

VITEK 2 Advanced Expert System의 Extended-Spectrum Beta-Lactamase 검출능 평가

이규택, 김경숙*, 강정옥, 최태열

한양대학교 의과대학 임상병리학교실, 메이저병원 임상병리과*

Evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System to Detect Extended-Spectrum β -Lactamase Production in *Klebsiella Pneumoniae* and *Escherichia Coli*

Kyutaeg Yi*, Jung Oak Kang*, Kyung Suk Kim**, and Tae Yeal Choi*

Department of Clinical Pathology, Hanyang University College of Medicine¹; Department of Clinical Pathology, Major Woman's Hospital*

Background: Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* are a serious problem worldwide because of their resistance to all β -lactam antibiotics, except carbapenem or cephamycin. To prevent erroneous selection of antibiotics for ESBL producers, the role of clinical microbiology laboratory in accurate detection of this organism is important. Several ESBL detection methods has been proposed, and recently ESBL detection could become possible without additional test using automated microbiology system was developed for used in which detect ESBL by comparing obtained AST results with the pooled data about species-resistance mechanisms. This study was designed to evaluate the abilities of VITEK 2 system (bioMérieux, Marcy l' Etoile, France) and it's computer program, Advanced Expert System (AES) to detect ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*).

Methods: A total 54 isolates of ESBL-positive (12 strains of *E. coli*, 42 strains of *K. pneumoniae*) and 33 ESBL-negative gram-negative isolates (21 of *E. coli*, 12 of *K. pneumoniae*) from hospitalized patients of Hanyang university Kuri hospital were evaluated. ESBL detection was done first by screening and confirmatory disk diffusion method recommended by NCCLS. Next, double disk synergy (DDS) test was performed. And also antimicrobial susceptibility of each isolate was determined with the VITEK 2 system and the results were analyzed with the expert system, AES.

Results: All the 54 ESBL-positive isolates by the NCCLS confirmatory test, demonstrated ESBL positive by both DDS test and VITEK 2 AES. Also all the 33 ESBL-negatives by the NCCLS confirmatory test, demonstrated ESBL negative by ESBL-negative isolates were confirmed as ESBL negative both DDS test and VITEK 2 AES. The sensitivities of ceftazidime and cefotaxime disks used in disk diffusion confirmatory test recommended by NCCLS were 92.6%, 81.5% respectively. The specificities were 100% in both disks. VITEK 2 AES predicted ESBLs as "ESBL" phenotype of 85.2% and as "ESBL+impermeability" phenotype of 14.8% according to resistance mechanisms.

서론

접수번호 : CM 5-01-10

교신저자 : 강정옥

(471-701)경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 구리병원 임상병리과

Tel : 031) 560-2572 Fax : 032) 560-2585

E-mail : jokang@hanyang.ac.kr

β -lactam 항균제는 세균의 세포벽 합성을 억제하여 항균력을 나타내며, 독성이 낮고 유도체가 다양하여 전 세계적으로 가장 많이 사용되는 항균제이다. β -lactam 항균

The 6 strains of *K. pneumoniae* revealing "ESBL+impermeability" phenotype were all resistant to cefoxitin, but 2 strains of *E. coli* demonstrating "ESBL+impermeability" phenotype was susceptible to cefoxitin.

Conclusion: These results suggest that the VITEK 2 AES can identify ESBL accurately at least for *K. pneumoniae* and *E. coli* without additional confirmatory test. Also, AES can predict resistance mechanisms of ESBL, which is difficult to detect by routine AST results. Additional study is needed to reveal the molecular mechanism of the "ESBL+impermeability" phenotype.

