

# 페니실린 내성 폐구균 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)

이환종(서울대학교 의과대학 소아과)

세균성 감염증에 대한 다양한 항균제의 개발에도 불구하고 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*, *Pneumococcus*)은 아직도 유병율과 침습성 감염 시에 치사율이 높은 중요한 병원체이다. 폐구균은 폐렴, 균혈증, 복막염 및 뇌수막염 등의 침습성 질환과 중이염 등의 국소 감염 등 다양한 질환을 일으킨다. 특히 2세 이하의 소아에서는 폐구균에 의한 침습성 질환의 발병율이 높다. 폐구균 균혈증의 발생빈도는 연간 인구 10만 명당 15~19명이며, 65세 이상에서는 50명, 그리고 2세 이하 소아에서는 160명으로 보고되었으며, 치사율도 20%에 이른다<sup>1)</sup>. 폐구균은 세균성 폐렴의 가장 중요한 원인균으로 발병율이 균혈증 빈도의 3~5배가 될 것으로 추측되며, 치사율은 5%에 이른다<sup>1)</sup>. 폐구균은 세균성 뇌수막염 원인균 중 성인에서는 가장 흔한 원인균으로 전체 원인균의 40~50%를 차지하고, 15세 이하 소아에서는 *Haemophilus influenzae* 다음으로 높은 빈도를 나타낸다. 폐구균 뇌수막염 발생 빈도는 연간 인구 10만 명당 1~2명이며, 이에 의한 치사율은 30%에 이른다<sup>1)</sup>. 면역 결핍 증후군, 비 기능 이상, 비 적출 환자, 알코올 중독증, 만성 폐쇄성 폐질환, 유행성 심부전, 악성 종양 환자들에서는 폐구균 감염의 위험이 더욱 높고 치사율도 높다.

## 1. 페니실린 내성의 정의 및 빈도

폐구균의 페니실린에 대한 내성은 페니실린의 최소

억제농도(minimal inhibitory concentration: MIC)에 의해 정의된다. 페니실린 최소 억제 농도가 0.1~1.0 $\mu$ g/ml인 것은 중등도 내성, 2.0 $\mu$ g/ml 이상인 것을 고도 내성으로 정의한다<sup>2)</sup>. 이러한 구별은 페니실린 고도 내성 균주에 의한 감염인 경우에 페니실린 과 다른  $\beta$ -lactam계 항생제에 반응할 가능성이 적고 또 non- $\beta$ -lactam계 항생제에 대해서도 흔히 내성을 보이는 경우가 많기 때문에 중요한 의미를 갖는다. MIC 측정에는 많은 노력이 필요하기 때문에 폐구균의 페니실린 감수성은 흔히 Kirby-Bauer 디스크 확산법으로 검사하는 바, oxacillin 디스크 확산법을 이용하면 페니실린 디스크에 비해 페니실린 감수성과 내성 균주의 억제대 지름간의 차이가 확실하기 때문에 oxacillin 디스크로써 검사한다<sup>3)</sup>. 1 $\mu$ g oxacillin 디스크로써 성장억제 지름이 20mm 이상이면 MIC 검사상 페니실린에 감수성일 가능성이 높고, 19mm 이하이면 MIC 페니실린에 내성일 가능성이 높다. 페니실린에 대한 MIC 검사와 oxacillin 디스크 확산법이 반드시 일치하지는 않으며, 특히 oxacillin에 내성인 균주의 5~10%는 MIC 검사상 penicillin에 감수성을 보인다.

