

Cefminox의 *Enterobacteriaceae* 균종, *Haemophilus influenzae* 및 Methicillin 감수성 *Staphylococcus aureus*에 대한 시험관내 항균력

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실

정윤섭 · 이경원 · 신희봉 · 정재림

In Vitro Activities of Cefminox against *Enterobacteriaceae* Species, *Haemophilus influenzae*, and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Yunsop Chong, Ph.D., Kyungwon Lee, M.D., Hee Bong Shin, M.D. and Jae Lim Chung, M.D.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Recent clinical isolates of bacteria often produce various β -lactamases, for example, extended spectrum β -lactamase (ESBL) by some species of *Enterobacteriaceae*, TEM β -lactamase by *Haemophilus influenzae*, and penicillinase by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). Cefminox, a commonly used cephamycin, is stable to various β -lactamases, but its activity against recent clinical isolates has not been evaluated. The aim of this study was to determine the activities of cefminox against recent clinical isolates of *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, and MSSA.

Methods : The organisms, isolated from Severance Hospital patients during 1997 to 1998, were kept frozen until the test. Antimicrobial susceptibility was determined by the NCCLS agar dilution method.

Results : All 30 isolates of *Escherichia coli* and 90% of 30 *Klebsiella pneumoniae* isolates were susceptible to

cefminox, cefotetan and amikacin. All of the *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*, and 86% of *Citrobacter freundii* isolates were susceptible to amikacin. All of the 15 isolates each of *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* and *Morganella morganii* were susceptible to cefminox, cefotetan, cefotaxime, ceftazidime, and aztreonam, while all of the *Providencia* spp. were susceptible to ceftazidime and aztreonam. All of the 29 *H. influenzae* isolates were susceptible to cefminox, cefotaxime, and levofloxacin, while all MSSA isolates were susceptible to cefoxitin and cotrimoxazole.

Conclusion : Cefminox is more active than the other β -lactams against *Enterobacteriaceae* including, ESBL-producing *E. coli*, and *K. pneumoniae*.

Key Words : *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Cefminox, Antimicrobial susceptibility

서 론

*Enterobacteriaceae*에 속하는 균종 중에는 여러 가지 감염증을 흔히 일으키는 중요한 것이 포함되어 있다. *Haemophilus influenzae*는 호흡기 감염 등을 일으키는 세균이고,

그람양성 구균 중 중요한 병원균은 *Staphylococcus aureus*이다. 근래 임상검체에서 분리되는 *Enterobacteriaceae* 균종 중에는 tetracycline이나 ampicillin은 물론 gentamicin에 내성인 균주가 많고, fluoroquinolone 내성 균주도 증가하고 있어서 환자치료용 항균제의 선택이 어려울 때가 많다¹⁾. *H. influenzae* 중에는 β -lactamase를 생성하는 균주의 비율이 점차 높아지고 있다²⁾. 근래 원내감염에서 분리되는 *S. aureus* 중에는 methicillin 내성 균주 (MRSA)가 많은데³⁾, MRSA 감염증 치료에 모든 β -lactam 항균제는 효과가 없

접수 : 1998년 8월 27일, 승인 : 1998년 9월 20일
교신저자 : 이경원. 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 임상병리과학교실
Tel : (02)361-5866, Fax : (02)313-0956

다고 간주되고 있다. Methicillin 감수성 *S. aureus* (MSSA) 감염치료에는 모든 cephalosporin이 유효하다고 하나 약제에 따라서 그 minimum inhibitory concentration (MIC)은 다른 경우가 있다.

Cefminox (Meicelin, Meiji Seika)는 cephamycin계의 주사제로 그람양성 및 그람음성 세균에 대한 항균력이 다른 cephamycin 보다 강력하며^{4,6}, 집중균량의 증가에 따른 MIC의 상승이 적다고 하였다⁷. 또한 cefminox는 혐기성 세균에 대한 항균력도 cefoxitin 보다 강하다고 보고되었다⁸. 이러한 결과는 대부분이 일본에서 1980년대에 보고된 것이고, 호기성 그람음성 간균에 대한 최근의 보고는 없다. 우리나라에서도 cefminox의 여러 감염증 치료에 대한 임상효과가 양호하며 부작용이 적음이 보고된 바 있으나⁹⁻¹¹, 시험관내 항균력은 보고된 바 없는 것으로 생각된다.

*Escherichia coli*나 *Klebsiella pneumoniae* 중에는 extended spectrum β -lactamase (ESBL)를 생성하는 균주가 있다¹²⁻¹⁴. 그러나 1980년대에는 ESBL 생성 균주가 드물었고, 따라서 ESBL 생성균 감염 환자 치료에 대한 β -lactam제의 효과가 알려지지 않았었다. 그 후 우리나라 종합병원 환자에서 분리되는 *E. coli*나 *K. pneumoniae* 중에는 ESBL 생성균이 흔해졌고^{15, 16}, 1997년에 세브란스병원 환자에서 분리된 균주 중의 ESBL 생성균으로 추정되는 비율은 각각 15%와 38%이었다¹⁷. ESBL 생성균은 제3세대 cephalosporin과, aztreonam 등 monobactam에는 내성을 나타내지만 cephamycin에는 감수성을 나타내므로¹³, cephamycin에 대한 임상검체 분리주의 항균제 감수성을 재검토할 필요가 생겼다.

이에 본 연구에서는 근래 종합병원 환자에서 분리되는 *Enterobacteriaceae* 균종, *H. influenzae* 및 MSSA에 대한 cefminox의 항균력을 다른 cephamycin 및 cephalosporin의 항균력과 비교하며, 또한 ampicillin, tetracycline, aminoglycoside, fluoroquinolone 등 흔히 사용되는 항균제의 항균력과도 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

시험 균주는 세브란스병원 환자의 각종 임상검체에서 분리하였다. *Enterobacteriaceae*와 *H. influenzae* 균주는 1998년에, MSSA 균주는 1997~1998년에 분리하였고, 시험에 사용할 때까지 냉동 보존하였다.

