

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

김 성 민

성균관대학교 의과대학 내과학교실

*Staphylococcus aureus*는 인체 감염증을 일으키는 많은 병원균 중, 특별히 두가지 점에서 중요한 의미를 지녔다고 여겨진다.

첫째로, *S. aureus*는 아주 빠른 속도로 항균제 내성을 발달시켜 온 세균이라는 점이다. 1941년 페니실린이 인체 감염증에 처음 사용된 후 10년이 채 지나지 않아, β -lactamase(penicillinase)를 생성하는 *S. aureus*, 즉 페니실린에 내성을 나타내는 *S. aureus*가 임상에서 분리되는 균주의 대다수를 차지하게 되었다¹⁾. 1960년 methicillin, oxacillin, nafcillin 등 β -lactamase에 안정적인 페니실린이 개발되었으나, 1961년에는 메티실린에 내성을 지닌 균주(methicillin-resistant *S. aureus*, 이하 MRSA로 약함)가 출현하였다^{2, 3)}. MRSA의 치료 항균제로는 vancomycin 등 glycopeptides를 최근까지 사용하여 왔는데, 1997년에는 드디어 vancomycin에 내성을 지닌 *S. aureus*까지 출현하였다⁴⁾.

둘째로, *S. aureus*는 아주 흔하게 인체에 정착되고 또한 감염증을 일으킨다는 점이다. *S. aureus*는 전체 인구의 10~20%에 지속적으로 보균되어 있으며^{5, 6)}, 어느 한 시점에서 검사를 해보면 건강한 성인의 30~50%에 정착되어 있고, 건강한 사람의 84%가 일생 중 비강에 *S. aureus*의 보균을 경험한다⁷⁾. *S. aureus*는 갓 출생한 태아에 짧은 시간 안에 정착되며^{6, 8)}, 나이가 들면서 정착율이 떨어지다가 70세가 넘으면 다시 그 비율이 높아진다⁹⁾. *S. aureus*는 그 높은 정착율에서 짐작할 수 있듯이, 인체 감염증의 흔한 원인균으로서 주로 피부 및 연부 조직 감염, 골관절 감염, 심내막염, 폐렴 등을 일으킨다.

현재 MRSA는 주로 병원 감염의 원인균으로 자리잡고 있다. 그러나 β -lactamase 생성 *S. aureus*가 처음에는 병원 내에서 주로 유행하다가 지역 사

회로 퍼져나간 역사적인 전례로 보건데¹⁰⁾ MRSA도 곧 지역 사회에 만연하게 되지않을까 하는 우려가 있다. MRSA가 점점 확산되고 또 새로운 내성의 획득으로 기존의 항균제로는 치료가 안되는 상황이 된다면, 인류는 감염증으로 많은 인구가 사망하던 “항균제 이전의 시대”의 경험을 다시 할 수 밖에 없을 것이다. 따라서 MRSA는 그 확산을 억제하고 내성의 발전을 저지해야하는 대표적인 세균이라고 하겠다.

메티실린 내성의 기전

메티실린에 대한 내성은 변성 penicillin-binding protein (PBP)인 PBP2a(PBP2' 이라고도 함)와 연관되어 있다^{11, 12)}. PBP는 세균 세포벽 구조물인 peptidoglycan을 합성하는 마지막 단계에 작용하는 효소의 일종이다. Peptidoglycan은 N-acetylglucosamine(NAG)과 N-acetylmuramic acid(NAM)가 연결되어 당사슬을 형성하고, NAM에 붙은 pentapeptide를 pentaglycine이 서로 연결함으로써 만들어진다(Fig. 1). PBP는 pentaglycine의 연결 작용을

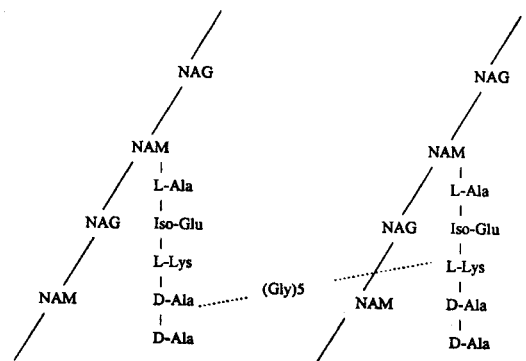


Fig. 1. 세포벽 합성.

