

건강에 영향을 주는 주변환경의 미생물 오염 실태 및 항생제 내성

이도경¹ · 박재은¹ · 김경태² · 장대호³ · 송영천¹ · 하남주^{1*}

¹삼육대학교 약학과, ²삼육대학교 화학과, ³고려대학교 생명과학대학

Bacterial Contamination and Antimicrobial Resistance of the Surrounding Environment Influencing Health

Do Kyung Lee¹, Jae Eun Park¹, Kyung Tae Kim², Dai Ho Jang³,
Young Cheon Song¹, and Nam Joo Ha^{1*}

¹College of Pharmacy, ²Department of Chemistry, Sahmyook University, Seoul 139-742, Republic of Korea

³School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 136-713, Republic of Korea

(Received March 28, 2014 / Accepted April 21, 2014)

Community-acquired antimicrobial resistant bacteria are an emerging problem world-wide. In Korea, resistant bacteria are more prevalent than in other industrialized countries. The aim of this study was to investigate the isolation frequency of methicillin-resistant staphylococci (MRS), *Pseudomonas*, and Enterobacteriaceae from surrounding environment (home, colleges, public transportation system and possessions) in Seoul, and to examine the level of drug resistance to 13 antimicrobial agents, which are in wide spread clinical use in Korea, as well as new agent, tigecycline in Enterobacteriaceae isolates. Of total 239 samples, 18 (7.5%) MRS, 10 (4.2%) *Pseudomonas*, and 30 (12.6%) Enterobacteriaceae were isolated. A total of 5 (2.1%) methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) were detected in home (2 samples), colleges (1 sample), and et cetera (2 sample). A total of 5 (2.1%) *Escherichia coli* were detected in in home (1 samples), public transportations (3 sample), and et cetera (1 sample). Resistance to cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, β -lactams, tetracyclines, and aminoglycosides was found in 71.9%, 71.9%, 68.8%, 68.8%, 50.0%, and 25.0% of 32 Enterobacteriaceae isolates, respectively. Also, resistance rate to trimethoprim/sulfamethoxazole of the isolates was a 43.8%. Moreover, 59.4% of the isolates were resistant to new agent, tigecycline and resistance to all agents tested was observed in 3 isolates. Five *E. coli* isolates were resistant to most of the agents tested, but some of them were susceptible to ciprofloxacin and gentamicin. This study can serve as a data point for future comparisons of possible changes in antibiotic resistance levels in surrounding environment. And multilateral strategies for preventing the incidence and spread of antibiotic resistance are needed.

Keywords: *Pseudomonas*, antimicrobial resistance, Enterobacteriaceae, methicillin-resistant staphylococci

항생제(antibiotics)의 개발은 현대 의학이 이룩한 가장 위대한 업적 중의 하나로 대부분의 감염질환과 질병치료를 위해서는 항생제와 같은 화학치료제에 의존할 수밖에 없다. 그러나 항생제의 사용은 세균들이 다양한 경로를 통해 항생제와 접하게 되는 기회가 많아지게 되면서 항생제 내성균의 출현이라는 필연적인 결과를 가져왔다(Dixon, 2000; Heinemann *et al.*, 2000; Yoo *et al.*, 2010). 항생제 내성으로 인한 문제는 내성균의 증가와 함께 각종 감염질환의 치료 효과를 약화시키고 의료비용을 상승시키며 효과적인 약제 선택을 어렵게 함으로써 치명적인 문제들을 야기시킨다. 특히 질병의 빈도가 높은 세균의 항생제 내성은 국내뿐만 아니라 전 세계에서 의학적으로나 사회적으로 심각한 문

제가 되고 있다(Price *et al.*, 1999; McGowan, 2001; Song, 2009; Paul *et al.*, 2010; Spellberg *et al.*, 2011). 또한 항생제 내성은 World Health Organization (WHO)에서 세계 공공 보건의 심각한 위협으로 규정할 정도로 선진국이나 후진국 모두의 공통된 문제이기도 하나, 한국을 포함한 아시아 국가들이 주요 세균의 내성률이 서구 국가들에 비하여 전반적으로 높은 양상을 보이고 있는 실정이다(Song, 2009; Kang and Song, 2013).

