

일부 무의촌지역과 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 항균제 감수성에 관한 연구

Studies on the Antimicrobial Susceptibility of *K. pneumoniae* Isolated from Doctorless Areas and Seoul National University Hospital

서울대학교 의과대학 미생물학교실
장우현 · 김익상 · 이광호 · 신희섭

서울대학교 의과대학 약리학교실

임 정 규

서 론

항균제의 사용은 감염성 질환의 발생양상을 변화시켜 그람음성균의 중증감염증의 급격한 증가를 초래해 하였다. (Lipman, 1946; Rogers, 1959; Finland, 1959; Finland, 1966).

이 가운데의 *Klebsiella*의 중증감염증은 그 증가가 특히 뚜렷할 뿐 아니라 *Klebsiella*가 현재 사용되고 있는 여러 종류의 항균제에 대해 높은 내성을 지니고 있다는 점에서 많은 연구자 및 임상가들의 관심의 대상이 되고 있다. (Dans, 1970, Benner, 1965).

저자들은 한국내에서 분리되는 각종 세균들이 현재 한국내에서 사용되고 있는 14종류의 항균제에 대한 감수성은 측정하여 각종 항균제의 효능을 평가하고 병원의 환자과 무의촌지역의 주민들로부터 분리한 균주의 감수성을 비교하며 이들 세균이 나타내는 다제내성과 교차내성을 측정, 분석하는 계획의 일환으로 앞서 발표한 *E. coli* (Kim, 1977), *Enterobacter* (Chang, 1977) spp. 및 *Enterococci* (Kim, 1978)에 대한 결과에 이어 *K. pneumoniae*에 대한 결과를 보고 한다.

검사한 14종류의 항균제 가운데 Penicillin, Ampicillin, Tetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline, Kanamycin, Streptomycin 및 Cotrimoxazole에 대해서는 무의촌 지역에서 분리한 *K. pneumoniae*와 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*가 유의한 감수성의 차이를 나타내었다.

재료 및 방법

무의촌지역의 *K. pneumoniae* 58주는 1976년 10월 부터 1977년 3월까지 경상남도 진양군 집현면과 경기도 화성군 향남면에 거주하고 있는 주민들의 대변에서 분리하였으며 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae* 67주는 1975년 9월부터 1977년 5월 사이에 서울대학교 병원 임상검사실 미생물부에 의뢰된 임상검체(대변, 소변 및 농)에서 분리하였다.

*K. pneumoniae*의 분리 및 동정은 Ewing과 Edward (Edward, 등 1962)가 추천하는 방법에 따랐다.

본 실험에서 사용된 항균제는 14종류로서 Streptomycin (Lot No; 3CO80-EA), Penicillin (Lot No; 2F031-33EA), Carbenicillin (Lot No; 19691-36EA), Tetracycline (Lot No; 2K030-71EA), Oxytetracycline (Lot No; 5H050-53ACS), Doxycycline (Lot No; 00368-58EA) 및 Troleandomycin (Lot No; 07305-76QCS)은 미국 Pfizer 회사의 표준분말을 사용하였고 Kanamycin (Lot No; 0712-F-4), Gentamicin (Lot No; 475-G-1), Ampicillin (Lot No; 0273-G), Cephalexin (Lot No; 0871-F) 및 Minocycline (Lot No; 0874-F)은 U.S.P.C.의 표준분말을 사용하였다. Erythromycin (Lot No; 5033-79F-2)은 ABBOTT 회사의 표준분말을 사용하였으며, Trimethoprim과 Sulfamethoxazole은 종근당의 표준분말을 사용하였다.

항균제 용액은 표준분말을 각각 적당한 용매에 녹여 농도가 1, 280mcg/ml (Penicillin은 1, 280u/ml)이 되도록 희석한 다음 사용하기에 편리한 양으로 나누고 병에 넣어 -50°C 냉동기 (Revco, model SZH-653)에 보관하고

* 본연구 소요경비의 일부는 1978년도 아산재단 연구비의 보조로 충당되었음.

사용할 때마다 한병씩 꺼내어 사용하였다. Cotrimoxazole은 Trimethoprim과 Sulfamethoxazole을 1:10 비율로 섞어 만들었다.

감수성검사는 한천평판희석법(Ericsson, 1971)으로 실시하였으며 배지는 Müller-Hinton (Difco) 배지를 사용하였다.

균의 접종량은 피검균주를 Brain-Heart Infusion broth에서 37°C, 24시간 배양한 후 분광광도계(BAUSH & LOMB, Spectronic 20)로 균 농도를 측정하여(파장 590nm) O.D가 0.06이 되도록 희석한 것을 내경 1.5mm의 백금이로 1 백금이씩 사용하였고 최저 발육저지농도는 균을 접종한 검사배지를 37°C에서 20시간 배양한 다음 맨눈으로 관찰하여 균발육이 완전히 억제된 최저항균제농도배지의 항균제농도를 최저발육저지농도로 정하였다.

무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae*와 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 감수성 비교는 최저 발육저지농도치(MIC)를 $\log_2 \text{MIC} + 3$ 식에 넣어 환산한 후 평균치를 구하여 student's *t*-test로 비교하였으며, 검사한 항균제 농도중 최고농도인 128mcg/ml에서도 발육을 한 균주의 최저발육저지농도는 256mcg/ml로 간주하여 계산하였다.

무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae*와 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae* 사이에 내성균 출현율의 비교는 백분율비교법을 이용하여 분석하였으며, 14

종류의 항균제 사이에 *K. pneumoniae*가 나타내는 감수성의 상관관계는 해당조합의 상관계수를 계산하여 분석하였다.

내성균주의 규정은 Penicillin, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalexin, Tetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline, Minocycline, Kanamycin, Gentamicin, Streptomycin 및 Erythromycin은 1973년에 미국 FDA에서 추천한 기준(Federal Register, 1973)에 따랐으며 Cotrimoxazole은 1973년에 미국 National Committee for Clinical Laboratory Standards에서 잠정적으로 추천한 기준(National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1973)에 따랐다.

성 적

표 1-1은 무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae*(이하 무의촌 *K. pneumoniae*로 표기함), 표 1-2는 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*(이하 병원 *K. pneumoniae*로 표기함)의 각 항균제에 대한 감수성양상을 표시한 것으로 표내의 숫자는 해당 MIC에서 증식이 억제된 균주의 수를 표시한 것이다.

