

Ceftriaxone-sulbactam의 주요 호기성 및 혐기성 임상 분리균주에 대한 시험관내 항균력

In Vitro Activities of Ceftriaxone-Sulbactam against Major Aerobic and Anaerobic Bacteria from Clinical Samples

조선미 · 정혜선 · 이양순 · 김명숙 · 용동은 · 정석훈 · 이경원 · 정윤섭

Sunmi Cho, M.D., Hae-Sun Chung, M.D., Yangsoon Lee, M.D., Myungsook Kim, M.T., Dongeun Yong, M.D.,
Seok Hoon Jeong, M.D., Kyungwon Lee, M.D., Yunsop Chong, Ph.D.

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실 세균내성연구소

Departments of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University college of Medicine, Seoul, Korea

Background: β -lactam antibiotics are one of the most common antimicrobial agents. However, the increasing of β -lactamase-producing bacteria makes these agents less useful. Therefore, agents stable for β -lactamase have been developed. This study was conducted to determine the activities of the combination agent ceftriaxone-sulbactam and to compare its activities with other agents.

Methods: A total of 437 clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria were collected in Severance Hospital from 2007 to 2011. Using 23 antimicrobial agents, antimicrobial susceptibility tests were performed using the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) agar dilution method.

Results: The minimal inhibitory concentrations (MICs) of ceftriaxone and ceftriaxone-sulbactam were similar to or lower than those of other β -lactam antibiotics for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, and viridans group streptococci. For *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, and *H. parainfluenzae*, ceftriaxone and the ceftriaxone-sulbactam combination also show low MIC₅₀ and MIC₉₀. For extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli*, the MICs of ceftriaxone-sulbactam were lower than those of other cephalosporins. Among the anaerobes, ceftriaxone-sulbactam showed good activity compared to ceftriaxone alone for the *Bacteroides fragilis* group, *B. thetaiotaomicron*, other *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp., and *Porphyromonas* sp.

Conclusions: Ceftriaxone-sulbactam showed good antimicrobial activity and thus is useful for the treatment of infections by MSSA, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, viridans group streptococci, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, and *K. pneumoniae*, *B. fragilis* group, *B. thetaiotaomicron*, other *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp., and *Porphyromonas* sp.

Key Words: Antimicrobial susceptibility test, ceftriaxone, sulbactam, combination

서론

Corresponding author: Dongeun Yong, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2446, Fax: +82-2-364-1583, E-mail: deyong@yuhs.ac

*This work was supported a grant from Korea Pharma Co. Ltd.

Received: June 3, 2011

Revision received: August 1, 2011

Accepted: August 1, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

β -lactam 항균제는 특징적으로 β -lactam 고리를 가지고 있으며 세균의 세포벽 합성을 방해한다. 이 약제는 세균 감염증의 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 하나이다. 그러나 β -lactamase를 생성하는 세균이 증가함에 따라 penicillin 제제와 cephalosporin의 유용성이 감소하게 되었다[1, 2]. 따라서 이 효소에 안정한 제제를 개발하거나, 기존의 β -lactam과 β -lactamase 저해제를 병합하여 사용하고 있다[3].

β -lactamase 저해제는 그 자체로는 항균력이 거의 없지만 β -lactamase와 비가역적으로 결합하여 효소의 활성을 억제한다. 현재 사용되는 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 병합제로는 amoxicillin 또는 ticarcillin과 clavulanic acid의 병합제, cefoperazone 또는 ampicillin과 sulbactam의 병합제, piperacillin과 tazobactam의 병

Table 1. Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against aerobic Gram-positive cocci

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (30)									
Penicillin	≤ 0.12	-	≥ 0.25	≤ 0.06-32	16	32	10	-	90
Cefoxitin	≤ 4	-	≥ 8	≤ 2-32	32	32	30	-	70
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	4->128	>128	>128	30	0	70
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	>128	>128	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	0.25->128	>128	>128	30	0	70
Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5->128	32	128	37	0	63
Levofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	0.12->128	16	>128	33	0	67
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 2/38	-	≥ 4/76	≤ 0.06-16	0.06	8	87	-	13
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (21)									
Penicillin	≤ 0.12	-	≥ 0.25	8-32	16	32	0	-	100
Cefoxitin	≤ 4	-	≥ 8	32-32	32	32	0	-	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	128->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	64->128	>128	>128	0	0	100
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	32->128	>128	>128	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	128->128	>128	>128	0	0	100
Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5->128	32	>128	10	0	90
Levofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	0.25->128	32	>128	5	0	95
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 2/38	-	≥ 4/76	≤ 0.06-16	0.06	8	81	-	19
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (9)									
Penicillin	≤ 0.12	-	≥ 0.25	≤ 0.06-4	NA	NA	33	-	67
Cefoxitin	≤ 4	-	≥ 8	≤ 2-4	NA	NA	100	-	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2-4	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	4-4	NA	NA	100	0	0
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	2-4	NA	NA	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	0.25-0.25	NA	NA	100	0	0
Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-0.5	NA	NA	100	0	0
Levofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	0.12-0.25	NA	NA	100	0	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 2/38	-	≥ 4/76	≤ 0.06-0.06	NA	NA	100	-	0
<i>Staphylococcus, coagulase-negative</i> (29)									
Penicillin	≤ 0.12	-	≥ 0.25	≤ 0.06-128	16	64	10	-	90
Cefoxitin	≤ 4	-	≥ 8	≤ 2-32	32	32	21	-	79
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	1-128	8	128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	2->128	32	>128	31	21	48
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	64	>128	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	≤ 0.06->128	>128	>128	21	0	79
Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-128	0.5	64	79	0	21
Levofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	0.12-128	2	32	41	11	48
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 2/38	-	≥ 4/76	≤ 0.06->128	0.5	>128	55	-	45
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (15)									
Penicillin	≤ 0.12	-	≥ 0.25	0.25-32	8	32	0	-	100
Cefoxitin	≤ 4	NA	≥ 8	≤ 2-32	32	32	20	NA	80
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	1-16	4	8	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	1->128	32	>128	27	26	47
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	1->128	32	>128	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	0.25->128	>128	>128	13	7	80
Tetracycline	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-128	2	128	80	0	20
Levofloxacin	≤ 1	2	≥ 4	0.25->128	8	128	20	0	80
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 2/38	-	≥ 4/76	≤ 0.06-16	8	16	27	-	73

