

알부민이 첨가된 시험관내 약역학 감염모델을 이용한 폐렴알균 치료에서 Ceftriaxone 일일 1회 요법

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 가톨릭의과학연구소²

허지안¹ · 전해선² · 박선희¹ · 최수미¹ · 김시현¹ · 이동건¹ · 최정현¹ · 유진홍¹ · 신완식¹

Once-daily Dosing of Ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae* Isolates in an *In Vitro* Pharmacodynamic Infection Model supplemented with Albumin

Ji-An Hur, M.D.¹, Hye-Sun Chun, M.D.², Sun Hee Park, M.D.¹, Su-Mi Choi, M.D.¹, Sihyun Kim, M.D.¹

Dong-Gun Lee, M.D.¹, Jung-Hyun Choi, M.D.¹, Jin-Hong Yoo, M.D.¹ and Wan-Shik Shin, M.D.¹

The Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine¹, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
Catholic Research Institutes of Medical Sciences², The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : During the era of increasing penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, it is important to have knowledge about adequate dosage and dosing interval of ceftriaxone (CTR). We examined efficacies of once-daily CTR and compared results in an *in vitro* pharmacodynamic infection model (IVPDIM) supplemented with albumin and those without albumin.

Methods : Using three clinically isolated *S. pneumoniae* that were susceptible (SM24), intermediate (SM47) and resistant (SM60) against CTR, we utilized a two-compartment IVPDIM. CTR 2 g was administered intravenously every 24 h. Human albumin was added with concentration of 4 g/dL. Samples were removed at multiple time points over a 48-h period to determine the colony counts.

Results : In SM24 and SM60, bactericidal effects were observed within 6 hours in groups without albumin. The number of colonies during 1st 6 hours were more decreased in albumin-free groups than in albumin-supplemented groups ($P<0.05$). In SM47, similar results were found during 1st 6 hours ($P=0.03$). But, regrowth was observed in albumin supplemented group at 30 h. Irrespective of results of minimal inhibitory concentrations and albumin supplementation, bactericidal effects were shown at 24 h in all 3 strains. All groups were decreased below the detection limit at 48 h. Development of resistance was not detected throughout the entire study period in either strain.

Conclusions : Although extents of killing in albumin supplemented broth of once-daily CTR dosing were delayed in all 3 strains compared with those of albumin free broth, final efficacies were not different between the two groups.

Key Words : Ceftriaxone, Albumin, Resistance, *Streptococcus pneumoniae*

서 론

폐렴알균(*Streptococcus pneumoniae*)은 지역사회 폐렴

의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다(1). 지난 20여 년간 전 세계적으로 페니실린을 비롯한 β -lactam 계열과 비 β -lactam 계열 항균제에 대한 폐렴알균의 내성이 급격히 증가하였다(2, 3). 국내 보고에서도 1985년부터 1986년까지 분리한 폐렴알균 30주 중에서는 1주 만이 penicillin G에 내성이었으나 1990년에는 47%, 1996년에는 80%이상으로 증가하여 우리나라는 내성 주의 비율이 가장 높은 나라 중에 하나가 되었다(4, 5). Penicillin 내성은 penicillin 결합 단백질(penicillin-binding proteins, PBPs)의 변화로 인한 것으로, 내성주는 cefotaxime 등의 β -lactam 뿐 아니라

Submitted 1 November, 2006, accepted 12 September, 2006

Part of This Study Was Presented at the 2005 Autumn Symposium of the Korean Society of Infectious Diseases (November, 3, 2005), Seoul, Korea

Correspondence : Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,

The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

#62, Yoido-dong, Youngdungpo-gu, Seoul, 150-713, Korea

Tel : +82-2-3779-1670, Fax : +82-2-780-3132

E-mail : symonlee@catholic.ac.kr

fluoroquinolone, macrolide 등에 대해서도 내성이 증가하고 있다(3). Penicillin 내성 폐렴알균 증가가 치료실패 및 사망률과 비례하는지는 아직 논란이 있지만 일부에서 보고되고 있고, ceftriaxone (이하 CTR) 등이 대안으로 제시되고 있으며, 적절한 용량, 용법이 강조되고 있다(6-9).

최근 항균제의 약동학/약역학이 발전하면서 인체 내 환경을 고려하여 사용 중인 항균제를 보다 효과적으로 사용하기 위한 방법이 연구되고 있는데, 생체 내로 투입된 항균제가 혈장 단백질합물에 따라 효과가 달라질 수 있다는 보고가 있었다(10-13).

