

우리나라에서 항균제 내성

울산대학교 의과대학 내과학교실

우준희 · 류지소

Antimicrobial resistance in Korea

Jun Hee Woo, M.D. PhD. and Jiso Ryu M.D, PhD.

*Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

우리나라의 세균의 항생제 내성문제는 전세계에서 가장 심각하다는 사실은 이미 잘 알려진 사실이다. 왜 이렇게 되었는지는 지금 논란하러 하지 않고 어느 정도로 심각한지에 대해서 기술하려고 한다.

1960년도 초에 흔히 내성문제는 성병(임질)에 대해서 미균 부대주위에서 자주 논란이 되었지 일반 세균에 대해서는 거론되지 않았다. 아마 사용하던 항생제도 별로 없었고, 병원의 수도 많지 않아서 병원 감염에 대한 개념도 별로 없었던 것 같다. 그후 알려진 것이 결핵균의 내성균으로 항결핵제의 내성이 많이 퍼져 있다고 알려져서 그에 대한 대책이 결핵협회에서 수립되기도 했다. 아시아게임이 개최되던 1986년에 메티실린 내성 포도상구균(MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)의 문제가 크게 부각되기 시작해서 감염학회나 세미나에서 토론되고 그에 따를 vancomycin의 사용이 급증하게 되었다.

그람 음성세균의 내성은 항상 존재해 왔기 때문에 항생제 감수성 검사에 따라서 항생제를 선택하는 것이 통상적인 것으로 되어 있었다. 그러나 이전에는 여러 가지 항생제에 감수성을 보이던 그람음성균도 고도의 내성을 나타내서 단 한가지 항생제에만 감수성을 보이는 사례가 늘고 있는 실정이다.

저자의 경험으로 gentamicin이 임상에 사용되기 시작한 지 얼마 안되는 시기인 1973년에도 이 항균제에 내성을 보이는 세균으로 감염된 환자가 있으면 진단하고 보조요법을 해주면서 기다리는 수 밖에 없던 적이 자주 있

었다. 그후 여러 가지 항균제가 개발되어서 우리가 모든 감염을 치료 할 수 있다고 믿었는데 지금은 그 양상이 급격하게 변하고 있는 실정이다. 특히 최근에 출현한 반코마이신 내성 장구균(VRE; Vancomycin Resistant Enterococci), 반코마이신 내성 포도상구균(VRSA; Vancomycin Resistant *Staphylococcus Aureus*)가 그 대표적인 예로써 이러한 세균을 죽일 수 있는 항균제는 아직 우리가 가지지 못한 실정이다. 앞으로 곧 효과 있는 항균제가 개발되어 임상에 사용될 것을 고대한다.

항균제 내성균의 우리나라에서의 실태를 국내에 보고된 연구를 기본으로 하여 기술하려한다. 이러한 자료에 입각해서 항생제의 경험적 선택에 도움이 되리라 생각하기 때문이다. 우리나라의 항생제 감수성 검사는 1980년도 후반에 가서야 일반화 하였기 때문에 여기에 인용된 문헌들은 대부분이 1990년도에 보고된 것이다. 임상적으로 중요한 세균들을 그람양성, 그람 음성균 그리고 혐기성세균으로 나누어서 중요한 보고 논문을 선택 인용하여 정리하였다.

균종별 항균제 내성

1. 그람양성균

1) 포도상구균 *Staphylococcus aureus*

이 세균은 입원환자에서의 분리 빈도가 높은 중요한 병원균이다. 특히 MRSA가 대부분이기 때문에 병원 감염에서 가장 중요한 위치를 차지하고 있다. Penicillin이

Table 1. Staphylococcus aureus의 oxacillin내성(MRSA)의 변화 동향

연도	1980	1981	1982	1984	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
내성(%)	14	20	28	25	27	28	35	52	50	61	70	72	73	70	74

1940년도에 처음 사용할 때부터 penicillin에 대한 내성균이 있어 왔고 그후 차차 methicillin에도 내성을 나타내기 시작하여 치료에 vancomycin을 사용하여 왔는데 근래에는 VRSA가 발현되고 있는 실정이다.

(1) MSSA(Methicillin-sensitive S. aureus)

Penicillin G 0.1 µg/ml이하의 낮은 농도에 의해서 증식이 억제되는 세균을 감수성으로 규정하고 있다. 1989년에 분리된 S. aureus는 6%만이 penicillin에 감수성이 보였다. 소위 penicillinase-resistant penicillin인, methicillin, nafcillin, oxacillin등은 penicillin G 내성균주에 대해서도 항균력이 있으며, 오래동안 치료에 유용하게 쓰여 왔다. 이 세균에 대한 cephalosporin의 항균력은 제3세대보다 제1세대가 크다.

