감 염 : 제 26 권 제 1 호 1994
Vol. 26, No. 1, 73~79

Loracarbef의 호흡기, 피부 및 요로 감염의 주요 원인균종 세균에 대한 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실

정윤섭 · 이경원 · 권오헌

= Abstract =

In vitro Activities of Loracarbef Against Major Etiologic Species of Bacteria Causing Respiratory, Skin and Urinary Tract Infections

Yunsop Chong, Ph. D., **Kyungwon Lee,** M. D. and **Oh Hun Kwon,** M. D.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Activities of loracarbef, against the species of bacteria commonly causing community-acquired respiratory, skin and urinary tract infections, were determined by the agar dilution test. However, the strains used were mostly isolated from inpatients, not from outpatients. MIC ranges (in μg/ml) of loracarbef were : ≤0.12 against *S. pyogenes*, 1-2 against *S. agalactiae*, 1-4 against penicillin G (PEN)-susceptible *S. aureus*, 1-8 against PEN-resistant *S. aureus*, ≤0.12 against PEN-susceptible coagulase-negative staphylococci (CNS) and 0.5-8 against PEN-resistant CNS, 0.5-8against *M. (B.) catarrhalis*, 2-16 against β-lactamase (BL)-positive *H. influenzae*, 0.5-8 against BL-negative *H. influenzae*, 0.25-2 against *E. coli* and *P. mirabilis* and 0.5-64 against *K. pneumoniae*. Except 5% of *K. pneumoniae*, all of the other strains were interpreted to be susceptible to loracarbef. The resistance rates to amoxicillin were: 100% of PEN-resistant staphylococci, 95% of *M. (B.) catarrhalis*, all of BL-positive *H. influenzae* and *K. pneumoniae*, 90% of *E. coli* and 32% of *P. mirabilis*. It is concluded that the in vitro susceptibility indicates the usefulness of loracarbef for the treatment of most of the community-acquired respiratory, skin and urinary tract infections.

Key Words : In vitro activities, Loracarbef, Respiratory, Skin and urinary pathogens

서 론

Loracarbef (LY 163892, Eli Lilly)은 최초의 합성 carbacephem 경구용 항균제이다[1]. Loracarbef의 항균범위와 항균력 및 β-lactamase에 대한 안정성은 cefaclor와 비슷하며, 호흡기, 피부 및 요로 감염의 흔한 원인균인 β용혈성 *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*의 대부분의 균주에 대해 항균력이 있고, 그 항균력은 cephalexin보다 우수하다고 보고되어 있다[2].

Amoxicillin은 β-lactamase 생성 *H. influenzae*나 *M. (B.) catarrhalis*에 대해 항균력이 없으나, loracarbef은 이들에 대해서도 항균력이 있으며, loracarbef의 또 다른 특징은 장에서 잘 흡수되고, 변화됨이 없이 요중으로 배설되는 점이다.

우리나라 환자의 호흡기, 피부 및 요로의 감염에서 분리되는 세균 중에는 여러 β-lactam 항균제에 내성인 균

주가 외국에서 보다 더 흔하다.[3,4] 따라서 우리나라에서 분리된 균주의 loracarbef에 대한 감수성이 외국 균주와 비슷한지는 알 수 없다.

이에 이 연구에서는 호흡기, 피부 및 요로의 감염에서 흔히 분리되는 균종의 세균을 대상으로 loracarbef의 시험관내 항균력을 다른 항균제의 항균력과 비교하고저 하였다.

재료 및 방법

시험대상 세균은 대부분이 세브란스병원 입원환자의 각종 검체에서 1992-1993년에 분리되었다. 대상 세균은 감염의 원인균으로 생각되는 것 만을 포함 시키도록 노력하였다. 특히 coagulase 음성 *Staphylococcus*는 혈액, 복막투석액 및 창상감염에서 분리된 것을 주로 택하였다. Methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)는 주로 원내감염을 일으키는 세균이므로 시험대상에서 제외하였다.

