

Coagulase-Negative Staphylococci 균혈증의 종동정과 항균제 내성율

이화여자대학교 의과대학 부속 동대문병원 임상병리과
이 미 애 · 홍 기 숙

= Abstract =

Species Identification and Antimicrobial Resistance of Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia

Mi Ae Lee · Ki Sook Hong

Department of Clinical Pathology, Ewha Womans University Dongdaemoon Hospital

Coagulase-negative staphylococci(CNS) once considered nonpathogenic contaminants, recently represent the leading organisms of hospital-acquired bacteremia in catheter-associated infections, immunocompromised patients and neonates.

We reviewed 141 cases of CNS isolated from blood in Ehwa Womans University Dongdaemoon Hospital, from March 1993 to February 1994 and diagnosed as pathogens or contaminants by clinical data and performed species identification and antimicrobial susceptibility test.

The results were as follows :

1) 46.8% of isolated CNS from blood was diagnosed as pathogens and most common age of CNS bacteremia was less than 1 month(39.0%). The most frequent underlying disease was respiratory tract infection(28.1%) followed by neonatal disorder(17.2%), malignancy(12.5%) and urinary tract infection(6.3%).

2) The most common identified species of CNS bacteremia was *S.epidermidis*(34.4%) followed by *S.hominis*(9.4%), *S.auricularis*(9.4%), *S.haemolyticus*(6.3%), *S.simulans*(6.3%), *S.capitis*(3.1%), *S.cohnii*(1.5%) and *S.warneri*(1.5%). *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* and *S.simlans* were more common identified as pathogens than contaminants($P<0.05$) but *S.auricularis*, *S.hominis*, *S.capitis*, *S.cohnii* and *S.ciuri* were more common identified as contaminants than pathogens($P<0.05$).

3) The antimicrobial susceptibility results of CNS bacteremia showed multi-drug resistance to penicillin(96.9%), cephalothin(75.0%), ampicillin/sulbactam(70.3%), oxacillin(70.3%), tetracycline(67.1%) and erythromycin(48.4%). But vancomycin resistance showed 1.6% of CNS bacteremia. Among CNS species, *S.haemolyticus* showed the highest resistance to multiple antibiotics. The resistance rates to penicillin, oxacillin among CNS species were *S.haemolyticus*, *S.epidermidis* and *S.simulans* higher than *S.auricularis*, *S.hominis*($P<0.05$).

These results suggest that species identification and antimicrobial susceptibility test of CNS isolated from blood will be useful diagnostic tool of CNS bacteremia.

서 론

Coagulase-negative staphylococci(CNS)는 임상검체에서 흔히 분리되는 오염균으로 생각되어 왔으나 최근들어 카테터 관련 감염¹⁻⁴⁾, 신생아 패혈증⁵⁻⁸⁾, 심내막염⁹⁾, 투석 관련 복막염¹⁰⁾, 요로감염¹¹⁻¹²⁾, 수술후 창상 감염¹³⁾ 등의 중요한 병원균으로 인식하게 되었으며 특히 병원 감염 균혈증의 중요한 원인균으로 그 빈도가 증가하고 있다¹⁴⁾. CNS에 의한 균혈증은 골수이식환자, 화학요법 및 방사선 치료를 받는 종양환자, 심장이나 위장관 수술환자, 인공심판막, 복강투석관, 정맥관 등의 이물질을 삽입한 환자, 미숙아를 포함한 신생아, 호중구감소증환자 등에서 흔히 발생되며 사망을 증가와 입원기간 연장을 초래하는 것으로 주목되고 있다¹⁴⁾.

CNS가 병원균인지 오염균인지의 판별이 쉽지않아 이를 위해 종(species)동정¹⁵⁻¹⁸⁾, 항균제 감수성 검사¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾, slime검사¹⁹⁻²²⁾, 생화학적 유형¹⁹⁾²³⁾, phage typing²⁴⁾ 및 plasmid 분석²⁵⁻²⁶⁾ 등의 연구가 시도되고 있다. CNS에 대한 국내 연구로는 slime 검사, 항균제 감수성 검사, 생화학적 유형에 대한 연구¹⁹⁻²¹⁾가 대부분으로 CNS 종동정과 종에 따른 항균제 감수성 검사에 대한 연구는 없었다.