항균제 감수성 시험은 NCCLS 한천희석법¹⁸에 따랐다. 감수성 시험용 배지는 *H. influenzae*를 위해서는 HTM을, 다른

균종을 위해서는 Mueller-Hinton 배지 (BBL, Baltimore, MD)를 사용하였다. 항균제는 ampicillin (종근당), piperacillin (삼성제약), cephalothin (Sigma Chemical, St. Louis MO.), cefminox (Meiji Seika, Tokyo, Japan), cefoxitin (Merck Sharp & Dohme, West Point, PA), cefotetan과 levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), cefotaxime (한독약품), ceftazidime (한국 Glaxo), aztreonam (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ), tetracycline (종근당), trimethoprim, sulfamethoxazole 및 gentamicin (동화약품), amikacin (동아제약)을 사용하였다.

시험세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA)를 사용하여 약 10^4 CFU를 접종하였으며 *H. influenzae*는 20~24시간, 다른 세균은 16~20시간 35°C에 배양한 후 NCCLS 기준에 따라서 결과를 판독하였다. MIC의 해석을 위해서는 NCCLS의 기준에 따랐고, 기준이 없는 cefminox는 cefoxitin의 기준을 적용하여 $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 를 내성으로 해석하였다. *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에는 ESBL 생성균이 있는데, 이들은 cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam에 대한 통상의 내성 기준으로는 구별되지 않으므로, MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 인 균주를 내성으로 해석하였다¹⁸. *H. influenzae*의 감수성 기준은 감염증이 수막염인지 다른 감염인지에 따라서 다르며, 또한 cephalothin과 cefminox에 대한 해석기준은 없으므로 여기에서는 편의상 cefuroxime의 기준을 적용하여 MIC $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 를 내성으로, piperacillin에 대해서는 *Enterobacteriaceae*에 대한 기준을 적용하여 $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ 를 내성으로 해석하였다.

감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922 및 *H. influenzae* ATCC 49247과 49766을 동시에 시험하였다.

결 과

시험된 그람음성 간균에 대해서 가장 낮은 MIC 범위를 보인 항균제를 보면 (Table 1), cefminox는 *E. coli*에 대해서 0.25~1 $\mu\text{g/mL}$, levofloxacin은 *K. pneumoniae*에 대해서 0.03~32 $\mu\text{g/mL}$, *Serratia marcescens*에 대해서 0.12~16 $\mu\text{g/mL}$, *Citrobacter freundii*에 대해서 0.03~16 $\mu\text{g/mL}$, amikacin은 *Enterobacter cloacae*에 대해서 1~16 $\mu\text{g/mL}$, aztreonam은 *Proteus mirabilis*에 대해서 $\leq 0.008 \mu\text{g/mL}$, *P. vulgaris*에 대해서 $\leq 0.008 \sim 0.03 \mu\text{g/mL}$, *Providencia spp.*에

대해서 $\leq 0.008 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$, *Morganella morganii*에 대해서 $0.015 \sim 0.03 \mu\text{g/mL}$ 이었다. *H. influenzae*에 대해서는 cefotaxime의 MIC 범위가 $\leq 0.008 \sim 0.06 \mu\text{g/mL}$ 로 가장 낮았고, MSSA에 대해서는 cotrimoxazole이 $0.015 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ 로 가장 낮았다.

*E. coli*에 대한 MIC₉₀이 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 인 항균제는 cefminox, cefotetan, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam이었다 (Table 1). *K. pneumoniae*에 대해서 비교적 낮은 MIC₉₀을 보인 항균제는 cefminox $2 \mu\text{g/mL}$ 과 cefotetan $1 \mu\text{g/mL}$ 이었다. *E. cloacae*에 대해서는 levofloxacin의 MIC₉₀이 $8 \mu\text{g/mL}$, *S. marcescens*에 대해서는 amikacin과 levofloxacin의 MIC₉₀이 $8 \mu\text{g/mL}$, *C. freundii*에 대해서는 levofloxacin의 MIC₉₀이 $1 \mu\text{g/mL}$ 로 가장 낮았다. *P. mirabilis*에 대해서는 cefminox,

cefotetan, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam의 MIC₉₀ $< 1 \mu\text{g/mL}$ 이었고, *P. vulgaris*에 대해서는 cefminox, cefotetan, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam, gentamicin, levofloxacin의 MIC₉₀ $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다. *Providencia spp.*에 대한 MIC₉₀은 cefotetan과 aztreonam이 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 이었고, *M. morganii*에 대한 MIC₉₀은 cefotaxime, ceftazidime, aztreonam이 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다. *H. influenzae*에 대한 MIC₉₀은 cefotaxime과 levofloxacin이 낮아서 각각 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 와 $0.03 \mu\text{g/mL}$ 이었고, MSSA에 대한 MIC₉₀은 cotrimoxazole, levofloxacin 및 clindamycin이 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

시험된 모든 *E. coli*는 cefminox, cefotetan 및 amikacin에 대해서 감수성으로 해석되었고 (Table 1), 제3세대 cephalosporin과 aztreonam에는 93%가 감수성으로 해석되었다

Table 1. In Vitro Activities of Cefminox and Other Antimicrobial Agents Against Enterobacteriaceae, H. influenzae and Methicillin-Susceptible S. aureus

