

## 호흡기 검체에서의 *Haemophilus influenzae* 분리율과 분리균주의 생물형 및 항균제 감수성

연세대학교 의과대학 임상병리학교실<sup>1</sup>, 울산대학교 의과대학 임상병리학교실<sup>2</sup>  
서울대학교 의과대학 임상병리학교실<sup>3</sup>, 한양대학교 의과대학 임상병리학교실<sup>4</sup>

정윤섭<sup>1</sup> · 송경순<sup>1</sup> · 배직현<sup>2</sup> · 김의종<sup>3</sup> · 최태열<sup>4</sup>

— Abstract —

### *Haemophilus influenzae* Isolated from Sputum Specimens: Prevalence, Biotypes and Antimicrobial Susceptibility

Yunsop Chong, Ph.D.,<sup>1</sup> Kyung Soon Song, M.D.,<sup>1</sup> Chik Hyun Pai, M.D.,<sup>2</sup>  
Eui Chong Kim, M.D.<sup>3</sup> and Tae Yeal Choi, M.D.<sup>4</sup>

Departments of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, University of Ulsan College of Medicine<sup>2</sup>,  
Seoul National University College of Medicine<sup>3</sup>, and Hanyang University College of Medicine<sup>4</sup>, Seoul, Korea

*Haemophilus influenzae*, one of the normal flora of upper respiratory tract, may cause various infections. In this study, sputum specimens, taken mostly from elderly inpatients at 5 university hospitals in Seoul, during the August 1991 to January 1992 were cultured on vancomycin-bacitracin-clindamycin agar and 8.3% yielded *H. influenzae*. Among the isolates were: biotype I 41%; serotype b 4 (1.4%) serotype a and c-f 3 (1.0%);  $\beta$ -lactamase producer 30.6%. Agar dilution test was performed with 52  $\beta$ -lactamase-negative (HIB-) and 31  $\beta$ -lactamase positive (HIB+) isolates. The ranges of minimum inhibitory concentration (MIC, in  $\mu$ g/ml) against HIB-/HIB+ were: ampicillin 0.25-1/4- >128; cefaclor 0.5-8/1-16; cefadroxil 4-128/4-128; cephalixin 2-32/2-64; cephalothin 0.25-16/0.25-16; cephadrine 4-64/4-128; erythromycin 1-32/2-32; tetracycline 0.25-16/0.25-32. Application of the breakpoints to the agar dilution test results showed that all of the HIB- were susceptible to ampicillin and cefaclor. All of the HIB+ were resistant to ampicillin, but 97% were susceptible to cefaclor. In conclusion,  $\beta$ -lactamase-positive strains became more frequently isolated, and both HIB+ and HIB- are often resistant to cefadroxil, cephalixin, cephadrine and erythromycin, but mostly susceptible to cefaclor.

### 서론

*H. influenzae*는 소아 수막염의 3대 원인균중의 한가지이다. 또한 이 세균은 중이염, 부비동염, 결막염, 만성기관지염 등의 다양한 감염을 일으키기도 하며<sup>1)</sup>, 소아 하부기도 감염의 원인균으로서도 중요함이 보고된 바 있다<sup>2)</sup> 그러나 이 세균은 다른 세균보다 배양하기가 어려움으로 이 세균에 의한 감염이 얼마나 많은지는 정확히

알 수 없다<sup>2)</sup>.

*H. influenzae*는 상기도에 상재균으로 존재하다가 호흡기 등에 감염을 일으키게 된다. 따라서 호흡기에 보균하는 *H. influenzae*에 대한 연구는 이 세균감염을 이해하는데 필요하다고 하겠고, 특히 근년에는  $\beta$ -lactamase 생성 균주의 증가로 이러한 연구가 외국에서는 많아지고 있다<sup>3-5)</sup>.

우리나라에서도 1988~1989년에 3개 병원 환자 호흡기 검체의 18.9%에서 *H. influenzae*가 분리되었고, 일

부 cephalosporin 제제와 erythromycin에 대한 내성율은 대단히 높음이 보고된 바 있다<sup>6)</sup>.

이 세균은 감염 부위나 검체의 종류에 따라서 빈번히 분리되는 생물형이나 혈청형이 다름이 보고되어 있으나 우리나라 사람의 호흡기에서 분리된 균주의 생물형이나 혈청형에 관한 연구는 적다<sup>7)</sup>.

