

## 국내 3개병원에서 분리된 메티실린 내성 황색포도상구균 균주간의 유전학적 연관성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실, 삼성의료원 임상의학연구소<sup>\*</sup>  
단국대학교 의과대학 내과학교실<sup>\*\*</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>\*\*\*</sup>

김성민 · 이혁 · 백경란 · 송재훈 · 양지원<sup>\*</sup>  
진정화<sup>\*</sup> · 배현주<sup>\*\*</sup> · 오명돈<sup>\*\*\*</sup> · 최강원<sup>\*\*\*</sup>

### = Abstract =

#### Genetic Relatedness of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Recovered from 3 Different Hospitals in Korea

Sungmin Kim, M.D., Hyuk Lee, M.D., Kyong Ran Peck, M.D., Jae-Hoon Song, M.D.  
Ji Won Yang<sup>\*</sup>, Jung Hwa Jin<sup>\*</sup>, Hyunjoo Pai, M.D.<sup>\*\*</sup>, Myoung Don Oh, M.D.<sup>\*\*\*</sup>  
and Kang Won Choe, M.D.<sup>\*\*\*</sup>

Department of Internal Medicine, Sung Kyun Kwan University, College of Medicine,  
Samsung Medical Center; Samsung Biomedical Research Institute<sup>\*</sup>;

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University<sup>\*\*</sup>;

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University<sup>\*\*\*</sup>

**Background :** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) has become a major pathogen of nosocomial infection. In Korea, incidence of MRSA is alarmingly high up to 70-80% of total *S. aureus* strains isolated from tertiary care hospitals. To investigate the mechanism of intra- and interhospital spread of MRSA, we evaluated the genetic relatedness of MRSA isolates recovered from 3 different hospitals in Korea.

**Methods :** 30 MRSA isolates obtained from Samsung Medical Center(SMC), 37 MRSA isolates from Seoul National University Hospital(SNUH) and 40 MRSA isolates from Dankook University Hospital(DUH) were classified into clonal types on the basis of pulsed field gel electrophoresis(PFGE).

**Results :** Several PFGE patterns were predominant among the isolates from SMC(A-7/30[23.3%], B-6/30[20.0%], C-4/30[13.3%], G-3/30[10.0%]). The prevalent PFGE patterns were different between medical ICU(A-3/5[60.0%]) and newborn ICU(B-4/9[44.4%]). The major clone at SNUH was PFGE type A, which was identical with one of the dominant clones of SMC. The major clone at DUH was PFGE type B, which was identical with another dominant clone of SMC. Although MRSA strains from SMC which caused clinical diseases belonged to major PFGE patterns more often than colonized strains, the association was not significant statistically.

\* 본 연구는 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비 (C-97-026)의 보조로 이루어졌음.  
교신저자: 서울시 강남구 일원동 50 삼성서울병원 감염내과 김성민 Tel: 3410-0323 Fax: 3410-3849

**Conclusion :** The presence of epidemic strains of MRSA suggests that epidemic MRSA clones may be originated from common sources and spread between different hospitals. Also, there may be virulence factors of stains or host factors, which could select specific strains.

**Key Words :** *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistance, Nosocomial infections, Genotyping, Pulsed field gel electrophoresis

## 서 론

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 병원감염을 일으키는 대표적인 병원균이다. 미국 National Nosocomial Infection Surveillance(NNIS)의 조사에 의하면, 미국 내 병원에서 분리된 전체 *S. aureus* 중 MRSA의 비율이 1975년에는 2.5%에 불과하였으나 1991년에는 29%로 증가하였다<sup>1)</sup>. 유럽 각국의 MRSA의 비율은 스칸디나비아 지역은 1% 미만, 스페인, 프랑스, 이탈리아 등지에서는 30%로 지역과 국가에 따라 많은 차이가 있지만, 평균 12.8%의 높은 비율을 보이고 있다<sup>2)</sup>. 가까운 나라이 일본은 60%의 비율을 보고하고 있다<sup>3)</sup>. 우리나라의 경우 대부분의 대학병원과 종합병원에서 분리되는 *S. aureus* 중 MRSA가 차지하는 비율이 70-80%에 달하여, 이를 억제하기 위한 대책이 시급히 필요한 실정이다<sup>4)</sup>. MRSA는 병원감염 중 창상감염, 폐렴, 균혈증 등의 주요 원인균으로 작용하며<sup>1)</sup>, 전체 병원감염 원인균의 5-50%를 차지한다<sup>5)</sup>. 우리나라에서는 병원감염균 중 MRSA가 차지하는 비율이 외국의 보고보다 높을 가능성성이 많지만 이에 대한 정확한 자료가 없는 실정이다.

MRSA의 관리와 예방에 있어 MRSA 감염증의 오염원과 전파경로를 파악하는 것은 아주 중요한 일이다. 가령 MRSA 감염균주가 어떤 공동의 오염원이나 전파경로를 통해 전파되고 있다면 이를 제거함으로써 유행을 억제할 수 있을 것이다. 또한 MRSA가 외부에서 병원에 유입되는 것이 MRSA의 유행에 어떤 역할을 하고 있다면 그 경로를 차단하여 MRSA 감염증의 예방에 도움을 줄 수 있을 것이다.

