

전국 12개 병원 환자에서 분리된
Extended-Spectrum β -Lactamase
생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*

한림대학교 의과대학¹, 연세대학교 의과대학², 경상대학교 의과대학³, 고신대학교 의과대학⁴, 부산대학교 의과대학⁵, 세관병원⁶, 순천향대학교 의과대학⁷, 연세대학교 원주의과대학⁸, 전남대학교 의과대학⁹, 전북대학교 의과대학¹⁰ 및 포천종문의대¹¹ 임상병리파학교실

송원근¹, 이경원², 김선주³, 정석훈⁴, 장철훈⁵, 신혜정⁶, 조성란⁷, 안지영⁷,
어영⁸, 신종희⁹, 이혜수¹⁰, 홍성근¹¹, 옹동은², 정윤섭²

**Characterization and Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing
Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* isolates from 12 Korean Hospitals**

Wonkeun Song¹, M.D., Kyungwon Lee², M.D., Seon Ju Kim³, M.D.,
Seok Hoon Jeong⁴, M.D., Chulhun L Chang⁵, M.D., Hae Jung Shin⁶, M.D.,
Sung Ran Cho⁷, M.D., Jee Young Ahn⁷, M.D., Young Uh⁸, M.D.,
Jong Hee Shin⁹, M.D., Hye Soo Lee¹⁰, M.D., Seong Geun Hong¹¹, M.D.,
Dongeun Yong², M.D., and Yunsop Chong², ph.D.

Departments of Clinical Pathology, Hallym University College of Medicine, Seoul¹; Yonsei University College of Medicine, Seoul²; Gyeongsang National University College of Medicine, Chinju³; Kosin University College of Medicine, Pusan⁴; Pusan National University College of Medicine, Pusan⁵; Seran Hospital, Seoul⁶; Soonchunhyang University College of Medicine, Chonan & Kumi⁷; Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju⁸; Chunnam University College of Medicine, Kwangju⁹; Chonbuk National University College of Medicine, Chonju¹⁰; Pochon Cha University College of Medicine, Sungnam¹¹; Korea

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-99-M-04-0002).
교신저자: 이경원
주소: 120-752 서울 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 임상병리파학교실
Tel: 361-5866 Fax: 313-0956
E-mail: leekcp@yume.yonsei.ac.kr

= Abstract =

Background: Presence of extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing gram-negative bacilli have been reported in Korea, but our understanding of the prevalence is limited. The aim of this study was to determine the nationwide prevalence and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, and to characterize the patients and sources.

Methods: A total of 1,171 *E. coli* and 585 *K. pneumoniae* non-duplicate isolates were collected from 12 hospitals in September to December 1999. ESBL production was determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards methods using cefpodoxime, cefotaxime, ceftazidime, and aztreonam disk. Positive double disk synergy tests were considered ESBL producers.

Results: ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were detected from all 12 hospitals. The proportion of ESBL-producers was 9.8% (3.5-19.6%) of the *E. coli* and 25.6% (10-41.3%) of the *K. pneumoniae* isolates. The common source of ESBL-producers was sputum (27.4%) and patients in intensive care unit (31.7%). ESBL-producing isolates were more often resistant to aminoglycosides and cotrimoxazole.

Conclusion: ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* are widespread to all levels of Korean hospitals. ESBL-producers are more prevalent among isolates from urine and sputum and from intensive care unit patients. These organisms are more often resistant than the non-ESBL-producers to aminoglycosides and cotrimoxazole.

Key Words: Extended-spectrum β -lactamase (ESBL), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Korean hospitals

서 론

β -lactam제는 세균 감염증 치료에 가장 많이 사용되는 항균제로서 전 세계에서 사용되는 항균제의 50% 정도를 차지한다.¹⁾ 그러나 근래에는 β -lactam 항균제에 내성인 세균이 증가하여 감염증 환자의 치료를 위한 항균제 선택이 어려운 경우가 많아졌다. 세균의 β -lactam 항균제에 대한 내성기진 중 가장 문제가 되는 것은 β -lactamase에 의한 항균제의 불활화이다. 이를 중 대부분은 TEM-1, TEM-2 및 SHV-1 등의 β -lactamase 생성에

의한 것으로 생각된다²⁾. 이러한 β -lactamase를 생성하는 내성세균도 제 3세대 cephalosporin 제나 aztreonam에는 감수성이었다. 그러나 1980년대 초반에 oxyimino- β -lactam제까지 분해하는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성세균이 독일에서 처음 출현하였고³⁾, 이어서 세계 여러나라에서 증가하기 시작하였다⁴⁻⁶⁾.

