

# Mecillinam의 임상분리 장내세균 대한 시험관내 항균력

대한결핵협회 결핵연구원<sup>1</sup>, 동의대학교 자연과학대학 임상병리학과<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>, 세균내성연구소<sup>4</sup>, 내과학교실<sup>5</sup>  
김창기<sup>1</sup>·염종화<sup>2</sup>·이상국<sup>3,4</sup>·이양순<sup>3,4</sup>·최준용<sup>5</sup>·김준명<sup>5</sup>·이경원<sup>3,4</sup>·정윤섭<sup>3,4</sup>

## *In vitro* Activities of Mecillinam Against Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae*

Chang-Ki Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jong Hwa Yum, Ph.D.<sup>2</sup>, Sang-Guk Lee, M.D.<sup>3,4</sup>, Yangsoon Lee, M.D.<sup>3,4</sup>,  
Jun Yong Choi, M.D.<sup>5</sup>, June Myung Kim, M.D.<sup>5</sup>, Kyungwon Lee, M.D.<sup>3,4\*</sup> and Yunsop Chong, Ph.D.<sup>3,4</sup>  
Korean Institute of Tuberculosis<sup>1</sup>, The Korean National Tuberculosis Association, Seoul  
Department of Biomedical Laboratory Science<sup>2</sup>, Dong-Eui University College of Natural Science, Busan  
Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Research Institute of Bacterial Resistance<sup>4</sup> and  
Department of Internal Medicine<sup>5</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Mecillinam, an amidinopenicillin antibiotic, has been used to treat urinary tract infections and bacterial enteritis in many countries. In this study, we evaluated *in vitro* activity of mecillinam against *Enterobacteriaceae* isolates from urine, and *Salmonella* and *Shigella* isolates from patients with bacterial gastroenteritis.

**Materials and Methods :** A total of 308 clinical strains were collected and were comprised of *Escherichia coli* (n=109), *Klebsiella pneumoniae* (n=52), *Enterobacter* spp. (n=30), *Serratia marcescens* (n=30) and *Proteus* spp. (n=29) isolated from a university hospital in Korea in 2007, and of *Salmonella* spp. (n=28) and *Shigella* spp. (n=30) isolated from Korean diarrheal patients from 2001 to 2006. Antimicrobial susceptibility was tested by Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) agar dilution method. CLSI breakpoint of mecillinam for *E. coli* urinary tract isolates was applied to all other isolates.

**Results :** In *E. coli*, rate of susceptibility to ampicillin was 30%, but 99–100% to amikacin and cefotaxime. Most (96%) of *E. coli* isolates, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producers, were susceptible to mecillinam. All ESBL producers, except for one isolate, were inhibited by  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  of mecillinam. MIC<sub>90</sub> of mecillinam for *K. pneumoniae* and *Enterobacter* spp. was 8  $\mu\text{g/mL}$  and 1  $\mu\text{g/mL}$ , respectively, and the susceptibility rate was 92% and 97%, respectively. However, MIC<sub>90</sub> of mecillinam for *S. marcescens* isolates was  $>128$   $\mu\text{g/mL}$  and most of them were resistant to mecillinam. All *Salmonella* isolates and 27 of 30 *Shigella* isolates were susceptible to mecillinam.

**Conclusion :** Mecillinam was active *in vitro* against most *Enterobacteriaceae*, *Salmonella*, and *Shigella* isolates except for *S. marcescens*. Therefore, mecillinam can be a good alternative agent for treating urinary tract infection and bacterial gastroenteritis.