이 세균의 감염을 이해하고 그 감염 환자를 적절히 치료하기 위해서는 호흡기에서의 이 세균의 분리율과 항균제 내성균주의 추이가 계속 조사되어야 할 것임으로 이 연구에서는 서울의 5개 병원 환자의 호흡기 검체에서 *H. influenzae*를 분리하고, 그 균주들의 생물형 및 혈청형과 수종의 항균제에 대한 감수성을 밝히고자 하였다.

## 재료 및 방법

*H. influenzae*를 분리하기 위해서는 1991년 8월부터 1992년 1월 사이에 서울대학교병원, 서울중앙병원, 세브란스병원, 영동세브란스병원 및 한양대학교병원 환자의 객담을 검체로 하였다. 각 병원이 각각 시험을 함에 따른 시험성적에 대한 영향을 줄이기 위하여, 선택배지인 vancomycin bacitracin clindamycin (VBC) 배지<sup>8)</sup>는 한 병원에서만 만들었고, 각 병원에서 객담검체를 VBC 평판에 접종하여 CO<sub>2</sub> 항온기에 배양한 것을 1주일에 2회씩 한 병원으로 모아서 *H. influenzae*의 동정과 항균제 감수성시험을 하였다.

VBC 배지에 생긴 집락을 한 검체당 2개 이상 선택하여 동정시험을 진행하였다. X와 V인자의 요구성은 각각  $\delta$ -aminolevulinic acid (Sigma Chemical)를 쓰는 porphyrin 시험과 위선현상에 의하였다<sup>9)</sup>. 증식을 위해 X와 V인자를 필요로 하고, 용혈성 음성인 그람음성 간균을 *H. influenzae*로 동정하였다.

생물형 감별을 위한 indole 시험은 tryptophan (Sigma Chemical)을 써서, urease 시험은 urea agar base (Difco)를 써서, ornithine decarboxylase 시험은 motility indole ornithine (Difco)배지를 변경하여 시험하였다<sup>7)</sup>. 혈청형 동정을 위해서는 Phadebact Haemophilus influenzae test (Karo Bio Diagnostics, Huddinge, Sweden)을 사용하였다.

디스크 확산법 감수성시험은 Mueller-Hinton medium (Difco)에 hemoglobin과 IsoVitaleX (BBL)를 각각 1%되게 넣은 배지와 항균제 디스크(BBL)로 시험하

였다<sup>10)</sup>. 한천회석법 감수성시험에는 Haemophilus test medium (HTM)을 사용하였다<sup>11)</sup>. 즉 Mueller-Hinton medium (Difco) 1 ml당 yeast extract (BBL) 5 mg과 bovine hematin (Sigma Chemical) 및  $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide (NAD, Sigma Chemical)를 각각 15  $\mu$ g/ml 넣은 배지를 기초배지로 사용하였다. 시험에는 ampicillin(종근당), cefaclor (Eli-Lilly), cefadroxil (Sigma Chemical), cephalexin (Sigma Chemical), cephadrine (Sigma Chemical), cephalothin (Sigma Chemical), erythromycin (Sigma Chemical), tetracycline (Sigma Chemical)을 사용하였다.  $\beta$ -lactamase 생성은 Cefinase (BBL) 디스크로 시험하였다.

*H. influenzae*에 대한 억제대 해석의 기준이 없는 erythromycin과 cephalothin에 있어서는 일반세균에 대한 기준<sup>12)</sup>을 적용하였고, 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) breakpoint의 기준이 없는 cefadroxil, cephalexin, cephalothin, cephadrine에 대해서는 cefaclor의 기준을 적용하였고<sup>11)</sup>, erythromycin에 대해서는 디스법의 근거인 MIC $\leq$ 0.5  $\mu$ g/ml를 감수성으로,  $\geq$ 8  $\mu$ g/ml를 내성으로 해석하였다<sup>12)</sup>.

