알 수 있었다. Pc 및 Ap에는 전균주가 내성을 나타내었으며, Cl, Cf, Gm, To, Sm, Cm, Tc, Su 및 Rf에는 34.5-65.5%의 높은 내성을 나타내었으며, Km 및 Tp에는 각 27.6%와 20.7%의 내성을 보였다. Mx에는 2주에서 Ak에는 단지 1주만이 내성을 나타내었다. 50% 및 90% MIC는 내성균이 많은 약제에서는 대체로 높았으나 내성균이 적은 약제에는 낮았는데, Na, Nf, Pf, Of 및 Mx의 90% MIC는 $4\mu\text{g/ml}$ 이하로 아주 낮았으며, 기타 약제는 모두 $32->2048\mu\text{g/ml}$ 로 높았다.

Table 4는 *K. oxytoca* 7주에 대한 각종 항균

Table 3. Antibacterial activity of drugs to 29 strains of *K. pneumoniae* isolated from urine specimens

Drug ^{a)}	No. (%) of resistant strains ^{b)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{c)}			
		Range	50%	90%	
1. Beta-lactam antibiotics					
Pc	29(100)	32-	>256	>256	>256
Ap	29(100)	32-	>256	>256	>256
Cl	12(41.4)	<2-	>256	11	>256
Cf	12(41.4)	<2-	>256	6	198.4
Mx	2(6.9)	<2-	256	<2	<2
2. Quinolones					
Na	0(0)	<2-	16	2.9	3.8
Nf	0(0)	<0.25-	1	<0.25	0.2620
Pf	0(0)	<0.0625-	1	0.095	0.1228
Cf	0(0)	<0.0625-	1	<0.0625	0.1178
3. Aminoglycosides					
Km	8(27.6)	<2-	>256	2.5	>256
Gm	12(41.4)	<1-	>128	<1	>128
Ak	1(3.5)	<2-	64	<2	16.1
To	12(41.4)	<1-	128	1.25	43.7
Sm	12(41.4)	<2-	256	9.3	119.8
4. Others					
Cm	10(34.5)	<2-	>256	3.6	>256
Tc	16(55.2)	<2-	>256	140.8	>256
Su	18(62.1)	32-	>2048	>2048	>2048
Tp	6(20.7)	<1-	>128	<1	>128
Rf	19(65.5)	4-	64	20	30.3

^{a)}Abbreviation : see text. ^{b)} Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T.

^{c)} 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

제의 내성상을 나타낸 것으로 Table 3의 *K. pneumoniae*의 내성상과 마찬가지로 Quinolone 계열의 약제인 Na, Nf, Pf 및 Of에 전 균주가 감수성을 보였으며, 또 beta-Lactam계열의 Cl, Cf 및 Mx에도 전 균주가 감수성을 보였다. Pc 및 Ap에는 전 균주가 내성을 보여 *Klebsiella*에는 약효가 없음을 알 수 있었다. Km, Sm 및 Rf에는 71.4%의 균주가 내성을 보였고, Gm, Ak, To, Cm, Tc 및 Tp에는 1-3주가 내성을 보였다. 90% MIC는 50% MIC에 비해 상당히 높았으며 내성균이 없는 약제는 8 $\mu\text{g/ml}$ 로 낮았으나 그외의 약제는 모두 32->2048 $\mu\text{g/ml}$ 로 상당히 높았다.

Table 5는 *P. aeruginosa* 12주에 대한 내성상으로서 타 균종과는 달리 감수성을 보인 약제는 없었으며 거의 대부분의 항균제에 높은 내성빈도를 보였다. Na, Gm 및 Rf에 전 균주가 내성을 나타내었고, Quinolone계열의 Ex, Nf, Cp, Pf 및 Of에는 3 또는 4주에 내성을 보여 25-33.3%의 내성빈도를 나타내었으며, beta-

lactam계열의 Cb, Ct, Cz 및 Mx에는 33.3-75% 균주가 내성을 보였다. Ak에는 58.3% 그리고 To에는 83.3%의 내성빈도를 보였다. 90% MIC를 보면 50% MIC에 비해 상당히 높았으며, 거의 대부분의 항균제에서 실험최고농도 이상을 나타내어 내성균의 판정기준치보다 훨씬 높았다.

