

임상 가검물에서 분리된 세균의 항균제 내성의 표현형과 해석적 판독

손대구*, 권은희, 배혜경, 허운보, 이난영, 원동일, 송경은, 서장수, 이원길

계명대학교 동산의료원 성형외과학교실*, 경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Phenotypes and Interpretive Reading of Antimicrobial Susceptibility Tests for Clinical Isolates of Several Species

Dae-Gu Son*, Eun-Hee Kwon, Hye-Gyung Bae, Woon-Bo Heo, Nan-Young Lee, Dong-Il Won, Kyung-Eun Song, Jang-Soo Suh, Won-Kil Lee

Department of Plastic Surgery, Keimyung University, DongSan Medical Center*, Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine Taegu, Korea

Background: In recent years, knowledge of bacterial resistance to antimicrobials has expanded in important ways. Availability of an increasing number of antibiotics allows more precise individualization of resistance phenotypes and recording susceptibility results as patterns or phenotypes is valuable for both surveillance and patient care. If the patterns of resistance to panels of related antimicrobials are considered the underlying mechanisms can often be inferred. And the inferred mechanisms make the clinician to be advised to use alternative treatment. Interpretation of resistance phenotypes is based on the comparison of clinical isolates with prototype susceptible bacteria belonging to the same species. But interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests requires an immense knowledge of antibiotics. Such interpretative reading is best achieved by computerized expert systems.

Methods: The authors attempt to determine phenotypes for the clinically isolated strains for each class of drugs tested by the Vitek 2 system™(bioMerieux, Marcy l' Etoile, France) using the Advanced Expert System™(AES, bioMerieux, Marcy l' Etoile, France). A total of 91, 107, 89, 65, 251, 113, 47, 33, 23, 122 and 110 isolates of *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosae* and *Acinetobacter baumannii*, were examined respectively.

Results: Biological correction based on the phenotype was recommended from 2.2% of *E. faecalis* to 46.8% of *S. marcescens* and therapeutic correction, from 7.3% of *A. baumannii* to 60.9% of *E. aerogenes*. A total of 25, 26, 18, 19, 22, 22, 15, 15, 17, 19, 19 phenotypes of *S. aureus*, coagulase negative staphylococci, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, were detected respectively. Association of resistance mechanism from *S. aureus*, coagulase negative staphylococci, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, show 10, 11, 6, 4 and 3 pairs from resistant phenotypes, respectively.

서론

20세기초에 Ehrlich에 의한 살바르산의 발견으로 화학요법이 시작되었고, 이어 Domagk이 발견한 설파제는 연쇄구균과 결핵균 등에 대한 치료제로서 위력을 발휘하였다[1]. 또 1928년 플레밍의 페니실린 발견에 이어서 1943

접수번호 : CM 5-02-03

교신저자 : 이원길

(700-422) 대구시 중구 동인동 2가 101

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Tel : (053) 420-5292 Fax : (053) 426-3367

E-mail : leewk@knu.ac.kr

Conclusion: Vitek AES potentially provides a tool to assist the development of antimicrobial susceptibility interpretation in the clinical microbiology laboratory. The inferred mechanisms make the clinician to be advised to use alternative treatment.

(*Korean J Clin Microbiol* 2002;5(2):84-96)

Key words : antimicrobial susceptibility tests, phenotypes, interpretive reading, Advanced Expert System™(AES, bioMerieux, Marcy l' Etoile, France)

년 왁스만의 스트렙토마이신 추출을 계기로 테트라사이클린, 클로암페니콜, 네오마이신, 카나마이신 등의 항생물질들이 쏟아져 나와, 미생물의 종류에 구별 없이 훌륭한 치료효과를 거두는 항생물질의 전성시대가 오게 됨으로써 감염병을 정복한 것으로 성공하게 단정하였다. 그러나 1950년대에 페니실린 내성 포도구균이 출현하였으며, 1970년대에 메티실린 내성 황색포도구균이 출현하였고, 1990년대에는 반코마이신 내성 장구균(vancomycin resistant enterococci, VRE)과 포도구균(vancomycin resistant *S. aureus*, VRSA) 및 3세대 세팔로스포린을 파괴하는 확장범위 베타-락탐분해효소(extended spectrum β -lactamase, ESBL) 산생 그람음성 간균이 출현하게 되었다 [2-8]. 이는 생물로서 세균도 다른 생물과 마찬가지로 새로운 환경에 적응하고 진화함으로써 생존하게 마련이다. 따라서 시간이 얼마나 걸리느냐가 문제이지, 세균의 새 약제에 대한 내성은 생존을 위한 방법의 하나이다. 특히 환자 치료에 있어서 항균제의 오, 남용보다는 항균제를 마치 동, 식물의 성장물질로 이용하는 농업과 어업 분야에서 생태계 파괴에 따른 세균들의 내성 획득이 더 심각하다[9]고 한다.

항균제 감수성 검사의 결과는 흔히 다른 항균제와 무관하게 각 약제에 대한 결과로 나타낸다. 그러나 Courvalin[10-13] 등은 이는 불합리하다고 지적하며, 어떤 내성기전에 관련된 약제들은 같이 내성을 나타내므로 감수성 검사 결과를 하나의 패턴으로 보고할 수 있으며, 또 검사 결과를 통해 내성 기전을 추론할 수 있다고 하였다. 또 내성의 생화학 기전에 대한 지식으로 내성표현형을 검출하며, 내성표현형을 치료의 지침이나 항균제에 대한 교차내성을 밝히는 유용한 해석적 판독으로 시도하였다.

저자들은 Vitek 2 Advanced Expert System™(AES; bioMerieux, Marcy l' Etoile, France)을 이용하여 임상 가검물에서 분리한 수종의 세균을 대상으로 세균 별로 항생제 내성의 표현형과 그에 따른 해석적 판단을 시행하여 약간의 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

대 상 : 경북대학교 병원 임상병리과에서 분리한 균주 중 동정과 항생제 감수성검사를 마친 균주 중 임의로 선택하여 대상으로 하였다. 황색 포도구균 91주, 응고효소 음성 포도구균 107주, *Enterococcus faecalis* 89주,

Enterococcus faecium 65주, 대장균 251주, *Klebsiella pneumoniae* 113주, *Serratia marcescens* 47주, *Enterobacter aerogenes* 23주, *Enterobacter cloacae* 33주, *Pseudomonas aeruginosa* 122주, *Acinetobacter baumannii* 110주이었다.

