

Active Surveillance of Multidrug-Resistant Organisms with Rapid Detection Methods for Infection Control

Young Ah Kim¹, Kyungwon Lee²

¹Department of Laboratory Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, ²Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Antibiotic-resistant bacteria have become an increasingly serious problem in Korea, and multidrug-resistant organisms (MDROs) such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococcus (VRE), and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* have increased over the recent years. More seriously, the recent emergence of carbapenem resistance among *Enterobacteriaceae* is thought to be an urgent worldwide threat. Active surveillance have been identified as an important tool as an intensified infection

control intervention for the control of MRSA and VRE and may be also an effective strategy for multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Rapid detection using molecular methods could aid in the timely detection of MDRO carriers, and adequate application of infection control strategy could reduce the transmission of MDROs within hospital settings. (*Ann Clin Microbiol* 2015;18:103-110)

Key Words: Surveillance, Infection control, Molecular diagnostic testing, Multidrug-resistance

INTRODUCTION

지난 60여 년 동안 여러 가지 항균제에 대하여 내성을 보이는 다제내성 세균이 증가해 왔다. 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 이러한 다제내성 세균에 의한 감염증은 치료가 어렵다는 위험성을 알리고, 전파를 막기 위한 노력을 기울이고자, 주요 내성 세균을 그 심각성에 따라 3군으로 나누어 보고하였다[1]. 즉, carbapenem 내성 *Enterobacteriaceae* (CRE)가 긴급한 위협(urgent threat)으로, methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin 내성 enterococcus (VRE), 다제내성 *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA) 및 다제내성 *Acinetobacter baumannii* (MRAB)가 심각한 위협(serious threat)으로 분류되고 있다[1].

다제내성 세균에 의한 감염은 치료 항균제의 심각한 제약, 병원 재원 기간의 증가, 의료비용과 치사율의 증가 등과 연관되어 국민 건강과 보전에 커다란 위험이 되고 있다[2-6]. 이에 따라 우리나라에서도 다제내성 세균에 대한 감염관리를 강화하고 있는데 2010년부터 ‘감염병의 예방 및 관리에 관한 법률’에 의해 주요 다제내성 세균 6종을 표본감시의 대상으로 지정

하여 관리하고 있다[7].

다제내성 세균의 병원 내 확산을 막기 위해서는 근거에 의한 (evidence-based) 다방면의 감염관리 전략이 필요하며 이에 효과적 감염관리, 신속하고 정확한 진단, 적절한 항균제 사용 등이 포함된다. 내성세균의 감시는 임상 검체의 배양에서 분리된 세균만을 대상으로 통상적으로 시행하는 수동적 감염감시 (passive surveillance) 뿐 아니라, 무증상의 다제내성 세균 보균자를 검출하는 적극적 감염감시(active surveillance)도 감염관리의 중요한 요소이다[8]. 적극적 감염감시가 효과적으로 이루어 지려면 빠른 시간 내에 결과를 얻어 보균자의 격리 등의 조치 등이 지연되지 않아야 하므로 전통적인 배양을 기반으로 한 방법으로는 한계가 있어 분자유전학적 방법을 이용한 신속 검출법의 필요성이 점점 커지고 있다[9]. 본 종설에서는 최근 소개되고 있는 주요 다제내성 세균의 신속검출법을 소개하고 그 유용성을 검토해 보고자 한다.

Received 16 September, 2015, Revised 30 November, 2015, Accepted 1 December, 2015

Correspondence: Kyungwon Lee, Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. (Tel) 82-2-2228-2446, (Fax) 82-2-313-0908, (E-mail) leekcp@yuhs.ac

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© 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.

CURRENT SITUATION OF MULTIDRUG-RESISTANT ORGANISMS IN KOREA

Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR)에서 보고한 2011년에 분리된 다제내성 세균의 내성률을 보면 MRSA 67%, vancomycin 내성 *Enterococcus faecium* 23%, cefotaxime 내성 *Escherichia coli* 21%, fluoroquinolone 내성 *E. coli* 36%, cefotaxime 내성 *Klebsiella pneumoniae* 29%, imipenem 내성 *P. aeruginosa* 및 *Acinetobacter* spp. 가 각각 21%와 63%에 달한다[10]. 최근 10년간은 포도당비발효 세균 중에서 carbapenem 내성 세균이 증가한 것이 특이한데, carbapenem 내성 *P. aeruginosa*의 증가가 병원 내 carbapenem 사용의 증가와 연관이 있다고 한다[11]. 한국에서 carbapenemase 생성 *Enterobacteriaceae* (CPE)는 아직 드문 편이지만, 2010년부터 시작된 질병관리본부의 표본감시에 의하면 *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM), imipenemase (IMP), oxacillinase-48 (OXA-48) 등의 carbapenemase를 생성하는 장내세균군이 검출되어 왔고, CPE의 분리는 점점 증가하는 추세이다[12,13].

