

Glycopeptide 내성 Staphylococci

아주대학교 의과대학 임상병리학교실

이 위 교

Glycopeptide Resistant Staphylococci

Wee Gyo Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Ajou University School of Medicine,
Suwon, Korea

서 론

Glycopeptide 항균제는 그람 양성 세균에 효과적인 항균제로 근래 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)와 penicillin 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 증가와 더불어 사용량이 급증하고 있다. Glycopeptide 항균제는 1956년 처음 개발된 이래로 지난 30년간 산발적인 내성균 보고이외에는 내성 발현 없이 널리 이용되어 왔으나¹⁾, 1986년 vancomycin 내성 장구균(vancomycin resistant enterococci : VRE)이 처음 분리된 것을 시작으로 하여²⁾ glycopeptide 내성 역시 좌시할 수 없는 임상적 문제로 부상하게 되었다. 내성균의 대부분은 장구균과 coagulase 음성 staphylococci였으나³⁻¹⁰⁾ 1996년 일본에서 vanco-

mycin에 감수성이 저하되어있는 *S. aureus*(glycopeptide-intermediate *S. aureus* : GISA)가 분리된 이후에¹¹⁾ GISA 보고예가 늘고 있어¹²⁾ 가까운 장래에 vancomycin 내성 *S. aureus*(vancomycin resistant *S. aureus* : VRSA)의 출현이 예상되고 있다. 이에 저자는 glycopeptide 항균제의 특성과 Staphylococcus의 glycopeptide 내성 기전, 검사 방법 및 예방 대책에 관하여 기술하고자 한다.

Glycopeptide 항균제

Glycopeptide 항균제는 7개의 아미노산 잔기 중 5개를 공통으로 가지는 선형 heptapeptides 구조로 되어있으며 그람 양성 세균의 세포벽 합성 단계 중 peptidoglycan 전구체인 UDP-MurNAc의 pentapeptide 측쇄 중 D-alanyl-D-alanine과 결합함으로써 세포벽 합성의 다음 단계인 peptidoglycan 전구체의 transglycosylation과 transpeptidation 반응을 차단하여 항균 작용을 나타낸다^{13,14)}. 즉 작용 표적이 효소가 아니라 효소의 기질부위에 결합하여 효소의 작용 부위를 차폐시킨

교신저자 : 이위교

주소 : 137-040 수원시 팔달구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 임상병리학교실

Tel : 0331-219-5785 Fax : 0331-219-5778

E-mail address : weegyo@madang.ajou.ac.kr

다. 이러한 구조와 항균 기전으로 미루어 glycopeptide 항균제에 대한 내성은 기존의 내성 기전인 항균제 파괴나 불활성화 등과는 구별되어 나타난다. 비록 선형 heptapeptides 구조로 구성되어 있으나 비전형적인 아미노산 잔기, 분자 구조의 치밀성 및 cleft내에 있는 결합 장소 등의 요인으로 인하여 peptide backbone을 분해하여 불활성화시킬 수 있는 가능성은 떨어지며 아직까지 glycopeptide 항균제의 파괴나 불활성화에 관한 보고는 없었다. 최근 출현한 glycopeptide 항균제 내성 장구균이나 coagulase 음성 staphylococci에서의 내성은 표적 장소로의 접근 용이성의 변화나 변형된 세포벽 구조로 인한 항균제의 sequestration에 의한 항균제 양의 감소 등의 결과이다.

