

치료가 없는 '슈퍼세균'의

출현 및 대책

글 이상희 ... 명지대학교 자연과학대학 생명과학정보학부

Review

1. 슈퍼세균의 출현

세균은 크게 그람음성세균과 그람양성세균으로 나뉘는데 병원성 그람음성세균은 요로감염, 폐렴, 패혈증, 세균성 이질, 장티푸스, 페스트, 장간막 림프절염, 창상감염 등을 일으키고, 병원성 그람양성세균은 균혈증, 심내막염, 수막염, 관절염, 골수염 등을 유발한다(Anyliffe, 1997). 그람음성세균 치료에 임상적 효능이 있는 페니실린계 항생제인 엠피실린이 처음 소개된 이후, 최근 계속해서 개발된 베타-락탐계 항생제는 이들 균종에 의한 감염증의 치료에 광범위하게 사용되어 왔다(Livermore, 1998). 그러나 항생제를 자주 사용하게 되자 이에 내성을 가진 세균을 양산하는 결과를 가져왔다.

그람양성세균이며 화농균인 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)의 경우 1940년 페니실린(penicillin)이 사용될 당시에는 5%정도가 내성을 나타냈지만 5년 후에 50%, 현재는 전 세계적으로 90% 이상의 페니실린 내성 황색포도상구균(penicillin-resistant *S. aureus*, PRSA)이 발생하였으며 이들을 치료할 목적으로 개발된 메티실린(meticillin)이 1960년대에 사용되기 시작한 후 메티실린 내성 황색포도상구균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 영국에서 발견되었다

(Waxman and Strominger, 1983). 1970년대에는 MRSA가 덴마크, 프랑스, 스위스, 미국 등지에서 급속히 퍼져 심각한 원내감염균(hospital-acquired pathogen)이 되었으며, 현재에도 병원성 미생물 중 해결되기 어려운 문제로 남아 있다. 이와 같이 증가하고 있는 MRSA의 치료에는 반코마이신(vancomycin)이 사용되고 있는데 1996년에 일본에서 처음으로 반코마이신에 내성인 황색포도상구균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)이 발견되었으며 그 후 미국(Quirk, 2002; 그림 1A), 프랑스, 홍콩 등 5개국에서 6명의 감염사례가 보고되었으며 이중 2명이 사망하였다(Hiramatsu *et al.*, 1997). 국내에서는 1997년 서울의 한 대학병원에 직장암으로 입원한 환자의 골반에서 고름이 나와 강력한 항생제인 반코마이신을 8일 투여하였지만 치료가 안돼 결국 1997년말 패혈증(septicemia)으로 숨졌으며 그 원인균은 세계에서 발견된 것 중 내성이 가장 강한 VRSA(그림 1B)임이 밝혀졌다(Kim *et al.*, 2000). 어떤 항생제에도 죽지 않아 전 세계 의학계를 공포에 몰아넣고 있는 이러한 VRSA를 일명 '슈퍼세균'이라고 한다. 즉 그람양성 슈퍼세균은 PRSA → MRSA → VRSA로 이어지는 과정에 의해서 출현되었다.

그람음성세균인 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)



◆ ◆ 치료제가 없는 '슈퍼세균'의 출현 및 대책 // 이상희

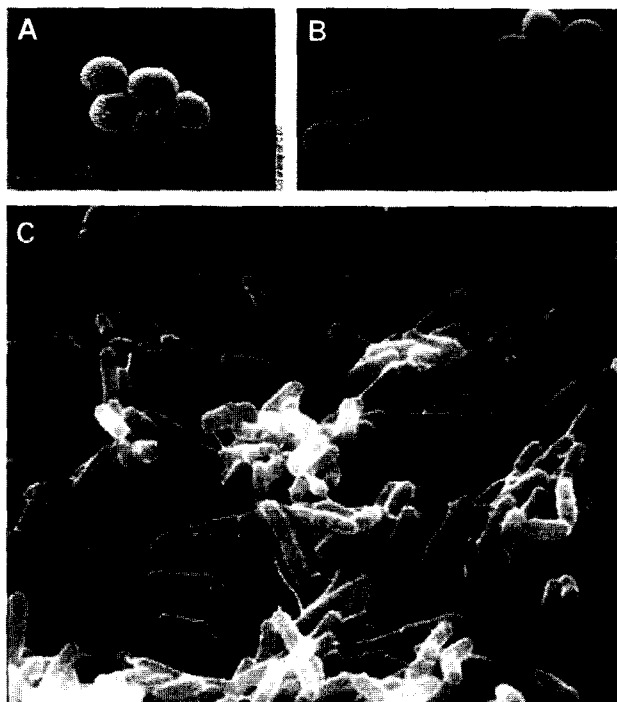


그림 1. 슈퍼세균의 전자현미경사진(A: 미국에서 처음 출현한 VRSA; B: 한국에서 처음 출현한 VRSA; C: 한국에서 처음 출현한 CRPA; 자료: Quirk M., 2002. Lancet Infect. Dis. 2, 510).

