

Change Pattern of Species and Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated from Blood Culture during 5 Years: 2008-2012

Kyung-A Shin¹, Kyeong Seob Shin² and Seung Bok Hong^{3,†}

¹Department of Clinical Laboratory Science, Shinsung University, Dangjin-Si 343-861, Korea

²Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University, College of Medicine, Cheongju 361-711, Korea

³Department of Clinical Laboratory Science, Chungbuk Health & Science University, Cheongwon 363-794, Korea

To provide reference data or guideline for empirical treatment of bloodstream infection, we studied a change pattern in causative microorganisms and antimicrobial susceptibility in a general hospital at Gyeonggi province during five years. We retrospectively reviewed the frequency of causative microorganisms and antimicrobial susceptibility results of 5,782 microorganisms isolated from blood culture in a general hospital during the period from January 2008 to December 2012. The most common pathogens were *Escherichia coli* (14.7%), *Staphylococcus aureus* (7.5%), *Streptococcus viridans* group (4.9%), and *Klebsiella pneumoniae* (4.1%). The multiple microorganisms were isolated in 4.3% of bloodstream infection patients. The average contamination rate of blood culture during five years was 3.0%. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE), and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* were isolated at 62%, 27% and 11%, respectively. Cefotaxime-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* was 20% and 18%, respectively. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (IRPA) and *Acinetobacter baumannii* (IRAB) was 25% and 66%, respectively. *E. coli* and *S. aureus* were most common pathogens isolated from blood culture for five years. The increase of multidrug-resistant microorganisms, such as MRSA, VRE, ESBL, IRPA and IRAB, requires more strict control of antibiotics and causes the need of the more updated guideline for the treatment of blood stream infection.

Key Words: Blood culture, Frequency, Antimicrobial susceptibility

서 론

균혈증은 매우 중한 침습성 감염으로 조기에 적절한 항생제 치료가 필요하며 (Kang et al., 2003) 혈액배양은 균혈증의 진단 및 치료의 지침 및 예후를 결정하는데 필수적인 검사이다 (Aronson and Bor, 1987). 국외에서 균혈증의 원인균 및 항균제 감수성 결과는 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program이나 European Antimicrobial Resistance Surveillance System을 통해 주기적으로 발표되

고 있다 (Biedenbach et al., 2004; Fluit et al., 2000; Asensio et al., 2010; Decousser et al., 2010). 국내에서도 균혈증의 원인균 및 항균제 감수성 양상의 변화에 대해 여러 차례 보고된 바 있으나 (Kang et al., 1998; Kang et al., 2003; Ahn et al., 2006; Koh et al., 2007; Kim et al., 2009; Park et al., 2009), 2010년 이후 국내 변화 분석은 아직 보고되지 않았다. 또한 병원균의 분포와 항균제 감수성 양상은 시대와 지역뿐만 아니라 병원의 특성에 따라 다른 양상을 보이므로 주기적으로 보고하는 것은 매우 중요하다. 이에 저자들은 최근 2008년부터 2012년까지 한 종합병원의 혈액배양에서 분리된 균의 종류와 항균제 감수성 양상을 연도 별로 분석하여 그 변화추이를 알아보고자 하였다.

*Received: June 13, 2013 / Revised: August 1, 2013

Accepted: August 1, 2013

†Corresponding author: Seung Bok Hong. Department of Clinical Laboratory Science, Chungbuk Health & Science University, Cheongwon 363-794, Korea.

Tel: +82-43-210-8308, Fax: +82-43-210-8289

e-mail: sbhong8646@hanmail.net

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

대상 및 방법

연구대상

2008년 1월부터 2012년 12월까지 5년간 경기도 지역의 한 종합병원 (650병상)의 미생물 검사실에서 시행된 혈액 배양으로부터 분리된 5,782개의 균을 대상으로 하였으며 이들 균은 한 환자에서 2개 이상의 같은 균이 분리된 경우는 처음 양성으로 보고된 결과만을 분석에 포함하였다.

혈액배양 및 미생물의 동정

혈액 10 mL (소아, 1~5 mL)를 무균적으로 채혈하여 Bact/Alert SA (호기성) (bioMérieux Inc., Marcy-l'Etoile, France)와 SN (혐기성) 배지에 각각 접종하고 소아인 경우에는 Bact/Alert PF에 접종하였다. 이어서 Bact/Alert 3D 자동 혈액배양기 (bioMérieux Inc., Durham, NC, USA)에 5일간 배양하였다. 균 증식 양성 신호가 나오면 그람 염색을 하고 혈액한천배지와 MacConkey 한천배지에 계대배양하여 균의 동정 및 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 균의 동정과 항균제 감수성 검사는 Microscan WalkAway-96 (Siemens Healthcare diagnostic, Deerfield, IL, USA)을 이용하였다.