이 연구의 목적은 첫째로 한 병원에서의 MRSA 전파양상을 파악하는 것이다. 이를 위하여 한 병원에서 분리되는 MRSA 균주에 소수의 유행균주가 존재하는지를 조사하였다. 둘째로, 지역적으로 떨어져 있는

병원에서 유행하는 MRSA 균주간에 어떤 유전학적인 연관성이 있는지를 조사하였다. 셋째로, MRSA 균주 중 pathogen과 colonizer의 균주간에 유전학적인 차이가 있는지 알고자 하였다. 이를 위하여 대상균주가 검출되었던 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 pathogen과 colonizer 그룹으로 구분하였고 각 그룹 간의 균주를 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상균주

삼성의료원에서 1996년 1월부터 1996년 7월까지 중환자실에 입원한 26명의 환자로부터 분리한 MRSA 균주 30주와 서울대학교병원에서 1995년 8월부터 1995년 11월까지 37명의 환자로부터 분리한 MRSA 균주 37주, 그리고 단국대학교병원 신생아 중환자실에서 MRSA감염증의 집단 발생에 연관되어 분리된 MRSA 균주 40주를 대상으로 하였다.

### 2. 세균배양 및 동정

Vitek GPI(bioMerieux Vitek, Hazelwood, MO, USA)에서 MRSA로 판독한 세균의 접락을 -70°C에 보관하였다. 보관되었던 균주 중 혈액한천배지에서 균일한 접락을 형성하고 용혈양성이 분명하며, Mannitol salt agar에서 자라는 세균만을 대상균주로 하였다.

### 3. Pulsed Field Gel Electrophoresis(PFGE)

평판배지에서 자란 세균 접락 중 한 접락을 취하여 5mL brain heart infusion broth에 접종하고 2시간 동안 배양하였다. 배양된 세균액을 PIV 완충용액(10 mM Tris Cl, 1M NaCl, pH 7.6)로 세척한 후 다시 0.5mL의 PIV 완충용액에 부유시켰다. 세균부유액을 동량의 Incert agarose(low melting, 1.3% in PIV 완충액)에 섞은 뒤, mold의 well에 80 μL씩 넣어

plug를 만들었다. Plug를 4mL의 lysis 용액(6mM tris, 1M NaCl, 100mM EDTA, 0.5% Brij 58, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% sodium lauryl sarcosine, pH 7.6, 5U/mL lysostaphin, 1mg/mL의 lysozyme)에 담구어 37°C에서 하루밤동안 숙성시켰다. Plug를 꺼내어 4ml의 ESP 용액(0.5 M EDTA, 10% sodium lauryl sarcosine, 100 μg/ml proteinase K)에 넣고 50°C에서 2회에 걸쳐 하

루밤동안 숙성시킨 후, ESP 용액을 제거하고 TE buffer(10mM Tris Cl, 1mM EDTA, pH 7.6) 10 mL로 실온에서 수차례 세척하였다. Restriction enzyme buffer 25 μL *Sma* I 40 units를 넣고 총 부피가 250 μL가 되도록 나머지를 증류수로 채운 restriction enzyme mixture에 위의 plug를 넣고 25°C에서 하루밤동안 두었다. 각 plug를 1% SeaKem agarose running gel의 well에 접종하고 전기영동을

**Table 1.** PFGE Patterns of MRSA from Samsung Medical Center(SMC)

Stain	Ward	Specimen	Infection	PFGE	Others
SMC 152	MICU	Wound	Surgical site infection	A	
SMC 153	MICU	Blood	Catheter related infection	A2	
SMC 182	MICU	Blood	Catheter related infection	A	same patient with SMC 153
SMC 185	MICU	Blood	Sepsis, unknown focus	G1	
SMC 527	MICU	Sputum	Colonization	C	
SMC 533	MICU	Sputum	Colonization	C	same patient with SMC 527
SMC 128	NICU	Catheter	Catheter related infection	B	
SMC 191	NICU	Blood	Catheter related infection	G	same patient with SMC 128
SMC 212	NICU	E-tube	Colonization	M	
SMC 217	NICU	Catheter	Colonization	N	
SMC 299	NICU	Catheter	Catheter related infection	B	
SMC 318	NICU	Blood	Sepsis, unknown focus	G	
SMC 521	NICU	Catheter	Colonization	B	
SMC 532	NICU	Blood	Catheter related infection	B	
SMC 568	NICU	Exit-site	Catheter related infection	B	same patient with SMC 532
SMC 570	NICU	Catheter	Catheter related infection	A	
SMC 129	PICU	Pleural fluid	Empyema	I	
SMC 151	PICU	Pleural fluid	Empyema	I	same patient with SMC 129
SMC 183	PICU	Blood	Pneumonia	H	
SMC 211	PICU	Wound	Colonization	L	
SMC 514	PICU	Catheter	Catheter related infection	A	
SMC 520	PICU	Pus	Catheter related infection	A	same patient with SMC 514
SMC 583	PICU	Sputum	Pneumonia	A	
SMC 381	SICU(N)	Blood	Catheter related infection	O	
SMC 493	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	A1	
SMC 528	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	B1	same patient with SMC 493
SMC 536	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	C	
SMC 576	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	C	same patient with SMC 536
SMC 580	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	B1	
SMC 584	SICU(N)	Sputum	Pneumonia	C	same patient with SMC 536
SMC 603	SICU(N)	Blood	Catheter related infection	J	same patient with SMC 536
SMC 131	SICU(S)	Blood	Colonization	K	
SMC 164	SICU(S)	Wound	Surgical site infection	H	
SMC 526	SICU(S)	Sputum	Colonization	P	
SMC 567	SICU(S)	Wound	Surgical site infection	C	
SMC 569	SICU(S)	Wound	Surgical site infection	C	

