

Extended-Spectrum β -Lactamase의 새로운 강자: CTX-M 효소

배일권^{1,2} · 송원근^{3,5} · 이경원^{4,5} · 정석훈^{1,2,5}

고신대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 항생제내성연구소², 한림대학교 의과대학 진단검사의학교실³,
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴, 세균내성연구소⁵

The Emerging Strong Among Extended-Spectrum β -Lactamases: CTX-M Enzymes

Il Kwon Bae^{1,2}, Wonkeun Song^{3,5}, Kyungwon Lee^{4,5}, and Seok Hoon Jeong^{1,2,5}

Department of Laboratory Medicine¹ and Research Institute for Antimicrobial Resistance², Kosin University College of Medicine, Busan;
Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine³, Seoul; and Department of Laboratory Medicine⁴
and Research Institute of Bacterial Resistance⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) are the most wide spread enzymes among non-TEM and non-SHV plamid-mediated ESBLs, and have been found predominantly in *Escherichia coli*. CTX-M ESBLs have a wide substrate range, including penicillins and narrow- and expanded-spectrum cephalosporins, and as the designation "CTX" refers, these enzymes preferentially hydrolyze cefotaxime but not ceftazidime. At present, the CTX-M family comprises more than 60 enzymes that can be subclassified into 5 clusters by amino acid sequence similarities. In Korea, members of CTX-M-1 (CTX-M-3, CTX-M-12, CTX-M-15, and CTX-M-54) and CTX-M-9 (CTX-M-9 and CTX-M-14) clusters have been found. The rapid dissemination of CTX-M ESBLs involves strain or plamid epidemics, but it also involves mobile elements including *ISEcpI*-like insertion sequences and *ISCR1* element. A recent report shows that the *bla*_{CTX-M-14} gene from Korea is associated with not only *ISEcpI*-like insertion sequences but also *ISCR1* element. *ISCR1* element is a powerful genetic tool that can mobilize antibiotic resistance genes; therefore, further spread of the *bla*_{CTX-M-14} gene can be anticipated.

Keywords: Extended-spectrum β -lactamase, CTX-M

서 론

그람음성간균 감염증의 치료에 유효한 최초의 β -lactam 항균제인 ampicillin이 임상에 도입된 이후 다양한 β -lactam 항균제가 치료에 사용되어 왔다. 1960년대 초부터 TEM-1 등 β -lactamase 생성에 의해 ampicillin에 대한 내성을 획득한 세균이 출현함에 따라서 이들 내성세균에 의한 감염

증의 치료를 위해 개발된 oxyimino-cephalosporin, monobactam 등이 1980년대 초부터 임상에 도입되었다. 이들 광범위 β -lactam 항균제는 도입 초기에는 치료효과가 좋았다. 그러나 1983년 독일에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성에 의해 cefotaxime 내성을 획득한 *Klebsiella pneumoniae*가 검출되었으며[1], 이후 다양한 ESBL 생성에 의하여 광범위 β -lactam 항균제에 대한 내성을 획득한 세균이 지구촌 곳곳으로 확산되고 있다. 우리나라도 예외는 아니어서 2003년 국내 12개 주요 병원에서 분리된 *Escherichia coli*와 *K. pneumoniae*의 ESBL 생성률은 각각 9.3% (23/246)와 23.0% (55/239)에 달하였다[2].

ESBL은 아미노산 염기서열에 따른 Ambler 등

접수일: 2007년 10월 4일
게재승인일: 2007년 10월 30일
교신저자: 정석훈, 602-030 부산광역시 서구 압남동 34
고신의료원 진단검사의학과
Tel: 051-990-6373, Fax: 051-990-3034,
E-mail: kscpjsh@ns.kosinmed.or.kr

