

감염부위의 항균제 침투를 고려한 항균제 감수성 검사의 해석

이채훈 · 조희순

영남대학교 의과대학 진단검사의학교실

Interpretation of Antibiotics Susceptibility Test According to Antimicrobial Concentration in Tissues

Chae Hoon Lee, Hee Soon Cho

*Department of Laboratory Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background : It is important to select appropriate antimicrobials for the treatment of infection according to the results of antibiotic susceptibility test(AST). AST interprets as susceptible, resistant or intermediate on the base of breakpoints of Clinical and Laboratory Standard Institute(CLSI), but do not take into account the antimicrobial concentrations of variable tissues. As different tissues have different distributions of antimicrobials, it is necessary to interpret AST according to the tissue concentration. Thereby we intend to evaluate the usefulness of interpretation of antimicrobial susceptibility depending on tissue distribution of antimicrobials.

Materials and Methods : Gram negative bacilli that isolated from clinical specimens in Yeungnam University Hospital from August to September, 2007 were evaluated retrospectively. The data of blood concentration and tissue distribution of antibiotics with variable administration route and dosage were collected and arranged in the forms of previous reported data and regarded as resistant if minimal inhibitory concentration (MIC) is higher than the expected concentration of each tissues.

Results : Among the data reported as susceptible, aztreonam, imipenem and ciprofloxacin were relatively good relationship with AST. But, ampicillin, ticarcillin, cefazolin and cefotaxime of sputum or bronchial secretion were less effective with high MIC of organism. Gentamicin and amikacin also were shown as less effective in respiratory tissues and wound with high MIC of organism.

Conclusion : As different tissues have different antimicrobial concentrations for identical antimicrobial, more informations on antimicrobial tissue distribution is needed for appropriate treatment in infection. Reporting of MIC should be considered for selection of antimicrobials rather than AST with breakpoints. Therefore interpretation of AST considering tissue concentration is more helpful for prevention of major error and control of infection.

Key Words : Antimicrobial concentration, Tissue, Antibiotic susceptibility test.

서 론

항균제 감수성 검사는 감염균의 치료효과가 높은 항균제를 선택하는 데 도움이 되며, 주로 혈액천진희석법 혹은 액체배지 희석법 등으로 시행된다. 해석기준은 균종의 Minimal inhibitory concentration(MIC)를 기초로 breakpoint(임계점)를 설정하여 감수성, 중간내성 혹은 내성으로 보고하고 있으며 breakpoint의 기준은 유럽과 미국 등 각 나라의 항균제 내성 정도 등에 따라 다르며,¹⁾ 국내에서는 미국 기준인 Clinical And Laboratory Standards Institute(CLSI) 기준을 이용하여 판독하고 있다.²⁾

그러나 검사실에서 실시하는 항균제 감수성 검사는 생체외에서 감염균을 대상으로 측정되어 생체내 세균의 성장형태, 약제의 조직 침투, 단백질 결합능 등 생체내 항균제의 약물역동학적인 측면은 충분히 고려되어 있지 않다.³⁻⁵⁾ 이러한 감수성 결과는 건강인의 경우에는 비교적 연관성이 좋으나, 조직 침투가 용의하지 않은 뇌막염, 골수염의 경우에는 지표로서 제한점이

있다.³⁾

실제 임상에선 대부분의 감염증은 혈액이 아닌 조직부위에서 생기며, 감염 부위의 항균제의 농도에 따라 치료효과가 달라지므로 혈중 농도를 항균제의 기준으로 사용하는 것은 감염 부위의 농도를 반영할 수 없으며,⁶⁻⁸⁾ 항균력의 예측은 감염부위의 유리 항균제 농도로 평가하는 것이 타당하다.^{6, 8)} 특히 항균제의 단백질 결합능이 높은 경우 조직 내 유리 항균제의 농도는 혈중농도와 상당한 차이를 보이는데 이는 혈중의 단백질결합이 증가 할수록 조직 내 항균제의 침투력은 떨어지고 감염부위의 유리항균제 농도가 혈중농도 보다 낮기 때문이다.^{6, 7)} 감염균의 MIC이하의 농도에서도 항균제는 postantibiotic effect (PAE)를 나타낼 수 있기 때문에 언제나 높은 항균제 농도가 필요성은 없지만,^{9, 10)} 통상적으로 감염부위에서의 항균제의 농도는 감염 병원균에 대한 MIC 보다 높은 것이 바람직하며,^{1, 6, 11)} 항균제의 투입경로에 따라 혈중 농도가 다르므로 감염부위에 따라 항균제의 용량 및 투여방법 등을 결정해야 한다.¹⁾

Table 1. Peak antimicrobial concentrations of serum and tissue sites according to doses and routes of antibiotics

