

국내 대학병원 환자의 호흡기 검체에서 분리된 세균에 대한 Gatifloxacin의 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소*, 두뇌한국 21 의과학사업단†, 내과학교실†, 한독약품 중앙연구소§
 용동은* · 김명숙* · 김신영* · 이경원* · 김성규† · 정윤섭* · 이일섭§

In Vitro Activities of Gatifloxacin against Bacteria isolated from Respiratory Specimens of Patients of University Hospitals in Korea

Dongeun Yong, M.D.*, Myungsook Kim, M.S.*, Sinyoung Kim, M.D.*, Kyungwon Lee, M.D.* †, Sungkyu Kim, M.D.†, Yunsop Chong, Ph.D.* and Yil Seob Lee, M.D. §

Department of Laboratory Medicine, Research Institute of Bacterial Resistance*, and Brain Korea 21 Medical Sciences†, Department of Internal Medicine†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Handok Pharma Central Laboratory§, Seoul, Korea

Background : Gatifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, has a broad-spectrum activity with expanded potency against respiratory pathogens. In this study, we examined the in vitro activity of gatifloxacin and comparators against recently isolated bacteria from respiratory specimens of patients in Korean hospitals.

Methods : Forty-nine isolates were from respiratory specimens of patients with acute exacerbations of chronic lower respiratory infections in eight university hospitals and 108 isolates were from respiratory specimens from patients of Yonsei University Hospital. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by NCCLS agar dilution method.

Results : MIC₉₀ of gatifloxacin for *Streptococcus pneumoniae* was 1 µg/mL, which was 8-fold and 2-fold lower than those of ciprofloxacin and levofloxacin, respectively. All strains of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* were inhibited by ≤0.06 µg/mL and ≤0.25 µg/mL of gatifloxacin, respectively, and were susceptible to all fluoroquinolones tested. MIC₉₀ of gatifloxacin for *Klebsiella pneumoniae* was 0.06 µg/mL, which was 2-fold lower than those of levofloxacin and moxifloxacin.

Conclusion : Gatifloxacin is highly active against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. (B.) catarrhalis* isolated from respiratory specimens of patients of university hospitals in Korea.

Key Words : Gatifloxacin, Respiratory tract pathogens, Acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infection

서 론

세계적으로 여러 항균제에 내성인 세균이 증가하여 항균제의 임상적 효과를 기대하기가 점차 어렵게 되고 있다. 더욱이 우리나라 감염증 환자에서 분리된 세균의 항균제 내성률은 외국에 비하여 높고, 또한 점차 증가하고

있으며(1,2), 이러한 현상은 주요 호흡기 감염 세균에서도 비슷하다. 국내 주요 병원에서 2000년 분리된 *Streptococcus pneumoniae*의 penicillin 비감수성 균주의 비율은 76%, *Haemophilus influenzae*의 ampicillin 내성률은 68%이었으며(2), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*의 β-lactamase 생성률도 95% (1)로 외국에 비하여 높았다.

Ciprofloxacin, levofloxacin 등은 제 2세대 fluoroquinolone제로 제 1세대인 nalidixic acid 등에 비하여 항균력이 우수하고, 그람음성 간균에 대한 항균 범위는 *Pseudomonas aeruginosa* 등에 까지 넓어져서 여러 가지 세균균종의 감염증 치료에 유용하게 사용되어 왔다(3). 그러

접수: 2004년 1월 10일, 승인: 2004년 3월 15일
 교신저자: 이경원, 서울시 서대문구 신촌동 134
 연세의료 진단검사의학교실, 세균내성연구소
 Tel: 02/361-5866, Fax: 02/313-0908
 E-mail: leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

나 이들 약제는 그람양성 구균에 대한 항균력은 비교적 약한 것이 단점이었으며, 근래 이들에 대한 내성이 증가하고 있다(4).

1990년대에 개발된 제 3, 4세대 fluoroquinolone제는 기존 약제에 비하여 그람양성 구균과 혐기성 세균에 대한 항균력이 더 강해진 것이 특징이다(3, 4). Gatifloxacin은 새로 개발된 8-methoxyquinolone제로 제 4세대 약제에 속하며(5), 호흡기 감염균에 대한 항균력이 특히 우수하여 기존의 quinolone제에 내성인 *S. pneumoniae*에 대해서도 항균력이 있는 것으로 보고되었다(6, 7).

