

임상검체에서 분리된 그람 음성 세균들에 대한 Isepamicin의 시험관내 항균력

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 울산대학교 항균제내성·미생물 유전학 연구센터³
권현희^{1,3} · 박수진^{1,3} · 소민욱¹ · 박현구^{1,3} · 최성호^{1,3} · 김미나² · 최상호^{1,3} · 정진용^{1,3} · 우준희^{1,3} · 김양수^{1,3}

In Vitro Activities of Isepamicin and Other Aminoglycosides against Gram-Negative Organisms

Hyun-Hee Kwon, M.D.^{1,3}, Su Jin Park^{1,3}, Min Wook So, M.D.¹, Hyun-Gu Park, M.D.^{1,3}, Seong-Ho Choi, M.D.^{1,3}
Mi-Na Kim, M.D.², Sang-Ho Choi, M.D.^{1,3}, Jin-Yong Jeong, Ph.D.^{1,3}, Jun Hee Woo, M.D.^{1,3} and Yang Soo Kim, M.D.^{1,3}
**Department of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine², Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genetics³, University of Ulsan, Seoul, Korea**

Background : The increasing incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria causing nosocomial infections is an important clinical problem. Isepamicin is a recently developed aminoglycoside which has been known to have potent activity against gram-negative organisms. We evaluated the *in vitro* activities of isepamicin and other aminoglycosides against a large number of gram-negative organisms.

Materials and Methods : We tested the *in vitro* antimicrobial activities of isepamicin, amikacin, gentamicin, and tobramycin against 566 gram-negative organisms collected between January 2006 and June 2006 in Asan Medical Center. Minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined and interpreted according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). The breakpoint MIC used for interpretation of isepamicin was MIC≤16 µg/mL as susceptible, 32 µg/mL as intermediate, and ≥64 µg/mL as resistant.

Results : The MIC₅₀/MIC₉₀ of isepamicin for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterobacter cloacae* were 1/2, 0.5/≥128, 4/16, 16/≥128, and 1/2 µg/mL, respectively. The susceptibilities for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and *E. cloacae* were 100%, 86.4%, 89.7%, 50.0%, and 96.6%, respectively. For *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *E. cloacae*, isepamicin had better *in vitro* activities than gentamicin and tobramycin, and had similar activities with amikacin. For *A. baumanii*, all four tested aminoglycosides had similar *in vitro* activities.

Conclusion : Isepamicin had excellent *in vitro* activities against gram-negative organisms, except *A. baumanii*. The overall *in vitro* activities were similar with amikacin.

Key Words : Aminoglycosides, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Isepamicin

서 론

그람 음성 세균은 다양한 지역사회 및 병원 획득 감염

Submitted 1 December, 2006, accepted 8 December, 2006

Correspondence: Yang Soo Kim, M.D.

Division of Infectious Disease, University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center

388-1 Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea

Tel : +82-2-3010-3303, Fax : +82-2-3010-6970

E-mail : yskim@amc.seoul.kr

의 원인균이다. 최근에는 주로 병원감염균을 중심으로 한 항균제 내성균의 출현과 확산으로 효과적인 항균제의 선택에 어려움을 겪고 있다. 그 대표적인 예들로서는 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)를 생산하는 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*, chromosomal AmpC beta-lactamase와 ESBL를 동시에 생산하는 *Enterobacter* species(1), 그리고 다제내성 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii* 등을 들 수 있는데, 특히 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 경우 지금까지

그램 음성 세균 감염의 치료에 최후의 보루로 여겨지던 carbapenem 계열의 항생제마저도 내성인 균주가 확산되어 큰 문제가 되고 있다.