Dose(g)/Route	Serum	Sputum, bronchial secretion	Skin blister	Bile	Peritoneal fluid	Pleura fluid
Ampicillin						
0.25/PO	1.8-2.9	0.1-0.1	0.8-1.2	1.7-3.0	1.8-2.9	0.9-1.4
0.50/PO	3-6	0.1-0.3	1.3-2.5	2.9-5.7	3.0-6.0	1.5-3.0
2.0/IV	47.6	2.4	20	45.2	47.6	23.3
Ticarcillin						
1.0/IV	70-100	0.7-1.0	16.1-23.0	3.5-5.0	ND	9.8-14.0
2.0/IV	200-218	2.0-2.2	46.0-50.1	10-10.9	ND	28.0-30.5
3.0/IV	257	2.6	59.1	12.8	ND	36
Piperacillin						
2.0/IV	159-484	6.4-19.4	ND	60.4-233.7	87.5-338.3	ND
4.0/IV	389-615	15.6-24.6	ND	147.8-183.9	213.9-266.2	ND
6.0/IV	695-849	27.8-34.0	ND	264.1-322.6	382.3-466.9	ND
Cefazolin						
1.0/IM	64-76	1.3-1.5	7.0-8.4	49.9-59.3	ND	19.2-22.8
1.0/IV	188	3.8	20.7	146.6	ND	56.4
Cefoxitin						
1.0/IM	22-24	2.4-2.6	9.9-10.8	ND	25.7-28.1	6.8-7.4
1.0/IV	110-125	12.1-13.8	49.5-56.3	ND	128.7-146.3	34.1-38.8
2.0/IV	221	24.3	99.5	ND	258.6	68.5
Cefotaxime						
0.5/IM	11.7-11.9	0.2	3.4-4.2	29.5-30.0	14.0-14.3	2.8-2.9
1.0/IV	102.4	2	29.7-35.8	258	51.2	24.6
2.0/IV	214.1	4.3	62.1-74.9	539.5	107	51.4
Aztreonam						
1.0/IV	90-164	18.9-34.4	81.0-147.6	145-265	38-70	71-129
2.0/IV	204-255	42.8-53.5	183-6-229.5	330.5-413.1	87.7-109.7	161.2-201.4
Ceftazidime						
0.5/IV	42	7.6	14.3	31-37	18.9	8.8
1.0/IV	69	12.4	23.5	51.1-60.7	31.1	14.5
2.0/IV	158-185	28.6-33.4	54.1-63.1	139-163	71.5-83.5	33.4-39.0
Imipenem						
0.25/IV	14-24	2.8-4.8	6.2-10.7	6.7-11.5	11.9-20.4	6.6-11.3
0.50/IV	21-58	4.2-11.8	9.4-25.9	10.1-27.8	17.9-49.3	9.9-27.3
1.0 /IV	41-83	8.2-16.6	18.3-37.0	19.7-39-8	34.9-70.5	19.3-39.0
Netilmicin						
2 mg/kg IM	7	1.2-8.6	6.8	0.7	ND	4.8
2 mg/kg IV	16.6	2.8-20.4	16.1	1.7	ND	11.5
Gentamicin						
1 mg/kg IM	4-7.6	1.4-2.6	1.2-2.4	2.6-4.9	3.6-6.8	2.3-4.3
1 mg/kg IV	4-7.6	1.4-2.6	1.2-2.4	2.6-4.9	3.6-6.8	2.3-4.3
Amikacin						
0.5 /IM	38	8	6.5	11.4-20.5	22	8.0-15.2
7.5 mg/kg IV	38	8	6.5	11.4-20.5	22	8.0-15.2
Ciprofloxacin						
0.50/PO	1.6-2.9	0.4-1.9	0.9-2.3	5.9-10.6	0.9-1.6	0.8-3.7
0.75/PO	2.5-4.3	0.7-2.8	1.4-3.4	9.2-15.8	1.4-2.4	1.3-5.4
0.4 /IV	4.6	1.2-3.0	2.6-3.7	16.9	2.5	2.4-5.8

이에 저자들은 항균제 감수성 검사에서 감수성으로 보고된 항균제가 환자 치료시 사용하는 항균제의 용량과 용법에 따라 충분한 치료적인 조직 내 농도로 존재할 수 있는지를 그람음성 간균을 대상으로 조직별 감수성 정도를 살펴보았다.

재료 및 방법

혈중 농도와 조직 내 항균제 농도는 항균제의 용법 및 용량에 따라 보고된 자료를 수집하여 분류하였다.^{4, 12-17} 보고에 따라 동일 항균제에서 다른 혈중 농도일 때는 최소농도와 최고농도로 간주하였고, 조직내 최고농도는 혈중 최고농도의 비율로 재분류하였다(Table 1). 항균제 감수성검사는 Vitek II(bioMerieux, Durham, NC, USA)을 이용하여 제조사의 지침¹⁸⁾에 따라 시행하였다.

