대한임상미생물학회지 1998:1;68-74

Glycopeptides의 사용이 vancomycin 내성 장구균의 장 집락 형성에 미치는 영향

신정환 · 장철훈 · 손한철 · 박광옥*

부산대학교 의과대학 임상병리학교실, 부산대학교병원 감염관리위원회*

Influence of Glycopeptides, as a Risk Factor on Intestinal Colonization with Vancomycin-Resistant *Enterococcus*

Jeong Hwan Shin, M.D., Chul Hun Chang, M.D., Han Chul Son, M.D., and Kwang Ok Park*, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Pusan National University, and Hospital Infection Control Committee, Pusan National University Hospital*

Background : Several risk factors related with vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) colonization are well known, but the direct relatedness of the use of glycopeptides with VRE colonization is not confirmed yet. So we evaluated the influence of the use of glycopeptides and other variables, as risk factors on intestinal colonization with VRE.

Methods : In glycopeptide-administered inpatients group, multiple stool specimens were collected on the day of glycopeptides administration, and weekly after that, until VRE were detected. In the inpatients and outpatients control groups, stool were obtained with point survey. The specimens were inoculated on m-enterococcus agar with 6mg/L vancomycin. The phenotypes and genotypes of resistance of the VRE isolates were confirmed by disk diffusion and agar dilution tests, and polymerase chain reaction.

Results : Of the 361 patients(530 specimens), twelve VRE(3.3%) were isolated. The rates of intestinal colonizations were not significantly differed between the inpatients groups with or without glycopeptides administration, which are 5.1 and 4.1%, respectively. The colonization rates were significantly higher in the patients with 30 or more hospital stay, and in those with three or more antimicrobial administrations. *vanA* and *vanC* genes were amplified in the isolates.

Conclusions : It is demonstrated that the use of glycopeptides is not a direct risk factor of intestinal colonization of VRE in Pusan National University Hospital, in which the prescription of glycopeptides is rigidly controlled. But, a shortened stay in the hospital will diminish the intestinal colonization of VRE.

Key word : Vancomycin-resistant *Enterococcus*, Use of glycopeptides, Nisk factor

교신저자 : 신 정 환
(602-739) 부산시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교병원 임상병리과
전화 : 051-240-7418 Fax : 051-247-6560
E-mail : JHsmile@hitel.net

서 론

장구균은 요로 감염, 균혈증, 창상 감염, 복부내 감염의 중요한 원인균일 뿐만 아니라 위장관의 상재균으로 입원 환자에서 항균제의 남용에 따라 병원 감염의 원인으로 검출되는 빈도가 증가하고 있다[1-3]. 병원 감염을 일으키는 장구균은 여러 항균제에 고도 내성을 나타내고 동시에 다약제 내성을 나타내는 것으로 알려져 있다[4-10]. Glycopeptide계 항균제(vancomycin 또는 teicoplanin)에 내성인 장구균(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)은 1986년 처음 보고된 이래[8], 국내외에서 많이 보고되었으며[7,9,11-18] 그 빈도가 점차 증가하고 있다. VRE의 장관 내 집락 형성이나 임상 검체에서의 검출이 중요한 이유는 아직까지 이 균에 대한 적절한 치료 대책이 없고, 포도상구균이나 연쇄구균과 같은 다른 그람양성 구균에 이들의 내성 양상이 전이될 수 있기 때문이다. 그래서 이에 대한 예방 및 관리를 위해 위험 인자에 대한 조사와 더불어 역학적인 연구를 함으로써 그 위험도를 낮추고자 많은 노력을 기울이고 있다. 그러나 현재 그람양성 세균 감염증의 치료에 최후의 수단인 glycopeptide계 항균제의 사용에 따른 VRE의 장 집락 형성율의 차이, 집락 형성 시기 등 직접적인 위험 인자로서 이 항균제의 의의에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 입원 환자 중에서 glycopeptides를 사용한 군과 그렇지 않은 군에서 VRE의 장 집락 형성 비율에 차이가 있는지를 확인하고자 하였다. 또한 glycopeptides 이외의 다른 위험 인자에 대해서도 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 7월에서 1998년 1월까지 부산대학교병원을 방문한 외래 또는 입원 환자 총 361명(530검체)의 대변 검체 또는 직장 주변 도말 검체를 대상으로 하였다. 검사군(group 1)으로서 glycopeptide계 항균제를 투여한 환자는 78명(247검체)으로 항균제 투여 첫날 검체를 수집하고 7일 간격으로 퇴원, 사망 또는 VRE가 검출될 때까지 연속적으로 검체를 수집하였으며 최장 8주까지 시행하였다. 이에 대한 대조군으로서 입원 대조군(group 2)은 입원 환자 146명(146검체)을 대상으로 VRE 선별 목적으로 병동별 입원 기간에 따라 구분하여 point survey로 검체를 수집하였고, 외래 대조군(group 3)은 외래 또는 건강증진센타에서 기생충 또는 잠혈 반응 검사가 의뢰된 137명(137검체)이었다.

