

Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Il Kwon Bae, Seok Hoon Jeong, Kyungwon Lee

Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance,
 Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Clinical isolates of *Acinetobacter* spp. in Korea exhibit higher antimicrobial resistance rates than in foreign countries and frequently show multi-drug resistance. Approximately 67% (272/405) of *Acinetobacter baumannii* isolates collected from 19 hospitals in Korea in 2008 exhibited intermediate susceptibility or resistance to imipenem and/or meropenem. The most important mechanisms in acquiring carbapenem resistance in *A. baumannii* in Korea are production of

OXA-23 and overproduction of OXA-51, while that in non-*baumannii* *Acinetobacter* is the production of metallo- β -lactamases. All the carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates were identified as clonal complex 92 and belonged to worldwide clone 2. (**Korean J Clin Microbiol 2012;15:1-8**)

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Carbapenem, Worldwide clone 2

*Acinetobacter*의 분류

*Acinetobacter*는 흙, 물 등 자연환경과 병원환경에 흔히 존재하며, 인체의 피부에도 상재하는 세균이다. 그람음성 구균군(coccobacilli)으로 catalase 양성, oxidase 음성이며, 운동성이 없고 포도당 발효를 하지 않는다[1]. 가장 중요한 원내 기회감염균 중 하나로, 인공호흡기를 장착한 중환자실 환자에서 폐렴과 패혈증을 흔히 유발하며, 인공 장기 환자의 폐렴과 화상감염에서도 흔히 분리된다[1]. 또한 병원 내 집단 감염을 흔히 유발하기 때문에 임상적으로 심각한 위협이 되고 있다[2].

Acinetobacter spp.는 유전학적 분류에 의하여 총 33개 이상의 종(genomospecies)으로 나뉘며, 이 중 22가지 균종은 이름이 명명되었고, 최소 11가지 균종은 명명되지 않았다(Table 1). Genomospecies 명명법은 Bouvet과 Grimont [3] 및 Tjernberg와 Ursing [4]의 방법에 따른 것이다. Genomospecies 숫자 뒤에 BJ (예, 13BJ, 14BJ, 15BJ)나 TU (예, 13TU, 14TU, 15TU)가 붙은 경우가 있는데, 이는 두 가지 명명법을 혼용하면서 생기는 혼란을 막기 위함이다. BJ는 Bouvet과 Jeanjean, TU는 Tjernberg와 Ursing의 약자이다. Genomospecies 13BJ와 14TU는 동일한 균종으로 규명되었다. *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomospecies 3 및 *Acinetobacter* genomospecies 13TU의 네 균종은 유전적 연관성이 높고 표현형만으로는 감별이 어렵기 때문에 *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex로 통칭되기도

한다(Table 1). 그러나 *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomospecies 3 및 *Acinetobacter* genomospecies 13TU는 인체 감염을 흔

Table 1. *Acinetobacter* species

Nomenspecies	Genomospecies	Reference strain
<i>A. calcoaceticus</i>	1	ATCC 23055
<i>A. baumannii</i>	2	ATCC 19606
Not named	3	ATCC 19004
<i>A. haemolyticus</i>	4	ATCC 17906
<i>A. junii</i>	5	ATCC 17908
Not named	6	ATCC 17979
<i>A. johnsonii</i>	7	ATCC 17909
<i>A. lwoffii</i>	8/9	ATCC 15309/ATCC 9957
<i>A. bereziniae</i>	10	ATCC 17924
Not named	11	ATCC 11171
<i>A. radioresistens</i>	12	IAM 13186
Not named	13TU	ATCC 17903
Not named	13BJ, 14TU	ATCC 17905
Not named	14BJ	CCUG 14816
Not named	15BJ	SEIP 23.78
Not named	15TU	M 151a
Not named	16	ATCC 17988
Not named	17	SEIP Ac87.314
<i>A. baylyi</i>		DSM 14961
<i>A. bouvetii</i>		DSM 14964
<i>A. gernerii</i>		DSM 14967
<i>A. grimontii</i>		DSM 14968
<i>A. parvus</i>		NIPH 384
<i>A. schindleri</i>		NIPH 1034
<i>A. tandoii</i>		DSM 14970
<i>A. tjernbergiae</i>		DSM 14971
<i>A. townneri</i>		DSM 14962
<i>A. ursingii</i>		NIPH 137

The bolds indicate *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex species.

