넬리딕산 내성 *Salmonella enteritidis*에 의한 급성 대퇴골 골수염 1예

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 ¹내과, ²영상의학과, ³정형외과, ⁴진단검사의학과

나성균¹ · 김태준¹ · 이정아¹ · 이승순¹ · 고성혜² · 김태영³ · 김한성⁴

A Case of Acute Osteomyelitis of the Femur Caused by Nalidixic-Acid-Resistant *Salmonella enteritidis*

Seong Kyun Na¹, Tae Jun Kim¹, Jeong-a Lee¹, Seung Soon Lee¹,
Sung-Hye Koh², Tae-Young Kim³, and Han-Sung Kim⁴

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology, ³Orthopedic Surgery and ⁴Laboratory Medicine,
Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Infection with nontyphoidal *Salmonella* most often results in self-limited acute gastroenteritis. However, occasionally it causes bacteremia and localized infection requiring antibiotic treatment. A third-generation cephalosporin or fluoroquinolone is often the first choice of antibiotic. However, there has been an increase in nalidixic-acid-resistant nontyphoidal *Salmonella* with decreased fluoroquinolone susceptibility. Although there have been many cases reported of nontyphoidal *Salmonella*, no cases of nalidixic-acid-resistant nontyphoidal *Salmonella* have been reported in Korea. Here, we report on the case of a 61-year-old man with a diagnosis of acute osteomyelitis and periosteal abscess of the femur caused by nalidixic-acid-resistant *Salmonella enteritidis*. He was treated successfully with prolonged administration of a high-dose of ciprofloxacin and drainage of the abscess. (Korean J Med 2015;88:340-345)

Keywords: *Salmonella enteritidis*; Osteomyelitis; Nalidixic acid; Drug resistance

서 론

비장티푸스성 살모넬라 감염은 주로 급성 위장염으로 나타나고 대부분 자연 호전되나 약 8%에서 균혈증으로 진행

하며 균혈증 환자의 5-10%에서 전이성 국소 감염을 일으킨다. 국소 감염은 중추 신경계 감염, 심내막염, 복강 내 감염, 골관절 감염, 연부 조직 감염 등으로 다양하게 나타난다[1]. 합병증을 동반하지 않는 위장염은 항생제 치료가 필요하지

Received: 2014. 5. 21

Revised: 2014. 6. 13

Accepted: 2014. 7. 22

Correspondence to Seung Soon Lee, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea
Tel: +82-31-380-3724, Fax: +82-31-381-3724, E-mail: hushh93@hallym.or.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

않으나 균혈증 및 국소 감염이 발생한 경우 fluoroquinolones 혹은 3세대 cephalosporins로 치료하는데 1990년대부터 넬리딕산(nalidixic acid) 내성(fluoroquinolone에 대한 감수성 저하)을 보이는 비장티푸스성 살모넬라균이 전 세계적으로 증가하고 있어 문제가 되고 있다[1].

국내에도 비장티푸스성 살모넬라균의 넬리딕산 내성률이 높은 것으로 알려져 있으나[2] 넬리딕산 내성 균주에 의한 증례는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 건강한 환자에서 발생한 넬리딕산 내성 비장티푸스성 살모넬라균에 의한 대퇴골 골수염 및 골막 농양을 16주간 고용량의 fluoroquinolone 투여로 치료한 증례를 경험해 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 61세 남자

주 소: 우측 대퇴부 통증

현병력: 2주 전부터 우측 대퇴부 통증이 발생했으며 1주 전부터 발열과 함께 걷지 못할 정도로 대퇴부 통증이 심해져서 입원했다.

