

Impact of Revised Penicillin Breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* (CLSI M100-S18) on the Penicillin Susceptibility Rate

Kyung-Hee Kim, Jung-Eun Kim, Soon-Ho Park, Young-Hee Song,
Jeong-Yeal Ahn, Pil-Whan Park, Yiel-Hea Seo

Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Background: In January 2008, the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) published revised penicillin breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* according to clinical presentation and the route of penicillin administration. The aim of this study was to evaluate the impacts of the new penicillin breakpoints on the susceptibility rates of *S. pneumoniae* isolated from blood.

Methods: A total of 156 non-duplicated *S. pneumoniae* strains recovered from blood of hospitalized patients were collected between January 2003 and December 2008. Penicillin and cefotaxime susceptibility tests were performed using an E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden). Results of the penicillin susceptibility tests were analyzed using the former and new CLSI guidelines.

Results: Of the 156 *S. pneumoniae* strains isolated

from blood, penicillin susceptibility under the former CLSI guidelines resulted in 42.3% susceptible, 42.3% intermediate, and 15.4% resistant states. According to the new CLSI guidelines (nonmeningitis, parenteral), 87.8% of isolates were susceptible, 9.6% were intermediate, and 2.6% were resistant to penicillin.

Conclusion: When the new CLSI guidelines are applied, the penicillin susceptibility rate of *S. pneumoniae* strains isolated from blood is considerably increased. This suggests that penicillin should still be useful for the treatment of nonmeningeal pneumococcal infections and that the use of broad-spectrum antimicrobials should not replace this treatment. (Korean J Clin Microbiol 2010;13:68-72)

Key Words: Penicillin, *Streptococcus pneumoniae*, Antimicrobial susceptibility

서 론

폐렴알균(*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회획득 폐렴 및 수막염의 흔한 원인균으로 1990년대 이후 penicillin에 내성을 나타내는 균주가 급속히 증가하고 있다. 이는 전 세계적인 현상이며 특히 우리나라는 폐렴알균의 penicillin 내성률이 50~80%에 달해 내성률이 가장 높은 나라 가운데 하나로 알려져 있다[1,2].

전통적으로 폐렴알균의 치료에 penicillin이 일차 선택약제로 알려져 왔으나 내성을 나타내는 균주가 증가하면서 적절한 치료제 선택이 어려워지고 있다[3,4]. 그러나 여러 임상 연구에서 penicillin 내성 여부와 임상경과는 큰 연관성이 없으며, 감염 부위에 따라 penicillin의 치료효과에 차이가 있는 것으로 보고

되고 있다[3-5]. Penicillin 비감수성 균주에 의한 수막염인 경우에는 penicillin으로 치료하기 어려우나, 폐렴인 경우는 다른 항균제에 비해 치료효과가 떨어지지 않는다고 한다[6,7].

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)[8]는 2008년 1월 M100-S18을 통해 폐렴알균에 대한 penicillin breakpoint를 변경하였는데 기존에는 임상증상이나 penicillin 투약경로에 관계없이 최소억제농도가 0.06 µg/mL 이하이면 감수성, 0.12~1 µg/mL이면 중간내성, 그리고 2 µg/mL 이상이면 내성이던 것을 수막염 여부 및 penicillin 투약경로에 따라 최소억제농도의 breakpoints를 변경하였다(Table 1).

이에 본 연구에서는 혈액에서 분리된 폐렴알균을 대상으로 하여 비수막염, penicillin 비경구 투약 시 penicillin breakpoints 변경을 기준으로 penicillin 감수성을 변화 여부를 알아보고자 하였으며 cefotaxime 감수성 결과도 함께 비교 분석하였다.

대상 및 방법

2003년 1월부터 2008년 12월까지 한 대학병원 환자의 혈액

Received 11 February, 2010, Revised 30 April, 2010

Accepted 20 May, 2010

Correspondence: Yiel-Hea Seo, Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Hospital, 1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 420-709, Korea. (Tel) 82-32-460-3074, (Fax) 82-32-460-3415, (E-mail) seoyh@gilhospital.com

으로부터 분리된 폐렴알균 156균주를 대상으로 하였다. 반복 분리된 균주는 첫 번째 분리된 균주만 포함하였으며, 수막염을 배제하기 위해 뇌척수액과 혈액에서 동시에 균이 분리된 경우는 대상에서 제외하였다. Penicillin과 cefotaxime 최소억제농도는 E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden)로 시행하였는데 0.5% McFarland 균부유액을 5% 면양혈액이 첨가된 Mueller-Hinton 한천 배지에 접종한 후 35°C에서 24시간 배양하여 결과를 판독하였다. Penicillin 감수성 결과는 2008년 CLSI 개정 전과 후로 비교 분석하였는데, 대상균주가 혈액으로부터 분리된 균이었으므로 개정 후는 비수막염, penicillin 비경구 투약 시를 기준으로 하였다.