(Continued to the next page)

Table 1. (Continued from the previous page) Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against aerobic Gram-positive cocci

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (15)									
Penicillin (non-meningitis)	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-4	2	4	87	13	0
Penicillin (meningitis)	≤ 0.06	-	≥ 0.12	≤ 0.06-4	2	4	13	-	87
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.12-16	8	8	NA	NA	NA
Ceftriaxone (non-meningitis)	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06-2	1	1	80	20	0
Ceftriaxone (meningitis)	≤ 0.5	1	≥ 2	≤ 0.06-2	1	1	27	60	13
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	1	2	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	0.12- > 128	128	> 128	13	0	87
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	1-4	2	2	93	7	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	0.25-32	16	32	20	0	80
Clindamycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06- > 128	> 128	> 128	33	0	67
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15)									
Penicillin	≤ 0.12	-	-	≤ 0.06	0.06	0.06	100	-	-
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.12	0.12	0.12	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 0.5	-	-	≤ 0.06	0.06	0.06	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06	0.06	0.06	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06- > 128	0.12	> 128	87	0	13
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.5-16	1	2	93	0	7
Trimethoprim-sulfamethoxazole	NA	NA	NA	> 128- > 128	> 128	> 128	NA	NA	NA
Clindamycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06- > 128	0.06	> 128	87	0	13
Viridans group streptococci (15)									
Penicillin	≤ 0.12	0.25-2	≥ 4	≤ 0.06-8	0.5	4	33	54	13
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.25-32	2	8	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06-16	0.25	2	87	6	7
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-16	0.5	2	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06- > 128	1	128	40	7	53
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	1-8	1	8	67	0	33
Trimethoprim-sulfamethoxazole	NA	NA	NA	≤ 0.06- > 128	32	> 128	NA	NA	NA
Clindamycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≤ 0.06- > 128	0.25	> 128	87	0	13

합제가 있다[4]. Sulbactam은 penicillin으로부터 유도된 β-lactamase 저해제로 extended-spectrum β-lactamase (ESBL)를 포함한 class A β-lactamase를 불활성화시킨다. 또한 AmpC β-lactamase를 생성하는 세균에서 ESBL 생성을 검출하는 데 clavulanic acid보다 효과적이다[5].

Sulbactomax (Venus Remedies Limited, Haryana, India)는 oxyminocephalosporin인 ceftriaxone과 β-lactamase 저해제인 sulbactam을 병합한 제제이다. 이 병합제를 rabbit의 심내막염 (SHV-2 생성 *Escherichia coli*와 TEM-3 생성 *Klebsiella pneumoniae* 감염)에 투여한 결과, 두 세균의 양(bacterial load)을 현저히 줄이는 것이 보고되었다[6, 7]. 그러나 세균이 지속적으로 자체 유전자 변이로 또는 다른 세균으로부터 유전자를 획득하여 항균제에 대한 내성을 획득하게 되고 지역에 따른 분포 또한 다양함에 비해, 최근 국내 임상 분리 균주에 대한 ceftriaxone-sulbactam 병합제의 항균

력에 대한 평가 및 상대적인 항균력비교는 그 연구된 바 없다.

이 연구에서는 국내 임상 검체에서 분리된 주요 호기성 및 혐기성 세균을 대상으로 ceftriaxone-sulbactam 병합제의 시험관내 항균력을 평가하였으며, 또한 이 항균제와 같거나 유사한 계열의 항균제에 대해서도 동시에 평가하여 그 항균력을 비교하였다.

대상 및 방법

2007년부터 2011년까지 상급종합병원 환자의 임상검체에서 분리된 호기성 그람양성 알균 119주, 그람음성쌍알균 59주, 그람음성간균 170주 및 혐기성세균 89주를 대상으로 하였다. 각 균주들은 전통적인 생화학적 방법 혹은 상품화된 동정용 키트(VITEK system, bioMérieux, Marcy l’Etoile, France)로 동정하였다. 또한 Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass

Spectrometry인 Microflex LT instrument (Bruker Daltonics, Leipzig, Germany)를 이용하여 모든 시험 균종을 확인하였다[8].

항균제감수성검사는 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)의 한천희석법(2011)으로 시행하였다[9]. 시험항균제는 penicillin G, ampicillin, ampicillin-sulbactam, piperacillin, piperacillin-tazobactam, cefaclor, cefoperazone-sulbactam, ceftriaxone, ceftriaxone-sulbactam, ceftiofloxacin, aztreonam, imipenem, tetracycline, erythromycin, clindamycin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, metronidazole, spectinomycin으로 총 23종이었다. Ceftriaxone-sulbactam은 2:1 항균제 비율로 시험하였다[10].

