

Methicillin 내성 *Staphylococcus* 검출을 위한 Cefoxitin과 Oxacillin 디스크 시험법에서 불일치를 보인 균주에서의 *mecA* 유전자 검출

이양순 · 김창기 · 김명숙 · 용동은 · 이경원 · 정윤섭

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실, 세균내성연구소

Detection of *mecA* in Strains with Oxacillin and Cefoxitin Disk Tests for Detection of Methicillin-resistant *Staphylococcus*

Yangsoon Lee, M.D., Chang Ki Kim, M.D., Myungsook Kim, M.S., Dongeun Yong, M.D., Kyungwon Lee, M.D., and Yunsop Chong, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommends the use of cefoxitin disks instead of long-used oxacillin disks for screening methicillin-resistant isolates of staphylococci. The frequency of discrepant results and accuracy of the tests were evaluated by detecting *mecA* gene.

Methods : A total of 3,123 *Staphylococci* isolates from patients in Severance Hospital were tested during September 2005 to August 2006 by the CLSI-recommended test using both cefoxitin and oxacillin disks. The *mecA* gene was detected by PCR and the oxacillin minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by using agar dilution method for the isolates with discrepant tests.

Results : Among 1,915 *S. aureus* isolates tested, one isolate was resistant to oxacillin disk but susceptible to cefoxitin disk; the isolate did not have *mecA* gene. Another isolate susceptible to oxacillin but resistant to cefoxitin had *mecA* gene. Among 1,208 coagulase-negative staphylococcal isolates, 15 isolates were resistant to oxacillin disk but susceptible to cefoxitin disk; the isolates did not have *mecA* genes. Two isolates susceptible to oxacillin disk but resistant to cefoxitin disk had *mecA* genes. Among the 16 *Staphylococcus* isolates that did not have *mecA* gene, 15 isolates had the oxacillin MICs of ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ and were considered as methicillin-susceptible, while 1 isolate with the MIC of 4 $\mu\text{g/mL}$ was considered as methicillin-resistant.

Conclusions : Overall, 1.9% of staphylococcal isolates showed discrepant results when the screening tests were performed by using oxacillin and cefoxitin disks. None of the isolates resistant to oxacillin disk but susceptible to cefoxitin disk had *mecA* gene. In conclusion, the cefoxitin disk test is more reliable than oxacillin disk test in screening methicillin-resistant staphylococcal isolates.

(*Korean J Lab Med* 2007;27:276-80)

Key Words : Methicillin-resistant *Staphylococcus*, Cefoxitin, Oxacillin disk test, *mecA* gene

서론

*Staphylococcus aureus*는 중요한 원내감염균으로, 다제내성을 보이므로 치료항균제의 선택이 어렵다. 따라서, 신속하고 정확하게 methicillin 내성 여부를 판단하는 것이 항균제 선택에 있어서 매우 중요하다[1, 2]. *Staphylococcus*의 methicillin 내성 기전은

접 수 : 2007년 3월 28일 접수번호 : KJLM2032
수정본접수 : 2007년 5월 30일
게재승인일 : 2007년 6월 15일
교신저자 : 이 경 원
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
전화 : 02-2228-2446, Fax : 02-313-0908
E-mail : leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

mecA 유전자의 삽입으로 인한 낮은 친화성을 가진 penicillin binding protein (PBP) 2a 형성과 β -lactamase 생성, 약물의 친화성을 떨어뜨리는 변형된 PBP 생성에 의한 것으로 알려져 있다[1, 3]. 따라서, *mecA* 유전자를 확인함으로써, *Staphylococcus*의 methicillin 내성을 알 수 있으나, 임상미생물 검사실에서는 편의성과 경제적인 이유로 oxacillin 디스크 시험법을 널리 사용하였다.