CNS의 종분류는 1975년 Kloos와 Schleifer²⁷⁾에 의해 통상적인 생화학적 동정방법이 도입된 이래 현재 25여가지 균종이 분리되고 있다. 그러나 이 방법은 너무 많은 검사 종목, 특수배지의 사용 및 오랜 배양시간이 요구되므로 일반 미생물 검사실에서 통상적으로 사용하기는 어렵다. 간단히 상품화되어 신속한 동정법으로 API Staph-Ident System, API Staph-Trac, ATB 32 Staph, Minitex Gram-positive set, Baxter MicroScan™ PosCombo panel, SCEPTOR™ Gram-positive MIC/ID 및 Vitek Gram-positive Identification(GPI) card 등이 개발되었으며 그 정확도는 70~90%에 이르고 있다¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁸⁻³¹⁾. 이들 중에서 자동화된 방법은 Baxter MicroScan과 Vitek System으로 짧은 검사 시간, 적은 접종양, 자동화된 판독 및 해석으로 좋은 재현성 등의 장점이

보고되어 있다.

이에 저자들은 혈액에서 CNS로 분리된 174예의 환자중 임상병력 조사가 가능하였던 141예 환자를 대상으로 역행성 추적조사를 통하여 CNS균혈증의 병원균을 판정하고 Vitek System을 이용하여 종동정과 항균제 감수성 검사를 시행하여 CNS균혈증의 진단 및 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1993년 3월부터 1994년 2월까지 1년간 이화대학부속 동대문병원 임상병리과에 의뢰된 혈액배양 중 CNS로 분리된 174명의 환자중 임상병력 조사가 가능하였던 141예를 대상으로 하여 역행성 추적 조사를 하였다.

2. 연구 방법

1) CNS 균혈증의 판정 기준

(1) 38℃ 이상의 고열과 함께 2회 이상 혈액배양에서 CNS가 분리된 경우

(2) 38℃ 이상의 고열과 백혈구수 $12 \times 10^9/L$ 이상 또는 $0.5 \times 10^9/L$ 이하 및 C-reactive protein 또는 ESR의 상승과 함께 1회 혈액배양에서 CNS가 분리된 경우

(3) 고열을 동반하지는 않았으나 3회 이상 혈액배양에서 CNS가 분리된 경우로 하였다¹⁴⁾¹⁹⁾²¹⁾.

2) 종동정

통상적인 혈액배양에서 catalase와 coagulase검사로써 CNS균주를 분리한 후 Vitek GPI card(bioMerieux Vitek, Inc., Hazelwood, Mo., USA)에 포함된 bacitracin, optochin, hemicellulase, 6% NaCl, 10% bile, 40% bile esculin hydrolysis, arginine decarboxylase, urea, tetrazolium red, novobiocin resistance, dextrose, lactose, mannitol, raffinose, salicin, sorbitol, sucrose, trehalose, arabinose, pyruvate, pyruvate, pullulan, inulin, melibiose, melezitose, cellobiose, ri

bose, xylose utilization의 28가지 검사로 동정하였다.

동정방법은 제조회사의 편람에 따라 시행하였는데 순수배양된 CNS균주를 Vitek비색계로 McFarland 표준탁도 0.5에 맞추어 Vitek GPI card에 접종한 후 배양기 및 판독기에 넣고 4~15시간후에 판독하여 컴퓨터 프로그램에 의해 동정되었는데 사용된 software는 RO8.1판이었다.

3) 항균제 감수성 검사

항균제 감수성 검사는 Vitek GPS-SA card(bioMerieux Vitek, Inc., Hazelwood, Mo., USA)를 이용하여 액체배지 미량희석법으로 최저억제농도(mimimum inhibitory concentration, MIC)를 측정하여 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)의 기준에 따라 감수성, 중간 또는 내성으로 판정하였다. 사용한 항균제로는 ampicillin/sulbactam(Amp), cephalothin(Cep), ciprofloxacin(Cipro), clindamycin(Clin), erythromycin(EM), oxacillin(Oxa), penicillin(Pc), tetracycline(TC), trimethoprin/sulfamethoxazole(SXT) 및 vancomycin(Van)의 10종이었다.

연구결과에 대한 통계적 유의성 검정은 student t-test와 paired t-test로 분석하였다.

결 과

1. 임상적 소견

총 혈액배양 4,714건중 174명 환자에서 190주의 CNS가 분리되어 4.0%의 양성율을 나타내었다. 이중 임상병력 조사가 가능했던 141예를 대상으로 역행성 추적조사한 결과 상기 진단기준에 합당한 CNS균혈증 환자는 64예로 46.8%이었고 53.2%는 오염균으로 판정하였다.