우리나라에서 분리된 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 등도 fluoroquinolone제에 내성인 균주가 있음이 보고되고 있으나(8), 국내 환자의 호흡기 검체에서 분리된 세균에 대한 gatifloxacin의 시험관내 항균력에 대한 연구는 드물다. 따라서 본 연구에서는 우리나라 대학병원 환자의 호흡기에서 분리된 세균에 대한 gatifloxacin의 시험관내 항균력을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 세균

2000-2001년 국내 8개 대학 병원(경북의대, 고려의대, 순천향의대, 아주의대, 연세의대, 이화의대, 인하의대, 한림의대) 환자 중 만성 하부기도 감염증(만성 기관지염)이 급성 악화된 환자의 호흡기 검체에서 분리한 병원성 세균과 세브란스병원 환자의 호흡기 검체에서 분리된 세균을 대상으로 하였다. 균종 동정은 각 병원에 따라 전통적인 방법 및 상품화된 kit에 의하였으며, 수집된 균주는 항균제 감수성을 시험하기까지 -70℃에 냉동 보관하였다.

2. 항균제 감수성 시험 방법

항균제 감수성은 세브란스병원에서 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다(9). 감수성 시험용 배지는 Mueller-Hinton 배지(Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 사용하였다. 그러나, *S. pneumoniae*를 위해서는 5% 면양혈액을 넣은 Mueller-Hinton 배지를, *H. influenzae*는 Haemophilus Test Medium (BBL, Cockeysville, MD, U.S.A)을 사용하였다. 시험 항균제는 ampicillin (종근당, 서울), penicillin G (Sigma, St. Louis, MO, USA), cefixime (동아제약, 서울), gatifloxacin (Kyorin Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan), moxifloxacin (Bayer, Wuppertal, Germany), ciprofloxacin (바이엘 코리아, 서울) 및 levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)

이었다.

시험 세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA)를 사용하여 약 10^4 세균을 접종하여 35℃에서 16-20시간 배양하였다. *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*는 5% CO₂ 항온기에서 20-24시간 배양하였다.

최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 세균의 증식을 억제한 최소의 항균제 농도로 하였으며, 한 개의 집락이나 연한 증식은 무시하였다. 감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853를 사용하였다. 세균의 항균제 감수성은 NCCLS 기준(9)에 따라서 해석하였다.

*M. (B.) catarrhalis*의 감수성은 *Staphylococcus* spp.에 대한 기준을 적용하여 해석하였다.

결 과

국내 8개 대학 병원의 만성 하부기도 감염증 환자에서 분리된 세균은 *P. aeruginosa* 15주, *S. pneumoniae* 12주, *H. influenzae* 10주, *K. pneumoniae* 5, *M. (B.) catarrhalis* 4주 등 49주이었고, 세브란스병원 환자의 호흡기 검체에서 분리된 108주를 포함하여 총 157주가 시험되었다(Table 1).

*S. pneumoniae*에 대한 penicillin의 MIC 범위는 ≤ 0.008 -2 $\mu\text{g/mL}$, MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 과 2 $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, penicillin 감수성 균주의 비율은 33%, 중간 및 내성균주의 비율은 각각 44%와 23%이었다 (Table

Table 1. Bacterial Strains Isolated from Respiratory Specimens

Species (No. tested)	No. of isolates at hospital*									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
<i>S. pneumoniae</i> (57)		3	2	2	4	1			45	
<i>H. influenzae</i> (39)		4			5			1	29	
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (19)				2	2				15	
<i>K. pneumoniae</i> (10)	1	1	2		1				5	
<i>P. aeruginosa</i> (26)	6	2	2	3	2				11	
<i>S. aureus</i> (3)					1			1	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i> (1)									1	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)									1	
<i>Pseudomonas</i> species (1)							1			
Total (157)	7	10	6	7	15	1	1	2	108	

*A, Yonsei University; B, Korea University; C, Inha University; D, Ajou University; E, Ewha University; F, Hallym University; G, Soonchunhyang University; H, Kyungpook University; I, Yonsei University

