

## 세균 배양 결과의 적절한 해석과 치료

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

유진홍

세균 배양 검사를 의뢰해서 세균이 배양되었음이 보고될 경우 예외 없이 달려 나오는 것이 감수성 검사이다. 감수성 검사는 세균이 배양된 경우 어떤 항생제를 치료제로 선택해야 적절한 치료가 이루어질 것인가를 판단하는 데에 중요한 지표로 쓰이는 것이다. 따라서 감염 질환의 치료시 세균 배양 검사와 감수성 검사를 제대로 잘 해석할 수 있는지 여부는 곧 치료의 성패에 직결된다고 할 수 있다. 세균 배양 결과를 해석하기 위해서 임상 의들이 갖추어야 할 것으로 생각하는 것은 다음과 같다

### 1. 배양된 균이 그람 양성인가, 아니면 그람 음성 균에 해당하는가를 알아야 한다.

일단 그람 양성 내지 음성 여부가 확인되면 사용할 필요가 없는 항생제들은 고려 대상에서 제외시킬 수 있기 때문에 그만큼 판단이 더 수월해 진다. 예를 들어 그람 양성균이 나온다면 aztreonam 이나 aminoglycoside (gentamicin, amikacin 등), fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin 등; 단, levofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin 등의 신세대 fluoroquinolone 은 예외) 계열의 약제들은 일단 제외해 놓고 다른 약제들을 신경 쓰면 될 것이다. 마찬가지로, 그람 음성균이 나온다면 vancomycin 이나 teicoplanin 은 고려할 필요가 없다.

### 2. 세균 배양이 보고된 경우 어떤 검체에서 나온 것인지를 확인해야 한다.

세균 배양에서 균이 자랐다고 해서 반드시 감염의 원인 균이라고 할 수 없다. 인체는 전반적으로 무균 상태가 아니기 때문에 감염 질환과는 상관없이 정상적인 세균총을 이루는 균이 배양되어 나오는 경우가 많기 때문이다. 예를 들어 객담 배양에서 세균이 나오는 것은 신뢰성이 낮는데, 대개 상기도의 세균총이 반영된 것에 지나지 않기 때문이다. 그러나 정상적으로는 무균 상태이

어야만 하는 검체, 즉 혈액이나 뇌척수액에서 균이 배양되었다면 의미가 있다고 보는 것이 좋다.

### 3) 세균이 배양된 것과 환자의 임상 증상이 일치하는지 여부를 알고 있어야 한다.

세균이 배양되었다는 것이 곧 감염을 의미하는 것은 아니며, 단순한 colonization 이나 검체 채취 과정에서 의 오염 등의 가능성도 더불어 고려해 보아야 그릇된 판단을 방지할 수 있다. 이를 위해서는 해당 환자의 임상 증상에 대한 사전 정보도 같이 파악하고 있어야 할 것이다.

### 4. 배양된 균의 종에 따라 어떤 항생제들을 주로 치료 약제로 선택할 것인지에 대한 개념을 미리 갖고 있어야 한다.

실제로 감수성 검사 결과를 해석할 때, 약제들을 일일이 다 확인해 볼 필요까지는 없으며, 각 균종별로 중요한 항생제 몇 가지만 중점적으로 내성 여부를 확인하는 것으로 충분하다. 이를 위해서는 임상적으로 중요한 균종류에 따라 어떤 항생제를 우선적으로 선택해야 하는지에 대한 기본 개념을 갖추고 있어야 한다.

이상과 같이 네 가지 개념을 숙지하고 있으면 세균 배양 결과의 해석을 위한 준비는 다 갖추어졌다고 할 수 있다. 이들을 기본 토대로 해서 임상 의의 각자의 경험과 약간의 주관적 판단을 곁들여서 해석에 들어간다.

이를 위해 이번 강의에서는 감수성 검사에 대한 간단한 설명을 시작으로, 배양의 해석 및 약제 선택에 대해 기술하고자 한다. 그런데, 실제 임상에서는 반드시 교과서적인 원칙이 적용되기 힘든 난처한 상황들이 종종 일어난다는 것은 아마도 모든 임상 의들이 공감하는 사안일 것으로 생각되는 바, 이 강의의 말미에서는 이러한 딜레마들에 대해 - 아마도 시원한 정답은 없을 것으로 생각되지만 - 같이 생각해 보기로 한다.

## 감수성 검사에는 어떤 것이 있는가?

감수성 검사를 시행하는 이유는 배양된 세균의 종류가 다양하고 어떤 항생제에 잘 들고 어떤 항생제에 내성을 보이는지 예측할 수 없기 때문이다. 세균이 배양되어 나올 때 쯤의 시점에서 이미 경험적으로 항생제를 사용하고 있을 것인데, 배양된 세균이 사용 중인 항생제에 대해 감수성일 경우 그대로 유지하고, 내성일 경우 감수성 검사에서 감수성을 보인 항생제로 교체하여야 할 것이며, 감수성으로 나온 항생제가 여러일 때에는 보다 가격이 저렴하고 효과가 좋은 것으로 바꾸는 등의 판단을 내릴 수 있다.

감수성 검사를 위한 방법들은 다음과 같다.

