

## 균혈증 및 요로감염에서 분리된 장구균의 항균제 내성 및 병독성 인자 규명

이위교<sup>1</sup>, 박일중<sup>1</sup>, 허지영<sup>2</sup>, 김의종<sup>2</sup>, 이경원<sup>3</sup>, 김미나<sup>4</sup>,  
장철훈<sup>5</sup>, 김선주<sup>6</sup>, 어 영<sup>7</sup>, 임인수<sup>8</sup>, 하경임<sup>9</sup>, 이혜수<sup>10</sup>

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 서울대학병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>, 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과<sup>4</sup>, 부산대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>5</sup>, 경상대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>6</sup>, 연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실<sup>7</sup>, 단국대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>8</sup>, 동국대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>9</sup>, 전북대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>10</sup>

**배 경 :** 장구균은 병원감염을 흔히 일으키는 중요한 세균으로, 최근 20년간 다제 내성 장구균에 의한 감염의 증가로 인하여 심각한 문제가 되고 있다. 본 연구의 목적은 균혈증과 요로 감염에서 분리된 장구균을 대상으로 항균제 내성 및 병독성 인자 검출 양상을 분석하는데 있다.

**방 법 :** 2005년 3월부터 10월 사이에 전국 10개 대학병원 환자의 혈액과 소변에서 분리된 장구균(209균주; *Enterococcus faecalis*, 102; *E. faecium*, 107)을 수집하였다. 항균제 감수성 검사는 디스크 확산법으로 실시하였고, 항균제 내성 유전자와 병독성 인자는 중합효소 연쇄 반응법으로 검출하였다.

**결 과 :** 항균제 내성율은 *E. faecalis*의 경우 ciprofloxacin 27.4%, tetracycline 83.3%, 및 quinupristin-dalfopristin 85.2%였고, ampicillin, vancomycin, teicoplanin 및 linezolid에 내성인 균주는 검출되지 않았다. *E. faecium*의 경우 ampicillin 86.9%, ciprofloxacin 87.9%, tetracycline 8.4%, vancomycin 19.6% 및 teicoplanin 6.5%였고 quinupristin-dalfopristin과 linezolid에 내성인 균주는 검출되지 않았다. *esp*를 제외한 병독성 인자는 *E. faecalis*에서 양성율이 높았고, *esp*의 경우는 *E. faecium*에서 높은 양성율을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 혈액 및 소변 분리주간 *esp* 보유율은 소변 분리주에서 유의하게 높았고, 나머지 병독성 인자 양성율의 차이는 없었다.

**결 론 :** 항균제 내성율 및 병독성 인자 보유 양상은 혈액 분리주와 요로 감염 분리주간 유의한 차이는 보이지 않아, 균혈증 야기는 세균의 정상보다는 숙주의 환경에 영향을 받는 것으로 생각되었다.

### 서 론

장구균(enterococci)은 건강인의 위장관과 생식기의 정상 상재균으로서, 과거에는 감염을 야기하는 경우가 드물었으나, 근래 병원감염을 흔히 일으키는 중요한 세균으로 알려져 있다[1,2]. 장구균은 여러 항균제에 자연 내성 또는 획득 내성을 가지며 지난 20년간 aminoglycosides, penicillin 및 vancomycin에 고도 내성을 보이는 임

상 분리주의 빈도가 현저히 증가하고 있다[3]. 특히 vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)의 출현과 이의 급속한 전파로 인하여 전 세계적으로 심각한 문제가 되고 있다[2,4-6]. 장구균은 병독성이 약하여 대부분 창상과 요로감염 등의 경한 감염을 일으키나 균혈증, 심내막염, 수막염 등의 중증감염도 일으킨다[7,8]. 최근 장구균의 항균제 내성 증가와 함께 병원감염균으로서의 중요도의 증가로 인하여 감염에 따른 장구균의 항균제 내성 양상 및 병독성 인자 보유에 관한 연구가 필요하다.