동정 및 감수성 검사 : 포도구균 동정을 제외하고는 대상 균주들의 동정과 감수성 검사는 Vitek 2 시스템(bioMerieux, Marcy l' Etoile, France)을 사용하였으며, 검사는 제조원의 검사 요구대로 실시하였다. ID-GNB™카드 는 그람음성 간균 동정, ID-GPCTM™는 그람양성 구균의 동정에 사용하였으며, 감수성 검사 카드는 Table 1과 같다.

정도관리로 *E. coli* ATCC(American Type Culture Collection) 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213 및 *E. faecalis* ATCC 29212를 사용하였다.

내성 표현성과 해석적 판독 : Vitek 2 시스템의 항균제 감수성 결과는 최소억제농도(MIC, minimal inhibitory concentration)와 감수성, 중등도 감수성 및 내성으로 나타내게 된다[14-15]. 내성 표현형과 해석적 판독에는 Vitek 2 AES를 사용하는데 시험한 균주에 대한 최소억제농도 분포가 검사한 약제에 대해 독특하다면, 하나의 표현형으로 동정이 가능하다. 또한 AES는 시험한 균주에 대한 최소억제농도가 데이터베이스에 입력된 균주의 최소억제농도와 일치하는지를 결정함으로써 Vitek 2 시스템 검사 결과에 대해 생물학적 확실성을 부여하도록 고안되어 있다. AES는 이때 일치하는 표현형이 있다면 그 표현형으로 동정하며, 만일 착오가 하나만 있을 경우에는 벗어난 최소억제농도와 일치하는 균주로 동정을 바꾸든지, 아니면 동정과 일치하는 최소억제농도의 수치로 바꾸게 되는데, 이것을 생물학적 수정이라고 한다. 또 치료적 수정은 생물학적 수정과는 달리 자료에 세균학적 착오는 없으므로 동정과 최소억제농도 수치는 변화시키지 않고, 감수성, 중등도 감수성 및 내성에 대한 판정만이 달라지는데, 한 균주에 대하여 여러 개의 치료적 수정이 있을 수 있다 [16-17].

성 적

시험한 균주들에 있어서 생물학적 수정은 *E. faecalis*가 최저로서 2.2%에서 *S. marcescens*가 최고로 46.8% 범위에 있으며, 치료적 수정은 *A. baumannii*가 7.3%에서 *E. aerogenes*가 최고로서 60.9% 범위에 있었으며, 또한 동정 결과와 감수성 성적간의 불일치는 응고효소음성 포도구

Table 1. Composition of antimicrobial susceptibility cards

Staphylococci AST-P523 (product 21015)	Enterococci AST-P524 (product 21016)	Enterobacteriaceae AST-N017 (product 22023)	Nonfermenters AST-N022 (product 21020)
Beta-lactamase	beta-lactamase	amikacin	amikacin
Benzylpenicillin	ampicillin	amoxicillin/clavulanic acid	aztreonam
Clindamycin	ampicillin/sulbactam	ampicillin	cefepime
Erythromycin	benzyl penicillin	cefalotin	cefpime
Fosfomycin	cefuroxime	cefotaxime	ceftazidime
Fusidic acid	cefuroxime axetil	cefoxitin	ciprofloxacin
Gentamicin	cirpofloxacin	ceftazidime	colistin
Kanamycin	clindamycin	ciprofloxacin	gentamicin
Lincomycin	erythromycin	gentamicin	imipenem
Minocycline	gentamicin(high level)	imipenem	isepamicin
Nitrofurantoin	imipenem	nalidixic acid	meropenem
Norfloxacin	kanamycin(high level)	netilmicin	netilmicin
Ofloxacin	levofloxacin	ntirofurantoin	pefloxacin
Oxacillin screen	nitrofurantoin	norfloxacin	piperacillin
Oxacillin	norfloxacin	ofloxacin	piperacillin/tazobactam
MIC NCCLS 99		piperacillin/tazobactam	ticarcillin
Pristinamycin	ofloxacin	ticarcillin	ticarcillin/clavulanic acid
Rifampicin	quinupristin/dalfopristin	ticarcillin/	clavulanic acid tobramycin
Teicoplanin	streptomycin(high level)	trimethoprim/	trimethoprim/
Tetracycline	teicoplanin	sulfamethoxazole	sulfamethoxazole
Tobramycin	teteracycline		
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	trimethoprim/ sulfamethoxazole		
Vancomycin	vancomycin		

Table 2. Numbers of organisms, biological corrections, therapeutical corrections and inconsistency between identification and susceptibility tests

Organisms	No.	Biological correction	Therapeutic correction	Inconsistence
<i>Staphylococcus aureus</i>	91	12(13.2)*	20(22.0)	1(1.1)
<i>Coagulase - staphylococci</i>	107	19(17.8)	32(30.0)	4(3.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	89	2(2.2)	51(57.3)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	65	4(6.2)	15(23.1)	2(3.1)
<i>Escherichia coli</i>	251	19(7.6)	110(43.8)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	113	6(5.3)	48(42.5)	1(0.9)
<i>Serratia marcescens</i>	47	22(46.8)	28(59.6)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	33	3(9.0)	14(42.4)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	23	8(34.8)	14(60.9)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	122	13(10.7)	48(39.3)	3(2.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	110	5(4.5)	8(7.3)	1(0.9)

*: %

균이 4주(3.7%)로서 가장 많았으며, *P. aeruginosa*가 3주, *E. faecium*은 2주, 황색포도구균과 *K. pneumoniae* 및 *A.*

*baumannii*가 각 1주로 나타났으며, 이들은 검사에서 모두 제외되었다(Table 2).