항균제 감수성은 한천희석법으로 시험하였다.[5] *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis* 및 *Enterobacteriaceae*를 시험하기 위해서는 Mueller-Hinton agar II (BBL)를 사용하였다. *Streptococcus*를 시험하기 위해서는 Mueller-Hinton agar에 탈섬유 토끼 혈액을 5% 넣은 것을, *H. influenzae*를 시험하기 위해서는 Mueller-Hinton agar에 bovine hematin 및 nicotinamide adenine dinucleotide (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) 각각 15mg/L와 yeast extract (BBL) 5g/L를 넣어서 만든 Haemophilus test medium (HTM)을 기초배지로 사용하였다. 항균제는 penicillin G, cephalexin 및 amoxicillin (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.), loracarbef와 cefaclor (Eli Lilly, Indianapolis, In.), amoxicillin/clavulanate (일성신약)을 사용하였다.

시험세균은 Steers replicator를 써서 접종하였다. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*가 접종된 배지는 35℃의 공기환경에 약 20시간 배양 후에, *H. influenzae*는 35℃의 5% CO_2 배양기에 약 24시간 배양 후에 관찰하고, 세균의 증식을 완전히 억제시킨 최소의 항균제 농도를 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)로 정하였다. 감수성시험의 정도관리를 위해서는 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *H. influenzae* ATCC 49247 및 49766을 동시에 시험하였다. 시험결과의 해석에 있어서 NCCLS법에 breakpoint의 기준이 없는 amoxicillin에 대해서는 ampicillin의 기준을, cephalexin에 대해서는 cephalothin의 기준을 적용하였다.

결 과

Loracarbef의 MIC 범위는 *S. pyogenes*에 대해서 ≤ 0.12 μg/ml, *S. agalactiae*에 대해서 1-2 μg/ml이었다 (Table 1). *S. aureus* 중 penicillin G에 감수성인 균주에 대해서는 1-4 μg/ml, 내성인 균주에 대해서는 1-8 μg/ml이었고, coagulase 음성 *Staphylococcus* 중 penicillin G에 감수성인 균주에 대해서는 ≤0.12-2 μg/ml, 내성인 균주에 대해서는 0.5-8 μg/ml이었다. 시험된 *M. (B.) catarrhalis*는 1주를 제외하고는 모두가 β-lactamase양성인 균주이었는데, loracarbef의 MIC범위는 0.5-8 μg/ml이었고, *H. influenzae* 중 β-lactamase 양성 균주에 대해서는 2-16 μg/ml, 음성인 균주에 대해서는 0.5-8 μg/ml, *E. coli*와 *P. mirabilis*에 대해서는 0.25-2 μg/ml, *K. pneumoniae*에 대해서는 0.5-64 μg/ml 이었다.

Loracarbef의 MIC_{90}은 penicillin G 내성 *Staphylococcus*와 β-lactamase 음성 *H. influenzae*에 대해서는 8 μg/ml, β-lactamase 양성 *H. influenzae*에 대해서는 16 μg/ml이었으나, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, penicillin G 감수성 *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 및 *P. mirabilis*에 대해서는 2 μg/ml 혹은 그 미만으로 모두 낮았다.

MIC에 breakpoint를 적용해서 해석할 때, *K. pneumoniae* 중의 5%(1주)는 내성으로 해석되었으나, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, penicillin G 내성 및 감수성 *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, β-lactamase 음성 및 양성 *H. influenzae*, *E. coli* 및 *P. mirabilis* 중에 loracarbef에 내성인 균주는 없었다.

고 찰

Loracarbef은 그 항균력과 항균범위가 cafaclor와 유사하며, 이 항균제에 대해서는 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, methicillin에 감수성인 *Staphylococcus*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* 등이 감수성이 있다고 알려져 있다.[2] Loracarbef은 그 약리작용이 호흡기 감염치료에 적절하고[6] 중이염 치료 후의 재발율은 amoxicillin 투여시보다 약간 높으나 통계적으로 유의한 차이는 아니며,[7] 여자의 요로 감염치료에 유효하다고 보고되어 있다.[8] Loracarbef용액은 여러 온도에서 cefaclor보다 더 안정한 것이 장점이다.[9] Loracarbef의 투여회수에 대해서는 3-4회가 필요하다는 주장[10]과, 8시간 마다의 투여로

Table 1. Activities of Loracarbef and Other Antimicrobial Agents Against Common Etiologic Agents of Respiratory, Skin and Urinary Tract Infections