(2) MRSA(methicillin-resistant S. aureus)

1980년도부터 methicillin-resistant S. aureus(MRSA)의 증가가 심각한 문제로 대두되었다. 원래 methicillin이 처음으로 개발된 penicillinase-resistant penicillin이기 때문에 아직도 MRSA라고 불리지고 있으나 사실은 oxacillin으로 감수성검사를 하고 있다. 그 이유는 oxacillin이시험실에서 더 안정성을 보이고 검사하기에 쉽기 때문이다. Cephalothin은 제1세대 제제 감수성을 시험하기 위한 대표약, 소위 class항균제로 쓰이는데, MRSA는 시험관내에서 cephalothin에 감수성을 보일지라도 임상효과와는 기대하기 어렵기 때문에 oxacillin에 내성인 균주는 MRSA로 간주하여 vancomycin을 사용하여야 한다.

과거의 시험 성적이 어느 정도 정확한지는 알 수 없으나 MRSA가 1968년 이전에는 극히 드물었고, 1970년까지는 흔하지 않았던 것으로 생각된다. 우리 나라에서 보고된 몇 개의연구를 종합하여 보면(Table 1.) 1980년에는 MRSA가 차지하는 비율이 14%이었고, 1981년에 20% 그리고 1982년부터 1989년의 기간동안 25%-28%로 머물고 있다가, 1990년에 35%, 그후 1991년에서 1993년 기간동안 50%에 달하였다. 그후 1994년부터 1998년 기간동안에는 급격히 증가하여 70-74%에 도달한 실정

Table 2. Staphylococcus의 oxacillin내성의 발현율. 원내감염과 원외감염(1992)

	내성률(%)	
	S. aureus (MRSA)	S. epidermidis (MRSE)
원외감염	27	26
원내감염	80	77

이다. 원내감염에서 분리되는 S. aureus중 80%이상이 MRSA이었다. 그뿐만 아니라 원외 감염에서 분리되는 S. aureus의 27%가 MRSA이기 때문에 원외 감염의 치료시에도 주의를 요한다.(Table 2)

S. aureus는 clindamycin과 erythromycin에 감수성인 균주도 1988년부터는 각각 약 60%와 40%가 되었다. Chloramphenicol과 tetracycline감수성 균주는 이 기간중 각각 약 60%-70%와 20%정도이었고 별변화가 없었다. Fusidic acid의 감수성 시험방법은 아직 표준화되어 있지 않은데, 일본의 디스크 제조자가 권장하는 방법에 따른 시험에서는 대부분의 균주가 감수성을 보였다.

(3) VRSA(Vancomycin-resistant Staphylococcus Aureus)

현재까지는 일본에서 첫 보고후 미국, 프랑스 등에서 보고된 균은 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)에 의하면 중등도(intermediate) 내성균인 균으로서 MIC가 8-16 µg/mL인 Vancomycin intermediate resistant S. aureus(VISA), Glycopeptide intermediate resistant S. aureus(GISA)에 해당한다. VISA라는 검사실적인 정의와는 달리 vancomycin치료가 실패하기 때문에 VRSA로 불리고 있다. 특히 이들 모두 MRSA로서 현재까지 VRSA는 MRSA에서 발생하는 것으로 인정되고 있다. MRSA는 vancomycin을 제외한 staphylococci에 쓰이는 대부분의 항균제에 이미 내성을 가지고 있기 때문에 여기에 vancomycin 내성이 추가된다면 효과적인 항균제 치료는 매우 어려워진다.

Hetero-VRSA란 VISA와는 달리 MIC가 < 8 µg/mL이하이지만 MIC ≥ 8 µg/mL인 subpopulation이 ≥10⁻⁶의 비율로 존재하는 균주이다. Hetero-VRSA 조

차도 vancomycin 치료에 실패를 가져오는 경우가 많다. 실험실적으로 Hetero-VRSA를 vancomycin 포함 배지에서 계대 배양하여 내성을 높여갈 수 있기 때문에 완전한 VRSA균으로 변할 수 있는 바로 직전단계로 생각하고 있다.

우리나라에서 처음으로 발견된 서울중앙 병원에서 VRSA에 감염된 증례는 다음과 같다.

45세의 남자가 1997년 4월 S자 결장의 대장암으로 CT상 결장암 주위의 림프절 전이와 간전이의 징후를 보여 보조적 장루술과 화학요법을 예정하고 퇴원하였다. 이 후 오한을 동반한 발열, 좌하복부 압통성 종괴를 주소로 10월 후 응급실 통해 재입원하였다. 환자는 좌하복부에 pelvic abscess의 배농에서 MRSA와 *E. coli*가 분리되어 ciprofloxacin, metronidazole, vancomycin(or teicoplanin)으로 40일간 치료받고, 열이 떨어진 후 배농액이 감소하여 퇴원하였지만 2주후 패혈증 상태로 입원하였고, 좌하복부 압통성 종괴는 직경 20cm정도로 커져 있고, 과거 배농도자 삽입부에서 농액이 흐르고 있었다. 입원당일 실시한 혈액배양에서 MRSA가 분리되었고, 이때는 vancomycin MIC가 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. Ciprofloxacin, metronidazole, vancomycin등으로 치료했지만, 고열이 지속되다가 2주만에 사망하였다. 환자의 혈액에서 분리된 MRSA 균주는 VRSA 선별한천배지에서 자랐으며, NCCLS agar dilution method와 E-test에서 MIC가 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, population analysis를 시행한 결과 Hiramatsu등이 VRSA로 첫 보고한 Mu50와 유사하였다. 이 결과는 Hiramatsu에게 균주를 보내어 확인하였다.(배직현: 대한 임상미생물학회 제 2차학술대회 발표)

