

조직 내 항균제 농도를 고려한 항균제 감수성 검사의 판독

이채훈¹, 조희순¹, 류남희²

영남대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 계명대학교 의과대학 진단검사의학교실²

배 경 : 세균 감염증의 치료에는 감수성 시험 결과를 토대로 적절한 항균제의 선택이 필요하다. 현재 시행되고 있는 항균제 감수성 검사는 각 조직별 항균제 농도와 상관없이 breakpoint를 이용하여 감수성, 내성, 중간내성으로 보고하고 있는 실정이다. 그러나 항균제 특성상 각 조직의 농도는 서로 다르므로 조직별 항균제 감수성 검사를 달리 해석할 필요성이 있어 조직별 항균제 분포에 따른 결과 보고의 타당성을 알아보고자 하였다.

방 법 : 각 항균제의 용량, 용법에 따른 혈중농도, 반감기, 인체 조직내 분포들을 보고된 자료를 수집하여 정리하였다. 자료분석은 2006년 1월에서 6월까지 영남대학교 병원에서 분리된 그람 음성간균을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 디스크 확산법으로 시행한 항균제의 직경을 MIC농도로 전환하여 각 조직 내 농도보다 전환된 농도가 높은 경우 그 조직에 항균제의 효능이 없는 것으로 간주하였다.

결 과 : 감수성으로 보고된 전체 항균제 감수성 결과 중 복수와 답즙에서는 항균제 감수성검사와 대부분 일치하는 소견을 보였으나, aminoglycoside와 carbenicillin은 창상 등 피부에 관련된 부위, 폐조직 및 기관지 분비물에서 상대적으로 낮은 농도로 존재하여 항균제 효능이 떨어지는 것으로 나타났으며, 뇌척수액에서 ciprofloxacin은 투여 용량에 관계없이 60.6-64.8%에서 치료농도에 이르지 못하였다.

결 론 : 동일 항균제에서 용량 및 용법에 따라 조직별 농도는 다르게 나타나므로 조직 내 항균제 분포에 관한 자료의 축적이 필요하며, breakpoint가 아닌 MIC로 보고하는 방안을 고려해야 할 것이다. 또한 조직에 따른 항균제 감수성 결과의 보고가 major error를 방지하고 감염증 치료에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

서 론

세균 감염증의 치료를 위해 사용되는 항균제는 감염균의 감수성, 내성 발현의 가능성, 항균제의 부작용 및 항균제의 약동학(pharmacokinetics)과 약력학(pharmacodynamics) 등을 고려하여 선택하여야 한다[1,2]. 대부분의 감염은 혈중보다 조직부위가 많고 감염부위로의 항균제 침투가 임상적 예후를 판정하는 주요한 기준이 되며, 특히 항균제의 단백 결합능이 높은 경우 조직 내 유리 항균제의 농도는 혈중농도와 상당한 차이를 보이게 된다[3].

적절한 항균제 농도가 조직에 이르지 못하는 경우는 치료 실패를 유발할 수 있는 요인이 되므로 충분한 농도의 항균제가 조직 내에 존재하여야 한다. 따라서 혈중 총

항균제 농도는 이상적인 약력학의 지표로 이용할 수 없으며, 감염부위의 유리 항균제 농도가 이상적인 지표로 간주되어야 한다[3]. 현재 대부분의 임상미생물 검사실에서는 항균제 감수성 검사에 디스크 확산법 및 자동화 기기를 이용한 미량액체배지 희석법을 이용하고 있으며, 국내에서는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 정한 기준에 따라 감수성, 중간내성 및 내성으로 보고하고 있다. 그러나 이런 결과는 조직 내의 항균제 농도를 고려한 것이 아니므로 실제적인 항균제 사용은 감염부위에 따라 동일 항균제에서도 용량과 투여방법이 달라져야 한다[1,2]. 따라서 본 연구는 항균제감수성 검사에서 감수성으로 보고된 항균제가 실제 환자 치료 시 사용하는 항균제의 용량과 용법에 따라 충분한 치료적인 조직 내 농도로 존재할 수 있는지를 그람음성 간균을 대상으로 살펴보았다.

