

폐렴원인균으로서 약제내성 폐렴사슬알균 (*Drug-resistant Streptococcus pneumoniae*)의 현황과 임상적 의미

신 경 철

영남대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Implications of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* as
a Cause of Community Acquired Pneumonia

Kyeong-Cheol Shin

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University
Daegu, Republic of Korea

— Abstract —

The emergence of antibiotic-resistant pathogens is a serious clinical problem in the treatment of infectious diseases that increase mortality, morbidity, hospitalization length, and the cost of healthcare. In particular, *Streptococcus pneumoniae* is a major etiologic pathogen of pneumonia, sinusitis, otitis media, and meningitis. As the definition of penicillin resistance to *S. pneumoniae* was recently changed, macrolide-resistant *S. pneumoniae* is a major resistant pathogen in the community. Infections caused by antibiotic-resistant strains are associated with incorrect use of antibiotics and critical clinical outcomes. For the appropriate use of antibiotics to treat infections, physicians always should have up-to-date information on the current epidemiologic status of antibiotic resistance for common pathogens and their susceptibility to antimicrobials. Appropriate selection of antimicrobials, strict control of infection, vaccination, and development of a feasible national policy of infection control are important strategies for the control of antimicrobial resistance. This review article focuses on the current status of antibiotic-resistant *S. pneumoniae* in community-acquired pneumonia in Korea.

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Drug-resistant, Pneumonia

서론

폐렴사슬알균 (*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회폐렴 (community-acquired pneumonia)의 가장 중요한 원인균으로 페니실린이 개발되면서 치료에 어려움이 없었으나 1967년 기관지 확장증에서 처음 페니실린내성 균주가 확인된 이후 내성률은 꾸준히 증가하고 있다. 우리나라는 1995년 폐렴사슬알균의 페니실린에 대한 내성률이 70~77%, 세균의 최소억제농도 (minimal inhibitory concentration, MIC) 2 mg/L 이상의 고도 내성이 33%로 세계 최고 수준으로 알려졌다^{1,3} 폐렴사슬알균의 약제 내성은 페니실린뿐만 아니라 다른 항생제에 대한 내성도 동시에 증가하고 있는 것이 현실이다.

이 글은 국내 지역사회폐렴의 원인균으로 폐렴사슬알균 (drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, DRSP)의 약제내성 현황과 임상적 의미에 대하여 기술하고자 한다.

본론

1. 약제내성의 정의

폐렴사슬알균에 대한 약제내성의 정의는 주로 미국의 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 기준⁴을 따랐는데 국내에서 이루어진 연구 역시 이를 적용하였다. 1) 페니실린의 경우 감수성 (MIC \leq 0.06 mg/L), 중등도 내성 (MIC 0.12-1.0 mg/L), 고도 내성 (MIC \geq 2.0 mg/L)으로 구분되었으며, 2) 세팔로스포린인 경우 (cefotaxime으로) 감수성 (MIC \leq 1.0 mg/L), 중등도 내성 (MIC 2.0 mg/L), 고도 내성 (MIC \geq 4.0 mg/L)으로 구분되었다. 그러나 페니실린에 대한 내성기준

은 뇌수막염의 치료결과를 기준으로 정해졌기 때문에 중추신경계 질환이 아닌 폐렴에 직접 적용하여 치료결과를 예측하기 어렵다는 주장들이 있었으며, 폐렴사슬알균에 대한 임상적 치료결과가 실험실에서 이루어지는 내성기준과 맞지 않다는 연구결과가 계속 발표되면서 2008년 비중추신경계감염에 대한 페니실린 내성을 정의하는 MIC기준을 2.0 mg/L 이상에서 8 mg/L 이상으로 상향 조정하게 된다. 3) 마크로라이드는 에리스로마이신으로 감수성 (MIC \leq 0.25 mg/L), 중등도 내성 (MIC 0.5 mg/L), 고도 내성 (MIC \geq 1.0 mg/L)으로 구분하며, 4) 퀴놀론계 항생제 중 시프로플록사신은 주로 MIC \geq 4 mg/L 인 경우를 저항성이 있는 것으로 판정하는 것이 일반적이다.⁵

