

# Panipenem의 임상검체에서 분리된 호기성 및 혐기성 세균에 대한 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 진단검사의학과\*, 세균내성연구소<sup>†</sup>, 두뇌한국 21 의과학 사업단<sup>†</sup>,  
기타사토대학교 의과대학 미생물학교실<sup>§</sup>

이경원\*<sup>†</sup> · 이운형\* · 용동은\*<sup>†</sup> · 염종화<sup>†</sup> · 정윤섭\*<sup>†</sup> · 오카모도 료이치<sup>§</sup> · 이노우에 마쓰히사<sup>§</sup>

## In Vitro Activities of Panipenem against Clinical Isolates of Aerobic and Anaerobic Bacteria

Kyungwon Lee, M.D.\*<sup>†</sup>, Woon Hyong Lee, M.D.\*, Dongeun Yong, M.D.\*<sup>†</sup>, Jong Hwa Yum, Ph.D.\*<sup>†</sup>  
Yunsop Chong, Ph.D.\*<sup>†</sup>, Ryoichi Okamoto, Ph.D.<sup>§</sup>, and Matsuhisa Inoue, Ph.D.<sup>§</sup>

Department of Laboratory Medicine\*, Research Institute of Bacterial Resistance<sup>†</sup>,  
and Brain Korea 21 Medical Sciences<sup>†</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea  
and Department of Microbiology<sup>§</sup>, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara City, Japan

**Background** : Panipenem is a carbapenem antimicrobial agent which has been shown to have broad-spectrum activities against various aerobic and anaerobic bacteria. In this study, in vitro activities of panipenem against recent clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria were determined.

**Methods** : Aerobic and anaerobic bacteria were isolated in 2001 and in 2000–2001, respectively, from a tertiary-care hospital patients. Antimicrobial susceptibility was tested by the NCCLS agar dilution method.

**Results** : MIC<sub>90s</sub> of panipenem were similar to those of imipenem for aerobic gram-positive cocci and *Enterobacteriaceae*; slightly lower than those of meropenem for gram-positive cocci, but slightly higher for *Enterobacteriaceae*; slightly higher than imipenem for *A. baumannii*, but similar for anaerobic bacteria.

**Conclusion** : MIC<sub>90s</sub> of panipenem were similar to those of imipenem for aerobic and anaerobic bacterial isolates, which frequently involve respiratory, urinary, intraabdominal and wound infections. When imipenem breakpoints are applied to interpret panipenem susceptibilities, panipenem can be considered useful for the treatment of various infections, including nosocomially acquired ones.

**Key Words** : Panipenem, Aerobes, Anaerobes, Antimicrobial activity

## 서론

항균제 내성 세균의 증가는 세계 어느 곳에서나 큰 문제인데, 특히 호기성 그람양성 간균 중에는 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 생성으로 제3세대나 제4세대 cephalosporin에 내성인 균주와, AmpC  $\beta$ -lactamase 생성으로 cephamycin에 내성인 균주가 증가하여 환자치료에 더 강력한 항균제가 필요하게 되었다(1). Carbapenem은 호기성 그람

음성 간균뿐 아니라 호기성 그람양성 구균 및 혐기성 세균에 대해서도 항균력이 있으며, ESBL이나 AmpC  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균주에 대해서도 항균력이 있다(2).

Carbapenem제에는 imipenem, meropenem, ertapenem, panipenem 등이 있다. Carbenin (Sankyo, Japan)은 신독성 감소를 위해 betamipron을 복합한 정맥주사용 panipenem제이고(3–5), 그 적응증은 균혈증, 호흡기 감염, 요로감염, 수막염 등이다. 감염증 치유 효과는 감염 세균이 사용한 항균제에 대해 감수성일 때 크다. 내성균의 빈도는 지역에 따라서 차이가 큰데, 우리나라에는 내성균이 다른 나라보다 비교적 더 흔함이 알려져 있으므로 panipenem의 우리나라에서의 유효성을 추정하기 위해서는 우리나라에서 분리된 균주에 대한

접수 : 2003년 7월 16일, 승인 : 2003년 12월 15일  
교신저자 : 이경원, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 진단검사의학과  
Tel : 02)361-5866, Fax : 02)313-0908  
E-mail : leekop@yumc.yonsei.ac.kr

시험관내 감수성 시험이 필요하다. 우리나라 일부 균종에 대한 panipenem의 항균력은 보고된 바 있으나(6), 호기성 여러 균종 및 혐기성 세균에 대해서는 보고된 바 없는 것으로 생각된다.

이 연구에서는 우리나라 환자에서 분리된 여러 균종의 호기성 및 혐기성 세균에 대한 panipenem의 시험관내 항균력을 다른 carbapenem제를 포함한 다른 항균제의 항균력과 비교하고자 하였다.

### 재료 및 방법

호기성 세균은 2001년에, 혐기성 세균은 2000-2001년에 세브란스병원 환자에서 분리하였다. 균종의 동정은 전통적 방법(7) 및 Vitek GNI 혹은 ATB 32 GN (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) system에 의하였다. *Acinetobacter*의 균종 동정에 있어서는 *A. lwoffii*를 제외한 모든 *Acinetobacter* spp.를 *A. baumannii*로 칭하였다.

