



반코마이신 내성 장알균 집락이 확인된 환자를 격리해야 하는가?

장의진¹ · 김홍빈^{2,3}

서울대학교병원 감염내과¹, 분당서울대학교병원 감염내과², 서울대학교 의과대학 내과학교실³

It Is Time to Address the Isolation Policy for Patients Colonized with Vancomycin-resistant Enterococci

Euijin Chang¹, Hong Bin Kim^{2,3}

Division of Infection Diseases, Seoul National University Hospital¹, Seoul, Division of Infectious Diseases, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea

Received April 27, 2021
 Revised May 31, 2021
 Accepted May 31, 2021

Corresponding author:

Hong Bin Kim

E-mail: hbkimmd@snu.ac.kr

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-6262-372X>

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are one of the most important pathogens causing healthcare-associated infections. If VRE is detected in the culture tests of a patient's clinical specimen, the patient should be isolated in a single room (preferred to a cohort room), and contact precautions should be initiated based on the infection control guidelines for multidrug-resistant organisms by the Korea Disease Control and Prevention Agency. VRE is known to transmit vancomycin resistance genes to other bacteria; hence, isolation of VRE-colonized patients is recommended. However, many studies have shown that the probability of the spread of vancomycin resistance genes from VRE to other bacteria is rare and that the discontinuation of isolation and contact precaution does not significantly increase the rate of VRE colonization or infection. Notably, the healthcare qualities for diagnosis and treatment were more improved in the group without isolation than in the group with isolation. Further investigations on the effects of discontinuing the isolation of VRE-colonized patients are warranted, because the characteristics of the Korean healthcare system are distinct from those of other countries. The study designs of quasi-experimental studies, which do not require randomization for analysis, would be useful in conducting studies on the effects of discontinuing the isolation of VRE-colonized patients. Considering the results of the previous and future studies and the unique features of the Korean healthcare system, the isolation protocols could be relaxed gradually and applied only to specific cases, such as residents of nursing hospitals and immunosuppressed patients.

Key Words: Vancomycin-resistant enterococci, Isolation, Infection control

Introduction

반코마이신 내성 장알균(Vancomycin-Resistant Enterococci, 이하 VRE)은 반코마이신을 포함한 글라이코펩타이드 계열의 항생제에 내성을 보이는 균으로, 인체에 주로 감염을 일으키는 *Enterococcus faecium*과 *Enterococcus faecalis*가 장알균들이다[1]. 장알균은 위장관과 요로 생식기에 상재하며 다양한 감염을 유발할 수 있는데, 특

히 VRE 감염은 만성 기저질환이 있거나 면역이 저하된 경우, 병원이나 장기 요양 시설에 장기간 입원한 경우, 또는 반코마이신을 포함한 광범위 항생제를 투약 받거나 침습적인 시술을 받은 경우 호발한다[2,3]. VRE는 의료관련감염의 대표적인 원인균 중 하나이며, 2010년 12월부터 시행되고 있는 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따라 반코마이신 내성 황색포도알균(Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, 이하 VRSA), 메티실린 내성 황색



포도알균(Methicillin-Resistant *S. aureus*, 이하 MRSA), 카바페넴 내성 장내세균속 균종, 다제내성 녹농균, 다제내성 아시네토박터바우마니균과 함께 법정감염병으로 지정되어 관리되고 있다[4].

표본감시기관이 제공하는 정보를 바탕으로 VRE를 포함한 6종 항생제 내성균의 발생 현황을 2013-2017년 5년동안 조사한 결과, MRSA, 다제내성 아시네토박터바우마니균에 이어 VRE의 발생률이 세 번째로 높았다[5]. 또한 2013년 1,000일당 VRE 분리율은 0.35 (VRE 분리 임상 검체 수/전체 재원일×1,000)였으나 2018년에는 0.54 (VRE 분리 임상 검체 수/전체 재원일×1,000)로 증가했다[6].