돕는 역할을 하며, β -lactam 항균제는 PBP에 결합, 그 작용을 억제함으로써 세포벽 형성을 막는다. *S. aureus*는 5가지 PBP(PBP1, PBP2, PBP3, PBP3', PBP4)를 보유하고 있는데, MRSA에는 PBP2a(PBP2')라는 다른 PBP가 추가로 존재한다¹¹⁾. PBP2a는 정상 PBP들에 비해 β -lactam 항균제에 대한 친화력이 좋지않다. 가령 페니실린으로 PBP2a를 포화시키려면 PBP2에 비해 2~10배, PBP1에 비해서는 20배의 높은 페니실린 농도가 필요하다¹²⁾. 따라서 정상 PBP들을 포화시키는 메티실린의 농도에서도 PBP2a는 포화되지 않고, 정상 PBP들의 역할을 대신하여 세포벽을 계속 만들 수 있는 것이다.

PBP2a는 *mecA*라는 염색체 유전자에 의해 만들어진다¹³⁾. *mecA* 유전자는 MRSA와 다른 메티실린 내성 *Staphylococcus*에서만 발견되며, 메티실린 감수성 *S. aureus*나 *Staphylococcus* 외의 다른 세균에서는 발견되지 않는다. *mecA* 유전자의 유래는 정확하게 알 수 없지만, 그 염기 서열이 *E. coli*의 PBP 유전자와 유사하고, 일부는 *Staphylococcus*의 β -lactamase(penicillinase) 유전자와 비슷하여, 아마도 이 두 유전자 분절의 재합성으로 만들어진 것이 아닌가 추측되고 있다. 메티실린에 내성을 지닌 *Staphylococcus*는 균종에 관계없이 거의 동일한 PBP2a를 생성하며 따라서 *mecA* 유전자의 전달은 균종 간에 수평으로 전달되었을 가능성이 높다¹⁴⁾.

mecA 유전자의 발현에는 두 종류의 조절 유전자가 관여한다. 첫째는 염색체 유전자로서 *mecA* 유전자 구역의 상류에 위치한 *mecI*와 *mecR1* 유전자이다¹⁵⁾. *mecI*는 *mecA* 유전자의 발현을 억제하여 메티실린 내성을 감소시키는 역할을 한다. *mecR1*는 β -lactam 항균제에 노출되면 *mecI*의 작용을 억제함으로써 메티실린 내성을 유도한다. 두번째는 플라스미드 유전자인 *blaI*과 *blaR1*이다. 이들은 원래 β -lactamase 생산의 조절 유전자인데, *mecI*와 *mecR1* 유전자와 구조가 매우 유사하며¹⁶⁾, *mecA* 유전자 발현에도 영향을 준다. *mecI*와 *mecR1* 유전자의 기원이 *blaI*과 *blaR1*이라고 추측되고 있다.

mecA 유전자 구역과는 다른 위치의 염색체 유전자 중 MRSA의 메티실린 내성의 발현에 영향을

주는 것들이 있는데, 이를 *fem*¹⁷⁾ 또는 *aux* 유전자¹⁸⁾라고 부른다. 적어도 6가지의 *fem* 유전자가 알려져 있는데, 이들은 주로 pentaglycine의 전구체를 형성하는 데에 관여하며^{19, 20)}(Fig. 2), 이들을 불활성화시키면 메티실린 내성이 감소한다. 메티실린 감수성과는 상관없이 대부분의 *S. aureus*는 이 유전자를 보유하고 있으며²¹⁾, 다른 *Staphylococcus*에는 유사하지만 동일하지 않은 유전자가 존재한다.

MRSA의 메티실린 내성의 정도는 균주 간에 차이가 있을 뿐 아니라, 동일 균주 내의 세포 간에도 내성 발현의 정도가 다른 경우가 있다. 이를 이질 내성(heterogeneously resistant) 이라고 하는데, 이질 내성 균주를 구성하는 세포는 모두 *mecA* 유전자를 보유하고는 있지만, 일부 세포에서만(10^{-4} ~ 10^{-8}) 내성이 발현된다²²⁻²⁴⁾. 모든 세포가 내성을 발현하는 균주를 균질 내성(homogeneously resistant) 균주라 하는데, 이질 내성 MRSA는 균질 내성 MRSA에 비해 최소발육저지농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 낮다. 메티실린 고도 내성의 발현에는 *chr**라는 염색체 유전자가 관여하는 것으로 알려져 있으나 그 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다²⁵⁾.

