



국내 *Acinetobacter* 임상분리주 내 *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ* 유출 펌프 유전자의 분포

Distribution of *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ* Efflux Pump Genes in Clinical Isolates of *Acinetobacter* Species from Korea

최인선¹ · 최지애² · 장숙진³ · 박 건³ · 정석훈^{4,5} · 김춘미⁶ · 이오진³ · 강성호³ · 문대수³In-Sun Choi, M.D.¹, Ji Ae Choi, M.Sc.², Sook Jin Jang, M.D.³, Geon Park, M.D.³, Seok Hoon Jeong, M.D.^{4,5}, Choon-Mee Kim, Ph.D.⁶, O-Jin Lee, M.D.³, Seong-Ho Kang, M.D.³, Dae Soo Moon, M.D.³세안종합병원 진단검사의학과¹, 질병관리본부 국립보건연구원 감염병연구센터 약제내성과², 조선대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴ 및 세균내성연구소⁵, 조선대학교 의과대학 의예과교실⁶Department of Laboratory Medicine¹, Sean Hospital, Mokpo; Division of Antimicrobial Resistance², Center for Infectious Diseases, Korea National Institute of Health, KCDC, Osong; Department of Laboratory Medicine³, Chosun University College of Medicine, Gwangju; Department of Laboratory Medicine⁴ and Research Institute of Bacterial Resistance⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Premedical Science⁶, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea**Background:** The aim of the present study was to determine the frequency of six efflux pump genes in *Acinetobacter* clinical isolates collected from South Korean hospitals.**Methods:** In this study, we used a total of 339 *Acinetobacter* strains, comprising 279 *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* (ACB) complex and 60 non-ACB complex strains. We performed specific PCR assays to detect *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ*, transporter genes of the multidrug efflux pumps AdeFGH, AdeABC, AdeDE, AdeXYZ, AbeM, and AdeIJK, respectively.**Results:** Frequencies of six efflux pump genes varied according to the species of *Acinetobacter*. Frequencies of *adeE*, *abeM*, and *adeJ* between *A. baumannii* group and *A. nosocomialis* group were found to be significantly different. Significant differences were found in the frequencies of *adeB*, *adeE*, *adeY*, and *adeJ* among the susceptible *A. baumannii* (SAB), multidrug-resistant *A. baumannii* (MDRAB), and extensively drug-resistant *A. baumannii* (XDRAB) groups within the 154 strains of *A. baumannii*. The frequencies of efflux pump genes in imipenem-susceptible and imipenem-nonsusceptible groups were significantly different for *adeB*, *adeY*, and *adeJ*. The frequencies of efflux pump genes in ciprofloxacin-susceptible and ciprofloxacin-nonsusceptible groups were significantly different for *adeB* and *adeY*. No significant difference was found in the frequency of efflux pump genes among groups sampled from different regions of Korea, across 86 strains of *A. baumannii* collected in 2012.**Conclusions:** The frequencies of six efflux pump genes obtained in this study demonstrate the fundamental epidemiological feature of efflux pump genes in Korean *Acinetobacter* clinical isolates.**Key Words:** Gene frequency, Multidrug efflux pump genes, Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump, *Acinetobacter*, *adeB*, *abeM*

서론

Corresponding author: Sook Jin Jang, M.D., Ph.D.ID <https://orcid.org/0000-0003-0286-2483>Department of Laboratory Medicine, Chosun University College of Medicine, 309 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61452, Korea
Tel: +82-62-220-3259, Fax: +82-62-232-2063, E-mail: sjbjang@chosun.ac.kr

Received: June 28, 2018

Revision received: August 27, 2018

Accepted: September 10, 2018

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2019, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Acinetobacter, 특히 *Acinetobacter baumannii*는 그람 음성 구간균으로 병원 내에서 흔히 기회감염을 일으키며 다양한 항균제에 내성을 나타내는 경향이 있어서[1] 이 균들의 내성에 대한 연구가 필요하다. 항균제 내성의 가장 흔한 기전들로는 약제를 효소로 분해하는 것과 항균제 표적을 변화시키거나 보호하는 기전, 항균제에 대한 투과도를 감소시키거나 유출 펌프로 항균제를 활발하게 배출해내는 기전들이 있다. 특히 여러 내성 유전자들을 운반하는 요소물 수평적으로 획득하거나 염색체에 부호화된 유출시스템이 과다발현되면 다제내성에 이르게 되는데[1] 이러한 다제내성 균주에 의한 감염증을 치료할 때 적절한 항균제를 찾아내는 데 어려

움이 많다. 다수의 항균제에 대한 감수성이 유의하게 감소하는 데 유출 펌프 내성이 기여하기 때문에 다제내성 *A. baumannii*에 의한 감염증이 지속적으로 증가하고 있는 의료 현실에서 유출 펌프 내성에 대한 연구가 필요하다고 본다. 효소에 의한 약제 분해나 항균제 표적의 변화와 같이 흔히 연구되어 온 내성기전에 비해 유출 펌프 기전에 대해서는 조사된 바가 별로 많지 않아 국내 자료가 드문 실정이다. 유출 펌프 내성은 많은 세균종들에서 발견되어 왔으며, 흔히 사용되는 항균제에 대한 내인성 및 획득성 내성에서 유출 펌프가 주요한 역할을 하고 있다[2].

