Korean Society for
Clinical Laboratory ScienceKorean Journal of
CLINICAL LABORATORY SCIENCE

ORIGINAL ARTICLE

Antimicrobial Susceptibility Patterns of Microorganisms Isolated from Blood Culture during the Last 8 Years: 2010~2017

Jae Soo Kim¹, So Young Gong², Jong Wan Kim³, Insoo Rheem³, Ga Yeon Kim²¹Department of Laboratory Medicine, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea²Department of Public Health, Dankook University Graduate School, Cheonan, Korea³Department of Laboratory Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

최근 8년간 혈액배양에서 분리된 미생물의 항균제 감수성 양상: 2010~2017

김재수¹, 공소영², 김종완³, 임인수³, 김가연²¹단국대학교병원 진단검사의학과, ²단국대학교 대학원 보건학과, ³단국대학교 의과대학 진단검사의학과

ARTICLE INFO

Received April 19, 2019

Revised May 23, 2019

Accepted June 3, 2019

Key words

Antimicrobial susceptibility trends
Bacteremia
Blood culture

ABSTRACT

During the time period from 2010 to 2017, out of 162,551 blood specimens, 11,233 (6.9%) specimens were positive for culture and 11,865 strains were cultured. Among the isolates, 47.8% were Gram positive cocci, 38.8% were Gram negative rods, 4.2% were Gram positive bacilli, 6.8% were fungi and 2.3% were anaerobes. When the culture results were compared according to gender, 55.0% (2,732/4,969) of the isolates were found in males and 45.0% (2,237/4,969) were isolated in females. In addition, when categorized according to age group, people in their 70s were the most separated by 28.7% (1,426/4,969) and this showed a great difference from 1.2% (62/4,969) of people in their teens. MRSA decreased significantly from 66.7% in 2016 to 46.8% in 2017. The vancomycin resistance rate of *E. faecium* was 35.0% (48/137). The ESBL positive rate of *E. coli* in intestinal bacteria was increased from 17.2% in 2010 to 28.8% in 2017, but the positive rate decreased for *K. pneumoniae*. 11.8% (14/119) of multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRPA) of *P. aeruginosa* and 64.3% (161/252) of MDRA of *A. baumannii* showed high resistance. Because the microbial susceptibility and antimicrobial susceptibility patterns of the blood specimens isolated from all the blood specimens differ according to the time period, region and patients, periodic analyses of different pathogens and understanding the changes in the degree of susceptibility to antimicrobial susceptibility have been conducted in hospitals.

Copyright © 2019 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

혈액 배양 검사란 혈액 내의 미생물을 배양하여 혈액 감염 여부를 확인하는 검사를 말한다[1]. 검사 결과는 의사가 혈액 감염

의 원인이 되는 것이 박테리아나 진균의 감염 여부를 결정하고, 최선의 치료 방법을 결정하는 데 도움이 된다. 최근 노인, 면역 기능저하 환자 등의 증가로 균혈증은 감소되지 않았으며, 혈액에서 분리되는 균종도 과거와는 많이 달라졌다. 즉, 장기 이식, 항암제 및 방사선 치료 등으로 인한 면역기능 저하환자의 증가로 인하여 과거에는 비병원성으로 생각하였던 균종들에 의해서도 기회감염 및 중증의 패혈증이 생길 수 있다[2]. 또한 균혈증을 일으키는 병원균종과 함께 환자가 입원하고 있는 의료기관의

* Corresponding author: Ga Yeon Kim

Department of Public Health, Dankook University Graduate School, 119

Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

E-mail: sysnhj77@gmail.com

* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-5055>

pISSN 1738-3544 eISSN 2288-1662

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈액배양에서 흔하게 분리되는 병원균의 분포 또한 중요하다. 동일한 국가에 위치하고 있는 규모가 비슷한 의료기관이라도 균혈증을 일으키는 흔한 병원균의 분포와 항생제 감수성이 상이할 수 있다는 것은 이미 보고된 바 있다[3].

협기성 세균에 의한 균혈증은 최근 감소한다는 보고가 있으나 Goldstein 등[4] 지역, 병원 특성과 환자의 연령 등에 따라 다르다고 하였다. 또한 최근 광범위한 항균제의 사용, 면역기능 저하 환자의 증가 등으로 진균혈증이 증가되고 있다[5, 6]. 따라서, 혈액배양 검체에서 분리되는 병원균을 주기적으로 분석하고 항균제 감수성 정도의 변화 양상을 파악하는 것은 임상에서의 적절한 항균제의 선택이나 내성균의 감독으로 새로운 내성균 출현의 감시와 조절을 위해서 필수적이라 하겠다[6, 7].