**Key Words :** Mecillinam, *Enterobacteriaceae*, *In vitro* activity

## 서 론

*Enterobacteriaceae*에 속하는 그람음성간균은 요로감염, 위장관염 및 패혈증의 흔한 원인균이다. *Enterobacteriaceae*는 임상검체에서 분리되는 병원균 중 50%, 그람음성간균의 80%를 차지한다(1). 또한 균혈증의 약 50%와 요로감염증의 70% 이상이 *Enterobacteriaceae*에 의한 것

으로 알려져 있으며 이 중 *Escherichia coli*가 가장 흔한 병원균이다(1, 2). 세균성 장염의 원인균으로는 *Salmonella*와 *Shigella*가 가장 중요하다. 과거 국내 변분리 *Salmonella*의 대부분을 *S. Typhi*와 *S. Paratyphi A*가 차지하였으나, 최근에는 nontyphoidal *Salmonella*의 분리비율이 크게 증가하였다(3). Shigellosis는 과거에 비해 크게 줄었으나 외국유입 감염 사례와 집단발병이 종종 보고되고 있다(4, 5). 이들 *Enterobacteriaceae*에 의한 감염증 치료에  $\beta$ -lactam, fluoroquinolone 및 cotrimoxazole 등의 항균제가 흔히 사용되고 있으나, 최근 이들 항균제의 내성이 증가하고 있어 치료제 선택이 어려워지고 있다(3, 6, 7). 이런 내성균

Submitted : 28 April 2009, Accepted : 17 June 2009  
Correspondence author : Kyungwon Lee, M.D.  
Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchondong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel : +82-2-2228-2446. Fax : +82-2-313-0908  
E-mail : leekcp@yuhs.ac

의 확산을 막고 효과적인 치료를 위해 새로운 항균제의 개발이 필요하나 개발에 긴 시간과 많은 비용이 소요되는 문제가 있다. 따라서 과거에 개발되었으나 근래에 사용빈도가 낮았던 항균제를 사용하는 것이 대안으로 고려되고 있다(8).

Mecillinam은 Lund와 Tybring이 1972년에 개발한 amidinopenicillin계열  $\beta$ -lactam 항균제로써 Enterobacteriaceae에 좋은 항균력을 보이는 것으로 알려져 있다(9). 대부분의  $\beta$ -lactam 항균제가 그람음성간균의 penicillin-binding protein (PBP) 1 혹은 3에 작용하는데 반해 mecillinam은 그람음성간균의 PBP2에 선택적으로 결합하여 항균력을 나타낸다(10). PBP2는 그람음성간균이 간균형태를 유지하기 위해서 필수적인데 mecillinam이 PBP2에 결합하면 세균은 자신의 구조를 상실하고 구형모양이 되어 결국 사멸하게 된다(10). 따라서 mecillinam은 Enterobacteriaceae에 대한 항균력이 높으나 그람양성균 감염에는 효과가 적다(11). Mecillinam은 *E. coli*에 대한 항균력이 뛰어나고 부작용이 적어 북유럽에서는 요로감염 치료제로 흔히 사용되어 왔으며, 일부 국가에서는 Salmonella 및 Shigella에 의한 세균성 장염치료에도 이용되고 있다(11-13). 국내에서는 mecillinam이 처방되는 빈도가 매우 적어 Enterobacteriaceae 군중에 높은 항균력을 유지하고 있을 것으로 기대되나 국내 균주에 대한 mecillinam 연구가 전무한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 국내 환자의 요검체에서 분리된 주요 그람음성간균과 장염환자에서 분리된 Salmonella spp. 및 Shigella spp.에 대한 mecillinam의 시험관내 항균력을 평가하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 세균

2007년 6월부터 8월에 국내 일개 대학병원을 내원한 환자의 요검체에서 분리된 그람음성간균과 2000부터 2006년까지 국내 환자에서 분리된 장염세균을 수집하여 항균제 감수성을 시험하였다. 시험 대상 균주는 *E. coli* 109주, *Klebsiella pneumoniae* 52주, *Enterobacter* spp. 30주 (*E. cloacae* 15, *E. aerogenes* 15), *Serratia marcescens* 30주, *Proteus* spp. 29주(*P. mirabilis* 25, *P. vulgaris* 4), *Salmonella* spp. 28주(*S. Typhi* 9, *S. Paratyphi* A 3, *Salmonella* serogroup B 4, serogroup C 4, serogroup D 6, serogroup E 2) 및 *Shigella* spp. 30주(*S. flexneri* 17, *S. sonnei* 13)이었다.