검사 결과에 대하여 검사군과 대조군의 비교를 통해 vancomycin의 사용이 VRE의 장 집락 형성에 미치는 영향을 조사하고 아울러 VRE가 검출된 환자와 검출되지 않은 환자에 대하여 의무기록지를 후향적으로 조사하여 입원 기간, 과거의 입원 유무(3개월 내), urinary catheterization, indwelling vascular catheter placement 등을 포함한 침습적 수기 유무, 수술 유무, 사용한 항균제의 종류와 수 등의 내용을 조사하여 이들 위험 인자에 대해서도 분석하였다.

2. 선별 검사 및 미생물학적 동정

모든 검체를 6mg/L의 vancomycin이 포함된 m-enterococcus agar(Difco Laboratories, Detroit)에 접종한 후 35℃에 배양하면서 24, 48시간 후에 관찰하였다. 균의 증식이 있으면 혈액 한천 배지에 2차 배양하여 그람염색, catalase, bile esculin azide agar, SF agar, 6.5% NaCl, Lancefield group D 항원검사, PYR 등을 실시하여 장구균으로 의심되면 Facklam과 Collins의 conventional test scheme[19]에 따라 균종을 동정하였다.

3. 한천 희석법에 의한 항균제 감수성 검사

Vancomycin(Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo., USA)과 teicoplanin(Gruppo Lepetit S.p.A. Italy)에 대하여 한천 희석법으로 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 동정된 균으로 0.5 McFarland의 균 부유액을 만든 후 10배로 희석하여 vancomycin, teicoplanin 각각 0, 2, 4, 8, 16, 32, 64mg/L의 농도를 포함한 Mueller-Hinton 한천 배지를 만들고, Steers replicator를 사용하여 접종한 후 35℃, 24시간 배양한 후 투과 조명 하에 면밀히 검사하였다. 내성의 정도는 NCCLS에 따라 vancomycin의 경우 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 4mg/L 이하를 감수성, 32mg/L 이상을 내성으로,

Table 1. Primers used in PCR amplification of vancomycin resistance genes.

Genes	Primers	Products(bp)	References
vanA	5'-CAT GAA TAG AAT AAA AGT TGC AAT A 5'-CCC CTT TAA CGC TAA TAC GAT CAA	1,030	20
vanB	5'-CCC GAA TTT CAA ATG ATT GAA AA 5'-CGC CAT CCT CCT GCA AAA	457	21
vanC	5'-GAA AGA CAA CAG GAA GAC CGC 5'-ATC GCA TCA CAA GCA CCA ATC	796	20

Table 2. Prevalence of colonization of vancomycin-resistant enterococci in studied groups.

Patients groups*	No. of patients	No. of VRE reservoirs(%)
Group 1	78	4(5.1)
Group 2	146	6(4.1)
Group 3	137	2(1.5)
Total	361	12(3.3)

*Group 1, inpatients with vancomycin administration;Group 2, inpatients with no administration of vancomycin;Group 3, outpatients.

teicoplanin의 경우 8mg/L 이하를 감수성, 32mg/L 이상을 내성으로 판정하였다. 이와 함께 vancomycin에 대해서는 NCCLS 기준에 따라 디스크 확산법으로 감수성을 검사하였다.