## 결 과

5개 병원에서 3471 객담검체가 배양되었고, 이 중 288 검체(8.3%)에서 *H. influenzae*가 분리되었다. 그 분리율은 병원에 따라서 5.9~10.1%이었고, 월별로는 8월과 11월에 낮아서 6.0%와 6.2%, 9월과 1월에 높아서

Table 1. Isolation Rates of *H. influenzae* from Respiratory Specimens by Month

Month	No. of specimens cultured	Isolation	
		No.	%
August	433	26	6.0
September	746	82	11.0
October	549	46	8.4
November	628	39	6.2
December	795	56	7.0
January	320	39	12.2
Total	3,471	288	8.3

11.0%와 12.2%이었다(Table 1).

분리된 *H. influenzae*의 생물형은 type I이 41.0%이었고, type V-VIII은 드물었다(Table 2). 분리된 균주 중 혈청형 b는 4주(1.4%), a, c-f는 3주(1.0%)가 있었다.

디스크 확산법 감수성시험에서 내성을 보인 균주의 비율은 tetracycline에 대해 83%, ampicillin에 대해 62%, cephalothin에 대해 28%, erythromycin에 대해 17%, cefaclor에 대해 8%이었다(Table 3).  $\beta$ -lactamase 양성 균주는 분리된 균주 중 88주(30.6%)이었고, 병원별 비율은 24%~39%이었다(Table 4).

한천회석법 감수성 시험은 각 병원에서 분리된 균주중에서 비슷한 수를 무작위로 선택한  $\beta$ -lactamase 음성인 52주와 양성인 31주에 대해서 시험하였다(Table 5). Ampicillin의 MIC 범위는  $\beta$ -lactamase 음성주에 대해 0.25~1  $\mu$ g/ml, 양성주에 대해 4~>128  $\mu$ g/ml이었고, MIC<sub>90</sub>는 각각 0.5  $\mu$ g/ml과 64  $\mu$ g/ml이었다. Cefaclor의 MIC 범위는  $\beta$ -lactamase 음성주에 대해 0.5~8  $\mu$ g/ml, 양성주에 대해 1~16  $\mu$ g/ml이었다. Cefadroxil과 cephalothin의 MIC 범위는  $\beta$ -lactamase 생성에 관계없이 각각 4~128  $\mu$ g/ml과 0.25~16  $\mu$ g/ml이었다.

$\beta$ -lactamase 음성주에 대한 MIC 범위는 cephalixin이 2~32  $\mu$ g/ml, Cephadrine이 4~64  $\mu$ g/ml, tetracycline이 0.25~16  $\mu$ g/ml이었다.  $\beta$ -lactamase 양성 균주에 대한 이 항균제들의 MIC 범위의 최저치는  $\beta$ -lactamase 음성주에 대한 것과 같고, 최고치는 한 회석단계가 더 높았다. Erythromycin의 MIC 범위는  $\beta$ -lactamase 음성 균주에 대해 1~32  $\mu$ g/ml, 양성균주에 대해 2~32  $\mu$ g/ml이었다.

한천회석법으로 시험한 MIC에 breakpoint를 적용하여 해석할 때(Table 6),  $\beta$ -lactamase 음성주는 ampicillin에 대해 모두가 감수성으로, 양성주는 모두가 내성으로 해석되었다.  $\beta$ -lactamase 음성주는 모두가 cefaclor에 감수성 이었고, 양성주 중 3%는 이 항균제에 intermediate 이었으나 내성주는 없었다. Cephalixin 내성율이  $\beta$ -lactamase 음성주는 12%, 양성주는 32%이었고, tetracycline 내성율은  $\beta$ -lactamase 음성주중 6%, 양성주중 26%이었다.  $\beta$ -lactamase 생성과 관계없이 cefadroxil 및 cephradine, erythromycin에 대해서는 내성인 균주가 많았다.

Table 2. Biotypes of *H. Influenzae* Isolates

Biotype	No.	%
I	116	41.0
II	40	14.1
III	30	10.6
IV	61	21.6
V	13	4.6
VI	10	3.5
VII	6	2.1
VIII	7	2.5
Total	283	100

Table 3. Antimicrobial Susceptibility of *H. Influenzae* Isolates Tested by the Disk Method

Antimicrobial agent	% of isolates with : <sup>a</sup>		
	S	I	R
Ampicillin	17	21	62
Cefaclor	35	67	8
Cephalothin	22	50	28
Erythromycin	1	82	17
Tetracycline	2	15	83

<sup>a</sup> Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 4.  $\beta$ -lactamase Postive Rates of *H. influenzae* Isolates