### 1. 희석법 (dilution method)<sup>1)</sup>

희석법을 하는 목적은 세균의 성장을 억제하는 데 필요한 최소한의 항생제 농도를 결정하기 위함이다. 이러한 농도를 최소 억제 농도 (minimal inhibitory concentration, MIC) 라고 하는데, 단위는  $\mu\text{g/mL}$  로 표시한다. 이를 위한 기준 및 시행 방법은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 에서 정한 것을 따른다. 희석법은 한천 (agar) 이나 액체 배지 (broth)를 사용하는데, 임상에서 실시하는 통상적인 검사에는 액체 배지 희석법을 사용한다. 이는 다음에 기술할 디스크 확산법과 병행되는데, 일부 균주는 디스크 확산법으로 감수성 검사가 되지 않는 것들이 있기 때문에 액체 배지 희석법은 이러한 공백을 채워줄 수 있다. 그밖에 반드시 희석법을 적용해야 할 경우는 항생제 신제품을 평가해야 할 때나, 느리게 자라는 균, 또는 성장하는 데 있어서 특별한 배양 조건이 필요한 균의 배양 등이다.

액체 배지 희석법은 항생제를 두 배씩 단계적으로 희석한 액체 배지들에 균을 넣고 배양한다. 통상적으로 12 단계로 희석하는데, 한 개는 항생제를 넣지 않은 대조 시험관이고, 나머지 11개는 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125  $\mu\text{g/mL}$  의 농도로 희석한다. 배양 후 육안으로 보아 균이 자라지 않은 배지들 중에 가장 낮은 항생제 농도가 MIC 이다.

### 2. 디스크 확산법 (Disk Diffusion method, Kirby-Bauer method)<sup>2), 3)</sup>

실제 임상에서 주로 사용하는 방법으로, McFarland

Standard 0.5 ( $10^8$  CFU/mL 이다) 에 맞춘 균액을 Mueller-Hinton 한천 배지 (MHA)에 고루 바르고, 항생제가 함유되어 있는 디스크를 올려놓은 뒤, 16-18 시간 배양 후에 디스크를 둘러싸고 생긴 억제대의 지름을 mm 단위로 측정하여 내성 여부를 판정한다. 이 방법의 원리는, 억제대의 지름이 MIC 의 로그값 ( $\log_2\text{MIC}$ ) 와 반비례한다는 것에 있다. 각 디스크마다 항생제 함량이 정해져 있는데, 이 것도 NCCLS에서 정한 기준을 따른다. 억제대의 지름은 NCCLS에서 제시한 해석표를 기준으로 감수성, 중간 내성, 내성으로 판정한다.

이 방법은 희석법에 비해 간편하지만, 하루 정도에 빨리 집락을 형성할 수 있는 균에만 한정되어 실시할 수 있다. 다시 말해서 Staphylococcus 종, Enterobacteriaceae, pseudomonads, Acinetobacter, 일부 Streptococcus 종, Hemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae 등에 국한되며, 느리게 자라는 균이나 혐기성 균에는 적용할 수가 없다.

### 3) E-Test<sup>4)</sup>

E-test 는 각 항생제 별로 MIC를 결정하기 위해 사용하는 검사로, 항생제가 농도별로 발라져 있는 얇은 비투과성 플라스틱 strip을 균을 풀어놓은 배지에 놓고 16-18 시간 배양한 후 strip 의 둘레에 생기는 타원형 억제대가 strip 과 교차하는 지점의 값을 MIC 로 정한다. 이 검사는 일반 배양에서 빨리 자라지 않는 균, 예를 들어 Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, N. gonorrhoeae, fastidious streptococci, 그리고 혐기성 균에 유용하다. 간편한 반면 비용이 많이 들어 통상적으로 쓰이기는 어렵다.

### 4. 자동화 검사

Microscan, Vitek 등이 사용되고 있다.

## 판정은 어떻게 하는가?

### 1. 감수성 (susceptible) "S"

배양된 세균이 어느 항생제에 감수성이 있다는 것은 그 항생제를 투여했을 때 그 세균에 의한 감염증이 치료된다는 뜻이다.

## 2. 내성 (resistant) "R"

항생제의 혈중 농도로는 세균의 증식을 억제하지 못한다는 뜻이다.

### 3. 중간내성 (intermediate susceptible) "I"<sup>4), 5)</sup>

이 판정은 감수성 (S) 나 내성 (R) 같이 딱 부러지는 것이 아니고 문자 그대로 어중간한 위치에 있기 때문에 임상 의들을 곤혹스럽게 한다. 중간 내성이라는 보고를 받아 들게 되면 다음과 같이 어찌 보면 상반된 방향이라고 할 수 있는 판단을 하여야 하기 때문이다.

- 진짜로 딱 중간에 해당하는 감수성이기 때문에 항생제의 용량을 올리면 극복될 수 있을 것이다.
- 감수성인지 내성인지를 결정할 수 없는 경우이기 때문에 해당 항생제를 계속 사용해서 성공한다는 보장도 없으므로, 다른 감수성 있는 항생제로 바뀌어야 할 것이다.

