

## Isolation and Antimicrobial Susceptibility of Mupirocin-Resistant and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Clinical Samples

Shin-Moo Kim<sup>1\*</sup>, Se-Young Park<sup>2</sup> and Seok-Don Park<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science University, Iksan; <sup>2</sup>Department of the Dermatology and <sup>3</sup>Institute of Wonkwang Medical Science, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Resistance to mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) have increased with wide use of mupirocin in many countries, but the prevalence in Korea is not well-known. The aim of this study was to determine the prevalence, antimicrobial susceptibility, and clonality of mupirocin-resistant (MUP-R) isolates from three Korean hospitals. A total of 175 MRSA isolates were collected from three university hospitals in 2009-2010. Antimicrobial susceptibility was tested by the disk diffusion and the agar dilution methods. *femA*, *mecA* and *mupA* genes were detected by polymerase chain reactions. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) pattern of genomic DNA was determined after digestion with *Sma*I. Overall, 12 among the 175 MRSA isolates were resistant to mupirocin, with prevalence ranging from 0 to 10% depending on hospitals. Three high-level (HL) and nine low-level (LL) MUP-R isolates were obtained from two hospitals. All MUP-R isolates were susceptible to rifampin and vancomycin, but were resistant to ciprofloxacin, clindamycin, and erythromycin. Eight LL and one HL MUP-R isolates were also resistant to fusidic acid. PFGE analysis showed three HL MUP-R isolates belonged to arbitrary cluster 3, 5 and 6 with 60~90% similarity compared to LL MUP-R isolates. In conclusion, the HL resistance to mupirocin was detected in two hospitals, but HL MUP-R isolates were clonally not related.

**Key Words:** Antimicrobial susceptibility, Mupirocin-resistant MRSA, *mupA* gene

### 서론

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 병원과 노인요양시설을 비롯한 병원감염(nosocomial infection)의 주요 원인균이며, 또한 지역사회감염(community-acquired infection)에서도 증가하고 있음이 보고되고 있다 (1, 2). MRSA에 의한 감염 치료는 세계적인 보건문제가 되고 있으며, MRSA 보균을 제거하기 위해 여러 항균제가

사용되었다. Mupirocin은 국소 치료제로서 포도알균에 대한 강력한 활성이 있으며, 피부감염과 상처감염 수술 후 치료 및 MRSA의 비강 보균 예방에 사용하고 있다 (3, 4). Mupirocin의 항균작용 기전은 isoleucyl-tRNA synthetase를 저해하여 단백질 합성을 억제한다 (5). Mupirocin 내성 *S. aureus*는 임상분리균주에서 1987년에 처음 보고되었으며 (6), 우리나라에서는 1994년부터 mupirocin 연고를 사용하기 시작하였고, 2003년에 고도 mupirocin 내성(high level resistance to mupirocin, HL MUP-R) MRSA가 처음 보고되었다 (7). Mupirocin 내성인 MRSA가 생길 경우, 이들 세균을 제거하는데 어려움이 있어 지역사회감염 및 장기요양병원 환자의 병원 내 감염 및 균의 전파를 억제하는데 문제점이 제기되고 있다. Mupirocin의 사용이 증가함에 따라 mupirocin에 고도 또는 저도내성인 포도알균 균주들이 보고되고 있다 (8, 9). Mupirocin의 minimum

Received: November 1, 2011/ Revised: December 2, 2011

Accepted: December 14, 2011

\*Corresponding author: Shin-Moo Kim. Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health Science University, Iksan 570-750, Korea.  
Phone: +82-63-840-1211, Fax: +82-63-840-1211

e-mail: smkim1211@hanmail.net

\*\*This study was supported by research fund from Wonkwang Health Science University, 2011.