따라서 본 연구에서는 임상적으로 문제가 되는 균혈증과 요로 감염에서 분리된 장구균을 대상으로, 균혈증과 요로 감염 균주간의 항균제 내성 및 병독성 인자의 검출 양상을 알아보려고 하였다.

본 연구는 질병관리본부에서 시행한 2005년 병원감염 및 약제내성 학술 용역 연구사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.

접 수 일: 06/3/17 게재승인일: 06/4/6

교신저자: 이위교

(442-749) 수원시 팔달구 원천동 산 5

아주대학교병원 진단검사의학과

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

E-mail: weegy@ajou.ac.kr

## 방 법

### 1. 대상

2005년 3월부터 10월 사이에 전국 10개 대학병원을 방문한 환자의 혈액 및 요에서 분리된 *Enterococcus faecalis* 및 *Enterococcus faecium* 을 대상으로 하였다. 균주 수집은 입원 및 외래 환자의 혈액 및 요에서 분리된 연속 분리주를 수집하였다. 균주 수집 요건은 환자 의무기록을 검토하여 다음과 같은 요건을 충족시키는 경우 수집하였다.

(1) 균혈증: 임상적으로 발열, 백혈구 증가증, 오한 등이 8시간 이상 나타나는 감염 소견과 함께 1번 이상의 혈액배양에서 균이 검출된 경우, (2) 요로 감염: 발열, 빈뇨, 요급박, 배뇨 곤란, 옆구리 통증, 하복부 및 치골 상부 등의 급성 요로 감염 증상을 호소하며, 소변 검사상 백혈구수가 5/HPF 이상이며 요 배양에서 10<sup>5</sup> CFU/mL 이상의 집락이 증식된 경우로 하였다.

### 2. 항균제 감수성 검사

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 권장에 따른 디스크확산법을 이용하여 시험하였다[9]. 항균제는 ampicillin, ciprofloxacin, tetracycline, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin 및 linezolid를 사용하였다.

### 3. 항균제 내성유전자 및 병독성 인자 검출

항균제 내성 내성유전자 및 병독성 인자 검출을 위하여 중합효소연쇄반응을 이용하였다. Vancomycin 내성유전자는 vancomycin 내성 *E. faecium* (21균주)을 대상으로 *vanA*, *vanB* 및 *vanC* 검사를 시행하였고, PCR 반응 조건은 94℃ 30초, 60℃ 1분, 72℃ 1분간 30회 반복으로 반응시켰다[10]. Tetracycline 내성 유전자는 tetracyclin 내성 *E. faecium* (10균주)에 대하여 *tet(K)*, *tet(L)*, *tet(M)*, *tet(O)* 및

*tet(S)* 검사를 시행하였고, PCR 반응 조건은 94℃ 1분, 55℃ 1분, 72℃ 2분간 30회 반복으로 반응시켰다[11]. 병독성 인자는 *ace* (accessory colonisation factor), *gelE* (gelatinase), *efaA* (*E. faecalis* endocarditis antigen A), *AS* (aggregation substance) 및 *esp* (enterococcal surface protein) 유전자에 대하여 검사를 시행하였고, PCR 반응 조건은 94℃ 30초, 52℃ 30초, 72℃ 1분간 30회 반복으로 반응시켰다[12].

### 4. 유전자 균형 분석(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)

고형화시킨 세균의 DNA를 *Sma*I (Gibco BRL, Gaithersburg, Md., USA)으로 처리하였고 CHEF-DR II system (BioRad Lab., Hercules, CA, USA)을 이용하여 ramped pulse time을 시작 1초, 끝 20초로 하고 6 V/cm의 조건으로 24시간 전기영동하였다. 분석은 Bio-Gene software (Vilber Lourmat, Marne la-valles, France)를 이용하여 UPGMA (unweighted pair-group method using arithmetic averages)법으로 군집 분석하여 유전적 연관성을 결정하였다.