과거력: 20년 전 갑상선 기능 항진증을 진단 받았으나 3년간 약물 복용 후 호전되어 이후로 중단했다. 8년 전 대퇴골 두 골절로 양측 고관절 치환술을 받은 과거력이 있으나 이후 대퇴부에 외상이나 침습적 시술을 받은 일은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

여행력: 특이사항은 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.5℃였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료했으며 우측 대퇴부에 통증, 압통, 열감이 동반되어 있었다. 두경부 및 흉부 진찰, 복부 진찰에서 이상소견을 보이지 않았다. 간과 비장은 촉진되지 않았고 임파절 비대도 없었다. 피부에 발진 등은 보이지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 5,400/mm³ (호중구 72.7%, 림프구 20.0%, 단핵구 6.9%, 호염기구 0.3%, 호산구 0.1%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 223,000/mm³였고 혈액응고 검사는 PT 13.7초(international normalized ratio [INR] 1.04), aPTT 47.9초였다. 생화학 검사에서 혈당 115 mg/dL, BUN 18.1 mg/dL, creatinine 0.83 mg/dL, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 45 IU/L, ALT 35 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, Na/K/Cl 132/3.8/98 mmol/L였다. 적혈구 침강

속도 76 mm/hr, C-reactive protein (CRP) 150.7 mg/L로 상승되어 있었고 creatine phosphokinase 973 IU/L, myoglobin 355.3 ng/mL로 상승이 있었다. 요 검사에서 농뇨, 혈뇨, 단백뇨는 없었다. 감염 혈청 검사에서 HBs Ag, anti-HBV Ab, anti-HCV Ab, anti-human immunodeficiency virus Ab, venereal disease research laboratory (VDRL) 모두 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선촬영에서 이상소견은 없었고 고관절 및 대퇴골 방사선촬영에서 고관절 수술 후 상태로 특이소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과: 입원 당일 혈액, 소변, 대변 배양 검사 실시 후 경험적으로 정주 cefazolin 하루 6 g과 정주 netilmicin 하루 435 mg (6.5 mg/kg/day)을 투여하기 시작했다. 입원 2일째 골반 전산화 단층촬영 검사에서 양측 고관절 수술 부위에 이상소견은 없었고 입원 3일째 하지 초음파에서 대퇴직근(rectus femoris) 내측 근막의 찢김(tearing) 소견이 있었다.

입원 4일째 입원 당일 실시한 혈액 배양 검사 한 쌍에서 살모넬라 D군(*Salmonella*, Group D)이 동정되었다. MicroScan® Neg BP Combo Panel 42 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., West Sacramento, CA, USA)를 이용한 microdilution법에 의한

Table 1. Antibiotic susceptibility tests of isolated *Salmonella* species

Antibiotic	MIC (μg/mL)
Ampicillin	R > 16
Amoxicillin/Clavulanic acid	R > 16/8
Ceftazidime	R > 16
Ciprofloxacin	S ≤ 1
Cefepime	S ≤ 8
Cefotaxime	I = 32
Ertapenem	S ≤ 2
Cefoxitin	I or R > 8
Imipenem	S ≤ 4
Levofloxacin	S ≤ 2
Meropenem	S ≤ 1
Moxifloxacin	R > 1
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	S ≤ 2/38
Tetracycline	R > 8
Tigecycline	S ≤ 1
Piperacillin/Tazobactam	S ≤ 16

MIC, minimal inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; I, intermediate.

Figure 1. (A) On the second admission, a computed tomography (CT) axial scan shows a rim enhancing cavitory lesion in the right vastus intermedius muscles, abutting the adjacent femur (arrow). (B) A CT coronal scan shows the same rim enhancing cavitory lesion (arrow).

Figure 2. (A) An ultrasonography (US) shows a periosteal fluid collection on the anterior cortex of the right femur with focal cortical destruction (arrow). (B) A color Doppler US shows a peripheral hyperemia.