Table 3. Number of organisms and 2 or more possible phenotypes of antimicrobial classes

Organisms	No.	Antimicrobial classes*										
		BL	AG	MLSb	Qu	Fu	Gp	Tet	T/S	Fo	Fa	Rf
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	1(1.1)*	0	0	0	0	0	2(2.2)	1(1.1)	7(7.8)	0	0
Coagulase - staphylococci	103	0	1(1.0)	2(1.9)	0	0	0	28(27.2)	11(10.7)	14(13.6)	5(4.9)	1(1.0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	89	1(1.1)	0	2(2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	63	0	1(1.6)	20(31.7)	0	8(12.7)	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	251	35(13.9)	18(7.2)	27(10.8)	78(31.1)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	112	28(25.0)	10(8.9)	8(7.1)	71(63.4)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	33	2(6.0)	3(9.1)	19(57.6)	7(21.2)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	23	3(13.0)	1(4.3)	11(47.8)	8(34.8)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	47	34(72.3)	3(6.4)	30(63.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	119	4(3.4)	16(13.4)	6(5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	109	50(55.0)	24(22.0)	3(2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

*: %, Abbreviations: BL, β -lactam; AG, aminoglycoside; MLSb, Macrolide/lincosamide/streptogramins; Qu, quinolone; Fu, nitrofurantoin; Gp, glycopeptides; Tet, tetracyclines; T/S, trimethoprim/sulfamethoxazole; Fo, fosfomycin; Fa, fusidic acid; Rf, rifampin; Pp, polypeptides.

AES는 가능한 모든 표현형을 기술하므로 AES가 바르게 동정한 경우는 생화학적 및 분자생물학적 방법으로 확인 된 것과 같은 것이 한가지 표현형이나 몇 가지 가능성 중 하나로 표현되어 있다. AES가 표현형을 두 가지 이상으로 동정한 경우는 그람 양성구균보다는 그람음성간균에서 더 많이 조사되었다(Table 3).

황색포도구균 90주와 응고 효소 음성 포도구균 108주의 베타-락탐계 약제에 대한 표현형은 획득형 페니실린 분해효소 내성형은 각각 32주(35.6%)와 28주(27.2%)이었고, 페니실린 결합 단백질의 변형에 의한 내성형은 55주(61.1%)와 72주(69.9%)였고 야생형은 4주(4.4%)와 3주(2.9%)이었다. 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+AAC(6''))내성형이 각각 69주(76.7%)와 86주(83.5%)이었고 야생형은 21주(23.3%)와 18주(17.5%)였다. MLSB 계열의 약제에 대한 구조형 MLSB 내성형은 각각 45주(50.0%)와 54주(52.4%), 유도형 MLSB 내성형은 10주(11.1%)와 1주(1.0%), 야생형은 35주(38.9%)와 33주(32.0%)이었고, 응고효소음성 포도구균은 유도형 혹은 기타의 MLSB 내성형이 17주(16.5%)가 있었다. 당펩타이드에 대한 당펩타이드 중등도 감수성 황색 포도구균과 당펩타이드 중등도 감수성 포도구균이 같이 3주 조사되었으며, 테트라사이클린 계열에 대한 것이 두 균사이에 큰 차이가 있었는데, efflux Tet K에 의한 부분 내성형은 각각 25주(27.8%)와 74주(71.8%), Tet M에 의한 표적변형 내성은 28주(31.1%)와 2주(1.9%), 야생형은 39주(43.3%)와 53주(51.5%)였다(Table 4).

황색 포도구균 내에 있어서 내성기전의 연합은 총 10 종류가 나타났는데, 가장 많은 것은 베타-락탐계 약제에 대한 페니실린 결합 단백질 변형 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+AAC(6''))내성형의 연합으로서 51주(56.7%)였고, 베타-락탐계 약제에 대한 야생형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+AAC(6''))내성형의 연합이 2주(2.2%)로 가장 낮았다. 응고효소 음성 포도구균 내에 있어서 내성기전의 연합은 총 11종류가 나타났는데, 가장 많은 것은 황색 포도구균에서와 같이 베타-락탐계 약제에 대한 페니실린 결합 단백질의 변형 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+AAC(6''))내성형의 연합으로서 62주(60.2%)이었고, 베타-락탐계 약제에 대한 야생형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+AAC(6''))내성형의 연합과 베타-락탐계 약제에 대한 페니실린 결합 단백질의 변형 내성형과 테트라사이클린 내성의 연합이 각각 1주(1.2%)로 가장 낮았다 (Table 5).

E. faecalis 89주와 *E. faecium*은 63주의 표현형은 베타-락탐계 약제에 대한 *E. faecium*은 페니실린 결합 단백질의 변형에 의한 내성형이 52주(82.5%)로 가장 높는데 비해, *E. faecalis*는 야생형이 80주(89.9%)로 가장 높았다. 아미노글리코사이드계 약제에 대한 *E. faecalis*의 내성 표현형

Table 4. Various antibiotic phenotypes for *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus*

Antibiotics	Resistant mechanism	Number(%)	
		<i>S. aureus</i> (N= 90)	CNS* (N=103)
Beta-lactam	acquired penicillinase	32(35.6)	28(27.2)
	modification of PBP [†]	55(61.1)	72(69.9)
	wild	4(4.4)	3(2.9)
Aminoglycosides	heterogenous(APH(2') [‡] + AAC(6') [§])	69(76.7)	86(83.5)
	wild	21(23.3)	18(17.5)
Furanes	wild	90(100)	103(100)
Macrolides/Lincosamides /Streptogramin	MLSb constitutive	45(50.0)	54(52.4)
	MLSb inducible	10(11.1)	1(1.0)
	MLSb inducible or other		17(16.5)
	wild	35(38.9)	33(32.0)
Quinolones	resistant	46(51.1)	38(36.9)
	wild	44(48.9)	65(63.1)
Glycopeptides	GISA	3(3.3)	-
	GISS [¶]	-	3(2.9)
	wild	87(96.7)	100(97.1)
Tetracyclines	partially resistant(Efflux Tet K)	25(27.8)	74(71.8)
	resistant	-	2(1.9)
	target modification(Tet M)	28(31.1)	2(1.9)
	wild	39(43.3)	53(51.5)
Trimethoprim /sulfamethoxazole	resistant	31(34.4)	42(40.8)
	wild	60(66.7)	72(69.9)
Fusidic acid	resistant	16(17.8)	74(71.8)
	wild	74(82.2)	34(33.0)
Fosfomycin	resistant	12(13.3)	54(52.4)
	wild	85(94.4)	63(61.2)
Rifamycines	resistant	7(7.8)	34(33.0)
	wild	83(92.2)	51(68.0)

* : coagulase negative *Staphylococcus*, † : penicillin-binding protein, ‡ : aminoglycoside phosphotransferase, § : aminoglycoside acetyltransferase, || : glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus*, ¶ : glycopeptide intermediate staphylococci species

은 겐타마이신에 고농도 내성형이 34주(38.2%), 스트렙토마이신에 고농도 내성형이 4주(4.5%), 스트렙토마이신과 겐타마이신에 병합 고농도 내성형이 27주(30.3%), 야생형은 24주(27.0%)였는데 비해 *E. faecium*은 겐타마이신 고농도 내성형이 11주(17.5%), 스트렙토마이신과 겐타마이신에 병합 고농도 내성형이 48주(76.2%), 야생형은 5주(7.9%)이었다. *E. faecium*은 Van A 내성형이 3주(4.8%), Van B 내성형이 8주(12.7%)와 야생형은 52주(82.5%)로 나타났는데, *E. faecalis*는 Van B 내성형이 1주(1.1%), 야생형은 88주(98.6%) 검출되었다(Table 6).

