

국내에서 최근 분리된 황색포도알균에 대한 Arbekacin의 항균력

이선민¹, 송은주¹, 양은경¹, 배일권², 정석훈², 김정만³, 이은엽¹, 장철훈¹

부산대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 고신대학교 의과대학 진단검사의학교실²,
동아대학교 의과대학 진단검사의학교실³

배 경 : Arbekacin 디스크에 의한 억제대 크기가 감수성 기준보다 작은 임상검체 유래 황색포도알균이 다수 발견되어 이들 균주에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 확인하고자 하였다.

방 법 : 2004년 5월에서 7월에 고신대학교 복음병원과 부산대학교병원 환자의 임상검체에서 분리된 methicillin 내성 황색포도알균 88주와 methicillin 감수성 황색포도알균 11주를 대상으로, 한천희석법과 디스크 확산법으로 arbekacin에 대한 감수성을 시험하였다.

결 과 : MIC 측정 결과 대상균주 99주 모두 감수성이었다. 디스크 확산법에서는 5주(5.1%)가 중간 내성(minor error)을, 2주(2.0%)가 내성(major error)을 보였다.

결 론 : 시험 대상인 99주의 포도알균은 모두 arbekacin 감수성 (MIC \leq 8 mg/L)이었으며, 디스크 확산법에서는 7%에서 major 혹은 minor error를 범할 수 있었다.

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 독성이 강하여, 피부 감염증 뿐 아니라 수막염, 폐렴 등 다양한 감염증을 유발하는 중요한 감염균이다[1]. 항포도알균 penicillin제와 glycopeptide제는 이 세균에 의한 감염증의 치료제로 널리 사용되어 왔다[2]. 그러나 methicillin 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)의 만연과 glycopeptide제에 내성인 황색포도알균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)의 출현으로 인하여 arbekacin, quinupristin/dalfopristin, linezolid 등 새로운 항균제가 이들 내성 세균의 치료제로 사용되기 시작하였다.

Arbekacin은 aminoglycoside계 항균제이지만 이 계열의 다른 항균제와 교차내성이 없고, 황색포도알균이 생성하는 2"-aminoglycoside phosphotransferase, 4"-aminoglycoside adenylyltransferase, 3"-aminoglycoside phosphotransferase 등 각종 불활성화 효소에 안정하기 때문에 MRSA에 우수한 항균력을 보이는 것으로 알려져 있다

[3,4]. 국내의 한 보고에 의하면 1999-2000년에 분리된 황색포도알균의 arbekacin 내성을 조사한 결과 검사한 균주 모두 arbekacin의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 2 mg/L 이하로 감수성인 것으로 보고되었다[5]. 저자들은 임상 의사들이 MRSA 감염증의 치료 목적으로 arbekacin을 사용하고자 하여 감수성 검사 결과가 필요하다는 요청을 받고, 일본 Eiken사에서 제조한 arbekacin 30 μ g을 함유한 디스크를 구입하여 검사를 실시하고 있다. 그러나 다수의 황색포도알균에서 제조 회사에서 제시하는 감수성 기준 혹은 중간내성 기준보다 억제대의 크기가 더 작은 경우를 종종 관찰하였다. 이에 본 연구에서는 임상검체에서 분리된 황색포도알균에 대한 arbekacin의 MIC를 측정하고 디스크 확산법에 의한 감수성 시험의 정확도를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상균주

2004년 5월부터 7월까지 고신대학교 복음병원과 부산대학교병원 환자의 임상 검체에서 분리된 MRSA 88주와 methicillin 감수성 황색포도알균(methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) 11주를 대상으로 하였다. 동일 환자에서 반복 분리된 균주는 시험대상에서 제외하였다. 전통적인 방법에 따라서 균종을 동정하였는데, 도말 그람염색에서 포도상 배열의 그람양성알균이 관찰되고 catalase와

본 연구는 2005년도 부산대학교병원 임상연구비 지원에 의하여 이루어 졌음.

