

OXA-48 계열 Carbapenemase 생성 장내세균의 출현과 확산

송원근¹ · 정석훈² · 이재갑³ · 이승순³ · 이경원²

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소²,
한림대학교 의과대학 내과학교실³

Emergence and Spread of OXA-48-Like Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae

Wonkeun Song¹, Seok Hoon Jeong², Jacob Lee³, Seung Soon Lee³, Kyungwon Lee²

Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine¹, Department of Laboratory Medicine and Research Institute for Antimicrobial Resistance, Yonsei University College of Medicine², Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine³, Seoul, Korea

Since 2001, ten more OXA-48 variants have been identified. *Shewanella* spp. has been thought to be the original host for OXA-48-like enzymes. These enzymes strongly hydrolyze penicillins and weakly hydrolyze carbapenems, with very weak activity against broad-spectrum cephalosporins. The OXA-48-like genes are always plasmid-borne and have been located in insertion sequences. OXA-48-like carbapenemases have been identified mainly from Turkey, North African countries, the Middle East, and India. Furthermore, the emergence and outbreak of OXA-48-like producers in Korea have been reported recently. Because some OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae isolates do not exhibit resistance to broad-spectrum cephalosporins and only decreased susceptibility to carbapenems, their detection can be difficult. Adequate screening and detection methods are required to prevent and control the dissemination of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae.

Keywords: Class D carbapenemase, Enterobacteriaceae, OXA-48-like

Introduction

β -Lactam 항균제를 가수분해하는 효소인 β -lactamase는 class A, B, C, D로 분류되며, class D β -lactamase는 clavulanic acid, tazobactam, sulbactam에 억제되지 않는 반면에 NaCl에 억제된다[1].

Class D OXA- β -lactamase는 다른 β -lactamase에 비해 드문 편이고 대부분 plasmid 매개성이다. 이 효소는 원래 penicillin제만 분해하였으나 cephalosporin제도 분해하는 것들이 나타났고 1980년대에는 carbapenem제에도 내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii*가 나타나기 시작했는데 이는 plasmid 매개성 OXA-23, OXA-40, OXA-58 등에 의한 것이었다. 그 후 carbapenem 내성 OXA β -lactamase를 생성하는 OXA-48 유전자가 장내세균(Enterobacteriaceae)에 전이되어 장내세균에서도 carbapenem제에 내성을 보이는 OXA β -lactamase 생성 균주들이 나타내게 되었다[2]. OXA 효소는 대부분 *A. baumannii*와 관련이 있었으나 2001년 터키, 이스탄불의 한 환자에서 carbapenem 내성 *Klebsiella pneumoniae*가 분리되었는데 이 균주에서 새로운

Received: March 13, 2015

Revised: April 17, 2015

Accepted: June 16, 2015

Correspondence to: Wonkeun Song, Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea
Tel: 02-829-5250, Fax: 02-847-2403

E-mail: swonkeun@hallym.or.kr

*This study was supported by a grant from the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI12C0756).

Table 1. Characteristics of first reported OXA-48-like carbapenemases

OXA-48-like	Location	Organism	Country	Year	Identified other β -lactamases	ST	MIC (μ g/mL)						Reference	
							CTX	CAZ	FEP	ATM	ETP	IPM		MEM
OXA-48	PI	KPN	Turkey	2001	TEM-1, OXA-47, SHV-2a		64	512	32	512		64	64	[3]
OXA-48b	Ch	SXI	China											[86]
OXA-162	PI	KPN	Turkey	2009	TEM-1, SHV-1, OXA-14			32	4		8	4	1	[6]
OXA-163	PI	KPN	Argentina	2008	TEM-1		32	256	32	16	0.38	0.5	0.25	[17]
	PI	ECL	Argentina	2008	TEM-1		>256	>256	>256	>256	2	0.5	0.5	[17]
OXA-181	PI	KPN	Oman*	2010	TEM-1, OXA-1, SHV-11, CTX-M-15	11	128	32	16	128	2	0.5	0.5	[10]
OXA-199	Ch	SXI	China											[86]
OXA-204	PI	KPN	Tunisia*		SHV-1, OXA-1, CMY-4, CTX-M-14	383	128	64	16	32	2	0.5	0.5	[14]
OXA-232	PI	KPN	France*	2011	TEM-1, SHV-1, OXA-1, CTX-M-15, NDM-1	14	>256	>256	>256	>256	>32	>32	>32	[15]
	PI	KPN	France*	2011	TEM-1, SHV-1, OXA-1, CTX-M-15	14	>256	>256	>256	>256	>32	3	12	[15]
	PI	ECO	France*	2011	OXA-1, CTX-M-15	2968	3	8	16	16	0.38	0.25	0.12	[15]
OXA-244	PI	KPN	Spain	2011	CTX-M-15	392								[87]
OXA-245	PI	KPN	Spain	2011	CTX-M-15	437	>64	>64	8	32	>32	>32	>32	[87]
OXA-247	PI	KPN	Argentina	2010	TEM-1, SHV-1	37	1	16			>256	16	16	[88]

*Had been travelled or hospitalized in India.

