

Enterobacter, *Citrobacter* 및 *Serratia* 균종의 최근 5년간 분리추세와 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 항균제에 대한 감수성

연세대학교 의과대학 임상병리학교실 및 세균내성연구소, 서울대학교 약학대학 및 종합약학연구소*

류종하 · 박홍석 · 용동은 · 최응칠* · 이경원 · 정윤섭

Isolation Trend of *Enterobacter*, *Citrobacter*, and *Serratia* for the Recent Five Years and Antimicrobial Susceptibility of Derepressed AmpC β -lactamase Producing Strains

Jong Ha Ryu, M.D., Hong Seok Park, M.S., Dongeun Yong, M.D., Eung-Chil Choi, Ph.D.*
Kyungwon Lee, M.D. and Yunsop Chong, Ph.D.

Department of Clinical Pathology and Research Institute of Bacterial Resistance,
Yonsei University College of Medicine, and College of Pharmacy and
Research Institute of Pharmaceutical Science*, Seoul National University, Seoul, Korea

Background : Derepressed AmpC β -lactamase producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens* are important nosocomial pathogens and the infections are difficult to treat, because they are multi-drug resistant. The aim of this study was to determine the isolation rate and trend, and antimicrobial susceptibility of derepressed strains isolated from clinical specimens.

Methods : *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *C. freundii* isolated from 1996 through 2000 were enrolled in the study. Antimicrobial susceptibility was tested by NCCLS disk diffusion method. Derepressed strain was defined as strain non-susceptible to third generation cephalosporin. The isolation patterns of important gram-negative bacilli with the derepressed strains were analyzed with respect to years, patient's locations and specimens.

Results : Among the clinical isolates, the derepressed strains of *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *C. freundii* were 65%, 70%, and 56%. The proportion of the derepressed strains: *E. cloacae* increased from 68%

in 1996 to 71% in 1998, however, decreased to 59% in 2000, *S. marcescens* increased from 68% in 1996 to 73% in 2000, *C. freundii* decreased from 69% in 1996 to 41% in 2000. The proportion of the derepressed strains were high among the isolates from blood and respiratory specimens of inpatient and intensive care patient. The resistance rates of the derepressed strains were 47~62% to third generation cephalosporin and aztreonam, 15~85% to aminoglycoside, 68% to cotrimoxazole, and 31% to levofloxacin.

Conclusion : Among the clinical isolates of *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *C. freundii*, the derepressed strains were as high as 56~70%, and they were commonly isolated from blood and sputum specimens of inpatient and intensive care patient, and showed high resistance rates to the most antimicrobial agents. (Korean J Infect Dis 34:26~33, 2002)

Key Words : *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, Derepressed AmpC β -lactamase

* 본 연구는 한국과학재단 목적기초연구사업-특정기초(R01-1999-00110)의 지원으로 수행되었음.

접수: 2001년 11월 26일, 승인: 2001년 12월 28일
교신저자: 이경원, 연세대학교 의과대학 임상병리학교실
Tel: (02)361-5860, Fax: (02)313-0956
E-mail: leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

서론

β -lactam제는 감염증 치료에 흔히 사용되는 항균제이나,

근래 이들 약제에 대한 내성균의 증가가 심각한 문제로 대두되고 있다¹⁻³⁾. 특히 그람음성 간균은 여러 종류의 β -lactamase를 생성하여, 이들 세균에 대해서도 항균력이 있는 새로운 β -lactam제가 지속적으로 개발되어 왔다^{1,4)}. 그 중 cefotaxime, ceftazidime 등의 제 3세대 cephalosporin제, monobactam 및 carbapenem 등은 유도성 AmpC β -lactamase에 대해서도 안정하여, 이 효소를 생성하는 균주에 대해서도 항균력이 있다^{4,5)}. 그러나 유도성 AmpC β -lactamase 생성 균주에는 변이성 균주가 10^{-5} – 10^{-8} 비율로 포함되어 있어서 제 3세대 cephalosporin제의 빈번한 사용은 과량의 AmpC β -lactamase를 생성하는 변이성 균주를 선택되게 한다⁶⁻¹²⁾. 변이성 균주는 β -lactam제에 노출되지 않아도 구성적(constitutive)으로 과량의 AmpC β -lactamase를 생산하여 제 4세대 cephalosporin제와 carbapenem을 제외한 대부분의 β -lactam제에 내성이다^{5,13,14)}. 유도성 및 변이성 AmpC-lactamase를 흔히 생성하는 균종은 주로 *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. 등이다.

