

Prevalence and Clinical Characteristics of Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus*

A-jin Lee, Hun-Suk Suh, Chang-Ho Jeon, Sang-Gyung Kim

Department of Laboratory Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a known risk factor for nosocomial transmission and infection. In an effort to mitigate this problem, topical mupirocin has been widely used for clearing nasal carriage of MRSA. However, mupirocin resistance has become a worldwide concern due to increased use of the antibiotic. The aims of this study were to evaluate the clinical characteristics and prevalence of mupirocin resistance among clinical isolates of staphylococci and to investigate antimicrobial susceptibility.

Methods: A total of 175 *S. aureus* specimens recovered over a 4-month period from various body sites were tested for resistance to mupirocin and other antibiotics using the Vitek2 automated system. The presence of the *mupA* gene was assessed in isolates exhibiting resistance to mupirocin and in other selected

organisms. The clinical characteristics of the isolates were also reviewed.

Results: Of the 175 *S. aureus* isolates, 9.1% (16/175) were resistant to mupirocin, with 1.7% (3/175) having high-level resistance (HR) and 7.4% (13/175) having low-level resistance (LR). Patients with HR-mupirocin-resistant *S. aureus* had a longer duration of hospitalization ($P=0.026$). Of the 13 LR-mupirocin-resistant *S. aureus* strains, 11 had identical antibiogram patterns. The *mupA* gene was detected only among HR isolates.

Conclusion: The rate of mupirocin resistance in the *S. aureus* isolates was high. The spread of mupirocin-resistant *S. aureus* may be due to nosocomial infection. (Korean J Clin Microbiol 2011;14:18-23)

Key Words: Mupirocin, *Staphylococcus aureus*, Drug resistance

서 론

메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 병원감염의 중요한 원인균으로[1,2] 현재 국내에서 분리되는 *Staphylococcus aureus*의 약 70% 정도를 차지하고 있다[3]. MRSA의 전파경로는 오염원과 직접 접촉, 의료인의 손 등을 통한 간접 전달, 공기 등으로 알려져 있고[4], MRSA 감염관리와 전파 방지를 위해서 원내에서의 MRSA 오염원과 전파경로를 파악하여 제거 및 차단하는 것이 중요하다.

MRSA 감염 및 원내 전파 경로 중의 하나가 MRSA의 비강 정착이다[5]. MRSA의 비강 정착을 제거하기 위하여 국소 항생제인 뮤피로신(mupirocin)이 사용된다[6]. 뮤피로신은 세균의 isoleucyl-tRNA synthetase를 경쟁적으로 억제하여 세균의 단백질 합성을 방해함으로써 약리학적 작용을 하게 된다[7]. 최근에 뮤

피로신의 사용이 증가됨에 따라, 뮤피로신 내성이 여러 나라에서 보고되고 있으며[8-10], 국내에서는 2003년도에 처음으로 보고되었다[11]. 뮤피로신 내성은 전 세계적인 문제로 뮤피로신 내성이 생길 경우 MRSA를 박멸하는데 실패하여 병원 감염 및 전파를 관리하는 데 어려움이 생길 수 있다.

뮤피로신 내성에는 고농도 내성(high-level resistance, HR)과 저농도 내성(low-level resistance, LR)의 두 가지 군이 있다. 고농도 내성은 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 512 $\mu\text{g/mL}$ 이상 되는 균으로 플라스미드에 존재하는 *mupA* 유전자(*mupA* gene)가 전파될 수 있어 임상적으로 중요한 것이다[12,13]. 저농도 내성은 MIC가 8에서 256 $\mu\text{g/mL}$ 사이에 속하는 것으로 t-RNA synthetase를 코딩하는 유전자의 염색체성 돌연변이 때문인 것으로 여겨지나, 임상적 유용성은 밝혀지지 않은 상태이다[12,13]. 뮤피로신 내성의 빈도는 여러 차례 보고되고 있으나, 임상적 특성은 정확하게 밝혀지지 않은 상태이다.

