



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0120637
(43) 공개일자 2013년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/50 (2006.01) C12Q 1/04 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0043680

(22) 출원일자 2012년04월26일

심사청구일자 2012년04월26일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

김양수

서울특별시 성동구 옥수동 삼성아파트 104동 901호

정진용

경기도 성남시 분당구 서현동 시범단지한양아파트 326동 1406호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

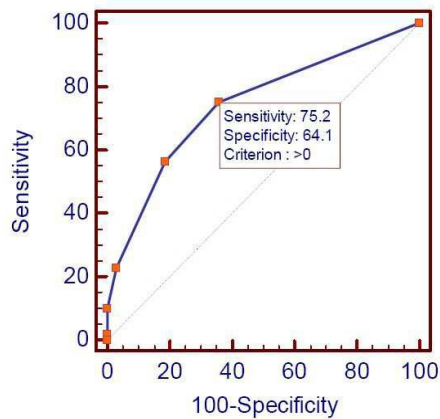
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 h V I S A 의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법

(57) 요약

본 발명은 hVISA의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법에 의하면 MRSA에 대한 감수성이 저하된 균주 중에서 hVISA를 간단하면서도 높은 민감도로 효과적으로 진단할 수 있으므로, hVISA 감염을 보다 효과적으로 치료할 수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

정용필

서울특별시 강동구 성내1동 295 성안마을청구아파트 101동 1507호

박기호

서울특별시 양천구 신정1동 신시가지10단지아파트 1014동 801호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0029936

부처명 교육과학기술부

연구사업명 의학-첨단과학기술개발

연구과제명 예방 백신, 진단법, 치료법, 예후 판정법 개발을 위한 MRSA와 수퍼박테리아의 타겟 발굴

주관기관 울산대학교산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2012.05.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0029937

부처명 교육과학기술부

연구사업명 의학-첨단과학기술개발

연구과제명 MRSA와 수퍼박테리아의 임상 연구, 균주와 인체자원 확보 및 분자세균학적 연구를 통한 타

겟 발굴

주관기관 울산대학교산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2012.05.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0029938

부처명 교육과학기술부

연구사업명 의학-첨단과학기술개발

연구과제명 Transcriptome 및 proteome 기술을 이용하여 수퍼박테리아 제어를 위한 세균학적 타겟 발

굴

주관기관 울산대학교산학협력단

연구기간 2009.09.01 ~ 2012.05.31

특허청구의 범위

청구항 1

상이내성 반코마이신 중간 감수성의 황색포도알균(heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus; hVISA)의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위하여,

(a) 환자의 시료로부터 반코마이신 최소억제농도(MIC), 리팜피신 저항성, 반코마이신 치료 전력 및 면역억제제 치료 전력을 분석하여 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어, 리팜피신 저항성 스코어, 반코마이신 치료 전력 스코어 및 면역억제제 치료 전력 스코어를 얻는 단계; 및

(b) 상기 (a)단계에서 얻어진 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어, 리팜피신 저항성 스코어, 반코마이신 치료 전력 스코어 및 면역억제제 치료 전력 스코어의 합이 1 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, hVISA의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어는 반코마이신 MIC가 2.0 mg/L 이상인 경우 2점으로 스코어링하고, 상기 리팜피신 저항성 스코어는 리팜피신 저항성 유무에 따라 저항성인 경우 2점으로 스코어링하고, 상기 반코마이신 치료 전력 스코어는 반코마이신 치료 전력이 있는 경우 1점으로 스코어링하고, 상기 면역억제제 치료 전력 스코어는 면역억제제 치료 전력이 있는 경우 1점으로 스코어링하는 것을 특징으로 하는, hVISA의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 환자의 시료는 환자로부터 채취한 혈액인 것을 특징으로 하는, hVISA의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 메티실린-저항성 황색포도알균(MRSA) 중에서 상이내성 반코마이신 중간 감수성의 황색포도알균(heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus; hVISA)를 효과적으로 진단하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 메티실린-저항성 황색포도알균(MRSA)은 지역사회 감염 및 의료 관련 감염의 가장 흔한 원인균으로서, 감염되면 오랜 투병기간, 높은 투병비용과 높은 치사율을 나타내며, MRSA 감염의 선택적인 치료제로서 반코마이신을 사용하고 있다. 그러나, 반코마이신에 감수성이 저하된 MRSA가 증가되어 환자 치료에 어려움을 겪고 있다.

