

Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Gwangju, Korea

Hye-Young Kee, Min Ji Kim, Sun Hee Kim, Se Mi Lee, Sun Kyoung Kim,
Dong-Ryong Ha, Eun Sun Kim and Jae Keun Chung*

Health Research Department, Health and Environment Institute of Gwangju, Gwangju, Korea

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the most important nosocomial pathogens worldwide. This study was performed to investigate the characterization of MRSA isolated from healthy persons in Gwangju area. A total of 404 nasal swab samples was collected during October 2011 and May 2012 in Gwangju, Korea. A survey on MRSA was conducted with meat distributors (n=230), pre-school children (n=108), officers (n=66), respectively. To confirm the MRSA, polymerase chain reaction (PCR) for the *S. aureus* specific gene and *mecA* gene was performed. A total of 34 (8.4%) MRSA isolates was isolated from 404 nasal swab samples: 6.1% (14/230) from meat distributors, 16.7% (18/108) from pre-school children, and 3.0% (2/66) from officers samples, respectively. The most prevalent antimicrobial resistance observed in the MRSA isolates was to ampicillin 100% (34/34), followed by penicillin 97.1% (33/34), oxacillin 94.1% (32/34) and erythromycin 52.9% (18/34). All MRSA isolates were then characterized by *panton-valentine leukocidin* (*pvl*) gene detected by PCR, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing, and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) with *Sma* I digestion. 34 MRSA isolates from nasal carriage were *pvl* gene negative, SCC*mec* type IV; 73.5% (25/34), type II; 17.6% (6/34), type III; 2.9% (1/34), and untypable; 5.9% (2/34), respectively. 34 MRSA isolates showed 16 PFGE patterns. These results indicated that isolation rates of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) from healthy persons were low (8.4%), but continuous surveillance and monitoring should be performed to prevent the spread of MRSA in the community.

Key Words: Community-associated methicillin-resistant *S. aureus*, *mecA* gene, Staphylococcal cassette chromosome *mec* type, Pulsed-field gel electrophoresis

서론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 그람양성알균으로 병원성이 강하고 조직 침습성이 높아 사람과 동물에 화농성 질환, 패혈증, 뇌수막염 및 식중독 등을 일으키는 것으로 알려져 있다 (1). 황색포도알균의 치료를 위해 1960년에 메티실린이 개발되어 이용되었으나, 항생제의 빈번한 사용으로 1961년 영국에서 methicillin-resistant *S.*

aureus (MRSA)가 처음 보고된 후 세계 여러 나라에서 보고되었다 (2). 우리나라에서도 1960년대 이전에는 MRSA가 분리되었다는 보고가 없었으나, 1980년대부터 시작해 현재 국내 3차 의료 기관에서 분리되는 황색포도알균 중 MRSA의 비율이 70~80%를 넘는다고 보고되었다 (3, 4).

MRSA는 항생제를 많이 사용하는 병원 환경이나 기구를 통해 얻게 되는 대표적인 병원 내 감염으로(healthcare-associated MRSA, HA-MRSA), 지역사회에서는 보균율이 낮고 감염을 잘 일으키지 않는 것으로 알려져 있다 (5).

Received: March 19, 2013/ Revised: May 21, 2013/ Accepted: May 24, 2013

*Corresponding author: Jae Keun Chung. Health & Environment Institute of Gwangju, 898 Hwajung-dong, Seo-gu, Gwangju 502-837, Korea.
Phone: +82-62-613-7540, Fax: +82-62-613-7549, e-mail: jkchung@korea.kr

**This research was supported by Health & Environment Institute of Gwangju Metropolitan City.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

그러나, 최근 외국에서는 MRSA 감염의 위험인자가 없는 사람에서 MRSA 감염이 지속적으로 증가하는 것으로 보고되고 있다 (6). 이 중 폐렴이나 폐혈증 등 감염의 중등도가 심각한 사례도 발생하는 것으로 나타나 (7), 지역사회 관련 메티실린 내성 황색포도알균(community-associated MRSA, CA-MRSA)의 역학적 변화에 대한 관심이 점차 커져가고 있는 실정이다.

MRSA는 β -lactamase에 안정하도록 개발된 항생제인 메티실린에 내성을 보일 뿐 아니라 세파계 항생제 등 β -lactam을 기본구조로 하는 대다수의 β -lactam계 항생제 및 aminoglycoside, macrolide, quinolone 등 거의 모든 종류의 항생제에 대해 광범위한 내성을 나타내는 경우가 많아 보건 및 건강분야에서 중요한 문제로 대두되고 있다 (8). 또한, MRSA에 감염되면 사용할 수 있는 항생제가 극히 제한되므로 치료에 어려움을 겪을 수 있으며 심한 경우 생명이 위태로울 수도 있어 사회적 문제를 야기할 수 있다. MRSA의 내성기전은 β -lactam 계열 항생제에 대한 친화성이 낮은 penicillin-binding protein 2a (PBP 2a)의 유도생성에 의한 것으로 황색포도알균 유전체 중 *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec)이라는 이동성 유전자에 위치한 *mecA* 유전자에 의해 결정된다 (9). SCCmec 유전자 복합체는 *mecA* 유전자 복합체와 chromosomal cassette recombinase (*ccr*) 유전자 복합체를 포함한 여러 인자의 조합에 따라 5가지 SCCmec type (I~V)과 여러 가지 아형으로 분류한다 (10~12). 또한 HA-MRSA와 CA-MRSA에 따라 SCCmec type간에 차이가 있어 MRSA 균주의 역학관계를 파악하는데 많이 이용되고 있다 (13, 14).

최근 국내에서는 다양한 황색포도알균 감염 사례들이 보고되고 있으며, 황색포도알균 감염증의 후향적 연구 등을 통해 의료 기관과 관련한 위험인자가 없는 CA-MRSA 발생에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며 (15, 16), HA-MRSA와 CA-MRSA간의 연관관계를 규명하고자 하는 연구들이 수행되고 있다.

따라서, 본 연구에서는 광주지역에 거주하는 건강인의 비강에 존재하는 황색포도알균을 분리하여 MRSA 분포 양상과 항생제 내성 및 특성을 조사함으로써, 주변에 상재되어 있을 것으로 예상되는 CA-MRSA 감염증에 대한 체계적인 연구와 MRSA균 관리를 위한 기초자료로 활용하고자 하였다.