항균제 감수성은 NCCLS 한천회석법으로 시험하였다(8, 9). 배지는 세균에 따른 NCCLS 권장에 따라서 *Haemophilus influenzae*는 *Haemophilus test medium*으로 연쇄구균은 면양혈액 첨가 Mueller-Hinton agar (Becton Dickinson, Cockeysville, Md.)로, 혐기성 세균은 면양혈액 첨가 Brucella agar로, 그 밖의 세균은 Mueller-Hinton agar로 시험하였다. Panipenem의 정확한 항균력 시험에 필요하다는 minimum medium (10)은 사용하지 않았다. 항균제는 ampicillin, oxacillin, penicillin G, cephalothin, erythromycin 및 tetracycline (Sigma Chemical, St Louis, Mo.), cefoxitin 및 imipenem (Merck/Sharp & Dohme, Rahway, NJ), meropenem (Sumitomo, Tokyo, Japan), panipenem, (Sankyo, Tokyo, Japan), clindamycin (한국 Upjohn. 서울), chloramphenicol, gentamicin, sulfamethoxazole 및 trimethoprim (종근당, 서울), levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), cefotaxime (Aventis, Frankfurt, Germany), cefaclor (대웅-릴리, 서울), azithromycin 및 sulbactam (한국화이자, 서울), piperacillin 및 tazobactam (Wyeth, Pearl River, NY), cefuroxime 및 ceftazidime (GlaxoSmithKline, Greenford, UK), cefepime (Bristol-Meyers Squibb, Princeton, NJ), amikacin (동아제약, 서울), cefotetan (제일약품, 서울), 및 metronidazole (중외, 서울)을 사용하였다.

세균은 Steers inoculator (Craft Machine Inc., Woodline, Pa.)를 써서 접종하였다. 일반 세균과 포도구균은 35°C 항온기에서 각각 20시간과 24시간, 연쇄구균과 *H. influenzae*는

5% CO<sub>2</sub>, 35°C 항온기에서 24시간, 혐기성 세균은 혐기성 상자(Forma Scientific, Marietta, Oh.)에서 48시간 배양 후에 결과를 판독하였다. 시험의 정도관리를 위해서는 NCCLS가 규정한 참조균주를 동시에 시험하고 그 MIC가 허용범위에 드는지를 확인하였다. MIC의 해석은 NCCLS 기준에 따랐고, *H. influenzae*의 cefotaxime에 대한 기준은 수막염 치료시의 기준을 적용하였다.

### 결 과

Panipenem의 MIC 범위는 methicillin 감수성(MS) *Staphylococcus aureus*, MS coagulase 음성 포도구균, A 및 B군 연쇄구균, 폐렴구균 및 *M. catarrhalis*에 대해  $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 1). 그람양성 구균에 대한 panipenem의 MIC는 imipenem과 비슷하였으며, meropenem 보다 약간 낮았다.

호기성 그람음성 간균에 대한 panipenem의 MIC 범위는 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* 및 *P. vulgaris*에 대해  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , *E. cloacae*와 *Morganella morganii*에 대해  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ , *Serratia marcescens*에 대해 0.12-8  $\mu\text{g/mL}$ , *Providencia* spp.에 대해 0.03-16  $\mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 2). 이들 균종에 대한 panipenem의 MIC는 imipenem과 비슷하였고, meropenem 보다는 약간 높았다.

Panipenem의 MIC 범위는 *A. baumannii*에 대해 0.12-128  $\mu\text{g/mL}$ , *Pseudomonas aeruginosa* (녹농균)에 대해 0.25- $>128 \mu\text{g/mL}$ , *H. influenzae*에 대해  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 3). Panipenem의 *A. baumannii*와 녹농균에 대한 MIC는 imipenem이나 meropenem 보다 약간 높았고, *H. influenzae*에 대해서는 imipenem 보다 낮았다.

혐기성 세균에 대한 panipenem의 MIC 범위는 *Clostridium perfringens*에 대해  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ , *Peptostreptococcus* spp.에 대해  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ , *Bacteroides fragilis*에 대해  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ , *B. thetaiotaomicron*에 대해 0.12-32  $\mu\text{g/mL}$ , 다른 *Bacteroides* spp.에 대해서는  $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 4). *Peptostreptococcus*, *C. perfringens* 및 *C. difficile*에 대한 panipenem의 MIC는 imipenem 보다 약간 낮았으며, *Bacteroides* spp.에 대해서는 약간 높았다.

Methicillin 감수성 포도구균, A 및 B군 연쇄구균은 모두가 imipenem과 meropenem에 감수성이었으나, 폐렴구균은 imipenem과 meropenem에 대해 각각 45%와 59%가 중간 감수성이었다. Erythromycin과 levofloxacin에 대한 methicillin 감수성 *S. aureus*의 내성률은 21%과 0% 이상이었고, 폐렴구

**Table 1. Activities of Panipenem and Other Antimicrobial Agents Against Aerobic Gram-positive Cocci and *M. catarrhalis***