혈액배양 검사 결과의 분석

혈액배양에서 분리주가 단일성인 경우와 다균성인 경

우로 나누었고 다균성 분리주를 제외한 환자에서 균의 연도별 분리율, 오염률 그리고 균혈증의 흔한 원인균과 주요 항균제에 대한 감수성 검사 결과를 조사하였다.

Propionibacterium spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. 또는 coagulase negative staphylococci (CNS)가 하나의 혈액 배양병에서만 분리되었을 때 피부오염균으로 간주하였으며 총 의뢰된 혈액배양 건수에서 차지하는 비율을 오염률 (위양성률)로 계산하였다 (Henry et al., 2004).

결 과

균종별 분리 빈도 및 환자 수

2008년부터 2012년까지 92,370명의 환자에서 혈액배양이 의뢰되었으며, 5,782명 (6.3%)에서 양성 결과를 보였다. 한 환자에서 단일 균종이 분리된 경우가 대부분이었으나 4.3% (247명)에서 여러 균종이 분리되었다. 혈액배양 양성 환자에서 분리된 단일 균주 중 호기성 그람양성 알균이 총 3,545예 (61.3%)이었고, 그람음성 막대균이 1,472예 (25.5%), 그람양성 막대균이 457예 (7.9%), 혐기성 세균은 50예 (0.9%), 진균은 133예 (2.3%)이었다 (Table 1).

그람양성 알균은 CNS (59.2%)가 가장 많았고 *Staphylococcus aureus* (10.8%), *Enterococcus faecium* (2.6%), *Enterococcus faecalis* (2.0%), *Streptococcus pneumoniae* (1.2%) 순으로 분리되었다 (Table 2). 그람음성 막대균은 장내 세균이 1,272예 (22%)였으며 포도당 비발효 그람음성 막

Table 1. Microorganisms isolated from blood culture during 2008~2012

Organisms	2008	2009	2010	2011	2012	Total(%)
Gram-positive cocci	708	731	783	651	672	3,545 (61.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	94	84	98	82	73	431 (7.5)
CNS	462	536	555	422	394	2,369 (41.0)
Others	152	111	130	147	205	745 (12.9)
Gram-positive bacilli	86	87	99	90	95	457 (7.9)
Gram-negative cocci	0	2	0	1	1	4 (0.1)
Gram-negative bacilli	284	333	302	284	269	1,472 (25.5)
Enterobacteriaceae	236	286	260	249	241	1,272 (22.0)
Glucose-nonfermenters	44	44	37	29	24	178 (3.1)
Others	4	3	5	6	4	22
Anaerobic	7	5	10	10	18	50 (0.9)
Fungi	40	31	26	22	14	133 (2.3)
Unidentified	15	43	26	28	9	121 (2.1)
Total	1,140	1,232	1,246	1,086	1,078	5,782

Abbreviation: CNS, coagulase negative staphylococci

Table 2. Species of gram-positive microorganisms isolated from blood culture during 2008~2012

Organisms	No. of positive patients (%)
Gram-positive cocci	
CNS	2,369 (59.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	431 (10.8)
Viridans Streptococci	284 (7.1)
<i>Micrococcus</i> spp.	110 (2.7)
Other <i>Streptococcus</i> spp.	2 (0.1)
<i>Enterococcus faecium</i>	106 (2.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	82 (2.0)
Other <i>Enterococcus</i> spp.	24 (0.6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	47 (1.2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	25 (0.6)
<i>Streptococcus equisimilis</i>	49 (1.2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4 (0.1)
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (0.1)
Other gram-positive cocci	10 (0.2)
Subtotal	3,545
Gram-positive bacilli	
<i>Bacillus</i> spp.	272 (6.8)
<i>Corynebacterium</i> spp.	159 (4.0)
Other GPR	26 (0.6)
Subtotal	457
Total	4,002

Abbreviations: CNS, coagulase negative staphylococci; GPR, gram-positive rod

대균이 178예 (3.1%) 였다 (Table 1). 장내 세균 중에서는 *Escherichia coli*가 848예 (65.6%), *Klebsiella pneumoniae*가 235예 (18.1%), *Enterobacter cloacae*가 43예 (3.3%), *Proteus* spp.가 24예 (1.9%) 였다 (Table 3). 포도당 비발효 그람음성 막대균 중에서는 *Acinetobacter baumannii*가 82예 (46.0%), *Pseudomonas aeruginosa* (29.7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (5.1%), *Burkholderia cepacia* (1.1%) 순이 였다 (Table 4). 진균은 총 133예 (2.3%) 에서 분리 였으며 *Candida albicans* (32.3%), *Candida tropicalis* (26.3%), *Candida glabrata* (21.1%) 순으로 분리 였다 (Table 5).

