

Original Article



최근 4년간 국내 단일 의료기관을 내원한 소아청소년에서 분리된 폐구균의 항생제 감수성 양상 분석

정지원 ,¹ 유리나 ,¹ 성흥섭 ,² 김미나 ,² 이진아 ¹

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

²울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과

OPEN ACCESS

Received: Sep 4, 2018

Revised: Oct 11, 2018

Accepted: Dec 9, 2018

Correspondence to

Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43 gil, Songpa-gu, Seoul 05505, the Republic of Korea.

E-mail: entier@amc.seoul.kr

Copyright © 2019 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Jiwon Jung

<https://orcid.org/0000-0001-5358-7966>

Ree Nar Yoo

<https://orcid.org/0000-0003-1288-7158>

Hungseop Sung

<https://orcid.org/0000-0002-6062-4451>

Mina Kim

<https://orcid.org/0000-0002-4624-6925>

Jina Lee

<https://orcid.org/0000-0002-3435-251X>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Antibiotics Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Single Tertiary Childrens' Hospital Since 2014 and Choice of Appropriate Empirical Antibiotics

Jiwon Jung ,¹ Ree Nar Yoo ,¹ Hungseop Sung ,² Mina Kim ,² Jina Lee ¹

¹Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

²Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: We investigated the distribution and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates from hospitalized children at Asan Medical Center for recent 4 years, and aimed to recommend proper choice of empirical antibiotics for pneumococcal infection.

Methods: From March 2014 to May 2018, children admitted to Asan Medical Center Childrens' Hospital with pneumococcal infection were subjected for evaluation of minimal inhibitory concentration (MIC) for β -lactams and macrolide antibiotics. Patient's age, underlying disease, gender were retrospectively collected. Using Monte Carlo simulation model and MIC from our study, we predicted the rate of treatment success with amoxicillin treatment.

Results: Sixty-three isolates were analyzed including 20.6% (n=13) of invasive isolates, and 79.4% (n=50) of non-invasive isolates; median age were 3.3 years old, and 87.3% of the pneumococcal infections occurred to children with underlying disease. Overall susceptibility rate was 49.2%, 68.2%, and 74.6% for amoxicillin, parenteral penicillin, and cefotaxime respectively. 23.8% and 9.5% of the isolates showed high resistance for amoxicillin, and cefotaxime. Only 4.8% (n=3) were susceptible to erythromycin. Monte Carlo simulation model revealed the likelihood of treatment success was 46.0% at the dosage of 90 mg/kg/day of amoxicillin.

Conclusions: Recent pneumococcal isolates from pediatric patients with underlying disease revealed high resistance for amoxicillin and cefotaxime, and high resistance for

Author Contributions

Conceptualization: Lee J; Data curation: Jung J, Yoo RN; Formal analysis: Jung J, Lee J; Investigation: Jung J, Lee J; Methodology: Sung H, Kim M; Writing - original draft: Jung J, Lee J; Writing - review & editing: Jung J, Lee J.

erythromycin. Prudent choice of antibiotics based on the local data of resistance cannot be emphasized enough, especially in high risk patients with underlying disease, and timely vaccination should be implemented for prevention of the spread of resistant strains.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; Amoxicillin; Antibiotics

서론

폐구균은 영유아 및 소아에서 급성 중이염, 부비동염 및 폐렴, 수막염, 균혈증을 유발하는 중요 원인균이며, 65세 이상의 성인과 만성 질환자에서도 침습 감염증을 일으키는 주요한 세균이다.¹⁾ 폐구균은 피막 다당원의 항원성에 따라 90여 종의 혈청형이 알려져 있으며, 이중 소아에서 침습성 감염을 일으키는 주된 혈청형은 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 및 23F의 13가지로 알려져 있다.²⁾ 폐구균 감염의 위험성은 2세 미만의 소아에서 증가하는데, 이는 비인두 집락률이 높으며 피막 다당에 대한 항체 반응이 감소되어 있기 때문이다. 주로 3-5개월에 수막염, 6-12개월에 중이염, 13-18개월에 폐렴의 발생빈도가 높게 나타난다.²⁻⁵⁾