2004년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)는 methicillin 내성 *Staphylococcus*의 검출을 위해서 oxacillin 보다는 cefoxitin 디스크 사용을 권장하였다[4]. *S. aureus* 경우 두 디스크 시험 결과 간의 정확도는 차이가 없으나, cefoxitin 디스크로 시험한 결과가 oxacillin 디스크보다 판독하기 쉽다고 알려져 있다. 한편 *Staphylococcus lugdunensis*는 cefoxitin 디스크만을 시험하고, 억제대 판독기준은 *S. aureus*와 동일하였다. 그 이유는 *S. lugdunensis*는 *mecA* 유전자가 없는 감수성 균주에 대한 oxacillin 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 0.5-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었기 때문이라고 하였다[5-7]. 한편 *S. lugdunensis*를 제외한 coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)에 대해서는 cefoxitin 디스크가 oxacillin 디스크보다 검출 특이도가 더 높기 때문에 cefoxitin 디스크 사용을 권장하였다. 그러나, 일부 연구자들은 CNS의 methicillin 내성을 cefoxitin 디스크로 검출할 때 오히려 부정확한 결과를 보인 예를 보고한 바 있고[3], 본 미생물 검사실에서 두 디스크 시험법의 시험 결과가 다른 경우를 종종 경험할 수 있었다. 따라서, 본 연구에서는 *Staphylococcus* 균주의 methicillin 내성을 cefoxitin과 oxacillin 두 디스크로 시험한 결과, 불일치를 보이는 경우에 *mecA* 유전자 검출과 oxacillin MIC를 시험하여 두 디스크 확산법의 결과를 비교 평가하였다.

대상 및 방법

2005년 9월부터 2006년 8월까지 세브란스병원 환자의 임상검체에서 분리된 *Staphylococcus* 3,123주(중복분리주 제외)를 대상으로 하였다. 균종 동정은 전통적인 생화학적 방법을 이용하였고, 일부 CNS 균 동정은 urease, trehalose, xylose, maltose, sucrose, ornithine decarboxylase 등을 이용한 생화학적 방법과 필요에 따라서 Vitek GPI (bioMerieux, Durham, NC, USA), 또는 16S rRNA 염기서열 분석을 이용하였다.

Oxacillin과 cefoxitin 디스크로 시험한 결과가 달랐던 균주 중 보관되어 있어서 재시험이 가능하였던 균주에 대해서 *mecA* 유전자 검출과 oxacillin의 MIC를 시험하였다.

mecA 유전자 검출을 위해서 혈액한천에서 증식한 한 개의 집락을 취하여, 증류수 100 μL 에 혼합하였다. 부유액을 끓은 물에 10분간 넣은 다음 13,000 rpm에서 1분 동안 원심분리한 뒤, 상층액을 이용하였다. 추출한 DNA 1 μL 와 *mecA1*, *mecA2* primer

(Bioneer, 대전, 한국) 각각 1 μL 씩, 증류수 17 μL 를 넣어 최종 부피 20 μL 를 만들고, Premix 반응 혼합액에 넣어 잘 섞었다. *mecA* 유전자 primer는 *mecA1* (ATGAGATTAGGCATCG-TTCC), *mecA2* (TGGATGACAGTACCTGAGCC), PCR 반응액은 PreMix 반응 혼합액(10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 1.5 mM MgCl_2 , 40 mM KCl, 1 U Taq DNA polymerase, 250 μL dNTP) (Bioneer, 대전, 한국)을 사용하였다. Thermocycler (Eppendorf, Hamburg, Germany)을 이용하여 PCR를 시행하였다. PCR 반응조건은 94°C에서 5분간 방치한 후, 94°C에서 30초, 55°C에서 30초, 72°C에서 30초로 30회 반응시키고, 72°C에서 7분간 방치하였다. 증폭산물 10 μL 를 1% 아가로스 겔에 넣고, 0.5% Tris-borate buffer에서 25분간 전기영동하여 UV하에서 판독하였다[1, 4, 6].

Methicillin 내성 검출은 CLSI 디스크 확산법으로 시험하였다[4]. 디스크 확산법으로 재시험하여 불일치 결과를 보였던 *S. aureus* 2주와 CNS 17주에 대해서는 CLSI 한천희석법으로 oxacillin MIC를 시험하였다[4]. 결과 판독 시 한 개의 집락이나 연한 증식은 무시하였다. 정도관리를 위해서는 *S. aureus* ATCC 29213의 감수성을 동시에 시험하였다.

