

장구균의 베타락탐계 항생제 감수성

송선미, 이장호, 이남용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 임상병리과학교실

Antimicrobial Susceptibility of Beta-Lactam Antibiotics on *Enterococcus*

Sean Mi Song, M.D., Jang Ho Lee, M.T. and Nam Yong Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan
University School of Medicine, Seoul, Korea

BACKGROUND : Enterococci exhibit intrinsic resistance or high-level minimum inhibitory concentration (MIC) to β -lactams than other streptococci. This appears to be due to low affinity of penicillin-binding proteins and rarely production of β -lactamase, which gives the reason of testing β -lactamase for blood and cerebrospinal fluid isolates. Ampicillin is more effective than penicillin in vitro, and MIC of ampicillin is generally 1 dilution lower than that of penicillin. The purpose of this study is to detect β -lactamase producing enterococci and to compare MICs of ampicillin and penicillin by Vitek system (bioMerieux, Hazelwood, MO, USA) with those by agar dilution method.

METHODS : We collected 110 isolates of *Enterococcus faecalis* and 51 isolates of *E. faecium* from clinical specimens in 1998. MICs of antibiotics were determined by agar dilution method and Vitek system. We also performed β -lactamase test by the Cefinase (Becton Dickinson, USA) for 512 isolates of *E. faecalis* and 189 isolates of *E. faecium* collected in 1998.

RESULTS : The most common sites of isolates were blood, bile, surgical/traumatic wounds, closed and open pus and urine. MICs of ampicillin were 1 to 2 dilution lower than those of penicillin for *E. faecalis* ($P=0.03$). But there were no significant differences in MICs for *E. faecium* ($P=0.19$). Five isolates (4 *E. faecalis* and 1 *E. faecium*) were susceptible to ampicillin but resistant to penicillin. There were no β -lactamase producing enterococci among 701 isolates tested.

CONCLUSIONS : MIC by Vitek system tends to be 1 to 2 dilution lower than MIC by agar dilution method to β -lactams, and MIC of ampicillin is 1 to 2 dilution lower than MIC of penicillin, which could result in discrepancy in interpretation of susceptibility tests. A β -lactamase test for enterococci is not recommended for routine test in Korea. (Korean J Clin Microbiol 1999;2:194-198)

Key Words : *E. faecium*, *E. faecalis*, β -lactamase, β -lactam, Vitek system

서론

장구균 (*Enterococcus*)은 다른 연쇄구균보다 β -lactam계 항균제에 내성을 보이는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 연쇄구균들에 대한 penicillin의 최저발육저

지농도 (minimum inhibitory concentration: MIC)는 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 이하이나 장구균은 대부분이 10배에서 100배 정도 높은 2 $\mu\text{g/mL}$ 이상이다[1-3]. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 기준에 의하면 penicillin과 ampicillin의 MIC가 16 $\mu\text{g/mL}$ 이상이면 내성균주로 판정한다. 장구균이 β -lactam계 항균제에 자연 내성 또는 고농도의 MIC를 보이는 내성 기전은 penicillin-binding proteins (PBPs)의 낮은 친화력 때문인 것으로 알려져 있다. 또한 드물지만 β -lactamase의 생성이 내성을 유발할 수도 있다고 알려져 있다[4-6]. 희석법이나 디스크 확산 법으로 PBPs의 변이에 의한

원본접수 : 1999년 8월 6일 접수번호 : CM 99-2-5
수정본접수 : 1999년 9월 7일
교신저자 : 이 남 용
(135-710) 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 임상병리과학교실
전화 : 02-3410-2706 FAX : 02-3410-2719

penicillin이나 ampicillin에 대한 내성 균주를 검출할 수 있으나 β -lactamase 생성에 의한 내성 균주는 정확히 검출할 수 없다.