국내의 내성률 자료와 미국과 유럽의 중간내성률 포함하는 비감수성률 자료의 직접적인 비교는 어렵겠지만, 국내와 미국과 유럽 병원의 중환자실 환자에서 분리된 그람음성 세균을 비교해 보면, 국내가 좀 더 내성률이 높음을 알 수 있었다(Table 1) [10,14]. 특히 3세대 cephalosporin에 대한 *E. coli*의 내성률은 국내의 경우 38%에 달하는데 비해 미국과 유럽은 각각 12%와 17%의 비감수성률을 보였다[10,14]. *K. pneumoniae*의 3세대 cephalosporin에 대한 내성률은 국내의 경우 45%에 달하는데 비해 미국의 경우 *Klebsiella* spp.의 비감수성률은 13%에 불과하였다[10,14]. *P. aeruginosa*의 경우 국내의 carbapenem에 대한 내성률은 32%로 미국의 비감수성률은 30%, 유럽의 비감수

성률은 31%로 국내의 내성률이 약간 높았다[10,14]. 국내 분리 *Acinetobacter* spp.의 carbapenem에 대한 내성률은 83%로 미국의 비감수성률 56%, 유럽의 비감수성률 62% 보다 현저히 높았다[10,14].

ACTIVE SURVEILLANCE FOR INFECTION CONTROL

병원의 미생물검사실과 감염관리실은 병원내 감염관리 활동의 일환으로 통상배양에서 분리되는 다제내성 세균의 자료를 분석하여 항균제감수성양상(antibiogram), 발생률(incidence), 감염률(infection rate) 등을 감시하는 수동적 감염감시를 시행하고 있다. 통상적인 미생물 검사결과와 수동적 감시는 광범위한 지역의 내성 세균의 역학(epidemiology)의 변화를 파악하는데도 유용하게 이용될 수 있다[15].

통상적 배양법으로 다제내성 세균의 보균자를 검출하는 것은 너무 늦기 때문에, 적극적 감염감시가 필요하다[8]. 배양을 이용한 적극적 감염감시와 접촉주의(contact precaution)가 MRSA나 VRE 감염 방지를 위해 중요하다는 보고가 있다[16]. 다제내성 그람음성균에 대해서는 그리스의 신생아실에서 발생한 *A. baumannii* 집단감염을 매주 변 배양을 이용한 적극적 감염감시 등의 감염관리 지침을 적용하여 효과적으로 관리하였다는 보고가 있다[17]. 또한 이탈리아의 한 신생아 집중치료실에서는 배양을 통한 적극적 감염감시로 많은 신생아들이 KPC-생성 *K. pneumoniae*의 보균자임을 밝히고 접촉주의 등의 감염관리 지침으로 효과적으로 관리하였다고 보고하였다[18].

전통적인 배양법을 이용한 보균자 검출에는 2-3일 정도의 검사시간이 소요된다. 표준화된 방법으로는 MRSA 보균자 검출을 위한 비강 배양[19], VRE 보균자 검출을 위한 변 또는 직장 면봉 배양 등이 있다[20]. 다제내성 그람음성 막대균의 보균자 검출을 위해서는 직장 면봉 배양을 하며 필요한 경우 구강인두, 서혜부, 농 검체를 추가로 배양하도록 추천되지만 표준화된

Table 1. Antimicrobial susceptibility of clinically important Gram-negative bacteria from intensive care units in Korea, United States and Europe

Antimicrobial agents	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.*			<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	K	U	E	K	U	E	K	U	E	K	U	E
Region												
Susceptibility	R%	NS%	NS%	R%	NS%	NS%	R%	NS%	NS%	R%	NS%	NS%
3 rd Cephalosporin	38	12	17	45	13	37	26	24	25	86	61	-
Carbapenem	-	-	-	-	4	10	32	30	31	83	56	62
Fluoroquinolone	52	39	28	39	15	38	38	27	28	87	63	68
Gentamicin	37	13	15	24	8	21	27	-	-	84	-	-

**Klebsiella* spp. in Korea was *K. pneumoniae*.

Abbreviations: K, Korea; U, United States; E, Europe (Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Portugal, Spain, Sweden, and United Kingdom); R%, resistance rate; NS%, non-susceptibility rate; Susceptibility data modified from KONSAR surveillance [10] and from SENTRY surveillance [14]; -, no reported data.