접 수 일: 06/9/18 게재승인일: 06/9/25

교신저자: 이채훈

(705-717) 대구광역시 남구 대명 1동 317-1번지

영남대학교병원 진단검사의학과

TEL : 053)620-3291 FAX : 053)653-7774

E-mail : chlee@med.yu.ac.kr

재료 및 방법

조직 내 항균제 분포는 각 항균제의 용법 및 용량에 따라 자료를 수집하여 [1,2,4], 혈중농도, 반감기, 각 조직 내 항균제 농도는 혈중농도 비율로 재분류하였다. 항균제 감수성검사는 디스크 확산법으로 시행하였으며, 감수성의 판독은 CLSI의 기준에 따랐다[5]. 디스크 확산법으로 시행한 항균제의 최소억제 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 Kronvall 등[6]이 고안한 single stain regression analysis ($Z^2 = A \log Q - A \log MIC + B$; Z, inhibition zone; Q, Disk Content (μ g); MIC, μ g/mL; A and B, constants)를 이용하여 산출하였으며, 이때 사용한 직경별 MIC는 CLSI의 Equivalent MIC Breakpoint를 이용하였다.

영남대학교 병원에서 2006년 1월에서 6월까지 분리된 그람음성간균을 대상으로 담즙, 흉수, 객담, 뇌척수액, 복수와 창상조직에서 penicillin 제제(ampicillin, piperacillin, ticarcillin, carbenicillin, amoxicillin/clavulanic acid 및 ampicillin/sulbactam), cephalosporin 제제(cephalothin, cefotaxime, ceftazidime, cefoxitin 및 imipenem), aminoglycoside 제제(amikacin, gentamicin 및 tobramycin)와 ciprofloxacin의 감수성 여부를 후향적으로 조사하여 분석하였다. 항균제 감수성 결과가 감수성이더라도 내성기전에 의해 임상적 유용성이 떨어지는 항균제는 내성으로 처리하였으며[7], 내성기전에 의한 판독에서도 감수성인 항균제 중 용량 및 용법에 따라 감염균에 대한 항균제 MIC가 조직 내 농도보다 높은 때에는 내성으로 간주하였다.

결 과

검사실 시험에서 ampicillin에 감수성인 경우 담즙에서도 동일한 감수성을 보였으나, 객담(83.3-100%)과 뇌척수액(75%)에서는 경우투여 시 충분한 조직 농도에 이르지 못하였다. Piperacillin은 객담에서 항균제 용량에 따라 2.4-4.2%에서 충분한 조직농도에 이르지 못하였으나 다른 조직에서는 검사실 보고와 일치된 소견을 보였으며, ticarcillin은 객담에서 용량에 따라 36.7-43.7%에서, 창상에서는 일부(1.0-3.9%)에서 치료농도에 도달하지 못하였다. 또한 carbenicillin은 투여 용량에 상관없이 객담(96.2%)과 창상(11.5-97.1%)에서 치료농도에 이르지 못하였으며, 창상에서는 투여농도를 증가시킨 경우 97.1%에서 11.5%로 감소되었지만 여전히 충분한 조직농도를 얻을 수는 없었다. Ampicillin/sulbactam (44.5-70.5%)과 amoxicillin/clavulanic acid (38.1-72.6%)는 유사한 비율로 객담에서 내성으로 나타났다. Cefotaxime은 저용량에서 검사실 감수성 결과와 일치하지 않았으며, 용량을 증가시킬 때 객담의 19.9%에서 충분한 조직농도에 이르지 못하였지만, 다른 조직에서는 충분한 MIC 농도를 얻을 수

있었다. Ceftazidime과 cefoxitin은 객담을 제외한 타 조직에선 충분한 조직농도를 얻을 수 있었으며 객담에서는 투여 용량을 증가시켰을 때 검사실 보고와 동일한 결과를 보였다. Imipenem은 뇌척수액을 제외한 검체에서 검사실 감수성 결과와 동일하게 나타났으며, 저 용량으로 혈중 투여 시 뇌척수액의 4.8%에서 충분한 MIC 농도를 얻을 수 없었으나 고용량 처방 시에는 충분한 농도를 얻을 수 있었다.

Aminoglycoside 제제는 객담과 창상에서 충분한 조직 농도를 얻을 수 없었다. 특히 객담에서 gentamicin (56.9%)이 tobramycin (15.8%)과 amikacin (15.6%)보다 조직 농도가 낮았으며 창상에서는 amikacin (19.5%)이 낮은 조직 농도를 보여주었다. Ciprofloxacin은 검사상 감수성을 보인 경우에도 용량과 상관없이 뇌척수액에서 60.6-64.8%의 내성을 나타냈으며, 저 용량 투여시 객담의 일부(2.5%)에서 내성으로 나타났고, 다른 검체에서는 검사실 감수성 검사와 일치하는 소견을 보여주었다(Table 1).

