

## 국내 환자의 혈액에서 분리된 Pantone-Valentine 독소 양성인 *Staphylococcus aureus*

김재석<sup>1</sup> · 박정수<sup>2</sup> · 송원근<sup>1</sup> · 김한성<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>

### Panton-Valentine Leukocidin Positive *Staphylococcus aureus* Isolated from Blood in Korea

Jae-Seok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jeong-Su Park, M.D.<sup>2</sup>, Wonkeun Song, M.D.<sup>1</sup>, Han-Sung Kim, 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>, Seoul; Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background :** Panton-Valentine leukocidin (PVL) is a pore-forming toxin secreted by some *Staphylococcus aureus* strains and associated with skin and soft tissue infections; these strains are epidemiologically associated with current outbreaks of community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and with necrotizing pneumonia in healthy adults in USA and Europe. This study was performed to investigate the presence of PVL-positive *S. aureus* and the significant infections known to be caused by this organism.

**Methods :** A total of 573 strains of *S. aureus* blood isolates at university-affiliated hospital during 2002 to 2005 were selected. The presence of PVL was investigated using PCR. Additional 12 staphylococcal toxin genes were also examined in PVL-positive *S. aureus* strains, and MRSA isolates were typed for the staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*).

**Results :** PVL genes were detected in 5 (0.9%) of 573 *S. aureus* strains, including 1 MRSA and 4 MSSA. The PVL-positive MRSA isolate was SCC*mec* type IV, and no other staphylococcal toxins were detected. The median age of the patients infected with PVL-positive *S. aureus* was 36 yr. Three cases of bacteremia were preceded by skin and soft-tissue infections.

**Conclusions :** Bacteremia caused by PVL-positive *S. aureus* strain were detected in 5 patients in Korea, and some of the patients were associated with severe skin and soft-tissue infections. In addition, the PVL-positive MRSA strain of SCC*mec* type IV, a characteristic of community-acquired MRSA isolates in USA and Europe, also exists in Korea, and can cause the severe infections known to be associated with this organism. (*Korean J Lab Med* 2007;27:286-91)

**Key Words :** *Staphylococcus aureus*, MRSA, Panton-Valentine leukocidin, Toxin, SCC*mec*, Soft tissue infection

접 수 : 2007년 4월 23일      접수번호 : KJLM2036  
수정본접수 : 2007년 6월 23일  
게재승인일 : 2007년 6월 23일  
교 신 저 자 : 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 지원에 의한 결과임.

## 서 론

*Staphylococcus aureus*가 생성하여 분비하는 독소는 staphylococcal enterotoxin (예: SEA, SEB, SEC 등), toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), exfoliative toxin (예: ETA, ETB), Panton-Valentine leukocidin (PVL) 등이 있으며[1, 2], *S. aureus* 감염증에서 병독소로 작용한다고 알려져 있다. 이

중 세포에 작은 구멍을 내어 독소로 작용하는 PVL은 *S. aureus* 감염증 중 종기(furunculosis), 붕와직염(cellulitis) 등의 피부감염과 괴사성 폐렴(necrotizing pneumonia) 등의 호흡기 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다[3-5].

우리나라의 원내감염에서 메티실린 내성 *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 균주는 중요한 위치를 차지하고 있는데[6-8], 최근 유럽과 미국에서는 병원에 입원한 환자에서 주로 분리되던 MRSA가 지역사회에서 생긴 감염증에서도 분리되어, 환자의 초기 치료와 항균제 선택의 어려움과 함께 보건상 큰 문제로 여겨지고 있다[9-11]. 특히, 외국의 보고에서는 지역사회 감염 MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA) 균주는 메티실린 내성 유전자인 *mecA*가 위치한 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)이라는 이동성 유전자의 특정한 유형과 연관되어 있다[12, 13]. 미국과 유럽의 CA-MRSA 보고는 대부분 SCC*mec* IV형이며, 특히 PVL 양성인 MRSA 균주는 건강한 성인에서 심각한 폐렴을 일으킬 수 있으며 사망에 이르는 경우도 보고되고 있다[3, 4, 10, 14]. 이들 CA-MRSA는 병원에서 분리되는 MRSA와는 다른 유전적 배경을 가지고 있으며, 전세계적으로 전파되고 있어 병원과 지역사회에 대한 체계적인 감시의 필요성이 제기되고 있다[11, 15]. 또한, MRSA의 경우 PVL 유전자의 유무가 지역사회에서 유행하는 균주와 병원에서 유행하는 균주의 감별에 유용한 지표로 여겨지고 있다[16].

