

요로에서 분리된 Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*: 임상 특성 및 항생제 감수성

조선대학교 의과대학 비뇨기과학교실

임동훈 · 문형윤 · 노 준 · 김철성

[Abstract]

Isolation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract: Clinical Characteristics and Antimicrobial Resistance

Lim Dong Hoon, Moon Hyoung Yoon, Rho Joon, Kim Cheol Sung

From the Department of Urology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Purpose: In specific patient populations, *Staphylococcus aureus* can be an important primary urinary pathogen. However, the significance of staphylococcal bacteriuria is uncertain. In present study, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteriuria were evaluated

Materials and Methods: We performed antimicrobial susceptibility test of 50 MRSA stains isolated from urine in Chosun University Hospital from May 2007 to August 2008 and analysed clinical characteristics of 50 cases with MRSA bacteriuria, retrospectively.

Results: Among 1209 stains isolated from urine, 50 stains were MRSA showing 5.1%. Of 50 patient, 62% had undergone recent urinary catheterization and 94% was long-term care patients. Forteen of patients had symptomatic urinary tract infection at the time of initial isolation of MRSA, and 2% was bacteremic. 23.2% of asymptomatic patients had undergoing MRSA pneumonia or MRSA wound infection treatments. Asymptomatic patients had follow-up culture data; 55.8% of cultures was positive for MRSA (median duration of MRSA bacteriuria, 3.2months). However, nobody had subsequent staphylococcal infections. 20.9% were negative for MRSA at additional cultures. According to in vitro susceptibility test, habekacin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, linezolid, teicoplanin, rifampicin showed relatively higher sensitivity.

•교신저자: 김철성, 조선대학교 의과대학 비뇨기과학교실
광주광역시 동구 서석동 588
Tel: 062-220-3210, Fax: 062-232-3210
E-mail: sweeticeman@hotmail.com

Conclusions: In some cases with MRSA bacteriuria, MRSA was a cause of urinary tract infections that cause some symptoms or bacteremia. MRSA could be isolated by reason of bacteremia from infection of other organs, colonization, or contamination. Therefore, it seems that an active observation of symptoms or repetitive urine cultures should be done, to make a difference. And antimicrobial susceptibility test is necessary, because the rate of MRSA and the resistance of MRSA are increasing. (Korean J UTII 2008; 3:208-214)

Key Words: Methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, Bacteriuria

서론

Staphylococcus aureus (*S. aureus*)는 임상환자에서 가장 빈번하게 분리되는 세균 중의 하나이며 병원 감염의 주요 원인균이다. 하지만 병원균으로서 요로감염을 발생시키는 것은 드문 것으로 알려져 있다. 장기간 도뇨관을 유치한 환자에서 소변에 *S. aureus*가 빈번히 분리되는 것은 볼 수 있으나 이에 대한 의미와 임상 특성에 대한 연구는 많지 않아 치료 및 관리에 대해 어려운 점이 있다. 하지만 장기입원환자에서 *S. aureus*가 병원균으로서 요로감염 증상을 발생시키거나 균혈증을 야기할 수 있다는 보고가 있으며, 항균제 내성의 증가로 인해 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)의 빈도가 증가하여 이에 대한 치료에도 어려움이 있을 것으로 예상된다. 특히 우리나라는 MRSA의 비율이 세계적으로 높은 수준으로 대한병원감염관리학회에서 MRSA의 내성이 1996년에 79%로 보고하였으나 2006년에는 93%로 크게 증가하여 국내의 MRSA감염 문제가 심각한 상태이다.¹

이에 저자들은 소변에서 MRSA가 분리된 환자들의 임상 특성과 항균제 감수성 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 5월부터 2008년 8월까지 조선대학교병원에 내원한 환자 중 소변배양검사를 시행한 1209주 중

에서 적어도 1번 이상 MRSA가 분리된 62주를 대상으로 하였고 같은 환자에서 중복된 경우를 제외하고 의무기록 검토가 가능했던 50명의 환자에 대하여 임상양상을 분석하였다.