고 찰

대부분의 감염증은 혈액이 아닌 조직부위에서 생기며, 감염 부위의 항균제의 농도에 따라 치료효과가 달라질 수 있으므로 혈중농도를 항균제의 기준으로 사용하는 것은 감염부위의 농도를 과대평가하는 것으로 간주된다. 항균력의 예측은 혈중농도 보다 감염부위에서의 유리 항균제 농도로 평가하는 것이 더 좋을 수 있다. 특히 항균제의 단백 결합능이 높은 경우 조직 내 유리 항균제의 농도는 혈중농도와 상당한 차이를 보이는데 이는 혈중의 단백결합이 증가 할수록 조직 내 항균제의 침투력은 떨어지고 감염부위의 유리항균제 농도가 혈중농도 보다 낮아지기 때문이다[3]. 또한 항균제의 투입경로에 따라 혈중 농도가 다르므로 감염부위에 따라 항균제의 용량 및 투여방법 등을 결정해야 한다[8]. 통상 감염부위에서의 항균제의 농도는 감염 병원균에 대한 MIC보다 높은 것이 바람직하지만[3,8], MIC 이하의 농도에서도 postantibiotic effect (PAE)를 나타낼 수 있기 때문에 언제나 높은 항균제 농도가 필요하다고 할 수는 없다[9].

항균제의 감수성검사는 주로 한천희석법 혹은 액체배지 희석법 등을 이용한 breakpoint를 이용한 감수성검사를 실시하여, 감수성 혹은 내성 등으로 보고하고 있으나, 이러한 기준은 나라마다 다르다[8]. 본 연구에서 객담과 창상감염에서 분리된 그람음성간균의 항균제 감수성 검사에서 carbenicillin은 검사 상 감수성으로 나타나지만 용량 및 용법에 상관없이 조직 내 항균제 농도는 치료농도에 이르지 못하는 것으로 보였다. CLSI[5]에서 carbenicillin을 요 검체의 추천 항균제로 권장한 것처럼 본 연구에서도 요를 제외한 조직 감염에서 적절하지 않은 것으로 나타났다.

Pseudomonas 감염시 사용되는 ureidopenicillin과

Table 1. Antimicrobial agents to which respective organisms were reported as susceptible, but were suspected as resistant on account of tissue antimicrobial concentrations