| Species (No. tested) | Antimicrobial agent | MIC ($\mu\text{g/mL}$) | | | % of isolate | | |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------|---------|------|--------------|----|----|
| | | Range | 50% | 90% | S | I | R |
| <i>E. coli</i> (30) | Ampicillin | 0.5->128 | 128 | >128 | 33 | 0 | 67 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 0.5-128 | 8 | 64 | 60 | 20 | 20 |
| | Piperacillin | 0.5->128 | 8 | 128 | 66 | 17 | 17 |
| | Cephalothin | 0.5->128 | 8 | 32 | 77 | 10 | 13 |
| | Cefminox | 0.25-1 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefoxitin | 1-32 | 2 | 8 | 90 | 7 | 3 |
| | Cefotetan | 0.12-2 | 0.12 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxime | $\leq 0.008-16$ | 0.06 | 0.25 | NA | | |
| | Ceftazidime | 0.03-128 | 0.12 | 0.5 | NA | | |
| | Aztreonam | $\leq 0.008-64$ | 0.06 | 0.25 | NA | | |
| | Tetracycline | 0.25->128 | >128 | >128 | 37 | 0 | 63 |
| | Cotrimoxazole | $\leq 0.12->128$ | >128 | >128 | 30 | - | 70 |
| | Amikacin | 1-8 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicin | 0.5-128 | 1 | 64 | 56 | 7 | 37 |
| | Levofloxacin | 0.015-32 | 0.03 | 8 | 70 | 13 | 17 |
| | <i>K. pneumoniae</i> (30) | Ampicillin | 16->128 | >128 | >128 | 0 | 7 |
| Ampicillin/Sulbactam | | 4->128 | 32 | 128 | 30 | 10 | 60 |
| Piperacillin | | 2->128 | 128 | >128 | 33 | 13 | 54 |
| Cephalothin | | 2->128 | >128 | >128 | 40 | 3 | 57 |
| Cefminox | | 0.5->128 | 0.5 | 2 | 90 | 0 | 10 |
| Cefoxitin | | 1->128 | 4 | 32 | 80 | 3 | 17 |
| Cefotetan | | 0.12->128 | 0.25 | 1 | 90 | 3 | 7 |
| Cefotaxime | | 0.015-128 | 2 | 16 | NA | | |
| Ceftazidime | | 0.12->128 | 8 | >128 | NA | | |
| Aztreonam | | 0.015-128 | 4 | 64 | NA | | |
| Tetracycline | | 1->128 | 2 | >128 | 60 | 0 | 40 |
| Cotrimoxazole | | $\leq 0.12->128$ | 0.5 | >128 | 53 | - | 47 |
| Amikacin | | $\leq 0.12->128$ | 4 | 16 | 93 | 0 | 7 |
| Gentamicin | | $\leq 0.12->128$ | 1 | >128 | 53 | 7 | 40 |
| Levofloxacin | | 0.03-32 | 0.25 | 4 | 86 | 7 | 7 |

Table 1. Continued

| Species (No. tested) | Antimicrobial agent | MIC (μ g/mL) | | | % of isolate | | |
|------------------------------|------------------------|-------------------|------|------|--------------|----|-----|
| | | Range | 50% | 90% | S | I | R |
| <i>E. cloacae</i> (29) | Ampicillin | 8->128 | >128 | >128 | 7 | 0 | 93 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 8->128 | 128 | >128 | 10 | 7 | 83 |
| | Piperacillin | \leq 0.12->128 | >128 | >128 | 21 | 14 | 65 |
| | Cephalothin | 128->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefminox | 32->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefoxitin | 128->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefotetan | 0.12->128 | >128 | >128 | 21 | 0 | 79 |
| | Cefotaxime | 0.03->128 | 128 | >128 | 17 | 17 | 65 |
| | Ceftazidime | 0.03->128 | 128 | >128 | 17 | 0 | 83 |
| | Aztreonam | 0.03-128 | 32 | 64 | 14 | 14 | 72 |
| | Tetracycline | 1->128 | 4 | 32 | 62 | 7 | 31 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | >128 | >128 | 28 | - | 72 |
| | Amikacin | 1-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicin | 0.25->128 | 128 | >128 | 24 | 0 | 76 |
| | Levofloxacin | \leq 0.008-32 | 1 | 8 | 83 | 3 | 14 |
| <i>S. marcescens</i> (15) | Ampicillin | 32->128 | 128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 16->128 | 64 | 128 | 0 | 7 | 93 |
| | Piperacillin | 1->128 | 8 | 128 | 67 | 20 | 13 |
| | Cephalothin | 64->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefminox | 2->128 | 16 | >128 | 27 | 33 | 40 |
| | Cefoxitin | 8->128 | 32 | >128 | 7 | 40 | 53 |
| | Cefotetan | 0.5->128 | 2 | 64 | 74 | 13 | 13 |
| | Cefotaxime | 0.5->128 | 4 | 64 | 60 | 27 | 13 |
| | Ceftazidime | 0.12-128 | 1 | 128 | 87 | 0 | 13 |
| | Aztreonam | 0.06-32 | 2 | 16 | 86 | 7 | 7 |
| | Tetracycline | 4->128 | 32 | >128 | 7 | 13 | 80 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | 0.5 | >128 | 53 | - | 47 |
| | Amikacin | 1-16 | 4 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicin | 0.5->128 | 8 | 128 | 47 | 13 | 40 |
| | Levofloxacin | 0.12-16 | 1 | 8 | 87 | 0 | 13 |
| <i>C. freundii</i> (15) | Ampicillin | 16->128 | >128 | >128 | 0 | 7 | 93 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 4->128 | 64 | 128 | 7 | 0 | 93 |
| | Piperacillin | 2->128 | 64 | >128 | 13 | 54 | 33 |
| | Cephalothin | 64->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefminox | 2->128 | >128 | >128 | 13 | 0 | 87 |
| | Cefoxitin | 32->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefotetan | 0.12->128 | 64 | >128 | 20 | 0 | 80 |
| | Cefotaxime | 0.12->128 | 32 | >128 | 13 | 67 | 20 |
| | Ceftazidime | 0.5-128 | 32 | 128 | 20 | 0 | 80 |
| | Aztreonam | 0.12-32 | 16 | 32 | 27 | 46 | 27 |
| | Tetracycline | 1->128 | 2 | >128 | 67 | 0 | 33 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | 0.5 | >128 | 67 | - | 33 |
| | Amikacin | 1->128 | 8 | 32 | 86 | 7 | 7 |
| | Gentamicin | 0.5->128 | 1 | >128 | 73 | 0 | 27 |
| | Levofloxacin | 0.03-16 | 0.5 | 16 | 53 | 0 | 47 |