그람양성균 중 임상적으로 중요한 세균인 포도상구균(staphylococci)과 그람음성균 중 가장 흔하게 감염을 유발하는 대장균(*Escherichia coli*)과 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)같은 대장균(Enterobacteriaceae)에서 여러 항생제에 내성을 갖는 다제 내성(multidrug-resistant) 균주의 출현 빈도가 점점 증가하고 있으며, 특히 *Pseudomonas*에서는 감수성이 있는 약제를 선택하기 어려울 정도로 내성균이 많아졌다(Chong and Lee,

*For correspondence. E-mail: hanj@syu.ac.kr; Tel.: +82-2-3399-1607; Fax: +82-2-3399-1617

2000; Suárez et al., 2009; Kang, 2013). 또한 fluoroquinolones, sulphonamides, tetracyclines과 macrolides를 포함하는 많은 항생제들이 토양(soils), 강(river), 퇴적물(sediments), 지표수(surface water), 지하수(ground water)와 폐수(waste water) 등과 같은 환경에서 분해되지 않은 채 남아있어 지역사회에서 환경오염에 의한 내성균의 자연 발생을 초래하고 있으며, 전 세계가 1일 생활권인 현대사회에서 이들 내성균은 다양한 경로를 통해 빠르게 전파될 수 있다(Martinez, 2009; Wellington et al., 2013).

따라서 본 연구에서는 사람들의 왕래가 많은 지역에서 주변 환경의 주요 세균의 오염 실태와 항생제 감수성 조사 분석을 통하여 위생학적 기초 자료를 제공하고자 서울지역의 다양한 주변 환경으로부터 시료를 수집하고 메티실린 내성 포도상구균(methicillin-resistant staphylococci, MRS), *Pseudomonas*, 그리고 대장균군(Enterobacteriaceae)을 대상으로 위생미생물 검사를 실시하였다. 그 결과 검출률이 가장 높은 대장균군(Enterobacteriaceae)을 대상으로 신허생제를 포함한 13종의 항생제에 대한 감수성 시험을 통하여 이들의 내성 정도를 파악하여 보았다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에서는 2013년 5월부터 7월까지 사람들의 왕래가 빈번한 서울지역의 주변 환경(가정집, 대학교, 대중교통, 소지품 등 불특정 부위)으로부터 e-Swab (buffered peptone water solution 10 ml, 3M, USA)을 이용하여 10 cm²의 면적에서 시료를 채취하였다. 검사 대상이 된 시료는 모두 239건으로, 가정집에서 41건, 대학교에서 73건, 대중교통에서 56건, 소지품 13건, 그리고 기타(공원, 놀이터, 스포츠센터, 음식점, 백화점, 카페, 공중화장실, 공중목욕탕 등) 56건의 시료가 수집되었다(Table 1).

세균의 분리 및 확인

시료내 MRS, *Pseudomonas*, 및 대장균군(Enterobacteriaceae)의 분리를 위해 식품공전의 일반시험법 중 미생물 시험법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 먼저 검액 1 ml를 무균적으로 채취하고 단계 희석하여 각각의 선택 분배 배지에 도말 접종하였다. MRS와 MRSA의 분리 및 확인을 위해 Egg Yolk-Tellurite Emulsion (50 ml/L)을 첨가한 Baird-Parker Agar base (Difco, USA)에 oxacillin (Sigma, USA)을 4 µg/ml의 농도로 첨가하여 사용하였다. *Pseudomonas*의 분리 및 확인은 *Pseudomonas* isolation agar (Difco, USA)를 사용하였으며, 대장균군(Enterobacteriaceae)과 대장균(*E. coli*)의 분리 및 확인은 Eosin-Methylene Blue agar (Difco)를 사용하였다. 35±1°C에서 18-24시간 배양한 후 생성된 집락(colony)은 크기, 색, 형태, 등을 통해 전형적인 집락을 선별하고 그람염색을 통해 확인하였다. 각각의 시료에서 선별된 대장균군(Enterobacteriaceae)은 순수배양 후 항생제 감수성 시험에 이용하였다.

항생제 감수성 시험

항생제 감수성 시험은 Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI) guidelines에 따라 액체 배지 희석법(microdilution broth method)으로 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 측정하였다(CLSI, 2012). 본 실험에서 사용된 항생제는 ceftazidime (GlaxoSmithKline, UK), cefepime (Boryung, Korea), ciprofloxacin (Ildong, Korea), levofloxacin (Hanall, Korea), lomefloxacin (Hanlim, Korea), imipenem (Merck Sharp and Dohme, USA), meropenem (Yuhan, Korea), ampicillin (Sigma, USA), amoxicillin/clavulanic acid (Ilsung, Korea), gentamicin (Sigma), tetracycline (Sigma), tigecycline (Wyeth, USA), 그리고 trimethoprim/sulfamethoxazole (Dongwha, Korea)로 총 13가지 항생제를 사용하였다. 순수 분리된 대장균군(Enterobacteriaceae)을 Mueller Hinton broth (Difco)에서 진탕배양한 후 균액의 농도를 McFarland No. 0.5로 조정하고 각각의 항생제가 농도별로 첨가된 Mueller Hinton broth에 접종하여 35±1°C에서 18-24시간 배양하였으며, 표준균주로 *E. coli* (ATCC 25922)를 사용하였다. 균이 증식하지 않은 배지의 항생제 최소 농도를 측정하고 CLSI guideline에 따라 감수성과 내성을 판정하였다.