저자들은 충청지역에서의 혈액배양에 관한 연구로 800명상 규모의 한 대학병원에서 2010년부터 2017년까지 혈액배양에서 분리된 균종의 분리 빈도를 면밀히 분석하고, 연도별, 연령별, 성별 세균의 종류와 항균제 감수성의 변화 추이를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 대상

본 연구는 2010년부터 2017년까지 8년간 충남에 위치한 800명상 규모의 대학병원에서 47,095명의 입원환자들로부터 의뢰받은 혈액배양 162,551 검체를 대상으로 검사하였으며, 이중에서 11,233 검체에서 11,865 균주가 분리되었다. 혈액배양에서 균의 증식을 보인 환자는 4,969명이었고, 이들 환자 나이의 중앙값은 65세(0~113세)이다.

2. 검사방법

혈액배양은 Bact/Alert 3D (BioMerieux, Durham, USA) 배양기로 배양하였으며, 배양에 사용한 배지는 성인의 경우 trypticase soy broth인 SA배지(산소성)와 thioglycollate broth인

SN배지(무산소성)에 각각 접종하고, 소아인 경우에는 Bact/Alert PF 배지를 사용하여 5일까지 배양하였다. 균혈증이 의심되는 환자의 서로 다른 부위에서 채혈하도록 권고하며, 2~3쌍씩 산소성 배양병과 무산소성 배양병 각각에 넣어서 의뢰되었다. 추적검사를 위하여 추가배양을 실시하였으며, 배양검사는 환자당 1회에서 73회까지 다양하였다. 같은 환자의 혈액배양에서 반복적으로 같은 균이 분리된 경우의 항균제 감수성 결과는 처음 양성으로 보고된 결과만을 분석에 포함하였다. 양성으로 나타난 검체는 그람염색과 함께 혈액한천배지, 막공기한천배지에 접종하였고, 염색결과는 즉시 전산에 입력하여 자동으로 처방의와 담당주치의에게 문자로 전송되도록 하였다. 염색결과에 따라서 그람음성알균이 보일 경우 초코렛한천배지를 추가하여 36°C에서 5% CO₂배양기에서 16~48시간까지 배양하였으며, 무산소성 배양병에 증식을 보였으나 혈액한천배지와 막공기한천배지에 균의 증식이 없을 경우는 브루셀라 배지에 추가 접종하여 36°C에서 무산소성 상태로 16~48시간까지 배양하였다.

배지에서 증식된 균은 VITEK2 (BioMerieux) 장비를 이용하여 균동정과 microdilution법에 의한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)법으로 항균제감수성 검사를 실시하였으며, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 제시된 기준에 따랐고[8], 통계분석은 엑셀프로그램(Microsoft, Redmond, WA, USA)을 이용하였다. 연도별로 분리된 균종별 항균제 감수성검사를 MIC법을 이용하여 그 감수성의 변화 추이를 조사하였다.

Table 1. Age and sex distribution of studies subjects

Age group	Male (%)	Female (%)	Total (%)
<9	280 (5.6)	203 (4.1)	483 (9.7)
10~19	39 (0.8)	23 (0.5)	62 (1.2)
20~29	52 (1.0)	28 (0.6)	80 (1.6)
30~39	93 (1.9)	79 (1.6)	172 (3.5)
40~49	252 (5.1)	147 (3.0)	399 (8.0)
50~59	456 (9.2)	256 (5.2)	712 (14.3)
60~69	518 (10.4)	350 (7.0)	868 (17.5)
70~79	735 (14.8)	691 (13.9)	1,426 (28.7)
80~89	282 (5.7)	407 (8.2)	689 (13.9)
>90	25 (0.5)	53 (1.1)	78 (1.6)
Total (%)	2,732 (55.0)	2,237 (45.0)	4,969 (100)

결 과

1. 성별 연령별 분리빈도

혈액배양이 의뢰된 47,095명의 환자 중 4,969명의 환자에서 균이 검출되었으며, 양성률은 10.6%로 나타났다. 균이 분리된 환자의 연령별 분포를 보면 70대가 전체의 28.7%로 가장 많았으며 그다음으로 60대, 50대, 80대 순이었다. 성별 분포에서는 남성 환자가 2,732명으로 전체의 55.0%를 보여 45.0%의 여성보다 10% 많이 분리되었다. 또한 유아부터 70대까지는 남성에서 균의 분리가 높았으나, 80대와 90대 이상에서는 여성의 분리가 높았다(Table 1).

2. 균종별 분리빈도

배양에서 양성으로 나타난 11,233 검체에서 총 11,865 균주

Figure 1. Group of bacteria and fungi isolated by year.