Received 1 September, 2011, Accepted 11 October, 2011
 Correspondence: Seok Hoon Jeong, Department of Laboratory Medicine,
 Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. (Tel) 82-2-2228-2448, (Fax) 82-2-313-0956, (E-mail) ksepsjsh@yuhs.ac

히 유발하는 반면, *A. calcoaceticus*는 인체 감염을 거의 유발하지 않는 것으로 알려져 있어 위 분류에 동의하지 않는 의견도 있다[5]. 임상검체에서 분리되는 *Acinetobacter* 중에서는 *A. baumannii*가 가장 흔하다. 최근에는 carbapenem을 포함한 다항균제에 내성인 균주의 비율이 크게 증가하고 있어 감염증 치료의 어려움을 더하고 있다[6].

***Acinetobacter*의 항균제 내성 현황**

국내에서 분리되는 *Acinetobacter*의 항균제 내성률은 외국에 비해서 높으며, 다약제 내성인 세균도 흔한 것으로 알려졌다.

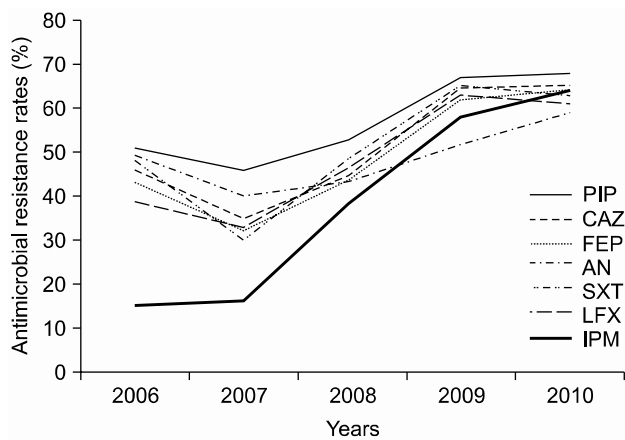


Fig. 1. Trend of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates.

Abbreviations: PIP, piperacillin; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; AN, amikacin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; LFX, levofloxacin; IPM, imipenem.

KONSAR group은 2009년 국내 24개 병원에서 임상검체로부터 분리된 세균 142,107주와 2개 검사수탁기관에서 분리된 68,391주를 대상으로 항균제 내성 현황을 조사하여 보고하였다. *Acinetobacter*는 병원에서 9,426주(6.6%), 검사수탁기관에서 3,899주(5.7%)가 분리되어 각각 7번째로 흔히 분리되는 세균이었다. 병원과 검사수탁기관에서 분리된 *Acinetobacter*의 piperacillin-tazobactam에 대한 내성률은 55%와 68%, ceftazidime 내성률은 66%와 73%, meropenem 내성률은 56%와 60%로 분리된 균주의 절반 이상이 시험 β -lactam 항균제에 내성이었다. 또한 amikacin 내성률은 48%와 25%, fluoroquinolone 내성률은 67%와 71%, tetracycline 내성률은 59%와 50%로 타 계열 항균제에 대한 내성률도 매우 높았다[7].

서울의 한 대학병원(2,000병상)에서 분리된 *Acinetobacter*의 최근 5년간 항균제 내성률 변화 양상을 살펴보았다(Fig. 1). 이 자료는 반복분리 균주의 자료가 포함된 KONSAR group의 조사와 달리 반복분리 균주를 제외한 자료이어서 내성현황을 더 정확히 반영하는 것으로 생각된다. 2006년-2010년에 분리된 *Acinetobacter*의 β -lactam, amikacin, levofloxacin 및 trimethoprim-sulfamethoxazole에 대한 내성률이 꾸준히 증가하여 모든 항균제에 50% 이상의 내성률을 지니고 있음을 확인할 수 있다. Imipenem에 대한 내성률의 변화는 더욱 현저하여서 2006년의 15%에서 2010년에는 64%로 4배 이상 증가하였음을 확인할 수 있다.

