

## 임상검체에서 분리되는 *Klebsiella* 균속의 동정, 항균제 감수성 및 역학

어 영\*,\*\*\*, 박순덕\*, 손정석\*, 이현교\*, 정안숙\*, 조현미\*, 윤갑준\*, 김효얼\*\*

연세대학교 원주의과대학 임상병리과학교실\*, 내과학교실\*\*

연세대학교 의과대학 세균내성연구소\*\*\*

### Identification, Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of *Klebsiella* species Isolated from Clinical Specimen

Young Uh\*,\*\*\*, Soon Deok Park\*, Jeong Seog Son\*, Hyeun Gyeo Lee\*, An Suk Jeoung\*,  
Hyun Mi Cho\*, and Kap Jun Yoon\*, and Hyo Youl Kim\*\*

Departments of Clinical Pathology\* and Internal Medicine\*\*, Yonsei University Wonju College of Medicine,  
Wonju, and Research Institute of Bacterial Resistance\*\*\*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** In recent years, the incidence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* has been steadily increased, and the newer species *K. planticola* and *K. terrigena*, formerly regarded as nonpathogen, have been reported with astonishing frequency from human infectious processes by some investigators. The aim of this study is to elucidate the isolation rate and antimicrobial susceptibility of recent clinical *Klebsiella* isolates.

**Method :** For the clinical *Klebsiella* isolates during the period of June 1999 to May 2000, isolation frequency of *Klebsiella* species by specimen, departments, age, and sex were analyzed. And antimicrobial susceptibilities were also analyzed.

**Result :** Isolation rate of *Klebsiella* in order of decreasing frequency were *K. pneumoniae* (74.7%), *K. oxytoca* (12.1%), *K. ozaenae*(1.7%), *K. planticola*(1.0%), *K. terrigena*(0.9%), and *K. ornithinolytica* (0.7%), respectively. *K. rhinoscleromatis* was not isolated. Compared with outpatients, increase of resistance rates of inpatients's *Klebsiella* isolates were 10% in ciprofloxacin, 15% in cefoperazone/sulbactam, and the others were ranged from 24% to 31%. Isolation rate of ESBL producing *K. pneumoniae* by double disk (DD) synergy test was 41%, and detection rates by antimicrobial agents were as follows: cefotaxime (95%), aztreonam (58%), and ceftriaxone (37%). Antimicrobial susceptibility rate with the exception of ampicillin and imipenem decreased from the range of 81%-96% on admission day to 29-62% after one week on admission.

**Conclusion :** The isolation rates of *K. planticola* and *K. terrigena* were less than 1%. The proportion of ESBL producing *K. pneumoniae* was 41%. And the vast majority of multidrug resistant *Klebsiella* including ESBL producing strains are acquired by hospitalization.

(Korean J Clin Microbiol 2000;3:99-110)

**Key words :** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, *Klebsiella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella terrigena*, Epidemiology, Susceptibility

### 서 론

접수번호 : CM 3-2-4

교신 저자 : 어 영

(220-701) 강원도 원주시 일산동 162

원주기독병원 임상병리과

Tel : 033) 741-1593 Fax : 033) 731-0506

*Klebsiella* 균속은 당뇨병, 알콜중독증, 만성기관지폐쇄 및 면역기능저하 등의 선행질환을 갖고 있는 입원 환자 감염증의 주요 원인균종으로서 치료하지 않을 경

우에는 사망률이 높다[1,2]. 더욱이 최근에는 extended spectrum  $\beta$ -lactamase을 생성하는 *Klebsiella* 균속의 광범위한 전파로 인하여 치료 약제를 선택하는데 커다란 문제가 되고 있다[2,3]. *Klebsiella* 균속에 의한 병원감염의 빈도는 세균성 병원감염의 8%내외로서 부위별 감염으로는 요로감염의 6-17%, 폐렴의 7-14%, 패혈증의 3-20%로 이 세균은 그람음성 간균 중 2번째로 흔한 원인균이다[2]. 또한 *Klebsiella* 균속은 균종별로 임상적 특징과 항균제 감수성 양성이 다르므로 임상검체에서 분리되는 *Klebsiella* 균속의 정확한 동정과 항균제 감수성 시험은 환자의 치료방침을 결정하는데 도움을 줄 수 있다[2,4-6]. *Klebsiella* 균속에는 *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*를 포함하여 7균종이 있는데 일부 균종은 생화학 성상이 유사하여 감별 동정이 어렵기 때문에[2] 임상검체에서의 균종별 분리율에 대한 자료가 거의 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 1999년 6월부터 2000년 5월까지 1년동안 원주기독병원에서 분리된 *Klebsiella* 균종을 대상으로 검체별, 과별 및 연령별 분리율과 각 균종의 생화학 성상 및 항균제 감수성을 살펴보았다.

## 재료 및 방법

1999년 6월부터 2000년 5월까지 1년간 임상검체에서 분리된 *Klebsiella* 균속을 대상으로 검체종류, 의뢰과 및 감염 환자의 연령에 따른 균종별 분리율, 생화학 성상 및 항균제 감수성 결과를 분석하였다. *Klebsiella* 균속의 항균제 감수성 결과는 의뢰과, 입원후 분리시기에 따른 차이, *K. pneumoniae*의 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 생성균주의 비율 등을 조사하였다. *Klebsiella* 균속의 동정은 20개의 생화학 시험으로 구성된 microplate 동정법[7]을 사용하였고 항균제 감수성 시험은 NCCLS의 디스크확산법[8]을 이용하였다. 감수성 시험 항균제 중 ceftriaxone은 2000년 2월까지만 시험하였고 piperacillin/tazobactam은 1999년 10월부터 검사하였으며 ciprofloxacin은 소변이외의 검체에 대하여 시험하였다. ESBL 검출은 20/10 $\mu$ g의 amoxicillin/clavulanic acid 디스크(BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD., USA)와 30 $\mu$ g의 aztreonam (BBL), cefotaxime (BBL) 및 ceftazidime (BBL) 디스크와의 이중 디스크 확산법[9]을 이용하였다. 1999년 10월부터 12월까지는 amoxicillin/clavulanic acid 디스크와 시험 항균제 디스크 가장자리와의 간격이 1.5 cm가 되도록 위치시킨 후 시험하였고(연구기간 1), 2000년 3월부터는 2.3 cm의 간격으로 시험하였으며(연구기간 2) 35°C에서 18시간 배양후 상승작용에 의해 억제대의 크기가 증가하였을 때 양성으로 판정하였다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 감염 위험인자 및 항균제 감수성을 분석하고자 cefotaxime, aztreonam 및 ceftazidime의 3가

지 항균제 중 하나라도 중간 내성 또는 내성인 경우를 ESBL 생성 가능성이 있는 균주로 분류하고 그 이외의 균주를 ESBL을 생성하지 않는 균주로 정의하였고 통계적 처리는 SPSS 8.0 (Microsoft Co., USA)을 이용하여 변수에 성격에 따라  $\chi^2$  test, odds ratio 및 t-test를 적용하여 분석하였다. 연구기간동안 환자별로 동일 검체에서 같은 균종이 분리되면 최초 분리된 균종을 대상으로 결과를 분석하였고, 동일환자에서 검체가 다른 부위에서 분리된 *Klebsiella* 균종은 분석대상에 포함하였다.