Table 2. In vitro Activity of Gatifloxacin and Other Antimicrobial Agents Against Respiratory Isolates

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% of isolates		
		Range	50%	90%	S [†]	I [‡]	R [§]
<i>S. pneumoniae</i> (57)	Penicillin G	≤ 0.008 -2	0.5	2	33	44	23
	Cefixime	0.06->16	8	>16	NA	NA	NA
	Gatifloxacin	0.5-4	0.5	1	95	2	4
	Moxifloxacin	0.25-4	0.5	0.5	97	2	2
	Ciprofloxacin	1->16	4	8	NA	NA	NA
	Levofloxacin	1-16	2	2	97	0	4
<i>H. influenzae</i> (39)	Ampicillin	0.5->128	128	>128	21	5	74
	Cefixime	0.015-0.25	0.03	0.12	100	NA	NA
	Gatifloxacin	≤ 0.008 -0.06	0.03	0.06	100	NA	NA
	Moxifloxacin	0.015-0.5	0.06	0.25	100	NA	NA
	Ciprofloxacin	≤ 0.008 -0.03	0.015	0.03	100	NA	NA
	Levofloxacin	0.015-0.06	0.03	0.06	100	NA	NA
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (19)*	Cefixime	0.015-0.5	0.25	0.25	NA	NA	NA
	Gatifloxacin	0.03-0.25	0.06	0.06	100	0	0
	Moxifloxacin	0.06-0.12	0.12	0.12	NA	NA	NA
	Ciprofloxacin	0.03-0.5	0.03	0.06	100	0	0
	Levofloxacin	0.03-0.5	0.06	0.06	100	0	0
	Cefixime	≤ 0.008 -0.25	0.06	0.06	100	0	0
<i>K. pneumoniae</i> (10)	Gatifloxacin	0.03-2	0.06	0.06	100	0	0
	Moxifloxacin	0.06-2	0.12	0.12	NA	NA	NA
	Ciprofloxacin	≤ 0.008 -2	0.03	0.03	90	10	0
	Levofloxacin	0.03-2	0.06	0.12	100	0	0
	Cefixime	4->128	64	>128	NA	NA	NA
	Gatifloxacin	0.06-16	1	4	81	12	8
<i>P. aeruginosa</i> (26)	Moxifloxacin	0.03-16	2	8	NA	NA	NA
	Ciprofloxacin	≤ 0.008 -4	0.25	1	96	0	4
	Levofloxacin	0.03-4	0.5	2	92	8	0
	Cefixime	0.03-4	0.5	2	92	8	0

*Staphylococci breakpoints were applied, [†]Susceptible, [‡]Intermediate, [§]Resistant. Abbreviation : NA, not applicable.

2). Cefixime의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 8 $\mu\text{g/mL}$ 와 >16 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. Fluoroquinolone제의 MIC₉₀는 gatifloxacin이 1 $\mu\text{g/mL}$ 로, moxifloxacin보다 2배 높았으나, ciprofloxacin과 levofloxacin의 각각 1/8과 1/2이었다(Figure 1). Fluoroquinolone제에 내성인 균주의 비율은 약제에 따라 2-4%이었다.

*H. influenzae*에 대한 ampicillin의 MIC₅₀와 MIC₉₀은 128 $\mu\text{g/mL}$ 와 >128 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 내성률은 74%이었다(Table 2). 반면에 cefixime의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 와 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 이었고 내성인 균주는 없었다. Fluoroquinolone제의 MIC₉₀는 gatifloxacin, ciprofloxacin 및 levofloxacin이 0.03-0.06 $\mu\text{g/mL}$, moxifloxacin은 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 내성인 균주는 없었다.

*M. (B.) catarrhalis*에 대한 시험 항균제의 MIC₉₀는 cefixime이 0.25 $\mu\text{g/mL}$, gatifloxacin, levofloxacin 및 ciprofloxacin이 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, moxifloxacin이 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 2). 시험 균주 모두 fluoroquinolone제 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이하에서 억제되었다.