2. 국내 약제내성 폐렴사슬알균에 대한 연구결과

1995년 우리나라에서 폐렴사슬알균의 페니실린에 대한 내성률이 70~77%로 발표되면서 우리 사회에 충격을 주었으며,^{1,3} 이는 곧 항생제 오남용에 대한 문제로 이어져 우리나라 의료의 중요한 문제로 대두되었음은 물론, 건강보험정책수립에도 영향을 미치게 되었다. 폐렴사슬알균이 지역사회폐렴의 주요 원인균이라는 사실 때문에 당시 폐렴치료에 심각한 문제가 있는 것으로 받아들여지기도 하였다. 그러나 당시 보고된 항생제 내성률 조사에 포함된 검체는 지역사회폐렴 환자를 대상으로 연구된 것은 아니며, 신체 여러 부위에서 얻어 검사실로 보내져 배양검사가 의뢰된 다양한 임상검체 (침습성 균주와 보균 균주를 포함)를 대상으로 한 결과이었다. 그 후 이어진 유사한 연구에서 호흡기 검체를 비롯한 혈액, 활막액, 흉수, 뇌척수액 등 모든 임상검체 (침습성 균주와 보균

균주를 포함)를 대상으로 한 국내 3차 의료기관의 1999년 보고는 페니실린 내성률 79.7%, 고도 내성균의 비율은 55.4%로 약간 증가하는 경향이였다.⁶ 그러나 보균 균주를 제외한 실제 질병을 일으킨 침습성 균주만을 대상으로 한 국내의 페니실린 내성률은 64.5%, 고도 내성균은 54.8%로 보고되어 침습성 균주보다 보균 균주의 저항성이 더 높았다.⁷ 페니실린에 내성이 있는 폐렴사슬알균은 다른 β-락탐계 항생제, 마크로라이드, 독시사이클린, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) 등의 약제에 대해서도 내성이 있는 경우가 많아 항생제 선택에 어려움이 많은데, tetracycline에 대한 내성률은 69~80%, TMP-SMX에 대한 내성률은 45~67%에 달한다.⁶

국내 지역사회폐렴의 원인균에 대한 연구는 비교적 중증인 입원환자를 대상으로 이루어졌으며, 실제 외래에서 치료받고 있는 경증 환자를 대상으로 한 연구는 거의 없는 것이 현실이다. 지역사회폐렴으로 입원한 환자의 원인균으로 폐렴사슬알균의 페니실린 내성률은 57~67% 정도 이고, MIC 2 mg/L 이상의 고도 내성은 14.3~34.3% 정도로 보고되어,^{8,9} 앞에서 언급한 모든 임상검체를 대상으로 한 연구에서 나타난 결과보다는 낮았다. 그러나 페니실린은 아니지만 동일한 β-락탐계 항생제에 속하는 세프트리아kson(cefotriaxone)이나 세포탁심(cefotaxime)에 대해서는 83~100%의 감수성이 있어 페니실린의 경우와는 상당히 대조적이었다.^{8,9}

폐렴사슬알균의 페니실린에 대한 내성률의 증가와 더불어 마크로라이드계 항생제인 에리스로마이신에 대한 내성률 증가도 임상적으로 매우 중요한데, 모든 임상검체를 대상으로 한

국내의 보고에 의하면 에리스로마이신에 대한 내성률이 약 80%에 이른다.^{6,7} 에리스로마이신 보다 뒤에 개발되어 비교적 새로운 마크로라이드계에 속하는 아지스로마이신 (azithromycin) 과 클라리스로마이신 (clarithromycin)에 대한 내성률 역시 각각 77.4%, 77.4%로 매우 높았다.⁷ 지역사회폐렴만을 대상으로 한 경우도 이와 다르지 않은데 에리스로마이신에 감수성이 있는 경우는 31%에 지나지 않았으며,⁹ 에리스로마이신에 대한 감수성과 페니실린에 대한 감수성과의 관계는 에리스로마이신 감수성균의 3.8%가 페니실린에 대하여 내성인 반면, 에리스로마이신 내성균의 51.8%가 페니실린에 대하여 내성이 있어 에리스로마이신 내성균에서 페니실린에 대한 내성 빈도도 높았다.⁷