재료 및 방법

검체 채취 및 전처리

2011년 11월부터 2012년 5월까지 광주지역 축산업 종사자 230명, 취학 전 아동 108명, 사무직 종사자 66명 등 404명을 대상으로 연구참여 협조를 요청하였고, 참여 의사를 밝힌 사람을 대상으로 연령, 성별 등의 자료를 작성하였다. 검체 채취는 비강 양쪽에서 Amies transport medium (Yuhan Lab tech, Korea)을 이용하여 비강 분비물을 충분히 묻힌 후 채취하였으며, 채취한 검체는 가능한 2시간 이내에 냉장 상태를 유지하여 운반한 후 즉시 실험하였다.

MRSA균 분리동정

균 분리동정

면봉을 이용하여 채취한 검체를 NaCl (6.5%)이 함유된 muller hinton broth (MHB, Oxoid, England)에 접종하여 37°C, 16~20시간 동안 1차 배양하였다. 배양된 균액은 cefoxitin (3.5 mg/l)이 함유된 9 ml의 tryptic soy broth (TSB, Oxoid, England)에 1 ml를 접종하여 37°C, 16~20시간 동안 2차 증균 배양하였다. 2차 배양균액을 백금으로 chromogenic MRSA agar (Oxoid, Hampshire, UK)에 도말 배양 후 형태, 색깔 등이 의심되는 colony를 시료당 4개 이상을 선택하여 tryptic soy agar (TSA, Oxoid, England)에 37°C, 16~20시간 동안 순수 배양하였다. 배양된 균주에 대하여 황색포도알균 균종 확인 검사를 하였고, 특이 primer를 이용한 PCR법 (17)을 이용하여 최종 확인하였다.

유전자 확인 시험

순수 분리된 MRSA 균주의 단독 colony를 각각 tryptic soy agar (TSA, Oxoid, England)에 37°C, 24시간 동안 계대 배양한 다음, 일정량의 특이 집락을 멸균 증류수 1 ml에 현탁시키고 14,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상층액을 버리고 0.5 ml의 멸균 증류수를 첨가하여 완전히 현탁시켰다. 이를 끓는 물에서 10분간 중탕하여 세포를 완전히 파쇄하였고, 14,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 그 상층액을 template DNA로 사용하였다.

mecA 내성 유전자의 검출은 Mason 등 (17)의 방법에 따라 실험하였으며, polymerase chain reaction (PCR) 반응 후, 최종 산물의 확인은 반응액 5 μ l를 취하여 2% agarose gel에 전기영동한 후 ethidium bromide (EtBr)로 염색하여

Table 1. Primers used in the multiplex polymerase chain reaction (PCR)

Name	SCC <i>mec</i> ^a primer Sequence (5' → 3')	Target	Length	SCC <i>mec</i> ^a type
B	ATTGCCTTGATAATAGCCYTCT	<i>ccrAs</i> -B	937 bp	II, IV
a3	TAAAGGCATCAATGCACAAACACT			
<i>ccrCF</i>	CGTCTATTACAAGATGTTAAGGATAAT	<i>ccrC</i>	518 bp	III, V
<i>ccrCR</i>	CCTTTATAGACTGGATTATTCAAAATAT			
1272F1	GCCACTCATAACATATGGAA	IS1272	415 bp	I, IV
1272R1	CATCCGAGTGAAACCCAAA			
5 <i>RmecA</i>	TATACCAAACCCGACAACACTAC	<i>mecA</i> /IS431	359 bp	V
5R431	CGGCTACAGTGATAACATCC			
Name	PVL ^b toxin primer Sequence (5' → 3')	Length		
luk-PV-1	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA	433 bp		
luk-PV-2	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAAGC			

^a Staphylococcal cassette chromosome *mec*, ^b panton-valentine leukocidin

ultra violet (UV) 하에서 확인하였다.

항생제 감수성 검사

확인된 MRSA 균주의 항생제 감수성 시험은 Kirby-Bauer의 Disc diffusion method (18)로 실험하였다. 먼저 tryptic soy agar (TSA, Oxoid, England)에서 균이 순수 분리되었음을 확인한 후 탁도계를 이용하여 균액을 McFarland 0.5로 조정하여 보정된 균액을 muller hinton agar (MHA, Oxoid, England)에 면봉으로 골고루 도말한 후, 디스펜서를 이용하여 항생제 디스크를 접종하고 37℃에서 18~24시간 동안 배양하였다. 판독은 Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S20 (CLSI, 2008) 기준에 따라 균 억제대를 측정하여 감수성 여부를 확인하였다. 시험에 사용한 항생제 (BD; Becton Dickinson and Company, Cockeysville, MD)의 종류는 다음과 같다. ampicillin (AM, 10 µg), cefepime (FEP, 30 µg), cefotetan (CTT, 30 µg), ciprofloxacin (CIP, 5 µg), chloramphenicol (C, 30 µg), clindamycin (CC, 2 µg), erythromycin (E, 15 µg), amikacin (CN, 10 µg), imipenem (IPM, 10 µg), oxacillin (OX, 1 µg), penicillin (P, 10 unit), rifampin (RA, 5 µg), tetracycline (TE, 30 µg), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT, 1.25 µg/23.75 µg), vancomycin (Va, 30 µg), ceftiofur (FOX, 30 µg), ceftriaxone (CRO, 30 µg), telithromycin (TEL, 15 µg), amoxicillin/clavulanic (AmC, 20 µg/10 µg), linezolid (LZD, 30 µg), cephalothin (CF, 30 µg) 등 21종을 사용하였다. MRSA로

확인된 균주에 대하여 E-test strips (AB BioDisk, Solona, Sweden)을 사용하여 oxacillin (6 µg/ml, Sigma, USA)의 최소억제농도(MIC)를 검사하였고, *S. aureus* ATCC 25923을 positive control로 사용하였다 (19).

MRSA균 유전학적 특성 조사

Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type 분석

MRSA로 확인된 균주들에 대한 SCC*mec* type 분석은 multiplex PCR법 (20)을 이용하여 Table 1과 같이 I-V형의 type을 결정하였다. PCR 기기는 GeneAmp PCR system 9700 (Applied Biosystems, MA, USA)을 이용하여 94℃에서 4분간 denaturation 후 94℃/30초, 53℃/30초, 72℃/1분의 cycle을 30회 실시하고, 72℃에서 4분간 반응시켰다. PCR을 수행한 후 5 µl의 PCR 산물을 2% agarose gel에 전기영동한 후 EtBr로 염색하여 UV 하에서 확인하였다.

