

지난 50년간 국내 항생제 내성의 변화와 향후 전망 - 그람음성 세균

이경원^{1,2}연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 세균내성연구소²

Trend of Bacterial Resistance for the Past 50 Years in Korea and Future Perspectives – Gram-negative Bacteria

The increasing prevalence of antimicrobial-resistant bacteria has become a serious problem in many parts of the world, including Korea. The resistance of Gram-positive cocci was once considered to be a more serious problem, but the recent emergence of multi-resistant Gram-negative bacilli has raised great concerns. In Korea, the prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and fluoroquinolone-resistant *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., and *Pseudomonas aeruginosa* has gradually increased. The increase in imipenem resistance was slight in *P. aeruginosa*, but drastic in *Acinetobacter* spp. It is certain that problematic antimicrobial-organism combinations are prevalent in Korea, increase of resistant bacteria will continue in the future. The development of new antimicrobial agents is considered difficult. Therefore, it is very important to use existing antimicrobial agents prudently, to extend the efficacy, to prevent infections, and to strengthen infection control measures to prevent spread of resistant bacteria.

Key Words: Bacterial resistance, Gram-negative bacteria, Korea

서론

항균제가 처음 사용되기 시작한 1940년대에는 페렴, 수막염, 매독 등이 penicillin G 투여로 극적으로 완치되어 기적의 약으로 생각하였다. 그람음성 막대균에 항균력이 있었던 약제로는 sulfonamide가 1935년에 개발된 이후, streptomycin, chloramphenicol 및 tetracycline이 1944-1950년에 소개되었다. 그러나 이들 항균제가 임상에 사용되기 시작한 후 얼마 지나지 않아서 이들에 내성인 세균이 출현하였다 (Table 1). 그 후 내성균에 유효한 새로운 항균제가 개발되었으나 거의 항상 내성세균의 출현이 뒤따랐다[1].

우리나라에서의 항균제 내성이 심각함은 이미 잘 알려져 있고, 일부 내성균의 비율은 세계적으로 가장 높은 수준이라 하겠다[2, 3]. 그러나 내성균의 비율은 군종과 지역에 따라 다른 것은 물론, 시기에 따라서도 달라진다. 따라서 병원성 세균의 항균제에 대한 내성률을 조사하는 것은 경험적 항균제 선택을 위해 매우 중요하며 내성균의 확산을 막기 위한 정책 수립의 기초 자료가 된다. 그러나 임상에 사용되는 항균제의 종류가 많

Kyungwon Lee^{1,2}

Department of Laboratory Medicine¹, and Research Institute of Bacterial Resistance², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 14, 2011

Accepted: December 14, 2011

Correspondence to Kyungwon Lee

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2446, Fax : +82-2-313-0956

E-mail: leekcp@yuhs.ac

www.icjournal.org

Table 1. The Approximate Year of Introduction of Antimicrobial agents and Consequent Emergence of Resistant Bacteria

Antimicrobials active against	Introduction of new antimicrobial agents and development of bacterial resistance						
	1940s	1950s	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s
Gram-positive cocci	Penicillin G 1941 →R 1940 (<i>S. aureus</i>)	Erythromycin 1952 →R 1953 Vancomycin 1956 →R 1986 (VRE)	Methicillin 1960 →R 1961 (MRSA)	Clindamycin 1970 →R 1964 (<i>S. aureus</i>)			Linezolid 2000 →R 2000 Daptomycin 2003 →R 2005 (MRSA)
Gram-negative bacilli	Streptomycin 1944 →R 1947 Polymyxin B 1947 →R 1998 (ACI)				Aztreonam 1986 →R 1983 (ESBL)		
Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli	Chloramphenicol 1949 →R 1953	Tetracyclines 1950 →R 1968	Cephalothin 1964 Trimethoprim 1968	Cefotaxime 1977 →R 1983 (ESBL) Cefoxitin 1978 →R 1989 (PABL)	Norfloxacin 1980 →R 1990 Ceftazidime 1980 →R 1983 (ESBL) Imipenem 1980 →R 1988 (MBL)	Cefepime 1994 →R 1983 (ESBL)	Tigecycline 2005 →R 2006 (ABA)

ABA, *A. baumannii*; ACI, *Acinetobacter* spp.; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; MBL, metallo- β -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; PABL, plasmid-mediated AmpC β -lactamase; ; VRE, vancomycin-resistant enterococci; → R, approximate year of first detection of resistance to the relevant antibiotic.

고, 시기에 따라서 감수성 시험 방법이 점차적으로 변경되어서 특히 과거의 내성균 추세를 정확히 파악하기는 쉽지 않다.

세균의 감수성 시험 방법은 1950년대 이전에는 여러 가지 방법이 나란히 따라 다르게 사용되었다. 1950년대에 들어서 WHO가 권장한 미국의 Kirby-Bauer법과 유럽의 Ericsson법이 흔히 이용되었다[4]. 1970년대에는 미국 FDA는 Kirby-Bauer법을 권장하였고[4], 1975년 미국의 NCCLS는 디스크 확산법의 기준 초안을 만들었다[5].

우리나라의 경우 1950-1960년대에는 세균의 항균제 감수성에 관한 논문은 많지 않았다. 그 중에 그람 음성 막대균의 감수성을 Ericsson 법으로 시험한 보고는 Park의 논문[6, 7]이 처음인 것으로 생각된다. 이 연구에서 1969년에 임상 검체에서 분리된 *Escherichia coli* 내성률이 streptomycin, chloramphenicol 및 tetracycline에 대하여 69.9%-94.2%이었다. 한편 Kirby-Bauer 법으로 시험하여 처음 보고한 Chong과 Park 등의 결과[4, 8]에 의하면 1976년 임상 검체에서 분리된 *E. coli*의 내성률이 streptomycin에 65%, chloramphenicol에 62% 및 tetracycline에 72%로 이들 약제에 대한 내성 균주가 이미 흔하였다[8].

