

Methicillin 내성 포도구균과 Vancomycin 내성 장구균에 대한 Daptomycin의 시험관내 항균력

관동대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실², 세균내성연구소³
이혁민^{1, 3} · 박서진² · 최영선³ · 박도영³ · 노경호^{2, 3} · 염종화^{2, 3} · 윤동은^{2, 3} · 이경원^{2, 3} · 정윤섭^{2, 3}

In Vitro Activities of Daptomycin Against Recent Clinical Isolates of Methicillin-resistant Staphylococci and Vancomycin-resistant Enterococci in Korea

Hyukmin Lee, M.D.^{1, 3}, Seo-Jin Park, M.D.², Yeoung Seon Choi³, Doe-Young Park³, Kyoung Ho Roh, M.D.^{2, 3}
Jong Hwa Yum, Ph.D.^{2, 3}, Dongeun Yong, M.D.^{2, 3}, Kyungwon Lee, M.D.^{2, 3}, and Yun Sop Chong, Ph.D.^{2, 3}

¹Department of Laboratory Medicine, Kwandong University College of Medicine, Kyunggi, Korea

²Department of Laboratory Medicine and ³Research Institute of Bacterial Resistance

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Daptomycin is a novel cyclic lipopeptide antibiotic that exhibits in vitro bactericidal activity against gram-positive pathogens including methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci. The aim of this study is to determine the in vitro activities of daptomycin against recent clinical isolates of methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci in Korea.

Materials and Methods : A total of 117 clinical strains of methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci were isolated at a tertiary-care hospital in Korea in 2004. Susceptibility to daptomycin was tested by the CLSI broth microdilution method using Mueller-Hinton broth (MHB) which was adjusted to contain a final concentration of 50 µg/mL of ionized calcium (Ca^{2+}). Susceptibilities to ampicillin, oxacillin, levofloxacin, vancomycin, and linezolid were tested by the CLSI agar dilution method.

Results : All isolates of methicillin-resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci were inhibited by 1 µg/mL of daptomycin, and MIC₉₀s were 1 µg/mL, which were similar to those of vancomycin and linezolid. MIC₉₀s of daptomycin for vancomycin-resistant *E. faecalis* and *E. faecium* were 0.5 µg/mL and 2 µg/mL, respectively, and all isolates were susceptible to daptomycin. MIC₉₀s of linezolid and levofloxacin for vancomycin-resistant enterococci were 1–2 µg/mL and 64 µg/mL, respectively. Resistance rates of vancomycin-resistant *E. faecalis* and *E. faecium* to levofloxacin were 100% and 96%, respectively. Daptomycin MICs in MHB supplemented to 20–25 µg/ml of Ca^{2+} were 2–8 fold higher than those in MHB supplemented to 50 µg/mL of Ca^{2+} .

Conclusion : Daptomycin is very active in vitro against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in Korea, and it is important to test in vitro activity of daptomycin using MHB containing 50 µg/mL of Ca^{2+} .

Key Words : Daptomycin, MRSA, VRE, Staphylococci, Enterococci

서 론

내성 세균의 증가는 치료 항균제의 선택을 어렵게 하고, 감염증 환자의 치료 실패 및 사망률을 증가시켜 보건 분야에서 중요한 위협이 되고 있다(1,2). Baquero는 지난 20여년 동안 다재내성 그람양성 세균이 급증하였는데 그

Submitted 1 November, 2005, accepted 15 December, 2005

Correspondence: Kyungwon Lee, M.D.

2Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea

Tel : +82-2-2228-2446, Fax : +82-2-313-0956

E-mail : leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

중에서도 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin 내성 enterococci (VRE) 및 penicillin 비감수성 *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) 등이 특히 문제가 된다고 하였다(3). *Staphylococcus* 균종과 *Enterococcus* 균종은 흔한 원내 감염균으로 이 등에 의하면 2004년도 국내 12개 대학 및 종합 병원에서 분리된 *S. aureus*의 항균제 내성을 oxacillin 67%, fluoroquinolone 60%, gentamicin 63% 등으로 다양한 항균제에 높은 내성을 보이며, *E. faecium*의 내성을 fluoroquinolone 92% 등으로 매우 높았다(4). 특히 다제내성 그람양성 구균에서 널리 쓰이는 vancomycin에 대해서도 평균 20%의 *E. faecium* 내성을 보여 치료를 어렵게 하고 있다.

