

## 중환자실, 암센터 및 혈액내과 환자에서 분리된 세균에 대한 cefpirome의 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실

정운섭 · 이경원 · 이혁민

### In Vitro Activities of Cefpirome Against the Bacteria Isolated from the Patients in ICU, Oncology and Hematology Units

Yunsop Chong, Ph.D., Kyungwon Lee, M.D. and Hyuk Min Lee, M.D.

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

**Background :** Infections due to antimicrobial resistant bacteria pose serious problem in the care of the patients in intensive care units, oncology and hematology. It was to determine the prevalent species and cefpirome susceptibilities of the current isolates from these patients.

**Methods :** Bacteria isolated from patients in the intensive care units, oncology and hematology in a tertiary care university hospital in 1997 were analyzed for the prevalent species. Antimicrobial susceptibility of the strains, most of which were isolated in 1997, was tested by the NCCLS agar dilution method.

**Results :** The proportion of potential pathogens isolated were: *Staphylococcus aureus* 16.1%, *Acinetobacter baumannii* 13.6%, *Enterobacter-Serratia-Citrobacter* group 12.1%, *Enterococcus* spp. 11.0% and *Pseudomonas aeruginosa* 10.4%. The lowest resistance rates were: *A.*

*baumannii* to ampicillin/sulbactam (38%), *P. aeruginosa* to ceftazidime (37%), *Providencia* spp. to ceftriaxone (7%), *S. marcescens* to ceftazidime and cefpirome (10%), and *E. coli* (3%), *K. pneumoniae* (10%), *E. cloacae* (17%) and *C. freundii* (7%) to cefpirome. All isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* were susceptible to cefpirome.

**Conclusion :** The in vitro test suggests that cefpirome should be more useful than the other generations of cephalosporins for the treatment of various nosocomial infections including those due to the 3rd generation cephalosporin-resistant *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* and penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

**Key Words :** Cefpirome, Nosocomial infection, Antimicrobial susceptibility

## 서      론

중환자실, 암센터, 혈액내과 등의 환자는 세균감염에 대한 방어력의 저하, 장기간의 입원, 여러 가지 항균제의 치료 등 때문에 항균제 내성균에 감염되는 경우가 많다<sup>1)</sup> 그람음성간균 중에는 특히 여러 가지 항균제에 내성인 세균이 많으나 대부분은 제3세대 cephalosporin에 감수성

이 있으므로 이들 항균제가 유용하게 쓰여왔다. 그러나 제3세대 cephalosporin의 사용 증가는 이들 제제에 내성인 *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 원내감염을 증가시켜 왔다<sup>2-4)</sup>.

*Staphylococcus aureus*도 흔히 원내감염을 일으키는 균종인데<sup>5)</sup> 이 세균에 대한 제3세대 cephalosporin의 항균력은 제1세대 보다 현저히 약하다. 최근 우리나라에서 분리되는 *Streptococcus pneumoniae* 중에는 penicillin G에 내성인 것이 많은데<sup>6-8)</sup> 이러한 균주는 cephalosporin에 대한 감수성도 낮다<sup>8)</sup>.

접수: 1998년 1월 10일, 승인: 1998년 2월 7일  
교신저자: 정운섭. 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 임상병리과학교실  
Tel: 02)361-5862 Fax: 02)313-0956

Cefpirome (Cefrom, 한국 헥스트 마리온 룩셀)은 제4세대 cephalosporin의 한 가지이다<sup>9, 10</sup>. 이 항균제의 구조에는 quaternary nitrogen이 있어서 세균 세포내로 잘 투과되고,  $\beta$ -lactamase와의 친화성이 낮고, penicillin binding protein과의 친화성이 높아서 제3세대 cephalosporin에 내성인 *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 등에 대해서도 항균력을 발휘한다. 또한 이 항균제는 제3세대 cephalosporin 보다 그람양성 세균에 대한 항균력이 크다<sup>11</sup>.

원내감염을 흔히 일으키는 균종의 분리비율과 내성 정도는 흔히 사용되는 항균제 종류에 따라서 달라지므로 지역에 따라서 차이가 크다<sup>12, 13</sup>. Cefpirome은 우리나라에서 최근 사용되기 시작하였으며, 따라서 우리나라에서 분리된 세균에 대한 시험관내 항균력은 시험된 바 없다. 이에 이 연구에서는 중증 환자가 많은 중환자실, 암센터 및 혈액내과 등의 환자에서 분리되는 균종의 빈도를 검토하고, 이들 중 주요 병원균에 대한 cefpirome의 항균력을 다른 항균제의 항균력과 비교하고자 하였다.

## 재료 및 방법

중환자실 등의 환자에서 근래 분리되는 균종의 빈도를 알아보기 위해서는 1997년 1월부터 9월 사이에 제3차 진료 대학병원인 세브란스병원의 중환자실, 신경외과 중환자실, 신생아 중환자실, 암센터 및 혈액내과 환자의 각종 임상검체에서 분리된 균주 중 균종과 집락수로 판단하여 감염균으로 생각되는 것만을 포함시켰다.

감수성 시험에 있어서는 같은 환자에서 중복 분리된 균주를 제외하였고, 가능하면 균종별로 연속 분리된 균을 대상으로 하였으나, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., methicillin 감수성 *S. aureus* (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA)는 분리된 균주수가 적어서 전년도 분리주를 소수 포함시켰다. Methicillin 내성 *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)는 시험관내 감수성에 무관하게 모든 cephalosporin에 내성으로 간주됨으로<sup>14</sup> 시험대상에 포함시키지 않았다.