국내에서는 아직까지 PVL 양성 균주에 대한 보고가 드물며, 균혈증 같은 심각한 *S. aureus* 감염증의 원인으로 PVL 양성인 MRSA 감염증에 대한 보고를 찾기도 어렵다. 기존의 보고[17]에는, 우리나라 병원에서 분리된 *S. aureus* 252균주 중 PVL 양성 균주는 메티실린 감수성 *S. aureus* (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) 2균주에서만 검출되어, PVL을 가지고 있는 균주는 드물며, 외국에서는 CA-MRSA 유행주의 특징이라 알려진 SCC*mec* IV 또한 MRSA 172균주 중에서 1균주만 분리되어, 국내 병원에서는 외국에서 문제가 되고 있는 PVL 독소를 가진 SCC*mec* IV형의 MRSA에 의한 심각한 감염증 발생은 드물 것으로 추정되고 있다.

이 연구는 2002년에서 2005년까지 국내의 한 대학병원에 의뢰된 혈액배양에서 분리된 *S. aureus* 균주를 대상으로 PVL 독소를 가진 균주를 조사하고, 메티실린 내성 여부와 SCC*mec* 유형분석, 그리고 환자의 병력을 검토하여 국내에서 PVL 양성인 *S. aureus* 균주에 의한 심각한 감염증의 발생 여부를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 균주

2002년 1월에서 2005년 12월까지 서울대학교 병원에 입원한 환

자의 혈액에서 분리된 *S. aureus* 573균주를 대상으로 하였다. 항균제 감수성 검사는 penicillin, oxacillin, vancomycin, teicoplanin, clindamycin, erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, rifampin, chloramphenicol, tetracycline에 대해 디스크 확산법[18]으로 시행하였다. 각 연도별로 분리된 균주는 2002년 167균주, 2003년 132균주, 2004년 132균주, 2005년 142균주였다. PVL 양성 균주가 분리된 환자에서 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

### 2. *S. aureus* 균주의 PVL 및 포도구균 독소 유전자 검출과 SCC*mec* 유전형 분석

면양혈액배지에 전날 배양한 *S. aureus* 균집락 5-6개를 따서 Qiagen DNA minikit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 DNA를 추출하였다. PVL 유전자 검출은 기존에 보고된 PCR 방법을 사용하였으며[3], 양성대조 검체로 *S. aureus* ATCC 25923을 사용하였다. PVL 양성인 *S. aureus* 균주에 대해 staphylococcal enterotoxin A, B, C, D, E와 TSST-1, ETA, ETB, *mecA* 유전자를 multiplex PCR법[19]을 사용하여 검출하였고, 이때 enterotoxin E에 대한 시발체는 원법의 2배를 사용하였다. Staphylococcal enterotoxin G, H, I, J 검출도 multiplex PCR법[20]을 사용하였다. 앞의 PCR 검사에서 *mecA* 양성을 보인 경우 Oliveira 등의 방법[21]을 사용하여 SCC*mec* 유전형 분석을 하였다. PCR 반응산물은 3% Seakem LE (Cambrex, Rockland, ME, USA) gel로 30-40분간 전기영동을 시행한 뒤 분석하였다.

## 결 과

2002년 1월부터 2005년 12월까지 입원 환자의 혈액에서 분리된 *S. aureus* 573개 균주에 대한 PVL 유전자 분석결과 5개 균주(0.9%)에서 PVL이 검출되었고, MRSA가 1균주, MSSA가 4균주였다. 전체 MRSA 305개 균주 중 2004년 분리된 1균주(0.3%)만이 PVL 양성이었으며, MSSA 268개 균주는 매년 1균주씩 4균주(1.5%)에서 PVL 양성을 보였다(Table 1).