Daptomycin (Cubist Pharmaceuticals, Lexington, MA, USA)은 1980년대 초반에 Eli Lilly사에 의해 개발된 cyclic lipopeptide 항균제로 *Streptomyces roseosporus*의 대사산물에서 합성되었으며 그람양성 세균에 항균력을 가지고 있다(5-7). $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ 의 분자 구조와 1620.68의 분자량을 갖고 있으며 cyclic peptide에 lipophilic tail을 갖는 구조이다(5). Daptomycin은 처음에는 세균의 lipo-teichoic acid의 합성을 저해하여 항균 작용을 나타내는 것으로 생각되었으나(8,9), 최근에는 세포벽의 depolarization 및 ion channel 형성을 통해 항균작용을 나타내는 것으로 생각된다(10-12). 즉, ionized calcium (Ca^{2+})의 도움으로 세포질에 lipophilic tail 부분을 삽입한 후, 서로 결합하여 세균 내의 물질을 배출하는 ion channel 또는 비특이적 pore를 형성하고 세포벽을 불규칙한 구조로 만들어 약화시켜 항균작용을 나타낸다. Daptomycin은 그람양성 세균에 대한 시험관내 항균력이 우수하나, 감수성 시험 시 배지의 Ca^{2+} 의 농도에 의해 시험관내 항균력이 영향을 받는 것으로 알려져 있다(13-15). 이에 본 연구에서는 국내 처음으로 환자에서 분리된 MRSA와 VRE에 대한 daptomycin의 시험관내 항균력을 시험하였고, 배지의 Ca^{2+} 의 농도에 따른 항균제 감수성의 차이를 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

2004년 12월에 세브란스병원 환자의 임상검체에서 분리된 staphylococci와 enterococci 균종을 대상으로 하였다. 균주 수집 기간에 동일 환자에서 중복 분리된 균주를 제외한 일련의 균주를 실험하였다. 균종 동정은 전통적인 생화학적 방법과 상품화 kit인 Vitek GPI kit (bio-

Merieux, Marcy l'Etoile, France)를 이용하였다. Daptomycin의 시험관 항균력은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 권장에 따라 Mueller-Hinton broth (MHB, Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA)를 이용한 액체배지 미량희석법을 사용하였다. 3.68 g의 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (Shimakyu, Osaka, Japan)를 100 mL의 증류수에 녹여 준비한 Ca^{2+} 용액을 필요에 따라 MHB에 첨가하여 Ca^{2+} 의 농도를 맞춘 후, daptomycin과 혼합하여 32 $\mu g/mL$ 부터 0.06 $\mu g/mL$ 까지 단계별로 배수 희석한 MHB를 제조하였다. McFarland 0.5 농도로 희석한 균액을 다시 1:10으로 희석한 후, 각각의 well에 5 μL 씩 접종하여 각 well 당 세균수가 최종적으로 5×10^5 CFU/well 이 되도록 하였다. 항균제 감수성 시험에 대한 Ca^{2+} 의 영향을 평가하기 위하여, 액체배지는 Ca^{2+} 농도를 CLSI 권장 농도인 50 $\mu g/mL$ 이 되도록 맞추었고, MHB 배지의 통상 농도인 20-25 $\mu g/mL$ 인 것을 추가하여 항균제 감수성을 시험하였다. Daptomycin의 breakpoint는 staphylococci에 대해서는 $\leq 1 \mu g/mL$, enterococci에 대해서는 $\leq 4 \mu g/mL$ 을 감수성으로 해석하였다(16). Ampicillin (종근당, 서울, 대한민국), oxacillin (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), vancomycin (Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA), levofloxacin (한국 Bayer, 서울, 대한민국) 및 linezolid (동아제약, 서울, 대한민국)은 CLSI 한천희석법으로 항균제 감수성을 시험하였다(16). 감수성 시험용 배지로는 Mueller-Hinton agar (Becton Dickinson)를 사용하였다. 감수성 시험의 정도관리를 위하여 *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212를 사용하였다.