(*Korean J Clin Microbiol* 2002;5(1):15-20)

Key words: Extended-spectrum β -lactamase, *K. pneumoniae*, *E. coli*, VITEK 2 Advanced Expert System

제의 광범위한 사용으로 인하여 선택적인 억제제가 일어나 전 세계적으로 내성균이 점차 증가하고 있는 추세이다. 최근에는 광범위 β -lactam 항균제에도 내성을 나타내는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 그람음성 간균이 증가하고 있으며, ESBL 생산 여부를 정확하게 검사하여 시험관내 항균제감수성검사결과를 수정, 판독하여 보고하지 않을 경우에는, 임상 의사들의 항균제 선택에 잘못된 정보를 제공할 수도 있다[1]. 그러므로 ESBL 생산균으로 감염된 환자의 치료 실패율을 낮추고 이러한 내성균의 전파를 막기 위해서는 신속하고 정확한 ESBL 확인 검사가 필수적이다.

ESBL의 검출방법은 1988년 Jarlier 등이 최초로 개발하였으며 이중디스크확산법(double-disk approximation test 또는 double disk synergy test, DDS)이라고 명명하였다[2]. 이 방법에서는 일상적인 디스크확산법을 사용하는데, amoxicillin-clavulanate 디스크를 배지의 중앙에 위치시키고, 몇 종의 oxyimino- β -lactam 디스크를 30 mm (디스크 중심에서 중심까지의 거리) 거리를 두고 주위에 배치시킨 다음, 중앙 디스크와 주변 디스크 사이에 clavulanate에 의한 억제대 증강효과가 있으면 ESBL 양성으로 판정하였다. 이후에 three-dimensional test[3], Etest ESBL[4], Vitek ESBL[5] 등 여러 방법이 개발되고 있으며, TEM 및 SHV 유전자를 대상으로 하는 분자생물학적 방법들도 개발되고 있다[6, 7].

그러나 ESBL 생성 균주의 내성기전이 다양하여 정확한 검출은 쉽지 않았는데, 1999년 Tenover 등은 미국 Connecticut주의 38개 검사실을 대상으로 ESBL 생성균의 검출을 위한 정도관리를 시행한 결과, 21%의 검사실이 ESBL 생성균을 검출해 내지 못하였다고 보고하였다[8]. 미국의 NCCLS에서는 1998년에 ESBL 생산 균주의 검출을 위한 표준방법을 제시하였는데, 선별검사에서는 ESBL 생산을 추정할 수 있는 항균제(cefepodoxime, ceftazidime, aztreonam, cefotaxime 및 ceftriaxone)의 억제대 크기 및 최소억제농도를 정하였으며, 확인검사방법에서는 clavulanic acid (CA)를 첨가한 디스크 및 액체배지를 사용하여 감수성검사를 시행한 후 억제대의 크기 및 최

소억제농도의 감소를 비교 판독하여 ESBL 생산을 확인할 수 있는 기준을 제시하였고, 2002년에는 cefpodoxime의 선별검사기준을 개정하였다[9, 10].

프랑스의 비오메리으사에서는 최근 세균의 동정과 항균제감수성검사를 위한 자동화시스템인 VITEK 2를 개발하였는데, 이 시스템은 형광검출원리에 기초하여, 기존의 VITEK System보다 획기적으로 빠른 3시간 이내 균동정을 강점으로 내세우고 있다[11]. 또한 VITEK 2 System의 균동정 및 감수성검사 결과를 분석하는 컴퓨터 프로그램인 Advanced Expert System (AES)은 생물학적인 검사 결과를 토대로 균동정 결과에 대한 각종 코멘트를 해주며, 2,000개 이상의 표현형과 20,000개 이상의 항균제 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 분포를 데이터 베이스로 하여, 임상검체에서 분리된 균주의 항생제감수성검사 결과를 데이터 베이스에 들어있는 특정 세균의 내성 패턴과 비교하여 내성 기전을 판독하는 기능이 있다[12]. 이 중 장내 세균에 대한 β -lactam phenotyping은 32가지의 내성패턴에 대하여 내성기전을 판독하며, 내성기전 판독 중에는 ESBL을 검출할 수 있는 기능이 있다[13].

