

# Toxic Shock Syndrome Toxin과 Staphylococcal Enterotoxin C 유전자 양성인 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*의 분자생물학적 유형 분석

김재석<sup>1</sup> · 김한성<sup>1</sup> · 송원근<sup>1</sup> · 조현찬<sup>1</sup> · 이규만<sup>1</sup> · 김의종<sup>2</sup>

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 검사의학교실<sup>2</sup>

## Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates with Toxic Shock Syndrome Toxin and Staphylococcal Enterotoxin C genes

Jae-Seok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Han-Sung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Wonkeun Song, M.D.<sup>1</sup>, Hyoun Chan Cho, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Man Lee, M.D.<sup>1</sup>, and Eui-Chong Kim, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine<sup>1</sup>, and Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background :** Many methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in Korea possess a specific profile of staphylococcal enterotoxins in that the toxic shock syndrome toxin gene (*tst*) coexists with the staphylococcal enterotoxin C gene (*sec*). Because the analysis of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*), a mobile genetic element *mecA* gene encoding methicillin resistance, showed that majority of these are SCC*mec* type II, these MRSA isolates with *tst* and *sec* may be genetically related with each other. This study was performed to investigate the genetic relatedness of *tst* and *sec*-harboring MRSA strains isolated in Korea by using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

**Methods :** A total of 59 strains of MRSA isolates of SCC*mec* type II possessing *tst* and *sec* were selected for PFGE and phylogenetic analyses. These isolates were collected from 13 health care facilities during nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2002.

**Results :** The 59 MRSA isolates were clustered into 11 PFGE types, including one major group of 26 strains (44.1%) isolated from 7 healthcare facilities. Seven PFGE types contained 2 or more isolates each, comprising 55 isolates in total.

**Conclusions :** Most of SCC*mec* type II MRSA isolates containing *tst* and *sec* showed closely related PFGE patterns. Moreover, MRSA isolates collected from different healthcare facilities showed identical PFGE patterns. These findings suggested a clonal spread of MRSA strains possessing *tst* and *sec* in Korean hospitals. (*Korean J Lab Med* 2007;27:118-23)

**Key Words :** *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SCC*mec*, Staphylococcal enterotoxin C, Toxic shock syndrome toxin, Pulsed-field gel electrophoresis

접 수 : 2006년 12월 20일

접수번호 : KJLM2005

수정본접수 : 2007년 3월 5일

게재승인일 : 2007년 3월 5일

교신저자 : 김 의 종

우 110-744 서울시 종로구 연건동 28

서울대학교병원 진단검사의학과

전화 : 02-2072-3500, Fax : 02-2072-3698

E-mail : euichong@snu.ac.kr

\*본 연구는 보건복지부의 보건의료기술진흥사업(A050537)의 일부 지원에 의한 결과임.

## 서 론

메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)는 1960년대 말 국내에서 처음 분리된 이후 점점 증가하여 *S. aureus* 중 MRSA의 비율은 1995년 70%에 도달하였고[1], 최근 보고에서도 66-73%[2-5] 정도로 일정 비율을 유지하고 있다.

*S. aureus*의 메티실린 내성은 *mecA* 유전자에 의해서 나타나는데, *mecA* 유전자는 *S. aureus*의 유전체 중 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)이라는 이동성 유전자 부위에 위치한다[6, 7]. SCC*mec*은 약 20 kb에서 66 kb 사이의 다양한 크기를 가진 부위이며, 그 내부의 유전자와 여러 종류의 이동성 부위(pUB110, pT181, pI254, Tn554)의 유무에 따라 크게 3-5가지 유형(I-IV)으로 분류하고 있다[7]. 또한, MRSA의 클론성과 SCC*mec* 유형의 연관성이 알려져 있어, MRSA 균주의 역학분석에 SCC*mec* 유형 분석이 많이 이용되고 있다[8, 9].

Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)은 발열, 혈압저하, 발적 등의 staphylococcal toxic shock syndrome (TSS)을 일으키는 원인 독소로 알려져 있다. 탐폰 등을 사용한 여성에게 발생하는 월경성 TSS는 점막을 통과할 수 있는 TSST-1에 의해 주로 발생하나, 화상이나 상처부위의 *S. aureus* 감염증 환자에서 발생하는 비월경성 TSS는 TSST-1외에도 staphylococcal enterotoxin B, C 등이 병독소가 된다[10]. 이러한 staphylococcal enterotoxin 양상도 *S. aureus*의 유전형과 연관이 있으며, 각 균주별 특성을 나타내므로 이를 분자생물학적 역학 분석에 사용할 수 있다[11-15].

MRSA에 대한 분자생물학적 역학적인 조사는 항균제 내성 균주의 관리에 필요한 기법으로 이들 내성균주의 전파양상을 파악하는데 도움이 된다. 특히 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)는 MRSA에 의한 집단발병의 경우 유용하게 사용되고 있다. 미국과 유럽의 경우 광범위한 지역에서 분리된 MRSA 균주의 PFGE 유형을 데이터베이스로 만들어 분자생물학적 역학분석이 가능하며, 병원과 지역사회내 MRSA 감염의 역학분석에도 유용하게 사용하고 있다[8, 16, 17].

2002년 전국 13개 병원에서 분리된 *S. aureus* 균주를 대상으로 SCC*mec* 유전형을 조사한 결과 SCC*mec* II형이 제일 많은 것으로 조사되었다. 이 균주들의 포도구균 독소를 분석한 결과 staphylococcal enterotoxin C (*sec*)와 toxic shock syndrome toxin (*tst*)를 동시에 가지고 있는 균주가 77.3%로 상당히 많이 분리되었다. 그러나, *tst*와 *sec*를 가지고 있는 *S. aureus* 균주는 MSSA나 SCC*mec* II형 이외의 MRSA에서는 발견되지 않았다[18]. 따라서, MRSA 균주 중 SCC*mec* II형으로 *tst*와 *sec*를 동시에 가지고 있는 균주가 널리 퍼져있을 가능성이 있다. 국내의 병원에서 분리되는 *S. aureus* 균주는 일본의 균주와 유사한 특성이 있다. 일본에서는 *sec*를 가지고 있는 SCC*mec* II가 많이 분리되고 있으며 1982년에 분리되어 New York/Japan 클론으로 알려진 N315도 역시 SCC*mec* II형으로 *tst*와 *sec*를 가지고 있다[19]. 독소유전형 또한 *tst*와 *sec*가 동시에 검출되는 균주가 대다수를 차지하고 있어[20], 일본의 MRSA 균주의 병독성 유전형과 SCC*mec* 유전형은 국내와 상당히 비슷하다.

본 연구에서는 2002년 국내 여러 의료기관에서 분리된 MRSA 중 *sec*와 *tst*를 동시에 가지고 있는 균주를 대상으로 PFGE 분석을 통해 이들 균주의 분자생물학적 연관성을 살펴보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상균주

국내에 산재한 13개 의료기관에서 2002년에 수집된 *S. aureus* 균주중 포도구균 독소유전자 PCR과 SCC*mec* PCR 분석에서[18] SCC*mec* II형 균주로서 *sec*와 *tst* 양성이었던 59개 균주를 선택하였다. 이들의 SCC*mec*형은 II (n=12), IIA (n=3), IIB (n=44)로 11개 병원에서 분리된 균주였다.