### 5. 통계 분석

통계 처리는 SPSS (ver 11.5)를 이용하였다. 혈액 분리주 및 소변 분리주간, 외래 환자 분리주 및 입원 환자 분리주간의 항균제 내성을 및 병독성 인자 보유 차이를 Pearson Chi-Square test를 이용하여 분석하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 분리 균주 및 항균제 내성

Table 1. Number of isolates of *Enterococcus* species

| Specimens | Departments | Species | No. of isolates |
|-----------|-------------|---------|-----------------|
| Urine     | OPD         | EFA     | 49              |
|           |             | EFM     | 19              |
|           | IPD         | EFA     | 32              |
|           |             | EFM     | 34              |
| Blood     | OPD         | EFA     | 5               |
|           |             | EFM     | 14              |
|           | IPD         | EFA     | 16              |
|           |             | EFM     | 40              |

Abbreviations: OPD, outpatient department; IPD, inpatient department; EFA, *E. faecalis*; EFM, *E. faecium*.

Table 2. Antimicrobial resistance (%) of *Enterococcus* species

| Specimen | Departments | Species | AMP  | CIP  | TET  | VAN  | TEI  | LNZ | QDA  |
|----------|-------------|---------|------|------|------|------|------|-----|------|
| Urine    | OPD         | EFA     | 0.0  | 24.4 | 77.6 | 0.0  | 0.0  | 0.0 | 93.8 |
|          |             | EFM     | 94.7 | 94.7 | 5.2  | 15.8 | 10.5 | 0.0 | 0.0  |
|          | IPD         | EFA     | 0.0  | 37.5 | 87.5 | 0.0  | 0.0  | 0.0 | 84.3 |
|          |             | EFM     | 94.1 | 94.1 | 14.7 | 29.4 | 14.7 | 0.0 | 0.0  |
| Blood    | OPD         | EFA     | 0.0  | 40.0 | 80.0 | 0.0  | 0.0  | 0.0 | 80.0 |
|          |             | EFM     | 57.0 | 50.0 | 0.0  | 7.1  | 0.0  | 0.0 | 0.0  |
|          | IPD         | EFA     | 0.0  | 12.5 | 68.7 | 0.0  | 0.0  | 0.0 | 68.7 |
|          |             | EFM     | 87.5 | 92.5 | 10.0 | 17.5 | 0.0  | 0.0 | 0.0  |

Abbreviations: AMP, Ampicillin; CIP, Ciprofloxacin; TET, Tetracycline; VAN, Vancomycin; TEI, Teicoplanin; LNZ, linezolid; QDA, quinupristin-dalfopristin.

수집 균수는 총 209주로 *E. faecalis* 및 *E. faecium*이 각각 102, 107주씩이었다. 이 중 혈액 분리주가 75주, 요로 감염 분리주가 134주였다(Table 1). 혈액 분리주 중 *E. faecalis*가 21주, *E. faecium*이 54주였고, 요로 감염 분리주 중 *E. faecalis*가 81주, *E. faecium*이 53주로, 요로 감염 분리주 중에는 *E. faecalis*, 혈액 분리주 중에는 *E. faecium*이 통계적으로 유의하게 많았다( $P < 0.05$ ). 항균제 내성율은 *E. faecalis*의 경우 ciprofloxacin 27.4%, tetracycline 83.3%, 및 quinupristin-dalfopristin 85.2%였고, ampicillin, vancomycin, teicoplanin 및 linezolid에 대하여는 내성을 나타내지 않았다. *E. faecium*의 경우 ampicillin 86.9%, ciprofloxacin 87.9%, tetracycline 8.4%, vancomycin 19.6% 및 teicoplanin 6.5%였고 quinupristin-dalfopristin과 linezolid에 대하여는 내성을 나타내지 않았다(Table 2). 통계 분석 결과 혈액 분리주 및 요로 감염 분리주간 항균제 내성율의 유의한 차이는 없었다. 외래 환자 분리주 및