감수성시험용배지는 Mueller-Hinton 배지(BBL, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였다. 그러나, *Streptococcus pneumoniae*는 5% 면양 혈액을 넣은 Mueller-Hinton 배지를, *Neisseria gonorrhoeae*는 IsoVital X (BBL)을 첨가한 GC agar base를, *Haemophilus influenzae*는 Haemophilus test medium을, *Bacteroides fragilis* 균 세균은 5% 면양 혈액과 vitamin K₁ (10 µg/mL)을 넣은 Brucella 배지(BBL)를 사용하였다.

시험세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 약 10⁴ CFU 되게 접종하여 35°C에서 16-20시간 배양하였다. 단, *Streptococcus* sp.와 *N. gonorrhoeae* 및 *H. influenzae*는 20-24시간 배양하였고, *Streptococcus pyogenes*를 제외한 *Streptococcus* sp.와 *N. gonorrhoeae*는 5% CO₂ 항온기에 배양하였다. *Bacteroides fragilis* 균 세균은 약 10⁵ CFU를 접종한 후 35°C 혐기성 상자 안의 항온기에서 48시간 배양하였다.

정도관리를 위해서 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *H. influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* ATCC 49766, *N. gonorrhoeae* ATCC 49226, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *B. fragilis* ATCC 25285, *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741을 사용하였다.

결 과

*Staphylococcus aureus*의 30%가 ceftriaxone에 감수성을 보였고 trimethoprim-sulfamethoxazole을 제외한 시험항균제에는 10-37%의 감수성을 보였다(Table 1). Methicillin 내성 *S. aureus*는 시험항균제 전반에 높은 내성을 보여서 trimethoprim-sulfamethoxazole에만 81%의 감수성을 보였고 다른 항균제에는 0-10%에 불과한 감수성을 보였다. *S. aureus*이외의 포도알균은 penicillin에 90-100%의 높은 내성률을 보였고 ceftiofloxacin에도 약 80%의 내성을 보였다. *Staphylococcus epidermidis*는 다른 β-lactam 항균제의 MIC₉₀

가 32 µg/mL 이상이었으나 cefoperazone-sulbactam의 MIC₉₀는 8 µg/mL로 1/4-1/16배이었다. *S. pneumoniae* 중 ceftriaxone, ceftriaxone-sulbactam의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 1과 1-2 µg/mL이었으나 cefoperazone-sulbactam의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 8 µg/mL로 4-8배 높았다. *S. pyogenes*에 대한 β-lactam항균제의 MIC는 ≤0.06-0.12 µg/mL로 매우 낮았다. Viridans group streptococci에 대한 MIC₅₀와 MIC₉₀는 cefoperazone-sulbactam이 각각 2와 8 µg/mL이었으나 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam은 0.25-0.5와 2 µg/mL로 4-8배 낮았다.

*Moraxella catarrhalis*는 특히 ceftriaxone-sulbactam의 MIC₅₀와 MIC₉₀이 0.12와 0.25 µg/mL로 cefoperazone-sulbactam과 ceftriaxone의 0.5와 1-2 µg/mL에 비하여 4-8배 낮았다(Table 2). *N. gonorrhoeae*는 ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위, MIC₅₀와 MIC₉₀는 ≤0.06-0.12, ≤0.06와 0.12 µg/mL로 ceftriaxone과 같았고 cefoperazone-sulbactam의 ≤0.06-2, 0.5와 2 µg/mL에 비하여 8-16배 낮았다. 모든 *H. influenzae*는 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam의 MIC₉₀는 모두 0.25 µg/mL이었고 cefoperazone-sulbactam의 2 µg/mL에 비하여 1/8배이었고, 이는 β-lactamase 생성 유무에 무관하게 유사하였다. *Haemophilus parainfluenzae*는 ceftriaxone과 trimethoprim-sulfamethoxazole에 100% 감수성을 보였다. Ceftriaxone-sulbactam의 MIC₉₀는 0.5 µg/mL이어서 ceftriaxone과 유사하였고 cefoperazone-sulbactam의 1/8배 이었다.

Extended-spectrum β-lactamase (ESBL)를 생성하는 *E. coli*는 ceftriaxone의 MIC₉₀가 128 µg/mL이었으나 (Table 3) ceftriaxone-sulbactam은 8 µg/mL이어서 16배 감소하였고 β-lactam 항균제 중 가장 낮았다. ESBL 음성 *E. coli*는 ceftriaxone에 90%가 감수성을 보였다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 aztreonam을 제외한 모든 β-lactamase 및 β-lactamase 억제제 병합제제의 MIC₉₀이 128 µg/mL 이상이었다. 한편 ESBL 음성 *K. pneumoniae*의 cefoperazone-sulbactam의 MIC₅₀는 2 µg/mL이었으나 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam은 ≤0.06 µg/mL이어서 약 1/32배 이었다. *Klebsiella oxytoca*는 ceftriaxone의 MIC₉₀이 16 µg/mL에서 sulbactam을 병합할 경우 8 µg/mL으로 낮아졌고 *Proteus vulgaris*에 대한 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위는 ≤0.06 µg/mL로 낮았다. Ceftriaxone의 *Proteus mirabilis*에 대한 MIC₉₀는 >128 µg/mL이었지만 sulbactam을 병합할 경우 2 µg/mL로 4배 감소하였다. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* 그리고 *Serratia marcescens*에서 ceftriaxone의 MIC₉₀는 >128 µg/mL이었지만 sulbactam을 병합할 경우 32-128 µg/mL로 약간 감소하였다. *Morganella morganii*는 ceftriaxone과 sulbactam 병합시 MIC 범위가 약 4배 감소하였으나 MIC₅₀와 MIC₉₀는 유사하였다.

