

종합병원 환자에서 분리된 호기성 그람음성 간균의 Cefepime에 대한 감수성

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실

정윤섭 · 이경원 · 권오현

= Abstract =

Cefepime Susceptibility of Aerobic Gram-negative Bacilli Isolated From a General Hospital Patients

Yunsop Chong, Ph.D., Kyungwon Lee, M.D. and Oh Hun Kwon, M.D.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Previous agar dilution test showed that cefepime is very active against various gram-negative bacilli including the third generation cephalosporin-resistant *Enterobacter*, *Serratia* and *Citrobacter*. The aim of this study was to test the susceptibility of large number of recent clinical isolates of gram-negative bacilli to cefepime.

Methods: A total of 4797 isolates of *Enterobacteriaceae*, *Aeromonas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Xanthomonas maltophilia* isolated from a tertiary-care general hospital patients, were tested by the NCCLS disk diffusion test and the results were analyzed using a WHONET III program.

Results: Resistance rates of *Enterobacteriaceae* were 82% to ampicillin, 71% to cephalothin, 24% to gentamicin, 10% to ofloxacin, 15% to cefotaxime, 7% to cefoperazone/sulbactam and 1% to cefepime. *P. aeruginosa* showed the lowest resistance rate of 24% to both cefepime and ceftazidime. The cefepime susceptible rates of cefotaxime-resistant isolates were *C. freundii* 77%, *E. cloacae* 61% and *S. marcescens* 53%.

Conclusion: Resistance rates of the recent clinical isolates of aerobic gram-negative bacilli, including the third generation cephalosporin-resistant nosocomial pathogens, are lower to cefepime than to the other antimicrobial agents compared.

Key Words: Cefepime, Nosocomial pathogen, Antimicrobial susceptibility, *Enterobacter*

서 론

제3세대 cephalosporin (3세대 cephem)은 호기성 그람음성 간균 여러 균종에 대해 강한 항균력이 있다. 그러나 흔히 원내감염을 일으키는 균종인 *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* 등은 inducible β -lactamase gene을 가지고 있어서 3세대 cephem에 대해서도 내성율이

높다¹⁾. 따라서 3세대 cephem 사용의 증가는, 이들 균종에 의한 특히 원내감염을 증가시키고 있다. 미국 원내감염에서 1990-1992년에 분리된 병원체 중 *Enterobacter*, *S. marcescens*, *Citrobacter*의 비율은 8% (혈액에서는 6%, 폐렴에서는 15%)를 점하였고²⁾ Sanders와 Sanders에 의하면 미국 한 병원에서는 cefotaxime 내성인 *E. cloacae*의 비율이 1981년에는 17% 이었으나 1987년에는 39%로 증가하였다³⁾.

이러한 세균에 대해서도 강한 항균력을 발휘하도록

개발된 cephalosporin 제제가 소위 제 4세대라 불리는 cefepime, cefpirome 등이다^{4, 5)}. 따라서 이 항균제들은 원내감염에서 문제되고 있는 3세대 cephem 내성 그람음성 간균 감염의 치료를 위해 효과가 클 것으로 기대되고 있다^{6, 7)}.

우리나라에서 분리된 그람음성 간균의 cefepime에 대한 항균력은 한천회석법으로 시험한 바 있으며^{8, 9)} 그 양상은 외국에서의 결과와 유사하였다. 그러나 한천회석법으로는 소수의 균주를 대상으로 시험하게 되므로, 이 연구에서는 더 많은 균주를 대상으로 감수성을 검토하고자 디스크 확산법을 이용하여 감수성을 시험하였다.

대상 및 방법

시험대상 호기성 그람음성 간균은 1993년에 세브란스병원 환자 검체에서 분리하였는데, 대부분의 검체는 입원환자에서 채취되었다. 분리된 세균은 대부분이 전통적 방법으로 동정되었고, 일부 균주는 Vitek GNI 나, ATB 32 GN system (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)으로 동정하였다.

