

# 국내에서 분리된 Vancomycin 내성 *Enterococcus faecium*의 Glycopeptide와 Aminoglycoside에 대한 내성 양상

이위교, 김영선, 허지영

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실

## Glycopeptide and Aminoglycoside Resistance of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Korea

Wee Gyo Lee, Young Sun Kim, Ji Young Huh

Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Background:** Nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci (VRE) are increasing problem in Korea. Until now, no nationwide study has been performed. The aim of the present study was to monitor the antimicrobial resistance of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF).

**Methods:** Two hundred and two *E. faecium* isolated in 10 teaching hospital were studied. To detect VRE, the brain heart infusion agar containing 6 µg/mL vancomycin was used as the screening agar. The MIC was determined using agar dilution test. The vancomycin resistance genes (*vanA*, *vanB* & *vanD*) and genes (*aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* & *ant(6')-Ia*) encoding the aminoglycoside-modifying enzymes were detected by multiplex PCR using specific primers.

**Results:** Thirty-nine VREF were detected from 202 isolates. All had vancomycin MICs  $\geq 256$  µg/mL and harboured *vanA* gene. No isolates revealed positive results for the *vanB* or *vanD* gene. However, the MIC range for teicoplanin was 2 to  $\geq 256$  µg/mL. All isolates with gentamicin MIC  $\geq 500$  µg/mL gave positive results for the *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* genes and with streptomycin  $\geq 2000$  µg/mL gave positive results for the *ant(6')-Ia* gene.

**Conclusions:** All VREF harboured *vanA* gene. According to MIC tests, 7 isolates(18%) showed intermediate or susceptible to teicoplanin. Therefore we need a study concerning the clinical meaning. The VREF in Korea contain at least one of genes encoding the aminoglycoside-modifying enzymes. This means there are only limited numbers of antibiotics to choose.

(*Korean J Clin Microbiol* 2003;6(1):18-22)

**Key words :** vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF), vancomycin resistance genes, *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, *ant(6')-Ia*

### 서 론

Vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enteroco-

cci, VRE)은 vancomycin 사용 증가와 함께 그 빈도가 전 세계적으로 급증하고 있는 병원감염균이다. VRE 감염시 현재로서는 유용한 치료제가 없으며 또한 약제 내성을 황색 포도상구균등 다른 병원감염균으로도 전달할 수 있는 심각한 문제점을 가지고 있다. 2002년 9월 Pennsylvania에서 보고된 환자에서 분리된 포도상구균은 *mecA* 유전자와 함께 *vanA* 유전자도 동시에 보유하고 있음이 보고 된 바 있다[1]. 미국질병통제센터는 장구균 감염에 의한 사망 환자를 분석한 결과 vancomycin에 감수성인

접수번호 : CM 6-1-05

교신저자 : 이위교

(442-749) 수원시 팔달구 원천동 산 5

아주대학교 병원 진단검사의학과

TEL : (031) 219-5785 FAX : (031) 219-5778

E-mail : weegyoo@ajou.ac.kr

Table 1. Primers in the amplification of antimicrobial resistance genes

Gene(s)	Primer pair(5' -3' )	Product size	Reference
<i>vanA</i>	GCG GTA TTG GGA AAC AGT GCC	356	[4]
	GCG GTC AAT CAG TTC GGG AAG TGC		
<i>vanB</i>	CGC CAT ATT CTC CCC GGA TAG	666	[4]
	AAG CCC TCT GCA TCC AAG CAC		
<i>vanD</i>	TAA GGC GCT TGC ATA TAC CG	605	[12]
	TGC AGC CAA GTA TCC GGT AA		
<i>aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia</i>	CCA AGA GCA ATA AGG GCA TA	222	[19]
	CAC TAT CAT AAC CAC TAC CG		
<i>ant(6')-Ia</i>	ACT GGC TTA ATC AAT TTG GG	597	[19]
	GCC TTT CCG CCA CCT CAC CG		

장구균에 의한 사망률이 16.4%인데 반하여 VRE는 36.6%로 2배 이상의 차이를 보인다고 보고하였고[2], Edmond 등은 VRE로 인한 패혈증시 사망률이 40%라고 발표하였다[3]. 이러한 결과들은 모두 치료 약제가 없고, 병원내에 한번 전파되기 시작하면 병원내에서 쉽게 유행되고 근절이 어렵기 때문이다. 따라서 VRE의 발생 및 감염이 일단 병원 내에 발생하기 시작하면 근절은 불가능하므로 초기에 전파가 되지 않도록 감염 관리 대책을 수립하여야 하며, 효과적인 관리 대책 수립을 위하여 국내에서의 VRE 실태 파악이 최우선 과제이다. VRE는 국내에서도 분리 빈도가 급증하여 대형 대학병원에서는 약 10-20%를 차지하고 있고[4-6] 대부분이 *Enterococcus faecium*이다. 분리의 급증에 비하여 VRE 균주의 항균제 내성 양상에 대한 연구는 미비한 실정이다. 본 연구의 목적은 국내 전지역에서 분리된 vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) 균주를 대상으로 glycopeptide와 aminoglycoside에 대한 내성 양상에 관한 자료를 제공하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

