

Extended-Spectrum β -Lactamase을 생성하는 Escherichia Coli 감염에 의한 패혈증 1예

Case
Report

이승범, 김춘옥, 강희철*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

A Case Report of Sepsis by Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Escherichia Coli

Seung Beom Lee, Choon Ok Kim, Hee Cheol Kang*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The overall prognosis of acute pyelonephritis is good, but the infections by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing Escherichia coli (E.coli) cause poor responses to empirical antibiotic treatment, and consequently increase mortality. ESBL can hydrolyze the antibiotics with a β -lactam ring and confer resistance to oxyimino-cephalosporins and monobactams. If the patient shows poor responses to empirical antibiotics or severe septic conditions, physicians must switch the antibiotics to other antibiotics covering resistant strains without delay. We report a case of acute pyelonephritis by extended-spectrum β -lactamase producing E.coli in a 29-year-old woman who was empirically treated with oral ciprofloxacin as an initial treatment, but progressed to sepsis.

Keywords: Acute Pyelonephritis; Extended Spectrum β -Lactamase; Escherichia Coli

서론

증상을 동반한 요로계 감염은 가장 흔한 세균성 감염이고, 그 중에서 급성 신우신염은 신 실질과 신우를 침범하는 염증성 질환으로 남성보다는 여성에서 호발한다. 1990년대 후반 국내의 역학연구에서 급성 신우신염의 연간 외래환자 발생률은 1만 명당 여자에서 49.1명 그리고 남자에서 11.4명이었고, 매 7명의 환자 중 한 명은 입원치료를 하였다.¹⁾ 여성에서의 발생은 15세부터 25세까지 급격하게 증가하고, 25세 이후부터

는 발생률이 80세까지 안정적으로 꾸준히 유지된다. 반면에 남성에서의 발생률은 나이 들에 따라서 증가한다.

급성 신우신염의 진단기준은 1988년 Safrin 등²⁾이 제시한 바에 따르면 다음의 다섯 가지 중에서 세 가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다: 1) 관련된 증상들(배뇨통, 옆구리 통증, 오심 및 구토), 2) 늑골-요추각 압통, 3) 백혈구 증다증, 4) 38°C 이상의 고열, 5) 소변 검사상 양성 소견(고배율 시야에서 농노 또는 배양 검사에서 10⁵ colonies/mL 이상).

급성 방광염 또는 급성 신우신염의 원인균은 합병증을 수반되지 않은 경우에 Escherichia coli (E.coli)가 80% 정도로 대부분을 차지하고, 다음으로 Staphylococcus saprophyticus (10-15%), Klebsiella, Enterobacter, Proteus, 그리고 Enterococci가 흔하게 감염되는 세균이다.³⁾ 그래서 환자가 요로 감염이 의심되는 경우에는 요 배양검사를 시행하여 결과를 확인하기 전에 경험적 항생제로 치료를 시작하는 것이 비용-효과적이라고 알려져 있다. 1999년 미국감염학회의 가이드라인

Received: June 4, 2009, Accepted: April 22, 2010

*Corresponding Author: Hee Cheol Kang

Tel: 02-2228-2330, Fax: 02-362-2473

E-mail: kanghc@yuhs.ac

Korean Journal of Family Medicine
Copyright © 2010 by The Korean Academy of Family Medicine

에 따르면, 경한 상태의 급성 신우신염-미열과 정상 또는 경도의 백혈구 증가, 오심 또는 구토가 없는 상태-에서는 경험적 치료로 경구용 fluoroquinolone을 권장한다.⁴⁾ 하지만 최근 10년간 fluoroquinolone 계열의 항생제 중에서 ciprofloxacin과 cephalosporins 및 monobactams 등 여러 항생제에 내성을 가진 E.coli의 감염이 문제가 되고 있다.^{5,7)}

이에 저자들은 급성 신우신염을 초기에 경구용 ciprofloxacin으로 치료하였으나 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)을 생성하는 E.coli에 의해서 급성 폐렴과 패혈증으로 진행된 증례를 보고하며, 요로 감염에 관련한 문헌고찰과 항생제 내성 세균에 대한 대응방안을 모색하고자 한다.

Table 1. Laboratory data on admission.