CNS균혈증의 남녀비는 1.6대 1로 남자에서 우세하였고 연령분포는 1개월이하가 39.0%로 가장 많았으며 1개월에서 1세 20.3%, 1세에서 10세 17.2%로 신생아 및 소아연령에서 흔하게 발생하였다 (Table 1). 또한 CNS균혈증의 선행 질환으로는 폐렴 등의 호흡기 감염 28.1%, 주산기 및 신생아 질환(저체중아, 미숙아, 조기양막파열 등) 17.2%, 악성 종양(백혈병, 뇌종양, 폐암, 위암 등) 12.5%, 뇨로감염 6.3%, 기타 질환(심장질환, 기타 부위

감염 등) 17.2%이었고 선행질환이 없는 경우도 18.7%이었다(Table 2).

2. 종분류

CNS균혈증의 원인균을 보면 *Staphylococcus epidermidis*가 34.4%로 가장 흔히 분리되었으며 그다음으로는 *Staphylococcus hominis* 9.4%, *Staphylococcus auricularis* 9.4%, *Staphylococcus haemolyticus*와 *Staphylococcus simulans*가 각각 6.3%, *Staphylococcus capitis* 3.1%, *Staphylococcus cohnii*와 *Staphylococcus warneri*가 각각 1.5%의 순이었고 균종분리가 되지않는 CNS가 28.1%이었다. 균혈증에서 *Staphylococcus epidermidis* 34.4% *Staphylococcus haemolyticus* 6.3% 및 *Staphylococcus simulans* 6.3%로 오염균의 *Staphylococcus epidermidis* 27.2%, *Staphylococcus haemolyticus* 1.3% 및 *Staphylococcus simulans* 2.6%에 비해 흔히 분리되었으며($P<0.05$) 오염균에서 *Staphylococcus hominis* 14.3%, *Staphylococcus auricularis* 10.4%, *Staphylococcus capitis* 5.2%, *Staphylococcus cohnii* 5.2% 및 *Staphylococcus sciuri* 2.6%로 균혈증의 *Staphylococcus hominis* 9.4%, *Staphylococcus auricularis* 9.4%, *Staphylococcus capitis* 3.1%, *Staphylococcus cohnii* 1.5%, *Staphylococcus sciuri* 0.0%에 비해 높았다($P<0.05$)(Table 3).

Table 1. Age distribution of patients with CNS bacteremia

Age	No. of patients (%)
≤ 1 month	25 (39.0)
1 month - 1 yr	13 (20.3)
1-10 yrs	11 (17.2)
11-20 yrs	3 (4.7)
21-30 yrs	0 (0.0)
31-40 yrs	1 (1.6)
41-50 yrs	3 (4.7)
51-60 yrs	2 (3.1)
≥61 yrs	6 (9.4)
Total	64 (100.0)

Table 2. Underlying diseases of patients with CNS bacteremia

Disease	No. of patients (%)
Respiratory tract infection	18(28.1)
Perinatal & neonatal disorder	11(17.2)
Malignancy	8(12.5)
Urinary tract infection	4(6.3)
Other disorder*	11(17.2)
No specific disease	12(18.7)
Total	64(100.0)

* ventricular septal defect, osteomyelitis, abscess, convulsion, etc.

3. 항균제 내성을

전체 CNS균주의 항균제 내성율을 보면 Pc 96.9%, Cep 75.0%, Oxa 및 Amp 70.3%, TC 67.1%, EM 48.4%, Clin 39.1%, SXT 34.4%, Cipro 9.4%, Van 1.6% 이었고 5가지 이상의 약제에 대해 내성을 보인 균주는 49주(76.6%)이었다. Pc내성균주의 MIC를 보면 96.9%에서 16 μ g/ml이상의 고도의 내성을 나타내었으며 Oxa내성균주의 MIC는 4 μ g/ml가 6.3% 이었고 8 μ g/ml 이상이 64.0%이었다. Van의 MIC를 보면 0.5 μ g/ml이하가 20.3% 1 μ g/ml 76.5% 및 4 μ g/ml 1.6%로 감수성을 보였으며 1.6%에서 32 μ g/ml이상의 내성을 나타내었다(Table 4).

여러 약제에 대한 내성율이 가장 높았던 균종은 *S.haemolyticus*이었다. Pc에 대한 종에 따른 내성율을 보면 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.simulans*는 100%를 보여 *S.hominis* 83.3% 및 *S.auricularis* 83.3%에 비해 높았다($P < 0.05$). Oxa에 대한 내성율은 *S.hae-*

Table 3. Comparison of pathogens and contaminants of coagulase-negative staphylococci species isolated from blood