입원 환자 분리주간 비교에서 *E. faecium*의 경우 ampicillin 내성이 입원 환자 분리주에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

2. 항균제 내성 유전자 및 유전적 상관성

Vancomycin 내성 유전자 검색 결과 21주 모두 *vanA* 유전자를 보유하고 있었고, *vanB* 및 *vanC* 유전자는 보유하고 있지 않았다. PFGE상 유전적 상관성은 보이지 않았다(Fig. 1). Tetracycline 내성 유전자는 대상 균주 10주 중 *tet(L)*과 *tet(M)*을 모두 가지고 있는 경우가 5균주로 가장 많았고, *tet(M)*만 가지고 있는 경우가 2균주, 어떤 내성 유전자도 가지고 있지 않은 경우가 3균주였다. PFGE상 유전적 상관성은 보이지 않았다(Fig. 2).

3. 병독성 인자

병독성 인자는 *E. faecalis*의 경우 각 인자에 대한 양성율이 *ace* 61.7%, *gelE* 70.5%, *efaA* 100%, *AS* 23.3% 및 *esp*

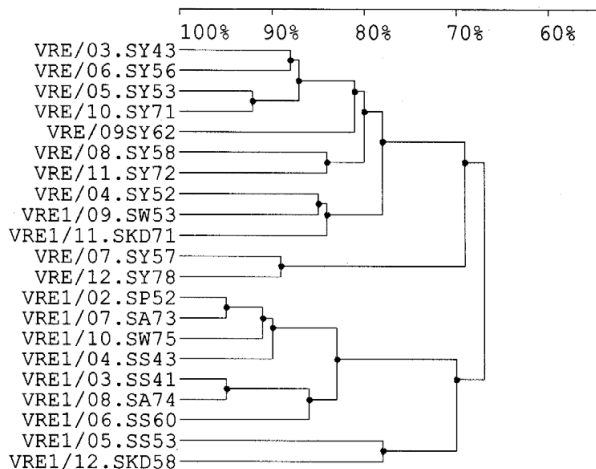


Fig. 1. Dendrogram produced following Dice analysis and analysis by the unweighted pair group method of the PFGE patterns of vancomycin-resistant *E. faecium* isolates.

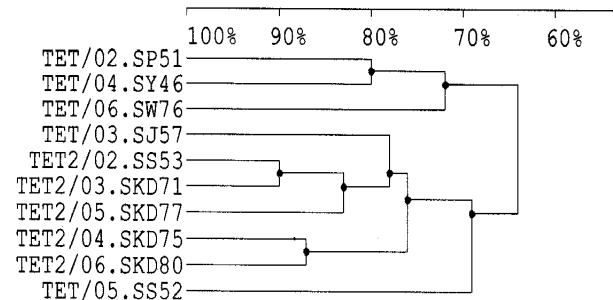


Fig. 2. Dendrogram produced following Dice analysis and analysis by the unweighted pair group method of the PFGE patterns of tetracycline-resistant *E. faecium* isolates.

Table 3. Prevalence (%) of virulence factors among clinical isolates of *Enterococcus* species

| Specimens | Departments | Species | <i>esp</i> | <i>ace</i> | <i>gelE</i> | <i>efaA</i> | <i>AS</i> |
|-----------|-------------|---------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|
| Urine     | OPD         | EFA     | 81.6       | 63.2       | 67.3        | 100         | 24.4      |
|           |             | EFM     | 89.4       | 5.2        | 0.0         | 0.0         | 0.0       |
|           | IPD         | EFA     | 84.3       | 56.2       | 68.7        | 100         | 18.7      |
|           |             | EFM     | 88.2       | 2.9        | 0.0         | 0.0         | 0.0       |
| Blood     | OPD         | EFA     | 20.0       | 80.0       | 100         | 100         | 0.0       |
|           |             | EFM     | 42.8       | 0.0        | 0.0         | 0.0         | 0.0       |
|           | IPD         | EFA     | 62.5       | 62.5       | 75.0        | 100         | 43.7      |
|           |             | EFM     | 77.5       | 0.0        | 3.2         | 0.0         | 0.0       |