inhibitory concentration (MIC)가 8~256 µg/ml이면 저도내성(low level resistance to mupirocin, LL MUP-R)으로, ≥512 µg/ml이면 고도내성으로 구별한다. 대부분의 임상균주는 mupirocin 저도내성 균주가 고도내성 균주보다 더 많음이 보고된다 (10, 11). Mupirocin 고도내성 균주는 플라스미드 매개 유전자(plasmid-encoded gene) 즉 *mupA* (*ileS2*) 때문이며 (10, 12), 이 유전자는 다른 세균으로 전파될 수 있다. Mupirocin 내성 MRSA 비강 보균자는 mupirocin으로 감염 치료에 실패함으로 병원 내 감염 및 지역사회로 전파를 방지하는데 어려움을 주고 있다. 염색체에 위치한 *ileS* 유전자의 점변이가 생기면 mupirocin 저도내성이 생기며, mupirocin 저도내성이 발현되면 정착된 MRSA 제거 실패율이 증가하는 것으로 보고하고 있다 (13). 우리나라의 MRSA 임상분리 균주 중의 mupirocin 내성률에 관한 보고는 많지 않다.

본 연구에서는 일부 대학병원에서 분리된 MRSA 균주 중 mupirocin 내성균주의 비율, mupirocin 고도내성(high-level mupirocin-resistant, HL-MUP-R)과 저도내성(low-level mupirocin-resistant, LL-MUP-R) 균주의 비율, mupirocin 내성균주의 다른 항균제에 대한 감수성 및 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)에 의한 유전자형을 분석하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 시험균주

시험에 사용된 임상분리 MRSA 균주는 2009년 10월부터 2010년 3월 사이에 A 대학병원에서 분리된 115주, B 대학병원에서 분리된 30주, C 대학병원에서 분리된 30주 등 총 175주였다. MRSA 동정과 mupirocin 내성은 coagulase 시험, oxacillin 우무 선별법, cefoxitin과 mupirocin 디스크 확산법 등의 방법과 *femA*, *mecA*, 및 *mupA* 유전자를 polymerase chain reaction (PCR) 시험으로 확인하였다 (4, 14~16).

### 항균제 감수성 시험

항균제 감수성은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2011) 디스크 확산법으로, 최소억제농도(MIC)는 CLSI 우무희석법 (17)으로 시험하였고, 디스크 확산법에는 amikacin (30 µg), gentamicin (10 µg), tobramycin (10 µg), chloramphenicol (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), clindamycin (2

µg), cefoxitin (30 µg), oxacillin (1 µg), erythromycin (15 µg), tetracycline (30 µg), 및 vancomycin (30 µg) 디스크(Becton Dickinson, Spark, Maryland, USA)와 mupirocin (5 µg와 200 µg) 디스크(Oxoid Ltd, Basingstroke, Hants, UK)를 사용하였고, 우무희석법에는 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, fusidic acid, mupirocin, tetracycline, vancomycin (Sigma Chemical Co. St Louis, MO, USA)을 사용하였다.

*S. aureus*에 대한 mupirocin 디스크 확산법에서 mupirocin 5 µg 디스크에 의한 억제대가 ≥14 mm일 때는 감수성, ≤13 mm일 때는 내성으로 판독하였고 (18), HL-MUP-R 균주를 구별하기 위해서 mupirocin 200 µg 디스크를 사용하였으며, 억제대가 없으면 HL-MUP-R로, 작은 억제대라도 있으면 LL-MUP-R으로 판독하였다 (17). 우무희석법에서 MIC가 ≤4 µg/ml일 때는 감수성으로 판독하였고 (18), MIC가 ≥512 µg/ml일 때는 HL-MUP-R로, MIC가 8~256 µg/ml일 때는 LL-MUP-R로 판독하였다 (10, 11, 19). 한편 *S. aureus* ATCC 25923은 mupirocin 감수성 대조균주로 사용하였다. MIC 시험은 15% glycerol을 함유한 Brucella broth (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA)에 냉동 보존 하였던 균주를 다시 계대배양하고, 항균제는 규정된 용제로 녹이고 멸균한 Mueller-Hinton medium (MHM, Difco Laboratories)에 첨가하여 원하는 항균제 농도의 배지를 만들었다. 배양한 시험세균을 tryptic soy broth (TSB, Difco Laboratories)에 접종한 후 탁도를 McFarland의 0.5에 맞추고, 이것을 다시 1/10로 희석하였다. 항균제가 들어있는 배지에 시험세균을 접종하기 위해서 Steer의 replicator를 사용하였고, 35°C에 18시간 배양 후에 규정된 방법에 따라 결과를 판독하였다. 즉, 세균의 증식을 완전히 억제시킨 최소의 항균제 농도를 MIC로 하되 1개의 집락이 생긴 것은 무시하였다. 정도관리를 위해서 *S. aureus* ATCC 25923을 동시에 시험하였다 (10, 11).