***Acinetobacter*의 carbapenem 내성 현황**

Carbapenem은 세포막 투과도가 높고 그람음성세균이 생성하는 β -lactamase 대부분에 안정하기 때문에 광범위 cepha-

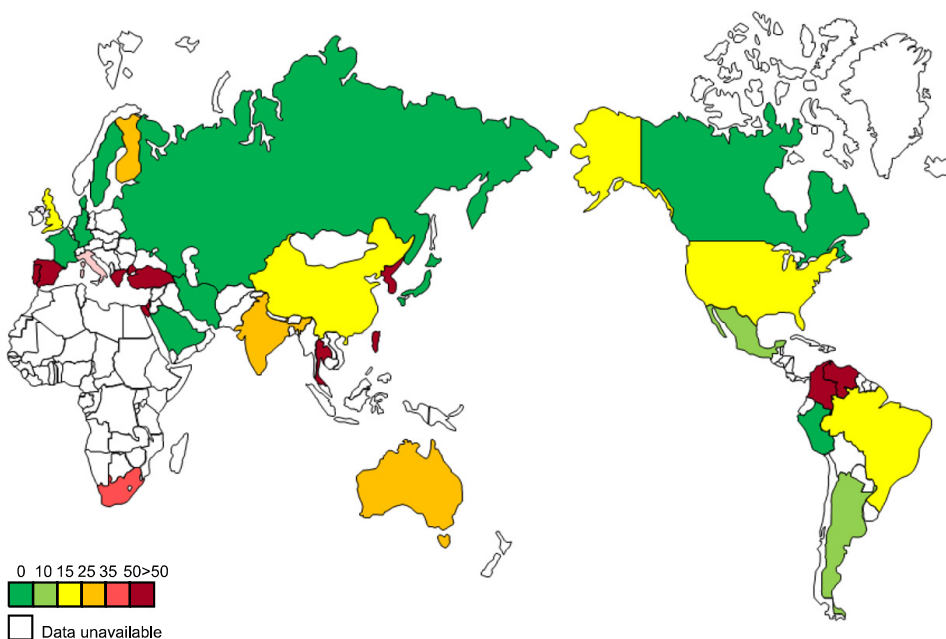


Fig. 2. *Acinetobacter* spp. clinical isolate resistant to carbapenems in the world.

losporin 내성 *Acinetobacter*에 의한 감염증의 선택치료제로 사용되어 왔다. 최근 carbapenem 내성을 획득한 *Acinetobacter*가 전 세계적으로 확산되고 있어 매우 심각한 위협으로 간주되고 있는데, 이는 carbapenem 내성 *Acinetobacter* 대부분이 다른 계열의 항균제에도 동시에 내성을 지닌 다제내성균인 경우가 많아 감염증의 치료제로 선택할 수 있는 항균제가 매우 제한적이기 때문이다. Carbapenem 내성 *A. baumannii*에 의한 감염증은 감수성 균주에 의한 감염증에 비하여 사망률과 병원 입원기간을 현저하게 증가시키는 것으로 보고되었다[8].

지금까지 전 세계적으로 보고된 *Acinetobacter*의 carbapenem 내성률을 Fig. 2에 표시하였다. 중위도에 위치한 스페인, 포르투갈, 그리스, 터키, 이스라엘, 콜롬비아, 베네수엘라, 태국, 대만, 우리나라 등에서 분리된 균주의 carbapenem 내성률은 50% 이상으로 매우 높는데 반하여, 미국, 러시아, 북유럽의 carbapenem 내성률은 10% 미만으로 아직 낮은 것으로 보고되었다.

저자 등은 2008년 전국 6개 권역의 19개 병원에서 병원당 약 30주씩 중복제의 연속분리 균주 547주를 수집하여 국내 *Acinetobacter*의 carbapenem 내성률을 조사하였다[9]. 수집 균주를 대상으로 *rpoB* 유전자의 염기서열 분석법으로 균종을 동

정하였는데, 이 중 388주(71%)는 *A. baumannii*였으며, 나머지 균주는 *Acinetobacter* genomospecies 13TU (n=82), *Acinetobacter* genomospecies 3 (n=62), *Acinetobacter bereziniae* (n=13) 및 *Acinetobacter* genomospecies 14TU (n=2)로 동정되었다 (Table 2). CLSI 디스크 확산법으로 carbapenem 감수성을 시험하였다. 균종에 따라 현저한 carbapenem 내성률 차이를 보였는데, *A. baumannii* 388주 중 272주(70%)가 imipenem 혹은 meropenem에 중간 혹은 내성인데 반하여 non-*baumannii* *Acinetobacter* (NBA) 대부분은 이들 항균제에 감수성이었다. 본 결과는 국내분리 *A. baumannii*의 carbapenem 내성률이 NBA에 비해서 현저하게 높음과, 임상미생물 검사실에서 분자유전학적 방법을 이용한 *Acinetobacter* 동정법의 도입이 필요함을 보여 준다.

