

메티실린내성 황색포도구균에 의한 병원감염 집단발생의 분자 역학조사를 위한 플라스미드형별 분석

이미애, 강은숙, 홍기숙, 정화순

이화여자대학교 의과대학 임상병리학교실

Molecular Epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Outbreak by Plasmid Restriction Analysis

Mi Ae Lee, M.D., Eun Sook Kang, M.D., Ki Sook Hong, M.D.
and Wha Soon Chung, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University Hospital,
Seoul, Korea

Background : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) continues to be a major cause of nosocomial infection and a molecular typing is necessary for proper epidemiologic investigations of sources and modes of spread in an outbreak. An nosocomial outbreak of MRSA in a neonatal intensive care unit at Ewha Womans University Mokdong Hospital was suspected. To investigate the clonality of isolates and control the spread of nosocomial outbreak, we performed plasmid restriction analysis of MRSA isolates from patients and medical staffs.

Methods : We studied 7 MRSA strains (umbilicus 4, blood 1, urine 1 and pus 1) from patients in a neonatal intensive care unit and the MRSA strains from nares and hands surveillance cultures of 26 medical staffs (4 medical doctors and 22 nurses). All MRSA strains were tested for antimicrobial susceptibility and plasmid analysis after *EcoRI* restriction. We analyzed the plasmid patterns of MRSA isolated from patients and compared with those from medical staffs.

Results : Ten MRSA strains (from 7 nares and 3 hands) were isolated from surveillance cultures of 26 medical staffs. Seven out of 10 MRSA strains from medical staffs revealed identical pattern of antibiogram which was the same pattern in all 7 MRSA strains from seven patients. Plasmid restriction patterns were classified 6 groups from A to F showing 2-10 bands. Six out of 7 MRSA strains from the patients showed group A(A1 5, A3 1) and 5 out of 10 MRSA strains from the medical staffs showed group A(A1 1, A2 1, A3 2, A4 1) and remainders showed different plasmid restriction analysis patterns.

Conclusions : These results suggest that plasmid restriction analysis is a rapid, inexpensive, and good discriminating molecular typing of MRSA outbreak and is useful for the epidemiologic investigation of MRSA outbreaks in the clinical laboratory. (*Korean J Clin Microbiol* 1999;2:125-130)

Key Words : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Nosocomial outbreak, Epidemiologic investigation, Plasmid restriction analysis, Antibiogram

원 본 접 수 : 1999년 8월 9일 접수번호 : CM 99-2-9

수정본접수 : 1999년 8월 26일

교 신 저 자 : 이 미 애

(158-050) 서울시 양천구 목동911-1

이대목동병원 임상병리과

전화 : 02-650-5222, 5571 Fax : 02-654-7948

E-mail : miae@mm.ewha.ac.kr

* 본 논문은 1997년 이화의대부속목동병원 임상연구비 지원에 의한 것임.

서 론

병원감염은 최소한 입원환자의 3.5-10%를 차지하며 [1-3] 환자의 재원일수를 연장하고 진료의 질을 저하시키며 의료비 상승을 초래하는 것은 물론 항균제 내성균이 많아 치료에 어려움이 있다. 이중 메티실린내성 황색포도구균(methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus, MRSA) 감염이 국내외에서 가장 문제시 되고 있다. 1991년 미국 National Nosocomial Infection Surveillance(NNIS)[4]에 의하면 MRSA는 황색포도구균의 15-38%를 차지하고, 국내에서 MRSA의 빈도는 77-80% 이상을 점하며 특히 중환자실에서 분리되는 황색포도구균의 약 90% 이상이 MRSA로 보고 되어[5] 큰 문제로 대두되고 있다. 또한 MRSA는 methicillin 이외에도 다약제 내성을 보여 vancomycin, teicoplanin에만 감수성을 보이는 균주가 많아 치료 약제 선택이 어려워 예방하는 것이 중요하다.