## 결 과

### 1. 검체 및 의뢰과에 따른 균종별 분리빈도

연구기간동안 *Klebsiella* 균종은 478명의 환자에서 918 균주가 분리되었으며 환자별 분리횟수는 1회만 분리된 경우가 329명으로 69%였으며 2회이상 반복하여 분리된 경우가 31%였다. *Klebsiella*의 균종별 분리 빈도는 *K. pneumoniae* (75%)와 *K. oxytoca* (12%)가 전체 분리주의 87%를 차지하였고, 그 이외의 균종은 2% 미만이었으며 동정 할 수 없었던 균주가 9%였다(Table 1). 검체별 분리비율은 호흡기 검체, 창상, 요, 혈액의 순으로 흔히 분리되어 각각 38%, 22%, 17% 및 7%였다. 균종별로 *K. pneumoniae*는 호흡기 검체 분리율이 41%로서 *K. oxytoca*의 24%보다 높았고, *K. oxytoca*의 창상 검체 분리율은 33%로서 *K. pneumoniae*의 19%에 비해 높았다(Table 1).

*Klebsiella*의 외래 환자의 분리 비율은 12%였고, 입원환자는 호흡기내과, 신경외과, 소화기내과, 외과에서의 분리율이 각각 15%, 14%, 11% 및 10%의 순이었으며, 균종별로 *K. pneumoniae*는 혈액종양내과, 신경과 및 신경외과가 90%, 89% 및 87%로 가장 높았고, 비뇨기과, 소아과 및 이비인후과는 50%이하로 낮았으며 그 이외의 과는 60-80%였다. *K. oxytoca*는 이비인후과, 비뇨기과, 심장내과 및 소아과에서 30%이상의 분리율이었다(Table 2). 또한 *Klebsiella*의 과에 따른 검체별 분리율에서 외래(응급실 포함), 소화기내과 및 호흡기내과는 혈액에서의 분리율이 높아 각각 41%, 24% 및 12%였고, 호흡기 검체의 분리율은 호흡기내과가 26%로 다른 과의 10%미만보다 높았으며, 요검체 분리율은 재활의학과가 20%로 가장 높았다. 담즙 검체의 분리비율은 외과와 소화기내과에서 높았고 창상 검체는 외과가 19%로 가장 높았다(Table 3).

### 2. 연령과 성별에 따른 분리빈도

*Klebsiella*의 남녀 분리비는 6:4로 20대 연령을 제외하곤 남자에서의 분리율이 높았으며, 연령별 분리율은 1세이하가 2%, 2-9세와 10대연령에서는 각각 1%로

Table 1. Source and isolation frequency of *Klebsiella* species isolated from clinical specimens from June 1999 to May 2000

Organisms	Source	Clinical specimens										No.(%) of total	
		AS	BI	BL	CA	DR	PE	PL	RT	UT	WD		
<i>K. pneumoniae</i>	O*	10	8	78	15	26	4	9	260	165	149	9	733(79.8)
	P†	7	8	33	14	17	4	7	175	75	82	9	431(74.7)
<i>K. oxytoca</i>	O	2	5	18	2	1	1	1	17	13	27	1	88(9.6)
	P	2	5	6	2	1	1	1	17	11	23	1	70(12.1)
<i>K. ozaenae</i>	O	0	0	0	0	0	0	0	8	0	2	0	10(1.1)
	P	0	0	0	0	0	0	0	8	0	2	0	10(1.7)
<i>K. planticola</i>	O	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	6(0.7)
	P	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	6(1.0)
<i>K. terrigena</i>	O	1	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0	9(1.0)
	P	1	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	5(0.9)
<i>Kornithinolytica</i>	O	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	4(0.4)
	P	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	4(0.7)
<i>Klebsiella</i> spp.	O	1	3	6	0	1	1	0	16	20	19	1	68(7.4)
	P	1	3	2	0	1	1	0	12	13	17	1	51(8.8)
Total	O	14	16	107	17	28	6	11	309	199	200	11	918(100)
	P	11	16	42	16	19	6	9	220	100	127	11	577(100)

\*The number of isolates including repeated isolates.

† The number of isolates by patient excluding repeated isolates.

Abbreviations: AS, aspiration; BI, bile; BL, blood; CA, catheter; DR, drain; PE, peritoneal fluid; PL, pleural fluid; RT, respiratory tract; UT, urinary tract; WD, wound and pus; OT, other specimens.

Table 2. Isolation frequency of *Klebsiella* species according to departments

Organisms	No. of patients by department													Total				
	OPD	PED	PUL	GI	REH	NM	HO	NEP	CAR	END	NS	GS	OS	CS	URO	ENT	OT	
KPN	46	6	59	52	26	25	19	14	9	6	72	45	14	16	7	5	10	431
KOX	9	4	8	7	3	1	2	2	5	1	1	10	2	2	5	6	2	70
KOZ	1		5								1	2				1		10
KPL	1		2								2			1				6
KTE			2	1				1					1					5
KOR											3		1					4
KLE	10	2	8	4	6	2		2	1		4	5	3	1	2	1		51
Total	67	12	84	64	35	28	21	19	14	8	83	60	22	21	14	12	13	577

Abbreviations: OPD, outpatient; PED, pediatrics; PUL, pulmonary section; GI, gastrointestinal section; REH, rehabilitation ward; NM, neurology; HO, hemato-oncologic section; NEP, nephrologic section; CAR, cardiologic section; END, endocrinologic section; NS, neurosurgery; GS, general surgery; OS, orthopedic surgery; CS, chest surgery; URO, urosurgery; ENT, head & neck surgery; OT, other departments; KPN, *K. pneumoniae*; KOX, *K. oxytoca*; KOZ, *K. ozaenae*; KPL, *K. planticola*; KTE, *K. terrigena*; KOR, *K. ornithinolytica*; KLE, *Klebsiella* spp.

매우 낮았으나 20대이후로는 지속적으로 분리수가 증가하여 60대에 27%로 가장 높았다(Table 4).

### 3. 균종별 생화학 성상

20개의 생화학 시험으로 구성된 장내세균 동정용 microplate 범[7]에서 균종수준까지 동정이 가능하였던 균주는 91%였으며 *K. rhinoscleromatis*는 1주도 분리되

Table 3. Isolation source of *Klebsiella* species according to departments

Specimen	No. of patient by department											Total						
	Medical wards																	
OPD	PED	PUL	GI	REH	NM	HO	NEP	CAR	END	NS	GS	OS	CS	URO	ENT	OT		
AS			6			1						2					11	
BI			6			1						9					16	
BL	17		5	10		3	1					2					42	
CA			4	4		3	2							2			16	
DR												12	3	1			19	
PE	2											3					6	
PL			3											4			9	
RT	17	2	56	17	6	12	11	8	10	5	54	6	3	10	2		220	
UT	5	9	4	9	20	7	2	6	2	3	17	3	3		9		100	
WD	18	1	12	7	9	3	2	3	2		9	24	11	4	2	12	8	127
OT	5			5												1	11	
Total	67	12	84	64	35	28	21	19	14	8	83	60	22	21	14	12	13	577

Abbreviations: See Table 1 and Table 2.

