

국내에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 CTX-M형 Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 현황

배일권¹, 우건조², 정석훈^{1,4}, 박광옥³, 조병규¹, 김돌만¹, 권수봉¹, 김현주⁴, 강현경⁵

고신대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 식품의약품안전청 식품미생물과²,
부산대학교병원 적정질관리실³, 고신대학교복음병원 적정질관리실⁴, 부산대학교병원 치주과⁵

Prevalence of CTX-M-type Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Korea

Il Kwon Bae¹, Gun Jo Woo², Seok Hoon Jeong^{1,4}, Kwang Ok Park³, Byung Kyu Cho¹,
Dool Man Kim¹, Su Bong Kwon¹, Hyun Joo Kim⁴, and Hyun Kyung Kang⁵

Department of Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine¹, Division of Food Microbiology, Korea Food and Drug Administration², Department of Quality Improvement, Pusan National University Hospital³, Department of Quality Improvement, Kosin University Gospel Hospital⁴, Department of Periodontology, Pusan National University Hospital⁵

Background : The aim of this study was to survey the nation wide susceptibilities of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* against cefotaxime and to determine the prevalence of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases(ESBLs).

Methods : During the period of April to June, 2002, *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were collected from 13 hospitals. Antimicrobial susceptibilities to cefotaxime were tested by the disk diffusion method. ESBL production was determined by double disk synergy test. Cefotaxime-resistance of the ESBL-producers was transferred to azide-resistant *E. coli* J53 by conjugation. MICs of β -lactam antibiotics were determined by agar dilution method. Searches for *bla*_{CTX-M} genes were performed by PCR amplification. pIs of β -lactamases were determined by isoelectric focusing.

Results : Ten percents of *E. coli* and 35 percents of *K. pneumoniae* isolates among 260 strains of each were intermediate or resistant to cefotaxime. Twenty-three isolates of *E. coli* and 78 *K. pneumoniae* isolates showed positive results in the double disk synergy test. One isolate of *E. coli* and 2 *K. pneumoniae* isolates harbored *bla*_{CTX-M-3} gene, 2 *E. coli* isolates harbored *bla*_{CTX-M-15} gene, and 2 *E. coli* and 2 *K. pneumoniae* isolates harbored *bla*_{CTX-M-14} gene.

Conclusion : *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates producing CTX-M-type ESBLs are not uncommon in Korean hospitals. The spread of CTX-M-type ESBL genes could compromise the future usefulness of 3rd generation cephalosporins and aztreonam for the treatment of *E. coli* and *K. pneumoniae* infections. (Korean J Clin Microbiol 2004;7(1):48-54)

Key words : Extended-Spectrum β -Lactamase, CTX-M-3, CTX-M-14, CTX-M-15.

접수번호 : CM7-1-3

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-99-M-04-0002)

교신저자 : 정석훈

(602-702) 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교 의과대학 진단검사의학교실

TEL : (051) 990-6373 FAX : (051) 990-3034

E-mail : kscpjsh@ns.kosinmed.or.kr

서론

그람음성세균에 임상적 효용성이 있는 첫 penicillin계 항균제인 ampicillin이 도입된 이후, β -lactam 항균제는 그람음성세균에 의한 감염증 치료에 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나 항균제 사용의 결과로 내성세균이 출현하

였으며, 이들 내성세균의 치료를 위해 보다 강력한 항균제를 개발해야 하는 악순환이 되풀이되고 있다[1]. 세균이 항균제에 대한 내성을 획득하는 기전은 다양한데, β -lactam 항균제에 대한 내성획득의 가장 중요한 기전은 β -lactamase 생성에 의한 항균제의 불활성화이다[2].

제 3세대 cephalosporin과 aztreonam은 TEM-1, TEM-2, SHV-1 등 broad-spectrum β -lactamase (BSBL) 생성 세균의 감염증 치료를 위해 사용되고 있다. 이들 광범위 항균제는 BSBL에 안정하며, 세포외막 투과도가 높기 때문에 그람 음성세균에 강한 항균력을 발휘한다[3]. 그러나 이들 광범위 항균제가 임상에서 사용된 후, 1983년 독일에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성으로 cefotaxime 내성을 획득한 *Klebsiella pneumoniae*가 검출되는 등 전 세계적으로 다양한 유형의 ESBL 생성균주가 분리되었으며, 그 빈도는 계속 증가하고 있다[4-7].