표 1에서 무의촌 *K. pneumoniae*에 대한 각 항균제의 MIC 분포양상과 병원 *K. pneumoniae*에 대한 각 항균제의 MIC 분포양상을 비교해 보면 무의촌 *K. pneumoniae*에 대한 14종류의 항균제의 MIC는 모두 한 개의

Table 1-1. Antimicrobial susceptibility patterns of *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas.

| Antimicrobics | MIC(mcg/ml) | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------------|------|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|
| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 |
| P C | 0* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 19 | 20 | 6 | 0 |
| A M | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 23 | 16 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| C C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 16 | 16 | 23 |
| C X | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 55 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| T C | 0 | 0 | 0 | 3 | 15 | 38 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| O C | 0 | 0 | 0 | 6 | 33 | 19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D C | 0 | 0 | 0 | 1 | 29 | 26 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| M C | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 13 | 25 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| K M | 0 | 0 | 0 | 1 | 51 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| G M | 0 | 0 | 10 | 31 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| S M | 0 | 0 | 0 | 1 | 45 | 11 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| E M | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 54 | 2 |
| C T | 0 | 0 | 15 | 37 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T R | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 58 |

* Indicates the number of strains whose growth were inhibited at that minimal concentration of antimicrobics

Table 1-2. Antimicrobial susceptibility patterns of *K. pneumoniae* isolated from SNUH.

| Antimicrobics | MIC(mcg/ml) | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-------------|------|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|--|
| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | >128 | |
| PC | 0* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 11 | 19 | 16 | 6 | 14 | |
| AM | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 10 | 23 | 13 | 3 | 0 | 14 | |
| CC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 13 | 4 | 46 | |
| CX | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 58 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| TC | 0 | 0 | 0 | 1 | 16 | 30 | 5 | 0 | 10 | 0 | 1 | 13 | |
| OC | 0 | 0 | 0 | 5 | 32 | 14 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 14 | |
| DC | 0 | 0 | 1 | 6 | 30 | 16 | 0 | 2 | 2 | 2 | 7 | 1 | |
| MC | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 10 | 22 | 4 | 5 | 0 | 0 | |
| KM | 0 | 0 | 0 | 3 | 49 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 10 | |
| GM | 0 | 1 | 21 | 32 | 8 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | |
| SM | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 | 20 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 8 | |
| EM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 52 | 9 | |
| CT | 0 | 0 | 7 | 32 | 18 | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| TR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 67 | |

* Indicates the number of strains whose growth were inhibited at the minimal concentration of antimicrobics

Table 2. Comparison of MIC's of *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas with MIC's of those isolated from Seoul National University Hospital.

| Antimicrobics | Geometric Means of MIC's | | p value |
|-----------------|--------------------------|------------|---------|
| | Doctorless area | SNUH | |
| Penicillin | 8.33±0.94 | 8.85±1.41 | <0.05 |
| Ampicillin | 6.60±0.98 | 7.81±1.93 | <0.05 |
| Carbenicillin | 9.98±1.04 | 10.25±1.34 | >0.05 |
| Cephalexin | 5.09±0.43 | 5.12±0.59 | >0.05 |
| Tetracycline | 4.67±0.63 | 6.09±2.58 | <0.05 |
| Oxytetracycline | 4.22±0.62 | 5.72±2.87 | <0.05 |
| Doxycycline | 4.53±0.72 | 5.21±2.22 | <0.05 |
| Minocycline | 6.00±0.91 | 6.22±1.33 | >0.05 |
| Gentamicin | 3.12±0.67 | 3.12±1.45 | >0.05 |
| Kanamycin | 4.09±0.34 | 5.19±2.59 | <0.05 |
| Streptomycin | 4.21±0.48 | 5.58±2.38 | <0.05 |
| Erythromycin | 10.00±0.26 | 10.03±0.52 | >0.05 |
| Cotrimoxazole | 2.84±0.58 | 3.57±1.12 | <0.05 |
| Troleandomycin | 11.00 | 11.00 | >0.05 |

1. MIC's are expressed as $\log_2 \text{MIC} + 3$
2. Number of local strains; 58
3. Number of hospital strains; 67

MIC를 중심으로 하여 한 곳에 모여 있는데 비해서 병원 *K. pneumoniae*에 대한 14종류의 항균제의 MIC분포는

AM, TC, OC, DC, KM 및 SM의 경우에는 무의촌 *K. pneumoniae*에 대한 MIC의 분포와는 달리 분산된 또는 두개의 중심을 형성하는 분포양상을 나타내어 이들 항균제에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K.*

Table 3. Categorization of susceptibility expressed by MIC (mcg/ml, penicillin unit/ml)

| Antimicrobials | Resistant | Sensitive |
|-----------------|-----------|-----------|
| Penicillin | ≥ 32 | ≤ 1.5 |
| Ampicillin | ≥ 32 | ≤ 8 |
| Carbenicillin | ≥ 32 | ≤ 16 |
| Cephalexin | ≥ 32 | ≤ 10 |
| Tetracycline | ≥ 12 | ≤ 4 |
| Oxytetracycline | ≥ 12 | ≤ 4 |
| Doxycycline | ≥ 12 | ≤ 4 |
| Minocycline | ≥ 12 | ≤ 4 |
| Kanamycin | ≥ 25 | ≤ 6 |
| Gentamicin | > 6 | < 6 |
| Streptomycin | ≥ 15 | ≤ 6 |
| Erythromycin | ≥ 8 | ≤ 2 |
| Cotrimoxazole | ≥ 200 | ≤ 35 |

Interpretations for antibiotics are from those presently recommended by the FDA (U.S.A., 1972, 1973). Those for chemotherapeutics are from the National Committee for Clinical Laboratory Standards tentative recommendation. (U.S.A., 1973)

*pneumoniae*의 감수성 사이에 차이가 있음을 보여주고 있다.

표 2는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae*의 각 항균제에 대한 최저발육저지농도를 비교한 것이다.

AM, TC, OC, KM 및 SM에 대한 병원 *K. pneumoniae*의 최저발육저지 농도의 평균치는 무의촌 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도 평균치보다 2.1~2.8배 높았으며($P < 0.05$), PC, DC 및 CT에 대한 병원 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도의 평균치는 무의촌 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도의 평균치보다 1.4~1.7배 높았다($P < 0.05$). CC, CX, MC, GM 및 EM에 있어

서는 병원 *K. pneumoniae*과 무의촌 *K. pneumoniae* 사이에 유의한 감수성의 차이가 없었다.

표 4는 각 항균제에 있어서 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae*의 내성균 출현율을 비교한 것이며, 그림 1~4는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae*가 각 항균제에 대한 감수성의 양상을 누적 백분율곡선으로 도시하여 비교한 것이다.

