

## 한국 성인에서 분리한 유산균의 VISA(Vancomycin-Intermediate Resistant *Staphylococcus aureus*)와 VRE(Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium*)에 대한 성장 억제

윤지희 · 김윤아 · 송문석 · 강병용\* · 하남주#  
삼육대학교 약학과, \*삼육대학교 생명과학연구소  
(Received January 6, 2006; Revised March 8, 2006)

### Lactic Acid Bacteria Isolated from Healthy Korean Having Antimicrobial Activity Against VISA and VRE

Ji Hee Yun, Yun A Kim, Moon Seok Song, Byung Yong Kang\* and Nam Joo Ha#

Department of Pharmacy, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

\*Research Institute for Life Science, Sahmyook University, Seoul 139-742, Korea

**Abstract** — VISA and VRE are the main causes of surgical infection, urinary tract infections and bacteremia in hospitals. In this study, we selected VISA (Vancomycin Intermediate resistant *Staphylococcus aureus*) and VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus) isolated from the clinical isolates. One of the isolated strains indicated the high resistance to several antibiotics (Vancomycin, Teicoplanin, Mupirocin, Synercid, Ciprofloxacin, Gentamicin, Lincomycin, Cefotaxim, Meropenem). Antimicrobial activity of *Bifidobacterium* spp. against VISA and VRE were measured. About  $10^4$  cells of VISA or VRE were mixed with 1, 5 and 9 ml of *Bifidobacterium* and the final volume was adjusted to 10 ml with brain heart infusion (BHI) broth. The cell suspension was incubated for 3, 6, 9, and 24 hr, serially diluted and then plated on BHI agar plate. As numbers of *Bifidobacterium* were increased viable cell count of VISA and VRE decreased. The strongest antimicrobial activity of the *Bifidobacterium* was observed after 9hr incubation in any mixture, almost completely inhibiting the growth of VISA and VRE.

**Keywords** □ lactic acid bacteria, VISA and VRE

고도의 경제 성장과 산업화가 진행됨에 따라 서구화, 기계화, 환경오염 등의 문제가 점차 심각해지고 있으며, 의학이 발달함에 따라 노인 인구가 빠르게 증가하여 지난 2001년 고령화 사회에 접어들었으며, 이로 인해 각종 질병의 증가와 함께, 우리의 환경은 각종 유해균들에 의한 노출의 결과로 건강이 크게 위협받고 있다. 이러한 유해균들을 억제하기 위한 항생제의 무분별한 사용은 항생제 내성균들을 증가시켰고, 이로 인해 항생제의 오남용이라는 새로운 위협에 직면하게 되었다.<sup>1,2)</sup> 1988년에는 vancomycin 내성 장구균(VRE : Vancomycin Resistant Enterococci)이 처음 출현하면서 항생제 내성균의 문제는 세계 의학계의 관심사로 대두되었다.<sup>3-5)</sup> 특히, VRE는 원내 감염의 원

인이 되고 있으며 병원을 통해서 세계적으로 증가하고 있는 추세에 있다.<sup>6-9)</sup>

또한, 1996년에 일본에서 처음으로 vancomycin 내성 포도상구균(VISA)이<sup>1,10,11)</sup> 출현 하여 마지막 보루라고 여겨졌던 glycopeptide 제제의 효용성이 심각하게 흔들리기 시작하였으며, 광범위  $\beta$ -lactamase를<sup>12)</sup> 생성하는 그람 음성균의 빈도도 점차 증가하기 시작하였다. 가장 강력한 항생제인 vancomycin에 반쯤 내성을 가진 포도상구균(Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA)은 1997년에 국내에 처음으로 등장하였으며, 1996년과 1997년에는 vancomycin에 완전한 내성을 가진 포도상구균(Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)이 일본, 미국 및 프랑스 등의 여러 나라에서 발견됨으로써 항생제 내성균의 전세계적인 확산이라는 우려가 현실화 되기에 이르렀다.<sup>13-15)</sup> 국내에서도 지난 1999년 6월 최초의 VRSA 감염이 확인됨으로써 항생제 내성균의 심각성이 국내에서도 현실로 다가왔음을 피

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-3399-1607 (팩스) 02-3399-1617  
(E-mail) hanj@syu.ac.kr

부로 느낄 수 있게 되었다. 이러한 항생제 내성균의 전파 경로는 갈수록 다양해지고 있으며, 전파 속도 또한 갈수록 빨라지고 있는 추세에 있기 때문에,<sup>16)</sup> 항생제 내성균으로 인한 문제 해결이 절실히 필요한 실정이다.

