

집단 발생한 Extended-spectrum β -lactamase(ESBL) 생산 *Shigella sonnei* 감염에 의한 세균성 이질에 관한 연구

건국대학교 의과대학 소아과학교실, 미생물학교실*, 지방공사 충주의료원†

임현택 · 이소희 · 이정화 · 김정은 · 김교순 · 정은주* · 이승현* · 강창규† · 홍성진

A Domestic Outbreak of Bacterial Dysentery Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase(ESBL)-producing *Shigella sonnei*

Hyun Taek Lim, M.D., So Hee Lee, M.D., Jung Hwa Lee, M.D., Jeong Eun Kim, M.D.
Kyo Sun Kim, M.D., Eun Ju Jeong, D.V.M.*, Seung Hyun Lee, M.D.*
Chang Gyu Kang, M.D.† and Seong Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Microbiology*, College of Medicine, Konkuk University,
Local Corporation Chungju Medical Center†, Chungju, Korea

Purpose : An outbreak of ESBL-producing *Shigella sonnei* enteritis was unprecedented not only in Korea but throughout the world in the past. We intended to devise a management guideline for ESBL-producing shigellosis based on analysis of clinical manifestations and response to therapy.

Methods : We analyzed 103 patients who were admitted to the hospital with acute GI symptoms and were shown positive result for *S. sonnei* on stool culture. We performed sensitivity test to the antibiotics and DNA sequencing of ESBL gene in the isolated *S. sonnei* colonies. In addition, we retrospectively analyzed their clinical characteristics, laboratory results, and clinical and microbiological responses to the antibiotics.

Results : Among the clinical manifestations, fever was the most frequent(96.1%), followed by diarrhea(93.2%), abdominal pain(76.7%), headache(71.8%), vomiting(65.0%), and nausea(41.7%). The fever was sustained for average of 2.0 days and diarrhea for 3.9 days. Watery diarrhea was the most common(69%) followed by mucoid(26%), and bloody stool(5%). On peripheral blood smear, leukocytosis was noted in 53.4% of patients, and 78.6% of patients tested positive for serum CRP response. On stool direct smear, 11.7% of patients showed more than 50 WBCs/HPF, and 9.7% of patients between 5 to 20 WBCs/HPF. Stool occult blood was positive in 71% of patients. Production of CTX-M-14 type ESBL was reported for all *S. sonnei* strains isolated from this outbreak. Microbiological eradication rates to various antibiotics were as follows: 100%(9/9) to ciprofloxacin, 100% 5/5) to azithromycin, 6.9%(5/72) to cefdinir, 0%(0/8) to ceftriaxone, 12.5%(1/8) to ceftizoxime, 0%(0/8) to TMP/SMX, 42.9%(3/7) to ampicillin/sulbactam, 20%(1/5) to amoxicillin/clavulanic acid, and 68.8%(11/16) to imipenem/cilastatin.

Conclusion : It is presumed that azithromycin can be an attractive option for the treatment of ESBL-producing *S. sonnei* enteritis in pediatric population, given its cost-effectiveness and safety. Although ciprofloxacin is another cost-effective agent, its use in pediatric population may be a bit too premature. (Korean J Pediatr 2005;48:1107-1115)

Key Words : *Shigella sonnei*, Extended-spectrum β -lactamase, Ciprofloxacin, Azithromycin

서 론

접수 : 2005년 6월 20일, 승인 : 2005년 8월 5일
책임저자 : 홍성진, 건국대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Seong Jin Hong, M.D.
Tel : 043)840-8220 Fax : 043)844-4826
E-mail : sjhong@kku.ac.kr

학교 등에서의 집단 급식이 늘어나고, 이에 대한 철저한 위생 관리가 미비한 상황에서 식품 매개성 집단 설사 환자 발생이 빈번히 일어나고 있다. 다행히 바이러스나 포도상구균 등에 의한

단순 식중독으로 판명되어 항생제 치료 없이 대증요법만으로 치료가 되는 경우가 대부분이지만, *Shigella* 균에 의한 집단 식중독 발생도 간헐적으로 보고되고 있다. *Shigella* 균에 의한 이질은 저개발 국가에서는 주로 *Shigella dysenteriae* 균주에 의한지만, 우리나라의 경우 1980년대에는 *Shigella flexneri* 균주에 의해 주로 발생했고, 1991년 이후에는 대부분 *Shigella sonnei* 균주에 의해 발생하는 것으로 보고되었다¹⁾. 국내에서 분리된 *S. sonnei* 중 광범위 베타 락탐 분해 효소(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)를 가진 균주가 1999년 3월 부산에서 처음 보고된 후 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염증은 산발적으로만 보고되었다²⁾. 하지만 2004년 11월 충주 지역에서 집단 발생한 설사 환자 309명 중 267명에서 *S. sonnei* 균주가 분리되었고, 이 균주가 ESBL 생산 균주로 밝혀졌다³⁾. 그런데 실제 환자 치료에 있어 세균성 이질에 대한 일반적인 치료 지침은 있지만 ESBL 생산 *S. sonnei* 균주에 의한 세균성 이질의 치료 지침은 거의 전무한 상태였기에 적절한 치료 방법에 대해 많은 논의와 논란을 유발하였다. 따라서 저자들은 ESBL 생산 *S. sonnei* 균주에 의한 세균성 이질 환자의 임상적 특징과 치료에 대한 반응 등을 분석하여 차후에 다시 발생할 수 있는 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염증에 대한 치료 지침을 마련하는데 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 11월 26일부터 2005년 2월 3일까지 건국대학교 충주 병원과 지방공사 충주의료원에 급성 복통, 발열, 구토, 및 설사 등의 급성 위장관 증상을 주소로 내원한 환자 및 환자와 접촉한 사람 중 분변 배양 검사상 *S. sonnei* 균주가 검출되어 치료받은 환자 103명을 대상으로 하였다.

2. *S. sonnei* 균주의 분리 및 동정

환자의 대변 및 직장 채변은 멸균 면봉이 들어 있는 Stewart 이송배지(Asan pharm Co., Seoul, Korea)를 이용하여 시행하였고, 이를 MacConkey 배지와 Salmonella-Shigella(SS) 배지에 획선 도말하여 37°C에서 18-24시간 배양한 후, 두 배지에서 세균성 이질의 전형적인 무색의 집락을 선택하였다. 선택된 무색 집락은 감별 배지인 Triple sugar iron(TSI) 배지에 접종하여 37°C에서 18-24시간 배양한 후, TSI 성상이 K/A(Alkaline/Acid)를 나타내고, 가스를 형성하지 않은 균주를 선택하여, API 20E kit(BioMérieux Co., Marcy l'Etoile, France)를 이용하여 균주의 생화학적 성상을 확인하였다.

