

국내 한 대학병원에서 수집된 Mupirocin 내성 포도알균의 내성 유전자 및 항생물질 감수성 분석

민유홍¹ · 이종서² · 권애란¹ · 심미자³ · 최응철^{2*}

¹대구한의대학교 한방피부미용학과

²서울대학교 약학대학, 종합약학연구소

³서울시립대학교 생명과학과

Resistance Determinants and Antimicrobial Susceptibilities of Mupirocin-Resistant Staphylococci Isolated from a Korean Hospital

Yu-Hong Min¹, Jongseo Lee², Ae-Ran Kwon¹, Mi-Ja Shim³, and Eung-Chil Choi^{2*}

¹Department of Herbal Skin Care, Daegu Haany University, Gyeongsan 712-715, Republic of Korea

²College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences,
Seoul National University, Seoul 151-742, Republic of Korea

³Department of Life Science, University of Seoul, Seoul 130-743, Republic of Korea

(Received December 15, 2011 / Accepted March 5, 2012)

We analyzed mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates collected from a Korean hospital in 2003 (100 isolates), 2005 (195 isolates), 2006 (151 isolates), and 2009 (112 isolates). In *Staphylococcus aureus*, rates of high-level mupirocin resistance (MIC, minimal inhibitory concentration ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$) decreased and did not appear since 2005. In contrast, low-level mupirocin resistance (MIC 8–256 $\mu\text{g/ml}$) was not detected in 2003 and 2005 but its rates later increased to 6.9% in 2009. Total resistance rates of coagulase-negative staphylococci (CNS) were significantly higher than those of *S. aureus*. The rates of high-level resistance of CNS increased from 16.0% in 2003 to 31.5% in 2009. The rate of low-level resistance of CNS was 8.0% in 2003 and around 11% later. In all high-level resistant isolates, the *ileS-2* gene was detected. All low-level resistant isolates contained the known V588F mutation in *ileS* gene. Previously unknown mutations such as V458G in *S. aureus* and D172A, Y490H and I750V in CNS were identified additionally. One *S. aureus* isolate with high-level resistance was resistant to oxacillin and several topical antibiotics commonly used for the treatment of skin infection. Ten *S. aureus* isolates with low-level resistance were also resistant to all of these antibiotics except fusidic acid. CNS isolates with high-level (61 isolates) and low-level resistance (27 isolates) exhibited significantly higher resistance rates to these antibiotics than mupirocin-susceptible CNS isolates (167 isolates). In conclusion, prevention of the emergence of mupirocin resistance is necessary for the effective treatment of skin infection by staphylococci.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, mupirocin, resistance

Pseudomonic acid라고도 불리는 mupirocin은 *Pseudomonas fluorescens*의 대사물로서 세균의 isoleucyl-tRNA synthetase를 저해하여 단백질 합성을 억제하는 항생물질이다(Yanagisawa *et al.*, 1994). 임상에서 사용되는 다른 항생물질들은 이러한 작용 기전을 가진 것이 없으므로 교차내성이 발생하지 않는다. 주로 *Staphylococcus* 및 *Streptococcus* 속과 같은 그람 양성균에 항균 효과를 나타내며(Leyden, 1990), outer membrane에 대한 낮은 투과력으로 인해 많은 그람 음성균은 본태적으로 내성이다

(Vaara, 1992). Mupirocin은 인체에 전신투여 시 상당수가 다른 단백질과 결합할 뿐만 아니라 혈중에서 항균효과가 없는 monic acid로 빠르게 대사되므로 외용제로 사용된다(Sutherland *et al.*, 1985). 일반적으로 *Staphylococcus* 속에 의한 피부 및 연조직 감염의 치료용으로 사용된다.

Staphylococcus 속에서 mupirocin 내성은 최소억제농도 (MIC, minimal inhibitory concentration)에 따라서 8–256 $\mu\text{g/ml}$ 이면 저도내성(low-level resistance)으로, ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$ 이면 고도내성(high-level resistance)으로 구분한다(Kresken *et al.*, 2004). 일반적으로 저도내성은 isoleucyl-tRNA synthetase의 유전자인 *ileS*에 점돌연변이(point mutation)가 발생함으로써, mupirocin과의 결합력이 감소된 isoleucyl-tRNA synthetase가 발현되어

*For correspondence. E-mail: ecchoi@snu.ac.kr; Tel.: +82-2-880-7874; Fax: +82-2-886-5802

나타난다(Antonio et al., 2002; Fujimura et al., 2003). 고도내성은 세균이 새로운 isoleucyl-tRNA synthetase를 발현하는 유전자인 *ileS-2*를 획득함으로써 나타난다(Hodgson et al., 1994; Morton et al., 1995). 이 *ileS-2*는 *ileS*와 아미노산 서열 유사도가 30% 밖에 안되며(Hodgson et al., 1994), mupirocin과의 결합력이 거의 없는 isoleucyl-tRNA synthetase를 발현한다(Bastos et al., 1999). *ileS-2*는 주로 plasmid 상에 존재하여 전이되는 것으로 알려져 있다(Dyke et al., 1992; Thomas et al., 1999; Udo et al., 2001).

Mupirocin은 국내 뿐만 아니라 세계적으로 많이 사용되는 항생물질이므로 이에 대한 지속적인 내성율의 감시가 필요하다. Mupirocin은 국내에 1994년 임상에 도입되었으며, 1996년 서울의 한 대학병원에서 수집된 *Staphylococcus aureus* 임상 균주들에서는 mupirocin 내성이 발견되지 않았다(Lee et al., 2001). 하지만 2000년부터 2002년까지 서울의 다른 대학병원에서 수집된 *Staphylococcus* 속 균주들에 대한 본 연구진의 결과에서는 높은 내성율이 나타났다(Yun et al., 2003). 2003년부터 2004년까지 국내의 한 3차 의료기관에서 수집된 Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA)에서는 고도내성은 발견되지 않았으나 저도내성은 25.3%의 비율로 나타났다(Yang et al., 2006). 2008년 전북의 한 종합병원에서 수집된 MRSA에서도 고도내성은 발견되지 않았으나 저도내성율은 65%로 높은 수준이었다(Kim et al., 2009). 2009년부터 2010년 대구의 한 대학병원에서 수집된 *S. aureus*에서는 고도내성은 1.7%, 저도내성은 7.4%의 비율로 나타났다(Lee et al., 2011b).

