

CTX-M-12와 새로운 CTX-M형 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 *Klebsiella pneumoniae*의 출현

배일권¹ · 정석훈¹ · 이경원² · 용동은² · 이종욱³ · 홍성근⁴ · 김의종⁵ · 박연준⁶ · 강정욱⁷ · 어 영⁸ · 신종희⁹ · 이위교¹⁰ · 안지영¹¹
이성희¹² · 우건조¹³ · 곽효선¹³

고신대의, 연세의대, 건양의대, 포천중문의대, 서울의대, 가톨릭의대, 한양의대, 원주의대, 전남의대, 아주의대¹⁰, 순천향의대¹¹, 제주한마음병원 진단검사의학과¹²,
식품의약품안전청 식품안전평가부¹³

Emergence of CTX-M-12 and A Novel CTX-M Type Extended-Spectrum β -Lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae*

Il Kwon Bae, M.D.¹, Seok Hoon Jeong, M.D.¹, Kyungwon Lee, M.D.², Dongeun Yong, M.D.², Jongwook Lee, M.D.³,
Seong Geun Hong, M.D.⁴, Eui-Chong Kim, M.D.⁵, Yeon Jun Park, M.D.⁶, Jung Oak Kang, M.D.⁷, Young Uh, M.D.⁸,
Jong Hee Shin, M.D.⁹, Wee Gyo Lee, M.D.¹⁰, Ji young Ahn, M.D.¹¹, Sung-Hee Lee, M.D.¹², Gun-Jo Woo, Ph.D.¹³,
and Hyo-Sun Kwak, Ph.D.¹³

Department of Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine¹, Busan; Yonsei University College of Medicine², Seoul;
Keongyang University College of Medicine³, Daejeon; Pochon CHA University College of Medicine⁴, Sunnam; Seoul University College of
Medicine⁵, Seoul; The Catholic University of Korea College of Medicine⁶, Seoul; Hanyang University College of Medicine⁷, Guri; Yonsei
University Wonju University College of Medicine⁸, Wonju; Chonnam National University College of Medicine⁹, Gwangju; Ajou University
College of Medicine¹⁰, Suwon; Sooncheonhyang University College of Medicine¹¹, Gumi; Cheju Hanmaeum Hospital¹², Jeju; Center for Food
Safety Evaluation¹³, Korea Food and Drug Administration, Seoul, Korea

Background : The aims of this study were to survey the nation-wide susceptibilities of *Klebsiella pneumoniae* isolates against ceftazidime and cefotaxime and to determine the prevalence of class A extended-spectrum β -lactamases (ESBLs).

Methods : During the period of February to July 2004, *K. pneumoniae* isolates intermediate or resistant to ceftazidime and/or cefotaxime were collected from 12 hospitals in Korea. Antimicrobial susceptibilities were determined by the disk diffusion and the agar dilution methods and ESBL-production was by double-disk synergy test. Ceftazidime or cefotaxime-resistance determinants of the ESBL-producers were transferred to *Escherichia coli* J53 by transconjugation. Searches for class A ESBL genes were performed by PCR amplification.

Results : Among 212 clinical *K. pneumoniae* isolates, 172 (81%) isolates showed positive results in double-disk synergy test; the most prevalent ESBL was SHV-12 (n=104). Genes encoding ESBLs including SHV-2 (n=6), SHV-2a (n=17), CTX-M-3 (n=18), CTX-M-9 (n=6), CTX-M-12 (n=1), CTX-M-14 (n=27), CTX-M-15 (n=3), and a novel CTX-M-type β -lactamases were also detected.

