

# 충청지역의 임상검체에서 분리된 페렴막대균에 CTX-M형 Extended-Spectrum $\beta$ -lactamases 확산

성지연  
극동대학교 임상병리학과

## Dissemination of CTX-M Type Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases Among *Klebsiella pneumoniae* Clinical isolates in Chungcheong Province

Ji-Youn Sung

Dept. of Biomedical Laboratory Science, Far East University

요 약 다양한 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)를 생성하는 페렴막대균의 출현 및 확산은 세균에 의한 감염 증 치료에 어려움을 가중시키고 있다. 본 연구에서는 충청지역에서 분리된 페렴막대균을 대상으로 ESBL 유전자를 검출하고 항균제 감수성 양상을 조사하였다. 또한 같은 클론에서 유래하였는지를 확인하기 위해 repetitive element sequence-based (REP)-PCR을 수행하였다. 충청지역에서 분리된 페렴막대균 102균주 중 21균주가 CTX-M-14 및/또는 CTX-M-15를 생성하는 것으로 나타났으며 이 균주들은 3세대 cephalosporin 계열 항균제에 대해 70% 이상의 높은 내성율을 보였다. 본 연구에서 분리된 CTX-M형 ESBL생성 페렴막대균은 다양한 클론으로부터 유래되었으며 그 중 일부는 지역사회에 확산되어 있음이 확인되었다. 이러한 페렴막대균의 감염 및 확산을 방지하기 위해서는 감염관리의 강화가 필요하다. 아울러 좀 더 효과적인 내성세균의 관리를 위해서는 내성유전자의 생물학적 조사와 통계학적 분석을 통해 통합적으로 구축된 데이터베이스를 모니터링 할 필요가 있을 것으로 사료된다.

주제어 : ESBL, 페렴막대균, CTX-M, REP-PCR, 클론

**Abstract** The emergence and dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* isolates make it more difficult to treatment of bacterial infections. In our study, we detected ESBL genes and investigated antimicrobial susceptibility of *K. pneumoniae* isolates in Chungcheong province. In addition, clonality among the isolates was analyzed by repetitive element sequence (REP)-PCR. Twenty-one of 102 *K. pneumoniae* isolates produced CTX-M-14 and/or CTX-M-15 and showed high level (over 70%) resistance to third cephalosporins. CTX-M type ESBL producing *K. pneumoniae* strains isolated in our study showed diverse clonality and some of the isolates have been disseminated in the community. Enhancing infection control will be needed to prevent dissemination of the *K. pneumoniae* isolates. In addition, for more effective control of resistant bacteria it is considered necessary to monitor the database constructed through convergence of biological investigation and statistical analysis of antimicrobial resistance genes.

**Key Words** : ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, CTX-M, REP-PCR, Clonality

Received 24 August 2016, Revised 27 September 2016  
Accepted 20 October 2016, Published 28 October 2016  
Corresponding Author: Ji Youn Sung  
(Dept. of Biomedical Laboratory Science, Far East University)  
Email: azaza72@naver.com

ISSN: 1738-1916

© The Society of Digital Policy & Management. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 1. 서론

$\beta$ -lactam계열의 항균제는 임상에서 환자를 치료하기 위해 수십 년 동안 광범위하게 사용되어온 항균제 중 하나이다. 그러나 지속적인 항균제의 사용으로 3세대 cephalosporins 및 aztreonam 등과 같은 oxymino기를 포함하는  $\beta$ -lactam 계열의 항균제를 분해할 수 있는 다양한 extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs)가 그람 음성 막대균에 출현하게 되었다[1]. ESBL 생성 그람 음성 막대균은 항균제 선택압력을 유발하여 치료에 어려움을 가중시키는데, 특히 원내감염 및 기회감염을 빈번하게 일으키는 페렴막대균의 경우 문제가 더 심각하다[2].