Chung은 1950년대부터 1980년대 초 사이에 분리된 주요 병원균의 항균제 감수성을 여러 문헌을 중심으로 하여 보고하였다[9]. 그 후 Chong[10]과 Lee 등[11]은 1984-1989년과 1988-1992년에 세브란스 병원 환자에서 분리된 세균의 감수성 성적을 각각 보고한 바 있다. 이에 본 논문에서는 근래 내성 문제가 심각한 주요 그람 음성 막대균을 내성균별로 기술하였고, 1997-2009년에 분리된 세균의 내성 양상은 주로 Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR) group 자료를 참고하였다. 국내의 내성 양상 및 기전의 자료는 가능하면 처음 보고된 내용에 대해서만 기술하고자 하였다. 그 외의 각종 내성률은 이미 언급한 문헌을 참고하기 바란다.

ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*

1964년에 cephalothin이 소개된 이후 광범위 항균력을 가진 cefotaxime이 1977년에 임상에 쓰이기 시작하였고, 그 후 ceftazidime, aztreonam, cefepime 등이 소개되어 그람 음성 막대균에 의한 감염증 치료에 매우 유용하였다. 그러나 ESBL을 생성하여 이들 약제에 내성을 나타내는 *Klebsiella ozaenae*가 1983년 독일에서 처음 보고되었고[12], 그 후 여러 나라의 *Enterobacteriaceae*에 퍼졌고, 특히 프랑스에서 많이 보고되었다[13]. 미국에서는 1988년에 처음 ESBL이 발견되었다[14]. 초기의 ESBL은 대부분 TEM과 SHV형이었으나, 1980년대 후반에 CTX-M형이 처음 보고되었고, 1995년 이후에는 세계 여러 지역에 급속히 확산되었다[15].

국내에서는 Lee 등이 1993년에 분리한 cefotaxime 내성 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에 ESBL 생성 균주가 적지 않음을 보고하였다[16]. 3세대 cephalosporin제에 내성인 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 균주의 비율은 1995년에 각각 6%와 21%이었으나, 2009년에는 각각 19%와 30%로 증가하였다[17, 18] (Fig. 1). Chong 등은 1994년에 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에 TEM과 SHV형 ESBL 생성균이 있음을 보고하였고[19], Pai 등은 *K. pneumoniae*에서 SHV-2, SHV-5 및 TEM-4형 ESBL을 보고하였다[20]. Kim 등은 SHV-12와 SHV-2a가 혼합을[21], Pai 등은 TEM-52가 혼합을 보고하였다[22]. Lee 등은 1995-1997년에 분리된 nontyphoidal *Salmonella* 5주에서 TEM-52 효소를 보고하였다[23]. Pai 등은 1995-1996년 분리된 *E. coli* 1주, *K. pneumoniae* 2주 및 2002년에 분리된 *Shigella sonnei* 1주가 CTX-M-14 효소를 생성함을 처음 보고하였다[24]. Jeong 등은 2002년에 13개 병원 환자에서 분리된 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 가진 ESBL 중에는 TEM과 SHV형 및 CTX-M형이 있음을 보고하였다[25]. Pai 등은 2003년에 한 병원에서 분리한 ceftriaxone 등에 내성인 *E. coli* 중에 CTX-M 효소 생성주가 많았고, CTX-M-15 생성 *E. coli*에 의한 원내감염 집단 발생 때문임을 보고하였다[26]. Park 등은 2003년에 분리된 *Enterobacter cloacae*,

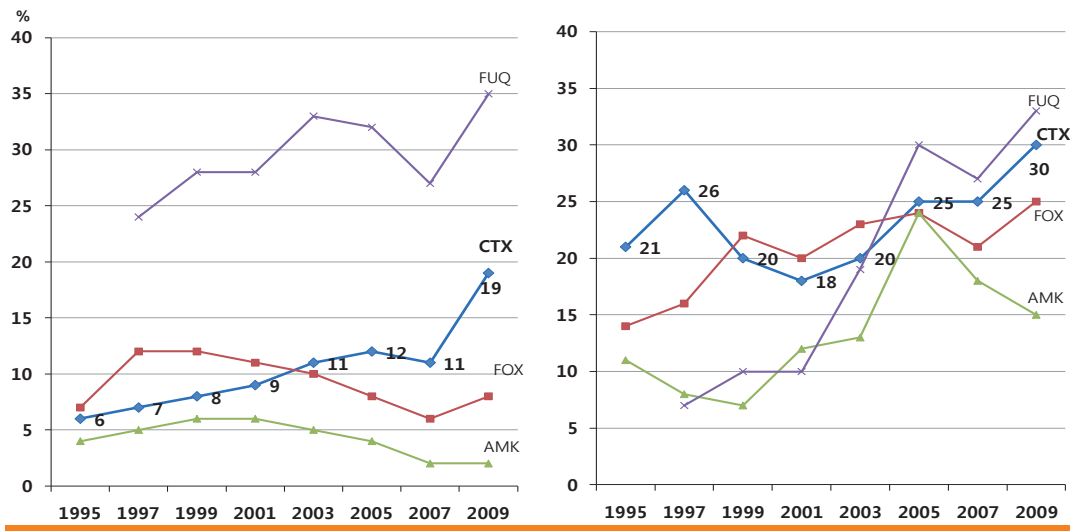


Figure 1. Antimicrobial resistance (%) of *E. coli* and *K. pneumoniae*. FUQ, fluoroquinolone; CTX, cefotaxime; FOX, cefoxitin; AMK, amikacin.

Citrobacter freundii 및 *Serratia marcescens* 중 25.9%가 ESBL 양성이고, 그 중 CTX-M형이 혼합을[27], 2004년에 분리된 ESBL 생성 *Proteus mirabilis*에도 CTX-M형이 혼합을 보고하였다[28]. Song 등은 2007년 12개 병원 환자에서 분리된 *E. coli* 576주 중에 CTX-M-14와 CTX-M-15가 혼합을[29], 2008년 17개 병원 환자에서 분리된 *P. mirabilis* 222주 중에도 CTX-M-14a 등이 혼합을 보고하였다[30].