Antimicrobial		No. Resistant/No. Reported as Susceptible (% of Resistance)					
Route	Dosage(g)	Pleural fluid	Sputum	Cerebrospinal fluid	Peritoneal fluid	Wound*	Bile
Ampicillin							
PO	0.25	1/1 (100)	6/6 (100)	6/8 (75.0)	1/15 (6.7)	17/59 (28.8)	0/4 (0)
PO	0.5	0/1 (0)	5/6 (83.3)	6/8 (75.0)	0/15 (0)	9/59 (15.3)	0/4 (0)
IV	2.0	0/1 (0)	2/6 (33.3)	0/8 (0)	0/15 (0)	1/59 (1.7)	0/4 (0)
Piperacillin							
IV	2	ND	12/287 (4.2)	0/21 (0)	0/20 (0)	ND	0/10 (0)
IV	4	ND	12/287 (4.2)	0/21 (0)	0/20 (0)	ND	0/10 (0)
IV	6	ND	7/287 (2.4)	0/21 (0)	0/20 (0)	ND	0/10 (0)
Ticarcillin							
IV	1	0/4 (0)	143/327 (43.7)	ND	ND	4/102 (3.9)	ND
IV	2	0/4 (0)	129/327 (39.4)	ND	ND	1/102 (1.0)	ND
IV	3	0/4 (0)	120/327 (36.7)	ND	ND	1/102 (1.0)	ND
Carbenicillin							
IV	1.0	ND	220/236 (93.2)	ND	ND	101/104 (97.1)	ND
IV	3.0	ND	211/236 (96.2)	ND	ND	46/104 (44.2)	ND
PO	0.382	ND	227/236 (96.2)	ND	ND	12/104 (11.5)	ND
Ampicillin/SB							
IV	1.5	ND	339/481 (70.5)	ND	ND	ND	0/7 (0)
IV	3.0	ND	214/481 (44.5)	ND	ND	ND	0/7 (0)
Amoxicillin/CA							
PO	0.25	ND	122/168 (72.6)	ND	4/13 (30.8)	21/84 (25.0)	ND
PO	0.5	ND	64/168 (38.1)	ND	0/13 (0)	4/84 (4.8)	ND
Cephalothin							
IM	1.0	0/0 (0)	0/4 (0)	6/6 (100)	0/1 (0)	5/16 (31.3)	0/3 (0)
IV	1.0	0/0 (0)	0/4 (0)	6/6 (100)	0/1 (0)	5/16 (31.3)	0/3 (0)
Cefotaxime							
IM	0.5	0/10 (0)	227/297 (76.4)	11/17 (64.7)	1/39 (2.6)	46/163 (28.2)	2/9 (22.2)
IV	1	0/10 (0)	131/297 (44.1)	0/17 (0)	0/39 (0)	0/163 (0)	0/9 (0)
IV	2	0/10 (0)	59/297 (19.9)	0/17 (0)	0/39 (0)	0/163 (0)	0/9 (0)
Ceftazidime							
IV	0.5	0/8 (0)	32/646 (5.0)	0/47 (0)	0/63 (0)	ND	0/15 (0)
IV	1	0/8 (0)	0/646 (0)	0/47 (0)	0/63 (0)	ND	0/15 (0)
IV	2	0/8 (0)	0/646 (0)	0/47 (0)	0/63 (0)	ND	0/15 (0)
Cefoxitin							
IM	1	0/8 (0)	45/209 (21.5)	ND	0/36 (0)	0/120 (0)	ND
IV	1	0/8 (0)	0/209 (0)	ND	0/36 (0)	0/120 (0)	ND
IV	2	0/8 (0)	0/209 (0)	ND	0/36 (0)	0/120 (0)	ND
Imipenem							
IV	0.25	ND	0/846 (0)	3/63 (4.8)	0/108 (0)	ND	0/20 (0)
IV	0.5	ND	0/846 (0)	0/63 (0)	0/108 (0)	ND	0/20 (0)
IV	1.0	ND	0/846 (0)	0/63 (0)	0/108 (0)	ND	0/20 (0)
Gentamicin							
IM	1 mg/kg	0/15 (0)	375/659 (56.9)	15/21 (71.4)	0/88 (0)	6/288 (2.1)	0/16 (0)
IV	1 mg/kg	0/15 (0)	375/659 (56.9)	15/21 (71.4)	0/88 (0)	6/288 (2.1)	0/16 (0)
Tobramycin							
IM	1 mg/kg	ND	92/582 (15.8)	ND	0/67 (0)	32/195 (16.4)	ND
IV	1 mg/kg	ND	92/582 (15.8)	ND	0/67 (0)	32/195 (16.4)	ND
Amikacin							
IM	0.5	4/14 (28.6)	110/706 (15.6)	0/20 (0)	0/95 (0)	48/246 (19.5)	0/17 (0)
IV	7.5 mg/kg	4/14 (28.6)	110/706 (15.6)	0/20 (0)	0/95 (0)	48/246 (19.5)	0/17 (0)
Ciprofloxacin							
PO	0.5	0/20 (0)	18/706 (2.5)	46/71 (64.8)	ND	0/379 (0)	ND
PO	0.75	0/20 (0)	0/706 (0)	45/71 (63.4)	ND	0/379 (0)	ND
IV	0.4	0/20 (0)	0/706 (0)	43/71 (60.6)	ND	0/379 (0)	ND

Abbreviations: PO, Per Os; IV, intravenous injection; IM, intramuscular injection; ND, no data available on tissue antimicrobial concentration; SB, sulbactam; CA, clavulanic acid.

*including open and closed pus.

carboxypenicillin에서 ticarcillin보다 piperacillin이 치료효과가 높을 것으로 보였다. 또한 호흡기 감염시 많이 사용되는 ampicillin/sulbactam과 amoxicillin/clavulanic acid는 용량에 따라 높은 비율로 내성이 추정되었다. 상기약제는 *Haemophilus influenzae* 혹은 *Streptococcus pneumoniae*가 상기도 감염의 원인균일 때 주로 사용되는 약제로[10] 호흡기 그람음성간균에 검사상 감수성으로 나타나더라도 효능은 떨어지는 것으로 나타났다. Cephalothin 검사상 감수성을 나타내더라도 뇌척수액에서는 100% 효능이 없었으며 객담과 담즙에서는 감수성 검사와 효능이 일치하였다. 일부보고에서는 기관지 흡입액에서 cefuroxime, cefamandole, ceftazidime 그리고 cefepime은 균종의 MIC에 충분히 도달하지 못하고, ceftriaxone이 치료효과가 있는 것으로 보고하고 있다[11]. 본 연구에서는 cefotaxime에 유사한 소견을 보였으나, ceftazidime은 용량을 증가시킬 때 충분한 조직농도를 얻을 수 있었다. 이는 Boselli 등[12]의 보고와 유사하게 나타났다.