MRSA 독소 유전자 검출

분리된 MRSA로부터 병독소 유전자인 Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) 독소를 검출하기 위해 Lina 등 (21)의 방법에 따라 실험하였다(Table 1). PCR 조건은 95℃에서 5분간 denaturation 후, 95℃/30초, 50℃/30초, 72℃/1분의 cycle을 35회 실시하고, 72℃에서 5분간 반응시켰다. PCR을 수행한 후 5 µl의 PCR 산물을 2% agarose gel에 전기영동한 후 EtBr로 염색하여 UV 하에서 확인하였다.

Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)

PulseNet Korea network에서 사용되는 표준시험법으로 미국 통제예방센터(CDC; Centers for Disease Control and Prevention)의 PulseNet USA와 아시아 지역 13개국이 참여하는 PulseNet Asia Pacific의 표준시험법을 근간으로 제한 효소 *Sma* I (5,000 U, Roche, Penzberg, Germany)을 사용하였다.

Agarose plug의 제조

순수 분리된 균을 tryptic soy agar (TSA, Oxoid, England)에 접종하여, 표준균주(*Salmonella* Breandrup, BAA-664)와 함께 37°C에서 16~18시간 동안 배양하여 실험에 사용하였다. 1.2% plug용 agarose solution (Seakem gold agarose, Cambrex, Rockland, ME, USA), plug wash TE buffer를 55°C 항온 수조에 보관하고, 균주 1개당 12 × 75 mm 폴리에틸렌 튜브 1개, 1.5 ml 용량의 microcentrifuge 튜브 각 2개, plug mold (Biorad, Hercules, CA, USA) 2 well씩 준비하였다. 폴리에틸렌 튜브에 2 ml의 cell suspension TE buffer를 넣고 멸균 면봉을 사용하여 TSA 평판배지로부터 균을 묻혀 15~20%의 투명도로 부유시켰다. 균 현탁액 170 µl, lysostaphin (Sigma, USA) 20 µl, lysozyme (Sigma, USA) 10 µl를 잘 혼합하여 37°C에서 10분간 반응한 후, proteinase K (20 mg/ml, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 첨가하여 micropipette으로 천천히 4회 정도 섞은 후 바로 plug mold에 넣었다. 섞는 횟수를 늘리거나 거칠게 섞을 경우에는 선명한 결과를 얻는데 방해되므로 주의하면서 섞어 주었다. Plug mold를 4°C에서 5분 정도 굳히면서 ES buffer 1.5 ml과 proteinase K (20 mg/ml, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 40 µl를 2 ml microcentrifuge tube에 준비하였다.

Plug lysis 및 세척

굳은 plug를 plug mold에서 꺼내어 미리 준비해 둔 ES buffer로 옮기고 96 well microcentrifuge rack에 꽂아 뚜껑을 덮었다. 55°C 진탕 항온 수조에 rack을 잘 고정시킨 후 tube가 물 속에 완전히 잠기도록 하여 150~175 rpm으로 1~1.5시간 방치하였다. Plug 세척을 위하여 lysis가 끝난 plug를 screen cap (Biorad, Hercules, CA, USA)에 옮기고 이것들을 연결하여 플라스틱 밀폐용기에 넣고 20분 동안 5회 반복하여 세척하였다. 이 때 밀폐용기가 물 속에 완전히 잠기도록 하고 150~175 rpm으로 20분을 넘기지 않도록 하였다. 세척이 끝난 plug는 2 ml microcentrifuge tube에 plug wash TE buffer를 1.5 ml씩 넣고 4°C에 보관하거나 다음 단계로 진행하였다.

제한효소 처리

세척이 끝난 plug를 슬라이드 글라스 위에 올려놓고 70% 에탄올로 닦은 razor blades를 이용하여 1 mm 두께로 자른 다음, 자른 절편 2개를 1.5 ml microcentrifuge tube에 옮겨 100 µl의 제한효소 반응액을 넣고 37°C 항온 수조에서 4시간 동안 반응시켰다. 제한효소 반응액의 조성은 10 × restriction enzyme buffer 10 µl, 100 × BSA 1 µl, *Sma* I 40 unit (Roche, Penzberg, Germany)에 멸균 증류수를 이용하여 최종 100 µl를 맞추었다. 반응이 끝나면 제한효소 반응액을 제거하고 TE buffer를 200 µl를 채워 넣었다.