결 과

MRSA 28주, methicillin 내성 coagulase 음성 staphylococci (MRCNS) 30주, vancomycin 내성 *E. faecalis* (VREFA) 13주, vancomycin 내성 *E. faecium* (VREFM) 46주를 포함한 총 117주를 시험하였다. MRSA에 대한 oxacillin과 levofloxacin의 MIC 범위는 128->128 $\mu g/mL$ 과 0.5->128 $\mu g/mL$ 이었고, MIC₉₀은 모두 >128 $\mu g/mL$ 이었으며 93%의 균주가 levofloxacin에 내성이었다(Table 1). Daptomycin의 MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 0.5-1 $\mu g/mL$ 과 1 $\mu g/mL$ 로 linezolid의 0.5-2 $\mu g/mL$ 과 2 $\mu g/mL$, vancomycin의 0.5-1 $\mu g/mL$ 과 1 $\mu g/mL$ 과 비슷하였다.

MRCNS에 대한 MIC 범위와 MIC₉₀은 oxacillin이 각각 0.5->128 $\mu g/mL$ 과 >128 $\mu g/mL$ 이었고 levofloxacin이 ≤ 0.12-64 $\mu g/mL$ 과 8 $\mu g/mL$ 이었으며 levofloxacin에 감수

성인 균주는 19주 (63%)이었다. Daptomycin, linezolid 및 vancomycin의 MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 0.25–1 µg/mL 와 1 µg/mL, ≤0.12–0.5 µg/mL 와 0.5 µg/mL 그리고 ≤ 0.12–1 µg/mL 와 1 µg/mL 이었다. Staphylococcus 균종은 daptomycin, linezolid 및 vancomycin에 모두 감수성이었다.

VREFA에 대한 vancomycin의 MIC 범위는 >128 µg/mL 이었다. Ampicillin과 levofloxacin의 MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 0.5–16 µg/mL, 4 µg/mL 와 16–64 µg/mL, 64 µg/mL 이었고, 1주(8%)가 ampicillin에 내성이었으며 levofloxacin에 대해서는 모두 내성이었다. Daptomycin과 linezolid의 MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 0.12–0.5 µg/mL, 0.5 µg/mL 와 0.5–1 µg/mL, 1 µg/mL 이었고 모든 균주가 감수성이었다.

VREFM에 대한 vancomycin의 MIC 범위는 64–>128 µg/mL 이었고 MIC₉₀은 >128 µg/mL 이었다. Ampicillin과 levofloxacin에 대해서는 대부분의 VREFM (≥96%)가 내성이었고, MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 128–>128 µg/mL, >128 µg/mL 와 2–128 µg/mL, 64 µg/mL 이었다. Dapo-

mycin의 MIC 범위와 MIC₉₀은 각각 0.5–2 µg/mL 와 2 µg/mL로 linezolid의 1–2 µg/mL 와 2 µg/mL 과 비슷하였다.

MHB의 Ca²⁺ 농도에 따라서 daptomycin의 MIC는 Ca²⁺ 농도가 20–25 µg/mL인 액체 배지로 시험한 경우 50 µg/mL인 배지에서 시험한 경우보다 2–8배 높았다. 통상적인 Ca²⁺ 농도인 25 µg/mL MHB에서는 daptomycin에 대한 감수성 균주의 비율이 MRSA 75%, MRCNS 97%, VREFA 100% 및 VREFM 72% 이었으나, 권장 농도인 50 µg/mL에서는 모든 균주가 daptomycin에 감수성이었다(Table 2).

고 찰

Daptomycin은 cyclic lipopeptide 계열의 새로운 항균제로 작용기전은 아직 명확하지 않으나, 다제내성 staphylococci와 enterococci를 포함한 다양한 호기성 그람양성 세균에 항균력이 있다(17, 18). Streit 등에 의하면 유럽과 북남미의 70여개 기관에서 수집된 6,737주의 주요

Table 1. Activities of Antimicrobial Agents Against Methicillin-resistant Staphylococci and Vancomycin-resistant Enterococci

Organism (No. tested)/Antimicrobial agents	Range	MIC* (µg/mL)		Susceptibility (%)		
		50%	90%	S	I	R
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (28)						
Daptomycin	0.5–1	0.5	1	100	–	–
Oxacillin	128–>128	>128	>128	0	–	100
Levofloxacin	0.5–>128	16	>128	7	0	93
Linezolid	0.5–2	1	2	100	–	–
Vancomycin	0.5–1	0.5	1	100	0	0
Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (30)						
Daptomycin	0.25–1	0.5	1	100	–	–
Oxacillin	0.5–>128	16	>128	0	–	100
Levofloxacin	≤0.12–64	2	8	63	20	17
Linezolid	≤0.12–0.5	0.5	0.5	100	–	–
Vancomycin	≤0.12–1	1	1	100	0	0
Vancomycin-resistant <i>E. faecalis</i> (13)						
Daptomycin	0.12–0.5	0.5	0.5	100	–	–
Ampicillin	0.5–16	2	4	92	–	8
Levofloxacin	16–64	32	64	0	0	100
Linezolid	0.5–1	1	1	100	0	0
Vancomycin	>128	>128	>128	0	0	100
Vancomycin-resistant <i>E. faecium</i> (46)						
Daptomycin	0.5–2	2	2	100	–	–
Ampicillin	128–>128	>128	>128	0	–	100
Levofloxacin	2–128	64	64	2	2	96
Linezolid	1–2	2	2	100	0	0
Vancomycin	64–>128	128	>128	0	0	100

