

충주지역에서 집단 발생한 Extended-spectrum β -lactamase 생성 *Shigella sonnei* 감염의 임상적 특성

홍성진¹ · 이창훈² · 왕준호³ · 송원근⁴ · 정석훈⁵

건국대학교 의과대학 소아과학교실¹, 진단검사의학교실², 내과학교실³, 한림대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴, 고신대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵

Clinical Characteristics of Extended-spectrum β -lactamase Producing *Shigella sonnei* Infection Outbreaked in Chungju Area

Seong Jin Hong, M.D.¹, Chang Hoon Lee, M.D.², Jun Ho Wang, M.D.³, Wonkeun Song, M.D.⁴, and Suk Hoon Jung, M.D.⁵

Departments of Pediatrics¹, Laboratory Medicine², and Internal Medicine³, Konkuk University College of Medicine, Chungju; Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine⁴, Seoul; Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine⁵, Busan, Korea

Background : An outbreak of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Shigella sonnei* enteritis, especially in pediatric populations, was unprecedented not only in Korea, but also throughout the world in the past. This study was intended to devise a management guideline for shigellosis caused by an ESBL-producing strain based on analysis of the clinical manifestations and response to therapy.

Methods : We examined 24 strains of *S. sonnei* isolated from stool cultures of patients with acute enteritis, between November 2004 and February 2005, for antimicrobial susceptibility and ESBL production, and we also performed DNA sequencing with PCR for the typing of ESBL genes. In addition, we retrospectively analyzed the clinical characteristics, laboratory results, and therapeutic responses to antibiotics of the 103 patients who grew *S. sonnei* on stool cultures.

Results : All 24 isolates showed a very similar antibiotic sensitivity pattern and were ESBL gene type of CTX-M-14. The most frequent clinical symptom in the 103 patients was a fever, followed by diarrhea, abdominal pain, headache, vomiting, and nausea. Leukocytosis and CRP were positive in 53.4% and 78.6% of the patients, respectively. On stool direct smears, 11.7% showed more than 50 WBCs per HPF and 71% were positive on stool occult blood. Microbiological eradication rates were as follows: azithromycin and ciprofloxacin, 100%; imipenem-cilastatin, 68.8%; ampicillin-sulbactam, 42.9%; amoxicillin-clavulanic acid, 20%; ceftizoxime, 12.5%; cefdinir, 6.9%; and ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole, 0%.

Conclusions : We presumed that, given its cost-effectiveness and safety, azithromycin can be an attractive option for the treatment of ESBL-producing *S. sonnei* enteritis in pediatric populations. Although ciprofloxacin is another cost-effective agent, its use in pediatric populations is not recommended. (*Korean J Lab Med* 2006;26:168-73)

Key Words : ESBL-producing *Shigella sonnei*, CTX-M-14, Ciprofloxacin, Azithromycin

접 수 : 2006년 1월 2일 접수번호 : KJLM1915
수정본접수 : 2006년 5월 16일
게재승인일 : 2006년 5월 16일
교 신 저 자 : 이 창 훈
우 380-061 충북 충주시 교현동 620-5
건국대학교 충주병원 진단검사의학과
전화 : 043-840-8381, Fax : 043-840-8381
E-mail : chlee@kku.ac.kr

서 론

위생관리가 불량하거나 집단급식 등에서 수인성 혹은 식품 매개성 감염에 의한 설사 환자들이 종종 발생한다. 대부분 포도상구균

*본 논문은 2005년도 건국대학교 학술연구 지원비에 의한 논문임.