의 분류에서는 class A[3], 효소의 기능에 따른 Bush 등의 분류에서는 group 2be에 속한다[4]. ESBL은 일반적으로 penicillin, 헤파믹시 및 광범위 cephalosporin, aztreonam 등 β -lactam 항균제를 가수분해하지만, cephamycin과 carbapenem에 대한 활성이 없고, clavulanic acid, sulbactam, tazobactam 등 β -lactamase inhibitor에 의하여 활성이 억제되는 특징이 있다[5]. 가장 널리 알려진 TEM 및 SHV ESBL은 TEM-1, TEM-2 및 SHV-1 β -lactamase의 아미노산 1-5개가 점 변이(point mutation)된 것으로 전형적인 class A ESBL의 특징을 지니고 있다[6]. 지금까지 100가지 이상의 TEM과 60가지 이상의 SHV ESBL이 보고되었다(<http://www.lahey.org/Studies/>). 최근에는 CTX-M, PER, GES, VEB, TLA 등 다양한 non-TEM, non-SHV ESBL의 출현이 보고되었으며, 특히 CTX-M ESBL 생성 세균에 의한 감염이 전 세계적으로 급속히 확산되고 있다[7].

미국의 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)는 *E. coli* 및 *Klebsiella* spp.가 ESBL을 생성하는 경우, 항균제 감수성 시험에서 penicillin, cephalosporin 및 aztreonam에 감수성을 보이지라도 임상적으로는 이들 항균제 모두에 내성으로 간주할 것을 권고하였다[8]. CLSI의 권고는 ESBL 생성균주에 의한 중증 감염증의 치료에 carbapenem을 제외한 여타의 β -lactam 항균제 사용이 사실상 어려움을 시사한다. 또한 ESBL 생성균주는 fluoroquinolone, aminoglycoside 등 타 계열의 항균제에 대한 내성을 동시에 지니는 경우가 흔하기 때문에 감염증 치료에 사용할 수 있는 항균제의 선택에 제한을 많이 받게 된다. 즉, ESBL 생성균주의 확산은 carbapenem의 사용 빈도를 증가시키게 되며, 이로 인한 치료비의 상승과 그람음성간균에 의한 감염증 치료의 마지막 보루인 carbapenem 내성균주의 확산을 유발할 수 있다.

따라서 ESBL 생성세균의 추가적인 확산 방지는 병원감염관리의 중요 목표 중 하나라 할 수 있다. 본 논문에서는 1980년대 후반에 발견되었고 1995년 이후 급속히 확산되어 심각한 임상적 문제가 되고 있는 CTX-M ESBL에 대하여 기술하고자 한다.

CTX-M ESBL의 분류 및 기원

CTX-M ESBL은 아미노산 상동성에 따라서 CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 및 CTX-M-25의 5개 cluster로 나뉜다. (i) CTX-M-1 cluster에는 CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10, CTX-M-12, CTX-M-15, CTX-M-22, CTX-M-23, CTX-M-28, CTX-M-54 등이 속하며, (ii) CTX-M-2 cluster에는 CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6, CTX-M-7, CTX-M-20, CTX-M-44 (Toho-1에서 개명되었음) 등이 속한다. (iii) CTX-M-8 cluster는 CTX-M-8 하나만을 포함하며, (iv) CTX-M-9 cluster는 CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-16, CTX-M-17, CTX-M-19, CTX-M-21, CTX-M-27, CTX-M-45 (Toho-2에서 개명되었음) 등, (v) CTX-M-25 cluster는 CTX-M-25와 CTX-M-26을 포함한다. 국내에서는 CTX-M-1 및 CTX-M-9 cluster의 효소가 빈번하게 검출되고 있으나, 아직 CTX-M-2, CTX-M-8 및 CTX-M-25 cluster의 효소가 검출된 바 없다[2].

CTX-M-1, CTX-M-2 및 CTX-M-9 cluster에 속하는 bla_{CTX-M} 유전자는 *Kluyvera ascorbata*와 *Kluyvera georgiana*에서 유래된 것으로 추정되는데, 이는 (i) 이들 bla_{CTX-M} 유전자의 염기서열이 *K. ascorbata*의 KLUA-1 및 *K. georgiana*의 KLUG-1 염색체성 β -lactamase와 높은 상동성을 보이며, (ii) $bla_{CTX-M-2}$, $bla_{CTX-M-9}$ 및 $bla_{CTX-M-10}$ 의 유전자 환경이 *Kluyvera*의 β -lactamase 유전자 환경과 유사하기 때문이다[9].