이러한 mupirocin 내성균주의 분포는 시간에 따라 다르므로 내성균주의 확산을 통계하기 위해서는 내성균주 분포의 경향을 분석하여야 할 필요가 있다. 그동안 특정 한 의료기관에서의 *Staphylococcus* 속 균주들의 mupirocin 내성 분포를 연도별로 조사하여 변화 추세를 분석한 보고들이 있었다(Vasquez et al., 2000; Caierao et al., 2006; O'Shea et al., 2009; Lee et al., 2011a). 하지만 국내의 경우 이러한 분석이 보고된 경우는 없다. 따라서 본 연구에서는 국내의 대표적 병원인 서울의 한 종합병원을 대상으로 연도에 따른 *Staphylococcus* 속 임상균주들의 mupirocin 내성율 변화 추이를 분석하였다. 또한 mupirocin 내성 균주들에서 내성유전자인 *ileS-2*의 존재 여부를 확인하였으며, isoleucyl-tRNA synthetase의 유전자인 *ileS*의 염기서열을 분석하여 내성에 기여할 수 있는 새로운 변이가 나타났는지를 추적하였다. 한편 피부 및 연조직 감염증에 사용되는 대표적인 외용 항생물질로는 mupirocin 이외에도 fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin 등이 있다(Long, 2008). 따라서 mupirocin 내성 포도알균들의 이들 항생물질들에 대한 내성율을 측정, 비교하였다.

재료 및 방법

균주의 수집

모든 *Staphylococcus* 속 임상균주들은 서울에 소재한 연세대학교 세브란스병원으로부터 수집하였다. 2003년에 *S. aureus* 50

균주, coagulase-negative staphylococci (CNS) 50균주를 수집하였다. 2005년에는 *S. aureus* 95균주, CNS 99균주를 수집하였다. 2006년 *S. aureus* 108균주, CNS 51균주를 수집하였으며, 2009년에는 *S. aureus* 58균주, CNS 54균주를 수집하였다. 이들 균주들은 모두 다른 환자들로부터 채취되었으며, 무작위로 선정되었다. 검체는 대부분 피부, 농양, 카테터이며 혈액, 객담, 소변 등도 일부 포함되었다. 수집된 균주들은 20%의 glycerol을 함유한 brain-heart infusion broth (Difco Laboratory, USA)에서 -70°C로 냉동보관하였다.

Mupirocin의 최소억제농도 (MIC) 측정

Mupirocin (HanAll BioPharma, Korea)과 oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin (Sigma, USA)의 최소억제농도(MIC)는 Mueller Hinton agar (Difco Laboratory, USA) 배지를 이용하여 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 고체배지 희석법에 따라 수행하였다(CLSI, 2006). 이때 균의 접종은 microinoculator (Sakuma, Japan)을 이용하여 10^4 CFU/spot이 되도록 하였으며, 각 항생물질의 농도 범위는 0.016–512 µg/ml로 하였다. Mupirocin의 경우 MIC가 ≤ 4 µg/ml이면 감수성, 8–256 µg/ml이면 저도내성, ≥ 512 µg/ml이면 고도내성으로 판정하였다(Kresken et al., 2004). Fusidic acid는 MIC가 ≥ 2 µg/ml이면 내성으로 판정하였고(Andrews, 2009), 기타 항생물질들에 대해서는 CLSI의 기준에 따라 판정하였다(CLSI, 2009).

ileS-2 유전자의 확인 및 염기서열 분석

S. aureus 및 CNS의 모든 mupirocin 내성 균주들을 대상으로 mupirocin 고도내성의 원인 유전자로 알려진 *ileS-2*의 존재 여부를 이전의 방법과 동일하게 PCR (polymerase chain reaction)을 통해 확인하였다(Yun et al., 2003). Genomic DNA extraction kit (Intron, Korea)를 이용하여 균주의 total DNA를 추출한 후, *ileS-2*에 특이적인 *ileS-2* F primer (5'-TAT ATT ATG CGA TGG AAG GTT GG-3') 및 *ileS-2* R primer (5'-AAT AAA ATC AGC TGG AAA GTG TTG-3')와 함께 Top DNA polymerase (Bioneer, Korea)를 이용하여 다음과 같이 PCR을 수행하였다. Thermal cycler (DNA Engine, Bio-Rad, USA)를 이용하여 먼저 95°C에서 5분간 처리한 후, 95°C에서 30초, 45°C에서 1분, 72°C에서 30초의 조건으로 30회 반응시키고 마지막으로 72°C에서 5분간 처리하였다. 양성대조군으로는 *S. aureus* T130 균주(Yun et al., 2003)의 total DNA를 사용하였으며, 음성대조군으로는 *S. aureus* ATCC 25923의 total DNA를 사용하였다. 반응액 10 µl를 1 µg/ml의 ethidium bromide가 함유된 1% agarose gel에서 전기영동한 후 456 bp 크기의 DNA 밴드가 생성되는지 여부를 확인하였다.

모든 고도내성 균주들에 대하여 *ileS-2*의 변이 여부를 확인하기 위하여 *ileS-2*의 전체 서열을 분석하였다. 균주의 total DNA를 추출한 후 Mup1 primer (5'-CCC ATG GCT TAC CAG TTG A-3')와 Mup2 primer (5'-CCA TGG AGC ACT ATC CGA A-3')를 이용하여 *ileS-2* (총 2.75 kb) 중 1.65 kb에 해당하

Table 1. Antibiograms of staphylococcal isolates for mupirocin

Organism	Year	No. of isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			% of isolates		
			Range	50%	90%	Susceptible	Low-level resistant	High-level resistant
<i>S. aureus</i> (MRSA)	2000-2002 ^a	319 (237)	ND ^b	ND	ND	95.0 (93.7)	0.0 (0.0)	5.0 (6.3)
	2003	50 (42)	$\leq 0.016 \rightarrow 512$ ($\leq 0.016 \rightarrow 512$)	0.125 (0.25)	0.25 (0.5)	98.0 (97.6)	0.0 (0.0)	2.0 (2.4)
	2005	95 (68)	0.06-1 (0.06-1)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	100.0 (100.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
	2006	100 (70)	0.125-128 (0.125-128)	0.25 (0.5)	0.5 (4)	94.0 (91.4)	6.0 (8.6)	0.0 (0.0)
	2009	58 (35)	0.125-16 (0.125-16)	0.5 (0.5)	0.5 (16)	93.1 (88.6)	6.9 (11.4)	0.0 (0.0)
CNS (MRCNS)	2000-2002 ^a	204 (163)	ND ^b	ND	ND	73.0 (71.2)	16.7 (18.4)	10.3 (10.4)
	2003	50 (44)	$\leq 0.016 \rightarrow 512$ ($\leq 0.016 \rightarrow 512$)	0.125 (0.25)	>512 (>512)	76.0 (72.7)	8.0 (9.1)	16.0 (18.2)
	2005	100 (83)	0.06-512 ($\leq 0.06 \rightarrow 512$)	0.25 (2)	>512 (>512)	69.0 (62.7)	11.0 (13.3)	20.0 (24.1)
	2006	51 (45)	$\leq 0.016 \rightarrow 512$ ($\leq 0.016 \rightarrow 512$)	0.5 (2)	>512 (>512)	56.8 (55.6)	11.8 (13.3)	31.4 (31.1)
	2009	54 (47)	$\leq 0.016 \rightarrow 512$ ($\leq 0.016 \rightarrow 512$)	2 (4)	>512 (>512)	57.4 (53.2)	11.1 (12.8)	31.5 (34.0)