국내 10개 대학병원(A-J)에서 임상 검체로부터 분리된 *Enterococcus faecium* 202균주를 수집하였다. 균주 수집기간은 2002년 6-8월의 3개월간으로 하였다.

### 2. VRE 검색 및 최소억제농도 검사

vancomycin 내성 검색은 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) 지침[7]에 따라 vancomycin 6 µg/mL이 포함된 brain heart infusion 배지(Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA)를 이용하였다. 검색 배지에서 VREF로 검출된 균주를 대상으로 vancomycin,

teicoplanin, gentamicin (GM), amikacin(AMK) 및 streptomycin (SM)에 대한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 한천 배지 희석법을 이용하여 시행하였고[7], 정도관리균주로는 vancomycin 및 aminoglycoside 감수성 *E. faecalis* ATCC 29212, vancomycin 및 aminoglycoside 내성 *E. faecalis* ATCC 51299를 사용하였다.

### 3. 항균제 내성 유전자 검사

VREF에 대한 내성유전자 검사는 multiplex PCR을 이용하였고[8], vancomycin 내성유전자는 *vanA*, *vanB* 및 *vanD*를, aminoglycoside-modifying enzyme 유전자는 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 및 *ant(6')-Ia*를 대상으로 하였다. 사용된 primers는 Table 1과 같고, 방법은 혈액한천배지에 배양한 2-3개의 집락을 직접 따서 PCR 전반응액인 동결건조액 PreMix-Top [Bioneer, Korea: Taq polymerase 1 unit, dNTP 250 µM, 10 mM Tris (pH 9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>]이 들어 있는 0.5 mL 시험관에 시발체 1.5 µL와 함께 넣었다. GeneAmp PCR System 9600 (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT., USA)을 이용하여 PCR을 시행(94℃ 5분; 1 cycle / 94℃ 30초, 60 1분, 72℃ 1분; 30 cycle / 72℃ 5분; 1 cycle)한 후 증폭산물을 전기영동하여 UV에서 관찰하였다.

## 결 과

### 1. VRE 검색

전체 수집주 202주 중 배지 검색법에 의해 VREF는 39주가 분리되어 19%의 분리율을 보였다.

### 2. MIC 검사

VREF 39주를 대상으로 한 MIC 검사 결과 vancomycin

Table 2. Distribution of vancomycin resistance gene among VREF\*

MIC <sup>†</sup> (ug/mL)		Vancomycin resistance gene		Number of isolates
Vancomycin	Teicoplanin	vanA	vanB	
> 256	≤ 4	+	-	2
> 256	8	+	-	3
> 256	16	+	-	2
> 256	32	+	-	14
> 256	64	+	-	15
> 256	> 256	+	-	3

\*VREF, vancomycin-resistant *E. faecium*; <sup>†</sup>MIC, minimum inhibitory concentrations.

Table 3. Distribution of aminoglycoside-modifying enzymes among VREF\*

MIC <sup>†</sup> (ug/mL)			Aminoglycoside-modifying enzymes		Number of isolates
GM <sup>‡</sup>	Amk <sup>§</sup>	SM <sup>  </sup>	<i>aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia</i>	<i>ant(6')-Ia</i>	
> 512	> 512	> 2048	+	+	17
> 512	> 512	> 2048	+	+	2
8-32	64-1024	> 2048	-	+	5
> 512	> 512	32-64	+	-	6
> 512	> 512	64-128	+	-	9

\*VREF, vancomycin-resistant *E. faecium*; <sup>†</sup>MIC, minimum inhibitory concentrations.

<sup>‡</sup>GM, gentamicin; <sup>§</sup>Amk, amikacin; <sup>||</sup>SM, streptomycin.