Acinetobacter 내성에 기여하는 대표적인 유출 펌프인 RND 유출 펌프에는 AdeABC와 AdeIJK, AdeFGH, AdeXYZ 및 AdeDE가 있으며 이들 각 펌프의 다약제 운송체를 인코딩하고 있는 유전자는 각각 *adeB*와 *adeJ*, *adeG*, *adeY* 및 *adeE*이다[1]. AdeABC와 AdeIJK, AdeFGH, AbeM 및 AdeDE와 같이 임상적 연관성이 높은 주요 유출 펌프들은 기질 특이성이 넓으며 모두 *A. baumannii*에서 동정되었다[1]. AdeABC와 AdeFGH는 발현이 엄격하게 조절되는데 이들의 과다발현은 항균제 내성 획득에 기여한다고 알려져 있다. AdeABC는 beta-lactams 항균제와 fluoroquinolones, tetracyclines-tigecycline, macrolides-lincosamides 및 chloramphenicol을 포함한 광범위한 기질에 영향을 준다. Carbapenems과 aminoglycosides에 작용하는 효소에 의한 내성과 연합되면 이 펌프는 숙주의 내성 수준에 상승적 방식으로 기여한다. 반면 AdeIJK는 체질적으로 꾸준히 발현되며 AdeABC의 기질과 동일한 주요 약제 기질과 함께 antifolates와 fusidic acid에 대해서도 내인성 내성을 일으킨다[3]. AdeABC와 AdeIJK의 과다생성은 세균막 구성에 변화를 주어 바이오피름 형성을 감소시킨다. AdeABC를 과다생성하는 수여자(recipients) 내에서 자연발생적 변형(natural transformation)과 plasmid 전이(transfer)는 감소된다. 그래서 유출시스템 발현의 변화는 항균제 내성에 대해서 뿐만 아니라 숙주와 환경 간 상호작용에 여러 가지 변화를 유도하는 것으로 여겨지고 있어서 유출 펌프의 중요도가 더욱 높아지고 있다[3]. AdeFGH의 과다발현 역시 항균제 내성 획득에 기여한다. AdeFGH의 기질은 fluoroquinolones과 chloramphenicol, trimethoprim 및 clindamycin이다. 또한 AdeFGH는 tetracyclines, tigecycline 및 sulfamethoxazole에 대한 감수성이 감소하게 하지만 beta-lactams 항균제와 aminoglycosides에는 영향을 주지 않는다[1]. AdeDE system은 AdeAB에 45% 미만의 상동성을 보이며 aminoglycosides와 carbapenems, ceftazidime, fluoroquinolones, erythromycin, tetracycline, rifampin 및 chloramphenicol을 배출하는 데 기여한다. *adeE*를 불활성화시키면 이들 항균제에 대해 4배 이상의 감수성 증가가 유도된다고 한다[1]. AdeXYZ가 AdeIJK와 97% 이상의 상동성을 보이기 때문에 AdeIJK와 유사한 기능을 가지리라 추측하여 AdeXYZ의 과다발현

에 의해 고도내성을 획득할 가능성과 내인성 내성을 나타낼 가능성이 제시되었다[1]. AbeM은 multidrug and toxic compound extrusion (MATE) family의 일원으로 *Acinetobacter* 내성에 임상적 연관성이 있는 유출 펌프 중 하나이다[1]. AbeM의 기질에는 aminoglycosides와 fluoroquinolones, chloramphenicol, trimethoprim, ethidium bromide 및 염료들이 있다[1].

유출 펌프 유전자의 분포를 파악하는 것이 역학적 연구의 기본 자료로서 중요하지만 국내 *Acinetobacter* 임상분리주를 대상으로 한 유출 펌프 유전자의 양성률에 대해서는 아직 연구나 보고가 드문 실정이다. 본 연구의 목적은 한국에서 분리된 임상분리주가 보유하고 있는 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ*의 6가지 유전자의 빈도를 파악하고 그 빈도가 *Acinetobacter* 균종별, 항균제 감수성 유형별, 지역별, 시기별로 차이가 있는지 조사하는 데 있다.

재료 및 방법

1. 연구대상 균주

연구대상 균주는 총 345주의 *Acinetobacter* 임상분리주로서 균종 분포는 Table 1에 제시된 14종의 *Acinetobacter* 임상분리주로 구성되었다. *A. baumannii* 임상분리주 154주의 균주 구성은 조선 대학병원에서 2009년부터 2013년까지 5년간 수집된 86주(57.5%)와 국내 항균제 내성균 감시체계(Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System, KARMS)를 통해 전국 각 지역에서 수집한 68주(42.5%)로 구성되었다.

2. 항균제 감수성 검사

Acinetobacter 균주의 항균제 감수성검사는 VITEK 2 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)나 Microscan Walkaway (Siemens Healthcare, Sacramento, CA, USA) 자동분석기로 측정하였다. *A. baumannii* 임상분리주 154주는 항균제 감수성 검사 결과에 따라 감수성균(susceptible *A. baumannii*, SAB)과 다제내성균(multidrug-resistant *A. baumannii*, MDRAB), 광범위약제내성균(extensively drug-resistant *A. baumannii*, XDRAB)의 3군으로 분류하였다. MDRAB와 XDRAB를 Magiorakos 등의 기준[4]에 따라 구분하였고 항균제에 대한 감수성이 높아서 MDRAB의 기준에 맞지 않는 균들은 SAB군에 넣었다.

3. *Acinetobacter* 균종 동정 방법

Acinetobacter 균주의 균종을 동정하기 위해 VITEK 2 미생물자동분석기로 *Acinetobacter*속(genus)에 속하는 균종으로 나온 균주들을 아래와 같은 분자생물학적 방법으로 검사하였다. 먼저 gyrB multiplex PCR 1 [5]과 gyrB multiplex PCR 2 [6] 검사를 하여 ACB

Table 1. Frequencies of six efflux pump genes, namely *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ*, according to various species of 339 *Acinetobacter* clinical isolates

