

항생제 내성 폐구균

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이 환 중 · 최 은 화 · 박 진 영

Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

Hoan-Jong Lee, M.D., Eun-Hwa Choi, M.D. and Jin-Young Park, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine

세균성 감염증에 대한 다양한 항균제의 개발에도 불구하고 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*, *Pneumococcus*)은 아직도 유병률과 침습성 감염 시에 사망률이 높은 중요한 병원체이다. 폐구균은 폐렴, 균혈증, 뇌막염 및 뇌수막염 등의 침습성 질환과 중이염 등의 국소 감염 등 다양한 질환을 일으킨다.

폐구균 감염 위험은 연령과 밀접한 관계가 있어서, 영아와 어린 소아 및 고령자에서 발병 빈도가 높다. 균혈증은 전체 인구 100,000명당 연간 15~19명, 2세 이하 소아에서는 160명, 젊은 성인에서는 5명, 55세 이상에서는 50명의 빈도로 발생한다¹⁻³⁾. 폐구균은 세균성 폐렴의 가장 중요한 원인균으로 발병률이 균혈증 빈도의 3-5배가 될 것으로 추측되며, 사망률은 5%에 이른다⁴⁾. 소아에서는 특발성 균혈증(primary pneumococcal bacteremia)이 흔하지만, 성인에서 균혈증의 대부분은 폐렴에 동반된 것이며 폐구균에 의한 폐렴 중 균혈증이 동반되는 경우는 1/3-1/5이므로, 폐구균에 의한 폐렴의 빈도는 젊은 성인에서는 20명, 고령자에서는 200명 이상의 빈도로 발생한다. 폐구균은 세균성 뇌수막염 원인균 중 성인에서는 가장 흔한 원인균으로 전체 원인균의 40-50%를 차지하고, 15세 이하 소아에서는 *Haemophilus influenzae* 다음으로 높은 빈도를 나타낸다. 뇌막염의 빈도는 전체 인구에서 1-2/100,000명, 1세 이하에서는 20-30/100,000명이며⁵⁾, 성인의 경우 이에 의한 사망률은 30%에 이른다⁴⁾.

어린 소아와 65세 이상의 고령자 외에 다른 만성 질환을 가진 경우에도 폐구균 감염의 빈도 및 감염되

었을 경우 심한 감염증을 앓을 위험이 높다. 이러한 위험 인자에는 항체 결핍증, Hodgkin병, 선천성 또는 후천성 면역 결핍증(HIV 감염 포함), 신증후군, 바이러스성 상기도 감염의 일부, 비장 부전증(겸상구 빈혈 포함), 비장 적출, 장기 이식 등이 포함된다. 당뇨병, 울혈성 심부전, 만성 폐질환 또는 신부전이 있는 경우에도 심한 폐구균 감염증의 위험이 높다. 두개골 골절, 신경 외과적 수술 등의 합병증으로 인해 뇌척수액의 누출(CSF leakage)이 있는 경우에 폐구균에 의한 뇌막염이 반복해서 발생할 수 있다. 폐구균에 의한 사망률은 균혈증 또는 뇌막염 환자의 경우 가장 높다.

폐구균은 피막 다당질(capsular polysaccharide)의 혈청학적 성질에 의해 현재까지 84가지의 혈청형이 알려져 있다. 이중 약 10가지 혈청형이 대부분의 폐구균 감염증을 일으키며 성인 또는 소아에 흔한 혈청형에 차이가 있다. 소아 폐구균 감염증은 대부분 Danish group의 혈청형 14, 6, 18, 19, 23, 4, 9, 7, 1 및 3(빈도순) 등에 의해 발생한다^{6, 7)}. 침습성 감염을 일으키는 폐구균 혈청형의 분포는 시간과 지역에 따라 차이가 있다. 그 예로 혈청형 1은 Boston 시립 병원에 입원한 소아의 폐구균에 의한 폐렴의 50%를 차지하였으나 1978년까지 이 혈청형에 의한 폐렴은 매우 드물었다⁸⁾. 1985년부터 1989년까지 미국 Alabama 지역의 소아를 대상으로 한 조사에서는 혈청형 6, 14, 19, 및 23형이 흔하고 9형이 증가하고 있으며 과거에 비하여 3, 18형의 빈도는 감소하는 경향이었다⁹⁾. 폐구균의 혈청형은 현재 사용되고 있는 23가 폐구균 백신 및 향후 개발되어야 할 다당질-단백 결합 백

신에 포함되어야 할 혈청형을 선택하는데 있어서 중요하며 임상적 역학적 지표로도 중요하다.

폐구균 감염의 치료에는 1940년 페니실린이 개발된 이래 지난 50여년간 페니실린이 사용되어 왔으나, 최근 페니실린에 대해 내성을 보이는 폐구균이 전세계적으로 확산되고 있어서 내성균에 의한 감염의 치료에 관심이 모아지고 있다.

페니실린 내성의 정의 및 빈도

폐구균의 페니실린에 대한 내성은 페니실린의 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration; MIC)에 의해 정의된다. 페니실린 최소 억제 농도가 0.1–1.0 μ g/ml인 것은 중등도 내성, 2.0 μ g/ml 이상인 것을 고도 내성으로 정의한다¹⁰⁾. 이러한 구별은 페니실린 고도 내성 균주에 의한 감염인 경우에 페니실린과 다른 β -lactam계 항생제에 반응할 가능성이 적고 또 non- β -lactam계 항생제에 대해서도 흔히 내성을 보이는 경우가 많기 때문에 중요한 의미를 갖는다. MIC 측정에는 많은 노력이 필요하기 때문에 폐구균의 페니실린 감수성은 흔히 Kirby-Bauer 디스크 확산법으로 검사하는 바, oxacillin 디스크 확산법을 이용하면 페니실린 디스크에 비해 페니실린 감수성과 내성 균주간의 억제대 지름의 차이가 확실하기 때문에 oxacillin 디스크로써 검사한다¹¹⁾. 1 μ g oxacillin 디스크로써 성장 억제 지름이 20mm 이상이면 MIC 검사상 페니실린에 감수성일 가능성이 높고, 19mm 이하이면 페니실린에 내성일 가능성이 높다. 페니실린에 대한 MIC 검사와 oxacillin 디스크 확산법이 반드시 일치하지는 않으며, 특히 oxacillin에 내성인 균주의 5–10%는 MIC 검사상 penicillin에 감수성을 보인다.

폐구균 감염증의 치료 약제로 과거 30년 이상 페니실린이 주로 사용되어 왔으나, 1965년 미국의 Boston에서 폐구균의 페니실린에 대한 감수성이 저하된다는 것이 처음 보고 된 이후¹²⁾, 1967년 Australia에서 페니실린에 중등도 내성(최소 억제 농도, 0.6 μ g/ml)을 갖는 페니실린 내성 폐구균(penicillin resistant pneumococcus) 혈청형 23이 분리되었으며¹³⁾, 1977년에는 South Africa에서 여러 약제에 동시에 내성을 보이면서 페니실린에 대한 최소 억제 농도가 4.0 μ g/ml인 고도 내성 폐구균이 보고되었다¹⁴⁾. 이후 페니실린 내성 폐구균의 감염 빈도는 전세계적으로 증가

추세에 있는 바¹⁵⁾, 그 빈도는 지역에 따라 다소 차이가 있다(Table 1).