본 연구는 임상 검체에서 분리된 황색포도알균에서 뮤피로신 내성률을 측정하고 MIC에 따른 내성 군주의 특징을 *mupA* 유전자를 이용하여 분석하였다. 또한, 뮤피로신 내성과 연관된 임상적 지표도 분석하여 임상적 특성을 밝히고자 하였다. 뮤피

Received 4 May, 2010, Revised 28 June, 2010

Accepted 20 July, 2010

Correspondence: Hun-Suk Suh, Department of Laboratory Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. (Tel) 82-53-650-4143, (Fax) 82-53-653-8672, (E-mail) hssuh@cu.ac.kr

로신 외의 항생제에 대한 감수성 검사를 시행하여 균주별 특성을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 12월부터 2010년 3월까지 본원의 일반병동, 중환자실, 외래, 응급실에서 본원 미생물 검사실로 의뢰된 임상 검체 중 황색포도알균으로 동정된 175균주를 대상으로 하였다. 동일한 환자의 검체가 같은 부위에서 반복하여 의뢰된 경우 처음의 균주만을 포함하였고, 동일한 환자라도 검체가 다른 부위에서 채취된 경우 대상에 포함하였다. 균주는 균혈증(30/175, 17.1%), 상처 감염(38/175, 21.7%), 관상입부 감염(6/175, 3.4%), 요로 감염(17/175, 9.7%), 병원성 폐렴(69/175, 39.4%), 기타 감염(15/175, 8.6%)과 관련이 있었다. 분리된 균주는 brain-heart infusion broth (Becton Dickinson, San Diego, CA, USA)에 20% glycerol (Amresco, Solon, OH, USA)을 첨가하여 -70°C 에서 냉동보관하였다.

2. 연구 방법

1) 항생제 감수성 검사: Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) 자동화 장비 패널의 GP601 카드(bioMérieux, Marcy l'Étoile, France)를 이용하여 mupirocin, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, fusidic acid, nitrofurantoin, gentamicin, oxacillin, arbekacin, linezolid, penicillin G, quinupristin-dalfopristin, rifampin, teicoplanin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, telithromycin, tigecycline, vancomycin 등 19개의 항생제에 대한 감수성 검사를 시행하였다. 뮤피로신 내성균은 MIC에 따라 다시 저농도 내성균(LR, $8\sim 256\ \mu\text{g/mL}$)과 고농도 내성균(HR, $\geq 512\ \mu\text{g/mL}$)으로 구분하였다. 뮤피로신을 제외한 18개의 항생제에 대해서는 감수성인지, 내성인지만을 확인하였다.

2) 뮤피로신 내성과 연관된 임상적 지표 조사: 의무기록을 열람하여 대상균주가 분리된 검체, 주 진단명, 입원기간, 입원 장소 등을 분석하여 뮤피로신 감수성균과 뮤피로신 내성균을 비교하였다. 환자의 연령, 성별 비교 시, 다른 부위에서 검체가 분리되어 동일한 환자가 여러 번 포함된 경우 한 번만 인정하여 비교하였다.

3) PCR을 통한 *mupA* 유전자 검출: 분리된 MRSA 중 뮤피로신 내성을 보이는 모든 균주($\text{MIC} \geq 8\ \mu\text{g/mL}$)와 뮤피로신 감수성을 보이는 균주 중 7개를 무작위로 선별하여 PCR을 시행하였다. -70°C 냉동고에 보관 중인 대상 균주를 녹여 하룻밤 배양한 후, Qiagen kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen, GmbH, Germany)를 이용하여 제조사의 설명서에 따라 염색체성 DNA를 분리하여 주형으로 사용하였다. 한 쌍의 시발체(5'-TGA CAA TAG AAA AGG ACA GG-3' 및 5'-CTA ATT CAA CTG GTA AGC C-3')를 사용해 190 bp 크기의 산물을 증폭하여