장내세균의 베타-락탐계 약제에 대한 표현형은 15종이 조사되었는데, 대장균은 획득형 페니실린 분해효소형이 125주(49.8%)이 제일 높았으나, *K. pneumoniae*은 페니실린

분해효소 야생형이 79주(70.5%), *S. marcescens*는 ESBL 내성형은 34주(72.3%), 고농도 세팔로스포린 분해효소 내성형은 34주(72.3%)이 각각 제일 높았다. 아미노글리코사이드계 약제에 대한 표현형은 대장균과 *K. pneumoniae*은 야생형이 각각 167주(66.5%)와 90주(80.4%)로 가장 높게 나왔으나 *S. marcescens*은 이질성 (?+AAC(6'))내성형이 25주(59.6%)로 가장 높았다(Table 7).

대장균 내에 있어서 내성기전의 연합은 총 6종류가 나타났다는데, 가장 많은 것은 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL과 불침투성 내성의 병합형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 야생형의 연합으로서 10주(4.0%)였고, 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한(AAC(6'))내성형의 연합이 1주

Table 5. Association of resistance mechanisms of *Staphylococcus aureus*(N=90) and coagulase-negative *staphylococcus*(N=103)

Association of resistance mechanisms	<i>Staphylococcus aureus</i>	coagulase-negative staphylococcus
β -lactam : modification of PBP* MLS _B [†] : MLS _B constitutive	45(50.0)**	3(41.7)
β -lactam : modification of PBP AG [‡] : heterogeneous(APH(2'')+AAC(6'))	51(56.7)	62(60.2)
β -lactam : modification of PBP Tetra [§] : partially R(Efflux TET K)	21(23.3)	43(41.7)
β -lactam : modification of PBP Quinolone : resistant	29(32.2)	41(39.8)
β -lactam : modification of PBP Tetra : target modification(TET M)	25(27.8)	2(1.9)
AG : heterogeneous(APH(2'')+AAC(6')) β -lactam : acquired penicillinase	12(13.3)	15(14.6)
β -lactam : modification of PBP MLS _B : MLS _B inducible	3(3.3)	-
β -lactam : modification of PBP Quinolone : wild	21(23.3)	26(25.2)
β -lactam : wild AG : heterogeneous(APH(2'')+AAC(6'))	2(2.2)	1(1.0)
β -lactam : modification of PBP Glycopeptides : GISA	3(3.3)	-
β -lactam : modification of PBP Glycopeptides : GISS [¶]	-	3(2.9)
β -lactam : modification of PBP Tetracycline : resistant	-	1(1.0)
MLS _B : MLS _B inducible or other β -lactam : modification of PBP	-	8(7.8)

* : penicillin-binding protein, † : Macrolides/Lincosamides /Streptogramin, ‡ : aminoglycoside, § : tetracyclines, || : glycopeptide intermediate *Staphylococci aureus*, ¶ : glycopeptide intermediate staphylococci species, **: %

(0.4%)로 가장 낮았다. *K. pneumoniae*에 있어서 내성기전의 연합은 총 4 종류가 나타났는데, 가장 많은 것은 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (?+AAC(6'))내성형의 연합으로서 11주(9.8%)가 가장 높았고, 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 AAC(6')내성형과 연합이 3주(2.7%)로 가장 낮았다. *S. marcescens*에 있어서 내성기전의 연합은 총 3종류가 나타났는데, 가장 많은 것은 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (?+AAC(6'))내성형의 연합으로서 30주(63.8%)였고, 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 야생형의 연합이 1주(2.1%)로 가장

낮았다(Table 8).

P. aeruginosa 119주와 *A. baumannii* 109주의 표현형을 살펴보면, 이 중 베타-락탐 계열의 약제에 대한 표현형은 10개이었으며, *P. aeruginosa*가 6개, *A. baumannii* 5개로 획득형 페니실린 분해효소 내성형을 제외하고는 중복되는 것은 없었다. *P. aeruginosa*은 야생형이 47주(39.5%)로 가장 높았으나, *A. baumannii*는 이미페넴에 대한 내성형 9주(8.3%)를 제외하면 나머지 3개는 30 - 40%로 높게 나타났다. 아미노글리코사이드계 약제에 대해서는 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 (GEN NET AMI TOB R)내성형이 각각 36주(30.3%)와 48주(44.0%)로 높게 나타났다(Table 9).

Table 6. Various antibiotic phenotypes for *Enterococcus faecalis*(N=89 strains) and *Enterococcus faecium*(N=63 strains)

Antibiotics	Resistant mechanism	Number(%)	
		<i>E. faecalis</i> (N=89)	<i>E. faecium</i> (N=63)
Beta-lactam	acquired penicillinase resistant(PBP*)	5(5.6)	9(14.3)
	wild	80(89.9)	2(3.2)
Aminoglycosides	resistant (HLR [†] gentamicin)	34(38.2)	11(17.5)
	resistant (HLR streptomycin)	4(4.5)	28(76.2)
	resistant (HLR streptomycin + gentamicin)	27(30.3)	-
	wild	24(27.0)	5(7.9)
Furanes	resistant	4(4.5)	60(95.2)
	wild	86(95.5)	11(19.0)
Macrolides/Lincosamides /Streptogramin	resistant	63(70.8)	52(82.5)
	wild	28(31.5)	31(49.2)
Quinolones	resistant	27(30.3)	53(84.1)
	wild	62(69.7)	10(15.9)
Glycopeptides	van A	-	3(4.8)
	van B	1(1.1)	8(12.7)
	wild	88(98.9)	52(82.5)
Tetracyclines	resistant	77(86.5)	18(28.6)
	wild	12(13.5)	45(71.4)
Trimethoprim /sulfamethoxazole	resistant	9(10.1)	54(85.7)
	wild	80(89.9)	9(14.3)

*: penicillin-binding protein, † : high level resistant.

