

# 폐렴구균 감염증에서 항생제 내성의 임상적 의미

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과\*, 진단검사의학과†, 아시아 태평양 감염연구재단†  
 전남대학교 의과대학§, 경희대학교 의과대학||, 경북대학교 의과대학¶, 동아대학교 의과대학\*\*, 충남대학교 의과대학††  
 정숙인§ · 기현균\* · 손준성\* · 고관수† · 김나영† · 장현하|| · 오원섭\* · 백경란\* · 이남용† · 김신우¶ · 이 혁\*\* · 송재훈\*

## Clinical Impact of Antimicrobial Resistance among Invasive Pneumococcal Pathogens in Asian Countries : Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study

Sook-In Jung, M.D. §, Hyun Kyun Ki, M.D. \*, Jun Seong Son, M.D. \*, Kwan Soo Ko, M.D. †, Na Young Kim, M.D. †, Hyun-Ha Chang, M.D. ||, Won Sup Oh, M.D. \*, Kyong Ran Peck, M.D. \*, Nam Yong Lee, M.D. †, Shin Woo Kim, M.D. ¶, Hyuck Lee, M.D. \*\*, Yeon-Sook Kim, M.D. ††, and Jae-Hoon Song, M.D. \*

Division of Infectious Diseases\* and Laboratory Medicine†, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases†, Chonnam National University Medical School§, Kyunghee University School of Medicine||, Kyungpook National University School of Medicine¶, Dong A University School of Medicine\*\*, Chungnam University School of Medicine††

**Background :** Despite the widespread emergence of antimicrobial resistance among pneumococcal strains worldwide, clinical implications of in vitro resistance still remain an open question. To evaluate the clinical impact of pneumococcal resistance in Asian countries where the prevalence of pneumococcal resistance was reported to be highest in the world, ANSORP has performed a prospective, multinational surveillance study with cases with invasive pneumococcal diseases in Asian countries.

**Methods :** In vitro susceptibility of pneumococcal isolates was determined by broth microdilution tests with 16 antimicrobial agents. All enrolled cases of pneumococcal infections were analyzed with regard to demographic data, clinical features, risk factors and mortality.

**Results :** A total of 646 patients with pneumococcal infections were enrolled from 14 centers in 12 countries between the period from November 1999 to August 2001. Pneumonia (58.4%) was the most common clinical disease followed by bacteremia (33.4%), otitis media (10.4%), and meningitis (10.2%). Among 646 isolates, 347 (53.7%) were penicillin non-susceptible (intermediate 23.1%, resistant 30.7%). MIC<sub>90s</sub> for penicillin ranged from 0.03 (India) to 4.0 µg/mL (Korea, Taiwan, Vietnam, and Hong Kong). Overall mortality from pneumococcal diseases by penicillin non-susceptible strains was not different from that by susceptible strains. Pneumococcal pneumonia caused by penicillin- or erythromycin-resistant strains showed similar mortality, severity of illness, or complications to that by susceptible strains. Mortality from pneumococcal meningitis caused by penicillin non-susceptible strains was also similar to that by susceptible strains.

**Conclusion :** Data suggest that current situation of in vitro resistance to penicillin or macrolides may not affect the mortality from pneumococcal pneumonia or meningitis caused by antibiotic-resistant strains.

**Key Words :** Pneumococcal disease, In vitro resistance, Clinical impact, Mortality

## 서 론

폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회 획득 폐렴, 세균성 뇌수막염 및 중이염 등의 가장 흔한 원인균으로 임상에서 중요한 위치를 차지한다. 1967년 임상 검체에서 최

접수 : 2003년 9월 30일, 승인 : 2003년 10월 17일  
 본 연구는 독일 Bayer Healthcare 와 미국 Wyeth-Ayerst 의 재정적인 지원을 받아 수행되었음.  
 교신저자 : 송재훈, 서울시 강남구 일원동 50  
 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과  
 Tel : 02)3410-0320, Fax : 02)3410-0328  
 E-mail : jhsong@smc.samsung.co.kr

초로 페니실린에 중등도 내성을 가진 폐렴구균이 보고된 이래(1), 지난 30여 년간 세계 각지에서 폐렴구균의 항균제 내성률이 급증하여 세계적인 문제로 대두되고 있다(2, 3). 아시아 지역에서 폐렴구균의 항생제 내성율을 조사한 ANSORP (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens) 연구에 의하면 폐렴구균의 페니실린 내성률이 한국 79.7%, 일본 65.3%, 베트남 60.8%, 태국 57.9% 으로, 특히 아시아 국가들이 유럽이나 미국에 비해 높은 내성률을 보였다(4, 5). 이와 같이 세계 각 지에서 페니실린을 비롯한 각 종 항생제에 대한 폐렴구균의 내성율이 증가함에 따라 임상에서 시험관내 내성균주가 가지는 임상적 의미에 대한 연구도 활발히 진행되었다. 그러나 현재까지의 임상 자료들은 뇌수막염이나 폐렴에서 항생제 내성균으로 인한 치료 실패 및 치사율의 변화에 대하여 통일된 결과를 보여주지 못하고 있다. 예를 들면 페니실린 내성 폐렴구균 폐렴 환자의 사망률이 감수성 균주에 감염된 환자에 비하여 차이가 없다고 보고되었으나(6-8), 최근에는 페니실린 고도 내성 균주에 의한 폐렴 환자에서 치사율이 증가되고(9), 페니실린 비감수성 균주에 의한 폐렴 시 화농성 합병증의 위험도가 증가된다는 보고도 있어(10) 내성의 임상적 의미에 대한 추가 규명을 요한다. 특히 폐렴구균의 항생제 내성의 임상적 의미에 관한 연구는 대부분 후향적 연구로서 대상 예수가 적다는 제한점이 있었다.