Hospital	No. of isolates tested	No. (%) $\beta$ -lactamase positive
A	100	30 (30)
B	63	15 (24)
C	56	22 (39)
D	35	9 (26)
E	34	12 (35)
Total	288	88 (31)

## 고 찰

*H. influenzae* 수막염이 증가되고 있음이 스칸디나비아 여러나라에서는 보고된 바 있다<sup>13)</sup>. 이 세균은 호흡기

Table 5. Activities of Various Antimicrobial Agents Against *H. influenzae*

Antimicrobial agent	Isolate w/ $\beta$ -lactamase	No. and cumulative % of isolates with MIC ( $\mu$ g/ml) :											
			0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128 >128
Ampicillin	- <sup>a</sup>	No.	0	30	21	1							
		%	0	58	98	100							
	+ <sup>a</sup>	No.					0	5	2	9	6	7	0 2
		%					0	16	23	52	71	94	94 100
Cefaclor	-	No.		0	1	17	23	10	1				
		%		0	2	35	79	98	100				
	+	No.			0	3	13	13	1	1			
		%			0	10	52	94	97	100			
Cefadroxil	-	No.					0	9	10	14	13	3	3
		%					0	17	37	63	88	94	100
	+	No.					0	3	4	7	7	5	5
		%					0	10	23	45	68	84	100
Cephalexin	-	No.				0	4	22	8	12	6		
		%				0	8	50	65	88	100		
	+	No.				0	1	6	6	8	8	2	
		%				0	3	23	42	68	94	100	
Cephalothin	-	No.		11	14	13	9	1	3	1			
		%		21	48	73	90	92	98	100			
	+	No.		4	2	5	7	6	4	3			
		%		13	19	35	58	77	90	100			
Cephradine	-	No.					0	4	13	18	14	3	
		%					0	8	33	67	94	100	
	+	No.					0	1	5	8	8	6	3
		%					0	3	19	45	71	90	100
Erythromycin	-	No.			0	1	2	13	20	15	1		
		%			0	2	6	31	69	98	100		
	+	No.				0	1	5	14	10	1		
		%				0	3	19	65	97	100		
Tetracycline	-	No.	0	18	27	4	0	0	2	1			
		%	0	35	87	94	94	94	98	100			
	+	No.	0	5	8	0	2	8	6	1	1		
		%	0	16	42	42	48	74	94	97	100		

<sup>a</sup> No. of isolates :  $\beta$ -lactamase negative 52 and  $\beta$ -lactamase positive 31.

감염의 원인균으로서도 중요성이 인정되어 호흡기에서 분리한 균주에 관한 연구가 많아지고 있다<sup>4,14)</sup>.

본 연구에서 객담에서의 *H. influenzae* 양성율은 8.3%에 불과하였다. 한편 우리나라에서 조 등은 30.4%의 객담 및 인두 검체에서 *H. influenzae*를 분리하였고<sup>7)</sup>, 양성율은 2~5 세균에서 월등히 높음을 보고하였고, 장 등<sup>6)</sup>은 18.9%의 객담과 인두 검체에서 양성임을 보고하였다.

본 연구에서 양성율이 낮은 것은 대상자의 대부분은 나이가 많았고, 또한 입원환자이므로 항균제 투여를 받고 있었기 때문으로 추측된다. 또한 한검체에서 감별을 위해 선택한 집락수가 적은 것도 영향이 있었을 것으로 생각된다. 한 검체에서 약 50개의 집락을 시험한 Kuklinska와 Kilian<sup>15)</sup>은 건강인 인두검체의 배양에서 80%의 소아가 양성인 반면 성인은 40%만이 양성이고 *H. influenzae*의 수는 전체 세균의 0.15%에 지나지 않

**Table 6. Interpretation of Agar Dilution MICs of Antimicrobial Agents Against *H. influenzae* Isolates**

Antimicrobial agent	Isolate w/ $\beta$ -lactamase	% of isolates with: <sup>a</sup>		
		S	I	R
Ampicillin	—	100	0	0
	+	0	0	100
Cefaclor	—	100	0	0
	+	97	3	0
Cefadroxil	—	25	27	37
	+	23	23	54
Cephalexin	—	65	23	12
	+	42	26	32
Cephalothin	—	98	2	0
	+	90	10	0
Cephadrine	—	33	35	32
	+	19	26	55
Erythromycin	—	0	31	69
	+	0	19	81
Tetracycline	—	94	0	6
	+	48	26	26

<sup>a</sup> Abbreviations : S, susceptible ; I, intermediate ; R, resistant.