뇌척수액을 잘 통과하여 *S. pneumoniae*와 *Neisseria meningitidis*에 유용한 항균제인 cefotaxime의 경우에도 저용량에서는 충분한 조직농도에 이르지 못하였으므로 그람음성간균의 감염인 경우 고용량의 항균제를 적용해야 한다고 보고하였다[13]. Aminoglycoside 중 gentamicin은 객담에서 상대적으로 유용성이 떨어지는 것으로 나타났으나, 창상감염에서는 유용한 것으로 나타났다. 모든 aminoglycoside 제제의 15.6-56.9%에서 충분한 객담 내 농도에 이르지 못하였다. 혈중으로 투여시 aminoglycoside는 폐조직 및 기관지 분비물에서 충분한 농도를 얻기 어려우므로[11,14] 고농도의 aminoglycoside를 투여해야 하고[11,15], 상승효과를 위해 다약제와의 병용 요법[15], nebulized amikacin 등의 치료요법이 소개되고 있다[16].

뇌척수액에서 gentamicin은 71.4%에서 충분한 농도에 이르지 못하였으나 amikacin은 모두 감수성검사 결과와 일치하게 나타나 상대적으로 amikacin이 뇌수술 혹은 외상 후 유리할 것으로 생각된다. 그러나 임상에서는 뇌척수액에서 충분한 aminoglycoside 농도를 얻기 위해 경막내로 투여하기도 하므로[17], 더 많은 자료가 축적되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 복막과 담즙에서는 비교적 항균제의 적정 농도에 이르는 것으로 보이며, 농도를 높인 경우 모든 항균제에서 일치된 소견을 보였다. 창상 및 농양 감염에서도 각 항균제의 저농도 용량의 사용은 충분한 조직농도에 이르지 못하였지만 고농도 용법에선 검사상 결과와 일치하였다. Ciprofloxacin은 검사상 감수성을 보인 경우 용량에 상관없이 뇌척수액에서 60.6-64.8%에서 내성으로 나타났으며, 뇌척수액에서 quinolone 제제가 충분한 조직농도에 이르다는 보고가 있으나[18], 다른 보고[19]에서는 치료농도에 이르지 못하므로 치료 시 고려해 보아야 할 것으로 보인다.

본 연구 결과 항균제 감수성검사에서 감수성이라 하더라도 모든 조직 감염증에 적용할 수 없으며, 용량 및 용법에 따라 유효성이 달라질 수 있겠다. 또한 감염질환의 치료 실패 원인 중 조직 내 항균제 농도가 치료농도보다 낮아 생기는 경우[3,8,11]가 많아 최근 항균제의 pharmacokinetic/pharmacodynamic-Index (PK/PD-Index)를 적용하여 breakpoint를 이용한 항균제 감수성검사의 시도가 있었다[3,8]. 일부 연구에 의해 PK/PD-Index을 이용한 항균제 감수성검사가 치료효과를 증가시키는 가장 유용한 지표로 보고되고 있다[20]. 본 연구에서는 임상적으로 흔히 사용되고 있는 항균제의 투여 용량에 대하여 조직 내 농도를 조사하였으며, 일반적으로 동일 용법의 경우 투여 용량이 높을수록 조직 내 항균제 농도가 높아짐으로 인해 감수성의 빈도가 높은 것으로 나타났다. 그러나 조직 내 항균제 농도를 높이기 위해서 용량을 높이면 혈중 농도 상승으로 인해 약물의 부작용이 발생할 수 있으므로 실질적으로 항균제의 임상적 효능을 평가할 때는 약물의 살균 작용 뿐 아니라 숙주의 반응도 고려되어야 한다[3].