1965년 폐구균의 penicillin에 대한 감수성 저하가 처음 보고된 이래, 전세계적으로 penicillin 내성 폐구균의 감염 빈도가 증가하였고 β -lactam 및 macrolide 계열에 대한 내성 균주의 전 세계적인 확산과 함께 국내에서 분리되는 폐구균 균주에서도 항생제 내성을 증가가 확인되었다.⁶⁻⁸⁾ 국내에서는 1980년대 초반 이후 penicillin 내성 폐구균이 보고되기 시작하여 1990년대 초반에 약 40-60%, 1990년대 후반 약 60-80%의 내성률이 보고되었다.⁹⁾ 2008년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 의 폐구균에 대한 감수성 기준은 뇌수막염과 수막염 외의 감염증을 구분하여 후자의 경우 정주용 penicillin에 대한 감수성의 기준이 최소억제농도(minimal inhibitory concentration [MIC])가 0.06 μ g/mL에서 2 μ g/mL로 상향 조정되었다.^{10,11)} 2008년 이전의 기준을 적용한 연구에 비해서 이후에 변경된 penicillin 감수성 기준을 적용한 비수막염 폐구균 침습 감염증에 대한 연구에서 penicillin에 대한 감수성 증가를 보일 것으로 예상하였으며, 실제 국내에서 2006-2010년까지 8개 대학병원에서 확인된 123개의 침습적 폐구균주 중 91.1%가 penicillin MIC \leq 2 μ g/mL로 penicillin에 감수성을 보였다.¹²⁾ 이에 국내 소아청소년에서 발생한 뇌수막염을 제외한 폐구균 침습 감염증의 경험적 치료로서 광범위 항생제 사용에 앞서 penicillin을 비롯한 β -lactam 계열의 항생제가 초기 경험적 항생제로서 추천될 수 있다.^{10,13,14)}

항생제 내성 양상은 지역 및 시기에 따라 다양한 차이를 보일 수 있기 때문에 본 연구에서는 최근 4년간 서울아산병원에 내원한 소아청소년에서 분리된 폐구균 균종의 분포와 항생제 감수성 양상을 파악하고자 하였으며, 이를 기초로 폐구균 감염증에서의 적절한 경험적 항균요법을 제시하고자 하였다.

방법

1. 연구 대상

2014년 3월부터 2018년 5월까지 서울아산병원 어린이병원에 입원하였던 소아청소년에게서 시행된 세균 배양 검사상 임상적으로 의미 있는 폐구균 감염증이 확인된 경우를 대상으로

환자의 연령, 성별, 기저질환, 분리된 폐구균의 항생제 감수성에 대하여 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 입원한 환자에서 동일 입원기간 중 서로 다른 검체 또는 동일 검체에서 폐구균이 중복하여 분리되었던 경우에는 최초 분리된 폐구균 균주만 포함하였으며, 서로 다른 검체별로 폐구균의 항생제 감수성 결과가 일부 다를 경우는 더 높은 MIC 값을 갖는 한 가지 균주만 분석대상에 포함하였다. 혈액, 뇌척수액 및 흉수액 등의 정상적으로 무균성 채액에서 폐구균이 분리된 경우는 침습성 균주로, 이외의 경우는 비침습성 균주로 분류하였다. 본 연구는 서울아산병원 임상연구 심의위원회의 승인을 얻은 후 시행되었다 (IRB No. S2018-0929).

2. 항생제 감수성 결과

Penicillin G, cefotaxime, amoxicillin의 3가지 β -lactam 항생제 및 macrolide 계열 항생제인 erythromycin에 대한 MIC는 micro-scan PBC 28 panel에 접종하여 broth 희석 감수성 검사 원리를 이용해 Microscan Autoscan (Beckman Coulter, Seoul, Korea)을 통해 측정되었다. 2017년 CLSI 기준에 따라 정주용 penicillin G에 대해 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 감수성, MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 중등도 내성, MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 내성으로 정의하였고, 이하 중등도 내성 및 내성 균주를 모두 내성 균주로 간주하였다.¹¹⁾ 경구 amoxicillin에 대해 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 감수성, 이외는 내성 균주로, cefotaxime의 경우 뇌수막염을 제외한 경우에서 MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 감수성, MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 중등도 내성, MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 내성으로 정의하였다. Erythromycin에 대하여 MIC $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 의 경우 감수성 균주, MIC $0.5 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 중등도 내성, MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 인 경우 내성 균주로 정의하였다.