* Minimum inhibitory concentration

Table 2. Comparison of Cumulative Percentage of Methicillin-resistant Staphylococci and Vancomycin-resistant Enterococci Inhibited by Daptomycin according to Ca^{2+} Supplementation to Mueller-Hinton broth

Concentration	Daptomycin MIC ($\mu\text{g/mL}$)									% Susceptible
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	
MRSA* (28)										
Ca^{2+} 25 $\mu\text{g/mL}$					75					75
Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/mL}$			82	100						100
MRCNS† (30)										
Ca^{2+} 25 $\mu\text{g/mL}$				27	97	100				97
Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/mL}$		23	83	100						100
VREFA‡ (13)										
Ca^{2+} 25 $\mu\text{g/mL}$					85	100				100
Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/mL}$	8		100							100
VREFM§ (46)										
Ca^{2+} 25 $\mu\text{g/mL}$				9	72	98	100			72
Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/mL}$		7	11	100						100

*Methicillin-resistant *S. aureus*

†Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci

‡Vancomycin-resistant *E. faecalis*

§Vancomycin-resistant *E. faecium*

Shaded area, breakpoint range for daptomycin

그람양성 병원균을 대상으로 시험한 결과, 모든 균주에 대한 daptomycin의 MIC 범위가 $\leq 0.12\text{-}8 \mu\text{g/mL}$ 이었다(19). *E. faecium*과 *Bacillus* 균종 중에서 각각 1주만이 MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 99.4%의 균주에 대한 MIC가 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 로 staphylococci, enterococci 및 streptococci 등의 주요 그람양성 구균 이외에도 *Bacillus*, *Corynebacterium* 및 *Listeria* 균종 등에도 항균력이 있음을 보고하였다(19). Fluit 등은 유럽 18개국에서 수집한 1,539주의 그람 양성 임상 분리주에 대한 daptomycin의 시험관내 항균력을 시험하였는데, *S. aureus* 및 *E. faecalis*에 대한 MIC_{90} 가 각각 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 와 4 $\mu\text{g/mL}$ 으로 그람양성 구균에 효과적이라고 하였다(20). 반면 그람음성 간균에 대해서는 daptomycin이 세포 외벽을 통과하지 못하므로 자연 내성을 보이는 것으로 알려져 있다(6-7, 21).

본 연구에서도 다른 항균제 내성 여부에 관계없이, daptomycin에 감수성이 저하된 균주는 없었다. MRSA와 MRCNS에 대한 daptomycin의 MIC 범위는 0.5-1 $\mu\text{g/mL}$ 와 0.25-1 $\mu\text{g/mL}$ 이었고 MIC_{90} 은 모두 1 $\mu\text{g/mL}$ 으로 linezolid 및 vancomycin과 비슷하였으며 상기 항균제에 감수성이 저하된 균주는 없었다. Levofloxacin에 대해서는 7%의 MRSA와 63%의 MRCNS 만이 감수성을 보였다. MRSA는 모든 β -lactam 항균제에 내성이면서 동시에 aminoglycoside 및 fluoroquinolone 등의 다양한 항균

제에 다제내성을 보이는 경우가 많아 vancomycin이 치료에 주로 사용되는데 본 연구에서는 daptomycin과 vancomycin의 항균력이 비슷하였다. VREFA와 VREFM에 대한 MIC 범위와 MIC_{90} 은 각각 0.12-0.5 $\mu\text{g/mL}$ 및 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 과 0.5-2 $\mu\text{g/mL}$ 및 2 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. Vancomycin의 대한 MIC 범위는 64->128 $\mu\text{g/mL}$ 로 모두 높은 내성을 보였으며 levofloxacin에는 전체 VRE 59중에 1주 만이 감수성을 보였다. Linezolid의 MIC 범위는 VREFA에 대해 0.5-1 $\mu\text{g/mL}$, VREFM에 1-2 $\mu\text{g/mL}$ 이었고 MIC_{90} 이 각각 1 $\mu\text{g/mL}$ 과 2 $\mu\text{g/mL}$ 으로 daptomycin과 유사한 항균력을 보였다.