[0003] MRSA에 대한 감수성이 저하된 균주 중에 상이내성 반코마이신 중간 감수성의 황색포도알균(heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus; hVISA)라는 것이 있는데, hVISA는 감수성 검사를 시행하는 경우 실제로는 내성인데 감수성을 보이는 것으로 나타나서 치료에 혼돈을 초래하고 있다. 즉 반코마이신을 치료에 사용하는 경우 치료에 실패할 가능성이 높아서 최근에 개발된 다른 항생제를 선택하는 것이 바람직할 수 있다.

[0004] 현재 hVISA를 진단하기 위해서는 군집 분석 프로파일링(population analysis profiling; PAP)이라는 검사를 실행해야 하는데, 인력과 시간이 많이 필요하여 병원에서 일상적으로 시행할 수는 없기 때문에 hVISA를 진단할 수 있는 적절한 방법의 개발이 필요하다.

[0005] 그리고, 외국의 보고에 의하며 hVISA의 빈도는 10% 이상으로 높는데 빈도가 지속적으로 상승하고 있으며, 본 발명자가 조사한 바에 의하면 빈도가 30%를 상회하는 것으로 나타나 hVISA의 진단법이 시급히 개발되어야 한다.

[0006] 본 발명자들은 임상적 연구, 미생물학적 연구를 시행하여 hVISA를 예측할 수 있는 독립적 변수들을 밝혔으며, 중요도에 따라서 변수들에 스코어를 부여하여 hVISA인 것을 놓치지 않고 hVISA로 진단할 수 있다는 것을 발견하

여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 MRSA 중 hVISA를 효과적으로 진단할 수 있는 진단방법을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상이내성 반코마이신 중간 감수성의 황색포도알균(heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus; hVISA)의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위하여,

[0009] (a) 환자의 시료로부터 반코마이신 최소억제농도(MIC), 리팜피신 저항성, 반코마이신 치료 전력 및 면역억제제 치료 전력을 분석하여 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어, 리팜피신 저항성 스코어, 반코마이신 치료 전력 스코어 및 면역억제제 치료 전력 스코어를 얻는 단계; 및

[0010] (b) 상기 (a)단계에서 얻어진 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어, 리팜피신 저항성 스코어, 반코마이신 치료 전력 스코어 및 면역억제제 치료 전력 스코어의 합이 1 이상인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, hVISA의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0011] 상기 반코마이신 최소억제농도(MIC) 스코어는 반코마이신 MIC가 2.0 mg/L 이상인 경우 2점으로 스코어링하고, 상기 리팜피신 저항성 스코어는 리팜피신 저항성 유무에 따라 저항성인 경우 2점으로 스코어링하고, 상기 반코마이신 치료 전력 스코어는 반코마이신 치료 전력이 있는 경우 1점으로 스코어링하고, 상기 면역억제제 치료 전력 스코어는 면역억제제 치료 전력이 있는 경우 1점으로 스코어링할 수 있다.

[0012] 상기 환자의 시료는 환자로부터 채취한 혈액일 수 있다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따르면, MRSA에 대한 감수성이 저하된 균주 중에서 hVISA를 간단하면서도 높은 민감도로 효과적으로 진단할 수 있으므로, hVISA 감염을 보다 효과적으로 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1 및 도 2는 초기 반코마이신 최저농도를 기준으로 한 각각 hVISA 및 VSSA 균혈증을 갖는 환자의 임상결과를 나타낸 것이다.