Variable	Reference range	On admission
Hematocrit (%)	37.0–47.0	28.3
Hemoglobin (g/dL)	12.0–16.0	9.6
White-cell count (per mm ³)	4,000–10,800	10,890
Differential count (%)		
Neutrophils	40–74	83.8
Lymphocytes	19–48	9.6
Monocytes	3.3–9	3.7
Eosinophils	0–7	0.4
Basophils	0–1.5	0.6
Platelet count (per mm ³)	150,000–400,000	377,000
aPTT* (s)	27.9–41.6	29
Prothrombin time (s)	9.8–13.4	14.5
Fibrinogen (mg/dL)	200–400	591
D-Dimer (ng/mL)	0–243	2,523
Glucose (mg/dL)	70–110	99
Arterial blood gases		
pH	7.35–7.45	7.465
P _{O2} (mmHg)	72–104	50.7
P _{CO2} (mmHg)	32–45	29.1
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	22–30	21.1
Urea nitrogen (mg/dL)	5.0–25.0	2.9
Creatinine (mg/dL)	0.5–1.4	0.67
C-reactive protein (mg/L)	0.2–3.0	20.7

* Activated partial-thromboplastin time.

증례

29세 여자 환자가 5일 전부터 시작된 열감과 기침을 주소로 외래를 방문하였다. 환자는 내원 5일 전 열감과 근육통으로 인근 가정의학과 의원을 방문하여 급성 신우신염을 진단 받았고, 당시 처방된 항생제는 경구용 ciprofloxacin 250 mg bid였다. 그 후 2일간 증상 호전 없어 근처 의원을 방문하였고 신장 초음파 검사에서 좌측 신장의 종대 소견을 보였으며, 3일간 입원하면서 경정맥으로 ciprofloxacin 200 mg q12hr 치료를 받았으나 40도 이상의 고열이 지속되어 본원을 방문하였다. 과거력상 환자는 어린 시절 경도의 천식이 있었으며 현재 천식에 대한 투약은 없었다.

환자는 전신 쇠약감, 열감, 오한, 두통, 기침, 식욕감소 그리고 전신 근육통 등을 호소하였다. 이학적 검사에서 생체 징후는 혈압 120/50 mmHg, 맥박 127회/분, 호흡 24/분, 체온 41.4°C였고, 급성 병색을 보이고 피부는 따뜻하고 건조하면서 긴장도는 감소해 있었다. 흉부 진찰 소견에서 우측 폐 하부에서 수포음과 호기성 천명음이 관찰되었고, 좌측 늑골-요추각에서 압통 소견을 보였다. 입원 당시의 검사에서는 백혈구증다증, 빈혈, 그리고 저산소증 소견을 보였다(Table 1). 요검사에서 pH 5.5, 비중 1.010, 요단백 음성, 백혈구 음성, 적혈구 음성, nitrite 음성이었다. 흉부 엑스레이 촬영상 오른쪽 폐 하부에서 폐렴성 경결 음영이 관찰되었다(Figure 1).

급성 신우신염과 지역사회 획득 폐렴으로 진단하고 혈액배양검사, 객담배양검사, 소변배양검사를 시행한 후 ceftriaxone 2 g q24hr 정주, azithromycin 500 mg QD 경구로 항생

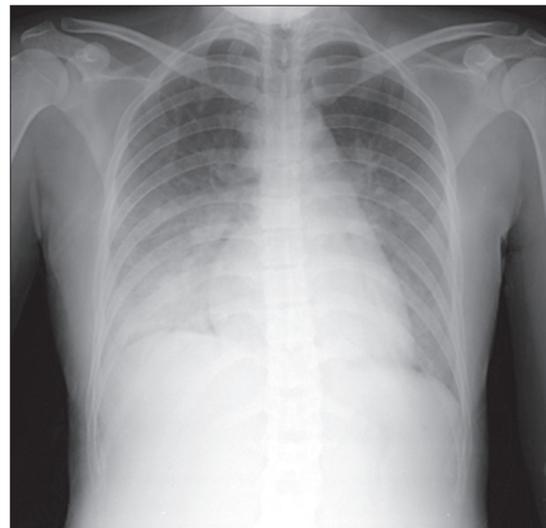


Figure 1. Pneumonic consolidation of right lower lung field on chest PA.

