

# 국내의 소아에서 분리된 폐구균의 항생제 감수성 양상 및 약력동학 모델을 이용한 적절한 항생제의 선택

서울대학교 의과대학 소아청소년과

백지연 · 최재홍 · 조은영 · 오지은 · 이진아 · 최은화 · 이환종

## Antibiotics Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Pharynx in Healthy Korean Children and Choice of Proper Empirical Oral Antibiotics Using Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Model

Ji Yeun Paik, M.D.<sup>\*</sup>, Jae Hong Choi, M.D.<sup>\*</sup>, Eun Young Cho, M.D.<sup>\*</sup>, Chi Eun Oh, M.D.<sup>\*</sup>  
Jina Lee, M.D.<sup>†</sup>, Eun Hwa Choi, M.D.<sup>\* †</sup> and Hoan Jong Lee, M.D.<sup>\* †</sup>

Department of Pediatrics<sup>\*</sup>, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics<sup>†</sup>, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Department of Pediatrics<sup>‡</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Pneumococcus is one of the most important causes of invasive infection through the childhood period. In January 2008, the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) published revised penicillin breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and penicillin susceptibility rates of *S. pneumoniae* increased in Korea. This study was performed to determine the probability of oral amoxicillin for the empirical treatment achieving bactericidal exposure against pneumococcus using pharmacodynamics model.

**Methods :** Twenty-three isolates of pneumococci were subjected to determine minimum inhibitory concentration (MIC) for  $\beta$ -lactams and macrolide. For the  $\beta$ -lactams, exposure of  $fT > MIC$  (time that free drug concentrations remain above the MIC) for 50% of the administration interval have determined the probability of target attainment (PTA), and regimens that had a PTA  $> 90\%$  were considered optimal. An analysis was performed by applying MIC of 23 isolates to a 5000-patient Monte Carlo simulation model.

**Results :** Among 23 isolates from healthy children, 7 (30.4%) isolates were MIC  $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$  and 19 (82.6%) were MIC  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  for amoxicillin. Amoxicillin 40 mg/kg/day achieved PTA  $> 90\%$  at MIC  $\leq 1.0 \mu\text{g/mL}$  but PTA decreased to 52% at MIC  $2 \mu\text{g/mL}$ , whereas amoxicillin 90 mg/kg/day can predict 97% of PTA at MIC  $2 \mu\text{g/mL}$ . Overall, oral amoxicillin 90 mg/kg/day for the empirical treatment against pneumococcus can expect more successful response in Korean children.

**Conclusion :** Considering the resistance pattern of pneumococci in Korean children, we estimate that oral amoxicillin 90 mg/kg/day will provide a pharmacodynamic advantage for the empirical treatment against pneumococcus. And low dose amoxicillin or macrolide are expected to have higher chance of treatment failure than high dose oral amoxicillin. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:109–116)

**Key Words :** *Streptococcus pneumoniae*, Pharmacodynamics, Empirical antibiotics

## 서론

\*이 연구는 한국소아감염병학회 학술연구상의 재정 지원에 의하여 이루어졌음

접수 : 2011년 5월 8일, 수정 : 2011년 7월 5일,

승인 : 2011년 7월 6일

책임저자 : 이진아, 분당서울대학교병원 소아청소년과

Tel : 031)787-7295, Fax : 031)787-4054

E-mail : entier@hanmail.net

폐구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 어른과 소아에서 세균성 호흡기 감염과 균혈증 및 중추신경계 감염 등의 침습성 감염증에 가장 중요하고 흔한 병원균이다.

특히 영유아와 소아에서 중이염, 부비동염, 폐렴, 패혈증, 뇌수막염 등의 질환을 일으키는 주요 원인균으로, *Haemophilus influenzae* type b (Hib)에 대한 단백 결합 백신의 사용으로 Hib 질환이 현저히 감소한 이후에는 폐구균이 소아에서 더욱 중요한 병원체로 부각되었다<sup>1)</sup>. 대부분의 소아는 출생 후 수개월에서 수년 내에 상기도에 폐구균을 보균하게 되며 이곳에 있던 폐구균은 혈행성 또는 직접 전파로 질병을 일으키거나 비말을 통해 다른 사람에게 전파된다. 일반적으로 소아의 상기도에 무증상으로 보균된 폐구균의 혈청형(serotype)은 중이염이나 다른 종류의 폐구균 감염증의 원인 혈청형과 비슷하며<sup>2-4)</sup>, 이에 대해 선진국에서 소아의 비인강으로부터 분리된 폐구균의 혈청형이 같은 지역 소아에게 이환되는 중이염의 원인 혈청균과 일치함을 발표한 바 있다<sup>5, 6)</sup>.