원내 환자의 임상 검체에서 VRE가 분리되면 질병관리청에서 2012년에 배포한 「다제내성균 감염관리 지침」에 따라 해당 환자는 1인실에 격리되는 것이 권장되고, 1인실이 없을 경우 같은 균이 분리되는 다른 환자들과 함께 격리되는 코호트 격리가 추천된다[7]. 또한 해당 환자를 진료하거나 주위 환경, 물품에 접촉하는 경우 가운과 장갑을 착용해야 한다[7]. 이렇게 VRE 검출 환자를 격리하고 접촉주의 지침을 시행하는 이유는 장알균에서 반코마이신 내성을 주로 일으키는 *vanA*, *vanB*와 같은 유전자들이 반코마이신 감수성 장알균이나 포도알균과 같은 다른 그람 양성균에 전파되는 것을 줄이기 위해서이다[8,9]. 또한 VRE는 병원 환경에서 수년 이상 생존할 수 있기 때문에 격리 치료와 함께 환자가 자주 접촉하는 환경 표면의 소독도 필요하다[7,10]. 미국 질병통제예방센터는 1995년 반코마이신 내성 전파를 줄이기 위한 관리 지침을 발표했고, 국내 지침과 마찬가지로 VRE 환자의 1인실 또는 코호트 격리를 추천하였다. 하지만, VRE 환자 격리와 관련된 자료나 비용-효과적인 감염 관리 방법을 찾기 위한 추가 연구들이 필요하다고 제안하였다[11]. 2016년 기준으로 미국의 87개 병원 중 89.7%에서, 2014년 기준으로 유럽의 213개 병원 중 약 60%에서 VRE 환자의 1인실 격리와 접촉주의 지침이 시행되고 있었다[12,13]. 우리나라에서는 2012년 기준으로 134개 병원 중 88.1%에서 VRE 환자가 격리되고 있었다[14].

그러나 VRE 환자의 격리지침에 대해 다른 의견들도 제시되고 있다. VRE 환자를 반드시 격리할 필요는 없다고 주장하는 이유는 VRE는 병독성이 약하며, 반코마이신 내성 유전자의 전파도 그리 흔하지 않다는 것이다[15-17]. 또한 VRE 환자를 격리하면서 진료의 질이 저하되고 환자나 보호자의 불안감이 증가하며, 의료 비용과 재원 일수가 불필

요하게 늘어난다는 지적도 있다[13,18]. 따라서, VRE 환자 격리의 의의, 효과와 필요성을 살펴본 다양한 연구들을 소개하고, 국내 의료 현황을 고려하여 VRE 환자 격리 지침을 어떤 방향으로 개선해볼 수 있을지 고찰해 보려고 한다.

반코마이신 내성 유전자의 전파와 VRE 환자의 격리

반코마이신과 같은 글라이코펩타이드 계열의 항생제는 그람 양성균 세포벽의 주 성분인 *N*-acetylglucosamine-*N*-acetylmuramic acid 펩티도글리칸 전구체의 pentapeptide 중 D-Ala-D-Ala부위에 결합해 각 전구체 사이의 연결을 막음으로써 세균 세포벽의 안정성을 떨어뜨리고 결국 세균을 사멸시킨다[19]. *Enterococcus* spp.는 Van operon이라는 유전자 전사 단위를 획득하면서 반코마이신 내성을 나타내고, Van operon은 염색체나 플라스미드를 통해 다른 균으로 전달된다. Van operon은 전사 조절 유전자, D-Ala-D-Ala dipeptidase 및 D-hydroxyacid dehydrogenase 유전자와 ligase 유전자 등으로 구성된다. Ligase 유전자로는 *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM*, *vanN* 등 9가지 종류가 있고, 이 ligase 유전자에 의해 글라이코펩타이드 항생제에 대한 내성 정도가 결정된다[20,21]. D-Ala-D-Ala dipeptidase가 펩티도글리칸 pentapeptide의 D-Ala-D-Ala 부위를 끊어내고 D-hydroxyacid dehydrogenase와 ligase에 의해 D-Ala-D-Lac 말단 잔기가 새로 형성되면서 해당 부위에 대한 반코마이신의 결합력이 감소하게 된다. Ligase 유전자 중 *vanA*는 plasmid를 통해 전달되고 *E. faecium*과 *E. faecalis*의 반코마이신 내성에 주로 관여하며, *vanA*를 가진 균들이 글라이코펩타이드 계열 항생제에 가장 높은 정도의 내성을 보인다[21,22].

Van operon은 보통 transposon과 같은 이동성 유전자 내에 존재하기 때문에, VRE의 반코마이신 내성 유전자가 반코마이신 감수성 장알균이나 포도알균과 같은 다른 그람 양성균에 쉽게 전파될 가능성이 있다[23]. VRE 5균주와 *S. aureus* 5균주를 체외에서(in vitro) 접합(conjugation)시킨 결과 *S. aureus* 2균주가 반코마이신 내성 유전자를 획득한 것을 증명한 연구가 있으며, 미국 미시간주에서 2002-2006년 4년동안 확인된 7건의 VRSA 발생 사례 중 2건에서 VRSA와 해당 환자가 같이 보유한 VRE에 *vanA* 플라스미드가 모두 존재함을 밝힌 보고도 있다[24,25]. 마찬가지로 2012년 브라질과 2013년 포르투갈

에서도 VRSA 감염 사례가 1건씩 확인됐고 해당 환자들의 감염 부위 또는 대변 검체에서 MRSA와 VRE가 검출됐다 [26,27]. 이런 연구나 보고 결과들을 바탕으로 VRE에 존재하는 반코마이신 내성 유전자가 황색포도알균에 전파되는 것을 줄이기 위해 VRE 환자를 격리하였다.