### PCR에 의한 *mupA* 유전자 검출 및 PFGE 유전자형

시험에 사용된 MRSA 균주 중 디스크 확산법과 우무희석법으로 동정된 mupirocin 저도 및 고도내성 12 균주를 선별하여 PCR을 시행하였다 (4). PCR을 위한 염색체 DNA는 가열법으로 추출하였다. 즉 1.5 ml microcentrifuge tube에 cell lysis buffer (50 mM glucose, 10 mM EDTA, 25 mM Tri-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, Genotek, Co., Daejeon, Korea) 50 µl와 하룻밤 배양된 세균을 섞어서 우유빛 정도의 부유액을 만들고 100°C에서 10분간 가열하여 12,000

rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액 2 µl를 PCR 반응에 사용하였다.

*mupA* (1.6 kb) 유전자 증폭을 위한 PCR용 primer는 forward, mup 1: 5' CCC ATG GCT TAC CAG TTG A 3', reverse, mup 2: 5' CCA TGG AGC ACT ATC CGA A 3' 서열의 oligonucleotide를 합성(Genotek Co.)하여 사용하였다 (4, 20, 21). Primer-mup 1과 mup 2를 각각 2 µl, PCR master mix reagent (dNTP, *Taq* polymerase, MgCl<sub>2</sub>) 4 µl, 8-MOP 12 µl, DNA sample 2 µl를 넣어 PCR 반응의 최종액을 20 µl로 하였으며, primer와 검체 DNA를 제외한 모든 반응액 (0.2 M dATP, 50 mM KCl, 10 mM Tri-HCl, pH 8.8, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% Triton-X 100)은 실험조건을 같게 하기 위해 한 제조번호의 상품화된(Genotek Co.) 시약을 -20°C에 보관하면서 사용하였다. PCR은 먼저 94°C에서 5분간 처리한 후, 94°C에서 30초간, 55°C에서 30초간, 72°C에서 2분간을 30회 반복시킨 후 다시 72°C에서 5분간 Thermal cycler (GeneAmp PCR system 9700, Perkin-Elmer Cetus, Foster City, CA, USA)를 이용하여 증폭시켰다. PCR 산물 10 µl를 1 µg의 ethidium bromide가 들어있는 2% agarose gel 상에서 200 V에서 20분간 전기영동한 후 1.6 kb의 밴드(*mupA* 유전자)가 있는지를 확인하였다.

PFGE 분석은 (22) mupirocin 내성, MRSA 12주를 5 ml의 brain-heart infusion broth (BHI, Difco Laboratories)에서 하룻밤 배양한 후 7 ml의 상층액을 2분간 7,000 rpm으로 원심분리하고, 1 ml의 TEN buffer (0.1 M Tris Cl, 0.15 M NaCl, 0.1 M EDTA)로 세척하였다. 이를 다시 원심분리한 후 0.3 ml의 EC buffer (6 mM Tris Cl, 1 M NaCl, 0.1 M EDTA, 0.5% Brij 58, 0.2% deoxycholate, 0.5% Sarkosyl)로 세척하고 1 mg/ml lysostaphin 10 µl를 세포부유액에 첨가한 다음, 3 ml의 EC buffer가 있는 시험관에 넣어 37°C에서 2시간 동안 녹였다. 그 후 EC buffer를 제거하고 3 ml의 TE buffer로 대체하여 plug를 다시 55°C에서 1시간 동안 놓아둔 후, 3 ml의 TE buffer로 옮겨 4°C에서 보관하였다. 전기영동을 위하여 plug를 2 × 5 mm로 자른 다음 20 U의 *Sma*I이 포함된 125 µl의 제한효소 혼합액에 넣고, 140 rpm으로 25°C에서 2시간 흔들여 준 다음, plug를 1% SeaKem agarose running gel의 well에 접종하고 CHEP DR-II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)로 전기영동을 시행하였다. 전기영동의 조건은 initial pulse 5초, final pulse 40초, 200 V 혹은 6 V/cm, 20시간, 12~14°C로 하였으며, 전기영동이 끝난 gel을 ethidium bromide 염색용

