대한임상미생물학회지 1999:2;1-7

반코마이신 내성 *Staphylococcus aureus*

배직현 김미나

울산의대 서울중앙병원 임상병리과학교실

Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

Chik Hyun Pai, M.D. and Mi-Na Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, University of Ulsan College of Medicine
and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin(VRSA) have been reported from Japan, the United States and France. Although the isolates are considered intermediately resistant according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS), they are already a cause of a serious concern in the ever worsening antibiotic crisis of today, because they are all methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA) and they are isolated after prolonged and unsuccessful vancomycin therapy. Furthermore, a study in Japan showed a high prevalence of "hetero-VRSA", MRSA strains that are susceptible to vancomycin according to NCCLS, but contain subpopulation of VRSA at the frequency of $\geq 10^{-6}$ and thus can be converted easily to full-blown VRSA upon exposure to the antibiotic. Recent reports from Seoul showed that hetero-VRSA is also prevalent in Korea.

This review is to examine the epidemiology, clinical significance, mechanisms and laboratory detection of vancomycin resistance in clinical isolates of *S. aureus*; and to summerize infection control guidelines recommended by Centers for Disease Control and Prevention and others for this newly emerging nosocomial pathogen.

(Korean J Clin Microbiol 1999;2:1~7)

Key words : Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA), hetero-VRSA

서론

1928년 penicillin의 발견으로 인류는 감염질환으로부터 해방될 것을 기대했지만 1990년대에 들어서면서 모든 항균제에 내성인 병원체가 등작하기 시작하였다. Vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)[1], imipenem 내성 *Acinetobacter baumannii*[2,3], imipenem 내성 *Pseudomonas aeruginosa*[4, 5]가 그 예다. 이러한 다제 내성균은 기회 감염균으로 면역저하(immunocompromised) 환자에서 발생하는 병원감염의 주병인체이다. 그러나 최근 일본, 미국, 프랑스 등에서 보고된 vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA)의 경우는 사정이 다르다[6-9]. *S. aureus*는 위의 기회 감염균과는 달리 병원감염뿐 아니라 병원외 감염(communtiy-acquired infection)에서도 가장 중요한 병원균이다. 여태까지 보고된 모든 VRSA가 methicillin 내성균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이라는 점에서 문제의 심각성이 더욱 강조된다. 최근에 보고된 VRSA는 vancomycin MIC가 8μg/mL로서 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)에 의하면 중등도(intermediate)내성균이기 때문에(감수성, ≤4

원본 접수 : 1999년 1월 25일
교신저자 : 배직현
(138-736) 서울시 송파구 풍납동 388
서울중앙병원 임상병리과
전화 : 02-2224-4502 Fax : 02-478-0884

㎍/mL; 중등도내성, 8-16㎍/mL; 내성 ≥32㎍/mL) vancomycin-intermediate *S. aureus*(VISA) 혹은 glycopeptide-intermediate *S. aureus*(GISA)등으로 불리기도 한다[10]. 그러나 폐렴[11], 깊은 부위의 농양[12] 등과 같이 vancomycin의 농도가 낮은 부위의 감염에서는 중등도 내성이 의의 있는 내성일수 있기 때문에 일본에서는 VRSA로 불리고 있다. 또한 MIC가 8㎍/mL인 *S. aureus*는 MIC ≥32㎍/mL의 완전내성균으로 변할 수 있는 바로 직전단계에 와 있다는 증거도 있다[13].

본 종설은 최근에 보고된 VRSA의 특성과 내성기전을 정리하고 이러한 균이 검출을 위한 검사실의 역할과 감염관리차원에서 고려해야할 점등을 살펴보고자 한다.

