

혈액배양에서 검출된 포도상구균의 균종분포와 Oxacillin 내성

김도행*, 윤태준*, 장철훈**, 이상준***

춘해병원 임상병리과*, 부산대학교 의과대학 임상병리학교실**, 부산대학교 환경대학원***

Species Distribution and Oxacillin Resistance of Staphylococci Isolate from Blood Culture

Do-Hang Kim*, Tae-Jun Yoon*, Chulhun L. Chang**, and Sang-Jun Lee***

Department of Clinical Pathology*, Choon Hae Hosptial, Pusan; Department of Clinical Pathology**, Pusan National University Hospital, Pusan; Department of Environmental Science***, Graduate School of Environment, Pusan National University, Pusan, Korea

Background : Increase of immunocompromised patients and frequent use of indwelling catheters cause staphylococcal bacteremia, especially due to coagulase-negative staphylococci (CNS), in contrast with *Staphylococcus aureus* in the past. And, infections of methicillin-resistant staphylococci have been increasing in number from 1970s. In this study, species of staphylococcal isolates from blood were demonstrated, and their methicillin susceptibilities were evaluated for the empirical choice of antibiotics.

Methods : One hundred and seventy-five staphylococcal strains isolated from blood culture at Pusan National University Hospital during the year 1999 were included. Species identification, susceptibility tests by agar dilution and disk diffusion methods, and *mecA* gene detection by polymerase chain reaction were performed.

Results : *S. aureus* (41%), *S. epidermidis* (30%), *S. auricularis*, *S. intermedius*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. sciuri*, *S. homis*, and *S. warneri* were identified. Thirty-one stains (43.4%) of *S. aureus*, 43 stains (83%) of *S. epidermidis*, and 24 stains (46%) of other CNS are resistant to oxacillin. The results of disk diffusion test were consistant with agar dilution tests in all *S. aureus* strains and 95.5% of CNS strains. The results of *mecA* gene detection were consistant with agar dilution methods in 96.8% of *S. aureus* and 89.6% of CNS.

Conclusions : Not only *S. aureus* and *S. epidermidis* but also other various species of staphylococci were recovered from blood, and methicillin-resistant strains reached 43.2% of *S. aureus*, and 64.4% of CNS. These results would help for physicians to choose primary empirical therapeutic agents of patients who are suggestive of staphylococcal bacteremia.

(Korean J Clin Microbiol 2001;4:52-57)

Key words : Blood culture, *Staphylococcus*, Methicillin-resistance

서론

혈액 배양에서 분리되는 포도상구균들 중 가장 중요한 임상적 의의를 가지는 것은 *Staphylococcus aureus*이다. 그 중 메티실린 내성 균주 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)는 우리 나라에서 1980년대에 검출 비율이 급격히 상승하여 23~48%로 보고되었고[1,2] 현재

Table 1. Staphylococci isolated from blood

Species	No. of isolates(%)
<i>S. aureus</i>	71 (40.6)
<i>S. epidermidis</i>	52 (29.7)
<i>S. auricularis</i>	8 (4.6)
<i>S. intermedius</i>	5 (2.9)
<i>S. haemolyticus</i>	5 (2.9)
<i>S. capitis</i>	4 (2.3)
<i>S. simulans</i>	4 (2.3)
<i>S. sciuri</i>	3 (1.7)
<i>S. hominis</i>	2 (1.1)
<i>S. warneri</i>	2 (1.1)
Unidentified CNS	19 (10.8)
Total	175 (100)