결과

미생물 오염도

서울지역의 주변 생활 환경(가정집, 대학교, 대중교통, 소지품 등 불특정 부위)에서 미생물 오염도를 조사한 결과, 전체 시료 중 18건(7.5%)에서 MRS가 검출되었으며, *Pseudomonas*와 대장균군(Enterobacteriaceae)은 각각 10건(4.2%)과 32건(13.4%)으로 대장균군(Enterobacteriaceae)의 검출률이 높았다. MRS가 검출된 시료는 가정집에서 4건(9.8%), 대학교에서 3건(4.1%), 대중교통에서 2건(3.6%), 기타(공원 의자, 놀이터 의자, 미끄럼틀 바닥과 운동기구, 빌딩 문손잡이, 음식점 테이블, 정수기 본체 상단과 냉장 손잡이, 분수대 바닥)에서 9건(16.1%)으로 나타났으며, 반면에 소지품에서는 MRS가 전혀 검출되지 않았다. *Pseudomonas*의 경우는 가정집에서 2건(4.9%), 대학교에서 2건(2.7%), 대중교통에서 3건(5.4%), 기타(놀이터 미끄럼틀 바닥, 빌딩 문손잡이, 음식점 정수기 본체 상단)에서 3건(5.4%)이 검출되었으며 소지품에서는 검출되지 않았다. 대장균군(Enterobacteriaceae)은 가정집에서 9건(22.0%), 대학교에서 7건(9.6%), 대중교통에서 6건(10.7%), 기타(놀이터 의자, 미끄럼틀 바닥과 운동기구, 빌딩 문손잡이, 공중화장실 손잡이와 세면대, 음식점 정수기 본체 상단과 냉장 손잡이, 분수대 바닥, 자판기 버튼)에서 10건(17.9%)으로 가정집에서의 검출률이 다소 높았으며, 소지품에서는 검출되지 않았다. 게다가 MRS, *Pseudomonas*와 대장균군(Enterobacteriaceae)이 모두 검출된 시료는 총 7건(2.9%)으로, 가정집에서 1건(2.4%), 대학교에서 2건(2.7%), 대중교통에서 1건(1.8%), 기타(놀이터 미끄럼틀 바닥, 빌딩 문손잡이, 음식점 정수기 본체 상단)에서 3건(5.4%)으로 나타났다(Table 1). 또한 가정집에서 2건(4.9%), 대학교에서 1건(1.4%), 그리고 기타(공원 의자와 빌딩 문손잡이)에서 2건(3.6%), 총 5건(2.1%)의 시료에서 메티실린 내성 황색 포도상구균(MRSA)이 검출되었으며, 대장균(*E. coli*)은 가정에서 1건(2.4%), 대중교통에서 3건(5.4%), 그리고 기타(음식점 정수

Table 1. Assessment of bacterial contamination of surrounding environment in Seoul

Bacterial contamination	Home (n=41)	Colleges (n=73)	PTS ^a (n=56)	Possessions (n=13)	Et cetera (n=56)	Total (n=239)
MRS ^b	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.1)
<i>Pseudomonas</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterobacteriaceae	6 (14.6)	4 (5.5)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (5.4)	16 (6.7)
MRS, <i>Pseudomonas</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
MRS, Enterobacteriaceae	1 (2.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	6 (2.5)
<i>Pseudomonas</i> , Enterobacteriaceae	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
MRS, <i>Pseudomonas</i> , Enterobacteriaceae	1 (2.4)	2 (2.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (5.4)	7 (2.9)

Results are no. of isolates (%)

^a PTS, Public transportation system^b MRS, Methicillin-resistant *Staphylococci***Table 2.** Distribution of MRSA and *E. coli* isolates

Samples	No. of MRSA ^a isolates (%)	No. of <i>E. coli</i> isolates (%)
Home (n=41)	2 (4.9)	1 (2.4)
Colleges (n=73)	1 (1.4)	0 (0.0)
Public transportation system (n=56)	0 (0.0)	3 (5.4)
Possessions (n=13)	0 (0.0)	0 (0.0)
Et cetera (n=56)	2 (3.6)	1 (1.8)
Total (n=239)	5 (2.1)	5 (2.1)

^a MRSA, Methicillin-resistant *S. aureus***Table 3.** Comparison of microbiological quality for contaminated samples

