

하기도 감염 치료에 있어서 Loracarbef(LY163892)의 효과에 대한 임상 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

김세규 · 이홍렬 · 장 준 · 김성규 · 이원영

=Abstract=

Clinical Study for the Effect of Loracarbef(LY163892) in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections

Se Kyu Kim, M.D., Hong Lyeol Lee, M.D., Joon Chang, M.D.,
Sung Kyu Kim, M.D., Won Young Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

The treatment of lower respiratory tract infections requires an agent with activity against a wide range of bacterial pathogens, including pathogens that produce β -lactamase. Loracarbef, a member of the carbacephem class of antibiotics resistant to β -lactamase, was tested in a series of clinical trials for its efficacy and safety in the treatment of lower respiratory tract infections including bacterial pneumonia.

We gave loracarbef, a member of the carbacephem class of antibiotics and cefaclor over a 2-week observation period to 60 patients with lower respiratory tract infections during the period from March 1994 to August 1994 in Severance hospital, Seoul, Korea. In this study, 60 patients (35 men, 25 women) were randomly assigned to receive 200mg of loracarbef twice daily or 250mg of cefaclor thrice daily in patients with acute bronchitis and acute exacerbation of chronic bronchitis and to receive 400mg of loracarbef twice daily or 500mg of cefaclor thrice daily in patients with bacterial pneumonia for fourteen days.

The results of our study were as follows :

Significant improvement in symptoms such as cough, expectoration, dyspnea, tachypnea, chest pain, chills and abnormal physical signs on auscultation was noted. Clinical response was assessed in 30 loracarbef-treated and 30 cefaclor-treated patients. Among these evaluable patients, a clinical cure was found in 50% of the loracarbef-treated patients and in 46.7% of the cefaclor-treated patients and improvement in 46.7% and 46.7%, respectively. The overall clinical response to loracarbef

and cefaclor was 96.7% and 93.4%, respectively. Loracarbef was well tolerated and side effects was negligible.

It is concluded that loracarbef is safe and effective in the treatment of lower respiratory tract infections.

서 론

급성 호흡기 감염증은 환자들이 병원을 찾는 중요한 원인으로 급성 기관지염 및 이차 세균감염에 의한 만성 기관지염의 급성 악화가 약 1/3 정도를 차지하는데 경우에 따라서는 세균성 폐렴으로 진행함으로써 급성 호흡 부전을 초래하여 생명을 위협하기도 한다.

하기도 감염은 바이러스가 주된 원인이지만 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* 및 *Klebsiella pneumoniae* 등에 의한 이차 세균감염이 발생할 수 있으며, 이러한 경우 기관 및 기관지 분비물 내에 대핵형 백혈구가 관찰되고, 임상적으로는 기침 및 호흡곤란, 발열, 그리고 객담 양의 증가와 농성화 소견을 보인다¹⁾. 급성 염증에 의해 기도의 점막은 부종과 함께 점액의 과다 분비로 병변 부위의 기도 폐쇄와 환기-관류 불균형이 초래되는데, 특히 만성 폐질환 환자들은 기관지의 해부학적 결함 때문에 정상인보다 호흡기 감염이 빈번하게 발생하여 기존의 병변을 만성적, 비가역적으로 악화시키는 원인으로 작용한다. 이러한 환자들은 평균 수명의 연장 및 의료 보험으로 인한 노인 환자의 증가와 대기오염에 의해 점차 증가하는 추세에 있으며, 감염 원인균을 찾아 적절한 항생제를 투여하는 것이 치료의 원칙이다.

그러나 최근 β -lactamase를 생산하는 내성균주의 증가로 치료가 실패하는 경우가 많아서 치료효과와 환자의 순응도를 높이고 부작용이 적은 항생제를 개발하는 노력이 계속되고 있다²⁻⁵⁾.

