병원감염관리 : 제20권 제1호 2015
Korean J Nosocomial Infect Control 2015;20(1):19-28
http://dx.doi.org/10.14192/kjnic.2015.20.1.19

■ 원저 ■

반코마이신 내성 장구균 장기집락 및 재획득의 위험요인 분석

이동숙[1] · 박은숙[1] · 용동은[2] · 최준용[1,3] · 이경원[2] · 지선하[4]

세브란스병원 감염관리실[1], 연세대학교 의과대학 진단검사의학과[2], 감염내과[3], 연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소[4]

Risk Factors for Prolonged Carriage and Reacquisition of Vancomycin-resistant Enterococci

Dongsuk Lee[1], Eun Suk Park[1], Dongeun Yong[2], Jun Yong Choi[1,3], Kyungwon Lee[2], Sun Ha Jee[4]

Department of Infection Control, Severance Hospital[1], Department of Laboratory Medicine[2], Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine[3], Yonsei University College of Medicine, Institute for Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University[4], Seoul, Korea

Background: Patients infected with vancomycin-resistant enterococci (VRE) are kept in isolation to prevent the spread of VRE in medical facilities. However, decision-making regarding isolation can be challenging at the time of re-admission of previously VRE-colonized or infected patients who have not been examined for VRE infections for a long time. This study focused on providing guidelines for isolating VRE patients based on the analysis of risk factors for prolonged carriage and reacquisition of VRE.

Methods: A retrospective review was performed on medical records of patients who were diagnosed with VRE infections at a university hospital in 2009. Durations of colonization and negative conversion of VRE were estimated by Kaplan-Meier methods. Prolonged duration of VRE infections and risk factors for reacquisition were analyzed using Cox's proportional hazard model.

Results: Among 220 VRE-colonized patients, 132 were cleared, and 30 reacquired after negative conversion of VRE. The median duration of colonization was 33.1 weeks, and the median clearance period was 19.4 weeks. Patients who were admitted via the emergency department and treated with glycopeptides tended to have prolonged duration of VRE colonization. Prolonged hospitalization and metronidazole therapy increased the risk of reacquisition more rapidly.

Conclusion: Treatment with glycopeptides, metronidazole antibiotic therapy, history of admission via the emergency department, and prolonged hospitalization can affect to prolonged carriage and reacquisition of VRE. Consider carefully the release of isolation of VRE patients with these risk factors.

Keywords: Colonization, *Enterococcus*, Patient isolation, Vancomycin resistance

Received: May 22, 2014
Revised: September 2, 2014
Accepted: September 22, 2014
Correspondence to: Sun Ha Jee, Institute for Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 02-2228-1523, Fax: 02-2227-7871
E-mail: jsunha@yuhs.ac
*A Master's Thesis.

Introduction

반코마이신 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)은 1968년 유럽에서 처음 동정된 후[1,2] 미국에서 대형 병원들을 중심으로 분리가 급증하였다[3]. VRE는 다양한 감염을 일으킬 수 있으며[4], 반코마이신에 감수성이 있는 장구균에 비해 상대적으로 나쁜 예후를 보인다[5-7]. 또한, 반코마이신으로 치료 가능한 메티실

린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)에 반코마이신 내성 유전자를 전달하여, 반코마이신 내성 황색포도알균(vancomycn-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)을 출현시킬 가능성으로 임상적으로 큰 의의가 있다[8]. 실제 한 연구는 같은 임상검체에서 MRSA와 VRE 동반 분리가 드물지 않다고 보고한 바 있고[9], 특히 MRSA 비율이 67-72%로 높은 수준이며, VRE가 지속적으로 증가 추세인 국내 실정[10,11]을 고려하면 VRE의 예방 및 전파방지를 위한 감염관리의 중요성이 크다.

1995년 병원 감염관리 실무 자문위원회(Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC)의 VRE 확산 방지를 위한 권고안에서 VRE 전파방지를 위해 VRE 감염 또는 집락된 환자는 1인실 또는 코호트 격리하도록 하고 있다[12]. 국내에서는 의료기관에서의 VRE 격리를 지원하기 위해, VRE 분리환자의 격리실 입원료를 급여로 인정하고 있으며, VRE가 분리되었던 검체에 1-2주 간격을 두고 실시한 배양검사 또는 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR) 검사에서 3회 연속 VRE가 음성인 경우 격리를 해제하도록 하고 있다. 그러나 환자가 병원에 입원하고 있지 않은 경우 1-2주 간격을 두고 정기적으로 VRE 배양검사를 진행하기란 쉽지 않으며, 실제 VRE 양성 결과일로부터 상당한 시간이 지난 후 추가 VRE 확인 검사 없이 재입원을 하는 경우가 많다. 이러한 경우 격리실 급여 인정이 어렵고, 환자의 VRE 보유 여부를 판단하기란 쉽지 않아 격리 결정에 어려움을 겪는다.

