

황색포도알균의 항생제 내성

김윤경¹⁾ · 홍해숙²⁾ · 정재심³⁾

¹⁾대구과학대학 간호과, ²⁾경북대학교 간호대학, ³⁾울산대학교 임상전문간호학

Antibiotic Resistance of *Staphylococcus Aureus*

Yun Kyung Kim,¹⁾ Hae Sook Hong²⁾ & Jae Sim Jeong³⁾

¹⁾Department of Nursing, Taegu Science College, ²⁾College of Nursing, Kyungbook National University

³⁾Department of Clinical Nursing, University of Ulsan

Abstract

Staphylococcus aureus is one of the most important pathogens in clinical settings. It is also one of the leading causes of nosocomial infections and the dissemination of multiple drug-resistant strains, mainly methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, and the recent emergence of a vancomycin resistant MRSA is the concern to hospital worldwide.

MRSA strains have acquired multiple resistance to a wide range of antibiotics, including aminoglycosides and macrolides. β -Lactam resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is determined by the function of penicillin binding protein 2' (PBP2') encoded by the methicillin resistance gene *mecA*. MRSA strains carry methicillin resistance gene *mecA*, encoded by a mobile genetic element designated *staphylococcal* cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). MRSA clones are defined by the type of SCC*mec* element and the genotype of the methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* chromosome in which the SCC*mec* element is integrated.

Key words : *staphylococcus aureus*, antibiotic resistance

* Corresponding author : Yun Kyung Kim, Professor, Department of Nursing, Taegu Science College.
Tel : 82-53-320-1068 Fax : 82-53-320-1530 E-mail : kyk4689@hanmail.net

I. 서론

황색포도알균은 환자나 의료진을 비롯한 인체에 상재하는 박테리아로 피부, 비강내에서 잘 증식하고 있으며, 주요 전파경로는 의료진의 손이나 사람과 사람의 직접 접촉에 의한 것으로 알려져 있다(Hartstern, 1995 : Oh, Lee, Kim, Oh & Choe 2001).

황색포도알균은 건강한 사람에서는 단순히 보균자 상태로 있지만 방어기전이 저하된 만성기저질환을 가진 입원환자에서 창상감염, 패혈증 및 폐렴과 같은 중증 감염증을 일으키며, 장기간 입원, 중환자실 입원, 항생제를 치료받은 환자, 외과적 수술 그리고 황색포도알균을 보유하고 있는 환자에 인접하여 입원한 경우에 발생빈도가 높다(Boyce, Landry, Deetz & Dupont 1981 : Park et al, 2002).

이러한 황색포도알균에 대한 항생제치료가 도입된 후에는 항생제 내성이 또 다른 문제로 부각되었다. 1941년 페니실린이 사용되기 시작하면서 감염질환이 해결될 것으로 기대되었지만, 이로부터 3년 만에 페니실린에 내성을 가진 균주가 나타나기 시작하였으며 1950년대 후반에는 상당수의 균주들이 penicillinase를 생성하게 되었다(Chang & Turnidge, 1999). 그 후 penicillinase에 의해 분해되지 않는 methicillin 등의 반합성 페니실린이 생산되어 사용되었으나 곧이어 1961년 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 출현하였고, 이후 영국을 비롯한 세계 각국에서 MRSA가 보고되었다(Jevons, 1961).

병원감염을 일으키는 원인균은 대부분 항생제 내성을 가지고 있는 경우가 많아 치료적 항생제의 선택에 어려운 문제가 되고 있다. 그 중에서도 MRSA 감염이 국내외에서 가장 문제가 된다. MRSA는 병원감염을 일으키는 대표

적인 원인균으로 우리나라 대부분의 병원에서 분리되는 황색포도알균 중 MRSA가 70~80% 비율을 차지하고 있다(Song, 1996).

1980년대 이후에는 MRSA가 병원감염의 주요한 원인균으로 주목받고 있으며, 이에 따라 MRSA의 유일한 치료제라 할 수 있는 반코마이신 등 glycopeptide 제제를 광범위하게 사용하게 되었다(Ena, Dick, Jones & Wenzel, 1993).

그 후 상당기간 동안 반코마이신 내성 황색포도알균은 출현하지 않았지만, 낮은 내성을 가진 coagulase-negative staphylococci(CNS) 균주가 발견되었으며(Schwalbe, Stapleton & Gilligan, 1987), 1986년 유럽에서 반코마이신 내성 장구균(vancomycin resistant enterococci, VRE)이 출현하였고(Leclercq, Derlot, Dural & Courvalin, 1988), VRE의 내성을 매개하는 유전자가 황색포도알균으로 전이될 수 있다는 것이 실험적으로 증명되면서(Noble et al, 1992), 언젠가는 반코마이신에 내성을 가진 황색포도알균(vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)이 빈번하게 출현할 것이라 예측되었다.