이에 우리는 유해균의 증식을 억제하는 유산균을 한국 성인의 분변으로부터 분리한 바 있는데, 최근에 활발하게 연구되고 있는 유산균은 장내 유해균의 억제 작용 및 정장 작용은 물론, 혈중 콜레스테롤의 저하 효과를 나타내어<sup>2,17)</sup> 현대인의 3대 사망 원인 중의 하나인 심장병과 동맥경화증, 고혈압 및 뇌졸중과 같은 심혈관계 및 뇌혈관계 질환의 예방에 유익한 효과가 기대되고 있다. 또한 유산균은 체내에서 합성되어 암을 유도하는 효소의 일종인 β-glucosidase, β-glucuronidase, Nitroreductase, 7-α-dehydrogenase 및 azoreductase 등과 같은 발암성 유도효소의 생성을 억제하며, 발암물질을 유산균 자신에게 부착시켜 체외로 배설시키거나 발암물질을 분해하는 등의 항암작용과 인체의 면역력을 증강시켜 내인성 감염을 억제하는 작용을 하는 것으로도 보고되고 있다.

본 연구에서는 이미 밝혀진바 있는 유산균의 기능을 바탕으로, 동물성 식품에서 분리한 다양한 항생제에 내성인 VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 항생제 내성정도를 알아 보고자 vanco-mycin을 포함한 몇몇 항생제의 MIC를 측정하였다. 또한, 건강한 성인의 장에서 분리한 유산균 4균주가 다제 내성인 VISA ⑫와 #Em9(동물성 식품에서 분리)를 억제하는 효과를 나타내는 지 알아보기 위해 VISA ⑫와 #Em9에 대한 성장 억제 실험을 수행하였다.

**실험 방법**

**사용 균주**

시험용 균주로는 동물성 식품에서 분리한 VISA(Vancomycin-Intermediate resistant Staphylococcus aureus)⑫와 #Em9(VRE : Vancomycin Resistant Enterococcus faecium) #14를 사용하였고, 건강한 한국 성인의 분변에서 분리 배양한 *Bifidobacterium* spp. SPM 0212, *Bifidobacterium* spp. SPM 1005, *Bifidobacterium pseudocatenuatum* SPM 1204 및 *Bifidobacterium longum* SPM 1205를 사용하였다.

**사용 배지 및 시약**

VISA⑫와 VRE #14의 MIC 측정을 위한 배지로서 BHI(Brain Heart Infusion, Difco, USA) agar를 사용하였다. 항생제는 synergid(Handok, Korea), vancomycin(Li-llykorea, Korea), teicoplanin(Handok, Korea), mupirocin(Hanall, Korea), ciprofloxacin(Ildong, Korea), gentamicin(Kukje, Korea), lincomycin(Yuyu, Korea), cefotaxim(Handok, Korea), meropenem(Yuhan, Korea) 및 amoxicillin(Ilsu-ng, Korea)을 사용하였다.

유산균의 VISA ⑫와 #Em9에 대한 성장억제 시험을 수행하기 위하여, 유산균의 전배양 배지로는 GAM broth(Difco, USA)을 사용하였고, VISA⑫와 #Em9를 전배양하기 위한 배지로는 BHI broth(Difco, USA)를 사용하였으며, VISA⑫와 #Em9 및 각 유산균들의 혼합배양 및 생균수 측정을 위한 배지로는 BHI broth와 BHI agar를 사용하였다.

**최소 발육 저지 농도(Minimal Inhibitory Concentration Test, MIC)의 측정**

8종류의 항생제를 사용하여, NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003)의 방법에 따라 고체 배지 희석법으로 MIC(Minimal Inhibitory Concentration : 최소 발육 저지 농도)를 측정하였다. MIC의 측정<sup>4,16,18)</sup> 균체를 고체 배지 희석 법에 의해 평판 배지에 접종하여 실시하였다. 본 실험에서 사용한 항생제로는 synergid, vancomycin, teicoplanin, mupirocin, ciprofloxacin, gentamicin, lincomycin, cefotaxim, meropenem 및 amoxicillin을 사용하였다. 먼저, 각 항생제의 농도를 2배씩 단계적으로 희석 시킨 후에, 각 항생제를 BHI agar 배지에 넣고 plate에 부어서 균했다. VISA⑫와 VRE #14를 BHI broth에서 전배양 시킨 후, 이들을 적절한 농도로 희석시켜서 10<sup>3</sup> cfu/ml이 되도록 조정하였으며, 이를 MIC 측정용 균액으로 사용하였다. 준비된 각 균액들은 각각의 항생제를 함유하는 plate 위에 0.05 ml씩 도말하여 37°C에서 48시간 동안 배양시켰다. 집락이 생성되지 않는 plate에 첨가한 항생제의 최소농도를 MIC로 정하였다.<sup>19-21)</sup>

