

## Amoxicillin-Sulbactam (Sultamox)의 주요 임상 분리세균에 대한 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 세균내성연구소<sup>2</sup>, BK21 의과학사업단<sup>3</sup>

염종화<sup>2,3</sup>, 용동은<sup>1,2</sup>, 김명숙<sup>1,2</sup>, 이경원<sup>1,2,3</sup>, 정운섭<sup>1,2</sup>

### In Vitro Activities of Amoxicillin-Sulbactam (Sultamox) against Major Clinical Isolates of Bacteria

Jong Hwa Yum<sup>2,3</sup>, Dongeun Yong<sup>1,2</sup>, Myung Sook Kim<sup>1,2</sup>,  
Kyungwon Lee<sup>1,2,3</sup>, Yunsop Chong<sup>1,2</sup>

*Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Research Institute of Bacterial Resistance<sup>2</sup>,  
and Brain Korea 21 Project for Medical Sciences<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, Korea*

= Abstract =

**Background** :  $\beta$ -lactam antibiotics are one of the most frequently used antimicrobial agents. However, with the increase of  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, penicillins and amoxicillin have become less useful. Amoxicillin-sulbactam (AXS) was developed to restore the activity. The aim of this study was to determine the in vitro activities of AXS against recent clinical isolates.

**Methods** : Various aerobic bacteria tested were isolated from clinical specimens in

교신저자 : 이경원

주소 : 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세의료 진단검사의학교실, 세균내성연구소

Tel : 02) 361-5866 Fax : 02) 313-0908

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

Severance Hospital during 2000 to 2001. Antimicrobial susceptibility was determined by the NCCLS agar dilution method.

**Results :** Oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* and *S. pyogenes* were susceptible to ampicillin-sulbactam (APS), amoxicillin-clavulanic acid (AXC) and AXS. For *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*, MIC<sub>90s</sub> of APS, AXC and AXS were 0.5 µg/mL and 8 µg/mL, respectively, which were 16-fold lower than those of amoxicillin. For *Klebsiella oxytoca* and *Proteus mirabilis*, MIC<sub>50</sub> of amoxicillin was >128 µg/mL, but MIC<sub>50s</sub> of APS, AXC and AXS were 8-32 µg/mL and 4-16 µg/mL, respectively.

**Conclusion :** AXS showed good antimicrobial activities against oxacillin-susceptible *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, and *P. mirabilis*. Therefore, it would be useful for the treatment of infections due to these organisms.

**Key Words :**

## 서 론

Penicillin 제제와 제1세대 cephalosporin 은 세균 감염증 치료에 유용하게 사용되어 왔으나, 근래 β-lactamase를 생성하는 세균이 많아짐에 따라 그 유효성이 현저히 식어졌다. β-lactamase 생성 세균에 의한 감염증에 대처하기 위해서는 이 효소에 안정한 새로운 약제를 개발하거나, 기존의 β-lactam계와 β-lactamase 저해제를 병합한 제제를 개발하는 방법이 있다<sup>1,2)</sup>.

β-lactamase 저해제는 항균작용은 거의 없으나, β-lactam과 결합하여 세균감염증 환자에 유용하게 사용되어 왔는데<sup>3,4)</sup>, 현재 사용되고 있는 병합제로는 clavulanic acid와 amoxicillin 또는 ticarcillin의 복합제, sulbactam과 cefoperazone, 또는 ampicillin의 복합제, tazobactam과 piperacillin의 복합제가 있다<sup>5,6)</sup>.

Bantar 등<sup>6)</sup>은 amoxicillin-sulbactam

(AXS)의 경우 두어시 환자의 요와 혈중의 농도가 잘 유지되므로 β-lactamase 생성균에 의한 요로 감염증 등의 세균 감염증 치료에 유용할 수 있다고 하였다.

본 연구에서는 AXS의 임상 분리주에 대한 항균력을 평가하고자 임상 검체에서 최근 분리된 주요 세균을 대상으로 시험관내 항균력을 시험하였으며, 이 항균제와 같은 계열 혹은 비교적 항균력이 우수한 다른 항균제에 대해서도 동시에 시험하여 그 항균력을 비교하였다.

