

포도상 구균의 내성 발현상과 항생제

가톨릭의과대학 정형외과학교실

문 명 상 · 김 진 영 · 이 승 구

—Abstract—

Staphylococcus Aureus and Vicissitudes of Antibiotics

Moon, Myung Sang, M.D., Kim, Jin Young, M.D., Rhee, Seung Koc, M.D.

Dept. of Orthopaedic-Surgery, Catholic Medical College, Seoul, Korea

113 strains of Staphylococcus aureus were isolated from various orthopaedic conditions during the 11 months period from June 1973 to April 1974.

Antibiotics used for sensitivity test are Penicillin G, Ampicillin, Cloxacillin, Cephalexin, Chloramphenicol, Erythromycin, Oxytetracycline, Streptomycin, Kanamycin and Gentamicin.

Sensitivity was determined by the paper disk procedure. The susceptibility of the organisms are shown in Table I and II. Through this study it was found that there are many strains of staphylococcus aureus resisting to 5-6 antibiotics, simultaneously. In this study, Cloxacillin, Cephalexin and Gentamicin had most outstanding bacteriocidal action. Kanamycin and Erythromycin also had good activity.

포도상 구균 감염증은 화학요법제가 발달된 오늘날에 드 이 병의 보편성으로 보아 임상 의들에게는 늘 중요한 질환이며 또한 이 질환은 최근 10수년래 다제내성(多劑耐性) 포도상 구균의 출현으로 다시 주목을 끌고 있다. 포도상 구균은 균 체외로 많은 대사물질, 효소, 또는 독소를 방출하며 특히 이 들중 Coagulase, Manitase, DNase 등을 분비하는 것이 황색 포도상 구균의 특징이며 이것으로 병원성을 나타내고 세포의 효소의 작용으로 용이하게 병소에 도달할 수 있어 골근육 계통의 감염을 일으키는데 있어 큰 역할을 한다. 또한 이균은 정형외과 감염증 환자의 70~80%에서 분리되고 있어 기염균으로써 차지하는 비중이 크다(Table 1.) 그러므로 저자들은 1973년 6월부터 1974년 5월 사이에 성모병원 정형외과에서 입원 또는 통원가료를 받은 각종 정형외과 감염증 환자에서 분리된 포도상 구균 113균주의 10가지 항생제에 대한 감수성 검사를 실시하고 내성 발현

에 대하여 국내외의 여러 보고와 비교 검토하기로 하였다.

감수성 검사에 쓰인 항생제는 Penicillin G, Ampicillin, Cloxacillin, Cephalexin, Chloramphenicol, Erythromycin, Oxytetracycline, Streptomycin, Kanamycin 및 Gentamicin 등 10가지로 했으며 감수성은 지원판(paper disk)법을 이용하여 검사하였고 이들에 대한 감수성은 Table 2,와 같다. 그러나 Colistin, Lincocin, Methicillin, Cephaloridine, Carbernicillin, Fucidin, Josamycin 등에 대한 감수성 검사는 사정에 의하여 비교 연구에 사용되지 못하였다. 검출된 포도상 구균은 최근에 개발되었든가 또는 우리나라에서 최근에 시판되기 시작한 Cloxacillin, Cephalexin, Gentamicin 등의 항생제에는 높은 감수성을 나타내고 있음을 알수 있으나 기타 항생제에 대하여는 해를 거듭할수록 점차 높은 내성을 나타내고 있음을 엿볼 수 있다(Table 4,5)

Table 1. Percentage of isolation of *Staphylococcus aureus* in orthopaedic infection by several authors.

