

인공관절 심부감염의 미생물학적 특성 및 예방적 항생제에 대한 고찰

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과, 정형외과학교실*

강재명 · 최선영 · 최상호 · 정진원 · 정준원 · 배인규 · 이수호*
조우신* · 장재석* · 빈성일* · 김양수 · 우준희 · 류지소

Microbial Features and Antibiotic Prophylaxis of Prosthetic Joint Infection

Jae Myung Kang, M.D., Sun Young Choi, M.D., Sang Ho Choi, M.D.,
Jin Won Jung, M.D., Jun Won Jung, M.D., In-Gyu Bae, M.D., Soo Ho Lee, M.D.*,
Woo Shin Cho, M.D.*, Jae Suk Chang, M.D.*, Seong Il Bin, M.D.*,
Yang Soo Kim, M.D., Jun Hee Woo, M.D., and Ji So Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Orthopedic Surgery*,
College of Medicine, Ulsan University, Asan Medical Center, Seoul, Korea.

Background : Success in orthopedic implant surgery relies on reducing infection by preventive methods including antibiotic prophylaxis. The lack of published data on orthopedic implant infections with methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistance coagulase-negative staphylococcus (MRCNS) makes it difficult to choose correct prophylactic antibiotics. We therefore reviewed the etiology of prosthetic joint infection and the effectiveness of current antibiotic prophylaxis.

Methods : We reviewed retrospectively the clinical notes and microbial records of patients with prosthetic joint infection who had admitted in Asan Medical Center from June 1989 to July 1999.

Results : During a eleven-year period, prosthetic joint infections occurred in 18 (0.9%) of 2,028 patients who received a total hip or total knee arthroplasty at Asan Medical Center (AMC). The cephalosporins were administered to most of patients before surgery for prophylaxis. Twenty two patients were referred to our institution because of prosthetic joint

infection. Thirty five patients had positive bacteriological cultures from tissue removed at the time of surgery or joint aspiration. Staphylococci were the most common pathogens and accounted for twenty four (68.8%) of the 35 isolates. Seven (50%) of the fourteen isolates of coagulase-negative staphylococci were MRCNS. Eight (80 %) of the ten isolates of *S. aureus* were MRSA. Gram-negative bacilli accounted for five (14.3%) of the isolates and included *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusion : First or second generation cephalosporins were effective prophylactic antibiotics in total hip or total knee arthroplasty because the rate of prosthetic joint infections was low (0.9%). But the prevalence of MRCNS or MRSA prosthetic joint infection was high, we must consider glycopeptides prophylaxis if there is, or has been, infection or carriage with MRCNS or MRSA. (Korean J Infect Dis 32:301~306, 2000)

Key Words : Prosthetic joint infection, Antibiotic prophylaxis, MRCNS, MRSA

서론

접수 : 2000년 5월 20일, 승인 : 2000년 6월 20일
교신저자 : 우준희, 서울중앙병원 내과
Tel : 02)2224-3302, Fax : 02)2224-6970
E-mail : junheewoo@www.amc.seoul.kr

골관절염이나 류마티스성 관절염 등으로 손상된 관절에 인공관절 치환술을 시행하는 것은 최근 정형외과에서 흔히 시

시행되는 시술이다. 그러나, 인공관절 치환술 후에 심부감염이 발생하면 관절의 기능을 잃거나 절단 혹은 사망에 이르는 등 환자에게 치명적인 결과를 가져올 수 있고 경제적으로 많은 손실을 가져온다. 비록 인공관절 심부 감염은 비교적 드물지만 매년 많은 사람들이 이러한 수술을 받고있고 치료가 어렵고 비용이 많이 들기 때문에 중요하다¹⁻⁴. 그러므로 인공 관절 심부감염의 예방의 중요성이 강조되고 있다. 예방적 항생제를 투여하고, 인공관절의 오염을 막기위해 수술을 무균적으로 시술하며 수술 중에 filtered laminar airflow system을 이용하는 것이 중요한 예방법으로 알려져 있다⁵⁻⁷. 예방적 항생제는 주로 1세대 혹은 2세대 cephalosporin을 사용하고 있는데 인공 관절 치환술 후에 *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci (특히 *Staphylococcus epidermidis*)에 의한 심부감염이 많다고 보고되고 있지만¹⁻⁷, 최근 증가하는 methicillin에 내성을 보이는 staphylococci에 의한 감염에 대해서는 보고된 자료가 별로 없었다⁸. James 등의 보고에 따르면 고관절 치환술을 받은 뒤에 발생한 심부감염에서 *S. epidermidis* 18균주 가운데 12균주가 methicillin-resistance *S. epidermidis* (MRSE)였고, 인공관절 치환술을 받기 위해 내원하는 환자 100명의 피부의 면봉도말검사(skin swab)를 시행하였는데 25%가 MRSE였다고 한다⁹. Teicoplanin이나 vancomycin의 예방요법이 효과가 있었다는 몇몇 보고는 있었지만 methicillin에 대한 내성 여부에 대해서는 언급이 없었다¹⁰⁻¹². 따라서 예방적 항생제 요법의 효율을 높이기 위해서는 methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA)나 methicillin-resistance coagulase-negative staphylococcus (MRCNS)에 의한 심부감염의 유행률을 아는 것이 중요하다.