Table 2. Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against aerobic Gram-negative coccobacilli or diplococci

Organisms (no. of isolates) Et antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> (10)									
Penicillin	NA	NA	NA	4-32	8	16	NA	NA	NA
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.25-1	0.5	1	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 2	-	-	≤ 0.06-2	0.5	2	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.25	0.12	0.25	NA	NA	NA
Erythromycin	≤ 0.5	1-4	≥ 8	≤ 0.06-0.5	0.12	0.25	100	0	0
Tetracycline	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.5-0.5	0.5	0.5	100	0	0
Levofloxacin	≤ 2	-	-	≤ 0.06	0.06	0.06	100	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≤ 0.06-1	0.25	1	70	30	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (19)									
Penicillin	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2	1-128	4	128	0	21	79
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	0.5	2	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 0.25	-	-	≤ 0.06-0.12	0.06	0.12	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.12	0.06	0.12	NA	NA	NA
Tetracycline	≤ 0.25	0.5-1	≥ 2	0.05-32	1	16	11	42	47
Ciprofloxacin	≤ 0.06	0.12-0.5	≥ 1	≤ 0.008-4	2	4	5	0	95
Spectinomycin	≤ 32	64	≥ 128	16-16	16	16	100	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)									
Ampicillin	≤ 1	2	≥ 4	0.25-> 128	> 128	> 128	22	11	67
Ampicillin-sulbactam	≤ 2/1	-	≥ 4/2	0.25-64	4	32	33	-	67
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	1	2	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.25	0.06	0.25	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	0.06-0.25	0.12	0.25	NA	NA	NA
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32	2-> 128	128	> 128	17	5	78
Levofloxacin	≤ 2	-	-	≤ 0.06	0.06	0.06	100	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≤ 0.06-16	4	16	44	0	56
<i>H. influenzae, β-lactamase+</i> (12)									
Ampicillin	≤ 1	2	≥ 4	128-> 128	> 128	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 2/1	-	≥ 4/2	2-64	16	32	100	-	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.12-2	1	2	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.25	0.12	0.25	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.25	0.12	0.25	NA	NA	NA
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32	16-> 128	128	> 128	0	8	92
Levofloxacin	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.06	0.06	0.06	100	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≤ 0.06-16	8	16	25	0	75
<i>H. influenzae, β-lactamase-</i> (6)									
Ampicillin	≤ 1	2	≥ 4	0.25-2	NA	NA	67	33	0
Ampicillin-sulbactam	≤ 2/1	-	≥ 4/2	0.25-4	NA	NA	83	-	17
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.25	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.25	NA	NA	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.25	NA	NA	NA	NA	NA
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32	2-64	NA	NA	50	0	50
Levofloxacin	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.06	NA	NA	100	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≤ 0.06-8	NA	NA	83	0	17
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (12)									
Ampicillin	≤ 1	2	≥ 4	0.25-> 128	1	> 128	50	33	17
Ampicillin-sulbactam	≤ 2/1	-	≥ 4/2	0.12-8	1	8	67	-	33
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-4	1	4	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.25	0.12	0.25	100	-	-
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-0.5	0.06	0.5	NA	NA	NA
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32	1-32	8	32	83	0	17
Levofloxacin	≤ 2	-	-	≤ 0.06-0.25	0.06	0.25	100	-	-
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5	1/19-2/38	≥ 4/76	≤ 0.06-4	0.12	4	100	0	0

Table 3. Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against Enterobacteriaceae

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Escherichia coli</i> , ESBL+ (10)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	2- > 128	> 128	> 128	10	0	90
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	2-32	32	32	10	10	80
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	2-32	16	16	40	50	10
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.12-32	12	16	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06- > 128	32	128	20	0	80
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-32	8	8	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	0.06-64	18	32	50	0	50
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-64	32	64	10	0	90
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06- > 128	24	> 128	40	0	60
<i>E. coli</i> , ESBL- (20)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	1- > 128	8	> 128	50	0	50
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	1- > 128	8	64	55	25	20
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	1- > 128	4	32	60	25	15
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-128	0.5	4	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06- > 128	0.06	0.12	95	0	5
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-128	0.06	0.12	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	0.06-64	0.25	1	95	0	5
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-32	0.5	16	75	5	20
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-128	0.5	32	50	0	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL + (12)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	> 128- > 128	> 128	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	32- > 128	64	> 128	0	0	100
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	4- > 128	64	> 128	34	8	58
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	4-128	16	128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	16- > 128	> 128	> 128	0	0	100
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	4-128	16	128	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	64-64	64	64	0	0	100
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5- > 128	16	> 128	25	8	67
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.5-128	8	128	42	0	58
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL - (18)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	32- > 128	> 128	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	4- > 128	32	128	39	5	56
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	2- > 128	8	> 128	50	6	44
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.25-128	2	16	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06- > 128	0.06	8	67	0	33
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-128	0.06	4	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	0.06-64	0.25	64	67	5	28
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5- > 128	0.5	1	89	0	11
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06- > 128	0.06	128	72	0	28
<i>Klebsiella oxytoca</i> (15)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	32- > 128	64	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	4- > 128	8	> 128	53	20	27
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	2- > 128	2	16	87	6	7
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	1- > 128	2	128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06-16	0.06	16	80	0	20
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-16	0.06	8	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	0.12-128	0.5	8	87	6	7
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	0.5-32	0.5	8	87	6	7
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-32	0.06	1	93	0	7

(Continued to the next page)

Table 3. (Continued from the previous page) Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against Enterobacteriaceae

