

원의 획득 요로 감염 그람음성 간균에 대한 Cefatrizine-Clavulanic Acid의 시험관내 항균력

노경호^{1,2} · 염종화² · 용동은^{1,2} · 최성학³ · 이재걸³ · 유무희³ · 이경원^{1,2} · 정윤섭^{1,2}

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 세균내성연구소², 동아제약(주) 연구소³

In Vitro Activities of Cefatrizine-Clavulanic Acid against Gram-Negative Bacilli Isolated from Community-acquired Urinary Track Infection

Kyoung Ho Roh, M.D.^{1,2}, Jong Hwa Yum, Ph.D.², Dongeun Yong, M.D.^{1,2}, Sung Hak Choi, M.S.³, Jae Keol Rhee, Ph.D.³, Moohee Yoo, Ph.D.³, Kyungwon Lee, M.D.^{1,2}, and Yunsop Chong, Ph.D.^{1,2}

Departments of Laboratory Medicine¹ and Research Institute of Bacterial Resistance², Yonsei University College of Medicine, Seoul; Research Laboratory, Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd.³, Yongin, Korea

Background : A high proportion of currently isolated gram-negative bacilli are resistant to β -lactams by producing β -lactamases. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations have been successfully used to overcome the resistance. In this study, in vitro antimicrobial activity of a new combination, cefatrizine-clavulanic acid, was determined against gram-negative bacilli isolated from community-acquired urinary track infections.

Methods : Nonduplicate strains of *Enterobacteriaceae*, isolated in 2003 from urine specimens of outpatients and inpatients of less than 3 hospital days at Severance Hospital, were tested by the NCCLS agar dilution method.

Results : Of a total of 204 isolates, 144 (71%) were *Escherichia coli* and 30 (15%) were *Klebsiella* spp. MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefatrizine for *E. coli* were 2 μ g/mL and 16 μ g/mL, respectively. MIC₅₀s of both cefaclor and cefoxitin were also 16 μ g/mL. MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefatrizine-clavulanic acid for *E. coli* were 1 μ g/mL and 4 μ g/mL, respectively, which were 1/2-1/4 of those of cefaclor and cefoxitin. For *Klebsiella* spp., MIC₉₀ of cefatrizine was 4 μ g/mL with an MIC range of 1-128 μ g/mL, whereas that of cefatrizine-clavulanic acid was 2 μ g/mL with an MIC range of 0.5-32 μ g/mL. In vitro activity of cefatrizine-clavulanic acid was higher than that of cefatrizine.

Conclusions : Improved in vitro activity of cefatrizine-clavulanic acid against isolates of *E. coli* and *Klebsiella* spp. from community-acquired urinary track infection suggested that the combination is useful for an empirical treatment of the infection. (*Korean J Lab Med* 2005; 25: 411-5)

Key Words : Cefatrizine-clavulanic acid, Cefatrizine, Urinary track infection, Antimicrobial susceptibility

서론

접 수 : 2005년 9월 7일 접수번호 : KJLM1882
수정본접수 : 2005년 11월 4일
교신저자 : 이 경 원
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 진단검사의학과
전화 : 02-2228-2446, Fax : 02-313-0908
E-mail : leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

*본 논문은 2003년도 보건과학기술연구개발사업(00-PJ1-PG4-PT01-0012) 연구비의 지원으로 이루어졌음.

β -lactam 항균제는 그람음성 간균 감염증 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 한가지이다. β -lactam 항균제에 대한 세균의 내성 기전중 가장 중요한 것은 β -lactamase 생성으로 인한 항균제의 불활화이다[1-3]. 최근 분리되는 그람음성 간균 중에는 β -lactamase를 생성하는 균주가 많아서 penicillin제와 제1세대

cephalosporin의 유효성이 현저히 적어졌고[4], 새로운 약제가 개발되어 사용되고 있다. β -lactamase 생성 세균 감염에 대처하기 위해서는 β -lactam 모핵에 새로운 작용기를 도입하여 β -lactamase에 안정한 제제를 개발하거나, 기존 β -lactam제와 β -lactamase 저해제를 복합하여 사용하고 있다[5-7].