전기영동

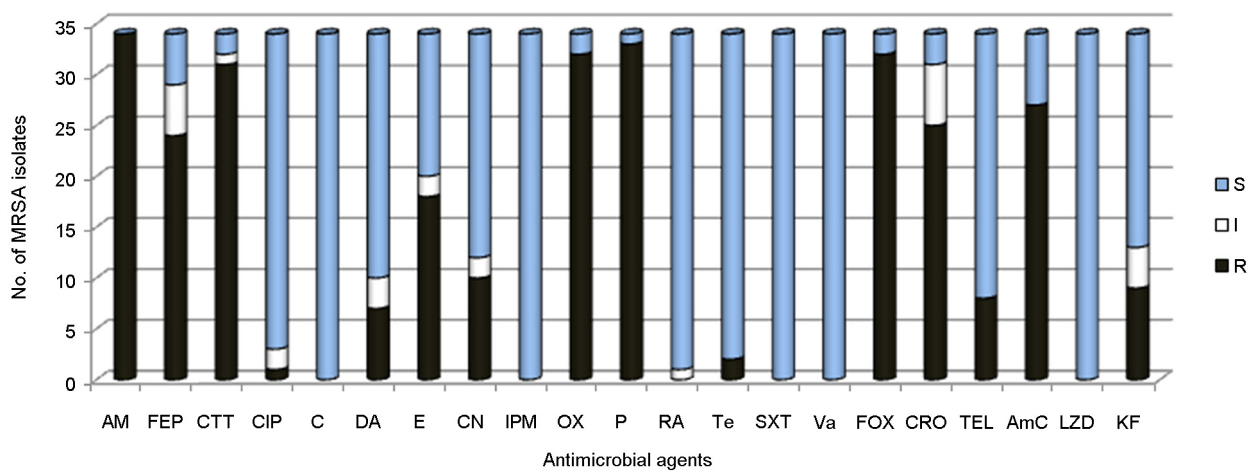
0.5 × TBE (Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하여 1% agarose solution을 gel 크기에 맞추어 녹여서 55°C 항온 수조에 보관하고, 제한효소 처리가 끝난 plug 절편을 꺼내어 agarose gel 성형용 comb (Biorad)의 끝 부위에 맞춰 올려놓은 다음 여과지로 주변의 물기를 제거하였다. plug가 comb의 lane 끝에 일직선이 되도록 잘 배치하여 상온에서 2분 정도 추가로 건조시키고 항온 수조에 보관한 1% agarose solution을 꺼내어 gel 성형틀 안에 부었다. 이 때 agarose solution을 약 1~2 ml 정도 남겨서 다시 항온 수조에 보관하였다. Gel 성형틀에 plug 절편이 붙어 있는 comb을 제자리에 위치시키고, gel을 상온에서 30분 정도 굳힌 후 comb을 뽑아냈다. Comb에 의해 만들어진 well에 남아 있는 소량의 agarose solution을 넣어 채웠다. 이렇게 만들어진 gel을 CHEF-Mapper system (Biorad, USA)을 이용하여 0.5 × TBE, 6 V/cm, 14°C에서 initial time 5.16 초, final time 40.17초의 조건으로 18시간 동안 전기영동하였다. 전기영동이 완료되면 500 ml의 EtBr (0.5 µg/ml)에 gel을 넣어 15~20분 염색하고, 증류수를 이용하여 매 회 30분씩 2회 탈색하였다. 염색 및 탈색 단계는 모두 빛이 차단된 상태에서 실시하였다.

Dendrogram 작성

PFGE 결과는 Tenover 등 (22)의 방법에 따라 각각의 DNA 위치가 다른 절편의 수에 따라서 group을 결정하였고, DNA 절편 유형을 software Bionumerics version 5.0으로 분석하였다. 또한 Dice coefficient similarity (tolerance, 1.5%)로 Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean (UPGMA)법에 의하여 dendrogram을 작성하여 균주간의 상관관계를 비교 분석하였다.

Table 2. Prevalence of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates from meat distributors, pre-school children and officers

	Total	Meat distributors		Pre-school children		Officers	
	No. of positive samples / No. of samples (%)	No. of samples	No. of positive samples (%)	No. of samples	No. of positive samples (%)	No. of samples	No. of positive samples (%)
Male	16/210 (7.6)	119	10 (8.4)	56	6 (10.7)	35	0 (0)
Female	18/194 (9.3)	111	4 (3.6)	52	12 (23.1)	31	2 (6.5)
Total	34/404 (8.4)	230	14 (6.1)	108	18 (16.7)	66	2 (3.03)

**Figure 1.** Antimicrobial resistance patterns of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates. S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; AM ampicillin; FEP cefepime; CTT cefotetan; CIP ciprofloxacin; C chloramphenicol; CC clindamycin; E erythromycin; CN amikacin; IPM imipenem; OX oxacillin; P penicillin; RA rifampin; TE tetracycline; SXT trimethoprim/sulfamethoxazole; VA vancomycin; FOX cefoxitin; CRO ceftriaxone; TEL telithromycin; AmC amoxicillin/clavulanic; LZD linezolid; KF, cephalothin

결 과

MRSA균 분리

광주지역에 거주하는 404명의 비강 도말액을 대상으로 선택배지를 이용하여 MRSA를 동정한 결과 34주(8.4%)가 분리되었고, 동정된 모든 균주에서 MRSA 특이 유전자인 *clfA*와 methicillin 내성에 관여하는 유전자인 *mecA*를 확인하였다.

이를 직업군별로 살펴보면 축산업 종사자 230명 중 14주(6.1%), 취학 전 아동 108명 중 18주(16.7%), 사무직 종사자 66명 중 2주(3.03%)가 분리되었다(Table 2).

항생제 감수성 검사

MRSA로 동정된 34주에 대한 항생제 감수성 검사 결

과, ampicillin의 내성률이 100%(34주)로 가장 높게 나타났다. 그 외 penicillin 97.1%(33주), oxacillin 94.1%(32주), erythromycin 52.9%(18주)의 순으로 나타났다(Fig. 1).

Cephalosporin 계열 항생제 내성은 cefoxitin 94.1%(32주), cefotetan 91.2%(31주)로 강한 내성을 보였으며, ceftriaxone 73.5%(25주), cephalothin은 26.5%(9주)의 내성을 보여 내성률 분포에 뚜렷한 차이를 보였다. 그러나 chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazole, imipenem, rifampin, vancomycin, linezolid 등 6가지 항생제에서는 전혀 내성이 관찰되지 않았다.

항생제 내성 양상으로는 항생제 1제 내성률 2.9%(1주), 4제 내성률 2.9%(1주), 6제 내성률 2.9%(1주), 8제 내성률 23.5%(8주), 9제 내성률 41.2%(14주), 10제 내성률 20.6%(7주), 11제 내성률 5.9%(2주) 순으로 나타났다. 즉, 1개 균주를 제외한 모든 균주가 항생제 2제 이상에 내성을

Table 3. Antimicrobial resistance patterns of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates

No. of antimicrobials	Resistance Patterns	No. of isolates (%)
1	AM	1 (2.9)
4	AMP-E-P-AMC	1 (2.9)
6	AMP-CTT-CN-OX-P-FOX	1 (2.9)
8	AMP-FEP-CTT-OX-P-FOX-CRO-AMC	8 (23.5)
	subtotal	14 (41.2)
	AMP-CIP-DA-E-OX-P-TE-FOX-TEL	1 (2.9)
	AMP-CTT-DA-E-CN-OX-P-FOX-TEL	2 (5.9)
9	AMP-CTT-DA-E-CN-OX-P-FOX-TEL	1 (2.9)
	AMP-FEP-CTT-E-OX-P-FOX-CRO-AMC	5 (14.7)
	AMP-FEP-CTT-OX-P-FOX-CRO-AMC	1 (2.9)
	AMP-FEP-CTT-OX-P-FOX-CRO-AMC-KF	4 (11.8)
	subtotal	7 (20.6)
	AMP-CTT-DA-E-CN-OX-P-FOX-TEL-AMC	2 (5.9)
10	AMP-FEP-CTT-CN-OX-P-FOX-CRO-AMC-KF	1 (2.9)
	AMP-FEP-CTT-E-CN-OX-P-TE-FOX-CRO	1 (2.9)
	AMP-FEP-CTT-E-OX-P-FOX-CRO-AMC-KF	3 (8.8)
	subtotal	2 (5.9)
11	AMP-FEP-CTT-E-CN-OX-P-FOX-CRO-AMC-KF	1 (2.9)
	AMP-CTT-DA-E-CN-OX-P-FOX-CRO-TEL-AMC	1 (2.9)
Total		34