접 수 일: 05 / 12 / 8 게재승인일 : 06 / 2 / 14

교신저자: 장철훈

(602-739)부산광역시 서구 아미동 1-10번지

부산대학교병원 진단검사의학과

TEL : 051)240-7417 FAX : 051)247-6560

E-mail : CCHL@pusan.ac.kr

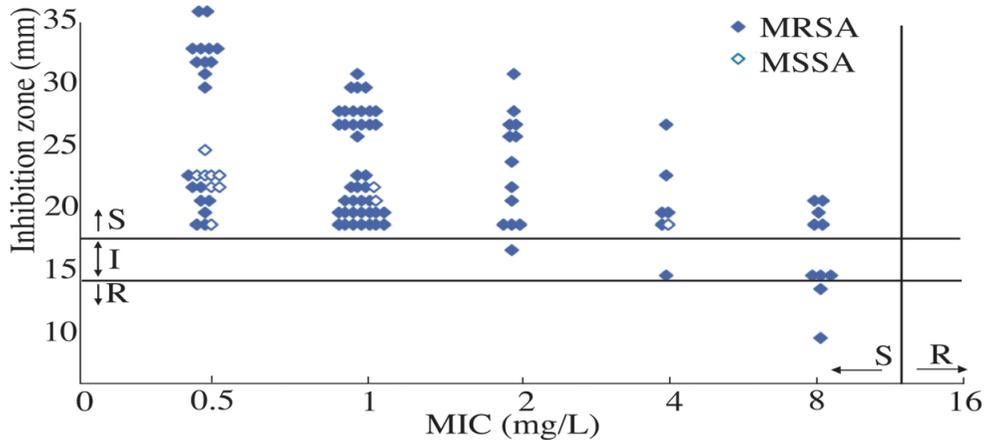


Fig. 1. Comparison of inhibition zone sizes with minimal inhibitory concentrations of arbekacin for clinical isolates of *S. aureus*.

coagulase 양성이며 mannitol salt 한천에서 산을 생성하면 황색포도알균으로 동정하였다.

2. 최소억제농도 측정

황색포도알균의 arbekacin에 대한 MIC는 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 추천하는 한천희석법에 따라 시험하였다[6]. 약제의 농도는 arbekacin(중의 제약, 서울)을 128 mg/L부터 0.5 mg/L까지 2배씩 단계 희석하였다. 항균제가 첨가된 Mueller-Hinton 한천에 시험세균 10^4 colony forming unit를 접종한 후 35°C에서 하룻밤 배양하여 세균의 증식이 억제된 항균제 농도를 MIC로 간주하였다. 모든 검사는 2회 반복 시험하였으며, 정도관리를 위하여 황색포도구균 ATCC 25923에 대한 MIC를 동시에 측정하였다. Arbekacin의 MIC가 8 mg/L 이하이면 감수성, 16 mg/L 이상이면 내성으로 판정하였다[7].

3. 디스크 확산법

Arbekacin disk (30 µg, Eiken, Tokyo, Japan)로 제조 회사의 권고에 따라 감수성을 시험하였다[8]. 정도관리를 위하여 황색포도구균 ATCC 25923의 arbekacin에 대한 감수성을 동시에 시험하였다. 감수성의 판단은 억제대의 지름이 13 mm 이하이면 내성, 18 mm 이상이면 감수성, 그 사이면 중간으로 판정하였다.

결 과

1. 대상균주의 분리

환자의 검체에서 분리한 99주의 분리원을 보면, 병동

별로 외래는 MRSA 23주, MSSA 6주로 총 29주(29.3%), 일반병동은 MRSA 39주, MSSA 2주로 총 41주(41.4%), 중환자실은 MRSA 26주, MSSA 3주로 총 29주(29.3%)였다. 검체별로는 피부검체에서 분리된 MRSA 44주, MSSA 8주로 총 52주(52.5%), 호흡기검체에서 분리된 MRSA 33주, MSSA 3주로 총 36주(36.4%), 체액검체에서 분리된 MRSA 6주(6.1%), 요검체에서 분리된 MRSA 5주(5.1%)였다.

2. Arbekacin에 대한 감수성

Arbekacin의 MIC가 8 mg/L 이하로 감수성인 균주가 99주(100%)였다. Arbekacin 디스크에 의한 억제대가 18 mm 이상으로 감수성이었던 92주에 대한 이 항균제의 MIC는 8 mg/L 이하로 일치하였다. Arbekacin 디스크 억제대가 14 mm에서 17 mm로 중간이었던 5주(5.1%) 모두에 대한 이 항균제의 MIC는 8 mg/L 이하로 감수성이었으며 (minor error), 디스크 억제대가 13 mm 이하로 내성이었던 2주(2.0%)에 대한 이 항균제의 MIC는 8 mg/L 이하로 역시 감수성이었다(major error)(Fig. 1). MRSA에 대한 arbekacin의 MIC₅₀은 1 mg/L, MIC₉₀은 8 mg/L로 MSSA에 대한 MIC₅₀ 0.5 mg/L, MIC₉₀ 1 mg/L보다 높은 분포를 보였다. 피부감염증에서 분리된 균주에 대한 MIC₅₀은 2 mg/L, MIC₉₀은 8 mg/L로 피부의 감염증에서 분리된 균주에 대한 MIC₅₀ 1 mg/L와 MIC₉₀ 2 mg/L보다 높았다(Fig. 2).