병원감염 집단발생인 경우 감염원 조사와 더불어 이를 차단하는 노력이 필수적이다. 이에 대한 역학적 조사방법으로 표현형 검사법인 항균제감수성양상, 혈청형, bacteriophage형, biotyping, immunoblotting 등이 있으나 분별력이 낮아서 많이 이용되지 못하고 있다[6-7]. 최근 분자생물학적 기법의 발달로 동일균주를 증명할 수 있는 유전자형 검사법이 많이 개발되었는데 플라스미드형별, 리보형별, 염색체 제한효소양상분석, pulsed-field gel electrophoresis(PFGE), arbitrary primed PCR, nucleotide sequence 등이 알려져 있으며 이중 플라스미드형별 분석법이 PFGE와 같은 특수 장비가 필요 없어 비교적 간단하고 쉽고 분별력이 좋은 검사로 알려져 있어 임상검체에 통상적으로 사용하기에 편리하다[6-13].

본원 중환자실에서 7명의 환자에서 동일한 항균제감수성양상을 보이는 MRSA가 분리되어 집단발생이 의심되었다. 이에 저자들은 이들 균주와 의료진에서 감시배양을 실시하여 여기서 분리된 MRSA균주에서 플라스미드형별 검사를 시행하여 MRSA의 감염원을 증명하고 이를 차단하여 병원감염을 예방하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1997년 3월 29일부터 4월 2일까지 중환자실에서 7명의 환자에서 분리된 MRSA 7주(배꼽농 4주, 혈액 1주, 뇨 1주, 농 1주)와 1997년 4월 1일부터 3일까지 중환자실에서 근무하는 의사 4명 및 간호사 22명의 의료진 총 26명을 대상으로 비공 및 손에서 MRSA 보관자 검출을 위한 감시배양을 실시하여 여기서 분리된 MRSA 균주를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) MRSA배양 및 항균제 감수성 검사

중환자실과 중환자실의 임상검체 및 의료인의 비공과 손을 혈액한천평판배지와 Mannitol salt agar에 배양하여 MRSA 균주를 분리하고 catalase 및 coagulase검사를 시행후 Vitek GPS card (bioMerieux Vitek, France)로 동

정하였다. Cephalothin, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, gentamycin, imipenem, oxacillin, penicillin-G, vancomycin 및 teicoplanin의 총 10가지 항균제에 대한 감수성검사는 Vitek GPS-IT MIC Card(bioMerieux Vitek, France)를 이용하여 microbroth dilution법을 시행하여 NCCLS(National Committee Clinical Laboratory Standards) M100-S9[14]의 기준에 따라 감수성 여부를 판정하였다.

2) 플라스미드형별분석

Wanger 등[15]이 사용한 alkaline lysis법을 변형하여 플라스미드를 분리하였고 *EcoRI*으로 제한하여 분절을 관찰하여 MRSA 유전자형을 분류하였는데 간단히 요약하면 다음과 같다. 혈액한천배지에 배양한 균집락을 충분히 파서 10mM Tris-2mM EDTA(pH 8.0) 200μL에 부유한 후 플라스미드 DNA분리를 위해 lysostaphin 0.1mg/mL in 10mM Tris, pH 8.0) 300μL와 0.2M NaOH-1% SDS 400μL로 처리하였다. 염색체 DNA를 제거하기 위하여 3M potassium-5M acetate(pH 4.8) 300μL로 처리후 12,000g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 얻어 phenol-chloroform-isoamylalcohol(25:24:1)로 정제하고 RNase (10mg/mL in DW)로 처리후 다시 chloroform-isoamylalcohol(24:1)로 정제하였다. 2배 100% ethanol로 DNA를 침전시킨후 70% ethanol로 1회 세척한 후 40μL 10mM Tris, 1mM EDTA(pH 8.0)으로 녹여 제한효소 처리에 사용하였다. 10U의 *EcoRI*으로 밤새처리한 후 0.5μg/mL ethidium bromide를 포함한 0.8% agarose gel에서 120V, 2시간 전기영동하여 UV transilluminator에서 관찰하였다.