CTX-M ESBL의 특성

CTX-M ESBL은 plasmid에 매개되며 가수분해 기질특이성 및 억제특이성이 TEM 혹은 SHV ESBL과 유사하지만 ceftazidime에 비해 cefotaxime에 대한 가수분해 활성이 상대적으로 강한 것이 일반적인 특성이다. 그러나 240번 및 167번 (Ambler's numbering scheme) 아미노산에 변이가 있는 일부 CTX-M ESBL은 ceftazidime에 대한 활성 역시 지닌 것으로 알려졌다. CTX-M-15, CTX-M-16 및 CTX-M-27은 240번 아미노산 Asp가 Gly로 치환되어 있으며, cefotaxime과 ceftazidime 모두에 강한 활성을 지니고 있다[10-12]. 또한

Table 1. MICs of β -lactams for CTX-M-type ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Enzymes	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	Ceftazidime			Ceftazidime -clavulanic acid			Cefotaxime			Cefotaxime -clavulanic acid		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CTX-M-3 (n=9)	4-32	16	32	2-32	4	4	32-256	128	256	4-128	4	8
CTX-M-12 (n=3)	2-16			1-8			64-256			4-16		
CTX-M-14 (n=18)	1-16	4	16	0.25-1	0.5	0.5	16-128	32	64	0.25-4	2	4
CTX-M-15 (n=11)	16-256	128	256	0.5-128	4	16	128->256	>256	>256	1-256	8	64
CTX-M+SHV-12 (n=18)	32->256	256	>256	1-128	2	128	32->256	128	256	0.5-256	1	256

CTX-M-19 (CTX-M-18의 variant), CTX-M-23 (CTX-M-1의 variant) 및 CTX-M-54 (CTX-M-3의 variant)는 효소의 omega loop에 존재하는 167번 아미노산 Pro가 Ser, Thr 및 Gln으로 각각 치환되어 있으며, ceftazidime에 대한 활성은 강하나 cefotaxime에 대한 활성이 미약하다[13-15]. CTX-M-15는 국내에 가장 흔한 CTX-M ESBL 중 하나이며, CTX-M-54는 국내의 임상검체에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 최초로 검출된 효소이다. CTX-M ESBL을 생성하는 균주의 내성표현형은 효소의 특성을 그대로 반영한다. Table 1은 국내에서 분리된 CTX-M ESBL 생성 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*에 대한 ceftazidime 및 cefotaxime의 MIC 분포를 요약한 것이다. CTX-M-1 cluster에 속하는 CTX-M-3 생성 균주에 대한 cefotaxime의 MIC₅₀은 128 $\mu\text{g/mL}$ 로 ceftazidime의 16 $\mu\text{g/mL}$ 에 비해서 8배 높았다. CTX-M-9 cluster에 속하는 CTX-M-14 생성 균주에 대한 cefotaxime의 MIC₅₀ 역시 32 $\mu\text{g/mL}$ 로 ceftazidime의 4 $\mu\text{g/mL}$ 에 비해서 8배 높은 양상을 보였다. CTX-M-1 cluster에 속하지만 염기서열 240번 아미노산 Asp가 Gly로 치환된 CTX-M-15를 생성하는 균주에 대한 MIC₅₀은 128 $\mu\text{g/mL}$ 로 CTX-M-3 혹은 CTX-M-14에 비하여 현저하게 높은 양상을 보였다. 한편 ceftazidimase인 SHV-12와 cefotaximase인 CTX-M ESBL을 동시에 생성하는 균주의 경우 cefotaxime과 ceftazidime의 MIC₅₀이 각각 128 $\mu\text{g/mL}$ 및 256 $\mu\text{g/mL}$ 로 두 항균제 모두에 고농도 내성을 보였다.