는 70%로 급증하고 있는 실정이다. MRSA에 의한 감염률은 원내 감염관리기구 기능의 역할을 평가하는데 이용하기도 하기 때문에 이의 정확한 동정이 요구되고 있다[3]. MRSA 감염증의 치료에는 모든 β -lactam 항균제, 즉 penicillin, cephalosporin, carbapenem 및 monobactam 등이 효과가 없으며 aminoglycoside를 포함한 여러 항균제에 동시에 내성을 나타내는 경우가 많기 때문에 사용할 수 있는 약제가 매우 적다. 특히 면역부전 상태의 중환자 등에서 질병의 사망률 증가와 같은 심각한 결과를 초래한다. *S. epidermidis*는 사람의 피부와 점막 상재균이며 coagulase 음성 포도상구균 (coagulase-negative staphylococci, CNS) 중 혈액을 포함한 임상 검체에서 가장 흔하게 분리되는 균종이다. 그 외에도 인체내 삽입기구를 사용하고 있는 환자이거나 면역 기능이 저하된 환자에서 오염균으로 간주되던 여러종의 staphylococci들이 병원성 세균으로서의 임상적 의의를 찾을 수 있는 경우가 많아지고 있다[4,5]. 따라서 methicillin 내성 포도상구균의 신속한 검출과 정확한 동정이 매우 중요할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 혈액 배양에서 검출되는 포도상구균의 종류와 이 세균들의 oxacillin 내성 여부를 조사함으로써 병원성 포도상구균의 균종 분포 및 methicillin 내성률을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험 균주

1999년 1월부터 12월까지 부산대학교병원에서 혈액 배양을 통하여 검출된 포도상구균 175균주를 대상으로 하였다.

2. 균주 동정

균주의 동정은 coagulase, catalase, 4% NaCl에서의 성장능, phosphatase, mannitol 발효능 등 전통적인 생화학적 검사방법과 Vitek GPI card (bioMérieux Vitek, St. Louis, Missouri, U.S.A.)를 이용한 자동화된 동정법을 병용하여 실시하였다. Coagulase는 Slidex Staph-Kit (bioMérieux sa, France)를 이용하여 clumping factor 또는 protein A의 생산 여부를 latex 및 적혈구응집반응법으로 검사하였다.

3. 한천 희석법에 의한 항균제 감수성 검사

Oxacillin에 대한 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 한천희석법으로 측정하였다. 내성의 정도는 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)의 기준[6]에 따라 *S. aureus*는 oxacillin MIC가 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상을 내성으로 판정하였으며, CNS는 MIC가 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성, MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상을 내성으로 판정하였다.

4. 디스크 확산법에 의한 oxacillin 감수성 검사

1 μg oxacillin 디스크를 이용하여 NCCLS 기준[6]에 따라 디스크 확산법으로 감수성 검사를 실시하였다. *S. aureus*는 디스크 주위의 억제대가 13 mm 이상이면 감수성, 10 mm 이하이면 내성으로 판정하였고, CNS는 18 mm 이상을 감수성, 17 mm이하를 내성으로 판정하였다.

5. Polymerase chain reaction (PCR)에 의한 *mecA* 유전자 검출

보관된 균주를 혈액 한천 배지에 계대 배양하여 얻어진 순수 집락 2~3개를 증류수 150 μL 에 부유하여 5분간 끓인 후 microcentrifuge에서 2분간 원심 분리하여 상청액을 얻었다. DNA 농도는 Utros spec 2000 (Pharmacia Biotech, USA)으로 260 nm에서 측정하였다. 목표 유전자의 증폭 조건 및 primer의 염기서열은 출판된 문헌[7]을 참조하였다. 증폭된 산물은 ethidium bromide가 들어있는 1.3% agarose gel에서 전기 영동하여 예전되는 531bp 크기의 특이 증폭 산물을 자외선 하에서 관찰하였다.

결 과

1. 혈액에서 검출된 포도상구균의 균종 분포

혈액에서 검출된 포도상구균의 균종 분포를 표1에

Table 2. Oxacillin resistance of staphylococci detected by agar dilution method

Species (no of isolates)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
<i>S. aureus</i> (71)	23	12	3	2	3						5	23
<i>S. epidermidis</i> (52)	9	10	8	3	3	4		1	3			11
Other CNS (52)	28	3	5	4	3	3	1		1	1		3

Table 3. Results of oxacillin resistance by disk diffusion methods as comparing with agar dilution methods

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Disk diffusion	
	Susceptible	Resistant
<i>S. aureus</i>		
≤ 2	40	0
≥ 4	0	31
<i>S. epidermidis</i>		
≤ 0.25	9	0
≥ 0.5	4	42
Other CNS		
≤ 0.25	28	0
≥ 0.5	3	22

나타내었다. *S. aureus*가 전체의 40%를 차지하였고, CNS 중에서는 *S. epidermidis*가 가장 많은 30%를 차지하였다. 그외 Vitek card로 잘 동정이 되지 않는 CNS가 11%를 차지하였고, *S. auricularis*를 비롯한 8균종이 19%를 차지하였다.

