

Escherichia coli, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*에서 Phoenix Automated Microbiology System의 Extended-Spectrum β -Lactamase 검출능 평가

이교관¹ · 김성태¹ · 홍기숙² · 허희진¹ · 채석래¹

동국대일산병원 진단검사의학과¹, 이화여자대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실²

Evaluation of the Phoenix Automated Microbiology System for Detecting Extended-Spectrum β -Lactamase in *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis*

Kyo Kwan Lee, M.D.¹, Sung Tae Kim, M.T.¹, Ki Suk Hong, M.D.², Hee Jin Huh, M.D.¹, and Seok-Lae Chae, M.D.¹

Department of Laboratory Medicine¹, Dongguk University International Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine²,
School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background : The aim of this study was to compare the BD Phoenix (Beckton Dickinson Diagnostic Systems, USA) extended-spectrum β -lactamase (ESBL) test with the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ESBL phenotypic confirmatory test by disk diffusion (CLSI ESBL test) in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Proteus mirabilis*.

Methods : We tested 224 clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* and *P. mirabilis* during May 2006 to March 2007. These isolates were examined by the Phoenix and the CLSI ESBL tests simultaneously. For the isolates showing discordant results between the two tests, boronic acid disk test was performed to differentiate AmpC β -lactamase and ESBL.

Results : Among the 224 clinical isolates, 75 and 79 isolates were positive for ESBL by CLSI ESBL test and Phoenix test, respectively. Having detected 4 more isolates as ESBL-producers, Phoenix test showed a 98.2% agreement with a 100% sensitivity and 97.3% specificity compared with CLSI ESBL test. Among the four false positive isolates, three were AmpC-positive but ESBL-negative.

Conclusions : The BD Phoenix ESBL test was sensitive and specific, and can be used as a rapid and reliable method to detect ESBL production in *E. coli*, *Klebsiella* species, and *P. mirabilis*. (*Korean J Lab Med* 2008;28:185-90)

Key Words : Extended-spectrum β -lactamase, BD Phoenix ESBL test, CLSI ESBL phenotypic confirmatory test

서 론

접 수 : 2007년 12월 29일 접수번호 : KJLM2101
수정본접수 : 2008년 3월 4일
게재승인일 : 2008년 3월 24일
교 신 저 자 : 채 석 래
우 410-773 경기도 고양시 일산동구 식사동 814
동국대학교 일산병원 진단검사의학과
전화 : 031-961-7890, Fax : 031-961-7902
E-mail : rocky@duih.org

*Enterobacteriaceae*에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 생성은 β -lactam 항균제의 주요 내성기전으로 ESBL 생성균을 β -lactam 항균제로 치료했을 때 치료 실패에 관한 보고가 있다[1]. ESBL은 기존의 β -lactam 항균제뿐만 아

나라 oxyimino-cephalosporins (ceftazidime, cefotaxime) 과 monobactam에 내성을 나타내며 clavulanic acid (CA)에 의해 억제되는 성질이 있다[2]. 대다수의 ESBL은 기존의 TEM-1, TEM-2 및 SHV-1을 발현하는 유전자에 돌연변이가 생긴 것으로 다양한 항균제에 내성을 나타낸다[3]. 국내에서는 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*에서 TEM-52, SHV-2a, SHV-12형 ESBL이 흔하였으나[4] 2001년 CTX-M-14를 생성하는 *K. pneumoniae*, *E. coli* 및 *Shigella sonnei*가 보고된 이후 CTX-M-15, CTX-M-14, CTX-M-3 등 CTX-M형의 ESBL 분리빈도와 유형이 증가하고 있으며[5, 6] 또한 VEB-1, GES-5, PER-1, OXA-30형 등 새로운 ESBL이 보고되었다[7, 8]. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* 및 *Proteus mirabilis*의 ESBL 검출을 위한 디스크 확산법과 액체배지 희석법 지침에 따르면 ESBL 생성균은 모든 penicillins, cephalosporins과 aztreonam에 내성으로 보고한다[9]. 그러나 일부 ESBL 생성균에서 AmpC-type β -lactamase (AmpC)를 동시에 생성하거나[10, 11] porin 변화에 의한 막투과성의 감소 등이 있을 때 표현형 검사에서 위음성이 있을 수 있다[11]. 또, TEM-1과 SHV-1 β -lactamase를 생성하는 *K. pneumoniae*의 외막단백 소실이 동반된 경우에는 ESBL 생성균으로 판독하여 위양성 결과가 나올 수 있다[12].

