

Resistance Mechanism and Epidemiology of Vancomycin-resistant Enterococci

Wee Gyo Lee

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

Since vancomycin-resistant enterococci (VRE) were first isolated in Europe, rates of VRE colonization and infection have risen steadily. Today VRE have emerged as important nosocomial pathogens worldwide; hence, it is crucial to understand the underlying mechanism in the spreading of VRE. This article reviews the mechanism of resistance to vanco-

mycin and global epidemiology of VRE, as well as the current molecular techniques that are being applied to the epidemiological studies of VRE. (Korean J Clin Microbiol 2008;11:71-77)

Key Words: Enterococci, Vancomycin, Epidemiology, Molecular techniques

서 론

Vancomycin 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 1986년 유럽에서 처음 보고된 이래 현재에 이르기까지 20여년 간 전 세계적으로 분리 빈도가 증가하여 중요한 병원감염균으로 자리잡고 있다[1]. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 보고에 의하면 2003년 중환자실 환자에서 분리된 장알균 중 VRE 빈도를 28.5%로 보고하였고, European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)의 2006년 보고에 의하면 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*의 분리율이 유럽 국가마다 차이가 있으나 42%까지 증가하였다[2,3]. 국내에서는 1992년 최초로 *vanA* *Enterococcus durans*가 발견된 이래로 1997년까지 드물게 분리되다가 1998년부터 경구용 vancomycin 사용의 증가와 더불어 현저하게 증가하고 있다[4,5].

VRE의 대부분은 기존의 타 약제에 내성을 보이는 다제내성균으로 최근에는 quinupristin-dalfopristin이나 linezolid 내성 장알균의 빈도도 증가하고 있어 치료 약제 선택에 한계가 있고, 항균제 내성을 다른 세균에 용이하게 전달할 수 있는 특성이 있어 병원 감염 관리가 시급한 시점이다[6-9]. 또한 2002년에는 *vanA* 유전자를 가진 vancomycin 내성 황색포도알균(Vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)까지 출현하여 현재까지 약 7주의 VRSA가 보고되었다[10-13].

VRE는 현재 광범위 cephalosporin과 항협기성 제제의 무분별한 사용과 병원감염 관리의 부족으로 인하여 대부분의 병원에서 토착화된 상태이며 시간이 갈수록 빈도가 증가하고 있다. 이에 VRE의 내성 기전과 역학을 이해하고 병원감염 관리에 신중을 기해야 하겠다.

내성 기전

1. 생화학적 기전

Vancomycin은 그람 양성균의 세포벽 합성 단계 중 최종 전구물질의 말단인 D-alanine-D-alanine과 결합하여 더 이상의 세포벽 합성을 방해함으로써 항균 작용을 나타낸다. VRE는 다음과 같은 2 가지 경로를 통하여 세포벽 합성을 계속함으로써 내성을 나타낸다(Fig. 1) [1,14-16]. ① peptidoglycan 합성 과정 중 D-alanine-D-alanine 대신 vancomycin에 친화성이 떨어지는 D-alanine-D-lactate나 D-alanine-D-serine을 만들어 vancomycin의 결합을 막는다. ② 장알균 염색체에 원래부터 있던 *ddl* 유전자에 의해 정상적으로 합성된 D-alanine-D-alanine을 분해한다.

2. 유전적 기전

VRE는 내성유전자군 중 resistance ligases의 염기 서열에 따라 *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*의 6가지 내성형으로 나뉜다(*vanF*는 *Paenibacillus popilliae*에서 발견되어 명명되었다)[17,18]. 이 중 *vanC*를 제외한 5가지 내성형은 획득성 내성이고, *vanA*와 *vanB*만이 내성 전달이 증명된 바 있다. 각 내성형의 특징은 Table 1과 같다[16]. 각 내성형에 대하여 표현형을 나타낼 때는 대문자 Van으로 표기하고, 유전자형을 나타낼 때는 소문자 이탤릭체 *van*으로 표기한다.

