

## 항균제 내성기전

### Mechanism of Antimicrobial Resistance

서울대학교 의과대학 미생물학교실

장 우 현 · 이 광 호

#### 머 리 말

20세기초반에 이르러 감염성질환 치료는 항균제 도입으로 획기적인 국면을 맞이하게 되었다.

1935年 protosil의 발견 이래 sulfa drug, penicillin, streptomycin 등이 발견되었고 오늘날까지도 계속 개발되고 있는 새로운 항균제들은 감염성 질환을 정복하고자 열망하는 인류가 개발해온 신무기들이라고 할 수 있다. 그럼에도 불구하고 많은 과학자들이 막대한 예산과 인력을 동원하여 새로운 항균제 개발에 계속 시간과 정열을 소비해야 하고, 지금도 소비하고 있고 또 앞으로도 소비해야 할 이유는 무엇 때문인가?

그것은 자연계에 출현하는 내성균때문이며 미생물과 항균제간에 적자생존의 원칙에 따라 지속적인 선택과정을 통하여 항균제에 대항할 수 있는 내성균이 기존 감수성 균종을 제치고 나와 생태적 변화를 초래하게 된 때문이다.

우리나라에서도 1950년도경부터 항균제가 수입되어 치료의학계에서 사용되어 왔다.

최근에는 종합병원 연간 전체약품구입비의 약 30~35%가 약 60여종 항균제 구매에 쓰이고 있을 정도로 많이 사용되고 있다.

또한 의사의 처방없이 약국에서 각종 항균제를 자유롭게 사서 사용할 수 있는 우리 나라에서는 연간 판매되는 항균제값이 무려 1,000억원을 상회하는 까닭에 현재 내성균출현이 마치 산업사회의 심각한 공해문제와도 같이 우리가 풀어가야 할 난제로 대두하게 되었다.

이때 내성균의 본태, 내성의 유전기전, 내성의 분체점을 조사 분석하여 항균제가 여태까지 우리에게 던져준 교훈을 반성해 보고 진로를 확인해 보는 것은 의의 있는 일이라 생각된다.

여기서는 미생물유전학적 지식을 토대로 내성이란 무엇인가? 그리고 어떻게 나타내게 되는가? 다제내성은 왜 나타내게 되었는가? 그리고 그람음성균의 다제내성은 왜 균간에 빨리 퍼져 확산되고 있는가하는

문제를 검토하고 우리나라의 내성실태 및 병원내의 다제내성문제를 문헌을 통하여 검토하고자 한다.

#### 항균제 내성의 기전

##### I. 돌연변이에 의한 내성

돌연변이에 의하여 발생하는 내성에는 항균제의 이용과 관련하여 다음과 같은 현상이 있다(Sherris et al., 1980).

##### 1. 돌연변이와 항균제와의 관계

다른 염색체유전자의 일반적 돌연변이와 마찬가지로 내성돌연변이도 세균축에서 자연히 발생하는 현상이다.

돌연변이율은 항균제의 존재와는 관계없이 일정하게 일어나며 野生(wild type)균주를 계속 계대하여도 증가하지 아니하는 세균의 世代당 일어나는 변이의 빈도를 말하며 항균제는 다만 내성돌연변이균주를 선택하는 구실을 한다.

항균제에 대한 내성돌연변이율은 항균제마다 다르다. 예를들면 streptomycin처럼 돌연변이율이 세대상  $10^{-9}$ 처럼 낮을 수도 있다. 이런 낮은 내성돌연변이율은 특정 유전자를 구성하는 1,000개 혹은 그 이상의 염기쌍 중에서 특정한 한 돌의 염기쌍의 변화만이 내성발현과 관련되어 있다는 것을 뜻한다.

$10^{-6}$ 정도의 높은 내성돌연변이율을 보이는 경우는 rifampin, fusidic acid, nalidixic acid, novobiocin 등으로 항균제가 작용하는 세균세포의 구조 또는 기능이 여러 유전자의 지배하에 있어서 이 유전자들중의 어느 유전자에 돌연변이가 일어나더라도 똑같은 표현형(phenotype) 즉 특정 항균제에 대한 내성으로 나타나게 되는 경우거나 해당 특정 염색체부위가 돌연변이가 잘 일어날 경우, 항균제자체가 예외적으로 비특이적 돌연변이원이 될 경우거나 또는 DNA polymerase의 구조유전자(structural gene)의 돌연변이로 인한 nucleotide 서열합성의 과실율을 1,000배가량 증가시키는 경우등이 설명할 수 있는 기전이 되겠다.

## 2. 돌연변이균주는 대개 결함이 있다

염색체상의 유전자는 대부분 세균생존에 필수적인 세포의 구조나 기능에 관여하기 때문에 이런 유전자의 돌연변이에 의하여 나타나게 되는 내성돌연변이 균주는 세포의 생존과 성장에 영향을 끼치는 변화를 동반할 가능성이 높다.

따라서 이런 내성돌연변이균주는 세균생태계내에서 다른 세균종 및 돌연변이 이전 상태의 세균과 생존경쟁함에 있어서 불리한 결점을 가질 가능성이 크다.

예를들어 *S. aureus*의 penicillin 내성돌연변이균주는 대개 독력을 잃어버릴 수 있는데 이런 균주들은 질병 발생과는 별로 관계가 없게 된다.

## 3. 내성돌연변이균주 출현의 호발병소

생체에서 출현한 내성돌연변이균주가 생존 성장하는 데는 시험관내에서와는 다른 순주축의 요인에 영향을 받게 된다.

예를들면 어떤 감염부위에 세균수가  $10^8$ 이 있고 특정 항균제에 대한 내성돌연변이율이  $10^{-7}$ 이라고 하면 이 항균제를 사용하였을 때 살아 남을 수 있는 내성돌연변이균수는 100이 될 것이다.

이 살아남은 100의 내성돌연변이균이 감염을 계속 유지하거나 재발할 수 있겠는가 하는 문제는 이 내성돌연변이균의 독력, 숙주의 저항능력이 관계하는 문제이다.

그러나 대부분의 감염은 저절로 낮게되어 있는데다가 항균제 투여로 분열가능한 세균수를 천만분의 일로 줄여준다는 것은 숙주에게는 상당한 방어부담을 줄여 주어 결국 숙주에게 유리하게 작용하게 되고 내성균주는 문제가 되지 않게된다.

그러나 결핵성 동공과 뇨로 감염등에서의 상황은 이와 다르다.

즉 乾酪性患部內에 있는 세균은 숙주의 저항력인 정상 세포성 면역기전으로부터 보호를 받을 수 있으며 적은 수의 돌연변이균주가 남아 있더라도 다시 증식하여 질병을 재발시키기 좋은 여건이 될 수 있다.

또 만성뇨도감염증에서도 뇨자체가 세균배지로 이용될 수 있고(김익수, 1974) 한병증이 있는 경우에는 뇨로의 구조적 기능적 결함으로 정상 숙주에서와 같은 방어기전이 작동할 수 없게 되어 내성균주가 쉽게 증식이 가능하기 때문에 내성돌연변이균주의 출현이 자주 보고되는 것으로 보인다.

이러한 특수한 조건을 갖춘 예 이외에도 내성돌연변이균주가 잘 출현하는 상황으로는 적은 용량의 항균제를 간헐적으로 투여했을 때 항균제가 잘 침투하지 않은 점막위와 같은 곳에 있는 세균에서 볼 수 있는 것이다.

Sulfon amide와 penicillin에 내성을 보이는 *N. gonorrhoeae*, methicillin 내성 *S. aureus*와 sulfonamide내성 *N. meningitidis*, penicillin, cephalosporin, tetracycline 등에 내성인 *S. pneumoniae*가 이러한 좋은 예가 될 것이다.

## 4. 돌연변이에 의한 내성정도 증가의 두 형태

세균이 100배의 항균제농도증가에 대해서도 내성인 즉, 내성의 증가는 단 한번의 돌연변이에 의하여, 또는 서로 독립된 여러번의 돌연변이에 의하여도, 나타날 수 있다.

단 한번의 돌연변이로 고도 내성을 보인 좋은 예는 streptomycin에 대한 내성으로 이때 ribosome의 구조변화는 1,000배의 항균제농도증가에도 내성을 나타내게 된다.

이런 돌연변이가 환자에게 나타나게 되면 동일 항균제로는 고농도 치료용량을 투여하더라도 효과가 없을 것으로 예상된다.

여러번의 돌연변이 결과로 점차 증가하여 가는 내성은 각종 항균제 사용시에 관찰되며 바로 penicillin 계통에 대한 내성이 좋은 예가 된다.

이 경우의 돌연변이는 그 발생율이 낮으나( $10^{-8}$ /세대당) 되풀이 되는 돌연변이로 내성이 조금씩 점차 증가하는 형태이다. 각각의 돌연변이가 일어나더라도 충분한 혈중항균제농도를 유지할 경우에는 나타날 수 없는 내성균이지만 혈중항균제농도를 낮게하여 장기간 투여하는 경우에는 점차 고도 내성으로 발전하게되는 내성형태이다(李漢夔 등, 1971).

## 5. 내성돌연변이균주의 구조적 기능적 변화

### 1) 항균제 작용 표적물의 변화

Streptomycin과 erythromycin 내성돌연변이균주에서 관찰되는 내성형태로 이들 항균제에 내성을 나타낸 균주는 ribosome에 구조적 변화가 있는 것으로 알려져 있다.

Streptomycin과 erythromycin에 대한 내성돌연변이는 각각 독립적인 내성으로서 이 두 항균제들은 서로 교차내성이 없다.

### 2) 세균세포내로의 항균제 투과성 저하

돌연변이에 의해 균세포 표면에 있는 항균제 수용체의 변화로, 균세포막에서의 능동적 수송저하라든가, 또는 세포벽 혹은 원형질막의 구조적 변화로 막투과성이 떨어져 나타나는 내성의 형태를 말한다.

투과성에 영향을 끼쳐 나타나는 내성돌연변이는 chloramphenicol, tetracycline과 streptomycin에 대한 내성에서 관찰된다.

돌연변이로 나타나는 것이 확실한 AGAC항균제계통

에 대한 내성으로는 *Pseudomonas*에서 보고된 것들에 의해서 들 수 있다. 이 돌연변이균주는 항균제에 균자체는 감수성이나 세포내로 능동적 수송이 안되는 것으로 여러 AGAC항균제에 대해서도 내성을 보인다.

그 외에 세포벽구조에 영향을 주는 돌연변이로는 penicillin에 대해서 내성을 보이는 경우가 되겠다.

### 3) 항균제불활성화효소생산의 증가

대부분의 그람음성세균은 penicillin과 cephalosporin 계통에 기질특이성은 서로 다르지만 소량의  $\beta$ -lactamase를 생산한다.

이 효소 생산을 지배하는 조절유전자가 돌연변이를 일으켜 탈억제(derepression)된면 효소합성이 증가되고 이에 따른 내성이 나타날 수 있다.

이런 내성은 *E. coli*에서 나타나 있음이 보고되었는데  $\beta$ -lactamase 생산을 조절하는 amp A 유전자가 염색체상에 위치하고 있음이 밝혀졌다.

즉 amp A 유전자의 돌연변이는  $\beta$ -lactamase 생산을 10배 증가시킬 수 있으며 이 돌연변이균주는 10배의 ampicillin 농도증가에도 내성을 나타내게 된다. 요도염환자에서 분리된 균주가운데서도 이와 같은 내성균이 보고되었고 *Enterobacter*중에서도 cephalosporinase(CSase) 활성인  $\beta$ -lactamase 생산이 증가되어 cefamandole에 내성을 나타낸 돌연변이균주가 세대상  $10^{-6} \sim 10^{-7}$ 의 빈도로 나타나며 이 돌연변이균주는 현재 사용되고 있는 대부분의 penicillin과 cephalosporin에 내성을 나타낸다.

### 4) 항균제와 경쟁하는 대사산물의 증가

이 기질의 내성돌연변이는 sulfonamide 내성균주중 p-aminobenzoic acid의 생산증가를 보이는 경우가 예가 되겠다.