Contaminated samples	Distribution of bacterial count (CFU ^a /cm ²)				
	10 ¹ ~<10 ²	10 ² ~<10 ³	10 ³ ~<10 ⁴	10 ⁴ ~<10 ⁵	>10 ⁵
Home (%)					
MRS ^b (n=4)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
<i>Pseudomonas</i> (n=2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterobacteriaceae (n=9)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	4 (44.5)
Colleges (%)					
MRS (n=3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
<i>Pseudomonas</i> (n=2)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterobacteriaceae (n=7)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.2)
Public transportation system (%)					
MRS (n=2)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Pseudomonas</i> (n=3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Enterobacteriaceae (n=6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)
Et cetera (%)					
MRS (n=9)	1 (11.1)	6 (66.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
<i>Pseudomonas</i> (n=3)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterobacteriaceae (n=10)	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Results are no. of isolates (%)

^a CFU, Colony-forming unit^b MRS, Methicillin-resistant *Staphylococci*

기 본체 상단)에서 1건(1.8%), 총 5건(2.1%)의 시료에서 검출되었다(Table 2).

MRS가 검출된 시료 중 10⁵ CFU/cm²을 초과하는 경우는 가정집에서 2건, 대학에서 1건, 총 3건으로 나타났으며, *Pseudomonas*

가 검출된 시료 중 10⁵ CFU/cm²을 초과하는 경우는 대중교통에서 1건, 그리고 대장균군(Enterobacteriaceae)이 검출된 시료 중 10⁵ CFU/cm²을 초과하는 경우는 가정집에서 4건, 대학에서 1건, 대중교통에서 3건, 총 8건으로 나타났다(Table 3).

Table 4. Antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae isolated from surrounding environment

Class and antimicrobial agents	MIC ^a (µg/ml)			No. of resistant strains (%)				
	Range	50%	90%	Home (n=9)	Colleges (n=7)	PTS ^b (n=6)	Et cetera (n=10)	Total (n=32)
Cephalosporins								
Ceftazidime	0.5 - 64	>64	>64	3 (33.3)	5 (71.4)	5 (83.3)	6 (60.0)	19 (59.4)
Cefepime	0.5 - 64	>64	>64	5 (55.6)	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (90.0)	23 (71.9)
Fluoroquinolones								
Ciprofloxacin	0.12 - 16	≤0.12	>16	2 (22.2)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (20.0)	6 (18.8)
Levofloxacin	0.015 - 16	>16	>16	5 (55.6)	4 (57.1)	6 (100)	8 (80.0)	23 (71.9)
Lomefloxacin	0.015 - 16	>16	>16	5 (55.6)	4 (57.1)	6 (100)	8 (80.0)	23 (71.9)
Carbapenems								
Imipenem	0.5 - 64	>64	>64	5 (55.6)	3 (42.9)	6 (100)	8 (80.0)	22 (68.8)
Meropenem	0.5 - 64	>64	>64	3 (33.3)	4 (57.1)	5 (83.3)	5 (50.0)	17 (53.1)
β-Lactams								
Ampicillin	1 - 128	128	>128	4 (44.4)	4 (57.1)	5 (83.3)	6 (60.0)	19 (59.4)
AMC ^c	1 - 128	>128	>128	4 (44.4)	5 (71.4)	5 (83.3)	8 (80.0)	22 (68.8)
Aminoglycosides								
Gentamicin	0.5 - 64	≤0.5	>128	1 (11.1)	1 (14.3)	4 (66.7)	2 (20.0)	8 (25.0)
Tetracyclines								
Tetracycline	1 - 128	8	>128	3 (33.3)	3 (42.9)	5 (83.3)	5 (50.0)	16 (50.0)
Glycylcyclines								
Tigecycline	0.25 - 32	>128	>128	3 (33.3)	3 (42.9)	5 (83.3)	8 (80.0)	19 (59.4)
SXT ^d	0.5 - 64	32	>64	3 (33.3)	3 (42.9)	4 (66.7)	4 (40.0)	14 (43.8)

^a MIC, Minimum inhibitory concentration^b PTS, Public transportation system^c AMC, Amoxicillin/clavulanic acid^d SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole**Table 5.** Minimum inhibitory concentrations of test antibiotics against *E. coli* isolates