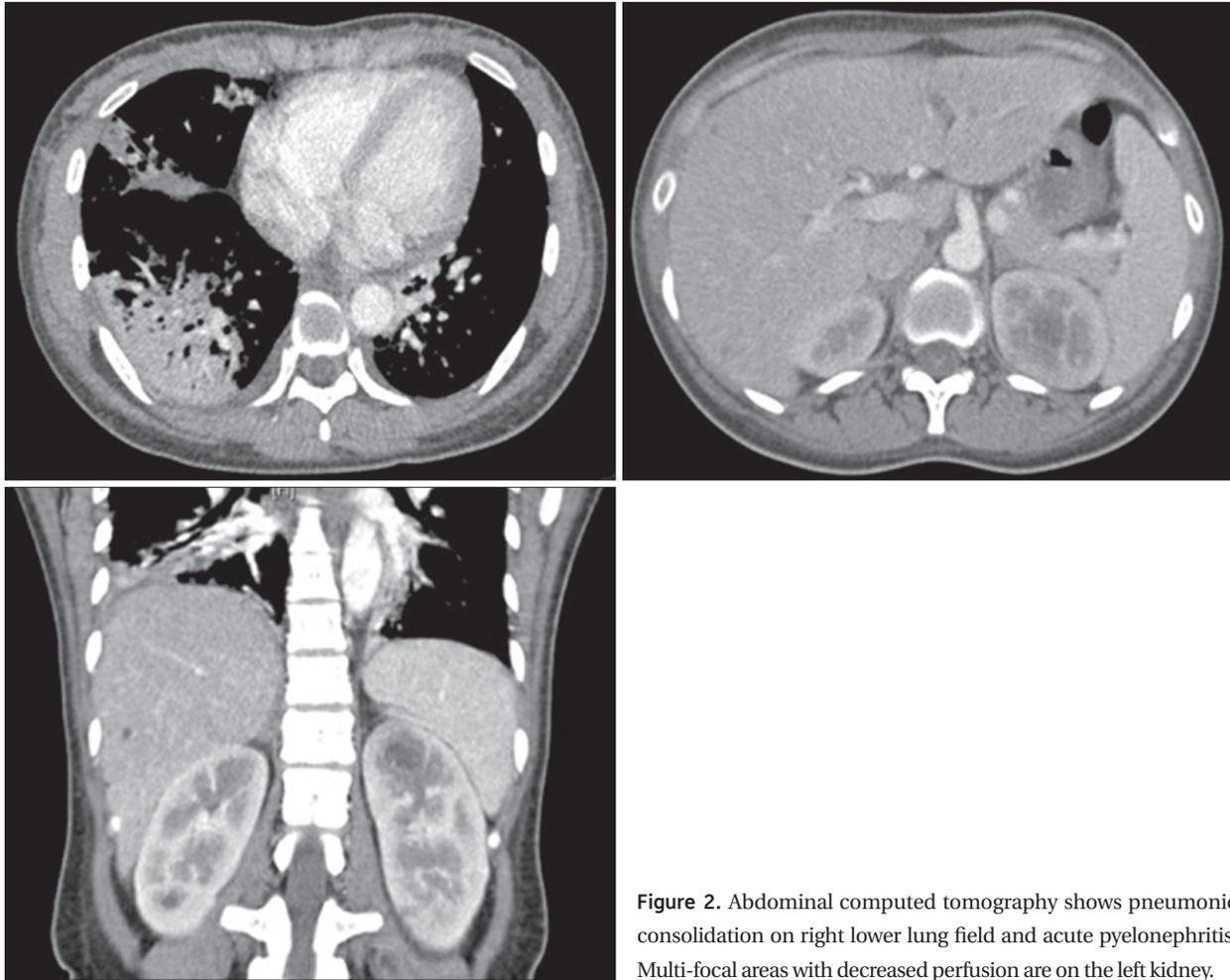


Figure 2. Abdominal computed tomography shows pneumonic consolidation on right lower lung field and acute pyelonephritis. Multi-focal areas with decreased perfusion are on the left kidney.

제 치료를 시작하고 nasal prong으로 O₂ 2 L/min flow로 공급하면서 산소포화도를 측정하였다. 입원 2일에 시행한 복부 전산화 단층촬영 상에서 우측 폐하부에 폐렴성 경결이 관찰되었으며, 좌측 신장의 여러 부위에서 국소적으로 관류가 저하되고 좌측 신장의 크기가 증가된 급성 신우신염에 해당한 소견을 보였다(Figure 2).