### 6. 내성돌연변이균주 출현을 극복하는 방법

시험관내에서 측정된 내성돌연변이율과 내성돌연변이균주의 감염력 및 독력을 고려하면 내성균 출현 확률은 그렇게 높은 것은 아니다.

그러나 일반적으로 말하여  $10^{-6} \sim 10^{-7}$  정도의 돌연변이율이 고도 내성을 수반하는 경우에는 작용기전이 서로 다른 항균제와 같이 병용치료하지 않으면 특정 항균제를 장기적으로 사용할 때 내성돌연변이균주의 발생을 초래하게 된다.

항균제 병용요법은 내성돌연변이균주가 선택적으로 생존 증식할 수 있는 기회를 줄인다고 볼 수 있다. 즉 작용기전이 다른 두 항균제의 돌연변이율이 각각  $10^{-6}$ 이라 가정하면 이 두 항균제에 대하여 동시에 내성이 될 수 있는 돌연변이균주의 출현확률은  $10^{-12}$ 로 떨어진다고 보는 것이다.

상기한 바와같이 내성돌연변이율은 상당히 낮은 빈도이며 이 기질으로 내성균이 출현하더라도 폐결핵, 노도, 점막등의 예들을 제외하면 대부분은 신체 환자의 감염증에 커다란 영향을 줄 수 없다.

사실 세균이 항균제를 대하는 태도에 있어서 돌연변이 이전에 의한 내성획득만이 최종 적응수단으로 사용하고 있다면 지금 문제가 되고 있는 그람음성균의 다제내성출현은 없었거나 심하지 않았을 것이라 판단된다.

왜냐하면 돌연변이 이전에 의하여 다제내성균이 될 수 있는 확률은 극소한데 반하여 실제 강력한 여러 항균제가 많이 쓰이고 있는 병원내에서 그람음성의 다제내성균이 많이 발생한다는 사실 자체는 돌연변이 외에 다른 기전이 그람음성균의 내성출현에 관여하고 있다는 것을 의미하며 바로 이것은 plasmid가 매개하거나 기타 세균간 유전자전달기전에 의한 내성기전이 되겠다.

따라서 1970년대초부터 유전공학의 논란의 대상물이었으며 병원환자에서 분리되는 그람음성균 내성의 60~90%를 설명하게 되는 plasmid란 어떤 것이며 이 plasmid에 의하여 나타나는 내성형태는 어떠한가를 살펴볼야 할 것으로 사료된다.

## II. Plasmid에 의한 항균제 내성

Plasmid는 세균에 있어서 유전적 불안정성을 나타내게 하는 유전자의 집단으로서 (Table 1), 자연상태에서 세균생존에 필수적 유전물질은 아니나 세균이 환경에 적응하거나 동종 혹은 이종 세균과의 생존경쟁에 유리하게 작용할 수 있게 하는 결정인자를 갖고 있는, 균세포내에서 자율적 복제능을 갖는 DNA분자이다.

의학에서 가장 잘 알려져 있고 중요한 plasmid는 항균제에 대한 내성을 표현하는 내성인자(R-factor)라 할 수 있다.

이외에도 소아설사의 원인균인 Enterotoxic *E. coli*의 enterotoxin 생산을 매개하는 Ent plasmid와 Enteropathogenic *E. coli*에서 소장상피세포에 흡착력을 갖게 하여 숙주균이 병원성균이 되게 하는 Kad, CF plasmid를 들 수 있겠다.

Enteric bacteria, *Achromobacter*, *Pseudomonas*, *Pasteurella*, *Vibrio*, *Yersinia* (Kimura et al., 1976), *S. aureus* (Lacey, 1975), *S. faecalis* (李憲九 등, 1978; Moellering et al., 1979), *C. perfringens*, Group A *Streptococcus* (Dale et al., 1975), *Bacteroides* (Privitera, 1975; Elwell et al., 1977), *N. gonorrhoeae* (Thornsberry, 1980) *Lactobacillus* (河大有 등, 1980)에서 내성 plasmid 매개된 내성이 확인 보고되고 있으며 plasmid의 종류

**Table 1.** Some properties coded by naturally occurring plasmids

Property	Exemplified by
Fertility—ability to transfer genetic material by conjugation	F,RI, ColI
Production of bacteriocins	Clo DF13( <i>Enterobacterium cloacae</i> ) ColE1
Antibiotic production	SCP1 plasmid of <i>Streptomyces coelicolor</i>
Heavy metal resistance(Cd <sup>2+</sup> , Hg <sup>2-</sup> )	p1258 ( <i>S. aureus</i> ), R6
Ultraviolet resistance	Col1b, R46
Enterotoxin	Ent
Virulence factors, haemolysin K88 antigen	ColV, Hly
Metabolism of camphor, octane, and so on	Cam, Oct( <i>Pseudomonas</i> )
Tumorigenicity in plants	TI-plasmid of <i>Agrobacterium tumefaciens</i>
Restriction/modification	Production of <i>Eco</i> RI endonuclease and methylase by plasmid of RY13

Plasmids listed are indigenous to *E. coli* unless otherwise indicated (Cohen, 1976)

는 40여종 이상으로 알려져 있다.

다제내성균주의 출현을 이해하기 위하여 우선 plasmid의 일반적인 특징 몇가지를 기술하여야 할 것으로 생각된다.

### 1. Plasmid의 일반적 특성

Plasmid는 세균세포내에서 공유결합에 의해 원형을 형성한 DNA 분자로 분리된다. (CCC=covalently, closed circular or super-coiled).

이러한 plasmid들은 편의상 크게 두종류로 분류되고 있는데, 즉 접합에 의하여 同種 혹은 異種菌間에 전달이 가능한(conjugative)것과 전달이 불가능한(nonconjugative)것으로 나뉜다.

접합으로 중간 전달이 가능한 plasmid들은 자체의 중간전달에 필요한 성섬모(sex pili)를 합성할 수 있는 유전자가 있으며 이 전달과정은 DNA 복제가 고도로 특수화된 한 형태로서 plasmid가 갖는 유전자전체가 새로 만들어져서 통채로 다른 균으로 넘어가게 된다.

최근 수년간 이 분야의 연구가 진행되어 왔지만 중간전달의 초기와 전달단계의 자세한 기전은 지금도 상상하고 있을 뿐이다.

세균염색체(평균분자량,  $2 \times 10^9$  daltons)에 비해 접합으로 중간전달이 가능한 plasmid들은 분자량이 (약  $4 \times 10^6 \sim 200 \times 10^6$  daltons) 적지만 중간전달인자(RTF=resistance transfer factor)나 자체의 자율적 복제에 필요한 유전자와 항균제내성을 가져오게되는 단백질의 구조유전자(structural gene)로서 내성결정基(resistance determinant)등은 충분히 있다.

*E. coli*에서 접합으로 중간전달이 가능한 내성 plasmid는 평균분자량이  $60 \times 10^6$  daltons인데 이중에서 전체의

1/3은 중간전달에 필요한 유전자들이며 1/5은 자체의 복제와 이 복제를 조절하는 유전자들로 되어있고 나머지 1/2의 DNA는 그 기능이 알려지지 않았거나 항균제내성과 같은 특성을 나타내는 유전자들로 구성되어 있다.

한편 접합으로 중간전달이 불가능한 plasmid들은 내성전달인자가 없어서 성섬모를 만들지도 못하고 접합에 필요한 여하의 단백질을 못만들어 스스로는 중간전달을 할 수 없다.

따라서 이들 plasmid들은 접합으로 중간전달가능한 plasmid보다 분자량이 적으며 *E. coli*에 있는 이런 plasmid의 평균분자량은  $5 \times 10^6$  daltons으로서 이 DNA 분자의 약 1/5은 자체의 자율적복제에 관여하는 유전자들이며 나머지는 항균제내성과 아직도 알려지지 않은 기능에 관계되는 부위로 추정된다. 접합으로 중간전달이 불가능한 plasmid는 대개 두 항균제이상의 내성결정기를 갖지 않는다.

이 plasmid들은 동일 균주내에 공존하는 접합으로 중간전달이 가능한 plasmid의 내성전달인자(RTF)에 의해 동원되어 균간에 전달이 될 수도 있고(Smith, 1977), 용원화 phage(lysogenic phage)에 매개되는 형질도입(Richmond et al., 1964)으로도 중간전달이 가능하며, plasmid DNA를 직접 획득하는 형질전환으로도 중간전달이 될 수 있다.

예를들어 *S. aureus*에 있는 것으로 밝혀진 모든 plasmid는 지금까지는 접합으로 중간전달이 불가능한 plasmid로 인정되어 왔으나(최근연구에 의하면 접합으로 중간전달이 가능한 것으로 추정되고 있다(Lacey, 1980)) 이들은 형질도입으로 확산될 수 있는 것으로 믿어지고

**Table 2.** Some molecular properties of R plasmids found in enteric bacteria(Elwell et al., 1980)

Incompatibility Group/Plasmid	Origin host	Resistance phenotype <sup>a</sup>	Molecular mass(daltons)
Inc A/RA1	<i>Aeromonas liquefaciens</i>	Conjugative, Su Tc	86×10 <sup>6</sup>
Inc O/TP125 RSF16	<i>Shigella dysenteriae</i>	Conjugative, Su Sm Tc	64×10 <sup>6</sup>
	<i>Escherichia coli</i>	Conjugative, Su Sm Tc Cm Ap	69×10 <sup>6</sup>
Inc A-C/R699A	Providence	Conjugative, Su Tc Km Ap	100×10 <sup>6</sup>
Inc FII/R1	<i>Salmonella paratyphi B</i>	Conjugative, Su Sm Km Cm Ap	62×10 <sup>6</sup>
Inc H/R1097	<i>Salmonella typhi</i>	Conjugative, Su Sm Tc Cm Ap	120×10 <sup>6</sup>
Inc I/R483	<i>E. coli</i>	Conjugative, Sm Su Tp	62×10 <sup>6</sup>
Inc L/R471	<i>Serratia marcescens</i>	Conjugative, Ap Cm Km	
Inc N/R390	<i>Proteus rettgeri</i>	Conjugative, Ap Cm Sm Su Tc Sp	37×10 <sup>6</sup>
Inc P/RP1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Conjugative, Tc Km Ap	40×10 <sup>6</sup>
Inc Q/RSF1010	<i>E. coli</i>	Nonconjugative, Su Sm	5.7×10 <sup>6</sup>
Inc S/R826	<i>S. marcescens</i>	Conjugative, Tc Sm Km; Ap Cm Gm	164×10 <sup>6</sup>
Unclassified/RSF1030	<i>S. panama</i>	Nonconjugative, Ap	5.4×10 <sup>6</sup>

<sup>a</sup> Abbreviations: Su, sulfonamide; Tc, tetracycline; Sm, streptomycin; Sp, spectinomycin; Ap, ampicillin; Cm, chloramphenicol; Tp, trimethoprim; Km, neomycin-kanamycin; Gm, gentamicin.

있고 장내세균에서 아주 흔한 sulfonamide-streptomycin 내성 plasmid도 집합으로는 균간전달이 불가능한 plasmid이지만 이 plasmid가 많은 균종과 균주에 존재한다는 사실로 미루어 집합으로 균간전달 가능한 plasmid의 내성전달인자에 의한 동원기전이 효과적인 전달방법의 하나인 것으로 추측되고 있다.

이와 비슷한 방법으로 *N. gonorrhoeae*에서는 집합으로 균간전달이 불가능한 plasmid도 동원되어 전달되는 것 같다.

*N. gonorrhoeae*에 존재하는 것으로 최근 알려진 β-lactamase 생산을 매개하는 내성 plasmid는 형질전환으로 enteric bacteria의 내성 plasmid가 *N. gonorrhoeae*에 들어갔을 가능성이 농후하다(Thornsberry, 1980).

## 2. 내성 plasmid의 분류와 한 세균이 내성을 나타낼 수 있는 항균제의 수

내성 plasmid의 분류법으로 가장 오래전부터 사용되어오고 일반적인 것으로는 plasmid의 부적합성집단(incompatibility group)으로 분류하는 방법이다.