^a Data from our previous report (Yun *et al.*, 2003).

^b Not determined.

는 부분을 Pfu Turbo DNA polymerase (Stratagene, USA)로 증폭하였으며, Mup3 primer (5'-TTC GGA TAG TGC TCC ATG-3')와 Mup4 primer (5'-CCC CAG TTA CAC CGA TAT-3')를 이용하여 나머지 1.1 kb에 해당하는 부분을 증폭하였다. 각 PCR product를 정제한 후 PCR에 사용한 primer들과 Mup5 primer (5'-CCT CCT TTT GAA AGC GAC G-3')를 이용하여 염기서열을 분석하였다. 염기서열 분석은 Macrogen (Korea)에 의뢰하였으며, 염기서열분석기기는 ABI 3730XL (Applied Biosystems, USA)을 사용하였다. 결정된 염기서열은 *ileS*-2 유전자 염기서열(GenBank accession no. HQ625435)과 비교하였다.

ileS 유전자의 염기서열 분석

모든 *S. aureus* 및 CNS의 mupirocin 저도내성 균주들에 대하여 *ileS* 유전자의 변이 여부를 확인하기 위해 염기서열을 분석하였다(Yun *et al.*, 2003). 비교를 위해 *S. aureus* 및 CNS의 감수성 균주 각각 4주도 염기서열을 분석하였다. 균주로부터 total DNA를 추출한 후 Pfu Turbo DNA polymerase를 이용하여 *ileS*를 증폭하였다. *S. aureus*의 *ileS*를 증폭하기 위하여 SA *ileS*13D primer (5'-GAT TTC CCA ATG CGA GGT GGT TTA CCA AAC AAG GAA CCG C-3')와 SA *ileS*2833V primer (5'-CAA CTT GTT GGC ATC GTG GGA TAG ATG CGT CAA TTC ATC-3')를 사용하였으며, 염기서열 분석을 위해 PCR에 사용한 primer들과 SA *ileS*1F primer (5'-CTG GAC AAC AAC GCC ATG-3')와 SA *ileS*2F primer (5'-GCG AAT GGG TTA TTT

CTC-3')를 사용하였다. 결정된 염기서열은 *S. aureus*의 *ileS* 유전자 염기서열(GenBank accession no. X74219)과 비교하였다. CNS의 *ileS*를 증폭하기 위하여 SE *ileS*10P primer (5'-GCC GAA AAC TGA TTT TCC TAT GAG AGG TGG CTT ACC-3')와 SE *ileS*2436R primer (5'-CGT GCT TGT TCT AAT GCA CGG TTA ACA TCA TCA CG-3')를 사용하였으며, 염기서열 분석을 위해 PCR에 사용한 primer들과 CNS *ileS*1F primer (5'-GGA CAA CTA CAC CAT GGA C-3')와 CNS *ileS*2F primer (5'-CAC CAC AAT GGT TTG CTT C-3')를 사용하였다. 결정된 염기서열은 *S. epidermidis*의 *ileS* 유전자 염기서열(GenBank accession no. AF516209)과 비교하였다.

통계 분석

*S. aureus*와 CNS의 mupirocin 내성율의 차이 및 mupirocin 감수성 균주와 내성 균주간의 외용 항생물질에 대한 내성율의 차이는 SAS version 9.1을 사용하여 chi-square test로 분석하였다. $p < 0.05$ 에서 유의성을 판단하였다.

결과 및 고찰

*S. aureus*의 mupirocin 내성을 변화 추세

Table 1에 나타난 바와 같이 *S. aureus*의 mupirocin에 대한 고도내성율은 시간이 경과함에 따라 감소하였다. 본 연구진이 이전에 보고한 바와 같이 2000년부터 2002년에 수집된 임상균주에서는 5.0%의 비율로 고도내성균이 나타났다(Yun *et al.*,

2003). 하지만 2003년 수집한 균주에서 고도내성율은 2.0%로 감소하였고, 2005, 2006 그리고 2009년에는 고도내성균이 발견되지 않았다. *S. aureus* 가운데 MRSA의 고도내성율 역시 2000년부터 2002년에는 6.3%, 그리고 2003년에는 2.4%이었고 2005년부터 2009년까지 나타나지 않았다. 국내의 다른 보고들에 의하면 *S. aureus*의 고도내성율은 2002년 장기요양시설들에서 6.1%로 다소 높게 조사되었고(Yoo et al., 2006), 2009년부터 2010년 대구의 한 대학병원에서는 1.7%로 조사된 바 있다(Lee et al., 2011b). MRSA의 경우 2003년부터 2004년 및 2008년에 수집된 다른 균주들에서는 고도내성균이 발견되지 않았으나(Yang et al., 2006; Kim et al., 2009), 2008년부터 2009년 그리고 2009년부터 2010년의 또 다른 조사에서는 각각 5.7%와 1.7%로 나타났다(Kim et al., 2011; Park et al., 2012). 따라서 국내에서의 *S. aureus*의 mupirocin에 대한 고도내성율은 매우 낮은 수준인 것으로 판단된다. 이러한 수치는 2000년대 후반 조사된 다른 국가들에서의 연구 결과와 비슷하였다. 2006년부터 2007년까지 아일랜드의 한 대학병원에서 조사된 바에 따르면 *S. aureus* 가운데 고도내성균의 비율은 2.0%이었고(O'Shea et al., 2009), 2008년 말레이시아의 한 대학병원의 경우 MRSA 가운데 고도내성균이 발견되지 않았으며(Lim et al., 2010), 최근 조사된 인도의 한 종합병원의 경우 *S. aureus*에서 1.0%로 나타났다(Oommen et al., 2010).