Conclusions : It is concluded that diversity of ESBLs in *K. pneumoniae* isolates are increasing in Korea. CTX-M-12 has never been reported in Asia, and a novel CTX-M-type ESBL has emerged. (*Korean J Lab Med* 2006;26:21-6)

접 수 : 2005년 9월 22일
수정본접수 : 2005년 11월 21일
게재승인일 : 2006년 2월 6일

교신저자 : 정 석 훈
우 602-702 부산광역시 서구 암남동 34
고신대학교 의과대학 진단검사의학교실
전화 : 051-990-6373, Fax : 051-990-3034
E-mail : kscpsjh@ns.kosinmed.or.kr

접수번호 : KJLM1886

Key Words : *Klebsiella pneumoniae*, Class A
ESBL

*본 논문은 2005년 식품의약품안전청 위탁과제 지원에 의하여 이루어진 것임
(05062향내안602).

서 론

과거 국내에서 보고된 class A extended-spectrum β -lactamase (ESBL)는 TEM-17b, TEM-52, SHV-2a, SHV-5, SHV-12 등으로 TEM과 SHV 형이 대부분이었다[1]. 그러나 2001년에 CTX-M-14 생성 *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* 및 *Shigella sonnei*가 보고된 것을 필두로 2002년 전국 13개 병원에서 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae*를 대상으로 한 ESBL의 생성빈도 조사에서 CTX-M-3과 CTX-M-15가 검출되었으며, 2003년 부산의 한 대학병원에서 분리된 *Enterobacter cloacae*에서는 CTX-M-9가 분리되어 국내에 다양한 유형의 CTX-M형 ESBL이 분포하며 그 빈도가 증가하고 있음을 확인할 수 있었다[2-4].

CTX-M형 이외에도 PER-1, GES-3, VEB-1 등의 non-TEM/SHV형 ESBL이 국내에서 보고되었다. 2001년과 2002년에 한 대학병원에서 분리된 97주의 *Acinetobacter* spp. 중 53주가 PER-1을 생성함이 보고되었고, 2004년 부산의 한 대학병원 중환자실에서 PER-1 생성 *A. baumannii*에 의한 집단감염이 보고되었으나 이 효소를 생성하는 장내세균이 분리된 바는 없다[5,6]. VEB형 ESBL은 프랑스에 입원한 베트남 환자에서 처음 분리된 후 주로 동남아시아에서 검출되고 있으며 2004년 서울의 한 대학병원에서 VEB-1 생성 *Proteus mirabilis*에 의한 집단감염이 보고된 바 있다[7, 8]. GES형은 유럽, 남아프리카, 일본 등에서 보고되었으며, 2003년 성남의 한 대학병원에서 GES-3 생성 *K. pneumoniae*가 분리되었다[9].

본 연구에서는 2004년 전국 12개 병원에서 수집한 ceftazidime이나 cefotaxime에 중간 혹은 내성인 *K. pneumoniae*를 대상으로 class A ESBL 생성현황을 조사하고 검출된 내성 유전자의 유전형질을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 균주의 수집

전국 10개 도시의 12개 병원이 본 조사에 참여하였다. 2004년 2-7월에 분리된 *K. pneumoniae* 중 cefotaxime이나 ceftazidime에 중간 혹은 내성인 균주를 병원 당 20주씩 수집하였으며 동일 환자에서 반복 분리된 균주는 수집대상에서 제외하였다. 분리된 균주의 균종은 전통적인 생화학적 방법 및 Vitek GNI card (bioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, Mo., USA)로 확인하였다.

2. 항균제 감수성 시험

미국의 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 기준에 따라서 cefotaxime과 ceftazidime (BBL, Cockeysville, Mich., USA)에 대한 감수성을 디스크 확

산법[10]으로 확인하였다. 항균제의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 NCCLS 한천희석법[11]으로 측정하였다. 시험 항균제로는 piperacillin (유한, 군포), piperacillin-tazobactam (한국와이어스, 서울), cefoxitin (중외, 서울), ceftazidime (한미, 화성), ceftazidime-clavulanic acid, cefotaxime (한독, 서울), cefotaxime-clavulanic acid, aztreonam (동아, 안산) 및 imipenem (중외)을 사용하였다. Clavulanic acid의 농도는 4 μ g/mL로 고정하였다. *E. coli* ATCC 25933을 표준균주로 사용하였다.