1997년 일본에서 처음으로 반코마이신 내성을 가진 황색포도알균주가 발견되었다고 보고된 이후로 미국, 프랑스 등지에서도 계속 보고되었으며, 마침내 우리나라의 한 대학병원에서도 보고되기에 이르렀다(Kim, 2000).

본 논문에서는 지금까지의 보고를 중심으로 MRSA의 전파와 내성기전, 유전자와 반코마이신 내성 황색포도알균에 대해 살펴보고 관리 대책에 대하여 제언하고자 한다.

II. 황색포도알균

병원감염 원인균 가운데 그람음성간균은 *Escherichia coli*가 가장 많고, 그람양성구균은 포도알균이 가장 많다고 보고되고 있다(Kim & Joe, 1997).

포도알균은 그람양성구균으로 총 33가지 균종이 있는데, 코아굴라제(coagulase)의 존재여부에 따라 크게는 코아굴라제 양성 포도알균, 즉 황색포도알균과 코아굴라제 음성포도알균으로 나눈다. 포도알균은 인체에 아주 흔하게 감염증을 일으키는 병원균 중 하나다. 포도알균 감염증이 흔한 것은 높은 보균율과 연관이 있다. 황색포도알균은 주로 비강에 보균되어 있는데, 지속적인 보균자가 전체 인구의 10~20%이며, 일정시점의 보균율은 30~50%에 달하고, 85%의 인구가 일생 중 한 번 이상 황색포도알균을 보균한다. 코아굴라제 음성 포도알균은 대부분 사람의 피부에 정상적으로 존재하는 세균총이다(Kim, 1999).

황색포도알균은 임상적으로 중요한 감염증-피부 및 연조직 감염, 골관절염, 균혈증, 폐렴, 식중독 등을 일으키는 병원균으로, 사람의 피부 및 점막에 상주균으로 존재하고 수술창상, 신생아 등에 감염되며, 의료인의 손을 통한 접촉감염을 일으킨다(Kim & Joe, 1997). 또한 이로 인한 감염증의 이환율이나 치사율이 높기 때문에 치료시 적절한 항생제의 선택이 매우 중요하다.

III. 메티실린 내성 황색포도알균

포도알균은 항생제내성을 빠르게 발달시켜온 특징이 있는 세균이다. 페니실린이 인체에 처음 사용되었을 때인 1941년에 황색포도알균은 페니실린에 효과적으로 억제되었으나, 그로부터 3년 만에 페니실린에 내성을 획득한 균주가 나타나기 시작하였고, 1950년대 후반부터는 상당수의 균주들이 penicillinase를 생성하게 되었다(Chang & Turnide, 1999).

병원감염의 중요한 항생제 다제내성 원인균인 MRSA는 methicillin이 임상에서 이용되기 시작한 2년 뒤인 1961년에 영국에서 최초로 분

리된 후 여러 나라에서 출현하였다(Herwaldt & Wenzel, 1999). 이후 MRSA의 비율은 병원 획득균주를 중심으로 점점 그 빈도가 증가하고 있으며 점차 확산되고 있다.

오늘날 메티실린 내성 황색포도알균은 병원 감염의 대표적인 원인균이다. 미국 National Nosocomial Infections Surveillance(NNIS)의 조사에 의하면, 미국 내 병원에서 분리된 전체 황색포도알균 중 메티실린 내성 황색포도알균의 비율이 1975년에는 2.4%에 불과하였으나, 1996년에는 35%로 증가하였다. 또한 1998년부터 2001년 사이에 중환자실에서 검출된 황색포도알균 가운데 50% 이상이 메티실린 내성을 보였고 보고하였다(Lee, 2004). 유럽 각국의 메티실린 내성 황색포도알균의 비율은 지역과 국가에 따라 차이가 있지만 평균 12.8%의 비율을 보이고 있고, 일본은 일부 병원에서 80%의 높은 비율을 보이고 있다. 미국에서는 전체 포도알균의 10~50%가 MRSA이라고 하며, 우리나라에서는 1960년대까지는 메티실린 내성 황색포도알균의 보고가 없었으나, 1977년에 5%의 메티실린 내성 황색포도알균의 비율이 보고된 이래 급격히 증가하여 최근 대부분의 종합병원이나 대학병원에서 70~80%의 비율이 보고되고 있다(Kim, 1999). 우리나라의 30병상 이상의 690개 병원을 대상으로 조사한 결과 병원감염의 가장 흔한 원인균은 황색포도알균(17.2%)이었으며, 이 중 78.8%가 메티실린 내성균이었다. 황색포도알균은 수술부위감염(28.3%), 폐렴(23.5%), 균혈증(15.5%)의 가장 흔한 원인균이었다(Kim, 1999).

