시험관내 역동모델을 이용한 *Klebsiella Pneumoniae*에 대한 Ceftriaxone과 Amikacin의 병용요법[†]

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소*

허동호*, 이동건, 최정현, 유진홍, 신완식

= Abstract =

Synergism Between Ceftriaxone and Amikacin Against a Intermediately Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strain Tested by an in Vitro Pharmacokinetic Model

Dong-Ho Huh*, Dong-Gun Lee, Jung-Hyun Choi,
Jin-Hong Yoo, and Wan-Shik Shin

Department of Internal Medicine, Clinical Research Institute*,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : A checkerboard titration method, E-test, or time-kill curve method usually tests synergism between two antibiotics. These methods have the limitation that the synergism is determined at the fixed concentration of the antibiotics. In this study, we investigated the possible synergism between ceftriaxone and amikacin against an isolate of *Klebsiella pneumoniae* with intermediate resistance to both antibiotics by an *in vitro* pharmacokinetic model.

Methods : Logarithmic-phase culture was exposed to the peak serum concentrations of ceftriaxone and amikacin alone or in combination. Then human elimination pharmacokinetics was simulated. Bactericidal activities were analyzed by viable counts and compared with the results of the E-test and the time-kill curve study.

Results : The results of E-test were discordant with those of time-kill curve method. Time-kill and pharmacokinetic studies revealed that antibiotic combinations were synergistic. In *in vitro* pharmacokinetic study, each antibiotic alone failed to reduce bacterial counts, but the significant decrease in bacterial counts and

[†]본 논문의 요지는 1999년 대한화학요법학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

교신저자 : 이동건

소 속 : 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

주 소 : 서울특별시 영등포구 여의도동 62, 성모병원 ☎ 150-713

전 화 : 02) 3779-1670, 1338 FAX : 02) 780-3132 E-mail : symonlee@hanmail.net

a marked delay up to 19.9 h in the combination assay were present.

Conclusion : There was a synergism between ceftriaxone and amikacin at dynamically declining antibiotic concentrations, resulting in a significant killing of an intermediate resistant *K. pneumoniae*. Infections by *K. pneumoniae* showing the low degree of synergism in E-test could possibly be treated by a combination of these drugs.

KEY WORDS : Synergistic effect · *K. pneumoniae* · Ceftriaxone · Amikacin · *In vitro* pharmacokinetic model.

서 론

*Klebsiella pneumoniae*는 협막이 있는 그람 음성 간균으로, 운동성은 없고 포자를 형성하지 않는다¹⁾. 이 세균은 폐렴, 수막염, 심내막염, 폐혈증 등을 일으키며, 병원 감염의 중요한 원인균이다²⁾. 이러한 감염증의 효과적인 치료법을 얻기 위하여 항균제에 대한 다양한 용법, 용량의 선택이 시도되고 있으며, 병용 요법에 관한 연구도 많이 이루어지고 있다³⁻¹⁶⁾. 이는 항균제의 병용 요법을 통해서 약제의 부가효과 및 상승효과를 얻을 수 있고, 살균력과 작용 범위를 넓힐 수 있으며, 약제의 과다 사용으로 인한 독성 증가를 감소시킬 수 있기 때문이다. 또한 내성균의 발생을 억제하기 위한 목적으로도 이용된다^{15,17)}. 병용 요법을 임상에 적용하기 이전에 우선적으로 실험실내 방법을 통한 약제 효과의 평가가 선행되어야 하는데 이러한 목적에 사용되는 전통적인 방법으로는 디스크 확산법, checkerboard 적정법, E-test 및 time-kill curve 분석 등이 있다^{4,17-19)}. 그러나 이들 방법은 고정된 항균제 농도에서 실험을 시행한다는 것과 균의 성장에 필요한 영양분을 계속해서 공급할 수 없다는 점, 그리고 균에 의해서 생성된 대사 산물을 제거할 수 없는 등의 단점 때문에 약제 상승효과를 평가하기에는 부적합한 방법으로 인식되고 있다¹⁵⁾.