전자의 경우 실제 임상에서 많이 시도는 하지만 항생제 용량을 올린다고 해서 중간 내성인 균이 성공적으로 치료된다고 확실히 보장되는 것은 아니며, 이를 뒷받침해주는 연구도 없는 실정이다. 따라서 중간 내성으로 나온 항생제는 특별한 사유가 없는 한 되도록 사용하지 않는 것이 좋을 것이라고 생각한다. 그럼에도 불구하고 그 항생제를 사용하지 않으면 안 되는 상황에 처한다면 (예를 들어 다른 모든 항생제에 대해서 내성이고 그 항생제만 중간 내성이 나오는 극단적인 경우), 다시 한 번 감수성 검사를 의뢰함과 동시에 MIC도 측정해서 용량을 얼마나 올려야 할 지 여부를 결정하는 것이 좋겠다고 본다.

일부 항생제들에 대해서는 중간 감수성 (moderately susceptible)이라는 용어로 보고되기도 하는데, 따지고 보면 중간 내성과 같은 용어이다. 다만, 항생제 용량을 올려서 투여하면 치료가 될 가능성이 있거나, 혈액 이외에 소변이나 담즙 등에서 수십배 내지 수천배 농축되어 치료 효과를 적은 가능성이거나 기대할 수 있다는 전체 하에서의 용어이다.

결론적으로, 중간 내성으로 나온 항생제는 어쩔 수 없이 사용 안 할 수 없는 상황만 아니라면 쓰지 않는 것이 안전할 것이다.

이제 본론으로 들어가자.

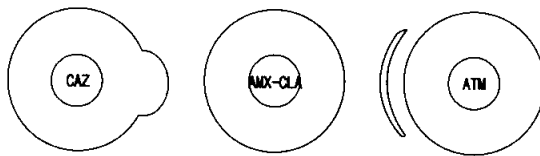
## Gram-Negative organism

### 1. *Escherichia coli* & *Klebsiella* species - ESBL 유무부터 신경 쓰자.

이들은 아마도 그람 음성균들 중에서 가장 흔히 접하는 균들일 것이다. 이 균이 보고되는 순간부터 먼저 고려해야 하는 것은 extended spectrum  $\beta$ -lactam 항생제가 들을 것인지 여부, 즉 extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 생성 균인지 여부를 판단해야 한다<sup>6)</sup>. Extended spectrum  $\beta$ -lactam 항생제란 기존의 cephalosporin 에서 7-amino-cephalosporic acid (7-ACA) ring의 side chain을 변형시키고 7- $\beta$ -acyl side chain에 O-substituted oxyimino group을 포함하여 제작된 것으로 예를 들어 ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone 등이 이러한 부류의 항생제에 포함된다. 이들은 penicillin binding protein에 대한 친화력이 증가되고  $\beta$ -lactamase에 잘 견디어 내지만 80년대 초반에 유럽을 시작으로 미국, 우리 나라까지 포함한 전 세계에서 이들 새 항생제들을 가수분해할 수 있는 새로운 효소들을 내는 균들이 출현하였다. 이들 새로운 효소들에 대해 정밀 분석을 한 결과 각 효소 별로 정도의 차이는 있으나 대체로 cefotaxime, ceftazidime, aztreonam 등의 oxyimino- $\beta$ -lactams 항생제들을 주로 분해하는 반면 carbapenem이나 cephamycin 계열의 항생제에는 별 작용이 없으며 clavulanate에 억제된다는 공통적인 특징들을 보였으며, TEM, SHV, 혹은 OXA 계열으로서 돌연변이에 의해 생겨난 것임이 규명되었다. 이러한 효소들을 통틀어서 extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 이라 한다.

원래 NCCLS의 기준에 의하면 cefpodoxime을 기준으로 하여 broth microdilution 법상 2  $\mu$ g/mL 이상 혹은 디스크 확산법에 의해 (3  $\mu$ g cefpodoxime disk) 22 mm 이상시 ESBL이 있다는 근거로 삼고 있으나, 가격이 비싸서 모든 병원에서 사용하지는 않는다. 그러므로, 항생제 종목 중에 cefpodoxime이 있으면 이를 우선적으로 ESBL 생성 균의 근거로 삼고, 종목에 포함되어 있지 않다면 Extended spectrum  $\beta$ -lactam 항생제인 ceftazidime, aztreonam, cefotaxime 또는 ceftriaxone에 내성이 있는지를 먼저 살펴본다. 만일 이들 항생제 중에서 내성이 있다면 이들 항생제들은 일단 치료약제에서 제외시키고, double disk synergy test를 임상 병리과에

의뢰하도록 한다. 시행 방법은 다음과 같다; 세균을 배지에 접종 후 중앙에 amoxicillin/clavulanic acid 디스크를 놓고 맞은 편에 cefotaxime 이나 ceftazidime, 혹은 aztreonam 디스크를 놓는데, 양 디스크의 중심부에서 20 mm 만큼 거리를 놓도록 한다<sup>7)</sup>. ESBL 균인 경우 clavulanate 의 영향으로 인해 cefotaxime, ceftazidime, 혹은 aztreonam 의 억제대가 커지거나 디스크 사이에 억제대가 생기게 되며 이를 synergy 양성으로 판정한다 (그림 1).