음을 보고하였다. Chapin과 Doern<sup>8)</sup>은 1개월~13세의 소아 인두에서의 양성율이 30.4%임을 보고하였다.

본 연구에서 양성율은 대체적으로 분리율 시행한 병원에서 더 높았다. 보관 운송된 일부 배지에는 *H. influenzae*가 의심되는 집락이 있었으나 계대배양에 실패하는 경우가 있어서 배양된 세균의 보관과 운송 과정에서 일부 세균이 죽었기 때문으로 생각되었다.

수막염이나 균혈증을 일으키는 *H. influenzae*의 혈청형은 대부분이 b형이고, 이들은 대부분이 생물형 I로 알려져 있다<sup>16)</sup>. 조 등은 눈에서는 III형이 비교적 많았음을 보고하였다<sup>7)</sup>. Kuklinska와 Kilian은<sup>15)</sup> 인두 배양에서는 I형이 적음을 보고하였는데 본 연구에서는 I형이 가장 많았고, 다음으로는 IV형이 많았다. 이와 같은 차이가 대상자에 따른 것인지 시기에 따른 것인지 알 수 없다.

호흡기 검체 중의 *H. influenzae*는 대부분이 협막을 안가지고 있으므로 형별이 안되는 세균이고 b형은 2~4%, a, c-f형은 1~2%로 알려져 있다<sup>1)</sup>. Takala 등은 Finland의 건강한 3세 소아의 b형 보균율이 3.5%임을 보고하였다<sup>17)</sup>. 한편 집단생활자나 환자의 가족은 보

균율이 70%까지도 됨이 보고된 바 있다<sup>18)</sup>. 조 등은 호흡기 검체에서 분리된 *H. influenzae*의 2.6%가 b형, 3.3%가 a, c-f형임을 보고한 바 있다. 본 연구에서 혈청형별이 된 것은 b형 4주(1.4%)와 a, c-f형 3주(1.0%)뿐이었다.

Chocolate 한천에서 디스크 확산법으로 시험한 감수성 성적에서, 분리된 *H. influenzae* 균주의 내성율은 cefaclor에 8%, erythromycin에 17%, cephalothin에 28%, ampicillin에 62%, tetracycline에 83%이었다. Erythromycin과 cephalothin의 디스크법은 *H. influenzae*에 대한 감수성 기준이 없으므로 일반세균에 대한 기준을 적용하였다<sup>12)</sup>. 본 연구에서의 내성율은 장 등이 1988~1989년에 분리한 균주의 ampicillin 내성율 21.9%, cefaclor내성율 3.4%와는 차이가 컸는데 이 때는 내성 기준 억제대가 더 작았으며 따라서 내성균이 적은 것으로 나타났을 것으로 생각된다.

*H. influenzae*의 ampicillin 내성 기전은 대부분이  $\beta$ -lactamase 생성이고 일부는 penicillin binding protein (PBP)이나 투과성의 변화이며,  $\beta$ -lactamase 음성주에 대해서 보다 양성주에 대한 ampicillin의 MIC는 월등히 높다<sup>19,20)</sup>. 본 연구에서 31%의 균주가  $\beta$ -lactamase 양성이었다는 이는 세브란스병원 환자의 호흡기 등에서 1983~1985에 분리한 균주의 양성율 9%보다 현저히 높은 것이었다<sup>21)</sup>. 병원별로는 24%~39%로 양성율에 차이가 있었는데, 이는  $\beta$ -lactamase 양성 균주의 원내전파 때문이거나, 병원에 따라서 흔히 사용되는 항균제의 종류가 다르기 때문일 것으로 추측된다. Heney등<sup>22)</sup>은 항균제 사용 후에는 내성주가 많아짐을 보고하였다.