**Table 1.** Mupirocin-resistant MRSA isolates detected in three Korean hospitals

Hospital	No. of MRSA isolates tested	No.(%) of mupirocin-resistant isolates	
		High-level/low-level	Total
A university	115	2/7 (1.7/6.0)	9 (7.8)
B university	30	1/2 (3.3/6.7)	3 (10.0)
C university	30	0 (0)	0 (0)
Total	175	3/9 (1.7/5.1)	12 (6.9)

액(0.5 µg/ml)이 들어있는 증류수 500 ml에 넣어 30분간 염색하였다. 이어서 증류수로 30분간 탈색한 후 자외선으로 확인하였으며, DNA pattern은 Biometrics 프로그램 (Bio-Rad Laboratories)을 이용하여 분석하였다.

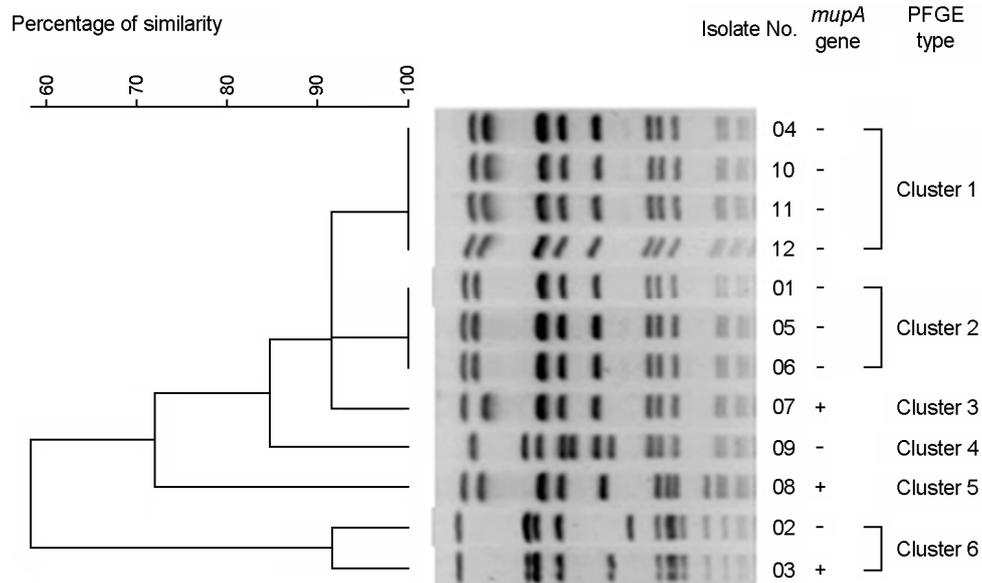
## 결 과

Mupirocin 내성 MRSA 균주의 비율 및 *mupA* 유전자 검출

2009년에서 2010년까지 3개 대학병원의 임상검체에서 분리된 MRSA 175주 중 mupirocin 내성은 12주(6.9%)였고, HL-MUP-R은 3주(1.7%), LL-MUP-R은 9주(5.1%)가 검출되었으며, 병원에 따라서 그 비율은 0~10%이었다. 한편 병원 별로는 A 대학병원은 MRSA 115주 중 HL-MUP-R이 2주(1.7%), LL-MUP-R이 7주(6.0%)이었고, B 대학병원은 MRSA 30주 중 HL-MUP-R이 1주(3.37%), LL-MUP-R이 2주(6.7%)이었으며, C 대학병원은 MRSA 30주 중에는 고도 또는 저도 mupirocin 내성균주가 없었다(Table 1). PCR에 의한 *mupA* 유전자는 HL-MUP-R인 MRSA 균주에서 모두 양성이었다(Fig. 1).