3. 분리된 *S. sonnei* 균주에 대한 항생제 감수성 검사

항생제에 대한 감수성 검사를 위해 배양된 균주를 MacFarland 탁도 0.5에 맞추어 Mueller-Hinton 배지에 접종한 후 24시간 배양하였고, 배지에 6 mm 크기로 제조된 항생제 디스크

를 이용하여 디스크 확산법을 시행하였다.

항생제 감수성 검사의 대상 항생제는 ampicillin, aztreonam, cefamandole, cefmetazole, cefoxitin, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cephalothin, ciprofloxacin, flomoxef, gentamycin, imipenem, ofloxacin, piperacillin, 그리고 tobramycin 등 17종의 항생제에 대해 실시하였다. 감수성 및 내성의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)의 기준에 준하였다.

4. ESBL 생성 시험

각 균주의 ESBL 생성 유무를 판별하기 위해 double disk synergy(DDS) 시험을 시행하였다. 균액을 바른 Mueller-Hinton 배지 중앙에 amoxicillin-clavulanic acid를, 그 주변에는 cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam 디스크를 15 mm 간격으로 놓았다. 두 디스크 사이에서 상승효과에 의한 억제대의 확장현상이 관찰되면 ESBL 양성으로 판정하였다.

5. 분리된 *S. sonnei* 균주에 대한 DNA 분석

SS 배지로부터 세균의 단일 집락을 영양배지 3 mL에 접종하고 37°C 5% CO₂ 배양기에서 18시간 동안 증균 배양하였다. 배양균액 200 μ L에서 AccuPrep genomic DNA Extract kit (Bioneer Co., Daejeon, Korea)를 사용하여 세균의 genomic DNA를 추출하였다.

20 pmole로 적정한 forward, reverse primer를 각각 1 μ L, genomic DNA 1 μ L를 AccuPower PCR premix에 첨가하고 증류수로 총 부피 20 μ L까지 적정하였다. 이것을 Gene Amp PCR system 9600(Perkin Elmer Co., Branchburg, NJ, USA)에서 94°C에서 5분 동안 예열 과정을 1회, 94°C에서 1분, 55°C에서 45초, 72°C에서 45초의 주기를 30회 반복하고 마지막으로 72°C에서 10분 동안 최종 연장(final extension) 과정을 거쳤다⁴⁾. PCR 산물은 ethidium bromide로 염색된 1% agarose gel에서 자외선을 조사하여 확인하였다.

CTX-M 양성인 균주는 β -lactamase 유전자의 염기 서열을 분석하기 위해서 QIAEX II Gel Extraction Kit(QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA)을 사용하여 총 길이 544 bp의 순수 CTX-M 유전자를 추출하였다.

M1, M2와 별도로 고안된 sequencing primer 200F, 300R에 대해서 ABI PRISM 310 기기(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 적재한 후 지침서에 따라서 각각 염기서열 분석을 실시하였다(Table 1). 염기 서열 분석 결과는 GenBank

Table 1. Sequencing Oligonucleotide Used in this Study

Primer	Sequence	Orientation	Location*
200F	GTATTCAGCGTAGGTTTCAGTGCAT	forward	562-586
300R	GCGTTGCAGTACAGCGACAATACC	reverse	450-463

* Sequence location of oligonucleotide are according to AF311345

의 Blast search를 통해 비교하였다. 다른 ESBL 생산 장내 세균과 유전자 비교 분석을 수행하기 위해 MegAlign software로 염기 서열을 분석하였으며 MEGA program의 UPGMA 방법⁵⁾으로 계통도를 작성하였다.

결 과

1. 환자 정보

연구 대상 환자의 연령은 3세부터 41세까지 분포하였으며, 초등학교생이 89명(86%), 유치원생이 9명(9%), 그리고 17세 이상 성인이 5명(5%)이었다. 성별로는 남자가 44명(42.7%), 여자가 59명(57.3%)이었다. 대상 환자들 중 기저 질환이 있는 환자는 없었고, 임신주수 13주인 31세 여자 환자가 1명 있었는데 이 환자는 ○○초등학교 병설 유치원에 다니는 5세 환아로부터 가족 내 2차 감염이 되었다.

2. 환자 발생 인지 및 전파 경로

2004년 11월 26일 충주 ○○초등학교와 ○○초등학교의 병설 유치원에 재학 중인 학생들이 급성 복통, 발열, 구토 및 설사 등의 증상을 주소로 건국대학교 충주병원에 내원하여 충주시 보건소에 집단 설사 환자 발생을 신고하였다. 이에 보건소와 질병관리본부 등에서 환자의 대변 가검물을 채취하고 해당 초등학교의 급식 시설 및 재료와 조리원 등에 대한 검사를 시행하는 등 역학 조사를 벌였다. 2차 감염자는 1차 감염자와 접촉한 가족과 사설 학원생 등에서 발생하였다. 원내 감염은 1례가 발생했는데 자동차 사고로 인한 뇌진탕으로 신경외과에 입원한 17세 여자 환자였으며, 이질 양성 환자와 같은 병실에 있었고, 접촉 후 6일째 설사와 복통 등의 증상이 시작되어 실시한 대변 배양 검사에서 *S. sonnei* 양성으로 판명되었다.

3. 임상 증상 발현 빈도

임상 증상 발현 빈도는 발열 99명(96.1%), 설사 96명(93.2%), 복통 79명(76.7%), 두통 74명(71.8%), 구토 67명(65.0%), 그리고 구역 43명(41.7%) 순으로 나타났다. 발열은 평균 2.0일(±0.8일)간 지속되었고, 설사는 평균 3.9일(±1.2일)간 지속되었다. 설사의 양상은 수양성 설사는 71명(69%), 점액성 설사는 27명(26%), 그리고 혈변은 5명(5%)에서 관찰되었다.

4. 혈액 및 대변 검사 결과

보고 대상 환자 중 병원 방문 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 증다증을 보이는 경우는 55명(53.4%)이었고, 혈청 검사에서 C-reactive protein(CRP) 양성을 보이는 경우는 81명(78.6%)이었다. 대상 환자의 대변 직접 도말 검사에서 백혈구가 고배율당 50개 이상인 경우가 12명(11.7%), 그리고 5-20개인 경우 10명(9.7%)이었다. 대변 잠혈 반응은 73명(71%)에서 양성이었다.

5. 분리된 *S. sonnei* 균주의 DNA 검사 결과

분리된 *S. sonnei* 균주 중 3주(CJ1, CJ2, CJ3)의 genomic DNA로부터 PCR을 시행한 결과, primer M1과 M2 pair로 증폭된 544 bp의 전기영동 밴드를 확인할 수 있었다(Fig. 1). 대표적인 ESBL 유형인 TEM과 SHV specific primer pair를 사용하여 각각 증폭하였으나, TEM specific primer pair에서는 음성 대조군과 검체 3주 모두에서 증폭 밴드가 나타나지 않았다. SHV specific primer pair에서는 음성대조군과 검체 3주 모두에서 증폭 밴드가 나타났으나 본래의 특이적 밴드인 991 bp의 크기가 아니며 비 특이적 증폭 산물로 보인다.