본 연구는 치료 실패의 위협을 극복하는 방법 중 하나로 CTR에 대해 감수성, 중간내성, 및 내성 폐렴알균을 대상으로 시험관내 약역학 감염모델을 이용하여 알부민이 첨가된 경우와 첨가되지 않은 경우에 따라 CTR 일일 1회 요법의 효과를 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 균주 및 항균제 감수성 검사

S. pneumoniae 임상주 SM24, SM47, SM60을 실험에 사용하였다. 균주들은 CTR에 대해 각각 감수성, 중간내성, 내성인 것을 선택하였다 항균제 감수성 검사 및 시험관내 감염모델에는 2.5% v/v lysed horse blood (한일코메드, 서울, 한국, 이하LHB) 및 25 mg/L calcium, 12.5 mg/L magnesium이 함유되어있는 Mueller-Hinton broth (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA, Cation Adjusted Mueller-Hinton broth, 이하 CAMHB)를 사용하였고, 집락수 측정에는 혈액천배지(5% sheep blood, 아산제약, 서울, 한국)를 사용하였다. 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, 이하 MIC)는 Clinical and Laboratory Standards Institute (이하 CLSI, 2006) (14)의 방법을 따라 액체배지 희석법을 사용하였다. 정도관리를 위한 표준주로는 *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였다.

2. 항균제

Penicillin G sodium salt (Sigma, St. Louis, MO, USA)와 CTR (보령제약, 서울, 한국, 이하 CTR) 분말을 CLSI (2006) (14) 기준에 따라 용해하였고, 사용하기 전까지 -70℃에 보관하였다.

3. 알부민

4℃에 보관된 신선한 알부민(녹십자, 서울, 한국)을

filtering을 한 후, 감염모델에 사용할 배지에 총 4 g/dL (비중= 1.058 g/mL, 20% 용액)가 되도록 첨가하여 사용하였다.

4. 시험관내 약역학 감염모델

설계한 시험관내 약역학 감염모델(*in vitro* pharmacodynamic infection model, 이하 IVPDIM)은 2-구획 모델이었고 기존에 기술한 방법에 따랐다(15, 16). 투석관(Spectrum, Philadelphia, PA, USA)의 용량은 5 mL이었고, 투석막 molecular weight cut-off 100,000, surface-to-volume ratio 5.34 cm⁻¹이었다.

항균제의 농도는 CTR 2 g씩 1일 1회 (2 g q24h)로 모의하였고, 주입 후 집락수의 변화를 측정하였다. 사람의 약동학을 모의하기 위해 최고농도(Cmax) 250 µg/mL, 최저농도(Cmin) 9 µg/mL, 반감기(half lives, T1/2) 8시간으로 맞추었다(17). 일정한 속도로 항균제가 들어있는 중심부 내 배지를 제거하였고 같은 속도로 새로운 배지를 계속 공급하기 위한 배지와 항균제의 제거율은 12.99 mL/hr로 맞추었다.

항균제를 최고혈중농도에 맞게 주입하고, 알부민을 감염모델에 첨가한 후, 1시간 이상 중심구획 및 주변구획 사이에 흐르게 하여 알부민과 항생제가 결합할 시간을 준 뒤, 세균을 주변구획의 sampling을 위한 port에 주사기를 이용하여 접종하였다. 세균의 초기 접종농도는 $1-5 \times 10^{6-7}$ CFU/mL이었다. 실험은 3개 주를 대상으로 알부민 첨가유무에 따라 각각 2회씩 반복하였다.

5. 시간-살균 곡선

주변구획에서 0, 2, 4, 6, 24, 30, 48시간에 맞춰 0.5 mL씩 채취하였다. 37℃에서 24시간 배양한 후 집락수를 평균하여 측정하였다. 살균력(99.9%)은 초기 집락수에서 3 log₁₀ CFU/mL 이상 감소하였을 때로 정의하였다(18). 항생제 잔류효과를 배제하기 위해 0.45 µm 크기의 여과기(Millipore, Bedford, MA, USA)를 사용하였다. 실험 중 내성주 출현을 감시하기 위해 4배 및 8배 MIC농도의 CTR이 함유되어 있는 배지에 분주하여 성장유무를 확인하였다. 본 실험에서 세균집락수의 측정한계는 10² CFU/mL이었다.

