

Characterization of *bft* Genes among Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* Isolates from Extraintestinal Specimens at a University Hospital in Korea

Myungsook Kim¹, Hyunsoo Kim¹, Seung Eun Ji¹, John Hoon Rim¹, Sun Yeong Gwon², Wan Hee Kim³, Ki-Jong Rhee², and Kyungwon Lee¹

¹Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 03722, Korea

²Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Sciences, Yonsei University at Wonju, Wonju 26493, Korea

³KOTITI Testing and Research Institute, Seongnam 13202, Korea

국내 한 대학병원의 임상검체에서 분리된 *Bacteroides fragilis* 독소 유전자의 특성

김명숙¹, 김현수¹, 지승은¹, 임정훈¹, 권선영², 김완희³, 이기종², 이경원¹

¹연세대학교 세브란스병원 진단검사의학과 및 세균내성연구소, ²연세대학교 보건과학대학 임상병리학과, ³KOTITI 시험연구원

Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) produces enterotoxins known to be a virulence factor. Three isotypes of the *B. fragilis* toxin (BFT) gene have been identified: *bft-1*, *bft-2*, and *bft-3*. We investigated the presence of *bft* isotypes in clinical *B. fragilis* isolates and the antimicrobial resistance of BFT-negative and BFT-positive isolates. Overall, 537 *B. fragilis* isolates were collected from extraintestinal specimens over 8 years (2006~2013) from a university hospital in Korea. Samples were analyzed by multiplex PCR to identify the *bft* gene isotypes. Additionally, the antimicrobial susceptibility of 107 *B. fragilis* isolates (74 BFT-negative and 33 BFT-positive) was examined by the CLSI agar dilution method. PCR revealed a total *bft* gene detection rate of 30%, while 33% and 29% of blood and other extraintestinal isolates contained the gene, respectively. Among ETBF isolates, the most common isotype was *bft-1* gene, followed by *bft-2* and *bft-3* (*bft-1* 77%, *bft-2* 14%, *bft-3* 9%). Resistance rates (%) for BFT-negative and positive isolates differed in response to various antimicrobial agents, with 3%, 5%, 1% and 38% of BFT-negative isolates and 3%, 6%, 3% and 42% of BFT-positive isolates being resistant to piperacillin-tazobactam, ceftiofuran, imipenem, and clindamycin, respectively. Interestingly, neither BFT-negative nor positive isolates showed antimicrobial resistance to chloramphenicol and metronidazole. Overall, the proportion of ETBF from blood was similar to that of other extraintestinal sites and the *bft-1* gene was the predominant isotype. Higher antimicrobial resistance rates were found in BFT-positive isolates than BFT-negative isolates, but these differences were not statistically significant.

Keywords: Antimicrobial resistance, *Bacteroides fragilis* toxin, *bft* gene isotype, Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*

Corresponding author: Kyungwon Lee
 Department of Laboratory Medicine and
 Research Institute of Bacterial Resistance,
 Severance Hospital, Yonsei University College
 of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
 Seoul 03722, Korea
 Tel: 82-2-2228-2446
 Fax: 82-2-313-0956
 E-mail: LEEKCP@yuhs.ac

Co-Corresponding author: Ki-Jong Rhee
 Department of Biomedical Laboratory Science,
 College of Health Sciences, Yonsei University at
 Wonju, 1 Yonseidae-gil, Wonju 26493, Korea
 Tel: 82-33-760-2445
 Fax: 82-33-760-2561
 E-mail: kjrhee@yonsei.ac.kr

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.

Copyright © 2016 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: April 16, 2016
 Revised 1st: May 25, 2016
 Revised 2nd: May 26, 2016
 Accepted: May 26, 2016

서론

Bacteroides 균속은 무산소성 그람음성 막대균으로서 탄수화물을 분해하고, 담즙에 내성이 있으며 주로 장에서 분리된다. *Bacteroides* 균속에는 20종 이상의 균종이 있고, 이 중에서 *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* 및 *B. ovatus*는 사람에서 주로 감염을 일으킨다[1,2]. *B. fragilis* 중에는 장독소(*Bacteroides fragilis* enterotoxin, BFT)를 생성하는 세균(enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF)이 있는데, 이들은 Myers 등[3]에 의하여 설사질환 환자의 변에서 처음 분리되었다. ETBF는 염증성 대장질환(inflammatory bowel disease, IBD) 환자의 변에서 정상인보다 검출 빈도가 높고[4], 장암 환자의 변에서는 더 높은 빈도로 검출됨이 보고되었다[5]. 또한 Wu 등[6]은 동물실험 모델에서 ETBF가 대장암을 일으키고 만성염증이 지속되면 결국 대장암으로 발전할 수 있다는 가능성을 제시한 바 있다.