SCC*mec* 유전형 분석에서 MRSA 1균주는 SCC*mec* IV형이

**Table 1.** Pantone-Valentine leukocidin (PVL) among 573 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

| Year | N of methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (N=305) |                      | N of methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (N=268) |                      |
|------|-----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
|      | PVL-positive (N=1)                                  | PVL-negative (N=304) | PVL-positive (N=4)                                  | PVL-negative (N=264) |
| 2002 | 0                                                   | 84                   | 1                                                   | 82                   |
| 2003 | 0                                                   | 75                   | 1                                                   | 56                   |
| 2004 | 1                                                   | 75                   | 1                                                   | 55                   |
| 2005 | 0                                                   | 70                   | 1                                                   | 71                   |

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the patients with the bacteremia of PVL-positive *Staphylococcus aureus* strains

| No. Case | Date of isolation | Age/Sex | Underlying disease | Type of infection                      | Outcome     | Toxin profile      | SCCmec type | Resistance phenotype    |
|----------|-------------------|---------|--------------------|----------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|-------------------------|
| 1        | 2002-01-28        | 36/F    | IDDM               | Furuncle/<br>Infective endocarditis    | Improved    | PVL, SEA, SEE, SEH | MSSA        | PEN                     |
| 2        | 2003-03-12        | 33/M    | None               | Acute osteomyelitis/<br>Pyomyositis    | Improved    | PVL                | MSSA        | PEN, TET                |
| 3        | 2004-03-20        | 37/F    | ALL                | Bacteremia                             | Improved    | PVL, SEA, SEE, SEH | MSSA        | None                    |
| 4        | 2004-08-24        | 52/M    | EGC, NSCLC         | Bacteremia/<br>Pneumonia               | Preterminal | PVL                | IV          | PEN, TET, ERY, CIP, OXA |
| 5        | 2005-10-17        | 33/M    | None               | Psoas abscess/<br>Pyogenic spondylitis | Improved    | PVL, SEG, SEI      | MSSA        | PEN, TET                |

Abbreviations: ALL, acute lymphocytic leukemia; CIP, ciprofloxacin; EGC, early gastric cancer; ERY, erythromycin; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; NSCLC, non small cell lung cancer; OXA, oxacillin; PEN, penicillin; PVL, Pantone-Valentine leukocidin; SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec; TET, tetracycline.

었다. PVL 양성인 *S. aureus*에 대한 포도구균 독소 분석에서 2 균주는 SEA, SEE, SEH를, 1균주는 SEG, SEI를 가지고 있었으나, 나머지 2균주(MRSA 1균주, MSSA 1균주)는 PVL 이외에 다른 독소는 검출되지 않았다(Table 2). 항균제 내성 양상은 MSSA와 MRSA에서 다른 양상을 보였는데, MSSA 균주는 대부분 항균제에 감수성을 보였으나, MRSA 균주는 oxacillin 이외에 tetracycline, erythromycin, ciprofloxacin에 내성을 보였으며, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin 등의 약제에 대해서는 감수성을 보였다(Table 2).

환자 5명의 나이는 33세에서 52세(중앙값 36세)였으며 남자가 3명, 여자가 2명이었다. 환자 5명 모두 균혈증 환자로서, 동반된 질환으로는 세균성 심내막염이 1명, 골수염이 2명이었고, 원발성 균혈증 환자가 2명이었다.

환자 1은 36세 여자로서 인슐린의존성 당뇨병으로 치료 받던 환자였으며, 내원 1개월 전 목 뒤의 종기를 자신이 직접 짜낸 후, 2주일 전부터 시작된 발열과 오한이 지속되어 응급실로 입원한 환자였다. 내원 당시 시행한 혈액배양에서 MSSA가 분리되었고 세균성 심내막염으로 진단되었다. Nafcillin을 6주간 투여한 뒤 증세가 호전되어 퇴원하였다.

환자 2는 33세 남자로서 이전에는 건강하였으나 내원 1주일 전 시작된 어깨 통증으로 정형외과를 방문하여 급성 골수염으로 진단받은 환자였다. MRI 검사상 급성 골수염과 함께 화농성 근염이 관찰되었다. Cefazolin 치료 중 혈액배양에서 MSSA가 분리되어 항균제를 nafcillin으로 교체하였으나 주사 시 통증을 호소하여 cefazolin으로 치료를 계속하였다. 환자의 개인사정으로 타병원으로 전원되었으나, 이후의 외래 방문 시 환자는 호전된 상태였다.

