

# 항생제 내성: 지난 50년간의 변화와 향후 전망 - 그람양성균

송재훈<sup>1,2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과<sup>1</sup>, 아시아 태평양 감염재단<sup>2</sup>

## Antimicrobial Resistance in Gram-positive Cocci: Past 50 Years, Present and Future

Widespread development of antimicrobial resistance by major bacterial pathogens including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococci*, and gram-negative bacilli have emerged as a global healthcare concern. Antimicrobial resistance was first identified during the 1940s and 50s with penicillin resistance in *S. aureus*. During the 1970s and 80s, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) rapidly emerged as a major nosocomial pathogen in hospitals throughout the world. In the 1990s, a variation of MRSA emerged as community-associated MRSA (CA-MRSA), which is contracted outside of the hospital setting, and has become one of the most common pathogens associated with skin and skin structure infections in the United States and other parts of the world. Vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) was first reported in 1996, and high-level vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) was reported in 2002. *S. pneumoniae* has demonstrated a significant increase in resistance to macrolides and beta-lactam agents since 1980s, particularly in Asian countries while penicillin resistance is not prevalent among non-meningeal isolates according to the new breakpoints from CLSI. Vancomycin resistant enterococci, particularly *E. faecium*, is a major concern associated with nosocomial infections in many hospitals. Given the widespread emergence and spread of antimicrobial resistant gram-positive cocci during recent decades, the problem is likely to continue to increase as a critical, clinical problem.

**Key Words:** Antimicrobial resistance, Gram-positive cocci, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Enterococci

Jae-Hoon Song<sup>1,2</sup>

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center  
Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>1</sup>, Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases (APFID)<sup>2</sup>, Seoul, Korea

## 항생제의 역사와 내성균의 출현

1940년에 페니실린이 임상의학에 처음 도입된 이후 지난 70년 간 많은 항생제가 개발되고 임상에서 사용되어 감염질환으로부터 수많은 환자의 생명을 구하는 데 결정적인 기여를 하였다. 그러나 항생제의 사용과 더불어 급속하게 발현하기 시작한 세균의 항생제 내성은 항생제 개발보다 훨씬 빠른 속도로 진화하여 불과 70년 만에 대부분의 항생제가 치료 효과가 감소하는 현상이 범세계적으로 나타나고 있다. 이미 항생제의 종말이라는 극단적인 예측까지 나오고 있으며 세균 감염질환의 빈도 및 임상적 중요성을 감안할 때 항생제 내성은 세계적인 보건 상의 위기라고 할 수 있다. 1940년대부터

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 1, 2011

Accepted: December 1, 2011

Correspondence to Jae-Hoon Song, M.D.

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0387, Fax: +82-2-3410-0064

E-mail: songjh@skku.edu

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

2010년대까지 개발된 항생제와 이 시기에 발현한 주요 항생제 내성의 예는 Table 1과 같다.

## 그람양성균 내성

항생제 내성이 문제가 되는 주요 세균은 ESKAPE라고 불리는 *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. 라고 할 수 있다[1]. 이 중 그람 양성균으로 대표적인 내성의 예는 포도알균(*Staphylococcus aureus*)의 methicillin (지역사회 MRSA 포함) 및 vancomycin 내성, 장알균(*Enterococcus faecium*)의 vancomycin 내성 그리고 지역사회 주요 세균인 폐렴알균 (*Streptococcus pneumoniae*)의 macrolide 및 다제 내성을 들 수 있다.

### 1. 포도알균 (*Staphylococcus aureus*) 내성

#### 1) 내성의 역사

1940년도에 페니실린이 처음 임상에 도입된 당시에는 대부분의 포도알균은 페니실린 감수성이 있었으나, 1941년도부터 출현한 페니실린 내성은 급속히 증가하여 1950년대에는 이미 60% 이상의 포도알균이 페니실린 내성을 보유하였다. 이를 치료하기 위하여 개발된 methicillin 이 1960년도에 도입 되었으나 1961년도부터 methicillin 내성 포도알균 (MRSA)이 출현하기 시작했다. 1970-80년대에 범세계적으로 MRSA에 의한 병원 감염이 확산되어 vancomycin이 임상에서 광범위하게

사용되었다. 1990년대부터 MRSA는 지역사회에서도 보고되기 시작하면서 2000년대에는 미국을 비롯한 세계 각지에서 지역사회 MRSA (community-associated MRSA)가 광범위하게 확산되기 시작하였다. 1996년도에 일본에서 vancomycin 중등도 내성 포도알균(VISA)이 처음 발견되었으며[2], 2002년도에 미국에서 vancomycin 고도내성 포도알균(VRSA)이 최초로 보고되었다[3].