Table 2. Frequency of blood isolates by year

Organisms	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total (%)
<i>Escherichia coli</i>	163	217	208	276	222	217	270	293	1,866 (15.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	146	184	170	226	242	257	250	160	1,635 (13.8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	128	132	99	141	72	106	114	116	908 (8.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	88	99	68	87	125	109	118	137	831 (7.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	32	28	29	56	62	120	100	113	540 (4.6)
<i>Enterococcus faecium</i>	21	40	42	67	46	37	56	59	368 (3.1)
<i>Candida albicans</i>	35	31	36	67	30	44	60	30	333 (2.8)
<i>Staphylococcus hominis</i>	76	40	53	46	16	24	23	30	308 (2.6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	33	37	16	39	48	25	53	49	300 (2.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	22	14	33	35	32	25	23	216 (1.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	4	18	11	16	12	30	22	128 (1.1)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	13	10	13	13	18	10	25	24	126 (1.1)
Contamination	229	192	222	202	133	131	137	199	1,445 (12.2)
Other	337	296	228	305	428	359	478	420	2,861 (24.1)
Total (%)	1,348 (11.4)	1,332 (11.2)	1,216 (10.2)	1,569 (13.2)	1,493 (12.6)	1,493 (12.6)	1,739 (14.7)	1,675 (14.1)	11,865 (100)

가 분리되었으며, 균종별 분리빈도는 한 환자에서 같은 균의 중복을 포함하였다. 분리된 균주를 그람 염색을 기준으로 비교하면 전체적으로 양성 알균의 분리가 5,671 균주로 전체의 47.8%로 가장 높았으며, 음성 막대균 38.8%, 진균 6.8%, 양성 막대균 4.2%, 무산소성균 2.3% 순으로 나타났다. 2017년도에는 음성 막대균의 분리가 744 균주로 양성 알균 654 균주보다 많이 분리되었다. 또한 무산소성균과 진균은 해마다 분리되는 증가속도가 다른 균들보다 빠르게 나타났다(Figure 1).

3. 연도별 분리된 세균의 빈도변화

분석기간 동안 연도별로 분리된 균의 수는 꾸준히 증가하였으며, 분리균의 분포는 시간이 지남에 따라 차이가 있었다. 분리된 균종을 비교하면 오염균이 가장 많았고, 그다음으로 *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* complex, *E. faecium*, *C. albicans* 순으로 분리되었다. 이 중에서 *A. baumannii* complex 균은 2010년 32 균주에서 2017년 113 균주로 다른 균주들보다 급격한 증가를 보임을 알 수 있었다(Table 2). 이번 연구에서는 1쌍의 혈액배양에서 자란 CNS는 오염균으로 계산하였으며, 2쌍 이상에서 자란 CNS는 오염균으로 판단하지 않고 균동정을 실시하였다.

오염균은 총 1,445 균주로 나타났으며 전체 혈액배양 162,551 검체 중 0.9%의 오염률을 보였다. 이는 CLSI 가이드라인에서 권고하는 오염률 3% 미만의 기준에 적합한 오염률이다. 오염균을 제외한 9,788 검체에서 10,420개의 균이 동정되었다.

4. 연령별 균 분리빈도

연령별로 분리된 균종을 비교해보면 70대에서 3,407 균주가 분리되어 전체의 28.7%로 가장 많은 균종이 분리되었으며, 다음으로 60대 2,144 균주로 18.1%, 50대 1,899 균주로 16.0%, 80대 1,619 균주로 13.6%, 40대 1,029 균주로 8.7%순으로 나타났다. 반대로 가장 작은 분리빈도를 보인 그룹은 10대 117균주로 전체의 1.0%를 차지하였으며 그다음으로 20대 1.6%, 90대 이상 1.6%, 30대 3.8%, 9세 이하 6.9%의 순이었다(Figure 2).

9세 이하 그룹에서는 *S. epidermidis*와 *S. aureus*균이 가장 많이 분리되었으며, 다음으로 *Streptococcus agalactiae*(group B streptococcus, GBS)와 *E. coli*가 각각 58 균주로 분리되었다. 특히 GBS는 모두 생후 3개월 이내의 소아들이었으며, 전체 연령에서 분리된 128 균주의 45.3%로 특이하게 많음을 볼 수 있었다.

Figure 2. Frequency of blood isolate by age.

Figure 3. Antimicrobial resistance(%) of *S. aureus* and CNS isolated by year.

Abbreviations: SAU, *S. aureus*; CNS, Coagulase Negative Staphylococcus; PEN, penicillin-G; OXA, oxacillin; SXT, cotrimoxazole; VAN, vancomycin; %R, %resistant.

5. 무산소성균의 연도별 분리빈도

무산소성 균의 분리를 살펴보면 *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* species, *Clostridium* species, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium acnes*(*P. acnes*) 순으로 높게 분리 되었다. *P. acnes*균주는 피부상재균으로 한쌍에서만 자란 경우 오염균으로 판단하였다. 2010년 전체 무산소성균에서의 동정이 23 균주(8.4%)에서 매년 조금씩 균의 분리가 증가하여 2017년에는 77 균주(28.2%)가 분리되어 2010년보다 3배 이상의 균 분리를 보였다. 전체 혈액배양에서 무산소성균이 차지하는 비율은 2.3% (273/11,865)로 나타났다(Figure 1).