본 연구는 인공 관절 치환술 후 발생한 심부감염을 대상으로 원인 균주 및 항생제 내성유무를 관찰하여 최근 11년

간 미생물학적 특성의 변화가 있는지를 후향적으로 조사했고, 심부감염의 발생률을 조사하여 현재 사용하는 예방요법이 효과가 있는지를 분석하였다.

대상 및 방법

여러 가지 원인으로 인공 고관절 혹은 인공 슬관절 치환술을 받았던 환자 중에서 인공관절의 심부감염이 의심되어 1989년 6월부터 1999년 7월까지 서울중앙병원에 입원한 환자를 대상으로 하였다. 대상환자들에 대해 심부감염의 원인 균주 및 항생제 감수성을 조사하였고 성별, 연령, 원인 질환, 감염의 위험인자, 치료 및 그 결과에 대해 의무기록을 중심으로 후향적으로 분석하였다.

감염의 위험인자는 Berbari 등이 발표한 인공 관절의 심부감염의 위험인자 목록에 따라 조사하였다². 서울중앙병원에서 인공 관절 치환술을 받았던 환자들은 예방적 항생제의 사용 유무 및 종류와 기타 예방요법에 대해서도 관찰하였고 심부감염의 발생률을 조사하였다. 인공 관절의 심부감염은 관절 천자 또는 관절 수술 중 얻은 검체의 배양 검사에서 원인 균이 증명되거나, 수술시 인공 관절의 주위가 화농성의 소견을 보이거나 조직병리 소견상 감염에 합당한 급성염증이 있는 경우로 정의하였다². 인공 관절 치환술과 심부감염이 발생한 시기는 Conventry의 분류에 따라 수술 후 3개월 이내에 발생한 심부감염은 조기감염, 3개월에서 2년 사이에 발생한 감염은 지연감염, 2년 이후에 발생한 감염은 후기 감염으로 정의하였다^{6, 13}. 통계는 SPSS (version 8.0)를 이용하였다.