### 2. PFGE

면양혈액배지에 전날 배양한 *S. aureus* 균집락을 따서, 생리식염수에 부유하여 McFarland 5 ( $1.5 \times 10^9$ /mL)의 탁도로 맞추었다. 부유액 1 mL를 3분간 원심분리한 뒤 10  $\mu$ L의 lysostaphin (500  $\mu$ g/mL)을 가한 세포용해 용액(12 mM Tris-HCl [pH 7.6], 2 M NaCl, 200 mM EDTA, 1% Brij-58, 0.4% sodium deoxycholate, 1% sodium lauroyl sarcosine) 100  $\mu$ L에 재부유 하였다. 미리 녹여둔 1.6% Seakem GTG agarose (FMC, Rockland, ME, USA) 100  $\mu$ L와 혼합한뒤 한천조각들에 100  $\mu$ L씩 넣고 냉장고에 10분간 두어 굳혔다. 각각의 한천조각은 30  $\mu$ L의 lysozyme (50 mg/mL)과 9  $\mu$ L의 RNase A (10 mg/mL)가 든 3 mL의 세포용해 용액(6 mM Tris-HCl [pH 7.6], 1 M NaCl, 100 mM EDTA, 0.5% Brij-58, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% sodium lauroyl sarcosine)에 넣은 다음 37°C에서 2시간 흔들어 두었다. 한천조각은 15  $\mu$ L의 proteinase K 용액(20 mg/mL)과 150  $\mu$ L의 20% sodium dodecyl sulfate가 든 3 mL의 ESP 용액(10 mM Tris HCl [pH7.4], 1 mM EDTA)으로 옮긴 다음 50°C에서 1시간 이상 방치하였다. 한천조각은 10 mL의 세척용 TE 용액(10 mM Tris HCl [pH 7.4], 0.1 mM EDTA)이 든 용기로 옮긴 다음 50°C에서 1시간 방치한 뒤, 새로운 세척용 TE 용액 10 mL로 교체하는 세척과정을 두 번 더 시행한 뒤에 37°C에서 밤새 흔들어 두었다. 새로운 세척용 TE 용액으로 교체하고 다음 실험전까지 4°C에 냉장보관하였다.

한천조각은 절반으로 자른 뒤에 *Sma*I (New England Biolabs, Beverly, MA, USA) 20 U를 가한 100  $\mu$ L의 제한효소처리 완충액에 두어 25°C에서 6시간 반응시켰다. 반응이 끝난 한천조각은 1% Seakem Gold (FMC) gel에 넣어 CHEF Mapper (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)로 PFGE를 시행하였다. PFGE 반응조건은 수조 온도 14°C, 전기장 6 V/cm, 전환 각도 120°, 시간 경사 5-40초, 영동 시간 20시간이었다. Lambda DNA concatamer (New England Biolabs)를 크기표지자로 하였다. 전기영동 후 1.5  $\mu$ g/mL ethidium bromide로 45분간 염색한 뒤 증류수로 1시간 탈염색하였다.

PFGE 결과는 BioNumerics software (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium)를 이용하였다. Dendrogram은 un-

weighted-pair group method using arithmetic averages (UP-GMA)와 Dice coefficients를 설정하여 구하였고, 최적화(optimization)와 위치허용(band position tolerance)은 각각 2.0%와 1.5%로 설정하였다. PFGE 분석상 유사한 군으로 분류하는 기준은 미국과 유럽에서 일반적으로 사용하는 기준[16, 17]을 고려하여 상동계수(similarity coefficient)가 80% 이상인 균주들로 하였다.