본 ANSORP 연구는 항균제 내성이 특히 문제가 되는 아시아 지역에서 폐렴구균의 항생제 내성이 폐렴구균 감염증에 미치는 임상적인 의미를 폐렴과 뇌수막염 등을 통하여 확인하고자 시행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 참여 기관

본 연구는 항생제 내성 감시를 위한 아시아연합(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP)이 주관하여 아시아 및 중동 지역의 11개국에서 14개 기관이 참여하였다. 본 연구에 참여한 기관을 국가별로 보면 한국(Samsung Medical Center, Seoul), 중국(Beijing Children's Hospital, Beijing and Shanghai Children's Hospital, Shanghai), 태국(Chulalongkorn University, Bangkok), 대만(Chang Gung Children's Hospital, Taipei), 인도(Christian Medical College, Vellore), 스리랑카(University of Colombo, Colombo), 싱가포르(National University of Singapore, Singapore), 말레이시아(Universiti Kebangsaan Malaysia and

University of Putra Malaysia, Kuala Lumpur), 베트남(University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City), 필리핀(Research Institute of Tropical Medicine, Manila), 과홍콩(Princess Margaret Hospital, Hong Kong) 이었다.

### 2. 대상 환자

1999년 11월부터 2001년 8월까지 ANSORP의 14개 기관에 내원한 환자 중 임상 검체에서 폐렴구균이 분리 동정되어 침습성 폐렴구균 감염증이 확인된 예만을 대상으로 하였다. 연구기간 동안 혈액, 뇌척수액, 복수, 흉수, 복강액, 활액, 낭액, 중이액, 부비동 흡인액, 농양 흡인액 및 객담 등 임상 검체에서 분리된 모든 폐렴구균을 대상으로 전향적으로 환자의 임상상 및 예후를 조사하였다. 객담에서만 폐렴구균이 분리된 경우 발열, 기침, 객담, 호흡곤란 및 청진상 악설음 등의 임상 소견이 있으며, 흉부방사선 검사에서 새로운 또는 진행하는 폐침윤의 소견이 있을 때만 폐렴의 원인균으로 정의하였다.

### 3. 균 동정 및 항균제 감수성 검사

연구기간 동안에 분리된 균주는 아시아 태평양 감염연구소(Infectious Disease Research Institute, IDRI)에서 일괄적으로 균 동정 및 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 혈액한천에서의 용혈성과 집락형태, optochin 디스크 감수성 등에 의하여 폐렴구균 여부를 재확인하였다. Penicillin G, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, ceftriaxone, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, doxycycline, trimethoprim/sulfamethoxazole에 대하여 액체배지 미세희석법을 이용해 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 검사를 시행하였다(11). 항균제에 따라 각각 2배씩 12단계의 농도로 희석하였고, 용해된 5% 면양 혈액(lysed 5% sheep blood)을 함유한 Cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB)를 이용하였다. 혈액한천을 이용하여 37C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 18-20시간 동안 배양한 균주 집락을 얻어 0.9% 생리식염수로 0.5 McFarland 기준에 부합되는 혼탁도가 되도록 부유시킨 후 이를 희석하여 세균수가 5×10<sup>5</sup> CFU/mL가 되도록 하였다. 이 균부유액을 항균제가 첨가된 CAMHB에 접종한 후 37C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 20-24시간 동안 배양하였다. 각 항균제의 감수성 여부 판독을 위한 MIC breakpoint는 2002년도 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서 제시한 기준을 따랐다

(12). Ciprofloxacin 은 NCCLS 기준이 없어 임의로 MIC 4  $\mu\text{g/mL}$ 을 감수성이 저하된 것으로 간주하였다(13). 다제 내성 (multidrug-resistance)은  $\beta$ -lactams, macrolide계열, quinolone계열, trimethoprim/sulfamethoxazole 중 세 가지 종류 이상의 항균제에 내성을 보일 때로 정의하였다.