NCCLS에서는 장구균의 감수성 검사에 반드시 검사하고 보고해야 할 항균제로 penicillin 또는 ampicillin을 지정하였으며, β -lactamase를 생성하지 않는 장구균이라면 penicillin에 대한 감수성은 ampicillin, amoxicillin, β -lactamase inhibitor가 결합된 β -lactam계 약제 등에도 감수성임을 예측할 수 있다고 하였다. 그러나 penicillin과 ampicillin의 감수성 판정을 위한 NCCLS의 breakpoint는 동일하나 일반적으로 장구균에 대한 ampicillin의 MIC는 penicillin보다 1 회석배수 정도 낮은 것으로 알려져 있어 [7,8] 드물게 ampicillin과 penicillin, 두 약제의 감수성 결과가 다를 수가 있다. 한편 혈액이나 뇌척수액에서 분리된 균주에 대하여는 β -lactamase검사가 권장되고 있다.

본 연구에서는 국내의 많은 검사실에서 사용하는 장구균용 Vitek (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) 카드를 이용하여 본원에서 분리된 *Enterococcus faecalis*와 *E. faecium* 균주들에 대한 penicillin과 ampicillin의 MIC를 비교하고, 이를 다시 한천희석법으로 검사하여 비교하였다. 또한 국내에도 β -lactamase를 생성하는 균주가 있는지 Cefinase (Becton Dickinson, USA) 디스크를 사용하여 조사하였다.

재료 및 방법

1. 대상 균주 및 항균제 감수성 검사

대상 균주는 1998년 본원 입원 환자의 임상 검체에서 분리하여 보관 중이던 장구균 중 *E. faecalis* 110 균주와 *E. faecium* 51 균주 이었다. 이들 균주들이 분리된 임상 검체들은 혈액(21%), 담즙(18%), 외과적 또는 외상성 손상 부위(14%), 개방성 또는 폐쇄성 농(14%), 소변(12%) 검체와 기타 검체(뇌척수액을 포함한 체액, 기관 흡입액 등, 21%) 등이 있었다. 균주들은 자동화 장비인 Vitek과 gram positive identification (GPI) 카드 및 API 20 STREP 키트 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)를 사용하여 동정되었으며, 항균제 감수성 검사는 GPS-IZ 카드를 사용하여 penicillin,

ampicillin, ciprofloxacin, tetracycline, vancomycin, teicoplanin, gentamicin (500 μ g/mL), streptomycin (2,000 μ g/mL)에 대하여 검사하였다. 이 중에서 penicillin과 ampicillin에 대하여는 한천희석법을 이용하여 MIC를 측정하여 Vitek 결과와 비교하였다. 한천희석법을 이용한 MIC 측정은 NCCLS에서 제시한 방법 [9]에 준하여 시행하였다. 대조 균주로는 *E. faecalis* ATCC 29212를 이용하였다. 또한 NCCLS 기준 [10]에 따라 균주의 항균제 감수성 결과를 해석하였다.

2. β -lactamase 검사

대상 균주는 1998년에 분리되었던 장구균 중 *E. faecalis* 512 균주와 *E. faecium* 189 균주 이었다. β -lactamase 검사는 Cefinase (Becton Dickinson, USA) 디스크를 사용하였다. 제조사의 지침대로 시행하였으며, 균주를 디스크에 접종하고 5분 후에 관찰하여 노란 색에서 빨간 색으로 변화하면 양성으로 판정하였다.

3. 통계학적 분석

*E. faecium*과 *E. faecalis* 각 균주들에 대한 MIC값의 비교는 Wilcoxon rank sum test로 통계 처리 하였다. 또한 각 균주들의 한천희석법과 Vitek 장비를 이용한 penicillin과 ampicillin의 MIC 값의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

결 과

1. β -lactam계 항균제의 MIC

Vitek 장비를 이용하여 penicillin과 ampicillin의 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC range를 구한 뒤에 한천희석법의 결과와 비교하였다 (Table 1). *E. faecalis* 균주에 대한 MIC는 penicillin과 ampicillin 모두에 대해서 한천희석법으로 측정한 값이 Vitek 장비로 측정한 MIC값보다 1-2 회석배수 높았으며 ($P=0.03$), 또한 penicillin MIC가 ampicillin MIC보다 역시 1-2 회석배수가 높았다 ($P=0.03$). 그러나 *E. faecium* 균주에 대한 MIC에서는 두 방법간의 유의한 차이가 없었으며 ($P=0.19$) 두 항균제간 MIC에서도 뚜렷한 차이가 없었다 ($P=0.19$). 또한 두 가지 방법 모두에서 penicillin에 내성이며 ampicillin