Author and time of study	Number of patient	% of Staphylococcal isolation	% of penicillin resistant strain
細谷 1937—1941	38	78.8%	
Dennison (1951) 1945—1949	82	90%	4%
Barber (1947) 1946			14.1%
Barber and Whitehead 1948			59%
Altemeier 1952	110	80.7%	
星野 1955—1960	260	95.8%	
Barber and Burston 1955			59%
Ridley, Lynn, Barrie & Stead 1958			62%
Blocky & Watson (1970) 1961—1968	113	86%	
Aegerter 1963		90%	
1964 文	88	82.9%	80%
1964 朴	486*		63%
1967 李	397*	60.2%	80.5%
Kay, clawson 1967	118	71%	
King & Mayo 1969	44	79%	29.4%
(1969) 朴 1963—1968	667*		55.6%
Snedon (1970) 1969			53%
Mc Allister 1970			93%
Blockey, and Mc Allister 1972	38	88.4%	83%
(1974) 著者 1973~1974			75.2%

* indicate the number of strains

Table 2. Sensitivity of 113 strains of *Staphylococcus aureus* to various antibiotics.

Sensitivity derivatives	Very sensitive	Moderate sensitive	Slight sensitive	Resistant
Penicillin	4(3.5%)	18(16%)	6(5.3%)	85(75.2%)
Ampicillin	7(6.2%)	15(13.3%)	9(8%)	82(72.5%)
Cloxacillin	41(36.3%)	57(50.4%)	5(4.4%)	10(8.6%)
Cephalexin(Kefacin)	50(44.4%)	29(26%)	27(24%)	7(5.6%)
Chloramphenicol	28(24.8%)	27(23.9%)	7(6.2%)	51(45%)
Erythromycin	47(41.6%)	37(32.7%)	8(7.1%)	21(18.6%)
Oxytetracycline	5(4.6%)	20(18.2%)	16(13.6%)	72(63.6%)
Streptomycin	24(21.2%)	13(11.5%)	8(7.1%)	68(60.2%)
Kanamycin	20(17.7%)	49(43.4%)	15(13.3%)	29(25.6%)
Gentamicin	78(69%)	23(20.4%)	4(3.5%)	8(7.1%)

Table 3. Percentage sensitivity of *Staphylococcus aureus* to various antibiotics(113 isolates)

Antibiotic	Sensitivity (%)
Penicillin	24.8%
Ampicillin	27.5
Cloxacillin	91.4
Cephalexin(Kefacin)	94.4
Chloramphenicol	55
Erythromycin	81.4
Oxytetracycline	36.4
Streptomycin	39.8
Kanamycin	74.4
Gentamicin	92.9

Table 4. Percentage sensitivity of *Staphylococcus aureus* to various antibiotics by several Korean authors.

Author	Year	P.	amp.	Clo.	Cep.	C. M.	E. M.	T. M.	A. M.	T.	S. M.	K. M.	G.	Sig.	Alba.	L. M.
鄭	1956	63	—	—	—	5	—	17	22	—	31	—	—	—	—	—
洪	1958	70.5	—	—	—	3.6	2.1	36.3	37.8	—	47.3	—	—	—	—	—
李	1962	85.9	—	—	—	3.4	2.4	34.3	32.5	—	47	0	—	1.5	1.5	—
文	1964	80.0	—	—	—	32	1.6	27	5.5	—	37	9	—	9.3	0	—
朴		62.8	—	0*	—	24.5	15.8	—	—	35.8	55.4	—	—	—	—	—
李	1967	93.7	—	—	—	50	20	47	—	—	72.7	25	—	25	10.5	5
奇		80.5	—	—	—	16	6.75	40	18.3	—	47.5	3.3	—	8.5	1.5	0
朴	1969	55.6	—	0*	—	52.4	25.2	—	—	72.1	58	—	—	—	—	4.4
著者	1974	75.2	72.5	8.9	5.6	45.1	18.6	63.6	—	—	60.2	25.6	7.1	—	—	—

P. : penicillin

Clo. : cloxacillin

C. M. : chloramphenicol

T. M. : oxytetracycline

T. : tetracycline

K. M. : kanamycin

Sig. : sigmamicin

L. M. : lincomycin

Amp. : ampicillin

Cep. : cephalixin

E. M. : erythromycin

A. M. : chlortetracycline

S. M. : strptomycin

G. : gentamicin

Alba. : albamicin

*: indicates methicillin

Table 5. Percentage resistance of Staphylococcus aureus to various antibiotics by foreign authors.