VRE 집락기간에 대한 여러 선행연구들이 있었지만 이는 소아암 환자를 비롯한 암환자, 이식환자, 외상 및 화상환자, 투석환자, 중환자 등 고위험군[13-19]이나 외래 및 요양기관의 환자[20,21] 등 특정 대상에 대한 연구로 연구기관의 VRE 분리환자들의 특성으로 보기에는 어려움이 있었다. 그리고, 현재까지 국내의 VRE 집락기간 및 재획득에 대한 선행연구[18-20]가 드문 상태이므로 퇴원 후 정기적으로 VRE 확인 검사를 진행하지 못한 환자의 재입원 시 격리 여부를 결정하기 위한 자료로 활용하기에는 한계가 있었다.

이 연구는 한 대학병원의 VRE 집락과 격리해제 그리고 재획득의 진행과정 분석을 통하여, 장기간 추후검사가 없었던 VRE 분리환자의 입원 시 격리지침의 기초자료로 활용하기 위해 진행되었다.

Materials and Methods

1. 연구기간 및 연구대상

2,070 병상 규모의 서울소재 한 대학병원에서 2009년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 VRE가 분리된 20세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 첫 VRE 분리 후, 1년 이내에 대변 또는 직장도말 검체로 VRE 확인 검사를 3회 이상 시행하였으며, 관찰기간이 최소 30일 이상인 환자를 포함하였다. 외부 의료기관에서 VRE 분리가 확인된 이후 연구기관으로 전원 온 환자와 첫 VRE 분리 후 대변 및 직장도말 배양검사에서 VRE 분리여부를 확인하지 않은 환자는 연구대상에서 제외하였다.

2. 자료수집

세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받아 2012년 12월 31일까지의 자료들을 후향적으로 의무기록 및 진단검사결과를 검토하여 수집하였다. 해당 자료에는 VRE 집락환자의 인구학적 특성과 입원, 질병, 치료와 관련된 임상적 특성, VRE 배양검사 결과를 포함하였다. VRE 격리해제는 1주 간격으로 의뢰된 VRE가 분리되었던 검체와 대변 또는 직장도말 검사에서 3회 연속 VRE 음성 결과를 확인 후 격리해제 하는 기본조건(조건 1)과 재입원 시, 지난 퇴원일로부터 한 달 이상 경과하여 입원하는 경우, VRE가 분리되었던 검체와 대변 또는 직장도말 검사에서 1회 VRE 음성이면 격리해제 하는 연구기관에서 조정한 조건(조건 2) 모두를 포함하였다.

3. 분석방법

VRE 격리해제 및 재획득은 관찰기간 중 첫 번째 해제 및 재획득만 포함하였다. VRE 격리 해제조건 및 배양검사법에 따른 재획득률의 차이는 피어슨 카이제곱 검정(Pearson Chi-square test)으로 분석하였다. VRE 집락기간과 음전기간은

중도절단 된 자료도 포함하기 위해 생존분석 방법인 카프란-마이어 분석법(Kaplan-Meier method)으로 추정하였다. VRE 집락기간은 VRE 분리환자들의 VRE 최초 확인 시점(시작점)에서 격리해제 시점(사건일)까지, VRE 해제환자들의 VRE 음전기간은 VRE 해제 시점(시작점)에서 재획득 시점(사건일)까지의 기간으로 보았다. VRE 최초 확인 및 VRE 재획득 시점은 VRE가 확인된 검체 의뢰일, VRE 격리해제 시점은 '조건 1'의 경우 세 번째 VRE 음성 검체 의뢰일, '조건 2'의 경우 VRE 음성 검체 의뢰일 이었다. VRE 격리해제 또는 VRE 격리해제 환자 중 재획득이 확인되지 않았고, 생존한 환자의 경우는 마지막 배양검사를 시행한 시점, 사망한 환자의 경우 사망일을 중도절단일로 보아 VRE 집락기간 및 음전기간 산출에 포함하였다. VRE 집락기간 연장과 VRE 격리해제 후 재획득까지의 기간 단축에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 개별 변수분석에서 log-rank 유의확률이 0.15 이하였던 변수들을 선별하여 콕스 비례위험모형(Cox's proportional hazards model)으로 분석하였다. 모든 통계적 검정 유의수준은 0.05로 하고, 통계 패키지는 Statistical package for social science (SPSS, Chicago, IL, USA) 18.0 한글판을 이용하였다.