폐구균 감염증의 치료 약제로 과거 30년 이상 페니실린이 주로 사용되어 왔으나, 1965년 미국의 Boston에서 폐구균의 페니실린에 대한 감수성이 저하된다는 것이 처음 보고 된 이후<sup>4)</sup>, 1967년 Australia에서 페니실린에 중등도 내성(최소억제농도, 0.6  $\mu$ g/ml)을 갖



는 페니실린 내성 폐구균(penicillin resistant pneumococcus) 혈청형 23이 분리되었으며<sup>5)</sup>, 1977년에는 South Africa에서 여러 약제에 동시에 내성을 보이면서 페니실린에 대한 최소 억제 농도가  $4.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 고도 내성 폐구균이 보고되었다<sup>6)</sup>. 이후 페니실린 내성 폐구균의 감염 빈도는 전세계적으로 증가 추세에 있는 바<sup>7)</sup>, 그 빈도는 지역에 따라 다소 차이가 있다. 즉 미국의 15개 의료 기관에서 1987~1988년 사이에 분리된 폐구균의 4%만이 페니실린 내성인 반면<sup>8)</sup>, Spain과 South Africa에서는 40% 이상이며<sup>9,10)</sup>, Hungary의 소아에서 분리된 균주의 70% 이상이 내성 균주로 보고되었다<sup>11)</sup>.

폐구균의 내성에 관한 국내 보고는 극히 제한되어 있다. 1984년 홍 등<sup>12)</sup>과 1985년 김 등<sup>13)</sup>이 당시까지 검사한 균주 중 페니실린에 내성을 보인 폐구균 균주는 없다고 보고하였다. 이후에 oxacillin 디스크 확산법으로 검사한 결과에 의하면 1986년 1.7%로 보고된 이래<sup>14)</sup>, 1988년에 29%, 1989년에 30%, 1990년에 53%, 1991년에 65%, 1992년에 71%<sup>15)</sup>로서 그 빈도가 급격히 증가하고 있다. 최근 보고에서는 1991~1993년에 분리된 균주는 페니실린에 대한 MIC 검사상 37%가 중등도 내성, 33%가 고도 내성을 보이며<sup>16)</sup>, 1994년에 분리된 균주는 oxacillin 디스크 확산법으로 86%가 내성을 보였다.

## 2. 페니실린 내성의 기전 및 내성균주의 확산

폐구균의 페니실린 내성 기전은 chromosome의 변화에 의한 페니실린 결합단백(penicillin-binding proteins: PBP)의 변화가 내성 형성의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 페니실린에 대한 내성은 유전자의 변이가 연속해서 일어남에 따라 내성이 점점 증가하는 단계적인 과정을 밟는다. 페니실린에 내성을 갖는 폐구균은 내성 정도가 커질수록 연차적인 페니실린 결합 단백질의 구조 변경이 이루어져 약제에 대한 페니실린 결합 단백질의 결합력이 감소한다. Zighelboim(1980) 등은 PBP2a의 결

합력 감소, PBP2a 소실, PBP2b 소실, PBP1a의 결합력 감소, PBP1c 출현, PBP1a와 PBP1b의 소실순으로 PBP의 구조가 변한다고 하였다<sup>17)</sup>.

또한 내성균주가 다른 지역으로 확산될 수 있다. multilocus enzyme analysis 방법에 의하면 Iceland에서 발견되는 페니실린 내성 폐구균 혈청형 6A는 Spain과 같은 균주로 생각된다<sup>18)</sup>. 항생제의 사용에 따라 생존하기 위해 유전자의 변이가 일어나지만, 이 유전자의 변이는 안정성이 있어서 항생제를 사용하지 않는 상태에서도 확산되고 질병을 일으킨다.

## 3. 페니실린 이외의 약제에 대한 내성

페니실린 이외에 cephalosporins, erythromycin, chloramphenicol, tetracyclin, TMP-SMZ 및 rifam-pin 등에 대한 내성이 보고되고 있으며, 각 약제에 대한 내성율은 지역에 따라 다르다<sup>7)</sup>.