## 항균제 감수성

Mupirocin 내성인 MRSA 12주의 항균제 감수성 시험 결과, LL-MUP-R MRSA 주는 chloramphenicol, rifampin 및 vancomycin에는 모두가 감수성 이었으나, amikacin에는 33%, gentamicin과 tobramycin에는 각각 22%, tetracycline에는 11%가 감수성으로 낮은 감수성률을 보였고, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin에는 모든 균주가, fusidic acid에는 89%가 내성이었다(Table 2, 3). HL-MUP-R MRSA 주는 chloramphenicol, rifampin 및 vancomycin에는 모두



**Figure 1.** A dendrogram generated with Fingerprinting II informatix software showing the PFGE types (1-6) of *Sma*I-restricted chromosome DNA of 12 mupirocin-resistant MRSA isolates. No. 03, 07, and 08 isolates with high-level resistance to mupirocin; No. 01~02, 4~6, 9~12 isolates with low-level resistance to mupirocin.

**Table 2.** Antimicrobial susceptibility of high- and low-level mupirocin-resistant MRSA isolates determined by disk diffusion

Antimicrobial agents	HL MUP-R MRSA <sup>a</sup> (n = 3) <sup>b</sup>			LL MUP-R MRSA (n = 9)		
	S <sup>c</sup>	I	R	S	I	R
Amikacin	0	33	67	33	11	56
Gentamicin	0	0	100	22	0	78
Tobramycin	0	0	100	22	0	78
Chloramphenicol	100	0	0	100	0	0
Ciprofloxacin	0	0	100	0	0	100
Clindamycin	0	0	100	0	0	100
Erythromycin	0	0	100	0	0	100
Mupirocin	0	0	100	0	0	100
Tetracycline	33	0	67	11	0	89
Vancomycin	100	0	0	100	0	0

<sup>a</sup>HL MUP-R MRSA, high-level mupirocin-resistant MRSA; LL MUP-R MRSA, low-level mupirocin-resistant MRSA.

<sup>b</sup>No. of isolates tested.

<sup>c</sup>S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

가 감수성이었으나, tetracycline에는 33%가 감수성을 보였고, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamicin, tobramycin에는 모든 균주가, fusidic acid에는 33%가 내성이었다.

Mupirocin 내성이면서 MRSA에 대해 낮은 MIC 범위를

보인 항균제는 vancomycin이 0.5~1 µg/ml, rifampin이 ≤0.5 µg/ml이었고, fusidic acid는 HL-MUP-R MRSA 주에 대해서는 ≤0.25 ~ ≥64 µg/ml이었으나, HL-MUP-R MRSA 주에 대해서는 ≤0.25 ~ ≥128 µg/ml이었다(Table 3). Ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin 및 mupirocin의 MIC 범

**Table 3.** MICs of high- and low-level mupirocin-resistant MRSA isolates against antimicrobial agents

Level of MUP-R (No. tested)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Resistance (%)
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
Low level (n = 9)	Ciprofloxacin	128 ~ $\geq$ 128	128	$\geq$ 128	100
	Clindamycin	$\geq$ 128	$\geq$ 128	$\geq$ 128	100
	Erythromycin	$\geq$ 128	$\geq$ 128	$\geq$ 128	100
	Fusidic acid	$\leq$ 0.25 ~ $\geq$ 128	$\geq$ 128	$\geq$ 128	89
	Mupirocin	64 ~ 128	64	128	100
	Rifampin	$\leq$ 0.5	$\leq$ 0.5	$\leq$ 0.5	0
	Tetracycline	$\leq$ 0.5 ~ 64	64	64	67
	Vancomycin	1	1	1	0
High level (n = 3)	Ciprofloxacin	128 ~ $\geq$ 128	128	$\geq$ 128	100
	Clindamycin	$\geq$ 128	$\geq$ 128	$\geq$ 128	100
	Erythromycin	$\geq$ 128	$\geq$ 128	$\geq$ 128	100
	Fusidic acid	$\leq$ 0.25 ~ $\geq$ 64	$\leq$ 0.25	$\geq$ 64	33
	Mupirocin	$\geq$ 1,024	$\geq$ 1,024	$\geq$ 1,024	100
	Rifampin	$\leq$ 0.5	$\leq$ 0.5	$\leq$ 0.5	0
	Tetracycline	$\leq$ 0.5 ~ 64	64	64	78
	Vancomycin	0.5 ~ 1	1	1	0

위는 넓었다. 특히 LL-MUP-R MRSA 주에 대한 mupirocin의 MIC 범위는 64~128  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>는 128  $\mu\text{g/ml}$ 이었고, HL-MUP-R MRSA 주에 대한 mupirocin의 MIC 범위와 MIC<sub>90</sub>는 각각  $\geq$ 1,024  $\mu\text{g/ml}$ 이었다(Table 3).