MRSA의 메티실린 최소발육저지농도는 $4 \mu\text{g/ml}$ 이하로부터 $1000 \mu\text{g/ml}$ 이상까지 무척 다양하다. 이러한 차이를 명쾌하게 설명하기 위해서는, 위에 언급한 조절유전자들이 메티실린 내성의 발현에 서로 어떤 영향을 주면서 작용하고 있는지 더 연구되

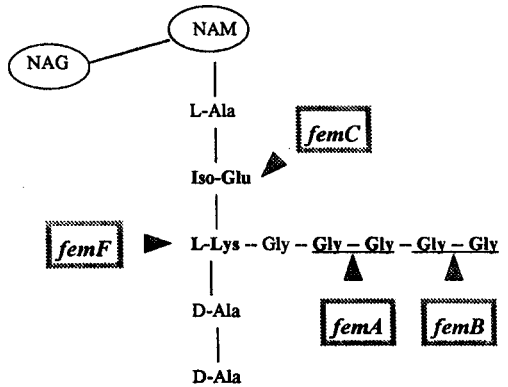


Fig. 2. *fem* 유전자의 세포벽 합성에 관여하는 기전.

어려야 할 것이다.

mecA 유전자가 없으면서 메티실린에 낮은 정도의 내성을 지닌 두가지 형태의 균주가 있다. 첫째는 BORSA(borderline resistant)로서 내성의 기전은 β -lactamase 의 과다생성에서 기인한다²⁶⁾. 두번째는 MODSA(modification)로서 내성의 기전은 기존의 PBP들의 변화로 인한 것이다²⁷⁾. 이들은 MRSA 중 내성의 정도가 낮은 균주와 표준 감수성 검사로는 판별하기 어렵다.

MRSA의 검출

이질 내성 MRSA는 표준 감수성 검사의 조건에 따라 내성 발현이 잘 안되어 감수성으로 잘못 판단되기 쉽다. 이질 내성 MRSA의 내성을 발현시키기 위해서는 배양 온도를 30~35°C에서 하거나²⁸⁾, 48시간 배양을 하거나^{29, 30)}, 2~4%의 NaCl을 배지에 첨가하여야 한다^{30, 31)}.

NCCLS에서는 메티실린 내성의 검출법으로 oxacillin을 이용한 디스크 확산법(disk diffusion), microbroth dilution, 한천희석법(agar dilution), agar screen 등의 검사법을 권하고 있다^{32~34)}. Methicillin대신 oxacillin을 권하는 것은 methicillin의 약효가 보관 중에 변질되기 쉽기 때문이다.

NCCLS의 권하는 디스크 확산법의 방법은 30~35°C의 배양온도에서 하고 배지에 NaCl은 첨가하지 않는다. Microbroth dilution 법과 한천희석법은 2%의 NaCl이 첨가된 cation-adjusted Mueller-Hinton broth, 또는 Mueller-Hinton agar를 이용하여 30~35°C에서 24시간 배양한다. 메티실린의 최소 발육 저지 농도가 4 μ g/ml 이상이면 메티실린 내성으로 판단한다. Agar screen법은 4%의 NaCl와 6 μ g/ml의 oxacillin이 첨가된 Mueller-Hinton agar를 이용하여 30~35°C에서 24시간 배양한다. 이들 중 agar screen 법이 민감도와 특이도에 있어 가장 우월한 검사법으로 알려져 있다^{35~37)}.

자동 감수성 기기(Vitek, Microscan 등)를 이용한 감수성 검사가 많이 시행되고 있는데, 표준검사법에 비해 메티실린 내성을 검출하지 못하는 오류가 많으므로 주의를 요한다. 최근의 개량된 자동

기기는 초기에 비해 비교적 정확도가 높아졌다³⁸⁾.

메티실린 내성 유무를 가장 정확하게 검출하는 방법은 *mecA* 유전자를 확인하는 것이다. PCR, hybridization 등을 이용할 수 있겠으나 임상에 적용할 만큼 실제적이지 못한 단점이 있다.

역학

MRSA는 1961년 영국에서 처음 출현한 이후, 약 10여년 동안 주로 유럽을 중심으로 유행하다가 1970년대엔 무슨 영문에서인지 그 수가 줄어들었다. 그러나 1970년대 말부터 영국과 호주를 중심으로 새로운 유행 균주(EMRSA 1)가 등장하였다. 현재까지 새로운 유행 균주는 EMRSA 16까지 보고되었는데, 1991년 EMRSA 15가 등장한 이후 영국에서는 MRSA의 빈도가 급격히 증가하고 있다. 새로운 유행균주는 여러가지 항균제에 내성을 지니며, 현재까지 사용되던 여러가지 예방법에 효과적으로 유행이 억제되지 않는 양상을 보이고 있다³⁹⁾.

