

중환자실 환자의 Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* 감염 : *Staphylococcus aureus* 비강 정착과의 연관성

송원근, 이태재, 김승주*, 박민정, 이규만

한림대학교 의과대학 임상병리학교실, 감염관리실*

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Intensive Care Unit (ICU) Patients: Relation to Nasal Carriage of Patients or ICU Personnels

Wonkeun Song, M.D., Tae Jae Lee, M.T., Seung Joo Kim, R.N.*,
Min-Jeong Park, M.D., and Kyu Man Lee, M.D.

Departments of Clinical Pathology and Infection Control Office*, University of Hallym College of Medicine,
Seoul, Korea

Background : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the most common nosocomial pathogen, which is particularly prevalent in intensive care units (ICUs). We performed this study to investigate the modes of transmission of MRSA and the role of nasal carriage of MRSA to subsequent MRSA infection in ICU.

Methods : From September to November 1997, all patients admitted for more than two days to the ICU were studied prospectively. Nasal swabs were obtained at admission and weekly during the ICU stay. Surveillance cultures of nares of the ICU personnels were done. Molecular typing was performed with repetitive sequence-based PCR (rep-PCR).

Results : At ICU admission 34 patients (21.0%: 19 MSSA, 15 MRSA) were MRSA nasal carrier, while 126 patients were free of nasal colonization. During the ICU stay 12 (9.5%: 3 MSSA, 9 MRSA) of the 126 noncolonized patients became nasal carriers ($P < 0.05$). *S. aureus* infections (all MRSA) were documented in 14 (15 isolates, 8.6%) of the total 162 patients. *S. aureus* infections were significantly higher for those patients who were nasal carriers at ICU admission than for those found to be initially negative ($P < 0.05$). Two different type (A, 7 isolate; B, 8 isolates) of rep-PCR patterns were identified. All four nasal and seven clinical isolates from the patients, and four nasal isolates from the ICU personnels were mixed with A and B patterns, respectively.

Conclusion : Nasal colonization was related to the increased incidence of MRSA infections. Patients or ICU personnels who were nasal colonized with MRSA seemed to be a major source for transmission of MRSA in the ICU. (Korean J Clin Microbiol 2001;4:45-51)

Key Words : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Intensive care unit (ICU), Nasal carriage, Repetitive sequence-based PCR (Rep-PCR)

서 론

접수번호 : CM 4-1-8

교신저자 : 송원근

(150-071)서울시 영등포구 대림동 948-1

한림의대 강남성심병원 임상병리과

Tel : (02) 829-5259 Fax : (02) 847-2403

E-mail : swonkeun@netsgo.com

현재 국내에서 분리되는 *Staphylococcus aureus*의 약 70% 정도가 methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)이며[1] 중환자실에서 분리되는 *S. aureus*의 90% 이상이 MRSA인 것으로 보고되고 있다[2]. 1996년 국내의 병원

감염을 조사에 의하면 *S. aureus* 감염이 전체 병원감염의 17.2%로 가장 많았고, 그 중 78.8%가 MRSA였다[3]. 이와 같이 MRSA는 이미 우리나라에 널리 퍼져 있어 병원감염관리의 가장 중요한 대상균 중 하나이다. MRSA의 주 오염원은 감염 또는 정착된 환자, 의료인, 환경 등이며[4], 오염원과의 직접 접촉, 의료인의 손 등을 통한 간접 전달, 공기 등에 의해 전파되는 것으로 알려져 있다[5]. MRSA 감염의 관리와 예방을 위해서는 MRSA 오염원과 전파경로를 파악하여 오염원을 제거하거나 전파 경로를 차단해야 한다. 병원감염 관리 방법은 여러 가지가 있으며 그 중 어느 한가지 방법만으로는 근절하기 어렵고, 일단 endemic 상태가 되면 근본적인 퇴치는 사실상 어려워진다고 하겠다.

S. aureus 감염은 비강 정착자에서 더 자주 발생하는 것으로 알려져 있으며 수술부위감염, 혈액 또는 복막 투석환자 등에서 그 연관성이 규명되었다[6-8]. *S. aureus* 비강 정착률은 병원마다 차이가 있으며, 비강 정착에서 실제 감염이 발생하는 빈도도 5-60%로 다양하다[4]. 병원에 근무하는 의료진의 *S. aureus* 비강 정착률도 보고에 따라 차이가 있다[9, 10].