### 2. 시험 방법

항균제 감수성은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 한천희석법으로 시험하였다(14). 시험 항균제는 mecillinam, ampicillin cephalothin, cefotaxime, cefoxitin, aztreonam, amikacin, tobramycin, cotrimoxazole 및 levofloxacin이었다. 감수성 시험에는 Mueller-Hinton 배지(BBL, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였다. 시험 세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 약  $10^4$  CFU를 접종하여 35°C에서 16-20시간 배양하였다. 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 세균 증식을 억제 한 항균제의 최소 농도로 하였으며, 한 개의 집락이나 연한 증식은 무시하였다. 감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853을 사용하였다. Mecillinam의 breakpoint는 CLSI 지침의 요분리 *E. coli* 기준을 모든 시험 세균에 동일하게 적용하였다.

### 3. Extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) 생성균의 검출

Double disk synergy (DDS) 시험으로 ESBL 생성을 확인하였다. 세균을 생리식염수에 0.5 McFarland 농도로 부유시킨 후 Mueller-Hinton 한천에 고르게 접종하였고, 배지 중앙에는 amoxicilline-clavulanic acid 디스크(Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA)를 놓고 주위에 ceftazidime, cefotaxime 및 cefepime 디스크(Becton Dickinson)를 1.5 cm (디스크 가장자리에서 가장자리) 거리를 두고 놓았다. 접종한 배지는 35°C에서 하룻밤 배양한 후, 두 디스크 사이의 억제대가 커지면 DDS 양성으로 해석하였다.

## 결 과

*E. coli* 109균주 중 19주가 ESBL을 생성하였다. ESBL 생성하지 않는 *E. coli* 균주에 대한 ampicillin의 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 모두 >128  $\mu$ g/mL이었고, 시험 균주 중 37%만이 감수성이었다(Table 1). Cefotaxime의 MIC<sub>90</sub>는 0.25  $\mu$ g/mL이었고, 감수성 비율은 100%이었으며 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 0.25  $\mu$ g/mL이었고, 99% 균주가 aztreonam에 감수성이었다. Aminoglycoside제인 tobramycin과 amikacin의 감수성률은 각각 80%와 99%이었다. Levofloxacin의 감수성률은 77%이었으며, cotrimoxazole에 대한 감수성률은 64%이었다. Mecillinam의 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 각각 0.5

Table 1. Activities of Antimicrobial agents against *Escherichia coli* Isolates from Urine

Antimicrobial agent	ESBL nonproducing <i>E. coli</i> (No.=90)					ESBL producing <i>E. coli</i> (No.=19)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)		
	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R
Mecillinam	0.5	2	97	1	2	2	4	95	0	5
Ampicillin	>128	>128	37	0	63	>128	>128	0	0	100
Cephalothin	8	32	66	14	20	>128	>128	0	0	100
Cefotaxime	$\leq 0.06$	0.25	100	0	0	64	>128	21	26	53
Cefoxitin	4	8	92	2	6	8	32	53	21	26
Aztreonam	0.12	0.25	99	0	1	8	64	53	16	31
Amikacin	0.5	2	99	1	0	4	>128	84	0	16
Tobramycin	0.5	8	80	10	10	6	>128	42	5	53
Cotrimoxazole	0.12	>128	64	0	36	>128	>128	21	0	79
Levofloxacin	$\leq 0.06$	16	77	0	23	8	32	37	5	48

Table 2. Activities of Antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Urine

Antimicrobial agent	ESBL nonproducing <i>K. pneumoniae</i> (No.=40)					ESBL producing <i>K. pneumoniae</i> (No.=12)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)		
	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R
Mecillinam	0.25	4	90	5	5	4	8	100	0	0
Cephalothin	4	>128	65	5	30	>128	>128	0	0	100
Cefotaxime	$\leq 0.06$	4	96	2	2	16	>128	33	33	33
Cefoxitin	4	>128	80	2	18	16	>128	43	8	50
Aztreonam	0.12	8	92	5	3	64	>128	8	8	84
Amikacin	1	32	88	2	10	16	>128	50	0	50
Tobramycin	0.5	128	75	2	23	32	>128	33	0	67
Cotrimoxazole	0.25	>128	73	0	27	>128	>128	8	77	15
Levofloxacin	$\leq 0.06$	2	90	0	10	32	>128	33	0	67

$\mu\text{g/mL}$ 와 2  $\mu\text{g/mL}$ 이었고 감수성률은 97%로 cefotaxime과 비슷하였다.