Table 1. Continued

| Species (No. tested) | Antimicrobial agent | MIC (μ g/mL) | | | % of isolate | | |
|-----------------------------|------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|----|-----|
| | | Range | 50% | 90% | S | I | R |
| <i>P. mirabilis</i> (15) | Ampicillin | 8->128 | 32 | >128 | 40 | 7 | 53 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 0.5-16 | 2 | 16 | 87 | 13 | 0 |
| | Cephalothin | 4-32 | 4 | 16 | 80 | 13 | 7 |
| | Cefminox | 0.5-1 | 0.5 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefoxitin | 2-8 | 4 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotetan | 0.12-0.5 | 0.12 | 0.25 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxime | \leq 0.008-0.06 | 0.03 | 0.03 | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidime | 0.03-0.12 | 0.06 | 0.12 | 100 | 0 | 0 |
| | Aztreonam | \leq 0.008 | \leq 0.008 | \leq 0.008 | 100 | 0 | 0 |
| | Tetracycline | 32->128 | 64 | >128 | 0 | 0 | 0 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | 0.25 | >128 | 73 | - | 100 |
| | Amikacin | 1-32 | 2 | 4 | 93 | 7 | 27 |
| | Gentamicin | 0.25-16 | 1 | 16 | 73 | 0 | 0 |
| Levofloxacin | 0.03-2 | 0.06 | 1 | 100 | 0 | 27 | |
| <i>P. vulgaris</i> (15) | Ampicillin | 32->128 | 128 | >128 | 0 | 0 | 0 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 4-16 | 8 | 16 | 87 | 13 | 100 |
| | Cephalothin | 32->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 0 |
| | Cefminox | 0.25-2 | 0.5 | 1 | 100 | 0 | 100 |
| | Cefoxitin | 2-16 | 4 | 8 | 93 | 7 | 0 |
| | Cefotetan | 0.12-2 | 0.25 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxime | 0.03-0.5 | 0.06 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidime | 0.03-0.25 | 0.06 | 0.25 | 100 | 0 | 0 |
| | Aztreonam | \leq 0.008-0.03 | 0.015 | 0.015 | 100 | 0 | 0 |
| | Tetracycline | 2-64 | 16 | 32 | 7 | 33 | 60 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | \leq 0.12 | >128 | 80 | - | 20 |
| | Amikacin | 0.5-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicin | 0.25-16 | 0.5 | 1 | 93 | 0 | 7 |
| Levofloxacin | 0.03-0.5 | 0.03 | 0.12 | 100 | 0 | 0 | |
| Providencia spp. (14) | Ampicillin | 2- \geq 128 | 16 | \geq 128 | 36 | 21 | 43 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 2-64 | 16 | 32 | 36 | 21 | 43 |
| | Piperacillin | 0.12->128 | 2 | 128 | 72 | 7 | 21 |
| | Cephalothin | 8->128 | >128 | >128 | 7 | 14 | 79 |
| | Cefminox | 0.25->128 | 1 | 8 | 93 | 0 | 7 |
| | Cefoxitin | 2->128 | 2 | 16 | 79 | 14 | 7 |
| | Cefotetan | 0.12->128 | 0.12 | 1 | 93 | 0 | 7 |
| | Cefotaxime | \leq 0.008-64 | 0.06 | 4 | 93 | 0 | 7 |
| | Ceftazidime | 0.03-8 | 0.25 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Aztreonam | \leq 0.008-0.25 | 0.015 | 0.06 | 100 | 0 | 0 |
| | Tetracycline | 16->128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12-128 | 2 | 16 | 65 | - | 35 |
| | Amikacin | 0.5-64 | 2 | 64 | 79 | 7 | 14 |
| | Gentamicin | \leq 0.12->128 | 4 | 128 | 57 | 7 | 36 |
| Levofloxacin | 0.03-32 | 1 | 32 | 64 | 7 | 29 | |

Table 1. Continued

| Species (No. tested) | Antimicrobial agent | MIC (μ g/mL) | | | % of isolate | | |
|---|------------------------|-------------------------|------------|------------|--------------|-----|-----|
| | | Range | 50% | 90% | S | I | R |
| <i>M. morgani</i> (15) | Ampicillin | 64- \geq 128 | \geq 128 | \geq 128 | 0 | 0 | 100 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 2-64 | 32 | 32 | 7 | 40 | 53 |
| | Piperacillin | 0.5-32 | 1 | 32 | 87 | 13 | 0 |
| | Cephalothin | >128 | >128 | >128 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefminox | 2-8 | 2 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefoxitin | 8-16 | 16 | 16 | 47 | 53 | 0 |
| | Cefotetan | 0.5-4 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxime | 0.015-1 | 0.12 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidime | 0.06-1 | 0.25 | 0.5 | 100 | 0 | 0 |
| | Aztreonam | 0.015-0.03 | 0.015 | 0.03 | 100 | 0 | 0 |
| | Tetracycline | 2->128 | 64 | 64 | 13 | 0 | 87 |
| | Cotrimoxazole | \leq 0.12->128 | 0.5 | >128 | 53 | - | 47 |
| | Amikacin | 1-2 | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicin | 0.5-32 | 1 | 16 | 87 | 0 | 13 |
| | Levofloxacin | 0.03-4 | 0.03 | 4 | 80 | 20 | 0 |
| <i>H. influenzae</i> (29) | Ampicillin | 0.12->128 | 16 | >128 | 34 | 4 | 62 |
| | Ampicillin/Sulbactam | 0.12-4 | 2 | 2 | 90 | 10 | 0 |
| | Piperacillin | \leq 0.12->128 | 2 | 32 | 83 | 10 | 7 |
| | Cephalothin | 0.5-64 | 4 | 32 | 66 | 7 | 27 |
| | Cefminox | 0.5-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxime | \leq 0.008-0.06 | 0.03 | 0.06 | 100 | - | 0 |
| | Tetracycline | 0.25-16 | 0.5 | 4 | 76 | 17 | 7 |
| | Cotrimoxazole | 0.015-16 | 0.06 | 8 | 59 | 10 | 31 |
| | Levofloxacin | 0.015-0.5 | 0.015 | 0.03 | 100 | - | 0 |
| <i>S. aureus</i> methicillin- susceptible (29) | Penicillin G | 0.06-4 | 2 | 4 | 7 | - | 93 |
| | Cefminox | 16-32 | 32 | 32 | 0 | 100 | 0 |
| | (Cefoxitin | 2-4 | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotetan | 8-16 | 8 | 16 | 76 | 24 | 0 |
| | Tetracycline | \leq 0.12-64 | 0.25 | 32 | 52 | 3 | 45 |
| | Cotrimoxazole | 0.015-0.25 | 0.03 | 0.06 | 100 | 0 | 0 |
| | Levofloxacin | 0.12-128 | 0.12 | 0.25 | 97 | 0 | 3 |
| | Erythromycin | \leq 0.25- \geq 128 | 0.5 | \geq 128 | 72 | 0 | 28 |
| Clindamycin | 0.06->128 | 0.06 | 0.12 | 97 | 0 | 3 | |