오늘날 MRSA는 병원감염의 대표적인 원인균이다. 미국의 경우 National Nosocomial Infection Surveillance(NNIS)의 조사에 따르면 병원에서 분리되는 *S. aureus* 중 MRSA가 차지하는 비율이 1975년 2.4%에 불과하였으나 1991년에는 29%로 급격히 증가하였다⁴⁰⁾. 유럽의 경우 MRSA의 비율이 스칸디나비아 지역의 1% 미만부터 스페인, 프랑스, 이탈리아와 같이 30% 정도되는 국가까지 다양하지만, 평균 12.8%의 비율인 것으로 보고하고 있으며⁴¹⁾, 일본의 몇 병원에서는 80%에 육박하는 높은 비율을 보고하고 있다⁴²⁾. 우리나라의 경우 1960년대에는 MRSA의 분리 보고를 볼 수 없었고, 1977년 박 등의 보고에서 5%의 MRSA 빈도를 보고한 이래 1980년도에 급격히 증가하기 시작하였다⁴³⁾. 최근에는 우리나라 대부분의 종합 병원이나 대학 병원에서 MRSA가 전체 *S. aureus* 균주 중 차지하는 비율이 70~80%를 상회하는 것으로 알려지고 있다⁴⁴⁾.

NNIS의 조사에 따르면 미국의 경우 1979~1989년 기간에 실제로 병원감염을 일으킨 원인균 중 *S. aureus*가 10% 내외를 차지하였으며, 1995년에는

그 비율이 13%로 증가하였다고 한다. 병원감염 원인균 중 가장 흔한 단일 균종(13%)이었으며, 수술 부위감염과 폐렴의 가장 흔한 원인균(각각 20%, 19%)이고, 균혈증의 두번째로 많은 원인균(16%)이었다⁴⁵⁾.

우리나라 30병상 이상의 690병원을 대상으로 조사한 대한병원감염관리학회의 보고에 따르면, 병원감염의 가장 흔한 원인균은 *S. aureus*(17.2%)이었으며, 이 중 78.8%가 메티실린 내성균이었다. *S. aureus*는 수술부위감염(28.3%), 폐렴(23.5%), 균혈증(15.5%)의 가장 흔한 원인균이었다⁴⁶⁾.

최근 MRSA가 지역사회에서 증가하고 있다는 보고가 있다. 최근 미국을 비롯한 서구에서는 MRSA 보균자 중 28~67%가 지역사회에서 획득한 경우이며^{47~49)}, MRSA 감염증 중 41%⁵⁰⁾, 62%⁵¹⁾가 지역사회에서 획득한 경우였다고 보고하고 있다. 그러나 서구의 경우 만성질환자를 돌보는 nursing home 등의 시설이 많이 개발되어있기 때문에 이러한 환경을 통하여 MRSA전파가 용이하게 이루어지고 있다고 보여진다. 기타 병원에 입원한 경험이 있거나 외래 진료를 받고 있거나 마약사용자 등에서 지역사회 획득 MRSA 감염증이 발생하고 있지만⁴⁹⁾ 진정한 의미의 지역사회 획득 MRSA 감염증은 아직 많지 않을 것으로 판단된다.

MRSA를 포함한 *S. aureus*의 주된 오염원은 비강 보균자이거나 감염된 환자, 비강 보균자인 의료인이다^{52~56)}. 특히 환자 중 비강에 보균자들은 감시 배양을 하지 않는 한 임상 검체에서 발견되지 않으므로, 노출되지 않은 채 지속적인 오염원으로 작용할 수 있다. *S. aureus* 비강 보균자 의료인은 환자 보다는 비교적 그 빈도가 적은 것으로 알려져 있다. 기타 의류, 환경 표면 등도 오염원으로 작용할 가능성도 있으나^{57, 58)} 명확한 증거는 없다.

*S. aureus*는 주로 직접 또는 간접접촉을 통해 전파된다⁵⁹⁾. 그 중에서도 오염원과 접촉한 의료인의 손에 MRSA가 오염되어 다른 환자에게로 전달되는 경우가 가장 흔한 전파양식이다. 기타 공기, 음식을 통한 전파가 가능하다.

MRSA를 획득하는 위험인자로는 고령, 남자, 입원 경력, 장기 입원, 화상 병동 또는 중환자실 입

원, 만성 기저 질환의 존재, 항균제 사용, 보균자와의 접촉, 광범위한 창상 및 화상, 카테터 등 인공물 삽입 등이 관여한다⁶⁰⁾.

*S. aureus*의 비강보균자에서 *S. aureus* 감염증이 잘 발생한다는 사실에 대해 다수의 연구가 있어왔다. 혈액 투석 환자의 감염⁶¹⁾, 복막 투석 환자의 복막염⁶²⁾, 수술부위감염⁶³⁾, HIV 감염환자에서의 *S. aureus* 균혈증⁶⁴⁾에서 그 연관성이 규명되었다. 그러나 이런 *S. aureus*의 비강 보균자와 감염증의 연관성은 MSSA에서 주로 연구되었으며 MRSA감염증에서는 아직 많이 연구되지 않은 실정이다. 복막 투석환자⁶⁵⁾, 외과계 중환자실에 입원하는 환자의 MRSA 감염증 등⁶⁶⁾ 소수의 연구가 있었다.