Year	Author	P.	Cep.	C. M.	E. M.	T. M.	A. M.	T.	S. M.
1946	Barber	14.1	—	—	—	—	—	—	—
1948	Barber & Whitehead	5.9	—	—	—	—	—	—	—
1950	Kenney.	70	—	0	—	1	9	—	9
	Spink.	55	—	7	—	2	6	—	19
1951	Dennison.	4	—	—	—	—	—	—	—
	Kenney.	88	—	8	—	14	17	—	18
	Kirby.	73	—	20	—	—	—	—	—
	Moleny.	37	—	—	—	10	—	—	2.5
1952	Goetz (germany)	60	—	—	—	—	—	—	40
	Keney.	80	—	11	—	30	30	—	25
	Moleny.	44	—	—	—	38	—	—	30
1953	Goetz.	50	—	1	1	—	—	—	25
	Kirby.	68	—	6	2	—	—	—	—
	Gupta. (india)	10	—	6	—	—	73	36	5
	Royer (canada)	72	—	11	32	30	15	—	48
1954	Goetz	88	—	5	4	21	24	—	45
	Sompolinsky	90	—	0	—	—	—	—	75
	Royer.	64	—	10	23	54	25	—	58
	Spink.	73	—	0.78	15	60	66	56	70
1955	Barber & Burston.	59	—	—	—	—	—	—	—
	Goetz.	80	—	20	13	—	—	40	58
	Royer.	82	—	11	25	—	34	50	58
	Spink.	71	—	2	22	56	52	50	69
	Hoshino. (japan)	50	—	2.8	0	—	—	2.9	22.9
1956	Goetz.	82	—	10	2	—	—	46	61
	Hennesy. (africa)	65	—	2	0.5	—	—	—	22
	Royer.	60	—	8	17	—	—	45	42
	Hoshino	45.9	—	2.6	12.5	—	—	6.1	17.4
1957	Peterson.	72	—	14	26	—	—	70	—
	Cheng. (china)	74	—	—	—	—	—	—	60
	Royer.	56	—	8	16	48	—	42	46
	Hoshino.	64.6	—	4.1	5.0	—	—	12.7	26.0
1958	Ridly, Lynn.	—	—	—	—	—	—	—	—
	Barrie & Stead.	62	—	—	—	—	—	—	—
	Kirby.	77	—	22	31	—	—	53	56
	Hoshino.	67.1	—	9.7	5.3	—	—	15.9	21.0
1959	Kirby.	78	—	21	31	—	—	44	52
	Hoshino.	59.5	—	3.5	3.7	—	—	23.2	23.5
1969	King & Mayo.	29.4	—	—	—	—	—	—	—
	Sneddon.	53	—	—	—	—	—	—	—
1970	Mc Allister	93	—	—	—	—	—	—	—
1972	Blockey.	83	0*	—	0*	—	—	—	—

P. : penicillin

C. M. : chloramphenicol

T. M. : oxytetracycline

T. : tetracycline

Cep. : ceporex

E. M. : erythromycin

A. M. : chlortetracycline

S. M. : strptomycin

* : indicate combined therapy with fusidic acid and erythromycin

일반적으로 정형외과 감염증 환자에서의 포도상 구균의 검출원은 Table 1과 같고 저자들의 예에서의 포도상 구균의 분리 빈도(percentage of isolation)는 75.2%였다.