AM에 있어서는 무의촌 *K. pneumoniae*의 22.4%가 내성균주로 나타났으며 병원 *K. pneumoniae*는 44.8%가 내성균주로 나타나 내성균 출현율 차이가 22.4%로 나타났다. AM에 대한 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원

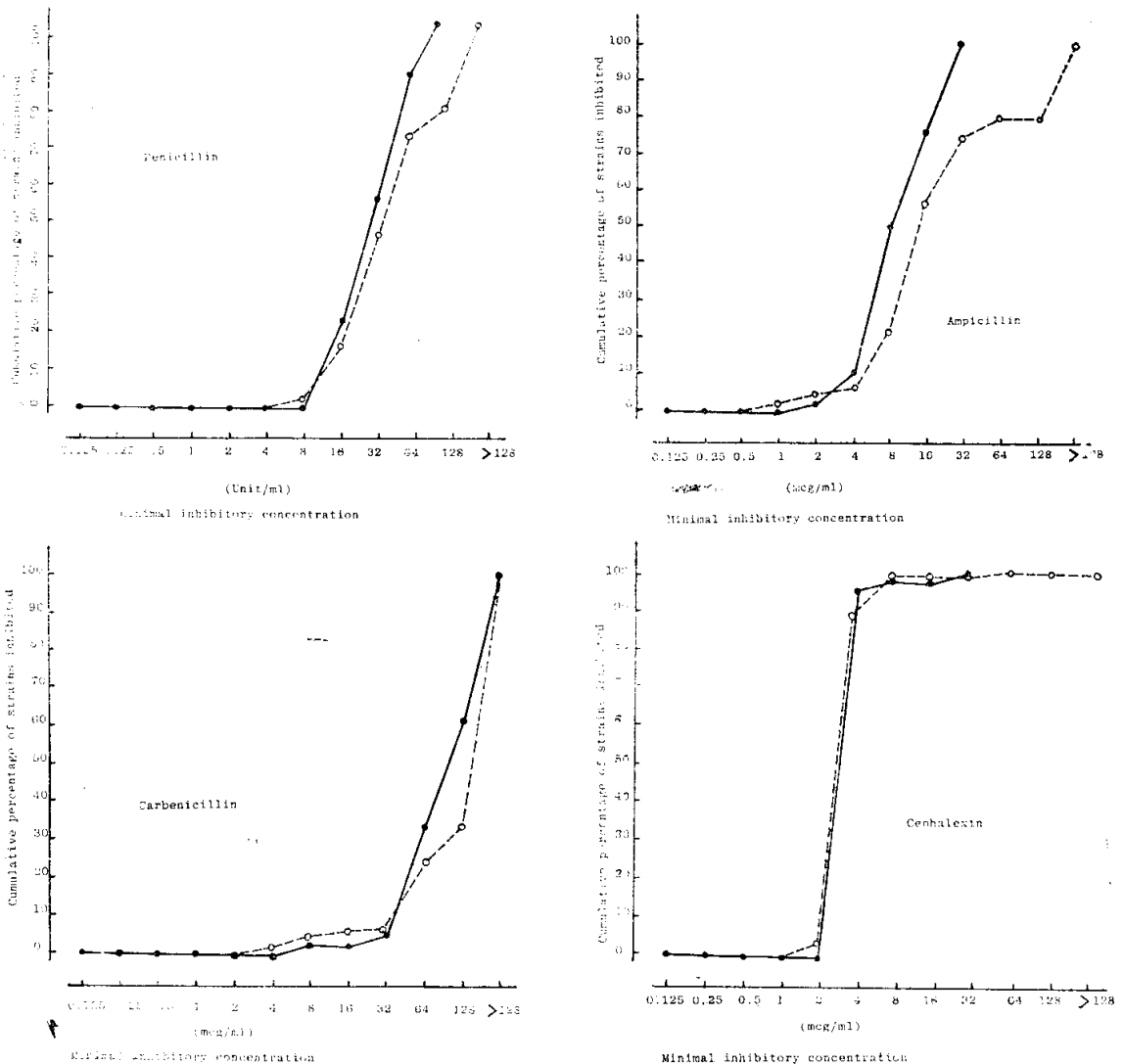


Fig. 1. Susceptibility of *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas (●—●) and SNUH (○····○) to Penicillin, Ampicillin, Carbenicillin, and Cephalixin.

*K. pneumoniae*의 감수성양상을 비교한 그림 1에서 보면 무의촌 *K. pneumoniae* 가운데 AM에 대해서 내성을 가지고 있는 내성균주는 모두 최저발육저지농도가 32 mcg/ml 이하인데 비해 병원 *K. pneumoniae* 가운데서 나타난 30주의 내성균주가운데 14주는 최저발육저지농도가 128mcg/ml 이상으로 나타나 같은 AM에 대한 내성균일지라도 병원에서 분리한 내성균이 더욱 높은 내성을 가지고 있는 것으로 나타났다.

TC, OC 및 DC에 있어서는 본 실험에서 사용된 피검균주 모두가 비슷한 양상을 보였다. (표 4 및 그림 2) TC의 경우, 무의촌 *K. pneumoniae*는 모두 감수성균

으로 나타났으며 병원 *K. pneumoniae*는 22.4%가 내성균으로 나타났다. 병원 *K. pneumoniae* 가운데 TC에 대한 내성균의 최저발육저지농도는 대부분 128mcg/ml 이상으로 나타나 병원에서 분리된 내성균은 매우 높은 내성을 가지고 있었다.

OC의 경우, 내성균출현율차이 및 감수성 양상이 TC와 거의 비슷하게 나타났으며 DC에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*의 1.7%, 병원 *K. pneumoniae*의 20.9%가 내성균으로 나타났다. 병원 *K. pneumoniae* 가운데 DC에 대해서 내성을 보이는 내성균주의 대부분은 최저발육저지농도가 128mcg/ml 이하로 나타나 TC, OC에 대