지금까지 BFT는 *bft-1*와 *bft-2*의 두 개의 유전자 아형이 보고되었으나, Chung 등[7]이 혈액배양에서 분리한 ETBF에서 새로운 유전자 아형(Korean BFT, *bft-k*)을 처음 보고한 이후 Kato 등[8]은 일본 환자 변에서 분리한 ETBF에서 동일한 유전자 아형을 보고하여 *bft-3*으로 명명하였다. BFT 유전자 아형 중에서 *bft-1*은 성인의 변 검체에서 분리한 ETBF 중 65%로 가장 흔하였고, *bft-2*는 소아의 변에서 *bft-1*만큼 흔하게 분리된다고 알려진 바 있다[9]. *bft-3*은 국내 임상검체에서 분리된 ETBF 중 32%를 차지하는 것으로 알려져 있다[7]. BFT의 아형은 전세계적으로 분포되어 있지만, *bft-3* 아형을 가지고 있는 ETBF는 주로 한국, 일본 및 베트남 환자에서 보고되었다[10].

본 연구에서는 국내 대학병원의 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis* 균주를 대상으로 multiplex PCR법을 이용하여 임상 검체에 따른 *bft* 유전자 검출, 아형의 분포와 BFT 생성 유무에 따른 항균제 내성의 차이를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 균주

2006년~2013년에 국내의 한 대학병원 환자의 임상 검체 즉, 혈액, 체액 및 농양 검체에서 분리된 *B. fragilis*를 대상으로 하였다. 세균 동정은 전통적 방법을 비롯해 ATB 32A 키트(bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), ANC 카드(bioMérieux, Hazelwood, MO, USA), VITEK II 자동미생물동정기기(bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) 또는 VITEK MS 자동미생물동정기기(bioMérieux)를 이용하였다.

2. Multiplex PCR을 이용한 *bft* 유전자 아형 검출

-70°C에 냉동 보관된 *B. fragilis* 균주를 혈액한천에 무산소성 계대배양하여 순수 집락을 얻었다. 집락 2~3개를 증류수 100 µL에 넣고 잘 혼합하여 10분간 끓인 후, 13,000 rpm 5분간 원심분리하여 DNA를 추출하였다. Multiplex PCR은 Avila-Campos 등[11]이 고안한 primer를 사용하였다. Common forward primer sequence는 5'-GAA CCT AAA ACG GTA TAT GT-3'), reverse primer는 *bft-1*: 5'-ATT GAA CCA GGA CAT CCC T-3', *bft-2*: 5'-CGC TCG GGC AAC TAT-3', *bft-3*: 5'-CGT GTT CCA TAA CCC CA-3'이었다. PCR 반응액은 PreMix-Top (Bioneer, Daejun, Korea)에 DNA 추출액 1 µL, 각각의 primer 1 µL (20 pmol) 씩, 증류수 15 µL를 넣어 제조하였다. Multiplex PCR은 94°C에서 5분 반응 후 94°C에서 5분, 52°C에서 30초, 72°C에서 30초 반응을 30회 반복, 72°C에서 5분간 최종 연장반응을 시행하였다. 증폭된 PCR 산물 10 µL에 loading dye 7 µL를 넣고 혼합한 다음 ethidium bromide를 포함한 1% agarose gel에서 20분간 전기영동하여 *bft-1* (310 bp), *bft-2* (170 bp), 및 *bft-3* (400 bp) 밴드를 확인 하였다(Fig. 1).