VRSA의 출현

1996년 5월 동경의 順天堂 대학병원에서 4개월된 선천성 심장기형을 가진 남아가 심장수술후 발생한 MRSA 흉골부위 창상감염으로 치료를 받고 있었다[6]. Vancomycin(45mg/kg per day)으로 한달여에 걸쳐 치료를 했지만 전혀 반응하지 않고 오히려 악화되는 예기치 않은 결과를 보였다. MRSA를 위한 항균제인 arbekacin을 추가하여 12일간 치료후 화농성 배액이 줄고 창상도 아물기 시작하였다. 그러나 2주일후 발열과 더불어 환부는 다시 재발하였고 MRSA에 대해서 상승작용이 있는 것으로 알려진 arbekacin과 ampicillin/sulbactam의 병합요법을 시작하였다. 결국 이 수술창상 감염은 흉골하 농양의 괴사조직제거와 23일간의 항균제 투여로 완치되였다. 이 환아의 창상에서 나온 화농성 삼출물과 흉골하 농양의 괴사조직 배양에서 분리된 *S. aureus*가 methicillin뿐 아니라 vancomycin에도 내성(MIC; 8μg/mL)임이 밝혀지므로서 환자에서 분리된 최초의 VRSA가 되었다.

두 번째의 VRSA감염은 1997년 7월에 미국 Michigan 주에서 장기간 외래통원 복막투석 환자에서 발생하였다[7]. 이 환자는 1996년 1월부터 1997년 6월 사이에 여러번 반복되는 MRSA 복막염 때문에 정맥과 복강으로 vancomycin 치료를 받아오고 있었다. 7월 달에 복막염으로부터 분리된 MRSA가 VRSA(MIC; 8㎍/mL)임이 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)에 의하여 확인되었다.

미국에서 두 번째이며 세계적으로 세 번째 VRSA는 1997년 8월 New Jersey에서 발생하였다[8]. 당뇨병, 만성 신부전, 울혈성 심부전의 기저질환이 있고, 관상동맥우회술을 받은 66세 남자이며 반복되는 MRSA 균혈증으로 1997년 2월부터 8월사이에 여러번 입원했으며 18주간의 vancomycin 치료를 받았다. 8월에 다시 응급실에 왔을 때 혈액배양에서 MRSA가 자랐으며 vancomycin MIC가 8㎍/mL이었다.

세계에서 네 번째로는 프랑스의 한 병원에서 1995년 11월에 백혈병으로 입원한 2세의 환아의 혈액배양과 중심정맥 카테타 삽입부위 삼출물의 배양에서 분리된 VRSA(MIC, 8㎍/mL)가 1998년에서야 보고됐다[9]. 이 감염은 결국 항균제를 quinupristin/dalfopristin으로 바꿈으로서 완치되었다.

VRSA가 분리된 위 네 증례의 공통점은 MRSA 감염이 있었고 이로 인하여 vancomycin에 오래동안 노출되었다는 사실이다. 네 환자는 VRSA가 검출되기 전 각각 41일(일본 환자)[6], 22주일(Michigan 환자)[7], 18주일(New Jersey 환자)[8], 12일간(프랑스환자)[9] vancomycin 치료를 받았다.

VRSA의 출현은 예상되었던가?

Vancomycin은 1958년에 판매되기 시작하여 포도구균감염의 치료에 사용되었지만 1960년에 이르러 부작용이 적은 methicillin과 cephalothin에 밀려서 별로 사용되지 않았다. 그러나 1980년대에 와서 MRSA가 병원감염의 중요한 병원균으로 등장하자 vancomycin의 사용이 널리 확산되었으며 80년대 말, 90년대 초에 와서는 MRSA뿐 아니라 coagulase-negative staphylococci(CNS)에 의한 병원감염의 증가로 이 항균제의 사용이 폭발적으로 증가하였다[14]. 그러자 vancomycin 내성 CNS[15,16]의 출현이 보고되고 이어서 vancomycin 내성 enterococci (VRE)[1] 감염이 보고되면서 VRSA의 출현은 예상되어 왔다. 그러한 내성획득은 두 가지 방법에 의하여 이루어 질 수 있다. 첫째로 VRE의 내성유전인자가 시험관에서 *S. aureus*로 전이 될 수 있다는 것이 이미 입증되었고[17] 실제로 그러한 전이가 체내에서 *Streptococcus bovis*[18]와 *Bacillus*[19]에 일어났음이 밝혀졌다. 둘째로는 *S. aureus*를 vancomycin 이 포함된 배지에서 계대 배양하므로서 vancomycin 내성을 유발할 수 있음이 입증되었다[20]. 따라서 1996년 5월 일본 동경의 한 병원에서 VRSA가 4개월된 남아의 수술부위 감염에서 분리되었다는 사실이 전세계로 보도되자 의료계의 반응을 드디어 올 것이 왔다는 것이었다.