분리된 세균은 감수성을 시험할 때까지 냉동보존하였다. 항균제 감수성은 NCCLS 한천희석법<sup>14</sup>으로 시험하였다. 항균제는 cephalothin과 erythromycin (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.), ceftazidime (한국 그락소),

ceftriaxone (한미약품), cefpirome과 teicoplanin (Hoechst Marion Roussel, Romainville Cedex, France), ampicillin과 tetracycline (종근당), sulbactam (한국 화이자), piperacillin (삼정제약), ceftiofur (Merck Sharp & Dohme, Whitehouse Station, N.J.), levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), amikacin (동아제약), gentamicin (동화제약), penicillin G (근화제약) 및 vancomycin (대웅 릴리)을 사용하였다.

감수성 시험용 배지로는 Mueller-Hinton agar (Difco)를 사용하였고, *S. pneumoniae* 시험배지에는 편양혈액을 5% 첨가하였다. 시험세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, Pa.)로 접종하였다. *S. pneumoniae*가 접종된 배지는 5% CO<sub>2</sub> 항온기에서 배양하였고, 약 18시간 후에 결과를 판독하였다.

감수성 해석을 위한 breakpoint가 NCCLS법에 규정되어 있지 않은 cefpirome에 대해서는 cefepime의 기준<sup>14</sup>을 적용하여 minimum inhibitory concentration (MIC)  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ 를 감수성,  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ 를 내성으로 해석하였으나, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases가 정한 cefpirome에 대한 내성 기준인 MIC  $> 32 \mu\text{g/ml}$ <sup>15</sup>에 따른 내성율도 비교하였다. *S. pneumoniae*의 감수성 해석을 위한 breakpoint가 없는 cephalothin과 ceftazidime에 대해서는 cefotaxime의 기준을, erythromycin에 대해서는 azithromycin의 기준을, teicoplanin에 대해서는 vancomycin의 기준을 적용하였다.

감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *S. pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였다.

## 결 과

1997년 1-9월 사이에 중환자실, 암센터 및 혈액내과 환자에서 분리된 감염균으로 추정되는 균주는 3,517주이었고, 환자수는 2,180명이었다 (Table 1). 분리빈도가 높았던 균종순으로 환자수의 비율을 보면 *S. aureus* 16.1%, *Acinetobacter baumannii* 13.6%, *P. aeruginosa* 10.4%, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* 및 *C. freundii* 12.1% 및 *Enterococcus* 11.0%이었다.

Cephalosporin 중 제일 낮은 MIC 범위를 보인 항균제는 (Table 2), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.*

**Table 1. Potential Pathogens Isolated from Patients in ICU, Oncology and Hematology Units During January to September 1997**

Organism	Isolates		Patients	
	No.	%	No.	%
<i>E. coli</i>	290	8.2	159	7.3
<i>K. pneumoniae</i>	253	7.1	174	7.9
<i>Enterobacter</i> spp.*	243	6.9	159	7.3
<i>S. marcescens</i>	125	3.5	64	2.9
<i>C. freundii</i>	61	1.7	42	1.9
<i>M. organii</i>	17	0.5	6	0.3
<i>Proteus</i> spp.	7	0.2	6	0.3
<i>A. baumannii</i>	548	15.5	297	13.6
<i>P. aeruginosa</i>	497	14.0	227	10.4
<i>S. aureus</i>	623	17.6	352	16.1
<i>Staphylococcus</i> , coagulase Neg.	221	6.3	182	8.3
<i>S. pneumoniae</i>	42	1.2	28	1.3
<i>E. faecalis</i>	214	6.0	154	7.1
<i>E. faecium</i>	116	3.3	84	3.9
Other bacteria	207	5.9	203	9.3
<i>Candida</i> spp.	53	1.5	43	2.0
Total	3,517	100	2,180	100

\*No. of isolates of *E. cloacae* were 222 (6.3%) and no. of patients 140 (6.4%).

*cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. organii* 및 *A. baumannii*에 대해서는 cefpirome이었고, *P. mirabilis*에 대해서는 ceftriaxone, *P. vulgaris*에 대해서는 ceftazidime, *Providencia* spp.에 대해서는 ceftriaxone과 cefpirome, *P. aeruginosa*에 대해서는 ceftazidime, *S. aureus*에 대해서는 cephalothin, *S. pneumoniae*에 대해서는 cefpirome이었다.

Cephalosporin의 MIC<sub>90</sub>을 비교하면 cephalothin은 *S. aureus*, *S. pneumoniae* 및 *P. mirabilis*에 대해서는  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ 이었으나 다른 균종에 대해서는  $> 128 \mu\text{g/mL}$ 이었다. Ceftazidime과 ceftriaxone의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. organii*에 대해서는  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 이었으나 *K. pneumoniae*에 대해서는  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

Cefpirome의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *S. aureus* 및 *S. pneumoniae*에 대해서  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

Ampicillin의 MIC<sub>90</sub>은 시험된 모든 *Enterobacteriaceae* 균종과 *A. baumannii*에 대해서  $> 128 \mu\text{g/mL}$ 이었다. Ampicillin/sulbactam의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*와 *P. vulgaris*

에 대해서는  $16 \mu\text{g/mL}$ , *M. organii*와 *A. baumannii*에 대해서는  $32 \mu\text{g/mL}$ 이었으나, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* 및 *Providencia* spp.에 대해서는  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ 이었다. Piperacillin의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*와 *P. vulgaris*에 대해서는 각각 2와  $4 \mu\text{g/mL}$ , *M. organii*에 대해서는  $32 \mu\text{g/mL}$ 이었으나 다른 그람음성 간균에 대해서는  $> 128 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

