Korean J Clin Microbiol Vol. 13, No. 1, March, 2010
DOI: 10.5145/KJCM.2010.13.1.1

Microbiological Characteristics of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Jongyoun Yi[1,*], Eui-Chong Kim[1,2]

[1]*Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital,*
[2]*Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a typical pathogen of nosocomial infection, and has recently emerged as an important community-acquired pathogen. MRSA is notorious as a multidrug-resistant organism. Its resistance to all β-lactams is mediated by PBP2a which is encoded by *mecA*, and it is also resistant to many antimicrobials of other classes due to frequently co-carrying resistance genes, which accounts for becoming a clinical and laboratory issue. This article reviews the microbiological characteristics, surveillance methods, and molecular epidemiology of MRSA. **(Korean J Clin Microbiol 2010;13:1-6)**

Key Words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *mecA*, Carrier state, Molecular epidemiology

서　　론

황색포도알균은 건강인에서 비강 내 상재균으로 존재하기도 하지만, 많은 환자에서 숙주의 상태에 따라 균혈증, 폐렴, 피부 감염 등 여러 가지 감염증의 중요한 원인균으로 작용한다. 황색포도알균은 다양한 기전의 항균제 내성을 보이며, 메티실린 내성이 가장 문제가 된다. Oxacillin의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 4 μg/mL 이상인 황색포도알균을 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이라고 정의한다[1]. MRSA는 메티실린과 같은 베타락탐 계열 항균제 외에도 여러 가지 항균제에 동시에 내성인 경우가 많아, 감염증의 치료에 문제가 될 수 있다.

메티실린은 최초의 항균제인 페니실린에 황색포도알균 대부분이 듣지 않는 문제를 극복하기 위해 1960년에 개발되었다. 페니실린 내성 황색포도알균은 페니실린을 분해하는 베타락탐 분해효소를 생성하는데, 메티실린은 이 효소에도 분해되지 않는 반합성 베타락탐 계열 항균제의 효시였다. 그러나 곧 이러한 항균제들(methicillin, oxacillin, nafcillin 등)에도 듣지 않는 MRSA가 1961년 영국에서 처음 출현한 이후 전 세계적으로 급격히 증가하였다. 현재는 병원 감염(nosocomial infection)의 가장 중요한 원인 중 하나로, 많은 병원에서 토착화(endemic)되어 있다.

과거에 MRSA는 이와 같이 항균제 사용이 많은 병원 환경에서 주로 문제가 되었다. 그러나 ‘90년대 말부터 기저 질환이 없는 지역사회의 건강인에서 MRSA 감염증이 집단 발생하는 예가 나타나면서, 최근에는 세계적으로 MRSA가 지역사회에서 발생한 감염증의 중요한 원인으로 인식되고 있다. 본 종설에서는 중요한 의학적 문제인 MRSA에 대해 역학적 특징이나 치료 등 임상적 내용보다는 미생물학적 특성과 연관된 내용을 위주로 기술하고자 한다.

내성 기전

MRSA 균주는 거의 모두 *mecA* 유전자를 갖고 있으며, *mecA* 유전자의 산물로서 PBP2a 단백을 생산한다. PCR 등의 분자생물학적 방법을 통하여 *mecA* 유전자가 검출되면 MRSA라고 판단할 수 있다. 그러나 *mecA* 유전자가 검출되지 않더라도 드물게 *mecA* 유전자가 없거나 PBP2a 단백을 생산하지 않으면서 다른 기전으로 메티실린 내성인 균주가 있을 수 있기 때문에 oxacillin MIC가 4 μg/mL 이상이면 MRSA라고 정의한다. 다시 말하면 *mecA* 유전자가 검출되지 않고 oxacillin MIC가 2 μg/mL 이하이면 메티실린 감수성(MSSA)으로 판단한다.