아미노배당체(aminoglycoside) 계열의 항균제는 그램 음성 세균의 치료에 중요한 역할을 하는 항균제로 치료도 중 내성이 발현하는 경우가 비교적 드물고 항생제 관련 대장염의 빈도가 낮으며 과민반응이 드물다는 장점이 있다(2). 이와 같은 여러 장점들에도 불구하고 기본적인 단점인 신독성과 이독성으로 인해 비슷한 항균범위를 나타내는 다른 계열의 항균제들이 주로 사용되면서 그 사용 영역이 축소되어 왔다. 하지만, 최근 병원 획득 감염을 중심으로 그램 음성 세균에서 항균제 내성의 증가로 그 유용성이 다시 부각되고 있다. 아울러 일일 일회요법(once-daily dosing)(2-6), 독성의 위험 인자의 파악과 약제 사용기간의 최소화 등 아미노배당체의 독성을 줄이기 위한 노력도 계속되고 있다.

Isepamicin은 비교적 최근에 소개된 아미노배당체 계열의 항균제로 외국에서의 몇몇 연구에서는 지금까지 사용 중인 아미노배당체 중 가장 항균력이 강한 amikacin과 비슷하거나 더 우월한 항균력을 가지는 것으로 알려져 있다(7-9).

본 연구에서는 임상검체에서 분리된 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, 그리고 *E. cloacae*

에 대한 isepamicin의 시험관내 항균력을 기준의 아미노배당체 제재들과의 비교 연구를 통해 알아 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 균주와 검체의 종류

2006년 1월에서 6월 사이에 병원에서 전향적으로 수집된 그램 음성 세균 총 566 균주를 대상으로 하였고 종복균주는 제외하였다. 대상 균주는 *E. coli* 113 균주, *K. pneumoniae* 110 균주, *P. aeruginosa* 117 균주, *A. baumannii* 108 균주, 그리고 *E. cloacae* 118 균주였다. 검체의 종류를 살펴보면 객담에서 분리된 경우가 가장 많았고(26.5%, 150/566) 그 다음이 소변(26.1%, 148/566), 혈액(15.9%, 95/566), 담즙(15.2%, 86/566)의 순이었다. 각 균주 별로 살펴보면, *E. coli*는 소변에서 분리된 경우가 가장 많았고(56.6%, 64/113) *K. pneumoniae*는 혈액에서 분리된 경우가 가장 많았다(30.9%, 34/110). *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, 그리고 *E. cloacae*는 객담에서 분리된 경우가 가장 많았다(*P. aeruginosa*; 45.3% [53/117], *A. baumannii*; 31.5% [34/108], *E. cloacae*; 30.5% [36/118]).

2. Minimal Inhibitory Concentration (MIC)의 측정

각 항균제의 minimal inhibitory concentration (MIC)는

Table 1. MIC₅₀/MIC₉₀, MIC Ranges and the Susceptibility of Clinical Isolates to Antimicrobial Agents Tested

| Strains (No) | Antimicrobial agent | MIC ($\mu\text{g/mL}$) | | | % of isolates | | |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------|------|------|
| | | Range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | S | I | R |
| <i>E. coli</i> (113) | isepamicin | 0.125-4 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | amikacin | 0.5-32 | 2 | 4 | 98.2 | 1.8 | 0 |
| | gentamicin | 0.25->128 | 0.5 | 64 | 76.1 | 0 | 23.9 |
| | tobramycin | 0.25->128 | 1 | 16 | 76.1 | 12.4 | 11.5 |
| <i>K. pneumoniae</i> (110) | isepamicin | 0.125->128 | 0.5 | >128 | 86.4 | 0 | 13.6 |
| | amikacin | 0.25->128 | 1 | >128 | 82.7 | 3.6 | 13.7 |
| | gentamicin | 0.125->128 | 0.5 | >128 | 75.5 | 0.9 | 23.6 |
| | tobramycin | 0.125->128 | 0.5 | >128 | 56.4 | 5.4 | 38.2 |
| <i>P. aeruginosa</i> (117) | isepamicin | 0.25->128 | 4 | 16 | 89.7 | 0.9 | 9.4 |
| | amikacin | 0.5->128 | 4 | 16 | 92.3 | 0.9 | 6.8 |
| | gentamicin | 0.25->128 | 2 | >128 | 70.9 | 4.3 | 24.8 |
| | tobramycin | 0.25->128 | 1 | >128 | 76.0 | 0.9 | 23.1 |
| <i>A. baumanii</i> (108) | isepamicin | 0.25->128 | 16 | >128 | 50.0 | 0.9 | 49.1 |
| | amikacin | 0.125->128 | 16 | >128 | 50.0 | 4.6 | 45.4 |
| | gentamicin | 0.125->128 | 16 | >128 | 46.3 | 0.9 | 52.8 |
| | tobramycin | 0.06->128 | 8 | >128 | 47.2 | 2.8 | 50.0 |
| <i>E. cloacae</i> (118) | isepamicin | 0.25->128 | 1 | 2 | 96.6 | 0.8 | 2.6 |
| | amikacin | 0.5->128 | 2 | 16 | 94.1 | 3.4 | 2.5 |
| | gentamicin | 0.125->128 | 0.5 | 64 | 71.2 | 11.0 | 17.8 |
| | tobramycin | 0.125->128 | 0.5 | 32 | 69.5 | 0.8 | 29.7 |