(Table 2). *K. pneumoniae*는 cefminox, cefotetan 및 amikacin에 대해서 90% 이상이 감수성이었고, 제3세대 cephalosporin과 aztreonam에 대해서는 47%가 감수성이었다. *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*는 amikacin에 대한 감수성율이 가장 높아서 각각 100%, 100% 및 86%이었다. *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. morgani*는 모든 균주가 cefminox, cefotetan, cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam에 감수성이었다. *Providencia* spp.는 모두가 ceftazidime과 aztreonam에 감수성이었으며, cefminox, cefotetan 및 cefotaxime에는 93%가 감수성이었다. *H. influenzae*는 모든 균주가 cefminox, cefo-

taxime 및 levofloxacin에 감수성이었다. MSSA는 모두가 cefoxitin과 cotrimoxazole에 감수성이었으나, erythromycin에 대해서는 28%, tetracycline에 대해서는 45%, penicillin G에 대해서는 93%가 내성이었다.

시험된 9종의 β -lactam 항균제에 대해 10% 이하의 균주만이 내성을 보인 균종수는 cephalothin에 대해서는 1종, ampicillin/sulbactam에 대해서는 2종, cefoxitin, cefotetan, cefotaxime 및 ceftazidime에 대해서는 5종, cefminox 및 aztreonam에 대해서는 6종이었고 ampicillin에 대해서는 내성율이 30% 이하인 균종이 없었다 (Table 3).

Table 2. In Vitro Activities of Cefotaxime, Ceftazidime and Aztreonam Against *E. coli* and *K. pneumoniae* Isolates

| Species | Antimicrobial agent | No. and % of isolates with MIC (μ g/ml) | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------|--|-------|------|------|------|------|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|------------|-----|
| | | ≤ 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | ≥ 128 | |
| <i>E. coli</i> | Cefotaxime | No. | 2 | | 6 | 12 | 6 | 2 | | | | | | 2 | | | |
| | | Cum % | 7 | 7 | 27 | 67 | 87 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 100 | | | |
| | Ceftazidime | No. | | | 1 | 3 | 14 | 8 | 2 | | | | | | 1 | 1 | |
| | | Cum % | | | 3 | 13 | 60 | 87 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 97 | 97 | 100 | |
| | Aztreonam | No. | 1 | 1 | 4 | 15 | 5 | 1 | 1 | | | 1 | | | | 1 | |
| | | Cum % | 3 | 7 | 20 | 70 | 87 | 90 | 93 | 93 | 93 | 97 | 97 | 97 | 100 | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | Cefotaxime | No. | | 1 | 5 | 5 | 3 | | | | 2 | 4 | 6 | 2 | 1 | 1 | |
| | | Cum % | | 3 | 20 | 37 | 47 | 47 | 47 | 47 | 53 | 67 | 87 | 93 | 97 | 97 | 100 |
| | Ceftazidime | No. | | | | | 5 | 6 | 2 | 1 | | | 1 | 1 | 3 | 2 | 9 |
| | | Cum % | | | | | 17 | 37 | 43 | 47 | 47 | 47 | 50 | 53 | 63 | 70 | 100 |
| | Aztreonam | No. | | 1 | 4 | 6 | 2 | | 1 | | | 5 | 1 | | | 8 | 2 |
| | | Cum % | | 3 | 17 | 37 | 43 | 43 | 47 | 47 | 47 | 63 | 67 | 67 | 67 | 93 | 100 |

Table 3. Resistance Rates of *Enterobacteriaceae* Species to β -lactam Antimicrobial Agents

| Antimicrobial agent | Species with resistance rate (%) ^a | | | | | | | | | |
|----------------------|---|-----|-------|-----|-------------|-------------|-------|-----|-------------|-------------|
| | 0~10 | | 11~30 | | 31~70 | | 71~90 | | 91~100 | |
| Ampicillin | | | | | ECO PMI PRO | | CFR | | KPN ECL SMA | |
| Ampicillin/sulbactam | PMI | PVU | | ECO | | KPN PRO MMO | | ECL | | SMA CFR |
| Cephalothin | PMI | | | ECO | | | | PRO | | ECL SMA CFR |
| Cefminox | | | | | | | | | | PVU MMO |
| Cefoxitin | | | | | | | | | | ECL |
| Cefotetan | | | | | | | | | | |
| Cefotaxime | | | | | | | | | | |
| Ceftazidime | | | | | | | | | | |
| Aztreonam | | | | | | | | | | |

^aAbbreviations ; ECO : *E. coli*, KPN : *K. pneumoniae*, ECL : *E. cloacae*, SMA : *S. marcescens*, CFR : *C. freundii*, PMI : *P. mirabilis*, PVU : *P. vulgaris*, PRO : *Providencia* spp., MMO : *M. morgani*.

고 찰

Cephamecin계 항균제는 7 α 위치에 -OCH₃기를 가지고 있어서 cephalothin이나 cefazolin 보다 β -lactamase에 안정하고, *Proteus*, *S. marcescens*, 혐기성 세균 등에 대해서도 강력한 항균력이 있는 것이 특징이다⁴⁾. Rice 등¹⁹⁾은 ampicillin

내성 *E. coli*에 의한 실험적 쥐 복강내 농양 치료에 있어서의 ampicillin/sulbactam과 cefoxitin의 효과를 비교하였는데, ampicillin/sulbactam은 ampicillin 보다 농양 검체내의 세균수를 더욱 감소시키며, 그 정도는 각 균주에 대한 항균제의 MIC와 반비례 관계가 있었다고 하였다. 그러나 세균수 감소는 cefoxitin에 의한 것이 가장 현저하였는데 이는 cefoxitin이 TEM-1 β -lactamase에 안정하기 때문이라고 하였다.