4. 검사방법

대변에서의 VRE 검사방법은 2011년 5월 15일까지는 ChromID VRE 배지(bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)를 이용한 배양검사법을 이용하였고, 2011년 5월 16일 부터는 반코마이신 6 μg/mL가 포함된 Enterococcosel broth (Yuhan lab tech Co., Ltd., Seoul, Korea)를 이용한 배양과 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR) 검사를 이용하였다. AST-P601, P604 카드(bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)로 항생제 감수성 시험을 하였고, 필요시 반코마이신 디스크 확산법을 추가로 시행하였다. 항생제 감수성 판독은 미국 진단검사 표준협회(Clinical and laboratory standards institute, CLSI)의 지침에 따랐다.

Results

1. 대상자의 역학적 특성

총 220명의 VRE 분리환자의 평균 나이는 59.8세, 남자는 89명(40.5%) 이었다. 진료과 별 분포는 내과계가 외과계보다 많았고, 입원 전 외래에서 VRE가 분리된 환자 1명을 제외한 환자 219명의 입원경로는 응급실 101건(46.1%), 외래 118건(53.9%) 이었다. 외부에서 전원 온 경우는 40건(18.2%) 이었다. VRE 분리 전 평균 입원 횟수는 1.8회였고, VRE 분리 전·후 평균 재원기간은 각각 29.0일, 43.9일 이었다. VRE 분리 후 재입원 횟수는 평균 3.4회였다. VRE 격리해제 후 재획득 전 마지막 병원 방문 형태는 입원이 64건(48.5%), 외래가 68건(51.5%) 이었다. 대상자의 기저질환 중 70.5%가 고형암 및 혈액암 이었다. VRE 외 다른 다제내성균주가 분리되는 환자는 101명으로 45.9%였다. 대부분의 환자들이 VRE 분리 전 수술을 비롯한 침습적 처치(92.7%)와 항생제 치료(98.2%)를 받았고, 43.6%가 중환자실에서 치료를 받았다. VRE 재획득 전, VRE 격리 해제환자 132명 중 47.0%가 침습적 처치를, 55.3%가 항생제 치료를 받았다. 대변 및 직장도말 VRE 확인검사는 평균 10.4회 진행하였으며, 첫 대변 검사에서 VRE 양성으로 확인된 경우는 85.0%였다(Table 1).

2. VRE 격리 해제 및 재획득 현황

총 220명의 VRE 분리환자 중 132명(60.0%)이 VRE 격리해제 되었으며, 이 중 30명(22.7%)에서 VRE가 재획득 되었다. VRE 격리해제 환자 중 53명은 기본 조건(조건 1), 79명은 연구기관에서 조정한 조건(조건 2)에 해당하였으며, 각각 14명(26.4%), 16명(20.3%)이 VRE 재획득 되었다. PCR 검사법 시행 이전, 124명의 VRE 격리해제 환자 중 29명(23.4%)이 VRE 재획득 되었고, 그 이후, 8명의 VRE 격리해제 환자 중 1명(12.5%)이 VRE 재획득 되었다. VRE 격리해제 조건 및 검사방법 변화 시기에 따른 VRE 재획득률에 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