4. Polymerase chain reaction(PCR)에 의한 내성 유전자의 검출

VRE의 유전형을 시험하기 위해 PCR을 시행하였다. *vanA, vanB, vanC*의 증폭을 위한 oligonucleotide primer의 염기 서열은 Table 1과 같으며 발표된 문헌을 참조하였다[20,21]. 검사 방법을 간단히 살펴보면 혈액 한천 배지에서 증식된 1-2개의 집락을 증류수 100 μL에 풀고 끓는 물에 5분간 중탕한 후, 4℃에서 12,000rpm으로 원침하여 상층액을 취하였다. 상층액 10 μL를 반응액 [10mM Tris, pH 8.3; 50mM KCl; 1.5mM $MgCl_2$; 0.2mM deoxynucleoside triphosphates(dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 0.5 μM primers (각각), 2.5U *Taq* polymerase] 40 μL와 혼합하고 Perkin-Elmer Cetus model 2400 DNA thermocycler(Emeryville, Ca, USA)로 표적 유전자를 증폭시켰다. 증폭 주기는 DNA를 95℃로 10분간 변성시킨 후, 94℃로 30초간 denaturation, 58℃로 30초간 annealing, 72℃로 30초간 extension하는 과정을 30회 반복하였고, 72℃로 10분간 extension하였다. 증폭된 반응 산물 15 μL를 1.8% agarose gel 상에서 전기 영동을 시행한 후 자외선 조영 하에서 유전자의 증폭 유무를 확인하였다.

5. 통계학적 분석

입원 대조군과 검사군에서 VRE 검출률의 차이는 two-tailed Fisher's exact test를 사용하여 비교하였고, 다른 위험 인자에 대해서는 VRE가 검출된 환자와 검출되지 않은 환자로 구분하여 연속적 변수는 one-tailed Mann-Whitney nonparametric test, 비연속적 변수는 one-tailed Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

총 361명(530검체) 중 12명(12검체)에서 VRE가 검출되었다. 이를 각 검사군 별로 구분해 보면 검사군(group 1) 4균주(5.1%), 입원 대조군(group 2) 6균주(4.1%)이었고, 외래 대조군(group 3)에서는 2균주(1.5%)가 검출되었다. 검사군(group 1)과 입원 대조군(group 2)을 비교하였을 때 glycopeptides의 사용 유무가 VRE 검출률의 차이를 나타내지는 않았다(P>0.05)(Table 2).

Table 4. Comparison of clinical features of patients colonized with VRE and controls.

Clinical features	Cases(N=10)(%)	Controls(N=214)(%)	Odds ratio(CI_{95})	*P*
Days hospitalized prior to screening(Mean±SD)	53.3±25.0	39.72±35.64	NT	0.029
Hospital stay over 30 days	9(90)	106(49.5)	9.2 (1.1 to 73.6)	0.012
Treatment with ≥ 3 antibiotics	8(80)	96(44.9)	4.9 (1.0 to 23.7)	0.031
Admission to intensive care unit	2(20)	39(18.2)	1.1 (0.2 to 5.5)	0.58
Previous admission	3(30)	21(9.8)	3.9 (0.9 to 16.4)	0.08
Urinary catheter	5(50)	64(29.9)	2.3 (0.7 to 8.4)	0.16
Vascular catheter	4(40)	62(29.0)	1.6 (0.4 to 6.0)	0.33
Enteral tube feedings	3(30)	37(17.3)	2.1 (0.5 to 8.3)	0.26
Operation	5(50)	97(43.9)	1.3 (0.4 to 4.5)	0.47
Broad-spectrum cephalosporin	7(70)	110(51.4)	0.5 (0.1 to 1.8)	0.34

Abbreviation:CI_{95}, 95% confidence interval;NT, not tested.

Table 3. Characteristics of patients with VRE colonization.

Case No.	Groups	Sex/Age	Departments	Durations of hospital stay	Diagnosis
1	1	F/54	RM	60	Tracheal stenosis
2	1	M/73	OS	36	Chronic osteomyelitis, tibia, right
3	1	M/1	OS	40	Osteomyelitis, humerus, right
4	1	M/50	NS	59	Intracranial hemorrhage
5	2	M/28	GS	32	Burn
6	2	F/65	IM	105	Unstable angina
7	2	F/54	OG	21	SCC of cervix
8	2	F/54	IM	47	Dilated cardiomyopathy
9	1	F/45	NS	68	Cervical cord myelopathy
10	1	F/22	OS	72	Liposarcoma, thigh, left
11	1	M/38	HC	1	Healthy adult
12	1	M/40	HC	1	Healthy adult

Abbreviations:RM, rehabilitation medicine;OS, orthopedic surgery;NS, neurosurgery;GS, general surgery;IM, internal medicine;OG, obstetrics and gynecology;HC, health clinic;SCC, squamous cell carcinoma.