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Serratia marcescens</i> (15)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	128->128	> 128	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	64->128	128	> 128	0	0	100
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	32->128	64	> 128	0	0	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	16	128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	0.25->128	16	> 128	27	13	60
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	0.25->128	16	128	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	0.25-64	8	64	40	13	47
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5->128	0.5	128	73	0	27
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-16	2	8	60	27	13
<i>Morganella morganii</i> (15)									
Ampicillin	≤ 8	16	≥ 32	> 128->128	> 128	> 128	0	0	100
Ampicillin-sulbactam	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	8-32	32	32	7	33	60
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	8-128	16	128	40	40	20
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.5-8	2	8	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4	≤ 0.06-8	0.5	4	53	20	27
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	0.5	2	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.03-32	1	32	80	0	20
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5-128	1	128	53	0	47
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-8	1	8	73	7	20

Metallo β-lactamase (MBL) 생성 *Acinetobacter* sp.는 모든 시험항균제에 내성을 보였다 (Table 4). Sulbactam 병합제제인 ampicillin-sulbactam과 ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위도 각각 32-128, 32-64 µg/mL이어서 높았다. MBL 비생성 carbapenem 내성 *Acinetobacter* sp.의 cefoperazone-sulbactam과 ceftriaxone-sulbactam MIC 범위는 모두 64-128 µg/mL이었고, carbapenem 감수성 *Acinetobacter* sp.의 경우 각각 2-64 µg/mL, 4-64µg/mL이었다. MBL 생성 *P. aeruginosa*의 시험항균제의 내성률은 80-100%로 높았고 cefoperazone-sulbactam, ceftriaxone, ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위도 >128 µg/mL이었다. MBL 음성 carbapenem 내성 *P. aeruginosa*의 세 약제의 MIC 범위는 32->128 µg/mL이었으며, carbapenem 감수성 *P. aeruginosa*는 8->128 µg/mL이었다.

Bacteroides fragilis group은 metronidazole, imipenem 과 cefoxitin에 80-100%의 감수성을 보였다(Table 5). Sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀와 MIC₉₀가 각각 8-32배 감소하였다. *Bacteroides thetaiotaomicron* 역시 sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀가 16배 이상 감소하였다. 모든 *Bacteroides* sp. 는 imipenem 과 chloramphenicol에 감수성을 보였으며, sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀와 MIC₉₀가 16배 감소하였다. *Prevotella* sp.와 *Porphyromonas* sp.도 sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀와 MIC₉₀가 각각 16-32배 감소하였다. *Peptostreptococcus anaerobius*는 clindamycin과 moxifloxacin을 제외한 모든 시험항균제에

감수성을 보였다. *Clostridium perfringens* 또한 clindamycin을 제외한 모든 시험항균제에 감수성을 보였다. *Clostridium difficile* 은 piperacillin, piperacillin-tazobactam과 metronidazole에 100% 감수성을 보였다.

고찰

Ceftriaxone은 정맥주사나 근육주사로 투여할 수 있는 3세대 cephalosporin제제로, 여러 가지 세균감염증 치료에 유용하게 사용되어 왔다. Ceftriaxone-sulbactam은 비교적 최근에 개발된 β-lactam과 β-lactamase 저해제의 병합제로서, 일부 세균에 대한 시험관내 항균력에 대한 보고는 있으나 [6, 7], 다양한 균종을 대상으로 한 항균력시험은 아직까지 보고된 바 없다. 본 연구에서는 국내 임상검체에서 분리된 주요 호기성 및 혐기성세균을 대상으로 ceftriaxone-sulbactam의 시험관내 항균력을 시험하였다.

Methicillin 감수성 *S. aureus*, *S. pyogenes*와 viridans group streptococci에 대해서는 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam 병합제의 효과가 모두 우수하였는데 이는 sulbactam 병합효과보다 ceftriaxone의 항균력이 우수하였기 때문으로 판단하였다(Table 1). *S. pneumoniae*의 penicillin 내성기전은 penicillin-binding protein 변이에 의한 것이기 때문에 항균제 분해 효소 억제제인 sulbactam의 병합효과는 나타나지 않았고, ceftriaxone과 ceftriaxone-sul-

Table 4. Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against aerobic glucose-nonfermenter