**유산균의 VISA⑫와 #Em9(VRE)에 대한 성장 억제 시험**

**VISA에 대한 성장 억제** - 유산균은 GAM broth 30 ml에서, 장내 환경과 같은 혐기 상태를 만들기 위하여 Bactron Anaerobic Chamber에서 37°C에서 18시간 동안 전배양시켰다. VISA의 하나인 VISA ⑫(동물성 식품 분리 균주)는 BHI broth 30 ml에 접종시켜서 37°C에서 18시간 동안 전배양 시켰다. 전배양한 VISA ⑫를 10<sup>4</sup>(100 μl/saline 1 ml)배의 농도로 희석한 후, 희석액을 10 μl씩 취하여 Table I에 기재된 비율로 BHI broth(Difco, USA)에서 유산균의 전배양액 과 각각 혼합, 접종하였다. 반면, 대조균의 경우에는 상기 희석액을 BHI broth 10 ml에 접종 하였다. 이후, 37°C에서 배양하면서 3시간, 6시간, 9시간 및 24시간 간격으로 균을 수득하였다. 수득된 균을 saline에서 10배로 계열 희

**Table I** - Mixture ratio of lactic acid bacteria's overnight culture solution and BHI media

Lactic acid bacteria's overnight culture solution	Number of lactic acid bacteria	BHI broth
1 ml	1×10 <sup>7</sup> cells	9 ml
5 ml	5×10 <sup>7</sup> cells	5 ml
9 ml	9×10 <sup>7</sup> cells	1 ml

Table II - Minimum inhibitory concentrations of several antibiotics against VISA ⑫ and #Em9 (VRE)

Strains	MIC (μg/ml)									
	SYN	VAN	TEI	MUP	CIP	GEN	LIN	CEF	MER	AMO
VISA ⑫	6.25	6.25	3.12	100	0.1	0.2	0.8	0.8	0.8	0.4
#Em9	12.5	3.12	3.12	25	6.25	>100	>100	100	50	6.25

SYN : synergid      VAN : vancomycin      TEI : teicoplanin      MUP : mupirocin      CIP : ciprofloxacin  
 GEN : gentamicin      LIN : lincomycin      CEF : cefotaxim      MER : meropenem      AMO : amoxicillin

석한 후, BHI agar 배지에 도말하여 37°C 배양기에서 24시간 배양하였다. 이후, 배지 위에 성장한 집락의 수를 계수하였다.<sup>22)</sup>

#Em9(VRE)에 대한 성장 억제 - VISA ⑫의 방법과 동일한 방법에 따라 실험하였다.

**실험 결과**

**VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 최소 발육 저지 농도(Minimal Inhibitory Concentration Test) 측정 결과**

Table II는 synergid, vancomycin, teicoplanin, mupirocin, ciprofloxacin, gentamicin, lincomycin, cefotaxim, meropenem 및 amoxicillin에 대한 MIC 측정 결과이다.<sup>23)</sup> Table II에서 보는 바와 같이, VISA ⑫는 항생제 중에서 mupirocin에 대하여 농도 50 μg/ml에서 도 성장하여 높은 항생제 내성을 나타냈으며, synergid에 대해서도 역시 항생제 내성을 나타내었다.

#Em9의 경우에는 gentamicin과 lincomycin에 대하여 농도 100 μg/ml에서도 성장하여 높은 항생제 내성을 나타냈으며, cefotaxim은 농도 50 μg/ml, meropenem은 농도 25 μg/ml에서도 성장하였으며, 국내에서는 거의 사용하지 않고 몇몇 병원에서만 사용하는 항생제인 synergid에 대하여서도 높은 항생제 내성을 나타내었다.

**Bifidobacterium spp. SPM 0212에 의한 VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 생육저해 효과**

Bifidobacterium spp. SPM 0212에 의한 VISA ⑫의 생육저해는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml와 5 ml에서는 생육저해의 효과는 없었고, 9 ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해 효과가 나타났다(Fig. 1).

