

요로감염증에 대한 Lomefloxacin의 임상 경험

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 수 철 · 김 제 종 · 고 성 건

= Abstract =

Clinical Experience of Lomefloxacin (SC-47111, NY-198) in Treatment of Urinary Tract Infection

Soo Cheol Lee, M.D., Je Jong Kim, M.D. and Sung Kun Koh, M.D.

Department of Urology, Korea University College of Medicine Seoul, Korea

Lomefloxacin (SC-47111, NY-198), a new synthetic difluorinated quinolone for oral use with broad spectrum antimicrobial activity, was administered in the treatment of 38 patients with urinary tract infection (uncomplicated 27, complicated 11). 154 cases of urine cultures including those of 38 patients treated by lomefloxacin were performed during the synchronous period. We reviewed the bacteriological, clinical effectiveness and side effects of Lomefloxacin.

The following results were obtained.

1) Among the 154 urine cultures with the growth of microorganism, 131 were sensitive to Lomefloxacin (overall sensitive rate; 85%) but the sensitive rates in *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus* group D were 63% and 47% respectively.

2) In 27 uncomplicated urinary tract infection (UTI), 26 patients were cured and 1 patient was improved clinically in 5~9 days post treatment period. In 11 complicated UTI, 2 and 9 showed cure and improvement respectively.

3) In 39 isolated causative microorganism (*E. coli* 30, *Staphylococcus epidermidis* 2, *E. aerogenes* 2, *Streptococcus* group D 2, *Pseudomonas aeruginosa* 1, *Morganella morganii* 1, *Proteus mirabilis* 1), the total of 39 cases were eradicated.

4) There were not any significant side effects that required discontinuation of lomefloxacin during the treatment.

from the above results, lomefloxacin was considered to be a useful new oral antibiotic in the treatment of UTI without any significant side effects.

서 론

요로감염증은 비뇨기와 영역에서 가장 흔히 볼 수 있는 질환으로 특히 비특이성 요로감염증일 경우 적절한 항생제에 의한 조기치료로 특별한 후유증없이 쉽게 치유될 수 있다. 그러나 적절하지 못한 기본적인 검사와 치료로 인한 만성화와 재감염의 방광염, 당뇨병 환자, 병

원감염, 장기간 요도카테타 설치환자, 세균감염의 위험도가 높은 신체허약자 및 면역결핍자 등의 치료에 있어서 문제가 되고 있다. 따라서, 투여하기 간편하면서도 치료효과가 우수하고 독성 및 부작용이 적은 새로운 항생제의 선택이 요구되고 있으며, 특히 최근에는 무절제한 항생제 남용으로 인한 내성균주의 증가와 균교대 현상으로 계속적인 화학요법제와 항생제의 개발에도 불구하고 새로운 항생제의 출현을 필요로 하고 있다.

최근에 다양한 군주에도 효과가 우수한 Quinolone 계통인 경구용 Lomefloxacin이 개발되어 동물실험 및 임상연구에서 그 독성 및 부작용이 적고 우수한 항균효과를 나타내어 요로감염증의 치료에 많은 도움을 줄 수 있으리라고 생각된다. 이에 저자들은 새로운 difluorinated quinolone인 Lomefloxacin을 요로감염증 환자에게 필요한 검사와 더불어 경구투여하여 다음과 같은 결과를 얻어 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 10월부터 1991년 1월까지 고려대학교 부속병원에 내원한 요로감염증 환자 중 임상적 추적관찰이 가능하였던 38명을 대상으로 하였다. 그리고 동기간 동안 총 850예의 요배양을 실시하여 그중 Lomefloxacin으로 감수성 검사를 실시한 427예 중 원인균이 분리동정된 154예를 분석하였다. 이들 중 중증의 심장, 간, 신장기능 장애를 갖고 있거나, 내원 일주일 이전에 타항생제를 복용했거나, Quinolone 계열의 약제에 심한 과민반응의 기왕력을 가진 환자는 제외하였다.