## 대상 및 방법

2000-2001년에 세브란스 병원 환자의 각종 임상 검체에서 분리된 주요 호기성 세균을 대상으로 하였다. 세균의 동정은 전통적인 생화학 방법<sup>7)</sup>과 상품화된 Kit를 이용하였다. 항균제 감수성은 NCCLS 환천회석법 (2001)으로 시험하였다<sup>8)</sup>.

시험 항균제는 penicillin G, oxacillin, cephalothin 및 erythromycin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), cefoxitin (Merck Sharp & Dohme, West Point, PA, USA), clindamycin (Upjohn, Bridgewater, N.J, USA), azithromycin (한국 Pfizer), levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), ampicillin, cefuroxime, gentamicin 및 tetracycline (종근당), amoxicillin 및 sulbactam (근화 제약), cefaclor (대웅필리), cefotaxime (한독약품), clavulanic acid (동아제약), trimethoprim 및 sulfamethoxazole (동화약품)으로 총 19종이었다. Clavulanic acid 농도는 배지 중의 amoxicillin 농도에 관계없이 4 µg/mL을 첨가하였으며, sulbactam의 농도는 ampicillin 또는 amoxicillin의 1/2이 되도록 하였다.

감수성 시험용 배지는 Mueller-Hinton 배지 (BBL, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였다. 단, *Streptococcus pneumoniae*를 위해서는 5% 멸균 혈액을 넣은 Mueller-Hinton 배지를, *Haemophilus influenzae*는 Haemophilus Test Medium을 사용하였다.

시험 세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 약  $10^8$  CFU를 접종하여 35°C에서 16-20 시간 배양하였다. 단, *Streptococcus* spp.와 *H. influenzae*는 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 20-24시간 배양하였다.

항균제의 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)는 세균의 증식이 없는 최소한의 항균제 농도로 하였으며, 한 개의 집락이나 연한 증식은 무시하였다.

Amoxicillin과 AXS의 감수성 시험 결과는 각 균종에 대한 ampicillin과 amoxicillin

clavulanate (AXC)의 breakpoint에 준하여 해석하였다. 단, *S. pyogenes*에 대한 amoxicillin, ampicillin-sulbactam (APS), AXC 및 AXS의 시험 길파는 *S. pneumoniae*의 해석기준에 따랐다.

감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 및 *H. influenzae* ATCC 49247을 사용하였다.

## 결 과

Oxacillin 감수성 *S. aureus*는 대부분의 균주가 penicillin G와 amoxicillin에 내성이었으나, APS, AXC, AXS 및 levofloxacin에는 시험 균주 모두 감수성이었다. APS, AXC 및 AXS의 MIC<sub>90</sub>는 모두 1 µg/ml이었다 (Table 1).

Oxacillin 감수성인 coagulase 음성 *Staphylococcus* 중에 penicillin G와 amoxicillin에 내성인 균주의 비율은 각각 33.3%와 12.5%이었고, levofloxacin은 8.3%이었다. 반면에 APS, AXC 및 AXS의 MIC 범위는 모두 0.06-0.5 µg/ml.이었고, 시험 균주 모두 감수성이었다.

*S. pneumoniae* 중 penicillin에 감수성인 균주의 비율은 16.7%이었고, cefuroxime과 cefotaxime에 감수성인 균주의 비율은 각각 26.7%와 36.7%이었다. APS, AXC 및 AXS에는 시험 균주 모두 감수성이었고, AXC와 AXS의 MIC<sub>50</sub>는 0.5 µg/ml., MIC<sub>90</sub>는 1 µg/mL로 시험 항균제 중에 가장 낮았다.

Table 1. In vitro activities of amoxicillin-sulbactam and other antimicrobial agents against major clinical isolates.