그 원리는 두 plasmid가 생물학적으로 유사하면 동일 세균속주내에 공존하지 못하는 부적합성시험의 결과 장내세균의 내성 plasmid는 다양한 부적합성 집단으로 구성되어 있음(Table 2)을 알 수 있다.

여러 부적합성 집단이 있다는 사실자체는 장내세균 중 한 균주의 세포질내에 다양한 plasmid가 여럿이 있을 수 있다는 것을 의미하는 것이다.

부적합성에 의한 분류법에 의하면 몇몇 부적합성 집단에는 일정한 항균제에 대한 내성표현형을 결정하는 내성결정기가 있다는 것이 인정되기도 하지만 동일 내성결정기가 다른 부적합성 집단에 속하는 plasmid에서도 발견되며 특히 같은 효소합성에 의하여 출현하는 내성이 서로 다른 부적합성 집단에 속하는 plasmid 사이에서도 흔히 발견된다.

이러한 소견들은 plasmid의 내성결정기가 자연상태에서 쉽게 재배치될 수 있음을 의미한다.

항균제내성결정기는 세균속주의 염색체로부터 분리되기도 하고 또 염색체내로 삽입되기도 하며 plasmid들 간에도 재배치되기도 한다.

지금까지 DNA분자간에 광범위한 상동성 없이 일어나는 이 삽입과 해리현상이 가장 잘 알려져 있는 유전물질은 episome으로서 F factor와 λ phage같은 잠재성 phage(template phage)들을 예로 들 수 있겠다.

지난 수년동안에 세균의 plasmid에 관한 집중적 연구수행의 결과로 세균의 DNA 분자사이를 옮겨다닐 수 있어서 세균속주에 유전적 불안정성을 부여하며 감염성 유전형태를 가져오게 하는 轉位단위로서의 기본적 구조가 있다는 것이 밝혀졌다(Cohen, 1976).

이렇게 옮겨다닐 수 있는 유전자로서 가장 간단한 단위가 삽입서열(Insertion Sequence, IS)이며 이들은 일정한 DNA nucleotide를 갖는데 2,000염기쌍이하인 단위로서 倒立重復(Inverted Repeats)이라는 구조이다.

이 삽입서열은 DNA서열, 크기, 및 발견순서에 따라 IS1, IS2, IS3, IS4 등으로 명명되며 삽입과 해리에 관련된 유전자만 가지고 있는 것으로 알려진 전위단위의 최소단위이다.

이 삽입서열보다도 더 크고(염기쌍이 2,000이상) 여러개의 삽입서열을 갖고 있으며, 삽입서열처럼 행동하나 삽입에 관련된 유전자외에 이와 관련이 없는 다른 유전자를 더 갖고 있는 좀 더 복잡한 전위단위가 transposon(Tn)이다. Transposon도 발견된 순서에 따라 Tn1, Tn2, Tn3 등등으로 명명되어 있으며 삽입기능의 유전자 표적으로서 내성결정기도 각 transposon마다 밝혀져 있다.

이러한 삽입서열과 transposon보다 더 크고 복잡하며 삽입서열과 transposon을 DNA분자내에 갖고있는 전위단위로 행세하는 것을 episome이라 하겠다.

항균제내성을 매개하는 transposon중에 ampicillin, tetracycline, neomycin-kanamycin, trimethoprim-streptomycin sulfonamide-streptomycin, chloramphenicol에 대한 내성과 mercury ion, gentamicin과 tobramycin 내성에 대하여 연구가 잘 되어있고, 앞으로 환자에게 사용되고 있는 모든 항균제에 대한 내성결정기가 transposon에서 더욱 많이 발견될 것으로 생각된다.

전위과정에 관계되는 기전 및 관련 효소들의 문제는 잘 알려져 있지는 않지만 현재 중요한 연구대상이 되고 있으며(Mckay, 1980) 전위과정이 보통의 재조합과 다른 점은 상호작용하는 DNA분자 사이에 상동성이 요구되지 않고 세균속주의 *recA*, *recBC* 유전자 기능과

독립적으로 일어나는 재조합이냐 전위될 유전자의 양 끝에 있는 삽입서열에 매개된 비정통적 재조합(illegitimate recombination)이다.

이 현상은 바로 동일한 내성결정기가 생물학적으로 서로 다른 plasmid에서 발견될 수도 있고 중간전달불가능 plasmid가 중간전달가능한 plasmid의 RTF에 의하여 동원되기도 한다는 것을 설명하며 transposon이 존재하고 전위과정이 있다는 것을 알게되자 과거 임상환자 분리균에서 나타난 내성균주의 내성양상에 관한 수수께끼 같은 복잡한 문제들을 설명할 수 있게 되었다.

한 항균제내성을 결정하는 유전자는 plasmid 유전물질중 아주 작은 부분에 지나지 않는다. plasmid 중에서 가장 잘 연구된 F factor에서 유추하면  $30 \sim 50 \times 10^6$  daltons 크기의 내성 plasmid는 약 50개 유전자산물을 만들 수 있는 분자량이나 중간전달에 필요한 유전자는 약 20개정도이다.

그리고 하나의 효소는 후술하게 되는 바와 같이 구조적으로 비슷한 여러 항균제들을 불활성화할 수도 있고 한 항균제는 여러 종류의 각각 다른 효소들에 의해서도 불활성화 될 수도 있게되어 한 내성균주가 내성을 나타내게 되는 항균제수는 실제로는 많아지게 된다.

이런 현상이 병원에서의 다제내성균에서 일어나고 있다고 판단된다.

환자에서 분리되는 대부분 그람양성과 음성균들은 plasmid를 갖고 있으며 내성 plasmid에 의하여 내성이 결정되는지는 대부분 중간전달시험으로 입증된다.

그러나 항균제내성의 중간전달이 안되는 경우에는

Table 3. Plasmid determined resistance characters and their mechanisms (Joklick, 1980)

Resistance phenotype	Mechanism
Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics (gentamicin, kanamycin, streptomycin)	Modifying enzymes N-acetylation O-nucleotidylation O-phosphorylation Impermeability?
Chloramphenicol	Modifying enzymes(O-acetylation) Impermeability?
Fusidic acid	Not known
$\beta$ -Lactam antibiotics (penicillin, ampicillin, carbenicillin, cephalosporins)	Detoxification-cleavage of $\beta$ -lactam ring ( $\beta$ -lactamases) Impermeability?
Lincomycin-erythromycin	Ribosome bindingsite modification
Metal salts (mercury, cadmium, bismuth)	Chemical reduction (mercury)
Sulfonamides	Impermeability?
Tetracyclines	Impermeability
Trimethoprim	Not known

plasmid DNA복제를 선택적으로 억제하는 물질을 사용하여 내성균으로부터 plasmid를 제거하면 내성표현형이 소실되는 것을 볼 수 있다. 이런 방법으로 *H. influenzae* UB 2811 균주에서 tetracycline 내성이 plasmid에 의해 매개된다는 것을 확인하였다. (Elwell, 1980).

Plasmid가 제거되는 기준은 일반적으로 표현형의 하나 또는 그 이상이 소실되는지의 여부이다.

이 소실현상은 돌연변이에 의한 표현형소실과는 구별하여야 한다. 돌연변이에 의한 유전자기능소실은 가역적인 경우가 많으나(역돌연변이) plasmid에 의한 경우는 그렇지 않다. DNA 염기의 탈락에 의한 돌연변이는 비가역적 표현형 소실이어서 구별하기 어려우나 우선 유전표적이 없어지는 균주가 전집단에서 실수의 몇 %가 된다는 것은 돌연변이에서는 없는 점으로 구별될 수 있다.

이상과 같은 plasmid의 일반적 특성을 염두에 두고 plasmid의 내성결정이 생산한 단백질에 의하여 나타나는 내성의 모습을 대표적인 예를 통하여 알아보기로 한다(Table 3).

### 3. 내성 plasmid에 의한 내성형태

1) Aminoglycoside-Aminocyclitol(AGAC) 변형효소 생산에 의한 내성(Courvalin et al., 1977; Davies, 1980).

병원에서 문제가 되고있는 AGAC 항균제내성의 대부분은 내성균이 plasmid매개로 AGAC 항균제변형효소를 생산하여 나타내는 내성양상으로서 이들 효소는 AGAC항균제구조중의 아미노基(NH<sub>2</sub><sup>-</sup>)를 아세틸화시키거나 수산基(OH<sup>-</sup>)를 인산화 또는 아데닐산화시킨다.

각 효소들도 여러 종류가 있어 아세틸화 효소가 3종류, 인산화 효소가 5종류, 아데닐산화 효소가 4종류가 있음이 알려져 있다. (Table 4).

이들 효소중 어느 효소나 병원에서 현재 사용중인 여러 AGAC항균제들을 기질로 이용할 수 있는 기질범위가 넓은 효소들이다.

따라서 한 효소를 생산하는 세균에서 이 효소는 특정 AGAC항균제에 대한 내성만을 결정하는 것이 아니고 여러 AGAC 항균제들에 대한 내성을 동시에 결정

Table 4. Aminoglycoside-Aminocyclitol Substrates (Neu, 1980b)

Antibiotic	Acetyltransferases (AAC)				Phosphotransferases (APH)				Nucleotidyltransferases (ANT)			
	2'	9'	3	3'	2''	3''	6	5''	2''	4'	3''(a)	9
Kanamycin A	-	+	+	+	(+)	-	-	-	+	+	-	-
Kanamycin B	+	+	+	+	(+)	-	-	-	+	+	-	-
Kanamycin C	+	-	+	+	(+)	-	-	-	+	+	-	-
Tobramycin	+	+	+	-	(+)	-	-	-	+	+	-	-
Dideoxykanamycin B	+	+	+	-	(+)	-	-	-	+	-	-	-
Amikacin	-	+	-	(+)	(+)	-	-	-	-	+	-	-
Gentamicin C <sub>1a</sub>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Gentamicin C <sub>1</sub>	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Sisomicin	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Netilmicin	+	+	(+)	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Neomycin	+	+	+	+	-	-	-	(+)	-	+	-	-
Paramomycin	+	-	+	+	-	-	-	(+)	-	+	-	-
Lividomycin	+	-	+	+	-	-	-	(+)	-	+	-	-
Ribostamycin	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Butirosin	+	+	-	+	-	-	-	(+)	-	+	-	-
Streptomycin	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Spectinomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Apramycin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+; normal substrate, (+); substrate for some forms of the enzyme, and -; non-substrate for enzyme  
 Note; The fact that an antibiotic is a substrate for an enzyme does not necessarily mean that strains containing this enzyme are resistant to this antibiotic

하게 하는 요인이 된다.

AGAC항균제변형효소는 그람양성과 그람음성균에 널리 퍼져 있다. 그러나 그람양성균에서 발견되는 효소는 그람음성균에 있는 효소와 그 종류는 다르지만 AGAC항균제분자의 변형위치는 동일하다.

AGAC내성표현에 미치는 AGAC변형효소의 영향에 관하여서는 *S. aureus*에서 penicillinase나 기타 균종에서 chloramphenicol acetyltransferase와는 달리 명확치 않다.

우선 항균제를 불활성화시킬 것으로 보이지만 실은 그렇게 단순하지만은 않다. 이 변형효소를 생산하는 균주를 항균제와 같이 배양하여도 배양액에 남아 있는 활성형의 항균제농도에 변화가 없기 때문이다. 즉 활성형의 AGAC항균제 존재하에서도 내성균은 성장할 수가 있는 것이다.

이런 현상이 일어날 수 있는 가능성으로는 우선 AGAC항균제내성이 돌연변이기전과 같이 ribosome이 변하여 일어나는것은 아니라는 것이 증명되어 있으므로, 첫째, 항균제가 세포내로 침투하지 못하였거나, 둘째로는 항균제가 세포내로 침투할 때는 변형되었다가 세포밖으로 나올 때는 다시 원상의 활성항균제로 바뀔 가능성이 있는 것이다.

AGAC 변형효소중 현재까지 비교적 자세히 연구되어 온 aminoglycoside 3-N-acetyltransferase, AAC(3)와 aminoglycoside 3'-0-phosphotransferase, APH(3')의 효소에 관한 연구결과에 의하면 효소의 Km치와 항균제내성표현형간에는 강한 상관관계가 있다.