MRSA 내성기전

세균의 β -lactam제에 대한 내성은 주로 β -lactamase 생성이나 penicillin 결합단백질(penicillin binding protein, PBP)의 변화 때문이다. 포도알균 중에는 β -lactamase 생성으로 penicillin G 등 penicillinase에 불안정한 모든 β -lactam

체에 내성을 나타내는 것이 있는데, 최근에는 거의 모든 포도알균이 β -lactamase를 생성하게 되었고, 또한 β -lactamase 생성 균주감염에 유효한 항생제가 있어서 이 내성에 대해서는 관심이 적어졌다(Fischetti, Novick, Ferretti, Portnoy & Rood, 2000).

원외(community acquired) 및 원내(nosocomial) 감염에서 근래 분리되는 *S. aureus*는 대부분이 penicillinase에 불안정한 penicillin제, 즉 penicillin G, ampicillin, carbenicillin, ticarcillin, piperacillin 등에 내성이다.

Methicillin은 penicillinase에 안정한 penicillin제 중의 한가지이지만 지금은 이 약제가 환자 치료에 쓰이지 않고 cloxacillin, cephalosporin 등이 사용된다. 감수성 시험에도 methicillin은 쓰이지 않고 oxacillin이 쓰이는데, oxacillin에 내성인 황색포도알균을 MRSA 또는 oxacillin resistant *S. aureus*(ORSA)라고 한다.

모든 *S. aureus*는 PBP 2가 있는데, MRSA는 새로운 PBP 2a(2')를 생성하여 methicillin에 내성을 나타낸다. PBP 2a는 β -lactam제와의 친화성이 낮기 때문에 β -lactam제가 있어도 MRSA는 세포벽 합성을 계속할 수 있어서 내성을 나타낸다.

MRSA의 유전자

MRSA는 *mec* 유전자와 약제내성 유전자를 가지고 있다. *mec* 유전자는 페니실린에 대한 친화성이 매우 적은 페니실린 결합 단백질(penicillin binding protein, PBP)인 PBP2a라고 불리는 단백질에 대한 구조 유전자인 *mecA*를 포함하고 있다. 이 PBP2a는 기존의 페니실린 결합 단백질들을 불활성화시킬 수 있는 β -lactam계 항균제의 농도에서도 세포벽의 peptidoglycan 합성을 지속적으로 수행할 수 있는 능력을 갖는다. 이러한 *mec*매개에 의한 메티실린에 내성을 갖는 한 균주의 한 집단내에서도 내성의

정도가 서로 다르게 나타나는 이른바 이질 발현(heterogeneous expression)의 특징을 갖는다. 염색체에 있는 *mec*이외의 유전자 인 *fem*이라고 하는 유전자가 메티실린 내성의 발현에 관여함이 밝혀졌다. 이들 유전자는 메티실린 내성 황색포도알균과 메티실린 감수성 황색포도알균에 모두 존재한다(Berger-Bachi et al, 1992).

황색포도알균에서 메티실린 내성 유전자 *mecA*검출법을 간단하고 신속하게 할 수 있는 방법이 중합효소연쇄 반응이다(Moon, Lee & Kim 2003). Hiramatsu 등(1996)은 *mec* DNA probe를 쓴 hybridization으로 *mec* DNA를 세가지로 구별하였다. Type I *mec* DNA는 1960년대에 영국에서 분리된 균주에서 관찰되었는데, 이 균주는 coagulase type 3이다. Type II *mec* DNA는 일본에서 분리된 coagulase type 2균주에서 관찰되었다. 1980년대에는 Type III *mec* DNA가 가장 흔하였고, 유럽, 동남아, 홍콩, 사우디 아라비아, 뉴질랜드 등 여러나라에서 분리되었다.

SCC(*Staphylococcal* cassette chromosome) *mec*은 methicillin내성부호를 가진 유전인자이고 전이성이 있다. Hiramatsu 등(2004)은 Chicago 대학에서 분리된 균주의 SCC*mec* 전체의 염기서열을 분석하여 새로운 type IV를 규명하였다.

1999년 일본에서 분리된 H-MRSA의 SCC *mec*형은 91%가 II형이었다. 그러나 일본에서 MRSA가 문제되기 시작한 초기의 MRSA 중에는 IV형이 많았다. 1980년대 초에는 I형과 IV형 SCC*mec*을 가진 MRSA에서 다약제 내성인 II형 SCC*mec*을 가진 MRSA로 바뀌었음을 보고하였다(Antimicrobial Resistance Newsletter, 2004).