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC (μg/ml) Range	50%	90%	% of isolates[a] S	I	R
S. pyogenes (25)	Amoxicillin	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Amoxicillin/CVA[b]	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Cefaclor	≤0.12–0.25	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Cephalexin	≤0.12–0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Loracarbef	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Penicillin G	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
S. agalactiae (24)	Amoxicillin	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Amoxicillin/CVA	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
	Cefaclor	1–2	2	2	100	0	0
	Cephalexin	2–4	2	4	100	0	0
	Loracarbef	1–2	1	2	100	0	0
	Penicillin G	≤0.12	≤0.12	≤0.12	100	0	0
S. aureus Penicillin susceptible (25)	Amoxicillin	0.25–1	0.25	0.5	100	–	0
	Amoxicillin/CVA	≤0.12–0.5	0.25	0.5	100	–	0
	Cefaclor	2–8	2	4	100	0	0
	Cephalexin	2–16	4	8	96	4	0
	Loracarbef	1–4	2	2	100	0	0
	Penicillin G	0.03–0.12	0.06	0.06	100	0	0
S. aureus Penicillin resistant (18)	Amoxicillin	0.5–2	1	2	0	–	100
	Amoxicillin/CVA	0.25–1	0.5	1	100	–	0
	Cefaclor	2–8	4	8	100	0	0
	Cephalexin	4–8	4	8	100	0	0
	Loracarbef	1–8	2	8	100	0	0
	Penicillin G	0.25–1	0.5	1	0	–	100
Staphylococcus coagulase Neg. Penicillin susceptible (21)	Amoxicillin	≤0.12–0.5	≤0.12	0.25	95	–	5
	Amoxicillin/CVA	≤0.12–0.25	≤0.12	≤0.12	100	–	0
	Cefaclor	0.25–2	1	2	100	0	0
	Cephalexin	≤0.12–8	2	4	100	0	0
	Loracarbef	≤0.12–2	0.5	2	100	0	0
	Penicillin G	0.015–0.12	0.03	0.12	100	–	0
Staphylococcus coagulase Neg. Penicillin resistant (9)	Amoxicillin	0.5–8	1	8	0	–	100
	Amoxicillin/CVA	≤0.12–1	0.25	1	100	–	0
	Cefaclor	1–8	2	8	100	0	0
	Cephalexin	1–16	4	16	80	20	0
	Loracarbef	0.5–8	2	8	100	0	0
	Penicillin G	0.25–8	1	4	0	–	100

Table 1. continued.

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC (μg/ml) Range	50%	90%	% of isolates[a] S	I	R
M. (B). catarrhalis[c] (19)	Amoxicillin	≤0.12–8	4	8	5	–	95
	Amoxicillin/CVA	≤0.12–0.25	0.12	0.25	100	–	0
	Cefaclor	1–4	1	2	100	0	0
	Cephalexin	2–4	4	4	100	0	0
	Loracarbef	0.5–8	1	2	100	0	0
	Penicillin G	0.5–16	8	16	0	–	100
H. influenzae β-lactamase positive (8)	Amoxicillin	64–>128	>128	>128	0	–	100
	Amoxicillin/CVA	1–2	1	2	100	–	0
	Cefaclor	4–16	8	16	75	25	0
	Cephalexin	16–64	64	64	0	13	87
	Loracarbef	2–16	8	16	75	25	0
H. influenzae β-lactamase negative (18)	Amoxicillin	≤0.12–2	0.5	2	100	–	0
	Amoxicillin/CVA	0.25–1	0.5	1	100	–	0
	Cefaclor	0.5–8	2	8	100	0	0
	Cephalexin	2–64	16	64	11	50	39
	Loracarbef	0.5–8	4	8	100	0	0
E. coli (20)	Amoxicillin	2–>128	>128	>128	10	0	90
	Amoxicillin/CVA	2–16	8	16	80	20	0
	Cefaclor	0.5–8	1	4	100	0	0
	Cephalexin	4–8	4	8	100	0	0
	Loracarbef	0.25–2	0.5	1	100	0	0
K. pneumoniae (21)	Amoxicillin	32–>128	128	>128	0	0	100
	Amoxicillin/CVA	1–32	2	4	95	0	5
	Cefaclor	0.25–128	0.5	1	95	0	5
	Cephalexin	4–32	4	8	95	0	5
	Loracarbef	0.5–64	0.5	0.5	95	0	5
P. mirabilis (19)	Amoxicillin	0.25–>128	1	>128	68	0	32
	Amoxicillin/CVA	0.25–16	1	8	95	5	0
	Cefaclor	0.5–4	1	2	100	0	0
	Cephalexin	16–32	16	16	0	95	5
	Loracarbef	0.5–2	1	2	100	0	0

[a] For amoxicillin susceptibility of *H. influenzae*, amoxicillin/clavulanate breakpoint, for other organisms, ampicillin breakpoint, and for cephalexin susceptibility, cefaclor breakpoint were used.
[b]clavulanate..
[c] All isolates except one were β-lactamase producer.