3. 항균제 감수성 시험

*B. fragilis*의 항균제 감수성은 CLSI 한천희석법[12,13]으로 시험하였다. 배지는 5 µg/mL hemin, 1 µg/mL vitamin K₁과 5% laked sheep blood를 첨가한 Brucella agar (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA)를 사용하였고, 시험 항균제로는 piperacillin 및 tazobactam (Yuhan, Seoul, Korea), cefoxitin

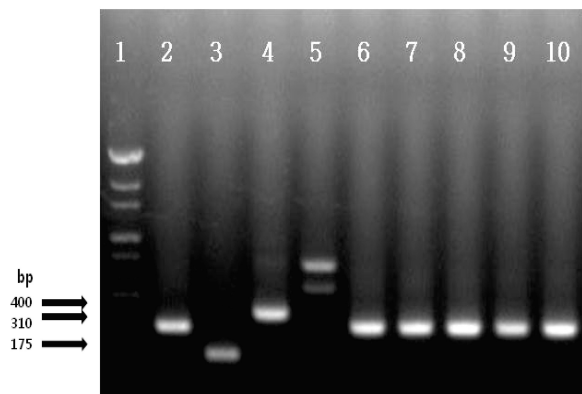


Fig. 1. Multiplex PCR of three isotypes of *bft* gene in the clinical isolates. Lane 1, 100 bp DNA ladder; 2, *bft-1* from *B. fragilis* VPI 13784; 3, *bft-2* from *B. fragilis* 86-5443-2-2; 4, *bft-3* from *B. fragilis* Korea 570; 5, NTBF from *B. fragilis* ATCC 25285; 6-10, *bft-1* from clinical isolates.

(Merk Sharp & Dohme, West Point, PA, USA), cefotetan (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), clindamycin (Korea Upjohn, Seoul, Korea), imipenem 및 metronidazole (Choongwae, Seoul, Korea), chloramphenicol (Chongkundang, Seoul, Korea), meropenem (Sumitomo, Tokyo, Japan), moxifloxacin (Bayer Korea, Seoul, Korea), 그리고 tigecycline (Wyeth Research, Pearl River, NY, USA)을 사용하였다. Piperacillin-tazobactam 합성은 piperacillin 각각의 농도에 tazobactam 4 µg/mL을 동일하게 첨가하였다. 혈액천에 계대배양된 균주를 thioglycollate broth에 풀어 McFarland 0.5관 탁도에 맞춘 후 steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA, USA)를 사용하여 10⁵ CFU가 되도록 배지에 접종한 후 anaerobic chamber (Forma Scientific, Marietta, OH, USA)에 넣어 36°C에서 48시간 배양하였다. 정도관리를 위해서 *B. fragilis* ATCC 25285와 *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741를 동시에 시험하였다. 최소억제 농도는 증식을 억제할 제일 낮은 농도로 결정하였고, 여러 개의 정상 집락이나 육안으로 매우 얇게 보이는 증식은 무시하였다. Tigecycline에 대한 결과 판독은 미국 FDA 권장 기준, 즉 감수성은 ≤4, 내성은 ≥16 µg/mL를 적용하였다.

결 과

1. ETBF의 *bft* 유전자 아형들의 분포

B. fragilis 537주 중 162주(30%)에서 *bft* 유전자 아형들이 검출되었고, 이 중 혈액 배양 분리주에서는 48주(33%), 그외 장외 검체 분리주에서는 114주(29%)가 검출되었다. *bft* 유전자 아형들의 분포는 *bft-1*이 125주(77%)로 가장 많았고, *bft-2*가 23주(14%), *bft-3*가 14주(9%) 순이었다(Table 1). 연도별 BFT 양성율은 2009년이 22%로 가장 낮았고, 2012년이 35%로 가장 높았다. 2006년부터 2013년 사이 BFT 아형은 *bft-1*이 70~87%로 가장 많았고, *bft-2*는 3~32%, *bft-3*은 4~13%이었으며, *bft-2*는 2007년에, *bft-3*은 2009년에 검출되지 않았다. BFT 아형들의 분포는 2007년과 2009년을 제외한 2006-2011년에는 *bft-1* 다음으로 *bft-2*, *bft-3*순이었으나, 2013년에는 *bft-3*, *bft-2*순으로 분포가 바뀌었다. 연도별 BFT 양성율과 2007년과 2009년을 제외한 *bft* 아형들의 분포는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. ETBF의 항균제 내성