분리된 균종의 5년 전체 순위는 CNS (41.0%), *E. coli* (14.7%), *S. aureus* (7.5%), *S. viridians* (4.9%), *K. pneumoniae* (4.1%), *Bacillus* spp. (4.7%), *Corynebacterium* spp. (2.7%), *Micrococcus* spp. (1.9%), *E. faecium* (1.8%), *E. faecalis* (1.4%), *A. baumannii* (1.4%), *P. aeruginosa* (0.9%) 순이 였다.

Table 3. Species of gram-negative microorganisms except glucose nonfermenting gram-negative bacilli isolated from blood culture during 2008~2012

Organisms	No. of positive patients (%)
Gram-negative cocci	4 (0.3)
Enterobacteriaceae	
<i>Escherichia coli</i>	848 (65.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	235 (18.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	43 (3.3)
<i>Proteus</i> spp.	24 (1.9)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19 (1.5)
<i>Citrobacter freundii</i>	16 (1.2)
<i>Serratia</i> spp.	15 (1.2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	14 (1.1)
Other <i>Enterobacter</i> spp.	6 (0.5)
<i>Salmonella typhi</i>	5 (0.4)
Other <i>Salmonella</i> spp.	20 (1.5)
Other <i>Citrobacter</i> spp.	5 (0.4)
<i>Morganella morganii</i>	9 (0.7)
Other <i>Klebsiella</i> spp.	5 (0.4)
Others	8 (0.6)
Subtotal	1,272 (98.4)
Other GNR	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	11 (0.9)
<i>Pasteurella multocida</i>	1 (0.1)
Subtotal	12 (0.9)
Others	5 (0.4)
Total	1,293 (100)

Table 4. Species of glucose-nonfermenting gram-negative bacilli isolated from blood culture during 2008~2012

Organisms	No. of positive patients (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	82 (46.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53 (29.7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (5.1)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1.1)
Other <i>Acinetobacter</i> spp.	16 (9.0)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (0.6)
Other <i>Pseudomonas</i> spp.	5 (3.0)
Others	10 (5.6)
Total	178 (100)

다균성 균혈증

1회 배양을 기준으로 여러 균종이 분리된 경우는 247예 (4.3%)로 2008년 59예, 2009년 54예, 2010년 35예, 2011년 45예 그리고 2012년 54예 이었다. 연도별 다균성 균혈증 비율은 2.4~4.9%였다. 이 중 3종인 경우는 10예, 2종 237예 이었다. 동시에 2종이 분리된 경우를 살펴보면 2종 모두 그람양성 알균이 70예, 2종 모두 그람음성 막대균이 31예, 1종이 그람양성 알균이고 다른 1종이 그람음성 막대균이 85예 이었다. 2종 모두 진균인 경우는 없었으며, 그 이외가 51예 이었다.

연도별 혈액배양 양성률 및 오염률

5년간 혈액배양이 의뢰된 92,370명의 환자에서 평균 양성률은 6.3%이었으며 오염률은 3.0%이었다. *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. 및 CNS를 합한 연도별 분리 빈도는 2.6%에서 3.4%였으며 점차 감소하는 경향을 보였다 (Table 6).

Table 5. Species of fungi isolated from blood culture during 2008~2012

Organisms	No. of positive patients (%)
<i>Candida albicans</i>	43 (32.3)
<i>Candida tropicalis</i>	35 (26.3)
<i>Candida glabrata</i>	28 (21.1)
<i>Candida parapsilosis</i>	11 (8.3)
Other <i>Candida</i> spp.	14 (10.5)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2 (1.5)
Total	133 (100)

항생제 감수성 검사 결과

*S. aureus*의 oxacillin에 대한 내성률은 2008년 71%, 2009년 44%, 2010년 63%, 2011년 66%, 2012년 66%로 5년 동안 평균 62%이었다. Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT)에 대한 내성률은 감소하는 경향을 보였다. 또한 vancomycin에 대해서는 내성 균주가 없었다 (Table 7). *E. faecalis*는 vancomycin에 대해 2009년에만 내성률이 11%이었고 모두 감수성이었다. 반면 *E. faecium*은 vancomycin 및 teicoplanin에 대해 각각 16~37%와 15~37%의 내성률을 보였다 (Table 8). *S. pneumoniae*는 vancomycin에 대한 내성 균주는 없었으나 erythromycin에 대한 내성률은 매우 높았으며 (22~79%) penicillin과 cefotaxime에 대한 내성률은 10% 내외였다 (Table 9). *E. coli*는 amikacin, piperacillin-tazobactam (TZP)에 대해 6% 이하의 내성률을 보였으며 imipenem에 내성인 균주는 2011년에만 2%였다.