그러나 대부분 AGAC변형효소는 순수정제된 상태에서 그 자세한 역동적 성질이 알려져 있지 않고 있으며 더욱이나 AGAC항균제의 균세포내 이동기전에 관하여 잘 모르고 있기 때문에 항균제가 세포내로 투과되지 않을 가능성과 항균제가 세포내로 이동시에는 불활성화 되었다가 세포밖으로 나올때는 활성형으로 되돌아간다는 가능성을 확인하기란 더욱 복잡한 문제이다.

그러나 AGAC 항균제변형효소가 그람음성균의 外膜과 세포막사이의 periplasmic space내에 대부분 존재하므로 이효소가 항균제가 세포내로 침투하는 길목중 전략적 위치에 놓여 있어 국소적으로 항균제불활성화를 이루어 내성이 나타나는 것으로 추정된다.

Plasmid매개로 생산되는 AGAC항균제 변형효소의 종류를 내성균주로 부터 알아 볼 수 있는 가장 간단한 방법은 내성균주의 항균제 내성표현형을 결정하여 존재하는 효소의 기질이 어떤 항균제들인가를 알아서 효소종류를 추정하는 것이다.

예를들면 gentamicin, tobramycin과 kanamycin에 내

성이고 amikacin, netilmicin과 neomycin에 감수성 균주는 aminoglycoside 2''-O-adenylyltransferase, ANT(2'')에 의한 것이며 neomycin, tobramycin과 amikacin에 내성이고 paromomycin과 gentamicin에 감수성 균주는 aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase, AAC(6')에 기인한 것으로 추정해 보는 것이다.

그러나 이 방법에는 다소의 결함이 있다. 즉 *S. aureus*에서는 aminoglycoside 3'-O-phosphotransferase, APH(3')가 있어 neomycin과 kanamycin에 내성을 나타낸다. 그러나 세균을 파괴하여 얻은 추출물에서는 amikacin을 잘 인산화시키지만 균주자체로 amikacin에 감수성인 경우도 있다.

내성균주의 항균제 내성표현형으로 세균이 생산하는 효소의 종류를 추정하는데 있어 또 다른 문제점으로는 이들 균주가 하나이상의 plasmid들을 가질 수 있고 한 종류이상의 AGAC변형효소를 갖고 있을 수 있다는 점이다.

따라서 여러 AGAC항균제에 대한 내성표현형을 갖고 있는 균주는 하나이상의 AGAC 변형효소가 있을 것으로 추측할 수 있다. 이런 경우에는 각각 효소에 의한 내성표현형이 중첩되어 나타나기 때문에 내성표현형과 효소종류와 관련을 지을 수는 없으며 세균을 파괴하여 얻은 추출물에서 기질이 되는 항균제의 아세틸화, 인산화와 아메닐산화 반응을 각각 검토하여야 할 것이다.

AGAC항균제를 치료제로 선택하여 사용하기 위하여는 감염균의 감수성을 측정하여야 하며 AGAC항균제에 내성이 있으면 그 항균제들의 종류를 결정해야 할 것이다.

변형효소의 대부분은 여러 AGAC항균제에 작용할 수 있으므로 gentamicin에 대한 내성균주가 tobramycin에 감수성일 것이라든지 또는 그 반대의 추측도 할 수 없는데, 이런 현상은 순전히 검체에서 분리된 각 균주가 생산하고 있는 변형효소에 의하여 내성이 결정되기 때문이다.

지금까지 확인된 것으로는 AGAC항균제변형효소 생산은 기본구성적 합성(constitutive synthesis)이며 이 점은 그람양성균에서 erythromycin과 penicillin에 대한 내성이 항균제에 의하여 유도되는 것과는 다른 점이다.

AGAC변형효소의 기원은 확실치 않으나 항균제도입 이전부터 소수의 균들이 갖고 있었던 것으로 보인다. 그리고 효소의 진화가 심하게 진행되었음이 틀림없다.

그 이유는 각각의 항균제를 변형하는데 있어서 동일 반응을 촉매하는 효소중에서 Km치가 서로 다른 여러 효소들이 많기 때문이며 이런 효소들 간에도 현저학적



동질성이 관찰된 적이 없는 것으로 미루어 보아 서로 활성부위는 유사하나 효소단백질 자체의 아미노산 서열에 심한 차이가 있을 것으로 추측되기 때문이다.

2)  $\beta$ -lactamase에 의한 penicillin과 cephalosporin 계통 항균제에 대한 내성

Penicillin 계통과 cephalosporin 계통의 항균제는 효소에 의하여 파괴되어 항균효과가 소실된다는 것은 1940년 Abraham과 Chain이 *E. coli* 추출물에서 penicillinase가 있음을 확인하면서 부디 알려진 현상이다.

이 효소들은 그 후  $\beta$ -lactamase로 통칭되는 효소집단으로 불리우게 되었다. 그 이유는 이들 효소중에 penicillin을 우선적으로 잘 분해하는 penicillinase(PCase)형외에도 cephalosporin계통을 더 잘 분해하는 cephalosporinase(CSase)와 이 두 계통의 항균제를 모두 잘 분해할 수 있는 효소들도 있었으므로 두 항균제의 공통점인  $\beta$ -lactam환을 분해하는 효소로 명명하였기 때문이다.

$\beta$ -lactamase 활성을 관장하는 유전자는 세균 염색체 상 또는 plasmid 어느 곳에나 존재할 수 있어 유전자 起源이 plasmid인지 염색체 인지 알 수 없다.

염색체로 매개생산되는  $\beta$ -lactamase는 (CSase)형과 (PCase)형이 모두 있으며 이들은  $\beta$ -lactam 화합물, 세포막 구성물질,  $\beta$ -lactamase 효소억제제등의 존재하에 유도합성되거나 기본구성분(constitutive)으로 합성되며 plasmid 매개로 합성되는  $\beta$ -lactamase는 대개 PCase형으로서 기본구성분으로 생산된다.

*S. aureus*와 *Bacillus*에서의  $\beta$ -lactamase는 체외효소로서 세균체외로 유출되어 세균주위의 penicillin과 cephalosporin 계통 항균제를 파괴함으로써 세균이 내성을 띄게 된다.

모든 그람음성균은 그 구실이 확실치 않으나 앞에서 지적한 바와 같이 소량의  $\beta$ -lactamase를 생산하며, 따라서  $\beta$ -lactamase 생산을 매개하는 plasmid를 갖고 있는 그람음성균은 항균제를 파괴할 효소를 한 종류이상 갖고 있게 된다. 그람음성균에서의  $\beta$ -lactamase는 AGAC 변형효소의 위치와 같이 periplasmic space내에 위치하고 있으며 이 효소생산을 매개하는 plasmid를 내성균주에서 제거하면 세균은 감수성균주가 된다.

그러나 같은 plasmid라도 다른 균종내에 있거나 동일균종의 다른 균주내에 있을 때에는 이 각 균종과 균주에 대한 특정  $\beta$ -lactam항균제의 최저발육저지농도가 크게 달라진다. 따라서 그람음성균에서의  $\beta$ -lactamase에 의한 내성은 AGAC변형효소에서와 마찬가지로 여

러 요인이 관계한다.

즉 생산되는 효소의 양, 여러  $\beta$ -lactam 항균제와의 친화력( $km$ 치), 가수분해속도( $V_{max}$ ) 및 세균에서의 효소위치, 해당  $\beta$ -lactam 항균제 종류등의 요인들로서 여기에 또  $\beta$ -lactam 수용체와 항균제간의 친화력, 세포내막까지의 항균제 이동성과 세포외막의 内外에 도달 가능한 항균제농도등이 고려되어야 하는 대단한 복잡성을 띤다.

$\beta$ -lactamase에 관한 연구는 최근에 들어서야 연구하기 시작한 정도이며 그동안 여러 방법으로 분류되어 왔으나 최근에는 효소의 기질像과 효소억제제에 대한 반응유무, 等電點(isoelectric point), 분자량등으로 분류하려는 시도가 이루어지고 있다.

여기서는 그중 하나인 modified Richmond classification(Table 5)만 소개하기로 한다.

3)  $\beta$ -lactamase효소억제제와 다제내성해결의 가능성

$\beta$ -lactamase 생산으로 표현되는 내성문제를 해결코자  $\beta$ -lactamase에 가수분해가 되지 않는  $\beta$ -lactam 항균제가 개발되었다. 반합성제제로서 methicillin, isoxazoyl penicillin 계통의 oxacillin과 cloxacillin, nafcillin 등이 이러한 시도의 산물이다.

이들은 *S. aureus*와 *Bacillus*에서 plasmid로 매개생산되는 PCase활성  $\beta$ -lactamase의 경쟁적 효소억제제이며 *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*에서 염색체매개 생산되는 CSase 활성  $\beta$ -lactamase에 대해서도 경쟁적 효소억제제로서 작용하나 前者의 경우에서보다는 그 작용이 약하다.

또한 *Streptomyces olivaceus* 배양액에서 분리된 bicyclic  $\beta$ -lactam 화합물인 olivanic acid도 thienamycin과 화학적으로 유사한 물질로서  $\beta$ -lactamase 효소억제효과가 있어  $\beta$ -lactamase에 파괴되는 항균제와 병용하면 상승효과가 있어 강력한 산균제가 된다고 한다.

또한 cephalosporin과 cephamycin C를 생산하는 *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27046의 대사산물중에서도 bicyclic  $\beta$ -lactam 화합물이면서 대부분의  $\beta$ -lactamase를 비가역적으로 억제하는 clavulanic acid가 발견되었다.

Clavulanic acid에 의해서 활성이 가장 잘 억제되는  $\beta$ -lactamase로는 *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *S. aureus* 등의 세균에 있어서 aminopenicillin 계통에 대한 내성을 부여하게 되는 가장 흔한 TEM, (Richmond type III) OXA형 (Richmond type I)의  $\beta$ -lactamase와 *B. fragilis*에서 염색체매개로 생산되는  $\beta$ -lactamase(Richmond type VI) 등이 있으나

**Table 5.** Modified Richmond classification of  $\beta$ -lactamase (Neu, 1980b)

Type I.	Enzymes active principally against cephalosporins, inhibited by isoxazolyl penicillins and carbenicillin, but not by clavulanic acid. Molecular weight=25,000~30,000 PROFILE: Pen 100, Amp 100, Carb 0, Clox 0, Cer 8,000 Found in: <i>Enterobacter</i> , indole-positive <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i>
Type II.	Enzymes active against penicillins inhibited by isoxazolyl penicillins but not by carbenicillin, inhibited by clavulanic acid. Molecular weight=25,000~30,000 PROFILE: Pen 100, Amp 150, Carb 40, Clox 0, Cer 10 Found in: <i>Proteus mirabilis</i> , <i>E. coli</i>
Type III.	Enzymes that equally hydrolyze penicillins and cephalosporins, inhibited by p-CMB, isoxazolyl penicillins, low activity against carbenicillin, inhibited by clavulanic acid. Molecular weight=25,000~30,000 PROFILE: Pen 100, Amp 180, Carb 10, Clox 0, Cer 150 Found in: <i>E. coli</i> , R factor mediated most common enzyme in nature, <i>Pseudomonas</i> and <i>Haemophilus</i>
Type IV.	Enzymes equally hydrolyze penicillins and cephalosporins, resistant to inhibition by isoxazolyl penicillins and carbenicillin, inhibited by clavulanic acid. Molecular weight=25,000 PROFILE: Pen 100, Amp 150, Carb 50, Clox 20, Cer 70 Found in: <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>
Type V.	Equally hydrolyze penicillins and cephalosporins, hydrolyze isoxazolyl penicillins better than cephalosporins, inhibited by clavulanic acid. PROFILE: Pen 100, Amp 150, Carb 50, Clox 20 Cer 70 Found in: <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> (both plasmid mediated), <i>Pseudomonas</i>
Type VI.	Hydrolyze cephalosporins better than penicillins. Inhibited by cloxacillin, carbenicillin, cefamandole but not cefoxitin. Molecular weight=29,000~31,000 PROFILE: Pen 3, Amp 1.5, Car 0.5, Cer 100 Found in: <i>Bacteroides</i>

clavulanic acid는 그람음성균의 열색체 매개성 CSase 형에 대하여는 억제 효과가 적다.