ESBL 생성 *E. coli* 19주 모두 ampicillin과 cephalothin MIC가 >128  $\mu\text{g/mL}$ 로 고도 내성이었다(Table 1). 또한 cefotaxime의 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 각각 64  $\mu\text{g/mL}$ 와 >128  $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, aztreonam의 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 각각 8  $\mu\text{g/mL}$ 와 64  $\mu\text{g/mL}$ 로 ESBL 생성하지 않는 균주보다 높았다. 19주 중 18주가 mecillinam 4  $\mu\text{g/mL}$ 이하에서 억제되어, ESBL 비생성균주와 비슷하였다.

*K. pneumoniae* 중 ESBL 비생성주와 생성주는 각각 40주와 12주이었다. ESBL 비생성 *K. pneumoniae*에 대한 cephalothin의 MIC<sub>90</sub>는 >128  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 65%가 감수성이었다(Table 2). Cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 각각 4  $\mu\text{g/mL}$ 과 8  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 각각 96%와 92%의 균주가 감수성이었다. Amikacin, tobramycin, cotrimoxazole 및 levofloxacin에 대한 감수성률은 73–90%이었다. 한편 mecillinam의 MIC<sub>90</sub>는 4  $\mu\text{g/mL}$ 로 cefotaxime과 같았으며, 감수성률은 90%이었다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*

12 주의 경우 mecillinam을 제외한 모든 시험 항균제의 MIC<sub>90</sub>가 >128  $\mu\text{g/mL}$ 이었으나, 모든 균주가 mecillinam 8  $\mu\text{g/mL}$ 이하에서 억제되었다.

*Enterobacter*는 tobramycin, amikacin 및 levofloxacin에 모두 감수성이었다(Table 3). 이 균종에 대한 cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 각각 32  $\mu\text{g/mL}$ 과 64  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 감수성률은 각각 74%와 77%이었다. Mecillinam의 MIC<sub>90</sub>는 1  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 97%가 감수성이었다. 한편에 *Serratia*에 대한 cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 각각 64  $\mu\text{g/mL}$ 과 16  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 감수성률은 각각 66%와 80%이었으나, mecillinam의 MIC<sub>90</sub>는 >128  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 7%만이 감수성이었다(Table 3).

*Proteus* spp.에 대한 ampicillin과 cephalothin의 MIC<sub>90</sub>는 모두 >128  $\mu\text{g/mL}$ 이었고 감수성률은 각각 59%와 76%이었다(Table 3). 반면 cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 모두  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/mL}$ 이었고 감수성률은 100%이었다. Amikacin, tobramycin 및 levofloxacin의 MIC<sub>90</sub>는 4–8  $\mu\text{g/mL}$ 이었고 감수성률은 86–100%이었다. Mecillinam의

Table 3. Activities of Antimicrobial agents against other *Enterobacteriaceae* Isolates from Urine

Antimicrobial agent	<i>Enterobacter</i> spp. (No.=30)					<i>S. marcescens</i> (No.=30)					<i>Proteus</i> spp. (No.=29)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)		
	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R
Mecillinam	0.25	1	97	0	3	>128	>128	7	0	93	2	>128	76	7	17
Ampicillin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	>128	59	0	41
Cephalothin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	>128	76	3	21
Cefotaxime	0.25	32	74	23	3	2	64	66	17	17	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	0	0
Cefoxitin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5	4	100	0	0
Aztreonam	0.25	64	77	0	23	1	16	80	10	10	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	0	0
Amikacin	1	2	100	0	0	4	>128	87	0	13	2	4	100	0	0
Tobramycin	0.5	1	100	0	0	6	64	37	7	56	0.25	8	90	3	7
Cotrimoxazole	0.12	0.25	93	0	7	0.5	>128	67	0	33	0.12	>128	76	0	24
Levofloxacin	$\leq 0.06$	0.5	100	0	0	1	8	77	6	17	$\leq 0.06$	8	86	3	11