3. ESBL 생성 확인

Double-disk synergy법으로 ESBL 생성균주를 검출하였다[12]. 세균 부유액을 면봉으로 Mueller-Hinton 한천에 고르게 접종한 후, 배지의 중앙에는 amoxicillin-clavulanic acid (20/10 μ g, BBL), 그 주위에는 30 μ g의 cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam (BBL) 디스크를 놓았다. 중앙과 주변 디스크의 가장자리 간격은 1.5 cm가 되게 하였다. 세균이 접종된 배지는 37°C 항온기에 18시간 배양 후 결과를 판독하였는데, 두 디스크 사이에서 상승효과에 의한 억제대의 확장현상이 관찰되면 양성으로 판정하였다.

4. 접합에 의한 내성 전달

Jacoby 및 Han[13]의 방법을 참조하여 실험하였다. Azide 내성인 *E. coli* J53을 내성 수여자로 사용하였으며, 내성 공여자와 수여자를 각각 brain heart infusion (Difco, Cockeysville, Mich., USA) 액체배지에 접종하여서 3시간 진탕배양 하였다. 공여자 배양액 0.2 mL와 수여자 배양액 2.2 mL를 시험관에 넣어서 37°C로 1시간 배양 후, cefotaxime 혹은 ceftazidime 8 μ g/mL와 azide 100 μ g/mL가 함유된 MacConkey 한천(Difco)에 접종하였다. 내성 전달의 확인을 위해서 transconjugant의 ESBL 유전형을 PCR로 확인하였다.

5. 분자생물학적 방법에 의한 내성유전형 확인

Class A ESBL의 유전형을 배 등[3]이 고안한 primer를 사용하여 PCR로 확인하였다. 시험세균의 DNA 추출액 5 μ L, primer 각 1 μ L, deoxynucleotide triphosphates 2.5 mM (8 μ L), Taq DNA polymerase 2.5 U (0.5 μ L), 10X buffer 10 μ L 및 증류수 75.5 μ L를 혼합하여 PCR 반응액을 만들었다. Gene Amp PCR System 9600 (Perkin-Elmer Centus Corp., Norwalk, Ct., USA)으로 94°C로 30초간 denaturation, 60°C로 30분간 annealing, 72°C로 30분간 extension하는 30 cycle의 PCR를 시행하였다. 증폭산물 3 μ L를 1.0% agarose gel (Promega, Madison, Wi., USA)에 20분간 전기영동하여 증폭산물의 band를 확인하였다. PCR 증폭산물을 추출하여서 Sequenase Version 2.0 DNA

sequencing kit (U.S. Biochemicals, Cleveland, Oh., USA)를 이용하여 양방향으로 염기서열을 분석하였다.

결 과

1. 항균제 감수성 양상 및 ESBL 생성확인

전국 12개 대학병원에서 수집된 *K. pneumoniae* 212주 중 182주(85.8%)는 ceftazidime, 187주(88.2%)는 cefotaxime에 중간 혹은 내성이었으며, 두 항균제 모두에 내성인 균주는 171주(80.6%)였다. 대상균주 중 172주(81.1%)가 double-disk synergy 양성이었다. 이중 59주(34.3%)의 ceftazidime 또는 cefotaxime 내성이 azide 내성 *E. coli* J53으로 전달되었다.