Table 1. Characteristics of patients, N=220

Characteristics	mean±SD / n (%)
Age, years	59.8±13.3
Gender, male	89 (40.5)
Department	
Medical	156 (70.9)
Surgical	64 (29.1)
Admission route*	
ER	101 (46.1)
OPD	118 (53.9)
Transferred from other hospitals	40 (18.2)
Prior admission frequency	1.8±2.8
0	92 (41.8)
1-2	74 (33.6)
≥3	54 (24.5)
Prior hospital stay, days*	29.0±35.2
≥30 days	71 (32.4)
Hospital stay after VRE identification, days*	43.9±54.4
≥30 days	106 (48.4)
Readmission frequency after VRE identification	3.4±4.7
0	70 (31.8)
1-2	66 (30.0)
≥3	84 (38.2)
Underlying disease[†]	
Solid organ cancer	100 (45.5)
Hematologic cancer	55 (25.0)
Solid organ transplant	19 (8.6)
Diabetes	61 (27.7)
Cardiovascular	122 (55.5)
Liver cirrhosis	10 (4.5)
Dialysis	36 (16.4)
Others[‡]	125 (56.8)
Colonization of other MDROs before VRE identification	101 (45.9)
Prior invasive procedure or operation[†]	204 (92.7)
Prior antibiotics use[†]	216 (98.2)
Antibiotics use after discharge[†,§]	104 (55.0)
Antibiotics use at readmission[†,‖]	134 (87.6)
Prior ICU care	96 (43.6)
Final visit to hospital before reacquisition of VRE[¶]	
Admission	64 (48.5)
OPD	68 (51.5)
Invasive procedure or operation before reacquisition of VRE[†,¶]	62 (47.0)
Antibiotics use before reacquisition of VRE[†,¶]	73 (55.3)
Frequency of stool VRE test	10.4±9.3
VRE positive on first stool test	187 (85.0)

*N=219, One paitient identified VRE at OPD prior to admission; [†]Includes one or more underlying disease or procedure or antibiotics use; [‡]Includes connective tissue, chronic pulmonary, neurologic and gastrointestinal disorder and major trauma; [§]N=189, 31 paitients died before discharge; [‖]N=153; [¶]N=132.

Abbreviations: SD, standard deviation; VRE, vancomycin-resistant enterococci; ER, emergency room; OPD, outpatient department; MDROs, multidrug-resistant organisms; ICU, intensive care unit.

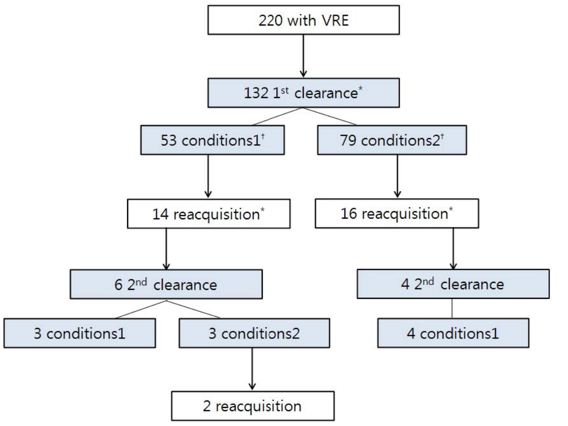

Fig. 1. Clearance and reacquisition of VRE. *124 clearance and 29 reacquisition, when culture used to ChromID VRE media performed. 8 clearance and 1 reacquisition, when PCR assay performed. The difference of VRE reacquisition due to the VRE test method was not significant (P=1.000); †Condition1 is basic condition of VRE clearance and condition2 is modified condition; The difference of VRE reacquisition due to the clearance condition of VRE was not significant (P=0.538).

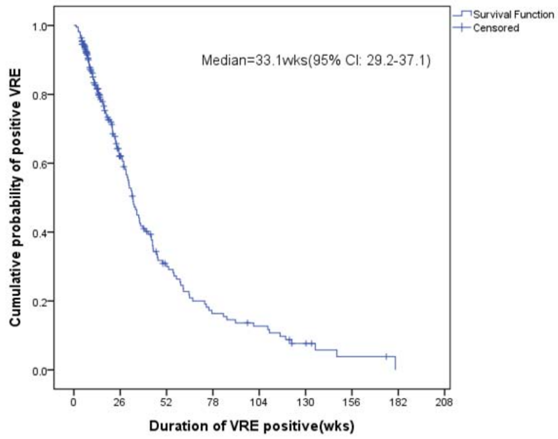

Fig. 2. Kaplan-Meier curve: Estimated duration of VRE colonization. Abbreviation: CI, confidence interval.

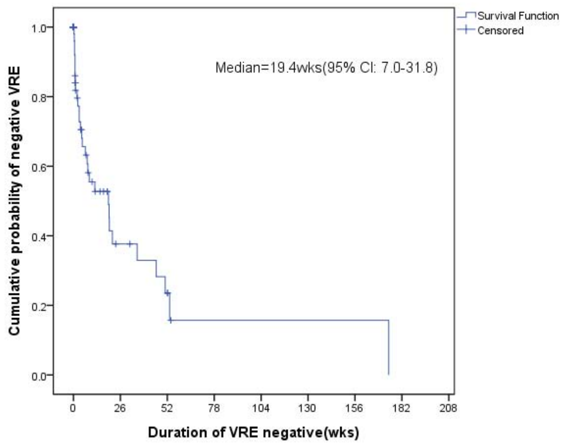

Fig. 3. Kaplan-Meier curve: Estimated duration of free VRE. Abbreviation: See Fig. 2.