ESBL 생성균을 검출하는 자동화된 항균제 감수성 검사장비로 VITEK System (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France [Vitek])과 MicroScan WalkAway-96 System (Dade Behring, Inc., West Sacramento, CA, USA [Microscan])이 임상 검사실에서 사용되어 검사 시간을 단축하였고 최근에는 Phoenix Automated Microbiology System (Beckton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA [Phoenix])이 국내에 도입되어 이용되고 있다. 자동화된 항균제 감수성 검사장비를 이용하는 경우 수기법보다 쉽고 신속하게 ESBL 생성균을 검출할 수 있지만, CLSI ESBL 확인법에서처럼 위음성과 위양성 등이 있을 수 있다[13-16]. ESBL을 놓치거나 위양성 결과를 보고하면 환자치료에 심각한 영향을 줄 수 있기 때문에 검사실에서는 자동화된 장비의 정확도와 제한점에 대해서 알고 있어야 한다.

이에, 본 연구에서는 *E. coli*, *Klebsiella spp.* 및 *P. mirabilis*를 대상으로 새로 개발된 Phoenix system의 ESBL 시험을 CLSI ESBL 확인법과 비교하여 Phoenix system의 ESBL 검출능을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 균주의 수집 및 ESBL 생성균 검출법

2006년 5월부터 2007년 3월까지 동국대학교 일산병원에서 Phoenix NMIC/ID-108 combo panel (Beckton Dickinson Diagnostic Systems)에서 동정된 *E. coli* 103주, *K. pneumoniae* 61주, *K. oxytoca* 13주, *P. mirabilis* 17주 등 194균주와 이화여자대학교 동대문병원 Vitek 1 장비에서 ESBL로 확인된 *E. coli* 8주와 *K. pneumoniae* 24주 등 총 226주를 대상으로 하였다. 분리된 균주의 동정은 전통적인 생화학적 방법으로 확인 후 균주 동정의 결과가 전통적인 법과 다를 경우 재시험하였다. 균주의 확인 동정에서 *Citrobacter brackii*와 *Enterobacter aerogenes*로 동정된 두 균주를 제외한 224주 모두를 Phoenix ESBL 시험과 CLSI ESBL 확인법을 동시에 시행하여 ESBL 생성균을 검출하였고, 두 검사법에서 불일치를 보인 균주는 boronic acid 디스크법을 추가로 시행하였다.

2. Phoenix ESBL 검사 및 항균제 감수성 시험

자동화된 ESBL 생성균의 검출은 Phoenix (software version 5.15A/V4.11B)에 Phoenix NMIC/ID-108 combo panel로 시험하였다. 0.5-0.6 McFarland 탁도의 ID broth에서 25 μ L를 취하여 antimicrobial susceptibility test (AST) indicator를 한방울 첨가한 AST broth로 옮긴 후 NMIC/ID combo panel에 분주하고 장비에 장착하였다. Cefepime, cefpodoxime, ceftazidime (CAZ), CAZ plus CA, cefotaxime (CTX) plus CA 및 ceftriaxone plus CA의 6개의 항균제가 함유된 well에서 균의 성장 유무를 검출한 후 알고리즘에 따라 ESBL 생성 여부를 판독하였다. 알고리즘에 따라 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*에서 ESBL 판독기준에 해당하면 'rule No.1505'에 의해 ESBL 생성균으로 판독하였다. 'rule No.1505' 알고리즘에 음성이지만, carbapenem 감수성이고 piperacillin에 내성이며 3세대 cepheims이나 cefpodoxime 또는 aztreonam에 내성일 경우 'rule No.1502'에 의해 ESBL 양성으로 판독하였다. *E. coli*의 AmpC나 *K. oxytoca*의 염색체 매개성 β -lactamase (K1)와 같이 ESBL과 유사한 내성 기전을 가지고 있으면 양성으로 판독될 수 있다. 선택적으로 CLSI의 ESBL 선별검사 기준으로 양성일 경우 'rule No.106'에 의해 ESBL 생성균일 가능성이 있으므로 확인검사를 하도록 추천하였다. ESBL 검출에는 약 8.5시간(6-11시간)이 소요되었다. Phoenix ESBL 시