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
Oxacillin- susceptible <i>S. aureus</i> (33)	Oxacillin	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5	100	-	0
	Penicillin G	0.03-4	1	4	9.1	-	90.9
	Amoxicillin	0.12-2	1	2	9.1	-	90.9
	Amp-sulbactam	0.06-1	1	1	100	0	0
	Amox-clavulanate	0.12-1	0.5	1	100	-	0
	Amox sulbactam	0.12-2	1	1	100	0	0
	Erythromycin	0.12->128	0.25	64	78.8	0	21.2
	Clindamycin	$<0.06->128$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	97.0	0	3.0
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06-16$	$\leq 0.06$	0.12	97.0	-	3.0
	Gentamicin	$<0.06-128$	$\leq 0.06$	64	78.8	3.0	18.2
	Levofloxacin	0.12-1	0.25	0.25	100	0	0
	Tetracycline	0.12-128	0.25	32	78.8	0	22.2
Oxacillin- susceptible coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (24)	Oxacillin	$\leq 0.06-0.25$	$\leq 0.06$	0.12	100	-	0
	Penicillin G	0.03-0.5	0.12	0.5	66.7	-	33.3
	Amoxicillin	0.06-0.5	0.25	0.5	87.5	-	12.5
	Amp-sulbactam	0.06-0.5	0.12	0.5	100	0	0
	Amox-clavulanate	0.06-0.5	0.25	0.25	100	-	0
	Amox sulbactam	0.06-0.5	0.12	0.5	100	-	0
	Erythromycin	$\leq 0.06->128$	0.12	32	79.2	0	20.8
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	0.12	95.8	0	4.2
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06-8$	0.12	8	83.3	-	16.7
	Gentamicin	$\leq 0.06-64$	1	4	95.8	0	4.2
	Levofloxacin	0.06-8	0.25	1	91.7	0	8.3
	Tetracycline	$\leq 0.06-128$	0.25	64	66.7	4.2	29.2
<i>S. pneumoniae</i> (30)	Penicillin G	0.03-2	1	2	16.7	56.6	26.7
	Amoxicillin	$\leq 0.008-2$	0.5	2	100	0	0
	Amp-sulbactam	0.015-2	1	2	100	0	0
	Amox-clavulanate	$\leq 0.008-1$	0.5	1	100	0	0
	Amox sulbactam	$<0.008-2$	0.5	1	100	0	0
	Cefuroxime	0.015-8	4	8	26.7	3.3	70
	Cefotaxime	$\leq 0.008-2$	1	2	36.7	43.3	20
	Erythromycin	$\leq 0.06->128$	128	128	10	0	90
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	>128	>128	30	0	70
	Cotrimoxazole	0.25-64	8	32	36.7	6.7	56.6
	Levofloxacin	0.5-8	1	2	93.3	0	6.7
	Tetracycline	0.12-64	16	32	10	0	90

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>S. pyogenes</i> (30)	Penicillin G	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	100	-	-
	Amoxicillin	$< 0.008-0.015$	0.015	0.015	100	0	0
	Amp sulbactam	$\leq 0.008-0.03$	0.015	0.015	100	0	0
	Amox-clavulanate	$\leq 0.008-0.015$	$\leq 0.008$	0.015	100	0	0
	Amox-sulbactam	$< 0.008-0.015$	$\leq 0.008$	0.015	100	0	0
	Cefotaxime	$\leq 0.008-0.015$	0.015	0.015	100	0	0
	Erythromycin	0.12- $>128$	0.12	16	50.0	3.3	16.7
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	0.12	0.12	93.3	0	6.7
Levofloxacin	0.25-2	1	2	100	0	0	
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (25)	Penicillin G	0.015-32	8	16	-	-	-
	Amoxicillin	$< 0.008-32$	4	8	-	-	-
	Amp sulbactam	$< 0.008-0.5$	0.12	0.5	-	-	-
	Amox-clavulanate	$\leq 0.008-1$	0.12	0.5	-	-	-
	Amox-sulbactam	$\leq 0.008-1$	0.25	0.5	-	-	-
	Cefaclor	0.25-16	1	8	-	-	-
	Cefuroxime	$\leq 0.06-8$	2	4	-	-	-
	Erythromycin	$\leq 0.06-64$	0.12	0.5	-	-	-
	Clindamycin	$\leq 0.06-32$	0.5	2	-	-	-
	Cotrimoxazole	0.12-8	0.25	1	-	-	-
	Levofloxacin	0.015-0.25	0.06	0.06	-	-	-
Tetracycline	$\leq 0.06-16$	0.25	0.5	-	-	-	
<i>E. coli</i> (30)	Ampicillin	2- $>128$	$>128$	$>128$	36.7	3.3	60.0
	Amoxicillin	2- $>128$	$>128$	$>128$	36.7	0	63.3
	Amp-sulbactam	2-128	8	64	53.3	16.7	30.0
	Amox-clavulanate	2-128	8	16	73.3	20.0	6.7
	Amox-sulbactam	2-128	16	64	40.0	20.0	40.0
	Cephalothin	2- $>128$	8	$>128$	70.0	3.3	26.7
	Cefuroxime	1-128	4	64	83.3	0	16.7
	Cefotaxime	0.015-32	0.06	16	86.7	13.3	0
	Cefoxitin	2- $>128$	4	16	86.7	10.0	3.3
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06->128$	1	$>128$	56.7	-	43.3
	Gentamicin	0.25- $>128$	0.5	128	63.3	3.3	33.4
	Levofloxacin	$\leq 0.06-32$	$\leq 0.06$	32	63.3	0	36.7
	Tetracycline	1- $>128$	$>128$	$>128$	46.7	0	53.3