76.4% 였고, *E. faecium*의 경우 *ace* 1.8%, *gelE* 0.9% 및 *esp* 78.5%였고, *efaA* 와 *AS* 인자는 양성을 나타낸 균주가 없었다(Table 3). *esp*를 제외한 병독성 인자가 *E. faecalis*에서 양성율이 높았고, *esp*의 경우는 *E. faecalis* 보다 *E. faecium*에서 높은 양성율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 통계 분석 결과 혈액 분리주 및 소변 분리주간 *esp* 보유율이 *E. faecalis*와 *E. faecium* 모두에서 소변 분리주의 양성율이 유의하게 높았고( $P<0.05$ ), 나머지 병독성 인자 양성율의 차이는 없었다. 외래 환자 분리주 및 입원 환자 분리주간 비교에서는 병독성 인자 양성율에서 유의한 차이는 보이지 않았다.

## 고 찰

임상적으로 환자에게 감염을 일으키는 장구균의 대부분은 *E. faecalis*와 *E. faecium*이다. *E. faecalis*는 장구균 감염의 90%를 차지하였으나, 근래에 들어서 *E. faecalis* 감염은 점차로 감소하고 대신 *E. faecium*의 분리빈도가 증가하고 있다[6,13]. 이는 최근 항균제 사용의 증가로 인하여 대부분의 항균제에 대하여 내성을 가지는 *E. faecium*의 감염율이 높아진 것으로 추정된다. 본 연구에서는 ampicillin, ciprofloxacin 및 tetracycline 내성율은 *E. faecalis*와 *E. faecium*에서 다른 국내 보고와 유사한 결과를 보여 시간이 흐름에도 일정한 양상을 보임을 알 수 있었다[14,15]. 통계 분석 결과 혈액 분리주 및 요로 감염 분리주간 항균제 내성율의 유의한 차이는 없었으나, 외래 환자 분리주 및 입원 환자 분리주간 비교에서 *E. faecium*의 경우 ampicillin 내성이 입원 환자 분리주에서 유의하게 높았다. 이는 다른 국내 연구 결과와 유사한 양상을 보였다[14,15]. 하지만 vancomycin 내성의 경우 외래 환자 분리주와 입원 환자 분리주에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 외래 환자에서 분리된 VRE에 관하여는 이전 입원 등으로 인하여 VRE를 보유하게 되었거나, 환경으로부터 획득한 것으로 추정되며 향후 보강 연구가 필요하다. Linezolid에 내성을 나타내는 균주는 아직 없었다.

VRE는 총 균주 중 21주로 9.8%였고, 모두 *E. faecium*으로 총 *E. faecium* 분리주 중에서는 19.6%였다. 21주 중 내

성유전자는 모두 *vanA*를 보유하고 있었고, 나머지 유전자는 보유하고 있지 않았다. 하지만 이들 21주 중 teicoplanin에는 7주만이 내성을 보여 내성유전자형과 표현형이 불일치하였다. 이는 VanB 표현형을 보이는 *vanA* VRE로 *vanS* 돌연변이나 *vanXYZ* 부분의 결실 등으로 초래된다. 국내에서 분리되는 VRE 중 최근 빈도가 증가하고 있어 임상미생물 검사실에서 VRE 내성형 결정지 혼선이 우려되므로 정확한 내성형 결정을 위하여는 내성유전자형 검사가 필요하다고 생각된다. 대상 균주에 대한 PFGE 결과 유전적 연관성을 보이지 않아 국내 VRE는 epidemic strain은 아님을 시사하였다. 10개 대상 병원 중 2개 병원에서 14균주가 분리되어 특정 병원에서 분리율이 높았다.