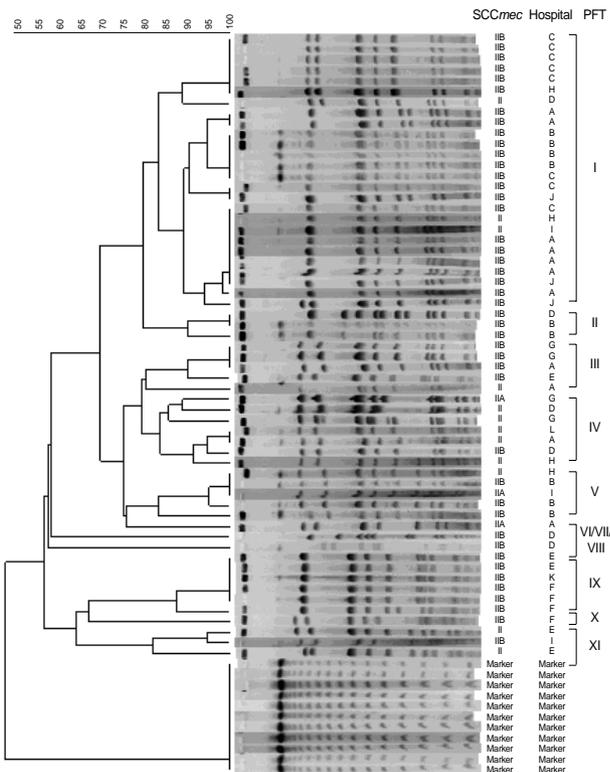


Fig. 1. Dendrogram showing the PFGE patterns of SCCmec II isolates containing *sec* and *tst*. Also shown are the corresponding SCCmec types and 12 hospital origins.

Abbreviations: PFGE, pulsed-field gel electrophoresis; SCCmec, staphylococcal cassette chromosome *mec*; PFT, pulsed-field type.

## 결 과

59개의 대상균주를 분석한 결과 모두 11개의 PFGE 유형(pulsed-field type, PFT)으로 분리되었다(Fig. 1). 가장 균주수가 많은 PFT는 PFT I으로 26균주(44.1%)가 포함되었으며, 나머지 10개 PFT는 33균주(55.9%)로 각 PFT당 1-7개의 균주가 관찰되었다(Table 1). 2개 이상의 균주가 포함된 PFT는 모두 7개로 이들은 각기 다른 의료기관에서 분리된 MRSA 균주들을 포함하고 있었다.

상동계수 80% 이상인 균을 하나의 유형으로 분류했을 경우 SCCmec II형(N=12)은 PFGE I, III, IV, V, XI 유형으로 분류되었고, SCCmec IIA형(N=3)은 PFGE IV, V, VI형으로 분류되었으며, SCCmec IIB형(N=44)은 PFGE I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI로 다양하게 분류되었다.

각 PFGE 유형별로 분류한 결과, 가장 큰 군집을 이룬 PFT I (N=26)의 균주들은 서울, 강원, 경남, 경북, 충남의 7개 병원에서 1-8균주씩 분리되었으며, 대부분 SCCmec IIB형(N=23)이었다. 두번째로 큰 군집인 PFT IV (N=7)의 경우 서울, 강원, 경북, 전남지역 5개 병원에서 1-2균주씩 분리된 균주가 이에 속하였다. 또한, 서울과 부산의 2개 병원에서 분리된 PFT II 3균주와 서울의 3개 병원에서 분리된 PFT IX 5균주의 경우 서로 다른 의료기관에서 분리되었으나 PFT가 서로 동일한 결과를 보였다.

## 고 찰

국내에서 분리된 MRSA 균주의 SCCmec 유형 분석 결과 가장 흔한 것은 SCCmec II형이라 알려져 있다[9, 18, 21, 22]. 또한, MRSA의 포도구균 독소를 분석하면 *tst*와 *sec*를 동시에 가지고 있는 균주가 가장 많으며(43.6%), 이들은 대부분 SCCmec II형으로 알려져 있다[18]. 반면, 국내의 methicillin-susceptible *S. aureus*에서는 *tst*를 가지고 있는 균주는 1.5-6.4%, *sec*를 가진 균

Table 1. Characteristics of PFGE types, SCCmec subtypes, and isolated hospitals of *tst*- and *sec*-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. PFGE types were classified by the similarity genetic coefficient of 80%

PFGE type	N of isolates (N=59)	SCCmec subtype (N of isolates)	Hospitals (N of isolates)
I	26	II (3), IIB (23)	A (7), B (4), C (8), D (1), H (2), I (1), J (3)
II	3	IIB (3)	B (2), D (1)
III	5	II (1), IIA (1), IIB (3)	A (2), E (1), G (2)
IV	7	II (5), IIB (2)	A (1), D (2), G (2), H (1), L (1)
V	5	II (1), IIA (1), IIB (3)	B (3), H (1), I (1)
VI	1	IIA (1)	A (1)
VII	1	IIB (1)	D (1)
VIII	1	IIB (1)	D (1)
IX	6	IIB (6)	E (2), F (3), K (1)
X	1	IIB (1)	F (1)
XI	3	II (2), IIB (1)	E (2), I (1)

Abbreviation: PFGE, pulsed-field gel electrophoresis.

