

Methicillin 내성 포도구균의 유포도 (流布度) 와 그 항생제 감수성

연세대학교 의과대학 임상병리과

김경숙 · 정윤섭 · 권오현 · 이삼열

= Abstract =

Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus* and the Antimicrobial Susceptibility

Kyung Sook Kim, M.D., Yunsop Chong, D.Sc., Oh Hun Kwon, M.D. and Samuel Y. Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Although increasing incidence of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has been reported in other countries, the situation of our country is not clearly ascertained.

S. aureus isolated from various clinical specimens at Yonsei Medical Center was tested for the antimicrobial susceptibility by the Kirby-Bauer method. The MRSA isolated in 1981 was tested for the antimicrobial susceptibility by agar dilution method.

Following results were obtained.

1) Increased prevalence of MRSA from 0% to 31.7% was noted during the period of August 1979 to June 1982.

2) MRSA was isolated only from inpatients but not from outpatients. No difference was noted in the isolation rate by sources of specimen.

3) Cephalothin was the most active drug against MRSA, showing the lowest MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀. Among the MRSA isolates, 91.2% was susceptible to this drug.

4) To amikacin, 58.8% of the MRSA was susceptible while all were resistant to dibekacin, gentamicin, tobramycin.

It is concluded from this study that infections due to MRSA is increasing among inpatients, and increasing difficulty is anticipated to control MRSA infection as the amikacin is the only active aminoglycoside.

서 론

*Staphylococcus aureus*는 화농성 감염을 일으키는 중요한 세균일 뿐만 아니라, 병원내 감염의 15~20%^{1,2)}는 이 세균이 원인이 된다. penicillin G가 치료에 이용되기 시작한 초기에는 이 세균의 감염이 용이하게 치

접 수 : 1983년 3월 25일

유되었으나, penicillinase 생성균주가 차츰 증가하여 최근에 분리되는 균주중에 penicillin G 감수성인 균주는 드물게 되었고³⁾, 따라서 penicillin G가 유효한 경우는 드물게 되었다.

penicillinase resistant penicillin인 methicillin, cloxacillin, oxacillin, nafcillin 등의 개발로 penicillin G 내성세균 감염치료의 문제는 해결된 듯이 생각되었다. 그러나 이번에는 *S. aureus* 중에 methicillin 내

성인 것이 1961년 이후 세계각처에서 보고되기 시작하였고^{4,11)}, 그 분리율은 점차 증가되어 왔으며 1972년 유럽에서의 보고는 50%라는 높은 율을 보이고 있다^{12,13)}.

Aminoglycoside는 상당히 넓은 항균범위를 가지며 근년 널리 쓰이고 있는 항생제인데 이 세균들은 이 항생제에도 내성인 경우가 많아 치료상의 중요한 문제가 되고있다¹⁴⁻¹⁷⁾.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(이후 MRSA로 생략함)의 치료에 선택할 약제로서 cephalosporin계제가 있으나 MRSA는 cephalothin에도 내성일 가능성이 있으며 disc법은 이러한 균주의 cephalothin 감수성을 시험하기에 예민하지 못하므로 MRSA는 cephalothin에도 내성인 것으로 보고하도록 되어 있다¹⁸⁾. 또한 disc법으로 내성을 정확히 알아내려면 30°C에 배양하거나 5% 식염첨가 배지들 사용해야 한다^{8,19)}.

이 연구에서는 우리나라 환자에서의 MRSA의 분리 상황을 파악하기 위하여 1979년 8월—1982년 6월 사이의 분리빈도를 살펴보고 항생제 감수성의 양상을 파악하기 위하여 1981년에 분리된 균주를 agar dilution method로 시험하였다.