AmpC β -lactamase 생성 그람 음성 막대균

Cephameycine계인 cefoxitin은 1978년에 소개되었는데 이를 분해하는 AmpC β -lactamase 중에는 그 유전자가 염색체에 선천성으로 있는 것과 염색체에 있던 것이 plasmid에 전이된 plasmid-mediated AmpC β -lactamase (PABL)의 두 가지가 있다[31]. 염색체성 AmpC β -lactamase를 생성하는 균종은 주요 원내 감염균인 *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* 등이다. 이들 균종은 환자를 β -lactam제로 치료 중에 흔히 내성으로 변하는 데 그 비율은 20-70%가 된다. Pai 등은 1994-2001년에 소아 환자 혈액에서 분리한 *Enterobacter* 72주 중에서 50%가 변이로 인한 AmpC 다량 생성주이었다고 하였다[32]. Kim 등은 2003년에 3개 대학병원에서 분리한 *C. freundii* 21주, *Enterobacter* spp. 59주 및 *S. marcescens* 72주 중의 29.6%가 변이로 인한 AmpC 다량 생성주이었다고 하였다[33].

원래는 염색체에 있던 *ampC* 유전자가 plasmid에서 검출되었음이 1989년 한국과 미국에서 분리한 *K. pneumoniae*에서 처음으로 보고되었고[34, 35], 이어서 세계 여러 나라에서 보고되기 시작하였다[36-42]. 2011년 10월 까지 CMY, MIR, BIL형 등 9가지와 129가지 아형이 보고되었다(www.lahey.org)(Table 2). 국내의 경우 2003년에 16개 병원 환자에서 분리한 cefoxitin에 내성인 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 238주 중에서 DHA-1 유전자가 각각 10주(8.6%)와 93주(76.2%)에서 검출되었고, CMY-2 유전자는 각각 38주와 1주에서 검출되었

Table 2. Epidemiology of Plasmid AmpC β -lactamases

Plasmid AmpC β -lactamases	Country	Year of isolate collection	Bacteria	Subtype ^a	Reference
CMY-1	Korea	1988	<i>K. pneumoniae</i>	~ CMY-81	36
MIR-1	USA	1988	<i>K. pneumoniae</i>	~ MIR-5	37
BIL-1	UK (Parkistan)	1989	<i>E. coli</i>		38
FOX-1	Argentina	1989	<i>K. pneumoniae</i>	~ FOX-10	39
MOX-1	Japan	1991	<i>K. pneumoniae</i>	~ MOX-8	40
DHA-1	Saudi Arabia	1992	<i>S. enteritidis</i>	~ DHA-8	41
LAT-1	Greece	1993	<i>K. pneumoniae</i>	~ LAT-4	42
ACT-1	USA	1994	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	~ ACT-9	43
ACC-1	Germany	1997	<i>K. pneumoniae</i>	~ ACC-4	44

^awww.lahey.org.

다[43]. Yoo 등은 2008-2009년에 장기 요양 병원 환자에서 분리한 *E. coli* 159주 중 5주에서 DHA-1, CMY-2 및 CMY-6를 검출하였고, *K. pneumoniae* 117주 중 46주에서 DHA-1 유전자만을 검출하였다[44]. 결국 국내 분리 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중에는 PABL 생성균이 드물지 않았고, *E. coli*에는 CMY-2가, *K. pneumoniae*에는 DHA-1이 혼한 것으로 추정되었다.

Carbapenem 내성 그람 음성 막대균

Carbapenem계 항균제는 *Enterobacteriaceae*나 *Pseudomonas aeruginosa*가 생성하는 여러 가지 β -lactamase에 안정하고, 세균 세포 투과성이 우수하여, 여러 가지 β -lactamase에 내성인 세균의 감염 치료에 유용하였다[45]. 그러나 이 약제의 사용이 많아짐에 따라서 내성균 출현이 보고되기 시작하였다. Carbapenem 내성은 주로 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter*에서 관찰되지만 *Enterobacteriaceae* 일부 균종에서도 보고되고 있다[46]. 이 약제에 대한 주요 내성 기전

은 carbapenemase 생성인테[47], class A β -lactamase인 KPC-1 (현재 이름은 KPC-2임)은 2001년 미국 분리 *K. pneumoniae*에서[48], class B β -lactamase인 IMP형 metallo- β -lactamase (MBL)는 1988년 일본 분리 *P. aeruginosa*에서[49], class D β -lactamase 인 OXA형 carbapenemase는 1985년 영국 분리 *A. baumannii*에서 각각 처음 보고되었고[50], 이어서 세계 여러 나라에서 보고되기 시작하였다[51].

1. 획득성 MBL 생성 세균

지난 10여년 동안 imipenem에 내성인 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter* spp.가 여러 나라에서 현저히 증가하였다. 우리나라 등 일부 아시아 국가와 유럽에서 분리되는 imipenem 내성 *Pseudomonas* spp.와 *Acinetobacter* spp. 중 상당한 비율이 획득성 MBL 생성균이다. 획득성 MBL에는 IMP-1 (-33), VIM-1 (-32), GIM-1, SPM-1, SIM-1, AIM-1, DIM-1, NDM-1 (-6) 및 KHM-1의 9형과 77가지 아형이 2011년 10월까지 보고되었다(www.lahey.org)[52-57]. 우리나라에서는 Lee 등이 1995년에 분리한 imipenem 내성 *Pseudomonas* spp.에서 VIM-2 유전자를 처음으로 검출하였다[58]. 1998-1999년에 분리한 imipenem 내성인 *Acinetobacter* spp. 28주 중 13주에서 VIM-2 유전자를, 1주에서 IMP-1 유전자를 검출하였다[59]. 그 후 2000년에 분리한 *S. marcescens*와 *E. cloacae*에서 VIM-2 유전자를 검출하였다[60, 61]. 2000-2001년에 KONSAR 프로그램에 참여한 28개 병원 중 61%에서 MBL 유전자를 가진 세균이 보고되었다[62]. 그 후 2004년 분리 *P. aeruginosa*에서 IMP-6의 검출이 보고되었고[63], 2005-2007년 분리 *Acinetobacter* 균주에서 IMP-1과 VIM-2의 두 가지의 획득성 MBL 유전자가 한 균주에 있음이 처음 보고되었다[64]. Kim 등은 2010-2011년에 분리한 *K. pneumoniae*에서 NDM-1 유전자의 검출을 처음 보고하였다[65].