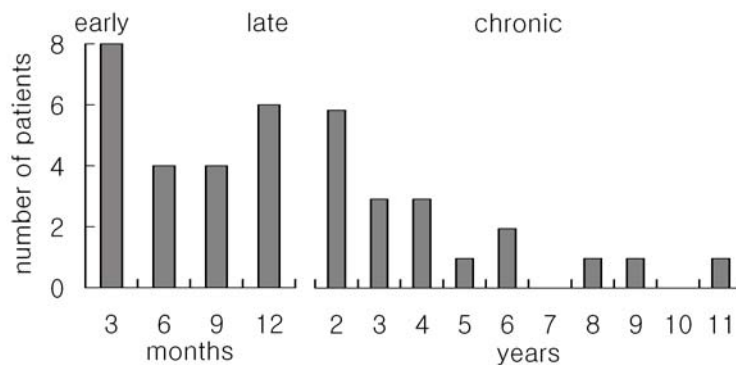


Figure 1. Time interval from implantation of prosthetic joint to the diagnosis of prosthetic joint infection for 40 patients.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Characteristic	AMC patients (N=18)	Referred patients (N=22)	Total (N=40)
Age (y), median. (Range)	63 (24~78)	57 (28~82)	59 (24~82)
Male/female	10/8	11/11	21/19
Clinical manifestation.			
Joint pain	15 (83.3%)	19 (86.4%)	34 (85.0%)
Warmth	8 (44.4%)	8 (36.4%)	16 (40.0%)
Sinus drainage	4 (22.2%)	11 (50.0%)	15 (37.5%)
Periarticular swelling	7 (38.9%)	7 (31.8%)	14 (35.0%)
Fever	7 (38.9%)	5 (22.7%)	12 (30.0%)
Laboratory data on admission. mean \pm SD			
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	7800 \pm 3498	7940 \pm 3090	7882 \pm 3213
ESR (mm/h)	68.1 \pm 23.3	50.3 \pm 23.8	58.5 \pm 24.5
CRP (mg/dL)	7.2 \pm 7.3	2.3 \pm 2.0	4.4 \pm 5.5

Note. AMC patients : The patients who underwent arthroplasty in Asan Medical Center, Referred patients : The patients who underwent arthroplasty in other hospital and were referred by prosthetic joint infection, N : number

결 과

1989년 6월부터 1999년 7월까지 서울중앙병원에서 총 2028예의 인공관절 치환술이 시행되었고 인공관절의 심부감염으로 40예의 환자가 입원하였다. 인공 고관절 치환술 후에 심부 감염이 발생한 24예와 인공 슬관절 치환술 후에 심부 감염이 발생했던 16예가 대상환자로 포함되었다. 인공 고관절 치환술을 받았던 환자 중 15예는 외부병원에서 수술을 받은 후에 심부 감염으로 전원 되었고 인공 슬관절 치환술을 받았던 7예는 외부병원에서 수술을 받은 후에 심부감염으로 전원 되었다. 인공 관절 치환술을 시행 받고 심부감염이 발생하기까지의 중앙값은 311일이었고 11일에서 11년이 걸렸다(Figure 1). 조기감염이 8예, 지연감염이 20예, 후기감염이 12예이었다.

환자들의 나이의 중앙값은 59세였고 남자가 21명, 여자가 19명이었다(Table 1). 환자의 원인 질환으로는 특발성 대퇴골두의 무혈성 괴사가 12예(30.0%), 골관절염 10예(25.0%), 관절부의 골절 7예(17.5%), 류마티스성 관절염, 결핵성 관절염, 화농성 관절염, 외상후 관절염, 선천성 고관절 탈구 등이 각각 2예(5.0%), 악성신경초종이 1예(2.5%)였다. 감염의 위험인자로는 수술 후 창상 감염이 11예(27.5%), 인공 관절 치환술의 과거력과 당뇨병이 각각 6예, 관절수술의 과거력과 National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system surgical patient risk index score가 1점 이상인 경우가 5예였다^{2, 14)}.

심부감염은 서울중앙병원에서 인공 고관절 치환술을 받았

Table 2. Microbiologic Character of Prosthetic Joint Infection

Organism	AMC patients (N=18)	Referred patients (N=18)	Total (N=35)
Coagulase-negative staphylococci	6	8	14 (40.0%)
MRCNS	4	3	7 (20.0%)
<i>S. aureus</i>	4	6	10 (28.6%)
MRSA	4	4	8 (22.8%)
Streptococci	1	1	2 (5.7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	2 (5.7%)
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2 (5.7%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0	1 (2.8%)
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1 (2.8%)
<i>Enterobacter sakazaki</i>	1	0	1 (2.8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	1 (2.8%)
<i>Bacillus subtilis</i>	0	1	1 (2.8%)

던 1,405예 중 9예(0.6%)에서 발생했고 인공 슬관절 치환술을 받았던 623예 중 9예(1.4%)에서 발생하였다. 서울중앙병원에서는 수술 중에 filtered laminar airflow system을 사용했고 예방적 항생제를 투여 받았다. 심부감염이 된 2예에서는 예방적 항생제를 투여 받지 않았다. 예방적 항생제는 cephalosporin을 단독으로 사용했던 경우가 10예이고 aminoglycoside계 항생제 또는 monobactam계 항생제를 같이 투여했던 경우가 6예였다. 항생제는 평균 12일간 투여 되었고 3일에서 24일간 사용되었다.