3. Amoxicillin에 대한 Monte Carlo simulation

Fallon 등이¹⁵⁾ 제시한 생후 12.5개월, 평균 체중 10.5 kg (범위, $8\text{--}14 \text{ kg}$)의 소아의 약동학적 자료를 이용하여 amoxicillin의 약동학 분석을 시행한 Monte Carlo simulation을 이용하였다 (Fig. 1). 상기 모델에서 도출한 목표치 획득 확률(probability of target attainment, %) 그래프에 본 연구에 포함된 폐구균 균주 중 비침습 균주를 대상으로 개별 MIC 값을 적용하여 amoxicillin 투약 용량에 따른 치료 효과를 예측하였다. 각 균주의 amoxicillin에 대한 MIC 값에서 free

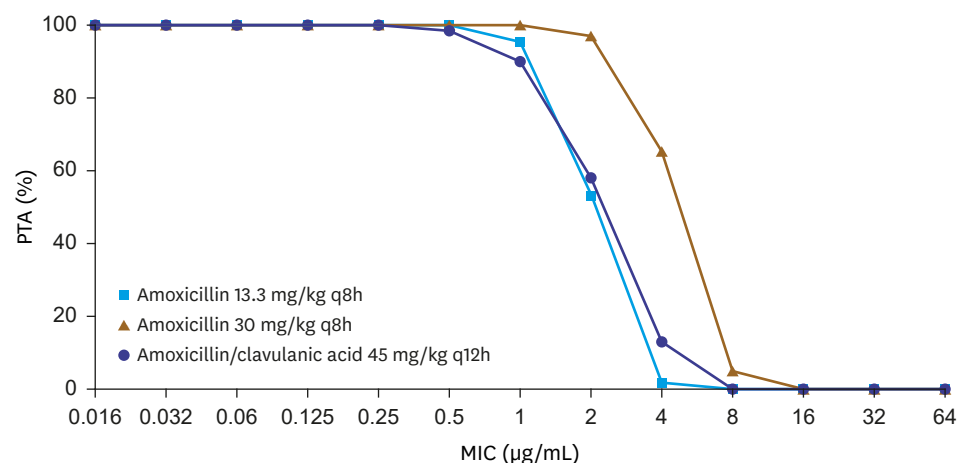


Fig. 1. PTA for amoxicillin based regimens achieving free drug concentrations above the MIC for 50% of the administration interval (50% $f_t > \text{MIC}$) at increasing MIC dilutions.¹⁵⁾

Abbreviations: PTA, probability of target attainment; MIC, minimum inhibitory concentration.

time > MIC가 50% 이상 되는 경우 치료 효과를 기대할 수 있는 목표치로 간주하고 이러한 목표치에 도달할 가능성이 >90%인 경우 적절한 항생제 요법으로 정의하였다.¹⁴⁾

결과

1. 연구에 포함된 폐구균 균주의 특성

2014년 3월부터 2018년 5월까지 최근 4년간 서울아산병원 어린이병원에서 입원한 18세 미만의 소아청소년 환자 중 폐구균 감염증이 확인된 총 70개의 증례 중 한 환자에서 동일 입원 경과 중 여러 번 분리된 중복 검체 7례를 제외한 총 63례가 연구에 포함되었다. 폐구균이 분리된 환자의 연령의 중앙값은 3.3세이었고 55례(87.3%)가 기저질환이 있는 환자에서 발생하였는데 선천성 심장 질환(16례) 및 만성 호흡기 질환(14례)이 가장 흔한 기저 질환이었다 (Table 1). 폐구균 감염증으로 진단 후 균 음전 이후 4주 이내에 폐구균 감염증이 다시 발생한 재발의 경우는 없었다. 총 63균주 중 13례(20.6%)가 침습성 균주로서 혈액 배양(11건), 안면 림프관종의 생검조직 배양(1건), 복수 배양(1건)에서 각각 분리되었다. 뇌척수액에서 분리된 증례는 없었다. 비침습성 균주는 총 50례(79.4%)로서 대부분 호흡기 검체에서 분리되었으며 (48례; 96.0%), 이루와 및 배농 검체에서 각 1건씩 분리되었다. 침습성 폐구균 감염증의 92.3% 및 비침습성 감염증의 86.0%이 기저질환이 있는 환자에서 발생하였다.

2. 폐구균의 항생제 감수성

총 63개 폐구균의 경구 amoxicillin, 정주 penicillin, 및 cefotaxime의 3가지 β -lactam 항생제에 대한 감수성 비율은 각각 49.2%, 68.2% 및 74.6%이었다 (Table 2). Amoxicillin 및 cefotaxime에 대하여 MIC ≥ 8.0 $\mu\text{g/mL}$ 및 ≥ 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 로 고도 내성을 보이는 폐구균은 각각 23.8% 및 9.5% 이었다. Erythromycin의 경우 4.8%(3례)만이 감수성 균주였으며, 중등도 내성을 보이는 2례 (3.2%)를 제외한 나머지 92.1%(58례)는 모두 내성 균주였다. 각 항생제 별로 침습 또는 비침습 균주에 따른 항생제 내성률의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

뇌척수액에서 분리된 균주는 없었지만, 뇌수막염에서의 항생제 감수성 MIC 기준으로 분석 시, cefotaxime의 경우 MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 기준의 감수성 균주의 비율은 34.9%(22례)였고, 정주 penicillin의 경우 MIC ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 기준의 감수성 균주 비율은 11.1%(7례)이었다.