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Acinetobacter sp. (15)									
Ampicillin	NA	NA	NA	32->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ampicillin-sulbactam	≤8/4	16/8	≥32/16	2-128	64	128	20	0	80
Piperacillin-tazobactam	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4	≤0.5->128	>128	>128	13	14	73
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	64	128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤8	16-32	≥64	32->128	>128	>128	0	20	80
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	4-128	64	128	NA	NA	NA
Gentamicin	≤4	8	≥16	≤0.5->128	>128	>128	20	0	80
Levofloxacin	≤2	4	≥8	0.12-64	8	32	20	7	73
Acinetobacter sp., MBL+, carbapenem-resistant (5)									
Ampicillin	NA	NA	NA	>128	NA	NA	NA	NA	NA
Ampicillin-sulbactam	≤8/4	16/8	≥32/16	32-128	NA	NA	0	0	100
Piperacillin-tazobactam	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4	>128	NA	NA	0	0	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	32-64	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤8	16-32	≥64	>128	NA	NA	0	0	100
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	32-64	NA	NA	NA	NA	NA
Gentamicin	≤4	8	≥16	>128	NA	NA	0	0	100
Levofloxacin	≤2	4	≥8	8-32	NA	NA	0	0	100
Acinetobacter sp., MBL-, carbapenem-resistant (5)									
Ampicillin	NA	NA	NA	>128	NA	NA	NA	NA	NA
Ampicillin-sulbactam	≤8/4	16/8	≥32/16	64-128	NA	NA	0	0	100
Piperacillin-tazobactam	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4	>128	NA	NA	0	0	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	64-128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤8	16-32	≥64	>128	NA	NA	0	0	100
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	64-128	NA	NA	NA	NA	NA
Gentamicin	≤4	8	≥16	>128	NA	NA	0	0	100
Levofloxacin	≤2	4	≥8	8-64	NA	NA	0	0	100
Acinetobacter sp., carbapenem-susceptible (5)									
Ampicillin	NA	NA	NA	32->128	NA	NA	NA	NA	NA
Ampicillin-sulbactam	≤8/4	16/8	≥32/16	2-64	NA	NA	60	0	40
Piperacillin-tazobactam	≤16/4	32/4-64/4	≥128/4	0.5->128	NA	NA	40	40	20
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2->128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤8	16-32	≥64	32->128	NA	NA	0	60	40
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	4-64	NA	NA	NA	NA	NA
Gentamicin	≤4	8	≥16	0.5->128	NA	NA	60	0	40
Levofloxacin	≤2	4	≥8	0.12-16	NA	NA	60	20	20
Pseudomonas aeruginosa (15)									
Piperacillin-tazobactam	≤64/4	-	≥128/4	4->128	>128	>128	40	-	60
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	8->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	NA	NA	NA	16->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	16->128	>128	>128	NA	NA	NA
Aztreonam	≤8	16	≥32	4->128	32	179.2	27	13	60
Gentamicin	≤4	8	≥16	2->128	>128	>128	33	0	67
Levofloxacin	≤2	4	≥8	0.5-64	16	64	40	0	60
P. aeruginosa, MBL+ (5)									
Piperacillin-tazobactam	≤64/4	-	≥128/4	>128	NA	NA	0	-	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	>128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	NA	NA	NA	>128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	>128	NA	NA	NA	NA	NA
Aztreonam	≤8	16	≥32	16->128	NA	NA	0	20	80
Gentamicin	≤4	8	≥16	>128	NA	NA	0	0	100
Levofloxacin	≤2	4	≥8	2-64	NA	NA	20	0	80

(Continued to the next page)

Table 4. (Continued from the previous page) Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against aerobic glucose-nonfermenter

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>P. aeruginosa</i> , MBL-, carbapenem-resistant (5)									
Piperacillin-tazobactam	≤ 64/4	-	≥ 128/4	32-> 128	NA	NA	20	-	80
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	32-> 128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	NA	NA	NA	> 128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	64-> 128	NA	NA	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32	16-64	NA	NA	20	0	80
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	> 128	NA	NA	0	0	100
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.5-64	NA	NA	20	0	80
<i>P. aeruginosa</i> , carbapenem-susceptible (5)									
Piperacillin-tazobactam	≤ 64/4	-	≥ 128/4	4-16	NA	NA	100	-	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	8-> 128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	NA	NA	NA	16-64	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	16-64	NA	NA	NA	NA	NA
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32	4-32	NA	NA	80	0	20
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16	2-4	NA	NA	100	0	0
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.5-16	NA	NA	80	0	20

bactam 병합제의 효과가 모두 우수하였다.

모든 *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*와 *H. parainfluenzae*는 ceftriaxone에 감수성을 보였다(Table 2). 주목할 만한 것은 *M. catarrhalis*의 대부분에서 생성하는 BRO-1 등의 β-lactamase가 sulbactam에 의해 저해되어 ceftriaxone-sulbactam제는 ceftriaxone 단독제제에 비해 MIC₅₀와 MIC₉₀을 각각 4-8배 낮추는 효과를 보였다 *H. influenzae*의 β-lactamase 생성률은 지역에 따라 상이하여 독일은 3%, 우리나라는 65%임이 보고되었고, TEM-1과 ROB-1이 대부분이다[11]. 본 연구에서 ampicillin에 대한 *H. influenzae*의 내성률은 67%였으나, ceftriaxone은 이들 효소에 안정하여 100% 감수성을 보였고 sulbactam 병합시 MIC 값은 유사하였다. Cefoperazone-sulbactam과 비교시 ceftriaxone-sulbactam 이 더 낮은 MIC 값을 보였다.

ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대해서 cephalosporin 단독 제제보다 sulbactam병합시 MIC가 낮았다(Table 3). 특히 ceftriaxone-sulbactam제는 ceftriaxone 단독요법에 비해 MIC₅₀와 MIC₉₀을 각각 4-16배 낮추는 효과를 보여 ESBL에 대한 sulbactam의 저해작용에 의한 것이라고 판단되나 이들 역시 ceftriaxone의 break point 적용시 내성에 해당하였다. ESBL 생성균에서 inoculum effect가 있다는 것을 고려할 때 임상적인 유용성에 대하여는 신중한 검증이 필요할 것으로 판단된다. ESBL을 형성하지 않는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대해서 시험한 β-lactam 제제들 중 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam 제제의 MIC₅₀와 MIC₉₀이 가장 낮아서 우수한 항균력을 보였다.

*K. oxytoca*와 *P. mirabilis*는 ceftriaxone에 80%가 감수성이었

다(Table 3). *K. oxytoca*의 ceftriaxone MIC₉₀은 16 µg/mL이었는데 sulbactam과 병합할 경우 2배 감소하였으며, *P. mirabilis*는 64배 이상 감소하여서 시험한 β-lactam 제제 중 가장 낮았다. AmpC β-lactamase를 생성하는 *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* 그리고 *S. marcescens*에서 ceftriaxone의 MIC₉₀은 >128 µg/mL로 높았다. 이들에서 ceftriaxone-sulbactam의 MIC₅₀와 MIC₉₀은 32-128 µg/mL로 ceftriaxone에 비하여 약간 감소하였으나 cefoperazone-sulbactam 제제와는 유사하였다. 이는 sulbactam의 AmpC β-lactamase 억제능이 미약하기 때문으로 판단하였다.

