

## *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*에 대한 Imipenem, Panipenem 및 Meropenem의 시험관내 항균력 비교

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>

송원근<sup>1</sup> · 우홍정<sup>2</sup> · 강희정<sup>1</sup> · 김재석<sup>1</sup> · 박민정<sup>1</sup> · 이규만<sup>1</sup>

Comparative In Vitro Activity of Imipenem, Panipenem,  
and Meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*  
and *Acinetobacter baumannii* Isolates

Wonkeun Song, Heung-Jeong Woo, Hee Jung Kang, Jae-Seok Kim,  
Min-Jeong Park, and Kyu Man Lee

Department of Laboratory Medicine, and Department of Internal Medicine\*,  
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

**Background** : *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are important nosocomial pathogens. Many strains are multi-drug resistant, with decreased susceptibility to carbapenem emerging worldwide. We investigated the in vitro activity of imipenem, panipenem, and meropenem against *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates in Korea.

교신저자 : 송원근

주소 : 150-950 서울시 영등포구 대림동 948-1, 한림의대 강남성심병원 임상병리과

Tel : 02) 829-5259 Fax : 02) 847-2403

E-mail : swonkeun@hallym.or.kr

**Methods** : One hundred and fifty strains of *P. aeruginosa* (imipenem-susceptible, 62 strains; imipenem-resistant, 88 strains) and 53 strains of *A. baumannii* (imipenem-susceptible, 9 strains; imipenem-resistant, 44 strains) were examined. Minimal inhibitory concentration (MIC) testing for imipenem, panipenem, and meropenem was performed using the broth microdilution method as described by the National Committee for Clinical Laboratory Standards.

**Results** : The MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> of imipenem, panipenem, and meropenem against the clinical isolates were: 16/64, 16/64, and 4/32  $\mu\text{g/mL}$ , respectively, against *P. aeruginosa*; 32/64, 32/64, and 16/32  $\mu\text{g/mL}$  against *A. baumannii*. 33 (38%) of the 88 strains of imipenem-resistant *P. aeruginosa* were susceptible to meropenem but the reverse was observed in none.

**Conclusion** : The MIC data showed that meropenem was more active than imipenem and panipenem against imipenem-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates.