Table 1. Demographic data and presence of underlying diseases of patients with *S. pneumoniae* infection

Characteristics	Invasive isolates (n=13)	Non-invasive isolates (n=50)	Total (n=63)
Median age (yr)	3.41 (1.66–4.50)	3.33 (1.77–6.92)	3.33 (1.71–6.00)
Sex (male)	6 (46.1)	23 (46.0)	29 (36.5)
Presence of underlying disease	12* (92.3)	43† (8.0)	55 (87.3)
Source of isolates	Blood (n=11) Facial lymphangioma biopsy tissue (n=1) Ascites (n=1)	Expectorated sputum (n=21) Endotracheal sputum (n=18) Bronchoalveolar lavage (n=9) Ear discharge (n=1) Maxillary sinus aspirate (n=1)	-

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

*Chronic kidney disease (n=3), hemato-oncologic disease (n=3), congenital heart disease (n=2), chronic gastrointestinal disease (n=1), chronic liver disease (n=1), chronic neurologic disease (n=1), and lymphangioma of cheek (n=1); †Chronic respiratory problems (n=14) including laryngomalacia, tracheomalacia, congenital cystic adenomatoid malformation, and bronchiolitis obliterans, congenital heart disease (n=14), chronic neurologic disease (n=6), hemato-oncologic disease (n=2), congenital anomaly (n=2, imperforate anus, esophageal atresia), primary immune deficiency (n=2; chronic granulomatous disease, and common variable disease), metabolic disease (n=1), Patau syndrome (n=1), and craniofacial cleft (n=1).

Table 2. Distribution of MIC of β -lactams and macrolide antibiotics among *S. pneumoniae* isolates

Antibiotics	MIC (μg/mL)	No. (% of susceptible isolates)		
		Invasive isolates (n=13)	Non-invasive isolates (n=50)	Total (n=63)
β-lactams (non-meningitis)				
Amoxicillin	≤2	8 (61.5)	23 (46.0)	31 (49.2)
	4	2 (15.4)	15 (30.0)	17 (26.9)
	≥8	3 (23.0)	12 (24.0)	15 (23.8)
Penicillin	≤2	8 (61.5)	35 (70.0)	43 (68.2)
	4	4 (30.8)	12 (24.0)	16 (25.3)
	≥8	1 (7.7)	3 (6.0)	4 (6.3)
Cefotaxime	≤1	10 (76.9)	37 (74.0)	47 (74.6)
	2	2 (15.4)	8 (16.0)	10 (15.9)
	≥4	1 (7.7)	5 (10.0)	6 (9.5)
Macrolide				
Erythromycin	≤0.25	1 (7.7)	2 (4.0)	3 (4.8)
	0.5	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.2)
	≥1	12 (92.3)	46 (92.0)	58 (92.0)

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration.

3. 약력동학을 고려한 MIC에 따른 적절한 항생제 투약 용량

약 10 kg의 소아를 대상으로 한 Monte Carlo simulation에 의하면 경구용 amoxicillin을 40 mg/kg/day 및 90 mg/kg/day의 용량으로 투여 시 목표치에 도달할 확률이 90% 이상으로 기대되는 적절한 항생제 요법이 가능한 amoxicillin MIC의 상한 값은 각각 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 및 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 이다 (**Fig. 1**). Amoxicillin 40 mg/kg/day의 용량을 투여 시 amoxicillin MIC 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 인 폐구균 감염증 치료 시 목표치에 도달할 확률은 52%이며, MIC ≥ 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우 목표치 도달 확률은 5% 미만이다. 따라서 본 연구에 포함된 비침습성 폐구균 50 균주 중 54.0%(27주)는 amoxicillin MIC ≥ 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 로서 amoxicillin 40 mg/kg/day의 용량을 투여 시 적절한 항생제 요법이 가능할 확률이 5% 미만으로 낮았다.

Amoxicillin 90 mg/kg/day의 용량을 투약한 경우, amoxicillin에 대한 MIC ≤ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 인 46.0%(23주)의 균주에서 적절한 항생제 요법이었다. Amoxicillin에 대한 MIC 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 인 30.0%의 비침습성 폐구균 균주에 의한 감염증의 경우는 amoxicillin 90 mg/kg/day 사용시 목표치 도달 가능성이 약 65%여서 적절한 경험적 항생제 요법의 정의에 부합하지 못하였다.