배지가 없어 어려움이 있다. 발색배지(chromogenic agar)는 세균집락이 자라면 추가동정 없이 보고할 수 있으므로 통상적인 배양보다 빠른 시간 내에 결과보고도 가능하다.

다제내성 세균의 신속한 검출을 위하여 배양된 집락에서 항균제 내성유전자를 분자유전학적 방법으로 검출하는 것도 중요한 기법이며, 다양한 상품화된 제품들이 이미 개발되어 있다. 이 방법들은 전통적인 배양법보다는 빠른 결과를 얻을 수 있는 장점이 있으나, 여전히 순수 배양 집락을 얻는 과정은 필요하다. 따라서 더욱 신속한 결과를 얻기 위하여 검체에서 직접 다제내성 세균을 검출하는 방법이 개발되어 왔다.

적극적 감염감시를 적용할 때는 비용, 인력 등의 자원문제, 보균자 고위험군의 선정, 적절한 시간 내 보고 및 적합한 간격으로 시행, 검사법의 선정 등이 고려되어야 한다. 감염관리 활동이 지연되지 않으려면 신속히 적극적 감염감시의 결과를 얻는 것이 중요하며 이상적으로는 2시간 이내 결과를 보고하는 것이 필요하다[9].

RAPID DETECTION METHODS FOR MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-POSITIVE COCCI: MRSA AND VRE

MRSA 분리를 위해 발색배지로 ChromID MRSA (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), BBL CHROMagar MRSA (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA), MRSASelect (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA), 및 Spectra MRSA (Remel, Lenexa, KS, USA)가 FDA의 승인을 받았으며[21], 각각의 발색배지의 성능은 Table 2에 정리하였다[22-25]. VRE를 검출하기 위한 발색배지로는 ChromID VRE (bioMérieux), VRESelect (Bio-Rad Laboratories), Spectra VRE (Remel) 등이 FDA의 승인을 받았으며[26], 각각의 발색배지의 성능은 Table 2에 정리하였다[26-29].

분자유전학적 방법으로 검체에서 직접 MRSA를 검출하는 방법들이 개발되어 왔는데, 비강 검체에는 BD GeneOhm MRSA ACP (BD Diagnostics, San Diego, CA, USA), Xpert

Table 2. Performance of chromogenic media for detection of methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant enterococcus

Media	% Sensitivity	% Specificity	% PPV	% NPV	Reference
ChromID MRSA (bioMérieux)	95.6 (24 hr)	95.8 (24 hr)	82.3 (24 hr)	99.1 (24 hr)	22
	100 (48 hr)	92.5 (48 hr)	73.1 (48 hr)	100 (48 hr)	
	58 (18 hr)	100 (18 hr)	100 (18 hr)	93.7 (18 hr)	23
	88 (24 hr)	99.7 (24 hr)	97.8 (24 hr)	98.1 (24 hr)	
	96 (48 hr)	98.7 (48 hr)	92.3 (48 hr)	99.4 (48 hr)	
	80.8 (18 hr)	98.7 (18 hr)	93 (18 hr)	96.1 (18 hr)	24
	90.9 (24 hr)	98.1 (24 hr)	90.9 (24 hr)	98.1 (24 hr)	
	99 (48 hr)	97.9 (48 hr)	90.7 (48 hr)	99.8 (48 hr)	
CHROMagar MRSA II (BD Diagnostics)	87.7	98.6	91.4	98	25
	84.8 (18 hr)	99.8 (18 hr)	98.8 (18 hr)	97 (18 hr)	24
	91.9 (24 hr)	99.5 (24 hr)	97.9 (24 hr)	98.4 (24 hr)	
	99 (48 hr)	99 (48 hr)	95.2 (48 hr)	99.8 (48 hr)	
MRSASelect (Bio-Rad Laboratories)	89	93.4	69.1	98.1	25
	86 (18 hr)	100 (18 hr)	100 (18 hr)	97.8 (18 hr)	23
	96 (24 hr)	100 (24 hr)	100 (24 hr)	99.4 (24 hr)	
	96 (48 hr)	82.5 (48 hr)	46.6 (48 hr)	99.2 (48 hr)	
	87.9 (18 hr)	99 (18 hr)	94.6 (18 hr)	97.5 (18 hr)	24
	94.9 (24 hr)	98.5 (24 hr)	93.1 (24 hr)	99 (24 hr)	
Spectra MRSA (Remel)	100 (48 hr)	97.7 (48 hr)	90 (48 hr)	100 (48 hr)	
	83.6	92.1	63.5	97.1	25
	82 (18 hr)	100 (18 hr)	100 (18 hr)	97.2 (18 hr)	23
	96 (24 hr)	99.7 (24 hr)	98 (24 hr)	99.4 (24 hr)	
ChromID VRE (bioMérieux)	100 (48 hr)	80.3 (48 hr)	44.6 (48 hr)	100 (48 hr)	
	94.9	99.7	98.9	98.3	26
	86.3 (24 hr)	100 (24 hr)	100 (24 hr)	90.8 (24 hr)	27
	88.2 (48 hr)	98.6 (48 hr)	97.8 (48 hr)	90.7 (48 hr)	
VRESelect (Bio-Rad Laboratories)	91.9	99.7	98.9	97.4	26
	98.7	99	96.9	99.6	28
	93.9	99.7	98.9	98	26
Spectra VRE (Remel)	98.3 (24 hr)	95.2 (24 hr)	93.4 (24 hr)	98.8 (24 hr)	29
	100 (48 hr)	95.2 (48 hr)	93.5 (48 hr)	100 (48 hr)	