—, Not applicable

Table 4. Activities of Antimicrobial agents against *Salmonella* spp. Isolates from Stool

Antimicrobial agent	<i>S. Typhi</i> & <i>S. Paratyphi A</i> (No.=12)					Non-typhoidal <i>Salmonella</i> (No.=16)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)		
	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R
Mecillinam	$\leq 0.06$	2	100	0	0	0.25	2	100	0	0
Ampicillin	1	2	92	0	8	>128	>128	44	0	56
Cefotaxime	0.12	0.12	100	0	0	0.12	2	100	0	0
Aztreonam	0.12	0.25	100	0	0	0.12	2	100	0	0
Cotrimoxazole	$\leq 0.06$	0.25	92	0	8	0.25	>128	81	0	19
Levofloxacin	$\leq 0.06$	0.25	100	0	0	$\leq 0.06$	4	88	6	6

Table 5. Activities of Antimicrobial agents against *Shigella* spp. Isolates from Stool

Antimicrobial agent	<i>S. flexneri</i> (No.=17)					<i>S. sonnei</i> (No.=13)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		Susceptibility (%)		
	50%	90%	S	I	R	50%	90%	S	I	R
Mecillinam	0.5	64	82	0	18	0.25	1	100	0	0
Ampicillin	>128	>128	18	0	82	4	>128	77	0	23
Cefotaxime	$\leq 0.06$	0.12	100	0	0	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	0	0
Aztreonam	$\leq 0.06$	0.12	100	0	0	0.12	0.12	100	0	0
Cotrimoxazole	>128	>128	41	0	59	>128	>128	8	0	92
Levofloxacin	$\leq 0.06$	4	88	12	0	$\leq 0.06$	0.25	76	24	0

MIC<sub>90</sub>는 128  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 감수성률은 76%으로 cephalothin과 비슷하였다.

*S. Typhi*와 *S. Paratyphi A*에 대한 cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 0.12–0.25  $\mu\text{g/mL}$ , 감수성률은 100%이었고, ampicillin과 cotrimoxazole에 대한 감수성률은 92%, levofloxacin에 대한 감수성률은 100%이었다 (Table 4). Nontyphoidal *Salmonella*에 대한 cefotaxime과 aztreonam의 MIC<sub>90</sub>는 2  $\mu\text{g/mL}$ , 감수성률은 100%이었고, ampicillin 감수성률은 44%, cotrimoxazole과 levofloxacin에 대한 감수성률은 각각 81%와 88%이었다

(Table 4). 이들 균종에 대한 mecillinam의 MIC<sub>90</sub>는 2  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 시험 균주 모두 감수성이었다.

*Shigella* spp.는 cefotaxime 0.12  $\mu\text{g/mL}$  이하에서, aztreonam 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 에서 모두 억제되어 감수성률은 100%이었다. 한편 ampicillin과 cotrimoxazole에 대한 감수성률은 *Shigella flexneri*에서 각각 18%와 41%이었고, *S. sonnei*에서 각각 77%와 8%이었다 (Table 5). Mecillinam의 경우 *S. flexneri*에 대한 MIC<sub>90</sub>는 64  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 감수성률은 82%이었으며, *S. sonnei*에 대한 MIC<sub>90</sub>는 1  $\mu\text{g/mL}$ 로 감수성률은 100%이었다.