AM, Ampicillin; FEP, Cefepime; CTT, Cefotetan; CIP, Ciprofloxacinem; C, Chloramphenicol; CC, Clindamycin; E, Erythromycin; CN, Amikacin; IPM, Imipenem; OX, Oxacillin; P, Penicillin; RA, Rifampin; TE, Tetracycline; SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazole; VA, Vancomycin; FOX, Cefoxitin; CRO, Ceftriaxone; TEL, Telithromycin; AmC, Amoxicillin/Clavulanic; LZD, Linezolid; KF, Cephalothin

보이는 다제내성균(97.1%)으로 확인되었으며, 10제 이상 내성률은 26.5%(9주)를 보였다. 특히 9제의 항생제에 내성률을 보이는 균주의 패턴이 6가지 유형으로 가장 다양한 결과를 보여주었고(Table 3), oxacillin (6 µg/ml, Sigma, USA)에 대한 최소억제농도 측정 결과 2주를 제외한 나머지 32주 모두 내성(>4 µg/ml)을 보였다.

MRSA균 genotyping

SCCmec type

MRSA로 동정된 34주에 대해 SCCmec typing을 조사한 결과 25주(73.5%)에서 SCCmec type IV 양상을 보였으며, type II는 6주(17.6%), type III는 1주(2.9%) 순으로 분류되었으나, 2주(5.9%)는 분석이 불가능하였다(Table 4).

PVL 유전자

MRSA로 동정된 34주에서 병독소 유전자인 *pvl* 유전자는 모두 검출되지 않았다.

PFGE 분석

이들 균주의 역학적 연관성을 확인하기 위해 PFGE 분석을 실시한 결과 STAS16.010(1주), STAS16.011(1주), STAS16.012(1주), STAS16.013(1주), STAS16.014(8주), STAS16.015(1주), STAS16.016(9주), STAS16.017(2주), STAS16.018(1주), STAS16.019(1주), STAS16.020(1주), STAS16.021(1주), STAS16.022(3주), STAS16.023(1주), STAS16.024(1주), STAS16.025(1주)로 총 16개의 유형으로 분류되었으며, 그 중 STAS16.016형이 가장 우세하였다. 또한 각 유형간 유사도는 94.8~52.2% 범위로 나타났다(Fig. 2).

Table 4. Characteristics of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates from nasal swabs

Strain	Characteristics	MIC (µg/ml)	<i>mecA</i> ^a	PVL ^a	SCC <i>mec</i> ^b	PFGE
		OX				
GJ-12-N-21	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.017
GJ-12-N-22	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.017
GJ-12-N-50	Meat distributor	48	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-53	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-96	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-121	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-142	Meat distributor	0.75	+	–	–	STAS16.010
GJ-12-N-159	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-175	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-180	Meat distributor	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-198	Meat distributor	48	+	–	IV	STAS16.019
GJ-12-N-213	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.015
GJ-12-N-233	Officer	0.25	+	–	–	STAS16.021
GJ-12-N-236	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-249	Meat distributor	48	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-252	Meat distributor	128	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-257	Meat distributor	64	+	–	III	STAS16.013
GJ-12-N-262	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-268	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.014
GJ-12-N-275	Pre-school children	128	+	–	IV	STAS16.011
GJ-12-N-289	Pre-school children	48	+	–	II	STAS16.022
GJ-12-N-300	Pre-school children	128	+	–	II	STAS16.023
GJ-12-N-301	Pre-school children	64	+	–	II	STAS16.025
GJ-12-N-302	Pre-school children	96	+	–	II	STAS16.022
GJ-12-N-305	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-314	Pre-school children	64	+	–	II	STAS16.022
GJ-12-N-335	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-337	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-339	Pre-school children	96	+	–	IV	STAS16.024
GJ-12-N-340	Pre-school children	96	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-341	Pre-school children	96	+	–	IV	STAS16.016
GJ-12-N-342	Pre-school children	32	+	–	II	STAS16.012
GJ-12-N-343	Pre-school children	64	+	–	IV	STAS16.018
GJ-12-N-401	Officer	32	+	–	IV	STAS16.020