**Figure 1.** A schematic diagram of double disk diffusion synergy test. (Left side) Extension of ceftazidime(CAZ) inhibition zone diameter due to the synergistic effect of amoxicillin/clavulanic acid (AMX-CLA). (Right side) Appearance of another inhibition area between aztreonam (ATM) and amoxicillin/clavulanic acid.

이 방법은 ESBL 여부의 판정을 비교적 간편하게 할 수 있는 장점을 가지고 있으나 clavulanate 에 억제되지 않는 ESBL 의 경우에는 신뢰성이 떨어진다는 단점을 가지고 있다. 또한 양 디스크간의 거리가 얼마나 떨어지느냐에 따라 감수성이 달라진다. 이 결과가 양성으로 나온다면  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (b/bI)나 non- $\beta$ -lactam (aminoglycoside, fluoroquinolone), 4세대 cephalosporin, 혹은 carbapenem (imipenem, meropenem) 을 선택하는 것이 좋겠다.

ESBL 의 일반적 특성을 고려해 볼 때 cephamycin 제제가 유효할 것으로 생각될 수도 있지만 이를 뒷받침해 주는 in vivo 연구가 없는 실정이며 오히려 cephamycin 을 사용했다가 치료에 실패한 증례가 보고되었기 때문에 이 약제의 사용은 많은 위험 부담을 안고 있다고 볼 수 있다. 설사 ESBL 이 cephamycin 에 작용을 안 한다 하더라도, 균들이 ESBL 이라는 무기 하나만 가지고 덤비는 일은 없으며 예를 들어 porin 의 결핍 같은 강력한 내성기전을 추가로 병행하고 있는 경우가 많기 때문에 실제 임상에서 치료 실패의 주원인이 된다.

$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor 는 일단 cephamycin 보다는 위험부담이 덜하지만, 성공 가능성은 반반이

라고 할 수 있다. 실험적으로 TEM-26의 경우 효과가 높다는 보고도 있다. 그러나 균들이 실제로는 ESBL 뿐 아니라 원조 격인 TEM-1 이나 SHV-1 도 같이 내고 있는 경우가 빈번하고, porin 결핍도 발현하는 등 다양한 내성기전들을 구사하기 때문에 이 또한 위험부담이 있다고 볼 수 있다<sup>8)</sup>.

Carbapenem 이나 4 세대 cephalosporin 은 실험실적으로 거의 모든 ESBL 생성 균에 효과가 높은 것으로 알려져 있으나 아직까지 이를 뒷받침하는 임상 성적이 충분하지 못하다<sup>9)</sup>. 문제는, 일부 다약제 내성균들 중에 carbapenem 까지 내성을 발현하는 경우가 보고되기 시작했다는 점에서 이들 약제들도 보장성이 떨어질 지도 모른다는 불안감을 주고 있다. 근래 들어 b/bI 는 ESBL 생성 균에 실제로 별 효과가 없으며 carbapenem 만이 유효하다는 주장이 많은 힘을 얻고 있는데, 아직은 확립된 것으로 보긴 어려우므로 임상의 각자가 판단해야 할 것이라고 생각한다.

## 2. Salmonella & Shigella

이들 균은 기본적으로 ampicillin, quinolone 계 중 하나 (ciprofloxacin)와 co-trimoxazole 에 대하여만 항생제 감수성이 보고되며 간혹 cefixime 에 대한 감수성이 추가된다. Salmonella 의 경우 장외 분리균주는 chloramphenicol 과 3세대 cephalosporin 계인 cefoperazone, cefotaxime, ceftizoxime 과 ceftriaxone 중 하나에 대해 감수성이 보고된다. 간혹 1세대와 2세대 cephalosporin 에 대해서도 감수성이 보고되지만 임상적으로 치료 효과가 없기 때문에 무시해버린다.

Ampicillin 이나 co-trimoxazole 은 내성 빈도가 높은 경우가 많으므로, 치료제로는 3세대 cephalosporin 이나 fluoroquinolone을 선택하는 것이 좋겠다.

## 3. Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia

P. aeruginosa 가 배양될 경우, 일단 ceftazidime, aminoglycoside, fluoroquinolone 에 감수성이 있는지를 우선 확인한다. Ceftriaxone, cefotaxime, ceftizoxime 등의 다른 3세대 cephalosporin 이나 1, 2 세대 cephalosporin 은 무시한다. 이들 모두 내성이라면 imipenem 에 대해 감수성인지를 확인한다.

치료제를 선택 시에는 하나만 고르면 안되고, 두 가지

를 병합해서 사용해야 한다.