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (33)	Oxacillin	$\leq 0.06-0.5$	0.25	0.5	100	—	0
	Imipenem	0.015-0.03	0.015	0.03	100	0	0
	Meropenem	0.06-0.25	0.12	0.12	100	0	0
	Panipenem	0.015-0.06	0.03	0.06	—	—	—
	Erythromycin	0.12->128	0.25	64	79	0	21
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	97	0	3
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06-16$	$\leq 0.06$	0.12	97	—	3
	Gentamicin	$\leq 0.06-128$	$\leq 0.06$	64	79	3	18
	Levofloxacin	0.12-1	0.25	0.25	100	0	0
	Tetracycline	0.12-128	0.25	32	79	0	21
Methicillin-susceptible coagulase- negative <i>Staphylococcus</i> (22)	Oxacillin	$\leq 0.06-0.25$	$\leq 0.06$	0.12	100	—	0
	Imipenem	$\leq 0.008-0.03$	0.015	0.015	100	0	0
	Meropenem	0.03-0.5	0.06	0.12	100	0	0
	Panipenem	$\leq 0.008-0.03$	0.015	0.03	—	—	—
	Erythromycin	$\leq 0.06-128$	0.12	32	77	0	23
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	0.12	96	0	4
	Cotrimoxazole	$\leq 0.06-8$	0.12	8	82	—	18
	Gentamicin	$\leq 0.06-64$	1	4	96	0	4
	Levofloxacin	0.06-8	0.25	1	91	0	9
	Tetracycline	$\leq 0.06-128$	0.25	64	64	4	32
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15)	Penicillin G	$\leq 0.008-0.015$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	100	—	—
	Cefotaxime	$\leq 0.008-0.015$	$\leq 0.008$	0.015	100	0	0
	Imipenem	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	100	—	—
	Meropenem	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	100	—	—
	Panipenem	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	—	—	—
	Erythromycin	0.12->128	0.12	16	87	0	13
	Clindamycin	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	0	0
	Levofloxacin	0.12-2	0.5	0.5	100	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i> (15)	Penicillin G	0.015-0.06	0.03	0.06	100	—	—
	Cefotaxime	$\leq 0.008-0.06$	0.06	0.06	100	0	0
	Imipenem	$\leq 0.008-0.015$	$\leq 0.008$	0.015	100	—	—
	Meropenem	0.03	0.03	0.03	100	—	—
	Panipenem	$\leq 0.008-0.015$	0.015	0.015	—	—	—
	Erythromycin	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	>128	87	0	13
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	128	73	0	27
	Levofloxacin	0.25-0.5	0.5	0.5	100	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (22)	Penicillin G	0.03-2	1	2	14	64	22
	Cefotaxime	$\leq 0.008-2$	1	2	36	50	14
	Imipenem	$\leq 0.008-0.5$	0.12	0.25	55	45	0
	Meropenem	$\leq 0.008-0.5$	0.5	0.5	41	59	0
	Panipenem	$\leq 0.008-0.12$	0.06	0.12	—	—	—
	Erythromycin	0.12->128	128	128	4	0	96
	Clindamycin	$\leq 0.06->128$	>128	>128	27	0	73
	Levofloxacin	1-8	1	2	91	0	9
	Cotrimoxazole	0.5-64	8	32	36	0	64
	Tetracycline	8-64	06	32	0	0	100
<i>Moraxella catarrhalis</i> (24)	Penicillin G	0.015-32	8	16	—	—	—
	Cefaclor	0.25-16	1	8	—	—	—
	Imipenem	$\leq 0.008-0.25$	0.06	0.06	—	—	—
	Meropenem	$\leq 0.008-0.03$	$\leq 0.008$	$\leq 0.008$	—	—	—

Continued

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Panipenem	$\leq 0.008-0.12$	0.015	0.015	—	—	—
	Erythromycin	$\leq 0.06-64$	0.12	0.5	—	—	—
	Clindamycin	$\leq 0.06-32$	0.5	2	—	—	—
	Cotrimoxazole	0.12-8	0.25	1	—	—	—
	Levofloxacin	0.015-0.25	0.06	0.06	—	—	—
	Tetracycline	$\leq 0.06-16$	0.25	0.5	—	—	—
	Gentamicin	$\leq 0.06-0.25$	0.12	0.25	—	—	—

Table 2. Activities of Panipenem and Other Antimicrobial Agents Against *Enterobacteriaceae*<sup>†</sup>

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>Escherichia coli</i> (30)	Ampicillin	2->128	>128	>128	37	3	60
	Amp-sulbactam	2-128	8	64	53	17	30
	Piperacillin	0.5->128	16	>128	67	7	26
	Pip-Tazobactam	0.5-8	2	2	100	0	0
	Cephalothin	2->128	8	>128	70	3	27
	Cefotaxime	0.015-32	0.06	16	87	13	0
	Ceftazidime	0.06-128	0.25	32	87	0	13
	Cefepime	0.015-8	0.03	4	100	0	0
	Cefoxitin	2->128	4	16	87	10	3
	Imipenem	0.06-1	0.12	0.5	100	0	0
	Meropenem	$\leq 0.008-0.5$	0.015	0.03	100	0	0
	Panipenem	0.03-1	0.06	0.5	—	—	—
	Gentamicin	0.25->128	0.5	128	63	3	33
	Amikacin	0.5-16	1	2	100	0	0
Levofloxacin	$\leq 0.06-32$	$\leq 0.06$	32	63	0	37	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	Amp-sulbactam	4-128	32	128	33	7	60
	Piperacillin	2->128	>128	>128	33	7	60
	Pip-Tazobactam	1->128	8	>128	80	7	13
	Cephalothin	2->128	>128	>128	40	0	60
	Cefotaxime	$\leq 0.008-128$	8	64	67	20	13
	Ceftazidime	0.12->128	32	>128	43	3	54
	Cefepime	0.03-32	1	16	87	3	10
	Cefoxitin	1->128	4	>128	60	10	30
	Imipenem	0.06-1	0.12	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.06	0.03	0.06	100	0	0
	Panipenem	0.06-0.25	0.06	0.25	—	—	—
	Gentamicin	0.5->128	64	>128	43	0	57
	Amikacin	1->128	8	>128	80	3	17
	Levofloxacin	$\leq 0.06-64$	$\leq 0.06$	4	87	3	10
<i>Klebsiella oxytoca</i> (15)	Amp-sulbactam	2-64	4	32	87	0	13
	Piperacillin	2->128	4	32	87	7	6
	Pip-Tazobactam	1-16	2	2	100	0	0
	Cephalothin	1->128	2	8	93	0	7
	Cefotaxime	0.015-128	0.03	0.06	93	0	7
	Ceftazidime	0.06-64	0.12	0.12	93	0	7
	Cefepime	0.015-2	0.03	0.03	100	0	0
	Cefoxitin	1->128	2	4	93	0	7
	Imipenem	0.06-0.5	0.12	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.06	0.03	0.03	100	0	0
	Panipenem	0.06-0.5	0.12	0.25	—	—	—
	Gentamicin	0.12->128	0.5	16	87	0	13
	Amikacin	0.5-8	1	2	100	0	0