스웨덴, 핀란드 등에서는 아직 폐구균의 페니실린 내성이 0–1%로 아주 낮게 보고되고 있다. 미국의 경우 1980년대 Centers for Disease Control에 의해서 시행된 National Surveillance의 보고에 의하면 페니실린 내성이 3–6%이고 이 중의 대부분이 중등도 내성이었다¹⁶⁾. 1987년부터 1988년 사이 미국의 15개 의료 기관에서 분리된 폐구균 487균주 중 3.8%가 중등도 내성이었고 0.2%만이 고도 내성을 나타내었다¹⁷⁾. 그러나 최근 1994년부터 1995년에 30개의 의료 기관에서 분리된 1,527균주의 페니실린 내성의 빈도는 23.6%로 증가하였고 이 중 14.1%가 중등도 내성이고 9.5%가 고도 내성이라고 보고하였다¹⁸⁾. 근래까지 헝가리, 스페인, 그리고 남아프리카 공화국 등이 페니실린 내성률이 높은 지역으로 알려져 있다. 헝가리에서 1988년부터 1989년 사이에 분리되었던 폐구균 135균주 중 58%가 페니실린 내성 균주이었고 특히 성인보다도 소아에서 내성이 높았다(69.2% vs. 44.0%)¹⁹⁾. 스페인의 경우는 페니실린 내성 균주가 1979년 6%에서 1989년 44%까지 증가되었다²⁰⁾. 남아프리카에서 침습성 감염의 원인이 되었던 폐구균 226균주 중

Table 1. Antibiotic Resistance of Pneumococcal Isolates from Selected Geographic Areas[#]

Area	Year	Resistance(% of strains)		
		penicillin [*]	erythromycin	chloramphenicol
United States	1992	7(1)	6	1
Quebec, Canada	1986	1(0)	<1	0
Uruguay ⁺	1986	3(0)	31	
Belgium	1988	1	12	2
Spain	1989	44(15)	10	41
Rumania	1990	25	6	6
Hungary	1989	59(36)	49	26
Finland	1989	0		
South Africa ⁺	1991	45(4)	3	9
Israel ⁺	1992	39(4)	4	<5
Saudi Arabia	1990	19(1)	<5	12
Pakistan ⁺	1989	13	4	25

[#]: from Friedland and McCracken. N Engl J Med 1994;331:377–382(ref 59)

^{*}: Overall penicillin resistance; the frequency of high-level resistance is shown in parenthesis for some studies.

⁺: Isolates from children only.

48%가 페니실린 내성이라고 보고하였다²¹⁾.

페니실린 내성 폐구균에 의한 감염증의 위험 인자에는 어린 연령, 과거 3개월 이내의 β -lactam계 항균제의 사용이나 입원 병력, 원내 감염, 최근 폐렴의 병력, 면역 기능 저하, 그리고 예후가 불량한 경우 등이 있다. 소아에서 분리되는 폐구균은 성인에서 분리되는 경우보다 내성의 빈도가 더 높으며 연령이 어린 소아일수록 내성의 빈도가 높다고 알려져 있다^{19, 22)}. 이러한 소견은 아마도 어린 연령의 소아일수록 입원의 빈도가 높으며 항균제를 사용할 기회가 많기 때문으로 생각된다. 많은 연구에서는 이전의 항균제의 사용, 특히 β -lactam계 항균제의 사용이 폐구균의 페니실린 내성과 관련이 있다고 보고하였다²³⁻²⁵⁾. 페니실린과 chloramphenicol을 사용함으로써 폐구균의 전이 증식(colonization)을 감소시킨 반면 페니실린과 chloramphenicol에 내성인 폐구균에 의한 전이 증식은 의미있게 증가하였다고 보고하였다²⁶⁾. 또한 페니실린과 ampicillin이 흔히 사용되는 지역에서는 폐구균의 페니실린 내성률이 높지만, β -lactam계 이외의 다른 항균제를 주로 사용하는 지역에서는 페니실린에 감수성이지만 주로 사용되는 항균제에 대하여 내성을 나타내는 경우가 많다고 보고하였다²⁷⁾.

폐구균의 페니실린 내성의 빈도는 혈청형에 따라 다르다. 남아프리카, 스페인, 그리고 헝가리 등 내성 균주의 빈도가 비교적 높게 보고되고 있는 나라에서 침습성 감염을 일으키는 내성 균주의 혈청형의 빈도는 각각 다르게 보고되고 있다. 남아프리카의 경우는 혈청형 6, 14, 19, 그리고 23형이고²²⁾, 스페인에서는 균혈증 환아로부터 분리된 내성 균주 중 6, 9, 19, 23형이, 뇌척수액으로부터는 6, 9, 23형, 그리고 폐에서 분리된 경우는 6, 9, 14, 19, 23형이 가장 흔하다고 보고되었다²⁸⁾. 헝가리는 19A, 6B, 23F가 가장 흔하다¹⁹⁾.

폐구균의 내성에 관한 국내 보고는 많지 않다. 1984년 홍 등²⁹⁾과 1985년 김 등³⁰⁾이 당시까지 검사한 균주 중 페니실린에 내성을 보인 폐구균 균주는 없다고 보고하였다. 1985년과 1986년 사이에 다양한 임상 검체로부터 분리된 172균주 중에서는 oxacillin 디스크 확산법으로 검사한 결과 3균주만이 페니실린에 내성(1.7%)이었다³¹⁾. 이후에, 1988년에 29%, 1989년에 30%, 1990년에 53%, 1991년에 65%, 1992년에 71%로서^{32, 33)} 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 1991년부터 1993년까지 서울대학교병원에서 성인을 포함한 다

양한 환자로부터 분리된 131균주를 대상으로 최소 억제 농도와 혈청형을 결정한 결과 페니실린 내성률이 70%이었고 이 중 중등도 내성이 52.2%, 고도 내성이 47.8%이었으며(Table 2)³⁴⁾, 1995년에 분리된 균주는 86%가, 1996년에 분리된 균주는 70%의 내성을 보였다⁶⁴⁾. 이와 같이 국내 폐구균의 항균제 감수성에 대한 보고에 의하면 다른 나라에 비하여 페니실린 내성 균주가 비교적 늦게 출현하였으나, 일단 출현한 후에는 폐구균의 페니실린에 대한 내성률이 최근 몇 년 동안 급속하게 증가하여 다른 나라보다도 페니실린 내성률이 매우 높음을 알 수 있다.