**Key Words** : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, imipenem, panipenem, meropenem

## 서 론

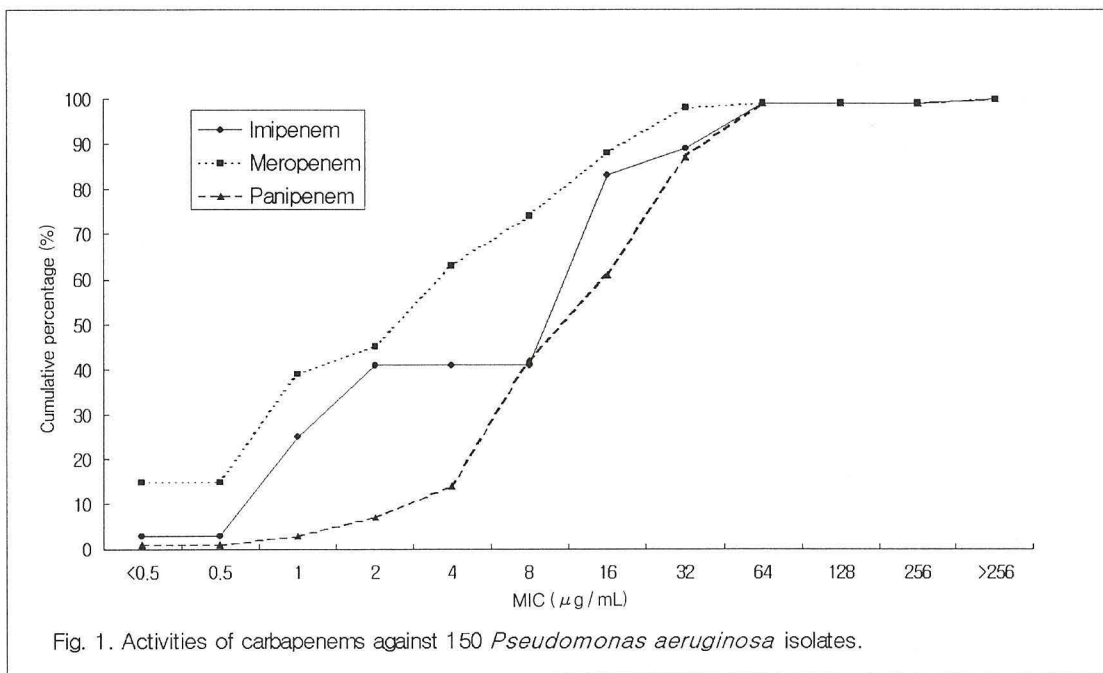
*Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*는 중요한 병원감염균으로 알려져 있으며 다약제 내성을 잘 유발하는 세균으로 carbapenem제,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase 억제제 복합제, fluoroquinolone제 등이 이들 세균에 항균력이 있는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 이중 carbapenem제는 가장 넓은 항균범위와 강한 항균력을 보이는 항균제로 다약제 내성 *P. aeruginosa*나 *A. baumannii*에 의한 중증감염에 널리 이용되고 있으나 최근 들어 carbapenem제에 대해서도 감수성이 저하되고 있어 문제가 되고 있다<sup>2, 3)</sup>. Carbapenem제는 imipenem/cilastatin, panipenem/betamipron, meropenem 등이 있다. Imipenem과 panipenem은 신장에서 쉽게 비활성화가 되어 신독성을 유발하기 때문에

dehydropeptidase의 억제제인 cilastatin과 betamipron을 각각 첨가하여 사용한다<sup>4, 5)</sup>. Meropenem은 dehydropeptidase에 안정적이어서 단독으로 사용이 가능하다<sup>6)</sup>. 저자들은 주로 imipenem에 내성인 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*를 대상으로 imipenem, panipenem 및 meropenem의 최소억제농도(MIC)를 측정하여 항균력을 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상균주

*P. aeruginosa*와 *A. baumannii*는 2001년 5월부터 2002년 2월 사이에 강남성심병원, 한강성심병원 및 한림대 성심병원 환자 검체에서 분리된 균주로, 시험에 사용할 때까지 냉동보관하였다. 시험된 *P. aeruginosa*와



*A. baumannii*는 연속해서 분리된 균주가 아니고 imipenem에 감수성인 것과 내성인 것 중 일부를 선택하였다. 즉, imipenem 감수성과 내성 *P. aeruginosa*가 각각 62주와 88주, imipenem 감수성과 내성 *A. baumannii*가 각각 9주와 44주이었다. 균주의 동정과 항균제감수성시험은 MicroScan (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA, USA)이나 Vitek system (bioMerieux Vitek, Hazelwood, Mo., USA)을 이용하였다.