mupA 유전자(GenBank accession no. X75439)를 검출하였다 [14]. PCR 반응을 위해서 PCR Premix (Bioneer, Chongwon, Korea) $20\ \mu\text{L}$ 시험관을 사용하였는데, DNA 추출액 $1\ \mu\text{L}$ 와 각 시발체를 $1\ \mu\text{L}$ ($20\ \text{pmole}$)씩 및 멸균증류수 $17\ \mu\text{L}$ 를 혼합하여 시험에 사용하였다. 먼저 94°C 에서 5분간 처리한 후, 94°C 30초, 52°C 40초, 72°C 1분의 조건으로 35회 반응시켰다. 반응액 $10\ \mu\text{L}$ 를 $1\ \mu\text{g/mL}$ 의 ethidium bromide가 포함된 1.5% 아가로즈겔에서 전기영동 후 190 bp의 밴드가 있는지를 확인하였다.

4) 통계처리: SPSS 소프트웨어, 버전 14.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 뮤피로신 감수성균과 뮤피로신 LR 및 뮤피로신 HR의 비교를 위하여 Kruskal-Wallis 검정을 시행하고, 그룹 간 차이가 나는 경우 사후 검정으로 Mann-Whitney *U* 검정, Scheffé, Duncan을 사용하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의의가 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 뮤피로신 및 메티실린 내성균 검출률

연구기간 4개월 중 175개의 균주에서 황색포도알균이 검출되었다. 그 중 MRSA는 108균주(61.7%)에서 검출되었다. Vitek2 자동화 장비를 이용하여 뮤피로신에 대한 MIC를 측정된 결과 $64\ \mu\text{g/mL}$ 를 보이는 LR이 13균주로 7.4%를 차지하였고, $512\ \mu\text{g/mL}$ 를 보이는 HR이 3균주로 1.7%를 차지하였다(Table 1). 뮤피로신에 내성을 보이는 균주는 모두 MRSA였고, 메티실린 감수성 황색포도알균에서는 뮤피로신 내성이 관찰되지 않았다. MRSA 중에서 뮤피로신 내성 빈도는 LR 12.0%, HR 2.8%였다. 뮤피로신 내성 균주가 동일 환자에서 분리된 경우는 1명으로, LR, HR 각각 한 번씩 분리되었다.

2. 뮤피로신 감수성 및 내성을 보이는 균주의 임상적 특성

대상 균주 175개는 총 141명으로부터 분리되었다. 연령은 그룹별로 뮤피로신 감수성균은 59세($0\sim 89$), 뮤피로신 LR은 56세($17\sim 73$), 뮤피로신 HR은 56세($21\sim 69$)로 연령별 통계학적인 차이는 없었다($P=0.719$). 성별은 남자 85명(60.3%), 여자 56명(39.7%)으로 모든 그룹에서 남성이 많은 비율을 차지하고 있었다. 입원 기간은 뮤피로신 감수성균에서는 6일($1\sim 1670$), 뮤피

Table 1. Distribution of mupirocin MICs among 175 strains of *Staphylococcus aureus*

Mupirocin resistance	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	No. of isolate (%)
Susceptible	<2	150 (85.7)
	4	9 (5.1)
Low-level resistant	64	13 (7.4)
High-level resistant	≥ 512	3 (1.7)
Total		175 (100)

Abbreviation: MIC, minimal inhibitory concentration.

로신 LR에서는 6일(2~60), 뮤피로신 HR에서는 55일(24~222)로 뮤피로신 HR에서 입원기간이 길었다($P=0.026$). 분리된 검체는 객담이 가장 흔하였고, 뮤피로신 HR은 객담 1건, 혈액 1건, 상처 1건에서 분리되었다. 일반병동에서 황색포도알균이 가장 많이 분리되었고, 뮤피로신 내성균이 분리된 빈도는 중환자실보다는 일반 병동에서 더 많았다(Table 2).