병원감염의 역학조사방법으로는 항균제감수성 양상, 혈청형, biotyping 등의 간편한 방법도 있으나 이는 분별력이 낮아 거의 이용되지 않고 있고[11], 최근에는 Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)와 PCR을 이용한 arbitrarily-primed PCR (AP-PCR)이나 repetitive sequence-based PCR (rep-PCR) 등이 좋은 분별력을 보이는 것으로 알려져 많이 이용되고 있다[12].

본 연구는 중환자실의 환자 및 병원직원의 MRSA 비강 보균과 환자의 MRSA 감염간의 연관성을 규명하고자 하였으며, rep-PCR을 이용하여 MRSA 감염균의 상호관계를 파악한 후 적절한 감염관리 조치를 취하여 MRSA 감염을 대폭 감소시킬 수 있었으므로 이를 보고하고자 한다.

대 상 및 방 법

1. 대상 및 정의

1997년 9월부터 11월까지 중환자실에 3일 이상 입원한 162명의 환자를 대상으로 *S. aureus*의 비강 정착 여부를 확인하기 위해 중환자실 입원 당일에 비강 면봉검체를 채취하여 배양검사를 실시하였다. 그 후 환자가 입원하여 있는 동안, 주 1회씩 비강 면봉검체를 채취하여 반복 검사하였다. 또한 중환자실 간호사와 의사 24명에 대한 비강 면봉배양을 실시하여 *S. aureus*의 정착 유무를 조사하였다. 임상이가 감염이 의심되어 채취한 검체를 임상검체로, 중환자실 입원 기간 동안 채취한 비강 면봉검체에서 1회 이상 *S. aureus*가 분리

된 환자를 *S. aureus* 비강 정착자로 정의하였다. 병원감염은 Centers for Disease Control and Prevention의 정의[13]를 이용하였다.

2. 세균학적 검사방법

면봉(Copan Diagnostics Inc., NY, USA)으로 전비강에서 채취한 검체를 혈액천천배지에 접종한 후 35℃에서 하룻밤 배양하였다. 그람염색과 catalase 시험을 시행한 후, Staphaurex Plus 라텍스 응집검사(Murex Biotech Ltd., Kent, England), mannitol salt 배지(Becton Dickinson Microbiology Systems, MD, USA)를 이용하여 *S. aureus*를 동정하였다. 항균제 감수성시험은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 기준[14]에 의한 디스크확산법으로 gentamicin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, penicillin G, tetracycline, erythromycin, clindamycin, vancomycin, teicoplanin 디스크(Becton Dickinson Microbiology Systems)에 대하여 시험하였다. Methicillin 내성시험은 oxacillin 선별배지를 이용하였다. 즉, oxacillin 6 µg/mL 과 4% NaCl이 함유된 Mueller-Hinton 배지에 1.5×10^8 CFU/mL의 균액을 접종하여 34℃에서 24시간 배양한 후, 한 집락이라도 자라면 methicillin 내성균으로 판독하였다.

3. Rep-PCR을 이용한 DNA 분석

비강과 임상검체에서 모두 MRSA가 분리된 4명의 환자(각각 4주), 임상검체에서만 MRSA가 분리된 3명의 환자(3주) 및 병원 직원의 비강 면봉검체에서 분리된 4명의 병원 직원(4주)을 대상으로 rep-PCR을 실시하였다.

1) DNA 분리

-70℃ 냉동고에 보관 중인 대상 균주를 혈액천천에 접종하여 35℃에서 하룻밤 계대배양한 후 3-5개의 집락에서, genomic DNA purification kit (Promega, WI, USA)를 이용하여 사용설명서에 따라 chromosomal DNA를 분리하였다.