이에 저자들은 β -lactamase에 저항력이 있는 carbacephem 계열 항생제인 loracarbef (LY16-3892)의 유효성과 안정성을 평가하기 위하여 급성 기관지염 및 만성 기관지염의 이차 세균감염 그리고 세균성 폐렴 등의 호흡기 감염증 환자 60명을 대상으로 loracarbef와 cefaclor 투여에 따른 임상적 소견과 검사실 소견 등을 비교 조사함으로써

상기 약제의 효과에 대하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년 3월부터 1994년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과 외래를 방문한 18세 이상의 환자들중 주치의로부터 충분한 설명을 듣고 서면 동의를 한 급성 기관지염, 만성 기관지염의 이차 세균성 악화 환자와 세균성 폐렴 등의 호흡기 감염증 환자들을 대상으로 하였다.

급성 기관지염의 진단 기준은 기침 및 화농성 객담 배출, 호흡곤란, 발열, 오한 등의 증상이 있고, 흉부 X-선상 폐침윤이 없으면서 상기 증상과 이학적 소견상 수포음(rales), 천명음(wheezing) 및 통음(rhonchi) 등의 징후가 지속된 기간이 2주 이하인 경우로 하였다. 만성 기관지염의 급성 악화는 객담을 동반한 기침이 1년에 최소 3개월 이상 2년 연속으로 있었던 환자에서 최근 2주이내에 객담의 화농성 변화와 기침 등의 증상이 급성 악화를 보인 경우 그리고 세균성 폐렴은 감염의 증상 및 징후와 함께 흉부 X-선상 폐침윤 소견을 보이는 경우로 정의하였다.

세파계 항생제 또는 페니실린 과민반응의 과거력이 있는 환자, 다른 항생제를 경구 또는 전신적으로 사용하였던 환자, 임신 또는 수유중이거나 심각한 기저질환 혹은 동반질환이 있는 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. Loracarbef의 유효성 및 안정성을 평가하기 위한 대조군으로 cefaclor를 사용하였으며, 각각에 대하여 무작위로 30명씩 총 60명의 환자를 대상으로 하였다¹⁾. Loracarbef군은 남자 19예, 여자 11예로 연령은 24세에서 85세(평균 50.8세)이었고 흡연 환자는 남자 19명중 11예에서 있었으며, cefaclor군은 남자 16예, 여자 14예로 연령은 27세에서 79세(평균 55.6세) 이었고 흡연 환자는 남자 16예중 10예에서 있었다 (Table 1). Loracarbef군과 cefaclor군의 대상환자는 급성

기관지염 5예와 8예, 만성 기관지염의 급성악화는 17예와 16예 그리고 세균성 폐렴환자는 8예와 6예 이었다.

2. 방법

Loracarbef과 cefaclor의 투약 방법, 용법 및 용량은 다음과 같았으며 기관지확장제, 진해 및 거담제 등의 통상적인 약물의 병용은 필요한 경우 허락하였다.

급성 기관지염 및 만성 기관지염의 급성 악화인 경우에는 loracarbef를 1회 200mg씩 하루 2번, cefaclor는 1회 250mg씩 하루 3번을 2주간 투여하였으며, 세균성 폐렴인 경우에는 loracarbef를 1회 400mg씩 하루 2번, cefaclor는 1회 500mg씩 하루 3번을 2주간 투여하였다.