2. 한천희석법에 의한 oxacillin MIC

한천희석법에 의한 포도상구균의 oxacillin 감수성 검사 결과를 표2에 나타내었다. *S. aureus* 71균주 중 oxacillin MIC가 0.25~2 $\mu\text{g/mL}$ 로 감수성인 균주는 모두 40균주로 56.3%가 oxacillin 감수성이었으며, MIC가 4~512 $\mu\text{g/mL}$ 로 내성인 균주는 31균주(43.4%)였다. *S. epidermidis*는 52균주 중 43균주(82.7%)의 높은 내성률을 보였으며, 동정이 잘 되지 않은 CNS를 포함하여 *S. epidermidis*를 제외한 CNS의 oxacillin 내성 비율은 46.2%(24/52)였다.

3. 디스크 확산법에 의한 oxacillin 내성

표3은 디스크 확산법에 의한 oxacillin 내성을 한천희석법에 의한 MIC와 비교한 것이다. *S. aureus*에서는 감수성인 40균주 모두 oxacillin 억제대가 17~22 mm로 감수성으로 판정되었으며, 내성인 균주 31균주는 모두 억제대가 전혀 보이지 않아 내성으로 판정되어, 모든 예에서 한천희석법과 디스크 확산법 사이의 결과가 일치하였다. 반면 CNS에서는 감수성인 37균주에서는

Table 4. Results of *mecA* gene presence as comparing with oxacillin MIC

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	<i>mecA</i> gene	
	Negative	Positive
<i>S. aureus</i>		
≤ 2	40	0
≥ 4	1	30
<i>S. epidermidis</i>		
≤ 0.25	9	0
≥ 0.5	4	39
Other CNS		
≤ 0.25	28	0
≥ 0.5	3	21

oxacillin 억제대가 19~22 mm로 모두 감수성으로 나타났으나 내성인 67균주 중 3균주에서 디스크 확산법상 감수성으로 판정되어 4.5%의 very major error를 보였다.

4. *mecA* 유전자 검출에 의한 oxacillin 내성

표4는 포도상구균의 oxacillin MIC에 따라 각 균주의 *mecA* 유전자 검출 여부를 나타내었다. *S. aureus* 71균주 중 oxacillin 최소억제농도법에서 감수성을 보인 40균주에서는 *mecA* 유전자가 검출되지 않았으나, 내성을 보인 31균주 중 1균주는 *mecA* 유전자가 검출되지 않아서 3.2%의 very major error를 보였다. CNS 104균주 중 oxacillin 감수성을 보인 37균주에서는 *mecA* 유전자가 검출되지 않았으며, 내성을 보인 67균주 중 7균주에서 *mecA* 유전자가 검출되지 않아서 10.4%의 very major error를 보였다.

고 찰

본 연구에 의하면 혈액 배양에서 분리된 포도상구균은 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. auricularis*, *S. intermedius*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. sciuri*, *S. hominis*, *S. warneri* 등 10가지 균종이었으며, 그 외에도 Vitek kit로 동정되지 않는 CNS가 다수 검출되었다. 여기서 *S. intermedius* 또는 *S. sciuri*의 일부는 coagulase 양성일 수 있으므로 엄밀하게 말하면 *S. aureus*가 아닌 포도상구균을 CNS라고 할 수는 없다.