Rice 등²⁰⁾에 의하면 실험적 복강내 농양 치료의 유효성 예측을 위해서는 표준 세균수를 접종하여 얻은 MIC치 보다는 β -lactamase 생성여부가 더 정확하데, 그 이유는 농양 중의 세균수는 대단히 많기 때문이라고 하였다. Goi 등²¹⁾은 cefminox의 MIC치는 cefoxitin, cefmetazole, cefotetan 및 latamoxef과 비슷하거나 보다 높지만 cefminox에 의한 살균 작용은 더 일찍 시작되고, 그 속도가 더 빠르다고 하였다.

본 연구에 있어서 그람음성 간균 여러 균종에 대한 cefminox의 MIC₅₀는 Inouye 등⁵⁾의 결과와 비슷하게 낮았다 (Table 1). 그러나, *C. freundii*에 대해서는 높았고, MIC₉₀도 다른 균종에 대해서는 비교적 낮았으나, *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*에 대해서는 높았다. 이들에 대한 MIC₉₀가 높은 것은 유도 또는 변이에 의하여 다량의 class C β -lactamase (Bush-Jacoby-Medeiros group 1)를 다량 생성하는 균주가 있기 때문으로 해석된다¹³⁾. Class C β -lactamase를 다량 생성하는 세균은 cephamycin, oxyimino-cephalosporin 및 monobactam 항균제 뿐 아니라 clavulanic acid와 penicillanic acid sulfone (sulbactam)과 같은 β -lactamase 저해제에 대해서도 내성을 나타낸다¹²⁾. 이들 균종에 대해 amikacin과 levofloxacin의 MIC₉₀은 비교적 낮았다.

Cefminox가 개발된 것은 cefoxitin과 cefmetazole 보다 뒤이지만 이미 1980년대 초로 ESBL 생성균이 알려지기 전이었다. Group 2be ESBL 생성 세균은 제3세대 cephalosporin과 monobactam에 대해서는 내성을 나타내지만 cephamycin에는 감수성을 나타낸다¹⁴⁾. 본 연구에서 *E. coli*에 대한 cefminox, 제3세대 cephalosporin 및 monobactam의 MIC₉₀은 모두가 낮았으나, 제3세대 cephalosporin과 monobactam의 MIC 범위는 넓었는데, 이는 ESBL 생성균주 때문으로 해석된다. *K. pneumoniae*에 대한 cefminox와 제3세대 cephalosporin 및 aztreonam의 MIC 범위는 모두가 넓었으나 MIC₉₀은 cefminox가 현저히 낮았다 (Table 1).

*P. mirabilis*에 대한 ampicillin, tetracycline 및 cotrimoxazole의 MIC₉₀은 높았으나, cefminox, cefotetan 및 제3세대 cephalosporin과 monobactam의 MIC₉₀은 낮았다. *P. vulgaris*, *Providencia* spp. 및 *M. morgani*에 대한 ampicillin과 cephalothin의 MIC₉₀은 높았고, *P. vulgaris*와 *M. morgani*에 대해서는 cotrimoxazole의 MIC₉₀도 높았다. 이러한 결과는 이들 균종이 제3세대 cephalosporin에 대한 감수성이 높고 cefoxitin의 항균력이 다른 cephamycin 보다 약함을 보인 다른 연구자의 결과²²⁾와 비슷한 것이었다.

MIC에 대한 해석기준은 항균제 계열에 따라서 차이가 크

므로 MIC를 직접 비교하여 임상효과를 추측하기는 어렵다. 더욱이 ESBL 생성균의 내성 정도는 ESBL의 형에 따라서 <1~>128 $\mu\text{g/mL}$ 로 차이가 크고²³⁾, 시험세균의 접종량에 따라서도 MIC가 현저히 달라지므로²⁴⁾ 기존의 내성 기준은 ESBL 생성균을 구별하기에 적절치 못하다. 우리나라에서 분리된 ESBL 생성 *K. pneumoniae*에 대한 cefotaxime의 MIC는 접종 균수가 10⁴ CFU일 때는 3.1~200 $\mu\text{g/mL}$ 이지만 10⁶ CFU일 때는 200~400 $\mu\text{g/mL}$ 이었다²⁴⁾.

이 연구에서는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 제3세대 cephalosporin 및 aztreonam의 MIC가 ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ 인 균주를 ESBL 생성균으로 해석할 때¹⁸⁾, *E. coli*는 7%, *K. pneumoniae*는 53%가 ESBL생성균으로 추정되었다. ESBL 생성균은 제3세대 cephalosporin과 aztreonam에는 내성이지만 cephamycin에는 감수성인 것이 특징이다¹³⁾. 따라서 시험된 *E. coli*나 *K. pneumoniae*의 대부분이 cephamycin에 감수성인 것은 당연하다고 하겠다. 특히 세브란스병원에서 감수성시험한 자료로 볼 때¹⁷⁾ *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 분리수는 *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*를 합한 수의 약 3배에 달하였으며 따라서 cefminox 등 cephamycin계 약제의 상대적인 가치가 제3세대 cephalosporin 보다 커졌다고 할 수 있을 것이다. Cephamycin 종류에 따른 감수성율에는 약간의 차이가 있어서 *E. coli*는 모두가 cefminox와 cefotetan에 감수성이었으나 cefoxitin에는 90%가 감수성이었고, *K. pneumoniae*는 90%가 cefminox와 cefotetan에 감수성이었으나 cefoxitin에는 80%가 감수성이었다. 이러한 경향은 1997년에 분리되어 디스크 확산법으로 시험된 *E. coli*의 cefotetan에 대한 내성을 4%와 ceftazidime에 대한 내성을 15% 및 *K. pneumoniae*의 cefotetan에 대한 내성을 5%와 ceftazidime에 대한 내성을 38%와 대체로 비슷한 것이라고 하겠다¹⁷⁾.