환자 3은 37세 여자로서 내원 2년 전 급성 림프구성 백혈병으로 치료받은 뒤 재발한 환자로서, 항암치료 시작 10일 후 발생한 고열로 혈액배양을 실시하였다. 당시 시행한 혈액배양 4쌍 모두에서 MSSA가 검출되었으며, 이후 경험적으로 사용하던 vancomycin을 nafcillin으로 변경하여 치료하였으며 환자의 증세는 호전되었다. 환자는 항암치료 시작 30일 후에 시행한 골수검사서 관해

판정을 받았다.

환자 4는 52세 남자로서 내원 1년 6개월 전 조기 위암과 소세포 폐암으로 진단받고 위아전절제술과 폐엽절제술을 시행한 뒤 항암 치료중인 환자였다. 내원 7일 전 항암치료를 받고 퇴원하였으나 복통과 설사 증세로 응급실을 방문했다. 응급실 입원 8일 후 체온이 38.1°C로 상승하였고 당시 시행한 혈액배양 4쌍 모두에서 MRSA가 분리되었다. 객담배양은 내원 13일과 17일 후 실시하였는데 MRSA가 분리되었으며, 혈액에서 분리된 균주와 동일한 항균제 내성양상을 보였다. 환자의 흉부 방사선 검사상 내원 당시에는 활동성 병변이 없었으나, 내원 12일 후 실시한 검사에서 양쪽 폐에 다발성 결절이 관찰되어 패혈성 폐렴이 의심되었다. 환자의 치료는 입원당시 ciprofloxacin과 metronidazole을 투여하였고, 입원 8일 후 발열이 있어 혈액배양을 의뢰하였고, 기존의 항균제를 cefotaxime과 metronidazole로 교체하였다. 내원 10일에 혈액배양에서 그람양성균 배양 소견이 보고되어 항균제를 vancomycin으로 교체하여 15일간 투여하였다. 내원 14일, 17일 후 추가로 시행된 혈액배양 검사에서는 세균이 자라지 않았고, 내원 23일 후부터 폐의 공동성 병변의 크기가 감소하며 호전되는 양상을 보였으며, 내원 26일 후 퇴원하였다. 그러나, 퇴원 12일 후에 호흡곤란을 주소로 다시 내원하였으며, 발열은 없었으나 흉막삼출액이 늘고 악성종양에 의한 폐결절의 크기가 더 커진 상태였다. 말기 암환자로서 치료가 더이상 의미없다고 판단하여 진통제 처방이외에 더 이상의 조치는 시행되지 않았다.

환자 5는 33세 남자로서 이전에 건강하였으나, 내원 1주일 전 시작된 고열과 근육통, 오른쪽 옆구리 통증을 주소로 내원 5일 전 외부병원을 방문하여 MRI 검사상 요근 농양에 의한 화농성 척추염으로 진단받았다. 외부병원에서 실시한 혈액배양에서 MSSA가 분리되었고, ciprofloxacin과 augmentin로 치료하였다. 내원 당시에 시행한 혈액배양에서도 MSSA가 자랐으며, 경피적 배농액에서도 항균제 내성양상이 동일한 MSSA가 자랐다. 환자는 경피적 배농과 항균제 치료로 증세가 호전되어 퇴원하였다.

## 고 찰

이 연구에서는 국내 균혈증 환자에서 PVL 독소를 가진 *S. aureus* 균주를 검출하였으며, 특히, 국내에서도 PVL 독소를 가진 SCCmec IV형 MRSA 균주에 의한 심각한 감염의 예가 있음을 보여주었다. 대상 환자들에서는 종기, 농양, 급성 골수염, 화농성 근염 등이 선행한 경우가 많았으며, 이후 균혈증같은 중증 감염이 발생할 수 있음을 보여주었다. 연구 결과 PVL 독소를 가진 *S. aureus*는 균혈증을 일으킨 균주의 0.9%였으며, 특히 MRSA 중에서는 0.3%에 불과하여, 우리나라에서는 PVL 양성 *S. aureus*에 의한 균혈증 예는 많지 않은 것으로 보인다. 또한, 연구기간 중에는 이 균주의 분리가 증가되는 소견은 없었다.