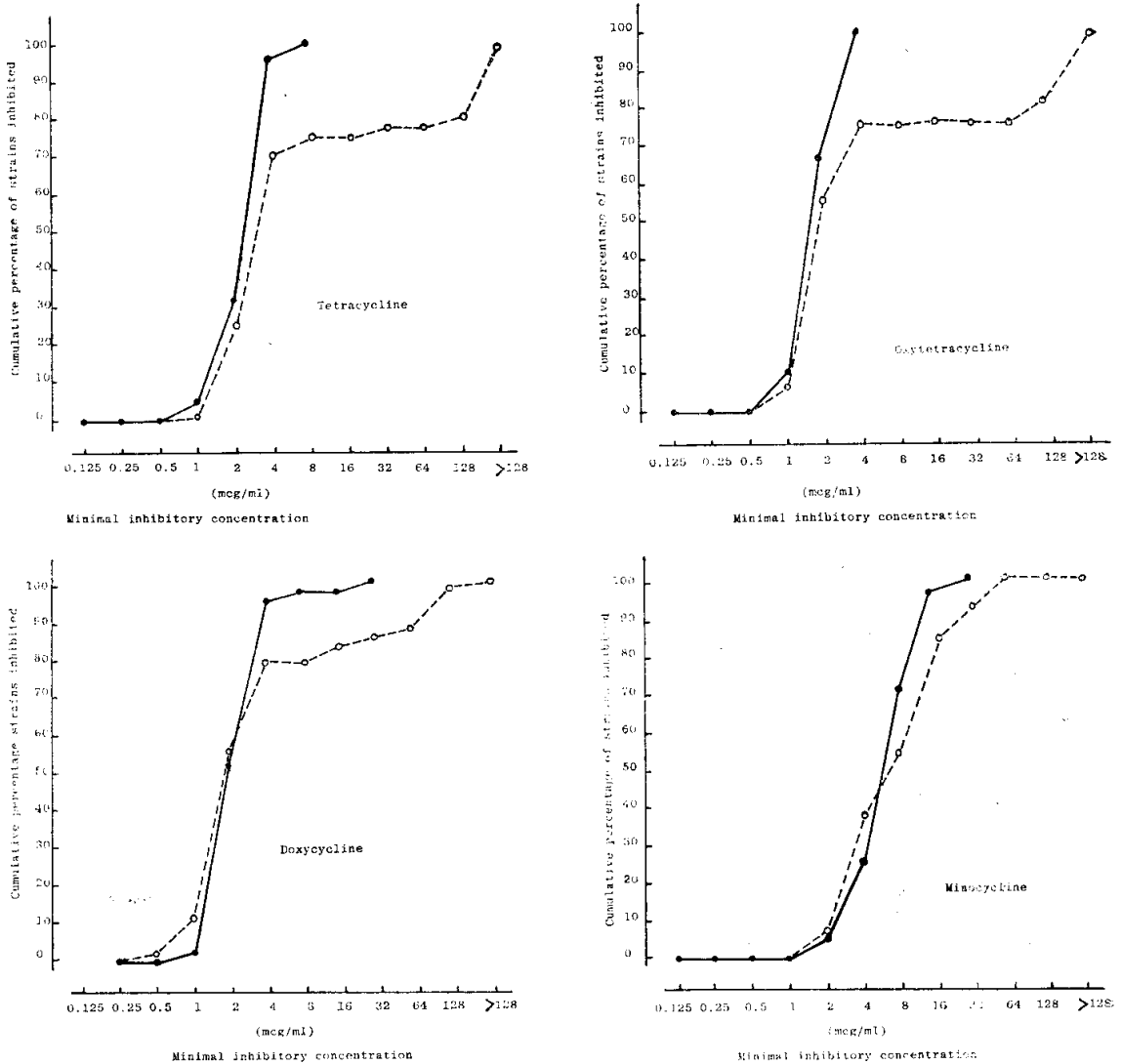


Fig. 2. Susceptibility of *K. pneumoniae* isolated from dectorless areas(●—●) and SNUH (○····○) to Tetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline, and Minocycline.

한 내성보다는 내성정도가 낮았다.

Tetracycline 동족체 중의 하나인 MC에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*의 29.3%, 병원 *K. pneumoniae*의 46.0%가 내성을 나타내어 내성균출현율의 차이가 17.0%로 나타났다으나 무의촌 *K. pneumoniae* 가운데 MC에 대해 내성을 보이는 내성균주 및 병원 *K. pneumoniae* 가운데 MC에 대해서 내성을 보이는 내성균주의 대부분이 32mcg/ml 이하의 농도에서 균 증식이 억제되어 TC, OC, 및 DC 등 다른 Tetracycline 동족체에 대한 내성보다 내성정도가 매우 낮았다(표 4 및 그림 2).

KM에서는 무의촌 *K. pneumoniae* 모두가 감수성균으

로 나타났으며 병원 *K. pneumoniae*는 16.4%가 내성균으로 나타나 내성균출현율의 차이가 16.4%로 나타났다. KM에 대해 내성을 보이는 내성균주의 대부분은 최저발육저지농도가 128mcg/ml 이상으로 나타났다.(표 4 및 그림 3).

GM의 경우, 무의촌 *K. pneumoniae*는 모두 감수성을 보였으며 병원 *K. pneumoniae*는 7.5%가 내성을 보였 다(표 4 및 그림 3).

SM에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*는 모두 감수성을 보였으며 병원 *K. pneumoniae*는 22.4%가 내성을 보였 다(표 4 및 그림 3).