#### 4. 임상상의 분석

폐렴구균 감염증의 임상상 및 예후를 판정하기 위하여 조사한 항목은 연령, 성별, 기저질환의 종류, 이전 3개월간의 항균제 사용 여부, 속의 유무, 임상양상, 항균요법의 적절 여부, 치료결과 및 폐렴구균으로 인한 사망 여부 등이었다. 폐렴의 중증도는 Fine 등에 의해 제시된 폐렴 중증도 예측 기준(PORT classification)에 따라 Class I-V로 분류하였다(14). 이상의 항목들에 대하여 감염증 별로 항생제 감수성 군주와 내성 군주 간의 차이를 비교하였다.

#### 5. 통계적 처리

페니실린 감수성 군주와 내성 군주에 의한 침습성 감염증의 임상특성의 비교를 위해 종속변수가 명칭척도 일 때는 Chi-square ( $\chi^2$ ) test를 사용하였고, 종속변수가 순위척도 일 때 두 군의 비교를 위해서 Student's t-test를, 세 군의 비교를 위해서 ANOVA test를 이용하였다.  $p < 0.05$  인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### 결 과

#### 1. 대상 환자의 기본적인 특성

1999년 11월부터 2001년 8월까지 11개국 14개 기관에서 배양검사로 확인된 침습성 폐렴구균 감염증 환자는 총 646명이었다. 환자들의 연령분포는 생후 6일부터 89 세까지로서 평균값은 30.1세였다. 이 중 2세 미만의 소아는 134명(20.7%), 2세부터 15세 미만은 194명(30.0%), 15세 이상의 성인은 317명(49.1%)이었으며, 남성이 411명, 여성이 235명이었다. 기저 질환을 가지고 있는 환자는 286명(44.3%)이었으며, 빈도별로는 기관지폐질환, 심혈관질환, 악성종양, 당뇨, 흡연 등의 순이었다. 이전 3개월 이내에 항생제 사용력이 있는 환자는 159명(32.4%)이었다. 염증의 종류별로는 폐렴 377례(58.4%), 중이염 67례(10.4%), 뇌수막염 66례(10.2%), 일차성 균혈증 65례(10.1%)의 순이었다.

#### 2. 대상 군주의 항생제 내성 양상

아시아 지역에서 분리된 총 646군주의 항생제 감수성 검사 결과 페니실린 감수성 군주가 299군주(46.3%), 중등도 내성 군주가 149군주(23.1%), 고도 내성 군주가 198군주(30.7%)로서, 전체 군주의 53.7%가 페니실린 감수성이 저하되어 있었다. 페니실린에 대한 MIC<sub>90</sub>은 인도에서 0.03  $\mu\text{g/mL}$  부터 한국, 대만, 베트남, 홍콩에서 4  $\mu\text{g/mL}$  까지의 분포를 보였다. Erythromycin 감수성 군주는 369군주(57.1%), 중등도 내성 12군주(1.9%), 고도 내성 357군주(55.3%)였다. Ciprofloxacin에 대한 감수성이 저하된 군주는 41군주(6.4%)였다. 전체 군주 중 다제 내성을 보인 군주는 272군주로서 42.8%를 차지하였다.

#### 3. 항생제 내성 군주 감염증의 위험인자

페니실린 비감수성 군주의 비율은 2세 미만에서는 57.5% (중등도내성 21.6%, 내성 35.8%), 2-15세에서는 55.7% (중등도내성 22.7%, 내성 33.0%), 15세 이상에서는 51.1% (중등도내성 24.0%, 내성 27.1%)로 연령과 내성군주에 의한 감염의 빈도에는 상관관계가 없었다( $p=0.67$ ). 페니실린 비감수성 군주 감염증의 독립적인 위험인자로는 5세 미만의 연령(OR=1.6, 95% CI, 1.1-2.2), 기관지폐질환 (OR=1.9, 95% CI, 1.2-3.0), 스테로이드의 사용력 (OR=2.9, 95% CI, 1.1-7.4)이었다.

#### 4. 폐렴구균 폐렴에서 항생제 내성의 임상적 의미

페니실린 감수성에 따라 폐렴의 임상특성을 분석하면 Table 1과 같다. 폐렴구균 폐렴의 임상상을 비교한 결과 나이, 성별, 항생제 사용력 등에서 각 군 간에 차이가 없었으며, 위험인자 여부 중 기관지 폐질환의 빈도만 페니실린 내성 군(29.7%)에서 다른 군들에 비하여 유의하게 높았다( $p=0.001$ ). 임상상에 있어서는 페니실린 내성군 감염증이 감수성 군주에 비하여 중증의 감염을 유발한다는 증거가 없었으며, 오히려 페니실린 감수성 군에서 중등도 내성 군이나 고도내성 군에 비해 내원 당시 저혈당( $p=0.009$ ), 저산소증( $p=0.008$ ), 늑막액( $p=0.001$ ) 및 균혈증( $p=0.002$ )의 빈도가 높았다. 그러나 폐렴의 중증도를 Fine criteria에 따라 분류하면 Class IV와 V에 속하는 고위험군 환자의 비율은 세 군 간에 차이가 없었다( $p=0.949$ ). 치사율의 평가가 가능하였던 환자를 대상으로 한 폐렴구균 폐렴으로 인한 치사율은 페니실린 감수성 군에서 12.3%, 중등도 내성 군에서 11.2%, 고도내성 군에서 11.5%로 역시 세 군 간에 차이가 없었다( $p=0.846$ ). 사망