PVL 양성 *S. aureus*가 드물게 분리되고 있지만 피부연조직 감염과 동반된 균혈증의 경우 PVL 독소 양성인 균주에 의한 감염의 가능성이 있다. *S. aureus* 중에 PVL 독소를 가진 균주는 피부연조직 감염을 일으킨다는 보고가 많으며, 1990년대에는 프랑스에서 무작위로 조사한 *S. aureus*의 1.6%가 PVL 양성 균주라고 하며, PVL 양성인 *S. aureus* 균주 58균주가 분리된 검체는 종기 64%, 농양 13%, 생인손(whitlow) 17% 등으로 주로 피부연조직 감염이었고, 혈액에서는 단 1균주만 분리되었다고 한다[22].

주로 피부연조직 감염을 일으키는 것으로 알려진 PVL 독소가 주목받게 된 것은 미국과 유럽에서 PVL 양성 MRSA 균주에 의한 CA-MRSA 감염의 발생이 증가하고, 특히 피사성 폐렴과 심각한 피부연조직 감염 등을 일으키는 *S. aureus* 균주와의 역학적 연관성이 제시되면서이다[3-5, 10, 11, 14]. CA-MRSA 감염의 보고가 증가하고 있는 미국과 유럽의 경우 PVL 양성과 함께 SCCmec IV형인 MRSA를 CA-MRSA 감염을 일으키는 균주의 특성으로 보고 있는데, 미국의 전 지역에서 시행된 조사에서 응급실로 내원한 피부연조직 감염 환자에서 분리된 MRSA의 98%가 SCCmec IV형의 PVL 양성 MRSA라고 한다[23]. 또한, 지역사회에서 발생한 소아의 급성 골수염 환자 중 *S. aureus*가 원인인 경우 PVL 양성인 균주의 95%가 MRSA였고, PVL을 가진 균주의 경우 근염(myositis), 화농성근염(pyomyositis)과 동반된 경우가 유의하게 높았다고 한다[24]. 이에 비해 일본에서는 비교적 최근에 PVL 양성인 MRSA 균주의 보고가 있었는데, 2004년 18세 학생의 종기와 농양에서 1균주가 처음 분리되었다[25]. 그렇지만, 일본에서는 CA-MRSA 대부분에서 PVL이 발견되지 않는다고 하며[25], MRSA 임상분리 균주 200개 중 1균주만 PVL 양성[26]이어서 PVL 양성인 MRSA의 분리율은 상당히 낮다고 한다.

우리나라의 PVL 양성인 MRSA 균주에 의한 중증 감염은 상당히 드문 것으로 생각되는데, 이 연구에서 보고한 경우가 첫번째 환자로 생각된다. 이 환자는 말기 폐암 환자로 응급실 입원 8일째 발열과 함께 시행한 혈액배양 검사에서 MRSA가 분리되었으며, 폐렴성 폐렴이 의심된 경우로서 응급실에 입원해 있던 시기에 PVL 양성 MRSA에 의한 감염이 발생하였으므로 CA-MRSA라

고 보기는 어렵다. 그렇지만, 이 환자의 경우 응급실 부속 병실에 입원한 시기에 균혈증이 발생하였으므로, 응급실의 다른 환자에서 유래한 균주에 의한 접촉 감염의 가능성도 고려해 볼 수 있다.