2002년부터 2006년까지 5년간 실시한 전국적 조사 결과[2], 우리나라의 대학 병원이나 종합 병원의 경우 MRSA 비율은 평균적으로 65～73%인 것으로 나타났다(Fig. 1). MRSA는 원내

Received 10 February, 2009, Revised 26 February, 2010
Accepted 2 March, 2010
Correspondence: Eui-Chong Kim, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. (Tel) 82-2-2072-3500, (Fax) 82-2-747-0359, (E-mail) euichong@snu.ac.kr
*Current address: Department of Laboratory Medicine and Molecular Genetics, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan 626-770, Korea.

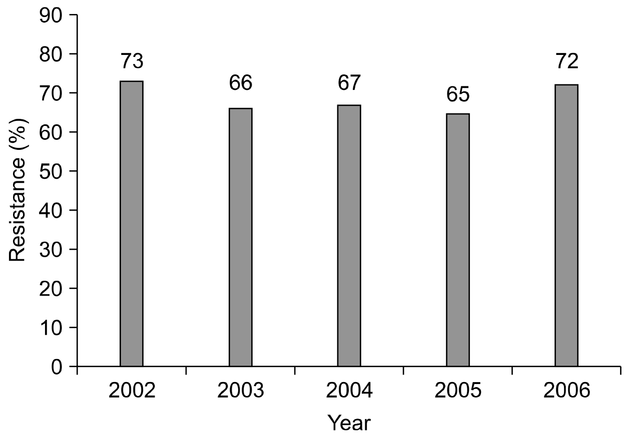

Fig. 1. Yearly oxacillin resistance of *S. aureus* isolated from 12 hospitals in Korea during the period from 2002 to 2006.

감염의 주요 원인균으로서, Lee 등[3]의 보고에 의하면 외래환자에서 MRSA 비율은 46%로 낮았으나, 입원환자의 경우 69%, 중환자실 입원환자의 경우에는 86%로 MRSA 비율이 높았다.

메티실린 내성 검사방법

메티실린 내성 검사는 oxacillin으로 검사한다. Oxacillin은 쉽게 변질되지 않아서 오랫동안 보관할 수 있으며, 비균질(heteroresistant) 내성 균주를 찾아낼 수 있기 때문이다. Oxacillin의 검사 결과는 cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, methicillin과 nafcillin 등과 같은 페니실린분해효소-안정(penicillinase-stable) 페니실린계 항균제에도 적용할 수 있다.

대부분의 MRSA 균주는 균질 내성(homogeneous resistance)으로, 세균의 모든 세포가 베타락탐에 내성을 나타낸다. 그러나 일부 MRSA 균주는 염을 첨가하거나 배양 온도를 낮추지 않으면 소수의 일부 세포에서만 내성이 발현되는데, 이를 비균질 내성(heterogeneous resistance)이라 한다[4]. 비균질 내성 균주임을 알아내기 위하여 한천배지희석법이나 액체배지희석법으로 oxacillin 검사를 실시할 때 배지에 2% NaCl을 첨가해야 한다. 디스크확산법의 경우에는 Mueller-Hinton agar에 NaCl을 첨가하지 않는다[5].

최근에는 메티실린 내성을 검사할 때 cefoxitin을 권장하고 있다. 액체배지희석법으로 측정한 cefoxitin MIC가 8 μg/mL 이상이면 MRSA라고 판단하고, cefoxitin MIC가 4 μg/mL 이하이면 MSSA로 판단한다[1]. Cefoxitin으로 검사하는 것은 판단기준치만 다를 뿐 oxacillin으로 검사하는 것과 비교하여 MRSA 검사에 대한 예민도와 특이도가 서로 동일하다. 디스크확산법의 경우 cefoxitin (30 μg) 디스크를 사용하여 억제대 직경이 21 mm 이하이면 MRSA로 판단하며, oxacillin (1 μg) 디스크의 경우는 억제대 직경이 10 mm 이하이면 MRSA로 판단한다. 따라서 cefoxitin 디스크가 oxacillin 디스크보다 억제대가 넓어서 판독하기 쉽다는 장점이 있다. 또한 cefoxitin 검사법의 결과는 *mecA* 유전자의 유무와 더 잘 일치한다[6]. 매우 드물게 다른 기전으로 *mecA* 유전자가 없지만 oxacillin 내성을 보이는 MRSA 균주의 경우에 cefoxitin 검사 결과는 감수성으로 나온다[1].