2008년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 폐구균에 대한 감수성 기준이 수막염(meningitis)과 비수막염(nonmeningitis)을 구별하게 되었으며 뇌수막염 외의 감염증의 경우에는 경구용 페니실린의 감수성의 기준 MIC 값이 높게 상향 조정되었다<sup>7)</sup>. 국내에서도 2008년 이전의 감수성 판정 기준에 따른 폐구균의 페니실린 내성률은 중등도 내성 또는 내성을 보이는 경우가 64.5-91.3%였으나<sup>8-12)</sup>, 새로운 기준에 따른다면 국내 폐구균의 페니실린 내성률 및 중등도 내성률이 각각 0% 및 25.8%으로 예측되었다<sup>12)</sup>. 또한, 미국 질병관리본부의 보고에 의하면 2006-2007년에 뇌수막염 외의 폐구균에 대해서 이전의 페니실린 감수성 판정 기준을 적용했을 경우 감수성, 중등도 내성, 내성이 각각 74.7%, 15%, 10.3% 였으나 새로운 기준을 적용하면 93.2%, 5.6%, 1.2%로 감수성률이 약 20% 정도 증가하였다<sup>13)</sup>. 이 기준에 따르면 국내에서 분리되는 폐구균의 페니실린에 대한 내성이 매우 낮기 때문에 경증의 폐구균 감염증의 경험적 치료로서 경구 페니실린 및 amoxicillin의 사용이 가능하다.

최근에는 항생제의 약력동학적(pharmacokinetics/pharmacodynamics; PK/PD) 모델을 이용하여 항생제의 치료 효과를 예측하고 내성 균주를 극복하는 다양한 연구

들이 많이 보고되고 있다. 베타락탐 항생제는 항생제의 혈중 농도가 균주의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration; MIC) 값보다 높게 유지되는 시간에 의존적인 항생제이다. 즉 약물(free drug)의 농도가 MIC 값보다 높게 유지되는 시간이 약물 투여 간격의 40-50% 이상 유지되는 것이 최대 살균효과(maximum bactericidal activity)와 연관됨이 알려져 있고 치료 성공의 예측 인자이다<sup>14, 15)</sup>. 또한 폐구균 감염증의 치료에서 경구용 약제 선택시 3세대 세팔로스포린보다는 amoxicillin이 약력동학적인 면에서 우월한 약제임이 알려져 있다<sup>16)</sup>.

상기도내에 무증상으로 보균된 폐구균 균주가 중이염이나 다른 폐구균 감염증을 일으킬 가능성이 높다는 연구들에 근거하여<sup>2-6)</sup>, 본 연구에서는 건강한 무증상 소아의 인후에서 분리된 폐구균을 대상으로 베타락탐 항생제와 마크로라이드 항생제에 대한 최소억제농도를 구하여 지역사회에서 발생하는 폐구균 감염증의 내성 정도를 예측하고자 하였다. 또한, 경구용 amoxicillin에 대한 PK/PD 모델 분석을 통해 국내 소아에서 급성 중이염 등의 폐구균 감염증에 대한 경험적 항생제로서 amoxicillin의 적절한 용량 결정에 도움이 되는 기초 자료를 얻고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구에 포함된 소아 및 분리된 폐구균

2008년 9월부터 10월까지 2개월간 서울 지역에 위치한 어린이집을 방문하여, 보호자가 서면으로 동의한 건강한 무증상 소아를 대상으로 소독된 면봉을 이용하여 인후 도찰을 시행하였다. 이를 혈액 한천 배지에 접종하여 35-37°C, 10% CO<sub>2</sub>에서 20-24시간 동안 배양하여 용혈성과 집락 형태, Gram 염색 소견, optochin (BBL Microbiology systems, Cockeysville, USA) 디스크 감수성 및 bile solubility 방법으로 폐구균을 동정 및 분리하였다<sup>17)</sup>. 이노시톨 배지에 넣어 -70°C에 보관한 폐구균을 녹여서 본 연구에 사용하였다. 본 연구는 서울대

학교 병원 윤리위원회(institutional review board)의 승인을 얻은 후 시행되었다(H-0809-057-257).