페니실린 내성의 기전 및 내성 균주의 확산

폐구균의 페니실린 내성은 chromosome의 변화에 의한 페니실린 결합 단백질(penicillin-binding proteins; PBPs)의 변화에 의해 PBPs와 페니실린의 결합력(affinity)이 감소하는데 기인한다. 페니실린에 대한 내성은 유전자의 변이가 연속해서 일어남에 따라 내성이 점점 증가하는 단계적인 과정을 밟는다. 폐구균은 5개의 고분자 PBPs(1A, 1B, 2A, 2B 및 2X)와 분자량이 작은 PBP3을 가지고 있다. 페니실린 고도 내성 폐구균 균주들의 대부분은 페니실린에 대한 결합력이

Table 2. In Vitro Susceptibilities of *S. pneumoniae* to Various Antimicrobial Agents, Isolated at SNUH(1991-1993)[†]

Antimicrobial agent	Susceptibility [†]			Susceptibility** breakpoint(μ g/ml)		
	S*	I*	R*	S*	I*	R*
Penicillin G	30	37	33	≤ 0.06	0.1-1.0	≥ 2
Cefaclor	37	1	62	≤ 8	16	≥ 32
Cefotaxime	46	54	0	≤ 0.5	1	≥ 2
Chloramphenicol	52	-	48	≤ 4	-	≥ 8
Erythromycin	63	18	19	≤ 0.5	1-2	≥ 4
Ciprofloxacin	85	15	0	≤ 1	2	≥ 4
Vancomycin	100	0	0	≤ 1	-	-
Teicoplanin	100	0	0	\leq	16	≥ 32

[†]: from Lee et al. Clin Infect Dis 20:826-35, 1995 (ref 34)

*: S; susceptible I; intermediately resistant R; resistant

** : Based on NCCLS interpretive guidelines (1992 for ciprofloxacin and teicoplanin and 1995 for other antimicrobials)

감소한 PBP 1A, 2A, 2B 및 2X, (1B)를 가지고 있다. 페니실린 내성 폐구균이 가진 PBPs는 페니실린뿐만 아니라 다른 β -lactam계 항생제에 대한 결합력이 감소하기 때문에, 페니실린 내성 균주들은 다른 β -lactam계 항생제에 대한 내성의 빈도가 높다.

페니실린 내성 폐구균의 발현과 전파에는 적어도 4가지의 과정이 관련될 것으로 생각된다. 첫째, heterologous DNA donor와의 recombination을 통하여 획득한 DNA 염기 서열을 이용하여 PBP 유전자의 개조가 일어난다. 둘째, 폐구균간에 recombination에 의해 형성된 페니실린 내성 mosaic PBP 유전자의 수평 전파(horizontal spread)가 이루어지며, 셋째, 지역간에 내성 클론이 확산되며, 마지막으로 PBP 유전자의 point mutation으로 최소 억제 농도가 더욱 증가할 것으로 생각하고 있다³⁵⁾. 이 4가지가 기여하는 상대적인 빈도는 아직 알 수 없다.

위의 4가지 중 앞의 2가지는 폐구균이 주위에 있는 DNA 유전자를 받아 들여서 recombination에 의해 자신의 유전자를 변화시킬 수 있는 능력이 있기 때문에 가능하다. 페니실린 감수성 균주와 페니실린 내성 균주의 PBP 2B, 2X 및 1A 유전자의 염기 서열을 분석하면, 내성 균주의 유전자는 감수성 균주의 유전자와 같은 부분과 감수성 균주 유전자와 14-23%의 차이가 있는 부분이 섞인 mosaic 구조를 가지고 있다. 이러한 내성주의 mosaic 구조는 감수성 균주와 다른 species와의 genetic transformation에 기인하는 것으로 생각된다. 일부 내성 균주의 PBP 2B 유전자는 *Streptococcus mitis*에서 유래한 것으로 판단된다³⁶⁾. 그러나, 많은 경우에서 PBP 유전자의 mosaic 구조는 여러 가지 species의 DNA를 포함하는 등 보다 복잡하기 때문에, 페니실린 내성이 발현되기 위해서는 각 PBP 유전자 내에서 다수의 recombination이 일어난 것으로 생각된다. 이러한 페니실린 내성주의 PBP 유전자의 mosaic 구조가 일어나는 정확한 과정은 알 수 없다. 실험적으로 내성 균주의 PBPs 1A, 2X 및 2B의 유전자를 감수성 균주에 transformation시키면 내성이 발현되는 것을 증명할 수 있다 (PBP 1B, 2A는 아직 클로닝이 되지 않았다). PBP 1A와 2X를 transformation하면 페니실린에 대한 MIC가 조금 밖에 증가하지 않는다 (MIC<0.1 μ g/ml). PBP 2B도 같이 transformation하면 MIC가 훨씬 더 증가한다.

이상에서 형성된 내성 균주 클론이 확산될 수 있다 (clonal spread). 또 내성 균주의 결합력이 떨어진 PBPs의 유전자가 감수성 균주로 transformation이 일어나서 내성이 확산될 수 있다(horizontal spread). 또한 폐구균은 genetic transformation에 의해 피막의 혈청형이 바뀔 수 있다. 가장 흔하고 널리 퍼져 있는 다약제 내성 혈청형 23F 클론 하나가 genetic transformation에 의해 다른 혈청형으로의 전환이 자주 일어나는 것으로 추측된다. 전형적인 23F의 유전자 구조 및, 특히, 클론-특이 PBP 유전자를 가진 혈청형 14, 19, 9 등이 발견되었다^{36, 37)}. 아직 이유는 알 수 없지만, 84가지의 혈청형 중 페니실린 내성은 소위 '소아 혈청형'으로 불리는 혈청형 6, 14, 15, 19 및 23 등에서 흔하다.

항균제에 의해 발현된 내성 균주는 특정 지역 내에서 또는 국가간의 전파가 일어난다. 그 예로 multilocus enzyme analysis 방법에 의하면 Iceland에서 발견되는 페니실린 내성 폐구균 혈청형 6A는 스페인과 같은 균주로 생각된다³⁸⁾. 또한 스페인과 Ohio에서 분리된 다제 내성 폐구균 23F는 같은 균주로 생각되며 이미 이는 미국 내에서 넓게 확산되고 있을 뿐 아니라 4개 대륙에서도 발견되고 있다³⁹⁾.

MIC가 더욱 증가하는 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, 최근 보고에 의하면 각 β -lactam계 항생제마다 내성 유발력(resistant-selecting activity)이 다른 것으로 밝혀졌다⁴⁰⁾. 이는 내성을 유발하는데 있어서 항생제의 사용량뿐만 아니라 β -lactam계 항생제의 종류도 중요하다는 것을 의미한다.

항생제의 사용에 따라 생존하기 위해 유전자의 변이가 일어나지만, 이 유전자의 변이는 안정성이 있어서 항생제를 사용하지 않는 상태에서도 확산되고 질병을 일으킨다.