Levofloxacin의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii* 및 *S. aureus*에 대해서  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다. Amikacin과 gentamicin의 MIC<sub>90</sub>은 *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. organii*에 대해서만  $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 이었다. Tetracycline의 MIC<sub>90</sub>은 모든 균주에 대해서  $32 \mu\text{g/mL}$  이상이었다. Erythromycin의 MIC<sub>90</sub>은 *S. aureus*와 *S. pneumoniae*에 대해서  $> 128 \mu\text{g/mL}$ 이었고, teicoplanin과 vancomycin은 *S. aureus*와 *S. pneumoniae*에 대해서  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

Cefpirome과 ceftriaxone에 의한 증식억제 누적백분율을 비교하면 (Table 3) 제일 낮은 MIC치는 cefpirome이 ceftriaxone 보다 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *P. aeruginosa*에 대해서는 1/2, *C. freundii*에 대해서는 1/4이었다. MIC<sub>50</sub>은 cefpirome이 *E. cloacae*에 대해서 1/8, *S. marcescens*에 대해서 1/16, *C. freundii*에 대해서 1/64, *P. aeruginosa*에 대해서 1/4이었다. MIC<sub>90</sub>은 cefpirome이 *E. cloacae*에 대해서 1/8, *S. marcescens*에 대해서 1/4, *C. freundii*에 대해서 1/16, *P. aeruginosa*에 대해서 1/4이었다.

Breakpoint를 써서 MIC치를 해석할 때, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. organii* 균주 중에는 내성균이 드물었다. 각 균종이 보인 가장 낮은  $\beta$ -lactam제 내성율은 (Table 2) *E. coli*의 cefpirome 내성율 3%, *K. pneumoniae*의 cefpirome 내성율 10%, *E. cloacae*의 cefpirome 내성율 17%, *S. marcescens*의 ceftazidime과 cefpirome 내성율 10%, *C. freundii*의 cefpirome 내성율 7%, *Providencia* spp.의 ceftriaxone 내성율 7%, *A. baumannii*의 ampicillin/sulbactam 내성율 38%, *P. aeruginosa*의 ceftazidime 내성율 37%, *S. pneumoniae*의 cefpirome 내성율 0%이었고, MSSA 중에는 cephalosporin에 내성인 균주가 없었다.

고	찰
---	---

병원내에는 원내감염을 일으키는 균종들이 상재하고 있으므로 입원환자에서 분리되는 균종 혹은 균종별 비율은 외래환자의 경우와 다르며, 특히 중환자실 환자에서

분리된 경우에는 그 차이가 현저하다<sup>1)</sup>. 미국의 1990-1992년 원내감염조사에 의하면 가장 흔히 분리된 5가지 균종은 *E. coli*, *S. aureus*, coagulase 음성 *Staphylococcus*, *Enterococcus* 및 *P. aeruginosa*이었다<sup>16)</sup>. Formsgaard 등<sup>12)</sup>은 1992년 유럽 12개국 병원의 중환자실, 혈액내과 및 암병동 환자의 혈액에서 분리된 균종별 비율이 coagulase 음성 *Staphylococcus* 28%, *S. aureus* 13%,

**Table 2. Comparative In Vitro Activities of Cefpirome and Other Antimicrobial Agents Against Common Bacteria Isolated from ICU, Oncology and Hematology Patients**

Species (No. of isolates tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/mL)			% of isolates		
		Range	50%	90%	S	I	R <sup>a</sup>
<i>E. coli</i> (29)	Cephalothin	2- >128	16	>128	38	17	45
	Ceftazidime	0.06- >128	0.25	128	65	7	28
	Ceftriaxone	0.015- >128	0.06	128	76	14	10
	Cefpirome	0.015- 32	0.06	16	90	3	7 (0)
	Cefoxitin	2- >128	8	64	69	7	24
	Ampicillin	4- >128	>128	>128	17	0	83
	Amp/sulbactam	2- >128	32	64	31	17	52
	Piperacillin	1- >128	32	>128	34	31	35
	Levofloxacin	$\leq$ 0.008- 32	8	16	28	10	62
	Amikacin	1- >128	1	16	97	0	3
	Gentamicin	0.25- >128	8	128	45	7	48
	Tetracycline	1- >128	16	>128	34	0	66
<i>K. pneumoniae</i> (30)	Cephalothin	2- >128	>128	>128	33	10	57
	Ceftazidime	0.12- >128	64	>128	47	0	53
	Ceftriaxone	0.03- >128	8	64	50	33	17
	Cefpirome	0.03- 128	0.5	16	83	7	10 (7)
	Cefoxitin	2- >128	4	128	60	10	30
	Ampicillin	32- >128	>128	>128	0	0	100
	Amp/sulbactam	4- >128	32	>128	37	10	53
	Piperacillin	2- >128	>128	>128	37	7	56
	Levofloxacin	0.06- 8	0.5	4	87	3	10
	Amikacin	1- >128	4	32	86	7	7
	Gentamicin	0.25- >128	1	>128	60	3	37
	Tetracycline	1- >128	2	>128	73	7	20
<i>E. cloacae</i> (30)	Cephalothin	>128	>128	>128	0	0	100
	Ceftazidime	0.25- >128	128	>128	23	7	70
	Ceftriaxone	0.12- >128	64	>128	33	7	60
	Cefpirome	0.06- 32	8	32	66	17	17 (0)
	Cefoxitin	128- >128	>128	>128	0	0	100
	Ampicillin	>128	>128	>128	0	0	100
	Amp/sulbactam	16- >128	128	128	0	3	97
	Piperacillin	1- >128	>128	>128	23	13	64
	Levofloxacin	0.03- 32	2	16	56	17	27
	Amikacin	1- 64	8	32	80	10	10
	Gentamicin	0.25- >128	128	>128	10	7	83
	Tetracycline	1- >128	4	32	60	17	23