도 3은 로지스틱 회귀 모델에서 얻어진 진단 지표에 대한 ROC를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0016] 본 발명자들은 임상적 연구, 미생물학적 연구를 시행하여 hVISA를 예측할 수 있는 독립적 변수들을 밝혔으며, 중요도에 따라서 변수들에 스코어를 부여하여 hVISA인 것을 놓치지 않고 hVISA로 진단할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0017] 즉, 본 발명에서는 hVISA를 예측할 수 있는 독립적 변수로서, 하기 표 1에 개시된 변수들을 개시하며, 이러한 변수들의 각 스코어를 합산한 criteria 별로 민감도 및 특이도가 하기 표 2에 나타나 있다.

[0018] 특히 hVISA인 것을 놓치지 않고, hVISA로 진단하는 것이 환자를 치료하는데 있어서 매우 중요하기 때문에 민감도를 높이는 것이 더 중요하며, 따라서 스코어가 1점이라고 되는 경우 hVISA로 진단하는 것이 바람직하다.

표 1

Factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	P value
Vancomycin MIC		
≤1.0 mg/L	1	
1.5 mg/L	2.00 (0.97–4.11)	0.06
≥2.0 mg/L	9.98 (4.22–23.59)	<0.001
Rifampicin resistance	5.74 (1.35–24.37)	0.02
Prior vancomycin therapy	3.04 (1.49–6.17)	0.002
Prior immunosuppressive therapy	2.41 (1.12–5.17)	0.02

[0019]

표 2

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥0	100.00	96.4–100.0	0.00	0.0–2.2	1.00	NA
≥1*	75.25	65.7–83.3	64.07	56.3–71.3	2.09	0.39
≥2	56.44	46.2–66.3	81.44	74.7–87.0	3.04	0.53
≥3	22.77	15.0–32.2	97.01	93.2–99.0	7.61	0.80
≥4	9.90	4.9–17.5	100.00	97.8–100.0	NA	0.90
≥6	0.00	0.0–3.6	100.00	97.8–100.0	NA	1.00

[0020]

[0021] 또한, 도 3은 로지스틱 회귀 모델에서 얻어진 진단 지표에 대한 ROC를 나타낸 것으로서, AUC(area under the curve)의 ROC(receiver-operative characteristics)가 0.74로 나타남에 따라 본 발명자의 예측력은 보통 (moderate) 이상 되는 것으로 판단할 수 있었다.

[0022] 본 명세서에서, 진단이라는 용어는 병리 상태를 확인하는 것을 의미하며, 상기 진단은 MBL 발현 유무 및 발현 정도를 확인하여 지속적 황색포도알균 균혈증의 발병여부, 발전 및 경감 등을 판단하는 것도 포함하는 의미를 갖는다.

[0023] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 보다 상세하게 설명하도록 한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[0024] <실시예 1>

[0025] 1. 실험 디자인 및 환자

[0026] 2008년 8월부터 2010년 9월까지 서울아산병원에서 황색포도알균 감염의 추적 코호트 연구의 일환으로 자료를 수집하였다. 임상적 감염을 가진 환자와 황색포도알균에 대해 양성인 하나 이상 혈액 배양물을 갖는 환자들이 미생물연구소 데이터베이스의 일일 조사를 통해 확인되었다. 분석 시 18세보다 젊은 환자 또는 복수균 감염을 가진 환자들은 제외하였다. 균혈증의 단지 최초 에피소드만이 분석에 포함되어 관찰의 독립성을 유지하였다. 균혈증의 첫날 얻어진 모든 MRSA 분리물은 추가적인 실험을 위해 저장되었다. 본 연구에 참여한 의사들은 hVISA 감염 존재 여부를 모르며, 본 실험은 아산병원임상시험심사위원회에 의해 승인되었다.