Table 4. Isolation frequency of *Klebsiella* species according to age and sex

Organisms	Sex	Age (Years)									Total	
		<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70		
KPN	M	4		4	7	33	42	56	77	44	267	
	F	1	1	2	17	9	21	30	47	36		
KOX	M	3	3			4	5	10	12	9	46	
	F		1		2	3	4	2	2	10		
KOZ	M						1	1	1	1	4	
	F							1	3	2		
KTE	M							2	1		3	
	F				1			1				
KPL	M					1		3	2		6	
	F							1	2	1		
KOR	M						1				4	
	F											
KLE	M	3	1	1	5	3	3	8	8	4	36	
	F		1		1	1	3	2	3	4		
	M	10	4	5	12	41	52	82	102	58		
	F	1	3	2	21	13	28	36	55	52		
Abbreviations: See Table 2												211

지 않았다(Table 5). Farmer 등[10]의 *Klebsiella* 균속의 생화학 반응 양성을 본 연구 결과를 비교하면, *K. pneumoniae*는 methyl-red 시험을 제외하곤 모든 시험이 4% 이내의 차이였고, *K. oxytoca*는 methyl-red와 lysine decarboxylase 양성을 각각 19%와 12% 낮은 것을 제외하곤 3% 이내의 차이였으며, *K. ozaenae*는 sucrose, arginine dihydrolase 및 urease 시험을 제외한 대부분 시험에서 양성을 높았고, *K. planticola*는 sorbitol 양성인 균주가 없었다. *K. terrigena*와 *K. ornithinolytica*는 methyl-red 시험 양성을 높았다 (Table 5).

#### 4. 군종별 항균제 감수성

*Klebsiella*의 ampicillin 감수성을 *K. ozaenae*의 30%를 제외하곤 모두 1% 이하였고 cephalothin과 cefamandole 내성을 *K. pneumoniae*, *K. terrigena* 및 *K. ornithinolytica*가 45% 이상이었으며, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* 및 *K. planticola*는 20% 이하였다. Aztreonam을 포함한 제3 세대 cephalosporin 감수성을 *K. ornithinolytica*와 *K. terrigena*는 25-50%였고, *K. pneumoniae*는 56-69%, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* 및 *K. planticola*는 83-100%였다. Imipenem에 대해서는 *K.*

Table 5. Biochemical reactions of *Klebsiella* speci-

Organisms (No.)	% positive of biochemical reactions																			
	GLU	LAC	H.S	IND	SUC	RAF	ARA	TRE	ADO	DUL	SOR	CEL	M-R	PAD	ORD	LDC	ARD	URE	CIT	
KOX (70)	T*	99	96	0	0	97	99	98	99	93	26	99	97	<1	0	0	95	<1	99	98
	R†	100	98	0	0	99	99	99	99	90	30	99	98	10	0	0	98	0	95	98
KOZ (10)	T	100	99	0	100	99	99	100	100	97	57	96	98	1	3	0	87	0	91	96
	R	100	100	0	99	100	100	98	100	99	55	99	100	20	0	99	0	90	95	
KPL (6)	T	70	10	0	0	20	60	60	70	70	0	25	50	70	0	0	20	10	30	10
	R	100	30	0	0	20	90	98	98	97	2	65	92	98	0	3	40	6	10	30
KTE (5)	T	100	100	0	17	100	100	100	100	100	0	0	100	100	0	0	100	0	100	100
	R	100	100	0	20	100	100	100	100	100	15	92	100	100	0	0	100	0	0	20
KOR (4)	T	100	100	0	0	100	100	100	100	100	33	100	100	20	0	0	100	0	0	40
	R	100	100	0	0	100	100	100	100	100	20	100	100	60	0	20	100	0	0	40
KLE (51)	T	100	90	0	33	84	98	90	100	94	33	82	90	53	2	10	82	22	71	86
	Total	T	99	94	0	16	95	99	97	99	93	30	96	96	8	<1	2	92	2	93

\*Test results by this study.

† Test results by Farmer et al.[10].

Abbreviations: GLU, glucose; LAC, lactose; IND, indole; SUC, sucrose; RAF, raffinose; ARA, arabinose; TRE, trehalose; ADO, adonitol; DUL, dulcitol; SOR, sorbitol; CEL, cellobiose; M-R, methyl red; PAD, phenylalanine deaminase; ORD, ornithine decarboxylase; LDC, lysine decarboxylase; ARD, arginine dihydrolase; URE, urease; CIT, citrate.

Other Abbreviations: See Table 2.

*pneumoniae*가 1%의 내성을 보였을 뿐 다른 균종은 100% 감수성이었다. Amoxicillin/clavulanic acid와 piperacillin/tazobactam 감수성은 *K. pneumoniae*가 49% 와 46%였고, *K. oxytoca*는 86%와 92%, *K. ozaenae*는 90% 와 100%로서 균종별로 비슷한 수준이었다. Cefoperazone/sulbactam에 대한 *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 및 *K. ozaenae*의 감수성을 각각 72%, 93% 및 100%였고, trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 및 *K. ozaenae*의 감수성을 51%, 86% 및 70%였다. Ciprofloxacin에 대한 *K. pneumoniae* 감수성은 60%로서 3세대 cephalosporin과 비슷하였고, *K. oxytoca* 및 *K. ozaenae*의 감수성을 93%와 100%로서 3세대 cephalosporin 감수성을보다 다소 높았다. *K. pneumoniae*의 aminoglycoside 내성은 tobramycin과 gentamicin에 중등도 내성을 보이고 amikacin과 isepamicin에는 10-30%의 내성을이었으나, *K. oxytoca*와 *K. ozaenae*의 tobramycin과 gentamicin 내성은 10%내외였고 amikacin과 isepamicin에는 대부분 감수성이었다(Table 6). 입원환자에서 분리된 *K. pneumoniae*의 항균제 감수성을 외래환자에 비해 ciprofloxacin과 cefoperazone/sulbactam은 각각 10%와 15%가 낮았고, 나머지 항균제는 24-31%가 낮았다 (Table 7). *Klebsiella*가 분리된 시기에 따른 감수성을 변화에서 ampicillin과 imipenem은 입원 기간에 따른 차이가 없었으나, 그 이외의 항균제는 입원 3일째에 2-

26%, 입원 4-7일사이에는 15-33%, 입원 2주에는 31-54%, 입원 3주에는 47-82%가 감소하였다(Table 8).