우리 나라에서 분리된 페니실린 내성 폐구균 균주들과 스페인 및 남아프리카 공화국에서 분리된 내성 혈청형 23F 균주의 유전자를 arbitrarily primed PCR, 특정한 repetitive sequence에 대한 PCR, 및 PBP 2A, 2B 및 2X 유전자의 finger printing 양상을 비교하였다. 그 결과 국내에서 분리된 혈청형 23F, 19F와 14는 스페인 및 남아프리카 공화국에서 분리된 혈청형 23F와 동일한 유전자 finger printing 양상을 보였다. 혈청형 9V는 arbitrarily primed PCR, repetitive sequence PCR의 finger printing은 23F

와 차이가 있으나 PBP 2A, 2B 및 2X 유전자의 finger printing 양상은 23F와 동일한 양상을 보인다. 이러한 소견은 우리 나라의 페니실린 내성 폐구균이 스페인 및 남아프리카 공화국의 페니실린 내성 폐구균과 연관되어 있고, 19F와 14는 23F에서 capsular transformation이 일어났으며, 9V는 horizontal transfer에 의해 내성 균주의 PBP 유전자를 받아 들였다는 것을 의미한다⁶²⁾.

페니실린 이외의 약제에 대한 내성

페니실린 이외에 cephalosporins, erythromycin, chloramphenicol, tetracyclin, TMP-SMZ 및 rifampin 등에 대한 내성이 보고되고 있으며, 각 약제에 대한 내성률은 지역에 따라 다르다(Table 1, 2)¹⁵⁾.

일반적으로 페니실린에 내성인 균주는 PBPs의 변화에 의해 페니실린 이외의 β -lactam계 항생제, 특히 cefotaxime, ceftriaxone에 대한 MIC가 증가하는 경향이 있다(Table 3). 그러나 이들에 대한 MIC는 penicillin에 대한 MIC보다 2-4배 낮아, 페니실린 내성 균주에 의한 감염증에 페니실린 대용으로 쓸 수 있다. 그렇지만 페니실린 고도 내성인 경우에는 cefotaxime, ceftriaxone에도 반응하지 않을 수 있다. 최근에는 페니실린보다 ceftriaxone이나 cefotaxime에 대한 MIC가 더 높은 폐구균이 발견되었다.

각 β -lactam계 항생제에 따라 폐구균의 각 PBP에 대한 친화력이 다르다. 그러므로 β -lactam계 항생제마다 폐구균의 살균에 관여하는 PBP가 다르며, 내성이 생길 때 친화력이 감소하는 PBP에 차이가 있을 수 있다. 이러한 차이가 페니실린과 cephalosporins 간에 있을 수 있다. benzylpenicillin에 상당한 내성을 보이기 위해서는 PBP 2B의 결합력이 감소해야 한다. 그러나 3세대 cephalosporins는 PBP 2B에 대한 affinity가 낮을 수 있으며, 이러한 경우에도 3세대 cephalosporins에 대해 내성을 나타내지 않는다. 반대로 3세대 cephalosporins에 대해 내성이 있더라도 반드시 페니실린에 내성을 보이는 것은 아니다. 마찬가지로, 페니실린과 oxacillin간에도 연관성이 없을 수 있으며, oxacillin disk에 의한 감수성 결과가 페니실린이나 3세대 cephalosporin에 대한 내성과 반드시 일치하는 것은 아니다.

cephalosporin에 대한 내성의 발현에는 PBP 1A

와 2X의 2개의 PBP만 관련이 있기 때문에 페니실린에 대한 내성 발현보다 쉽게 일어난다. 3세대 cephalosporin에 고도 내성을 보이는 균주의 PBPs 중 PBP 1A와 2X의 유전자만 감수성 균주에 transformation하면 donor 내성 균주와 같은 정도의 내성을 발현한다.

페니실린에 중등도 또는 고도 내성을 보이는 폐구균은 친화력이 낮은 PBP 1A와 2X를 가지고 있다. 페니실린 내성의 빈도가 높은 지역에서는 대부분의 폐구균이 이러한 친화력이 낮은 PBP 1A와 2X를 가지게 된다. 친화력이 낮은 PBP 1A와 2X를 가지고 있으면 ceftriaxone에 대한 MIC가 0.5 μ g/ml 이상으로 증가한다. 이러한 상황에서 3세대 cephalosporin이 광범위하게 사용되면 cephalosporin에 대한 결합력이 더욱 감소한 PBP 1A와 2X를 가진 폐구균의 selection이 일어남으로써 임상적으로 의미있는 수준의 3세대 cephalosporin에 대한 내성이 생긴다. 친화력이 낮은 PBP 1A와 2X의 유전자가 광범위하게 퍼져 있으면 cefotaxime과 ceftriaxone에 대한 내성이 빨리 증가할 것으로 추측된다. 더구나 PBP 1A와 2X의 유전자는 chromosome 내에서 가깝게 위치하기 때문에 한 번의 transformation으로 두개의 유전자가 동시에 전달될 수 있다. 그러므로 고도 내성이 전달되기 위해서는 3가지 이상의 PBPs가 transformation되어야 하는 페니실린에 비해 cephalosporin에 대한 고도 내성의 확산이 쉽게 일어날 것으로 추측된다.

페니실린에 대한 MIC와 cephalosporins에 대한 MIC가 같이 변하는 경향이 있기는 하나, 페니실린 내성 균주의 cephalosporins에 대한 MIC는 다양하다. 그러므로 페니실린에 대한 내성으로 인해 cephalosporins로 치료하고자 할 때에는 cephalosporins에 대한 MIC를 측정하여야 한다. 국내에서 분리되는 페니실린 중등도 내성 균주의 50%, 고도 내성 균주의 80%가 cefotaxime에 대한 MIC가 1 μ g/ml으로 cefotaxime의 감수성 기준인 0.5 μ g/ml을 초과한다³⁴⁾ (cefotaxime에 대한 MIC가 \leq 0.5 μ g/ml 이면 감수성, 1 μ g/ml이면 중등도 내성, \geq 2 μ g/ml은 내성으로 분류함). 최근에 많이 개발되고 있는 경구용 3세대 cephalosporins에도 페니실린 내성 폐구균은 내성을 보인다.

β -lactam계 외에 흔히 폐구균 감염증의 치료에 쓰이는 chloramphenicol, erythromycin, TMP/SMZ,

Table 3. Resistance of Penicillin(PCN)-susceptible and Penicillin-resistant *S. pneumoniae* to Other Antimicrobial Agents[‡]

Antimicrobial agents	PCN-susceptible (n = 39)	PCN - resistant		
		Intermediate-resistant (n = 48)	High level-resistant (n = 44)	Total (n = 92)
Cefaclor	0	38 (79%)	44 (100%)	82 (89%)
Erythromycin	1 (3%)	16 (33%)	32 (73%)	48 (52%)
Chloramphenicol	3 (8%)	1 (2%)	30 (68%)	31 (34%)
Ciprofloxacin	6 (15%)	5 (10%)	9 (20%)	14 (15%)
Cefotaxime	0	0	0	0
Vancomycin				
Teicoplanin				

[‡]: from Lee et al. Clin Infect Dis 1995;20:826-35 (ref 34).

tetracycline 등에 대한 내성도 점차 증가하고 있다. 페니실린 내성 균주, 특히 페니실린 고도 내성 균주들은 이들 항균제에 대해서도 내성을 보이는 경우가 많다. tetracycline, erythromycin, chloramphenicol에 대한 내성 유전자는 conjugative transposon에 위치하기 때문에 수평적 전파가 쉽게 일어난다.

quinolone계, vancomycin, teicoplanin 등에 대한 MIC는 페니실린에 대한 MIC와 무관하다. 페니실린 감수성 및 페니실린 내성 균주 모두 약 15%는 ciprofloxacin에 내성을 보인다³⁴⁾. sparfloxacin, to-sufloxacin 및 clinafloxacin 등은 ciprofloxacin 보다 폐구균에 대한 효과가 우수하다. teicoplanin, vancomycin에 대해 내성을 보이는 균주는 아직 보고되지 않았다. clindamycin과 rifampin은 페니실린 내성 폐구균에 대해서 95~100%의 높은 감수성을 보인다^{41, 64)}.