Lee 등은 2003-2004년에 서울의 한 병원에서 분리한 1,234주의 imipenem 내성 *Pseudomonas* spp.와 *Acinetobacter* spp. 중 211주(17%)가 MBL을 생성하였고, 이들 중 대부분은 IMP-1과 VIM-2이었으나, 7주의 *Acinetobacter* spp.는 새로운 MBL인 SIM-1 (Seoul imipenemase)을 생성함을 세계 최초로 보고하였다[53].

2. KPC형 carbapenemase

Class A β -lactamase는 그 활성이 clavulanic acid에 의해 억제되는데 NmcA, Sme-1, -2, -3, IMI-1, KPC-1, -2, -3 및 GES-2 등이 있다. 이들 효소를 생성하는 세균은 비교적 드물지만 KPC 효소를 생성하는 세균이 미국에서 늘고 있다. Yigit 등[48]은 미국 North Carolina의 한 병원에서 분리한 imipenem의 MIC가 16 μ g/ml인 *K. pneumoniae* 한 균주에서 class A 효소를 발견하고 KPC-1 (*K. pneumoniae* carbapenemase-1)으로 명명하였으나 2008년에 KPC-2로 그 이름이 수정되었다. KPC 생성균은 주로 미국 뉴욕시와 인접지역에서 분리되었다. Bradford 등은 뉴욕의 7개 병원에서 1997-2002년에 분리한 *K. pneumoniae* 18주와 *K. oxytoca* 1주가 KPC-2를 생성함을 보고하였다[66]. 그 후 KPC 생성은 *Klebsiella* 이외의 균종인 *Enterobacter* spp.에서도 검출되기 시작하였고[67], 미국 이외에 콜롬비아, 프랑스에서도

검출되기 시작하였다[68, 69]. 우리나라에서는 Rhee 등이 당뇨와 만성 신부전인 한 환자에서 분리한 *K. pneumoniae*에서 KPC-2 효소의 검출을 처음 보고하였다[70]. 2010년에 KPC-2 생성 *K. pneumoniae* 1주가[71], 그 후 KPC-2 생성 *K. pneumoniae* 5주가 추가로 보고되었다[72].

3. OXA형 carbapenemase

Carbapenemase 중에는 class B metallo- β -lactamase와 class A β -lactamase가 있으나 더 흔한 것은 OXA형 효소이다. OXA형 carbapenemase는 1985년 스코틀랜드에서 분리된 *A. baumannii*에서 처음 밝혀졌고[50], 그 효소는 ARI-1 (*Acinetobacter* resistant to imipenem, 현재 이름 OXA-23)이다[73]. OXA-23형은 브라질, 프랑스령 폴리네시아, 스페인, 한국, 영국에서, OXA-24형은 스페인에서, OXA-40형은 스페인과 포르투갈에서, OXA-58은 세계 여러 나라에서 집단발생이 보고되었다[74]. 여러 OXA형 carbapenemase가 처음 규명된 것은 대부분이 *A. baumannii*에서 이었다. 근래 우리나라를 포함한 세계 여러 나라에서 imipenem 내성인 *Acinetobacter* 균주가 증가하고 있다. 국내 분리 *Acinetobacter* 균주 중 imipenem에 내성인 비율은 1997년 1%에서 2007년에 22%로, 2009년에는 51%로 급격히 증가하였다[18](Fig. 2). Imipenem 내성 *Acinetobacter* 증가는 대부분이 OXA carbapenemase 생성 균주의 증가 때문이다. Lee 등[75]은 2008년 국내 19개 병원에서 분리한 *Acinetobacter* 547주 중 *A. baumannii*는 388주이었고, 159주는 non-*baumannii*이었으며 비감수성인 균주는 각각 272주(70%)와 12주(8%)이었다(Table 3). Carbapenem 내성 *Acinetobacter* 중 거의 모든 *A. baumannii*는 *bla*_{OXA-23} 또는 *ISAbal*와 연관된 *bla*_{OXA-51} 등 OXA carbapenemase 유전자를 보유한 반면에, 다

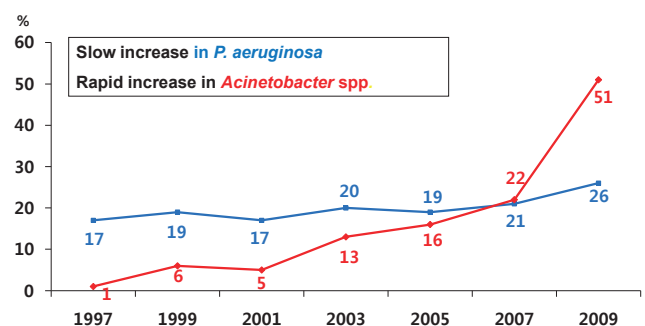


Figure 2. Increasing imipenem resistance at Korean hospitals.

Table 3. Metallo- and OXA-type Carbapenemase Genes Detected among 547 *Acinetobacter* Isolates

<i>Acinetobacter</i> (No. of isolates)	Carbapenem nonsusceptible (%)	MBL or OXA carbapenemase genes detected			
		OXA-23	OXA-51 ^a	OXA-23+ OXA-51 ^a	IMP-1+ VIM-2
<i>A. baumannii</i> (388)	272 (70)	169 (62)	89 (33)	14 (5)	
Non- <i>baumannii</i> (159) ^b	12 (8)	1			10

^aISAbal-activated.

^bgenomosppecies 13TU (82); genomosppecies 3 (62); bereziniae (13); genomosppecies 14TU (2).