한양대학교 구리병원 임상병리과에서는 최근에 Vitek 2 시스템을 구입하여 균동정과 감수성검사를 실시하고 있는데, VITEK 2 AES를 이용한 ESBL 검출이 정확하다면 ESBL 확인검사를 따로 할 필요가 없으므로 비용과 인력을 상당히 절약할 수 있을 것이다. 연구자들은 VITEK 2 AES의 ESBL 검출능을 평가하고자, 본원에서 분리된 *K. pneumoniae*와 *E. coli*를 대상으로, 확인용 NCCLS 디스크확산법, 이중디스크확산법을 시행하였고 이를 VITEK 2 AES의 판독 결과와 비교하였다.

재료 및 방법

재료

한양대학교 구리병원 임상병리과에 배양 및 동정검사가 의뢰된 환자 검체에서 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*가 분리

Table 1. Comparison of ceftazidime and cefotaxime disk in ESBL detection.

Species (no. of isolates)	NCCLS results	Ceftazidime (%)		Cefotaxime (%)	
		Positive	Negative	Positive	Negative
<i>E. coli</i> (33)	Positive(12)	11(91.7)	1(8.3)	8(66.7)	4(33.3)
	Negative(21)	0	21(100.0)	0	21(100.0)
<i>K. pneumoniae</i> (54)	Positive(42)	39(92.9)	3(7.1)	36(85.7)	6(14.3)
	Negative(12)	0	12(100.0)	0	12(100.0)

Table 2 β -lactam phenotypes by the VITEK 2 AES for the ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* by NCCLS method.

Species	No. of ESBL positives	Phenotypes by the AES	
		ESBL	ESBL + impermeability
<i>E. coli</i>	12	10	2
<i>K. pneumoniae</i>	42	36	6

되면 디스크확산법으로 일상적인 항균제감수성검사를 시행하였다. ESBL 생성균에 대한 스크리닝으로 cefotaxime (CTX, 30 μ g), ceftriaxone (CTR, 30 μ g), aztreonam (AZT, 30 μ g), ceftazidime (CAZ, 30 μ g) 디스크의 억제대가 각각 ≤ 27 mm, ≤ 25 mm, ≤ 27 mm, ≤ 22 mm 인 균주를 연구 대상으로 하였다. 연구대상균주는 총 87 균주이었으며 *E. coli* 33균주, *K. pneumoniae* 54균주였다. 분리된 균주는 -70 $^{\circ}$ C에 보관하였으며, 실험 시 급속 해동하여 혈액한천배지에 2회 계대배양하여 사용하였다.

이중디스크확산법 (Double disk synergy test, DDS 법)[3]

신선한 균집락을 사용하여 McFarland 0.5인 균부유액을 준비하였고 Mueller-Hinton agar에 고루 접종하였다. Amoxicillin/clavulanic acid (20/10 μ g) 디스크를 배지의 중앙에 놓고, ceftazidime 30 μ g, aztreonam 30 μ g, cefotaxime 30 μ g, ceftriaxone 30 μ g 디스크를 디스크 중심점간의 거리가 2 cm 간격이 되도록 주위에 놓은 다음[3], 35 $^{\circ}$ C에서 16-18시간 배양한 후 중앙의 디스크와 주위의 4개의 디스크간에 억제대 증강효과가 하나 이상의 디스크에서 나타나면 양성으로 판정하였다.

NCCLS 디스크확산법[10]

Double disk synergy test에 사용한 균부유액을 Mueller-Hinton agar에 고루 접종한 후 ceftazidime (30 μ g), ceftazidime/clavulanic acid (30 μ g/10 μ g), cefotaxime(30 μ g), cefotaxime/clavulanic acid (30 μ g/10 μ g) 디스크를 적절한 거리를 두고 배지에 배치시킨 다음, 35 $^{\circ}$ C에서 16-18시간 배양하여 clavulanic acid가 첨가된 디스크 주위로 생긴 억제대가 단독의 항생제디스크에 생긴 억제대보다 5 mm 이상 차이가 나타나 양성으로 판정하였다.

