

다제내성 세균의 시대에 세균성 감염질환에 대한 항생제 치료의 최근 발전들

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

강 철 인

What's New in the Management of Bacterial Infections in the Era of Multidrug-Resistant Bacteria?

Cheol-In Kang, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Bacterial infection is an increasingly important diagnosis following successful organ transplantation in humans. This is notwithstanding the fact that opportunistic infections such as those of fungal and viral origin can occur frequently in this population. Infections due to multidrug resistant bacteria have been on the rise since the past decade and not surprisingly continue to challenge physicians. Recent studies show that rapidly increasing rates of infections in such population are due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *enterococci* (VRE), and multidrug-resistant gram-negative bacilli. Furthermore, pan-drug-resistant infections are now on the rise, especially in gram-negative bacilli. Regrettably, our therapeutic options for these pathogens are currently extremely limited. Very recently, it has been shown that infections due to *Clostridium difficile* spp. have been the leading cause of antibiotic-associated diarrhea. It is a well-known fact that infections due to antimicrobial-resistant bacteria were associated with a greater likelihood of inappropriate antimicrobial therapy. Therefore, it is very clear that inappropriate antimicrobial therapy has an adverse effect on survival rate in patients with serious infections. This is especially true in immunocompromised hosts. Hence, in the light of the above, it is very essential that physicians who are treating immunocompromised patients should be aware of not only current epidemiological status of antimicrobial resistance but also proper clinical practice guidelines to be followed while diagnosing infections due to such antimicrobial agents. The objective of this review is, therefore, to provide a recent update of currently available antimicrobial therapeutic strategies for life-threatening infections due to antimicrobial-resistant pathogens.

Key Words: Bacterial infections, Antimicrobial resistance, Antimicrobial agents**중심 단어:** 세균 감염, 항균제 내성, 항균제

서 론

간, 신장 등의 고형장기 이식 후 발생하는 감염증에 대해서 생각할 때 바이러스 감염, 진균 감염 같은 기회 감염증을 흔히 떠올리지만 실제로 가장 흔하게 발생하는 감염증은 세균 감염이다. 특히 이식 수술 후 1개월 이내

에는 수술 합병증과 관련된 세균 감염, 이식 전 기저 질환과 관련된 세균 감염이 매우 흔하게 발생한다. 간이식 환자의 경우 이식 전 간기능 부전으로 장내 세균 감염에 취약한 상태이고 이식 후 담도염 발생 위험이 높아서 다제내성 그람음성균에 의한 감염이 잘 발생할 수 있다. 수술 후 창상감염의 중요한 원인균으로서 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 있으며 MRSA에 의한 폐렴도 흔하게 발생할 수 있다.

과거에는 비교적 쉽게 치료될 수 있었던 세균성 감염 질환이었으나 최근에는 다제내성 균주의 출현으로 인해 적절한 항생제 치료가 점점 더 어려워지고 있다(1). 항생제는 임상 의사들이 가장 많이 처방하는 약 중 한 가지이며 항생제를 처방할 때에도 항생제 내성균 감염에 대

책임저자 : 강철인, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과, 135-710
Tel: 02-3410-0324, Fax: 02-3410-0064
E-mail: collacin@hotmail.com

접수일 : 2013년 8월 22일, 심사일 : 2013년 8월 27일
게재승인일 : 2013년 8월 29일

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2010-0021572).

한 지식이 필수적인 시대가 되었다. 그람양성균 중 임상적으로 중요한 세균인 황색포도알균에서 메티실린 내성 균주인 MRSA의 빈도가 점점 증가하고 있고, vancomycin에도 내성을 보이는 균주인 vancomycin-resistant *enterococci* (VRE)가 출현하고 있다. 그람음성균 중 가장 흔하게 감염을 유발하는 대장균(*Escherichia coli*)과 폐렴 간균(*Klebsiella pneumoniae*)에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)을 생성하는 균주가 증가하고 있고, 최근에는 carbapenem에도 내성을 보이는 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae도 출현하였다(2). Carbapenem 내성 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)과 아시네토박터균(*Acinetobacter*)에 의한 감염증 또한 중환자실을 중심으로 꾸준히 발생하고 있다. 그 외에도 광범위 항생제 사용의 증가로 인해 난치성 *Clostridium difficile* 장염의 발생이 증가하고 있는 실정이다. 본 논문에서는 고형장기 이식 환자에서 최근 임상적으로 문제가 되고 있는 다제내성 세균 감염에 대한 적절한 항생제 치료에 대하여 간략히 기술하고자 한다.