반면 *S. aureus*의 mupirocin에 대한 저도내성율은 시간이 경과함에 따라 대체로 증가하였다(Table 1). 2000년부터 2002년에 수집된 임상균주들과 2003년 및 2005년 수집된 임상균주들에서는 저도내성균이 발견되지 않았다. 하지만 2006년에는 6.0%의 비율로 발견되었고 2009년 6.9%의 비율로 약간 상승하였다. *S. aureus* 가운데 MRSA의 저도내성율은 2005년까지는 발견되지 않았으나 2006년과 2009년 각각 8.6%와 11.4%로 상승하였다. 국내의 다른 보고들에 따르면 *S. aureus*의 저도내성율은 2002년 장기요양시설들에서는 5.2%로 나타났다(Yoo et al., 2006), 2009년부터 2010년 대구의 한 대학병원에서는 7.4%로 조사되었다(Lee et al., 2011b). MRSA의 경우 2003년부터 2004년 서울의 다른 대학병원에서 저도내성율이 25.3%로 매우 높게 조사된 바 있으며(Yang et al., 2006), 2008년부터 2009년 그리고 2009년부터 2010년 다른 병원들에 대한 조사에서는 각각 8.3%와 5.1%로 나타났다(Kim et al., 2011; Park et al., 2012). 국외의 경우 2006년부터 2007년까지 아일랜드의 한 대학병원에서 수집된 *S. aureus* 균주들에서는 저도내성균이 나타나지 않았으며(O'Shea et al., 2009), 2008년의 말레이시아의 한 대학병원에서는 MRSA의 저도내성율이 4%로 나타났다(Lim et al., 2010). 최근 조사된 인도의 한 종합병원의 경우 *S. aureus*에서 저도내성균은 나타나지 않았다(Oommen et al., 2010). 따라서 최근 국내에서의 저도내성율은 다른 국가에 비하여 전반적으로 다소 높은 수준이었다.

본 연구는 한 대학병원을 대상으로 분리 균주수가 적은 결과이기 때문에 정확한 내성율 변화 추세를 밝히는데 있어서 다소의 제약이 있는 것으로 판단된다. 따라서 앞으로의 보다 정확한 내성율 모니터링에서는 보다 큰 규모의 연구가 이루어져야 할

것이다. 하지만 본 결과에서 나타난 대략적인 추세인 고도내성율의 감소 및 저도내성율의 증가는 브라질의 한 종합병원과 최근 보고된 스위스의 한 대학병원에서의 MRSA에 대한 조사결과에서도 나타났다(Caierao et al., 2006; Lee et al., 2011a). 스위스의 경우 2002년 고도내성균의 비율이 36.8%에 달하였으나 2007년 이후로는 발견되지 않았으며, 반면 저도내성균은 점차 증가하여 2008년에는 78.9%에 이르렀다. 이들은 이러한 양상이 병원내에서의 mupirocin 사용량 증가와 연관이 있다고 결론지었다. 따라서 본 결과에 나타난 현상은 병원내에서 저용량의 mupirocin 사용 증가 또는 장기간의 사용으로 의한 선택압력(selective pressure)의 상승으로 저도내성균의 발생이 증가하는 것으로 추측된다. 하지만 이러한 선택압력은 고도내성을 일으킬 만큼 크지 않기 때문에 고도내성을 유발하는 유전자인 *ileS-2*의 전파가 불필요한 상황으로 변화되었다고 사료된다.

병원내에서의 mupirocin 사용량과 내성율은 밀접한 비례관계에 있다는 점은 몇 차례 보고된 바 있다(Vasquez et al., 2000; Vivoni et al., 2005; Lee et al., 2011a). 그러므로 본 연구 대상 병원 역시 아직까지는 mupirocin 내성율이 높지 않지만 지속적으로 신중한 mupirocin의 사용 및 내성율 감시가 이루어질 필요가 있다.

CNS의 mupirocin 내성율 변화 추세

*S. aureus*와는 반대로 CNS의 고도내성율은 상당히 높은 수준이었으며 증가추세에 있었다(Table 1). 2000년부터 2002년 수집된 균주들에 대한 조사에서는 10.3%이었으나(Yun et al., 2003), 점차 상승하여 2009년에는 31.5%에 이르렀다. Methicillin-resistant CNS (MRCNS)의 고도내성율 역시 2000년부터 2002년에는 10.4%이었으나 2009년에는 34.0%로 상승하였다. 2000년부터 2002년 수집된 균주들에 대한 조사 이후 국내에서 CNS의 mupirocin 내성율이 상세히 조사된 것은 이번이 처음이다. 국외의 경우 1997년 유럽에서 수집된 CNS에서 고도내성율이 5.6%로 나타났으며(Schmitz et al., 1998), 2001년 유럽에서 수집된 *S. epidermidis*의 고도내성율은 3.3%이었다(Kresken et al., 2004). 2003년 및 2006년부터 2007년까지 아일랜드에서는 각각 36.0%와 22.0% (Creagh and Lucey, 2007; O'Shea et al., 2009)으로 조사되었으며, 최근 인도에서는 16%로 나타났다(Oommen et al., 2010). 따라서 국내의 경우 국외에 비하여 고도내성율이 비슷하거나 높은 수준이었다.

CNS의 저도내성율은 2003년 8.0%이었으며 2005년부터는 11% 정도의 일정 수준을 유지하였다(Table 1). MRCNS 역시 2003년에는 9.1%이었으나 2005년부터는 13% 내외를 유지하였다. 이러한 수치는 다른 국가들에서 조사된 수치들과 비슷하거나 다소 높은 수준이었다. 1997년 유럽의 경우 CNS의 저도내성율이 7.2%로 나타났으며(Schmitz et al., 1998), 2001년 유럽에서 *S. epidermidis*의 저도내성율은 9.4%이었다(Kresken et al., 2004). 2003년 및 2006년부터 2007년까지 아일랜드에서는 각각 5%와 10%이었으며(Creagh and Lucey, 2007; O'Shea et al., 2009), 최근 조사된 인도에서는 저도내성균이 나타나지 않았다(Oommen et al., 2010).