Table 6. Association between the number of blood culture and single pathogen-positive patients and CNS and BCP isolated from blood culture during 2008~2012

Year	Number of blood culture	Positive patients	CNS and BCP
		No. (%)	No. (%)
2008	16,951	1,118 (6.6)	543 (3.2)
2009	18,135	1,232 (6.8)	617 (3.4)
2010	19,237	1,250 (6.5)	650 (3.4)
2011	18,919	1,095 (5.8)	515 (2.7)
2012	19,128	1,087 (5.7)	489 (2.6)
Total	92,370	5,782 (6.3)	2,814 (3.0)

Abbreviations: CNS, coagulase negative staphylococci; BCP, *Bacillus*, *Corynebacterium* and *Propionibacterium*

Table 7. Antimicrobial susceptibility (%) of *Staphylococcus aureus* isolated from blood culture during 2008~2012

Year (N)*	Percentage of isolates susceptible to											
	OX	SXT	VA	LNZ	HAB	RIF	CIP	GM	P	CC	E	TEC
2008 (94)	29	96	100	NT	NT	NT	NT	NT	7	41	39	100
2009 (84)	56	99	100	NT	NT	NT	NT	NT	7	62	58	100
2010 (98)	37	100	100	NT	NT	NT	NT	NT	6	51	50	100
2011 (82)	34	100	100	100	NT	95	55	66	2	40	40	100
2012 (73)	34	97	100	100	NT	96	56	62	7	51	49	100

*Number of isolates tested

Abbreviations: OX, oxacillin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; VA, vancomycin; LNZ, linezolid; HAB, haberkacin; RIF, rifampin; CIP, ciprofloxacin; GM, gentamicin; P, penicillin; CC, clindamycin; E, erythromycin; TEC, teicoplanin; NT, not tested.

Table 8. Antimicrobial susceptibility (%) of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from blood culture during 2008~2012

	Year (N)*	Percentage of isolates susceptible to											
		VA	GMS	QDA	IPM	AM	P	CIP	TEC	TE	E	CC	RIF
<i>E. faecalis</i>	2008 (15)	100	47	0	NT	100	93	73	100	13	0	87	53
	2009 (9)	89	78	0	NT	89	78	67	100	44	33	100	33
	2010 (18)	100	33	0	NT	100	100	67	100	11	0	NT	44
	2011 (18)	100	67	0	NT	100	100	56	100	6	22	NT	39
	2012 (22)	100	36	0	NT	100	100	56	100	6	22	NT	32
<i>E. faecium</i>	2008 (27)	63	15	11	NT	4	4	4	63	93	0	96	7
	2009 (15)	73	27	80	NT	20	20	7	80	93	0	100	0
	2010 (27)	74	37	78	NT	15	15	4	85	85	0	NT	22
	2011 (19)	84	37	74	NT	32	26	21	84	63	5	NT	26
	2012 (18)	72	44	78	NT	28	28	11	78	83	0	NT	22

*Number of isolates tested

Abbreviations: VA, vancomycin; GMS, gentamicin synergy; QDA, Quinupristin/dalfopristin; IPM, imipenem; AM, ampicillin; P, penicillin; CIP, ciprofloxacin; TEC, teicoplanin; TE, tetracycline; E, erythromycin; CC, clindamycin; RIF, rifampin; NT, not tested.

Table 9. Antimicrobial resistance (%) of *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood culture during 2008~2012

Year (N*)	Percentage of isolates resistant to			
	P	E	CTX	VAN
2008 (10)	10	30	10	0
2009 (11)	9	64	9	0
2010 (14)	14	79	0	0
2011 (3)	0	100	0	0
2012 (9)	11	22	11	0

*Number of isolates tested

Abbreviations: N, number; P, penicillin; E, erythromycin; CTX, cefotaxime; VAN, vancomycin

Cefotaxime에 대한 내성률은 평균 20%의 내성률을 보였다 (Table 10). *K. pneumoniae*는 amikacin과 TZP에는 평균 12% 정도의 내성률을 보였으며 imipenem에 내성인 균주는 없었다. Cefotaxime에 대한 내성률은 2005년 31%에 비해 2012년에 17%로 감소하였다 (Table 10). *P. aeruginosa*는 amikacin에 대하여 2011년부터 내성률이 증가하고 있으며 ceftazidime에 14%의 내성률을 보였다. 그리고 ciprofloxacin에 대한 내성률은 2008년 13%에서 2012년 50%로 증가하였다. 마찬가지로 imipenem에 대한 내성률도 2008년 17%에서 2012년 25%로 증가하였다 (Table 11). *A. baumannii*는 amikacin에 대하여 *P. aeruginosa* 보다 훨씬 높은 평균 74%의 내성률을 보였다. 그리고 ceftazidime, ciprofloxacin에 대해서도 *P. aeruginosa* 보다 높은 70% 이

상의 내성률을 보였다. 또한 imipenem에 대한 내성률은 2009년부터 70%로 증가하여 2012년에는 79%까지 증가하였다 (Table 12).