결 과

S. aureus 1,915주 중에 oxacillin과 cefoxitin 모두에 내성인 균주는 1,121주(58.5%), 감수성인 균주는 773주(40.4%)이었다(Table 1). 두 디스크 시험결과가 불일치하는 균주는 21주(1.1%)였고, 이 중 보관되어 있어서 재시험이 가능한 것은 6주였다. Oxacillin에 내성이고, cefoxitin에 감수성인 14주(0.7%) 중 4주를 재시험하였을 때, 3주는 oxacillin과 cefoxitin에 모두 내성이었고 *mecA* 유전자 양성이었다. 나머지 한 주는 oxacillin에 내성, cefoxitin에 감수성이었고, *mecA* 유전자 음성이었다. 반면에 oxacillin에 감수성, cefoxitin에 내성인 균주 7주(0.4%) 중 2주를 재시험하였을 때, 한 주는 oxacillin과 cefoxitin에 모두 내성이었고 *mecA* 유전자 양성이었다. 다른 한 주는 oxacillin에 감수성, cefoxitin에 내성이고, *mecA* 유전자는 양성이었다(Table 1, 2). 재시험 시 불일치를 보였던 2주에 대해서 oxacillin MIC를 시험하였을 때, *mecA* 유전자 양성인 균주는 MIC가 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고,

Table 1. Frequency of cefoxitin and oxacillin disk tests for screening methicillin-resistant *Staphylococcus*

Cefoxitin	<i>S. aureus</i> (N=1,915) (%)		CNS (N=1,208) (%)	
	Oxa-R	Oxa-S	Oxa-R	Oxa-S
Resistant	1,121 (58.5)	7 (0.4)	768 (63.6)	6 (0.5)
Susceptible	14 (0.7)	773 (40.4)	42 (3.5)	392 (32.4)

Abbreviations: CNS, coagulase-negative *Staphylococcus*; Oxa-R, oxacillin-resistant; Oxa-S, oxacillin-susceptible.

Table 2. Detection of *mecA* in strains with discrepant oxacillin and cefoxitin disk tests

No.	Species	Zone diameter (mm)		<i>mecA</i>	Oxacillin MIC ($\mu\text{g/mL}$)
		Oxacillin	Cefoxitin		
1	<i>S. aureus</i>	6	27	-	4
2	<i>S. aureus</i>	18	12	+	8
3	<i>S. epidermidis</i>	15	28	-	0.5
4	<i>S. epidermidis</i>	27	20	+	1
5	<i>S. hominis</i>	13	28	-	0.5
6	<i>S. hominis</i>	18	20	+	0.5
7	<i>S. lentus</i>	13	29	-	0.5
8	<i>S. lentus</i>	14	27	-	0.5
9	<i>S. lugdunensis</i>	12	29	-	0.5
10	<i>S. lugdunensis</i>	9	27	-	0.5
11	<i>S. lugdunensis</i>	13	27	-	0.5
12	<i>S. lugdunensis</i>	13	29	-	0.5
13	<i>S. lugdunensis</i>	13	29	-	0.5
14	<i>S. lugdunensis</i>	14	26	-	0.5
15	<i>S. lugdunensis</i>	14	27	-	0.5
16	<i>S. lugdunensis</i>	15	30	-	0.5
17	<i>S. lugdunensis</i>	15	29	-	0.5
18	<i>S. lugdunensis</i>	17	30	-	0.5
19	<i>S. lugdunensis</i>	17	33	-	0.5

Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

mecA 유전자 음성인 균주는 4 $\mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 2).