Antimicrobial agents	Minimum inhibitory concentrations (µg/ml)					
	ATCC25922 ^a	HOME ^b	PTS1 ^c	PTS2	PTS3	ETC ^d
Ceftazidime	0.5	>64	>64	>64	>64	>64
Cefepime	0.5	>64	>64	>64	>64	>64
Ciprofloxacin	0.016	≤0.12	≤0.12	≤0.12	>16	≤0.12
Levofloxacin	0.016	>16	>16	>16	>16	>16
Lomefloxacin	0.06	>16	>16	>16	>16	>16
Imipenem	0.25	>64	>64	>64	>64	>64
Meropenem	0.06	>64	>64	>64	>64	>64
Ampicillin	8	128	128	128	128	>128
AMC ^e	8	>128	>128	>128	>128	>128
Gentamicin	1	<0.5	>64	>64	<0.5	>64
Tetracycline	8	>128	>128	>128	>128	>128
Tigecycline	0.5	>32	>32	>32	>32	>32
SXT ^f	≤0.5	64	>64	>64	32	32

^a ATCC25922, *E. coli* ATCC25922 (reference strain),^b HOME, *E. coli* isolated from home.^c PTS1, PTS2, and PTS3: *E. coli* isolated from public transportation system^d ETC, *E. coli* isolated from etc cetera^e AMC, Amoxicillin/clavulanic acid^f SXT, Trimethoprim/sulfamethoxazole

대장균군의 항생제 내성 양상

분리된 대장균군(Enterobacteriaceae) 32균주에 대한 항생제 감수성 시험 결과는 Table 4와 같았다. Cephalosporin 계열 항생제에 대한 내성률은 ceftazidime에서 19균주(59.4%), cefepime에서 23균주(71.9%)로 나타났으며 분리균주의 50%를 억제하는 항생제 최소농도(MIC₅₀)와 90%를 억제하는 항생제 최소농도(MIC₉₀)는 모두 >64 µg/ml로 나타났다. Fluoroquinolone 계열 항생제에 대한 내성률은 ciprofloxacin에서 6균주(18.8%), levofloxacin과 lomefloxacin에서 23균주(71.9%)로 나타났으며 ciprofloxacin의 MIC₅₀은 ≤0.12 µg/ml이지만 levofloxacin과 lomefloxacin의 MIC₅₀은 >16 µg/ml이었고, MIC₉₀은 모두 >16 µg/ml로 나타났다. Carbapenem 계열 항생제에 대한 내성률은 imipenem에서 22균주(68.8%), meropenem에서 17균주(53.1%)로 나타났으며 MIC₅₀과 MIC₉₀ 모두 >64 µg/ml로 나타났다. β-Lactam 계열 항생제에 대한 내성률은 ampicillin에서 19균주(59.4%), amoxicillin/clavulanic acid에서 22균주(68.8%)로 나타났으며 ampicillin의 MIC₅₀과 MIC₉₀은 각각 128 µg/ml과 >128 µg/ml이었고 amoxicillin/clavulanic acid의 MIC₅₀과 MIC₉₀은 >128 µg/ml로 나타났다. Aminoglycoside 계열 항생제인 gentamicin에 대한 내성률은 8균주(25.0%)로 MIC₅₀과 MIC₉₀은 각각 ≤0.5 µg/ml과 >128 µg/ml로 나타났으며, Tetracyclin 계열 항생제인 tetracycline에 대한 내성률은 16균주(50.0%)로 MIC₅₀과 MIC₉₀은 각각 8 µg/ml과 >128 µg/ml로 나타났다. 신 항생제인 tigecycline에 대한 내성률은 19균주(59.4%)로 MIC₅₀과 MIC₉₀은 >128 µg/ml로 나타났으며 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 내성률은 14균주(43.8%)로 MIC₅₀과 MIC₉₀은 각각 32 µg/ml과 >64 µg/ml로 나타났다. 심지어 시험한 모든 항생제에 내성을 나타내는 균주도 3건(가정집 1건, 대학교 1건, 기타(분수대 바닥) 1건)이 검출되었다. 또한 분리된 총 5균주의 대장균(*E. coli*)은 시험한 대부분의 항생제에 내성을 보이는 다제 내성이었으며 일부 항생제(ciprofloxacin, gentamicin)에는 감수성을 보이는 균주도 있었다(Table 5).