Monobactam을 제외한 모든 β-lactam을 분해하고 수평으로 전파되는 metallo β-lactamase (MBL)는 2000년 이후부터 국내를 비롯한 세계 각국에서 그 보고가 증가하고 있다[12,13]. MBL생성 *Acinetobacter* sp.는 모든 시험항균제에 내성을 보였으며, sulbactam 병합제제인 ampicillin-sulbactam과 ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위도 >32 µg/mL이어서 높았다(Table 4). 이들 내성 균주에 대한 치료의 하나로 sulbactam 단독 혹은 다른 β-lactam제와의 병합요법이 있기는 하지만 무작위대조연구는 없는 실정이다[14]. MBL 생성 *P. aeruginosa*의 항균제 내성률 또한 80-100%로 높았으며 cefoperazone-sulbactam, ceftriaxone, 그리고 ceftriaxone-sulbactam의 MIC 범위도 >128 µg/mL이었다. 이 두 균주에서 MBL 비생성 carbapenem 내성인 균주들 또한 MIC 범위가 대부분 >64 µg/mL이어서 높았다. 이는 이 균주들의 AmpC β-lactamase나 MBL에 sulbactam이 작용하지 못하기 때문으로 판단된다.

임상검체에서 가장 흔히 분리되는 혐기성세균인 *B. fragilis* group은 sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀와 MIC₉₀가 각각

Table 5. Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against anaerobes

Organisms (no. of isolates) & antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Bacteroides fragilis</i> group (15)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	16-128	16	64	80	7	13
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	2-> 128	8	16	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	16-> 128	> 128	> 128	7	26	67
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	1-> 128	4	16	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	4-> 256	32	> 256	53	7	40
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	0.25-128	0.5	4	93	0	7
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	0.5-> 128	128	> 128	47	0	53
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.12-32	0.12	1	93	0	7
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	1-8	2	4	100	0	0
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	4-16	4	4	93	7	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.25-> 128	0.5	32	73	7	20
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (15)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	16-32	32	32	7	93	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	8-32	16	32	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	128-> 128	> 128	> 128	0	0	100
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	4-32	8	16	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	16-> 256	32	> 256	0	0	100
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	4-32	8	32	100	0	0
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	4-> 128	> 128	> 128	100	0	0
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.25-2	0.25	1	100	0	0
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.5-2	2	2	100	0	0
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	4-8	4	8	100	0	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	1-32	2	8	80	7	13
Other <i>Bacteroides</i> sp. (15)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	4-32	16	32	60	40	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	8-64	16	32	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	4-> 128	> 128	> 128	20	0	80
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	2-16	16	16	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	8-> 256	128	> 256	33	7	60
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	2-> 128	8	> 128	73	14	13
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-> 128	> 128	> 128	27	13	60
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.12-4	0.5	2	100	0	0
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.5-4	2	4	NA	NA	NA
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	4-4	4	4	100	0	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.12-16	1	16	80	7	13
<i>Prevotella</i> sp. and <i>Porphyromonas</i> sp. (15)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	0.5-32	1	8	93	7	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-4	2	2	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	0.5-64	16	64	73	0	27
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-4	1	2	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	0.5-64	16	32	93	7	0
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	≤ 0.03-≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03	100	0	0
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-128	0.06	128	80	0	20
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.015-0.25	0.06	0.12	100	0	0
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.12-8	1	8	NA	NA	NA
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	0.12-8	2	8	100	0	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.25-16	0.5	8	73	14	13

(Continued to the next page)

Table 5. (Continued from the previous page) Antimicrobial activity of ceftriaxone-sulbactam compared with other comparators against anaerobes

Organisms (no. of isolates) Et antimicrobial agents	Breakpoint (µg/mL)			MIC (µg/mL)			% Resistant		
	S	I	R	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (11)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	0.25-16	1	16	100	0	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	0.06->128	8	>128	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	0.12-16	2	16	100	0	0
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	0.12-16	0.5	16	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	≤0.06-16	0.5	16	100	0	0
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	≤0.03-16	0.5	16	100	0	0
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	≤0.06-128	0.12	64	73	0	27
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.015-4	0.12	2	100	0	0
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.25-1	0.5	1	100	0	0
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	1-2	2	2	100	0	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.12-8	0.12	0.25	91	0	9
<i>Clostridium perfringens</i> (9)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	0.5-2	NA	NA	100	0	0
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	0.12-4	NA	NA	100	0	0
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	≤ 0.06-2	NA	NA	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	0.12-0.5	NA	NA	100	0	0
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	0.06-1	NA	NA	100	0	0
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.06-4	NA	NA	89	11	0
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.06-0.25	NA	NA	100	0	0
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.015-0.06	NA	NA	100	0	0
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	2-4	NA	NA	100	0	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	0.25-0.5	NA	NA	100	0	0
<i>Clostridium difficile</i> (9)									
Cefoxitin	≤ 16	32	≥ 64	64-128	NA	NA	0	0	100
Cefoperazone-sulbactam	NA	NA	NA	32->128	NA	NA	NA	NA	NA
Ceftriaxone	≤ 16	32	≥ 64	16->128	NA	NA	22	0	78
Ceftriaxone-sulbactam	NA	NA	NA	16->128	NA	NA	NA	NA	NA
Piperacillin	≤ 32	64	≥ 128	2-8	NA	NA	100	0	0
Piperacillin-tazobactam	≤ 32	64	≥ 128	1-16	NA	NA	100	0	0
Clindamycin	≤ 2	4	≥ 8	2-128	NA	NA	11	0	89
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	0.25-16	NA	NA	67	22	11
Metronidazole	≤ 8	16	≥ 32	0.5-2	NA	NA	100	0	0
Chloramphenicol	≤ 8	16	≥ 32	4-16	NA	NA	78	22	0
Moxifloxacin	≤ 2	4	≥ 8	16-128	NA	NA	0	0	100