MICU : Medical ICU, NICU : Newborn ICU, PICU : Pediatric ICU,  
SICU(S) : Surgical ICU(General Surgery), SICU(N) : Surgical ICU(Neurosurgery),

**Table 2.** PFGE Patterns of MRSA from SMC

PFGE pattern	Subtype	No	%
A	A	5	13.3
	A1	1	3.3
	A2	1	3.3
	Subtotal	7	23.3
B	B	4	13.3
	B1	2	6.7
	Subtotal	6	20.0
C		4	13.3
G	G	2	6.7
	G1	1	3.3
H	Subtotal	3	10.0
		2	6.7
I,J,K,L,M,N,O,P		8	26.4
Total		30	100.0

**Table 3.** PFGE Patterns of MRSA from SMC by Ward

PFGE pattern/Ward	P-value
Pattern A	
MICU (3/5) vs. Other ICUs(3/25)	0.04
MICU (3/5) vs. NICU(1/9)	0.09
Pattern B	
NICU (4/9) vs. Other ICUs(2/21)	0.05

시행하였다. 전기영동의 각 단계는 다음과 같았다. - Initial pulse 5s, Final pulse 40s, Voltage 200V, or 6V/cm, Time 20h, Temperature 12-14°C.

판독은 Tenover가 제시한 기준에 따라 같은 패턴을 보이는 균주는 동일균주, 3 band 이하의 차이를 보이는 균주는 subtype으로 판단하였다<sup>6)</sup>. 한 환자에서 여러 균주가 분리된 경우, 동일한 감염경과 중에 같은 검체나 연관된 검체에서 분리된 같은 PFGE 패턴의 균주들은 하나의 균주로 간주하였다. 그러나 한 환자에서 분리된 다수의 균주가 동일한 감염경과에 속한 것이 아니거나, 다른 PFGE 패턴을 보이는 경우에는 각각 다른 균주로 간주하였다.

#### 4. 임상정보 수집 및 감염증의 정의

환자의 임상정보를 의무기록을 통하여 후향적으로 수집하였다. 감염증의 정의는 병원감염증에 대한 CDC의 정의(1988)를 기준으로 하였으며<sup>7)</sup>, 수술부위감염은 1992년의 개정된 기준<sup>8)</sup>, 카테터 관련 감염은 1995년 개정된 기준<sup>9)</sup>을 적용하였다.

#### 5. 통계처리

Fisher's exact test 기법을 이용하였다.

#### 결 과

삼성의료원의 30 균주는 13가지의 다른 PFGE 패턴을 나타내었고(Table 1, 2), 서울대학교병원의 균주는 12가지 PFGE 패턴(Table 4, 5), 단국대학교병원의 균주는 7가지 PFGE 패턴을 보였다(Table 6, 7).

##### 1. 삼성의료원의 PFGE 패턴

삼성의료원 균주의 PFGE 패턴 중 가장 흔한 PFGE 패턴(A 패턴)을 보인 균주의 수는 총 30균주 중 7주(23.3%)이었고, 다음으로 많은 패턴(B 패턴)을 보인 균주의 수는 6주(20.0%)로, 이들 두 패턴의 균주가 43.3%를 차지하였다. 그 외에 C 패턴이 4주(13.3%), G 패턴은 3주(10.0%), H 패턴이 2주(6.7%)이었고, 나머지는 각각 1주씩 분리되었다. 이 결과는 한 병원의 MRSA 감염이 소수의 유행균주에 의해 발생되고 있다는 사실을 보여주었다.

##### 2. 세균분리 장소에 따른 비교

삼성의료원 내과 중환자실에서 분리된 5균주 중 3주(60%)가 A 패턴에 속한 반면, 다른 중환자실에서 분리된 25균주 중 3주(12%)만 A 패턴에 속하여 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다( $P=0.04$ )(Table 3). 신생아 중환자실에서는 B 패턴의 균주가 많이 분리되어(4/9, 44.4%) 다른 중환자실(2/21, 9.5%)에 비해 높은 비율을 보였다( $P=0.05$ ). 이 결과는 한 병원 내에서도 구역에 따라 MRSA의 유행균주가 다름을 보여주었다.