## 2. 항생제 감수성 검사

Penicillin G, cefotaxime, amoxicillin의 3가지 베타락탐 항생제 및 마크로라이드(macrolide) 항생제인 erythromycin에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration; MIC)를 E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) 방법으로 측정하였다. 2009년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 기준에 따라, 정주용 penicillin G, cefotaxime, amoxicillin 및 erythromycin 대해 MIC 값이  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ,  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ ,  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ , 및  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 일 때와 경구용 penicillin에 대해 MIC 값이  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 일 때를 감수성 균주로 판독하였으며 이외는 내성 균주로 간주하였다<sup>18)</sup>. MIC<sub>50</sub> 및 MIC<sub>90</sub>은 균주의 50% 및 90%가 억제되는 MIC값으로 정의하였다.

## 3. Amoxicillin에 대한 Monte Carlo Simulation

각 균주의 amoxicillin에 대한 MIC 값에서  $fT > MIC$ 가 50% 이상 되는 것을 목표치(target)로 정하고 목표치 획득 확률(probability of target attainment; PTA)이 90% 이상일 경우 적절한 항생제 요법으로 간주하였다<sup>19)</sup>.

본 연구에서는 국내 소아를 대상으로 한 약동학적 자료의 부재 및 Monte Carlo simulation 모델 구축의 제한으로 인해, Fallon 등<sup>19)</sup>이 제시한 모델을 이용하여 amoxicillin의 용량에 따른 폐구균 감염증의 치료 효과를 예측하였다. 즉, Fallon 등의 Monte Carlo simulation 모델에서는 생후 12.5개월, 평균 체중 10.46 kg (범위 8–14 kg)의 소아를 대상으로 외국 소아의 약동학적 자료를 이용하여 amoxicillin 및 경구용 세팔로스포린 약제 등의 폐구균 및 헤모필루스 인플루엔자균에 의한 급성 중이염에서의 치료 효과를 분석하였다<sup>19)</sup>.

소아의 상기도내에 보관된 폐구균 균주가 중이염 등의 폐구균 감염증의 원인 균주가 될 가능성이 높다는 전제

하에<sup>2-6)</sup>, 본 연구에 포함된 보균 균주의 MIC 값을 상기 모델에서 구해진 PTA 그래프에 적용해, 국내 소아에서의 폐구균에 의한 중이염 치료를 위한 항생제 용량의 적절성을 분석하였다(Fig. 1).

## 결 과

### 1. 폐구균의 항생제 감수성

건강한 소아의 인후에서 분리된 총 23개 폐구균 균주의 3가지 종류의 베타락탐 항생제와 1종류의 마크로라이드 항생제에 대한 MIC<sub>50</sub> 및 MIC<sub>90</sub>은 Table 1과 같다. 즉, 정주용 penicillin, amoxicillin 및 cefotaxime 3가지 종류의 베타락탐 항생제의 MIC<sub>50</sub> 값은 모두 감수성 범위에 속하였으며, 감수성 균주의 분율은 각각 78.3%, 82.6% 및 82.6%였다. 상기 3가지 베타락탐 항생제에 내성을 보이는 경우에도 모두 중등도(intermediate) 내성 범위에 속하며 고도 내성을 보이는 균주는 발견되지 않았다. 마크로라이드 항생제인 erythromycin의 경우에는 MIC<sub>50</sub> 및 MIC<sub>90</sub> 값이 모두 256  $\mu\text{g/mL}$  이상으로, 단 한 균주만 감수성 범위(MIC  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ )에 속하였다.