고 찰

세균의 내성은 내인성과 획득성으로 나뉘지며, 내인성 내성은 균종 혹은 속 특이성이며, 항균능의 스펙트럼을 구분하게 되고, 획득내성은 한 균종 혹은 하나의 속의 어떤 일부 균주에서만 나타낸다. 획득내성은 숙주의 염색체와 플라스미드 내에 위치한 어떤 한 유전자의 변이나, 접합이나 형질전환에 의한 세균의 새로운 유전정보의 획득에 의하여 유래한다[18]고 한다. 그러나 실제에 있어서는 획득내성과 내재내성이 보통 같이 나타남으로 내성기전의 분석은 먼저 세균이 동정되지 않으면 거의 불가능하며, 거기다 주어진 내성기전의 임상적 타당성도 균에 달려있다. 예를 들면 AAT(6')는 *Pseudomonas*에 있어서는 광범위한 내성을 나타내지만, 반면에 대장균은 단지 몇 개의 항균제에만 내성을 나타낸다. 그러므로 신속하게 균종을 동정하는 수기로 인해 항생제감수성검사의 해석적 관독이 가능하게 되었다[10-11].

최근에 항균제 내성에 대한 지식은 팽창하게되었는데,

이용 가능한 항균제가 증가함에 따라서 내성 표현형에 대한 더욱 정확한 개별화를 시도하게 되었다. 내성 표현형이란 어떤 특정한 균종에서 어떤 약제 군에 대한 감수성이나 내성을 나타내는 특별한 기전을 표현하는 것으로 정의하였으며, 특히 표현형 중 야생형이란 검사하려는 약제 군에 대하여 감수성에 변화를 일으키는 유전자의 돌연변이나 새로운 DNA의 획득이 없는 상태의 표현형으로 정의한다. 효소억제제의 연구는 내성기전에 대한 단서를 제공해 주었으며, 여러 가지 표현형을 나타내는 균주에 대한 생화학적 내성기전에 대한 연구[28]로 교차 내성을 밝혔다.

Courvalin[10-11]와 Livermore[12-13]은 항균제 감수성 검사에서 한가지 내성기전에 의하여 관련된 여러 약제에 대해 내성을 나타내게되므로 항균제를 하나의 패턴으로 보고를 하면 환자의 치료나 감염병 감시에 있어서 더욱 유용하게 사용할 수 있다고 하였다. 따라서 어떤 균주에 대한 관련 항균제 패턴에 대한 패턴 즉 내성표현형은 기저의 내성기전을 추론할 수 있으며, 또 내성기전이 의심

Table 7. Various antibiotic phenotypes for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*(N=23 strains) and *Enterobacter cloacae*(N=33 strains)

Antibiotics	Resistant mechanism	Number of isolates(%)			
		<i>E. coli</i> (N=251)	<i>K. pneumoniae</i> (N=112)	<i>S. marcescens</i> (N=47)	<i>Enterobacter</i>
Beta-lactam	acquired penicillinase	125(49.8)	13(11.6)	8(17.0)	4/3(17.4/9.1)
	acquired cephalosporinase	-	4(3.6)	-	-
	acquired penicillinase + cephalosporinase	38(15.1)	-	-	-
	acquired penicillinase + impermeability	-	12(10.5)	-	-
	cephalosporinase	13(5.2)	4(3.6)	-	-
	high-level cephalosporinase	-	-	34(72.3)	8/10(34.8/30.3)
	high-level cephalosporinase + impermeability	-	-	-	1/0(4.3/0)
	ESBL + impermeability	28(11.2)	10(8.9)	-	-
	Extended spectrum beta-lactamase I	13(5.2)	10(8.9)	34(72.3)	6/6(26.1/18.2)
	impermeability	-	7(6.3)	-	-
	inhibitor-resistant penicillinase	7(2.8)	2(1.8)	-	-
	SHV1 hyperproduction	-	1(0.9)	-	-
	wild	65(25.9)	-	-	7/16(30.4/48.5)
Aminoglycosides	wild(cephalosporinase)	-	-	5(10.6)	-
	wild(penicillinase)	-	79(70.5)	-	-
	heterogenous(? + AAC(6'))	20(8.0)	17(15.2)	28(59.6)	11/9(47.8/27.3)
	resistant (AAC(3)-I)	12(4.8)	4(3.6)	4(8.5)	-
	resistant (AAC(3)-II)	42(16.7)	4(3.6)	9(19.1)	0/3(0/9.1)
	resistant (AAC(6'))	11(4.4)	3(2.7)	2(4.3)	1/2(4.3/6.1)
	resistant (ANT(2''))	19(7.6)	4(3.6)	3(6.4)	-
wide	167(66.5)	90(80.4)	7(14.9)	12/22(52.2/66.)	

*: *Enterobacter aerogenes*/*Enterobacter cloacae*.

Table. 7. Various antibiotic phenotypes for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*(continued)

Antibiotics	Resistant mechanism	Number of isolates(%)			
		<i>E. coli</i> (N=251)	<i>K. pneumoniae</i> (N=112)	<i>S. marcescens</i> (N=47)	Enterobacter*
Furanes	resistant	83(33.1)	81(72.3)	-	7/11(30.4/33.3)
	wild	196(78.1)	102(92.9)	-	9/9(39.1/27.3)
Quinolones	partially resistant	23(9.2)	23(20.5)	23(48.9)	12/8(52.2/24.2)
	resistant	75(29.9)	36(32.1)	40(85.1)	6/6(26.1/18.2)
	resistant Quin-1	25(10.0)	5(4.5)	7(14.9)	8/17(34.8/51.5)
	wild	138(55.0)	56(50.0)	7(14.9)	8/24(34.8/72.7)
Polypeptides	resistant	-	-	-	1/0(4.3/0)
	wild	33(13.1)	-	42(89.4)	12/20(52.2/60.6)
Trimethoprim	resistant	94(37.5)	30(26.8)	7(14.9)	9/11(39.1/33.3)
	wild	148(59.0)	82(73.2)	40(85.1)	14/22(60.9/66.7)

*: *Enterobacter aerogenes/Enterobacter cloacae*.