항균제 감수성은 NCCLS 디스크 확산법으로 시험

하였다¹⁰⁾. 3세대 cephem에 대한 감수성은 cefotaxime 디스크를 사용하여, fluoroquinolone에 대한 감수성은 ofloxacin이나 ciprofloxacin 디스크를 사용하여 시험하였다. 디스크 확산법 시험의 정확성을 위해서 *Escherichia coli* ATCC 25922와 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853으로 정도관리를 하였고, 일부 균주를 한천회석법 및 Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden)으로 시험하여 디스크법 결과의 정확성을 확인하였다¹¹⁾.

시험성적의 분석을 위해서는 Brigham Womens's Hospital의 Dr. T. O'Brien과 J. Stelling이 만든 WHONET 컴퓨터 프로그램을 이용하였다.

결 과

시험기간 중에 분리된 4797주의 그람음성 간균의 감수성이 시험되었다(Table 1, 2). 이 중 *Enterobacteriaceae*의 균주수는 2815주이었고, *Aeromonas*는 41주, *Acinetobacter baumannii*는 546주, *Xanthomonas (Stenotrophomonas) maltophilia*는 117주, *P. aeruginosa*는 1260주이었다. *Enterobacteriaceae*의 내성율은 ampicillin, tetracycline,

Table 1. Antimicrobial Resistance Rates of Aerobic Gram-negative Bacilli

Species (No. tested)	% of Isolates Resistant to: ^a														
	AMC	AMS	CHP	TC	SXT	CLT	CTX	CPM	CPS	CTT	ATN	AMK	GM	TOB	OFL
<i>E. coli</i> (1257)	76	26	50	71	58	40	5	0	2	3	2	5	32	24	22
<i>C. freundii</i> (176)	92	68	31	31	36	95	44	1	10	47	27	28	23	51	17
<i>E. cloacae</i> (384)	97	80	56	54	49	98	54	5	19	60	33	34	45	60	19
<i>E. aerogenes</i> (87)	98	48	8	9	7	99	18	0	1	34	15	5	10	12	3
<i>K. pneumoniae</i> (381)	95	29	23	34	25	36	11	5	5	3	15	12	25	29	8
<i>K. oxytoca</i> (105)	99	30	16	14	21	34	7	2	13	3	7	3	24	25	9
<i>S. marcescens</i> (135)	99	94	45	89	46	100	17	2	13	10	10	16	53	62	16
<i>P. mirabilis</i> (109)	43	3	41	95	28	10	0	0	1	0	1	2	17	14	1
<i>P. vulgaris</i> (53)	96	2	30	83	23	80	0	0	0	0	2	2	2	6	0
<i>M. morgani</i> (76)	96	41	57	70	42	99	7	0	5	5	4	0	21	13	4
<i>P. stuartii</i> (27)	44	11	36	93	59	70	4	0	0	0	4	0	19	19	0
<i>P. rettgeri</i> (25)	44	52	36	88	32	84	8	0	12	8	0	20	22	28	24
Mean (2815)	82	40	36	61	36	71	15	1	7	14	10	11	24	29	10
<i>Aeromonas</i> sp. (41)	95	90	7	17	10	73	15	0	17	17	0	0	0	7	0
<i>A. baumannii</i> (564)	96	2	92	54	41	99	58	26	1	96	86	63	61	62	36
<i>X. maltophilia</i> (117)	98	86	46	72	30	100	90	49	10	25	90	63	65	77	16
All mean (3537)	85	44	38	58	34	75	23	6	7	21	20	17	28	33	12

^a AMC, ampicillin; AMS, ampicillin/sulbactam; CHP, chloramphenicol; TC, tetracycline; SXT, cotrimoxazole; CLT, cephalothin; CTX, cefotaxime; CPM, cefepime; CPS, cefoperazone/sulbactam; CTT, cefotetan; ATN, aztreonam; AMK, amikacin; GM, gentamicin; TOB, tobramycin; OFL, ofloxacin.

