

Metallo-β-lactamase Producing Gram-negative Bacilli

Dongeun Yong

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

Among gram-negative bacteria, rate of antibiotic resistance has been increasing. As a result, carbapenem is now considered as a last resort of therapeutic regimens for gram-negative bacterial infections. The choice of antibiotics has been impeded by the spread of organisms producing metallo-β-lactamases (MBL), which can confer resistance to nearly

all β-lactams. MBLs have extremely diverse structures and are carried by various organisms including human pathogens. This review will focus on the classification and current status of MBL reported in Korea. (Korean J Clin Microbiol 2009;12:103-109)

Key Words: Metallo-β-lactamase, Gram-negative bacilli

서론

효소 중에는 활성을 나타내기 위하여 다른 효소 혹은 금속 이온 등의 보조인자를 필요로 하는 효소가 있다. 이들 중 금속 이온은 효소, 기질의 복합체 혹은 효소 단백질 구조 안정화에 관여한다[1,2]. 이러한 metalloenzyme에는 alcohol dehydrogenase (Zn²⁺), phosphotransferase (Mg²⁺) 및 cytochrome oxidase (Cu²⁺) 등이 있다. 최근 항균제 내성 연구분야에서 큰 관심을 끌고 있는 carbapenem 분해 β-lactamase에는 Ambler class A 및 class D에 속하는 serine β-lactamase와 Ambler class B, 즉 metallo-β-lactamase (MBL)가 있다. Class A serine carbapenemase는 clavulanic acid에 의해 그 활성이 저해되며 그 종류로는 NMC, IMI, SME, KPC 및 GES가 있다[3-8]. 이들은 carbapenem 고도 내성과 연관성이 높지는 않은 것으로 알려져 있다[9]. Class D serine carbapenemase는 주로 *Acinetobacter baumannii*에서 생성되는 OXA형 효소 중 일부가 해당된다. 그러나 carbapenem 분해능은 높지 않으며 clavulanic acid에 의해서 부분 억제된다[10]. 본 종설에서 다룰 MBL은 효소 활성에 Zn²⁺가 필요한 carbapenemase이다.

분류

1997년 Rasmussen과 Bush[11]는 MBL을 imipenem 가수분해능, EDTA 억제 정도, serine β-lactamase 억제제에 의한 억제 정도에 따라서 3개 subgroup (B1, B2 및 B3)로 나누었다(Table 1). 한편 Walsh 등[12]은 염색체에 존재하여 자연내성으로 판단되는 MBL과 integron과 같은 이동성 유전단위에 존재하여서 다른 세균에서 유래된 것으로 판단되는 MBL로 분류하였다.

1. 염색체성 MBL

일부 환경분리 세균이 염색체에 MBL 유전자를 가지고 있는 이유는 아직 밝혀지지 않았다. 과거부터 β-lactam 항균제에 노출되어 왔거나 혹은 MBL이 우리가 모르는 대사과정의 일부분에 기여하는 것이 아닌지 추측되고 있다[12]. 이들 세균은 *B. anthracis*, *S. maltophilia*, *P. aeruginosa* 등을 제외하고는 감염을 일으키는 일이 드물다. 각 subgroup별 균종별 염색체성 MBL의 종류는 Table 1에 상술하였다.

2. 획득성 MBL

현재까지 MBL 획득에 관여하는 것으로 알려진 기전은 plasmid[14], integron[15-17], transposon[18], insertion sequence common region[19]이 있다. 많은 MBL 유전자가 120~180 kb 크기의 plasmid에 존재하는 것으로 보고되었다. 그러나 미국에서 분리된 VIM-7 유전자는 24 kb 크기의 접합성 plasmid에 존재함이 보고되기도 하였다[20]. 이러한 plasmid 등은 동시에 많은 내성유전자를 운반할 수 있으므로 다양한 항균제가 MBL의 선택 압력으로 작용할 수 있음을 염려하게 한다.