Clavulanic acid는 penicillin이나 cephalosporin과 병용하면  $\beta$ -lactamase생산균에 대한 항균제의 효과를 현저히 증가시키며 특히 광역 살균력을 갖는 penicillin계통 항균제와 함께 사용하면 amoxicillin에 내성인 *H. influenzae*나 *N. gonorrhoeae*를 포함하여  $\beta$ -lactamase를 생산하는 그람음성균과 penicillin에 내성인 *S. aureus*에 대하여 탁월한 효과를 보여준다.

Amoxicillin 단독투여로 치료되지 않는 실험적 감염증에서도 clavulanic acid의 병용으로 잘 치료됨이 보고되었고 사람이나 동물에 clavulanic acid(Augmentin =BRL 25000)를 경구로 투여하면 신속한 흡수가 이루어져 amoxicillin과 비슷한 혈중농도 양상을 보이는 점으로 보아 앞으로 항균요법에 널리 사용될 것으로 여겨진다.

6-desamino-penicillin sulfone, CP-45899 등도 plasmid매개 TEM, OXA형의  $\beta$ -lactamase에 대한 탁월한 비가역적 효소억제제이나 intact한 내성세균에서는 ampicillin의 항균작용을 뚜렷이 증가시키지는 못하는 것으로 밝혀졌다.

이 외에도 9- $\beta$ -bromopenicillanic acid가 알카리에서 epimerize하여 생성된 6- $\beta$ -bromo 화합물을 비롯하여 6-chloropenicillanic acid sulfone도  $\beta$ -lactamase를 불활성화하는 효소억제제로 알려져 있다.

$\beta$ -lactam 구조를 갖지 않는 억제제로서는 *p*-chloromercuribenzoate(pCMB), Iodine, Sodium과 EDTA가 알려져 있다.

그리고 최근 새로 개발된 cephalosporin계통의 항균제로서 강력한 CSase형  $\beta$ -lactamase 억제제로는 cefotaxime, 1-oxacephalosporin, ceftizoxime, cefoxitin C=cephamycin) 등은 *C. freundii*, *E. cloacea*, *P. mor-*

*ganii*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *Pseudomonas* 등에서 생산되는 CSase를 억제하여 광역 살균범위를 갖는다. (Neu, 1980a; Sutherland, 1980)

이들은 PCase로도 파괴되지 않으며 clavulanic acid 나 penicillanic acid sulfone으로 억제되지 않는  $\beta$ -lactamase의 대부분도 억제할 수 없게되어 이들 cephalosporin 계통항균제의 등장은 다제내성문제를 해결할 가능성이 있는 새로운 시대를 열게될 것 같다.

4) Chloramphenicol acetyltransferase에 의한 내성

Chloramphenicol 내성균주는 그람양성균과 그람음성균에서 모두 발견된다. 1960년대초에는 환자에서 분리되는 *S. aureus*의 상당수가 이 효소를 생성하는 내성균주였고 1960년대 말에는 chloramphenicol 내성인 *S. typhi*가 분리되었으며 1970년대에는 내성 *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*가 세계 각국에서 보고되었다.

Chloramphenicol에 대한 내성은 돌연변이로 인하여 chloramphenicol이 그 작용부위인 ribosome에 도달하지 못하는 내성형태도 있으나 대부분은 plasmid가 매개하

는 chloramphenicol acetyltransferase 효소로 항균제가 불활성화됨으로써 내성이 표현된다. (Neu, 1980b).

효소의 '작용을 받은 chloramphenicol의 O-acetoxy' 유도체는 50S ribosome에 부착할 수 없으며 따라서 항균작용기전인 단백질합성억제가 일어나지 않는다.

*S. aureus*, Enterobacteriaceae와 *Pseudomonas*에 있어서 chloramphenicol acetyltransferase는 내성 plasmid로 매개되어 생산된다.

그람양성균에서는 chloramphenicol acetyltransferase가 유도합성되는 것이 보통이나 그람음성균에서는 기본구성적(constitutive)합성이 이루어진다.

이 효소는 네개의 subunit로 구성된 효소로 *S. aureus*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*에 있는  $\beta$ -lactamase나 AGAC 변형효소와는 달리 세포원형질내에 존재한다.

5) Tetracycline에 대한 plasmid매개내성

여타 항균제에 대한 내성 plasmid를 갖고 있는 그람양성 및 그람음성균에서 tetracycline에 대한 내성은 흔히 발견된다. 그 이유는 tetracycline 내성결정기가 내성전달인자 (Fig. 1)내에 존재하기 때문이다. plasmid로 매개되어 tetracycline에 대하여 내성인 균주세포내에는 감수성균주에 비하여 tetracycline이 축적되지 않는다는 것이 밝혀져 있어 내성균은 능동적 항균제 섭취가 감소하였거나 세균세포내로 들어온 항균제를 세포밖으로 계속 피내는 기전이 작동하는 것으로 보이나 그 기전은 정확하게 알려져 있지 않다.

III. 관용(Tolerance): *S. aureus*에서의 새로운 내성형태

*S. aureus*가 penicillin과 cephalosporin과 같은 살균적 항균제에 대하여 내성을 나타내게 되는 기전에는 이미 앞에서 기술한 plasmid 매개로 생산되는  $\beta$ -lactamase에 의한 내성과 methicillin에 대한 내성외에 관용이라는 내성형태가 있다(Sabath, 1979).

앞의 두 기전의 내성과 관용이 다른 점은 관용균주에서는 살균적으로 작용하는 penicillin과 cephalosporin 등에 대한 최저발육저지농도가 낮으나 최저살균농도가 높다는 사실이다.

살균작용이 있는 항균제로서 37°C에서 24시간 배양하여 검사하였을 경우 최저살균농도와 최저발육저지농도사이에는 대개 2배이하의 농도차이가 있는 것이 보통이나 이 관용균주에서는 32배이상의 차이를 보이며 어떤 균주는 1,000배의 차이를 보이기도 하여 살균적

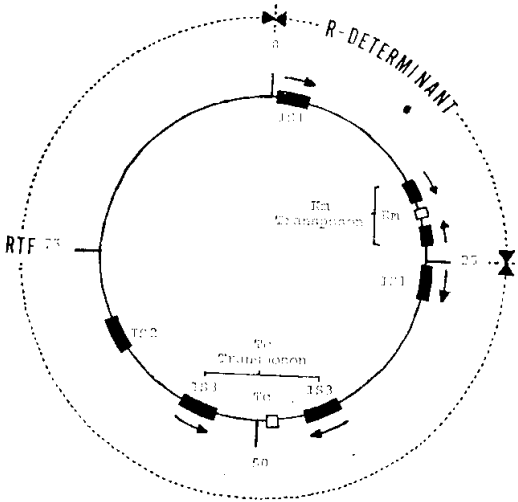


Fig. 1. Map of the R factor R6-5. The coordinates (0, 25, 50, 75) are distances in kilobases. The R determinant carrying the kanamycin resistance (Km) gene is bounded by 2 direct repeats of IS1; a copy of IS2 is present in the RTF region. A tetracycline resistance (Tc) transposon, bounded by reverse repeats of IS3, is also inserted in the RTF region. Km is itself part of a transposon; the inverted repeats that bound it have not been identified with any of the known IS elements(Jawetz, et al., 1978).

항균제가 靜菌性 抗菌劑인 것처럼 보이게 되는 내성 형태이다.

이 새로운 형태의 내성이 보고된 *S. aureus*는 대부분 중증 감염인 골수염, 폐렴, 아급성심내막염등의 환자에서 분리된 것들로서 충분한 항균제를 투여하여도 치료되지 않는 경우에서 다시 조사하여 발견된 내성형태이다.

관용균주는 비관용균주와 성장속도, 형태적 및 생화학적 특성이나 phage형으로 구별되지 않는다.

한 관용균주중에서는 전체균주중 약 7%가 methicillin에 내성을 보였으며 대부분 관용균주는 세포벽에 작용하여 항균작용하는 항균제로서 cycloserine을 제외한 cephalosporin계통 항균제와 vancomycin에도 교차관용이 있다는 것이 것이 보고 되었고 이들 세균은 自家融解 활성(autolytic activity)이 저하되어 있음이 알려졌다.

이들 균주들에서는 고농도 항균제에서의 살균효과가 중정도 농도에서 보다 떨어지는 Eagle효과 혹은 역설적 효과가 나타나는 경향이 있으며 이 특성들은 4°C에서 균주를 오래 보관하면 점차 소실되는 불안정성이 있다.

관용현상은  $\beta$ -lactamase를 생산하지 않는 내성으로서 아직 기전은 잘 알려져 있지 않으나 이 특성이 불안정하다는 점에서 plasmid매개 가능성을 지적하는 사람도 있다.

미국 일부 병원에서는 감염증환자에서 분리되는 *S. aureus*균주중에서 2% 혹은 27~40%가 관용균주라는 다양한 빈도의 보고가 있으나 이런 내성 형태는 Kirby-Bauer test와 같은 정성적 감수성 검사법을 시행하는 우리나라 대개의 병원에서는 발견될 수 없는 내성형태라 하겠으며 새로운 항균제개발로 새로운 내성형태가 계속 나타날 수 있다는 것을 의미한다고 하겠다.

#### IV. 우리나라의 항균제 내성실태와 항균제 도태압력하에서 내성균주의 운명

우리나라에서 중요한 항균제내성문제는 항결핵제내성 결핵균과 다제내성인 그람음성세균일 것이다.

원발성 폐결핵환자에서 분리균의 24%가 일차 항결핵제에 내성이며 항결핵제를 복용한 적이 있는 환자에서의 분리균중 70%가 한 종류이상의 일차 항결핵제에 내성이라(金成鎭 등, 1974)하며 isoniazid, PAS, streptomycin 세 항균제에 대한 다제내성균도 분리균의 5~19%를 차지한다고 하며 isoniazid에 대한 내성균주가 가장 많다고 한다.

한달 이상 항결핵제치료를 받은 자에서 분리되는 균

중에는 23.1~28.8%가 세가지 일차 항결핵제에 다제내성이며 X-선상 병소분류법에 의하여 병소의 정도가 중증인 환자에서 다제내성균이 훨씬 많다(金成鎭 등, 1974; 吳重根, 1975; 陳炳洵, 1975; Kim et al., 1976)는 것은 돌연변이에 의하여 나타나는 것으로 알려진 내성결핵균을 이차 항결핵제의 항균제로 병용치료함에 있어서 막연한 항균제선택이 어떤 내성문제를 결과적으로 초래하게 되었는지 참고하여야 할 좋은 교훈이 될 것이다.

국내의 임상검사실과 연구자의 보고에 의하면 병원내 감염에 문제가 되고 있는 각종 그람음성세균간에 항균제에 대한 내성이 높아져 가고 있다고 한다.

즉 *E. coli* 중에서는 tetracycline, streptomycin, ampicillin 등에 대한 감수성균주를 찾아보기가 점점 힘들어지고 있고 kanamycin과 gentamicin 등과 같은 강력한 AGAC항균제에 대해서도 내성인 균주가 분리균주의 과반수에 육박하고 있으며 이런 사실은 *Proteus*, *Pseudomonas*에서도 확인되고 있다(박기영 등, 1974; 朴承威, 1969, 1970, 1973; 장우현 등, 1969, 1973; 차창용, 1972, 1975ab).

그리고 병원입원환자의 대변에서 분리되는 *E. coli*의 70~80%가 두가지 종류이상의 항균제에 대한 다제내성균주이며 조사한 전항균제에 대한 내성균주도 상당수에 달한다(Table 6, 7, 8, 9; 李光浩 등, 1980).

우리나라에서 분리되는 *Shigella*균주의 80~95%가 이미 chloramphenicol, tetracycline, streptomycin, sulfisomidine에는 고도다제내성을 보이며(朴在文 등, 1977; Ryu et al., 1972, 1973, 1974b; Moon, 1980), ampicillin, co-trimoxazole에 대한 내성균주(정윤섭 등 1980)는 물론 국내에 현존하는 모든 항균제에 대해 다제내성을 보이는 균주도 분리된다고 한다(全燕基, 1979).