Table 1. Clinical Outcomes of Pneumococcal Pneumonia According to Penicillin Susceptibility

Characteristics	No. of patients (%)			p-value
	PSSP* (n=170)	PISP (n=96)	PRSP (n=111)	
Age, yr (mean±SD)	36.72±29.19	39.05±32.14	42.47±33.52	0.324
Sex (M:F)	106:64	61:35	79:32	0.143
History of previous antibiotics	28 (25.9)	27 (38.6)	20 (23.3)	0.780
Pts with any risk factors	79 (46.5)	50 (52.1)	63 (56.8)	0.089
Presenting conditions				
Altered mentality	20/117 (17.1)	6/80 ( 7.5)	12/ 94 (12.8)	0.306
BT <sup>†</sup> (<35 or >40°C)	7/129 ( 5.4)	2/86 ( 2.3)	1/ 96 ( 1.0)	0.060
RR <sup>‡</sup> (30/min)	50/129 (38.8)	31/86 (36.0)	29/ 96 (30.2)	0.191
Shock (BP<90 mmHg)	14/119 (11.8)	6/81 ( 7.4)	8/ 93 ( 8.6)	0.410
PR <sup>§</sup> (125/min)	37/133 (27.8)	25/87 (28.7)	27/ 96 (28.1)	0.950
Leukopenia (<5000/mm <sup>3</sup> )	10/132 ( 7.6)	7/86 ( 8.1)	9/ 95 ( 9.5)	0.615
Hct (<30%)	15/101 (14.9)	9/60 (15.0)	15/ 87 (17.2)	0.659
BUN (>30 mg/dL)	12/ 93 (12.9)	3/54 ( 5.6)	7/ 85 ( 8.2)	0.279
Na (<130 mEq/L)	9/107 ( 8.4)	7/55 (12.7)	7/ 87 ( 8.0)	0.970
Glucose (>250 mg/dL)	10/100 (10.0)	2/54 ( 3.7)	1/ 82 ( 1.2)	0.009
pH (<7.35)	28/ 75 (37.3)	19/46 (41.3)	34/ 68 (50.0)	0.129
PaO <sub>2</sub> (<60 mmHg)	24/ 81 (29.6)	5/47 (10.6)	9/ 70 (12.9)	0.008
Multilobar or bilateral	17/139 (12.2)	16/83 (19.3)	14/ 96 (14.6)	0.533
Pleural effusion	39/136 (28.7)	19/85 (22.4)	10/ 99 (10.1)	0.001
Bacteremia	67/170 (39.4)	21/96 (21.9)	26/111 (23.4)	0.002
Mechanical ventilation	28/140 (20.2)	13/87 (14.9)	14/ 99 (14.1)	0.217
Concordant therapy	144/148 (97.3)	86/88 (97.7)	55/104 (52.9)	0.000
Defervescence	4.81±5.29	5.38±4.81	5.38±7.81	0.885
Mortality rate	19/155 (12.3)	10/89 (11.2)	12/104 (11.5)	0.846

\*PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*

<sup>†</sup>BT: body temperature, <sup>‡</sup>RR: respiration rate, <sup>§</sup>PR: pulse rate

과 관련이 있는 위험인자로써는 기저 악성종양(OR=6.2, 95% CI, 1.8-21.6), 만성신부전(OR=6.1, 95% CI, 1.3-29.3), 균혈증(OR=3.7, 95% CI, 1.5-9.1)과 기계호흡의 적용(OR=17.5, 95% CI, 6.9-44.5) 등이 있었다. 페니실린에 대한 MIC가 2 µg/mL 미만인 군주에 의한 폐렴에서 페니실린으로 치료했을 때 사망률이 10.6% 였으나, MIC가 2 µg/mL 이상인 고도 내성 군주에 의한 폐렴에서는 사망률이 20.0%로 더 높았으나 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.19$ ). 또한 초기 불일치 치료(discordant therapy)는 사망에 대한 유의한 위험인자는 아니었다(OR=2.0; 95% CI, 0.6-7.1,  $p=0.22$ ).

Macrolide 감수성에 따른 폐렴구균 폐렴으로 인한 사망률은 erythromycin 감수성 군에서 13.2%, 비감수성 군에서 10.8%로 차이가 없었다( $p=0.301$ ). 해열 기간의 평균은 감수성 군에서  $5.55\pm 5.95$ 일이었고, 비감수성 군에서  $4.88\pm 6.12$ 일로 역시 차이가 없었다( $p=0.341$ ). 폐렴구균 폐렴 환자를 erythromycin 감수성 정도에 따라 임상특성을 분석하면 Table 2와 같다. 폐렴구균 폐렴의 임상상을 비교한 결과 성별, 위험인자의 유무 등은 차이가 없었고, 항균제 사용률은 erythromycin에 대한 내성 정도가 증가할수록 빈도가 높았다.