CNS 1,208주 중 oxacillin과 cefoxitin 모두에 내성인 균주는 768주(63.6%), 감수성인 균주는 392주(32.4%)이었다. 두 디스크 시험결과가 불일치하는 균주는 48주(4.0%)였고, 이 중 보관되어 있어서 재시험이 가능한 것은 24주였다. Oxacillin에 내성이고, cefoxitin에 감수성인 42주(3.5%) 중 24주를 재시험하였을 때, 7주는 oxacillin과 cefoxitin에 모두 내성이었고, *mecA* 유전자는 양성이었다. 17주는 oxacillin에 내성, cefoxitin에 감수성이었고 이들 모두 *mecA* 유전자는 음성이었다. Oxacillin에 감수성, cefoxitin에 내성인 균주 6주(0.5%) 중 2주를 재시험하였을 때, 모두 이전과 같은 결과를 보였고, *mecA* 유전자 양성이었다(Table 2).

두 디스크 시험결과 불일치를 보였던 CNS 균은 *S. lugdunensis*가 11주, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* 및 *Staphylococcus lentus*가 각각 2주씩이었고, 나머지 2주는 CNS가 아닌 다른 균종으로 판명되어 제외하였다(Table 2). CNS 17주에 대해서 oxacillin MIC를 시험하였을 때, *mecA* 유전자 양성인 2주는 MIC가 각각 1과 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, *mecA* 유전자 음성인 15주는 모두 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 이었다(Table 2).

1년 동안 임상검체에서 분리된 *Staphylococcus*에 대하여 재시험결과를 포함하여, 두 디스크 간에 불일치율은 1.9%로 추정되었다. *S. aureus* 균주의 불일치율은 0.9%이었고, CNS의 불일치율은 3.4%로 추정되었다.

고 찰

임상미생물 검사실에서 methicillin 내성 *Staphylococcus* 검출을 위해서 oxacillin 디스크 확산법이 널리 이용되어 왔다. 그러나 *mecA* 유전자를 가진 *Staphylococcus*이지만 oxacillin 디스크로 검출하지 못하는 경우가 있는데, 이는 oxacillin이 PBP2a의 생성에 관여하는 *mecA* 유전자를 약하게 발현시키기 때문이다[8-10]. 특히 heteroresistant methicillin 내성 *S. aureus*는 *mecA* 유전자를 가지고 있으나, 시험관내에서 소수(10^{-8} - 10^{-4})만이 유전자를 발현하거나, *mecA* 유전자를 발현하는 균이 더 늦게 증식하여 methicillin 감수성으로 잘못 해석하는 경우가 발생하게 된다[11, 12].

본 연구에서 두 디스크간의 불일치를 보이는 균주 중, oxacillin에 감수성이면서, *mecA* 유전자를 가지고 있는 경우(3주)는 상대적으로 적었는데, 이는 우리나라에 heteroresistant methicillin 내성 *Staphylococcus* 균주가 적고, 대체로 homoresistant methicillin 내성 *Staphylococcus*임을 재확인할 수 있었다[12-14]. 반면에, *mecA* 유전자를 가지고 있지 않으면서, oxacillin에 내성을 보이는 경우, β -lactamase의 과다생산 등으로 내성을 보이는 borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus*로 추정되는 균주(16주)는 상대적으로 많음을 알 수 있었다[11, 15]. CLSI는 이와 같이 *mecA* 유전자를 가지고 있지 않지만, 드물게 다른 내성 기전을 가지는 경우가 있기 때문에, *Staphylococcus*의 methicillin 내성 여부를 보고하는데 있어서, oxacillin MIC 시험을 권장하였다. *mecA* 유전자를 가지고 있지 않고, cefoxitin 디스크 시험 결과가 감수성이더라도, oxacillin MIC가 4 $\mu\text{g/mL}$ 이상일 때에는 methicillin 내성 *Staphylococcus*으로, 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하일 때는 methicillin 감수성으로 보고해야 한다고 하였다[4].

2004년 CLSI는 *Staphylococcus*의 methicillin 내성 검출을 위해 oxacillin보다 더 정확한 결과를 보이는 cefoxitin 디스크의 사용을 권장하였다. Cefoxitin은 *mecA* 유전자 발현에 있어 강한 유도 인자로, methicillin 내성 *Staphylococcus* 검출에 있어서, 높은 민감도(97-100%)와 특이도(99-100%)를 보였다고 하였다[3].