치 료

1. Vancomycin

Glycopeptide 계열의 항균제로 MRSA 감염증의 치료에 우선 약제이다. 최근까지 *S. aureus*에는 vancomycin 내성균주가 없었고 *S. haemolyticus* 등 다른 균종에서만 발견되었으나, 1997년 vancomycin resistant *S. aureus*가 등장하였다.

2. Teicoplanin

Vancomycin과 같은 glycopeptide 계열 항균제이다. Vancomycin에 비해 신독성, 이독성이 적고 red-neck 증후군이 없으며, 근육주사가 가능한 장점이 있으나, 뇌혈액 장벽을 잘 투과하지 못하여 중추신경계 감염증에 사용하지 못하고 심내막염 치료에도 효과가 좋지 않다.

3. Quinolones

최근 이에 대한 내성이 많아졌고, 사용 도중 내성이 발생하는 경우가 많아 단독으로는 투여하지 않는다.

4. Trimethoprim-sulfamethoxazole

내성율이 적고 중증 감염증에도 치료 성적이 꽤 좋은 것으로 알려져 있으나 vancomycin 보다는 효과적이지 못하다.

5. Rifampin

*S. aureus*에 높은 항균력을 지니고 있으나, 단독 투여시 내성이 쉽게 발생한다. 주로 다른 항균제와 복합으로 사용한다.

6. Clindamycin

살균력이 좋지 못하고 사용 도중 내성이 잘 발생하여 잘 사용되지 않는다.

7. Aminoglycosides

단독으로는 사용하지 않고 항균력의 상승작용을 기대하여 다른 항균제와 복합 사용한다.

8. Fusidic acid

사용 도중 내성이 쉽게 발생하므로 단독으로는 투여하지 않는다. 우리나라에는 아직 주사제가 없다.

9. Fosfomycin

실험실 검사에서 MRSA에 효과가 있다고 알려져 있으나 아직 임상 자료가 많지 않은 실정이다.

10. 기타

Streptogramins, minocycline, novobiocin, coumestrol

예방 및 관리

MRSA 예방과 관리 방법을 크게 3가지 범주로 나누어 볼 수 있다. 즉 감시, 격리 그리고 보균자의 치료이다⁶⁷⁾.

감시 방법으로는 일상적인 배양 결과 검토, 주기적인 감시 배양, 재입원 환자 감시 배양, 지속적인 감시 배양(감염율이 높은 병원) 등이 있다. 환자 격리의 방법으로는 일인실, MRSA 환자끼리 같은 방을 사용하게 하는 cohort 격리, 환기조절을 하는 격리 병동에 배치하는 방법 등이 있다. 어떤 감시배양과 격리 방법을 선택할 지는 MRSA의 유행 정도와 가능한 자원 등을 고려하여 선택하여야 할 것이다. 비강 보균자의 치료에는 mupirocin이 효과적인

어서 많이 사용된다. 심지어 MRSA 감염이 발생할 위험이 높은 환자들에게는 아예 예방적으로 사용하는 것이 효과적이었다는 보고도 있다. 그러나 mupirocin을 광범위하게 사용하는 경우, 내성율이 높아질 우려가 있으므로 주의를 요한다⁶⁸⁾.

MRSA의 확산을 예방하는 데에 있어 손씻기는 아무리 강조하여도 지나치지 않은 중요한 방법이다. 알콜 성분과 소독제가 섞인 handrub이 비교적 살균 효과가 좋으나 소독 비누, 또는 일반 비누로도 제대로 씻는다면 오염된 세균을 효과적으로 제거할 수 있다. 비누를 바르고 적어도 30초 이상 손을 비빈 후 씻는 것이 좋다.

Vancomycin-resistant *S. aureus*

최근 vancomycin-resistant enterococci(VRE)가 출현하여 확산되고 있는데, 이들의 vancomycin 내성 유전자가 포도상구균에 전이될 수 있다는 사실이 실험적으로 증명되면서^{69, 70)}, 학계에서는 vancomycin-resistant *S. aureus*도 곧 출현할 것이라 예상하고 우려하여 왔다. 1997년 Hiramatsu 등은 심장 수술을 받은 환자의 수술부위 감염에서 vancomycin에 대한 최소 발육 억제 농도가 $8 \mu\text{g/ml}$ 가 되는 vancomycin-resistant *S. aureus*(Mu50)를 보고하여, 드디어 *S. aureus*에도 vancomycin 내성이 출현하였음을 알렸다⁴⁾.