고 찰

균혈증의 치료에 있어 혈액배양과 항균제 감수성 검사 결과는 매우 중요하지만 임상에게 결과가 보고되기 까지 환자의 증상 및 다른 검사소견을 토대로 경험적인 치료를 할 수 밖에 없다 (Ahn et al., 2006). 그러나 균혈증의 원인균과 항균제 감수성은 지역과 대상환자에 따라 그 양상이 자주 변하기 때문에 각 병원에서 분리되는 균의 종류와 항균제 감수성 양상을 수시로 임상에게 알림으로써 치료 방침을 세우는데 참고할 수 있도록 해야 한다 (Kim et al., 1989).

경기도 지역 650병상 규모의 한 종합병원에서 2008년부터 2012년까지 혈액배양 양성인 환자 수는 5,782명으로 5년 평균 혈액배양 양성률은 6.3%였다. 이는 A병원의 5년 (2005-2009) 결과인 10.4% (Son and Shin, 2012), 2010년 9개 병원의 평균 양성률 8.0% (Shin et al., 2011)보다 낮은 결과이다. 상기 병원들은 대부분 3차의료기관인 대학병원 이므로 규모가 본 병원보다 크며 중환자와 고령의 환자들이 더 많이 입원하였을 것이며 따라서 혈액배양의 양성률이 높았을 것이라 생각된다. 총 5,782개의 분리균 중 가장 흔한 균은 CNS였고, *E. coli*, *S. aureus* 순으로 흔하게

Table 10. Antimicrobial susceptibility (%) of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood culture during 2008~2012

	Year (N)*	Percentage of isolates susceptible to									
		ESBL	CTX	IPM	AN	ATM	FEP	CRM	TZP	TOB	GM
<i>E. coli</i>	2008 (152)	20	78	100	99	78	78	79	95	72	75
	2009 (186)	22	78	100	99	77	78	77	96	72	80
	2010 (183)	14	84	100	99	NT	84	81	96	81	86
	2011 (165)	19	78	100	98	NT	79	76	98	74	78
	2012 (162)	19	79	100	97	NT	80	79	94	78	82
<i>K. pn</i> †	2008 (48)	21	69	100	90	69	100	63	77	77	85
	2009 (56)	16	79	100	88	80	84	71	88	77	82
	2010 (47)	13	81	100	96	NT	87	70	94	85	92
	2011 (42)	12	88	100	88	NT	88	83	88	86	90
	2012 (42)	17	83	100	100	NT	83	74	93	81	83

*Number of isolates tested

†*Klebsiella pneumoniae*Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; CTX, cefotaxime; IPM, imipenem; AN, amikacin; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; CRM, cefuroxime; TZP, piperacillin-tazobactam; TOB, tobramycin; GM, gentamicin; NT, not tested.**Table 11.** Antimicrobial susceptibility (%) of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture during 2008~2012

Year (N)*	Percentage of isolates susceptible to									
	IPM	AN	P/T	FEP	CAZ	TIM	TOB	CP	GM	CL
2008 (15)	93	100	93	87	87	87	100	87	87	NT
2009 (16)	69	100	75	75	75	75	100	81	88	NT
2010 (10)	70	100	90	90	80	40	100	50	70	100
2011 (8)	63	88	88	88	88	NT	75	75	75	100
2012 (4)	75	75	100	75	100	NT	100	50	75	100

*Number of isolates tested

Abbreviations: IPM, imipenem; AN, amikacin; P/T, piperacillin/tazobactam; CL, colistin; FEP, cefepime; CAZ, ceftazidime; TIM, ticarcillin-clavulanic acid; TOB, tobramycin; CP, ciprofloxacin; GM, gentamicin; NT, not tested.

Table 12. Antimicrobial susceptibility (%) of *Acinetobacter baumannii* isolated from blood culture during 2008~2012

Year (N)*	Percentage of isolates susceptible to									
	IPM	AN	PIP	FEP	CAZ	TIM	TOB	CIP	GM	
2008 (16)	69	25	NT	31	25	31	25	38	25	
2009 (20)	30	35	NT	25	20	25	35	15	20	
2010 (17)	12	18	NT	12	12	NT	12	6	12	
2011 (15)	33	24	7	13	13	NT	17	13	13	
2012 (14)	21	29	21	21	21	NT	29	29	29	

*Number of isolates tested

Abbreviations: IPM, imipenem; AN, amikacin; PIP, piperacillin; FEP, cefepime; CAZ, ceftazidime; TIM, ticarcillin-clavulanic acid; TOB, tobramycin; CIP, ciprofloxacin; GM, gentamicin; NT, not tested.