페렴막대균은 장내세균과에 속하는 대표적인 균종으로 혈류 감염, 인공호흡기를 통한 폐렴, 요로 감염, 및 복강내 감염 등 다양한 감염질환을 유발한다. 또한 페렴막대균은 병원 뿐 아니라 지역사회에서 발생하는 심각한 세균감염의 원인균으로 작용한다. 이 균이 ESBL 유전자를 획득하여 ESBLs를 생성할 경우 병의 이완율과 사망률이 높아지는 것으로 알려져 있다[3]. ESBL 생성 페렴막대균은 여러 나라에서 빈번하게 분리되고 있는데 가장 많이 생성하는 ESBL형은 CTX-M형으로 CTX-M형 ESBL 생성 페렴막대균에 의한 감염은 지속적으로 증가하고 있다[4].

CTX-M형 ESBLs는 Ambler class A에 속하는 효소로 ceftazidime, cefotaxime, 및 aztreonam 등의 항균제에 고도내성을 유발한다[5]. CTX-M형 ESBL 생성 균주들은 1980년대 후반 일본, 유럽, 및 남아메리카 등에서 처음 보고되기 시작했는데 최근에는 전 세계적으로 확산되어 병원에 입원한 환자 뿐 아니라 외래환자에서 광범위하게 분리되고 있다. 특히 유럽, 아시아, 및 남아메리카 등의 지역에서는 임상검체로부터 분리된 ESBL 생성 장내세균 중 대다수가 CTX-M형 ESBLs를 생성한다고 했다[4].

최근까지 알려진 CTX-M형 ESBLs는 50종류 이상으로 아미노산 서열에 기초하여 크게 CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, 및 CTX-M-25 등의 5개의 그룹으로 나뉜다[6]. CTX-M형 ESBL 유전자의 특징 중 하나는 플라스미드, 트랜스포존 및 integrons 등과 같은 유전자 운반체를 통해 서로 다른 개체로 전달될 수 있다는 것이다. 이러한 특징 때문에 CTX-M형 ESBLs는 짧은 시

간 안에 광범위하게 확산될 수 있으며 이로 인해 다제내성 균주의 출현 및 확산을 초래하기도 한다[7].

본 연구에서는 충청지역에 위치한 3개의 대학병원에서 분리된 페렴막대균을 대상으로 ESBLs의 유전형을 확인하고 균주사이의 역학적 연관성을 조사하였다. 본 연구결과는 충청지역에서 분리되는 페렴막대균 사이에 확산되어 있는 ESBLs의 전파양상을 제고하기 위한 기초자료가 될 것으로 사료된다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1 균주 수집

2013년 2월부터 2014년 8월까지 충청지역에 위치한 3개의 대학병원에 의뢰된 임상검체로부터 분리된 페렴막대균 102균주를 대상으로 하였다. 균주는 항균제 감수성 결과와 무관하게 미생물검사실에서 분리된 순서대로 수집하였으며 동일한 환자에서 두 번 이상 분리된 균주는 수집대상에서 배제시켰다. 분리된 균주를 VITEK GNI card (bioMerieux Vitek Inc., Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 생화학적 방법으로 동정 하였다.

### 2.2 ESBL 생성확인 시험

분리된 페렴막대균이 ESBLs를 생성하는지 알아보기 위해 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 ESBL 생성 확인시험을 시행하였다[8]. 두 개의 Mueller-Hinton 한천 배지(Difco, Cockeysville, MD, USA)에 McFarland 0.5 탁도의 균액을 각각 바른 후 한 개의 배지에는 cefotaxime (BBL, Cockeysville, MI, USA, 30  $\mu$ g)과 cefotaxime/clavulanic acid (CTC) (BBL, 30/10  $\mu$ g) 디스크를 그리고 나머지 한 개의 배지에는 ceftazidime (BBL, 30  $\mu$ g)과 ceftazidime/clavulanic acid (CZC) (BBL, 30/10  $\mu$ g) 디스크를 놓고 35°C에서 배양하였다. 16-18시간 후 억제대를 측정하여 CTC 또는 CZC에 의한 억제대가 cefotaxime 또는 ceftazidime에 의한 억제대 보다 각각 5 mm 이상 클 경우 ESBL 생성 양성 균주로 판정하였다.