결론적으로 항균제 감수성 검사보고시 breakpoint가 아닌 실제 항균제 최소억제농도의 보고가 이론적으로 가장 타당하지만 현실적으로 어려움이 있다. 그러나 내성을 감수성으로 보고함으로써 생기는 major error를 방지하기 위해서는 항균제 용량과 용법 및 조직에 따른 균종에 대한 MIC를 고려한 항균제 감수성 결과의 보고가 감염증 치료에 더 도움이 될 것으로 생각되며, 이를 위해 더 많은 항균제별 조직 농도의 자료가 축적되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. eds. Principles of Anti-infective Therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, et al. eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed, Philadelphia; Churchill Livingstone, 2005:242-702.
2. Gilbert DN, Moellering RC Jr, et al. eds. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 35th ed, Dalas; Antimicrobial Therapy Inc., 2005:2-72.
3. Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. Int J Antimicrob Agents 2002;19:285-90.
4. Bamberger DM, Foxworth JW, et al. eds. Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood and urine concentrations in humans. In: Lorian V, ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed, Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins, 2005:719-814.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006:M100-S10.

6. Kronvall G. Analysis of a single reference strain for determination of gentamicin regression line constants and inhibition zone diameter breakpoints in quality control of disk diffusion antibiotic susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 1982;16:784-93.
7. Lee CH and Cho HS. Interpretation of antimicrobial susceptibility test of *Enterobacteriaceae* to β -lactams with Expert System. *Korean J Lab Med* 2004; 24:377-85.
8. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:893-8.
9. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:451-65.
10. Williams D, Perri M, Zervos MJ. Randomized comparative trial with ampicillin/sulbactam versus cefamandole in the therapy of community acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:293-8.
11. Klekner A, Bagyi K, Bognar L, Gaspar A, Andrasi M, Szabo J. Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial bronchopneumonia. *J Clin Microbiol* 2006;44:3418-21.
12. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:989-91.
13. Ellis JM, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic evaluation of meropenem and cefotaxime for pediatric meningitis: a report from the OPTAMA program. *Paediatr Drugs* 2006;8:131-8.
14. Santre C, Georges H, Jacquier JM, Leroy O, Beuscart C, Buguin D, et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:264-7.
15. Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys JP. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:325-7.
16. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1375-81.
17. Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect* 2005; 51:249-51.
18. Gogos CA, Maraziotis TG, Papadakis N, Beermann D, Siamplis DK, Bassaris HP. Penetration of ciprofloxacin into human cerebrospinal fluid in patients with inflamed and non-inflamed meninges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:511-4.
19. Sorgel F, Jaehde U, Naber K, Stephan U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:5-24.
20. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33:S233-7.

Interpretation of Susceptibility Tests in Consideration of Tissue Concentrations of Antimicrobials

Chae Hoon Lee¹, Hee Soon Cho¹, and Nam Hee Ryoo²

Department of Laboratory Medicine¹, College of Medicine, Yeungnam University; and Department of Laboratory Medicine², College of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Background: For an optimum treatment of infections, appropriate antimicrobials should be selected according to the results of antibiotic susceptibility test (AST). However, the present AST does not take into account of antimicrobial concentrations in tissues, although different tissues have different distribution of antimicrobials. Thereby we intended to evaluate the usefulness of interpreting antimicrobial susceptibility depending on tissue concentrations of antimicrobials.

Methods: Gram-negative bacilli isolated from clinical specimens at Yeungnam University Hospital during the period from January to July, 2006 were evaluated retrospectively. The data on blood concentration, half life and tissue distribution of antimicrobials with variable administration route and dosage were collected and arranged in the forms of previous reports. The diameters of the zone of inhibition from the disc diffusion method were converted to minimum inhibitory concentration (MIC) and the organism was regarded as resistant if the converted concentration was higher than the expected concentration in the tissue.

Results: Among the data reported as susceptible, antimicrobial concentrations in peritoneal fluid and bile showed a relatively good relationship with AST. But, aminoglycosides and carbenicillin concentrations in wounds and respiratory tissues were shown to be inadequate, thus resulting in a low bacteriologic cure. In cerebrospinal fluid, ciprofloxacin was less effective regardless of dosage.

Conclusion: Antimicrobial concentration is variable in different tissues and more information on antimicrobial tissue distribution is needed for the appropriate treatment of infections. Reporting of MIC rather than AST with breakpoints should be considered for selection of antimicrobials. Therefore, an interpretation of AST in consideration of the tissue concentration would be more helpful for prevention of major errors and control of infections.

(Korean J Clin Microbiol 2006;9(2):125-130)

Keywords: Antimicrobial concentration, Tissue level, Antibiotic susceptibility test, Minimum inhibitory concentration

Address reprint requests to : Chae Hoon Lee, M.D., Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu 705-717, Korea.

TEL. +82-53-620-3291 FAX. +82-53-653-7774 E-mail: chlee@med.yu.ac.kr