## Continued

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Levofloxacin	$\leq 0.06$ -16	$\leq 0.06$	8	87	0	13
<i>Citrobacter freundii</i> (14)	Piperacillin	1-128	2	128	72	14	14
	Pip-Tazobactam	0.5-16	2	8	100	0	0
	Cefotaxime	0.06-64	0.25	32	65	28	7
	Ceftazidime	0.12->128	2	128	57	0	43
	Cefepime	$\leq 0.008$ -0.25	0.03	0.12	100	0	0
	Imipenem	0.06-0.5	0.12	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.06	0.015	0.03	100	0	0
	Panipenem	0.06-0.25	0.12	0.25	-	-	-
	Gentamicin	0.25->128	0.5	>128	57	0	43
	Amikacin	0.5->128	1	>128	86	0	14
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -32	0.5	4	79	14	7
<i>Enterobacter cloacae</i> (29)	Piperacillin	1->128	64	>128	38	17	45
	Pip-Tazobactam	0.5->128	4	64	76	17	7
	Cefotaxime	0.06->128	1	>128	59	10	31
	Ceftazidime	0.12->128	0.5	>128	55	0	45
	Cefepime	0.015-64	0.06	4	97	0	3
	Imipenem	0.12-1	0.25	1	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.5	0.03	0.25	100	0	0
	Panipenem	0.06-2	0.12	1	-	-	-
	Gentamicin	0.25->128	1	>128	55	7	38
	Amikacin	1->128	8	32	79	14	7
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -8	0.06	4	89	3	7
<i>Enterobacter aerogenes</i> (14)	Piperacillin	2-64	4	64	71	29	0
	Pip-Tazobactam	2-64	4	64	79	21	0
	Cefotaxime	0.06-32	0.12	32	71	29	0
	Ceftazidime	0.12-64	0.25	64	71	0	29
	Cefepime	0.03-0.25	0.06	0.25	100	0	0
	Imipenem	0.12-0.5	0.12	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.06	0.03	0.06	100	0	0
	Panipenem	0.06-0.25	0.12	0.25	-	-	-
	Gentamicin	0.25-32	0.25	0.5	93	0	7
	Amikacin	2-32	2	4	93	7	0
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -0.12	0.06	0.12	100	0	0
<i>Serratia marcescens</i> (14)	Piperacillin	1->128	4	>128	72	7	21
	Pip-Tazobactam	1->128	2	>128	79	7	14
	Cefotaxime	0.12->128	0.5	>128	72	7	21
	Ceftazidime	0.12->128	0.25	>128	86	0	14
	Cefepime	0.06->128	0.12	64	79	7	14
	Imipenem	0.12-4	0.25	2	100	0	0
	Meropenem	0.03-8	0.03	8	86	14	0
	Panipenem	0.12-8	0.25	8	-	-	-
	Gentamicin	0.25->128	0.25	>128	79	0	21
	Amikacin	2->128	2	>128	79	0	21
	Levofloxacin	0.06-8	0.25	8	86	0	14
<i>Proteus mirabilis</i> (15)	Ampicillin	1->128	32	>128	47	0	53
	Amp-sulbactam	1-16	2	16	87	13	0
	Piperacillin	0.12-32	0.5	32	87	13	0
	Pip-Tazobactam	0.25-0.5	0.5	0.5	100	0	0
	Cephalothin	2-8	4	8	100	0	0
	Cefotaxime	0.015-0.03	0.03	0.03	100	0	0

## Continued

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Ceftazidime	0.06-0.12	0.06	0.12	100	0	0
	Cefepime	0.015-0.06	0.06	0.06	100	0	0
	Cefoxitin	2-4	4	4	100	0	0
	Imipenem	0.25-4	2	2	100	0	0
	Meropenem	0.015-0.06	0.06	0.06	100	0	0
	Panipenem	0.25-1	1	1	-	-	-
	Gentamicin	$\leq 0.06$ -16	0.5	2	93	0	7
	Amikacin	2-4	2	4	100	0	0
	Levofloxacin	$\leq 0.06$ -2	$\leq 0.06$	1	100	0	0
<i>Proteus vulgaris</i> (15)	Amp-sulbactam	1-8	4	8	100	0	0
	Piperacillin	0.25-2	0.5	1	100	0	0
	Pip-Tazobactam	0.25-1	0.5	0.5	100	0	0
	Cefotaxime	0.015-0.12	0.03	0.06	100	0	0
	Ceftazidime	0.03-0.12	0.06	0.06	100	0	0
	Cefepime	0.015-0.06	0.03	0.06	100	0	0
	Cefoxitin	1-4	2	2	100	0	0
	Imipenem	0.25-2	1	2	100	0	0
	Meropenem	0.03-0.06	0.06	0.06	100	0	0
	Panipenem	0.25-1	1	1	-	-	-
	Gentamicin	0.12-1	0.5	0.5	100	0	0
	Amikacin	0.25-4	1	2	100	0	0
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -1	$\leq 0.03$	0.5	100	0	0
<i>Morganella morganii</i> (15)	Piperacillin	0.25-128	2	128	67	13	20
	Pip-Tazobactam	0.25-32	0.5	4	93	7	0
	Cefotaxime	0.03-64	0.06	16	67	27	6
	Ceftazidime	0.06-128	0.12	32	73	0	27
	Cefepime	$\leq 0.008$ -1	0.015	0.12	100	0	0
	Imipenem	0.5-2	1	2	100	0	0
	Meropenem	0.03-0.12	0.06	0.12	100	0	0
	Panipenem	0.25-2	1	2	-	-	-
	Gentamicin	0.25->128	1	>128	67	0	33
	Amikacin	0.5->128	2	>128	80	0	20
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -64	0.5	64	73	7	20
<i>Providencia</i> spp. (13)	Piperacillin	0.12-128	2	128	54	31	15
	Pip-Tazobactam	0.12-4	2	4	100	0	0
	Cefotaxime	$\leq 0.008$ -32	0.06	2	92	8	0
	Ceftazidime	0.03->128	0.25	16	77	15	8
	Cefepime	$\leq 0.008$ -8	0.06	2	100	0	0
	Imipenem	0.25-4	2	2	100	0	0
	Meropenem	0.015-2	0.06	2	100	0	0
	Panipenem	0.03-16	1	8	-	-	-
	Gentamicin	0.5->128	32	>128	31	8	62
	Amikacin	0.5->128	2	>128	77	0	23
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ -128	8	128	31	15	54

\*Abbreviations : Amp, ampicillin; Pip, piperacillin

균의 내성률은 각각 96%와 9%이었다(Table 1).