TEM 및 SHV형 ESBL은 bla_{TEM-1} , bla_{TEM-2} , bla_{SHV-1} 등 BSBL 유전자의 점 변이에 의한 아미노산 치환에 의해서 생성되었다[8]. Plasmid에 의해 매개되는 이들 ESBL은 가수분해 활성범위가 매우 넓은 효소로, 가수분해 기질특이성 및 억제특이성에 따른 Bush 등[9]의 분류에서 Group 2be, 분자구조에 의한 분류에서는 Class A에 속한다[10]. 이들 효소는 penicillin, cephalosporin 뿐만 아니라 제 3, 4세대 cephalosporin, aztreonam 등 광범위 항균제도 가수분해하지만, cephamycin과 carbapenem에는 활성이 없으며, clavulanic acid, sulbactam 등 β -lactamase inhibitor에 의해서 활성이 억제되는 특징이 있다[3]. 지금까지 80가지 이상의 TEM형 ESBL과 30가지 이상의 SHV형 ESBL이 보고되었다(<http://www.lahey.org/studies/webt.asp>)[11].

CTX-M형 ESBL 역시 plasmid에 유전자가 매개되는데, TEM 혹은 SHV형 ESBL과 기질특이성 및 억제특이성이 유사하지만, ceftazidime에 대한 가수분해 활성이 cefotaxime에 비해 강하거나 비슷한 TEM 혹은 SHV형 ESBL과 달리 cefotaxime에 대한 활성이 ceftazidime에 비해 상대적으로 강한 특성이 있다. 1996년 Bauerfeind 등[12]에 의해 CTX-M-1과 CTX-M-2가 처음 보고 된 이후 30여가지 변종이 알려졌다. 국내에서는 CTX-M-14를 생성하는 *K. pneumoniae* 2주, *Escherichia coli* 1주 및 *Shigella sonnei* 1주를 임상검체에서 분리하였다는 한 연구 외엔 지금까지 CTX-M형 ESBL의 보고가 없었다[13].

본 연구에서는 전국 13개 병원에서 수립한 cefotaxime에 중간 혹은 내성인 *E. coli*와 *K. pneumoniae*를 대상으로 CTX-M형 ESBL 생성현황을 조사하고 내성유전자의 유전형질을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 균주의 수집

2002년 4월-6월에 전국 13개 병원(서울 4개, 경기 3개,

강원 1개, 대전 1개, 경북 1개, 광주 1개, 부산 1개, 제주 1개)에서 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 각 20주를 분리된 순서대로 수집하였으며, 동일 환자에서 반복 분리된 균주는 수집대상에서 제외하였다. 분리된 균주의 균종은 전통적인 생화학적 방법 및 Vitek GNI card (bioMerieux Vitek Inc., Hazelwood, MO, USA)로 확인하였다.

2. 항균제 감수성 시험

디스크 확산법[14]으로 시험하였다. 항균제 디스크로는 cefotaxime 디스크(BBL, Cockeysville, MI, USA)를 사용하였다. 결과의 정확성을 위하여 *E. coli* ATCC 25922의 감수성을 동시에 시험하였다.

3. ESBL 생성균주의 검출

Double disk synergy 시험을 사용하였다[15]. 세균 부유액을 면봉으로 Mueller-Hinton 한천에 고르게 접종한 후, 배지의 중앙에는 amoxicillin-clavulanic acid (20/10 μ L, BBL), 그 주위에는 30 μ L의 cefotaxime, ceftazidime 및 aztreonam 디스크를 놓았다. 중앙과 주변 디스크의 가장자리 간격은 1.5cm가 되게 하였다. 세균이 접종된 배지는 37℃ 항온기에 18시간 배양 후 결과를 판독하였는데, 두 디스크 사이에서 상승효과에 의한 억제대의 확장현상이 관찰되면 양성으로 판정하였다.