MegAlign으로 *S. sonnei* 균 3주의 CTX-M 유전자 526-581 bp를 다른 장내세균 14주의 CTX-M 유전자와 염기서열 분석한 결과, 72.1%에서 100.0%의 유사성을 보였다. 반면, 다른 ESBL 유형 유전자인 TEM과 SHV 유전자에 대해서는 각각 37.5%에서 39.0%, 42.6%에서 47.7%의 낮은 유사성을 나타내었다. 이들 *S. sonnei* 균 3주의 CTX-M 유전자는 서로 100.0%의 유사성을 나타내었다. 분석된 유전자 영역을 MEGA program의 UPGMA 방법⁵⁾을 사용하여 계통도를 작성하였다(Fig. 2). *S.*

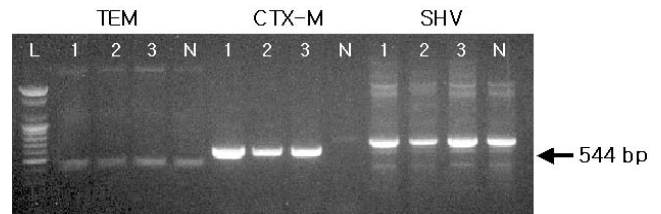


Fig. 1. Gel Electrophoresis of the Amplified CTX-M Band. L, 100 bp DNA ladder(Bioneer, Korea); 1, *Shigella sonnei* CJ1; 2, *Shigella sonnei* CJ2; 3, *Shigella sonnei* CJ3; N, negative control *Shigella sonnei* KCTC 2518.

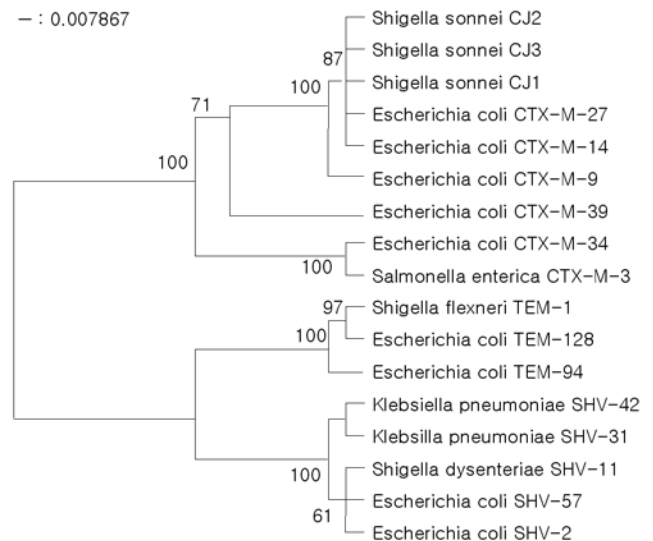


Fig. 2. The phylogenetic tree of the partial CTX-M gene.

sonnei CJ1, CJ2, 그리고 CJ3는 CTX-M 유형의 다른 장내세균들과 같은 집락을 형성하였고 TEM이나 SHV 유형의 균주들과는 구분되었다.

6. 항생제 감수성 검사 결과

건국대학교 충주병원에서 실시한 항생제 감수성 검사 결과 aztreonam, cefmetazole, cefoxitin, ceftazidime, ceftizoxime, ciprofloxacin, flomoxef, gentamycin, imipenem, ofloxacin, 그리고 tobramycin 등은 감수성 약제로 판정되었고, ampicillin, cefamandole, cefuroxime, ceftriaxone, cephalothin, 그리고 piperacillin 등은 내성 약제로 판정되었다.

질병관리본부에서는 본 유행에서 분리된 *S. sonnei* 균주에 대해 VITEK II system을 이용하여 시행한 항생제 감수성 결과⁶⁾를 다음과 같이 보고하였다(Table 2).

7. 치료 경과 및 반응

환자들에 대한 초기 치료로써 탈수 교정을 위한 경구용 또는 정맥용 수액 요법과 발열에 대해 해열제를 복용하도록 하는 등 대증요법만을 시행하고 지사제와 항생제는 투여하지 않았다. 집단 발병 후 3일째 분변 배양 검사에서 *S. sonnei*가 검출되어 통보되어 수인성 전염병 관리 지침에 따라 환자들에 대한 격리 조치를 시행하고 항생제 투여를 시작하였다. 1차 선택약으로써 성인에서는 정주용 ciprofloxacin(Cycin[®])을 투여하고, 소아에서는 8명의 환아에서 trimethoprim/sulfamethoxazole(TMP/SMX)(Bactrim[®])을 투여하였고 대부분의 환아에서 3세대 cephalo-

sporin을 투여하였는데, 경구 복용이 가능한 환자는 cefdinir (Omnicef[®])를, 구토 및 복통 등으로 경구 복용이 힘든 환자는 ceftriaxone(Triaxone[®])이나 ceftizoxime(Epocelin[®])을 투여하였다. 항생제 투여 후 2일째 질병관리본부에서 환자들에서 발견된 *S. sonnei*가 ESBL 생산 균주임을 확인하고, 환자 및 무증상 보균자에 대한 치료 지침으로 항생제는 모두 고용량 ciprofloxacin(성인 1,500 mg/일, 소아 30 mg/kg/일, 2회 분할, 3일 투여)을 투여하며, 격리 기준으로써 유증상자는 입원 격리 조치하고 무증상 보균자는 자택 격리 조치를 통보하였다. 하지만, 입원 중인 환자들은 치료 후 대부분 3일 이내에 발열이 소실되었고, 구토, 복통 및 설사 등의 증상도 거의 소실된 상태로 임상적으로는 호전된 상태를 보였다. 따라서 입원한 환자들은 성인은 ciprofloxacin을 계속 사용하지만 소아 환자는 ciprofloxacin을 사용하지 않고 기존의 항생제에 대한 추적 분변 배양 검사를 시행하여 미생물학적 치료 결과를 보고 항생제 사용을 결정하기로 하였다.

치료 결과를 살펴보면 1차약으로 3세대 cephalosporin을 투여한 88례 중 2명만이 투여 종료 후에도 구토, 복통, 및 설사 등의 증상이 지속되고 나머지 환자들은 임상 증상의 호전이 있었다. 미생물학적인 효과를 판정하기 위한 추적 분변 배양 검사를 시행한 결과, cefdinir 투여자 72명 중 5명(6.9%)만이 음전되었고, ceftriaxone 투여자 8명은 모두 음전되지 않았으며, ceftizoxime 투여자는 8명 중 1명(12.5%)만이 음전되었다. TMP/SMX은 투여자 8명 모두에서 음전 되지 않았다. 성인에서 사용된 정주용 ciprofloxacin의 경우 총 9명 중 9명(100%) 모두 음전되었다(Table 3). 산모 환자의 경우 약물 투여가 불가능하여 병원에서 입원 격리하였고, 입원 기간 중 다행히 조기 진통 등의 합병증은 발생하지 않았다. 이 산모는 대변 배양 검사를 지속적으로 시행한 결과 항생제 사용 없이 입원 12일 만에 분변 배양 검사 2회 음성으로 판정되어 퇴원하였다.