더 좋은 효과를 얻을 것임이[11] 보고된 바 있으나, 합병증이 없는 요로감염의 치료를 위해서는 1회의, 상 및 하부기도, 피부 및 신우신염의 치료를 위해서는 2회의 투여를 제조자는 권장되고 있다. Loracarbef의 위장관내 흡수에 대한 음식물의 영향은 크지 않은 점이 cefaclor와 같다고 보고되어 있다.[12]

호흡기, 피부 및 요로 감염은 전체 세균감염 중의 많은 부분을 차지한다. 이들 감염의 원인균은 원내, 원외 감염에 따라서 그 균종과 감수성이 크게 다르며, 균종에 따른 감수성 비율은 지역에 따라서도 다를 수 있으므로 근래 우리나라에서 분리된 균주에 대한 감수성의 검토가 필요하다고 하겠다.

상기도 감염균 중 가장 중요한 세균인 *S. pyogenes*는 penicillin G에 대한 감수성이 대단히 높음으로 약제선택에 어려움이 없다. 그러나 근년에는 그 원인은 알 수 없으나 penicillin G 인두염 치료 후의 이 세균제거 실패율이 10%에서 30%로 높아져서,[13] cephalosporin제제의 대신 사용이 고려되고 있기도 하다.[14] *S. agalactiae*는 근래 감염균으로서 분리되는 예가 많아지고 있다.[15] *S. pyogenes*와 *S. agalactiae*는 낮은 농도의 loracarbef에 의해서 증식이 억제되었으며, 따라서 이 세균들로 인한 상 및 하부기도, 피부, 요로 감염 등의 치료를 위해 loracarbef이 유효할 것으로 생각된다.

근년에 큰 병원의 입원환자에서 분리되는 *S. aureus* 중에는 MRSA의 비율이 높은데 이 세균은 모든 β-lactam항균제에 내성으로 간주되고 있으므로,[16] loracarbef도 MRSA치료를 위해서는 사용될 수 없겠다. 그러나 원외감염 환자에서 MRSA가 분리되는 것은 극히 예외적인 일이다. 이 연구에서 *S. aureus*는 β-lactamase를 생성하는 균주도 모두가 loracarbef에 감수성이었으며, 따라서 이 항균제는 원외에서 생긴 *S. aureus* 감염에 유용할 것으로 생각된다.

*M. (B.) catarrhalis*는 호흡기 감염 등을 일으키는데,[17,18] 근래 세브란스병원 환자에서 분리되는 균주는 약 95%가 β-lactamase 생성 균주이다. β-lactamase 양성 균주에 대해 β-lactamase에 불안정한 penicillin제제는 항균력이 없다. 그러나 시험균주 중에 loracarbef, cephalosporin 혹은 amoxicillin/clavulanate에 내성인 균주는 없었다. Doern 등[19]은 이 세균에 대한 loracarbef와 cefaclor의 항균력이 비슷함을 보고한 바 있다.

호흡기 감염균으로서 중요한 *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. pneumoniae*의 내성율은 amoxicillin/clavulanate, cefuroxime 및 cefaclor에 대해서 가장 낮다고 하였다.[20]