4. 접합에 의한 내성 전달

Jacoby 및 Han[16]의 방법을 참조하여서 시험하였다. Azide에 내성인 *E. coli* J53을 내성수여자로 사용하였으며, 내성 공여자와 수여자를 각각 Brain heart infusion (Difco, Cockeysville, MI, USA) 액체배지에 접종하여서 3시간 진탕배양 하였다. 공여자 배양액 0.2 mL와 수여자 배양액 2.2 mL를 시험관에 넣어서 37℃로 1시간 배양 후, cefotaxime 8 μ g/mL와 azide 100 μ g/mL가 함유된 MacConkey 한천에 접종하였다. 37℃에서 18시간 배양 후 transconjugant를 선별하였다. 내성 전달의 확인을 위해서 transconjugant의 cefotaxime에 대한 감수성을 디스크 확산법으로 시험하였다.

5. 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 측정

NCCLS 한천희석법으로 시험하였다[17]. 시험 항균제로는 ceftazidime과 cefotaxime을 사용하였다. 시험균주 10^4 colony forming unit을 시험항균제가 각각 0.06-256 mg/L 농도로 함유된 Mueller-Hinton 한천에 Steers replicator (Craft Machine, Chester, PA, USA)로 접종하였다. 37℃ 호기성 환경에서 18시간 배양 후 항균제 농도에 따른

집락의 증식 양상을 관찰하였다. 참조균주인 *E. coli* AT-CC 25922의 감수성을 동시에 시험하였다.

6. Isoelectric focusing (IEF)에 의한 등전점 (pI) 측정

세균 crude extract 10 μ L와 동량의 sample buffer (TEFCO Corporation, Tokyo, Japan)를 섞어 agarose gel (pH 3-10, TEFCO Corporation, Tokyo, Japan)에 100V 1시간, 200V 1시간 및 300V 40분간 전기영동 하였다. Nitrocefin (OXOID, Hampshire, England)에 적신 여과지로 gel을 덮고 20초간 염색하였다. Gel에 나타난 붉은색의 band를 관찰하여 β -lactamase의 pI를 확인하였다.

7. Primer 고안

CTX-M형 β -lactamase 유전자의 염기서열을 GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 취하였다. DNASpace version 3.02 (Genetic Systems, Hitachi, Japan)와 Vector NTI Suite (InforMax, Frederick, MD, USA)을 사용한 multi-alignment 분석 결과에 기초하여 CTX-M형 β -lactamase 유전자에 특이적인 부분을 primer로 고안하였다(Table 1). 고안된 primer와 CTX-M형 β -lactamase 유전자 염기서열 동정은 BLAST로 분석하였다 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

8. 분자생물학적 방법에 의한 내성유전형 확인

PCR로 CTX-M형 ESBL의 유전형을 시험하였다. 시험 세균을 Tryptic Soy broth (Difco)에 접종하여 37℃로 하룻밤 진탕배양 하였다. 배양액 1 mL를 취하여 5분간 13,000 Xg로 원침하였다. 상청액은 버리고, 침사는 증류수 500 μ L에 부유시켰다. 이를 10분간 끓인 후, 13,000 Xg로 원침하고, 상청액을 취하여 DNA 추출액 5 μ L, primer 각 1 μ L, deoxynucleotide triphosphates 2.5 mM (8 μ L), Taq DNA polymerase 2.5 U (0.5 μ L), 10X buffer 10 μ L 및 증류수 75.5 μ L를 혼합하여 premix를 만들었다. 이를 Gene Amp PCR System 9600 (Perkin-Elmer Centus Corp., Norwalk, CT,

USA)으로 94℃로 30초간 denaturation, 58℃로 1분간 annealing, 72℃로 1분간 extension하는 35 cycle의 PCR을 시행하였다. 증폭산물 10 μ L를 2% agarose gel (Promega, Madison, WI, USA)에 40분간 전기 영동하여 증폭산물의 band를 확인하였다. PCR 증폭산물을 Sequenase Version 2.0 DNA sequencing kit (U.S. Biochemicals, Cleveland, OH, USA)를 이용하여 dideoxy-mediated chain termination 법으로 염기서열을 양방향으로 분석하였다.

결 과

1. 항균제 감수성 양상

항균제 감수성 조사에 참여한 전국 13개 기관에서 시험기간 중 분리된 *E. coli* 260주와 *K. pneumoniae* 260주 중 *E. coli*가 25주(10%)와 *K. pneumoniae*는 90주(35%)가 cefotaxime에 중간 혹은 내성이었다.

