

일개 대학병원에서 분리된 반코마이신내성 장구균의 분자역학적 분석

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실, 아주대학교 의과대학 진단검사의학교실¹

이원목 · 김지혜 · 하정숙 · 류남희 · 전동석 · 김재룡 · 이위교¹

Molecuolepidemiological Analysis of Vancomycin-Resistant Enterococci Isolated from a Tertiary Care Hospital

Won Mok Lee, M.D., Jee Hey Kim, M.D., Jung Sook Ha, M.D., Nam Hee Ryoo, M.D.,
Dong Seok Jeon, M.D., Jae Ryong Kim, M.D., Wee Gyo Lee, M.D.¹

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea.
Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea¹

Abstract : Since the first report of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in 1992, the prevalence of VRE in the hospitals has rapidly increased in Korea. VRE have emerged as a major cause of nosocomial infections. The aims of present study were to determine the prevalence of VRE, the genotype of VRE and to establish whether the isolates were clonally related. A total of 90 VRE isolates were collected from the patients admitted to Dongsan Medical Center from Jan to Dec, 2006. Species identification and genotyping were evaluated with multiplex polymerase chain reaction. Antimicrobial susceptibility test was determined by agar dilution methods according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) with *SmaI*-restriction enzyme was also performed. The annual incidence of VRE was 16.2% in 2001, 19.4% in 2002, 16% in 2003, 23.7% in 2004, 24.7% in 2005 and 14.7% in 2006. VRE were identified as *E. faecium* and *E. faecalis* in 71 (78.9%) and 19 (21.1%) isolates, respectively. All VRE isolates were resistant to vancomycin. Only 75 VRE isolates were resistant to teicoplanin, and 15 VRE isolates were susceptible or intermediate to teicoplanin which were interpreted as VanB phenotypes. All VRE isolates carried the *vanA* gene. PFGE analysis showed that all 15 VRE. *faecalis* from the nursery showed same patterns. Our data indicate that the annual prevalence of VRE seems to decrease shortly but should surveil continuously afterward. VRE isolates of the nursery that showed same PFGE pattern is probably due to the spread of an endemic clone within the hospital. Therefore, further molecuolepidemiological evaluations would be needed prospectively.

Key Words : Pulsed field gel electrophoresis, *vanA*, Vancomycin-resistant enterococci

서 론

장구균(enterococci)은 통성 혐기성 그람양성 구균으로 주로 장내에 서식하는 상재균의 일종이다. *Enterococcus faecium*은 건강한 사람의 장내에 10~25%, *E. faecalis*는 거의 100%가 상재하고 있으며 구강 또는 여성의 생식기에서도 분리된다[1,2]. 비교적 독성이 약한 균으로 건강한 사람에게서는 대부분 문제를 일으키지 않으나 만성질환자, 면역저하 환자, 중환자실 입원환자 혹은 장기 입원환자 등에서 균혈증, 요로감염, 심내막염, 창상 감염 및 골수염 등의 다양한 감염을 유발하여 지금은 원내감염의 주요 원인균 중 하나로 여겨지고 있다[3]. 분리되는 장구균의 균종별 빈도는 *E. faecalis*가 80~90%로 가장 많고, *E. faecium*이 5~10%로 다음으로 흔히 나타난다[1]. 장구균은 다양한 항균제에 내재성 혹은 획득성 내성을 가지며, 특히 vancomycin과 teicoplanin을 포함하는 glycopeptide에 내성을 보이는 장구균이 출현하여 큰 문제가 되고 있다[4,5].

반코마이신내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 1988년 유럽에서 처음 보고된 이후 분리율이 점차 증가하고 있으며 매우 심각한 병원균으로 인식되고 있다[6,7]. 왜냐하면 VRE는 glycopeptide 뿐만 아니라 다른 기존의 항균제에도 대부분 내성을 보여 치료약제의 선택이 어렵고, 반코마이신내성 유전자를 황색 포도상구균에 전달하여 vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA)를 출현시킬 수 있기 때문이다[1,8]. VRE의 증가 원인은 내성균 자체의 확산과 내성유전자의 전파 때문인데, 이러한 확산과 전파를 막기 위해서는 VRE의 전파경로의 추적과 철저한 감염관리가 매우 중요하다.