Species	No. of isolates(%)	
	Pathogens	Contaminants
<i>S.epidermidis</i>	22(34.4)	21(27.2)
<i>S.hominis</i>	6(9.4)	11(14.3)
<i>S.auricularis</i>	6(9.4)	8(10.4)
<i>S.haemolyticus</i>	4(6.3)	1(1.3)
<i>S.simulans</i>	4(6.3)	2(2.6)
<i>S.capitis</i>	2(3.1)	4(5.2)
<i>S.warneri</i>	1(1.5)	1(1.3)
<i>S.cohnii</i>	1(1.5)	4(5.2)
<i>S.sciuri</i>	0(0.0)	2(2.6)
Unidentified CNS*	18(28.1)	23(29.9)
Total	64(100.0)	77(100.0)

* CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 4. Minimum inhibitory concentrations of penicillin, oxacillin and vancomycin of coagulase-negative staphylococci isolated from bacteremia

Antibiotics & MIC(μ g/ml)	No. of isolates(%)
Penicillin	
≤ 0.03	2(3.1)
≥ 16	62(96.7)
Total	64(100.0)
Oxacillin	
≤ 2	19(29.7)
4	4(6.3)
≥ 8	41(64.0)
Total	64(100.0)
Vancomycin	
≤ 0.5	13(20.3)
1	49(76.5)
4	1(1.6)
≥ 32	1(1.6)
Total	64(100.0)

MIC : minimum inhibitory concentration

Table 5. Antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci species isolated from bacteremia

Species(No.)	Resistance(%)									
	Amp	Cep	Cipro	Clin	EM	Oxa	Pc	TC	SXT	Van
<i>S.epidermidis</i> (22)	63.6	77.3	9.1	40.9	31.8	72.7	100.0	81.8	36.4	0.0
<i>S.hominis</i> (6)	50.0	50.0	16.7	16.7	50.0	16.7	83.3	66.7	33.0	0.0
<i>S.auricularis</i> (6)	66.7	83.3	16.7	83.3	83.3	33.3	83.3	50.0	66.7	16.7
<i>S.haemolyticus</i> (4)	100.0	75.0	25.0	25.0	50.0	100.0	100.0	50.0	100.0	0.0
<i>S.simulans</i> (4)	75.0	75.0	0.0	25.0	50.0	75.0	100.0	75.0	25.0	0.0
<i>S.capitis</i> (4)	50.0	50.0	0.0	0.0	0.0	50.0	100.0	50.0	0.0	0.0
<i>S.cohnii</i> (1)	100.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0
<i>S.warneri</i> (1)	100.0	100.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0	0.0
Unidentified CNS(18)	77.8	77.8	5.6	44.4	55.6	88.9	100.0	61.1	16.7	0.0
Total(64)	70.3	75.0	9.4	39.1	48.4	70.3	96.9	67.1	34.4	1.6

Amp : ampicillin/sulbactam Cep : cephalothin Cipro : ciprofloxacin Clin : clindamycin EM : erythromycin

Oxa : oxacillin Pc : penicillin TC : tetracycline SXT : trimethoprim/sulfamethoxazole Van : vancomycin

CNS : coagulase-negative staphylococci

molyticus 100%, *S.simulans* 100% 및 *S.epidermidis* 72.2%로 *S.hominis* 16.7%, *S.auricularis* 50.0%에 비해 높았다($P<0.05$). 기타 Amp, Cep, Cipro, Clin, EM, TC 및 SXT에 대한 항균제 내성율은 균종에 따라 다양하게 나타났으며 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*가 다른 균종에 비해 다소 높았으나 통계학적 유의한 차이는 없었다($P<0.05$)(Table 5).

고 찰

CNS는 피부 및 점막의 정상세균종의 하나로서 비교적 병원성이 낮으며 흔히 병원성 오염균으로 간주되고 있으나 최근에 와서 병원 감염 균혈증의 중요한 원인균의 하나로 알려져 있으며 그 빈도는 증가되고 있다.³⁾⁵⁻⁸⁾¹⁴⁾ Martin등¹⁴⁾에 의하면 CNS에 의한 병원 감염 균혈증이 1980년 8%에서 1987년 26%로 증가되었다고 하였으며 특히 혈관내 카테터삽입, 인공 심장 판막, 인공 관절, 혈관재건이식물, 혈액투석카테터 등의 인공 장치물 시술 또는 이식술 환자, 파립구감소증 환자, 면역 억제 환자, 골수이식 환자, 미숙아를 포함하는 신생아에서 흔히 발생되어 입원기간의 연장과 사망율을 증가시킨다고 하였다. 본 연구에서 혈액배양중 CNS양성율이 4.0%로 1986년구동³²⁾의 1.2%보다 높게 나타났는데 이는 국내에서도 CNS에 의한 균혈증의 빈도가 점차 증가되는 것으로 사료된다.