그러나 반코마이신 내성 유전자의 전파율이 실제로는 크게 높지 않다는 주장들도 많다. VRE와 황색포도알균이 병원 환경이나 체내에서 서로 상호작용할 수 있는 기회는 상대적으로 많지만 VRSA 분리율은 전세계적으로 낮은 편이다 [15]. 우리나라의 경우 다른 약제 내성 균들의 보고율은 꾸준히 증가하지만 아직까지 VRSA 분리 사례는 확인된 적이 없으며, 미국에서도 2012년에 13번째 VRSA 감염 사례가 보고된 이후로 추가 VRSA 사례는 발견되지 않고 있다 [5,28]. 남미와 유럽에서도 2012년, 2013년에 각각 VRSA 감염 첫 사례가 확인된 이후 역시 추가 사례는 더 보고되지 않았다 [26,27]. 또한 2020년까지 수행된 155개의 *S. aureus* 관련 연구 결과들을 종합했을 때 VRSA의 전세계 유병률은 약 1.5% (95% 신뢰구간 1.0-2.0%) 정도인 것으로 추정됐다 [29]. 실험 연구에서도 반코마이신 내성 유전자가 매우 낮은 빈도로 전파되는 것이 밝혀졌다. 장알균과 장내 세균총을 이루는 다른 그람 양성균들을 접합시켰을 때 *vanA* 유전자의 이동은 확인되지 않았고, *Enterococcus* spp. 사이에서는 10^6 - 10^8 분의 1의 확률로 *vanA* 유전자의 전파가 나타났다 [21].

따라서, VRE의 반코마이신 내성 유전자가 다른 균들에 전파되면서 VRSA 등 다른 반코마이신 내성균이 출현하는 것을 줄이기 위해 기존의 감염 관리 지침들은 VRE 환자들을 격리하는 것을 추천했지만, VRSA의 실제 유병률이나 발생률, 반코마이신 내성 유전자의 전파율 등을 고려한다면, VRE 환자의 격리가 감염 관리를 위해 필수적인 조치일지 재고해볼 필요가 있다.

VRE 환자 격리를 중단했을 때 벌어지는 일들

그렇다면 VRE 환자 격리를 중단했을 때 실제로 어떤 일이 발생하게 될까? VRE 환자들을 격리하지 않는다면, 반코마이신 내성 유전자의 전파율은 낮다고 하더라도 병원 환경이나 병원 물품들에 VRE가 집락을 형성하면서 접촉을 통해 다른 환자들에게 전파될 수도 있지 않을까? 이런 식으로 VRE 집락 또는 감염 사례가 증가한다면 환자들의 예후에도 나쁜 영향을 미치지 않을까?

689병상을 보유한 미국의 한 교육 병원은 2015년 1월

부터 MRSA와 VRE에 대한 격리와 접촉주의 지침을 모두 해제했다. 다제 내성균 능동 감시 배양 검사는 더 이상 시행하지 않았고, 손 위생, 환경 소독과 클로르헥시딘 목욕과 같은 기본적인 관리 지침만을 지키도록 했다. 격리와 접촉주의 지침 해제 전인 2014년의 손 위생 수행률은 93.5% (17,078례 평가), 지침 해제 후인 2015년의 손 위생 수행률은 91.4% (13,732례 평가)였다. 환경 소독 수행률은 2014년에는 93.6% (22,805례 평가), 2015년에는 96.3% (27,411례 평가)였다. 2014년, 2015년의 1,000 환자 병일 당 MRSA 균혈증 발생률은 모두 0.18이었고, VRE 균혈증 발생률은 각각 0.07, 0.08이었다 [30]. 즉, 두 내성균이 검출되는 환자들을 격리하거나 접촉주의 지침을 수행하지 않고 기본적인 지침만 지키더라도, 이들 내성균 때문에 생기는 심각한 감염증은 유의하게 증가하지 않았다.

865병상을 보유한 미국의 다른 교육 병원도 손 위생, 클로르헥시딘 목욕, 요로 카테터 관리 등 기본적인 지침만 철저히 준수하며 2013년 4월부터 MRSA와 VRE에 대한 격리와 접촉주의 지침을 모두 중단했다. 이후 원내 MRSA와 VRE 감염 발생률은 유의하지는 않았지만 각각 100,000 환자 병일 당 1.31, 6.25만큼 오히려 감소하는 경향을 보였다 [31].