Abbreviations: ST, sequence type; MIC, minimal inhibitory concentration; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; ETP, eripenem; IPM, imipenem; MEM, meropenem; PI, plasmid; Ch, chromosome; KPN, *Klebsiella pneumoniae*; SXI, *Shewanella xiamenensis*; ECL, *Enterobacter cloacae*; ECO, *Escherichia coli*.

OXA β -lactamase인 OXA-48이 발견되었다. 이 균주는 모든 β -lactam제(광범위 cephalosporin제, cephamycin제, aztreonam, carbapenem제)에 고농도 내성이었다. OXA-48 유전자는 plasmid에 있었고 다른 OXA 유전자(OXA-10, OXA-23, OXA-40, OXA-1)와는 유사성이 적었다. 이 균주는 OXA-48 이외에도 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)인 SHV-2a, narrow-spectrum β -lactamase인 TEM-1, OXA-47을 갖고 있었고 외막단백질의 결손이 있었다. 이로 인하여 모든 β -lactam제에 고농도 내성을 보였다[3]. OXA-48은 penicillin제를 강하게 가수분해하지만 carbapenem제는 약하게 가수분해하며 meropenem 보다는 imipenem에 대한 분해력이 더 크며 광범위 cephalosporin에 대한 분해력은 거의 없다[4]. 터키에서 OXA-48 생성 장내세균이 분리된 후, 이 효소와 이 효소의 변종들이 전세계적으로 *K. pneumoniae*를 비롯한 여러 장내세균에 확산되었고 국내에도 OXA-48 계열 생성 장내세균이 출현하였다[5]. 이에 저자들은 OXA-48 계열 carbapenemase의 미생물학적, 유전학적, 역학적 및 임상적 특성을 요약하고자 한다.

1. OXA-48 계열 Carbapenemase의 종류

현재까지 10여종의 OXA-48 변종이 발견되었다 (Table 1). OXA-48 변종인 OXA-162가 터키에서 처음 발견되었다. OXA-162는 OXA-48과 1개의 아미노산이 다르다[6]. 이후 독일의 여러 균종 (예: *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Raoultella ornithinolitica*)에서 발견되었다[7]. OXA-181은 OXA-48과 4개의 아미노산이 다르며 OXA-181 유전자가 있는 균주는 NDM-1이나 VIM-5 등의 다른 carbapenemase 유전자를 같이 갖고 있는 경우가 흔했다 [8-10]. OXA-181 유전자는 주로 인도에서 다양한 clone의 *K. pneumoniae*에서 발견되었고[9], 오만 [10], 네덜란드[11], 뉴질랜드[12], 싱가포르[13] 등에서도 보고되었다. OXA-204는 최근에 튀니지 환자에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 발견되었으며 OXA-48과 2개의 아미노산이 다르다[14]. OXA-232는 최근에 프랑스[15]에서 처음 보고되었고 한국[5]과 싱가포르[16]에서도 보고되었으며 OXA-48과 5개의 아미노산이 다르다[15]. OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232 모두 OXA-48과 유사한

β -lactam제 분해력을 보인다. OXA-48은 penicillin제와 carbapenem제를 가수분해시키고 광범위 cephalosporin제에는 거의 작용하지 못하지만 OXA-163은 광범위 cephalosporin제를 가수분해하는 반면에 carbapenem제에 대한 활성은 매우 약하다[17]. 그래서 이러한 특성을 보이는 OXA 효소를 extended-spectrum oxacillinase로 분류하는데[1] OXA-163이 여기에 속한다. 그리고 OXA-163은 다른 class D β -lactamase와 달리 clavulanic acid와 tazobactam에 의해 부분적으로 억제된다. 이는 *Pseudomonas aeruginosa*에서 발견된 OXA-18과 유사하다[18]. OXA-163은 OXA-48에 비해 4개의 아미노산이 결손되어 있고 한 개의 아미노산이 치환되어 있다[19]. OXA-163은 carbapenem제를 매우 약하게 가수분해하며 아르헨티나 환자에서 분리된 *K. pneumoniae*와 *Enterobacter cloacae*에서 처음 발견되었다. 두 균주 모두 광범위 cephalosporin제에 내성이었으나 ertapenem (MIC, 2 μ g/mL)을 제외한 imipenem과 meropenem은 감수성이었다[17].

Oueslati 등[20]은 OXA-48 계열 효소만의 β -lactam제에 대한 활성을 측정하기 위하여 임상에서 분리된 6종(OXA-48, -162, -163, -181, -204, -232)의 OXA-48 계열 생성 장내세균에서 OXA-48 계열 유전자를 추출하여 *E. coli*에 변환시킨 후 β -lactam제에 대한 MIC를 측정하였는데, OXA-163을 제외한 모든 OXA-48 계열 효소들이 carbapenem제를 약하게 분해하고 3세대 cephalosporin제에는 거의 작용하지 않았고 OXA-163은 반대로 carbapenem제에는 거의 활성이 없고 3세대 cephalosporin제를 강하게 분해하는 것을 증명하였다. 그리고 모든 OXA-48 계열 효소가 temocillin을 강하게 분해하여 내성을 보였다.