Received 21 July, 2008, Accepted 30 August, 2008
Correspondence: Wee Gyo Lee, Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-749, Korea. (Tel) 82-31-219-5785, (Fax) 82-31-219-5778, (E-mail) weegyo@ajou.ac.kr

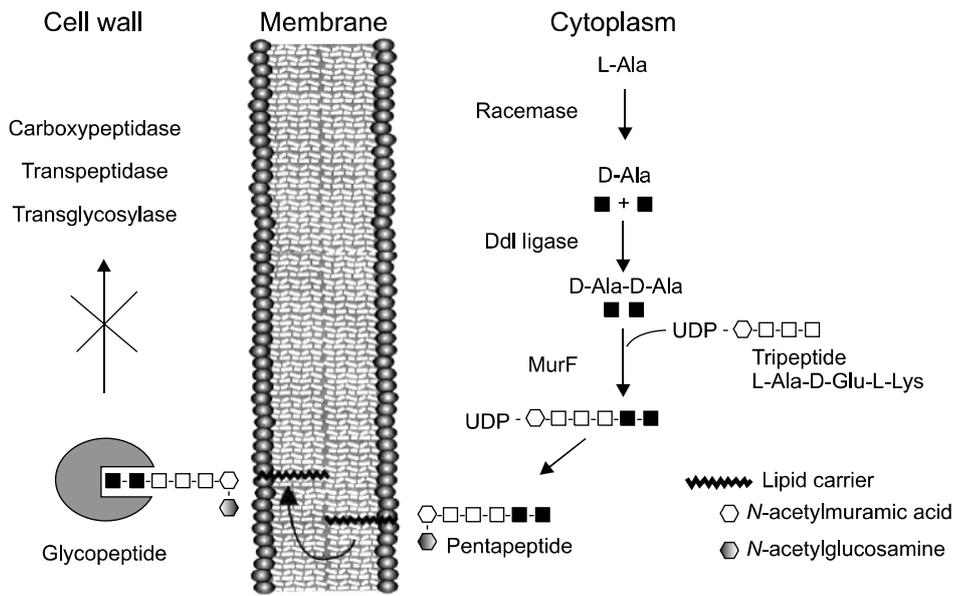


Fig. 1. Peptidoglycan biosynthesis and mechanism of action of vancomycin. Binding of the antibiotic to the C-terminal D-Ala-D-Ala of late peptidoglycan precursors prevents reactions catalyzed by transglycosylases, transpeptidases, and D,D-carboxypeptidases. Ddl, D-Ala: D-Ala ligase; MurF, a synthetase protein; UDP, uracil diphosphate. Adapted from reference 16.

Table 1. Level and type of resistance to vancomycin in enterococci. Adapted from reference 16

Strain characteristic	Acquired resistance level, type					Intrinsic resistance, low level, type VanC1/C2/C3
	High VanA	Variable, VanB	Moderate, VanD	Low		
				VanG	VanE	
MIC, mg/L						
Vancomycin	64~100	4~1,000	64~128	16	8~32	2~32
Teicoplanin	16~512	0.5~1	4~64	0.5	0.5	0.5~1
Conjugation	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative
Mobile element	Tn1546	Tn1547 or Tn1549
Expression	Inducible	Inducible	Constitutive	Inducible	Inducible	Constitutive inducible
Location	Plasmid chromosome	Plasmid chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome
Modified target	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser

Note. D-Ala-D-Lac, D-alanine-D-lactate; D-Ala-D-Ser, D-alanine-D-serine.

1) VanA형: *vanA*형 내성은 획득성 유도성 내성으로 vancomycin과 teicoplanin에 내성을 나타낸다. *vanA* gene cluster는 주로 transposon Tn1546에 포함되어있으며, prototype Tn1546은 10,581 bp의 크기로 transposase (ORF1), resolvase (ORF2) 및 *vanA* gene cluster로 구성되어있다[19,20]. VanA VRE는 prototype Tn1546에 다양한 Insertional Sequences (IS1216V, IS1251, IS1476, IS1542 등)가 삽입된 형태가 대부분이며 이는 내성 유전자의 전파를 용이하게 하기위한 유전자 진화 과정의 결과로 추정된다[21-24]. *vanA*형은 VRE 중 가장 흔한 형이며 대부분 *E. faecium*이다. VRSA에서 발견된 내성형도 아직까지는 *vanA* 뿐이다[12].

VanB-phenotype *vanA* genotype VRE; *vanA* VRE 중 teicoplanin에 감수성이거나 intermediate 감수성을 나타내는 경우로 일본, 대만 및 한국에서 보고되었고, 국내 검사실에서는 드

물지 않게 분리되고 있다[25-27]. 기전은 *vanS*의 점돌연변이, *vanY*나 *vanZ* 유전자의 부분 결실이나 완전 결실 등으로 밝혀져 있다[28]. *vanS*의 점돌연변이는 Hashimoto 등이 처음으로 보고하였으나 이후 보고된 대부분의 VanB-phenotype *vanA* genotype VRE는 *vanS*의 점돌연변이보다는 *vanY*나 *vanZ* 유전자 재조합에 의한 것으로 보고되었다[25,27]. 항균제 감수성 검사에서 VanB로 보이거나 내성 유전자 PCR시 *vanA*이므로 결과 판독에 유의하여야 하고, 이러한 균주 감염시 teicoplanin 치료 효용성에 관하여는 아직 논란이 있으나 송 등은 in vivo 연구를 통해 치료 실패의 가능성이 있음을 보고하였다[29].