변이성 균주의 출현은 병원환경에서 점차 증가되어 왔는데, 그 비율은 검체, 병실, 시기, 지역 및 사용한 항균제에 따라서 다를 수 있다^{11,13,15,16)}. 1992년 Tzelepi 등¹⁷⁾은 그리스에서 분리된 *E. cloacae*의 68%가 cefotaxime과 ceftazidime에 내성임을 보고하였고, 1992년과 1993년에 영국^{18,19)}에서는 *E. cloacae*와 *C. freundii*의 15~50%가 변이성 균주이었으며, *Serratia* spp., *M. morganii*, *Providencia* spp. 중에는 변이성 균주가 적음을 보고하였다. 한편 변이성 균주는 혈액 검체 분리주 중에는 흔한 반면, 요 분리주 중에는 드문 것으로 알려져 있다^{11,16)}. 또한 변이성 균주의 출현 가능성은 제 3세대 cephalosporin제 사용 시는 높지만, 그 외 β -lactam제 사용 시는 거의 없다고 알려져 있다²⁰⁾. 변이성 균주는 원내감염을 흔히 일으키고 다약제 내성이어서 그 감염증 치료에 어려움이 많아서^{9,11,16)}, 이 균주에 의한 감염증 환자는 사망률이 높다고 알려져 있다^{11,20)}. 그러나 우리나라에서는 변이성 균주의 균종별 빈도나 연도별 추이가 체계적으로 연구된 바 없다. 이에 본 연구에서는 1996년에서 2000년까지 세브란스병원 환자에서 분리된 *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* 중에 유도성 및 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 분리현황 및 추이, 항균제에 대한 내성 양상을 조사하여 이 세균에 의한 감염증 치료에 필요한 기초 자료를 도출하고자 하였다.

재료 및 방법

1996년부터 2000년까지 세브란스병원 입원 및 외래 환자의 검체에서 분리된 *E. cloacae*, *C. freundii* 및 *S. marcescens*를 대상으로 하였다. 균종의 동정은 전통적인 생화학적 방법을 이용하였고²¹⁾, 필요한 경우에는 Vitek GNI card (bio-Merieux Vitek Inc., Hazelwood, Mo., U.S.A.)를 이용하였다.

항균제 감수성은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 디스크 확산법으로 시험하였다²²⁾. 즉, trypticase soy broth (BBL, Cockeysville, Md., U.S.A.)에서 35°C, 2~3시간 배양한 균액의 탁도를 McFarland의 0.5 판에 맞춘 후 두께가 4 mm인 Mueller-Hinton 한천에 접종하였다. 시험 항균제 디스크는 ampicillin, ampicillin-sulbactam, ticarcillin-clavulanic acid, piperacillin, piperacillin-tazobactam, cephalothin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ceftazidime-sulbactam, cefotetan, cefoxitin, aztreonam, imipenem, amikacin, gentamicin, isepamicin, netilmicin, tobramycin, cotrimoxazole, levofloxacin 및 tetracycline (BBL)을 사용하였다. 시험 결과는 WHONET software (version 5.0, World Health Organization, Geneva, Switzerland)에 입력하여 분석하였다. 유도성 및 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 선별은 Livermore⁵⁾의 방법에 따랐다. 즉, 제 3세대 cephalosporin에 감수성인 경우를 유도성 균주로, 감수성이 저하된 경우를 변이성 균주로 해석하였다.

결 과

각종 임상검체에서 분리된 주요 그람음성 간균 54,326주 중 *E. coli*는 14,964주(28%)로 가장 많았고, 그 다음은 *P. aeruginosa* 13,006주(24%), *A. baumannii* 6,792주(12%), *K. pneumoniae* 6,257주(12%), *E. cloacae* 3,784주(7%), *S. marcescens* 2,371주(4%), *C. freundii* 1,684주(3%) 순이었다. 각 균종의 연도별 분리율에는 특별한 변화가 없었다(Table 1). 변이성 균주의 균종별 비율은 *E. cloacae* 65%, *S. marcescens* 70% 및 *C. freundii* 56%이었다. 변이성 균주의 연도별 추이는 *E. cloacae*는 1996년 68%에서 1998년 71%로 증가하였고 2000년에는 59%로 감소하였다. *S. marcescens*는 1996년 68%에서 2000년에 73%로 증가하였다. *C. freundii*는 1996년에 69%이었으나 2000년에는 41%로 감소하였다(Table 2).