고찰

Staphylococci는 폐렴, 균혈증, 심내막염, 수술 창상 감염 등 지역사회와 병원에서 발생하는 감염증의 중요한 원인균으로써, 항생제 내성은 페니실린 내성, 메티실린 내성 및 반코마이신 내성으로 대별할 수 있다. 이 중 임상적으로 가장 중요한 문제는 MRSA로, MRSA 감염증은 감수성 균주 감염에 비하여 이환율과 사망률을 증가시킨다(Song, 2009). MRSA는 1970년대 말부터 영국과 호주 등지에서 새로운 유행 균주가 등장한 이후 전 세계적으로 빈도가 급격히 증가하였다. 다양한 국내 연구 보고들에서 MRSA는 황색포도상구균 중 70-80%의 빈도로 나타나고 있으며 세계에서 가장 높은 비율을 보이고 있다(Chong and Lee, 2000). 또한 지역사회에서 자연 발생한 MRSA (community associated MRSA, CA-MRSA)가 전 세계적으로 출현하고 있으며, 특히 미국의 경우에 CA-MRSA는 지역사회에서 발생한 피부연조직 감염 원인균의 75-77%를 차지한다(Fridkin, 2005). 우

리나라의 경우는 국내 지역사회에서 발생한 황색포도상구균 감염의 20%가 CA-MRSA에 의한 것이며, 전체 MRSA의 5.9%를 차지하고, CA-MRSA 균주의 47%가 다제 내성을 나타내었다(Kim *et al.*, 2007). 게다가 CA-MRSA가 역으로 병원으로 전파되어 병원 감염을 일으키는 사례들이 늘어나 병원 내에서의 MRSA 감염증의 빈도를 높이는 데 기여하고 있다(Song, 2009). 본 연구에서는 서울지역 생활 환경의 MRS 오염도를 조사한 결과, 전체 시료 중 7.5%에서 MRS가 검출되었으며, 가정집에서 9.8%, 대학교에서 4.1%, 대중교통에서 3.6%, 기타에서 16.1%의 비율로 분리되었다. 또한 전체 시료 중 2.1%에서 MRSA가 검출되었으며, 가정집에서 4.9%, 대학교에서 1.4%, 그리고 기타에서 3.6%의 비율로 분리되었다. 검출률이 높았던 대장균군(Enterobacteriaceae)의 경우 전체 시료 중 12.6%에서 검출되었으며, 가정집에서 22.0%, 대학교에서 9.6%, 대중교통에서 10.7%, 기타에서 17.9%의 비율로 분리되었고, MRS, *Pseudomonas*와 대장균군(Enterobacteriaceae)이 모두 검출된 시료도 총 7건(2.9%)으로 나타났다.

최근 대장균군(Enterobacteriaceae)에서 가장 문제가 되고 있는 항생제 내성은 광범위 cephalosporin 계열 항생제에 내성을 나타내는 것이며, 중요한 기전은 extended-spectrum β-lactamase (ESBL)의 생성이다(Rodríguez-Baño and Pascual, 2008). 최근 발표된 국내 자료에 따르면 폐렴균의 ceftazidime 내성률은 25-35%에 이르고 있고, quinolone 내성률 역시 30%에 이르렀다(Lee *et al.*, 2006). 또한 국내에서 대장균(*E. coli*)의 ciprofloxacin 내성 빈도 역시 20-30% 수준으로 증가하고 있다(Lee *et al.*, 2008). 본 연구에서 분리된 대장균군(Enterobacteriaceae)의 ceftazidime 내성률은 59.4%로 다소 높았으며 같은 계열의 cefepime에는 71.9%가 내성을 나타냈다. 또한 ciprofloxacin에 대한 내성률은 18.8%로 나타났으나 같은 계열의 항생제인 levofloxacin과 lomefloxacin에는 71.9%가 내성을 나타냈다. 이들 내성균에는 imipenem, meropenem 같은 carbapenem 계열이 가장 효과적인 치료 항생제이다(RodríguezBaño and Pascual, 2008; Song, 2009; Kang, 2011). Carbapenem에 내성이 발생하는 경우 안전하고 효과적으로 치료할 수 있는 항생제가 실제적으로 없는 상황이므로 carbapenem 내성균 발생을 억제하는 것이 필요하며 carbapenem의 오남용을 막는 것이 매우 중요하다. 하지만 최근 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)가 출현하여 증가하고 있으며, 이는 전 세계적인 문제가 되고 있다(Kang, 2011, 2013; van Duin *et al.*, 2013). 본 연구에서도 대장균군(Enterobacteriaceae)의 imipenem과 meropenem에 대한 내성률이 각각 68.8%와 53.1%로 나타났으며, 또한 이들 대장균군(Enterobacteriaceae)은 ampicillin, amoxicillin/ clavulanic acid, gentamicin, tetracycline, trimethoprim/ sulfamethoxazole에 대해서도 각각 59.4%, 68.8%, 25.0%, 50.0%, 43.8%가 내성을 나타냈다. 최근 새롭게 개발된 항생제인 tigecycline은 이들 내성균주에 의한 감염의 치료에 사용 가능한 약제이다(Garau, 2008; Kang, 2011; Raji *et al.*, 2013). Tigecycline은 그람양성균, 그람 음성균 및 혐기성균에 대해 항균력이 있는 광범위 항생제이며, 특히 병원 내 감염에서 문제가 되고 있는 MRSA, vancomycin-

resistant enterococci (VRE)와 ESBL 생성 균주에도 항균력이 있어 단일 요법 만으로도 여러 가지 내성 균주들을 치료할 수 있다(Tasina et al., 2011). 하지만 본 연구에서 분리된 대장균군(Enterobacteriaceae)의 tigecycline 내성률은 59.4%에 이르렀으며 시험한 모든 항생제에 내성을 나타내는 균주도 검출되었다. 또한 검출된 대장균(*E. coli*)의 경우도 대부분의 시험 항생제에 내성을 보이는 다제 내성균주로 나타났다.