*S. marcescens*는 14%가 meropenem에 중간, 다른 *Enterobacteriaceae* 균종은 모두가 imipenem과 meropenem에 감수성이었다. 그러나 다른 항균제에 대해 내성률이 높았던 예는

levofloxacin에 대해 *E. coli* 37%, ceftazidime에 대해 *K. pneumoniae* 54%, *C. freundii* 43%, *E. cloacae* 45%, 및 *M. morganii* 27%이었다(Table 2).

Imipenem과 meropenem에 대한 내성률이 *A. baumannii*는

각각 6%와 10%이었고, 녹농균은 각각 18%와 12%이었다 (Table 3). *A. baumannii*와 녹농균의 다른 주요 항균제에 대한 내성률은 각각 piperacillin-tazobactam에 대해서 53%와 33%, ceftazidime에 대해서 80%와 33%, amikacin에 대해서 53%와 30%, gentamicin에 대해서 93%와 54%, levofloxacin에 대해서 70%와 59%이었다. *H. influenzae*의 감수성률은 imipenem에 대해 96%, meropenem에 대해서 83%이었는데, meropenem에 대한 것은 수막염 치료를 위한 기준이다. 이 세균의 ampicillin에 대한 내성률은 79%이었다(Table 3).

*Peptostreptococcus* spp.는 30%가 ampicillin에 내성이었으나, 이 세균과 *C. perfringens*는 모두가 imipenem과 meropenem에 감수성이었다. *C. difficile*은 일부 균주가 imipenem에 중간 또는 내성이었으나 이 항균제들이 위막성 대장염의

치료를 위해서는 사용되지 않는다. *Bacteroides* spp.는 균종에 따라서 clindamycin에 59-80%가 내성이었으나 chloramphenicol이나 metronidazole에 내성인 균주는 없었다(Table 4).

## 고 찰

우리나라 입원환자에서 분리된 포도구균 중에는 MRSA가 대단히 많고(11), vancomycin에 내성인 *E. faecium*도 증가하고 있어서(12) 문제이지만, 이들의 감염에는 quinuprisin/dalfopristin이나 oxazolidinone을 사용할 수 있게 되었다. 그러나 그람 음성 간균 중에는 강력한 항균력이 있던 fluoroquinolone, aminoglycoside 및 제3세대 cephalosporin에 내성인 세균이 증가하였다. 우리나라에서 분리된 *E. coli*와 *K.*

**Table 3. Activities of Panipenem and Other Antimicrobial Agents Against Glucose-nonfermenting Gram-negative Bacilli and *Haemophilus influenzae*<sup>\*†</sup>**

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>Acinetobacter baumannii</i> (30)	Piperacillin	16->128	>128	>128	23	—	77
	Pip-Tazobactam	$\leq 0.06$ ->128	128	>128	47	—	53
	Ceftazidime	4->128	128	>128	20	0	80
	Cefepime	2->128	16	128	23	27	50
	Imipenem	0.25-32	1	8	87	7	6
	Meropenem	0.25-64	1	8	83	7	10
	Panipenem	0.12-128	2	32	—	—	—
	Gentamicin	0.25->128	128	>128	7	0	93
	Amikacin	1->128	64	>128	23	23	53
	Levofloxacin	0.12-16	8	16	27	3	70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (60)	Piperacillin	2->128	64	>128	50	—	50
	Pip-Tazobactam	2- $\geq$ 128	32	>128	67	—	33
	Ceftazidime	0.5->128	8	64	62	5	33
	Cefepime	1-64	8	32	52	27	21
	Imipenem	0.5->128	2	16	80	2	18
	Meropenem	0.06-128	2	16	75	13	12
	Panipenem	0.25->128	8	16	—	—	—
	Gentamicin	0.5->128	64	>128	43	3	54
	Amikacin	1->128	8	>128	67	3	30
	Levofloxacin	$\leq 0.03$ ->128	32	64	38	3	59
<i>Haemophilus influenzae</i> (24)	Ampicillin	0.25->128	32	>128	21	0	79
	Cefaclor	1-64	8	32	50	29	21
	Cefuroxime	0.25->32	1	8	84	8	8
	Cefotaxime	$\leq 0.008$ -1	0.03	0.06	100	—	—
	Imipenem	0.25-4	1	4	100	—	—
	Meropenem	0.06-1	0.25	1	83	—	—
	Panipenem	0.12-2	0.5	1	—	—	—
	Azithromycin	0.5-4	2	4	100	—	—
	Cotrimoxazole	0.25-32	16	32	17	4	79
	Levofloxacin	0.03-1	0.03	0.06	100	—	—
Tetracycline	0.12-8	0.5	8	71	4	25	

\*Abbreviation : Pip, piperacillin, †Cefotaxime breakpoint for *H. influenzae* is for cerebrospinal fluid isolates.