2. ESBL 생성 확인과 접합에 의한 내성 전달

Cefotaxime에 중간 혹은 내성인 *E. coli* 25주 중 23주와 *K. pneumoniae* 90주 중 78주가 double disk synergy 양성이었다. 이 중 *E. coli* 17주와 *K. pneumoniae* 43주의 cefotaxime 내성이 recipient인 *E. coli* J53으로 전달되었다.

3. ESBL 유전형

Double disk synergy 양성인 *E. coli* 23주 중 3주와 *K. pneumoniae* 78주 중 2주는 CTX-M-1F 및 CTX-M-1R primer를 이용한 PCR, 그 중 2주는 CTX-M-4F 및 CTX-M-4R primer를 이용한 PCR에 양성반응을 보였다. CTX-M-1F 및 CTX-M-1R이나 CTX-M-3F 및 CTX-M-3R primer를 이용한 PCR에 양성반응을 보인 균주는 없었다. CTX-M-2F 및 CTX-M-2R primer에 의한 PCR산물 중 *E. coli* 1주와 *K. pneumoniae* 2주의 산물은 *bla*_{CTX-M-3}, *E. coli* 2주의 산물은 *bla*_{CTX-M-15}와 일치하였다(Table 2). CTX-M-4F 및 CTX-M-4R primer에 의한 *E. coli* 2주와 *K. pneumoniae* 2주의 PCR산물 모두는 *bla*_{CTX-M-14}와 일치하였다.

Table 1. Sequences of the PCR primers

Name	Nucleotide Sequence	GenBank Accession No.	Product Size(bp)
CTX-M-1F	5' -atgatgactcagagcattcgc- 3'	AJ272538	893
CTX-M-1R	5' -tcgctccattattgcatca- 3'		
CTX-M-2F	5' -cccattggttaaaaaatcactg- 3'	AF488377	891
CTX-M-2R	5' -ccgtttccgtattacaac- 3'		
CTX-M-3F	5' -gattgaccgtattggagttt- 3'	AF174129	909
CTX-M-3R	5' -tattgagagttacagcccttcg- 3'		
CTX-M-4F	5' -atgttaatgacgacagcctgtg- 3'	AY157676	689
CTX-M-4R	5' -ccgctttatccccgaca- 3'		

Table 2. Characteristics of CTX-M-type β -lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Genotype	Isolates	Species	MICs(mg/L)		pI
			ceftazidime	cefotaxime	
CTX-M-3	AJ 19	<i>E. coli</i>	32	128	8.4
	JN 9	<i>K. pneumoniae</i>	16	>256	5.4, 8.4
	WK 6	<i>K. pneumoniae</i>	8	256	8.4
CTX-M-15	HJ 1	<i>E. coli</i>	32	256	5.4, 8.6
	HJ 7	<i>E. coli</i>	32	256	5.4, 8.6
CTX-M-14	KY 14	<i>K. pneumoniae</i>	32	256	5.4, 8.1
	WK 7	<i>K. pneumoniae</i>	32	256	8.1
	SC 1	<i>E. coli</i>	64	128	5.4, 8.1
	SC 7	<i>E. coli</i>	64	128	8.1

4. MIC 및 pI

CTX-M형 ESBL 유전자를 지닌 균주에 대한 cefotaxime의 MIC는 ≥ 128 mg/L로 높았으며, ceftazidime의 MIC는 8-64mg/L로 상대적으로 낮았다. Isoelectric focusing으로 *bla*_{CTX-M-3} 유전자를 지닌 균주에서는 pI 8.4, *bla*_{CTX-M-14} 유전자를 지닌 균주에서는 pI 8.1, *bla*_{CTX-M-15} 유전자를 지닌 균주에서는 pI 8.6의 β -lactamase band를 확인할 수 있었다. 한편 *bla*_{CTX-M-3} 유전자를 지닌 1주, *bla*_{CTX-M-14} 유전자를 지닌 2주, *bla*_{CTX-M-15} 유전자를 지닌 2주는 pI 5.4 band를 동시에 갖고 있었다(Table 2).