주요 그람음성 간균은 외래 환자에서 9,421주, 일반병실

Table 1. Isolation Trend of Gram-negative Bacilli Frequently Isolated by Year

Species	Number (%) of isolates					
	1996	1997	1998	1999	2000	Total
<i>E. cloacae</i>	694 (7)	731 (7)	952 (7)	757 (7)	650 (6)	3,784 (7)
<i>S. marcescens</i>	453 (5)	356 (4)	624 (5)	481 (4)	457 (4)	2,371 (4)
<i>C. freundii</i>	328 (3)	300 (3)	450 (3)	345 (3)	261 (3)	1,684 (3)
<i>E. coli</i>	2,838 (30)	2,963 (30)	3,602 (27)	3,119 (27)	2,442 (24)	14,964 (28)
<i>K. pneumoniae</i>	1,019 (11)	993 (10)	1,447 (11)	1,391 (12)	1,407 (14)	6,257 (12)
<i>K. oxytoca</i>	117 (1)	160 (2)	253 (2)	232 (2)	216 (2)	978 (2)
<i>E. aerogenes</i>	153 (2)	129 (1)	222 (2)	203 (2)	204 (2)	911 (2)
<i>P. mirabilis</i>	136 (1)	137 (1)	198 (1)	170 (1)	114 (1)	755 (1)
<i>P. vulgaris</i>	57 (1)	67 (1)	95 (1)	56 (<1)	51 (<1)	326 (1)
<i>M. morganii</i>	153 (2)	137 (1)	202 (2)	185 (2)	191 (2)	868 (2)
<i>P. stuartii</i>	47 (<1)	57 (1)	46 (<1)	53 (<1)	54 (1)	257 (<1)
<i>A. baumannii</i>	1,046 (11)	1,453 (15)	1,737 (13)	1,292 (11)	1,264 (12)	6,792 (12)
<i>S. maltophilia</i>	233 (2)	238 (2)	283 (2)	272 (2)	347 (3)	1,373 (3)
<i>P. aeruginosa</i>	2,172 (23)	2,122 (22)	3,124 (24)	2,887 (25)	2,701 (26)	13,006 (24)
Total	9,446 (100)	9,843 (100)	13,235 (100)	11,443 (100)	10,359 (100)	54,326 (100)

Table 2. Isolation Trend of Derepressed AmpC β -lactamase Producing Strains by Year

Species		Number and percent of isolates					
		1996	1997	1998	1999	2000	Total
<i>E. cloacae</i>	Isolates	694	731	952	757	650	3,784
	Derepressed strains	470	505	673	437	386	2,471
	%	68	69	71	58	59	65
<i>S. marcescens</i>	Isolates	453	356	624	481	457	2,371
	Derepressed strains	307	236	423	348	335	1,649
	%	68	66	68	72	73	70
<i>C. freundii</i>	Isolates	328	300	450	345	261	1,684
	Derepressed strains	225	195	259	165	107	951
	%	69	65	58	48	41	56

환자에서 28,106주 및 중환자실 환자에서 11,553주가 분리되었다. 외래 환자 및 일반병실 분리주 중에서는 *E. coli*가 각각 47% 및 28%로 가장 많았다. 중환자실 분리주 중에는 *P. aeruginosa*가 32%로 가장 많았다. *E. cloacae*와 *S. marcescens*는 일반병실 및 중환자실 분리주 중에서 각각 7~8% 및 4~7%로 외래 환자 분리주에서 보다 많았다. *C. freundii*는 일반병실 및 중환자실 분리주는 4% 및 2%이었으며, 외래 환자 분리주에서 3%로 별 차이가 없었다(Table 3). 변이성 균주의 병실별 비율은 *E. cloacae* 경우 중환자실 분리주 중 83%, 일반병실 분리주 중 65% 및 외래 환자 분리주 중 31%이었다. *S. marcescens*와 *C. freundii*도 중환자실 분리주 중에 가장 많았고, 그 다음은 일반병실 및 외래 순이었다(Table 4).