6. 통계

시간별 집락수(log₁₀ CFU/mL)를 SPSS version 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)의 Student's t-test, 일원배치 분산분석법 및 Duncan 사후검정법을 이용하여 분석하

였고, $P<0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 실험주의 MIC

SM24, SM47, SM60주의 penicillin G에 대한 MIC는 각각 0.06, 2, 4 $\mu\text{g/mL}$, CTR에 대한 MIC는 각각 0.03, 2, 8 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

2. 시간-살균 곡선

S. pneumoniae 3균주의 시간-살균 곡선 및 집락수 변화는 Figure 1, Table 1과 같았다. 3주 모두 대조군과는 달리 시간이 지나면서 집락수가 초기보다 감소하였다(P

≤ 0.001).

SM24에서 알부민이 첨가되지 않은 경우 6시간 이내에 살균력이 관찰되었다. 또한 6시간째까지의 집락수 감소는 알부민이 첨가되지 않은 군에서 알부민이 첨가된 군에 비해 통계적으로 의미있게 더 많았다($P=0.006$). 24시간째는 모두 측정한계 이하로 집락수가 감소하였고 그 후 48시간 까지 계속 측정한계 이하의 집락수로 유지되었다.

SM47에서는 알부민이 첨가되지 않은 경우와 첨가된 경우 모두 6시간까지는 살균력이 없었다. 그러나 6시간째까지의 집락수 변화는 알부민이 첨가되지 않은 경우가 첨가된 경우보다 통계적으로 의미있게 더 많이 감소하였다($P=0.03$). 알부민 첨가유무와 관계없이 모두 24시간 이내에 살균력을 보였고, 알부민이 첨가된 경우가 첨가되지 않

Table 1. Inoculum Change at Multiple Time Points Observed Over 48 Hours in the *in vitro* Pharmacodynamic Model*

Isolates and condition	Changes in colony count (CFU/mL) between at 0 hr and at		
	6 hr	24 hr	30 hr
Growth control	$+1.98 \pm 0.05$	$+0.01 \pm 0.47$	$+0.04 \pm 0.10$
SM24; CTR without albumin	$-3.85 \pm 0.50^{\dagger, \ddagger}$	$-5.93 \pm 0.00^{\ddagger}$	$-5.93 \pm 0.00^{\ddagger}$
SM24; CTR with albumin	$-2.13 \pm 0.29^{\ddagger}$	$-5.36 \pm 0.00^{\ddagger}$	$-5.36 \pm 0.00^{\ddagger}$
SM47; CTR without albumin	$-1.86 \pm 0.11^{\ddagger, \ddagger}$	$-5.31 \pm 0.00^{\ddagger, \ddagger}$	$-5.31 \pm 0.00^{\ddagger, \ddagger}$
SM47; CTR with albumin	$-1.56 \pm 0.13^{\ddagger}$	$-4.24 \pm 0.21^{\ddagger}$	$-3.53 \pm 0.19^{\ddagger}$
SM60; CTR without albumin	$-3.29 \pm 0.31^{\ddagger, \ddagger}$	$-5.29 \pm 0.00^{\ddagger, \ddagger}$	$-5.29 \pm 0.00^{\ddagger}$
SM60; CTR with albumin	$-1.15 \pm 0.10^{\ddagger}$	$-3.74 \pm 0.15^{\ddagger}$	$-5.00 \pm 0.00^{\ddagger}$

*Note that positive values indicate growth over than colony count at 0 hr

$^{\ddagger}P \leq 0.001$ for significance versus growth control

$^{\dagger}P \leq 0.05$ for significance of CTR without albumin versus with albumin