무증상 보균자에 대한 치료로써 질병관리본부에서는 2차 환자 발생을 방지하기 위해 지속적인 자택 격리를 시행하고, 소아를 포함한 모든 무증상 보균자에게 경구용 ciprofloxacin을 투여하였다. Ciprofloxacin의 부작용을 우려하여 투약 거부한 일부 소아 환자들은 병원에 입원 격리 조치하고 다른 항생제 투여를 시도하였다. 입원 소아 환자를 대상으로 2차로 선택한 약물은 경구용 ampicillin/sulbactam(Unasyn[®]), 정주용 amoxicillin/clavulanic acid(Augmentin[®]), 정주용 imipenem/cilastatin(Tienam[®]) 또는 경구용 azithromycin(Zithromax[®]) 등이었다. 이들 약물에 대한 미생물학적 치료 결과를 보면 ampicillin/sulbactam은 투여자 7명 중 3명(42.9%)에서, amoxicillin/clavulanic acid는 투여자 5명 중 1명(20%)에서, imipenem/cilastatin은 투여자 16명 중 11명(68.8%)에서, 그리고 azithromycin은 투여자 5명 중 5명(100%) 모두에서 추적 검사에서 음전되었다(Table 3).

약물 투여로 인한 부작용을 보면 imipenem/cilastatin을 정주로 투여받은 소아 환아 2명에서 약물 투여 직후 심한 두통과 오

Table 2. MICs & RIS Ratio of Tested Isolates⁶⁾

Antibiotics	R(%)	I(%)	S(%)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amikacin	0	0	100	4	8
Amoxicillin/Clavulanic acid	0	0	100	4	8
Ampicillin	97	0	3	32≤	32≤
Cephalothin	97.1	2.9	0	64≤	64≤
Cefotaxime	85.7	14.3	0	64≤	64≤
Cefoxitin	2.9	0	97.1	4	8
Ceftazidime	0	0	100	1	4
Ciprofloxacin	0	8.8	91.2	0.5	1
Gentamycin	0	0	100	2	4
Imipenem	0	0	100	1	1
Nalidixic acid	94.1	0	5.9	32≤	32≤
Netilmicin	0	0	100	2	4
Nitrofurantoin	0	0	100	16	32
Norfloxacin	0	0	100	1	2
Ofloxacin	0	45.7	54.3	2	4
Piperacillin/Tazobactam	0	0	100	4	4
Ticarcillin	96.8	3.2	0	128≤	128≤
Ticarcillin/Clavulanic acid	0	32.3	67.7	16	32
Tobramycin	0	0	100	1	1
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	100	0	0	384≤	384≤

MIC: minimal inhibitory concentration, R: resistant, I: intermediate sensitive, S: sensitive

Table 3. Microbiological Eradication Rate according to the Antibiotics

Antibiotics	Regimen	No. of patients	No. of patients responded	Rate(%)
TMP/SMX*	10 mg/kg/D, # 2, 5 days	8	0	0
Cefdinir	14 mg/kg/D, # 3, 5 days	72	5	6.9
Ceftriaxone	50 mg/kg/D, # 2, 5 days	8	0	0
Ceftizoxime	150 mg/kg/D, # 3, 5 days	8	1	12.5
Amoxicillin/Clavulanic acid	45 mg/kg/D as amoxicillin, # 3, 5 days	5	1	20
Ampicillin/Sulbactam	100 mg/kg/D as ampicillin, # 3, 5 days	7	3	42.9
Ciprofloxacin	Adult : 1,500 mg/D, # 2, 3 days Child : 30 mg/kg/D, # 2, 3 days	9	9	100
Imipenem/Cilastatin	60 mg/kg/D, # 4, 5 days	16	11	68.8
Azithromycin	10 mg/kg/D, 3 days	5	5	100

*TMP/SMX : Trimethoprim/Sulfamethoxazole

심 증상을 호소하였는데 1명은 투여 기간 내내 지속되었고, 다른 한 명은 만 이틀간 증상이 지속되다가 소실되었다. 질병관리본부에서 경구용 ciprofloxacin을 투여 받은 소아 환자들에 대해서는 특별한 부작용 발생에 대한 보고가 없었다. 이외에 다른 약물들에 대해서는 유의할 만한 부작용은 발생하지 않았다.

고 찰

이질균은 운동성이 없는 그람 음성 간균으로, MacConkey 배지와 SS 배지에서 유당을 분해하지 않는 무색의 집락을 형성하고, TSI 배지에서 황화수소(H₂S)를 생산하지 않아서 K/A 양상을 보인다. 4개의 아형 중 *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, 그리고 *S. boydii* 균주는 생화학적 성상이 비슷하며, *S. sonnei* 균주만이 ornithine decarboxylase에 대부분 양성을 보이고 유당을 천천히 분해하는 특징으로 다른 균종과 감별된다^{7,8)}. 이질균이 의심되는 경우 생화학적 검사와 함께 슬라이드 응집시험 등의 혈청학적 방법으로 균종을 동정하는데, 본 연구에 포함된 환자들에서 분리된 이질균도 *S. sonnei*의 생화학적 및 혈청학적 소견을 보였다.

세균성 이질은 적은 수의 병원체(10-200마리)를 섭취하여도 감염이 이루어지는데, 주된 전파 경로는 환자나 보균자에 의한 직접 또는 간접적인 대변-경구 전파이다. 본 연구 대상이 된 환자들처럼 집단 유행이 발생하기 위해서는 먼저 음용수나 음식물의 오염이 선행되어야 한다. 본 유행이 발생한 다음날 보건 당국에서 ○○초등학교 급식 시설에서 감염원을 찾기 위한 조사를 시행하였다. 하지만, 음식 재료에서는 이질균이 발견되지 않았고, 조리 기구들은 급식 후 소독을 마친 상태에서 검사가 시행되어 감염원을 발견할 수가 없었다.

세균성 이질의 증증도는 환자의 연령, 영양 상태, 그리고 기저 질환 등의 숙주 요인과 세균 감염량과 혈청형 등 감염원 요인에 따라 다르다. 소아의 경우 임상 증상이 심하여 고열, 구토, 경련성 복통, 그리고 후증기를 동반한 점액성 설사 및 혈변 등의 증상이 나타난다. 혈청형 중에서 *S. dysenteriae* 균주는 다른 형

에 비해 더욱 위중한 경과를 보이지만, *S. sonnei* 균주의 경우는 제일 경한 임상 경과를 보이고, 대부분 항생제를 투여하지 않아도 병의 증증도가 심해지거나 이환 기간이 길어지기는 하더라도 결국 자연 치유되는 경과를 보인다⁷⁻¹⁰⁾.