서울 중앙병원에서 전반적인 VRSA 분리현황을 보면 1998년 12월 21일이후 현재까지 695균주의 staphylococci균주에 대해 VRSA 한천선별검사를 실시한 결과 95균주(13.6%)가 양성이었고, 모두 MRSA이 있으며 MIC는 1-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로서 heterogenous VRSA로 생각된다. 1998년 서울의 2개 대학병원에서 각각 MRSA 88균주와 144균주를 대상으로 vancomycin내성을 검사한 결과 VRSA는 검출되지 않았지만 hetero-VRSA는 각각 17%와 9.7%로 보고하였다^{5,6)}.

위에서 보는 바와 같이 우리나라에서는 아직 VRSA에 의한 감염질환은 아직까지 큰 문제는 되고 있지는 않지만, 미국이나 구라파의 경우를 보면 앞으로의 사정은

매우 심각하게 될 것이라고 추측할 수 있다.

(4) MRSE(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*)

과거에는 *Staphylococcus epidermidis*는 감염질환을 일으키지 않는 세균으로 취급되어서 항생제 내성에 관심이 없었으나 지금은 병원감염, 특히 수술후 감염의 중요한 원인균으로 자리를 굳히고 있다. penicillin과 methicillin에 내성을 획득한 것은 *S. aureus* 보다 시기적으로 훨씬 앞섰다. 거의 MRSA와 유사한 내성을 보이고 있어서 원내감염에서 77%, 원외감염에서 26%가 MRSE이었다(Table 2).

2) 장구균 *Enterococcus*

임상검체에서 분리되는 *Enterococcus*는 대부분이 *E. faecalis*이다. 이 세균의 분리수는 근년에 증가되고 있음이 분명한데 이는 cephalosporin사용의 증가와 연관하고 있다고 생각되고 있다. 이 세균의 ampicillin에 대한 감수성은 S로 표시하지 않고 MS로 표시하고 있다. 이는 이 세균에 의한 심내막염 등을 치료하기 위해서는 ampicillin과 aminoglycoside와의 병합요법이 필요함을 나타내기 위함이며, 요로감염의 경우에는 단독으로도 치료효과가 있다.

1989년에 ampicillin에 대해 MS인 균주는 97%로부터 차츰 감소되어 83%로 되었다. Chloramphenicol이 감수성인 균주는 26%-53%, erythromycin감수성 균주는 11%-19%, tetracycline감수성 균주는 14%-27%이었으며, 큰 변동을 보이지 않았다. 이 세균의 시험관내 penicillin G 감수성과 ampicillin감수성은 같다고 생각되고 있다. 한편 cephalosporin에 대해서 *Enterococcus*가 시험관내에서 감수성을 보일지라고 임상효과는 기대하기 어렵고 알려져 있으며, 따라서 이 항균제에 대해서는 감수성시험을 하지 않는 것이 원칙이다.

(1) VRE(Vancomycin-resistant *Enterococcus*)

*Enterococcus faecalis*와는 달리 다른 종의 enterococcus에서 내성균이 발현하기 시작하였다. 미국과 구라파에서 처음으로 보고하기에 이르러 우리나라에서도 이에 대한 연구가 1990년도에 들어서 시작되었다. 임상적으로 환자가 발생하기 시작한 것도 1990년도 말기에서이다. 사실 VRSA보다도 더 많은 수의 환자가 발

Table 3. 11개국에서의 S.pneumoniae의 내성률

국가	내성률
	% 중정도의 내성 / % 고정도의 내성
Korea (n = 177)	24.3 / 55.4
Japan (n = 84)	38.4 / 26.9
Thailand (n = 126)	35.7 / 22.2
Vietnam (n = 46)	28.2 / 32.6
Sri Lanka (n = 41)	41.2 / -
Thailand (n = 137)	9.3 / 29.4
Indonesia (n = 33)	2.8 / 18.2
Singapore (n = 84)	4.9 / 18.2
Malaysia (n = 34)	6.0 / 3.0
India (n = 183)	3.8 / -
China (n = 51)	9.8 / -

생하고 있는 실정이다.