### 2.3 항균제 내성 유전자 검출

ESBL 생성이 확인된 균주를 대상으로 ESBL 유전자

검출을 위해 기존의 시발체<Table 1>를 사용하여 중합효소연쇄반응을 수행하였다[9]. 대상 균주를 brain heart infusion (Difco) 액체배지에 접종 한 뒤 37°C에서 18-24시간 배양 한 후 배양액으로부터 DNA 추출시약(바이오니아, 대전, 한국)을 사용하여 염색체 DNA를 추출하였다. 중합효소연쇄반응을 수행하기 위해 Taq buffer (2.5  $\mu$ L), 10 mM dNTP mix (0.5  $\mu$ L), 0.7U Taq DNA 중합효소(바이오니아), 및 증류수를 혼합하여 총 부피 20  $\mu$ L의 반응용액을 만든 후 DNA 추출액 3  $\mu$ L와 10 pmol농도의 forward primer 및 reverse primer를 각각 1  $\mu$ L 분주하였다. Gene Amp PCR System 9600 (Perkin-Elmer Cetus Corp., Norwalk, CT, USA)으로 94°C에서 5분간 반응시킨 후, 94°C에서 20초, 55°C에서 20초, 72°C에서 40초씩 30회 증폭 반응시키고, 72°C에서 5분간 연장 반응시켰다. 중합효소연쇄반응에서 생성된 증폭산물은 ethidium bromide가 포함된 1% agarose gel에서 30 분간 전기영동하여 band를 확인하였다. 증폭산물을 DNA 추출시약(바이오니아)로 분리 후, BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)와 ABI PRISM 3730xl DNA analyzer (PE Applied Biosystems)를 이용하여 염기 서열을 분석하였다.

<Table 1> Oligonucleotides used in this study for detection of ESBL genes

Primer	Sequence (5'→3')	Gene
TEM-F	ATAAAATTCCTTGAAGACGAAA	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>
TEM-R	GACAGTTACCAATGCTTAATCA	
SHV-F	GGGTTATTCCTTATTTGTGCGC	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>
SHV-R	TTAGCGTTGCCAGTGCTC	
CTX-M-1F	GACGATGTCACCTGGCTGAGC	<i>bla</i> <sub>CTX-M1-like</sub>
CTX-M-1R	AGCCGCCGACGCTAATACA	
CTX-M-2F	GCGACCTGGTTAACTACAATCC	<i>bla</i> <sub>CTX-M2-like</sub>
CTX-M-2R	CGGTAGTATTGCCCTTAAGCC	
CTX-M-8F	AGACCTGATTAACAATCCCATTA	<i>bla</i> <sub>CTX-M8-like</sub>
CTX-M-8R	ACTTCTGCCTTCTGCTCTGGC	
CTX-M-9F	GCTGGAGAAAAGCAGCGGAG	<i>bla</i> <sub>CTX-M9-like</sub>
CTX-M-9R	GTAAGCTGACGCAACGCTCTG	

Abbreviations: F, sense primer; R, antisense primer

#### 2.4 항균제 감수성 시험

ESBL 생성 확인시험에서 양성으로 판정된 균주를 대상으로 CLSI 지침에 따라 ampicillin, cefotaxime, ceftazidime, tobramycin, amikacin, gentamicin, nalidixic acid, ciprofloxacin, 및 levofloxacin (BBL)에 대한 감수

성을 Mueller-Hinton 한천(Difco)을 사용하여 디스크 확산법으로 확인하였다[8]. 정확한 항균제 감수성 검사를 시행하기 위해 *Escherichia coli* ATCC 25922를 동일한 방법으로 동시에 시험하여 생성된 디스크 억제대가 정해져 있는 허용범위내에 있는지를 확인하였다.