주는 1.3% 정도로 MRSA에 비해 상대적으로 적다[18, 23].

*S. aureus*의 포도구균 독소의 양상은 시대적으로, 지역적으로 다른 것으로 추정된다. 최근에 지역사회와 병원에서 유행하는 MRSA 클론은 *tst* 양성인 균주라고 하며, 프랑스와 스위스에서는 *sec*, *sed*를 가지고 있는 SCCmec IV형이 많았다고 한다[20, 24-27]. 그러나, 일본의 균주는 *sec*를 가지고 있는 SCCmec II가 많이 분리되고 있으며 1982년에 분리되어 New York/Japan 클론으로 알려진 N315도 역시 SCCmec II형으로 *tst*와 *sec*를 가지고 있다[19]. 일본에서 분리된 MRSA의 경우 *tst*와 *sec*가 동시에 검출되는 균주가 대다수를 차지하고 있어[20], 국내에서 분리되는 MRSA 포도구균 독소 유전형과 SCCmec 유전형은 일본의 연구 결과와 유사한 것으로 생각된다. 우리나라와 일본에서 분리된 MRSA의 SCCmec 유전형과 병독성 인자 양상이 유사하다는 결과는, 국내의 MRSA 균주가 일본에서 분리된 MRSA 균주와 유사한 유전자 변이를 거쳤거나, 서로 전파가 되었을 가능성을 시사한다. 그리고, 1982년 분리된 N315 역시 *tst*와 *sec*를 가진 것으로 알려져 있으므로, *tst*와 *sec*를 동시에 가지고 있는 MRSA 균주는 오랫동안 병원내 환경에서 적응하면서 지내온 균주일 가능성도 있다.

이 연구결과에서는 거의 발견되지 않았지만, 미국에서는 *tst*와 *sea*를 동시에 가지고 있는 균주의 보고가 많아서[24], 병원감염을 흔히 일으키는 MRSA인 PFT USA200 균주에서 *tst*가 발견되는데, 이 균주들은 국내 균주와 달리 *sec* 대신에 *sea*를 가지고 있다[12]. SCCmec II형의 MRSA가 발생하게 된 유전적 변화를 연구한 논문에서는, 이전에 존재하던 MSSA 균주에 SCCmec II 유전자와 병독성 인자 *sea*가 삽입되어 영국에서 병원내 감염을 일으킨 MRSA252 균주가 발생하였으며, 그 후에 *tst*가 삽입되어 미국내의 PFT USA200 균주로 변환되는 과정을 제시하고 있다[12]. 또한 독일에서 분리된 *S. aureus* 281균주에 대한 연구에서 TSST-1는 MRSA의 16%, MSSA의 8%에서 생성하였고, enterotoxin C는 MRSA의 0%, MSSA의 20%에서 검출되었지만, TSST-1와 enterotoxin C를 동시에 생성하는 균주는 MSSA 단 1균주였다[28]. 이런 보고들은 미국과 유럽에서 분리되는 MRSA는 국내에서 유행하고 있는 *tst*, *sec* 양성인 MRSA 균주와는 다른 과정을 통하여 병독성 유전자를 얻게 되었음을 시사한다.

*S. aureus*의 유전형이 비슷한 클론에서는 staphylococcal enterotoxin 또한 유사한 양상을 보이므로, 독소 양상을 역학 분석에 적용한 연구들도 있다[11-13]. PFGE는 SCCmec 유형과 staphylococcal enterotoxin 양상보다는 좀 더 변이가 심하므로, PFGE의 상동계수가 80% 이상일 경우 집단발병과 연관된 균주로 볼 정도로 가까운 유전형임을 추정할 수 있다. 유럽과 미국에서 분리된 *S. aureus* 균주를 대상으로 PFGE 결과를 상동계수 70 내외로 분석하면 몇몇의 큰 PFT 양상으로 분류되는데[29, 30], 미국과 유럽에서 1,069개 *S. aureus*를 대상으로 PFGE를 시행한 결과 10개 정도의 유형으로 분류되며, 95% 이상이 주요 PFT에 속하므로, 주요한 몇 개의 MRSA 클론이 지역적으로 다른 여러 병원에 전파되어 있다는 보고가 있다[30]. 이 연구에서도 MRSA의 PFGE 양