1992년 박동의 보고에의하면 임상검체에서 분리된 enterococcus의 2.1%가 VRE(*E. faecium*, *E. durans*)이었고, 백동의 보고에는 1996년도 환자 대변에서의 검체에서 분리된 enterococcus의 8.1%가 VRE(*E. faecium*, *E. faecalis*)이었다. 이등의 보고에 의하면 1995년에 외래 환자의 대변에서 0.9%, 원내환자에서는 4.1%(합: 3.2%)이었다. 이등의 보고로는 1996년에 4.6%로 증가함을 알 수 있었다. VRE가 환자의 대변에 집락균으로도 존재하기 때문에 앞으로의 전망이 주목된다.

3) 폐렴구균 *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus*는 항균제에 대한 내성을 잘 획득하지 않는 균종으로 알려져서 과거에는 감수성검사를 하지 않았었다. 1977년에 남아프리카에서 처음 보고된후 *S. pneumoniae*중에는 penicillin G 0.125 μ g/ml이상에 의해서 증식이 억제되는 소위 감수성이 낮은 균주들이 보고되었고 이러한 균주에 의한 수막염은 penicillin G로 치료되기 어렵다고 알려져 있었다. 이러한 균주들은 oxacillin디스크를 써서 시험하며, 분리되는 일이 종종 있었다.

감수성 검사에서 내성의 기준으로 penicillin G 0.1 μ g/ml로 증식이 억제되는 균주를 감수성균주, 0.1-2 μ g/ml인 것을 중등도 내성, 2 μ g/ml이상인 것을 고도내성균으로 구분한다.

우리 나라에서 1985년-1986년에 분리한 균주를 한천 희석법으로 시험한 결과에서도 이러한 균주가 드물지만

있음이 밝혀졌다. 1995년도의 일련의 보고에서 penicillin 내성균이 70%이상이 된다는 사실이 알려지면서 여러 가지 연구가 시행되었다. 최근의 송등의 보고에 의해 우리나라의 *S. pneumoniae*의 내성율이 아시아에서도 가장 높다는 사실이 알려졌다.(Table 3) 중등도 내성이 24.3%이고 고도 내성이 55.4%에 달하고 있다(전체 내성균:79.7%). 그러므로 중증 내성을 나타내는 *S. pneumoniae*의 감염치료의 방향이 달라지고 있다.

2. 그람음성세균

1994년에서 1995년에 72개의 병원에서 분리된 그람 음성 간균의 항생제 감수성 검사결과에 대한 방대한 자료가 발표되었다. 우리나라에서는 병원의 위치나 크기에 관계없이 감수성의 차이가 크지 않다는 사실이 알려졌기 때문에 이들의 자료가 우리나라의 현황을 잘 나타내고 있다고 볼 수 있다. 예외로서는 *Escherichia coli*의 fluoroquinolone의 내성률은 큰 병원에서 높아서 23%(작은 병원은 13%)이었고 imipenam에 대한 *P. aeruginosa*의 내성률은 3%로 작은 병원의 것(14-19%)보다 낮았다. 그전에는 정등의 보고가 우리나라의 항생제 내성의 연구에 주축을 이루고 왔으므로 정등의 보고를 인용한다.(Table 4)

그람음성 간균중에는 ESBL(Extended-Spectrum β -Lactamase)를 생성하는 균주들이 발견하기 때문에 *Enterobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae*등의 내성률을 더욱 증가 시켜서 사용할 수 있는 효과 있는 항생제가 감소하고 있는 실정이다.

Table 4. 중요한 그람 음성균의 항생제 내성률(1994-1995)

항생제	세균명					
	E. coli	C.freundii	K.pneumoniae	K. oxytoca	E. cloacae	E. aerogenes
Ampicillin	78	88	94	96	90	89
Amp/Sulbat.	24	70	28	9	73	45
Cephalothin	37	90	34	30	93	87
Cefuroxime	13	49	24	12	54	35
Ceftazidime	5	39	15	2	32	18
Ceph. 3rd	6	37	14	6	40	21
Cefoxitine	7	90	13	5	89	79
Aztreonam	3	30	17	6	25	11
Amikacin	4	16	8	4	16	10
Gentamicin	34	24	23	20	35	28
Tobramycin	26	44	27	19	45	35
Fluoroquin.	19	13	7	2	9	6
Cotrimoxazole	53	21	23	10	28	16
Tetracycline	66	27	26	18	38	19

항생제	세균명					
	S. marcescens	P. mirabilis	P. vulgaris	M.morganii	A. baumannii	S. maltophilia
Ampicillin	92	55	87	88	88	91
Amp/Sulbat.	91	5	12	28	6	87
Cephalothin	97	22	88	93	98	98
Cefuroxime	85	13	64	53	68	95
Ceftazidime	10	2	1	9	32	39
Ceph. 3rd	24	4	16	9	51	83
Cefoxitine	34	6	11	13	93	94
Aztreonam	7	2	4	3	71	81
Amikacin	15	3	8	6	59	74
Gentamicin	50	27	17	21	57	76
Tobramycin	64	20	20	17	43	25
Fluoroquin.	13	1	3	7	35	31
Cotrimoxazole	51	33	23	32	42	69
Tetracycline	88	93	77	63		

참조: Amp/Sul= ampicillin과 Sulbactam.의 조합제. Cep.3rd=cefotaxime 또는 ceftriaxone.

