

Staphylococcus 균종과 그람음성 간균에 대한 Arbekacin의 시험관내 항균력

이종한^{1,2} · 김창기^{1,2} · 노경호³ · 이혁민⁴ · 염종화² · 용동은^{1,2} · 이경원^{1,2} · 정윤섭^{1,2}

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 세균내성연구소², 고려대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 관동대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴

In Vitro Activity of Arbekacin Against Clinical Isolates of *Staphylococcus* species and Gram-negative Bacilli

Jonghan Lee, M.D.^{1,2}, Chang Ki Kim, M.D.^{1,2}, Kyoung Ho Roh, M.D.³, Hyukmin Lee, M.D.⁴, Jong Hwa Yum, M.D.²,
Donggeun Yong, M.D.^{1,2}, Kyungwon Lee, M.D.^{1,2}, and Yunsop Chong, M.D.^{1,2}

Department of Laboratory Medicine¹ and Research Institute of Bacterial Resistance², Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Korea University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁴, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

Background : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and some gram-negative bacilli are very prevalent nosocomial pathogens, commonly causing mixed infections, and are often resistant to multiple drugs. Arbekacin is an aminoglycoside used for the treatment of MRSA infections, but is also active against some gram-negative bacilli. The aim of this study was to determine in vitro activity of arbekacin against recent clinical isolates of staphylococci and gram-negative bacilli.

Materials and Methods : The strains were isolated from clinical specimens of patients at Severance Hospital in 2003. Antimicrobial susceptibility was tested by the Clinical and Laboratory Standards Institute agar dilution method. The following arbekacin breakpoints were used: susceptible, $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$; and resistant, $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Results : All isolates of staphylococci tested were inhibited by $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ of arbekacin, regardless of their methicillin susceptibility. The MIC_{90s} of arbekacin, 1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, were 8->32-fold and >32-128-fold lower than those of amikacin and gentamicin, respectively. The resistance rates of MRSA, methicillin-susceptible *S. aureus*, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (CNS) and methicillin-susceptible CNS were 0% to arbekacin, 0-54% to amikacin, and 24-79% to gentamicin. The MIC_{90s} of arbekacin for *Escherichia coli* and *Citrobacter freundii*, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, were 2-4-fold and 8-16-fold lower than those of amikacin and gentamicin, respectively. However, The MIC_{90s} of arbekacin for other species of gram-negative bacilli, 64->128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, were similar to those of other aminoglycosides.

Conclusions : Arbekacin may be a useful alternative to glycopeptides for the treatment of monomicrobial methicillin-resistant staphylococcal infections, as well as mixed infections with gram-negative bacilli, as most isolates of *E. coli*, *C. freundii* and some other gram-negative bacilli were also susceptible to arbekacin. (*Korean J Lab Med* 2007;27:292-7)

Key Words : Arbekacin, MRSA, Gram-negative bacilli, In vitro activity

접 수 : 2007년 5월 12일 접수번호 : KJLM2043
수정본접수 : 2007년 6월 13일
게재승인일 : 2007년 6월 13일
교신저자 : 이 경 원
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
전화 : 02-2228-2446, Fax : 02-313-0908
E-mail : leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

Arbekacin (1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-3'4'-dideoxykanamycin B)은 대부분의 aminoglycoside 수식 효소 (modifying enzyme)에 안정하므로 그람양성 및 음성 여러 세균

에 항균력이 있는 aminoglycoside계 항균제이다. Arbekacin이 일본에서는 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 감염증의 치료제로 1990년부터 널리 사용되어 왔다. MRSA 감염증 치료에는 β -lactam 항균제 및 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 병합제 모두에 임상 효과가 없고, 대부분의 MRSA는 aminoglycoside 및 quinolone 계열 항균제 등에도 다제 내성을 보이기 때문에 치료에 사용할 수 있는 것은 vancomycin 등의 glycopeptide계 항균제, cotrimoxazole, quinupristin-dalfopristin, linezolid 등에 불과하다[1-3]. 국내에서는 2000년부터 arbekacin이 제한적으로 사용되고 있으며, 국내에서 분리되는 MRSA와 methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS)에 대해서도 좋은 항균력을 보이는 것으로 알려졌이다[4].