혹은 바이러스 등에 의한 단순 식중독이나 간헐적으로 *Shigella* spp.에 의한 보고들도 있다. 저개발국가에서는 주로 *S. dysenteriae*가 원인균으로 보고되었으나 우리나라의 경우 1980년대는 *S. flexneri*, 1990년대는 *S. sonnei*에 의해 발생된 것으로 보고되었다. *S. sonnei*는 제1군 법정전염병인 세균성 이질의 원인균으로 수 일 간의 잠복기를 거쳐 가벼운 설사, 구토, 복통, 발열 및 심한 경우 신경증상을 동반하는 수인성 전염병이다. 따라서 병원당국 및 감염위원회에서는 환자 발생시 즉각적인 격리수용과 더불어 2차 감염을 예방해야 하며, 치료후에도 엄격한 격리해제 및 퇴원기준을 전염병관리법으로 규정하고 있다. 국내 입원 환자에서도 *S. sonnei*는 종종 분리 보고된 바 있으며, 특히 최근에는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)를 생성하는 균주가 전국에 걸쳐 간헐적으로 보고되었다[1-3]. ESBL 생성 그람음성 장내세균은 carbapenem이나 cephamycin 등을 제외한 광범위한 항균제에 내성을 보이므로 치료에 많은 어려움이 따른다. 또한 플라스미드에 존재하는 내성 유전자는 본 연구에서와 같이 집단감염이 발생한 경우 다른 세균으로의 내성전달 문제가 더욱 심각하다[4, 5].

이에 본 저자들은 최근 충주지역에서 집단 발생한 ESBL 생성 *S. sonnei*의 유형 및 항균제 감수성의 특성을 조사하고 환자의 임상적 특징과 치료에 대한 반응 등을 검토하여 추후 *S. sonnei* 감염에 대한 치료의 방침을 알아보고자 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상균주 및 환자

대상균주는 2004년 11월 말경부터 2005년 2월 초순까지 본원 내원 환자 중 항균제 투여 전 분리 배양할 수 있었던 *S. sonnei* 24주를 대상으로 하였다. 수송배지 Stuart transport medium (Asan pharm Co., Seoul, Korea)를 이용하여 검체를 채취한 후 Mac-Conkey 배지와 Salmonella-Shigella 배지에 확신 도달하여 37°C에서 18-24시간 배양시켰다. 두 배지에서 *S. sonnei*의 전형적인 무색의 집락을 선택하여 TSI (Triple sugar iron)에 접종하고 다시 37°C에서 18-24시간 배양한 후, K/A (Alkaline/Acid)를 나타내고 gas를 형성하지 않은 균주를 선택하여, API 20E kit (Bio-Merieux Co., Marcy l'Etoile, France)에서 생화학적 성상을 확인한 다음 skim milk 배지에 -20°C 냉동보관 하였다. 대상환자는 동기간 본원 및 인근 병원에서 *S. sonnei* 양성으로 나타난 103명의 환자들을 대상으로 다양한 임상증상과 혈액검사, C-reactive protein (CRP), 그리고 고배율 대변직접도말검사 및 대변잠혈반응 등을 후향적으로 조사하였다.

2. 감수성시험

배양검사에서 분리된 각 균주에 대해 National Committee for

Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 디스크확산법[6]으로 항균제 감수성시험을 하였다. 시험 항균제는 gentamicin, tobramycin, cephalothin (또는 cefazolin), piperacillin, ciprofloxacin, ofloxacin, ampicillin, cefmetazole, cefamandole, cefoxitin, cefuroxime, flomoxef, cefotaxime (또는 ceftriaxone), ceftizoxime, trimethoprim-sulfamethoxazole 및 chloramphenicol를 사용하였다.

3. E-test 및 ESBL 생성시험

최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 E-test strip (AB BIODISK, Solna, Sweden)을 이용하였다. 즉, *Escherichia coli* ATCC 25922를 정도관리 균주로하여 amoxicillin-clavulanic acid, cefoxitin, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam, cefepime 및 imipenem의 MIC를 측정하였다. ESBL의 검출을 위해서는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 ESBL 디스크 확인시험을 하였다[7].