고찰

본 연구에서는 최근 4년간 서울아산병원 어린이병원에서 세균 배양으로 확진된 폐구균 감염증 환자에서 분리된 폐구균 균주에 대한 항생제 감수성 양상을 분석하였으며, amoxicillin 및 cefotaxime에 대한 고도 내성률이 약 24% 및 10%로서 기존 국내 자료에 비해 높은 것을 확인하였다(**Table 3**).^{12,1648)}

폐구균은 염색체 변화에 의한 penicillin 결합 단백질(penicillin-binding protein)의 변화를 통해 penicillin에 대한 내성을 보인다.⁶⁾ 1992년 국내 보고에 의하면 penicillin MIC 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 의 감수성 기준 적용시 분리된 폐구균의 71%가 penicillin 내성 균주였다.¹⁹⁾ 그러나 penicillin 내성 폐구균에 의한 폐렴의 치료 시 penicillin MIC 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 기준이 치료 성과와 무관하다는 성인 및 소아의 연구 결과들에 따라²⁰⁻²²⁾ 2008년도 CLSI breakpoint가 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 로 상향 조정되어

Table 3. Comparison of antibiotic resistance of *S. pneumoniae* isolated in Korea*

Characteristics	Cho et al. ²³⁾	Cho et al. ¹²⁾	Torunkuney et al. ²²⁾	Kim et al. ³⁰⁾	
Study period	2009–2010	2006–2010	2012–2014	2008–2014	
Study population	Children under age 18 (n=177)	Children under age 18 (n=123)	Pediatric & adult patients (n=175)	Children under age 5 (n=16)	Adult patients (n=362)
Study setting	1 tertiary center; Seoul	8 university hospitals; Seoul, Ansan, Incheon, and Jeonju	8 university hospitals; Seoul, Incheon, Ilsan, Uijeongbu; India, Thailand, and Singapore	1 tertiary center; Busan	
Specimens	Nasopharyngeal aspirates	Normally sterile body fluid	Respiratory specimens	Any	
Amoxicillin MIC (μg/mL)					
≤2	NA	NA	69 (81.2)	7 (43.7)	273 (75.0)
4	NA	NA	14 (16.5)	3 (18.7)	30 (8.2)
>4	NA	NA	2 (2.3)	6 (37.5)	61 (16.8)
Cefotaxime MIC (μg/mL)					
≤1	127 (84.1)	94 (76.4)	73 (85.9)	7 (46.6)	277 (86.6)
2	23 (15.2)	25 (22.8)	5 (5.9)	6 (40.0)	30 (9.4)
>2	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (8.2)	2 (13.3)	13 (4.1)

*Studies showing domestic data of *S. pneumoniae* isolated in Korea.

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; NA, not applicable.

비수막염 폐구균 감염증에서 경험적 항생제 선택의 기준이 되고 있다.^{10,23,24)} 본 연구에 포함된 폐구균의 penicillin에 대한 MIC ≥4.0 μg/mL 기준의 내성률은 약 32%로서 2016년 Torunkuney 등과¹⁶⁾ 2014년 Cho 등의¹²⁾ 연구에서 2–21.2%의 penicillin 내성률을 보고한 것과 비교하여 다소 높은 내성률을 보였다.

2011년 Paik 등의¹⁴⁾ 무증상 소아의 인후 도찰에서 분리한 폐구균을 대상으로 시행한 연구에서 amoxicillin MIC ≤2.0 μg/mL 이하의 감수성 비율이 82.6%이었다. 이 경우는 90 mg/kg/day의 amoxicillin의 경구 약제 사용이 지역사회 폐구균 감염증에서 초기 경험적 항생제로 적절하리라 기대된다. 하지만, 본 연구의 비침습성 검체에서 amoxicillin MIC 2.0 μg/mL 이하의 감수성 비율은 50% 미만이므로 이러한 상황에서는 경험적 항생제로서 amoxicillin 경구 약제 사용의 치료 효과는 제한적일 수 있다. 하지만, 본 연구에서는 국내 1개의 3차 의료기관을 방문한 폐구균 감염증 환자를 대상으로 진행하였으며 대부분 기저질환을 동반한 환자에서 발생한 감염증으로 본 결과를 국내의 일반적인 건강한 소아의 폐구균 감수성 결과로 확대 해석할 수는 없다. 또한 기존 항생제 사용력과 폐구균 접종력에 대한 추가 분석이 시행되지 않은 점 등의 제한점이 있으나, 최소한 3차 의료기관을 방문하는 기저질환이 있는 국내 소아청소년에서의 폐구균 감염증에 대한 경구 항생제 요법, 특히 고용량이 아닌 40 mg/kg/day의 amoxicillin 요법의 사용은 지양하는 등 각 지역 및 의료기관별 항생제 감수성 결과에 따른 신중한 항생제 선택이 중요하겠다.