Species	N (%)	<i>adeG</i> -positive	<i>adeB</i> -positive	<i>adeE</i> -positive	<i>adeY</i> -positive	<i>abeM</i> -positive	<i>adeJ</i> -positive
		N (%)					
<i>A. baumannii</i> *	154 (45.4)	152 (98.7)	137 (89.0)	21 (13.6)	11 (7.1)	147 (95.5)	151 (98.1)
<i>A. nosocomialis</i> *	94 (27.7)	89 (94.7)	84 (89.4)	68 (72.3)	10 (10.6)	23 (24.5)	75 (79.8)
<i>A. pittii</i>	24 (7.1)	18 (75.0)	17 (70.8)	18 (75.0)	20 (83.3)	19 (79.2)	13 (56.5)
<i>A. bereziniae</i>	21 (6.2)	13 (61.9)	10 (47.6)	10 (47.6)	1 (4.8)	12 (57.1)	20 (95.2)
<i>A. junii</i>	9 (2.7)	5 (55.6)	3 (33.3)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)
<i>A. ursingii</i>	9 (2.7)	6 (66.7)	5 (55.6)	7 (77.8)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
<i>A. calcoaceticus</i>	7 (2.1)	4 (57.1)	5 (71.4)	7 (100.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	4 (57.1)
<i>A. soli</i>	6 (1.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)
<i>A. gyllenbergii</i>	5 (1.5)	4 (80.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
<i>A. lwoffii</i>	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
<i>A. guillouiae</i>	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (100.0)
<i>A. johnsonii</i>	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NT
<i>A. parvus</i>	1 (0.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
<i>A. radioresistens</i>	1 (0.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	NT
Total	339 (100.0)	298 (87.9)	271 (79.9)	140 (41.3)	48 (14.2)	218 (64.3)	275 (84.4)

*Chi-square test performed on two most common species, namely *A. baumannii* and *A. nosocomialis*, revealed statistically significant differences for *adeE* ($P < 0.0001$), *abeM* ($P < 0.0001$), and *adeJ* ($P < 0.0001$) efflux pump genes.

Abbreviation: NT, not tested.

complex에 속한 균종들을 선별해냈다. 그런 다음 ACB complex에 속하지 않은 균종들은 *rpoB* 연쇄분석법으로 동정하였다[7]. ACB complex에 속한 균종 중 *gyrB* Multiplex 1 PCR 검사 결과 *A. baumannii*로 나온 균주들에 대해, *bla*_{OXA-51-like} PCR [8]을 추가 검사하여 둘 다 양성인 경우 *A. baumannii*로 확정하였다[9]. *A. calcoaceticus*나 *A. pittii*, *A. nosocomialis*로 동정된 균주들은 각 균종에 대한 종-특이적 PCR검사를 하여 추가확인을 하였다[10]. *Acinetobacter* 균주들의 균종을 동정하기 위한 PCR에 사용한 시발체의 이름(결합온도와 산물 크기는 괄호 안에 표기되어 있음)과 연쇄는 다음과 같다. *rpoB* 유전자 PCR (60°C 350 basepair, bp)에 *rpoB*-F (5'-TAY CGY AAA GAY TTG AAA GAA G-3')와 *rpoB*-R (5'-CMA CAC CYT TGT TMC CRT GA-3')을 사용하였다[7]. ACB complex에 속한 균종 동정용 PCR인 *gyrB* multiplex PCR 1 [5]과 *gyrB* multiplex PCR 2 [6] 검사에 사용된 시발체의 정보는 아래와 같다. *A. baumannii*-균종 동정용 PCR (60°C, 294 및 490 bp)에 *sp4*-F (5'-CACGCCGTAAGAGTGCATTA-3')와 *sp4*-R (5'-AACGAGCTTGTCAGGGTTA-3')을 사용하였다[5]. *A. nosocomialis*-균종 동정용 PCR (60°C, 294 bp)에 *sp2*-F (5'-GTTCTGATCCGAATTCTCG-3')와 *sp4*-R (5'-AACGAGCTTGTCAGGGTTA-3')을 사용하였다[5]. *A. calcoaceticus*-균종 동정용 PCR (60°C, 428 bp)에 *D14* (5'-GACAACAGTTATAAGGTTTCAGGTG-3')와 *D19* (5'-CCGCTATCTGTATCCGCAGTA-3')를 사용하였다[6]. *A. pittii*-균종 동정용 PCR (60°C, 194 bp)에 *D16* (5'-GATAACAGCTATAAAGTTTCAGGTGGT-3')과 *D8* (5'-CAAAAACGTACAGTTGTACCAC-

TGC-3')을 사용하였다[6]. ACB complex에 속한 균종에 특이적인 PCR의 정보는 아래와 같다. *A. baumannii*-균종특이적 PCR인 *Oxa*-51-like 유전자 PCR (52°C, 353 bp)에 *Oxa*-51-like F (5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3')와 *Oxa*-51-like R (5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3')을 사용하였다[8, 9]. *A. calcoaceticus*-균종특이적 PCR (68°C, 549 bp)에 *Acal*-F (5'-TCGTATCTCAATTA-CACCGTTCACCT-3')와 *Acal*-R (5'-CGCCTTCTGCCAGTTTCAC-CATA-3')을 사용하였다[10]. *A. pittii*-균종특이적 PCR (68°C, 147 bp)에 *Apit*-F (5'-TGCGCAGTTACCAGATTGACCTA-3')와 *Apit*-R (5'-AACAGCAGCTTCCATTTGACG-3')을 사용하였다[10]. *A. nosocomialis*-균종특이적 PCR (66°C, 394 bp)에 *Anos*-F (5'-GCCGC-TCGTGAACGTGTAATC-3')와 *Anos*-R (5'-CATCGTGTGGCATTCTTCAAC-3')을 사용하였다[10].