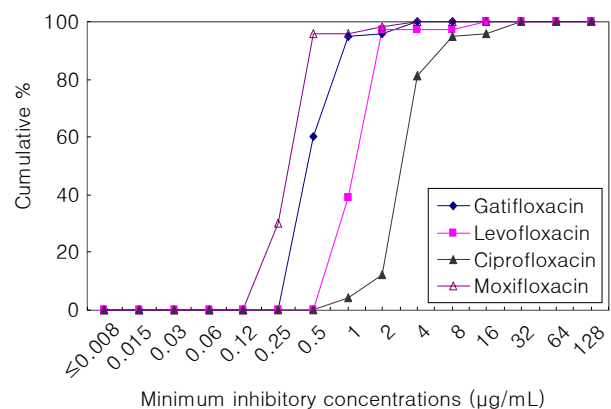


Figure 1. Cumulative percentage of *Streptococcus pneumoniae* isolates inhibited by various fluoroquinolones.

*K. pneumoniae*에 대한 cefixime의 MIC₉₀은 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, 시험 균주 모두가 fluoroquinolone제 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하에서 억제되었고, MIC₉₀는 gatifloxacin이 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 로 ciprofloxacin보다 2배 높았고, levofloxacin과 moxifloxacin의 1/2이었으며, 내성인 균주는 없었다(Table 2).

*P. aeruginosa*에 대한 cefixime의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 64 µg/mL과 >128 µg/mL이었다(Table 2). Fluoroquinolone의 MIC₉₀는 gatifloxacin이 4 µg/mL로 moxifloxacin의 1/2이었으나, ciprofloxacin과 levofloxacin보다는 각각 4배와 2배 높았다.

S. aureus 3주, *K. oxytoca* 1주, *A. baumannii* 1주 및 *Pseudomonas* spp. 1주는 fluoroquinolone제의 0.5 µg/mL 이하에서 억제되었다.

고 찰

S. pneumoniae, *H. influenzae* 및 *M. (B.) catarrhalis*는 만성 기관지염이 급성 악화된 환자의 70%에서 분리되는 흔한 병원균이고, *S. aureus*와 *P. aeruginosa* 등의 그람음성 간균은 5-10%에서 분리된다고 알려져 있다(12). 본 연구에서 8개 대학병원의 만성 기관지염 급성 악화 환자에서 분리된 균주는 *S. pneumoniae* 12주(24%), *H. influenzae* 10주(20%) 및 *M. (B.) catarrhalis* 4주(8%)인데 비하여, *P. aeruginosa*가 15주(31%) 분리되어 외국의 보고(13, 14)에 비하여 많았다. 이는 호흡기 감염균의 종류는 원내 및 원외 감염에 따라서 다르며, 환자 연령군에 따라서도 다를 수 있기 때문인 것으로 판단된다(11). 일본에서의 보고에 따르면 미만성 범모세기관지염 환자 기도에서 흔히 *P. aeruginosa*가 분리되는데, 이 세균은 균막을 형성하고 세균의 표면을 덮음으로써 항균제에 내성을 보이며 만성감염이 지속된다고 하였다(15).

호흡기 감염증의 원인균 규명은 다른 감염증에 비하여 어렵다. 그 이유는 하부기도에는 상재균이 없으나 객담을 채취할 때는 상기도의 분비물이 섞이게 되므로 객담배양 성적은 다른 검체 배양보다 신빙성이 낮기 때문이다. 따라서 객담배양에서 분리된 세균의 의의는 임상 소견을 고려하여 해석해야 한다(10, 11). 세브란스병원 환자의 호흡기에서 분리된 세균은 질평가에서 4-6군으로 배양 가치가 있는 객담 검체에서 분리하였고 같은 환자에서의 중복 분리주는 제외하였다.

S. pneumoniae 중에는 penicillin G 등 β-lactam제에 비감수성인 균주가 증가하여 세계적으로 심각한 문제이다. Penicillin 비감수성율은 내성균이 흔한 스페인에서는 1996-1997년 호흡기 분리주 중의 60%이었고(16), 1997년 미국병원 분리주에서는 44%이었다(17). 본 연구에서는 penicillin G에 비감수성인 균주의 비율이 77%이어서, 외국 보고보다 높았으며(13, 14, 16-18), 국내의 다른 보고(2, 19-21)와는 비슷하였다. 기존의 fluoroquinolone제는 peni-