3. VRE 집락기간과 음전기간

관찰기간의 중앙값은 21.6주(범위: 4.1-185.3)였다. VRE 분리환자 220명의 첫 VRE 분리 후 격리해제까지 기간인, 집락기간의 중앙값은 33.1주였고, 누적 VRE 분리율이 90.0%인 시점은 8.1주였다(Fig. 2). VRE 격리해제 환자 132명의 VRE 격리해제 후 재획득까지 기간인, 음전기간의 중앙값은 19.4주였다(Fig. 3). 해제조건 별 VRE 음전기간은 '조건 1'의 경우 8.0주(95% 신뢰구간: 0.0-31.2), '조건 2'의 경우 19.9주(95% 신뢰구간: 0.0-43.9)였으나 log-rank 유의확률은 0.779로 해제조건에 따른 VRE 음전기간에 차이가 있다고 보기 어려웠다.

4. VRE 장기집락 및 재획득의 위험요인

VRE 집락기간은 외래를 경유하여 입원한 경우보다 응급실을 통해 입원한 경우, VRE 분리 이전 글리코펩티드 항생제 치료를 받은 경우에 유의하게 연장되는 경향을 보였다(Table 2). 그리고, VRE 분리 후 30일 이상 재원하거나 재획득전 메트로니다졸 항생제 치료를 받은 경우가 유의하게 음전기간을 단축시키는 요인으로 확인되었다(Table 3).

Discussion

이 연구는 VRE 집락기간의 연장과 재획득의 위험요인을 파악한 연구로 연구기관의 VRE 분리환자 격리 및 감염관리 지침의 기초자료로 활용하기 위해 시행되었다.

VRE 집락기간에 대한 체계적 문헌고찰 연구에서 VRE 분리 후 26주에 50%의 환자가 VRE 음전되었다 보고했다. 그러나 연구대상, VRE 격리해제의 정의 및 검사주기, 관찰기간 등의 차이로 VRE 집락기간의 범위는 1-43주로 다양하였다 [22]. 이 연구에서는 VRE 집락기간은 격리가 필

Table 2. Factors associated with prolonged carriage of VRE, N=220

Variable	n (%)	Log Rank *P*-value	Cox proportional hazard model	
			HR (95% CI)	*P*-value
Age ≥60 years*	123 (55.9)	0.873		
Admission route, ER†,‡	113 (45.2)	0.028	1.5 (1.1-2.1)	0.044
Prior antibiotics use†				
Glycopeptide	42 (19.4)	0.053	1.7 (1.0-3.0)	0.037
3rd, 4th generation cephalosporins	167 (76.3)	0.148		
Carbapenem	68 (31.1)	0.109		
Colonization of other MDROs before VRE identification	101 (45.9)	0.096		

*Reference, age 20-59 years; †N=219; ‡Reference, outpatient department.
Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ER, emergency room; MDROs, multidrug-resistant organisms.

Table 3. Factors associated with the reacquisition of VRE, N=132

Variable	n (%)	Log Rank *P*-value	Cox proportional hazard model	
			HR (95% CI)	*P*-value
Age ≥60 years	69 (52.3)	0.203		
Hospital stay after VRE identification ≥30 days	50 (37.9)	0.008	2.5 (1.1-5.4)	0.023
Prior antibiotics use†				
Vancomycin	52 (39.4)	0.037		
Final visit to hospital before reacquisition of VRE, Admission‡	64 (48.5)	0.131		
Antibiotics use before reacquisition of VRE				
Metronidazole	14 (10.6)	0.001	3.9 (1.5-10.0)	0.005
Invasive procedure before reacquisition of VRE				
Operation	8 (6.1)	0.009		

*Reference, age 20-59 years; †N=131; ‡Reference, outpatient department.
Abbreviations: See Table 2.

요한 기간으로 정의하여, 격리해제가 가능한 마지막 VRE 음성 검체 의뢰일까지의 기간을 보았으며, 중앙값이 33.1주였다. 암환자가 대상이었던 한 연구에서는 대부분의 환자에서 VRE가 7주 이상 분리되었다고 보고하였는데[13], 이 연구에서도 유사하게 누적 VRE 분리율이 90.0%인 시점이 8.1주였다. 연구대상의 기저질환 중 70.5%가 고형암 또는 혈액암인 특성이 반영된 것으로 생각된다.