이상에서 중환자실에서 분리된 균주와 의료진에서 분리된 MRSA균주에서 항균제감수성양상 및 플라스미드 분절유형을 비교분석하였다. 플라스미드형은 같은 분절을 보이면서 1-3개의 분절이 추가되면 같은 군으로 정의하였고 기본적인 분절이 다른 경우는 다른 군으로 정하였으며 같은 군중에서 분절이 추가되면 이에 따라 일련 번호로 아형(예, A1(기본형), A2(1개추가), A3(2개추가) A4(3개추가) 등)으로 구분하였다.

결 과

1. 중환자실 의료진에서 MRSA 분리율

중환자실의 의료진 26명중 9명(35%)에서 MRSA 10주가 분리되었다. 손에서 분리된 의료진은 3명으로 11%, 비공에서는 7명이 분리되어 27%의 분리율을 나타내었다. 의사 4명중 1명은 손에서 다른 1명은 비공에서 분리되었으며 간호사 22명중 2명은 손에서 6명은 비공에서 분리되었는데 손과 비공에서 동시에 분리된 간호사는 1명뿐이었다(Table 1).

Table 1. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among the medical staffs in a neonatal intensive care unit

Medical staffs	No. of staffs examined	No.(%) of positive for MRSA		
		Nares	Hands	Total
Doctors	4	1	1	2(50)
Nurses	22	6	2	7*(32)
Total	26	7(27)	3(11)	9*(35)

* MRSA was isolated both from nares and hand of a nurse

2. MRSA 항균제감수성양상

중환아실에서 분리된 7균주 모두 10개의 항균제 중 ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, teicoplanin, vancomycin에만 감수성을 보이는 양상(CiCETV)을 보였다. 의료진에서 분리된 9명에서 분리된 10주는 3가지의 항균제감수성양상을 나타냈는데 중환아실에서 분리된 것과 같은 CiCETV양상을 7균주에서 나타냈으며 다른 2균주는 중환자실 균주와 erythromycin에 내성을 나타내는 것만이 다른 양상(CiCTV, ciprofloxacin, clindamycin, teicoplanin, vancomycin에만 감수성)을 보였고, 1균주는 clindamycin은 내성, gentamicin이 감수성을 보이는 것이 중환아실 균주와 다른 CiEGTV 양상(ciprofloxacin, erythromycin, gentamicin, teicoplanin, vancomycin 감수성)을 나타내었다(Table 2).

3. MRSA의 플라스미드형별 분석양상

플라스미드형별은 분절이 약 1kb에서 23kb이내의 크기로 2개에서 10개로 다양하였으며 A-F까지 6가지 군으로 분류되었다. 중환아실 환자에서 분리된 7주중 6주에서 A군(A1형 5주, A3형 1주), 1주는 B2형을 나타

Table 2. Comparisons of antibiogram and plasmid restriction analysis patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from the patients and medical staffs

Strains No.	Sources	Antibiograms*	Plasmid Patterns
MRSA strains from patients			
P1	Pus(umbilicus)	CiCETV	A1
P2	Pus(umbilicus)	CiCETV	A1
P5	Blood	CiCETV	A1
P6	Suprapubic Urine	CiCETV	A1
P7	Pus(cellulitis)	CiCETV	A1
P3	Pus(umbilicus)	CiCETV	A3
P4	Pus(umbilicus)	CiCETV	B2
MRSA strains from medical staffs			
M1(Nurse)	Nares	CiCETV	A1
M2(Nurse)	Nares	CiCTV	A2
M3(Doctor)	Hand	CiCETV	A3
M4(Nurse)	Nares	CiCETV	A3
M2.2(Nurse)	Hands	CiCTV	A4
M5(Nurse)	Hand	CiCETV	B1
M6(Nurse)	Nares	CiCETV	C
M7(Doctor)	Nares	CiEGTV	D
M8(Nurse)	Nares	CiCETV	E
M9(Nurse)	Nares	CiCETV	F

* Type of antibiogram: CiCTV (susceptible to ciprofloxacin, clindamycin, teicoplanin, vancomycin), CiCETV (susceptible to ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, teicoplanin, vancomycin), CiEGTV (susceptible to ciprofloxacin, erythromycin, gentamicin, teicoplanin, vancomycin)