IMP, VIM 및 GIM 유전자는 대부분 class 1 integron 안에

Received 8 June, 2009, Revised 19 August, 2009

Accepted 25 August, 2009

Correspondence: Dongeun Yong, Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. (Tel) 82-2-2228-2446, (Fax) 82-2-313-0956, (E-mail) deyong@yuhs.ac

Table 1. Classification of MBLs[1,12,13]

Subgroup	Organism	Enzyme	
B1 (chromosomal)	<i>Bacillus cereus</i>	BCII-5/B/6, BCII-569/H	
	<i>Bacillus anthracis</i>	Bla2	
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	BlaB, BlaB2-8	
	<i>Chryseobacterium gleum</i>	CGB-1	
	<i>Myroides odoratus</i>	TUS-1	
	<i>Myroides odoratimimus</i>	MUS-1	
	<i>Flavobacterium johnsoniae</i>	JOHN-1	
	<i>Bacteroides fragilis</i>	CfiA/CcrA	
	B1 (transferable)	<i>Pseudomonas</i> spp.	IMP, VIM, SPM-1, GIM-1
		<i>Acinetobacter</i> spp.	IMP, VIM, SIM-1
<i>Escherichia coli</i>		VIM, NDM-1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		IMP, VIM, NDM-1	
<i>Citrobacter freundii</i>		IMP, VIM, KHM-1	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		VIM	
<i>Enterobacter cloacae</i>		IMP, VIM	
<i>Serratia marcescens</i>		IMP, VIM	
<i>Proteus mirabilis</i>		VIM	
<i>Providencia stuartii</i>		VIM	
<i>Shigella flexneri</i>		IMP	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>		IMP, VIM	
<i>Alcaligenes</i> spp.		IMP	
B2 (chromosomal)		<i>Aeromonas hydrophilia</i>	CphA
		<i>Aeromonas veronii</i>	ImiS, AsbM1
	<i>Serratia fonticola</i>	SFH-1	
B3 (chromosomal)	<i>Caulobacter crescentus</i>	Mb11B, CAU-1	
	<i>Janthinobacterium lividium</i>	THIN-B	
	<i>Legionella gormanii</i>	FEZ-1	
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	GOB-1-7	
B3 (transferable)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	L1a, L1-BlaS, L1c, L1d, L1e	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AIM-1	

gene cassette로 존재한다. 2003년 이태리에서 분리된 IMP-13 유전자 양성 *P. aeruginosa*에서 이 내성유전자를 포함한 class 1 integron이 Tn5051형 transposon에 존재하며, 폴란드 *P. aeruginosa*에서도 같은 형의 transposon에 IMP-13과 VIM-2 유전자가 존재함이 보고되었다[18]. 이는 integron뿐 아니라 transposon이 MBL 유전자 전파에 관여함을 보인 것이라 하겠다.

SPM-1은 브라질 *P. aeruginosa*에서 발견되었는데 이 유전자의 바로 곁에 ISCR4가 존재하여 유전자 전파에 관여하는 것으로 추정되었다[19].

1) IMP형 MBL (Table 2): 1988년 최초의 전이성 MBL인 IMP-1이 일본 *P. aeruginosa*에서 보고되었다[14]. 그 유전자는 접합성 plasmid와 class 1 integron에 위치하였다. 3년 후 다른 병원에서 분리된 *S. marcescens*에서도 IMP-1 유전자가 발견되었다[21]. 2년 후 다른 병원에서 분리된 *S. marcescens*의 class 3 integron 안에서 IMP-1 유전자가 보고되었다[22]. 이는 항후 carbapenem 선택압력이 있는 조건에서 MBL 생성세균이 증가할 수 있음을 시사하는 보고이다. 유럽에서는 1997년 이태리에서 IMP-2가[23], 1998년 포르투갈에서 IMP-5가 보고되었다[24]. 아시아에서는 1994년 홍콩에서 IMP-4를 생성하는 *Acinetobacter*를 보고하였고[25] 국내에서는 2000년 분리

Acinetobacter spp. 및 *P. aeruginosa*에서 IMP-1을 보고하였다[26]. 2009년 5월 25일까지 세계적으로 26종류의 IMP형 MBL이 보고되었다.

<http://www.lahey.org/studies/>[Online]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.htm>[Online]].