4. 유출 펌프 유전자 검출을 위한 PCR 분석

다약제 유출 시스템인 AdeFGH와 AdeABC, AdeDE, AdeXYZ, AbeM 및 AdeIJK 유출 펌프의 운송체(transporter) 유전자인 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ* 유전자를 각각 검출하기 위해 각 유출 유전자에 특이적인 PCR 분석을 수행하였다. 각 유출 펌프 유전자 PCR에 사용한 시발체의 이름과 연쇄(결합온도와 산물 크기는 괄호 안에 표기되어 있음)는 다음과 같다. *adeG* PCR (59°C, 651 bp)에 *adeG*-F (5'-TTCATCTAGCCAAGCAGAAG-3')와 *adeG*-R (5'-ATGTGGGCTAGCTAACGGC-3')을 사용하였다[11]. *adeB* PCR (55°C, 1,735 bp)에 *adeB*-F(5'-GCCTATTGCCTTACTCGGTACTT-3')와 *adeB*-

R (5'-TCAAACATCATGCCTTCTTCTTTC-3)을 사용하였다[12]. *adeE* PCR (57°C, 504 bp)에 *adeE*-F (5'-GAGCTGAGGATTCTCTATGT-3)와 *adeE*-R (5'-AGTGTGCTCACCATATAGTC-3)을 사용하였다[13]. *adeY* PCR (58°C, 587 bp)에 *adeY*-F (5'-CAATCTGCAACTGCGCTT-3)와 *adeY*-R (5'-TCAACAGCTTCTGCGGTA-3)을 사용하였다[14]. *abeM* PCR (58°C, 702 bp)에 *abeM*-F (5'-GTAGGTGTAGGCTTATGGA-3)와 *abeM*-R (5'-GTACCGAAGTACTGAAAT-3)을 사용하였다[15]. *adeJ* PCR (59°C, 462 bp)에 *adeJ*-F (5'-ATTGCACCACCAACCGTAAC-3)와 *adeJ*-R (5'-TAGCTGGATCAAGCCAGATA-3)을 사용하였다[16]. 본 연구에 사용된 프라이머는 Bioneer사(Daejeon, Korea)에 의뢰하여 제작하였다. PCR 반응은 AccuPower® PCR PreMix (Bioneer)와 Veriti™ 96-Well Thermal Cycler (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 수행하였다.

5. 통계적 분석 방법

비교 대상 균별로 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, *adeJ*의 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률에 유의한 차이가 있는지 chi-square 분석이나 Fisher의 정확검정, Mann-Whitney의 U검정 및 ANOVA 분석으로 평가하였다. SPSS version 24.0 (IBM SPSS Inc., NY, USA)을 이용하여 통계 분석하였으며, 일반적으로 $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. *Acinetobacter* 균종별 유출 펌프 유전자의 양성률

Acinetobacter 임상분리주 339주를 대상으로 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ*의 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률을

Table 2. Distribution of strains containing efflux pump genes *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ* simultaneously among 154 *Acinetobacter baumannii* and 94 *Acinetobacter nosocomialis* clinical isolates

Species	N (%)	N of positive genes	Pattern					
			<i>adeG</i>	<i>adeJ</i>	<i>adeB</i>	<i>abeM</i>	<i>adeE</i>	<i>adeY</i>
<i>A. baumannii</i> (N=154)	104 (65.6)	4	1	1	1	1	0	0
	17 (10.6)	5	1	1	1	1	1	0
	13 (8.1)	3	1	1	0	1	0	0
	6 (4.4)	5	1	1	1	1	0	1
	4 (2.5)	3	1	1	1	0	0	0
	3 (1.9)	6	1	1	1	1	1	1
	1 (0.6)	2	1	0	1	0	0	0
	1 (0.6)	3	1	0	1	1	0	0
	1 (0.6)	3	1	0	1	1	0	0
	1 (0.6)	3	0	1	1	1	0	0
	1 (0.6)	4	1	1	0	1	0	1
	1 (0.6)	5	1	1	1	1	1	0
	1 (0.6)	1	0	1	0	0	0	0
	<i>A. nosocomialis</i> (N=94)	32 (34.0)	4	1	1	1	0	1
12 (12.8)		3	1	1	1	0	0	0
9 (9.6)		5	1	1	1	1	1	0
6 (6.4)		4	1	0	1	0	1	1
6 (6.4)		4	1	1	1	1	0	0
5 (5.3)		3	1	1	0	0	1	0
4 (4.3)		3	0	1	1	0	1	0
4 (4.3)		3	1	0	1	0	1	0
3 (3.2)		3	1	0	0	1	1	0
3 (3.2)		2	1	0	1	0	0	0
2 (2.1)		5	1	1	1	0	1	1
2 (2.1)		4	1	1	1	1	0	0
1 (1.1)		4	0	1	1	1	1	0
1 (1.1)		2	1	0	0	0	1	0
1 (1.1)		3	1	0	1	0	0	1
1 (1.1)	4	1	0	1	1	1	0	
1 (1.1)	3	1	1	0	1	0	0	
1 (1.1)	4	1	1	1	0	0	1	

Acinetobacter 균종별로 각각 나열한 결과는 Table 1과 같다. 각 유출 펌프 유전자의 양성률은 균종별로 다양하게 나왔다. 균종 중 가장 빈도가 높았던 *A. baumannii* 154주와 *A. nosocomialis* 94주를 합한 총 248주를 대상으로 두 균종 간에 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 비교해 보았을 때 *adeE*와 *abeM*, *adeJ*의 양성률에는 유의한 차이가 있었으나 *adeG*와 *adeB*, *adeY*의 양성률은 두 균종 간에 유의한 차이가 없었다.

*A. baumannii*와 *A. nosocomialis*가 6가지 유출 펌프 유전자 중 동시에 함께 보유한 유전자들의 분포 양상을 살펴보았을 때 주된 유출 펌프 유전자 분포 양상이 다소 달랐다(Table 2). *A. baumannii*에서는 *adeG*, *adeJ*, *adeB*, *abeM*이 함께 양성으로 나온 균주가 65.6%로 우세했던 점이 특징적이었다. 반면 *A. nosocomialis*는 *adeG*, *adeJ*, *adeB*, *adeE*가 함께 양성으로 나온 균주가 34.0%이었다. 각 균종의 5% 이상의 균주에서 관찰되는 양상의 종류가 *A. baumannii*에서는 3종류인데 반해 *A. nosocomialis*에서는 6종류로서 *A. baumannii*에 비해 *A. nosocomialis*에서 다양한 양상이 고루 나타났다.