에 대한 MIC는 모두 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이었으나 teicoplanin에 대한 MIC는 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 부터 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상까지 다양하였고 대상 균주 중 5균주(12.8%)가 NCCLS 기준에 의하면 감수성 범주에, 2균주(5.1%) 중간 범주에 속하였다(Table 2). Aminoglycosides에 대한 MIC는 34균주(87.1%)가 GM 및 AMK에 512  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 고도 내성을 보였고, 24균주(61.5%)가 SM에 2048  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 고도 내성을 보였다(Table 3). GM, AMK 및 SM에 모두 고도 내성을 나타내는 균주는 19균주(48.7%)였고, 세가지 항균제에 모두 고도 내성을 나타내지않는 균주는 한 균주도 없었다.

#### 4. 내성유전자 검사

Vancomycin 내성유전자는 대상 균주 모두 *vanA*만 양성되었고 *vanB* 및 *vanD* 유전자는 보유하고 있지 않았다. Aminoglycoside-modifying enzyme 유전자는 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*는 21균주(78%)에서 양성을 보였고, *ant(6')-Ia*는 13균주(48%)가 양성을 보였다. 19균주(49%)가 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 및 *ant(6')-Ia* 유전자를 모두 보유하고 있었고, 대상 균주 모두 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*와 *ant(6')-Ia* 중 하나는 보유하고 있었다. VREF 분리율이 가장 높은 A병원 균주 중 4균주가 *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* 및 *ant(6')-Ia* 유전자를 모두 보유하고 있었다.

#### 고 찰

국내에서의 VRE는 1992년에 박 등이 처음 보고한 이

래 발생 빈도가 급속히 증가하여 임상검체에서는 전체 장구균의 7%까지 보고되었고, 고위험균을 대상으로 한 감시배양에서는 11%까지 보고되고 있다[4-6]. 병원감염균으로 크게 문제가 되고있는 VRE 감염을 치료 및 관리하기 위하여는 glycopeptide와 aminoglycoside에 대한 내성형 및 양상에 대한 기본 자료가 필수적이다. Glycopeptide에 대한 breakpoint의 규정은 현재 미국과 유럽에서 차이를 보이고 있다. NCCLS에서는 vancomycin에 대하여 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성, 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이상을 내성으로, teicoplanin에 대하여 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이상을 내성(중간 내성 포함)으로 정하고 있으나, 유럽의 British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)와 Swedish Reference Group for antibiotics (SRGA)에서는 두 약제에 대하여 모두 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성으로, 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  이상을 내성으로 정하고 있다[9, 10]. 유럽에서 avoparcin의 사용으로 인하여 VRE가 최초로 보고되었고 이후로도 가금류 및 환경에서 분리되기 때문에 breakpoint의 차이가 있는 것으로 생각된다. 내성유전자형에 의한 분류는 *vanA*형은 vancomycin에 대한 MIC가 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이고, teicoplanin에 대한 MIC가 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 두 약제에 모두 내성을 나타내는 것으로 정의하고, *vanB*형은 vancomycin에 대한 MIC가 4-1,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이고, teicoplanin에 대한 MIC는 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하로 vancomycin에는 내성을 나타내고 teicoplanin에는 감수성을 보이는 것으로 정의하고 있다[11]. 1997년 Perichon 등은 vancomycin MIC가 64-256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이면서, teicoplanin MIC가 4-32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 *E. faecium*을 *vanD*형으로 명명하였다[12]. 본 연구에 의하면

vancomycin 내성유전자 검사상 유전자형은 국내 분리주는 모두 *vanA*형이었고 *vanB*형이나 *vanD*형은 없었다. 하지만 MIC 검사상 teicoplanin MIC가 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하로 감수성인 균주가 5균주(12.8%)로 2균주가 MIC 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 3균주가 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 균주는 2균주(5.1%)로, *vanA*형임에도 불구하고 teicoplanin에 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 내성을 보인 균주는 29균주로 74.3%밖에 되지 않았다. 이에 저자 등은 *vanD*형 가능성이 의심되어 *vanD*형 내성유전자검사상 모두 음성을 보였다. 만약 유럽의 규정에 따른다면 감수성인 균주는 2균주(5.1%)이고, 나머지 37균주는 내성으로 유전자 검사를 통한 내성형 분류와 좀 더 일치하였다. 국내 균주의 MIC 분포를 고려해 볼 때 NCCLS 지침보다는 유럽의 지침에 따라 분류를 하면 내성유전자형 분류와의 일치성이 높았다. MIC가 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하인 5균주는 모두 표현형상 *VanB*형을 나타내므로 정확한 내성형을 알기 위해서는 내성유전자형 검사가 필수적이다. 향후 병원감염관리나 역학 조사를 위한 검사시에도 VRE 내성형을 검출하기 위해서는 반드시 분자생물학적 방법을 이용한 내성유전자형 분석이 시행되어야 하겠다.