6. 포도알균의 항균제 내성결과

항균제 내성 통계는 같은 환자에서 동정된 동일 균은 처음 동정된 감수성 결과를 기준으로 평가하였다. 분리된 *S. aureus*의 항균제 내성의 경우 조사기간 동안 대부분의 항균제에서 내성률의 감소를 보였으며, *S. aureus*는 penicillin에 2017년을 제외하고 대부분 90% 이상의 내성률을 보였지만 2017년에는 83%로 내성률이 감소했다. 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) rate의 기준이 되는 oxacillin내성은 2010년도 62.2%에서 2017년도 46.8%로 많은 감소를 보였다. 또한 2017년도에는 분리된 균의 수와 대부분의 항균제에 대한 내성의 감소를 확인할 수 있었고, 조사기간 vancomycin에 내성을 보이는 *S. aureus*는 발견되지 않았다(Figure 3).

혈액배양 검사에서 오염균으로 분류한 CNS는 항균제 감수성 검사를 시행하지 않았다. 그러나 2쌍 이상의 혈액배양에서

Figure 4. Antimicrobial resistance (%) of *E. faecium* and *E. faecalis* isolated by year.

Abbreviations: EFM, *E. faecium*; EFA, *E. faecalis*; AMP, ampicillin; VAN, vancomycin; %R, %resistant.

균의 증식을 보인 CNS는 균동정과 함께 항균제 내성검사 결과를 얻었으며, 일반적으로 *S. aureus*보다 항균제 내성이 높게 나타났다, 2017년도에 분리되는 균의 빈도와 내성결과는 *S. aureus*의 경우와 같이 감소하는 양상을 보였다.

7. 장알균의 항균제 내성결과

장알균의 항균제 내성률은 *E. faecium*의 경우 Ampicillin이 평균 87.8%의 내성을 보였으며, 최근에 문제가 되고 있는 Vancomycin Resistance *Enterococcus*(VRE)는 vancomycin 저항성을 가지는 균을 말하며, *VanA* 및 *VanB* 유전자에 의하는 것으로 되어있다[10, 11]. VRE는 2010년도 28.6% (4/14)에서 2017년도 42.1% (8/19)로 조사기간 35.0% (48/137)의 내성률이 나타났다(Figure 4).

*E. faecalis*의 경우 ampicillin 내성이 2010년 3균주, 2011년도 3균주, 2012년도 5균주가 분리되었으나, 2013년도 부터는 내성이 보고되지 않았다. vancomycin 내성은 2011년도에 2균주, 2012년도에 1균주, 2014년도에 1균주가 분리되었으나, 2015년도부터는 내성이 보고되지 않아 평균 3.3% (4/122)의 내성률을 보였다.

8. 장내세균의 항균제 내성결과

그람음성 장내세균의 항균제 내성에서 *E. coli*는 ampicillin에 62.2%의 내성을 보였고, Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) 양성률은 2010년 17.2%에서 2017년 28.8%로 증가함을 볼 수 있었다. Imipenem에 대한 내성은 2016년, 2017년 1건씩 보고되어 각각 0.7%의 내성을 나타내어, 최근에 문제가 되

고 있는 Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*(CRE)에 관심이 필요할 것으로 판단된다.

*K. pneumoniae*는 ampicillin에 100% 내성을 보였으며, ESBL은 2010년 13.9%에서 2017년 10.5%로 양성률이 줄어든 것을 볼 수 있었다. 2011년도까지는 CRE가 보고되지 않았으나, 2012년도부터 CRE가 보고되기 시작하였다(Table 3).

9. 그람음성 포도당 비발효 막대균의 항균제 내성결과

Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA)는 carbapenem계, aminoglycoside계, fluoroquinolone계 항균제에 모두 내성인 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)를 말하며, imipenem, amikacin, ciprofloxacin 모두에 저항성을 보이는 *P. aeruginosa*로 평가하였다[8]. 중환자실에서의 MRPA는 30.4% (7/23)로 나타났으며 병실에서는 7.5% (7/93)를 나타내어 중환자실과 많은 차이를 보였다. 전체적으로 2010년 MRPA는 23.5% (4/17)였으며, 2017년도에는 10% (1/10)로 많은 감소를 보였고, 조사기간 동안 11.8% (14/119)의 MRPA가 조사되었다(Table 4).

A. baumannii complex는 2010년 17균주에서 2017년 48균주로 분리빈도가 높아졌다. MRAB는 imipenem, gentamicin, ciprofloxacin 모두에 저항성을 보이는 *A. baumannii* complex로 평가하였다[8]. 조사기간 중환자실에서의 MRAB는 71.1% (113/159)로 나타났으며 병실에서는 53.7% (51/95)를 나타내어 중환자실과 많은 차이를 보였다. 전체적으로 2010년에는 MRAB가 17.6% (3/17)로 비교적 낮게 조사되었으나, 바로 다음해인 2011년도에는 100%의 내성률을 보였고, 이후 내

Table 3. Antimicrobial resistance (%) of *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated by year