주요 그람음성 간균의 검체별 비율은 혈액 및 요 분리주

중에서는 *E. coli*가 각각 48% 및 52%로 가장 많았고, 호흡기 및 창상 분리주 중에서는 *P. aeruginosa*가 각각 38% 및 27%로 가장 많았다. *E. cloacae*는 혈액, 창상 및 호흡기 검체에서, *S. marcescens*는 호흡기 검체에서 비교적 흔히 분리되었고(7~11%), *C. freundii*는 각 검체에서 2~4%의 분리율을 보였다(Table 5). 변이성 균주의 검체별 비율은 *E. cloacae*의 경우 혈액(74%) 및 창상 분리주(67%) 중에 높았다. *S. marcescens*는 호흡기와 요 분리주 중에 많아서 그 비율은 각각 77%와 74%이었다. *C. freundii*는 호흡기 분리주 중에 78%로 가장 많았다(Table 6).

변이성 균주는 유도성 균주에 비하여 대부분의 시험 항균제에 대한 내성율이 높았다. 즉, aminoglycoside제에 대한 내성율은 유도성 균주가 4~21%이었으나, 변이성 균주는 15~85%이었다. Cotrimoxazole, levofloxacin 및 tetracycline

Table 3. Isolation Pattern of Gram-negative Bacilli Frequently Isolated by Patient's Location

Species	Number (%) of isolates			
	Outpatient	Inpatient	Intensive care patient	Total
<i>E. cloacae</i>	387 (4)	2,237 (8)	805 (7)	3,784 (7)
<i>S. marcescens</i>	184 (2)	1,160 (4)	820 (7)	2,371 (4)
<i>C. freundii</i>	270 (3)	1,017 (4)	237 (2)	1,684 (3)
<i>E. coli</i>	4,449 (47)	7,844 (28)	1,100 (10)	14,964 (28)
<i>P. aeruginosa</i>	1,506 (16)	6,589 (23)	3,740 (32)	13,006 (24)
Others*	2,625 (28)	9,259 (33)	4,851 (42)	18,517 (34)
Total	9,421 (100)	28,106 (100)	11,553 (100)	54,326 (100)

**K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *A. baumannii*, and *S. maltophilia*

Table 4. Isolation Pattern of Derepressed AmpC β -lactamase Producing Strains by Patient's Location

Species		Number and percent of isolates				
		Outpatient	Inpatient	Intensive care patient	ND*	Total
<i>E. cloacae</i>	Isolates	387	2,237	805	355	3,784
	Derepressed strains	120	1,447	670	234	2,471
	%	31	65	83	66	65
<i>S. marcescens</i>	Isolates	184	1,160	820	207	2,371
	Derepressed strains	42	806	681	120	1,649
	%	23	69	83	58	70
<i>C. freundii</i>	Isolates	270	1,017	237	160	1,684
	Derepressed strains	85	574	203	89	951
	%	31	56	86	56	56

*Not determined

Table 5. Isolation Pattern of Gram-negative Bacilli Frequently Isolated by Patient's Specimen

Species	Number of isolates (%)					
	Blood	Respiratory	Urine	Wound	Others*	Total
<i>E. cloacae</i>	222 (11)	1,164 (7)	876 (5)	539 (10)	983 (9)	3,784 (7)
<i>S. marcescens</i>	39 (2)	1,167 (7)	589 (3)	202 (4)	374 (3)	2,371 (4)
<i>C. freundii</i>	36 (2)	365 (2)	684 (4)	196 (4)	403 (4)	1,684 (3)
<i>E. coli</i>	983 (48)	964 (6)	9,757 (52)	1,091 (20)	2,169 (20)	14,964 (28)
<i>P. aeruginosa</i>	171 (8)	6,470 (38)	1,973 (10)	1,454 (27)	2,938 (27)	13,006 (24)
Others [†]	600 (29)	6,830 (40)	5,044 (26)	2,000 (35)	4,043 (37)	18,517 (34)
Total	2,051 (100)	16,960 (100)	18,923 (100)	5,482 (100)	10,910 (100)	54,326 (100)

*Body fluid, bile, catheter, ear, pus, and throat specimens. [†]*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *A. baumannii*, and *S. maltophilia*

에 대한 내성율은 유도성 균주가 각각 20%, 5% 및 37%이었으나, 변이성 균주는 각각 68%, 31% 및 58%이었다. Cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam에 대한 유도성 균주의 내성율은 2% 이하이었던 반면, 변이성 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*의 내성율은 각각 68~76%, 19~38% 및 41~80%이었다. Cefepime에 대한 균종별 내성율은 유도

성 균주가 0%, 변이성 균주가 2~3%이었다. Imipenem에 내성인 균주는 거의 없었다(Table 7).