*B. fragilis*의 항균제 내성 양상은 Table 3와 같았다. 즉, 시험 항균제에 대한 BFT 음성 및 양성 균주의 내성율은 piperacillin에 각

Table 1. Distribution of the *bft* isotypes in *B. fragilis* isolated from clinical specimens

Specimens	No. of isolates tested	No. (%) positive	No. (%) of <i>bft</i> isotypes:		
			<i>bft-1</i>	<i>bft-2</i>	<i>bft-3</i>
Blood	144	48 (33)	34 (71)	6 (13)	8 (17)
Other extraintestinal site					
Wound	213	60 (28)	46 (77)	10 (17)	4 (7)
Peritoneal fluid	159	48 (30)	39 (81)	7 (15)	2 (4)
Tissue	8	1 (13)	1 (100)	0	0
Bile	6	1 (17)	1 (100)	0	0
Pleural fluid	7	4 (57)	4 (100)	0	0
Subtotal	393	114 (29)	91 (80)	17 (15)	6 (5)
Total	537	162 (30)	125 (77)	23 (14)	14 (9)

Table 2. Detection of *bft* isotypes in extraintestinal isolates of *B. fragilis* during 2006~2013

Year	No. of tested	No. (%) of BFT-positive	No. (%) of <i>bft</i> isotypes:		
			<i>bft-1</i>	<i>bft-2</i>	<i>bft-3</i>
2006	43	11 (26)	8 (73)	2 (18)	1 (9)
2007	51	15 (29)	13 (87)	0	2 (13)
2008	73	25 (34)	14 (56)	8 (32)	3 (12)
2009	51	11 (22)	8 (73)	3 (27)	0
2010	68	23 (34)	19 (83)	3 (13)	1 (4)
2011	82	23 (28)	16 (70)	5 (22)	2 (8)
2012	77	27 (35)	23 (86)	2 (7)	2 (7)
2013	92	28 (30)	24 (86)	1 (3)	3 (11)
Total	537	162 (30)	126 (77)	23 (14)	14 (9)

Table 3. Antimicrobial resistance of BFT-negative and BFT-positive *B. fragilis* isolated from 2009 to 2012

Antimicrobial agent	Breakpoints (μg/mL)		BFT-negative isolates (n=74)				BFT-positive isolates (n=33)			
	S	R	MIC (μg/mL)			%R	MIC (μg/mL)			%R
			Range	50%	90%		Range	50%	90%	
Piperacillin	≤32	≥128	2~>256	8	>256	24	4~>256	16	>256	33
Piperacillin-tazobactam	≤32	≥128	0.12~>128	0.5	4	3	≤0.06~>128	0.5	2	3
Cefoxitin	≤16	≥64	4~128	8	32	5	4~64	8	16	6
Cefotetan	≤16	≥64	4~>128	8	32	10	2~256	8	64	15
Imipenem	≤4	≥16	0.06~>128	0.12	2	1	0.06~32	0.25	1	3
Meropenem	≤4	≥16	0.12~>128	0.125	8	8	0.12~256	0.5	2	3
Clindamycin	≤2	≥8	≤0.06~>128	1	256	38	0.5~256	2	256	42
Moxifloxacin	≤2	≥8	0.25~32	0.5	16	14	0.25~16	0.5	2	6
Chloramphenicol	≤8	≥32	4~8	4	8	0	4~8	4	8	0
Metronidazole	≤8	≥32	1~4	2	4	0	0.5~4	2	4	0
Tigecycline	≤4	≥16	0.5~32	2	16	18	0.5~32	0.5	16	21

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration; S, susceptible; R, resistant; %R, % resistant.

*No CLSI or EUCAST breakpoints available; FDA breakpoints were used.