른 균종은 MBL 유전자를 가지고 있었다[76].

Carbapenem 내성인 *Acinetobacter*는 다른 약제에도 내성인 경우가 흔한데, 근래 다제 내성 균주가 증가하고 있다. 다약제 내성 *Acinetobacter*에 항균력이 있는 약제는 tigecycline과 colistin이 잘 알려져 있는데, Livermore 등은 이들 균주에 대한 시험관내 감수성이 각각 82%와 99%이었음을 보고하였다[77]. Ko 등은 2002-2006년에 국내 2개 병원에서 분리된 *Acinetobacter* 중 30.6%가 colistin에 내성임을 보고하였다[78]. 그러나 국내 다른 연구에서는 colistin 내성인 *Acinetobacter* 균주는 드물었다[79, 80].

Aminoglycoside 내성

Aminoglycoside 항균제는 과거에 많이 사용되었으나 부작용 등으로 인해 그 사용이 감소하였고 1980년대 이후에는 cephem계 및 quinolone계가 많이 사용되고 있다. 그러나 aminoglycoside제는 항균력이 강하므로 중증 감염 치료에 없어서는 안될 항균제이다. 최초로 사용된 aminoglycoside는 streptomycin으로 결핵 치료제로 널리 이용되었다. 현재 10여 가지가 쓰이는데 streptomycin 등의 천연 항균제는 거의 사용되지 않으며, gentamicin, tobramycin과 함께 화학구조를 변경하여 항균력을 강화시킨 amikacin, arbekacin, netilmicin 등이 비교적 흔히 사용되고 있다. Aminoglycoside에 대한 주요 내성 기전은 aminoglycoside 수식 효소의 생성인데, 2003년에는 16S rRNA를 methyl화 하여 고도내성을 나타내는 새로운 기전이 규명되었다[81].

2003년과 2005년에 국내 환자에서 분리된 amikacin 또는 arbekacin에 비감수성인 *K. pneumoniae*를 포함한 *Enterobacteriaceae*와 *Acinetobacter* 균주 중에 *armA* 유전자가 비교적 흔하였고, 드물게는 *rmtB* 유전자도 검출되었다[82, 83].

국내 분리 *K. pneumoniae*의 amikacin 내성률은 1997년 8%이었으나, 2005년 24%로 증가하였고 2009년에는 15%로 감소하였다[18]. 한편 *Acinetobacter*의 amikacin 내성률은 지난 10여년간 큰 변동 없이 50% 정도이었으나, *P. aeruginosa*의 내성률은 1997년 33%에서 2009년 19%로 감소하였다[18]. Aminoglycoside 내성률이 증가가 없거나 일부 약제에 대해서 감소 경향을 보인 것은 이 약제의 사용량과 관련이 있을 것으로 추정된다. 최근 대만 연구에 의하면 gentamicin과 amikacin의 사용이 감소하면서 일부 그람 음성 막대균의 감수성률이 증가하였음을 보고한 바 있다[84]. 국내의 경우 항균제 별 사용량의 추이를 정확히 알 수는 없으나, 근래 항균제 별 생산량 조사에서 aminoglycoside 항균제의 생산량이 감소하였음을 언급한 바 있다[85].

Fluoroquinolone 내성

Quinolone의 일종인 nalidixic acid는 1962년 임상에 이용되기 시작하였는데, 그람 음성 막대균에 대해서만 항균력이 있었고 사용 후에 내성균이 급증하였다. 1980년대 들어서 fluoroquinolone계가 새로 개발되었는데 항균범위가 넓어지고 항균력도 강해졌다. 그러나 이 약제를 사용하기 시작한지 10여년이 지나자, 이 항균제에 내성인 세균이 널

Table 4. Antimicrobial Resistance of Clinically Important Gram-negative bacilli Isolated at Hospitals in 2009

Antimicrobial agents	Resistance (%) of isolates							
	<i>E. coli</i> 30,005 ^a	<i>K. pneumoniae</i> 13,343	<i>E. cloacae</i> 4,353	<i>S. marcescens</i> 2,142	Non-T <i>Salmonella</i> 506	<i>S. maltophilia</i> 3,326	<i>Acinetobacter</i> spp. 9,426	<i>P. aeruginosa</i> 13,755
Ampicillin	67	- ^b	-	-	20	-	-	-
Ampicillin-sulbactam	30	51	-	-	-	-	57	-
Cephalothin	29	40	-	-	-	-	-	-
Cefotaxime	19	30	32	25	14	-	77	70
Ceftazidime	17	33	32	14	11	46	66	23
Cefepime	17	27	11	13	-	-	64	24
Aztreonam	18	35	31	17	12	-	77	28
Cefoxitin	8	25	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	52	78	35	37	-	-	65	30
Piperacillin-tazobactam	4	15	16	15	-	-	55	24
Imipenem	0.1	0.5	0.6	1.3	-	-	51	26
Meropenem	0.1	0.8	0.7	1.3	-	-	56	23
Amikacin	2	15	5	10	-	-	48	19
Gentamicin	26	19	13	25	-	-	64	29
Tobramycin	18	27	18	33	-	-	54	28
Fluoroquinolone	35	33	11	16	1	9	67	39
Cotrimoxazole	36	18	23	19	9	12	67	-
Tetracycline	48	20	21	45	5	8	59	-

Non-T, non-Typhoidal.

^aNumber of isolates.

^bnot tested.