분리되었다. 다른 국내보고에서도 분석기간은 서로 달랐으나, 분석기간 동안 CNS가 가장 흔히 분리되었고, *E.*

coli, *S. aureus* 순으로 분리되어 이들이 균혈증의 주요 원인균임을 알 수 있다 (Flagas et al., 2006; Koh et al., 2007;

Kim et al., 2009). CNS의 분리율은 국내 및 해외에서도 유사하게 보고되었다 (Arpi et al., 1994; Kim et al., 2009). CNS는 과거에는 흔히 오염균으로 간주되었으나, 최근에 면역저하자나 인조장치를 삽입한 환자에서 패혈증을 유발하는 기회감염균으로 알려지면서 (Peter et al., 1982), 혈액배양에서 CNS가 분리되었을 때 이를 어떤 기준으로 해석할지에 대하여는 논란이 많다 (Mirrett et al., 2001; Weinstein, 2003; Favre et al., 2005).

그람양성 알균 중 두 번째로 흔하게 분리된 *S. aureus*의 methicillin 내성률도 증가하여 65% 이상이 MRSA이었다. 다른 국내연구에서도 2005년에는 61.5%였던 *S. aureus*의 methicillin 내성률이 2009년에는 79.8%로 증가함을 보고하고 있어 (Son and Shin, 2012) methicillin 내성률이 증가하는 추세라고 사료된다. 아직까지는 vancomycin에 내성인 *S. aureus*가 국내에서는 분리된 적은 없으나, 해외뿐만 아니라 국내에서도 vancomycin 최소억제농도가 상승되어 있는 *S. aureus*가 증가하고 있어 앞으로 vancomycin에 내성인 *S. aureus*가 출현될 가능성에 대한 우려가 국내에서도 제기되고 있다 (Chang et al., 2010; Kim, 2011b).

그람음성 장내 세균은 전체 양성환자 중 22%를 차지하였으며 *E. coli*, *K. pneumoniae* 및 *E. cloacae* 순이었다. 그 중 가장 많이 분리된 *E. coli*는 시간이 지남에 따라 3세대 cephalosporin 내성률 (ESBL 생성균으로 추정)이 *K. pneumoniae* 보다 증가하였는데, 이는 최근 ESBL을 생성하는 *E. coli*가 오히려 *K. pneumoniae* 보다 증가하였다는 여러 보고들과 일치하는 결과이다 (Kang et al., 2003; Ko et al., 2007; Lee et al., 2009b). 아직까지 imipenem에 대하여 내성인 장내 세균은 드물었으나, 유럽과 미국에서는 carbapenem계 항균제에 내성인 장내 세균에 의한 감염이 문제가 되고 있기 때문에 (Nordmann et al., 2009; Peleg and Hooper, 2010) 이에 대한 지속적인 감시가 필요하다.

포도당 비발효성 그람음성 막대균은 전체 혈액배양 양성 결과 중 3.1%였으며, *A. baumannii* (46%), *P. aeruginosa* (29.7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (9%) 순이었다. 타 병원에서는 *P. aeruginosa* 분리율이 가장 높은 것 (Kang and Kim, 2008; Kim et al., 2012)에 비해 *A. baumannii* 분리율이 매우 높게 나타났다. Kim 등도 *A. baumannii* (2.6%)가 *P. aeruginosa* (2.5%)보다 약간 높다고 발표하고 있어 (Kim et al., 2011a) 최근 *A. baumannii*의 분리율이 높아지고 있음을 알 수 있다. 반면 *P. aeruginosa* 항균제 감수성 결과 amikacin과 ciprofloxacin, gentamicin 내성률이 증가하고 있으며 3세대 cephalosporin에 대한 내성은 감소하고 4세대