고 찰

항생물질의 광범위한 보급은 각종 전염성 질환 또는 감염증에 현저한 치료효과를 보이고 있다. 그러나 내성균의 출현은 큰 문제거리이며 심지어는 치료면에서 볼 때 장차에 있어 모든 약제에 대하여 내성을 나타내는 균이 나타날 가능성도 있어 기초 의학자들에 의하여 약제에 대한 내성을 지배하고 있는 유전자에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그러나 임상가의 입장에서는 내성 발현의 기전에 관한 흥미보다는 균의 항생제에 대한 내성의 연차적 변동내지는 내성 발현상을 파악하는 것이 더 중요하다 하겠다. 그러므로 각종 기염균중 분리되는 균이 가장 높고 각종 약제에 대하여 높은 내성을 나타내는 포도상 구균은 특히 병원 포도상 구균이라고 불릴 만치 여러 항생제에 내성을 나타내고 있어 이균에 대한 항생제의 내성문제를 다루기로 하였다. 이포도상구균의 Penicillin에 대한 연차적 내성발현상을 보면 처음 쓰이게 되었을 당시 Barber(1946)등의 보고에 의하면 4~14.1% 정도의 내성을 나타 내었으나 수년후에 Kenney(1950)는 70%의 내성을 보고하였고 Spink(1950)는 55%의 Penicillin 내성포도상 구균을 지적하였으나 1951년에는 62.5%가 되었고 1954년에는 73%, 1955년에는 71%의 내성을 나타내었다고 한다. 그러나 나라에 따라 내성 발현상에 큰 차이를 볼 수 있고, 즉 인도의 Gupta(1953)의 보고에 의하면 감수성 검사를 실시한 포도상 구균의 10%가 고작 Penicillin에 내성을 나타내었을 뿐이라고 했다. 그러나 1955년 이후에 발표된 대부분의 보고는 황색 포도상 구균의 50% 이상이 Penicillin에 내성을 나타낸다고 하였다. 우리나라에서도 정(1956)은 63%, 홍(1958)은 70.5%, 문(1964)은 80%, 기(1967)는 80.5%, 박(1969)은 55.6%의 내성 발현상을 보고하였다. 그러나 저자들의 113균주의 Penicillin에 대한 내성 발현상은 75.2%로써 다소 차는 있으나 높은 내성을 나타내고 있는 것은 사실이며 Penicillin 외에 여러가지 항생제가 속출하였으나 역시 내성균이 증가하는 추세에 있다. 이와 같이 포도상구균은 이미 여러가지 항생제에 대하여 고출된 내성 발현상을 보이고 이제는 거의 연차적 변동을 나타내고 있지 않으나 새로 개발된 항생제에 대하여는 역시 내성균주의 증가를 볼 수 있다 저자들의 증례에서 Cloxacillin, Cephalexin, Erythromy-

cin, Kanamycin, Gentamicin 등은 타항생제에 비하여 아직 내성 발현율이 낮으나 역시 해마다 내성균이 증가하고 있음을 본다. Chloramphenicol에 대하여는 아직 55%가 감수성을 나타내고 있어 비교적 내성 획득이 저율인 것 같다.

이와 같이 해가 거듭할수록 포도상 구균은 각 항생제에 대하여 높은 내성을 발현하는 것을 알 수 있다(Table 4, 5) 또한 여러 병원에서 분리된 포도상 구균을 조사해 보면 반드시 병원에 따라 포도상 구균에는 그 특유의 형이 있고 역으로 이 형을 기준으로 하여 균이 분리된 시설을 추측할 수 있다. 그러므로 극단적인 비유일지 모르나 포도상 구균을 흔히 병원 포도상 구균이라고 부르기도 하고 5~10개 이상의 항생제에 내성을 나타내는 내성균주가 흔히 발견되고 있어 두려움을 안겨준다. 그러나 포도상 구균도 다른 균들과 같이 새로운 항생제가 등장한 시점에 있어서는 자연계에는 아직 내성균이 없으므로 저농도에서도 감수성 균의 발육을 억제할 수 있겠으나 언제까지나 안심하고 쓸 수 있는 약제라고 할 수는 없다. 이런 점에서 미루어 볼때 1967년에 처음 우리나라에서 시판되기 시작한 Cloxacillin도 멀지 않아 무용지물이 되지 않을까 우려된다. 그러나 아직 91.4%가 Cloxacillin에 감수성을 보이고 있다. 최근 도입된 Cephalosporin계 약물인 Cephalexin 및 Gentamicin과 함께 Cloxacillin은 포도상 구균에 가장 강력한 살균상을 나타내는 항생제로서의 자리를 잃지 않고 있다. 이와같은 항생제가 10년 이상 계속적으로 강력한 항균작용을 발휘하여 항생제로서의 왕자의 자리를 지키기란 극히 어려운 것이나 우리는 계속 노력하여 병원 포도상 구균에 강력한 살균력을 발휘하는 항생제를 개발하는데 힘써야 할 것이다.