항생제 내성률을 감소시키기 위한 대책으로는 적절한 항생제의 사용, 철저한 병원 감염관리, 새로운 항생제의 개발 및 백신의 보급 등으로 나누어진다(Song, 2009). 항생제 내성균에 효과적인 새로운 항생제를 개발하는 것은 시급한 과제이지만 오랜 시간과 비용이 소요되며, 새롭게 개발된 항생제라 하더라도 다시 내성을 획득하는 문제로 인하여 많은 제약회사들이 개발을 포기하고 있다. 그 결과 현재까지 다제 내성균에 효과적인 새로운 항생제는 매우 드문 실정이며 특히 그람 음성 다제 내성균에 대한 새로운 항생제는 전무한 실정이다. 또한 항생제의 오남용은 항생제 내성 발생의 가장 중요한 위험인자로 항생제 사용량과 내성률의 상관관계가 밝혀져 있다(Song, 2009). 따라서 올바른 항생제의 사용으로 항생제의 오남용을 줄이고 항생제 내성균의 지속적인 감시와 전파 확산 방지에 의료인뿐만 아니라 개인, 의료기관, 보건관련 단체, 보건의료 정책부서 모두가 노력을 기울여야 할 것이다. 또한 항생제 내성은 의료현장에서뿐만 아니라 주변 생활 환경 모두의 포괄적인 문제로 향후 더욱 심화될 것으로 예상되며 이에 대한 다각적인 노력과 대책 마련이 필요할 것으로 사료된다.

적 요

지역사회 획득 항생제 내성 세균은 전 세계에서 새로운 문제로 대두되고 있다. 특히 한국에서 항생제 내성 세균의 발생빈도는 다른 선진국들보다 높다. 본 연구에서는 서울지역의 다양한 주변 환경(가정집, 대학교, 대중교통, 소지품 등)으로부터 methicillin-resistant staphylococci (MRS), *Pseudomonas*, 그리고 대장균군(Enterobacteriaceae)의 분리율을 조사하였으며, 검출된 대장균군(Enterobacteriaceae)을 대상으로 신 항생제를 포함한 한국의 임상에서 널리 쓰이는 13종의 항생제에 대한 내성 정도를 파악하였다. 총 239건의 시료에서 18건(7.5%)의 MRS, 10건(4.2%)의 *Pseudomonas*, 그리고 30건(12.6%)의 대장균군(Enterobacteriaceae)이 분리되었다. 또한 가정집에서 2건, 대학교에서 1건, 그리고 기타(공원 의자와 빌딩 문손잡이)에서 2건, 총 5건(2.1%)의 시료에서 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 검출되었으며, 대장균(*Escherichia coli*)은 가정에서 1건, 대중교통에서 3건, 그리고 기타(음식점 정수기 본체 상단)에서 1건, 총 5건(2.1%)의 시료에서 검출되었다. 분리된 대장균군(Enterobacteriaceae) 32균주에 대한 항생제 내성률은, cephalosporin 계열과 fluoroquinolone 계열에서 각각 71.9%, carbapenem 계열과 β -lactam 계열에서 각각 68.8%까지 나타났으며, tetracycline 계열과 aminoglycoside 계열에서는 각각 50.0%와 25.0%까지 내성을 나타냈다. 또한

trimethoprim/ sulfamethoxazole에 대한 내성률은 43.8%로 나타났다. 심지어 신 항생제인 tigecycline에 대한 내성률도 59.4%로 나타났으며, 시험한 모든 항생제에 내성을 나타내는 균주도 3건이나 검출되었다. 그리고 분리된 총 5균주의 대장균(*E. coli*)은 대부분의 시험 항생제에 내성을 나타냈으나, 일부는 ciprofloxacin과 gentamicin에 감수성을 보였다. 본 연구는 향후 주변환경의 항생제 내성 수준의 변화를 비교하기 위한 기초 자료를 제공하며, 이들 내성균의 발생과 확산 방지에 대한 다각적인 노력과 대책 마련이 필요함을 보여준다.