Table 2. Continued

Species (No. of isolates tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/mL)			% of isolates		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>S. marcescens</i> (29)	Cephalothin	> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ceftazidime	0.12 - > 128	0.5	128	86	4	10
	Ceftriaxone	0.12 - > 128	4	64	79	7	14
	Cefpirome	0.06 - > 128	0.25	16	86	4	10 (7)
	Cefoxitin	8 - > 128	16	> 128	17	35	48
	Ampicillin	16 - > 128	> 128	> 128	0	3	97
	Amp/sulbactam	8 - > 128	128	> 128	3	0	97
	Piperacillin	2 - > 128	128	> 128	17	17	66
	Levofloxacin	0.12 - 16	2	8	76	3	21
	Amikacin	1 - > 128	8	> 128	83	0	17
	Gentamicin	0.25 - > 128	16	> 128	24	10	66
	Tetracycline	8 - > 128	> 128	> 128	0	10	90
<i>C. freundii</i> (30)	Cephalothin	32 - > 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ceftazidime	0.25 - > 128	64	> 128	27	3	70
	Ceftriaxone	0.12 - > 128	64	128	23	20	57
	Cefpirome	0.03 - 32	1	8	90	3	7 (0)
	Cefoxitin	32 - > 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ampicillin	32 - > 128	> 128	> 128	0	0	100
	Amp/sulbactam	2 - > 128	64	128	13	7	80
	Piperacillin	2 - > 128	64	> 128	20	28	52
	Levofloxacin	0.03 - 16	1	16	63	0	37
	Amikacin	1 - > 128	16	32	87	10	3
	Gentamicin	0.5 - > 128	2	> 128	73	0	27
	Tetracycline	0.5 - > 128	4	> 128	50	7	43
<i>P. mirabilis</i> (16)	Cephalothin	4 - 8	8	8	100	0	0
	Ceftazidime	0.06	0.06	0.06	100	0	0
	Ceftriaxone	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	100	0	0
	Cefpirome	0.06 - 0.25	0.06	0.12	100	0	0
	Cefoxitin	2 - 4	2	4	100	0	0
	Ampicillin	2 - > 128	64	> 128	31	6	63
	Amp/sulbactam	4 - 64	8	16	50	44	6
	Piperacillin	0.5 - 32	1	2	88	12	0
	Levofloxacin	0.06 - 16	0.06	0.5	94	0	6
	Amikacin	2 - 4	2	4	100	0	0
	Gentamicin	0.25 - 32	4	16	75	0	25
	Tetracycline	64 - > 128	64	128	0	0	100
<i>P. vulgaris</i> (14)	Cephalothin	> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ceftazidime	0.03 - 0.12	0.06	0.06	100	0	0
	Ceftriaxone	0.015 - 0.25	0.03	0.12	100	0	0
	Cefpirome	0.06 - 0.25	0.12	0.25	100	0	0
	Cefoxitin	2 - 4	4	4	100	0	0
	Ampicillin	> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Amp/sulbactam	8 - 32	16	16	29	64	7
	Piperacillin	0.5 - 4	1	4	100	0	0
	Levofloxacin	0.03 - 0.06	0.03	0.06	100	0	0
	Amikacin	1 - 4	2	4	100	0	0
	Gentamicin	0.12 - 2	0.5	2	100	0	0
	Tetracycline	1 - 32	8	32	43	43	14

Table 2. Continued

Species (No. of isolates tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/mL)			% of isolates		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>M. morgani</i> (15)	Cephalothin	> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ceftazidime	0.06–16	0.12	0.5	93	7	0
	Ceftriaxone	$\leq 0.008$ –1	0.015	0.12	100	0	0
	Cefpirome	0.03–0.5	0.12	0.5	100	0	0
	Cefoxitin	8–16	8	16	67	33	0
	Ampicillin	128–> 128	> 8	> 128	0	0	100
	Amp/sulbactam	8–32	32	32	13	33	54
	Piperacillin	0.5–> 128	4	32	86	7	7
	Levofloxacin	0.03–8	0.06	0.12	93	0	7
	Amikacin	1–2	1	2	100	0	0
	Gentamicin	0.25–16	0.5	8	80	13	7
	Tetracycline	1–128	32	64	47	0	53
<i>Providencia</i> spp. (15)	Cephalothin	4–> 128	> 128	> 128	7	0	93
	Ceftazidime	0.06–> 128	0.25	> 128	73	0	27
	Ceftriaxone	$\leq 0.008$ –64	0.12	32	86	7	7
	Cefpirome	$\leq 0.008$ –64	0.25	64	67	0	33 (20)
	Cefoxitin	0.5–64	4	64	60	0	40
	Ampicillin	0.5–> 128	64	> 128	47	0	53
	Amp/sulbactam	0.5–128	32	128	13	27	60
	Piperacillin	0.25–> 128	4	> 128	67	0	33
	Levofloxacin	0.12–128	1	64	60	13	27
	Amikacin	0.5–> 128	2	> 128	73	0	27
	Gentamicin	0.25–> 128	8	> 128	33	20	47
	Tetracycline	32–> 128	128	> 128	0	0	100
<i>A. baumannii</i> (29)	Cephalothin	> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ceftazidime	2–> 128	64	> 128	31	3	66
	Ceftriaxone	8–> 128	> 128	> 128	14	17	69
	Cefpirome	0.5–64	32	64	34	0	66 (41)
	Cefoxitin	32–> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Ampicillin	32–> 128	> 128	> 128	0	0	100
	Amp/sulbactam	1–32	4	32	62	0	38
	Piperacillin	4–> 128	128	> 128	31	7	62
	Levofloxacin	0.06–16	4	8	31	24	45
	Amikacin	1–> 128	16	64	69	17	14
	Gentamicin	0.5–> 128	32	> 128	31	0	69
	Tetracycline	0.5–> 128	128	> 128	48	0	52
<i>P. aeruginosa</i> (30)	Ceftazidime	1–128	4	64	60	3	37
	Ceftriaxone	8–> 128	64	> 128	3	20	77
	Cefpirome	4–> 128	16	64	20	40	40 (30)
	Piperacillin	1–> 128	> 128	> 128	33	—	67
	Levofloxacin	0.12–> 128	32	64	23	3	74
	Amikacin	2–> 128	16	> 128	70	0	30
	Gentamicin	1–> 128	128	> 128	30	7	63