세균성 이질의 치료로는 탈수에 대한 수액 요법을 시행하고, 지사제는 사용하지 않으며, 항생제를 투여한다. 또한, 2차 환자 발생 예방을 위해 격리 치료를 하고 화장실 다녀온 후와 식사 전 손 씻기, 음식물의 적절한 조리 및 음식재료의 적절한 냉장 보관 등의 일반 위생 관리를 철저히 하는 것이 무엇보다 중요하다⁷⁻¹⁰⁾.

저개발 국가에서는 세균성 이질이 주요한 사망 원인이기에 이의 항생제 치료에 대해 많은 연구가 1980년대부터 대규모로 진행되어 nalidixic acid, ciprofloxacin, ampicillin, cefixime, 그리고 azithromycin 등의 치료 효과에 대한 보고가 있었다¹¹⁻¹⁵⁾. 최근 국내에서 발생한 세균성 이질은 다제 내성균에 의한 감염인 경우가 많으므로 경험적 항생제로써 성인에서는 경구용 fluoroquinolone 제제가, 소아에서는 cefixime 등의 경구용 3세대 cephalosporin이 일차 선택약으로 권장되고 있다. TMP/SMX나 nalidixic acid는 과거에는 좋은 효과를 보였으나¹¹⁾ 내성 균주가 급속히 확대되어 현재는 일차 약제로 사용할 수 없다. 일부 연구에서 소아에서 ampicillin/sulbactam이나 pivmecillinam이 효과가 있다는 보고가 있다^{16, 17)}. Cefixime은 소아에서 ampicillin/sulbactam에 비해 효과가 더 좋은 것으로 보고되었고¹⁸⁾, 성인에서는 cefixime의 일반 용량으로 치료할 경우 치료 효과가 미진한 것으로 보고되었다¹⁴⁾. 그리고 azithromycin과 ciprofloxacin의 비교 연구에서 azithromycin이 성인의 다제 내성 *Shigella* 감염에 대해 효과적인 것으로 보고되었다^{15, 19)}.

항생제 투여 기간은 일반적으로 5일이 추천된다. 일부 연구에 의하면 5일보다 1-2일 정도 단기간 투여하더라도 임상적인 호전에는 큰 차이가 없는 것으로 보고되었다^{13, 20, 21)}. 하지만 단기간 투여 시 미생물학적 치료율은 5일 치료군에 비해 감소하는 것으로 되어 있고, 세균성 이질에서 항생제 투여의 주목적이 2차 감염의 방지인 점을 감안하면 5일 요법이 더 바람직할 것으로 생

각된다^{13, 20, 21}).

적절한 항생제를 투여하는 경우에는 대부분 24시간 이내에 발열이 해소되고 2-3일 이내에 설사 증상도 현저히 감소한다. 세균성 이질에서 항생제를 투여하는 근거는 항생제 투여 시 설사 기간이 평균 2.4일 이상 감소하고, 발열과 후증기의 기간도 감소하며, 분변을 통한 이질균의 배출을 줄임으로써 이차적인 전파를 감소시킬 수 있기 때문이다^{9, 22}). 하지만 항생제의 과다 사용으로 인한 고도 내성균의 출현이 문제점으로 지적되고 있다. 항생제 투여 후 임상적으로 치료 3일 이후에도 발열이나 육안적 혈변이 지속되거나, 배변 횟수의 감소가 나타나지 않는 경우는 내성균에 의한 감염을 의심해야 한다. 검사상으로는 치료 5일 후에도 대변 내 백혈구가 고배울 당 50개 이상 또는 대변 내 적혈구가 고배울 당 5개 이상 검출되는 경우도 내성균을 시사하는 소견이다⁷).

하지만 이런 연구는 대부분 *S. dysenteriae* 감염증을 대상으로 하였고, 특히 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염증에 대해서는 위와 같은 치료 지침을 적용하는 데는 문제가 있다. 그리고 ESBL 생산 균주에 대한 치료 보고는 그동안 ESBL이 주로 중환자실이나 장기간 입원한 환자들에서 발생한 *Klebsiella pneumoniae*나 *Escherichia coli* 등에 의한 중증 원내 감염에서 주로 분리되었기에 이에 대한 치료 연구 보고는 있지만^{23, 24}), 집단 발생한 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염증에 대한 치료 보고는 없었다.

ESBL 생산 *S. sonnei* 균주에 의한 이질이 발생할 경우, 균의 동정 및 항생제 감수성 검사 등을 통해 확인되기까지 3-4일이 소요되기에 적절한 격리 및 치료가 조기에 이루어지기 어려워 2차 환자가 발생할 가능성이 크다. *S. dysenteriae* 감염의 경우 일반적으로 경과가 위중하여 항생제 투여 후 72시간 이내에 임상 증상이 호전되지 않으면 임상적으로라도 내성균을 조기에 의심할 수 있지만, *S. sonnei* 감염의 경우 임상 증상이 경하기에 내성을 보이는 항생제를 투여해도 임상 증상이 자연 호전될 수 있어 임상적 소견만으로는 내성균을 판정하기가 어려울 수 있다. 실제로 본 연구의 임상 증상 경과를 보면 대부분의 환자가 항생제 투여 후 72시간 이내에 발열, 복통 및 구토 같은 임상 증세가 현저히 호전되는 경과를 보여서 임상적으로 내성균의 출현을 의심하기 힘들었다.

세균이 β -lactam계 항생제에 내성을 보이는 기전은 크게 3가지인데, 첫째 penicillin binding protein(PBP)의 변화를 통한 약물의 결합력 감소, 둘째 세균 외막 porin의 변화로 인한 약물 투과성 감소, 그리고 셋째 β -lactam 환을 분해하는 β -lactamase의 생산이다. 이 중 그람 음성균은 주로 막투과성 변이와 β -lactamase의 생산에 의해 내성을 일으킨다. β -lactamase의 분류는 아미노산 1차 서열에 따른 Ambler 분류법을 가장 많이 이용하여 class A, B, C, 및 D로 나누고, β -lactamase의 아미노산 서열 중 단지 한 개만 변이되어도 β -lactamase가 분해하는 기질 특성이 달라질 수 있다. Class B β -lactamase는 효소의 활성에 아연을 필요로 하는 metalloenzyme이며 주로 *B.*