입원 3일까지 체온 38.7°C 이상의 고열과 102회/분 이상의 맥박이 지속되었으며, 혈액배양검사 결과에서 E.coli가 동정되었다. 환자는 systemic inflammatory response syndrome에 해당하는 두 가지의 상태와 감염균이 동정되어서 패혈증으로 진단 내릴 수 있었다.⁸⁾ 동정된 E.coli는 항생제 감수성검사서 제3, 4세대 cephem과 monobactam 계열의 항생제에 내성을 보이고, ESBL을 생성하였다(Table 2). Carbapenems에는 감수성을 보여서, 기존의 투약하던 Ceftriaxone과 Azithromycin을 중단하고 Meropenem 1 g q8hr 정주로 항생제 치료를 하였다.

이후 환자의 증세는 점차 호전되었으며, 입원 7일째 엽구

리 통증과 고열은 완전히 호전되었고 C-반응 단백질은 4.24 mg/dL로 감소하였다. 입원 9일째 Levofloxacin 500 mg QD 경구용 항생제로 변경 후 경과를 관찰하였고 불편 증상 없어서 퇴원하였다. 퇴원 후에는 경구용 항생제를 1주간 투약하였고, 그 이후에는 특별한 치료 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

급성 신우신염은 외래에서 비교적 흔하게 접하는 감염성 질환으로 치료 경과와 예후는 양호한 편이다. 그러나 초기에 항생제 투여가 적절해야 하며, 세균의 항생제 감수성에 따라서 시기 적절하게 항생제를 변경하는 것도 경과에 중요한 영향을 미친다. 요로 감염의 원인균은 E.coli가 80% 이상으로 가장 많은 빈도를 보이지만, 항생제 내성률은 지역사회와 시대에 따라서 변화하므로 꾸준한 관심을 가져야 한다.

Table 2. Antimicrobial sensitivity of Escherichia coli* isolated by the blood cultures.

Antibiotics	Result
Amoxicillin/Clavulanete	Susceptible
Ampicillin	Resistant
Ampicillin/Sulbactam	Intermediate
Piperacillin	Resistant
Ceftazidime	Susceptible
Cefoxitin	Susceptible
Cefepime	Susceptible
Cefotaxime	Susceptible
Aztreonam	Susceptible
Amikacin	Susceptible
Meropenem	Susceptible
Levofloxacin	Susceptible
Cotrimoxazole	Resistant

*Extended-spectrum β -lactamase was confirmed by the double disk synergy test and the organism was resistant to 3rd and 4th generation cephem, and monobactam.

세계적으로 요로 감염의 치료에서 fluoroquinolone계 항생제의 사용이 증가하고 있으며, 부각되는 장점은 경구 흡수율이 좋아서 생체이용률이 경정맥 투여만큼 우수하고, 요중 농도가 높고, 전체적인 치료 효과가 좋다는 것이다.^{9,10)} Ciprofloxacin은 강력한 광범위 항생제이며 그람 음성 간균의 치료에 흔하게 이용된다. 국내에서 요로감염의 원인균과 항생제 감수성에 대한 연구는 지속적으로 보고되었는데, 최근의 연구 결과들에서는 ciprofloxacin에 대한 E.coli의 내성률이 증가하지 않는 것으로 보인다. 2002년 Lee 등⁵⁾의 보고에서는 E.coli의 ciprofloxacin 내성률이 23.9%였고, 2006년 Kim 등⁶⁾의 보고에서는 19.5%, 그리고 2008년 Lee 등⁷⁾의 연구에 따르면 18.6%였다. 게다가 실험실에서의 항생제 내성이 생체 내에서 동일하게 적용되기 힘들고,¹¹⁾ 상당수의 환자가 배양검사에서 ciprofloxacin 저항성 E.coli가 동정되었으나 초기 항생제로 ciprofloxacin을 사용하고도 임상적인 호전을 보인다.⁵⁾ 즉, 아직까지는 ciprofloxacin이 초기 항생제로서 임상적으로 유효하다.

경험적 항생제 치료에서는 항생제의 선택뿐만 아니라, 항생제의 용량과 투여 경로도 중요하다. 동반 질환과 간기능 그리고 연령에 따른 신장 기능을 고려한 용량 조절도 필수 요건이다. 합병증을 수반하지 않은 요로 감염에서 증상이 있는 방광염의 치료는 경구용 ciprofloxacin 250 mg bid 3일 투약

을 권장하며,¹²⁾ 급성 신우신염의 치료는 경한 경우에 경구용 ciprofloxacin 500 mg bid 7-14일 투약을 하고, 중등도 이상인 경우에는 초기에 정주용 ciprofloxacin 400 mg q12hr 2-3일 투여 후 경구용 항생제로 변경할 수 있다.¹³⁾ 심한 상태 또는 패혈증 위험이 있어서 입원이 필요한 경우에는 열이 내릴 때까지 정주용 quinolone, gentamicin (\pm ampicillin), ceftriaxone 또는 aztreonam을 투여하고 이후에는 경구용 항생제로 변경하여 총 14일 투약을 권장한다.