3. 항생제 감수성 결과

뮤피로신에 내성을 보이는 균주 모두 MRSA였고, MRSA의

Table 2. Clinical characteristics of 175 strains of *Staphylococcus aureus*

	Mupirocin susceptible (N=159)	Mupirocin LR (N=13)	Mupirocin HR (N=3)
Hospital stay, median days (range)	6 (1~1,670)	6 (2~60)	55 (24~222)
Specimens, N (%)			
Sputum	69 (39.4)	9 (13.0)	1 (1.4)
Urine	17 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood	30 (17.1)	1 (3.3)	1 (3.3)
Wound	38 (21.7)	2 (5.3)	1 (2.6)
Others	21 (12.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Total	175 (100.0)	13 (7.4)	3 (1.7)
Place, N (%)			
ICU	48 (27.4)	3 (6.2)	1 (2.1)
GW	95 (54.3)	9 (9.5)	2 (2.1)
OPD	11 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ED	21 (12.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Total	175 (100.0)	13 (7.4)	3 (1.7)

Abbreviations: LR, low-level resistant; HR, high-level resistant; ICU, intensive care unit; GW, general ward; OPD, outpatient department; ED, emergency department.

Table 3. Antimicrobial resistance profile of 108 MRSA strains

Antimicrobial	No. (%)
Ciprofloxacin	88 (81.5)
Clindamycin	95 (87.9)
Erythromycin	96 (88.9)
Fusidic acid	74 (68.5)
Nitrofurantoin	6 (5.6)
Gentamicin	89 (82.4)
Arbekacin	0 (0.0)
Linezolid	0 (0.0)
Penicillin G	108 (100)
Quinupristin-Dafopristin	0 (0.0)
Rifampin	7 (6.5)
Teicoplanin	0 (0.0)
Tetracycline	92 (85.2)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	9 (8.3)
Telithromycin	87 (80.6)
Tigecycline	0 (0.0)
Vancomycin	0 (0.0)

경우 다약제 내성을 보일 수 있어 분리된 MRSA에 대한 항생제 감수성을 조사하였다. Ciprofloxacin에 81.5%, clindamycin에 87.9%, erythromycin에 88.9%, fusidic acid에는 68.5%의 내성을 보였다. Gentamicin에는 82.4%, tetracycline에는 85.2%의 내성을 보였으며, rifampin에는 6.5%, trimethoprim-sulfamethoxazole에는 8.3%의 내성을 보였다. Arbekacin, linezolid, quinupristin-dafopristin, tigecycline, teicoplanin, vancomycin에는 100% 감수성을 보였으며, 그 외의 항생제에 대해서도 Table 3에 요약하였다.

뮤피로신에 대해서 내성을 가지는 경우의 항균제 감수성 양상(antibiogram)을 분석한 결과 13개의 LR 중 11개의 LR 균주가 같은 양상을 보였는데, 일반병동에서 분리된 8개의 균주와 응급실에서 분리된 1개의 균주, 중환자실에서 분리된 2개의 균주가 linezolid, quinupristin-dafopristin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, teicoplanin에 감수성을 보이는

Table 4. Epidemiologic and clinical features of the sixteen mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*

No.	MR	Antibiogram*	Specimen	Place	Hospital stay (days)	Primary diagnosis
4	HR	LQVT	Blood	ICU	222	COPD
8	LR	LQRTsVT	Sputum	GW	6	COPD
10	LR	LQRTsVT	Ascitic fluid	GW	24	Duodenal ulcer
15	LR	GLQRTsVT	Sputum	ICU	5	SAH
55	LR	LQRTsVT	Sputum	ED	2	COPD
65	LR	LQRTsVT	Sputum	GW	30	Gangrene of toe
66	LR	LQRTsVT	Wound	GW	2	Sacral sore
79	LR	LQRTsVT	Sputum	GW	4	ESRD
92	LR	LQVT	Sputum	GW	9	Pneumothorax
99	LR	LQRTsVT	Sputum	GW	60	Aplastic anemia
100	LR	LQRTsVT	Sputum	ICU	4	Septic shock
106	LR	LQRTsVT	Blood	GW	4	ESRD
107	HR	CLQRTsVT	Wound	GW	24	Sacral sore
109	HR	CiCELQRTs TeVT	Sputum	GW	55	SAH
153	LR	LQRTsVT	Wound	GW	35	Open wound of ankle and foot
169	LR	LQRTsVT	Sputum	ICU	23	Spine fracture