고 찰

CTX-M형 ESBL은 plasmid에 매개되며 class A에 속한다. Cephalosporin 대부분에 대해 가수분해 활성을 지니고 있지만, carbapenem과 cephamycin에 대한 활성은 없으며, clavulanic acid에 의해서 활성이 억제된다. 이 효소는 TEM 및 SHV형 ESBL과의 상동성은 40% 이하에 불과하지만 *Klebsiella oxytoca*의 염색체성 K1 β -lactamase와의 상동성은 70% 이상으로 높으므로 이 효소가 진화한 것으로 추측된다[18-20]. CTX-M형 ESBL은 1989년 독일에서 분리된 *E. coli*에서 처음 발견되었으며, 이후 유럽, 남아메리카, 동아시아, 아프리카 등 전 세계 여러국가에서 보고되었다[12]. 아시아에서는 1993년 일본에서 Toho-1 ESBL을 생성하는 *E. coli*가 분리된 것을 필두로[21], 대만, 중국 등에서 다양한 CTX-M형 ESBL이 보고되었다. 국내에서는 2001년 CTX-M-14를 생성하는 *Shigella sonnei*, *E. coli* 및 *K. pneumoniae*가 보고된 바 있으나[13] 아직 전국적인 분리 빈도 및 효소의 유형에 대한 조사는 전무하다.

본 연구에서는 CTX-M형 ESBL을 염기서열에 따라서 4군으로 분류하였다. 제 1군은 주로 유럽에서 보고된 것으로, CTX-M-2, -4와 kluA-1 ~ 5 등이 포함된다[22]. 제 2군에는 CTX-M-1, -3, -10, -12, -15와 Toho-1 등이 포함되며 유럽, 동아시아, 아프리카 등에서 분리되었다[23-27]. 제 3군에는 CTX-M-8, -25, -26 등이 포함되며 유럽, 북미

및 남미에서 분리되었다[28]. 제 4군은 CTX-M-9, -13, -16, -17와 Toho-2 등이 포함되며 남아프리카, 남미 및 동아시아에서 보고되었다[29-33]. 본 연구에서는 CTX-M형 ESBL 생성균주의 선별 대상을 cefotaxime에 중간 혹은 내성인 균주로 한정하였는데, 이는 이 효소를 생성하는 균주 대부분이 cefotaxime에 고도내성인 것으로 보고되었기 때문이다. 본연구에서 검출된 CTX-M형 ESBL 생성균주에 대한 cefotaxime의 MIC 모두 128 mg/L 이상이였다.

위의 분류를 바탕으로 PCR을 시행한 결과 제 1군과 3군의 효소는 검출되지 않았지만 제 2군(CTX-M-3, -15)과 4군의 효소(CTX-M-14)는 국내에 존재함을 확인할 수 있었다. *E. coli* 1주와 *K. pneumoniae* 2주는 *bla*_{CTX-M-3} 유전자, *E. coli* 2주는 *bla*_{CTX-M-15} 유전자를 지니고 있었다. CTX-M-3은 1996년 폴란드에서 분리된 *E. coli*에서 처음 알려졌다. 유럽, 동아시아, 남아메리카 등지에서 분리가 보고된 바 있으며, 본 연구를 통해 국내에도 존재함이 처음 입증되었다[34,35]. 이 효소는 CTX-M-1의 아미노산 중 4개(Val-177→Ala, Asp-114→Asn, Ser-140→Ala, Asn-288→Asp)가 치환된 것이며 pI값은 8.4이다[24]. CTX-M-15는 2001년 인도에서 처음 분리되었으며, 아시아와 유럽 등지에서도 분리가 보고되었다. CTX-M-3과 유사하지만 240번째 아미노산 Asparagine이 Glycine으로 치환되어 있고, pI값은 8.6이다[36-38]. 이 효소 또한 본 연구를 통하여 국내에 존재함이 처음 보고되었다. 제 4군의 효소로는 CTX-M-14만이 검출되었다. 이 효소는 동아시아에서 주로 분리되었으며, 국내에서도 분리가 보고된 바 있다. 스페인에서는 닭의 변에서 이 효소를 생성하는 *E. coli*가 분리된 바 있다[39]. 한편 CTX-M-3가 검출된 1균주, CTX-M-15가 검출된 2균주, CTX-M-14가 검출된 2균주는 CTX-M형 ESBL에 해당되는 β -lactamase band 이외에 pI 5.4의 β -lactamase band가 관찰되었으며, 이들 band는 TEM-1인 것으로 추측된다.