2. 투여 방법

Lomefloxacin은 1일 400 mg을 1회 경구로 투여하였으며 투여기간은 비합병증 요로감염일 경우에는 7~10일, 합병증 요로감염은 10~14일을 원칙으로 하였으나 치료경과에 따라 그 기간을 조절하였다.

3. 치료의 평가

처음 내원시, 치료중, 치료후의 임상증상과 이학적검사 및 검사실검사를 실시하여 모든 증상 및 징후가 소실된 경우를 완치(Cure), 경감된 경우를 호전(Improvement), 불변인 경우를 무효(Failure)로 임상적 효과를 판정구분하였다.

세균학적 효과는 치료전과 치료후 5~9일 및 4~6주에 요배양검사와 감수성검사를 실시하여 박멸(Eradication), 재감염(reinfection), 균교대현상(Superinfection) 및 무효(failure)로 판정구분하였고 감수성 검사는 Mueller-Hinton Agar 배지를 사용하여 Disk diffusion법을 이용하였다. 임상적 및 세균학적 효과는 치료후 5~9일째와 4~6주째에 각각 치료효과를 판정하였

다.

4. 검사 항목

각 장기에 미치는 독성 및 부작용을 알아 보기 위하여 투여전 2~4일, 투여 종결후 5~9일에 일반혈액검사, 신기능 검사 및 간기능 검사를 하였으며, 두통, 현기증, 이명 및 소화기능 장애 등의 증상 발현여부를 면밀히 관찰, 기록하였다. 세균학적 반응 결과를 판정하기 위하여 치료전, 후에 각각 요배양 검사를 실시하였다.

결 과

1. 원인균종의 분류에 따른 Lomefloxacin의 감수성 결과

427예의 요배양 검사중 원인균이 분리동정되었던 154예에서 Lomefloxacin 감수성 검사를 실시한 결과 131예(85%)에서 감수성이 있었다. 이중 *Pseudomonas aeruginosa* 와 *Streptococcus group D* 세균은 각각 19예중 12예(63%), 15예 중 7예(47%)로 낮은 감수성을 보였다(Table 1).

Table 1. Analysis of Causative Organisms and Sensitivity to Lomefloxacin in 154 Cases of Urine Cultures Which were Isolated Microorganisms

Growth of microorganism	Sensitive	Resistant	Total
<i>Escherichia coli</i>	75	5	80
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	7	19
<i>Klasiella</i> sp.	4	1	5
<i>Proteus mirabilis</i>	10	0	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	1	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	1	9
<i>Streptococcus group D</i>	7	8	15
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0	2
<i>Morganella morganii</i>	3	0	3
<i>Citrobacter freundii</i>	3	0	3
Total No. (%)	131 (85)	23 (15)	154

2. 비복합성 요로 감염(Uncomplicated Urinary Tract Infection) 및 복합성 요로감염(Complicated Urinary Tract Infection)에 따른 질환별 분류 및 임상적 효과

비복합성 요로감염은 비뇨생식기의 구조적 이상이나 복합성 요로감염의 조건과 관련이 없는 10^5 CFU/ml 이상의 유의한 세균수가 있는 경우를 복합성 요로감염으로 구분하였다. 치료후 5~9일 및 4~6주의 임상적 평가는 비복합성 요로감염에서 각각 96%, 100%의 완치율을 보였으나, 복합성 요로감염에서는 11예 중 2예, 10예 중 5예에서 완치를 보여 완치율은 각각 18%, 50%에 불과

하였으며 4~6주의 결과가 더욱 좋은 것으로 나타났다.

그러나 완치 및 호전을 효과적인 치료결과로 판정한다면 비복합성 요로감염 및 복합성 요로 감염의 전례에서 유의한 임상적 효과를 보였다. 그러나 비복합성 요로감염 4예와 복합성 요로감염 1예 등 5예에서 추적검사중 소실되어 치료후 4~6주까지 추적검사가 가능한 사람은 33례였다(Table 2, 3).