Table 1. Comparison of MIC between Vitek system and agar dilution method

Species and Drugs	MIC ₅₀	Vitek		Agar Dilution		
		MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range
<i>E. faecalis</i> (n=110)						
Penicillin	4	16	0.5-16	8	16	4-32
Ampicillin	1	2	0.12-16	2	8	1-32
<i>E. faecium</i> (n=51)						
Penicillin	16	16	0.12-16	32	32	1-32
Ampicillin	16	16	0.12-16	16	32	0.5-32

에 감수성인 경우가 *E. faecium* 1 균주와 *E. faecalis* 4 균주가 있었다.

2. β -lactamase 생성 균주

총 701 대상 균주 모두 β -lactamase 생성 균주는 관찰되지 않았다.

3. 기타 항균제에 대한 감수성

Ciprofloxacin, tetracycline, vancomycin, teicoplanin, streptomycin (2,000 μ g/mL)과 gentamicin (500 μ g/mL)의 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC range를 비교하였다(Table 2). 총 161 균주중에서 vancomycin 내성 균주로 *E. faecalis* 3 균주(vancomycin $\geq$ 32 μ g/mL, teicoplanin $\leq$ 4 μ g/mL), *E. faecium* 4 균주(2 균주, vancomycin $\geq$ 32 μ g/mL, teicoplanin $\leq$ 4 μ g/mL ; 2 균주, vancomycin $\geq$ 32 μ g/mL, teicoplanin $\geq$ 32 μ g/mL)가 분리되었다. 이들 균들이 분리된 검체는 각각 외상, 담즙, 폐쇄성 농 및 catheterized 소변 검체였으며 PCR[11]로 내성유전자인 *vanA* 또는 *vanB*를 확인하였다.

고 찰

위장관의 정상 상재균으로 존재하면서 상대적으로 약한 병독성을 가지는 장구균은 요로 감염, 균혈증, 창

상 감염, 복부 내 감염의 중요한 원인 균으로 병원 감염 원인으로 빈도가 증가하고 있다. 또한 임상에서 흔히 사용되는 항균제 즉 β -lactams, clindamycin과 low-level aminoglycosides 등에 고유 내성을 가지고 있으며 점차적으로 획득 내성이 증가하고 있어 중요성이 점차 부각되고 있다[12]. 다약제 내성 장구균의 전이중식과 감염은 전세계적으로 증가 추세에 있다. 1995년에서 1997년 9월 1일까지 the Surveillance Network (TSN) Database-USA의 역학 조사에 의하면 *E. faecalis*와 *E. faecium* 균주의 ampicillin과 vancomycin에 대한 내성이 점차 증가하는 추세이다[13]. 여러 환자-대조군 연구와 병력 코호트 연구 결과에 의하면 사망 위험 인자가 항생제 감수성인 장구균보다는 항생제 내성인 장구균과 연관된 경우 수배 증가한다는 보고가 있다[14]. 다약제 내성 장구균이 증가할수록 이러한 경향은 점차 증가할 것이다.

장구균은 다른 연쇄구균에 비하여 일반적으로 β -lactam계 항균제에 자연내성 또는 고농도의 MIC를 보이는 내성 기전은 낮은 친화력의 penicillin-binding proteins (PBPs) 합성 또는 β -lactamase 생성 때문인 것으로 알려져 있다[15]. 1983년 Murray 등이 β -lactamase를 생성하는 *E. faecalis* 한 균주를 처음 보고 하였으며 [16] 1988년 Wells 등의 보고에 의하면 Veterans Affairs 병원에서는 장구균 80 균주 중에 β -lactamase를 생성하