자료 분석은 영남대학교 병원에서 2007년 8월에서 9월까지 분리된 그람음성간균을 대상으로 후향적으로 담즙, 흉수, 객담, 복수와 창상조직에서 penicillin 제제(ampicillin, ticarcillin 및 piperacillin), cephalosporin 제제(cefazolin, Aztreonam, cefataxime, ceftazidime, cefoxitin 및 imipenem), aminoglyside 제제(amikacin, gentamicin 및 netilmicin)와 ciprofloxacin의 감수성 여부를 조사하였다. 일차적으로 항균제 감수성 결과가 감수성으로 보이더라도 내성기전에 따라 유용성이 떨어지는 항균제는 내성으로 처리하였으며,¹⁹⁾ 최종 감수성으로 보고된 항균제 중 용량 및 용법에 따라 균종의 MIC가 조직내 농도보다 낮을 때는 감수성으로, 낮은 농도와 높은 농도 사이에 있는 경우에는 저농도에서는 중간 내성으로, 그 외 농도에서는 중

간 감수성으로 간주하였으며, 높은 경우에는 내성으로 해석하였다.

결 과

항균제 감수성 검사에서 감수성으로 보고된 결과 중 조직의 항균제 분포를 고려할 때 감수성 결과는 17.4%(375/2018)에서 불일치를 보여주었다(Table 2, 3). Ampicillin이 감수성으로 보고된 50.0%(9/18)에서 감염부위에 따라 항균제의 용량과 용법에 따라 검사실 결과와 차이가 있었으며, 고용량 요법(2 g, IV)에선 감염부위에 상관없이 검사실 소견과 동일한 결과를 보였다. 경구투여 용량(0.25 g, 0.5 g)에선 객담과 창상에서 충분한 농도를 얻기 어려웠고, 담즙과 흉수에선 1균주를 제외하고 감수성으로 나타났다. 균종의 MIC가 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에서 고농도 요법외에는 충분한 조직농도에 이르지 못하였다. 특히 폐렴과 관련된 객담인 경우 ampicillin은 전 농도에서 충분한 농도를 얻기 어려웠다. Ticarcillin은 12.2%(15/81)에서 용량과 상관없이 감수성으로 나타났으나, 객담에서 용법 및 용량에 상관없이 충분한 조직농도에 이르지 못하는 것으로 나타났다. 그리고, 균종의 MIC가 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에는 조직에 상관없이 유용성이 떨어졌다. Piperacillin은 75%(33/44)에서 항균제 감수성 결과와 동일한 결과를 보였으나, 객담에서 MIC가 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상(38%, 11/29)일 때 검사실 결과와 달리 내성으로 나타났으며, MIC가 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에는 용량에 상관없이 유용성이 떨어지는 것으로 나타났다.

Cefazolin은 객담에서 충분한 농도를 이루기 어려웠고 다른 조직에선 비교적 검사실 검사

Table 2. Antimicrobial susceptibility patterns of β -lactam agents to which respective organisms were reported as susceptible, but were suspected as resistant on account of tissue antimicrobial concentrations

Antibiotics		Sputum	Wound	Bile	Peritoneal fluid	Pleural fluid	No*(%) [†]				
MIC	Dose(g)/Route	No*	No*	No*	No*	No*					
Ampicillin		0/1	6/6	1/5	1/6	0/0	8/18(50)				
<=2	0.25/PO	1	r	6	r	4	I	5	S	0	r
	0.50/PO		r		r		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
4	0.25/PO	0	R	0	R	1	R	0	R	0	R
	0.50/PO		I		R		I		I		R
	2.0/IV		R		S		S		S		S
8	0.25/PO	0	R	0	R	0	R	1	R	0	R
	0.50/PO		R		R		R		R		R
	2.0/IV		R		S		S		S		S
16	0.25/PO	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R
	0.50/PO		R		R		R		R		R
	2.0/IV		R		S		S		S		S
Ticarillin		55/55		11/26		0/0				0/0	66/81(81.5)
<=8	1g/IV	25	r	8	S	0	r			0	S
	2g/IV		r		S		S	ND			S
	3g/IV		r		S		S				S
16	1g/IV	9	R	7	S	0	R			0	R
	2g/IV		R		S		R	ND			
	3g/IV		R		S		R				
32	1g/IV	18	R	10	R	0	R			0	R
	2g/IV		R		S		R	ND			R
	3g/IV		R		S		R				
64	1g/IV	3	R	1	R	0	R			0	R
	2g/IV		R		R		R	ND			R
	3g/IV		R		R		R				R
Piperacillin		11/29				0/6		0/9			11/44(25.0)
<=4	2/IV	7	S			6	S	2	S		
	4/IV		S	ND			S		S		ND
	6/IV		S				S		S		
8	2/IV	6	I			0	S	0	S		
	4/IV		S	ND			S		S		ND
	6/IV		S				S		S		
16	2/IV	9	I			0	S	1	S		
	4/IV		S	ND			S		S		ND
	6/IV		S				S		S		
32	2/IV	7	R			0	S	6	S		
	4/IV		R	ND			S		S		ND
	6/IV		S				S		S		
64	2/IV	4	R			0	S	0	S		
	4/IV		R	ND			S		S		ND
	6/IV		R				S		S		
Cefazolin		2/2		0/1		0/1					2/4(50.0)