*S. aureus*는 중요한 원내 및 원외 감염균으로 단독 또는 다른 균종과 복합적으로 위중한 감염을 일으킬 수 있다. Drinka 등[5]은 미국 Wisconsin 주립 양로원에 거주 중인 퇴역 군인과 배우자를 대상으로 한 연구에서, *S. aureus*에 의한 감염의 58%가 중복 감염이며, 카테테르를 삽입한 환자의 요로 감염, 호흡기 감염 및 창상 감염 등에서 혼합을 보고하였다. 또한 Shankar 등[6]은 인도에 거주하는 당뇨 환자의 족부 감염 중 68%가 *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS) 및 *Enterobacteriaceae* 등에 의한 중복 감염임을 보고하였다. Zahar 등[7]에 의하면 인공 환기 환자에 생긴 폐렴 중 *S. aureus*에 의한 폐렴의 38%가 중복 감염이며, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 등 *Enterobacteriaceae*에 속하는 세균이 동시에 분리되는 경우가 흔하였다. 이와 같이 *S. aureus*가 그람음성 간균과

동시에 감염을 일으키는 경우는 흔하지만, *Staphylococcus* 감염 치료에 유효하게 사용되는 arbekacin의 그람음성 간균에 대한 항균력에 대해서는 보고된 바가 드물다.

이에 본 연구에서는 국내의 한 3차 병원 환자에서 분리된 중요 병원성 세균인 *Staphylococcus* 균종과, 중복 감염을 흔히 일으키는 그람음성 간균인 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* 및 *Acinetobacter baumannii*에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력을 평가하였다.

재료 및 방법

세브란스 병원 환자의 임상검체에서 2003년에 분리된 MRSA 52주, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 33주, MRCNS 26주, methicillin-susceptible CNS (MSCNS) 29주, *E. coli* 30주, *K. pneumoniae* 30주, *C. freundii* 15주, *E. cloacae* 15주, *S. marcescens* 14주, *A. baumannii* 15주 및 *P. aeruginosa* 29주의 총 288주를 대상으로 하였다. 균종 동정은 전통적인 방법과 균주에 따라서 Vitek GNI 또는 ATB 32 GN kit (bioMerieux, Marcy L'Etoile, France)를 이용하였다. 항균제 감수성은 Clinical and Laboratory Standards and Institute (CLSI)의 한천희석법으로 시험하였다[8]. 감수성 시험용 배지는 Mueller-Hinton II 배지(BBL, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였고, 항균제는 oxacillin (Sigma Chemical Co., Saint Louis, MO, USA),

Table 1. Activities of antimicrobial agents against *Staphylococcus* species

Organism (N tested)	Antimicrobial agent*	MIC (μ g/mL)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (52)	Oxacillin	32->128	>128	>128	0	- [†]	100
	Vancomycin	0.5-2	1	1	100	0	0
	Amikacin	4->128	64	>128	39	8	54
	Gentamicin	0.25->128	64	>128	21	0	79
	Arbekacin	0.5-4	1	4	100	0	0
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (33)	Oxacillin	0.06-1	0.5	0.5	100	-	0
	Vancomycin	0.5-1	0.5	1	100	0	0
	Amikacin	0.5-32	2	8	97	3	0
	Gentamicin	0.06->128	0.5	128	73	3	24
	Arbekacin	0.06-2	0.5	1	100	0	0
Methicillin-resistant CNS (26)	Oxacillin	0.5->128	4	64	0	-	100
	Vancomycin	0.25-2	1	2	100	0	0
	Amikacin	0.12-64	2	32	81	12	8
	Gentamicin	0.06-128	16	64	27	15	58
	Arbekacin	0.06-2	0.25	1	100	0	0
Methicillin-susceptible CNS (29)	Oxacillin	0.06-0.25	0.12	0.25	100	-	0
	Vancomycin	0.5-2	1	2	100	0	0
	Amikacin	0.5-16	1	8	100	0	0
	Gentamicin	0.06-128	0.12	128	69	7	24
	Arbekacin	0.06-2	0.12	1	100	0	0