Fluoroquin.= ciprofloxacin or ofloxacin. S. maltophilia=Sternophomonas maltophilia

물론 각 병원에서 분리되는 세균에 대한 감수성 결과를 갖고 있어서 그것에 따른 항생제로 치료를 하여야 하지만 경험적 항균제 치료를 할 때 이러한 자료에서 도움을 받을 수 있다.

임상적으로 빈번하고 중요한 세균들의 내성율을 열거하면 다음과 같다(Table 4).

1) 대장균 *Escherichia coli*

*E. coli*는 임상검체에서 가장 흔히 분리되는 균종으로 amikacin에 대해서 감수성인 균주는 96%이었다. Gentamicin에 감수성인 균주는 64%로 점차 감소되었고, tobramycin 에 감수성인 비율은 74%이 었다. Ampicillin 감수성 비율에는 큰 변화가 없는 22%이었다. Cephalo-

thin에는 63%가, cafamandole에는 77-87%가 ceftazidime에는 95%, cefotaxime에는 94%가 감수성이었다. cotrimoxazole의 감수성인 균주는 차츰 감소하여 47%가 되었다. Fluoroquinolone에 대한 감수성 비율은 81%이었다.

2) *Klebsiella pneumoniae*

이 세균은 원내감염을 자주 일으키기도 하는 균종이며 병인성이 강해서 중증 감염을 많이 일으키는 세균이다. Amikacin에 대한 감수성 균주는 92%, gentamicin에 대해서는 77%이었고 tobramycin감수성은 gentamicin감수성과 비슷하여 73%이었다. Ampicillin감수성 균주는 6%에 불과하였다. Cephalothin감수성 균주는 66%이었고 cefoperazone에 대해서는 63%로, cefotaxime에 대해서는 76%, ceftazidime은 85%이었다. Fluoroquinolone에 대해서는 93%이 었다.

Chloramphenicol과 tetracycline감수성 균주는 각각 약 60%와 50%이었고, 별 변동이 없었다. Cotrimoxazole 감수성 균주는 77%이 었다.

3) *Pseudomonas aeruginosa* (Table 5)

이 세균은 원내감염에서 흔히 분리되는 중요한 병원 균이다. 내성균으로 오래전부터 문제가 되어 왔다. 감수성 균주는 amikacin에 대해 74%, gentamicin에 대해 55%, tobramycin에 대해 59%이었고, 별 변동을 보이지 않았다. Carbenicillin과 piperacillin감수성 균주의 비율은

Table 5. *Pseudomonas aeruginosa*의 항생제 내성률 (%) (1994-1995)

항생제	내성률 (%)
Carbenicillin	52
Piperacillin	38
Ticarcillin	43
Tic./Clav	37
Ceftazidime	12
Ceph. 3rd	56
Aztreonam	17
Imipenam	11
Amikacin	26
Gentamicin	45
Tobramycin	41
Fluoroquin.	34

각각 48%, 62%이 었다. Colistin에 대해서는 거의 모든 균주가 감수성을 보였다. Ceftazidime과 aztreonam에 대한 감수성은 각각 88%, 83%이었고 imipenam에 대해서는 89%로 가장 높았다.

4) *Enterobacter cloacae*

이 세균도 원내감염을 일으키며 비교적 흔히 분리되는 균종이며, *K.pneumoniae*보다 내성균이 좀 더 많다. ESBL과 연관이 되어 있어 내성균 발현율이 높다. amikacin감수성 균주는 84%이 었다. Gentamicin과 tobramycin감수성 균주는 65%에서 55%이 었다. Ampicillin과 cephalothin감수성 균주는 극히 드물었다. Ceftazidime은 78%, azactam과 fluoroquinolone은 각각 75%, 91%이었다. Cotrimoxazole감수성 균주는 72%이 었다.

5) *Acinetobacter baumannii*

이 세균은 *P. aeruginosa* 다음으로 흔히 분리되는 포도당 비발효 그람음성 간균이고, 원내감염을 일으키며, 여러 항균제에 내성인 균주가 많다. 이 세균에 대한 aminoglycoside의 항균력이 비교적 약해서 amikacin에 대해 41%가, gentamicin에 대해 43%가, tobramycin에 57%가 감수성을 보였다.