##### 3. 병원에 따른 비교

서울대학교병원 균주 중 20주(54.1%)가 A 패턴에 속하는 균주이었다(Table 4, 5). 단국대학교병원 균주 중 27균주 (67.5%)가 B 패턴에 속하였는데, 특히 환자에게서 분리된 균주는 대부분(22/25, 88.0%) B 패턴에 속하였다(Table 6, 7). 서울대학교병원과 단국대학교병원 사이에는 PFGE 패턴이 일치하는 균주가 없었다. 서울대학교병원과 단국대학교병원의 유행 MRSA 균주는 각각 삼성의료원의 MRSA 유행균주와 PFGE

**Table 4.** PFGE Patterns of MRSA from Seoul National University Hospital(SNUH)

Stain	Ward	Specimen	PFGE	Stain	Ward	Specimen	PFGE
SNUH 1	IM	Sputum	A3	SNUH 21	MICU	Tissue	S
SNUH 2	OS	Wound	A	SNUH 22	ENT(OPD)	Discharge	T
SNUH 3	ER	Others	F2	SNUH 23	ENT(OPD)	Discharge	A4
SNUH 4	NR	Blood	A1	SNUH 24	PED	Unknown	D
SNUH 5	SICU	Sputum	A	SNUH 25	PED	Unknown	A4
SNUH 6	IM	Sputum	A3	SNUH 26	PED	Unknown	D
SNUH 7	OS	Tissue	A3	SNUH 27	PED	Unknown	D
SNUH 8	ENT(OPD)	Discharge	A3	SNUH 28	PED	Unknown	A
SNUH 10	NR	Urine	A3	SNUH 29	PED	Unknown	A4
SNUH 11	IM(OPD)	Urine	A3	SNUH 30	PED	Unknown	B
SNUH 12	ER	Urine	A	SNUH 31	PED	Unknown	A4
SNUH 13	MICU	TTA	Q	SNUH 34	IM	TTA	U
SNUH 14	IM	Sputum	A	SNUH 35	URO	Urine	J
SNUH 15	MICU	Sputum	A	SNUH 36	GS	Wound	V
SNUH 16	DEN	Discharge	F	SNUH 37	IM	Discharge	E
SNUH 17	NR	Others	A1	SNUH 38	SICU	Wound	A4
SNUH 18	DEN	Discharge	E	SNUH 39	OS	Tissue	A
SNUH 19	DEN	Tissue	F1	SNUH 40	IM	Tissue	E1
SNUH 20	ENT(OPD)	Tissue	R				

IM : Internal Medicine, OS : Orthopedic Surgery, ER : Emergency Room,  
NR : Neurology, ENT : Ear, Nose, and Throat, OPD : Out Patient Department,  
DEN : Dental Surgery, GS : General Surgery, URO : Urology, PED : Pediatrics

**Table 5.** PFGE Patterns of MRSA from SNUH

PFGE pattern	Subtype	No	%
A	A	7	18.9
	A1	2	5.4
	A3	6	16.2
	A4	5	13.5
	Subtotal	20	54.1
D		3	8.1
E	E	2	5.4
	E1	1	2.7
F	Subtotal	3	8.1
	F	1	2.7
	F1	1	2.7
B,J,Q,R,S,T,U,V	F2	1	2.7
	Subtotal	3	8.1
Total		8	21.6
		37	100.0

패턴이 일치하여 서로 유전학적으로 연관성이 있음을 알 수 있었다.

#### 4. 감염균과 장착균에 따른 비교

삼성의료원 균주 중 pathogen으로 판단된 균주는

대부분(15/32, 46.9%) A 패턴, B 패턴, C 패턴 등 주 유행균주에 속하였다. 이에 비해 colonizer 7균주는 A 패턴에 속한 균주가 없는 등, 주된 유행균주에 속한 균주의 수가 pathogen에 비해 적었으나, 통계학적으로 의미있는 차이를 보여주진 못하였다(Table 8). 각 감염증에 따른 차이도 없었다.

#### 고 찰

본 연구의 결과는 한 병원 내에서 유행하는 MRSA 균주에 소수의 유행균주가 존재함을 보여주었으며, 한 병원 내에서도 다른 구역인 경우 유행균주가 다름을 보여주었다.

병원 내 MRSA 전파에 관한 외국의 몇몇 연구에서도 본 연구와 비슷한 결과를 보고하고 있다<sup>10-12)</sup>. 국내에서는 MRSA의 감염경로에 관한 구체적인 연구가 많지 않은 실정이다. 변 등<sup>13)</sup>은 광주, 전남 지역의 4개 병원에서 분리된 *S. aureus* 82 균주에 대해 random amplified polymorphic DNA(RAPD) 분석법과 PFGE를 시행하였는데, PFGE 분석법으로 다수의 균주-33균주(40.2%) 및 25균주(30.5%)-가 두가지 패