병원내 MRSA의 전파

메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)은 병원감염의

주된 원인균이며, 병원 내에 토착화되어 지속적인 증균과 병원감염을 유발시킬 수 있다. 또한 다른 종류의 항생제에도 중복내성을 나타내며, 내성이 없는 균보다 강한 병원성을 지니고 있을 가능성이 높고, 집단 감염을 일으키는 가능성이 커서 유행성 전염병균의 특성을 갖고 있다(Yoon, 2001). MRSA는 원내감염의 70~80%를 차지하므로 병원감염관리의 주된 대상이 되고 있다. MRSA의 원내감염은 이 균에 감염된 환자, 의료종사자, 방문객, 오염된 의료기구 등이며, 전파경로는 의료종사자 및 환자의 손을 통한 직접접촉, 비말감염, 공기감염등이 있다(Kim, 2003).

환자나 의료진을 비롯한 인체에 상재하는 bacteria인 MRSA는 피부, 비강에서 검출되며, 이 현상을 균정착이라 한다. 균정착된 환자의 1/3~2/3에서 병원 감염이 발생된다는 보고가 있다(Boyce, 1992).

MRSA는 건조한 환경에서도 오랫동안 살 수 있으므로 주위환경과 의료인의 손이나 비강이 MRSA를 전파하는 중요한 요인으로 알려져 있다. MRSA 양성으로 판정된 환자 중 비강배양을 한 환자 201명 가운데 비강배양에서 MRSA 양성으로 나타난 비강보균자는 80명(40%)이었으며, 월별로 차이를 보였다(Hee, Young & Yong, 2004).

특히, 환자를 직접 접촉하는 의료원들은 MRSA환자를 다루면서 MRSA에 의한 비강보균상태가 될 가능성이 높고, 보균자인 병원 직원은 다른 환자나 직원들에게 전파할 가능성이 매우 높다. 그러므로 MRSA에 의한 유행이 발생하는 기간 중에는 효과적인 감염관리를 위해서는 MRSA비강 보균상태 확인과 치료를 포함하는 보균관리가 효과적이라고 볼 수 있다(Oh et al, 2001).

보건복지부(1997)의 연구에 의하면 MRSA 보균자의 89.5%가 중환자실 근무자이었으며, 영구보균자는 모두 중환자실 근무자에서 확인

되었고, 중환자실 근무자의 비강보균의 위험은 중환자실이 아닌 경우에 비하여 2.4~2.5배 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 이와 같이 중환자실 근무자에서 비강 보균율이 높은 것은 우리나라의 중환자실 환자에게 MRSA가 고도로 토착화되어 있는 것과 무관하지 않은 것으로 추정된다. 또한 MRSA가 분리되는 환자 빈도가 일반 병동보다 중환자실에서 높기 때문에 일반병동의 근무자보다 MRSA환자를 자주 접촉하는 것과 관련이 있다고 보이며, 중환자실 근무자는 환자의 직접 간호나 직접진료를 일반 병동 근무자보다 많이 하기 때문에 환자와의 접촉빈도가 높은 것도 영향을 끼친 것으로 추정된다(Boyce, 1996).

MRSA 전파예방을 막기 위한 여러 가지 방법이 시도되고 있으나 가장 바람직한 방법이 무엇인가에 대해서는 의견일치가 이루어지고 있지는 않다. 그러나 손씻기, 환자 격리, 장갑 착용, 감염환자를 돌볼 때 가운 착용, 환경소독 등을 병행함으로써 MRSA 전파 가능성을 감소시킬 수 있을 것이다. 또한 MRSA 전파의 관리와 예방을 위해서는 MRSA 오염원과 전파경로를 파악하여 오염원을 제거하거나 전파경로의 차단이 필요하다.

IV. 반코마이신 내성 황색포도알균

1980년대 이후에는 MRSA가 병원감염의 주요한 원인균으로 주목받고 있고, 반코마이신과 같은 glycopeptide계 항생제가 광범위하게 사용되고 있다. 그 후 상당기간동안 반코마이신에 내성을 가진 황색포도알균이 출현하지 않았지만 그 가능성이 예측되었다.