33예에서 원인균이 분리동정 되었고 가장 흔한 원인 균은 coagulase-negative staphylococci로 14예(39%)였고 *S. aureus*가 10예(28%)이었다(Table 2). 이중에서 MRCNS가 7예(50%), MRSA가 8예(80%)이었다. 2예에서 혼합감염이 있

었는데 악성신경초종이 있었던 환자가 인공관절 치환술을 받고 67일 후에 심부감염이 발생하였고 수술을 하면서 시행한 조직배양검사서 *Escherichia coli*와 *Enterococcus faecalis*가 동정 되었다. 한 예는 인공관절 치환술 후 19일 뒤에 발생한 심부감염으로 수술을 받았고 조직배양검사서 MRCNS와 *Serratia marcescens*가 동정 되었고 당시 요로감염의 소견이 있었다.

심부감염이 있었던 40예의 환자는 모두 항생제 치료를 받았고 35예에서 인공관절 제거 수술을 받았고 1예에서 하지를 절단하였다. 26예에서 교정 수술(revision operation)을 받았고 5예에서 관절고정술(arthrodesis)을 받았다. 35예(87.5%)에서 치료를 받고 호전되었고 3예에서 심부감염이 재발되었다. 1예는 심부감염으로 진단을 받고 자의로 퇴원하였고 1예는 심한 간경화로 수술을 하지 못하고 항생제만 투여받다가 사망하였다.

고 찰

인공관절 치환술은 심부감염을 줄이는 것이 수술의 성패를 좌우한다. 심부감염에 대한 예방적 항생제의 유용성은 여러 가지 연구들을 통해 이미 입증되어 있다^{5,7)}. 그러나 최근 인공관절의 심부감염을 가장 많이 일으키는 staphylococci의 항생제 내성이 증가하면서¹⁻⁷⁾, 현재 예방적 항생제로 주로 사용하는 cephalosporin이 효과적인지에 대해 논란이 있었다^{6,8)}.

본 연구는 1989년 6월부터 1999년 7월까지 11년간 인공관절의 심부감염으로 서울중앙병원에서 치료를 받은 40명의 환자를 대상으로 조사하였다. 감염의 원인균은 이전의 연구결과와 같이 staphylococci가 24예(68.6%)로 가장 많았다. 하지만 coagulase-negative staphylococci 14예 중에서 MRCNS는 7예(50%)였고, *S. aureus*의 10예 중에서 8예(80%)가 MRSA로 methicillin에 내성을 보이는 균이 많았다. 인공관절 심부감염을 일으키는 MRSA에 대한 보고는 별로 없었지만, Tsukayama 등은 coagulase-negative staphylococci의 56예 중에서 27예(48%)가 methicillin에 내성을 보인다고 보고하였다¹⁵⁾.

그러나, 인공관절의 치환술을 시행하는 경우에 예방적 항생제를 glycopeptide 계열의 항생제로 바꾸는 것은 여러 가지 요소들을 고려하여 신중하게 판단하여야 할 것 같다. 우선 서울중앙병원에서 인공관절 치환술을 시행 받은 2,028명의 환자들 대부분 cephalosporin 계열의 항생제로 예방요법을 시행했지만 심부감염은 18예(0.9%)에서만 발생하였고 8예(0.4

%)에서 methicillin에 내성인 균에 의해 심부감염이 발생했다. 심부감염의 발생률은 병원마다 차이가 있지만 최근 예방요법의 발전으로 조절이 잘된 경우 2.5% 이내로 발생한다고 보고되고 있다⁶⁾. Methicillin에 내성인 균이 증가하고 있지만 이 균으로 인해 심부감염이 더 증가하는 증거가 없고 cephalosporin 계열의 항생제 예방요법으로 심부감염의 발생률이 0.9%로 비교적 낮아 기존의 예방요법이 효과가 있다고 사료된다. Teicoplanin과 cephalosporin 계열의 항생제 예방요법을 비교한 자료를 보면 내성 균주에 대한 언급은 없었지만 teicoplanin이 심부감염의 발생을 더 낮추지는 못했다¹²⁾. 또한 예방적 항생제 치료는 정상 세균총을 내성균주로 만들 수 있기 때문에 주의가 필요하다^{16, 17)}. 최근 vancomycin의 남용으로 vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*가 일본, 미국, 프랑스, 한국 등에서 보고되고 있고 현재 glycopeptide를 대체할만한 항생제가 없기 때문에 glycopeptide의 예방요법은 제한되어야 한다^{18, 19)}.