다제내성 세균 감염의 항생제 치료

1) 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

MRSA 감염증에 사용할 수 있는 항생제들을 Table 1에 기술하였다. MRSA에 의한 중증 감염증에서 가장 효과적으로 사용할 수 있는 항생제는 vancomycin이며 가장 우

선적으로 추천되는 항생제이다. 항생제의 약동학적, 약력학적 지표 중 치료 효과에 관련성이 있는 지표로서 $\text{time} > \text{minimum inhibitory concentration (MIC), peak/MIC, area under curve (AUC)/MIC}$ 가 있다. Vancomycin에서는 이 중 AUC/MIC가 가장 중요한 지표인 것으로 알려져 있고 AUC/MIC를 최소 400 이상으로 유지해야 가장 좋은 치료 효과를 기대할 수 있다(3). AUC/MIC를 높게 유지하기 위해서는 혈중 약물 농도 중 trough level을 높게 유지하는 것이 중요하며 원인균의 MIC가 상승하면 AUC 또한 상승되어야 한다. 과거에는 MRSA 균주들의 대부분이 'MIC < 1 $\mu\text{g/mL}$ '로 낮아서 AUC/MIC가 400 이하로 감소하는 경우가 적었으나, 최근에 분리되는 MRSA 균주들의 MIC는 1 또는 2 $\mu\text{g/mL}$ 로 증가되어 있는 경우가 많아서 AUC/MIC를 400 이상으로 유지하기가 어려운 경우가 흔하며 이로 인한 vancomycin 치료 실패의 위험성이 증가하고 있다. 국내 한 대학병원에서 분리된 MRSA 균주 중 10% 미만에서 'MIC < 1 $\mu\text{g/mL}$ '이었고 vancomycin에 대한 MIC 증가가 심각한 문제임이 확인된 바 있다(4). Vancomycin에 대한 MIC의 증가가 사망률의 증가와 관련이 있음이 최근 한 meta-analysis 연구에서 보고되었다(5). 'Vancomycin MIC $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$ '군의 'Vancomycin MIC < 1.5 $\mu\text{g/mL}$ '군에 대한 사망의 odds ratio가 1.64로 유의하게 상승되었다(5). Vancomycin MIC의 증가와 치료 실패와의 관련성 또한 확인되었으며 'Vancomycin MIC $\geq 1.5 \mu\text{g/mL}$ '군의 'Vancomycin MIC < 1.5 $\mu\text{g/mL}$ '군에 대한 치료 실패의 odds ra-

Table 1. Recommendations for the antimicrobial treatment of MRSA infections

Manifestation	Treatment	Adult dose
Skin and soft tissue infection (SSTI) Purulent cellulitis	Clindamycin	300~450 mg PO TID
	TMP-SMX	2~4 T PO BID
	Doxycycline or minocycline	100 mg PO BID
Complicated SSTI	Vancomycin	15~20 mg/kg IV every 8~12 hr
	Linezolid	600 mg PO/IV BID
	Clindamycin	600 mg IV TID
Bacteremia and infective endocarditis	Vancomycin	15~20 mg/kg IV every 8~12 hr
Pneumonia	Vancomycin	15~20 mg/kg IV every 8~12 hr
	Linezolid	600 mg PO/IV BID
	Clindamycin	600 mg IV TID
Bone and joint infections	Vancomycin	15~20 mg/kg IV every 8~12 hr
	Linezolid	600 mg PO/IV BID
	Clindamycin	600 mg IV TID
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose PO/IV every 8~12 hr

Abbreviations: MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; TMP-SMX, Trimethoprim/sulfamethoxazol; BID, twice a day; TID, three times a day; IV, intravenous; PO, per os.
Adapted from Table 3 of reference [3].