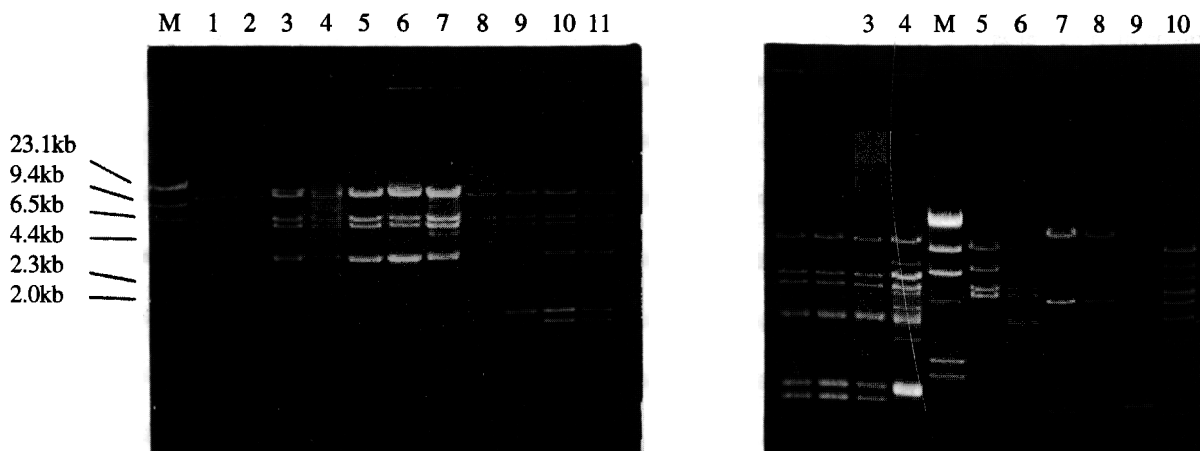


Fig. 1. Plasmid restriction analysis patterns of MRSA strains from the patients(P1-P7) and medical staffs(M1-M9) in a neonatal intensive care unit. <Left> Lane 1; M1 (A1), 2-7; P1-P2, P5-P7(A1), 8-9; M2(A2), 10; P3(A3), 11; M3(A3) <Right> Lanes 1-3; M4(A3), 4; M2.2(A4), 5; M5(B1), 6; P4(B2), 7-8; M8(E), 9; M6(C), 10; M7(D), Lanes M; DNA size marker (Hind III digest of λ phage DNA).

내었다. 의료진에서 분리된 MRSA의 플라스미드 형별은 4명에서 분리된 5주(A1형 1주, A3형 2주, A2형, A4형 각각 1주)에서 A군을 나타내서 집단발생한 균주와 동일균으로 분류되었으며, 나머지는 B1, C, D, E, F형이 각각 1주이었다. 항균제감수성 양상이 CiCETV형 14주의 플라스미드 형별은 A1형 6주, A3형 3주, B1형, B2형, C형, E형, F형이 각각 1주로 다양하였고 CiCTV형 2주는 플라스미드 형별상 A2형과 A4형을 나타내었고, CiEGTV형 1주는 D형을 나타내었다(Table 2, Fig. 1).