cillin G에 내성인 *S. pneumoniae*에 대해서도 항균력이 있어서 호흡기 감염증 환자의 치료에 유용하게 사용되어 왔는데, 최근 이들 약제에 내성인 세균이 보고되고 있다(22-25). 그러나 최근 개발된 제 3, 4세대 fluoroquinolone제는 그람양성 구균에 대한 시험관내 항균력이 제 2세대 약제보다 우수하다고 보고되었다(4). Yong 등(8)은 국내 환자에서 분리된 *S. pneumoniae*에 대한 ciprofloxacin과 levofloxacin의 MIC₉₀가 각각 4 µg/mL과 2 µg/mL인 반면에, gatifloxacin의 MIC₉₀는 0.5 µg/mL로 낮았음을 보고하였다. Pfaller 등(13)도 *S. pneumoniae*에 대한 gatifloxacin MIC₉₀가 levofloxacin의 1/4이었다고 하였다. 본 연구에서도 gatifloxacin의 MIC값은 moxifloxacin과 비슷하였고, MIC₉₀는 gatifloxacin 1 µg/mL로 levofloxacin과 ciprofloxacin의 각각 1/2과 1/8이었다 (Table 2, Figure 1). Levofloxacin 내성 균주에 대한 gatifloxacin 및 moxifloxacin의 MIC는 각각 4 및 2 µg/mL로 높았다.

*H. influenzae*에 의한 감염증 치료에는 과거에 ampicillin이 흔히 사용되었으나, 근래 β-lactamase를 생성하는 균주가 증가하여 치료 약제 선택에 어려움이 많다(8). β-lactamase 생성균은 2000-2001년 미국 분리주 중에 28.3%이었고(26), 1998년 일본 분리주 중에는 10% 미만이었다(27). 반면에 국내 분리주에서의 β-lactamase 생성률은 60% 정도로 지속되고 있다(1, 8). Cefixime이나 fluoroquinolone제는 β-lactamase 생성 *H. influenzae* 균주에 대해서도 우수한 항균력이 있다고 알려져 있다(28, 29). 본 연구에서도 ampicillin의 MIC₅₀가 128 µg/mL이었고, 내성인 균주가 74%로서 β-lactamase 생성주가 흔한 반면, cefixime과 fluoroquinolone제의 MIC는 매우 낮았다. 즉, 이 세균에 대한 cefixime의 MIC₉₀는 0.12 µg/mL이었고, gatifloxacin의 MIC₉₀는 0.06 µg/mL로 ciprofloxacin과 levofloxacin과 비슷하였으며, moxifloxacin의 1/4이었다.

M. (B.) catarrhalis 중에는 β-lactamase 생성주가 흔하여 이 세균에 의한 감염증 치료시 β-lactamase에 안정한 약제를 선택해야 한다(30). 국내 분리 *M. (B.) catarrhalis* 중에 β-lactamase 생성균주의 비율은 외국과 마찬가지로 90% 이상으로 보고되었다(1, 6, 31). 본 연구에서 시험 항균제의 0.5 µg/mL에서 모든 세균이 억제되었다. MIC₉₀는 gatifloxacin이 0.06 µg/mL로, ciprofloxacin 및 levofloxacin과 같았으며, moxifloxacin의 1/2, cefixime의 1/4이었다(Table 2). 이 세균에 대한 NCCLS의 해석 기준은 없지만 *Staphylococcus* spp.의 해석 기준에 준용하여 해석한 결과 해석이 가능한 항균제에 모두 감수성이었다.

그람음성 간균에 대한 fluoroquinolone의 시험관내 항

균력은 균종에 따라서 다르다. Moxifloxacin의 경우는 NCCLS에 해석기준이 없지만, 일반적으로는 ciprofloxacin의 MIC 보다 약간 더 높은 것으로 알려져 있다(32). 본 연구에서도 *K. pneumoniae*에 대한 MIC₉₀는 gatifloxacin이 0.06 µg/mL로 ciprofloxacin보다 2배 높았으나, levofloxacin과 moxifloxacin의 1/2이었다. *P. aeruginosa*에 대한 MIC₉₀도 gatifloxacin이 4 µg/mL로, moxifloxacin의 1/2이었으나 ciprofloxacin보다는 4배 높았다. Ciprofloxacin MIC가 4 µg/mL로 내성이었던 *P. aeruginosa* 균주에 대한 gatifloxacin 및 moxifloxacin의 MIC는 각각 4 및 8 µg/mL이었다.