의 경우, 반코마이신에 내성을 보였으며 이를 치료하기 위해서 이미페넴(imipenem), 메로페넴(meropenem) 등의 카바페넴(carbapenem)이 등장해 그람음성세균의 경우 그 피해가 줄자 감사가 소홀해졌다. 이 과정에서 서울의 한 대학병원에서 녹농균에 감염된 환자를 대상으로 카바페넴 내성을 조사한 결과 카바페넴에 내성인 녹농균(carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA; 그림 1C)이 출현하였으며 (Lee *et al.*, 2002). 이 균에 대한 항생제 개발이 당분간 요원한 상태여서 이러한 녹농균 또한 슈퍼세균이라고 한다. 이런 상황에서 만약 이러한 세균이 혈액을 타고 돌아다니는 균혈증(bacteremia)에 감염될 경우 치료제가 없는 지금으로서는 환자가 생명을 잃을 수도 있다.

2. 항생제에 대한 내성 획득 기작

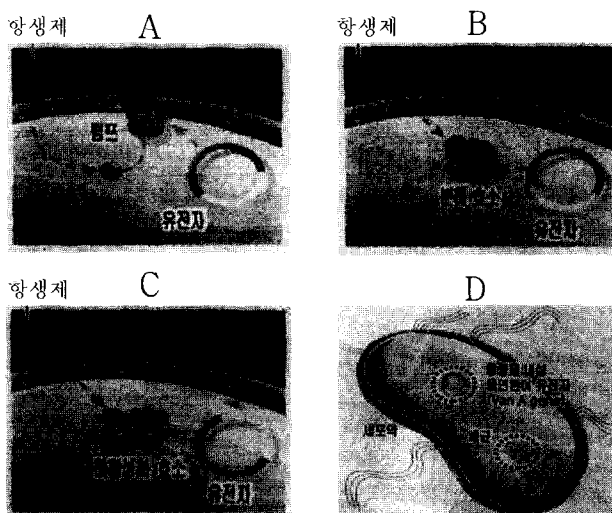


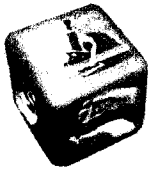
그림 2. 세균이 항생제 내성을 획득하는 4가지 기작(자료: Scientific American, 1999).

세균이 항생제에 대한 내성을 가지게 되는 과정은 다음 네 가지 기작으로 설명할 수 있다(그림 2).

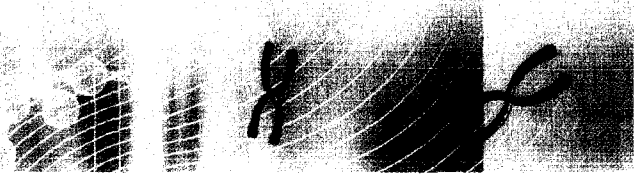
돌연변이 유전자가 세포내 아미노산 등을 원료로 단백질 펌프를 만들어 투여된 항생제를 방출시킨다(A). 항생제를 분해하는 효소(ESBL)를 합성하여 무력화시킨다(B). 항생제를 비활성화시키는 효소를 만들어 무력화한다(C). 세포벽을 두껍게 하여 항생제의 세균내 투입을 방해한다(D).

2-1. 다제 방출 펌프(multidrug efflux pump, MEP)

세균내로 유입된 항생제를 세포밖으로 방출시키는 기작이다(그림 2A). 내성세균은 세포막에 존재하는 펌프와 에너지를 이용하여 세포내부로 들어온 항생제를 방출한다. 녹농균의 경우 네 가지 다른 MEP가 보고되었다(Join-Lambert *et al.*, 2001). 첫째로, 세균내에서 항상 발현되는 MexAB-OprM 펌프 이다(Li *et al.*, 1995). 이 펌프는 세포막에 존재하는 transporter(MexA), 세포질주변공간(periplasmic space)에 있는 세포질주변 연결 단백질(periplasmic linker protein, MexB) 그리고 세포외막 단백질(outer membrane channel, OprM)로



◆ 총 설



이루어졌으며 quinolones, tetracycline, chloramphenicol, trimethoprim, beta-lactams, beta-lactamase inhibitors 등을 방출시킨다(Mao *et al.*, 2001). 둘째로, MexCD-OprJ 펌프이며(Poole *et al.*, 1996) quinolones, erythromycin, cephalosporins 등의 항생제를 방출시킨다. 셋째로, MexEF-OprN 펌프이고(Kohler *et al.*, 1997) quinolones, trimethoprim, chloramphenicol 등을 방출시킨다. 넷째로, MexXY-OprM 펌프이며(Mine *et al.*, 1999) quinolone, tetracycline, erythromycin 등의 항생제를 방출시킨다.