1996년에 반코마이신으로 치유되지 않은 수술창상에서 MRSA 한 균주가 분리되었는데, 이 균주는 반코마이신에 대한 감수성이 저하된 vancomycin-intermediate *S. aureus*(VISA)

으로 1997년 일본의 Hiramatsu 등(1997)이 처음으로 보고하였다. 그 후로 미국(Smith et al, 1999), 프랑스(Poly, Grelaud, Martin, Lumley & Dennis, 1998) 등에서도 보고가 계속되었는데 이러한 보고는 세계적인 큰 관심을 끌었고, 세균검사나 임상적으로 많은 문제를 제기하였다. 다행히 현재까지 분리된 VISA균주는 소수이고 확산 가능성은 아직 없는 것으로 생각된다. 마침내는 국내의 한 대학병원에서도 황색포도알균 감염증으로 사망하였던 환자의 검체에서 분리된 균주가 반코마이신에 대해 감수성이 저하되었다는 사실이 확인되었다(Kim, Pai, Woo, Ryu & Hiramatsu, 2000).

반코마이신에 대한 감수성이 저하된 균주를 VRSA 또는 vancomycin(glycopeptide) intermediate *S. aureus*(VISA, GISA)라는 용어로 부르고 있어서 혼동되고 있다. Hiramatsu 등(1997)은 그 감염이 반코마이신으로 치료되지 않았으므로, 즉 임상적으로 내성이었으므로 VRSA로 불렀다. VRSA에 해당되는 기준은 분류에 따라 다르게 해석될 수 있지만, Hiramatsu 등(1997)이 분리한 균주 MU50에 대한 반코마이신의 MIC는 8 μ g/ml이었다. 미국 NCCLS 기준으로는 반코마이신의 최소억제농도(MIC)가 32 μ g/ml 이상이면 내성, 4 μ g/ml 이하이면 감수성이다.

반코마이신에 대한 감수성이 저하된 균주 모두가 teicoplanin에 대한 감수성 저하를 보이지는 않는다. 일본에서 분리된 VISA는 IIA형이었는데, 그 후 여러나라에서 다른 형이 분리되었으며, 따라서 같은 균주가 여러 곳으로 전파된 것은 아니라고 하였다.

현재까지 반코마이신 내성 황색포도알균에 감염된 예가 여러 차례 발생하였지만 연구자에 따라 의견이 다양한 실정이다. 또 내성기전에 대해서도 분명하게 밝혀진 것이 없다. 그럼에도 불구하고 우리나라의 3차 병원에서 분리되는 황색포도알균 중 MRSA가 70~80%를

차지하고 있고 glycopeptide 항균제의 사용이 빈번하다는 것을 고려한다면 반코마이신 내성 황색포도알균이 추가로 동정될 가능성이 있다고 예측할 수 있다. 따라서 신속하고 표준화된 검사법을 도입하여 적절한 선별검사가 이루어지도록 하여야 할 것이고, 항생제의 합리적인 사용을 통해서 내성균의 출현기회를 낮추도록 해야 할 것이다. 또 장기간 MRSA 감염증으로 항균제 치료를 받는 경우에는 반코마이신 내성 황색포도알균을 조기에 발견하여 치료하고, 그 확산을 막기 위한 노력을 경주하여야 할 것이다(Kim & Ohi, 2001).

황색포도알균의 반코마이신 내성 기전

VISA의 반코마이신에 대한 내성 기전은 장구균 및 2002년에 미국에서 보고된 VRSA의 경우와 다르다. 반코마이신에 내성인 장구균(VRE)에는 *vanA*, *vanB*, *vanC* 등 유전자가 있다. 이들 유전자를 가진 장구균은 반코마이신이 있어도 세포벽 합성을 할 수 있으므로 내성을 나타낸다. 장구균의 *vanA*, *vanB*는 다른 세균으로 전달될 수 있으므로 널리 전파될 위험이 크다.

그동안 반코마이신이 여러 해 동안 사용되어 왔으나 반코마이신 내성 *S. aureus*는 출현하지 않았었다. 그러나 실험적으로 *vanA* 유전자를 *S. aureus*에 전달할 수 있었고 VRE가 혼해짐에 따라서 반코마이신 내성 유전자를 전달받은 *S. aureus*의 출현 가능성이 있었다.

마침내 2002년에 미국에서 *vanA* 유전자를 가진 진정한 의미의 반코마이신 내성 *S. aureus*가 분리되었다(Sievert, 2002). 분리된 *S. aureus*에 대한 MIC는 oxacillin이 >16 μ g/ml, 반코마이신이 >128 μ g/ml, teicoplanin이 32 μ g/ml이었고, *vanA* 유전자가 검출되었다. 이어서 환자의 폐양부위 검체에서 VRE와 함께 VRSA가 분리되었다.

분리된 VRSA는 chloramphenicol, linezolid, minocycline, tetracycline, quinupristin-dafopristin 및 cotrimoxazole에 감수성이었다. 환자는 외과적 치료와 함께 cotrimoxazole의 투여로 호전되었다. 앞으로 *van A*를 가진 *S. aureus*의 확산가능성이 예상된다.