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>K. pneumoniae</i> (30)	Ampicillin	16- $>128$	$>128$	$>128$	0	3.3	96.7
	Amoxicillin	64- $>128$	$>128$	$>128$	0	0	100
	Amp sulbactam	4-128	32	128	33.3	6.7	60.0
	Amox-clavulanate	1-32	8	32	60.0	16.7	23.3
	Amox-sulbactam	4- $>128$	32	128	33.3	0	66.7
	Cephalothin	2- $>128$	$>128$	$>128$	40.0	0	60.0
	Cefuroxime	0.5- $>128$	32	$>128$	40.0	0	60.0
	Cefotaxime	$<0.008$ -128	8	64	66.7	20.0	13.3
	Cefoxitin	1- $>128$	4	$>128$	60.0	10.0	30.0
	Cotrimoxazole	0.12- $>128$	4	$>128$	40.0	-	60.0
	Gentamicin	0.5- $>128$	64	$>128$	43.3	0	56.7
	Levofloxacin	$\leq 0.06$ -64	$\leq 0.06$	4	86.7	3.3	10.0
Tetracycline	1- $>128$	2	8	76.7	13.3	10.0	
<i>K. oxytoca</i> (15)	Ampicillin	16- $>128$	32	$>128$	0	20.0	80.0
	Amoxicillin	32- $>128$	128	$>128$	0	0	100
	Amp sulbactam	2-64	4	32	86.7	0	13.3
	Amox-clavulanate	1-32	2	8	93.3	0	6.7
	Amox-sulbactam	4-64	4	32	80.0	6.7	13.3
	Cephalothin	1- $>128$	2	8	93.3	0	6.7
	Cefuroxime	1- $>128$	1	4	93.3	0	6.7
	Cefotaxime	0.015-128	0.03	0.06	93.3	0	6.7
	Cefoxitin	1- $>128$	2	4	93.3	0	6.7
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06$ - $>128$	$<0.06$	$>128$	80.0	-	20.0
	Gentamicin	0.12- $>128$	0.5	16	86.7	0	13.3
	Levofloxacin	$\leq 0.06$ -16	$\leq 0.06$	8	86.7	0	13.3
Tetracycline	0.25- $>128$	0.5	$>128$	80.0	0	20.0	
<i>P. mirabilis</i> (15)	Amoxicillin	1- $>128$	32	$>128$	46.7	0	53.3
	Amoxicillin	1- $>128$	8	$>128$	53.3	0	46.7
	Amp sulbactam	1-16	2	16	86.7	13.3	0
	Amox-clavulanate	1-4	1	4	100	0	0
	Amox-sulbactam	1-16	2	16	86.7	13.3	0
	Cephalothin	2-8	4	8	100	0	0
	Cefuroxime	1-2	2	2	100	0	0
	Cefotaxime	0.015-0.03	0.03	0.03	100	0	0
	Cefoxitin	2-4	4	4	100	0	0
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06$ - $>128$	0.12	$>128$	80	-	20
	Gentamicin	$<0.06$ -16	0.5	2	93.3	0	6.7
	Levofloxacin	$\leq 0.06$ -2	$<0.06$	1	100	0	0
Tetracycline	64-128	64	128	0	0	100	