결 과

2008년 CLSI 개정 전 기준으로는 총 156 폐렴알균 중 pen-

icillin 감수성 66균주(42.3%), 중간내성 66균주(42.3%), 내성 24균주(15.4%)인 반면, 개정 이후 비수막염, penicillin 비경구 투약 시를 기준으로 하면 penicillin 감수성 137균주(87.8%), 중간내성 15균주(9.6%), 내성 4균주(2.6%)였다(Table 2). 한편 cefotaxime은 감수성 141균주(90.4%), 중간내성 13균주(8.3%), 내성 2균주(1.3%)였으며 penicillin 감수성 결과와의 일치율은 94.9%였다. Penicillin에 감수성인 137균주는 모두 cefotaxime에도 감수성이었으나 penicillin에 중간내성인 15균주는 10균주는 cefotaxime에 중간내성, 4균주는 감수성, 나머지 1균주는 내성이었다. Penicillin에 내성인 4균주 중 3균주는 cefotaxime에 중간내성을 나타냈고 1균주는 내성을 나타냈다(Table 3). Penicillin의 MIC₉₀은 4 µg/mL이었으며 cefotaxime의 MIC₉₀은 1 µg/mL였다(Table 4).

고 찰

임상 미생물 검사실은 정확한 항균제 감수성 검사를 위해 검사법 및 결과해석에 대한 표준화된 기준이 필요한데 우리나라의 경우 대부분 미국의 CLSI 권고안을 따르고 있다. 폐렴알균의 penicillin 감수성 검사는 디스크 확산법 혹은 최소억제농도 법으로 검사하는데, CLSI 기준에 의하면 디스크 확산법은 1 µg oxacillin 디스크로 검사하며 억제대 지름이 20 mm 이상이면 감수성으로 해석한다. 그러나 억제대 지름이 19 mm 이하이면 내성, 중간내성, 감수성일 수 있으므로 디스크법으로는 결과를

Table 1. Former and new penicillin breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* - Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008

Standards	Susceptibility category MIC (µg/mL)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Former	≤0.06	0.12~1	≥2
New			
Meningitis, intravenous penicillin	≤0.06	—*	≥0.12
Nonmeningitis, intravenous penicillin	≤2	4	≥8
Nonmeningitis, oral penicillin	≤0.06	0.12~1	≥2

*No intermediate category for meningitis under new penicillin breakpoints.

Table 2. Penicillin susceptibility of blood isolates of *Streptococcus pneumoniae* recovered from 2003 to 2008 by former and new CLSI breakpoints (N=156)

Penicillin	Former (%)	New* (%)
Susceptible	66 (42.3)	137 (87.8)
Intermediate	66 (42.3)	15 (9.6)
Resistant	24 (15.4)	4 (2.6)

*For nonmeningitis, intravenous treatment.

Table 3. Cross-susceptibility and cross-resistance analysis of minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints of penicillin, compared with MIC breakpoints of cefotaxime

Cefotaxime MIC (µg/mL)	Number (%) of isolates, by penicillin MIC (µg/mL)			
	Susceptible		Intermediate	Resistant
	≤0.06	0.12~2	4	≥8
(≤1) Susceptible	66 (42.3*)	71 (45.5*)	4 (2.6)	0
(2) Intermediate	0	0	10 (6.4*)	3 (1.9)
(≥4) Resistant	0	0	1 (0.6)	1 (0.6*)

*Percentage of absolute categorical agreement between penicillin and cefotaxime (e.g., 94.9%) by use of the new penicillin breakpoints.

Table 4. Minimum inhibitory concentration (MIC) distributions for *Streptococcus pneumoniae* isolates

Antimicrobial agent	Cumulative percentage of isolates inhibited, by MIC (µg/mL)								
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8
Penicillin	40	42	44	48	62	81	88	94	100
Cefotaxime	49	51	53	59	73	90	97	99	100

정확하게 판정할 수 없고 반드시 최소억제농도법으로 검사하여야 한다. 최소억제농도법은 2008년 이전에는 임상 양상에 관계없이 동일한 breakpoints가 적용되었으나 2008년 1월에 개정된 CLSI M100-S18부터는 수막염과 비수막염을 구분하여 적용하도록 하고 있고 penicillin의 투여 경로에 따라서도 차이를 두고 있다[8,9].

