

일개 병원 신생아실 근무 의료인에서 시행한 비강 내 MRSA 집락의 특성 및 전파예방에 관한 보고

삼육서울병원 소아청소년과

김동환 · 김선미 · 박지영 · 조은영 · 최창희

Characteristics of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization Among Neonatal Unit Staffs and Infection Control Measures

Dong Hwan Kim, M.D., Sun Mi Kim, M.D., Ji Young Park, M.D.

Eun Young Cho, M.D. and Chang Hee Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Sahmyook Seoul Hospital, Seoul, Korea

Purpose : In February 2007, an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin and soft tissue infections occurred in two newborns in the neonatal unit of Sahmyook Seoul Hospital. We performed this study to investigate the characteristics of MRSA nasal carriage among neonatal unit staffs and the effective infection control measures.

Methods : Nasal swab specimens were obtained from the neonatal unit staff for the presence of MRSA. MRSA-colonized staffs were offered decolonization therapy with oral trimethoprim-sulfamethoxazole or 2% mupirocin ointment. Every 2-4 months after decolonization, repeat nasal swab specimens were obtained. Also, samples from the neonatal unit environment and room air were collected.

Results : Successful decolonization was achieved in 92% of the cases in 2 weeks after decolonization therapy, but most of the staffs were recolonized after several months. The nature of antibiotic susceptibility was changed from multi-drug-susceptible to multi-drug-resistant. The most frequently contaminated objects were dressing carts, computer keyboards, bassinets and washbowls. In environmental cultures using the settle microbe count method, the colony counts were decreased significantly at the last study period compared with the first study period in the neonatal room, breastfeeding room, service room, and dressing room ($P < 0.05$).

Conclusion : Effective control of sustained MRSA transmission within an institution may require prompt identification, treatment, and monitoring of colonized and/or infected staffs. However, nasal decolonization therapy may induce multi-drug-resistant MRSA infection and had no effect on decreasing the MRSA nasal carriage rate in our study. Other factors might be more important, such as improving staff education, increasing hand hygiene practices, and environmental sterilization for controlling MRSA infections. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:131-141)

Key Words : Neonate, *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant, Infection control

Introduction

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 병원 감염을 일으키는 가장 흔한 원인균으로 각종 화농성 피부감염과 패혈증 및 독소성 쇼크 증후군을 일으키는 것으로 알려져 있다. 황색포도알균은 얼굴, 손, 겨드랑이, 서혜부에 집락을 형성할 수

접수: 2009년 8월 14일, 수정: 2009년 10월 5일

승인: 2009년 10월 6일

책임저자: 김선미, 삼육서울병원 소아청소년과

Tel : 02)2210-3629, Fax : 02)2249-0403

E-mail : indiagardner@hotmail.com

있지만 주 집락 장소는 비강이며 비강 내 집락화된 황색포도알균은 비강으로부터 대화, 재채기, 기침 등으로 생긴 비말을 통하여 다른 부위로 이동 정착한다. 특히 피부에 상주하여 피부 손상 시 감염을 일으키게 된다. 건강인의 약 30-60%가 이 균을 보유하고 있고 공기 가검물에서도 약 35%가 검출된다¹⁾. 국내 소아에서 MRSA의 비강 내 보균율은 6.6%까지 보고되고 있으며, 낮은 보균율에도 불구하고 높은 감염률을 보일 수 있다¹⁾. 또한 MRSA 병원 감염에서 병원 내 환경과 의료인이 상대적으로 중요한 전파자로 알려져 있다²⁾.

고전적인 MRSA는 β -lactam계 항생제 이외의 항생제에 대해서도 내성을 보이는 경우가 많으며 주로 병원에서 감염되는 것으로 알려져 왔으나 최근 β -lactam계 항생제 이외의 항생제에 대해서는 다제 감수성을 보이는 지역사회 연관 MRSA (community associated MRSA) 보고가 늘어나면서 이에 대한 관심이 증가하고 있으며 이 균주는 가벼운 피부, 연조직 감염에서부터 심한 전신 감염까지 일으킬 수 있다.

MRSA 감염의 예방과 전파를 막기 위해 손 씻기, 감시 배양, 격리 등을 시행하고 있으며, 일부에서는 항생제의 경구복용이나 비강 도포 등을 통한 보균자를 치료하는 시도 등³⁾이 있으나 그 효과에 관하여서는 의견이 분분한 상태이다.

2007년 2월 본원 신생아실내 출생한 2명의 정상 신생아에서 생후 4일째와 5일째에 발열을 동반한 다제 감수성을 보이는 MRSA 균주에 의한 피부 고름집이 연속적으로 발생하였다. 이에 신생아 피부감염이 신생아실 내 환경이나 의료인으로부터 전파되었을 가능성을 배제할 수 없어 원인을 찾고 적절한 관리를 하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 2월부터 2008년 10월까지 삼육서울병원 신생아실에 근무하는 의료인(의사, 간호사)과 신생아실 물품들을 대상으로 검사를 시행하였다. 삼육서울병원 신생아실의 월간 신생아수는 평균 36명으로 삼교대로 신생아실 전담 5명의 간호사와 순환 의사 2명이 교대로 근무하고 있다.

2-4개월 간격으로 의료인 10명의 비강과 손에서 총 7회(비강 45례, 손 44례)에 걸쳐 세균배양 검사 및 항생제 감수성 검사, 신생아실 내 물품을 대상으로 총 8회의 세균배양 검사를 시행하였으며, 4개월 간격으로 총 6회의 낙하균 검사를 하였다.

2. 방 법

비강 세균배양 검사는 배양용 면봉으로 양쪽 비강 속을 2-3회 회전하면서 채취하고 혈액한천배지, 맥콘키배지(MacConkey agar)에 문혀 검사하였고, 손 세균배양 검사는 손을 씻지 않은 상태에서 혈액한천배지에 손끝 자국이 남도록 눌러주어 세균을 채취하는 핑거 프린트법을 사용하였다.