외국에서도  $\beta$ -lactamase 양성인 *H. influenzae*가 1978년 이전에는 5% 미만이었으나<sup>23)</sup> 그 후 차츰 많아졌고<sup>24)</sup>, 1981년에 미국 Colorado주의 환자 척수액에서 분리된 균주는 31.3%가 양성임이 보고된 바 있다<sup>25)</sup>. Doern 등은 1986년에 미국 30개 병원 환자의 각종 검체에서 분리한 b형 균주는 분리한 검체에 따라서 12%~50%(평균 31.7%)가  $\beta$ -lactamase 양성이고, b형 이외의 균주는 0%~26%(평균 15.6%)가 양성임을 보고하였는데 해당 유래주는 12.7%가 양성이었다<sup>3)</sup>. 유럽에서 1988~1989년에 분리한 b형 이외의 균주의  $\beta$ -lactamase 양성율은 분리한 나라에 따라서 1.4%~36.2%(평균 8.6%)로 차이가 컸다<sup>26)</sup>.

디스크 확산법으로는  $\beta$ -lactamase 음성주 중에도 ampicillin에 내성을 나타내는 것이 있어서 분리균주의 62%가 내성이었으나, 한천회석법으로는  $\beta$ -lactamase 양성주만이 ampicillin 내성(MIC  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ )이었고, 음성주는 감수성(MIC  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ )이었다. 이와 같이 방법에 따라서 내성율이 다른 것은 chocolate 한천을 쓴 디스크 확산법은 정확성이 낮았기 때문으로 생각된다<sup>17)</sup>.

$\beta$ -lactamase 음성 균주중에 한천회석법으로 ampicillin 내성인 균주는 없었다. 연구자에 따라서는 이러한 균주가 드물지 않음을 보고한 반면<sup>28)</sup>, Doern 등<sup>14)</sup>은 미국 각지에서 분리한 2250균주 중에 이러한 균주는 2주 뿐이었음을 보고하였고, Simor 등<sup>5)</sup>의 결과에서는 이러한 균주가 없었다.

한천회석법에 쓰인 일부 항균제는 *H. influenzae*에 대한 해석기준이 없으므로 정확한 평가는 어렵다. 그러나  $\beta$ -lactamase 음성주는 모두가 cefaclor에 감수성을 보였고, 양성주 중의 3%는 intermediate 결과를 보였다. Cephalothin에 대해서도 내성균주는 없었으나,  $\beta$ -lactamase 음성주 중에도 cefadroxil, cephalixin 및 cephradine 내성인 균주가 있었으며, 양성주 중에는 내성균주가 더 많았다.  $\beta$ -lactamase 음성주는 대부분이 tetracycline에 감수성이었으나 양성주 중에는 내성이거나 intermediate인 균주가 많았다. Erythromycin에 감수성인 균주는 없었다.

## 결 론

대부분이 입원환자에서 채취된 객담에서의 *H. influenzae*의 분리율은 8.3%이었으며, 시기에 따라 6.0~12.2%의 차이를 보였다. 분리된 균주의 가장 흔한 생물형은 I형으로 41%이었고, 혐박을 가진 균주는 극히 드물었으며,  $\beta$ -lactamase 양성주의 비율은 31%이었다. 이 연구에서 chocolate 한천을 쓴 디스크법 감수성시험 성적과 HTM을 쓴 한천회석법 성적의 일치율은 낮으며,  $\beta$ -lactamase 양성주의 비율은 종전보다 더 높아졌고, cefadroxil, cephalixin, cephradine 및 erythromycin 내성 균주는 흔하나, cefaclor에 내성인 균주는 드물다는 결론을 얻었다.

## REFERENCES

- 1) Turk DC: *Clinical importance of Haemophilus influenzae-1981*. in Sell SH, Wright PF (ed), *Haemophilus influenzae. Epidemiology, immunology, and prevention of disease*. Elsevier Biomedical, New York, 1982, p 3
- 2) Munson RS, Kabeer MH, Lenoir AA, Granoff DM: *Epidemiology and prospects for prevention of disease due to Haemophilus influenzae in developing countries*. Rev Infect Dis 11:S588-597, 1989
- 3) Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberrry C, Preston DA, Tubert T, Redding JS, Maher LA: *National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 32:180-185, 1988
- 4) 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
- 5) Simor AE, Fuller SA, Low DE: *Comparative in vitro activities of sparfloxacin (CI-978; AT-4140) and other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, and respiratory tract pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 34:2283-2286, 1990
- 6) 장우현, 최명식, 석종성, 정윤섭, 서진태: 우리나라에서 분리되는 *Haemophilus influenzae*의 9종 항균제에 대한 시험관내 감수성. 대한화학요법학회지 7:72-80, 1989
- 7) 조동희, 정윤섭, 이삼열: 한국인에서 분리된 *Haemophilus influenzae* 균주에 관한 연구. 연세의대논문집 18:295-316, 1985
- 8) Chapin KC, Doern GV: *Selective media for recovery of Haemophilus influenzae from specimens contaminated with upper respiratory tract microbial flora*. J Clin Microbiol 17:1163-1165, 1983
- 9) Kilian M: *Haemophilus*. in Balows A (ed), *Manual of clinical microbiol*, 5th ed., Am Soc Microbiol, Washington, DC, 1991, p 463
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests*, 3rd ed., NCCLS, Villanova, 1984
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for dilution antimicrobial susceptibility*