임상상에 있어서는 페니실린 감수성에 따른 분석에서와 마찬가지로 macrolide 내성균 감염증이 감수성 군주에 비하여 중증의 감염을 유발한다는 증거가 없었으며, 오히려 erythromycin 감수성 군에서 중등도 내성 군이나 고도내성 군에 비해 내원 당시 저나트륨혈증( $p=0.042$ ), 고혈당( $p=0.049$ )의 빈도가 높았으며, 기계 호흡의 적용 역시 감수성 군주에서 더 높은 경향을 보였다( $p=0.049$ ). 그러나 사망률은 erythromycin 내성 여부와 무관하였다( $p=0.092$ ).

## 5. 폐렴구균 뇌수막염에서 항생제 내성의 임상적 의미

폐렴구균 뇌수막염 환자 총 66명 중 페니실린 감수성 군과 비감수성 군은 각각 33명씩이었다. 폐렴구균 뇌수막염으로 인한 의식의 변화( $p=0.454$ ), 경련( $p=0.448$ ), 신경학적 손실( $p=0.180$ )과 균혈증( $p=0.130$ )은 두 군 간에 차이가 없었다. 뇌수막염의 치료에 사용된 항균제는 3세대 cephalosporin 사용 군이 36명(60%)으로 가장 많았고, vancomycin과 3세대 cephalosporin 병합요법을 사용한 군이 17명(28.3%), 페니실린 사용 군이 7명(11.7%) 순이었다. 스테로이드의 사용은 페니실린 감수성 군에서 40.9%로 페니실린 비감수성 군의

**Table 2. Clinical Outcomes of Pneumococcal Pneumonia According to Erythromycin Susceptibility**

Characteristics	No. of patients (%) by erythromycin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			<i>p</i> -value
	High-level resistant $\geq 128$ (n=101)	Low-level resistant 0.5-64 (n=106)	Susceptible 0.25 (n=160)	
Age, yr (meanSD)	32.71 $\pm$ 31.41	46.55 $\pm$ 32.82	39.63 $\pm$ 31.15	0.006
Sex (M:F)	59:43	79:27	103:57	0.427
History of previous antibiotics	38/92 (41.3)	11/76 (14.5)	23/91 (25.3)	0.015
Pts with any risk	51 (50.0)	61 (57.5)	78 (48.8)	0.711
Presenting conditions				
Altered mentality	10/85 (11.8)	11/89 (12.4)	14/108 (13.0)	0.802
BT* (<35 or >40°C)	3/91 ( 3.3)	1/95 ( 1.1)	6/118 ( 5.1)	0.411
RR† (30/min)	36/91 (39.6)	26/95 (27.4)	43/118 (36.4)	0.734
Shock (BP<90 mmHg)	6/83 ( 7.2)	8/91 ( 8.8)	12/112 (10.7)	0.399
PR‡ (125/min)	26/91 ( 8.6)	323/95 (33.7)	27/123 (22.0)	0.229
Leukopenia (<5000/mm <sup>3</sup> )	10/92 (10.9)	8/93 ( 8.6)	7/121 ( 5.8)	0.177
Hct (<30%)	13/90 (14.4)	13/82 (15.9)	12/71 (16.9)	0.668
BUN (>30 mg/dL)	6/85 ( 7.1)	8/79 (10.1)	8/63 (12.7)	0.249
Na (<130 mEq/L)	3/84 ( 3.6)	9/81 (11.1)	10/79 (12.7)	0.042
Glucose (>250 mg/dL)	3/84 ( 3.6)	2/75 ( 2.7)	8/72 (11.1)	0.049
pH (<7.35)	21/56 (37.5)	38/72 (52.8)	22/56 (39.3)	0.849
PaO <sub>2</sub> (<60 mmHg)	11/56 (19.6)	8/74 (10.8)	18/62 (29.0)	0.173
Multilobar or bilateral	16/89 (18.0)	17/94 (18.1)	14/126 (11.1)	0.144
Pleural effusion	24/92 (26.1)	15/96 (15.6)	29/123 (23.6)	0.768
Bacteremia	30/102 (29.4)	22/106 (20.8)	61/160 (38.1)	0.073
Mechanical ventilation	9/92 ( 9.8)	20/98 (20.4)	26/127 (20.5)	0.049
Concordant therapy	69/97 (71.1)	76/99 (76.8)	133/135 (98.5)	0.000
Defervescence	4.51 $\pm$ 4.99	5.41 $\pm$ 7.39	5.56 $\pm$ 5.97	0.444
Mortality rate	5/98 ( 5.1)	17/97 (17.5)	19/144 (13.2)	0.092