- 감염부위의 항균제 침투를 고려한 항균제 감수성 검사의 해석 -

<=4	1.0/IM	2	R	0	S	1	S	ND	0	S	
	1.0/IV		R		S		S	ND		S	
8	1.0/IM	0	R	1	S	0	S	ND	0	S	
	1.0/IV		R		S		S			S	
Cefoxitin		52/52		0/22				0/15		52/89(58.4)	
<=4	1.0/IM	42	R	16	S			11	S	0	S
	1.0/IV		S		S		ND		S		S
	2.0/IV		S		S				S		S
8	1.0/IM	10	R	6	S			2	S	0	R
	1.0/IV		S		S		ND		S		S
	2.0/IV		S		S				S		S
16	1.0/IM	0	R	0	R			2	S	0	S
	1.0/IV		R		S		ND		S		S
	2.0/IV		S		S				S		S
Cefotaxime		49/49		1/24		0/6		0/10		1/2	51/91(56.0)
<=1	0.5/IM	44	r	21	S	5	S	10	S	0	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
2	0.5/IM	0	R	1	S	0	S	0	S	1	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
4	0.5/IM	0	R	1	I	0	S	0	S	0	R
	1.0/IV		R		S		S		S		S
	2.0/IV		R		S		S		S		S
8	0.5/IM	5	R	0	R	1	S	0	S	1	R
	1.0/IV		R		S		S		S		S
	2.0/IV		R		S		S		S		S
16	0.5/IM	0	R	1	R	0	S	0	R	0	R
	1.0/IV		R		S		S		S		S
	2.0/IV		R		S		S		S		S
Aztreonam		0/78		0/30		0/5		0/10		0/2	0/125(0.0)
<=1	1.0/IV	59	S	8	S	5	S	10	S	1	S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
2	1.0/IV	6	S	4	S	0	S	0	S	0	S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
4	1.0/IV	10	S	13	S	0	S	0	S	1	S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
8	1.0/IV	3	S	5	S	0	S	0	S	0	S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
Ceftazidime		19/110		0/54		0/5		0/11		0/3	19/129(14.5)
<=1	0.5/IV	46	S	14	S	5	S	10	S	1	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
2	0.5/IV	8	S	7	S	0	S	0	S	1	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
4	0.5/IV	37	S	25	S	0	S	1	S	1	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S

	2.0/IV		S		S		S		S		S
8	0.5/IV	19	R	8	S	0	S	0	S	0	S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
	2.0/IV		S		S		S		S		S
Imipenem		0/242		0/60		0/20		0/42		0/11	0/375(0.0)
<=1	0.25/IV	137	S	60	S	20	S	36	S	9	S
	0.5/IV		S		S		S		S		S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
2	0.25/IV	87	S	33	S	0	S	5	S	2	S
	0.5/IV		S		S		S		S		S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
4	0.25/IV	18	I	14	S	0	S	1	S	0	S
	0.5/IV		S		S		S		S		S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
8	0.25/IV	0	R	0	I	0	I	0	S	0	I
	0.5/IV		I		S		S		S		S
	1.0/IV		S		S		S		S		S
16	0.25/IV	0	R	0	R	0	R	0	I	0	R
	0.5/IV		R		I		I		S		I
	1.0/IV		I		S		S		S		S

* : discrepant number according to dose or route/total susceptible number in antimicrobial susceptibility test

† : percentage of discrepancy

abbreviation : R, resistant; S, susceptible; I, variable susceptibility; r, resistant but variable; ND, no data.

결과와 동일하게 나타났으며, cefoxitin은 객담을 제외한 다른 검체에서는 검사실 보고와 유사하게 감수성으로 나타났으나, 객담에서는 저농도 요법(1.0 IM)의 경우 모두에서 충분한 조직 항균제 농도에 이르지 못하였고, 고 용량에 선 감수성으로 나타났다. Cefotaxime은 34% (31/91)에서 검사실 보고와 동일 결과를 보였으나, 객담의 경우 저용량에선 유용성이 전혀 나타나지 않았으며, 균종의 MIC 농도가 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에서 고농도 요법에서도 충분한 조직농도에 이르지 못하였고 다른 조직에서는 고농도 요법에선 충분한 MIC 농도가 되었다. Aztreonam과 ceftazidime은 비교적 검사실 보고와 유사한 결과를 보였으나, ceftazidime의 경우에는 객담에서 MIC가 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 경우 저용량(0.5 g, IV) 투여시 20.9%(19/110)에서 내성으로 나타났으나 용량을 증가시켰을 때 검사

실 보고와 동일한 결과를 보여주었다. Imipenem은 항균제 사용용법과 상관없이 모두 검사실 소견과 동일하게 나타났으나, 객담과 창상 등에서 균주의 MIC가 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 경우에는 고 용량 용법일 때 충분한 조직농도를 얻을 수 있을 것을 보였다.