2. ESBL 유전형

대상균주 중 94주가 TEM형, 127주가 SHV형, 23주는 CTX-M-1 group, 33주는 CTX-M-9 group 유전자를 지니고 있었다. CTX-M-2 및 CTX-M-8 group, GES/IBC형, PER-1형, VEB형 및 TLA형 유전자 검출을 위한 PCR에서 양성반응을 보인 균주는 없었다. TEM형 중 *bla*_{TEM-52} (Genbank accession No. Y-13612) 2주를 제외한 나머지 92주는 *bla*_{TEM-1}과 염기서열이 일치하였다. SHV형은 *bla*_{SHV-2} (Genbank accession No. AF148851) 6주, *bla*_{SHV-2a} (Genbank accession No. AF074954) 17주 및 *bla*_{SHV-12} (Genbank accession No. AY008838) 104주였다. CTX-M-1형은 *bla*_{CTX-M-3} (Genbank accession No. Y10278) 18주, *bla*_{CTX-M-12} (Genbank accession No. AF305837) 1주 및 *bla*_{CTX-M-15} (Genbank accession No. AY044436) 3주였으며, *bla*_{CTX-M-3}의 167번 아미노산 proline이 glutamine으로 치환된 새로운 CTX-M형 유전자가 1주에서 검출되었다(Table 1). 또한 CTX-M-9형은 *bla*_{CTX-M-9} (Genbank accession No. AF174129) 6주 및 *bla*_{CTX-M-14} (Genbank accession No. AF252622) 27주였다. 대상균주 중 28주는 SHV형과 CTX-M형 ESBL을 동시에 생성하였다. Double-disk synergy 양성인 균주 176주 중 20주에서 ESBL 유전자가 검출되지 않았으며, double-disk synergy 음성인 39주 중 5주에서 ESBL

유전자가 검출되었다(Table 2).

3. ESBL 생성균주의 특성

SHV-12 생성균주에 대한 ceftazidime의 MIC₅₀은 >256 µg/mL로 cefotaxime의 32 µg/mL보다 높았고, CTX-M형 ESBL을 생성하는 균주 대부분을 cefotaxime의 MIC가 ceftazidime보다 높았다(Table 3). 성남에 위치한 대학병원의 중환자실 환자의 호흡기 검체에서 분리된 새로운 CTX-M형 ESBL 생성균주는 SHV-2a를 동시에 생성하였으며, 이 균주에 대한 ceftazidime의 MIC는 128 µg/mL로 cefotaxime의 4 µg/mL에 비해서 현저히 높은 양상을 보였다. 이 균주의 transconjugant에서는 새로운 CTX-M형 ESBL 유전자만 검출되었을 뿐 SHV-2a 유전자는 검출되지 않았는데, 이 transconjugant에 대한 ceftazidime과 cefotaxime의 MIC는 각각 32 µg/mL 및 2 µg/mL이었다. 구리에 위치한 대학병원의 중환자실 환자의 호흡기 검체에서 분리된 CTX-M-12 생성균주에 대한 cefotaxime과 ceftazidime의 MIC는 각각 32 µg/mL 및 16 µg/mL이었다. CTX-M-12 생성균주의 내성유전자는 반복된 실험에도 불구하고 azide 내성 *E. coli* J53으로 전달되지 않았다.

고 찰

본 연구의 결과는 국내에서 분리되는 *K. pneumoniae*가 가장 흔히 생성하는 ESBL은 강력한 ceftazidimase인 SHV-12이며, 이들 중 일부는 CTX-M형 ESBL을 동시에 생성함을 보여준다. 이러한 현상은 SHV-2나 SHV-2a에서도 관찰할 수 있었는데, SHV-12와 CTX-M형 ESBL을 생성하는 균주는 ceftazidime 뿐만 아니라 cefotaxime에 대해서도 고도내성을 지니므로 이들 균주의 확산은 감염증 치료의 어려움을 더할 것으로 우려된다. SHV-12와 CTX-M형 ESBL 유전자가 동일 plasmid에 의해 전달되는지 여부와 유전자적 환경에 대한 추가 연구가 필요한 것으로 생각된다.

성남의 한 대학병원에서 분리된 *K. pneumoniae* 1주에서는 새로운 CTX-M형 ESBL이 검출되었다. 이 효소는 CTX-M-3의 167번 아미노산인 proline이 glutamine으로 치환되어 있었다. 효

Table 1. Amino acid differences between CTX-M-1 β-lactamase and the related cefotaxime-hydrolyzing enzymes including CTX-M-3, CTX-M-12, CTX-M-15 and CTX-M-NEW