2. OXA-48 계열 유전자의 기원과 위치

KPC, IMP, VIM, NDM 유전자의 기원은 아직 모르지만 OXA-48 계열 유전자의 기원은 어느 정도 밝혀졌다[1]. *Shewanella oneidensis*는 선천적으로 OXA-54 유전자를 갖고 있는데 이것이 OXA-48과 92%의 아미노산 상동성을 보인다[21]. 최근에 *Shewanella xiamenensis*가 OXA-181 유전자의 기원임이 밝혀졌다[22]. 수인성 비인체감염균인 *She-*

wanella spp.의 염색체에 있던 OXA-48 계열 유전자가 plasmid로 이동하였고 이 plasmid가 직접 또는 간접적으로 임상적으로 유의한 균종인 *K. pneumoniae*, *E. coli* 등으로 이동하였을 것이다.

OXA-48 계열 유전자의 획득은 거의 장내세균에서만 발생하고 있다. 비장내세균으로의 전파가 없다는 것은 OXA-48 계열 유전자를 갖고 있는 plasmid의 숙주범위(host range)가 좁다는 의미이다. OXA-48 유전자의 획득은 plasmid에서만 일어나고 있으며 이것은 OXA-163이나 OXA-181 등의 OXA-48 변종도 마찬가지이다. OXA-48 유전자는 스스로 이동이 가능한 70 kb 이하의 plasmid에 있다[23]. 2001년 터키에서 발견된 *K. pneumoniae*에서 *bla*_{OXA-48}-carrying plasmid pOXA-48a의 전체 염기서열이 밝혀졌고 Tn1999에 있는 62.3 kb의 IncL/M-type plasmid로 확인되었다[24]. IncL/M-type plasmid는 장내세균에서 흔한 것으로 다양한 획득성 내성유전자의 기원으로 밝혀져 있다[25].

3. OXA-48 계열 생성 Enterobacteriaceae의 역할

OXA-48 생성 *K. pneumoniae*가 터키에서 처음 발견된 후 2006-2007년에는 터키에서 OXA-48 생성 *K. pneumoniae* 유행이 보고되었다[26]. 그 후 터키에서 OXA-48 유전자가 있는 *E. coli*, *C. freundii*도 발견되었고[27,28], 이후 OXA-48에 대한 대부분의 보고는 터키와 관련이 있는 것이었다[29,30]. 터키는 일회성 유행뿐 만 아니라 산발적인 발생이 보고되고 있고[31], 최근에는 여러 나라로 확산이 되었으며 주로 *K. pneumoniae*에서 발견되고 있는데 대부분 터키, 중동, 북아프리카 지역에서 전파된 것으로 밝혀졌다. 중동지역인 레바논[32,33], 사우디아라비아[34], 아랍에미리트[35]에서도 OXA-48 생성균주가 보고되었다. 아프리카는 대부분 모로코[36], 튀니지[37-39], 이집트[40], 리비아[41]와 같은 북아프리카에서 OXA-48이 보고되고 있으나 세네갈[42], 탄자니아[43]에서도 보고되었다. OXA-48은 프랑스[44], 독일[7], 네덜란드[45], 이탈리아[46], 벨기에[47], 아일랜드[48], 폴란드[49] 등의 여러 유럽국가에서도 보고되고 있다. 반면에 동아시아 지역에서 의 보고는 아직 드물지만 싱가포르[50]과 일본

[51,52]의 환자에서 OXA-48 생성 장내세균이 보고되었고, 싱가포르[13,53,54]와 뉴질랜드[12]의 환자에서 OXA-181 생성 장내세균이 보고된 바가 있다. 싱가포르에서는 OXA-232 생성 장내세균의 보고도 있었고[16], 최근 인도에서 화상으로 입원한 한국인 환자가 국내병원으로 전원한 후 OXA-232 생성 *K. pneumoniae*의 원내 유행이 발생하였고 이 OXA-232 유전자가 *E. coli*로 수평이동(horizontal spread) 하였음을 보고하였다[5].

OXA-48은 carbapenem 내성의 정도가 낮기 때문에 다른 β -lactamase 내성기전이 동반되지 않은 장내세균에서는 검출하기가 어렵다. 그러나 실제 환자에서 분리되는 OXA-48 생성 *K. pneumoniae* 균주들은 대부분 다제내성을 보이며 carbapenem제에 고농도내성을 보인다. 이러한 현상은 터키에만 국한된 것이 아니고 프랑스[55], 벨기에[47], 이스라엘[56], 러시아[57], 포르투갈[58]의 보고도 마찬가지였고, 모로코, 프랑스, 네덜란드에서 검출된 OXA-48 생성 *K. pneumoniae*의 sequence type (ST)이 모두 395로 같은 clone이었다[45]. 국내에서 보고된 OXA-232 생성 *K. pneumoniae*도 ESBL인 CTX-M-15를 동시에 갖고 있었으며 carbapenem제를 포함한 모든 β -lactam제에 고농도내성이었다[5]. 이는 인도에서 프랑스로 전원된 환자에서 분리된 OXA-232 생성 *K. pneumoniae* [15]와 매우 유사한 β -lactamase 유전자와 내성 양상을 보였고 같은 ST14이었으며 OXA-232 유전자도 동일한 ColE-type plasmid에 있었다[5].