SPM 0212에 의한 #Em9의 생육저해는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml에서는 효과가 없는 것으로 나타났고, 5 ml에서는 3시간부터 조금씩 생육저해가 나타나고, 9 ml에서는 3시간부터 생육저해가 나타나 6시간부터는 #Em9가 완전히 사멸하는 것으로 나타났다(Fig. 1).

**Bifidobacterium spp. SPM 1005에 의한 VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 생육저해 효과**

Bifidobacterium spp. SPM 1005에 의한 VISA ⑫의 생육저

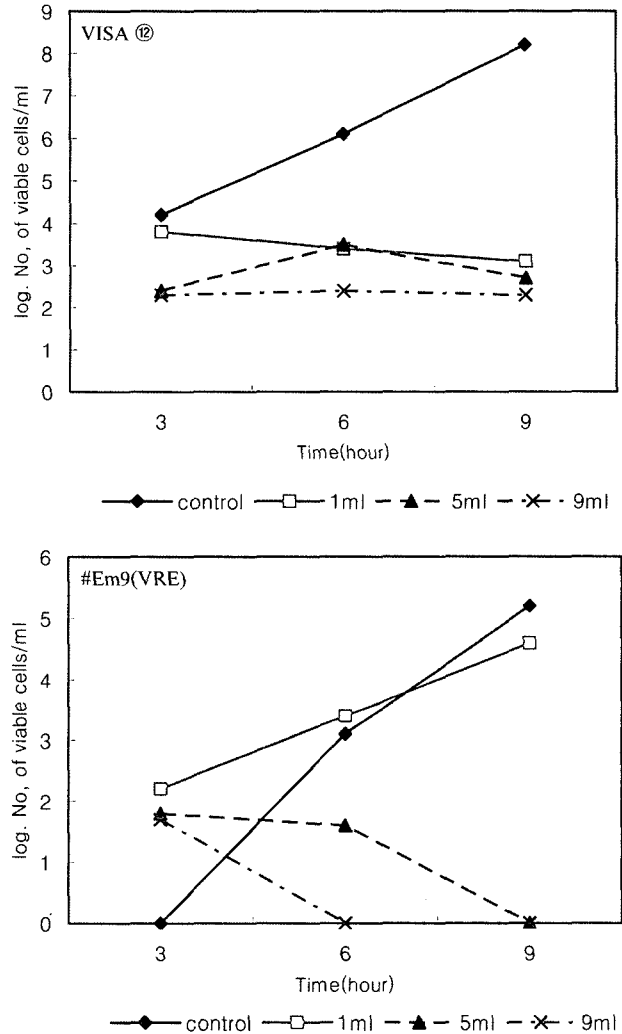


Fig. 1 - Growth inhibition of VISA ⑫ and #Em9 (VRE) by Bifidobacterium spp. SPM 0212. VISA ⑫ and #Em9 (VRE) was incubated with Bifidobacterium spp. SPM 0212 culture broth and growth was measured by viable cell counting.

해는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml에서는 생육저해의 효과가 없었고, 5 ml와 9 ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해가 일어나 9시간부터는 VISA ⑫가 완전히 사멸하였다 (Fig. 2).

SPM 1005에 의한 #Em9의 생육저해 효과는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 5 ml에서는 균이 더 이상 증식할 수