#### PFGE의 유전자형

임상검체에서 분리된 mupirocin 내성 MRSA 12주의 DNA를 *Sma*I 제한효소로 처리하여 PFGE한 후 분석하여 6개의 cluster로 분류하였다(Fig. 1). 균주번호가 04, 10, 11, 12인 4주는 LL-MUP-R MRSA 주로 cluster 1 (33.3%)이었고, 역시 LL-MUP-R MRSA 주인 01, 05, 06주는 cluster 2 (25%)이었으며, 각각 유사도가 100%로 PFGE cluster형이 동일하였다. 한편 고도 mupirocin 균주 07은 cluster 3로 저도내성인 cluster 1과 2균주와는 약 90%의 비교적 높은 유사도를 보였으나, 다른 고도내성 균주 03과 08은 약 60%의 유사도를 보여 저도내성 균과는 clonality가 서로 다른 것으로 판단되었다.

#### 고 찰

MRSA는 병원감염과 지역사회감염뿐 만 아니라 장기요양기관 환자의 비강 또는 감염부위 검체에서도 그 분리빈도가 증가하고 있다 (1, 2, 23). 많은 다른 항균제가 MRSA의 보균을 제거하기 위하여 많은 다른 항균제로 치료를 시도하였다. Mupirocin 연고는 피부감염, 수술 후 상처감염 및 MRSA의 비강 보균자의 치료에 사용되어 왔다 (24).

Mupirocin 사용이 증가함에 따라 고도와 저도 mupirocin 내성 *S. aureus*, 특히 MRSA가 보고되고 있으며 (11, 24), 최근까지도 염색체성 mupirocin 내성은 임상적인 중요성이 명확히 밝혀지지 않았지만, 저도 mupirocin 내성은 고도 mupirocin 내성보다 임상균주 중에 더 흔한 것으로 알려졌다 (10, 11, 25). 고도 mupirocin 내성인 MRSA 균주의 비강 보균자를 mupirocin으로 제거할 수 없기 때문에 이 세균의 전파 방지 및 임상적으로 문제가 되고 있다 (26, 27). 표현형과 유전자형은 mupirocin 내성인 MRSA 균주

의 검출과, 이들 세균의 전파 방지 및 감염억제를 위한 역학조사에 매우 중요하다 (22). 본 연구에서 mupirocin 내성인 MRSA를 mupirocin 디스크 확산법과 우무희석법 및 *mupA* 유전자를 이용한 PCR법으로 검출한 결과, 국내 3개 대학병원 임상검체에서 분리된 MRSA 175균주 중 mupirocin 전체 내성률은 6.9%이었고, 저도내성률은 5.1%, 고도내성률은 1.7%이었다. 우리나라에서는 Yun 등 (7)이 2003년도에 임상검체에서 분리한 237 MRSA 균주에서 4.7%의 mupirocin 내성 MRSA 균주를 처음으로 보고하였는데 본 결과와 비슷하였고, Lee 등 (27)은 임상검체에서 분리된 균주 중 저도 mupirocin 내성주는 7.4%(13주)가, 고도 mupirocin 내성주는 1.7%(3주)로, 이들은 *S. aureus* 를 대상으로 하였으나, 본 연구에서는 MRSA 균주를 대상으로 하였다.

일본에서 Fujimura 등 (28)이 임상검체에서 분리된 MRSA 300균주 중 0.7%의 LL-MUP-R MRSA를 보고한 결과보다 본 연구의 비율이 다소 높았으며, 또한 캐나다의 Simor 등 (29)은 1995~2004년에 환자검체에서 4% (198주)가, 지역사회 분리균주 중 50% 이상이 mupirocin 내성 MRSA 균주임을 보고하여 환자검체에서는 본 연구와 결과가 비슷하였다.