tio가 2.69로 유의하게 상승되었다(5). 따라서 최근에는 MRSA에 대한 중증 감염의 경우 vancomycin의 trough level을 '15~20 $\mu\text{g/mL}$ '로 높게 유지할 것을 권고하고 있다. 중증 감염의 예로서 균혈증을 동반한 경우, 감염성 심내막염, 골수염, 뇌수막염, 폐렴, 중증 피부 및 연조직 감염을 들 수 있다. Vancomycin trough level를 높이기 위해서 투여 용량을 증가시켜야 하는데, 그 결과 필연적으로 vancomycin에 의한 신독성이 증가하고 있다(6). Vancomycin을 투여하는 경우 therapeutic drug monitoring (TDM)을 철저히 해서 용량을 조절하는 것이 필요하며, 신독성 발생에 주의를 기울여야 한다. 신독성 발생에 대한 걱정으로 vancomycin 대신 teicoplanin을 투여하는 경우가 있는데, 국내 대부분의 병원에서는 teicoplanin에 대한 TDM이 시행되지 않으므로 적절한 용량을 결정하기 어려워서 중증 감염증에서 teicoplanin을 사용할 경우 주의가 필요하다.

최근 MRSA 감염증의 치료제로서 새롭게 개발되어 사용 가능한 항생제는 linezolid이다. 고가의 약제이며 1차 치료제로 국내 건강보험 적용이 되지 않아 사용에 제한이 있으나, vancomycin, teicoplanin에 치료 실패한 경우 또는 부작용이 발생한 경우 사용 가능한 항생제이다. 특히 MRSA 폐렴에 대해서 vancomycin보다 우월한 치료 효과를 보고한 연구들이 있어 vancomycin 신독성 등의 부작용을 고려한다면 MRSA 폐렴에서 적극적으로 linezolid의 사용을 고려해볼 수 있겠다(7,8). 하지만 2주 이상 장기간 투여하는 경우 호중구감소증, 혈소판감소증 등의 혈액학적 부작용이 흔하며 말초신경염 등의 신경학적 부작용이 발생할 수 있다.

2) 반코마이신 내성 장알균(Vancomycin-resistant *enterococcus*, VRE)

장알균은 장내 상재균으로서 병독력(virulence)이 낮아서 침습성 감염증을 유발하는 경우가 드물지만 복강 수술 후 환자, 면역억제환자 등에서는 복강 내 감염, 요로 감염 등을 유발할 수 있다. 또한 감염성 심내막염의 중요한 원인균이다. 최근 vancomycin에 내성을 보이는 VRE가 증가추세로서 병원 감염에서 큰 문제를 일으키고 있다. 특히 간이식을 받은 환자에서 VRE에 의한 담도 감염, 복강 내 감염이 발생하는 경우가 흔하다. 치료 항생제로서 linezolid가 대표적이며, 다른 그람음성균, 혐기균과 혼합 감염인 경우 tigecycline의 사용이 추천된다(9).

3) 다제내성 Enterobacteriaceae

대장균, 폐렴간균 등 Enterobacteriaceae에서 광범위

cephalosporin에 내성을 나타내는 가장 중요한 기전은 ESBL 생성이며 ESBL 생성균인 경우 cephalosporin으로 치료할 수 없다(10). Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem 같은 carbapenem이 가장 효과적인 치료 항생제이며 이 중 ertapenem은 반감기가 길어서 1일 1회 투여할 수 있다는 장점이 있다(10,11). 하지만 ertapenem은 다른 carbapenem 계열 항생제와 달리 녹농균과 아시네토박터균에 항균력이 없다. Carbapenem에 내성이 발생하는 경우 안전하고 효과적으로 치료할 수 있는 항생제가 실제로 없는 상황이므로 carbapenem 내성균 발생을 억제하는 것이 필요하며 carbapenem의 오남용을 막는 것이 매우 중요하다. ESBL 생성균에 의한 감염에서도 carbapenem 외 감수성 있는 다른 항생제를 사용해볼 수 있는데, 이 중 가장 중요한 것이 piperacillin/tazobactam과 amikacin이다. 국내 ESBL 생성균의 piperacillin/tazobactam에 대한 감수성은 약 70% 가량이며 amikacin에 대한 감수성은 90% 이상으로 보고된다(12). 감수성 있는 piperacillin/tazobactam의 ESBL 생성균에 대한 치료 효과는 우수한 것으로 알려져 있다(13,14). 높은 내성률로 인해 경험적인 사용은 어렵지만 ciprofloxacin에 감수성이 확인된 경우 ciprofloxacin 또는 levofloxacin을 사용할 수 있다.