항균제 내성의 특성

MRSA는 모든 페니실린계, 카바페넴계, 세펨계 및 베타락탐효소억제제와 베타락탐계 혼합제에 대하여 임상적으로 내성을 나타낸다. 따라서 항균제 감수성 검사에서 감수성이어도 임상적으로 치료 실패를 가져오기 때문에 이 항균제들은 모두 내성으로 보고해야 한다. 국내의 한 연구에 의하면 이러한 해석상 수정 없이 MRSA에 대한 항균제 감수성 검사 결과 베타락탐계에 대해 감수성으로 나오는 경우는 1.7~7.5% 범위였으며, 이 중 위감수성은 imipenem이 7.5%로 가장 높았다[7]. 그러나 비록 검사 결과가 imipenem 감수성으로 나왔다고 하더라도 MRSA이면 당연히 imipenem 내성으로 판단해야 한다.

MRSA는 베타락탐계 항균제에 대한 내성뿐만 아니라 다른 계통의 항균제에 대하여도 내성 양상을 보이는 독특한 다제내성을 나타낸다. Kim 등[8]의 보고에 의하면 MRSA 균주에서 gentamicin과 tobramycin 내성률은 각각 95.0%와 97.9%였으며, erythromycin, clindamycin, ofloxacin과 tetracycline 내성률은 각각 97.7%, 84.3%, 93.8%와 89.5%였다. 따라서 다제내성을 보이지 않는 MRSA 균주는 oxacillin 내성 검사를 다시 실시하여 MSSA인지를 확인할 필요가 있다. 그러나 최근 다제내성이 아닌 MRSA (non-MDR MRSA)가 지역사회뿐만 아니라 원내감염에서도 분리되고 있으며, non-MDR MRSA의 빈도가 점차 증가하고 있는 추세이다.

집단발생의 원인이 되는 클론 균주들은 내성 양상의 유사성을 보이기 때문에 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)를 실시하기 전에 분리한 MRSA 균주들의 내성 양상에 의하여 잠정적으로 클론일 가능성을 추정할 수 있다[9]. 2001년 국내에서 수집된 총 3,756 MRSA 균주 중 18주(0.5%)가 vancomycin MIC 4 μg/mL로서 vancomycin-intermediate *S. aureus*이었으며, 주로 만성골수염 환자에서 분리되었다[10]. 질병관리본부에서 실시한 2008년 VRSA 실험실 표본감시 결과에 의하면 전국 52개 종합병원을 대상으로 수집한 MRSA 총 10,390주 중 13주만이 vancomycin MIC가 4 μg/mL인 VISA이었다[11]. 우리나라에서는 아직까지 vancomycin 내성 균주는 분리되지 않았다.

MRSA 보균자 검사

MRSA는 주로 비강 내에서 서식하므로 비강 도말(nasal swab)을 채취하여 MRSA를 검사한다. 비강 도말을 직접 한천

배지에 접종하여 배양하는 직접법과 비강 도말을 일단 액체배지에서 증균한 후 한천배지에 접종하는 증균법이 있다. 직접법에서는 주로 mannitol salt agar와 같은 선택배지를 사용하거나 특이한 색깔을 나타내는 chromogenic agar를 사용하여 비강 도말을 직접 한천배지에 접종한다. 이때 oxacillin을 배지에 첨가하여 MRSA만 증식하게 하는 방법도 있다. 선택감별배지를 사용하지 않고 일반 혈액한천배지를 사용하면 여러 종류의 균집락을 감별하기 위하여 불필요한 작업을 해야 한다. 증균법에서는 7.5% NaCl이 첨가된 액체배지를 사용하여 staphylococci를 선택적으로 증균한 다음 oxacillin 2 μg/mL이 첨가된 mannitol salt agar와 같은 선택배지를 사용한다. 증균법의 경우 직접법보다 검사시간이 하루가 더 소요되지만 검출 예민도를 약 두 배 정도 높일 수 있다. Kim 등[12]은 증균법을 이용하여 지역사회 성인의 전비공에서 MRSA 보균율을 조사하였는데 총 689명 중 5명(0.7%)이었다고 보고하였다. Oh 등[13]은 MRSA에 의한 유행발생 시 환자를 접촉하는 병원직원들에게서 일시적인 비강 내 보균상태는 10.8%였으며, 일차 조사에서 확인된 보균자 중 26.5%만이 영구보균자였다고 보고하였다.