*Type of antibiogram: LQVT (susceptible to linezolid, quinupristin-dafopristin, vancomycin, teicoplanin), LQRTsVT (susceptible to linezolid, quinupristin-dafopristin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, teicoplanin), GLQRTsVT (susceptible to gentamicin, linezolid, quinupristin-dafopristin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, teicoplanin), CiCELQRTsTeVT (susceptible to ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, linezolid, quinupristin-dafopristin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, vancomycin, teicoplanin).

Abbreviations: MR, mupirocin resistance; LR, low-level resistant, HR, high-level resistant; ICU, intensive care unit; GW, general ward; ED, emergency department; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SAH, subarachnoidal hemorrhage; ESRD, end-stage renal disease.

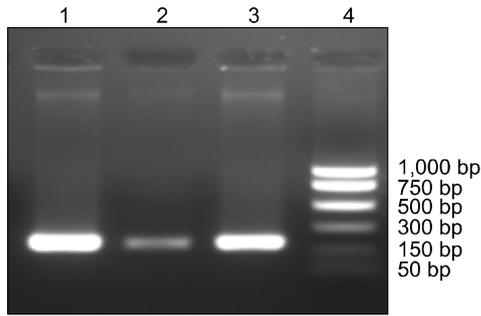


Fig. 1. Bands of *mupA* gene in 3 high-level resistance of mupirocin. Lane 1, patient No. 162; Lane 2, patient No. 192; Lane 3, patient No. 195; Lane 4, PCR size marker.

양상(LQRTsVT)을 보였다. 일반병동에서 분리된 1개의 LR 균주는 rifampin과 trimethoprim-sulfamethoxazole 내성을 나타내는 것만이 다른 양상(LQVT, linezolid, quinupristin-dafopristin, vancomycin, teicoplanin에 감수성)을 보였다. 중환자실에서 분리된 나머지 1개의 LR 균주는 gentamicin에 감수성을 보여 GLQRTsVT (gentamicin, linezolid, quinupristin-dafopristin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin, teicoplanin에 감수성) 양상을 보였다(Table 4).

3개의 HR 균주는 모두 다른 양상을 보였는데 중환자실에서 분리된 1개의 균주는 LQVT 양상을 보였고, 일반병동에서 분리된 1개의 균주는 clindamycin에 추가로 감수성을 보이는 CLQRTsVT 양상을 보였다. 일반병동에서 분리된 나머지 1개의 균주는 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, tetracycline에 추가로 감수성을 보여 CiCELQRTsTeVT 양상을 보였다(Table 4).

4. *mupA* 유전자 검출과 MIC로 분류된 뮤피로신 내성균 분류 비교

뮤피로신 HR을 보이는 3개의 균에서 190 bp 크기의 *mupA* 유전자가 검출되었다(Fig. 1). 뮤피로신 LR을 보이는 13개의 균과 뮤피로신에 감수성을 보이는 균에서는 *mupA* 유전자가 검출되지 않았다.

고 찰

MRSA는 병원 감염을 일으키는 중요한 원인균 중의 하나이며 특히 원내 집단감염 발생이 의심되는 경우는 발생원, 감염원 확인 및 감염 경로 조사를 하고, 이를 차단하여야 한다. MRSA에 의한 병원감염 경로는 MRSA에 감염되었거나 비강의 정착, 드물게는 오염된 주변 환경으로부터 의료진의 손을 통하여 감염된다고 알려져 있다[1,2,4]. MRSA 비강 정착자의 경우 비정착자에 비하여 원내 감염, 수술 후 감염률이 높아 비강 정착을 제거하여야 하는데 이 때 효과적인 약제가 뮤피로신이다[15].

그러나, 뮤피로신이 처음으로 도입된 지 2년 만에 뮤피로신 내성이 보고되었다[8].