2-2. 항생제 분해효소

세균내로 유입된 항생제를 분해하는 효소(beta-lactamases)를 생성하는 기작이다(그림 2B). Ampicillin 이 임상에서 사용된 후 TEM-1, TEM-2, SHV-1 등 broad-spectrum beta-lactamase(BSBL)를 생성하여서 이 항생제에 대한 내성을 획득한 세균이 등장하였다. BSBL은 penicillin계 및 헤파범위 cephalosporin계 항생제, cefamandole, cefoperazone 등을 가수분해한다. 최근 국내 대형병원의 임상검체에서 분리되는 *Escherichia coli*의 70% 이상이 ampicillin에 내성인데, 그 대부분은 TEM-1 생성에 의한 것이다(정 등, 1998). 제 3세대 cephalosporin과 aztreonam은 BSBL 생성세균에 의한 감염증의 치료를 위해 개발된 약제이다. 이들 광범위 항생제는 BSBL에 안정할 뿐 아니라 세포외막 투과도가 높기 때문에 그람음성세균에 대해 강한 항균력을 발휘한다(Jacoby and Mediros, 1991). 그러나 이들 광범위 항생제가 임상에서 사용된 후, 1983년 독일에서 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성에 의해서 cefotaxime에 내성인 *Klebsiella pneumoniae*가 발견되는 등 세계 각국에서 다양한 유형의 ESBL 생성균주가 분리되었으며, 그 빈도는 계속 증가하고 있다(Knothe *et al.*, 1983; Arlet *et al.*, 1990; Naumovski *et al.*, 1992; Bouernfeind *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 2001). Plasmid에 의해 매개되는 TEM 혹은 SHV형 ESBL은 가수분

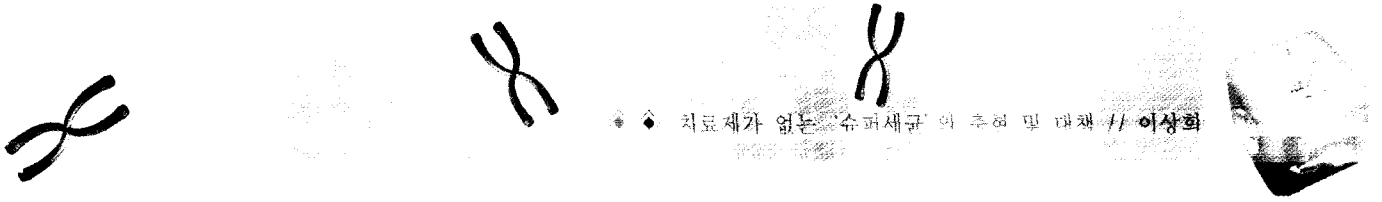
해 활성범위가 매우 넓은 효소로, 가수분해 기질특이성 및 억제특이성에 따른 Bush 등(1995)의 분류에서는 Group 2be, 분자구조에 따른 분류에서는 Class A에 속한다(Jacoby, 1994). 이들 효소는 penicillin, 헤파범위 cephalosporin 뿐 아니라 제 3, 4세대 cephalosporin, aztreonam 등 광범위 항균제도 가수분해하지만, cephamycin과 carbapenem에는 활성이 없으며, clavulanic acid, sulbactam, tazobactam 등 beta-lactamase inhibitor에 의해서 활성이 억제되는 특징이 있다(Jacoby and Mediros, 1991). 그 외에도 class A (PER형, CTX형, IMI형), class B (IMP형, VIM형; Jeong *et al.*, 2003), class C (CMY형, BIL형, MIR형; Lee *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2003a; Lee *et al.*, 2003b), class D(OXA형)에 속하는 많은 ESBL이 보고되었다.