본 연구 및 다른 보고에서도 HL-MUP-R 균주( $\geq 512 \mu\text{g/ml}$ )만 *mupA* 유전자가 양성이었으나, Lim 등 (30)은 환자검체에서 분리한 MRSA 188균주 중 2주(1.1%)에서 *mupA* 유전자가 양성이었으며, mupirocin MIC는  $256 \mu\text{g/ml}$ 을 보고하여, 저도 mupirocin 내성균주에서도 *mupA* 유전자가 나타날 수 있으므로 저도 mupirocin 내성균주도 전파 방지, 치료 및 검출법에도 더욱 관심을 기울여야 하겠다.

본 연구의 항균제 감수성은 HL-MUP-R MRSA는 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamicin 및 tobramycin에 모두가, LL-MUP-R MRSA는 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin에 모두가 내성이었고, amikacin, gentamicin, tobramycin에 대해서는 HL-MUP-R MRSA가 더 높은 내성을 보였으나, tetracycline 및 fusidic acid는 저도내성이 더 높았다.

한편 고도 및 저도 mupirocin 내성 MRSA는 rifampin과 vancomycin에 모두 감수성을 보였다. HL-MUP-R MRSA에 대해 mupirocin MIC는  $\geq 1,024 \mu\text{g/ml}$ 이었고, LL-MUP-R MRSA는  $64 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ 이었으며, fusidic acid는 HL-MUP-R MRSA 주에서는  $\geq 0.25 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ 이었으나, HL-MUP-R

MRSA 주에서는  $\leq 0.25 \sim \geq 128 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 고도와 저도 mupirocin 내성, MRSA 균주에서 MIC<sub>90</sub>은 mupirocin을 제외하고는 비슷하였다. Simor 등 (28)은 tetracycline인 경우 mupirocin 내성 MRSA가 mupirocin 감수성 MRSA 균주보다 더 낮은 감수성을 보고하여 본 연구 결과와 비슷하였다.

MRSA 균주에 대해서 역학조사로 PFGE 유전자형이 이용되고 있다 (22). Chaves 등 (31)은 PFGE 유전자형의 분석에 의해서 mupirocin 내성, MRSA 14균주 중 고도내성 균주는 단독 클론이었고, 수평적 플라스미드 이동과 전파를 제시하였다. 본 연구에서 mupirocin 내성, MRSA 균주의 PFGE 유전자형은 6 cluster로 분류되었고, 가장 많은 균주는 cluster 1으로 33%(4주)이었고, 다음은 cluster 2로 25%(3주)였으며, 각각 PFGE 유전자형도 각각 동일하였고, 유사도가 100%로 동일한 클론이었으며, 모두가 저도 mupirocin 균주로 역학적으로 밀접한 관련성이 있다고 판단하였다. 한편 고도 mupirocin 균주 중 한 균주는 cluster 3로 cluster 1과 2와의 약 90%로 비교적 높은 유사도를 보였으나 다른 고도내성 2균주는 약 60%의 유사도를 보여 출처가 유전적으로 서로 다른 것으로 판단하였다.

결론적으로 MRSA 균주 중 mupirocin 내성은 병원에 따라서 0~10%로 차이가 있었으며, 고도 mupirocin 내성은 두 병원에서 검출되었고, 모든 mupirocin 내성균주는 rifampin과 vancomycin에 감수성을 보였지만 fusidic acid 내성균주는 저도 mupirocin 내성 MRSA 균주 중에 비율이 높았고, PFGE 유전자형 분석에서 고도 mupirocin 내성 MRSA 균주의 대부분은 서로 관계가 없는 것으로 판단하였다.