Table 5. Species identifications, phenotypes and genotypes of vancomycin resistance, and their antimicrobial susceptibilities of the VRE isolates.

Case No.	Groups	Identifications	Phenotypes	Genotypes	Susceptibilities		
					DD	MIC(mg/L)	
					VCM	VCM	TE
1	2	*E. faecium*	VanA	*vanA*	R	≥128	≥128
2	2	*E. faecium*	VanA	*vanA*	R	≥128	32
3	3	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
4	3	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
5	2	*E. faecium*	VanA	*vanA*	R	≥128	≥128
6	2	*E. faecium*	VanA	*vanA*	R	≥128	≥128
7	2	*E. faecium*	VanA	*vanA*	R	≥128	≥128
8	2	*E. casselifalvus*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
9	2	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
10	2	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
11	3	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2
12	3	*E. gallinarum*	VanC	*vanC*	I	8	≤2

Abbreviations:DD, disk diffusion methods by NCCLS;MIC, minimal inhibitory concentrations;VCM, vancomycin;TE, teicoplanin;R, resistant;I, intermediate.

Table 3은 VRE가 검출된 환자의 과, 입원 기간, 기저 질환에 대한 내용이다. VRE가 검출된 예들은 모두 중증의 기저 질환을 가지고 있었으나 특정 질병 또는 특정 병동에 국한되어 있지는 않았다. VRE가 검출된 예들의 입원 기간은 검사군(group 1)이 36-60일(평균 49일), 입원 대조군(group 2)이 21-105일(평균 58일)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Table 4는 입원 환자를 VRE가 검출된 군과 검출되지 않은 군으로 구분하여 glycopeptides 사용 이외의 다른 위험 인자들을 비교한 결과이다. VRE의 장 집락 형성에 대한 위험도는 입원 기간이 30일 이상, 사용한 항균제의 수가 3가지 이상인 경우에 각각 그 미만의 경우보다 9.2배, 4.2배 높았다(*P*=0.012 and 0.031, respectively).

PCR을 통한 내성 유전자의 확인에서는 *vanA*와 *vanC*가 검출되었으며 *vanB*는 검출되지 않았다. 임상적으로 중요한 의미를 가지는 *vanA*는 검사군(group 1)과 입원 대조군(group 2)에서 발견되었다. 외래 대조군(group 3)에서 검출된 2예의 VRE는 건강증진센터를 방문한, 특정한 질병이 없던 사람들로 모두 *vanC*의 내성형이었고 *vanA*형은 검출되지 않았다(Table 5, Fig. 1).

고 찰

장구균에 의한 감염이 과거에는 주로 환자의 상재균

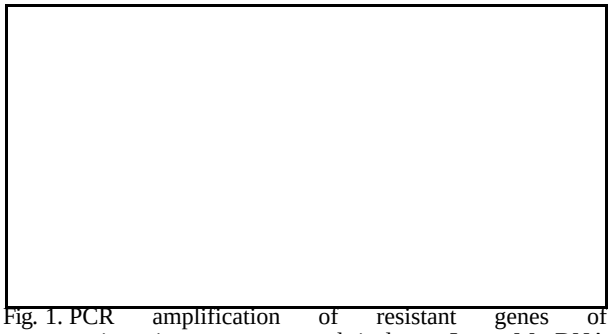

Fig. 1. PCR amplification of resistant genes of vancomycin-resistant enterococcal isolates. Lanes:M, DNA size marker; 1-12, case No.

에 의해 내인성으로 발생한다고 여겼으나 현재는 외부에서 획득될 수 있고 직, 간접적인 접촉에 의해 한 환자에서 다른 환자로 전파될 수 있다고 알려져 있다[6,22-24]. CDC의 보고[25]에 따르면 원내감염을 일으킨 장구균 중 VRE의 빈도가 1989년 0.3%에서 1993년 7.9%로 20배 이상 증가하였고, 병원내의 집단 발병도 보고되고 있으며[11,14, 26,27], 국내에서는 집단적 발병의 보고는 없으나 임상 검체에서 VRE가 산발적으로 보고되고 있다[16-18]. 부산대학교병원에서는 아직 임상 검체에서 VRE가 검출된 적이 없으나 조만간 임상 검체에서 검출될 가능성이 있고 집단적으로 발병할 가능성도 배제할 수 없다.