고 찰

MRSA의 확산과 VRSA의 등장은 황색포도알균에 의한 감염증 치료에 어려움을 더하여주고 있다. 그래서 최근 국내에 도입되어 임상에서 사용되고 있는 arbekacin은 새로운 항포도알균 항균제로 그 감염증의 치료에 많은 도움이 될 것으로 기대되고 있다. 그러나 일본에서는 이

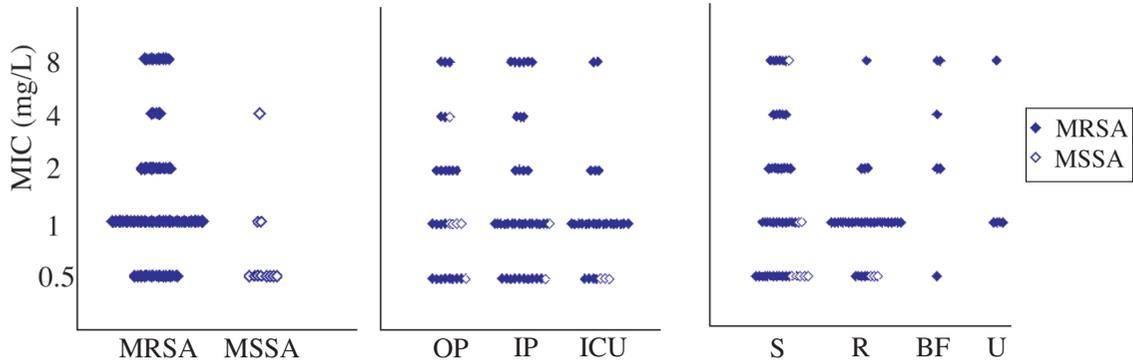


Fig. 2. MICs of arbekacin for *S. aureus* isolates according to methicillin susceptibility or infection sources. Abbreviations: OP, outpatients; IP, inpatients; ICU, ICU patients; S, skin; R, respiratory; BF, body fluid; U, urine.

항균제가 사용되지 얼마 지나지 않아 내성 세균이 등장하였으며[7], 최근에는 국내외에 이들 내성세균이 드물지 않다는 보고가 있어서[9,10], 이 항균제에 대한 내성균 출현과 만연에 대한 감시를 게을리할 수 없다.

현재까지 국내의 황색포도알균의 arbekacin 내성에 관한 보고는 내성이 없다는 보고[5]와 내성률이 13%라는 상반된 보고가 있다[10]. 본 연구에서는 검사한 균주 모두가 arbekacin 감수성이었으나 MIC 분포는 0.5~8mg/L로 다양한 분포를 보였다. 본 연구 결과는 하 등[5]의 연구와 달리 감수성 균주 중에서도 MIC의 분포가 0.5~8mg/L로 비교적 높은 MIC를 보이는 균주가 많아졌다는 것을 보여주고 있으나, 김 등[10]의 결과에서 많은 내성균이 검출되었다는 결과와는 큰 차이를 보여 주었다. 여러 연구를 종합해 보면 아직까지 우리나라에는 arbekacin에 대해서 황색포도알균이 내성을 보이는 경우는 없거나 매우 드문 것으로 추정되며, 감수성이 저하된 균주의 비율이 이전보다 높아진 것만은 확실한 것으로 생각된다.

항균제 내성률은 중환자실 환자에서 분리된 균주가 외래 혹은 일반병동 환자에서 분리된 균주에 비해서 높은 것이 일반적이며, 피부에서 분리된 균주는 대체로 외래 환자에서 유래한 경우가 많다. 그런데 본 연구에서는 비록 전 균주가 arbekacin에 감수성이었지만 피부 유래 균주의 MIC₅₀ 및 MIC₉₀이 피부 이외의 다른 검체 유래 균주의 MIC₅₀ 및 MIC₉₀보다 높았다. 이는 arbekacin에 대한 감수성이 저하된 균주가 병원 환경에서 유래되지 않았음을 시사하며, 본 연구에 포함된 기관에 arbekacin이 도입된 지 6개월이 되지 않았고 사용량도 미미함은 이러한 추측을 뒷받침한다.

한편 본 연구의 결과는 제조사의 기준에 따른 arbekacin에 대한 디스크 확산법의 결과로 한천희석법에 비하여 major 혹은 minor error를 범할 수 있음을 보여준다. 일본에서 만들어진 aminoglycoside계 항균제인 arbekacin에 대해서는 현재 CLSI에서 디스크 확산법의 감수성 검사 기준을 제시하지 않고 있지만[6], 디스크