Table 2. Continued

Species (No. of isolates tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/mL)			% of isolates		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>S. aureus</i> , methicillin susceptible (27)	Cephalothin	0.25–0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Ceftazidime	8–16	8	8	93	7	0
	Ceftriaxone	2–4	4	4	100	0	0
	Cefpirome	0.25–1	0.5	1	100	0	0
	Penicillin G	0.25–4	1	4	0	—	100
	Levofloxacin	0.12–16	0.12	0.5	96	0	4
	Gentamicin	$\leq 0.12$ – $> 128$	0.5	32	70	8	22
	Erythromycin	0.25– $> 128$	0.25	$> 128$	70	0	30
	Tetracycline	$\leq 0.12$ –32	0.25	32	63	0	37
	Teicoplanin	0.5–1	0.5	0.5	100	0	0
	Vancomycin	0.5–1	0.5	1	100	0	0
<i>S. pneumoniae</i> (30)	Cephalothin	0.06–16	4	8	17	3	80 <sup>b</sup>
	Ceftazidime	0.06–32	16	16	10	0	90 <sup>b</sup>
	Ceftriaxone	$\leq 0.015$ –2	1	1	43	54	3
	Cefpirome	$\leq 0.008$ –1	0.5	1	87	13	0
	Penicillin G	0.015–4	2	2	10	33	57
	Levofloxacin	1–2	1	2	100	0	0
	Erythromycin	0.12– $> 128$	32	$> 128$	10	0	90
	Tetracycline	0.12–64	16	32	7	0	93
	Teicoplanin	0.06–0.12	0.12	0.12	100	0	0
	Vancomycin	0.25–0.5	0.5	0.5	100	0	0

<sup>a</sup>NCCLS breakpoint of cefepime was used to interpret cefpirome susceptibility. The resistance rate in parenthesis was based on the breakpoint recommended by European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

<sup>b</sup>The susceptibility of *S. pneumoniae* to cephalothin and ceftazidime, erythromycin, and teicoplanin were interpreted by applying breakpoints for cefotaxime, azithromycin, and vancomycin, respectively.

Table 3. Comparison of In vitro Activities of Cefpirome and Ceftriaxone Against *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* and *P. aeruginosa*

Species (No. of isolates tested)	Antimicrobial <sup>a</sup>	Isolates inhibited at concentration ( $\mu$ g/mL):													
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	$> 128$
<i>E. cloacae</i> (30)	CPR No.		3		2	3		3	3	6	5	5			
	Cum.%		10	10	17	27	27	37	47	67	83	100			
	CRO No.			1	1	1		1	2	4		2	3	2	1
	Cum.%			3	7	10	10	13	20	33	33	40	50	57	100
<i>S. marcescens</i> (29)	CPR No.		3	10	7	1	2			2	1	1			2
	Cum.%		10	45	69	72	79	79	79	86	90	93	93	93	100
	CRO No.			3	2	5		4	6	3		2	1		3
	Cum.%			10	17	34	34	48	69	79	79	86	90	90	100
<i>C. freundii</i> (30)	CPR No.	6	1				11	3	4	2	1	2			
	Cum.%	20	23	23	23	23	60	70	83	90	93	100			
	CRO No.			6	1						1	5	10	6	1
	Cum.%			20	23	23	23	23	23	23	27	43	77	97	100
<i>P. aeruginosa</i> (30)	CPR No.								2	4	12	3	7	1	1
	Cum.%								7	20	60	70	93	97	100
	CRO No.									1	1	5	8	2	13
	Cum.%									3	7	23	50	57	100

<sup>a</sup>Abbreviations : CPR, cefpirome; CRO, ceftriaxone.

*E. coli* 14%, *P. aeruginosa* 7%, *E. cloacae* 5%, *K. pneumoniae* 6% 이었음을 보고하였다.

이들의 보고<sup>12, 15)</sup>에서 보면 coagulase 음성 *Staphylococcus*는 혈액에서, *Enterococcus*는 요에서, *P. aeruginosa*는 호흡기에서 비율이 높다. 따라서 전체 분리주의 비율은 검체별 분리빈도를 정확히 반영하지는 못하나, 본 연구에서 전체 그람음성 간균의 균종별 비율을 볼 때 외래환자에서와는 달리 *E. coli*의 비율이 낮으며, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* 등 균종이 많아서 다른 나라의 중환자에서 분리된 균종과 경향이 비슷하다고 하겠다. 김 등<sup>17)</sup>은 외래환자를 포함한 1984-1993년의 혈액배양 결과 분석에서 *Enterobacter* spp.가 7.0%, *S. marcescens*가 3.1%, *C. freundii*가 0.7%를 차지하였다고 하였는데 이 결과는 혈액배양 양성 환자 중에는 원내감염이 적지 않음을 시사한 것이라고 하겠다.