*Acinetobacter*의 carbapenem 내성 기전

*Acinetobacter*의 carbapenem 내성 획득에 가장 중요한 기전은 이들 항균제에 대한 가수분해능이 있는 효소(carbapenemase)의 생성이며, 세포외막 단백질(outer membrane protein,

Table 2. Antimicrobial susceptibilities and *Acinetobacter baumannii* groups according to substitution in zone 2 of the *rpoB* gene sequence

Species	No. of isolates	Imipenem (breakpoint, mm)			Meropenem (breakpoint, mm)		
		R (≤13)	I (14-15)	S (≥16)	R (≤13)	I (14-15)	S (≥16)
<i>A. baumannii</i>	388	221	23	144	270	2	116
<i>Acinetobacter</i> genomosp. 13TU	82	2	2	78	4	0	78
<i>Acinetobacter</i> genomosp. 3	62	8	0	54	8	0	54
<i>A. bereziniae</i>	13	0	0	13	0	0	13
<i>Acinetobacter</i> genomosp. 14TU	2	0	0	2	0	0	2
Total	547	231	25	291	282	2	263

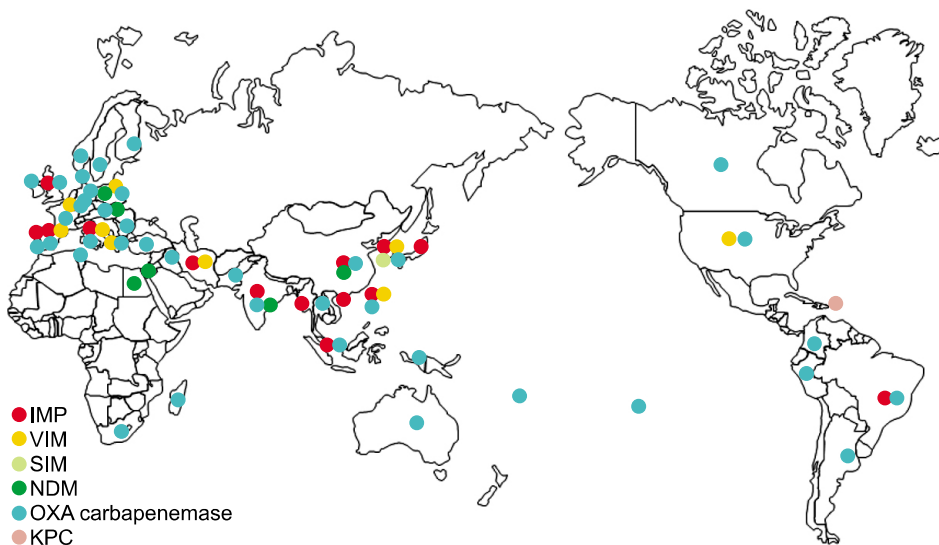


Fig. 3. Worldwide dissemination of carbapenemase in *Acinetobacter* spp.

OMP)의 변화, penicillin 결합 단백질(penicillin-binding protein, PBP)의 친화도 혹은 발현량 변이, 유출 펌프(efflux pump)의 과량 발현 등 비효소적 기전도 carbapenem 내성 획득에 기여하는 것으로 알려졌다. *Acinetobacter*가 생성하는 carbapenemase로는 class D의 OXA carbapenemase와 class B의 metallo- β -lactamase (MBL)가 가장 흔하고 중요하다(Fig. 3). 최근 class A의 KPC-10 carbapenemase를 생성하는 *A. baumannii*가 최근 보고되었다[10]. *Acinetobacter* spp.에서 검출되는 OXA carbapenemase는 OXA-23, OXA-24, OXA-58 및 OXA-51의 4개 주요 group으로 나뉜다. 최근에는 OXA-143이 브라질에서 분리된 *A. baumannii*에서 분리되었으며, 5번째 group으로 분류되었다[11].

- 1) OXA-23 group: OXA-23은 최초로 검출된 OXA carbapenemase로 처음에는 ARI-1으로 명명되었다가 후에 OXA-23으로 개명되었다[12]. OXA-23 유전자는 첫 발견 시에는 plasmid에 위치한 것으로 보고되었으나 염색체에 위치한 경우도 발견되었다[13]. 싱가포르에서 처음 발견된 OXA-27과 중국에서 처음 발견된 OXA-49 (Genbank accession no. AY288523)는 OXA-23과 함께 동일 group으로 분류된다[14]. OXA-23 생성 *A. baumannii*의 감염은 전 세계 여러 지역에서 보고되었으며, *A. baumannii*가 carbapenem 내성을 획득하는 가장 중요한 기전으로 뽑힌다.
- 2) OXA-24 group: OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40 등으로 구성되며, *A. baumannii*의 염색체에 이들 효소의 유전자가 존재하는 것으로 알려졌다. OXA-24와 OXA-25는 스페인, OXA-26은 벨기에에서 분리된 *A. baumannii*에서 검출되었다[14]. OXA-40은 프랑스에서 처음 검출되었으며, 스페인과 포르투갈에 이 효소를 생성하는 *A. baumannii*가 확산된 것으로 보고되었다[15]. 국내 검출 예는 아직 보고되지 않았다.
- 3) OXA-51 group: OXA-51 group 유전자는 지금까지 분리된 모든 *A. baumannii*의 염색체에 존재하기 때문에 이 균종의 동정에도 사용된다. OXA-51, -64, -65, -66, -68, -69, -70, -71, -78, -79, -80, -82 등이 이 group에 속한다[5]. OXA-51의 carbapenem 분해능은 매우 미약하여서, insertion sequence IS*Aba1*이 OXA-51 group 유전자의 상류에 위치하지 않은 경우 이 유전자는 carbapenem 감수성에 영향을 거의 미치지 않는다[16]. 그러나 IS*Aba1*이 상류에 위치하는 경우 이 insertion sequence는 OXA-51 group 유전자에 promoter sequences를 공급하며, OXA-51의 과량 생성을 유발한다. 하지만 OXA-51의 미약한 carbapenem 분해능 때문에 이 경우에도 *A. baumannii* 균주에 대한 carbapenem의 MIC는 3배 정도만 증가하는 것으로 알려졌다.
- 4) OXA-58: OXA-58은 프랑스에서 분리된 *A. baumannii*에서 처음 검출되었으며, 이 효소를 생성하는 *A. baumannii*는 스