Organisms	Antimicrobial	Antimicrobial resistance (%)								
		2010 (87)	2011 (116)	2012 (125)	2013 (133)	2014 (105)	2015 (112)	2016 (140)	2017 (139)	Total
<i>E. coli</i>	Ampicillin	56.3	57.0	70.0	65.4	58.1	67.9	59.3	56.8	62.2
	Amikacin	1.1	0.9	2.4	1.5	1.9	0	0	1.4	1.5
	Cefoxitin	6.1	7.1	5.7	5.3	9.5	13.4	5.7	5.0	6.1
	Cefazolin	NA	NA	27.1	28.6	25.8	32.1	23.6	28.1	27.9
	Imipenem	0	0	0	0	0	0	0.7	0.7	0.2
	Cefotaxime	18.5	17.2	26.4	26.3	23.8	28.6	23.6	29.5	22.1
	ESBL	17.2	12.1	21.7	25.6	21.9	24.1	22.1	28.8	22.2
<i>K. pneumoniae</i>	Ampicillin	100	100	100	100	100	100	100	100	100.0
	Amikacin	11.6	4.6	2.6	2.7	9.4	4.3	4.4	0	5.0
	Cefoxitin	12.8	18.6	8.6	2.7	13.2	6.4	8.9	3.5	10.2
	Cefazolin	NA	NA	18.0	16.2	20.8	21.3	13.3	10.5	17.9
	Imipenem	0	0	2.6	2.7	1.9	6.4	4.4	3.5	2.4
	Cefotaxime	20.9	22.7	15.4	16.2	20.8	21.3	15.6	12.3	19.0
	ESBL	13.9	15.9	12.9	16.2	18.9	19.1	13.3	10.5	15.7

Table 4. Antimicrobial resistance(%) of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* complex isolated by year

Organisms	Antimicrobial	Antimicrobial resistance (%)								Total
		2010 (17)	2011 (13)	2012 (9)	2013 (10)	2014 (13)	2015 (15)	2016 (8)	2017 (10)	
<i>P. aeruginosa</i>	Amikacin	23.5	15.4	0	0	7.7	6.7	12.5	10.0	9.5
	Ciprofloxacin	41.2	15.4	11.1	10.0	30.8	26.7	12.5	20.0	21.0
	Imipenem	23.5	23.1	22.2	30.0	23.1	40.0	25.0	20.0	25.9
	Colistin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tigecycline	NA	NA	100	100	100	100	100	100	100
<i>A. baumannii</i> complex	MRPA	23.5	15.4	0	0	7.7	6.7	12.5	10.0	9.5
	Getamycin	41.2	100	85.7	71.4	63.9	77.4	60.5	54.2	71.4
	Ciprofloxacin	54.5	100	92.9	71.4	69.4	84.9	81.4	77.1	79.2
	Imipenem	58.8	100	85.7	71.4	66.7	83.0	76.7	77.1	77.5
	Colistin	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	Tigecycline	NA	NA	0	0	5.6	5.7	2.3	4.2	2.72
	MRAB	17.6	100	76.9	67.9	61.1	75.5	55.8	56.3	64.3

Figure 5. Antimicrobial susceptibility (%) of fungi isolated from blood culture.

성이 조금씩 줄어들어 2017년도에는 56.3% (27/48)의 내성률을 나타냈다. 인류의 마지막 항균제라는 colistin에는 내성이 발견되지 않았다(Table 4).

10. 진균의 항균제 감수성결과

*Candida spp.*는 항진균제 감수성검사서 대부분의 항균제에 감수성을 보였다. 특히 caspofungin과 micafungin의 경우 모든 진균에 감수성을 보였다. *C. tropicalis*와 *C. parapsilosis*는 amphotericin B를 포함한 다른 모든 항진균제에 감수성을 보였다(Figure 5).

고 찰

균혈증 환자를 효과적으로 치료하기 위해서는 환자가 입원하고 있는 의료기관의 혈액배양에서 흔하게 분리되는 병원균의 분포와 항생제 감수성에 대한 정보를 파악하고 있는 것이 중요

하다. 동일한 국가에 위치하고 있는 규모가 비슷한 의료기관이라도 균혈증을 일으키는 흔한 병원균의 분포와 항생제 감수성이 상이할 수 있다는 것은 이미 보고된 바 있다[3].

지난 8년 동안 혈액배양에서 분리된 균의 항생제 감수성 양상을 연도별로 분석하여 그 변화를 확인하고자 하였다. 2010년~2017년에 혈액배양 검체 수는 총 162,551건이었으며, 이중 11,233건이 양성으로 6.9%의 양성률을 보였다. 11,233건의 양성 검체에서 11,865개의 분리균이 동정되었으며 이는 4,969명의 환자에게서 분리하였다. 연령별로는 70대에서 전체의 28.7%로 가장 많이 분리 되었으며 60대, 50대, 80대 순으로 분리가 높았다(Table 1). 이런 결과는 우리나라의 고령화가 가속화되며, 특히 대도시와 중소도시 및 농촌지역 간에도 차이가 커서 충남지역에서의 노령인구와도 밀접한 관계가 있다고 할 수 있다[9, 10]. 성별 분포를 보면 남성 환자가 전체의 55%로 많이 검출되었으며, 유아부터 70대까지 남성 환자의 분리가 많았고 80대와 90대 이상에서 여성의 분리가 높았다. 또한 50대 이하에서 분리된 균은 전체의 24%였으며, 이중 남성에서 분리된 균은 14.4%로 여성에서 분리된 균 9.6%보다 많음을 알 수 있었다(Table 3). 이는 혈액배양 양성 환자 중 50대 이하의 비율이 4.0%로 보고된 국내의 다른 연구와 차이를 보였지만[11], 대상 의료기관은 공공의료기관인 보훈병원이라는 특수성이 작용한다고 생각되어진다. 가장 많은 검출을 보인 균은 오염균, *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*순으로 흔하게 분리되었었다(Table 2). 그렇지만 오염균의 분리는 2010년 229건에서 2017년 199건으로 시간이 지남에 따라 유의하게 감소하는 양상을 보였다. 균혈증을 분석한 다른 국내보고에서는 분석기간은 서로 달랐으나, 분석기간 동안 오염균이 가장 흔히 분리