Table 2. Antibigram using Vitek system for 110 *E. faecalis* and 51 *E. faecium* isolates

Species & drugs	S (%)	I (%)	R (%)	MIC (μ g/mL)		
				MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>E. faecium</i> (n=110)	Penicillin	88	12		16	
	Ampicillin	90	-		2	
	Ciprofloxacin	65	19		4	
	Vancomycin	97	0	0.5	2	
	Teicoplanin	100	0	4	4	
	Tetracyclin	30	0	16	16	
	Streptomycin (2000 μ g/mL)	68	32			
	Gentamicin (500 μ g/mL)	45	55			
<i>E. faecium</i> (n=51)	Penicillin	29	71	16	16	0.12-16
	Ampicillin	35	65	16	16	0.12-16
	Ciprofloxacin	12	78	4	4	0.5-4
	Vancomycin	92	8	0.5	2	0.5-32
	Teicoplanin	96	4	4	4	4-32
	Tetracyclin	60	40		16	1-16
	Streptomycin (2000 μ g/mL)	54	46			
	Gentamicin (500 μ g/mL)	54	46			

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

는 *E. faecalis* 10 균주(12.5%)가 분리되었다[17]. 이 효소는 장구균의 구성 효소로 전이될 수 있고 세포벽에 결합되어 있으며 nitrocefin을 가수 분해할 수 있으며 penicillin을 불활성화 시킬 수도 있다[18]. 그러나 이 효소를 생성하는 균주는 inoculum effect를 보이기 때문에 일반적으로 사용되는 접종 농도에서는 penicillin에 의해 억제되나 10^7 CFU/mL를 접종시는 억제되지 않는다. NCCLS[9]에서는 신뢰성 있는 장구균의 β -lactamase 생성 검사는 nitrocefin based tests를 하도록 권장하고 있다. 국내에서는 어 등[19]이 490 균주를 대상으로 시행하였던 β -lactamase 검사에서 혈액에서 분리된 *E. faecalis* 한 균주가 양성이었으나, 본 연구에서 β -lactamase 생성 균주는 전혀 없었다. 따라서 혈액이나 뇌척수액 등에서 분리된 균주일지라도 국내에서는 β -lactamase 검사를 반드시 시행할 필요는 없다고 생각된다.

NCCLS[10]에서는 장구균에서 penicillin과 ampicillin의 항생제 감수성 결과는 일반적으로 유사하고 임상적 효율성이 필적할만한 약제로 감수성 검사시 이중으로 할 필요가 없는 약제로 분류하였다. β -lactamase를 생성하지 않는 장구균이라면 penicillin에 대한 감수성은 ampicillin, amoxicillin, β -lactamase inhibitor가 결합된 β -lactam계 약제에도 감수성을 보인다고 하였다. 그러나 일반적으로 ampicillin의 MIC는 penicillin보다 1 회석배수 정도 낮은 것으로 알려져 있어 드물게는 두 가지 약제의 해석이 다를 수가 있다. 또한 Vitek MIC는 한천회석법보다 1-2 회석배수가 낮아 감수성으로 판정되는 경우가 있으므로 내성 균주를 감수성 균주로 잘못 보고할 수도 있으나 본 연구상 그러한 균주는 발견되지 않았다. 또한 한천회석법과 Vitek 장비 모두에서 penicillin과 ampicillin의 감수성 결과가 달랐던 경우가 *E. faecium*에서는 1개의 균주가 있었으며 *E. faecalis*에서는 4개 균주가 있었다. 이는 ampicillin은 반합성된 광범위 penicillin으로 비록 β -lactamase 효소에 의해 파괴되지만 천연 penicillin에 비해 산에 좀 더 안정성을 유지할 수 있는 장점이 있다. 그러므로 항균제 감수성 검사시 1-2 μ L 균액을 접종한 후 16 시간 이상 배양한 Mueller-Hinton 배지 표면 위에 생성되는 carbonic acid에 ampicillin이 천연 penicillin보다 안정하기 때문에 추정된다.