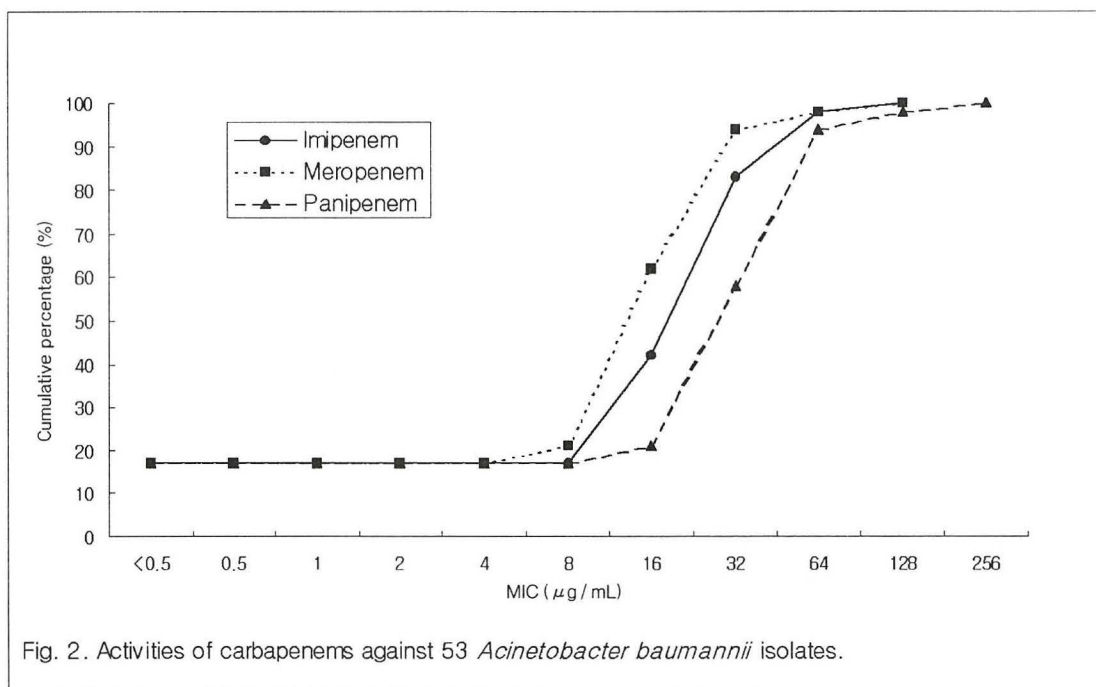
## 2. 최소억제농도 측정

항균제의 MIC는 National Committee for Clinical Laboratory Standards의 방법에 따라 Mueller-Hinton II broth (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA)를 이용한 미량액체배지희석법으로 다시 시험하였다<sup>7)</sup>. 미량액체배지희석법으로 imipenem (Merck and Co., Inc., West Point, Pa.,

USA), panipenem (Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan) 및 meropenem (유한양행, 서울, 한국)의 MIC를 측정하였다. *Escherichia coli* ATCC 25922와 *P. aeruginosa* ATCC 27853을 정도관리를 위한 표준 균주로 사용하였다. Imipenem과 meropenem은 4 µg/mL 이하를 감수성, 8 µg/mL를 중간, 16 µg/mL 이상을 내성으로 하였고<sup>8)</sup>, panipenem은 8 µg/mL 이하를 감수성, 16 µg/mL 이상을 내성으로 하였다<sup>9)</sup>.

## 결 과

총 150주의 *P. aeruginosa* 균주의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 imipenem, panipenem 및 meropenem이 각각 16/64, 16/64 및 4/32 µg/mL이었다(Fig. 1). 53주의 *A. baumannii* 균주의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 imipenem, panipenem 및 meropenem이 각각 32/64, 32/64 및



16/32 µg/mL이었다(Fig. 2).

Imipenem 감수성 *P. aeruginosa* 62주에 서는 panipenem의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>이 8/8 µg/mL로 imipenem이나 meropenem에 비해 높았으나 감수성 기준으로 볼 때는 모두 비슷한 결과를 보였다. 88주의 imipenem 내성 *P. aeruginosa*에서는 meropenem의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>이 8/32 µg/mL로 가장 낮았고, 88 주의 imipenem 내성 균주 중 33주(38%)는 meropenem에 감수성, 16주(18%)는 meropenem에 중간 결과를 보였다. Panipenem은 imipenem의 결과와 유사하였 다(Table 1).

*A. baumannii*에서는 9주의 imipenem 감 수성 균주 모두가 panipenem과 meropenem 의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>이 0.5 이하로 같은 결과를 보였다. 44주의 imipenem 내성균주에서는 meropenem의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>이 16/32 µ g/mL로 imipenem이나 panipenem에 비해

낮았으나 감수성 기준으로 볼 때는 모두 유사 한 결과를 보였다(Table 2).