Vancomycin에 대한 감수성의 기준은 최소 발육 억제 농도가 4mg/L 이하이면 감수성, 32mg/L 이상이면 내성으로 분류한다. 그러나 대부분의 vancomycin susceptible *S. aureus*은 $2 \mu\text{g/ml}$ 미만의 최소 발육 억제 농도를 나타낸다. Hiramatsu가 보고한 균주는 vancomycin에 $8 \mu\text{g/ml}$ 의 최소 발육 억제 농도를 나타내었으며, 따라서 엄밀히 말하면 vancomycin-intermediate *S. aureus*이다.

Hiramatsu는 vancomycin에 $8 \mu\text{g/ml}$ 의 최소 발육 억제 농도를 나타내는 균질내성균주 외에, 이질 내성을 나타내는 균주가 있다고 하였다. 이들은 균질내성균인 Mu50 균주와 같은 클론(clone)으로서, vancomycin에 $2 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ 의 최소 발육 억제 농도를 나타내고, 최소 발육 억제 농도가 $8 \mu\text{g/ml}$ 인

소균락을 지니고 있다. Vancomycin에 이질내성을 지닌 *S. aureus*은 예상보다 많아서, 일본의 6개 병원에서 분리된 MRSA의 5~22%가 이질 내성을 지닌 것으로 밝혀졌다. 일반적인 감수성 검사로는 vancomycin에 대한 이질 내성 여부를 알기 어려우므로, 검출이 안되고 놓치고 있었던 것이다. Vancomycin 4 μ g/ml 농도의 평판 배지에서 배양을 하면, 균질 내성균은 24시간 내에 다수 집락을 이루는 반면, 이질 내성균은 48시간이 지나서야 집락을 형성하는 것으로 찾아낼 수 있다. 우리나라의 MRSA에도 vancomycin에 이질 내성을 지닌 것들이 있는데도 놓치고 있을 가능성이 있으므로 이러한 검사법으로 vancomycin에 대한 내성을 검색할 필요가 있다고 여겨진다.

일본에서 발견된 vancomycin-resistant *S. aureus*은 *vanA* 또는 *vanB* 유전자를 지니고 있지 않으므로 *Enterococcus*의 vancomycin 내성 유전자가 전달되어 *S. aureus*에 vancomycin 내성이 유발된 것은 아니다. 현재까지 밝혀진 *S. aureus*의 vancomycin 내성기전은 세포벽 합성의 증가로 생각하고 있다. 이들 균주가 vancomycin 감수성 균주에 비해 세포벽이 2배정도 두껍고, PBP 2와 PBP2'가 3배 이상 증가하여 있으며, murein 전조체가 3배 이상 증가하여 있는 점 등이 위의 가설을 뒷받침하고 있다.

이제 vancomycin-resistant *S. aureus*가 출현하였다. 이들이 확산되어 임상 검체에서 분리되는 *S. aureus*의 대다수를 차지한다면, 효과적으로 치료할 항균제가 없는 현재의 현실로 볼 때 공포스러운 일이 아닐 수 없다. 이러한 일이 발생하지 않도록 이들의 확산을 예방하고 억제하는 노력이 절실히 필요한 때이다.

참 고 문 헌

- 1) Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M: *Infection by penicillin-resistant staphylococci*. *Lancet* 2:641-4, 1948
- 2) Jevons MP: "Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1:124-5, 1961
- 3) Knox R: "Celbenin"-resistant staphylococci. *Br Med J* 1:126, 1961
- 4) Hiramatsu K et al.: *Arrival of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1:1, 1997
- 5) Fekety FR: *The epidemiology and prevention of staphylococcal infection*. *Medicine (Baltimore)* 43:593, 1964
- 6) Casewell MW, Hill RLR: *The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 18, supp A:1-12, 1986
- 7) Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K: *Carriage of Staphylococcus aureus among 104 healthy persons during a 19-month period*. *Epidemiol Infect* 115:51-60, 1995
- 8) Williams REO: *Healthy carriage of Staphylococcus aureus: its prevalence and importance*. *Bacteriol Rev* 27:56, 1963
- 9) Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CHL: *Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population*. *J Hyg* 65:567-73, 1967
- 10) Nahmias AJ, Eickhoff TC: *Staphylococcal infections in hospitals, recent development in epidemiologic and laboratory investigation*. *N Engl J Med* 265:177, 1961
- 11) Georgopapadakou NH, Smith SA, Bonner DP: *Penicillin-binding proteins in a Staphylococcus aureus strain resistant to specific β -lactam antibiotics*. *Antimicrob Agents Chemother* 22:172-175, 1982
- 12) Hartman BJ, Tomasz A: *Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 158:513-516, 1984
- 13) Song MD, Wachi M, Doi M, Ishino F, Matsushashi M: *Evolution of an inducible penicillin-target protein in methicillin-resistant Staphylococcus aureus by gene fusion*. *FEBS Lett* 221:167-171, 1987
- 14) Archer GL, Niemeyer DM, Thanassi JA, Pucci MJ: *Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance*. *Antimicrob Agents Chemother* 38:447-54, 1994
- 15) Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bachi B: *Correlation*