CTX-M ESBL의 분포

1990년대 후반부터 CTX-M ESBL은 지구촌 곳

곳으로 급속히 확산되고 있으며, 그 확산 속도는 매우 빨라서 1970년대의 TEM-1 β -lactamase의 전 세계적 확산을 연상하게 한다. 1990년대까지만 하더라도 가장 흔한 ESBL은 TEM 및 SHV ESBL이었으며, 이들 ESBL은 병원감염에서 분리된 집단감염 균주에서 흔히 검출되었다. 또한 이들 ESBL 유전자를 가장 흔히 지니는 균종은 *K. pneumoniae*였다. CTX-M ESBL은 cefotaxime에 내성인 균주를 대상으로 한 조사에서 드물게 검출되었을 뿐이다.

2000년대에 들어서면서 이러한 상황은 현저하게 변하고 있다. CTX-M ESBL의 검출 빈도가 폭발적으로 증가하고 있으며, 이들 효소는 병원감염뿐 아니라 지역사회감염에서 분리된 균주에서도 흔히 검출되고 있다[16]. 지역사회의 CTX-M ESBL 유전자 보균자의 현저한 증가 역시 보고되었다[17]. 따라서 CTX-M ESBL이 병원환경에서 지역사회로 유출된 것이 아니라 지역사회에서 병원으로 유입되었을 것이라는 가설도 등장하고 있다. CTX-M ESBL이 *K. pneumoniae* 보다는 *E. coli*에서 흔히 검출되는 점 역시 흥미로우며, 이는 *E. coli*가 ESBL의 새로운 원천으로 등장하고 있음을 보여준다. CTX-M ESBL의 확산경로도 TEM 혹은 SHV ESBL과는 다른 양상을 보여준다. TEM 혹은 SHV ESBL이 주로 원내 집단감염에 의하여 확산된데 반하여, CTX-M ESBL은 다수의 클론 및 이동성(mobile) 유전인자에 의하여 확산되고 있는 것으로 생각된다[7].

CTX-M ESBL은 아시아를 비롯한 유럽, 남아메리카 등에 만연되어 있으며, 미국에서는 아직 산발적인 감염 예가 보고되었을 뿐이다. 만연된 CTX-M ESBL의 종류는 국가별로 다양한데, 이탈리아에서는