페인, 터키, 루마니아, 아르헨티나, 쿠웨이트, 그리스 등 세계 곳곳에서 검출되었다[17]. OXA-58의 유전자는 plasmid에 위치하고 있어서 균종 간 수평적 전달이 가능한데, 루마니아와 호주에서 분리된 *Acinetobacter junii*에서 이 효소가 검출되었으며[18,19], 최근에는 국내에서 분리된 *A. calcoaceticus*에서 이 유전자가 검출되었다.

*Acinetobacter*가 생성하는 MBL로는 IMP, VIM, SIM 및 NDM이 있으며, SPM 혹은 GIM MBL을 생성하는 *Acinetobacter* spp.는 아직 보고된 바 없다. IMP-1, -2, -4, -5, -6, -11 등 6가지 IMP형 MBL이 *Acinetobacter* spp.에서 검출되었으며[20], 국내에서는 IMP-1을 생성하는 *Acinetobacter*가 보고된 바 있다[21]. VIM-2 역시 IMP형 MBL과 유사한 분포를 보여준다. SIM-1 MBL이 *Acinetobacter* spp.에서 검출된 예는 희귀하여 전 세계적으로 우리나라에서만 검출되었다[22]. 최근 NDM-1 혹은 NDM-2 MBL을 생성하는 *Acinetobacter*가 유럽, 북아프리카, 인도 및 중국에서 검출되었다[23]. *Acinetobacter*에서 검출된 IMP, VIM 및 SIM형 MBL 유전자는 plasmid에 위치하며, class 1 integron에 다른 항균제 내성유전자와 함께 유전자 cassette 형태로 존재한다.

*A. baumannii*의 OMP에 대한 정보는 아직 제한적이다. 2002년 Limansky 등은 carbapenemase를 생성하지 않는 *A. baumannii* 임상 균주가 29-KDa의 OMP(후에 CarO로 명명됨)의 소실로 carbapenem에 대한 내성을 획득함을 증명하였다[24]. 아르헨티나에서 *CarO* 유전자가 insertion sequence의 삽입에 의해 불활성화 되고, 이로 인하여 carbapenem 내성을 획득한 *A. baumannii*가 보고되었다[25]. CarO 외에도 여러 OMP가 carbapenem 내성에 관련된 것으로 보고되었다. 스페인에서는 22- 및 33-kDa OMP가 OXA-24 생성 *A. baumannii*의 carbapenem 내성에 연관이 있다는 보고가 있었다[26]. 또한 33-36-kDa의 단백질이나 *Pseudomonas aeruginosa*의 OprD와 유사한 43-kDa의 단백질이 *A. baumannii*의 carbapenem 내성 획득에 연관된다는 보고도 있었다[27,28].

*A. baumannii*는 다약제 내성에 관련된 다양한 efflux pump를 지니고 있다[29]. 이 중 resistance-nodulation-division (RND) family의 AdeABC pump는 *A. baumannii*의 carbapenem 내성에 연관성이 높은 것으로 생각되며, 최근 OXA-58을 생성하는 균주에서 AdeABC pump가 carbapenem 내성 정도를 높였다는 보고가 있었다[30]. 다른 RND family의 pump와 마찬가지로 AdeABC pump는 i) 세포막 결합 단백질인 AdeA, ii) 다약제 운반 단백질인 AdeB 및 iii) OMP인 AdeC의 세가지 단백질로 구성된다. AdeABC의 유전자는 염색체에 존재하며, AdeS (sensor kinase)와 AdeR (response regulator)에 의해 조절되는 것으로 생각된다[31].