되는 결과는 임상사가 이를 이용하여 다른 약제를 선택할 수 있다[19-20]고 한다. 항균제 감수성검사의 해석적 판독[26]의 주된 목적은 같은 균종내의 감수성 균주와 임상 검체에서 분리된 균주를 비교함으로써 항균제 내성 기전의 검출을 개선하는데 있다고 하며, 이런 접근은 최소억제농도 검사나 자동기기에 의한 최소억제농도 검사에 의존해야만 한다. 또 해석적 판독을 하기 위해서는 항균제의 화학구조와 작용 방법, 내성기전과 상응하는 표현형, 내재성 내성, 체액과 조직의 약동력학, 대사, 세균군에서의 MIC 분포 및 시험관 결과와 치료효과의 관련성 등 항균제에 대한 방대한 지식을 필요로 하기 때문에 이런 지식은 소수의 전문가의 소유물이므로 임상검사실에서 이용하기란 쉽지가 않았다[10-11].

그러나 다행스럽게도 최근 몇 가지 시스템이 개발되어 상용 검사나 교육용 목적으로 사용되고 있으며, 또 임상 검사실에서의 자동감수성검시기와 컴퓨터의 보급으로 항균제 성능을 평가하는데 응용할 인공지능의 대중화가 가능하게 되었다. 이런 발전의 하나로써 AES가 Vitek 2 시스템으로 검사한 결과를 생물학적인 확실성을 부여하기 위하여 분석하고 또 그 결과에 대한 해석을 하도록 고안되어 있는데, 이 시스템은 2,000개 이상의 표현형과 2만개의 MIC 분포가 포함되어 있는 방대한 자료를 기초로 구성되어 있다. 이 AES의 중요한 기능으로는 첫째, 분리된 균의 동정과 항균제 감수성 성적간에 불일치 여부를 찾는 것이며, 둘째, 감수성 성적에 기초한 분리균들의 항균제 표현형을 확인하는 것이며, 셋째 검사한 항균제 감수성 성적을 기초로 하여 검사를 하지 않은 약제에 대한 감수성결과를 추론하는 것이다. 이를 이용하여 감수

성 양상이 특정의 표현형을 지칭하는 것으로 인지하여 그 결과에 따라서 판독을 시도하는 연구들[14-16, 19-22]이 있다.

저자들은 임상가검물에서 분리 동정하였던 균주 중 임의로 선택한 포도구균, 장구균, 장내세균, 녹농균 및 *A. baumannii*에 대하여 항균제 감수성 검사를 시행하여 AES로 표현형을 분석하였다. AES로 확인된 표현형의 최소억제 농도의 분포가 검사한 약제에 대해 특이하다면, 하나의 표현형으로 동정이 가능하지만, 약제에 대한 최소억제 농도의 분포가 몇 가지 표현형들이 중첩이 되어있다면, AES는 가능한 모든 표현형을 기술하게 되므로 여러 개로 나타난다. 항균제의 감수성태도와 표현형의 관계는 대부분은 비교적 쉽게 표현형을 추론할 수 있었으나 장내세균에서 보이는 것처럼 한가지 감수성 태도에 표현형이 중복이 되는 경우가 있어서 더 많은 자료의 집적이나 E-test™(AB Biodisk, Solna, Sweden)와 같은 확인 검사가 필요[17, 29]한 것으로 사료되었다. AES가 표현형을 동정하지 못한 경우는 균주의 동정에 대한 오류나 Vitek 2 시스템으로 얻은 최소억제 농도에 오류를 암시하므로 재검을 시행해야 한다[19]. 이때 오류는 Vitek 2에서 만들어진 자료에서 생기거나, 결과가 균주에 전형적이지 않거나, 위음성 결과로 생기거나, 수작업으로 자료입력을 잘못된 경우에 생길 수 있다. 시험관 균주들에 있어서 생물학적 수정은 *E. faecalis*가 최저로서 2.2%에서 *S. marcescens*가 최고로 46.8% 범위에 있으며, 치료적 수정은 *A. baumannii*가 7.3%에서 *E. aerogenes*가 최고로서 60.9% 범위에 있었다. 또한 동정 결과와 감수성 성적간의 불일치는 응고효소음성 포도구균이 4주(3.7%)로서 가

Table 8. Association of resistance mechanisms of *E. coli*(N=251), *Klebsiella pneumoniae*(N=112) and *Serratia marcescens*(N=47)

Association of resistance mechanisms	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
β -lactam : ESBL*+ impermeability AG [†] : heterogeneous(? +AAC(6') [§])	7(2.8) [‡]	4(3.6)	-
β -lactam : ESBL+ impermeability AG : resistant(AAC(6'))	4(1.6)	-	-
β -lactam : ESBL AG : heterogeneous(? +AAC(6'))	5(2.0)	11(9.8)	30(63.8)
β -lactam : ESBL AG : wild	5(2.0)	-	1(2.1)
β -lactam : ESBL + impermeability AG : wild	10(4.0)	4(3.6)	-
β -lactam : ESBL AG : resistant(AAC(6'))	1(0.4)	3(2.7)	-
β -lactam : ESBL AG : resistant(AAC(3')-II)	-	-	1(2.1)

* : extened spectrum β -lactamase, † : aminoglycoside, ‡ : %, § : aminoglycoside acetyltransferase

장 많았으며, *P. aeruginosa*가 3주(2.5%), *E. faecium*이 2주(3.1%), 황색포도구균과 *A. baumannii*가 각 1주(1.6%와 1.1%)로 나타났으며, 이들은 검사에서 모두 제외되었다. 직접 비교는 잘 되지는 않으나 황색포도구균이 48주 중 8주(16.8%), 장내세균이 170주 중 17주(10%), 녹농균에서 41주중 2주(4.9%)에서 불일치를 나타내어 비슷한 결과를 나타내었다[19].