치 료

페니실린 내성 균주에 의한 감염증의 치료에 대해서는 내성의 정도 및 감염 부위에 따라 항균제 요법의 선택에 있어서 다소 차이가 있을 것으로 사료되나 이에 대한 연구는 극히 제한되어 있다. 페니실린 내성 폐구균 감염증의 치료를 위한 항생제 선택에는 다음과 같은 요소들을 고려하여야 한다⁴²⁾.

a. 중등도 또는 고도 내성 : 중등도 내성 균주에 의한 뇌막염 이외의 감염은 대개 페니실린 또는 다른 β -lactam계 요법에 반응하고, 고도 내성 균주는 다른 항균제에 대해서도 내성을 보일 가능성이 많기 때문에

중등도 및 고도 내성의 구별이 중요하다.

b. 감염 부위 : 페니실린은 뇌척수액 내로의 투과율이 낮기 때문에 중추 신경 감염증과 비중추 신경 감염증을 구별하여서 생각하여야 한다.

c. 다른 항균제에 대한 내성 : 지역에 따른 폐구균의 항균제 내성 양상이 항균제의 선택에 중요하다. Spain이나 Hungary에서는 페니실린 이외의 항균제에 대한 내성률이 높으나 미국에서는 낮다. 예를 들어서, Spain이나 Hungary에서는 chloramphenicol에 대한 내성률이 각각 41.4%, 25.5%, tetracycline에 대한 내성률이 49.5, 66.5%이나, 미국에서는 이들 약제에 대한 내성이 3% 이하이다.

d. 부작용 : 항생제의 선택에는 부작용을 고려하여야 한다. 예를 들어서, vancomycin은 ototoxicity와 nephrotoxicity의 가능성이 있고, imipenem은 뇌척수액 내에 치료 농도로 올라가면 경련을 유발할 수 있기 때문에, 특히 소아의 중등도 내성 균주에 의한 뇌막염의 치료에는 cefotaxime, ceftriaxone 등의 제3세대 cephalosporin이 바람직하다. 근래에 개발된 meropenem은 경련을 일으키지 않기 때문에 향후 뇌막염의 치료에 사용될 수 있는 가능성이 있다.

1. 뇌막염

페니실린 중등도 내성 균주인 경우에도 페니실린으로는 치료가 안되는 경우가 많다. 페니실린 내성 균주에 의한 뇌막염에 쓰일 수 있는 항균제로는 cefotaxime, ceftriaxone, vancomycin, chloramphenicol, imipenem과 rifampin 등이 있다. 토끼를 사용한 동물 실험에서 뇌척수액의 항균제의 농도가 최소 살균

농도(minimal bactericidal concentration; MBC)의 최소한 8-10배가 되어야 원인균을 죽일 수 있다⁴³⁾.

chloramphenicol은 대체로 페니실린 내성 균주에 대한 살균력이 낮아서 뇌척수액 내에 치료 농도로 올라가지 않을 수 있다. South Africa에서 시행한 한 연구에 의하면⁴⁴⁾, chloramphenicol로 치료한 페니실린 내성 폐구균에 의한 뇌막염 30예의 소아 중 10예(33%)만 후유증 없이 생존한 반면, 페니실린 감수성 균주에 의한 뇌막염 49예 중 29예(59%)가 후유증 없이 생존하였다. 이 보고에서 분리된 폐구균들은 chloramphenicol에 대해 감수성을 보이거나 MBC가 다소 높은 것으로 나타났다. Spain, Hungary 등에서는 chloramphenicol에 대한 내성률이 높아 감수성이 밝혀지기 전에는 chloramphenicol을 사용하지 않으며, 우리 나라에서 분리되는 페니실린 내성 균주도 chloramphenicol에 대한 내성률이 높다³⁴⁾.

cefotaxime, ceftriaxone이 뇌막염의 초기 경험적 항생제 요법으로 가장 많이 쓰이고 있다. 이는 페니실린 감수성 및 중등도 내성 폐구균에 의한 뇌막염에는 효과적일 것으로 생각된다. 성인 뇌막염에서 페니실린에 대한 MIC가 $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ 인 경우에는 고용량 cefotaxime(300mg/kg/day)의 효과가 증명되었다⁴⁵⁾. 그러나 cephalosporin으로 치료에 실패한 예들의 보고가 증가하고 있으며⁴⁶⁻⁴⁸⁾, 이 중에는 cefotaxime 또는 ceftriaxone에 대한 MIC가 1-2 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우도 있다. 페니실린 MIC로써 cefotaxime이나 ceftriaxone의 MIC를 정확하게 예측할 수 없기 때문에 모든 페니실린 내성 폐구균에 대하여 이들 cephalosporins에 대한 MIC를 측정하여야 한다. cefotaxime이나 ceftriaxone에 대한 MIC가 $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ 인 균주에 의한 뇌막염은 이들 약제에 잘 반응하지 않을 수 있다.

vancomycin에 대해서는 아직 in vitro에서 내성을 보이는 폐구균이 없다. 동물 실험에서는 페니실린 고도 내성균에 의한 뇌막염의 치료에는, cefotaxime은 MIC가 높기 때문에 imipenem이나 vancomycin이 우수하다⁴⁹⁾. 성인에서 폐구균에 의한 뇌막염의 치료에 시도되었으나, 치료 성적이 좋지 않았다. 이는 vancomycin의 뇌척수액 내로의 투과율이 낮은 데 기인하는 것으로 생각된다⁵⁰⁾. 그러나 소아에서는 투과율이 우수한 것으로 밝혀졌다⁵¹⁾.