상기 기준에 의하면 혈액배양에서 분리된 CNS중 46.8%가 균혈증의 원인균이었고 53.2%에서 오염균으로 판정된 바 이는 구동³²⁾이 CNS균혈증의 원인균이 57.4%로 보고한 것보다 다소 낮았다. CNS균혈증은 면역이 저하된 신생아기와 노령기에 흔히 발생하는 데 본 연구에서도 1개월이하의 신생아에서 39.0%로 가장 흔히 분리되었으며 1개월에서 1세 20.3%, 1세에서 10세 17.2%, 61세이상 9.3%으로 신생아, 소아와 노령에서 흔히 발생하였다. 또한 CNS균혈증의 선행질환으로 호흡기감염이 28.1%로 가장 많았고 주산기 및 신생아 질환, 악성종양 및 노로 감염의 순이었다.

CNS가 병원균인지 오염균인지의 판별이 쉽지 않아 이를 위해 종(species)동정¹⁵⁻¹⁸⁾, 항균제 감수성 검사¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾, slime검사¹⁹⁻²²⁾, 생화학적 유형¹⁹⁾²³⁾, phage typing²⁴⁾ 및 plasmid분석²⁵⁾²⁶⁾등의 연구가

시도되고 있다. 이중 plasmid분석 및 염색체 DNA의 제한효소 분석 등의 유전자형 검사가 유용한 것으로 알려져 있으나 방법이 복잡하고 시간과 경비가 많이 들어 임상 검사실에서 통상적으로 시행하기는 어렵고 생화학적 유형, 종동정, 항균제 감수성 검사 등의 표현형 검사법이 이용되고 있다.

CNS의 증분류는 1975년 Kloos와 Schleifer²⁷⁾에 의해 고식적인 생화학적 동정 방법이 도입된 후 1984년 Stevens와 Jones³³⁾에 의해 TMPA(trehalose-mannitol-phosphatase agar)를 이용하여 다른 균종으로 부터 *S.epidermidis*와 *S.saprophyticus*를 감별할 수 있는 간이 동정법이 개발되었다. 그후 CNS종 동정을 위한 간단하고 빠른 상품화된 방법으로 API Staph-Ident System, API Staph-Trac, ATB 32 Staph, Minitek Gram-positive set, Baxter MicroScan™ Pos-Combo panel, SCEPTOR™ Gram-positive MIC/ID 및 Vitek Gram-positive Identification(GPI) card 등이 개발되었으며 그 정확도는 70~90%이상에 이르고 한다.¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁸⁻³¹⁾ 이 중에서 Vitek GPI card는 자동화된 판독 및 해석으로 좋은 재현성, 짧은 반응 시간, 적은 접종량 등의 장점이 있으나 다른 방법에 비해 정확도가 67~83%¹⁸⁾³⁰⁾로 다소 떨어지며 동정 균종이 제한되어 있었으나 현재는 이러한 면이 개선되어 14종의 CNS동정이 가능하다.³¹⁾

현재까지 알려져 있는 CNS균종은 25여종³⁴⁾에 이르며 Pfaller와 Herwaldt³⁵⁾는 CNS균종 중 *S.epidermidis*와 *S.saprophyticus*는 흔한 병원성 균주이고 *S.haemolyticus*, *S.cohnii*, *S.hominis*, *S.simulans* 및 *S.warneri*는 드문 병원성 균주이며 *Scapitis*, *Sauricularis*, *Slugdunensis* 및 *S.schleiferi* 등은 병원성이 아주 드물거나 확실치 않은 균주로 분류하였다. 또한 피부상재균으로 *S.epidermidis*가 CNS의 65~90%로 가장 많이 분리되고 그 다음이 *S.hominis*이며 그의 *S.simulans*, *S.xylosus*, *Sauricularis*, *S.cohnii*, *S.haemolyticus*, *S.warneri*, *S.saccharolyticus*, *Scapitis* 등이다.³⁶⁾ 본 연구에서도 오염균에 비해 균혈증의 병원균으로 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* 및 *S.simulans* 균종이 많이 분리되었고($P<0.05$). *S.hominis*, *Sauricularis*, *Scapitis*, *S.cohnii* 및 *S.sciuri*는 오염균에서 많이 분리되었다($P<0.05$). 본 연구에서 CNS균혈증의 원인균으로 *S.epidermidis*가 34.4%로 가장 많이 분리되었으며 그다음으로는 *S.hominis* 9.4%, *Sauricula-*