ESBL은 *Klebsiella pneumoniae*나 *Escherichia coli*가 주로 생성하는데⁷⁾ 근래에는 *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*,

Acinetobacter, *Salmonella* 및 *Shigella* 등의 균종에서도 생성함이 보고되었다¹¹. 또한 ESBL 생성균주는 원내감염을 잘 일으키며 중환자실 환자에서 흔히 분리되는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴.

ESBL 생성균주의 비율은 국가 혹은 지역에 따라 다양하다. 유럽에서는 중환자실 환자에서 분리된 *K. pneumoniae*의 20-25%, 미국에서는 임상검체에서 분리된 장내세균의 9%가 ESBL을 생성하는 것으로 보고되었다¹⁵. 우리나라에서는 이 등^{16,17}이 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 cefotaxime에 대한 내성을 1986년에 각각 1%와 6%에서, 1997년에는 7%와 26%로 증가했다고 하였고, 이 등¹⁸은 혈액 배양에서 분리된 *K. pneumoniae*의 41%가 ESBL을 생성하였다고 하였다. 이러한 보고들을 볼 때 우리나라에서도 이미 ESBL 생성 세균이 혼란을 추정할 수 있다. 그러나 지금 까지 국내의 ESBL 생성 세균에 관한 연구는 소수의 병원을 대상으로 하였고, 김출 방법에 있어서도 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 선별기준을 적용하지 않은 연구가 대부분이었다. 또한 김체별 그리고 외래 및 입원환자에 따른 비교가 거의 없었기 때문에 이것만으로는 우리나라 전국 분리주의 ESBL 생성균주 비율을 추정하기 어렵고 원내감염의 예방대책을 세우기에도 충분하지 않다고 하겠다. 이에 본 연구에서는 전국 12개 병원 환자의 임상검체에서 분리된 일련의 *E. coli*와 *K. pneumoniae*를 대상으로 ESBL 생성주의 김체별, 외래 및 입원 환자별 비율, 다른 항균제에 대한 감수성 양상을 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1999년 9월부터 12월 사이에 서울의 3개, 부산 2개, 광주, 전남, 경기, 강원, 충청, 경북 및 경남, 각 1개 병원 환자의 임상검체에서 분리

된 일련의 *E. coli* 약 100주 씩과 *K. pneumoniae* 약 50주씩을 수집하였다. 한 환자에서 중복 분리된 균주는 제외하였다. 균종 동정은 전통적인 생화학적 방법이나 싱크로화된 키트에 의하였다.

ESBL 생성균주의 선별과 확인시험은 각 병원에서 시험하였다. 이 시험에는 Becton Dickinson Microbiology Systems사 (Cockeysville, MD, USA)의 Mueller-Hinton 한 칸에 균을 접종한 후 20/10 µg의 amoxicillin-clavulanic acid 디스크를 배지 중앙에 놓고 디스크 가장자리 사이의 거리가 1.5 cm이 되도록 10 µg의 ceftazidime 디스크와 30 µg의 cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam 디스크를 놓았다. 35°C에서 18시간 배양한 후 억제대 지름을 쟤어 NCCLS의 ESBL 선별기준에 따라¹⁹ 해석하였다. 위의 1 가지 항균제 디스크에 의한 억제대 크기가 한 가지라도 amoxicillin-clavulanic acid에 의해 현저히 커지면 double disk synergy 시험 양성, 즉 ESBL 생성균주로 판정하였다. 항균제 감수성은 NCCLS 디스크 확산법으로 ampicillin, ampicillin-sulbactam, cephalothin, cefoxitin, amikacin, gentamicin, tobramycin, trimethoprim-sulfamethoxazole 디스크 (Becton Dickinson Microbiology Systems)를 써서 시험하였다.