장구균의 아종을 확인하는 것은 아종의 특이한 항생제 감수성 양상을 예측할 수도 있다. 본 연구에서도 *E. faecium* 균주는 *E. faecalis* 균주보다 β -lactam계 항균제에 대하여 내성을 보이며 두 항균제간 MIC에서도 뚜렷한 차이가 없었다. *E. faecalis* 균주는 penicillin MIC가 ampicillin MIC보다 역시 1-2 회석배수가 높았다. Penicillin과 ampicillin에 내성인 균주가 *E. faecium*에서는 65% (33/51) 이었고, *E. faecalis*에서도 penicillin과 ampicillin에 내성인 균주가 10% (11/110) 이었다. 장

구균의 β -lactam계 항균제 내성은 대부분이 penicillin에 대한 친화력이 낮은 PBPs 생성 증가가 원인이며 일부는 β -lactamase 생성 때문으로 정 등이 보고하였다[20]. *E. faecalis* 균주도 *E. faecium* 균주처럼 penicillin 또는 ampicillin에 고농도 내성을 보이는 균주가 상당수 검출되었다. Penicillin 또는 ampicillin에 고농도 내성을 보이는 *E. faecium* 균주에 의한 심내막염 같은 중증 감염 치료시 고농도의 aminoglycoside와 병합요법에 의한 synergistic bactericidal 효과를 기대할 수 없다는 사실은 이미 보고되었다[21]. Penicillin 또는 ampicillin에 고농도 내성을 보이는 *E. faecalis* 균주의 출현으로 *E. faecalis* 균주에서도 앞으로 비슷한 현상이 나타나게 될 것이다. 그러므로 이들 항생제로 다약제 내성 장구균에 대한 성공적인 치료와 관리는 점차적으로 어려워지고 있으므로 이러한 내성균의 발생이나 확산을 억제하기 위한 꾸준한 노력과 감시 체계가 필요하다.

요 약

배 경 : 장구균은 일반적으로 β -lactam계 항균제에 자연 내성 또는 고농도의 최저발육저지농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 보이며 그 기전은 페니실린 결합단백의 낮은 친화력 때문이나, 드물게 β -lactamase의 생성이 내성을 유발할 수도 있다고 알려져 있다. 검사하는 항균제는 penicillin 또는 ampicillin이나 일반적으로 ampicillin의 MIC는 penicillin보다 1 회석배수 정도 낮아 드물게 두 가지 약제의 해석이 다를 수 있다. 본 연구에서는 장구균용 Vitek (bioMerieux, Hazelwood, MO, USA) 카드와 한천회석법을 이용하여 *E. faecalis*와 *E. faecium* 균주들의 항생제 감수성 양상을 비교하였으며, 본원에서도 β -lactamase를 생성하는 균주가 있는지 조사하였다.

방 법 : 감수성 검사 대상 균주는 1998년에 분리되었던 장구균중 *E. faecalis* 110 균주와 *E. faecium* 51 균주이었다. Vitek의 GPS-IZ 카드를 사용하여 penicillin, ampicillin, ciprofloxacin, tetracycline, vancomycin, teicoplanin, gentamicin (500 μ g/mL)과 streptomycin (2,000 μ g/mL) MIC를 측정하였다. β -lactams 항균제는 한천회석법을 시행하여 Vitek 결과와 비교하였다. β -lactamase 검사 대상 균주는 1998년에 분리되었던 장구균중 *E. faecalis* 512 균주와 *E. faecium* 189 균주이었다. β -lactamase 검사는 Cefinase (Becton Dickinson, USA) 디스크를 사용하였다.