#### 2) Methicillin 내성 포도알균 (Methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)

##### (1) 병원성 MRSA

MRSA는 전 세계 각지의 병원에서 가장 중요한 병원감염균으로 자리잡고 있다. 특히 한국, 일본, 대만, 홍콩, 싱가포르, 스리랑카 및 일부 미국 병원에서는 병원에서 분리되는 포도알균의 50% 이상이 MRSA 인 것으로 보고되고 있다[4]. 전 세계적으로 확산된 병원성 MRSA의 주요 clone 들로는 Archaic clone (ST250, CC8), Berlin clone (ST45, CC45), Brazilian/Hungarian clone (ST 239, CC8), Iberian clone (ST247, CC8), New York/Japan clone (ST5,CC5), Pediatric clone (ST5, CC5) 및 UK EMRSA clone들 (EMRSA-2, -3, 15, -16) 등이 있다 [5]. ANSORP 이 시행한 아시아 지역의 분자역학 연구 결과 한국과 일본에서 유행하는 MRSA 는 New York/Japan clone (ST5, CC5) 이며, 기타 아시아 국가들에서는 Brazilian/Hungarian clone (ST239, CC8)이 유행하고 있는 것으로 확인되었다[6].

국내 병원의 MRSA 발생율은 1996년에 국내 15개 병원에서 전향적으로 시행한 연구의 결과 83.7%인 것으로 나타났다[7]. 1997년부터 2006년까지 다기관 연구를 통하여 보고된 MRSA의 빈도는 64-72%로서 국내 병원에서 가장 흔한 병원 감염의 원인균으로 확인되었다[8-14].

##### (2) 지역사회 MRSA (CA-MRSA)

CA-MRSA는 역학적으로 병원성 MRSA 감염의 위험 인자인 침습적 기구 시술, MRSA 감염이나 균집락의 과거력, 수술, 입원, 혈액투석, 장기 요양시설 입원 등이 없이 MRSA 감염이 발생하는 경우로 정의한다[15]. CA-MRSA는 1990년대 초반에 미국의 일부 지역에서 보고되기 시작하여 빈도가 점차 증가하다가 1999년에 CA-MRSA 감염증으로 4명의 소아 환자가 사망한 것이 보고되면서 집중 조명을 받기 시작하였다. 2004 년도에 미국의 병원에서 조사한 바에 의하면 지역사회의 피부 연조직 감염의 59%가 MRSA에 의한 것이었다[16]. 2004-2005년에 미국 샌프란시스코 지역에서의 역학조사에서는 인구 10만명 당 CA-MRSA 감염의 빈도는 316명, 병원성 MRSA의 빈도는 31명으로 CA-MRSA가 압도적으로 많이 발생하는 것으로 확인되었으며, CA-MRSA의 가장 전형적인 clone인 USA 300는 병원성 MRSA의 43%를 차지하여 CA-MRSA가 병원 내로 유입되고 있음을 시사하였다[17]. 가장 전형적인 CA-MRSA clone인 USA 300의 경우  $\beta$ -lactam 항생제에는 내성을 보이거나 ciprofloxacin, clindamycin, gentamicin 등 non- $\beta$ -lactam 항생제에는 감수성을 보이고, SCCmec type IV, 병독성 유전자인 *pvl* 유전자 양성, CC8의 특성을 나타낸다 [18]. CA-MRSA는 2000 년대에 미국 외의 다른 나라에서도 발생빈도가 증가하기 시작한다. ANSORP이 시행한 아시아

**Table 1.** History of Antimicrobial Agents and Emerging Resistance (1940-2010)

Period	Antibiotic	Antimicrobial resistance
1940s	Penicillin Streptomycin Chloramphenicol Tetracycline	Penicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
1950s	Erythromycin Isoniazid Vancomycin Rifamycin	Multidrug-resistant <i>Shigella</i> (Japan, 1953)
1960s	Methicillin Ampicillin Nalidixic acid Cephalosporin	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (1961) $\beta$ -lactamase (TEM-1) (1965) Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1967)
1970s	Tobramycin Ethambutol	MRSA epidemics (1 <sup>st</sup> wave) $\beta$ -lactamase-producing <i>H. influenzae</i> (1974)
1980s	Cefotaxime Aztreonam Imipenem Ciprofloxacin	MRSA epidemics (2 <sup>nd</sup> wave) Aminoglycoside high-level resistant enterococci ESBL-producing <i>Klebsiella</i> (1985) Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas</i>
1990s	Meropenem Clarithromycin Cefepime	Vancomycin-resistant enterococci Community-associated MRSA Vancomycin-intermediate <i>S. aureus</i> (VISA, 1997)
2000~	Linezolid Daptomycin Tigecycline	Vancomycin-resistant <i>S. aureus</i> (VRSA, 2002) Multidrug-resistant <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> NDM-1-producing <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> (2010)