리 퍼지게 되었는데, 이 약제에 대한 내성의 주요기전은 세균 염색체에 있는 DNA gyrase와 DNA topoisomerase의 유전자 변이로 그 효소가 변화되어 quinolone과의 결합이 감소되기 때문이다[86]. 국내 분리 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 fluoroquinolone 내성률이 1997년에는 각각 24%와 8%이었으나, 2009년에는 각각 35%와 33%로 증가하였다[18]. 이 항균제에 내성인 *Acinetobacter*가 1997년 50%에서 2009년 66%로 증가한 반면에, *P. aeruginosa*는 1997년 42%에서 2009년에 39%로 큰 변동이 없었다. 1998년에는 plasmid성 quinolone 내성이 우연히 발견되었고, 그 후 *qnr* 보유 세균은 계속 확산되었고 *qnr* 유전자도 계속 진화하고 있다[87]. 국내 분리 균주 중에도 *qnr* 유전자가 있음이 보고되었다. Jeong 등은 2001-2003년에 서울의 한 병원에서 분리한 ciprofloxacin 내성인 194주와 감수성인 66주의 *E. coli*를 대상으로 한 연구에서 *qnrA1* 보유 2주 (0.7%)를 검출하였다[88]. 그 후 국내 분리 *Enterobacteriaceae*에서도 *qnr* 유전자가 흔히 검출되었고 특히 *qnrB* 형이 많으며 ESBL과 AmpC β -lactamase 생성주와 관련이 있음을 보고하였다[89-91].

최근 분리된 그람음성 막대균의 항균제 내성

2009년 국내 분리 주요 그람음성 막대균의 항균제 내성은 Table 4와 같다[18]. *E. coli*의 내성률은 ampicillin에 67%, piperacillin-tazobactam 4%, cefotaxime 19%, amikacin 2%, fluoroquinolone 35%, cotrimoxazole 36%이었다. *K. pneumoniae*의 내성률은 piperacillin-tazobactam에 15%, ceftazidime 33%, cefoxitin 25%, amikacin 15%, fluoroquinolone 33%이었다. ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 비율은 각각 20%와 33%이었다. *E. cloacae*와 *S. marcescens*의 내성률은 ceftazidime에 32%와 14%, cefepime에 11%와 13%, amikacin 5%와 10%, fluoroquinolone 11%와 16%이었다. Nontyphoidal *Salmonella*의 내성률은 ampicillin에 20%, cefotaxime 14%, fluoroquinolone 1%이었다. *Haemophilus influenzae*의 ampicillin 내성률은 44%이었다.

*Stenotrophomonas maltophilia*의 내성률은 ceftazidime에 46%, fluoroquinolone 9% 및 cotrimoxazole 12% 이었다. *Acinetobacter*의 내성률은 ampicillin-sulbactam에 57%, cefepime 64%, imipenem 51%, amikacin 48%, fluoroquinolone 67%이었다. *P. aeruginosa*의 내성률은 ceftazidime에 23%, imipenem 26%, amikacin 19% 및 fluoroquinolone 39%이었다. 최근 다제 내성 세균의 증가가 심각한 문제가 되고 있는데, 2008년 미국 보고에 의하면 다제 내성 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*의 비율이 각각 74%와 17%이었다고 하였다[92]. 특히 *Acinetobacter*는 2009년 국내 한 대학병원에서 분리된 균주 중 15%가 시험 항균제 8가지 중 7가지에, 42%는 시험 항균제 8가지 모두에 내성이었다. 또한 colistin 내성 *Acinetobacter* 균주도 드물지만 출현하여 이에 대한 대책도 있어야 할 것이다.

향후 전망

현재까지의 내성률 추이로 보아 기존의 각종 항균제에 대한 내성균의 비율은 계속 증가할 것으로 생각되며 새로운 항균제가 개발되어도 곧이어 내성균이 출현할 것이 예상된다. 현재의 내성 문제를 해결하기 위해서는 항균력이 더욱 강력하거나 새로운 작용기전인 항균제가 필요하지만 새로운 항균제의 개발은 매우 어렵다고 생각되고 있다. 따라서 새로운 항균제 개발 노력도 계속 필요하지만, 현재 사용되는 약제의 항균력을 오래 지속시킬 수 있도록, 항균제의 신중한 사용은 물론, 감염증의 예방, 이미 출현한 내성균의 확산을 막기 위한 감염관리 노력이 더욱 강화되어야 할 것이다.

References

- Brötz-Oesterhelt H, Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol* 2010;5:1553-79.
- Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;52:879-91.
- Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Yeom JS, Kim SW, Chang HH, Kim YS, Jung SI, Son JS, So TM, Lalitha MK, Yang Y, Huang SG, Wang H, Lu Q, Carlos CC, Perera JA, Chiu CH, Liu JW, Chongthaleong A, Thamlikitkul V, Van PH; ANSORP Study Group. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-9.
- Chong Y, Yi KN, Chang DK, Lee SY. Quality control of antibiotic susceptibility testing. *J Korean Med Assoc* 1977;20:433-40.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests-proposed standard. NCCLS document. Villanova, Pa.: NCCLS, 1975.
- Park SH. Pathogenic bacteria isolated from Korean patients. *Korean J Infect Dis* 1969;1:33-48.
- Park SH. Antibiotic susceptibility of pathogenic microorganisms isolated in 1969. *J Korean Med Assoc* 1970;13:71-80.
- Park SJ, Chong Y, Lee SY. Antibiotic susceptibility of clinical isolates of bacteria. *Korean J Pathol* 1977;11:119-25.
- Chung HY. The changing pattern of antimicrobial susceptibility of hospital isolates. *Korean J Infect Dis* 1986;18:1-10.
- Chong Y. Trend of antimicrobial agent resistance of bacteria isolated from clinical materials. *Korean J Infect Dis* 1989;21:243-55.
- Lee K, Chong Y, Kwon OH, Park HS, Kim JM. Antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated during 1988-1992. *J Korean Soc Chemother* 1993;158-68.