Hetero-VRSA

VRSA가 세계에서 처음으로 1996년 5월에 일본에서 검출되었지만 MRSA균 중에서 vancomycin에 대한 감수성이 저하된 균이 있다는 암시는 같은 병원에서 그보다 6개월 전에 있었다[21]. 폐암수술을 받은 후 3일만에 폐렴이 발생한 64세 남자환자의 객담에서 분리된 MRSA 균종 Mu3는 vancomycin MIC 가 2㎍/mL(감수성)이지만 그 subpopulation 중에는 MIC가 ≥4㎍/mL인 균이 많았으며 그 중 어떤 것은 MIC ≥8㎍/mL 인것도 있었다. 이에 비해서 VRSA인 Mu50 균주는 거의 모든

subpopulation이 MIC ≥8 μg/mL, 어떤 것은 16 μg/mL이었다. 이 환자는 vancomycin으로 16일간 치료했지만 증상은 호전되지 않았고 결국 ampicillin/sulbactam과 arbekacin의 병합요법 10일만에 완치되었다.

Hiramatsu 등[13]은 Mu3 균주와 같이 MIC가 8 μg/mL인 subpopulation이 $\geq 10^{-6}$의 비율로 존재하는 균주를 hetero-VRSA라고 명명하고, 이러한 군이 앞으로 MIC가 8 μg/mL에서 16 μg/mL 혹은 32 μg/mL인 VRSA의 전구체(precursor)일 것으로 생각했다. 일본 전국의 203개 병원에서 모은 1,149균주의 MRSA를 검사한 결과 VRSA는 검출되지 않았지만 hetero-VRSA의 빈도는 3.0%로 나타났다. 특히 주목할만한 것은 8개 대학병원에서의 hetero-VRSA의 빈도는 195개의 비 대학병원에 비해서 현저히 높았다(12.3% vs 1.3%, $P < .001$)[13]. 비대학병원에 비해서 병원감염발생률이 높은 것으로 알려져 있는 대학병원에서 hetero-VRSA 검출률이 높은 것은 충분히 이해할 수 있다[22]. Sieradzki 등[23]도 복막투석환자에서 분리된 methicillin 내성, vancomycin 내성(MIC; 48 μg/mL) *S. epidermidis*가 반코마이신 선택배지에서 MIC 25-50 μg/mL의 고도내성 subpopulation이 10^{-4}-10^{-5}의 빈도로 검출된다고 보고했다.

최근에 서울에 있는 2개의 대학병원에서 각각 MRSA 88균주와 144균주를 대상으로 vancomycin 내성을 검사한 결과 VRSA는 검출되지 않았지만 hetero-VRSA는 각각 17%와 9.7%로 보고됨으로서[24,25] 앞으로 우리나라에서도 VRSA 문제가 심각해질 전망이다.

*S. aureus*의 vancomycin 내성 기전

vanV vancomycin 내성 유전인자가 실험실에서 *Enterococcus faecalis* 으로부터 *S. aureus*에게로 전이된다는 보고가 있은 후 임상적으로 vancomycin 내성 *S. aureus*의 출현이 예기되어 왔다[17]. 그러나 오늘날까지 환자에서 분리된 vancomycin(혹은 teicoplanin)내성 포도구균의 어느 균주에서도 *vanA, vanB, vanC* 등 장구균의 내성 유전인자는 검출되지 않았다[9,10,26]. 따라서 VRSA의 vancomycin 내성기전은 VRE의 그것과는 다르다고 할 수 있다. 이러한 결과는 다음의 두 가지 소견하고도 일치된다. 첫째, VRE의 MIC가 *vanA*의 경우는 ≥128 μg/mL, *vanB*는 ≥16 μg/mL 인데 비해서 VRSA는 8 μg/mL에 불과하다[27]. 둘째, *van* 유전인자에 의한 vancomycin 내성은 peptidoglycan D-alanyl-D-alanine으로 되는 전구체(precursor)의 말단(terminus)이 D-alanyl-D-lactate로 대치되기 때문인데[28] VRSA의 peptidoglycan 전구체를 HPLC로 분석한데서는 D-alanyl-D-lactate가 검출되지 않는다[25].