2) VanB형: *vanB*형 내성은 획득성 유도성 내성으로 vancomycin에 다양한 정도의 내성을 보이고, teicoplanin에는 감수성을 보인다. *vanB* gene cluster는 *vanA* gene cluster와 비교하여 *vanZ* 유전자가 없고, *vanW* 유전자가 있으며, Tn1547과

Tn5382에 포함되어있다[30,31]. *vanB* 유전자내의 유전자 변이에 따라 *vanB1*, *vanB2*, *vanB3*의 3가지 형으로 나뉜다[32]. 이 중 *vanB2*형이 흔하며 아형과 vancomycin 내성 정도와는 연관성이 없다[33]. *vanB*형 VRE는 유럽보다는 미국에서 흔한데 이는 미국에서 teicoplanin이 사용되고 있지 않기 때문이다 (vancomycin은 사용시 *vanA/vanB* VRE를 모두 선택하나 teicoplanin은 *vanA* VRE만을 선택하기 때문이다).

3) VanC형: 선천성 구성적 내성으로 vancomycin에 저도 내성을 나타내며 teicoplanin에는 감수성이다. 내성 유전자는 염색체내에 위치하며, *vanC1*은 *E. gallinarum*, *vanC2*는 *E. casseliflavus*, *vanC3*은 *E. flavescens*에서 보인다[34]. VanC형은 자연 내성이므로 감염 관리 대상은 아니나 감별 동정이 필요하다. 왜냐하면 VanC형은 내성이 전파되지 않으므로 분리시 감염 관리를 할 필요가 없기 때문에 불필요하게 감염 관리를 하게 되는 경우를 방지하고, 만약 VanB형이 VanC형으로 동정된 경우는 감염 관리가 필요한 경우임에도 불구하고 방지하게 되는 것을 막기 위함이다[35].

VanC with *vanA/vanB* VRE; 최근 *vanA*나 *vanB* 유전자가 VanC VRE로 전달되어 함께 보유하는 경우가 많으며 이런 경우에는 표현형은 VanA와 동일하게 vancomycin과 teicoplanin에 내성을 나타내면서 균종 동정시에는 VanC 균종으로 동정되므로 검사실에 혼동을 초래할 수 있다[36,37]. 이는 VanC 균주가 *vanA*나 *vanB* 유전자를 수평 전달 받은 것으로 이러한 균주는 다른 장구균에 vancomycin 고도 내성을 전달할 수 있으므로 임상적으로는 VanA나 VanB VRE 감염과 같으며 감염 관리도 동일하게 하여야 한다.

4) VanD형: 구성적 내성으로 염색체내에 위치하며 다른 장알균으로 전달이 보고된 바 없다[38]. 아형은 *vanD1-vanD5*까지 있다[39,40].

5) VanE형: *vanE*형은 유도성 내성으로 vancomycin에 저도 내성을 나타내며, *E. faecalis*에서 보고되었다[41]. 생화학적으로 *vanC*형과 같이 peptidoglycan 전구체 말단이 D-alanine-D-serine으로 구성되어있고, 약 55% 유사성을 보인다.

6) VanG형: *E. faecalis*에서 보고되었고, vancomycin MIC 12 ~ 16 mg/L, teicoplanin MIC 0.5 mg/L 이하를 보인다[42]. *vanG* operon은 *vanC*나 *vanE*와 유사하게 D-alanine-D-serine을 생성한다. 유전자 전달은 아직 증명된 바 없다.

7) Vancomycin-dependent enterococci: 성장시 vancomycin을 필요로 하는 장알균으로 대개 VanA/VanB VRE에서 나타났다. Vancomycin 치료를 장기간 시행한 환자에서 분리된 VRE에서 파생된 것으로, 기전은 염색체에 있는 *ddl* ligase의 기능이 소실되어 D-alanine-D-alanine 생성이 되지 않는 경우이다[43,44]. 일반 배양에서 음성으로 나오며 vancomycin을 포함한 배지에서 vancomycin에 의하여 vancomycin 내성 유전자가 유도되어 성장이 가능하므로 검사실에서 검출이 안되는 수가 많다. 대개

혈액 배양병에서 처음 배양 시 배양이 되다가 계대 배양 시 음성으로 나오는 경우가 흔하다. Vancomycin 치료 중단 시 VRE로 다시 reversion되므로 치료에 유의하여야 한다.