[0027] 2. 임상적 데이터 및 정의

[0028] 모든 환자들에 대하여 다음 데이터를 얻었다. 즉, 나이, 성별, 두 만성질환을 동시에 갖는 이력의 존재, Charlson의 동반질환 스코어, 균혈증 발생 시 집중치료입원 정도, 획득유형, 최초 감염부위, 패혈성 쇼크 존재, APACHE II 스코어, 최근 수술 이력, 암 화학요법 이력, 면역억제제 치료 이력(프레드니솔론 10mg/일 이상), 반코마이신 치료 이력, 인공의학기구 존재와 관련된 정보를 얻었다. 임상적 판단 지속적 균혈증(7일 이상)의 존재, 전이성 감염, 죽음, 감염-기여 죽음 및 병원입원 기간을 포함하여 판단하였다. 죽을 때 혈액 배양물이 MRSA에 양성이거나, 죽음이 어떤 설명없이 MRSA 균혈증의 증상의 해결 전에 발생한다면 죽음은 MRSA 균혈증으로 인한 것으로 판단하였다. 감염 후 병원입원 기간은 죽을 때까지 황색포도알균에 양성인 최초 혈액 배양물로부터 산출되었다.

[0029] 3. 실험방법

[0030] 모든 혈액 배양물은 BACTEC9240(Becton Dickinson, USA)을 이용하여 분석하였고, 모든 황색포도알균 분리물은 표준법을 이용하여 확인하였다. 반코마이신 최소억제농도(MIC)는 제조자의 지침에 따라 Etest(AB Biodisk, Solna, Sweden)을 이용하여 결정하였다. 액체배지 미량분석법은 임상 및 실험 표준위원회의 방법에 따라 수행되었으며, 이때 감수성 판정기준은 VSSA 및 VISA 분리물에서 각각 2 mg/L 이하 및 4-8 mg/L로 정의하였다. 반코마이신 MIC는 임상 결과를 알지 못하는 임의 관찰자에 의해 결정되었다.

[0031] 모든 MRSA 분리물은 Wootton et al.의 기법을 이용하여 PAP-AUC 곡선 하에서 군집 분석 프로파일링-면적을 이용하여 판단하였다. 표준균주(Mu3; ATCC 700698)에 대한 테스트 분리물의 AUC 비가 0.9 이상이면 분리물을 hVISA로서 확인하였다. 41개 세균독성인자 예를들어 부착, 독신, agr 서브그룹 I-IV 및 다른 유전자들을 종래 알려진 방법(J Clin Microbiol 2008; 46: 678-84)에 따라 멀티플 PCR에 의해 분석하였다. staphylococcal cassette chromosome(SCCmec) 유형은 종래 알려진 방법(Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2155-61)에 따라 확인하였다. Multilocus sequence typing(MLS)도 종래 알려진 방법(J Clin Microbiol 2000; 38: 1008-15)에 따라 얻었다.

[0032] 4. 실험결과

[0033] 1) 임상적 특징

[0034] 본 연구를 위하여 총 268명의 MRSA 균혈증 환자들이 모집되었고, 모든 환자들로부터 얻은 최초 혈액 분리물이 분석을 위해 사용되었다. PAP-AUC 비를 근거로 하여, 101개 분리물(37.7%)이 hVISA 표현형을 나타내며 167개 분리물(62.3%)이 VSSA 표현형을 나타내었다. 하기 표 3에 hVISA 및 VSSA 균혈증을 갖는 환자의 임상적 특징을 나타내었다. hVISA 균혈증을 갖는 환자는 남성이 더 많았고, 집중치료에 많은 시간이 소요되며, 면역억제제 치료 이력 및 반코마이신 치료 이력이 있었다. hVISA 균혈증을 갖는 환자는 혈액종양을 덜 나타내는 것으로 나타났다.