Hiramatsu 등[13]이 보고한 Mu50과 Mu3는 같은 병원의 환자에서 분리되었고, pulsed field gel electrophoresis에서 동일한 분획양상을 보이므로 동일한 균주라고 할 수 있다. Mu3균주를 vancomycin이 포함된 배지에 계대배양하면 MIC가 8 μg/mL인 내성균이 10^{-6}의 빈도로 선택(selection)된다. *S. aureus* 임상균주 5×10^{10} colony forming unit를 vancomycin 배지에 접종해도 내성균주를 얻을 수 없을 정도로[29] vancomycin에 감수성인 *S. aureus* [29,30]나 CNS[31]에서 vancomycin 내성을 유도하는 것이 거의 불가능한 것에 비하면 매우 높은 빈도라고 할 수 있다. 즉, 포도구균이 vancomycin 내성을 획득하기 위해서는 많은 단계의 유전적 변이를 거쳐야 하며, Mu3균주는 Mu50의 내성수준에 도달하는데 1단계의 변이만이 남았다고 할 수 있다.

Table 1. The amount of vancomycin bound to purified peptidoglycan of Mu50, Mu3 and control strains of *S. aureus*

Test organism	Vancomycin MIC (μg/mL)	Amount of* vancomycin bound
FDA209P	1	0.99
H1	1	1.53
Mu3	3	1.74
Mu50	8	2.42

*Number of vancomycin molecules bound($\times10^{17}$) per mg of peptidoglycan From Hanaki et al[35].

VRSA의 vancomycin 내성기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 VRSA 균주에서는 다음의 몇 가지 변화가 관찰되었다.

1. Penicillin-binding protein 2 (PBP2)의 증가

Teicoplanin 내성[32] 혹은 vancomycin 내성[26] *S. aureus* 임상균주에서는 PBP2 생산이 증가되어 있음이 관찰되었으며 또한 PBP2 생산의 증가는 vancomycin 내성과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다[26,33]. 저자들은 PBP2가 peptidoglycan의 전구체를 놓고 vancomycin과 서로 경쟁하는데 있어서 PBP2의 수가 많아지면 훨씬 유리하게 전구체와 결합할 수 있으므로 vancomycin에 대한 감수성이 떨어진다고 설명한다.

2. 세포벽 두께의 증가

실험실에서 vancomycin 배지에 계대배양하여 얻은 VRSA[34]와 임상검체에서 분리된 VRSA(Mu50)[26]를 전자현미경으로 관찰했을 때 이들 내성균은 감수성균에 비해서 세포벽(cell wall)의 두께가 증가되었음을 알 수 있다. Daum 등[34]은 두꺼운 세포벽으로 인하여 vancomycin의 세포내 침투가 억제될 수 있다는 가설을 제기했다. 또한 Hanaki 등[26]은 두꺼운 세포벽이 VRSA인 Mu50균주에서는 관찰되지만 hetero-VRSA인 Mu3에서는 관찰되지 않는 점으로 보아서 hetero-VRSA가 VRSA로 변이하는데 필요한 마지막 단계일 것이라고 주장했다.