물품 검사는 정규 일일청소 전에 시행하였으며 가운, 체중계, 전화기, 컴퓨터 키보드, 차트, 신생아 침대, 신생아 이불, 청진기, 문손잡이 등에서 증류수 묻힌 배양용 면봉으로 회전하면서 약 $5 \times 5 \text{ cm}^2$ 이상의 면적에서 채취한 후 혈액한천배지, 맥콘키배지에 문혀 검사하였다. 신생아 침대, 신생아 이불은 수량이 많아서 2개의 샘플을 무작위 추출하였고, 컴퓨터 키보드, 체중계, 전화기는 놓여있는 위치와 사용빈도가 달라서 보유하고 있는 2개 씩 모두를 대상으로 하였으며 나머지는 물품당 1개의 샘플을 무작위 추출하였다. 낙하균 검사는 혈액한천배지 용기의 바닥면에 검사장소명을 표기한 후 신생아실, 모유 수유실, 탕비실, 탈의실에 1미터 정도 높이에 분산 배치하고 3시간 후에 검사하였다. 물품 검사와 낙하균 검사는 균의 집락 여부만을 확인하였으며, 항생제 감수성 검사는 시행하지 못하였다.

채취한 배지는 $36-38^\circ\text{C}$ 에서 18시간 보관 후 검사를 시행하였다. 세균배양 검사를 시행해 자란 균들 가운데 catalase 양성이면서 희거나 노란색의 불투명하고 둥근 집락의 균을 골라 순수 분리 배양한 뒤 coagulase 양성, mannitol 양성, DNase 양성이면서, 혈액한천배지에서 β -hemolysis를 나타내는 균주를 황색포도알균으로 판정하였다. MRSA를 확인하기 위해 황색포도알균 실험균주를 4% NaCl을 추가한 Muller-Hinton agar에 $6 \mu\text{g/mL}$ 의 oxacillin을 넣고, 실험균주는 McFarland 0.5관의 탁도로 맞춘 후 배지에 접종하였다. 35°C 에서 24시간 배양 결과에 따라 MRSA로 판정하였다.

항생제 감수성 검사는 2000년도 National Committee for

Laboratory Standard (NCCLS) 기준에 따라 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamicin, rifampin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, teicoplanin 등 8종의 항생제에 대한 감수성을 확인하였다.

본 병원의 미생물학실에서는 MRSA 균주에 대해 SCCmec 등과 같은 유전학적 검사를 시행하지 못하여 균주 간 연관 가능성(potential relatedness)을 평가하기 위한 방법으로 항생제 감수성 검사로 유전자형을 비교하였다⁴⁾. MRSA 항생제 감수성 결과와 유전형 간의 상호연관성에 관한 최근 논문^{5, 6)}과 비유전형 방법에 의해 제안된 병원 연관 MRSA, 지역사회 연관 MRSA 정의⁷⁾를 기초로 병원 연관 가능성 MRSA 균주, 지역사회 연관 가능성 MRSA 균주로 나누었으며 clindamycin과 fluoroquinolone 모두에 감수성이 있으면서 3개 미만의 β -lactam계 항생제에 내성이 있는 균주를 지역사회 연관 가능성 MRSA로 생각하였다. 이외의 균주는 병원 연관 가능성 MRSA 균주로 생각하였다⁵⁻⁷⁾.

비강 내 MRSA 탈집락요법은 2007년 4월부터 총 12례에서 시행하였으며 2007년 4월부터 2008년 3월까지의 비강 세균배양 검사에서 MRSA 균주가 동정되었던 7례에서 trimethoprim-sulfamethoxazole (80 mg/400 mg twice daily)을 1회 1정씩 하루 2회 7일간 경구 투여하였으며, 2008년 4월부터 2008년 8월까지의 7일간 2% mupirocin 연고를 하루 2회 양쪽 비강에 면봉으로 도포하는 방법으로 전환하여 5례에서 시행하였으며 병합요법은 시행하지 않았다. 치료 종료 후 2주후 비강 세균배양 재검사를 시행하여 MRSA가 동정되지 않은 경우를 단기 치료에 성공한 것으로 보고, MRSA가 동정된 경우를 치료에 실패한 것으로 판단하였다. 손은 신생아실을 출입할 때 마다 chlorhexidine으로 씻었으며, 신생아실의 물품 및 내부는 전체적으로 1달에 1회, 부분적으로는 수시로 알코올로 소독하였다.

자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS Windows version 12.0을 사용하였고, 낙하균 검사에서는 시간에 따른 변화에 차이가 있는지 2007년 2월 결과를 기준으로 McNemar 기법을 이용하여 분석하였고, 탈집락요법에 따른 MRSA 양성률은 비율통계량 기법을 이용하여 그 차이를 분석하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 신생아실 내 의료인의 비강과 손 세균배양 검사 및 항생제 감수성 검사

10명의 의료인을 대상으로 7회의 선별검사를 시행하여 45례의 비강 세균배양 검사에서 균이 동정된 경우는 29례였고, 이 중 황색포도알균이 배양된 경우가 16례, methicillin 내성인 경우가 13례였으며, 44례의 손 세균배양 검사에서는 균이 동정된 경우는 28례였으며, 이 중 황색포도알균이 배양된 경우가 8례, methicillin 내성인 경우가 3례이었다. 총 비강 세균배양 검사에서 28.8% (13/45), 손 세균배양 검사에서는 7% (3/44)에서 MRSA가 동정되었다.

2007년 2월 신생아실 근무 의료인 비강 세균배양 검사에서 간호사2에서만 MRSA 균주가 동정되었다. 2007년 2월에 피부 고름집이 발생했던 2명의 신생아 중 환자1과 환자2의 고름에서 동정된 MRSA 항생제 감수성 결과가 2007년 2월 간호사 2의 항생제 감수성 결과와 일치하였으며 oxacillin을 제외한 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamicin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, teicoplanin 등 다제에 감수성을 보였다.