표 3

Characteristic	VSSA (n = 167)	hVISA (n = 101)	P	Odds ratio (95% CI)
Age, median years (IQR)	65 (55–72)	66 (55–73)	0.84	
Male gender	101 (60.5)	77 (76.2)	0.008	2.10 (1.21–3.65)
Comorbidity				
Solid cancer	71 (42.5)	42 (41.6)	0.88	
Hematologic malignancy	19 (11.4)	4 (4.0)	0.04	0.33 (0.11–0.99)
Diabetes mellitus	56 (33.5)	31 (30.7)	0.63	
Liver cirrhosis	22 (13.2)	13 (12.9)	0.94	
End stage renal disease	17 (10.2)	11 (10.9)	0.85	
Chronic pulmonary disease	6 (3.6)	7 (6.9)	0.25	
Charlson comorbidity score, median (IQR)	3 (2–5)	3 (2–5)	0.43	
Intensive care unit stay	45 (26.9)	39 (38.6)	0.046	1.71 (1.01–2.89)
Mode of acquisition			0.97	
Nosocomial	125 (74.8)	77 (76.2)		
Healthcare-associated	34 (20.4)	19 (18.8)		
Community-acquired	8 (4.8)	5 (5.0)		
Primary site of infection			0.92	
Intravascular catheter-related infection	83 (49.7)	49 (48.5)		
Pneumonia	13 (7.8)	11 (10.9)		
Surgical wound infection	13 (7.8)	12 (11.9)		
Osteomyelitis or arthritis	11 (6.6)	5 (4.9)		
Soft-tissue infection	7 (4.2)	3 (3.0)		
Infective endocarditis	6 (3.6)	3 (3.0)		
Other	11 (6.6)	5 (4.9)		
Unknown	23 (13.7)	13 (12.9)		
Septic shock on bacteraemia presentation	39 (23.4)	23 (22.8)	0.91	
APACHE II score, median (IQR)	17 (13–23)	18 (11–24)	0.56	
Recent surgery ^b	53 (31.7)	36 (35.6)	0.51	
Prescription of cancer chemotherapy ^b	19 (11.4)	6 (5.9)	0.14	
Prescription of immunosuppressive therapy ^b	24 (14.4)	28 (27.7)	0.007	2.29 (1.24–4.22)
Prior vancomycin therapy ^b	26 (15.6)	36 (35.6)	<0.001	3.00 (1.68–5.39)
Duration of prior vancomycin therapy, median days (IQR)	7 (2–15)	6 (3–14)	0.93	
Presence of prosthetic medical device ^c	17 (10.2)	12 (11.9)	0.66	
Antibiotic treatment			0.23	
No treatment	2 (1.2)	0 (0)		
Glycopeptide therapy ^d	162 (97.0)	96 (95.0)		
Alternative antibiotic therapy	3 (1.8)	5 (5.0)		
Outcomes				
Duration of bacteraemia				
Mean±S.D.	4.4±9.0	5.5±9.5	0.34	
Median (IQR)	0 (0–5)	2 (0–7)	0.41	
Persistent bacteraemia (≥7 days)	33 (19.8)	26 (25.7)	0.25	
Metastatic infection	26 (15.6)	21 (20.8)	0.28	
All-cause mortality	65 (38.9)	45 (44.6)	0.36	
Infection-attributable mortality	27 (16.2)	17 (16.8)	0.89	
Length of hospital stay after infection, median days (IQR)	28 (16–45)	34 (18–65)	0.06	

[0035]

[0036] 2) 미생물 및 유전형 특징

[0037] 하기 표 4는 반코마이신 MIC 및 hVISA 및 VSSA 분리물의 비-베타락탐 항생제에 대한 약제 저항성의 정도를 비교하였다. 증가된 반코마이신 MIC와 hVISA 간의 의미있는 상관관계가 관찰되었다. hVISA를 갖는 분리물은 클린 다마이신, 시프로플록사신, 리팜피신 및 트리메토프림-설파메톡사졸과 같은 비-베타락탐 항생제에 대한 저항성이 높았다.