VRE 집락기간 연장은 장기재원, 중환자, 반코마이신과 같은 항생제 치료, 수술[17-21,23] 등이 관련되어 있다고 알려져 있다. 이 연구에서도 글리코펩티드 항생제 사용이 집락기간 연장과 관련이 있었다. 또한 VRE 분리 전 입원경로가 응급실이었던 경우 VRE 집락기간이 연장되었는데, 입원경로가 응급실인 경우 환자의 입원 당시 위중도가 높았음을 간접적으로 반영한다고 볼 수 있겠다.

VRE 분리 입원환자를 대상으로 한 기존 연구들[14-16,23]에서는 VRE 집락환자의 29.0-50.0%, 외래환자를 대상으로 한 연구[20]에서는 53.5%가 격리해제 되었다고 보고하였다. 본 연구기관에서는 1주 간격으로 VRE가 분리되었던 검체와 대변 또는 직장도말 검사에서 3회 연속 VRE 음성 결과를 확인 후 격리해제 하는 기본 조건(조건 1) 외에도 지난 퇴원일로부터 한 달 이상 경과하여 재입원하는 경우, VRE가 분리되었던 검체와 대변 또는 직장도말 검사에서 1회 VRE 음성이면 격리해제 하는 연구기관에서 조정한 조건(조건 2) 모두를 적용하고 있다. 두 조건 모두를 적용한

경우, 본 연구기관에서의 VRE 집락환자 중 격리 해제율은 60.0%로 기존 연구들과 비교하여 비교적 높았다. VRE 격리 해제환자 132명 중 '조건 1'에 부합한 환자는 53명(40.1%), '조건 2'에 부합한 환자는 79명(59.8%)으로 '조건 2'로 해제된 환자 비율이 더 높았다. '조건 1'로 해제된 환자 중 26.4%, '조건 2'로 해제된 환자 중 20.2%에서 VRE가 재획득 되었다. 선행연구에서 VRE 재획득률이 퇴원 후 또는 외래진료만 보았던 환자에게서 2.9-8.5% [20,24], 이식환자들에게서 11.1% [16]로 보고된 것과 비교하여, 연구기관의 VRE 재획득률이 2.0-7.8배 높았다. 연구기관의 특성 상 대부분이 암환자로 잦은 입원 및 치료로 인해, 단순히 외래진료만 보았던 환자들과 비교하여 재획득률이 높았던 것으로 생각된다.

VRE 획득에 관한 위험요인은 다른 VRE 집락환자들의 집락밀도(colonization pressure), 연장자, 재원기간 연장, 혈액내과 환자, 장기요양시설에서의 치료 및 입원 기왕력, 장기이식, 투석, 과거 수술력, 경관영양, MRSA 분리, 반코마이신 을 비롯한 항생제 사용 등[25-30]으로 알려져 있으며, 이는 VRE 격리해제 후 재획득의 위험요인과도 밀접한 관계가 있을 것으로 추정된다. 이 연구에서도 이러한 변수들이 고려되었으며, 특히 침습적 처치나 항생제 사용은 VRE 첫 분리 전과 재획득 전 상황을 모두 검토하였다. 이 연구에서 VRE 분리 후 30일 이상 장기재원 한 경우와 재획득 전 메트로디다졸 항생제 사용이 VRE 음전기간 단축과 관련이 있었다. 항생제 사용은 대변 내 VRE 밀도를 높여[31], VRE 재획득을 유발할 수 있는 요인으로 작용할 수 있다. VRE 재획득에 대한 또 다른 연구에서는 VRE 격리해제 후 항생제 치료를 받은 환자의 61.5%에서 VRE가 재획득 되었다고 보고하였고, VRE가 해제 된 환자들 중 항생제를 사용하는 경우에는 재획득에 대한 감시가 필요하다 하였다[32]. 이 연구에서는 VRE 격리 해제환자들의 53.8%, 재획득 환자 중 86.6%가 항생제 치료를 받았다. 그리고 VRE 분리 전 글리코펩티드와 재획득 전 메트로디다졸 항생제 사용으로 VRE 집락기간이 연장되고 좀 더 빨리 VRE가 재획득 될 수 있음을 보여주어, 항생제는 VRE 집락기간 연장 뿐 아니라 재획득의 중요한 요인임을 재차 확인할 수 있었다.