비강 세균배양 검사에서 동정된 MRSA 균주는 trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin, tetracycline, teicoplanin에 각각 100% 감수성을 보였으며 ciprofloxacin, clindamycin에 각각 77.0%, erythromycin에 61.5% 그리고 gentamicin에 53.8%의 감수성을 보였다(Table 1).

2. 물품 배양 검사

드레싱 운반차에서는 8번의 검사를 하여 4례(50.0%)에서 균이 동정되었으며, 컴퓨터 키보드에서는 16번의 검사에서 7례(43.8%), 신생아 침대에서는 16번의 검사에서 4례(25.0%), 목욕대야에서는 8번의 검사에서 2례(25.0%), 전화기에서는 16번의 검사에서 3례(18.8%)에서 균이 동정되었다(Table 2).

3. 낙하균 검사

2007년 2월에는 신생아 중환자실에서 12개, 신생아실에서 24개, 모유 수유실에서 14개, 탕비실에서 10개, 탈의실에서 18개의 집락이 형성되어 신생아실과 탈의실에서 높은 집락수를 보이고 있었다. 2007년 6월에는 신생아 중환자실에서 23개, 신생아실에서 6개, 모유 수유실에서 14개, 탕비실에서 5개, 탈의실에서 10개의 집락이 형성되었으며, 2007년 10월에는 신생아 중환자실에서 9개, 신생아실에서 8개, 모유 수유실에서 14개, 탕비실에서 6개, 탈의실에서 10개의 집락이 형성되었다. 2008년 2월 이후로는 전반적인 집락수가 감소하였으며, 신생아 중환자실에서 6개, 신생아실에서 3개, 모유 수유실에서 4개, 탕비실에서 5개, 탈의실에서 7개의 집락이 형성되었다. 2008년 6월에는 신생아 중환자실에서 5개, 신생아실에서 9개, 모유 수유실에서 6개, 탕비실에서 6개, 탈의실에서 3개의 집락이 형성되었으며 2008년 10월에는 신생아 중환자실에서 7개, 신생아실에서 2개, 모유 수유실에서 2개, 탕비실에서 2개, 탈의실에서 3개의 집락이 형성되었다. 연구 증기로 갈수록 연구 초기에 비해 집락 수가 감소하여 2008년 10월에는 유의하게 신생아실, 모유 수유실, 탕비실, 탈의실에서 전반적인 낙하균 집락수의 감소가 관찰되었다(Fig. 1, Table 3, $P<0.05$).

4. 비강 내 MRSA 탈집락요법

MRSA 탈집락요법으로 7일 간 trimethoprim-sulfamethoxazole 경구 복용 혹은 mupirocin 연고 비강 내 도포 2주 후 시행한 비강 세균배양 검사에서 치료 실패는 경구 trimethoprim-sulfamethoxazole로 치료했던 1례(1/12)가 있었고, 그 외(11/12)에는 치료에 성공하였다. 경구 trimethoprim-

sulfamethoxazole의 치료가 성공한 확률은 85.7% (6/7)이었으며, mupirocin 연고 비강 도포의 치료가 성공한 확률은 100% (5/5)이었다. 치료 실패한 1례는 간호사2의 경우로 임의로 처방된 trimethoprim-sulfamethoxazole을 경구 복용하

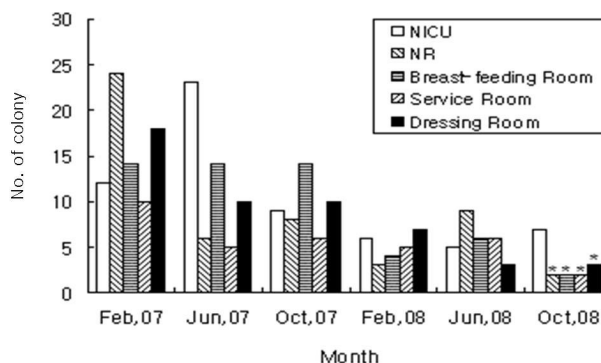


Fig. 1. In environmental culture by settle plate microbe count method, colony counts were decreased during the later study periods. Colony counts were decreased significantly at the last study period compared with the first study period in the neonatal room, breastfeeding room, service room, and dressing room (* $P<0.05$).

Table 2. Environmental Object Culture

Sample	Total No.	Positive No. (%)
Dressing cart	8	4 (50.0)
Computer keyboard	16	7 (43.8)
Bassinet	16	4 (25.0)
Washbowl	8	2 (25.0)
Telephone	16	3 (18.8)
Nurse gown	15	2 (13.3)
Body weight scale	16	2 (12.5)
Stethoscope	8	1 (12.5)
Baby sheet	16	1 (6.3)
Baby wrapper	8	0 (0)
Diaper	7	0 (0)
Doctor gown	8	0 (0)
Chart	8	0 (0)

Table 1. Antibiotic Sensitivity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Neonatal Staffs' Nasal Culture

Organism	No. of isolates	No. (%) of isolates sensitive to							
		CIP	CC	E	GM	RA	TE	SXT	TEC
MRSA	13	10/13 (77.0)	10/13 (77.0)	8/13 (61.5)	7/13 (53.8)	11/11 (100)	12/12 (100)	13/13 (100)	13/13 (100)

Abbreviations : CIP, ciprofloxacin; CC, clindamycin; E, erythromycin; GM, gentamicin; RA, rifampin; TE, tetracycline; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; TEC, teicoplanin