2. 항균제 감수성검사 결과에 따라 분류한 군별 유출 펌프 유전자 양성률 비교

총 154주의 *A. baumannii* 임상분리주를 항균제 감수성검사 결과에 따라 SAB군과 MDRAB군, XDRAB군의 3군으로 구분하여 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률을 비교한 결과는 Table 3과 같다. 세 군 간에 *adeB*와 *adeE*, *adeY*, *adeJ* 유전자의 양성률을 Fisher의 정확 검정으로 분석했을 때 통계적으로 유의한 차이가 있었고 *adeG*와 *abeM*은 군별로 유의한 차이가 없었다. 세 군 간에 차이가 있었던 4가지 유전자들이 각각 어떤 군 간에 차이를 보였는지 두 군씩 묶어 각각 Mann-Whitney의 *U* 검정을 시행했을 때 *adeB*의 양성률은 SAB군과 MDRAB군 간에 유의한 차이가 있었다($P < 0.001$). *adeE*의 양성률은 SAB군과 MDRAB군 간에($P = 0.005$), 그리고 MDRAB군과 XDRAB군 간에($P < 0.0001$) 유의한 차이가 있었다.

*adeY*의 양성률은 SAB군과 MDRAB군 간에($P < 0.001$) 그리고 SAB군과 XDRAB군 간에($P = 0.003$) 유의한 차이가 있었다. 그런데 *adeJ* 유전자의 양성률은 SAB군과 MDRAB군 간에 차이를 보였지만($P = 0.035$), Bonferroni 수정을 한 결과 유의한 차이가 없으므로 판단하였다. SAB군과 MDRAB군, XDRAB군의 3군 중 어떤 쌍 간에 차이가 있었는지 알기 위해 2군씩 쌍을 지어 3종류로 비교 분석하는 과정에서 제1종오류 alpha 값이 커지기 때문에 이를 보정하기 위해 Bonferroni 수정을 해야 한다. Bonferroni 수정에서는 유의수준(*P*값) 0.05를 분석횟수 3으로 나눠준 0.0167을 유의수준의 cut-off 값으로 정하여 해석하게 되는데, SAB군과 MDRAB군의 *P*값이 0.035로 나와 0.017보다 컸기 때문에 유의한 차이가 없는 것으로 판단하였다.

총 154주의 *A. baumannii* 균주들을 imipenem 항균제에 대한 감수성 결과에 따라 감수성군과 비감수성군으로 나누어 두 군 간에 6가지 유출 유전자에 대한 양성률을 비교해 보았을 때 *adeB* ($P = 0.002$)와 *adeY* ($P < 0.0001$), *adeJ* ($P = 0.010$)가 두 군 간에 유의한 차이가 있었다(Table 4). ciprofloxacin 항균제에 대한 결과도 imipenem에 대한 결과와 유사한 양상을 보였다. 154주의 *A. baumannii* 균주 중 ciprofloxacin-감수성군과 ciprofloxacin-비감수성군 간에 *adeB* ($P = 0.003$)와 *adeY* ($P < 0.0001$)가 유의한 차이를 보였다.

3. 균주 수집지역별 유출 펌프 유전자 양성률 비교

2012년 수집된 90주의 *A. baumannii* 균주를 대상으로 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, *adeJ*의 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률이 균주가 수집된 한국 내 지역별로 차이가 있는지 비교해 보았다. 서울경기지역과 호남지역 및 충청경상지역의 3개 지역별로 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률에 차이가 있는지 비교해 보았을 때 유의한 차이가 없었다(자료 제시하지 않음).

4. 균주 수집 시기별 유출 펌프 유전자 양성률 비교

조선대에서 5년간 수집된 86주의 *A. baumannii* 균주를 대상으

Table 3. Frequencies of six efflux pump genes *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ* across three groups: susceptible *A. baumannii* (SAB), multi-drug-resistant *A. baumannii* (MDRAB), and extensively drug-resistant *A. baumannii* (XDRAB) groups of 154 *Acinetobacter* clinical isolates

Group	N (%)	<i>adeG</i> -positive	<i>adeB</i> *-positive	<i>adeE</i> [†] -positive	<i>adeY</i> [‡] -positive	<i>abeM</i> -positive	<i>adeJ</i> [§] -positive
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
SAB	42 (27.3)	41 (97.6)	31 (73.8)	7 (16.7)	9 (21.4)	39 (92.9)	39 (92.9)
MDRAB	61 (39.6)	60 (98.4)	59 (96.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	59 (96.7)	61 (100.0)
XDRAB	51 (33.1)	51 (100.0)	47 (92.2)	13 (25.5)	1 (2.0)	49 (96.1)	51 (100.0)
Total	154 (100.0)	152 (98.7)	137 (89.0)	21 (13.6)	11 (7.1)	147 (95.5)	151 (98.1)

Statistically significant differences were found among SAB, MDRAB, and XDRAB groups for *adeB* ($P < 0.001$), *adeE* ($P < 0.0001$), *abeM* ($P < 0.0001$), and *adeJ* ($P < 0.019$) efflux pump genes using Fisher's exact test on 3x2 contingency tables. Among them, statistically significant differences using Mann-Whitney *U* test were found between the following comparison pairs: *SAB vs. MDRAB ($P = 0.001$) in *adeB*; †SAB vs. MDRAB ($P = 0.005$) and MDRAB vs. XDRAB ($P = 0.0001$) in *adeE*; ‡SAB vs. MDRAB ($P < 0.001$) and SAB vs. XDRAB ($P < 0.003$) in *adeY*; §SAB vs. MDRAB ($P = 0.029$) and SAB vs. XDRAB ($P = 0.038$) in *adeJ*. The significant *P* value cut-off was set at 0.0167 by Bonferroni-correction.