Abbreviation : S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

Muller-Hinton agar를 이용하여 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)에서 권장하는 방법으로 5×10^5 CFU/ml를 접종하여 35°C에서 20-24시간 동안 배양하여 측정하였다(10). 시험 항균제는 isepamicin (Asahi Chemical Co., Tokyo, Japan), amikacin (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), gentamicin (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), tobramycin (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA)을 사용하였고 감수성 여부의 판정은 CLSI 기준에 따랐으며(11), CLSI의 판정 기준이 없는 isepamicin의 경우 기존의 문헌을 참조하여 MIC≤16 µg/mL를 감수성, MIC=32 µg/mL를 중등도 내성, MIC≥64 µg/mL를 내성으로 판정하였다(7, 9, 12, 13). 감수성 시험의 정도관리를 위한 표준 균주로는 *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853을 사용하였고 MIC 측정은 2회 이상 반복하였다.

결 과

각 세균별 시험 항균제의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값과 MIC 범위, 그리고 시험 항균제에 대한 감수성 정도를 Table 1에 나타내었고 MIC 빈도분포곡선(MIC frequency distribution curve)은 Figure 1에 표시하였다.

*E. coli*에 대한 isepamicin의 MIC 범위는 0.125-4 µg/mL, MIC₅₀/MIC₉₀은 1/2 µg/mL였으며 모든 균주가 isepamicin에 감수성이었다. Amikacin의 경우 MIC 범위는 0.5-32 µg/mL, MIC₅₀/MIC₉₀은 2/4 µg/mL였으며 감수성 균주의 비율이 98.2%로 isepamicin과 비슷한 항균력을 보였다. Gentamicin과 tobramycin은 MIC₅₀/MIC₉₀이 각각