*fragilis*나 *S. maltophilia* 등의 균종에서 발견된다. 이 효소는 clavulanic acid에 의해 억제되지 않고 monobactam을 제외한 모든 β -lactam과 carbapenem계 항생제를 분해하므로 이 효소를 생산하는 세균이 확산되면 심각한 문제를 초래할 수 있다. Class C β -lactamase는 그람 음성 균종이 생산하며 대부분 염색체성인 균종 특이성 β -lactamase이고 clavulanic acid에 의해 억제되지 않는다. 이 형은 전형적인 cephalosporinase 형으로 cephalosporin을 더 잘 분해한다. Class D β -lactamase는 모두가 그람 음성 장내세균이 생산하는 plasmid 매개 β -lactamase이며 대부분 clavulanic acid에 의해 억제된다. 이 효소는 기질 특이성이 전형적인 penicillinase 형이지만 특히 oxacillin계 penicillin을 잘 분해하며, 주로 *Pseudomonas*나 *E. coli*에서 발견된다. Class A β -lactamase에는 penicillin 내성 황색 포도상구균의 β -lactamase, 장내 세균의 ampicillin과 cephalosporin 내성을 일으키는 TEM-1과 SHV-1 등의 β -lactamase 및 ESBL 등이 있다. 이 중 ESBL은 TEM, SHV, OXA, 또는 CMY 계열의 β -lactamase에서 1-4개의 아미노산 변이가 생겨 발생하였고 기질의 범위가 oxyimino-cephalosporin과 monobactam으로 크게 확장되었다. ESBL은 매우 다양한 아형이 있고, 아형에 따라 분해하는 기질에 차이를 보인다. 대부분의 TEM 계열 ESBL은 ceftazidime과 aztreonam에는 고도 내성을 보이고 cefotaxime에는 중등도 내성을 보이지만, CTX-M 계열의 ESBL은 ceftazidime에 비해 cefotaxime을 150배 정도 잘 분해하며, SHV 계열의 ESBL은 ceftazidime에 고도 내성을 보인다²⁵⁻³⁰).

본 유행에서 분리된 ESBL의 유형을 확인하는 작업에서 기존에 국내에서 분리된 ESBL 생산 *S. sonnei* 균주에서 주로 나타났던 TEM, SHV, OXA, 또는 CMY 유형에는 특이적 산물이 나타나지 않고 544 bp의 CTX-M 유형에만 특이적 중합효소 연쇄반응의 산물이 나타났다(Fig. 1). 또한, 항생제 감수성 시험 결과 이 유형의 특징과 일치하게 cefotaxime과 ceftriaxone에 고도 내성을 보이는 반면 ceftazidime과 aztreonam에 대해서는 감수성 범위에 있었다. 질병관리본부에서 본 유행에서 분리된 CTX-M 유형에 대한 염기 서열을 분석한 결과 CTX-M-14 유형으로 보고하였다⁶).

질병관리본부의 보고에 의하면 1991년 이후 국내에서 분리된 이질균 5,000여 주에 대해 ESBL 생산 여부를 검사하였는데 1991년부터 1998년 사이에 분리된 이질균 중 ESBL 생산 균주는 없었지만, 1999년 분리균주 1,781주 중 16주, 2000년 분리균주 2,510주 중 6주가 ESBL 생산 *Shigella* 균주이었고 확인된 균은 모두 *S. sonnei* 아형이었다²⁵). 국내에서 CTX-M-14 유형의 ESBL은 *E. coli*, *S. sonnei*, 그리고 *K. pneumoniae* 등에서 분리된 적이 있으며³¹), *S. sonnei* 균주에서는 1999년 부산에서 1주, 2000년 제주에서 3주, 2002년 부천에서 1주씩 모두 5주가 분리되었다⁶). 이처럼 산발적인 ESBL 생산 *S. sonnei* 균주의 분 리보고는 있었지만 2004년 11월 충주 지역에서와 같은 대규모

유행은 없었다.

ESBL 생산 *S. sonnei* 균주에 의한 세균성 이질이 집단 발생한 경우 특히 소아 환자에서 항생제 선택에 어려움이 있다. 질병관리본부에서는 초기에 고도 내성을 가진 이질이 확산하는 것을 막아야 하고, 실제로 ciprofloxacin이 소아에서 우려할 만큼 부작용이 없다는 판단 하에 모든 환자에게 ciprofloxacin 사용을 권고하였다. 하지만, 소아 환자에서 ciprofloxacin 사용에 대한 논란이 일었고 일부 소아 환자들은 부작용에 대한 우려로 ciprofloxacin 투약을 거부하는 사례가 발생하였다. 이런 논란으로 인해 질병관리본부와 한국소아감염병학회에서 재논의한 결과 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염 소아 이질 환자에 대해 일차로 경구용 amoxicillin/clavulanic acid, azithromycin, 또는 ciprofloxacin 중 택일하여 사용하고, 이 방법으로 실패할 경우에는 감수성 결과에 준하여 aminoglycosides나 imipenem 등의 주사용 항생제로 치료하는 것을 권고하였다. 하지만, 이번 유행에서 이런 권고 사항이 나오기까지 상당한 시간을 요하였고, 이로 인해 항생제 선택에서 질병관리본부와 소아과 의료진, 그리고 환자 보호자들 사이에서 많은 논란이 발생하였다.

Cefdinir는 *in vitro* 검사 결과 *Shigella* 균에 대해 cefixime과 유사한 효과를 보이며, cefuroxime이나 amoxicillin/clavulanic acid에 비해 우수한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 TEM-1과 TEM-2 같은 대부분의 plasmid 매개형 β -lactamase에 의해 분해되지 않지만, cefotaxime과 ceftazidime을 분해하는 TEM-3에 의해서는 분해된다. 또한 *Enterobacter*나 *Citrobacter* 등에서 발견되는 염색체성 β -lactamase에 의해서도 잘 분해되는 것으로 알려져 있다^{32,33}. ESBL 생산 균은 대부분의 cephalosporin을 분해하기에 본 연구에서 cephalosporin을 투여 받은 환자 대부분이 미생물학적 치료 효과를 보이지 않았다. 일부 치료 효과를 보인 환자들도 cephalosporin의 효과라기보다는 질환의 자연 회복에 따른 치료로 볼 수도 있을 것이다.

Ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanic acid 등의 β -lactam/ β -lactamase 억제제로 구성된 복합제는 ESBL 생산균에 효과적인 약제로 알려져 있다. Sulbactam이나 clavulanic acid가 억제할 수 있는 β -lactamase는 임상적으로 흔히 문제되는 *S. aureus*의 penicillinase, 혐기성 균의 β -lactamase 및 *E. coli* 등 그람 음성균에 널리 퍼져있는 plasmid 매개 β -lactamase 등이다. 그러나 *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, 및 *Pseudomonas* 균주들이 생산하는 염색체성 β -lactamase는 억제하지 못한다^{26,28}. *In vitro* 검사에서 ESBL은 β -lactamase 억제제에 의해 억제되지만 실제 체내에서 β -lactam/ β -lactamase 억제제의 효과는 세균 감염량, 용량과 용법, 그리고 ESBL의 아형에 따라 영향을 받는다³⁴. 최근 그람 음성 간균의 plasmid 매개 β -lactamase 중 염기 서열의 변이에 의해 발생한 몇몇 β -lactamase들이 β -lactamase 억제제에 더 이상 억제되지 않는 소견을 보이고 있어 ESBL 생산 균주에 대한 효과를 장담하기 힘들 것으로 판단된다³⁵. 실제로 본 연구의 치료 결

과에 의하면 ampicillin/sulbactam이나 amoxicillin/clavulanic acid를 사용한 환자들에서 기대만큼의 치료 효과를 볼 수가 없었다.

Carbapenem 계열의 약물인 imipenem이나 meropenem 등은 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해 광범위한 항균력을 보이는 약제로써 대부분의 ESBL에 의해 분해되지 않는 특징이 있어서 ESBL 생산 *E. coli*나 *K. pneumoniae*에 의한 중증 감염증의 경우 imipenem이 일차 선택약으로 고려되고 있다^{23,24}. 하지만 β -lactamase 중 class B는 carbapenem을 분해할 수 있는 carbapenemase로써 *Pseudomonas*, *Enterobacter* 및 *Proteus* 등에서 발견되었다²⁶. 본 연구에서 imipenem/cilastatin을 투여 받은 환자 중 68.8%만이 미생물학적 치료 효과를 보였는데 이는 imipenem에 대한 내성에 의한 것이 아니라 imipenem이 장내 유효 농도가 낮게 유지되는 단점이 있어서 적절한 치료 효과를 보이지 않았기 때문일 가능성이 있다. 본 연구에서는 imipenem/cilastatin을 60 mg/kg/일의 용량으로 사용하였는데 이보다 더 고용량을 사용하게 되면 치료율을 높일 수 있을 것으로 판단된다. 이 약제의 문제점으로는 경구 투여가 불가능하고, 고가의 약제이므로 비용-효과 면에서 문제가 될 수 있고, 사용 빈도가 증가하면 ESBL이 imipenem에 대한 내성을 획득할 가능성이 있어서 중증 감염증에서의 사용으로 제한해야 할 약제로 사료된다.

Quinolone은 동물 실험 결과 성장판 연골에 손상을 줄 수 있기에 17세 이하의 환자에서는 사용 금기이며, 임산부에서도 태아에게 심각한 해가 될 수 있기에 사용 금기이다³⁶. 하지만 최근의 보고에서 소아에서 ciprofloxacin을 5일 이내로 단기간 사용한 경우 성장판 손상의 위험성이 거의 없음이 보고되어 점차 시험적으로 사용하는 경우가 늘어나고 있다^{17,36-38}. Ciprofloxacin은 본 유행에서 분리된 ESBL 생산 *S. sonnei* 균주의 항생제 감수성 검사에서 중등도 감수성 약제로 판명되어 질병관리본부에서 고용량을 사용할 것을 권고하였다. Ciprofloxacin은 경구 투여가 가능하고, 비용-효과 면에서도 매력적인 약제일 수 있다. 그러나 부작용으로 인한 우려로 현재까지 소아에서는 사용이 권고되고 있지 않고, 선택적인 사용 보고를 통해 부작용에 대한 불안감을 상당부분 불식시켜 나가고 있다고는 하지만 소아과 의사들 사이에서 광범위한 논의 및 합의가 없는 상태에서 소아 환자들에게 일괄적으로 사용함으로써 논란을 야기하였다. 그리고 ciprofloxacin을 투약하기에 앞서 대상자들에게 약 투여의 불가피성 등을 포함한 충분한 설명을 하지 않고 투약함으로써 사후에 부작용에 대한 문제가 제기되었을 때 투약 대상자들로부터 많은 항의에 직면하게 되었다. 또한, ESBL 생산과 plasmid 매개성 quinolone 내성이 밀접히 관련되어 있기에 일부 *S. sonnei* 균주가 quinolone에 대한 중등도 감수성을 보인 상황에서 내성을 획득할 가능성이 있는 점도 문제점으로 생각된다³⁹.

Azithromycin은 원래의 macrolide보다 그람 음성균에 대하여 더 강력한 항균력이 있어 대부분의 장내 세균 감염에 효과적인

약제로 알려져 있다. *Shigella* 균은 대장 상피 세포 내로 침입하여 세포내 증식을 하는데 azithromycin은 혈액에 비해 장내 상피 세포 내 약물 농도가 100배 이상 유지되는 특징이 있고, 또한 인체 중성구 내에서도 약물 농도가 장기간 높게 유지될 수 있다. 따라서 침습적인 장내 세균 감염 시 중성구가 국소 염증 반응 부위로 이동하여 세균을 포식한 중성구내에서 세균의 생존율을 현저히 줄일 수 있다^{15, 40}. 이 약제의 문제점으로서 항생제 감수성 검사에 대한 기준이 마련되어 있지 않고, 세포내 약물 농도가 장기간 고농도로 유지되기 때문에 치료 효과 판정 시기에 대한 논란의 여지가 있다는 점이다. 일부에서 약물 투여 후 추적 배양 검사 시행 시기를 항생제 치료 종료 후 48시간 이후가 아니라 세포내 azithromycin의 농도가 유의할 정도로 감소하는 3주 이후에 시행하자는 주장이 제기되기도 하였다. 하지만, 이 약제는 비록 투여균이 적었다는 문제가 있지만 다른 약제에 비해 월등한 치료 효과를 보였고, 유의할 만한 부작용도 관찰되지 않았으며, 경구 투여가 편리하고, 비용-효과 면에서도 우수한 약제이므로 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염 소아 환자에게 일차적으로 선택할 수 있는 약제일 것이다.

감사의 글

본 세균성 이질 환자의 치료 과정에서 많은 지도와 도움을 주신 한국소아감염병학회 오성희 회장님과 강진한 이사님께 감사의 말씀을 드립니다.

요 약

목적 : ESBL 생산 *S. sonnei*에 의한 장염의 대규모 발생은 과거 국내는 물론 세계에서도 유례를 찾아볼 수 없었다. 저자들은 집단 발생한 ESBL 생산 *S. sonnei*에 의한 장염 환자의 임상적 특징과 치료에 대한 반응 등을 분석하여 ESBL 생산 *S. sonnei* 감염증에 대한 치료 지침을 마련하는데 도움이 되고자 한다.

방법 : 연구 대상은 2004년 11월 충주 ○○초등학교를 중심으로 집단 발생한 급성 장염 환자 중 분변 배양 검사상 *S. sonnei*가 검출되어 치료받은 환자 103명을 대상으로 하였다. 환자에서 분리된 *S. sonnei*에 대해 항생제 감수성 검사와 DNA 염기 서열 검사를 시행하였고, 환자들의 임상적 특징과 검사 소견, 그리고 항생제에 대한 반응 등을 후향적으로 분석하였다.