또한 캐나다의 4개 교육 병원은 2012년 7월부터 VRE 감시 배양 검사와 VRE에 대한 격리와 접촉주의 지침을 모두 중단했다. 2010년 7월부터 2013년 12월까지 배양 검사에서 VRE가 확인된 618건의 사례들은 VRE 균혈증, VRE 감염증, VRE 집락화 또는 오염 이렇게 세 군으로 분류됐고, 마지막 VRE 감염증 발생 후 30일째 사망률도 함께 분석하였다. 2012년 7월 VRE 격리와 접촉주의 지침을 중단한 시점을 전후로 VRE 감염증 발생률 비율은 0.59였으며, 중단 시점 전후 발생률의 유의한 차이는 없었다. VRE 균혈증 역시 중단 시점 전후로 의미 있는 차이는 확인되지 않았다. 30일째 전체 사망률과 VRE 감염으로 인한 사망률에서도 중단 시점 전후 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다 [32].

이처럼 VRE 격리와 접촉주의 지침 시행 유무에 따른 병원 획득 VRE 발생률을 비교한 연구 결과들을 바탕으로 체계적 고찰 연구가 2014년과 2018년에 발표됐다. 2014년에 발표된 체계적 고찰 연구는 2012년 6월까지 시행된 549개의 연구 중 1개의 무작위 배정 임상연구, 3개의 환자-대조군 연구, 5개의 시계열 연구에 포함된 총 30,949 사례들을 분석했다. 손 위생 수행이 VRE 발생률을 47% (95% 신뢰구간 0.39-0.73)나 감소시켰지만 격리와 접촉

주의 시행은 VRE 발생률을 유의하게 줄이지 못했다[33]. 2018년에 발표된 체계적 고찰 연구는 2016년 12월까지 시행된 14개의 연구를 포함하였고, 6개의 연구는 MRSA와 VRE의 격리와 접촉주의 지침을 모두 중단했고, 3개는 MRSA만, 그리고 2개는 VRE만 중단했다. 나머지 3개의 연구는 클로스트리듐 디피실레균이나 extended-spectrum β -lactamase 생성 대장균의 격리와 접촉주의 지침을 중단했다. 격리와 접촉주의 지침을 중단한 이후 오히려 MRSA 감염률(0.84, 95% 신뢰구간 0.70-1.02)과 VRE 감염률(0.82, 95% 신뢰구간 0.72-0.94)이 유의하게 감소하였다[34]. 따라서, 지금까지 발표된 여러 연구 결과에서 VRE 격리와 접촉주의 지침을 준수하지 않더라도 원내 VRE 발생률이나 관련된 사망률이 유의하게 증가하지 않았다. 오히려 손 위생이나 환경 소독 등 일반적인 지침만 준수해도 VRE 발생률은 효과적으로 감소했다.

이 외에도 VRE 격리와 접촉주의 지침을 간소화하거나 중단할 경우 여러 가지 긍정적인 효과들이 나타났다. MRSA나 VRE 감염증 혹은 집락화 병력이 있었던 모든 환자들에 대해 격리와 접촉주의 지침을 시행하던 응급실 주변 환경을 오염시킬 위험이 있는 환자들에 대해서만 격리와 접촉주의 지침을 시행한 후 응급실 입실부터 입원까지 소요되는 시간이 2시간 이상 유의하게 감소했다[35]. 마찬가지로 MRSA와 VRE 격리/접촉주의 지침을 폐지한 병원에서는 기존 지침을 유지했을 때와 비교하여 병원획득 MRSA와 VRE 감염이 유의하게 증가하지 않으면서, 개인 보호 장구 준비에 소모되는 비용이 줄고 사용 가능한 병상 수가 늘어나 병원 수익 역시 증가하는 것이 확인됐다[36]. 또 다른 연구에서는 MRSA와 VRE 격리/접촉주의 지침을 해제한 뒤 수술 후 호흡부전이나 출혈, 혈전, 욕창, 낙상 등 비감염 부작용 발생이 19% 가량 유의하게 감소하는 것으로 나타났다[37].

반대로 격리와 접촉주의 지침을 시행하는 환자들의 경우 의료진 접촉 횟수와 진료 시간이 일반 환자의 절반 정도로 유의하게 감소했으며, 병원에서 장기 요양 시설로 갈 때까지 기다려야 하는 시간은 10.9일로 일반 환자(4.3일)보다 두 배 이상 더 걸렸다. 또한 격리된 대부분의 환자들에 버려지고 고립된 느낌을 받았으며, 격리된 환자의 경우 그렇지 않은 환자보다 우울감이나 불안감 평가에서 유의하게 더 높은 점수를 보였다. 낙상이나 욕창, 전해질 불균형 등의 비감염 부작용과 더불어 활력징후 확인 오류나 의무기록 작성 누락 등 일반적인 진료 과정의 문제도 격리 환자들에서 유의하게 더 많이 발생하는 것으로 나타났다[38].