E. cloacae, *S. marcescens* 및 *C. freundii* 중에는 cephamycin 내성균이 흔하였는데 이는 시험된 균주가 대부분 입원환자에서 분리된 것임으로 위에서 설명한 바와 같이 cephamycin에 의해 유도된 균주나 내성변이주가 많음을 나타낸 것이라고 하겠다. *E. cloacae*와 *C. freundii* 중에는 제3세대 cephalosporin에 감수성인 균주도 드물었다. 최근에 분리되는 *E. cloacae* 중에는 ESBL 생성균이 있음이 또한 보고되고 있다^{25, 26)}.

P. mirabilis, *P. vulgaris* 및 *M. morgani*는 모든 균주가 cefminox에 감수성이었으나 일부 *P. vulgaris*와 *M. morgani*는 중간 감수성을 나타내었다. *Providencia* spp.는 소수의 균주가 cephamycin에 내성을 나타내었다. Goto 등²²⁾은 이들

군중에 대한 cefminox의 항균력이 cefmetazole이나 cefoxitin보다 강하다고 하였다.

근래 분리되는 *H. influenzae* 중에는 β -lactamase 생성주가 많으며²⁾, 본 연구에서 시험된 균주는 64%가 ampicillin에 내성이었으나 cefminox, cefotaxime 및 levofloxacin에 내성인 균주는 없었다. MSSA는 모두가 cefminox에, 일부는 cefotetan에 중간 감수성이었으나, MSSA는 모든 β -lactam 항균제에 감수성인 것으로 해석하므로¹⁸⁾ 이 시험관내 결과가 보인 중간 감수성은 임상적으로 유의한 것은 아니라고 하겠다.

협기성 세균 감염 치료를 위한 β -lactam 항균제로는 cefoxitin이 흔히 권장되는데, Hecht 등²⁷⁾에 의하면 미국에서 분리된 *Bacteroides fragilis*의 내성율이 cefoxitin에 대해서는 9%, cefmetazole에 대해서는 12%, cefotetan에 대해서는 22%이었다. Hoellman 등²⁸⁾의 최근 연구에 의하면 각종 혐기성 세균에 대한 cefminox의 MIC₅₀/MIC₉₀의 평균치는 1/16 μ g/mL로, cefoxitin의 2/64 μ g/mL, cefotetan의 2/128 μ g/mL, latamoxef의 2/64 μ g/mL, ceftizoxime의 4/>128 μ g/mL, cefotiam의 16/>128 μ g/mL, cefoperazone의 4/128 μ g/mL보다 낮았다. Kasai 등²⁹⁾은 복강내에 *E. coli*와 *B. fragilis*를 혼합감염시킨 생쥐 모델의 치료에 있어서 cefminox가 cefoxitin, cefmetazole, ceftizoxime, cefotaxime, cefoperazone 혹은 latamoxef보다 더 유효하였다고 하였다. 우리나라에서 분리된 혐기성 세균에 대한 cefminox의 시험관내 항균력은 시험된 바 없지만 위의 결과로 볼 때 이 항균제는 cefminox에 감수성인 호기성 그람음성 간균과 혐기성 세균의 혼합 감염에도 유용할 것으로 추정된다.

임상검체에서 분리된 세균에 대한 시험관내 감수성 시험에서 10% 이하의 균주가 내성을 보인 *Enterobacteriaceae* 균종수로 볼 때 cefminox와 aztreonam의 항균력이 가장 강하며, 특히 ESBL 생성 세균의 증가에 따라서 cephamycin계 항균제의 상대적 유용성은 더 높아졌으며, *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*는 시험된 어느 β -lactam 항균제에 대해서나 내성율이 높아져 amikacin이나 levofloxacin 등이 더 유용할 경우가 있으며, *H. influenzae* 중에는 β -lactamase 생성균이 흔해서 감염증에 따라서 ampicillin/sulbactam, 제3세대 cephalosporin 또는 levofloxacin이 유용하며, MSSA 감염에는 β -lactamase에 안정한 penicillin이나 cephalosporin 이외에도 levofloxacin이나 clindamycin이 유용할 것이라는 결론을 얻었다.

요 약

목 적 : 근래 분리되는 *Enterobacteriaceae* 중에는 ESBL 생성균이 드물지 않으며, *H. influenzae* 중에는 β -lactamase 생성균이 많고, MSSA는 대부분이 penicillin G에 내성이다. Cefminox는 흔히 사용되는 cephamycin이지만 근래 분리되는 이들 균중에 대한 항균력이 시험된 바 없으므로 그 항균력을 시험하고 다른 항균제의 항균력과 비교하고자 하였다.

방 법 : 시험세균은 1997~1998년에 세브란스병원 환자에서 분리하였다. 항균제 감수성은 NCCLS 한천희석법으로 시험하였다.

결 과 : *E. coli*는 모든 균주가, *K. pneumoniae*는 90%가 cefminox, cefotetan 및 amikacin에 감수성이었다. *E. cloacae*, *S. marcescens*는 모든 균주가, *C. freundii*는 86%가 amikacin에 감수성이었다. *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 및 *M. morgani*는 모든 균주가 cefminox, cefotetan, cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam에 감수성이었고, *Providencia* spp.는 모두가 ceftazidime과 aztreonam에 감수성이었다. *H. influenzae*는 모든 균주가 cefminox, cefotaxime 및 levofloxacin에 감수성이었고, MSSA는 모두가 cefoxitin이나 cotrimoxazole에 감수성이었다.