Table 1에 나타난 바와 같이 2000년부터 2002년까지는 저도

Table 2. Distribution of *ileS-2* gene among the mupirocin-resistant staphylococcal isolates collected in 2003, 2005, 2006, and 2009

Organism	Mupirocin resistance	<i>ileS-2</i> gene		Total (n)
		- (n)	+ (n)	
<i>S. aureus</i>	High-level resistant	0	1	1
	Low-level resistant	10	0	10
CNS	High-level resistant	0	61	61
	Low-level resistant	27	0	27

Table 3. Mutations in endogenous *ileS* of mupirocin-susceptible and low-level mupirocin-resistant *S. aureus* isolates

Mutations ^a	Mupirocin resistance	MIC (μg/ml)	No. of isolates
N213D	Susceptible	0.06-0.125	4
N213D, V588F	Low-level resistant	16-32	8
N213D, V458G, V588F	Low-level resistant	32	2

^a Amino acid changes relative to GenBank accession no. X74219

Table 4. Mutations in endogenous *ileS* of mupirocin-susceptible and low-level mupirocin-resistant CNS isolates

Mutations ^a	Mupirocin resistance	MIC (μg/ml)	No. of isolates
D35E, V296I, K420R, K640Q	Susceptible	0.13-0.25	4
D35E, V296I, K420R, V588F, K640Q	Low-level resistant	16-64	21
D35E, D172A, V296I, K420R, V588F, K640Q	Low-level resistant	32-64	4
K420R, Y490H, V588F, K640Q, I750V	Low-level resistant	32-64	2

^a Amino acid changes relative to GenBank accession no. AF516209

내성의 비율이 고도내성보다 높았으나(Yun *et al.*, 2003), 2003년 이후부터는 저도내성보다 고도내성의 비율이 지속적으로 상승하였다. 이러한 경향은 *S. aureus*와 상반되는 것이었다. 또한 고도내성균과 저도내성균을 합친 전체 내성균의 비율은 *S. aureus*와 달리 상당히 높은 수준이었으며($p < 0.01$), 대체로 상승하는 추이를 나타내었다(Table 1). 이러한 결과들을 종합하여 보면 CNS와 *S. aureus*의 mupirocin 내성의 특성은 서로 다르다고 판단되며, CNS는 *S. aureus*보다 mupirocin 사용에 의한 선택압력(selective pressure)에 더 민감할 수 있다고 사료된다.

Mupirocin 고도내성 균주에서 *ileS-2*의 확인

Mupirocin 고도내성 균주에서의 내성기전을 확인하기 위하여 이전의 보고에서 기술한 바와 같이 *ileS-2* 유전자에 특이적인 primer들을 이용하여 PCR 분석을 한 결과(Yun *et al.*, 2003), *S. aureus*에서 발견된 mupirocin 고도내성 균주 1주와 CNS 고도내성 균주 61주 모두에서 *ileS-2* 유전자가 발견되었다(Table 2). 또한 모든 고도내성균주들을 대상으로 이전의 방법과 동일하게 2.75 kb의 *ileS-2* 유전자의 염기서열을 분석하여(Yun *et al.*, 2003), 기존에 알려진 *ileS-2* 유전자의 염기서열과 비교한 결과, 어떠한 변이도 발견되지 않았다. 한편 *S. aureus* 및 CNS의 모든 저도내성 균주에서는 *ileS-2* 유전자가 발견되지 않았다(Table 2). 따라서 이전에 알려진 바와 마찬가지로 *ileS-2* 유전자가 고도내성의 원인임을 확인하였다(Yun *et al.*, 2003). 한편 *S. aureus* 및 CNS의 고도내성균주 가운데 10개의 균주를 무작위로 선택하여 세균 본래의 isoleucyl-tRNA synthetase 유전자, 즉 *ileS*를 염기서열 분석하였다. *S. aureus*의 경우 Table 2의 감수성 균주들에서 나타난 변이인 N213D만이 공통적으로 발견되었다. CNS의 경우 Table 3의 감수성 균주들에서 나타난 변이인

D35E, V296I, K420R, K640Q만이 공통적으로 발견되었다. 이들 변이는 감수성 균주들에 존재하므로 내성 발현과는 연관이 없는 것으로 판단된다. 따라서 endogenous *ileS*는 고도내성의 발생과 관련이 없음을 재확인하였다.

고도내성 원인 유전자인 *ileS-2*는 주로 plasmid에 존재하여 *S. aureus*와 CNS 상호간에 전이가 가능한 것으로 알려져 있다(Dyke *et al.*, 1992; Gilbert *et al.*, 1993; Hodgson *et al.*, 1994; Thomas *et al.*, 1999; Udo *et al.*, 2001; Hurdle *et al.*, 2005). 즉 CNS에서 *S. aureus*로 전이가 가능함을 고려할 때, mupirocin 고도내성율이 *S. aureus*에서 나타나지 않았다 하더라도 CNS에서는 증가추세에 있으므로 *S. aureus*의 고도내성은 언제든 다시 나타날 가능성이 있다. 따라서 지속적인 내성율의 감시 및 mupirocin의 오남용을 억제해야 할 필요가 있다. 특히 mupirocin은 국내에서 의사의 처방전 없이 구입할 수 있고 외용제이므로 오남용의 우려가 큰 만큼 각별한 주의가 필요하다.

Mupirocin 저도내성 균주에서 *ileS*의 염기서열 분석

Mupirocin 저도내성 균주에서의 내성기전을 확인하기 위하여 모든 저도내성 균주들 즉 *S. aureus* 10주와 CNS 27주를 대상으로 endogenous *ileS*의 염기서열을 분석하였다. 비교를 위해 *S. aureus*와 CNS 각각의 감수성 균주들을 무작위로 4주씩 선택하여 염기서열을 분석하였다. *S. aureus*의 경우 분석한 모든 감수성 균주들에서 N213D 변이가 발견되었다(Table 3). N213D 변이는 이전의 보고에서도 감수성 균주에서 발견된 것으로 내성 발현과는 관련이 없는 것으로 알려져 있다(Fujimura *et al.*, 2003). 저도내성인 *S. aureus* 균주 10주 가운데 8주는 N213D와 함께 저도내성의 원인으로 알려진 V588F 변이(Antonio *et al.*, 2002)를 가지고 있었다. 또한 나머지 2주에서는 이들 변이와 함

Table 5. Antimicrobial susceptibilities of 11 mupirocin-resistant *S. aureus* isolates

Antibiotics	No. of antibiotics-resistant isolates	
	Low-level mupirocin-resistant (n=10)	High-level mupirocin-resistant (n=1)
Oxacillin	10	1
Fusidic acid	3	1
Gentamicin	10	1
Erythromycin	10	1
Clindamycin	10	1

Table 6. Antimicrobial susceptibilities of mupirocin-susceptible and mupirocin-resistant CNS isolates

Antibiotics	No. of antibiotics-resistant isolates (%)		
	Mupirocin-susceptible (n=167)	Low-level mupirocin-resistant (n=27)	High-level mupirocin-resistant (n=61)
Oxacillin	134 (80.2)	27 (100)	58 (95.1)
Fusidic acid	104 (62.3)	24 (88.9)	51 (83.6)
Gentamicin	95 (56.9)	23 (85.2)	48 (78.7)
Erythromycin	77 (46.1)	23 (85.2)	55 (90.1)
Clindamycin	44 (26.3)	24 (88.9)	42 (68.9)

계 V458G 변이가 추가로 발견되었다.