Table 2. Antimicrobial Susceptibility of *P. aeruginosa*

Antimicrobial agent	% of isolates: ^a		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Carbenicillin	24	15	62
Piperacillin	53	- ^b	47
Ceftazidime	68	8	24
Cefepime	57	19	24
Amikacin	68	4	28
Gentamicin	58	4	38
Tobramycin	64	0	36
Ciprofloxacin	53	13	34

^a No. of isolates tested were 1260.^b No intermediate breakpoint.**Table 3.** Comparison of Susceptibilities of Frequently Resistant Aerobic Gram-negative Bacilli to Cefotaxime and Cefepime

Specis (No. tested)	Cefotaxime susceptibility (%)	Cefepime susceptibility (%)		
		S	I	R
<i>C. freundii</i> (152)	S (34)	100	0	0
	I (22)	91	9	0
	R (44)	77	18	5
	Total (100)	88	10	2
<i>K. pneumoniae</i> (323)	S (67)	100	0	0
	I (21)	86	14	0
	R (12)	42	17	42
	Total (100)	90	5	5
<i>E. cloacae</i> (319)	S (34)	100	0	0
	I (12)	92	8	0
	R (54)	61	32	7
	Total (100)	78	18	4
<i>S. marcescens</i> (108)	S (42)	100	0	0
	I (41)	96	2	2
	R (17)	53	41	6
	Total (100)	90	8	2
<i>Aeromonas</i> sp. (31)	S (84)	100	0	0
	I (3)	100	0	0
	R (13)	100	0	0
	Total (100)	100	0	0
<i>A. baumannii</i> (319)	S (1)	100	0	0
	I (41)	95	5	0
	R (58)	24	33	43
	Total (100)	54	21	25

cephalothin에 대해서는 각각 82%, 61% 및 71% 이었고, ampicillin/sulbactam, chloramphenicol, cotrimoxazole에 대해서는 36%-40%이었다. 또한 내성율은 gentamicin과 tobramycin에 대해 각각 24%, 29%, cefotaxime, cefotetan, aztreonam, amikacin, ofloxacin에 대해 10%-15%이었고, cefoperazone/

sulbactam에 대해 7%, cefepime에 대해 1%이었다.

*Enterobacteriaceae*와 *Aeromonas*, *A. baumannii*, *X. maltophilia* 전체의 내성율은 ampicillin에 대해 85%, cephalothin에 75%, tetracycline에 58%, ampicillin/sulbactam에 44%, chloramphenicol에 38%, cotrimoxazole에 34% 이었고, cefo-

perazone/sulbactam에 7%, cefepime에는 6% 이었다.

Cefotaxime에 대한 내성율이 높았던 균종과 그 율은 *C. freundii* 44%, *E. cloacae* 54%, *E. aerogenes* 18%, *S. marcescens* 17%, *A. baumannii* 58%, *X. maltophilia* 90%이었다. 이 균종들의 cefepime과 cefoperazone/sulbactam에 대한 내성율은 *C. freundii* 1%와 10%, *E. cloacae* 5%와 19%, *E. aerogenes* 0%와 1%, *S. marcescens* 2%와 13%, *Aeromonas* sp. 0%와 17%, *A. baumannii* 26%와 1%, *X. maltophilia* 49%와 10%이었다.

*P. aeruginosa*의 내성율은 carbenicillin에 대해 62%, piperacillin에 47%, gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin에 34%-38%, amikacin에 28%, ceftazidime과 cefepime에 각각 24%이었다.

Cefotaxime과 cefepime에 대한 감수성을 비교하면 (Table 3), cefotaxime에 감수성인 균주 중 cefepime에 내성인 것은 없었으며, cefotaxime에 내성인 *A.*

*baumannii*는 24% 만이 cefepime에 감수성이었으나, 다른 균종은 42-100%가 감수성이었다. Cefoperazone/sulbactam과 cefepime의 감수성을 비교하면 (Table 4), cefoperazone/sulbactam에 감수성인 *A. baumannii*는 22%가 cefepime에 내성을 보였고, cefoperazone/sulbactam에 감수성인 *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*는 2-5%가 cefepime에 중간이었으나, cefoperazone/sulbactam에 내성인 균주는 균종에 따라서 50-100%가 cefepime에 감수성을 보였다.