2008년 CLSI 개정 전의 폐렴알균에 대한 penicillin breakpoints는 수막염 치료를 위해 뇌척수액에서 penicillin 최소억제농도를 얻기 위한 것으로, 이를 수막염 이외의 검체에서 분리되는 폐렴알균에도 동일하게 적용하는 것은 문제가 있었다[10]. 실제 임상검체에서 분리되는 폐렴알균의 90% 이상은 비수막염으로부터 분리되는데 이들 균주에 대해 모두 수막염 기준을 동일하게 적용할 경우 항균제 감수성 결과와 실제 치료효과 사이에는 차이가 있을 수 있기 때문이다[11-13]. Yu 등은 844명의 폐렴알균에 의한 균혈증 환자를 전향적으로 연구하여 수막염이 동반되지 않은 경우에는 penicillin에 중간내성인 균주도 penicillin으로 치료하여 효과가 있음을 보고하였다[14].

미국질병관리본부 보고에 의하면 2006~2007년에 수막염 이외의 침습적 감염으로부터 분리된 폐렴알균에 대해 이전의 penicillin 감수성 판정 기준을 적용하면 감수성, 중간내성, 내성이 각각 74.7%, 15.0%, 10.3%이었으나 새로운 기준을 적용하면 93.2%, 5.6%, 1.2%로 감수성률은 약 20% 정도 증가하였다[15]. 한편 수막염 분리주는 감수성률은 차이가 없었으나 기준에 중간내성으로 분류되던 균주가 새로운 기준으로는 내성으로 분류되어 내성률이 10.7%에서 27.5%로 증가하였다. 본 연구에서는 2003~2008년까지 혈액에서 분리된 156균주를 대상으로 하였는데 기존의 기준으로는 감수성, 중간내성, 내성이 각각 42.3%, 42.3%, 15.4%로 전체의 57.7%가 penicillin에 비감수성을 나타낸 반면 새로운 기준을 적용하면 감수성이 87.8%로 크게 증가하였다. 이는 최소억제농도가 0.12~2 µg/mL이었던 71균주가 이전 기준으로는 중간내성 혹은 내성이었으나 새로운 기준으로는 모두 감수성으로 바뀌었기 때문이다. 24내성균주 중 최소억제농도가 8 µg/mL로 매우 높았던 4균주는 새로운 기준으로도 내성으로 판정되어 내성률은 15.4%에서 2.6%로 감소하였다. 본 연구결과가 우리나라 전체를 대표하기에는 무리가 있지만 우리나라의 비수막염 환자에서 분리되는 폐렴알균의 penicillin 감수성률은 미국 등 다른 나라에 비해 크게 낮지 않을 것으로 추정된다.

한편 비수막염 분리주인 경우에는 penicillin 최소억제농도 정도에 따라 다른 β-lactam 항균제의 감수성 여부를 예측할 수 있는데 penicillin 최소억제농도가 0.06 µg/mL 이하이면 ampicillin, ampicillin-sulbactam, cefaclor, imipenem 등에도 감수성으로 해석하며, 2 µg/mL 이하이면 amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cefotaxime, ceftriaxone 등에도 감수성으로 해석할 수 있다[8,16,17]. 실제 본 연구에서는 penicillin과 cefotaxime의

항균제 감수성 일치율은 94.9%이었으며 감수성을 내성으로 판정하거나 내성을 감수성으로 판정하는 major error는 없었다. 나머지 5.1%는 minor error로 penicillin 최소억제농도로 cefotaxime의 감수성 여부를 판단하는 것에는 큰 문제는 없는 것으로 나타났다.

실제적인 측면에서, 개정된 CLSI 기준에 따라 폐렴알균의 penicillin 감수성 검사 결과를 보고하는 것은 쉽지 않다. 왜냐하면 대부분의 임상 미생물 검사실은 검체에 대한 정보는 있으나 환자의 임상 증상에 대한 정확한 정보는 얻기 어려우며, 또한 수막염 환자도 경우에 따라서는 뇌척수액에서는 폐렴알균이 배양되지 않고 혈액에서만 분리되는 경우가 있으므로 검체 정보만으로 수막염 혹은 비수막염 기준에 따라 penicillin 감수성 여부를 판정할 수는 없기 때문이다. 따라서 뇌척수액 이외의 검체에서 분리된 폐렴알균에 대해서는 두 가지 기준으로 모두 보고해주고, 뇌척수액에서 분리된 균주는 수막염 기준으로만 보고해 주는 것을 고려해 볼 수 있겠다. Master 등은 2002년 1월부터 2003년 6월까지 미국의 262개 검사실을 대상으로 하여 폐렴알균에 대해 2002년 변경된 cefotaxime 및 ceftriaxone breakpoints를 적용하고 있는지를 조사하였는데 이들 중 177개 검사실(67.6%)에서 이 기준을 따르고 있음을 보고하였다[18]. 우리나라는 아직까지 이에 관련된 보고는 없지만 매년 개정되는 CLSI의 항균제 감수성 검사 관련 내용에 대한 적용 여부 및 결과에 대한 논의는 지속적으로 필요하리라 생각된다.