제조 회사에서는 gentamicin의 판정 기준을 동일하게 사용할 것을 권고하고 있으며, 타 연구자들도 이 기준에 따라 결과를 판정하고 있다[11]. 또한, arbekacin의 MIC에 따른 감수성 결과의 판정도 아직 정확한 기준이 마련되어 있지 않아서 자국 내에서 사용하는 기준을 원용할 수밖에 없었다[7]. 판정의 기준에서 이와 같은 문제점이 있음에도 불구하고, 현재 일본에서는 새로운 항생제들의 감수성 시험에 대한 기준을 자체적으로 만들어서 사용하고 있기 때문에, 근거가 뚜렷한 다른 기준이 추가로 제시될 때까지는 본 기준을 사용할 수밖에 없다. 따라서 본 기준에 의하여 디스크 확산법을 이용한 감수성 검사를 실시할 경우에는 arbekacin에 중간내성 혹은 내성을 보일 경우 한천희석법에 의한 MIC 확인이 필요할 것으로 생각된다. 또한, 아직까지 한천희석법으로 실시한 MIC 측정에서 arbekacin에 대한 내성균은 관찰되지 않았지만 하 등[5]의 연구 결과 전 균주의 MIC가 2 mg/L 이하인 것에 비해 본 연구 결과 MIC의 분포가 0.5~8 mg/L까지 다양하게 나타난 것은 조만간 이에 대한 내성균이 출현할 수 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Archer GL. Staphylococcal infections. In: Bennett JC and Plum F. eds. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996:1605-10.
2. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes. JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1995;171:1646-50.
3. Kobayashi Y, Uchida H, Kawakami Y. Arbekacin. Int J Antimicrob Agents 1995;5:227-30.
4. Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T. Comparative studies of the bactericidal, morphological and postantibiotic effects of arbekacin and vancomycin

- against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1997;39:471-6.
5. Ha SH, Jeong SH, Jeong TS, Seo DY, Chang CH, Nam HJ, et al. Antimicrobial susceptibilities of glycopeptides, arbekacin and quinupristin/dalfopristin against *Staphylococcus aureus* isolates. Korean J Infect Dis 2001;33:261-6.
 6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-sixth ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005:M7-A6.
 7. Deguchi K, Suzuki Y, Ishihara R, Ishii Y, Nakazawa A, Matsumoto Y, et al. Antimicrobial activities of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Jpn J Antibiot 1997;50:1-11.
 8. Bacterial sensitivity test KB Disk Eiken operation manual, Eiken, Tokyo, Japan, 2003.
 9. Yamazaki T, Endo K, Tominaga K, Fukuda M, Maesaki S, Hashikita G, et al. Epidemiological study of Arbekacin-resistant, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Saitama Medical School Hospital. Kansenshogaku Zasshi 2004;78:305-11.
 10. Kim HB, Kim T, Lee BB, Kim US, Park SW, Sin JW, et al. Frequency of resistance to aminoglycoside antibiotics in *Staphylococcus aureus* isolated from tertiary hospitals. Korean J Infect Dis 2002;34:39-46.
 11. Hanssen A-M, Fossum A, Mikalsen J, Halvorsen DS, Bukholm G, Sollid JUE. Dissemination of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Northern Norway: Sequence types 8 and 80 predominate. J Clin Microbiol 2005;43:2118-24.

Antimicrobial Activities of Arbekacin against Recent Isolates of *Staphylococcus aureus* in Korean Hospitals

Sun Min Lee¹, Eun Joo Song¹, Eun Kyoung Yang¹, Il Kwon Bae², Seok Hoon Jeong², Jeong Man Kim³, Eun Yup Lee¹, and Chulhun L. Chang¹

*Department of Laboratory Medicine¹, Pusan National University College of Medicine;
Department of Laboratory Medicine², Kosin University College of Medicine; and
Department of Laboratory Medicine³, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea*

Background: As clinical isolates of *Staphylococcus aureus* with reduced inhibition zone of arbekacin in disk diffusion susceptibility tests are observed frequently, we examined their susceptibility to the antibiotic by comparing the results of the agar dilution testing with those of disk diffusion testing.

Methods: During the period of May through July, 2004, 88 isolates of methicillin-resistant and 11 methicillin-susceptible *S. aureus* were collected from clinical specimens in Pusan National University Hospital and Kosin University Gospel Hospital. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of arbekacin were determined by the agar dilution method, and inhibition zones by the disk diffusion method.

Results: All of the 99 isolates were tested susceptible to arbekacin by the agar dilution method (MIC \leq 8mg/L). By the disk diffusion method, however, 5 isolates (5.1%) were intermediate (minor error) and 2 isolates (2.0%) resistant (major error).

Conclusion: All isolates were susceptible to arbekacin, but the disk diffusion method showed 7 per cent of minor or major errors. (*Korean J Clin Microbiol* 2006;9(1):13-17)

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Arbekacin resistance, Disk diffusion

Address reprint requests to : Chulhun L. Chang, M.D., Department of Laboratory Medicine, Pusan National University College of Medicine, Seo-gu, Ami-dong 1-10, Busan 602-739, Korea.
TEL. +82-51-240-7417 FAX. +82-51-247-6560 E-mail: CCHL@pusan.ac.kr