Table 6은 *Proteus* 균종 6주에 대한 내성상을 나타낸 것으로 Quinolone계열의 Ex, Nf, Cp, Pf 및 Of와 beta-lactam계열의 Ct 및 Mx에는 전 균주가 감수성을 나타내었고, Na, Cf, To 및 Cm에는 1-2주가 내성을 보였고, Sm과 Su에는 전 균주가 내성을 보였다. 그외의 약제에서는 3-5주가 내성을 나타내었다. 전 균주가 감수성을 보인 약제의 90% MIC는 아주 낮았으며 기타 약제의 90% MIC는 16->1024 $\mu\text{g/ml}$ 로 높았다.

Table 7는 요분리 Gram 음성간균의 다약제 내성의 양상을 본 것인데, 분리균종의 거의 대부분에서 2종 이상의 항균제에 중복내성을 보였으며, *E. coli*의 경우는 최고 12종 항균제에

Table 4. Antibacterial activity of drugs to 7 strains of *K. oxytoca* isolated from urine specimens

Drug ^{a)}	No. (%) of resistant strains ^{b)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{c)}			
		Range	50%	90%	
1. Beta-lactam antibiotics					
Pc	7(100)	32-	>256	96	>256
Ap	7(100)	64-	>256	192	>256
Cl	0(0)	<2-	8	2.3	5.2
Cf	0(0)	<2		<2	<2
Mx	0(0)	<2		<2	<2
2. Quinolones					
Na	0(0)	<2-	4	<2	2.6
Nf	0(0)		<0.25	<0.25	<0.25
Pf	0(0)		0.125	0.0938	0.1188
Of	0(0)		<0.0625-0.125	<0.0625	0.1031
3. Aminoglycosides					
Km	5(71.4)	<2-	>256	80	>256
Gm	1(14.3)	<1-	64	<1	41.6
Ak	2(28.6)	<2-	64	<2	52.8
To	3(42.9)	<1-	32	1.5	28.3
Sm	5(71.4)	<2-	>256	28	166.4
4. Others					
Cm	1(14.3)	<2-	>256	<2	166.4
Tc	2(28.6)	<2-	128	<2	105.6
Su	4(57.1)	64-	>2048	<2048	>2048
Tp	2(28.6)	<1-	>128	<1	>128
Rf	5(71.4)	4-	32	20.8	29.8

^{a)}Abbreviation : see text. ^{b)}Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T. ^{c)}50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

중복내성을, *K. pneumoniae*는 13종, *K. oxytoca*는 11종, *P. aeruginosa*는 14종 그리고 *Proteus*는 11종 항균제에 중복내성을 나타내는 균주가 있었다. *E. coli*의 경우는 7종 및 8종 항균제에 동시에 내성을 보이는 균주가 각각 13주 및 10주로 가장 많았으며, *K. pneumoniae*는 9종 항균제에 5주, *P. aeruginosa*는 7종에 4주로 가장 많았다. *K. oxytoca* 및 *Proteus*의 경우는 균수가 적어서 확인하기 어려우나 전 균주가 3종 또는 4종 이상의 항균제에 중복내성을 보였다.

고 찰

요로감염은 각종 세균에 의해 유발되는데 이 중에 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 등의 장내세균에 의한 경우를 가장 흔히 볼 수 있으며 *Pseudomonas* 등도 원인균으로 자주 분리되고 있다^{1,2,5}. 우리나라에서 요로감염의 분리빈도를 보면 최등²⁾, 서등³⁾, 이등¹⁶⁾은 *E. coli*가 가장 흔히 분리됨을 보고하였는데 본실험의 경우도 *E. coli*가 가장

흔히 분리됨을 보고하였는데 본실험의 경우도 *E. coli*가 총 115주 중 63주, 즉 53.1%를 차지하여 분리균의 과반수 이상을 차지하여 *E. coli*에 의한 요로감염이 가장 흔함을 알 수 있었고, 그 다음으로 *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 등의 순으로 분리 빈도를 보여 서등³⁾, 최등²⁾의 보고와 일치하였다.