국내에서도 1992년 반코마이신내성 *E. durans*가 처음 보고[9]된 이후로 VRE의 역학을 규명하기 위해 VRE의 유전형 검사, 내성유전자 구조분석 및 DNA 형별분석 등의 많은 연구가 있어왔으나 아직까지 대구지역 내의 조사는 없었다. 이에 저자들은 2006년 계명대학교 동산의료원에서 분리된 장구균 중에서 VRE의 분리율과 병동별 VRE 분포를 확

인하고 VRE의 항균제감수성 검사, 내성 유전형 검사 및 유전적 형별분석을 시행하여 VRE의 내성 유전자 양상과 역학적인 연관성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 균주

2006년 1월 1일부터 2006년 12월 31일까지 계명대학교 동산의료원에서 분리된 VRE를 대상으로 하였고, 연구기간 동안 한 환자에서 연속하여 동일한 VRE 균주가 분리된 경우에는 최초 분리된 균주만을 분석대상으로 하였다.

2. 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)

분리된 VRE를 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) 기준에 따른 한천배지 희석법으로 MIC를 측정하였다. 항균제는 vancomycin과 teicoplanin을 사용하였으며 농도는 1 µg/mL에서 256 µg/mL로 하였다. 정도관리를 위해서 *E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecium* BM4147 그리고 *E. faecalis* ATCC 51299를 이용하였다.

3. 다중 중합효소 연쇄반응(multiplex polymerase chain reaction, M-PCR)에 의한 vancomycin 내성 유전형

Muller Hinton 배지에서 하룻밤 배양된 집락을 멸균 증류수에 부유시키고 10분간 끓여 DNA를 추출하였고 13,000 rpm에서 10분간 원심분리한 상층액을 주형으로 사용하였다. 반코마이신내성 유전자인 *vanA*와 *vanB*에 대한 시발체와 *E. faecium*과 *E. faecalis*의 D-alanine: D-alanine ligases의 유전자인 *ddlE. faecium*과 *ddlE. faecalis*에 대한 시발체를 각각 이용하여 M-PCR로 반코마이신내성 유전형 시

Table 1. PCR primers used in this study

Primer	Primer sequence (5'→3')	Product size (bp)
<i>vanA</i> (F)	GGGAAAACGACAATTGC	732
<i>vanA</i> (R)	GTACAATGCGGCCGTTA	
<i>vanB</i> (F)	ATGGGAAGCCGATAGTC	635
<i>vanB</i> (R)	GATTTCGTTCTCGACC	
<i>ddl_{E. faecium}</i> (F)	TAGAGACATTGAATATGCC	941
<i>ddl_{E. faecium}</i> (R)	TCGAATGTGCTACAATC	
<i>ddl_{E. faecalis}</i> (F)	ATCAAGTACAGTTAGTCT	550
<i>ddl_{E. faecalis}</i> (R)	ACGATTCAAAGCTAACTG	

F: forward, R: reverse.

험 [10]을 하였다(Table 1). M-PCR은 추출한 DNA 1 μ L, 10X 반응 완충액 3 μ L, MgCl₂ 용액 (25 mM) 2 μ L, dNTP(1.5 mM) 2 μ L, 각각의 시발체(20 pmol) 1 μ L씩 및 Taq polymerase (Roche, Branchburg, NJ, USA) 2.5 unit를 혼합 후 Gene Amp PCR System 9600(Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA)을 이용하여 시행하였다. 반응조건은 94℃에서 30초간 denaturation, 45℃에서 45초간 annealing, 72℃에서 60초간 extension을 30회 반복하였다. 증폭된 산물은 전기영동하여 자외선 조영하에서 관찰하였다.