표 4

Characteristic	hVISA/MRSA ratio, <i>n/N</i> (%) ^a	No. of isolates, <i>n</i> (%)		<i>P</i> value
		VSSA (<i>n</i> = 167)	hVISA (<i>n</i> = 101)	
Vancomycin MIC (Etest)				<0.001
0.75 mg/L	3/15 (20.0)	12 (7.2)	3 (3.0)	
1.0 mg/L	14/63 (22.2)	49 (29.3)	14 (13.8)	
1.5 mg/L	43/129 (33.3)	86 (51.5)	43 (42.6)	
2.0 mg/L	38/58 (65.5)	20 (12.0)	38 (37.6)	
3.0 mg/L	3/3 (100)	0 (0)	3 (3.0)	
Vancomycin MIC (broth microdilution)				<0.001
0.5 mg/L	0/2 (0)	2 (1.2)	0 (0)	
1.0 mg/L	40/166 (24.1)	126 (75.4)	40 (39.6)	
1.5 mg/L	52/91 (57.1)	39 (23.4)	52 (51.5)	
2.0 mg/L	9/9 (100)	0 (0)	9 (8.9)	
Resistance to				
Clindamycin	85/202 (42.1)	117 (70.1)	85 (84.2)	0.004
Ciprofloxacin	84/199 (42.2)	115 (68.9)	84 (83.2)	0.009
Erythromycin	90/224 (40.2)	134 (80.2)	90 (89.1)	0.06
Fusidic acid	67/169 (39.6)	102 (61.1)	67 (66.3)	0.39
Gentamicin	71/184 (38.6)	113 (67.7)	71 (70.3)	0.65
Rifampicin	11/14 (78.6)	3 (1.8)	11 (10.9)	0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	10/16 (62.5)	6 (3.6)	10 (9.9)	0.04

[0038]

[0039] 하기 표 5는 hVISA 및 VSSA 분리물의 유전형 특성을 나타낸 것으로, ST72는 hVISA 분리물보다 VSSA 분리물에서 보다 흔하게 관찰되었으며, ST239는 VSSA 분리물보다 hVISA 분리물에서 보다 흔하게 관찰되었다.