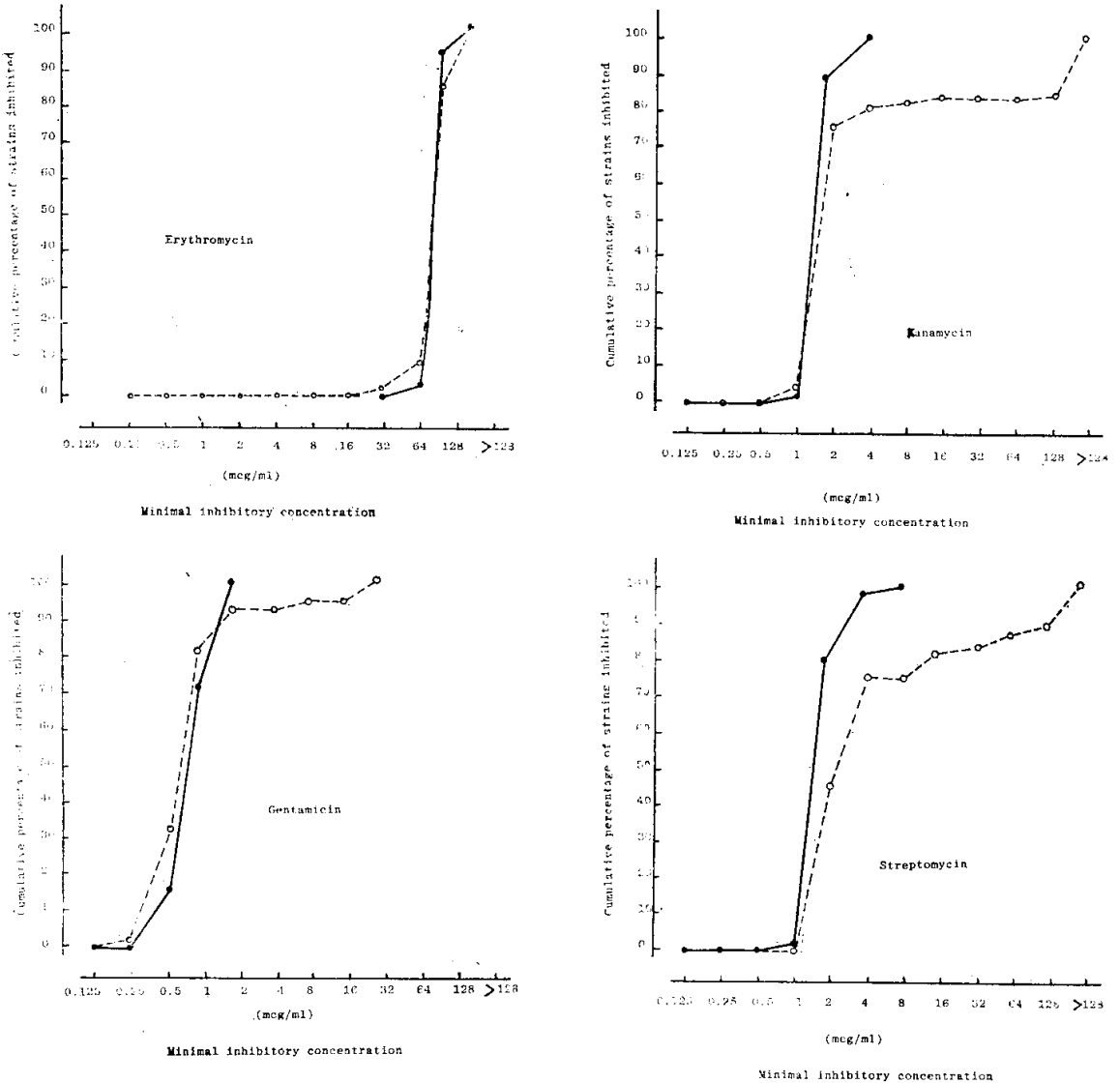


Fig. 3. Susceptibility patterns of *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas(●—●) and SNUH (○····○)to Kanamycin, Erythromycin, Gentamicin, and Streptomycin.

PC에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*의 44.8%가 내성을 보였고 내성균주의 최저발육저지농도는 128mcg/ml이 하였으며 병원 *K. pneumoniae*는 PC에 대해 53.7%가 내성을 보였고 내성균주의 최저발육저지농도는 대부분 128mcg/ml 이상으로 나타나 AM과 비슷하게 병원에서 분리된 내성균이 더 높은 정도의 내성을 보여 주었다(표4 및 그림 1).

EM에 대해서는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 모두가 내성을 보였으며 최저발육저지농도도 대부분 128mcg/ml 이하로 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 모두가 비슷한 양상을 보였다(표4 및 그림 3).

Cotrimoxazole에서는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 모두가 감수성을 보였으나 병원 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도가 무의촌 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도보다 다소 높은 것으로 나타났다.

CX에 있어서는 무의촌 *K. pneumoniae*의 1.7%, 병원 *K. pneumoniae*의 1.5%가 내성을 보였으며 병원 *K. pneumoniae*에서 나타난 내성균이 무의촌 *K. pneumoniae*에서 나타난 내성균보다 높은 정도의 내성을 보여 주고 있다(표4 및 그림 1).

CC의 경우, 무의촌 *K. pneumoniae*의 98.3%, 병원 *K. pneumoniae*의 94.0%가 내성균주로 나타났으며 병원 *K. pneumoniae*에서 나타난 내성균주가 무의촌 *K. pneumoniae*에서 나타난 내성균주보다 다소 높은 내성을 보여주고 있다.

Table 4. Percentage of resistant strains isolated from doctorless areas and Seoul National University Hospital.

| Antimicrobics | Doctorless areas | SNUH | p value |
|-----------------|------------------|-------|---------|
| Penicillin | 44.8% | 53.7% | >0.05 |
| Ampicillin | 22.4% | 44.8% | <0.05 |
| Carbenicillin | 98.3% | 94.0% | >0.05 |
| Cephalexin | 1.7% | 1.5% | >0.05 |
| Tetracycline | 0% | 22.4% | <0.05 |
| Oxytetracycline | 0% | 23.9% | <0.05 |
| Doxycycline | 1.7% | 20.9% | <0.05 |
| Minocycline | 29.3% | 46.3% | <0.05 |
| Kanamycin | 0% | 16.4% | <0.05 |
| Gentamicin | 0% | 7.5% | <0.05 |
| Streptomycin | 0% | 22.4% | <0.05 |
| Erythromycin | 100% | 100% | >0.05 |
| Cotrimoxazole | 0% | 0% | >0.05 |

표 5는 병원 *K. pneumoniae* 가운데 *K. pneumoniae*에 유효한 항생제로 알려진 AM, GM, KM, SM, CX, TC 및 MC에 대해서 2종류 이상의 항생제에 대해 내성을 보이는 다제내성균의 출현율 및 양상을 분석한 것이다.(무의촌 *K. pneumoniae*에서는 다제내성을 보이는 균주가 없었다).

다제내성균의 출현율은 전체 병원 *K. pneumoniae* 67주 가운데 23주가 다제내성을 나타내어 34.3%였으며

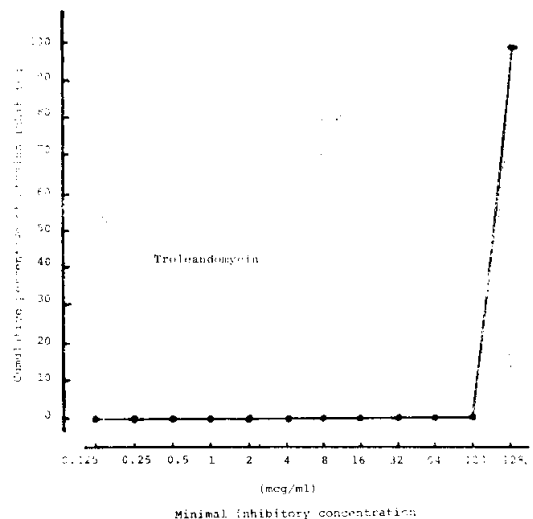
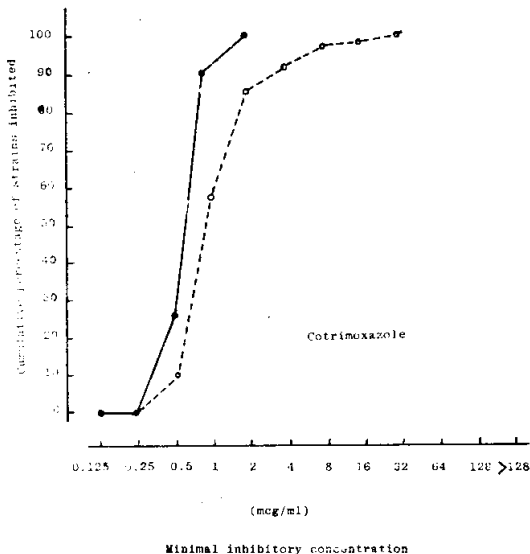


Fig. 4. Susceptibility patterns of *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas (●—●) and SNUH to Cotrimoxazole and Troleandomycin.