Glycopeptide 내성 기전

Staphylococci의 glycopeptide 항균제 내성 기전은 VRE와는 달리 아직까지 정확하게 밝혀져 있지 않고 여러 기전에 관한 가능성이 추측되고 있는 실정인데 다음의 세가지 사항으로 미루어 장구균의 glycopeptide 내성과는 기전이 다르다고 예상하고 있다¹⁹. 첫째, VRE로부터의 staphylococci로의 내성 전달 가능성은 실험적으로는 증명된 바 있으나 최근 보고된 glycopeptide-intermediate staphylococcus species(GISS) 나 GISA 균주 중 어떤 균주도 *vanA*나 *vanB* 유전자를 가지고 있지는 않았고, 둘째 D-lactate-terminating wall precursors의 존재가 보고되지 않았으며, 셋째로 vancomycin 고도 내성인 *E. faecium*이나 *E. faecalis* 중 어떤 균주도 성장 배지로부터 vancomycin을 제거해내지는 못했다는 점이다. 그러나 Daum 등은^{16,17)} 내성변이주에서 39kDa 단백질 생성됨을 발견하고 이것을 암호화하는 유전자를 추적한 결과 SDS-PAGE상 거의 유사한 크기인 36.7kDa 단백을 암호화하는 유전자를 발견해내었는데 이 유전자는 D-specific 2-hydroxyacid dehydrogenase에 대한 *ddh* 유전자로 *vanA* 장구균의 *vanH*의 역할과 유사하게 pyruvate로부터 D-lactate를 생성해낸다고하여 staphylococci의 glycopeptide 내성에서도 이 유전자가 VRE에서와 유사한 역할을 할 것이라고 하였으나 *S. aureus*의

dehydrogenase를 암호화하는 *ddh* 유전자에 대한 insertional inactivation에도 불구하고 glycopeptide 내성은 그대로 표현되었고¹⁸⁾ 또한 D-lactate-terminating mucopeptides의 존재가 보고되지 않는 점으로 미루어 가능성이 떨어진다.

현재까지의 보고들¹⁵⁻²³⁾에 의하면 staphylococci의 glycopeptide 항균제 내성 기전은 세포벽 성분의 변이와 Penicillin-binding protein2(PBP2) 생성 증가의 두가지 요인이 각각 혹은 함께 작용한다고 추측된다. 먼저 세포벽 성분의 변이에 따른 내성 발현이란 내성 균주 세포벽의 glycopeptide 항균제에 대한 결합력의 증가로 원래 표적 장소인 D-ananyl-D-alanine이외의 장소에서의 glycopeptide 항균제에 대한 결합이 증가함으로써 표적 장소에 도달할 수 있는 항균제의 양이 적어진다는 기전으로 내성 균주가 glycopeptide 항균제가 포함된 성장 배지로부터 감수성 균주에 비해 glycopeptide 항균제를 효과적으로 제거함을 증거로 들고 있다¹⁹. Sieradzki 등¹⁵⁾도 세포벽 구조의 변화로 세포벽 합성 장소와는 떨어진 주변부에서 glycopeptide 항균제를 “drug capture” 한다고 보고하였는데 vancomycin에 노출되기 시작하면 처음에는 세포벽 생성이 중단되어 세포벽 전구 물질이 외부 표면에 축적되기 시작하는데 그러면 그 곳에 vancomycin이 sequestration되어 세포벽 합성 장소로 도달하지 못하게 되어 내성을 나타내게 된다는 주장으로, vancomycin이 포함된 성장 배지에서 vancomycin이 내성 균주에 의해 흡착되었다가 내성 균주의 세포벽 성분으로부터 생물학적 및 물리적인 성장 변화없이 추출되었다고 하였다. 반면 *S. haemolyticus*와 *S. epidermidis* 내성주와 감수성주를 대상으로 세포에 부착되는 glycopeptide 수를 비교한 결과 차이가 없었다는 보고도 있다²⁰⁾. 그러나 대부분의 보고에서의^{21,22)} glycopeptide 내성 균주의 세포벽이 두꺼워져 있고 세포 반지름이 커져있음은 세포벽 성분의 변이에 의한 것으로 추정되며, lysostaphin에 대해서도 대개 저항성을 보이는데 이는 peptidoglycan 물질의 증가로 두꺼워진 세포벽 때문에 glycopeptides가 세포벽까지 도달하기 힘들기 때문이다¹⁶⁾. 하지만 세포벽 성분의 변화로 인하여 lysostaphin에 의해 쉽게 용해된다는 보고도 있다²³⁾.