Table 4. Activities of Panipenem and Other Antimicrobial Agents Against Anaerobic Bacteria<sup>†</sup>

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (27)	Ampicillin	$\leq 0.06$ -16	0.12	16	70	0	30
	Amp-sulbactam	$\leq 0.06$ -16	0.12	16	78	22	0
	Piperacillin	$\leq 0.06$ -32	0.25	32	100	0	0
	Pip-Tazobactam	$\leq 0.06$ -32	0.25	16	100	0	0
	Cefoxitin	$\leq 0.06$ -16	0.5	8	100	0	0
	Cefotetan	$\leq 0.06$ -128	1	64	74	0	26
	Imipenem	$\leq 0.06$ -2	$\leq 0.06$	2	100	0	0
	Meropenem	$\leq 0.06$ -4	$\leq 0.06$	4	100	0	0
	Panipenem	$\leq 0.06$ -1	$\leq 0.06$	1	—	—	—
	Chloramphenicol	2-32	2	4	96	0	4
	Clindamycin	$\leq 0.06$ ->128	0.5	128	78	4	18
Metronidazole	1-16	2	16	70	30	0	
<i>Clostridium perfringens</i> (13)	Ampicillin	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	0.12	100	0	0
	Amp-sulbactam	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	0.12	100	0	0
	Piperacillin	$\leq 0.06$ -0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Pip-Tazobactam	$\leq 0.06$ -1	0.25	0.5	100	0	0
	Cefoxitin	0.5-2	1	2	100	0	0
	Cefotetan	$\leq 0.06$ -2	2	2	100	0	0
	Imipenem	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	0.12	100	0	0
	Meropenem	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	0	0
	Panipenem	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	—	—
	Chloramphenicol	2-4	4	4	100	0	0
	Clindamycin	$\leq 0.06$ -4	1	4	69	31	0
	Metronidazole	8-16	16	16	31	69	0
<i>Clostridium difficile</i> (15)	Ampicillin	0.5-2	0.5	1	73	20	7
	Amp-sulbactam	0.5-2	0.5	1	100	0	0
	Piperacillin	2-8	2	8	100	0	0
	Pip-Tazobactam	2-8	2	8	100	0	0
	Cefotetan	16-32	32	32	27	73	0
	Imipenem	4-16	8	8	13	81	6
	Meropenem	1-2	1	2	100	0	0
	Panipenem	2-8	4	4	—	—	—
	Chloramphenicol	2-32	8	32	33	27	40
	Clindamycin	1->128	>128	>128	7	6	87
	Metronidazole	1-4	4	4	100	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i> (34)	Amp-sulbactam	0.5-16	1	8	94	6	0
	Piperacillin	4->256	32	>256	59	3	38
	Pip-Tazobactam	0.06-8	2	4	100	0	0
	Cefoxitin	4->128	8	32	88	3	9
	Cefotetan	2->128	8	128	82	0	18
	Imipenem	$\leq 0.06$ -2	0.25	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.12-4	0.12	0.25	100	0	0
	Panipenem	$\leq 0.06$ -8	0.25	1	—	—	—
	Chloramphenicol	4-8	4	8	100	0	0
	Clindamycin	0.5->128	>128	>128	35	6	59
	Metronidazole	2-8	4	8	100	0	0
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (15)	Amp-sulbactam	1-64	2	32	80	7	13
	Piperacillin	16->256	64	>256	27	33	40
	Pip-Tazobactam	4->256	16	16	93	0	7
	Cefoxitin	8-64	16	32	53	40	7
	Cefotetan	8->128	128	>128	7	20	73
	Imipenem	0.12-16	0.5	4	93	0	7



Continued

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Meropenem	0.25-2	0.25	0.5	100	0	0
	Panipenem	0.12-32	0.25	8	—	—	—
	Chloramphenicol	4-8	8	8	100	0	0
	Clindamycin	4->128	>128	>128	0	20	80
	Metronidazole	2-8	2	4	100	0	0
<i>Bacteroides</i> spp. (11)	Amp-sulbactam	0.5-32	8	16	64	27	9
	Piperacillin	8->256	>256	>256	27	9	64
	Pip-Tazobactam	2-128	4	128	82	0	18
	Cefoxitin	4-64	16	32	64	27	9
	Cefotetan	16->128	32	128	18	36	46
	Imipenem	0.25-2	0.5	1	100	0	0
	Meropenem	0.12-0.5	0.5	0.5	100	0	0
	Panipenem	0.12-4	1	2	—	—	—
	Chloramphenicol	4-8	8	8	100	0	0
	Clindamycin	$\leq 0.12$ ->128	>128	>128	27	0	73
	Metronidazole	1-4	4	4	100	0	0

\*Abbreviations: Amp, ampicillin; Pip, piperacillin.

*pneumoniae* 중에 ESBL 생성균이 있음은 1997년부터 보고 되기 시작하였으며(13), TEM-52 (14), SHV-2a, SHV-12 등 (15)에 이어서 CTX-M형이 출현하였고(16), plasmid 매개 AmpC  $\beta$ -lactamase인 CMY-1 생성 세균은 오래 전부터 흔하였다(17). ESBL 생성균은 2차 진료 병원에도 퍼져있고 (18), 13개 병원 분리주 중 ESBL 생성주의 비율은 *E. coli* 9.7%, *K. pneumoniae* 25.6%에 달하였다(19). 박 등(20)은 전국 13개 병원에서 수집한 균주의 연구에서 *E. coli* 중의 9% (병원에 따라서 0-33%), *K. pneumoniae* 중의 30% (병원에 따라서 10-80%)의 균주가 ESBL 생성균임을 보고하였다. 대부분은 TEM (44주) 및 SHV 형(39주)이었지만 CTX-M형(4주)과 CMY형(5주)  $\beta$ -lactamase도 있음이 보고되었다. 최근에는 다른 ESBL인 PER-1을 생성하는 *Acinetobacter*가 보고되었다(21).