2) Rep-PCR

Rep-PCR은 del Vecchio 등[15]의 방법을 약간 변형하여 실시하였다. 간단히 설명하면, 150 ng의 chromosomal DNA를 rep-PCR의 template로 사용하였고 *Mycoplasma pneumoniae*의 repetitive sequence인 primer RW3A (5' -TCGCTCAAAACAACGACACC-3')를 30 µL reaction volume당 75 pmol로 하였다. Perkin-Elmer thermocycler 2400 (Perkin-Elmer Cetus, CT, USA)을 사용하여 predenaturation을 95℃에서 3분간 시행한 후,

Table 1. Epidemiologic and clinical features of the fourteen patients infected with MRSA

Patient No.	Specimen	Interval from admission to first isolate (day)	Nasal carrier before infection	Primary diagnosis
12	Sputum	6	No	Small bowel perforation
	Wound	11		
20	Sputum	5	No	AMI
26	Sputum	18	Yes	Lung cancer
30	Blood	29	No	Liver cirrhosis
34	Sputum	5	No	SDH
54	Sputum	12	Yes	ICH
63	Sputum	94	Yes	ICH
89	Sputum	11	No	SDH
123	Sputum	20	Yes	Bronchiectasis
126	Wound	18	Yes	SDH
135	Wound	22	No→Yes*	SAH
139	Sputum	7	No→Yes	Cerebral infarct
147	Blood	27	No→Yes	ICH
150	Sputum	21	Yes	Rectal cancer

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; SDH, subdural hematoma; ICH, intracranial hematoma; SAH, subarachnoid hematoma

* No → Yes: initially negative and subsequently positive nasal carrier before infection

denaturation은 94℃에서 1분, annealing은 54℃에서 1분, extension은 72℃에서 2분을 1 cycle로 하여 30회 시행하였고 마지막 extension은 72℃에서 5분간 시행하였다.

3) 전기영동

Ethidium bromide가 혼합된 증폭산물 15 µL와 100 bp DNA ladder standard (BRL Life Technologies Inc., MD, USA)를 1.5% agarose gel에 각각 분주한 후 110 V에서 3.5 시간 동안 전기영동하여 UV transilluminator에서 관찰하고 폴라로이드 카메라(Spectroline, NY, USA)로 사진을 찍었다. DNA 밴드가 하나 이상 차이가 나면 서로 다른 형으로 판독하였다.

4. 의무기록과 통계 분석

의무기록을 열람하여 대상환자의 진단명, 경과, 중환자실 입원경로 및 감염되기까지의 입원 기간 등을 분석하였다. Chi-square test를 이용하여 비율을 비교하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 보았다.

결 과

1997년 9월부터 11월 사이에 본원 중환자실에 입원한 환자는 모두 212명이었었다. 그중 50명은 중환자실

입원기간이 2일 이하였기 때문에 분석 대상에서 제외하였다. 중환자실에 3일 이상 입원한 162명의 환자 중 입원 당시부터 *S. aureus* 비강 정착자였던 환자는 34명(21.0%)으로 methicillin 감수성 *S. aureus* (MSSA)가 19명(55.9%), MRSA가 15명(44.1%)이었다. 입원 당시 비강 비정착자였던 126명(79%) 중 12명(9.5%)이 입원 후 정착자가 되었고 이중 9명(75%)이 MRSA 정착자로, 입원당시 *S. aureus* 정착자군에 비해 MRSA 정착 비율이 통계학적으로 의의가 있게 높았다(*P* value <0.05). 입원 당시부터 MRSA 비강 정착자였던 34명 중 6명(17.6%)에서 MRSA 감염이 있었고, 입원 당시 비강 비정착자였던 126명 중 입원 후 비강 정착자가 된 12명과 계속 비강 정착자였던 114명 중 각각 3명(25.0%), 6명(5.3%)이 MRSA에 감염되었다(*P* <0.05, Fig. 1). 입원 당시부터 *S. aureus* 비강 정착자였던 34명의 환자 중 10명(46.7%)은 일반병동에 입원하고 있다가 중환자실로 이실된 경우로, 이중 7명(70%)이 MRSA 정착자였고, 중환자실로 직접 입원한 24명중에서는 8명(33.3%)이 MRSA 정착자였다(*P* value <0.05). 일반병동 입원 후 중환자실로 옮기기까지의 기간은 중앙값이 6.5일(1-71일)이었다. 중환자실에 3일 이상 입원한 162명 중 14명(15균주, 8.6%)에서 *S. aureus* 감염이 있었고 모두 MRSA 감염이었다. 검체 별로는 호흡기, 수술창상, 혈액 검체가 각각 10(67%), 3(20%), 2(13%)개이었다(Table 1). 의료진 24명에 대하여 실시한 비강면봉배양에서는 4명(16.7%)에서