퀴놀론계 항생제 중 가장 늦게 개발된 ‘호흡기계 퀴놀론계’ 항생제 (gemifloxacin, moxifloxacin, levofloxacin)와 vancomycin, linezolid (oxazolidinone) 등은 페니실린 내성 폐렴사슬알균에 효과적인 것으로 인정되고 있다. 그러나 fluoroquinolone의 사용이 증가하면서 일부 국가에서 이 약제에 대한 내성균이 출현하고 있는데, 캐나다의 경우 성인에서 동정된 폐렴사슬알균의 2.9%, 페니실린 고도 내성 폐렴사슬알균의 4.1%가 ciprofloxacin에 내성이 있는 것으로 확인되었다.¹⁰ 최근 국내자료에는 gemifloxacin, moxifloxacin, levofloxacin에 대한 내성균은 아직 발견되지 않고 있으며, 시프로플록사신에 대한 내성률은 6.5%로 보고하고 있다.¹¹ 그러나 fluoroquinolone의 사용이 증가하면서 이에 대한 내성률은 앞으로 계속 증가할 것으로 예상된다.

4. 약제내성 폐렴사슬알균의 임상적 의미

약제내성 폐렴사슬알균의 임상적 의미는 분명하지 않다. 2008년 이전까지 적용된 페니실린 감수성에 대한 미국 NCCLS의 기준은 뇌수막염의 치료결과를 기준으로 정해졌다. 이 기준은 뇌수막염 치료에 중요한 혈액-뇌 장벽을 고려하여 만들어졌는데, 폐렴의 경우 이와 유사한 장벽이 폐조직에는 없어 항생제가 폐조직으로 바로 축적되기 때문에 뇌수막염 기준으로 만들어진 시험관 내 약제감수성 결과를 실제 폐렴에 적용하여 치료결과를 예측하기는 어려운 것이 사실이다. NCCLS의 기준을 적용한 연구에서 페니실린 감수성균과 페니실린 내성균의 사망률은 차이가 없었으며, 폐렴의 중증도와도 관련성이 없는 것으로 알려졌다.^{9,12-15} 다만, 페니실린 내성균 환자의 입원기간은 다소 연장되는 경향이 있었고 폐렴의 화농성 합병증(농흉)은 페니실린 내성균에서 더 흔하며, HIV 감염자들은 적절한 항균제를 사용함에도 불구하고 고도 내성균에 의한 사망률이 더 높은 것으로 알려졌다.¹⁶ 그러나 MIC \geq 4 mg/L 이상의 페니실린 내성균이거나 MIC \geq 2.0 mg/L 이상의 세포탁심 내성균인 경우 사망률은 증가하는 것으로 보고되었다.¹⁷

NCCLS 기준에 의한 페니실린 내성 여부가 지역사회폐렴의 임상경과 및 사망률에 영향을 미치지 못하자, 현재의 MIC가 폐렴치료의 기준이 되기에 너무 낮다는 주장이 제기되어 미국 질병통제예방센터 (Centers for Disease Control and Prevention)는 약제내성 폐렴사슬알균에 대한 치료연구팀을 조직하여 항생제에 대한 내성과 임상경과에 대한 연구를 진행하였다. 연구결과 MIC 0.12~1.0 mg/L인 중등도 내성의 폐렴사슬알균은 경험적으로 치료하여도 실패하지 않는다고 결론을 내리고, MIC \geq 4.0