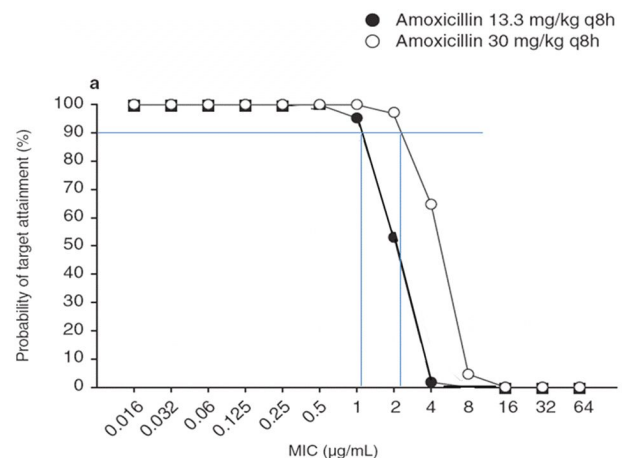


Fig. 1. Probability of target attainment for amoxicillin-based regimens achieving free drug concentrations above the MIC for 50% of the administration interval (50%  $fT > MIC$ ) at increasing MIC dilutions<sup>19)</sup>.

**Table 1.** The Minimum Inhibitory Concentration at which 50% (MIC<sub>50</sub>) and 90% (MIC<sub>90</sub>) of Bacteria are Inhibited and the Percent Susceptibility for 23 *S. pneumoniae* Isolates

Antibiotics	Susceptible MIC* (μg/mL)	MIC <sub>50</sub> <sup>†</sup> (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> <sup>†</sup> (μg/mL)	Percentage susceptible (%)
β-lactams (nonmeningitis)				
Penicillin parenteral	≤2	0.75	3	78.3
Penicillin oral	≤0.06	0.75	3	
Amoxicillin oral	≤2	1.5	6	82.6
Cefotaxime parenteral	≤1	0.75	1.5	82.6
Macrolide				
Erythromycin	≤0.25	>256	>256	4.3

\*MIC: Minimum Inhibitory Concentration (Determined by E-test)<sup>7, 18)</sup><sup>†</sup>MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub>: Concentration of the drug which inhibited 50% and 90% strains tested, respectively

## 2. 약력동학적인 면을 고려한 적절한 amoxicillin의 투여 용량

Fig. 1에 제시된 Monte Carlo simulation에 의하면, 약 10 kg의 소아에게 경구용 amoxicillin을 40 mg/kg/일 및 90 mg/kg/일의 용량으로 투여시 치료 성과를 보일 수 있는 목표치에 도달하는 확률(PTA)이 90%가 되는 MIC의 상한값은 각각 1.0 μg/mL 및 2.0 μg/mL 였다.

폐구균에 의한 급성 중이염으로 내원한 12개월, 10 kg의 소아에게 경구용 amoxicillin을 40 mg/kg/일의 용량으로 투여시 amoxicillin에 대한 MIC 값이 1.0 μg/mL 이하인 폐구균의 경우에는 모의 집단 5,000명 중 90%인 4,500명에서 치료 성과를 보일 수 있는 목표치(FT > MIC=50%)에 도달하므로 적절한 항생제 요법이라 기대된다. 하지만, MIC 값이 2.0 μg/mL로 증가할 경우 PTA 값이 52% 정도로 감소하므로 부적절한 치료 효과가 예상된다. 한편, MIC 값이 4.0 μg/mL 이상인 폐구균 균주에 대해서는 amoxicillin을 40 mg/kg/일 용량의 사용으로는 PTA 값이 5% 미만이다. 따라서, 약력동학적인 면을 고려하였을 때 amoxicillin 40 mg/kg/일의 용량은 MIC 값이 1.0 μg/mL 이하인 폐구균의 경우에만 추천되는 항생제 요법이라 하겠다.

반면, amoxicillin을 90 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여시 MIC 값이 2.0 μg/mL 이하인 폐구균의 경우에는 PTA 값이 97% 이상으로 정도로 좋은 치료 반응이 예상

된다. 더욱이, MIC 값이 4.0 μg/mL인 폐구균의 경우에도 PTA 값이 65%로 모의 집단 5,000명 중 약 3,200명에서 적절한 치료 효과를 기대할 수 있다.