VRE의 장 집락 형성이나 감염증에 대해서 입원 기간, 침습적 기구의 사용, 기저 질환, 장구균에 효능이 없는 cephalosporin과 같은 항균제의 사용, 사용한 항균제의 수 등이 위험 인자로 알려져 있다[12,15,23,24,28, 29]. 항균제의 사용과 VRE의 연관성, 특히 glycopeptide계 항균제와의 연관성에 관한 보고를 살펴보면 Weinstein 등[29]은 VRE의 장 집락 형성의 위험 인자로 항균제의 사용 중 경험적인 항균제 사용이 가장 연관이 깊고 치료적인 항균제 사용도 연관이 있었으나 예방적 사용은 위험 인자가 아니었으며, 연관된 약물로는 vancomycin, 3세대 cephalosporins, clindamycin 등이었다고 한다. 그러나 vancomycin의 사용을 단일 인자로 분석하지 않았고, 범례의 수도 나타내지 않아 정확한 의의를 알기 어렵다. Gordts 등[30]은 장 집락 형성의 위험 인자로 입원, 입원 기간, 이전의 vancomycin 치료병력이 연관이 있었고 이의 전파를 방지하기 위해 glycopeptide의 사용을 제한해야 한다고 제안하고 있으나 vancomycin의 사용 기간과는 무관하며 혈액 병동을 제외하고는 vancomycin의 사용이 통계학적으로 의의가 없었다고 보고하였다. Dembry 등[31]은 vancomycin의 사용과 VRE의 검출 빈도 사이에 연관성이 없었다고 보고하였다. 상기의 이유로 처음 두 저자의 주장도 vancomycin 사용과의 직접적인 연관성을 나타내기보다는 입원 기간 또는 기저 질환의 심한 정도와의 연관성에 의한 것이라고 추정된다. 본 병원은 glycopeptide계 항균제의 사용을 엄격히 제한하고 있으며[32], 본 연구에서 glycopeptide 사용 환자군을 대상으로 검사를 시행한 결과 대조군과 유의한 차이를 보이지 않아 glycopeptide계 항균제의 사용이 장 집락 형성을 직접적으로 유발하지는 않는 것으로 사료된다.

VRE가 검출된 군과 검출되지 않은 군으로 구분하여 분석한 VRE의 장 집락 형성의 위험 인자로 입원 기간과 사용한 항균제의 수가 통계학적으로 의의 있는 결과를 나타내었다. 입원 기간을 30일을 기준으로 구분하여 입원 환자에서 VRE의 장 집락 형성률을 비교하였을 때 VRE의 검출률에 가장 의의 있는 차이를 보여 이 기간이 VRE의 장 집락 형성에 소요되는 기간으로 추정할 수 있었다. 검사군(group 1)에서 첫 검사 당시에는 VRE가 검출되지 않았다가 36-60일(평균 49일) 후에 검출된 점, VRE가 검출된 입원 대조군(group 2)의 입원 기간이 21-105일(평균 58일)로 장기간인 점을 고려해 보면 입원 환자에서 검출된 VRE는 대부분 병원에 내원한 후 장 집락이 형성되었을 가능성이 높음을 짐작할 수 있었다.

임상 검체에서 분리된 장구균의 glycopeptides에 대한 내성은 vancomycin의 내성과 teicoplanin의 감수성 또는 내성의 정도에 따라 크게 VanA, VanB, VanC의 세 가지로 분류되며[34] 최근에는 VanD의 출현도 보고되었다[35]. VanA 표현형은 *E. faecalis*와 *E. faecium*에서 주로 발견되고 vancomycin(MIC 64 mg/L 이상)과 teicoplanin (MIC 16 mg/L 이상)에 모두 고도의 내성을 나타낸다. 이러한 내성은 종종 vancomycin 또는 teicoplanin에 의해 유도되고, self transferable plasmids에 의해 전달되며, *vanA*의 획득으로 생긴다[33]. VanB 표현형은 low level의 vancomycin(MIC 8-64 mg/L)에 내성을 유도할 수 있는 *E. faecalis*와 *E. faecium*에서 흔히 발견되고 이들은 teicoplanin에는 감수성으로 남아있다(MIC 1 mg/L 이하). VanC 표현형은 대부분 *E. gallinarum*과 *E. casseliflavus*에서 관찰되며 vancomycin에는 저도의 내성(MIC 8-32 mg/L)을 보이고 teicoplanin에는 감수성(MIC 1 mg/L 이하)을 보인다. 이들 내성은 고유한 것으로 conjugation으로 전이되지 않으며 염색체성이라고 한다[33]. *vanA* 또는 *vanB*형의 내성 유전자를 가진 장구균은 흔히 임상적으로 의의 있는 감염증을 일으키는데, 검사군(group 1)과 입원 대조군(group 2)에서 검출된 VRE에서 *vanA*가 확인되어 이들 환자에서 감염이 유발될 가능성이 있다. 외래 대조군(group 3)에서 검출된 2예는 모두 *vanC*형으로 병원에 입원하지 않은 경우에도 VRE의 장 집락이 형성될 수 있음을 확인하였다. 일부 보고에서 *vanC*형의 VRE가 임상 검체에서 비교적 드물게 검출되기는 하지만, 이들이 균혈증을 포함한 중증의 감염을 일으켰고 외래 환자의 5%에서 *vanC*형의 VRE가 장에 집락을 형성하고 있어 이로 인해 병원 내로 전파될 가능성