따라서 본 실험에서는 인체의 약물 대사 조건을 재현할 수 있는 시험관내 역동 모델(*in vitro* pharmacokinetic model)을 이용하여 ceftriaxone과 amikacin에 대해 중등도 내성을 보이는 *K. pneumoniae*

에 임상 균주를 대상으로 두 약제 사이의 상승효과를 확인하고자 하였다. 또한 전통적으로 사용되는 E-test 및 time-kill curve method와의 비교를 통해서 분석 방법으로서의 가치 및 효율성을 평가하고자 하였다.

연구재료 및 방법

1. 균주 및 배지

실험에 이용된 균주는 임상에서 분리된 *K. pneumoniae* 6506으로 점액성의 성상이 없으며, ceftriaxone 및 amikacin 대한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration : MIC)는 각각 32 µg/ml로 두 항균제에 대해 중등도의 내성을 보이고 있다. MIC 측정은 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA)의 기준에 따라 cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB ; Ca²⁺, 25 µg/ml ; Mg²⁺, 12.5 µg/ml)를 이용한 액체배지 최소희석법을 이용하였다²⁰⁾. 접종 농도는 5×10⁵ CFU/ml 이었으며, 표준 균주로는 *E. coli* ATCC 25922 및 *P. aeruginosa* ATCC 27853을 사용하였다. 균주는 10%의 glycerol이 포함된 Tryptic-Soy broth (TSB) (Difco laboratories, Detroit, Mich., USA)에 넣어 -70℃에 보관하였으며, 실험중에는 Tryptic-Soy agar (TSA) (Difco laboratories, USA)에서 일주일 간격으로 계대 배양하였다.

2. 항균제

Ceftriaxone(한미약품)과 amikacin(동아 제약)의 분말을 NCCLS의 기준에 따라 용액으로 제조하여 사용하기 전까지 -70°C 에 보관하였다²⁰⁾.

3. FIC index 분석

Fractional inhibitory concentration index (FICi)는 E-test(AB Biodisk, Solna, Sweden)를 이용하여 분석하였다^{6, 18, 21)}. TSA에 배양된 균주의 집락을 TSB에 넣어 McFarland 0.5가 되도록 현탁액을 만든 후 배지에 도말하였다. 물기가 마른 다음 배지 위에 ceftriaxone과 amikacin의 E-test strip을 각각 올려 놓고 하룻밤(18-24 시간) 배양한 후 성장이 완전히 억제된 부위가 걸쳐진 눈금을 MIC로 측정하였다. 다음 두 약제의 strip을 각각의 MIC 눈금에서 겹쳐지도록 십자형으로 배열하여 항균제를 병용할 때의 MIC를 결정하였다(Fig. 3). FIC index는 다음과 같은 식으로 계산하였다: 약제 A의 FIC=병용할 때 A의 MIC/A의 단독 MIC, 약제 B의 FIC=병용할 때 B의 MIC/B의 단독 MIC, FIC index=A의 FIC+B의 FIC. 약제의 상관 관계는 FICi가 0.5 이하인 경우를 상승효과가 있는 것으로, 0.5 보다 크고 4 미만인 경우를 상승 효과가 없는 것으로 정의하였다.

4. Time-kill curve 분석

Time-kill 분석은 ceftriaxone(1배 또는 2배 MIC)과 amikacin(1배 MIC)을 단독으로 또는 병행해서 시행하였으며 NCCLS의 기준에 의한 액체배지 회석법으로 2회 이상 반복 실험하였다²²⁾. TSA에 배양된 균주의 집락을 채취하여 6 ml의 CAMHB에 접종한 후 37°C 에서 100 rpm으로 하룻밤 배양하였다. 배양된 균주를 CAMHB로 1,000배 희석하고 37°C 에서 1-2시간 동안 추가로 배양한 다음 다시 10배

희석하여 초기 접종농도가 약 1×10^6 CFU/ml이 되도록 하였다. 항균제를 첨가한 후 37°C 에서 120 rpm으로 배양하면서 0 (균주 접종 후), 1, 2, 4, 8 및 24시간 때의 균주 수를 측정하였다. 0.1 ml의 배양액을 취하여 0.85%의 NaCl 용액(4°C)으로 10배씩 연속희석한 후 TSA에 도말하고 하룻밤 배양하여 집락수를 측정하였으며, 집락수 측정의 제한 범위는 1×10^2 CFU/ml 이었다. 단독 실험에서 더 큰 살균력을 보이는 약제의 균주수와 병용하였을 때의 균주수를 24시간에 측정하여 차이가 $2 \log_{10}$ CFU/ml 이상인 경우 상승 효과가 있는 것으로 정의하였다.