### 5. Extended-spectrum $\beta$ -lactamase 생성 *K. pneumoniae*의 분리율과 항균제 감수성

이중 디스크 확산법을 기준으로 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성 *K. pneumoniae*의 비율은 시험 디스크 가 장자리와의 간격을 1.5 cm로 했을 때(연구기간 1)는 41%(19/46)였고 2.3cm 간격(연구기간 2)에서는 13%(15/113)였다. 연구기간 1에서 cefotaxime, aztreonam 및 ceftriaxone에 대하여 중간 또는 내성인 균주의 비율은 46%(22/46)로서 이중 디스크 확산법 양성을 86%였다. 이중 디스크 확산법의 항균제별 검출률은 cefotaxime, aztreonam 및 ceftriaxone의 순서로서 각각 95%, 58% 및 37%였다(Table 9). *K. pneumoniae*의 cefotaxime, aztreonam, ceftazidime 및 ceftriaxone의 감수성 양성의 불일치율을 비교해 본 결과, cefotaxime에 중간 또는 내성이고 aztreonam, ceftazidime 및 ceftriaxone에 감수성이 경우가 각각 6%, 3% 및 0%였고 cefotaxime에 감수성이면서 aztreonam, ceftazidime 및 ceftriaxone에 중간 또는 내성인 경우는 3가지 항균제 모두 1%미만이었다(Table 10). ESBL 생성 *K. pneumoniae* 가능성 균주의 감염 위험인자는 입원 환자, 중환자실 입원 유무 및 재워기간이었다(Table 11).

Table 6. Susceptibility of *Klebsiella* species

Organisms (No.)	Suscepti- bility	Antimicrobial agents*																
		AMP	CEP	MAN	FTX	CAZ	CRO	ATM	IPM	AUG	PPT	CFS	SXT	CIP	TOB	GEN	AMK	ISE
KPN (431)	R	95 †	50	47	27	39	21	28	1	26	26	10	31	15	49	47	29	16
	S	1	45	49	56	57	69	62	99	49	46	72	51	60	48	52	59	70
KOX (70)	R	94	17	14	7	10	9	7	0	10	6	0	11	0	13	13	4	1
	S	0	74	84	86	90	85	89	100	86	92	93	86	93	87	87	94	94
KOZ (10)	R	50	10	10	0	10	0	10	0	0	0	0	30	0	10	10	0	0
	S	30	90	90	90	90	86	90	100	90	100	70	100	90	90	100	100	100
KPL (6)	R	83	17	17	17	17	17	0	0	17	NT	17	17	20	17	17	17	17
	S	0	67	83	83	83	83	100	100	83	NT	83	83	80	83	83	83	83
KTE (5)	R	100	60	60	40	60	0	40	0	40	33	0	40	40	60	20	0	0
	S	0	40	40	40	40	50	40	100	60	33	80	40	60	40	80	60	80
KOR (4)	R	75	100	100	0	75	NT	75	0	50	0	0	50	25	100	100	25	25
	S	0	0	0	0	25	NT	25	100	0	25	0	0	50	0	0	25	50
KLE (51)	R	86	49	37	29	26	21	22	0	28	25	6	26	18	39	33	26	16
	S	8	51	61	65	69	74	71	100	59	66	78	61	67	61	65	65	77
Total	R	93	46	42	24	34	18	25	<1	24	24	8	28	14	43	41	25	14
	S	2	50	55	61	63	72	66	>99	55	53	76	57	65	55	58	65	74

\*No. of isolates tested: CRO(170), CIP(357), and PPT(261).

†, Number means the percentage of susceptibility results.

Abbreviations: AMP, ampicillin; CEP, cephalothin; MAN, cefamandole; FTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; ATM, aztreonam; IPM, imipenem; AUG, amoxicillin/clavulanic acid; PPT, piperacillin/tazobactam; CFS, cefoperazone/sulbactam; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; CIP, ciprofloxacin; TOB, tobramycin; GEN, gentamicin; AMK, amikacin; ISE, isepamicin; S, susceptible; R, resistant.

Other abbreviations: See table 2.

Table 7. Susceptibilities of *K. pneumoniae* according to departments

Anti- microbials	Susceptible rate (%) by inpatient													Mean of ward				
	Medical wards																	
	OPD	PED	PUL	GI	REH	NM	HO	NEP	CAR	END	NS	GS	OS	CS	URO	ENT	OT	
AMP	2	0	2	2	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
CEP	72	83	44	54	31	28	63	50	67	83	25	31	29	31	71	80	60	42
MAN	76	83	46	64	35	44	63	57	67	83	26	38	29	31	71	80	60	46
FTX	80	83	54	69	54	52	63	64	67	100	32	49	36	38	71	80	60	53
CAZ	83	83	54	69	54	56	63	64	67	100	32	44	43	44	100	100	60	54
CRO	91	100	53	83	56	67	100	100	100	100	52	63	33	33	67	75	71	66
ATM	83	83	59	73	54	60	63	64	78	100	39	60	50	44	86	80	80	59
IPM	100	100	98	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100	94	100	100	100	99
AUG	76	83	48	56	35	48	63	43	67	83	33	33	29	31	71	80	60	46
PPT	75	80	50	52	47	44	36	33	60	66	29	34	40	43	100	100	33	43
CFS	85	83	59	75	73	72	79	64	78	100	72	49	71	69	100	100	90	70
SXT	76	67	48	56	39	24	68	50	89	83	42	40	43	44	43	100	70	48
CIP	91	NE	62	61	55	47	78	70	86	100	43	38	42	38	100	100	70	81
TOB	76	83	46	56	31	36	68	50	67	100	28	38	29	31	71	100	60	45
GEN	76	83	49	54	39	28	74	50	67	100	42	40	50	25	71	100	60	49
AMK	87	83	54	67	54	60	74	57	78	100	39	47	43	58	86	100	70	56
ISE	91	83	59	67	77	64	84	57	78	100	75	49	43	69	86	100	70	67

Abbreviations: See Table 2 and Table 6.

Table 8. Changes of susceptibility of 431 *Klebsiella* isolates according to hospital stay

Antimicrobials	OD	1D	2D	% susceptibility by hospital stay					
				3D	4-7D	8-14D	15-21D	22-27D	>27D
AMP	4	5	3		1	0	0	0	
CEP	81	78	84		57	29	9	15	18
MAN	87	82	88		60	33	9	24	25
FTX	90	85	91		64	41	12	35	35
CAZ	92	85	91		64	45	21	38	38
CRO	96	86	93		78	57	14	45	49
ATM	91	88	91		70	50	18	41	46
IPM	100	100	97		100	98	100	100	99
AUG	83	81	84		59	33	12	24	30
PPT	87	84	94		57	41	15	13	25
CFS	93	92	100		76	62	46	44	62
SXT	83	81	84		64	40	27	29	26
CIP	94	88	96		61	49	41	41	
TOB	86	82	88		60	36	15	27	
GEN	88	85	84		63	38	27	27	
AMK	92	87	97		69	47	30	38	38
ISE	93	92	97		78	62	33	59	54

Abbreviations: D, day(s); other abbreviations, See Table 6.