*S. maltophilia* 는 배양이 되더라도 진짜 임상적으로 의미 있는 감염이 아닐 경우가 훨씬 더 많다. 그러므로, 배양 결과가 진성인지 여부부터 판단해야 한다. 혈액이나 뇌척수액 같은 무균성 검체이외는 진짜 감염이 아닐 가능성이 높으며, 무균성 검체라 할 지라도 실제 임상 양상이 감염 질환에 걸맞게 일치하는지를 확인하도록 한다. 다만, 면역 저하 환자에서 나온 결과라면 의미를 부여하는 것이 좋겠다. 여기까지 검토해서 진짜 감염 질환이라고 하면 유일하게 들을 수 있는 약제인 co-trimoxazole 에 감수성이 있는지를 살펴본다. 그러나 co-trimoxazole 에 감수성이 있다고 하더라도 치료 성공률은 매우 희박하다. Imipenem 에 대해서는 선천적으로 내성이므로 전혀 신경 쓸 필요가 없다.

#### 4. *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* species

*Acinetobacter* spp. 에 대한 판단은 *P. aeruginosa* 와 동일한 원칙으로 접근한다.

*Citrobacter* spp. 는 cephalothin 이나 cefazolin, carbenicillin, aminoglycoside 에의 감수성 여부를 우선적으로 보도록 한다.

*Enterobacter* spp. 는 1, 2 세대 cephalosporin 은 별 의미가 없으므로 3세대 cephalosporin 과 aminoglycoside 에 대한 내성 여부에 주목하는 것이 좋겠다.

*Serratia* spp. 는 다제 내성을 보이는 경우가 많으므로, Fluoroquinolone, amikacin, 3세대 cephalosporin 으로 추려서 내성 여부를 살펴보도록 한다.

#### 5. *Neisseria*

*N. meningitidis* 는 ampicillin, penicillin 과 rifampicin 에 대한 디스크법의 결과는 믿을 수 없기에 원칙적으로 MIC 를 측정해야 하는데, 아예 감수성 검사를 보고하지 않는 곳도 많다. 그런 경우에는 경험적으로 항생제를 선택할 수밖에 없는데, 일차적으로는 penicillin G 나 2 세대 cephalosporin 을 고르지만 최근 이들에 대한 내성이 출현하고 있기 때문에 3세대 cephalosporin 으로 선택하는 것이 안전하다고 본다.

*N. gonorrhoeae* 는  $\beta$ -lactamase 을 생성하는 균주가 많으므로 fluoroquinolone 이나 3세대 cephalosporin 을

우선적으로 선택하고 *Chlamydia trachomatis* 가 같이 감염되는 경우도 많으므로 new macrolide (azithromycin) 이나 doxycycline 도 같이 주는 것이 좋다.

#### 6. *Moraxella catarrhalis*

$\beta$ -lactam 에 대해 내성으로 나타나면  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor 를 우선적으로 선택하며, 기타 2·3 세대 cephalosporin, macrolide, co-trimoxazole, fluoroquinolone, aminoglycoside, doxycycline 을 차선택으로 고를 수 있다.

### Gram-positive organism

#### 1. *Staphylococcus* spp.

가장 많이 접하고, 임상적으로도 중요한 비중을 차지하는 균이지만, 약제 선택의 판단은 비교적 용이해서 다음 세 단계에 걸쳐 보고지를 검토하면 될 것이다.

##### • 1 단계 : 진정한 pathogen 인지 여부부터 판단한다.

혈액이나 뇌척수액 같이 무균성 검체에서 나온 것인지, 실제 임상 양상과 일치하는지 여부를 보며, 혈액 배양에서 나왔다 하더라도 오염에 의한 결과인지 여부를 확실히 하고, 다음 단계로 들어간다.

##### • 2 단계 : Oxacillin 내성 여부부터 본다.

*S. aureus* 및 기타 staphylococci 종이 보고되면 우선적으로 oxacillin 에 대한 감수성만 확인하도록 한다. 이는 methicillin 내성 staphylococci (MRSA, MRNS) 여부를 보기 위함이다. 실제로 검사를 실시할 때는 methicillin 이 아닌 oxacillin 디스크를 사용하는데, 왜냐하면 methicillin 은 변질되기 쉽지만, oxacillin 은 변질되지 않기 때문이다. 만일 oxacillin 디스크의 결과가 중간으로 나오면 oxacillin salt agar 선별 검사를 실시한다.

여기서 주의할 것은 methicillin 내성의 의미가 해당 균에 대해 methicillin 혹은 oxacillin 만 듣지 않는다는 것이 아니라, 모든  $\beta$ -lactam 을 치료제로 쓸 수 없다는 것이다. 왜냐하면 methicillin 혹은 oxacillin 내성의 기전이  $\beta$ -lactam 의 작용 부위인 그람 양성균의 세포벽에 있는 penicillin binding protein 2 (PBP2) 가 변형 및 변질된 PBP2a 혹은 PBP2' 가 생성되어,  $\beta$ -lactam 의 작용이 원천 봉쇄된다는 것에 있기 때문이다. 따라서 이

경우에는 vancomycin 이나 teicoplanin 같이 작용 기전이 전혀 다른 약제를 치료제로 선택해야 한다.

또 한 가지 주의할 점은 oxacillin 에 대해 감수성으로 나왔다고 해서 MRSA 나 MRCNS 가 아니라고 성급히 결론을 내리지 말라는 것이다. 대부분의 MRSA, MRCNS 는 다른  $\beta$ -lactam, aminoglycoside, macrolide, clindamycin 과 tetracycline 에 대해 다제 내성을 갖기 때문에, 설사 oxacillin 에 감수성으로 나온다고 하더라도, 상기 항생제에 대해 하나라도 내성이 보인다면, 숨어있는 MRSA 나 MRCNS 일 가능성을 배제하지 못하므로 임상 병리과에 감수성 검사 재검 및 oxacillin salt agar 선별 검사를 의뢰하는 것이 좋다.