결 론 : 10% 이하의 균주가 내성을 보인 *Enterobacteriaceae* 균종수로 볼 때 cefminox와 aztreonam의 항균력이 가장 강하며, 특히 ESBL 생성 세균의 증가에 따라서 cephamycin계 항균제의 상대적 유용성은 더 커졌으며, *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *C. freundii*는 β -lactam 항균제에 대해서 보다 amikacin이나 levofloxacin에 대한 감수성율이 더 높으며, *H. influenzae* 중에는 β -lactamase 생성균이 흔해서, ampicillin/sulbactam, 제3세대 cephalosporin 또는 levofloxacin에 대한 감수성율이 ampicillin에 대해서 보다 현저히 높으며, MSSA는 대부분이 penicillinase를 생성하지만 β -lactamase에 안정한 penicillin이나 cephalosporin 뿐 아니라 levofloxacin이나 clindamycin에도 대부분의 균주가 감수성이라는 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

- 1) 정윤섭, 이경원, 서진태, 김의중, 배직현, 이규만, 최태열 : 전국 주요 병원에서 분리된 호기성 그람음성 간균의 항균제 감수성. 감염 28:131-141, 1996

- 2) 정윤섭, 이경원, 권오현: Dirithromycin에 대한 호기성 그람양성 세균, *Neisseria* 및 *Haemophilus influenzae*의 시험관내 감수성. 대한화학요법학회지 12:54-61, 1994
- 3) Lee MS, Chong Y: Characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds in Korean patients. *J Infect Chemother* 2:130-135, 1996
- 4) 植手鐵男: 抗生物質. p 56, Tokyo, 醫藥 Journal Co. 1986
- 5) Inouye S, Goi H, Watanabe T, Hara T, Miyauchi K, Yoshida T et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of MT-141, a new semisynthetic cephamycin, compared with those of five cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 26:722-729, 1984
- 6) Nishino T, Orikasa Y, Toyota M, Kohda T, Otsuki M, Tanino T: Bacteriological evaluation of a new cephamycin antibiotic, MT-141. *Chemother* 32(S-5):34-54, 1984
- 7) Soriano F, Edwards R, Greenwood D: Effect of inoculum size on bacteriolytic activity of cefminox and four other β -lactam antibiotics against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 36:223-226, 1992
- 8) Watanabe K, Sawai K, Bunai M, Ueno K: Antibacterial activity of cefminox against anaerobes. *J Antibiotic* 38: 649-660, 1985
- 9) 조원일, 장석균, 이재학, 주상용: 담도, 장관계 감염증에 있어서 cefminox (Meicelin)의 치료효과. 최신의학 35:101-105, 1992
- 10) 제갈여중, 윤정환, 조재식: New cephem계 항균제 Meicelin (cefminox sodium)주의 임상적 유용성 평가. 중앙의학 58:235-240, 1993
- 11) 이홍열, 김영삼, 김세규, 장 준, 김성규: 만성 폐질환에 병발한 하부호흡기계 감염증에 대한 cefminox sodium의 치료효과. 대한화학요법학회지 13:77-84, 1995
- 12) Medeiros AA: Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 24:S19-45, 1997
- 13) Livermore DM: β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 3:567-584, 1995
- 14) Bush K, Jacoby A, Medeiros AA: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1211-1233, 1995
- 15) 정석훈, 서설송, 신희봉, 이경원, 정윤섭, 권오현, 고신욱: Extended spectrum β -lactamase 생성 *Klebsiella pneumoniae* 감염의 pulsed field gel electrophoresis를 이용한 역학적 분석. 감염 28:405-412, 1996
- 16) 배현주, 김정민, 권영미, 김종원: *Klebsiella pneumoniae*가 생성하는 TEM형 extended-spectrum β -lactamase의 분석. 감염 30:126-133, 1998
- 17) 항균제 내성 소식: 1997년 1~12월에 분리된 세균의 항균제 감수성. 항균제 내성소식 통권 20호. 1998년 2월
- 18) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed, Wayne, PA, NCCLS, 1997
- 19) Rice LB, Carias LL, Shalae DM: Efficacy of ampicillin-sulbactam versus that of cefoxitin for treatment of *Escherichia coli* infections in a rat intra-abdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother* 37:610-612, 1993
- 20) Rice LB, Yao JDC, Klimm K, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Efficacy of different β -lactams against an extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in the rat intra-abdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1243-1244, 1991
- 21) Goi H, Watanabe T, Miyauchi K, Kazuno Y, Inouye S: Comparative bactericidal and morphological effects of five cephamycins on cells of three gram-negative bacilli at decreasing drug concentrations. *Drugs Exptl Clin Res* 11: 771-780, 1985
- 22) Goto S, Tsuji A, Ogawa M, Kaneko Y, Miyazaki S, Kumahara S: Fundamental studies of MT-141, A new cephamycin. *Chemother* 32:(S-5)17-33, 1984
- 23) Bradford PA, Sanders CC: Development of test panel of β -lactamases expressed in a common *Escherichia coli* host background for evaluation of new β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 39:308-313, 1995
- 24) 정윤섭, 이경원, 오카모도 료이찌, 이노우에 마쓰히사: 임상감체에서 분리된 extended spectrum β -lactam 항균제 분해 *Klebsiella pneumoniae*와 *Escherichia coli*의 성장. 감염 29:93-103, 1997
- 25) 임지향, 박연준, 오은지, 김병기, 심상인: *Enterobacter cloacae*에서의 광범위 β -lactam제제에 대한 plasmid 매개 내성 (4에 보고). 감염 30:284-288, 1998
- 26) Lee K, Chong Y, Shin HB, Lee HM: Dissemination of extended spectrum beta-lactam resistance among the species of Enterobacteriaceae isolated from ICU patients in Korea. Abstract E-104. 38th ICCAC, San Diego, 1998
- 27) Hecht DW, Osmolski JR, O'Keefe JP: Variation in the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates from six Chicago hospitals. *Clin Infect Dis* 16:S357-360, 1993
- 28) Hoellman D, Ednie L, Spangler S, Jacobs M, Appelbaum P: Anti-anaerobic activity of cefminox compared to 9 other drugs. Abstract E-37. 37th ICCAC, Toronto, 1997
- 29) Kasai, T, Date H, Kazuno Y: Therapeutic effects of MT-141 against experimental mixed infections. Tokyo, 明治製藥株式會社 藥品綜合研究所 報告, 1982