VRE 환자들을 격리하지 않고 진료할 수 있을까?

그렇다면 지금까지 살펴본 연구 결과들을 토대로 VRE에 대한 격리와 접촉주의 지침을 모두 해제하고 환자들을 진료하는 것이 더 나을까? 위에 제시된 연구들은 대부분 미국, 캐나다 등 북미 지역과 유럽 지역에서 수행된 것이다. 이 지역의 대부분의 병원에서는 다인실보다 1인실의 비율이 더 높고 일부 병원은 1인실로만 구성되어있기 때문에, 각 연구에서 언급하는 ‘격리/접촉주의 지침 해제’의 의미가 우리나라 의료 환경에서의 의미와는 다를 수 있다. 1인실 비율이 높거나 1인실로만 이뤄진 병원에서 격리/접촉주의 지침을 해제하더라도 VRE 환자는 여전히 격리될 수 있지만, 1인실의 비율이 낮은 우리나라 병원에서는 다인실에 VRE 환자를 배치하는 것이기 때문이다. 또한 우리나라 요양병원의 경우 대부분이 다인실로 구성된 것뿐만 아니라, 감염관리 전담 인력이 부족해 이에 대한 교육도 원활하게 이뤄지지 않고 한 간병인이 여러 병실들을 관리하는 경우가 많기 때문에[39], 이런 환경에서는 VRE 환자들을 격리하지 않아도 VRE 전파가 증가하지 않을 것이라고 단정할 수는 없다. 일부 연구들은 VRE 환자를 격리한 후 VRE 전파가 감소 또는 VRE 환자를 격리하지 않았을 때 VRE 전파가 증가했다고 보고하고 있다.

우리나라의 한 3차 병원에서 발표한 4년간의 관찰 연구에서 격리와 접촉주의 지침을 모두 적용하지 않고 손 위생 등 기본적인 감염관리 활동만 시행한 경우, 접촉주의 지침만 시행한 경우, 격리와 접촉주의 지침을 모두 시행한 경우 10,000 환자 병일 당 각각의 VRE 검출 사례 수가 얼마나 달라지는지 비교했다. 접촉주의 지침만 수행한 경우 VRE 검출 사례 수는 크게 줄지 않았지만 격리와 접촉주의 지침을 모두 수행한 경우 VRE 발생 사례 수는 유의하게 감소했다[40]. 또한 우리나라의 다른 3차 병원은 조혈모세포 이식 치료나 항암치료를 받는 혈액 환자들 중 VRE가 검출된 환자들을 1인실이나 코호트 방에 격리했는데, VRE 코호트 방에 머물렀던 10명의 환자들에서 리네졸리드 내성 VRE가 검출되었다고 보고했다. 따라서, 리네졸리드 치료를 받는 VRE 환자들에서 리네졸리드 내성이 추가로 발생하지는 않는지 살펴봐야 하며, 리네졸리드 내성 VRE 환자가 발생할 경우에는 1인실에 격리하는 것이 필요하다고 주장했다[41]. 1997년부터 2014년까지 수행된 연구들 중 특정 환자 집단들의 VRE 집락화와 균혈증 발생률을 조사한 보고에서는 조혈모세포 이식을 받거나 관해 유도 항암치료를

받는 혈액 환자들에서 VRE 집락화나 균혈증 발생률이 그렇지 않은 환자들보다 훨씬 더 높았다[17]. 캐나다 417병상 규모의 3차 병원은 본래 3-4인실 위주였지만, 개인 화장실이 있는 1인실로만 구성된 350 병상 규모의 병원으로 2015년 4월에 이전했다. 이사 후 36개월 간 VRE 집락화 혹은 감염의 발생 건수를 이사 전 27개월의 기간과 비교했을 때 VRE 집락화(발생률비 0.25, 95% 신뢰구간 0.19-0.34)나 감염(발생률비 0.30, 95% 신뢰구간 0.12-0.75)의 위험은 모두 유의하게 감소했다[42]. 따라서, 이 연구들은 모두 VRE 환자들을 1인실에 격리했을 때 VRE 집락화나 감염의 발생률이 유의하게 감소함을 보였고, 조혈모세포 이식 치료를 받거나 관해 유도요법 등 강도 높은 항암치료를 받는 혈액 환자들의 경우 VRE 집락화나 감염의 발생 위험이 다른 환자군보다 높다는 것을 보고했다.