우리나라의 *Salmonella*는 다행히 chloramphenicol에 대한 내성균주가 적으나 이 균종에서도 두 항균제 이상에 대한 다제내성 균주가 70%에 달한다(金英子 등, 1972, 1973; 朴在文 등, 1977; 吳賢秀, 1976; Ryu et al., 1974).

그람음성균은 다수의 내성 plasmid를 가질 수 있고, 한 plasmid가 적어도 서로 다른 10종이상의 항균제에 대한 내성을 결정할 수 있는 구조유전자를 가질 수 있으며, 한가지 내성결정기가 만드는 단백질산물은 특히  $\beta$ -lactamase와 AGAC 변형효소와 같이 여러 항균제에 대한 내성을 동시에 발현시켜 다제내성을 갖게된다는 것이 이론상의 문제가 아닌 우리의 심각한 내성실태라 하겠다.

내성균주가 생태계에서 어떤 운명을 가질 것인가 하는 것은 그 생태계에 작용하고 있는 항균제의 도태압력에 크게 영향을 받는다. 내성돌연변이균주는 감수성균주에 비하여 생존경쟁에 불리한 점을 대개 갖고 있다고 이미 앞에서 지적한 바 있다. 만약 그렇지 않다면 돌연변이균주는 일정한 세균총내에서 증가하여 역돌연변이가 일어나지 않는 한 원래의 감수성균주를 완전히 제치고 주세균종이 될 것이다.

또한 돌연변이자체가 세균성장 에 미치는 영향이 중립적이면서 돌연변이율과 역돌연변이율이 같다면 내성돌연변이균주가 50%, 감수성균주가 50%인 상태에 도달하게 될 것이다.

그러나 실제로 돌연변이균주에 대해서는 약간의 도태압력이 가해지고 있는 것으로 추측된다.

Plasmid매개 내성균주의 생태적 조건에 대해서도 이와 비슷하게 설명할 수 있겠다.

자연상태에서도 내성 plasmid가 쉽게 균간전달이 되리라 추측할지도 모르나 실제 시험관내 실험만으로도 Plasmid를 받는 균은 1%미만이며 인체장내에서의 실험(Anderson et al., 1973ab)을 종합해 보면 자연상태에서 일어나는 균간전달은 쉽게 일어나는 현상이 아님을 알 수 있다.

즉 항균제투여 없이도 생태계내에서 균간전달이 일어났다는 보고가 많기는 하며 생체표면과 노내에서도 일어나고, 생체의외 흡속이나 水中에서도 일어난다는 보고도 있기는 하나 이런 균간전달은 시험관내에서 보다는 더 드문 빈도로 일어나는 사건이다.

생체의 정상서식균은 실제 plasmid의 균간전달을 방해하는 것으로 추측된다. 장내에서는 내성 plasmid가 전달되려던 우선 plasmid를 받을 균이 장내에 서식할 수 있어야 한다.

F factor나 내성인자의 접합에 관한 실험보고(Burman, 1977)에 의하면 혐기성 조건, 낮은 수소이온농도, 정상인체장내에 있는 휘발성 지방산의 농도등은 접합을 억제하는 효과가 있다는 것이다.

따라서 생태계관내는 시험관내와는 달리 내성 plasmid의 균간전달이 잘 일어나지 않는 조건들이 있으며, 이 조건들은 장관내에 있는 정상서식균의 대사활동임을 알 수 있다.

그러나 항균제를 투여하여 장관내의 정상서식균에 도태압력을 가하면 상황은 달라진다. 즉 마우스에서는 streptomycin을 단 한번 투여하여도 장내 정상서식균의 수는 상당히 줄어 들게 되며 이에 따라 장관내 조건이 많이 달라지게 되는데 pH는 평균 0.5가 증가하고 Eh는 정상 -200mV의 환원상태에서 +200mV 정

도의 산화상태로까지 변한다고 하며 휘발성 지방산은 유효정균농도가 0.3에서 0.02로 떨어진다는 보고도 있다.

이런 변화는 접합에 불리한 상태를 유리한 상태로 바꾸어 놓은 것으로 해석되며 이런 조건을 시험관내에서 재현하면 내성 plasmid의 균간전달이 100배 증가한다고 한다.

여기서도 우리는 항균제의 도태압력의 힘을 짐작할 수 있겠다.

세균이 균간전달이나 그 외의 내성기전으로 내성을 갖게되면 그 다음 항균제의 도태압력이 없는 상황에서는 어떻게 될 것인가?

이런 문제는 항균제의 도태압력이 심한 병원환경에서 분리한 균주와 항균제의 도태압력이 적은 것으로 추정되는 정상 건강인에서 분리한 균주의 항균제내성

**Table 6.** Resistance to antimicrobial drugs of *E. coli* of human origin (Seol, 1977)

Drug	Resistant strains isolated from:			
	Patients (200) <sup>a</sup>	Doctors (200)	Students (265)	Total (665)
CM	135(67.5) <sup>b</sup>	13( 6.5)	28(10.6)	176(26.5)
TC	152(76.0)	56(28.0)	67(25.3)	275(41.4)
SM	115(57.5)	27(13.5)	49(18.5)	191(28.7)
SA	141(70.5)	37(18.5)	50(18.9)	228(34.3)
AP	134(67.0)	16( 8.0)	18( 6.8)	168(25.3)
KM	54(27.0)	5( 2.5)	4( 1.5)	63( 9.5)
NA	5( 2.5)	0	3( 1.1)	8( 1.2)

a: No. of strains tested.

b: Percent of resistant strains in parentheses.

**Table 7.** Multiple drug resistance of *E. coli* of human origin (Seol, 1977)

Resistant to	No. of strains isolated from:			
	Patients	Doctors	Students	Total
6 drugs	35(17.5) <sup>a</sup>	3( 1.5)	4( 1.5)	42( 6.3)
5	70(35.0)	7( 3.5)	10( 3.8)	87(13.1)
4	29(14.5)	6( 3.0)	14( 5.3)	49(7.4)
3	13( 6.5)	11( 5.5)	13( 4.9)	37(5.6)
2	1( 0.5)	12( 6.0)	14( 5.3)	27(4.1)
1	12( 6.0)	20(10.0)	19( 7.2)	51(7.7)
0	40(20.0)	141(70.5)	191(72.1)	372(55.9)
Total	200	200	265	665

a: Percent of resistant strains in parentheses.

**Table 8.** Carriage of drug-resistant *E. coli* in stool (Seol, 1977)

Strain resistant to	No of persons carrying one or more resistant <i>E. coli</i> <sup>a</sup> among:			
	Patients (40) <sup>b</sup>	Doctors (40)	Students (53)	Total (133)
6 drugs	12	3	1	16
5	25	4	5	34
4	15	3	6	24
3	6	9	5	20
2	1	8	8	17
1	6	11	8	25
0	4	20	28	52

a: Five strains were selected at random cultures of each person.

b: No. of persons tested in parentheses.

을 비교, 검토하여 보면 생태계에서 내성균주의 운명에 관한 간접적인 일면을 관찰할 수 있을 것이다.

동일병원에 근무하는 의사나 출입을 자주하는 의과 대학생에서보다 병원입원환자의 대변에서 분리한 *E. coli* 중에서 개개 항균제에 대한 내성균주수나 다제내

성을 보이는 균주수와 다제내성의 항균제수가 훨씬 많으며 (Table 6, 7, 8) 일반 건강인에서는 내성균주가 많지 않고 (河大有, 1970) 더욱이나 무의촌 주민의 정상 서식균에서는 훨씬 적다 (Table 9, 10) (金翼祥 등, 1977, 1978; 李光浩 등, 1980; 張友鉉 등, 1977, 1979; Chang et al., 1980)는 사실은 내성균주를 유발하기 위해서 뿐만 아니라 생태계에 내성균주가 계속 존재하기 위하여는 항균제의 도태압력이 필요하다는 것을 시사하고 있다.

이런 현상은 역학적으로 보아 중요한 사실인데 그 이유는 내성균주가 항균제에 의하여 선택적으로 생존해 택을 받지 못하게 되는 경우에는 자연계내에서 희석되어 사라지 갈 가능성이 있기 때문이다.

그러나 발육이 대단히 좋은 *E. coli* 같은 균에 내성 plasmid가 확실하게 정착하는 경우도 생각할 수 있으며 이런 균에 들어간 내성 plasmid는 숙주인 세균과 같이 오랫동안 생존하게 될 것이다.

현대의학에서 가장 강력한 치료무기로 개발된 항균제가 우리를 늘 괴롭혀온 사실은 새항균제가 도입되면 곧 이 항균제에 대한 내성균이 나타나고 이 내성이 빨리 퍼져 나가면서 한 항균제에 대하여 내성을 획득한 균

**Table 9.** Comparison of multiple resistance pattern (Chang et al., 1980)

Combination of antimicrobial agents	Resistance incidence(%)					
	<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	SNUH	Rural	SNUH	Rural	SNUH	Rural
Am, Tc, Gm, Sm, Km	2.5		23.8		7.5	
Am, Tc, Sm, Km	20		14.3		9.0	
Am, Tc, Sm, Ct	2.5					
Am, Tc, Sm, Cx	2.5					
Am, Tc, Sm	25				3.0	
Tc, Sm, Cx	2.5					
Tc, Sm, Km	2.5					
Am, Tc	5					
Tc, Sm	7.5	7.5		4	1.5	
Am, Sm		2.5			1.5	
Am, Cx		2.5			1.5	
Gm, Sm	2.5					
Km, Sm			4.8			
Am, Ct		2.5				
Total incidence of resistant strains(%)	72.5	15	42.8	4	23.9	0

Am, Ampicillin; Tc, tetracycline; Gm, gentamicin; Sm, streptomycin; Km, kanamycin; Cx, cephalixin; Ct, co-trimoxazole.

**Table 10.** Multiple resistance pattern of Enterococci(李光浩 등, 1980)

Combination of antimicrobial agents	SNUH(%)	Rural (%)
TC,EM	6.7	0
TC,EM,CT	3.3	0
TC,CT	3.3	0
Total incidence of multiply resistant strains	13.3	0

주가 여러 항균제에 대한 내성을 점차 축적하여 드디어는 다제내성균이 되어간다는 것이다.

병원환경에서는 그람음성다제내성균이 놀랄 정도로 많은데 그 이유는 항균제의 도태압력하에서 내성결정기가 전위기전으로 축적되고 접합과 같은 효율적인 plasmid 전달기전과 연결된 탓이다.

이런 사건은 사람에게 있어서 세균에 의한 전염병이 유행하듯이 세균에있어서(Fig. 2) 다제내성 plasmid에 의한 전염으로 생각할 수 있으며 이러한 transposon들, 혹은 더 친밀한 용어로서, 내성인자는 병원성 세균과 인간사회집단내의 정상서식균사이를 서로 왔다 갔다한다고 보겠다.

병원내 기회감염균이 고도의 다제내성을 나타내고 있는 것은 상기한 기전에 따라 발현되었음을 국내외의 여러 보고를 통하여 짐작할 수 있겠다. 그리고 더욱 새로운 문제로 최근의 외국보고는 *H. influenzae*와 *N. gonorrhoeae*에서 내성 plasmid가 나타나고 있다고 하는 것이다.

1974년 이전에 발표된 보고들에 의하면 이들 균주들은 ampicillin 5μg/ml 이상에서 내성을 보인 균주는 하나도 없었으며 따라서 ampicillin에 대해 본질적 감수성이 있는 균종으로 알려져 왔으나, *H. influenzae*에서 ampicillin, tetracycline, chloramphenicol, kanamycin에 내성인 균주가 순차적으로 분리 보고되었으며 더구나 이 내성이 내성 plasmid로 매개됨이 보고되고 있다.

지금까지 plasmid에 의한 내성획득은 *S. aureus*, 장내세균에 의한 감염증과 병원내감염증 치료에 심각한 문제가 되고 있는 것으로만 인식되어 왔음이 사실이다.