VITEK 2 System (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

신선한 균집락으로 제조사의 지시에 따라 McFarland 0.5로 만든 후 그람음성간균용 AST-N017 card (ampicillin, ticarcillin, amoxicillin/clavulanic acid, ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, cephalothin, cefotaxime, ceftazidime, ceftioxin, imipenem, amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurantoin)를 이용하여 항균제감수성검사를 시행하였고, Advanced Expert System의 ESBL 판독결과를 위의 두 방법과 비교하였다.

결 과

1. ESBL 검출을 위한 DDS법, VITEK 2 AES, ESBL 확인용 NCCLS 디스크확산법의 비교: 확인용 NCCLS법으로 ESBL 양성이었던 *E. coli* 12균주는 DDS법으로도 모두 양성이었으며 VITEK 2 AES의 β -lactam phenotyping에서도 모두 ESBL 양성으로 판독되었다. NCCLS법으로 ESBL 음성이었던 *E. coli* 21 균주 역시 DDS법, VITEK 2 AES 판독 결과 모두 음성이었다. NCCLS법으로 ESBL 양성이었던 *K. pneumoniae* 42균주와 ESBL 음성이었던 *K. pneumoniae* 12균주 모두, DDS법과 VITEK 2 AES 판독 결과, NCCLS 양성은 양성으로, NCCLS 음성은 음성으로 판독되어 100% 일치하였다.

2. 확인용 NCCLS법에 사용된 ceftazidime과 cefotaxime 디스크 각각의 ESBL 검출능을 비교한 결과, 총 87균주 중 두 디스크 모두 양성으로 판정된 균주는 40균주, 두 디스크 모두 음성으로 판정된 균주는 33균주로, ceftazidime과 cefotaxime 디스크의 일치율은 83.9% (73/87)이었다.

Ceftazidime만 양성이었던 균주는 10주, cefotaxime만 양성이었던 균주는 4주이었다. Ceftazidime과 cefotaxime 디스크의 민감도는 각각 92.6% (50/54), 81.5% (44/54)로 ceftazidime의 민감도가 더 높았으며, ESBL 음성이었던 33균주는 두 디스크 모두 음성으로 판정하여, 두 디스크의 특이도는 모두 100%이었다(Table 1).

3. VITEK 2 AES의 ESBL 판독결과: VITEK 2 AES에서 ESBL 양성 균주로 판독된 54균주(*K. pneumoniae* 42예, *E. coli* 12예) 중, AES의 β -lactam phenotyping에서 "ESBL"로 판독된 그룹이 46예(85.2%)였으며 이 그룹의 균주는 모두 cefoxitin에 감수성을 나타내었다. "ESBL + impermeability"로 판독된 그룹은 8균주(14.8%)였으며, 이 중 *K. pneumoniae* 6균주는 모두 cefoxitin에 내성이었으나 *E. coli* 두 균주는 cefoxitin에 감수성을 나타내었다(Table 2).

고 찰

ESBL 생산 그람음성간균에 의한 감염증은 전 세계적으로 증가 추세에 있으며, 국가 간에 그리고 병원에 따라서 발생률에 큰 차이를 보이고 있다. ESBL 생산 그람음성간균이 최초로 보고된 유럽에서도 국가 간의 차이가 커서, 네덜란드에서는 *K. pneumoniae* 중 ceftazidime 내성률이 1% 미만으로 보고되었으나, 프랑스에서는 40%에 육박한다고 보고되었고, 미국에서는 ESBL 생산 *Enterobacteriaceae*의 발생률이 병원에 따라 0%에서 25%까지로 다양하나 전국적인 평균은 3%라고 보고되었다 [1]. 1999년 국내에서 실시된 전국적인 규모의 항균제내성조사에서는 *E. coli* 25,398균주 중 ceftazidime 내성률이 8%, *K. pneumoniae* 12,973균주 중 ceftazidime 내성률은 24%이었다[14]. 이 조사에서는 ceftazidime 중간감수성을 내성률에서 제외시켰고, 감수성이었던 균 중에서도 ESBL 양성균이 있을 수 있는 점을 감안한다면, ESBL 생산균의 비율은 이 보다 더 높을 것으로 추정할 수도 있으므로, 국내에서도 ESBL 생산균 문제가 심각함을 알 수 있다.