또한, 1,989병상을 보유한 우리나라의 한 3차 병원은 VRE 집락 환자가 급격히 늘고 격리실이 부족해져, 다른 병원에서 전원 온 환자들에게 시행하는 VRE 감시 검사를 2010년 5월부터 중단했다. 혈액종양이나 소아 병동, 내과계 중환자실에 입실하는 환자들에게는 VRE 감시 검사를 유지했다. VRE 감시 검사 후 확인된 VRE 환자를 격리했던 2006년 1월부터 2010년 4월까지와 VRE 감시 검사가 중단된 2010년 5월부터 2014년 12월까지의 VRE 균혈증 발생률을 비교했을 때, 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 VRE 감시 검사가 중단된 후 VRE 균혈증 발생률이 증가했다. 또한 혈액종양 병동에서는 VRE 균혈증 발생률의 증가 폭이 유의하게 커졌다[43]. 캐나다 온타리오 주에 있는 23개의 병원들은 2012년부터 VRE 능동 감시 검사를 중단하고 VRE 환자에 대한 격리/접촉주의 지침도 적용하지 않기로 했다. 반면 77개의 병원들은 VRE에 대한 감염관리 지침을 그대로 유지했다. VRE에 대한 감염관리 지침을 중단했던 23개의 병원에서는 2009년부터 2018년까지 551건의 VRE 균혈증이 발생했고, VRE에 대한 감염관리 지침을 유지했던 77개의 병원에서는 456건의 VRE 균혈증이 발생했다. 종합적으로는, 일부 병원들이 VRE에 대한 관리 지침을 중단한 2012년 이후로 VRE 균혈증 발생률이 매년 22.6%씩 증가했다. 또한 23개 병원에서 VRE 균혈증 발생률의 증가 속도는 유의하게 빨라졌으나 77개 병원에서는 그렇지 않았다[44]. 다시 말해, 이 연구들은 능동 감시 검사로 VRE 환자를 가려내어 격리하고 접촉주의 지침을 준수하는 것이 VRE 전파와 감염을 줄이는 데 기여할 수 있음을 보여준 것이다.

그러나, 우리나라 대부분의 병원들은 주로 다인실로 구

성돼 있고, 환자와 의료진(간호사) 수의 비(12-14:1)가 미국, 일본, 호주에서의 비(1-7:1)와 비교했을 때 압도적으로 높다[45,46]. 또한, 우리나라에서는 급성기 치료 병원, 아 급성기 치료 병원, 장기 요양 병원 사이의 전원이 잦은 편인데, 장기 요양 병원에서 급성기 또는 아급성기 치료 병원으로 전원 온 환자들을 대상으로 시행한 능동 감시 배양 검사에서 16.3-27.2%가 VRE 양성이었다[47-49]. 따라서, 1인실의 수가 매우 부족하고 의료진(간호사)의 수가 환자 수보다 상대적으로 적은 현재의 의료 환경에서, 치료 병원으로 전원 온 다수의 VRE 환자를 모두 격리하는 것이 쉽지 않은 상황이다. 또한 VRE 외에도 카바페넴 내성 장내세균속 균종, 다제내성 아시네토박터바우마니균의 발생이 늘고 있어 VRE 환자들을 우선적으로 격리되지 못하는 경우도 발생한다. 즉, VRE 집락 환자들을 적절히 관리하기 위해서는, 병원이 1인실의 비율과 간호사의 수를 더 늘리거나, 다른 종류의 다제내성균이 발생하고 전파되지 않도록 감염관리에 추가적인 노력을 기울여야 할 것이다.

Conclusion

여러 연구 결과에서 VRE 환자들에게 격리나 접촉주의 지침을 적용하지 않더라도 VRE 집락화와 감염 발생률, VRE 감염과 관련된 사망률이 유의하게 증가하지 않았다. 오히려 격리와 접촉주의 지침 때문에 진료의 질이 저하되거나 환자들의 비감염 합병증이나 심리적인 문제가 증가했고, 입원 또는 전원 지연의 문제도 발생했다. 물론 우리나라 병원들의 경우 다인실의 비율이 높고, 요양병원에서는 감염관리 전문 인력과 의료진 및 간병인의 수가 부족하기 때문에 외국의 연구 결과들을 그대로 적용하기에는 우려가 있다. 우리나라와 외국의 일부 연구들도, VRE에 대한 감시/격리/접촉주의 지침을 적용하지 않기 시작한 뒤로 VRE 감염 및 전파가 증가하는 것을 보여주기도 했다. 또한 감염 고위험군에 속하는 특수한 환자들은 그런 위험에 빠질 가능성이 더 커지는 것도 보였다.