Daptomycin에 대한 내성균은 드물게 보고되었다. 1991년 Lee 등은 daptomycin으로 치료 중인 32명의 균혈증 및 심내막염 환자 중에 한 명에서 daptomycin의 MIC가 치료 전에 비해 8배 증가하였음을 보고하였고(22), 최근에는 22세의 혈액종양 환자에서 vancomycin에 내성인 *E. faecium*에 의한 요로감염을 daptomycin으로 치료하던 중, 치료 전에는 daptomycin MIC가 2 $\mu\text{g/mL}$ 이었으나 32 $\mu\text{g/mL}$ 까지 증가하였음을 보고되었다(23). 또한 Liebowitz 등은 *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*과 *S. pneumoniae* 균주를 단계적으로 낮은 농도에서 높은 농도의 daptomycin에 노출시킴으로써 MIC가 8배에서 32배까지 증가할 수 있음을 보고하였다(24). 따라서 daptomycin에 대한

감수성을 시험하는 것은 중요하다.

Daptomycin은 작용 기전 상 Ca^{2+} 의 농도에 영향을 받으므로 항균제 감수성 시험을 위해서는 배지의 적절한 Ca^{2+} 농도를 유지하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 MHB의 통상적인 Ca^{2+} 농도인 20–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서와 CLSI에서 권장하는 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 Ca^{2+} 농도에서 액체배지희석법으로 daptomycin에 대한 감수성을 시험하여 비교하였다. MRSA에 대해서는 Ca^{2+} 의 농도가 증가함에 따라 daptomycin의 MIC₉₀이 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 낮아졌으며, 특히 Enterococcus 균종에서는 VREFA에 대해서는 MIC₉₀이 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 VREFA에 대해서는 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 각각 1/8 또는 1/4로 감소하였다. Ca^{2+} 의 농도가 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 일 때는 daptomycin에 대해 3–25%의 균주가 감수성이 저하되었으나, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서는 모든 균주가 daptomycin에 감수성이었다. Fuchs 등은 MHB의 Ca^{2+} 농도가 20–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 증가함에 따라 daptomycin의 MIC가 2–4배 낮아진다고 보고하였고(13), 본 연구에서도 유사한 결과를 얻을 수 있었다.

결론적으로 daptomycin은 국내 환자에서 분리된 MRSA와 VRE에 대한 시험관내 항균력이 매우 우수하였으며, daptomycin의 시험관내 항균력을 시험하기 위해서는 CLSI 권장에 따라 Ca^{2+} 농도가 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 액체배지를 사용하는 것이 중요한 것으로 생각되었다.

요약

목적 : Daptomycin은 cyclic lipopeptide 계열의 새로운 항균제로 methicillin 내성 포도구균(MRSA)과 vancomycin 내성 장구균(VRE)을 포함한 그람양성 세균에 대한 시험관내 항균력이 우수한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 최근 국내 환자의 임상 검체에서 분리된 MRSA와 VRE에 대한 daptomycin의 시험관내 항균력을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법 : 2004년 세브란스병원 환자의 임상검체에서 분리된 117주의 methicillin 내성 *Staphylococcus* 균종 및 vancomycin 내성 *Enterococcus* 균종을 대상으로 하였다. 세균 동정은 전통적인 생화학적 방법을 이용하였고, 필요에 따라서 Vitek GPI (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)를 사용하였다. Daptomycin에 대한 감수성은 CLSI 기준에 따라 액체배지 희석법으로 시험하였다. 액체배지는 Ca^{2+} 농도가 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 되도록 맞춘 것과 BD회사 배지의 통상 농도인 20–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것 두 가지를 이용하

여 각각 시험하였다. Ampicillin, oxacillin, levofloxacin, vancomycin 및 linezolid에 대한 감수성은 CLSI 한천희석법으로 시험하였다.