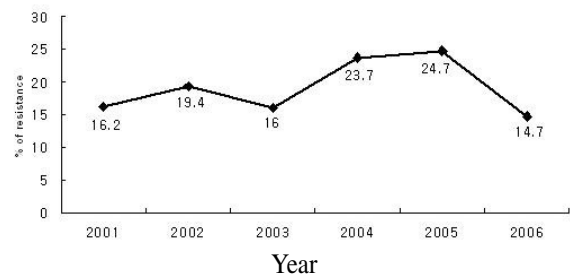
4. VRE의 역학적 연관성 분석

Pulsed field gel electrophoresis(PFGE)는 Murray 등[11]이 기술한 바와 같이 대상균주를 제한효소 *Sma*I로 25℃에서 처리한 후 ramped pulse time을 시작 1초 및 끝 20초로 하였으며, 6 V/cm, 24시간 전기영동 하였다. PFGE 분석은 Bio-gene software(Vilber Loumat, Marne la-valles, France)를 이용해 UPGMA법으로 군집 분석하여 연관성을 결정하였다.

성 적

1. VRE의 분리율

2006년 1월부터 2006년 12월까지 총 673균주의 장구균이 분리되었고 이중 99균주(14.7%)가 VRE였다. 연구대상 병원에서 VRE의 연도별 분리율은 2001년에 16.2%, 2002년에 19.4%, 2003년에 16%, 2004년에 23.7% 그리고 2005년에 24.7%로 점차 증가하는 추세를 보이다 2006년에는 14.7%로 감소하였다(Fig. 1).

**Fig. 1.** Resistant rates of enterococci against vancomycin for 6 years.

2. VRE의 분리주 양상

중복되어 분리된 균주를 제외한 총 90균주의 VRE 중 *E. faecium*이 71균주(78.9%)이고 *E. faecalis*가 19균주(21.1%)였다. 검체별로는 소변에서 51균주(56.7%), 대변에서 12균주(13.3%), 상처에서 7균주(7.8%), 체액에서 6균주(6.7%), 혈액에서 4균주(4.4%), 피부에서 3균주(3.3%), 객담 3균주(3.3%), 인후에서 2균주(2.2%), 농에서 1균주(1.1%) 그리고 자궁경부에서 1균주(1.1%)가 분리되었다.

병동별 분포는 신생아실에서 33균주(36.7%), 중환자실(신경외과, 내과, 외과, 소아과, 흉부외과 순)에서 34균주(37.8%), 일반병실에서 22균주(24.4%) 그리고 응급실에서 1균주(1.1%)가 분리되었다. 그리고 19균주의 *E. faecalis* 중 15균주가 신생아실에서 분리되었다(Table 2.).

3. 항균제 감수성 양상

Vancomycin에 대한 MIC는 모든 균주가 128 μ g/mL 이상으로 고도의 내성을 보였다. Teicoplanin에 대한 MIC는 75균주(83.3%)가 32 μ g/mL 이상의 내성을 나타내었고, 12균주(13.3%)가 16 μ g/mL로 중간, 3균주(3.3%)가 8 μ g/mL로 감수성을 보였다. 동정된 균주들 중 teicoplanin에 중간

과 감수성을 보인 15균주(16.7%)는 모두 VanB 표현형의 *E. faecium*이었다(Table 2).

4. 내성 유전자형

M-PCR 결과 유전자형은 90균주 모두 *vanA* 유전자를 보유하고 있었고, *E. faecium*이 71균주, *E. faecalis*가 19균주로 확인되었다(Table 2).

5. 신생아실에서 분리된 *E. faecalis*의 유전적 형별분석

총 19균주의 반코마이신내성 *E. faecalis* 중 15균주가 신생아실에서 분리되어 PFGE를 시행한 결과 모두 동일한 유형을 보였다(Fig. 2).