지 않았으며 2주후 재검사에서 다시 MRSA가 동정되어 다시 경구 복용 2주 후 시행한 세균배양 검사에서 균주가 동정되지 않았다. 그러나 간호사1의 경우 탈집락요법 14개월과 4개월 후에, 간호사2의 경우 2개월과 16개월 후에, 간호사5의 경우 4개월과 12개월 후에 간호사6의 경우 2회에 걸쳐 4개월 후에 비강 내 MRSA 재 보균이 발생하였다(Table 4). 2-4개월 간격으로 시행한 비강 세균배양 검사에서 각각 보균율은 2007년 2월 16.7% (1/6), 2007년 4월 28.6% (2/7), 2007년 6월 28.6% (2/7), 2007년 10월 33.3% (2/6), 2008년 2월 16.7% (1/6), 2008년 6월 28.6% (2/7), 2008년 10월 50.0% (3/6)로 나타났으며(Fig. 2), 비율통계량 기법으로 분석한 결과 산포계수가 0.292로 유의한 보균율의 변화가 없었다. 손 세균배양 검사에서는 2008년 10월 20.0% (1/5), 2008년 6월 28.6% (2/7)에서

MRSA가 동정 되었다. 2007년 2월 간호사2에서 동정된 비강 내 MRSA 균주는 2007년 4월 간호사2, 2007년 6월 간호사2,

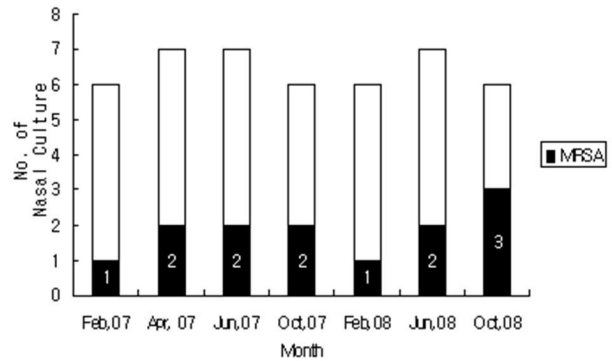


Fig. 2. Nasal carriage rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among neonatal staff after decolonization therapy was not significantly changed.

Table 3. Environmental Culture by Settle Plate Microbe Count Method

Location	Number of colony (P-value)					
	Feb 07	Jun 07	Oct 07	Feb 08	Jun 08	Oct 08
NICU	12	23 (0.001)	9 (0.25)	6 (0.031)	5 (0.016)	7 (0.063)
NR	24	6 (0.000)	8 (0.000)	3 (0.000)	9 (0.000)	2 (0.000)
B-F Room	14	14 (1.000)	14 (1.000)	4 (0.002)	6 (0.008)	2 (0.000)
S Room	10	5 (0.063)	6 (0.125)	5 (0.063)	6 (0.125)	2 (0.008)
D Room	18	10 (0.008)	10 (0.008)	7 (0.001)	3 (0.000)	3 (0.000)

Abbreviations : NICU, neonatal intensive care unit; NR, neonatal room; B-F Room, breast-feeding room; S Room, service room; D Room, dressing room

Table 4. Long Term Follow up Neonatal Staffs' Nasal Colonization

	Date isolated	Antibiotics used	Duration of follow-up (weeks)	Decolonization	Duration of Re-colonization (months)
Nurse2	Feb 07	-			
Nurse1	Apr 07	TMP-SXT	2	yes	14
Nurse2	Apr 07	TMP-SXT	2, 4	yes	2
Nurse2	Jun 07	TMP-SXT	2	yes	16
Nurse5	Jun 07	TMP-SXT	2	yes	4
Nurse5	Oct 07	TMP-SXT	2	yes	12
Nurse6	Oct 07	TMP-SXT	2	yes	4
Nurse6	Feb 08	TMP-SXT	2	yes	4
Nurse1	Jun 08	Mupirocin	2	yes	4
Nurse6	Jun 08	Mupirocin	2	yes	-
Nurse1	Oct 08	Mupirocin	2	yes	-
Nurse2	Oct 08	Mupirocin	2	yes	-
Nurse5	Oct 08	Mupirocin	2	yes	-

Abbreviation : TMP-SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole

Table 5. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Antibiogram

	Date isolated	Antibiotics used	E-resistant	CC-resistant	CIP-resistant	Resistant to ≤3 Antibiotic Classes	HA or CA
Nurse2	Feb, 07	—	no	no	no	yes	CA
Nurse1	Apr, 07	TMP-SXT	yes	yes	no	yes	HA
Nurse2	Apr, 07	TMP-SXT	no	no	no	yes	CA
Nurse2	Jun, 07	TMP-SXT	no	no	no	yes	CA
Nurse5	Jun, 07	TMP-SXT	no	no	no	yes	CA
Nurse5	Oct, 07	TMP-SXT	no	no	no	yes	CA
Nurse6	Oct, 07	TMP-SXT	no	no	yes	yes	HA
Nurse6	Feb, 08	TMP-SXT	no	no	yes	yes	HA
Nurse1	Jun, 08	Mupirocin	yes	yes	no	no	HA
Nurse6	Jun, 08	Mupirocin	no	no	no	yes	CA
Nurse1	Oct, 08	Mupirocin	yes	no	no	yes	CA
Nurse2	Oct, 08	Mupirocin	yes	yes	yes	no	HA
Nurse5	Oct, 08	Mupirocin	yes	no	yes	yes	HA

Antibiograms were considered likely to be community-associated only if there was sensitivity to clindamycin and fluoroquinolones and resistance to ≤3 different classes of antibiotics.

Abbreviations : TMP-SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; CIP, ciprofloxacin; CC, clindamycin; E, erythromycin; HA, likely to be hospital-associated origin; CA, likely to be community-associated origin

간호사5에서 동정된 비강 내 MRSA 항생제 감수성 결과와 일치하고 있으며 지역사회 연관 가능성 균주로 생각되며, 2007년 10월을 기점으로 ciprofloxacin 내성과 다제 내성을 가진 병원 연관 가능성 균주가 증가하는 양상이 관찰되었다(Table 5).