*Arbekacin breakpoint was applied as susceptible, ≤ 4 μ g/mL; intermediate, 8 μ g/mL; resistant, ≥ 16 μ g/mL. [†], Not applicable. Abbreviations: MIC, Minimum inhibitory concentration; CNS, coagulase-negative staphylococci.

cefotaxime (한독, 서울, 한국), amikacin (동아 제약, 서울, 한국), arbekacin (Meiji Seika, Tokyo, Japan), gentamicin (동화 제약, 서울, 한국), vancomycin (Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN, USA), ciprofloxacin (한국 바이엘, 서울, 한국)을 사용하였다. 순배양한 시험 세균을 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 약 10^4 colony forming unit 을 접종한 후, 35°C에서 배양하였고, oxacillin과 vancomycin 감수성은 24시간 배양 후에, 다른 항균제는 16-24시간 배양 후에 판독하였다. *Staphylococcus* 균종에 대한 arbekacin의 breakpoint는 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $8 \mu\text{g/mL}$ 를 중간, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 을 내성(Tray plate, Eiken, Tokyo, Japan)으로 정하였고, 그람 음성 간균에 대해서는 *Staphylococcus* 균종에 대한 기준을 동일하게 적용하였다. 정도관리를 위해서 *S. aureus* ATCC 29213,

E. coli ATCC 25922 및 *P. aeruginosa* ATCC 27853 균주를 동시에 시험하였다.

결 과

시험한 모든 *Staphylococcus*는 methicillin 내성에 관계없이 arbekacin $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 에서 억제되었다(Table 1). Arbekacin의 MIC₉₀은 MRSA, MSSA, MRCNS 및 MSCNS에 대해서 1-4 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, amikacin과 gentamicin 보다 각각 8->32배와 >32-128배 낮았다. *Staphylococcus* 중 arbekacin에 감수성이 저하된 균주는 없었으나, amikacin과 gentamicin에 대해서는 MRSA의 54%와 79%가, MRCNS의 8%와 58%가 내성이었다.

Table 2. Activities of antimicrobial agents against gram-negative bacilli

Organism (N tested)	Antimicrobial agent*	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>E. coli</i> (30)	Cefotaxime	≤ 0.03 -128	0.06	0.25	93	0	7
	Gentamicin	≤ 0.12 -64	0.5	16	87	0	13
	Amikacin	0.5-32	2	4	97	3	0
	Arbekacin	0.25-16	1	1	93	0	7
	Ciprofloxacin	≤ 0.03 -64	≤ 0.03	32	73	0	27
<i>K. pneumoniae</i> (30)	Cefotaxime	≤ 0.03 ->128	0.5	128	57	27	17
	Gentamicin	0.5->128	1	>128	63	0	37
	Amikacin	1->128	4	>128	53	13	33
	Arbekacin	0.5->128	2	>128	50	3	47
	Ciprofloxacin	≤ 0.03 -128	0.06	32	53	0	47
<i>C. freundii</i> (15)	Cefotaxime	≤ 0.03 ->128	0.25	64	73	0	27
	Gentamicin	0.5->128	1	128	80	7	13
	Amikacin	1->128	2	32	87	7	7
	Arbekacin	0.5->128	1	16	80	0	20
	Ciprofloxacin	≤ 0.03 -8	0.12	4	80	7	13
<i>E. cloacae</i> (15)	Cefotaxime	≤ 0.03 ->128	0.25	128	60	7	33
	Gentamicin	0.25->128	0.5	>128	67	0	33
	Amikacin	1->128	2	>128	80	7	13
	Arbekacin	0.5->128	1	>128	67	7	27
	Ciprofloxacin	≤ 0.03 -4	0.5	4	73	0	27
<i>S. marcescens</i> (14)	Cefotaxime	0.12->128	0.5	>128	57	0	43
	Gentamicin	0.5->128	1	>128	64	0	36
	Amikacin	2->128	4	>128	64	0	36
	Arbekacin	1->128	4	>128	57	0	43
	Ciprofloxacin	0.06-32	0.12	32	64	7	29
<i>A. baumannii</i> (15)	Cefotaxime	4->128	16	>128	40	20	40
	Gentamicin	0.5->128	2	>128	60	0	40
	Amikacin	0.5->128	8	>128	73	7	20
	Arbekacin	0.5->128	1	>128	60	13	27
	Ciprofloxacin	0.06->128	0.25	128	53	7	40
<i>P. aeruginosa</i> (29)	Cefotaxime	8->128	32	>128	3	62	35
	Gentamicin	0.5->128	2	>128	59	3	38
	Amikacin	1->128	8	>128	72	14	14
	Arbekacin	0.5-64	2	64	59	10	31
	Ciprofloxacin	0.06->128	0.25	32	69	0	31