역학

1. 대륙별 역학

VRE가 최초로 발생하기 시작한 유럽에서는 VRE의 병원내 분리율이 낮고, 다양한 균주에 의한 산발적 발생 양상을 보이며, 가축이나 환경에서 분리되고 있어 사람에서의 VRE 발생이 먹이사슬에 의한 연쇄반응의 산물로 추측하고 있다[45]. 유럽은 1970년대 중반이후로 vancomycin과 교차내성이 생기는 항생제 avoparcin을 가축의 성장촉진제로 사용하다가 VRE 감염이 문제가 되어 1997년부터 금지하였다. 유럽보다 2년 늦게 VRE가 나타나기 시작한 미국은 유럽과는 두 가지 면에서 차이가 있다. 첫째는 avoparcin이 축산 사료로 허용되지 않았고, 둘째는 병원내에서 vancomycin 사용이 많다는 점이다. 이로 인하여 가축이나 일반 환경 및 건강인에서는 분리되는 경우는 극히 드물다[46,47]. 미국에서의 VRE 감염은 병원 감염의 양상으로 발생하고 병원 내, 병원간 및 도시간에 단일 균주에 의한 전파로 시작하여 현재는 polyclonal endemicity를 보이고 있다[48,49].

국내에서의 VRE 발생은 병원감염으로 전파되는 미국의 경우와 유사하여 처음 대형 병원을 중심으로 발생하기 시작하여 최근에는 중소병원까지 토착화의 양상을 보이고 있다[33]. 국내에서도 유럽과 같이 avoparcin을 가축의 배합사료 제조시 사용하여 왔고 가축에서 VRE 분리도 보고되고 있지만 *vanA* Tn546 구조 분석이나 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 분석상 가축 균주가 사람으로 전파된 증거는 아직 없으며 건강인에서 분리된 예도 없다[50,51].

2. VRE 집락화와 감염

VRE에 의한 감염을 위해서는 장내 집락화가 선행되어야 한다. VRE 장내 집락화는 사람간 전파와 “selective antibiotic pressure”에 의해 발생한다. VRE 장내 집락화가 선행된 후 숙주의 상태에 따라 감염으로 진행되기도 하고, 감염 진행 없이 다른 환자로 VRE를 전파하는 보균자의 역할만을 하기도 한다[52]. VRE 전파를 방지하기 위하여 Centers for Disease Control의 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) 기준에 따라 VRE 집락이 형성된 환자는 격리하고 적어도 1주 1회 변 배양을 시행하여 연속적으로 3회 음성인 경우 격리를 해지하도록 하고 있다[53]. 국내에서도 대부분의 대학 병원의 경우 이 기준에 따른 격리 조치를 취하고 있다. 하지만 장내 집락은 소멸되었다가도 재집락되는 경우가 흔하다. 이는 집락이 완전히 없어졌다기보다는 장내 집락수가 줄어서 배양 민감도가 떨어진 것으로 추정된다. 장내 집락수가 줄어서

연속적인 surveillance 배양 3회 음성시 격리가 해제될 수 있으나 이 경우에도 장내에는 적은 수의 VRE가 존재하다가 다시 항균제 치료 등에 의하여 재집락을 야기하고 감염을 일으킬 수 있다. 병원 감염 관리 대상이 되는 VRE는 내성 전달이 증명된 VanA형과 VanB형이며, VanC형 중 *vanA*나 *vanB* 유전자가 전달되어서 같이 존재하는 VRE도 대상에 포함된다.

3. 분자유전학적 역학

VRE 감염은 전세계적으로 VanA *E. faecium*이 대부분이다. 그래서 분자유전학적 역학 분석도 대개 VanA *E. faecium*을 대상으로 하고 있다. VRE 전파 양상을 분석하기 위하여 전통적으로는 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 법을 많이 이용하나 이는 단기간의 균주간 유전적 상관관계만을 반영하고, 장기간 유전적 상관관계나 유전자 진화 등을 알아낼 수 없는 단점이 있다. 이를 위하여 PFGE 이외의 분자유전학적 역학 분석법이 도입되었다.