최근 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)가 출현하여 증가추세이며 이는 전 세계적인 문제가 되고 있다. 이 균주에 대해서 colistin과 tigecycline이 사용 가능한 약제이다(11). Colistin은 40여 년 전 개발되었으나 부작용으로 인하여 시장에서 퇴출된 약으로서 최근 다제내성 그람음성균 감염이 증가하면서 다시 생산을 시작한 약제이다. Carbapenem을 포함한 모든 항생제에 내성을 보이는 경우 사용을 고려할 수 있는 항생제이다. 신독성과 신경독성이 문제가 되므로 혈청 크레아티닌의 모니터링이 필요하다. 최근에 개발된 약제로서 사용을 고려해볼 수 있는 항생제는 tigecycline이다. Tigecycline은 간에서 대사되어 담도를 통해 배설되기 때문에 혈중 농도의 100배 이상의 약물 농도가 담즙액에서 검출되며 대장 상피세포에서도 높은 농도를 유지한다. 따라서 복강 내 감염에서 사용 가능한 항생제로 승인 받았다. 그람양성균, 그람음성균, 혐기균에 대해 항균력이 있는 광범위 항생제이며 병원 내 감염에서 문제가 되고 있는 MRSA, VRE, ESBL 생성 균주에도 항균력이 있어 tigecycline은 단일 요법 만으로도 여러 가지 내성 균주들을 치료할 수 있다. 하지만 tigecycline은 녹농균, *Proteus*균에 항균력이 부족하므로 이들 균주 감염에 대해서 사용해서는 안 되고 혈중 농도가 낮기 때문에 균혈증을 동반한 경우에

는 주의해서 투여해야 한다. Tigecycline 치료 효과에 대한 최근 meta-analysis 연구에서 다른 비교 항생제에 비해 다소 떨어지는 치료 효과를 보고한 바 있어, 중증 감염에서 tigecycline 단독 요법을 시행할 때 주의를 요한다(15). 다제내성 Enterobacteriaceae 감염증에 사용 가능한 항생제를 Table 2에 기술하였다(11).

4) 다제내성 녹농균, 아시네토박터균

녹농균, 아시네토박터균 감염증에서 사용을 고려할 수 있는 항생제는 cephalosporin 계열 항생제 중 ceftazidime, cefoperazone, cefepime이며 penicillin 계열 항생제 중 piperacillin 또는 piperacillin/tazobactam이다. 이들 항생제에 부작용이 있는 경우 aztreonam 사용을 고려할 수 있으며, 다제내성인 경우 imipenem, meropenem, doripenem 등의 사용을 고려한다(11). 과거에는 항생제 병합요법을 고려하는 경우가 많았으나 초기에 적절한 항생제가 적절한 용량으로 투여된다면 병합요법이 단일요법에 비해 우월한 치료 효과를 보인다는 근거는 부족하다(16). 하지만 패혈증 발생 초기에 원인균을 알지 못할 때 두 가지 항생제를 병합해서 투여함으로써 항균 범위를 넓힐 수 있으므로 다제내성균 감염의 위험성이 높은 환자에서 초기 경험적 항균제 치료로서 병합요법을 고려할 수 있다.