연구기관에서 운영하고 있는 두 가지 VRE 격리 해제조건으로 인한 VRE 재획득률에 유의한 차이는 없었고, VRE 격리 해제 후 재획득까지의 시간 역시 유의한 차이는 없었다. 따라서 해제 ‘조건 2’로 인해 VRE 재획득률이 높아지거나 음전기간이 짧아진다고 볼 수 없으므로 지금과 같이 유지하는 것에 문제가 없다 생각된다. 단, ‘조건 2’ 적용 시 연구기관에서 입원치료를 받지 않았더라도 타 병원에서 입원치료를 받거나, 외래에서 지속적으로 항생제 등의 치료를 받은 경우, 삽입기구를 적용하고 있는 경우에는 주의가 필요하겠고, 경우에 따라 기본 VRE 격리 해제 조건인 ‘조건 1'을 적용하는 것이 필요하겠다.

이 연구의 제한점은 첫째, 2009년 한 해 동안 VRE 분리가 확인되었던 환자만을 대상으로 하여 연구기관의 모든 VRE 환자의 결과로 보기 어려운 점이다. 그러나 매해 VRE가 분리되는 환자들의 특성이 유사하여 이 연구결과로 연구기관의 VRE 집락 및 해제, 그리고 재획득의 특성을 반영할 수 있을 것으로 생각된다. 둘째, 환자들의 특성과 검사 결과가 후향적으로 수집되어, VRE 배양 검사시행 간격이 환자마다 매우 다양하다는 것이다. 따라서 간격 중도 절단(interval censoring)이 발생하여, VRE 집락기간이 다소 길게 나왔을 가능성이 있을 것으로 추정된다. 그리고 VRE 집락기간의 산정을 최초 VRE 양성 검체 의뢰일로부터 격리해제가 가능한 VRE 음성 검체 의뢰일까지의 기간으로 보았으므로 마지막 VRE 양성 검사일까지의 기간으로 본 것 보다 집락기간이 길게 산정되었을 것이다. 그러나 원내 VRE 전파예방을 위해 좀 더 철저히 VRE 분리환자의 격리진행을 고려한다면, 집락기간이 길게 추정된 것에는 문제가 없다고 생각된다. 마지막으로, 대변 내 VRE 밀도 및 검사방법에 따라 VRE 양성률은 다양하게 보고되고 있는데[30], VRE 확인 검사 방법이 연구기간 도중인 2011년 5월에 PCR 방법으로 변경된 것이다. 연구에서 VRE 집락환자들의 93.9%가 PCR 방법 도입 이전에 해제 되었지만, 검사 방법에 따른 VRE 재획득 여부에는 유의한 차이가 없었다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있지만, 연구기관

내 VRE 분리환자의 다양한 특성을 반영하였고, 퇴원 후 VRE 확인검사 없이 한 달 이상 경과하여 재입원 한 환자들에게 조정하여 적용하였던 VRE 격리해제 조건인 ‘조건 2’가 VRE 재획득 및 음전기간 단축에 영향을 주지 않으므로 유지가 가능함과 항생제 사용이 VRE 집락기간 연장 및 재획득 모두에 영향을 주는 중요한 요인임을 확인할 수 있었으므로 연구기관에서 장기간 VRE 확인 검사가 없었던 VRE 분리환자들의 격리여부 결정 및 감염관리의 기초자료로 활용할 수 있을 것이다. 아울러, 이 연구에서 입원경로 및 병원방문 형태, 다른 다제내성균주의 분리 등을 통해 간접적으로 환자의 위중도를 추측할 수 있었지만 앞으로 동반질병 이환 등 환자의 중증도, VRE 분리환자 중 70.5%가 암환자인 연구기관의 특성을 반영하여 항암요법 및 면역상태, 그리고 VRE 집락에 중요한 요인으로 확인된 항생제의 사용기간 등을 고려하여 일정한 간격으로 VRE 확인 검사를 통한 추가 연구가 필요함을 제언한다.

Summary

배경: VRE 전파방지를 위해 의료기관에서는 VRE 분리환자 격리를 진행한다. 그러나 장기간 VRE 확인검사가 없었던 VRE 분리환자의 격리 결정은 어렵다. 이 연구는 VRE 집락기간 연장과 격리해제 후 재획득의 위험요인을 분석하여, VRE 분리 환자 격리지침의 기초자료로 활용하기 위해 진행되었다.