1) **Tn1546 typing:** VRE의 전파양상을 알아내기 위한 분자생물학적 연구 결과들에 의하면 VRE가 분리되기 시작한 초기에는 균주들이 유사한 PFGE 결과를 보여 단일 균주에 의한 VRE의 유행이 전파의 주요기전이라고 여겨졌다. 그러나, VRE가 분리되기 시작한 지 수년이 지난 후에는 많은 연구에서 유전적 관련성이 없는 균주들이 동일한 내성유전자의 구조를 가지는 결과가 보고되어 내성 유전자의 수평이동에 의한 VRE의 전파가 주요기전으로 밝혀졌다. 역학 분석을 위하여 내성유전자의 구조 분석인 Tn1546 typing이 이용된다[20-24].

vanA gene cluster는 *vanS*, *vanR*, *vanH*, *vanA*, *vanX*와 *vanY*의 6개 유전자들로 구성되어 있으며, mobile DNA element인

Tn1546 내에 포함되어있다[23]. Tn1546은 최초로 보고된 균주인 *E. faecium* BM4147에서는 유전자 재조합이 전혀 일어나지 않았고 이를 prototype으로 하여 Tn1546 typing을 시행한다. 대부분의 임상 분리주들은 prototype에서 point mutations, insertion sequence (IS) elements와 deletions 등의 다양한 유전자 재배열을 보인다. 이러한 유전자 재배열을 하는 이유는 내성유전자를 좀 더 용이하게 전파하기 위한 것으로 추정된다.

현재까지 알려진 삽입IS는 IS1216V, IS1251, IS1542, IS1476, IS19 등이 있으며 이들은 대륙별 차이를 보이는데, IS1216V는 전 세계적으로 널리 분포하고, IS1542의 경우는 대부분 유럽 분리주에서, IS1251은 미국에서 보고되었다. 국내에서 분리된 VRE의 대부분은 지역이나 병원의 차이가 없이 IS1542와 IS1216V가 삽입되어있어 유럽 분리주와 유사하다[20-24,54].

2) **Multilocus sequence typing (MLST):** PFGE법은 유전자의 단기적 변화만을 반영하고 또한 검사 방법의 표준화가 수립되어 있지 않아 검사실간 비교가 힘들어서 전세계적인 VRE 역학을 규명하기 어려운 단점이 있다. MLST법은 균주 내 multiple housekeeping genes의 유전적 다양성을 분석하는 방법으로 7개의 house-keeping genes (450~500 bp)의 염기 서열을 분석하여 유형(ST)을 결정한다. 이는 유전자의 장기적 역학 변동을 반영하고 검사실간 변이가 없어 전세계적 역학을 추정할 수 있다. *E. faecium*의 경우 *adh* (adenylate kinase), *atpA* (ATP synthase, alpha subunit), *ddl* (D-alanine:D-alanine ligase), *gvd* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), *gdh* (glucose-6-phosphate dehydrogenase), *purK* (phosphoribosylaminoimidazol carboxylase ATPase subunit), *pstS* (phosphate ATP-binding cassette transporter) 유전자의 염기 서열 분석 후 ST를 결정한다[55].

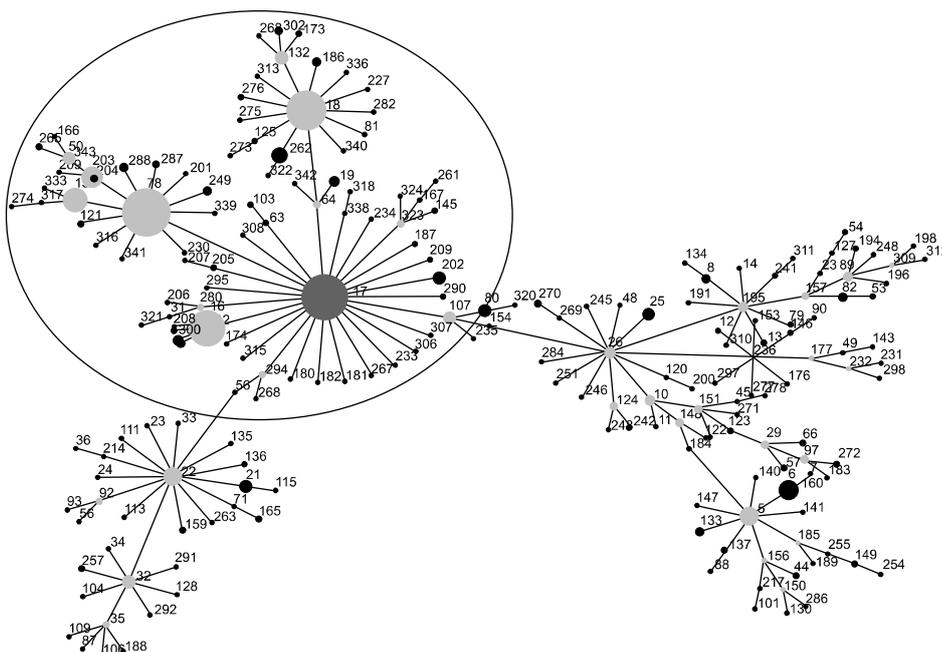


Fig. 2. eBURST diagram of the analysis of the sequence types (STs) of the entire public *E. faecium* MLST database. The circle indicates the CC17. Adapted from MLST web sites. <http://www.mlst.net> (last visited on 26 June 2008).