12. Shah PM, Stille W. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains more susceptible to cefoxitin than to third generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother 1983;11: 597-8.
13. 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.
14. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
15. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1-14.
16. Lee K, Cho SR, Lee CS, Chong Y, Kwon OH. Prevalence of extended broad-spectrum β -lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Korean J Infect Dis 1994;26:341-8.
17. Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. Yonsei Med J 1998;39:569-77.
18. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, Park YJ, Yong D, Jeong SH, Chong Y, KONSAR Group. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. Yonsei Med J 2011;52:793-802.
19. Chong Y, Lee K, Okamoto R, Inoue M. Characteristics of extended-spectrum β -lactam hydrolyzing activity of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains isolated from clinical specimens. Korean J Infect Dis 1997;29:477-85.
20. Pai H, Kim JM, Kwon YM, Lee K, Chong Y, Kim EC, Cho DT. Characterization of extended spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Korea. Korean J Infect Dis 1997;29:93-103.
21. Kim J, Kwon Y, Pai H, Kim JW, Cho DT. Survey of *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum β -lactamases: prevalence of SHV-12 and SHV-2a in Korea. J Clin Microbiol 1998;36:1446-9.
22. Pai H, Lyu S, Lee JH, Kim J, Kwon Y, Kim JW, Choe KW. Survey of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of TEM-52 in Korea. J Clin Microbiol 1999;37:1758-63.
23. Lee K, Yong D, Yum JH, Kim HH, Chong Y. Diversity of TEM-52 extended-spectrum β -lactamase-producing non-typhoidal *Salmonella* isolates in Korea. J Antimicrob Chemother 2003;52:493-6.
24. 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*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol 2001;39:3747-9.
25. Jeong SH, Bae IK, Kwon SB, Lee JH, Jung HI, Song JS, Jeong BC, Kim SJ, Lee SH. Investigation of extended-spectrum β -lactamases produced by clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Korea. Lett Appl Microbiol 2004;39:41-7.
26. Pai H, Kim MR, Seo MR, Choi TY, Oh SH. A nosocomial outbreak of *Escherichia coli* producing CTX-M-15 and OXA-30 β -lactamase. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:312-4.
27. Park YJ, Park SY, Oh EJ, Park JJ, Lee KY, Woo GJ, Lee K. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases among chromosomal AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens* in Korea and investigation of screening criteria. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:265-9.
28. Park YJ, Lee S, Kim YR, Oh EJ, Woo GJ, Lee K. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases and plasmid-mediated AmpC β -lactamases among Korean isolates of *Proteus mirabilis*. J Antimicrob Chemother 2006;57:156-8.
29. Song W, Lee H, Lee K, Jeong SH, Bae IK, Kim JS, Kwak HS. CTX-M-14 and CTX-M-15 enzymes are the dominant type of extended-spectrum β -lactamase in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. J Med Microbiol 2009;58:261-6.
30. Song W, Kim J, Bae IK, Jeong SH, Seo YH, Shin JH, Jang SJ, Uh Y, Shin JH, Lee MK, Lee K. Chromosome-encoded AmpC and CTX-M extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Proteus mirabilis* from Korea. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:1414-9.
31. Lee K, Chong Y, Yong D, Yum JH, Chong S. Evolution of resistance and spread of multidrug-resistant bacteria. Seoul: Seo Heung Publishing co.; 2007.
32. Pai H, Hong JY, Byeon JH, Kim YK, Lee HJ. High prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing strains among blood isolates of *Enterobacter* spp. collected in a tertiary hospital during an 8-year period and their antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother 2004;48: 3159-61.
33. Kim J, Lim YM. Prevalence of derepressed *ampC* mutants and extended-spectrum β -lactamase producers among clinical isolates of *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., and *Serratia marcescens* in Korea: dissemination of CTX-M-3, TEM-52, and SHV-12. J Clin Microbiol 2005;43:2452-5.
34. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection 1989;17:316-21.
35. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2200-9.
36. Fosberry AP, Payne DJ, Lawlor EJ, Hodgson JE. Cloning and sequence analysis of *bla*_{BIL-1}, a plasmid-mediated class C β -lactamase gene in *Escherichia coli* BS. Antimicrob Agents

- Chemother 1994;38:1182-5.
37. Gonzalez Leiza M, Perez-Diaz JC, Ayala J, Casellas JM, Martinez-Beltran J, Bush K, Baquero F. Gene sequence and biochemical characterization of FOX-1 from *Klebsiella pneumoniae*, a new AmpC-type plasmid-mediated β -lactamase with two molecular variants. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2150-7.
 38. Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Sugiyama T, Wacharotayankun R, Ito H, Kato N. Characterization of a plasmid-borne and constitutively expressed *bla*_{MOX-1} gene encoding AmpC-type β -lactamase. Gene 1994;139:93-8.
 39. Barnaud G, Arlet G, Verdet C, Gaillot O, Lagrange PH, Philippon A. *Salmonella enteritidis*: AmpC plasmid-mediated inducible β -lactamase (DHA-1) with an *ampR* gene from *Morganella morganii*. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2352-8.
 40. Tzouveleakis LS, Tzelepi E, Mentis AF, Tsakris A. Identification of a novel plasmid-mediated β -lactamase with chromosomal cephalosporinase characteristics from *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1993;31:645-54.
 41. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC β -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:563-9.
 42. Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Sahly H, Ullmann U. A novel type of AmpC β -lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1924-31.
 43. Lee K, Lee M, Shin JH, Lee MH, Kang SH, Park AJ, Yong D, Chong Y. Prevalence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. Microb Drug Resist 2006;12:44-9.
 44. Yoo JS, Byeon J, Yang J, Yoo JI, Chung GT, Lee YS. High prevalence of extended-spectrum β -lactamases and plasmid-mediated AmpC β -lactamases in *Enterobacteriaceae* isolated from long-term care facilities in Korea. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:261-5.
 45. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4943-60.
 46. Lee K, Yong D, Choi YS, Yum JH, Kim JM, Woodford N, Livermore DM, Chong Y. Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 β -lactamases co-mediated by porin loss. Int J Antimicrob Agents 2007;29:201-6.
 47. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440-58.
 48. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151-61.
 49. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147-51.
 50. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA β -lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:196-9.
 51. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2006;57:373-83.
 52. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005;18:306-25.
 53. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, Rossolini GM, Chong Y. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, *bla*_{SIM-1'}, in a class integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4485-91.
 54. Gupta V. Metallo β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:131-43.
 55. Poirel L, Rodríguez-Martínez JM, Al Naiemi N, Debets-Ossenkopp YJ, Nordmann P. Characterization of DIM-1, an integron-encoded metallo- β -lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* clinical isolate in the Netherlands. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2420-4.
 56. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*_{NDM-1'}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5046-54.
 57. Sekiguchi J, Morita K, Kitao T, Watanabe N, Okazaki M, Miyoshi-Akiyama T, Kanamori M, Kirikae T. KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo- β -lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4194-7.
 58. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, Livermore DM. *bla*_{VIM-2} cassettes-containing novel integrons in metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1053-8.
 59. Yum JH, Yi K, Lee H, Yong D, Lee K, Kim JM, Rossolini GM, Chong Y. Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter genospecies* 3 from Korea: identification of two novel integrons carrying *bla*_{VIM-2} gene cassettes. J Antimicrob Chemother 2002;49:837-40.
 60. Yum JH, Yong D, Lee K, Kim HS, Chong Y. A new integron carrying VIM-2 metallo- β -lactamase gene cassette in a *Serratia*