ris 9.4%, *S.haemolyticus*와 *S.simulans*가 각각 6.3%, *Scapitis* 3.1%, *S.cohnii*와 *S.swarmeri*가 각각 1.5%의 순이었다. 이는 *S.epidermidis*가 Gill등¹⁷⁾ 76%, Venditti등¹⁶⁾ 80~82%, Martin등¹⁴⁾ 92%로 보고한 것 보다는 훨씬 낮았고 *S.haemolyticus*가 Gill등¹⁷⁾ 6%, Venditti등¹⁶⁾ 6~7%, Martin등¹⁴⁾ 3.7%로 보고한 것과 비슷한 결과를 나타냈다. *S.hominis*는 CNS균혈증의 6%까지 보고¹⁷⁾되었고 *S.simulans*, *Scapitis*, *S.swarmeri*, *S.cohnii*, *S.auricularis* 등은 대부분의 연구자들이 2% 이하의 드문 원인균으로 보고하였는데 비하여 본 연구에서는 *S.auricularis* 9.4%, *S.hominis* 9.4%로 높았다. 이와 같은 차이는 본 연구에서는 균종분리가 되지 않은 균주가 많았고 외국 보고와의 역학적 차이에 의한 것으로 사료되며 추후 이에 대한 국내 연구가 더욱 필요하다 하겠다.

CNS 전체 균종의 항균제 내성율을 보면 Pc 96.9%, Cep 75.0%, Oxa 및 Amp 70.3%, TC 67.1%, EM 48.4%, Clin 39.1%, SXT 34.4%, Cipro 9.4% 및 Van 1.6%이었으며 5가지 이상 약제 대해 내성균주는 76.6%에서 보여 다약제 내성을 나타내었다. 본 연구에서 Pc와 Oxa에 대한 내성율이 96.9%와 70.3%로 구등¹⁹⁾의 72%와 60%, 김등²⁰⁾의 81.2%와 63.6%보다 다소 높았고 Venditti등¹⁶⁾이 Oxa 내성균주를 76~79%로 보고한 것과 비슷하였다. 또한 Pc내성균주의 MIC를 보면 96.9%에서 16µg/ml이상의 고도의 내성을 나타내었으며 Oxa내성균주의 MIC는 8µg/ml이상이 64.0%이었다. Venditti등¹⁶⁾에 의하면 Oxa의 MIC 32µg/ml이상의 농도에서 CNS균주의 90%를 죽일 수 있다고 하였다. 1987년 Schwalbe등³⁷⁾이 Van내성 *S.haemolyticus*를 처음 보고한 이래 Herwaldt등³⁸⁾에 의하면 MIC가 *S.haemolyticus* 32µg/ml이상, *S.epidermidis* 16µg/ml이상을 Van내성균주로 판정한다고 하였다. 본 연구에서 Van의 MIC는 1µg/ml가 76.5%로 가장 많았고 32µg/ml이상의 내성균주는 *S.auricularis* 1주에서 나타났다. 기타 항생제 내성율은 전체적으로 구등¹⁹⁾ 및 김등²⁰⁾과 비슷한 결과를 얻었다. 단지 본 연구에서 Cep 내성율이 75.0%로 다른 연구자들¹⁹⁾²⁰⁾의 15.8~18%보다 훨씬 높게 나타났던 것은 본 연구에서 Oxa내성균주는 Cep내성균주로 판정하였기 때문으로 사료된다.

CNS 중에 따른 항균제 내성율을 보면 *S.haemoly-*

*ticus*가 여러 약제에 대한 내성율이 가장 높았으며 Pc와 Oxa에 대한 내성율이 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* 및 *S.simulans*가 *S.hominis*, *S.auricularis*에 비해 높게 나타났(P<0.05). 기타 Amp, Cep, Cipro, Clin, EM, TC 및 SXT에 대한 항균제 내성율은 균종에 따라 다양하게 나타났으며 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*가 다른 CNS균종에 비해 다약제 내성을 나타냈다고 보고한 것과 일치하였으며 임상적으로 흔히 분리되는 병원균이 오염균보다 내성율이 높은 것으로 사료된다.