고 찰

MRSA는 병원감염의 가장 중요한 원인균이며 특히 병원 집단감염 발생이 의심되는 경우는 집단발생 확인, 감염원 및 감염 경로 조사와 더불어 이를 차단하는 노력이 필수적이다. MRSA에 의한 병원감염 경로는 MRSA에 감염되었거나 집락화되어 있는 환자로부터 또는 집락화되어 있는 의료진의 비공으로부터, 드물게는 오염된 주위환경으로부터 환자 진료에 참여하는 의료진의 손을 통하여 감염된다고 알려져 있다[16-17]. 집단발생인 경우는 감염경로를 밝히고 집단발생을 차단하기 위한 역학조사가 선행되어야 하는데 본 연구에서는 MRSA균주의 집단발생이 의심되어 의료진의 비공과 손에서 MRSA보균자를 알아보기 위한 감시배양을 실시하였는데 비공에서 27%, 손 11%로 총 35%의 보균율을 보였는데 이는 미국에서 중환자실에서 보고된 비공의 MRSA 보균율 2%에[16] 비해서는 매우 높은 율이나 미국내에서도 MRSA 집단발생이 있을 때 의료진에서 비공의 MRSA보균율 19%[18]로 매우 높게 보고되었다. 이는 MRSA분리율이 1991년 미국 NNIS[4]에 의하면 황색포도구균의 15-38%에 비해 국내에서 MRSA의 빈도는 77-80%이상이고 특히 중환자실에서 분리되는 황색포도구균의 약 90% 이상이 MRSA로 보고된 것[5]을 볼 때 당연한 결과라고 생각된다. 본 연구결과는 국내의 서 및 배[17]에 의한 중환자실의 의료진에서 비공의 MRSA 보균율 6.5-12.5%에 비해서는 높고 손의 MRSA 보균율 25.8-54.2%에 비해서는 낮았으나 중환자실 전체 의료진의 보균율 40%와는 비슷한 결과이었고 김 등[19]이 보고한 중환자실의 의료진에서 비공의 MRSA 보균율 26%(19-30%)와 비슷하였다. 이와 같은 결과를 볼 때 국내 MRSA감염관리 대책이 시급하다고 생각된다.

MRSA 균주의 역학적 조사방법으로 표현형 검사법인 항균제감수성양상, 혈청형, bacteriophage형, biotyping 및 immunoblotting 등이 있으나 분별력이 낮아서 많이 사용되지 못하고 있다[6-7, 20-21]. 이중 항균제감수성양상 및 biotyping은 가장 간단하고 결과해석도 간단하고 특별한 장비가 필요없이 작은 일반 검

사에서 우선 사용할 수 있는 방법인데 분별력이 낮아서 동일 균주를 증명하기 위한 역학조사에 사용하기는 어렵고 단지 같은 항균제감수성양상을 보이는 균주가 갑자기 증가하거나 동시에 많은 균주가 분리될 때 병원감염 집단발생을 의심하여 다른 분자역학적 조사를 시행하여 이를 증명하거나 아주 드문 항균제감수성양상을 보이는 경우는 균주 감별에 분별력이 있다고 알려져 있다[20-21]. 본 연구에서도 중환자실에서 3일 내에 항균제감수성양상이 동일한 균주가 동시에 여러 균주가 분리되어 병원감염 집단발생을 의심하는 단서가 되었으나 집단발생이 의심되었던 7주 모두 항균제감수성양상은 같았으나 플라스미드형별에서는 A군 6주와 B2 1주로 달랐고, 의료진에서 분리된 MRSA 10주 중 7주는 항균제감수성양상이 같았으나 플라스미드형별에서는 서로 다른 양상을 보여 분별력은 낮았으나 같은 플라스미드형인 경우는 항균제감수성양상이 다른 경우가 없어서 항균제감수성양상도 일차적인 집단발생의 단서로 이용할 수는 있다고 생각된다.

최근 분자생물학적 기법의 발달로 동일균주를 증명할 수 있는 유전자형 검사법이 많이 개발되었는데 이중 플라스미드형별, 리보형별, 염색체 제한효소양상분석, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), arbitrary primed PCR, nucleotide sequence 등이 알려져 있다[6-13]. 이중 PFGE법은 모든 균주에서 사용이 가능하고 분별력, 재현성, 해석의 용이성 등의 모든 면에서 볼 때 가장 좋은 표준방법으로 알려져 있으나 고가의 장비를 필요로 하고 시간과 수공이 많이 드는 단점이 있어 병원감염 집단발생이 의심되었을 때 일반검사실에서 흔히 사용되기는 어렵다. 이에 비해 플라스미드형별 분석법은 PFGE와 같은 특수 장비가 필요없이 비교적 간단하고 쉽고 제한효소처리를 시행하면 비교적 분별력이 좋은 방법으로 MRSA의 병원감염 집단발생시 흔히 이용될 수 있는 방법이다[10-12, 18]. MRSA 균주의 플라스미드형별 분석은 95%이상의 균주에서 플라스미드를 지니므로 역학적 연구에 적합하다고 알려져 있으며[10-11, 22] Rhinehart 등[11]에 의하면 MRSA 집단발생인 경우 bacteriophage typing인 경우 재검시 56%에서 불일치를 보였는데 비해 플라스미드형별분석인 경우 3.4%에서만 일치하지 않아 재현성이 좋고 쉽고 빠르고 특이도가 높은 방법이라고 하였다. 또한 김 등[22]도 플라스미드형별분석한 17주중 4일후 같은 환자에서 분리된 1주만 2개의 분절이 추가되었으나 PFGE와 비슷한 정도로 보존성 및 재현성이 좋고 MRSA 균주의 집단발생인 경우와 같은 짧은 기간동안에 사용하기에는 문제가 없다고 하였다. 본 연구에서도 17주 모두에서 플라스미드가 분리되어 역학조사로 사용할 수 있었으며 *EcoRI* 제한효소처리후 플라스미드 분절 유형 분석에서 집단발생이 의심되었던 환자에서 분리된 7주 중 5주가 A1형, 2분절이 추가된 A3형이 1