Carbapenem 내성 녹농균, 아시네토박터균은 다른 계열 항생제에도 내성을 보이는 경우가 흔하여 사용 가능한 항생제에 제한이 있다. 일부 균주들은 cefepime, az-

treonam, ciprofloxacin 등에 감수성을 보이는 경우가 있어 감수성인 항생제를 사용할 수 있다. 하지만 대부분의 carbapenem 내성균은 다른 항생제에 모두 내성을 보이는 경우가 흔하므로 이 경우 colistin을 투여해야 한다(11). Amikacin, tobramycin에 감수성을 보이는 균주라면 다른 항생제와 병합해서 aminoglycoside 투여를 고려할 수 있다. 녹농균과 달리 아시네토박터균은 tigecycline에 감수성이 있다. Tigecycline은 tetracycline 계열 항생제이므로 minocycline의 감수성으로 tigecycline의 감수성을 추정해볼 수 있다. 다제내성 녹농균, 아시네토박터균 감염증에 사용 가능한 항생제를 Table 3에 기술하였다.

5) *Clostridium difficile* 감염

장염을 유발하는 *Clostridium difficile*균은 주로 항생제를 장기간 투여 받은 환자에서 감염을 유발하지만, 복강내 수술을 받은 환자, 항암치료를 받은 환자에서도 장염을 유발할 수 있다. 최근 발생 빈도와 중증도가 증가 추세이며 특히 북미 지역에서는 NAP-1/027 (North America Pulsed Field type 1 and PCR ribotype 027) 이라는 특정 균주가 폭발적으로 증가하고 있다(17). 이 균주가 quinolone, metronidazole에 내성인 경우가 흔하여 서구에서 시행된 연구에서는 metronidazole이 vancomycin에 비해 치료 효과가 떨어지고 재발률이 높다고 보고된다(17). 국내에서는 아직까지 NAP-1/027 균주가 흔하게 발견되지는 않지만 최근 보고에 따르면 국내에서도 *C. difficile* 감염증의 발생 빈도 및 중증도가 증가 추세이다

Table 2. Antimicrobial therapy for serious infections caused by MDR-*Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*

Antimicrobial agents	Dose	Adverse drug reaction	Commentary
For ESBL or AmpC producers			
Imipenem/cilastatin	0.5 g IV q 6 hr	CNS toxicity	Preferred in patients with neurologic disorder
Meropenem	1 g IV q 8 hr		
Doripenem	0.5 g IV q 8 hr		Long half-life
Ertapenem	1 g IV q 24 hr		
For carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>			
Colistin (polymyxin E)	Mild infection: 5 mg/kg per day, divided into 2 doses Severe infection: $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCl}_n) + 30] = \text{total daily dose}$	Nephrotoxicity, neurotoxicity	Available in colistimethate sodium salt The maximum suggested daily dose is 475 mg
Tigecycline	After 100 mg IV loading, 50 mg IV q 12 hr	Nausea, vomiting, hepatotoxicity	Approved for complicated intra-abdominal infection and soft tissue infections

Abbreviations: MDR, multidrug-resistant; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; CNS, central nervous system; CrCl_n, creatinine clearance normalized for body surface area; IV, intravenous.
Adapted from Table 1 of reference [11].

Table 3. Antimicrobial therapy for serious infections caused by carbapenem-resistant-*Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*^a

Antimicrobial agents	Dose	Adverse drug reaction	Commentary
Colistin (polymyxin E)	Mild infection: 5 mg/kg per day, divided into 2 doses Severe infection: $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCln}) + 30] = \text{total daily dose}$	Nephrotoxicity, neurotoxicity	Available in colistimethate sodium salt The maximum suggested daily dose is 475 mg
Aztreonam	2 g IV q 8~6 hr		Some isolates may be susceptible to aztreonam
Amikacin	7.5 mg/kg IV q 12 hr	Nephrotoxicity, ototoxicity	Combination with other susceptible antibiotics
Tobramycin	1.7 mg/kg IV q 8 hr	Nephrotoxicity, ototoxicity	Combination with other susceptible antibiotics

Adapted from Table 2 of reference [11].

^aCarbapenem-resistant-*Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* isolates might be susceptible to other classes of antibiotics (e.g., cefepime, piperacillin/tazobactam, and ciprofloxacin), particularly in isolates with porin mutation as the main mechanism of carbapenem resistance. In such cases, those antibiotics susceptible *in vitro* can be used.