실험재료 및 방법

*S. aureus*의 분리

세균분리에 사용된 검체는 연세의료원환자의 것이고 변검제이외의 모든 것을 대상으로 하였다. *S. aureus*의 분리는 통상방법에 따랐다. 동정은 혈액한천에서의 집락의 형태, 그람염색 소견, Mannitol Salt agar와 DNase agar (Difco)에서의 반응 및 시험관법에 의한 Coagulase test의 결과를 종합하여 판정하였다. 분리

된 *S. aureus*는 Kirby-Bauer method로 감수성시험을 하되 methicillin 감수성은 oxacillin disc를 써서 하였다¹⁰⁾.

MRSA의 agar dilution 법에 의한 감수성 시험

1981년에 분리된 균주를 20% Skim milk에 부유시켜 냉동보존하였으며 이중 68주를 무작위로 택하여 시험하였다. 항생제를 정확히 평량하여 규정된 방법으로 용해시키고, 최종항생제 농도가 Müller-Hinton medium (Difco) 1 ml 당 0.1, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 및 256이 되도록 만들었다. 접종할 균액은, 냉동하였던 균주를 계대배양하여 생긴 집락을 Tryptic Soy broth(Difco) 4 ml에 접종증균시킨 뒤에 McFarland nephelometer No 1/2 tube의 탁도로 맞추고 이것을 다시 식염수로 1:20으로 희석하여 만들었다. 접종은 Steers inoculator를 이용하였고 35°C에 16~18시간 배양한 후에 관찰하여 증식을 완전히 억제시킨 최소의 항생제 농도를 최소억제농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)로 하였다²⁰⁾. 정도관리를 위해 *S. aureus* ATCC 25923을 동시에 시험하여 그 MIC를 확인하였다.

결 과

Disc 확산법에 의한 penicillin G 내성 *S. aureus*의 분리율은 1979년 8월—1982년 6월 기간중 95.4%~96.8%로 비슷하였다. MRSA는 1979년 8~9월의 0%에서 1982년 1~6월의 31.7%로 현저한 증가추세를 보였다 (Table 1).

1981년 1월에 분리된 *S. aureus* 중 외래환자에서 분리된 30예중 MRSA는 없었으나(0%), 입원환자에서 분리된 50예중 13예(26.0%)가 MRSA이었다(Table 2).

Table 1. Frequency of penicillin G-and methicillin-resistant *S. aureus*

Period	No. of <i>S. aureus</i> isolated	Penicillin-resistant <i>S. aureus</i> *		Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> *	
		no.	%	no.	%
1979 Aug-Sep	30	29	96.7	0	0
1980 Jan-May	568	550	96.8	111	19.6
Aug-Dec	571	548	96.0	50	8.8
1981 Jan-Jun	667	636	95.4	123	18.5
Jul-Dec	887	852	96.1	183	20.7
1982 Jan-Jun	835	801	95.9	264	31.7

* includes intermediate category.

Table 2. Isolation of methicillin-resistant *S. aureus* by patient group (Jan. 1981)

Patient group	No. of <i>S. aureus</i> isolated	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	
		no.	%
Outpatient	30	0	0
Inpatient	50	13	26.0
Total	80	13	16.3

Table 3. Source of methicillin-resistant *S. aureus*

Source	No. of <i>S. aureus</i> isolated	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	
		no.	%
Wound or pus	51	8	15.7
Respiratory tract	14	2	14.3
Blood	12	2	16.7
Urine	3	1	33.3
Total	80	13	16.3

Table 4. In vitro activities of antibiotics against methicillin-resistant *S. aureus*

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50%	90%
Amikacin	2~128	16	128
Cephalothin	≤ 1 ~64	2	8
Chloramphenicol	4~128	64	128
Dibekacin	4~256	128	128
Gentamicin	16~>256	256	>256
Penicillin G	4~128	64	128
Tetracycline	16~>256	128	256
Tobramycin	8~256	64	128
Methicillin	4~>256	16	32

임상검사물별 MRSA의 비율은 농, 상기도, 혈액검체에서 14.3%~16.7%로 비슷하였다. 뇨에서는 33.3%이었으나 전 예수가 3에 지나지 않았다(Table 3).

