

## 중합효소 연쇄반응을 이용한 메치실린 내성균주의 동정

<sup>1,2</sup>박인철 · <sup>3</sup>김광수 · <sup>1,2</sup>박명진 · <sup>2</sup>이승훈 · <sup>2,3</sup>홍석일 · †<sup>1</sup>최태부  
<sup>1</sup>건국대학교 미생물공학과, <sup>2</sup>원자력병원 세포생물학연구소, <sup>3</sup>원자력병원 임상병리과  
(접수 : 1999. 6. 3., 게재승인 : 1999. 8. 13.)

### Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Polymerase Chain Reaction

I. C. Park<sup>1,2</sup>, K. S. Kim<sup>3</sup>, M. J. Park<sup>1,2</sup>, S. H. Lee<sup>2</sup>, S. I. Hong<sup>2,3</sup>, and T. B. Choe<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbial Engineering, Konkuk University, 93-1 Mojin-dong, Kwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea,

<sup>2</sup>Laboratory of Cell Biology, <sup>3</sup>Department of Clinical Pathology, Korea Cancer Research Institute, Seoul

(Received : 1999. 6. 3., Accepted : 1999. 8. 13.)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has been known to be resistant to many kinds of antibiotics and causes a problem of nosocomial infection since the third generation of cephalosporines has been introduced in the 1980s. As antibiotic sensitivity tests which have been routinely used to detect MRSA in the laboratory depend on the culture conditions such as, pH, temperature, and time, etc., it is difficult to decide in the case of borderline- or low-level of MRSA. Therefore it would be necessary to develop a new method based on the molecular biological technique to overcome these problems. In this study, we extracted DNA from *S. aureus* and performed polymerase chain reaction (PCR) to amplify *mec A* gene, encoding penicillin-binding protein 2' (PBP-2'), which is known to confer bacteria resistance to the bacteriostatic action of methicillin. The results were compared with those of minimal inhibitory concentration (MIC) test. When MIC test with oxacillin was performed on the 120 isolates of *S. aureus* from each patient's specimens, 64 of them were MRSA and 56 of them were methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). In pus specimen, more precisely, 61.9% (26/42) of MRSA was detected, and 44.2% (19/43), 60% (9/15) and 50% (10/20) of MRSA were detected in sputum, body fluid, and other specimen respectively. When 40 isolates of MRSA and MSSA were tested by PCR method and compared with the results of MIC method, different results were obtained from 1 isolate of MRSA (2.5%) and in 2 isolates of MSSA (5%) suggesting that PCR method should be performed at the same time for more accurate clinical test of MRSA.

Key Words : PCR, *mec A*, Drug resistance, *Staphylococcus aureus*, MRSA

## 서론

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)는 광범위한 약제에 대한 내성 황색포도구균으로 methicillin이 처음 사용된 영국에서 1961년에 처음 보고된 이후 1960 년대에 유럽에서, 1970 년대 후반에는 미국에서 중요한 병원내 감염균으로 그 분리 빈도가 증가하고 있으며(1), 우리나라의 경우 제 3세대 cephalosporin계가 보급된 1980년 이후부터 병원 감염의 주 원인균으로서 대두되어 문제가 되어 왔다(2). MRSA 동정의 오류나 실수로 인한 부적절하거나 비효율적인 치료에 문제가 있을 뿐 아니라 항생제의 오용으로 인한 multi-drug resistance의 확

득이 임상에서 심각한 문제로 제기되고 있다. 따라서 MRSA 감염의 적절한 치료는 이 원인균의 신속하고 믿을 수 있는 동정을 필요로 한다.

*Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)의 통상적인 동정방법은 응고효소(coagulase) 증명하는 slide 응집인자 검사와 시험관 응고인자 검사가 있으나 slide 응집검사의 위양성 및 위음성이 높아 동정방법으로는 부적합하다. 또한 전통적 MRSA의 동정방법은 oxacillin and/or methicillin에 대한 감수성 검사(MIC test)로 몇몇 균종에 있어서는 불분명한 점이 있을 뿐 아니라, 결과를 확인하는데 있어 분리배양에 2~3일의 시간이 필요한 점, MRSA의 배양시 배지의 pH, 염농도 및 온도 등에 영향을 받는 점 등 정확한 검사 결과를 보고하는데 여러 가지 장애가 있다(3). 이러한 MRSA 동정방법의 단점 때문에 기존의 MRSA 동정방법보다 빠르고 정확한 검출을 위해 유전학적 지식에 기초를 둔 새로운 진단법이 시도되고 있다(4).