이상의 결과에서 gatifloxacin은 우리나라 환자의 호흡기에서 검출된 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, 일부 그람 음성 간균 균종에 대한 시험관내 항균력이 우수한 것으로 판단되었다.

요 약

목 적 : 새로 개발된 8-methoxyquinolone인 gatifloxacin은 호흡기 감염균을 포함한 광범위 세균에 항균력을 보인다. 본 연구에서 저자들은 gatifloxacin과 비교약제의 시험관내 항균력을 최근 우리나라 환자의 호흡기에서 분리된 세균에 대하여 시험하였다.

방 법 : 본 저자들은 2000-2001년에 국내 8개 대학병원에서 만성 하부기도 감염증이 급성 악화된 환자의 호흡기 검체에서 분리된 세균 49주와 연세의대 병원 환자의 호흡기 검체에서 분리된 병원균 108균주를 대상으로 하였다. 항균제 최소억제 농도는 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다.

결 과 : *Streptococcus pneumoniae*에 대한 gatifloxacin의 MIC₉₀는 1 µg/mL로서 ciprofloxacin과 levofloxacin의 MIC₉₀보다 각각 8배와 2배 낮았다. *Haemophilus influenzae*와 *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*는 각각 gatifloxacin ≤0.06 µg/mL와 ≤0.25 µg/mL에서 억제되었고 시험한 fluoroquinolones제에 모두 감수성이었다. *Klebsiella pneumoniae*에 대한 gatifloxacin의 MIC₉₀는 0.06 µg/mL으로 levofloxacin과 moxifloxacin의 MIC₉₀보다 2배 낮았다.

결 론 : Gatifloxacin은 국내 환자의 호흡기병원에서 분리된 세균인 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 및 *M. (B.) catarrhalis*에 대한 시험관내 항균력이 우수하였다.

감사의 글

본 연구는 한독약품의 지원을 받아 수행되었음. 본 연구를 위해 시험 대상 균주를 수집하여 주신 고려의대 강경호 선생님, 인하의대 노형근 선생님, 한림의대 정기석 선생님, 순천향의대 어수택 선생님, 아주의대 이이형 선생님, 이화의대 장중현 선생님, 경북의대 정태훈 선생님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Chong Y, Lee K: *Present situation of antimicrobial resistance in Korea. J Infect Chemother* 6:189-195, 2000
- 2) Lee K, Kim MY, Kang SH, Kang JO, Kim EC, Choi TY, Chong YS: *Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group: Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and expanded-spectrum cephalosporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. Yonsei Med J* 44:571-578, 2003
- 3) 정운섭, 이경원, 염종화, 용동은, 정소영: *Fluoroquinolone제 내성과 새로운 약제. 세균의 새로운 항균제 내성과 기전. 서울: 서흥출판사, p158-180, 2002*
- 4) Yao JDC, Moellering RC: *Antibacterial agents. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th eds. ASM press, Washington D.C., p1047-1048, 2003*
- 5) Tsurumaki Y, Manda H, Takei M, Hosaka M: *In vitro antimicrobial activity of gatifloxacin against 873 clinical isolates from respiratory tract, urinary tract and surgical infections during 1997-1998 in Japan. J Antimicrob Chemother* 45:685-689, 2000
- 6) Mandell LA: *Advances in antimicrobial therapy of community-acquired pneumoniae. Curr Opin Infect Dis* 12:137-143, 1999
- 7) Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM: *Community-acquired pneumoniae in adults: guidelines for management. The Infectious Disease Society of America Clin Infect Dis* 26:811-838, 1998
- 8) Yong D, Cheong HJ, Kim YS, Park YJ, Kim WJ, Woo JH, Lee KW, Kang MW, Choo YS: *In vitro activity of gemifloxacin against recent clinical isolates of bacteria in Korea. J Kor Med Science* 17: 737-742, 2002
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Abbreviated identification of bacteria and*

yeast: proposed guideline. M35-P. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.