2) VIM형 MBL (Table 3): 세계적으로 매우 흔한 MBL이다. VIM-1은 1997년 이태리에서 분리된 *P. aeruginosa*에서 발견되었다[16]. 같은 병원에서 분리된 *P. putida*, *Achromobacter xylosoxidans*에서도 연이어서 VIM-1이 보고되었다[28,29]. VIM-2는 1997년 프랑스에서 분리된 *P. aeruginosa*에서 처음 발견되었다[30]. 이는 45 kb의 비접합성 plasmid에 위치하였고 integron에 gene cassette로 존재하였다. 1995년 국내에서 분리된 5주의 *P. aeruginosa*에서 VIM-2가 규명되었다[31]. 2009년 5월 25일까지 세계적으로 22종류의 VIM형 MBL이 보고되었다(<http://www.lahey.org/studies/>[Online]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.htm>[Online]).

3) SPM-1, GIM-1, KHM-1, NDM-1: SPM-1은 1997년 브라질 *P. aeruginosa*에서 발견되었고 ISCR4와 연관되어 있을 뿐 transposon 및 integron과 연관되었다는 증거가 없다[32]. SPM-1은 활성부위 HFHLD 뒤에 24개의 아미노산이 삽입되어 있는

Table 2. IMP-type MBL[12,27]

MBL	Species	Nation
IMP-1	<i>P. aeruginosa</i>	Japan, Korea, Brazil
	<i>P. putida</i> , <i>P. fluorescens</i>	Japan, Singapore
	<i>P. stutzeri</i>	Japan
IMP-2	<i>Acinetobacter</i> spp.	Japan, Korea, UK
	<i>Acinetobacter</i> spp.	Japan, Italy
IMP-3	<i>P. aeruginosa</i>	Japan
IMP-4	<i>Shigella flexneri</i>	Japan
	<i>A. baumannii</i>	Hong Kong
	<i>C. freundii</i>	China, Australia
IMP-5	<i>P. aeruginosa</i>	China, Australia
	<i>A. baumannii</i>	Portugal
IMP-6	<i>P. aeruginosa</i>	Korea
	<i>A. baumannii</i>	Brazil
IMP-7	<i>S. marcescens</i>	Japan
	<i>P. aeruginosa</i>	Korea
	<i>P. aeruginosa</i>	Malaysia, Canada
IMP-8	<i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Taiwan
IMP-9	<i>P. aeruginosa</i>	China
IMP-10	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. xylosoxidans</i>	Japan
IMP-11	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Japan
IMP-12	<i>P. putida</i>	Italy
IMP-13	<i>P. aeruginosa</i>	Italy
IMP-14, 15	<i>P. aeruginosa</i>	Thailand
IMP-16	<i>P. aeruginosa</i>	Brazil
IMP-17, -23, -24	Assigned	Assigned
IMP-18	<i>P. aeruginosa</i>	USA
IMP-19	<i>Aeromonas punctata</i>	France
IMP-20, -21	<i>P. aeruginosa</i>	Japan
IMP-22	<i>P. fluorescens</i>	Italy
IMP-25	<i>P. aeruginosa</i>	China
IMP-26	<i>P. aeruginosa</i>	Korea

것이 IMP형 및 VIM형 MBL과 상이하다.

GIM-1은 2002년 독일에서 분리된 *P. aeruginosa*에서 규명되었다[15]. IMP형 MBL과 약 43%의 상동성을 보이고 45 kb의 plasmid와 class 1 integron에 들어 있었다.

KHM-1은 1997년 일본 *C. freundii*에서 발견되었다[13]. 200 kb의 접합성 plasmid에 존재하였고 IMP-1과 59% 상동성을 보였다. Integron 등 유전자 전이 구조들과 연관된 증거는 찾을 수 없었다.

NDM-1은 스웨덴 거주 인도 환자의 요검체에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 규명되었고 접합에 의하여 내성이 전이되었다. Integron과 연관되었다는 증거는 찾을 수 없었다.