Table 5. Multiple resistance patterns of *K. pneumoniae* isolated from Seoul National University Hospital.

| Kinds of antimicrobics | No. of strains | Percent |
|---|----------------|---------|
| AM+GM+KM+SM+TC+MC : | 5 | 21.7% |
| AM+KM+SM+TC+MC : | 5 | 21.7% |
| AM+SM+TC+MC : | 2 | 8.7% |
| AM+KM+SM+MC : | 1 | 4.3% |
| AM+SM : | 1 | 4.3% |
| AM+CX : | 1 | 4.3% |
| AM+MC : | 7 | 30.4% |
| SM+TC : | 1 | 4.3% |
| Total | 23 | 100% |
| Studied among 7 Antibiotics(AM, GM, KM, SM, TC, MC, and CX) | | |

Table 6. Correlation coefficient of antimicrobial susceptibility among 14 antimicrobics, studied in 125 strains of *K. pneumoniae*

| | PC | AM | CC | CX | TC | OC | DC | MC | KM | GM | SM | EM | CT |
|----|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|-------|-------|------|
| PC | 1.00 | 0.78 | 0.30 | 0.25 | 0.65 | 0.66 | 0.65 | 0.33 | 0.56 | 0.32 | 0.60 | -0.05 | 0.36 |
| AM | | 1.00 | 0.56 | 0.15 | 0.65 | 0.68 | 0.64 | 0.37 | 0.65 | 0.28 | 0.68 | -0.03 | 0.42 |
| CC | | | 1.00 | -0.15 | 0.18 | 0.27 | 0.21 | 0.13 | 0.24 | 0.05 | 0.21 | 0.01 | 0.14 |
| CX | | | | 1.00 | 0.07 | 0.10 | 0.08 | 0.06 | -0.05 | 0.09 | -0.01 | 0.03 | 0.14 |
| TC | | | | | 1.00 | 0.94 | 0.89 | 0.57 | 0.70 | 0.44 | 0.82 | -0.09 | 0.60 |
| OC | | | | | | 1.00 | 0.87 | 0.57 | 0.70 | 0.42 | 0.80 | -0.09 | 0.61 |
| DC | | | | | | | 1.00 | 0.65 | 0.71 | 0.51 | 0.76 | -0.05 | 0.57 |
| MC | | | | | | | | 1.00 | 0.48 | 0.29 | 0.52 | -0.00 | 0.44 |
| KM | | | | | | | | | 1.00 | 0.51 | 0.84 | -0.14 | 0.51 |
| GM | | | | | | | | | | 1.00 | 0.49 | -0.12 | 0.45 |
| SM | | | | | | | | | | | 1.00 | -0.03 | 0.54 |
| EM | | | | | | | | | | | | 1.00 | 0.09 |
| CT | | | | | | | | | | | | | 1.00 |

이 가운데 AM, GM, KM, SM, TC와 MC에 대해 내성을 보이는 다제내성균주는 5균주로 전체 다제내성균의 21.7%로 나타났고 AM, KM, SM, TC 및 MC에 대해 다제내성을 보이는 다제내성균은 5주로 전체 다제내성균의 21.7%로 나타났다.

AM과 MC에 대해 다제내성을 나타내는 다제내성균은 7주로 전체 다제내성균의 30.4%로 나타나 가장 높은 출현율을 보였다.

표 6은 14종류의 항균제 사이에 무의촌 *K. pneumoniae* 58주와 병원 *K. pneumoniae* 67주를 합한 125주의 *K. pneumoniae*가 나타내는 감수성의 상관관계를 나타낸 것

으로 표기된 숫자는 해당조합의 상관계수이다.

TC, OC 및 DC 사이에는 상관계수가 0.87~0.94로서 매우 높은 상관관계를 보여주고 있으나 같은 Tetracycline 유도체인 MC는 TC, OC 및 DC와의 감수성의 상관계수가 0.57~0.65로서 비교적 낮은 상관관계를 보여주고 있다.

Aminoglycoside인 GM, KM 및 SM 사이에는 감수성의 상관계수가 GM과 KM이 0.51, GM과 SM이 0.49인 반면에 KM과 SM사이의 상관계수는 0.84로서 KM과 SM사이에 높은 감수성의 상관관계가 있음을 보여주고 있다.

SM과 TC, OC 및 DC 사이의 상관계수도 0.76~0.82로 나타나 높은 상관관계를 보여주고 있으며 KM도 TC, OC 및 DC와의 감수성의 상관계수가 0.70~0.71로서 비교적 높은 상관관계를 나타내고 있다.

고 안

어떤 지역내에 내성균주가 증가하는 현상에는 반복적인 항균제 사용으로 인한 내성균의 선택적 생존 및 증식이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 (Goodman, 1970) 본 실험결과에 있어서도 (*K. pneumoniae*에 대해 유효한 항균제로 알려진 TC 및 그 동족체, GM, SM, CX 및 CT의 경우 CX와 GM을 제외한 나머지 항균제에 있어서는 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*가 무의촌에서 분리한 *K. pneumoniae* 보다 더욱

커다란 내성을 보여 주어 위 사실과 일치되는 결과를 나타내었다.

CX와 GM에 있어서 무의촌 *K. pneumoniae*과 병원 *K. pneumoniae* 사이에 유의한 감수성의 차이가 없었던 것은 CX와 GM이 비교적 최근에 개발되어 임상에 쓰여진 항생제로 아직 한국에서 사용된 양이 많지 않은 결과로 해석되며 *K. pneumoniae*가 본질적으로 내성을 나타내는 CC 및 EM에 있어서 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 사이에 감수성의 차이가 없는 것은 본질적인 내성외에 많은 균주의 최저발육저지농도가 본 실험에서 측정할 수 없었던 128mcg/ml 이상이었던 때문인 것으로 해석된다.

무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 사이에 내성균 출현율의 비교에 있어서 *K. pneumoniae*에 유효한 항균제로 알려진(Benner, 1965) TC, OC, DC, MC, KM, GM 및 SM에 있어서는 무의촌 *K. pneumoniae*와 병원 *K. pneumoniae* 사이에 유의한 내성균출현율의 차이를 보여주었으며 내성균주의 내성정도에도 커다란 차이가 있음을 보여 주었다.

*K. pneumoniae*에 유효한 항균제 가운데 병원균주의 내성균 출현율은 MC에서 46.3%로 가장 높았고 TC, OC 및 DC에서 20.9~23.9%, SM에서 22%, KM에서 16.4%, GM에서 7.4%, CX에서 1.5%, CT에서 0%로 각각 나타나 비교적 국내에서 사용된 양(Pfizer Korea. Ltd., Personal Communication)과 내성균 출현율이 일치하는 결과를 보여 주어 항균제의 사용량 및 종류와 내성균 출현율, 내성의 질 및 정도 사이에는 유의한 관계가 있다고 보고한(Mercer, 1971) 등의 보고와 일치하였다.