그러나, 미생물 검사실에서 두 디스크 간의 상이한 결과를 보였을 때, methicillin 내성 *S. aureus* 판독에 어려움이 있었고, 일부 연구자들도 CNS에 대한 methicillin의 내성여부를 평가할 때에 cefoxitin보다 oxacillin의 결과가 더 정확하지 않다는 의문을 제시하였다[3].

본 연구에서는 1년간 분리된 *Staphylococcus*에서 두 디스크 간의 불일치율이 전체 *Staphylococcus*에서 1.9%, *S. aureus*와 CNS에서 각각 0.9%, 3.6%로 추정되었다. 불일치를 보였던 균주를 두 디스크 확산법으로 재시험하였을 때에 이전과 다른 결과를 보였는데, 이는 디스크 억제대 직경이 판독기준 근처에 있던 경우로, 검사자에 따른 오차라고 생각이 되었다. 그러나, 두 디스크 확산법 시험결과에서 억제대의 분명한 차이를 보이는 경우에는 동일한 결과를 보였다. 두 디스크 간에 불일치를 보이는 *S. aureus*에서 *mecA* 유전자의 유무를 확인하였을 때에 cefoxitin의 결과와

모두 일치하였다. 또한 CNS의 불일치율은 *S. aureus*보다 높았고, *mecA* 유전자의 유무를 확인하였을 때에 cefoxitin의 결과와 모두 일치하였다.

mecA 유전자를 가지고 있지 않으면서, cefoxitin에 감수성인 16주 중에 15주는 oxacillin MIC가 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하였고, 한 주는 4 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 즉, oxacillin MIC가 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하인 균주는 cefoxitin 디스크 시험법 결과와 모두 일치하여 methicillin 감수성으로 보고할 수 있다. 그러나, 한 주는 oxacillin MIC가 4 $\mu\text{g/mL}$ 으로 *mecA* 유전자를 가지고 있지 않지만, methicillin 내성 *Staphylococcus*로 보고해야만 하였다[4]. 이는 methicillin 내성 기전 중에, *mecA* 유전자 외에 β -lactamase 생성 등과 같은 다른 내성 기전에 의한 것으로 생각되었다.

본 연구에서는 cefoxitin과 oxacillin 디스크 시험법의 결과가 불일치하는 경우에 대해서 *mecA* 유전자와 oxacillin MIC 검사로 두 디스크 시험법을 비교 평가하였다. Cefoxitin 디스크 시험법으로 methicillin 내성 *Staphylococcus*를 검출하지 못한 경우가 한 균주(0.03%) 있었으나, 대부분은 cefoxitin 디스크 시험법 결과와 일치하였다. 따라서 검사실에서 cefoxitin과 oxacillin의 결과가 다를 경우에, cefoxitin의 결과가 더 신빙성이 있는 것으로 판단할 수 있다. 또, 임상미생물 검사실에서 cefoxitin 디스크를 단일 검사로 사용하는 것이 경제적이라고 생각되었다.

요 약

배경 : Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)는 methicillin 내성 *Staphylococcus*의 검출을 위해서는 oxacillin 보다는 cefoxitin 디스크 사용을 권장하고 있다. 본 연구에서는 두 디스크에 의한 methicillin 내성 검출 시험법 간에 불일치를 보이는 빈도를 알아보고 *mecA* 유전자 검사를 시행함으로써 두 디스크 확산법의 결과를 비교 평가하였다.

방법 : 2005년 9월부터 2006년 8월까지 임상검체에서 분리된 *Staphylococcus* 3,123주(중복분리주 제외)를 대상으로 하였다. Methicillin 내성은 oxacillin과 cefoxitin 디스크를 이용하여 CLSI 디스크 확산법으로 시험하였다. 두 시험결과가 불일치를 보인 균주에 대해서는 *mecA* 유전자 PCR과 oxacillin 최저억제농도를 시험하였다.