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

MRSA (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), Xpert SA Nasal Complete (Cepheid) 및 LightCycler MRSA advance test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)가 FDA의 승인을 받은 방법이다 [21]. 국내의 제품으로는 multiplex PCR법인 Seeplex MRSA ACE Detection (Seegene Inc., Seoul, Korea)가 상품화되어 있다 [30]. 각각의 분자검사법의 성능은 Table 3에 정리하였다 [22,31-36].

분자유전학적 방법으로 MRSA를 검출하는 방법은 주로 *mecA* 유전자를 표적으로 하고 있다 [37]. 하지만 *mecA* 유전자를 표적으로 하는 검사는 coagulase 음성 staphylococcus나 methicillin 감수성 *S. aureus*가 *mecA*와 상동성이 높은 유전자를 가지고 있어 위양성을 보일 수 있다 [9]. 이러한 위양성을 극복하기 위해서 SCC*mec-orfX* junction을 표적으로 하는 검사가 개발되었다 [38].

중합효소연쇄반응법을 이용하여 MRSA에 대해 적극적 감시를 시행할 경우는 발색배지를 이용할 때보다 좀 더 신속하게 보고할 수 있다 [39]. 입원 24시간 이내에 MRSA 보균자 여부를 XpertMRSA assay (Cepheid)로 검출한 결과, 배양에 의한 적극적 감염감시에 비해 보고시간의 단축으로 격리를 적용하는 시간은 짧아졌지만, 병원 내 MRSA의 감염을 감소시키지는 못했다고 하였다 [40].

분자유전학적 방법으로 검체에서 직접 VRE를 검출 할 수 있

는 방법으로 대변 혹은 직장면봉 검체를 이용하는 BD GeneOhm VanR assay (BD Diagnostics), LightCycler *vanA/vanB* detection assay (Roche Diagnostics) 및 Xpert *vanA/vanB* assay (Cepheid)가 있다 [41]. 국내의 제품으로는 multiplex PCR법인 Seeplex VRE ACE detection (Seegene Inc.)가 상품화되어 있다 [42,43]. 각각의 분자검사법의 성능은 Table 3에 정리하였다 [44-48].

분자유전학적 방법으로 VRE를 검출하는 방법에도 제한점이 있는데 대부분의 방법이 배양보다 민감하게 VRE를 검출하고 있으나 MRSA와는 달리 집락을 제거하는 효과적인 약제가 개발되어 있지 않기 때문에 선별검사의 유용성이 떨어지며, *vanB*를 가지고 있는 혐기성세균에 의해 위양성을 보일 수 있음을 주의해야 한다고 하였다 [9].

RAPID DETECTION METHODS FOR MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACILLI: CPE

CPE의 검출을 위하여 질병관리본부에서는 의심되는 균주에 대하여 modified Hodge test와 carbapenemase inhibition test를 사용하는 지침을 권장하고 있다 [49]. 그러나 이 방법은 통상적인 배양에서 분리되는 CPE 감시를 위해 사용할 수 있으나 적

Table 3. Performance of molecular methods for detection of methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant enterococcus