PBP2 증가에 의한 내성 표현이란, 원래 PBP2는 transpeptidase로 D-alanyl-D-alanine에 glycopeptide 항균제와 경쟁적으로 결합하는데 이러한 PBP2의 생산이 증가하거나 D-alanyl-D-alanine에 대한 친화성 변화로 glycopeptide 항균제와의 경쟁에서 우세한 역할을 하게 되어 내성을 나타낸다는 것으로 PBP2의 증가가 western blot 등으로 이미 증명된 바 있다⁸⁾. Shlaes 등도²³⁾ PBP2의 증가와 35kDa의 새로운 세포막 단백질의 생성을 보고하면서 내성에 있어서 어떠한 역할을 하는지는 정확치 않으나 내성주로부터 만들어진 감수성 돌연변이주에서 PBP2의 양이 도로 감소되어 있고 cefotaxime과 teicoplanin의 병용에 대해 상승효과를 보이는 점으로 미루어 내성이 PBP2 증가와 35kDa 단백질과 관련있다고 보고하였다. Hiramatsu 등은¹¹⁾ 다음의 세가지 사실로 미루어 여러 기전이 합해진 증폭된 세포벽 합성으로 인한 기전이라 보고하였는데 첫째, 전자현미경상 내성주의 세포벽이 대조군에 비하여 2배 정도 두꺼웠고, 둘째 Western blotting상 PBP2와 PBP2'의 양이 3배이상 증가되어있었으며 마지막으로 HPLC 분석상 세포벽 murein 전구체가 3-4배 증가되어있었다.

증 례

Staphylococci의 glycopeptide 항균제 내성은 1987년 장기 북막 투석을 받아오던 환자에서 vancomycin에 대해 중등도 내성을 보이는 *S. haemolyticus*가 분리되면서⁷⁾ 나타나기 시작하여 주로 coagulase 음성 Staphylococci에서 보고되다가⁸⁻¹⁰⁾ 1990년 teicoplanin으로 치료 중이던 *S. aureus*에 의한 심내막염 환자에서 처음에 teicoplanin 감수성이던 *S. aureus* 균주가 teicoplanin 치료로 인하여 단계적인 MIC 증가를 보인 teicoplanin 내성 *S. aureus*가 최초로 분리된 이후²⁴⁾ VRE가 출현한 이래로 우려하여 오던 VRSA가 심각한 문제로 대두되게 되었고 최근 Hiramatsu 등이¹¹⁾ vancomycin에 대해 감수성이 감소된 *S. aureus*를 보고한 이후로 이와 유사하게 glycopeptide 항균제에 감수성이 저하된 *S. aureus* 두 균주가 미국의 Michigan과 New Jersey에서 잇달아 보고됨으로

써¹²⁾ VRSA의 출현을 목전에 두게 되었다. 국내에서는 김 등이 1997년 6월부터 8월 사이에 임상 검체에서 분리된 *S. aureus* 214균주 중 15균주(7%)가 teicoplanin에 중등도 또는 내성을 보였다고 보고한 바 있으나²⁵⁾ VRSA 보고에는 아직 없다.

Glycopeptide 내성 Staphylococci 검사 방법

1) 표현형에 따른 내성 검사

GISA와 GISS 식별을 위해서는 희석법을 이용하여 24시간 배양 한 후 판독하는 방법이 가장 정확하며 MIC가 8 ug/ml이상인 균주는 통상적인 디스크확산법으로는 검출이 불가능하다. 또한 vancomycin에 대한 MIC가 4 ug/ml이상, teicoplanin에 대한 MIC가 8 ug/ml이상인 모든 균주는 glycopeptide 항균제에 대한 감수성이 저하된 것으로 간주하도록 되어있으며, 내성 획득이 glycopeptide 제제 치료로 인한 점차적 선택 과정에 의한 것이므로 glycopeptide 치료에 반응이 없는 환자에서 재분리된 staphylococci는 재검사를 시행하여야한다²⁶⁾.