험과 CLSI ESBL 확인법의 결과에서 차이를 보일 경우 반복 검사 및 boronic acid 디스크법을 병행하였다.

3. CLSI 디스크 확산법에 의한 ESBL 확인법

McFarland 0.5탁도의 세균 부유액을 면봉으로 Mueller-Hinton 한천배지에 고르게 접종한 후 CTX (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA, 30 µg), CTX-CA (30/10 µg), CAZ (30 µg)과 CAZ-CA (30/10 µg) 디스크를 놓고 35°C에서 16-18시간 배양 후 억제대를 측정하여 CTX-CA 또는 CAZ-CA의 억제대가 CTX과 CAZ보다 5 mm 이상 클 경우 ESBL 양성으로 판정하였다. 그리고 정도관리를 위하여 양성대조로 *K. pneumoniae* ATCC 700603, 음성대조로 *E. coli* ATCC 25922를 사용하였다.

4. Boronic acid 디스크법에 의한 AmpC와 ESBL 검출법

CLSI ESBL 확인법에서 ESBL 음성이었으나 Phoenix ESBL 시험에서는 양성으로 불일치를 보인 4균주에 대해 AmpC와 ESBL 생성 여부를 확인하기 위하여 boronic acid (BA) 디스크법을 이용하였다[17, 18]. 120 mg의 phenylboronic acid (benzeneboronic acid; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 3 mL의 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹인 뒤에 3 mL의 증

Table 1. Overall agreement of the Phoenix ESBL automated test and the CLSI ESBL phenotypic confirmatory test

CLSI ESBL test	Phoenix ESBL test	
	N positive	N negative
ESBL-positive*	75	0
ESBL-negative*	4	145

*, The result of CLSI phenotypic confirmatory test for ESBL by disk diffusion methods.

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute.

Table 2. Characteristics of 4 false positive isolates in Phoenix ESBL test compared to CLSI ESBL test

Strain No.	Species	Minimum inhibitory concentrations (µg/mL)		Difference in zone diameter (mm)			
		Ceftazidime	Cefotaxime	FOX-BA vs FOX	CTT-BA vs CTT	CAZ-BA-CA vs CAZ-BA	CTX-BA-CA vs CTX-BA
25	<i>E. coli</i>	1	≤2	5	3	0	0
120	<i>E. coli</i>	1	≤2	1	0	-1	0
124	<i>E. coli</i>	1	2	6	3	1	1
128	<i>K. pneumoniae</i>	≥16	4	3	5	-3	0

Abbreviations: FOX, cefoxitin; CTT, cefotetan; BA, boronic acid; CAZ, ceftazidime; CTX, cefotaxime; CA, clavulanic acid.

류수를 넣었다. 이 용액 20 µL를 cefoxitin (FOX), cefotetan (CTT), CAZ, CTX, CAZ-CA과 CTX-CA 디스크에 넣고 공기 중에 60분간 건조시킨 후 즉시 사용하거나 4°C에 냉장 보관하였다. 시험 세균을 Mueller-Hinton 배지에 접종하고 디스크를 놓은 후 35°C에서 하룻밤 배양하였다. BA첨가 FOX, CTT 디스크와 FOX, CTT의 억제대 차이가 5 mm 이상이면 AmpC 양성으로, BA첨가 CAZ-CA, CTX-CA디스크와 BA첨가 CAZ, CTX의 억제대 차이가 3 mm 이상이면 ESBL 양성으로 판단하였다[18].