연구 기간은 총 2주로 하였으며, 효과 및 안전성의 평가 기준은 첫째, 임상적으로 치료전, 치료 1주후, 치료 2주후에 기침, 호흡곤란, 화농성 객담, 과호흡증, 오한, 흉통과 같은 임상 증세와 수포음, 천명음 및 통음 등의 청진 소견 그리고 흉부 X-선 검사 및 혈액검사, 뇨검사등의 검사실 소견을 비교 관찰하였다. 임상 증상 및 징후는 각각 0=증상 없음, 1=경증, 2=중등도, 그리고 3=중증 등과 같은 scoring system에 의하여 평가하여 평균 점수를 비교하였으며, 임상적 효과에 대한 평가는 증상 및 징후가 완전히 소실된 경우 완치(cure), 현저히 호전되었으나 완전히 소실되지 않은 경우 호전(improvement) 그리고 치료중 호전이 없었던 경우를 실패(failure)로 분류하였다. 둘째, *Hemophilus influenzae*를 포함한 세균학적 검사를 위하여 치료 전, 치료 1주후, 치료 2주후에 객담 그람염색과 blood agar 배지에 vancomycin, bacitracin, clindamycin을 첨가한 VBC 선택배지를 이용한 세균 배양검사 및 항생제 감수성 검사, 그리고 cefinase (BBL)를 사용한 β -lactamase 검사를 가능한 모든 대상 환자에서 시행하였다. 객담 그람염색결과는 100배율 현미경 한 시야 내에 중성 백혈구 수가 25개 이상이며, 상피세포가 10개 이하인 경우에 의의를 두었다.

Disc 확산법을 이용한 항생제 감수성 검사는 *Hemophilus influenzae*를 대상으로 하는 경우에는 중식된 접락을 Mueller-Hinton broth에 풀어서 McFarland 0.5관 탁도의 균액을 만들고 1%

IsoVitale X(BBL)가 포함된 초콜렛 한천에 접종한 후 5% CO₂ 배양기에서 16-18시간 배양한 후 판독 하였으며, *Streptococcus pneumoniae*를 대상으로 하는 항생제 감수성 검사는 중식된 접락을 Mueller-Hinton broth에 풀어서 McFarland 0.5관 탁도의 균액을 만들고 혈액한천에 접종한 후 5% CO₂ 배양기에서 20-24시간 배양한 후 판독하였다. 한편 *Klebsiella pneumoniae*는 하룻밤 배양하여 잘 분리된 접락을 TSB에 접종한 후 얇게 혼탁될때까지 35°C에 2-5시간 배양한 후 식염수나 TSB로 희석하여 McFarland 0.5관 탁도에 맞추어 Mueller-Hinton 배지에 접종한 후 35°C의 보통배양기에서 16-18시간 배양한 후 판독하였다.

통계적인 분석은 Chi-square test를 이용하였고, p value가 0.05 미만일 때 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결과

환자 자신의 주관적인 증상은 loracarbef 치료전 기침의 평균 점수가 2.03이던 것이 2주 치료후 0.13으로, 그리고 cefaclor군에서는 2.11에서 0.20으로 유의하게 감소하였다($p<0.01$). 객담 배출은 loracarbef군에서는 2.57에서 0.20, cefaclor군에서는 2.34에서 0.45로, 호흡곤란은 loracarbef군 1.30에서 0.07, cefaclor군 1.33에서 0.27로, 과호흡은 loracarbef군 0.93에서 0.03, cefaclor군 1.01에서 0.15로, 그리고 이학적 소견상 통음은 loracarbef군에서 0.97에서 0.03, cefaclor군은 0.99에서 0.25로 각각 유의하게 감소되었다($p<0.01$). 한편 흉통 및 오한은 통계적으로 유의하지는 않았으나 현저한 호전을 보였다(Table 1).

객담 세균 배양 검사상 확인된 균주로는 *Hemophilus influenzae*가 26예(43.3%)로 가장 많았고, *Hemophilus parainfluenzae*가 10예(16.7%) 그리고 *Streptococcus pneumoniae*는 5예(8.3%), *Staphylococcus aureus*는 2예(3.4%), *Klebsiella pneumoniae*와 *Moraxella catarrhalis*는 각각 1예(1.7%)에서 발견 되었다. β -lactamase 형성균은 *Hemophilus influenzae* 26예중 6예(23.1%)에서 확인되었으며, *Streptococcus pneumoniae*와 *Klebsiella pneumoniae*는 β -lactamase 검사상 모두 양성이었다(Table 2). 항생제 감수성 검사상 전체 원인균주에 대한 두 약제의 감수성 결과 모두 감수성을 나타내었다.