우리나라에서의 보고

1995년 국내 일개 대학병원에서 분리된 *P. aeruginosa*에서 VIM-2 유전자가 보고되었고 1997년 분리된 imipenem 내성 *P. aeruginosa* 중 9%가 VIM-2를 생성하였다. 이들 VIM-2 유전자는 class 1 integron에 존재하였고 일부 균주에서는 접합에 의하

Table 3. VIM-type MBL[12,27]

MBL	Species	Nation
VIM-1	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. putida</i>	Italy
	<i>A. xylosoxidans</i>	Italy
	<i>E. coli</i>	Greece, France
	<i>K. pneumoniae</i>	Italy
VIM-2	<i>A. baumannii</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	Korea
	<i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i>	Japan Korea, Japan, Italy, Greece, France, Spain, Portugal, Poland, Croatia, USA, Argentina, Chile, Venezuela
VIM-3	<i>P. putida</i>	Korea, Japan
	<i>P. fluorescens</i>	Chile
	<i>P. stutzeri</i>	Taiwan
	<i>C. freundii</i>	Taiwan
	<i>E. cloacae</i> , <i>S. marcescens</i>	Korea
VIM-4	<i>P. aeruginosa</i>	Taiwan
VIM-5	<i>P. aeruginosa</i>	Greece, Poland, Sweden
	<i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Italy
VIM-6	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Turkey
VIM-7	<i>P. putida</i>	Singapore
VIM-8	<i>P. aeruginosa</i>	USA
VIM-9, 10	<i>P. aeruginosa</i>	Chile
VIM-11	<i>P. aeruginosa</i>	UK
VIM-12	<i>P. aeruginosa</i>	Italy, Argentina
VIM-13	<i>K. pneumoniae</i>	Greece
VIM-14	<i>P. aeruginosa</i>	Spain, Korea
VIM-15, -16	<i>P. aeruginosa</i>	Italy, Spain
VIM-17	<i>P. aeruginosa</i>	Germany
VIM-18	<i>P. aeruginosa</i>	Greece
VIM-19,	<i>P. aeruginosa</i>	India
20, 21, 22	Assigned	Assigned

여 내성을 전달하였으나 플라스미드에 존재하는지에 대하여는 확실하지 않다[31]. 1998년부터 1999년 사이에 국내 일개 대학 병원에서 분리된 28주의 carbapenem 내성 *Acinetobacter* spp. 중 VIM-2와 IMP-1이 검출되었다[33]. Oh 등은 imipenem 혹은 ceftazidime 비감수성 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii* 중 VIM-2 혹은 IMP-1을 검출하여 보고하였다[34]. 전국 KONSAR 참여 28개 병원에서 2003년 수집된 imipenem 비감수성 *Pseudomonas* spp. 중 11.1%가 *bla*_{VIM-2} 양성이었다[26]. 또한 수집된 imipenem 비감수성 *Acinetobacter* spp. 중 15.1%가 *bla*_{VIM-2}와 *bla*_{IMP-1} 양성이었다[35]. 대구에서 분리된 *P. aeruginosa* 2주에서 IMP-5, 5주에서 IMP-6, *Acinetobacter* spp. 1주에서 VIM-13 이 보고되었는데 이는 국내에서 분리되는 MBL이 다양해지고 있다는 증거이다[36]. 2005년 분리된 *A. baumannii*에서는 SIM-1과 VIM-2가 동시에 생성됨이 보고되기도 하였다

[unpublished data].

Pseudomonas spp.와 *Acinetobacter* spp. 외의 세균에서도 MBL 생성이 보고되었다. Imipenem 내성 *S. marcescens* 1주에서 class 1 integron에 존재하는 VIM-2 유전자가 보고되었고 [37] 그 외에도 국내에서 분리된 *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Achromobacter xylosoxidans*[38,39] 등에서 MBL 유전자가 발견되었다.

임상적 중요성

MBL을 구성적으로 생성하는 *Janthinobacterium lividium*, *Chromobacter vibrioides* 및 *Bradyrhizobium japonicum* 등은 병독성이 낮다. 따라서 이들 균종의 MBL은 임상적인 중요성이 낮다고 판단된다. 그러나 *S. maltophilia*, *B. fragilis*, *Aeromonas* spp., *C. meningosepticum* 및 *C. indologenes* 같은 비교적 흔하게 분리되는 기회감염균에서 생성되는 MBL은 임상적으로 중요하다고 판단된다[1]. *S. maltophilia*는 면역저하환자에서 균혈증, 심내막염, 피부 및 연조직 감염의 원인균이며 L1 (MBL)과 L2 (serine β -lactamase)를 생성하여 항균제에 내성을 나타낸다[40]. *B. fragilis*는 임상적으로 중요한 혐기성 세균 감염의 가장 흔한 원인균이다. Insertion sequence에 의한 활성화로 CfiA/CcrA를 생성하며 carbapenem을 비롯한 대부분의 β -lactam 제제에 내성을 나타낸다[41]. CfiA/CcrA는 일본에서 1.9~4.1%로 보고되었고[42] 프랑스에서 2.4%[43], 우리나라에서는 *B. fragilis* 임상분리주의 4%가 CfiA/CcrA 유전자를 보유하고 그중 27%가 insertion sequence에 의한 활성화로 CfiA/CcrA를 생성하였다. *Aeromonas*는 위장관 감염 이외에도 창상감염, 패혈증 등을 일으킨다. *A. hydrophila*, *A. salmonicida*, *A. veronii*