β-lactamase	Residue at amino acid								GenBank Accession No.
	77	89	114	140	167	240	278	288	
CTX-M-1	Val	Asn	Asp	Ser	Pro	Asp	Val	Asn	X92506
CTX-M-3	Ala	Asn	Asn	Ala	Pro	Asp	Val	Asp	Y10278
CTX-M-12	Ala	Ser	Asn	Ala	Pro	Asp	Ile	Asp	AF305837
CTX-M-15	Ala	Asn	Asn	Ala	Pro	Gly	Val	Asp	AY044436
New CTX-M	Ala	Asn	Asn	Ala	Gln	Asp	Val	Asp	

Abbreviations: Ala, alanine; Asn, asparagine; Asp, aspartic acid; Gln, glutamine; Ile, isoleucine; Pro, proline; Ser, serine.

Table 2. Prevalence of class A ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates in 2004

ESBL gene type	Hospital (No. of double-disk synergy-positive isolates)												Total (172)
	SN (12)	SS (16)	SM (19)	AJ (5)	BD (18)	HY (19)	WK (17)	KY (3)	JN (17)	SC (18)	KS (20)	JJ (8)	
CTX-M-3	1	4	1			3					3		12
CTX-M-3+SHV-12			2		1	3							6
CTX-M-9											3		3
CTX-M-9+SHV-2a	1												1
CTX-M-9+SHV-12	1					1							2
CTX-M-12						1							1
CTX-M-14	1		1	3			3		2				10
CTX-M-14+SHV-2									6				6
CTX-M-14+SHV-2a	1												1
CTX-M-14+SHV-12							9	1					10
CTX-M-15			1			1							2
CTX-M-15+SHV-12						1							1
CTX-M-NEW+SHV-2a					1								1
SHV-2a	1	1		1	3	1			1		6		14
SHV-12	6	10	13		8	5	5	1	8	16	7	6	85
TEM-52										1	1		2

Abbreviations: SN, Seoul A; SS, Seoul B; SM, Seoul C; AJ, Suwon; BD, Seongnam; HY, Guri; WK, Wonju; KY, Daejeon; JN, Gwangju; SC, Gumi; KS, Busan; JJ, Jeju.

Table 3. Characteristics of Ambler class A ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates

Type of Ambler class A ESBLs	No. (%) of isolates	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													
		FOX		ATM		CAZ		CAZ/CLA		CTX		CTX/CLA		PIPM	
		Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀	Range	MIC ₅₀
CTX-M-3	12 (5.7)	2-256	8	8->256	32	2-64	8	2-64	4	32-256	64	1-256	32	0.06-1	0.25
CTX-M-3+SHV-12	6 (2.8)	4-256		128->256		128->256		32-256		32->256		32-256		0.12-2	
CTX-M-9	3 (1.4)	4		8		1		0.5-1		32		2-4		0.25	
CTX-M-9+SHV-2a	1 (0.5)	2		8		8		8		16		8		0.12	
CTX-M-9+SHV-12	2 (0.9)	4-16		128->256		128->256		16-128		8-32		8-16		0.12-0.25	
CTX-M-12	1 (0.5)	32		32		16		16		32		32		0.25	
CTX-M-14	10 (4.7)	2->256		2->256		0.5-256		0.25-128		8-128		8-128		0.12-0.25	
CTX-M-14+SHV-2	6 (2.8)	8-64		32-64		16-32		8-32		32-64		32-64		0.12-0.25	
CTX-M-14+SHV-2a	1 (0.5)	8		16		8		16		32		32		0.12	
CTX-M-14+SHV-12	10 (4.7)	16->256		256->256		128-256		64-128		32-256		64-256		0.12-4	
CTX-M-15	2 (0.9)	4-8		>256		256->256		64-128		>256		128		0.25-2	
CTX-M-15+SHV-12	1 (0.5)	256		>256		>256		256		>256		128		0.25	
CTX-M-NEW+SHV-2a1	0.5	8		4		128		64		4		1		0.12	
SHV-2a	14 (6.6)	2->256	16	2->256	32	4->256	32	8-256	16	8-256	32	0.5-256	8	0.12-16	0.5
SHV-12	85 (40.1)	2->256	256	2->256	256	32->256	>256	4->256	64	4->256	32	0.25->256	8	0.06-4	0.25
TEM-52	2 (0.9)	4		32		64		16-32		128		4-16		0.12-0.5	

*Clavulanic acid at a fixed concentration of 4 $\mu\text{g/mL}$.