더구나 본 연구에서 사용한 coagulase 검사 kit는 clumping factor 뿐만 아니라 protein A와 같은 *S. aureus* 특이항원도 함께 검출한다. 하지만 이를 표현하는 적절한 용어가 없고, 또한 이들 균은 임상검체에서 자주 검출되지 않아서 임상에서 검출되는 CNS를 *S. aureus*가 아닌 포도상구균과 같은 뜻으로 사용하는 경우가 많기 때문에 본 논문에서는 그 두가지 용어를 구분하지 않고 CNS라는 말로 통칭하여 사용하였다. 그 중 *S. aureus*가 40%로 가장 많이 분리되었고, *S. epidermidis*가 30%로 검출되어서, 일반적으로 임상 검체, 특히 혈액에서 검출되는 균종의 분포와 유사하였다[8]. *S. aureus*는 병원성이 높고 조직 침습성이 높아 피부 감염증, 창상 감염, 골수염, 식중독, toxic shock syndrome, 폐렴, 패혈증 등의 광범위한 감염질환과 관련되며[9], 창상, 호흡기, 혈액, 소변등에서 많이 검출되고 있다. *S. epidermidis*는 많은 예의 균혈증에서 병원균으로 작용하였던 것으로 보고되고 있으며, 특히 과립구 감소증 환자 등 위험 인자가 있는 경우의 균혈증에서는 75-92%를 차지한다고 한다[10-12]. 또한 *S. haemolyticus*는 인체의 감염과 관련된 CNS 중에서 *S. epidermidis* 다음으로 자주 분리된다고 한다[8]. 그 외에도 균혈증의 원인으로 아주 드물거나 거의 분리되지 않는 균종이 다수 분리되고 있는데, 이들 중 일부는 오염균이 검출되었을 가능성을 배제할 수 없을 것으로 사료된다.

한천 희석법에 의한 oxacillin MIC의 결과를 보면 *S. aureus*의 경우 71균주 중 43%의 내성율을 보였으며, 이는 부산대학교 병원의 조사에 의해 검출된 *S. aureus*의 60%이상이 MRSA라는 보고보다 낮았으며 전체 포도상 구균 중 MRSA의 비율이 17.6%로 서울 중앙병원에서 MRSA에 의한 감염이 전체 포도상구균의 58%라는 보고보다 낮게 나왔다[13-14]. *S. epidermidis*는 83%의 높은 내성율을 보였는데, 이는 구등[15]의 60%와 김등[16]의 63.6% 보다 높았으며 Veuditti등[11]에 의해 oxacillin 내성률이 검사방법에 따라 76~79%로 보고한 것보다도 높게 나타났다. CNS의 경우 원내 감염이 원의 감염이나 *S. aureus*보다 항생제 내성율이 높다는 보고[17]처럼 본 연구 결과 중 CNS의 oxacillin 내성률이 특히 높은 것은 원내 감염에 의한 것으로 추정할 수 있으며 이는 그 동안 CNS가 MRSA에 비해서 상대적으로 소홀히 다루어져 왔으나 이는 매우 심각한 결과를 초래할 수 있음을 보여주는 것으로서 치료적인 접근을 위해서도 보다 신중한 관심을 기울여야 하겠다. 디스크 확산법에 의한 감수성 검사에서 *S. aureus*에서는 한천희석법과 완전히 일치하였지만 CNS에서는 95.5%의 일치를 보였다. 이는 1998년의 NCCLS의 1 μ g oxacillin에 대한 기준이 *S. aureus*나 CNS 모두 동일한 기준을 적용하여 디스크 확산 법에서 10 mm 이하가 내성, 13 mm 이상이 감수성이며 MIC에서는 4 μ g/mL 이상이 내성, 2 μ g/mL 이하가 감수성이었으나[18], 많은 논란 속

에 1999년 CNS의 기준이 디스크 확산법에서는 17 mm 이하가 내성, 18 mm 이상이 감수성이며, MIC에서는 0.5 μ g/mL 이상이 내성, 0.25 μ g/mL 이하가 감수성으로 바뀌었지만 1999년의 기준을 적용해도 완전한 일치율을 보이지 않아 이에 대한 연구는 좀 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