장구균에 의한 심각한 감염의 치료를 위하여 penicillin 제제나 glycopeptide와 같은 세포벽에 작용하는 항균제와 함께 aminoglycoside를 병용하는 병합요법이 널리 사용되어 왔으나 장구균이 aminoglycoside에 고도 내성을 획득하면서 상기 치료법에 효과를 보이지 않게 되었다. 장구균은 aminoglycoside-modifying enzymes (AME)를 암호화하는 유전자를 획득함으로써 aminoglycoside에 고도 내성을 나타낸다. 현재까지 장구균에서 발견된 AME 유전자는 여러 종류가 있으나 GM을 비롯한 대부분의 aminoglycosides (SM 제외)에 내성을 나타내게 되는 bifunctional enzyme인 *Aac(6')-Ie-Aph(2'')*를 암호화하는 *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 유전자의 유무가 가장 중요하다. *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 유전자를 획득한 경우 SM을 제외한 모든 aminoglycoside에 고도 내성을 나타내게 된다. Streptomycin에 대한 고도내성은 리보조말 단백질의 돌연변이로 인하거나 *Ant(6')-Ia* enzyme 생성에 의한다. 그러므로 GM을 비롯한 대부분의 aminoglycosides (SM 제외)에 내성을 나타내는 *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia*와 streptomycin에 내성을 나타내는 *ant(6')-Ia* 보유 유무에 대한 검사로 병합요법의 성공 여부를 가늠할 수 있다[13, 14]. 국내 분리 VREF 중 *ant(6')-Ia* 양성인 균주는 모두 SM에 대한 MIC가 2048  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이었었고, *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 양성인 균주는 모두 GM과 amikacin에 대해 고도내성을 보였다. GM 혹은 SM에 대한 고도 내성 비율이 각각 87%, 62%이고, GM과 SM 모두에 대하여 고도 내성을 보인 비율이 49%로 이는 김 등[15]이 장구균 전체에 대하여 시행한 고도 내성을 60%, 43% 및 38% 보다 높았다. 이는 본 연구 대상 균주가 vancomycin 내성 *E. faecium*이었기 때문으로 사료된다. 최근에는 새로운 AME 유전자들[16-18]이 보고되고 있는데 그 중 *aph(2'')*-*Ib*, *Ic* 및 *Id* 등은 GM

에는 내성이나 amikacin에는 감수성을 보여 병합 요법시 amikacin을 사용할 수 있음에도 불구하고 기존의 검색 방법 이용시는 간과할 수 있다. 본 연구 대상 균주 중 GM에 내성이나 amikacin에 감수성을 보인 균주는 없었기 때문에 이에 대한 검증이 필요하지는 않았으나, 향후에는 이에 대한 검사도 필요하다고 사료된다. 국내 VRE 중 약 50%에서는 *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 및 *ant(6')-Ia* 유전자를 동시에 보유하고 있어 치료 약제 선택에 어려움이 있음을 시사하였다.

국내 VREF는 모두 *vanA*형이었고 aminoglycosides에 대하여는 대상 균주 모두 GM이나 SM에 각각 혹은 동시 고도 내성을 보였으나, 대상 균주 중 약 18%에서 NCCLS 기준에 따른 경우 teicoplanin에 중간이나 감수성을 보여 이 결과가 임상적으로도 일치하는지에 대하여는 연구가 더 필요하다고 생각된다.

## 요 약

**배 경 :** vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 국내에서도 분리 빈도가 급증하고 있으나 분리율의 급증에 비하여 VRE 균주의 특성 및 항균제 내성에 대한 연구는 미비한 실정이다. 이에 저자 등은 국내 전지역에서 분리된 vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) 균주를 대상으로 glycopeptide와 aminoglycoside에 대한 내성 양상에 관한 자료를 제공하고자 하였다.

**방 법 :** 국내 10개 대학병원(A-J)에서 임상검체로부터 분리된 *Enterococcus faecium* 202균주를 수집하여 대상으로 하였다. vancomycin 내성 검사는 NCCLS 지침에 따라 vancomycin 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 포함된 brain heart infusion 배지를 이용하였다. Vancomycin, teicoplanin, gentamicin, amikacin 및 streptomycin에 대한 최소억제농도는 한천 배지 희석법을 시행하였다. Vancomycin 내성유전자와 Aminoglycoside-modifying enzyme 유전자 검출은 multiplex PCR을 이용하였고, 대상 유전자는 *vanA*, *vanB*, *vanD*, *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia* 및 *ant(6')-Ia*로 하였다.