요로유치카테터를 장기간 설치한 환자의 경우에 요로감염증이 빈발하는데 이는 대부분의 경우가 원내감염에 의해 유발된다^{3,4,17)}. 이러한 원내감염에 의한 요로감염증은 다약제내성균에 의한 경우가 많아 원인균의 정확한 동정과 아울러 적절한 항균제의 선택이 요구되는데 이러한 조건이 만족되지 않는 경우의 항균제 선택은 반드시 최근의 역학자료에 근거를 두어야 한다. 예전부터 요로감염증의 치료약제로 사용되어온 Na를 비롯하여 최근에 개발된 DNA복제의 필수효소인 DNA gyrase의 활성을 저해하는 약제인 Quinolone carboxylic acid 유도체가 요로감염증의 치료에 많은 도움을 주고 있

Table 5. Antibacterial activity of drugs to 7 strains of *P. aeruginosa* isolated from urine specimens

Drug ^{a)}	No. (%) of resistant strains ^{b)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{c)}			
		Range	50%	90%	
1. Beta-lactam antibiotics					
Cb	9(75.0)	64 -	>512	>512	>512
Ct	6(50.0)	16 -	>128	16	>128
Cz	8(66.6)	<2 -	>128	128	>128
Mx	4(33.3)	16 -	>128	16	115.2
2. Quinolones					
Na	12(100)		>64	>64	>64
Ex	4(33.3)	1 -	>64	1.6	>64
Nf	3(25.0)	0.5 -	>64	0.66	>64
Cp	4(33.3)	<0.25 -	64	0.375	30.4
Pf	4(33.3)	1 -	32	1.833	>32
Of	4(33.3)	1 -	32	1.75	>32
3. Aminoglycosides					
Gm	12(100)	16 -	>32	>32	>32
Ak	7(58.3)	<4 -	>64	>64	>64
To	10(83.3)	<2 -	>32	>32	>32
4. Others					
Rf	12(100)	32 -	64	32	51.2

^{a)}Abbreviation : see text. ^{b)}Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T.

^{c)}50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

다. 그러나 약효의 우수성만 믿고 남용한다면 내성균증가는 말할 것도 없고, 또 새로운 항균제의 개발이 이루어져야 함으로 이에 따르는 환자의 부담은 가중될 것이다⁸⁾.

본 실험에서는 최근에 요로감염을 유발한 원인균 중 Gram 음성간균을 대상으로 quinolone 계열에 약제를 비롯하여 각종 항균제에 대해 감수성검사를 실시하였다. Quinolone 계열 항균제에 있어서는 *P. aeruginosa*를 제외한 분리균종에서 아주 높은 항균력을 나타내었는데 *E. coli*의 경우에 있어서는 1.6-4.9%의 내성을 나타내었고, *Klebsiella*의 경우는 전 균주가 감수성을 보였고, *Proteus*에 있어서는 균주가 적어 단정하기는 어려우나 Na에 1주만 내성을 나타내었을 뿐 그외의 quinolone 계열 약제에 전 균주가 감수성을 보여 요로감염의 효과적인 치료 약제로 생각된다. 그러나 *P. aeruginosa*의 경우에 있어서는 Na에는 전 균주가 내성을 나타내었다. Ex, Nf, Cp, Pf, 그리고 Of에는 25-33%의 내성을 보여 과거의 서동⁹⁾의 보고와 비슷한 내성상을 보였다. 균의 내성화 정도를 실질적으로 파악할 수 있는 percent MIC (% MIC), 특히 90%의 균주의 성장을 억제시킬 수 있는 농도인 90% MIC 성적도 *P. aeruginosa*의 경우

는 실험최고농도 이상을 나타내어 내성평정기준치보다 훨씬 높아 내성의 정도가 심각하였으나, *E. coli*를 비롯한 기타균종의 경우는 실험최소농도가 1-4 $\mu\text{g/ml}$ 로 상당히 낮아 약효가 우수함을 확인할 수 있었다. Chin과 Neu²²⁾, Muijens등²³⁾, Wolfson과 Hooper²⁴⁾, Barry등²⁵⁾ 그리고 Caeken-berghe 및 Pattyn²⁶⁾은 quinolone 계열 약제의 90% MIC가 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 아주 낮음을 보고하여 본실험의 성적과 유사하였다. Cp의 50 및 90% MIC의 농도가 Nf를 비롯한 quinolone 계열 약제에 비해 낮아 Cp가 기타 quinolone 계열 약제에 비해 항균력이 높음을 알 수 있었는데 이는 서동⁹⁾, Fass¹⁹⁾, Wolfson 및 Hooper²⁴⁾의 보고와 일치한다. 그러나 quinolone 계열 약제 중 오래전 부터 사용되어 온 Na의 90% MIC가 가장 높았는데 이는 사용빈도에 따른 내성균의 증가를 시사한다고 할 수 있겠다³⁾.