3. 균종별 분류 및 감수성에 따른 치료 성적

원인 균종별 분류 및 Lomefloxacin 투여에 대한 세균학적 반응 결과를 보면 38명의 환자에서 동정 분리된 원인균은 E. coli 30예, Staphylococcus epidermis 2

Table 2. Clinical Effectiveness of Lomefloxacin in Urinary Tract Infection (5-9 Days Post Treatment) (n=38)

	Effectiveness			Total
	Cure	Improvement	Failure	
Uncomplicated UTI	26 (96)	1 (4)	0 (0)	27
Acute pyelonephritis	4	0	0	4
Acute cystourethritis	22	1	0	23
Complicated UTI	2 (18)	9 (32)	0 (0)	11
Acute pyelonephritis	1	2	0	3
Acute cystourethritis	1	7	0	8
Total	28 (74)	10 (26)	0 (0)	38

() : Percent

Table 3. Clinical Effectiveness of Lomefloxacin in Urinary Tract Infection (4-6 wks Post Treatment) (n=33)

	Effectiveness			Total
	Cure	Improvement	Failure	
Uncomplicated UTI	23 (100)	0 (0)	(0)	23
Acute pyelonephritis	3	0	0	3
Acute cystourethritis	20	0	0	20
Complicated UTI	5 (50)	5 (50)	0 (0)	10
Acute pyelonephritis	1	1	0	2
Acute cystourethritis	4	4	0	8
Total	28 (85)	5 (15)	0 (0)	33

() : Percent

Table 4. Bacteriological Effectiveness of Lomefloxacin to 39 Bacteriological Colonies in 38 Patients

Organism	Effectiveness				Total
	Eradication	Reinfection	Superinfection	Failure	
<i>Escherichia coli</i>	30	0	0	0	30
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0	0	0	2
<i>Streptococcus group D</i>	2	0	0	0	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0	0	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	0	1
<i>Morganella morganii</i>	1	0	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	1
Total	39	0	0	0	39

Table 5. Adverse Reaction (No. of pts = 3)

Symptoms	No. of reaction
Nausea	1
Anorexia	1
Dizziness	1
Total	3

예, *E. aerogenes* 2예, *Streptococcus group D* 2예, *Pseudomonas aeruginosa* 1예, *Morganella morganii* 1예, *Proteus mirabilis* 1예의 39균주였으며, 이 중 한명의 환자에서 2개의 원인균(*Streptococcus group D*, *Morganella morganii*)이 검출되었다. Lomefloxacin 투여로 치료후 5~9일 및 치료후 4~6주에 실시한 요배양 검사상 전례에서 원인균이 소실되었다(Table 4).

4. 부작용

38명의 투여환자 전례에서 시행한 일반혈액검사, 간 기능 및 신기능 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았으나 투여중에 오심 1예, 소화불량 1예, 현훈 1예가 있었으나 약제의 투여를 중단할 정도는 아니었다(Table 5).

고 안

Lomefloxacin (SC-4711 or NY-198)은 Quinolone

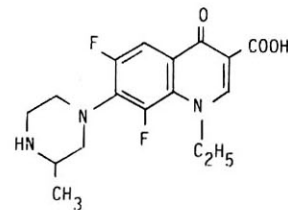


Fig. 1. Chemical structure of Lomefloxacin.

ne 계의 새로운 항생제로 기존의 Quinolone (Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Pefloxacin 등) 계와는 달리 화학 구조상 6, 8 위에 2개의 fluorine이 치환되어 있는 difluorinated quinolone이라는 점이 특징적이며 화학명은 1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinolone-3-carboxylic acid monohydrochloride 이며, C17H19F2N3O3.HCL(분자량 387.8)의 구조식을 갖고 있다(Fig. 1). 또한 Cephalosporin이나 Aminoglycoside 계의 항생제와는 전혀 다른 작용기전을 가지고 있는 새로운 광범위 살균성 항균제로서 그 약리작용은 세균의 DNA 합성에 관여하는 DNA gyrase의 활성을 저하시켜 세균의 단백질 합성을 방해하는 것으로 알려져 있다^{13,17)}.