## 3. 국내 소아의 폐구균에 의한 급성 중이염 치료 시 경구용 amoxicillin의 투여 용량

국내의 건강한 소아의 인두에서 분리된 폐구균 균주의 MIC 값에 따라 약력동학적인 면을 고려한 적절한 항생제 용법을 판단하였다. 본 연구에서 분리된 총 23개의 폐구균 균주 중 amoxicillin에 대한 MIC 값이 1.0 μg/mL 이하인 경우는 7 균주(30.4%)였으며, 2 μg/mL 이하인 경우는 총 19 균주(82.6%)였다(Table 2). 따라서 국내 소아의 폐구균에 의한 급성 중이염 치료시 경구용 amoxicillin을 90 mg/kg/일의 용량으로 투여하면 82.6%의 소아에서, 그리고 40 mg/kg/일의 용량으로 사용할 경우에는 30.4%의 소아에서 적절한 항생제 용법으로 기대할 수 있다.

Amoxicillin에 대한 MIC 값이 3 μg/mL 및 6 μg/mL 인 중등도 내성 균주도 각각 1 균주(4.3%)와 3 균주(13.0%) 관찰되었다. 이러한 중등도 내성 균주의 경우 amoxicillin을 40 mg/kg/일의 용량 사용시에는 PTA 값이 30% 미만이었지만, amoxicillin 90 mg/kg/일의 고용량으로 사용시에는 MIC가 3 μg/mL인 폐구균의 경우라도 PTA 값이 약 80%까지 높게 관찰되었다. 다만, MIC가 6 μg/mL인 폐구균의 경우에는 amoxicillin 90 mg/

**Table 2.** Distribution of Minimum Inhibitory Concentration of Amoxicillin among 23 *S. pneumoniae* Carriage Isolates Obtained from Healthy Korean Children

Amoxicillin MIC* (μg/mL)	No. of isolates indicated	No. of isolates/Total No. (%)
≤1.0	7	30.4
1< ≤2.0	12	52.2
2< ≤3.0	1	4.3
3< ≤6.0	3	13.0

\*MIC: Minimum Inhibitory Concentration (Determined by E-test)

kg/일의 용법으로도 PTA 값이 약 35% 정도로 낮았다.

## 고 찰

폐구균은 소아 및 성인에서 수막염, 균혈증, 폐렴 등의 침습성 감염의 원인균으로 특히 2세 이하의 소아에서 발병 빈도가 높다. 또한 폐구균은 영아 및 소아에서 중이염, 부비동염, 폐렴과 같은 호흡기 감염의 가장 중요한 병원성 세균으로서 이 균에 의한 호흡기 감염의 발생이 높은 이유는 폐구균이 2세 이하의 어린 소아에서 쉽게 비인두 내 집락을 이루고 다양한 항생제에 대해 내성이 높기 때문으로 생각된다<sup>20)</sup>. 이러한 의미에서 소아의 비인두 내에 집락을 이루고 있는 폐구균의 보균율과 항생제 감수성 양상에 관한 역학 연구는 폐구균에 의한 폐렴, 중이염, 부비동염 등의 호흡기 감염 발생을 예측하는 좋은 지표가 될 수 있어 많은 연구가 이루어지고 있다.

폐구균의 비인두 내 보유율은 성인보다 소아에서, 특히 유치원, 놀이방 등 여러 명의 소아가 함께 머무르는 장소에 오래 있는 소아에서 더 높고 지역, 국가 및 환경에 따라 차이를 보인다<sup>21)</sup>. 국내에서 시행된 연구에서는 1997년 서울 소재 유치원생 117명의 폐구균 보균율이 38%라고 보고한 바 있고<sup>22)</sup>, 2001년과 2002년에 걸쳐 국내 6개 병원에서 시행한 비강내 폐구균 보균율이 5세 미만의 213명 중 34%이었다는 보고가 있었다<sup>23)</sup>. 이와 같은 폐구균의 비인두내에서의 집락화는 평균적으로 생후 6개월부터 이루어지고 전이 또는 증식하여 학동전기에는 폐구균 보균율이 최대가 된다는 것이 일반적인 견해이고<sup>2)</sup>, 보균된 폐구균은 주위 조직의 국소적 질환의

발생을 일으키거나 혈류를 통해 전신 질환으로 이환되기도 한다.