결과 : MRSA는 daptomycin 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하에서 모두 억제되었고, MIC₉₀은 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 vancomycin 및 linezolid와 비슷하였다. Vancomycin 내성 *E. faecalis*와 *E. faecium*에 대한 daptomycin의 MIC₉₀은 각각 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 과 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고 내성인 균주는 없었다. VRE에 대한 linezolid와 levofloxacin의 MIC₉₀은 각각 1–2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 과 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. VRE의 levofloxacin 내성을 *E. faecalis*와 *E. faecium*에서 각각 100%와 96%이었다. Daptomycin의 MIC는 Ca^{2+} 농도가 20–25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 액체 배지로 시험한 경우 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 배지에서 시험한 경우 보다 2–8배 높았다.

결론 : Daptomycin은 국내 환자에서 분리된 MRSA와 VRE에 대한 시험관내 항균력이 매우 우수하였다. Daptomycin의 시험관내 항균력 시험은 CLSI 권장에 따라 Ca^{2+} 농도가 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 액체배지를 사용하는 것이 중요하다.

참고문헌

- Hunter PA, Reeves DS: The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting. *J Antimicrob Chemother* 49: 17–23, 2002
- Livermore DM: Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 36:S11–23, 2003
- Baquero F: Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 39:SA1–6, 1997
- Lee K, Kim YA, Park YJ, Lee HS, Kim MY, Kim EC, Yong D, Chong Y, Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group: Increasing Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci, and Cefoxitin-, Imipenem- and Fluoroquinolone-Resistant Gram-Negative Bacilli: A KONSAR Study in 2002. *Yonsei Medical J* 45:598–608, 2004
- Cubicin (daptomycin) package insert. Lexington, MA: Cubist Pharmaceuticals; 2003 Sep.
- Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, Carini C, Berman CL, Drusano GL, Oleson FB Jr.: Daptomycin: a novel agent for gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 8:1223–38, 1999
- Tally FP, DeBruin MF: Development of daptomycin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*

ther 46:523-6, 2000

- 8) Canepari P, Boaretti M: *Lipoteichoic acid as a target for antimicrobial action*. *Microb Drug Resist* 2:85-9, 1996
- 9) Canepari P, Boaretti M, Lleo MM, Satta G: *Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY146032)*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1220-6, 1990
- 10) Alborn WE Jr, Allen NE, Preston DA: *Daptomycin disrupts membrane potential in growing Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2282-7, 1991
- 11) Silverman JA, Perlmuter NG, Shapiro HM: *Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2538-44, 2003
- 12) Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T: *Resistance studies with daptomycin*. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1799-802, 2001
- 13) Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: *Daptomycin susceptibility tests: interpretive criteria, quality control, and effect of calcium on in vitro tests*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 38:51-8, 2000
- 14) Wise R, Andrews JM, Ashby JP: *Activity of daptomycin against gram-positive pathogens: a comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint*. *J Antimicrob Chemother* 48: 563-7, 2001
- 15) Andrew JH, Wale MC, Wale LJ, Greenwood D: *The effect of cultural conditions on the activity of LY146032 against staphylococci and streptococci*. *J Antimicrob Chemother* 20:213-21, 1987
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute: *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fifteenth informational supplement*, Wayne, PA, CLSI, 2005.
- 17) Chow AW, Cheng N: *In vitro activity of daptomycin (LY146032) and paldimycin (U-70, 138F) against anaerobic gram-positive bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:788-90, 1988
- 18) Dealler SF: *In-vitro activity of LY146032 daptomycin and other agents against JK diphtheroids*. *J Antimicrob Chemother* 21:807-8, 1988
- 19) Streit JM, Jones RN, Sader HS: *Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6,737 clinical gram-positive organisms*. *J Antimicrob Chemother* 53:669-74, 2004
- 20) Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, Milatovic D: *Daptomycin in vitro susceptibility in European gram-positive clinical isolates*. *International J Antimicrob Agents* 24:59-66, 2004
- 21) Woodford N: *Novel agents for the treatment of resistant gram-positive infections*. *Expert Opin Investig Drugs* 12:117-37, 2003
- 22) Lee BL, Chambers HF, Novak RM: *Daptomycin versus conventional therapy in the treatment of endocarditis and bacteremia*. Paper presented at 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago; 1191 Sep
- 23) Lewis JS 2nd, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH: *Emergence of daptomycin resistance in Enterococcus faecium during daptomycin therapy*. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1664-5, 2005
- 24) Liebowitz LD, Saunders J, Chalkley LJ, Koornhof HJ: *In vitro selection of bacteria resistant to LY146032, a new cyclic lipopeptide*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:24-6, 1988