일반적으로 페니실린에 내성인 균주는 페니실린 결합 단백질(penicillin binding protein)의 변화에 의해 페니실린 이외의  $\beta$ -lactam계 항생제, 특히 cefotaxime, ceftriaxone에 대한 MIC가 증가하는 경향이 있다. 그러나 이들에 대한 MIC는 penicillin에 대한 MIC보다 2~4배 낮아, 페니실린 내성 균주에 의한 감염증에 페니실린 대용으로 쓸 수 있다. 그렇지만 페니실린 고도 내성인 경우에는 cefotaxime, ceftriaxone에도 반응하지 않을 수 있다. 페니실린에 대한 MIC와 cephalosporins에 대한 MIC가 같이 변하는 경향이 있기는 하나, 페니실린 내성균주의 cephalosporins에 대한 MIC는 다양하다. 그러므로 페니실린에 대한 내성으로 인해 cephalosporins로 치료하고자 할 때에는 cephalosporins에 대한 MIC를 측정하여야 한다. 국내에서 분리되는 페니실린 중등도 내성 균주의 50%, 고도 내성 균주의 80%가 cefotaxime에 대한 MIC가  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 cefotaxime의 감수성 기준인  $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 을 초과하나<sup>16)</sup> cefotaxime에 대한 MIC가  $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  이상인 균주는 아직 보고되지 않았다(cefotaxime에 대



한 MIC가  $<0.5 \mu\text{g/ml}$ 이면 감수성,  $1 \mu\text{g/ml}$  이면 중등도 내성,  $>2 \mu\text{g/ml}$  은 내성으로 분류함). 최근에 많이 개발되고 있는 3세대 cepalosporins에도 페니실린 내성 폐구균은 내성을 보인다.

$\beta$ -lactam계 외에 흔히 폐구균 감염증의 치료에 쓰이는 chloramphenicol, erythromycin, TMP/SMZ, tetracycline 등에 대한 내성도 점차 증가하고 있다. 페니실린 내성 균주, 특히 페니실린 고도 내성 균주들은 이들 항균제에 대해서도 내성을 보이는 경우가 많다.

quinilone계, vancomycin, teicoplanin 등에 대한 MIC는 페니실린에 대한 MIC와 무관하다. 페니실린 감수성 및 페니실린 내성 균주 모두 약 15%는 ciprofloxacin에 내성을 보인다<sup>16)</sup>. sparfloxacin, tosufloxacin 및 clinafloxacin 등은 ciprofloxacin 보다 폐구균에 대한 효과가 우수하다. teicoplanin, vancomycin에 대해 내성을 보이는 균주는 아직 보고되지 않았다.

clindamycin과 rifampicin은 페니실린 내성 폐구균에 대해서 95~100%의 높은 감수성을 보인다<sup>19)</sup>.

#### 4. 치 료

페니실린 내성 폐구균 감염증의 치료를 위한 항생제 선택에는 다음과 같은 요소들을 고려하여야 한다<sup>20)</sup>.

a. 중등도 또는 고도 내성: 중등도 내성균주에 의한 뇌막염 이외의 감염은 대개 페니실린 또는 다른  $\beta$ -lactam계 요법에 반응하고, 고도 내성 균주는 다른 항균제에 대해서도 내성을 보일 가능성이 많기 때문에 중등도 및 고도 내성의 구별이 중요하다.

b. 감염부위: 페니실린은 뇌척수액내로의 투과율이 낮기 때문에 중추신경 감염증과 비중추신경 감염증을 구별하여서 생각하여야 한다.

c. 다른 항균제에 대한 내성: 지역에 따른 폐구균의 항균제 내성양상이 항균제의 선택에 중요하다. Spain이나 Hungary에서는 페니실린 이외의 항균제에 대한 내성율이 높으나 미국에서는 낮다. 예를 들어서, Spain이

나 Hungary에서는 chloramphenicol에 대한 내성율이 각각 41.4, 25.5%, tetracycline에 대한 내성율이 49.5, 66.5%이나, 미국에서는 이들 약제에 대한 내성율이 3% 이하이다.

d. 부작용: 항생제의 선택에는 부작용을 고려하여야 한다. 예를 들어서 vancomycin은 ototoxicity와 nephrotoxicity의 가능성이 있고, imipenem은 뇌척수액 내에 치료농도로 올라가면 경련을 유발할 수 있기 때문에, 특히 소아의 중등도 내성균주에 의한 뇌막염의 치료에는 cefotaxime, ceftriaxone 등의 제3세대 cephalosporins가 바람직하다. 근래에 개발된 meropenem은 경련을 일으키지 않기 때문에 향후 뇌막염의 치료에 사용될 수 있는 가능성이 있다.