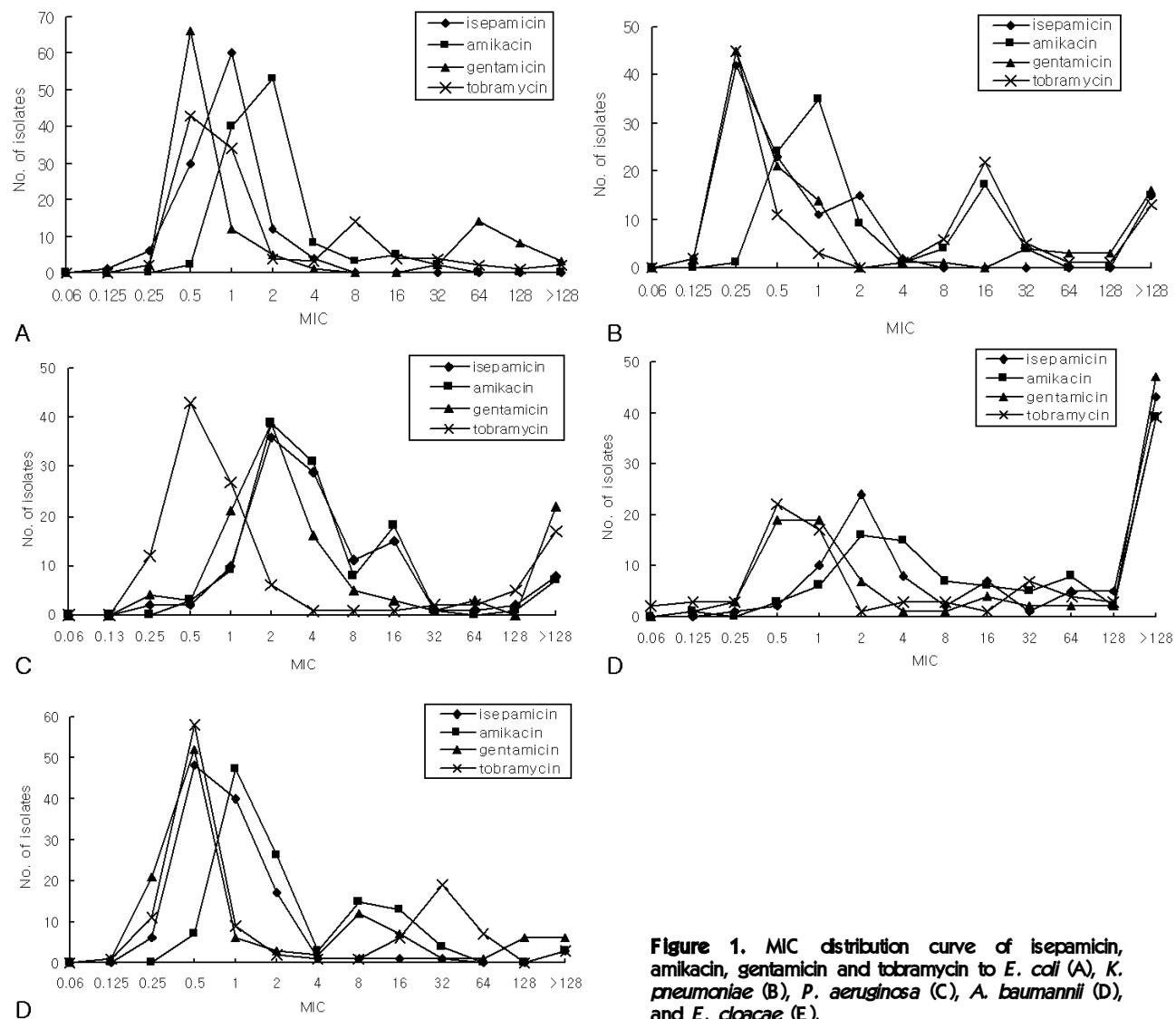


Figure 1. MIC distribution curve of isepamicin, amikacin, gentamicin and tobramycin to *E. coli* (A), *K. pneumoniae* (B), *P. aeruginosa* (C), *A. baumannii* (D), and *E. cloacae* (E).

0.5/64, 1/16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고 감수성 균주의 비율이 각각 76.1%였다.

*K. pneumoniae*의 경우 isepamicin의 MIC 범위는 0.125->128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ 은 0.5/>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 다른 항균제와 비슷한 MIC 분포를 보였다. 감수성 균주의 비율은 86.4%로 amikacin (82.7%)과는 비슷했고 gentamicin (75.5%)과 tobramycin (56.4%)보다 높았다.

*P. aeruginosa*에 대한 isepamicin의 MIC 범위는 0.25->128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ 은 4/16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 amikacin과는 비슷했고 gentamicin (MIC_{90} , >128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)과 tobramycin (MIC_{90} , >128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)비해서 MIC_{90} 값이 현저하게 낮았다. Isepamicin에 대한 감수성 균주 비율은 89.7%로 amikacin (92.3%)과 비슷했고 gentamicin (70.9%)과 tobramycin (76.0%)보다는 높았다.