Disc 법으로 methicillin에 내성인 *S. aureus*를 agar dilution method로 시험한 결과를 MIC range가 4~>256 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 50%의 균주를 억제시킨 MIC(MIC₅₀)는 16 $\mu\text{g/ml}$, 90%의 균주를 억제시킨 MIC(MIC₉₀)는 32 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

각종 항생제의 MIC를 보면 가장 낮은치를 보인 것

Table 5. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *S. aureus*

Antibiotic	MIC breakpoint ($\mu\text{g/ml}$)	Isolates susceptible	
		no.	%
Amikacin	16	40	58.8
Cephalothin	8	62	91.2
Chloramphenicol	8	11	16.2
Dibekacin	8	1	1.5
Gentamicin	4	0	0
Penicillin G	0.1	0	0
Tetracycline	4	0	0
Tobramycin	4	0	0
Methicillin	4	0	0

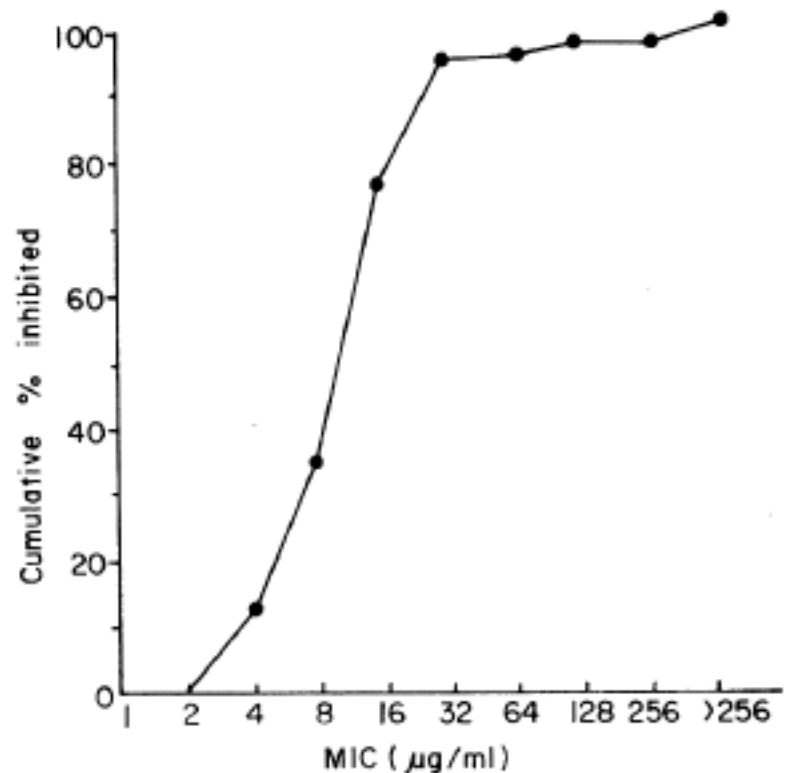


Fig. 1. Antibacterial activity of methicillin against methicillin-resistant *S. aureus*.

이 cephalothin으로 그 범위는 ≤ 1 ~64 $\mu\text{g/ml}$, MIC₅₀는 2 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀는 8 $\mu\text{g/ml}$ 이었으나 다른 항생제의 MIC₉₀은 methicillin을 제외하고는 어느것이나 128 $\mu\text{g/ml}$ 이상의 높은치를 보였다(Table 4, Fig. 1).

Susceptible break point보다 낮은 MIC로 증식이 억제된 세균을 감수성이라고 할때 감수성 세균의 백분율은 cephalothin 91.2%, amikacin 58.8%, chloramphenicol 16.2%, dibekacin 1.5%이었다. gentamicin, tetracycline, tobramycin에 감수성인 균주는 없었다. penicillin G와 methicillin에 전부가 내성인 것은 이 시험균주가 disc 법으로 methicillin내성 검체이므로 당연한 결과이었다(Table 5).