## 고 찰

본 연구에서는 요와 변에서 분리된 주요 *Enterobacteriaceae*에 대해서 mecillinam의 항균력을 평가하였다. 요분리 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 mecillinam MIC는 다른 항균제에 비해서 낮았으며 대부분의 균주가 감수성이었다. Mecillinam은 *Enterobacter* spp.에도 두 균종과 마찬가지로 좋은 항균력을 보였다. Mecillinam은 *Enterobacteriaceae* 균종 중에서 *P. mirabilis*, *Providencia* spp. 그리고 *S. marcescens*에는 항균력이 낮은 것으로 알려져 있는데(15), 본 연구에서 *Proteus* spp.의 mecillinam 내성률은 17%로 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 비해 높았으며, *S. marcescens*의 경우 대부분의 균주가 내성으로 나와 균종간의 내성률 차이를 확인할 수 있었다. *Salmonella*와 *Shigella*는 균종간의 항균제 감수성 양상이 다르다고 알려져 있다(3). *S. Typhi*와 *S. Paratyphi A*에 비해 nontyphoidal *Salmonella*의 항균제 내성이 더 흔한 것으로 알려져 있는데 이번 연구에서도 ampicillin과 cotrimoxazole 내성이 nontyphoidal *Salmonella*에서 더 높았으나 mecillinam에는 모두 감수성이었다. *S. sonnei*와 *S. flexneri*와의 비교에서는 ampicillin 내성률은 *S. flexneri*에서 더 높았고, cotrimoxazole 내성은 *S. sonnei*에서 더 흔하여 기존 연구와 유사한 결과를 보였으며(3),  $\beta$ -lactam 계열인 mecillinam 역시 *S. flexneri*에서 내성이 더 흔하였다.

그람음성간균의  $\beta$ -lactam내성은  $\beta$ -lactamase 생성, porin 결핍, efflux pump의 과발현에 의해서 발생하는데  $\beta$ -lactamase 생성이 임상적으로 가장 중요하다. TEM-1, TEM-2 및 SHV-1 등의 broad-spectrum  $\beta$ -lactamase (BSBL)의 등장으로 ampicillin의 내성률이 크게 높아졌고, 최근에는 BSBL 생성 세균 치료를 위해 개발된 제3세대 cephalosporin을 분해하는 ESBL 생성 균주가 증가하고 있다(16). 국내에서는 TEM-52, SHV-12 등의 ESBL이 흔하였으나 *E. coli*에서 CTX-M형 ESBL이 급속하게 확산되고 있다(17). 최근에는 ESBL을 생성하는 *Salmonella*와 *Shigella* 감염이 보고되기도 하였다(18, 19). 일반적으로 ESBL 생성균주에서 aminoglycoside, fluoroquinolone 등의 항균제 내성이 흔한 것으로 알려져 있어 치료가 힘들다. 일부 *Enterobacteriaceae* 균종은 염색체성 AmpC  $\beta$ -lactamase를 생성하는데 과생산될 경우 3세대 cephalosporin 내성을 유도할 수 있으며, DHA, CMY 등의 플라스미드 매개 AmpC  $\beta$ -lactamase 생성으로 인한 cephalosporin 내성이 증가하고 있다(20). 실제로

2005-2006년 국내 12개 병원에서 분리된 세균의 내성률 조사에서 *E. coli*의 약 70%가 ampicillin에 내성이었고, *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 3세대 cephalosporin 내성률은 각각 11-15%와 30-34%로 과거에 비해 증가하였다(6).