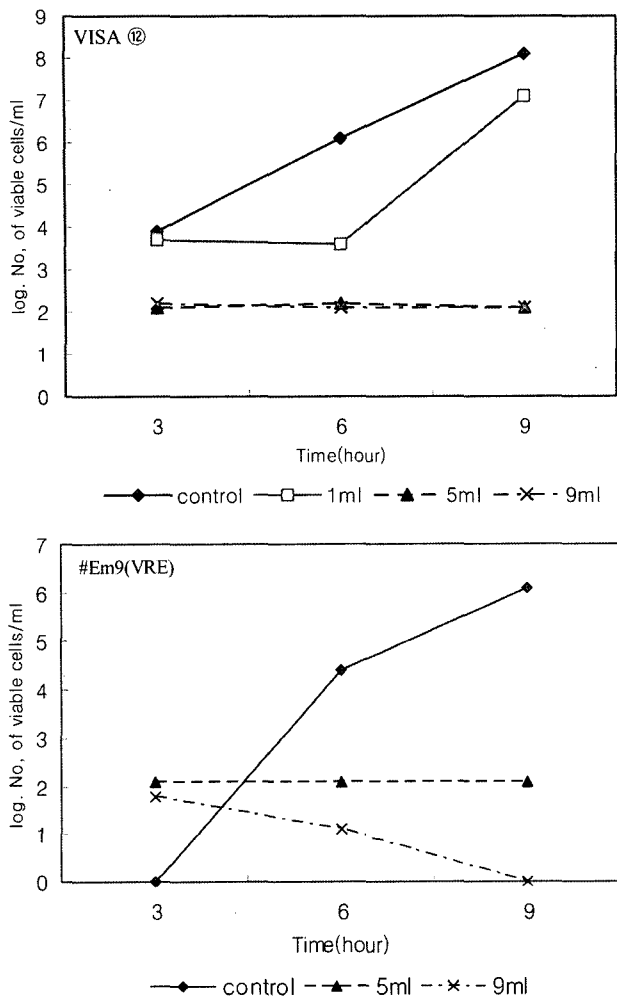


Fig. 2 - Growth inhibition of VISA ⑫ and #Em9 (VRE) by *Bifidobacterium* spp. SPM 1005. VISA ⑫ and #Em9 (VRE) was incubated with *Bifidobacterium* spp. SPM 1005 culture broth and growth was measured by viable cell counting.

없는 상태로 억제되었고, 9 ml에서 9시간부터 #Em9가 완전히 사멸하였다(Fig. 2).

***Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204에 의한 VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 생육저해 효과**

*Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204에 의한 VISA ⑫의 생육저해 효과는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml와 5 ml에서는 생육저해의 효과가 없는 것으로 나타났고, 9 ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해가 일어나 9시간부터는 VISA ⑫가 완전히 사멸하였다(Fig. 3).

SPM 1204에 의한 #Em9의 생육저해는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml에서는 균이 더 이상 증식하지 못하도록 막지만 할 뿐 생육저해 효과는 나타나지 않았다. 5 ml에서는 생육저해의 효과가 나타나지 않았고, 9 ml에서는 6시간

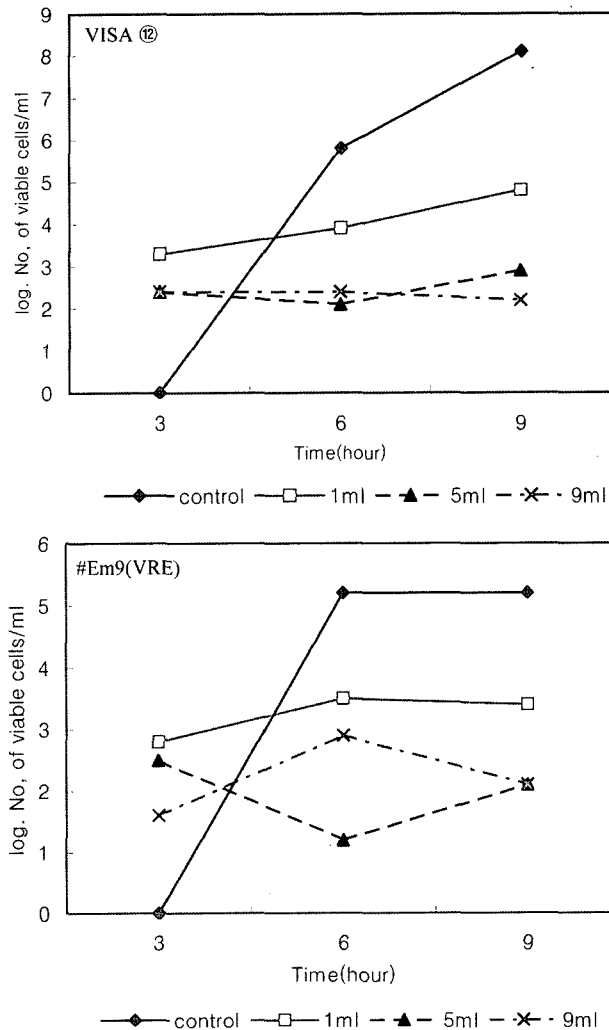


Fig. 3 - Growth inhibition of VISA ⑫ and #Em9 (VRE) by *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204. VISA ⑫ and #Em9 (VRE) was incubated with *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204 culture broth and growth was measured by viable cell counting.

부터 생육저해가 일어나 9시간부터는 #Em9가 완전히 사멸하였다(Fig. 3).

***Bifidobacterium longum* SPM 1205에 의한 VISA ⑫와 #Em9(VRE)의 생육저해 효과**

*Bifidobacterium longum* SPM 1205에 의한 VISA ⑫의 생육저해 효과는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml에서는 생육저해 효과가 나타나지 않았고, 5 ml와 9 ml에서는 3시간부터 조금씩 생육저해 효과가 나타났다(Fig. 4).