MRSA의 보균은 여러 유형의 환자에서 MRSA에 의한 원내감염증의 중요한 위험 인자이다. Davis 등[14]은 일반 입원 환자 758명에서 보균자 검사를 한 결과, 입원 시 MRSA를 보균하고 있던 환자는 이후 MRSA 감염증이 발생할 위험이 MSSA 보균자와 비보균자에 비해 각각 13배, 9.5배 높았다고 보고하였다. Desai 등[15]은 간이식 대상 환자 157명을 대상으로 이식 전에 MRSA 검색을 하였는데, MRSA 보균자는 35명이었고 이들에서 이식 후 MRSA 감염증이 발생할 위험(31%)이 대조군(9%)보다 유의하게 더 높았다고 보고하였다. 또 Garrouste-Orgeas 등의 연구[16]에서는 중환자실 환자 1,044명에서 중환자실 입실 당시와 그 이후 MRSA 검색을 실시하였는데, 입실 당시 MRSA 보균자는 54명(5.1%), 입실 이후 MRSA를 보균하게 된 환자는 52명(4.9%)이었고, MRSA 보균 상태가 황색포도알균 감염증의 위험을 유의하게 증가시켰다.

Harbarth 등[17]은 스위스의 한 대학병원에서 2004년부터 2년간 10,844명의 외과계 환자를 대상으로 입원 시 PCR 검사법을 통하여 확인된 515명(5.1%)의 MRSA 보균자에 대하여 표준 감염 관리와 함께 5일간 비강 내에 mupirocin 연고를 바르고 chlorhexidine 용액으로 샤워를 실시하였으나(탈집락화), PCR에 의한 보균자의 신속 검색(rapid screen) 및 탈집락화 없이 표준 감염 관리만 실시한 경우에 비해 이후의 MRSA 획득 및 원내감염 발생 비율이 통계학적으로 유의하게 감소하지 않았다고 보고하였다. 이 연구에서는 표준 감염 관리만 실시하였고, MRSA 보균 검사 결과가 나오기 전에 일단 먼저 환자를 격리하는 조치(선제적 격리, preemptive isolation)는 취하지 않았다. 또 다른 연구에서 Harbarth 등[18]은 두 중환자실(내과계 및 외과계)에서 환자 입실 시 모든 환자를 일단 선제적으로 격리하고, PCR로 MRSA 보균자를 신속 검색하였다. 내과계 중환자실에서는, 선제적 격리를 하지 않으면서 MRSA 보균 위험이 높은 환자에서만 전통적 배양법으로 MRSA를 검색하던 때보다 MRSA 감염증이 유의하게 감소하였다. 반대로 외과계 중환자실의 경우는, MRSA 보균의 고위험 환자만을 대상으로 선제적 격리를 하고 배양법으로 검사할 때와 MRSA 감염증의 발생률이 별 차이가 없었다. 그러나 Robicsek 등[19]은 선제적 격리 조치 없이 PCR 검사법을 통하여 MRSA 보균자 검사를 실시한 후 양성 환자에 대하여 피부소독 치료 및 접촉격리를 실시한 결과 MRSA에 의한 원내감염의 발생이 약 70% 감소하였다고 보고하였다. 따라서 모든 입원 환자에 대하여 MRSA 보균상태를 검사하고 MRSA 보균자를 탈집락화하는 "search and destroy" 정책은 표준화가 되어 있지 않고, 선제적 격리 조치 도입 여부, 환자 유형, 보균 감시 검사의 신속성, 표준 주의 및 격리 지침에 대한 순응도, 각 국가나 의료기관의 MRSA 비율(집락화 압력, colonization pressure) 등에 따라 효과가 달라서[20], 각 기관에서 이 정책을 도입하기 전에 신중한 검토가 필요하다.