Abbreviation: CTR; ceftriaxone

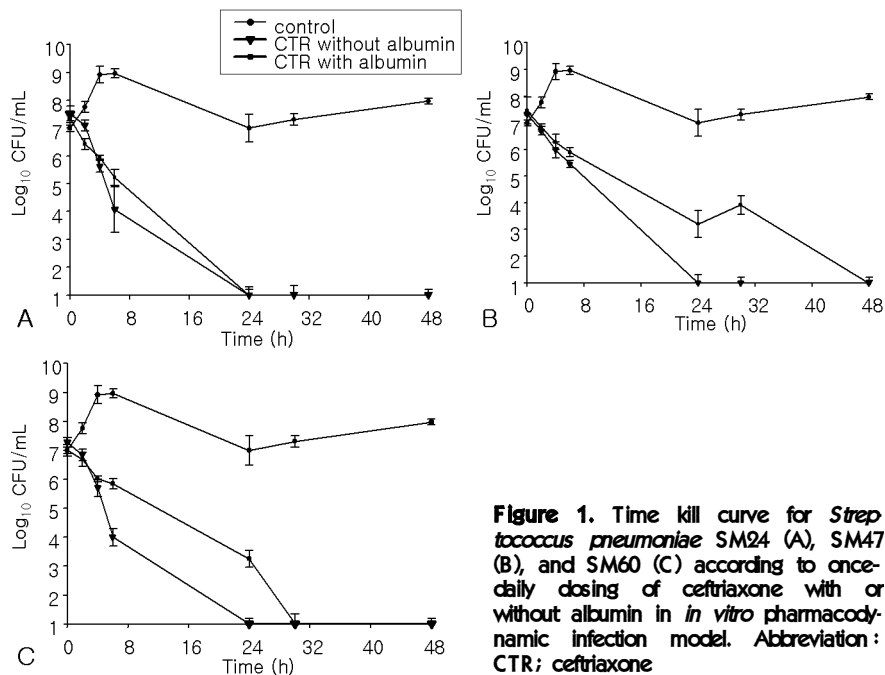


Figure 1. Time kill curve for *Streptococcus pneumoniae* SM24 (A), SM47 (B), and SM60 (C) according to once-daily dosing of ceftriaxone with or without albumin in *in vitro* pharmacodynamic infection model. Abbreviation: CTR; ceftriaxone

은 경우보다 집락수 감소가 더 느렸고($P<0.05$), 알부민이 첨가된 경우는 30시간째에서 24시간째보다 집락수 재성장을 보였다. 그 후 48시간에는 두 경우 모두 측정한계 이하의 집락수가 관찰되었다.

SM60에서는 알부민이 첨가되지 않은 경우 6시간 이내에 살균력을 보였고, 알부민이 첨가된 경우는 집락수 감소속도가 느려 6시간 이후에 살균력을 보였다($P<0.001$). 24시간째는 알부민이 첨가되지 않은 경우 측정한계 이하의 집락수를 보여 같은 시간 알부민이 첨가된 경우보다 통계적으로 의미있게 집락수 감소가 더 컸다($P<0.001$). 48시간째는 알부민 첨가유무와 관계없이 모두 측정한계 이하의 집락수를 보였다.

실험 48시간째를 기준으로 MIC 및 알부민 첨가유무에 관계없이 3주 모두 측정한계 이하의 집락수를 보였다. 전 실험과정에서 CTR에 대한 내성주는 출현하지 않았다.

고 찰

CTR은 3세대 cephalosporin 중 하나로 1985년 이후 사용되기 시작하였고 반감기가 6-8 시간으로 길고 시간의존성 항생제로 이를 이용한 일일 1회 요법이 가능한 특징이 있다. 또한 단백질결합률이 90-95%로 용량의존성 단백질결합을 하며 우수한 조직 침투도를 가진다(17, 19). 항균제의 단백질 결합률은 조직침투력, 반감기, 분포용적에 영향을 미칠 뿐만 아니라 항균력과도 관련이 있다고 알려져 있다(20). 일반적으로 단백질결합률이 높아지면 실제 살균력을 나타내는 유리형이 상대적으로 감소하여 살균력이 감소한다고 알려져 있으나, 대개 시험관내 실험(MIC 상승)이었고 β -lactam 항균제에서 주로 보고되었다 또한 임상에서의 항균효과에 어떤 영향을 미치는지는 아직 논란이 있다(11, 12, 21-23).

결과에는 나타나지 않았지만 저자들은 알부민을 사람의 혈청 내 농도인 4 g/dL의 농도로 배지에 첨가하여 MIC를 측정해보았고, SM24, SM47, SM60은 CTR에 대해 MIC가 각각 32, 8, 8배씩 높아져 효능감소의 가능성을 배제할 수 없었다. 그러나 최근 높은 단백 결합과 반감기가 긴 CTR과 낮은 단백 결합과 반감기가 짧은 cefotaxime을 이용하여 알부민이 첨가된 경우 *E. coli* K12의 penicillin 결합단백(penicillin binding proteins, 이하 PBPs)에 대한 결합력을 비교하였을 때 시험관내에서는 알부민 첨가시 CTR과 광범위하게 결합하여 항균제의 효과를 감소시켰으나, 동물실험에서는 높은 단백 결합이 CTR의 PBPs과의 결합을 억제하는 능력을 손상시키지 못하였다는 보고(24)가 있었

다. 또한 CTR은 알부민보다 페니실린 결합단백질에 높은 친화력을 가지므로 알부민이 존재할 때 세균과 접촉시 알부민 결합부위에서 분리되며(19, 24), 알부민이 존재할 때 세균에 대한 살균력을 획득하는데 걸리는 시간은 길어지지만 전체 살균능력은 대개 변하지 않는다는 보고가 있었다(25).