β -lactamase 저해제는 그 자체의 항균력은 매우 약하지만 β -lactamase와 비가역적으로 결합하여 효소의 활성을 억제한다[8, 9]. 현재 사용되는 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 병합제로는 amoxicillin 또는 ticarcillin과 clavulanic acid의 복합제, cefoperazone 또는 ampicillin과 sulbactam의 복합제, piperacillin과 tazobactam의 복합제가 있다[8, 9]. Clavulanic acid는 *Streptomyces clavuligerus*로부터 만든 β -lactamase 저해제로[10, 11], extended-spectrum β -lactamase (ESBL)를 포함한 여러 종류의 class A β -lactamase를 억제한다[2, 3, 7].

Cefatrizine은 경구나 비경구용 1세대 cephalosporin제로 여러 가지 세균 감염증 치료에 유용하게 사용되어 왔다[12-14]. Cefatrizine-clavulanic acid (동아제약, 서울, 대한민국)는 제1세대 경구용 cephalosporin인 cefatrizine과 clavulanic acid를 병합한 새로운 제제이다. 이 복합제는 요로감염과 호흡기 감염에서 주로 분리되는 병인균 및 ESBL 등 일부 β -lactamase를 생성하는 세균에 대한 MIC가 낮으며 동물실험을 통해 ESBL 생성균 감염에 대한 치료 효과가 있음이 보고되었다[15-18]. 그러나 국내 임상 분리주에 대한 cefatrizine-clavulanic acid의 항균력에 대한 평가는 그 연구가 적고, 요로 감염증 환자에서 분리된 임상 분리주에 대한 항균력 평가는 더욱 드물다.

본 연구에서는 요로감염증 환자에서 분리된 그람음성 간균에 대한 cefatrizine-clavulanic acid의 시험관내 항균력을 시험하였다.

재료 및 방법

시험균주는 2003년 8-11월에 세브란스 병원에 내원한 외래 및 입원 2일내의 환자 중 요로감염이 의심되어 세균 배양이 시행되고 분리된 총 204주 즉, *Escherichia coli* 144주, *Klebsiella pneumoniae* 17주, *Klebsiella oxytoca* 13주, *Enterobacter* spp. 10주, *Citrobacter* spp. 8주, *Proteus mirabilis* 5주, *Proteus vulgaris* 1주, *Providencia rettgeri* 3주, *Morganella morganii* 2주, *Serratia marcescens* 1주를 대상으로 하였다.

항균제 감수성은 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다[19]. 시험 항균제는 amoxicillin (근화제약, 서울, 대한민국), amikacin, cefatrizine 및 clavulanic acid (동아제약, 서울, 대한민국), cefaclor (Lilly, Indianapolis, USA), cefuroxime 및 tetracycline (종근당, 서울, 대한민국), ceftazidime (MSD, whitehouse station, USA), cefotaxime (한독, 서울, 대한민국), ceftazidime (Glaxo, Brentford, UK), gentamicin 및 cotrimoxazole (동화제약, 서울, 대한민국) 및 levofloxacin (제일약품, 서울, 대한민국)을 사용하

였다.

감수성 시험용 배지는 Mueller-Hinton 배지(BBL, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였다. 시험 세균을 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 약 10^4 CFU 되게 접종하여 35°C에서 16-20시간 배양하였다. MIC 시험시 한 개의 집락이나 연한 증식은 무시하였다. 정도관리를 위해서는 *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853의 감수성을 동시에 시험하였다.