2-3. 항생제 비활성화 효소

세균내로 유입된 항생제에 아데닐(adenyl) 또는 아세틸(acetyl) 그룹을 붙여서 그 기능을 소멸케하는 효소에 의해서 내성을 획득한다(그림 2C). Aminoglycoside 항생제에 아데닐 그룹을 붙이는 효소로는 AAD(3'')(Tolmasky, 1990), AAD(2'')(Cameron *et al.*, 1986) 등이 보고되었다. Aminoglycoside, chloramphenicol, streptomycin 항생제에 아세틸 그룹을 붙이는 효소로는 AAC(6')-Ia, AAC(6')-Ib, AAC(6')-Id, AAC(6')-II, AAC(6')-IIa, AAC(6')-IIb, AAC(3)-Ia, AAC(3)-Ib, CATB2, CATB3, CATB5, SAT-2 등이 알려져있다(Wohlleben *et al.*, 1989; Stokes and Hall, 1991; Tietze and Brevet, 1991).

2-4. 슈퍼세균인 VRSA와 CRPA의 내성 기작

vanA형의 VRSA는 van 오페론(operon)에 의해서 반코마이신에 내성을 나타낸다. van 오페론은 피부르산(pyruvate)으로부터 D-lactose(D-Lac)를 생성하는 vanH, D-alanine(D-Ala)와 D-Lac의 중합에 관여하는 vanA, UDP-N-acetylmuramic acid-L-Ala-γD-Glu-L-Lys-D-



◆ ◆ 치료제가 없는 "슈퍼세균"의 추격 및 대책 // 이상희

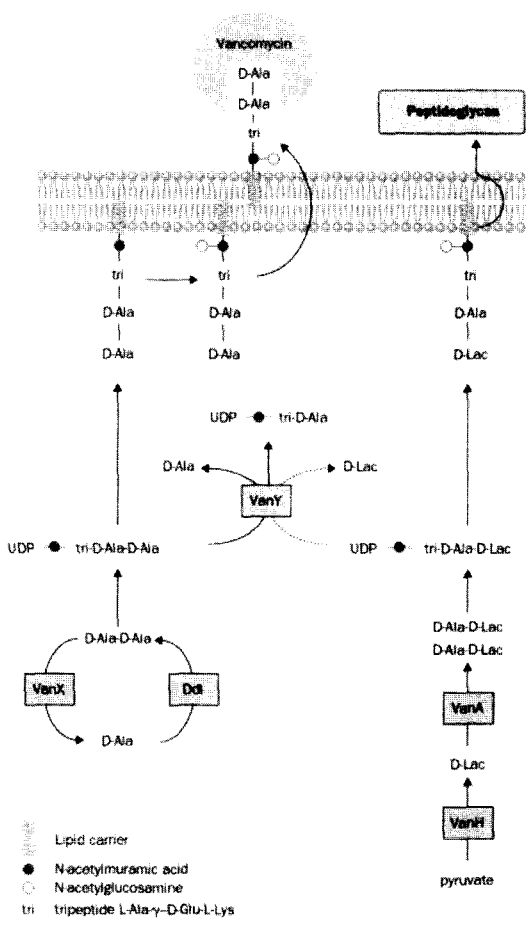


그림 3. VRSA의 van 오픈론 유전자 산물의 기능(자료: Gonzalez-Zon and Courvalin, 2003. *Lancet Infect. Dis.* 3, 67-68).

Ala-D-Ala(D-Lac)로부터 끝 쪽의 D-Ala(D-Lac)를 분해하는 *vanY*, D-Ala-D-Ala를 분해하는 *vanX* 등으로 구성되어 있으며 *vanA*와 *vanH*에 의해서 형성된 펩티도글라이칸(peptidoglycan) 단위체는 펩티도글라이칸 생합성에 이용되나 반코마이신에 친화력이 낮은 D-Ala-D-Lac depsipeptide로 이루어졌다. 반면 D-Ala-D-Ala dipeptide는 반코마이신이 잘 결합하여 반코마이신의 세균내 유입을 저해함으로써 내성을 획득한다(그림 3) (Gonzalez-Zon and Courvalin, 2003).