IVPDIM은 사람의 약동학을 모의할 수 있고, 폐렴알균 자가용혈현상으로 인한 실험시간 등의 제한된 조건을 극복할 수 있는 장점이 있다. 저자들은 임상에서 분리된 폐렴알균 중 감수성(SM24), 중간내성(SM47), 내성(SM60)주를 선택하여 IVPDIM으로 1 g iv bid와 2 g iv qd를 모의한 결과를 발표한 바 있었는데(26), 투여용법 및 CTR 내성에 따라 집락수 감소차이가 없이 모두 24시간 이내에 살균효과를 보였다. 본 연구는 Lee 등의 예비연구에서(26) 사용한 폐렴알균들을 대상으로 CTR 2 g iv qd를 모의하는 시험관내 약역학 감염모델이 알부민 첨가에 따라 그 결과가 달라지는지에 대한 것이었다.

CTR 감수성(SM24), 중간내성(SM47), 내성(SM60)주 모두에서 알부민 첨가유무와 관계없이 모두 24시간째 살균력을 보였고, 다만 알부민을 첨가하였을 때 초기 집락수 감소가 늦어졌으며 중간 내성주에서 재성장이 일시적으로 관찰되었다. 그러나 48시간째에는 모두 측정한계 이하의 집락수로 감소하였고 실험 중 내성주도 출현하지 않았다. 본 연구에서 약동학 자료를 위한 CTR 농도측정은 하지 않았으나 건강한 성인 지원자들을 대상으로 한 약동학 연구자료(19)를 사용하여 AUC_{24}/MIC , free AUC_{24}/MIC 를 계산하였는데, 감수성주인 S24에서는 AUC_{24}/MIC 102,800, free AUC_{24}/MIC 는 10,280이었다. 중간내성주인 S47에서는 각각 1,542, 154.2이었고 내성주인 S60에서는 각각 385.5, 38.6이었다. 시간의존성 항균제인 CTR의 세균박멸과 관련된 약동학/약역학 지표는 $AUC_{24}/MIC > 125$ 로 알려져 있는데(19), 3군주 모두 이를 만족하였다. 일일 1회 요법으로 AUC가 증가하여 모두 125 이상을 유지한 것이 본 결과에 나타난 것 처럼 내성유무와 상관없이 살균력을 보인 것으로 생각된다. 본 연구에서 free AUC_{24}/MIC 은 감수성 및 중간 내성주에서 125 이상을 만족하였으나, 내성주에서는 그 이하였다. 알부민에 결합하지 않은 유리형 항균제의 농도가 약역학적 지표로 더 유용하다는 보고가 있지만(10, 19) 아직 적정 수치가 증명된 적은 없었고 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

Fontana 등은(24) CTR 농도를 0.1, 1, 10 mg/L로 달리하여 CTR의 PBPs에 대한 알부민의 영향을 보고자 한 연구에서 10 mg/L 농도에서 알부민은 항균제의 PBPs 2와