결 과

1. Phoenix ESBL 시험의 평가

총 224분리주의 ESBL 생성균 검출을 위한 검사에서 CLSI ESBL 확인법에서 75균주가 ESBL 양성이고 Phoenix ESBL 시험에서는 두 검사법 모두에서 양성인 75주 이외에 4균주에서 추가로 양성을 보여 위음성 0예, 위양성 4예였다. CLSI ESBL 확인법과 비교시 Phoenix ESBL 시험은 예민도 100%, 특이도 97.3%였고, 일치도는 98.2%였다(Table 1). 두 검사법에서 불일치 균주는 *E. coli* 3주와 *K. pneumoniae* 1주였으며 *K. oxytoca*와 *P. mirabilis*는 모두 일치하였다. Phoenix ESBL 시험 양성인 79주 중 15주는 'rule No.1502'에 의해 ESBL로 판정하였으며 'rule No.106'균주는 없었다.

2. Boronic acid 디스크법에 의한 AmpC와 ESBL 검출

CLSI ESBL 확인법과 Phoenix ESBL 시험에서 불일치를 보인 4균주에 대해 AmpC와 ESBL 검출을 위해 BA 디스크법을 실시한 결과 *E. coli* 3균주 중 2균주와 *K. pneumoniae* 1균주에서 AmpC 양성이었으나 ESBL은 모두 음성으로 AmpC와 ESBL을 동시에 생성하는 균주는 검출되지 않았다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 총 224균주 중 75주가 ESBL 생성균으로 확인되었다. Phoenix ESBL 시험과 CLSI ESBL 확인법을 동시에 시행하였을 때 Phoenix ESBL 시험에서 위음성은 없었고, 위양성 4예를 보여 예민도는 100%, 특이도는 97.3%였다. 그리고 CLSI ESBL 확인법과 일치율은 98.2%였다. 불일치 균주는 *E. coli* 3주와 *K. pneumoniae* 1주였으며 *K. oxytoca*와 *P. mirabilis*는 모두 일치하였다. 국내에 도입되어 이용되고 있는 Phoenix의 ESBL 시험은 cefepime, cefpodoxime, CAZ, CAZ plus CA, ceftriaxone plus CA, CTX plus CA의 6개의 항균제가 함유된 well을 사용하여 알고리즘에 따라 판독한다. 유럽에서는 cefepime을 제외한 5가지 항균제 well을 사용하고 있다. Phoenix를 이용해 *Enterobacteriaceae* 510균주의 ESBL 생성연구에서 double-disk synergy 시험 및 분자유전학적 방법과 비교하여 100%의 예민도와 98.9%의 특이도를 보였고, K1을 과잉 생성하는 두 균주의 *K. oxytoca*와 ESBL을 감별하지 못하였다고 보고하였다[13]. 다제내성 *E. coli*와 *Klebsiella* spp. 91균주에서의 ESBL 검출방법 비교연구에서 E-test 및 분자유전학적 방법과 비교하였을 때 Phoenix는 예민도 92%, 특이도 82%를 보였고 정확도는 89%로 Vitek 1 (83%), Vitek 2 (78%)보다 우수하다고 보고하였는데 앞의 연구보다 예민도가 낮은 이유는 'rule No.1502' 인 균주를 ESBL 음성으로 판단했기 때문이다[14]. *Enterobacteriaceae* 147균주에서 ESBL 생성균 검출을 위한 연구에서 분자유전학적 방법과 비교했을 때 Phoenix는 99%의 예민도를 보여 VITEK 2의 86%와 Microscan의 84%보다 높았지만 특이도는 52%로 VITEK 2의 78%보다 낮았는데 이는 K1을 과잉 생성하는 *K. oxytoca*와 ESBL을 감별하지 못하였기 때문이었다[15]. 본 연구에서와 같이 6가지 항균제 well이 있는 Phoenix NMIC/ID-108 combo panel을 사용한 Thomson 등[16]은 ESBL 생성 여부가 확인된 *E. coli*와 *Klebsiella species* 102주를 대상으로 ESBL 검출능을 조사하였을 때 Phoenix ESBL 시험은 96%의 예민도와 81%의 특이도를 보였고 Vitek 2는 89%의 예민도와 85%의 특이도를 보였다고 보고하였다. 전체적으로 Phoenix는 Vitek이나 Microscan보다 예민도가 높았으나 K1을 과잉 생성하는 *K. oxytoca*와 ESBL을 감별하지 못하는 경향이 있다.