OXA-48 계열 생성 장내세균의 지역사회 전파 여부도 매우 중요한 관심사 중 하나이다. 세네갈에서는 의료기관 접촉 경력이 없는 지역사회감염환자에서 OXA-48이 검출되었는데 이는 음식이나 물을 통한 지역사회획득의 가능성을 시사한다[42].

4. OXA-48 계열 Carbapenemase의 검출

장내세균의 class D carbapenemase는 대부분 OXA-48 계열이다. 대부분의 OXA-48 계열 생성 임상균주는 ESBL 등의 다른 β -lactamase를 같이 갖고 있기 때문에 광범위한 내성을 보인다[59]. OXA-48 계열 효소는 carbapenem제를 약하게 가수분해하기 때문에 ESBL 음성인 OXA-48 계열

생성균주는 carbapenem제의 감수성이 약간 저하되는 정도이므로 감수성시험 만으로는 검출하기가 어렵다[9,10,59]. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) 선별기준은 ertapenem MIC가 0.5 μ g/mL 이상이거나, imipenem 또는 meropenem MIC가 1 μ g/mL 이상일 때로 하는 것이 적절하다[60]. OXA-48 생성균주의 β -lactamase 감수성 양상은 매우 다양하다. 광범위 cephalosporin제와 carbapenem제가 모두 감수성인 경우, 광범위 cephalosporin제는 감수성이고 carbapenem제는 내성인 경우, 광범위 cephalosporin제와 carbapenem제가 모두 내성인 경우도 있다. 따라서 감수성 결과만으로는 OXA-48 계열 생성 여부를 판단할 수 없다. 또한 OXA-48 계열 생성균주를 쉽게 검출할 수 있는 표현형 검사법이 아직 없다. CPE를 검출하는데 가장 흔히 사용되는 표현형 검사법으로 modified Hodge test (MHT)가 있다. 이 검사는 AmpC 생성균주나 CTX-M형 ESBL 생성균주도 종종 양성을 보여 위양성이 높은 검사법이지만 OXA-48 계열 생성균주는 거의 모두 양성을 보인다[61]. 단, MacConkey 배지가 아닌 Mueller-Hinton 배지를 사용하여 검사해야 한다. 최근에 개발된 carbapenemase 검출시험인 Carba NP 시험은 MHT 보다 예민도와 특이도가 높으며 검출소요시간이 약 2시간 이내로 짧아 매우 유용한 검사로 알려져 있다[62]. 하지만 OXA-48 계열 생성균주의 경우 Carba NP 시험의 양성 소견인 노랑-오렌지색으로 변색되는 정도가 약하여 음성으로 판독되는 경우가 종종 있다[63]. Carbapenemase의 class를 구분할 수 있는 표현형시험인 carbapenemase inhibition test (CIT)는 boronic acid compound에 억제되는 class A carbapenemase (KPC), EDTA나 dipicolinic acid에 억제되는 class B carbapenemase (metallo- β -lactamase, MBL)를 검출할 수 있으나[64-67] class D carbapenemase는 검출할 수 있는 억제제는 아직 없다(Table 2). 그러나 Fig. 1과 같이 MHT에 양성되면서 phenylboronic acid와 EDTA를 이용한 CIT에 모두 음성인 장내세균인 경우, 간접적으로 class D carbapenemase (OXA-48 계열) 생성균주로 판독할 수 있다[68]. 디스크확산법을 이용한 CIT 이외에 액체배지 미량희석법을 이용한 CIT도 개발되어 carbapene-

Table 2. Activities of carbapenemases

Activity	Carbapenemase		
	Class A	Class B	Class D
Active site	Serine	Zn ⁺⁺	Serine
Aztreonam hydrolysis	Yes	No	No
Boronic acid inhibition	Yes	No	No
EDTA inhibition	No	Yes	No