결과 : *S. aureus* 1,915주 중에 oxacillin에 내성, cefoxitin에 감수성이었던 1주는 *mecA* 유전자 음성이었었고, oxacillin에 감수성, cefoxitin에 내성이었던 다른 1주는 *mecA* 유전자 양성이었다. Coagulase-negative *Staphylococcus* 1,208주 중에 oxacillin에 내성, cefoxitin에 감수성인 15주는 *mecA* 유전자 음성이었다. 반면 2주는 oxacillin에 감수성, cefoxitin에 내성이었고, *mecA* 유전자 양성이었다. *mecA* 유전자 음성인 16주 중에 15주는 oxacillin 최저억제농도가 2 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 methicillin 감수성으로, 나머지 1주는 4 $\mu\text{g/mL}$ 로 methicillin 내성으로 판정되었다.

결론 : Methicillin 내성 *Staphylococcus* 검출에 있어서 oxacillin과 cefoxitin 디스크 시험 결과의 불일치율은 1.9%로 추정되었다. Oxacillin에 내성이고 cefoxitin에 감수성인 균주 중에 *mecA* 유전자 양성인 균주는 없었으며, cefoxitin 디스크 시험법이 더 정확하다고 판단되었다.

참고문헌

1. 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, 김의종. 국내 13개 의료기관에서 수집된 *Staphylococcus aureus*의 항균제 감수성 양상. 대한진단검사의학회지 2004;24:223-9.)
2. Swenson JM, Tenover FC, Cefoxitin Disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. J Clin Microbiol 2005;43:3818-23.
3. Frigatto EA, Machado AM, Pignatari AC, Gales AC. Is the cefoxitin disk test reliable enough to detect oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci? J Clin Microbiol 2005;43:2028-9.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performances standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth Informational supplement, M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
5. Hussain Z, Stoakes L, Massey V, Diagre D, Fitzgerald V, El Sayed S, et al. Correlation of oxacillin MIC with *mecA* gene carriage in coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2000;38:752-4.
6. Mateo M, Maestre JR, Aguilar L, Cafini F, Puente P, Sanchez P, et al. Genotypic versus phenotypic characterization, with respect to susceptibility and identification, of 17 clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*. J Antimicrob Chemother 2005;56:287-91.
7. Hellbacher C, Tornqvist E, Soderquist B. *Staphylococcus lugdunensis*: clinical spectrum, antibiotic susceptibility, and phenotypic and genotypic patterns of 39 isolates. Clin Microbiol Infect 2006;12:43-9.
8. Araj GF, Talhouk RS, Simaan CJ, Maasad MJ. Discrepancies between *mecA* PCR and conventional tests used for detection of methicillin resistance *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 1999;11:47-52.
9. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, Becero A, Perez A, Molina F, et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2005;55:379-82.
10. Cauwelier B, Gordts B, Descheemaeker P, Van Landuyt H. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 microg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:389-92.

11. Bannerman TL. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In Murry PR, ed. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003:396-7.
12. Lee MK, Choi YS, Chong YS, Lee SY. Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and comparison of susceptibility test methods for its detection. Korean J Clin Pathol 1987;7:265-73. (이미경, 최영숙, 정윤섭, 이삼열. Methicillin 내성 포도상 구균의 분리율과 그 검출을 위한 감수성 검사방법의 비교. 대한임상병리학회지 1987;7:265-73.)
13. Lee CK, Ma KR, Lee DH, Whang SC, Kim YK, Lee KN. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by 2% NaCl Mueller-Hinton agar and mannitol salt agar. Korean J Infect Dis 1998;30:539-44. (이창규, 마경란, 이도현, 황선철, 김영기, 이갑노. 2% NaCl Mueller-Hinton Agar와 Mannitol Salt Agar를 이용한 황색포도구균의 Methicillin 내성 검출. 감염 1998;30:539-44.)
14. Kim SY, Park YJ, Kim BK. Evaluation of oxacillin-salt agar screen test for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Korean J Clin Pathol 2001;21:377-80. (김수영, 박연준, 김병기. Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*의 검출을 위한 oxacillin-salt agar 선별검사의 유용성 검토. 대한임상병리학회지 2001;21:377-80.)
15. Palazzo IC and Darini AL. Evaluation of methods for detecting oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci including cefoxitin disc diffusion. FEMS Microbiol Lett 2006;257:299-305.