페니실린에 대한 감수성이 낮은 폐구균이 1967년 처음 호주에서 분리된 이후로<sup>24)</sup>, 페니실린 내성 폐구균은 전세계적으로 꾸준한 증가를 보여왔고 그 빈도는 지역과 나라마다 다소 차이가 있으며<sup>25)</sup>, 국내에서는 1986년 페니실린 내성률이 1.7%에서 2006년 전체 균주의 약 85%가 페니실린 내성을 보인다고 보고된 바 있다<sup>26)</sup>. 그러나 페니실린 내성 폐구균에 의한 폐렴의 임상 성적이 페니실린 내성과 연관성이 별로 없다는 연구 결과에 따라 미국 CLSI 기준이 2008년 개정되었고 이에 따라 국내 폐구균의 페니실린 감수성률이 크게 증가하였다<sup>12)</sup>. 이는 비수막염 폐구균 감염의 치료에 페니실린을 좀 더 적극적으로 사용할 수 있는 근거가 되며 상대적으로 광범위 항균제의 사용은 제한하는 효과를 가져올 것으로 기대된다<sup>27)</sup>.

폐구균이 베타락탐 항생제에 내성을 가지는 기전은 페니실린 결합 단백질이 변화하면서 페니실린과의 친화도를 감소시키기 때문이며, 마크로라이드 계열 항생제에 대한 내성의 경우 리보솜과의 결합을 저해시킴으로써 약제의 침투 및 축적 자체를 방해하기 때문으로 알려져 있다. 본 연구에서 마크로라이드 항생제인 erythromycin에 대한 내성률이 95.7%로 매우 높았는데 이는 경, 중등도의 중이염, 부비동염, 폐렴 등에 흔히 처방되는 경구용 항생제로서 호흡기 질환에 쉽게 이환되는 소아들이 이와 같은 항균제에 많이 노출되기 때문으로 생각된다. 이처럼 마크로라이드계 항생제는 교차 내성으로 인하여 erythromycin 외에 다른 마크로라이드 계열 항생제에 대해서도

내성을 보이므로 폐구균에 의한 경험적 항생제 치료 시에 부적합한 선택이 될 수 있다.

항생제 치료의 목표는 감염이 있는 장소에 균주를 제거할 수 있을 정도의 적절한 시간 동안 약물 농도를 유지시키는 것으로서 이는 최소억제농도로 표현되곤 한다. 그러나 최근에는 MIC가 약물의 흡수, 분포, 대사, 약물 제거와 시간의 개념이 없기에 이를 보완한 PK/PD 변수들을 활용하여 약물의 효과를 판단할 수 있다. 이와 같은 개념을 적용한 약물 연구는 국내에 아직까지 많이 보고된 바가 없으나, 부적절한 용량의 항생제 사용이 약제의 내성 유발 가능성을 더욱 높인다는 점을 생각할 때 이러한 분석을 통한 연구는 국내 소아에서의 세균성 폐렴 및 급성 중이염과 같은 폐구균 감염증의 치료에 있어서 경험적 항생제의 선택 및 적절한 항생제 용량의 결정에도 중요한 의미를 가질 것으로 생각된다. 그러나 이와 같은 amoxicillin PK/PD 모델이 생물학적인 차이와 다양성으로 인하여 모든 환자들의 치료 결과 예측에는 불완전함을 제시한 연구<sup>28)</sup>도 발표된 바 있어 이러한 한계점에 대한 연구뿐 아니라, 추후 국외 및 국내 자료를 이용한 약력동학적인 모델의 구축과 다른 종류의 경구 항생제에 대한 분석 또한 필요하겠다.

본 연구는 실제 국내 소아에서의 약동학적인 데이터를 이용한 simulation이 아닌 외국의 데이터를 이용하여 분석했다는 점이 제한점이며, 12개월의 연령군을 대상으로 한 분석이라는 점에서 보다 다양한 연령에서의 연구가 필요하다. 또한 Fallon 등의 Monte Carlo simulation에서는 급성 중이염의 항균 요법시 항균력과 무관한 임상 경과를 보일 수 있는 Pollyanna 현상의 기여도를 적용한 급성 중이염에 제한한 모델이다<sup>19)</sup>. 따라서 급성 중이염 이외의 폐구균에 의한 감염증에는 본 연구를 적용하기에는 제한이 있다. 또한 본 연구에 포함된 균주는 실제 중이염 환자에서 분리된 균주가 아닌 상기도 보균 균주를 대상으로 시행한 것이라는 제한점이 있으며 포함된 균수가 적다는 한계점이 있다. 하지만, 비인두내 보균 균주가 폐렴이나 중이염, 부비동염을 일으키는 잠재적인 균주가 됨이 알려져 있으며<sup>2-6)</sup>, 의료기관 관련 위험 요소가 없

는 건강한 국내 소아에서 분리된 균주이므로 실제 국내의 일차 의료기관에서 많이 접하게 되는 폐구균 질환의 감수성 양상을 반영하는 자료로 활용될 수 있겠다.