Table 4. Frequency of six efflux pump genes *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ* according to susceptible and non-susceptible groups to imipenem or ciprofloxacin across 154 *Acinetobacter baumannii* clinical isolates

Group	N (%)	<i>adeG</i> -positive	<i>adeB</i> -positive	<i>adeE</i> -positive	<i>adeY</i> -positive	<i>abeM</i> -positive	<i>adeJ</i> -positive
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
IPM-S	48 (31.2)	47 (97.9)	37 (77.1)*	8 (16.7)	9 (18.8)*	44 (91.7)	45 (93.8)*
IPM-NS	106 (68.8)	105 (99.1)	100 (94.3)*	13 (12.3)	2 (1.9)*	103 (97.2)	106 (100.0)*
CIP-S	41 (26.6)	40 (97.6)	31 (75.6) [†]	7 (17.1)	9 (22.0) [†]	39 (95.1)	39 (95.1)
CIP-NS	113 (73.4)	112 (99.1)	106 (93.8) [†]	14 (12.4)	2 (1.8) [†]	108 (95.6)	112 (99.1)
Total	154 (100.0)	152 (98.7)	137 (89.0)	21 (13.6)	11 (7.1)	147 (95.5)	151 (98.1)

Comparison pairs showing statistically significant differences by Chi-square test were as follows: *IPM-S vs. IPM-NS group for *adeB* ($P=0.002$), for *adeY* ($P<0.0001$), and for *adeJ* ($P=0.010$); [†]CIP-S vs. CIP-NS group for *adeB* ($P=0.003$), and for *adeY* ($P<0.0001$). Abbreviations: IPM, imipenem; CIP, ciprofloxacin; NS, non-susceptible; S, susceptible.

Table 5. Frequencies of six efflux pump genes, *adeG*, *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, and *adeJ*, according to the year of isolation across 86 *Acinetobacter baumannii* clinical strains collected from Chosun University Hospital in Gwangju, South Korea

Year	N (%)	<i>adeG</i> -positive	<i>adeB</i> -positive	<i>adeE</i> -positive	<i>adeY</i> -positive	<i>abeM</i> -positive	<i>adeJ</i> -positive
		N (%)					
2009	8 (9.3)	8 (100.0)	8 (100.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
2010	7 (8.1)	7 (100.0)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	7 (100.0)
2011	12 (14.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (83.3)	12 (100.0)
2012	22 (25.6)	22 (100.0)	21 (95.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	19 (86.4)	21 (95.5)
2013	37 (43.0)	37 (100.0)	28 (75.7)	16 (43.2)	7 (18.9)	37 (100.0)	35 (94.6)
Total	86 (100.0)	84 (97.7)	74 (86.0)	18 (20.9)	9 (10.5)	80 (93.0)	83 (96.5)

로 연도별로 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM*, *adeJ*의 6가지 유전자의 양성률을 Table 5에 제시하였다. *adeG*와 *adeE*만 일부 연도에서 증감이 관찰되었고 대체로 유사한 양성률을 보였다.

고찰

본 연구에서 국내 *Acinetobacter* 임상분리주들이 보유한 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률을 비교해 보았다(Table 1). 유출 펌프 유전자의 균종별 양성률을 살펴보았을 때 *adeB* 유전자 PCR 검사에 *A. guillouiae*와 *A. johnsonii* 균종만 음성 결과를 보였고 나머지 균종들은 모두 양성 결과를 보였다. 이 결과는 *adeB* 유전자가 *A. baumannii*에서만 나와서 그 균종의 표지자(marker)로 사용할 가능성이 있겠다고 한 Chu 등[14]의 주장과는 맞지 않는 결과였다. Lin 등[7]은 RND 유전자가 균종별로 다르게 나오기 때문에 이를 *Acinetobacter* 균종을 감별하는 표지자로 사용할 수 있을 것 같다고 가정하였으나, 본 연구에서는 그의 결과와 달리 *adeABC*나 *adeIJK*에 양성인 *A. pittii* (*Acinetobacter* genomospecies 3)의 빈도가 꽤 높아서 Lin 등의 가설을 우리 나라 균주에 적용하기는 어려울 것으로 생각된다.

이전 연구들에 의하면 *A. baumannii* 균주가 보유한 각 유전자의 양성률은 *adeG*는 100% [18], *adeB*의 빈도는 70–100% [14, 18–20], *adeE*는 0–12% [14, 22, 23], *adeY*는 0% [14], *adeJ*는 100% [18]였

다고 보고되어 왔다. 본 연구에서 조사된 *A. baumannii* 균주 내 유전자의 양성률을 보면 *adeG*는 98.1%, *adeB*는 89.0%, *adeE*는 13.6%, *adeY*는 7.1%, *adeJ*는 98.1%로서 대체로 이전 연구와 유사한 결과를 보였다. 반면 *A. nosocomialis* 균종의 유출 펌프 유전자의 양성률은 이전 연구에서 *adeB*는 0%, *adeE*는 4%, *adeY*는 4%였다고 보고되었으나[14], 본 연구에서는 각 유전자의 빈도가 89.4%, 72.3%, 10.6%로 나와서 상당한 차이를 나타냈다. 이와 같이 각 연구별로 유출 펌프 유전자의 양성률이 다소 달랐던 이유는 명확하지 않으나, 균이 분리된 국가나 수집시점에 따라 유행하거나 토착되어 있는 균주 분포의 상이점 등이 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 보인다. 검사한 클론에 따라 *adeB*의 양성률이 89%에서 100%로 달랐다는 보고를 고려해 볼 때[18] 이러한 차이는 지역적 유행주나 클론의 차이에 기인했을 가능성도 있다. 반면 대부분 범유럽 클론(pan-European clones) I 및 II로 구성되어 있었던 *A. baumannii* 51주에서는 균주들의 클론성이나 tetracycline 내성유전자 보유 여부에 상관없이 전 균주가 모두 *adeB* 유전자를 보유하고 있었다는 보고도 있어서[18, 21] 문헌별로 서로 다른 결과를 보여주었다. 따라서 그러한 차이를 한두 가지 요인으로 설명하기보다는 균주의 수나 특성, 지역적, 시기적 차이 등 여러 요인들을 포괄적으로 고려해 분석해 볼 필요가 있으리라 본다. 연구방법의 차이 역시 이러한 빈도의 차이에 영향을 미칠 가능성이 있다.