장구균에서의 tetracycline 내성은 plasmid나 chromosome에 의한 외인성 내성 유전자의 획득에 의한다[16]. 본 연구에서 *E. faecalis*의 내성율은 87%이나 *E. faecium*의 내성율은 8.4%로 이는 국내 장구균의 내성을 보고와 유사하다. Tetracycline은 장구균 감염에 있어서 1차 치료제는 아니지만 광범위한 항균 효과를 가지고 있어 그람 양성 세균과 그람 음성 세균 치료에 이용되고 있다. 최근 VRE의 빈도 증가로 인하여 VRE 감염에 있어 치료 약제 선택의 폭이 좁아져 있으므로 tetracycline 제제에 주목할 필요가 있다. 특히 *E. faecalis*의 경우는 내성율이 높지만 VRE의 대부분을 차지하는 *E. faecium*의 경우는 내성율이 10% 이하이므로 tetracycline 내성에 대한 연구가 요구된다. 최근에는 VRE 치료를 위하여 새로운 glycylycine 제제인 tigecycline의 유용성에 관한 평가가 진행되고 있다[17-19]. 장구균에서의 tetracycline 내성은 2 가지 주요 기전에 의한다. 첫째는 세포막을 통한 active efflux 이고, 둘째는 ribosomal protection이다. 장구균에서 tetracycline 내성 유전자는 *tet(K)*, *tet(L)*, *tet(M)*, *tet(O)* 및 *tet(S)*가 있다. 이 중 *tet(K)* 및 *tet(L)*은 efflux에 관여하고, 나머지 유전자는 ribosomal protection에 관여한다[16,20-21]. 본 연구에서 tetracycline 내성 *E. faecium* 10균주 중 대부분 *tet(L)* 및 *tet(M)* 양성이었고 *tet(K)*, *tet(O)* 혹은 *tet(S)*는 보유하고 있지 않았다. Nishimoto 등은 *tet(M)*이 가장 흔한 내성 유전자로 보고하여, 본 연구와 차이가 있었으나 본 연구에서

의 균주 수가 통계적인 의미를 부여하기에는 너무 적은 문제점이 있었다[21]. PFGE상 유전적 연관성을 보이지 않아 국내 내성균은 epidemic strain은 아니었다.

장구균 감염에서 *E. faecalis*의 빈도가 높은 이유는 *E. faecalis*는 cytolysin, aggregation substance, gelatinase 등의 병독성 인자를 *E. faecium*에 비해 많이 보유하고 있어 질병을 보다 쉽게 유발할 수 있기 때문으로 여겨져 왔다[1]. 본 연구에서도 *E. faecium*의 병독성 인자 보유율이 대부분 낮았다. 또한 혈액 분리주가 요로 감염 분리주에 비하여 병독성 인자의 양성율이 유의하게 높지 않았으므로 병독성 인자를 보유함이 균혈증을 야기하는 것과는 무관함을 알 수 있었다.

장구균의 주요 병독성 인자 중 하나인 *esp*는 장구균의 표면 단백질로 부착인자로 작용하여 biofilm 형성에 관여한다[22-23]. *Esp* 유전자는 감염증을 유발하는 유행성 균주에서 더 흔히 검색되며 특히 *vanA* 내성 유전자와 함께 다른 장구균에게 전이될 수 있어 병독성이 강한 VRE의 확산에 기여하였다고 추정된다[24]. 유럽에서는 병원 분리주에서 *esp*의 빈도가 VRE의 61%, Vancomycin-susceptible enterococci(VSE)의 64%에서 양성인 데 반해, 건강인의 VRE 장내 보균주는 전부 *esp* 음성이었다고 보고 된 바 있다[25,26]. 본 연구에서 *esp* 양성율은 입원 환자 분리주에서 73.5%, 외래 환자 분리주에서 80.3%로 외래 환자 분리주에서 약간 높았지만 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 VSE의 경우 양성율이 75.7%, VRE에서는 85.7%로 VRE에서의 *esp* 양성율이 VSE보다 높았다. 혈액 분리주 및 요로 감염 분리주간 *esp* 보유율이 *E. faecalis*와 *E. faecium* 모두에서 요로 감염 분리주의 보유율이 유의하게 높았다( $P<0.05$ ). 이는 *esp*의 보유가 요로에서의 집락화 및 biofilm 형성이 필수적임을 시사하였다.