Beta-lactam 계열 약제에 대한 내성상을 보면 제 3세대 cephalosporin인 Mx에는 거의 대부분의 분리균주에서 감수성을 보였으나 *P. aeruginosa*의 경우는 33.3%로 높았다. Pc 및 AP에는 거의 대부분의 분리균주에서 내성을 보였고, 이외의 beta-lactam 계열 약제에도 *K. oxytoca*를 제외하고는 높은 내성도를 보여 장내세

Table 6. Antibacterial activity of drugs to 6 strains of *Proteus* species isolated from urine specimens by microdilution antimicrobial susceptibility method^{a)}

Drug ^{b)}	No. (%) of resistant strains ^{c)}	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{d)}			
		Range		50%	90%
1. Beta-lactam antibiotics					
Ap	4(66.6)	<4-	>128	>128	>128
Cb	4(66.6)	<8-	>512	384	>512
Cl	3(50.0)	<2-	>128	16	>128
Cf	1(16.6)	<2-	>128	<2	>128
Ct	0(0)	<2		<2	<2
Mx	0(0)	<1		<1	<1
2. Quinolones					
Na	1(16.6)	<2-	32	6	22.4
Ex	0(0)		<0.25	<0.25	<0.25
Nf	0(0)		<0.25	<0.25	<0.25
Cp	0(0)		<0.25	<0.25	<0.25
Pf	0(0)		0.125-0.25	0.175	0.235
Of	0(0)		0.0625-0.125	0.09375	0.11875
3. Aminoglycosides					
Kim	4(66.6)	8-	>128	>128	>128
Gm	3(50.0)	<1-	>64	2	>64
Ak	0(0)	<1-	16	10	14.8
To	1(16.6)	<1-	32	2	14.4
Sm	6(100)	32-	>128	64	>128
4. Others					
Cm	2(33.3)	4-	32	8	27.2
Tc	5(83.3)	8-	129	53.3	108.8
Su	6(100)		>1024	>1024	>1024
Tp	4(66.6)	2-	>64	4	>64

^{a)} Media used: MH broth incorporated with glucose 0.3% and phenol red 0.004%. ^{b)} Abbreviation: see text. ^{c)} Criteria of resistance were determined as described in NCCLS M7-T. ^{d)} 50% and 90% are MICs required to inhibit 50 and 90% of the strains, respectively.

균 등에 의한 요로감염시 부적절한 치료가 야기될 수 있음을 시사하였고, 또한 90% MIC도 내성판정기준치 보다 훨씬 높아 약제내성화가 심각함을 알 수 있었다. Chin 및 Neu²²⁾, 서동⁸⁾, King^{등²³⁾}도 Nf, Mx 등의 90% MIC는 상당히 낮았지만 Ap등은 실험최고농도 이상을 보였다고 보고하였다. Aminoglycoside (Ag) 계열의 약제에 대한 내성정도는 AG-modifying enzyme을 생성하는 균주의 증가로 인해 내성화의 정도가 심화되고 있는 실정이다^{28,29)}. 본실험의 결과 AG-modifying enzyme에 의한 불활성화에 다소 저항을 가지는 Ak²⁸⁾를 제외한 나머지 약제의 대부분에서 아주 높은 내성빈도를 보였는데, *K. oxytoca* 및 *P. aeruginosa*의 경우는 Ak에도 28.6-58.3%의 내성빈도를 보였다. 이 성적은 최등²⁾, 서동⁸⁾의 보고에 비해 다소 높은 내성도를 보여 해가 거듭할 수록 내성균의 증가

를 시사하였다. 그외에 흔히 사용하고 있는 Cm, Tc, Su등의 약제에 대한 내성도를 보면 거의 대부분의 분리 균주에서 높은 내성을 나타내어 Pc, Ap, 그리고 Gm등을 비롯한 높은 내성빈도를 보인 항균제와 마찬가지로 90% MIC가 실험최고농도 이상을 보여 내성화의 심각성을 나타내었다.