도 있음을 시사하고 있다[35-37]. 하지만 *vanC* gene이 나타내는 저도 내성의 명확한 임상적 의의에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 상태이므로 병원감염의 예방은 *vanA, vanB*에 중점을 두는 것이 옳을 것으로 여겨진다[35].

요 약

배 경 : Glycopeptides의 사용과 VRE의 장 집락 형성 사이의 직접적인 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않고 있기 때문에, glycopeptides의 사용이 VRE의 장 집락 형성에 미치는 영향에 대하여 조사하였다.

방 법 : 1997년 8월에서 1998년 1월까지 입원 환자 중 glycopeptides를 사용한 환자에서 glycopeptide를 투여한 날과 그 후 1주일 간격으로 환자가 퇴원하거나 VRE가 검출될 때까지 대변을 수집하였다. 입원 환자 중 glycopeptides를 사용하지 않은 환자와 외래 환자는 각각 대조군으로 하여 point survey로 검체를 수집하였다. VRE의 선별검사는 6mg/L의 vancomycin이 포함된 m-enterococcus 한천 배지를 이용하였고, 분리된 균을 동정하고, 디스크 확산법과 한천 희석법으로 감수성 검사를 실시하고, PCR을 시행하여 내성유전자를 확인하였다.

결 과 : 361명(530검체) 중 12명(3.3%)에서 VRE가 검출되었다. Glycopeptides를 사용한 검사군과 입원 대조군의 비교에서 VRE 검출률은 각각 5.1, 4.1%로 유의한 차이는 없었다. VRE 검출군과 비검출군의 비교에서 입원 기간과 사용한 항생제의 수가 VRE의 장 집락 형성과 연관이 있었다. 검사군과 입원 대조군에서는 *vanA*와 *vanC*가, 외래대조군에서는 *vanC*만 검출되었다.

결 론 : 부산대학병원의 경우 glycopeptides의 사용이 VRE의 장관 내 집락 형성의 직접적인 위험 인자는 아니었으며, 이는 아마도 부분적으로 glycopeptides의 사용을 엄격히 제한하고 있기 때문이라고 생각된다. 부산대학교병원의 입원 환자에서 장관 내에 VRE가 집락을 형성하는 비율은 3.3%였다. 입원 기간이 30일 이상이면 VRE의 장관 내 집락 형성 비율이 높기 때문에 입원 기간의 단축으로 VRE의 장관 내 집락 형성을 감소시킬 수 있으리라 추정된다.