지역별로 서울의 현대중앙병원에서 CTX-M-15가 2주 검출되었으며, 경기도의 수원에 소재한 아주대병원에서 CTX-M-3이 1주, 강원도의 원주기독병원에서 CTX-M-14가 1주, CTX-M-3이 1주 검출되었고 대전의 건양대병원

에서 CTX-M-14 1주, 경북 구미의 순천향병원에서 CTX-M-14 2주, 광주 의전대병원에서 CTX-M-3 1주가 검출되었다. 이 결과는 국내에 TEM, SHV 외에도 CTX-M형 ESB�를 생성하는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 만연되고 있음을 시사한다. CTX-M형 ESB�의 만연은 cephalosporin과 aztreonam의 임상적 유용성을 제한하여 carbapenem의 사용빈도를 높게 하고 이로 인한 의료비의 상승과 carbapenem 내성균주 등장을 촉진하는 부작용을 초래할 것으로 우려된다. 향후 CTX-M형 ESB�의 만연정도를 감시하기 위한 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 본 연구에서는 전국의 13개 병원에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*를 대상으로 CTX-M형 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)의 생성빈도를 조사하고자 하였다.

방 법 : 2002년 4-6월에 전국 13개 병원에서 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae*를 수집하였다. cefotaxime에 대한 감수성을 디스크 확산법으로 시험하였으며, ESB� 생성은 double disk synergy 시험으로 조사하였다. ESB� 생성균주의 cefotaxime 내성을 접합으로 azide 내성인 *E. coli* J53에게 전달하였다. 한천희석법으로 β -lactam 항균제의 최소억제 농도를 측정하였으며, PCR로 *bla*_{CTX-M} 유전자를 검출하였고, PCR 산물의 염기서열을 양방향으로 분석하였다. Isoelectric focusing으로 β -lactamase의 pI값을 측정하였다.

결 과 : *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 cefotaxime 내성율은 각각 10%와 35%이었다. 13개 병원에서 수집된 cefotaxime 중간 혹은 내성인 *E. coli*와 *K. pneumoniae*중 *E. coli* 23주와 *K. pneumoniae* 78주가 double disk synergy 양성이었다. *E. coli* 1주와 *K. pneumoniae* 2주에서 *bla*_{CTX-M-3} 유전자, *E. coli* 2주에서 *bla*_{CTX-M-15} 유전자, *E. coli* 2주와 *K. pneumoniae* 2주에서 *bla*_{CTX-M-14} 유전자가 검출되었다.

결 론 : 국내 병원에서 분리되는 cefotaxime 내성 *E. coli*나 *K. pneumoniae* 중 CTX-M형 ESB�의 분리 비율이 증가하고 있으며, 그 종류 역시 증가하고 있다. CTX-M형 ESB� 유전자의 확산은 제 3세대 cephalosporin이나 aztreonam의 *E. coli* 혹은 *K. pneumoniae* 감염증 치료가 제한될 것으로 우려된다.

참 고 문 헌

1. 박정호, 이상희, 정석훈, 김빛나, 김경보, 윤종득 등. 전국 주요 병원에서 분리된 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 Extended-Spectrum β -lactamase 생성 현황과 특성, 대한진단검사의학회지 2003;23:18-23.
2. Waxman DJ and Strominger JL. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics. Annu Rev Biochem 1983;52:825-69.
3. Jacoby GA and Medeiros AA. More extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1697-704.
4. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983;11:315-7.
5. Arlet G, Sanson-le Pors MJ, Rouveau M, Fournier G, Marie O, Schlemmer B, et al. Outbreak of nosocomial infections due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-4 β -lactamase. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:797-803.
6. Naumovski L, Quinn JP, Miyashiro D, Petel M, Bush K, Singer SB. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum β -lactamase in isolate from cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
7. Bauernfeind A, Rosenthal E, Eberlein E, Holly M, Schweighart S. Spread of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 beta-lactamase among hospitalized patients. Infection 1993;21:18-22.
8. 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.
9. 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.
10. Jacoby GA. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl. 1):2-11.
11. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
12. Bauernfeind A, Stemmlinger I, Jungwirth R, Ernst S, Cassellas JM. Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:509-13.
13. Pai H, Choi EH, Lee HJ, Hong JY, Jacoby GA. Identification of CTX-M-14 extended-spectrum β -lactamase in clinical isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol 2001;39:3747-9.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk suscep-