1996년 Jaboby 등[15]이 ESBL 생산 *K. pneumoniae* 141균주를 대상으로 당시의 NCCLS breakpoint를 적용한 결과, aztreonam은 70%, cefotaxime은 23%, ceftazidime은 68%만 내성으로 판독되었다. 또한 1998년 미국 369개 임상미생물검사실을 대상으로 조사한 결과, 32%의 검사실만이 *Enterobacteriaceae* 중 ESBL 생산균을 검출하기 위한 검사를 시행하고 있었다[16]. ESBL을 생산하는 대표적인 균인 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대하여, 항균제감수성검사 결과를 NCCLS 판독기준대로 일상적으로 보고하면, ESBL 생성균일 경우에는 임상 의사가 치료항균제 선택에 오류를 범할 수 있으므로, 반드시 ESBL 선별 및 확인검사가 필요하다. 1998년 미국의 NCCLS에서는 ESBL 생성균을 검출하는 선별법 및 확인법을 제안하였고,

ESBL 양성인 장내세균은 항균제감수성검사 결과에 상관없이, 모든 penicillin과 cephem 및 aztreonam에 임상적 내성으로 간주할 것을 권고하였다[10]. Steward 등[17]은 NCCLS 선별검사서 양성이었던 *K. pneumoniae* 139균주로 확인검사를 시행한 결과, 확인검사에서도 양성이었던 균주는 83.5%이었으며, 나머지 11.5%의 균주는 inhibitor resistant β -lactamase 생산균주로 추정되며, AmpC-type β -lactamase, porin 단백 소실 등의 기전이 작용한 것으로 보고하였다.

국내 임상미생물검사실 중 NCCLS 기준에 의한 ESBL 생성균주의 선별 및 확인검사를 시행하는 검사실이 얼마나 되는지에 대한 통계는 아직 발표되지 않았다. 1988년 Jarlier 등이 개발한 이중디스크확산법[2]은 가장 널리 사용되어 왔으나 검사실 간 또는 검사자 간의 객관적인 판독에 문제가 있었다. ESBL검출 NCCLS법이 발표된 이후에도 많은 ESBL 검출검사들이 개발되어 왔는데[3-7], 임상미생물검사실에서는 간편하고 정확한 방법이 필요하다.

최근 본 병원에 도입된 VITEK 2 system의 그람음성간균용 항균제감수성검사용 AST-N017 card에는 총 20종의 항균제 (ampicillin, ticarcillin, amoxicillin/clavulanic acid, ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, cephalothin, cefotaxime, ceftazidime, cefoxitin, imipenem, amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurantoin)가 들어 있으며 이러한 많은 수의 항균제에 대한 감수성검사결과로, AES에 내장되어 있는 32가지의 내성 패턴과 비교하여 추가검사 없이도 내성기전을 신속하게 판독하여 준다[13]. 그러나 균동정 및 항균제감수성 자동화 장비의 단점으로 동정의 오류[11]가 있을 수 있으며, 항생제감수성 검사 결과가 단 시간에 이루어지기 때문에 표준법과 100% 일치하지 않을 수도 있고, 기존의 데이터를 사용하므로 프로그램을 정기적으로 개정하지 않으면 새로운 내성기전을 가진 세균의 출현을 찾지 못할 수 있다는 단점이 있다[12].