Ampicillin, cephalothin, cefoperazone에는 거의 모든 균주가 내성이고, ceftazidime에 감수성인 균주도 68%로 되었다. Amp/Sulb에 대해서는 94%가 감수성을 보였다.

6) *Serratia marcescens*

이 세균은 원외 감염환자에서 분리되는 일은 드물고 원내감염을 흔히 일으키며 여러 항균제에 내성율이 높은 것이 특징이다. 이 세균의 85%가 amikacin에 감수성 있고, gentamicin감수성 균주의 비율은 50%, tobramycin은 46%이 었다. 이 세균중에 ampicillin, cephalothin 혹은 tetracycline에 감수성인 균주는 거의 없었다.

Ceftazidime감수성 균주의 비율은 90%이 었다. Cotrimoxazole 감수성 균주의 비율은 49%정도를 유지 하였다. Aztreonam과 fluoroquinolone에 대한 감수성은 각각 93%, 87%이었다.

7) *Haemophilus influenzae*

이 세균의 항균제 내성을 조사하기 위해서 서울 시내 4개의 의과대학 병원의 분류 균주를 대상으로 내성검사

를 실시한 바에 의하면 ampicillin과 erythromycin에 대한 각각의 내성율은 62%와 17%로 나타났다.

8) *Neisseria Gonorrhoeae*

이들 군중에 있어서 내성문제는 없다고 1950년대에는 생각하였었다. 그러나 1980년 대에 들어와서 외국에서만 아니라 우리나라에서 분리된 군중중에도 penicillin G $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ 에 의해서만 증식이 억제되는 균주들이 많아졌다. 1966년의 성적에서는 81%가 이러한 세균이었다. 그러나 이러한 균의 감염은 다량의 penicillin G 투여로 치유가 가능하였었다.

더욱 심각한 문제는 β -lactamase를 생성하여 penicillin G에 내성인 임균의 출현이었다. 우리나라에서는 외국군에서 이러한 균주가 분리되기 시작하였고, 이어서 1979년에는 우리 나라 환자에서 최초로 보고되었다. 그 후 1981년부터는 그 비율이 급격히 상승하였고 1986년 분리주는 45%가 이러한 균주임을 보고하였다.

9) *Salmonella typhi*

임상검체에서 분리되는 이 세균의 균주수가 1970년대 후반부터는 현저한 감소를 보여왔다. Chloramphenicol 내성주의 감염이 멕시코에서 유행한 바 있었고, 우리나라에서도 내성주의 감염이 전혀 없었던 것은 아니지만, 본 기간 중 내성균의 증가는 없었고, chloramphenicol, ampicillin 혹은 cotrimoxazole 내성주는 극히 소수 뿐이었다. 장티푸스 환자의 치료에는 쓰이지 않는 항균제에 대해서 볼 때도 내성균이 극히 드물었다.

10) 그 밖의 *Salmonella*

우리나라 환자에서 분리되는 *Salmonella*의 대부분은 *S.typhi*는 감소된 반면 다른 혈청군의 증가가 현저하게 되었다. *salmonella*의 어느 serovar에 있어서나 내성균은 극히 드물었다. 그러나 1984년부터는 *Salmonella* serovar phimurium중에 ampicillin, chloramphenicol 및 tetracycline내성균주가 갑자기 증가하였다. 즉 1979년-1983년 사이에는 혈청군 B26주중 23주가 chloramphenicol에 감수성을 보였으나, 1984년에 분리된 것은 13주중 7주(54%)만이 ampicillin, chloramphenicol, tetracycline에 감수성을 보였다. 1989년 분리주는 79-69%가 이들 항균제에 감수성을 보여 그 비율이 약간 높아졌다.

11) *Shigella flexneri*

우리나라 환자에서 분리되는 *Shigella*는 대부분이 *S. flexneri*이었다. 이 군중중 특히 type2중에는 내성균이 많다. 이 세균의 chloramphenicol과 tetracycline감수성주는 1973년에도 소수에 불과하였다. 최근 2-3년간 발생한 세균성이질의 주 원인은 *S. sonnei*였다. Ampicillin내성주는 1975년에 특히 시립아동병원 환자에서 뚜렷이 관찰되기 시작하였다. 이어서 다른 환자에서 분리된 균주중에도 내성균주가 많아졌고 1984-1989년에 분리된 균주 중에 ampicillin, chloramphenicol, tetracycline감수성균주는 극히 드물어졌고, cotrimoxazole감수성 주도 1989년에는 7%에 불과하였다. 그러나 다른 serotype의 *S. flexneri*나 *S. sonnei*의 내성율은 이보다 낮았다.

3. 중요한 혐기성 세균들의 감수성

우리나라의 보고로서 가장 대표적인 것이 1990-1991년에 세브란스병원과 원주기독병원 환자에서 분리된 *B.fragilis*군 세균의 항균제 감수성의 보고이다. 여기에서는 혐기성 세균의 군중별 분리와 *B.fragilis*군 세균의 감수성은 국내 결과와 외국문헌을 비교하고, 그 밖의 혐기성 세균에 대한 감수성은 국내의 연구가 별로 없어 외국문헌만을 분석하여 보고하였다(Table 6).