Ofloxacin, Norfloxacin 및 Pipedimic acid 처럼 혈중 Lomefloxacin의 70~80%가 혈청 단백질과 결합되지 않은 미결합 상태로 조직으로의 분포도 잘 된다. Nalidixic acid는 미결합 상태가 20~30%에 불과하며

이는 7 위치에 있는 치환기의 크기가 위의 Quinolone 제제 보다 상대적으로 작기 때문이다¹⁵⁾. Lomefloxacin은 1일 400 mg을 경구투여 한 후 1~2시간 정도에서 혈중 농도가 최고(4.9 mL)에 도달하며 혈중 농도가 반으로 줄어드는 시간은 투여후 약 7시간 정도이다. 약 75%에서 콩팥을 통해 배설되고 뇨중으로 배설된 약제의 95% 이상이 미변화 상태이다^{1,3,7,9,10,12,13,15)}.

Lomefloxacin은 그람 음성균 및 그람 양성균 뿐만 아니라 *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* 균등 위, 장내 세균 및 호흡기 감염에도 우수한 항균력을 나타내는 광범위한 살균성 항균효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다^{3,4,12)}. 특히 그람 음성균에는 *Pseudomonas*를 제외하고는 거의 모든 균에서 탁월한 항균력을 나타내는 것으로 되어 있으며⁸⁾, Pruul 등¹⁰⁾은 일반적으로 타균에 비해서 *Pseudomonas*에는 낮은 감수성을 나타내나, Norfloxacin 및 Ciprofloxacin에 비해서는 약간 우수한 효과를 보았다고 했으며, Clarke 등³⁾은 Lomefloxacin의 혈중농도가 4 mg/L, Norfloxacin은 2 mg/L, Ciprofloxacin은 0.5 mg/L 일 때 *Pseudomonas aeruginosa* 균의 약 90% 정도가 억제된다고 하여 *Pseudomonas aeruginosa*에 대해서는 Norfloxacin과 Ciprofloxacin이 Lomefloxacin 보다 MIC가 각각 2배, 8배 정도 낮은 것으로 보고한 바가 있어 상반된 결과를 보였다. Chin 등²⁴⁾은 Loimefloxacin의 혈중농도가 2 mg/L일 때 *Pseudomonas aeruginosa*의 50% 정도를 억제한다고 하였다.

본 검사에서도 19예의 *Pseudomonas aeruginosa* 균 중 12예에서 감수성이 있는 것으로 나타나 약 63%의 비교적 낮은 균 억제율을 보였다. Dubois 등에 의하면 비노생식기, 위, 장관, 호흡기등에서 임상적으로 분리동정된 원인균의 감수성 검사상 각 균에 대한 Lomefloxacin의 MIC₉₀이 *E. coli* 0.25 mg/mL, *Klebsiella pneumoniae* 0.50 mg/L, *Proteus sp.* 0.5 mg/L, *Pseudomonas aeruginosa* 2 mg/L, *Staphylococcus epidermidis* 1 mg/L, *Streptococcus group D* 4 mg/mL, *Beta-hemolytic streptococcus* 16 mg/L로 *Streptococcus* 균주에 낮은 감수성을 보였으며 저자들의 경우에도 *Streptococcus group D* 15예 중 7예에서 감수성(47%)이 있었으며 전체 85%의 감수성에 비해 현저하게 낮은 결과로 나왔다.