비교적 최근에 개발되어 임상에서 쓰여진 양이 적은 MC에서 (Pfizer Korea. Ltd., Personal Communication) 가장 높은 내성균 출현율이 나타난 것은 앞서 보고한 *E. coli* 및 *Enterbacter spp.*의 경우와는 달리 MC에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성이 다른 Tetracycline 동족체와의 상관관계가 비교적 적은 점으로 보아 전적으로 다른 Tetracycline 동족체에 의해 발생한 교차내성으로 해석하기는 어려우며 표1 및 2에서 보는바와 같이 MC에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성이 다른 Tetracycline 동족체에 대한 감수성보다 낮은 점으로 보아 교차내성 외에 본질적으로 *K. pneumoniae*가 MC에 대해 갖고 있는 내성이 큰 원인이 되었을 것으로 해석된다.

표 5에서 병원균주 가운데 검사한 항균제중 *K. pneumoniae*에 유효한 항균제에 대해 다제내성을 보이는 다제내성균의 출현율을 분석해 보면 AM과 MC에 대해서 다제내성을 보이는 균주가 7주로 가장 많았고 AM,

GM, KM, SM, TC 및 MC에 다제내성을 보이는 균주가 5주, AM, KM, SM, TC 및 MC에 대해 다제내성을 갖는 균주가 5주로 그 다음으로 많았다.

이 결과중에서 GM에 대해서 내성을 나타내는 균주는 모두 동시에 다른 *K. pneumoniae*에 유효한 항균제에 내성을 나타내는 균주라는 점은 특히 주목할 만한 현상이며 이는 GM이 비교적 최근에 개발된 항생제로 GM에 내성을 보이는 균주는 대부분 그 전에 다른 여러 종류의 항균제에 많은 접촉을 했던 결과라 해석된다.

다제내성균이 내성을 나타내는 7가지 항균제 가운데서 AM에 대한 내성을 다제내성균에 포함하는 균주는 22균주로 나타나 다제내성균의 95.6%가 AM에 대해 내성을 보였으며 다제내성균의 86.9%가 MC에 대해, 다제내성균의 65.2%가 SM에 대해, 다제내성균의 56.5%가 TC에 대해, 다제내성균의 47.8%가 KM에 대해, 다제내성균의 21.8%가 GM에 대해, 다제내성균의 4.3%가 CX에 대해 내성을 보여 다제내성균이 높은 빈도로 내성을 나타내는 항균제의 순서도 대략 항균제의 사용량과 일치하는 결과로 나타났다.

두가지의 항균제 사이에 *K. pneumoniae*가 나타내는 감수성의 상관관계에 있어서 본 결과에서는 앞서 발표한 *E. coli*, *Enterobacter spp.*에 대한 결과와는 달리 Penicillin 제통의 항생제사이에 감수성의 상관계수가 0.30~0.78로 비교적 낮았고 Tetracycline 동족체사이에 MC와 다른 Tetracycline 동족체에 대한 감수성사이에 비교적 낮은 상관관계를 보여 주어 화학적으로 구조가 유사한 항균제 사이에도 세균의 내성 획득 기전 및 획득한 내성의 정도가 크게 다를 수 있음을 시사해 주고 있다.

총괄

1976년과 1977년 사이에 무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae* 58주와 1975년과 1977년 사이에 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae* 67주의 14종류의 항균제에 대한 감수성을 한천평판회색법으로 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Ampicillin, Tetracycline, Oxytetracycline, Kanamycin 및 Streptomycin에 있어 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도의 평균치는 무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도의 평균치보다 2.1~2.8배 높았다.

2. Penicillin, Doxycycline과 Cotrimoxazole에 있어서 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 최저발육저지농도의 평균치는 무의촌지역에서 분리한 *K.*

*pneumoniae*의 최저발육저농도의 평균치보다 1.4~1.7 배 높았다.

3. Carbenicillin, Cephalexin, Minocycline, Gentamicin, 및 Erythromycin에 대한 무의촌지역의 *K. pneumoniae*와 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 감수성 사이에는 유의한 차이가 없었다.

4. 서울대학교 병원에서 분리한 *K. pneumoniae* 가운데 내성균출현율은 Troleandomycin (100%)과 Erythromycin(100%)에서 가장 높았으며 다음으로 Carbenicillin(94.0%), Penicillin(53.7%), Minocycline(46.3%), Ampicillin(44.8%), Oxytetracycline(23.9%), Tetracycline(22.4%), Streptomycin(22%), Doxycycline(20.9%), Kanamycin(16.4%), Gentamicin(7.4%) 및 Cephalexin(1.5%) 순으로 높았으며 Cotrimoxazole에 있어서는 내성균이 나타나지 않았다.

5. 무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae* 가운데 내성균출현율은 Troleandomycin(100%)과 Erythromycin(100%)에서 가장 높았고 다음 Carbenicillin(98.3%), Penicillin(44.8%), Minocycline(29.3%), Ampicillin(22.4%), Doxycycline(1.7%), Cephalexin(1.7%) 순으로 높게 나타났으며 Tetracycline, Oxytetracycline, Kanamycin, Gentamicin, Streptomycin 및 Cotrimoxazole에 있어서는 내성균이 나타나지 않았다.

6. 무의촌 지역에서 분리한 *K. pneumoniae*와 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae* 사이에 유의한 내성균출현율의 차이($P < 0.05$)는 Ampicillin, Tetracycline, Oxytetracycline, Minocycline, Kanamycin, Gentamin 및 Streptomycin에서 관찰되었다.

7. Ampicillin, Cephalexin, Gentamicin, Kanamycin, Streptomycin, Tetracycline, Minocycline 및 Cotrimoxazole에서 다제내성균출현율을 조사한 결과 무의촌지역에서 분리한 *K. pneumoniae* 가운데에서는 다제내성균이 발견되지 않았으나 서울대학교병원에서 분리한 *K. pneumoniae*는 총 67주 가운데 23주가 다제내성을 지니고 있었다.

8. Tetracycline, Oxytetracycline과 Doxycycline에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성의 상관관계는 상관계수가 0.87~0.94로서 매우 높았으나 Minocycline과 Tetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline 사이에는 감수성의 상관관계가 비교적 낮았다(0.57~0.65).

Penicillin, Ampicillin 및 Carbenicillin에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성의 상관계수는 0.30~0.78이었으며 Streptomycin과 Tetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline에 대한 *K. pneumoniae*의 감수성의 상관관계는 상관계수가 0.76~0.82로서 높은 감수성의 상관관

계를 보여 주었다.

—ABSTRACT—

Studies on the Antimicrobial Susceptibility of *K. pneumoniae* isolated from Doctorless Areas and Seoul National University Hospital

Woo-Hyung Chang, Ik-Sang Kim, Kwang-Ho Rhee, Hee-Sup Shin and Jung-Kyoo Lim

Department of Microbiology and Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

58 strains of *K. pneumoniae* isolated from residents of doctorless areas in Korea from 1976 to 1977 and 67 strains of *K. pneumoniae* isolated from patients of Seoul National University Hospital from 1975 to 1977 were examined for susceptibility to 14 antimicrobics by agar dilution method.