Mecillinam은  $\beta$ -lactam 항균제와 다른 내성양상을 보인다고 알려져 있으며, ampicillin 내성 *E. coli*에서도 높은 항균력을 보여 전통적으로 ampicillin 내성 *E. coli* 요로감염에 사용되어 왔다(21). 1997년 17개 국가를 대상으로 실시한 조사에 따르면 요분리 *E. coli*의 ampicillin과 cotrimoxazole 내성률이 각각 29.8%와 14.1%이었으나, mecillinam 내성률은 1.2%로 낮았다(22). Mazzuli 등은 요로감염 환자에서 분리된 그람음성간균 2,000 주의 항균제 감수성을 시험하였는데, mecillinam의 감수성률이 98.8%로 시험항균제 중에서 가장 높았으며 *E. coli*의 경우 99.7%가 mecillinam에 감수성이었다(21). Mecillinam은 ampicillin 내성 *E. coli* 뿐 아니라 여러  $\beta$ -lactamase 생성 *Enterobacteriaceae*에도 효과적이라고 알려져 있다. Sougakoff 등은 TEM-1, TEM2, SHV-3, IRT-5, AmpC 그리고 OXA-3 효소를 생성하는 *E. coli*균주를 대상으로  $\beta$ -lactam 항균제의 감수성과 효소활성을 분석하였는데, mecillinam은 OXA-3 생성 균주를 제외한 모든 실험세균에 높은 항균력을 보였으며 대부분의  $\beta$ -lactamase에 낮은 친화도와 분해속도를 보였다(23). 또한 mecillinam은 다른  $\beta$ -lactam 항균제에 비해 세포벽을 쉽게 통과하는데 이로 인해  $\beta$ -lactamase의 세포보호 능력이 감소하게 된다(24). 본 연구에서도 mecillinam의 경우 다른  $\beta$ -lactam 항균제와 달리 ESBL 생성 균주에서 MIC와 내성률의 큰 변화가 없이 시험관내 항균력을 유지하였다. Nicolle 등은 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 요로감염 환자에 mecillinam을 투여하여 임상적인 효과가 있었다고 보고하였다(25). 그러나 일부 연구에 따르면 일반적인 조건보다 접종량을 높일 경우 ESBL이나 AmpC  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균주에 대한 mecillinam MIC가 현저하게 상승됨이 보고되었고,  $\beta$ -lactamase 억제제인 clavulanic acid를 병합할 경우 MIC가 감소하였다(26, 27). 따라서 mecillinam가 ESBL이나 AmpC  $\beta$ -lactamase 생성균에 의한 중증감염 치료에 부적합할 수도 있음을 의미하며,  $\beta$ -lactamase 억제제를 병용투여 시 상승효과를 기대할 수 있을 것이다.

*S. Typhimurium*와 *E. coli*는 여러 유전자 변이 특히, 세포 구조와 관련된 유전자에 변이가 생길 경우 mecillinam에 대한 내성을 획득할 수 있다(28). 그러나 mecillinam은 내성 유도 비율이 낮은 것으로 알려져 있는데 북유럽 국가에서 요로감염 치료에 1차 치료제로 수십년 동안 사용되었

음에도 내성 발생이 적었다(11, 12, 29). 반면 방글라데시에서 Shigellosis 치료에 사용되는 주요 항균제의 내성률 추이를 6년간 분석한 결과 mecillinam을 포함한 모든 항균제의 내성이 증가하였고 특정 지역에서 더 높았다(13). 이는 다른 항균제와 마찬가지로 제한적인 사용을 하지 않을 경우 mecillinam의 내성도 증가할 수 있다는 것을 시사하는 소견이다.

결론적으로 mecillinam은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.에 대한 시험관내 항균력이 매우 우수하였으며, 이들 세균에 의한 요로감염증과 세균성장염 치료에 유용할 것으로 판단된다. Mecillinam은 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대해서도 높은 항균력을 보였으나, 세균집중량에 따라 내성 양상이 다르다는 보고가 있었으므로 ESBL 생성균에 감염된 환자를 대상으로 한 임상연구가 필요할 것으로 판단된다.