## 고 칠

*Klebsiella* 균속의 초기 분류는 인체 감염 질환과의 관련성에 따라 *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* 및 *K. rhinoscleromatis*의 3가지 균종으로 나누었으나, 이들 세 균종이 동일한 DNA 연관성을 갖고 있으므로 현재는 *K. pneumoniae*의 아형으로 분류하고 있다[11]. Indole 양성이면서 gelatin을 가수분해하는 비전형 *Klebsiella* 균종은 1977년에 *K. oxytoca*로 분류되었고, 1980년대 초반에는 환경에서 분리된 *K. terrigena*, *K. planticola* 및 *K. trevisanii*의 3가지 균종이 추가되었으며[12-14]. 1986년에는 DNA 상동성 연구로 *K. planticola*와 *K. trevisanii*는 동일 균종으로 분류되었다[15]. 또한 ornithine 양성 *K. oxytoca*로 불리던 균종은 1989년 Sakazaki 등[16]에 의해 새로운 균종인 *K. ornithinolytica*로 분류되어 *Klebsiella* 균속에는 모두 7개의 균종이 속해 있다. *Klebsiella* 균속의 분류와 명칭은 영국을 비롯한 몇 나라에서는 Cowan의 분류체계를 따르기 때문에 나라에 따라 동일한 균종이 *K. pneumoniae* 또는 *Klebsiella aerogenes*로 달라지는 혼동이 있을 수 있으나 미국을 포함한 대부분의 나라에서는 Friskov의 분류를 사용하고 있다[2].

임상검체에서 분리되는 *Klebsiella*는 대부분이 *K. pneumoniae*이며 *K. oxytoca*가 일부 분리되고 다른 균종은 매우 드물지만, 환자의 선별질환, 나라와 지역, 사용한 동정법의 종류 및 광범위 항균제의 과다사용 등

에 따라 분리 빈도에 차이가 있다[2]. 본 연구에서는 *K. pneumoniae*와 *K. oxytoca*가 *Klebsiella* 균주의 75%와 13%를 차지하였고 다른 균종은 2%이하의 분리율이었다.

*K. pneumoniae*는 폐렴, 요로감염, 창상감염, 폐혈증 등의 주요 원인균으로서 임상검체에서의 분리 빈도는 보고자와 연구시기에 따라 달라서 Berger 등[4]은 요(65%), 혈액(9.5%), 창상(7.6%) 및 객담(7.3%)의 순서였으나, 국내의 삼성의료원에서는 객담(46%), 요(21%), 창상(8%), 혈액(7%)의 비율로 분리되었고[17], 원주기독병원에서는 1998년도에 요(30%), 객담(23%), 창상(21%), 혈액(13%)의 순이었으나[18] 본 연구에서는 객담(36%), 요(23%), 창상(20%) 및 혈액(11%)의 비율로 분리되어 객담에서의 분리율이 증가하는 추세를 보였으며 *K. pneumoniae*가 흔히 분리되었던 검체인 객담, 요 및 창상 검체는 동일 환자에서 반복하여 분리되는 경우가 많았다(Table 2).

*K. oxytoca*는 생화학 성상과 임상적 특징이 *K. pneumoniae*와 유사함에도 불구하고 임상검체에서의 분리빈도는 상대적으로 낮으며[4], 대체적인 분리율은 *Klebsiella*의 10-30%이다[17-20]. Berger 등[4]에 의하면 *K. oxytoca*는 *K. pneumoniae*에 비해 과별로는 외과와 비뇨기과, 검체별로는 창상 검체에서의 분리율이 높았는데 본 연구에서도 비뇨기과와 창상 검체에서의 분리율이 높았다. *Klebsiella*에 의한 침습적 감염의 대부분은 *K. pneumoniae*였으나 최근 들어 *K. oxytoca*에 의한 균혈증 및 수막염 환자가 증가하는 것으로 알려

Table 9. Comparison of results of double disk synergy tests by distance between the disks

Distance between disks	Results of DDS					Inhibition by DDS			
	ATM	FTX	CAZ	DDS	No.	ATM	FTX	CAZ	No.
1.5 cm (period 1)	R	I	R	+	17	-	+	-	6
						+	+	-	5
						+	+	+	3
						-	+	+	2
						+	-	+	1
	I	R	I	+	1	+	+	+	1
	R	R	R	+	1	+	+	-	1
	S	S	S	-	24	-	-	-	24
	R	I	R	-	1	-	-	-	1
	S	I	S	-	1	-	-	-	1
2.3 cm (period 2)	I	R	S	-	1	-	-	-	1
	R	R	R	+	6	-	+	-	3
						+	-	-	1
						-	+	+	1
						+	+	+	1
	R	I	R	+	4	-	+	-	4
		R	R	+	2				
						+			
	S		S	+	2	+	+		
						+	+	+	
			S	S	43			-	43
	R	R	R		34				34
		R	R		10				10
	R		R		6				6
	S		R		2				2
	S	I	S						
	S	S	I						

Abbreviations: DDS, double disk synergy test; ATM, aztreonam; FTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; +, positive; -, negative.

Table 10. Discordancy of susceptibility of *K. pneumoniae* isolates to cefotaxime vs. ceftazidime, and aztreonam

% suscep- tibility to cefotaxime	% of susceptibility to								
	Aztreonam			Ceftazidime			Ceftriaxone*		
	S	R	S	R	S	R	S	I	R
S 56	0	1	97	1	2	99	0	0	1
I 17	11	76	12	11	77	0	100	0	0
R 27	31	53	2	8	90	0	0	0	100

\*One hundred-seventy isolates were tested.

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

져 있다[21,22]. 본 연구에서 *K. oxytoca*의 혈액에서의 분리율은 9%로 Berger 등[4]의 14%와 Lin 등[21]의 23%보다 낮았고, *Klebsiella* 균종 중 *K. oxytoca*가 차지하는 비율은 14%(6/42)로서 de la Torre 등[23]의

25%보다는 낮았으나 Lin 등[21]의 4%보다 높았다. *K. ozaenae*는 *Klebsiella* 균종 중 3번째로 흔히 분리되는 균종으로서 비인강의 상재균 또는 위축성 비염인 ozena의 원인균으로만 생각한 적도 있었으나, 현재는

Table 11. Risk factors for probable ESBL producing *K. pneumoniae* infections

Variables	Probable ESBL	No ESBL	Odds ratio	P value
Sex (M/F), No. of pt.	122/75	145/89	-	
Age (Year), mean±SD	55±17	56±17	-	
Presence of admission, No. (%) of pt.	187(48.6)	198(51.4)	3.40	
Admission of ICU, No. (%) of pt.	92(68.1)	43(31.9)	3.49	
Duration of hospital day, mean±SD	49±116	17±37	-	

Abbreviations: pt, patient; NS, no significance; SD, standard deviation; ICU, intensive care unit.

균혈증, 뇌막염, 요로감염, 연조직 감염, 각막염 등의 다양한 감염을 초래한다[5,24-27]. 저자등의 이전의 연구[18]에 의하면 *K. ozaenae*는 호흡기검체, 요, 창상, 농양, 혈액, 복막액 등의 다양한 검체에서 분리되었으나, 본 연구에서는 호흡기 검체와 창상 검체에서만 분리되었다.