이상의 연구 결과를 요약하면 균혈증의 원인균으로 *S.epidermidis*가 가장 많이 분리되었고 그 다음이 *S.hominis*, *S.auricularis*, *S.haemolyticus*, *S.simulans* 등의 순이었고 오염균에 비하여 균혈증의 원인균으로 많이 분리되었던 *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.simulans*균종이 오염균에서 많이 분리되었던 *S.hominis*, *S.auricularis*, *Scapitis*, *S.cohnii* 및 *S.scieri* 등의 균종에 비해 항균제 내성율이 높게 나타났다. 결론적으로 CNS 중등정과 항균제 감수성 검사를 통하여 균혈증의 정확한 진단과 적절한 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

결 론

1993년 3월부터 1994년 2월까지 본원 임상병리과에 의뢰된 혈액배양에서 CNS로 분리된 174예중 병력 조사가 가능했던 141예를 대상으로 하여 역행적 추적조사를 통하여 CNS균혈증의 병원균을 판정하였고 중등정과 항균제 감수성 검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 총 혈액배양 4,714건중 190주의 CNS가 분리되어 4.0%의 양성율을 나타내었고 임상병력 조사가 가능하였던 141예중 CNS균혈증은 46.8%이었고 53.2%가 오염균이었다. CNS균혈증은 1개월이하에서 가장 많았고 선행질환으로는 호흡기 감염 28.1%, 신생아 질환 17.2%, 약성종양 12.5%, 뇨로 감염 6.3%의 순이었다.

2) CNS균혈증의 원인균종을 보면 *S.epidermidis*가 34.4%로 가장 많이 분리되었으며 그다음은 *S.hominis* 9.4%, *S.auricularis* 9.4%, *S.haemolyticus* 6.3%, *S.simulans* 6.3%, *Scapitis* 3.1%, *S.cohnii* 및 *S.scieri* 1.5%의 순이었고 균종 분리되지 않은 CNS가 28.1

%이었다. 오염균에 비해 균혈증의 원인균으로 *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. simulans* 균종이 흔히 분리되었으며($P < 0.05$) *S. hominis*, *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. cohnii* 및 *S. sciuri* 등은 오염균에서 흔히 분리되었다($P < 0.05$).

3) CNS균혈증에서 항균제 내성율을 보면 penicillin 96.9%, cephalothin 75.0%, ampicillin/sulbactam 70.3%, oxacillin 70.3%, tetracycline 67.1%, erythromycin 48.4%으로 다약제 내성을 나타내었다. 이에 반해 vancomycin 내성균주는 1.6%이었다. 균종에 따른 항균제 내성율을 보면 여러 약제에 대한 내성율이 가장 높았던 균종은 *S. haemolyticus*이었다. Penicillin과 oxacillin에 대한 내성율은 *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* 및 *S. simulans*가 *S. auricularis*, *S. hominis*에 비해 높았으며($P < 0.05$) 기타 ampicillin/sulbactam, cephalothin, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, tetracycline 및 trimethoprim/sulfamethoxazole에 대한 항균제 내성율은 균종에 따라 다양하게 나타났다.

결론적으로 CNS균주의 중동정 및 항균제 감수성 검사를 통하여 CNS균혈증의 정확한 진단과 적절한 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Haslett TM, Isenberg HD, Hilton E, Tucci V, Kay BG, Vellozzi EM : *Microbiology of indwelling central intravascular catheters*. *J Clin Microbiol* 1988 : 26 : 696-701
- 2) Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO : *Hickman catheter infections in patients with malignancies*. *Medicine* 1984 : 63 : 189-200
- 3) Sitges-Serra A, Puig P, Juarrieta E, Garau J, Alastrue A, Sitges-Creus A : *Catheter sepsis due to Staphylococcus epidermidis during parenteral nutrition*. *Surg Gynecol Obstet* 1980 : 151 : 481-483
- 4) Moyer MA, Edwards LD, Farley L : *Comparative culture methods on 101 intravenous catheters : Routine, semiquantitative, and blood cultures*. *Arch Int Med* 1983 : 143 : 66-69
- 5) Bialkowska-Hobrzanska H, Jaskot D, Hammerberg O : *Evaluation of restriction endonuclease fingerprinting of chromosomal DNA and plasmid profile analysis for characterization of multiresistant coagulase-negative staphylococci in bacteremic neonates*. *J Clin Microbiol* 1990 : 28 : 269-275
- 6) Donowitz LG, Haley CE, Gregory WW, Wenzel RP : *Neonatal intensive care unit bacteremia : emergence of gram-positive bacteria as major pathogens*. *Am J Infect Control* 1987 : 15 : 141-147
- 7) Battisti O, Mitchison R, Davies PA : *Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit*. *Arch Dis Child* 1981 : 56 : 775-778
- 8) St. Geme JW, Harris MC : *Coagulase-negative staphylococcal infection in the neonate [Review]* *Clin Perinatol* 1991 : 18 : 281-302
- 9) Etienne J, Brun Y, El Solh N, Delorme V, Mouren C, Bes M, Fleurette J : *Characterization of clinically significant isolates of Staphylococcus epidermidis from patients with endocarditis*. *J Clin Microbiol* 1988 : 26 : 613-617
- 10) Baddour LM, Smalley DL, Kraus Jr AP, Lamoireaux WJ, Christensen GD : *Comparison of microbiologic characteristics of pathogenic and saprophytic coagulase-negative staphylococci from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986 : 5 : 197-205
- 11) Leighton PM, Little JA : *Identification of coagulase-negative staphylococci isolated from urinary tract infections*. *Am J Clin Pathol* 1986 : 85 : 92-95
- 12) Gunn BA, Davis CE Jr : *Staphylococcus haemolyticus urinary tract infection in male patient*. *J Clin Microbiol* 1988 : 26 : 1055-1057
- 13) Birnbaum D, Kelly M, Chow AW : *Epidemiologic typing systems for coagulase-negative staphylococci*. *Inf Control Hosp Epidemiol* 1991 : 12 : 319-326
- 14) Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP : *Coagulase-negative staphylococcal Bacteremia*. *Ann Intern Med* 1989 : 110 : 9-16
- 15) Kloos WE, Wolfshohl JF : *Identification of staphylococcus species with the API Staph-Ident system*. *J Clin Microbiol* 1982 : 16 : 59-516
- 16) Venditti M, Santilli S, Petasecca Donati P, Micozzi A, Gentile G, Martino P : *Species identification and detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococcus blood isolates from neutropenic patients*. *Eur J Epidemiol* 1991 : 7 : 686-689
- 17) Gill VJ, Selepek ST, Williams EC : *Species identification and antibiotic susceptibilities of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical species*