고 찰

항생포도알균은 자연적으로 존재하는 병원균으로 임상 검체에서 가장 흔히 발견되는 그람 양성세균으로 소아에서 흔하며 가벼운 종기에서부터 심한 파행성 패혈증 및 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome, TSS)에 이르기까지 다양한 형태로 발병한다.

1945년 이전까지는 페니실린에 의한 치료효과가 높았으나 penicillinase를 생성하는 균주가 증가함에 따라 항생제에 대한 내성이 생기기 시작하여 현재는 전 세계적으로 병원 감염의 가장 중요한 원인균이 되었다. 1990년대 후반부터는 β-lactam계 항생제에는 내성이나 이외 항생제에 대해서는 감수성을 보이는 지역사회 연관 MRSA에 의한 감염이 건강한 사람, 특히 어린이와 젊은 성인에게 발생한다는 보고가 있어 왔고⁸⁾,

지역사회 연관 MRSA가 지역 사회에서 병원으로 전파되기도 한다⁹⁾.

병원 연관, 혹은 지역사회 연관 MRSA를 분류하기 위해 1) 전기영동법이나 다른 분자학적 방법을 이용한 유전자형 검사, 2) 항생제 감수성에 기초한 표현형 검사, 3) 입원하고 세균배양 검사 양성 시점에 따른 역학적 분석과 같은 방법이 사용되고 있다⁹⁾. 최근 연구 결과들에 의하면 지역사회 연관 MRSA는 일반적으로 병원 연관 MRSA와는 달리 1) β-lactam계 항생제에는 내성이나 이외 항생제에 대해서는 감수성을 보이며, 2) 병원 연관 MRSA의 항생제 내성을 유발하는 *mecA* 유전자가 주로 type I, II, III Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*)에 보이는데 반해 type IV, V SCC*mec*에 주로 보이며, 3) 병원 내 유행하고 있는 유전자형과는 연관성이 적고, 4) 임상적으로 국소적 피부 감염, 고름집 등을 야기하고 배농법 및 항생제로 치료가 용이하나 Panton-Valentin leukocidin (PVL) 함유율이 높기 때문에 적기는 하지만 중증 괴사성 감염으로 진행할 수 있기 때문에 주의가 필요하다는 등의 특징들이 알려져 있다.

Millar 등⁷⁾은 미생물학적/분자학적 연관관계를 배제하고 역학적 정보만을 가지고 정의한 미국 질병통제센터(Centers

for Disease Control, CDC)의 지역사회 연관 MRSA 기준은 충분치 않으며 임상적/역학적, 그리고 항생제 감수성을 고려하여 PVL 양성, PVL 음성 그리고 병원 내 지역사회 연관 MRSA 3가지로 나누어 정의하여야 한다고 하였다(PVL positive, PVL negative and nosocomial CA-MRSA).

본 연구 초기에 환자1, 2와 간호사2에서 동정된 MRSA 균주는 모두 clindamycin과 ciprofloxacin에 감수성이 있으면서 다제 감수성을 보여, 신생아실 근무 의료진을 통해 정상 신생아로 감염 혹은 감염된 신생아와 접촉한 후 의료진에게 전파된 병원 내 지역사회 연관 MRSA 감염일 것으로 추측된다. 물론 항생제 감수성 결과가 일치한다하더라도 반드시 유전학적으로 같은 균주라 할 수 없으므로 항생제 감수성 결과에 기초한 유전학적 평가는 불완전 할 수 있으나 항생제 감수성이 다른 균주의 경우에는 거의 모든 경우에서 유전학적으로 다른 균주로 생각할 수 있다⁴⁾. 최근 신생아실을 중심으로 지역사회 연관 MRSA 보고^{10, 11)}가 증가하고 있으며 균주가 신생아 중환자실 감염의 원인이 되기도 하며 병원에서 건강한 신생아를 감염시킨다는 보고도 있다¹²⁾. 신생아실 내 MRSA 균주 획득에 관해서는 의료종사자나 가족을 포함해 여러 원인이 있을 수 있겠으나 부모나 의료 종사자의 MRSA 보균 증가에 따른 정상 신생아의 감염 가능성이 높다고 보고되고 있다⁴⁾. 현재까지 대부분의 병원 내 지역 사회 연관 MRSA 감염은 신생아 중환자실을 중심으로 보고되고 있으나¹³⁻¹⁶⁾ 이는 반드시 병원 내 다른 곳에서는 이 균주가 원인이 되어 병을 일으키지 않는다는 의미가 아니다. 하나의 가능성으로 병원 내 진단 임상 미생물실에서 지역사회 연관 MRSA로 진단내리지 못하고 병원 연관 MRSA와 같은 예전부터 보고되고 있던 일반적인 MRSA로 보고하였을 가능성이 있다. Maeda 등¹⁷⁾에 의하면 대부분의 영국 내 검사실에서는 MRSA 균주의 성질을 정하는데 도움이 되는 분자학적 검사가 불가능하며 지역사회 연관 MRSA를 기존의 병원 연관 MRSA로 잘못 보고할 가능성이 많다고 하였다. 실제로 국내 의료기관에서도 다제 내성이 없는 지역사회 연관 MRSA라 하더라도 oxacillin에 내성이 있는 경우 SCCmec 등과 같은 형별 검사가 불가능한 경우가 많고 다제 감수성에 대한 인식이 없는 경우가 있어 기존의 병원 연관 MRSA로 생각하고 초기에 vancomycin과 같은 항생제로 과 치료할 경우가 있으리라 생

각되기 때문에 이에 대한 교육이 필요하리라 생각된다.

지역사회 연관 MRSA에 의한 피부와 연부조직의 감염 발생 위험인자로는 개인위생 불량, 피부손상, 빈번한 피부접촉 등이 있다. 사람에서 사람, 매개물에서 사람으로 쉽게 전파되기 때문에 접촉이 많은 사람들에서 유행하게 되며 신생아실과 같은 밀폐된 환경에서 의료인이 이 균주에 의한 병이나 보균 상태의 경우, 접촉이 빈번한 물품을 통해 다른 의료인이나 신생아로 전파시킬 수 있다.