MRSA의  $\beta$ -lactam계 항생제에 대한 내성기구로서 penicillin-binding protein 2'(PBP2') 효소의 생산기능을 확인하는 것,

† Corresponding Author : Department of Microbial Engineering, Konkuk University, 93-1 Mojin-dong, Kwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea  
Tel : 02-450-3523, Fax : 02-3436-5594  
e-mail : tbchoe@kkucc.konkuk.ac.kr

다시 말하면 염색체 상의 PBP2'의 생산유전자(*mec A gene*)를 중합효소연쇄반응(PCR)법으로 검출하는 것이 유용하다고 보고되고 있다(4-7). 이에 본 실험에서는 MRSA의 *mec A* 유전자를 PCR(Polymerase Chain Reaction)을 이용하여 확인하고 최소억제농도법에서 *S. aureus* 중 MRSA의 비율, 각 검체별 MRSA 분리 비율, MIC test와 PCR의 재현성을 조사하여 비교한 결과 PCR법의 유용성과 일상감사 업무로서 활용성이 높다고 사료되기에 보고하는 바이다.

**재료 및 실험방법**

**균 주**

1994년 9월 1일부터 1995년 2월까지 6개월간 원자력병원 임상병리과에 의뢰된 각 환자의 임상검체 120 균주(농 42주, 객담 43주, 체액 15주, 혈액 5주, 소변 8주, 담즙 7주)에서 분리된 *S. aureus*를 대상으로 하였다.

**균주 배양**

세균 배양은 검체를 혈액 한천배지(Blood Agar Plate, Korea Media, Korea Ltd.)와 MacConkey agar(Korea Media)에 접종하여 37°C 배양기에서 18~24시간 배양하였다.

**균주동정 및 MIC 테스트**

혈액 한천배지에서 배양한 그람 양성구균으로서 colony 형태가 특징적이며 beta-hemolysis의 백색 또는 황색을 보이는 집락용 포도상 구균으로 추정된 후에 catalase test, coagulase test, 7.5% manitol salt test, DNase test에 양성인 세균을 *S. aureus*로 동정하였다.

*S. aureus*로 동정된 균주의 colony를 Muller-Hinton broth에 부유시켜 37°C에서 2~3시간 배양 후 McFarland(8) 탁도 5로 시료조정을 거친 다음 균주액을 Muller-Hinton agar(Korea Media)에 균등하게 도말하여 그 위에 sensitivity disc를 sensi dispenser로 동시에 일정간격으로 눌러 고정시키고, 35~37°C에서 16~18시간 배양하여 형성된 세균발육 저지대의 직경을 측정하여 Kirby-Bauer법(9)에 기초를 둔 National Committee for Laboratory Standard(NCCLS)(10)에 제시된 디스크 확산법의 규정에 따라 Table 1과 같이 판독하였다. 또한 정도관리를 위하

Table 1. Interpretation of zone diameters of test cultures (mm).

Antimicrobial Agent	Resistant*	Intermediate	Susceptible**
Oxacillin	≤ 10	11-12	≥ 13

\*Resistant : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
 \*\*Susceptible : Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Table 2. Sequence of a pair of primers used for the detection of *mec A gene*.

primer	DNA sequence	Map position
S	5'-AAA-ATC-GAT-GGT-AAA-GGT-TGG-C-3'	1282 - 1303
AS	5'-AGT-TCT-GCA-GTA-CCG-GAT-TTG-C-3'	1793 - 1814

여 *S. aureus*(ATCC29231)를 시험균주로 사용하였다. MIC test에서는 oxacillin에 대한 최소억제농도가 4 µg/mL 이상인 균주를 MRSA로 판정하고 최소억제농도가 4 µg/mL 이하인 균주를 MSSA로 판정하였다.

**DNA 추출**

Thioglycolate broth에서 배양된 *S. aureus* 균주를 24시간 동안 배양한 후 7,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 harvest하였다. 배양된 세포에 lysozyme(50 µg/mL) 및 EDTA(1 mM)를 첨가하여 37°C에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 SDS(1%)를 첨가하여 세포를 파쇄한 후 phenol-chloroform 방법에 의해 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA를 2 M sodium acetate와 ethanol로 침전시킨 후 증류수에 녹여 260 nm에서 정량한 후 PCR에 사용하였다.