Table 4. Suggested approaches to therapy for *Clostridium difficile* infection

Category	Antimicrobial therapy
Initial episode	
Mild-to-moderate infection	Metronidazole at a dose of 500 mg orally 3 times daily for 10~14 days
Severe infection or unresponsiveness to or intolerance of metronidazole	Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 10~14 days
First recurrence	
Mild-to-moderate infection	Metronidazole at a dose of 500 mg orally 3 times daily for 10~14 days
Severe infection or unresponsiveness to or intolerance of metronidazole	Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 10~14 days
Second recurrence	Vancomycin in tapered and pulsed doses
Third recurrence	Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 14 days, followed by rifaximin at a dose of 400 mg twice daily for 14 days
Other options for recurrent infection	Intravenous immune globulin at a dose of 400 mg per kg of body weight once every 3 weeks for a total of 2 or 3 doses Therapy with other microorganisms, including fecal transplantation

Adapted from Table 2 of reference [17].

(18). 경구용 또는 주사용 metronidazole과 경구용 vancomycin이 치료 항생제이다. 최근 fidaxomicin이 개발되었다. *C. difficile* 장염의 치료 원칙을 Table 4에 기술하였다.

장내 정상 세균총을 복원해서 중증, 불응성 *C. difficile* 장염을 치료하려는 시도가 이루어졌는데, 배우자나 가까운 가족의 대변을 튜브를 통해 주입하는 방법을 사용하였다. 최근 vancomycin 치료와 비교하는 임상 연구가 수행되었는데, '93.8% vs. 30.8%'라는 뛰어난 치료 효과가 보고된 바 있다(19). Metronidazole, vancomycin 치료에도 불구하고 치료 불응성이거나 자주 재발하는 경우 대변 주입 치료를 고려해볼 수 있겠다(20).

결론

세균의 항생제 내성은 의료현장에서뿐만 아니라 공중보건학적으로도 큰 문제를 야기하고 있으며 장기 이식 분야에서도 예외는 아니다. 항생제 사용에 따른 세균의 내성 획득으로 인해 세균성 감염질환의 치료가 점점 더 어려워지고 있으며 항생제를 처방할 때에도 항생제 내성균 감염에 대한 지식이 필수적인 시대가 되었다. 환자를 진료하는 임상 의사들은 항생제 내성 문제의 심각성에 대해 잘 인지해야 하며 서구와 다른 국내 현실의 독특한 상황을 잘 파악하고 있는 것이 중요하다.

REFERENCES

- 1) Kang CI, Song JH. Antimicrobial resistance in Asia: current epidemiology and clinical implications. *Infect Chemother* 2013;45:22-31.
- 2) Huh K, Kim J, Cho SY, Ha YE, Joo EJ, Kang CI, et al. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:477-82.
- 3) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
- 4) Park KH, Kim ES, Kim HS, Park SJ, Bang KM, Park HJ, et al. Comparison of the clinical features, bacterial genotypes and outcomes of patients with bacteraemia due to heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-susceptible *S. aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1843-9.
- 5) van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-71.
- 6) van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:734-44.
- 7) Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
- 8) Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139:1148-55.
- 9) Wang JL, Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:785-96.
- 10) Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:671-83.
- 11) Kang CI. Therapeutic strategy for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *J Korean Med Assoc* 2011;54:325-31. (강철인. 다제내성 그람음성균 감염의 치료 전략. 대한의사협회지 2011;54:325-31.)
- 12) Kang CI, Cha MK, Kim SH, Ko KS, Wi YM, Chung DR, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* over a 6-year period. *J Korean Med Sci* 2013;28:998-1004.
- 13) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á; Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-74.
- 14) Kang CI, Park SY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Piperacillin-tazobactam as an initial empirical therapy of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect* 2012;64:533-4.
- 15) Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:834-44.
- 16) Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57:208-16.
- 17) Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
- 18) Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, et al. Incidence and clinical features of *Clostridium difficile* infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect* 2013;141:189-94.
- 19) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
- 20) Gweon TG, Choi MG, Lee SK, Ha JH, Kim EY, Go BS, et al. Two cases of refractory pseudomembranous colitis that healed following fecal microbiota transplantation. *Korean J Med* 2013;84:395-9.