황색포도구균에서는 아미노글리코사이드계 약제에 대한 야생형을 비롯한 24개의 표현형이 검출되었고, 응고 효소 음성 포도구균은 26개의 표현형, *E. faecalis*는 18개의 표현형, *E. faecium*은 19개의 표현형이 검출되었으며, *E. coli*가 22개 표현형, *K. pneumoniae*가 22개의 표현형, *S. marcescens*가 15개 표현형, *E. aerogenes* 17개 표현형, *E. cloacae* 15개 표현형, *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*가 각각 19개 표현형을 나타내었는데, 본 연구에서 보는 것처럼 여러 가지 균주를 다 시험한 연구는 찾기가 쉽지 않아서 비교가 어려웠다. Sanders 등[14]의 연구에 의하면 임상가검물에서 분리하여 동정하였던 균주는 대장균 39주 중 야생형이 4주(10.3%), 획득형 페니실린 분해효소 형이 12주(30.8%), 억제제 내성 페니실린 분해효소 형이 2주(5.1%), ESBL이 14주(35.9%), 세팔로스포린 분해효소 형이 7주(17.9%)이었고, ESBL이 많이 차지하는 것이 큰 차이로 여겨졌다. *K. pneumoniae*가 41주였는데, 페니실린 분해효소 형 야생형이 20주(48.8%), ESBL이 16주(39.0%), 세팔로스포린 분해효소 형이 5주(12.2%)이었는데, 역시 본 연구보다 ESBL이 높게 나온 것이 차이였다. *Enterobacter spp.*가 36주에 야생형이 7주(19.4%), 고농도 세팔로스포린 분해효소형 8주(22.2%), 획득형 페니실린 분해효소형이 6주

(16.7%), ESBL이 13주(36.1%), 고농도 세팔로스포린 분해효소형 + 불침투성이 1주(2.8%), ESBL + 불침투성이 1주(2.8%)였으며, *S. marcescens*가 16주는 야생형, 페니실린 분해효소 형, ESBL, 고농도 세팔로스포린 분해효소형이 모두 25%를 차지하였으며, 녹농균은 16주로서 야생형 5주(31.3%), 획득형 페니실린 분해효소형 5주(31.3%), 고농도 세팔로스포린 분해효소형 3주(18.8%), 고농도 세팔로스포린 분해효소형 + 불투과성이 3주(18.8%)로 나타나서 비교가 어려웠다. ESBL의 분리율은 나라마다 검사실마다 분리율이 다르므로 생긴 차이로 판단된다[27]. 그러나 여러 연구자에 Vitek 2 시스템과 AES 프로그램을 이용한 ESBL의 검사는 우수한 검사로 판명되었다[22-25]. 이 연구에서 보는 것처럼 임상가검물에서 분리한 세균에서의 항균제 내성형과 그에 따른 해석적 판독을 위하여 훌륭한 자료를 제공하였으나, 장구균의 베타락탐제에서 획득성 페니실린 분해효소형과 vanB형 및 녹농균과 *A. baumannii*의 베타락탐제에서 일부 일치하지 않는 점은 확인 검사를 시행하지 않아서 무어라 말 할 수는 없으나, 외국과 국내 균주와의 차이나 혹은 AES의 단점을 보완하는 등 앞으로 이 분야에 대한 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료되었다.

따라서 임상검사실에서 항균제 감수성검사의 표현형과 해석적 판독은 Vitek 2 자동검사기와 AES의 이용으로 가능하게 되었다.

요 약

항균제 감수성검사의 해석적 판독은 최소억제농도 검

Table 9. Various antibiotic phenotypes for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*

Antibiotics	Resistant mechanism	Number(%)	
		<i>P. aeruginosa</i> (N=119)	<i>A. baumannii</i> (N=109)
Beta-lactam	acquired penicillinase	17(14.3)	49(45.0)
	acquired penicillinase + resistant IMI*	8(6.7)	-
	carbapenemase	-	47(43.1)
	high-level resistance	29(24.4)	-
	high-level resistance + resistant IMI	21(17.6)	-
	resistant(beta-lactamase-)	-	58(53.2)
	resistant carbapenems(impermeability)	5(4.2)	-
	resistant imipenem	-	9(8.3)
	wild	47(39.5)	-
	wild(cephalosporinase)	-	37(33.9)
Aminoglycosides	resistant (GEN NET AMI R)	13(10.9)	2(1.8)
	resistant (GEN NET AMI TOB R) †	36(30.3)	48(44.0)
	resistant (GEN NET R)	10(8.4)	1(0.9)
	resistant (GEN R)	5(4.2)	2(1.8)
	resistant (TOB GEN NET R)	10(8.4)	30(27.5)
	resistant (TOB GEN R)	2(1.7)	4(3.7)
	resistant (TOB NET AMI R)	2(1.7)	3(2.8)
	wild	51(42.9)	32(29.4)
Quinolones	resistant	64(53.8)	69(63.3)
	wild	61(51.3)	43(39.4)
Polypeptides	wild	119(100)	96(88.1)
Trimethoprim /sulfamethoxazole	resistant	-	68(62.4)
	wild	119(100)	43(39.4)

* : imipenem, † : gentamicin, netilmicin, amikacin, toramycin resistant

사와 항균제에 대한 방대한 지식을 필요로 하기 때문에 임상 미생물검사실에서 이용하기란 쉽지가 않았다. 최근 2,000개 이상의 표현형과 2단계의 최소억제농도의 분포가 포함되어 있는 방대한 자료를 기초로 구성된 Vitek 2 Advanced Expert System™ (AES; bioMérieux, Marcy l'Etoile, 프랑스)을 사용하여 항균제 내성의 표현형을 인지하여 그 결과에 따라서 판독을 하였다.

저자들은 임상가검물에서 분리 동정하였던 균주 중 임의로 선택한 황색포도구균 91주, 응고효소 음성 포도구균 107주, *Enterococcus faecalis* 89주, *Enterococcus faecium* 65주, 대장균 251주, *Klebsiella pneumoniae* 113주, *Serratia marcescens* 47주, *Enterobacter aerogenes* 23주, *Enterobacter cloacae* 33주, 녹농균 122주 및 *Acinetobacter baumannii* 110주에 대하여 항균제 감수성 검사와 AES로 표현형을 분석하였다. 생물학적 수정은 *E. faecalis*가 최저로서 2.2%에서 *S. marcescens*가 최고로 46.8% 범위에 있으며, 치료적 수정은 *A. baumannii*가 최저로 7.3%에서

*Serratia marcescens*가 최고로서 59.6% 범위에 있었으며, 동정 결과와 감수성 성적간의 불일치는 응고효소음성 포도구균이 4주, 녹농균 3주, *E. faecium*이 2주, 황색포도구균, *K. pneumoniae*과 *A. baumannii*가 각 1주로 나타났다.