결 과 : 장구균이 가장 흔하게 분리된 검체 순서는 혈액, 담즙, 수술 창상부위, 농 및 소변이었다. *E. faecalis* 균주에 대한 MIC는 penicillin과 ampicillin 모두에 대해서 한천회석법으로 측정된 값이 1-2 회석배수 높으며($P=0.03$) 또한 penicillin MIC가 ampicillin MIC보다 역시 1-2 회석배수가 높았다($P=0.03$). 그러나 *E.*

faecium 균주의 MIC에서는 두 방법간의 유의한 차이는 없었으며($P=0.19$) 두 항균제간 MIC에서도 뚜렷한 차이가 없었다($P=0.19$). Penicillin에 내성이며 ampicillin에 감수성인 경우가 *E. faecium* 1 균주와 *E. faecalis* 4 균주가 있었다. 총 701 균주 대상으로 시행한 β -lactamase 검사에서 양성 균주는 관찰되지 않았다.

결론 : Vitek으로 시험한 penicillin과 ampicillin의 MIC는 회석법보다 1-2 회석배수가 낮은 경향이 있으며, penicillin의 MIC는 ampicillin보다 1-2 회석배수가 높아 항균제 감수성 결과에 차이가 있을 수 있다. 한편 β -lactamase 생성 균주는 관찰되지 않아 혈액 등에서 분리된 균주일지라도 국내에서 β -lactamase 검사를 시행할 필요는 없다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Perez JL, L Riera, F Valis, CI Berrocal, L Berrocal. A comparision of the In vitro activity of seventeen antibiotics against *Streptococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:357-62.
- Toala P, McDonald A, Wilcox C, Finland M. Susceptibility of group D *Streptococcus* (*Enterococcus*) to 21 antibiotics in vitro, with special reference to species differences. *Am J Med Sci* 1969;258:416-30.
- Tofte, RW, Solliday, KB Crossley. Susceptibilities of enterococci to twelve antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:532-3.
- Williamson R, LeBoguenec C, Gutmann L, Horaud T. One or two low affinity penicillin-binding proteins may be responsible for the range of susceptibility of *Enterococcus faecium* to benzylpenicillin. *J Gen Microbiol* 1985;131:1933-40.
- E Cercenado, MF Vicente, MD Diaz, C Sanchez-Carrillo, M Sanchez-Rubiales. Characterization of Clinical Isolates of β -Lactamase-Negative, Highly Ampicillin-Resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2420-22.
- Marco L, Fabrizio P, Roberta F. Modification of Penicillin-Binding Protein 5 Associated With High-Level Ampicillin Resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:354-7.
- Barbara EM. β -Lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
- Grayson ML, GM Elipoulos, CB Wennersten, KL Ruoff, De Girolamin, MJ Ferraro, 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.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fourth Edition; Approved Standard. M7-A4*. Villanova, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Ninth Informational Supplement. M100-S9*. Villanova, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
- 김수정, 이남용, 송재훈, 김성민, 백경란, 최명식 등. 국내에서 분리된 Vancomycin 내성 장구균에 대한 분자역학적 연구. *감염* 1998;30:1-9.
- Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
- Mark M. Huycke, Daniel F. Sahm, Michael S Gilmore. Multiple-drug resistant Enterococci: The nature of the problem and agenda for the future. *Emerging Infectious Disease* 1998;4:239-47.
- Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:1234-9.
- Wade JJ and Uttley AHC. Resistant enterococci-mechanisms, laboratory detection and control in hospital. *J Clin Pathol* 1996;49:700-3.
- Murray BE and B. Mederski-Samoraj. Transferable β -lactamase: a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest* 1983;72:1168-71.
- Wells VD, Wong ES, Murray BE, Coudron PE, Williams DS, Markowitz DM. Infections due to beta-lactamase-producing, high-level-gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Ann Intern Med* 1992;116:285-92.
- Murray BE. β -lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1843-6.
- 어영, 장인호, 황규열, 윤갑준 이형환. 간략 동정법에 의한 장구균의 동정과 생화학 성상. *대한임상미생물학회지* 1999;2:58-63.
- 정윤섭 및 이경원. 그람양성 세균과 그람음성구균의 항균제 내성. 서울:서흥출판사, 1998:141-70.
- Larry MB, Julieta C, Clare LC, Michael W, Peter P, James P, et al. High Level Penicillin Resistance among Isolates of Enterococci: Implications for Treatment of Enterococcal Infections. *Ann Intern Med* 1989;110:515-20.