2009–2010년 및 2006–2010년 국내 소아에서의 폐구균 감수성에 대한 연구에서 cefotaxime MIC ≥4.0 μg/mL인 고도 내성 비율이 각각 1% 미만이었으나 본 연구에서는 약 10%로서 높은 수치를 보였다.^{12,17)} Cefotaxime MIC ≥4.0 μg/mL의 고도 내성 균주에 인한 침습성 감염증 발생시 정주용 cefotaxime 단독 치료에 실패할 가능성이 높아서 vancomycin과의 병합 요법이 필요하다. 본 연구에서 뇌수막염에서의 비감수성 기준인 cefotaxime MIC ≥1.0 μg/mL인 균주가 41례(65%)로서, 본 연구 기간 동안 폐구균에 의한 뇌수막염이 발생하지는 않았지만 폐구균에 의한 뇌수막염 치료의 초기 경험적 요법으로서는 3세대 cephalosporine의 단독 요법보다는 vancomycin과의 병합 요법이 추천될 수 있다. 본 연구에서 vancomycin 내성 균주는 없었다.

폐구균의 macrolide 계열에 대한 내성은 *mefE* 유전자 변이로 인한 항생제 세포 밖 방출 (M phenotype) 증가 또는 *ermAM* 유전자 변이를 통한 리보솜과의 결합 저해(macrolides, lincosamides and streptogramin B [*MLSB*] phenotype)로 인해 나타내며 대부분의 macrolide 계열에서 교차 내성을 가지는데, M phenotype에 의한 경우 MIC 1–32 µg/mL의 값을 보이며 중등도 내성을 보이는 것과 달리 *MLSB* phenotype의 경우 MIC >64 µg/mL 이상으로 고도 내성을 보이게 되며 clindamycin 및 tetracycline, chloramphenicol에도 내성을 보이는 것으로 알려져 있다.^{25,26)} Song 등이²⁶⁾ 1998–2001년도 아시아 국가에서 macrolide의 항생제 내성 기전 중 *MLSB* phenotype에 의한 고도 내성이 50% 이상으로 높은 비중을 차지한다고 밝혔으며, Cho 등은¹²⁾ 2006–2010년도 국내 소아를 대상으로 진행한 다기관 연구에서 87.0% (104/123)의 macrolide에 대한 고도 내성률을 보고하였다. 본 연구에서 erythromycin에 대한 내성률이 95.2%이었으나 microdilution 또는 E-test를 통하여 MIC 값을 직접 측정할 것이 아니어서 macrolide 내성의 phenotype을 정확히 예측할 수 없다는 제한점이 있다. 하지만, macrolide 내성률이 95% 이상의 높은 본 연구 결과를 고려하면 국내 소아청소년에서의 폐구균 감염증에 대한 경험적 항생제로서 macrolide 계열의 사용은 적절하지 않겠다.