Type 결정은 MLST website (<http://www.mlst.net>)를 이용한다.

미국과 유럽에서 분리된 VRE에 대한 MLST 분포는 균주들은 숙주에 따른 특이성을 보였고, 병원 내 집단 발생의 원인이 된 균주는 house-keeping gene 중 *purK* 유전자와 병독성 유전자인 *esp* 유전자에서 독자적인 유전적 특성을 보였다[56]. 국내에서 분리된 VRE에 대한 연구에 의하면 국내 분리주는 총 11개의 ST를 나타냈다[57, 58]. 가장 흔한 ST는 ST 78이었고 이는 Italy의 유행 균주형이다[59]. 두 번째로 흔한 형은 ST 203형으로 이는 독일 등에서 보고되었다[60]. 국내에서 분리된 VRE MLST는 유럽형과 유사함을 알 수 있었다.

3) Multiple-locus variable number tandem repeats analysis (MLVA): MLST법이 housekeeping genes의 유전자 서열 변이를 알아보는 것인데 비하여 MLVA는 세균 유전자내의 small repetitive elements의 반복수(variable number of tandem repeats, VNTRs)를 비교하는 방법이다[61]. MLST법이 염기 서열 분석을 해야 하는 반면 MLVA는 특정 primer를 이용하여 PCR만을 시행함으로써 분석할 수 있다는 편리한 점이 있다. 반복 수 분석 후 MLVA website (<http://www.mlva.umcutrecht.nl>)에서 유형(MT)을 결정한다.

4. Clonal Complex 17

Clonal Complex 17 (CC17)은 MLST 상 ST 17형을 포함하여 이로부터 파생된 ST에 속하는 균으로 전 세계의 병원에서 유행하는 VRE의 대부분을 차지하며 다음과 같은 특징을 가진다 (Fig. 2). (1) ampicillin 및 quinolone에 내성을 보이고, (2) variant *esp* gene이 포함된 *E. faecium* pathogenicity island (PAI)를 보유하고 있다[62, 63]. CC17은 병원 환경에 오랜 기간 노출되어 적응된 균으로 전 세계적으로 발견되고 있고, 병원 감염이 흔하지 않았던 유럽에서도 CC17에 의한 집단 발생이 보고되고 있어 전 세계적으로 토착화하는 양상을 보이고 있다. 이러한 유전군의 병원 토착화를 “Genetic capitalism”이라 하며 이는 병원에 유입된 세균 중 유전적으로 병원 환경에서 생존이 유리한 균이 살아남는 것을 말한다. CC17 균은 초기에 ampicillin 내성을 보유한 균주들이 병원 환경에서 선택되고, 이중 병독성 인자인 PAI 양성균이 전파력이 우세하게 되고 이러한 균이 병원 환경에 적응되어 있다가 vancomycin 내성도 획득한 것으로 추정된다. 국내 실정도 다르지 않아 병원에서 분리되는 대부분의 균주가 CC17에 속한다[57,58].

결 론

장알균은 병독성이 높은 균은 아니나 중요한 병원감염균이며 최근 VRE가 병원 환경에 토착화되는 양상을 보임에 따라 의료계에서도 VRE에 관한 역학과 최신 정보를 활용하여 적극적인 VRE 관리를 시행하여야 한다. 궁극적으로 CC17 균의 토