및 *A. jandaei*에서 MBL인 CphA/Imi를 생성하는 것으로 보고되었다[44]. 특이한 것은 이들 MBL 생성 *Aeromonas*가 통상 감수성 시험에서 carbapenem에 내성을 보이지 않는다는 것이다. 그러나 접종 균수를 증가시키면 내성을 보이므로 *Aeromonas* 감염 시 carbapenem을 권장하지 않는 것이 좋다는 의견도 있다 [45]. *C. meningosepticum*은 포도당 비발효 그람음성간균인데 신생아 뇌수막염 등의 기회감염균이며, MBL 중 BlaB와 GOB를 생성한다[46,47]. *C. indologenes*도 포도당 비발효 그람음성간균이나 임상적인 중요성은 비교적 낮으며 MBL인 IND를 생성한다[48].

MBL 중 임상적으로 염려되는 것은 IMP와 VIM 등 이동성 유전자에 의한 효소들이다. 1990년대에 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.에서 처음으로 보고된 이후 다른 포도당 비발효 그람음성막대균과 *Enterobacteriaceae*에서도 발견되었다. 이들에 의한 원내 감염 집단 발생이 보고되고 있어서 전파방지 및 감염관리를 위한 노력이 계속 요구된다.

우리나라에서 분리된 VIM-2 생성 *P. aeruginosa*에서 imipenem MIC 범위는 8→128 μ g/mL이어서 감수성은 없었으나 중간이 6.7%였다[31,35]. VIM-2 혹은 IMP-1 생성 *Acinetobacter* spp.에서 imipenem MIC 범위는 각각 4~32 μ g/mL 및 8~32 μ g/mL로 *P. aeruginosa*보다 낮았고 VIM-2 생성 *Acinetobacter* spp.의 6.3%는 imipenem 감수성이었다. *Enterobacteriaceae* 균종은 MBL을 생성하더라도 carbapenem MIC가 *Pseudomonas* spp. 혹은 *Acinetobacter* spp.만큼 높지 않다[12]. *S. marcescens*는 32 μ g/mL 혹은 64 μ g/mL 이상의 imipenem MIC를 보였으나 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *E. cloacae* 및 *Citrobacter* spp.들에서 MIC는 감수성 기준보다 낮은 경우가 보고되었다[27]. 이는 통상 검사 시 MBL 생성균을 선별하

Table 4. Methods for MBL detection[12,27]

Methods	Materials	Advantages	Disadvantage		
Phenotype	Double disk synergy	CAZ or IPM plus MPA or SMA	Easy	Need standardization, vague to read	
	Disk potentiation	IPM + EDTA/SMA	Easy	Need standardization, vague to read	
		IMP vs. IMP+EDTA	Easy	Need standardization, false negative by EDTA	
	Microdilution	IPM, EDTA, 1,10-phenanthroline	Easy	Labor intensive, false negative to IPM susceptible MBL producer	
	E test	IPM, EDTA	Easy	False negative to IPM susceptible MBL	
Genotype	Carbapenem hydrolysis	Spectrophotometer	Applicable to all MBL detection	Labor intensive, vague to read	
	PCR	Primer, thermocycler	Standard methods	Easy, MBL type specific	Primer design May not applicable to New MBL type
	DNA probe Cloning, sequencing	Probe, hybridizer Nucleotide sequencer	Applicable to new MBL type	Group specific probe Labor intensive	

지 못할 수도 있다는 사실을 시사한다.