**Table 6.** PFGE Patterns of MRSA from Dankook University Hospital(DUH)

Strain	Specimen	Infection	PFGE	Others	Strain	Specimen	Infection	PFGE	Others
17H	HCW(Hand)	Colonization	V		A33	Blood	Bacteremia	B	
17N	HCW(Nose)	Colonization	B	same pt with 17H	MR14	Pt(Surv)	Colonization	B	
18H	HCW(Hand)	Colonization	B		MR30	Pt(Surv)	Colonization	B	
19N	HCW(Nose)	Colonization	W		MR31	Pt(Surv)	Colonization	B	
20H	HCW(Hand)	Colonization	X		MR34	Pt(Surv)	Colonization	B	
20N	HCW(Nose)	Colonization	Y1	same pt with 20H	MR36	Pt(Surv)	Colonization	B	
22H	HCW(Hand)	Colonization	Y		MR41	Pt(Nose)	Colonization	B	
22H1	HCW(Hand)	Colonization	Y	same pt with 22H	MR42	Pt(Nose)	Colonization	B	
22N	HCW(Nose)	Colonization	Y	same pt with 22H	MR49	Pt(Nose)	Colonization	B	same pt with MR42
23H	HCW(Hand)	Colonization	B		MR52	Pt(Surv)	Colonization	B	same pt with MR42
23N	HCW(Nose)	Colonization	Y	same pt with 23H	MR60	Pt(Nose)	Colonization	B	
24H	HCW(Hand)	Colonization	B		MR69	Pt(Surv)	Colonization	δ	
24N	HCW(Nose)	Colonization	Z	same pt with 24H	MR70	Pt(Surv)	Colonization	B	
26N	HCW(Nose)	Colonization	α		SN5	Blood	Bacteremia	B	
28N	HCW(Nose)	Colonization	B		SN6	Pt(Nose)	Colonization	B	
15	Pt(Surv)	Colonization	B		SN7	Pt(Cord)	Colonization	B	
806	Pt(Surv)	Colonization	B		SN8	Pt(Cord)	Colonization	B	same pt with MR30
862	Pt(Surv)	Colonization	B		SN11	Pt(Nose)	Colonization	B	same pt with MR30
5949	Pt(Surv)	Colonization	γ		SN12	Pt(Cord)	Colonization	B	same pt with MR30
5939	Pt(Surv)	Colonization	B		SN13	Pt(Nose)	Colonization	Y	

HCW : health care workers, Pt : Patients,

Surv : Surveillance culture (except nose and umbilical cord), Cord : Umbilical cord

**Table 7.** PFGE Patterns of MRSA from DUH

PFGE pattern	Subtype	No	%
B	B	27	67.5
Y	Y	5	12.5
	Y1	1	2.5
Subtotal		6	15.0
V,W,X,Z,α,γ,δ		7	26.4
Total		40	100.0

던에 속하였고, RAPD 분석법으로는 50균주(61.0%)가 한 패턴에 속하여 소수의 유행균주가 있음을 보여주었다. 그러나 이 연구에서는 PFGE 분석법에 의한 그룹과 RAPD 분석법에 의한 그룹이 잘 일치하지 않아 이에 대한 설명이 필요하다고 여겨진다. 한편 이 등<sup>14)</sup>에 의한 연구는 신생아 중환자실에서 발생한 MRSA 감염 균주 13균주가 7가지의 PFGE 패턴을 보여 특별한 유행균주가 없이 다양한 균주에 의한 감염이 이루어지고 있다고 결론을 내리고 있다. 그러나 이 연구의 대상균주가 13균주로 많지 않아 이러한 결론을 내리기는 무리가 있다고 여겨진다.

한 병원 내에서 소수의 유행 MRSA 균주가 있고, 다른 구역인 경우 유행균주가 다르다는 사실은, 일단

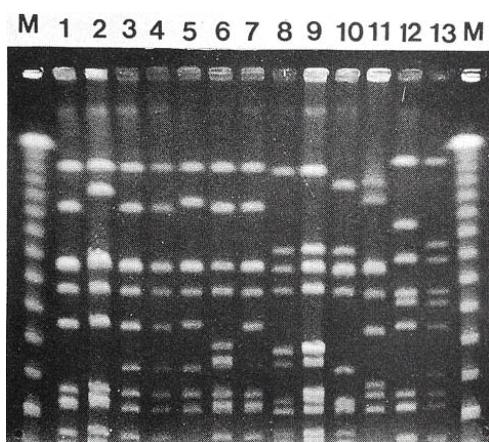
구역에 따라 서로 다른 공동 오염원이 존재할 가능성을 시사한다고 하겠다. 삼성의료원 신생아 중환자실은 다른 중환자실과는 다른 층에 위치하고 있고 환자연령이 달라서 환자나 의료인의 교류가 없다는 점이 이러한 주장을 더욱 뒷받침한다고 할 수 있을 것이다. 또한 구역에 따라 유행균주가 다른 경우, 잠시 입원하는 환자보다는 의료인이 오염원일 가능성이 높다는 가정을 해볼 수 있을 것이다. 단국대학교병원의 경우, 환자에 균형증을 일으킨 균주가 몇몇 의료인의 비강과 손에서도 분리된 사실이 이 가정을 뒷받침 해준다. 그러나 오염의 인과관계를 정확히 규명하기 위해서는 장기간 환자와 의료인에 대한 감시배양을 해 보아야 할 것이다.

MRSA의 주된 오염원은 비강보균자인 환자<sup>15, 16)</sup>, 비강보균자인 의료진<sup>17)</sup>, 환경이나 공기 등<sup>18, 19)</sup>이 알려져 있으며, 이에서 의료인의 손을 통해 주로 전파되는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>. MRSA 비강 보균자들은 감시 배양을 하지 않는 한 임상검체에서 발견되지 않으므로, 노출되지 않은 채 자신이나 타인의 MRSA 감염증의 오염원으로 작용할 가능성이 있다. 임상검체에서 발견되는 MRSA만으로는 전체의 MRSA 보유환자의 1/3 정도 밖에 발견할 수 없으며, 비강과 창상의 감시배양

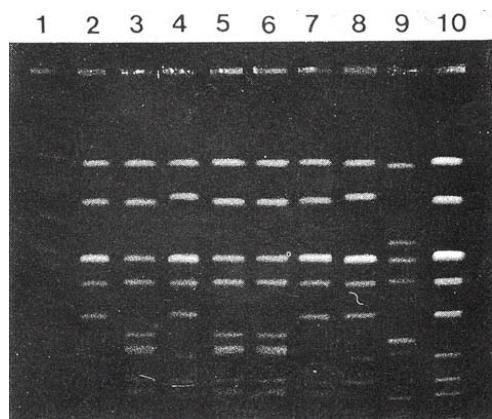
**Table 8.** PFGE Patterns of MRSA from SMC by Infections