*A. baumannii*의 경우 isepamicin의 MIC 범위는 0.25->128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ 은 16/>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였고 감수성 균주의 비율이 50.0%로 비교적 낮았지만 amikacin, gentamicin, tobramycin의 감수성 균주 비율도 각각 50%, 46%, 47%로 4가지 항균제 모두 비슷한 항균력을 보였다.

*E. cloacae*에 대한 isepamicin의 MIC 범위는 0.25->128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ 은 1/2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 다른 항균제에 비해 낮은 MIC 분포를 보였고, 감수성 균주의 비율이 96.6%로 amikacin (94.1%)과는 비슷했고 gentamicin (71.2%)과 tobramycin (69.5%)보다는 높았다.

고 찰

Isepamicin은 gentamicin B 유도체로 1970년대에 일본에서 개발되어 1990년대부터 임상에서 사용 중이다. Isepamicin은 아미노배당체를 불활화시키는 효소(aminoglycoside-inactivating enzyme)에 저항성을 가짐으로서 기존의 아미노배당체 제재들에 비해 내성률이 낮으며, 신독성이 적다는 보고도 있고(14, 15) 항생제 후 효과(postantibiotic effect)가 길어 일일 일회 요법이 가능한 약제로 알려져 있다. 본 연구에서는 최근의 임상검체에서 분리된 다수의 연속 균주를 대상으로 isepamicin의 항균력을 기존의 아미노배당체들과 비교해 보았다.

본 연구에서 각각의 그램음성세균에 대한 isepamicin의 시험관내 항균력은 *A. baumannii*를 제외하면 amikacin과 거의 동등하고, gentamicin과 tobramycin보다는 우수하였다. 이는 기존의 연구 결과(7-9, 12, 16, 17)와 일치하는 것인데, Vanhoof 등(12)은 897 균주의 장내세균(Enterobacteriaceae)과 205 균주의 포도당 비발효 그램 음성 간

균(glucose-nonfermentative bacilli)를 대상으로 isepamicin, amikacin, gentamicin, tobramycin의 내성률을 각각 1.2%, 2.8%, 5.9%, 7.7%로 보고한 바 있고, Eldere (17)는 716균주의 *P. aeruginosa*를 대상으로 isepamicin, amikacin, gentamicin, tobramycin의 내성률이 각각 12.0%, 10.5%, 23.5%, 19.5%임을 보고 한 바 있다. Isepamicin과 amikacin의 gentamicin과 tobramycin에 비해 항균력이 우수한 것은 aminoglycoside-inactivating enzyme에 안정성이 높기 때문으로 알려져 있는데, isepamicin의 경우 주요 불활화효소의 하나인 AAC(6')-I enzyme에 안정성이 높아 항균력이 우수한 것으로 보고되고 있다(12, 18, 19).

Isepamicin의 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 감수성 균주 비율은 각각 100%, 86.4%로 특히 *E. coli*에서 우수한 항균력을 보였다. 이러한 결과는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 현재 ESBL을 생성하는 주된 균이라는 점에서 주목할 만 하다. 기존의 보고를 살펴보면, ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 isepamicin의 항균력은 보고에 따라 차이가 매우 크다. Liao 등(13)은 80균주의 ESBL 생성 *E. coli*와 101균주의 ESBL 생성 *K. pneumoniae*에서 isepamicin에 대한 감수성 비율을 각각 81.3%와 73.3%로 보고하였고, Yu 등(20)은 211균주의 ESBL 생성 *K. pneumoniae*를 대상으로 한 연구에서 isepamicin의 MIC가 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하인 경우를 44.0%로 보고하였다. 본 연구에서는 대상균주들의 ESBL 생성여부에 관한 검사를 실시하지 않아 이에 대한 결론을 내기는 힘들겠고 향후 추가적인 연구가 필요하겠다.