*H. influenzae*의 감수성 시험을 위해서는 chocolate한천이 사용되었었고, loracarbef의 항균력 시험에도 사용된 바 있으나,[2] 현재는 HTM의 사용이 권장되고 있다.[5] Chocolate한천을 쓸 때는 항균제의 MIC치가 높게 나타날 수 있으며, 배지가 불투명하여 세균증식을 관찰하기 어려운 단점이 있어서 이에 대신하기 위한 배지가 HTM이다.[21] 그러나 Mendelman 등[22]은 자체 실험실에서 만든 HTM을 쓸 때는 37%의 균주가, 상품화된 HTM을 쓸 때는 8%의 균주가 증식되지 않음을 보고하였고, 본 연구에 있어서도 세균 증식이 불량하여 반복시험이 필요하였었다. β-lactamase 양성인 *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae* 및 *S. aureus*에 대한 loracarbef의 MIC치는 세균접종량에 따라서 크게 달라지며,[2] β-lactamase 양성인 *H. influenzae*와 *S. aureus*에 대해서는 cefaclor의 MIC도 접종량에 따라서 달라짐이 보고되었다.[23] 따라서 특히 *H. influenzae*에 대한 loracarbef과 cefaclor의 MIC시험치는 재현성이 낮을 것으로 생각된다.

*H. influenzae*에 대한 loracarbef의 항균력은 cefaclor보다 약간 강함이 보고된 바 있다.[19,24] 본 연구에서는 이 두 항균제의 MIC치는 비슷하였다. Loracarbef을 다량 투여할 때의 middle ear fluid 중의 농도는 *H. influenzae*와 *S. pneumoniae*에 대한 MIC보다 높다고 보고된 바 있다.[25]

Loracarbef의 MIC 범위를 amoxicillin의 MIC 범위와 비교할 때, *S. pyogenes*에 대해서는 두 항균제 모두 ≤0.12 μg/ml이었고, *M. (B.) catarrhalis*에 대해서는 비슷했으며, *Staphylococcus*에 대해서와, β-lactamase 음성인 *H. influenzae*에 대해서는 약간 높았고, β-lactamase 양성인 *H. influenzae* 균주와 *Enterobacteriaceae*에 대해서는 현저히 낮았다. Loracarbef의 MIC 범위를 amoxicillin/clavulanate와 비교할 때, penicillin G 내성 *S. aureus*, *M. (B.) catarrhalis*와 *H. influenzae*에 대해서는 약간 높았으나, *E. coli*와 *P. mirabilis*에 대해서는 낮았다.

Loracarbef와 cefaclor의 MIC 범위는 모든 균종에 대해 비슷하였다. Loracarbef의 MIC 범위는 cephalexin의 MIC 범위 보다 penicillin G에 감수성인 *S. aureus*와 coagulase음성 *Staphylococcus*, β-lactamase 양성

및 음성인 *H. influenzae*, *E. coli* 및 *P. mirabilis*에 대해서 현저히 낮았다.

Breakpoint를 적용해서 볼 때, 시험된 세균 중의 *K. pneumoniae* 1주를 제외한 모든 세균 즉, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, methicillin 감수성 *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli* 및 *P. mirabilis* 중에 loracarbef에 내성인 균주는 없었다. 그러나 *E. coli*와 *P. mirabilis* 중에는 amoxicillin에 내성인 균주가 각각 90%와 32%이었다. Extended spectrum β-lactamase를 가진 그람음성 간균에 대한 loracarbef의 항균력은 크지 않다.[26] 시험된 *K. pneumoniae* 중의 1주는 시험된 모든 cephalosporin에 내성을 보여 extended spectrum β-lactamase를 가진 것으로 추정되었는데, 이러한 균주는 원내감염을 일으키는 세균이므로,[27,28] 원외감염을 일으키는 예는 드물 것으로 생각된다.

결 론

호흡기, 피부 및 요로의 감염을 흔히 일으키는 세균의 loracarbef에 대한 감수성 시험에서, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, methicillin 감수성 *Staphylococcus*, *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli* 및 *P. mirabilis* 균주 중에는 loracarbef에 내성인 균주는 없었으며, 따라서 원외에서 생긴 대부분의 호흡기, 피부 및 요로감염 치료에는 loracarbef가 유효하게 쓰일 수 있을 것이라는 결론을 얻었다.