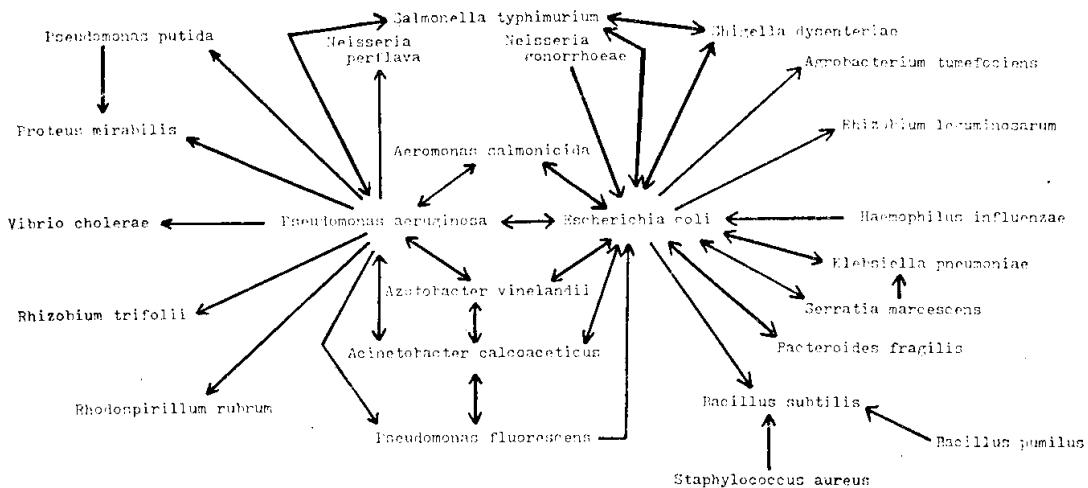
그리고 *N. gonorrhoeae*나 *H. influenzae*에서 plasmid 매개 내성이 출현했다는 것이나, *S. pneumoniae*에서 plasmid 매개되는 내성이 있을 가능성이 있다는 보고들이 몰고 올 결과를 예측하기에는 아직 이른 감이 있다.

그러나 plasmid에 의한 내성획득은 앞으로도 감염성 질환을 치료하는 방향을 결정하는 데에 계속 중요한 영향을 미치리라 예측된다.

맺 음 말

무의촌 지역에서 근무한 경험이 있는 의사로부터 그곳에서는 수술후 창상감염이 적고, 있더라도 대도시 큰 종합병원에서는 효력이 적다고 사용을 기피하던 항균제를 사용했을때 창상감염이 놀랄 정도로 잘 치유된다는 이야기를 종종 듣는다.

그리고 종합병원에서 처음 사용하기 시작할 당시에는



**Fig. 2** Flow of plasmids among organisms by DNA-mediated transformation or conjugation. The arrows indicate the flow of genetic information from donor to recipient (Joklick, 1980).

기막힌 효력을 자랑하던 항균제들이 그 위력이 차차 떨어져 가고 있음을 개개 환자 치료에서 느끼며 낙담하는 의사를 자주 본다.

이런 사실은 강한 항균제의 도태압력하에의 병원내에서 사라질 줄 모르는 그람음성균의 다제내성이 중요한 문제라는 것을 단적으로 지적하는 것이라 할 수 있겠다.

1979년 미국 Boston에서 개최된 11차 International Congress of Chemotherapy와 19차 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy에서 발표된 약 1,000편의 논문(Current Chemotherapy and Infectious Disease Vol. 1, 2, published by American Society for Microbiologist)을 일별해 보면 AGAC 항균제가 청신경과 신장에 미치는 독성문제를 해결하려는 노력이 많음을 알 수 있었고 CSase 활성인  $\beta$ -lactamase 효소억제제를 개발하여  $\beta$ -lactamase를 생산하는 그람음성다제내성균을 겨냥하여 병원내 감염문제를 해결코자 노력하여 강력한 Cephalosporin 계통 항균제로 Cefotaxime, Cefoxitin, 1-Oxacephalosporin을 개발하기에 이른 것으로 보인다. 또한 clavulanic acid로 PCase효소를 억제하여 penicillin과 cephalosporin 항균제를 보호하려는 것과  $\beta$ -lactamase와 plasmid에 관하여 분자생물학적 연구가 진행되고 있음을 알 수 있다. 특히 뇨도감염에 사용되고 있는 항균제로서 cinoxacin이 내성 plasmid의 균간전달을 억제하는 물질임을 보고한 연구결과도 눈에 띄인다.

이러한 노력들은 다제내성균에 의한 감염문제를 해결해 줄 방법들로 보이나 지금은 싸고 안전하게 치료될 수 있었던 감염증이 점차 좀 더 비싼 항균제에 의하여 치료되어야 할 것이라는 것을 의미한다.

임상적으로 이용할 수 있는 plasmid의 균간전달억제제가 개발되기까지는 우리는 환자에게 투여되는 어떤 항균제도 필연적으로는 내성균을 확산케한다는 생물학적 준칙을 명심해야 할 것으로 보인다.

현재 문제가 되고 있는 그람음성다제내성균은 환자의 치료도중에 생긴 부산물이며 우리 자신이 만들었다고 하여도 과언이 아니다.

그리고 이 다제내성균은 항균제를 계속 사용해야 한다는 사실때문에 병원내에서 사라지지 않는다는 것을 주목할 필요가 있다. 더구나 막연히 항균제투여로 감염을 예방하려는 시도는 다시 한번 검토하여야 할 것으로 생각된다. 지금까지 수행되어왔던 항균제에 의한 감염예방의 성적을 보면 항균제 투여 목적에 따라 기대했던 효과가 달성되기도 하였고 혹은 실패하기도 하였다는 것이다.

즉 항균제투여 목적이 단일균의 침입을 예방하기 위하여 이균에 아주 유효한 항균제를 투여한 경우, 예를 들어 연쇄구균에 의한 감염으로 咽頭炎, 扁桃炎, 猩紅熱, 또는 임질, 잠복성매독, 이질, 장티푸스, 요도염의 재발등과 같은 경우에는 예방목적이 성공적이었으나(그러나 이질과 장티푸스균과 기타 여러균의 내성균 주증가에는 주목해야 할 것임) 환자내부와 외부 환경에 존재하는 모든 균이 환자신체내에 들어오는 것을 억제하려는 목적일 때, 즉 혼수상태나 선택적 수술환자에서 폐렴을 예방하기 위한 목적이거나 홍역, 백일해, 소아마비, 수두와 같은 virus 감염증, 면역상태가 억제된 환자에서 합병증을 예방하기 위하여 항균제를 투여한 경우에는 항균제를 투여하지 않은 환자에서 보다 감염율이 훨씬 높으며, 분리되는 균도 정상서식균을 제치고 들어오는 *C. difficile*, *Candida*를 비롯한 眞菌, 그리고 다제내성균이라는 사실이다. 이런 경우에는 투약하는 목적도 달성되지 않을 뿐 아니라 다제내성균만 제조하게 될 것임으로 현재에도 이런 항균제 사용례가 있는지 다시 한번 생각해 볼 일이라 하겠다. 현대 의학에서 상당히 중요한 위치를 차지하는 항균제를 자체 개발하지 못하고 내성문제를 해결하기 위하여 외국에 의존하여 결과적으로 막대한 금액을 외국제약회사에 항균제개발비로 지불하지 않을 수 없는 우리나라의 내성실태가 국가경제에 끼칠 영향을 신중하게 고려하여야겠고 이 문제를 우리사회전체의 문제로 인식하고 이를 해결하기 위하여 다각적인 연구가 빠른 시일내에 수행될 수 있도록 뒷받침이 요망되는 바이다.

## —ABSTRACT—

### Mechanism of Antimicrobial Resistance

Woo Hyun Chang and Kwang Ho Rhee

Department of Microbiology, College of Medicine  
Seoul National University

Besides the benefits of antimicrobial agents in the control of infectious diseases, widespread and prolonged use of antimicrobial agents has brought out both the increase of drug-resistant strains in a community and the profound changes in the pattern of infectious diseases. The bacterial resistance to antimicrobial drugs has become an increasingly important public health problem in Korea as well. Studies over the past two decades have greatly increased our understanding of the mechanisms for



dissemination of resistance genes and of the problem how efficient is the spread of resistance genes relative to the amount of selection pressure exerted by the extensive use of antimicrobial drugs.

With these facts in mind, this review article attempted to clarify some of the aspects of what we know of microbial genetics relevant to understanding bacterial resistance. We pointed out the needs to recognize where we stand in regard to multiple resistance problems in Korea, thus to inquire to what conclusions the accumulated facts in Korea seem to indicate, and to ascertain in what direction we may look for successful management of emergence of resistant pathogenic bacteria in the future.

Finally, it was suggested that there had been a number of clinical situations in which current methods to use antimicrobial drugs should be re-evaluated in light of information concerning the emergence of multiply resistant gram-negative bacterial infections in hospital in Korea.

Even though many new powerful antimicrobial drugs are being and will continue to be developed for the solution of the serious problem of multiple bacterial resistance over the coming years, the empirical treatment of bacterial infections, largely relying for the most part on the successful past experience, but not on the adequate laboratory data, should be abandoned until the discovery of clinically applicable methods of curing microorganism of resistance.

## 참 고 문 헌

- 奇龍肅: 病院感染 이야기. 감염, 9(1):27-33, 1977.
- 金成鎭·金尙材·李圭正: 第二次 結核實態調査에서 分離한 結核菌의 各種 抗結核劑에 對한 感受性에 關한 研究. 결핵 및 호흡기질환, 21(2):85-95, 1974.
- 金英子·柳榮海: 1971年度 韓國에서 分離된 살모넬라 菌屬의 同定에 關한 報告. 감염, 4(1):65-70, 1972.
- 金英子·金基弘·柳榮海: 1972年度 韓國에서 分離된 살모넬라 菌屬에 關한 報告. 大韓微生物學會誌, 8(1):1-5, 1973.
- 김익수: 각종 세균의 노내증식에 관한 실험적 연구. 最新醫學, 17(4):515-523, 1974.
- 金翼祥·申喜燮·李光浩·車昌龍·張友鉉: 一部 無醫村地域과 病院에서 分離한 *E.coli*의 抗菌劑感受性에 對하여. 大韓微生物學會誌, 12(1):1-10, 1977.
- 김익상·신희섭·장우현·임정규: 일부무의촌지역과 病院에서 분리한 *Enterococci*의 항균제 감수성에 관한 연구. 大韓微生物學會誌, 13(1):63-73, 1978.
- 김희백·차상복·이종무·정희영: 증한자실의 원내감염. 감염, 2(1):51-56, 1970.
- 박기영·이흥균·심재용: 1973년에 분리된 병원성세균의 항균제에 대한 감수성. 大韓微生物學會誌, 9(1):19-24, 1974.
- 朴在文·全燾基: 大邱地方의 *Salmonella* 및 *Shigella* 菌型的 年次的 推移. 慶北醫大雜誌, 18(2):200-204, 1977.
- 朴承威: 韓國人 患者에서 分離된 病院性細菌. 감염, 1(1):33-34, 1969.
- 朴承威: 1969년에 分離된 病院性細菌의 抗菌劑에 對한 感受性. 대한의학협회지, 13(4):341-349, 1970.
- 박승함: 임상검체에서 분리된 *Proteus spp*에 관한 고찰. 大韓微生物學會誌, 8(1):19-26, 1973.
- 원인식·김진수·김춘추·신우경식·정희영: *Chloramphenicol* 저항성 장티푸스의 증례보고. 감염 5(2):41-45, 1973.
- 吳相琰·全燾基: 痢疾菌의 抗菌性物質耐性 및 R 因子. 대한내과학회잡지, 20(7):591-596, 1977.
- 吳重根: 肺結核患者의 入院時 一次藥劑耐性에 關한 研究. 결핵 및 호흡기질환, 22(4):158-164, 1975.
- 吳賢秀·全燾基: *Salmonella typhi*의 抗菌劑耐性 및 R 因子. 慶北醫大雜誌, 17(1):1-10, 1976.
- 李光浩·金翼祥·申喜燮·車昌龍·李承燾·張友鉉·林定圭: 無醫村菌株 및 病院菌株의 抗菌劑耐性樣相에 關한 研究. 大韓微生物學會誌, 15(1):19-32, 1980.
- 李漢夔·李用周: 腸티푸스菌의 *Ampicillin* 耐性獲得에 關한 研究. 우석의대잡지, 8(2):505-517, 1971.
- 李憲九·河大有: 患者에서 分離한 *Enterococcus*의 藥劑耐性과 *R. plasmid*. 大韓微生物學會誌, 13(1):7-16, 1978.
- 張友鉉·朴熙明·金漢壽·李承燾: 感染性 疾患의 臨床疫學的 研究. 현대의학, 10(4):495-511, 1969.
- 張友鉉·石鍾聲·權炳世·愼鏞雨·李承燾: 臨床 各科檢査物中 膿에서 分離된 細菌 菌種의 分布 感染樣相 및 抗菌劑感受性에 關하여. 서울의대잡지, 14(1):41-48, 1973.
- 張友鉉·申喜燮: 一部 無醫村地域과 病院에서 分離한 *Enterobacter*의 抗菌劑感受性에 關한 研究. 감염, 9