1) *Bacteroides fragilis*군 세균

이 세균들의 항균제 감수성은 나라에 따라서 다르다. 이 세균들은 β -lactam항균제와 β -lactamase억제제의 복합제(이하 β -lactam/ β -lactamase억제제 포함), imipenem, metronidazole 및 chloramphenicol에 대해서는 거의 모든 균주가 감수성을 보이고, 드물게 내성인 균주가 보고되고 있다. Cefotetan에는 75-94%의 균주가 감수성을 보였으나, 그 밖의 제3세대 cephalosporin제제는 낮은 항균력을 보였다. Clindamycin에 대한 감수성은 보고자에 따라 차이가 많으며, 우리나라와 브라질에서 분리된 균주는 약 60%가 감수성을 보인 반면 미국과 캐나다에서 분리된 균주는 94%가 감수성을 보였다.

일반적으로 *B. fragilis*군 세균 중에는 *B. fragilis*가 다른 세균에 비해 항균제에 감수성인 균주가 많다. 미국에서의 *B. fragilis*는 clindamycin 및 piperacillin과 cephamycin제제인 cefoxitine과 cefotetan에 대해서는 약 90%의 균주가 감수성을 보이고, 우리나라에서는 각각 61%, 79%와 92%의 균주가 감수성을 보였다. 그 밖의

Table 6. 혐기성 세균들의 세균들의 감수성 (%)

	Bacteroides group			
	B.fragilis		Other Bacteroides	
	Wad. VA	Yonsei Univ	Wad.	Yonsei Univ
Ampicillin+Sulbactam	>95	NT3	>95	NT
Cefoperazone+Sulactam	>95	NT	>95	NT
Imipenem	>95	100	>95	100
Chloramphenicol	>95	100	>95	100
Metronidazole	>95	100	>95	100
Cefotetan	85-95	92	50-69	26
Cefoxitin	85-95	97	70-84	94
Clindamycin	85-95	61	70-84	49
Piperacillin	85-95	79	85-95	69
Cefotaxime	50-59	43	<50	48
Ceftazidime	50-59	15	<50	0
Ceftriaxone	50-59	53	<50	18
Penicillin G	< 50	1	<50	3

제 1-3세대 cephalosporin제제들에 대해서는 약 50%의 균주만이 감수성을 보였다.

이 등의 연구에서는 β -lactam/ β -lactamase 억제제에 대해서는 시험하지 않았으나, 다른 항균제에 대한 내성양상은 비슷하여, imipenem, metronidazole 및 chloramphenicol에 대해서는 시험균주 모두가 감수성을 보였다. 그 외의 시험항균제에 대해서는 외국의 결과에 비해 전반적으로 내성인 균주가 많았다. 특히 cefotetan과 ceftriaxone에 대해서는 균종간에 감수성 차이가 현저하여 *B. fragilis*는 각각 92%와 53%의 균주가 감수성을 보인 반면, 그 밖의 *B. fragilis*군 세균은 각각 26%와 18%의 균주만이 감수성을 보였다. 또한 항균제 감수성은 세균이 분리된 병원이나 지역에 따라서도 차이가 있을 수 있다. 이 등은 서울의 세브란스병원과 원주의 기독병원 환자에서 분리한 *B. fragilis*의 감수성을 비교하였는데, 전자중에는 cephalosporin대한 내성균주가 많았고, 후자중에는 ticarcilin과 piperacillin에 내성인 균주가 많았다.

2) 그 밖의 그람음성 간균

Prevotella, Porphyromonas 및 Fusobacterium은 대부분의 혐기성 약제에 감수성을 보인다. *B. fragilis*군 이외의 Bacteroides는 여러 항혐기성 세균약제에 감수성을 보이나, penicillin G등 β -lactamase에 안정성이 없

는 β -lactam제제에 대해서는 약 30%의 균주가 내성을 보였다.

3) Peptostreptococcus

대부분의 균주가 penicillin G, cephalosporin 및 β -lactam/ β -lactamase억제제에 감수성을 보인다. Metronidazole에는 약10%의 균주가, clindamycin에는 약 25%의 균주가 내성을 보인다¹⁾.

4) Clostridium과 nonspore-forming gram-positive rods

*C. perfringens*는 대부분의 항혐기성 세균약제에 감수성을 보인다. 그 밖의 Clostridium도 많은 항균제에 감수성을 보이나, cefoxitin과 clindamycin에 대해서는 15-30%의 균주가 내성을 보인다. 아포비형성 그람양성 구균에는 Eubacterium, Actinomyces, Propionibacterium, Lactobacillus등이 있는데, 대부분의 균주가 β -lactam/ β -lactamase억제제, cephalosporin 및 penicillin G에 대해 감수성을 보인다. 그러나 이 세균들 중 일부는 미호기성 세균으로 metronidazole에 대해서는 30-50%의 균주가 내성을 보였다.