Abbreviations: See Table 2.

소의 Ω -loop에 위치한 167번 아미노산 proline이 다른 아미노산으로 치환되면 CTX-M형 ESBL이 ceftazidimase로 변하는 것으로 알려졌다. 이러한 예는 CTX-M-18과 CTX-M-1의 167번 아미노산이 각각 threonine 및 serine으로 치환된 CTX-M-19와 CTX-M-23에서 찾을 수 있다[14, 15]. 본 연구에서 분리된 균주의 transconjugant도 ceftazidime의 MIC가 32 $\mu\text{g/mL}$ 로 cefotaxime의 2 $\mu\text{g/mL}$ 에 비해서 16배 높은 양상을 보여주었다. 이 균주의 기질 및 억제특이성과 유전자 환경에 대한 추가적인 연구

가 필요한 것으로 생각된다.

구리의 한 대학병원에서는 CTX-M-12 생성균주가 검출되었다. CTX-M-12는 CTX-M-3과 비교했을 때 3개의 아미노산이 치환 (Thr12Ala, Asn89Ser 및 Val278Ile) 되었으며, Ala-52 (gca \rightarrow gcg), Phe-66 (ttt \rightarrow ttc), Leu-102 (ctt \rightarrow ctg), Ala-223 (gct \rightarrow gca), Ile-256 (atc \rightarrow att)의 5군데 silent mutation이 있어 케냐에서 발견된 유전자(GenBank accession No. AF305837)와 일치하였다. 2000년 케냐에서 이 효소를 생성하는 *K. pneumoniae*

에 의한 집단감염이 처음 보고된 이후, 콜롬비아에서도 이 효소를 생성하는 *K. pneumoniae*가 분리되었다[16, 17]. 본 연구에서 검출된 CTX-M-12 생성 *K. pneumoniae*는 아시아에서의 첫 분리 예로 생각된다. CTX-M-12의 출현은 국내의 CTX-M형 ESBL이 다양화되고 있음을 시사하며, 이에 대한 지속적인 감시의 필요성이 있다.

이상의 결과에서 class A ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 전국적으로 분포하며 다양한 내성기전을 획득하고 있음을 알 수 있었다. 현재까지 가장 흔한 *K. pneumoniae* 생성 ESBL인 SHV-12는 여전히 가장 흔한 ESBL이며, 2003년에 가장 흔한 CTX-M형 ESBL은 CTX-M-3이었으나 본 연구에서는 CTX-M-14가 가장 많이 검출되었다[18]. 그 밖에 CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15 등 기존의 CTX-M형 ESBL 뿐 아니라 CTX-M-12와 새로운 CTX-M형 ESBL이 출현하였음을 확인할 수 있었다.

요약

배경 : 본 연구는 전국 12개 병원에서 분리된 *Klebsiella pneumoniae*를 대상으로 class A형 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)의 생성현황을 조사하고자 하였다.

방법 : 2004년 2-7월에 전국 12개 병원에서 분리된 ceftazidime이나 cefotaxime에 내성인 *K. pneumoniae*를 수집하였다. 항균제 감수성을 디스크 확산법과 한천회석법으로 시험하였으며, ESBL 생성은 double-disk synergy 시험으로 확인하였다. ESBL 생성 균주의 내성을 접합으로 azide 내성 *E. coli* J53으로 전달하였다. PCR로 ESBL 유전자를 검출하였고, PCR 산물의 염기서열을 양방향으로 분석하였다.

결과 : 전국 12개 병원에서 수집된 212주 중 172 (81%)주가 double-disk synergy 양성이었다. 가장 흔한 ESBL은 SHV-12 (104주)였으며, SHV-2(6주), SHV-2a (17주), CTX-M-3 (18주), CTX-M-9 (6주), CTX-M-12 (1주), CTX-M-14 (27주), CTX-M-15 (3주) 및 새로운 CTX-M형 유전자(1주)도 검출되었다.