MRSA의 oxacillin 내성기전은 염색체 상에 새로운 세포벽 합성효소인 penicillin 결합 단백질(penicillin-binding protein 2', PBP 2')을 생산하는 유전자 *mecA*가 존재하기 때문으로 밝혀졌다[19-21]. *mecA* 유전자는 Matsushashi 등[21]에 의하여 클론(clone)되고 Ryffel 등[22]에 의해 염기 서열이 밝혀졌다. 그 후 PCR을 이용하여 *mecA* 유전자의 검출이 시도되어 왔는데 MRSA에 대한 *mecA* 유전자의 검출은 90%~100%사이로 보고되었으며[23-26], CNS 중 근래 분리되는 *S. epidermidis*의 oxacillin 내성률은 70%로 보고되어 있고, methicillin-resistant *S. epidermidis*의 95%중에서 2종 이상의 약제에 내성을 보인다고 한다[27]. Tesch등[28]에 의해 *S. epidermidis*의 *mecA* 유전자가 클론 되고, Ryffel등[29]에 의해 *S. aureus*와 *S. epidermidis*의 *mecA* 유전자의 염기 서열이 90% 이상 같은 것으로 밝혀진 이래로 CNS의 *mecA* 유전자 검출이 임상에 적용되었다. 본 연구 결과 *S. aureus*에서 한천희석법과 비교한 *mecA*의 검출율은 96.8%이며, CNS에서는 89.6%로 이는 methicillin 내성 coagulase 음성 포도구균에서 보고된 92-97%[22,23]보다 약간 낮았다.

요 약

배 경 : 면역 억제 환자의 증가, 인체내 삽입기구의 사용 등으로 포도상구균에 의한 균혈증증 coagulase-negative staphylococci (CNS)에 의한 감염증이 점차 증가하고 있다. 또한 methicillin 내성 포도상구균 감염증이 1970년대 이후 급증하기 시작하였다. 본 연구에서는 혈액에서 분리되는 포도상구균의 균종 분포를 파악하고 그 세균들의 oxacillin 내성 여부를 조사하였다.

방 법 : 부산대학교 병원의 입원 환자에서 1999년 1월부터 12월까지 혈액에서 검출된 175개의 포도상구균을 이용하여 동정, 한천 희석법에 의한 최소 억제농도 측정, 디스크 확산법에 의한 감수성 검사, PCR을 이용한 *mecA* 유전자 검출을 실시하였다.

결 과 : 검출 균종은 *S. aureus* (41%), *S. epidermidis* (30%), *S. sciuri*, *S. auricularis*, *S. intermedius*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. simulans*, *S. hominis*, *S. warneri* 이었다. *S. aureus*는 31균주(43.4%)가 oxacillin 내성이었고, *S. epidermidis*는 43균주(83%)가 내성, 그 외의 CNS는 24균주(46%)가 내성이었다. 디스크 확산법에 의한 감수성 검사 결과는 *S. aureus*에서는 한천

희석법과 완전히 일치하였고 CNS에서는 95.5%에서 일치하였다. *mecA* 유전자 검출에서는 한천 희석법과 비교하여 *S. aureus*의 96.8%, CNS의 89.6%에서 일치하였다.

결론 : 혈액에서 검출되는 포도상구균은 *S. aureus*, *S. epidermidis* 이외에도 다양한 균종들이 검출되었으며, oxacillin 내성 균주는 *S. aureus*의 43.2%, CNS의 64.4%를 차지하였다. 이상의 결과는 포도상구균에 의한 균혈증이 의심될 때 초기의 경험적인 치료에 도움을 줄 것으로 사료된다.