### • 3 단계 : Oxacillin 감수성 균주에 한하여 penicillin 감수성 여부를 본다.

다음 단계로 MSSA, MSCNS 에 한하여 penicillin에 대해 감수성인지 여부를 보도록 한다. 만약 penicillin 에 내성이라면 PBP 보다는  $\beta$ -lactamase 에 의한 내성일 가능성이 높다. 따라서  $\beta$ -lactamase stable penicillin (nafcillin, oxacillin, cloxacillin, flucloxacillin 등)을 치료제로 선택하는 것이 좋겠으나, 현실적으로 국내에서 구하기가 쉽지 않은 항생제이므로 b/bi (UnaSyn, Augmentin 등) 이나 2 세대 혹은 3 세대 cephalosporin을 치료제로 선택한다.

만약 penicillin 에 감수성을 보인다면 1 세대 cephalosporin (cefazolin, cephalothin) 으로 충분할 것이다.

## 2. Enterococcus

### • 1 단계: 어느 검체에서 나온 것인지부터 따져본다.

이 균은 대다수가 위장관내에서 다른 균들과 공생하고 있는데, 보다 엄밀히 말해서 다른 종의 균들의 텃세에 기를 펴지 못하고 있다는 것 (colonization resistance)이 보다 정확한 표현일 것이다. 다른 균종에게 억눌려 지내는 동안은 균 독성 (virulence)이 별로 심하지는 않을 것이기에, 변이나 뇨 배양에서 자란 enterococci 는 대개 다른 균들과 같이 동반되어 나와도 임상적으로 큰 의미가 없을 가능성이 높다. 그러나, 만약 혈액에서, 그것도 단독으로 배양되어 나온다면 이야기가 달라진다. 이는 쉽게 말해, 위장관 내에서의 가혹한 환경과 치열한 생존경쟁에서 살아남아 혈류로 진출한 독한 종자들이라는 의미이기 때문이다. 다시 시점을 위장관 내 서식 시

절로 돌아가서 보자. 위장관 내의 enterococci 서식균은 다양한 개성들을 지닌 enterococci로 구성되어 있다. 예를 들어 내성 유전자를 갖고 있거나, cytolytic toxin genes를 보유하거나, aggregation substance 나 protease gelatinase를 가지고 있거나 등등.. 결국 가산 개성이 없는 것들은 도태되고, 생존할 수 있는 특기를 하나라도 가진 것들이 수를 불리게 되는데, 특히 항생제가 가해지는 경우 위장관 내의 다른 경쟁자들이 제거되면서 더욱 탄력을 받게 된다. 그런 식으로 넘치다 보면 장 점막에 침투 및 파괴를 하는 것들이 있을 것이고, 궁극적으로는 질환을 일으키게 된다. 또한 침투 및 파괴 과정에서 새로운 virulence 인자를 얻으면서 virulence 가 더욱 강화될 것이다. 결과적으로 장에서 virulence를 충분히 함양해서 완전 무장한 상태로 혈류로 침투하기 때문에, 혈액에서 나오는 균은 실제 임상적으로 유의한 virulent strain 일 가능성이 높을 것이다<sup>10)</sup>.

### • 2 단계 : Penicillin과 aminoglycoside 감수성을 본다.

Enterococcus 는 날 때부터 cephalosporin, aminoglycoside, clindamycin 과 co-trimoxazole 에 내성이므로 비록 검사 결과가 감수성일지라도 무시한다. 단, aminoglycoside 에 대한 고도내성검사는 예외이다.

Penicillin 에 감수성이라면  $\beta$ -lactamase 를 생성하지 않는 enterococci 일 가능성이 높으므로 ampicillin, amoxicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin 과 piperacillin/tazobactam 등을 선택할 여지가 생긴다. 이들 약제를 사용 시에는 aminoglycoside를 병용하는 것이 좋겠다.

Penicillin 에 내성이라면 vancomycin + aminoglycoside 병용요법이 일반적으로 권장된다.

한편 enterococci 가 배양되면 (특히 혈액이나 뇌척수액) 임상 병리과에 aminoglycoside 고도 내성 검사를 실시한 것인지 여부를 확인해 보고, 혹시 안 되어 있다면 의뢰하도록 한다. 고도 내성 검사는 gentamicin 과 streptomycin 로 충분하다 (gentamicin > 500  $\mu$ g/mL, streptomycin > 2,000  $\mu$ g/mL). 만약 고도 내성으로 나오면 aminoglycoside 병합 요법은 효과가 없으므로 ampicillin을 장기간 (8-12주 정도?) 투여하는 수밖에 없다.