5. 시험관내 역동모델 (In vitro pharmacokinetic model) 분석

분석 모델의 기본 특성은 기존에 제시된 방법에 준하여 구성하였다^{3, 8)}. 개략적으로 배지, 균주 및 약제를 포함하는 본체(central chamber)와 상대적으로 반감기가 긴 항균제를 공급해주기 위한 보조용기(supplementing chamber)로 이루어져 있다(Fig. 1). 본체(500 ml)는 cellulose acetate membrane ($0.45 \mu\text{m}$; Oxoid, England)에 의해 균을 배양하는 내부 구획(22 ml)과 균이 존재하지 않는 외부 구획으로 나누어진다.

대수증식기(logarithmic phase)의 균주를 얻기 위해 time-kill 분석과 동일한 방법으로 균주를 배양하여 초기 접종농도가 약 5×10^5 CFU/ml이 되도록 하

Fig. 1. Schematic representation of the in vitro pharmacodynamic model.

Fig. 2. In vitro model for the simulation of exponentially declining concentrations of two drugs with different half-lives, following bolus administrations. Cl , flow rate; V , volume; Subscripts: A, drug A; B, drug B. $V_s = [(Cl_A - Cl_B) / Cl_B] / V_c$, where Cl_A is 157.5 ml/h and Cl_B is 43.3 ml/h.

였다. 이 배양액 22 ml을 본체의 내부 구획에 접종하고 항균제를 일정한 초기 농도가 되도록 주입하였다. 초기 농도는 ceftriaxone의 경우 1 g을 정맥 주사했을 때 얻을 수 있는 최고 혈중 농도(peak serum concentration, C_{MAX})인 123 $\mu\text{g/ml}$ 로²³⁾, amikacin은 7.5 mg/kg을 정맥 주사했을 때 측정되는 35 $\mu\text{g/ml}$ 로 설정하였다²⁴⁾. 항균제는 초기 농도의 100배로 제조하여 ceftriaxone은 1시간, amikacin은 후반 10분 동안 주입하였다. 체내(serum)와 같은 약물동력학적 조건을 설정하기 위해 syringe pump를 이용하여 일정한 속도(monoexponential elimination rate)로 항균제가 들어있는 본체내의 배지를 제거하였으며 같은 속도로 새로운 배지를 계속 공급하였다²⁵⁾. 항균제를 단독으로 실험하는 경우 반감기($T_{1/2}$)가 8시간인 ceftriaxone (elimination rate constant, $k = 0.0866$)은 43.3 ml/h의 속도로 배지를 제거하였으며, amikacin($T_{1/2} = 2.2$ hr, $k = 0.315$)은 157.5 ml/h의 속도로 제거하였다. 하지만 병용해서 실험하는 경우는 amikacin과 같은 속도로 ceftriaxone이 제거되므로 초기농도(123 $\mu\text{g/ml}$)의 ceftriaxone이 들어있는 배지를 114.2 ml/h(157.5-43.3)로 보충하여 반감기가 다른 두 약제의 생체 내 대사 조건과 일치하도록 하였다(Fig. 2). 항균제를 첨가한 후 온도를 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 -1(균주 접종 후), 0(항균제 주

Fig. 3. Photograph of synergy test for ceftriaxone(TX) plus amikacin(AK) by the E-test against *K. pneumoniae* 6506.

입 후), 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 및 32시간 때의 균주수를 측정하였다. 0.1 ml의 배양액을 취하여 time-kill 분석과 같은 방법으로 집락수를 측정하였으며, 실험은 2회 이상 반복하였다.