방법: 한 대학병원에서 2009년에 VRE가 확인된 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. VRE 집락기간과 음전기간은 카프란-마이어 분석법으로 추정하였다. VRE 집락기간 연장과 재획득 위험요인은 콕스 비례위험모형으로 분석하였다.

결과: 총 220명의 VRE 분리환자 중 132명이 격리해제 되었고, 이 중 30명이 재획득 되었다. VRE 집락기간의 중앙값은 33.1주, 해제기간의 중앙값은 19.4주였다. VRE 집락기간은 VRE 분리 전 응급실을 경유하여 입원한 경우, 글리코펩티드 항생제를 사용했을 때 연장되는 경향을 보였다. 장기재원과 메트로디다졸 항생제를 사용한 경우는 VRE가 빨리 재획득 될 위험을 높였다.

결론: 글리코펩티드, 메트로디다졸 항생제 사용, 응급실을 통한 입원, 장기재원은 VRE 집락기간 연장 및 재획득에 영향을 줄 수 있다. 이러한 위험요인을 가진 VRE 분리환자들은 VRE 격리해제에 신중을 기해야겠다.

References

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988;319:157-61.
2. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988; 1:57-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1989-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:597-9.
4. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2003;51 Suppl 3:iii13-21.
5. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 2002;162:2223-8.
6. 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.
7. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. Clin Microbiol Infect 2013;19:E181-9.
8. 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; 72:195-8.
9. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi

HK, Kim CK, et al. Recovery of both vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus from culture of a single clinical specimen from colonized or infected patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:130-8.
10. Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, et al. Further increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, amikacin- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. Yonsei Med J 2006;47:43-54.
11. Korean Centers for Disease Control and Prevention, Korean National Institute of Health. Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System 2009 Annual Report, 2011.
12. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13.
13. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M, Gedris C, Chung M, VanHorn K, et al. Natural history of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:680-5.
14. Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, Boone N, Brown A, Chung M, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium on a pediatric oncology ward: duration of stool shedding and incidence of clinical infection. Pediatr Infect Dis J 1996;15:848-54.
15. Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufmann M, et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant Enterococcus faecium in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. Eur J Pediatr 1998;157:20-7.
16. Patel R, Allen SL, Manahan JM, Wright AJ, Krom RA, Wiesner RH, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:27-31.
17. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM. Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:207-11.
18. Yoon YK, Lee SE, Lee J, Kim HJ, Kim JY, Park DW, et al. Risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among patients in intensive care units: a case-control study. J Antimicrob Chemother 2011;66:1831-8.
19. Park I, Park RW, Lim SK, Lee W, Shin JS, Yu S, et al. Rectal culture screening for vancomycin-resistant *enterococcus* in chronic haemodialysis patients: false-negative rates and duration of colonisation. J Hosp Infect 2011;79:147-50.
20. Sohn KM, Peck KR, Joo EJ, Ha YE, Kang CI, Chung DR, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. Int J Infect Dis 2013;17:e240-6.
21. Pacio GA, Visintainer P, Maguire G, Wormser GP, Raffalli J, Montecalvo MA. Natural history of colonization with vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, and resistant gram-negative bacilli among long-term-care facility residents. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:246-50.
22. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and vancomycin-resistant Enterococcus (VRE): a systematic review. BMC Infect Dis 2014;14:177.
23. Roghmann MC, Qaiyumi S, Schwalbe R, Morris JG Jr. Natural history of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:679-80.
24. Henard S, Lozniewski A, Aissa N, Jouzeau N, Rabaud C. Evaluation of the duration of vanA vancomycin-resistant Enterococcus faecium carriage and clearance during a large-scale out-

break in a region of eastern France. Am J Infect Control 2011;39:169-71.
25. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. Curr Opin Infect Dis 2009;22:352-8.
26. Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. J Clin Microbiol 1995;33:2842-6.
27. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. Arch Intern Med 1998;158:1127-32.
28. Tokars JI, Gehr T, Jarvis WR, Anderson J, Armistead N, Miller ER, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in patients at seven hemodialysis centers. Kidney Int 2001;60:1511-6.
29. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;34:441-6.
30. Tacconelli E, Karchmer AW, Yokoe D, D'Agata EM. Preventing the influx of vancomycin-resistant enterococci into health care institutions, by use of a simple validated prediction rule. Clin Infect Dis 2004;39:964-70.
31. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;34:167-72.
32. Donskey CJ, Hoyen CK, Das SM, Helfand MS, Hecker MT. Recurrence of vancomycin-resistant Enterococcus stool colonization during antibiotic therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:436-40.