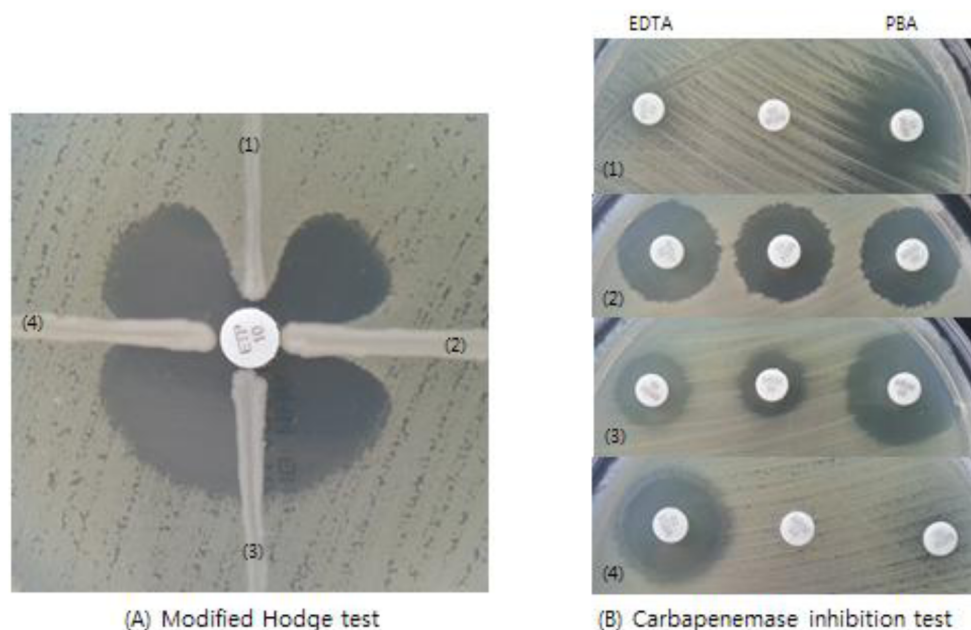


Fig. 1. Modified Hodge test (A) and carbapenemase inhibition test (B) results for the KPC-2-producing *K. pneumoniae* (1), OXA-232-producing *K. pneumoniae* (2), DHA-1-producing *K. pneumoniae* (3), and NDM-1-producing *K. pneumoniae* isolate (4) are shown. (1) The positive MHT, negative EDTA and positive PBA, suggesting KPC (class A) production. (2) The positive MHT, negative EDTA and negative PBA, suggesting OXA (class D) production. (3) The negative MHT, negative EDTA and positive PBA, suggesting AmpC (class C) production. (4) The weak-positive MHT, positive EDTA and negative PBA, suggesting metallo- β -lactamase (class B) production. Abbreviations: ETP, ertapenem; MEM, meropenem; PBA, phenylboronic acid.

mase의 class를 구분하는데 유용함이 입증되어 이 방법을 감수성시험 자동화 장비에 적용할 수도 있을 것이다[69]. OXA-48 계열 생성균주는 temocillin에 고농도 내성을 보이는 특징을 갖고 있어 carbapenem제 감수성 저하를 보이면서 temocillin 고농도내성을 보이면 OXA-48 계열 생성균주를 의심할 수 있다[47]. OXA-48 계열 유전자를 확인하는 표준 기법은 PCR이다. Primer OXA-49A (5'-TTG GTG GCA TCG ATT ATC GG-3')와 OXA-48B (5'-GAG CAC TTC TTT TGT GAT GGC-3')를 이용하여 OXA-48 계열 유전자를 확인할 수 있다[1]. 장내세균에서 OXA-48 계열 유

전자를 포함한 주요 carbapenemase 유전자를 검출할 수 있는 다중 PCR도 개발되었다[70].

감염 의심부위에서 분리된 균에서 OXA-48 계열 효소를 검출하는 것 뿐만 아니라 OXA-48 계열 생성균주의 보균자를 미리 찾아내는 감시배양(surveillance culture)도 감염관리에 매우 중요하다. 장내세균은 장관 정착균이므로 직장면봉검체를 이용하여 감시배양을 하는 것이 가장 적절하다. 0.5 μ g/mL의 imipenem이나 0.5 μ g/mL의 ertapenem이 함유된 액체배지에 18시간 정도 배양 후 또는 직접 선별배지에 접종하는 방법이 유용한 것으로 알려져 있으나 확진까지 시간이 오래

걸리는 단점이 있다[71,72]. 발색선별배지로 ChromID ESB� (bioMerieux, Marcy L'Etoile, France), CHROMagar KPC (CHROMagar, Paris, France) 등이 상품화되었다. ChromID ESB�은 예민도가 매우 우수하나 특이도가 낮고, OXA-48 계열 생성균주가 cefpodoxime에 감수성이어서 OXA-48 계열 생성균주를 검출하지 못하는 단점이 있다[73]. CHROMagar KPC는 KPC 뿐만 아니라 VIM, OXA-48 계열 생성 장내세균도 검출할 수 있으나 carbapenem 고농도내성만 검출할 수 있어 예민도가 낮은 단점이 있다[74,75]. 최근에 개발된 cloxacillin, zinc, carbapenem이 함유된 SUPERCARBA 배지가 OXA-48 계열 생성균주를 포함한 CPE 검출에 예민도와 특이도가 높다는 보고가 있다[76]. 이외에 OXA-48 계열 생성균주를 검출하는 ChromID OXA-48 [77] 등이 있다. 국내에서도 class A (KPC), class B (NDM, IMP, VIM) 뿐만 아니라 OXA-48 계열 생성 장내세균의 출현과 유행에 대한 보고가 증가하므로 CPE에 대한 적극적 감시 배양을 실시하여 감염관리를 철저히 시행해야 할 단계라고 생각된다.