고 찰

미국의 질병관리국(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 따르면 미국 내 VRE의 분리율은 1989년 전체 장구균의 0.3%였던 것이 1997년 16.5%로 급속히 증가하였고 특히 중환자실에서는 같은 기간 동안 0.4%에서 22.6%로 더 많은 증가를 보였다[12,13]. 영국에서도 보고에 의하면 혈액에서 분리된 반코마이신내성 *E.*

Table 2. Molecular identifications of VRE strains isolated from different wards

Genotype / phenotype	Species	Number of strain from				Total
		NR	ICU	GW	ER	
<i>vanA</i> / VanA	<i>E. faecium</i>	17	23	15	1	56
	<i>E. faecalis</i>	15	1	3	0	19
<i>vanA</i> / VanB	<i>E. faecium</i>	1	10	4	0	15
	<i>E. faecalis</i>	0	0	0	0	0
Total		33	34	22	1	90

NR: nursery; ICU: intensive care unit; GW: general ward; ER: emergency room.

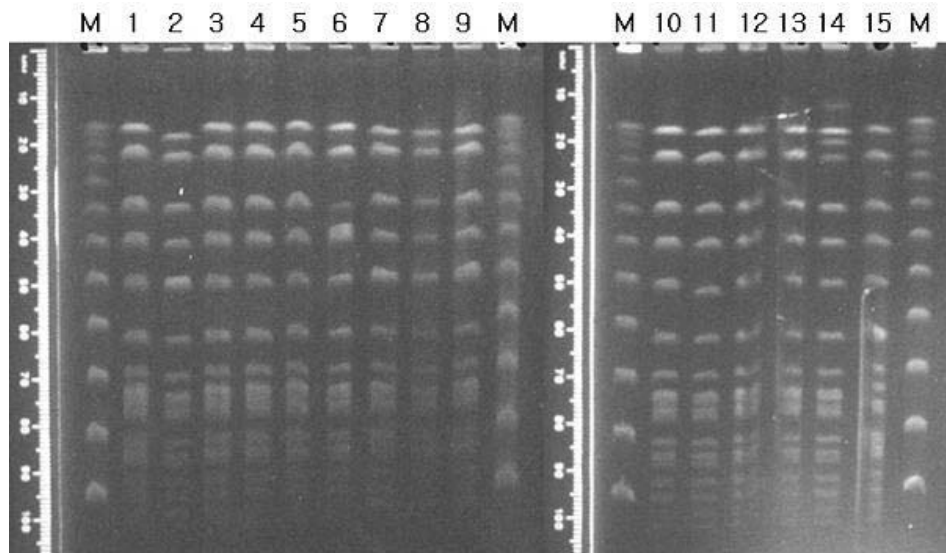


Fig. 2. PFGE patterns of vancomycin resistant *E. faecalis* isolated from the nursery. Lane M, Lambda ladder (Bio-rad: molecular size marker); lanes 1-15, the isolates from the nursery.

*faecium*의 분리율이 1993년 6.3%에서 1995년 20%, 1998년 24%로 증가하였다[14]. 이러한 VRE 분리율의 급격한 증가는 내성균의 확산과 내성유전자의 전파에 의한 것으로, 미국은 다제내성 포도상구균, 폐렴구균 및 *Clostridium difficile* 등에 의한 감염의 치료로 vancomycin의 사용이 증가함에 따라 VRE의 분리율이 증가하였고[15], 유럽의 경우는 glycopeptide계의 항균제인 avoparcin을 동물의 사료에 첨가하여 사용한 후부터 *vanA*형 VRE가 동물뿐만 아니라 사람에게서도 관찰되어 환경으로부터 사람으로의 내성전파가 VRE 증가의 주요 원인으로 여겨지고 있다[16,17]. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance(KONSAR)의 보고에 의하면 국내의 vancomycin 내성 *E. faecium*의 분리율은 2001년 16%, 2003년 20%까지 증가하였는데, 그 중 특히 중환자실이 많고 항균제의 사용이 많은 대도시 대형병원들에서 이보다 더 높은 분리율을 보였다[18,19]. 국내에서의 이러한 증가의 원인은 유럽과 같은 환경에서의 전파라기보다는 미국과 같이 항균제 사용, 장기입원 및 원내감염 관리소홀 등의 병원 내 원인에 의한 것으로 여겨지고 있다[20,21].