*K. planticola*는 수자원, 토양, 식물등의 환경에서 분리되는 균주로 인식되어 왔으나, 1990년대를 전후로 사람의 호흡기계, 요, 뇌척수액 및 혈액 등에서 분리되고 있다[28-31]. 그러나 대부분의 상품화된 동정제품은 *K. pneumoniae*와 *K. planticola*를 구분할 수 없기 때문에 *K. planticola*의 임상검체에서의 분리율은 알려진 바가 적다[28-31]. 1986년 프랑스의 Freney 등[32]은 *K. oxytoca*로 동정하였던 147균주 중 26균주(18%)가 *K. planticola*(*K. trevisanii*)였으며, Liu 등[30]도 indole 양성인 *Klebsiella* 균주 중 9%가 *K. planticola*였고, 독일의 Podschun 등[33]은 신생아 구강과 항문의 *K. planticola* 보균율은 9%임을 보고하였으며, 임상검체에서의 분리율은 일본의 Mori 등[28]과 프랑스의 Monnet 및 Freney[31]는 19%로 매우 높았으나, 미국에서는 0.5%[29]로서 지역에 따른 차이가 많은데 본 연구에서는 1%의 분리율이었다. *K. planticola*는 객담과 요에서 가장 흔히 분리되는데[28] 본 연구에서도 호흡기 검체와 요에서 5균주와 1균주가 분리되었다.

*K. terrigena*의 임상검체 분리율은 알려진 바가 거의 없으나 대체적으로 *K. planticola*보다 낮다. 1991년 Monnet 등[34]은 *Klebsiella* 204균주 중 1균주만이 *K. terrigena*였고, 1992년 Podschun 및 Ullmann[35]은 indole 음성인 2,355 *Klebsiella* 균주 중 10주(0.4%)가 *K. terrigena*로 보고하는데 본 연구에서는 0.9%의 분리율이었다.

*K. ornithinolytica*는 혈액, 요, 객담, 창상 등에서 분리되는 균종으로서 ornithine decarboxylase와 indole 양성이 다른 *Klebsiella*와의 차이점이다. 본 연구에서는 창상 검체와 흉수에서 3주와 1주가 분리되었다.

*Klebsiella*는 균종별로 항균제 내성을 다르며 *K. pneumoniae*가 다른 *Klebsiella* 균종보다 항균제 내성을 높다[2,4,5,17]. *K. pneumoniae*의 항균제 내성에서 가장 문제가 되는 것은 3세대 cephalosporin과 monobactam 등에도 광범위 내성을 보이는 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

(ESBL)를 생성하는 균주의 증가이다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 1983년에 최초로 분리된 후 급속히 증가하기 시작하여 미국 5%[36], 프랑스와 영국에서는 14-16%[37]의 분리율이며 지역적으로 25-40%[38]의 높은 비율이 보고되고 있다. 국내에서 분리되는 ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 분리율은 외국에 비해 높은 편이다. 이 등[9]은 *K. pneumoniae*의 cefotaxime에 대한 감수성을 1986년의 94%에서 1993년에는 70%로 감소했음을 보고하였고, 이 등[39]은 혈액배양에서 분리된 *K. pneumoniae*의 41%가 ESBL을 생성하였다고 하였다. 또한 1998년 25개 병원에서 *K. pneumoniae*의 제 3세대 cephalosporin 내성 비율은 22%였고[40], 1999년 12개 병원의 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 균주의 비율은 25.6%(10.0-41.3%)로서 ESBL 생성 균주는 국내 대부분의 병원에 널리 퍼져 있으며 병상수가 적은 병원에서도 적지 않음을 보고하였다[41]. ESBL을 생성하는 균종은 carbapenem을 제외한 거의 모든  $\beta$ -lactam 약물에 내성일 뿐만 아니라 aminoglycoside, trimethoprim /sulfamethoxazole 등의 다른 계열 항균제에도 내성인 경우가 많다. 더욱이 최근에는 imipenem에도 내성인 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 분리되었고 이러한 균주가 퍼질 경우에는 치료할 약제가 거의 없으므로 주의깊은 관심이 필요하다[42]. 본 연구에서도 ESBL 생성 *K. pneumoniae*로 추측되는 균종은 ESBL을 생성하지 않는 균주에 비해 ampicillin과 imipenem을 제외한 모든 약제에 대한 감수성을 매우 낮았으며 imipenem에 내성이었던 균종은 균주를 보관하지 않아 입력오류인지 또는 실제로 imipenem 내성 ESBL 균주인지는 알 수 없었다.

ESBL 균주를 검출하는 방법으로는 분자생물학적 방법, E-test 등 여러 가지가 있으나 이중 디스크 확산법과 NCCLS 권장법이 검사실에서 사용하기에 적합하다. 그러나 2000년도의 NCCLS ESBL 검출법[43]은 선별 디스크의 억제대 기준이 강화되었기 때문에 불필요한 확인 시험으로 검사업무량의 증가와 결과 보고가 지연될 가능성이 높다. 이중 디스크 확산법 또한 디스크간의 거리와 시험에 사용되는 항균제별로 양성을 차이가 있다[9,39]. 이 등[39]은 시험 디스크의 간격이 2 cm였을 때는 ESBL 균주의 48%만이 양성이었으나 1 cm로 좁히면 91%로 증가함을 보고하였는데 본 연구에서도 디스크 가장자리와의 간격이 1.5 cm에서는

41%가 양성이었으나 2.3 cm에서는 13%만이 양성이었다. ESBL 검출을 위한 이중 디스크 확산법에서 clavulanic acid와의 상승작용을 보이는 항균제는 균종 및 보고자에 따라 차이가 있어서 Coudron 등[44]은 장내세균 전체를 대상으로 할 때는 aztreonam의 검출률이 95%로 가장 우수하였고 *K. pneumoniae*는 ceftriaxone이 100%의 검출률로 가장 높았으나, ceftazidime이 좋다는 보고도 많고[45,46]. 국내의 경우에도 이 등[39]은 aztreonam의 검출률이 91%로 가장 높다고 하였으나, 이 등[9]은 cefotaxime, ceftriaxone 및 aztreonam은 모두 100%의 검출률이었고 ceftazidime은 88%만이 양성임을 보고하였다. 본 연구에서는 cefotaxime의 검출률이 95%로 가장 높았다.

ESBL 생성 균주의 감염 위험인자로는 입원기간, 항균제 치료 경력과 사용항균제 수 및 기간, 침습적 수기 시행 여부, 중환자실 입원 및 선행질환 등이 있으며[39], 본 연구에서는 입원기간과 중환자실 입원이 중요한 위험인자였다. ESBL 생성 균주의 감염 위험인자는 서로 밀접한 연관성이 있다. 즉, 입원기간이 길면 중환자 또는 만성 질환일 가능성이 높고, 따라서 침습적 수기나 항균제 사용 기간이 길어질 수밖에 없으며 내성 상재균을 획득할 가능성이 당연히 높아지게 된다. 그러므로 EBSL 생성 *K. pneumoniae*의 병원내 전파를 줄이기 위해서는 새로운 접근 방법, 즉, 입원환자의 병원감염 위험인자들의 상대적 위험도를 수치화한 후 이를 토대로 감염발생 전에 위험도가 높은 환자를 격리하거나 집중관리 시스템을 구축하는 방법, 감염 위험도가 높은 환자를 대상으로 *Klebsiella* 항체를 투여하는 백신요법, *Klebsiella*의 장내 정착을 막고 정착된 *Klebsiella*를 제거하는데 효과가 높은 것으로 알려진 cranberry juice 복용[47], opsonin과 폐의 탐식세포를 활성화하여 *Klebsiella*의 탐식작용을 증가시키는 폐 surfactant 단백질인 SP-A 또는 SP-D의 투여 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