Table 2. Comparisons of antibiogram and rep-PCR fingerprinting patterns of MRSA strains from the patients and medical personnels

Strain No.	Antibiogram*	Rep-PCR Pattern
Medical personnels with nasal specimen		
MN-4	TsCVT	A
MN-5	CiTsCVT	B
MN-18	TsCVT	B
MN-20	TsCVT	B
Patients with nasal specimen		
PN-126	TsCVT	B
PN-135	TsCVT	B
PN-139	TsCVT	B
PN-150	TsCVT	A
Patients with clinical specimen		
PC-20 (sputum)	TsCVT	A
PC-34 (sputum)	TsCVT	A
PC-89 (sputum)	TsCVT	A
PC-126 (wound)	TsCVT	B
PC-135 (wound)	TsCVT	B
PC-139 (sputum)	TsCVT	A
PC-150 (sputum)	TsCVT	A

* Antibiogram: TsCVT, susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, vancomycin, teicoplanin; CiTsCVT susceptible to ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, vancomycin, teicoplanin

MRSA가 분리되었다.

15주의 MRSA를 대상으로 rep-PCR을 시행한 결과 A와 B 두 가지형이 각각 7주와 8주씩이었고 환자의 비강과 임상검체, 의료진의 비강검체에서 분리된 MRSA가 각각 A와 B 두형이 모두 존재하였다. 비강과 임상검체에서 모두 MRSA가 분리된 4명의 환자 중 3명은 서로 같은 형(A형, 1명; B형, 2명)이었고 나머지 1명은 비강에서는 B형이었으나 임상검체에서는 A형이었다. 임상검체에서만 MRSA가 분리된 3명은 모두 A형이었다. 이 15주의 MRSA는 1주를 제외하고 모두 같은 항균제 감수성 양상을 보였다(Fig. 2, Table 2).

고 찰

병원감염은 입원 환자의 3.5-10%를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 이 중 MRSA 감염이 국내외에서 가장 문제시 되고 있다[3, 16, 17]. MRSA 감염은 균의 집락화에서 시작되는 것으로 생각되는데, 복막투석 환자 중 MRSA 정착자는 다른 환자에 비해 감염증이 8배 많이 생기고[18], 비강 정착자의 경우 수술 후 창상감염이 비정착자에 비해 17배나 높게 생기는 것으로 보고되었다[19]. 본 연구에서 중환자실 입원 당시의 MRSA 비강 정착률은 21%, 입원 후 새로운 MRSA가 비강에 정착한 경우는 9.5%였고, MRSA 감염증은 8.6%에서 발생하여 김 등[20]

이 보고한 중환자실 입원 당시의 비강 정착률 17.4%, MRSA 감염률 11.7%와 유사한 결과를 보였으나 입원 후 MRSA 비강 정착자였던 환자의 17.6%에서 MRSA 감염이 있었던 반면에, 입원 당시 MRSA 비강 비정착자였던 환자에서는 7.1%에서 MRSA 감염을 보였고, 입원 당시 비강 비정착자였던 환자가 비강 정착자로 된 환자와 계속 비정착자였던 환자간의 감염률도 각각 25%, 5.3%로, MRSA 정착자의 감염률이 높았다. Corbella 등[21]도 MRSA 비강 정착자와 비정착자의 MRSA 감염률이 각각 22.9%, 2.2%, 입원 후 비강 정착자가 된 환자와 계속 비정착자였던 환자간의 감염률이 각각 44%, 0.4%로 나타나 MRSA 비강 정착이 MRSA 감염을 일으키는 주요 원인임을 알 수 있었다.