일반적인 황색포도상구균(SA)의 펩티도글라이칸

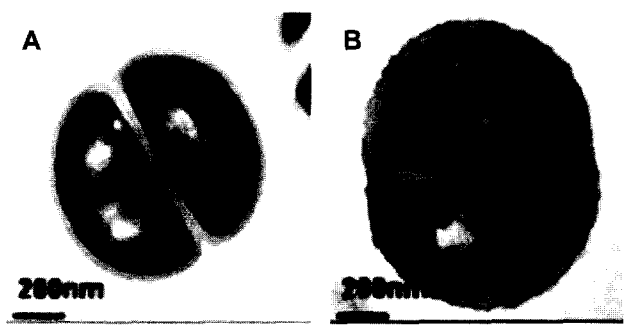


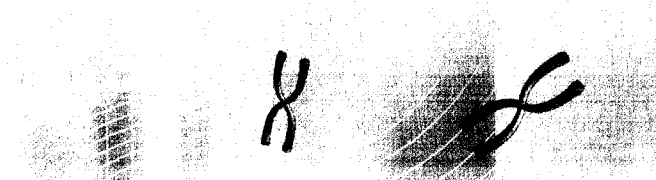
그림 4. VISA(반코마이신 중간내성 황색포도상구균, A)와 VRSA의 전자현미경사진(자료: Cuit et al., 2003. *J. Clin. Microbiol.* 41, 5-14).

(peptidoglycan)은 20개 층(layers)으로 이루어져있지만 VRSA는 30내지 40층의 펩티도글라이칸을 형성하여 세포벽이 두꺼워지며(그림 4), 보다 많은 D-Ala-D-Ala dipeptide를 갖게되어 반코마이신의 유입을 차단함으로써 강한 내성을 나타낸다(Hiramatsu, 2001; Cuit et al., 2003). 그 외 *vanB*형, *vanD*형, *vanG*형 등의 VRSA가 새롭게 보고되고 있다.

카바페넴에 내성인 녹농균(carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA)이 1991년에 일본에서 처음 발견되었으며 내성의 원인은 카바페넴을 분해하는 효소(IMP-1)임이 밝혀졌고 최근에 한국에서 처음으로 CRPA가 발견되었다. 한국의 CRPA는 VIM-2라는 분해효소를 생성하여 내성을 획득하였다. VIM-2는 class B beta-lactamase로서 metallo-beta-lactamase이다. 이번에 아시아에선 처음 보고된 VIM-2는 카바페넴이 환자에게 투여됐을 때 이 항생제 성분 중 세균을 파괴시키는 역할을 하는 베타락탐 링(beta-lactam ring)을 분해시켜 무력화한다. 서울의 한 대학병원 환자를 대상으로 조사한 결과 CRPA뿐만 아니라 *Acinetobacter*, *Serratia*, *Enterobacter* 등의 종(genus)에서도 발견되었으며 이는 VIM-2 유전자가 중간에 전이를 쉽게 야기시키는 인터그론(integron)에 위치하기 때문임이 밝혀졌다(Lee et al., 2002; Jeong et al., 2003).



◆ 총 설



3. 슈퍼세균 출현에 대한 대책

3-1. 항생제 내성 모니터링을 통한 슈퍼세균의 확산 방지

세계적으로 항생제 생산량의 약 50%가 특별한 규제 없이 축산 및 어류양식에 사용됨으로써 식품을 통해 항생제 내성균에 노출될 위험이 증가되었으며, 또한 과도한 항생제 오·남용으로 인해 슈퍼세균의 확산이 증가하고 있는 추세이다. 결과적으로는 임상에서 질병치료의 곤란으로 국민 건강이 위협받고 있으나 문제 의식의 자각이나 대책 수립을 위한 인프라가 미비한 실정이다. 수년전부터 서울의 한 대학 병원을 중심으로 결성된 ANSORP(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens)이 그나마 항생제 내성 모니터링의 역할을 담당하였지만 역부족이었다. 다행히 정부에서는 2003년 말에 “국가항생제내성안전관리사업”을 농림부, 해양수산부, 보건복지부, 소비자보호원, 시·도보건환경연구원 및 종합병원과 연계하여 착수하였다.

식품분야에서는 축·수산식품 등에서 병원성 세균의 항생제 내성 모니터링을 통해 내성실태를 감시·조사하며, 식품 등에 잔류할 수 있는 항생제 종류 및 잔류량 모니터링을 실시하고, 축산농가의 항생제 오·남용 실태조사, 육상 및 해상 어류양식장의 항생제 오·남용 실태 및 축·수산·의료환경에서 항생제 내성균의 분자유전학적 모니터링을 정기적이며 정밀하게 실시해야 할 것이다.

임상분야에서는 설사환자 가검물에서의 식중독균을 분리하고, 항생제 내성균의 특성 조사, 분야별 항생제 내성에 대한 기초 자료를 확보하며 전국단위의 정보망을 구축해야 할 것이다. 지역사회 내 환자와 보건자 등을 대상으로 포도상구균(슈퍼세균)의 항생제에 대한 내성현황을 모니터링하고 내성균주들을 수집하며 국내 대학 및 종합병원의 임상환자를 대상으로 항생제 내성에 대한 역학조사와 내성 전파 경로를 규명하는 조사가 정밀하게 이루어져야 할 것이다. 또한 슈퍼세균을 박멸시킬 항생제가 없기 때문에 환자가 이 균에 감염되면 원

내감염을 막기 위해서 즉시 환자를 격리해서 치료해야 할 것이다.