결 과

1. FIC index

E-test를 이용하여 확인한 각 약제의 MIC는 ceftriaxone이 32 $\mu\text{g/ml}$, amikacin이 64 $\mu\text{g/ml}$ (때로는 32 $\mu\text{g/ml}$)로 액체배지 회석법과 차이를 보이지 않았다. 항균제를 병용한 경우는 ceftriaxone이 16 $\mu\text{g/ml}$, amikacin이 32 $\mu\text{g/ml}$ 로 단독 실험에 비해 각각 2배의 MIC 감소를 보였다. 즉, E-test로 분석한 *K. pneumoniae* 6506의 FIC index는 1.0(=16/32+32/64)으로 정의상으로는 두 약제 사이에 상승 효과가 없는 것으로 나타났다(Fig. 3). 그러나 수치가 상승 효과의 기준인 0.5에 가까우며, 실제적으로 균주의 성장 억제 부위가 증가된 것으로 보아 어느 정도 상승 효과가 있음을 알 수 있었다.

Fig. 4. Time-kill curve of ceftriaxone (1×MIC) and amikacin (1×MIC), given alone or in combination, against *K. pneumoniae* 6506. CTRX, ceftriaxone ; AMK, amikacin.

2. Time-kill curve

1배 MIC 농도의 ceftriaxone과 1배 MIC의 amikacin을 단독으로 사용한 결과 24시간에 두 경우 모두 항균제를 사용하지 않은 대조군과 비슷한 균주수를 나타냈다(Fig. 4). 그러나 병용 실험의 균주수는 2.6×10^5 CFU/ml로 단독 실험(1배 MIC의 amikacin : 6.2×10^8 CFU/ml)과 3 $\log_{10}$ CFU/ml 이상의 차이를 보여 두 약제 사이에 상승 효과가 있음을 입증하였다. 2배 MIC의 ceftriaxone을 단독으로 실험한 결과 1배 MIC 때와 차이가 없었다. 그러나 이를 1배 MIC의 amikacin과 병용했을 때는 단독 실험(1배 MIC의 amikacin)과 약 8 $\log_{10}$ CFU/ml의 큰 차이를 보였다(Fig. 5). 즉 항균제 병용으로 약제 농도의 증가율 보다 높은 살균 능력의 증가가 관찰되었다.

3. 시험관내 역동모델

시험관내 역동 모델을 이용하여 약제의 단독 또는 병행 요법의 살균 효과를 분석한 결과 time-kill과는 다소 다른 성장 곡선을 보였으나, 마찬가지로 상승 효

Fig. 5. Time-kill curve of ceftriaxone (2×MIC) and amikacin (1×MIC), given alone or in combination, against *K. pneumoniae* 6506.

Fig. 6. Bactericidal activity in an *in vitro* pharmacokinetic model of ceftriaxone and amikacin, given alone or in combination, against *K. pneumoniae* 6506.

과가 있는 것으로 판명 되었다(Fig. 6). 35 μ g/ml의 초기 농도를 이용한 amikacin의 경우 대조군과 동일한 성장 곡선을 나타내어 살균 능력이 전혀 없음을 보이고 있었다. Ceftriaxone은 초기에 균의 성장 억제 능력을 보였으나 8시간 이후 급격한 증가가 관찰 되었다. 그러나 약제를 병용한 경우는 2시간 이전에 균수가 3 $\log_{10}$ CFU/ml 이하로 감소했으며, 다시 3 $\log_{10}$ CFU/ml로 회복될 때 까지 소요되는 시간이 19.9시간으로 매우 긴 성장 지연 효과(delayed effect)를 보였다.

고 찰

일반적으로 항균제의 병용 요법은 치료 효과를 높이기 위한 목적으로 많이 이용되며, 조합으로는 β -lactams와 aminoglycoside, β -lactams와 fluoroquinolone 또는 두 종류의 β -lactams를 사용하는 방법 등이 있다²⁷⁾. 이 중에서 β -lactams와 aminoglycoside를 병용하는 방법이 가장 흔히 이용되고 있으며 항균제와 병원균에 따라서는 임상 효과도 좋은 것으로 입증되고 있다²⁸⁻²⁹⁾. 하지만 지금까지는 임상적인 치료에 앞서 그 효과를 미리 예견할 수 있는 시험관내 평가가 충분히 이루어져 있지 않았다. 더욱이 두 종류의 항균제를 병용하는 경우 여러 가지 조합이 가능하며, 각각의 경우 감수성, 내성 기전과 같은 균주의 특성 및 약제의 상호작용에 의해 다양한 효과를 보이므로 약제 효과에 대한 평가를 일반화 하는 것이 어려운 실정이다. 또한 일반적으로 시행되고 있는 전통적인 분석 방법도 상승효과의 정도를 정확히 파악하는데 바람직하지 않은 요소가 되고 있다. 분석 방법으로는 디스크 확산법, checkerboard 적정법, E-test 및 time-kill curve 분석법 등이 있지만 이들 방법들은 결과가 서로 일치하지 않고 인체의 대사 조건을 반영하지 못하기 때문에 실용적인 결과를 기대할 수가 없다^{4, 15, 17-19)}. 따라서 최근에는 인체의 약물 역학을 재현할 수 있는 시험관내 역동 모델이나 감염 모델(*in vitro* infection model)을 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다^{3, 5, 7-9, 13-16, 27)}. 이에 본 연구에서는 ceftriaxone과 amikacin에 중등도의 내성을 나타내는 *K. pneumoniae*의 임상 균주를 대상으로 시험관내 역동 모델이 실제적인 치료 효과를 예견할 수 있는 기초를 제공할 수 있는지를 검토하였다.