현재 여러 가지 *S. aureus* 감염에 대한 분자 역학적 조사방법 들이 이용되고 있다. 그 중 PFGE, AP-PCR 및 rep-PCR 등이 분별력이 우수한 것으로 알려져 있다 [11]. PFGE는 분별력이나 재현성이 좋은 반면에 검사에 시간이 많이 소요되고 고가의 장비가 필요한 단점이 있고 AP-PCR은 쉽고 빠르게 검사할 수 있으나 재현성에 문제가 있다는 보고가 있다[22]. Rep-PCR은 *M. pneumoniae*에서 발견된 repetitive sequence [23]를 *S. aureus* DNA의 증폭 template로 이용하는 high-stringency PCR fingerprinting이다[14]. Van der Zee 등[24]은 *S.*

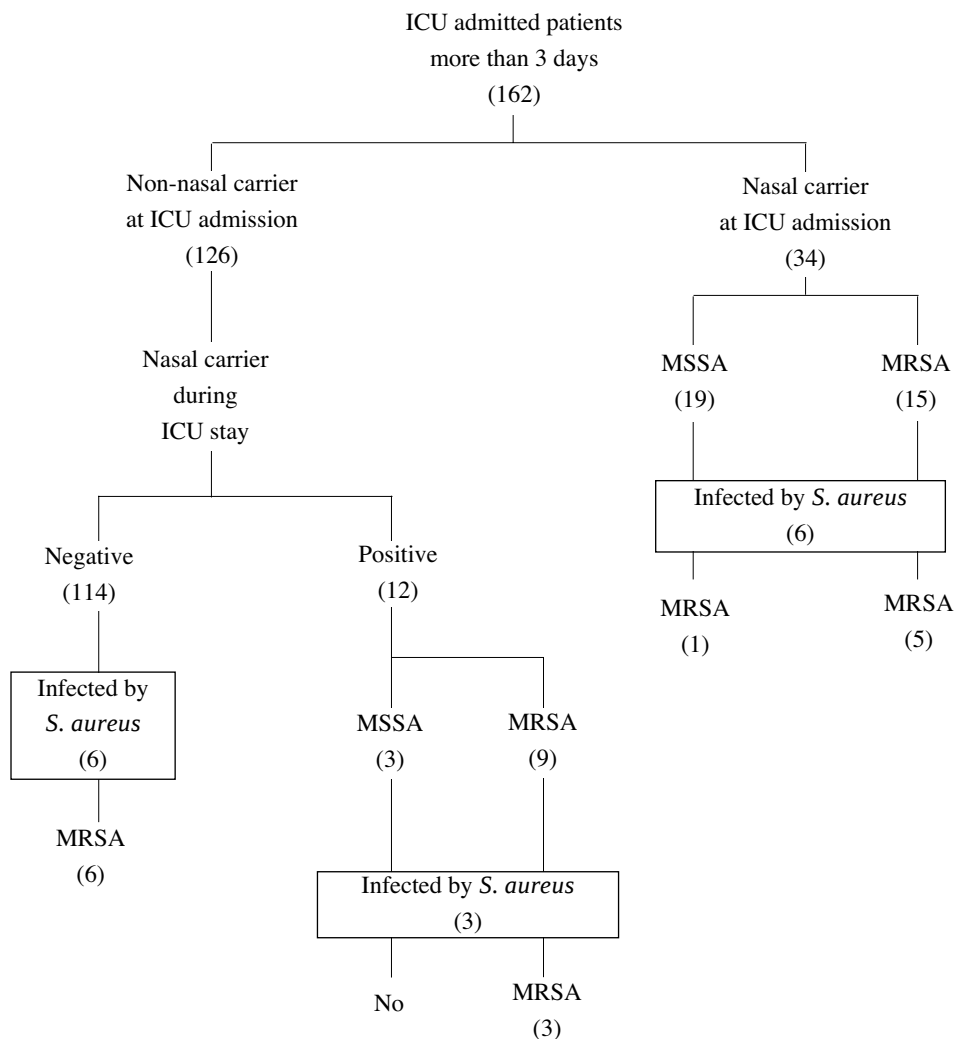


Fig. 1. *Staphylococcus aureus* nasal carrier state at ICU admission, and subsequent *S. aureus* infections.