*Arbekacin breakpoint was applied as susceptible, $\leq 4 \mu\text{g/mL}$; intermediate, $8 \mu\text{g/mL}$; resistant, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$.
Abbreviation: MIC, Minimum inhibitory concentration.

Arbekacin의 MIC₉₀은 *E. coli*에 대해서 1 µg/mL, *C. freundii*에 대해서는 16 µg/mL, *P. aeruginosa*에 대해서는 64 µg/mL으로 amikacin과 gentamicin 보다 2배 이상 낮았다(Table 2). 반면에 arbekacin, amikacin 및 gentamicin의 MIC₉₀은 다른 그람 음성 간균에 대해서 모두 >128 µg/mL이었다. Arbekacin에 대한 감수성 균주의 비율은 *E. coli*와 *C. freundii*에 대해 각각 93%와 80%이었고, 다른 그람음성 간균은 50-67%이었다. 이 비율은 amikacin 보다 3-13% 낮았으나, gentamicin과는 비슷하였다.

고 찰

Aminoglycoside 항균제는 세균의 리보솜(ribosome) 30S sub-unit에 불가역적으로 결합하여 단백질합성을 저해하는 살균성 항균제[9]이며, 주요 내성 기전은 리보솜의 돌연변이, 막 투과성의 저하 또는 능동적 유출(active efflux) 및 aminoglycoside 불활화 효소의 생성 등이다. 수식 효소에 의한 불활화 기전이 가장 흔하며[10], 수식 효소의 종류[11, 12]에 따라, 내성을 보이는 aminoglycoside의 종류가 다르다.

그람양성 구균이 생성하는 효소에는 amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin 등에 작용하는 AAC(6')-I-APH(2''), amikacin, tobramycin 등에 작용하는 ANT(4')-I, amikacin 등에 주로 작용하는 APH(3')-III이 흔한 것으로 알려져 있으며, 각 효소의 빈도는 지역과 국가마다 다르고, 동시에 두 종류 이상의 수식 효소를 생성하는 세균도 흔하다. 전통적으로 gentamicin을 주로 사용해 온 유럽에서는 AAC(6')-I-APH(2'')이 가장 흔하여, Schmitz 등[13]에 의하면 1999년에 유럽에서 분리된 363주의 *Staphylococcus* 균종 중에서는 68%에서 AAC(6')-I-APH(2'')이 분리되었고, MRSA 중의 76%에서 분리되었다. 유럽과는 달리 일본에서는 ANT(4')-I이 가장 흔하며 MRSA의 85%가 ANT(4')-I을 생성하는 것으로 알려져 있다[14]. Arbekacin은 1973년에 합성되었으며, 그람양성 세균에 흔한 AAC(6')-APH(2'')이나 ANT(4')-I를 포함한 모든 수식 효소의 영향을 거의 또는 전혀 받지 않으므로 다른 aminoglycoside에 내성인 MRSA 등에 항균력이 있는 것으로 알려져 있다[15-18].