1. 디스크 확산법

Glycopeptide 항균제는 한천배지에서의 확산능이 떨어지기 때문에 억제대 크기가 작게 생겨 저도 및 중등도 내성 균주의 식별이 어렵다. Glycopeptide 중 teicoplanin(0.47 mm²/h in Mueller-Hinton agar)이 vancomycin(0.72 mm²/h in Mueller-Hinton agar)에 비해 확산 계수가 더 작다²⁷⁾. 통상 30-ug vancomycin 디스크를 사용하나 MIC 8 ug/ml 이상인 균주는 위감수성으로 나오기가 쉽다²⁸⁾. 5-ug의 저농도 vancomycin 디스크를 이용할 경우 저도 내성균 감별이 용이하다는 보고가 있다²⁵⁾. 결과 해석 기준도 논란이 많다가 1998년 NCCLS에서는²⁹⁾ 감수성 기준이 15mm이상이고, 14mm이하는 MIC 시험을 하도록 권장하고 있고 희석법의 기준은 32 ug/ml이상인 내성, 4 ug/ml이하가 감수성으로 이전의 기준 그대로이다. Tenover 등은³⁰⁾ GISA나 GISS의 감별시 vancomycin에 대해서는 디스크확산법을 사용하여서는 안되고 teicoplanin을 위해서는 30-ug

teicoplanin 디스크 이용시 억제대 크기가 16mm 이상시를 감수성으로 해석할 때 GISA나 GISS 감별력이 우수하다고 보고하였다. Schwalbe 등은³¹⁾ imipenem 디스크 주위에 이중 성장대 형성시, 이를 glycopeptide 내성의 표지로 볼 수 있다고 하였으나 다른 보고에 의하면³²⁾ imipenem double zone test와 glycopeptide 내성과는 연관성이 없다고 하였다.

2. E test

Vancomycin 감수성 세균을 대상으로 시험한 결과 E test상의 MIC가 희석법의 MIC 결과보다 약간 높게 나왔으나 차이가 $\pm 1 \log_2$ 희석범위 이내로 위내성 결과가 나온 것은 없었고^{33,34)} VRE 대상으로 한 결과에서는 디스크 확산법보다 예민도가 높아 MIC 8-16 ug/ml의 중등도 내성 균주를 감별해냈다³⁵⁾. teicoplanin E test에 관한 보고는 아직 많지 않으나 coagulase 음성 staphylococci를 대상으로 한 결과 한천배지 희석법보다 MIC가 낮게 나왔다는 보고가 있다^{34,36)}. E test의 예민도를 개선하기 위해서는 접종량을 많이 하고 배양 시간을 충분히 한 후 판독하여야 한다.

3. Breakpoint screening

Breakpoint 농도의 glycopeptide를 한천 배지에 첨가하여 glycopeptide 내성 균주를 식별하는 방법은 한천 희석법의 원리에 기초하고 있어 디스크 확산법에서의 문제점을 극복할 수 있어 신뢰성이 있고 시행하기에 간편하다. VRE 검색을 위하여는 6 ug/ml의 vancomycin이 섞인 brain heart infusion 배지에 10^5 - 10^6 CFU의 균을 접종하고 24시간 후 판독하도록 하고 있는데³⁷⁾, staphylococci에 대해서도 1998년 Tenover 등에³⁸⁾ 의하면 동일한 방법을 사용하여 검색하고 검색배지에서 성장시 액체배지 희석법으로 MIC 검사를 하여 확인하도록 권장하고 있다.

4. 자동검사법

상품화된 액체배지 미량희석법을 이용한 경우 vancomycin 고도 내성은 쉽게 검출할 수 있으나 저도나 중등도 내성을 검출하지 못하는 경우가 대부분이다³⁸⁾. 이는 배양 시간이 짧아 저도 내성이 발현될 수 있을 정도의 충분한 시간을 가지지 못

하기때문이다³⁸⁾. Tenover 등에 의하면 Microscan conventional panels이 NCCLS 액체배지 희석법의 MIC결과에 가장 근접하였다는 보고가 있다³⁹⁾.