5. OXA-48 계열 생성 Enterobacteriaceae 감염의 치료

최근 한 연구에서는 imipenem 감수성 OXA-48 생성 *K. pneumoniae*에 의한 균혈증이 imipenem으로 치료되었다고 하였다[78]. Carbapenem제가 포함되지 않은 치료에 비하여 carbapenem제를 포함한 치료의 성공률이 더 좋았다는 보고가 있다[79]. 그러나 carbapenem제 저농도 내성 또는 감수성 carbapenemase 생성균 감염에 대한 imipenem 치료의 실패 사례도 보고되고 있다[26,55]. ESB�이 없는 OXA-48 계열 생성균주는 이론적으로 ceftazidime과 같은 광범위 cephalosporin제를 사용할 수 있다. 실제로 ESB� 음성 OXA-48 생성 *K. pneumoniae* 감염 신생아 환아가 cefotaxime과 amikacin 복합투여로 치료가 되었다는 보고가 있으나[80] 임상적 근거가 아직 부족하다.

β -Lactamase 억제제인 NXL104가 class A, B, D β -lactamase에 강력한 억제력이 있는 것으로 알려져 있다[81]. 최근 연구에 의하면 NXL104가 ESB�과 OXA-48 동시생성균주에서 imipenem,

cefepime, ceftazidime의 MIC를 유의하게 낮추어 모두 감수성 범위에 들었다고 하였다[82]. ESB� 음성 OXA-48 생성 *K. pneumoniae* 복막염(carbapenem제와 광범위 cephalosporin제 감수성 저하)에서 ceftazidime이 치료효과가 있었고 ertapenem과 imipenem은 치료효과가 없었다는 동물실험 보고가 있다[83].

Colistin과 tigecycline이 체외(in vitro)실험에서 OXA-48 계열 생성균주에 가장 활성이 좋은 것으로 알려져 있으나 내성인 경우도 점차 나타나고 있다[84]. Fosfomycin도 OXA-48 계열 생성균주에 대부분 감수성이거나 내성이 잘 생기므로 사용에 주의가 필요하다[85].

Conclusion

CPE에서 중요한 carbapenemase는 class A인 KPC와 class B인 IMP, VIM, NDM였으나, 터키에서만 주로 분리되었던 class D carbapenemase인 OXA-48 계열 생성 장내세균이 전세계적으로 확산되었고 국내에서도 유행 및 확산이 발생함으로써 OXA-48 계열 생성 장내세균의 임상적 중요성과 관심이 증대되고 있다. OXA-48 계열 carbapenemase는 carbapenem제에 낮은 수준으로 작용하여 감수성이 약간 저하되는 정도이므로 ESB� 등과 같은 다른 내성기전과 동반되지 않으면 검출하기 어려워 OXA-48 계열 carbapenemase의 선별과 확진을 위한 적절한 검사법을 적용하여 조기 진단과 감염관리에 특별한 주의를 기울여야 한다. OXA-48 계열 생성 장내세균감염일 때 carbapenem제가 포함된 치료를 시행하는 것이 유용한지에 대해서는 아직 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

References

1. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:24-38.
2. Evans BA and Amyes SG. OXA β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2014;27:241-63.

3. Poirel L, H  ritier C, Tol  n V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22.
4. Docquier JD, Calderone V, De Luca F, Benvenuti M, Giuliani F, Bellucci L, et al. Crystal structure of the OXA-48 beta-lactamase reveals mechanistic diversity among class D carbapenemases. *Chem Biol* 2009;16:540-7.
5. Jeong SH, Lee KM, Lee J, Bae IK, Kim JS, Kim HS, et al. Clonal and horizontal spread of the *bla*_{OXA-232} gene among Enterobacteriaceae in a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:70-2.
6. Kasap M, Torol S, Kolayli F, Dundar D, Vahaboglu H. OXA-162, a novel variant of OXA-48 displays extended hydrolytic activity towards imipenem, meropenem and doripenem. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:990-6.
7. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E, Schiller RA, Frangenberg HR, Stiewe D, et al. Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2125-8.
8. Poirel L, Ros A, Carricajo A, Berthelot P, Pozzetto B, Bernabeu S, et al. Extremely drug-resistant *Citrobacter freundii* isolate producing NDM-1 and other carbapenemases identified in a patient returning from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:447-8.
9. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1274-8.
10. Potron A, Nordmann P, Lafeuille E, Al Maskari Z, Al Rashdi F, Poirel L. Characterization of OXA-181, a carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4896-9.
11. Kalpoe JS, Al Naiemi N, Poirel L, Nordmann P. Detection of an Ambler class D OXA-48-type β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* strain in The Netherlands. *J Med Microbiol* 2011;60:677-8.
12. Williamson DA, Heffernan H, Sidjabat H, Roberts SA, Paterson DL, Smith M, et al. Intercontinental transfer of OXA-181-producing *Klebsiella pneumoniae* into New Zealand. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2888-90.
13. Balm MN, La MV, Krishnan P, Jureen R, Lin RT, Teo JW. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* co-producing NDM-type and OXA-181 carbapenemases. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E421-3.
14. Potron A, Nordmann P, Poirel L. Characterization of OXA-204, a carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:633-6.
15. Potron A, Rondinaud E, Poirel L, Belmonte O, Boyer S, Camiade S, et al. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D β -lactamase from Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:325-9.
16. Teo JW, Kurup A, Lin RT, Hsien KT. Emergence of clinical *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-232 carbapenemase in Singapore. *New Microbes New Infect* 2013;1:13-5.
17. Poirel L, Castanheira M, Carr  r A, Rodriguez CP, Jones RN, Smayevsky J, et al. OXA-163, an OXA-48-related class D β -lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2546-51.
18. Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2188-95.
19. Couture F, Lachapelle J, Levesque RC. Phylogeny of LCR-1 and OXA-5 with class A