SPM 1205에 의한 #Em9의 생육저해 효과는 대조군과 혼합배양 비율을 비교해본 결과 1 ml와 5 ml에서는 생육저해 효과가 나타나지 않았고, 9 ml에서는 3균이 더 이상 증식하지 못하도록 막지만 할 뿐 생육저해 효과는 나타나지 않았다(Fig. 4).

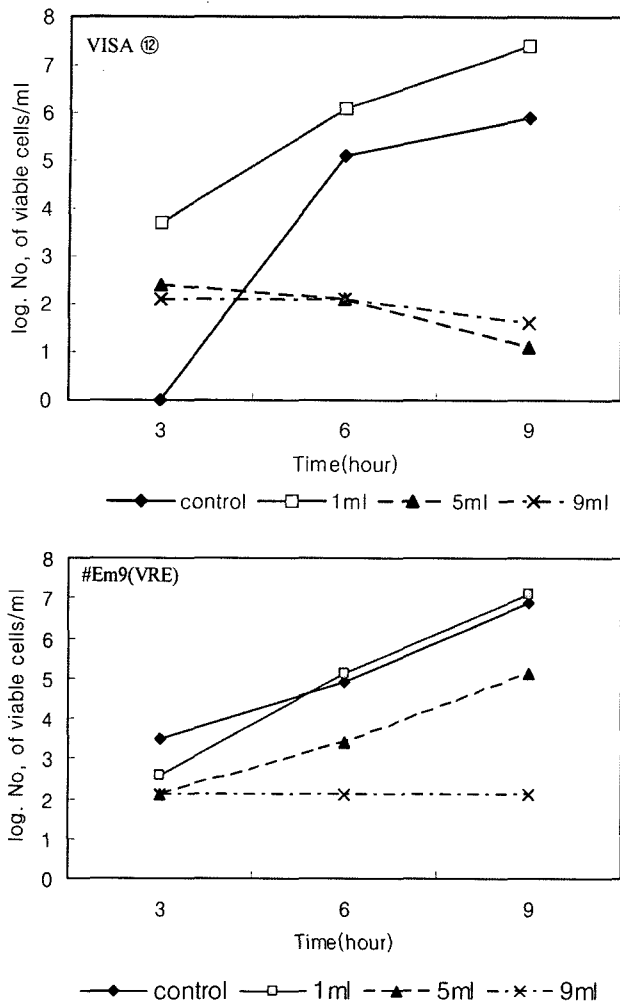


Fig. 4 - Growth inhibition of VISA ⑫ and #Em9 (VRE) by *Bifidobacterium longum* SPM 1205. VISA ⑫ and #Em9 (VRE) was incubated with *Bifidobacterium longum* SPM 1205 culture broth and growth was measured by viable cell counting.

## 고 찰

본 연구는 항생제 내성균의 전파 경로가 갈수록 다양해지고, 속도 또한 한층 빨라짐에 따라<sup>16)</sup> 항생제 내성균의 심각성으로 인한 문제 해결이 절실히 필요하기에, VISA와 #Em9(VRE)의 항생제 내성 정도를 알아보고, 유산균이 다제내성 균주인 VISA ⑫와 #Em9(VRE)에 대한 성장을 억제시키는 역할을 수행할 수 있는 기능성 식품으로서의 가능성을 타진하는데 목적이 있다.

VISA ⑫와 #Em9를 동물성 식품인 우유에서 분리하고, 이들의 MIC 측정<sup>14,16,18)</sup> 통한 항생제 내성 여부를 조사한 결과에서, VISA ⑫와 #Em9는 다양한 항생제에 내성을 나타내었다. 특히, VISA ⑫는 항생제 중에서 mupirocin에 대하여 농도 50 µg/ml에서도 성장하여 높은 항생제 내성을 나타냈으며, synergid에 대해서도 역시 항생제 내성을 나타내었다. #Em9에 대해서는

gentamicin과 lincomycin에 대하여 농도 100 µg/ml에서도 성장하여 높은 항생제 내성을 나타냈으며, cefotaxim은 농도 50 µg/ml에서, 그리고 meropenem은 농도 25 µg/ml에서도 성장하였으며, 거의 사용하지 않는 항생제인 synergid에 대하여서도 높은 항생제 내성을 나타내었다.