따라서, VRE 환자들에게 적용하는 격리 지침을 완화하는 방향으로 나아가야 하지만, 격리하지 않을 때 VRE 집락화나 감염 발생률, 진료의 질, 비용-효과에 어떤 변화가 나타날지 우리나라의 의료 환경에서 관련 연구들이 더 수행돼야 한다. 그러나 무작위 배정 임상시험의 경우 통제해야 할 요소도 매우 많고 윤리적인 문제가 제기될 가능성도 크기 때문에 연구를 설계하고 진행하는 데 어려움이 예상된다. 이런 경우, 환자 치료나 관리 방법이 이미 정해진 비교

군들을 대상으로 무작위 배정 없이 연구를 수행하는 준 실험 연구(quasi experimental study)를 대안으로 고려할 수 있다. 또한, 군집 무작위 배정 교차 시험, 즉 병동이나 병원 별로 환자 군집이 정해져 있고 각 군집에서 특정 개입이 있는 시기와 그렇지 않은 시기의 차이를 분석할 수 있는 연구 설계[50,51]를 활용하여 VRE 환자 격리 해제의 효과를 살펴볼 수 있는 연구들을 수행할 수도 있을 것이다.

또한 고용량의 항암치료나 이식 치료 등의 병력을 가진 면역 저하자들은 VRE 집락화뿐만 아니라 균혈증과 같은 침습 감염에 이환될 위험이 크고 나쁜 예후가 예상되므로, 고위험군에는 격리지침을 유지하고, 다른 환자군에서는 점진적으로 격리지침을 완화하는 전략도 고려할 수 있다. 감염관리 전문 인력이 부족하고 간병인 한 명이 여러 병실을 관리하는 요양병원들은 VRE 환자 격리 지침을 준수하되, 감염관리 전문 인력과 의료진/간병인 등 추가 인력을 확보함으로써 격리 지침 완화를 시도해볼 수 있을 것이다. 이런 다양한 시도와 후속 연구를 바탕으로 더 합리적이면서도 우리나라 의료 현실을 잘 반영한 VRE 환자 격리 지침을 마련할 수 있으리라 기대한다.

References

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed, Philadelphia; Elsevier, 2020:2495-6.
- Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;135:484-92.
- Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control* 2006;34:447-51.
- Korea Disease Control and Prevention Agency. Infection control of healthcare-associated infections. <https://kdca.go.kr/contents.es?mid=a20301080100> (Updated on 6 February 2021).
- Lee S, Lee E, Bahk H, Lee S, Kim S, Lee H. Results of healthcare-associated infection surveillance in South Korea, 2013-2017. *Public Health Wkly Rep* 2019;12:485-90.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infection control guidelines for healthcare-associated infections in 2020. Cheongju; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2020:118.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infection control guidelines for multidrug resistant microorganisms in healthcare facilities. Cheongju; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2012:3-6.
- Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;93:195-8.
- Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987;316:927-31.
- Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Penders RJ, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. Environmental survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Hosp Infect* 2011;77:282-3.
- Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1995;23:87-94.
- Banach DB, Bearman G, Barnden M, Hanrahan JA, Leekha S, Morgan DJ, et al. Duration of contact precautions for acute-care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:127-44.
- Gysin DV, Cookson B, Saenz H, Dettenkofer M, Widmer AF. Variability in contact precautions to control the nosocomial spread of multi-drug resistant organisms in the endemic setting: a multinational cross-sectional survey. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:81.
- Jeong SY, Kim OS, Lee JY. The status of healthcare-associated infection control among healthcare facilities in Korea. *J Digit Converg* 2014;12:353-66.
- Walters MS, Eggers P, Albrecht V, Travis T, Lonsway D, Hovan G, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - Delaware, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1056.
- Werner G, Freitas AR, Coque TM, Sollid JE, Lester C, Hammerum AM, et al. Host range of enterococcal vanA plasmids among Gram-positive intestinal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:273-82.
- Vehreschild MJGT, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fätkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? *Infection* 2019;47:7-11.
- Kang J, Cho J, Kim Y, Kim DH, Lee J, Park HK, et al. Hospital nurses' knowledge and compliance on multi-drug-resistant organism infection control guideline. *J Korean Acad Nurs* 2009;39:186-97.
- Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, Neoh HM, Maruyama T, Horikawa Y, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:428-38.
- Walsh CT, Fisher SL, Park IS, Prahalad M, Wu Z. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. *Chem Biol* 1996;3:21-8.