결과

ESBL 생성균주는 *E. coli* 1,171주 중 115주 (9.8%)와 *K. pneumoniae* 585주 중 150주 (25.6%)이었다. ESBL 생성균주는 모든 참여 병원의 균주 중에서 확인되었는데, 그 비율은 병원에 따라 달랐다. *E. coli* 중 ESBL 생성균주의 비율이 높았던 곳은 서울 1개 병원 (19.6%), 경북의 1개 병원 (18.3%) 및 충북의 1개 병원 (17.0%)이었고, 비율이 가장 낮았던 곳은 부산의 1개 병원 (3.5%)이었다. *K.*

pneumoniae 중 ESBL 생성균주의 비율이 높았던 곳은 강원도의 1개 병원 (41.3%)과 경기도의 1개 병원 (38.0%)이었던 반면, 서울의 1개 병원 (10.0%)에서 가장 낮았다. 대부분의 병원에서 ESBL 생성균주의 비율은 *K. pneumoniae*가 *E. coli*보다 높았으나, 서울의 1개 병원에서는 *E. coli*가 더 높았다 (Table 1).

병원의 크기에 따른 ESBL 생성균주의 비율은 *E. coli*의 경우 1000명상 이상의 대형병원군은 8.2%, 500~999 명상의 중형병원군은 9.5%, 500명상 미만의 소형병원군은 14.2%였고, *K. pneumoniae*의 경우는 각각 32.7%, 21.6% 및 30.2%였다.

검체별 시험균주수는 *E. coli*의 경우 요 분리주가 743주로 가장 많았고, *K. pneumoniae*는 객담 분리주가 278주로 가장 많았으나, 시험균주 중의 ESBL의 비율은 *E. coli*는 객담 분리주 중에 많아서 25.9%, *K. pneumoniae*는 객담과 요 분리주 중에 많아서 각각 27.7%와 27.2%였다. 혈액에서 분리된 *E. coli*는 124주이었는데 이중의 4.0%가 ESBL 생성균주이

있고, *K. pneumoniae*는 44주이었는데 이중의 13.6%가 ESBL 생성균이었다 (Table 2). ESBL 생성 *E. coli*가 분리된 검체의 비율은 요 65%, 객담 13% 혈액 5%였으며, ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 분리된 검체의 비율은 객담이 52%, 요 28%, 혈액이 4%를 차지하였다 (Fig. 1).

환자의 소속과를 알 수 있었던 ESBL 생성균주 중 *E. coli*는 외래환자 분리주가 10.0%, 중환자실 환자 분리주가 17.3%였고, ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 외래환자 분리주가 10.9%, 중환자실 분리주가 40.0%였다 (Table 2).

ESBL 생성균주와 비생성균주의 다른 항균제에 대한 내성을 비교하면 *E. coli*는 amikacin에 대해서 각각 44%와 8%, gentamicin에는 86%와 35%, tobramycin에는 83%와 21%였고, cotrimoxazole에 대해서는 각각 77%와 53%였다. *K. pneumoniae*는 amikacin에 대해 각각 28%와 6%, gentamicin에는 77%와 11%, tobramycin에는 91%와

Table 1. Prevalence of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates in 1999

Location of hospital	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	No. tested	No. (%) of ESBL-producer	No. tested	No. (%) of ESBL-producer
Seoul A	105	9 (8.6)	53	16 (30.2)
B	97	19 (19.6)	50	5 (10.0)
C	50	3 (6.0)	36	11 (30.6)
Kyungki	100	6 (6.0)	50	19 (38.0)
Kangwon	100	9 (9.0)	46	19 (41.3)
Chungbuk	100	17 (17.0)	49	13 (26.5)
Chonbuk	100	8 (8.0)	50	14 (28.0)
Kwangju	102	6 (5.9)	53	6 (11.3)
Kyungbuk	104	19 (18.3)	50	15 (30.0)
Kyungnam	100	8 (8.0)	50	10 (20.0)
Pusan A	99	7 (7.1)	48	13 (27.1)
B	114	4 (3.5)	50	9 (18.0)
Total	1171	115 (9.8)	585	150 (25.6)

Table 2. Distribution of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates by the source

Source	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		Total	
	No. tested	No. (%) of ESBL-producer	No. tested	No. (%) of ESBL producer	No. tested	No. (%) of ESBL-producer
Specimen						
Blood	124	5 (4.0)	44	6 (13.6)	168	11 (6.5)
Sputum	58	15 (25.9)	278	77 (27.7)	336	92 (27.4)
Urine	743	73 (9.8)	151	41 (27.2)	894	114 (12.8)
Wound	134	11 (8.2)	57	12 (21.1)	191	23 (12.0)
Others*	92	8 (8.7)	48	12 (25.0)	140	20 (14.3)
Total	1151	112 (9.7)	573	148 (25.6)	1729	250 (15.0)
Service						
OPD	300	30 (10.0)	64	7 (10.9)	364	37 (10.2)
Ward	272	34 (12.5)	165	41 (24.8)	437	75 (17.2)
ICU	62	9 (17.3)	90	36 (40.0)	142	45 (31.7)
Total	624	73 (11.7)	319	84 (26.3)	943	157 (16.6)

Abbreviation: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; OPD, outpatient department; ICU, intensive care unit.