cephalosporin에 대한 내성은 증가하는 경향을 보였다. 그리고 imipenem에 대한 내성률도 2008년 7%에서 2012년 25%로 증가하였다. 다제내성 *P. aeruginosa* 감염이 늘면서 2010년부터 colistin에 대한 감수성 검사를 부분적으로 시행하였고, 다른 국내 연구에서도 *P. aeruginosa* 중 colistin에 대한 감수성이 저하되고 있다고 보고하고 있어 (Lee et al., 2011) 추후 *P. aeruginosa* 감염증의 항생제 치료가 매우 어려워질 것으로 사료된다. 다제내성에 의한 문제가 보다 심각한 *A. baumannii*의 경우 imipenem 내성률이 2008년 31%서 2012년에 79%까지 증가하였다. 다른 연구에서도 2000년까지는 imipenem에 대한 *A. baumannii*의 내성률이 10% 정도였으나 2010년에는 69%로 상승하였음을 보고하고 있어 (Kim et al., 2012) *A. baumannii*에 대한 carbapenem 계열 항균제 내성 문제가 심각한 수준까지 진행된 것으로 추정된다. 이는 국내를 비롯한 전세계적으로 *armA*와 OXA-23 carbapenemase (class D β -lactamase)를 생성하는 *A. baumannii*가 확산되고 있는 것이 주요 원인이라 추정된다 (Lee et al., 2009a; Mugnier et al., 2010; He et al., 2011; Shin et al., 2012). 한편 다제내성 *A. baumannii*는 의료 환경에서 오랫동안 생존하며, 특히 중환자실을 중심으로 감염의 창궐이 자주 보고되고 있으므로 감염환자 뿐만 아니라 의료환경에 대한 감염감시를 포함한 적극적인 철저한 감염관리활동이 요구된다 (Choi et al., 2010; Consales et al., 2011).

혈액배양에서 분리된 균 중 2.3%는 진균이었으며, 이중 *Candida* spp.가 98%로 대부분을 차지하였다. 그리고 *C. albicans* (32.3%), *C. tropicalis* (26.3%), *C. glabrata* (21.1%) 순으로 분리되었다. 최근 진균혈증의 빈도가 늘고 있다고 해외 및 국내에서 보고되고 있으며 (Falagas et al., 2006; Kim et al., 2009), *C. albicans* 이외 균종의 감염도 늘고 있다 (Kremery and Barnes, 2002). 특히 요즘 전세계적으로 증가 추세에 있는 *C. parapsilosis* 경우는 병원근무자의 손에서 발견되거나 중심정맥도관유치 등과 같은 시술 후에 원내 감염이 보고되고 있고, 특히 삽입된 의료기기에 biofilm을 형성하여 항진균제 내성을 보여 치명적인 결과를 초래할 수 있어 추후 감염관리 차원의 조사 및 대책이 필요할 것이다 (Son and Shin, 2012). 한편 본 연구에서 혈액배양 오염률이 이상적인 기준 (3% 미만) (Mylotte and Tayara, 2000) 보다 높으므로 철저한 무균 검체 채취에 대한 교육도 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 5년간 혈액배양 결과 분석에서 흔한 피부 오염균인 CNS를 제외하면, 균혈증 환자에서 가장 많이

분리되는 균은 *E. coli*와 *S. aureus*였으며 진균의 분리도 2.3%를 차지하고 있다.

MRSA, VRE, ESBL 생성 장내 세균, imipenem을 포함한 다제내성 *P. aeruginosa* 및 *A. baumannii* 등 다양한 내성 균주가 점차 증가 추세를 보여 적절한 항생제의 사용 및 감염관리 대책을 강화할 필요가 있다고 사료된다.

REFERENCES

- Ahn GY, Jang SJ, Lee, Jeong OY, Chaulagain BP, Moon DS, Park YJ. Trends of the species and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from blood cultures of patients. Korean J Clin Microbiol. 2006. 9: 42-50.
- Arpi M, Victor MA, Moller JK, Jonsson V, Hansen MM, Peterslund NA, Bruun B. Changing etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies in Denmark. Scand J Infect Dis. 1994. 26: 157-162.
- Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. Ann Intern Med. 1987. 106: 246-253.
- Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, Hernandez Navarrete M, Calbo-Torrecillas F, Campayo J, Canton R; Estudio de prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Espana (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. Euro Surveill. 2011. 16: 12-20.
- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among blood stream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis. 2004. 50: 59-69.
- Chang G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, Yoo J, Kim H, Eun S, Kim B, Park O, Lee Y. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. J Microbiol Biotechnol. 2010. 20: 637-642.
- Choi WS, Kim SH, Jeon EG, Son MH, Yoon YK, Kim JY, Kim MJ, Sohn JW, Kim MJ, Park DW. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. J Korean Med Sci. 2010. 25: 999-1004.
- Consales G, Gramigni E, Zamidei L, Bettocchi D, De Gaudio AR. A multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in intensive care unit antimicrobial organizational strategies. J Crit Care. 2011. 26: 453-459.
- Decousser JW, Lamy B, Pina P, Allouch PY; Collège de Bactériologie Virologie Hygiène Study Group (ColBVH). Trends in antibiotic susceptibility of bloodstream pathogens in hospitalized patients in France, 1996 to 2007. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010. 66: 292-300.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Nikita D, Morfou P, Georgoulas G, Rafailidis PI. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospitals. BMIC Infect Dis. 2006. 6: 99.
- Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D. Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative *Staphylococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005. 26: 697-702.
- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. Clin Infect Dis. 2000. 30: 454-460.
- He C, Xie Y, Fan H, Kang M, Tao C, Zhang R, Hu Y, Chen Z, Wang L. Spread of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* of European clone II in Western China. Int J Antimicrob Agents. 2011. 38: 257-260.
- Henry M, Gilligan P. Blood culture. In: Isenberg HD, ed. Clinical microbiology procedures handbook. 2nd ed. 2004. ASM press. Washington D.C. USA.
- Kang BK, Lee HJ, Sun JT. The trends of the species and antimicrobial susceptibility of bacteria and fungi isolated from blood cultures (1986-1996). Korean J Clin Pathol. 1998. 18: 57-64.
- Kang CI, Kim DM, Yi JY, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood isolates over 5 years: Influence of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. Infect Chemother. 2003. 35: 365-369.
- Kang SH, Kim YR. Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at a university hospital located in an island region during 2003~2007. Korean J Clin Microbiol. 2008. 11: 11-17.
- Kim HJ, Lee NY, Kim S, Shin JH, Kim MN, Kim EC, Koo SH, Ryoo NH, Kim JS, Cho JH. Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at nine university hospitals in Korea during 2009. Korean J Clin Microbiol. 2011. 14: 48-54.
- Kim HS, Sun SP, Cho JH, Kim YH, Nam EH, Ryang DW, Yoo JY.