1997년 정 등[19]이 보고한 바에 의하면 한 대학 병원에서 분리된 MRSA에 대한 amikacin과 gentamicin의 MIC₉₀은 모두 128 µg/mL이었고, 내성률은 각각 30%와 100%이었으나, arbekacin에 대해서는 모두 감수성이었다. 이 등[20]이 2006년에 보고한 *S. aureus*에 대한 arbekacin의 항균력에 대한 연구에서도 내성인 균주는 없었다. 한편, arbekacin은 MRSA 감염증 치료 시 병합요법 또는 단기간 치료제로 유용하다고 보고되었다[21, 22]. 본 연구에서도 정 등[19]이 1980년, 1994년 및 1996년도에 같은 기관에서 분리한 MRSA에 대한 arbekacin의 MIC와 비슷하였고 methicillin 내성 여부에 관계 없이 모든 *Staphylococcus* 균종이 arbekacin에 감수성이었으므로 국내 분리주의 arbekacin 내성은 드

문 것으로 생각되며, arbekacin의 MIC₉₀은 amikacin과 gentamicin MIC와 비교하여 8->32배와 >32-128배 낮았으며, vancomycin과 비슷하여 MRSA 감염증 환자에서 vancomycin의 대체 치료제로 유용할 것으로 생각되었다. 그러나 일본에서는 arbekacin이 MRSA의 치료제로 1990년대부터 널리 사용되면서 내성 균주가 출현하기 시작하여, 최근에는 8%까지도 증가함이 보고되었다[23]. Arbekacin 내성은 AAC(6')-APH(2'')를 생성하는 균주에서, *aacA-aphD* 유전자의 촉진자(promoter) 부위에 생긴 12 bp 염기 결손에 의한 효소의 과생성이나[19], G1126A 변이에 의한 arbekacin에 대한 효소 기능의 강화로 인해 발현된다[24]. 최 등[25]은 2000년에 국내에서 분리된 *S. aureus*의 69% 및 CNS의 62%가 AAC(6')-APH(2'')을 생성한다고 하였고, 2006년에 보고된 바에 의하면 국내에서 분리되는 *S. aureus*에 대한 gentamicin의 내성률은 64%로, 국내 분리주의 AAC(6')-APH(2'') 생성률은 여전히 높을 것으로 생각되어, arbekacin의 항균제 감수성을 지속적으로 감시해야 할 것으로 생각되었다.

한편 그람음성 간균의 aminoglycoside 내성은 주로 여러가지 수식 효소 생성에 의하며, AAC(6')-I 및 ANT(2'')-I이 흔하다[26]. Arbekacin은 AAC(6')-I 및 ANT(2'')-I에 의해 수식되지 않으므로 그람음성 간균에 대한 항균력이 높을 것으로 생각되었으며, *E. coli* 및 *C. freundii*에 대한 arbekacin의 MIC₉₀은 각각 1 µg/mL 및 16 µg/mL으로 amikacin과 gentamicin의 MIC 보다 각각 2-4배와 8-16배 낮았고, *P. aeruginosa*에 대해서도 64 µg/mL으로 amikacin과 gentamicin에 비해 2배 이상 낮았다. 그러나 *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* 및 *A. baumannii*에 대한 MIC₉₀은 >128 µg/mL로 높아 다른 aminoglycoside 항균제와 차이가 없었다. 일부 그람음성 간균에 대한 arbekacin의 MIC가 높은 이유는, 근래에 보고된 16S rRNA methylase에 의한 내성이 국내에 있으며[27], *A. baumannii* 등의 일부 균주에서는 세포막의 투과성이 *E. coli*에 비해 낮은 것이 복합적으로 작용하는 것으로 생각된다. 그람음성 간균에 대한 arbekacin breakpoint를 *Staphylococcus*에 대한 기준으로 적용하였을 때 arbekacin에 대한 감수성 균주의 비율은 *E. coli*와 *C. freundii*에서 각각 93%와 80%이었고, 다른 그람음성 간균은 50-67%이었다. 이 비율은 amikacin보다 3-13% 낮았으나, gentamicin과는 비슷하였다.