Infection	Pattern A	Pattern B	Pattern C	Others
Catheter related infection	4(40.0)	3(30.0)	0( 0.0)	3(30.0)
Pneumonia	2(33.3)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)
Surgical site infection	1(25.0)	0( 0.0)	2(50.0)	1(25.0)
Sepsis	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	2(100)
Empyema	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	1(100)
Subtotal	7(30.4)	5(21.7)	3(13.0)	8(34.8)
Colonization	0( 0.0)	1(14.3)	1(14.3)	5(71.4)

( )=% of strains/total numbers of cases with specific infection



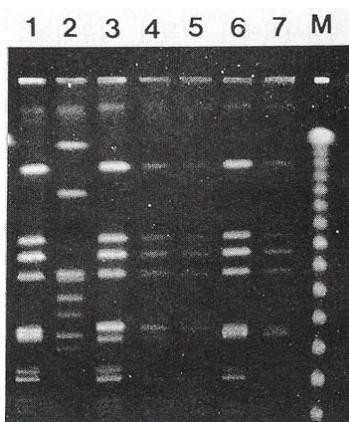
**Fig. 1.** Major PFGE patterns  
Lane 1,7-A pattern, Lane 2-A1 pattern  
Lane 3,4-A3 pattern Lane 5-A4 pattern  
Lane 6-D pattern Lane 8-B pattern  
Lane 9-B1 pattern, Lane 11-C pattern  
Lane 12-E pattern Lane 13-E1 pattern  
M-molecular marker.



**Fig. 3.** PFGE pattern of MRSA isolates from SNUH  
Lane 2,4,8,10-A4 pattern,  
Lane 3,5,6-D pattern  
Lane 7-A pattern Lane 1-T pattern  
Lane 9-B pattern.



**Fig. 2.** PFGE pattern of MRSA isolates from SMC  
Lane 3,8,9 A pattern, Lane 4-A2 pattern  
Lane 7-A1 pattern M-molecular marker.



**Fig. 4.** PFGE pattern of MRSA isolates from DUH  
Lane 1,3,4,5,6, 7-B pattern  
Lane 2- $\alpha$  pattern, M-molecular marker.

을 시행하면 20-30%의 추가환자를 밝혀낼 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>. MRSA 비강 보균자 의료인의 경우, 대부분은 일시적으로 보균하며 만성으로 보균하는 자는 많지 않아서 MRSA의 전파에 큰 역할을 하지 않는 것으로 알려져 있다. 환경 및 공기의 오염 또한 드물게 오염원으로 작용하는 것으로 알려져 있다.

본 연구의 결과, 지역적으로 서로 떨어져 있는 세 병원에 소수의 특정 MRSA 균주가 유행하고 있다는 사실을 알아내긴 했지만, 어떠한 이유로 이러한 현상이 일어나고 있는지 자세히 알 수는 없었다. 세 병원 간에는 환자의 전원, 의료인의 이직, 전공의의 교류 등이 있어 왔기 때문에 이러한 경로로 MRSA 유행균주가 전파되었다고 추측해 볼 수 있겠지만 확인할 수 없었다. 서울대학교병원과 단국대학교병원간에는 PFGE 패턴이 서로 일치하는 MRSA 균주가 없었는데, 단국 대학교병원의 균주는 신생아 중환자실에서 분리된 균주만 대상으로 하였고, 그것도 짧은 기간동안 분리된 균주이므로 병원전체(또는 중환자실 전체)의 유행균주를 잘 반영하지 못하였을 가능성이 있어 해석에 한계가 있다.

다수의 국외 연구에서도 특정 MRSA 균주가 병원간에 전파되고 있다고 보고하고 있으며<sup>11, 12)</sup>, 심지어는 대륙간 전파를 보고한 연구도 있다. 전파경로에 대해선 의료인이나 환자의 교류를 통한 전파 가능성을 제시한 연구도 있는 반면, 넓은 지역에 걸친 전파와 대륙간 전파가 가능하려면 의료인이나 환자보다는 지역사회를 통한 전파가 있을 것이라고 추정하기도 하였다.

MRSA의 지역사회 내에서의 전파에 대해서, 최근 미국을 비롯한 서구에서는 MRSA 보균자 중 28-67%가 지역사회에서 획득한 경우이며<sup>21-23)</sup>, MRSA 감염증 중 41%<sup>24)</sup>, 62%<sup>25)</sup>가 지역사회에서 획득한 경우였다고 보고하고 있다. 그러나 서구의 경우 만성질환자를 돌보는 nursing home 등의 시설이 많이 개발되어 있기 때문에 이러한 환경을 통하여 MRSA 전파가 용이하게 이루어지고 있을 가능성이 많다. 우리 나라의 경우엔 이에 대한 보고가 없는 실정인데, nursing home 등이 잘 개발되어 있지 않은 점 등으로 미루어 지역사회에서 MRSA가 유행하고 있을 가능성은 그리 높지 않을 것 같다.