Table 1. Characteristics of the patients in the two treatment groups

	Loracarbef (n=30)	Cefaclor (n=30)
Male/female	19/11	16/14
Mean age ± SD(yr)	50.8±13.7	55.6±10.8
Age range(yr)	24-85	27-79
Exposure to smoking		
Non-smoker	19 (63.3%)	20 (66.7%)
Active smoking (Smoker)	11 (36.7%)	10 (33.3%)
Mean pretreatment/posttreatment		
Symptom scores*		
Cough	2.03/0.13**	2.11/0.20**
Productive sputum	2.57/0.20**	2.34/0.45**
Dyspnea	1.30/0.07**	1.33/0.27**
Tachypnea	0.93/0.03**	1.01/0.15**
Rhonchi	0.97/0.03**	0.99/0.25**
Chest pain	0.43/0.00	0.68/0.13
Chills	0.38/0.00	0.45/0.05

* Scoring scale : 0=absent, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe

** Significant difference compared to pretreatment and posttreatment symptom scores ($p<0.01$)

Table 2. Pretreatment pathogens isolated in patients

	Loracarbef (n=30)	Cefaclor (n=30)	Totals (n=60)
No growth	0	4(13.3%)	4(6.7%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2** (6.7%)	3** (10.0%)	5(8.3%)
<i>Hemophilus influenzae</i>	15* (50.0%)	9* (30.0%)	24(40.0%)
<i>Hemophilus parainfluenzae</i>	9 (30.0%)	1 (3.3%)	10(16.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1** (3.3%)	0	1(1.7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2(3.3%)
Multiple pathogen			
<i>H. influenzae</i> * + <i>K. pneumoniae</i> **	1 (3.3%)	0	1(1.7%)
<i>H. influenzae</i> * + <i>P. aeruginosa</i>	0	1 (3.3%)	1(1.7%)
Group A streptococci	1 (3.3%)	10 (33.3%)	11(18.3%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	1 (3.3%)	1(1.7%)

* 6/26 (23.1%) β -lactamase positive

** β -lactamase positive in all cases

임상적인 치료 효과는 loracarbef군과 cefaclor군에서 완치가 50%와 46.7%이었으며, 호전은 각각 46.7%, 실패는 3.3%와 6.6%로 전체적으로 96.7%와 93.4%에서 의의 있는 유효성을 관찰할 수 있

었다(Table 3).

부작용은 loracarbef군에서는 두통, 설사 및 오심이 각각 1예씩 있었으며, cefaclor군에서는 두통, 오심이 각각 1예, 그리고 위장장애가 2예에서 있었

Table 3. Posttreatment clinical responses in 30 loracarbef-treated and 30 cefaclor treated patients

	Loracarbef n (%)	Cefaclor n (%)
Cure	15 (50%)	14 (46.7%)
Improvement	14 (46.7%)	14 (46.7%)
Failure	1 (3.3%)	2 (6.6%)

Table 4. Summary of adverse events reported during treatment with loracarbef(n=30) or cefaclor(n=30)

	Loracarbef n (%)	Cefaclor n (%)
No side effects	27(90%)	26(86.7%)
Patients reporting at least one event		
Headache	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Diarrhea	1 (3.3%)	0
Nausea	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Dyspepsia or gastrointestinal disorder	0	2 (6.7%)

으나 부작용으로 투약을 중단한 경우는 없었다 (Table 4). 약제 투여에 대한 혈액검사, 뇨검사등의 검사실 소견상 간기능 및 신기능 장애등의 부작용은 관찰할 수 없었다.