결론적으로 methicillin 내성 *Staphylococcus*, *E. coli*와 *C. freundii* 등의 일부 그람음성 간균에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력은 우수하여, MRSA 단독 감염증 치료를 위한 vancomycin의 대체 약제는 물론, 일부 그람음성 간균과의 중복 감염 치료제로 유용할 것으로 생각되었다.

요 약

배경 : Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)와

일부 그람음성 간균은 흔한 원내 감염균이고 여러 항균제에 내성인 균주가 많으며, 흔히 중복 감염을 일으킨다. Arbekacin은 aminoglycoside제로서 MRSA와 일부 그람음성 간균에 대한 시험관내 항균력이 우수한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 *Staphylococcus* 균종과 그람음성 간균에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력을 시험하고자 하였다.

재료 및 방법 : 세브란스병원 환자의 임상검체에서 2003년에 분리된 균주를 대상으로 하였다. 항균제 감수성은 CLSI 한천희석법으로 시험하였고, arbekacin의 breakpoint는 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 를 감수성, $8 \mu\text{g/mL}$ 를 중간, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 를 내성으로 하였다.

결과 : 모든 *Staphylococcus* 균주는 methicillin 내성 여부에 관계없이 arbekacin $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 에서 억제되었고, 내성인 균주는 없었다. Arbekacin의 MIC₉₀은 1-4 $\mu\text{g/mL}$ 로, amikacin과 gentamicin의 MIC₉₀보다 각각 8-32배와 >32-128배 낮았다. Methicillin 감수성 *Staphylococcus aureus*, Methicillin 내성 coagulase-negative staphylococci 및 Methicillin 감수성 coagulase-negative staphylococci의 내성률은 arbekacin에 대해 0%, amikacin에 0-54%, gentamicin에 24-79%이었다. *Escherichia coli*와 *Citrobacter freundii*에 대한 arbekacin의 MIC₉₀은 각각 1 $\mu\text{g/mL}$ 와 16 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, amikacin과 gentamicin의 MIC₉₀보다 각각 2-4배와 8-16배 낮았다. 그러나 다른 그람음성 간균에 대한 arbekacin의 MIC₉₀은 64-128 $\mu\text{g/mL}$ 로 다른 aminoglycoside 항균제와 비슷하였다.

결론 : Methicillin 내성 *Staphylococcus*, *E. coli*와 *C. freundii* 등의 일부 그람음성 간균에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력은 우수하여, MRSA 단독 감염증 치료를 위한 vancomycin의 대체 약제는 물론, 일부 그람음성 간균과의 중복 감염 치료제로 유용할 것으로 생각되었다.