결과 : 임상 증상은 발열 96.1%, 설사 93.2%, 복통 76.7%, 두통 71.8%, 구토 65.0%, 그리고 구역 41.7% 순으로 나타났다. 발열은 평균 2.0일간 지속되었고, 설사는 평균 3.9일간 지속되었다. 설사의 양상은 수양성 설사는 69%, 점액성 설사는 26%, 그리고 혈변은 5%에서 관찰되었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 증가증을 보이는 경우는 53.4%이었고, 혈청 검사에서 CRP 양성을 보이는 경우는 78.6%이었다. 대변 직접 도말 검사에서 백혈구가 고배율 당 50개 이상인 경우가 11.7%, 그리고 5-20개인

경우 9.7%이었다. 대변 잠혈 반응은 71%에서 양성이었다. 본 유행에서 분리된 ESBL의 유형은 염기 서열을 분석한 결과 CTX-M-14 유형으로 밝혀졌다. 항생제 투여에 대한 미생물학적 치료 결과는 ciprofloxacin 투여자 중 100%(9/9), azithromycin 투여자 중 100%(5/5), cefdinir 투여자 중 6.9%(5/72), ceftriaxone 투여자 중 0%(0/8), ceftizoxime 투여자 중 12.5%(1/8), TMP/SMX 투여자 중 0%(0/8), ampicillin/sulbactam 투여자 중 42.9%(3/7), amoxicillin/clavulanic acid 투여자 중 20%(1/5), 그리고 imipenem/cilastatin 투여자 중 68.8%(11/16)에서 추적 검사상 음진 되었다.

결론 : 소아에서 발생한 ESBL 생산 *S. sonnei*에 의한 세균성 이질에 대한 항생제 선택에서 비용-효과 면이나 안전성 면에서 azithromycin이 매력적인 일차 선택약일 수 있을 것으로 사료된다. Ciprofloxacin은 비용-효과 면에서는 우수한 약제일 수는 있으나 소아에서의 사용은 아직 이르다고 생각된다.

References

- 1) The Korea Center for Disease Control and Prevention. Recent trends in national notifiable diseases occurrence based on the data of 2003. Communicable Diseases Monthly Report 2004;15:129-37.
- 2) Kim SH, Kim JY, Kang YH, Park YK, Lee BK. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the genus *Shigella* in the Republic of Korea. J Clin Microbiol 2004;42:5264-9.
- 3) The Korea Center for Disease Control and Prevention. The first domestic outbreak of ESBL producing *Shigella sonnei*. Communicable Diseases Monthly Report 2004;15:252.
- 4) Ho PL, Shek RH, Chow KH, Duan RS, Mak GC, Lai EL, et al. Detection and characterization of extended-spectrum beta-lactamases among bloodstream isolates of *Enterobacter* spp. in Hong Kong, 2000-2002. J Antimicrob Chemother 2005;55:326-32.
- 5) MEGA. molecular evolutionary genetics analysis[computer program]. version 1.01. Pennsylvania State University, University Park; 1993.
- 6) The Korea Center for Disease Control and Prevention. The outbreak of ESBL producing *Shigella sonnei*. Communicable Diseases Monthly Report 2005;16:1-5.
- 7) Cleary TG. *Shigella*. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1459-69.
- 8) Dupont HL. *Shigella* species(Bacillary dysentery). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Co, 2004:2655-61.
- 9) Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004;350:38-47.
- 10) Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:

- 331-51.
- 11) Salam MA, Bennish ML. Therapy for shigellosis. I. Randomized double-blind trial of nalidixic acid in childhood shigellosis. *J Pediatr* 1988;113:901-7.
 - 12) Bennish ML, Salam MA, Haider R, Barza M. Therapy for shigellosis. II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. *J Infect Dis* 1990;162:711-6.
 - 13) Bennish ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992;117:727-34.
 - 14) Salam MA, Seas C, Khan WA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: IV. Cefixime is ineffective in shigellosis in adults. *Ann Intern Med* 1995;123:505-8.
 - 15) Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:697-703.
 - 16) Prado D, Liu H, Velasquez T, Cleary TG. Comparative efficacy of pivmecillinam and cotrimoxazole in acute shigellosis in children. *Scand J Infect Dis* 1993;25:713-9.
 - 17) Salam MA, Dhar U, Khan WA, Bennish ML. Randomized comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998;352:522-7.
 - 18) Helvacı M, Bektaslar D, Ozkaya B, Yaprak I, Umurtak B, Ertugrul A. Comparative efficacy of cefixime and ampicillin-sulbactam in shigellosis in children. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:131-4.
 - 19) Shanks GD, Smoak BL, Aleman GM, Oundo J, Waiyaki PG, Dunne MW, et al. Single dose of azithromycin or three-day course of ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. Acute dysentery study group. *Clin Infect Dis* 1999;29:942-3.
 - 20) Kabir I, Butler T, Khanam A. Comparative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicillin for shigellosis in placebo-controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:645-8.
 - 21) Martin JM, Pitetti R, Maffei F, Tritt J, Smail K, Wald ER. Treatment of shigellosis with cefixime: two days vs. five days. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:522-6.
 - 22) Oldfield EC 3rd, Wallace MR. The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:817-36.
 - 23) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574-81.
 - 24) Nakamura T, Komatsu M. Susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to various antibiotic agents. *Jpn J Antibiot* 2005;58:1-10.
 - 25) The Korea Center for Disease Control and Prevention. Extended-spectrum β -lactamase. *Communicable Diseases Monthly Report* 2001;12:45-8.
 - 26) Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-9.
 - 27) Jacoby GA. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 1998;27:81-3.
 - 28) Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum β -lactamases. *Chest* 2001;119(2 Suppl):391S-6S.
 - 29) Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1085-9.
 - 30) Colodner R. Extended-spectrum β -lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005;33:104-7.
 - 31) Pai H, Choi EH, Lee HJ, Hong JY, Jacoby GA. Identification of CTX-M-14 extended-spectrum β -lactamase in clinical isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbiol* 2001;39:3747-9.
 - 32) Neu HC, Saha G, Chin NX. Comparative in vitro activity and β -lactamase stability of FK482, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1795-800.
 - 33) Chatterjee A, Moland ES, Thomson KS. Cefdinir: An oral alternative to parenteral cepheps. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:259-64.
 - 34) Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs* 2003;63:353-65.
 - 35) Stapleton P, Wu PJ, King A, Shannon K, French G, Phillips I. Incidence and mechanism of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2478-83.
 - 36) Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-204.
 - 37) Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-9.
 - 38) The Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (Zimbasa) Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blind clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1136-41.
 - 39) Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:559-62.
 - 40) Rakita RM, Jacques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1915-21.