고 안

하기도 감염의 원인은 바이러스가 대부분이지만⁵⁾ 급성 기관지염 및 만성 기관지염과 기관지확장증 등의 만성 폐질환에서 병발하는 이차 세균감염과 경미한 세균성 폐렴은 호흡기내과 외래에서 흔히 경험할 수 있는 질환으로 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* 및 *Klebsiella pneumoniae* 등이 혼한 원인균이다.⁷⁾ 본 연구에서도 객담 세균·배양 검사상 상기 원인균들이 확인되었는데 이중 *Hemophilus influenzae*가 26 예(43.3%)로 가장 많았고, *Moraxella catarrhalis*는 1예에서 확인되었다.

이차 세균감염에 의한 급성 염증이 발생하면 기침 및 호흡곤란, 발열, 그리고 객담 양의 증가와 농성화 소견을 보이며¹⁾, 급성 염증에 의해 기도의 점막은 부종과 함께 점액의 과다 분비로 병변 부위의 기도 폐쇄와 환기·관류 불균형이 초래된다. 특히 만성 폐질환 환자들은 기관지의 해부학적 결합 때문에 성상인보다 호흡기 감염이 빈번하게 발생하여 기존의 병변을 만성적, 비가역적으로 악화시키는 원인으로 작용한다.

임상적으로 호흡기계 급성 감염증 환자의 치료 시 원인균을 확인하는 것은 쉽지 않아 치료 약제의 선택에 어려움이 있어서 일반적으로 항생제의 선택은 임상의의 경험에 의존하게 되는 경우가 흔한데 실제로 적절한 항생제를 선택하기란 그리 쉬운 일이 아니다.

세균성 호흡기 감염에 있어서 항생제 치료는 감염된 세균의 멸균 효과뿐만 아니라 멸균에 의해 일어지는 이차적인 효과, 즉 세균과 항체의 면역복합체에 의한 면역반응의 결과로 생기는 보체(complement)의 활동으로 basophil로 부터 유리되는 히스타민, 혈소판으로부터의 serotonin, granulocyte로 부터의 protease나 산소 유리기(oxygen free radicals)등의 매개체(mediator) 분비를 감소시킴으로서 기도내 염증과 기도내 상피의 손상을 줄일 수 있다. 한편 치료후 발생할 수 있는 기관지예민도의 증가를 방지함으로써 기침 및 객담, 호흡곤란 등의 증상을 완화시키고 전반적으로는 감염의 기간을 줄일 수 있기 때문에⁸⁻¹¹⁾ 급성기관지염이나 만성기관지염의 급성 악화 그리고 세균성 폐렴 등의 치료를 위해 다양한 항생제가 사용되어 왔다¹²⁾. 일반적으로 ampicillin, amoxacillin, 및 erythromycin이 널리 사용되어왔지만 1일 3-4회의 투여 횟수 때문에 환자의 순응도가 감소하며¹³⁾, 최근에는 *Streptococcus pneumoniae* 다음으로 만성 폐질환의 급성 악화에 중요한 역할을 하는 *Hemophilus influenzae*가 β -lactamase를 생산하여 약 22.5%에서 ampicillin이나 amoxacillin에 내성을 보이며 erythromycin에 약 51%의 내성을 보인다고 한다²⁻¹⁴⁾. 최근 강등¹⁵⁾의 보고에서도 급성기관지염 환자의 객담 배양 검사 결과 10예중 6예에서 β -lactamase 생산 균주이었다. 본 연구 결과에서도 확인된 26예의 *Hemophilus influenzae*중 6예(23.1%)가 β -lac-tamase 형성균이었는데 이는 임상에서 항생제의 선택에 따른 치료 실패 가능성성이 있음을

보여주는 것으로 생각된다.

한편 1일 2회 복용으로 환자의 순응도를 증가시킬 수 있는 약제로는 Trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin 등이 있는데 Trimethoprim-sulfamethoxazole은 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 등에 *in vitro* 효과가 우수한 것으로 알려져 있지만 sulfa제에 과민반응이 있는 경우 사용이 어렵고, ciprofloxacin은 warfarin, theophylline, caffeine, antacid 등과 약물상호작용을 일으키는 문제점과 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 일정하지 않은 효과 때문에 사용에 제한이 있다^[12-16].