2. 균 동정 및 항생제 감수성 검사

소변 채취는 음부 및 요도구를 2% boric sponge로 닦은 다음 중간노나 도뇨를 시행하여 뚜껑이 있는 멸균컵에 채취하였다. 채취한 소변은 배양에 앞서 도말하여 그람염색을 시행한 후 현미경으로 세균 및 백혈구를 관찰하였고, 혈액 한천과 MacConkey 한천, 그리고 CO 배지에 0.001ml 정량 백금이를 사용하여 통상적 배양방법으로 접종한 후 37°C, 5% CO₂에서 18~24시간 배양한 후 소변 1ml 당 세균수를 산출하였다. 세균동정은 BioMerieux사의 Vitek[®]을 사용하여 검사하였고, 항생제 감수성 및 내성 검사는 디스크 확산법을 통한 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guideline을 이용하여 검사하였다. 분리 동정된 MRSA 집락수가 소변 1ml 당 10⁵개 이상 배양된 경우 유의한 원인균으로 간주하였고, 도뇨를 통해 채취한 경우에는 소변 1ml 당 10³개 이상, 증상이 있는 여성의 경우 소변 1ml 당 10²개 이상의 집락이 형성된 경우에도 유의한 원인균으로 간주하였다.

3. 환자분석

대상 환자들에 대한 후향적 의무기록 조사를 실시하여 나이, 성별, 기저질환, 요로감염의 증상, 도

노관 유무, 치료여부 및 경과, 입원여부, 항균제 감수성 등을 알아보았다.

결 과

1. 임상 특성

본원에서 시행한 소변배양검사서 MRSA의 빈도는 5.1%였다. 소변배양검사서 MRSA가 분리된 환자의 평균나이는 52.4세였으며, 남자가 34명으로 여자 16명보다 많았다. 입원환자가 47명으로 외래 환자 3명보다 월등하게 많았으며, 50명의 환자 중 31명의 환자 (62%)가 도뇨관을 유지한 상태였다. 기저질환으로는 척수신경 손상이나 뇌 손상 등의 신경병증이 27례로 가장 많았으며, 그 외 당뇨병, 악성종양, 만성 폐질환, 말초혈관 질환이 있었다 (Table 1).

Table 1. Patients characteristics

Characteristics	Value
Age (years)	
Mean	52.3±26.1
Median	56
Prior residence	
Long-term care facility	47
Home	3
Underlying condition	
Neurological disease	28
Diabetes	6
Malignancy	6
Chronic pulmonary disease	4
Peripheral vascular disease	1
Urinary catheter	
Present	31
Not present	19
Symptom	
Dysuria	4
Fever	3
Not present	22
Coexisting bacteremia	
Present	2
Not present	48

소변배양검사서 MRSA가 분리된 시기에 환자의 증상을 조사한 결과 배뇨통이 4명 (8%), 발열이 3명 (6%)이었으며, 이 중 균혈증이 동반된 경우는 2명 (4%)이었다. 증상이 없는 경우가 43례 (86%)로 대부분을 차지하였다. 증상이 발생한 7명의 환자는 모두 항균제치료를 하였으며, 증상이 없는 43명의 환자 중 10명은 MRSA에 의한 폐렴과 창상감염으로 항균제치료를 하고 있는 상태였다. 그 외 증상이 없는 24명의 환자에서 최소 1회 이상 추가적으로 시행한 연속적인 소변배양검사서 지속적으로 MRSA가 분리되었으나 항균제치료를 하지 않고 평균 3.2개월의 추적관찰기간 동안 균혈증이나 별다른 증상은 발생하지 않았다. 나머지 9명은 처음 소변에서 MRSA가 분리된 이후 연속적인 소변배양검사서 균주가 분리되지 않았으며 항균제 치료를 하지 않았으나 이후 균혈증이나 별다른 증상은 발생하지 않았다 (Table 2).

2. 항균제 감수성

MRSA가 분리된 총 50개 균주의 19개 항균제에 대한 감수성 결과를 조사하였다 (Table 3). 베타락탐계 항균제인 oxacillin과 benzylpenicillin 내성균주는 50개로 대상균주의 100%였으며, 이어 macrolide계 항균제인 erythromycin의 내성균주는 46개로 92%의 내성률을 보였다. Quinolnon계 항균제인 norfloxacin과 ciprofloxacin은 80%의 내성률을, levofloxacin은 66%의 내성률, moxifloxacin은 26%의 내성률을 보였다. Aminoglycoside계 항균제인 gentamycin은 66%의 내성률을 보였으며 habekacin에 대해서는 100%의 감수성을 나타냈다. 또한 lincosamide계 항균제인 clindamycin의 내성률은 66%였으며 glycopeptide계 항균제인 vancomycin과 teicoplanin에서는 각각 100%, 96%의 감수성을 나타냈다. 그 외 항균제인 fusidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampicin, linezolid, nitrofurantoin, quinupristin-dalfopristin은 각각 76%, 88%, 96%, 100%, 100%에서 MRSA에 대해 높은 감수성을 보였다.