2008년 전국 19개 병원에서 수집한 *A. baumannii* 405주 중 67% (272주)가 imipenem 혹은 meropenem에 중간 혹은 내성이

었다[9]. Carbapenem 비감수성 *A. baumannii* 272주 중 169주 (62%)는 OXA-23을 생성하였으며, 89주(33%)는 IS*Aba1*이 *bla*_{OXA-51} 유전자 상류에 삽입되어 OXA-51을 과량생성하는 균주였고, 14주(5%)는 두 가지 기전을 동시에 지닌 균주였다. MBL을 생성하는 *A. baumannii*는 검출되지 않았다. 같은 기간 수집된 NBA 164주 중 12주(7%)가 imipenem 혹은 meropenem에 중간 혹은 내성이었다. Carbapenem 비감수성 NBA 중 10주 (83%)가 MBL을 생성하였는데, 6주는 IMP-1, 4주는 VIM-2를 생성하였다. *Acinetobacter* genomospecies 3 1주가 OXA-23을 생성한 예를 제외하곤 NBA가 OXA carbapenemase를 생성하는 예는 검출되지 않았다. 한편 2007년 전국 12개 병원에서 수집된 imipenem 비감수성 *Acinetobacter* 190주를 대상으로 한 내성기전 연구도 보고되었다[32]. 이 중 178주(92%)가 *A. baumannii*였는데, 143주(75%)는 OXA-23을 생성하였고, 22주 (12%)는 OXA-51을 과량생성하는 균주였다. 두 가지 기전을 모두 갖고있는 균주도 1주 검출되었다. 제주의 한 병원에서 분리된 12주(7%)는 OXA-143의 새로운 variant인 OXA-182를 생성함이 확인되었다. MBL은 *A. baumannii* 2주(1%)와 NBA 12주(100%)에서 검출되었으며, IMP-1 9주, VIM-3 4주 및 SIM-1 1주였다. 두 연구 결과는 우리나라의 *A. baumannii*가 carbapenem 내성을 획득하는 주요 기전이 OXA-23 생성 혹은 OXA-51 과량생성인데 반하여 NBA의 주요 기전은 MBL 생성임을 확인할 수 있다.

Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 역할

Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 전 세계적 유행은 특정 clone의 확산에 기인하는 것으로 알려졌다. 유럽에서는 세 가지 clone이 우세하다고 하여 pan-European clonal complex I, II 및 III (EUI, EUII 및 EUIII)로 명명되었다. Higgins 등은 이들 EU clone 외에도 전 세계적인 분포를 보이는 clone이 추가로 있다고 하였으며, worldwide clone (WW)이라 명명하였다[33]. Diversilab system (bioMérieux, Grenoble, France)의 결과에 따라 분류된 WW1-WW8의 8가지 clone이 전세계적인 분포를 보인다 하였으며(Fig. 4), WW1, WW2 및 WW3는 EUI, EUII 및 EUIII에 해당한다. 8가지 clone 중 가장 넓은 분포를 보이는 clone은 WW2 (즉, EUII)이다. Mugnier 등은 *A. baumannii*의 carbapenem 내성 획득에 가장 중요한 기전인 *bla*_{OXA-23} 유전자의 만연은 EUII와 EUI의 clone성 확산에 기인한다고 하였다 [34].

Multi-locus sequence typing (MLST)는 *A. baumannii*의 clone을 객관적으로 비교할 수 있는 중요한 수단이다. 두 가지 방법이 사용되고 있는데, Bartual 등[35]의 방법과 Diancourt 등[36]의 방법이다. Bartual 등의 방법은 *gltA*, *gyrB*, *gdhB*, *recA*, *cpn60*, *gpi* 및 *rpoD*의 7개 housekeeping 유전자의 분절의 염기 서열을 분석하여 각 유전자의 allelic type과 균주의 sequence type (ST)을 확인하며, PubMLST (<http://pubmlst.org>)의 database를 사용하여 분석한다. Diancourt 등의 방법은 *cpn60*, *fusA*, *gltA*, *pyrG*, *recA*, *rplB* 및 *rpoB*의 7개 housekeeping 유전자의