- 10) Miller JM, Holmes HT, Krisher K: *General principles of specimen collection and handling*. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th eds. ASM press, Washington D.C., p55-66, 2003
- 11) 정운섭, 이경원, 김현숙, 이삼열: *임상검체별 미생물 검사. 최신진단미생물학. 제3개정판*. 서울: 서흥출판사, p84, 2000.
- 12) Gwaltney JM Jr: *Acute bronchitis*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th eds. Churchill Livingstone, New York, p608-615, 1995
- 13) Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN: *Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment*. *Am J Med* 111:4S-12S, 2001
- 14) Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Krugler K: *Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from patients with community-acquired respiratory tract infections: antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997)*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:385-389, 1999
- 15) Mitsuya Y, Kawai S, Kobayashi H: *Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in Pseudomonas biofilm*. *J Infect Chemother* 6:45-50, 2000
- 16) Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, de Lomas JG, Aguilar L: *Antimicrobial resistance of 914 β -hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swab in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study*. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 43:178-180, 1999
- 17) Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN: *Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program*. *Clin Infect Dis* 27:764-770, 1998
- 18) Baquero F: *Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview*. *Microb Drug Resist* 1:115-120, 1995
- 19) Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH: *Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of bacteria in 1997*. *Yonsei Med J* 39: 569-577, 1998
- 20) Lee NY, Song JH, Kim S, Peck KR, Ahn KM, Lee SI, Yang Y, Li J, Chongthaleong A, Tiengrim S, Aswapokee N, Lin TY, Wu JL, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Cherian T, Porera J, Yee TT, Jamal F, Warsa UC, Van PH, Carlos CC, Shibl AM, Jacobs MR, Appelbaum PC: *Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP)*. *Clin Infect Dis* 32:1463-1469, 2001
- 21) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW: *High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from a university hospital in Korea*. *Clin Infect Dis* 20:826-835, 1995.
- 22) Anderson KB, Tan JS, File TM Jr, DiPersio JR, Willey BM, Low DE: *Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia*. *Clin Infect Dis* 37:376-381, 2003
- 23) Johnson CN, Benjamin Jr WH Jr, Moser SA, Hollingshead SK, Zheng X, Crain MJ, Nahm MH, Waites KB: *Genetic relatedness of levofloxacin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae isolates from North America*. *J Clin Microbiol* 41:2458-2464, 2003
- 24) Morosini MI, Loza E, del Campo R, Almaraz F, Baquero F, Canton R: *Fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae in Spain: activities of garenoxacin against clinical isolates including strains with altered topoisomerases*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2692-2695, 2003
- 25) Chen JY, Fung CP, Wang CC, Chu ML, Siu LK: *In vitro susceptibility of six fluoroquinolones against invasive Streptococcus pneumoniae isolated from 1996 to 2001 in Taiwan*. *Microb Drug Resist* 9:211-217, 2003
- 26) Karlowsky JA, Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Karginova EA, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF: *Antimicrobial surveillance of Haemophilus influenzae in the United States during 2000-2001 leads to detection of clonal dissemination of a beta-lactamase-negative and ampicillin-resistant strain*. *J Clin Microbiol* 40:1063-1066, 2002
- 27) Suzuki K, Nishimura T, Baba S: *Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field: results from the Second Nationwide Survey in Japan*. *J Infect Chemother* 9:46-52, 2003
- 28) Kitzis MD, Goldstein FW, Mieg M, Acar JF: *In-*

- vitro* activity of levofloxacin, a new fluoroquinolone: evaluation against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 43 (S):21-26, 1999
- 29) Verhoef J, Gillissen A: *Resistant Haemophilus influenzae in community-acquired respiratory tract infections: a role for cefixime*. *Int J Antimicrob Agents* 21:501-509, 2003
- 30) Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Press J, Leiberman A, Dagan R: *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children*. *Pediatr Infect Dis J* 22:405-413, 2003
- 31) Johnson DM, Sader HS, Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN: *Susceptibility trends of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 47:373-376, 2003
- 32) Rolston KV, Frisbee-Hume S, LeBlanc B, Streeter H, Hsi Ho D: *In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin compared to other quinolones against recent clinical bacterial isolates from hospitalized and community-based cancer patients*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 47:441-449, 2003
-