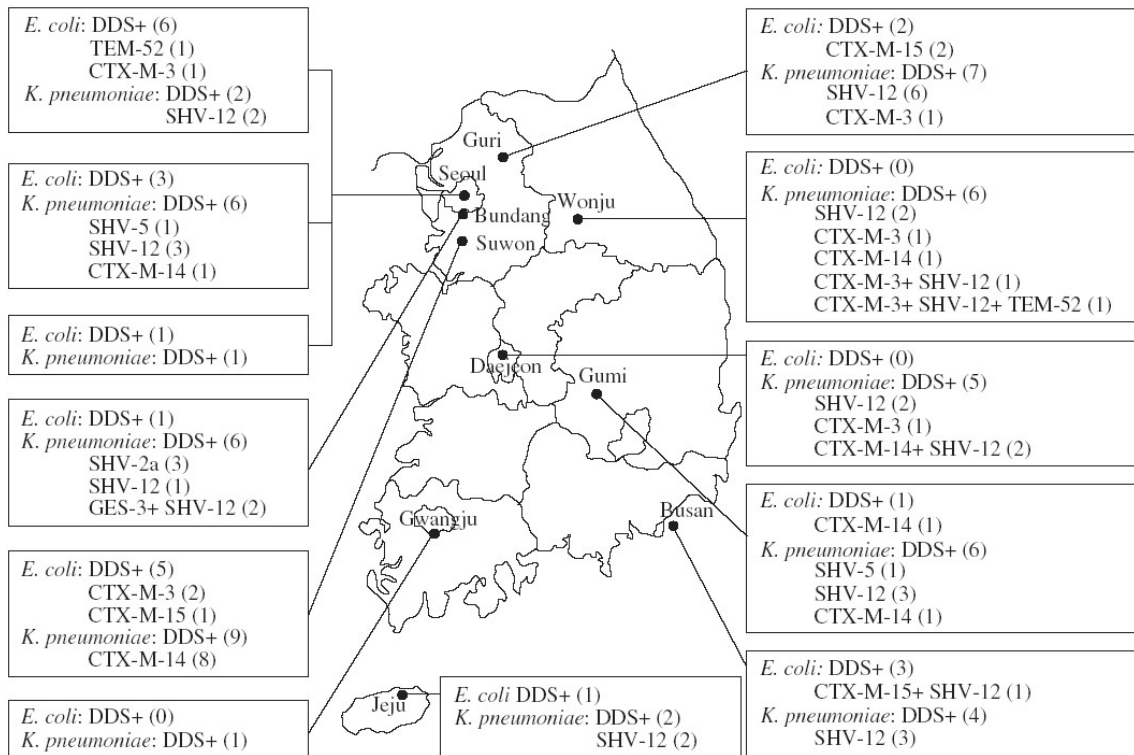


Fig. 1. Location of Korean hospitals involved in this survey with the number of double-disk synergy-positive (DDS+) isolates and distribution of Ambler class A ESBLs at each hospital in parentheses.

CTX-M-1[18], 스페인은 CTX-M-9와 CTX-M-14[19], 남아메리카는 CTX-M-2가 흔히 검출되는 것으로 알려졌다[20]. CTX-M-15는 전 세계 곳곳에서 검출되고 있다.

CTX-M ESBL의 국내분리 현황

국내에서는 2001년에 CTX-M-14 생성 *K. pneumoniae*, *E. 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-15, 2003년 부산의 한 대학병원에서 분리된 *Enterobacter cloacae*에서는 CTX-M-9가 검출되었다[21-23]. 2004년에는 아프리카의 케냐와 남미의 콜롬비아에서만 보고된 CTX-M-12 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*와 ceftazidime에도 활성이 있는 CTX-M-54 생성 *K. pneumoniae*가 세계 최초로 분리되어 국내에 다양한 유형의 CTX-M형 ESBL이 분포하고 있음이 확인되었다[15,24,25].

국내의 CTX-M ESBL 현황도 세계적인 추세와 유사하다. 1990년대에는 국내 대학병원에서 분리

된 *K. pneumoniae*의 20% 이상과 *E. coli*의 5% 이하가 ESBL을 생성하며, TEM-52, SHV-12 및 SHV-2a가 가장 흔한 유형으로 알려졌다[26]. 그러나 이러한 추세는 2000년대 들어 현저하게 변화하였는데, 본 저자 등이 2003년 전국 12개 병원에서 분리된 균주를 대상으로 한 조사한 결과 *K. pneumoniae*의 ESBL 생성률은 23.0% (55/239)로 1990년대와 큰 차이가 없었으나, *E. coli*의 ESBL 생성률은 9.3% (23/246)로 1990년대에 비하여 2배 가량 증가한 양상을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 이 조사에서 *K. pneumoniae*가 가장 흔히 생성하는 ESBL은 SHV-12로 과거에 비해 변함이 없었으나 CTX-M ESBL을 생성하는 균주가 드물지 않았으며, *E. coli*가 가장 흔히 생성하는 ESBL은 CTX-M-3, CTX-M-14, CTX-M-15 등 CTX-M ESBL로 변화되었음을 확인할 수 있었다[2]. 국내분리 균주의 또 다른 특성은 SHV-12와 CTX-M ESBL을 동시에 생성하는 예가 드물지 않다는 것이다. Ceftazidime에 대한 활성이 강한 SHV-12와 cefotaxime에 대한 활성이 강한 CTX-M ESBL을 동시에 생성하는 균주는 두 항균제 모두에 고농도 내성을 보인다.