각 24% 및 33%, piperacillin-tazobactam 항균제의 경우 음성 및 양성에서 각각 3%의 내성 양상을 보였고, cefoxitin은 5% 및 6%, cefotetan은 10% 및 15%, imipenem은 1% 및 3%, clindamycin은 38% 및 42%, 그리고 tigecycline은 18% 및 21%로 BFT 양성 균주의 내성율이 높았다. 반면에 meropenem은 음성 및 양성에서 각각 8% 및 3%, moxifloxacin은 14% 및 6%로 BFT 음성 균주의 내성율이 높았다. 한편 chloramphenicol과 metronidazole 항균제에 내성을 보이는 균주는 없었다.

고 찰

*B. fragilis*가 생성하는 장독소는 균혈증의 중요 유발 인자로 알려져 있어서 균혈증 환자의 혈액에서 ETBF의 분리는 흔하게 보고되었다[14,15]. 즉, Kato 등[14]은 ETBF의 분리가 혈액 분리주에서 28.1%이었으나, 체액 및 창상 검체 분리주에서는 13.7%이었다고 보고하였다. Sears 등[10]은 ETBF의 분리가 혈액 분리주 중에서는 23.4% 이었고, 장외 검체에서는 15.3%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 혈액 분리주에서의 ETBF 검출율이 장외 검체 분리주보다 높았지만 통계학적 의미는 없었다. BFT의 유전자 아형은 *bft-1*, *bft-2* 및 *bft-3*가 있다. 이 중 *bft-1*은 임상 검체에서 분리된 ETBF에서 가장 흔한 아형으로 여러 나라에서 보고되었다[9,11,16]. 즉, 터키에서는 91% (49/51)로 가장 높았고, 그 다음으로 미국에서는 68%, 이탈리아에서는 66% 이었다. 본 연구에서도 *bft-1*이 77%로 터키와는 차이가 있었지만 다른 나라와 비슷하였고, 가장 우세한 아형은 다른 연구들과 일치하였다. *bft-3*는 한국 환자에서 처음 분리되었고, 그 비율도 32%로 높

았다[7]. 한편 일본에서는 12%[8], 베트남에서는 14%[17]이었다. 흥미롭게도 Kato 등[8]은 *bft-3*가 소의 변에서 분리된 ETBF의 12.5%를 차지한다고 보고하였다. 반면에 미국에서는 7%[11]이었고, 이탈리아에서는 3%[9]로 매우 낮았다. 따라서 *bft-3*는 지역적으로 동남아시아에서 더 흔하게 분리되었다. 본 연구에서 *bft-3*의 분리율은 9%로 일본, 베트남, 한국에서의 이전 연구에 비해서 낮았고 미국과 이탈리아에 비해서는 약간 높았다.

Chung 등[7]의 보고에 의하면 1995년부터 1997년 사이에 국내 한 대학병원의 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis* 중 ETBF는 34% 이었고, *bft-1*은 41%, *bft-2*는 27%, *bft-3*는 32%이었다. 본 연구에서는 2006년부터 2013년 사이에 분리된 *B. fragilis* 중 ETBF 비율은 30% (22~35%) 이었고, *bft-1*은 77% (70~87%), *bft-2*는 14% (3~32%), *bft-3*는 9% (4~13%)로 연도에 따라 달랐다. ETBF 분리율은 1995-1997년과 비슷하였지만, *bft-1*은 크게 증가하였고, 반면에 *bft-2*와 *bft-3*는 매우 감소하였다. 특히 *bft-3*는 90년대에는 *bft-2*보다 훨씬 많이 검출되었지만 본 연구에서는 가장 적게 검출되어서 *bft* 유전자 아형들의 분포는 Chung 등의 보고와 차이가 있었다. BFT 아형들의 분포는 검출 시기에 따른 차이는 보고된 바가 없어서 추후 연도별 추이와 함께 역학적 연구가 필요하다고 사료된다.

임상 검체에서 분리된 *B. fragilis*에 대한 항균제 감수성에 관한 연구는 여러 나라에서 보고 되었지만[18-21], ETBF의 항균제 감수성에 관한 연구는 매우 적다[22,23]. 이들 연구는 설사 질환을 가진 환자에서 분리된 ETBF가 대상이었는데, 방글라데시에서는[22] clindamycin 및 metronidazole에 대하여 10%, 7%가 내성인 반면에 인도에서는[23] 48%, 41%가 내성으로 지역적인 차이가 매우 크게 나타났다. 본 연구에서 ETBF의 clindamycin에 대한 내성율은

42%로 인도와 비슷하였지만, 방글라데시보다는 매우 높았는데 이는 clindamycin 내성 무산소성 세균 비율은 지역에 따라서 차이가 크다는 Boyanova 등[24]의 보고와 일치하였다.