3. Peptidoglycan 성분의 변화

Table 2. Guidelines proposed for prevention and control of vancomycin resistant Staphylococcus aureus

Guideline	Edmond et al[42]	CDC[37]
Private room	Yes	Yes
Gloves	Yes	Yes
Gowns	Yes	In some cases
Record of HCWs entering room	Yes	Yes
Mask/eye protection from aerosols	Yes	Yes
Mupirocin for nasal colonization	Yes	No
Limit number of HCWs caring for patient	Yes	Yes
HCWs at high risk for staphylococcal colonization should not care for patient	Yes	No
Isolation for duration of hospital stay	Yes	No
If nosocomial transmission occurs close unit to new admissions	Yes	No
Specimens should be carried to laboratory(no use of pneumatic tube)	Yes	No

HCWs: health care workers From Wenzel and Edmond[39]

Hanaki 등[35]은 Mu50, Mu3와 대조균들을 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Mu50에서 정제한 peptidoglycan은 대조균의 peptidoglycan에 비해서 많은 양의 vancomycin과 결합한다(Table 1)
2) Mu50의 peptidoglycan은 대조균에 비해서 cross-linking의 정도가 낮다.
3) Mu50의 peptidoglycan은 대조균에 비해서 glutamine-non-amidated muropeptide 성분이 많다.

즉, cross-linking의 정도가 낮다는 것은 vancomycin이 결합하는 muropeptide의 D-alanyl-D-alanine 종결점이 많다는 뜻이며 이로 인하여 많은 양의 vancomycin이 결합할 수 있다는 것을 의미한다. 이미 생산과정을 끝낸 peptidoglycan에 vancomycin이 결합하는 것은 균의 증식에 아무 영향을 주지 않을 뿐 아니라 항균제를 세포벽에 묶어 둠으로서 목표물(target)인 세포막(cytoplasmic membrane)에 도달하여 항균력을 발휘할 vancomycin의 분자수를 감소시키는 결과를 초래하여 그 세균의 내성이 증가하게 된다[35]. 실험실에서 유도된 VRSA에서도 peptidoglycan의 cross-linking 정도가 낮은 것이 관찰된다[20,36]. 또한 Glutamine-non-amidated muropeptide는 glutamine-amidated muropeptide 보다도 vancomycin에 대한 친화력이 강하기 때문에 glutamine-non-amidated muropeptide이 많으면 더욱 많은 양의 vancomycin이 “가짜 목표물”(false target)에 묶이게 됨으로 이것 역시 vancomycin의 항균력을 떨어뜨리는 결과를 가져온다[35].

결론적으로 *Staphylococcus*의 glycopeptide 내성은 장구균의 glycopeptide 내성 유전인자의 전이에 기인하는 것이 아니라 오랫동안의 glycopeptide 요법하에서 단계적으로 선택되어 발생하는 것으로 생각된다. 이러한 내성균주의 특성으로는 PBP2의 증가, 두꺼운 세포벽, peptidoglycan cross-linking의 저하, glutamine-non-amidated muropeptide의 증가등이 보고 되고 있으며 이러한 특성은 glycopeptide가 효과적으로 목표물에 도달하는 것을 억제하므로서 glycopeptide에 대한 감수성을 저하시키는 결과가 된다.

VRSA의 검출

일본에서 VRSA가 보고되자[6] 미국 CDC에서는 VRSA에 관한 감염관리 지침을 통해서 검사실에서의 VRSA의 정확한 검출, 신속한 보고 그리고 vancomycin의 신중하고 분별성 있는 사용을 강조하였다[37]. 신속한 보고는 VRSA 감염관리 뿐 아니라 VRSA감염의 치료에도 크게 도움이 될 수 있다. 지금까지 보고된 VRSA 감염은 모두 vancomycin 요법이 실패하였지만, 원인균이 VRSA임을 진단한 후 ampicillin/sulbactam과 aminoglycoside의 병합[6], quinupristin/dalfopristin[9] 등으로 치료가 가능했다. 이와 같이 적절한 항균제 치료를 하기 위해서는 *S. aureus*의 vancomycin 내성이 신속하게 검출되어야 한다[38]. 그러나 이것은 쉬운 일이 아니다. 첫째, MIC가 8μg/mL인 VRSA는 NCCLS의 디스크 확산법으로 탐지되지 않으며 한천 혹은 액체배지희석법이나 E-test 법 등으로 MIC 검사를 해야한다[10]. 그러나 이러한 MIC 검사법은 많은 시간과 경비를 요한다. 둘째, 자동분석기에 의한 MIC 검사도 부적합한 경우가 많다[10]. 그중에서도 MicroScan(conventional panel)은 가장 신뢰성이 있지만 Vitek의 경우에는 MIC 결과가 8μg/mL 대신에 4μg/mL로 나오며 MicroScan의 rapid panel에서는 16μg/mL 아니면 2μg/mL로 나온다. 이런 문제점을 해결하기 위해 Tenover 등[10]은 vancomycin 한천선별배지의 사용을 권장한다. Vancomycin 농도를 6μg/mL로 맞춘 brain heart infusion(BHI) 한천배지에 검사균주