^a+, detected; –, not detected^b–, untypable

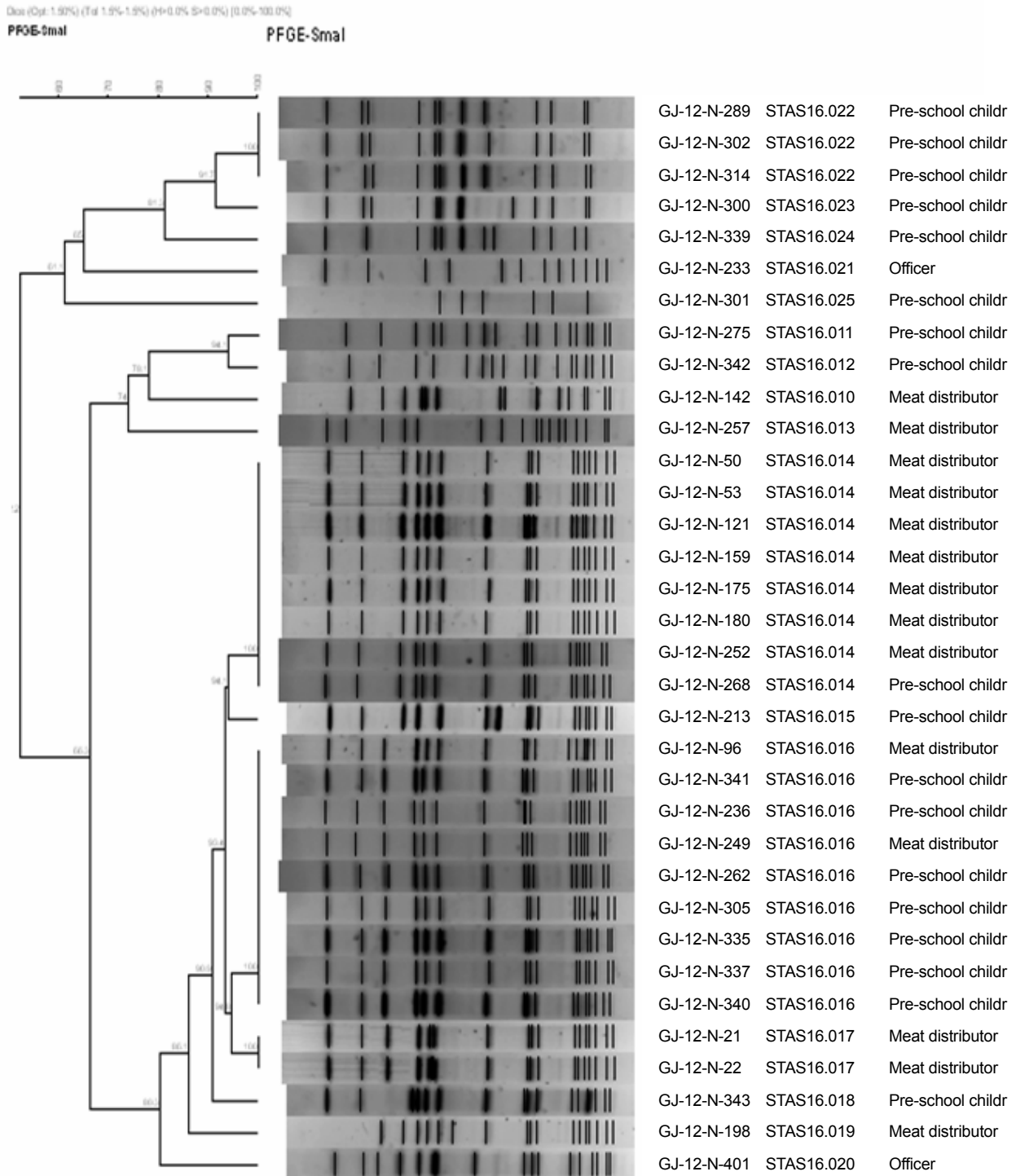


Figure 2. Dendrogram of *Sma* I-digested pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) profiles of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates.

직업군별로는 축산업 종사자 14명 중 7명이 STAS-16.014형, 취학 전 아동 18명 중 7명에서 STAS16.016형 이 가장 많음을 알 수 있었다(Fig. 3).

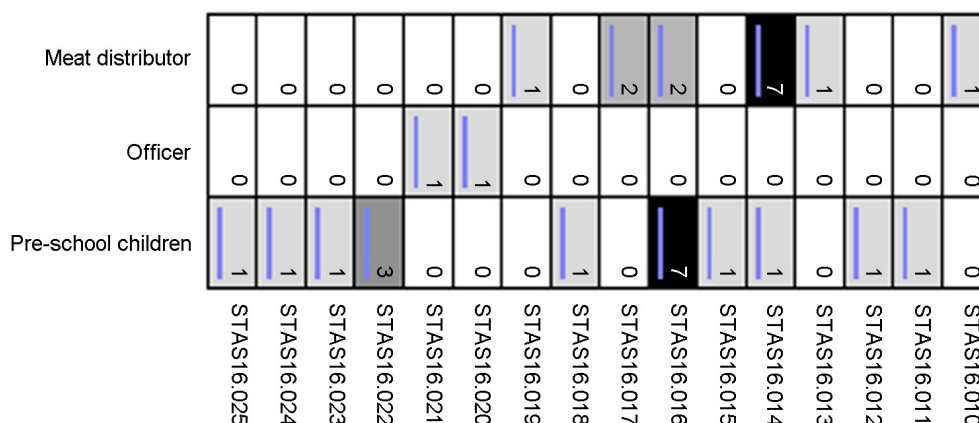


Figure 3. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) *Sma* I-pattern of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (CA-MRSA) isolates.

고 찰

MRSA는 병원 내 감염을 일으키는 중요한 세균으로 주로 병원 감염 MRSA가 알려져 있으나, 최근 들어 지역사회 일반인에서도 보고되고 있다 (6). 광주지역에 거주하는 축산업 종사자, 집단생활을 하는 어린이집 소아 및 사무직 종사자 404명을 대상으로 비강 분비물을 채취하여 MRSA를 분리한 결과 34주(8.4%)가 분리되었다. Kim 등 (23)은 지역사회 성인의 전비공 조사 결과 전체 조사 대상자의 33% (227/689)에서 황색포도알균을 분리하여 그 중 2.2% (5/227)의 CA-MRSA를 확인하였고, Cho 등 (24)도 지역사회 일반인들로부터 MRSA를 조사한 결과 2.9%의 분리율을 보고하였다. 그러나 Kwon 등 (25)은 지역별로 무작위 선출된 일반인의 비강에서 27.5%의 황색포도알균을 검출하였으나, MRSA는 검출되지 않았음을 보고하였다. 본 연구 결과에서는 앞선 연구 결과와 비교했을 때 높은 양성률을 보였으며, 그 이유로는 동물에 존재하는 MRSA가 동물에서 사람으로 인수공통 감염병의 전파 가능성이 있음을 고려할 때 검사 대상자 중에 축산업 종사자가 포함되어 있어 MRSA 양성률을 높였을 가능성이 있을 것으로 사료된다. 하지만, 국내 종합병원 입원 환자의 MRSA 분리율(약 70%) (26, 27)과 비교했을 때 지역사회를 대상으로 한 본 연구 결과에서는 상당히 낮은 MRSA 분리율을 보였다.