\*BT: body temperature, †RR: respiration rate, ‡PR: pulse rate

**Table 3. Clinical Characteristics of Pneumococcal Meningitis According to Penicillin Susceptibility**

	PSSP* (n=33)	PNSP (n=33)	<i>p</i> -value
Age, yr (meanSD)	27.33 $\pm$ 23.15	14.00 $\pm$ 21.19	0.237
Sex (M:F)	20:13	22:11	0.399
Previous antibiotics	6/22 (27.3)	13/28 (46.4)	0.137
Pts with any risk	11 (33.3)	7 (21.2)	0.204
Presenting conditions			
Altered mentality	16/21 (76.2)	19/27 (70.4)	0.454
Seizure	11/21 (52.4)	12/26 (46.2)	0.448
Neurologic deficit	8/20 (40.0)	6/26 (23.1)	0.180
Bacteremia	6 (18.2)	11 (33.3)	0.130
Steroid Tx	9/22 (40.9)	7/26 (26.9)	0.237
Use of antibiotics			
VC/C/P	7/16/6	10/20/1	
(%)	24.1/55.2/20.7	32.3/64.5/3.2	0.107
Defervescence	8.76 $\pm$ 5.89	7.37 $\pm$ 7.30	0.237
Neurologic sequelae	4/11 (36.4)	5/23 (21.7)	0.307
Mortality	7/29 (24.1)	2/31 ( 6.5)	0.059

\*PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PNSP: penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*

†VC/C/P: vancomycin+3<sup>rd</sup> cephalosporin/3<sup>rd</sup> cephalosporin/penicillin

26.9%에 비해 높았으나 통계학적 차이는 없었다( $p=0.237$ ). 사망률은 페니실린 감수성 군(24.1%)과 비감수성 군(6.5%) 사이에 차이가 없었다( $p=0.059$ ).

## 고 찰

지난 20여 년간 폐렴구균의 항생제 내성이 범세계적으로 문제가 될수록 이의 임상적 의미에 대한 논란 역시 계속되어 왔다. 일반적으로 세균 감염증의 임상적 예후는 비단 원인균의 항생제 내성 여부 뿐 아니라 환자의 면역 상태나 기저 질환, 감염증의 종류나 중증도, 항생제의 항균력과 약동학적인 측면 등이 복합적으로 작용하게 된다. 폐렴구균 감염증 역시 원인균의 항생제 내성은 이미 심각한 수준에 이르렀으나 이것이 곧 임상에서 항생제 치료의 실패로 직결되는 것은 아니라는 사실은 많은 기존 연구에서 확인된 바 있다.

우선 폐렴구균 감염증 중 가장 흔하고 중요한 폐렴의 경우 항생제 내성의 임상적 의미가 가장 혼동스러운 질병이다. Pallares 등은 504명의 폐렴구균 폐렴을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 페니실린이나 cephalosporin 제제에 대한 내성이 항생제 치료 결과 및 치사율에 영향을 미치지 않음을 보고한 바 있다(6). 국내의 연구에서도 페니실린이나 ceftriaxone 내성 여부가 폐렴이나 균혈증에서 항생제 치료에 대한 반응에 영향이 없음을 보고하였다(15). 그 외의 연구들도 대부분 폐렴구균의 페니실린 및 베타락탐 제제에 대한 시험

관 내성이 페럼이나 균혈증의 예후에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 페니실린이나 기타 베타락탐 제제에 대한 내성 여부는 페럼의 최종 치사율과 무관한 것으로 확인되었다. 또한 내성 균주가 더 심한 감염증을 유발하는 것도 아닌 것으로 확인되었으며, 오히려 일부 임상 소견은 페니실린 감수성 균주에서 더 많이 관찰되었다. 기존의 후향적 연구와 달리 본 연구는 전향적으로 진행되었으며, 페니실린 고도 내성 균주도 충분히 포함되었으나 역시 임상 경과와의 직접적인 관련성은 찾을 수 없었다. 그러나 최근 미국 CDC에서 시행한 후향적 연구에 의하면 페니실린 MIC가 4.0 mg/L 이상이거나 cefotaxime MIC가 2.0 mg/L 이상인 고도내성 균주에 의한 폐렴구균 폐렴 환자에서 입원 4일 후의 치사율이 각각 7.1배, 5.9배가 증가함을 보고하였다(9). 이 연구는 후향적 연구로서 실제 증례에서 사용된 항생제에 대한 분석이 없다는 문제점이 있으나, 항생제 내성 폐렴구균에 의한 폐렴 시 치사율이 증가함을 처음 보고한 연구이다. 또한 Metlay 등은 균혈증을 동반한 폐렴구균 폐렴에서 페니실린 비감수성 균주에 의해 감염된 환자가 감수성 균주에 비해 농흉, 폐농양, 골수염과 같은 화농성 합병증의 위험도가 증가함을 보고하였다(10). 따라서 현재까지의 연구 결과를 종합하면 페니실린이나 기타 베타락탐 제제에 대한 폐렴구균의 내성은 폐렴의 예후에는 직접적인 영향을 미치지 않는다고 할 수 있다. 이는 이 약제들에 대한 내성의 정도가 아직 높은 편이 아니라는 항생제의 약동학적인 측면을 고려할 때 시험관내 내성을 극복할 수 있을 뿐 아니라, 궁극적인 예후에 다른 요소들이 많이 작용하고 있음을 시사하는 소견이다.