Table 2. Clinical situations in presenting MRSA bacteriuria

Situations	No. of patients (n=50)	Admission duration before MRSA isolation from urinary tract	Treatment	Subsequent MRSA infection
Lower urinary tract symptoms, fever or bacteremia by MRSA	7	33.2±31.8	Antimicrobial treatment	not present
During the treatment of pneumonia by MRSA	7	37.3±28.4	Continue to undergoing antimicrobial treatment	not present
During the treatment of wound infection by MRSA	3	51.2±40.9	Continue to undergoing antimicrobial treatment	not present
No symptoms, bacteremia or infection of other organ	33	34.4±58.5	Observation, Repetitive urine culture	not present

MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Susceptibility of 50 clinical isolates of MRSA against 19 antimicrobial agent

Antimicrobial agents	MRSA (n=50)		
	Susceptible (%)	Intermediate (%)	Resistant (%)
Habekacin	100	0	0
Vancomycin	100	0	0
Quinupristin-Dalfopristin	100	0	0
Nitrofurantoin	100	0	0
Linezolid	100	0	0
Teicoplanin	96	2	2
Rifampicin	96	0	4
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	88	0	12
Fusidic acid	76	2	22
Moxifloxacin	48	26	26
Tetracycline	36	4	60
Clindamycin	34	0	66
Gentamicin	26	8	66
Ciprofloxacin	20	0	80
Norfloxacin	20	0	80
Levofloxacin	20	14	66
Erythromycin	8	0	92
Benzympenicillin	0	0	100
Oxacillin	0	0	100

MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

고 찰

*S. aureus*는 일반인의 소변에서 흔히 분리되지 않는다. 영국에서 시행한 다기관 조사에 의하면 지역

사회에서 소변에 *S. aureus*가 동정된 경우는 단지 0.5%에 불과하였으며, 이와 유사하게 프랑스에서도 지역사회에서 시행한 소변배양검사에서도 1.3%만이 *S. aureus*가 분리되었다.^{2,3} 과거 연구에서는 소변에서 *S. aureus*가 분리되는 것은 심내막염과 같이 다른 감염

부위로부터 발생한 균혈증에 의해 이차적으로 발생한다고 주장하였으며, 균혈증이 없는 상태에서 소변 검체에 *S. aureus*가 분리되는 것은 단순히 균집락을 의미하는 것으로 생각하였다.⁴

하지만 특정 환자군, 즉 몇몇 위험요소를 가진 환자에서 *S. aureus*는 주요한 요로병원균일 수 있다. 문헌에 따르면 비뇨기계 수술 처치를 시행한 환자들 사이에서 풍토병과 전염병의 두 가지 양상으로 MRSA에 의한 요로감염이 발생하였다고 하였다.^{5,7} 또한 장기간 입원환자에서 MRSA 세균뇨가 발생하였는데, 특히 도뇨관 유지와 항생제의 사용이 MRSA 세균뇨와 유의한 연관관계가 있었다고 하였다.⁸ 하지만 이러한 환자군에서 *S. aureus*가 균집락이 아닌 증상을 발생시키는 요로감염의 원인으로서 정확한 역할을 하는지에 대해서는 불확실한 부분이 있었다. 때문에 과거 연구에서 장기간 입원환자의 경우 높은 빈도로 무증상 세균뇨가 발생하지만 실제로 이러한 세균뇨와 연관된 요로감염이 발생하여 발열이 발생하는 것에 대해 증거를 제시하지 못하였다.

하지만 Capitano 등⁹은 *S. aureus*가 분리된 90명의 환자 중에 *S. aureus*에 의한 세균뇨와 관련하여 48%에서 발열이 발생하였다고 보고하였으며, Pacio 등¹⁰은 MRSA의 균집락이 발견된 장기간 입원환자 중 13%에서 증상을 동반한 요로감염을 발생시켰다고 하였다. 또한 Mylotte 등¹¹은 입원환자를 대상으로 조사하였는데 11%에서 증상의 발병과 동시에 소변에서 MRSA가 분리되었으며, MRSA가 균혈증을 동반한 요로감염을 발생시켰다고 하였다.