**결 과 :** 대상 균주 202균주 중 VRE 검색 배지상에서 검출된 VREF는 39주로 약 19%의 분리율을 보였다. Vancomycin에 대한 최소억제농도(MIC)는 모두 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이었으나 teicoplanin에 대한 MIC는 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 부터 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상까지 다양하였다. Vancomycin 내성유전자는 대상 균주 모두 *vanA*만 양성이었었고, 나머지 *vanB* 및 *vanD* 유전자는 보유하고 있지 않았다. Aminoglycoside-modifying enzyme 유전자인 *aac(6')-Ie-aph(2'')*-*Ia*는 21균주(78%)에서 양성을 보였고, *ant(6')-Ia*는 13균주(48%)가 양성을 보였다.

**결 론 :** 국내 대학병원에서 수집된 VREF의 유전자형은 모두 *vanA*형이었고, MIC 검사상 18%의 균주가 teicoplanin에 중간이거나 감수성을 나타냄에 따라 이의

임상적 의미에 관한 고찰이 필요하다. 국내 VRE 균주는 Aminoglycoside-modifying enzyme 유전자를 적어도 1개 이상은 보유하고 있어 치료 약제 선택의 폭이 적음을 시사하였다.

## 감 사

본 연구는 2002년 식품의약품안전청 국립독성연구원에서 주관한 용역연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.

## 참 고 문 헌

- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002. *JAMA* 2002;6:288(17):2116.
- National Nosocomial Infections Surveillance. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1992-2000. *Am J Infect Control* 2000;28:429-48.
- 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.
- 이위교, 정민권, 곽연식. *Vancomycin* 내성 장구균의 분리율, 항균제 감수성 및 내성형에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 1998;18:51-6.
- 장윤환, 최혜심, 김의중, 신형식, 최강원. 중환자실 입원환자에서 *vancomycin* 내성 *enterococci*에 대한 감시. *대한임상병리학회지* 1997;17(부록1):S162.
- 남명현, 송선미, 이장호, 이남용. 임상검체에서 동정된 *vancomycin* 내성장구균의 분자역학적 연구. *대한임상병리학회지* 1999;19(부록2):S342.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that aerobically; *Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.* 2002.
- Jayaratne P, Rutherford C. *Detection of clinically relevant genotypes of vancomycin-resistant enterococci in nosocomial surveillance specimens by PCR. J Clin Microbiol* 1999;37:2090-2.
- The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Standardized disc testing method. [On-line, version: February 2000] [www.bsac.org.uk](http://www.bsac.org.uk) 2000.
- Kahlmeter G. The Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) and its subcommittee on methodology (SRGA-M). [On-line, version 3, SRGA homepage] [www.srga.org](http://www.srga.org) 1999.
- Fraimow HS, Courvalin P. *Resistance to glycopeptides in Gram-positive pathogens. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Protnoy DA, Rood JI, ed. Gram-positive pathogens. Washington, DC:ASM Press, 2000:621-33.*
- Perichon B, Reynolds P, Cpurvalin P. *VanD-type glycopeptide-resistant Enterococcus faecium BM4339. Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2016-8.
- Chow JW. *Aminoglycoside resistance in Enterococci. Clin Infect Dis* 2000;31:586-9.
- del Campo R, Tenorio C, Rubio C, Castillo J, Torres C, Gomez-Lus R. *Aminoglycoside-modifying enzymes in high-level streptomycin and gentamicin resistant Enterococcus spp. in Spain. Int J Antimicrob Agents* 2000;15:221-6.
- 김성률, 정운성, 신정환, 김형희, 이선호, 장철훈. 장구균의 aminoglycoside 고도내성검사를 위한 자가 제조 디스크의 안정성 검토. *대한임상병리학회지* 2000;20:379-83.
- Chow JW, Zervos MJ, Lerner SA, et al. *A novel gentamicin resistance gene in Enterococcus. Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:511-4.
- Tsai SF, Zervos MJ, Clewell DB, Donabedian SM, Sahn DF, Chow JW. *A new high-level gentamicin resistance gene, aph(2'')-Id, in Enterococcus spp. Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1229-32.
- Kao SJ, You I, Clewell DB, et al. *Detection of the high-level aminoglycoside resistance gene aph(2'')-Ib in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2876-9.
- Jos AM, van Klundert D, Vliegthart JS. *PCR detection of genes coding for aminoglycoside-modifying enzymes. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC & White TJ, ed. Diagnostic Molecular Biology, Principles and Applications. Washington, D.C.: Am Soc Microbiol, 1993:p547-52.*