분리균종 중 특히 *P. aeruginosa*만이 본 실험에 사용한 항균제 전부에 높은 내성도를 보여 *P. aeruginosa*에 의한 요로감염증시 항균제의 선택이 상당히 어렵다고 생각되며 타 균종에서는 상당히 높은 감수성을 보인 quinolone 계열 약제에도 25-100%의 높은 내성을 나타내었고, 또 90% MIC도 내성판정기준치보다 훨씬 높아 내성균은 말할 것도 없고 감수성인 균들도 MIC에 있어서는 매우 높음을 시사하는 것이다. 즉 MIC가 질적으로는 감수성이지만 양적

Table 7. Distribution of multiple drug resistance of organisms tested

Multiplicity of drug resistance	<i>E. coli</i> (61) ^{a)}	<i>K. pneumoniae</i> (29)	<i>K. oxytoca</i> (7)	<i>P. aeruginosa</i> (12)	<i>Proteus</i> (6)
14	0	0	0	1	0
13	0	1	0	3	0
12	1	3	0	0	0
11	0	2	1	0	1
10	5	0	0	0	1
9	6	5	0	0	0
8	10	2	2	0	1
7	13	1	1	4	1
6	7	3	0	2	0
5	9	3	0	0	1
4	4	0	1	0	1
3	2	6	2	2	0
2	1	3	0	0	0
1	1	0	0	0	0
0	2	0	0	0	0

^{a)} No. of strains in parenthesis.

으로는 거의 내성균에 접근해 있다는 것이다⁶⁾.

Gram음성 간균은 다약제에 중복내성을 보이는 경우를 자주 볼 수 있는데 그 기전은 염색체의 돌연변이나 항균제 내성과 관련된 plasmid의 획득에 의함이 알려져 있는데^{6, 30, 31)} 이러한 다약제 내성균에 의한 감염병의 경우에는 치료 약제의 선택이 더욱 어렵다. 그러므로 항균제 감수성검사의 필요성이 더욱 절실한 실정이다. 본 실험의 결과 *E. coli*의 경우는 51주에서 5-12종의 항균제에 중복내성을 보였으며, *K. pneumoniae*는 2-13종 항균제에, *K. oxytoca*는 3-11종, *P. aeruginosa*는 3-14종, 그리고 *Proteus*는 4-11종의 항균제에 중복내성을 보였으며 *E. coli*의 경우는 7종 항균제에 동시에 내성을 가지는 것이 13주로서 가장 많았다. 이러한 다약제내성균의 빈도는 점차 증가 추세에 있는데 이는 항균제의 무분별한 투여, 특히 남용의 결과로 생각되며 다약제 내성균에 의한 감염병의 치료를 위해서는 먼저 감수성인 항균제를 선별하여야 하며 이렇게 함으로서 남용에 따르는 다약제내성균의 출현을 막아야 하겠다.

요 약

1989년 1월에서 12월 사이에 요로감염증 환자로 부터 분리한 그람음성 간균을 대상으로 적절한 항균제의 선별을 위하여 균종에 따라

항균제를 달리하여 항균제감수성검사를 시행하였다.

총 115주가 분리되었는데 이 중에 *Escherichia coli*가 61주로 가장 많았고, *Klebsiella* (36주), *Pseudomonas* (12주), *Proteus* (6주)순의 빈도를 보였다.

Quinolone계열의 약제에는 *P. aeruginosa*를 제외하고는 분리균의 대부분에서 높은 감수성을 보였으며 MIC도 상당히 낮았다. Nalidixic acid에는 *E. coli*는 3주(4.9%)에서, *Proteus*는 1주(16.6%)에서 내성을 보였고. *P. aeruginosa*는 전 균주가 내성을 보였으나 *Klebsiella*는 모두 감수성을 보였다. Enoxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin 및 pefloxacin에는 *P. aeruginosa*는 25-33.3%의 내성빈도를 보였으나, *E. coli*는 0-1.6%로 아주 낮았으며 그리고 *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 및 *Proteus*에서는 전 균주가 감수성을 보였다.