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>H. influenzae</i> (29)	Ampicillin	0.12->128	32	>128	27.6	0	72.4
	Amoxicillin	0.25->128	64	>128	24.1	3.4	72.5
	Amp sulbactam	0.12-8	2	8	62.1	-	37.9
	Amox-clavulanate	0.25-16	2	8	89.7	-	10.3
	Amox-sulbactam	0.12-16	4	8	75.9	-	31.0
	Cefuroxime	0.25->32	1	8	82.8	10.3	6.9
	Cefotaxime	<0.008-1	0.03	0.06	100	-	-
	Cefaclor	0.5-64	8	32	55.2	24.1	20.7
	Azithromycin	0.5-4	2	4	100	-	-
	Cotrimoxazole	0.25-32	16	32	17.2	3.4	79.4
	Levofloxacin	0.015-1	0.03	0.06	100	-	-
Tetracycline	0.12-16	0.25	8	72.4	3.4	24.1	

Abbreviations : Amp, ampicillin ; Amox, amoxicillin

*S. pyogenes*는 시험한 모든  $\beta$  lactam제와 levofloxacin에 감수성이었다. MIC<sub>90</sub>는 penicillin G가 가장 낮아서 <0.008  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, MIC<sub>50</sub>는 penicillin G와 amoxicillin이 각각 16과 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으나, APS, AXC 및 AXS는 모두 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 매우 낮았다.

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*에 대한 MIC<sub>90</sub>는 penicillin G와 amoxicillin이 각각 16과 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으나, APS, AXC 및 AXS는 모두 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 매우 낮았다.

*E. coli* 중에 ampicillin과 amoxicillin에 감수성인 균주의 비율은 36.7%이었고, MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 모두 >128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으나, APS, AXC 및 AXS에 대한 감수성율은 각각 53.3%, 73.3% 및 40%이었고, 이들 약제의 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>는 각각 8-16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 과 16-64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, AXC의 MIC가 가장 낮았다. 한편 cephalothin, cefuroxime 및 cefotaxime에 감수성율은 각각 70%,

83.3% 및 86.7%이었다.

*Klebsiella pneumoniae*는 거의 모든 균주가 ampicillin과 amoxicillin에는 내성이었으나, cephalothin, cefuroxime 및 cefotaxime에는 각각 40%, 40% 및 66.7%의 균주가 감수성이었다. 감수성율이 APS와 AXS는 33.3%이었으나, AXC는 60%이었고, AXC의 MIC<sub>90</sub>는 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 APS와 AXS의 1/4이었다.

*K. oxytoca*의 대부분은 ampicillin과 amoxicillin에는 내성이었으나, cephalothin, cefuroxime 및 cefotaxime에는 대부분의 균주가 감수성이었다. APS, AXC 및 AXS에 대한 감수성율은 각각 86.7%, 93.3% 및 80%이었고, MIC<sub>50</sub>는 AXC가 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 APS와 AXS보다 낮았다.

*Proteus mirabilis*는 약 50%의 균주가 ampicillin과 amoxicillin에 내성이었으나, cephalothin, cefuroxime, cefotaxime, APS, AXC 및 AXS에 내성인 균주는 없었



고, APS와 AXS에는 중간 (intermediate) 인 균주의 비율이 13.3%이었다.

*H. influenzae*는 약 25%의 균주만이 ampicillin과 amoxicillin에 감수성이었으나, azithromycin, cefotaxime 및 levofloxacin에는 시험 균주 모두 감수성이었다. APS, AXC 및 AXS에 대한 감수성율은 각각 62.1%, 89.7% 및 75.9%이었고, MIC<sub>90</sub>는 8 µg/mL로 모두 같았다.

## 고 찰

AXS은 새로 개발된 β-lactam과 β-lactamase 저해제의 병합제로서, 이 약제의 약역동학적 연구는 보고된 바 있으나<sup>6, 9, 10</sup>, 임상 분리주에 대한 시험관내 항균력에 대해서는 거의 보고된 바 없는 실정이다. 본 연구에서는 새로운 병합제인 AXS의 시험관내 항균력을 임상 검체에서 분리된 주요 세균을 대상으로 시험하였다.

본 연구에서 oxacillin 감수성 *S. aureus*와 coagulase 음성 *Staphylococcus*는 penicillin G와 amoxicillin에 내성인 균주가 적지 않았으나, clavulanic acid와 sulbactam을 병합한 제제에는 내성 균주가 없었다. 이러한 내성율의 차이는 이들 약제의 MIC 차이보다는 NCCLS breakpoint가 다름에 따른 것으로 생각된다. 즉, *Staphylococcus*에 대한 NCCLS의 내성 breakpoint는 ampicillin이  $\geq 0.5$  µg/mL인 반면 AXC와 APS는 각각  $\geq 8$  µg/mL과  $> 32$  µg/mL이었다<sup>8</sup>.