본 연구에서 Phoenix는 100%의 예민도를 보였고 위음성은 없었다. ESBL 생성균 검출을 위한 CLSI 표현형 검사에서 위음성의 원인으로는 *K. pneumoniae*에서 ESBL과 함께 AmpC를 동시에 생성하거나[10, 11, 16] *E. coli*에서 TEM-28을 생성할

때[16] porin변화에 의한 막투과성의 감소 등이 있다[11]. ESBL과 함께 AmpC를 동시에 생성할 때 AmpC가 CA에 의해 억제되지 않기 때문에 표현형 검사 위음성을 보이는 것으로 설명된다[10]. 본 연구에서는 ESBL과 AmpC를 동시에 생성하는 균주가 없었기 때문에 위음성이 없었을 가능성이 있다. 또, TEM-28을 생성하는 *E. coli*나 porin변화에 의해 막투과성이 감소된 균주도 포함되지 않았기 때문에 예민도에 대한 연구로는 충분하지 않다. 국내에서도 ESBL을 생성하는 *K. pneumoniae* 75주 중 40주(53.5%)에서 plasmid 매개성 AmpC를 동시에 생성하였고 모두 cefoxitin에 내성을 보였다고 보고하였다[19]. 따라서 ESBL과 AmpC를 동시에 생성하는 균주가 많은 검사실에서는 Phoenix ESBL 검출에 위음성이 증가할 위험이 있기 때문에 향후 이 부분에 대한 연구가 더 필요하다. 다른 자동화된 항균제 감수성 검사장비인 Vitek 1과 2의 ESBL 시험에서 음성이고 cefoxitin에 내성을 보인 *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 경우 ESBL과 AmpC를 동시에 생성하는 균주일 가능성이 있으므로 위음성을 줄이기 위해 추가적인 검사가 필요하다고 보고되고 있다[20-22]. 하지만, Phoenix NMIC/ID-108 combo panel에는 cephamycin계 항균제가 포함되어 있지 않아서 이와 같은 알고리즘을 적용하기 어려운 점이 있다. 반면에, ESBL을 검출하는 'rule No.1505'는 cefepime, cefpodoxime, CAZ, CAZ plus CA, CTX plus CA 및 ceftriaxone plus CA를 포함하는 6개의 well에서 균의 성장 유무를 종합하는 알고리즘으로서 Vitek이나 Microscan보다 많은 ESBL 확인검사용 well을 사용하고 있고[13-16], 'rule No.1505'에 음성일 때 carbapenem 감수성이고 piperacillin에 내성이며 3세대 cepheims이나 cefpodoxime 또는 aztreonam에 내성일 경우 'rule No.1502'에 의해 ESBL 양성으로 판독하기 때문에 예민도를 높일 수 있다. 본 연구에서도 'rule No.1502'에 의해 15균주가 ESBL로 검출되었고, 이중 1주만 위양성이어서 'rule No.1502'가 예민도를 높이는데 기여함을 알 수 있다.

Phoenix ESBL 시험 위양성의 원인으로는 *K. oxytoca*에서 K1을 과잉 생성할 때[13-16], *E. coli*에서 염색체 매개성 AmpC의 과잉생성, 그리고 *K. pneumoniae*에서 SHV-1 과잉생성이나 plasmid 매개성 AmpC를 생성할 때 등이 보고되었다[15, 16]. 본 연구에서 위양성 4균주 중 BA시험 결과 3균주에서 AmpC 양성으로 나와서 *E. coli*에서 염색체 매개성 AmpC를 과잉생성하거나 *K. pneumoniae*에서 plasmid 매개성 AmpC를 생성할 때 Phoenix에서 ESBL로 잘못 판정할 가능성이 있다. AmpC 생성에 의한 위양성을 선별하는 방법으로 Phoenix ESBL 시험 양성인 균주 중에 cefoxitin 내성을 확인하는 방법이 있으나