Metronidazole 또는 piperacillin-tazobactam은 *B. fragilis*을 포함한 *Bacteroides* spp.에 의한 감염 치료를 위한 권장 항균제이고, doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem과 amoxicillin-clavulanate는 추가로 권장되는 항균제이다[25]. 본 연구에서 BFT 음성 및 양성인 *B. fragilis*는 metronidazole과 chloramphenicol에 대하여 모두 감수성 이었고, 권장 항균제 중 imipenem에 대한 내성율은 BFT 양성 균주가 음성 균주보다 다소 높았지만 meropenem은 반대로 BFT 음성 균주가 양성 균주보다 높았다. Piperacillin, ceftioxin, tigecycline에 대한 내성율은 양성 균주가 음성 균주에 비해 높았지만 moxifloxacin에 대한 내성율은 낮았다. BFT 생성 유무에 따라 항균제 내성 양상은 달랐으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 다만, BFT 음성 및 양성 *B. fragilis*의 항균제 감수성을 비교한 보고는 매우 드물다는 점에서의 의의를 두겠다.

본 연구에서는 국내 대학병원의 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis*에서의 BFT 생성 및 *bft* 유전자 아형들의 분포를 조사하였고, BFT 음성 및 양성 균주의 항균제 내성 양상을 검토하였다. 분리된 균주 중 ETBF는 30% 이었고, 이중 *bft-1*이 가장 많았으며, BFT 양성 균주의 항균제 내성율이 다소 높긴 하였지만, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 향후 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis*의 BFT 검출 및 *bft* 유전자 아형에 관한 역학적 연구는 *B. fragilis* 감염과 BFT의 연관성을 규명하는데 유용한 자료를 제공하리라 기대한다.

요약

Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)는 병독소 인자로 알려진 장독소를 생성하는 균종이다. *B. fragilis* enterotoxin (BFT)은 *bft-1*, *bft-2* 및 *bft-3* 세 개의 유전자 아형들이 밝혀졌다. 본 연구에서는 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis*에서 *bft* 유전자의 유무와 BFT 음성 및 양성 균주의 항균제 내성을 조사하였다. 국내의 한 대학병원에서 8년간(2006~2013년) 장외 검체에서 분리된 *B. fragilis*는 총 537주이었다. 다중중합연쇄반응으로 시험하여 *bft* 유전자 아형을 확인하였다. BFT 음성 74주와 양성 33주를 포함한 *B. fragilis* 107주의 항균제 감수성은 CLSI 한천희석법으로 시험하였다. 임상 검체에서 분리된 *B. fragilis*의 *bft* 유전자 검출율은 30% 이었고, 이 중 혈액과 혈액 외 장외 검체 분리주에서는 각각 33%, 29% 이었다. ETBF 중에서 가장 흔한 아형은 *bft-1* 이었고, 그 다음은 *bft-2*, *bft-3* 순이었다(*bft-1*: 77%, *bft-2*: 14%, *bft-3*: 9%).

BFT-음성과 양성 균주의 내성률은 일부 항균제에 대해서 차이가 있었다(BFT-음성 균주: piperacillin-tazobactam 3%, ceftioxin 5%, imipenem 1%, clindamycin 38%; BFT-양성 균주: piperacillin-tazobactam 3%, ceftioxin 6%, imipenem 3%, clindamycin 42%). BFT-음성 및 BFT-양성 균주 모두는 chloramphenicol과 metronidazole에 대한 내성은 없었다. 결론적으로, 혈액 분리주에서의 ETBF 검출율은 혈액 외 장외 검체 분리주에서와 비슷하였고, 가장 흔한 유전자 아형은 *bft-1* 이었다. 항균제 내성은 BFT 양성 균주가 음성 균주보다 대체로 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Acknowledgements: None