Murder 등¹²은 소변에서 *S. aureus*가 분리된 10²명

의 환자를 대상으로 조사한 결과 균이 분리된 당시 33%에서 증상이 있었으며, 13%는 균혈증을 동반하였다고 하였다. 또한 지속적인 요로계의 균집락은 이후 요로감염과 균혈증을 일으키는 높은 위험인자가 될 수 있으며 요로계에 발생한 *S. aureus*의 균집락을 확인하는 것은 발열이나 패혈증이 있는 환자에서 경험적 항생제를 선택하는 데에 유용할 것이라고 하였다.

저자들의 조사에서도 소변에서 MRSA가 분리된 50명 중에 균이 분리될 당시 14%에서 증상이 있었으며, 4%에서 혈액배양검사서 MRSA가 분리되어 균혈증의 소견을 보였다. 증상 및 균혈증이 동반되었던 7명은 적절한 항균제를 사용하여 치료하였으며, 증상이 없는 43명 중 10명은 이미 다른 부위의 MRSA 감염으로 인해 치료를 받고 있었고 그 외 33명은 치료 없이 경과관찰만 하였다. 증상이 없는 43명의 환자 중 24명은 1회 이상의 추가적인 소변 배양검사서 MRSA가 분리되었는데 이는 요로계의 균집락에 의한 것으로 생각한다. 그러나 다른 문헌보고와는 다르게 추적관찰기간 동안 요로감염이나 균혈증의 소견은 보이지 않았다. 이는 추적관찰기간이 평균 3.2개월로 짧았고, 후향적으로 의무기록에 의존하였기 때문에 연구에 부족함이 있었을 것이라고 생각한다. 그 외 증상이 없는 9명의 환자는 추가적 소변배양검사서 균주가 분리되지 않았는데 이는 소변에서 10⁵개 이상의 균이 분리되었더라도 오염에 의한 결과라고 생각한다 (Table 4).

*S. aureus*에 의한 요로감염은 전신감염에 의해 이차적으로 발생할 수 있다. *S. aureus* 균혈증이 있는

Table 4. Possible causes of MRSA bacteriuria

Situations	Possible causes of MRSA bacteriuria
Lower urinary symptoms, fever or bacteremia by MRSA	Urinary tract infection
During the treatment of pneumonia by MRSA	1. Hematogenous seeding from MRSA infection of other organs 2. Contamination (less likely)
During the treatment of wound infection by MRSA	1. Hematogenous seeding from MRSA infection of other organs 2. Contamination (less likely)
No any symptoms, bacteremia or infection of other organ	1. Colonization: 24 of patients had persistent isolation of MRSA from urinary tract 2. Contamination: 9 of patients were negative for MRSA at additional cultures

MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

환자 중 17%에서 *S. aureus* 세균노가 발생하였고 이는 신장이나 비뇨기계에서 *S. aureus*가 혈행성으로 파급되면서 발생한다고 하였다.¹³⁻¹⁵ 이러한 문헌을 바탕으로 본 연구에서 MRSA에 의한 창상감염 및 폐렴으로 치료받았던 환자들 중 MRSA 세균노가 분리된 10명의 환자들은 다른 장기 감염으로부터 발생한 균혈증 이후 이차적으로 발생한 세균노일 것으로 생각한다.

비뇨기계 조작이나 도뇨관 유치, 장기간 입원은 *S. aureus*에 의한 세균노의 발생 위험을 증가시킨다고 알려져 있으며,⁸ 본원의 조사에서도 소변에서 MRSA가 분리된 50명의 환자 중 장기간 입원환자가 대부분을 차지하였으며 62%가 도뇨관을 유치 중이었다. 따라서 이를 예방하기 위해 도뇨관 유치기간을 최대한 짧게 하고, 입원기간을 줄이는 것이 도움될 수 있으리라 생각한다.