한편, 소수의 MRSA 유행균주가 있고, 지역적으로 떨어져 있는 병원에서도 동일한 균주가 유행하는 이유를 환자의 요인이나 균주의 특성에서 유추해 볼 수도

있다고 여겨진다. 단국대학교병원의 균주 중, 환자의 비강과 제대의 장착된 균주는 대부분 동일한 PFGE 패턴을 보인 반면, 의료인의 비강이나 손에서 분리된 균주는 여러가지 PFGE 패턴을 보였는데, 이로 미루어 보아 특정균주가 정상인보다 환자에 쉽게 장착되게 하는 어떤 요인이 있는 것은 아닌지 가정해 볼 수 있겠다. 중환자실 폐렴의 원인균으로는 *Pseudomonas aeruginosa* 등을 비롯한 그람음성세균이 많은데, 그 이유는 환자의 구인두부위의 정상세균총이 그람양성균에서 그람음성균으로 바뀌기 때문으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 정상세균총이 바뀌는 데는 pili 등 세균의 요인<sup>27)</sup>과, 점막세포의 수용체, fibronectin, 타액의 protease 함량 등 환자의 요인<sup>28-30)</sup>이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 동일한 설명이 MRSA의 장착에도 적용될 수 있을 것으로 여겨진다. 흥미로운 것은 삼성의료원의 신생아 중환자실에서 분리된 유행균주도 단국대 중환자실 환자에서 분리된 MRSA와 같이 PFGE B 패턴에 많이 속하였는데, 이 균주가 특별히 신생아에 더 자주 감염을 일으키는 요인도 연구해 볼 필요가 있으리라 여겨진다.

본 연구에서 장착균주와 감염균주의 PFGE 패턴을 비교하였을 때, 통계적인 차이를 나타내지는 못하였지만 감염균주가 장착균주에 비해 유행균주에 속하는 비율이 더 높은 것으로 보였다. 같은 병원체라도 병원성이 다른 균주가 있을 수 있다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 만일 감염균주와 장착균주 사이의 차이점을 밝혀낼 수 있다면, 향후 MRSA 감염증의 감염기전과 병태생리를 이해하고 백신 등 MRSA 감염증을 예제하기 위한 방법을 모색하는 데에 큰 도움을 줄 것으로 여겨진다.

본 연구에서는 균주를 비교하는 세균 형별법으로 PFGE를 선택하였다. 세균간의 일치 여부 및 관련성의 판정을 위해 여러가지 세균 형별법(typing)이 이용되고 있는데, 플라스미드 형별, 염색체 형별, ribotyping, PFGE, PCR typing 등 유전자 형별법은 판별력과 재현성이 표현형별법에 비해 뛰어나 최근 많이 이용되고 있다. MRSA는 그 유전자 패턴이 비교적 균일한 특성을 지니고 있어 유전자 형별법이라 하더라도 몇가지 기법을 복합적으로 사용하여야 한다고 주장하기도 한다<sup>31)</sup>. 그러나 최근 한 보고에 따르면, 서로 역학적인 연관성이 있는 균주가 동일한 PFGE 패턴을 보인다면 그 균주들이 서로 다른 균주일 가능성이 적

다는 보고를 하고 있어<sup>32)</sup>, 역학적으로 연관된 균주들에 대해 추가적인 시간과 노력을 들여서 많은 세균형별법을 할 필요가 있는지 의문이다. 최근 CDC에서는 *S.aureus*의 타이핑에 30년간 기준검사법으로 사용해온 phage 형별법 대신 PFGE를 기준법으로 할 것을 제시하였다<sup>33)</sup>.

## 요 약

**목 적 :** 본 연구는 병원감염의 주된 원인균인 MRSA의 병원 내 및 병원간의 전파양상을 파악하고, MRSA 균주 중 pathogen과 colonizer 간에 유전자형의 차이가 있는지 알아보고자 시행되었다.

**방 법 :** 삼성의료원 중환자실에 1996년 1월에서 7월까지 입원한 26명의 환자로부터 분리되었던 MRSA 30균주와 서울대학교병원에서 1995년 9월에서 10월까지 37명의 환자로부터 분리되었던 MRSA 37균주, 그리고 단국대학교병원 신생아 중환자실에서 MRSA 감염증의 돌발적 발생에 연관되어 분리된 MRSA 균주 40주를 대상으로 하였다. 균주간의 상관성을 평가하기 위한 세균형별법으로 Pulsed field gel electrophoresis(PFGE, CHEF DR-II)를 이용하였고, 제한효소로 *Sma*I을 사용하였다.

**결 과 :** 삼성의료원의 균주 30주 중 A 패턴이 10주(33.3%), B 패턴이 7주(23.3%)로 나타나, 주된 유행균주가 있음을 확인하였다. 내과 중환자실에서 분리된 5 균주 중 4 주가 A패턴인 반면, 신생아 중환자실에서 분리된 9 균주 중 4 주가 B 패턴에 속하여, 한 병원내에서도 구역에 따라 유행균주가 다름을 알 수 있었다.

서울대학교병원 균주 중 23주(62.2%)가 동일한 A 패턴으로 나타났고, 단국대학교 병원 균주 중 27 균주(67.5%)가 B 패턴에 속하여, 세 병원의 MRSA 유행균주 사이에 유전적 연관성이 있음을 시사하였다.