장구균은 최근 중요한 병원감염균으로 부상하고 있고, 또한 VRE의 출현으로 임상적 중요도가 높아지고 있다. 이에 장구균에 대한 항균제 내성을 및 병독성 인자 보유에 관한 연구가 지속적으로 시행되어야 한다고 사료된다.

## 참고 문헌

1. Mundy LM. Enterococci: susceptibility, resistance, and now dependence on vancomycin. *Am J Clin Pathol* 1998;109:367-70.
2. Malathum K and Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci: recent advances in genetics, epidemiology and therapeutic options. *Drug Resist Updat* 1999;2:224-43.
3. Aerestrup FM, Agerso Y, Gerner-Smidt P, Madsen M, Jensen LB. Comparison of antimicrobial resistance phenotype and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in th

- community, broilers, and pigs in Denmark. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:127-37.
4. D'Agata EMC, Jirjis J, Gouldin C, Tang YW. Community dissemination of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Am J Infect control* 2001;29:316-20.
5. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanism and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001;33:210-9.
6. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, Banks SE, Steinhauer JR, Smith AM, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-71.
7. Moellering RC. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14:1173-8.
8. Fraimow HS and Courvalin P. Resistance to glycopeptides in Gram-positive pathogens. In : Fischetti VA, Novick RP, et al. eds. Gram-positive pathogens. Washington DC; ASM Press, 2000:621-33.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 9th ed. Approved standard M2-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. 2006.
10. Lee WG, Jung MK, Kwak YS. Vancomycin-resistant enterococci: incidence, antimicrobial susceptibility, and resistance genotypes. *Korean J Lab Med* 1998;8:51-6.
11. Ng LK, Martin I, Alfa M, Mulvey M. Multiplex PCR for the detection of tetracycline resistant genes. *Mol Cell Probes* 2001;15:209-15.
12. Dupre I, Zanetti S, Schito AM, Fadda G, Sechi LA. Incidence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates collected in Sardinia (Italy). *J Med Microbiol* 2003;52:491-8.
13. Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:513-22.
14. Hong SG, Lee J, Yong D, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2004;7:171-7.
15. Lee H, Yong D, Lee K, Hong SG, Kim EC, Jeong SH, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2004. *Korean J Clin Microbiol* 2005;8:66-73.
16. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline mechanism. transfer and clinical significance. *Clin Microbiol* 1992;5:387-99.
17. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005;56:611-4.
18. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and

- formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:185-92.
19. Squires RA and Postier RG. Tigecycline for the treatment of infections due to resistant Gram-positive organism. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:155-62.
  20. Huys G, D'Haene K, Collard JM, Swings J. Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:1555-62.
  21. Nishimoto Y, Kobayashi N, Alam MM, Ishino M, Uehara N, Watanabe N. Analysis of the prevalence of tetracycline resistance genes in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in a Japanese hospital. *Microbiol drug Res* 2005;11:146-53.
  22. Shankar V, Baghdayan AS, Huycke MM, Lindahl G, Gilmore MS. Infection-derived *Enterococcus faecalis* strains are enriched in esp, a gene encoding a novel surface protein. *Infect Immun* 1999;67:193-200.
  23. Toletto-Arana A, Valle J, Solano C, Arrizubieta MJ, Cucarella C, Lamata M, et al. The enterococcal surface protein, Esp, is involved in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *Appl Environ Microbiol* 2001;37:4538-45.
  24. Oancea C, Klare I, Witte W, Werner G. Conjugative transfer of the virulence gene, esp, among isolates of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:232-5.
  25. Woodford N, Soltani M, Hardy KJ. Frequency of esp in *Enterococcus faecium* isolates. *Lancet* 2001;358:584.
  26. Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheувel M, Tribe D, Manzioros X, et al. Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitals. *Lancet* 2001;357:853-5.