### • 3 단계 : Vancomycin 에 내성이 있는지를 확인한다.

가장 문제가 되는 것이 Vancomycin 에 마저 내성을 보이는 경우이다. 이런 상황에서는 사실상 줄 약이 거의 없으며, quinupristine/dalfopristine (Synercid), oxazolidinone (linezolid, eperzolid), ketolides, glycylicycline 등을 시도해 본다<sup>11)</sup>. 이런 경우에도 임상 병리과에 MIC 측정을 의뢰해서, 혹시 VanB type 으로 나오면 teicoplanin을 줄 수 있는 여지는 있다.

### 3. Pneumococcus

Pneumococcus 에 대해서는 아직까지 디스크법의 판정기준이 정해지지 않았기 때문에 MIC 를 측정해야 하며 penicillin 내성 여부의 결정이 가장 중요하다.

어느 검체에서 배양되었느냐에 따라 검사하는 방침이 약간 다른데, 혈액이나 척수액에서 분리된 pneumococcus 는 penicillin, cefotaxime, ceftriaxone, meropenem 에 대해 MIC 법으로 검사하며, 동시에 vancomycin 에 대해서도 반드시 검사한다.

혈액이나 척수액 이외의 검체에서 나온 균주는 oxacillin 디스크 선별검사를 실시함으로써 penicillin 내성 여부를 대신한다. 만일 oxacillin 내성으로 나온다면 앞에서 언급한 MRSA, MRCNS와 마찬가지로  $\beta$ -lactam 은 전혀 사용할 수 없다.

- 1 단계 : 혈액 및 척수액인 경우 Penicillin 감수성을, 그 외는 oxacillin 을 본다.
- 2 단계 : penicillin 내성인 경우 3 세대 cephalosporin 내성 여부를 본다.

3세대 cephalosporin 에 감수성을 보인다면 이 항생제를 치료 약제로 투여함과 동시에 임상 병리과에 penicillin 고도 내성인지 여부를 재확인한다. 만약 고도 내성이라면 vancomycin을 같이 주어야 한다.

### 4. Streptococcus spp.

#### 1) viridans streptococci

Penicillin 에 대한 MIC 를 측정해야 하며 MIC 가 4  $\mu$ g/mL 이상이면 vancomycin을 주어야 한다. 다행히도 내성을 보이는 경우는 매우 드물다.

#### 2) Streptococcus pyogenes

아마도 감수성 검사를 하지 않고 보고하는 병원이 대

부분일 것이다. 왜냐하면  $\beta$ -lactam 에 대한 내성 균주가 나타난 적이 없기 때문이다. 따라서 이 균이 나오면 penicillin, cefazolin, 혹은 macrolide (erythromycin, roxithromycin, azithromycin, clarithromycin 등) 중에 하나를 선택해서 치료하면 충분할 것으로 본다.

### 3) Streptococcus agalactiae

Penicillin 에 내성인지 여부만 확인하도록 한다. Penicillin 에 대해 감수성인 연쇄구균은 ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, cefaclor, cefdinir, cefprozil, cefotaxime, cefuroxime, ceftriaxone, cefpodoxime, ceftizoxime, imipenem, lomefloxacin, meropenem 에 대해 모두 감수성이므로 이 항생제들에 대해 따로 검사할 필요가 없기 때문이다. 감수성이면 penicillin 혹은 ampicillin 으로 충분하고, 중간 내성이면 aminoglycoside 와 함께 투여하며, 내성이면 vancomycin을 선택하는 것이 좋겠다.

## 딜레마

### 1. 혈액 배양에서 균이 자랐다. 진짜 균혈증 혹은 패혈증인가?

혈액이나 뇌척수액 같이 정상적으로는 무균성이어야 할 검체에서 세균이 배양되면 진짜 pathogen 으로 간주하지만, 검체 채취 및 배양 과정에서 오염된 결과일 가능성이 완전히 배제하진 못한다. 대표적인 것이 coagulase negative staphylococci 가 혈액 배양에서 나올 경우인데, 열이 나는 환자일 경우에도 이 균이 진정한 pathogen 인지를 판단하는데 있어서 갈등을 가지게 된다. 실제, 아무리 철저하게 무균법을 잘 준수해서 혈액배양을 했다고 하더라도 2-3% 정도에선 오염에 의한 결과가 나온다고 한다. 고로 혈액 배양의 진성 여부를 제대로 판단하기 위한 지침이 임상외들에게 절실하다. 진성 여부를 감별하기 위해서는 비록 완벽하지는 못하지만 다음과 같은 요소들을 기준으로 삼아 판단하는 것이 권장된다

#### 1) 배양된 것이 어떤 균인가?

Coagulase negative staphylococci, Bacillus spp., Corynebacterium acnes, Stenotrophomonas maltophilia 가 배양되면 일단 오염 가능성을 의심한다. 여기서 주의

할 점은 CNS 의 경우 약 20% 정도는 진짜일 가능성이 높다는 사실이다.

## 2) 검체 채취 후 배양이 나올 때까지 걸린 시일이 얼마나 되는가?

혈액 배양의 결과는 통상적으로 48-72 시간 정도 걸려서 나온다. 만일 이보다 더 오래 걸려서 배양이 나오면 진성이 아닐 가능성이 높다.