본 연구에서 *A. baumannii*는 isepamicin, amikacin, gentamicin, tobramycin에 각각 49.1%, 45.4%, 52.8%, 50.0%의 높은 내성률을 보였다. *A. baumannii*의 경우 다른 그램 음성 세균에 비해 일반적으로 아미노배당체 계열의 항균제에 높은 내성률을 보이는 것으로 알려져 있다. 최근에 Cheng 등(8)은 72균주의 *A. baumannii*를 대상으로 한 연구에서 isepamicin, amikacin, gentamicin의 내성률을 각각 57%, 57%, 67%로 매우 높음을 보고하였다. *A. baumannii*에서도 주된 내성기전은 aminoglycoside-inactivating enzyme으로 알려져 있는데, 일부 내성 유전자가 세균 간의 내성 유전자 전달이 용이한 plasmid와 integron 내에 존재함이 알려지면서 내성의 급속한 전파에 대한 우려를 낳고 있다(21, 22).

본 연구의 제한점으로는 내성균의 aminoglycoside-inactivating enzyme에 대한 유전자 검사와 같은 내성 기전에 관한 검사가 같이 시행되지 못한 점을 들 수 있겠다. 향후 내성 기전에 관련된 추가적인 연구를 통해 우리나라

의 아미노배당체에 대한 내성 기준의 양상들을 알아볼 필요가 있겠다. 또 한 가지 제한점은 isepamicin에 대한 감수성 기준이 CLSI 기준에 포함되어 있지 않다는 점이다. 본 연구에서는 기존 문헌들을 참조하여 감수성 비율을 판단하였다. 향후 CLSI 감수성 기준이 확립되면 이에 대한 재평가가 필요하겠다.

결론적으로, isepamicin은 *A. baumannii*를 제외한 그람 음성 세균들에 대해 기존의 아미노배당체 제재들과 비교하여 우월하거나 동등한 항균력을 보여 사용이 유망한 아미노배당체 중 하나라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 주식회사 유한양행의 연구비 보조로 수행되었음.

요약

목적 : 그람 음성 세균은 다양한 지역사회 및 병원 획득 감염의 원인균이다. 최근에는 병원 감염을 일으키는 그람 음성 세균에서 항균제 내성균의 출현과 확산이 큰 문제로 되고 있다. Isepamicin은 최근에 소개된 gentamicin B의 유도체로 외국에서의 연구에 의하면 그람 음성 세균들에 대한 항균력이 우수함이 보고 된 바 있다. 본 연구에서는 우리나라의 임상 균주들을 대상으로 그람 음성 세균에서 isepamicin의 시험관내 항균력을 기준의 아미노배당체 제재들과 비교하여 평가하고자 하였다.

재료 및 방법 : 2006년 1월에서 6월 사이에 서울아산병원 환자에서 분리된 *Escherichia coli* 113 균주, *Klebsiella pneumoniae* 110 균주, *Pseudomonas aeruginosa* 117 균주, *Acinetobacter baumannii* 108 균주, 그리고 *Enterobacter cloacae* 118 균주를 대상으로 isepamicin, amikacin, gentamicin, tobramycin에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 한천 회석법 (Mueller-Hinton Agar)을 이용하여 측정하였다. 감수성 여부는 CLSI 기준에 따랐으며, isepamicin은 $\text{MIC} \leq 16 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $\text{MIC}=32 \mu\text{g/mL}$ 를 중등도 내성, $\text{MIC} \geq 64 \mu\text{g/mL}$ 를 내성으로 판정하였다.

결과 : Isepamicin의 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. cloacae*에 대한 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ 은 각각 1/2, 0.5/128, 4/16, 16/128, 1/2 $\mu\text{g/mL}$ 였고, 항균제 감수성을 차례대로 100%, 86.4%, 89.7%, 50.0%, 96.6%였다. 기존 아미노배당체 제재들과 비교하면

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*에서는 amikacin과 비슷한 감수성을 보였고, gentamicin과 tobramycin보다 높은 감수성을 보였다. *A. baumannii*의 경우 isepamicin의 감수성을 50.0%로 비교적 낮았지만 amikacin, gentamicin, tobramycin도 각각 50.0%, 46.3%, 47.2%의 감수성을 나타내어 4가지 항균제가 모두 비슷한 항균력을 보였다.