페니실린 고도 내성 균주나 cephalosporin 내성 균주에 의한 뇌막염에 vancomycin과 chloramphenicol의 병합 요법, imipenem이나 ceftriaxone과

vancomycin 또는 rifampicin의 병합 요법을 사용함으로써 효과적으로 치료한 예에 관한 보고들이 있다⁵²⁻⁵⁵⁾. 페니실린 고도 내성 폐구균에 의한 뇌막염의 치료에 대한 임상 자료가 아직 충분히 축적되지 않았으나 동물 실험 결과에 의하면 ceftriaxone(또는 cefotaxime)과 vancomycin의 병합 요법 또는 ceftriaxone(또는 cefotaxime)과 rifampin의 병합 요법이 사용될 수 있다^{56, 57)}. 근래에는 소아 뇌막염의 치료 초기에 dexamethasone을 투여함으로써 후유증의 발생 빈도를 줄일 수 있다는 보고가 많다. 최근 동물 실험에서 vancomycin과 dexamethasone을 같이 투여하면 vancomycin의 뇌척수액 내로 투과가 감소하여 뇌척수액 내 균이 소실될 때까지의 기간이 길었다. cephalosporin 내성 균주에 의한 뇌막염에서 ceftriaxone과 rifampin을 동시에 투여하면 dexamethasone 투여에 관계없이 효과적이다⁵⁷⁾. 그러나 ceftriaxone과 rifampin의 병합 요법의 효과에 대해서는 아직 사람에서의 임상적인 자료가 불충분하고, 소아에서는 dexamethasone을 투여하는 경우에도 vancomycin의 투과가 우수하며⁵¹⁾, ceftriaxone과 rifampin이 in vitro에서 균이 고농도로 존재할 때는 길항 작용이 있고⁶³⁾ rifampin에 대해서는 일반적으로 내성이 잘 생긴다는 점에서 소아에서 치료 초기에 dexamethasone을 투여하는 경우에도 아직까지는 ceftriaxone과 rifampin의 병합 요법보다는 ceftriaxone과 vancomycin의 병합 요법을 추천하는 사람이 많다.

우리 나라와 같이 *S. pneumoniae*의 페니실린 고도 내성의 빈도가 높은 지역에서는, 세균성 뇌막염의 원인균의 종류 및 항균제 감수성을 알 수 없는 치료 초기에 페니실린 고도 내성 균주에도 유효한 항균제를 투여하고, 이후에 분리되는 균주의 종류 및 항균제 감수성에 따라 항균제를 바꾼다. 예를 들어서, 처음에 ceftriaxone과 vancomycin (또는 ceftriaxone과 rifampin)을 투여하다가 이후에 분리되는 균주가 페니실린 감수성 *N. meningitidis*이거나 페니실린 감수성 *S. pneumoniae*이면 페니실린으로 바꾸고, β -lactamase 음성 *H. influenzae*이면 ampicillin으로, β -lactamase 양성 *H. influenzae* 또는 ceftriaxone 감수성 *S. pneumoniae*이면 ceftriaxone을 투여하며, ceftriaxone 내성 *S. pneumoniae*이면 계속해서 cef-

triaxone과 vancomycin(또는 ceftriaxone과 rifampin)을 투여한다. 페니실린 내성 *S. pneumoniae*가 분리된 경우에는 24-36시간 후에 척추 천자를 다시 시행하여 치료에 대한 반응(균배양 음성 여부)을 확인하여야 한다. 전술한 바와 같이 소아에서 세균성 뇌막염이 강하게 의심되면 치료 초기에 dexamethasone을 투여할 수 있으며, dexamethasone을 투여하는 경우에는 가능하면 항균제를 처음 투여하기 20-30분 전에, 늦어도 항균제와 동시에 투여되어야 하며, 항균제 투여 1시간 이후에 투여하면 효과가 없다. dexamethasone은 0.6mg/kg/24hr(분 4회)의 용량으로 4일간만 투여한다. 항균제 치료 기간은 합병증이 없는 한 10-14일간이다.

2. 패혈증 및 폐렴

페니실린 및 다른 β -lactam계 항균제를 정맥 주사시 페니실린 중등도 내성 폐구균 및 일부 고도 내성 폐구균 MIC의 수배 이상의 혈중 농도에 도달할 수 있다. 그러므로 페니실린이나 비슷한 효과가 있는 β -lactam계 항균제로써 페니실린 내성 폐구균에 의한 패혈증을 치료할 수 있다. 중등도 내성 폐구균에 의한 패혈증과 폐렴은 β -lactam계 항균제에 반응하나, 고도 내성 폐구균은 페니실린에 반응하지 않을 수 있다^{24, 58)}. 특히 악성 종양, 만성 간질환, 당뇨병과 같은 면역 기능에 장애가 있는 경우에는 치료 결과가 좋지 않다. 그러므로 환자 상태가 중하거나, 페니실린 고도 내성 균주에 의한 감염증이 의심될 때에는 vancomycin, teicoplanin, imipenem 등으로 치료를 시작하거나⁵⁹⁾, 고용량의 페니실린을 사용하도록 권장하고 있다²⁴⁾. cephalosporins에 대한 최소 억제 농도가 8 μ g/ml 이하인 경우에는 extended spectrum cephalosporins로 높은 혈중 농도를 유지할 수 있으므로 이러한 약제를 시도해 볼 수도 있다.

최근 스페인의 폐구균성 성인 폐렴 504례를 대상으로 한 10년 동안의 전향적 연구에서는 치료 성적에 영향을 줄 수 있는 예후 인자들을 다변수 중회귀 분석한 결과, 페니실린 및 cephalosporin 내성 폐구균에 의한 폐렴의 사망률은 감수성 균주에 비해 높지 않다고 보고하였다⁶⁰⁾. Friedland⁶¹⁾는 소아의 폐구균성 폐렴 및 패혈증을 대상으로 페니실린 감수성에 따른 항균제의 치료 성적을 전향적으로 비교하였다. 총 108례 중 35례가 페니실린 내성 균주에 의한 감염이었으며,

내성 균주는 1례를 제외하고 모두 중등도 내성이었다. 항균제 투여 후 48시간에 판정한 초기 치료 성적은 페니실린 감수성 및 중등도 내성 균주간의 유의한 차이가 없었다(호전 64% vs. 60%). 또한 ampicillin으로 치료한 경우, 7일째의 항균제 반응률이 감수성 균주 93%, 중등도 내성 균주 88%이었다. 이러한 결과로 볼 때 중등도 내성 균주에 의한 비중추 신경계 감염증은 감수성 균주에 비하여 치료적인 의미를 갖지 않으며, β -lactam계 항균제로도 효과적인 치료를 할 수 있다고 볼 수 있다. 그러나 이의 연구에서는 페니실린 고도 내성 균주에 의한 감염증의 치료 성적의 비교가 이루어지지 않았다.

β -lactam계 항균제와 aminoglycoside가 in vitro 검사상, 특히 페니실린 내성 폐구균에 대하여, 상승작용이 있기 때문에 심내막염같이 치료하기 어려운 경우에는 병합 요법을 시행할 수 있다.

3. 중이염

중이염은 심한 정도가 덜하고 흔히 경구용 항균제로 치료하기 때문에 단계적인 접근을 생각할 수가 있다. 치료에 실패한 중이염 환자에서 분리된 페니실린 내성 폐구균의 MIC에 비해 경구 항균제의 중이로의 투과가 낮다.