VRE는 내성유전자에 따라 6가지 형으로 분류되는데 내성 획득형인 *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE* 및 *vanG* 형과 자연 내성을 가지고 있는 *vanC*형이 있다[4,5]. 그 중 *vanA*는 vancomycin(MIC ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$)과 teicoplanin(MIC ≥ 32 $\mu\text{g/mL}$) 모두에 내성을 보이며, 지금까지 국내연구에서 보고된 VRE 유전형의 대부분을 차지하고 있다. *vanA* 내성 유전자는 mobile DNA element인 Tn1546에 위치하며 이에 의해 운반되는데 이러한 전위유전단위(transposons)의 확산이 임상적으로 동정되는 장구균에서 glycopeptide에 대한 고도 내성을 유발하는 것으로 알려져 있다. *vanA* 형의 Tn1546은 *E. faecium* BM4147의 Tn1546을 원형으로 하여 점돌연변이, insertion sequence(IS) elements와 결손 등에 의해 다양한 양상으로 나타나 Tn1546 유전자의 구조 분석은 내성유전자의 수평전파를 확인하는데 이용된다[22,23]. 또한 내성균 자체의 확산을 확인하기 위해서는 PFGE를 이용한 VRE 염색체 DNA의 형별분석이 이용된다.

연구대상 병원에서의 VRE 연도별 분리율은 2005년까지는 매년 증가하는 추세를 보이다 2006년 이 연구에서는 14.7%로 감소하였다. 2006년에

는 총 90균주의 VRE가 분리되었는데 그 중 *E. faecium*이 78.9%를 차지하였고, 신생아(36.7%)와 중환자실(37.8%)의 분리율이 일반 병실보다 더 높았다. 모든 VRE가 *vanA* 유전자를 가지고 있었지만 그 중 16.7%는 teicoplanin에 중간 혹은 감수성을 보이는 VanB 표현형을 보였다. 이러한 VanB 표현형-*vanA* 유전형 VRE가 최근 일본, 중국 및 한국 등에서 보고되는데, 일본과 중국에서는 *vanS* domain의 3점 돌연변이에 의해, 한국의 경우에는 *vanX*, *vanY* 및 *vanZ*의 재배열로 인해 teicoplanin에 대한 내성 감소가 유발되는 것으로 설명하였다[24-26]. 또한 PFGE 형별 검사 결과 신생아실에서 분리된 반코마이신내성 *E. faecalis*가 모두 같은 유형을 보여 단일 유행 균주의 전파가 있음을 확인할 수 있었다. 이 균주들이 분리된 15명의 신생아들 중 13명은 미숙아 혹은 다른 질환으로 1개월 이상 입원해 있었고, 소변(14균주)과 피부(1균주)에서 VRE가 분리되었다. 이러한 결과는 입원기간 동안 간호사나 의사와의 직접 접촉을 통한 토착화된 균주의 전파 때문으로 생각된다.