## Antimicrobial Resistance and Occurrence of Virulence Factors in Enterococci Isolated from Patients with Bacteremia and Urinary Tract Infection

Wee Gyo Lee<sup>1</sup>, Il Joong Park<sup>1</sup>, Ji Young Huh<sup>2</sup>, Eui-Chong Kim<sup>2</sup>, Kyungwon Lee<sup>3</sup>, Mi-Na Kim<sup>4</sup>, Chulhun L. Chang<sup>5</sup>, Sunjoo Kim<sup>6</sup>, Young Uh<sup>7</sup>, Insoo Rheem<sup>8</sup>, Gyoung Yim Ha<sup>9</sup>, and Hye Soo Lee<sup>10</sup>

*Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Ajou University School of Medicine, Suwon; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, University of Ulsan College of Medicine, and Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>5</sup>, Pusan National University School of Medicine, Busan; Department of Laboratory Medicine<sup>6</sup>, Gyeongsang University College of Medicine, Jinju; Department of Laboratory Medicine<sup>7</sup>, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; Department of Laboratory Medicine<sup>8</sup>, Dankook University College of Medicine, Chunan; Department of Laboratory Medicine<sup>9</sup>, Dongguk University College of Medicine, Gyungju; and Department of Laboratory Medicine<sup>10</sup>, Chonbuk National University College of Medicine, Chonju, Korea*

---

**Background:** Enterococci have become increasingly predominant as causative agents of nosocomial infections. Infections due to multi-drug resistant enterococci have drawn increasing attention during the past two decades. The purpose of the present study was to evaluate the occurrence of virulence factors and antimicrobial resistance in enterococci isolated from patients with bacteremia or urinary tract infection.

**Methods:** A total of 209 strains of enterococci (102 *Enterococcus faecalis* and 107 *E. faecium*) isolated during 8 months of 2005 were collected from 10 university hospitals in Korea. Disk diffusion susceptibility tests were performed using Mueller-Hinton agar. The antimicrobial resistance genes and virulence factors were determined using PCR.

**Results:** In *E. faecalis*, the rate of resistance to ciprofloxacin, tetracycline, and quinupristin-dalfopristin was 27.4%, 83.3%, and 85.2%, respectively; no isolates were resistant to ampicillin, vancomycin, teicoplanin, or linezolid. In *E. faecium*, the rate of resistance to ampicillin, ciprofloxacin, tetracycline, vancomycin, and teicoplanin was 86.9%, 87.9%, 8.4%, 19.6%, and 6.5%, respectively; no strains were resistant to quinupristin-dalfopristin or linezolid. All the *E. faecalis* strains tested were found to harbor multiple virulence factors, but *E. faecium* strains were generally without virulence factors except *esp*. The prevalence of the *esp* gene was significantly higher in enterococci isolated from urinary tract infection than in those from bacteremia.

**Conclusion:** A similar pattern of resistance to antimicrobial agents and prevalence of virulence factors was observed in both the enterococci isolated from bacteremia and urinary tract infection. Our study indicates that host factors are more likely than bacterial properties to influence the development of bacteremia.

(*Korean J Clin Microbiol* 2006;9(2):77-83)

**Keywords:** Enterococci, Virulence factor, *Enterococcal surface protein*

---

**Address reprint requests to :** Wee Gyo Lee, M.D., Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon 442-749, Korea.  
TEL. +82-31-219-5785 FAX. +82-31-219-5778 E-mail: weegyo@ajou.ac.kr