되었다고 보고하고 있으며[12-14], 균혈증의 주요 원인균은 서로 비슷하였다[15, 16]. 연령별 분포에서 9세 이하 소아에서 분리된 128건의 *S. agalactiae* (Group B beta-Haemolytic Streptococcus, GBS)는 생후 3개월 이내의 신생아들이었다(Figure 2). GBS는 보통 건강한 여성에게는 문제가 되지 않지만 임신 중에는 때때로 산모와 신생아에게 심각한 질병을 일으킬 수 있으며, 미숙아에서 심각한 사망률을 보이는 임신 기간 및 출산 후 아기의 세균성 신생아 감염의 주요 원인균이다[17].

신경아 등의 연구결과에 의하면 그람양성 균중에서 가장 많이 분리되는 *S. aureus*는 임상에서 흔히 분리되는 각종 급성염증의 중요한 원인균으로 병원과 지역사회에서 감염을 일으키는 *S. aureus*의 90% 이상이 penicillin에 내성이 있는 것으로 되어 있으며[18], 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였지만, 2010년 100%의 내성률에서 해마다 조금씩 내성이 감소하여 2016년 91.9%에서 2017년 83%로 많은 내성의 감소를 보였다. MRSA는 서울 이외지역에서 그 비율이 70~80%에 달하고, 같은 지역에서도 병원에 따른 비율에는 큰 차이가 있는 것으로 되어 있으며, 이 세균의 원내 확산을 막기가 어려움을 보여준다[12, 13, 18-21]. 본 연구에서 MRSA 비율은 2010년 62.2%에서 2017년 46.8%로 아주 유의한 내성의 감소를 확인하였으며, 평균 60.0%의 MRSA rate를 보였다. 2017년 MRSA rate가 46.8%로 떨어짐은 병원감염 관리 강화의 효과가 크다는 것을 보여주었다고 할 수 있다(Figure 3). 아직까지는 vancomycin에 내성인 *S. aureus*는 국내에서 분리된 적이 없으나, 해외뿐 아니라 국내에서도 vancomycin 최소억제농도가 상승되어 있는 *S. aureus*가 분리되는 빈도가 증가하고 있어 앞으로 vancomycin 내성 *S. aureus*가 국내에 출현할 위험은 충분히 있다는 우려가 제기되고 있다[15, 16].

혈액배양에서 CNS의 분리율이 증가하는 경향은 다른 국내 및 해외 보고들에서도 유사하게 확인되었다[12, 13, 20, 22-25]. 혈액배양 검사에서 CNS가 동정되면 이의 의미를 해석하는 것이 쉽지 않다. 과거에는 흔히 오염균으로 간주되어 항균제 감수성검사를 시행하지 않는 경우가 많았으나, 근래에는 점차 각종 인공장기의 사용이나 면역억제환자가 늘고, 혈관내 카테터를 거치하고 있는 환자들이 많아지면서 CNS에 의한 패혈증이 자주 일어난다는 사실이 보고되고 있어[3, 17, 18, 26-28], 혈액배양에서 CNS가 분리되었을 때 이를 어떤 기준으로 해석할지에 대하여는 논란이 많다[1, 14]. 또한 매년 CNS의 분리율이 증가하고 있는 것에 대하여 추가적인 조사가 필요하겠다. 따라서 본원에서는 혈액배양에서 분리된 오염균은 혈액배양시 2쌍 이상의 배양을 기준으로 1쌍에서만 피부 오염균인 CNS, *Bacillus spp.*,

Corynebacterium spp., *Nisseria spp.*, *Propionibacterium acnes*의 균이 분리되었을 경우 오염균으로 정의하였다[1, 5, 22].