항균제 감수성 검사결과는 임상이가 경험적 항균제를 선택하거나, 실제 환자 치료에 어떤 항균제를 선택할 것인지에 중요한 영향을 준다. 2008년 개정된 폐렴알균에 대한 penicillin breakpoints 변경으로 인해 혈액에서 분리된 폐렴알균의 penicillin 감수성률이 크게 증가하였다. 이는 수막염을 제외한 침습적 폐렴알균 감염 치료에 penicillin을 좀 더 적극적으로 사용할 수 있는 근거가 되며, 3세대 cephalosporin이나 fluoroquinolone 등과 같은 광범위 항균제의 사용은 상대적으로 제한하는 효과를 가져올 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2101-7.
2. Jung S, Kim NY, Son JS, Ki HK, Ko KS, Suh JY, et al. Changing trends in antimicrobial resistance among invasive pneumococcal pathogens in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Infect Chemother* 2004;36:1-10.
3. Yum H. Antibiotics for bacterial pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:283-8.
4. Choi KM, Yeon SI, Shin JS, Yong DE, Lee KW, Kim DS. Serotype and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneu-*

- moniae*. Infect Chemother 2006;38:179-85.
5. Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. J Lab Clin Med 2004;143:269-83.
6. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter? Semin Respir Crit Care Med 2009; 30:210-38.
7. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis 2006;42: 224-33.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighteenth informational supplement, M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational supplement, M100-S12. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
10. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. Clin Infect Dis 2009;48:1596-600.
11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44 Suppl 2:S27-72.
12. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. Clin Infect Dis 2004;38:1570-8.
13. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. New penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992-2008). Int J Antimicrob Agents 2009;34:271-3.
14. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:230-7.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*-United States, 2006-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57:1353-5.
16. Jones RN, Mutnick AH, Varnam DJ. Impact of modified nonmeningal *Streptococcus pneumoniae* interpretive criteria (NCCLS M100-S12) on the susceptibility patterns of five parenteral cephalosporins: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 to 2001). J Clin Microbiol 2002;40:4332-3.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in *Streptococcus pneumoniae*--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:152-4.
18. Master RN, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF, Karlowksy JA. Tracking the implementation of NCCLS M100-S12 expanded-spectrum cephalosporin MIC breakpoints for nonmeningal isolates of *Streptococcus pneumoniae* by clinical laboratories in the United States during 2002 and 2003. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004;3:1-4.

=국문초록=

개정된 Penicillin Breakpoints (CLSI M100-S18)에 따른 폐렴알균의 Penicillin 감수성을 변화

가천의과학대학교 길병원 진단검사의학과

김경희, 김정은, 박순호, 송영희, 안정열, 박필환, 서일혜

배경: 2008년 1월에 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)는 폐렴알균에 대한 penicillin breakpoints를 임상양상과 penicillin 투여 경로에 따라 다르게 개정하였다. 이에 본 연구에서는 혈액에서 분리된 폐렴알균을 대상으로 하여 penicillin breakpoints 변경에 의한 penicillin 감수성을 변화를 알아보고자 하였다.

방법: 2003년 1월부터 2008년 12월까지 한 대학병원 환자의 혈액으로부터 분리된 폐렴알균 156 균주를 대상으로 하였다. 반복 분리된 균주는 첫 번째 분리주만 포함하였으며 penicillin, cefotaxime 감수성 검사는 E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden)로 시행하였다. Penicillin 감수성 결과는 2008년 CLSI 개정 전과 후로 비교 분석하였는데, 대상균주가 혈액으로부터 분리된 균이었으므로 개정 후는 비수막염, penicillin 비경구 투약 시를 기준으로 하였다.

결과: 2008년 CLSI 개정 전 기준으로는 총 156 폐렴알균 중 penicillin 감수성 66균주(42.3%), 중간 내성 66균주(42.3%), 내성 24균주(15.4%)인 반면 개정 이후 비수막염, penicillin 비경구 투약 시를 기준으로 하면 penicillin 감수성 137균주(87.8%), 중간 내성 15균주(9.6%), 내성 4균주(2.6%)였다.

결론: 2008년 CLSI의 임상양상 및 penicillin 투약경로에 따른 penicillin breakpoints 변경에 의해 혈액에서 분리된 폐렴알균의 penicillin 감수성이 크게 증가하였다. 이는 수막염을 제외한 침습적 폐렴알균 감염 치료에 penicillin을 좀 더 적극적으로 사용할 수 있는 근거가 되며, 상대적으로 광범위 항균제의 사용은 제한하는 효과를 가져올 수 있을 것으로 기대된다. [대한임상미생물학회지 2010;13:68-72]

교신저자 : 서일혜, 420-709, 인천시 남동구 구월동 1198
가천의과학대학교 길병원 진단검사의학과
Tel: 032-460-3074, Fax: 032-460-3415
E-mail: seoyh@gilhospital.com