반면 폐렴구균의 macrolide 내성은 페니실린 내성에 비하여 상대적으로 임상적 의미가 있는 것으로 보고된 바 있다. 즉, macrolide 내성 균주에 의한 폐렴의 치료 시 macrolide 제제의 치료 실패 예가 보고되고 있으며(16), 정주용 azithromycin 치료 중 저도 내성이 발현하여 환자가 사망한 예도 최근 보고된 바 있다(17). 또한 미국과 스페인의 4개 병원에서 시행된 연구에 의하면 macrolide 비감수성 균주에 감염된 것으로 확인된 86명의 환자 중 24%가 macrolide 제제로 치료받고 있는 중에 균혈증이 발생함으로써 macrolide 치료가 실패하였음을 확인하였다(18). 이러한 자료들은 macrolide 내성이 폐렴의 임상적 예후와 직접 연관됨을 의미하는 것이나, 본 연구에서는 이를 입증하지 못하였다. 본 연구의 결과 macrolide 내성 균주에 의한 폐렴은 감수성 균주에 비하여 임상적 중증도나 치사율에서 차이가 나지 않는 것으로 확인되었다. 그러나 macrolide MIC가 128 µg/mL 이상인 고도

내성 균주에서 macrolide 단독 요법을 시행한 예가 극히 적었고, 이러한 환자들에서 다른 항생제를 사용한 경우가 대부분이었으므로 macrolide 내성이 직접 최종 예후에 미치는 영향을 평가하기는 어려웠다. 그러나 본 연구에서 나타난 바와 같이 아시아 지역에서 분리된 폐렴구균 중 macrolide 내성의 비율이 대단히 높고, 내성 균주는 대부분 ermB 유전자에 의한 고도 내성(MIC>128 µg/mL)을 보이고 있다는 사실은 대단히 중요한 의미를 지닌다. 현재 미국감염학회, 미국흉부학회 등에서 지역사회 폐렴의 초기 항생제 치료 지침에 대부분 macrolide 단독 요법을 권유하고 있기 때문이다. 비록 본 연구에서 macrolide 내성이 폐렴의 치료 실패에 직접 영향을 미친다는 사실을 입증하지 못하였더라도, 내성율과 내성 정도로 보아 폐렴의 치료에 있어 macrolide 단독 요법은 사용할 수 없는 치료일 것으로 생각된다.

폐렴구균 뇌수막염에서 항생제 내성균의 임상적 의미는 항생제의 종류와 상관없이 폐렴에 비하여 보다 분명하다. 페니실린 비감수성 균에 의한 뇌수막염에서 페니실린의 치료 실패는 이미 확인되었으며, cephalosporin 제제의 치료 실패 역시 여러 연구자에 의해 보고된 바 있다(19,20). 본 연구에서는 폐렴구균 뇌수막염 환자에서 페니실린 감수성 군과 내성 군 간에 임상 양상, 신경학적 합병증 및 치사율에 있어 차이가 없었다. 그러나 다른 연구에서와 같이 본 연구에서도 페니실린 내성균주에 의한 뇌수막염에서 페니실린 단독으로 사용한 예 혹은 cephalosporin 내성균주 감염 시 이 제제를 단독으로 사용한 예가 거의 포함되어 있지 않아 내성균주의 직접적인 임상적 영향을 평가하기는 어려웠다. 이미 세균성 뇌수막염 환자의 경험적 치료에 있어서 vancomycin과 3세대 cephalosporin 병합요법이 1차적으로 권유되어 널리 사용되고 있기 때문이다(21).

결론적으로 본 연구에서는 아시아 지역 12개 국가에서 총 646명의 폐렴구균 감염증 환자를 대상으로 항생제 내성의 임상적 의미를 분석한 결과 폐렴, 뇌수막염에 있어 페니실린, cephalosporin, macrolide 등에 대한 항생제 내성균 감염증이 감수성 균주에 의한 감염증과 임상상 및 치사율에서 차이가 없음을 확인하였다. 베타락탐 제제의 경우 내성의 정도가 아직 낮아 폐렴 치료에 큰 문제가 없음을 알 수 있었으며, macrolide 내성의 경우에는 내성의 정도는 상당히 높았으나 실제 폐렴 환자에서의 임상적 영향을 평가하기는 어려웠다. 폐렴구균의 항생제 내성율 및 내성의 정도가 계속 증가하고 있는 상황을 감안하면 향후 내성의 임상적 의미에 대한 재평가가 필요할 것이며, 아울러 시험관내 내성의 정의 또한 재

검토하는 것이 필요하다.