장알균의 항균제 내성률은 *E. faecium*의 경우 ampicillin이 평균 87.8%의 내성을 보였다. 최근에 문제가 되고 있는 VRE는 vancomycin 저항성을 가지는 균을 말하며, *VanA* 및 *VanB* 유전자에 의하는 것으로 되어있다[29, 30]. VRE는 2010년도 4균주가 동정되어 28.6%, 2011년 50%, 2012년 44.4%, 2013년 6.7%, 2014년 43.8%에서 2017년도 42.1%가 동정되어 조사기간 36.2% (68/188)의 내성률이 나타났다(Figure 4). 2011~2012년도 50%가까운 내성률에서 2013년도에 6.7%로 내성률이 갑자기 줄어든 원인으로는 의료진들의 감염에 대한 많은 노력과 JCI라는 국제인증 평가의 요인이 작용했으리라 판단되어진다.

균혈증의 28%에서 분리된 장내세균 중 *E. coli*에서는 시간이 지남에 따라 3세대 cephalosporin에 대한 내성률이 증가하는 추세를 보였고, 더불어 ESBL 양성도 같이 증가함을 보였으며, 반대로 *K. pneumoniae*의 경우에는 분리빈도는 증가하였지만 내성률은 오히려 전체적으로 감소하는 양상을 보였다(Figure 4). 하지만 *K. pneumoniae*의 경우 CRE가 조사기간 10건이 분리가 되었다.

포도당 비발효성 그람음성 간균인 *P. aeruginosa*는 흔히 분리되는 중요한 원내 감염균으로 국내 다른 연구에서 보고한 내용을 보면 3, 4세대 cephalosporin, gentamicin, ciprofloxacin 그리고 imipenem에 대한 내성이 유의하게 증가하였다고 하였으나[12], 본 연구에서는 오히려 MRPA가 2010년 29.4%에서 2017년 10%로 감소함을 보였다(Table 4). 그러나 다제내성균으로 최근 심각한 문제가 되고 있는 *A. baumannii* complex의 경우 발생빈도의 증가와 MRAB가 2010년 17.6% (3/17)에서 2011년 100% (13/13)로 Colistin을 제외한 모든 항균제에 내성을 보였으며, 2012년 78.6% (11/14)에서 2017년 56.3% (27/48)로 내성률의 감소를 확인할 수 있었다(Figure 5). 2011년도 MRAB가 100%를 나타내어 병실과 중환자실을 대상으로 환경배양을 한 결과 가습기 등에서 MRAB를 보이는 *A. baumannii* complex균주의 많은 증식을 확인할 수 있었다. 이후 병실에서 모든 가습기를 퇴출시켜 MRAB 내성률도 조금씩 감소함을 볼 수 있었다.

결론적으로 지난 8년간 시행된 혈액배양 결과 분석에서 오염균을 제외하면, 가장 흔히 분리되는 균은 *E. coli*, *S. aureus*였으며 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* complex, *E. faecium* 및 무산소성균의 분포가 계속해서 증가하는 양상을 보

였다. 특히 *A. baumannii* complex의 경우 조사기간 3.5배의 증가를 나타내었다.

MRSA는 최근 많은 감소를 보였으며, 장알균에서 vancomycin 내성률은 *E. faecalis*의 경우 평균 3.3% (4/122)로 나타났다, *E. faecium*은 35.0% (48/137)로 나타났다. 장내세균에서 *E. coli*의 ESBL 양성률은 2010년 17.2%에서 2017년 28.8%로 증가하였으나, *K. pneumoniae*에서는 2010년 13.9%에서 2017년 10.5%로 오히려 양성률이 감소하였다. MRPA는 11.8% (14/119)를 나타내었고, MRAB는 64.6% (164/254)로 높은 내성을 보였다. 최근에는 VRE, CRE의 동정이 증가하므로 이로 인한 감염관리가 중요하게 대두되고 있으며, 감염관리에 더욱더 많은 관심이 필요할 것으로 판단되어진다.

요 약

검사는 2010년부터 2017년까지 162,551 검체중 11,233 검체(6.9%)가 배양 양성이었으며, 이중 11,865 균주가 배양되었다. 배양된 균종 중 그람양성구균이 47.8%, 그람음성간균 38.8%, 그람양성간균 4.2%, 진균 6.8%, 혐기성균이 2.3%를 나타냈다. 배양결과를 성별로 비교하면 남성에서 분리된 균이 55.0% (2,732/4,969)로 여성에서 분리된 45.0% (2,237/4,969) 보다 많았다. 또한 연령별로는 70대가 28.7% (1,426/4,969)로 가장 많이 분리되었으며, 10대의 1.2% (62/4,969)와 많은 차이를 보였다. MRSA에 대한 내성률은 2016년 66.7%에서 2017년에는 46.8%로 많은 감소를 보였으며, *E. faecium*의 vancomycin 내성률은 35.0% (48/137)로 나타났다. 한편 장내세균에서 *E. coli*의 ESBL 양성률은 2010년 17.2%에서 2017년 28.8%로 증가하였으나, *K. pneumoniae*에서는 오히려 양성률이 감소하였다. *P. aeruginosa*의 MRPA는 11.8% (14/119), *A. baumannii*에서의 MRAB는 64.3% (161/252)로 높은 내성을 나타내었다. 혈액 검체에서 분리되는 미생물의 균종과 항균제 감수성 양상은 시기, 지역 및 대상환자 등에 따라 다르므로 병원균을 주기적으로 분석하고 이에 대한 항균제 감수성 정도의 변화양상을 파악하는 것이 병원에서 내성균의 감독과 조절에 큰 도움이 될 것으로 판단된다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Kim JS¹, M.T.; Gong SY², Adjunct professor; Kim JW³, M.D.; Rheem I³, M.D.; Kim GY², Professor.