맺는 말

우리 나라의 세균의 항생제 내성 문제는 염려 수준을 넘어 선 위협수위에 도달해 있다. *S. pneumoniae*의 내성

울은 세계에서 가장 높다고 알려졌다. MRSA의 비율도 미국이나 구라과 보다 2-3배에 달하고 있고 그람음성균의 내성률도 다른 지역에 비하여 높은 편이다. 다행히도 VRE와 VRSA의 감염은 우리나라보다 다른 나라에서 먼저 다수로 발생하고 있으나 이러한 현상도 시일이 지나면 우리나라에서도 일어날 것으로 추측된다. 지금까지 사용하던 항생제를 쓰더라도 감염질환을 치료할 수 없는 경우가 증가할 것이며, 우리가 지금 노력하지 않는다면 감염질환의 치료가 대단히 어려운 시대가 올 것임을 짐작할 수 있다. 우선 교육을 통해서 의료 종사자와 국민을 각성하게 하여 우리들의 진료 행위를 내성균발생 억제에 위하여 개선한다면 어느 정도 예방이 가능하리라 생각된다. 다음기회에 내성균의 치료와 발현방지에 대해서 말할 수 있는 기회가 있기를 바라며 이만 끝낸다.

REFERENCES

- 정희영 : 항생제감성의 변화추세; 몇가지 병원감염균을 중심으로. *감염* 18(1):1-10, 1986
- 정윤섭 : 임상검체에서 분리된 세균의 항균제 내성율의 변화 추세. *감염* 21(4):243-255, 1989
- 김미나, 정재심, 김봉철, 송재훈, 배직현 : 원내감염과 원외감염에서 분리된 원인균의 항균제 감수성 비교. *감염* 25(4):333-342, 1993
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350:1670-3, 1997
- Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al: Characterization of staphylococci with reduced susceptibility to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 36:1020-7, 1998
- Smith TL et al: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 340:493-501, 1999
- J Ariza et al: Vancomycin in surgical infections due to MRSA with heterogenous resistance to vancomycin. *Lancet* 353:1587-8, 1999
- 김홍빈, 박상원, 김의석, 오명돈, 김의중, 최강원 : 혈액 배양에서 분리된 황색포도구균의 hetero-vancomycin resistance 빈도. *대한감염학회 1998년 학술대회 초록집*, P. 77
- 박지원 등 : Vancomycin 내성 *Enterococci*에 대한 감수성 검사. *감염* 24(2):133-137, 1992
- 백경란 등 : Vancomycin 내성 장구균의 소화관 집락 양상. *감염* 28(3):245-251, 1996
- 이수연 등 : 반코마이신 내성 장구균 장내 군집의 임상적 및 역학적 특성. *대한임상병리학회지* 17(5):743-756, 1997
- 이위교 등 : Vancomycin 내성장구균의 분리율, 항균제 감수성 및 내성형에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 18(1):51-56, 1998
- 신정환 등 : Glycopeptide 사용이 vancomycin 내성장구균의 장 집락 형성에 미치는 영향. *대한임상미생물학회지* 1(1):68-74, 1998
- Jae-Hoon Song, Nam Yong Lee, Satoshi Ichijima, Ryoji Yoshida et al: Spread of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clinical Infectious Diseases* 28:1206-211, 1999
- 정윤섭, 이경원, 서진태, 김의중, 배직현, 이규만, 최태열 : 전국 주요 병원에서 분리된 호기성 그람음성 간균의 항균제 감수성. *감염* 28(2):131-141, 1996
- 정윤섭 등 : 호흡기 검체에서의 *haemophilus influenzae*의 분리율과 분리균주의 생물형 및 항균제 감수성. *감염* 24:107-113, 1992
- 유진홍 : β -Lactamase의 최신 지견: Extended-Spectrum β -Lactamase를 중심으로. *대한화학요법학회지* 16(4):244-290, 1998
- 이경원 : 혐기성 세균의 항생제 내성. *대한화학요법학회지* 11:40-47, 1993
- 유지소 : 혐기성 세균의 내성문제. *대한의학협회지* 38(9):1155-1163, 1995
- 이경원, 장인호, 송원근, 김영진 : 최근 임상검체에서 분리된 혐기성세균에 관한 고찰. *대한임상병리학회지* 11:615-625, 1991
- Lee K, Chong Y, Kwon OH, JANG IH, Yoon KJ, Kim SJ: In vitro susceptibilities of *Bacteroides fragilis* group organisms: Comparison of the strains isolated in 1990 with 1991. *감염* 25(1):27-32, 1993