## 고 찰

Carbapenem제는 하나의 carbon과 β-lactam 고리로 이뤄진 β-lactam제로 작은 크기와 양가의 전하를 지닌 점 때문에 그람음 성균의 세포 외막을 잘 통과하며<sup>10)</sup> β-lactam 고리의 hydroxyethyl 측쇄의 모 양이 다른 β-lactam제와 달리 cis형이 아 니라 trans형이기 때문에 여러 가지 β-lactamase에 의해 쉽게 파괴되지 않는다. 이 러한 이유로 carbapenem제는 penicillin제 나 cephem제 보다 광범위하고 강한 항균력 을 갖고 있는 항균제로 주로 중증감염에 사용 된다<sup>11)</sup>. Carbapenem제 중 imipenem 과 panipenem은 신독성이 강하므로 dehydropeptidase의 억제제인 cilastatin과



Table 1. Activities of carbapenems against 62 imipenem-susceptible and 88 imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates

Antimicrobial agent (no. of strains)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			No. (%) by category		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	S	I	R
Imipenem-susceptible isolates (62)						
Imipenem	1	2	<0.5-2	62 (100)	0 (0)	0 (0)
Panipenem	8	8	<0.5-16	61 (98)	0 (0)	1 (2)
Meropenem	1	1	<0.5-2	62 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem-resistant isolates (88)						
Imipenem	16	64	16->256	0 (0)	0 (0)	88 (100)
Panipenem	32	64	4->256	2 (2)	0 (0)	86 (98)
Meropenem	8	32	1->256	33 (38)	16 (18)	39 (44)

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

betamipron이 각각 혼합되어 있다<sup>6)</sup>.

Meropenem은 1- $\beta$ -methyl group과 2-thio pyrrolidinyl moiety로 구성되어 있으며 신장의 dehydropeptidase I에 안정하여 carbapenem제 중 억제제가 혼합되지 않은 단일 제제이다. 또한 imipenem에 비해 발작을 덜 유발하기 때문에 뇌수막염 치료에 특히 유용하다<sup>10)</sup>.

1999년 한국의 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 imipenem 내성율은 각각 19%와 6%이었다<sup>12)</sup>. 유럽의 *P. aeruginosa*에 대한 imipenem 내성율은 약 20%, 북미는 15% 정도로<sup>13)</sup> 한국과 비슷하나 2000년 영국의 *A. baumannii*에 대한 imipenem 내성율은 2.2%로<sup>14)</sup> 한국에 비해 낮은 편이었다.

*P. aeruginosa*와 *Acinetobacter* spp.에 대해서는 meropenem이 imipenem이나 panipenem 보다 활성이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>15)</sup>. 대만의 경우 *P. aeruginosa*에 대한 imipenem과 meropenem의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 각각 1/2, 0.25/1  $\mu\text{g/mL}$ 이고 *A.*

*baumannii*는 각각 0.125/1, 0.25/2  $\mu\text{g/mL}$ 이었다<sup>16)</sup>. 일본에서는 *P. aeruginosa*의 imipenem, panipenem, meropenem에 대한 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 각각 2/16, 8/32, 1/8  $\mu\text{g/mL}$ 이었다<sup>17)</sup>. 저자들의 경우는 imipenem 내성균주들이 다수 포함되었기 때문에 *P. aeruginosa*에 대한 imipenem, panipenem 및 meropenem의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>이 각각 16/64, 16/64, 4/32  $\mu\text{g/mL}$ , *A. baumannii*는 각각 32/64, 32/64, 16/32  $\mu\text{g/mL}$ 로 높았으나 imipenem 내성 균주에서도 대만과 일본의 경우와 마찬가지로 meropenem의 MIC가 그 중 가장 낮은 결과를 보였다.