상을 상동계수 기준을 80%로 분석할 경우 26균주(44.1%), 70%로 분석할 경우 47개 균주(79.7%)가 동일한 PFT를 보였으므로, 상당수 균주가 유전적 연관성을 가지고 있는 것으로 생각된다.

이 연구에서는 *tst*와 *sec*를 동시에 가진 SCCmec II형의 MRSA 균주에 대해 PFGE 분석한 결과, 국내 여러 병원에서 분리된 MRSA 균주의 유전적 유사성이 관찰되었고, 국내의 여러 의료기관에 특정한 포도구균 독소를 가지고 있으며 SCCmec 유형이 유사한 MRSA 균종이 산재하고 있음을 알 수 있었다.

## 요 약

**배경 :** 국내에서 분리된 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 균주 중 상당수가 toxic shock syndrome toxin (*tst*)와 staphylococcal enterotoxin C (*sec*)를 동시에 가지고 있다. 이 균주에서는 메티실린 내성 유전자(*mecA*)가 위치한 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) 유형을 분석하면 SCCmec II형이 대부분이어서, 이러한 MRSA 균주는 역학적으로 밀접한 연관성이 있을 것으로 생각된다. 이 연구에서는 전국에서 수집된 MRSA 중 *tst*와 *sec*를 동시에 가지고 있는 균주를 대상으로 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 분석을 시행하여 이 균주들의 분자생물학적 연관성을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 2002년 전국 13개 의료기관에서 수집된 MRSA 중 *tst*와 *sec*를 가지고 있는 SCCmec II형의 균주 59개를 선택하여 PFGE 분석과 계통수 분석을 시행하였다.

**결과 :** MRSA 59균주는 크게 11개의 PFGE 유형으로 분류할 수 있었고, 가장 흔한 유형은 7개 의료기관에서 분리된 26균주(44.1%)였다. 이중 7개 PFGE 유형(N=55)에서는 2개 이상의 균주를 포함하였으며, 이들은 2개 이상의 의료기관에서 분리되었다.

**결론 :** 국내의 *tst*와 *sec* 양성인 SCCmec II형인 MRSA 균주는 유전적 연관성을 보였다. 특히 다른 의료기관에서 분리된 MRSA라도 동일한 PFGE 양상을 보였으므로, *tst*와 *sec*를 가진 MRSA 균주는 유사한 유전양상을 가진 MRSA 클론으로서 국내 여러 기관에 분포하고 있는 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Chong Y and Lee K. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. *J Infect Chemother* 2000;6:189-95.
2. Hong SG, Yong DE, Lee KW, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2003;6:29-36. (홍성근, 용동은, 이경원, 김의중, 이위교, 정석훈 등. 국내 여러 지역 병원의 임상검체에서 분리된 주요 세균의 항균제