지역의 역학 연구에서 아시아 국가의 지역사회에서 발생하는 포도알균 감염증의 25.5%가 CA-MRSA에 의한 것이었으며, 대만, 스리랑카, 필리핀, 베트남의 경우 30% 이상의 지역사회 감염이 MRSA에 의한 것이었다[19]. 미국의 USA 300 clone과 다른 특성을 보여 non- $\beta$ -lactam 항생제에도 내성으로 보이고, SCCmec type은 병원성 MRSA에서 볼 수 있는 II, III type이 높은 빈도로 나타나고(대만 type III 63.8%), *pvl* 유전자 양성율은 13%로 극히 낮고, MLST 분석 결과 병원성 MRSA 와 같은 비  $\beta$ -lactam 항생제에는 ST239 및 ST5 clone이 CA-MRSA 균주들에서 관찰되고, 동시에 ST59, ST30, ST72 등의 CA-MRSA clone이 병원성 MRSA 에서도 발견됨으로써 병원과 지역사회 간에 광범위하게 균주의 전파 확산이 일어나고 있음을 시사하였다[19].

국내에서도 1998년도에 지역사회 성인의 전비공에서 전체 조사 인원의 0.7%, *S. aureus* 대비 2.2%에서 지역사회 MRSA가 확인되었다[20]. 2005년의 역학 조사에서는 *S. aureus* 대비 3.4%, MRSA 대비 5.9%의 빈도로 지역사회 MRSA가 발생하는 것으로 보고되었다[21, 22].

### 3) Vancomycin 내성 포도알균

포도알균의 vancomycin 및 glycopeptides에 대한 내성의 기준은 Table 2와 같다.

#### (1) Vancomycin 중등도 내성 포도알균(Vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)

1996 년 일본 순천당 대학의 Keiichi Hiramatsu 교수는 심장수술을 한 소아 환자의 창상감염을 일으킨 MRSA 균주가 vancomycin 에 중등도 내성(MIC 8 mg/L)을 가지는 균주(Mu50)임을 처음으로 보고함으로써 포도알균의 vancomycin 내성의 시대가 시작되었다[2]. 이 후 한국을 포함한 여러 나라에서 VISA 균주의 보고가 이어졌다. 최근 우리나라의 질병관리본부가 전국적인 역학 조사를 시행한 결과 2001-2006년에 수집된 MRSA 37,856 균주 중 33 균주(0.09%)가 VISA인 것으로 보고되었으며[23], 프랑스 0.07%, 미국 0.3-2.3%, 태국 0.8%, 일본 0.24%의 수준으로 보고되고 있다. VISA의 발생 기전은 균주의 세포벽이 두꺼워져 vancomycin의 침투가 어려워 지기 때문이다.

#### (2) Heterogenous vancomycin-intermediate *S. aureus* (hVISA)

Heterogenous vancomycin-intermediate *S. aureus* (hVISA)는 vancomycin에 내성을 가지는 subpopulation이 존재하기 때문에 일반적인 vancomycin MIC는 감수성 범주에 속하는 것으로 나오지만

population analysis 를 하면 MIC  $\geq 4$  mg/L인 균주군이 포함되어 있는 경우를 의미한다. 최근의 보고에 의하면 vancomycin MIC가 2 mg/L인 MRSA 균주의 50-60%가 실제로는 hVISA 균주인 것으로 나타나고 있다[24].

#### (3) Vancomycin 고도내성 포도알균(Vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)

2002년도에 세계에서 처음으로 미국 Michigan의 40세 당뇨병과 만성 신부전을 앓고 있던 환자의 중심정맥관 삽입부위의 swab culture에서 vancomycin MIC 128 mg/L인 VRSA가 분리되었다. 이 후 2007년까지 미국에서 총 9례의 VRSA 감염증이 보고되었고 모든 균주에서 *vanA* 유전자가 확인되었다[25]. 2006년에 인도의 한 지역에서 2002-2005년 사이에 수집된 MRSA 균주의 조사에서 VRSA 두 균주가 발견되었으나 (vancomycin MIC 32 mg/L, 64 mg/L), 모두 *vanA* 유전자는 없는 균주였다[26]. 또한 이란의 테헤란의 병원에서도 VRSA 두 균주를 보고하였으며(vancomycin MIC 64 mg/L, 512 mg/L)이 중 한 균주만이 *vanA* 유전자를 보유하고 있었다[27].