페니실린 내성 폐구균에 의한 중이염의 치료에 있어서 β -lactam계 항균제의 효과에 관한 보고가 극히 제한되어 있다. 또한 모든 급성 중이염의 자연 치유(spontaneous clinical recovery)율도 50-60%로 높다. 그러므로 폐구균의 페니실린 고도 내성 빈도가 높은 지역에서도 현재로서는 초기 항균제(amoxicillin, 40mg/kg/d, 분 3회) 선택을 바꿀 필요는 없을 것으로 생각된다. 48-72시간 후에 호전이 없으면 페니실린 내성 폐구균, β -lactamase를 생산하는 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*의 가능성을 고려하여 amoxicillin-clavulanate와 amoxicillin을 동시에 투여해 볼 수 있다(amoxicillin의 용량이 두배로 증가되는 효과가 있음). 그러나 중이로의 항균제 투과율이 낮고 폐구균에 의한 중이염의 경우에는 자연 치유율이 낮기 때문에, 특히 고도 내성균에 의한 경우에는, 비록 환자가 임상적으로는 호전되더라도, amoxicillin으로 균을 없앨 수 없는 경우가 많다.

페니실린 내성 폐구균 외에 β -lactamase를 생산하는 *Haemophilus*나 *Moraxella*때문에 amoxicillin

치료 실패의 원인이 될 수 있다. 근래에 새로 나온 여러 가지 경구용 cephalosporin이 β -lactamase를 생산하는 *Haemophilus*와 *Moraxella*에는 좋은 효과가 있으나 페니실린 내성 폐구균에 대해서는 효과가 적으며, 페니실린 내성 폐구균에 대하여 amoxicillin 보다 더 좋은 것은 없다.

TMP/SMX, erythromycin-sulfisoxazole, clarithromycin같은 비 β -lactam계 항균제가 β -lactamase를 생산하는 세균이나 페니실린 내성 폐구균에 유효할 수도 있으나, 근래에 미국의 일부 지방에서 중이에서 분리되는 페니실린 내성 폐구균은 erythromycin, TMP/SMX에도 내성을 보인다. clindamycin이 대부분의 페니실린 내성 폐구균에 시험관 내 검사상 효과가 있고, β -lactam계 항균제로 치료에 실패한 페니실린 내성 폐구균에 의한 중이염을 성공적으로 치료한 경우가 많다. 경구용 항균제로 치료에 실패하는 경우에는 고막 천자 또는 고막 절개술을 시행할 수 있으며, ceftriaxone(하루 1회, 3일간)의 비경구용 항생제를 사용할 수도 있다. 고막 절개술이나 고막 천자를 시행한 경우에는 원인균을 분리하고 항균제 감수성도 검사할 수 있다.

우리 나라와 같이 폐구균의 페니실린 내성의 빈도가 높은 지역에서는 중이 삼출액 내 항균제의 농도를 높이기 위해 초기 항균제로서 고용량의 amoxicillin (60-70mg/kg/d)을 사용하거나, amoxicillin-clavulanate(20-40mg/kg/d of amoxicillin과 5-10mg/kg/d of clavulanic acid)와 amoxicillin(40mg/kg/d)을 동시에 투여하는 것이 바람직하다는 견해도 있다.

4. 부비동염(sinusitis)

부비동염의 원인균 및 그에 따른 치료는 대체로 중이염과 비슷하다. 소아 및 성인 부비동염의 가장 흔한 원인균은 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 및 *M. catarrhalis* 등으로, 분리되는 세균의 70% 이상을 차지한다. 이 중 *S. pneumoniae*가 가장 흔히 원인이 되며 분리 균주의 30-40%를 차지한다. 그외 A군 및 C군 streptococci, *S. viridans* 등도 드물게 분리된다. 원내 감염인 경우에는 *Pseudomonas aeruginosa* 등의 그람 음성균이 흔히 원인이 된다. adenovirus, parainfluenza virus, influenza virus 및 rhinovirus는 약 10~15%에서 발견된다. *S. aureus*와 혐

기성 균은 심한 경우 또는 만성적인 경우에 더 자주 분리된다.

급성 부비동염의 40-45%는 자연 호전되며, 여러 가지 항균제 치료에 반응률이 30-100%로 다양하게 보고되고 있다. 급성 부비동염의 초기 경험적 항균 요법에는 흔히 amoxicillin(40mg/kg/일, 분 3회)이 사용된다. 증상이 빨리 호전되는 경우에는 10일간 치료하며, 증상이 천천히 호전되는 경우에는 증상이 소실된 후 수일간 더 치료한다. 2-3일 후에 반응이 없거나 증상이 심한 경우에는 처음부터 β -lactamase를 생산하는 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에도 유효한 amoxicillin-clavulanate, cefuroxime axetil 등을 사용한다. 중이염의 치료에서와 마찬가지로 페니실린 내성 폐구균의 가능성에 대해 고용량의 amoxicillin 또는 amoxicillin-clavulanate와 amoxicillin의 병합 요법을 시도할 수 있다. 안와 주위의 종창, 안와 또는 두개 내 합병증이 의심되는 경우에는 혈액, 부비동액, 뇌척수액 등의 배양 결과가 나올 때까지 glycopeptide계 항균제(vancomycin 또는 teicoplanin)와 비경구용 3세대 cephalosporin(cefotaxime 또는 ceftriaxone)을 투여한다.

만성 부비동염에 대해서는 β -lactamase를 생산하는 균주에도 유효한 경구용 항균제, 또는 amoxicillin-clavulanate와 amoxicillin의 병합 요법을 3~6주간 시행한다. 비중격 만곡, 용종, 알레르기, 섬모 운동 장애 등의 원인이 될 수 있는 질환의 유무에 대한 검사가 필요하다. 내과적 치료에 반응이 없으면, 부비동 천자 및 세척, 상악동 절개술(antroscopy) 등을 시행한다. 최근에는 내시경을 이용하여 상악동의 구멍을 넓히는 수술이 상당히 희망적으로 보고되고 있다.

REFERENCES

- 1) Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, et al.: *Pneumococcal bacteremia in Charleston, South Carolina: A decade later. Arch Intern Med 150:1401-1405, 1990*
- 2) Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Weich: *Pneumococcus Study Group. Invasive disease due to Streptococcus pneumoniae in an area with a high rate of relative penicillin resistance. J Infect Dis 156:732-735, 1987*
- 3) Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). *Principles*