Niitsuma 등<sup>18)</sup>은 216주의 *P. aeruginosa*에 대한 imipenem, panipenem 및 meropenem의 내성율이 각각 15.7%, 33.3% 및 8.8%라고 하였고, 19주의 meropenem 내성 *P. aeruginosa*에서는 18주(95%)가 imipenem과 panipenem에도 내성이었으나, imipenem에 내성인 34주 중 16주(47%)와 panipenem에 내성인 72주 중 54주(75%)가 meropenem

Table 2. Activities of carbapenems against 9 imipenem-susceptible and 44 imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates

Antimicrobial agent (no. of strains)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			No. (%) by category		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	S	I	R
Imipenem-susceptible isolates (9)						
Imipenem	<0.5	<0.5	<0.5	9 (100)	0 (0)	0 (0)
Panipenem	<0.5	<0.5	<0.5	9 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	<0.5	<0.5	<0.5	9 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem-resistant isolates (44)						
Imipenem	32	64	16-128	0 (0)	0 (0)	44 (100)
Panipenem	32	64	16-256	0 (0)	0 (0)	44 (100)
Meropenem	16	32	8-128	0 (0)	2 (5)	42 (95)

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

에는 감수성이었다고 하였다. Arita 등<sup>19)</sup>도 30주의 imipenem 내성 *P. aeruginosa* 중 14주(46.6%)가 meropenem 감수성이었고 27주(90%)는 panipenem에도 내성이었고, 이 27주 중 12주(44.4%)는 meropenem에 감수성이었다고 하였다. 또한 imipenem과 panipenem에만 내성인 *P. aeruginosa*는 외막 투과도의 감소가 내성의 원인이었고, meropenem도 내성인 균주는 외막 투과도의 감소와 유출의 증가가 함께 있었다고 하였다. 본 연구에서는 imipenem 감수성 *P. aeruginosa*에서는 현저한 차이를 보이지 않았으나 88주의 imipenem 내성 *P. aeruginosa*에서는 33주(38%)가 meropenem에 감수성을 보였다. *A. baumannii*는 imipenem 감수성 균주에서는 세 carbapenem제 간에 차이가 없었고, imipenem 내성균주에서는 meropenem의 MIC가 가장 낮았으나 감수성 기준에서는 서로 유사한 결과를 보였다. 본 연구에서는 내성기전을 알아보는 검사를 시행하지 않아 내성기전에 따른 세

carbapenem제 간의 감수성 양상의 차이를 알 수 없었다. 추후 이에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. Penicillin제와 cephalosporin제는 *P. aeruginosa*에 대한 MIC가 서로 밀접한 관련이 있으나 imipenem과 같은 carbapenem제는 다른  $\beta$ -lactam제와 상관관계가 없다<sup>20)</sup>. Imipenem과 panipenem 간에는 교차내성이 있는데<sup>9)</sup>, 본 연구에서도 88주의 imipenem 내성 *P. aeruginosa* 중 86주(98%)와 44주의 imipenem 내성 *A. baumannii* 모두에서 panipenem에도 내성을 보여 서로 밀접한 교차내성 관계가 있음을 알 수 있었다.

## 요 약

**목적 :** *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*는 중요한 병원감염균으로 알려져 있으며 다약제 내성을 잘 유발한다. 최근 들어 전 세계 적으로 carbapenem제에 대한 감수성이 떨어지고 있어 문제가 되

고 있다. 이에 저자들은 한국에서 분리된 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*를 대상으로 imipenem, panipenem 및 meropenem의 항균력을 비교하고자 하였다.

**방법** : 150주의 *P. aeruginosa* (imipenem 감수성, 62주; imipenem 내성, 88주)와 53주의 *A. baumannii* (imipenem 감수성, 9주; imipenem 내성 44주)를 대상으로 National Committee for Clinical Laboratory Standards의 기준에 따라 미량 액체배지희석법으로 imipenem, panipenem, meropenem에 대한 최소억제농도(MIC)를 측정하였다.