항생제 감수성 결과 ciprofloxacin, levofloxacin에 감수성이 확인되어(Table 1) 정주 levofloxacin 500 mg 1회 투여로 항생제를 변경했다. 소변과 대변 배양 검사에서 자라는 균은 없었다. 같은 날 시행한 심장초음파에서는 0.4 cm 크기의 심방 중격 결손 외 특이소견은 없었다. 입원 3일째에 추가로 시행한 혈액 배양 검사 두 쌍에서는 최종적으로 균이 동정되지 않았으며 항생제와 함께 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를 투여했고 발열 및 대퇴부 통증이 점차 호전되어 퇴원했다. 항생제는 정주 levofloxacin 4일 투여 후 경구 levo-

floxacin 500 mg을 10일간 투여했다.

이후 증상 없이 지내다가 항생제 종료 후 3주 뒤부터 간헐적인 발열 및 대퇴부 통증, 부종이 발생하여 재입원했다. 입원 당일 38.8℃의 발열이 있었고 백혈구 9,600/mm³ (호중구 53.1%), CRP 116.25 mg/L였으며 입원 2일째 하지 전산화 단층촬영에서 우측 대퇴골에 인접하여 심부 근육 내에 세로로 긴 1.6 cm × 6 cm 크기의 공동성 병변이 있었다(Fig. 1). 다음 날 하지 초음파를 실시했고 골막 농양(periosteal abscess)과 대퇴골 피질골 파괴(cortical destruction)의 골수염을 시사하

Table 2. Cases of osteomyelitis caused by nontyphoidal *Salmonella* species reported in Korea

No. (yr)	Sex/Age	Site	Underlying disease	Etiology	Treatment	Refs.
1 (1990)	M/48	Patella	DM	<i>Salmonella group C</i>	Chloramphenicol 1 g/day, Ampicillin 4 g/d for 9 wk	[7]
2 (1999)	F/35	Femur	SLE	<i>S. enteritidis</i>	Cefazolin 3 g/d, Ciprofloxacin 400 mg/d for 6 wk	[8]
3 (2000)	F/29	Tibia	SLE	<i>Salmonella species</i>	Ceftriaxone for 6 wk	[8]
4 (2005)	M/57	Lumbar spine	None	<i>Salmonella group D</i>	Ciprofloxacin for 8 wk	[9]
5 (2008)	M/34	Thoracic spine	None	<i>S. othmarschen</i>	Ciprofloxacin 400 mg/d for 8 wk	[10]
6 (2010)	M/61	Lumbar spine	CKD	<i>Salmonella group D</i>	Ciprofloxacin for 4 wk, Ciprofloxacin and Ceftriaxone for 9 wk	[9]

DM, diabetes mellitus; SLE, systemic lupus erythematosus; CKD, chronic kidney disease.

는 소견이 있었으며(Fig. 2) 초음파 가이드 하에 6 mL의 농양을 흡인 천자했다. 입원 당일 실시한 혈액 배양 검사에서 최종적으로 자라는 균은 없었고 농양 배양 검사에서는 이전과 동일한 감수성을 갖는 살모넬라 D군이 동정되었다. 입원 후 9일간 정주 cefepime을 하루 6 g 투여했고 농양 배양 검사 결과를 확인한 후 넬리딕산 내성 가능성 및 골조직 투과력을 고려하여 고용량 정주 levofloxacin 750 mg을 하루 1회로 변경하여 10일간 투여했다. 입원 17일째 골수염 및 골막 농양의 경과 확인을 위해 자기공명영상 검사를 실시했으며 농양 크기는 2.5 cm × 2 cm × 10 cm로 큰 호전이 없어 입원 19일째 절개 및 배농 수술을 했고 농양 배양 검사에서 자라는 균은 없었다. 기존의 초음파 흡인 검체에 대해 비장티푸스성 살모넬라균에 대한 넬리딕산 감수성 검사를 추가로 실시했다. 입원 20일째 MicroScan® Neg Combo Panel 53 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)을 추가로 이용하여 시행한 넬리딕산 감수성 검사에서 최소 억제 농도 16 µg/mL 이상의 내성 균임을 확인했고 고용량 정주 ciprofloxacin 400 mg을 하루 3회로 항생제를 변경하여 9일간 투여한 후 증상 및 혈액 검사 소견이 호전되어 퇴원했다. 경기도 보건환경연구원에 혈청형 확인을 의뢰했는데 원인균은 *Salmonella enteritidis*로 확인되었다. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP는 첫 입원 시 76 mm/hr, 150.7 mg/L, 재입원 시 75 mm/hr, 116.25 mg/L였고 퇴원 시 CRP는 22.09 mg/L로 감소했다. 퇴원 후 경구 ciprofloxacin 750 mg을 하루 2회 투여했으며 초음파 추적검사를 퇴원 2주, 6주, 12주경에 실시했고 퇴원 13주 혈액 검사에서 백혈구 6,600/mm³ (호중구 35.0%), ESR 9 mm/hr, CRP 3.01 mg/L로 염증지표가 안정된 소견을 보여 항생제 치료를