MRSA의 독소 유전자

황색포도알균은 균주에 따라 병원성을 나타내는 독소 유전자를 다양하게 갖고 있다(Table 1)[21]. 메티실린 내성 균주에만 특이하게 존재하는 독소 유전자는 없다. 그러나 MSSA에서보다 MRSA에 더 많이 분포하는 독소 유전자를 규명하기 위한 연구가 진행되고 있다. 2002년 국내 13개 병원에서 분리한 MRSA 균주를 대상으로 독소를 분석한 결과 *sec*와 *tst* 유전자를 동시에 가지고 있는 균주가 77.3%로 가장 많이 분리되었다. 그러나 *tst*와 *sec* 유전자를 동시에 가지고 있는 MSSA는 발견되지 않았다[22]. Kim 등[23]은 *sec*와 *tst* 유전자를 동시에 가지

Table 1. *Staphylococcus aureus* exotoxins and genetic loci

Exotoxins	Gene
Membrane-active agents	
Alpha-toxin	*hla*
Beta-toxin	*hlb*
Delta-toxin	*hld*
Gamma-toxin	*hlg*
Panton-Valentine Leukocidin	*luk-PV*
Pyrogenic toxin superantigens	
Enterotoxins A-E	*sea, seb, sec, sed, see*
TSS toxin-1	*tst*
SE-like toxins G-R, U	*seg, seh, sei, sej, sek, sel, sem, sen, seo, sep, seq, ser, seu*
Exfoliative toxins	
ETA	*eta*
ETB	*etb*

고 있는 MRSA 균주에 대해 PFGE 분석을 시행한 결과 이 균주들은 유사한 유전형을 보이는 MRSA 클론으로서 국내 여러 병원에 분포하고 있음을 밝혔다.

지역사회 유래 MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA)

CA-MRSA는 역학적으로 판단하여 의료기관으로부터 유래하지 않고 순수하게 지역사회에서 발생한 MRSA 감염증 환자에서 분리한 MRSA이다. Table 2에 CA-MRSA와 HA (healthcare-associated)-MRSA를 비교하여 정리하였다.

Kim 등[24]의 보고에 의하면 우리나라에서 CA-MRSA 빈도는 총 1,900명의 MRSA 환자 중 112명(5.9%)으로 밝혀졌다. 이 환자들은 주로 피부감염증 또는 연조직(soft tissue) 감염증이었으며, 64%가 다제내성을 나타냈다. 이 CA-MRSA 균주들의 분자역학적 분석 결과 staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*) type IVa가 가장 흔한 SCC*mec* type이었으며, sequence type은 ST72가 가장 많았다. 외국에서 분리된 CA-MRSA 균주와 크게 다른 점은 국내에서 분리된 CA-MRSA 균주의 경우 Panton-Valentine leukocidin (PVL) 유전자가 발견되지 않은 점이다. Kim 등[25]은 4년간 수집한 MRSA 305주와 MSSA 268주로부터 PVL 유전자 양성인 균주는 각각 1주와 4주라고 보고하였다. 따라서 우리나라에서 분리되는 MRSA 균주에서는 외국의 경우와 다르게 PVL 유전자가 거의 없음을 알 수 있다.

CA-MRSA가 처음 보고된 당시에는 거의 모든 균주가 PVL 양성이었으므로 혹자는 CA-MRSA의 정의에 PVL 양성을 포함하기도 하였다. 그러나 최근 분리되는 MRSA에서 PVL 음성 균주도 CA-MRSA임을 배제할 수 없는 경우가 늘어나고 있다. 따라서 PVL 유전자의 존재 유무는 CA-MRSA를 판단하는 데 중요한 요소가 되지 않는다. Wang 등[26]은 CA-MRSA의 열쇠가 되는 새로운 병원성 요소로서 세포파괴 펩타이드인 phenol-soluble modulin을 발견하였다고 보고하였다.

