

광범위베타락탐아제 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 piperacillin/tazobactam에 대한 시험관내 감수성

서울대학교병원 진단검사의학과

김 의 종

In Vitro Susceptibility of piperacillin/tazobactam Against extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Eui-Chong Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Minimal inhibitory concentrations (MIC) of piperacillin/tazobactam were determined on 20 clinical isolates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli* and 30 isolates of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. MIC₅₀ and MIC₉₀ for ESBL-producing *E. coli* were 8/4 μ g/ml and 256/4 μ g/mL, respectively. MIC₅₀ and MIC₉₀ for ESBL-producing *K. pneumoniae* were 8/4 μ g/mL and >512/4 μ g/mL, respectively. The susceptibilities of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* to piperacillin/tazobactam were 80% and 60%, respectively. Of 20 ESBL-producing *E. coli* strains, 11 (55%) were TEM- and CTX-M-positive, and SHV-negative. Of 30 ESBL-producing *K. pneumoniae* strains, ten (33%) were PCR positive for SHV and negative for TEM and CTX-M.

Key Words : Piperacillin/tazobactam, ESBL-producing *E. coli*, ESBL-producing *K. pneumoniae*

Piperacillin/tazobactam은 광범위베타락탐아제(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)를 생성하는 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*에 대하여 페니실린계 항생제와 베타락탐아제 억제제의 병합제들 중에서 가장 강력한 병합제로 알려져 있다(1). 또한 Lee 등은 소아환자를 대상으로 광범위 세팔로스포린계 항생제 대신에 piperacillin/tazobactam을 사용한 결과 *K. pneumoniae*에 의한 감염증의 경우 64.1%이었던 ESBL 생성률이 5년 후 25.6%로 감소하였으며, ESBL 생성 *E. coli*의 검출률은 39.8%에서 22.8%로 감소하였다고 보고하였다(2). Shin 등은 광범위 세팔로스포린계 항생제를 줄이고 그 대신에 piperacillin/tazobactam을 사용한 결과 대변에서 ESBL 검출

률이 30%에서 12%로 감소하였다고 보고하였다(3). 그러나 성인 중환자를 대상으로 실시한 연구에서는 ESBL 생성 *E. coli*의 발생률을 줄이는데 실패하였다는 보고도 있다(4). 본 연구에서는 최근 분리된 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*균주의 piperacillin/tazobactam에 대한 시험관내 감수성 양상을 알아보았다. 2007년 1월부터 4월까지 서울대학교병원에서 분리한 ESBL 생성 *E. coli* 20주와 *K. pneumoniae* 30주에 대한 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)를 대상으로 실시하였다. ESBL 생성 확인검사는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 방법에 따라 실시하였다(5). ESBL 생성 *E. coli*가 분리된 검체의 종류는 소변 13건, 혈액 4건, 기타 3건 등 이었다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 분리된 검체의 종류는 소변 15건, 창상 7건, 혈액 3건, 기타 5건 등 이었다. Piperacillin/tazobactam (타박신)은 건일제약(주)에서 제공하였으며, MIC는 CLSI의 방법에 따라 액체미세 희석법으로 측정하였다(6). ESBL 유전자형의 분포를 알아보기 위하여 SHV형(SHV-F: 5'-CGC CGG GTT ATT

Submitted 30 August, 2007, Accepted 13 February, 2008

This Study was supported by a grant from Seoul National University Hospital (06-2007-064)

Correspondence : Eui-Chong Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital

101 Daehangno Jongnogu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-3500, Fax : +82-2-764-6542

E-mail : euichong@snu.ac.kr

CTT ATT TGT CGC-3'; SHV-R: 5'-TCT TTC CGA TGC CGC CGC CAG TCA-3'), TEM형 (TEM-F: 5'-ATA AAA TTC TTG AAG ACG AAA-3'; TEM-R: 5'-GAC AGT TAC CAA TGC TTA ATC A-3'), CTX-M형 (CTX-F: 5'-CGC TTT GCG ATG TGC AG-3'; CTX-R: 5'-ACC GCG ATA TCG TTG GT-3') 유전자에 대하여 PCR을 실시하였다(7, 8). 각각의 증폭산물의 크기는 1,016 bp, 1,080 bp와 550 bp이었다.