- tibility testing, Tenth informational supplement, M100-S10 (M2). Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
15. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Phillippon A. extended-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
 16. Jacoby JA and Han P. Detection of expended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1996;34:908-11.
 17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerbically-5th edition: approved standards, M7-A5. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
 18. Arakawa Y, Ohta M, Kido N. Chromosomal β -lactamase of *Klebsiella oxytoca*, a new class A enzyme that hydrolyzes broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:63-70.
 19. Tamaki M, Nukaga M, Sawai T. Replacement of serine 237 in class A β -lactamase of *Proteus vulgaris* modifies its unique substrate specificity. *Biochemistry* 1994;33:10200-6.
 20. Perili M, Francheschini N, Segatore B. Cloning and nucleotide sequencing of the gene encoding the β -lactamase from *Citrobacter diversus*. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 83:79-84.
 21. Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H. Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2269-75.
 22. Maria G, Eva T, Sergei V. Sequencing of the gene encoding a plasmid-mediated cetotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase (CTX-M-4): Involvement of serine 237 in cephalosporin hydrolysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1259-62.
 23. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 1990;18:294-8.
 24. Gniadkowski M, Schneider I, Jungwirth R, Mikiewicz B, Bauernfeind A. Cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from a hospital in Warsaw, Poland: Identification of a new CTX-M-3 cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase that Is closely related to the CTX-M-1/MEN-1 enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:827-32.
 25. 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(2):237-41.
 26. A Oliver, Jos Claudio P rez-D az, Teresa M. Coque, Fernando Baquero. Nucleotide sequence and characterization of a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase (CTX-M-10) isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:616-20.
 27. S. Kariuki, J. E. Corkill, G. Revathi, R. Musoke, and C. A. Hart. Molecular Characterization of a Novel Plasmid-Encoded Cefotaximase (CTX-M-12) Found in Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Kenya. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2141-3.
 28. R. Bonnet, J. L. M. Sampaio, R. Labia, C. De Champs, D. Sirot, C. Chanal, and J. Sirot. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1936-42.
 29. Montserrat Sabat , Ra l Tarrag , Ferran Navarro, Elisenda Mir , Clara Verg s, Jordi Barb , et al. Cloning and sequence of the gene encoding a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1970-3.
 30. Aroonwadee Chanawong, Fatima Hannachi M' Zali, John Heritage, Jian-Hui Xiong, and Peter Michael Hawkey. Three cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13, and CTX-M-14, among *Enterobacteriaceae* in the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:630-7.
 31. R. Bonnet, C. Dutour, J. L. M. Sampaio, C. Chanal, D. Sirot, R. Labia, C. De Champs, et al. Novel cefotaximase (CTX-M-16) with increased catalytic Efficiency due to substitution Asp-240 Gly. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;2245:2269-75.
 32. Van Cao, Thierry Lambert, and Patrice Courvalin. ColE1-Like plasmid pIP843 of *Klebsiella pneumoniae* encoding extended-spectrum β -lactamase CTX-M-17. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1212-7.
 33. Ling Ma, Yoshikazu Ishii, Masaji Ishiguro, Hiroshi Matsuzawa. Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a Class A β -Lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 1181-6.
 34. Hui Wang, Swathi Kelkar, Weiyuan Wu, Minjun Chen. Clinical isolates of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases: Prevalence of CTX-M-3 at a hospital in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47: 790-3.
 35. Jing-Jou Yan, Wen-Chien Ko, Shu-Huei Tsai, Hsiu-Mei Wu, Ying-Tai Jin, et al. Dissemination of CTX-M-3 and

- CMY-2 β -lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* in Southern Taiwan. J Clin Microbiol. 2000; 38:4320-5.
36. Laurent Poirel, Marek Gniadkowski, Patrice Nordmann. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β -lactamase, CTX-M-3. J Antimicrob Chemother 2002;50(6):1031-4.
 37. Anna Baraniak, Janusz Fiett, Waleria Hryniewicz, Patrice Nordmann and Marek Gniadkowski. Ceftazidime-hydrolysing CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase(ESBL) in Poland. J Antimicrob Chemother 2002; 50(3):393-6.
 38. J. C. Ghnassia, R. Bonnet, J. Sirot. First Isolation of a CTX-M-3-Producing *Enterobacter cloacae* in France. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(11):3239-40.
 39. Laura Bri as, Miguel Angel Moreno, Myriam Zarazaga, Concepci n Porrero, Yolanda S enz, et al. Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 β -lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2056-8.