4. PCR과 DNA 염기서열분석

계대배양된 균주의 DNA 추출은 Alkaline lysis 방법에 따라 시행하였고 PCR은 종전의 Hanson 등[8]의 방법을 약간 변형하여 0.5 μ M primer와 2 μ L의 template DNA를 이용하여 최종 부피가 50 μ L가 되도록 하였다. CTX-M-14 유전자형 확인은 특이한 시발체 CTX-M-9 group (Accession No: AJ416345)의 상류시발체(5'-gat tga ccg tat tgg gag ttt-3')와 하류시발체(5'-cgg ctg ggt aaa ata ggt ca-3')를 사용하였고, 947 bp의 PCR 산물을 확인한 후 정제하여 DNA sequencing을 시행하고 BLAST program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)을 이용하여 염기서열을 배열하고 분석하였다.

결 과

1. 감수성시험, E-test 및 ESBL 생성시험

24 대상균주의 항균제 감수성시험 결과 gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin, ofloxacin, cefmetazole, cefoxitin, flomoxef, ceftizoxime, chloramphenicol 등에는 감수성을 보였고, cephalothin (또는 cefazolin), piperacillin, ampicillin, cefamandole, cefuroxime, cefotaxime (또는 ceftriaxone), trimethoprim-sulfamethoxazole 등에는 내성을 보였으며, 특히 제 3세대 cephalosporin계 항균제인 cefotaxime에 대해 강한 내성을 보였다. 주요 항균제들에서 시행한 E-test의 MIC 결과는 Table 1과 같다. 또한 CLSI의 ESBL 디스크 시험에서 모두 ESBL 생성 균주임이 확인되었다.

Table 1. Susceptibility data of *S. sonnei* isolates producing CTX-M-14 β -lactamase

Antimicrobial agents	MIC (μ g/mL)			% Susceptibility
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Amoxicillin-clavulanic acid	4-6	4	4	100
Cefoxitin	2	2	2	100
Cefotaxime	>32	>32	>32	0
Ceftazidime	0.5-1	0.5	0.5	100
Aztreonam	1-2	1	2	100
Cefepime	2-4	2	2	100
Imipenem	0.25-0.5	0.25	0.5	100

2. PCR 및 DNA 염기서열

CTX-M-14 유전자형 확인을 위한 PCR 결과, 24균주 모두에서 947 bp의 증폭산물이 관찰되었고, 그 산물로 DNA sequencing을 시행한 후 염기서열을 분석한 결과 100% 일치함을 확인하였다.

3. 대상환자의 임상특징

103명의 대상환자는 3-41세로 대부분 유치원생 및 초등학생이었고 17세 이상 성인은 5명(5%)이었으며 남자 44명, 여자 59명이었다. 기저 질환을 가진 환자는 없었으나 가족내 2차 감염이 의심되는 31세의 13주된 임신부 1명과 원내감염이 의심되는 17세의 교통사고 여자환자 1명이 있었다. 환자들의 주된 임상증상은 발열(96.1%), 설사(93.2%), 복통(76.7%), 두통(71.8%), 구토(65.0%), 그리고 구역(41.7%) 순이었으며 발열은 평균 2.0일(± 0.8 일), 설사는 평균 3.9일(± 1.2 일) 간 지속되었다. 설사의 양상은 대부분 수양성(69%)이었으나, 점액성 설사(26%) 및 혈변(5%)도 일부 관찰되었다. 최초 병원 방문시 말초혈액검사에서 백혈구증가증 53.4%, CRP 양성 78.6%이었으며 대변 직접 도말검사의 고배율 시야에서 백혈구가 50개 이상 11.7%, 5-20개 9.7%, 그리고 대변잡혈반응은 71%에서 양성이었다.