결 과

*E. coli*에 대한 amoxicillin의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 모두 >128 μ g/mL이었으나, amoxicillin-clavulanic acid의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 8 μ g/mL과 16 μ g/mL이었으며, 감수성률은 78%이었다. Cefatrizine의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 2 μ g/mL과 16 μ g/mL이었고, cefaclor와 ceftazidime의 MIC₉₀와 비슷하였다. 반면 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 1 μ g/mL과 4 μ g/mL로, cefotaxime과 ceftazidime의 MIC보다는 높았지만 cefaclor, cefuroxime 및 ceftazidime의 MIC의 1/2-1/4이었고, amikacin과 비슷하였다. Gentamicin, tetracycline, cotrimoxazole 및 levofloxacin에 대한 MIC₉₀는 16 μ g/mL->128 μ g/mL이었으며, 감수성률은 54-81%이었다.

Klebsiella spp. 균종은 amoxicillin에 자연 내성이어서 MIC는 16 μ g/mL 이상이었고 MIC₅₀는 128 μ g/mL이었다. 그러나 amoxicillin-clavulanic acid의 MIC₉₀는 8 μ g/mL이었고, 90%의 균주가 감수성이었다. Cefatrizine의 MIC₉₀는 4 μ g/mL로, cefuroxime 및 ceftazidime과 같았으나, cefatrizine-clavulanic acid의 MIC₉₀는 2 μ g/mL로 낮았으며 cefaclor와 amikacin의 MIC₉₀와 같았다. Cefotaxime과 ceftazidime의 MIC₉₀는 각각 0.12 μ g/mL과 1 μ g/mL이었고, 감수성률은 97%로 우수한 항균력을 보였다. 반면 gentamicin, tetracycline 및 cotrimoxazole의 MIC₉₀는 128 μ g/mL->128 μ g/mL이었으며, 감수성률은 70-87%로 비교적 낮았다.

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *P. rettgeri*, *M. morganii*, *S. marcescens* 등의 *Enterobacteriaceae* 균종에 대해서는 amikacin, gentamicin, cotrimoxazole, levofloxacin, 제3세대 cephalosporin제 등의 항균력이 비교적 우수하여 이들 균종의 감수성률은 80-100%이었다. 반면에 amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cefaclor, cefuroxime, cefatrizine, cefatrizine-clavulanic acid, ceftazidime 등의 항균력은 비교적 약하여 MIC₉₀는 128 μ g/mL 이상이었고, amoxicillin-clavulanic acid, cefaclor, cefuroxime, ceftazidime의 감수성률은 37-47%이었다. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *P. rettgeri* 균종 중에는 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC가 cefatrizine에 비하여 약간 높은 균주도 있었다(Table 1).

Table 1. Activities of antimicrobial agents against strains of *Enterobacteriaceae* isolated from community-acquired urinary tract infections