고찰

지난 십수년간 원내 감염의 원인은 쉽게 제거할 수 있는

Table 6. Isolation Pattern of Derepressed AmpC β -lactamase Producing Strains by Patient's Specimen

Species		Number and percent of isolates					
		Blood	Respiratory	Urine	Wound	Others*	Total
<i>E. cloacae</i>	Isolates	222	1,164	876	539	983	3,784
	Derepressed strains	165	737	543	359	667	2,471
	%	74	63	62	67	68	65
<i>S. marcescens</i>	Isolates	39	1,167	589	202	374	2,371
	Derepressed strains	25	900	436	98	190	1,649
	%	64	77	74	49	51	70
<i>C. freundii</i>	Isolates	36	365	684	196	403	1,684
	Derepressed strains	23	285	261	127	255	951
	%	64	78	38	65	63	56

*Body fluid, bile, catheter, ear, pus, and throat specimens

Table 7. Antimicrobial Resistance of Inducible and Derepressed AmpC β -lactamase Producing Strains

Antibiotic agent	% resistant							
	<i>E. cloacae</i> (n=3,784)		<i>S. marcescens</i> (n=2,371)		<i>C. freundii</i> (n=1,684)		Total (n=7,839)	
	Inducible	Derepressed	Inducible	Derepressed	Inducible	Derepressed	Inducible	Derepressed
Ampicillin	91	100	98	100	82	100	90	100
Ampicillin-Sulbactam	43	92	91	98	22	95	51	95
Ticarcillin-Clavulanate	15	77	15	46	11	89	14	69
Piperacillin	7	88	17	79	25	80	15	83
Piperacillin-Tazobactam	3	42	7	34	6	26	5	37
Cephalothin	96	100	100	100	91	100	96	100
Cefotaxime	0	72	0	38	0	75	0	62
Ceftazidime	<1	76	<1	19	<1	80	<1	58
Aztreonam	2	68	<1	20	1	41	1	47
Cefepime	0	2	0	3	0	2	0	2
Cefoperazone-Sulbactam	<1	20	<1	23	<1	20	<1	21
Cefotetan	15	81	<1	26	2	84	8	63
Cefoxitin	95	99	32	54	91	98	77	84
Imipenem	0	0	0	<1	0	0	0	<1
Amikacin	3	18	8	29	6	31	5	24
Gentamicin	14	75	17	55	21	39	17	62
Isepamicin	2	9	4	23	7	20	4	15
Netilmicin	11	71	16	38	13	67	13	60
Tobramycin	16	86	33	91	19	75	21	85
Cotrimoxazole	14	78	23	68	27	39	20	68
Levofloxacin	2	29	5	26	11	43	5	31
Tetracycline	15	47	81	89	33	31	37	58

병원균에서 각종 항균제에 내성인 병원균으로 변화해 왔으며²³⁾, 특히 β -lactam계열 항균제에 내성인 그람음성 간균이 문제시 되어왔다^{11, 24)}. *Enterobacteriaceae* 균종들은 임상검체에서 흔히 분리되는 그람음성 간균인데, 근래 과량의 AmpC β -lactamase를 생산하는 변이성 균주가 증가하여 환자 치료에 어려움이 많다²⁰⁾. 이들 중 변이성 균주가 특히 문제가

되는 균종은 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii* 등이 다^{11, 15, 16, 25)}. AmpC β -lactamase는 Bush 등²⁶⁾의 group 1에 속하며, penicillin G보다 cephaloridine 분해활성이 강하며, clavulanic acid, sulbactam 및 tazobactam 등에 의해 활성이 억제되지 않는다. AmpC β -lactamase는 세균 염색체에 있는 *ampC*에 의해 조절되며, *ampC*의 전사는 AmpD 및 AmpR

단백에 의해 조절된다²⁷⁻²⁹). 즉, 세균벽에 존재하는 peptidoglycan은 자가용해성 효소에 의해 가수분해되어 muramyl-tripeptide를 형성하고 이는 AmpR 단백질에 결합하여 ampC의 전사를 촉진시킨다. 일반적으로는 muramyl-tripeptide는 AmpD 단백질에 의해 분해되어 낮은 농도를 유지한다.

변이성 균주는 ampD가 변이되어 muramyl-tripeptide가 축적되고, AmpR 단백질에 결합하여 ampC 전사를 촉진시켜 과량의 AmpC β -lactamase를 영구적으로 생산함으로써 제3세대 cephalosporin을 효율적으로 가수분해시킨다²⁷).