#### 2.5 Repetitive element sequence-based (REP)-PCR을 이용한 유전형 분석

CTX-M 형 ESBL 유전자를 포함하고 있는 폐렴막대균을 대상으로 REP1 (5'-IIIIGCGCCGICATCAGGC-3')과 REP2 (5'-ACGTCTTATCAGGCCTAC-3')로 명명된 서열을 시발체로 하여 REP-PCR을 수행하였다[10]. 항균제 내성 유전자를 검출할 때와 동일한 조성으로 혼합액을 만든 뒤 Gene Amp PCR System 9600 (Perkin-Elmer Cetus)으로 94°C에서 5분간 반응시킨 후, 94°C에서 40초, 45°C에서 1분, 68°C에서 7분씩 35회 증폭 반응시키고, 68°C에서 15분간 연장 반응시켰다. 증폭반응이 끝난 반응액을 각각 10  $\mu$ L씩 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gels에 넣고 40분 동안 전기영동한 후 BioDoc-14 Imaging system (UVP, Cambridge, UK)을 이용하여 밴드를 분석하였다. 밴드의 강도와 상관없이 밴드의 분자량과 개수로 각 균주를 비교하며, 두 개 이상의 밴드 차이가 있으면 역학적 상관관계가 없는 것으로 판단하였다[10].

### 3. 결과

#### 3.1 ESBL 생성 폐렴막대균 동정

충청지역에 위치한 3개의 대학병원 진단검사의학과에 의뢰된 임상검체로부터 분리된 폐렴막대균은 총 102 균주였다. 이 균주들을 대상으로 ESBL 생성 확인시험을 시행한 결과 30.1%에 해당하는 31균주가 ESBLs를 생성하는 것으로 나타났다. 이 균주들을 대상으로 ESBL 유전자를 검출하기 위해 중합효소연쇄반응을 시행한 결과 총 21균주가 CTX-M형 ESBLs를 검출하기 위한 반응에서 양성반응을 보였다. *bla*<sub>CTX-M1-like</sub>와 *bla*<sub>CTX-M9-like</sub>를 확인하기 위한 반응에서 각각 15균주가 증폭산물을 생성하였으며 9균주는 두 반응 모두에서 증폭산물을 생성하는 것으로 나타났다. 한편 *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>CTX-M2-like</sub>, 및

*bla*<sub>CTX-M8-like</sub>를 검출하기 위한 중합효소연쇄반응에서는 증폭산물이 관찰되지 않았다. CTX-M형 ESBLs의 유전형을 결정하기 위해 염기서열분석을 실시한 결과 *bla*<sub>CTX-M1-like</sub> 반응에서 증폭된 생성물은 모두 *bla*<sub>CTX-M-15</sub>로, 그리고 *bla*<sub>CTX-M9-like</sub> 반응에서 증폭된 생성물은 모두 *bla*<sub>CTX-M-14</sub>로 확인되었다<Table 2>.

<Table 2> Characterizations of CTX-M type ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*

Iso	Speci	ESBL genes	Antimicrobial susceptibility										
			AM	CT	CA	NN	AK	CN	NA	CI	LE		
A8	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	I	S	S	
A10	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	S	R	R	R	R	I	S	S	
A13	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
A18	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
A21	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
A22	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	
B24	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	
B27	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	S	R	R	R	I	S	S	S	
B30	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	
C15	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
C16	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
C17	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	
C18	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	I	S	S	S	R	R	I	I	
C19	B	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
C20	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	S	S	S	I	I	S	S	
C22	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub>	R	R	S	I	I	R	I	I	I	I	
C24	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
C25	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M14</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	S	S	R	R	S	I	I	S	S	
C28	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	S	S	S	I	S	S	S	
C29	Sp	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	S	S	I	I	S	S	
C30	U	<i>bla</i> <sub>CTX-M15</sub>	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	