내성균의 이러한 증가로 환자치료에 있어서 carbapenem이 더욱 중요하게 되었다. Carbapenem은  $\beta$ -lactamase 중에서 항균범위가 가장 넓으며, 여러 그람음성 간균과 그람양성 구균 및 혐기성 세균에 대한 항균력이 있다. Carbapenem은 PBP에 결합하여 세포벽 합성을 저해하며 살균성으로 작용하고, carbapenemase 및 일부 OXA형  $\beta$ -lactamase 이외의 모든  $\beta$ -lactamase에 안정하다(2). 우리나라에서 분리되는 녹농균과 *A. baumannii* 중에는 metallo- $\beta$ -lactamase를 생성하여 carbapenem에 내성인 균주가 있으나 *Enterobacteriaceae* 중에는 이러한 균주가 아직은 극히 드물다.

Carbapenem제는 종류에 따라서 항균력 범위 및 특성에 약간의 차이가 있다. Panipenem과 imipenem의 항균력은 대체로 비슷하다. 즉, 이들의 MIC는 그람양성 세균에 대해 meropenem 보다 낮고, *Enterobacteriaceae*에 대해서는 8-16배 높다(22, 23). Ertapenem은 반감기가 길어서 1일에 1회 정맥주사가 가능한 장점이 있으며, *Enterobacteriaceae*에 대해서는 imipenem 보다 항균력이 크지만, *Acinetobacter*, 녹농균 등 포도당 비발효 그람음성 간균과 *Aeromonas*에 대한 항균력이 약하다(24). 단백투과공 OprD의 감소는 meropenem 보다 imipenem의 MIC를 높이며, OprM 유출계의 과도 발현은 meropenem의 MIC만을 약간 높인다.

포도구균의  $\beta$ -lactamase에 대한 감수성은 penicillin G와 methicillin (oxacillin)에 대해서만 시험하고, methicillin에 내성이면 모든 penicillin, cephalosporin 및 carbapenem에 내성으로 해석하므로(8) 본 연구에서는 methicillin에 감수성인 균주에 대해서만 carbapenem 감수성을 시험하였다. Panipenem의 MIC<sub>90</sub>는 *E. faecalis*에 대해서 0.78  $\mu\text{g/mL}$ 로 imipenem과 같이 낮지만, *E. faecium*에 대해서는 두 가지 약제 모두 >100  $\mu\text{g/mL}$ 이었음이 보고되었으므로(3), 본 연구에서는 장구균의 감수성은 시험하지 않았다.

이 등(6)은 우리나라에서 분리한 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 시험에서 panipenem이 imipenem이나 meropenem과 같이 우수한 항균력을 보였고, penicillin G 비감수성 폐렴구균에 대한 MIC는 imipenem 보다 낮았으며, 녹농균에 대해서

는 imipenem과 비슷함을 보고하였다. 이들은 panipenem의 MIC 시험에 minimal agar를 사용하면 녹농균에 대한 panipenem의 MIC가 현저히 낮아짐을 보고하였다. 그 기전은 panipenem이 녹농균의 외막 OprD 단백질과공을 통과할 때 염기성 아미노산과 결합하는데, Mueller-Hinton 한천에는 염기성 아미노산의 농도가 사람 혈청 중 농도의 40배가 되므로 panipenem의 항균력을 생체내에서 보다 낮게 평가한다고 하였다. 이러한 현상은 imipenem에서도 관찰되었으나 그 정도가 덜하였다(10, 25). 그러나 NCCLS법에는 panipenem에 대한 감수성 시험 방법이 아직 없으므로(8) 본 연구에서는 Mueller-Hinton 한천을 써서 시험하였으며, 녹농균에 대한 panipenem MIC<sub>50</sub>는 8 µg/mL이었으나, minimal medium을 사용하여 시험한다면 imipenem과 비슷해질 것으로 추측된다.

이 연구에서 methicillin 내성 포도구균과 vancomycin 내성 장구균은 시험되지 않았으나, 시험된 모든 그람양성 구균과 *M. catarrhalis*, 일부 *S. marcescens*와 *Providencia* 균주를 제외한 모든 *Enterobacteriaceae* 및 일부 균주를 제외한 녹농균 및 *A. baumannii* 및 일부 *B. thetaiotaomicron* 균주를 제외한 *Bacteroides* spp. 전부에 대한 panipenem의 MIC가 낮았으며, 대체로 imipenem이나 meropenem과 비슷하였음에 비추어 panipenem은 carbapenem 이외의 다른 항균제에 내성인 그람음성 간균 감염 치료에 특히 유용할 것으로 판단되었다.

## 요 약

**목적 :** Panipenem은 여러 호기성 및 혐기성 세균에 항균력이 있는 carbapenem제이다. 이 연구에서는 근래 분리된 세균에 대한 panipenem의 항균력을 비교하였다.

**방법 :** 호기성 세균은 2001년에, 혐기성 세균은 2000-2001년에 한 3차병원 환자에서 분리하였고, 항균제 감수성은 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다.

**결과 :** Panipenem의 MIC<sub>90</sub>은 imipenem과 비교할 때 그람양성 구균과 *Enterobacteriaceae*에 대해서는 비슷하였고, meropenem 보다 호기성 및 혐기성 그람양성 구균에 대해서는 약간 낮았으며, *Enterobacteriaceae*와 *Bacteroides* spp.에 대해서는 약간 높았고, *A. baumannii*에 대해서는 imipenem이나 meropenem 보다 높았으며, 녹농균에 대해서는 imipenem 및 meropenem과 같았다.

**결론 :** 호흡기, 요로, 복강내 감염 혹은 창상 감염에서 흔히 분리되는 호기성 및 혐기성 세균을 대상으로 한 시험관내 시험에서 panipenem의 MIC<sub>90</sub>은 대체로 imipenem의 MIC<sub>90</sub>와

비슷하였다. Panipenem의 breakpoint가 imipenem과 같다고 가정할 때 panipenem은 carbapenem 이외의 다른 항균제에 내성인 세균이 많은 원내감염을 포함한 여러 감염증의 치료에 유용할 것이라는 결론을 얻었다.