#### • 뇌 막 염

페니실린 중등도 내성균주인 경우에도 페니실린으로는 치료가 안되는 경우가 많다. 페니실린 내성균주에 의한 뇌막염에 쓰일 수 있는 항균제로는 cefotaxime, ceftriaxone, vancomycin, chloramphenicol, imipenem과 rifampin 등이 있다. 토끼를 사용한 동물실험에서 뇌척수액의 항균제의 농도가 최소 살균농도(minimal bactericidal concentration; MBC)의 최소한 8~10배가 되어야 원인균을 죽일 수 있다<sup>21)</sup>.

chloramphenicol은 대체로 페니실린 내성균주에 대한 살균력이 낮아서 뇌척수액내에 치료농도로 올라가지 않을 수 있다. South Africa에서 시행한 한 연구에 의하면<sup>22)</sup>, chloramphenicol로 치료한 페니실린 내성 폐구균에 의한 뇌막염 30예의 소아 중 10예(33%)만 후유증 없이 생존한 반면, 페니실린 감수성 균주에 의한 뇌막염 49예 중 29예(59%)가 후유증 없이 생존하였다. 이 보고에서 분리된 폐구균들은 chloramphenicol에 대해 감수성을 보이거나 MBC가 다소 높은 것으로 나타났다. Spain, Hungary 등에서는 chloramphenicol에 대한 내성율이 높아 감수성이 밝혀지기 전에는 chloramphenicol을 사용하지 않으며,



우리 나라에서 분리되는 페니실린 내성균주도 chloramphenicol에 대한 내성율이 높다<sup>16)</sup>.

cefotaxime, ceftriaxone이 뇌막염의 초기 경험적 항생제 요법으로 가장 많이 쓰이고 있다. 이는 페니실린 감수성 및 중등도 내성 폐구균에 의한 뇌막염에는 효과적일 것으로 생각된다. 성인뇌막염에서 페니실린에 대한 MIC가  $\leq 4$ 인 경우에는 고용량 cefotaxime (300mg/kg/day)의 효과가 증명되었다<sup>23)</sup>. 그러나 cephalosporin으로 치료에 실패한 예들의 보고가 증가하고 있으며<sup>24~26)</sup>, 이 중에는 cefotaxime 또는 ceftriaxone에 대한 MIC가 1~2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 경우도 있다.

동물실험에서는 페니실린 고도내성균에 의한 뇌막염의 치료에는, cefotaxime은 MIC가 높기 때문에 imipenem이나 vancomycin이 우수하다<sup>27)</sup>. 페니실린 MIC로써 cefotaxime이나 ceftriaxone의 MIC를 정확하게 측정할 수 없기 때문에 모든 페니실린 내성 폐구균에 대하여 이들 cephalosporins에 대한 MIC를 측정하여야 한다. Cefotaxime이나 ceftriaxone에 대한 MIC가  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 균주에 의한 뇌막염은 이들 약제에 잘 반응하지 않을 수 있다. 페니실린 고도내성 폐구균에 의한 뇌막염의 치료에는 vancomycin과 rifampin의 병합요법이 추천되기도 한다<sup>20)</sup>. 최근 동물실험에서 vancomycin과 dexamethasone을 같이 투여하면 vancomycin의 뇌척수액내로 투과가 감소하여 뇌척수액내 균이 소실될 때까지의 기간이 길었다. 그러나 cephalosporin 내성 균주에 의한 뇌막염에서 ceftriaxone과 rifampin을 동시에 투여하면 dexamethasone 투여에 관계없이 효과적이다<sup>28)</sup>. 한편 dexamethasone 투여시, vancomycin과 ceftriaxone 병합요법을 시행하면 두 가지 약제 중 한 가지만 투여하는 것보다 우수하다<sup>29)</sup>.