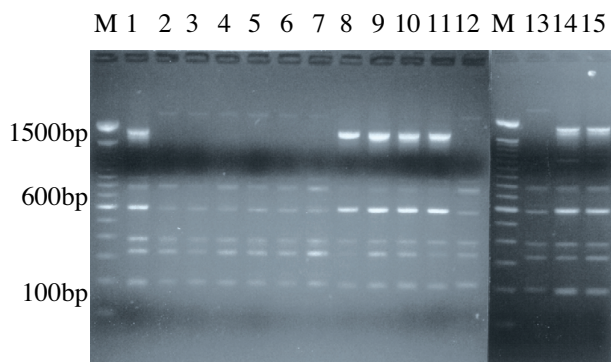


Fig. 2. Rep-PCR patterns of MRSA strains from the patients and medical personnels in the ICU. Lane M is molecular weight marker (100 bp DNA ladder). Lane 1 to 4 are isolates from nasal swab of ICU personnels. Lane 5 to 8 are isolates from nasal swab of the patients. Lane 9 to 15 are isolate from clinical specimens of the patients. Paired isolates from four patients: nasal (lanes 5, 6, 7, 8) and clinical (lanes 12, 13, 14, 15) isolates.

*aureus*의 분자역학적 조사방법으로 *M. pneumoniae*의 repetitive sequence인 primer RW3A를 이용한 rep-PCR을 AP-PCR, PFGE와 비교한 결과, rep-PCR이 AP-PCR에 비해 재현성이 더 좋았고, PFGE에 비해서는 검사방법이 간단하고 쉬우며 더 높은 선명도를 보였다. 이에 본 연구에서는 rep-PCR을 분자역학조사방법으로 선택하였다.

김 등[20]은 내과 중환자실 환자의 MRSA 비강 정착과 감염증과의 연관성을 조사한 결과 서로 관련성이 없어 내인적인 원인보다는 외부 경로를 통해 전파된 MRSA가 감염원으로 작용했을 것이라고 하였다. 그러나 본 연구에서 15주의 MRSA를 대상으로 rep-PCR을 시행한 결과는 A와 B 두 가지 형만이 각각 7주와 8주씩이었고, 환자의 비강과 임상검체, 의료진의 비강검체에서 분리된 3개 군의 MRSA가 각각 A와 B, 두 형이 모두 존재하였다. 또한 입원 당시 이미 MRSA가 정

착된 환자와 입원 후 새로운 MRSA가 정착된 환자에서 분리된 군주도 각각 A와 B형이 모두 나타났다. 입원 당시부터 MRSA 비강 정착이 있었다가 MRSA감염이 생겼던 2명은 두 군주가 서로 같은 형이었고, 입원 후 MRSA 비강 정착이 된 2명 중 1명은 같은 형이, 1명은 서로 다른 형이었다. 중환자실의 환경에서 분리되는 MRSA는 조사하지 못하였으나 이와 같은 결과로 볼 때, 전파경로를 정확히 파악할 수는 없었지만 두 가지 형의 MRSA 군주가 환자의 비강에서 직접 감염되었거나 의료진이나 환자에서 정착된 MRSA가 다른 환자에게 전파되었을 것으로 생각되었다. Rep-PCR을 시행했던 15주의 MRSA에 대한 항균제감수성 양상은 의료진의 비강에서 분리된 1주를 제외하고는 모두 같은 양상을 보여 이 등[25]의 보고와 같이 분별력이 낮음을 알 수 있었다.

이상의 결과를 바탕으로 중환자실 환경의 소독, MRSA가 비강에 정착된 의료진과 중환자실 입원 시에 비강면봉 배양을 실시하여 MRSA가 분리된 환자에 대한 mupirocin 치료 및 감염관리 간호사에 의한 손씻기 교육을 강화한 결과, 연구기간 (9-11월) 동안의 월 평균 MRSA 정착 또는 감염 환자가 약 13명이었으나 위의 대책을 시행한 12월에는 4명의 MRSA 정착 또는 감염환자 만이 발생하였다. MRSA감염은 환자나 의료진의 비강 등에 정착되어있는 MRSA가 MRSA 감염에 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었고, rep-PCR 등을 이용한 분자역학조사를 통해 원인균을 밝혀 적절한 감염 대책을 세움으로써 MRSA 감염을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 가장 중요한 병원감염균이다. 이에 MRSA 감염의 빈도가 높은 중환자실을 대상으로 MRSA 감염의 전파경로를 파악하고 MRSA 비강정착과 감염의 연관성을 규명하고자 하였다.