ESBL 생성 *E. coli*에 대한 piperacillin/tazobactam의 MIC₅₀은 8/4 µg/mL이었으며, MIC₉₀은 256/4 µg/mL이었다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*에 대한 piperacillin/tazobactam의 MIC₅₀은 8/4 µg/mL이었으며, MIC₉₀은 >512/4 µg/mL이었다. CLSI에서 제시한 판정기준에 따라 16/4 µg/mL이하의 MIC를 감수성으로 판정하였는데, piperacillin/tazobactam에 대한 감수성률은 ESBL 생성 *E. coli*의 경우 80%이었으며, ESBL 생성 *K. pneumoniae*에서는 60%가 piperacillin/tazobactam에 대해 감수성이었다. ESBL

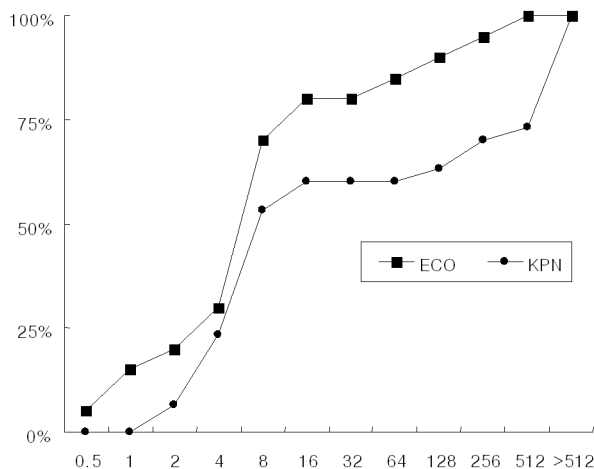


Fig. 1. MIC cumulative percentage curves of piperacillin/tazobactam. Abbreviations: ECO, *E. coli*; KPN, *K. pneumoniae*.

Table 1. Number of Isolates of Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* According to the ESBL Gene Types

SHV/TEM/CTX-M	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
+/-/-	1	10
+/+/-	0	7
+/-/+	0	2
-/+/-	1	1
-/+/+	11	1
-/-/+	5	0
+/+/+	0	7
-/-/-	2	2
Total	20	30

생성 *E. coli*에서 cefoxitin또는 cefotetan에 대해 내성인 균주는 7주이었는데, 이 중 5주(71%)가 piperacillin/tazobactam에 대해 감수성이었다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*에서 cefoxitin또는 cefotetan에 대해 내성인 균주는 총 11주이었는데, 이 중 6주(55%)가 piperacillin/tazobactam에 대해 감수성이었다. Cefoxitin또는 cefotetan에 대해 내성인 균주들에서 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성률이 낮은 점으로 보아, plasmid-mediated AmpC β -lactamase 생성이 piperacillin/tazobactam에 대한 내성과 연관이 있을 것으로 추정된다. Figure 1에 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 piperacillin/tazobactam의 MIC누적백분율을 도시하였다. ESBL 유전자형에 따른 균주 수는 Table 1에 표시하였다. ESBL 생성 *E. coli*에서는 TEM과 CTX-M 둘 다 양성이면서 SHV 음성인 균주가 총 20균주 중 11균주(55%)로 가장 많았다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*에서는 SHV 만 양성이고 TEM과 CTX-M 둘 다 음성인 균주가 총 30균주 중 10균주(33%)로 가장 많았다. ESBL 유형에 따른 piperacillin/tazobactam의 MIC 차이는 관찰되지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, Aslanzadeh J, Brecher S, Rotstein C, Brossette SE, Peterson LR: *Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum- β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species. Antimicrob Agents Chemother* 50: 2244-7, 2006
- 2) Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, Park KH, Choi EH, Shin HY, Kim EC, Lee HJ, Ahn HS: *Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. J Antimicrob Chemother* 60:629-37, 2007
- 3) Shin HJ, Jang YS, Seo MR, Pai HJ, Ahn MJ, Lee YY, Choi TY: *Impact of Piperacillin/Tazobactam Use to Intestinal Colonization of Extended-spectrum-lactamase Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Infect Chemother* 39:65-70, 2007
- 4) Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, Amamou M: *Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. J Infect Chemother* 12:190-4, 2006
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: *Per-*

- formance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA, CLSI, 2007*
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: *Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-7th ed. CLSI document M7-A7. Wayne, PA, CLSI, 2006*
 - 7) Schmitt J, Jacobs E, Schmidt H: *Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae from patients of two hospitals in Saxony, Germany. J Med Microbiol 56:241-9, 2007*
 - 8) Dutour C, Bonnet R, Marchandin H, Boyer M, Chanal C, Sirot D, Sirot J: *CTX-M-1, CTX-M-3, and CTX-M-14 beta-lactamases from Enterobacteriaceae isolated in France. Antimicrob Agents Chemother 46:534-7, 2002*