- and class D beta-lactamases. *Mol Microbiol* 1992;6:1693-705.
20. Oueslati S, Nordmann P, Poirel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1059-63.
 21. Poirel L, H  ritier C, Nordmann P. Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:348-51.
 22. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Origin of OXA-181, an emerging carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, as a chromosomal gene in *Shewanella xiamenensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4405-7.
 23. Carr  r A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1369-73.
 24. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:559-62.
 25. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2227-38.
 26. Carr  r A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950-4.
 27. G  lmez D, Woodford N, Palepou MF, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:523-6.
 28. Nazic H, Poirel L, Nordmann P. Further identification of plasmid-mediated quinolone resistance determinant in Enterobacteriaceae in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 2146-7.
 29. Akta   Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy* 2008;54:101-6.
 30. Kilic A, Aktas Z, Bedir O, Gumral R, Bulut Y, Stratton C, et al. Identification and characterization of OXA-48 producing, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Turkey. *Ann Clin Lab Sci* 2011;41:161-6.
 31. Nazik H,   ngen B, Mete B, Aydin S, Yemi  en M, Kele  o  lu FM, et al. Coexistence of bla_{OXA-48} and aac(6')-Ib-cr genes in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Istanbul, Turkey. *J Int Med Res* 2011;39:1932-40.
 32. Matar GM, Dandache I, Carr  r A, Khairallah MT, Nordmann P, Sabra A, et al. Spread of OXA-48-mediated resistance to carbapenems in Lebanese *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* that produce extended spectrum beta-lactamase. *Ann Trop Med Parasitol* 2010;104:271-4.
 33. Matar GM, Cuzon G, Araj GF, Naas T, Corkill J, Kattar MM, et al. Oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Lebanon. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:887-8.
 34. Yezli S, Shibl AM, Memish ZA. The molecular basis of β -lactamase production in Gram-negative bacteria from Saudi Arabia. *J Med Microbiol* 2015;64:127-36.
 35. Ahn C, Butt AA, Rivera JI, Yaqoob M, Hag S, Khalil A, et al. OXA-48-producing Enterobacteriaceae causing bacteremia, United Arab Emirates. *Int J Infect Dis* 2015;30:36-7.
 36. Barguigua A, Zerouali K, Katfy K, El Otmani F, Timinouni M, Elmdaghri N. Occurrence of OXA-48 and NDM-1 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Moroccan university hospital in Casablanca, Morocco. *Infect Genet Evol* 2015;31:142-8.

37. Lahlaoui H, Poirel L, Barguelli F, Moussa MB, Nordmann P. Carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Tunisia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:937-9.
38. Ktari S, Mnif B, Louati F, Rekik S, Mezghani S, Mahjoubi F, et al. Spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 β -lactamase in a Tunisian university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1644-6.
39. Cuzon G, Naas T, Lesenne A, Benhamou M, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:91-3.
40. Poirel L, Abdelaziz MO, Bernabeu S, Nordmann P. Occurrence of OXA-48 and VIM-1 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Egypt. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:90-1.
41. Lafeuille E, Decré D, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Arlet G, Bingen E. OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from Libyan patients. *Microb Drug Resist* 2013;19:491-7.
42. Moquet O, Bouchiat C, Kinana A, Seck A, Arouna O, Bercion R, et al. Class D OXA-48 carbapenemase in multidrug-resistant enterobacteria, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2011;17:143-4.
43. Mushi MF, Mshana SE, Imirzalioglu C, Bwanga F. Carbapenemase genes among multidrug resistant gram negative clinical isolates from a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania. *Biomed Res Int* 2014;2014:303104.
44. Decré D, Birgand G, Geneste D, Maury E, Petit JC, Barbut F, et al. Possible importation and subsequent cross-transmission of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2010. *Euro Surveill* 2010;15 pii:19718.
45. Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:E24-6.
46. Giani T, Conte V, Di Pilato V, Aschbacher R, Weber C, Larcher C, et al. *Escherichia coli* from Italy producing OXA-48 carbapenemase encoded by a novel Tn1999 transposon derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2211-3.
47. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:168-72.
48. Wrenn C, O'Brien D, Keating D, Roche C, Rose L, Ronayne A, et al. Investigation of the first outbreak of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Ireland. *J Hosp Infect* 2014;87:41-6.
49. Majewski P, Wieczorek P, Sacha PT, Frank M, Juszczyk G, Ojdana D, et al. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* ST89 infection in Poland. *Int J Infect Dis* 2014;25:107-9.
50. Marimuthu K, Teo JW, Fong PB, Chin JO, Qi KJ, Boon DL, et al. First report of emergence of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Singapore: proactive or reactive infection control strategy? *Am J Infect Control* 2014;42:577-8.
51. Nagano N, Endoh Y, Nagano Y, Toyama M, Matsui M, Shibayama K, et al. First report of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan from a patient returned from Southeast Asia. *Jpn J Infect Dis* 2013;66:79-81.
52. Hashimoto A, Nagamatsu M, Ohmagari N, Hayakawa K, Kato Y, Kirikae T. Isolation of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST101 from an overseas traveler returning to Japan. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:120-1.
53. Balm MN, Ngan G, Jureen R, Lin RT, Teo JW.