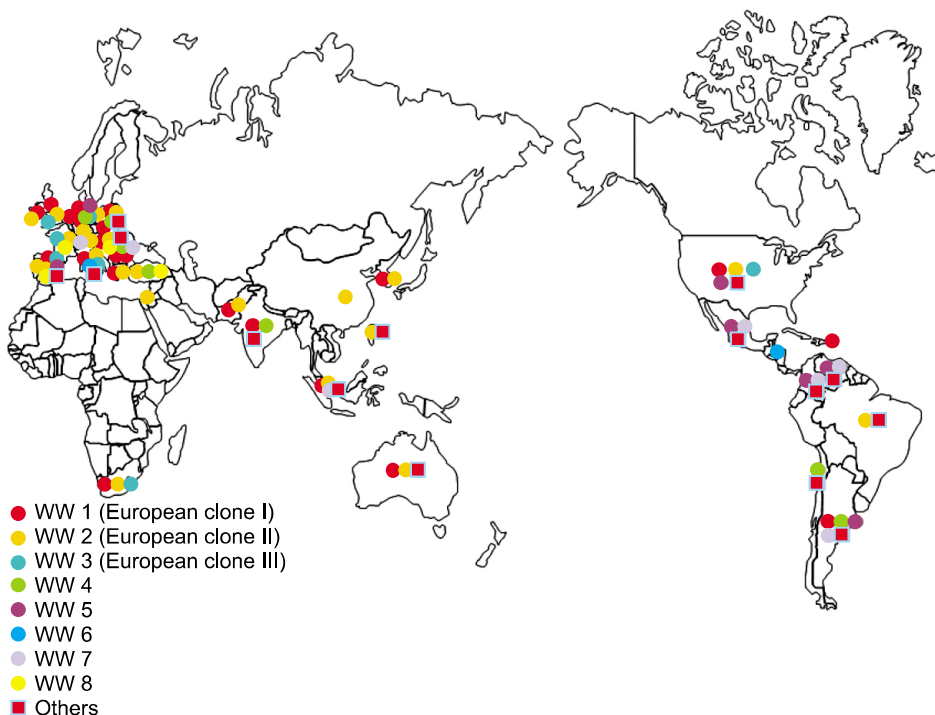


Fig. 4. Distribution of variety clones in carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii*.

Table 3. Carbapenem susceptibility patterns according to ST in *Acinetobacter baumannii* isolated from Korea

ST	Allelic type							No. of isolates	No. (%) of carbapenem-susceptible isolates	Carbapenem-resistance determinant			
	<i>gltA</i>	<i>gyrB</i>	<i>gdhB</i>	<i>recA</i>	<i>cpn60</i>	<i>gpi</i>	<i>rpoD</i>			<i>bla_{OXA-23}</i>	<i>ISAba1-bla_{OXA-51}</i>	Both	
CC92	ST92	1	3	3	2	2	7	3	183	24 (13)	76	69	14
	ST75	1	3	3	2	2	11	3	65	1 (2)	57	7	0
	ST138	1	3	3	2	2	50	3	40	2 (5)	36	2	0
	ST137	1	3	3	2	2	12	3	3	0 (0)	0	3	0
	ST69	1	46	3	2	2	58	3	8	0 (0)	0	8	0
	Subtotal								299	27 (9)	169	89	14
Non-CC92									106	106 (100)	0	0	0
Total									405	133 (33)	169	89	14

분절의 염기서열을 분석하여 각 유전자의 allelic type과 균주의 ST를 확인하며, Pasteur (<http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/>)의 database를 사용하여 분석한다. WW1 (EUI) clone은 Diancourt 등의 방법에 따른 MLST에서 ST1 (1-1-1-1-5-1-1), ST7 (1-1-1-2-5-1-1), ST8 (1-1-1-1-1-1-1) 등으로 동정된다. Bartual 등의 방법에 의한 ST은 보고되지 않았다. WW2 (EU2) clone은 Diancourt 등의 방법에 따른 MLST에서 ST2 (2-2-2-2-2-2-2), Bartual 등의 방법에 의해서는 ST92 (1-3-3-2-2-7-3) 혹은 ST92의 1 혹은 2 locus variant인 ST4 (1-12-3-2-2-7-3), ST75 (1-3-3-2-2-11-3), ST88 (1-3-3-2-2-10-3), ST90 (1-3-3-2-2-62-3), ST118 (1-3-3-2-2-3-3) 등으로 동정되며, 이들을 통칭하여 clonal complex 92 (CC92)라 부른다. 국내에서 2008년 19개 병원에서 수집된 *A. baumannii* 405주 중 299주 (74%)는 CC92에 속하였으며 나머지 106주는 CC92에 속하지 않았다(Table 3). 흥미롭게도 CC92에 속하는 균주 299주 중 272주(91%)가 carbapenem에 중간 혹은 내성인데 반하여 CC92에 속하지 않는 106주 모두는 carbapenem에 감수성이었다. 위 결과는 우리나라의 carbapenem 내성 *A. baumannii* 확산은 OXA-23 생성 혹은 OXA-51 과량생성 CC92의 WW2 (EUII) clone의 확산에 기인함을 시사한다.