*Moraxella catarrhalis*의 경우에도 약 75% 이상이 β -lactamase를 생산하여 amoxicillin에 저항성을 보인다고 한다^[3-5].

따라서 이차 호흡기감염을 일으키는 혼한 원인균중 β -lactamase를 생산하는 균주가 점차 증가하는 추세에 있어 내성균주의 증가로 인한 치료의 어려움 때문에 새로운 항생제 개발에 대한 노력이 계속되고 있다.

Loracarbef은 화학적인 안정성이 향상된 carbacephem계의 β -lactam 항생제인데 구조적으로 carbacephem은 cephalosporin nucleus dihydrothiazine ring의 sulfur atom을 carbon atom으로 대체한 것으로 cefaclor의 carbacephem analog이다. 이러한 loracarbef은 *in vitro*와 *in vivo*에서 구조 및 항균력이 cefaclor와 유사한 효과가 있어서 *in vitro*에서는 gram-positive aerobes와 enterococcus species를 제외한 anaerobes에 효과가 있고 약간의 gram-negative aerobes와 anaerobes에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 loracarbef은 객담으로부터 검출되는 임상적으로 의의 있는 병원균에 대해 적절한 항균력을 가지고 있을 뿐만 아니라 최근 증가 추세에 있는 *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 등의 β -lactamase를 생산하는 균주에 대해서도 좋은 항균력을 발휘한다^[17-20].

본 연구결과 항생제 감수성 검사상 loracarbef과 cefaclor는 전체 원인균주에 대해 모두 감수성을 나타내었으며, 기침 및 객담 배출, 호흡곤란, 과호흡 등의 주관적인 증상과 이학적 소견상 통음 등은 loracarbef과 cefaclor 치료후 유의하게 감소되었고, 홍통 및 오한은 통계적으로 유의하지는 않았으나 현저한 호전을 보여 loracarbef과 cefaclor의 임상적인 치료 효과는 전체적으로 의의있는 유효

성을 관찰할 수 있었다. 한편 특기한 만한 부작용이 관찰되지 않아서 loracarbef는 급성 기관지염, 만성 기관지염의 이차 세균성 악화 그리고 세균성 폐렴 등의 호흡기 감염증 치료에 효과적이며, 안전한 약제로 생각된다.

결 론

하기도 감염을 유발하는 원인균중 최근 β -lactamase를 생산하는 내성균주의 증가로 치료가 실패하는 경우가 많아서 치료 효과와 환자의 순응도를 높이고 부작용이 적은 항생제를 개발하는 노력이 계속되고 있다. 이에 저자들은 β -lactamase에 저항력이 있는 carbacephem 계열 항생제인 loracarbef (LY163892)의 하기도 감염 치료에 대한 유효성과 안정성을 평가하고자 하였다.

1994년 3월부터 1994년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과 외래를 방문한 18세 이상의 환자들중 급성 기관지염, 만성 기관지염의 이차 세균성 악화 환자와 세균성 폐렴등 호흡기 감염증 환자들을 대상으로 loracarbef를 투여하여 임상 경과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Loracarbef와 cefaclor의 투여에 의하여 기침, 객담 배출, 호흡곤란, 과호흡 등의 주관적인 임상 증상과 이학적 소견상 통음 등은 통계적으로 유의한 개선을 나타내었으며($p<0.01$), 홍통 및 오한은 통계적으로 유의하지는 않았으나 현저한 호전을 보였다. 임상적인 치료 효과는 loracarbef군과 cefaclor군에서 완치가 50%와 46.7%이었으며, 호전은 각각 46.7%, 실패는 3.3%와 6.6%로 전체적으로 96.7%와 93.4%에서 의의 있는 유효성을 관찰할 수 있었다. 부작용은 loracarbef군에서는 두통, 설사 및 오심이 각각 1예씩 있었으며, cefaclor군에서는 두통, 오심이 각각 1예, 그리고 위장장애가 2예에서 있었으나 부작용으로 투약을 중단한 경우는 없었다. 약제 투여에 대한 혈액검사, 노검사등의 검사실 소견상 간기능 및 신기능 장애등의 부작용은 관찰할 수 없었다.