확인용 NCCLS법으로 ESBL 양성이었던 *E. coli* 12균주는 DDS법으로도 모두 양성이었다. NCCLS법으로 ESBL 음성이었던 *E. coli* 21 균주 역시 DDS법의 결과는 모두 음성이었다. NCCLS법으로 ESBL 양성이었던 *K. pneumoniae* 42균주와 ESBL 음성이었던 *K. pneumoniae* 12균주 모두, DDS법 판독 결과, NCCLS 양성으로, NCCLS 음성은 음성으로 판독되어 100% 일치하여 다른 연구자들과 상이한 결과를 보여 주었다. 황 등[18]은 DDS의 ESBL 검출률이 *K. pneumoniae*에서 디스크에 따라서 52-84%로 다양하였고 *E. coli*에서도 39-44%로 낮다고 보고하였으나, 세 가지 디스크 중 한 가지만 양성이면 DDS 양성으로 판독하는 기준을 적용하면, DDS법의 검출률 및 NCCLS법과의 일치율이 높아질 것으로 추정된다. 또한 DDS법의 민감도는 디스크의 정확한 위치,

clavulanate가 포함된 디스크의 올바른 보존 여부, 판독자의 경험, 적절한 대조시험 등에 따라서 차이가 있을 수 있다고 한다[4].

본 연구에서는 *E. coli* 33균주와 *K. pneumoniae* 54균주로 VITEK 2 AES의 판독 결과를 NCCLS의 ESBL 확인용 디스크확산법을 비교한 결과, NCCLS법으로 ESBL 양성 이었던 *E. coli* 12균주와 *K. pneumoniae* 42균주는 VITEK 2 AES의 β -lactam phenotyping에서도 모두 ESBL 양성으로 판독되었다. 또한 ESBL 음성이었던 *E. coli* 21 균주 및 *K. pneumoniae* 12균주 역시 VITEK 2 AES 판독 결과 모두 음성이었다. VITEK 2 AES를 이용한 β -lactam phenotype 판독에서는 wild type, acquired penicillinase, ESBL, cephalosporinase의 네 가지 표현형으로 분류된다고 하였으나[13], 저자들의 연구에서는 “cephalosporinase phenotype”은 관찰되지 않았다. ESBL 양성 *K. pneumoniae* 42 균주 중 “ESBL”로 판독된 균주는 모두 cefoxitin에 감수성을 나타내었으나, “ESBL + impermeability”로 판독된 *K. pneumoniae* 6 균주(14.3%)는 모두 cefoxitin에 내성(MIC >64 mg/L)이었다. 이 균주는 plasmid 매개성 cephalosporinase 인 AmpC β -lactamase에 의하여 cefoxitin 내성을 나타낼 수도 있으나, ESBL 생산균이 porin 단백질의 소실로 항균제 투과성이 저하되어 cephamycin 항균제에 내성을 갖는 것으로도 보고되고 있으므로[19] 이를 AES의 오판정으로 결론짓기는 어려우며 이러한 균주에 대하여 분자생물학적인 연구가 요망된다. 본 연구에서 시행한 ESBL 양성 균주 모두에서 imipenem에 감수성으로 나타나 이 약제가 임상적으로 치료에 도움이 될 것을 확인하였다. Sanders 등[13]은 *Enterobacteriaceae* 196균주를 대상으로 VITEK 2 AES의 β -lactam phenotype 판독을 평가한 결과 14.2%가 부정확하게 판독되었음을 보고하였으나 약간의 수정을 가하면 정확한 판독이 가능하다고 하였다. 만약 “ESBL + impermeability”로 판독된 *K. pneumoniae* 6 균주를 AmpC β -lactamase 생산에 의한 기전으로 판단하여 이를 AES의 오판정으로 해석한다면, 본 연구 결과에서도 Sanders 등[13]과 거의 같은 14.3%의 오판정률을 나타내었다. “ESBL + impermeability”로 판독된 *E. coli* 2 균주(16.7%)는 모두 cefoxitin에 감수성을 나타내어 *K. pneumoniae*와는 다른 내성 기전이 있을 것으로 추정되었다.

NCCLS에서 제시하는 ESBL 검출의 표준 방법에서는 항균제로 cefotaxime과 ceftazidime을 사용하는데 각 디스크의 민감도는 본 연구에서 92.6% 및 81.5%로 나타났고 특이도는 모두 100%로 나타났으며 두 디스크 모두 양성으로 판정된 균주는 40균주, 두 디스크 모두 음성으로 판정된 균주는 33균주로 일치율은 83.9%(73/87)이었다. *K. pneumoniae*에 대한 ceftazidime의 민감도는 92.9%, cefotaxime의 민감도는 85.7%로 나타나 Steward 등[17]의 98.3%, 90.6%와 유사하였으며 송 등[20]의 95%, 100%와도 유사하였다. 그러나 황 등[18]의 52%, 84%와는 큰 차이를 나타내었다.