원내 감염균, 특히 중환자실 환자 감염균 중에는 여러 항균제에 대한 내성균이 많은 것이 특징이다<sup>18)</sup>. MRSA 문제도 심각하지만<sup>5)</sup>, 특히 원내감염 그람음성간균의 내성 문제는 더욱 심각해지고 있다. 그람음성 간균의 내성 문제로는 Bush group 1 (AmpC)  $\beta$ -lactamase 생산 *Enterobacteriaceae*, extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 생산 *K. pneumoniae*와 *E. coli*, 다제내성 *P. aeruginosa*<sup>19)</sup>가 있고, 우리나라에서는 fluoroquinolone 내성 *E. coli*와 *P. aeruginosa*도 현저히 증가되고 있고<sup>20)</sup> 최근에는 다제내성 *A. baumannii*의 증가도 보고되고 있다<sup>21)</sup>.

*Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri* 등의 group 1  $\beta$ -lactamase는 유도형이므로  $\beta$ -lactam제를 사용하면 이들 세균은 일시적으로 다량의  $\beta$ -lactamase를 생산하여 내성을 나타내거나 항구적인 내성균으로 변이되어 제3세대 cephalosporin에 내성을 나타내게 된다<sup>19, 22)</sup>. 즉 이들 균종의 내성율은  $\beta$ -lactam제의 사용량에 영향을 받으므로 시기, 지역, 병원, 병동 등에 따라서도 차이가 있고<sup>19)</sup>, 내성율은 점차 높아져 왔다<sup>23)</sup>. 미국에서 1993-1994년에 조사된 바에 의하면<sup>13)</sup> *Enterobacter*의 group 1 cephalosporinase에 의한 내성율은 *E. cloacae*가 5-58%(평균 31%), *C. freundii* 2-60% (평균 28%), *P. aeruginosa* 2-28% (평균 12%)로 병원에 따라서 차이가 컸다. Greece에서의 1992년 보고에 의하면 *E. cloacae*의 70-90%가 내성변이주였는데<sup>22)</sup>, 본 연구에서 시험된 1997년 분리 균주 중 내성변이주의 빈도는 제3세대 cephalosporin의 MIC로

볼 때 Greece 수준 정도로 높았다.

*E. coli*나 *K. pneumoniae*가 생산하는 ESBL은 clavulanic acid나 sulbactam 등  $\beta$ -lactamase 억제제에 의해 불활화되지만, 변이된 *Enterobacter* 등이 생산하는 group 1  $\beta$ -lactamase는 충분히 불활화되지 않으므로  $\beta$ -lactam제와  $\beta$ -lactamase 억제제의 복합제도 이  $\beta$ -lactamase 생산균에 대해서는 항균력을 나타내지 못한다<sup>22)</sup>. Cefpirome은 제3세대 cephalosporin 보다 세균 세포내로 잘 투과되고,  $\beta$ -lactamase와의 친화성이 낮으므로 더 강한 항균력을 나타내는 것이 특징이다<sup>11)</sup>.

시험균주에 대한 항균제의 항균력을 MIC<sub>90</sub>를 가지고 비교할 때, aminoglycoside 중 gentamicin의 항균력은 대부분의 균종에 대해서 약하였으나 amikacin은 *S. marcescens*, *Providencia* 및 *P. aeruginosa* 이외의 모든 균종에 대해서 다른 항균제 보다 강한 항균력을 보였다. 이 결과로 볼 때 amikacin은 독성 문제만 없다면 최근의 중환자실 감염치료에도 유용한 항균제로 생각된다.

Fluoroquinolone이 개발된 초기에는 여러 균종에 대한 항균력이 대단히 강하였다. 그러나 fluoroquinolone이 널리 사용됨에 따라서 특히 *E. coli*나 *P. aeruginosa* 중에는 이 항균제에 대한 내성균이 점차 많아지고 있음이 보고된 바 있다<sup>21)</sup>. 이 연구에서 그람음성 간균 일부 균주에 대한 levofloxacin의 MIC 범위는 대단히 넓었으며 감수성 균주와 내성 균주가 공존함을 보였다.

Ampicillin의 MIC<sub>90</sub>는 모든 균종에 대해 >128  $\mu$ g/mL이었고, piperacillin은 *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. morganii* 이외의 모든 균종에 대해 >128  $\mu$ g/mL이어서 이들  $\beta$ -lactam제에 대한 내성균이 혼함을 보였다. *E. coli* 등 몇가지 균종에 대한 ampicillin/sulbactam의 MIC<sub>90</sub>이 ampicillin 보다 낮기는 하였으나 큰 차이가 없음은 TEM-1 이나 TEM-2 이외의  $\beta$ -lactamase에 의한 내성 또는  $\beta$ -lactamase 이외의 기전에 의한 내성 균주 때문으로 해석된다<sup>22)</sup>.

*E. coli*, *K. pneumoniae* 등의 일부 균주에 대한 제3세대 cephalosporin의 MIC는 높았으며, 또한 cefoxitin의 MIC도 높은 예가 있었다. 이는 ESBL 또는 group 1  $\beta$ -lactamase의 존재 때문으로 생각된다<sup>22)</sup>. 내성균주가 드문 *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* 및 *Providencia* spp.에 대해서는 cefpirome의 MIC<sub>90</sub>이 ceftriaxone이나 ceftazidime의 MIC<sub>90</sub> 보다 약간 높았으나, 내성균주가 흔한 *P. aeruginosa*에 대해서는 ceftazidime과 같았고, 내



성 균주가 흔한 또 다른 균종인 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* 및 *A. baumannii*에 대해서는 cefpirome의 MIC<sub>90</sub>이 더 낮았다. *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* 등 group 1  $\beta$ -lactamase 생산균에 대한 cefpirome의 항균력이 제3세대 cephalosporin 보다 강한 것은 이미 알려져 있으므로 이러한 성적은 당연하다<sup>9, 10, 24</sup>). 그러나 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에는 ESBL 생산균이 있고, cefpirome은 ESBL에 대해 불안정한데도 불구하고 이와 같은 차이가 있음은 이들 균종 중에는 group 1  $\beta$ -lactamase를 생산하는 균주가 드물지 않기 때문으로 생각된다. CMY-1  $\beta$ -lactamase 유전자는 원래 *Enterobacter* 등의 유전자에 있던 것이 *K. pneumoniae* plasmid에 전이된 것으로 추정되었는데<sup>25</sup>), 근래 우리나라에서 분리되는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에는 이러한 세균이 드물지 않기 때문으로 생각된다<sup>26</sup>).