Table 6. Cephalothin susceptibility of methicillin-resistant *S. aureus* by disc diffusion and agar dilution method

Disc diffusion method (No. of strains)	Agar dilution method			
	range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% inhibited by 8 $\mu\text{g/ml}$
Susceptible (46)	1~4	2	4	100%
Intermediate (10)	1~16	2	4	92%
Resistant (12)	2~64	8	32	50%
Total (68)	1~64	2	16	

시험균주가 disc 법으로 cephalothin 에 susceptible 한 것들은 MIC range 가 낮고 모든 균주가 agar dilution method 로 감수성이 있었으나 disc diffusion method 로 resistant 인 균주는 그 범위가 넓고 50%의 균주만이 감수성이 있었다. MIC 90도 이 두군사이에서는 현저한 차이가 있었다. Intermediate 인 세균은 이 두군의 중간 결과로 보였다(Table 6).

고 찰

S. aureus 는 흔히 감염증을 일으키는 세균이므로 합성제에 내성인 세균의 출현은 감염증 치료에 대단히 중요한 문제가 된다.

1945년 이후 penicillin 내성 포도구균은 증가하였으며 penicillin G 는 이제 유효한 경우가 드물게 되었고, 본 연구에 있어서도 분리주의 3.2%~4.6%만이 감수성이 있었다(Table 1). 1959년부터 methicillin 이 사용되었고²¹⁾ 그 후 aminoglycoside 및 그 합성제들이 함께 사용되었으나 오늘날에 와서는 이들에 대해서도 내성인 균이 증가되고 있는 실정이다¹⁴⁻¹⁷⁾.

MRSA 의 분리율은 영국에서는 1960~1964년에 0.06~0.97%에 불과했으나^{4,8)} 1961~1964년의 프랑스의 결과에서는 12~19%로 증가하였고¹⁰⁾, 1965년과 1971년 사이에 스위스에서는 9.7%에서 55%까지 증가되었다고 보고되었다^{9,12)}. 한편 한국에서 조²²⁾ 등은 1981년 1월에서 3월까지 조사한 결과 MRSA 분리율이 31%에 달하였다고 보고하였다. 본연구의 결과로 보면 1980년대에 들어와 급증하였으며 1982년 1~6월에는 31.7%가 되어 외국의 보고와 비슷한 경향을 보이고 있다(Table 1).

Stamm¹³⁾의 보고에 의하면 병원내 감염증 *S. aureus* 의 점유율이 19%였으며 이들은 처음에 methicillin-sensitive *S. aureus*(이후 MSSA 로 생략함)이던 것이 점차 MRSA 로 대체되는 것을 관찰하였다. MRSA 는

병원내 감염만 문제가 되어왔고 본 결과에서도 MRSA 가 분리된 환자가 전부 입원환자이었음은 아직 이러한 세균이 community acquired infection 의 원인은 아님을 알 수 있다(Table 2).

그러나 1982년 Saravolatz²³⁾는 community acquired MRSA 를 처음 보고하여 문제점이 되었지만 40명의 community acquired MRSA 중 24명이 약물중독자이었다. 즉 주로 약물중독자나 최약자가 community 내의 MRSA 의 주요 감염원임을 알 수 있다. MRSA 에 의한 community acquired infection 의 빈도도 병원내에서의 빈도만큼 증가할 가능성이 있고 일단 확산되면 제거가 어려울 것이므로 antistaphylococcal antibiotics 사용에 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

MRSA 를 병원근무자가 보급하는 일은 많지 않으나 여러항생제가 부여되는 장기 입원환자에 colonize 되기 쉽고²⁴⁾, 이중 50%는 감염이 되며 치명율이 MSSA 보다 높지만 그 병독성이 MSSA 와 크게 다르지 않다는 보고도 있다²⁵⁾.