4. 치료 경과 및 반응

수액요법과 해열제 등 대증요법에 의한 초기치료가 시작된 후 발병 3일째 대변 배양검사서 *S. sonnei*가 확인됨에 따라 격리수용을 하고 항균제 투여를 시작하였다. 1차 선택약제로 성인은 정주용 ciprofloxacin을, 8명의 소아 환아는 trimethoprim-sulfamethoxazole을 투여하였으나 대부분 3세대 cephalosporin이 투여되었다. 항균제 투여 2일째(입원 4-5일째) 보건당국은 분리된 *S. sonnei*가 ESBL 생성 균주임을 통보하면서 항균제는 모두 고용량 ciprofloxacin (성인 1,500 mg/일, 소아 30 mg/kg/일, 2회 분할, 3일 투여)을 투여하며, 유증상 환자는 입원 격리수용하고 무증상 보건자는 자택 격리할 것을 권고하였다. 그러나 입원 중인 대부분의 환자들은 치료 후 3일 이내에 임상증상이 거의 호전된 상태를 보임에 따라 성인 입원환자들은 ciprofloxacin을 계속 투여하고 소

Table 2. Microbiological eradication rate according to the antibiotics

Antibiotics	Regimen	N of patients	N of responded patients	Eradication rate (%)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	10 mg/kg/D, # 2, 5 days	8	0	0
Cefdinir	14 mg/kg/D, # 3, 5 days	72	5	6.9
Ceftriaxone	50 mg/kg/D, # 2, 5 days	8	0	0
Ceftizoxime	150 mg/kg/D, # 3, 5 days	8	1	12.5
Amoxicillin-clavulanic acid	45 mg/kg/D as amoxicillin, # 3, 5 days	5	1	20
Ampicillin-sulbactam	100 mg/kg/D as ampicillin, # 3, 5 days	7	3	42.9
Ciprofloxacin	Adult: 1,500 mg/D, # 2, 3 days Child: 30 mg/kg/D, # 2, 3 days	9	9	100
Imipenem-cilastatin	60 mg/kg/D, # 4, 5 days	16	11	68.8
Azithromycin	10 mg/kg/D, # 3 days	5	5	100

아 환아는 추적 대변 배양검사 결과에 따라 항균제 사용을 결정하기로 하였다. 그 결과 cephalosporin을 투여한 88명 중 2명만이 투여 종료 후에도 증상이 지속되었고 나머지 환아들은 증상의 호전은 있었으나 추적 대변 배양검사 결과 cefdinir는 72명 중 5명(6.9%), ceftriaxone은 투여자 8명 모두 음전되지 않았다. Ceftizoxime은 8명 중 1명(12.5%)만이 음전되었고 trimethoprim-sulfamethoxazole은 투여자 8명 모두에서 음전되지 않았으며, 정주용 ciprofloxacin의 경우 총 9명(성인 5명, 소아 4명) 중 9명(100%) 모두 음전되었다(Table 2). 산모 환자는 약물 투여가 불가능하여 입원 격리만 하였으며 합병증 및 항균제 사용 없이 입원 12일째 2회 연속 대변 배양검사서 음성으로 판정되어 퇴원하였다. 한편, ciprofloxacin의 부작용을 우려하여 투약 거부한 일부 소아 환아들과 cephalosporin의 내성을 우려하여 2차로 선택한 약물은 경구용 ampicillin-sulbactam, 정주용 amoxicillin-clavulanic acid, 정주용 imipenem-cilastatin 또는 경구용 azithromycin 등이었다. 이들에 대한 치료 효과는 ampicillin-sulbactam은 7명 중 3명(42.9%), amoxicillin-clavulanic acid는 5명 중 1명(20%), imipenem-cilastatin은 16명 중 11명(68.8%)에서, 그리고 azithromycin은 5명 중 5명(100%) 모두 추적 배양검사서 음전되었다(Table 2). 약물에 의한 부작용은 imipenem-cilastatin을 정주로 투여 받은 소아 환아 2명에서 투여 직후 심한 두통과 오심을 호소하였으나 그 외에 다른 약물들에 대해 유의할 만한 부작용은 관찰되지 않았으며 경구용 ciprofloxacin을 투여 받은 소아 환아들에 대한 특별한 부작용 발생에 대한 보고도 없었다.