Netilmicin은 15.6%(22/141)에서 용량에 따라 항균제 감수성 결과와 차이가 나타났으며, 용법이 2mg/kg IV 인 경우에는 검사실 소견과 동일하게 나타났다. 그러나, 담즙의 경우에선 충분한 항균제 농도를 얻을 수 없었다. Gentamicin은 8.9%(28/314)에서 용법에 따라 검사실 보고와 다르게 나타났으며, 특히 균종의 MIC가 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에는 조직과 상관없이 내성으로 나타났다. 또한 객담과 창상의 경우 MIC가 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우에는 충분한 조직농도에 이르지 못하였다. Amikacin에

Table 3. Antimicrobial susceptibility patterns of aminoglycoside and ciprofloxacin to which respective organisms were reported as susceptible, but were suspected as resistant on account of tissue antimicrobial concentrations

Antibiotics		Sputum		Wound		Bile		Peritoneal fluid		Pleural fluid		No*(%)*
MIC	Dose(g)/Route	No*		No*		No*		No*		No*		
Netilmicin		0/94		18/41		1/1				4/5		23/141(16.3)
<=1	2mg/kg IM	33	S	6	S	1	R	ND	1	S		
	2mg/kg IV		S		S		S					
2	2mg/kg IM	17	I	5	S	0	R	ND	0	S		
	2mg/kg IV		S		S		R					
4	2mg/kg IM	18	I	12	S	0	R	ND	1	S		
	2mg/kg IV		I		S		R					
8	2mg/kg IM	26	I	18	R	0	R	ND	4	R		
	2mg/kg IV		I		S		R					
16	2mg/kg IM	0	R	0	R	0	R	ND	0	R		
	2mg/kg IV		I		S		R					
Gentamicin		0/160		28/103		0/12		0/32		0/7		28/314(8.9)
<=0.5	1 mg/kg IM	83	S	24	S	1	S	5	S	3	S	
	1 mg/kg IV		S		S		S		S		S	
1	1 mg/kg IM	34	S	31	S	6	S	13	S	2	S	
	1 mg/kg IV		S		S		S		S		S	
2	1 mg/kg IM	43	I	20	I	1	S	3	S	1	S	
	1 mg/kg IV		I		I		S		S		S	
4	1 mg/kg IM	0	R	28	R	4	I	11	I	1	I	
	1 mg/kg IV		R		R		I		I		I	
8	1 mg/kg IM	0	R	0	R	0	R	0	R	0	R	
	1 mg/kg IV		R		R		R		R		R	
Amikacin		57/265		33/115		0/28		0/37		2/8		92/453(20.3)
<=2	0.5g IM	107	S	38	S	22	S	13	S	2	S	
	7.5mg/kg IV		S		S		S		S		S	
4	0.5g IM	54	S	34	S	2	S	12	S	2	S	
	7.5mg/kg IV		S		S		S		S		S	
8	0.5g IM	47	S	30	R	2	S	4	S	2	S	
	7.5mg/kg IV		S		R		S		S		S	
16	0.5g IM	57	R	13	R	2	I	8	S	2	R	
	7.5mg/kg IV		R		R		I		S		R	
Ciprofloxacin		0/150		0/58		0/20		0/39		0/13		0/280(0.0)
<=0.25	0.50/PO	107	S	17	S	14	S	18	S	7	S	
	0.75/PO		S		S		S		S		S	
	0.4/IV		S		S		S		S		S	
0.5	0.50/PO	31	I	36	S	2	S	14	S	3	S	
	0.75/PO		S		S		S		S		S	
	0.4/IV		S		S		S		S		S	
1	0.50/PO	12	I	5	I	4	S	7	S	3	I	
	0.75/PO		I		S		S		S		S	
	0.4/IV		S		S		S		S		S	
2	0.50/PO	0	R	0	I	0	S	0	R	0	I	

	0.75/PO		I		I		S		I		I
	0.4/IV		I		S		S		S		S
4	0.50/PO	0	R	0	R	0	S	0	R	0	R
	0.75/PO		R		R		S		R		I
	0.4/IV		R		R		S		R		I

* : discrepant number according to dose or route/total susceptible number in antimicrobial susceptibility test

† : percentage of discrepancy

abbreviation: see table 2

서는 44.5%(202/453)에서 용법에 따라 감수성 결과가 다르게 나타났으며, 담즙과 복수에서는 충분한 농도로 나타났으나 객담, 흉수 및 창상에서는 16 µg/mL 이상인 경우에는 충분한 농도로 나타나지 못하였다.