Loracarbef는 급성 기관지염, 만성 기관지염의 이차 세균성 악화 그리고 세균성 폐렴 등의 호흡기 감염증 치료에 큰 부작용 없이 유효하고 간편하게 사용할 수 있는 새로운 약제로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Hartmut L : *Respiratory tract infection : When is a antibiotics therapy indicated?* *Clin Ther* 13 : 149-156, 1991
2. Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, et al. : *National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates hemophilus influenzae.* *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 180-185, 1988
3. Shurin PA, Marchant CD, Kim CH, et al. : *Emergence of beta-lactamase producing strains of Branhamella catarrhalis as important agents of otitis media.* *Pediatr Infect Dis J* 2 : 34-38, 1983
4. Doern GV : *Branhamella catarrhalis-an emerging human pathogen.* *Diag Microbiol Infect Dis* 4 : 191-201, 1986
5. Doern GV, Tubert TA : *In vitro activities of 39 antimicrobial agents for Branhamella catarrhalis and comparison of results with different quantitative susceptibility test methods.* *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 259-261, 1988
6. Brown RD : *Acute and chronic bronchitis.* *Post-graduate Medicine* 6 : 49-256, 1989
7. Gwaltney JM Jr : *Acute bronchitis.* In : Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, *Principles and practice of infectious disease* 3rd ed. New York, Churchill Livingstone. pp 529-535, 1990
8. Van der Zwan JC, Orie NGM, De Vries K : *Biphasic reaction after inhalation of Hemophilus influenzae in patients with chronic nonspecific lung disease.* *Clin Allergy* 5 : 225-232, 1975
9. Hogg JC : *Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hypersensitivity.* *J Allergy Clin Immunol* 61 : 421-425, 1981
10. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. : *Damage of airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma.* *Am Rev Respir Dis* 131 : 599-606, 1985
11. Hoiby N, Doring G : *Immunoglobulin responses and immune complex formation in chronic lung infection.* *Clin Immunol* 9 : 133-136, 1988
12. Gantz N : *Outpatient management of bacterial lower respiratory tract infections.* *Drug Ther* 20 : 51-58, 1990
13. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. : *The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance.* *Arch Med* 150 : 1881-1884, 1990
14. Thornsberry C : *Antimicrobial resistance in Hemophilus influenzae : A global perspective.* *Clin Ther* 11(Suppl A) : 20-34, 1988
15. 강경호, 정희진, 심재정, 이도현 : 외래 급성 기관지염 환자에서 *Hemophilus influenzae*의 역할과 cefaclor(ceclor)의 치료효과. *대한화학요법 학회지* 11 : 106-111, 1993
16. Jolson HM, Tanner A, Green L, Grasela TH Jr : *Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones.* *Arch Intern Med* 151 : 1003-1004, 1991
17. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, et al. : *Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States.* *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 2075-2080, 1990
18. Dere WH, Farlow D, Therasse DG, Ruoff GE : *Loracarbef(LY163892) versus cefaclor in the treatment of acute bacterial bronchitis.* *Clin Ther* 14 : 41-53, 1992
19. Zeckel ML : *Loracarbef(LY163892) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis : Results of U.S. and European comparative clinical trials.* *Am J Med* 92(suppl 6A) : 58S-64S, 1992
20. Hyslop DL : *Efficacy and safety of loracarbef in the treatment of pneumonia.* *Am J Med* 92(suppl 6A) : 65S-69S, 1992