2) 분자생물학적 방법에 의한 내성 검사

현재까지 분자생물학적 방법을 이용한 glycopeptide 내성 검출은 장구균에서만 활용되고 있고 staphylococci에서는 아직 가능하지 않다.

예방 대책

항균제 내성의 출현과 만연에는 항균제 남용과 감염관리의 부적절함이 가장 큰 요인이다. 특히 높은 빈도의 MRSA 감염에 대한 무조건적인 vancomycin 치료로 인하여 VRSA 라는 문제를 야기하게 되었다. Edmond 등은³⁹⁾ VRSA 감염환자나 집락형성 환자는 격리시키고 반드시 필요치 않은 침습적 의료시술은 삼가하고, VRSA가 공기를 통하여도 전파 가능하므로 사용 병실은 퇴원후 소독하며 집락 형성 환자는 mupirocin으로 치료할 것을 권유하고 미생물 검사실에서도 VRSA가 분리될 가능성 있는 검체는 따로 주의를 요할 것을 권장하였다. 하지만 이 견해에 대해서는 논란이 많다. 병실에 대한 환경 배양이나 통상적 감시 배양 등은 이미 미국의 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)에서도 경비소모가 많고 불필요하다고 한 바 있고, 감수성 검사 결과없이 mupirocin 치료를 하는 것은 부가적인 항균제 내성을 야기하며 mupirocin 투여 효과가 단기적이며 재집락화의 문제가 있음을 제기하였으며⁴⁰⁾ 의료시술의 제한에 관하여도 VRSA 감염 환자 역시 최대한의 의료 혜택을 받을 권리가 있으므로 이의 제한 역시 문제가 되며 VRSA 감염시 사용 가능한 항균제가 거의 없으므로 침습적 치료 방법이 불가피한 경우가 많다. 공기를 통한 전파에 대하여도 증명된 바가 없다는 주장이 많으며 VRSA 검체에 대한 검사실에서의 주의도 아직까지는 검사실을 통한 VRSA의 전파 보고가 없으므로 필요치 않다고 한다⁴¹⁾. 그러나 VRSA의 주된 전파 경로가 손을 통한 것임은 주지의 사항이므로 손세척의 중요성에 대하여는 이견이 없으며 모든 환자에 대하여 universal precaution을 시행하는 것이

바람직하다. 적절한 항균제 사용을 위한 홍보 및 교육이 필요하며 vancomycin 남용을 막기 위해 관리항균제로 선정하여 따로 관리하거나 통상적인 항균제 감수성 검사 결과에서 빼버리는 방법이나 부적절한 사용시 처방의에게 항균제 사용 모니터 결과를 알려주는 등의 좀더 적극적인 방침이 필요한 시점이라 사료된다. 1995년 CDC's Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(HICPAC)에서는⁴²⁾ “vancomycin 내성 전파 방지를 위한 예방책”을 발표하였는데 이 지침은 주로 VRE에 중점을 둔 것이긴 하나 이에 따르면 임상인들의 주의깊은 vancomycin 사용, vancomycin 내성에 관한 교육, vancomycin 내성균의 조기 검출과 즉각적인 보고 및 사람간 전파 방지를 위한 감염관리 등을 강조하고 있다. 1997년 CDC에서는 GISA 전파 방지를 위해 GISA 발생시 즉시 감염관리 담당 의료진에게 알리고 환자 담당 의료진은 환자의 격리와 contact precautions(가운, 마스크, 장갑 및 손세척을 위한 항균 비누)을 시행하고 환자와 접촉 가능한 인원의 수를 줄이며 cohort 간호하도록하고, 감염관리 담당자는 역학 조사를 수행하고 contact precaution이 제대로 수행되기 위한 감시와 교육에 힘쓰도록 권장하고 있다. 임상미생물 검사실에서도 이제는 감수성 검사에서 내성 검색을 위한 검사로의 방향 전환이 필요하며 이를 위해 효과적이며 정확한 검색 방법을 모색하여야한다. 물론 breakpoint를 이용한 검색법이 회석법을 대신할 수는 없기 때문에 회석법을 이용한 확인 절차가 필요하다.