#### 4) 내성의 향후 전망

MRSA의 역학은 CA-MRSA가 증가하면서 현저하게 달라지고 있다. CA-MRSA는 병원 내에서만 문제가 되던 MRSA가 지역사회에서도 광범위하게 발생하도록 하여 지역사회에서 흔히 보는 피부 연조직 감염이나 다른 감염증의 치료에서 항생제의 선택을 더욱 곤란하게 하였을 뿐 아니라, 병원 내로 역유입되어 병원 감염을 일으키는 원인균으로도 작용하고 있다. 포도알균이 1940-1970년 사이에 페니실린 내성을 획득하였던 과정을 보면 1949년을 기점으로 병원성 페니실린 내성 포도알균(PRSA)의 비율이 50%를 넘었고, 이 때부터 지역사회에서도 페니실린 내성균이 등장하기 시작하여 점차 증가하다가 1970년대 초반에 지역사회의 페니실린 내성 포도알균의 빈도도 50%를 넘기 시작하였고, 1970년대 중반에는 결국 병원성 PRSA와 지역사회의 PRSA 빈도가 같아지는 현상을 보였다[28]. 현재 CA-MRSA가 증가하는 양상이나 아시아 지역에서 관찰된 것처럼 병원과 지역사회에서 광범위하게 전파 확산되는 상황을 볼 때에 다양한 clone의 CA-MRSA와 HA-MRSA 균주의 증가는 계속 될 것으로 생각된다. 또한 이는 항생제의 오남용을 유발하고 glycopeptides의 남용을 초래하여 VISA, VRSA의 증가를 유발할 것이다. 이미 VISA와 hVISA는 전체 MRSA 중에 차지하는 비중이 증가하고 있으나, 아직 VRSA는 극히 드문 상황이다. 그러나 확인된 VRSA의 대부분이 이미 범세계적으로 광범위하게 퍼져 있는 vancomycin 내성 장알균(VRE)의 *vanA* 유전자를 받아서 생기는 것임을 감안한다면 향후 VRSA가 증가할 가능성이 있다.

## 2. 폐렴알균(*Streptococcus pneumoniae*) 내성

### 1) 내성의 역사

폐렴알균의 페니실린 중등도 내성은 1967년에 처음으로 보고되었다

**Table 2.** Criteria for Glycopeptides Resistance in *S. aureus*

	broth microdilution (mg/L)		
	CLSI (before 2006)	CLSI (after 2006)	EUCAST
Susceptible (VSSA)	$\leq 4$	$\leq 2$	$\leq 2$
Intermediate (VISA)	8-16	4-8	-
Resistant (VRSA)	$\geq 32$	$\geq 16$	$\geq 4$

CLSI, Clinical Laboratory and Standards Institute; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; VSSA, Vancomycin susceptible *S. aureus*; VISA, Vancomycin-intermediate *S. aureus*; VRSA, Vancomycin resistant *S. aureus*



[29]. 이 후 1978 년에 남아공화국에서 다제내성 폐렴알균의 보고가 있었고[30], 1991년에 대륙 간에 내성균의 전파가 보고되면서 범세계적인 문제로 발전하기 시작하였다. 1990 년대에 아시아 국가들을 중심으로 폐렴알균의 항생제 내성이 현저히 증가하였다. 특히 한국, 홍콩, 베트남, 일본, 중국 등지에서 penicillin, macrolide 내성 및 다제내성의 빈도가 급속히 증가하여 아시아가 폐렴알균 내성의 세계의 중심지가 되었다. 2000년도에 도입된 7가 폐렴알균 단백결합 백신(7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV-7)은 폐렴알균 감염증의 빈도가 90% 이상 감소시킨 것은 물론 내성균의 빈도 역시 감소시키는 현상을 보였다. 그러나 PCV-7에 포함되지 않은 혈청형, 특히 혈청형 19A 등의 증가로 인하여 다시 내성균의 빈도가 증가하는 현상을 보이고 있다.