CNS의 경우 염기서열을 분석한 감수성 균주들에서 D35E, V296I, K420R, K640Q 변이들이 공통적으로 발견되었다(Table 4). 따라서 이들 역시 내성 발현과는 연관이 없는 것으로 판단된다. 저도내성인 CNS 균주 27주들 가운데 21주에서는 감수성 균주들에서 발견된 변이와 함께 V588F 변이가 나타났다(Table 4). 그리고 4주에서는 이들과 함께 추가적으로 D172A 변이가 발견되었다. 나머지 2주에서는 K420R, V588F, K640Q 이외에 Y490H와 I750V 변이가 발견되었다.

분석한 모든 저도내성 *S. aureus*와 CNS 균주들에서 V588F 변이가 발견되었다. Val-588은 isoleucyl-tRNA synthetase의 KMSKS motif에서 7번째 upstream 아미노산으로 mupirocin과 결합을 형성한다(Silvian et al., 1999). 이 V588F 변이는 mupirocin 저도내성의 원인으로 알려져 있으며(Antonio et al., 2002), 이번 연구에서도 이 변이가 저도내성의 주요 원인임을 확인하였다. 한편 추가적으로 발견된 *S. aureus*의 V458G 그리고 CNS의 D172A, Y490H, I750V 변이들은 아직 보고된 바 없는 것으로 이들 변이가 mupirocin 저도내성의 원인인지는 확실하지 않다. 이전에 밝혀진 isoleucyl-tRNA synthetase의 입체구조(PDB ID: 1FFY)에서의 이들 변이의 위치를 Coot 분석 프로그램(Emsley and Cowtan, 2004)을 이용하여 확인한 결과, 이들 변이는 알려진 isoleucyl-tRNA synthetase의 mupirocin 또는 rRNA 결합부위와는 다른 곳에 위치하므로 저도내성의 직접적인 원인이라고는 판단되지 않는다. 다만 이들 변이가 단백질의 입체구조를 변화시켜 mupirocin의 결합에 간접적인 영향을 미칠 가능성은 있다. 앞으로의 실험을 통하여 본 연구에서 발견된 변이들이 mupirocin 내성의 발생에 직접적 또는 간접적으로 기

여하는지 여부를 규명할 필요가 있다.

Mupirocin 내성 *S. aureus* 균주의 피부감염용 외용 항생물질에 대한 내성을

Mupirocin 내성 균주들의 피부 및 연조직 감염증에 사용되는 주요 외용 항생물질들, 즉 fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성을 측정하였다. 비교를 위해 oxacillin에 대한 내성율도 함께 측정하였다. *S. aureus* 가운데 유일하게 발견된 mupirocin 고도내성 균주는 2003년 수집된 것으로(Table 1), 이들 모든 항생물질들에 대하여 내성을 나타냈다(Table 5). 한 균주만이 발견되어 정확한 내성을 판단하기 어려웠다. 국내에서의 고도내성 *S. aureus*에 대한 보고들에 의하면 모든 고도내성 균주들이 이들 항생물질 대부분에 대하여 내성을 갖는 것으로 나타났다(Yoo et al., 2010; Kim et al., 2011; Park et al., 2012). 반면 국외의 경우 그리스에서 이루어진 보고에 따르면 oxacillin에 대한 내성율이 70%로 나타났을 뿐 fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성은 발견되지 않았다(Petinaki et al., 2004). 국외에서의 보고는 그리스의 경우가 유일하여 국내와 국외의 정확한 비교는 어렵지만, 이러한 결과들만 비교해본다면 국내에서는 고도내성 *S. aureus*의 교차내성율이 매우 높다고 판단된다.

한편 저도내성 *S. aureus* 균주는 모두 10주로서 이들 모두 oxacillin, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대해 내성이었다. 단 fusidic acid에 대한 내성균주는 3주(30%)만이 나타났다(Table 5). 국내의 다른 보고들에 의하면 저도내성균의 fusidic acid 내성율은 77%, 89%, 100% 등으로 조사된 바 있어 본 결과와 상당한 차이가 있다(Kim et al., 2011; Lee et al.,

2011b; Park *et al.*, 2012). 하지만 oxacillin, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대해서는 본 결과와 마찬가지로 매우 높은 내성율로 조사되었다. 국외의 경우 그리스의 보고가 유일한데, 4주의 저도내성균에 대해서만 조사가 이루어져 결과의 해석에 무리가 있으나, oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성균은 각각 4주, 1주, 0주, 0주, 1주로 나타났다(Petinaki *et al.*, 2004). 따라서 국내에서 발견되는 mupirocin 고도 및 저도내성 *S. aureus* 균들은 피부감염 치료용 외용 항생물질들에 대한 내성율이 전반적으로 매우 높은 것으로 판단된다.

Mupirocin 내성 CNS 균주의 피부감염용 외용 항생물질에 대한 내성율

CNS의 경우 mupirocin 내성균주들의 다른 항생물질에 대한 내성율이 자세히 조사된 바는 없다. Table 6에 나타난 바와 같이 mupirocin 고도내성 CNS 균주들(61주)은 oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성율이 각각 95.1%, 83.6%, 78.7%, 90.1%, 68.9%로 상당히 높은 수준이었다. 이와 관련한 국내에서의 유일한 보고는 5주의 고도내성 CNS에 대해서만 조사가 이루어졌는데, 5주 모두 oxacillin, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대해 내성이었다(Yoo *et al.*, 2010). Fusidic acid는 실험에 사용되지 않았다. 국외의 경우 그리스에서 이루어진 *S. epidermidis*에 대한 보고가 유일하다(Petinaki *et al.*, 2004). 여기서 고도내성 균주들은 oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대해 각각 99.1%, 100%, 88.1%, 99.1%, 80.7%의 매우 높은 내성율을 나타내었다.