mg/L을 임상적으로 유효한 고도 내성의 기준으로 새로이 제시하게 된다.¹⁷ 실제 NCCLS 기준에 따라 지역사회폐렴을 대상으로 한 국내의 연구에서 페니실린 내성 폐렴사슬알균이라 하더라도 cefotaxime, ceftriaxone, imipenem, vancomycin에 대한 감수성은 83~100%로, 현재 사용하고 있는 MIC 기준이 페니실린과 세팔로스포린 사이에 일치하지 않는다는 것을 알 수 있다.^{8,9} 즉, MIC \geq 4.0 mg/L의 내성균이 아니라면 세팔로스포린을 비롯한 경험적 치료로 호전될 수 있을 것이다. 실제 폐렴에 대한 치료경과와 실험실에서 이루어지는 약제감수성 결과가 일치하지 않는 문제점이 있어, 2008년 비중추신경계감염에 대한 페니실린 내성을 정의하는 MIC기준을 2.0 mg/L이상에서 8 mg/L 이상으로 조정하였다. 그 결과 전 세계 폐렴사슬알균의 페니실린 내성은 5% 미만으로 바뀌게 되었다.

페니실린에 대한 내성률이 높은 지역이라 하더라도 검체의 종류나 감염 부위에 따라 내성도가 차이 나는데, 혈액이나 뇌척수액에서 분리된 경우 내성균의 비율이 낮으나 호흡기 검체는 내성균 비율이 매우 높다.^{14,18} 호흡기 검체 중에도 객담보다는 상기도에서 얻은 검체가 훨씬 내성균 비율이 높는데, 호흡기 검체에서 분리되는 페니실린 내성균은 비록 병원균이 아닌 집락균이라 할지라도 다른 사람에게 전파할 수 있는 병원소가 될 수 있다.

마크로라이드에 대한 내성균 증가는 임상적으로 매우 중요한데, 새로운 마크로라이드계 항생제는 폐렴사슬알균과 *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* 등의 비정형균에 대한 항균력이 우수하여 미국감염학회나 미국흉부학회에서 지역사회폐렴의 1차 치료제로 권장

되고 있다. 폐렴사슬알균의 마크로라이드 내성은 1990년대 후반부터 급속하게 증가하였는데, 아시아지역에서 진행된 다국가 공동연구 (Asian network for Surveillance of Resistant Pathogens, ANSORP)에서 우리나라의 마크로라이드 내성은 80.6% 이었으며, 중국, 대만, 홍콩 등의 내성률은 70~80% 내외로 보고되었다.¹⁹ 우리나라를 비롯한 아시아 지역의 마크로라이드 내성은 MIC가 64-128 mg/L 이상인 고도 내성으로 마크로라이드 항생제의 용량을 올려 복용하여도 도달할 수 없는 수준인데,¹⁹ 이는 지역사회폐렴에 마크로라이드를 단독으로 사용할 경우 치료실패로 이어질 가능성이 높다는 임상적 의미를 포함하고 있다. 즉, 우리나라에서 지역사회폐렴에 마크로라이드 항생제를 사용할 경우에는 반드시 항생제 감수성 결과를 참고하여야 할 것이며, 우리나라의 경우 지역사회폐렴의 경험적 치료로 항생제감수성 결과가 나올 때까지 마크로라이드 항생제는 사용하지 않는 것이 현실적일 것이다.

5. 약제내성 폐렴사슬알균 연구에 대한 문제점

지금까지 보고된 국내의 약제내성폐렴에 대한 연구는 다음에 언급하는 몇 가지 문제점을 가지고 있다. 첫째, 기존의 연구는 폐렴으로 입원한 환자뿐만 아니라 다른 질환의 원인균으로 확인된 폐렴사슬알균이 모두 포함되어 있으며, 질환의 원인이 아닌 보균 균주까지 포함된 경우가 많아 이 결과를 지역사회폐렴 환자의 항생제 선택에 바로 적용하기는 곤란하다. 둘째, 폐렴사슬알균에 의한 지역사회폐렴에서 약제내성률과 임상경과를 비교한 연구가 필요한데, 국내에서 이루어진 지역사회폐렴에 대한 몇몇 연구는 모두 입원환자를 대상으로 한 것으로