**중합효소 연쇄 반응(PCR)**

Primer는 Song 등(11)이 보고한 PBP-2' 유전자의 염기배열에 따라 Table 2의 oligonucleotides(Bionia, Korea, Co.)를 합성하였다.

0.5 mL용 microfuge tube에 dNTP 각각을 10 mM, primer를 각각 50 pmole, template DNA를 100 ng, 0.3 units의 *Taq* DNA polymerase를 첨가한 후 최종액 30 µL가 되게 한 후, denaturation 94°C 30초, annealing 55°C 30초, extension은 72°C, 1분을 1 cycle로 하여 40 cycle을 Thermocycler(TC-480, Perkin Elmer, USA)에서 반복하였다. PCR 산물은 Ethidium bromide(EtBr)가 함유된 2% agarous gel로 TAE buffer하에서 전기 영동을 수행한 후 UV 조사하에서 발광되는 EtBr 형광을 확인하였다.

**결 과**

**MIC 테스트에 의한 MRSA의 비율 및 검체별 비율**

Figure 1에서 나타낸 것과 같이 clear zone의 생성 및 반경을 측정하여 각 환자의 specimen에서 분리한 120균주의 oxacillin에 대한 민감성을 측정하였다. Oxacillin에 대한 최소억제농도가 4 µg/mL 이상인 균주를 MRSA로, 4 µg/mL 이하인 균주를 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)로 판별하였다. Table 3에서 보는 바와 같이 MRSA의 비율은 53.3%(64/120)로 Hashimoto 등(12)이 보고한 1993년 일본의 지역별 MRSA 검출률 60%(Disc diffusion 법)과 56.7%(MIC-2000 법)보다 각각 6.7%와 3.4%의 낮은 비율을 보였다.

각 검체별 MRSA의 비율로는 농에서는 MRSA가 61.9%로 MSSA 38.1%보다 약 1.6배 가량 많이 분리되었고, 체액에서는 MRSA가 MSSA보다 1.5배 많았으며, 기타 검체에서는 MRSA와 MSSA가 비슷한 비율을 나타냈다. 그러나 이와는 달리 객담에서는 MRSA 44.2%, MSSA 55.8%로 MSSA가 MRSA보다

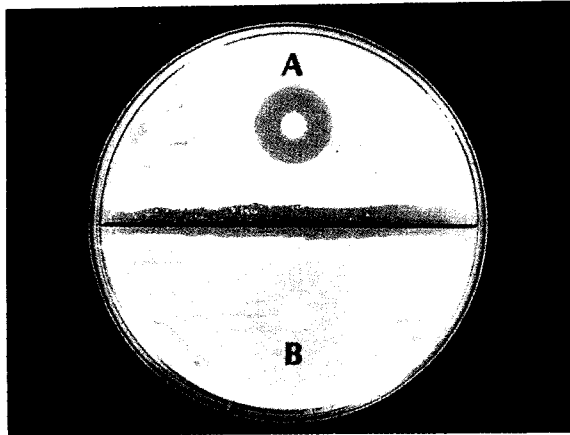


Figure 1. The photographic appearance of clear zone by oxacillin-resistant and susceptible *S. aureus*. One  $\mu\text{g}$  of oxacillin was spotted on nitrocellulose acetate filter paper. A, oxacillin-susceptible *S. aureus*; B, oxacillin-resistant *S. aureus*.

Table 3. Source of isolation of MRSA and MSSA.

Source	No. of isolates(%)		
	MRSA	MSSA	Total
Pus	26(61.9)	16(38.1)	42(100)
Sputum	19(44.2)	24(55.8)	43(100)
Body fluid	9(60.0)	6(40.0)	15(100)
other	10(50.0)	10(50.0)	20(100)

11.6% 정도 더 높게 나타났다.