MRSA 의 다른 항생제에 대한 감수성을 조사한 바 비교적 낮은 MIC range 로 보인 것이 cephalothin 의 $\leq 1\sim 64 \mu\text{g/ml}$ 이었지만 cephalothin 감수성에 있어서 Atkinson²⁶⁾의 penicillinase 음성균이 0.1~0.4 $\mu\text{g/ml}$, 양성균이 0.2~6.2 $\mu\text{g/ml}$ 를 보인 것이나 김등²⁶⁾의 $\leq 0.1\sim 4 \mu\text{g/ml}$ 의 보고보다는 그 range 가 높았다(Table 4). MIC₉₀도 cephalothin 이 8 $\mu\text{g/ml}$ 로 나왔고 그외는 모두 128 $\mu\text{g/ml}$ 로 높은치를 보였다. 즉 다른 항생제는 MIC range, MIC₅₀ 혹은 MIC₉₀가 모두 높은 결과로 나타났다. Susceptible breakpoint 이내의 MIC 에 억제된 것을 감수성으로 칠때, cephalothin 에는 91.2%, amikacin 에는 58.8%의 균주가 감수성이므로 효과를 기대할만한 약제로 생각되었고 gentamicin, dibekacin, tobramycin, tetracycline 에 거의 모두가 내성이었다(Table 5).

1976년 Shanson¹⁴⁾ 등이 aminoglycoside 와 methici-

lin에 동시내성을 가진 *S. aureus*를 보고한 이래 이러한 세균이 증가됨이 보고되어 왔다. MRSA 감염의 치료에 aminoglycoside 단독 또는 비슷한 제제들을 같이 사용하는 것이 동례인 바 이들에 내성인 균주가 증가됨은 치료상에 상당한 문제점이 된다고 생각한다.

1980년 Peacock 등은²¹⁾ cephalothin의 MIC₉₀이 >64 µg/ml 이고 33%만이 감수성이 있고, amikacin의 MIC₉₀이 <16 µg/ml 이고 95%가 감수성이라 보고했으며, 1979년 Crossley¹⁶⁾는 거의 100%가 amikacin에 내성을 보인다고 보고하여 저자의 결과나 연구자에 따라 차이가 있었는데 이것은 각 병원마다 상용하는 항생제에 차이가 있거나 환자의 차이일 것으로 생각된다.

Disc diffusion method로는 MRSA가 cephalothin에 감수성으로 나타나는 것이 보통이나 흔히 임상효과는 없으므로 이러한 균주에 대해서는 cephalothin 검사 결과에 관계없이 내성으로 보고하도록 되어있다¹⁸⁾. 그러나 MRSA를 disc method로 cephalothin에 감수성을 시험한 결과에서 68주중 46주는 감수성으로 나왔고 그 MIC가 4 µg/ml 이하 이었는데도(Table 6), 이러한 균주의 감염에 임상효과를 기대할 수 없을 지여부는 의문이다.

결 론

연세의료원 환자 검체에서의 최근 MRSA 분리현황과 1981년 1월부터 1982년 12월까지 사이에 분리된 MRSA에 대한 항생제 MIC 실험에서 다음 결과를 얻었다.

1) MRSA의 분리율은 1979년 8월—1982년 6사이에 0%에서 31.7%로 증가되었다.

2) 1981년 1월 자료의 분석에서 환자군별 MRSA는 입원환자에서만 분리되었으며 검체별로는 어떤 검체나 그 분리율은 비슷하였다.

3) MIC range, MIC₅₀, 및 MIC₉₀치가 가장 낮았던 것은 cephalothin이었고, 91.2%의 균주가 이 항생제에 감수성이었다.

4) Aminoglycoside 중에서는 amikacin에 58.8%의 균주가 감수성이었고 gentamicin, dibekacin, tobramycin에는 모두 내성이었다.