*E. cloacae*의 억제대 분포를 보면(Fig. 1), 27%의 균주에 있어서는 cefotaxime 디스크에 의해 억제대가 생기지 않았으며 (6 mm), 그 분포는 2봉형이었으나, cefepime에 의한 가장 작은 억제대는 12mm이었고, 한개의 봉을 보였다.

Table 4. Comparison of Susceptibilities of Frequently Resistant Aerobic Gram-negative Bacilli to Cefoperazone/sulbactam and Cefepime

Specis (No. tested)	Cefotaxime susceptibility (%)	Cefepime susceptibility (%)		
		S	I	R
<i>C. freundii</i> (151)	S (49)	100	0	0
	I (34)	74	23	3
	R (17)	76	18	6
	Total (100)	87	11	2
<i>K. pneumoniae</i> (323)	S (86)	95	5	0
	I (8)	75	13	13
	R (6)	50	0	50
	Total (100)	91	5	4
<i>E. cloacae</i> (319)	S (38)	95	5	0
	I (37)	73	22	5
	R (25)	56	32	12
	Total (100)	77	18	5
<i>S. marcescens</i> (108)	S (58)	98	2	0
	I (23)	83	13	4
	R (19)	74	21	5
	Total (100)	90	8	2
<i>Aeromonas</i> sp. (31)	S (81)	100	0	0
	I (3)	100	0	0
	R (16)	100	0	0
	Total (100)	100	0	0
<i>A. baumannii</i> (319)	S (95)	55	23	22
	I (3)	33	0	67
	R (2)	50	0	50
	Total (100)	54	22	24

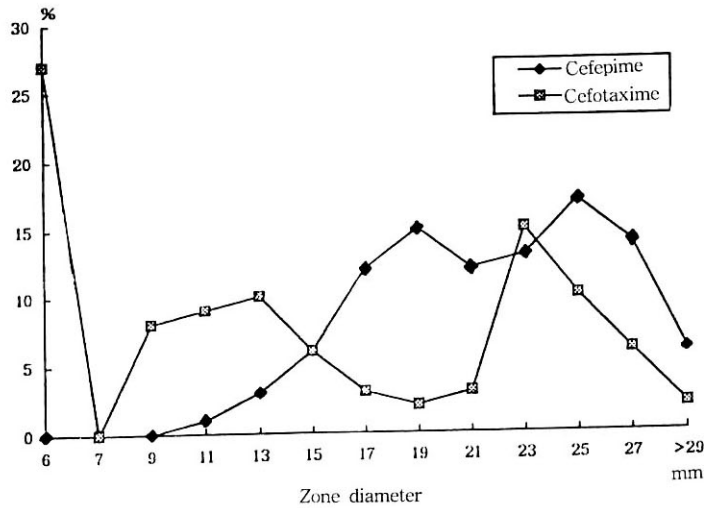


Fig. 1. Inhibition zone size distribution of *E. cloacae* produced by cefepime and cefotaxime disks.

고찰

3세대 cephem이 널리 이용됨에 따라서, inducible, chromosome mediated β -lactamase를 생성하는 세균인 *E. cloacae*, *C. freundii*, indole 양성 *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*에 의한 원내 감염이 증가되었다³⁾. 1988-1991년 세브란스병원 환자의 혈액에서 분리된 세균 중 내성율이 높은 문제 세균의 비율은 *Enterobacter*가 2.9-10.8% (평균 6.2%), *S. marcescens*가 2.0-2.9% (평균 2.5%), *P. aeruginosa*가 7.0-7.8% (평균 7.3%), *A. baumannii*가 3.2%-11.7% (평균 6.6%) 이었다. 미국에서도 1980년 이전에는 *Enterobacter* 감염이 드물었으나 원내감염 그람음성 간균 감염 전체 원인균 중의 3위와, 균혈증 원인균 중의 3-5위를 점하게 되었다¹²⁾.