결 론

지난 10년간 glycopeptide 내성이라는 문제가 감염 질환의 치료에서 새로운 도전으로 부각되어 왔다. 그러나 그간은 장구균에 내성이 국한되어 있었으나 최근 glycopeptide 내성이 staphylococci에서도 나타남으로써 화학요법의 역사 이래로 가장 심각한 문제로 도래되었다. 세균의 병독력이나 감염의 위중도면에서 staphylococci의 glycopeptide 내성은 감염 질환 치료를 항균제 개발 이전의 상태로 되돌아가게 할 위험성도 있다. 이제 의료인 각자의 적절한 항균제 사용 의지와 더불어

병원 전체의 제도적인 보완과 효율적인 감염관리가 필요한 시점이다. 또한 국내에서 아직 GISA에 대한 보고가 없으나 통상적인 디스크검사 방법으로는 GISA 검출이 불가능하므로 GISA 검색을 위한 검사 방법을 마련하여 임상 검체에서 분리되는 *S.aureus*를 대상으로 GISA 여부를 검색하고 위험균(MRSA나 VRE 보균자나 감염 환자 혹은 glycopeptide 제제 투약 중인 환자 등)을 대상으로 한 GISA 감시 배양도 시행하여 GISA 발생시 조기 검출과 빠른 보고를 통하여 전파 방지에 주력하여야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Griffith RS: *Vancomycin use-an historical review. J Antimicrob Chemother* 14(Suppl. D):1-5, 1984.
- 2) Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med* 319:157-161, 1988.
- 3) Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC: *Vancomycin-resistant enterococci. Lancet* i:57-58, 1988.
- 4) Uttley AHC, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, Morrison D, Gilfillan AJ, Fitch LE, Heptonstall J: *High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infection. Epidemiol Infect* 103:173-181, 1989.
- 5) Venditti M, Biavasco F, Varaldo PE, Macchiarelli A, De Biase L, Marino B, Serra P: *Catheter-related endocarditis due to glycopeptide-resistant Enterococcus Faecalis in a transplant heart. Clin Infect Dis* 17:524-525, 1993.
- 6) Vincent S, Minkler P, Binczewski B, Etter L, Shlaes DM: *Vancomycin resistance in Enterococcus gallinarum. Antimicrob Agents Chemother* 36:1392-1399, 1992.
- 7) Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH: *Emergence of vancomycin resistance in coag-*

- ulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 316:927-931, 1987.
- 8) Veach LA, Pfaller MA, Barrett M, Koontz FP, Wenzel RP: Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and blood stream infection. *J Clin Microbiol* 28:2064-2068, 1990.
 - 9) Vedel G, Leruez M, Lemann F, Hraoui E, Ratovahery D: Prevalence of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci with decreased sensitivity to glycopeptides as assessed by determination of MICs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:820-822, 1990.
 - 10) Sanyal D, Johnson AP, George RC, Cookson BD, Williams AJ: Peritonitis due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 337:54, 1991.
 - 11) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40:135-136, 1997.
 - 12) Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 46:765-766, 1997.
 - 13) Barna JCJ, Williams DH: The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. *Ann Rev Microbiol* 38:339-357, 1984.
 - 14) Reynolds PE: Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:943-950, 1989.
 - 15) Sieradzki K, Tomasz A: Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 179:2557-2566, 1997.
 - 16) Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski WM: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility to vancomycin and teicoplanin: isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. *J Infect Dis* 166:1066-1072, 1992.
 - 17) Milewski WM, Boyle-Vavra S, Moreira B, Ebert CC, Daum RS: Overproduction of a 37-kilodalton cytoplasmic protein homologous to NAD⁺-linked D-lactate dehydrogenase associated with vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 40:166-172, 1996.
 - 18) Moreira B, Boyle-Vavra S, De Jonge BLM, Daum RS: Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1788-1793, 1997.
 - 19) Sanyal D, Johnson AP, George RC, Edwards R, Greenwood D: In-vitro characteristics of glycopeptide resistant of *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients on CAPD. *J Antimicrob Chemother* 32:267-278, 1993.
 - 20) O'Hare MD, Reynolds PE: Novel membrane proteins present in teicoplanin-resistant, vancomycin-sensitive, coagulase-negative *Staphylococcus* spp. *J Antimicrob Chemother* 30:753-768, 1992.
 - 21) Sanyal D, Greenwood D: An electron microscope study of glycopeptide antibiotic-resistant strains of *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 39:204-210, 1993.
 - 22) Biavasco F, Giovanetti E, Montanari MP, Lupidi R, Varaldo PE: Development of in-vitro resistance to glycopeptide antibiotics: assessment in staphylococci of different species. *J Antimicrob Chemother* 27:71-79, 1991.
 - 23) Shlaes DM, Shlaes JH, Vincent S, Etter L, Fey PD, Goering RV: Teicoplanin-re-