* No. of isolates: Bile, 40; catheter tip 24; cerebrospinal fluid, 6; genital tract, 32; peritoneal fluid 30; pleural fluid 8.

13%, co-trimoxazole이 각각 7.2%와 7%이었다. Cefoxitin의 내성률이 *E. coli*의 경우 ESBL 생성균주가 25%, 비생성균주가 8%이었고, *K. pneumoniae*의 경우는 각각 11%와 14%이었다 (Table 3).

고찰

제 3세대 cephalosporin제는 가장 흔한 TEM-1, TEM-2, SHV-1 등의 β -lactamase에 안정하여 여러 균종에 의한 감염증 치료에 널리 쓰여 왔다. 그러나 근래 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에 ESBL 생성균이 증가하고 있으며, ESBL 유전자는 plasmid에 의해 다른 균종으로 전달될 수 있고 원내감염을 일으킬 수 있기 때문에 심각한 문제가 되고 있다²³. ESBL 생성균주에 의한 감염증이 우리나라를

포함한 세계 여러 나라에서 적지 않음이 여러 연구자들에 의해 보고된 바 있으나, 그 비율에 대한 보고는 많지 않다.

본 연구에서는 연구에 참여한 우리나라 12개 병원 모두에서 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 있음이 확인되었다. ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 평균 비율은 각각 9.8%와 25.6%이었으며, 병원에 따라 차이가 많아서 3.5-19.6%와 10-41.3%이었다. 1997년 미국의 102개 병원을 대상으로 한 보고에 의하면, ceftazidime 내성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 각각 10.3%와 23.8%로¹⁴ 우리나라와 유사한 비율을 보였으나, 네덜란드의 경우는 *E. coli*와 *Klebsiella* spp. 중 약 1% 만이 ESBL 생성균주로¹⁵ 확립 낫았다. 병원의 규모가 크거나 대학병원일수록 ESBL 생성균주의 분리율이 높다는 보고가 있으나¹⁶ 본 연

구의 경우, 500 병상 이하의 2개 병원 환자에서 분리된 ESBL 생성균주의 비율이 *E. coli* 중 14.2%와 *K. pneumoniae* 중 30.2%로 중간 규모의 병원보다 오히려 높았고, 1000 병상 이상의 병원에 비해서도 *E. coli*는 더 높았고, *K. pneumoniae*는 약간 낮은 편이었다. 참여한 500병상 이하인 병원 수가 2개로 적었지만, 우리나라의 경우는 비교적 병상수가 적은 병원에서도 항균제 사용으로 인한 암역이나 원내감염 등으로 인해 ESBL 생성균주가 흔하다고 생각되었다.

ESBL 생성균주는 원내감염을 흔히 일으키며 중환자실 분리주 중에 흔한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 중환자실 분리주 중의 ESBL 생성균주 비율이 외래나 일반병실 환자 분리주에 비하여 약 2-3배 정도 높았다. ESBL 생성 *K. pneumoniae* 비율은 1996년 정동¹⁰⁾이 보고한 중환자실 환자의 *K. pneumoniae*에 대한 cefotaxime 내성을 47%와 비슷하였고, 미국의 14.4%¹¹⁾, 영국의 11%와 프랑스의 16%¹²⁾에 비하여 높았으나 터키의 59%¹³⁾보다는 낮았다. 또한 서울의 1개 병원에서는 다른 참여병원과는 달리 *E. coli*의 19.6%가 ESBL 생성균주로 *K. pneumoniae*의 10%보다 높았는데, 이는 세균 수집 시기에 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 소아과 환자의 집단감염이 원인이었던 것으로 확인되었다.