8-32배로 현저히 감소하였다(Table 5). 이것은 sulbactam이 이들 균주의 chromosomal class A β-lactamase에 작용한 것으로 판단 된다. *B. thetaiotaomicron* 역시 sulbactam 첨가로 ceftriaxone의 MIC₅₀가 16배 이상 감소하였다. 그 외의 *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp.와 *Porphyromonas* sp.는 본래 ampicillin과 piperacillin에 내성인데 piperacillin-tazobactam에 감수성을 보였으며, 역시 sulbactam 첨가로 항균력이 상승하였다[1].

요약하면 methicillin 감수성 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, viridans group streptococci, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*와 *H. parainfluenzae*에 대해서는 ceftriaxone과 ceftriaxone-

sulbactam 병합제의 효과가 모두 우수한 항균력을 보였다. 또한 *M. catarrhalis*, ESBL 형성 *E. coli*, ESBL 형성 *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *B. fragilis* group을 비롯한 혐기성세균에서 sulbactam을 병합함으로써 항균력의 상승효과를 볼 수 있었다.

요 약

배경: β-lactam 항균제는 세균감염증의 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 하나이다. 그러나 β-lactamase를 생성하는 세균이 증가함에 따라 penicillin 제제와 cephalosporin의 유용성이 감소

하게 되었다. 따라서 이 효소에 안정한 제제를 개발하거나, 기존의 β -lactam과 β -lactamase 저해제를 병합하여 사용하고 있다. 본 연구에서는 ceftriaxone과 sulbactam을 병합한 제제인 Sulbactomax의 최근 국내 임상 분리 균주에 대한 항균력에 대한 평가 및 상대적인 항균력을 비교하였다.

방법: 2007년부터 2011년까지 세브란스 병원 환자의 임상검체에서 분리된 호기성 및 혐기성 세균 437주를 대상으로 하였다. 항균제 감수성은 총 23종의 항생제를 이용하여 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) 한천희석법(2011)으로 시행하였다

결과: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*과 viridans group streptococci의 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam에 대한 MIC는 다른 β -lactam 항균제와 같거나 낮았다. *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*와 *Haemophilus parainfluenzae*에 대한 ceftriaxone과 ceftriaxone-sulbactam의 MIC₅₀과 MIC₉₀ 또한 낮았다. ESBL생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae* 뿐만 아니라 ESBL 비생성 균주들에서도 ceftriaxone-sulbactam의 MIC가 다른 cephalosporin계열 항균제보다 낮았다. ESBL 생성 균주에 대한 임상적인 유용성에 대하여는 추가 연구가 필요할 것으로 판단되었다. Ceftriaxone-sulbactam의 *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, other *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp.와 *Porphyromonas* sp.에 대한 MIC₅₀과 MIC₉₀가 ceftriaxone 단독제제보다 8-32배 낮았다.

결론: Ceftriaxone-sulbactam은 MBL 생산 그람음성 간균에는 항균력이 높지 않았지만, methicillin 감수성 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, viridans group streptococci, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis* group, *B. thetaiotaomicron*, other *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp.와 *Porphyromonas* sp. 등에 우수한 항균력을 보였다.

참고문헌

- Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
- Nordmann P. Trends in β -lactam resistance among Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 1998;27(S1):S100-6.
- Moellering RC Jr. Meeting the challenges of β -lactamases. J Antimicrob Chemother 1993;31(S):S1-8.
- Sutherland R. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: development, antibacterial activity and clinical applications. Infection 1995;23:191-200.
- Bhattacharjee A, Sen MR, Prakash P, Anupurba S. Role of β -lactamase inhibitors in enterobacterial isolates producing extended-spectrum β -lactamases. J Antimicrob Chemother 2008;61:309-14.
- Fantin B, Pangon B, Potel G, Caron F, Vallée E, Vallois JM, et al. Activity of sulbactam in combination with ceftriaxone in vitro and in experimental endocarditis caused by *Escherichia coli* producing SHV-2-like β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:581-6.
- Caron F, Gutmann L, Bure A, Pangon B, Vallois JM, Pechinot A, et al. Ceftriaxone-sulbactam combination in rabbit endocarditis caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-broad-spectrum TEM-3 β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2070-4.
- Ferreira L, Sánchez-Juanes F, González-Avila M, Cembrero-Fuciños D, Herrero-Hernández A, González-Buitrago JM, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol 2010;48:2110-5.
- Moretti M, Sisti D, Rocchi MB, Delprete E. CLSI EP17-A protocol: a useful tool for better understanding the low end performance of total prostate-specific antigen assays. Clin Chim Acta 2011;412:1143-5.
- Rice LB, Carias LL, Etter L, Shlaes DM. Resistance to cefoperazone-sulbactam in *Klebsiella pneumoniae*: evidence for enhanced resistance resulting from the coexistence of two different resistance mechanisms. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1061-4.
- Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, Shang W, Hallowell S, Cronan M. Genetic and molecular characterization of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1630-9.
- Lee K, Park AJ, Kim MY, Lee HJ, Cho JH, Kang JO, et al. Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. in Korea: high prevalence of isolates with VIM-2 type and emergence of isolates with IMP-1 type. Yonsei Med J 2009;50:335-9.
- Nordmann P and Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002;8:321-31.
- Michalopoulos A and Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. Expert Opin Pharmacother 2010;11:779-88.