- and practice of Infectious diseases. 4th ed, pp 1811-1826, 1994, New York, Churchill Livingstone,
- 4) Maurice: *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds) *Principles and practice of infectious diseases*. pp1539-1550, 1990, New York, Churchill Livingstone
 - 5) Fedson, DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plokin SA, Mortimer ES, eds. *Vaccines*. 2nd ed, 517-564, 1994, Philadelphia, WB Saunders.
 - 6) Butler JC, Breimann RF, Lipman HB, Hofman J, Facklam RR: *Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae infections among preschool children in the United States, 1978-1994: Implication for development of a conjugate vaccine*. *J Infect Dis* 171:885-889, 1995
 - 7) Todd J. Pneumococcal infection. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds), *Textbook of Pediatrics*. 15th ed, pp760-762, 1996, Philadelphia, WB Saunders Company.
 - 8) Finland M, Baenes M: *Changes in occurrence of capsular serotypes of Streptococcus pneumoniae in Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974*. *J Clin Microbiol* 5:154-166, 1977
 - 9) Orange M, Gray BM: *Pneumococcal serotypes causing disease in children in Alabama*. *Pediatr Infect Dis J* 12:244-246, 1993
 - 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*. 2nd ed: *Approved Standard M7-A2*. 1991 NCCLS, Villanova, PA.
 - 11) Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP: *Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin*. *Can Med Assoc J* 117:1159-1161, 1977
 - 12) Kislak JW, Ragavi LMB, Daly AK, Finland. M: *Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics*. *Am J Med Sci* 250:261-268, 1965
 - 13) Hansman D, Bullen MM: *A resistant pneumococcus*. *Lancet* 2:2464-2465, 1967
 - 14) Applebaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, et al.: *Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and chloramphenicol*. *Lancet* 2:995-997, 1977
 - 15) Klugman KP: *Pneumococcal resistance to antibiotics*. *Clin Microbiol Rev* 3:171-196, 1990
 - 16) Spika JS, Facklam BD, Plikaytis MJ et al.: *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in the United States*. *J Infect Dis* 163:1273-1278, 1991
 - 17) Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, et al.: *Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:2075-2080, 1990
 - 18) Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr., Rauch AM: *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: Results of a 30-center national surveillance study*. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1208-1213, 1996
 - 19) Marton A: *Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary*. *Clin Infect Dis* 15:106-111, 1992
 - 20) Fenoll A, Bourgon CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J: *Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989*. *Rev Infect Dis* 13:56-60, 1991
 - 21) Friedland IR, Klugman KP: *Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children*. *Am J Dis Child* 146:923, 1992
 - 22) Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K: *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective*. *Clin Infect Dis* 15:84-94, 1992
 - 23) Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL: *Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study*. *Pediatrics* 92:761-767, 1993
 - 24) Pallares R, Gudiol F, Linares J, et al.: *Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci*. *N Engl J Med* 317:18-22, 1987
 - 25) Ward J: *Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: clinical and epidemiologic aspects*. *Rev Infect Dis* 3:520-524, 1981
 - 26) Koornhof HJ, Jacob M, Isaacson M, et al.: *Follow-up on multiple-antibiotic-resistant pneumococci in South Africa*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 27:1-7, 1978
 - 27) Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhnle V et al.: *Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci*. *Am J Dis Child* 140:1186-1190, 1986
 - 28) Linares J, Pallares R, Alonso T, et al.: *Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990)*. *Clin Infect Dis* 15:99-105, 1992
 - 29) 홍석일, 권태희, 박창선 외 2인: 서울대학교병원에서 분리된 각종 병원균의 항생제 감수성 경향에 대한 검색. *대한임상병리학회지* 4:149-161, 1984

- 30) 김현옥, 강창기, 정운섭 외 1인: 1974-1983년 연세의료원에서의 혈액배양 결과. *감염* 17:15-32, 1985
- 31) 이삼열, 정운섭: Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리현황과 β -용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항생제 감수성. *대한화학요법학회지* 4:44-51, 1986
- 32) 정운섭: *Streptococcus pneumoniae*와 *Enterococcus*의 항균제 내성. *대한화학요법학회지* 11:48-55, 1993
- 33) Chong Y, Lee K, Kwon OH, Hendrichsen J: Capsular types and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:528-531, 1995
- 34) Hoan-Jong Lee, Jin-Young Park, Seong-Hee Jang, Je-Hak Kim, Eui-Chong Kim, Kang-Won Choi: High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 20:826-835, 1995
- 35) Tomasz A: The pneumococcus at the gates. *N Engl J Med* 333:514-515, 1995
- 36) Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, Spratt B: Genetics and molecular biology of β -lactam-resistant pneumococci. *Microb Drug Resis* 1:29-34, 1995
- 37) Barness DM, Whittier S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, Henderson FW: Transmission of multidrug-resistant serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain in vivo. *J Infect Dis* 171:890-896, 1995
- 38) Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A: Evidence for the introduction of a multi-resistant clone of serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 168:158-163, 1993
- 39) Munoz R, Coffey TJ, Daniels M, et al.: Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 164:302-306, 1991
- 40) Negri MC, Morosini MI, Loza E, Baquero F: In vitro selective antibiotic concentrations of β -lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother* 38:122-5, 1994
- 41) Nelson CT, Mason EO, Kaplan S: Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 13:585-589, 1994
- 42) Friedland IR, Istre GR: Management of penicillin-resistant pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 11:433-435, 1992
- 43) Schaad UB, McCracken GH Jr, Looock CA, Thomas ML: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and rocephin in experimental bacterial meningitis. *J Infect Dis* 143:156-163, 1981
- 44) Friedman IR, Klugman KP: Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 339:405-408, 1992
- 45) Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R: Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococcus. *Am J Med* 84:839-846, 1988
- 46) Asensi F, Perez-Tamarit, Otero MC, et al.: Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by multiply resistant pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 8:895, 1989
- 47) Bradley JS, Connor JD: Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to β -lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 11:871-873, 1991
- 48) Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al.: Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11:662-666, 1992
- 49) McCracken GH Jr, Sakata Y: Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 27:141-145, 1985
- 50) Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, Ariza J: Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2467-72, 1991
- 51) Klugman KP, Friedland IR, Bradely JS: Bactericidal Activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1988-1992, 1995
- 52) Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, Leggiadro RJ: Cephalosporin treatment failure in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 11:662-666, 1992
- 53) Aseni F, Perez-Tamarit D, Otero MC, Gallero M, Llanes S, Abadia C, Canto F: Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by a multiply resistant pneumococci. *Pediatr Infect Dis J* 12:895, 1989
- 54) Leggiadro RJ: Penicillin- and cephalosporin-

- resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatrics* 93:500-503, 1994
- 55) Bradley JS, Connor JD: *Ceftriaxone failure in meningitis caused by Streptococcus pneumoniae with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. Pediatr Infect Dis J* 10:871-873, 1991
 - 56) Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Oslen K, McCracken GH Jr: *Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother* 37:1630-1636, 1993
 - 57) Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Oslen KD, McCracken GH Jr: *Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother* 38:1320-1324, 1994
 - 58) Feldman C, Kallenbach JM, Miller SD, Thorburn JR, Koornhof HJ: *Community acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med* 313:615-617, 1985
 - 59) Friedland IR, McCracken GH Jr: *Management of infections caused by antibiotic resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med* 331:377-382, 1994
 - 60) Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al.: *Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med* 333:474-480, 1995
 - 61) Friedland IR: *Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J* 14:885-890, 1995
 - 62) McGee L, Klugman KP, Friedland D, Lee HJ: *Spread of the Tpanish multiresistant serotype 23F clone of Streptococcus pneumoniae to Seoul, Korea. Manuscript submitted.*
 - 63) Doit CP, Bonacorsi SP, Fremaux AJ, Sissia G, Cohen R, Geslin PL, Bingen EH: *In vitro killing activities of antibiotics at clinically achievable concentrations in cerebrospinal fluid against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae isolated from children with meningitis. Antimicrob Agents Chemother* 38:2655-2659, 1994
 - 64) Lee HJ, Choi EH, Park JY, Kim EC, Kang JA, Kim JH: *Antibiotic resistant pneumococcal infections in Korean children. Prevalence of resistance and response to treatment. The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Sep 15-18, 1996. Abstract No. C50*