Organism (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% of isolate		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>Escherichia coli</i> (144)	Amoxicillin	1->128	>128	>128	-*	-	-
	Amoxicillin-CA [§]	1->128	8	16	78	17	5
	Cefaclor	0.5->128	2	16	90	6	4
	Cefuroxime	0.5->128	4	8	90	7	3
	Cefatrizine	0.5->128	2	16	-	-	-
	Cefatrizine-CA [§]	0.5-128	1	4	-	-	-
	Cefoxitin	0.5->128	4	16	88	3	9
	Cefotaxime	≤ 0.008 ->128	0.06	0.25	99	0	1
	Ceftazidime	≤ 0.008 ->128	0.25	0.5	99	0	1
	Amikacin	0.5->128	2	4	99	0	1
	Gentamicin	0.25->128	0.5	32	81	4	15
	Tetracycline	0.5->128	4	>128	54	6	40
	Cotrimoxazole	≤ 0.06 ->128	0.25	>128	58	-	42
	Levofloxacin	0.015-64	0.06	16	74	2	24
<i>Klebsiella</i> spp. [†] (30)	Amoxicillin	16->128	128	>128	-	-	-
	Amoxicillin-CA	2-32	4	8	90	0	10
	Cefaclor	0.5->128	1	2	90	0	10
	Cefuroxime	2->128	4	4	90	3	7
	Cefatrizine	1->128	1	4	-	-	-
	Cefatrizine-CA	0.5-32	1	2	-	-	-
	Cefoxitin	2->128	4	4	93	0	7
	Cefotaxime	0.03-128	0.06	0.12	97	0	3
	Ceftazidime	0.12->128	0.25	1	97	0	3
	Amikacin	1->128	2	2	93	0	7
	Gentamicin	0.5->128	0.5	128	87	0	13
	Tetracycline	0.5->128	2	>128	70	3	27
	Cotrimoxazole	≤ 0.06 ->128	0.5	>128	73	-	27
	Levofloxacin	0.06-64	0.06	0.5	93	0	7
Other species of <i>Enterobacteriaceae</i> [‡] (30)	Amoxicillin	0.5->128	>128	>128	-	-	-
	Amoxicillin-CA	0.5->128	64	128	30	0	70
	Cefaclor	0.5->128	64	>128	37	0	63
	Cefuroxime	≤ 0.12 ->128	8	>128	40	30	30
	Cefatrizine	0.25->128	16	>128	-	-	-
	Cefatrizine-CA	0.25->128	32	128	-	-	-
	Cefoxitin	0.5->128	32	>128	37	7	57
	Cefotaxime	≤ 0.008 -128	0.12	32	80	13	7
	Ceftazidime	≤ 0.008 ->128	0.5	64	83	0	17
	Amikacin	0.5-16	2	8	100	0	0
	Gentamicin	0.25->128	0.5	4	90	0	10
	Tetracycline	1->128	4	128	50	7	43
	Cotrimoxazole	≤ 0.06 ->128	0.25	>128	83	-	17
	Levofloxacin	0.03-32	0.12	8	87	0	13

*, Not applicable; [†]*Klebsiella pneumoniae* (17), *Klebsiella oxytoca* (13); [‡]*Enterobacter* spp. (10), *Citrobacter* spp. (8), *Proteus* spp. (6), *Providencia* spp. (3), *M. morganii* (2), *S. marcescens* (1); [§] Constant amount of clavulanic acid (4 $\mu\text{g/mL}$) was used. The MICs were expressed as β -lactam concentration only.

Abbreviation: CA, clavulanic acid.

고찰

Cefatrizine-clavulanic acid는 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 새로운 병합제로서, 임상 검체에서 분리된 세균에 대한 시험관내 항균력에 대한 보고가 있었다[15-18]. 즉 methicillin 감수성 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus*

influenzae 및 *P. mirabilis*에 대해서는 cefatrizine의 MIC가 낮아서 clavulanic acid와의 병합제의 MIC가 더 저하되지는 않았다[18]. 그러나 *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*와 *Bacteroides fragilis*에 대해서는 clavulanic acid와 병합함으로써 항균력의 상승을 볼 수 있다고 하였다[18]. 그러므로 cefatrizine-clavulanic acid는 요로 감염이나 호흡

기 감염의 경험적 치료 항균제로 유용할 것으로 보고되었다[18].

본 연구에서는 원외 요로감염 치료를 위한 cefatrizine-clavulanic acid의 유용성을 평가하고자 외래 및 입원 후 2일 이내의 환자에서 분리된 균주로 한정하여 감수성 시험을 시행하였다.