의료인 손에서 17%¹⁸⁾, MRSA 설사 환자가 있는 병실 환경에서 59%¹⁹⁾까지 MRSA 균주 동정이 보고되고 있으며 손, 의료 환경 접촉, 공기 등 여러 방법을 통해 균주가 전파될 수 있으며²⁰⁾ 일부 연구에서는 환경 청소(environmental cleaning)가 MRSA와 다른 병원균 전파를 막는데 결정적 요소일 수 있다고 보고하고 있다²¹⁻²³⁾. *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 다른 중요 병원균의 중환자실 내 평균 수명이 1.5일인 것에 반해 *S. aureus*는 중환자실 내 건조 환경에서 평균 생존일 12일(1-60일)로 환경 내 상대적으로 장기 생존이 가능하여 환경을 통한 전파가 용이하다^{24, 25)}. 본 연구에서도 드레싱 운반차, 컴퓨터 키보드, 아기침대, 목욕대야, 전화기 등과 같은 의료인과 접촉이 빈번한 물품에서 균이 많이 동정되고 있었다(Table 2). 또한 본 연구 초기는 병원 내부 리모델링이 한참 진행 중인 시기로 상대적으로 높은 낙하균 집락수를 보여 공기 환기에 문제가 있었을 것으로 사료되어, 1차 낙하균 결과가 나온 시기를 기점으로 공기 환기와 신생아실 내 소독 강화가 이루어졌다. 연구 중기로 갈수록 집락 수가 감소하여 2008년 10월에는 신생아실, 모유 수유실, 탕비실, 탈의실에서 전반적인 낙하균 집락수의 감소가 유의하게 관찰되었다(Table 3, Fig. 1, $P < 0.05$). 이처럼 MRSA는 직접 접촉을 통해, 사람과 사람 사이, 환경과 사람 사이로 전파되기 때문에 병원 내 전파를 막기 위해서는 전파자를 찾기 위한 세균배양검사가 필요하며, 의료진의 손 위생, MRSA 감염 혹은 보균 환자 진료 시 장갑, 가운, 마스크와 같은 보호 장비를 착용하고 부적절하거나 과도한 항생제의 사용을 자제하고, 환경소독과 같은 교육 프로그램의 강화가 필요하다²⁶⁾.

또한 MRSA에 의해 감염되거나 보균 의료인에 의한 신생아 중환자실의 MRSA 유행이 지속적으로 보고되고 있으며²⁷⁻²⁹⁾

감염되거나 MRSA를 보균하고 있는 신생아를 격리하고, 감염된 의료인을 치료함으로써 MRSA 유행 확산을 막았다는 보고도 있다^{27, 28, 30)}. Albrich 등³⁾은 의료인의 23.7%가 메티실린 감수성 황색포도알균(methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)를 갖고 있으며, 4.6%에서 MRSA를 갖고 있는 것으로 보고하였다. Suffoletto 등³¹⁾은 응급실 의료인의 비강 세균배양 검사를 시행한 결과, 31.8%에서 황색포도알균이 검출되었고, MRSA 보균율은 4.3%라고 보고하였다. Bisaga 등³²⁾은 응급실 의료인의 비강을 대상으로 Polymerase Chain Reaction (PCR)을 시행한 결과 15%에서 MRSA가 존재한다고 보고하였다.

Albrich 등³⁾에 의하면 의료인의 비강 내 MRSA 보균 여부에 관한 선별검사는 높은 비용 때문에 정기적으로 실행하는 것이 어렵고, 의료인의 비강 내 집락이 MRSA 발생의 중요한 원인은 아니라고 하였으나 MRSA 유병률이 높지 않은 스칸디나비아, 네덜란드, 오스트레일리아에서는 정기적으로 의료인의 선별검사를 시행하고 있으며, MRSA의 유행 시에 의료인의 비강 내 MRSA가 환자들에게 전파될 위험성이 있어, 유행의 초기에 의료인의 선별검사를 시행할 것을 권고하고 있다.

황색포도알균의 집락형성에 이어 감염이 일어난다고 생각되어지기 때문에 MRSA 집락을 제거하는 것이 예방의 중요한 전략이 될 수 있다. MRSA를 제거하기 위한 방법으로 의료인 보균자를 치료하는 것은 MRSA가 확산되는 것을 평가하고, MRSA가 환자에게 전파되는 것을 막고, 환자들의 MRSA 유병률을 감소시키고, 유행을 일찍 종결시켜서 장기적인 비용 절감 효과가 있다³³⁾. 반면에 불이익으로는 환자 치료에 지장을 줄 수 있고, 의료인의 업무가 증가하며, 치료의 부작용이 있을 수 있을 수 있고 즉각적인 비용의 발생과 mupirocin의 정기적인 사용으로 인하여 mupirocin에 대한 저항성이 증가할 수 있다³³⁾. 병원 환경에서 mupirocin의 비강 도포로 황색포도알균의 비강 내 집락을 제거하여 병원 내 감염을 감소시킬 수 있지만, 지역사회 연관 MRSA 집락을 감소시키는 것이 침습적인 질환 발생을 줄이는지 여부에 대한 자료는 제한적이어서 아직까지 MRSA 집락을 제거하는 방법의 효용성은 명확하지 않은 상태이다³⁴⁾.