PVL 양성 MRSA의 발생은 MSSA 균주에 PVL 유전자가 도입된 뒤 SCCmec IV형의 카세트 유전자가 도입되어 MRSA로 전환된 것으로 알려져 있다[27]. 그렇지만, PVL 독소가 MRSA 균주의 유행과 어떤 관련이 있는지는 아직 잘 알려져 있지 않다. 최근 일본의 한 보고[28]에서는 입원환자에서 분리된 MRSA 균주를 시기별로 조사하여 PVL 양성 MRSA 균주가 과거에 원내 감염을 일으킨 균주의 상당수를 차지하였음을 제시하였다. 1985년에서 1986년(N=17), 1990년에서 1992년(N=59), 2000년에서 2005년(N=379)의 기간에 분리된 MRSA의 PVL 양성률을 조사하였는데, 1980년대 균주에서는 23.5%, 1990년대 균주에서는 3.4%였으나, 2000년대 균주에서는 하나도 찾지 못했다고 한다. 국내의 PVL 양성 MRSA 균주의 유행은 연구된 바 없으나, 본 연구결과로는 PVL을 가진 균주가 MSSA에 더 흔하다는 점에서 MSSA 클론이 SCCmec을 획득했을 가능성이 높지만, 5균주로는 충분하지 않으므로 더 많은 균주를 대상으로 연구할 필요가 있고, 또한 외국에서 PVL 양성 MRSA 균주의 유입이 있었을 가능성도 고려해야 하므로 multilocus sequence typing (MLST) 등의 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

PVL은 *S. aureus*가 생성하는 외독소 중의 하나로 피부연조직 감염과 심각한 피사성 폐렴을 일으키는 독소로 알려져 있으며[3-5, 10], 동물실험에서는 PVL 단독으로도 피사성 폐렴을 유발할 수 있음이 밝혀졌다[29]. PVL 독소는 지역사회 유행을 일으킨 MRSA 균주에서 특징적인 독성인자로 알려져 있다. 그렇지만, 국내에서 PVL 양성인 *S. aureus*에 대한 보고는 거의 없으며, 2002년에 분리된 MSSA 1균주에 대한 보고가 있었지만[17], 임상적인 의미는 기술되지 않았다. 이 연구에서 제시한 5균주의 PVL 양성 *S. aureus* 균혈증과 관련해서 피부종기, 근염, 골수염, 폐렴 등에 있어서는 PVL 양성 균주는 더 독성이 높다고 생각된다. 우리나라에서도 *S. aureus*는 피부 및 연조직 감염의 중요한 원인균 중의 하나이므로[30], 앞으로 PVL 양성 *S. aureus*의 임상적 의미에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

이 연구에서 조사한 PVL 양성 *S. aureus* 균주에서는 PVL 이외의 포도구균 독소는 SEA, SEE, SEH를 가진 것이 2개, SEG, SEI가 1개, 독소가 없는 것이 2개였다. 특히 MRSA 1균주의 경우 다른 독소가 없었는데 국내에서 분리되는 MRSA 균주에서는 드문 일이다. 미국의 피부연조직 환자에서 분리된 CA-MRSA의 97% 이상에서 PVL 이외에는 다른 포도구균 독소가 검출되지 않았다는 보고가 있어서[23], PVL 양성 MRSA 균주는 PVL 음성 MRSA와 다른 독소 양상을 보일 가능성이 있다. 반면, 2004년 일본에서 분리된 CA-MRSA 1균주는 PVL과 함께 SEG, SEI 독소를 가지고 있었다[25].

이 연구에서는 균혈증을 일으킨 *S. aureus* 균주에서 PVL 독소 유무를 조사하여 PVL 양성인 *S. aureus* 5균주를 찾았으며,

이중에는 SCCmec IV형인 MRSA 1균주가 있었다. PVL 양성 *S. aureus*는 모두 균혈증 환자에서 분리된 균주로서 피부연조직 감염과 관련된 환자들이 있었다. MRSA 균주는 SCCmec IV형을 가지고 있어 미국이나 유럽에서 유행하고 있는 CA-MRSA 균주의 특징을 가지고 있었지만, 응급실 입원환자에서 분리되었다. 우리나라에서도 PVL 양성 MRSA 균주의 역학과 임상적 의의에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

## 요 약

**배경 :** Panton-Valentine leukocidin (PVL)은 *Staphylococcus aureus*가 분비하는 세포용해독소로서, 피부연조직 감염과 관련이 있다고 알려졌다. PVL 양성인 *S. aureus* 균주는 최근 미국과 유럽에서 메티실린 내성 *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 균주에 의한 집단발병을 일으키거나, 정상 성인에서 괴사성 폐렴을 일으킨 균주와 역학적인 관련이 있다. 이 연구는 국내에서 PVL 양성인 *S. aureus*의 존재유무와, 이 균주에 의한 심각한 감염이 있는지를 알아보기 위해 시행하였다.