*E. coli*와 *Klebsiella* spp.에 대해서는 cefatrizine보다 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC가 낮아서 MIC₉₀가 *E. coli*에 대해서 1/4, *Klebsiella* spp.에는 1/2이었다. 국내에서 분리되는 *E. coli*와 *Klebsiella* spp.에서 보고된 주된 ESBL 형은 TEM-52, SHV-12 및 SHV-2a형 등이며, ESBL 생성 균주는 각각 9.1%와 29.2%에 달하고 그 비율은 매년 증가하고 있다[20]. ESBL 생성주에 의한 패혈증 및 원내 폐렴 등의 심각한 감염증 치료시 시험관내 항균력 시험에서 3세대 cephalosporin에 감수성 또는 중간을 보여도 실제 치료에는 50% 이상이 실패하였다는 보고[21]가 있다. 그러나 요로감염은 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 병합제로 다른 부위 감염보다 치료가 잘된다는 보고[22]가 있는데 이는 요중 항균제 농도가 다른 조직 중 보다 현저히 높기 때문이며 cephalosporin 단독 사용보다 cefatrizine-clavulanic acid 병합제의 치료 효과도 높을 것으로 생각된다.

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *P. rettgeri*, *M. morgani*, *S. marcescens*는 균종별 시험수가 적었기 때문에 부득이 시험결과를 함께 분석하였다. 이들 균주에 대한 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC 범위와 MIC₉₀는 각각 0.25-128 μ g/mL와 128 μ g/mL로 cefatrizine의 0.25-128 μ g/mL와 >128 μ g/mL과 비슷하였으나, 일부 균주의 경우 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC가 cefatrizine보다 높았는데, 이는 이들 균주에서 clavulanic acid에 의해 염색체성 AmpC β -lactamase 생성이 유도되었기 때문으로 생각된다[2]. 이들 균종은 원외감염균이기 보다는 원내감염을 흔히 일으키는 것 이므로 진정한 원외 요로감염 세균의 cefatrizine-clavulanic acid에 대한 임상 효과는 더욱 좋을 것으로 생각된다.

결론적으로 원외 요로감염 환자의 요검체에서 분리되는 주요 병원균인 *E. coli*와 *Klebsiella* spp.에 대한 cefatrizine-clavulanic acid의 시험관내 항균력은 우수하여 경험적 요로감염 치료 항균제로 유용할 것으로 판단된다.

요 약

배경: 최근 분리되는 그람음성 간균 중에는 β -lactamase를 생성하는 것이 많아서 penicillin 제와 제1세대 cephalosporin의 유효성이 현저히 적어졌고, 새로운 약제가 개발되어 사용되고 있다. 본 연구에서는 제1세대 경구용 cephalosporin인 cefatrizine과 clavulanic acid를 병합한 cefatrizine-clavulanic acid 제의 요검체 분리주에 대한 시험관내 항균력을 평가하고자 하였다.

방법: 2003년 세브란스 병원에 내원한 외래 및 입원 2일 이내 환자의 요 검체에서 분리된 일련의 *Enterobacteriaceae* 균종을 대

상으로 NCCLS 한천희석법에 따라 항균제 감수성을 시험하였다.

결과: 총 204주 중 *Escherichia coli*와 *Klebsiella* spp.는 각각 144주(71%)와 30주(15%)이었다. *E. coli*에 대한 cefatrizine의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 2 μ g/mL과 16 μ g/mL이었고, cefaclor, cefoxitin의 MIC₉₀과 같았다. 반면 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 1 μ g/mL과 4 μ g/mL로 cefaclor, cefuroxime 및 cefoxitin MIC의 1/2-1/4이었고, amikacin과 비슷하였다. *Klebsiella* spp.에 대한 cefatrizine과 cefatrizine-clavulanic acid의 MIC₉₀는 각각 4 μ g/mL과 2 μ g/mL이었고, MIC 범위는 각각 1->128 μ g/mL과 0.5-32 μ g/mL로 cefatrizine-clavulanic acid의 항균력이 좀더 우수하였다.