Ciprofloxacin은 용법과 상관없이 모두에서 검사실 소견과 동일하게 나타났으나, MIC가 4 µg/mL 이상인 경우에는 객담, 흉수, 창상감염시 용량과 상관없이 충분한 조직농도에 이르지 못하는 것으로 나타났다.

고 찰

감염증을 치료하기 위해선 감염부위에서 항균제의 침투력, 항균제의 약동학 및 약력학을 고려하여야 한다.^{4, 5)} 특히 감염부위의 항균제 농도는 치료의 승패를 가름하는 가장 중요한 조건이며, 적절한 항균제 농도가 조직에 이르지 못하는 경우는 치료 실패를 유발할 수 있는 요인이 되므로 충분한 농도의 항균제가 조직내 존재하여야 한다.^{1, 13, 20)} 그러나 검사실에서 시행하고 있는 항균제 감수성 검사는 조직 내의 항균제 농도를 고려한 것이 아니므로 실제적으로 항균제 사용은 감염부위에 따라 동일 항균제에서도 용량과 투여방법이 달라져야 한다.^{13, 21, 22)}

본 연구에서 객담의 경우 ampicillin, ticarcillin 보다 piperacillin의 조직 농도가 높게 나타나 치

료에 piperacillin이 유리한 것으로 나타났으며, 이는 소아폐렴에서 ampicillin 보다 piperacillin의 유용성이 높다는 보고²³⁾와 동일한 소견을 보였다. 또한 Cardoso 등²⁴⁾은 MIC가 2 µg/mL 이상인 pencillin 내성 폐렴구균성 폐렴의 경우 IV ampicillin이 우선선택제제라는 소견과도 동일하게 나타났다. *Streptococcus pneumoniae*로 인한 폐렴의 치료시 cefazolin, cefuroxime, ceftazidime은 효능이 떨어지는 것으로 보고하고 있으며,²⁵⁻²⁸⁾ 본 연구에서는 cefazolin의 경우에서 객담의 농도가 떨어져 유사한 결과를 보였으나, ceftazidime의 충분한 조직농도를 이루었다. 이러한 불일치는 폐렴구균의 내성기전에 의한 것으로 조직내 농도와는 상관이 없으며 주로 ceftazidime은 그람음성간균에 높은 항균력을 지니므로, 충분한 조직농도가 유지되는 경우 사용이 가능할 것으로 사료된다. 또한 일부 보고에서는 기관지 흡입액에서 ceftriaxone을 제외한 cefuroxime, cefamandole, ceftazidime 그리고 cefepime은 균종의 MIC에 충분히 도달하지 못하고, ceftriaxone이 치료효과가 있는 것으로 보고하고 있어,²⁹⁾ 본 연구에서 참조로 한 ceftazidime의 폐렴환자에 대한 조직농도의 재조사가 필요한 것으로 보인다. 그러나, 다른 보고들^{22, 30, 31)}에선 효능이 있는 것을 보고하고 있어 이에 대한 자료수집이 필요할 것으로 생각된다.

Aztreonam의 경우 대부분의 조직에서 충분한 농도를 나타내었으며, Boucher³²⁾도 병원성 폐렴의 경우 다른 항균제보다 유용성이 높은 것으로 보고하고 있다.

Gentamicin의 경우 본 연구에서는 객담내 농도를 기준으로 하였으나, Alveolar lining fluid를 대상으로 측정된 자료는 4.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 보고되고 있어,³³⁾ 이 기준을 정할 경우 보고된 모든 객담검체에서 gentamicin은 효능이 있는 것으로 나타났다. 그러나 Franz 등³⁴⁾은 동물실험에서 정맥투여시 치료 농도에 이르지 못하는 것으로 보고하고 있다. 특히 Amikacin의 경우 MIC가 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 21.5%을 차지하고 있어 고농도 요법 등이 필요할 것으로 보인다. 혈중으로 투여시 aminoglycoside는 폐조직 및 기관지 분비물에서 충분한 농도를 얻기 어려우므로,^{20, 29)} 고농도의 aminoglycoside를 투여해야 하고,^{29, 35)} 상승효과를 위해 다약제와의 병용 요법,³⁵⁾ nebulized amikacin 등의 치료요법이 소개되고 있다.^{21, 36)}

Ciprofloxacin은 MIC가 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상인 경우 0.5 g 경구투여는 충분한 폐조직에 이르지 못하므로 투여량을 증가시켜야 할 것으로 보이며, Haraguchi 등³⁷⁾의 보고에서 폐암환자를 대상으로 1 g 정맥 투여시 조직내 농도가 평균 3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 나타나므로 농도를 증가시키는 경우 유용성이 있을 것을 보여 치료시 고려해 보아야 할 것으로 생각된다.