따라서 동물성 식품에서 분리한 VISA ⑫와 #Em9에서 이러한 항생제 내성 양상을 나타낸 이유는, 동물 사료에 빈번하게 synergid를 첨가한 결과로 인한 항생제 노출의 영향임을 짐작할 수 있었다.

본 연구에서 건강한 성인의 장에서 분리한 유산균이 VISA ⑫와 #Em9의 성장을 억제하는 효과가 있는 지에 대해 알아보기 위하여 항균성 시험을 수행하였다.<sup>22)</sup> 유산균에 대한 VISA ⑫와 #Em9의 성장 억제 실험 결과, *Bifidobacterium* spp. SPM 0212에 의한 VISA ⑫의 생육저해는 9ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해가 일어났으며, #Em9의 생육저해는 5ml에서는 3시간부터 조금씩 생육저해가 나타났고, 9ml에서는 3시간부터 생육저해가 나타나 6시간부터는 #Em9가 완전히 사멸하였다.

*Bifidobacterium* spp. SPM 1005에 의한 VISA ⑫의 생육저해는 5ml와 9ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해가 일어나서 9시간부터는 VISA ⑫가 완전히 사멸하였다. #Em9의 경우에는 5ml에서는 균이 더 이상 증식할 수 없는 상태로 억제하였으며, 9ml에서는 9시간부터 #Em9가 완전히 사멸하였다. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM 1204에 의한 VISA ⑫의 생육저해 효과는 9ml에서는 6시간부터 조금씩 생육저해가 일어나 9시간부터는 VISA ⑫가 완전히 사멸하였으며, #Em9의 경우, 1ml에서는 균이 더 이상 증식하지 못하도록 막기만 할 뿐, 생육저해 효과는 나타나지 않았다. 9ml에서는 6시간부터 생육저해가 일어나 9시간부터는 #Em9가 완전히 사멸한 것을 볼 수 있었다. *Bifidobacterium longum* SPM 1205에 의한 VISA ⑫의 생육저해 효과는 5ml와 9ml에서 3시간부터 조금씩 생육저해가 나타났고, #Em9의 경우, 9ml에서 3균이 더 이상 증식 못하도록 막기만 할 뿐 생육저해 효과는 나타나지 않았다.

따라서 본 실험실에서 분리한 유산균들은, 무분별한 항생제 투여로 인한 다제 내성균인 VISA(Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*)와 VRE(Vancomycin Resistant Enterococci) 등의 슈퍼 박테리아에 의해 질환을 앓고 있는 환자들에게 항생제와 함께 병용 투여할 경우에, 유익한 효과를 얻을 수 있을 것이라 기대되며, 이 유산균들이 생균제제로서 기능성 식품의 사용 여부를 타진해 볼 수 있는 잠재성이 있을 것이라 사료된다.

## 문 헌

- 1) Kwon, N. H., Kim, S. H., Bae, W. K., Kim, J. Y., Lim, J. Y., Noh, K. M., Kim, J. M., Ahn, J. S. and Park, Y. H. : Antimicrobial