*S. pneumoniae*의 penicillin 내성기전은 penicillin-binding protein (PBP) 변화에 의한 것이므로, 다른 β-lactam제에도 흔히 교차내성을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>11, 12</sup>. 본 연구에서는 penicillin G에 비감수성인 균

주가 83.3%이었고, 다른 cephalosporin제에 대한 내성율도 비슷하였다. 그러나 amoxicillin과 clavulanic acid 또는 sulbactam을 병합한 제제에는 내성균주가 없었는데, 이것 또한 NCCLS<sup>8</sup>의 내성 breakpoint (penicillin G, 2 µg/mL; amoxicillin, 8 µg/mL)의 차이 때문인 것으로 판단된다. *S. pyogenes*에 대해서는 대부분의 시험 항균제에 감수성이었고, amoxicillin반으로도 시험관내 항균력이 우수하여 sulbactam을 병합한 효과는 나타나지 않았다.

*M. (B.) catarrhalis*의 대부분은 BRO-1 등의 β-lactamase를 생성하므로<sup>13</sup>, penicillin G와 amoxicillin의 MIC가 높고, 대부분의 균주가 내성이다. 그러나 clavulanic acid 또는 sulbactam을 병합한 제제는 BRO-1의 활성을 저해시켜 이들 병합제의 MIC는 현저히 낮아진다<sup>13</sup>. 본 연구에서도 penicillin G와 amoxicillin의 MIC<sub>90</sub>는 16 µg/mL과 8 µg/mL이었으나, APS, AXC 및 AXS의 MIC<sub>90</sub>는 모두 0.5 µg/mL 이었다.

*H. influenzae*의 ampicillin 내성은 대부분이 TEM 형 β-lactamase 생성 때문이다<sup>15</sup>. 이 세균의 β-lactamase 생성율은 5-55%로 나라에 따라서 다양한 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 우리나라에서도 1998년 분리주 중에 52%가 β-lactamase를 생성하였다<sup>16</sup>. 본 연구에서도 ampicillin과 amoxicillin에 대한 내성율은 각각 72%와 73%이었는데, clavulanic acid 또는 sulbactam의 병합제제에 대한 내성율과 MIC<sub>90</sub>는 10.3-37.9%와 8 µg/mL로 현저히 낮아졌다.

*E. coli*, *Klebsiella* spp. 및 *P. mirabilis* 등의 그람음성 간균은 여러 종류의 β-lactamase를 생성하여 β-lactam제에 내성을 갖는다<sup>17</sup>. 본 연구에서도 ampicillin과



amoxicillin에 내성인 균주가 *E. coli*와 *P. mirabilis*는 50-60%, *Klebsiella* spp.는 80% 이상이었고, MIC<sub>50</sub>는 모두 >128 µg/mL이었다. 반면에 APS, AXC 및 AXS에 내성인 균주의 비율과 이들 약제의 MIC<sub>50</sub>는 현저히 낮았고, 특히 감소 정도는 *K. oxytoca*와 *P. mirabilis*에 대해서, AXC가 현저하였다.

실론적으로 AXS는 oxacillin 감수성 *S. aureus*와 coagulase 음성 *Staphylococcus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 및 *M. (B.) catarrhalis*의 그람양성 및 음성 구균에 대해서는 APS와 AXC와 마찬가지로 시험관내 항균력이 우수하였다. 그람음성 간균에 대한 AXS의 시험관내 항균력은 AXC 보다는 낮았으나, APS와는 비슷하였고, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* 및 *H. influenzae*에 대해서는 비교적 우수한 시험관내 항균력이 있었다. 따라서 AXS는 β-lactamase 생성 oxacillin 감수성 *Staphylococcus*와 *M. (B.) catarrhalis*, *Streptococcus* 및 TEM-1, TEM-2, SHV-1 등의 β-lactamase 생성 그람음성 간균에 의한 감염증 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

## 요 약

목적 : β-lactam 항균제는 감염증 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 한 가지이다. 그러나 최근 임상감체에서 분리되는 세균 중에는 β-lactamase를 생성하는 세균이 증가하는 추세로 세균 감염증 치료시 penicillin 및 amoxicillin 제제의 유효성이 현저히 감소하였고, 이에 새로운 약제의 개발이 필요하게 되었다. 이 연구에서는 amoxicillin와 β-lactamase 저해제를 병합한 AXS의 시험관

내 항균력을 시험하고자 하였다.