Doebbeling 등³⁵⁾은 MSSA의 경우 mupirocin의 비강 도포

는 안전하고 효과적이어서 2-4일의 치료 후에 91%에서 MSSA가 제거되었으며, 치료에 성공한 사람의 74%에서는 치료하고 4주 뒤의 세균배양 검사에서도 음성으로 나왔다고 보고하였다. 화음부, 손, 인두 등에도 MRSA 집락이 형성될 수 있으며³⁾, 이런 경우 비강 내 mupirocin 치료가 실패할 가능성이 높으나 chlorhexidine 등의 피부소독제로 몸을 씻는 방법을 병용하면 현저하게 피부의 MRSA가 크게 감소하고 공기 중 확산이 현저하게 줄어든다고 보고되고 있다³⁶⁾. Parras 등³⁷⁾은 비강 내 mupirocin 도포와 co-trimoxazole을 경구 복용하면서 동시에 비강 내에 fusidic acid를 도포하는 방법을 비교를 한 경우, 치료효과는 서로 비슷하지만 mupirocin이 적용하기 편하다는 장점이 있다고 보고하였다. Simor 등³⁸⁾은 7일간의 비강 내 mupirocin 도포, chlorhexidine 피부 소독, 경구 rifampicin과 doxycycline 복용은 비강 외 MRSA 집락의 유무와는 관계없이 대상의 74%에서 MRSA를 성공적으로 제거할 수 있었다고 보고하였다.

본 연구에서는 단기적으로 볼 때에는 모든 경우에서 탈집락이 관찰되었으나 탈집락 요법 후 2개월에서 16개월 사이에 비강 내 재 보균이 이루어졌으며(Table 4), 신생아실 근무 의료인의 비강 세균배양 검사 시 마다 16.7%에서 50%의 MRSA 보균이 관찰되어 장기적으로 볼 때 탈집락 요법에 따른 유의한 보균율의 변화가 없는 것으로 나타났다(Fig. 2). 이는 일인이 라도 이 균주를 보균하고 있는 경우에 이 전파자를 통해 꾸준히 다시 재감염 될 수 있기 때문인 것으로 생각된다. 또한 비강 내 MRSA 균주가 초기 다제 감수성을 보이다가 시간이 지남에 따라 다제 내성의 양상이 관찰되어 새로운 균주의 유입이 생겼거나, 장기적인 탈집락요법이 병원 연관 MRSA 보균을 조장했을 가능성이 있다고 판단되어진다(Table 5). 그럼에도 불구하고 본 연구기간 동안 초기와 같은 신생아실 내 MRSA 균주에 의한 신생아 감염은 발견되지 않았다. 이는 환자가 발생하고 나서 신생아실 근무 의료인 사이의 지역사회 연관 MRSA 전파에 대한 교육과 손 소독 강화, 주기적인 감시체제를 통한 경각심, 그리고 신생아실 내 곳곳에 배치시킨 손소독제의 사용 및 환경소독 등이 MRSA 전파를 막았다고 생각된다.

본 연구는 연구 대상의 숫자가 적어 정확한 통계를 낼 수는 없었고 동정된 MRSA의 SCCmec, PVL 등과 같은 유전학적

검사를 시행할 수 없어 지역사회 연관, 혹은 병원 연관 MRSA 인지 명확하게 구분하기 어려워 인과 관계를 확실히 알 수는 없었으나 많은 병원에서 같은 상황일 것으로 사료된다. 신생아실 근무하는 한 의료인이 다제 감수성을 보이는 MRSA를 보균하고 있다가 병원 내 리모델링으로 인해 환기 및 소독이 소홀해진 시기에 이 의료인을 통해 같은 공간에 있는 2명의 정상 신생아와 다른 의료인에게로 병원 내 지역사회 연관 MRSA를 전파시켰다고 생각되어 지나 신생아의 보호자나 병원 내 다른 접촉을 통해서 신생아에게 감염되고 감염된 신생아에서 신생아실에 근무하는 의료인으로 전파되었을 가능성도 배제할 수 없다. 또한 병원 내 지역 사회 연관 MRSA 유행 시에 선별검사를 통한 보균자의 조기치료가 단기적으로 보았을 때는 항생제의 경구 복용과 비강 도포 모두에서 효과가 좋았으나 장기적으로 보았을 때 유의하게 보균율의 차이가 없었으며 순응도 감소 및 항생제 내성의 증가가 관찰되어 보균자의 조기 치료만으로는 MRSA의 지속적 전파를 차단할 수 없으며, 교육을 통한 손 소독 강화, 주기적인 감시체제를 통한 경각심, 그리고 신생아실 내 손소독제의 사용, 환경 소독 등의 고식적인 방법 등이 더욱 중요하리라 생각된다.

요 약

목 적: 본 연구는 2명의 정상 신생아에서 다제 감수성을 보이는 MRSA 균주에 의한 피부 고름집이 연속적으로 발생하여 병원 내 신생아실 근무 의료인을 대상으로 MRSA 집락의 특성, 그리고 전파 예방에 대해 알고자 시행하였다.

방 법: 2007년 2월부터 2008년 10월까지 삼육서울병원 신생아실에 근무하는 의료인과 신생아실 물품들을 대상으로 2-4개월 간격으로 의료인 10명의 비강과 손에서 총 7회(비강 45례, 손 44례)에 걸쳐 세균배양 검사 및 항생제 감수성 검사, 신생아실 내 물품을 대상으로 총 8회의 세균배양 검사 그리고 4개월 간격으로 총 6회의 낙하균 검사를 시행하였다. 비강 세균배양 검사에서 MRSA 균주가 동정되었을 경우, 탈집락 요법으로 7일간 trimethoprim-sulfamethoxazole (80 mg/400 mg twice daily) 경구 투여, 혹은 2% mupirocin 연고를 도포하여, 치료 종료 후 2주 후 비강 세균배양 재검사를 시행

하여 MRSA가 동정되지 않은 경우를 단기 치료에 성공한 것으로 보고, MRSA가 동정된 경우를 치료에 실패한 것으로 판단하였다.