참고 문헌

- 이미경, 최영숙, 정운섭, 이삼열. *Methicillin* 내성 포도상구균의 분리율과 그 검출을 위한 감수성 검사 방법의 비교. 대한임상병리학회지 1987;7:265-73.
- 정운섭. 항균제 내성의 최근동향. 대한화학요법학회지 1991;9:5-11.
- 이용우. 포도상구균의 *methicillin* 내성. 국립보건원보 1980;267-72.
- McDonald CL, Maher WE, Fass RJ. Revised Interpretation of Oxacillin MICs for *Staphylococcus epidermidis* based on *mecA* Detection. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:982-4.
- Archer GI and Pennell E. Detection of methicillin resistance in staphylococci by using a DNA probe. *Antimicrob Agents chemother* 1990;34:1720-4.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. 9th informational supplement. Approved standard M2-A6. Villanova: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
- Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;29:2240-4.
- Kloos WE and Bannerman TL. *Staphylococcus*. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, DC: ASM press, 1999;264-82.
- 정운섭, 이경원, 이삼열. 최신진단미생물학. 제2개정판. 서울:서흥출판사, 1993;105-22.
- Gill VJ, Selepak ST, Williams EC. Species identification and antibiotic susceptibilities of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:1314-9.
- Venditti M, Santilli S, Petasecca Donati P, Micozzi A, Gentile G, et al. Species identification and detection of oxacillin resistance in coagulase-negative *Staphylococcus* blood isolates from neutropenic patients. *Eur J Epidemiol* 1991;7:686-9.
- Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal Bacteremia. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
- 장철훈, 서대영, 신정환, 이봉우, 이은엽, 손한철 등. *mec-hypervariable region*의 다형성을 이용한 MRSA의 역학조사. 대한임상병리학회지 1996;16s:201.
- 김미나, 정재심, 김봉철, 송재훈, 배직현. 원내감염과 원외감염에서 분리된 원인균의 항균제 감수성 비교. *감염* 1993;25:333-42.
- 구명숙, 석종성, 맹국영, 김의종. 임상검체에서 분리된 coagulase-negative staphylococci의 항생제 감수성 양상, 생화학형 분류 및 slime 검사에 관한 검색. 임상병리와 정도관리 1987;9:219-24.
- 김경숙, 이원길, 김재식, 김중명. Coagulase-negative staphylococci의 slime 검출 비교 및 항생제 감수성. 임상병리와 정도관리 1993;15:163-72.
- 이봉수, 박태근, 유순집, 윤선애, 신완식, 강문원 등. Coagulase 음성 포도상구균혈증에 대한 임상적 고찰. *감염* 1990;4:233-45.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. 8th informational supplement. Approved standard M2-A6. Villanova: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998.
- Inglis B, Matthews PR, Stewart PR. The expression in *Staphylococcus aureus* of cloned DNA encoding methicillin resistance. *J Gen Microbiol* 1988;134:1465-9.
- Matsushashi M, Song MD, Ishino F, Wachi M, Doi M, Inoue M, et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1986;167:975-80.
- Ubukata K, Nonoguchi R, Matsushashi M, Konno M. Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus* specific penicillin-binding protein. *J Bacteriol* 1989;171:2882-5.
- Ryffel C, Strassle A, Kayser FH, Berger-Bachi B. Mechanisms of heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents chemother* 1994;38:724-8.
- 이혜경, 박연준, 한경자, 김병기, 강문원, 심상인. 포도상구균의 메티실린 검출을 위한 표준 감수성 검사와 중합효소 연쇄 반응을 이용한 *mecA* 검출의 비교. *감염* 1996;28:429-35.
- Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, Yamane A, Kawakami S, Sugiura M, et al. Rapid detection of the *mecA* gene

- in methicillin resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. J Clin Microbiol* 1992;30:1728-33.
25. Tokue Y, Shoji S, Satoh K, Watanabe A, Notomiya M. Comparison of a polymerase chain reaction assay and a conventional microbiologic method for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:6-9.
26. 김정만, Kubo N, Sakurabayashi I. PCR법을 이용한 MRSA 신속 검사법에 관한 임상적 평가. *대한임상병리학회지* 1993;13:387-93.
27. 박승철, 정희진, 김우주, 김민자, 김성일, 김영기. 8종의 methicillin 내성 포도상구균의 항균제 감수성에 관한 고찰. *대한화학요법학회지* 1995;13:151-7.
28. Tesch W, Strassle A, Berger-Bachi B, O' Hara D, Reynolds P, Kayser FH. Cloning and expression of methicillin resistance from *Staphylococcus epidermidis* in *Staphylococcus carnosus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1494-9.
29. Ryffel C, Tesch W, Birch-Machin I, Reynolds PE, Barberis-Maino L, Kayser FH, et al. Sequence comparison of *mecA* genes isolated from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Gene* 1990;94:137-8.