직업군별 분류 결과, 취학 전 아동 108명 중 18명 (16.7%)이 MRSA로 분리된 것은, Kim 등 (28)이 서울북

부지역 어린이집 소아 428명 중 38명(8.8%)의 비강에서 MRSA를 분리한 것에 비해 높은 분리율을 보였다. 이를 연령별로 3개 군으로 구분한 결과, 2세 미만 1명(0.9%), 2~5세 미만 5명(4.6%), 6세 이상에서 12명(11.1%)으로 본 연구는 소아들의 입원력과 수술력 등의 조사가 보호자 및 선생님들을 통해 이루어져 객관성이 부족하다는 점과 비강 내 보균 여부를 1회만 조사하였기 때문에 MRSA 보균기간 여부를 정확하게 파악하지 못한 것이 제한점이라 생각되지만, Kim 등 (28)의 결과인 생후 12~23개월에서 0명, 생후 24~59개월 21명(10.1%), 생후 60개월 이상 12명(8.1%)의 결과와 유사하였고, 연령이 증가함에 따라 비강 내 MRSA 분리율이 증가하는 추세를 보였다. 이와 같은 결과를 종합해 볼 때 소아를 대상으로 한 비강 내 CA-MRSA 보균율은 국가 및 지역 등 여러 환경적 요인에 따라 다른 것으로 추측된다. 외국의 경우 타이완에서는 약 10% 전후 (29, 30), 미국에서는 0.5~24% (31)로 나타났다, 국내의 경우 Ko 등 (32)이 외래방문 소아를 대상으로 시행한 MRSA 및 CA-MRSA 보균자를 조사한 결과 6.1%와 4.7%로 분리율이 다양하게 나타남을 알 수 있다.

또한, 축산업 종사자에 대한 MRSA 분리를 조사 결과, 230명 중 14명(6.1%)에서 MRSA가 분리되었다. 이는 황색포도알균이 동물의 피부에도 존재하는 균이므로 도축 과정 중 가축에서 오염되었을 경우, 도축된 식육은 가공, 소분 등의 과정을 통해 유통되는 과정에서 식육에 오염된 황색포도알균이 식육과 접촉한 사람으로 전이되어 상재균화 될 수 있으며, 이 과정에서 MRSA의 전이가 가능했을 거라 생각된다. 따라서 축산물 취급 시 도축 과정에

서부터 판매업자까지 황색포도알균 등의 병원균이 오염되지 않도록 철저한 위생관리에 노력을 기울여야 할 것으로 판단된다. 한편, 축산업 종사자의 근무기간에 따른 MRSA 분리율 조사 결과 5년 미만 10명(7.1%), 10년 미만 2명(5.6%), 15년 미만 2명(5.1%), 15년 이상 불검출로 나타났고 근무기간에 따른 연관성은 없는 것으로 나타났다.

본 연구 대상에서 조사된 8.4%의 MRSA는 CA-MRSA 감염증의 빈도 및 중요성이 상대적으로 낮았던 국내 상황에서 향후 CA-MRSA 감염증에 대한 인식을 새로이 하는데 중요한 정보를 제공하고 있다고 생각된다.

Choi 등 (15)이 2004년~2007년까지 서울대학교 어린이 병원에서 분리된 CA-MRSA에 대한 항생제 내성률 조사 결과 ciprofloxacin 31%, clindamycin 28%, erythromycin 66%, gentamycin 31%의 내성률을 보고하였는데, 본 연구에서도 ampicillin, penicillin 100%, oxacillin 94.1%, cefoxitin 94.1%, erythromycin 52.9%, clindamycin 20.6%의 내성률을 보여 앞선 보고와 유사한 결과를 확인했으나, ciprofloxacin (2.9%)과 trimethoprim-sulfamethoxazole은 각각 높은 감수성을 나타내는 것으로 확인되었다.

SCCmec 유전자형은 MRSA의 클론성과 연관성이 있는 것으로 알려져 있어 MRSA 균주의 역학분석에 많이 이용되고 있다 (14). SCCmec은 I-V형으로 나누어지며 SCCmec I형, II형 및 III형은 원내감염인 반면, SCCmec IV형은 지역사회 감염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (13, 33). 본 연구에서 CA-MRSA 34주에 대한 SCCmec 유형을 분석한 결과 type IV가 25주(73.5%)를 차지하였고, type II가 6주(17.6%), type III가 1주(2.9%), 유형 분석이 불가능한 경우가 2주(5.9%)였다. 이는 Lee 등 (34)이 보고한 서울지역 어린이집 소아 428명을 대상으로 한, 비강에서 분리한 40주의 CA-MRSA 연구에서 SCCmec type IV가 32주(80%), SCCmec type II가 8주(20%)의 결과와 비교했을 때 비슷한 양상을 보였다. 또한 Kim 등 (35)은 다중시설을 이용한 시민의 손에서 분리한 MRSA 11주에 대한 유형분석 결과, SCCmec type IV가 13주, type I 1주가 분리되었음을 보고하였다. 본 연구에서는 조사 대상의 차이에도 불구하고 병원유래 주로 알려진 type II, type III 및 지역사회 유래주인 type IV가 모두 분리된 것은 CA-MRSA와 HA-MRSA와의 전파 가능성이 있음을 보여주는 것이라 생각되며, 향후 CA-MRSA가 토착화되지 않도록 적절한 예방대책과 지속적인 감시가 필요하다고 생각

된다.

PVL 유전자는 피부 및 연조직 감염의 병독성에 중요한 역할을 하고, 최근에는 높은 사망률을 보이는 지역사회 관련 폐렴에도 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (21). 이 유전자는 미국의 경우 CA-MRSA 대부분에서 발견된다고 보고되고 (36) 있으나, 아시아 지역에서는 낮은 양성률을 보이고 (37), 국내에는 대부분 존재하지 않는 것으로 보고되고 있다. Kim 등 (38)은 입원 환자의 혈액에서 분리된 305개의 MRSA 균주 중 1주가 *pvl* 유전자 양성과 SCCmec type IV였음을 보고한 바 있다. 그러나 본 연구에서는 *pvl* 유전자가 전혀 검출되지 않았으며, 이는 본 연구와 동일한 지역을 대상으로 한 Kim 등 (35)의 연구에서 손에서 분리한 MRSA 균에서 *pvl* 유전자 검사 결과(음성)와 동일한 결과를 보여, 분리균주간의 유전적 차이가 있음을 알 수 있었다.