미국의 병원감염관리 자문위원회(Hospital infection control practices advisory committee, HICPAC)에서 1996년 VRE의 확산을 예방하기 위하여 임상 의사는 반코마이신을 신중하게 사용하고, 병원직원들에게는 반코마이신내성과 관련된 교육을 실시하며, 임상검사실에서는 장구균과 다른 그람양성 세균의 반코마이신내성을 조기에 발견하여 신속히 보고하도록 추천하였다. 그리고 인간에서 인간으로의 전파를 예방하기 위해 균분리 환자의 적절한 격리와 감염관리 등을 즉각적으로 시행하도록 권고하였다[27]. 국내에서도 많은 병원이 VRE에 대한 감염관리에 관심을 가지고 있고 HICPAC에서 제시한 권고안을 기초로 한 감염관리기준을 세워서 이를 시행하기 위해 노력하고 있다[28]. 2002년 Yoon 등[29]이 시행한 VRE에 대한 감염관리 효과를 비교한 연구에 의하면, VRE의 토착화를 예방하기 위해서는 집중적이고 체계적인 감염관리가 필요하고, 특히 독실격리를 포함한 완전 격리가 가장 중요하다고 하였다. 하지만 국내에서는 아직까지 재정적, 제도적 여건상

의 문제로 VRE 감염환자를 완전 격리하기가 어려운 실정이다. 이 연구의 대상인 계명대학교 동산의료원에서는 VRE에 대한 교육 및 홍보를 시행하고 있었으며 VRE가 분리되면 감염관리지침에 따라 즉시 격리를 하고 균분리가 되지 않을 때까지 추적검사를 시행하였다. 2006년 VRE의 분리율의 감소는 이러한 감염관리 노력의 일환으로 생각되나, 신생아실에서 동일한 균주에 의한 감염이 발생한 것은 완전 격리를 하지 못하였기 때문으로 생각된다.

이 연구는 타 병원과의 내성 양상을 비교하기 위한 Tn1546 유전자의 구조 분석을 하지 못하였다는 제한점을 가지고 있지만, 계명대학교 동산의료원의 VRE의 분리율, 병동별 분리율, 내성양상 등을 확인 하였고 또한 신생아실에 토착화된 것으로 생각되는 VRE가 존재함을 알 수 있었다. 앞으로 지역 전체의 VRE 내성양상과 역학적인 관계를 확인하기 위해서는 지역 내 타 병원과의 교류를 통해 더 많은 균주를 확보한 후 이를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

1992년 국내에서 처음으로 반코마이신내성 장구균(vancomycin resistant enterococci, VRE)가 보고된 이후 VRE의 분리율은 급속히 증가해 왔으며 지금은 원내감염의 주요 원인균의 하나로 여겨지고 있다. 이 연구는 원내에서 분리된 VRE의 분리율, 내성 유전형 및 역학적인 연관성을 확인하고자 하였다. 계명대 동산병원에서 2006년 1월부터 12월까지 분리된 총 90균주의 VRE를 대상으로 다중 중합효소 연쇄반응으로 균동정과 내성유전형을 확인 하였다. Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)의 기준에 따른 한천배지희석법으로 항균제 감수성 검사를 시행하였으며 *SmaI* 제한 효소를 이용한 pulsed field gel electrophoresis(PFGE)도 시행하였다. VRE의 연도별 분리율은 2001년 16.2%, 2002년 19.4%, 2003년 16%, 2004년 23.7%, 2005년 24.7% 그리고 2006년 14.7%였다. 총 90균주의 VRE 중 *E.*

*faecium*이 71균주(78.9%)이고 *E. faecalis*가 19균주(21.1%)였다. 항균제 감수성 결과상 모든 VRE가 vancomycin에는 내성이었고, 75균주는 teicoplanin에도 내성이었다. 하지만 15 균주의 VRE는 vancomycin에는 내성이지만 teicoplanin에는 중간 혹은 감수성인 VanB의 표현형을 보였다. 모든 VRE가 *vanA* 유전자를 가지고 있었으며 신생아실에서 분리된 15균주의 반코마이신내성 *E. faecalis*가 동일한 PFGE 유형을 보였다.