본 연구 결과 항균제 감수성 검사에서 감수성이라 하더라도 모든 조직 감염증에 적용할 수 없으며, 용량 및 용법에 따라 유효성이 달라질 수 있다. 또한 감염질환의 치료 실패 원인 중 조직내 항균제 농도가 치료농도보다 낮아 생기는 경우^{1, 6, 7, 29)}가 많아 최근 항균제의

pharmacokinetic/ pharmacodynamic-Index (PK/PD-Index)를 적용하여 breakpoint를 이용한 항균제 감수성검사의 시도가 있었다.^{1, 6)} 또한 PK/PD-Index를 이용한 항균제 감수성검사가 치료효과를 증가시키는 가장 유용한 지표로 보고되고 있다.^{38, 39, 40)}

특히 시간의존성 항균력은 beta-lactam제제에서 중요하며, 감염균, 감염부위에 따라 다르지만 통상적으로 혈중 MIC이상의 항균제농도가 40~50%이상 유지되도록 시간과 용량을 유지하는 것이 중요하다.⁵⁾ 또한 aminoglycoside, quinolone, vancomycin 등의 제제에서는 농도의존성 항균력은 중요하므로 AUC (Area under serum drug concentration curve)와 MIC의 비율, 혹은 최고 항균제 농도와 MIC의 비율을 치료시 고려하여야 할 것으로 생각된다.⁵⁾

결론적으로 항균제 감수성 검사보고시 breakpoint가 아닌 실제 항균제 최소억제농도의 보고가 이론적으로 가장 타당하지만 현실적으로 어려움이 있다. 그러나 내성을 감수성으로 보고함으로써 생기는 major error를 방지하기 위해서는 균종의 MIC 뿐만 아니라, 항균제 용량과 용법 및 조직의 항균제 농도를 고려한 항균제 감수성 결과의 보고가 감염증 치료에 더 도움이 될 것으로 생각되며, 이를 위해 더 많은 항균제별 조직 농도의 자료가 축적이 되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

세균 감염증의 치료에는 감수성 시험 결과를 토대로 적절한 항균제의 선택이 필요하다. 그러나 현재 시행되고 있는 항균제 감수성 검사는 각 조직별 항균제 농도와 상관없이 Breakpoint

를 이용한 감수성, 내성, 중간내성으로 보고하고 있는 실정이다. 그러나 항균제 특성상 각 조직의 농도는 서로 다르므로 조직별 항균제 감수성 검사를 달리 해석할 필요성이 있어 객담과 기관지 흡입액, 흉수, 담즙, 복수와 창상의 항균제 분포에 따른 결과 보고의 타당성을 알아보고자 하였다.

각 항균제의 용량, 용법에 따른 혈중농도, 조직내 분포를 보고된 자료를 수집하여 정리하였다. 자료분석은 2007년 8월에서 9월까지 영남대학교 병원에서 분리된 그람 음성간균을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 균종의 MIC농도가 각 조직내 농도보다 전환된 농도가 높은 경우 그 조직에 항균제의 효능이 없는 것으로 간주하였다.

항균제 감수성 검사에서 감수성으로 보고된 결과 중 조직의 항균제 분포를 고려할 때 azteonom, imipenem과 ciprofloxacin은 용량 및 조직 농도와 상관없이 검사실 항균제 감수성 결과와 동일하게 나타났으나 대상항균제의 17.4%에서 불일치를 보여 주었다. 특히 ampicillin, ticarcillin, cefazolin과 cefotaxime의 경우 균종의 MIC가 높은 경우 객담 및 기관지 분비물에서 충분한 항균제 농도를 얻기 어려웠다. Aminoglycoside 중 gentamicin과 amikacin은 창상 등 피부에 관련된 부위, 객담 및 기관지 분비물에서 상대적으로 낮은 농도로 존재하여 균종의 MIC가 높은 경우 항균제 효능이 떨어지는 것으로 나타났다.