국내에서는 1994년부터 MRSA의 비강보균자를 박멸하기 위하여 국소적항생제인 뮤피로신을 사용하였고, 도입된 지 얼마 지나지 않아 뮤피로신 내성이 나타나기 시작하였다[16-18]. 뮤피로신 내성 중에서도 뮤피로신 HR은 비강보균자를 박멸하는 치료의 실패로 이어질 확률이 높아 임상적으로 문제이다[19]. 뮤피로신 LR 또한 임상적인 의미가 명확히 밝혀지지 않았지만, 뮤피로신에 감수성인 경우보다는 박멸 실패의 위험이 높다고 보고되고 있다[19,20].

본 연구에서는 임상 검체에서 분리된 황색포도알균 중 뮤피로신 내성률을 알아보고, 뮤피로신 내성과 연관된 임상적 지표를 찾고자 하였다. 또한 항생제 감수성 양상을 비교하여 균 간의 특징을 비교하고, MRSA의 병원 전과 경로를 추정해 보고자 하였다.

연구 기간 동안 분리된 175개의 황색포도알균 중 뮤피로신 내성은 전체 내성률이 9.1%로 LR 7.4%, HR 1.7%였다. Bradley 등[9]은 1,309명의 황색포도알균 비강 보균자 중 1%에서 뮤피로신 내성균이 분리되었다고 보고하였고, Wise와 Johnson [21]은 228개의 분리균 중 8.3%에서 뮤피로신 내성을 보인다고 하였다. 본 연구에서, 175개의 황색포도알균 중 61.7%로 분리된 108개의 MRSA 중에서는 뮤피로신 내성이 LR 12.0%, HR 2.8%로 전체 14.8%를 차지하였다. 이는 MRSA를 대상으로 뮤피로신 내성을 보고한 Australia에서의 18%의 내성률과 비슷하다[10]. 그러나 Orrett [22]의 연구에서는 분리된 MRSA 중 LR 44.1%, HR 26.1%라고 내성률을 보고하였는데 이는 중환자실 환자만을 대상으로 조사한 것이어서 본 연구와 차이점이 있다고 생각된다. 국내에서는 2003년도에 처음 뮤피로신 내성이 보고되었는데 3차 병원에서 분리된 319개의 황색포도알구균 중 16개의 균, 즉 5%에서 HR이 검출되었다고 하였다[11]. 이 중 15개가 MRSA, 1개가 MSSA로 본 연구에서 MRSA에서만 뮤피로신 내성이 나타난 것과는 차이가 난다[11]. 2006년도에는 중환자실 환자들만을 대상으로 하여 검출된 407개의 황색포도알구균 중 21개(5.2%)가 LR, 25개(6.1%)가 HR로 본 연구보다 LR은 낮게, HR은 높게 검출되었다. 중환자실 환자들만을 대상으로 한 연구와는 달리, 본 연구에서는 중환자실은 물론, 일반 병동, 응급실, 외래의 환자까지 대상 환자로 포함시켜 대상의 차이로 인한 빈도 차이라고 여겨진다[16,23].

본 연구에서는 임상적 특성을 규명하기 위하여 뮤피로신 감수성균과 뮤피로신 LR, HR을 비교하였는데 뮤피로신 HR에서 입원 기간이 좀 더 긴 것으로 나타났다. 이는 뮤피로신 내성균 감염이 원내 전파에 기인하여 입원 기간이 오래될수록 감염의 기회가 높아졌기 때문이라고 생각된다[11,16,22,23]. 국내에서 MRSA의 빈도는 77~80% 이상이고 중환자실에서의 MRSA의 빈도는 약 90% 이상으로 보고되었다[3,22]. 특히 중환자실 의

료진에서 비강의 MRSA 보균율은 6.5~30%로 비강 정착자의 경우 수술 후 창상감염이 비정착자에 비해 17배나 높게 생기는 것으로 보고되어, 중환자실에서 MRSA에 감염될 확률이 높을 것으로 생각된다[15]. 본 연구에서는 장소별로 MRSA의 검출률을 비교했을 때, 일반병동에서 63.2% (60/95), 중환자실에서 75.0% (36/48)로 관찰되었고, MRSA 중 뮤피로신 내성 검출률을 비교해보았을 때, 일반병동에서 18.3% (11/60), 중환자실에서 11.1% (4/36)으로 일반 병동에서 뮤피로신 내성의 빈도가 높은 것으로 나타나 기존의 보고와 차이가 난다[16,22,23].