종료했다. 골수염 및 농양이 호전되기까지 총 112일간 고용량 fluoroquinolone 치료를 했으며 치료 종료 후 1년 이상 외래 추적 시 재발이 없었다.

고 찰

살모넬라는 장내세균 과(family) 살모넬라 속(genus)에 속하는 그람 음성 막대균으로 사람과 동물에 다양한 질병을 일으킨다. 비장티푸스성 살모넬라균은 감염 경로에 다양한 동물이 병원소로 존재하며 동물들의 가공품이나 부산물로써 오염된 식품들에 의해 전파된다. 농장에서의 오염 방지 노력, 냉장 시스템 사용 등으로 상당히 감소했으나 선진국의 경우 식품 가공의 집중화와 광범위한 식품 집배로 오히려 증가하고 있으며 국내의 경우 1999년 2,000예까지 증가했다가 최근에는 매년 500예 이내로 보고되고 있다[2]. 주로 급성 위장염을 일으키며 대부분 항생제 치료 없이 호전되나 균혈증 및 국소 감염이 있는 경우 항생제 치료가 필요하다.

국소 감염 중 골수염은 살모넬라 감염의 1% 이하에서 발생하는 드문 합병증으로 겸상적혈구 빈혈증, 납성, 결합조직 질환, 면역 저하 환자에서 잘 발생하며 대퇴골, 경골, 상완골, 요추에 호발한다고 알려져 있다. 영상의학적 검사와 배양 검사로 진단하고 4주 이상의 항생제 치료와 필요 시 수술적 치료도 이루어진다[1]. 본 증례의 환자는 갑상선 기능 항진증 외에 기저 질환은 없었으며 병력에서 살모넬라 균혈증이 발생할 만한 원인은 찾을 수 없었다. 균혈증 발생 후 대퇴부의 인공삽입물 및 대퇴직근의 찢김이 국소 감염의 유발 요인으로 작용했을 것으로 추정된다.

비장티푸스성 살모넬라 감염의 치료는 1990년대 초 다약제 내성균이 발생하면서 3세대 cephalosporin 또는 fluoroquinolone을 1차 치료제로 사용하고 있다. 그러나 넬리딕산 내성, fluoroquinolones에 대한 감수성 저하를 보이는 균이 전 세계적으로 증가하고 있으며 넬리딕산 내성 균주는 검사상 fluoroquinolones에 감수성임에도 불구하고 임상적으로 치료 반응이 저하되거나 치료 실패가 발생할 수 있어 주의를 요한다[1]. 우리나라에서도 비장티푸스성 살모넬라균의 넬리딕산 내성률이 1995-1996년 1.8%에서 2000-2002년에는 21.8%로 증가했고[2] 2013년 질병관리본부 보고에 따르면 전체 살모넬라균을 포함한 검체는 33.8%에서 내성을 보였고 가장 많이 분리되는 균주인 *S. enteritidis*는 85.9%에서 내성을 보여 넬리딕산 내성 균주가 빠르게 증가하고 있음을 알 수 있다[3]. 넬리딕산 내성 살모넬라균은 3세대 cephalosporins, azithromycin 또는 고용량 fluoroquinolone으로 치료하며[1] cephalosporin과 fluoroquinolone 병합 치료도 보고되고 있다[4,5].