**중합 효소 연쇄반응을 이용한 mec A 유전자 검출**

MRSA에 있어 methicillin-resistant의 기작은  $\beta$ -lactam계 약제에 접촉됨으로서 유도적으로 생성되는 penicillin-binding protein 2'(PBP-2')이라 불리는 새로운 세포벽 합성효소의 생산이 그 주된 원인이 된다. PBP-2'는 mec A라 불리는 유전자에 의해 암호화되어 있는 분자량 76,000 정도의 단백질이다. 최근 mec A 유전자의 염기배열이 밝혀짐에 따라 특이적인 DNA 단편을 증폭할 수 있는 PCR법을 이용하여 MRSA 균주의 mec A 유전자를 검출하였다. 본 실험에 사용된 primer는 MRSA DNA 으로부터 530 bp의 PCR 산물을 합성하였으며 그 결과는 figure 2와 같다. Figure 2에서 positive control(*S. aureus* ATCC 29231)과 MRSA로 판정된 예에서만 530 bp의 PCR 산물이 관찰된 것으로 보아 mec A 유전자의 특이적 부분을 정상적으로 합성한 것으로 판단되었다.

**MIC법과 PCR의 재현성**

PBP-2' 단백질을 암호화하는 유전자인 mec A 유전자의 검출이 MRSA를 동정하는데 정확성과 재현성이 있는지를 판명하기 위하여 PCR법을 반복실행하고 그 결과를 MIC test 결과와 비교하였다. 각 환자의 표본으로부터 분리된 120균주 중 무작위로 MRSA 40균주와 MSSA 40균주를 선별하였다. 선별된

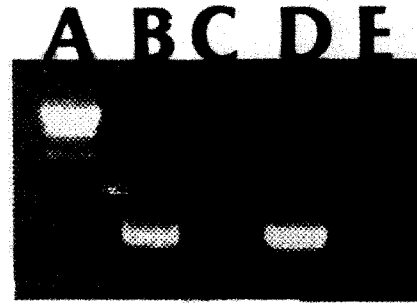


Figure 2. Agarose gel electrophoresis of amplified 530 bp fragment of the mec A gene. Lane A, size marker; lane B, positive control, lane C, negative control; lane D, methicillin-resistant *S. aureus*; lane E, methicillin-susceptible *S. aureus*.

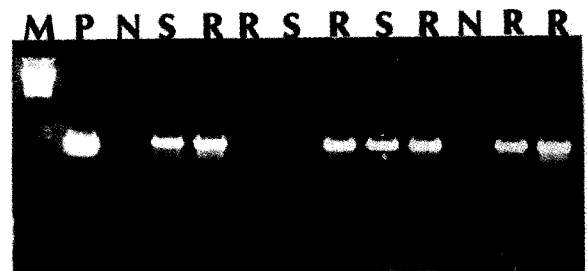


Figure 3. Agarose gel electrophoresis of amplified 530 bp fragment of the mec A gene. M,  $\lambda$  phage HindIII cut size marker; P, positive control; N, negative control; S, methicillin-susceptible *S. aureus* determined by MIC test; R, methicillin-resistant *S. aureus* determined by MIC test.

Table 4. Precision of MRSA and MSSA by MIC test and PCR.

Method	Strain	1st	2nd	
MIC	MRSA	40/40	39/40	1주는 MSSA
	MSSA	40/40	38/40	2주는 MRSA
PCR	MRSA	40/40	40/40	
	MSSA	40/40	40/40	

MRSA, MSSA 각 40균주를 oxacillin MIC test와 PCR을 동일 조건하에서 2회 반복 실시하여 나타난 결과를 비교하였다. Table 4에서 보는 바와 같이 PCR 반복 실험에서는 동일한 결과를 보인 반면, MIC test에서는 두 번째 반복 실험에서 MRSA 한 균주가 MSSA로 판정되어 2.5%(1/40)의 오차를 보였다. 또한 MSSA 경우에 있어서도 두 균주가 MRSA로 나타나 5%(2/40)의 오차를 보여 PCR 방법과 약간 다른 결과를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 PCR 방법으로 MRSA를 동정하는 것은 MIC test에 의한 동정정보보다는 재현성이 있으며 안정적인 방법으로 판단된다. Figure 3은 MRSA 및 MSSA 각각

Table 5. Correlation of *mec A* gene and antibiotic sensitivity test for *S. aureus* by PCR.