최근 MRSA는 항균제 내성 병원균으로 가장 흔하다고 알려져 있으나 항균제를 결정하는데 제한이 있어 치료에 어려움이 있다. MRSA 감염 대한 선택 가능한 항균제로 vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomycin, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones, clindamycin, rifampin, tigecyclin 등이 알려져 있는데,¹⁶ 본 연구에서 vancomycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin은 50명의 환자 모두 항균제 감수성을 보였으며, rifampin과 trimethoprim-sulfamethoxazole은 96%에서 항균제 감수성을 보였다. 상대적으로 fluoroquinolones와 clindamycin, tetracyclin은 항균제 감수성이 50% 미만으로 낮았다. 그 외 habekacin, nitrofurantoin, teicoplanin도 MRSA 균주에 대해 높은 항균제 감수성을 보였다.

결론

저자들이 소변에서 MRSA가 분리된 환자를 대상으로 조사한 결과 무증상인 경우가 대부분을 차지하였으나, MRSA가 일부에서 증상을 일으키거나 균혈증을 발생시키는 요로감염의 병원균으로서 역할을 하였다. 증상이 없는 환자에서 이러한 MRSA의 분리는 다른 장기감염과 관련된 균혈증으로 인해 이차적으로 발생할 수 있으며, 그 외에는 균집락과

오염에 의한 결과로 이를 구별하기 위해서는 연속적인 소변배양검사가 반드시 필요할 것으로 생각한다.

증상이 없는 환자에서 추적관찰기간 동안 치료 없이 경과 관찰만 시행한 결과 균혈증이나 별다른 증상은 발생하지 않았다. 따라서 소변에서 MRSA가 분리되었으나 환자의 증상이 없다면 예방적 항균제 치료보다는 적극적인 증상 대한 경과관찰이 필요할 것으로 생각한다. 그리고 소변에서 MRSA가 분리된 환자의 대부분이 도뇨관을 유치하거나 장기간 입원환자였는데, 이는 과거의 보고와 일치하며 이를 예방하기 위해 도뇨관 유치기간과 입원기간을 짧게 하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 더불어 국내 MRSA의 비율이 증가하고 있을 뿐만 아니라 항균제에 대한 MRSA의 내성률이 증가하고 있으므로 항균제 감수성 검사도 함께 시행하는 것이 적절한 치료에 필수적이라 생각한다.

REFERENCES

1. Kim KM, Yoo JH, Choi JH, Park ES, Kim SR, Kim SM, et al. The national surveillance results of nosocomial infections along with antimicrobial resistance in intensive care units of sixteen university hospitals in Korea, 2004. Korean J Nosocomial Infect Control 2006;11:79-86
2. Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SB. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. J Antimicrob Chemother 1999; 44:359-65
3. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:112-7
4. Musher DM, McKenzie SO. Infections due to Staphylococcus aureus. Medicine 1977;56:383-409
5. Araki M, Kariyama R, Monden K, Tsugawa M, Kumon H. Molecular epidemiological studies of Staphylococcus aureus in urinary tract infection. J Infect Chemother 2002;8:168-74
6. Jones JW, Carter A, Ewings P, O'Boyle PJ. An MRSA outbreak in a urology ward and its association

- with Nd:YAG coagulation laser treatment of the prostate. *J Hosp Infect* 1999;41:39-44
7. Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in longterm care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:210-22
 8. Coll PP, Crabtree BF, O'Connor PJ, Klenzak S. Clinical risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriuria in a skilled-care nursing home. *Arch Fam Med* 1994;3:357-60
 9. Capitano B, Leshem OA, Nightingale CH, Nicolau DP. Cost effect of managing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:10-6
 10. Pacio GA, Visintainer P, Maguire G, Wormser GP, Raffalli J, Montecalvo MA. Natural history of colonization with vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and resistant gram-negative bacilli among long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:246-50
 11. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis* 2002;35:1484-90
 12. Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Stout JE, et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the urinary tract: association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;42:46-50.
 13. Lee BK, Crossley K, Gerding DN. The association between *Staphylococcus aureus* bacteremia and bacteriuria. *Am J Med* 1978;65:303-6
 14. Demuth PJ, Gerding DN, Crossley K. *Staphylococcus aureus* bacteriuria. *Arch Intern Med* 1979;139:78-80
 15. Sheth S, DiNubile MJ. Clinical significance of *staphylococcus aureus* bacteriuria without concurrent bacteremia. *Clin Infect Dis* 1997;24:1268-9
 16. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005;40:562-73