결론 : Isepamicin은 그람 음성 세균들에 있어 기존의 아미노배당체 제재들과 비교했을 때 amikacin과는 동등한 시험관내 항균력을 보이고 gentamicin, tobramycin보다 뛰어난 시험관내 항균력을 보여 사용이 유망한 아미노배당체 중 하나라 생각된다.

참고문헌

- Bell JM, Turnidge JD, Jones RN: Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in the Asia-Pacific region: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3989-93, 2003
- Gilbert D: Aminoglycosides, In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. p 328, Philadelphia. Churchill Livingstone, 2005
- Hatala R, Dinh T, Cook DJ: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:717-25, 1996
- Hatala R, Dinh TT, Cook DJ: Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 24:810-5, 1997
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL: Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549-5, 1999
- Fisman DN, Kaye KM: Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 14:475-87, 2000
- O'Hara K, Nakamura A, Sawai T, Hosino K, Iwai Y, Nakamura S, Seto I: The resistance of recent clinical isolates against isepamicin, other aminoglycosides and injectable beta-lactams. *Jpn J Antibiot* 53:46-59, 2000
- Cheng NC, Hsueh PR, Liu YC, Shyr JM, Huang WK, Teng LJ, Lin CY: In vitro activities of tigecycline, ertapenem, isepamicin, and other antimicrobial agents against clinically isolated organisms in Taiwan. *Microb Drug Resist* 11:330-41, 2005

- 9) Biswas SK, Kelkar RS : *in vitro comparative evaluation of aminoglycosides at a cancer centre.* Indian J Cancer 39:135-8, 2002
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute 2006 : *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. 7th ed. M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.*
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute 2006 : *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.*
- 12) Vanhoof R, Nyssen HJ, Van Bossuyt E, Hannecart-Pokorni E : *Aminoglycoside resistance in Gram-negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the Grand Duchy of Luxembourg.* Aminoglycoside Resistance Study Group. J Antimicrob Chemother 44:483-8, 1999
- 13) Liao CH, Sheng WH, Wang JT, Sun HY, Wang HK, Hsueh PR, Chen YC, Chang SC : *in vitro activities of 16 antimicrobial agents against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in two regional hospitals in Taiwan.* J Microbiol Immunol Infect 39:59-66, 2006
- 14) Tod M, Padoin C, Petitjean O : *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin.* Clin Pharmacokinet 38:205-23, 2000
- 15) Blum D : *An overview of the safety of isepamicin in adults.* J Chemother 7(Suppl 2):87-93, 1995
- 16) Thornsberry C, Barry AL, Jones RN, Baker CN, Badal RE, Packer RR : *Comparison of in vitro activity of Sch 21420, a gentamicin B derivative, with those of amikacin, gentamicin, netilmicin, sisomicin, and tobramycin.* Antimicrob Agents Chemother 18:338-45, 1980
- 17) Van Eldere J : *Multicentre surveillance of Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections.* J Antimicrob Chemother 51:347-52, 2003
- 18) Dornbusch K, Miller GH, Hare RS, Shaw KJ : *Resistance to aminoglycoside antibiotics in gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Report from a European collaborative study. The ESGAR Study Group (European Study Group on Antibiotic Resistance).* J Antimicrob Chemother 26:131-44, 1990
- 19) Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, Hare RS, Shaw KJ : *The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and the role of isepamicin-a new broad-spectrum aminoglycoside.* The Aminoglycoside Resistance Study Groups. J Chemother 7 (Suppl 2):31-44, 1995
- 20) Yu WL, Chuang YC, Jones RN : *A pragmatic approach to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in Taiwan: in vitro activity of newer and established antimicrobial agents.* Diagn Microbiol Infect Dis 48:277-82, 2004
- 21) Bergogne-Berezin E, Towner KJ : *Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features.* Clin Microbiol Rev 9:148-65, 1996
- 22) Seward RJ, Lambert T, Towner KJ : *Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in Acinetobacter spp.* J Med Microbiol 47:455-6, 1998