균종의 대부분을 차지하였던 *A. baumannii*와 *A. nosocomialis*

의 두 균종에서 *adeE*와 *abeM*, *adeJ*의 빈도에 유의한 차이가 나타났다($P < 0.0001$). 또한 여러 유출 펌프 유전자가 동시에 함께 양성으로 나오는 유전자들의 분포 양상을 비교해 보았을 때 *A. nosocomialis*가 더 다양한 양상들을 골고루 보여주었다. *A. baumannii*에서 *adeG*와 *adeJ*, *adeB*, *abeM*의 네 펌프를 함께 가진 균주들이 65.6%로 대부분을 차지했던 점을 보면 본 병원에서 분리된 *A. baumannii* 중에 우세한 균종이 클론성 전파가 되었을 가능성도 생각해 볼 수 있었다. 그러나 펌프들 중 한 펌프나 여러 펌프가 함께 양성인 펌프보유 양상과 특정한 클론 가계(clonal lineage) 사이에 연관성은 발견되지 않았다는 보고도 있었고[18] 본 연구에서는 균종의 클론성을 조사하지 않았기 때문에 그 이유를 판단할 수 없었다.

본 연구결과 *A. baumannii* 균주에서 *adeB*와 *adeJ*, *adeG* 3가지를 함께 보유한 균주가 87.7%로 높았다. Nowak 등[18]이 검사한 다제내성 *A. baumannii* 144주 모두가 *adeJ*와 *adeG*를 포함한 5개의 유출 펌프 유전자를 보유하고 있고 균주의 97%가 *AdeB*를 보유하고 있던 점도 본 연구결과와 유사한 결과였다. 이 결과들은 *A. baumannii* 안에 RND-type 유출 펌프가 널리 존재한다는 보고[22]에 합치하는 결과로 보이며 이를 종합해 볼 때 다제내성 *A. baumannii*가 다양한 유출 펌프 유전자를 보유한 경우가 많을 것으로 여겨진다.

A. baumannii 154주를 SAB균과 MDRAB균, XDR균의 3군으로 구분하여 6가지 유전자의 양성률을 비교한 결과 세 군 간에 *adeB*와 *adeE*, *adeY*, *adeJ* 유전자의 양성률에 유의한 차이가 있었다. *adeB*와 *adeJ*의 양성률은 SAB균에서 낮고 MDRAB균과 XDRAB균에서 높아서 항균제 내성과 연관성이 있으리라 추측되었다.

그러나 *adeE*와 *adeY*의 양성률은 SAB균에서 높고 MDRAB균에서 낮았기 때문에 그들과 항균제 내성 간에는 별 상관성이 없을 것으로 생각되었다. 또한 *adeE*와 *adeY*는 *A. baumannii* 이외의 다른 *Acinetobacter* 균종에서 염색체에 인코딩되어 있는 유출 펌프로 알려져 있으며[1] *A. baumannii* 균종에서 이들 펌프의 보유빈도가 매우 낮았다. 따라서 이들 펌프에 대해서 각 항균제 내성에 근거하여 구분한 균들 간의 차이 여부를 논하기 어렵다고 생각된다.

Imipenem에 대한 감수성균에 비해 비감수성균에서 *adeB*와 *adeJ*의 양성률은 유의하게 높아서 이들 유전자들의 보유와 imipenem에 대한 내성 사이에 관련성이 있을 것으로 생각되었다. Ciprofloxacin 역시 그에 대한 감수성균에 비해 비감수성균에서 *adeB*의 양성률이 유의하게 높아서 *adeB*의 보유와 ciprofloxacin에 대한 내성 사이에 관련성이 있을 것으로 생각되었다.

본 연구에서 항균제감수성 검사결과에 따라 균을 나누어 유출 펌프가 항균제 내성에 영향을 미쳤을 가능성이 있는지 살펴보았으나 연구 방법이 단순한 양성률 비교를 통해 간접적으로 추정해

보는 데 그쳐 뚜렷한 결론을 내리기에는 미흡했던 점은 본 연구의 한계점이라고 할 수 있다. 또한 이번 연구에서 조사한 RND 유출 펌프 유전자와 *abeM* 펌프 이외의 다른 유출 펌프 유전자의 분포를 더 조사할 필요가 있다고 본다.

본 실험에서 한국 내 여러 지역에서 분리된 균들의 6가지 유출 펌프 유전자의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았으나 전 세계적으로는 권역이나 국가별로 그 유전자들의 빈도나 분포는 변동하리라 생각된다. 조선대병원 분리주들도 연도나 계절별로 일부 유전자의 빈도나 분포는 조금씩 변동하는 양상을 보였으므로 유출 펌프 유전자의 빈도나 분포는 주기적으로 조사하여 기본적인 분포를 파악할 필요가 있다고 보인다. 항균제 내성기전 중 유출 펌프 내성기전에 대해서는 아직 연구가 활발하지 않은 편이므로 이러한 연구결과들은 향후 역학적 연구 시 대조할 수 있는 기초 자료로 유용하게 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경: 본 연구의 목적은 국내의 병원들에서 수집된 *Acinetobacter* 임상분리주가 보유한 6가지 유출 펌프 유전자의 빈도를 측정하는 데 있다.