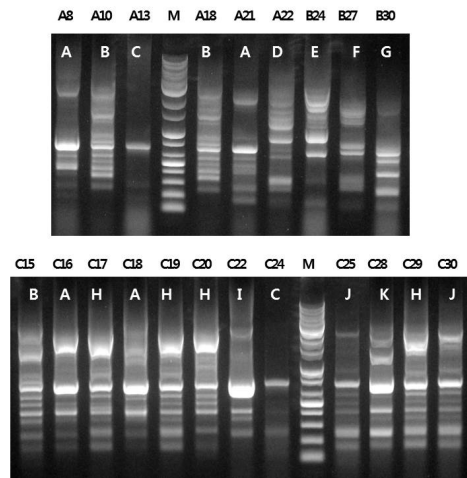
Abbreviations: ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; AM, ampicillin; CT, cefotaxime; CA, ceftazidime; NN, tobramycin; AK, amikacin; CN, gentamicin; NA, nalidixic acid; CI, ciprofloxacin; LE, levofloxacin; Sp, sputum; U, urine; B, body fluid; S, susceptible; I, intermediate resistant, R, resistant.

### 3.2 항균제 감수성 양상

CTX-M형 ESBLs를 생성하는 페렴막대균 21균주를 대상으로 항균제 감수성 시험을 한 결과 가장 높은 감수성을 보인 항균제는 levofloxacin으로 42.9%이었으며, 그 다음으로 amikacin (28.6%)이 높은 감수성을 보였다. Ceftazidime, gentamicin, 및 ciprofloxacin에 대한 감수성은 23.8%로 동일하였으며 tobramycin에 대해서는 14.3%의 감수성을 보였다. Cefotaxime 및 nalidixic acid에 대한 감수성율도 4.8%로 동일하였으며 ampicillin에 대해서는 모든 균주가 내성을 보였다<Table 2>.

### 3.3 ESBL 생성 페렴막대균의 역학적 연관성

CTX-M형 ESBLs를 생성하는 21균주의 페렴막대균이 같은 클론에서 유래되었는지를 확인하기 위하여 REP-PCR을 수행한 결과 총 11개의 밴드 패턴(A-K형)이 확인되었다. 그 중 A형과 H형 밴드 패턴을 보인 균주가 각각 4균주로 가장 많은 것으로 나타났다. 그 다음으로 B형 밴드 패턴을 보인 균주가 3균주로 많았으며 C형과 J형을 보인 균주도 각각 2균주였다. 그 외의 균주들은 모두 각각 다른 클론에서 유래되었음이 확인되었다.



[Fig. 1] Repetitive element sequence-based (REP)-PCR patterns of genomic DNA from twenty-one CTX-M type ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. Lane M is 1kb DNA size marker.

### 4. 고찰 및 결론

다양한 CTX-M형 ESBLs가 전 세계적으로 확산되어 있으며 CTX-M형 ESBLs를 생성하는 세균 또한 빠르게 증가하고 있다. 특히 페렴막대균은 가장 빈번하게 ESBLs를 생성하는 세균으로 알려져 있다[11]. 본 연구에서도 충청지역 3개의 종합병원에서 분리된 페렴막대균 102균주 중 31균주(30.1%)가 ESBLs를 생성하는 것으로 확인되었는데 그 중 CTX-M형 ESBLs를 포함하고 있는 균주는 21균주로 20.1%에 해당하는 균주가 CTX-M형 ESBLs를 생성하는 것으로 나타났다. 이 결과는 이전의

보고들과 유사한데, 국내는 물론 세계 여러 나라에서도 약 22-31% 정도의 폐렴막대균이 ESBLs를 생성하고 있으며, 가장 빈번하게 생성하는 ESBLs는 CTX-M형 이라고 했다[12, 13, 14]. 또한 본 연구에서는 2종류의 ESBLs 즉 CTX-M-14 및 CTX-M-15만이 검출되었는데 이전의 보고들도 CTX-M형 ESBLs 중 CTX-M-14와 CTX-M-15가 정도의 차이는 있지만 가장 빈번하게 검출된다고 하였다[12,14,15,16,17].