- sistant Staphylococcus aureus expresses a novel membrane protein and increases expression of penicillin-binding protein 2 complex. Antimicrob Agents Chemother* 37:2432-2437, 1993.
- 24) Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA: Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis* 162:103-108, 1990.
- 25) 김병신, 박연준, 김병기, 김선무, 심상인: *Staphylococcus aureus*의 teicoplanin 내성 빈도와 디스크확산법에 의한 내성. *대한임상병리학회지 초록집* 17(2):S374, 1997.
- 26) Centers for Disease Control and Prevention: Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *Morbid Mortal Weekly Rep* 46:626-628, 1997.
- 27) Cavenaghi LA, Biganzoli E, Danese A, Parenti F: Diffusion of teicoplanin and vancomycin in agar. *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:253-258, 1992.
- 28) Woodford N, Johnson AP, George RC: Detection of glycopeptide resistance in clinical isolates of gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 28:483-486, 1991.
- 29) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 8th informational supplement. M100-S8. NCCLS, Villanova, Pa. 1998.
- 30) Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, O'Hara CM, Clark NC, Hiramatsu KH: Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 36:1020-1027, 1998.
- 31) Schwlbe RS, Ritz WJ, Verma PR, Barranco EA, Gilligan PH: Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *J Infect Dis* 161:45-51, 1990.
- 32) Herwaldt L, Boyken L, Pfaller M: In vitro selection of resistance to vancomycin in bloodstream isolates of *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:1007-1012, 1991.
- 33) Baker CN, Stocker SA, Culver DH, Thornsberry C: Comparison of the E test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. *J Clin Microbiol* 29:533-538, 1991.
- 34) Jansen B, Stefanik D, Hungenberg I, Schumacher-Perdreau: Evaluation of three methods (agar dilution, E test, agar disc diffusion) for susceptibility testing of staphylococci and enterococci against vancomycin and teicoplanin, abstr. 1019, p240. In Program and Abstracts of the 6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, 1993.
- 35) Schulz JE, Sahm DF: Reliability of the E test for detection of ampicillin, vancomycin, and high-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus* spp. *J Clin Microbiol* 31:3336-3339, 1993.
- 36) Martin E, Nouvellon M, Pestel M, Lemeland JF: Teicoplanin susceptibility testing against coagulase-negative staphylococci: comparison of E test and agar dilution MICs, abstr. p257. In Program and Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1993.
- 37) Swenson JM, Clark NC, Ferraro MJ, Sahm DF, Doern G, Pfaller MA, Reller LB, Weinstein MP, Zabransky RJ, Tenover FC: Development of a standardized screening method for detection of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 32:1700-1704,

- 1994.
- 38) Sahm DF, Olsen L: *In vitro* detection of enterococcal vancomycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1846-1848, 1990.
- 39) Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med* 124:329-334, 1996.
- 40) Strain BA, Groschel DH: Laboratory safety and infectious waste management. In: Murry PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. p75-85, Washington, DC, American Society for Microbiology, 1995.
- 41) Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in health care facilities. Michigan Society for Infection Control, Michigan Department of Public Health. 3:5-7, 1991.
- 42) Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 44:1-20, 1995.