*K. oxytoca*는 K1 (KOXY)형의 class A 염색체성  $\beta$ -lactamase를 가지고 있으며 대부분 소량을 생성하므로 cephalosporin에 감수성이지만 ampicillin과 carboxypenicillin에는 내성이다[19]. 그러나 *K. oxytoca*의 8-15%[19,20]는 bla<sub>OXY</sub> 유전자의 점변이로 K1  $\beta$ -lactamase를 과량생산하여 ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime 및 aztreonam 등의 oxyimino- $\beta$ -lactam에 내성을 보인다. 또한 *K. oxytoca*의 10%는 plasmid 매개성  $\beta$ -lactamase를 생성하며 대부분이 TEM-1형이고 SHV-1형은 드물다[20]. TEM-1, TEM-2 및 SHV-1형의 plasmid  $\beta$ -lactamase는 협력으로서 cephalosporin, cefamandole, cefoperazone 뿐만 아니라 temocillin을 제외한 모든 항그람음성간균 penicillin을 분해하지만, 3세대 cephalosporin과 aztreonam에는 안정하다. 그러나 *K. oxytoca*에서도 TEM-3, TEM-24 또는 transposon에 의한

TEM-12형의 ESBG 생성 균주가 분리되기도 하며, 최근에는  $\beta$ -lactam 억제제에 내성을 보이는 TEM-59형, FOX-3로 분류되는 ampC 형의 plasmid 매개성  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균주가 보고되고 있다[48,49]. 염색체성 K1  $\beta$ -lactamase를 과량생성하는 *K. oxytoca*는 TEM 또는 SHV형 ESBG를 생성하지 않아도 이중 디스크 확산법에서 양성이므로[20], 임상검사실에서 ESBG 생성 *K. oxytoca*의 내성형을 구분하는 것은 매우 어렵다. Gheorghiu 등[19]은 K1  $\beta$ -lactamase를 과량생성하는 *K. oxytoca*는 ceftazidime에 감수성인 경우가 많기 때문에 ceftazidime 결과로 K1 과량생성균주와 TEM 또는 SHV 유래의 plasmid성 ESBG 균주를 감별할 수 있다고 하였으나, 국내에서 분리되는 균주도 이러한 양상을 보이는지는 알 수 없다.

*K. ozaenae*의 대부분은 cephalothin, aminoglycosides, 2-3세대 cephalosporin 계열 약물에 감수성이지만, ampicillin과 carbenicillin의 내성을 보고자에 따라 차이가 많다. Berger 등[5]은 *K. ozaenae*의 78%와 100%가 ampicillin과 carbenicillin에 감수성임을 보고하였으나, Murray 등[27]은 ampicillin과 carbenicillin 내성을 각각 81%와 88%였고, Goldstein 등[24]의 ampicillin 감수성을 26%로서 본 연구의 30%와 가장 비슷하였다. Ozana 또는 rhinoscleroma 감염은 일반적인 *Klebsiella* 감염보다 치료기간을 연장해야 하며 치료제로 quinolone을 경구로 투여하거나 quinolone 금기 환자는 trimethoprim/sulfamethoxazole과 rifampin 병합치료, tetracycline 또는 chloramphenicol이 권장된다[6]. 그러므로 *K. ozaenae* 또는 *K. rhinoscleromatis*가 분리되면 임상적 관련성을 확인하는 것이 필요하다.

## 요약

**배경 :** 최근 들어 *Klebsiella* 균속은 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 생성 균주의 분리가 증가하고 있으며 연구자에 따라 비병원성 세균으로 인식되었던 *K. planticola*와 *K. terrigena*와 같은 새로운 균종이 임상 검체에서의 분리가 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이에 최근에 임상검체에서 분리된 *Klebsiella*의 균종별 분리율, 항균제 감수성 양상을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** 1999년 6월부터 2000년 5월까지 1년간 임상 검체에서 분리된 *Klebsiella* 균속을 대상으로 검체별, 과별, 성별 및 연령에 따른 균종별 분리빈도를 조사하고 아울러 균종별 항균제 감수성 양상을 분석하였다.

**결과 :** *Klebsiella*의 균종별 분리빈도는 *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*의 순으로서 각각 74.7%, 12.1%, 1.7%, 1.0%, 0.9% 및 0.7%의 분리율이었고, *K. rhinoscleromatis*는 1주도 분리되지 않았다. 입원환

자에서 분리된 *K. pneumoniae*는 외래환자에 비해 ciprofloxacin과 cefoperazone/sulbactam 내성을은 각각 10%와 15%가 높았고 나머지 항균제는 24-31%가 높았다. 이중 디스크 확산법에 의한 ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 비율은 41%였고, 항균제별로 이중 디스크 확산법의 검출률은 cefotaxime, aztreonam 및 ceftriaxone의 순서로서 각각 95%, 58% 및 37%였다. Ampicillin과 imipenem을 제외한 모든 항균제는 입원 당시의 81-96%의 감수성에서 입원 1주이후에는 29-62%의 감수성률로 감소되었다.

**결 론 :** *K. planticola*와 *K. terrigena*의 분리율은 1% 이하였다. *K. pneumoniae*의 ESBL 생성 균주의 비율은 41%로서 ESBL 균주를 포함한 다약제 내성 *Klebsiella*는 대부분이 원내감염이었다.