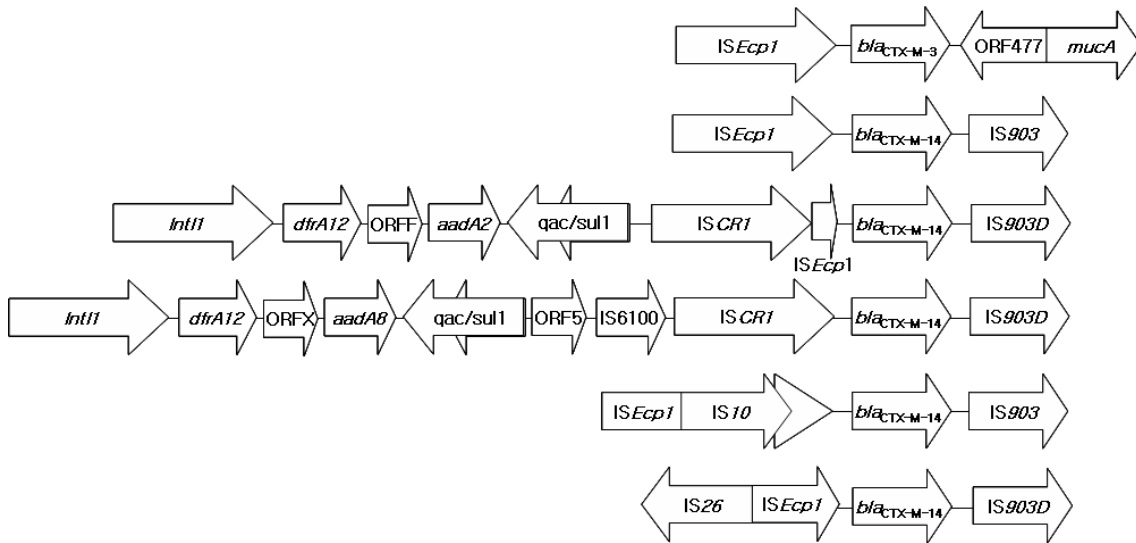


Fig. 2. Genetic environments of insertion sequences related with the *bla*_{CTX-M} genes.

CTX-M ESBL 유전자의 확산

*bla*_{CTX-M} 유전자의 확산에는 기존에 알려진 클론 및 plasmid의 확산(epidemic)도 중요한 역할을 하지만, *ISEcp1*-like insertion sequences, *ISCR1* element 등 유동성 인자에 의한 유전자의 수평적 확산 역시 관여하는 것으로 생각된다. *ISEcp1*-like insertion sequence는 다양한 DNA 염기서열을 right inverted repeats로 인지하여서 transcription에 의해 *bla*_{CTX-M} 유전자의 유동성에 관여하는 것으로 추측된다[27]. CTX-M-1, CTX-M-2 및 CTX-M-9 cluster에 속하는 효소의 유전자 대부분이 이 insertion sequence에 연관되어 수평적으로 확산되는 것으로 알려졌다[9]. CTX-M-1 cluster의 *bla*_{CTX-M-3} 유전자는 *ISEcp1*-like insertion sequence의 하류(downstream)에 위치하며 *bla*_{CTX-M-3} 유전자의 하류에서는 *orf477*이 흔히 발견된다(Fig. 2). 또한 CTX-M-9 cluster의 *bla*_{CTX-M-14} 유전자 대부분 역시 이 insertion sequence의 하류에 위치하지만 *bla*_{CTX-M-14} 유전자의 하류에서는 *IS903*이 흔히 발견된다. *IS903*과 *orf477*이 *bla*_{CTX-M} 유전자의 수평적 확산에 관여하는지 여부는 아직 확인되지 않았다.