한편 Lomefloxacin과 다른 Quinolone 제제와 서로

비교해 볼 때 Henley 등²⁰⁾은 Ciprofloxacin을 비복합성 요로감염 31명의 여자환자를 대상으로 1일 500 mg, 2회 분할로 경구 투여하여 임상적 및 세균학적인 효과에서 모두 100%의 완치를 보고한 바가 있으나 31명 중 28명에서 *E. coli*가 원인균으로 그 같은 결과가 나왔던 것으로 생각된다. 복합성 요로감염에서 Ciprofloxacin의 세균학적 효과는 대략 88%에서 94%까지 문헌상 다양하게 보고된 바가 있으며^{21,22)} 저자의 경우에는 1일 400 mg의 Loimefloxacin을 1회 분할로 경구 투여하여 비복합성 및 복합성 요로감염의 전례에서 균의 소실을 보여 요로감염에 탁월한 효과가 있는 것으로 나타났다.

Quinolone 제제는 천식 치료에 사용되는 기관지 확장제인 theophyllin 약물과 병용해서 투여할 경우 Theophyllin에 의한 부작용이 심각한 문제가 될 수 있는 바, Hunt, Nix, Kuzuya 등^{1,2,7)}에 의하면 Enoxacin은 Quinolone 계의 약물 중 가장 강력한 Theophyllin 대사 억제제로서 Theophyllin 제거율이 40~70% 정도의 감소를 나타낸다고 하며 그 밖에 Ciprofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin은 각각 30%, 29%, 15%, 12%의 감소를 나타내며 그에 비해 Lomefloxacin은 Theophyllin 대사에 별로 영향을 미치지 않아 theophyllin 계의 약물을 병용하는 환자에서 Quinolone 제제 중 Lomefloxacin이 가장 안전하게 사용될 수 있는 것으로 알려져 있다.

Lomefloxacin의 부작용중 현재까지 뚜렷한 조혈기능, 간기능 및 신기능 등의 생화학적 부작용이 보고된 적이 없으며 Isabelle Gros 등¹³⁾은 건강한 자원자 6명에게 1일 400 mg을 5일동안 투여한 결과 부작용이 전혀 나타나지 않았으며, Hunt 등¹¹⁾은 12명의 건강한 자원자에 1일 400 mg을 2주동안 투여한 결과 3명에서 두통, 2명에서 오심, 위통이 각각 나타났으나 특별한 치료없이 증상이 곧 소멸되었다고 한다.

저자의 경우에도 32명의 환자에서 단지 3명에서 각각 오심, 식욕부진, 현훈 증상이 나타났으나 아주 경미하여 약제를 계속 투여하는데 어려움이 없었다.

이상의 본 임상결과에서 Lomefloxacin은 85%의 균 감수성, 85%의 임상적 완치율 및 전례의 균 소실을 보였다.

결 론

Quinolone 항생제중의 하나인 Lomefloxacin을 1일 400 mg씩 1회로 7~14일간 경구 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Lomefloxacin으로 감수성 검사를 실시한 154예 중 131예(85%)에서 감수성이 있었으나 이 중 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Streptococcus group D*에 대하여는 각각 63%와 47%의 낮은 감수성을 보였다.

2) 치료후 5~9일과 4~6주의 임상적 평가는 비복합성 요로감염에서 각각 96%와 100%의 완치율을 나타냈으며, 복합성 요로감염에서는 각각 18%와 50%에 불과하였으나 완치 및 호전을 효과적인 치료결과로 판정한다면 비복합성 요로감염 및 복합성 요로감염의 전례에서 유의한 임상적 효과를 보였다.

3) 38명의 요로감염증 환자로부터 동정 분리된 원인균 39균주에서 Lomefloxacin 투여후 요배양 결과 전례에서 원인균의 완전한 소실이 있었다.

4) 1일 400 mg의 Lomefloxacin을 1회 분할로 경구로 투여한 결과 조혈기능, 신기능 및 간기능의 이상을 나타내는 증상이나 검사소견은 나타나지 않았으며, 다만 경미한 오심, 식욕부진 및 현훈이 3례에서 있었으나 투약을 중지할만한 유의한 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 Lomefloxacin은 투여하기 간편하고 부작용이 별로 없어 향후 요로감염증 환자에게 유용하게 이용될 수 있으리라 사료된다.