- between regulation of *mec A* transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 36:25-31, 1992
- 16) Hiramatsu K, Asada K, Suzuki E, Okonogi K, Yokota T: *Molecular cloning and nucleotide sequence determination of the regulator region of mec A gene in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. *FEBS Lett* 298:133-136, 1992
 - 17) Berger-Bachi B: *Insertional inactivation of staphylococcal methicillin resistance by Tn551*. *J Bacteriol* 154:479-87, 1983
 - 18) Tomasz A: *Auxiliary genes assisting in the expression of methicillin resistance in Staphylococcus aureus*. p.565. In Novick RP (ed). *Molecular biology of the staphylococci*. VCH, New York, 1990
 - 19) Maidhof H, Reinicke B, Blumel P, Berger-Bachi B, Labischinski M: *femA*, which encodes a factor essential for expression of methicillin resistance, affects glycine content of peptidoglycan in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *J Bacteriol* 173:3507-13, 1991
 - 20) Henze U, Sidow T, Wecke J, Labischinski M, Berger-Bachi B: *Influence of femB on methicillin resistance and peptidoglycan metabolism in Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 175:1612, 1993
 - 21) Kobayashi N, Wu H, Kojima K, Taniguchi K, Urasawa S, Uehara N, Omizu Y, Kishi Y, Yagihashi A, Lurokawa I: *Detection of mecA, femA, and femB in clinical strains of staphylococcal using polymerase chain reaction*. *Epidemiol Infect* 113:259-266, 1994
 - 22) Chambers HF: *Methicillin-resistant staphylococci*. *Clin Microbiol Rev* 1:173-186, 1984
 - 23) Hartman BJ, Tomasz A: *Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 29:85-92, 1986
 - 24) Tomasz A, Nachman S, Leaf II: *Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:577-583, 1991
 - 25) Ryffel C, Strssle A, Kayser FH, Berger-Bachi B: *Mechanisms of heteroresistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 38:724-8, 1994
 - 26) McDougal LK, Thornsberry C: *The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins*. *J Clin Microbiol* 23:832-9, 1986
 - 27) Tomasz A, Drugeon HB, de Lencastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J: *New mechanism for methicillin resistance in Staphylococcus aureus: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1869-74, 1989
 - 28) Thornsberry C, Caruthers JQ, Baker CN: *Effect of temperature on the in vitro susceptibility of Staphylococcus aureus to penicillinase-resistant penicillins*. *Antimicrob Agents Chemother* 4:263-9, 1973
 - 29) Barry AL, Badal RE: *Reliability of the microdilution technique for detection of methicillin resistant strains of Staphylococcus aureus*. *Am J Clin Pathol* 67:498-95, 1977
 - 30) Sutherland R, Rolinson GN: *Characteristics of methicillin resistant staphylococci*. *J Bacteriol* 87:887, 1964
 - 31) Churcher GM: *A screening test for the detection of methicillin resistant staphylococci*. *J Clin Pathol* 21:213, 1986
 - 32) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standard M7-A5 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993*
 - 33) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Fifth information supplement. NCCLS document M100-S6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993*
 - 34) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Dilution antimicrobial susceptibility tests*