2003년 가을부터 CA-MRSA 감염증으로 추정되는 staphylococcal scalded skin syndrome이 경상남도 창원 지역에 거주하는 어린이를 대상으로 집단적으로 발생하였다. 분리된 MRSA 8균주 모두 동일한 PFGE 양상을 보였으며, sequence type은 ST89이었다. 독소 유전자 PCR 검사결과 exfoliative toxin B만이 양성이었으며, enterotoxin, toxic shock syndrome toxin과 PVL 유전자는 발견되지 않았다. 따라서 동일한 병원균에 의한 지역사회 집단발생임을 알 수 있었다. 그 당시 서울시 소재 종합병원에서 출생한 신생아들에서 staphylococcal scalded skin syndrome이 집단적으로 발생한 바 있었으나, 해당 병원에서는 신생아실 환경의 소독 및 의료진 교육 등 철저한 감염관리활동을 통하여 MRSA 감염증을 근절한 바 있다. 최근 일본 나고야에서 유행한 staphylococcal scalded skin syndrome 환자들의 MRSA 균주도 우리나라와 동일한 sequence type이었다[27]. 이는 동일한 CA-MRSA 균주가 우리나라 남부지방과 일본 일부 지방에 존재한다고 추정할 수 있겠다.

MRSA의 분자역학적 분류

MRSA 감염증이 집단적으로 발생하였을 경우 원인을 규명하기 위하여 분자역학적 특성을 밝히는 것이 반드시 필요하다. MRSA를 분자역학적으로 분류하기 위한 표준법은 PFGE 시험법이다[28]. PFGE 시험법은 주로 역학적으로 관련이 의심되어, 일정한 지역 내에서 비교적 짧은 기간 내에 수집한 MRSA 균주들을 대상으로 시행한다. 다시 말하면 의료기관 또는 지역사회에서 집단발생을 일으킨 균주들이 동일한 균주인가를 판단하는 데 PFGE 시험법이 도움이 된다.

그러나 광범위한 지역으로부터 수집하였거나 또는 오랜 기간에 걸쳐 수집한 MRSA 균주들이 진화하며 변화하는 과정을 추적하기 위하여는 염기순서분석을 통한 multilocus sequence typing (MLST)이 좋다. 또한 MLST는 genomic island의 영향을 받지 않으며, 따라서 MRSA 뿐만 아니라 MSSA와의 비교도 가능하다[29]. Huh 등[30]은 1996년과 2004년에 한 대학병원 중

Table 2. Characteristics of CA-MRSA versus HA-MRSA

	CA-MRSA	HA-MRSA
Risk factor	Children, athletes, prisoners, soldiers, intravenous drug users, men who have sex with men	Residence in long-term care facility, diabetes, dialysis, prolonged hospitalization, intensive care unit admission, indwelling medical devices
Type of infection	Skin and soft tissue infections, necrotizing pneumonia	Pneumonia, urinary tract infections, bacteremia, surgical site infections
Multidrug resistance	Rare (usually β-lactam resistance alone)	Common
SCC*mec* type	Mainly IV	Mainly I, II, and III
PVL production	Frequent (rare in Korea)	Rare

Abbreviations: CA, community-acquired; HA, healthcare-associated; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PVL, Panton-Valentine Leukocidin; SCC, staphylococcal cassette chromosome.