결 론

지난 1973년 6월부터 1974년 8월 사이에 가톨릭 의과 대학 부속 성모병원 정형외과에서 입원 또는 통원가료를 받은 각종 감염증 환자에서 분리된 포도상 구균 113균주의 10가지 항생제에 대한 감수성 검사를 실시하여 얻은 결과를 국내의에서 발표된 여러 저자들의 결과와 비교 검토하였으며 동시에 연차적 내성 발현상도 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 정형외과 감염증 환자에서 포도상구균의 검출율이 75.2%로써 아직 기염균으로서 제1위를 차지하고 있다.
- 2) 황색 포도상 구균은 Penicillin, Ampicillin, Chloramphenicol, Oxytetracycline, Streptomycin 등 전약제에 대하여 강한 내성을 발휘하는 다제 내성균주가 증

가 일로에 있음을 엿볼 수 있으나 이 균도 아직 Kanamycin, Erythromycin, Cloxacillin, Gentamicin, Cephalexin 등에는 매우 민감한 반응을 나타내었다.

REFERENCES

- Altemeier, W. A. & Lagen, T. (1952): *Antibiotic & chemotherapeutic agents in infection of the skeletal system. J. A. M. A. 150:1452-1458.*
- Barber, M. (1947): *Coagulase positive staphylococci resistant to penicillin. J. Path. & Bact. 59. 373.*
- Barber, M. & Burston, J. (1955): *Antibiotic resistant staphylococcal infection. Lancet. 2. 578.*
- Blockey, N. J. & Watson, J. T. (1970): *Acute osteomyelitis in children. J. Bone & Joint Surg. 52 B. 77.*
- Clawson, K. & Dunn, A. W. (1967): *Antibiotics in orthopaedic infections. J. Bone & Joint Surg. 49 A. 1. Jan.*
- Erickson. (1960): *Antibiotic resistant staphylococci. J. A. M. A. 172. 473.*
- 한문식, 이한구, 조강지, 임구현(1964): 골수염 치료에 대한 임상적 고찰. 대한 외과학회잡지, 10. 6. Oct.
- 한문식, 김재환, 박상덕, 이창주(1967): 급성 혈행성 골수염에 대한 임상적 고찰. 대한 정형외과학회 잡지. 2. 4. Dec.
- Jawetz, E., Melnick, J. L. & Adelberg, E. A. (1970): *Review of Medical microbiology. 9th Ed.*
- 기정일, 강세윤, 문명상, 문상규, 김영민, 한문식(1967): 항생제에 대한 감수성의 변천. 대한 정형외과학회잡지 2. 1. Jan.
- 김영우(1963): *Staphylococcal infection*의 치료와 예방 대책. 대한 외과학회잡지. 5:604-607.
- 김진호, 한문식(1968): 만성골수염에 대한 관류요법. 대한 정형외과학회잡지. 3. 4. Dec.
- King, D. M. & Mayo, K. M. (1972): *Subacute hematogenous osteomyelitis. J. Bone & Joint Surg. 51 B.*
- Kirby, W. M. M., Bauer, A. W. & Perry D. M. (1960): *Drug usage & antibiotic susceptibility of staphylococci. J. A. M. A. 173. 5. June*
- Kolmer, J. A. & Spaulding, E. H. (1951): *Approved laboratory technique. Appleton Century Crofts Co. 1*
- 이용규, 황장의, 김상인(1963): 병원성 포도상구균의 수 증항생제에 대한 내성예관한 통계적 고찰. 대한 의학 협회지 6:280-284.
- 문명상, 이덕용, 한문식(1964): 정형외과적 감염에 대한 세균학적 고찰. 대한 의학협회잡지 6. 10. Oct.
- 박승함(1969): 한국인 환자에서 분리된 병원성세균. 감염학 제1권 제1호.
- Spink, W. W. (1954): *Staphylococcal infections & the problem of antibiotic resistant staphylococci. Arch. Int. Med. 94. 167-196.*
- Williams, H. B. (1973): *The infection unit. Clinical orthopaedic & related related research. 96. Oct.*