급성 중이염 및 부비동염 등 실제적으로 소아과 외래에서 많이 접하게 되는 폐구균 감염증의 경우 대부분 경구용 항생제 처방을 하게 되는데, 2004년 미국에서 제시한 급성 중이염 치료의 항생제 가이드라인에서는 경험적 항생제로서 베타락탐 항생제인 amoxicillin을 80-90 mg/kg/일의 용량으로 사용할 것을 권장하고 있다. 본 연구에 포함된 폐구균의 약 70% 정도가 amoxicillin MIC 값이 2.0  $\mu\text{g/mL}$  이상이었다. 따라서 국내의 어린 소아에서 발생한 폐구균에 의한 급성 중이염의 경험적 항생제로서 amoxicillin을 처방할 경우에도 미국 소아과학회의 추천과 같은 고용량 요법이 적절하리라 예상된다.

## 요 약

**목 적:** 폐구균은 소아의 비인두에 상재하면서 다양한 국소 및 침습성 감염을 일으키며, 특히 2세 이하의 소아에서 발병 빈도가 높다. 2008년 미국 CLSI의 기준이 개정되면서 국내 폐구균의 페니실린 감수성률이 증가하였고 이에 따라 국내 경증 폐구균 감염증의 경험적 치료로서 경구 페니실린 및 amoxicillin의 사용이 가능하다. 최근 약력동학적 모델을 이용하여 항생제의 치료 효과를 평가하는 연구들이 보고되고 있으며, 본 연구는 이러한 모델 분석을 통해 국내 소아에서의 폐구균 감염증 치료시, 경험적 항생제로서 amoxicillin의 적절한 용량 결정에 도움이 되는 기초 자료를 얻고자 한다.

**방 법:** 2008년 9월부터 10월까지 서울에 위치한 어린이 집을 방문하여 건강한 무증상 소아로부터 분리한 폐구균 23균주를 대상으로, 베타락탐 및 마크로라이드 항생제에 대한 MIC 값을 측정하였다. 베타락탐 항생제의 경우 각 균주의 MIC 값에서  $\text{fT} > \text{MIC}$ 가 50% 이상 되는 것을 목표치로 정하고 목표치 획득 확률(PTA)이 90% 이상일 경우 적절한 항생제 요법으로 간주하였다. 소아의 상기도내에 보균된 폐구균 균주가 중이염 등의 폐구

균 감염증의 원인 균주가 될 가능성이 높다는 전제하에, 이러한 Monte Carlo simulation 모델에서 구해진 PTA 값에 본 연구에 포함된 폐구균 균주의 MIC 값을 적용하여 분석하였다.

**결 과 :** 건강한 소아의 인후에서 분리된 23개 폐구균 균주 중 베타락탐 항생제인 정주용 penicillin, amoxicillin 및 cefotaxime에 대한 감수성 균주의 분율은 각각 78.3%, 82.6% 및 82.6%였고, 마크로라이드 항생제인 erythromycin에 대한 감수성 균주는 단 한 개였다. Fallon 등<sup>19)</sup>이 제시한 Monte Carlo simulation 모델에서 약 10 kg의 소아에게 amoxicillin을 40 mg/kg/일의 용량으로 투여 시 MIC  $\leq 1.0$   $\mu\text{g/mL}$ 인 폐구균의 경우 PTA 값이 90%였으나, MIC 값이 2  $\mu\text{g/mL}$ 로 증가되면 PTA 값이 52%로 감소하였다. 그러나 amoxicillin을 90 mg/kg/일의 용량으로 투여 시 MIC 값이 2  $\mu\text{g/mL}$ 인 폐구균의 경우에도 PTA가 97%로 좋은 치료 반응이 예상된다. 이 모델에 국내의 건강한 소아의 인두에서 분리된 폐구균 균주의 MIC 값을 적용하여 약력동학적인 면을 고려한 적절한 항생제 용법을 판단하였다. 본 연구에서 분리된 23개의 폐구균 균주 중 amoxicillin에 대한 MIC 값이  $\leq 1.0$   $\mu\text{g/mL}$ 인 경우는 7 균주(30.4%),  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$ 인 경우는 19 균주(82.6%)로, 국내 소아의 급성 중이염과 같은 폐구균 감염증에서 경구용 amoxicillin을 90 mg/kg/일의 용량으로 투여시 80% 이상에서 좋은 치료 성적을 기대할 수 있었다.