Diagnostics	Comparators	% Sensitivity	% Specificity	% PPV	% NPV	Reference
GeneOhm MRSA ACP (BD Diagnostics)	Culture	93.8	98.3	69.8	99.7	31
	Culture	92	94.6	75.4	98.5	32
Xpert MRSA (Cepheid)	Culture	92.6	96.7	85.1	98.5	22
	Culture	99	95.5			33
	Culture	91.6	97	54.3	99.7	34
	Culture	92.6	96.7	85.1	98.5	22
Xpert SA Nasal Complete (Cepheid)	Culture	91.8	97.6	94.6	96.3	35
LightCycler MRSA (Roche Diagnostics)	Culture	95.2	95.5			33
	Culture	100	90.1	45.8	100	36
GeneOhm VanR (BD Diagnostics)	Culture	93.1	87	43.4	99.1	44
	Culture	93.2	81.9	54.4	98.1	45
	VRE culture isolates (<i>van</i> +)	40 (<i>vanA</i>) 100 (<i>vanB</i>)	93.3 (<i>vanA</i>) 14.9 (<i>vanB</i>)	80 (<i>vanA</i>) 7 (<i>vanB</i>)	70 (<i>vanA</i>) 100 (<i>vanB</i>)	46
	Direct <i>van</i> PCR in stool	43.5 (<i>vanA</i>) 100 (<i>vanB</i>)	100 (<i>vanA</i>) 20.6 (<i>vanB</i>)	100 (<i>vanA</i>) 37.2 (<i>vanB</i>)	67.5 (<i>vanA</i>) 100 (<i>vanB</i>)	46
LightCycler <i>vanA/vanB</i> (Roche Diagnostics)	Culture (V-MIC 6)	100	97	42	100	47
	Culture (V-MIC 8)	100	95	32	100	47
Xpert <i>vanA/vanB</i> assay (Cepheid)	Culture	100	85.4	8.7	100	48
	VRE culture isolates (<i>van</i> +)	70 (<i>vanA</i>) 66.7 (<i>vanB</i>)	83.3 (<i>vanA</i>) 12.8 (<i>vanB</i>)	73.7 (<i>vanA</i>) 4.7 (<i>vanB</i>)	80.6 (<i>vanA</i>) 85.7 (<i>vanB</i>)	46
	Direct <i>van</i> PCR in stool	73.9 (<i>vanA</i>) 87.5 (<i>vanB</i>)	92.6 (<i>vanA</i>) 14.7 (<i>vanB</i>)	89.5 (<i>vanA</i>) 32.6 (<i>vanB</i>)	80.6 (<i>vanA</i>) 71.4 (<i>vanB</i>)	46

Abbreviations: PPV, positive-predictive value; NPV, negative-predictive value; V-MIC, vancomycin minimal inhibitory concentration (μ g/mL).

극적 감시배양을 위해서 사용하기에는 번거롭고 검사시간이 너무 긴 단점이 있다. 좀더 신속하고 간편하게 CPE (Oxoid)를 검출할 수 있는 발색배지로는 Brilliance CRE (Oxoid)와 ChromID Carba (bioMérieux) 등이 있으며, Brilliance CRE는 10^5 CFU 이상의 접종에서 민감도 82%와 특이도 60%를 보였고, ChromID Carba (bioMérieux)는 민감도는 96%와 특이도 76%를 보였다[50].

발색배지 외에도 CPE를 신속하게 동정하기 위해 Carba NP Test (bioMérieux)를 사용할 수 있는데, 원리는 carbapenemase를 생성하는 순수 배양된 집락인 경우 시약에 포함된 carbapenem을 분해하여 색 변화를 일으키는 것을 검출하는 것으로 *Enterobacteriaceae*뿐 아니라 *P. aeruginosa*나 *A. baumannii*에 도 적용할 수 있다[51,52].

분자유전학적 방법으로 CPE를 검출하는 것은 내성유전자가 명확하고 단순한 MRSA (*mecA*)나 VRE (*vanA*)에 비해 어려움이 있는데, CPE의 carbapenemase 생성에는 다양한 내성유전자가 관여하고 있기 때문이다[53]. 더욱이 carbapenemase를 생성하지 않더라도 유출펌프나 외막단백에 변화가 있는 균주의 경우 ESBL이나 AmpC- β -lactamase 생성만으로도 carbapenem에 내성을 보일 수 있다[54-56].

Check-MDR (Check-Points, Wageningen, Netherlands)은 장내세균이나 포도당비발효세균의 carbapenemase, ESBL, AmpC- β -lactamase 등의 다제내성 유전자를 한번에 검출하는 micro-array법이며, 고가이지만 높은 민감도와 특이도를 보인다[57]. Check-Direct CPE (Check-Points)는 multiplex real-time PCR법을 이용한 방법으로 순배양된 집락뿐 아니라 직장면봉에서도 직접 검사가 가능하며 주요 carbapenemase인 KPC, OXA-48, OXA-181, VIM과 NDM의 유전자를 3시간 이내에 검출할 수 있으며 민감도와 특이도가 우수하였다[58]. 최근에 개발된 Xpert MDRO (Cepheid)는 번검체로 직접검사가 가능하며 KPC, NDM, VIM carbapenemase 유전자를 검출하는 자동화된 방법이며 VIM과 KPC에 대해 각각 민감도 100%와 특이도 99.4%/99%, 양성예측도 81.8%/93% 및 음성예측도 100%였다[59].