슈퍼세균의 확산을 방지하기 위해서는 정부 각 부처에서 수행하는 모니터링도 중요하지만 적극적인 대국민 홍보활동과 종합정보망 구축으로 항생제 내성을 저감화를 위한 일반인들의 인식 향상도 중요한 요인이 될 수 있다. 국내 의료계에서도 병리전문가들을 중심으로 “항생제 잘 쓰기 국제연대 한국본부”를 발족하였으며 “세균과의 전쟁”을 선포하였다. 그러나 이 자리에서 그 누구도 내성세균을 이길 수 있다고 장담하지는 못했다. 이 문제는 이제 더 이상 의학과 세균에 감염된 환자들만의 것이 아니다. 자연스럽게 숨쉬는 공기, 음식을 먹는 즐거움 속에 도사리고 있을지 모를 슈퍼세균의 위협 앞에 피할 수 없는 우리 모두가 함께 싸워 나가야 할 문제이다.

3-2. 신규 항생제 개발

세계적 제약회사들이 개발된 신규 항생제에 대해 또 다른 내성균이 출현한다는 점과 수익이 적다는 이유로 새로운 항생제 개발 프로그램을 축소하거나 폐지하고 있는 추세여서 신규 항생제 개발은 답보상태에 있다. 그러나 인간은 결코 나약한 존재가 아니므로 새로운 작용기전을 갖는 슈퍼세균에 대응할 슈퍼항생제를 끊임없이 개발해낼 것이며, 아마도 세균과 인간간의 전쟁은 계속 되풀이 될 것이다.

국내 전체 항생제 수입물량 중 60%가 beta-lactams 인 현 실정에서 심각한 항생제 내성 문제를 해결하기 위한, 새로운 beta-lactams 개발전략은 두 가지로 제시되고 있다. Penems 이나 carbapenems 의 구조를 변형하여 class B beta-lactamases에 안정한 항생제를 개발하는 것이나 아직 뚜렷한 성과가 없는 실정이다. 현재 국내 제약회사와 국책연구원에서 개발된 meropenem 변형체는 내성세균에 대한 효과는 좋지만 인간의 콩팥에 있는 peptidase에 의해서 잘 분해되어 개발이 지연되고 있다. 다음으로 새로운 beta-lactamase inhibitor를 개발하는 것이다. 기존에 임상적으로 사용되는 inhibitor

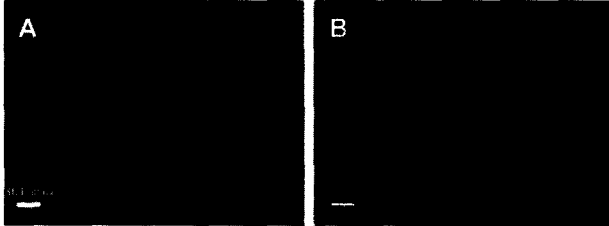


그림 5. CMY-1(A)과 CMY-10(B)의 크리스탈(crystal)(자료: Lee et al., 2004. *Acta Cryst. D* 60, 382-384).

인 clavulanic acid, sulbactam, tazobactam 등은 class A 와 class D beta-lactamase에 작용하지만 class C 와 class B 효소를 저해시키지 못하여 그 사용이 제한적이다(Livermore, 1998). 국외에서는 많은 시도를 하고 있지만 (특히 Merck사에서는 class C와 class A에 동시에 작용하는 inhibitor를 개발 중임) 국내에서는 전무한 실정이다. 새로운 항생제 개발을 위해서는 우선 선도물질 (lead compound)을 도출하고 최적화하여야한다. 새로운 beta-lactams의 선도물질 도출 및 최적화 기술은 가상탐색기술 (virtual screening) 과 SBDD (structure-based drug design) 등이 있다. 국내에는 아직 초보적 단계이지만 3차 구조가 밝혀진 단백질과 화합물 라이브러리를 이용하여 가상탐색기술로 선도물질을 도출 중이다. 그에 반해 SBDD는 신약의 타겟인 단백질 (새롭고 중요한 beta-lactamase, 그림 5) (Lee et al., 2004)의 3차 구조를 풀어서 그 구조에 적합한 선도물질을 도출한 후 선도물질과 단백질의 co-crystal 구조 분석을 통하여 최적화시키는 것이다(Nukaga et al., 2003). 국내에는 다행히 포항가속기 연구소가 있으며 이를 이용한 SBDD가 선도물질 도출 및 최적화에 큰 가능성을 줄 것이다.