하지만 증가하는 MRSA와 MRCNS에 대한 예방적 조치가 필요하다. 인공관절 치환술을 받기 전에 MRSA 또는 MRCNS에 의한 감염이 있으면 치료가 된 후에 수술을 해야 한다. 환자나 의료인이 *S. aureus*의 보균자일 때 그 균에 의해 심부감염이 발생했다는 보고가 있으므로²⁰⁾, 인공관절 심부감염으로 입원한 환자에게 MRSA나 MRCNS에 대한 보균여부를 검사하고 보균자일 때는 glycopeptide 계열 항생제 예방요법을 시행하는 것이 적절할 것 같다⁸⁾. 또한 MRSA 또는 MRCNS 보균자인 의료인에 의한 감염을 막기 위해 filtered laminar airflow system과 무균적 시술을 위한 수술복(impermeable clothing), 장갑, 마스크의 사용 등이 중요하다. 그리고 예방적 항생제를 지나치게 오래 사용하면 정상 세균총이 MRSA나 MRCNS로 전이증식(recolonization)이 될 수 있으므로 주의해야 한다.

본 연구의 제한점으로는 서울중앙병원은 MRSA나 MRCNS의 병원감염이 높은 3차 의료기관으로 본 연구에서 나타난 높은 methicillin 내성을 다른 병원에 적용하기는 어렵다. 하지만 methicillin 내성 균은 증가하고 있는 추세이고 외부병원에서 전원된 환자에서도 내성균이 많아 이에 대한 대책이 필요하다. 후향적 조사이기 때문에 예방적 항생제를 조절할 수 없어서 cephalosporin 단독 사용 뿐만 아니라 aminoglycoside나 monobactam 계열의 항생제와 병합요법이 사용되었던 환자도 포함되었고 항생제 사용 기간도 3일에서 24일로 다양했다. Glycopeptide 계열의 항생제를 쓰지 않고도 심부감염 예방에 효과가 있음을 알 수 있었지만 정확한 비교를 위해서 cephalosporin 계열과 glycopeptide 계열 항생제를 전

향적으로 비교하는 연구가 필요하다.

결론적으로 인공관절 심부감염에서 coagulase-negative staphylococcus의 14예 중 50%가 MRCNS이었고 *S. aureus* 10예 중 80%가 MRSA로 내성균주가 많았다. 그러나 cephalosporin 예방적 항생제 요법으로도 심부감염의 발생률은 0.9%로 낮았다. 따라서 인공관절의 치환술을 시행할 때 예방적 항생제는 1세대 혹은 2세대 cephalosporin계 항생제를 사용하고 환자가 MRSA나 MRCNS의 감염이 있거나 보균자일 경우 glycopeptide계의 항생제 예방요법을 하는 것이 좋을 것으로 사료된다. 인공관절 심부감염의 적절한 예방을 위해서는 향후 MRSA와 MRCNS에 의한 심부감염의 정확한 유행률을 알기 위한 다기관 연구와, MRSA와 MRCNS의 보균자에 대한 glycopeptide 예방요법의 효과와 비용이익 분석(cost-benefit analysis)을 위한 전향적인 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

목 적 : 인공관절 치환술 후에 발생하는 심부감염은 환자에게 치명적인 결과를 가져오고 경제적인 손실을 초래한다. 인공관절 수술의 성공여부는 예방법 특히 예방적 항생제가 중요하다. 최근 MRSA, MRCNS가 증가하면서 현재 사용중인 cephalosporin계의 예방적 항생제에 대한 논란이 있었지만 인공관절 심부감염에서 원인균의 항생제 감수성에 대한 발표된 자료가 별로 없어 인공관절 심부감염의 원인균 및 항생제 감수성, 그리고 현재 사용하는 예방요법의 효과에 대해 조사하였다.

방 법 : 인공관절 치환술을 받았던 환자 중에서 1989년 6월부터 1999년 7월까지 서울중앙병원에 입원하여 관절천자 또는 관절 수술 중에 얻은 검체의 배양검사에서 원인균이 증명되거나 수술 및 병리 소견상 심부감염이 확진된 40예를 대상으로 하여 성별, 원인질환, 감염의 위험인자, 임상소견, 원인균 및 항생제 감수성 등을 조사하였다.