방법: 본 연구에서 사용한 총 339주의 *Acinetobacter* 균주는 *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* (ACB) complex 279주와 non-ACB complex *Acinetobacter* 60주로 구성되었다. 다약제 유출 시스템인 AdeFGH와 AdeABC, AdeDE, AdeXYZ, AbeM 및 AdeIJK 유출 펌프 각각의 운송(transporter) 유전자인 *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ* 유전자를 검출하기 위해 각 유출 펌프 유전자에 특이적인 PCR 분석을 수행하였다.

결과: *adeG*와 *adeB*, *adeE*, *adeY*, *abeM* 및 *adeJ*의 6가지 유출 펌프 유전자의 빈도는 14군의 *Acinetobacter* 균종별로 다양하게 나타났다. *A. baumannii* 균과 *A. nosocomialis* 균에서 *adeE*와 *abeM*, *adeJ*의 양성률은 두 균종 간에 유의한 차이가 있었다. *A. baumannii* 154주는 SAB, MDRAB, XDRAB 균별로 *adeB*와 *adeE*, *adeY* 및 *adeJ*의 빈도에 유의한 차이를 보였다. Imipenem-감수성균과 imipenem-비감수성균은 *adeB*와 *adeY*, *adeJ*의 양성률에 유의한 차이를 보였다. Ciprofloxacin-감수성균과 ciprofloxacin-비감수성균은 *adeB*와 *adeY*의 양성률에 유의한 차이를 보였다. 2012년에 수집한 86주의 *A. baumannii*는 수집지역별로 6가지 유출 펌프 유전자 모두 양성률에 유의한 차이가 없었다.

결론: 이 연구에서 얻어진 6가지 유출 펌프 유전자의 양성률은 국내 *Acinetobacter* 임상분리주 내 유출 펌프 유전자의 기본적인 역학적 특성을 보여주었다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. NRF-2017-RID1A1B03034821)입니다. *A. baumannii* 임상분리주 68주를 연구할 수 있게 해주신 항균제 내성균 감시체계(Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System, KARMS) 참여기관 책임자 여러분께 깊이 감사드립니다.

REFERENCES

1. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp.. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:947-53.
2. Hernando-Amado S, Blanco P, Alcalde-Rico M, Corona F, Reales-Calderón JA, Sánchez MB, et al. Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. Drug Resist Updat 2016;28:13-27.
3. Yoon EJ, Chabane YN, Goussard S, Snesrud E, Courvalin P, Dé E, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. MBio 2015;6:e00309-15.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-81.
5. Higgins PG, Wisplinghoff H, Krut O, Seifert H. A PCR-based method to differentiate between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU. Clin Microbiol Infect 2007;13:1199-201.
6. Higgins PG, Lehmann M, Wisplinghoff H, Seifert H. *gyrB* multiplex PCR to differentiate between *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter* genomic species 3. J Clin Microbiol 2010;48:4592-4.
7. La Scola B, Gundi VA, Khamis A, Raoult D. Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. J Clin Microbiol 2006;44:827-32.
8. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp.. Int J Antimicrob Agents 2006;27:351-3.
9. Lee MJ, Jang SJ, Li XM, Park G, Kook JK, Kim MJ, et al. Comparison of *rpoB* gene sequencing, 16S rRNA gene sequencing, *gyrB* multiplex PCR, and the VITEK2 system for identification of *Acinetobacter* clinical isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78:29-34.
10. Li XM, Choi JA, Choi IS, Kook JK, Chang YH, Park G, et al. Development and evaluation of species-specific PCR for detection of nine *Acinetobacter* species. Ann Clin Lab Sci 2016;46:270-8.
11. Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, Courvalin P, Périchon B. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4389-93.
12. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3375-80.
13. Chau SL, Chu YW, Houang ET. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4054-5.
14. Chu YW, Chau SL, Houang ET. Presence of active efflux systems AdeABC, AdeDE and AdeXYZ in different *Acinetobacter* genomic DNA groups. J Med Microbiol 2006;55:477-8.
15. Su XZ, Chen J, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T, Abe M, et al. An H⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4362-4.
16. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:557-62.
17. Lin L, Ling BD, Li XZ. Distribution of the multidrug efflux pump genes, *adeABC*, *adeDE* and *adeIJK*, and class 1 integron genes in multiple-antimicrobial-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* complex. Int J Antimicrob Agents 2009;33:27-32.
18. Nowak J, Seifert H, Higgins PG. Prevalence of eight resistance-nodulation-division efflux pump genes in epidemiologically characterized *Acinetobacter baumannii* of worldwide origin. J Med Microbiol 2015;64:630-5.
19. Wiczorek P, Sacha P, Czaban S, Hauschild T, Ojdana D, Kowalczyk O, et al. Distribution of AdeABC efflux system genes in genotypically

- diverse strains of clinical *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77:106-9.
20. Nemec A, Maixnerová M, van der Reijden TJ, van den Broek PJ, Dijkshoorn L. Relationship between the AdeABC efflux system gene content, netilmicin susceptibility and multidrug resistance in a genotypically diverse collection of *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:483-9.
21. Huys G, Cnockaert M, Vanechoutte M, Woodford N, Nemec A, Dijkshoorn L, et al. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. *Res Microbiol* 2005;156:348-55.
22. Pagdepanichkit S, Tribuddharat C, Chuanchuen R. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Can J Microbiol* 2016;62:794-801.
23. Hou PF, Chen XY, Yan GF, Wang YP, Ying CM. Study of the correlation of imipenem resistance with efflux pumps AdeABC, AdeIJK, AdeDE and AbeM in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2012;58:152-8.