21. Faron ML, Ledeboer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. *J Clin Microbiol* 2016;54:2436-47.
22. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015;8:217-30.
23. Leavis HL, Willems RJ, van Wamel WJ, Schuren FH, Caspers MP, Bonten MJ. Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of *E. faecium*. *PLoS Pathog* 2007;3:e7.
24. de Niederhäusern S, Bondi M, Messi P, Iseppi R, Sabia C, Manicardi G, et al. Vancomycin-resistance transferability from VanA enterococci to *Staphylococcus aureus*. *Curr Microbiol* 2011;62:1363-7.
25. Zhu W, Murray PR, Huskins WC, Jernigan JA, McDonald LC, Clark NC, et al. Dissemination of an *Enterococcus* Inc18-Like vanA plasmid associated with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4314-20.
26. Rossi F, Diaz L, Wollam A, Panesso D, Zhou Y, Rincon S, et al. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. *N Engl J Med* 2014;370:1524-31.
27. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet* 2013;382:205.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC reminds clinical laboratories and healthcare infection preventionists of their role in the search and containment of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA). https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html (Updated on 13 May 2014).
29. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:12689.
30. Rupp ME, Fitzgerald T, Hayes K, Van Schooneveld T, Hewlett A, Clevenger R, et al. Effect of cessation of contact isolation for endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:1005-7.
31. Bearman G, Abbas S, Masroor N, Sanogo K, Vanhoozer G, Cooper K, et al. Impact of discontinuing contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: an interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:676-82.
32. Lemieux C, Gardam M, Evans G, John M, Suh KN, vanWalraven C, et al. Longitudinal multicenter analysis of outcomes after cessation of control measures for vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:24-30.
33. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1185-92.
34. Marra AR, Edmond MB, Schweizer ML, Ryan GW, Diekema DJ. Discontinuing contact precautions for multidrug-resistant organisms: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2018;46:333-40.
35. Kotkowski K, Ellison RT 3rd, Barysaukas C, Barton B, Allison J, Mack D, et al. Association of hospital contact precaution policies with emergency department admission time. *J Hosp Infect* 2017;96:244-9.
36. Schrank GM, Snyder GM, Davis RB, Branch-Elliman W, Wright SB. The discontinuation of contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*: impact upon patient adverse events and hospital operations. *BMJ Qual Saf* 2020;29:1-2.
37. Martin EM, Bryant B, Grogan TR, Rubin ZA, Russell DL, Elashoff D, et al. Noninfectious hospital adverse events decline after elimination of contact precautions for MRSA and VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:788-96.
38. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *Am J Infect Control* 2009;37:85-93.
39. Kim YJ, Park JS. Survey on infection control status and perceived importance of ICP (infection control practitioner) in long term care hospital. *J Korea Acad Ind Coop Soc* 2017;18:466-75.
40. Yoonchang SW, Peck KR, Kim OS, Lee JH, Lee NY, Oh WS, et al. Efficacy of infection control strategies to reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary care hospital in Korea: a 4-year follow-up study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:493-5.
41. Jung J, Park K, Shin SH, Lee JY, Kim MN, Kim SH. The pitfall of cohort isolation in an outbreak of linezolid-resistant, vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1568-9.
42. McDonald EG, Dendukuri N, Frenette C, Lee TC. Time-series analysis of health care-associated infections in a new hospital with all private rooms. *JAMA Intern Med* 2019;179:1501-6.
43. Cho SY, Kim HM, Chung DR, Choi JR, Lee MA, Huh HJ, et al. The impact of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) screening policy change on the incidence of healthcare-associated VRE bacteremia. *Infect Control*

- Hosp Epidemiol, in press 2021.
44. Johnstone J, Shing E, Saedi A, Adomako K, Li Y, Brown KA, et al. Discontinuing contact precautions for vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) is associated with rising VRE bloodstream infection rates in Ontario hospitals, 2009-2018: a quasi-experimental study. *Clin Infect Dis* 2020;71:1756-9.
 45. Kim B, Lee KS, Park YK, Choi YA, Cho SM, Kim SY, et al. A study of nurses' perception of the comprehensive nursing service. *Korean J Fam Pract* 2017;7:99-104.
 46. Shin S, Park JD, Shin JH. Improvement plan of nurse staffing standards in Korea. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2020;14:57-65.
 47. Hwang JH, Park JS, Lee E, Bae JY, Song KH, Choe PG, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci and toxigenic *Clostridium difficile* among patients transferred from long-term care facilities in Korea. *J Hosp Infect* 2018;99:487-91.
 48. Yoon YK, Lee MJ, Ju Y, Lee SE, Yang KS, Sohn JW, et al. Determining the clinical significance of co-colonization of vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of patients in intensive care units: a case-control study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18:28.
 49. Kim HS, Kim DH, Yoon HJ, Lee WJ, Woo SH, Choi SP. Factors associated with vancomycin-resistant enterococcus colonization in patients transferred to emergency departments in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;33:e295.
 50. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Brauwier EIGB, Buiting AGM, Diederer BM, et al. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1069-79.
 51. Hemming K, Taljaard M, Weijer C, Forbes AB. Use of multiple period, cluster randomised, crossover trial designs for comparative effectiveness research. *BMJ* 2020; 371:m3800.