**결 론 :** 국내 소아의 폐구균 감염증에서 경험적 항생제로 amoxicillin을 투여할 경우, 약력동학적 모델을 이용하면 90 mg/kg/day의 고용량이 더욱 효과적일 것으로 생각되며, 저용량의 amoxicillin 또는 마크로라이드 처방은 치료 실패의 확률이 높을 것으로 추정된다.

## References

- 1) Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986–1995. J Korean Med Sci 1998; 13:60–4.
- 2) Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis 1980;142:923–33.
- 3) Austrian R, Howie VM, Ploussard JH. The bacteriology of pneumococcal otitis media. Johns Hopkins Med J 1977;141:104–11.
- 4) Luotonen J. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in nasal cultures during acute otitis media. Acta Otolaryngol 1982;93:295–9.
- 5) Kamme C, Ageberg M, Lundgren K. Distribution of *Diplococcus pneumoniae* types in acute otitis media in children and influence of the types on the clinical course in penicillin V therapy. Scand J Infect Dis 1970;2:183–90.
- 6) Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing disease. J Infect Dis 1979;140:979–83.
- 7) Watts JL, Shryock TR, Apley M, Bade DJ, Brown SD, Gray JT, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighteenth informational supplement, M100–S18, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- 8) Kim BN, Bae LG, Kim MN, Park SJ, Woo JH, Ryu J, et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:35–42.
- 9) Lee NY, Song JH, Kim S, Peck KR, Ahn KM, Lee SI, et al. Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). Clin Infect Dis 2001;32:1463–9.
- 10) Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999–2000 study. J Antimicrob Chemother 2002;50 Suppl S1:39–47.
- 11) Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999–2003). Int J Antimicrob Agents 2005; 26:479–85.
- 12) Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2101–7.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for

- Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006–2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:1353–5.
- 14.) Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2001;47:129–40.
- 15) Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 1998;27:10–22.
- 16) Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996;15:255–9.
- 17) O'Brien KL, Nohynek H. Report from a WHO working group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J 2003;22:133–40.
- 18) Wikler MA, Cockerill FR, Bush K, Dudley MN, Dliopoulos GM, Hardy DJ, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. M100–S19, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- 19) Fallon RM, Kuti JL, Doern GV, Girotto JE, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. Paediatr Drugs 2008;10:329–35.
- 20) Brandileone MC, Di Fabio JL, Vieira VS, Zanella RC, Casagrande ST, Pignatari AC, et al. Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: genetic relatedness. Microb Drug Resist 1998;4:209–17.
- 21) Syrjanen RK, Kilpi TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. J Infect Dis 2001;184:451–9.
- 22) Kim YK, Lee CK. Oropharyngeal Carriage and Antimicrobial Resistance of *S. pneumoniae* in Children of Seoul. Korean J Pediatr Infect Dis 1997;4:218–24.
- 23) Kim KH, Lee EJ, Whang IT, Ryu KH, Hong YM, Kim GH, et al. Serogroup and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharynx in children attending day care center. J Korean Pediatr Soc 2002;45:346–53.
- 24) Hansman D BM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967;2:264–5.
- 25) Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990;3:171–96.
- 26) Kim SH, Song EK, Lee JH, Kim NH, Lee JA, Choi EH, et al. Changes of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Korea over a 15 year-period (1991~2005). Korean J Pediatr Infect Dis 2006;13:89–98.
- 27) Kim KH, Kim JE, Park SH, Song YH, Ahn JY, Park PW, et al. Impact of Revised Penicillin Breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* (CLSI M100–S18) on the Penicillin Susceptibility Rate. Korean J Clin Microbiol 2010;13:68–71.
- 28) Pichichero ME, Reed MD. Variations in amoxicillin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters may explain treatment failures in acute otitis media. Paediatr Drugs 2009;11:243–9.