Pathogen과 colonizer 간에 PFGE 패턴의 차이는, pathogen이 colonizer에 비해 유행균주에 많이 속하였으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

**결 론 :** PFGE를 이용한 세균형별법으로 분류한 MRSA 균주의 양상으로 볼 때, 한 병원 내에서 유행하는 MRSA 균주에는 소수의 주된 클론이 있었으며, 한 병원 내에서도 구역에 따라 유행균주는 서로 달랐다. 지역적으로 떨어져 있는 서울대학교병원과 단국대

학교병원의 MRSA 유행균주는 삼성의료원의 유행균주 중 한 클론과 각각 일치하였다.

이 결과는 유행 MRSA 균주가 공동의 오염원에서 파급되어 지역적으로 다른 병원간에도 전파되고 있거나, 균주나 숙주의 요인에 의해 특정 MRSA 균주가 선택 분리되고 있을 가능성을 시사하였다.

## REFERENCES

- Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al.: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals. 1975-1991*. Infect Control Hosp Epidemiol 13:582-586, 1992
- Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I: *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in Europe*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:50-55, 1994
- Kimura A, Igarashi H, Ushioda H, Okuzuki K, Kobayashi H, Otsuka T: *Epidemiological study of Staphylococcus aureus isolated from Japanese National University and medical college hospitals*. Kansenshogaku Zasshi 66:1543-1549, 1992
- 정윤섭, 이경원: *병원균의 항균제 내성과 기전*, 1st ed, p16-19, 서울, 진홍 출판사, 1997
- Boyce JM: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, detection, epidemiology, and control measures*. Infect Dis Clin North Am 3:901-913, 1989
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B: *Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing*. J Clin Microbiol 33:2233-2239, 1995
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: *CDC definitions for nosocomial infections*. Am J Infect Control 16:128-140, 1988
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG: *CDC guidelines of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections*. Am J Infect Control 20:271-274, 1992
- Person ML, Hierholzer WJ, Garner JS, Mayhall CG: *Guideline for prevention of intravascular device-related infections*. Am J Infect Control 24:262-293, 1996
- Dominguez MA, Lencastre H, Linares J, Tomasz A: *Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital*. J Clin Microbiol 32:2081-2087, 1994

- 11) Sanches IS, Ramirez M, Troni H, Abecassis M, Padua M, Tomasz A, De Lencastre H : Evidence for the geographic spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone between Portugal and Spain. *J Clin Microbiol* 33:1243-1246, 1995
- 12) Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo AMS, Lencastre H, Tomasz A : Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. *J Clin Microbiol* 32:2400-2404, 1995
- 13) Byun DE, Kim SH, Shin JH, Suh SP, Ryang DW : Molecular epidemiologic analysis of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens. *J Kor Med Sci* 12:190-198, 1997
- 14) 이성희, 정재심, 류선주, 김양수, 류지소, 배직현 : 신생아 중환자실에서 발생한 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 집단발생의 분자학적 조사와 감염관리. *감염* 28:143-150, 1996
- 15) Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP : Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 93:526-532, 1980
- 16) Carven DE, Reed C, Kollisch N, et al : A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. *Am J Med* 71:53-58, 1981
- 17) Ward TT, Winn RE, Hartstein AI, Sewell DL : Observations relating to an interhospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : role of antimicrobial therapy in infection control. *Infect Control* 2:453-459, 1981
- 18) Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP : Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97:309-317, 1982
- 19) Boyce JM, White RL, Causey WA, Lockwood WR : Burn units as a source of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 249:2803-2807, 1983
- 20) Crossley K, Landesman B, Zaske D : An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. *J Infect Dis* 139:280-287, 1979
- 21) Linnermann CC, Moore P, Staneck JL, Pfaller MA : Reemergence of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital associated with changing staphylococcal strains. *Am J Med* 91(suppl 3B):238S-244S, 1991
- 22) Nettleman MD, Trilla A, Fredrickson M, Pfaller MA : Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 91(suppl 3B):228S-232S, 1991
- 23) Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Inf Dis* 21:1308-1312, 1995
- 24) Layton MC, Hierholzer W Jr, Patterson JE : The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:12-17, 1995
- 25) Embil J, Ramotar K, Romance L, et al : MRSA in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:646-651, 1994
- 26) Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, et al : Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 77:701-706, 1972
- 27) Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al : Role of pili in adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mammalian buccal epithelial cells. *Infect Immun* 29:1146-1151, 1980
- 28) Abraham SN, Beachey EH, Simpson WA : Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. *Infect Immun* 41:1261-1268, 1983
- 29) Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al : Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. *Infect Immun* 41:1261-1268, 1983
- 30) Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al : Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J Clin Invest* 68:1435-440, 1995
- 31) Tenover FC, Arbeit R, Archer G, Biddle J, Byrne S, Goering R, Hancock G, Hebert GA, Hill B, Hollis R, Jarvis WR, Kreiswirth B, Eisner W, Maslow J, McDougal LK, Miller JM, Mulligan M, Pfaffer MA : Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 32:407-415, 1994
- 32) Goering RV : Application of multiplexed chromosomal probes in the interpretation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* interrelationships analyzed by pulsed field gel electrophoresis. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996: Abstract
- 33) Bannerman TL, Hancock GA, Tenover FC, Miller JM : Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 33:551-555, 1995