이 연구의 결과로 MRSA의 감염이 입원환자중에 점차 늘어가고 있으며 이 균주들은 aminoglycoside 제제 중 가장 감수성이 높은 amikacin에 대하여서도 58.8%만이 감수성이어서 치료제의 선택에 어려움이 크리

라는 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

- 1) Stamm WE, Weinsein RA, Dixon RE: *Comparison of endemic and epidemic nosocomial infections. Am J Med* 70:393, 1981
- 2) Crossley K, Landesman B, Zaske D: *An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus aureus resistant to methicillin and aminoglycosides: I. clinical studies. J infect Dis* 139:273, 1979
- 3) Finegold SM, Martni WJ: *Facultative staphylococci. in Diagnostic Microbiology, edited by Ladig DE. C.V. Mosby company 1982, p. 163*
- 4) Jevons MP, Coe AM, Parket MT: *Methicillin-resistance in staphylococci. Lancet* 1:904, 1963
- 5) Barber M; *Naturally occurring methicillin-resistant staphylococci. J Gen Microbiol* 35: 183, 1964
- 6) Sutherland R, Rolinson GN: *Characteristics of methicillin-resistant staphylococci. J Bact* 87: 887, 1964
- 7) Colley EW, McNicol MW, Bracken PM: *Methicillin-resistant staphylococci in a general hospital. Lancet* 1:595, 1965
- 8) Dyke KHG, Jevons MP, Parker MT: *Penicillinase production and intrinsic resistance to penicillins in Staphylococcus aureus. Lancet* 1:835, 1966
- 9) Benner EJ, Kayser FH: *Growing clinical significance of methicillin resistant Staphylococcus aureus. Lancet* 2:741, 1968
- 10) Barrett FF, McGehee RF Jr, Finland M: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. N Engl J Med* 279:441, 1968
- 11) Richard DO, Lawrence WD, Bonnie JD, Harry NB: *An outbreak of methicillin resistant Staphylococcus aureus infection. JAMA* 213:257, 1970
- 12) Kayset FH, Mak TM: *Methicillin-resistant staphylococci. Am J Med Sci* 264:197, 1972
- 13) Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Eriksen KR: *Changing staphylococci and staphylo-*

- coccal infections. N Engl J Med* 281:627, 1969
- 14) Shanson DC, Kensit JG, Duke R: *Outbreak of hospital infections with a strain of Staphylococcus aureus resistant to gentamicin and methicillin. Lancet* 2:1347, 1976
- 15) Lacey RW, Stokes A: *Studies on recently isolated cultures of methicillin resistant Staphylococcus aureus. J Gen Microbiol* 114:329, 1979
- 16) Crossley K, Landesman B, Zaske D: *An outbreak of infections caused by strains of Staphylococcus aureus resistant to methicillin and aminoglycosides. II. epidemiologic studies. J Infect Dis* 139:280, 1979
- 17) Schaeffler S, Janes D, Perry WL, Baradet RT, Mayrr E, Wilson ME: *Emergence of gentamicin- and methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in New York City Hospitals. J Clin Microbiol* 13:754, 1981
- 18) National Committee for Clinical Laboratory Standards Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Villanova, Pennsylvania National Committee for Clinical Laboratory Standards: 1975*
- 19) Acar JF: *The disc susceptibility test. in Antibiotics in Laboratory Medicine. edited by Lorian V, Williams & Wilkins. Baltimore 1980 p.47*
- 20) Washington JA II, Sutter VL: *Dilution test: Agar and Macro-broth dilution procedures. in Manual of Clinical Microbiology, 3rd ed., edited by Lennette EH et al. Am Soc Microbiol Washington 1980, p.453*
- 21) Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: introduction and spread within a hospital. Ann Intern Med* 93:526, 1980
- 22) 조기학, 김인환, 박현숙 : *Methicillin 내성 포도구균에 대한 각종 항생제의 감수성 검사. Kor J Med Tech* 13:96, 1981
- 23) Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. Ann Intern Med* 96:11, 1982
- 24) Boyce JN, Landry M, Deetz TR, DuPont HL: *Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Current chemotherapy and infectious disease 1980, p.503*
- 25) Atkinson BA: *Species incidence, trend of susceptibility to antibiotics in the United States, and minimum inhibitory concentration in antibiotics. p.650, 1980*
- 26) 김상인, 석종성, 이삼열, 정운섭 : *Cefazolin, Dibekacin 및 상용 항생제의 주요 병원균에 대한 최소억제농도. Clin Pathol Qual Cont* 4:3, 1982