REFERENCES

1) Brogden RN. McTavish D: *Loracarbef. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 45: 716–736. 1993*

2) Shelton S, Nelson JD: *In vitro susceptibilities of common pediatric pathogens to LY163892. Antimicrob Agents Chemother 32:268–270, 1988*

3) Chong Y, Lee K, Kwon OH: *Antimicrobial resistance patterns in Korea. Intern J Antimicrob Agents 3 : 211–214, 1993*

4) Chong Y, Lee K, Kwon OH: *In-vitro activities of cefepime against Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa and other gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother 32:Suppl. B, 21–29, 1993*

5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Antimicrobial susceptibility testing. 3rd Ed., National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1990*

6) Nelson JD, Shelton S, Kusmiesz H: *Pharmacokinetics of LY163892 in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 32:1738–1739, 1988*

7) Gan VN, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD: *Comparative evaluation of loracarbef and amoxicillin-clavulanate for acute otitis media. Antimicrob Agents Chemother 35:967–971, 1991*

8) Iravani A: *Loracarbef versus cefaclor in the treatment of urinary tract infection in women. Antimicrob Agents Chemother 35:750–752, 1991*

9) Jorgensen JH, Redding JS, Maher LA: *Influence of storage and susceptibility test conditions on stability and activity of LY163892 and four other cephalosporins. Antimicrob Agents Chemo-ther 32:1477–1480, 1988*

10) Wise R: *The pharmacokinetics of the oral cephalosporins. A review. J Antimicrob Chemother 26 : Suppl. E, 13–20, 1990*

11) Van der Auwera P: *Bactericidal titer of loracarbef (LY 163892) in serum and killing rates in volunteers receiving 400 versus 200 milligrams. Antimicrob Agents Chemother 36:521–526, 1992.*

12) Barbhaiya RH, Shukla UA, Gleason CR, Shyu WC, Pittman KA: *Comparison of the effect of food on the pharmacokinetics of cefprozil and cefaclor. Antimicrob Agents Chemother 34:1210–1213, 1990*

13) Dillon HC: *Streptococcal pharyngitis in the 1980s. Pediatr Infect Dis J 6:123–130, 1987*

14) Pichichero ME: *The rising incidence of penicillin treatment failures in group A streptococcal tonsilopharyngitis: an emerging role for the cephalosporins? Pediatr Infect Dis J 10:S50–55, 1991*

15) Chong Y, Lee K, Kwon OH, Nahm CH, Murai T, Inazumi Y: *Trend of isolation and serotypes of group B streptococci in Korea. Yonsei Med J 34: 78-83, 1993*

16) Neu HC: *The crisis in antibiotic resistance. Science 257:1064-1073. 1992*

17) 한상순, 정윤섭, 이삼열: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 감염과 세균학적검사에 있어서의 새로운 문제. 감염 *19 : 123-127. 1987*

18) Catlin BW: *Branhamella catarrhalis: an organism gaining respect as a pathogen. Clin Microbiol Rev 3:298-320, 1990*

19) Doern, GV, Vautour R, Parker D, Tubert T, Torres B: *In vitro activity of loracarbef (LY-163892). a new oral carbacephem antimicrobial agent, against respiratory isolates of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. Antimicrob Agents Chemother 35:1504-1507, 1991*

20) Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS: *Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae in the United States. Antimicrob Agents Chemother 34:2075-2080, 1990*

21) Jorgen JH, Bedding JS, Maher LA, Howell A: *Improved medium for antimicrobial susceptibility testing of Haemophilus influenzae. J Clin Microbiol 25:2105-2113, 1987*

22) Mendelman PM, Wiley EA, Stull TL, Clausen C, Chaffin DO, Onay O: *Problems with current recommendations for susceptibility testing. Antimicrob Agent Chemother. 34:1480-1484, 1990*

23) Knapp CC, Washington JA II: *In Vitro activity of LY163892, cefaclor, and cefuroxime. Antimicrob Agents Chemother 32:131-133, 1988*

24) Williams JD, Powell M, Fah YS, Seymour A, Yuan M: *In vitro susceptibility of Haemophilus influenzae to cefaclor, cefixime, cefetamet and loracarbef. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11: 748-751, 1992*

25) Kusmiesz H, Shelton S, Brown O, Manning S, Nelson JD: *Loracarbef concentration in middle ear fluid. Antimicrob Agents Chemother 34: 2030-2031, 1990*

26) Kitzis M-D, Liassine N, Ferre B, Gutmann L, Acar JF, Goldstein F: *In vitro activities of 15 oral β-lactams against Klebsiella pneumoniae harboring new extended-spectrum β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 34:1783-1786, 1990*

27) Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S: *Extended broad spectrum beta-lactamase in Klebsiella pneumoniae resistant to cephamycins. Infection 17:316-321, 1989*

28) Jacoby GA, Medeiros AA: *More extended-spectrum β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 35:1697-1704, 1991*