## 감 사 문

본 연구에 필요한 세균을 수집하고 동정한 김명숙 계장과 세균감사실원, 및 항균제 감수성시험을 도와준 서영희 및 이차순 연구원에게 감사한다.

## 참 고 문헌

- 1) Kim Y-K, Pai H, Lee H-J, Park S-E, Choi E-H, Kim J, Kim J-H, Kim E-C: *Bloodstream infections by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother* 46:1481-1491, 2002
- 2) Livermore DM, Williams JD: *β-lactams: mode of action and mechanism of bacterial resistance. in Lorian V (ed) Antibiotics in laboratory medicine. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p502*
- 3) Inoue K, Hamana Y, Mitsunashi S: *Antibacterial activity of panipenem, a new carbapenem antibiotic. Chemother* 39:S1-13, 1991
- 4) Nishino T, Fukuoka T, Honmura T, Nishiguchi Y, Otsuki M: *In vitro and in vivo antibacterial activity of panipenem/betamipron, a new carbapenem antibiotic. Chemother* 39:S55-74, 1991
- 5) Shimada K, Oka S, Goto M: *Antimicrobial activity of panipenem on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in vitro pharmacokinetic model. Chemother* 39:S75-77, 1991
- 6) 이동건, 김명신, 강진한, 전해선, 최수미, 위성현, 김상일, 최정현, 유진홍, 신환식, 강문원: *Panipenem을 포함한 carbapenem 계열 항생제의 몇 가지 임상균주에 대한 시험관내 항균력. 감염과 화학요법* 35:91-98, 2003
- 7) Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC: *Manual of clinical microbiology. 7th ed., Amer Soc Microbiol, Washington, DC, 1999*
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard, 5th Ed., M7-A5, Wayne, Pa, 2000*
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard. 5th Ed., M11-A5, NCCLS, Wayne, Pa, 2001*
- 10) Fukuoka T, Masuda N, Takenouchi T, Sekine N, Iijima M, Ohya S: *Increase in susceptibility of Pseudomonas*

*aeruginosa* to carbapenem antibiotics in low-amino-acid media. *Antimicrob Agents Chemother* 35:529-532, 1991

- 11) 정윤섭, 이경원, 염종화, 용동은, 정소영: 세균의 새로운 항균제 내성과 기전. 서흥출판사, 서울, 2002, p9
- 12) Shin JW, Yong D, Kim MS, Chang KH, Lee K, Kim JM, Chong Y: Sudden increase of vancomycin-resistant enterococcal infections in a Korean tertiary care hospital: possible consequences of increased use of oral vancomycin. *J Infect Chemother* 9:62-67, 2003
- 13) 정윤섭, 이경원, 오까모두 료이찌, 이노우에 마쓰히사: 임상검체에서 분리된 extended-spectrum  $\beta$ -lactam 항균제 분해 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 성장. *감염* 29:477-485, 1997
- 14) Pai H, Lyu S, Lee JH, Kim JM, Kwon Y, Kim J-W, Choe KW: Survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of TEM-52 in Korea. *J Clin Microbiol* 37:1758-1763, 1999
- 15) Kim JM, Lee H-J: Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV  $\beta$ -lactamases by ligase chain reaction. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1860-1864, 2000
- 16) Pai H, Choi E-W, Lee H-J, Hong JY, Jacoby GA: Identification of CTX-M-14 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in clinical isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbiol* 39:3747-3749, 2001
- 17) Bauernfeind A, Chong Y, Lee K: Plasmid-encoded AmpC  $\beta$ -lactamases: how far have we gone 10 years after the discovery? *Yonsei Med J* 39:520-525, 1998
- 18) 홍성근, 강명서, 최종락, 이경원, 정윤섭, 권오현: 임상검체에서 분리된 *Enterobacteriaceae* 균종의 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 유형 및 분자유전학적 특성. *대한임상병리학회지* 21:495-504, 2001
- 19) 송원근, 이경원, 김선주, 정석훈, 장철훈, 신혜정, 조성란, 안지영, 어영, 신종희, 이혜수, 홍성근, 용동은, 정윤섭: 전국 12개 병원 환자에서 분리된 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*. *대한화학요법학회지* 18:401-410, 2001
- 20) 박정호, 이상희, 정석훈, 김빛나, 김경보, 윤종득, 전병찬: 전국 주요 병원에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성 현황과 특성. *대한진단검사의학회지* 23:18-24, 2003
- 21) Yong D, Shin HB, Kim S, Lim Y, Yum JH, Lee K, Chong Y, Bauernfeind A: High prevalence of PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1749-1751, 2003
- 22) Pfaller MA, Jones RN: A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated worldwide. *Diag Microbiol Infect Dis* 28:157-163, 1997
- 23) Goa KL, Noble S: Panipenem/betamipron: Adis drug profile. *Drugs* 63:913-925, 2003
- 24) Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedmann B, Baquero F, Loza E, Endtz HP, Van Den Braak N, Fernandes CJ, Fernandes L, Fridmott-Moller N, Rasmussen LS, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, Jarlier V, Nguyen J, Nord C-E, Struelens MJ, Nonhoff C, Turnidge J, Bell J, Zbinden R, Pfister S, Mixon L, Shungu DL: In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1860-1867, 2001
- 25) Fukuoka T, Ohya S, Narita T, Katsuta M, Iijima M, Masuda N, Yasuda H, Trias J, Nikaido H: Activity of the carbapenem panipenem and role of the OprD (D2) protein in its diffusion through the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane. *Antimicrob Agents Chemother* 37:322-327, 1993