환자실 환자에서 분리한 MRSA의 MLST 결과를 분석한 결과 1996년에는 ST5가 우세하였으나, 2004년에는 ST239가 가장 흔한 형으로 바뀐 사실을 보고하였다. Cha 등[31]은 ST239 균주의 sulfamethoxazole/trimethoprim에 대한 내성률이 96%로서 ST5 균주의 내성률 2%보다 분명하게 차이가 있음을 밝히고, MLST형에 따라 항균제 내성 양상이 다를 수 있다고 보고하였다. MLST 시험법은 돌연변이의 정도를 통계학적 수식으로 분석함으로써 계통분류학적 수지상 분포도를 그릴 수 있다. 총 7개 유전자 중 5개 이상의 염기순서가 동일하면 하나의 clonal complex (CC)에 포함시킨다. 예를 들면 CC8은 ST8이 원형이며 변이와 SCC*mec*의 획득을 통하여 ST8-MRSA-II, ST8-MRSA-IV, ST239-MRSA-III, ST250-MRSA-I과 ST247-MRSA-I 등 5개의 유행 클론으로 진화하였다[32]. MLST 웹사이트 (http://www.mlst.net)에서 40개 이상의 나라에서 사람 및 동물로부터 수집한 MRSA의 MLST에 관한 데이터를 제공하고 있다. MRSA의 클론을 정의하기 위하여 SCC*mec*에 대한 PCR 양상을 MLST 결과와 함께 비교하여 분석한다. International Union of Microbiological Societies에서 국제적으로 MRSA 클론의 명명법을 통일하였다. 예를 들면, 영국에서 유행하는 MRSA 클론은 SCC*mec* type IV를 갖는 MLST ST22 MRSA이므로 ST22-MRSA-IV로 명명한다. 전 세계적으로 유행하고 있는 주요 MRSA 클론으로는 ST239-MRSA-III, ST247-MRSA-I, ST36-MRSA-II, ST22-MRSA-IV, ST5-MRSA-II와 ST5-MRSA-VI를 들 수 있다. 현재 MRSA 클론을 정의하기 위한 표준법으로서 MLST/SCC*mec* 검사법을 널리 사용하고 있다. 그러나 MLST 방법은 한 균주당 7회의 PCR과 14회의 염기순서분석을 실시해야 하므로 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 최근 MRSA 클론을 쉽게 분류하기 위하여 staphylococcus protein A (*spa*) 유전자의 염기순서분석법이 소개되었다[33]. Spaserver (http://www.ridom.de/spaserver/)를 통하여 데이터를 분석하고 교환할 수 있다. Cookson 등[34]은 *spa* 염기순서분석법이 PFGE 시험법을 대체할 수 있을 것으로 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19; Philadelphia, CLSI 2009.
2. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. Korean J Clin Microbiol 2007;10:59-69.
3. Lee H, Yong D, Lee K, Hong SG, Kim EC, Jeong SH, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria from 12 hospitals in Korea in 2004. Korean J Clin Microbiol 2005;8:66-73.
4. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. Int J Antimicrob Agents 2000;16(Suppl 1):S3-10.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-eighth edition. CLSI document M7-A8; Philadelphia, CLSI 2008.
6. Lee Y, Kim CK, Kim M, Yong D, Lee K, Chong Y. Detection of mecA in strains with oxacillin and cefoxitin disk tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus*. Korean J Lab Med 2007; 27:276-80.
7. Kim JS, Kim HS, Song W, Cho HC, Lee KM, Kim EC. Antimicrobial resistance profiles of *Staphylococcus aureus* isolated in 13 Korean hospitals. Korean J Lab Med 2004;24:223-9.
8. Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, et al. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1124-7.
9. Kim EC, Jung HJ, Oh MD, Lee HJ, Oh HS, Choe KW. Epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak isolates by pulsed-field gel electrophoresis and antibiogram. Yonsei Med J 1998;39:587-94.
10. Kim HB, Lee YS, Kim BS, Cha JO, Kwon SU, Lee HJ, et al. Prevalence and clinical implications of *Staphylococcus aureus* with a vancomycin MIC of 4 microg/ml in Korea. Microb Drug Resist 2006;12:33-8.
11. 질병관리본부. 2008년 반코마이신내성 황색포도상구균(VRSA) 실험실 표본감시. VRSA Newsletter. 2008.
12. Kim HB, Shin DH, Park KU, Oh MD, Kim EC, Choe KW. The methicillin-resistance rate of *Staphylococcus aureus* isolated from anterior nares of healthy adults in the community. Korean J Infect Dis 1998;30:527-31.
13. Oh HS, Lee SE, Kim EC, Lee HJ, Oh MD, Choe KW. Health care workers' nasal carriage and outbreak control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Korean J Infect Dis 2001;33: 194-201.
14. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. Clin Infect Dis 2004;39:776-82.
15. Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:754-9.
16. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, Ben Ali A, Dumay MF, Paoli B, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:687-92.
17. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clere C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. J Am Med Assoc 2008;299:1149-57.
18. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, et al. Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. Crit Care 2006;10:R25.
19. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB Jr, Kaul KL, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. Ann Intern Med 2008;148:409-18.
20. Tacconelli E. Screening and isolation for infection control. J Hosp Infect 2009;73:371-7.
21. Bohach G. *Staphylococcus aureus* Exotoxins. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferratti JJ, Portnoy DA, Rood JI, eds. Gram-positive Pathogens. 2nd ed, Washington, D.C.; ASM Press, 2006:464-77.