The susceptibility of two groups to each antimicrobics were compared and incidence of resistant strains in each antimicrobics, incidence of multiple resistant strains and correlations in the antimicrobial susceptibility of 125 strains of *K. pneumoniae* among 14 antimicrobics were analyzed.

The results obtained were as follows.

1. The mean MIC of Ampicillin, Tetracycline, Oxytetracycline, Kanamycin and Streptomycin to the *K. pneumoniae* isolated from patients of Seoul National University Hospital were 2.1 to 2.8 times higher than those to the *K. pneumoniae* isolated from residents of doctorless areas.

2. The mean MIC of Penicillin, Doxycycline and Cotrimoxazole to the *K. pneumoniae* isolated from patients of Seoul National University Hospital were 1.4 to 1.7 times higher than those to the *K. pneumoniae* isolated from residents of doctorless areas.

3. There were no significant differences in susceptibility to Carbenicillin, Cephalexin, Minocycline, Gentamicin, and Erythromycin respectively between *K. pneumoniae* isolated from patients of Seoul National University Hospital and those from residents of doctorless areas.

4. Incidence of resistant strains in *K. pneumoniae*

isolated from Seoul National University Hospital was the highest with Troleandomycin (100%) and Erythromycin (100%) followed by Carbenicillin (94.0%), Penicillin (53.7%), Minocycline (46.3%), Ampicillin (44.4%), Oxytetracycline (23.9%), Tetracycline (22.4%), Doxycycline (20.9%), Streptomycin (22%), Kanamycin (16.4%), Gentamicin (7.4%), Cephalexin (1.5%) and Cotrimoxazole (0%).

5. Frequency of resistant strain in *K. pneumoniae* isolated from residents of doctorless areas was the highest with Troleandomycin (100%) and Erythromycin (100%) followed by Carbenicillin (98.3%), Penicillin (44.8%), Minocycline (29.3%), Ampicillin (22.4%), Doxycycline (1.7%), Cephalexin (1.7%), Tetracycline (0%), Oxytetracycline (0%), Kanamycin (0%), Gentamicin (0%), Streptomycin (0%) and Cotrimoxazole (0%).

There were significant differences in the incidence of resistant strains between two groups of *K. pneumoniae* with Ampicillin, Tetracycline, Oxytetracycline, Minocycline, Kanamycin, Gentamicin and Streptomycin ($p < 0.05$).

6. In study with Ampicillin, Gentamicin, Kanamycin, Streptomycin, Tetracycline, Minocycline, Cephalexin, and Cotrimoxazole, there were no multiple resistant strains in *K. pneumoniae* isolated from doctorless areas, while 23 strains of *K. pneumoniae* isolated from patients of Seoul National University Hospital showed multiple resistance.

7. There were high correlation in susceptibility of 125 strains of *K. pneumoniae* among Tetracycline, Oxytetracycline and Doxycycline (correlation coefficient 0.87~0.94), but there were relatively low correlation in susceptibility between Minocycline and other 3 tetracyclines (Tetracycline, Oxytetracycline and Doxycycline).

Correlation coefficient of susceptibility among penicillin analogues (Penicillin, Ampicillin and Carbenicillin) ranged between 0.30~0.78.

Correlation coefficient of susceptibility between Streptomycin and 3 tetracyclines (Tetracycline, Oxytetracycline and Doxycycline) ranged between 0.76~0.82.

Correlation coefficient of susceptibility between Kanamycin and Streptomycin were 0.84.

REFERENCES

- Benner, E.J., Micklewart J.S., Brodie J.L. and Kirby, W.M.M.: *Natural and Acquired Resistance of Klebsiella-Aerobacter to Cephalothin and Cephaloridine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., N.Y.* 119: 536, 1965.
- Chang, W.H. and Shin, H.S.: *Studies on the Antimicrobial Sensitivity of Enterobacter spp. Isolated from a Doctorless Area and Seoul National University Hospital., J. Kor. Soc. Microbiol.*, 9:1, 1977.
- Dans, P.E., Barrett, F.E., Casey, I.J. and Finland, M.: *Klebsiella-Enterobacter at Boston City Hospital. Arch. Intern. Med.*, 125:94, 1970.
- Edwards, P.R. and Ewing, W.H.: *Identification of Enterobacteriaceae, 2nd ed, Burgess Publishing Company, Minnesota, 1962.*
- Ericsson, H.M. and J.C. Sherris: *Antibiotic Sensitivity Testing. Acta Pathol, Microbiol, Scandinav., Section B. Supplement No. 217, 1971.*
- Federal Register: *Rules and Regulations for Antibiotic Susceptibility Discs, Correction. Federal Register*, 38:2576, 1973.
- Finland, M., Jones, W.F. Jr. and Barnes, M.W.: *Occurrence of Serious Bacterial Infection since Introduction of Antimicrobial Agents. J.A.M.A.*, 170:2188, 1959.
- Finland, M.: *The Klebsiella-Enterobacter-Serratia division: Biochemical and Serologic Characteristics and Susceptibility to Antibiotics. Ann. Intern. Med.*, 65:1163, 1966.
- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *Chemotherapy of Microbial Diseases. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th. ed, The Macmillan Co., New York, 1970.*
- Kim, I.S., Shin, H.S., Rhee, K.H., Chang, W.H. and Lim, J.K.: *Studies on the Antimicrobial Susceptibility of Enterococci Isolated at Doctorless Areas and Seoul National University Hospital. J. Kor. Soc. Microbiol.*, 13:1, 1978.
- Kim, I.S., Shin, H.S., Lee, K.H., Cha, C.Y., and Chang, W.H.: *Studies on the Antibiotic Sensitivity of Escherichia coli Isolated from a Doctorless Area and Seoul National University Hospital. J. Korean Soc. Microbiol.*, 12:1, 1977.

- Lipman, M.O., James, A.C. and Ralph, H.B.: *Changes in the Bacterial Flora of the Throat and Intestinal Tract during Prolonged Oral Administration of Penicillin*. *J. Bact.*, 51:594, 1946.
- Mercer, H.D., Pocurull, D., Gaines, S., Wilsons, S., and Bennett, J.V.: *Characteristics of Antimicrobial Resistance of Escherichia coli from Animals: Relationship to Veterinary and Management Uses of Antimicrobial Agents*, *Appl. Microbiol.*, 22:700, 1971.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Revised tentative Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, as Used in Clinical Laboratories*, 1973.
- Pfizer Korea, Ltd. *Personal Communication*.
- Rogers, D.E.: *The Changing Pattern of Life-threatening Microbial Diseases*. *New Engl. J. Med.*, 261:677, 1959.
- Thomas, E.F., Jackson, J.R., Melly, A.M. and Alford, H.R.: *Sequential Hospital Wide Outbreaks of Resistant Serratia and Klebsiella Infection*. *Arch. Intern. Med.*, 137:581, 1977.