공유지대 인자(common region element)는 과거에는 ‘*orf513*’으로 불렸으며 현재는 ‘insertion sequence CR (ISCR)’로 흔히 표기된다. 이 인자는 rolling-circle transposition이라는 기전에 의하여 주변의 DNA sequence를 transpose하며, 항균제 내성유전자 대

부분의 이동성에 관여한다. 이 인자는 class 1 integron에 연관되어 complex class 1 integron (혹은 *sul1*-type class 1 integron)을 구성하며, class 1 integron에 유동성을 부여하기에 integron이 함유하는 다항균제 내성유전자를 동시에 전달하는 강력한 수평적 내성전달 기작이다[28]. 공유지대 인자에 연관되어 complex class 1 integron의 일부를 구성하는 것으로 알려진 항균제 내성 유전자는 광범위 β-lactam 항균제에 내성을 부여하는 *bla*_{CTX-M}과 *bla*_{CMY} 및 *bla*_{DHA} AmpC β-lactamase 유전자, trimethoprim에 내성을 부여하는 *dfr* 유전자, fluoroquinolone에 내성을 부여하는 *qnr* 유전자, aminoglycoside에 내성을 부여하는 methylase 유전자 등으로 매우 다양하다[28].

*bla*_{CTX-M} 유전자 중 *bla*_{CTX-M-2}와 *bla*_{CTX-M-9}가 *ISCR1*을 함유한 complex class 1 integron에 연관되어 있음이 알려졌다. CTX-M-14의 아미노산 서열은 231번 아미노산 Ala가 Val로 치환된 이외에는 CTX-M-9와 동일하며, 이들 효소 모두는 CTX-M-9 cluster에 속한다. 두 효소의 높은 상동성에도 불구하고 *bla*_{CTX-M-9} 유전자는 *ISCR1*에 연관되어 있는 반면 *bla*_{CTX-M-14} 유전자 대부분은 *ISEcp1*에 연관되어 있는 사실이 흥미롭다. 이에 본 저자 등은 국내 검출 *bla*_{CTX-M-14}의 유전자 환경 분석을 시행하였으며, *bla*_{CTX-M-14} 유전자 대부분은 *ISEcp1*-like insertion sequence에 연관되어 있지만, 2주는 *ISCR1*을 포함한 complex class 1

integron에 연관되어 있음을 세계 최초로 확인할 수 있었다[29]. 또한 이 유전자 상류(upstream)의 *ISEcp1*이 온전한 형태로 있는 경우가 대부분이었지만 *IS10*, *IS26* 등 여타의 insertion sequence에 의하여 *ISEcp1*이 분쇄되어 있는 예도 있음을 확인할 수 있었다(data not shown). 이와 같은 유전자 환경의 다양성은 내성 유전자의 수평적 확산 경로 다변화에 따른 결과로 추측된다. 또한 강력한 수평적 내성전달 기작인 *ISCR1*과 연관된 *bla_{CTX-M-14}* 유전자의 발견은 이 유전자가 국내에 더욱 확산될 가능성을 나타내는 것으로 생각된다. 한편 국내에서 검출된 *bla_{CTX-M-12}*와 *bla_{CTX-M-54}* 유전자 역시 *ISEcp1*과 연관되어 있음이 보고되었다(Fig. 2).

결 론

CTX-M ESBL의 폭발적 확산은 1970년대 TEM-1의 급격한 확산에 비견되는 새로운 항균제 내성 위협이다. 원내 집단감염에 의하여 주로 확산되는 TEM 혹은 SHV ESBL과는 달리 CTX-M ESBL은 지역사회감염에서도 흔히 검출되고 있으며 다수의 클론 및 유동성(mobile) 유전인자에 의하여 확산되고 있는 것으로 생각된다. 특히 *bla_{CTX-M-14}* 유전자의 경우 대부분은 *ISEcp1*-like insertion sequence에 연관되어 있지만 강력한 수평적 내성유전자 전달 기작인 *ISCR1*과 연관된 예도 확인되었기에 추가적인 확산이 예상된다. *ISCR1*은 complex class 1을 구성하며 integron에 유동성을 부여하기 때문에, 한 번의 수평적 내성 전달로 integron이 포함하고 있는 다항균제 내성 유전자를 타 세균에 동시에 전달할 수 있다. CTX-M ESBL을 생성하는 세균의 적절한 검출, 치료 및 감염관리가 절실하다. 한편 국내에서는 CTX-M-1과 CTX-M-9 cluster에 속하는 효소들만 검출되고 있으나 그 다양성이 증가하고 있는 추세이다. 지속적으로 확장되고 있는 국제적인 인적, 물적 교류를 고려할 때, 유럽, 미주 등에서 흔히 검출되는 CTX-M-2 cluster의 국내 출현도 예상되는 바이다. 이를 감시하기 위한 지속적인 항균제 내성 조사가 요구된다.