방 법 : 1997년 9월부터 11월까지 중환자실에 3일 이상 입원한 162명의 환자를 대상으로 입원 직후와 입원하여 있는 동안 주 1회 씩, 그리고 24명의 중환자실의 의료진을 대상으로 비강감시배양을 실시하였다. Rep-PCR을 이용하여 MRSA 형별분석을 실시하였다.

결 과 : 입원 당시 MRSA 비강정착자는 34명(21.0%: 19 MSSA, 15 MRSA)이었다. 126명의 비강 비정착자 중 12명(9.5%: 3 MSSA, 9 MRSA)이 입원 후 비강 정착자가 되었다. 전체 162명의 환자 중 14명(15주, 8.5%)에서 *S. aureus* (모두 MRSA) 감염이 있었다. MRSA 감염률은 입원 당시 비강 정착자가 비강 비정착자에 비해 의의가 있게 높았다($P < 0.05$). Rep-PCR을 시행한 결과 두 가지 형(A형, 7주; B형 8주)의 패턴을 보였다. 환자의

비강(4주), 임상검체(7주), 및 의료진의 비강검체(4주)에서 분리된 3개군의 MRSA에서 각각 A와 B형 두 가지가 모두 존재하였다.

결 론 : MRSA 비강 정착자가 비강 비정착자에 비해 MRSA 감염률이 높았고, 환자나 의료진의 비강 등에 정착되어있는 MRSA가 MRSA 감염에 중요한 원인인 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. 송재훈. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 감염의 예방 및 관리. *병원감염관리* 1996;1:73-83.
3. 김준명, 박은숙, 정재심, 김경미, 김정미, 오향숙 등. 1996년 국내 병원감염을 조사연구. *병원감염관리* 1997;2:157-76.
4. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:901-13.
5. Peacock JE Jr., Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93:526-32.
6. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA et al. Nosocomial *Staphylococcus bacteremia* among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996;100:509-16.
7. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
8. Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ. Nasal colonization with methicillin resistant *S. aureus* on admission to the surgical intensive care unit increased with the risk of infection. *Anesth Analg* 1994;78:644-50.
9. Crossley K, Landersman B, Zaske D. An outbreak of infection caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *J Infect Dis* 1979;139:280-7.
10. Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by health-care workers in an endemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:479-85.
11. 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.
12. Power EGM. *RAPD typing in microbiology - a technical review*. *J Hosp Infect* 1996;34:247-65.
 13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infections, 1988*. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
 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. Del Vecchio VG, Petroziello JM, Gress MJ, McCleskey FK, Melcher GP, Crouch HK et al. *Molecular genotyping of methicillin-resistant Staphylococcus aureus via fluorophore-enhanced repetitive-sequence PCR*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2141-4.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Lye WC, Leong SO, Lee EJ. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage and infections in CAPD*. *Kidney Int* 1993;43:1357-62.
 19. Hartstein AL and Mulligan ME. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG ed., *Hospital epidemiology and infection control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins. 1996;347-64.
 20. 김성민, 김춘관, 이혁, 백경란, 권오정, 이장호 등. *PFGE를 이용한 내과 중환자실에서의 MRSA의 전파경로 규명 및 MRSA 감염과 비강정착과의 연관성 조사연구*. *병원감염관리* 1998;3:1-10.
 21. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R et al. *Staphylococcus aureus nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:351-7.
 22. 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.
 23. Wenzel R and Hermann R. *Repetitive DNA sequence in Mycoplasma pneumoniae*. *Nucleic Acid Res* 1988; 16:8337-50.
 24. Van der Zee A, Verbakel H, van Zon JC, Frenay I, van Belkum A, Peeters M et al. *Molecular genotyping of Staphylococcus aureus strains: comparison of repetitive sequence-based PCR with various typing methods and isolation of novel epidemicity marker*. *J Clin Microbiol* 1999;37:342-9.
 25. 이미애, 강은숙, 홍기숙, 정화순. 메티실린내성 황색포도구균에 의한 병원감염 집단발생의 분자 역학조사를 위한 플라스미드형별 분석. *대한임상미생물학회지* 1999;2:125-30.