- marcescens* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:217-9.
61. Jeong SH, Lee K, Chong Y, Yum JH, Lee SH, Choi HJ, Kim JM, Park KH, Han BH, Lee SW, Jeong TS. Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo- β -lactamase gene cassette, in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:397-400.
 62. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y; Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. VIM- and IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-71.
 63. Ryoo NH, Lee K, Lim JB, Lee YH, Bae IK, Jeong SH. Outbreak by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-6 metallo- β -lactamase in a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:115-7.
 64. Lee K, Kim CK, Hong SG, Choi J, Song S, Koh E, Yong D, Jeong SH, Yum JH, Docquier JD, Rossolini GM, Chong Y. Characteristics of clinical isolates of *Acinetobacter* genomospecies 10 carrying two different metallo- β -lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:259-63.
 65. Kim MN, An D, Chung HS, Yong D, Lee K, Chong Y. Characterization of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from four Korean patients within a month. C1-1222a, 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2011 September 17-20. Chicago.
 66. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004;39:55-60.
 67. Hossain A, Ferraro MJ, Pino RM, Dew RB 3rd, Moland ES, Lockhart TJ, Thomson KS, Goering RV, Hanson ND. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 in an *Enterobacter* sp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4438-40.
 68. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2880-2.
 69. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4423-4.
 70. Rhee JY, Park YK, Shin JY, Choi JY, Lee MY, Peck KR, Song JH, Ko KS. KPC-producing extreme drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from a patient with diabetes mellitus and chronic renal failure on hemodialysis in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2278-9.
 71. Roh KH, Lee CK, Sohn JW, Song W, Yong D, Lee K. Isolation of a *Klebsiella pneumoniae* isolate of sequence type 258 producing KPC-2 carbapenemase in Korea. *Korean J Lab Med* 2011;31:298-301.
 72. Yoo J, Kim H, Yang J, Chung G, Lee Y. Emergence of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 isolates from national surveillance for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in Korea. C2-652, 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2011 September 17-20. Chicago.
 73. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:583-8.
 74. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Pyrosequencing for rapid identification of carbapenem-hydrolyzing OXA-type β -lactamases in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1236-40.
 75. Lee Y, Lee J, Jeong SH, Lee J, Bae IK, Lee K. Carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* of sequence type 92 or its single-locus variants with a G428T substitution in zone 2 of the *rpoB* gene. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:66-72.
 76. Lee K, Kim MN, Choi TY, Cho SE, Lee S, Whang DH, Yong D, Chong Y, Woodford N, Livermore DM; KONSAR Group. Wide dissemination of OXA-type carbapenemases in clinical *Acinetobacter* spp. isolates from South Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:520-4.
 77. Livermore DM, Hill RL, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, Patel BC, Manuel R, Gillespie S, Balakrishnan I, Barrett SP, Cumberland N, Twagira M, C-MRAB Study Group. Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:19-24.
 78. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1163-7.
 79. Song W, Lee TJ, Park MJ, Kim HS, Kim JS, Woo HJ, Lee KM. Susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* to colistin and polymyxin B in Korea. *Infect Chemother* 2006;38:362-6.
 80. Kim CK, Lee Y, Lee H, Woo GJ, Song W, Kim MN, Lee WG, Jeong SH, Lee K, Chong Y. Prevalence and diversity of carbapenemases among imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter* isolates in Korea: emergence of a novel OXA-182. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:432-8.
 81. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Che-*

- mother 2003;47:2565-71.
82. Lee H, Yong D, Yum JH, Roh KH, Lee K, Yamane K, Arakawa Y, Chong Y. Dissemination of 16S rRNA methylase-mediated highly amikacin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:305-12.
83. Park YJ, Lee S, Yu JK, Woo GJ, Lee K, Arakawa Y. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum β -lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:907-8.
84. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YC, Huang YT, Lee PI, Hsueh PR. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing health-care-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1374-82.
85. Kim SI. Trend of antimicrobial usage in Korea. 2011 KFDA International Symposium on Antimicrobial Resistance. 2011 YUHS, Korea.
86. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:337-41.
87. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006;6:629-40.
88. Jeong JY, Yoon HJ, Kim ES, Lee Y, Choi SH, Kim NJ, Woo JH, Kim YS. Detection of *qnr* in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2522-4.
89. Pai H, Seo MR, Choi TY. Association of QnrB determinants and production of extended-spectrum β -lactamases or plasmid-mediated AmpC β -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:366-8.
90. Park YJ, Yu JK, Lee S, Oh EJ, Woo GJ. Prevalence and diversity of *qnr* alleles in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*: a multi-centre study from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:868-71.
91. Jeong HS, Bae IK, Shin JH, Jung HJ, Kim SH, Lee JY, Oh SH, Kim HR, Chang CL, Kho WG, Lee JN. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and its association with extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase in *Enterobacteriaceae*. *Korean J Lab Med* 2011;31:257-64.
92. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31 (Suppl 1):S51-4.