CONCLUSIONS

다제내성 세균의 신속한 검출은 무증상의 보균자를 파악하여 신속한 감염관리 전략을 적용 할 수 있어서 다제내성 세균의 감염의 전파를 줄이는 효과가 있을 것으로 생각된다. 하지만 미생물 검사실에서 이를 통상적으로 사용하려면 고비용의 분자유전학적 방법을 이용한 신속한 다제내성균의 검출이 전통적인 배양법에 비해 임상적으로 좀 더 유용함을 확인할 필요가 있었고, 특히 다제내성 그람음성 막대균에 대한 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

효과적인 감염관리를 위해서는 빠른 시간 내에 결과를 얻는

것이 중요하므로 순수 배양을 하지 않고도 검체에서 직접 내성 유전자를 검출하는 방법이 지속적으로 개발되어야 하겠고, 특히 비강뿐만 아니라 혈액, 소변, 변 등 여러 검체에 적용이 가능한 것이 실제적으로 검사실에 도움이 되겠다. 또한 그람음성 막대균에서는 다양한 내성 유전자가 복합적으로 작용하는 경우가 많으므로 다양한 내성기전을 검출할 수 있는 검사법의 개발이 필요하다. 마지막으로 신속하게 다제내성 세균의 집락을 확인 후 적절한 감염관리가 이루어 질 수 있도록 효과적인 감염관리 전략의 개발 및 유용성에 대한 연구도 필요하다고 하겠다.

REFERENCES

1. CDC. CDC web sites on Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/ [Online] (last visited on 16 September 2015).
2. Martin-Loeches I, Diaz E, Vallés J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:516-24.
3. DeLeo FR and Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest* 2009; 119:2464-74.
4. DiazGranados CA and Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005;191:588-95.
5. Esterly JS, Griffith M, Qi C, Malczynski M, Postelnick MJ, Scheetz MH. Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4844-9.
6. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106.
7. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control Guidelines for Multidrug Resistant Microorganisms in Healthcare Facilities. http://www.cdc.go.kr/CDC/together/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0004-MNU0088&fid=51&q_type=title&q_value=%EB%8B%A4%EC%A0%9C%EB%82%B4%EC%84%B1%EA%B7%A0&cid=18712&pageNum=/ [Online] (last visited on 16 September 2015).
8. Backman C, Taylor G, Sales A, Marck PB. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: a socio-ecological perspective. *Am J Infect Control* 2011;39:368-78.
9. Diekema DJ and Pfaller MA. Rapid detection of antibiotic-resistant organism carriage for infection prevention. *Clin Infect Dis* 2013;56:1614-20.
10. Lee Y, Kim YA, Song W, Lee H, Lee HS, Jang SJ, et al. Recent trends in antimicrobial resistance in intensive care units in Korea. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2014;19:29-36.
11. Xu J, Duan X, Wu H, Zhou Q. Surveillance and correlation of antimicrobial usage and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: a hospital population-based study. *PLoS One* 2013;8:e78604.
12. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Emergence and characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in Korea, 2012. www.cdc.go.kr/CDC/contents/CdcKrContentLink.