참 고 문 헌

- Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;**3**:46-65.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington:ASM press;2007:430-42.
- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;**91**(S3B):72-5.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:686-707.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;**42**(S1):25-34.
- 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.
- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;**1**:57-8.
- Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;**72**:195-8.
- Park JW, Kim YR, Shin WS, Kang MW, Han KJ, Shim SI. Susceptibility tests of vancomycin-resistant enterococci. *Korean J Infect Dis* 1992;**24**:133-7.
- Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:24-7.
- Murray BE, Singh KV, Heath JD, Sharma BR, Weinstock GM. Comparison of genomic DNAs of different enterococcal isolates using restriction endonucleases with infrequent recognition sites. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:2059-63.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;**42**:597-9.
- Alonso-Echanove J, Robles B, Jarvis WR. Proficiency of clinical laboratories in Spain in detecting vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. The Spanish VRE Study Group. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:2148-52.
- Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000;**320**:213-6.
- Jensen LB. Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs, and poultry. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2463-4.
- Acar J, Casewell M, Freeman J, Friis C, Goossens H. Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making. *Clin Microbiol Infect* 2000;**6**:477-82.
- Wegener HC, Madsen M, Nielsen N, Aarestrup FM. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *Int J Food Microbiol* 1997;**35**:57-66.
- Lee K, Jang SJ, Lee HJ, Ryoo N, Kim M, Hong SG, et al. Increasing prevalence of vancomycin-resistant *enterococcus faecium*, expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and

- imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Korea: KONSAR Study in 2001. *J Korean Med Sci* 2004;**19**:8-14.
19. Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, *et al.* Further increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Amikacin- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. *Yonsei Med J* 2006;**47**:43-54.
 20. Lee H, Yong D, Kim MS, Yum JH, Lee WG, Huh JY, *et al.* Antimicrobial susceptibilities and PFGE patterns of vancomycin-resistant enterococcus isolated from clinical specimens and chickens. *Korean J Lab Med* 2005;**25**:39-45.
 21. Song JY, Hwang IS, Eom JS, Cheong HJ, Bae WK, Park YH, *et al.* Prevalence and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci (VRE) strains isolated from animals and humans in Korea. *Korean J Intern Med* 2005;**20**:55-62.
 22. Palepou MF, Adebiyi AM, Tremlett CH, Jensen LB, Woodford N. Molecular analysis of diverse elements mediating VanA glycopeptide resistance in enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1998;**42**:605-12.
 23. Darini AL, Palepou MF, Woodford N. Nucleotide sequence of IS1542, an insertion sequence identified within VanA glycopeptide resistance elements of enterococci. *FEMS Microbiol Lett* 1999;**173**:341-6.
 24. Hashimoto Y, Tanimoto K, Ozawa Y, Murata T, Ike Y. Amino acid substitutions in the VanS sensor of the VanA-type vancomycin-resistant enterococcus strains result in high-level vancomycin resistance and low-level teicoplanin resistance. *FEMS Microbiol Lett* 2000;**185**:247-54.
 25. Eom JS, Hwang IS, Hwang BY, Lee JG, Lee YJ, Cheong HJ, *et al.* Emergence of *vanA* genotype vancomycin-resistant enterococci with low or moderate levels of teicoplanin resistance in Korea. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:1785-6.
 26. Park IJ, Lee WG, Lee H, Yong D, Lee K, Kim EC, *et al.* Mechanism of VanB phenotype in vancomycin-resistant enterococci carrying *vanA* gene. *Korean J Lab Med* 2006;**26**:412-7.
 27. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;**16**:105-13.
 28. Cheong HJ, Kim WJ, Choi SJ, Lee KW, Choe KW, Park SC. Nationwide questionnaire survey for the prevalence, detection methods, and infection control program of VRE among hospitals. *Korean J Infect Dis* 2001;**33**:78-87.
 29. Yoon SW, Kim OS, Peck KR, Cho HL, Oh WS, Kim YS, *et al.* Efficacy of infection control strategies for vancomycin-resistant enterococci in a tertiary care hospital. *Korean J Infect Dis* 2002;**34**:81-8.