표 5

Characteristic	VSSA (n = 167)	hVISA (n = 101)	P value
Adhesions			
<i>bbp</i>	161 (96.4)	99 (98.0)	0.71
<i>clfA</i>	167 (100)	101 (100)	NA
<i>clfB</i>	167 (100)	101 (100)	NA
<i>cna</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>ebps</i>	163 (97.6)	96 (95.0)	0.30
<i>fnbA</i>	167 (100)	101 (100)	NA
<i>fnbB</i>	163 (97.6)	101 (100)	0.30
<i>map/eap</i>	3 (1.8)	8 (8.9)	0.01
<i>sdrC</i>	124 (73.3)	90 (89.1)	0.003
<i>sdrD</i>	161 (96.4)	93 (92.1)	0.12
<i>sdrE</i>	158 (94.6)	96 (95.0)	0.88
Toxins			
<i>edin</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>eta</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>etb</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>hla</i>	164 (98.2)	93 (96.0)	0.43
<i>hlb</i>	96 (57.5)	64 (63.4)	0.34
<i>hld</i>	163 (97.6)	99 (98.0)	1.00
<i>hlg</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>hlg-2</i>	164 (98.2)	98 (97.0)	0.68
<i>lukE-lukD</i>	163 (97.6)	100 (99.0)	0.65
<i>lukM</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>pvl</i>	1 (0.6)	0 (0)	1.00
<i>sea</i>	6 (3.6)	10 (9.9)	0.04
<i>seb</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>sec</i>	103 (61.7)	66 (65.3)	0.55
<i>sed</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>see</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>seg</i>	154 (92.2)	90 (89.1)	0.39
<i>seh</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>sei</i>	152 (91.0)	90 (89.1)	0.61
<i>sej</i>	0 (0)	0 (0)	NA
<i>sek</i>	4 (2.4)	10 (9.9)	0.007
<i>sel</i>	122 (73.1)	77 (76.2)	0.56
<i>sem</i>	153 (91.6)	89 (88.1)	0.35
<i>sen</i>	151 (90.4)	90 (89.1)	0.73
<i>seo</i>	155 (92.8)	91 (90.1)	0.43
<i>sep</i>	6 (3.6)	2 (2.0)	0.71
<i>seq</i>	4 (2.4)	9 (8.9)	0.02
<i>tst</i>	108 (64.7)	72 (71.3)	0.26
Others			
<i>ica</i>	167 (100)	101 (100)	NA
<i>agr</i> subgroup ^a			0.28
Subgroup I	55 (33.3)	25 (25.5)	
Subgroup II	109 (66.1)	73 (74.5)	
Subgroup III	1 (0.6)	0 (0)	
SCCmec type ^b			0.003
Type I	2 (1.2)	1 (1.0)	
Type II	111 (67.3)	73 (72.3)	
Type III	3 (1.8)	10 (9.9)	
Type IV	49 (29.7)	17 (16.8)	
Sequence type (clonal complex) ^c			0.006
ST5 (CC5)	108 (65.1)	73 (72.3)	
ST72 (CC8)	47 (28.3)	17 (16.8)	
ST239 (CC8)	3 (1.8)	9 (8.9)	
Other STs ^d	8 (4.8)	2 (2.0)	

[0040]

[0041] 3) 결과물

[0042] 모든 원인에 의한 사망률은 hVISA 및 VSSA를 가진 환자들에서 각각 44.6% 및 38.9%로서 유사하게 나타났다. hVISA 환자에서는 지속적 균혈증 및 전이성 감염의 보다 높은 빈도와, 보다 긴 병원입원 기간이 나타났지만, 통계적으로 의미있는 결과는 아니었다.

[0043] 연령, Charlson 치사 지수, APACHE II 스코어, 면역억제제 치료 이력, 및 집중 치료 기간과 같은 다양한 분석들이 모든 원인에 의한 사망률에 관여하였다. 따라서, hVISA의 존재 및 반코마이신 MIC 값과 같은 다양한 변수를 로지스틱 회귀분석을 통해 분석하여 하기 표 6에 나타내었다. hVISA 또는 반코마이신 MIC이 증가된 치사율과 유의하게 관련되지는 않았다.

표 6

Factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	P value
Age	1.02 (1.002–1.05)	0.03
Charlson comorbidity index	1.21 (1.07–1.38)	0.003
APACHE II score	1.06 (1.03–1.10)	0.001
Vancomycin MIC		
≤1.0 mg/L	1	
1.5 mg/L	1.41 (0.74–2.71)	0.30
≥2.0 mg/L	1.67 (0.75–3.72)	0.21
hVISA	0.97 (0.54–1.76)	0.93

[0044]

[0045] 4) hVISA 존재와 관련된 인자들

[0046] hVISA 존재 하에서 로지스틱 회귀분석을 통해 hVISA 관련 인자들을 분석하였으며, 그 결과는 하기 표 7에 나타내었다. 반코마이신 MIC, 리팜피신 저항성, 반코마이신 치료 이력 및 면역억제제 치료 이력은 각각 hVISA 균혈증의 존재와 독립적으로 관련되어 있었다.