정동¹⁰⁾은 색담 검체에서 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 가장 흔히 분리된다고 하였는데, 본 연구에서도 색담 분리주 중에 흔하여 *E. coli*의 경우 색담 김체에서의 ESBL 생성균주의 비율이 다른 김체에 비해 2배 이상 높았다. 요 분리주 중에는 12.8%가 ESBL 생성균주이었다. 색담 분리주인 경우 일부는 상세균일 수 있고, 요 분리 ESBL 균주는 항균제 치료에 어려움이 없으나 다른 환자 또는 균종에 전파될 수 있으므로 그 중요성을 무시할 수는 없다. 따라서 중환자실, 특히 호흡기 검체에 대해서 이러한 균주의 전파 방지를 위

한 의료진의 세심한 배려가 필요할 것으로 사료되었다. 균형증은 환자에게 치명적인 것인 만큼 즉각적인 항균제 치료가 필수적이다. 특히 ESBL 생성균주에 의한 균형증인 경우 적절한 항균제의 선택이 매우 중요하다고 하겠다. 본 연구에서 혈액 분리주 중에서는 *E. coli* 중의 4.0%가 ESBL 생성균이었으나 *K. pneumoniae* 중에는 13.6%로 높았다. Pena 등¹⁴⁾은 중환자실 환자의 혈액에서 분리된 *K. pneumoniae*를 분석한 결과, ESBL 생성균주가 ESBL 비생성균주에 비해 2배 정도 많아 ESBL 생성균주가 균형증을 더 잘 일으키는 경향이 있다고 하였다.

ESBL 생성균주는 제 3세대와 4세대 cephalosporin제 및 monobactam제까지 분해하므로 carbapenem제나 cephemycin제를 제외한 모든 β -lactam제가 치료에 유용하지 못하다²⁾. 본 연구에서 ESBL 생성균주 중 ampicillin-sulbactam이나 ceftazidime에 감수성이 균주가 있으나 이들 약제의 임상적인 효과는 없다. Cefoxitin은 ESBL 생성 *E. coli*나 *K. pneumoniae*에 의한 감염증 치료에 효과가 있다고 알려져 있으나, 근래 이 약제를 분해하는 AmpC β -lactamase를 생성하는 균주가 증가하고 있어^{15), 16)} 그 효용성이 낮다고 할 수 있다. 아직까지 imipenem 등의 carbapenem 제에 내성인 *E. coli*나 *K. pneumoniae*는 우리나라에 없는 것으로 알려져 있으나 ESBL 생성균주에 의한 감염증 치료제 선택의 폭을 넓히기 위해 β -lactam제를 대체할 수 있는 항균제의 필요성이 증대되고 있다. Babini와 Livermore는¹⁷⁾ 1997년에서 1998년 사이에 유럽에서 분리된 *Klebsiella* spp.를 대상으로 ESBL 생성균주와 비생성균주 간의 aminoglycoside제에 대한 내성을 비교한 결과, gentamicin은 각각 71%와 9.5%, amikacin은 61%와 4%로, ESBL 생성균주가 다른 약제에 대한 내성도 많다고 보고하였다. 이는 aminoglycoside제와 cotrimoxazole 내성

유전자가 ESBL 생성 유전자와 같은 plasmid에 있기 때문이라고 하였다²⁰. 본 연구에서도 aminoglycoside제와 co-trimoxazole 등에 대한 ESBL 생성균주의 내성을은 ESBL 비생성균주 보다 현저히 높았다. ESBL 생성균주는 fluoroquinolone제에도 내성인 균주가 많다고 알려져 있으나²¹ 본 연구에서는 조사되지 않았다.

이 연구에서 우리나라 환자에서 분리되는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에는 ESBL 생성균주가 지역이나 병원에 따라 비율에는 차이가 있으나 흔하며, 이를 세균은 요와 객담 검체에서 흔히 분리되고 혈액에서도 적지 않게 분리된다. 또한 ESBL 생성균주는 비생성균주에 비하여 다른 항균제에 대한 내성을도 높다는 결론을 얻었다.

요약

목적: Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 그룹음성간균에 관한 연구가 우리나라에서도 있으나 전국 규모의 연구가 없었으므로 ESBL 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 비율을 김체별, 환자별로 규명하고 다른 항균제에 대한 감수성 양상을 조사하고자 하였다.

방법: 1999년 9월부터 12월 사이에 전국 12개 병원의 입상검체에서 분리된 일련의 *E. coli* 1,171주와 *K. pneumoniae* 585주를 대상으로 하였다. ESBL 생성균주의 선별은 cefpodoxime, cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam 디스크로 시험하여 National Committee for Clinical Laboratory Standards의 기준에 따라 해석하였고, double disk synergy 시험 양성인 경우를 ESBL 생성균주로 판정하였다.