(McFarland 0.5의 혼탁도)를 10μℓ 떨어뜨려서 24시간후 관찰하여 이 배지에서 집락을 형성하는 균은 잠재적으로 VRSA일 수 있다. 그러나 VRSA의 최종적인 확정은 수작업으로 시행하는 액체배지희석 MIC 검사법으로 이루어진다. 이때에도 완전히 24시간후에 결과를 판독하는 것이 중요하다. Vancomycin MIC가 ≥4μg/mL 혹은 teicoplanin MIC ≥8μg/mL인 균은 glycopeptide 에 대한 감수성이 저하된 것으로 판정할 수 있다.

마지막으로 VRSA 검출을 위한 모든 검사에서 대조균주(control strains)을 사용하는 것이 중요하다. Enterococci 중에서 vanC 유전인자가 있는 균, *E. faecalis* ATCC 29212(MIC, 1-4μg/mL)혹은 *S. aureus* ATCC 29213(MIC, 0.5-2μg/mL) 등이 이에 포함된다.

VRSA의 감염관리

VRSA에 의한 감염예가 일본에서 처음 보고되고, 곧 이어서 미국에서도 유사한 예가 보고되자[7] CDC 에서는 VRSA 감염관리에 관한 지침을 발표하였다[36]. Vancomycin 처방의 제한, 신속한 VRSA의 검출 및 보고, VRSA 전파의 예방을 위한 감염관리조치 등 일반 다제내성균 감염관리 지침에 준하는 내용이다. 그러나 Wenzel 및 Edmond[39]는 일본에서 hetero-VRSA의 이환율이 높아지고 이중 상당수의 균주들이 PFGE 양상이 유사한 균이란 결과[13]를 고려할 때, 이전의 MRSA[40]나 VRE[41]가 빠르게 펴져 나갔던 것과 유사하게 VRSA가 확산될 수 있음으로 좀더 철저한 감염관리가 필요하다고 주장했다. 즉 일본에서 VRSA가 처음 보고되기 전에 Edmond 등[42]이 발표한 VRSA 감염관리지침이 좀더 적합하다는 의견이다. CDC[36] 지침과 Edmond 등[42]의 지침을 비교해보면(Table 2), Edmond 등은 VRSA 환자의 검체는 기송관을 쓰지 말고 사람이 직접 운반하라는 점과 만일에 VRSA가 병원내 다른 환자에게 전파된 경우 그 병동에는 신환을 받지 말라고 하는 점등 훨씬 강경한 지침을 제시하고 있다.

요약

1988년에 VRE가 처음 보고되고 그후 *van* 내성유전인자가 실험실에서 *S. aureus*로 전이되는 것이 밝혀진 후 VRSA의 출현이 예상되어 왔다. 결국 1996년 일본 동경에서 vancomycin 중등도 내성인 *S. aureus*가 수술부위 감염에서 검출되고 이어서 미국에서 유사한 균에 의한 감염이 보고되었다. 이러한 균들은 MIC가 8μg/mL로 중등도 내성이지만 vancomycin으로는 치료되지 않아 임상적으로 실패한 예였고, 계속 vancomycin 에 노출되는 경우 고도내성균으로 변할 가능성을 생각할 때 VRSA로 취급되어야 할 것이다. 또한 MIC가 ≤ 4μg/mL 이지만 MIC ≥ 8μg/mL의 subpopulation을 가지고 있는 "hetero-VRSA"가 일본의 대학병원에 널리 퍼져 있다는 점은 문제의 심각성을 더욱 가중시킨다.