Mupirocin 저도내성 CNS 균주들(27주) 역시 oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성율이 각각 100%, 88.9%, 85.2%, 85.2%, 88.9%로 매우 높게 나타났다(Table 6). 국내에서는 저도내성 CNS의 다른 항생물질에 대한 내성율이 보고된 적은 없다. 국외에서는 마찬가지로 그리스에서의 *S. epidermidis*에 대한 보고가 유일하다(Petinaki *et al.*, 2004). 이에 따르면 저도내성 균주들의 oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin에 대한 내성율은 각각 93.5%, 100%, 23.9%, 93.5%, 87.0%로서 gentamicin을 제외한 항생물질들에 대하여 높은 내성 수준을 나타내었다.

Mupirocin 감수성 균주와 내성균주간의 다른 항생물질에 대한 내성율의 차이가 분석된 경우는 아직 없다. 따라서 다수의 mupirocin 내성균주가 발견된 CNS에 대하여 분석을 실시하였다. 감수성 CNS 균주들(167주)에 대해서 이들 항생물질에 대한 내성율을 측정할 결과, oxacillin, fusidic acid, gentamicin, erythromycin, clindamycin 각각에 대해 80.2%, 62.3%, 56.9%, 46.1%, 26.3%으로 나타났다(Table 6). 따라서 mupirocin 저도내성 및 고도내성 CNS 균주들은 감수성 CNS 균주들보다 모든 항생물질들에 대해 통계적으로 유의하게 높은 내성율을 나타내었다($p < 0.05$). 특히 erythromycin과 clindamycin에 대해서는 mupirocin 내성 CNS와 감수성 CNS간에 상당한 내성율 차이가 있었다($p < 0.001$).

결론적으로 mupirocin에 저도내성 또는 고도내성인 포도알

균들은 피부 및 연조직 감염증의 치료에 사용되는 주요 외용 항생물질들에 대해서도 전반적으로 높은 내성율을 나타내었다. 따라서 mupirocin 내성균주에 의한 피부감염시 전신투여 항생물질을 사용해야 할 가능성이 높다. 그러므로 피부감염의 원활하고 효과적인 치료를 위해선 근본적으로 mupirocin 내성균주의 출현을 방지해야 하며, 전술한 바와 같이 mupirocin의 사용 감소를 위한 노력과 지속적인 내성율 감시가 필수적이라 사료된다.

적요

서울의 한 종합병원에서 포도알균 임상균주들을 2003, 2005, 2006 및 2009년에 각각 100, 195, 151 및 112주를 수집하여 mupirocin 내성율 변화 추이를 분석하였다. *Staphylococcus aureus*의 mupirocin에 대한 고도내성(최소억제농도 $\geq 512 \mu\text{g/ml}$) 빈도는 감소 추세로 2005년 이후에는 나타나지 않았다. 반면 *S. aureus*의 저도내성(최소억제농도 8–256 $\mu\text{g/ml}$)은 2005년까지 나타나지 않았으나 2006년부터 나타나기 시작하여 2009년에는 6.9%에 이르렀다. Coagulase-negative staphylococci (CNS)의 전체적인 내성율은 *S. aureus*와 달리 상당히 높은 수준이었다. 2003년 CNS의 고도내성율은 16.0%이었으나 지속적으로 상승하여 2009년에는 31.5%에 이르렀다. CNS의 저도내성율은 2003년 8.0%이었고 이후 11% 정도의 일정 수준을 나타내었다. 모든 고도내성 균주들에서 *ileS-2*의 존재가 확인되었으며, 모든 저도내성 균주들에 대하여 *ileS* 유전자의 염기서열을 분석한 결과, 저도내성의 원인으로 알려진 V588F 변이가 공통적으로 발견되었다. 이외에도 *S. aureus*에서 V458G, 그리고 CNS에서 D172A, Y490H, I750V 변이들이 새로 발견되었다. Mupirocin 내성 균주들의 oxacillin 및 피부감염 치료에 사용되는 주요 외용 항생물질들에 대한 내성율을 측정할 결과, 고도내성인 *S. aureus* 1주는 이들 모든 항생물질에 내성이었고 저도내성인 *S. aureus* 10주는 fusidic acid를 제외한 모든 항생물질에 내성이었다. Mupirocin에 고도내성(61주) 및 저도내성(27주)인 CNS 균주들은 감수성인 CNS 균주들(167주)보다 이들 항생물질에 대하여 상당히 높은 내성율을 보였다. 따라서 포도알균에 의한 피부감염의 효과적인 치료를 위해선 mupirocin 내성 균주의 출현을 방지해야 한다.

참고문헌

- Andrews, J.M. 2009. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 8). *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 454–489.
- Antonio, M., McFerran, N., and Pallen, M.J. 2002. Mutations affecting the Rossman fold of isoleucyl-tRNA synthetase are correlated with low-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 438–442.
- Bastos, M.C.F., Mondino, P.J.J., Azevedo, M.L.B., Santos, K.R.N., and Giambiagi-deMarval, M. 1999. Molecular characterization and transfer among *Staphylococcus* strains of a plasmid conferring high-level resistance to mupirocin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **18**, 393–398.