- jsp?fid=31&cid=20994&ctype=6/ [Online] (last visited on 16 September 2015).
13. Cho SY, Huh HJ, Baek JY, Chung NY, Ryu JG, Ki CS, et al. *Klebsiella pneumoniae* co-producing NDM-5 and OXA-181 carbapenemases, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1088-9.
 14. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:443-8.
 15. Cantón R. Role of the microbiology laboratory in infectious disease surveillance, alert and response. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 1:3-8.
 16. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al; SHEA. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
 17. Tsiatsiou O, Iosifidis E, Katragkou A, Dimou V, Sarafidis K, Karamatakis T, et al. Successful management of an outbreak due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2015;174:65-74.
 18. Giuffrè M, Bonura C, Geraci DM, Saporito L, Catalano R, Di Noto S, et al. Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *J Hosp Infect* 2013;85:233-6.
 19. Matheson A, Christie P, Stari T, Kavanagh K, Gould IM, Master-ton R, et al. Nasal swab screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-how well does it perform? A cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:803-8.
 20. Warren DK, Kollef MH, Seiler SM, Fridkin SK, Fraser VJ. The epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:257-63.
 21. Marlowe EM and Bankowski MJ. Conventional and molecular methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2011;49:S53-6.
 22. Lee S, Park YJ, Park KG, Jekarl DW, Chae H, Yoo JK, et al. Comparative evaluation of three chromogenic media combined with broth enrichment and the real-time PCR-based Xpert MRSA assay for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal swabs. *Ann Lab Med* 2013;33:255-60.
 23. Buchan BW and Ledebor NA. Identification of two borderline oxacillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* from routine nares swab specimens by one of three chromogenic agars evaluated for the detection of MRSA. *Am J Clin Pathol* 2010;134:921-7.
 24. Yang HY, Suh JT, Lee HJ. Evaluation of commercial selective agars in screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:252-6.
 25. Denys GA, Renzi PB, Koch KM, Wissel CM. Three-way comparison of BBL CHROMagar MRSA II, MRSASelect, and spectra MRSA for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in nasal surveillance cultures. *J Clin Microbiol* 2013;51:202-5.
 26. Suwantarant N, Roberts A, Prestridge J, Seeley R, Speser S, Harmon C, et al. Comparison of five chromogenic media for recovery of vancomycin-resistant enterococci from fecal samples. *J Clin Microbiol* 2014;52:4039-42.
 27. Ledebor NA, Tibbetts RJ, Dunne WM. A new chromogenic agar medium, chromID VRE, to screen for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:477-9.
 28. Anderson NW, Buchan BW, Young CL, Newton DW, Brenke C, Lapsley L, et al. Multicenter clinical evaluation of VRESelect agar for identification of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2758-60.
 29. Jenkins SG, Raskoshina L, Schuetz AN. Comparison of performance of the novel chromogenic spectra VRE agar to that of bile esculin azide and *Campylobacter* agars for detection of vancomycin-resistant enterococci in fecal samples. *J Clin Microbiol* 2011;49:3947-9.
 30. Uzun B, Karataş Şener AG, Güngör S, Afşar I, Yüksel Ergin O, Demirci M. Comparison of cefoxitin disk diffusion test, automated system and chromogenic medium for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:11-8.
 31. Dalpke AH, Hofko M, Zimmermann S. Comparison of the BD Max methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay and the BD GeneOhm MRSA achromopeptidase assay with direct- and enriched-culture techniques using clinical specimens for detection of MRSA. *J Clin Microbiol* 2012;50:3365-7.
 32. Patel PA, Ledebor NA, Ginocchio CC, Condon S, Bouchard S, Qin P, et al. Performance of the BD GeneOhm MRSA achromopeptidase assay for real-time PCR detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:2266-8.
 33. Arcenas RC, Spadoni S, Mohammad A, Kiechle FL, Walker K, Fader RC, et al. Multicenter evaluation of the LightCycler MRSA advanced test, the Xpert MRSA Assay, and MRSASelect directly plated culture with simulated workflow comparison for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasal swabs. *J Mol Diagn* 2012;14:367-75.
 34. Diederer BM. Comparison of the Cepheid XpertTM MRSA assay with culture in a low prevalence setting in The Netherlands. *J Infect* 2010;61:509-10.
 35. Patel PA, Schora DM, Peterson KE, Grayes A, Boehm S, Peterson LR. Performance of the Cepheid Xpert[®] SA Nasal Complete PCR assay compared to culture for detection of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80:32-4.
 36. Kim MH, Lee WI, Kang SY. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthcare workers using real-time polymerase chain reaction. *Yonsei Med J* 2013;54:1282-4.
 37. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, Cataldo MA, La Torre G, Cauda R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:546-54.
 38. Yam WC, Siu GK, Ho PL, Ng TK, Que TL, Yip KT, et al. Evaluation of the LightCycler methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) advanced test for detection of MRSA nasal colonization. *J Clin Microbiol* 2013;51:2869-74.
 39. Polisenia J, Chen S, Cimon K, McGill S, Forward K, Gardam M. Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11:336.
 40. Roisin S, Laurent C, Denis O, Dramaix M, Nonhoff C, Hallin M, et al. Impact of rapid molecular screening at hospital admission on nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised trial. *PLoS One* 2014;9:e96310.
 41. Malhotra-Kumar S, Haccuria K, Michiels M, Ieven M, Poyart C, Hryniewicz W, et al; MOSAR WP2 Study Team. Current trends in rapid diagnostics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- and glycopeptide-resistant *Enterococcus* species. J Clin Microbiol 2008;46:1577-87.
42. Lee SY, Park KG, Lee GD, Park JJ, Park YJ. Comparison of Seeplex VRE detection kit with ChromID VRE agar for detection of vancomycin-resistant enterococci in rectal swab specimens. Ann Clin Lab Sci 2010;40:163-6.
 43. Kim DH, Lee JH, Ha JS, Ryoo NH, Jeon DS, Kim JR. Evaluation of the usefulness of selective chromogenic agar medium (chromID VRE) and multiplex PCR method for the detection of vancomycin-resistant enterococci. Korean J Lab Med 2010;30:631-6.
 44. Werner G, Serr A, Schütt S, Schneider C, Klare I, Witte W, et al. Comparison of direct cultivation on a selective solid medium, polymerase chain reaction from an enrichment broth, and the BD GeneOhm™ VanR Assay for identification of vancomycin-resistant enterococci in screening specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;70:512-21.
 45. Usacheva EA, Ginocchio CC, Morgan M, Maglanoc G, Mehta MS, Tremblay S, et al. Prospective, multicenter evaluation of the BD GeneOhm VanR assay for direct, rapid detection of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in perianal and rectal specimens. Am J Clin Pathol 2010;134:219-26.
 46. Gazin M, Lammens C, Goossens H, Malhotra-Kumar S; MOSAR WP2 Study Team. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:273-6.
 47. Sloan LM, Uhl JR, Vetter EA, Schleck CD, Harmsen WS, Manahan J, et al. Comparison of the Roche LightCycler vanA/vanB detection assay and culture for detection of vancomycin-resistant enterococci from perianal swabs. J Clin Microbiol 2004;42:2636-43.
 48. Bourdon N, Béranger R, Lepoutier R, Mouet A, Lesteven C, Borgey F, et al. Rapid detection of vancomycin-resistant enterococci from rectal swabs by the Cepheid Xpert vanA/vanB assay. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:291-3.
 49. The Korean Society of Clinical Microbiology. Guideline of diagnostic method of CPE. <http://kscm.or.kr/xe/kscmnotice/71241> [Online] (last visited on 16 September 2015).
 50. Wilkinson KM, Winstanley TG, Lanyon C, Cummings SP, Raza MW, Perry JD. Comparison of four chromogenic culture media for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2012;50:3102-4.
 51. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:6437-40.
 52. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann P. CarbAcineto NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. J Clin Microbiol 2014;52:2359-64.
 53. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Curr Opin Microbiol 2010;13:558-64.
 54. Szabó D, Silveira F, Hujer AM, Bonomo RA, Hujer KM, Marsh JW, et al. Outer membrane protein changes and efflux pump expression together may confer resistance to ertapenem in *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2833-5.
 55. Yang FC, Yan JJ, Hung KH, Wu JJ. Characterization of ertapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese university hospital. J Clin Microbiol 2012;50:223-6.
 56. Lee Y, Choi H, Yum JH, Kang G, Bae IK, Jeong SH, et al. Molecular mechanisms of carbapenem resistance in *Enterobacter cloacae* clinical isolates from Korea and clinical outcome. Ann Clin Lab Sci 2012;42:281-6.
 57. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray (Check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. J Clin Microbiol 2011;49:1608-13.
 58. Nijhuis R, Samuelsen O, Savelkoul P, van Zwet A. Evaluation of a new real-time PCR assay (Check-Direct CPE) for rapid detection of KPC, OXA-48, VIM, and NDM carbapenemases using spiked rectal swabs. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;77:316-20.
 59. Tenover FC, Canton R, Kop J, Chan R, Ryan J, Weir F, et al. Detection of colonization by carbapenemase-producing Gram-negative bacilli in patients by use of the Xpert MDRO assay. J Clin Microbiol 2013;51:3780-7.