한편, TEM 및 SHV형 ESBLs는 이번 연구에서는 하나도 검출되지 않았는데 다른 여러 나라에서도 최근 들어 이 효소들의 검출빈도가 낮아지고 있다고 하였다. TEM 및 SHV형 ESBLs는 1990년대 후반까지 빈번하게 폐렴막대균에서 검출되었으나 CTX-M형 ESBLs가 확산되면서 상대적으로 TEM 및 SHV형 ESBLs의 검출빈도는 급격하게 감소한 것으로 보고되고 있다[12].

이전의 연구자들은 ESBLs를 생성하는 폐렴막대균이 ESBLs를 생성하지 않는 폐렴막대균에 비해 항균제에 대한 내성율이 높으며 특히 3세대 cephalosporin 계열에 대한 항균제 내성율은 70% 이상이라고 보고하였다[18]. 본 연구에서도 3세대 cephalosporin 계열 항균제인 cefotaxime 및 ceftazidime에 대한 내성율이 각각 95.2% 및 71.4%로 이전의 보고와 유사한 결과를 보였다. 게다가 CTX-M형 ESBLs를 생성하는 폐렴막대균 21균주 중 33.3%에 해당하는 7균주가 본 연구에서 사용된 9개의 항균제 모두에 내성을 나타냈다. 이 결과는 CTX-M형 ESBL 생성 폐렴막대균이 3세대 cephalosporin 계열 항균제 뿐 아니라 다양한 항균제에 내성을 나타낼 가능성이 높음을 의미한다.

본 연구에서는 충청지역에서 분리된 폐렴막대균에 확산되어 있는 ESBLs는 주로 CTX-M형으로 CTX-M형 ESBL 유전자를 포함하고 있는 균주들은 대부분의 항균제에 내성을 나타냄을 확인할 수 있었다. 또한 REP-PCR을 통해 A형, B형, 및 C형 밴드 패턴을 보인 균주들이 충청지역에 위치한 2개의 대학병원에서 동시에 분리되었음을 확인하였는데 이는 동일한 클론에서 유래된 폐렴막대균이 지역사회에 확산되었을 가능성을 의미한다. 따라서 충청지역에 확산되어 있는 CTX-M형 ESBL 생성 폐렴막대균의 감염 및 광범위한 확산을 막기 위해서는 지속적인 감염관리, 내성유전자의 조사 및 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- [1] P. Nordmann, E. Ronco, T. Naas, C. Duport, Y. Michel-Briand, and R. Labia, "Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*." *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 37, No. 5, pp. 962-969, 1993.
- [2] D. S. Burgess, R. G. Hall, J. S. Lewis, J. H. Jorgensen, and J. E. Patterson, "Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing isolates over a 2-year period" *Pharmacotherapy*, Vol. 23, No. 10, pp. 1232 - 1237, 2003.
- [3] M. C. Orenca, J. S. Yoon, J. E. Ness, W. P. Stemmer, and R. C. Stevens, "Predicting the emergence of antibiotic resistance by directed evolution and structural analysis." *Nat Struct*, Vol. 8, No. 3, pp. 238 - 242, 2001.
- [4] G. Wang, T. Huang, P. K. Surendraiah, K. Wang, R. Komal, J. Zhuge, C. R. Chern, A. A. Kryszuk, C. King, and G. P. Wormser, "CTX-M beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in suburban New York City, New York, USA." *Emerg Infect Dis*, Vol. 19, No. 11, pp. 1803 - 1810, 2013.
- [5] G. M. Rossolini, M. M. D'Andrea, and C. Mugnaioli, "The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases." *Clin Microbiol Infect*, Vol. 14, pp. 33 - 41, 2008.
- [6] H. Afzali, F. Firoozeh, A. Amiri, R. Moniri, and M. Zibaei, "Characterization of CTX-M-Type Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing *Klebsiella* spp. in Kashan, Iran." *Jundishapur J Microbiol*, Vol. 8, No. 10, pp. e27967, 2015.
- [7] R. Canton, J. M. Gonzalez-Alba, and J. C. Galan, "CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion." *Front Microbiol*, Vol. 3, pp. 110, 2012.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute, "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S20. PA: Clinical and Laboratory Standards Institute", 2010.
- [9] J. S. Lewis, M. Herrera, B. Wickes, J. E. Patterson,