## 2) 내성의 역학

임상적으로 의미가 있는 폐렴알균의 항생제 내성으로는 penicillin, macrolides, fluoroquinolones 그리고 다제내성이 있다. Penicillin 내성은 1967 년에 처음 보고된 이래 폐렴알균 내성의 가장 대표적인 예였으나, 폐렴과 같은 비수막염 감염증에서 실제 penicillin 치료효과와 검사상 내성 여부(penicillin MIC  $\geq 2$  mg/L)가 일치하지 않는 문제점이 있었다. 이에 미국의 CLSI에서는 2008년도에 비수막염 균주에서 penicillin 내성의 기준은  $\geq 8$  mg/L로 변경하였으며, 수막염 균주에서는 0.12 mg/L로 수정하였다. 이 기준을 적용하는 경우 비수막염 균주에서 페니실린 내성은 거의 없는 것으로 보고되고 있다. ANSORP 연구에 의하면 아시아 국가에서 분리된 폐렴알균 중 0.7%만이 penicillin 내성으로 분류되며(MIC  $\geq 8$  mg/L), 수막염 균주 중 57.5%가 penicillin 내성균주이다(MIC  $\geq 0.12$  mg/L) [31]. 특히 한국의 경우 수막염 균주의 83%가 penicillin 내성균주로 확인되었다. Macrolide 내성은 현재 내성율에 있어 가장 문제가 되는 내성으로 보고되고 있다. 최근의 ANSORP 연구에 의하면 아시아 국가들에서 분리된 폐렴알균의 72%가 erythromycin 내성을 보이고 있으며, 중국(96%), 대만(84%), 베트남(80%), 스리랑카(78%), 한국(77%) 등이 세계에서 가장 높은 macrolide 내성율을 보이고 있다[31]. 반면 필리핀은 macrolide 내성율이 4.3%에 그쳐 국가 간의 차이가 크다는 것을 알 수 있다. 최근 macrolide 내성 폐렴알균의 변화로는 내성 유전자인 *ermB*와 *mefA* 유전자를 동시에 가지는 내성 균주의 비율이 계속 늘고 있다는 점이며 이는 혈청형 19A의 증가와 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 3가지 이상의 항생제에 동시 내성을 보이는 다제내성의 경우 아시아 지역에서는 전체 균주의 59.3%, 침습성 균주의 38.9%가 보이고 있어 세계에서 가장 높은 다제내성율을 나타내고 있다.

## 3) 폐렴알균 내성의 향후 전망

폐렴알균 내성은 향후 항생제 사용의 변화, 내성 clone의 전파, 그리고 PCV13의 보급 등에 의하여 변화가 있을 것으로 판단된다. 폐렴알균 내성 발현의 가장 기본적인 원인인 항생제의 오남용이 개선되지 않는다면 폐렴알균 내성율의 지속 혹은 증가는 피할 수 없을 것이다. 아울러

내성의 급속한 증가를 유도하는 내성 clone의 전파 확산도 향후의 내성율 변화에 영향을 미칠 수 있을 것이다. 대만의 보고에서와 같이 항생제 사용을 억제하더라도 macrolide 내성율이 전혀 감소하지 않은 것은 macrolide 내성 clone이 이미 대만에서 광범위하게 전파 확산되었기 때문이다[32]. 마지막으로 PCV13과 같은 효과적인 예방접종이 얼마나 이루어지는가도 내성율의 변화와 직접적인 연관이 있을 것으로 생각된다. PCV7은 항생제 내성과 많이 연관되는 혈청형 19A 등을 오히려 증가시키는 문제가 있었으므로, 이를 방지할 수 있는 새로운 백신의 개발 및 보급도 향후 폐렴알균의 항생제 내성 변화에 영향을 미칠 것으로 판단된다.

## 3. 장알균(Enterococcus)의 vancomycin 내성

### 1) 내성의 역사

장알균은 고전적으로는 심내막염의 주요 감염균으로 알려져 있었으나, 1970년대 중반부터 3세대 세팔로스포린계 항생제의 사용이 증가하면서 병원내 감염의 중요한 원인균으로 인식되기 시작하였다. 장알균은 대부분의 항생제에 고유내성을 보유한 테다 plasmid 및 transposon의 전달에 의해 쉽게 항생제 내성을 획득할 수 있다.