- (1): 15-26, 1977.
- 장우현 · 김익상 · 이광호 · 신희섭 · 임정규: 일부부의촌 지역과 병원에서 분리한 *K. pneumoniae*의 항균제감수성에 관한 연구. 서울醫大學術誌, 20(2):92-103, 1979.
- 全燕基: 個人通信, 1979.
- 정운섭 · 이삼열 · 유영해: *Shigella* 1917-80년 분리주의 *Ampicillm* 및 *Co-trimoxazole* 감수성. 大韓微生物學會誌, 16(1):33-38, 1980.
- 陳炳洵: 都市 結核患者의 過去治療 經歷別 藥劑耐性 狀態에 關한 研究. 결핵 및 호흡기질환, 22(1):5-10, 1975.
- 차창용 · 박해경 · 김동순 · 조현순 · 이승훈: 1971년도 감염성질환의 임상역학적 연구. 서울醫大學術誌, 13(1):45-55, 1972.
- 차창용: 최근 5년간 혈액검체에서 분리된 균종에 관한 고찰. 中央醫學, 28(6):641-651, 1975a.
- 차창용: 임상검체에서 분리된 대장균에 관한 임상세균학적 고찰. 대한의학회지, 18(6):1-8, 1975b.
- 河大有: 장내세균의 약제내성: 제 1 보 대장균의 *Nalidixic acid* 및 기타 항균제에 대한 내성. 大韓微生物學會誌, 5(1):27-31, 1970.
- 河大有 · 都善植 · 康炳奎: 우리나라 家畜에서 分離한 및 *Salmonella* 및 大腸菌의 耐性因子 *R*의 分布. 大韓微生物學會誌, 6(1):21-28, 1971.
- 河大有 · 李正鎬: 乳酸菌飲料로부터 分離한 乳酸桿菌의 *R-plasmids* 仲介에 依한 大腸菌에 對의 抗菌劑耐性 傳達. 大韓微生物學會誌, 15(1):55-62, 1980.
- Abraham, E.P. and E. Chain: *An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin.* *Nature*, 146: 837, 1940.
- Anderson, J.D., Gillespie, W.A. and Richmond, M.H.: *Chemotherapy and antibioticresistance transfer between enterobacteria in the human gastro-intestinal tract.* *J. Med. Microbiol.*, 6:461-473, 1973a.
- Anderson, J.D., Ingram, I.C. Richmond M.H. and Wiedemann, B.: *Studies on the nature of plasmids arising from conjugation in the human gastro-intestinal tract.* *J. Med Microbiol.*, 6:475-486, 1973b.
- Bartlett, J.D.: *Antimicrobial agent-associated pseudo-membranous colitis in patients in "Microbiology-1979", ed. by Schlessinger, D. (Amer. Soc. Microbiol.) pp. 264-266, 1979.*
- Burman, L.C.: *Expression of R-plasmid functions during anaerobic growth of an Escherichia coli K-12 host.* *J. Bacteriol.*, 13(1): 69-75, 1977.
- Butler, T., Linh, N.N., Arnold, K. and Pollack, M.: *Chloramphenicol resistant typhoid fever in Vietnam associated with R factor.* *Lancet* ii: 983-985, 1973.
- Chang, W.H., Rhee, K.H., Shin, H.S., Kim, I.S., and Lim J.K.: *Comparison of antimicrobial susceptibility between isolates from doctorless areas and from hospitals.* *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Ame. Soc. Microbiol.)*, 1:497-499, 1980.
- Cohen, S.N.: *Transposable genetic elements and plasmid evolution.* *Nature*, 263: 731-738, 1976.
- Courvalin, P., Weinsblum, B. and Davies, J.: *Amino glycoside-modifying enzyme of an antibiotic-producing bacterium acts as a determinant of antibiotic resistance in Escherichia coli.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74(3):999-1003, 1977.
- Chun, D.K., Seol, S.Z., Cho, D.T. and Tak, R.B.: *Drug resistance and R plasmids in Salmonella typhi isolated in Korea.* *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 11(2):209-213, 1977.
- Dale, J.W. and Smith J.T.: *R-factor-mediated beta-lactamases that hydrolyze oxacillin; evidence for two distinct groups.* *J. Bacteriol.*, 119:351-356, 1974.
- Davis, J.: *Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes in Chapter 17 of "Antibiotics in laboratory medicine", ed. by Lorian, V., published by Williams & Wilkins pp. 475-489, 1980.*
- Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N., Ginsberg, H.S. and Wood, W.B. Jr.: *Extrachromosomal genetic elements: Plasmids in "Microbiology", 2nd ed., published by Harper & Row pp. 1105-1110, 1973.*
- Elwell, L.P., J.R., Saunders, M.H. Richmond and S. Falkow: *Relationships among some R plasmids found in Haemophilus influenzae.* *J. Bacteriol.*, 131(1):356-362, 1977.
- Elwell, L.P. and Falkow, S.: *The characterization of plasmids that carry antibiotic resistance genes in "Antibiotics in laboratory medicine" ed. by Lorian, V., published by Williams & Wilkins pp. 433-453, 1980.*
- Jawetz, E., Melnick J.L. and Adelberg E.A.: *Genetics of drug resistance in "Review of medical microbiology", published by Lange pp. 53-55, 1978.*
- Joklick, W.K., Willet, H.P. and Amos, D.B.: *Drug*

- resistance in "Zinsser microbiology", 17th ed., published by Appleton Century Crofts pp. 270-275, 1980.
- Kim, S.J. and Kim, S.C.: *Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients discovered in the third national tuberculosis prevalence survey in 1975 in Korea. Tubercul. Resp. Dis. (Korea)*, 23(4): 185-193, 1976.
- Kimura, S., Ikeda, T., Eda, T., Mitsui Y., and Nakata, K.: *R plasmids from Yersinia. J. Gen. Microbiol.*, 97: 141-144, 1976.
- Koornhof, H.J., Jacobs, M.R., Ward, J.I., P.C. Appelbaum and Hallet, F.A.: *Therapy and control of antibiotic-resistant pneumococcal disease in "Microbiology-1979"*, ed. by Schlessinger, D. (Amer. Soc. Microbiol.) pp.286-289, 1979.
- Lacey, R.W.: *Antibiotic resistance plasmids of Staphylococcus aureus and their clinical importance. Bacteriol. Rev.*, 39(1):1-32, 1975.
- Lacey, R.W.: *Staphylococcus aureus, mechanisms for abrupt widespread shifts in resistance. Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:47-48, 1980.
- Levy, S'B.: *Emergence of antibiotic-resistant bacteria in the intestinal flora of farm inhabitants. J. Infect. Dis.*, 137(5):688-690, 1978.
- McKay, R.: *Movable genes in News and Views. Nature*, 287: 188-189, 1980.
- Moellering, R.C. Jr. and Krogstad D.J.: *Antibiotic, resistance in enterococci in "Microbiology-1979"*, ed. by Schlessinger, D. (Amer. Soc. Microbiol.) 293-298, 1979.
- Moon, Y.S.: *R. factors & antibiotic resistance patterns of Shigella strains isolated in Republic of Korea. Kor. Centl. J. Med.*, 38(6):49-55, 1980.
- Neu, H.C.: *Comparative activity of new cephalosporins against beta-lactamase-producing bacteria. Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:23-25, 1980a.
- Neu, H.C.: *Antibiotic inactivating enzymes & bacterial resistance in Chapter 16 of "Antibiotics in laboratory medicine"*, ed. by Lorian, V., published by Williams & Wilkins pp. 454-473, 1980b.
- Olarte, J. and Galindo, E.: *Salmonella typhi resistant to chloramphenicol, ampicillin and other antimicrobial agents: Strains isolated during an extensive typhoid fever epidemics in Mexico. Antimicrob. Ag. Chemother.*, 4:597-601, 1973.
- Ott, J.L. and Gordee, R.S.: *Cinoxacin, a synthetic antibacterial agent that inhibits transfer of R factors. Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:741-742, 1980.
- Privitera, G., Dublanchet, A. and Sebald, M.: *Transfer of multiple antibiotic resistance between subspecies of Bacteroides fragilis. J. Infect. Dis.*, 139(1): 97-101, 1979.
- Richmond, M.H. and John, M.: *Co-transduction by a staphylococcal phage of the genes responsible for penicillinase synthesis and resistance to mercury salts. Nature*, 202: 1360-1361, 1964.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: *A report on the shigella cultures isolated in Korea (1971). J. Kor. Soc. Microbiol.*, 7(1):9-15, 1972.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: *A report on the shigella cultures isolated in Korea (1972). J. Kor. Soc. Microbiol.*, 8(1):7-11, 1973.
- Ryu, Y.H., Kim, Y.J. and Suh, Y.S.: *A report on the salmonella cultures isolated in Korea (1973). J. Kor. Soc. Microbiol.*, 9(1): 1-5, 1974a.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: *A report on the shigella cultures isolated in Korea (1973). J. Kor. Soc. Microbiol.*, 9(1):7-11, 1974b.
- Sabath, L.D.: *Staphylococcal tolerance to penicillins and cephalosporins in "Microbiology-1979"*, ed. by Schlessinger, D. (Amer. Soc. Microbiol.) pp. 299-303, 1979.
- Seol, S.Y.: *Drug resistance and R plasmids of Escherichia coli in patients and healthy individuals in Korea. J. Kor. Soc. Microbiol.*, 12(1):11-18, 1976.
- Sherris, J.C. and Minnhew, B.H.: *Mutational antibiotic resistance in Chapter 14 of "Antibiotics in laboratory medicine"*, ed. by Lorian, V., published by Williams & Wilkins pp. 418-432, 1980.
- Smith, H.W.: *Mobilization of non-conjugative tetracycline, streptomycin, spectinomycin and sulphamide resistance determinants of Escherichia coli. J. Gen. Microbiol.*, 100:189-196, 1977.
- Sutherland, R.: *Inhibition of beta-lactamases by clavulanic acid and similar compounds. Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:23,

- 1980.
- Sykes, R.B., Matthew and C.H. O'Callaghan: *R-factor mediated beta-lactamase production by Haemophilus influenzae*. *J. Med. Microbiol.*, 8: 437-441, 1975.
- Tak, R.B.: *Susceptibility to antimicrobial drugs and transferable resistance of Salmonella typhi in Korea*. *Kor. Cent. J. Med.*, 29(3): 241-252, 1975.
- Thornsberry, C.: *TEM beta-lactamase in Haemophilus influenzae and Neisseria gonorrhoeae: Global consequences of rare historic genetic events*. *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:46-47, 1980.
- Threlfall, E.J.: *Salmonella, plasmids linked to strains*. *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:46-47, 1980.
- Ward, J.I., Koornhof, H. Jacobs M. and Appelbaum P.: *Clinical and epidemiological features of multiply resistant pneumococci, South Africa in "Microbiology-1979", ed. by Schlessinger, D. (Amer. Soc. Microbiol.) pp. 283-285, 1979.*
- Weinstein, L.: *The impact of antimicrobial agents on the natural history of infectious disease: beneficial, harmful and indifferent effects*. *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)* 1:xi-xxi, 1980.