## 요 약

**목 적 :** 전 세계적으로 폐렴구균의 페니실린을 포함한  $\beta$ -lactam과 마크로라이드 및 퀴놀론 계열의 항생제에 대한 내성이 급격히 증가하여 임상적으로 문제가 되고 있으나, 시험관내 내성이 실제 임상적 예후에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 논란이 되고 있다. 본 연구는 폐렴구균의 항생제 내성률이 높은 아시아 지역에서 항생제 내성이 폐렴구균 감염증의 임상경과에 미치는 영향을 평가하기 위하여 시행되었다.

**방 법 :** ANSORP 에서 주관한 전향적 임상 연구로서 1999년 11월부터 2001년 8월까지 아시아 지역 11개국의 14개 기관에서 진단된 침습성 폐렴구균 감염증 환자를 대상으로 내성 균주 감염의 위험요인, 임상양상, 예후 등의 임상적 분석을 시행하였다.

**결 과 :** 총 646명 환자의 평균연령은 30.1세(6일-89세)였고, 이전 3개월 내에 항생제 사용력이 있는 환자는 159명(32.4%)이었다. 질환별로는 폐렴이 377예(58.4%)로 가장 많았고, 중이염 67예, 뇌수막염 66예(10.2%), 일차성 균혈증 65예(10.1%)였다. 총 646균주 중 347균주(53.7%)가 페니실린 비감수성(중등도 내성 23.1%, 고도 내성 23.1%)이었고, 페니실린에 대한 MIC<sub>90</sub>은 0.03  $\mu$ g/mL에서 4  $\mu$ g/mL까지의 분포를 보였다. 페니실린 비감수성 균주에 의한 폐렴구균 감염증의 전체 사망률은 감수성 균주에 의한 감염증과 차이가 없었다. 페니실린 내성 폐렴구균 폐렴에 의한 사망률은 페니실린 감수성 폐렴구균 폐렴에 의한 사망률과 차이가 없었다( $p=0.846$ ). Erythromycin에 대한 고도 내성을 보이는 균주의 비율이 매우 높았으나, 실제 임상상이나 치사율에는 영향을 미치지 않았다( $p=0.092$ ). 페니실린 비감수성 폐렴구균에 의한 뇌수막염의 치사율도 감수성 균주에 의한 사망률과 차이가 없었다( $p=0.059$ ).

**결 론 :** 본 연구의 결과 페니실린 및 베타 락탐 제제에 대한 시험관 내성은 폐렴구균 폐렴이나 뇌수막염의 임상상이나 치사율에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 이는 내성의 정도와 연관될 것으로 생각되므로, 향후 고도 내성 균주가 증가할 때 추가 검증을 요한다. 아울러 macrolide 및 퀴놀론계 항생제 내성의 임상적 의미에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hansman D, Bullen MM: A resistant pneumococcus. *Lancet* 2:264-265, 1967
- 2) Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 15: 77-83, 1992
- 3) Schutze GE, Kaplan SL, Jacobs RF: Resistant pneumococcus: a worldwide problem. *Infection* 22:223-237, 1994
- 4) Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu Wang, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Perera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Vinh BX, Jacobs MR, Appelbaum PC, Pai CH: Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study. *Clin Infect Dis* 28:1206-1211, 1999
- 5) Baquero F: Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Clin Infect Dis* 15:77-83, 1995
- 6) Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, Martin R, Gudiol F: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 333:474-480, 1995
- 7) Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR: Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. *JAMA* 275:194-198, 1996
- 8) Austrian R: Pneumococcal pneumonia: diagnostic, epidemiologic, therapeutic and prophylactic considerations. *Chest* 90:738-743, 1986
- 9) Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH: Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 90:223-229, 2000
- 10) Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, Breiman RF: Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 30:520-528, 2000
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Fourth Edition: Approved Standard M7-A4. Villanova, PA., NCCLS, 1997
- 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational Suppl. M100-S11. Wayne,

- 13) Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L : *High-level fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae requires mutations in parC and gyrA. Antimicrob Agents Chemother 40:2760-4, 1996*
- 14) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN : *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 336:243-250, 1997*
- 15) Choi EH, Lee HJ : *Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean Children. Clin Infect Dis 26:1346-1354, 1998*
- 16) Kays MB, Wack MF, Smith DW, Denys GA : *Azithromycin treatment failure in community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae resistant to macrolides by a 23S rRNA mutation. Diagn Microbiol Infect Dis 43:163-165, 2002*
- 17) Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, Flamm RK, Jorgensen JH, Le Magueres P, Krause KL : *Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 346:630-631, 2002*
- 18) Lonks JR, Garau J, Medeiros AA : *Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: the case of macrolides. J Antimicrob Chemother 50 Suppl S2:87-92, 2002*
- 19) Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, Varela de Seijas E, Suarez A, Bernaldo de Quiros JC : *Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 18:766-769, 1994*
- 20) Cleveland KO, Threlkeld MG, Tenover FC, Leggiadro RJ : *Drug-resistant pneumococcal meningitis in an American adult. Clin Infect Dis 20:1572-1573, 1995*
- 21) Quagliarello VJ, Scheld WM : *Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 336:708-716, 1997*