아직까지 반코마이신 내성기전이나 관련된 유전자는 밝혀지지 않았다. 하지만 내성기전과 관련된 다양한 특징들이 여러 연구들을 통해 확인되고 있다.

첫째, VRE에서 D-alanyl-D-alanine 말단의 수를 감소시켜 내성을 매개하는 *vanA*, *vanB*, *vanC* 등의 유전자는 발견되지 않았다(Tenover et al, 1998).

둘째, 순수 정제된 peptidoglycan의 반코마이신과의 결합력이 VSSA에 비해 증가하였다

셋째, VRSA 균주가 hetero-VRSA나 감수성 균주에 비해 세포벽이 두껍다는 것이 전자현미경으로 확인되었다

넷째, PBP2와 PBP2'의 과생성이 확인되었다. 특히, PBP2의 과다생성은 glycopeptide 내성을 증가시키는 데 관여하는 것으로 보여지는데, 이는 PBP2가 peptidoglycan 전구물질에 대해 반코마이신과 경쟁하여 반코마이신의 세포벽합성 억제능력을 반감시키기 때문으로 생각된다.

다섯째, 자가분해 효소의 생성이 증가되었으며 자가분해력 역시 상승되어 있다(Hanaki et al, 1998).

이상의 특징들로 미루어 볼 때 하나의 유전자변이에 의하거나 외부에서 내성유전자를 획득하여 반코마이신 내성이 생겼다고 추정하는 것은 무리가 있다고 보고되었다(Kim & Ohi, 2001).

지금까지 밝혀진 결과들로부터 현재까지 생각되고 있는 내성기전은 "affinity trapping"으로 요약할 수 있다. 즉, 두터워진 세포벽과 peptidoglycan의 반코마이신에 대한 결합력이

증대되어 기존의 세포벽내에서 반코마이신의 세포내 침투를 억제하여 세포벽 합성억제 목표물에 도달하는 양이 감소됨으로써 항균력이 떨어지는 것으로 생각된다. 더구나 증가된 murein monomer precursor에 반코마이신이 결합하기 때문에 세포벽 합성을 억제하기 위해서는 훨씬 많은 양의 항생제가 필요하게 된다 (Kim & Ohi, 2001).

MRSA와 VISA에 유효한 항생제

MRSA는 흔히 여러 항생제에 내성이므로 glycopeptide, quinupristin-dalfopristin, linezolid 등만이 유효하고, 모든 β -lactam제는 효과가 없다고 간주되고 있다. MRSA가 β -lactam제에 내성을 나타내는 것은 penicillinase 생성 및 β -lactam제와 친화성이 낮은 PBP 2a 생성의 두 가지 기전 때문이다. 따라서 β -lactam제가 MRSA에 대해 항생력을 발휘하려면 penicillinase에 안정하고, PBP 2a와 친화성이 커야한다. BAL-9141은 이러한 성상을 가진 cephalosporin으로 알려져 있는데, Entenza 등(2002)은 이 항생제가 penicillinase를 생성하는 homogeneous형 MRSA에 의한 쥐의 실험적 심내막염 치료에 유효하였으며 임상연구를 할 가치가 있다고 하였다.

그람양성 세균 감염 치료에 쓸 수 있는 마지막 항생제라고 하는 반코마이신으로 VISA 감염이 치료되지 않았으나, 외과적 치료, 카테터 등 삽입물의 제거와 함께, ampicillin-sulbactam과 arbekacin의 병합요법, quinupristin-dalfopristin 투여 등이 치료에 효과가 있었다.

프랑스의 카테터 삽입환자에서 분리된 균주는 cotrimoxazole에 감수성이었고, 미국의 복막염환자에서 분리된 균주는 rifampin, chloramphenicol, cotrimoxazole 및 tetracycline에 감수성이었다. Climo 등(1999)은 포도알균에 항생력이 있는 β -lactam제와 반코마이신은 상승작용이 있으며, 따

라서 치료에 유효할 것이라고 하였다.

Hanaki와 Hiramatsu(1999)의 hetero-VISA에 대한 시험관내 병합효과 시험에 의하면, teicoplanin과 시험된 모든 β -lactam제 (imipenem, panipenem, meropenem, flumoxef, ampicillin-sulbactam, cefoselis)의 병합이 상승효과를 보였으나, arbekacin과는 38%의 균주가 길항효과를, minocycline과는 77%가 길항효과를 나타냈다고 하였다. VISA감염이 치료되기 어려운 것은 사실이지만, 사용할 수 있는 항생제가 염려하는 만큼 없는 것은 아니며, VISA감염의 치료문제가 이미 출현한 다른 내성균 치료보다 더 심각한 것인지 의문이 제기되기도 하였다(Jonson, 1998).