결 과: MRSA 탈집락요법 2주 후 92%에서 탈집락이 관찰되었으나 대부분에서 2개월에서 16개월 사이에 재 집락이 관찰되었으며 2-4개월 간격으로 시행한 신생아실 근무 의료인의 비강 세균배양 검사 시 마다 16.7%에서 50%의 MRSA 보균이 관찰되었다. 비강 내 MRSA 균주는 초기 다제 감수성을 보이다가 다제 내성 균주 증가 양상이 관찰되었다. 물품 배양 검사에서 드레싱 운반차 50%, 컴퓨터 키보드 43.8%, 신생아 침대 25%, 목욕대야 25%, 그리고 전화대야서 18.8%에서 균이 동정되었다. 낙하균 검사에서 연구 초기에 비해 후기에 유의하게 낙하균 감소가 관찰되었다($P < 0.05$).

결 론: 병원 내 지역 사회 연관 MRSA 유행 시에 선별검사를 통한 보균자의 조기치료가 단기적으로 보았을 때는 항생제의 경구 복용과 비강 도포 모두에서 효과가 좋았으나 장기적으로 보았을 때 유의하게 보균율의 차이가 없었으며 순응도 감소 및 항생제 내성의 증가가 관찰되어 보균자의 조기 치료만으로는 MRSA의 지속적 전파를 차단할 수 없으며, 교육을 통한 손 소독 강화, 주기적인 감시체제를 통한 경각심, 그리고 신생아실 내 손소독제의 사용, 환경 소독 등의 고식적인 방법 등이 더욱 중요하리라 생각된다.

References

- 1) Park JY, Kim SD, Lee JS. Infection of methicillin-resistant *S. aureus* nasal carriage in the community pediatric population. Korean J Epidemiol 2006;28:171-81.
- 2) Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. Anesthesiol Clin North America 2004;22:405-35.
- 3) Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? Lancet Infect Dis 2008;8:289-301.
- 4) Gregory ML, Eichenwald EC, Puopolo KM. Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a neonatal intensive care unit. Pediatrics 2009;123:e790-6.
- 5) Popovich K, Hota B, Rice T, Aroutcheva A, Weinstein

- RA. Phenotypic prediction rule for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2007;45:2293-5.
- 6) Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? Clin Infect Dis 2008;46:787-94.
- 7) Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, Moore JE. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). J Hosp Infect 2007;67:109-13.
- 8) Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 2005;352:1445-53.
- 9) Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis 2006;42:647-56.
- 10) Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infection in term and near-term previously healthy neonates. Pediatrics 2006;118:874-81.
- 11) Seybold U, Halvosa JS, White N, Voris V, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of community origin in intensive care nurseries. Pediatrics 2008;122:1039-46.
- 12) James L, Gorwitz RJ, Jones RC, Watson JT, Hageman JC, Jernigan DB, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among healthy full-term newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F40-4.
- 13) Kuint J, Barzilai A, Regev-Yochay G, Rubinstein E, Keller N, Maayan-Metzger A. Comparison of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia to other staphylococcal species in a neonatal intensive care unit. Eur J Pediatr 2007;166:319-25.
- 14) Al-Tawfiq JA. Father-to-infant transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:636-7.
- 15) Eckhardt C, Halvosa JS, Ray SM, Blumberg HM. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit from a patient with community-acquired disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:460-1.
- 16) David MD, Kearns AM, Gossain S, Ganner M, Holmes A. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial transmission in a neonatal unit. J Hosp Infect 2006;64:244-50.
- 17) Maeda Y, Millar BC, Loughrey A, McCalmont M, Nagano Y, Goldsmith CE, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): what are we missing? J Clin Pathol 2008;61:876-7.
- 18) Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. Clin Microbiol Rev 2004;17:863-9.
- 19) Boyce JM, Havill NL, Otter JA, Adams NM. Widespread environmental contamination associated with patients with diarrhea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the gastrointestinal tract. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1142-7.
- 20) Wilson RD, Huang SJ, McLean AS. The correlation between airborne methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with the presence of MRSA colonized patients in a general intensive care unit. Anaesth Intensive Care 2004;32:202-9.
- 21) Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis 2008;8:101-13.
- 22) Dancer SJ, Coyne M, Speekenbrink A, Samavedam S, Kennedy J, Wallace PG. MRSA acquisition in an intensive care unit. Am J Infect Control 2006;34:10-7.
- 23) Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. J Hosp Infect 2007;65:50-4.
- 24) Neely AN. A survey of Gram-negative bacteria survival on hospital fabrics and plastics. J Burn Care Rehabil 2000;21:523-7.
- 25) Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastics. J Clin Microbiol 2000;38:724-6.
- 26) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86.
- 27) Saiman L, Cronquist A, Wu F, Zhou J, Rubenstein D, Eisner W, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:317-21.
- 28) Stein M, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Kohelet D, Schwartz O, Agmon O, et al. An outbreak of new, non-

- multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (SCCmec type IIIA variant-1) in the neonatal intensive care unit transmitted by a staff member. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:557-9.
- 29) Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, Sabella C, Danziger-Isakov L, McHugh M, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a healthcare worker with chronic otitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:581-5.
- 30) Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S, Francois P, Tournieu S, Pessoa-Silva CL, et al. Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. *J Hosp Infect* 2006;63:93-100.
- 31) Suffoletto BP, Cannon EH, Ilkhanipour K, Yealy DM. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in emergency department personnel. *Ann Emerg Med* 2008;52:529-33.
- 32) Bisaga A, Paquette K, Sabatini L, Lovell EO. A prevalence study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in emergency department health care workers. *Ann Emerg Med* 2008;52:525-8.
- 33) Harberg D. Society for Healthcare Epidemiology of America guideline approach works to control a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:115-6.
- 34) Popovich KJ, Hota B. Treatment and prevention of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Dermatol Ther* 2008;21:167-79.
- 35) Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yangco BG, Holley HP Jr, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 1993;17:466-74.
- 36) Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-6.
- 37) Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blázquez MJ, Moreno S, Menarguez MC, et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:175-9.
- 38) Simor AE, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin HR, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007;44:178-85.