고 찰

*S. sonnei*는 그람 음성 무운동성 간균으로 수일간의 잠복기를

거쳐 임상적으로는 가벼운 설사, 구토, 복통, 발열 및 심한 경우 신경증상을 동반하는 제1군 법정전염병의 원인균이다. 환자나 보균자에 의한 직접 또는 간접적인 대변-경구 전파로 적은 수의 병원체(10-200마리)에 의해서도 감염을 일으킨다. 국내에서는 1990년대 이후부터 간헐적인 발생보고가 있었고, 최근에는 ESBL 생성 *S. sonnei* 감염의 보고도 일부 있었다[1, 2]. 그러나 본 연구에서처럼 ESBL 생성 *S. sonnei* 집단 감염은 드물다[3]. 집단 감염이 발생하기 위해서는 음용수나 음식물의 오염 등이 선행되어야하나 최초 환자 발생 다음날 실시한 보건당국의 역학조사에서 OO초등학교의 급식 시설 및 음식 재료에서는 이질균이 발견되지 않았고, 조리 기구들은 급식 후 소독을 마친 상태여서 감염원을 발견할 수 없었다. 세균성 이질의 임상적 중증도는 *S. dysenteriae*의 경우 다른 형에 비해 위중한 경과를 보이거나 *S. sonnei*는 비교적 경미한 임상경과를 보이며 간혹 증상이 심하거나 이환기간이 길어지더라도 결국 자연 치유되는 경향을 보인다. 치료는 탈수교정을 위한 수액요법을 시행하고, 지사제는 사용하지 않으며 필요시 항균제를 투여한다. 또한 2차 감염환자 예방을 위한 격리치료와 일반 위생관리가 무엇보다 중요하다[9, 10].

치료경과를 보면, 적절한 항균제 투여 2-3일 이내에 대부분 발열이 해소되고 설사 증상도 현저히 감소한다. 항균제를 투여하는 근거는 설사 및 발열기간을 감소시키고 분변을 통한 이질균의 배출을 줄임으로써 2차 감염을 예방할 수 있기 때문이다[9]. 그러나 항균제 치료 3일 후에도 증상의 호전이 없으면 고도 내성균에 의한 감염을 의심해야 한다. 검사상으로는 치료 5일 후에도 대변 내 백혈구가 고배율당 50개 이상 또는 적혈구가 고배율당 5개 이상 검출되는 경우 내성균을 시사하는 소견이다[10]. 그러나 이런 연구들의 대부분은 *S. dysenteriae* 감염증을 대상으로 하였으므로 *S. sonnei* 감염에서도 동일한 치료 지침을 적용하는 것은 다소 문제가 있다. 특히, 그 동안의 ESBL 생성 균주에 대한 치료 보고는 주로 중환자실이나 장기 입원 환자들에서 발생한 *E. coli*나 *K. pneumoniae* 등에 의한 중증 감염으로 이에 대한 연구 보고는 있었지만[11, 12], 본 연구처럼 집단 발생한 ESBL 생성 *S. sonnei* 감염증에 대한 치료 보고는 없었다. 집단감염이 발생할 경우, 균의 동정 및 항균제 감수성검사까지 약 3-4일이 소요되므로 초기에 적절한 격리 및 치료가 어려워 2차 감염 환자가 발생할 가능성이 높다. *S. dysenteriae*는 임상 경과가 위중하여 항균제 투여 3일 이내에 증상의 호전이 없으면 임상적으로라도 초기에 내성균을 의심할 수 있지만, *S. sonnei*는 내성을 보이는 항균제를 투여해도 임상 증상이 경미하고 자연 호전될 수 있어 임상적 소견만으로는 내성균을 판단하기가 어렵다. 실제로 본 연구에서도 대부분의 환자가 항균제 투여 3일 이내에 임상 증세가 현저히 호전되는 경과를 보여 임상적으로 내성균의 출현을 의심하기 어려웠다. 따라서 임상 미생물검사실에서는 항균제 감수성검사와 더불어 초기에 ESBL 생성 균주임을 확인할 수 있는 디스크 확인시험이나 double disk synergy test 등의 검사가 반드시 필요할 것으로 생각되었다. 한편, 본 연구에서 확인한 ESBL의 유형은 'PFGE (pulsed field