영상학적 검사가 반드시 필요하지는 않지만, 요로계 초음파 검사가 필요한 상황은 항생제치료에 반응이 좋지 않거나 환자가 위독한 상태이다. 복부 전산화 단층촬영(CT)의 적응증은 패혈증 같은 심한 신실질 감염을 의심케 하는 임상 증세, 중증 병색, 입원 전 고열의 지속, 그리고 신장 초음파 검사에서 병변이 의심되는 경우, 특히 현저하게 신장이 커져있는 경우이다.¹⁴⁾

본 증례의 환자는 일차진료의에게 급성 신우신염을 진단 받았으나 초기 항생제로 투여한 ciprofloxacin의 용량이 부적절 하였다. 여성에서 합병증을 동반하지 않은 급성 방광염을 제외하고는 항생제 치료를 시작하기 전에 소변 검체에서 그람 염색, 세균배양 검사를 실시하고, 이후에 배양에서 원인균이 동정되면 항생제 감수성 검사를 실시해야 한다. 그리고 항생제를 투여하고 2-3일이 지나서도 열이 내리지 않는다면 내성균의 감염이나 E.coli 이외의 원인균 또는 다른 질환의 합병 등을 의심하고 항생제를 변경하거나 추가적인 검사를 고려해야 한다. 특히 환자의 상태가 중증 병색을 보이는 패혈증의 증상, 징후가 나타난다면 신속히 상급 병원으로 전원하는 것이 안전하다.

ESBL은 oxyimino cephalosporins과 monobactams에 대한 저항성을 제공하는 플라스미드-매개된 베타-락탐아제(plasmid-mediated beta-lactamase)이다. ESBL의 생성은 E.coli, Enterobacter, Serratia, Salmonella, 그리고 Proteus 등의 세균에서 발견되었다. 임상적으로 가장 흔하게 발견되는 ESBLs은 CTX-M 유형 효소이고 대부분 E.coli에서 발견된다.^{15,16)} 세계적으로 ESBL생성 세균의 증가 추세를 우려하는 보고가 지속되고 있으며,^{17,18)} 2000년대 후반에 국내의 연구에서 ESBL을 생성하는 E.coli는 대략 10% 정도로 보고되었다.^{19,20)}

ESBL을 생성하는 세균에 의한 감염 또는 보균자의 위험인 자로는 요양원의 환자, 장기간 입원한 경우, 뇨카테터의 삽입, 중환자실의 입원, 이전에 ceftazidime 또는 aztreonam 항생제를 투여한 경우 등이다.²¹⁾ 하지만, Tan과 Tan²²⁾이 보고한 증례에서 처럼 특별한 위험인자가 없어도 ESBL을 생성하는 E.coli에 감염되어 패혈증 쇼크로 입원 치료하는 환자가 발생하고 있다.

그들은 본 증례와 유사하게 초기 치료에서 ciprofloxacin을 정주하였고 다음날 ceftazidime으로 변경하였으나, 혈액배양 검사에서 ESBL 생성 E.coli가 동정되어서 piperacillin-tazobactam으로 10일간 치료하였으며 퇴원할 시기에 ciprofloxacin을 경구로 투약하였다.

ESBL생성 E.coli 또는 Klebsiella 등의 enterobacteria에 대한 항생제 치료의 일차 선택은 carbapenems이다.^{23,24)} Carbapenems에 속하는 항생제로는 imipenem, meropenem 및 ertapenem 등이 있으며 어떤 약물을 선택할지는 임상적 경험에 따른다. 그 밖에 대체 가능한 항생제로는 cefepime, β -Lactam/ β -Lactamase inhibitor combinations, cephamycins, quinolones 그리고 aminoglycosides 등이 있다.