넬리딕산 내성 비장티푸스성 살모넬라 감염은 국외에서 1990년부터 총 7예가 보고되었는데[4-6] 화농성 관절염 2예, 균혈증, 상처 감염, 골수염, 요로 감염, 둔부 농양 각 1예였다. 원인균은 *Salmonella typhimurium*이 4예로 가장 많았고 *S. enteritidis*, *Salmonella virchow*, *Salmonella choleraesuis*가 각 1예였다. 항생제 치료는 3세대 cephalosporin과 fluoroquinolone 병합 치료 2예, trimethoprim, aztreonam, 3세대 cephalosporin 단독 치료 각 1예이며 2예는 치료법을 확인할 수 없었다. 골수염 증례는 3세대 cephalosporin과 fluoroquinolone 병합 치료 3주, 3세대 cephalosporin 단독 치료 5주로 호전되었다[4].

우리나라의 비장티푸스성 살모넬라균에 의한 증례는 1980년대부터 30예 이상 보고되었는데 이 중 골수염은 6예였다 (Table 2) [7-10]. 남녀비는 2:1, 평균 연령은 44세였고 원인균은 *Salmonella* D군 3예(*S. enteritidis* 1예 포함), *Salmonella* C군 2예(*Salmonella othmarschen* 1예 포함), 혈청형이 확인되지 않은 것이 1예였다. 항생제 치료는 fluoroquinolone 단독 치료 2예, 3세대 cephalosporin 단독 치료, 3세대 cephalosporin과 fluoroquinolone 병합 치료, 1세대 cephalosporin과 fluoroquinolone 병합 치료, chloramphenicol과 ampicillin 병합 치료 각 1예였다. 넬리딕산 내성 균주가 문제로 대두되고 있으나 국내 증례 중에 넬리딕산 내성을 확인한 예는 없었다.

본 증례에서는 첫 입원 시 균혈증에 대해 표준 용량의 fluoroquinolone을 2주간 투여했으나 치료 종료 후 3주 뒤 대퇴

골 골수염 및 골막 농양이 발생했다. 항생제와 NSAIDs 투여로 일시적으로 증상이 호전되었으나 완전히 치료되지 않은 국소 감염이 골수염 및 골막 농양으로 진행된 것으로 생각된다. 재치료 시 초음파 가이드하 농양 흡인 천자를 실시했으나 충분한 배농이 이루어지지 않아 고용량 levofloxacin 치료에도 호전이 없었고 수술적 배농 후 농양이 점차 호전되었다. 초치료 시 실시하지 않은 넬리딕산 감수성 검사를 추가로 실시하여 내성을 확인했으며 국내의 높은 넬리딕산 내성률과 2주간의 치료 기간을 고려할 때 치료 과정 중 획득 내성의 가능성보다는 기존 넬리딕산 내성 균주에 의한 감염인 것으로 생각된다. 넬리딕산 내성, 골조직 투과력 및 경구 흡수율을 감안하여 고용량 fluoroquinolone으로 치료했으며 골수염과 골막 농양이 동반되어 수술적 배농과 장기간의 항생제 치료가 필요했다.

질병관리본부 보고에 따르면 *S. enteritidis*는 85.9%의 높은 넬리딕산 내성을 보이거나 *S. typhimurium*은 29.3%, 기타 혈청형은 17.1%로 내성률이 상대적으로 낮다[3]. 따라서 내성률이 높은 *S. enteritidis*가 동정된 경우에는 추가적인 넬리딕산 감수성 검사 없이 고용량 fluoroquinolone 또는 3세대 cephalosporin 치료를 고려해 볼 수 있겠다. 하지만 이 증례에서와 같이 *Salmonella*균의 혈청형이 확인되지 않는 경우에는 넬리딕산 감수성 검사를 실시하거나 혈청형을 확인하여 치료를 결정하는 것이 과다한 항생제 사용을 줄이고 내성균의 증가를 막는 바람직한 방법으로 생각된다.