**방법 :** 2002년에서 2005년까지 한 대학병원에 입원한 환자의 혈액에서 분리된 *S. aureus* 573균주를 대상으로 하였다. PVL 독소 검출은 PCR로 시행하였다. PVL 양성 균주에 대해 12가지의 추가적인 포도구균 독소를 검출하였고, MRSA 균주에 대해 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) 유전형 분석을 실시하였다.

**결과 :** 전체 573균주 중 PVL 양성인 균주는 5개(0.9%)였으며, MRSA가 1균주 MSSA가 4균주였다. MRSA 1균주는 SCCmec IV형이었으며, 이 균주에서 다른 포도구균 독소는 검출되지 않았다. PVL 양성 *S. aureus* 감염환자들에서 나이의 중앙값은 36세였으며, 총 5명 중 3명의 환자는 균혈증 이전에 피부연조직 감염이 선행된 경우였다.

**결론 :** 우리나라 균혈증 환자에서 분리된 *S. aureus*에서 PVL 독소를 가진 5균주를 찾았으며, 이 환자들 중 일부에서는 심각한 피부연조직 감염이 동반되었다. 또한, 미국과 유럽에서 지역사회 MRSA 감염을 일으키는 것으로 알려진 PVL 양성인 SCCmec IV형 MRSA가 우리나라에 존재하며, 이 균주에 의한 심각한 감염증이 있음을 알 수 있었다.

## 참고문헌

- Muller-Alouf H, Carnoy C, Simonet M, Alouf JE. Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon* 2001;39:1691-701.
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55:77-104.
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128-32.
- Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, Akiyama H, Arata J, Narita S, et al. The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying panton-valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:381-5.
- Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreaux-Remington F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Pantone-Valentine leukocidin. *J Clin Microbiol* 2004;42:2080-4.
- Hong SG, Lee JW, Yong DE, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, 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 내성율. 대한임상미생물학회지 2004; 7:171-7.)
- 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 내성율. 대한임상미생물학회지 2005;8:66-73.)
- 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.)
- Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35:819-24.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
- Liassine N, Auckenthaler R, Descombes MC, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Pantone-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microbiol* 2004;42:825-8.
- Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-91.
- Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a hu-

- man pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;2:180-9.
14. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005;128:2732-8.
  15. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007;13:594-600.
  16. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
  17. 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.
  18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th informational supplement, M100-S15, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
  19. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol* 2000;38:1032-5.
  20. Becker K, Friedrich AW, Lubritz G, Weilert M, Peters G, Von Eiff C. Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41:1434-9.
  21. Oliveira DC and de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2155-61.
  22. Prevost G, Couppie P, Prevost P, Gayet S, Petiau P, Cribier B, et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. *J Med Microbiol* 1995;42:237-45.
  23. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74.
  24. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Pantone-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117:433-40.
  25. Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, Oishi T, Nitahara Y, Iwakura N, et al. A Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. *J Clin Microbiol* 2005;43:3356-63.
  26. Nakagawa S, Taneike I, Mimura D, Iwakura N, Nakayama T, Emura T, et al. Gene sequences and specific detection for Pantone-Valentine leukocidin. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:995-1002.
  27. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet* 2005;365:1256-8.
  28. Taneike I, Otsuka T, Dohmae S, Saito K, Ozaki K, Takano M, et al. Molecular nature of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* derived from explosive nosocomial outbreaks of the 1980s in Japan. *FEBS Lett* 2006;580:2323-34.
  29. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;315:1130-3.
  30. Eom JS, Lee H, Shin DH, Kim YR, Kim SW, Lee CK, et al. The efficacy and safety of linezolid for the treatment of suspected or proven Gram positive skin and soft tissue infections. *Infect Chemother* 2005;37:84-91. (엄중식, 이혁, 신동현, 김양리, 김신우, 이충기 등. 그람 양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증의 치료에 대한 Linezolid의 효능과 안전성. *감염과 화학요법* 2005;37:84-91.)