22. Kim JS, Song W, Kim HS, Cho HC, Lee KM, Choi MS, et al. Association between the methicillin resistance of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, their staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) subtype classification, and their toxin gene profiles. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;56:289-95.
23. Kim JS, Kim HS, Song W, Cho HC, Lee KM, Kim EC. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with toxic shock syndrome toxin and staphylococcal enterotoxin C genes. Korean J Lab Med 2007;27:118-23.
24. Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, et al. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. J Antimicrob Chemother 2007;60:1108-14.
25. Kim JS, Park JS, Song W, Kim HS, Cho HC, Lee KM, et al. Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Korea. Korean J Lab Med 2007;27:286-91.
26. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TL, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. Nature Med 2007; 13:1510-4.
27. Suzuki, Kato, Owada, Hayakawa, Terada. Genetic heterogeneity of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Jpn Soc Clin Microbiol 2007;17:115.
28. 식품의약품안전청. PFGE 검사매뉴얼. 2007.
29. 이경원, 정윤섭, 용동은, 염종화, 정소영. 항균제 내성 진화와 다약제 내성 세균의 확산. 서울, 서흥출판사; 2007:213-42.
30. Huh JY, Yi J, Hong KH, Kim EC. Multilocus sequence typing of clonal changes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from intensive care unit patients: 1996 versus 2004. Korean J Clin Microbiol 2006;9:84-9.
31. Cha HY, Moon DC, Choi CH, Oh JY, Jeong YS, Lee YC, et al. Prevalence of the ST230 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and differences in antimicrobial susceptibilities of ST239 and ST5 clones identified in a Korean hospital. J Clin Microbiol 2005;43:3610-4.
32. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 7687-92.
33. Shopsin B, Gomez M, Montgomery SO, Smith DH, Waddington M, Dodgw DE, et al. Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol 1999;37:3556-63.
34. Cookson BD, Robinson DA, Monk AB, Murchan S, de Deplano A, Ryck R, et al. Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection. J Clin Microbiol 2007;45:1830-7.

=국문초록=

메티실린 내성 황색포도알균의 미생물학적 특성

[1]서울대학교병원 진단검사의학과, [2]서울대학교 의과대학 검사의학교실

이종윤[1], 김의종[1,2]

메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 전 세계적으로 전형적인 병원 감염의 원인균이지만, 근래 들어 지역사회 유래 감염증의 중요한 원인으로 인식되고 있다. MRSA는 *mecA* 유전자를 통해 PBP2a 단백을 생산함으로써 모든 베타락탐 계열 항균제에 내성을 나타낼 뿐 아니라, 다른 계열의 항균제에 대한 내성 유전자를 자주 동반하는 대표적인 다약제 내성균이라는 점 때문에 임상과 검사실에서 주요 관심사가 된다. 본 종설에서는 MRSA의 미생물학적 특성, 보균자 검사, 분자역학적 분류 등에 대해 중점적으로 정리하였다. **[대한임상미생물학회지 2010;13:1-6]**

교신저자 : 김의종, 110-744, 서울시 종로구 대학로 101번지
서울대학교병원 진단검사의학과
Tel: 02-2072-3500, Fax: 02-747-0359
E-mail: euichong@snu.ac.kr