gel electrophoresis) 검사상 90% 이상의 동질성(homology)을 보이는 CTX-M-14형'이라고 발표한 보건당국의 결과와 동일하게 CTX-M-14에 특이적인 중합효소연쇄반응의 산물을 보였고 염기서열 또한 일치하였다. 항균제 감수성시험 결과도 이 유형의 특징과 일치하게 cefotaxime과 ceftriaxone에 고도 내성을 보이는 반면 ceftazidime과 aztreonam에 대해서는 감수성 범위에 있었다. 이 모든 결과는 VITEK II system을 이용한 보건당국의 감수성 결과 및 ESBL 생성 double disk synergy test와도 일치하였다[3].

Shigella spp.에 대한 항균제 치료는 1980년대부터 주로 저개발 국가에서 사망원인으로 대두되면서 nalidixic acid, ciprofloxacin, ampicillin, cefixime, 그리고 azithromycin 등에 대한 연구가 있어왔으나 최근 국내에서 발생한 이질은 다제 내성균에 의한 감염이 많으므로 경험적 항균제로써 성인에서는 경구용 fluoroquinolone 제제가, 소아에서는 cefixime 등의 3세대 cephalosporin 이 1차 선택약으로 권장되고 있다. Trimethoprim-sulfamethoxazole나 nalidixic acid는 과거에는 좋은 효과를 보였으나 내성 균주가 급속히 확대되어 현재는 1차 약제로 사용할 수 없다[13-15]. 소아에서 ampicillin-sulbactam이나 pivmecillinam이 효과가 있다는 보고가 있고, cefixime은 ampicillin-sulbactam에 비해 더 효율적이란 보고도 있으나[16, 17], 성인에서는 일반 용량으로 cefixime을 치료할 경우 효과가 미진한 것으로 보고되었다[14]. 또한 azithromycin과 ciprofloxacin의 비교 연구에서 azithromycin이 다제 내성 *Shigella* spp. 감염에 더욱 효과적인 것으로 보고되었다[13].

본 연구에서의 세균성 이질은 성인이 아닌 소아에서 집단 발생하여 항균제 선택에 어려움이 있었다. 보건당국에서는 초기에 고도 내성을 가진 이질균의 확산을 예방하고, ciprofloxacin이 소아에서 우려할 만한 부작용이 없다는 판단 하에 모든 환아에게 ciprofloxacin 사용을 권고하였으나 ciprofloxacin 사용에 대한 치료자들 사이에 논란이 있었고, 일부 환아들은 고용량 투여에 따른 부작용의 우려로 투약을 거부하는 사례가 발생하였다. 이러한 경우는 1차로 경구용 amoxicillin-clavulanic acid, azithromycin, 또는 ciprofloxacin 중 택일하여 사용하고, 이 방법으로 실패할 경우 감수성 결과에 준하여 aminoglycosides나 imipenem 등의 주사용 항균제를 사용하게 되었다.

치료반응을 보면, ESBL 생성균은 cephalosporin을 분해하므로 입원 초기에 cefixime을 투여 받은 대부분 환자들의 미생물학적 치료 효과는 보이지 않았으며 일부 효과를 보인 환자들도 약물에 의한 치료 효과 보다는 질환의 자연 회복에 따른 치료로 판단되었다. Ampicillin-sulbactam이나 amoxicillin-clavulanic acid 등의 β -lactam/ β -lactamase 억제제로 구성된 복합제는 ESBL 생성균에 효과적인 약제로 알려져 있으나 *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. 및 *Pseudomonas* spp. 균주들이 생산하는 염색체성 β -lactamase는 억제하지 못하며, 또한 염기 서열 변이로 인한 몇몇 β -lactamase들이 β -lactamase 억제제에 더 이상 억제되지 않는 소견을 보이고 있어 ESBL 생성 균주에 대한 효과를 예측하기 어렵다[18, 19]. 본 환자들에서도 ampicillin-sul-