## 참 고 문 헌

- 1) Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:2.
- 2) Yoo JI, Shin ES, Cha JO, Lee JK, Jung YH, Lee KM, et al. Clonal dissemination and *mupA* gene polymorphism of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from long-term-care facilities in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:365-7.
- 3) Kauffman CA, Terpenning MS, He X, Zarins LT, Ramsey MA, Jorgensen KA, et al. Attempts to eradicate methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993;94:371-8.
- 4) Ramsey MA, Bradley SF, Kauffman CA, Morton TM. Identification of chromosomal location of *mupA* gene, encoding low-level mupirocin resistance in Staphylococcal isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2820-3.
  - 5) Cookson BD. The emergence mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:11-8.
  - 6) No authors listed. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1987;2:387-8.
  - 7) Yun HJ, Lee SW, Yoon GM, Kim SY, Choi S, Lee YS, *et al.* Prevalence and mechanisms of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci isolated from a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:619-23.
  - 8) Layton MC, Perez M, Heald P, Patterson JE. An outbreak of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* on a dermatology ward associated with an environmental reservoir. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:369-75.
  - 9) Layton MC, Patterson JE. Mupirocin resistance among consecutive isolates of oxacillin-resistant and borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1664-7.
  - 10) Gilbert J, Perry CR, Slocombe B. High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. *Antimicrob agents chemother* 1993;37:32-8.
  - 11) Janssen DA, Zarins LT, Schaberg DR, Bradley SF, Terpenning MS, Kauffman CA. Detection and characterization of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2003-6.
  - 12) Pérez-Roth E, López-Aguilar C, Alcoba-Florez J, Méndez-Alvarez S. High-level mupirocin resistance within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3207-11.
  - 13) Decousser JW, Pina P, Ghnassia JC, Bedos JP, Allouch PY. First report of clinical and microbiological failure in the eradication of glycopeptide-intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by mupirocin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:318-9.
  - 14) Yokoyama T. Study on *mec* gene in methicillin-resistant *Staphylococci*. *Kansenshogaku Zasshi* 1993;67:1203-10.
  - 15) Lee HK, Lee EJ, Pakh YJ, Kim BK, Kang MW, Shim SI. Relationship between the level of methicillin resistance and *mecA*, *mecI*, *femA*, genes in staphylococci. *Korean J Infect Dis* 1998;30:36-44.
  - 16) Kim SM, Lee DC, Park SD, Kim BS, Kim JK, Choi MR, *et al.* Genotype, coagulase type and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dermatology patients and healthy individuals in Korea. *J Bacteriol Virol* 2009;39:307-16.
  - 17) Cockerill FR, Wikler MA, Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, *et al.* Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty-first informational supplement. M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA; 2011. P.68-80.
  - 18) Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1137-9.
  - 19) Norazah A, Koh YT, Ghani Kamel A, Alias R, Lim VK. Mupirocin resistance among Malaysian isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:411-4.
  - 20) Hodgson JE, Curnock SP, Dyke KG, Morris R, Sylvester DR, Gross MS. Molecular characterization of the gene encoding high level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* J2870. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1205-8.
  - 21) Udo EE, Jacob LE, Mathew B. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low-level mupirocin resistance. *J Med Microbiol* 2001;50:909-15.
  - 22) 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.
  - 23) Graves SF, Kobayashi SD, DeLeo FR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* immune evasion and virulence. *J Mol Med* 2010;88:109-14.
  - 24) Shittu AO, Udo EE, Lin J. Phenotypic and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates expressing low- and high-level mupirocin resistance in Nigeria and south Africa. *BMC Infect Dis* 2009;9:10.
  - 25) Fujimura S, Watanabe A, Survey of high- and low-level mupirocin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 15 Japanese hospitals. *Chemotherapy* 2003;

- 49:36-8.
- 26) Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-Resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:342-6.
- 27) Lee AJ, Suh HS, Jeon CH, Kim SG. Prevalence and clinical characteristics of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:18-23.
- 28) Fujimura S, Watanabe A, Beighton D. Characterization of the *mupA* gene in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a low level of resistance to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:641-2.
- 29) Simor AE, Stuart TL, Louie L, Watt C, Ofner-Agostini M, Gravel D, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3880-6.
- 30) Lim KT, Hanifah YA, Mohd Yusof MY, Thong KL. Prevalence of mupirocin resistance methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a Malaysian hospital. *Jpn J Infect Dis* 2010;63:286-9.
- 31) Chaves F, Garcia-Martinez J, de Miguel S, Otero JR. Molecular characterization of resistance to mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant isolates of *Staphylococcus aureus* from nasal samples. *J Clin Microbiol* 2004;42:822-4.
-