<i>mec A</i>	No. of strain	
	MRSA	MSSA
Positive	39	2
Negative	1	38

40 균주들의 *mec A* 존재여부를 PCR 방법으로 증폭하여 확인하고, 이를 MIC test와 비교하여 차이를 보이는 균주들을 나타낸 것이다. Figure 3에서 보는 바와 같이 lane 4(No.6)와 lane 9(No.38)는 MIC test에서는 MSSA로 판명되었으나 PCR 결과 *mec A* 유전자가 검출되어 MRSA로 확인되었으며, lane 11(No. 29)은 MIC test에서는 MRSA로 판명되었으나 PCR 결과에서는 *mec A* 유전자가 검출되지 않아 MSSA로 확인되었다. 이것을 종합하여 나타낸 것이 Table 5로 MIC test에서 판명된 MRSA가 PCR에서는 40 주중 39 주(97.5%)가 *mec A* 유전자 양성을 보인 반면 MSSA는 40 주중 38 주(95%)가 *mec A* 유전자 음성을 보여 항생제 감수성 검사와 각각 2.5%와 5%의 차이를 보였다.

## 고 찰

MRSA는 1970년대 후반부터 분리빈도가 증가하였으며 우리나라에서는 1977년 박 등(13)은 *S. aureus*의 5%가 MRSA임을 보고하였고, 1985년 정 등(14)은 MRSA 분리 비율을 22%로 보고하였으며, 그 후 MRSA의 분리비율이 계속 증가하여 최근 다른 보고에서는 이 등(15)이 70%, 송 등(16)은 81%에까지 이른다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 MRSA가 54.2%로 최근 보고와는 낮은 비율을 보이고 있으나, 이는 과거의 비율보다는 증가된 것으로 우리나라에서 항생제에 대한 내성균이 흔히 발견되고 계속 증가되고 있다는 것을 암시한다. 이러한 면에서 볼 때 내성균인 MRSA의 신속하고 정확한 감별이 중요한 문제로 대두되고 있다. MRSA의 신속한 감별은 임상적으로 중요한 문제이나 MRSA의 검출에는 까다로운 성장조건이 요구되고, 특히 borderline 및 low-level 저항균주의 methicillin 내성을 판단하기에는 어려움이 보고되고 있다.

Table 5의 결과에서 MIC test와 PCR에서 MRSA는 2.5%, MSSA는 5%의 차이를 보인다. 이는 Murakami 등(4)이 보고한 *mec A* 유전자는 양성이지만 oxacillin/methicillin 감수성인 균주는 111예 중 3예, *mec A* 유전자 음성이나 oxacillin/methicillin 내성인 균주는 99예 중 2예였다는 결과와 유사하였으며, oxacillin 내성인 2균주는 모두 MIC 경계치를 나타낸다는 보고와 본 실험에서 나타난 2예 즉, oxacillin MIC 2 µg/mL, 0.5 µg/mL과는 약간의 차이를 보이고 있다. 그러나 Tokue 등이(7) 보고한 methicillin 감수성 검사로 판정한 MRSA 19예 전부에서 *mec A* 유전자 양성을 보였고, MSSA 7예 전부에서 *mec A* 유전자 음성을 보였다는 보고와는 상이하였다. 이러한 성격의 차이는 항생제 감수성 검사시 선택한 항생제 종류도 하나의 인자로 작용한다고 볼 수 있을 것이다.

Methicillin에 내성을 나타내는 *S. aureus*는 homogenous,

heterogenous, thermosensitive heterogenous의 나누어진 세 가지군은 배양시의 온도, 시간, 배지의 pH, NaCl 함량 등에 따라 methicillin 내성 발현이 달라질 수 있다. 따라서 MIC test의 반복 결과가 본 연구에서 다르게 나타난 이유는 hetero-resistant MRSA의 비율이 많을 때는 MRSA가 MSSA로 나타나 MRSA의 검출율이 낮아진 것으로 사료된다. 이와 같이 불안정한 결과는 내성판정에 착오를 초래할 뿐 아니라 치료를 위한 항생제 선택에도 문제가 될 수 있다. 특히 MRSA에 의한 병원 감염이 많은 나라에서는 심각한 문제로 대두되고 있어 MRSA 감염의 적절한 치료를 위해서는 MRSA 균주의 정확한 동정법이 요구되고 있다. 따라서 PCR법은 통상의 항생제 감수성 검사보다 재현성, 신뢰성이 뛰어나 안정된 결과를 얻을 수 있는 방법으로 미생물학 분야에서도 필수적인 기법으로 추천할 수 있으나 매우 고감도이기 때문에 DNA 단편의 혼입으로 인한 위양성의 위험을 내포하고 있다. 그러므로 좀더 정확한 MRSA 균주의 동정을 위해서는 기존의 항생제 감수성 검사와 함께 PCR법을 병행하여 시행하는 것이 바람직하다.