중증이거나 기저질환이 있는 환자들이 포함된 경우이다. 따라서 1차 및 2차 의료기관에서 치료받고 있는 비교적 경증 환자의 원인균과 이들 균주의 약제내성률에 대한 자료를 확보한다면 우리나라 지역사회폐렴 치료에 적합한 1차 항균제를 선택하는 데 도움이 될 것이다. 셋째, 국내 대부분 병원에서 페니실린내성은 oxacillin 1 g 디스크 확산법을 이용하여 검사하고 있는데, 이 방법은 디스크 주위의 성장억제지름이 19 mm 이하이면 내성으로 규정하기 때문에 중등도 내성과 고도 내성을 구분할 수 없는 단점이 있다. 즉 oxacillin 디스크 확산법으로 페니실린 내성을 판명하는 것은 MIC농도를 구할 수 없기 때문에 임상적 의미가 크지 않다는 것이다. 이는 페니실린에 대한 고도 내성이 아닌 경우 기존의 β -락탐계 항균제를 사용할 경우 잘 치료된다는 점으로도 알 수 있다.

결 론

항생제 내성 균주는 증가하는데 새로운 항생제개발은 어려운 상황이다. 사회의 고령화와 이들 고령 인구의 의료기관 이용이 급격하게 증가하면서 감염성 질환도 증가하고 있다. 과거 폐렴을 지역사회폐렴과 병원폐렴 (hospital-acquired pneumonia)으로 구분하던 것과 달리 지금은 병원폐렴이 병원관련폐렴 (health-care associated pneumonia, HCAP)이라는 개념으로 확대 되었는데, 이러한 변화의 기저에는 약제내성균의 확대가 큰 부분을 차지하고 있다. 따라서 성인도 예방접종을 통하여 감염성질환의 발생을 예방하고 적절한 항생제 사용으로 내성균 출현을 최소화해야 하며, 특히 병원 내 감염관리에 관심을 가져 내성균의 전파를 막는

것이 매우 중요하다.

참고 문헌

1. Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistant to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis 1995;20: 826-35.
2. Song JH, Chung DR, Peck KR, Yang JW, Pai CH. Clinical characteristics of penicillin-resistance *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) [abstract]. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1995 Sep 17-20; San Francisco, USA. 1995. p. 40.
3. Chong Y, Lee K, Kwon OH, Henrichsen J. Capsular types and antimicrobials resistance *Streptococcus pneumoniae* isolated in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:528-31.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Fifth informational supplement, M100-55. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1994.
5. Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutation in parC and gyrA. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2760-4.
6. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin Infect Dis 1999;28:1206-11.
7. Jung SI, Kim NY, Son JS, Ki HK, Ko KS, Suh JY, et al. Changing trends in antimicrobial resistance among invasive pneumococcal pathogens in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistance Pathogen (ANSORP) study. Infect Chemother 2004;36:1-10. Korean.
8. Woo JH, Kang JM, Kim YS, Shin WS, Ryu JH, Choi JH, et al. A prospective multicenter study of community-acquired pneumonia in adults with emphasis on bacterial etiology. Korean J Infect Dis 2001;33:1-7. Korean.
9. Hong JH, Lee HS, Jung SH, Kim GW, Eom KS, Lee JM, et al. Prevalence and clinical outcome of penicillin-resistant pneumococcal pneumonia. Tuberc Respir Dis 2003;54:295-303. Korean.
10. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999;341:233-9.
11. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2101-7.
12. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333: 474-80.
13. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group-Pseudomonas. JAMA 1996;275:194-8.
14. Cheong HJ, Hwang BY, Park CW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, et al. Clinical and genetic characteristics of infection by penicillin-

- resistant *Streptococcus pneumoniae* from community and hospital. Korean J Infect Dis 2001;33:112-22. Korean.
15. Hwangbo B, Yoon HI, Lee SM, Choi SH, Yoo CG, Lee CT, et al. Clinical characteristics of pneumococcal bacteremia in adults: The effect of penicillin resistance on the mortality of patients with pneumococcal bacteremia. Tuberc Respir Dis 1999;47:184-94. Korean.
 16. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clin Infect Dis 1999;29:321-7.
 17. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health 2000;90:223-9.
 18. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. Chest 2000;117:530-41.
 19. Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). J Antimicrob Chemother 2004;53:457-63.