참 고 문 헌

1. Murray BE. *The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.*
2. Moellering RC Jr. *Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-6.*
3. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. *Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91(suppl 3B):S72-5.*
4. Murray BE and Mederski-Samaroj B. *Transferable beta-lactamase:A new mechanism for in vitro penicillin resistance in Streptococcus faecalis, J Clin Invest 1983; 72:1168-71.*
5. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, De Girolami PC, Ferraro MJ, et al. *Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of Enterococcus faecium:a 22-year review at one institution. Antimicrob Agents Chemother 1991;35: 2180-4.*
6. Patterson JE and Zervos MJ. *High-level gentamicin resistance in Enterococcus:microbiology, genetic basis, and epidemiology. Rev Infect Dis 1990;12:644-52.*
7. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. *Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.*
8. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988; 319:157-61.*
9. Shlaes DM, Bouvet A, Devine C, Shlaes JH, al Obeid S, Williamson R. *Inducible, transferable resistance to vancomycin in Enterococcus faecalis A256. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:198-203.*
10. Green M, Wadowsky RM, Barbadora K. *Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from children. J Clin Microbiol 1990;28:484-8.*
11. Karanfil LV, Murphy M, Josephson A, Gaynes R, Mandel L, Hill BC, et al. *A cluster of vancomycin- resistant Enterococcus faecium in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:195-200.*
12. Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G, Isenberg HD. *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium in hospitalized children. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:700-5.*
13. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter Bynoe G, Sherman CB, et al. *Outbreak of multi-drug resistant Enterococcus faecium with transferable vanB class vancomycin resistance. J Clin Microbiol 1994; 32:1148-53.*
14. Chow JW, Kuritza A, Shlaes DM, Green M, Sahm DF Zerovs MJ. *Clonal spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium between patients in three hospitals in two states. J Clin Microbiol 1993;31: 1609-11.*
15. Handwerger S, Raucher B, Altarac D, Monka J, Marchione S, Singh KV, et al. *Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. Clin Infect Dis 1993; 16:750-5.*
16. 박지원, 김양리, 신완식, 강문원, 한경자, 심상인. Vancomycin 내성 enterococci에 대한 감수성 검사. 감염 *1992;24:133-7.*
17. 김수현, 김세찬, 구석봉, 신종희, 서순팔, 양동욱. Vancomycin 내성 enterococci 감염 4예. 대한임상병리학회지 *1995;15(부록2):S265.*
18. 이위교, 정민권, 곽연식. Vancomycin 내성 장구균의 분리율, 항균제 감수성 및 내성형에 관한 연구. 대

한임상병리학회지 *1998;18:51-6.*

19. Facklam RR, Collins MD. Identification of *Enterococcus species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin Microbiol 1989;27:731-4.*
20. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. *Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2311-7.*
21. Tyrrell GJ, Bethune RN, Willey B, Low DE. *Species identification of enterococci via intergenic ribosomal PCR. J Clin Microbiol 1997;35:1054-60.*
22. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg DR. *High-level resistance to gentamicin in Streptococcus faecalis:risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. J Infect Dis 1986;153:1075-83.*
23. Zervos MJ, Kauffman CA, Therasse PM, Bergman AG, Mikesell TS, Schaberg DR. *Nosocomial infection by gentamicin-resistant Streptococcus faecalis. An epidemiologic study. Ann Intern Med 1987;106:687-91.*
24. Chirurgi VA, Oster SE, Goldberg AA, McCabe RE. *Nosocomial acquisition of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant Enterococcus. Arch Intern Med 1992; 152:1457-61.*
25. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR 1993;42:597-9.*
26. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, Herrington JA. *Gianarkis DG, Thurberg BE, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. J Clin Microbiol 1993;31:1280-5.*
27. Montecalvo, MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A, et al. *Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant Enterococcus faecium bacteremia in an adult oncology unit. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1363-7.*
28. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, et al. *Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant Enterococcus faecium transmitted by electronic thermometers. Ann Intern Med 1992;117:112-6.*
29. Weinstein JW, Roe M, Towns M, Sanders L, Thorpe JJ, Corey GR, et al. *Resistant Enterococci:a prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:36-41.*
30. Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. *Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. J Clin Microbiol 1995;33:2842-6.*
31. Dembry LM, Uzokwe K, Zervos MJ. *Control of endemic glycopeptide-resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:286-92.*
32. **장철훈**, **손한철**, **황규연**, **박광옥**, **양웅석**. **감염증 환자에서** vancomycin, teicoplanin **투여례에 대한 연구**. **한국의료**QA**학회지** *1996;3:26-35.*
33. Dulka-Malen S, Leclercq R, Coutant V, Duval J, Courvalin P. *Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1875-9.*
34. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. *VanD-type glycopeptide-resistant Enterococcus faecium BM4339. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2016-8.*
35. Toye B, Shymanski J, Bobrowska M, Woods W, Ramotar K. *Clinical and epidemiologic significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing the vanC genotype). J Clin Microbiol 1997;35:3166-70.*
36. Green M, Barbadora K, Michaels M. *Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from pediatric liver transplant recipients. J Clin Microbiol 1991;29: 2503-6.*
37. Kaplan AH, Gilligan PH, Facklam RR. *Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. J Clin Microbiol 1988;26:1216-8.*