- Caierao, J., Berquo, L., Dias, C., and d'Azevedo, P.A. 2006. Decrease in the incidence of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in carriers from an intensive care unit. *Am. J. Infect. Control* **34**, 6–9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S19. CLSI. Wayne, Pa, USA.
- Creagh, S. and Lucey, B. 2007. Interpretive criteria for mupirocin susceptibility testing of *Staphylococcus* spp. using CLSI guidelines. *Br. J. Biomed. Sci.* **64**, 1–5.
- Dyke, K.G., Aubert, S., and el Solh, N. 1992. Multiple copies of IS256 in staphylococci. *Plasmid* **28**, 235–246.
- Emsley, P. and Cowtan, K. 2004. Coot: model-building tools for molecular graphics. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **60**, 2126–2132.
- Fujimura, S., Tokue, Y., and Watanabe, A. 2003. Isoleucyl-tRNA synthetase mutations in *Staphylococcus aureus* clinical isolates and in vitro selection of low-level mupirocin-resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 3373–3374.
- Gilbart, J., Perry, C.R., and Slocombe, B. 1993. High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 32–38.
- Hodgson, J.E., Cumock, S.P., Dyke, K.G., Morris, R., Sylvester, D.R., and Gross, M.S. 1994. Molecular characterization of the gene encoding high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* J2870. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1205–1208.
- Hurdle, J.G., O'Neill, A.J., Mody, L., Chopra, I., and Bradley, S.F. 2005. *In vivo* transfer of high-level mupirocin resistance from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with failure of mupirocin prophylaxis. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 1166–1168.
- Kim, S.M., Lee, D.C., Park, S.D., Kim, B.S., Kim, J.K., Choi, M.R., Park, S.Y., Hwang, S.M., Shin, N.Y., Shim, E.S., and *et al.* 2009. Genotype, coagulase type and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dermatology patients and healthy individuals in Korea. *J. Bacteriol. Virol.* **39**, 307–316.
- Kim, S.M., Park, S.Y., and Park, S.D. 2011. Isolation and antimicrobial susceptibility of mupirocin-resistant and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples. *J. Bacteriol. Virol.* **41**, 279–286.
- Kresken, M., Hafner, D., Schmitz, F.J., and Wichelhaus, T.A. 2004. Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2001. *Int. J. Antimicrob. Agents* **23**, 577–581.
- Lee, A.S., Macedo-Vinas, M., Francois, P., Renzi, G., Vernaz, N., Schrenzel, J., Pittet, D., and Harbarth, S. 2011a. Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *J. Hosp. Infect.* **77**, 360–362.
- Lee, A.J., Suh, H.S., Jeon, C.H., and Kim, S.G. 2011b. Prevalence and clinical characteristics of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Korean J. Clin. Microbiol.* **14**, 18–23.
- Lee, H.J., Suh, J.T., Kim, Y.S., Lenz, W., Bierbaum, G., and Schaal, K.P. 2001. Typing and antimicrobial susceptibilities of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated in a hospital in Korea. *J. Kor. Med. Sci.* **16**, 381–385.
- Leyden, J.J. 1990. Mupirocin: a new topical antibiotic. *J. Am. Acad. Dermatol.* **22**, 879–883.
- Lim, K.T., Hanifah, Y.A., Yusof, M.Y.M., and Thong, K.L. 2010. Prevalence of mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a Malaysian hospital. *Jpn. J. Infect. Dis.* **63**, 286–289.
- Long, B.H. 2008. Fusidic acid in skin and soft-tissue infections. *Acta Derm. Venereol.* **88**, Supplement 216, 14–20.
- Morton, T.M., Johnston, J.L., Patterson, J., and Archer, G.L. 1995. Characterization of a conjugative staphylococcal mupirocin resistance plasmid. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 1272–1280.
- Oommen, S.K., Appalaraju, B., and Jinsha, K. 2010. Mupirocin resistance in clinical isolates of staphylococci in a tertiary care centre in south India. *Indian. J. Med. Microbiol.* **28**, 372–375.
- O'Shea, S., Cotter, L., Creagh, S., Lydon, S., and Lucey, B. 2009. Mupirocin resistance among staphylococci: trends in the southern region of Ireland. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 649–669.
- Park, S.Y., Kim, S.M., and Park, S.D. 2012. The prevalence, genotype and antimicrobial susceptibility of high- and low-level mupirocin resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Dermatol.* **24**, 32–38.
- Petinaki, E., Spiliopoulou, I., Kontos, F., Maniatis, M., Bersos, Z., Stakias, N., Malamou-Lada, H., Koutsia-Carouzou, C., and Maniatis, A.N. 2004. Clonal dissemination of mupirocin-resistant staphylococci in Greek hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 105–108.
- Schmitz, F.J., Lindenlauf, E., Hofmann, B., Fluit, A.C., Verhoef, J., Heinz, H.P., and Jones, M.E. 1998. The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* **42**, 489–495.
- Silvian, L.F., Wang, J., and Steitz, T.A. 1999. Insights into editing from an Ile-tRNA synthetase structure with tRNA^{Ile} and mupirocin. *Science* **285**, 1074–1077.
- Sutherland, R., Boon, R.J., Griffin, K.E., Masters, P.J., Slocombe, B., and White, A.R. 1985. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**, 495–498.
- Thomas, D.G., Wilson, J.M., Day, M.J., and Russell, A.D. 1999. Mupirocin resistance in staphylococci: development and transfer of isoleucyl tRNA synthetase-mediated resistance *in vitro*. *J. Appl. Microbiol.* **86**, 715–722.
- Udo, E.E., Jacob, L.E., and Mathew, B. 2001. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low-level mupirocin resistance. *J. Med. Microbiol.* **50**, 909–915.
- Vaara, M. 1992. The outer membrane as the penetration barrier against mupirocin in Gram-negative enteric bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* **29**, 221–222.
- Vasquez, J.E., Walker, E.S., Franzus, B.W., Overbay, B.K., Reagan, D.R., and Sarubbi, F.A. 2000. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **21**, 459–464.
- Vivoni, A.M., Santos, K.R.N., de-Oliveira, M.P., Giambiagi-de-Marval, M., Ferreira, A.L.P., Riley, L.W., and Moreira, B.M. 2005. Mupirocin for controlling methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **26**, 662–667.
- Yang, J.A., Park, D.W., Sohn, J.W., Yang, I.S., Kim, K.H., and Kim, M.J. 2006. Molecular analysis of isoleucyl-tRNA synthetase mutations in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with low-level mupirocin resistance. *J. Korean Med. Sci.* **21**, 827–832.

- Yanagisawa, T., Lee, J.T., Wu, H.C., and Kawakami, M.** 1994. Relationship of protein structure of isoleucyl-tRNA synthetase with pseudomonic acid resistance of *Escherichia coli*. A proposed mode of action of pseudomonic acid as an inhibitor of isoleucyl-tRNA synthetase. *J. Biol. Chem.* **269**, 24304–24309.
- Yoo, J.I., Shin, E.S., Cha, J.O., Lee, J.K., Jung, Y.H., Lee, K.M., Kim, B.S., and Lee, Y.S.** 2006. Clonal dissemination and *mupA* gene polymorphism of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from long-term-care facilities in South Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 365–367.
- Yoo, J.I., Shin, E.S., Chung, G.T., Lee, K.M., Yoo, J.S., and Lee, Y.S.** 2010. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) patterns and sequence analysis of high-level mupirocin-resistant methicillin-resistant staphylococci. *Int. J. Antimicrob. Agents* **35**, 50–55.
- Yun, H.J., Lee, S.W., Yoon, G.M., Kim, S.Y., Choi, S., Lee, Y.S., Choi, E.C., and Kim, S.** 2003. Prevalence and mechanisms of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci isolated from a Korean hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 619–623.