3을 포화시키는 능력을 손상시키지 않았고 PBP1에 광범위하게 결합하였고, 1 mg/L 농도에서 알부민은 필수 PBPs에 결합하는 능력을 72-80% 감소시켰으며 0.1 mg/L 농도에서는 결합을 완전히 방해하였다고 하였다. 그러나 임상에서 CTR 1 g을 정주하고 24시간 후 농도는 13.2 ± 3.2 mg/L, 근주한 후는 12.6 mg/L로 투여 24시간 내에 그러한 낮은 농도에 도달되지 않고 알부민에 결합하지 않는 양이 세균성장을 억제하기에 충분할 정도로 유지된다(19). 또한 CTR 약동학 연구에서 24시간째 혈청 농도는 대부분의 폐렴알균의 최소살균농도(minimal bactericidal concentration, MBCs)를 초과하여(19) 실제 사람에게 투여하는 용량에서 알부민의 존재가 CTR의 살균효과에 영향을 미치지 못할 것으로 사료된다. 살균력을 획득하는 시간이 알부민 존재 하에서 지연되지만 전체 살균력은 대개 변화하지 않으며 알부민 존재시 AUC/MIC 감소함에도 불구하고 살균력은 유지된다는 보고가 있어(25) 본 실험결과와 유사하였다. 조직을 통과하는 유리형의 양은 단백질결합이 90%를 초과할 경우 의미 있게 영향을 받아 초기단계의 살균력을 감소시킨다고 하며 알부민 존재 하에서 살균력 발현시간은 지연되고 살균력 또한 현저하게 감소하여 99.9% 살균에 이르는 시간은 두 배 이상으로 증가한다고 알려져 있다(13, 27). 그러나 감염장소에 있는 세균에 작용하여 항균력과 관계 있는 것은 유리형 뿐이지만 단백질결합형이 많다고 해서 반드시 항균력이 낮은 것은 아니라고 할 수 있는데, 특히 CTR과 같이 시간의존성 항생제는 알부민에 결합해 있다가 시간이 가면서 서서히 방출되는 유리형의 농도가 오히려 AUC를 더 증가시킬 수 있어서 MIC만 적절하다면 살균력에 영향을 미치지 않는다는 보고가 본 연구의 결과를 뒷받침해 준다(27-30).

본 연구에서 CTR 일일 1회 요법은 알부민이 첨가되었을 때 감수성, 중간내성, 내성주 모두에서 살균력 발현시간이 비록 지연되었으나 최종적으로 효과는 달라지지 않았다. 특히 free AUC/MIC 38.6인 경우에도 24시간 이후에는 살균효과를 보였다. 따라서 CTR 감수성 및 내성 폐렴알균에 대해 모두 CTR 일일 1회 요법이 가능할 것으로 생각한다.

또한 본 결과를 임상에 응용하고 효과적인 항균제 선택을 위해서는 약동학/약역학 특징을 고려해야 하고, 이를 뒷받침하는 많은 기초연구가 앞으로 필요할 것으로 보인다.

요 약

배 경 : Penicillin 내성 폐렴알균이 증가하는 지역에서 대안 중의 하나로 사용되는 ceftriaxone (CTR)의 적절한 용법, 용량을 파악하는 것이 중요하다. 본 연구는 임상에서 분리된 폐렴알균을 대상으로 시험관내 약역학 감염모델을 이용하여 알부민이 첨가된 경우와 첨가되지 않은 경우 CTR의 일일 1회 요법의 효과를 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법 : Penicillin 감수성(SM24), 중간내성(SM47), 내성(SM60)주를 대상으로 2-구획 시험관내 약역학 감염모델을 적용하였다. CTR 주입은 2 g씩 24시간마다 사람의 약동학을 모의하였다. 알부민은 모델에서 4 g/dL가 유지되도록 하였다. 살균효과는 0, 2, 4, 6, 24, 30, 48시간째 집락수 변화로 측정하였다.

결 과 : 모든 군주에서 알부민이 첨가되지 않은 경우 6시간 이내에 살균력이 관찰되었다. 최저억제농도 및 알부민 첨가유무에 관계없이 3주 모두 24시간째 살균력이 관찰되었고, 48시간째는 모두 측정한계 이하의 집락수로 감소하였다. 전 실험과정에서 CTR에 대한 내성주는 출현하지 않았다.

결 론 : CTR의 일일 1회 요법은 알부민이 첨가되었을 때, 감수성, 중간내성, 내성주 모두에서 살균력 발현이 지연되었으나 최종효과는 알부민이 없을 때와 다르지 않았다. 앞으로 알부민 결합효과와 관련된 기초적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 보령제약의 연구비 보조로 이루어졌습니다.