Vancomycin 내성 장내알균(VRE)은 1988년에 영국과 프랑스에서 처음으로 보고되었다[33, 34]. 이 후 VRE는 미국에서 급속히 증가하는 경향을 보였으며 이는 transposon에 의한 *vanA* gene의 전달이 주요 기전임이 밝혀졌다[35]. 이후로 VRE는 미국, 유럽 전지역과 전세계로 전파되면서 꾸준히 증가하여 왔고, 현재는 전세계적으로 병원내 감염의 중요한 원인을 차지하고 있는데, 미국에서는 한해 약 50만 건의 입원이 VRE 감염과 관련되어 있다[36].

### 2) 내성의 역학

SENTRY 연구에 의하면, VRE는 북미 지역에서 발생하는 장알균 감염의 약 30%를 차지하며, VRE 균주의 91%는 *Enterococcus faecium* 이고 8%는 *Enterococcus faecalis* 이다[37]. 유전자 형으로는 *vanA* 가 가장 많아, 전체 VRE의 76%를 차지하였다. EARSS 보고에 따르면, 유럽 지역에서는 노르웨이, 네덜란드와 같은 북유럽 지역은 VRE 비율이 <1% 이지만, 기타 유럽지역은 VRE가 꾸준히 증가하여, 아일랜드와 그리스는 전체 *E. faecium* 중 VRE가 차지하는 비율이 이미 30%를 넘었으며 독일에서도 최근 VRE가 빠르게 증가하여 20%를 넘는 상태이다[38]. 영국에서 장알균 균혈증의 약 25%가 VRE에 의한다[39]. 유럽에서 가장 흔한 유전자형은 *vanA* (40%)와 *vanB* 이다. VRE의 획득 및 전파 양상은 미국과 유럽이 상이한데, 미국에서는 병원내 전파가 흔한 원인으로 주로 유전학적으로 동일한 균주에 의한 집단 유행의 양상으로 나타나고 건강한 성인에서는 거의 발견되지 않는 것에 비해, 유럽에서는 유전학적으로 다양한 균주들에 의한 산발적 감염 양상을 보였고, 주로 건강한 성인과 농장 가축에서 집락화를 확인할 수 있었다. 미국에서는 ampicillin내성이 이미 퍼져 있는 상태에서 vancomycin의 사용이 증가

하면서 VRE가 쉽게 selection되었던 반면, 유럽에서는 vancomycin과 유사한 glycopeptides인 avoparcin을 축산농가에서 광범위하게 사용하면서 축산물이 VRE의 reservoir 역할을 하였고, 이러한 축산물과의 접촉이 건강한 성인에서의 VRE 획득의 주요한 경로가 되었을 것으로 추정하였다[40]. 독일, 덴마크 등지에서는 1997년부터 avoparcin 사용을 규제하였는데 이후 축산물과 건강한 성인에서 VRE 집락율이 감소하는 효과가 있었다[41].

병원 내에서 VRE가 위장관 집락하는 주요 위험인자로 는 면역저하, 중증 기저질환, 장기 재원, 장기요양병원, 보균자와의 직접 접촉, 침습적 시술, cephalosporin 및 vancomycin 사용 등이다. 위장관 집락화된 환자들 중 균혈증이 발생하는 경우는 보고에 따라 다르지만 약 0-34%에 이르며, 압, 장기 이식 및 조혈모세포 이식, 당뇨, 위장관 시술, 급성 신부전, vancomycin 사용 등이 주요 위험인자로 보고되었다. VRE에 의한 균혈증이 일단 발생하면 임상 예후는 불량하여, VSE 균혈증에 비하여 약 2.5배 높은 사망 위험을 지닌다[42, 43].

국내에서는 1992년에 처음으로 VRE 감염이 보고된 바 있으며[44], 국내에서 분리되는 *E. faecium* 중 VRE의 비율은 1997년 4%였으나 지속적으로 증가하여 2009년에는 29%에 증가하였다[45]. 전국적인 다기관 연구의 결과에서는 2009-2010년에 병원 감염을 일으킨 *E. faecium* 중 VRE의 비율이 38.9%이었다[46]. 또한 국내 10개 대학병원을 대상으로 수행된 연구에 따르면 중환자실내 직장 감시 배양 결과 직장내 보균율은 평균 29.4%이었고, *vanA* 형 VRE의 보균율은 17.3%였으며, 일부 병원내 또는 병원간에 동일클론에 의한 전파도 확인된 바 있다[47].