식용 동물과 동물성 사료에서 항생제를 광범위하게 사용하면서 비장티푸스성 살모넬라균의 항생제 내성 문제는 앞으로 더 중요해질 것이다[1]. 넬리딕산 내성 균주가 빠르게 증가하고 있어 fluoroquinolone에 감수성을 보이더라도 혈청형 또는 넬리딕산 내성을 확인하여 고용량 fluoroquinolone 및 3세대 cephalosporin 치료를 고려하는 것이 치료 반응 저하 또는 치료 실패를 줄이는 방법이 될 것으로 생각된다.

요 약

비장티푸스성 살모넬라균은 주로 급성 위장염을 일으키고 자연 호전되는 경우가 많지만 균혈증이나 전이성 국소 감염을 일으킨 경우 항생제 치료가 필요하다. 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone이 1차 치료제로 사용되나 1990년대부터 넬리딕산 내성 균주에 의한 감염이 보고되었고 이 경

우 fluoroquinolone에 감수성임에도 불구하고 임상적으로 치료 반응이 지연되거나 치료에 실패하는 경우가 발생했다.

국내에서도 넬리딕산 내성 균주가 빠르게 증가하고 있으며 비장티푸스성 살모넬라 감염에서 혈청형 또는 넬리딕산 내성을 확인하여 항생제를 선택하는 것이 치료 실패를 줄이기 위한 방법이 될 것으로 생각된다. 저자들은 건강한 환자에서 발생한 넬리딕산 내성 *S. enteritidis*에 의한 골수염 및 골막 농양을 골조직 투과력 및 경구 흡수율이 좋은 고용량 fluoroquinolone을 16주간 투여로 부작용 없이 성공적으로 치료한 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 비장티푸스성 살모넬라; 골수염; 넬리딕산; 약제 내성

REFERENCES

1. Pegues DA, Miller SI. Salmonella species, including Salmonella Typhi. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2887-2903.
2. Choi SH, Woo JH, Lee JE, et al. Increasing incidence of quinolone resistance in human non-typhoid Salmonella enterica isolates in Korea and mechanisms involved in quinolone resistance. J Antimicrob Chemother 2005;56:1111-1114.
3. Chae SJ, Lee DY. Prevalence and characteristics of Salmonella spp. in Korea, 2013. Public Health Weekly Report 2014;7:385-390.
4. Chang CM, Lee HC, Lee NY, Huang GC, Lee IW, Ko WC. Cefotaxime-ciprofloxacin combination therapy for non-typhoid Salmonella bacteremia and paravertebral abscess after failure of monotherapy. Pharmacotherapy 2006;26:1671-1674.
5. Aligeti VR, Brewer SC, Khouzam RN, Lewis JB Jr. Primary gluteal abscess due to Salmonella typhimurium: a case report and review of the literature. Am J Med Sci 2007;333:128-130.
6. Humphries RM, Fang FC, Aarestrup FM, Hindler JA. In vitro susceptibility testing of fluoroquinolone activity against Salmonella: recent changes to CLSI standards. Clin Infect Dis 2012;55:1107-1113.
7. Kim DJ, Lee YG. Salmonella Osteomyelitis of the patella-a case report-. J Korean Orthop Res Soc 1990;25:1572-1575.
8. Ha BH, Kim YO, Min JK, et al. Salmonella osteomyelitis with osteonecrosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Korean J Med 2000;58:112-116.
9. Choi YS, Cho WJ, Yun SH, et al. A case of back pain caused by Salmonella spondylitis: a case report. Korean J Anesthesiol 2010;59(Suppl):S233-S237.
10. Choi BK, Kim S, Huh HJ, Kim ES, Lee SM, Chae SL. Vertebral osteomyelitis due to Salmonella enterica serovar othmarschen in an immunocompetent patient. Infect Chemother 2008;40:237-240.