주이었고 나머지 1주는 B2형이었다. 의료진에서 분리된 10주중 5주가 A군(A1형 1주, A2형 1주, A3형 2주, A4 1주)이었고 나머지 다른 균주들은 각기 다른 플라스미드형을 나타내었다. 집단발생이 의심되었던 환자에서 분리된 MRSA가 플라스미드형별분석에서 대부분 A군(A1형 5주, A3형 1주)을 보이고 의료진에서 A군 5주 중 A1형 1명에서 관찰되어 동일한 균주에 의한 병원감염 집단발생으로 추정되어 중환아실의 손씻기 재교육, MRSA보균자에 minocycline과 rifampin을 투여하여[23] 감염원을 차단하였으며 항균제 투여후 추적 감시배양에서 MRSA가 분리되지 않았다.

이상으로 플라스미드형별 분석은 PFGE를 시행할수 없는 일반검사실에서 비교적 시행하기 쉽고, 값싸고, 분별력이 좋은 분자역학적 조사 방법으로 생각된다.

요 약

배 경: 메티실린내성 황색포도구균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 병원감염의 주요 원인균이며, 특히 병원감염 집단발생인 경우 감염원 조사와 더불어 이를 차단하기 위한 분자역학적 조사방법이 이용되고 있다. 본원 중환아실에서 7명의 환아에서 동일한 항균제감수성 양상을 보이는 MRSA가 분리되어 집단발생이 의심되었다. 이에 동일 균주를 증명하고 병원감염원을 제거하고자 이들 균주와 의료진의 감시배양에서 분리된 MRSA 균주에서 플라스미드형별 검사를 시행하였다.

방 법: 1997년 3월 29일부터 4월 2일까지 중환아실에서 7명의 환아에서 분리된 MRSA 7주(배꼽농 4주, 혈액 1주, 뇨 1주, 농 1주)와 중환아실에서 근무하는 의사 4명 및 간호사 22명의 의료진 총 26명을 대상으로 비공 및 손에서 MRSA 보균자 검출을 위한 감시배양에서 분리된 MRSA를 대상으로 하였다. 10가지 항균제에 대한 감수성검사는 Vitek GPS-IT Card (bioMerieux Vitek, France)를 이용하여 시행하였다. 중환아실에서 분리된 균주와 의료진에서 분리된 MRSA균주에서 플라스미드를 분리하여 *EcoRI*로 절단하여 플라스미드양상과 항균제감수성양상을 비교분석하였다.

결 과: 의료진에서 MRSA분리율은 26명중 9명(10주)이 손이나 비강에서 분리되어 35%를 차지하였다. 의료진에서 분리된 10주중 7주가 환아에서 분리된 모든 균주에서 보였던 항균제감수성양상과 동일한 양상을 보였다. 플라스미드형별 분석 결과 2-10개의 분절이 관찰되었으며 A-F까지 6가지 군으로 분류되었다. 환아에서 분리된 MRSA 7주중 6주에서 A군(A1형 5명, A3형 1명), 의료진에서 분리된 10주중 5주에서 A군(A1형 1주, A3형 2주, A2형, A4형 각각 1주)을 보여 집단발생한 균주와 동일군으로 분류되었으며 그외는 각기 다른 유형을 나타내었다.