결론 : 본 연구를 통하여 국내에서 분리되는 CTX-M형 유전자가 다양화되고 있음을 알 수 있었다. CTX-M-12는 아시아에서 첫 분리 예이며, 새로운 CTX-M형 유전자의 출현도 확인할 수 있었다.

참고문헌

- Kim JM, Jeong SH, Lee SH, Kim JH, Kim BN, Kim JC. Prevalence and mechanism of third-generation cephalosporins-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from clinical specimen. Korean J Clin Microbiol 2002;5:6-14. (김정만, 정석훈, 이상희, 김지혜, 김빛나, 김종철. 임상검체에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 제 3세대 cephalosporin에 대한 내성현황과 기전. 대한임상미생물학회지 2002;5:6-14.)
- 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.
- Bae IK, Woo GJ, Jeong SH, Park KO, Cho BK, Kim DM, et al. Prevalence of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Korea. Korean J Clin Microbiol 2004;7:48-54. (배일권, 우건조, 정석훈, 박광욱, 조병규, 김돌만 등. 국내에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 CTX-M형 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 현황. 대한임상미생물학회지 2004;7:48-54.)
- Hong YR, Yu H, Bae IK, Kwon SB, Jeong SH, Kim HJ, et al. Emergence of CTX-M-9 extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* isolates. Korean J Clin Microbiol 2005;8:57-65. (홍유라, 유효연, 배일권, 권수봉, 정석훈, 김현주 등. CTX-M-9형 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 *Enterobacter cloacae*의 출현. 대한임상미생물학회지 2005;8:57-65.)
- Yong D, Shin JH, Kim S, Lim Y, Yum JH, Lee K, et al. High prevalence of PER-1 extended-spectrum β -lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1749-51.
- Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee K, Yong D, Woo GJ, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in an intensive care unit. J Hosp Infect 2005;59:242-8.
- Poirel L, Naas T, Guibert M, Chaibi EB, Labia R, Nordmann P. Molecular and Biochemical Characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum β -lactamase encoded by an *Escherichia coli* integron gene. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:573-81.
- Kim JY, Park YJ, Kim SI, Kang MW, Lee SO, Lee KY. Nosocomial outbreak by *Proteus mirabilis* producing extended-spectrum β -lactamase VEB-1 in a Korean university hospital. J Antimicrob Chemother 2004;54:1144-7.
- Lee SH and Jeong SH. Nomenclature of GES-type extended-spectrum beta-lactamses. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2148-50.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing, Tenth informational supplement, M100-S10 (M2). Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically 5th edition: approved standards. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000:M7-A5.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam

- agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
13. Jacoby JA and Han P. Detection of extended broad-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1996;34:908-11.
 14. Kimura S, Ishiguro M, Ishii Y, Alba J, Yamaguchi K. Role of a mutation at position 167 of CTX-M-19 in ceftazidime hydrolysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1454-60.
 15. Stürenburg E, Kühn A, Mack D, Laufs R. A novel extended-spectrum β -lactamase CTX-M-23 with a P167T substitution in the active-site omega loop associated with ceftazidime resistance. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:406-9.
 16. Kariuki S, Corkill JE, Revathi G, Musoke R, Hart CA. Molecular characterization of a novel plasmid-encoded cefotaximase (CTX-M-12) found in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates from Kenya. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2141-3.
 17. Villegas MV, Correa A, Perez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, et al. CTX-M-12 β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:629-31.
 18. Kang JH, Bae IK, Kwon SB, Jeong SH, Lee J, Lee WG, et al. Prevalence of Amber class A extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2005;8:17-25. (강지혜, 배일권, 권수봉, 정석훈, 이종욱, 이위교 등. Ambler class A extended-spectrum β -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 국내 분리 현황. *대한임상미생물학회지* 2005;8:17-25.)