Phoenix NMIC/ID-108 combo panel에는 cephamycin계 항균제인 cefoxitin이나 cefotetan이 포함되어 있지 않아서 어려움이 있다. 본 연구에서 'rule No.1502' 15균주 중 1주가 AmpC에 의한 위양성이었고 'rule No.1505' 균주 중 2주가 AmpC에 의한 위양성으로 나와서 Phoenix의 알고리즘만으로는 AmpC에 의한 위양성을 예측할 수 없고 Phoenix ESBL 시험 양성인 경우 AmpC에 의한 위양성을 검출하기 위해서는 CLSI ESBL 확인법이나 BA 디스크법 등을 추가로 시행해야 한다.

결론적으로 BD Phoenix ESBL 시험은 검출시간이 빠르고 CLSI ESBL 확인법과 비교하여 높은 예민도와 특이도를 보여 *E. coli*, *Klebsiella* species와 *P. mirabilis*에서 ESBL 비생성균주로 판독되면 부가검사 없이 보고할 수 있을 것이다. ESBL 생성균주로 판독되면 AmpC 생성을 확인하기 위해 CLSI ESBL 확인법이나 BA 디스크법을 고려할 수 있다.

요 약

배경 : 본 연구에서는 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*에서 새로 개발된 BD Phoenix system (Beckton Dickinson Diagnostic Systems, USA)의 extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) 시험을 디스크 확산법에 의한 ESBL 표현형 확인시험(Clinical and Laboratory Standards Institute ESBL 확인법, CLSI ESBL 확인법)과 비교하여 Phoenix system의 ESBL 검출능을 평가하였다.

방법 : 2006년 5월부터 2007년 3월까지 임상검체에서 분리된 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*와 *P. mirabilis* 224 균주를 대상으로 하였다. 224균주에 대해 Phoenix ESBL 시험과 CLSI ESBL 확인법을 동시에 시행하였다. 불일치 균주에 대해 AmpC β -lactamase와 ESBL 생성여부를 확인하기 위하여 boronic acid 디스크법을 이용하였다.

결과 : 총 224균주 중 CLSI ESBL 확인법에서는 75균주에서 ESBL양성이었다. Phoenix ESBL 시험은 4균주에서 추가로 양성을 보여 예민도 100%, 특이도 97.3%였고 CLSI ESBL 확인법과 비교시 일치도는 98.2%였다. 위양성 4균주 중에서 3균주는 AmpC를 생성하였지만 ESBL을 생성하는 균주는 없었다.

결론 : BD Phoenix ESBL 자동화 시험은 예민하고 특이적이며 임상검체에서 분리되는 *E. coli*, *Klebsiella* species와 *P. mirabilis*에서 ESBL 생성을 검출하는데 빠르고 유용할 것으로 사료되었다.

참고문헌

1. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001;39:2206-12.
2. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
4. Hong SG, Kang M, Choi JR, Lee K, Chong Y, Kwon OH. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae*. Korean J Clin Pathol 2001;21:495-504. (홍성근, 강명서, 최종락, 이경원, 정윤섭, 권오현. 임상검체에서 분리된 *Enterobacteriaceae*균종의 extended-spectrum β -lactamases유형 및 분자유전학적 특성. 대한임상병리학회지 2001;21:495-504.)
5. Pai H, Choi EH, Lee HJ, Hong JY, Jacoby GA. Identification of CTX-M-14 extended-spectrum beta-lactamase in clinical isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol 2001;39:3747-9.
6. Oh CE, Hong JS, Bae IK, Song EH, Jeong SH, Lee K, et al. Dissemination of CTX-M type extended-spectrum β -lactamases and emergence of CTX-M-12 in *Escherichia coli*. Korean J Lab Med 2005;25:252-8. (오지은, 홍종식, 배일권, 송은향, 정석훈, 이경원 등. CTX-M형 extended-spectrum β -lactamases생성 *Escherichia coli*의 확산 및 CTX-M-12의 출현. 대한진단검사의학회지 2005;25:252-8.)
7. Kim JY, Park YJ, Kim SI, Kang MW, Lee SO, Lee KY. Nosocomial outbreak by *Proteus mirabilis* producing extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in a Korean university hospital. J Antimicrob Chemother 2004;54:1144-7.
8. Bae IK, Lee YN, Jeong SH, Lee K, Yong D, Lee J, et al. Emergence of CTX-M-12, PER-1 and OXA-30 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Korean J Clin Microbiol 2006;9:102-9. (배일권, 이유내, 정석훈, 이경원, 용동은, 이종욱 등. CTX-M-12, PER-1 및 OXA-30 β -lactamase 생성 *Klebsiella pneumoniae*의 출현. 대한임상미생물학회지 2006;9:102-9.)
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 17th informational supple-