우선 E-test와 전통적인 time-kill curve의 분석 결과가 서로 일치하지 않았다. Time-kill 방법은 명백하게 상승효과가 있음을 보였지만 E-test는 정의상으로 두 약제 사이에 간섭효과가 없음을 나타내고 있다. 하지만 이것은 두 결과의 불일치를 의미하는 것은 아니고 단지 일정한 기준을 바탕으로 설정한 정의를

가지고 비교했기 때문으로 보인다. 즉 E-test의 경우 FIC index가 0.5 보다 크고 4 미만이면 상승 효과가 없는 것으로 정의하고 있지만 실제로 2 미만에서는 수치에 반비례해서 상승 효과의 정도가 증가하므로 어떠한 기준을 기점으로 상승 효과가 있다 없다고 판단하는 것은 바람직하지가 않다. Checkerboard 적정법을 포함한 전통적인 방법을 대상으로 각 방법을 비교 분석한 기존의 실험들은 이러한 면을 간과 했기 때문에 각 방법 사이의 결과가 불일치하는 오류를 낳은 것으로 판단된다^{18, 19)}.

시험관내 역동 모델을 이용해서 얻은 결과는 일반적인 time-kill 방법에서는 확인할 수 없는 실용적인 면을 제공하고 있다. 물론 약물의 대사에 영향을 미치는 여러 가지 조건을 부합할 수 없기 때문에 결과의 가치는 한정될 수 밖에 없다.

여하튼 본 실험은 ceftriaxone 및 amikacin에 모두 중등도의 내성을 보이는 균주를 단독 치료하는 경우 치료에 실패할 가능성이 높으며, 병용 요법으로는 바람직한 치료 효과를 보일수 있음을 암시하고 있다. Amikacin을 단독으로 사용했을 때는 전혀 살균 능력을 보이지 않았다. Amikacin의 초기 농도가 균주의 MIC(32 μ g/ml ; E-test에 의한 결과는 32 또는 64 μ g/ml)와 같은 35 μ g/ml 이므로 이는 당연한 결과라고 여겨진다. 123 μ g/ml의 초기 농도를 사용해서 단독으로 실험한 ceftriaxone은 약제 투여 후 4시간 까지 균의 현격한 감소를 보였으나 이후 다시 증가하기 시작해 12시간 때에는 초기 접종 농도와 비슷한 수준(3×10^5 CFU/ml)으로 회복 되었다. 실험에 적용된 ceftriaxone의 초기 농도는 약제를 12시간 간격으로 투여했을 때 얻어지는 최고 혈중 농도를 채택한 것이므로 12시간 때에 ceftriaxone을 다시 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다. 하지만 12시간에 이미 균수가 높은 수치를 보이기 때문에 약제를 재 투여하는 것은 의미가 없을 것으로 여겨진다. 또한 ceftriaxone과 같은 β -lactam 계열의 항균제는 그람 음성균의 증식과정에서 penicillin binding protein (PBP)-3의 작용을 억제하여 선상 모양(filament