=국문초록=

감염관리를 위한 신속 검출법을 이용한 다제내성 세균의 적극적 감염감시

¹국민건강보험공단 일산병원 진단검사의학과, ²연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소
김영아¹, 이경원²

여러 항균제에 대해 내성을 보이는 다제내성 세균은 한국에서 점점 심각한 문제가 되고 있고, 메티실린내성 황색 포도알균(MRSA), 반코마이신내성 장알균(VRE), 다제내성 녹농균 및 다제내성 *Acinetobacter baumannii* 등이 점점 증가하고 있다. 더욱이 최근에는 카바페넴 약제도 내성을 보이는 장세균군이 출현하여 전세계적으로 퍼지고 있어 보건에 긴급한 위협이 되고 있다. 무증상의 보균자에게서 다제내성 세균을 검출하는 적극적 감염감시(active surveillance)는 MRSA와 VRE의 감염 관리의 중요한 방법으로 사용되고 있으며, 다제내성 그람음성 막대균에 대해서도 효과적인 전략이 될 수 있다. 분자유전학적 방법 등을 이용한 신속한 다제내성 세균의 보균자 검출과 이를 통한 적절한 병원감염 정책은 의료관련 감염의 전파를 막을 수 있는 핵심 요소이다. [Ann Clin Microbiol 2015;18:103-110]

교신저자 : 이경원, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소
Tel: 02-2228-2446, Fax: 02-313-0908
E-mail: leekcp@yuhs.ac