- ment, M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
10. Tzouvelekis LS, Vatopoulos AC, Katsanis G, Tzelepi E. Rare case of failure by an automated system to detect extended-spectrum beta-lactamase in a cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate. J Clin Microbiol 1999;37:2388.
 11. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum beta-lactamase detection methods. J Clin Microbiol 2001;39:2864-72.
 12. Wu TL, Siu LK, Su LH, Lauderdale TL, Lin FM, Leu HS, et al. Outer membrane protein change combined with co-existing TEM-1 and SHV-1 beta-lactamases lead to false identification of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001;47:755-61.
 13. Sanguinetti M, Posteraro B, Spanu T, Ciccaglione D, Romano L, Fiori B, et al. Characterization of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from Italy by the BD Phoenix extended-spectrum beta-lactamase detection method. J Clin Microbiol 2003;41:1463-8.
 14. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauiw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J. Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum beta-lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. J Clin Microbiol 2002;40:3703-11.
 15. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol 2007;45:1167-74.
 16. Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES. Comparison of Phoenix and VITEK 2 extended-spectrum beta-lactamase detection tests for analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. J Clin Microbiol 2007;45:2380-4.
 17. Coudron PE. Inhibitor-based methods for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis*. J Clin Microbiol 2005;43:4163-7.
 18. Song W, Bae IK, Lee YN, Lee CH, Lee SH, Jeong SH. Detection of extended-spectrum beta-lactamases by using boronic acid as an AmpC beta-lactamase inhibitor in clinical isolates of *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 2007;45:1180-4.
 19. Yum JH, Kim S, Lee H, Yong D, Lee K, Cho SN, et al. Emergence and wide dissemination of CTX-M-type ESBLs, and CMY-2- and DHA-1-type AmpC beta-lactamases in Korean respiratory isolates of *Klebsiella pneumoniae*. J Korean Med Sci 2005;20:961-5.
 20. Lee BY, Jeong SH, Jeong TS, Nam HJ, Ji JH, Hong YR. Detection of Extended-spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with the Vitek GNS 121 card. Korean J Clin Pathol 2001;21:350-4. (이보영, 정성훈, 정태식, 남희준, 지종현, 홍유라. Vitek GNS 121 card를 이용한 extended-spectrum β -lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella* spp. 검출. 대한임상병리학회지 2001;21:350-4.)
 21. Shin KS and Son BR. Comparison of Vitek ESBL test and other methods for detecting extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. Korean J Clin Pathol 2002;22:21-6. (신경섭 및 손보라. *Escherichia coli*와 *Klebsiella* Species에서 extended-spectrum β -lactamase 검출을 위한 Vitek ESBL Test와 그 외 방법의 비교. 대한임상병리학회지 2002;22:21-6.)
 22. Yi K, Kang JO, Kim KS, Choi TY. Evaluation of the VITEK 2 advanced expert system to detect extended-spectrum β -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Korean J Clin Microbiol 2002;5:15-20. (이규택, 김경숙, 강정옥, 최태열. VITEK 2 Advanced Expert System의 extended-spectrum β -lactamase 검출 능력 평가. 대한임상미생물학회지 2002;5:15-20.)