황색포도구균과 응고 효소 음성 포도구균은 각각 24개와 26개의 표현형이 검출되었고, 이질성 (APH(2'')+ AAC(6''))내성형이 각각 75.0%와 86.6%로 가장 높았다. 황색 포도구균의 내성기전의 연합은 10종류가 나타났는데, 베타-락탐계 약제에 대한 획득형 페니실린 분해효소 내성형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성 (APH(2'')+ AAC(6''))내성형의 연합이 53.3%로 가장 많았다.

*E. faecalis*는 18개의 표현형이 있었고, 겐타마이신에 고농도 내성형이 35.2%이었고, *E. faecium*은 19개의 표현형이 검출되었으며, 페니실린 결합단백 변형 내성형이 83.0%였다. 대장균은 22개 표현형이 있었고, 획득형 페니실린 분해효소 형이 49.8%로 *K. pneumoniae*가 22개의 표

현형이 있었고, 이질성 (?+AAC(6'))내성형이 18.6%로 조사되었다. *S. marcescens*가 15개 표현형이며, 고농도 세팔로스포린 분해효소 내성형 70.6%였다. 대장균의 내성기전 연합은 총 6종류가 나타났는데, 가장 많은 것은 베타-락탐계 약제에 대한 ESBL과 불침투성 내성의 연합형과 아미노글리코사이드계 약제에 대한 이질성(?+AAC(6'))내성형의 연합으로서 2.8%였다. *E. aerogenes*는 17개 표현형, *E. cloacae*는 15개 표현형이 나타났다.

녹농균과 *A. baumannii*가 각각 19개 표현형을 나타내었는데, (GEN NET AMI TOB R)내성형과 베타-락탐 계열의 약제에 대한 고도내성 각각 26.5%를 나타내었다. *A. baumannii*는 베타-락탐 분해효소 음성 내성형 57.6%를 나타내었다.

따라서 AES를 이용하여 임상 미생물검사에서 항균제 감수성검사의 표현형과 해석적 판독이 가능하게 되었으며, 앞으로 항균제 내성기전의 검출을 위한 연구에 밝은 전망을 가능케 하였다.

참 고 문 헌

1. 이원길. ed. 김중명 선생님의 의사학개론. 제2판. 대구: 아름인쇄, 2001;238.
2. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management*, *Am J Med* 1993;94(3):313-28.
3. Leclercq R, Derlot E, Dural J, Courvalin P. *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecalis*. *N Engl J Med* 1988;319(3):157-61.
4. Edmond MB, Wenzel RP, Pascalle AW. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: Perspectives on measures needed for control*. *Ann Intern Med* 1996;124(3):329-34.
5. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
6. Check W. *Astute sentinels needed to tackle GISA strains*. *CAP Today* 1998;12:5-6.
7. Siebert WT, Moreland N, William TW Jr. *Synergy of vancomycin plus cefazolin or cephalothin against methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1979;139(4):452-7.
8. Pilippon A, Labia R, Jacoby G. *Extended spectrum β -lactamase*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(8)1131-6.
9. Vibeke Thamrup Rosdahl. *The Copenhagen recommendations: Report from the invitational EU Confernece on the microbial threat*. 1st ed. Copenhagen Denmark : Danish Verterinary Laboratory, 1998;7-40 .
10. Courvalin P. *Interpretive reading of antimicrobial susceptibility tests: molecular analysis and therapeutic interpretation of in vitro tests to improve antibiotic therapy*. *ASM News* 1992;58(7):368-75.
11. Courvalin P. *Interpretive reading of antimicrobial susceptibility tests*. *Clin Microbiol Infect* 1996;S1:26-34
12. Livermore DM. *β -lactamase in laboratory and clinical resistance*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
13. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. *Interpretive reading : recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes*. *J Antimicrob Chemother Suppl*. 2001;48 S1:87-102.
14. Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Shubert C, Thomson KS, Boeufgras J-M et al. *Ability of the VITEK 2 Advanced Expert System to identify β -lactam phenotypes in isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2000;38(2)570-4.
15. Perez-Vazquez M, Oliver A, Sanchez del Saz B et al. *Performance of the VITEK 2 system for identification and susceptibility testing of routine Enterobacteriaceae isolates*. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(5)371-6.
16. Funke G, Monnet, D, deBernardis C, von Graevenitz A, Freney J. *Evaluation of the VITEK 2 system for rapid identification of medically relevant gram-negative rods*. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1948-52.
17. Jossart MF, Courcol RJ. *Evaluation of an automated system for identification of Enterobacteriaceae and nonfermenting bacilli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(2):902-7.
18. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, D.C. ASM Press, 1995;1293.
19. Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Cavalieri, Shubert C, Thomson KS et al. *Potential impact of the VITEK 2 system and Advanced Expert System on the clinical laboratory of a university-based hospital*. *J Clin Microbiol* 2001;39(7):2379-85.
20. Livermore DM, Amorim J, Basquero F, Bille J, Canton R, Henning S et al. *Multicenter evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System for interpretative reading of antimicrobial resistance tests*. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(2):289-300.
21. Leclercq R, Nicolas-Chanoine MH, Nordmann P. *Multicenter evaluation of an automated system using selected bacteria that harbor challenging and clinically relevant mechanisms of resistance to antibiotics*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(9):626-35.

22. 이규택, 김경숙, 강정옥, 최태열. *Vitek 2 Advanced expert system*의 *Extended spectrum β -lactamase* 검출능 평가. *대한임상미생물학회지* 2002;5:15-20.
23. 신경섭, 신보라. *Escherichia coli*와 *Klebsiella species*에서 *Extended spectrum β -lactamase* 검출을 위한 *Vitek ESBL test*와 그의 방법의 비교. *대한임상병리학회지* 2002;22:21-6.
24. 이보영, 정석훈, 정태식, 남희준, 지종현, 홍유라. *Vitek GNS 121 card*를 이용한 *Extended spectrum β -lactamase* 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella species* 검출 대한임상병리학회지 2001;21:350-4.
25. 홍성근, 강명서, 최종락, 이경원, 정운섭, 권오현. 임상 검체에서 분리된 *Enterobacteriaceae* 균종의 *Extended spectrum β -lactamase* 유형 및 분자유전학적 특성. *대한임상병리학회지* 2001;21:495-504.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards. ed. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. 22nd ed. Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.*
27. Bradford PA. *Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev* 2001;14(14):933-51.
28. Fluit ADC, Visser MR, Schmitz FJ. *Molecular detection of antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):836-71.
29. Check W. *How best to test for drug resistance. CAP Today* 1999;13(12);1, 18-24.