- for bacteria that grow aerobically. *Approved standard M7-A3 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993*
- 35) Skulnick M, Simor AE, Gregson D, Patel M, Small GW, Kreiswirth B, Hathoway D, Low DE : *Evaluation of commercial and standard methodology for determination of oxacillin susceptibility in Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 30: 1985-8, 1992*
 - 36) Geha DJ, Uhl JR, Gustaferrro CA, Persing DH. *Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. J Clin Microbiol 32:1768-72, 1994*
 - 37) Unal S, Werner K, DeGirolami P, Barsanti F, Eliopoulos G : *Comparison of tests for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a clinical microbiology laboratory. Antimicrob Agents Chemother 38:345-7, 1994*
 - 38) Knapp CC, Ludwig MD, Washington JA : *Evaluation of differential inoculum disk diffusion method and Vitek GPS-SA card for detection of oxacillin-resistant staphylococci. J Clin Microbiol 32:433-6, 1994*
 - 39) Ayliffe GAJ : *The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 24(suppl 1):S74-S79, 1997*
 - 40) Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals. 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 13:582-586, 1992*
 - 41) Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:50-55, 1994*
 - 42) Konno M : *Nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan. J Infect Chemother 1:30-39, 1995*
 - 43) 정운섭 : *Methicillin 내성 포도상구균. 대한화학요법학회지 4:101-109, 1986*
 - 44) 정운섭, 이경원 : *병원균의 항균제 내성과 기전, 1st ed, p16-19, 서울, 진흥출판사, 1997*
 - 45) Centers for Disease Control and Prevention : *National Nosocomial Infections Surveillance System Semiannual Report. Summary of NNIS Data, December 1995, 1996*
 - 46) 대한병원감염관리학회. *병원감염률 조사위원회 : 1996년도 국내 병원감염률 조사 연구. 병원감염관리 2(2):157-176, 1997*
 - 47) Linnermann CC, Moore P, Staneck JL, Pfaller MA : *Reemergence of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a general hospital associated with changing staphylococcal strains. Am J Med 91(suppl 3B):238S-244S, 1991*
 - 48) Nettleman MD, Trilla A, Fredrickson M, Pfaller MA : *Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Med 91(suppl 3B): 228S-232S, 1991*
 - 49) Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community organism. Clin Inf Dis 21:1308-1312, 1995*
 - 50) Layton MC, Hierholzer W Jr, Patterson JE : *The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 16:12-17, 1995*
 - 51) Embil J, Ramotar K, Romance L, et al. : *MRSA in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. Infect Control Hosp Epidemiol 15:646-651, 1994*
 - 52) Strausbaugh LJ, Jacobson C, Yost T : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a nursing home and affiliated hospital : a four-year perspective. Infect Control Hosp Epidemiol 14:331-6, 1993*
 - 53) Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP : *Methicillin resistant Staphylococcus aureus : introduction and spread within a hospital. Ann Intern Med 93:526-532, 1980*
 - 54) Craven DE, Reed C, Kollisch N, De Maria A, Lichtenberg D, Shen K, Mc Cabel WR : *A large outbreak of infections caused by a strain of Staphylococcus aureus resistant to oxacillin and aminoglycosides. Am J Med 71:53-58, 1981*
 - 55) Ward TT, Winn RE, Hartstein AI, Sewell DL : *Observations relating to an interhospital outbreak*

- of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of antimicrobial therapy in infection control. *Infect Control* 2:453-459, 1981
- 56) Reboli AC, John JF Jr, Platt CG, Canteley JR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak at a Veteran's Affairs Medical Center: importance of carriage of the organisms by hospital personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11:291-6, 1990
 - 57) Lidwell OM, Towers AG, Ballard J, Gladstone B: Transfer of microorganisms between nurses and patients in a clean air environment. *J Appl Bacteriol* 37:649-56, 1974
 - 58) Colbeck JC: Environmental aspects of staphylococcal infections acquired in hospitals. *Am J Public Health* 50:468, 1960
 - 59) Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97:309-317, 1982
 - 60) Martin MA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the persistent resistant nosocomial pathogen. *Curr Clin Top Infect Dis* 14:170-191,
 - 61) Yu VL, Goetz AG, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff J: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 315:91-96, 1986
 - 62) Churchill DN: Risk of CAPD complications in carriers of *Staph. Aureus*. *Semin Dial* 6:71, 1993
 - 63) Kune GA, Moritz V, Carson P, Farmer I, Chan A, Read A: Postoperative wound infections: a study of bacteriology and pathogenesis. *Aust N Z J Surg* 53:245-248, 1983
 - 64) Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, Pohle HD: Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:986-989, 1992
 - 65) Lye WC, Leong SO, Lee EJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infections in CAPD. *Kidney Int* 43:1357-1362, 1993
 - 66) Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ, Mulligan ME, Wilson SE: Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg* 78:644-650, 1994
 - 67) Brumfitt W, Hamilton-miller J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 320:1188-1196, 1989
 - 68) Boyce JM: Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. *Infect Contr Hosp Epid* 17:775-779, 1996
 - 69) Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski WM: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility to vancomycin and teicoplanin: isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. *J Infect Dis* 166:1066-72, 1992
 - 70) Senazin V, Mougeot C, Libert JM: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptides (vancomycin, teicoplanin): in vitro selection of resistance. *Pathol Biol* 42:323, 1994