뮤피로신 내성을 가지는 경우의 항생제 감수성 양상을 분석한 결과, LR을 보이는 11개의 균주가 같은 양상을 보여(LQRTsVT) 같은 종류로 추정할 수 있고, 나머지 2개의 LR 균주와 3개의 HR 균주는 차이가 나 다른 종류로 추정하여 뮤피로신 내성 MRSA의 집단 발생을 의심해 볼 수 있었다. 그러나 항생제 감수성 양상이 동일한 균주 간이라도 유전형에 차이가 날 수 있기 때문에 항균제 감수성 양상으로 같은 클론으로 판단하더라도 분자역학적인 방법으로 타이핑을 하면 더 세분화될 수 있지만[24], 이전의 국내외 여러 연구에서 황색포도알균에 항균력이 있는 다수의 항균제들에 대한 감수성 양상으로 구분한 형별은 분자역학적인 타이핑과 높은 상관성을 보인다[25,26]. 따라서 이 연구에서 뮤피로신 LR 황색포도알균 대부분이 동일한 항균제 감수성 양상을 보이는 것은 원내에서 교차오염에 의한 클론성 전파가 이루어졌음을 시사한다. 뮤피로신 내성 황색포도알균 발생은 원내 전파로 인한 것으로 생각된다.

mupA 유전자를 PCR을 통하여 검출하였는데 MIC로 분류된 HR ($\geq 512 \mu\text{g/mL}$)에서 *mupA* 유전자가 검출되었다. 이전의 연구에서, Vitek2 자동화 장비와 MIC를 결정하는데 표준검사법인 디스크 확산법을 이용하여 뮤피로신 감수성 시험 결과를 비교한 결과, 100% 일치율을 보이고 HR에서는 *mupA* 유전자가 검출된 반면, LR 및 감수성군에서는 유전자가 검출되지 않았다고 보고한 것과 일치한다[27].

본 연구에서는 전체 균 수가 175개로 다소 적은 단점이 있어, 향후 충분한 기간 동안 더 많은 검체를 대상으로 뮤피로신 내성을 가지는 황색포도알균을 수집하여 이 균들의 유전형연구를 하는 것이 필요하겠다.

뮤피로신 내성 황색포도알균은 높은 빈도를 나타내었다. 뮤피로신 HR일수록 입원 기간이 길었으며, 뮤피로신 LR 13개 중 11개가 동일한 항생제 감수성 양상을 보여 뮤피로신 내성 황색포도알균 발생은 원내 전파로 인한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114:107-12.
- Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R; National Nosocomial Infections Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006;42:389-91.
- Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong SK, Cho HC. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance group. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 2000;41:497-506.
- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:901-13.
- Huang SS and Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003;36:281-5.
- Yang JA, Park DW, Sohn JW, Yang IS, Kim KH, Kim MJ. Molecular analysis of isoleucyl-tRNA synthetase mutations in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with low-level mupirocin resistance. *J Korean Med Sci* 2006;21:827-32.
- Yanagisawa T, Lee JT, Wu HC, Kawakami M. Relationship of protein structure of isoleucyl-tRNA synthetase with pseudomonic acid resistance of *Escherichia coli*. A proposed mode of action of pseudomonic acid as an inhibitor of isoleucyl-tRNA synthetase. *J Biol Chem* 1994;269:24304-9.
- Rahman M, Noble WC, Cookson B, Baird D, Coia J. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1987;2(8555):387-8.
- Bradley SF, Ramsey MA, Morton TM, Kauffman CA. Mupirocin resistance: clinical and molecular epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:354-8.
- Riley TV, Carson CF, Bowman RA, Mulgrave L, Gollidge CL, Pearman JW, et al. Mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *Med J Aust* 1994;161:397-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kim EC, Jung HJ, Oh MD, Lee HJ, Oh HS, Choe KW. Epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak isolates by pulsed-field gel electrophoresis and antibiogram. *Yonsei Med J* 1998;39:587-94.
- 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.
- Boyce JM. Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:775-9.
- Baird D and Coia J. Mupirocin-resistant *staphylococcus aureus*. *Lancet* 1987;2:387-8.
- Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mu-

- pirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:342-6.
20. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.
 21. Wise R and Johnson J. Mupirocin resistance. *Lancet* 1991;338 (8766):578.
 22. Orrett FA. The emergence of mupirocin resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Trinidad: a first report. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:107-10.
 23. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, Dunne WM Jr, Storch GA, Coopersmith CM, et al. Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45:541-7.
 24. Song W, Lee TJ, Kim SJ, Park MJ, Lee KM. Methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in intensive care unit (ICU) patients: relation to nasal carriage of patients or ICU personnels. *Korean J Clin Microbiol* 2001;4:45-51.
 25. Ko KS, Park S, Peck KR, Shin EJ, Oh WS, Lee NY, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread by neonates transferred from primary obstetrics clinics to a tertiary care hospital in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:593-7.
 26. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002;40:4289-94.
 27. Malaviolle X, Nonhoff C, Denis O, Rottiers S, Struelens MJ. Evaluation of disc diffusion methods and Vitek 2 automated system for testing susceptibility to mupirocin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1018-23.

=국문초록=

뮤피로신 내성 황색포도알균의 빈도 및 임상적 특성

대구가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실

이아진, 서현석, 전창호, 김상경

배경: 메티실린 내성 황색포도알균(MRSA)의 비강 정착은 원내 전파 및 감염의 위험인자로 알려져 있다. MRSA의 비강 정착을 제거하기 위하여 국소 항생제인 뮤피로신이 사용된다. 하지만 뮤피로신의 사용이 증가됨에 따라 뮤피로신 내성이 전 세계적인 문제로 대두되고 있다. 본 연구는 임상검체에서 분리된 황색포도알균에서 뮤피로신 내성의 빈도와 연관된 임상적 지표를 분석하고자 하였고 항생제 감수성 양상을 조사하였다.

방법: 4개월 동안 의뢰된 임상 검체 중 황색포도알균이 분리된 175개의 균주를 대상으로 Vitek2 자동화 장비를 이용하여 뮤피로신 내성 및 그 외의 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 뮤피로신 내성을 보이는 균주 모두와 뮤피로신 감수성을 보이는 균주를 선택하여 *mupA* 유전자를 분석하였다. 균주의 임상 지표 또한 조사하였다.

결과: 175개의 황색포도알균 중 9.1% (16/175)가 뮤피로신에 내성을 보였는데 1.7% (3/175)가 고농도 내성이었고, 7.4% (13/175)가 저농도 내성이었다. 뮤피로신 내성을 가지는 황색포도알균의 경우 입원기간이 길었다($P=0.026$). 뮤피로신에 저농도 내성을 보이는 13개의 균주 중 11균주가 동일한 항생제 감수성 양상을 보였다. *mupA* 유전자는 뮤피로신에 고농도 내성을 보이는 균주에서만 검출되었다.

결론: 황색포도알균에서 뮤피로신 내성률이 높았다. 뮤피로신 내성 황색포도알균의 전파는 원내감염에 의한 것으로 생각된다. [*대한임상미생물학회지* 2011;14:18-23]

교신저자 : 서현석, 705-718, 대구시 남구 대명4동 3056-6번지
 대구가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실
 Tel: 053-650-4143, Fax: 053-653-8672
 E-mail: hssuh@cu.ac.kr