검사실의 검출

2009년 CLSI에서 carbapenemase KPC 생성 세균 검출을 위하여 modified Hodge test를 시행할 것을 권장하였다[49]. 그러나 이 방법으로 다른 MBL 생성도 검출할 수 있는지에 대하여는 언급하지 않았다. 현재 MBL 생성균의 검출방법은 여러 가지가 제안되었다. 크게 표현형과 유전자형을 검출하는 방법으로 나눌 수 있다[12].

임상미생물 검사실에서 시행하기에 가장 간편한 방법은 double disk synergy 법이다(Table 4). Imipenem 대신 ceftazidime 디스크를 사용하도록 권하는 보고도 있으나[22] AmpC 다량 생성균인 경우 위음성 결과를 보일 수 있음을 주의해야 한다. Double disk synergy 시험에 사용하는 MBL 저해제 중 EDTA는 MBL 비생성균주의 증식도 억제하는 경우가 있어서 위양성의 우려가 있다[50]. Mercaptopropionic acid가 권장되기도 하였으나[22] 악취와 독성이 문제되므로 sodium mercaptoacetic acid가 사용되기도 한다. EDTA의 비특이적 균독성을 줄이기 위하여 EDTA 750 μ g과 sodium mercaptoacetic acid 2 mg을 함께 점적한 디스크를 사용하기도 하였다[51]. Imipenem-Hodge 시험으로 serine carbapenemase도 선별할 수 있으므로 MBL 확인시험 전에 시행하는 것이 권장되기도 한다. E test MBL strip은 사용하기는 쉬우나 비용이 많이 소요된다[52].

PCR을 이용한 방법은 민감도는 높으나 새로운 MBL은 검출할 수 없고 일반 임상미생물 검사실에서 시행하기에는 비용과 노력이 많이 소요되는 단점이 있다[53].

치 료

MBL 생성균 감염증 치료에 대한 연구는 매우 제한되어 있다. 따라서 적절한 약제 선택에 대한 정설이 없는 상태이다. 동물에서 VIM-2 생성 *P. aeruginosa* 폐렴을 고농도의 aztreonam으로 치료하여 균 수를 감소시켰다는 보고가 있다[54]. 또한 일부 carbapenem 제제도 효과가 있었으나 실제 임상에서 이와 같은 제제를 사용할 수 있을지에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

VIM-1 생성 *K. pneumoniae*에 대한 imipenem 생체내 항균력이 호중구가 감소된 생쥐의 대퇴감염모델에서 보고된 바 있다[55]. 시험 균주는 imipenem MIC가 2, 4, 32 μ g/mL인 VIM-1 생성 균주와, VIM-1 음성이면서 imipenem MIC가 0.125 μ g/mL인 균주이었다. Imipenem 치료 후 세균수의 감소는 VIM-1 음성 세균이 가장 현저하였고 VIM-1을 생성하는 균 중 imipenem에 감수성인 세균은 중등도의 감소를 보였다. 이는 imipenem 투여가 imipenem에 대한 MIC가 낮은 순서대로 유효할 것임을

시사하는 결과이다.

2002~2004년 캐나다에서 MBL 생성 *P. aeruginosa* 감염에 대한 치료성적이 보고되었다[56]. 균주들은 VIM-2 생성 53주, IMP-7 생성 1주 및 미상 2주이었다. 전체 환자 56명 중 29%가 사망하였는데 사망의 중요 인자는 부적절한 항균제 치료, 면역 억제 및 균혈증이였다. Piperacillin-tazobactam에 내성인 균주는 없었으나 이 약제로 치료한 사망 환자가 흔하였다. Aztreonam의 효과는 다른 항균제와 유사하였고 감수성을 보인 항균제를 병합하는 경우 좋은 생존율을 보였다.

MBL 억제제와의 병용 가능성도 현재는 낮다[12]. 현재 사용 가능한 MBL 억제제가 없고 또한 이 약제의 개발이 요원한 실정이다. 이는 MBL은 활성부위 구조가 다양하여서 모든 MBL에 공통적으로 작용하는 억제제를 구하기가 어렵고 사람에도 MBL과 유사한 활성부위를 가지는 효소가 많기 때문이다.

Aminoglycoside와의 병용투여 효과에 대한 연구도 MBL 생성균주가 이들 약제에 동시 내성을 보이는 경향 때문에 제한되어 있다. 현재 선택 가능한 치료제로는 polymyxin 계열의 약제가 있는데, polymyxin이 알려진 것처럼 독성이 강하지 않았다는 보고가 있어 다행이다[57].