VITEK 2 시스템의 AES 프로그램은 추가의 검사 없이 항균제감수성검사 패턴을 분석하여 ESBL 생산 *K. pneumoniae* 및 *E. coli*를 검출하는데 우수하였고, 또한 신속하게 결과를 보고할 수 있어서 ESBL 생산균에 의한 감염증 치료에 일조 하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bradford PA. *Extended-spectrum β -lactamase in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.* Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
2. Jarlier V, Nicolas M, Fournier G, Philippon A. *Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns.* Rev Infect Dis 1988;10:867-8.
3. Thomson KS and Sanders CC. *Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: Comparison of the double-disk and three-dimensional tests.* Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1877-82.
4. Cormican MG, Marshall SA, Jones RN. *Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strains by the Etest ESBL screen.* J Clin Microbiol 1996;34:1880-4.
5. Sanders CC, Barry AL, Washington JA, Schubert C, Moland ES, Traczewski MM, et al. *Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing members of the family Enterobacteriaceae with the Vitek ESBL test.* J Clin Microbiol 1996;34:2997-3001.
6. Mabilat C, Courvalin P. *Development of “oligotyping” for characterization and molecular epidemiology of TEM β -lactamases in Enterobacteriaceae.* Antimicrob Agents Chemother 1990;35:2210-16.
7. M' Zali FH, Gascoyne-Binzi DM, Heritage J, Hawkey PM. *Detection of mutations conferring extended-spectrum activity on SHV β -lactamases using polymerase chain reaction single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP).* J Antimicrob Chemother 1996;37:797-802.
8. Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF. *Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum β -lactamase: Survey of laboratories in Connecticut.* J Clin Microbiol 1999;37:4065-70.
9. NCCLS. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 6th informational supplement. NCCLS document M100-S6. Pennsylvania: NCCLS, USA, 1998.*

10. NCCLS. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 12th informational supplement. NCCLS document M100-S12. Pennsylvania: NCCLS, USA, 2002.*
11. Funke G, Monnet D, DeBernardis C, Graevenitz A, Freney J. *Evaluation of the VITEK 2 system for rapid identification of medically relevant gram-negative rods. J Clin Microbiol 1998;36:1948-52.*
12. Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Cavalieri SJ, Shubert C, Thomson KS, et al. *Potential impact of the VITEK 2 advanced expert system on the clinical laboratory of a university-based hospital. J Clin Microbiol 2001;39:2379-85.*
13. Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Shubert C, Thomson KS, Boeufgras J-M, et al. *Ability of VITEK 2 advanced expert system to identify β -lactam phenotypes in isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. J Clin Microbiol 2000;38:570-4.*
14. Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song WK, et al. *Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. J Korean Med Sci 2001;16:262-70.*
15. Jacoby GA and Han P. *Detection of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. J Clin Microbiol 1996;34:908-11.*
16. CDC. *Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance, 1998. MMWR 2000;48:1167-71.*
17. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. *Characterization of clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum beta-lactamase detection methods. J Clin Microbiol 2001;39:2864-72.*
18. 황규열, 어 영, 김현주, 장인호, 윤갑준. *Klebsiella pneumoniae와 Escherichia coli의 extended-spectrum β -lactamase 검출법의 비교. 대한임상미생물학회지 2001;4:62-6.*
19. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al. *In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of Klebsiella pneumoniae producing a TEM-3 β -lactamase. J Infect Dis 1989;159:1005-6.*
20. 송원근, 김현태, 이규만. *Cefpodoxime 디스크를 이용한 extended-spectrum β -lactamase 생성 Klebsiella pneumoniae와 Escherichia coli 선별법. 대한임상병리학회지 1999;19:196-201.*