착화 방지를 위하여 항균제 사용을 관리함으로써 감수성 균주로의 재구성에 노력하여야 한다. 현재 상황에서는 CC17 균의 조기 발견을 통하여 관리함으로써 토착화를 방지하여야 하겠다. 그러므로 향후 국내 VRE 전파 확산 방지를 위하여 국내 분리주의 유형 분석을 통한 국가적 database를 마련하고 환자의 이송이나 전원시 정보 교환을 통하여 병원간 VRE, 특히 CC17 균의 확산을 방지하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. NNIS (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
3. EARSS. EARSS web sites. EARSS Annual Report 2006. [http://www.rivm.nl/earss/\[online\]](http://www.rivm.nl/earss/[online]) (last visited on 26 June 2008).
4. Kim JM and Song YG. Vancomycin-resistant enterococcal infections in Korea. *Yonsei Med J* 1998;39:562-8.
5. Shin JW, Yong D, Kim MS, Chang KH, Lee K, Kim JM, et al. Sudden increase of vancomycin-resistant enterococcal infections in a Korean tertiary care hospital: possible consequences of increased use of oral vancomycin. *J Infect Chemother* 2003;9:62-7.
6. Werner G, Klare I, Heier H, Hinz KH, Bohme G, Wendt M, et al. Quinupristin/dalfopristin-resistant enterococci of the *sataA* (*vatD*) and *satG* (*vatE*) genotypes from different ecological origins in Germany. *Microb Drug Resist* 2000;6:37-47.
7. Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:510-2.
8. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *New Engl J Med* 2002;346:867-9.
9. Bae HG, Sung H, Kim MN, Lee EJ, Koo LS. First report of a linezolid-and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Korea. *Scand J Infect Dis* 2006;38:383-6.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *Morb Mortal Wky Rep* 2002;51:565-7.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York, 2004. *Morb Mortal Wky Rep* 2004;53:322-3.
12. Clark NC, Weigel LM, Patel JB, Tenover FC. Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:470-2.
13. Zhu W, Clark NC, McDougal LK, Hageman J, McDonald LC, Patel JB. vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with Inc18-like *vanA* plasmids in Michigan. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:452-7.
14. Arthur M, Reynolds P, Couvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol* 1996;4:401-7.
15. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-8.
16. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clin*

- Infect Dis 2006;42:S25-34.
17. Arthur M and Couvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
 18. Reynolds PE and Courvalin P. Vancomycin resistance due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-alanine. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:21-5.
 19. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* 1993;175:117-27.
 20. Brown AR, Townsley AC, Amyes SGB. Diversity of Tn1546 elements in clinical isolates of glycopeptide-resistant enterococci from Scottish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1309-11.
 21. Handwerker S, Skoble J, Discotto LF, Pucci MJ. Heterogeneity of the *vanA* gene in clinical isolates of enterococci from the Northeastern United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:362-8.
 22. Darini ALC, Palepou MI, Woodford N. Nucleotide sequence of IS1542, an insertion sequence identified within VanA glycopeptide resistance elements of enterococci. *FEMS Microbiol Lett* 1999;173:341-6.
 23. Simonsen GS, Myhre MR, Dahl KH, Olsvik O, Sundsfjord A. Typeability of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant enterococci using Long-range PCRs and specific analysis of polymorphic regions. *Microbiol Drug Resist* 2000;6:49-57.
 24. Jensen LB, Ahrens P, Dons L, Jones RN, Hammerum AM, Aarestrup FM. Molecular analysis of Tn1546 in *Enterococcus faecium* isolated from animals & humans. *J Clin Microbiol* 1998;36:437-42.
 25. 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 Microbiology Lett* 2000;185:247-54.
 26. Lauderdale TL, McDonald LC, Shiao YR, Chen PC, Wang HY, Lai JF, et al. Vancomycin-resistant enterococci from humans and retail chickens in Taiwan with unique VanB phenotype-*vanA* genotype incongruence. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:525-7.
 27. Lee WG, Huh JY, Cho SR, Lim YA. Reduction in glycopeptide resistance in vancomycin-resistant enterococci as a result of *vanA* cluster rearrangements. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1379-81.
 28. Arthur M, Molinas C, Courvallin P. The VanS VanR two-component regulatory system controls synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* 1992;174:2582-91.
 29. Song JH, Ko KS, Suh JY, Oh WS, Kang CI, Chung DR, et al. Clinical implications of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) with VanD phenotype and *vanA* genotype. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:838-44.
 30. Quintiliani RJ and Courvalin P. Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by the IS16 and IS256-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281. *Gene* 1996;172:1-8.
 31. Carias LL, Rudin SD, Donskey CJ, Rice LB. Genetic linkage and cotransfer of a novel, *vanB*-containing transposon (Tn5382) and a low-affinity penicillin-binding protein 5 gene in a clinical vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolate. *J Bacteriol* 1998;180:4426-34.
 32. Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1105-10.
 33. Lee WG, Jernigan JA, Rasheed JK, Anderson GJ, Tenover FC. Possible horizontal transfer of the *vanB2* gene among genetically diverse strains of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a Korean hospital. *J Clin Microbiol* 2001;39:1165-8.
 34. Dutka-Malen S, Molinas C, Arthur M, Courvalin P. Sequence of the *vanC* gene of *Enterococcus gallinarum* BM4174 encoding a D-alanine: D-alanine ligase-related protein necessary for vancomycin resistance. *Gene* 1992;112:53-8.
 35. Tøye B, Shymanski J, Bobrowska M, Woods W, Ramotar K. Clinical and epidemiological significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing the *vanC* genotype). *J Clin Microbiol* 1997;35:3166-70.
 36. Corso A, Faccione D, Galletti P, Togneri A, Lopardo H, Melano R, et al. First report of VanA *Enterococcus gallinarum* dissemination within an intensive care unit in Argentina. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:51-6.
 37. Lee H, Koh EM, Kim MS, Yum JH, Yong D, Lee WG, et al. Comparison of Tn1546-like elements in *vanA* genotype *Enterococcus gallinarum* and *E. faecalis* or *E. faecium*. *Korean J Clin Microbiol* 2007;10:114-8.
 38. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2016-8.
 39. Camargo IL, Dalla Costa LM, Woodford N, Gilmore MS, Darini AL. Sequence analysis of *Enterococcus faecium* strain 10/96A (VanD4), the original vancomycin-resistant *E. faecium* strain in Brazil. *J Clin Microbiol* 2006;44:2635-7.
 40. Boyd DA, Kibsey P, Roscoe D, Mulvey MR. *Enterococcus faecium* N03-0072 carries a new VanD-type vancomycin resistance determinant: characterization of the VanD5 operon. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:680-3.
 41. Fines M, Perichon B, Reynolds P. VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2161-4.
 42. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM. Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3224-8.
 43. Van Bambeke F, Chauvel M, Reynolds PE, Fraimow HS, Courvalin P. Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis* clinical isolates and revertant mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:41-7.
 44. Tambyah PA, Marx JA, Maki DG. Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1277-81.
 45. Stobberingh E, van den Bogaard A, London N, Driessen C, Top J, Willems R. Enterococci with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of the Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2215-21.
 46. Mascini EM and Bonten JM. vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:43-56.
 47. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1303-4.
 48. Donskey CJ, Schreiber JR, Jacobs MR, Shekar R, Salata RA, Gordon S, et al. A polyclonal outbreak of predominantly *vanB*