표 7

Factor	Adjusted odds ratio (95% CI)	P value
Vancomycin MIC		
≤1.0 mg/L	1	
1.5 mg/L	2.00 (0.97–4.11)	0.06
≥2.0 mg/L	9.98 (4.22–23.59)	<0.001
Rifampicin resistance	5.74 (1.35–24.37)	0.02
Prior vancomycin therapy	3.04 (1.49–6.17)	0.002
Prior immunosuppressive therapy	2.41 (1.12–5.17)	0.02

[0047]

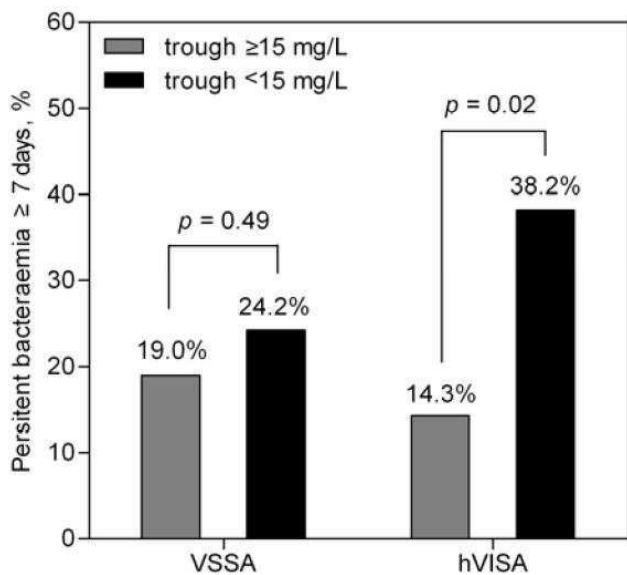
[0048] 5) 최초 반코마이신 최저혈중농도 및 임상적 결과

[0049] 반코마이신 최저혈중농도를 균혈증 첫 주 동안 48시간 이상 동안 반코마이신을 투여받은 243명 환자 중 194명에서 측정하였다. 이러한 194명 중에서 균혈증은 최초평균 최저혈중농도 15 mg/L 미만으로 가진 환자보다 15 mg/L 이상으로 가진 환자에서 보다 유지되었다. 도 1과 같이 hVISA 균혈증 환자에서는 38.2% 대 14.3%로 최초평균 최저혈중농도 15 mg/L 이상의 환자에서 의미있게 나타났으며, VSSA 균혈증 환자에서는 24.2% 대 19.0%로 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 그리고, 최초평균 최저혈중농도가 15 mg/L 이상인 환자와 15 mg/L 미만인 환자에 있어서 반코마이신 MIC 분포, 심내막염 또는 골수염에서 어떠한 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 또한, 도 2와 같이 감염 유래 사망은 최초 반코마이신 최저농도와 hVISA 상태에 의한 계층화 후MRSA 균혈증을 가진 모든 환자에서 차이가 없었다.

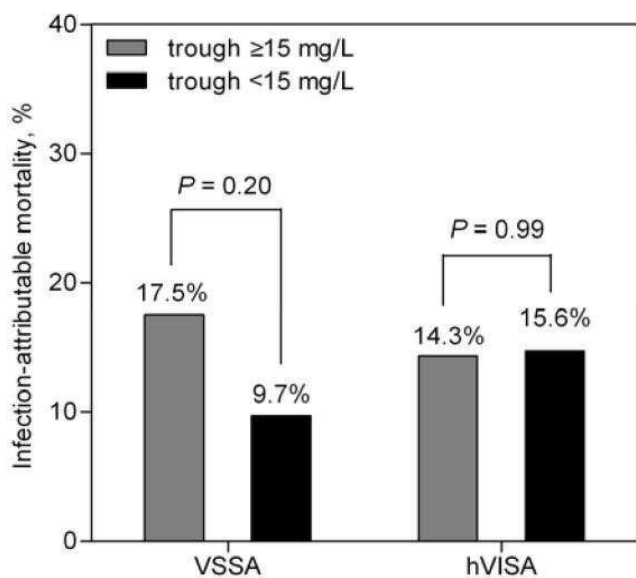
[0050] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