form)을 유도하기 때문에 결과에 대한 평가가 실제보다 과장되게 된다²⁶⁾. 본 결과에서도 4시간에 20개 이상으로 추정되는 개별 균체가 연결된 군사를 볼 수 있었으며, 이는 단독 투여에 대한 효과가 보다 더 좋지 않을 수 있음을 반영하는 것이다. 그렇지만 병용 실험에서는 팔목할 만한 효과를 보였다. 약제를 투여한지 2시간 이내에 균수가 $3 \log_{10}$ CFU/ml 이하로 감소하였으며, 다시 $3 \log_{10}$ CFU/ml로 회복될 때까지 걸린 시간이 약 20시간으로 매우 긴 성장 지연효과를 나타내고 있다. 즉 초기 살균 능력과 성장 지연 효과가 매우 우수함을 보이고 있다. 이상의 결과를 토대로 볼 때 두 약제에 대해 중등도의 내성을 보이는 *K. pneumoniae*에 의한 감염증의 경우 E-test를 이용해서 확인한 약제 상승 효과의 정도가 월등하지 않더라도 병용 요법으로 충분히 치료가 가능하리라고 예측된다.

한편 time-kill 분석과는 달리 시험관내 역동 모델의 경우는 상승 효과에 대한 정의가 확립되어 있지 않기 때문에 결과에 대한 객관적인 평가가 불가능할 뿐만 아니라, time-kill 분석과 결과 일치 여부를 비교할 수가 없다¹⁵⁾. 앞으로 상승 효과의 정도에 대한 판단 기준이 마련되어야 할 것으로 보인다. 또한 time-kill 분석과 시험관내 역동 모델은 상승 효과의 정도를 실제적으로 파악할 수는 있지만 시간이 많이 걸리고 실험자의 노력이 요구되는 방법이다. 따라서 E-test와의 상관 관계를 일반화 함으로써 간단한 방법을 이용해 치료 효과를 예견할 수 있는 방안을 모색하는 것이 타당할 것으로 생각된다⁶⁾.

본 실험 결과는 중등도의 내성을 갖는 균주를 대상으로 한 것이므로 두 약제에 모두 내성을 갖는 균주에 대한 평가가 아울러 요구된다. 내성 균주의 경우 상승 효과의 정도가 치료의 성공 여부에 큰 영향을 미칠 것이므로 내성의 정도, 내성 기전과 상승 효과와의 상관 관계에 대한 지속적인 연구가 필요로 된다. 더불어 실제 인체의 약물 역학 조건을 모두 재현할 수 있는 시험관내 역동 모델의 개선 및 개발이 중요하며, 실험 결과의 의미를 정확히 평가할 수 있는 새로운 분석 개념의 정립이 계속 진행되어야 할 것이다.

요 약

연구 배경 :

항균제에 대한 병용 요법의 효과를 평가하기 위한 실험실내 방법으로는 checkerboard 적정법, E-test 및 time-kill curve 분석 등이 있다. 그러나 이들 방법은 고정된 항균제 농도에서 실험을 실행하는 단점 때문에 약제 상승 효과(synergistic effect)를 평가하기에는 부적합하다. 본 실험에서는 시험관내 역동 모델을 이용하여 ceftriaxone과 amikacin에 대해 중등도 내성을 보이는 *K. pneumoniae*를 대상으로 두 약제 사이의 상승효과를 확인 하고자 하였다.

방 법 :

대수증식기의 균주 배양액에 최고 혈중 농도가 되도록 항균제를 첨가한 후 syringe pump를 이용해서 생체내와 같은 약물동력학적 조건을 설정하였다. 시간에 따른 균주수를 측정하여 살균 효과를 분석하였으며, E-test 및 time-kill curve method와의 비교를 통해서 약효 분석 방법으로써의 가치 및 효율성을 평가하였다.

결 과 :

E-test를 이용하여 분석한 FIC index는 1.0으로 정의상으로는 두 약제 사이에 상승 효과가 없었다. Time-kill 방법 및 시험관내 역동 모델을 이용한 분석은 상승 효과가 있는 것으로 판명되었다. 시험관내 역동 모델에서 ceftriaxone 및 amikacin을 단독 사용한 경우는 균주수를 감소시키지 못하였으나, 병용 요법은 빠른 초기 살균 능력과 긴 성장 지연 효과를 보였다.