bactam이나 amoxicillin-clavulanic acid는 기대만큼의 치료 효과를 볼 수 없었다. Imipenem-cilastatin의 경우 투여 받은 환자 중 68.8%만이 미생물학적 치료 효과를 보였는데 이는 imipenem에 대한 내성 보다는 imipenem이 장내 유효 농도가 낮게 유지되는 단점이 있어 적절한 치료 효과를 보이지 않았을 것으로 생각되었다. 따라서 고용량을 사용하면 치료율을 높일 수 있을 것으로 생각되었으나 경구 투여가 불가능하고 고가의 약제이므로 비용-효과 면에서 단점이 있고, 또한 내성을 획득할 가능성이 있으므로 중증 감염증에서의 사용으로 제한해야 할 것으로 생각되었다. Quinolone은 동물 실험 결과 성장판 연골에 손상을 줄 수 있어 17세 이하의 환자에서는 사용 금기이며, 임신부에서도 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있어 사용 금기로 알려져 있다[20]. 그러나 최근에 소아에서도 5일 이내로 단기간 사용할 경우 성장판 손상의 위험성이 거의 없음이 보고되어 점차 증가하고 있으나[20, 21], 본 연구에서는 ciprofloxacin이 중등도 감수성 약제로 판정되어 고용량 사용에 따른 부작용 및 내성획득의 가능성이 문제점으로 생각되었다[22]. Azithromycin은 원래의 macrolide보다 그람 음성균에 대하여 더 강력한 항균력을 가지고 있어 대부분의 장내 세균 감염에 효과적인 약제로 알려져 있다. 혈액에 비해 장내 상피 세포내 약물 농도가 100배 이상 유지되는 특징이 있고, 또한 중증구 내에서도 약물 농도가 장기간 높게 유지될 수 있다. 따라서 침습적인 장내 세균 감염 시 중성구가 국소 염증반응 부위로 이동하여 세균의 생존율을 현저히 줄일 수 있다. 그러나 아직 항균제 감수성검사에 대한 기준이 마련되어 있지 않고, 세포내 약물 농도가 장기간 고농도로 유지되기 때문에 치료 효과 판정 시기에 대한 논란이 있다. 즉, 약물 투여 후 추적 배양검사 시기를 항균제 치료 종료 후 2일이 아니라 세포내 azithromycin의 농도가 유의할 정도로 감소되는 3주 이후에 시행해야한다는 보고도 있다[14, 23]. 본 연구에서는 비록 투여군이 적었으나 azithromycin이 다른 약제에 비해 우수한 치료 효과를 보였고, 유의할 만한 부작용도 관찰되지 않았으며, 경구 투여가 편리하고, 비용-효과 면에서도 우수한 약제로 판단되어 소아 환자에게 1차적으로 선택할 수 있는 약제로 생각되었다.

요 약

배경 : ESBL 생성 *S. sonnei*에 의한 세균성 이질의 집단발생은 국내는 물론 세계적으로도 드물다. 본 연구는 최근에 집단발생한 ESBL 생성 *S. sonnei*의 유형을 확인하고 환자들의 임상적 특징 및 치료에 대한 반응 등을 분석하여 추후 치료 지침을 마련하는데 도움이 되고자 하였다.

방법 : 2004년 11월 말경 부터 2005년 2월 초순까지 급성 위장관 증상을 주소로 내원한 환자중 대변 배양검사에서 *S. sonnei*가 검출된 24균주와 치료받은 103명의 환자를 대상으로 항균제 감수성 검사 및 PCR-DNA 염기서열 검사를 시행하고, 임상적 특징

과 검사 소견, 그리고 항균제에 대한 반응 등을 후향적으로 조사하였다.