현재 VRSA의 내성기전은 완전히 밝혀지지 않았지만 지금까지 보고된 바로는 VRSA는 enterococci의 van 유전인자와 같은 유전인자의 획득에 의한 것이 아니고, vancomycin에 노출되면서 단계적으로 내성을 획득하고, 세포벽의 합성을 활성화하여 vancomycin이 항균력을 발휘하는데 필요한 목표물에 도달하는 것을 억제한다는 가설이 유력하다.

VRSA의 검출은 디스크확산법으로는 어렵고 희석법 혹은 E-test에 의한 MIC 검사법에 의존해야 하는데, 자동분석기중에는 MicroScan이 비교적 신뢰성이 있다. 그러나 비용효과적인 면을 고려할 때, BHI 한천배지로된 vancomycin 한천선별배지를 사용하여 선별된 균의 MIC를 검사하는 것이 권장된다.

VRSA의 출현으로 항균제내성의 위기는 더욱 심각해졌다. VRSA의 정확하고 신속한 검출, vancomycin 사용의 제한, 철저한 감염관리조치를 통해서 이 위기를 극복해야 하겠다.

참고문헌

1. Leclercq R, Derlot E, Dural J, Courvalin P. *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecalis. N Engl J Med 1988; 319:157-61.*
2. 김미영, 박연준, 유소연, 김양리, 강문원. *Imipenem*과 *cefoperazone/sulbactam*에 내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii.* 병원감염관리 *1997;2:119-30.*
3. Levin AS, Mendes CM, Sinto SI, Sader HS, Scarpitta CR, Rodrigues E, et al. *An outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii in a university hospital in Sao Paulo, Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996;17:366-8.*
4. Tassios PT, Gennimata V, Maniatis AN, Fock C, Legakis NJ. The Greek *Pseudomonas aeruginosa Study Group. Emergence of multidrug resistance in ubiquitous and dominant Pseudomenas aeruginosa serogroup O:11. J Clin Microbiol 1998;36:897-901.*
5. Hsueh P, Teng L, Yang P, Chen Y, Ho S, Luh K. *Persistance of a multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa clone in an intensive care burn unit. J Clin Microbial 1998;36:1347-51.*
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-6.*
7. CDC. *Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin--United States, 1997. MMWR 1997;46: 765-6.*
8. Turco TF, Melko GP, Williams JR. *Vancomycin intermediate-resistant Staphylococcus aureus. Ann*

Pharmacother 1998;32:758-60.

9. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. *First Clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital. Lancet 1998; 351:1212.*
10. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. *Characterization of staphylococci with reduced susceptibility to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998;36: 1020-7.*
11. Niitsuma K, Saito M. *Vancomycin inhalation therapy-- a pharmacokinetic and clinical study of vancomycin. Antibiot Chemother 1996;122:123-35.*
12. Torres JR, Sanders CV, Lewis AC. *Vancomycin concentration in human tissues:preliminary report. J Antimicrob Chemother 1979;5:475-7.*
13. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. *Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997;350: 1670-3.*
14. Ena J, Dick R, Jones R, Wenzel RP. *The epidemiology of vancomycin usage in a university. A 10-year study. JAMA 1993;269-598-602.*
15. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. *Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med. 1987;316:927-31.*
16. Veach LA, Pfaller MA, Barrett M, Koontz FP, Wenzel RP. *Vancomycin resistance in Staphylococcus haemolyticus causing colonization and bloodstream infection. J Clin Microbiol 1990;28:2064-8.*
17. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. *Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett. 1992;93:195-8.*
18. Plyart C, Pierre C, Quesne G, Benedic P, Berche P, Trieu-Cuot P. *Emergence of vancomycin resistance in the genus Streptococcus:characterization of a vanB transferable determinant in Streptococcus bovis. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:24-9.*
19. Fontana R, Ligozzi M, Pedrotti C, Padovaniem EM, Cornaglia G. *Vancomycin-resistant Bacillus circulans carrying the vanA gene responsible for vancomycin resistance in enterococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997;16:473-4.*
20. Sieradzki K, Tomasz A. *A highly vancomycin-resistant laboratory mutant of Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett. 1996;142:161-6.*
21. Hiramatsu, K. *The emergence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. Am J Med 1998;104(5A):7S-10S.*
22. Schifman RB and Howanitz PJ. Nosocomial infections: *A college of American Pathologists Q-Probes study in 512 north american institutions. Arch Pathol Lab Med 1994;118:115-9.*
23. Sieradzki K, Roberts RB, Serur D, Hargrave J, Tomaz A. *Heterogenously vancomycin-resistant Staphylococcus epidermidis strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. J Clin Microbiol 1999;37:39-44.*
24. 김홍빈, 박상원, 김의석, 오명돈, 김의종, 최강원. 혈액배양에서 분리된 황색포도구균의 *hetero-vancomycin resistance* 빈도. 대한감염학회 1998년 학술대회 초록집, *P. 77.*
25. 김성민, 김춘관, 김신우, 이혁, 백경란, 이혜숙 등. 국내분리 *MRSA* 균주중 *vancomycin-intermediate S. aureus*의 검색. 대한감염학회 1998년 학술대회 초록집. *P. 78.*
26. Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labischinski H, Hiramatsu K. *Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains Mu3 and Mu50. J Antimicrob Chemother 1998; 42:199-209.*
27. Dutka-Malen S, Leclercq R, Coutant V, Duval J, Couvalin P. *Phenotypic and genotypic and heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in Gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1990;34: 1875-9.*
28. Bugg TDH, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT. *Identification of vancomycin resistance protein VANA as a D-alanine:D-alanine ligase of altered substrate specificity. Biochemistry. 1991;30:2017-21.*
29. Shales DM and Shales J. *Teicoplanin selects for Staphylococcus aureus that is resistant to vancomycin. Clin Infect Dis 1995;20:1071-3.*
30. Watanakunakorn C. *In-vitro selection of resistance of Staphylococcus aureus to teicoplanin and vancomyicn. J Antimicrob Chemother 1990;25:69-72.*
31. Watanakunakorn C. *In-vitro induction of resistance in coagulase-negative staphylococci to vancomycin and teicoplanin. J Antimiorob Chemother 1988;22:321-4.*
32. Shales DM, Shales JH, Vincent S, Etter L, Fey PD, Goering RV. *Teicoplanin-resistant Staphylococcus aureus expresses a novel membrane protein and increases expression of penicillin-binding protein 2 complex. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2432-7.*
33. Moreira B, Boyle-Vavra S, deJonge BLM, Daum RS. *Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activtity associated with glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1788-93.*
34. Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski WM. *Characterization of Staphylococcus aureus isolates with decreased susceptibility to vancomycin and teicoplanin: isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. J Infect Dis 1992;166:1066-72.*
35. Hanaki H, Labischinski H, Inaba Y, Kondo N, Murakami H, Hiramatsu K. *Increase in glutamine-non-amidated muropeptides in the peptidoglycan of*

vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain Mu50. J Antimicrob Chemother 1998;42:315-20.

36. Sieradzki K and Tomaz A. *Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of Staphylococcus aureus. J Bacteriol 1997;179:2557-66.*
37. CDC. *Intrim guidelines for prevention and control of staphylococcal infections associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR 1997;46:626-8, 635.*
38. Johnson AP. *Intermediate vancomycin resistance in Staphylococcus aureus:a major threator or a minor inconvenience? J Antimicrob chemother 1998;42:289-91.*
39. Wenzel RP and Edmond MB. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus:Infection control consideration. Clin Infect Dis 1998;27:245-51.*
40. Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus:introduction and spread within a hospital. Ann Intern Med 1980;93:526-32.*
41. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, et al. *Enterococci resitstant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. Ann Intern Med 1995; 123:250-4.*
42. Edmond MB, Wenzel RP, Pascalle AW. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus:perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996; 124: 329-34.*