E.coli가 ESBL을 생성하면서 혈류 감염(blood stream infection)되었다면, 부적절하게 세팔로스포린이나 퀴놀론계 항생제로 치료한 경우는 적절한 항생제로 치료한 경우와 비교해서 사망률이 3배 이상 증가한다.²⁵⁾ ESBL생성 E.coli에 의한 혈류 감염의 위험을 증가시키는 주요 위험인자가 효과적인 항생제 치료가 지연되는 상황이다. 부적절한 초기 항생제 치료의 위험요인으로는 혈류 감염의 원발병소를 알 수 없을 때, 배양검사로 동정된 원인균이 3가지 이상의 항생제에 저항성을 갖는 경우, 혈류 감염 전 12개월 이내에 입원한 적이 있는 경우, 그리고 혈류 감염 전 3개월 이내에 항생제 치료를 받은 경우이다.²⁶⁾ 결국 경험적 항생제 치료에도 불구하고 환자가 임상적 악화를 보이면 지체하지 말고 항생제를 변경해야 하며, 중증 감염 상태라고 판단되면 경험적 항생제만을 고집하지 말고 내성균주를 고려한 항생제를 초기에 투여하는 것이 중요하다.

요약

급성 신우신염은 신실질과 신우를 침범하는 비교적 흔한 감염성 질환으로 여성에서 호발한다. 급성 신우신염은 치료 경과와 예후는 양호한 편이나 초기에 항생제 투여가 적절해야 하며, 세균의 항생제 감수성 결과에 따라서 시기 적절하게 항생제를 변경하는 것도 경과에 중요한 영향을 미친다. 세계적으로 항생제에 내성을 갖는 세균이 증가하고 있으며, 요로 감염의 치료에 흔히 사용되는 ciprofloxacin에 대한 내성도 우려된다. 게다가 extended-spectrum β -lactamase을 생성하는 Escherichia coli의 증가도 중증 감염의 위험 요인이 되고 있다. 저자들은 29세 여자 환자가 급성 신우신염을 진단 받고 경험적 항생제 치료를 받았으나 폐렴과 패혈증으로 진행된 증례

를 보고한다. 본 증례를 통해 항생제 내성 감염균에 대한 경각심을 일깨우고 감염질환의 적절한 항생제 치료에 도움이 되고자 한다.

중심단어: 급성 신우신염; Extended Spectrum β -Lactamase; 대장균

REFERENCES

1. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997–1999. *Am J Epidemiol* 2004;160:985-93.
2. Safrin S, Siegel D, Black D. Pyelonephritis in adult women: inpatient versus outpatient therapy. *Am J Med* 1988;85:793-8.
3. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003;49:71-82.
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
5. Lee JS, Rho SH, Kim SE, Nam TM, Kim JS, Kim SG, et al. A study on the clinical and microbiologic features of community-acquired acute pyelonephritis for the recent 5 years in a university hospital. *Korean J Nephrol* 2002;21:905-13.
6. Kim JH, Lee CS, Choi NW, Park SK, Lee CH, Kim G, et al. Quinolone resistance in community-acquired acute pyelonephritis. *Korean J Nephrol* 2006;25:571-8.
7. Lee H, Park HC, Yoon HB, Han SS, Cha R, Oh KH, et al. Causative organisms and antibiotics sensitivity in community acquired acute pyelonephritis. *Korean J Nephrol* 2008;27:688-95.
8. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect* 2006;8:1382-9.
9. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med* 2002;162:41-7.
10. Eom JS, Hwang BY, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, et al. Clinical and molecular epidemiology of quinolone-resistant Escherichia coli isolated from urinary tract infection. *Microb Drug Resist* 2002;8:227-34.

11. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
12. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
13. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
14. Huang JJ, Sung JM, Chen KW, Ruaan MK, Shu GH, Chuang YC. Acute bacterial nephritis: a clinicoradiologic correlation based on computed tomography. *Am J Med* 1992;93:289-98.
15. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:671-83.
16. Kim J, Lim YM. Prevalence of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of enterobacteriaceae in Korea. *J Bacteriol Virol* 2004;34:303-10.
17. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-94.
18. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
19. Ko CS, Sung JY, Koo SH, Kwon GC, Shin SY, Park JW. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from Daejeon. *Korean J Lab Med* 2007;27:344-50.
20. Kim CK, Yum JH, Yong D, Jeong SH, Lee K, Chong Y. Detection of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase in clinical isolates of chromosomal AmpC beta-lactamase-producing enterobacteriaceae from Korea and their molecular characteristics. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:90-7.
21. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;174:529-36.
22. Tan BH, Tan AL. Community-acquired bacteremia with an ESBL-producing Escherichia coli strain: a case report. *Int J Infect Dis* 2002;6:318-9.
23. Endimiani A, Paterson DL. Optimizing therapy for infections caused by enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:646-55.
24. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
25. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987-94.
26. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3244-52.