**결과** : 총 150주의 *P. aeruginosa* 균주의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 imipenem, panipenem 및 meropenem이 각각 16/64, 16/64 및 4/32  $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 53주의 *A. baumannii* 균주의 MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>은 imipenem, panipenem 및 meropenem이 각각 32/64, 32/64 및 16/32  $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 88주의 imipenem 내성 *P. aeruginosa* 균주 중 33주 (38%)는 감수성 결과를 보였으나 그 반대의 결과를 보인 경우는 없었다.

**결론** : MIC 결과 상 imipenem에 내성인 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*에 대하여 meropenem이 imipenem이나 panipenem 보다 좀더 강한 활성이 있음을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. Hancock REW : *Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis* 27 (Suppl 1):S93-S99, 1998
2. Chong Y, Lee K : *Present situation of*

- antimicrobial resistance in Korea. J Infect Chemother* 6:189-195, 2000
3. Simhon A, Rahav G, Shazberg G, Block C, Bercovier H, Shapiro M : *Acinetobacter baumannii at a tertiary-care teaching hospital in Jerusalem, Israel. J Clin Microbiol* 39:389-391, 2001
4. Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J : *Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl D):1-35, 1983
5. Watanabe A, Tokue Y, Takahashi H, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, Fujimura S, Yasui S, Murayama Y, Nukiwa T : *Comparative in-vitro activity of carbapenem antibiotics against respiratory pathogens isolated between 1999 and 2000. J Infect Chemother* 7:267-271, 2001
6. Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, Okuda T, Matsumura H, Sunagawa M : *Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. Antimicrob Agents Chemother* 36: 1577-1579, 1992
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. M7-A4, Villanova, PA, 1997*
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Performance standards for antimicrobial susceptibility*



testing. M100-S12, Villanova, PA, 2002

9. Kato K, Iwai S, Kumasaka K, Horikoshi A, Inada S, Inamatsu T, Ono Y, Nishiya H, Hanatani Y, Narita T, Sekino H, Hayashi I : *Survey of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa by the Tokyo Johoku Association of Pseudomonas studies. J Infect Chemother* 7:258-262, 2001
10. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G : *Recent developments in carbapenems. Expert Opin Investig Drugs* 11:529-544, 2002
11. 김성민 : 새로운 항균제-그람음성균 중심. *대한화학요법학회지* 18:217-220, 2000
12. Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song W, Chong Y : *Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. J Korean Med Sci* 16:262-270, 2001
13. Pfaller MA, Jones RN : *A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30254 aerobic and anaerobic pathogens isolated worldwide. Diag Microbiol Infect Dis* 28:157-63, 1997
14. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, Towner KJ, Livermore DM, Woodford N : *Antibiotic resistance among clinical isolates of Acinetobacter in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). J Antimicrob Chemother* 49:479-487, 2002
15. Sugino Y, Iinuma Y, Nada T, Tawada Y, Amano H, Nakamura T, Hasegawa Y, Shimokata K, Shibata N, Arakawa Y : *Antimicrobial activities and mechanism of carbapenem resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp.. Kansenchogaku Zasshi* 8:662-670, 2001
16. Chang SC, Fang CT, Chen YC, Hsueh PR, Luh KT, Hsieh WC : *In vitro activity of meropenem against common pathogenic bacteria isolated in Taiwan. Diag Microbiol Infect Dis* 32:273-279, 1998
17. Hikida M, Terashima S, Sato Y, Okamoto R, Inoue M : *Comparative antibacterial activity of carbapenems against P. aeruginosa (1). Jpn J Antibiot* 54:571-579, 2001
18. Niitsuma K, Saitoh M, Kojimabara M, Kashiwabara N, Aoki T, Tomizawa M, Maeda J, Kosenda T : *Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa isolated in Fukushima Prefecture. Jpn J Antibiot* 54:79-87, 2001
19. Arita K, Daido K, Ohashi N, Nakamura K, Takeshima Y, Kohara T : *Study on antibiotics susceptibility and mechanism of carbapenem-resistance in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Jpn J Antibiot* 52:491-496, 1999
20. Livermore DM : *Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrobial Chemother* 47:247-250, 2001