REFERENCES

- Hunt TL, Adams MA: *Pharmacokinetics and safety of lomefloxacin following multiple doses*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:181-187, 1989
- Kuzuya T, Takagi K et al: *Kinetic interaction between theophyllin and a newly developed quinolone NY-198*. *J Pharmacobio-Dyn* 12:405-409, 1989
- Clarke AM, Zemcob SJV: *Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a new difluoroquinolone*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 164-168
- Dubois J, St-Pierre C: *Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens*. *Current Therapeutic Research* 45:1000-1995, 1989
- Edlund C, Brismar B, Nord CE: *Effect of lomefloxacin on the normal oral and intestinal microflora*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1:35-39, 1990
- Kanematsu M, Greenwood D: *Studies on the emergence of resistance to lomefloxacin in vitro*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:741-745, 1989
- Nix DE, Norman A, Schentag JJ: *Effect of lomefloxacin on theophylline pharmacokinetics*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1006-1008, 1989
- Durazo F, Resano F, Gonzalez MA: *Lomefloxacin (SC-47111 or NY-198): Comparative antimicrobial activity against 2002 clinical isolates from hospitals in Mexico city*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 13:71-75, 1990
- Butler T, Cartagena M, Dunn D: *Treatment of experimental Salmonella typhimurium infection in mice with lomefloxacin*. *J Antimicrob Chemother* 25:629-634, 1990
- Pruul H, McDonald PJ: *Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth of gram negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils*. *J Antimicrob Chemother* 25:91-101, 1990
- Talbot H, Romanowski B: *In vitro activities of lomefloxacin, tetracycline, penicillin, spectinomycin, and ceftriaxone against Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:2049-2051, 1989
- Leroy A, Fillastre JP, Humbert G: *Lomefloxacin pharmacokinetics in subjects with normal and impaired renal function*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:17-20, 1990
- Gros I, Carbon C: *Pharmacokinetics of lomefloxacin in healthy volunteers: Comparison of 400 milligrams once daily and 200 milligrams twice daily given orally for 5 days*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:150-152, 1990
- Lewin CS, Amyes SGB, Smith JT: *Bactericidal activity of Lomefloxacin against Escherichia coli KL 16*. *Eur J Microbiol Infect Dis* 8:731-733, 1989
- Okejaki E, Tetsuya T, Nagata O, Kato H: *Serum protein binding of lomefloxacin, a new antimicrobial agent, and its related quinolones*. *J Pharmaceut Sci* 78:504-507, 1989
- Kavvi J, Stone J, Andrews JM, Ashby JP, Wise R: *Tissue penetration and pharmacokinetics of lomefloxacin following multiple doses*. *Eur J Clin Microbiol*

Infect Dis 8:168-179, 1989

- 17) 최강원, 오명돈: Ciprofloxacin의 임상효과. 대한의학 협회지 : 5(2) 1987
- 18) Childs SJ, Goldstein EJC: Ciprofloxacin as treatment for genitourinary tract infection. *J Urol* 141:1-4, 1990
- 19) Schaeffer AJ, Daras FS: The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J Urol* 144:690-693, 1990
- 20) Henry NK, Schultz HJ, Grubbs NC, Muller SM, Ilstrup DM, Wilson WR: Comparison of ciprofloxacin and cotrimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother (Suppl D)* 18:103, 1986
- 21) Guibert J, Destree D, Konopka C, Acar J: Ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection due to enterobacteria. *Eur J Clin Microbiol* 5:247, 1986
- 22) Williams Ah, Gruneberg RN: Ciprofloxacin and cotrimoxazole in urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother (Suppl D)* 18:107, 1986
- 23) 천준, 고성건: 전립선염에 대한 Ofloxacin (Tarivid) 치료 효과. *최신의학* 30(5) 1987
- 24) Chin NX, Noivelli A, Neu HC: In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111: NY-198), a difluoroquinolon 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolon. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 656-662, 1988