MRSA로 확인된 34주의 역학적 연관성을 알아보기 위해 PFGE를 실시한 결과 STAS10.010 1주를 비롯하여 총 16개의 유형으로 구분되었으며, 그 중 STAS10.016형이 가장 우세하였다. 직업군별로는 축산업 종사자 14명 중 7명에서 STAS16.014형이, 취학 전 아동 18명 중 7명에서 STAS16.016형이 가장 많았고, 직업군별 역학적 연관성은 없는 것으로 나타났다. 미국 CDC에서는 PFGE를 이용하여 황색포도알균을 Pulsed-field types (PFTs) 8개로 분류하여(예, USA 100 PFT, USA 200 PFT, USA 800 PFT) 전국적인 데이터 베이스를 구축 운영하고 있다 (39). 그러나 아직 국내에는 전국적인 데이터 베이스가 확립되지 않아 CA-MRSA 균주간 연관성을 비교하기가 어려웠으며, 향후 PFGE를 이용한 비강 정착 균주간의 역학적 연관성 비교나 황색포도알균 감염증을 일으키는 균주간의 비교 및 국내외 균주를 비교하기 위해서는 황색포도알균에 대한 PFGE pattern을 표준화해야 할 필요가 있다. 또한 이들 자료를 근거로 손이나 비강 등을 통해 감염되는 CA-MRSA간 역학적 연관성 비교 및 HA-MRSA와 CA-MRSA간의 분자유전학적 관계 등을 정확히 파악함으로써 MRSA의 효율적 관리에 기여할 수 있을 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Timoney JF, Gillespie JH, Scott FW, Barlough JE. Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Disease of Domestic

- Animals. 8th ed. Ithaca: Comstock Publishing Associates; 1988. p. 171-96.
- 2) Diederens BM, Kluytmans JA. The emergence of Infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2006;52:157-68.
 - 3) Chong Y, Lee K. Present situation of antimicrobial resistant in Korea. J Infect Chemother 2000;6:189-95.
 - 4) 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.
 - 5) Goetz A, Posey K, Fleming J, Jacobs S, Boody L, Wagener MM, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:689-91.
 - 6) Kallen AJ, Driscoll TJ, Thornton S, Olson PE, Wallace MR. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Naval Medical Center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:223-6.
 - 7) From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999;282:1123-5.
 - 8) Lee JS, Park O, Woo HJ, Jung HJ, Kim WJ, Kim MJ, *et al.* A Longitudinal Molecular Epidemiologic Study of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates from a University Hospital. Korean J Infect Dis 2001;33:32-9.
 - 9) Chambers HF. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781-91.
 - 10) Boyle-Varva S, Ereshefsky B, Wang CC, Daum RS. Successful multiresistant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*) type VT or SCC*mec* type IV. J Clin Microbiol 2005;43:4719-30.
 - 11) Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2637-51.
 - 12) Oliveira DC, 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.
 - 13) Cha EK, Chang KS, Hwang SM. Correlation between staphylococcal cassette chromosome *mec* type and coagulase serotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol Virol 2009;39:71-8.
 - 14) 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.
 - 15) Choe YJ, Lee SY, Sung JY, Yang MA, Lee JH, Oh CE, *et al.* A review of *Staphylococcus aureus* infections in children with an emphasis on community-associated methicillin-resistant *S. aureus* infections. Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:150-61.
 - 16) Park JY, Kim HO, Jeong YG, Kim S, Bae IG. Clinical characteristics and risk factors of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: comparison of community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections. Infect Chemother 2006;38:109-15.
 - 17) Mason WJ, Blevins JS, Beenken K, Wibowo N, Ojha N, Smeltzer MS. Multiplex PCR protocol for the diagnosis of staphylococcal infection. J Clin Microbiol 2001;39:3332-8.
 - 18) Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966;45:493-6.
 - 19) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighteenth information supplement, M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
 - 20) Boye K, Bartels MD, Andersen IS, Møller JA, Westh H. A New multiplex PCR for easy screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCC*mec* types I-V. Clin Microbiol Infect 2007;13:725-7.
 - 21) Lina G, Piémont 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.
 - 22) Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995;33:2233-9.
 - 23) 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. *Infect Chemother* 1998;30:527-31.
- 24) Cho JK, Kim JH, Sung MS, Kim KS. Genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from humans and animals within the community. *Korean J Vet Res* 2011; 51:267-75.
 - 25) Kwon YI, Kim TW, Kim HY, Chang YH, Kwak HS, Woo GJ, et al. Monitoring of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* from medical environment in Korea. *Korean J Microbiol Biotechnol* 2007;35:158-62.
 - 26) 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.
 - 27) Lee HW, Yoon JH, Sohn JH, Lee KH, Yeh BI, Park DW, et al. Detection of *mecA* gene in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* by multiplex-PCR, and antimicrobial susceptibility of MRSA. *J Microbiol Biotechnol* 2003;13:354-59.
 - 28) Kim YM, Oh CE, Kim SH, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* from healthy Children Attending Day Care Center. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010; 17:9-15.
 - 29) Lo WT, Lin WJ, Tseng MH, Lu JJ, Lee SY, Chu ML, et al. Nasal carriage of a single clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among kindergarten attendees in northern Taiwan. *BMC Infect Dis* 2007;7:51.
 - 30) Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005;43:132-9.
 - 31) Alfaro C, Mascher-Denen M, Fergie J, Purcell K. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients admitted to Driscoll Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:459-61.
 - 32) Ko KS, Lee JY, Baek JY, Peck KR, Rhee JY, Kwon KT, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage from children attending an outpatient clinic in Seoul, Korea. *Microb Drug Resist* 2008;14:37-44.
 - 33) Ko KS, Lee JY, Suh JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, et al. Distribution of major genotypes among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Asian countries. *J Clin Microbiol* 2005;43:421-6.
 - 34) Lee J, Sung JY, Kim YM, Oh CE, Kim HB, Choi EH, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* obtained from the anterior nares of healthy Korean children attending daycare centers. *Int J Infect Dis* 2011;15:558-63.
 - 35) Kim TS, Kim MJ, Kim SH, Kee HY, Seo JJ, Kim ES, et al. Profile of Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and molecular epidemiologic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from hands of people using multitude facilities. *Infect Chemother* 2012; 44:289-98.
 - 36) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
 - 37) Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-9.
 - 38) 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.
 - 39) 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.