- Antimicrobial susceptibility patterns of various microorganisms during recent 3 years. *Korean J Lab Med.* 1989. 89: 487-499.
- Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Park WB, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Oh M, Kim EC. Changes in antimicrobial susceptibility of blood isolates in a university hospital in South Korea, 1998-2010. *Infect Chemother.* 2012. 44: 275-281.
- Kim MN. Multidrug-resistant organisms and healthcare associated infections. *Hanyang Med Rev.* 2011. 31: 141-152.
- Kim SY, Lim G, Kim MJ, Sun JT, Lee HJ. Trends in five-year blood cultures of patients at a university hospitals (2003~2007). *Korean J Clin Microbiol.* 2009. 12: 163-168.
- Ko CS, Sung JY, Koo SH, Kwon GC, Shin SY, Park JW. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Daejeon. *Korean J Lab Med.* 2007. 27: 344-350.
- Koh EM, Lee SG, Kim CK, Kim M, Yong D, Lee K, Kim JM, Kim DS, Chong Y. Microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibility patterns at a university hospital during 1994-2003. *Korean J Lab Med.* 2007. 27: 265-275.
- Kremery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002. 50: 243-260.
- Lee JY, Song JH, Ko KS. Identification of nonclonal *Pseudomonas aeruginosa* isolates with reduced colistin susceptibility in Korea. *Microb Drug Resist.* 2011. 17: 299-304.
- Lee K, Kim MN, Choi TY, Cho SE, Lee S, Whang DH, Yong D, Chong Y, Woodford N, Livermore DM, KONSAR group. Wide dissemination of OXA-type carbapenemase in clinical *Acinetobacter* spp. isolates from South Korea. *Int J Antimicrob Agents.* 2009a. 33: 520-524.
- Lee SG, Jeong SH, Lee H, Kim CK, Lee Y, Koh E, Chong Y, Lee K. Spread of CTX-M type extended-spectrum- β -lactamases among bloodstream isolation of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009b. 63: 76-80.
- Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative *Staphylococcus* in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2001. 39: 3279-3281.
- Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* 2010. 16: 35-40.
- Mylotte JM, Tayara A. Blood culture: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000. 19: 157-163.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009. 9: 228-236.
- Park Y, Lee Y, Kim M, Choi JY, Yong D, Jeong SH, Kim JM, Lee K, Chong Y. Recent trends of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens and clinical characteristics of anaerobic bacteremia. *Infect Chemother.* 2009. 41: 216-223.
- Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010. 362: 1804-1813.
- Peter G, Locci G, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative *Staphylococcus* on surface of intravenous catheter. *J Infect Dis.* 1982. 146: 479-482.
- Shin JH, Song SA, Kim MN, Lee NY, Kim EC, Kim S, Koo SH, Ryoo NH, Kim JS, Cho JH. Comprehensive analysis of blood culture performed at nine university hospitals in Korea. *Korean J Lab Med.* 2011. 31: 101-106.
- Shin K, Hwang SY, Hong SB. Molecular characterization and prevalence of 16S ribosomal RNA methylase producing bacteria in amikacin resistant gram-negative bacilli isolated from clinical specimens. *J Exp Biomed Sci.* 2012. 18: 299-306.
- Son BR, Shin KS. Species and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from blood culture at a Chungbuk national university hospital during 5 years: 2005-2009. *Chungbuk Medical Journal.* 2012. 22: 83-95.
- Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.* 2003. 41: 2275-2278.