## 3) 같은 균이 여러 차례 반복하여 배양되어 나왔는가?

보통 4병 혹은 6병당 하나 정도에서 나오면 위양성일 가능성이 높다. 단, prosthetic device를 하고 있거나 면역 저하 환자일 경우에는 진성 쪽으로 생각한다.

## 4) 혈액 뿐 아니라 다른 무균성 검체에서도 같은 균이 배양되어 나오면 진성으로 판단한다.

다시 정리해서, 2개 이상의 병에서 균이 배양되거나, 면역저하 환자인 경우, 혹은 prosthetic device가 장치된 환자인 경우에는 진성으로 판단하고 치료에 들어가는 것이 좋겠다.

## 2 Sputum culture 의 해석

검체들 중에서도 가장 믿을 수 없는 것이 객담이라고 할 수 있다. 객담은 해당 환자의 구강 및 인두의 세균총이 반영되는 경우가 대부분이기 때문에 폐렴 환자에서 객담 배양으로 나온 균이 반드시 폐렴의 원인균이라고 단정할 수는 없는 것이다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 protected specimen brush 나 protected bronchoalveolar lavage 등 객담 검체의 채취 방법에 개선을 꾀하는 노력이 행해져 왔지만 이들 방법들도 완벽하지는 않다. 또 흔히 접하게 되는 상황중의 하나로, 객담에서 Candida 종이 나올 경우에 fluconazole 등의 항진균제를 사용하고 싶은 유혹을 떨치기가 쉽지 않은데, 확실한 면역저하 환자가 아니라면 일단은 원인균이 아닐 것으로 간주하여 불필요한 항진균제의 남용을 지양하는 것이 좋겠다. Candida 가 객담에서 나오는 것이 실제 임상적으로 문제가 되려면 면역저하와 더불어서 이미 폐 이외의 다른 장기에도 병변이 생겨 있어야 의미를 부여할 수 있다 (disseminated candidiasis). 'Candida 폐렴은 없다'라는 다소 과격한 어조의 격언도 있듯이 다른 장기의 병

변이 없이 객담에서만 이 진균이 검출될 경우에는 colonization 이상의 의미를 두지 않아도 무방할 것으로 생각한다.

이와 같이 균 배양 검사 결과의 해석은 해당 환자의 임상증세와 맞물려서 행하여야 하며, 이는 어느 정도 임상의사의 주관도 개입하는 작업이기 때문에 해석에 매우 주의를 기울여야 할 것이다.

## 3. 두 개 이상의 균이 나오는 경우

흔히 소변 배양 검사 결과에서 자주 볼 수 있는 현상인데, 일단 오염 내지는 colonization 의 가능성을 생각해 보아야 할 것이다. 물론 농양이 있으면서 두 개 이상의 균이 배양되면 의미가 있을 가능성이 높다고 본다.

## 4. Enterococcus 가 배양될 경우의 해석.

일단 어느 검체에서 배양된 것 인지부터 따져 보도록 한다. 자세한 사항은 앞부분의 enterococci 편을 참조한다.

## 5. 전부 다 내성이면 어떻게 할 텐가?

문자 그대로 써 볼 수 있는 항생제가 하나도 없다는 의미이지만, 그렇다고 해서 포기할 수는 없을 것이다. 다음에 제시하는 몇 단계의 대책은 필자의 주관적 의견이지, 확립된 방침은 아니나, 참조해 볼만은 할 것으로 생각한다.

1 단계 : 우선 배양된 검체가 혈액이나 뇌척수액인지 여부, 그리고 환자의 임상 증세에 걸 맞는지 여부부터 판단한다.

2 단계 : 해당 균에 반드시 써야 할 항생제(들)을 골라 재검 및 MIC 측정을 의뢰한다. 다시 감수성으로 나오면 다행이고, 하다못해 중간 내성으로라도 나온다면 용량을 올려 본다.

3 단계 : 2 단계와 동시에 감수성 검사 대상에 포함되지 않았던 약제나 새로운 약제들을 시도해 본다.

## REFERENCES

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, 1997*



- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, 1997*
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth informational supplement M100-S9, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, 1999*
- 4) Acar JF & Goldstein FW. *Disk susceptibility test. In: Lorian V, eds. Antibiotics in laboratory medicine. 4th ed. p. 1-51, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996*
- 5) 김의중. 항생제 감수성 검사에서 항생제 종류의 선택과 판독시 고려사항. *대한화학요법학회지* 14:151-159, 1996
- 6) 유진홍.  $\beta$ -Lactamase 의 최신 지견 ; Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase를 중심으로. *대한화학요법학회지* 16:277-290, 1998.
- 7) 정석훈, 서철송, 신희봉, 이경원, 정윤섭, 권오현, 고신옥. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성 *Klesiella pneumoniae* 감염의 pulsed field gel electrophoresis 를 이용한 역학적 분석. *감염* 28:405-412, 1996
- 8) Essack SY. *Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase-producers. FEMS Microbiol Lett* 15:181-4, 2000
- 9) Patterson JE. *Extended-spectrum beta-lactamases. Semin Respir Infect* 15:299-307, 2000
- 10) Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. *Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev* 13:513-522, 2000
- 11) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. *Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev* 13:686-707, 2000