Breakpoint가 아닌 균종의 MIC가 감염증을 효과적으로 치료하기 위해 용량과 용법을 결정하는 데 중요하며 또한 내성을 감수성으로 해석하는 major error를 방지하기 위해서는 조직에 따른 항균제 감수성 결과의 보고가 감염증

치료에 더 도움이 될 것으로 보인다. 또한 동일 항균제에서 용량 및 용법에 따라 조직별 농도는 다르게 나타나므로 조직내 항균제 분포에 관한 자료의 축적이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003 Dec;52(6):893-8.
2. Clinical And Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania: 2007:M100-S10.
3. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004 Dec;30(12):2145-56.
4. Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. Principles of Anti-infective Therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, et al. editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Sea Harbor Drive Orlando, Florida: Churchill Livingstone; 2005. p.242-702.
5. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001 Nov; 7(11):589-96.
6. Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002 Apr;19(4):285-90.
7. Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002 Apr;19(4):333-9.
8. Preston SL. The importance of appropriate antimicrobial dosing: pharmacokinetic and phar-

- macodynamic considerations. *Ann Pharmacother* 2004 Sep;38(9 Suppl):S14-8.
9. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2004 Sep;18(3):451-65.
 10. Odenholt I. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Jan;17(1):1-8.
 11. Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother* 2003 Dec;9(4):292-6.
 12. Gilbert DN, Moellering RC Jr. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 35th ed. Hyde Park VT: Antimicrobial therapy Inc.; 2005.
 13. Bamberger DM, Foxworth JW, et al. editors. Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood and urine concentrations in humans. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.719-814.
 14. Serour F, Dan M, Gorea A, Gilad A, Krispin M, Berger SA. Penetration of aminoglycosides into human peritoneal tissue. *Chemotherapy* 1990;36(4):251-3.
 15. Signs SA, Tan JS, Salstrom SJ, File TM. Pharmacokinetics of imipenem in serum and skin window fluid in healthy adults after intramuscular or intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Jul;36(7):1400-3.
 16. Davies BE, Humphrey MJ, Langley PF, Lees L, Legg B, Wadds GA. Pharmacokinetics of ticarcillin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(2):167-72.
 17. Lockley MR, Waldron R, Wise R, Donovan IA. Intraperitoneal penetration of ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol* 1986 Apr;5(2):209-10.
 18. Vitek Manual, version VT2-R03.01, BioMerieux, USA.
 19. Lee CH, Cho HS. Interpretation of antimicrobial susceptibility test of Enterobacteriaceae to β -lactams with expert system. *Korean J Lab Med* 2004 Dec;24(6):377-85.
 20. Santre C, Georges H, Jacquier JM, Leroy O, Beuscart C, Buguin D, et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan;39(1):264-7.
 21. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Nov;166(10):1375-81.
 22. Burgess DS, Frei CR. Comparison of beta-lactam regimens for the treatment of gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2005 Nov; 56(5):893-8.
 23. Aoki M, Fukao T, Kaneko H, Mizunaga S, Mitsuyama J, Sawamura H, et al. Clinical and bacteriological evaluation of the efficacy of piperacillin in children with pneumonia. *J Infect Chemother* 2007 Aug;13(4):224-9.
 24. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PA, et al. Penicillin resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child*. published online 11 Sep 2007;
 25. Sacho H, Klugman KP, Koornhof HJ, Ruff P. Community-acquired pneumonia in an adult due to a multiply-resistant pneumococcus. *J Infect* 1987 Mar;14(2):188-9.
 26. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for

- pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998 Jan; 132(1):174-6.
27. Dowell SF, Smith T, Leversedge K, Snitzer J. Failure of treatment of pneumonia associated with highly resistant pneumococci in a child. *Clin Infect Dis* 1999 Aug;29(2):462-3.
 28. Daum RS, Nachman JP, Leitch CD, Tenover FC. Nosocomial epiglottitis associated with penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1994 Jan;32(1):246-8.
 29. Klekner A, Bagyi K, Bogнар L, Gaspar A, Andrasi M, Szabo J. Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial bronchopneumonia. *J Clin Microbiol* 2006;44:3418-21.
 30. Roberts JA, Webb SA, Lipman J. Cefepime versus ceftazidime: considerations for empirical use in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007 Feb;29(2):117-28.
 31. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005 Sep;11(9):690-703.
 32. Boucher BA. Role of aztreonam in the treatment of nosocomial pneumonia in the critically ill surgical patient. *Am J Surg* 2000 Feb 1;179(2 Suppl 1):45-50.
 33. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005 Aug;128(2):545-52.
 34. Franz AR, Rohlke W, Franke RP, Ebsen M, Pohlandt F, Hummler HD. Pulmonary administration of perfluorodecaline-gentamicin and perfluorodecaline-vancomycin emulsions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Nov;164(9):1595-600.
 35. Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys JP. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2001 Aug;48(2):325-7.
 36. Manno G, Cruciani M, Romano L, Scapolan S, Mentasti M, Lorini R, et al. Antimicrobial use and *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility profile in a cystic fibrosis centre. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Mar;25(3):193-7.
 37. Haraguchi S, Hioki M, Yamashita K, Orii K, Yamashita Y, Kawamura J, et al. Ciprofloxacin penetration into the pulmonary parenchyma in Japanese patients. *Surg Today* 2007;37(4):282-4.
 38. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 May;37(5):1073-81.
 39. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001 Sep;33(Suppl 3):S233-7.
 40. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 2001 Mar;33(Suppl 1):2091-6.