결 과 : 11년간 2,028예의 환자가 인공관절 수술을 받았고 예방적 항생제로 cephalosporin계 항생제를 사용하였다. 그 중 18예(0.9%)에서 심부감염이 발생했고 22예의 환자는 외부병원에서 수술을 받은 후에 심부감염으로 전원 되었다. 감염의 위험인자로는 수술 후 창상 감염이 11예, 인공관절 치환술의 과거력과 당뇨병이 각각 6예였다. 35예의 원인균이 분리동정 되었고 가장 흔한 원인균은 Coagulase negative staphylococcus로 14예였고 *S. aureus*가 10예였다. 그 중에서 MRCNS가 7예(50%), MRSA가 8예(80%)였다. Streptococci,

Enterococcus faecalis, *Escherichia coli*가 각각 2예이었다.

결 론 : MRSA, MRCNS에 의한 감염이 많았지만 cephalosporin계 예방요법으로 서울중앙병원에서 11년 동안 심부감염의 발생률은 0.9%로 낮아 예방 효과가 있다고 사료된다. 그러나 증가하는 MRSA, MRCNS에 대한 대책으로 MRSA, MRCNS에 의한 감염이나 보균자일 때 glycopeptide계 항생제 예방요법을 시행하는 것이 적절한 것 같다.

참 고 문 헌

- 1) Young EJ & Sugarman B: *Infections in prosthetic devices*. Surg Clin North Am 68:167-180, 1988
- 2) Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al.: *Risk Factors for Prosthetic Joint Infection: Case-control Study*. Clin Infect Dis 27:1247-54, 1998
- 3) 한길주, 유창무, 이석하, 이성중, 김택선, 심재익, 손원용: 감염된 인공 고관절의 치료. 대한정형외과학회지 30:1342-1353, 1995
- 4) 배대경, 이상권, 선승덕: 슬관절 전치환술후 발생한 심부감염의 치료. 대한정형외과학회지 29:836-871, 1994
- 5) An YH, Friedman RJ: *Prevention of sepsis in total joint arthroplasty*. J Hosp Infect 33:93-108, 1996
- 6) Gillespie WJ: *Prevention and management of infection after total joint replacement*. Clin Infect Dis 25:1310-7, 1997
- 7) Wymenga AB, Van Dijke BJ, Van Horn JR, Slooff TJH: *Prosthesis-related infection etiology, prophylaxis and diagnosis* Acta Orthop Belg 56:453-475, 1990
- 8) Sanderson PJ: *Prophylaxis in orthopedic implant surgery-should we use a glycopeptide?* J Antimicrob Chemother 41:322-325, 1998
- 9) James PJ, Butcher IA, Gardner ER, Hamblen DL: *Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis in infection of hip arthroplasties*. J Bone Joint Surg 76:725-727, 1994
- 10) Wall R, Klenerman L, McCullough C, Fyfe I: *A comparison of teicoplanin and cefuroxime as prophylaxis for orthopaedic implant surgery. a preliminary report*. J Antimicrob Chemother 21 (Suppl. A):141-146b, 1988
- 11) Ritter MA, Barzilauskas CD, Faris PM & Keating EM: *Vancomycin prophylaxis and elective total joint arthroplasty*. Orthopedics 12:1333-1336, 1989
- 12) Periri P, Mini E, Mosconi G: *Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin*. J Antimicrob Chemother 41:329-340, 1998
- 13) Coventry MB: *Treatment of infections occurring in total hip surgery*. Orthop Clin North Am 6:991-1003, 1975

- 14) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996. *Am J Infect Control* 24:380-388, 1996
- 15) Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB : Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 78A:512-523, 1996
- 16) Archer GL : Alteration of cutaneous staphylococcal flora as a consequence of antimicrobial prophylaxis. *Rev Infect Dis* 13(Suppl 10):S805-809, 1991
- 17) Archer GL, Armstrong BC : Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis* 147:642-649, 1983
- 18) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenove FC : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40:135-146, 1997
- 19) Smith TL : Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 340:493-501, 1999
- 20) Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D : Bacteria isolated from deep joint sepsis after operation for total hip or knee replacement and the sources of the infections with *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 4:19-29, 1983