- 내성률. 대한임상미생물학회지 2003;6:29-36.)
3. Hong SG, Lee JW, Yong DE, Kim EC, Jeong SH, Park YI, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea. Korean J Clin Microbiol 2004;7:171-7. (홍성근, 이종욱, 용동은, 김의중, 정석훈, 박연준 등. 국내 12개 병원의 임상검체에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성률. 대한임상미생물학회지 2004;7:171-7.)
  4. Lee HM, Yong DE, Lee KW, Hong SG, Kim EC, Jeong SH, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2004. Korean J Clin Microbiol 2005;8:66-73. (이혁민, 용동은, 이경원, 홍성근, 김의중, 정석훈 등. 2004년도 국내 12개 병원에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성률. 대한임상미생물학회지 2005; 8:66-73.)
  5. Kim JS, Kim HS, Song WK, 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. (김재석, 김한성, 송원근, 조현찬, 이규만, 김의중. 국내 13개 의료기관에서 수집된 *Staphylococcus aureus*의 항균제 감수성 양상. 대한진단검사의학회지 2004; 24: 223-9.)
  6. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10:781-91.
  7. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2002;2:180-9.
  8. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis 2006;193:172-9.
  9. Chongtrakool P, Ito T, Ma XX, Kondo Y, Trakulsomboon S, Tiensasitorn C, et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in 11 Asian countries: a proposal for a new nomenclature for SCC*mec* elements. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1001-12.
  10. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. Annu Rev Microbiol 2001; 55:77-104.
  11. Chini V, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Occurrence of the enterotoxin gene cluster and the toxic shock syndrome toxin 1 gene among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is related to clonal type and agr group. J Clin Microbiol 2006;44:1881-3.
  12. Diep BA, Carleton HA, Chang RF, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2006;193:1495-503.
  13. Tsen HY, Yu GK, Hu HH. Comparison of type A enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* strains isolated from geographically far distant locations by pulsed field gel electrophoresis. J Appl Microbiol 1997; 82:485-93.
  14. Novick RP, Schlievert P, Ruzin A. Pathogenicity and resistance islands of staphylococci. Microbes Infect 2001;3:585-94.
  15. Peacock SJ, Moore CE, Justice A, Kantzanou M, Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2002;70:4987-96.
  16. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, et al. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. J Clin Microbiol 2003;41:1574-85.
  17. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. J Clin Microbiol 2003;41:5113-20.
  18. 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.
  19. Durand G, Bes M, Meugnier H, Enright MC, Forey F, Liassine N, et al. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital- and community-acquired infections in France. J Clin Microbiol 2006;44:847-53.
  20. Nishi J, Yoshinaga M, Miyahara H, Kawahara M, Kawabata M, Motoya T, et al. An epidemiologic survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by combined use of *mec*-HVR genotyping and toxin genotyping in a university hospital in Japan. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:506-10.
  21. Soo Ko K, Kim YS, Song JH, Yeom JS, Lee H, Jung SI, et al. Genotypic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korean hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3583-5.
  22. Soo Ko K, Peck KR, Sup Oh W, Lee NY, Hiramatsu K, Song JH. Genetic differentiation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Korea and Japan. Microb Drug Resist 2005;11:279-86.
  23. Woo JH, Park KY, Chung DR, Kim EO, Kim YS, Ryu J. Molecular epidemiologic surveillance of TSST-1 strains among pathogenic *Staphylococcus aureus*. Korean J Infect Dis 1997;29: 463-7. (우준희, 박기영, 정두련, 김은옥, 김양수, 류지소. 병원성 포도상구균의 toxic shock syndrome 생산능력에 대한 분자역학적 탐색. 감염 1997;29: 463-7.)
  24. Banks MC, Kamel NS, Zabriskie JB, Larone DH, Ursea D, Posnett DN. *Staphylococcus aureus* express unique superantigens depending on the tissue source. J Infect Dis 2003;187:77-86.
  25. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of

- intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005;40:695-703.
26. Ferry T, Thomas D, Genestier AL, Bes M, Lina G, Vandenesch F, et al. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock. Clin Infect Dis 2005;41:771-7.
27. Lehn N, Schaller E, Wagner H, Kronke M. Frequency of toxic shock syndrome toxin- and enterotoxin-producing clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:43-6.
28. Schmitz FJ, MacKenzie CR, Geisel R, Wagner S, Idel H, Verhoef J, et al. Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* strains. Eur J Epidemiol 1997;13:699-708.
29. Shukla SK, Stemper ME, Ramaswamy SV, Conradt JM, Reich R, Graviss EA, et al. Molecular characteristics of nosocomial and native American community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones from rural Wisconsin. J Clin Microbiol 2004;42:3752-7.
30. Wielders CL, Fluit AC, Brisse S, Verhoef J, Schmitz FJ. mecA gene is widely disseminated in *Staphylococcus aureus* population. J Clin Microbiol 2002;40:3970-5.