참 고 문 헌

- Rossolini GM and Docquier JD. Class B β -lactamases. In: Bonomo RA and Tomasky ME, eds. Enzyme-mediated Resistance to Antibiotics: Mechanisms, Dissemination, and Prospects for Inhibition. Washington, DC.; ASM Press, 2007:115-44.
- Kim YS. Biochemistry. 1st ed. Seoul; Shinkwang, 1987;7:1-8.
- Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:939-46.
- Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove MG, Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2598-603.
- Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS, Carmeli Y, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. SME-type carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3035-9.
- Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2080-6.
- Yang YJ, Wu PJ, Livermore DM. Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:755-8.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151-61.
- Nordmann P and Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-

- negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
10. Queenan AM and Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
 11. Rasmussen BA and Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.
 12. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
 13. Sekiguchi J, Morita K, Kitao T, Watanabe N, Okazaki M, Miyoshi-Akiyama T, et al. KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo-beta-lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4194-7.
 14. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51.
 15. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4654-61.
 16. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1584-90.
 17. Poirel L, Lambert T, Türkoglü S, Ronco E, Gaillard J, Nordmann P. Characterization of Class 1 integrons from *Pseudomonas aeruginosa* that contain the bla(VIM-2) carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase gene and of two novel aminoglycoside resistance gene cassettes. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:546-52.
 18. Toleman MA, Biedenbach D, Bennett D, Jones RN, Walsh TR. Genetic characterization of a novel metallo-beta-lactamase gene, blaIMP-13, harboured by a novel Tn5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY worldwide antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:583-90.
 19. Toleman MA, Bennett PM, Walsh TR. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006;70:296-316.
 20. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. blaVIM-7, an evolutionarily distinct metallo-beta-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:329-32.
 21. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:71-8.
 22. Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, Kurokawa H, Yagi T, Fujiwara H, et al. Convenient test for screening metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol* 2000;38:40-3.
 23. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, Caravelli B, Cornaglia G, Fontana R, et al. Characterization of the metallo-beta-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla(IMP) allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1229-35.
 24. Daiyasu H, Osaka K, Ishino Y, Toh H. Expansion of the zinc metallo-hydrolase family of the beta-lactamase fold. *FEBS Lett* 2001;503:1-6.
 25. Chu YW, Afzal-Shah M, Houang ET, Palepou MI, Lyon DJ, Woodford N, et al. IMP-4, a novel metallo-beta-lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. collected in Hong Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:710-4.
 26. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis* 2003;9:868-71.
 27. Lee K, Chong Y, Yong D, Yum JH, Chong S. Evolution of Resistance and Spread of Multidrug-resistant Bacteria. Seoul; Seoheung Press Inc., 2007:128-51.
 28. Lombardi G, Luzzaro F, Docquier JD, Riccio ML, Perilli M, Coli A, et al. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas putida* producing VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Clin Microbiol* 2002;40:4051-5.
 29. Riccio ML, Pallecchi L, Fontana R, Rossolini GM. In70 of plasmid pAX22, a bla(VIM-1)-containing integron carrying a new aminoglycoside phosphotransferase gene cassette. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1249-53.
 30. Poirel L, Collet L, Nordmann P. Carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase from a nosocomial isolate of *Pseudomonas aeruginosa* in France. *Emerg Infect Dis* 2000;6:84-5.
 31. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, et al. bla(VIM-2) cassette-containing novel integrons in metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1053-8.
 32. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN, et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:673-9.
 33. Yum JH, Yi K, Lee H, Yong D, Lee K, Kim JM, et al. Molecular characterization of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the bla(VIM-2) gene cassettes. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:837-40.
 34. Oh EJ, Lee S, Park YJ, Park JJ, Park K, Kim SI, et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in a Korean university hospital and comparison of screening methods for detecting metallo-beta-lactamase. *J Microbiol Methods* 2003;54:411-8.
 35. Lee K, Ha GY, Shin BM, Kim JJ, Kang JO, Jang SJ, et al. Metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance group hospitals in 2003: continued prevalence of VIM-producing *Pseudomonas* spp. and increase of IMP-producing *Acinetobacter* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:51-8.
 36. Ryoo NH, Lee K, Lim JB, Lee YH, Bae IK, Jeong SH. Outbreak by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-6 metallo-beta-lactamase in a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:115-7.
 37. Yum JH, Yong D, Lee K, Kim HS, Chong Y. A new integron carrying VIM-2 metallo-beta-lactamase gene cassette in a *Serratia marcescens* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:217-9.
 38. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1884-6.
 39. Shin KS, Han K, Lee J, Hong SB, Son BR, Youn SJ, et al. Imipenem-resistant *Achromobacter xylosoxidans* carrying blaVIM-2-containing class 1 integron. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:

- 215-20.
40. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1460-4.
 41. Podglajen I, Breuil J, Collatz E. Insertion of a novel DNA sequence, 1S1186, upstream of the silent carbapenemase gene *cfiA*, promotes expression of carbapenem resistance in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Mol Microbiol* 1994;12:105-14.
 42. Yamazoe K, Kato N, Kato H, Tanaka K, Katagiri Y, Watanabe K. Distribution of the *cfiA* gene among *Bacteroides fragilis* strains in Japan and relatedness of *cfiA* to imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2808-10.
 43. Podglajen I, Breuil J, Casin I, Collatz E. Genotypic identification of two groups within the species *Bacteroides fragilis* by ribotyping and by analysis of PCR-generated fragment patterns and insertion sequence content. *J Bacteriol* 1995;177:5270-5.
 44. Rossolini GM, Zanchi A, Chiesurin A, Amicosante G, Satta G, Guglielmetti P. Distribution of *cphA* or related carbapenemase-encoding genes and production of carbapenemase activity in members of the genus *Aeromonas*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:346-9.
 45. Rossolini GM, Walsh T, Amicosante G. The *Aeromonas* metallo-beta-lactamases: genetics, enzymology, and contribution to drug resistance. *Microb Drug Resist* 1996;2:245-52.
 46. Rossolini GM, Franceschini N, Riccio ML, Mercuri PS, Perilli M, Galleni M, et al. Characterization and sequence of the *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* carbapenemase: a new molecular class B beta-lactamase showing a broad substrate profile. *Biochem J* 1998;332:145-52.
 47. Bellais S, Poirel L, Leotard S, Naas T, Nordmann P. Genetic diversity of carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamases from *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *indologenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3028-34.
 48. Bellais S, Leotard S, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *indologenes*. *FEMS Microbiol Lett* 1999;171:127-32.
 49. Institute CaLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information supplement. Vol M100-S19. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
 50. Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2002;40:3798-801.
 51. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-beta-lactamase-producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2003;41:4623-9.
 52. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A, Gales A. Evaluation of a new Etest for detecting metallo-beta-lactamases in routine clinical testing. *J Clin Microbiol* 2002;40:2755-9.
 53. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol* 2003;41:5407-13.
 54. Bellais S, Mimoz O, Leotard S, Jacolot A, Petitjean O, Nordmann P. Efficacy of beta-lactams for treating experimentally induced pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase-producing strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2032-4.
 55. Daikos GL, Panagiotakopoulou A, Tzelepi E, Loli A, Tzouveleki LS, Miriagou V. Activity of imipenem against VIM-1 metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the murine thigh infection model. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:202-5.
 56. Parkins MD, Pitout JD, Church DL, Conly JM, Laupland KB. Treatment of infections caused by metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:199-202.
 57. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R78-83.

=국문초록=

Metallo- β -lactamase 생성 그람음성 간균

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소

용동은

여러 항균제에 동시에 내성을 보이는 세균이 원내외에 증가하고 있는 현실에서 carbapenem 제제는 임상적으로 매우 중요하다고 할 수 있다. MBL은 β -lactamase 중 carbapenem 제제를 분해할 수 있는 중요한 효소로서 매우 다양한 분포와 구조를 보인다. 따라서 MBL 생성세균에 대한 연구는 지대한 관심을 받고 있다. 병원감염관리 혹은 환자 치료를 위하여 MBL의 성장, 전파 및 생성 세균에 대한 연구가 계속적으로 요구된다고 판단된다. [대한임상미생물학회지 2009;12:103-109]

교신저자 : 용동은, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소
Tel: 02-2228-2446, Fax: 02-313-0956
E-mail: leekcp@yuhs.ac