결과: 참여 병원 모두에서 ESBL 생성균주가 확인되었다. 균종별 ESBL 생성균주의 비율은 *E. coli*가 9.8% (3.5-19.6%)이 있고, *K.*

*pneumoniae*가 25.6% (10-41.3%)이었다. 김체 별로는 객담에서, 환자별로는 중환자실에서 분리된 ESBL 생성균주의 비도가 각각 27.4%와 31.7%로 가장 높았다. ESBL 생성균주의 aminoglycoside제와 co-trimoxazole에 대한 내성을은 ESBL 비생성균주 보다 현저히 높았다.

결론: ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*는 국내 병원에 널리 퍼져 있었으며, 요와 객담 검체에서 흔히 분리되었고, 중환자실 환자에서의 분리율이 높았고, 다른 항균제에 대한 내성을은 ESBL 비생성균주에 비해 높았다.

참고문헌

1. Livermore DM: β -Lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl D):25-41, 1998
2. Livermore DM: β -lactamase in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8:557-584, 1995
3. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11:315-317, 1983
4. Kim J, Kwon Y, Pai II, Kim JW, Cho DT: Survey of *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum β -lactamases: prevalence of SHV-12 and SHV-2a in Korea. *J Clin Microbiol* 36:1446-1449, 1998
5. Coudron PE, Moland ES, Sanders CC: Occurrence and detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans medical center: seek and you may find. *J*

6. 정유섭, 이경원, 오까모도 료이찌, 이노우에
마쓰하시: 임상감체에서 분리된 extended-spectrum β -lactam 항균제 분해 Klebsiella pneumoniae와 Escherichia coli의 성상. 감염 29:477-485, 1997
7. Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 35:1697-1704, 1991
8. Rahal JJ: Extended-spectrum β -lactamases: how big is the problem? Clin Microbiol Infect 6(Suppl 2):2-6, 2000
9. Johnson AP, Weinbren MJ, Ayling-Smith B, Du Bois SK, Amyes SGB, George RC: Outbreak of infection in two UK hospitals caused by a strain of Klebsiella pneumoniae resistant to cefotaxime and ceftazidime. J Hosp Infect 20:97-103, 1992
10. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr., Jacoby GA: Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. Antimicrob Agents Chemother 34:2193-2199, 1990
11. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F: Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 42:53-58, 1998
12. 이경원, 조성관, 이창숙, 정윤섭, 권오현:
Extended broad-spectrum β -lactamase 생성 Escherichia coli와 Klebsiella pneumoniae. 감염 26:341-348, 1994
13. 이수연, 이선희, 배직현: Klebsiella pneumoniae의 extended-spectrum β -lactamase 검출. 대한임상병리학회지 17:1076-1088, 1997
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. Villanova, PA:NCCLS, 1997
15. Jones RN, Pfaffer MA, Doern GV, Erwin ME, Hollis RJ, Cefepime Study Group: Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum β -lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 30:215-228, 1998
16. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goossens WHF, Visser MR, Buiting AGM, Debets-Ossenkopp YJ, van Ketel RJ, van Ogtrop ML, Sahbe LJM, Voorn GP, Wintler HLJ, van Zeijl JH: Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in Dutch Hospitals. Infection 27:348-354, 1999
17. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA: Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. Clin Infect Dis 23:779-784, 1996
18. 정석훈, 서설송, 신희봉, 이경원, 정윤섭,
권오현, 고신우: Extended-spectrum β -lactamase 생성 Klebsiella pneumoniae 감염의 pulsed-field gel electrophoresis를 이용한 역학적 분석. 감염 28:405-412, 1996
19. Quinn JP: Clinical significance of extended-spectrum beta lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1:39-42, 1994

20. Livermore DM, Yuan M: *Antimicrobial agent resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst Klebsiella spp. from intensive care units in Europe*. *J Antimicrob Chemother* 38:409-424, 1996
21. Jacoby GA, Han P: *Detection of extended-spectrum β -lactamase in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 34:908-911, 1996
22. 권영희, 배현주, 염곤, 김정민: *Klebsiella pneumoniae의 cefoxitin 내성에 관한 연구*. *감염* 30:342-350, 1998
23. Babini GS, Livermore DM: *Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998*. *J Antimicrob Chemother* 45:183-189, 2000
24. Pitout JDD, Thomson KS, Hanson ND, Ehrhardt AF, Meland ES, Sanders CC: *β -lactamases responsible for resistance to expanded-spectrum cephalosporins in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Proteus mirabilis isolates recovered in South Africa*. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1350-1354, 1998