결 언

Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 확산은 전 세계적으로 심각한 문제가 되고 있다. 국내에서의 이들 내성세균의 확산은 전 세계적인 WW2 (EUII) clone의 확산과 맥을 같이 하는 것으로 생각된다. *A. baumannii*의 내성 현황, 내성 기전 및 clone의 변화 양상의 주의 깊은 관찰이 필요한 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 질병관리본부 학술연구용역(2011E4400400)에 의하여 수행되었음.

참 고 문 헌

- Bergogne-Bérézin E and Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;9:148-65.
- Villegas MV and Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:284-95.
- Bouvet PJ and Grimont PA. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. Ann Inst Pasteur Microbiol 1987;138: 569-78.
- Tjernberg I and Ursing J. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. APMIS 1989;97:595-605.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21: 538-82.
- Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat Rev Microbiol 2007;5:939-51.
- Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, et al; KONSAR Group. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. Yonsei Med J 2011; 52:793-802.
- Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahn DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multi-class resistance in the United States. Microb Drug Resist 2010;16: 209-15.
- Lee Y, Lee J, Jeong SH, Lee J, Bae IK, Lee K. Carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* of sequence type 92 or its single-locus variants with a G428T substitution in zone 2 of the *rpoB* gene. J Antimicrob Chemother 2011;66:66-72.
- Robledo IE, Aquino EE, Santé MI, Santana JL, Otero DM, León CF, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1354-7.
- Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53: 5035-8.
- Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:196-9.
- Zhou H, Pi BR, Yang Q, Yu YS, Chen YG, Li LJ, et al. Dissemination of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

- strains carrying the IS*AbaI* *bla*_{OXA-23} genes in a Chinese hospital. *J Med Microbiol* 2007;56:1076-80.
14. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 583-8.
 15. Bou G, Oliver A, Martínez-Beltrán J. OXA-24, a novel class D β -lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1556-61.
 16. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of IS*AbaI* in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 2006;258:72-7.
 17. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367-71.
 18. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:557-61.
 19. Peleg AY, Franklin C, Walters LJ, Bell JM, Spelman DW. OXA-58 and IMP-4 carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in an *Acinetobacter junii* blood culture isolate from Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:399-400.
 20. Poirel L and Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-36.
 21. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. VIM- and IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-71.
 22. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, *bla*_{SIM-1}, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4485-91.
 23. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011;11:381-93.
 24. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol* 2002;40:4776-8.
 25. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of β -barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
 26. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.
 27. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A, Velasco D, Moure R, Villanueva R, et al. Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5172-5.
 28. Dupont M, Pagès JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C. Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *J Proteome Res* 2005;4:2386-90.
 29. Wiczorek P, Sacha P, Hauschild T, Zórawski M, Krawczyk M, Tryniszewska E. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*--the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol* 2008;46:257-67.
 30. Héritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3198-202.
 31. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3298-304.
 32. Kim CK, Lee Y, Lee H, Woo GJ, Song W, Kim MN, et al. Prevalence and diversity of carbapenemases among imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter* isolates in Korea: emergence of a novel OXA-182. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:432-8.
 33. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233-8.
 34. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:35-40.
 35. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43:4382-90.
 36. Diancourt L, Passet V, Nemeč A, Dijkshoorn L, Brisse S. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multi-resistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One* 2010;5:e10034.

=국문초록=

Carbapenem 내성 *Acinetobacter baumannii*

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소

배일권, 정석훈, 이경원

국내에서 분리되는 *Acinetobacter*의 항균제 내성률은 외국에 비해서 높으며, 다약제 내성인 세균도 흔하다. 2008년 전국 19개 병원에서 수집한 *Acinetobacter baumannii* 405주 중 67% (272주)가 imipenem 혹은 meropenem에 중간 혹은 내성이었다. 우리나라의 *A. baumannii*가 carbapenem 내성을 획득하는 주요 기전이 OXA-23 생성 혹은 OXA-51 과량생성인데 반하여 non-*baumannii* *Acinetobacter*의 주요 기전은 metallo- β -lactamase 생성이다. 국내에서 분리되는 carbapenem 내성 *A. baumannii*는 모두 clonal complex 92에 속하는 worldwide clone 2이다. [대한임상미생물학회지 2012;15:1-8]

교신저자 : 정석훈, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
Tel: 02-2228-2448, Fax: 02-313-0956
E-mail: kscpjsh@yuhs.ac