참고문헌

- Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci. Clin Microbiol Rev 1988;1:173-86.
- Menichetti F. Current and emerging serious Gram-positive infections. Clin Microbiol Infect 2005;11(S):S22-8.
- Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005; 11:33-42.
- Wie SH, Kang JH, Huh DH, Lee DG, Kim SI, Kim YR, et al. Antimicrobial activities of arbekacin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. Korean J Infect Dis 2001;33:254-60. (위성현, 강진할, 허동호, 이동건, 김상일, 김양리 등. *Staphylococcus aureus*와 coagulase-negative *Staphylococcus* species에 대한 arbekacin의 시험관내 항균력. 감염 2001;33:254-60.)
- Drinka P, Faulks JT, Gauerke C, Goodman B, Stemper M, Reed K. Adverse events associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing home. Arch Intern Med 2001;161:2371-7.
- Shankar EM, Mohan V, Premalatha G, Srinivasan RS, Usha AR. Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India. Eur J Intern Med 2005;16:567-70.
- Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? Clin Infect Dis 2005;41:1224-31.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement. M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:727-37.
- Azucena E and Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resist Updat 2001;4:106-17.
- Ferretti JJ, Gilmore KS, Courvalin P. Nucleotide sequence analysis of the gene specifying the bifunctional 6'-aminoglycoside acetyltransferase 2"-aminoglycoside phosphotransferase enzyme in *Streptococcus faecalis* and identification and cloning of gene regions specifying the two activities. J Bacteriol 1986;167:631-8.
- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. Microbiol Rev 1993;57:138-63.
- Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1999;43:253-9.
- Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M. Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Clin Microbiol 2001;39:3115-21.
- Obayashi Y, Fujita J, Ichiyama S, Hojo S, Negayama K, Takashima C, et al. Investigation of nosocomial infection caused by arbekacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;28:53-9.
- Ishino K, Ishikawa J, Ikeda Y, Hotta K. Characterization of a bifunctional aminoglycoside-modifying enzyme with novel substrate specificity and its gene from a clinical isolate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with high arbekacin resistance. J Antibiot (Tokyo) 2004;57:679-86.
- Cordeiro JC, Reis AO, Miranda EA, Sader HS. In vitro antimicrobial activity of the aminoglycoside arbekacin tested against oxacillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Brazilian hospitals. *Braz J Infect Dis* 2001;5:130-5.
18. Matsuo H, Kobayashi M, Kumagai T, Kuwabara M, Sugiyama M. Molecular mechanism for the enhancement of arbekacin resistance in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* FEBS Lett 2003;546:401-6.
 19. Chong Y, Lee K, Shin JW, Shin HB, Lim JB. Activities of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Korean J Chemother* 1997;15:319-28. (정윤섭, 이경원, 신정원, 신희봉, 임종백. Arbekacin의 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* 와 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력. 대한화학요법학회지 1997; 15:319-28.)
 20. Lee SM, Song EJ, Yang EK, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, et al. Antimicrobial activities of arbekacin against recent isolates of *Staphylococcus aureus* in Korean hospitals. *Korean J Clin Microbiol* 2006;9:13-7. (이선민, 송은주, 양은경, 배일권, 정석훈, 김정만 등. 국내에서 최근 분리된 황색포도알균에 대한 Arbekacin의 항균력. 대한임상미생물학회지 2006;9:13-7.)
 21. Lee JY, Oh WS, Ko KS, Heo ST, Moon CS, Ki HK, et al. Synergy of arbekacin-based combinations against vancomycin hetero-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Korean Med Sci* 2006;21:188-92.
 22. Kim TH, Choo EJ, Lee MS, Kim NJ, Woo JH, Ryu JS, et al. Clinical efficacy and safety with arbekacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Korean J Med* 2003;65:239-44. (김태형, 추은주, 이미숙, 김남중, 우준희, 류지소 등. 메티실린 내성 포도구균(MRSA) 감염에 대한 Arbekacin의 임상적 효과 및 안전성. 대한내과학회지 2003;65:239-44.)
 23. Deguchi K, Suzuki Y, Ishihara R, Ishii Y, Nakazawa A, Matsumoto Y, et al. Antimicrobial activities of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot* 1997;50:1-11.
 24. Ishino K, Ishikawa J, Ikeda Y, Hotta K. Characterization of a bifunctional aminoglycoside-modifying enzyme with novel substrate specificity and its gene from a clinical isolate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with high arbekacin resistance. *J Antibiot (Tokyo)* 2004;57:679-86.
 25. Choi SM, Kim SH, Kim HJ, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, et al. Multiplex PCR for the detection of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and methicillin resistance among *Staphylococcus* species. *J Korean Med Sci* 2003;18:631-6.
 26. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Shlaes D, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? Aminoglycoside Resistance Study Groups. *Clin Infect Dis* 1997;24:46-62.
 27. Park YJ, Lee S, Yu JK, Woo GJ, Lee K, Arakawa Y. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum beta-lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:907-8.