- vancomycin-resistant enterococci in northeast Ohio. Northeast Ohio vancomycin-resistant Enterococcus Surveillance Program. Clin Infect Dis 1999;29:573-9.
49. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. J Infect Dis 1999;179:163-71.
 50. 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.
 51. Jung WK, Hong SK, Lim JY, Lim SK, Kwon NH, Kim JM, et al. Phenotypic and genetic characterization of vancomycin-resistant enterococci from hospitalized humans and from poultry in Korea. FEMS Microbiol Lett 2006;260:193-200.
 52. Roghmann MC, Qaiyumi S, Schwalbe R, Morris JG Jr. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:679-80.
 53. HIPAC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13.
 54. Huh JY, Lee WG, Lee K, Shin WS, Yoo JH. Distribution of insertion sequences associated with Tn1546-like elements among *Enterococcus faecium* isolates from patients in Korea. J Clin Microbiol 2004;42:1897-902.
 55. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol 2002;40:1963-71.
 56. Leavis HL, Bonten M, Willems RJL. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes global dispersion and antibiotic resistance. Curr Opin Microbiol 2006;9:454-60.
 57. Ko KS, Baek JY, Lee JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from Korea. J Clin Microbiol 2005;43:2303-6.
 58. Lee WG, Lee SM, Kim YS. Molecular characterization of *Enterococcus faecium* isolated from hospitalized patients in Korea. Lett Appl Microbiol 2006;43:274-9.
 59. Peta M, Carretto E, Barbarini D, Zamperoni A, Carnevale L, Perversi L, et al. Outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus spp. in an Italian general intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2006;12:163-9.
 60. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:815-25.
 61. Top J, Schouls LM, Bonten M, Willems RJ. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, a novel typing scheme to study the genetic relatedness and epidemiology of *Enterococcus faecium* isolates. J Clin Microbiol 2004;42:4503-11.
 62. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis 2005;11:821-8.
 63. Top J, Willems RJ, van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in the Netherlands. J Clin Microbiol 2008;46:214-9.

=국문초록=

Vancomycin-resistant Enterococci의 내성 기전 및 역학

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실

이위교

Vancomycin 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 유럽에서 처음 보고 된 이래로 집락화와 감염율이 지속적으로 증가되어 전 세계적으로 중요한 병원감염균으로 자리잡고 있다. VRE 확산 방지를 위해 VRE의 전파 기전을 이해하는 것이 우선이다. 이에 저자는 VRE의 내성 기전, 대륙별 역학 및 최신 분자생물학적 역학 기술을 정리하였다. [대한임상미생물학회지 2008;11:71-77]

교신저자 : 이위교, 442-749, 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교병원 진단검사의학과
Tel: 031-219-5785, Fax: 031-219-5778
E-mail: weegyo@ajou.ac.kr