참고문헌

1. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1-14.
2. Ryoo NH, Kim E-C, Hong SG, Park YJ, Lee K, Bae IK, et al. Dissemination of SHV-12 and CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and emergence of GES-3 in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:698-702.
3. Jacoby GA. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):2-11.
4. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
5. Jacoby GA and Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
6. Phillippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):17-29.
7. Canton R and Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466-75.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing; Seventh Informational Supplement, M100-S17. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
9. Eckert C, Gautier V, Arlet G. DNA sequence analysis of the genetic environment of various *bla_{CTX-M}* genes. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:14-23.
10. Karim A, Poirel L, Nagarajan S, Nordmann P. Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence *ISEcp1*. *FEMS Microbiol*

- Lett 2001;201:237-41.
11. Bonnet R, Dutour C, Sampaio JL, Chanal C, Sirot D, De Champs C, et al. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic efficiency due to substitution Asp-240-->Gly. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2269-75.
 12. Bonnet R, Recule C, Baradue R, Chanal C, Sirot D, De Champs C, et al. Effect of D240G substitution in a novel ESBL CTX-M-27. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:29-35.
 13. Poirel L, Naas T, Le Thomas I, Karim A, Bingen E, Nordmann P. CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase that hydrolyzes ceftazidime through a single amino acid substitution in the omega loop. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3355-61.
 14. Stürenburg E, Kühn A, Mack D, Laufs R. A novel extended-spectrum beta-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.
 15. Bae IK, Lee BH, Hwang HY, Jeong SH, Hong SG, Chang CL, et al. A novel ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum beta-lactamase, CTX-M-54, with a single amino acid substitution at position 167 in the omega loop. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:315-9.
 16. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
 17. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
 18. Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Di Matteo P, Battisti A. Extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:833-5.
 19. Briñas L, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Porrero MC, Domínguez L, et al. Monitoring and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1262-4.
 20. Pallecchi L, Malossi M, Mantella A, Gotuzzo E, Trigoso C, Bartoloni A, et al. Detection of CTX-M-type beta-lactamase genes in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy children in Bolivia and Peru. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4556-61.
 21. Pai H, Choi EH, Lee HJ, Hong JH, 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Bae IK, Lee YN, Hwang HY, Jeong SH, Lee SJ, Kwak HS, et al. Emergence of CTX-M-12 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1257-9.
 25. Bae IK, Lee YN, Jeong SH, Lee K, Lee H, Kwak HS, et al. High prevalence of SHV-12 and the emergence of CTX-M-12 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:362-4.
 26. Pai HJ, Lyu S, Lee JH, Kim J, Kwon Y, Kim JW, et al. Survey of extended-spectrum beta

- lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence of TEM-52 in Korea. *J Clin Microbiol* 1999;37:1758-63.
27. Poirel L, Lartigue MF, Decousser JW, Nordmann P. *ISEcp1B*-mediated transposition of *bla*_{CTX-M} in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:447-50.
28. Toleman M, Bennett PM, Walsh TR. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006;70:296-316.
29. Bae IK, Lee YN, Lee WG, Lee SH, Jeong SH. Novel complex class 1 integron bearing an ISCR1 element in an *Escherichia coli* isolate carrying the *bla*_{CTX-M-14} gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3017-9.