β -Lactam계열 약제에는 분리균의 대부분에서 높은 내성을 보였는데, *E. coli*에는 moxalactam (Mx), *K. oxytoca*에는 cephalothin (Cl), cefamandole (Cf), Mx, 그리고 *Proteus*에는 cefotaxime에 대한 내성균은 없었고, *K. pneumoniae*는 Mx에 2주가 내성을 보였다. Aminoglycoside (AGS)계열의 약제에는 *K. oxytoca*와 *P. aeruginosa*에서 amikacin (Ak)에 각각 28.6%, 58.3%의 높은 내성을 보였으나, 그외의 균종

에서는 내성균이 없거나 1주 이었다. Ak를 제외한 AGS항균제에는 대부분의 균주에서 높은 내성을 보였다. Chloramphenicol, tetracycline, sulfisomidine 및 trimethoprim등을 비롯한 상용 항균제에 대해서는 대다수의 균에서 높은 내성을 나타내었으며, *E. coli*의 경우는 rifampin (Rf)에 단 1주(1.6%)만이 내성을 보였으나 그 외의 균종에서는 65.5-100%에서 내성을 나타내었다.

균 내성화정도를 실질적으로 파악할 수 있는 90% MIC 성적을 보면 거의 대부분의 균종에서 quinolone계 항균제를 비롯하여 Cl, Cf, Mx, Ak 및 Rf 등은 낮았으나, 나머지 약제들의 대부분은 최고실험농도 이상을 나타내어 내성판 정기준치보다 훨씬 높았다.

다약제내성은 *E. coli*의 경우 51주에서 5-12종 항균제에 중복내성을 보였으며, *K. pneumoniae*는 2-13종, *K. oxytoca*는 3-11종, *P. aeruginosa*는 3-14종 그리고 *Proteus*는 4-11종의 항균제에 다약제 내성을 보여 중복내성정도가 심각함을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Zwadyk, P.: *Opportunistic enterobacteriaceae*. In: *Zinsser's Microbiology, 19th ed. Edited by Joklik, W.K., Willett, H.P., Amos, D.B. and Wilfert, C.M. Norwalk: Appleton and Lange, chapter 36, pp. 464-472, 1988.*
- 2) 최경진, 이윤희, 서민호, 조동택: 노에서 분리된 Gram음성균의 분포 및 항균제 내성. 대한화학요법학회지, 2: 124-133, 1984.
- 3) Meares, E.M., Jr.: *Nonspecific infection of the genitourinary tract*. In: *Smith's General Urology, 12th ed. Edited by Tanagho, E.A. and McAninch, J.W. Norwalk: Appleton & Lange, chapter 12, pp. 196-245, 1988.*
- 4) Dealler, S.F., Hawkey, P.M. and Millar, M. R.: *Enzymatic degradation of urine indoxyl sulfate by Providencia stuartii and Klebsiella pneumoniae cause the purple urine bag syndrome*. *J. Clin. Microbiol.*, 26: 2152-2156, 1988.
- 5) Ma, M.Y., Goldstein, E.J., Friedman, M.H., Anderson, M.S. and Mulligan, M.E.: *Resistance of Gram-negative bacilli as related to hospital use of antimicrobial agents*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24: 347-352, 1983.
- 6) 하경임, 서성일, 박종욱, 서민호: 대장균의 R plasmid의 특징과 항균제 내성. 대한미생물학회지, 25: 19-26, 1990.
- 7) Root, R.K.: *The compromised host*. In *Cecil's Textbook of Medicine, 18th ed. Edited by Wynn-garden, J.B. and Smith, L.H. Philadelphia: W.B. Saunders Co., Vol. 2, chapter 258, pp. 1529-1538, 1988.*
- 8) 서성일, 박종욱, 전도기: 임상가검물에서 분리한 각종세균의 항균제 내성. 대한미생물학회지, 22: 283-294, 1987.
- 9) Ewing, W.H.: *The genus shigella*. In: *Edwards and Ewing's Identification of Enterobacteriaceae, 4th ed. Edited by Ewing, W.H. New York: Elsevier Science Publ Co., chapter 7, pp. 135-172, 1972.*
- 10) Kelly, M.T., Brenner, D.J. and Farmer, J.J.: *Enterobacteriaceae*. In: *Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Edited by Lennette, E.H., Ballows, A., Hausler, W.J., Jr. and Shadomy, H.J. Washington D.C.: American Society for Microbiology, chapter 24, pp. 263-277, 1985.*
- 11) Dowell, V.R., Jr.: *The enterobacteriaceae*. In: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 3rd ed. Edited by Koneman, E.W., Allen, S.D., Dowell, V.R., Jr., Janda, W.M., Sommers, H.M. and Winn, W.C., Jr. Philadelphia: J.B. Lippincott co., chapter 3, pp. 89-242, 1988.*
- 12) Thornsberry, C.: *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. *National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, pp 31-91, 1983.*
- 13) Barry, A.L.: *Procedure for testing antimicrobial agents in agar media*. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine, 2nd ed. Edited by Lorian, V. Baltimore: Williams and Wilkins, chapter 1, pp. 1-26, 1986.*
- 14) Steers, E., Plotz, E.L. and Graves, B.S.: *Inocular replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics*. *Antibiot. Agents Chemother.*, 9: 307-311, 1959.
- 15) 박종욱, 서성일, 전도기: 미량희석법을 이용한 항균제감수성검사, 대한미생물학회지, 23: 195-205, 1988.
- 16) 이경섭, 서성일, 박종욱, 서민호, 이성준:

- 요 분리 그람음성균의 병원성과 항균제내성. 대한비뇨기과학회지, 3:407-415, 1990.
- 17) Bush, I.M., Orkin, L.A. and Winter, J.L.: *An eleven year study of urinary bacterial cultures in a total in-patient hospital population. J. Urol.*, 94:168-171, 1965.
 - 18) Bavernfeind, A. and Petermuller, C.: *In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. Eur. J. Clin. Microbiol.*, 2:111-115, 1983.
 - 19) Fass, R.J.: *In vitro activity of ciprofloxacin (Bay O 9867). Antimicrob. Agents Chemother.*, 24:563-574, 1983.
 - 20) Neu, H.C. and Labthavikul, P.: *In vitro activity of norfloxacin, a quinolonecarboxylic acid, compared with that of a β -lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. Antimicrob. Agents Chemother.*, 22:23-27, 1982.
 - 21) Wise, R., Andrews, J.M. and Edwards, L.J.: *In vitro activity of Bay 09867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother.*, 23:559-564, 1983.
 - 22) Chin, Nai-Xun and Neu, H.C.: *In vitro activity of enoxacin, a quinolone carboxylic acid, compared with those of norfloxacin, new β -lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. Antimicrob. Agents Chemother.*, 24:754-764, 1983.
 - 23) Muytjens, H.L., Joke van der Ros-van de Repe and Gerben van Veldhuizen: *Comparative activities of ciprofloxacin (Bay O 9867), norfloxacin, pipemidic acid, and nalidixic acid. Antimicrob. Agents Chemother.*, 24:302-304, 1983.
 - 24) Wolfson, J.S. and Hooper, D.C.: *The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. Antimicrob. Agents Chemother.*, 28:581-586, 1985.
 - 25) Barry, A.L., Jones, R.N., Thornsberry, C., Ayers, L.W., Gerlach, E.H. and Sommers, H.M.: *Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin, and nalidixic acid. Antimicrob. Agents Chemother.*, 25:633-637, 1984.
 - 26) D.L. van Caekenberghe and Pattyn, S.R.: *In vitro activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinolone derivatives. Antimicrob. Agents Chemother.*, 25:518-521, 1984.
 - 27) King, A., Warren, C., Shannon, K. and Phillips, I.: *In vitro antibacterial activity of norfloxacin (MK-0336). Antimicrob. Agents Chemother.*, 21:604-607, 1982.
 - 28) Neieu, G.T.V., Goldstein, F.W., Pinto, M.E., Acar, J.F. and Collatz, E.C.: *Transfer of amikacin resistance by closely related plasmids in members of the family Enterobacteriaceae isolated in Chile. Antimicrob. Agents Chemother.*, 29:833-837, 1986.
 - 29) Woloj, M., Tolmaski, M.E., Roberts, M.C. and Corosa, J.H.: *Plasmid-encoded amikacin resistance in multiresistant strains of Klebsiella pneumoniae isolated from neonates with meningitis. Antimicrob. Agents Chemother.*, 29:315-319, 1986.
 - 30) Farrar, W.E., Jr.: *Antibiotic resistance in intestinal bacteria. Clin. Gastroent.*, 8:803-826, 1976.
 - 31) 서민호, 설성용, 조동택, 전도기: *Shigella의 R plasmid의 특성과 항균제내성의 본태. 대한화학요법학회지*, 2:97-114, 1984.