결 론: 플라스미드형별 분석은 병원집단감염의 분자역학적 조사방법 중 pulsed-field gel electrophoresis를 시행할수 없는 일반검사실에서 비교적 시행하기 쉽고, 값싸고, 분별력이 좋은 방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. *The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals-overview of the results. J Hosp Infect* 1996;32:175-90.
2. Ruden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. *Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study. Infection* 1997;25:199-202.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *National Nosocomial Infections Surveillance(NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. Am J Infect Control* 1998;26:522-33.
4. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-6.
5. 송재훈. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 감염의 예방 및 관리. *병원감염관리*. 1996;1:73-83.
6. Arbeit RD. *Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganism. In: Murray PR et al eds. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington, D.C.; ASM press. 1999;116-37.*
7. Tenover FC, Arbeit R, Archer G, Biddle J, Byrne S, Goering R, et al. *Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol* 1994;32:407-15.
8. Kumari DN, Keer V, Hawkey PM, Parnell P, Joseph N, Richardson JF, Cookson B. *Comparison and application of ribosome spacer DNA polymorphism and pulsed-field gel electrophoresis for differentiation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains. J Clin Microbiol* 1997;35:881-5.
9. van Belkum A, Kluytmans J, van Leeuwen W, Bax R, Quint W, Peters E, et al. *Multicenter evaluation of arbitrarily primed PCR for typing of Staphylococcus aureus strains. J Clin Microbiol* 1995;33:1537-47.
10. Obayashi Y, Fujita J, Ichiyama S, Hojo S, Negayama K, Takashima C, et al. *Investigation of nosocomial infection caused by arbekacin-resistant. methicillin-*

- resistant Staphylococcus aureus. Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:53-9.
11. Rhinehart E, Shlaes DM, Keys TF, Serkey J, Kirkley B, Kim C, et al. *Nosocomial clonal dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Elucidation by plasmid analysis. Arch Intern Med* 1987;147:521-4.
 12. Sabria-Leal M, Morthland VH, Pedro-Botet ML, Sopena N, Gimenez-Perez M, Branchini ML, Pfaller MA. *Molecular epidemiology for local outbreaks of methicillin resistant Staphylococcus aureus(MRSA). The need for several methods. Eur J Epidemiol* 1994;10:325-30.
 13. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. *Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulse-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol* 1995;2233-9.
 14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for antimicrobial susceptibility tests; 9th Informational Supplement. NCCLS document M100-S9, Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.*
 15. Wanger AR, Morris SL, Ericsson C, Singh KV, LaRocco MT. *Latex agglutination-negative methicillin-resistant Staphylococcus aureus recovered from neonates: epidemiologic features and comparison of typing methods. J Clin Microbiol* 1992;30:2583-8.
 16. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med* 1993;94:313-28.
 17. 서울주 및 배직현. 중환자실에서 분리된 methicillin내성 포도상구균의 분자 역학적 조사. *대한임상병리학회지*. 1996;16:510-27.
 18. Fang FC, McClelland M, Guiney DG, Jackson MM, Hartstein AI, Morthland VH, et al. *Value of molecular epidemiologic analysis in a nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak. JAMA* 1993;270:1323-8.
 19. 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.
 20. Rossney AS, Coleman DC, Keane CT. *Evaluation of an antibiogram-resistogram typing scheme for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Med Microbiol* 1994;41:441-7.
 21. Arpin C, Lagrange I, Gachie JP, Bebear C, Quentin C. *Epidemiological study of an outbreak of infection with Staphylococcus aureus resistant to lincosamides and streptogramin A in a French hospital. J Med Microbiol* 1996;44:303-10.
 22. 김재석, 김의종, 기창석, 이남용. 병원감염의 집단발생을 증명하기 위한 메티실린내성황색포도구균의 분자생물학적 분류. *병원감염관리* 1996;1:63-72.
 23. Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J. *Eradication of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin. Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1612-5.