결론: Cefatrizine-clavulanic acid는 원외 요로감염 환자에서 분리되는 주요 병원균인 *E. coli*와 *Klebsiella* spp.에 대한 시험관내 항균력이 우수하여 요로감염증의 경험적 치료항균제로 유용할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Noguchi JK and Gill MA. Sulbactam: a beta-lactamase inhibitor. Clin Pharm 1988; 7: 37-51.
2. Livermore DM. β -lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. J Antimicrob Chemother 1998; 41 (Suppl): 25-41.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1211-33.
4. Nordmann P. Trends in β -lactam resistance among enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 1998; 27 (Suppl): 100-6.
5. Yokota T, Sekiguchi R, Azuma E. Mode of inhibitory action of clavulanic acid against β -lactamases and the synergistic antibacterial activity with β -lactamase-susceptible β -lactams. Chemotherapy 1982; 40 (Suppl): 11-9.
6. Moellering RC. Meeting the challenges of β -lactamases. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl): 1-8.
7. Chong Y, Lee K, et al. eds. New antimicrobial resistance and mechanisms of bacteria. 1st ed, Seoul; Seoheung Publishing 2002: 102-20.
8. Sutherland R. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: Development, antibacterial activity and clinical applications. Infection 1995; 23: 191-200.
9. Yao JD and Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington, American Society for Microbiology 2003; 1039-73.
10. Brown AG, Butterworth D, Cole M, Hanscomb G, Hood JD, Reading C, et al. Naturally-occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. J Antibiot 1976; 29: 668-9.

11. Reading C and Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 852-7.
12. Stilwell GA, Adams HG, Turck M. In vitro evaluation of a new oral cephalosporin, cefatrizine (BL-s640). *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 751-3.
13. Blackwell CC, Freimer EH, Tuke GC. In vitro evaluation of the new oral cephalosporin cefatrizine: comparison with other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10: 288-92.
14. Neu HC and Fu KP. Cefatrizine activity compared with that of other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 209-12.
15. Kim J, Kim G, Choi S, Kim W, Lee K, Chong Y. Synergic antibacterial activity of cefatrizine and clavulanic acid combination against extended-spectrum β -lactamase-producing strains. *J Korean Soc Chemother* 1998; 16: 231-8. (김지영, 김계원, 최성학, 김원배, 이경원, 정윤섭. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 extended-spectrum β -lactamase 생산균에 대한 항균력의 상승작용. 대한 화학요법학회지 1998; 16: 231-8.)
16. Choi S, Kim G, Kim J, Kim W, Lee K, Chong Y. Enhancement of antibacterial activity of the combination of cefatrizine and clavulanic acid. *J Korean Soc Chemother* 1998; 16: 239-47. (최성학, 김계원, 김지영, 김원배, 이경원, 정윤섭. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 항균작용의 향상. 대한 화학요법학회지 1998; 16: 239-47.)
17. Choi S, Kim J, Kim G, Kim W, Shim M, Lee K, et al. Comparative in vitro and in vivo antibacterial activities of cefatrizine/clavulanic acid combination and other β -lactam antibiotics. *J Appl Pharm* 1999; 7: 44-53. (최성학, 김지영, 김계원, 김원배, 심미자, 이경원 등. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 in vitro 및 in vivo 항균력. 응용약물학회지 1999; 7: 44-53.)
18. Chung JL, Kim YA, Shin HB, Shin JW, Lee K, Chong Y, et al. In vitro activities of cefatrizine/clavulanic acid against major clinical isolates of bacteria. *Korean J Clin Microbiol* 1999; 2: 182-93. (정재림, 김영아, 신희봉, 신정원, 이경원, 정윤섭 등. Cefatrizine/clavulanic acid의 주요 임상 분리주에 대한 시험관내 항균력. 대한임상미생물학회지 1999; 2: 182-93.)
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth informational supplement M100-S14. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
20. Hong SG, Kim S, Jeong SH, Chang CL, Cho SR, Ahn JY, et al. Prevalence & Diversity of Extended-spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2003; 6: 149-55. (홍성근, 김선주, 정석훈, 장철훈, 조성란, 안지영 등. 국내에서 분리된 Extended-spectrum β -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 빈도 및 유형. 대한 임상미생물학회지 2003; 6: 149-55.)
21. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12.
22. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3.