축산농가의 경우 1999년부터 국내 축산농가에서 avoparcin의 사용을 전면 금지하였는데, 최근 조사에 따르면 서울 경기지역 양계농가에서 사육하는 계금류의 VRE 집락율이 2.9%로 지속되는 것으로 밝혀졌다[48]. 우리나라는 2005년부터 축산사료의 항생제 사용을 점차 규제하기 시작하여 현재 2011년 하반기부터 전면 금지된 상태이다.

VRE 균혈증의 예후는 외국 보고와 크게 차이가 없는데, 이에 관한 국내 한 연구에서는 28일 사망률이 46.4%이었으며, 조기에 적절한 항생제를 투여하였다 해도 사망률을 낮출 수 없었다는 보고가 있어 VRE 균혈증의 예후는 매우 나쁨을 시사하였다[49].

### 3) 내성의 향후 전망

현재까지 VRE 발생을 낮추기 위한 감염관리 전략은 의료관련 종사자 교육, 손씻기 캠페인 도입, 전방위적인 배양 감시, 환자 격리 및 항생제 사용 규제 등으로 이루어져 왔다. 하지만 이러한 노력에도 불구하고 VRE 발생은 여전히 지속되고 있는 상태이다. 이는 VRE 진단 기법의 발전으로 진단이 증가한 것도 있지만, 의료진의 원내 감염관리 정책에 대한 낮은 순응도와 항생제 오남용이 원인으로 차지하는 바가 크다. 향후 면역 저하 환자군에서의 VRE 감염질환이 향후 증가할 것으로 전망되어, VRE 집락화율을 감소하기 위한 효과적인 전략이 요구되는 실정이다.

## 결론

항생제 내성 그람양성균은 MRSA를 필두로 하여 Vancomycin 내성 포도알균, 다제내성 폐렴알균, vancomycin 내성 장알균 등이 병원 및 지역사회에서 여러 가지 감염증을 유발하여 임상적인 문제가 되고 있다. 이러한 다제내성 그람 양성균은 향후에 빈도가 더욱 증가할 것이 예상되며 치료 약제의 선택이 계속 줄어드는 문제가 발생할 것으로 예상된다. 항생제 내성 그람양성균 중 MRSA, VRSA, VRE는 전형적인 병원 감염균이므로 철저한 병원감염 관리를 통하여 내성을 예방하고 차단하는 것이 중요하다. 아울러 항생제의 올바른 사용을 통하여 내성이 유도되지 않도록 하는 것이 기본적으로 중요하며, 다제내성 그람양성균에 효과적인 새로운 신항생제를 개발하는 것이 시급한 과제라고 할 수 있다.

## References

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1-12.
- 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 1997;40:135-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:565-7.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 2006;368:874-85.
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008;8:747-63.
- Ko KS, Lee JY, Suh JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Song JH. Distribution of major genotypes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Asian countries. J Clin Microbiol 2005;43:421-6.
- Kim JM, Park ES, Jeong JS, Kim KM, Kim JM, Oh HS, Yoon SW, Chang HS, Chang KH, Lee SI, Lee MS, Song JH, Kang MW, Park SC, Choe KW, Pai CH. Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. Am J Infect Control 2000;28:454-8.
- Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. Yonsei Med J 1998;39:569-77.

9. Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong KS, Cho HC. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 2000;41:497-506.
10. Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, Kim EC, Choe KW. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1124-7.
11. Hong SG, Yong D, Lee K, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, Song WK, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Shin JH, Lee J, Ahn JY, Lee SW, Kim JS, Shin HB. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2003;6:29-36.
12. Hong SG, Lee J, Yong D, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, Choi TY, Uh Y, Shin JH, Lee WK, Ahn JY, Lee SH, Woo GJ, Lee K. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2004;7:171-7.
13. Lee H, Yong D, Lee K, Hong SG, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, Choi TY, Uh Y, Shin JH, Lee WK, Lee J, Ahn JY, Lee SH, Woo GJ. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2004. *Korean J Clin Microbiol* 2005;8:66-73.
14. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, Park YJ, Jeong SH, Kim EC, Lee WK, Uh Y, Shin JH, Choi TY, Kwak HS, Lee K. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007;10:59-69.
15. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36:131-9.
16. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA; EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74.
17. Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwartz BS, Enright MC, O'Hanlon SJ, Thomas JC, Perdreau-Remington F, Gordon S, Gunthorpe H, Jacobs R, Jensen P, Leoung G, Rumack JS, Chambers HF. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008;46:1637-46.
18. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.
19. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Yeom JS, Kim SW, Chang HH, Kim YS, Jung SI, Son JS, So TM, Lalitha MK, Yang Y, Huang SG, Wang H, Lu Q, Carlos CC, Perera JA, Chiu CH, Liu JW, Chongthaleong A, Thamlikitkul V, Van PH; ANSORP Study Group. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-9.
20. Kim HB, Shin DH, Park KU, Oh MD, Kim EC, Choe KW. The methicillin-resistance rate of *Staphylococcus aureus* isolated from anterior nares of healthy adults in the community. *Korean J Infect Dis* 1998;30:527-31.
21. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, Park WB, Kim SH, Bang JH, Kim DM, Park KU, Shin S, Lee MS, Choi HJ, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Kim HB, Choe KW. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1108-14.
22. Mun HM, Kim SD, Chun B, Lee S, Kim MN, Sim JJ, Choi HR, Park HJ, Han MK, Kwak SH, Hong MJ, Woo JH. Community and hospital onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care teaching hospital. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2009;14:24-35.
23. Chung G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, Yoo J, Kim H, Eun S, Kim B, Park O, Lee Y. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. *J Microbiol Biotechnol* 2010;20:637-42.
24. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99-139.
25. Périchon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4580-7.
26. Tiwari HK, Sen MR. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infect Dis* 2006;6:156.
27. Aligholi M, Emaneini M, Jabalameli F, Shahsavani S, Dabiri H, Sedaght H. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Med Princ Pract* 2008;17:432-4.
28. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
29. Hansman D. Penicillin-insensitive pneumococci. *Br Med J* 1976;2:1503-4.
30. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, Miller GB, Witcomb MA, Isaacs M, Ward JI, Austrian R. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978;299:735-40.
31. Kim SH, Song JH, Chung DAR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wanh H, So TM, Hsueh PR, Yasin R, Carlos CC, Van PH, Lalitha MK, Shimono N, Perera J, Shibl AM, Baek JY, Kang C, Ko, KS, Peck KR. Changing trend of antimicrobial resistance and serotypes in *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: an ANSORP



- study. Antimicrob Agents Chemother (in press)
32. Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ. Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. Clin Microbiol Infect 2006;12:296-8.
33. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Lancet 1988;1:57-8.
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.
35. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, Eisner W, Warren S, Kreiswirth B. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococci* in New York City. Lancet 1993;342:76-9.
36. Reik R, Tenover FC, Klein E, McDonald LC. The burden of vancomycin-resistant enterococcal infections in US hospitals, 2003 to 2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;62:81-5.
37. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococci* from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58:163-70.
38. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, Klare I, Kristinsson KG, Leclercq R, Lester CH, Lillie M, Novais C, Olsson-Liljequist B, Peixe LV, Sadowy E, Simonsen GS, Top J, Vuopio-Varkila J, Willems RJ, Witte W, Woodford N. Emergence and spread of vancomycin resistance among *Enterococci* in Europe. Euro Surveill 2008;13:pii 19046.
39. Brown DF, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Enterococci* and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother 2008;62 (Suppl 2):ii75-85.
40. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant *Enterococci*: why are they here, and where do they come from? Lancet Infect Dis 2001;1:314-25.
41. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanaA-type vancomycin-resistant *Enterococci* isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb Drug Resist 1999;5:45-52.
42. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant *Enterococci*: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:690-8.
43. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;41:327-33.
44. 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.
45. Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, Park YJ, Yong D, Jeong SH, Chong Y; KONSAR Group. Further Increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. Yonsei Med J 2011;52:793-802.
46. Korea Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS) Report : Data Summary from July 2009 through June 2010. Accessed at: <http://www.cdc.go.kr>. Accessed 1 December 2011.
47. Cheong HJ, Song JY, Eom JS, Kim WJ, Choi SJ, Choi JH, Lee H, Chung MH, Lee KM, Shin DH, Sohn BR, Choi JS, Woo HJ, Kwon JA, Lee KW, Choe KW, Park SC. Colonization rate, risk factor for acquisition and genetic diversity of vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) isolated from rectal culture of patients in intensive care units from ten large hospitals in Korea. Korean J Infect Dis 2002;34:276-84.
48. Yi SH, Kim SD, Chun BC, Lee J, Kim MN. Prevalence of vanA vancomycin-resistant *Enterococci* and epidemiologic survey of chicken farms located in Seoul and Kyunggi province. Korean J Nosocomial Infect Control 2007;12:77-84.
49. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, Yong D, Choi JY, Song YG, Lee K, Kim JM. Vancomycin-resistant *Enterococci* bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect 2009;58: 182-90.