- and J. H. Jorgensen, "First report of the emergence of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) as the predominant ESBL isolated in a U.S. health care system." *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 51, No. 11, pp. 4015-4021, 2007.
- [10] G. Bou, G. Cerver, M. A. Domnguez, C. Quereda, and J. Martnez-Beltrn, "PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*." *Clin Microbiol Infect*, Vol. 6, No. 12, pp. 635-643, 2000.
- [11] M. Mirzæe, P. Owlia, and S. Mansouri, "Distribution of CTX-M  $\beta$ -lactamase genes among *Escherichia coli* strains isolated from patients in Iran." *Lab Medicine*, Vol. 40, No. 12, pp. 724 - 727, 2009.
- [12] M. H. Kim, H. J. Lee, K. S. Park, and J. T. Suh, "Molecular characteristics of extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the prevalence of *qnr* in extended spectrum beta-lactamase isolates in a tertiary care hospital in Korea." *Yonsei Med J*, Vol. 51, No. 5, pp. 768-774, 2010.
- [13] M. H. Kim, J. Y. Sung, J. W. Park, G. C. Kwon, and S. H. Koo, "Coproduct of *qnrB* and *armA* from extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*." *Korean J Lab Med*, Vol. 27, No. 6, pp. 428-436, 2007.
- [14] X. M. Li, S. J. Jang, I. K. Bae, G. Park, Y. S. Kim, J. H. Shin, D. S. Moon, and Y. J. Park, "Frequency of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and AmpC  $\beta$ -lactamase genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* over a three-year period in a University Hospital in Korea." *Korean J Lab Med*, Vol. 30, No. 6, pp. 616-623, 2010.
- [15] J. I. Han, H. H. Sung, C. E. Park, "Study on Convergence Technique Using the Antimicrobial Resistance and Virulence Genes Analysis in *Escherichia coli*", *Journal of the Korea Convergence Society*, Vol. 6, No. 5, pp. 77-84, 2015.
- [16] A. Petroni, A. Corso, R. Melano, M. L. Cacace, A. M. Bru, A. Rossi, and M. Galas, "Plasmidic extended-spectrum beta-lactamases in *Vibrio cholerae* O1 El Tor isolates in Argentina." *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 46, No. 5, pp. 1462 - 1468, 2002.
- [17] J. Y. Sung, "Emergence of CTX-M-15 Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase and AmA-Producing *Enterobacter cloacae*." *Journal of Digital Convergence*, Vol. 13, No. 12, pp. 313-318, 2015.
- [18] A. Amiri, F. Firoozeh, R. Moniri, and M. Zibaei, "Prevalence of CTX-M-Type and PER Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases Among *Klebsiella* spp. Isolated From Clinical Specimens in the Teaching Hospital of Kashan, Iran." *Iran Red Crescent Med J*, Vol. 18, No. 3, pp. e22260, 2016.

성 지 연(Sung, Ji Youn)



- 1999년 2월 : 충남대학교 미생물학과(이학사)
- 2005년 8월 : 충북대학교 미생물학과(이학석사)
- 2009년 2월 : 충남대학교 의학과(의학박사)
- 2010년 3월 ~ 현재 : 극동대학교 임상병리학과 교수

- 관심분야 : 병원미생물학
- E-Mail : azaza72@naver.com