제3세대 cephalosporin의 그람음성 간균에 대한 항균력은 제1세대 cephalosporin 보다 월등히 강하지만 그람양성 구균에 대한 항균력이 약하다. 본 연구에서도 MSSA에 대한 cephalothin의 MIC<sub>90</sub>과 비교 할 때, ceftazidime의 MIC<sub>90</sub>은 16배, ceftriaxone은 8배이었으나 cefpirome은 2배로 제3세대 cephalosporin 보다는 강한 항균력을 보였다. Penicillin에 대한 감수성이 저하된 *S. pneumoniae* 균주는 제3세대 cephalosporin에 대한 감수성도 대개 낮다<sup>27</sup>). 우리나라에서 근래 분리되는 *S. pneumoniae* 중에는 penicillin에 중간 감수성 또는 내성인 것이 많다<sup>6-8</sup>). Penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 대한 cefpirome의 MIC<sub>90</sub>은 cefotaxime이나 ceftriaxone과 같이 1.0  $\mu$ g/mL이고 ceftazidime은 >32  $\mu$ g/mL로 보고된 바 있다<sup>28</sup>). 본 연구에서 cefpirome의 MIC<sub>90</sub>은 1  $\mu$ g/mL 이었고, ceftazidime은 16  $\mu$ g/mL 이었다.

NCCLS법에는 cefepime의 MIC가  $\leq 8 \mu$ g/mL인 세균을 감수성,  $\geq 32 \mu$ g/mL를 내성으로 정하였으나, cefpirome의 기준은 아직 정하지 않았다<sup>14</sup>). 한편 European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases는 두 가지 항균제 모두  $\leq 4 \mu$ g/mL를 감수성,  $>32 \mu$ g/mL를 내성으로 정하였다<sup>15</sup>). 따라서 어느 breakpoint가 임상효과를 잘 반영하는지는 알 수 없으나 대부분의 주사용 cephalosporin의 감수성 기준이  $\leq 8 \mu$ g/mL이므로 본 연구에서는 cefpirome의 MIC가  $\leq 8 \mu$ g/mL를 감수성으로 해석하였다. 또한  $>32 \mu$ g/mL를 내성기준으로 할 때의

내성율도 비교하였다.

내성이 흔한 문제 균종이 가장 낮은 내성율을 보인  $\beta$ -lactam제는 *A. baumannii*의 ampicillin/sulbactam 내성, *P. aeruginosa*의 ceftazidime 내성, *Providencia* spp.의 ceftriaxone 내성이었으나, *S. marcescens*는 ceftazidime과 cefpirome 내성율, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* 및 *C. freundii*는 cefpirome 내성율이 가장 낮았다. Cefpirome >32  $\mu$ g/mL를 내성으로 해석할 때는 시험된 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, 및 *C. freundii* 중에는 내성균이 없었고, *S. marcescens*는 7%가 내성이었다. *S. pneumoniae*는 penicillin G 내성균도 모두가 cefpirome에 감수성으로 해석되었다.

Sanders 등<sup>24</sup>)은 다제내성 *Enterobacter* 감염 치료에 제4세대 cephalosporin이 유효하다고 하였으며, Formgaard 등<sup>12</sup>)은 내성세균이 드문 Denmark 보다는 흔한 다른 유럽 나라에서 cefpirome을 사용할 가치가 있을 것이라고 하였고, Klugman 등<sup>28</sup>)은 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염의 치료에 있어서 시험관내 항균력과 척수액 중의 농도로 판단할 때 cefpirome이 제3세대 cephalosporin 보다 유효할 것이라고 하였다.

이 연구에서 근래 중환자실 환자에서 분리되는 그람음성 간균 중에는 *E. cloacae*, *S. marcescens*, *A. baumannii* 및 *P. aeruginosa*가 비교적 많고, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* 및 *C. freundii*의 cephalosporin 내성율은 cefpirome에 대해 가장 낮았으며, penicillin 내성 *S. pneumoniae* 중에 cefpirome 내성균은 없었음을 볼 때, cefpirome은 중환자실 등 원내 감염 환자의 여러 가지 감염증 치료를 위해 제3세대 cephalosporin 보다 더 유효할 것이라는 결론을 얻었다.

## 요 약

**목 적 :** 중환자실, 암센터 및 혈액내과 환자의 감염은 흔히 내성균에 의함으로 치료가 어렵다. 이 연구에서는 이들 환자에서 분리되는 세균의 균종별 빈도와 cefpirome에 대한 감수성을 다른 항균제와 비교하고자 하였다.

**방 법 :** 균종별 분리빈도를 알아보기 위해서는 1997년 1-9월에 중환자실, 암센터, 혈액내과 환자의 각종 검체에서 세균과 진균을 분리하고 균종과 집락수를 근거로 감염균으로 생각되는 것만을 포함시켰다. 항균제 감수성

은 대부분 1997년에 분리한 균주를 대상으로 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다.

**결 과 :** 감염균으로 추정된 세균의 비율은 *Staphylococcus aureus* 16.1%, *Acinetobacter baumannii* 13.6%, *Enterobacter-Serratia-Citrobacter* group 12.1%, *Enterococcus* spp. 11.0% 및 *Pseudomonas aeruginosa* 10.4%이었다. 흔히 내성인 균종이 가장 낮은 내성율을 보인 항균제는 *A. baumannii*는 ampicillin/sulbactam에 대해, *P. aeruginosa*는 ceftazidime에 대해, *Providencia* spp.는 ceftriaxone에 대해, *S. marcescens*는 ceftazidime과 cefpirome에 대해, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* 및 *C. freundii*는 cefpirome에 대해서 이었다. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*는 모두가 cefpirome에 감수성이었다.