감사의 말

본 연구는 2013년도 삼육대학교 교내연구비로 수행되었으며 시료의 수집 및 분리에 도움을 준 박원영에 감사 드립니다.

References

- Chong, Y. and Lee, K. 2000. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. *J. Infect. Chemother.* **6**, 189–195.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2012. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard, 9th ed. CLSI document M07-A79, CLSI, Wayne, PA, USA.
- Dixon, B. 2000. Antibiotics as growth promoters: risks and alternatives. *ASM News* **66**, 264–265.
- Fridkin, S.K., Hageman, J.C., Morrison, M., Sanza, L.T., Como-Sabetti, K., Jemigan, J.A., Hariman, K., Harrison, L.H., Lynfield, R., Farley, M.M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1436–1444.
- Garau, J. 2008. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**, 198–202.
- Heinemann, J.A., Ankenbauer, R.G., and Amabile-Cuevas, C.F. 2000. Do antibiotics maintain antibiotic resistance? *Drug Discov. Today* **5**, 195–204.
- Kang, C.I. 2011. Therapeutic strategy for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *J. Kor. Med. Assoc.* **54**, 325–331.
- Kang, C.I. 2013. What's new in the management of bacterial infections in the era of multidrug-resistant bacteria? *J. Kor. Soc. Transplant.* **27**, 81–86.
- Kang, C.I. and Song, J.H. 2013. Antimicrobial resistance in Asia: current epidemiology and clinical implications. *Infect. Chemother.* **45**, 22–31.
- Kim, E.S., Song, J.S., Lee, H.J., Choe, P.G., Park, K.H., Cho, J.H., Park, W.B., Kim, S.H., Bang, J.H., Kim, D.M., and et al. 2007. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 1108–1114.
- Lee, K., Lim, C.H., Cho, J.H., Lee, W.G., Uh, Y., Kim, H.J., Yong, D., and Chong, Y. 2006. High prevalence of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and increase of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in Korea: a KONSAR program in 2004. *Yonsei Med. J.* **47**, 634–645.
- Lee, H.J., Yoon, H.B., Han, S.S., Cha, R., Oh, K.H., Joo, K.W., Park, S.W., Lim, C.S., and Oh, Y.K. 2008. Causative organisms and antibiotics

- sensitivity in community acquired acute otyelonephritis. *Kor. J. Nephrol.* **27**, 688–695.
- Martínez, J.L.** 2009. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.* **157**, 2893–2902.
- McGowan, Jr. J.E.** 2001. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* **7**, 286–292.
- Paul, M., Shani, V., Muchtar, E., Kariv, G., Robenshtok, E., and Leibovici, L.** 2010. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 4851–4863.
- Price, J., Ekleberry, A., and Grover, A.** 1999. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit. Care Med.* **27**, 2118–2124.
- Raji, M.A., Jamal, W., Ojemhen, O., and Rotimi, V.O.** 2013. Point-surveillance of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae isolates from patients in a Lagos Teaching Hospital, Nigeria. *J. Infect. Public Health* **6**, 431–437.
- Rodríguez-Baño, J. and Pascual, A.** 2008. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **6**, 671–683.
- Song, J.H.** 2009. Current status and futures strategies of antimicrobial resistance in Korea. *Kor. J. Med.* **77**, 143–151.
- Spellberg, B., Blaser, M., Guidos, R.J., Boucher, H.W., Bradley, J.S., Eisenstein, B.I., Gerding, D., Lynfield, R., Reller, L.B., Rex, J., and et al.** 2011. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin. Infect. Dis.* **52**, S397–S428.
- Suárez, C., Peña, C., Tubau, F., Gavalda, L., Manzur, A., Dominguez, M.A., Pujol, M., Gudiol, F., and Ariza, J.** 2009. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J. Infect.* **58**, 285–290.
- Tasina, E., Haidich, A.B., Kokkali, S., and Arvanitidou, M.** 2011. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **11**, 834–844.
- van Duin, D., Kaye K.S., Neuner, E.A., and Bonomo, R.A.** 2013. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **75**, 115–120.
- Wellington, E.M., Boxall, A.B., Cross, P., Feil, E.J., Gaze, W.H., Hawkey, P.M., Johnson-Rollings, A.S., Jones, D.L., Lee, N.M., Otten, W., and et al.** 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 155–165.
- Yoo, Y.A., Kim, M.S., Kim, K.S., Park, S.H., and Jung, S.K.** 2010. Antimicrobial resistance and implicated genes of *E. coli* isolated from commercial and cooked foods in Seoul. *J. Fd. Hyg. Safety* **25**, 220–225.