#### • 패혈증 및 폐렴

페니실린 및 다른  $\beta$ -lactam계 항균제를 정맥 주사시 페니실린 중등도 내성 폐구균 및 일부 고도내성 폐구

균 MIC의 수배 이상의 혈중농도에 도달할 수 있다. 그러므로 페니실린이나 비슷한 효과가 있는  $\beta$ -lactam계 항균제로써 페니실린 내성 폐구균에 의한 패혈증을 치료할 수 있다. 중등도 내성 폐구균에 의한 패혈증과 폐렴은  $\beta$ -lactam계 항균제에 반응하나, 고도내성 폐구균은 페니실린에 반응하지 않을 수 있다<sup>30,31)</sup>. 특히 악성종양, 만성 간질환, 당뇨병과 같은 면역기능에 장애가 있는 경우에는 치료결과가 좋지 않다. 페니실린 고도 내성 폐구균에 의한 감염증이 의심될 때에는 vancomycin, teicoplanin, imipenem 등으로 치료를 시작하는 것이 바람직하다<sup>32)</sup>. Extended-spectrum cephalosporins로써 높은 혈중 농도를 얻을 수 있기 때문에(대개 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이상), cephalosporins에 대한 MIC가 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  이하인 경우에는 이러한 약제를 고려할 수도 있다.  $\beta$ -lactam계 항균제와 aminoglycoside가 in vitro 검사상, 특히 페니실린 내성 폐구균에 대하여, 상승작용이 있기 때문에 심내막염 같이 치료하기 어려운 경우에는 병합요법을 시행할 수 있다.

#### • 중 이 염

중이염은 흔히 심한 정도가 덜하고 흔히 경구용 항균제로 치료하기 때문에 단계적인 접근을 생각할 수가 있다. 치료에 실패한 중이염 환자에서 분리된 페니실린 내성 폐구균의 MIC에 비해 경구 항균제의 중이로의 투과가 낮다.

페니실린 내성 폐구균에 의한 중이염의 치료에 있어서  $\beta$ -lactam계 항균제의 효과에 관한 보고가 아직 없다. 또한 모든 급성 중이염의 자연 호전(spontaneous clinical recovery)율도 50~60%로 높다. 그러므로 폐구균의 페니실린 고도 내성빈도가 높은 지역에서도 현재로서는 초기 항균제 선택을 바꿀 필요는 없을 것으로 생각된다. 그러나 중이로의 항균제 투과율이 낮고 폐구균에 의한 중이염의 경우에는 자연 치유율이 낮기 때문에, 특히 고도 내성균에 의한 경우에는, 비록 환자가 임상적으로는 호전되더라도, amoxicillin으로



균을 없앨 수 없는 경우가 많다. 치료에 반응하지 않는 경우에는 고막 절개술이나 고막천자를 시행할 수 있으며, 이러한 경우에는 원인균을 분리하고 항균제 감수성도 검사할 수 있다.

페니실린 내성 폐구균 외에  $\beta$ -lactamase를 생산하는 *Haemophilus*나 *Moraxella* 때문에 amoxicillin 치료 실패의 원인이 될 수 있다. 근래에 새로 나온 여러 가지 경구용 cephalosporin이  $\beta$ -lactamase를 생산하는 *Haemophilus*와 *Moraxella*에는 좋은 효과가 있으나 페니실린 내성 폐구균에 대해서는 효과가 적으며, 페니실린 내성 폐구균에 대하여 amoxicillin보다 더 좋은 것은 없다.