V. 결론 및 제언

이상에서 살펴본 바와 같이 황색포도알균은 일정기간이 지나면 치료제인 항생제에 내성을 가지게 된다.

최근의 연구들은 아직까지 항생제내성 포도알균의 유전자와 내성기전을 분명하게 밝혀내지 못하고 있는 실정이다. 대표적인 감염균인

황색포도알균의 유전자와 내성기전을 밝히는 일은 감염문제에 주요한 과제도 부각되고 있다.

우리나라의 3차 병원에서 분리되는 황색포도알균 중에 MRSA가 70~80%를 차지하고 있고, 여러 가지 이유로 glycopeptide 항생제의 사용이 빈번하다는 것을 생각한다면 VRSA가 추가로 동정될 가능성이 농후하다고 추정할 수 있다. 더욱이 최근에는 hetero-VRSA의 빈도가 점차 증가되고 있는 추세를 고려한다면 앞으로 이에 대한 연구와 대책이 시급하다고 할 수 있다.

이러한 문제를 해결하기 위해 다음을 제언하고자한다.

첫째, 신속하고 표준화된 검사법을 도입하여 비용과 효과면에서 적절한 선별검사가 이루어지도록 하여야 한다.

둘째, 항생제의 합리적인 사용을 통해 내성균의 출현 기회를 낮추도록 하여야 한다.

셋째, 장기간 MRSA 감염증으로 항생제 치료를 받는 경우에는 VRSA를 조기에 발견하여 치료하고, 확산을 막기 위해 노력해야 한다.

넷째, 철저한 감염관리와 의료인의 교육 통한 병원감염관리에 대한 인식의 변화가 요구된다.

참고문헌

- Antimicrobial Resistance Newsletter(2004). Antimicrobial suseptibility of bacterial isolated. 12(3), 1-11.
- Berger-Bachi, B., Strassle A., Gustafson, J. E., & Kayset, F. H.(1992). Mapping and characterization of multiple chromosomal factors involved in methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob. Agents Chemother. 36(7), 1367-1373.
- Boyce, J., Landry, M., Deetz, T. R., & Dupont, H. L.(1981). Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. Infect Control. 2, 110-116.
- Boyce, J. M.(1989). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : Detection, epidemiology and control measures. Infect Dis. clin. North Am. 3, 901-913.
- Boyce, J. M.(1992). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and longterm care facilites : microbiology, epidemiology and preventive measures. Infet control Hosp. Epicemiol. 13, 725-735.

- Chang, F. Y., & Turnidge J.(1999). *Staphylococcus aureus*, In : Yu VL, Merigan TC, Jr., Barriere SL, eds. Antimicrobial therapy and vaccines. 389-404.
- Climo, M. W., Patron, R. L., & Archer G. L.(1999). Combination of vancomycin and β -lactams are synergistic against *staphylococci* with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. **43**, 1747-1753.
- Ena, J., Dick, R., Jones, R., & Wenzel, R. P.(1993). The epidemiology of vancomycin usage in a university-A 10 year stud. JAMA, **269**, 598-602.
- Entenza, J. M., Hohl, P., Heinze-Krauss, I., Glauser, M. P., & Moreillon P.(2002). BAL9141, a novel extended-spectrum cephalosporin active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in treatment of experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. **46**, 171-177.
- Fischetti, V. A., Novick, R. P., Ferretti, J. J., Portnoy, D. A., & Rood, J. I.(2000). Gram-positive pathogens. ASM press, Washington, DC
- Hanaki, H., Kuwahara-Arai, K., Boyle-Vavra, S., Daum, R. S., Labischinski, H., & Hiramatsu, K. (1998). Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. J. Antimicrob Chemother, **42**, 199-209.
- Hanaki, H., Labischinski, H., Inaba, Y., Kondo, N., Murakami, H., & Hiramatsu, K. (1998). Increase in glutamine nonamidated mucopeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Mu50. J. Antimicrob Chemother, **42**, 315-320.
- Hartstein, A. I., Denny, M. A., Morthland, V. H., LeMonte, A. M., & Pfaller, M. A. (1995). Control of methicillin resistant *staphylococcus aureus* in hospital and an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, **16**, 405-411.
- Hee, K. S., Young, S. B., & Yong, H. K.(2004). The Epidemiological Survey of Nasal Colonization of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients and Doctors. J. Exp. Biomed. Sci., **10**, 309-315.
- Hanaki, H., & Hiramatsu, K.(1999). Combination effect of teicoplanin and various antibiotics against hetero-VRSA. J. Japanese Assoc Infect Dis, **73**, 1048-1053.
- Hiramatsu, K., Aritaka, N., Hanaki, H., Kwasaki, S., Hosoda, Y., & Hori, S. (1997). Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet, **350**, 1670-1673.
- Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta K., Oguri T., & Tenover, F. C.(1997) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother **40**, 135-136.
- Hiramatsu, K., Ito, T., Kuwahara, K., Hisata, K., Okuma K., Cut, L.(2004). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current status and molecular epidemiological perspective. J Japanese Assoc Infect Dis, **78**, 459-469.
- Jevons, M. P.(1961). Celbenin-resistant staphylococci. BMI, **1**, 124-126.
- Jeong, H. S., & Lee, K. O.(1997). Antimicrobial susceptibility of bacterial isolated, Jinjung Publishing company.
- Johnson, A. P.(1998). Intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* : a major threat or a minor inconvenience? J. Antimicrob Chemother, **42**, 289-291.
- Kim, H. B., & Ohi, M. D.(2000). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infection, **33**(1), 62-70.
- Kim, M. N., Pai, C. H., Woo, J. H., Ryu, J. S., & Hiramatsu, K.(2000). Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. J. Clin Microbiol, **38**, 3879-3881.