**결 론 :** 시험관내 감수성 성적으로 볼 때 cefpirome은 중환자실 환자에서 분리되는 여러 균종의 그람음성 간균 특히 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*에 의한 감염증 및 penicillin 내성 *S. pneumoniae* 감염증의 치료에 있어서 제1, 2, 및 3세대 cephalosporin 보다 더 유효할 것으로 사료된다.

#### 감사의 글

시험세균을 분리하고 동정한 임상병리과 세균부의 권용재 임상병리사 등 직원과 시험용 균주를 보존하고 감수성 시험을 도와준 서영희 연구원에게 감사한다.

#### 참 고 문 헌

- 1) Archbald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover FC, Gaynes R: Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care units. *Clin Infect Dis* 24:211-215, 1996
- 2) Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al.: The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I  $\beta$ -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 21: 1107-1113, 1995
- 3) 정희진, 김우주, 김민자, 박승철, 조경환 : 중환자실에서 병원감염에 대한 전향적 조사 연구. *감염* 27: 105-117, 1995
- 4) 이성희, 배직현 : 항균제 내성 추이 파악을 위한 병동별 집중감시 조사. *감염* 28:239-244, 1996
- 5) 정운섭, 이경원, 신정원, 신희봉, 임종백 : Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*와 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력. *대한화학요법학회지* 15: 319-327, 1997
- 6) Tarasi A, Chong Y, Lee K, Tomasz A : Spread of the serotype 23F multi-resistant *Streptococcus pneumoniae* clone to South Korea. *Microb Drug Resist* 3:105-109, 1997
- 7) McGee L, Klugman KP, Friedland D, Lee HJ : Spread of spanish multi-resistant serotype 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* to Seoul, Korea. *Microb Drug Resist* 3:253-257, 1997
- 8) Song JH, Yang JW, Peck KR, Kim S, Lee NY, Jacobs MR, et al. : Spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in South Korea. *Clin Infect Dis* 25:747-749, 1997
- 9) Periti R : Introduction: Cephalosporin generations. *J Chemother* 8:S3-6, 1996
- 10) 정문현 : 4 세대 cephalosporin계 항균제. *대한화학요법학회지* 13:111-120, 1995
- 11) Hancock REW, Bellido R : Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 29:SA1-6, 1992
- 12) Fomsgaard A, Hoiby N, Friis HM, Gahrn-Hansen, Kolmos HJJ, Schouenborg P, et al. : Prevalence and antibiotic sensitivity of Danish versus other European bacterial isolates from intensive care and hematology/oncology units. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 275-281, 1995
- 13) Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriguez J, Jarlier V, Pfaller M, Turnidge J, et al. : Surveillance of the current resistant nosocomial pathogens to antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 3:S21-36, 1997
- 14) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed., NCCLS, Wayne, Pa, 1997
- 15) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : Statement 1996 CA-SEM zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 2:S46-49, 1996
- 16) Emori TG, Gaynes RP : An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microb Rev* 6:428-442, 1993
- 17) 김현경, 이경원, 정운섭, 권오현, 김준명, 김동수 : 1984-1993년의 혈액배양 성적. *감염* 28:151-165, 1996

- 18) Wolff M, Brun-Buisson C, Lode H, Mathai D, Lewi D, Pittet D: *The changing epidemiology of severe infections in the ICU*. *Clin Microbiol Infect* 3:S36-47, 1997
- 19) Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedmann B: *Inducible  $\beta$ lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins*. *Clin Microbiol Infect* 3:S7-20, 1997
- 20) 정운섭, 이경원, 서진태, 김의중, 배직현, 이규만, 최태열: 전국 주요 병원에서 분리된 호기성 그람음성 간균의 항균제 감수성. *감염* 28:131-141, 1996
- 21) 김동립, 손장욱, 정희진, 우홍정, 김민자, 박승철, 진희정, 이상진, 김성일: *Acinetobacter calcoaceticus*에 의한 원내감염의 유행적 발생에 대한 임상 및 분자역학적 연구. 1997년도 대한감염학회, 대한화학요법학회 추계학술대회 초록 No. 32. *감염* 29:568, 1997
- 22) Livermore DM:  *$\beta$ lactamases in laboratory and clinical resistance*. *Clin Microb Rev* 8:557-584, 1995
- 23) Sanders CC, Sanders WE:  *$\beta$ lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact*. *Clin Infect Dis* 15:824-839, 1992
- 24) Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE: *Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species*. *Clin Infect Dis* 23:454-461, 1996
- 25) Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S: *Extended broad spectrum beta-lactamase in Klebsiella pneumoniae resistant to cephamycins*. *Infection* 17:316-321, 1989
- 26) 권영미, 김정민, 배현주: Cefoxitin 내성 *Klebsiella pneumoniae*가 생산하는 plasmid-mediated AmpC-type  $\beta$ lactamase의 특징. 1997년도 대한감염학회, 대한화학요법학회 추계학술대회 초록 No. 16. *감염* 29:560, 1997
- 27) Reichmann P, Koenig A, Marton A, Hakenbeck R: *Penicillin-binding proteins as resistance determinants in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2:177-181, 1996
- 28) Klugman K, Goldstein F, Kohno S, Baquero F: *The role of fourth-generation cephalosporins in the treatment of infections caused by penicillin-resistant streptococci*. *Clin Microbiol Infect* 3:S48-60, 1997