변이성 균주의 출현은 β -lactamase, 특히 ceftizoxime, cefotaxime, ceftazidime 및 piperacillin 등의 약제 사용과 밀접한 관계가 있고³⁰⁻³⁴), 그 출현 시기는 수시간에서 14일까지 다양하게 보고되었다^{20, 30}). Chow 등²⁰)과 Jacobson 등³⁰)은 β -lactam과 aminoglycoside 병합 사용으로 변이성 균주의 출현을 억제시킬 수 있다고 한 반면, Sanders 등¹⁶)과 Johnson 등³⁴)은 이들 병합 제제로도 변이성 균주의 출현을 억제할 수는 없다고 하였다.

본 연구에서 최근 5년간 세브란스 병원 환자에서 분리된 주요 그람음성 간균은 총 54,326주이었는데, 그 중 주요 원내감염균인 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*는 각각 3,784주(7%), 2,371주(4%) 및 1,684주(3%)로 비교적 흔히 분리되었다. 이들 중 변이성 균주의 비율은 56~70%이었는데, 이 결과는 이 등³)의 1988~1992년의 보고(39~56%)와 외국의 보고²⁴)에 비하여도(30~40%) 현저히 높았다. 또한 변이성 균주의 연도별 분리는 군중에 따라서 달라 *C. freundii*는 감소하였던 반면, *S. marcescens*는 증가하였다.

주요 그람음성 간균의 병실별 분리를 보면, *E. coli*는 일반병실 분리주 중에는 28%이었고, 중환자실 분리주 중에는 10%이었던 반면, 외래 환자 분리주 중에는 47%이었다. 이는 *E. coli*가 원내감염은 물론 원외감염도 흔히 일으키기 때문인 것으로 판단된다. 한편 주요 원내감염균인 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*는 외래 분리주 중에 9%이었던 반면, 일반 병실 과 중환자실 분리주 중에는 모두 16%이었다. 변이성 균주의 비율은 중환자실 분리주 중에 가장 높아서 83~86%이었고, 그 다음은 일반병실 분리주 중에 많았고, 외래 분리주 중에는 가장 낮아서 23~31%이었다. 미국 National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)의 보고³⁵)와 Burwen 등²⁴)의 연구에서도 본 연구와 마찬가지로 중환자실 환자 분리주 중에 제 3세대 cephalosporin에 내성인 *Enterobacter* spp.가 흔하다고 보고하였다. 본 연구에서 *E. coli*는 혈액 및 요 검체 중에서, *P. aeruginosa*는 호흡기 및 창상 검체에서 흔히 분리된 반면, *E. cloacae*는 혈액과 창상

에서, *S. marcescens*는 호흡기 검체에서 비교적 흔히 분리되었다. 변이성 균주의 검체별 비율은 혈액 및 호흡기 분리주 중에 높았다. Jacobson 등³⁰)과 Kaye 등³⁶)의 보고에서도 제 3세대 cephalosporin에 내성인 *Enterobacter* 균주는 혈액 분리주에서 흔하다고 하였다. 변이성 균주가 혈액 및 호흡기 분리주 중에 흔한 것은 이들 감염증 치료시 제 3세대 cephalosporin제를 흔히 사용하고, 이들 검체에서는 요검체 보다 감염균의 제거가 어렵기 때문으로 판단된다.

AmpC β -lactamase 생성 균주는 여러 항균제에 내성을 보인다⁵). Ampicillin과 협범위 cephalosporin은 유도성이 강하고, β -lactamase에 불안정하므로 유도성 및 변이성 균주는 이들 항균제에 내성을 나타내게 된다. 제 3세대 cephalosporin, ureidopenicillin 및 carboxypenicillin은 β -lactamase에 불안정하나 유도를 일으키지 않으므로 유도성 균주는 변함 없이 감수성을, 변이성 균주는 내성을 나타낸다. β -lactamase 억제제는 AmpC β -lactamase를 억제하지 못할 뿐 아니라 clavulanic acid는 유도력이 강하므로 β -lactamase와의 복합제가 항상 더 좋은 항균력을 나타내지는 않는다. Cefepime과 cefpirome 등 제 4세대 cephalosporin은 군체내로 투과가 잘 되고 β -lactamase에 비교적 더 안정하므로 변이성 균주에 대해서도 상당한 항균력을 발휘한다. Carbapenem은 강한 유도력이 있지만, β -lactamase에 극히 안정하므로 유도성 및 변이성 균주 모두가 이 항균제에 감수성을 나타낸다.