### 참 고 문 헌

- Carpenter JL. *Klebsiella pulmonary infections: occurrence at one medical center and review*. Rev Infect Dis 1990;12:672-82.
- Podschun R and Ullmann U. *Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors*. Clin Microbiol Rev 1998;11:589-603.
- 정윤섭 및 이경원. 병원균의 항균제 내성과 기전. 제1판, 서울: 서홍출판사, 1997:41-77.
- Berger SA, Nunes M, Wasserlauf RO, Viskin S, Baruch R, Siegman-Igra Y. *Comparative study of Klebsiella oxytoca and Klebsiella pneumoniae isolates in a general hospital*. Isr J Med Sci 1992;28:747-9.
- Berger SA, Pollock AA, Richmond AS. *Isolation of Klebsiella ozaenae and Klebsiella rhinoscleromatis in a general hospital*. Am J Clin Pathol 1977;67:499-502.
- Spach DH and Liles WC. *Antimicrobial therapy for bacterial diseases*. In: Root RK, ed. Clinical infectious diseases. New York: Oxford University Press, 1999:p337-48.
- 어영, 손정석, 황규열, 장인호, 윤갑준, 서동민. *Microplate*를 이용한 장내세균 동정법. 대한임상미생물학회지 1999;2:135-43.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement. NCCLS document M100-S8*. NCCLS, Villanova, PA, 1998.
- 이경원, 조성란, 이창숙, 정윤섭, 권오현. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*. 감염 1994;26:341-8.
- Farmer JJ III. Enterobacteriaceae: *Introduction and identification*. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 7th ed., Washington, D.C.: Am Soc Microbiol, 1999:p442-58.
- Orskov I. Genus V. *Klebsiella*. In: Krieg NR, ed. Bergey's manual of systematic bacteriology. Volume 1, Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:p461-5.
- Bagley ST, Seidler RJ, Brenner DJ. *Klebsiella platicola* sp. nov.: a new species of Enterobacteriaceae found primarily in nonclinical environments. Curr Microbiol 1981;6:105-9.
- Izard D, Ferragut C, Gavini F, Kersters K, DeLey J, Leclerc H. *Klebsiella terrigena*, a new species from soil and water. Int J Syst Bacteriol 1981;31:116-27.
- Ferragut C, Izard D, Gavini F, Kersters K, DeLey J, Leclerc H. *Klebsiella trevisanii*: a new species from water and soil. Int J Syst Bacteriol 1983;33:133-42.
- Gavini F, Izard D, Grimont PAD, Beji A, Ageron E, Leclerc H. Priority of *Klebsiella planticola* Bagley, Seidler, and Brenner 1982 over *Klebsiella trevisanii* Ferragut, Izard, Gavini, Kersters, De Ley, and Leclerc 1983. Int J Syst Bacteriol 1986;36:486-8.
- Sakazaki R, Tamura K, Kosako Y, Yoshizaki E. *Klebisella ornithinolytica* sp. nov., formerly known as ornithine-positive *Klebsiella oxytoca*. Curr Microbiol 1989;18:201-6.
- 삼성의료원 임상병리과. 임상미생물 검사 자료집 (1996).
- 어영, 손정석, 황규열, 장인호, 윤갑준, 서동민. 장내 세균 분리율과 생화학 성상. 대한임상미생물학회지 1998;1:82-96.
- Gheorghiu R, Yuan M, Hall LM, Livermore DM. *Bases of variation in resistance to  $\beta$ -lactams in Klebsiella oxytoca isolates hyperproducing K1-lactamase*. J Antimicrob Chemother 1997;40:533-41.
- Reig R, Roy C, Hermida M, Teruel D, Coira A. *A survey of  $\beta$ -lactamases from 618 isolates of Klebsiella spp.* J Antimicrob Chemother 1993;31:29-35.
- Lin RD, Hsueh PR, Chang SC, Chen YC, Hsieh WC, Luh KT. *Bacteremia due to Klebsiella oxytoca: clinical features of patients and antimicrobial susceptibilities of the isolates*. Clin Infect Dis 1997;24:1217-22.
- Tang LM and Chen ST. *Klebsiella oxytoca meningitis: frequent association with neurosurgical procedures*. Infection 1995;23:163-7.
- de la torre MG, Romero-Vivas J, Martinez-Beltran J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza E. *Klebsiella bacteremia: an analysis of 100 episodes*. Rev Infect Dis 1985;7:143-50.
- Goldstein EJ, Lewis RP, Martin WJ, Edelstein PH.

- Infections caused by Klebsiella ozaenae: a changing disease spectrum.* *J Clin Microbiol* 1978;8:413-8.
25. Janda WM, Hellerman DV, Zeiger B, Brody BB. *Isolation of Klebsiella ozaenae from a corneal abscess.* *Am J Clin Pathol* 1985;83:655-7.
26. Lewis JF and Alexander JJ. *Meningitis and septicemia due to Klebsiella ozaenae.* *Am J Clin Pathol* 1979;72:1033-34.
27. Murray KA, Clements BH, Keas SE. *Klebsiella ozaenae septicemia associated with Hansen's disease.* *J Clin Microbiol* 1981;14:703-5.
28. Mori M, Ohta M, Agata N, Kido N, Arakawa Y, Ito H, et al. *Identification of species and capsular types of Klebsiella clinical isolates, with special reference to Klebsiella planticola.* *Microbiol Immunol* 1989;33:887-95.
29. Westbrook GL, O'Hara CM, Roman SB, Miller JM. *Incidence and identification of Klebsiella planticola in clinical isolates with emphasis on newborns.* *J Clin Microbiol* 2000;38:1495-7.
30. Liu Y, Mee BJ, Mulgrave L. *Identification of clinical isolates of indole-positive Klebsiella spp., including Klebsiella planticola, and a genetic and molecular analysis of their  $\beta$ -lactamases.* *J Clin Microbiol* 1997;35:2365-9.
31. Monnet D and Freney J. *Method for differentiating Klebsiella planticola and Klebsiella terrigena from other Klebsiella species.* *J Clin Microbiol* 1994;32:1121-2.
32. Freney J, Gavini F, Alexandre H, Madier S, Izard D, Leclerc H, et al. *Nosocomial infection and colonization by Klebsiella trevisanii.* *J Clin Microbiol* 1986;23:948-50.
33. Podschun R, Acktun H, Okpara J, Linderkamp O, Ullmann U, Borneff-Lipp M. *Isolation of Klebsiella planticola from newborns in a neonatal ward.* *J Clin Microbiol* 1998;36:2331-2.
34. Monnet D, Freney J, Brun Y, Boeufgras JM, Fleurette J. *Difficulties in identifying Klebsiella strains of clinical origin.* *Zentralbl Bakteriol* 1991;274:456-64.
35. Podschun R and Ullmann U. *Incidence of Klebsiella terrigena from clinical specimens.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:349-52.
36. Jacoby GA. *Antimicrobial-resistant pathogens in the 1990s.* *Annu Rev Med* 1996;47:169-79.
37. Sirot D. *Extended-spectrum plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases.* *J Antimicrob Chemother* 1995;36:19-34.
38. Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP. *Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram-negative bacilli in the United States.* *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.
39. 이수연, 이선희, 배직현. *Klebsiella pneumoniae*의 Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamase 검출. 대한임상병리학회지 1997;17:1076-88.
40. 이경원, 장철훈, 이남용, 김현숙, 홍기숙, 조현찬 등. 1998년 국내 25개 병원 환자에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성을. 대한임상미생물학회지 2000;3(부록 1):S59.
41. 이경원, 임종백, 정석훈, 김선주, 장철훈, 홍성근 등. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 생성균주의 국내 발생 빈도. 대한임상병리학회지 2000;20(부록 1호):S185.
42. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. *Imipenem resistance in Klebsiella pneumoniae is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase, and the loss of an outer membrane protein.* *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:563-9.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Tenth informational supplement.* NCCLS document M100-S10(M2). NCCLS, Villanova, PA, 2000.
44. Coudron PE, Moland ES, Sanders CC. *Occurrence and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a veterans medical center: seek and you may find.* *J Clin Microbiol* 1997;35:2593-7.
45. Jacoby GA and Han P. *Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli.* *J Clin Microbiol* 1996;34:908-11.
46. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. *Detection of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases.* *J Clin Microbiol* 1994;32:691-6.
47. Avorn J, Monane M, Gruwitz JH, Glynn J, Choodnovskiy J, Lipsitz LA. *Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice.* *JAMA* 1994;271:751-4.
48. Bermudes H, Jude F, Chaibi EB, Arpin C, Bebear C, Labia R, et al. *Molecular characterization of TEM-59 (IRT-17), a novel inhibitor-resistant TEM-derived  $\beta$ -lactamase in a clinical isolate of Klebsiella oxytoca.* *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1657-61.
49. Marchese A, Arlet G, Schito GC, Lagrange PH, Philippon A. *Characterization of FOX-3, an AmpC-type plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase from an Italian isolate of Klebsiella oxytoca.* *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:464-7.