- OXA-181-producing *Klebsiella pneumoniae* establishing in Singapore. BMC Infect Dis 2013;13:58.
54. Koh TH, Cao DY, Chan KS, Wijaya L, Low SB, Lam MS, et al. bla(OXA-181)-positive *Klebsiella pneumoniae*, Singapore. Emerg Infect Dis 2012;18:1524-5.
 55. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2420-3.
 56. Goren MG, Chmelnitsky I, Carmeli Y, Navon-Venezia S. Plasmid-encoded OXA-48 carbapenemase in *Escherichia coli* from Israel. J Antimicrob Chemother 2011;66:672-3.
 57. Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents 2014;44:152-5.
 58. Manageiro V, Ferreira E, Pinto M, Caniça M. First description of OXA-48 carbapenemase harbored by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* from a single patient in Portugal. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:7613-4.
 59. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011;17:1791-8.
 60. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V; European Network on Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect 2012;18:432-8.
 61. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2012;50:477-9.
 62. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2012;18:1503-7.
 63. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:4578-80.
 64. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis 2008;14:1178-80.
 65. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. Clin Microbiol Infect 2011;17:552-6.
 66. Miriagou V, Papagiannitsis CC, Tzelepi E, Casals JB, Legakis NJ, Tzouveleakis LS. Detecting VIM-1 production in *Proteus mirabilis* by an imipenem-dipicolinic acid double disk synergy test. J Clin Microbiol 2010;48:667-8.
 67. Seah C, Low DE, Patel SN, Melano RG. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2011;49:1965-9.
 68. Song W, Hong SG, Yong D, Jeong SH, Kim HS, Kim HS, et al. Combined use of the modified Hodge test and carbapenemase inhibition test for detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. Ann Lab Med 2015;35:212-9.
 69. Jeong SH, Song W, Bae IK, Kim HS, Kim JS, Park MJ, et al. Broth microdilution methods using B-lactamase inhibitors for the identification of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases and metallo- β -lactamases in Gram-negative bacilli. Ann Clin Lab Sci 2014;44:49-55.
 70. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P.

- Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:119-23.
71. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol* 2011;49:2239-42.
72. Landman D, Salvani JK, Bratu S, Quale J. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *J Clin Microbiol* 2005;43:5639-41.
73. Réglier-Poupet H, Naas T, Carrer A, Cady A, Adam JM, Fortineau N, et al. Performance of chromID ESB, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Med Microbiol* 2008;57:310-5.
74. Moran Gilad J, Carmeli Y, Schwartz D, Navon-Venezia S. Laboratory evaluation of the CHROMagar KPC medium for identification of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:565-7.
75. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2008;46:3110-1.
76. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012;50:2761-6.
77. Zarakolu P, Day KM, Sidjabat HE, Kamolvit W, Lanyon CV, Cummings SP, et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from patients at a university hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:519-25.
78. Maherault AC, Nordmann P, Therby A, Pangon B. Efficacy of imipenem for the treatment of bacteremia due to an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Clin Infect Dis* 2012;54:577-8.
79. Lowman W and Schleicher G. Antimicrobial treatment and outcomes of critically ill patients with OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81:138-40.
80. Levast M, Poirel L, Carrer A, Deiber M, Decroisette E, Mallaval FO, et al. Transfer of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Turkey to France. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:944-5.
81. Burckhardt I and Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol* 2011;49:3321-4.
82. Hrabák J, Walková R, Studentová V, Chudáková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011;49:3222-7.
83. Mimoz O, Grégoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P. Broad-spectrum β -lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2759-60.
84. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:415-9.
85. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 2011;6:653-66.
86. Zong Z. Discovery of bla(OXA-199), a chro-

- mosome-based bla(OXA-48)-like variant, in *Shewanella xiamenensis*. PLoS One 2012;7:e48280.
87. Oteo J, Hernández JM, Espasa M, Fleites A, Sáez D, Bautista V, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemother 2013;68:317-21.
88. Gomez S, Pasteran F, Faccone D, Bettiol M, Veliz O, De Belder D, et al. Inpatient emergence of OXA-247: a novel carbapenemase found in a patient previously infected with OXA-163-producing *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2013;19:E233-5.