Funding: None

Conflict of interest: None

References

1. Versalovic J, Carroll KC, et al. Manual of clinical microbiology. 10th edition. Washington DC: ASM Press; 2011. p858.
2. Gwon SY, Jang IH, Rhee KJ. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-associated diseases and detection. Korean J Clin Lab Sci. 2015;47:161-167.
3. Myers LL, Shoop DS, Stackhouse LL, Newman F, Flaherty RJ, Letson GW, et al. Isolation of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* from humans with diarrhea. J Clin Microbiol. 1987; 25:2330-2333.
4. Basset C, Holton J, Bazeos A, Vaira D, Bloom S. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? Dig Dis Sci. 2004;49:1425-1432.
5. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. Clin Microbiol Infect. 2006;12:782-786.
6. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med. 2009;15:1016-1022.
7. Chung GT, Franco AA, Wu S, Rhie GE, Cheng R, Oh HB, et al. Identification of a third metalloprotease toxin gene in extra-intestinal isolates of *Bacteroides fragilis*. Infect Immun. 1999;67:4945-4949.
8. Kato N, Liu CX, Kato H, Watanabe K, Tanaka Y, Yamamoto T, et al. A new subtype of the metalloprotease toxin gene and the incidence of the three *bft* subtypes among *Bacteroides fragilis* isolates in Japan. FEMS Microbiol Lett. 2000;182:171-176.
9. d'Abusco AS, Grosso MD, Censini S, Covacci A, Pantosti A. The alleles of the *bft* gene are distributed differently among enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains from human sources and can be present in double copies. J Clin Microbiol. 2000; 38:607-612.
10. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among

- symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:349-369.
11. Avila-Campos MJ, Liu C, Song Y, Rowlinson MC, Finegold SM. Determination of *bft* gene subtypes in *Bacteroides fragilis* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1336-1338.
 12. Clinical Laboratory Standard Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: approved standard-eighth edition. CLSI Document M11-A8. Wayne, PA: CLSI; 2012.
 13. Shin KS, Son YI, Kim YD, Hong SB, Park JS, Kim S, et al. Secular trends of species and antimicrobial resistance of blood isolates in a tertiary medical center for ten years: 2003~2012. *Biomed Sci Lett.* 2014;20:77-84.
 14. Kato N, Kato H, Watanabe K, Ueno K. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* with bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1996;23(Suppl 1):S83-86.
 15. Foulon I, Pierard D, Muyldermans G, Vandoorslaer K, Soetens O, Rosseel P, et al. Prevalence of fragilysin gene in *Bacteroides fragilis* isolates from blood and other extraintestinal samples. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4428-4430.
 16. Toprak NU, Rajendram D, Yagci A, Gharbia S, Shah HN, Gulluoglu BM, et al. The distribution of the *bft* alleles among enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains from stool specimens and extraintestinal sites. *Anaerobe.* 2006;12:71-74.
 17. Nguyen TV, Van PL, Huy Cl, Weintraub A. Diarrhea caused by enteropathogenic *Bacteroides fragilis* in children less than 5 years of age in Hanoi, Vietnam. *Anaerobe.* 2005;11:109-114.
 18. Lee Y, Park Y, Kim MS, Yong D, Jung SH, Lee K, et al. Antimicrobial susceptibility patterns for recent clinical isolates of anaerobic bacteria in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3993-3997.
 19. Nagy E, Urban E, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:371-379.
 20. Fernandez-Canigia L, Litterio M, Legaria MC, Castello L, Predari SC, Martino AD, et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: emerging resistance to carbapenems in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1309-1314.
 21. Karlowsky JA, Walkty AJ, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, Zhanel GG. Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010-2011: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1247-1252.
 22. Sears CL, Islam S, Saha A, Arjumand M, Alam NH, Faruque ASG, et al. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2008; 15:797-803.
 23. Sarkar A, Ramamurthy D, Pazhani GP, Ghosh A, Ramamurthy T. Detection of integrin-associated gene cassettes and other antimicrobial resistance genes in enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. *Anaerobe.* 2015;33:18-24.
 24. Boyanova L, Kolarcy R, Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe.* 2015;31:4-10.
 25. Gilbert DN, Chambers HF, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2015. 45th edition. Superryville: Antimicrobial Therapy; 2015, p68.