TMP/SMX, erythromycin-sulfisoxazole, clarithromycin 같은 비 $\beta$ -lactam계 항균제가  $\beta$ -lactamase를 생산하는 세균이나 페니실린 내성 폐구균에 유효할 수도 있으나, 근래에 미국의 일부지방에서 중이에서 분리되는 페니실린 내성 폐구균은 erythromycin, TMP/SMX에도 내성을 보인다. clindamycin이 대부분의 페니실린 내성 폐구균에 시험관내 검사상 효과가 있고,  $\beta$ -lactam계 항균제로 치료에 실패한 페니실린 내성 폐구균에 의한 중이염을 성공적으로 치료한 경우가 많다. 경구용 항균제로 치료에 실패하는 경우에는 고막 절개술이나 ceftriaxone(하루 1회, 3일간)의 비경구용 항생제를 사용할 수도 있다.

### 참고문헌

1. Maurice. *Streptococcus pneumoniae*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds) Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone. 1990, pp. 1539-1550.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, 1991 2nd ed: Approved Standard M7-A2. NCCLS, Villanova, PA.
3. Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP. Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. *Can Med Assoc J*. 1977, 117:1159-1161.
4. Kislak JW. Type 6 pneumococcus to nine antibiotics. *Am J Med Sci*. 1965, 250:261-268.
5. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet*. 1967, 2:2464-2465.
6. Applebaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, et al. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet*. 1977, 2:995-997.
7. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev*. 1990, 3:171-196.
8. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990, 34:2075-2080.
9. Fenoll A, Bourgon CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
10. Friedlanf IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992;146:923
11. Marton A, Gulyas M, Munoz R, et al. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis*. 1991, 163:542-548.
12. 홍석일, 권태희, 박창선 외 2인. 서울대학교병원에서 분리된 각종 병원균의 항생제 감수성 경향에 대한 검색. *대한임상병리학회지* 1984, 4:149-161.
13. 김현옥, 강창기, 정운섭 외 1인. 1974-1983년 연세의료원에서의 혈액배양 결과. *감염*. 1985, 17:15-32.
14. 이삼열, 정운섭. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리현황과  $\beta$ -용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항생제 감수성. *대한화학요법학회지*. 1986, 4:44-51.



15. 정윤섭. *S. pneumoniae*와 *Enterococcus*의 항균제 내성. 대한화학요법학회지. 1993, 11:48-55.
16. 박진영, 김미란, 장성희, 이환중, 최강원, 김의중, 김제학. 임상검체에서 분리된 폐구균의 혈청형 분포 및 항균제 감수성. 감염 1994;26:9-19
17. Zighelboim S, Tomasz A. Penicillin-binding proteins of multiply antibiotic-resistant South African strains of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 1980, 17:434-442.
18. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. J Infect Dis 1993;168:158-63.
19. Nelson CT, Mason EO, Kaplan S. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. Pediatr Infect Dis J 1994;13:585-9.
20. Friedland IR, Istre GR. Management of penicillin-resistant pneumococcal infections. Pediatr Infect Dis J. 1992, 11:433-435.
21. Schaad UB, McCracken GH Jr, Looock CA, Thomas ML. Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and ceftazidime in experimental bacterial meningitis. J Infect Dis 1981;143:156-63.
22. Friedman IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Lancet 1992;339:405-8
23. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococcus. Am J Med 1988;84:839-46.
24. Asensi F, Perez-Tamarit, Otero MC, et al. Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by multiply resistant pneumococcus. Pediatr Infect Dis J 1989;8:895
25. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1991;11:871-873
26. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:662-6.
27. McCracken GH Jr, Sakata Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibility to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:141-5
28. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Oslen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1320-4
29. Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Oslen K, McCracken GH Jr. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1630-6.
30. Pallares R, Gudiol F, Linares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987;317:18-22.
31. Feldman C, Kallenbach JM, Miller SD, Thorburn JR, Koornhof HJ. Community acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1985;313:615-7.
32. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994;331:377-382.