감사의 글

본 논문의 저자는 농촌진흥청 바이오그린21사업의 지원으로 연구과제를 수행하고 있으며, 본 논문에 소개된 연구내용은 상기사업의 지원으로 수행된 연구결과이며 이에 감사한다.

참고문헌

- 정윤섭 및 이경원. 1998. 그람양성세균과 그람음성구균의 항생제 내성. 제 1판. 서울: 서흥출판사, pp. 141-170.
- Anyliffe, G.A.J. 1997. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 24, S74-79.
- Arlet, G.M., J. Sanson-le Pors, M. Rouveau, G. Fournier, O. Marie, and B. Schlemmer. 1990. Outbreak of nosocomial infections due to *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-4 beta-lactamase. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9, 797-803.
- Bouernfeind A., E. Rosenthal, E. Eberlein, M. Holly, and S. Schweighart. 1993. Spread of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 beta-lactamase among hospitalized patients. *Infection* 21, 18-22.
- Bush, K., G.A. Jacoby, and A.A. Medeiros. 1995. A functional classification scheme for beta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 1211-1233.
- Cameron, G.H., D.J. Groot Obbink, V.P. Ackerman, and R.M. Hall. 1986. Nucleotide sequence of the AAD(2'') aminoglycoside adenytransferase determinant *aadB*. Evolutionary relationship of this region with those surrounding *aadA* in R538-1 and *dbfrII* in R388. *Nucleic Acids Res.* 14, 8625-8635.
- Cuit, L., X. Ma, K. Sato, K. Okuma, F.C. Tenover, E.M. Mamizuka, C.G. Gemmill, M.-N. Kim, M.-C. Ploy, N.E. Solh, V. Ferraz, and K. Hiramatsu. 2003. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 41, 5-14.
- Gonzalez-Zon, B. and P. Courvalin. 2003. *vanA*-mediated high level glycopeptide resistance in MRSA. *Lancet Infect. Dis.* 3, 67-68.
- Hiramatsu, K. 2001. Vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect. Dis.* 1, 147-155.
- Hiramatsu K., N. Aritaka, H. Hanaki, S. Kawasaki, Y. Hosoda, S. Hori, Y. Fukuchi, and Y. Fukuchi. 1997. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350, 1670-1673.
- Jacoby, G.A. 1994. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 13, 2-11.
- Jacoby, G.A. and A.A. Medeiros. 1991. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 1697-1704.
- Jeong, S.H., K. Lee, Y. Chong, J.H. Yum, S.H. Lee, H.J. Choi, J.M. Kim, K.H. Park, B.H. Han, S.W. Lee, and T.S. Jeong. 2003. Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo-beta-lactamase gene cassette, in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 397-400.
- Join-Lambert O.F., M. Michea-Hamzhepour, T. Kohler, F. Chau, F. Faurisson, S. Dautrey, C. Vissuzaine, C. Carbon, and J.-C. Pechere. 2001. Differential selection of multidrug efflux mutations by trovafloxacin and ciprofloxacin in an experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia in rats. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 45, 571-576.
- Kim M.N., C.H. Pai, J.H. Woo, J.S. Ryu, and K. Hiramatsu. 2000. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J. Clin. Microbiol.* 38, 3879-3881.
- Knothe, H., P. Shap, V. Krcmery, M. Antal, and S. Mitsuhashi. 1983. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia*



총 설



marcescens. *Infection* 11, 315-317.

Kohler, T., M. Michea-Hamzeshpour, U. Henze, N. Gotoh, K.K. Curty, and J.C. Pechere. 1997. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Microbiol.* 23, 345-354.

Lee K., J.B. Lim, J.H. Yum, D. Young, Y. Chong, J.M. Kim, and D.M. Livermore. 2002. *bla*_{VIM-2} cassette-containing novel integrons in metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 46, 1053-1058.

Lee, S.H., J.Y. Kim, G.S. Lee, S.H. Cheon, Y.J. An, S.H. Jeong, and K.J. Lee. 2002. Characterization of *bla*_{CMY-11}, an AmpC-type plasmid-mediated beta-lactamase gene in a Korean clinical isolate of *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 269-273.