REFERENCES

1. Aronson MD, Bor DH. Blood culture. Ann Intern Med. 1987;106:246-253.
2. Madeo M, Davies D, Owen L, Wadsworth P, Johnson G, Martin C. "Reduction in the contamination rate of blood cultures collected by medical staff in the accident and emergency department". Clin Eff Nurs. 2003;7:30-32. [https://doi.org/10.1016/S1361-9004\(03\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S1361-9004(03)00041-4).
3. Arpi M, Victor MA, Møller JK, Jønsson V, Hansen MM, Peterslund NA, et al. Changing etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies in Denmark. Scand J Infect Dis. 1994;26:157-162.
4. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis. 1996;23:97-101.
5. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med. 1998;244:379-386.
6. Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y, Benenson S, Yinnon AM. Susceptibility trends in bacteraemias: analyses of 7544 patient-unique bacteraemic episodes spanning 11 years (1990~2000). J Hosp Infect. 2003;55:196-203.
7. Decousser JW, Lamy B, Pina P, Allouch PY; College of Bacteriology Virology. Trends in antibiotic susceptibility of bloodstream pathogens in hospitalized patients in France, 1996 to 2007. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;66:292-300. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.007>.
8. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement M100-S27. Wayne: CLSI; 2017. p31.
9. Park SH, Lee K. Prediction for the spatial distribution of medical facilities complying with the changes in the population structure in Korea. J Geol Soc Korea. 2018;53:371-385.
10. Cheong C, Lee TJ. Population ageing and increasing health care expenditures: counting on death related costs by age group. Korean Journal of Health Economics and Policy. 2017;23: 127-148.
11. Ji MS, Choi YM, Bae ES, Kim CK. Trends in blood cultures over 4 Years. J Lab Med Qual Assur. 2017;39:141-146. <https://doi.org/10.15263/jlmqa.2017.39.3.141>.
12. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Park WB, Kim ES, et al. Changes in antimicrobial susceptibility of blood isolates in a university hospital in South Korea, 1998-2010. Infect Chemother. 2012;44:275-281. <https://doi.org/10.3947/ic.2012.44.4.275>.
13. Koh EM, Lee SG, Kim CK, Kim M, Yong D, LeeK, et al. Microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibility patterns at a university hospital during 1994-2003. Kor J Lab Med. 2007;27:265-275. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2007.27.4.265>.
14. Ahn GY, Jang SJ, Lee SH, Jeong OY, Chaulagain BP, Moon DS, et al. Trends of the species and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from blood cultures of patients. Korean J Clin Microbiol. 2006;9:42-50.
15. Chung G, Cha J, Han S, Jang H, Lee K, Yoo J, et al. Nationwide surveillance study of vancomycin intermediate Staphylococcus

- aureus strains in Korean hospitals from 2001 to 2006. *J Microbiol Biotechnol*. 2010;20:637-642.
16. Kim MN. Multidrug-resistant organisms and healthcare-associated infections. *Hanyang Med Rev*. 2011;31:141-152. <https://doi.org/10.7599/hmr.2011.31.3.141>.
 17. Edwards MS, Nizet V, et al. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p419-469.
 18. Shin KA, Shin KS, Hong SB. Change pattern of species and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from blood culture during 5 Years: 2008-2012. *J Exp Biomed Sci*. 2013; 19:245-253.
 19. Kang BK, Lee HJ, Suh JT. The trends of the species and antimicrobial susceptibility of bacteria and fungi isolated from blood cultures (1986~1996). *Kor J Clin Pathol*. 1998;18:57-64.
 20. Kim SY, Lim G, Kim MJ, Suh JT, Lee HJ. Trends in five-year blood cultures of patients at a university hospital (2003~2007). *Korean J Clin Microbiol*. 2009;12:163-168. <https://doi.org/10.5145/KJCM.2009.12.4.163>.
 21. 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.
 22. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2275-2278. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.6.2275-2278.2003>.
 23. 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 staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:697-702. <https://doi.org/10.1086/502605>.
 24. Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3279-3281. <https://doi.org/10.1128/jcm.39.9.3279-3281.2001>.
 25. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;788-802. <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-05>.
 26. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:157-163.
 27. 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 hospital. *BMC Infect Dis*. 2006;6:99. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-99>.
 28. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 239-244. <https://doi.org/10.1086/520192>.
 29. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988;319:157-161. <https://doi.org/10.1056/NEJM198807213190307>.
 30. Arthur M, Couvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1563-1571. <https://doi.org/10.1128/aac.37.8.1563>.