참 고 문 헌

- 1) Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG : *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 22:160:1399-408, 2000*
- 2) Cappelletty DM, Rybak MJ : *Bactericidal activities of cefprozil, penicillin, cefaclor, cefixime, and loracarbef against penicillin-susceptible and -resistant Streptococcus pneumoniae in an in vitro pharmacodynamic infection model. Antimicrob Agents Chemother 40:1148-52, 1996*
- 3) Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN : *Emergence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: report from the SENTRY Antimicro-*

- bial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 56:69-74, 2006
- 4) Song JH: Emergence and spread of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Korea. *Yonsei Med J* 39:546-53, 1998
- 5) Kim WJ, Park SC: Bacterial resistance to antimicrobial agents an overview from Korea. *Yonsei Med J* 39:488-94, 1998
- 6) 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
- 7) Peterson LR: Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 42:224-33, 2006
- 8) Carratala J, Marron A, Fernandez-Sevilla A, Linares J, Gudiol F: Treatment of penicillin-resistant pneumococcal bacteremia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 24:148-52, 1997
- 9) Metlay JP, Singer DE: Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance. *Clin Microbiol Infect* 8 (Suppl 2):1-11, 2002
- 10) Andes D: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 14:165-172, 2001
- 11) Van der Auwera P, Klastersky J: Study of the influence of protein binding on serum bactericidal titres and killing rates in volunteers receiving ceftazidime, cefotaxime and ceftriaxone. *J Hosp Infect* 15(Suppl A):23-4, 1990
- 12) Boswell FJ, Ashby JP, Andrews JM, Wise R: Effect of protein binding on the in vitro activity and pharmacodynamics of faropenem. *J Antimicrob Chemother* 50:525-32, 2002
- 13) Johnson DM, Biedenbach DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN: Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for cefditoren against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus* species. *Diag Microbiol Infect Dis* 37:99-105, 2000
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement. CLSI document M100-S16, Wayne, Pennsylvania, USA, 2006
- 15) Blaser J, Stone BB, Zinner SH: Two compartment kinetic model with multiple artificial capillary units. *J Antimicrob Chemother* 15(Suppl A):131-7, 1985
- 16) Park YH, Lee DG, Chun HS, Park C, Park SH, Choi SM, Lee HK, Park YJ, Kim SY, Hur JA, Choi JH, Yoo JH, Kang JH, Shin WS, Kim CC: Once-daily dosing of arbekacin can suppress the formation of small colony variants of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Infect Chemother* 38:154-63, 2006
- 17) Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J: The use of antibiotics: a critical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs 5th ed. P352, Oxford, Butterworth-Heinemann, 1997
- 18) Lorian V: Antibiotics in laboratory medicine 4th ed. P95, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
- 19) Perry TR, Schentag JJ: Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 40:685-94, 2001
- 20) Peterson LR, Gerding DN: Influence of protein binding of antibiotics on serum pharmacokinetics and extravascular penetration: clinically useful concepts. *Rev Infect Dis* 2:340-8, 1980
- 21) Craig WA, Ebert SC: Protein binding and its significance in antibacterial therapy. *Infect Dis Clin North Am* 3:407-14, 1989
- 22) Merrikin DJ, Briant J, Rolinson GN: Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. *J Antimicrob Chemother* 11:233-8, 1983
- 23) Jones RN, Barry AL: Antimicrobial activity of ceftriaxone, cefotaxime, desacetylcefotaxime, and cefotaxime-desacetylcefotaxime in the presence of human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 31:818-20, 1987
- 24) Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, Lo Cascio G, Cornaglia G: Interaction of ceftriaxone with penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* in the presence of human serum albumin. *J Antimicrob Chemother* 42:95-98, 1998
- 25) Cha R, Rybak MJ: Influence of protein binding under controlled conditions on the bactericidal activity of daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 54:259-262, 2004
- 26) Lee DG, Chun HS, Park SH, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Shin WS: Once-daily dosing and twice a day dosing of ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae* isolates in an in vitro infection model. *Infect Chemother* 37(Suppl 2):S310, 2005
- 27) Palmer SM, Kang SL, Cappelletty DM, Rybak MJ: Bactericidal killing activities of cefepime, ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone against *Staphylococcus aureus* and beta-lactamase-producing strains of *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* in an in vitro infection model. *Antimicrob*

Agents Chemother 39:1764-71, 1995

- 28) Lee DG, Huh DH, Shin WS : *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. J Korean Soc Chemother* 17:99-113, 1999
- 29) Bijie H, Kulpradist S, Manalaysay M, Soebandrio A : *In vitro activity, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and pharmacoeconomics of ceftriaxone compared with third and fourth generation cephalo-*

sporins: review. J Chemother 17:3-24, 2005

- 30) Andes D, Walker R, Ebert S, Craig WA : *Increasing protein binding of cefonicid enhances its in-vitro activity in an animal infection model (abstract no 481). In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Orlando, Florida), Washington DC : American society for Microbiology, 146, 1994*