본 연구에서도 변이성 균주는 대부분의 시험 항균제에 대한 내성율이 높았다. 즉, imipenem과 cefepime에 내성인 균주는 드물었으나, 제 3세대 cephalosporin 및 aztreonam에 대한 내성율은 47~62%이었고, piperacillin-tazobactam과 ticarcillin-clavulanic acid에 대한 내성율은 37%와 69%이었다. 또한 변이성 균주는 β -lactam 이외의 항균제에 대해서도 내성인 균주가 많아서, aminoglycoside제에 대한 내성율은 15~85%, cotrimoxazole 68%, levofloxacin 31% 및 tetracycline 58%로 유도성 균주에 비하여 2~6배이었다.

본 연구에서 *E. cloacae*, *C. freundii* 및 *S. marcescens*는 임상 검체에서 흔히 분리되며, 그중 56~70%는 변이성 AmpC β -lactamase 생성 세균이고, 이 균주는 중환자실과 일반 병실 환자의 혈액 및 호흡기 검체에서 흔히 분리되며, 제 3세대 cephalosporin, aztreonam 등의 β -lactamase, aminoglycoside, cotrimoxazole 및 levofloxacin 등에 내성인 균주가 흔하다는 결론을 얻었다. 따라서 변이성 균주의 증가를 억제하기 위하여는 신중한 항균제 선택, AmpC β -lactamase 억제제의 개발 및 지속적인 내성을 조사가 필요하다고 판

단된다.

요 약

배 경 : 변이성 AmpC β -lactamase를 생성하는 *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* 및 *Serratia marcescens*는 원내감염을 흔히 일으키고 다약제 내성이어서 그 감염증 치료에 어려움이 많다. 본 연구에서는 임상 검체에서 분리된 주요 그람음성 간균 중에 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 분리현황 및 추이, 항균제 내성 양상을 조사하여 이 세균에 의한 감염증 치료에 필요한 기초 자료를 도출하고자 하였다.

방 법 : 1996년부터 2000년까지 분리된 *E. cloacae*, *C. freundii* 및 *S. marcescens*를 대상으로 하였다. 항균제 감수성은 NCCLS 디스크 확산법으로 시험하였다. 제 3세대 cephalosporin에 감수성이 저하된 경우를 변이성 균주로 해석하였다. 주요 그람음성 간균 및 변이성 균주의 연도별, 병실별 및 검체별 분리수를 조사하였다.

결 과 : 임상검체에서의 분리주 중 변이성 균주의 균종별 비율은 *E. cloacae* 65%, *S. marcescens* 70% 및 *C. freundii* 56%이었고, 연도별 추이는 *E. cloacae*는 1996년 68%에서 1998년 71%로 증가하였으나 2000년에는 59%로 감소하였고, *S. marcescens*는 1996년 68%에서 2000년에 73%로 증가하였으며, *C. freundii*는 1996년 69%이었으나 2000년에는 41%로 감소하였다. 변이성 균주의 비율은 중환자실과 일반 병실 환자의 혈액 및 호흡기 검체에서 높았다. 변이성 균주의 시험 항균제에 대한 내성율은 제 3세대 cephalosporin 및 aztreonam에 대해 47~62%, aminoglycoside, cotrimoxazole 및 levofloxacin에 대해 각각 15~85%, 68% 및 31%이었다.

결 론 : 본 연구에서 *E. cloacae*, *C. freundii* 및 *S. marcescens*는 임상 검체에서 흔히 분리되며, 그중 56~70%는 변이성 AmpC β -lactamase 생성 세균이고, 이 균주는 중환자실과 일반 병실 환자의 혈액 및 호흡기 검체에서 흔히 분리되며, 대부분의 시험 항균제에 내성인 균주가 흔하다는 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