1965년 폐구균의 penicillin에 대한 감수성 저하가 호주에서 최초로 보고된 이래 전세계적으로 penicillin 내성 폐구균의 감염 빈도가 증가하였으며 이러한 내성균의 확산은 혈청형 6A, 6B, 9V, 14, 19F 및 23F 등 내성 클론의 전세계적 확산에 의한 것으로 알려져 있다.^{6,23)} 소아에서 침습성 폐구균 감염을 일으키는 주된 혈청형은 전 세계적으로 약 13종(1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 및 23F)으로서 이들 13가지의 혈청형이 미국 및 국내 항생제 내성 폐구균의 80–90%를 차지한다.^{2–4,12,27)} 이러한 폐구균 혈청형을 포함한 폐구균 백신이 개발되어 국내에서도 사용되고 있으며 폐구균 백신의 사용을 통해서 내성 폐구균 군주의 감소를 기대할 수 있다. 실제로 미국에서 2000년 7가 폐구균 단백 결합 백신이 도입되면서 해당 백신에 포함되어 있는 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F)에 의한 항생제 내성 군주의 감염이 감소하였으나, 백신에 포함되지 않은 혈청형(주로 19A)에 의한 감염 우세 현상이 확인된 바 있다.^{12,28,29)} 국내에서도 7가 백신 도입 이전 (1995–2003), 7가 백신 도입 후 (2004–2010), 13가 백신 도입 이후 (2011–2013) 침습성 폐구균 감염증에서의 혈청형 및 내성률 변화에 대한 Yun 등의³⁰⁾ 연구에서 항생제 내성 클론 중 7가 백신에 포함된 혈청형(19F, 23F)이 감소하면서 내성 클론 중 혈청형 19A가 차지하는 비율이 각 시기별로 52.9%, 66.0% 및 92.0%로 증가함을 확인하였다. 13가 백신에 포함된 혈청형 19A의 비율이 지속적으로 증가를 보이고 있었으나 이는 국내 13 백신 도입 이후 2년간의 변화를 보여주는 자료로서, 이 기간 동안 침습성 폐구균 감염증에서 분리된 혈청형 19A의 비율은 감소하였던 결과를 고려하면, 향후 혈청형 19A 군주의 비율도 전체적으로 감소할 것으로 기대된다. 이에 13가 백신의 도입 이후 국내 침습성 폐구균 감염의 빈도 감소 및 이와 동반한 항생제 내성의 감소를 기대해 볼 수 있겠으며, 향후 백신 도입 이후 폐구균 감염증의 혈청형 분포 및 내성률 변화를 파악하고, 변화된 감수성에 대한 적절한 항생제 설정 및 이와 관련한 약동학적 연구들이 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 항생제 감수성을 기초로 적절한 경험적 항생제 선택의 관점에서 진행되어 각 환아의 예방 접종력 및 항생제 노출력, 임상 경과 등의 자료분석은 시행하지 않았으며, 각 군주에 대한 multilocus sequence typing 또는 혈청형 분석을 시행하지 않아 유전형 및 혈청형에 따른 내성도의 차이를 알기 어렵다. 동일 입원 기간 중 중복 분리된 폐구균

균주의 경우 일부에서는 분리된 시점 또는 검체에 따라서 일부 항생제에 대한 MIC 값이 약간의 차이를 보이기도 하였다. 하지만 전반적인 항생제 감수성 양상은 동일하여 적절한 항생제 사용은 MIC 값 중 가장 높은 값을 기준으로 분석하였으며, 이러한 항생제 MIC 값의 차이는 자동화 기계를 통한 MIC 분석의 오차 범위 이내로서, 추후 연구시에는 E-test 또는 수동화 microdilution 방법으로 MIC 값을 재확인하거나, multilocus sequence typing 등을 시행하는 것이 서로 다른 폐구균 감염증의 중복 감염이 아닌지를 확인이 필요할 수 있겠다. 또한 항생제의 작용을 예측하고 평가하는데 있어 MIC 이외에 약물의 흡수, 분포, 대사, 제거를 반영하는 역동학적 분석을 시행한 국내 연구가 많지 않은 상황에서 실제 국내 소아의 역동학적 데이터를 이용한 simulation이 아닌 외국의 12개월 소아를 대상으로 한 데이터를 사용하였고, 이로 인해 다양한 연령대 및 국내 소아의 특성을 반영하지 못한다는 제한점이 있다. 하지만 본 연구를 통해 3차 의료기관을 방문하는 기저질환을 동반한 국내 소아에서의 폐구균 감염증의 내성률이 증가하고 있음을 확인하였으며, 최근 수년간의 주요 항생제의 MIC 값에 따른 약력동학적인 분석을 통해서 적절한 경험적 항생제 선택에 대한 제시를 할 수 있었다.

폐구균 감염증에서 부적절한 항생제 선택 및 부적절한 용량의 사용이 약제의 내성 유발 가능성을 더욱 높일 수 있어 국내의 고위험 소아청소년 환자군의 치료 시 MIC 값에 기초한 신중한 항생제 선택이 중요하며, 폐구균 감염증의 예방을 위한 보다 적극적인 백신 접종이 필요하겠다.

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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:409-19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Pneumococcal study group in Brazil for the SIREVA project. Regional system for vaccines in Latin America. *Microb Drug Resist* 1997;3:141-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Mantese OC, Paula A, Almeida VV, Aguiar PA, Wolkers PC, Alvares JR, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:495-502.
[PUBMED](#)
6. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:171-96.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Song EK, Lee JH, Kim NH, Lee JA, Kim DH, Park KW, et al. Epidemiology and clinical features of invasive pneumococcal infections in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2005;12:140-8.
[CROSSREF](#)
8. Doern GV, Richter SS, Miller A, Miller N, Rice C, Heilmann K, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;41:139-48.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

9. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin Infect Dis 1999;28:1206-11.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. Clin Infect Dis 2009;48:1596-600.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S26. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
12. Cho EY, Lee H, Choi EH, Kim YJ, Eun BW, Cho YK, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive infections after optional use of the 7-valent conjugate vaccine in Korea, 2006–2010. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78:481-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Vuori-Holopainen E, Peltola H, Kallio MJ; SE-TU Study Group. Narrow-versus broad-spectrum parenteral antimicrobials against common infections of childhood: a prospective and randomised comparison between penicillin and cefuroxime. Eur J Pediatr 2000;159:878-84.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Paik JY, Choi JH, Cho EY, Oh CE, Lee J, Choi EH, et al. Antibiotics susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pharynx in healthy Korean children and choice of proper empirical oral antibiotics using pharmacokinetics/pharmacodynamics model. Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:109-16.
[CROSSREF](#)
15. Fallon RM, Kuti JL, Doern GV, Giroto JE, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of oral β -lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. Paediatr Drugs 2008;10:329-35.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Jung YS. Antibiotics resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus* sp. J Korean Soc Chemother 1993;11:48-55.
17. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am J Dis Child 1992;146:920-3.
[PUBMED](#)
18. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. Clin Infect Dis 2004;38:1570-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Yum HY. Antibiotics for bacterial pneumonia in children. Korean J Pediatr 2009;52:283-8.
[CROSSREF](#)
22. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, Malatham K, Chareonphaibul V, Rodrigues C, et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012–14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. J Antimicrob Chemother 2016;71 Suppl 1:i3-19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Cho EY, Kang HM, Lee J, Kang JH, Choi EH, Lee HJ. Changes in serotype distribution and antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Korea, after optional use of the 7-valent conjugate vaccine. J Korean Med Sci 2012;27:716-22.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. JAMA 2001;286:1857-62.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). J Antimicrob Chemother 2004;53:457-63.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

26. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729–35.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346–54.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Moore MR, Whitney CG. Emergence of nonvaccine serotypes following introduction of pneumococcal conjugate vaccine: cause and effect? *Clin Infect Dis* 2008;46:183–5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Yun KW, Choi EH, Lee HJ, Kang JH, Kim KH, Kim DS, et al. Genetic structures of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from Korean children obtained between 1995 and 2013. *BMC Infect Dis* 2018;18:268.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Kim SH, Bae IK, Park D, Lee K, Kim NY, Song SA, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive and noninvasive pneumococcal diseases in Korea from 2008 to 2014. *Biomed Res Int* 2016;2016:6950482.

요약

목적: 최근 4년간 서울아산병원에 내원한 소아청소년에서 분리된 폐구균의 항생제 감수성 양상을 파악하여, 3차 의료기관 내원 환자에서 발생한 폐구균 감염증에서 적절한 경험적 항균 요법을 제시하고자 하였다.

방법: 2014년 3월부터 2018년 5월까지 서울아산병원 어린이병원에 폐구균 감염으로 입원하였던 18세 미만의 환아를 대상으로 연령, 성별, 기저질환 및 폐구균의 β -lactam 및 macrolide 항생제 감수성 양상을 후향적 의무 기록을 통해 조사하였다. Fallon 등이 제시한 Monte Carlo simulation 모델을 이용하여 경구 amoxicillin의 치료 효과를 예측하였다.

결과: 총 63례의 폐구균 감염증이 연구에 포함되었고, 87.3%(55례)는 기저질환이 있는 환아에서 발생하였다. 20.6%(13례)가 혈액(11례)을 포함한 무균성 체액에서 분리된 침습성 감염증이었으며, 폐구균에 의한 뇌수막염은 발생하지 않았다. Amoxicillin, 정주용 penicillin, cefotaxime 및 erythromycin에 대한 내성률은 각각 50.8%, 31.8%, 25.4% 및 95.2%이었으며, amoxicillin과 cefotaxime에 대한 고도 내성률은 각각 23.8% 및 9.5%이었다. Monte Carlo simulation에 의하면 경구용 amoxicillin을 90 mg/kg/day의 용량으로 투여 시 적절한 치료 효과를 기대할 수 있는 amoxicillin MIC 값은 2.0 μ g/mL 이하로서 본 연구에서 포함된 비침습성 폐구균의 46.0%가 이 범위에 속하였다.

결론: 최근 4년간 기저질환을 가진 소아환자에서 분리된 폐구균 중 amoxicillin 및 cefotaxime에 고도 내성을 보이는 균주의 비율이 증가하였으며, erythromycin에 대하여 95% 이상 내성이다. 이에 다양한 기저질환을 동반한 고위험군 환아에서 발생한 폐구균 감염증에서 신중한 경험적 항생제 선택이 필요하겠으며, 침습 감염 및 내성 확산 방지를 위한 적절한 폐구균 백신 접종이 필수적이다.