## References

- Farmer 3rd JJ. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
- Koh EM, Lee SG, Kim CK, Kim M, Yong D, Lee K, Kim JM, Kim DS, Chong Y. Microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibility patterns at a university hospital during 1994–2003. *Korean J Lab Med* 27:265–75, 2007
- Shin HB, Jeong SH, Kim M, Kim WH, Lee K, Chong Y. Isolation trend of enteropathogenic bacteria in 1969–1998. *Korean J Clin Microbiol* 4:87–95, 2001.
- Lee JC, Jeong YS, Oh JY, Kang HY, Kim KH, Kim J, Lee YC, Cho DT, Seol SY. Epidemiology of shigellosis in Korea. *J Bacteriol Virol* 36:41–9, 2006
- Lee YJ, Hwang UK, Kim JS, Kim JY, Koo JS, Lee BK, Kang JW. Epidemiologic investigation on sporadic occurrence of shigellosis in a subcounty of Cheongwon county in Chungbuk province in 2003. *J Prev Med Public Health* 38:182–8, 2005
- Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, Park YJ, Jeong SH, Kim EC, Lee WK, Uh Y, Shin JH, Choi TY, Kwak HS, Lee K. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 10:59–69, 2007
- Lee H, Yong D, Lee K, Hong SG, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, Choi TY, Uh Y, Shin JH, Lee WK, Lee J, Ahn JY, Lee SH, Woo GJ. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2004. *Korean J Clin Microbiol* 8:66–73, 2005
- Falagas ME, Grammatikos AP, Michalopoulos A. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6:593–600, 2008
- Lund F, Tybring L. 6-amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nat New Biol* 236:135–7, 1972
- Zhanell GG, Karlowsky JA, Schwartz B, Jensen SB, Hoban DJ. Mecillinam activity compared to ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin and nitrofurantoin against urinary tract isolates of gram-negative bacilli. *Chemotherapy* 44:391–6, 1998
- Graninger W. Pivmecillinam—therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 22 Suppl 2:73–8, 2003
- Skov R, Frimodt-Møller N, Møndrup P, Espersen F. Susceptibility testing of urinary isolates of *Escherichia coli* to mecillinam using NCCLS methodology. *Int J Antimicrob Agents* 25:198–204, 2005
- Hossain MA, Rahman M, Ahmed QS, Malek MA, Sack RB, Albert MJ. Increasing frequency of mecillinam-resistant shigella isolates in urban Dhaka and rural Matlab, Bangladesh: A 6 year observation. *J Antimicrob Chemother* 42:99–102, 1998
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. M100–s17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2007
- Bryskier A. Antimicrobial agents: Antibacterials and antifungals. Washington, ASM Press. 2005.
- Kang JH, Bae IK, Kwon SB, Jeong SH, Lee J, Lee WG, Kang JO, Ahn JY, Hong SG, Shin JH, Uh Y, Park YJ, Kim EC, Lee K, Yong D, Woo GJ. Prevalence of Ambler class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 8:17–25, 2005
- Lee SG, Jeong SH, Lee H, Kim CK, Lee Y, Koh E, Chong Y, Lee K. Spread of CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among bloodstream isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 63:76–80, 2009
- Hong SJ, Lee CH, Wang JH, Song W, Jung SH. Clinical characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Shigella sonnei* infection outbreak in Chungju area. *Korean J Lab Med* 26:168–73, 2006
- Lee K, Yong D, Yum JH, Kim HH, Chong Y. Diversity

- of TEM-52 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing non-typhoidal *Salmonella* isolates in Korea. *J Antimicrob Chemother* 52:493–6, 2003
- 20) Lee K, Lee M, Shin JH, Lee MH, Kang SH, Park AJ, Yong D, Chong Y. Prevalence of plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *Microb Drug Resist* 12:44–9, 2006
  - 21) Mazzulli T, Skulnick M, Small G, Marshall W, Hoban DJ, Zhanel GG, Finn S, Low DE. Susceptibility of community gram-negative urinary tract isolates to mecillinam and other oral agents. *Can J Infect Dis* 12:289–92, 2001
  - 22) Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO.SENS project. *J Antimicrob Chemother* 51:69–76, 2003.
  - 23) Sougakoff W, Jarlier V. Comparative potency of mecillinam and other  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing different  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl 1:9–14; discussion 63–5, 2000
  - 24) Richmond MH. In vitro studies with mecillinam on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 3 Suppl B:29–39, 1977
  - 25) Nicolle LE, Mulvey MR. Successful treatment of CTX-M ESBL producing *Escherichia coli* relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam. *Scand J Infect Dis* 39:748–9, 2007
  - 26) Brenwald NP, Andrews J, Fraise AP. Activity of mecillinam against AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 58:223–4, 2006
  - 27) Thomas K, Weinbren MJ, Warner M, Woodford N, Livermore D. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro. *J Antimicrob Chemother* 57:367–8, 2006
  - 28) Costa CS, Anton DN. High-level resistance to mecillinam produced by inactivation of soluble lytic transglycosylase in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *FEMS Microbiol Lett* 256:311–7, 2006
  - 29) Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 25:49–57, 2007