- 1) Neu HC: The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257:1064-1073, 1992
- 2) 김의종: 그람음성 간균에서 항균제 내성. 대한화학요법학회지 11:27-33, 1993
- 3) 이경원, 정윤섭, 권오현, 박홍석, 김준명: 임상검체에서 분리된 세균의 항균제 감수성 -1988~1992년 결과-. 대한화학요법학회지 11:158-168, 1993
- 4) Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A: Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 10:867-878, 1988
- 5) Livermore DM: β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8:557-584, 1995
- 6) Findell CM, Sherris JC: Susceptibility of *Enterobacter* to cefamandole: evidence for a high mutation rate to resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 9:970-974, 1976
- 7) Beckwith DG, Jahre JA: Role of a cefoxitin-inducible β -lactamase in a case of breakthrough bacteremia. *J Clin Microbiol* 12:517-520, 1980
- 8) Gootz TD, Sanders CC, Goering RV: Resistance to cefamandole: derepression of β -lactamases by cefoxitin and mutation in *Enterobacter cloacae*. *J Infect Dis* 146: 34-42, 1982
- 9) Sanders CC, Sanders WE Jr: Emergence of resistance during therapy with the newer β -lactam antibiotics: role of inducible β -lactamases and implications for the future. *Rev Infect Dis* 5:639-648, 1983
- 10) Sanders CC, Sanders WE Jr: Microbial resistance to newer generation β -lactam antibiotics: clinical and laboratory implications. *J Infect Dis* 151:399-406, 1985
- 11) Sanders CC, Sanders WE Jr: β -lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 15:824-839, 1992
- 12) Bennett PM, Chopra I: Molecular basis of β -lactamase induction in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 153-158, 1993
- 13) Livermore DM: Clinical significance of β -lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 6:439-445, 1987
- 14) Langae TY, Dargis M, Huletsky A: An *ampD* gene in *Pseudomonas aeruginosa* encodes a negative regulator of AmpC β -lactamase expression. *Antimicrob Agents Chemother* 42:3296-3300, 1998
- 15) Weinstein RA: Endemic emergence of cephalosporin-resistant *Enterobacter*: relation to prior therapy. *Infect Control* 7(Suppl 2):120-123, 1986
- 16) Sanders WE Jr, Sanders CC: Inducible β -lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 10:830-838, 1988
- 17) Tzelepi E, Tzouveleakis LS, Vatopoulos AC, Mentis AF, Tsakris A, Legakis NJ: High prevalence of stably derepressed class-1 β -lactamase expression in multiresis-

- tant clinical isolates of *Enterobacter cloacae* from Greek hospitals. *J Med Microbiol* 37:91-95, 1992
- 18) Liu PY, Gur D, Hall LM, Livermore DM: Survey of the prevalence of β -lactamases among 1000 gram-negative bacilli isolated consecutively at the Royal London hospital. *J Antimicrob Chemother* 30:429-447, 1992
 - 19) Chen HY, Bonfiglio G, Allen M, Piper D, Edvardson T, McVey D, et al.: Multicenter survey of the comparative in-vitro activity of piperacillin/tazobactam against bacteria from hospitalized patients in the British Isles. *J Antimicrob Chemother* 32:247-266, 1993
 - 20) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al.: *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115:585-590, 1991
 - 21) Farmer JJ: *Enterobacteriaceae*: Introduction and Identification, In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed., Washington, ASM press, 1995, p442-458
 - 22) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard M2-A7 7th ed.* National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000
 - 23) Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trend in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 91(Suppl 3B):72-75, 1991
 - 24) Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP: Cefotaxime resistance among selected nosocomial gram negative bacilli in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 170:1622-1625, 1994
 - 25) Nicolle LE: Prior antimicrobial therapy and resistance of *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Serratia* to third generation cephalosporins. *J Hosp Infect* 11:321-327, 1988
 - 26) Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1211-1233, 1995
 - 27) Spitzer ED: Inducible β -lactamases and resistance to extended spectrum cephalosporins. Check Sample. ASCP press, 1999, p15-25
 - 28) Lindberg F, Westman L, Normark S: Regulatory components in *Citrobacter freundii* AmpC β -lactamase induction. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:4620-4624, 1985
 - 29) Lindberg F, Normark S: Contribution of chromosomal β -lactamases to β -lactam resistance in enterobacteria. *Rev Infect Dis* 8(Suppl 3):292-304, 1986
 - 30) Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lipert WE, Iglesias T, et al.: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I β -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 21:1107-1113, 1995
 - 31) Dworzak DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA: Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol* 6:456-459, 1987
 - 32) Heusser MF, Patterson JE, Kuritza AP, Edberg SC, Baltimore RS: Emergence of resistance to multiple β -lactams in *Enterobacter cloacae* during treatment for neonatal meningitis with cefotaxime. *Pediatr Infect Dis J* 9:509-512, 1990
 - 33) Follath F, Costa E, Thommen A, Frei R, Burdeska A, Meyer J: Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol* 6:446-450, 1987
 - 34) Johnson MP, Ramphal R: β -lactam resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 162:981-983, 1990
 - 35) National Nosocomial Infection Surveillance System: National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-may 1999, issued june 1999. *Am J Infect Control* 27:520-532, 1999
 - 36) Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y: Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2628-2630, 2001