- Kim, S. A.(2003). Molecular genotyping and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant staphylococcus aureus isolated from patients specimen. Department of Biology, Suncheon National University.
- Kim, S. M.(1999). *Staphylococcus aureus* of infection, Sung Kyun Kwan University of infection, 69-91.
- Kim, S. O., & Joe, S. H.(1997). A study on clinical nurses level of perception of importance performance and satisfaction in the control of nosocomial infection. J. Korean Society of nursing science, 27(4), 765-776.
- Leclercq, R., Derlot, E., Dural, J., & Courvalin, P.(1988). Plasmidmediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med, 319, 157-161.
- Lee, W. R.(2004). Molecular Epidemiology of Infections Diseases, Principles and practices, Washington, 249-271.
- Lee, Y. S., Kim, H. B., Yang, S. J., Sa, J. M. & Che, Y. H.(1999). Molecular epidemiology of methicillin resistnat *staphylococcus aureus* in korea. National Institutes of Health, 36, 77-84.
- Ministry of health and welfare(1997). A study on the management of nosocomial infection and improvement of the medical quality. 60-81.
- Moon, S. E., Lee, D. K., & Kim, J. K.(2003). Infecton pattern of *Staphylococcus aureus* in the ental clinic, Journal of Korean Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery, 25(1), 25-32.
- Noble, W. C., Virani, Z., & Cree, R. (1992). Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbial Lett, 93, 195-198.
- Oh, H. S., Lee, S. E., Kim, H. J., Oh, M. D., & Choe, K. W.(2001). Health care workers' nasal carriage and outbreak control of epidemic methicillin-resistant *staphylococcus aureus*... Infection, 33(3), 25-33.
- Park, C. W., Lee, J. S., Song, J. Y., Kim, C. H., Eom, J. S., Cheong, H. J., Kim, W. J., & Park, H. J.(2002). Clinical and Molecular Epidemiologic Study of Community Acquired and Hospital Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, J. Korean Soc. Chemother, 20(2), 77-90.
- Poly, M. C., Grelaud, C., Martin, C., Lumley, L., & Dennis, F.(1998). First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital [letter]. Lancet, 351, 1212.
- Schwalbe, R. S., Stapleton, J. T., & Gilligan, P. H.(1987). Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative *staphylococci*. N Engl J Med, 316, 927-931.
- Sievert, D. M., Boulton, M. L., Stoltman, G., Johnson, D., Stobierski, M. .G., Downes, F. P., Somsel, P. A., Rudrik, J. T., Brown, W., Hafeezx, W., Lundstrom, T., Flanagan, E., Johnson, R., Mithchell, J., & Chang, S.(2002) *Staphylococcus aureus* resistant to resistance to vancomycin in United States, MMWR, 51, 565-567.
- Smith, T. L., Pearson, M. L., Wilcox, K. R., Cruz, C., Lancaster, M. V., & Robinson-Dunn, B.(1999). Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, N Engl J Med, 340, 493-501.
- Song, J. H.(1996). Prevention and menagement of Methicillin Resistant S. aureus Nosocomial infection. J. Korean Soc. for Noscomial infection, 1, 73-83.
- Tenover, F. C., Lancaster, M., Hill, B., Steward, C., Stocker, S., & Hancock, G.(1998). Characterization of *staphylococci* with redused susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides, J Clin Microb, 36, 1020-1027.
- Yoon, H. S. (2001). Molecular characterization of clinically isolated *Staphylococcus aureus*... Dept of Biology Graduate School Sungshin Women's University.