## 요 약

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)는 다양한 항생제에 저항성을 나타내며 제 3세대 cephalosporin계가 보급된 1980년대 이후 원내 감염의 중요 원인균으로 대두되고 있다. 그러나 MRSA 동정의 오류나 실수로 인한 부적절한 치료에 문제가 있으며 항생제의 오용으로 인한 다제약제 내성 획득이 임상에서 심각한 문제가 되고 있다. 따라서 MRSA 감염의 적절한 치료는 이 원인 균의 신속하고 믿을 수 있는 동정을 필요로 한다.

본 연구에서는 분자 생물학적인 동정법을 확립하기 위하여 항생제의 내성 기구인 페니실린 결합 단백질 2'(PBP2')를 암호화하는 *mec A* 유전자를 PCR 방법으로 증폭하여 MIC test 결과와 비교하여 MRSA를 동정하는데 PCR법이 유용한지를 판명하였다.

각 환자의 다중 검체로부터 *S. aureus* 120균주를 분리하여 oxacillin으로 MIC test를 한 결과 MRSA가 64, MSSA가 56균주로 판명되었으며 각 검체별 MRSA의 비율로는 농에서는 MRSA가 61.9%로 가장 높게 판명되었다. 120균주 중 MRSA 40균주, MSSA 40균주를 성별하여 PCR 방법으로 동정하여 MIC test와 비교 한 결과, MRSA 1균주(2.5%), MSSA는 2균주(5%)의 차이만이 MIC test와 상이성을 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 PCR법으로 MRSA를 동정하는 것은 유용하며 임상검사 업무로서 활용성이 높을 것으로 판단되었다.

## 참 고 문 헌

1. Traub, W. H., M. Spohr, D. Bauer (1984) Gentamycin- and methicillin-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*: Comparative in vitro and in vivo efficacy of alternative antimicrobial drugs, *Chemother.*, **30**, 102-112.
2. 강문원, 김양리 (1993) Methicillin 내성 포도구균, 감염 **11**, 17-26.

3. Sabath, L. D. (1982) Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*, *Ann. Intern. Med.*, **97**, 339-344.
4. Murakami, K., W. Minamide, K. Wada (1991) Identification of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus* by polymerase chain reaction, *J. Clin. Microbiol.*, **29**, 2240-2244.
5. Ubukata, K., S. Nakagami, A. Nitta (1992) Rapid detection of the mec A gene in methicillin-resistant *Staphylococci* by enzyme detection of polymerase chain reaction products, *J. Clin. Microbiol.*, **30**, 1728-1733.
6. Taishi, K., C. Muraki, K. Yamashita (1992) Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and non-radioactive DNA probe. *臨床病理* **40**, 541-546.
7. Tokue, Y., S. Shoji, K. Satoh, M. Motomiya (1991) Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) using polymerase chain reaction amplification, *J. Exp. Med.*, **163**, 31-37.
8. Archer, G., E. Pennell (1990) Detection of methicillin resistant in *Staphylococcus aureus* by using a DNA probe, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 1720-1724.
9. Bauer, A., W. Kirby, T. Sherris, M. Turck (1966) Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am. J. Clin. Pathol.*, **44**, 493-496.
10. National committee for clinical laboratory standards (1984) Approved standard M2-A3, Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests, NCCLS Villanova Pa, U.S.A.
11. Song, M. D., M. Wachi, M. Dol (1987) Evolution of an inducible penicillin-target protein in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by gene fusion, *FEBS Lett.* **221**, 167-171.
12. Hashimoto, H. (1994) Drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in Japan until 1993, *J. Antibiot.*, **47**, 575-584.
13. 박숙자, 정운섭, 이삼열 (1977) 임상 검사물에서 분리된 균주의 항생제 감수성, *대한병리학회지* **11**, 119-125.
14. 정운섭, 이미경, 이삼열 (1985) Methicillin 내성 *Staphylococcus aureus*의 분리빈도와 fusidic acid에 대한 감수성, *감염* **17**, 141-147.
15. 이경원 (1995), 최근 임상 검체에서 분리된 세균의 항생제 감수성, *최신임상병리기법* **4**, 55-71.
16. 송원근, 이규만 (1995) 최근 임상검체에서 분리된 주요세균의 항균제 감수성 양상, *인간과학* **19**, 387-392.