- ity tests for bacteria that grow aerobically, 2nd ed., NCCLS, Villanova, 1990
- 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests*, 4th ed., NCCLS, Villanova, 1990
  - 13) Peltora H, Rod TO, Jonsdottir K, Boettiger M, Coolidge AS: *Life-threatening Haemophilus influenzae infections in Scandinavia: A five-country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics*. *Rev Infect Dis* 12:708-715, 1990
  - 14) Doern GV, Jones RN: *Antimicrobial susceptibility testing of Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, and Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1747-1753, 1988
  - 15) Kuklinska D, Kilian M: *Relative proportions of Haemophilus species in the throat of healthy children and adults*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 3:249-252, 1984
  - 16) Granato PA, Jurek EA, Weiner LB: *Biotypes of Haemophilus influenzae: Relationship to clinical source of isolation, serotype, and antibiotic susceptibility*. *Am J Clin Pathol* 79:73, 1983
  - 17) Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kaeyhty H, Nissinen A, Pekkanen E, Maekelae PH: *Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib vaccine*. *J Infect Dis* 164:982-986, 1991
  - 18) Moxon ER, Wilson R: *The role of Haemophilus influenzae in the pathogenesis of pneumonia*. *Rev Infect Dis* 13:S518-527, 1991
  - 19) Mortensen JE, Himes SL: *Comparative in vitro activity of cefixime against Haemophilus influenzae isolates, including ampicillin-resistant, non- $\beta$ -lactamase-producing isolates from pediatric patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1456-1458, 1990
  - 20) Jorgensen JH, Maher LA, Howell AW: *Activity of a new carbapenem antibiotic, meropenem, against Haemophilus influenzae strains with  $\beta$ -lactamase and non-enzyme-mediated resistance to ampicillin*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:600-602, 1991
  - 21) Chong Y, Lee SY: *Ampicillin and cefaclor susceptibility of Haemophilus influenzae isolated in Korea*. *Proceedings of Haemophilus influenzae a world-wide pathogen*. Hong Kong 1986, p 13
  - 22) Heney C, Berkowitz F, Baise T, Cotton M, Khoosal M, Vally S, Barriere R, Saunders J, Koornhof HJ: *Spread of non-typable multiply resistant Haemophilus influenzae in a South African hospital*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:24-29, 1990
  - 23) Williams JD, Moosden F: *Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae: epidemiology, mechanism, and therapeutic possibilities*. *Rev Infect Dis* 8:S:555-561, 1986
  - 24) George MJ, Kitch B, Handerson FW, Gilligan PH: *In vitro activity of orally administered antimicrobial agents against Haemophilus influenzae recovered from children monitored longitudinally in a group day-care-center*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1960-1964, 1991
  - 25) Istre GR, Conner JS, Glode MP, Hopkins RS: *Increasing ampicillin-resistant rate in Haemophilus influenzae meningitis*. *Am J Dis Child* 138:366-370, 1984
  - 26) Kayser FH, Morensoni G, Santanam P: *The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:810-817, 1990
  - 27) Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, Sharpper H: *Disk diffusion susceptibility testing of Haemophilus influenzae using Haemophilus test medium*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:329-333, 1990
  - 28) Mendelman PM, Chaffin DO, Claluset C, Stull TL, Needham C, Williams JD, Smith AL: *Failure to detect ampicillin-resistant, non- $\beta$ -lactamase-producing Haemophilus influenzae by standard disk susceptibility testing*. *Antimicrob Agents Chemother* 30:274-280, 1986