결 론 :

Ceftriaxone 및 amikacin에 중등도의 내성을 보이는 *K. pneumoniae*에 의한 감염증의 경우 단독 요법에서 사용되는 양보다 적은 용량을 병용함으로써 충분히 치료가 가능할 것으로 예측되며, E-test와 같은 전통적인 방법과 시험관내 역동 모델의 조합을 통해서 치료 효과를 효율적으로 예측할 수 있는 분석 체계를 확립할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 9th ed. Williams & Wilkins, 181-181, 1994
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, 939-940, 1998
3. Barclay, ML, Begg EJ, Chambers ST, Boswell DR. *Improved efficacy with nonsimultaneous administration of first doses of gentamicin and ceftazidime in vitro*. *Antimicrob Agent Chemother* 1995;39:132-136
4. Bazaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. *Antipneumococcal activities of ceftazidime and cefotaxime, alone and in combination with vancomycin and teicoplanin, determined by checkerboard and time-kill methods*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1973-1976
5. Moise PA, Schentag JJ. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of antibiotic therapy*. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11:673-680
6. Den Hollander JG, Mouton JW, Verbrugh HA. *Use of pharmacodynamic parameters to predict efficacy of combination therapy by using fractional inhibitory concentration kinetics*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:744-748
7. Firsov AA, Shevchenko AA, Vostrov SN, Zinner SH. *Inter- and intraquinolone predictors of antimicrobial effect in an in-vitro dynamic model: new insight into a widely used concept*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 659-665
8. Scaglione F, Dugnani S, Demartini G, Arcidiacono MM, Cocuzza CE, Fraschini F. *Bactericidal kinetics of an in vitro infection model of once-daily ceftriaxone plus amikacin against gram-positive and gram-negative bacteria*. *Chemotherapy* 1995;41:239-246
9. Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. *Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in-vitro infection model*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2497-2501
10. Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. *Pharmacodynamic properties of HMR 3647, a novel ketolide, on respiratory pathogens, enterococci and *Bacteroides fragilis* demonstrated by studies of time-kill kinetics and postanti-biotic effect*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 149-153
11. Chavanet P, Dalle F, Delisle P, Duong M, Pechinot A, Buisson M, et al. *Experimental efficacy of combined ceftriaxone and amoxycillin on penicillin-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:237-246
12. Mimos O, Jacolot A, Padoin C, Tod M, Samii K, Petitjean O. *Cefepime and amikacin synergy in vitro and in vivo against a ceftazidime-resistant strain of *Enterobacter cloacae**. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:367-372
13. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. *Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy*. *Antimicrob Agent Chemother* 1998;42:521-527

14. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2511-2517
15. Den Hollander JG, Horrevorts AM, van Goor MLPJ, Verbrugh HA, Mouton JW. *Synergism between tobramycin and ceftazidime against a resistant Pseudomonas aeruginosa strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:95-100
16. Lister PD, Sanders CC. *Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae. J Antimicrob Chemother* 1999;43:79-86
17. Eliopoulos GM, Moellering RC, JR. *Antimicrobial combinations. In: Lorian V., editor. Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 330-396, 1996*
18. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. *Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1914-1918
19. Cappelletty DM, Rybak MJ. *Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strains of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:677-683
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: NCCLS document M7-A3, vol 13, no. 25. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1993*
21. Acar JF, Goldstein FW. *Disk susceptibility test. In: Lorian V., editor. Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 330-396, 1996*
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents: NCCLS document M26-T, vol 12, no. 19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa. 1992*
23. Kucers A, Crowe Sm, Grayson ML, Hoy JF. *The use of antibiotics. 5th ed. Butterworth-Heinemann, 356-356, 1997*
24. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of internal medicine. 14th ed. McGraw-Hill, 861-861, 1998*
25. Blaser J. *In-vitro model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. J Antimicrob Chemother* 1985;15, Suppl. A:1973-1976
26. Gould IM, MacKenzie FM. *The response of enterobacteriaceae to β -lactam antibiotics: 'round forms, filaments and the root of all evil.' J Antimicrob Chemother* 1997;40:495-499
27. Schentag JJ, Strenkoski-Nix LC, Nix DE, Forrest A. *Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination. Clin Infect Dis* 1998;27:40-46
28. Sande MA. *Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Ann Intern Med* 1980;92:290-295
29. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. *Antibiotic therapy of Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med* 1989;87:540-546