이러한 세균에 대해서도 항균력이 있는 약제의 필요성 때문에 cefepime, ceftazidime 등 소위 제 4세대 제제가 개발되었다. Cefepime은 그람음성 간균의 외막을 잘 투과하고, 여러 penicillin binding protein과 결합하며, Bush group 1 β -lactamase에 잘 결합하지 않으므로써, 이들 세균에 대해 강한 항균력을 발휘하게 된다^{3, 13-15)}.

Cefepime의 시험관내 항균력에 대해서는 많이 연구되었으며¹⁶⁻¹⁸⁾, 여러 연구자의 결과를 종합한 성적에서도 cefepime, ceftazidime, cefotaxime의 MIC₉₀은

각각 *E. cloacae*에 대해 2.0, >37.1, 45.2 μ g/ml, *E. aerogenes*에 대해 0.5, >15.3, 15.3 μ g/ml, *S. marcescens*에 대해 1.5, 2.0, 17.5 μ g/ml, *C. freundii*에 대해 2.1, >42.2, >20.3 μ g/ml로 cefepime의 항균력이 탁월함이 밝혀졌다¹⁹⁾.

우리나라 세균에 대한 한천희석법 시험에 있어서도 cefepime의 항균력은 우수함을 보고한 바 있다^{8,9)}. 다수 균주를 대상으로 감수성을 확인하기 위한 이 연구에서도 cefepime에 대한 내성율은 비교된 다른 항균제에 대한 내성율보다 현저히 낮았다. 전체 균종의 cephalosporin에 대한 내성율은 cefepime에 대해 6%, cefoperazone/sulbactam에 대해 7%, cefotaxime에 대해 23%, cefotetan에 대해 21%이었는데, 시험된 세균 중 *E. coli*, *E. aerogenes*, *Morganella morganii*, *P. rettgeri*는 cefepime에 대해서만 내성율이 0%이었다. *P. aeruginosa*에 대한 내성율은 cefepime과 ceftazidime이 모두 24%로 가장 낮았다.

특히 *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*의 cefotaxime 혹은 cefoperazone/sulbactam과 cefepime 감수성을 비교한 성적에서는, cefotaxime 내성 균주 중의 53-77%와, cefoperazone/sulbactam 내성 균주 중의 56-76%가 cefepime에 감수성을 보였다.

디스크법 감수성시험에 있어서 *E. cloacae*의 억제대 분포를 비교할 때(Fig. 1), 3세대 cephem을 대표

하는 cefotaxime에 의한 억제대는 쌍봉형 분포를 보여서 감수성의 정도가 현저히 다른 두가지 균주가 있음을 나타냈으나, cefepime은 한개의 봉을 나타내어서 내성획득 균주가 아직은 드물음을 보인 것으로²⁰⁾ 해석되었다.

소위 제 4세대 제제로 이미 이용되기 시작한 또 한가지는 ceftazidime인데 Toye 등²¹⁾은 Canada에서 분리한 *Enterobacter*에 대한 ceftazidime의 MIC₉₀이 cefepime보다 약간 높다고 하였으나, 우리나라 균주에 대한 ceftazidime과 cefepime의 항균력은 비교된 바 없으며 앞으로 검토가 필요하다고 하겠다.

본 시험관내 감수성시험 성적으로 미루어 볼 때 cefepime은 원외감염 뿐 아니라, *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*를 포함한 그람음성 간균에 의한 원내감염의 치료에도 유용할 것으로 해석되었다.

요 약

목적 : 소수의 우리나라 균주를 대상으로한 한천회석법 시험에서 cefepime은 여러 그람음성간균에 대한 항균력이 강함이 보고된 바 있다. 이 연구에서는 다수의 균주를 대상으로 감수성을 검토하고자 하였다.

방법 : 종합병원 환자에서 1993년에 분리한 4797주의 *Enterobacteriaceae*, *Aeromonas*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* 및 *X. maltophilia*의 감수성을 디스크 확산법으로 시험하였다.