방법 : 2000-2001년 제브란스병원 환자의 임상감체에서 분리된 각종 호기성 세균에 대한 항균제 감수성을 NUCLS 현천희석법으로 시험하였다.

결과 : Oxacillin 감수성인 *S. aureus*와 coagulase 음성 *Staphylococcus*, *S. pneumoniae* 및 *S. pyogenes*는 시험균주 모두가 APS, AXC 및 AXS에 감수성이었다.

*M. (B.) catarrhalis*와 *H. influenzae*에 대한 MIC<sub>50</sub>는 APS, AXC 및 AXS 모두가 각각 0.5 µg/mL와 8 µg/mL로 amoxicillin의 1/16 이하이었다. *K. oxytoca*와 *P. mirabilis*에 대한 MIC<sub>50</sub>는 amoxicillin이 >128 µg/mL이었으나, APS, AXC 및 AXS는 각각 8-32 µg/mL과 4-16 µg/mL이었다.

결론 : AXS은 oxacillin 감수성 *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. oxytoca* 및 *P. mirabilis*에 대한 시험관내 항균력이 우수하여 이들 세균에 의한 감염증 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. 정운섭, 이경원 : 병원균의 항균제 내성과 기전, 제1판, 서울: 서흥출판사, 41-78, 1997.
2. Moellering RC : Meeting the challenges of β-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 31(S):1-8, 1993.
3. Yokota T, Sekiguchi R, Azuma E : Mode of inhibitory action of clavulanic acid against β-lactamases and the synergistic antibacterial activity with β lactamase-susceptible β lactams.

- Chemotherapy (Tokyo)* 40(S):11-19, 1982.
4. Sutherland R :  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: Development, antibacterial activity and clinical applications. *Infection* 12:191-200, 1995.
  5. Yao JDC, Robert C, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR et al, editor. : Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1999. p. 1474-1504.
  6. Bantar C, Nicola F, Arenoso HJ, Galas M, Soria L, Dana D, et al. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amoxicillin-sulbactam, a novel aminopenicillin- $\beta$ -lactamase inhibitor combination, against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 43(6): 1503-1504, 1999.
  7. Doern GV, Ferraro MJ, Gilligan PH, Janda JM, von Graevenitz A. In: Murray, PR et al, editor. : Manual of clinical microbiology 7th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1999. p. 246-651.
  8. NCCLS: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement. *NCCIS, Wayne, PA, 2001*.
  9. Casellas JM, Visser M, Coco B, Bac Dougall N, Soutric J, Arenoso H : South american collaborative study on the etiology of community acquired lower urinary tract infections (CALUTI) and the activity of amoxicillin (AX), amoxicillin-sulbactam (AXS) and sulbactam (SB). 2001. 39th Annual meeting of the infectious diseases society of america, Sanfrancisco, Abstr. p.1181.
  10. Cassellas JM, Visser M, Mac Dougall N, Tome G, Sabban HC, Soutric J, et al. : Urine inhibitory titers (UIT) in volunteers receiving oral amoxicillin-sulbactam (AXS) 875/125 mg against *E. coli* (Ec) isolates considered resistant according to agar diffusion tests. 2001. 39th Annual meeting of the infectious diseases society of america, Sanfrancisco, Abstr. p.1186.
  11. 정운섭, 이경원 : 그람양성 세균과 그람 음성 구균의 항균제 내성. 제1판, 서울: 서흥출판사, 115-140, 1998.
  12. Hakenbeck R, Grebe T, Zahner D, Stock JB :  $\beta$ -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* : penicillin-binding proteins and non penicillin-binding proteins. *Mol Microbiol* 33(4), 673-578, 1999.
  13. Catlin BW : *Branhamella catarrhalis*: an organism gaining respect as a pathogen. *Clin Microb Rev* 3:295-320, 1990.
  14. Livermore DM :  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8:557-584, 1995.
  15. Neu HC : The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257:1064-73, 1992.
  16. 항균제내성소식 : 1998년 1-12월에 분리된 세균의 항균제 감수성. 제7권 1호(통권 7호), 1999.