Lee, S.H., J.Y. Kim, S.H. Shin, Y.J. An, Y.W. Choi, Y.C. Jung, H.I. Jung, E.S. Sohn, S.H. Jeong, and K.J. Lee. 2003a. Dissemination of SHV-12 and characterization of new AmpC-type beta-lactamase genes among clinical isolates of *Enterobacter* species in Korea. *J. Clin. Microbiol.* 41, 2477-2482.

Lee, S.H., S.H. Jeong, and K.J. Lee. 2001. Evolution of TEM beta-lactamase genes identified by PCR with newly designed primers in Korean clinical isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 7, 98-100.

Lee, S.H., S.H. Jeong, and Y.-M. Park. 2003b. Characterization of *bla*_{CMY-10} a novel, plasmid-encoded AmpC-type beta-lactamase gene in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes*. *J. Appl. Microbiol.* 95, 744-752.

Lee, S.-J., J.Y. Kim, H.I. Jung, P.-G. Suh, H.S. Lee, S.H. Lee, and S.-S. Cha. 2004. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analyses of CMY-1 and CMY-10, plasmidic class C beta-lactamases with extended substrate spectrum. *Acta Cryst. D* 60, 382-384.

Li, X.-Z., H. Nikaido, and K. Poole. 1995. Role of MexA-MexB-OprM in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 39, 1948-1953.

Livermore D.M. 1998. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J. Antimicrob. Chemother.* 41, 25-41.

Mao, W., M.S. Warren, A. Lee, A. Mistry, and O. Lomovskaya. 2001. MexXY-OprM efflux pump is required for antagonism of aminoglycosides by divalent cations in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 45, 2001-2007.

Mine, T., Y. Mortia, A. Kataoka, T. Mizushima, and T. Tsuchiya. 1999. Expression in *Escherichia coli* of a new multidrug efflux pump, MexXY, from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobiol. Agents Chemother.* 43, 415-417.

Naumovski, L., J.P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, and S.B. Singer. 1992. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum beta-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36, 1991-1996.

Nukaga, M., T. Abe, A.M. Venkatesan, T.S. Mansour, R.A. Bonomo, and J.R. Knox. 2003. Inhibition of class A and class C beta-lactamase by penems: crystallographic structures of a novel 1,4-thiazepine intermediate. *Biochemistry* 42, 13152-13159.

Poole, K., N. Gotoh, H. Tsujimoto, Q. Zhao, A. Wada, T. Yamasaki, S. Neshat, J. Yamagishi, X.Z. i, and T. Nishino. 1996. Overproduction of the *mexC-mexD-oprJ* efflux operon in *nfxB*-type multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Microbiol.* 21, 713-724.

Quirk M. First VRSA isolate identified in USA. 2002. *Lancet Infect. Dis.* 2, 510.

Stokes, H.W. and R.M. Hall. 1991. Sequence analysis of the inducible chliramphenicol resistance detemint in the Tn1696 integron suggests regulation by translational attenuation. *Plasmid* 26, 10-19.

Tietze, E. and J. Brevet. 1991. The trimethoprim resistance transposon Tn7 contains a cryptic streptomycin resistance gene. *Plasmid* 25, 217-220.

Tolmasky, M.E. 1990. Sequencing and expression of *aadA*, *bla*, and *mpR* from the multiresistance transposon Tn1331. *Plasmid* 24, 218-226.

Waxman, D.J. and J.L. Strominger. 1983. Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics. *Annu. Rev. Biochem.* 52, 825-829.

Wohlleben, W., W. Arnold, L. Bissonnette, A. Pelletier, A. Tanguay, P.H. Roy, G.C. Gamboa, G.F. Barry, E. Aubert, J. Davis, and S.A. Kagan. 1989. On the evolution of Tn21-like multiresistance transposons. *Mol. & Gen. Genet.* 217, 202-208.

약 력



이 상 희

- 1981. 3. - 1988. 2. 서울대학교 자연과학대학 미생물학과 (이학사)
- 1988. 3. - 1990. 2. 서울대학교 자연과학대학 미생물학과 (이학석사)
- 1990. 3. - 1993. 8. 서울대학교 자연과학대학 미생물학과 (이학박사)
- 1993. 6. - 1995. 2. 미국 Wisconsin-Madison 대학교 약대 (Postdoc)
- 1995. 3. - 2003. 8. 영동대학교 생명공학부 유전공학과 (부교수)
- 2003. 9. - 현재 명지대학교 자연과학대학 생명과학정보학부 (부교수)
- 2003. 1. - 현재 (주)엠비바이오텍 R&D 연구소장
- 2003. 6. - 현재 영국 응용미생물학회 편집위원