결과 : *Enterobacteriaceae*의 내성율은 ampicillin에 대해 82%, gentamicin에 24%, ofloxacin에 10%, cephalothin에 71%, cefotaxime에 15%, cefoperazone/sulbactam에 7%, cefepime에 1%이었다. *P. aeruginosa*의 내성율은 cefepime과 cefoperazone/sulbactam에 대해서 가장 낮아서 24%이었다. Cefotaxime 내성 균주의 cefepime 감수성율은 *C. freundii* 77%, *E. cloacae* 61% 그리고 *S. marcescens* 53%이었다.

결론 : 제 3세대 cephalosporin에 내성인 원내감염균을 포함한 호기성 그람음성 간균의 cefepime에 대한 내성율은 비교된 모든 항균제에 대해서 보다 낮다.

REFERENCES

- 1) Sanders CC, Sanders WE Jr: *Microbial resistance to newer generation β -lactam antibiotics: Clinical and laboratory implications. J Infect Dis 151:399-406, 1985*
- 2) Emori TG, Gaynes RP: *An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 6:428-442, 1993*
- 3) Sanders E Jr., Sanders C: *Inducible β -lactamases: Clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 10:830-847, 1988*
- 4) Bodey GP, Ho DH, LeBlanc B: *In vitro studies of BMY-28142, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 27, 265-269, 1989*
- 5) King A, Bootman C, Phillips I: *Comparative in vitro activity of ceftazidime and cefepime, two new cephalosporins. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 9:677-685, 1990*
- 6) Clynes NN, Scully BE, Neu HC: *The use of cefepime (BMY 28142) to treat respiratory infections. Diag Microbiol Infect Dis 12, 257-260, 1989*
- 7) Oster S, Edelstein H, Cassano K, McCabe R: *Open trial of cefepime (BMY 28142) for infections in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 34:954-957, 1990*
- 8) Chong Y, Lee K, Kwon OH: *In-vitro activities of cefepime against Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa and other aerobic Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother 32:SB21-30, 1993*
- 9) 신완식, 유진홍, 박경실, 최황, 윤형규, 신영신, 김양리, 강문원: *Cefepime의 호기성 그람음성 간균 및 그람양성 구균에 대한 시험관내 항균력. 감염 25:363-368, 1993*
- 10) NCCLS: *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests-5th ed. NCCLS, Villanova, Pa, 1993*
- 11) 세브란스병원 임상병리과: *Drug evaluation을 위한 Etest. 항균제내성소식 3(3):3, 1995*
- 12) Sanders CC: *New β -lactams: New problems for the internist. Ann Intern Med 115:650-651, 1991*
- 13) Hancock REW, Bellido F: *Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother 29:SA1-6, 1992*
- 14) Sanders CC: *Cefepime: The next generation?*

- Clin Infect Dis* 17:S369-379, 1993
- 15) Ehrhardt AF, Sanders CC: β -lactam resistance amongst *Enterobacter* species. *J Antimicrob Chemother* 32:SB1-11, 1993
 - 16) Dornbusch K, Moertsell E, Goeransson E: *In vitro* activity of cefepime, a new parenteral cephalosporin, against recent European blood isolates and in comparison with piperacillin/tazobactam. *Chemother* 36, 259-267, 1990
 - 17) Fung-Tomc J, Huczko E, Kolek B, Thater C, Kessler R: *In vitro* activities of cefepime alone and with amikacin against aminoglycoside-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2652-2654, 1991
 - 18) Thornsberry C, Brown SD, Yee YC, Bouchillon SK, Marker JK, Rich T: *In-vitro* activity of cefepime and other antimicrobials: Survey of European isolates. *J Antimicrob Chemother* 32: SB31-53, 1993
 - 19) Barradell LB, Bryson HM: Cefepime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 47:471-505, 1994
 - 20) Hashimoto H: Mechanism of acquisition of drug resistance in bacteria. *Modern Media* 40:425-437, 1994
 - 21) Toye BW, Seriver SR, Low DE, Canadian antimicrobial resistance study group: Canadian survey of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 32:SB81-86, 1993