- activity of *Lactobacillus reuteri* against major food-borne pathogens. *J. Fd Hyg. Safety* **16**, 264 (2001).
- 2) Molder, H. W., Mckeller, R. C. and Yaguchi, M. : Bifidogenic factors-sources, meta-bolism and applications. *Int. Dairy J.* **4**, 383 (1994).
  - 3) Kim, J. B., Kim, G. H., Song, H. W., Park, S. U., Eom, Y. B., Park, S. W., Kim, Y. S. and Park, S. J. : Rapid detection of vancomycin resistant Enterococci using multiplex polymerase chain reactions. *Korean J. Biome. Lab. Sci.* **5**, 95 (1999).
  - 4) Olsen, S. J., Bishop, R., Brenner, F. W., Roels, T. H., Bean, N., Tauxe, R. V. and Slutsker, L. : The changing epidemiology of *Salmonella*; trends in serotypes isolated from humans in the United State 1987~1997. *J. Infect. Dis.* **183**, 753 (2002).
  - 5) Uttley, A. H., Collins, C. H., Naidoo, J. and George, J. C. : Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* **1**, 57 (1988).
  - 6) Hsueh, P. R., Chen, W. H., Teng, L. J. and Luh, K. T. : Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003 : resistance trends, antibiotic usage and *in vitro* activities of newer antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents* **26**, 43 (2005).
  - 7) Humphreys, H., Dolan, V., Sexton, T., Conlon, P., Rajan, L., Creamer, E., Walshe, J., Donohoe, J. and Symyth, E. G. : Implications of colonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in renal dialysis patients. Learning to live with it? *J. Hospital Infect.* **58**, 28 (2004).
  - 8) Nelason, R. R. S., McGregor, K. F., Brown, A. R., Amyes, S. G. B. and Young, H. K. : Isolation and characterization of glycopeptide-resistant *Enterococci* from hospitalised patients over a 30-month period. *J. Chin. Microbiol.* **38**, 2112 (2000).
  - 9) Yoshida, O., Yasukata, T., Sumino, Y., Munekage, T., Narukawa, Y. and Nishitani, Y. : Novel semi-synthetic glycopeptide antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE): doubly-modified water-soluble derivatives of chloroorienticin B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**, 3037 (2002).
  - 10) LeClercq, R., Perlot, E., Duval, J. and Courvalin, P. : Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N. Engl. J. Med.* **319**, 157 (1988).
  - 11) Still, J., Law, E., Friedman, B., Fuhrman, S. and Newton, T. : Vancomycin-resistant organisms on a burn unit. *South Med. J.* **94**, 810 (2001).
  - 12) Wiston, L. G., Charlebois, E. D., Pang, S., Bangsberg, D. R., Perdreaux-Remington, F. and Chambers III, H. F. : Impact of a formulary switch from ticarcillin-clavulanate to piperacillin-tazobactam on colonization with vancomycin-resistant enterococci. *American J. Infect. Control* **32**(8), 462 (2004).
  - 13) Denis, O., Nonhoff, C., Byl, B., Knoop, C., Bobin-Dubreux, S. and Struelens, M. J. : Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital : microbiological and clinical features. *J. Antimicrob. Chemotherapy* **50**, 383 (2002).
  - 14) Dobbin, G., Hariharan, H., Daoust, P. Y., Hariharan, S., Heaney, S., Coles, M., Price, L. and Muckle, C. A. : Bacterial flora of free-living Double-crested cormorant (*Phalacrocorax auritus*) chicks on Prince Edward Island, Canada, with reference to enteric bacteria and antibiotic resistance. *Comp. Immun. Microbiol. & Infect. Dis.* **28**, 71 (2005).
  - 15) Fridkin, S. K. : Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus* : What the infectious disease specialist needs to know. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 108 (2001).
  - 16) Song, J. H. : Emerging infectious disease due to microbial adaptation: Emergence and spread of antimicrobial resistance. *Korean Society of Infection Disease, Infection and Chemotherapy* **31**, 79 (2002).
  - 17) Kheadr, E., Bernoussi, N., Lacroix, C. and Fliss, I. : Comparison of the sensitivity of commercial strains and infant isolates of bifidobacteria to antibiotics and bacteriocins. *Int. Dairy J.* **14**, 1041 (2004).
  - 18) Kim, S. H., Keon, N. H., Kim, J. Y., Lim, J. Y., Bae, W. K., Kim, J. M., Noh, H. J., Jung, W. K., Park, K. T., Lee, J. E., Ra, J. C. and Park, Y. H. : Antimicrobial activity of natural product made by *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* against *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* O157:H7. *J. Fd Hyg.* **17**, 71 (2002).
  - 19) Bae, H. G., Kim, S. O., Parll, J. S., Kang, B. Y., Choi, S. S., Kang, C. Y. and Ha, N. J. : Analysis of Genomic diversity of *Bifidobacterium* spp. isolation from Korean adult. *Yakhak Hoeji* **48**, 20 (2004).
  - 20) Chun, U. H., Park, B. S. and Cho, J. S. : Optimum conditions for the protoplast formation of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus plantarum*. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* **9**, 191 (1994).
  - 21) Lim, J. J. and Yun, H. I. : Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of erythromycin, roxithromycin, tilmicosin, and tylosin on *Pasteurella multocida*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **17**, 471 (2001).
  - 22) Yun, J. H., Yim, D. S., Kang, J. Y., Kang, B. Y., Shin, E. A., Chung, M. J., Kim, S. D., Baek, D. H., Choi, S. S. and Ha, N. J. : Identification of *Lactobacillus ruminus* SPM 0211 isolated from healthy Korean and screening for the antimicrobial activity of this strain against some pathogens. *Arch. Pharm. Res.* **28**, 660 (2005).
  - 23) Lee, K. M., Yun, J. H., Choi, S. S. and Ha, N. J. : Comparison of environmental growth condition in *Bifidobacterium* spp. parent and its mutants. *J. of Life Sci.* **12**, 113 (2004).