결과 : 대상균주 대부분은 동일한 항균제 감수성 결과를 보였고, ESBL 유형은 CTX-M-14가 확인되었다. 증상은 발열, 설사, 복통, 두통, 구토, 그리고 구역 순이었고 발열은 평균 2.0일, 설사는 평균 3.9일간 지속되었다. 수양성 설사 69%, 점액성 설사 26%, 혈변은 5%에서 관찰되었으며 백혈구증가증 53.4%, CRP 78.6% 양성이었다. HPF에서 백혈구가 50개 이상 11.7%, 대변 참혈반응은 71%에서 양성이었다. 각종 항균제의 미생물학적 치료율은 ciprofloxacin 및 azithromycin 100%, imipenem-cilastatin 68.8%, ampicillin-sulbactam 42.9%, amoxicillin-clavulanic acid 20%, ceftizoxime 12.5%, cefdinir 6.9%, 그리고 ceftriaxone 및 Trimethoprim-sulfamethoxazole 0%에서 추적 검사상 음전되었다.

결론 : ESBL 생성 *S. sonnei*에 의한 세균성 이질의 치료 항균제로 소아의 경우 비용-효과 및 안전성을 고려하여 azithromycin이 효과적인 1차 약제로 생각되었다.

참고문헌

1. Pai H, Choi EH, Lee HJ, Hong JY, Jacoby GA. Identification of CTX-M-14 Extended-Spectrum β -Lactamase in Clinical Isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol 2001;39:3747-9.
2. Kim S, Kim J, Kang Y, Park Y, Lee B. Occurrence of extended-Spectrum β -lactamase in members of the genus *Shigella* in the Republic of Korea. J Clin Microbiol 2004;42:5264-9.
3. The Korea Center for Disease Control and Prevention. The outbreak of ESBL producing *Shigella sonnei*. Communicable Diseases Monthly Report 2005;16:1-5. (질병관리본부. Extended-spectrum β -lactamase를 생산하는 *Shigella sonnei* 유행. 감염병발생정보 2005;16:1-5.)
4. Genobile D, Gaston J, Tallis GF, Gregory JE, Griffith JM, Valcanis M, et al. An outbreak of shigellosis in a child care centre. Commun Dis Intell 2004;28:225-9.
5. Lee JC, Oh JY, Kim KS, Jeong YW, Cho JW, Park JC, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella sonnei* in Korea during the last two decades. APMIS 2001;109:228-34.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7th ed., Approved standard M2-A7. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th informational supplement, M100-S15. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
8. Hanson ND, Thomson KS, Moland ES, Sanders CC, Berthold G, Penn

- RG. Molecular characterization of a multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* encoding ESBLs and a plasmid-mediated AmpC. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:377-80.
9. Thielman NM and Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004;350:38-47.
10. Dupont HL. *Shigella* species (Bacillary dysentery). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Co, 2004:2655-61.
11. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Blood stream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574-81.
12. Nakamura T and Komatsu M. Susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to various antibiotic agents. *Jpn J Antibiot* 2005;58:1-10.
13. Salam MA and Bennish ML. Therapy for shigellosis. I. Randomized, double-blind trial of nalidixic acid in childhood shigellosis. *J Pediatr* 1988;113:901-7.
14. Salam MA, Seas C, Khan WA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: IV. Cefixime is ineffective in shigellosis in adults. *Ann Intern Med* 1995;123:505-8.
15. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:697-703.
16. Salam MA, Dhar U, Khan WA, Bennish ML. Randomized comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998;352:522-7.
17. Helvaci M, Bektaslar D, Ozkaya B, Yaprak I, Umurtak B, Ertugrul A. Comparative efficacy of cefixime and ampicillin-sulbactam in shigellosis in children. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:131-4.
18. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-9.
19. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum β -lactamases. *Chest* 2001;119:391S-6S.
20. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-204.
21. The Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (Zimbasa) Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blind clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1136-41.
22. Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:559-62.
23. Rakita RM, Jacques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1915-21.