- mens. J Clin Microbiol* 1983 : 18 : 1314-1319
- 18) Almeida RJ, Jorgensen JH, Johnson JE : *Evaluation of the Auto Microbic system Gram-positive Identification Card for species identification of coagulase-negative staphylococci.* *J Clin Microbiol* 1983 : 18 : 438-439
 - 19) 구명숙 · 석종성 · 맹국영 : 임상검체에서 분리된 *coagulase-negative Staphylococci*의 항생제 감수성 양상, 생화학형 분류 및 *slime* 검사에 관한 검색. *임상병리와 정도관리* 1987 : 9 : 219-224
 - 20) 김정숙 · 이원길 · 김재식 · 김중명 : *Coagulase-negative Staphylococci*의 *slime* 검출법 비교 및 항생제 감수성. *임상병리와 정도관리* 1993 : 15 : 163-172
 - 21) 구명숙 · 김의중 : *Coagulase-negative Staphylococci*의 병발성 판정을 위한 *slime* 검사법. *임상병리와 정도관리* 1987 : 9 : 125-129
 - 22) Ishak MA, Groschel DHM, Mandell GL, Wenzel RP : *Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia.* *J Clin Microbiol* 1985 : 22 : 1025-1029
 - 23) Doren GV, Earls JE, Jaznach PA, Parker DS : *Species identification and biotyping of staphylococci by the API-Ident System.* *J Clin Microbiol* 1983 : 17 : 260-263
 - 24) Boussard P, Pithsy A, Devleeschouwer MJ, Donu J : *Phage typing of coagulase-negative staphylococci.* *J Clin Pharmacol Ther* 1992 : 17 : 165-168
 - 25) Archer GL, Karchmer AW, Vishniavsky N, Johnston JL : *Plasmid-pattern analysis for the differentiation of infecting from noninfecting Staphylococcus epidermidis.* *J Infect Dis* 1984 : 149 : 913-920
 - 26) Ferreros CM, Souto MJ, Criado MT : *Plasmid-pattern analysis in the differentiation of Staphylococcus epidermidis isolates.* *J Hosp Infect* 1992 : 22 : 33-39
 - 27) Kloos WE, Schleifer KH : *Simplified scheme for routine identification of human staphylococcus species.* *J Clin Microbiol* 1975 : 1 : 82-88
 - 28) Crouch SF, Pearson TA, Parham DM : *Comparison of modified Minitek system with Staph-Ident system for species identification of coagulase-negative staphylococci.* *J Clin Microbiol* 1987 : 25 : 1626-1628
 - 29) Giger O, Charilaou CC, Cundy KR : *Comparison of the API Staph-Identification and DMS Staph-Trac systems with conventional methods used for the identification of coagulase-negative staphylococci.* *J Clin Microbiol* 1984 : 19 : 68-72
 - 30) Grasmick AE, Naito N, Brukner DA : *Clinical comparison of the Auto Microbic system Gram-positive Identification Card, API Staph-Ident and conventional methods in the identification of coagulase-negative Staphylococcus spp.* *J Clin Microbiol* 1983 : 18 : 1323-1328
 - 31) Hill RB, Sandberg G, Gunn BA, Eberly BJ : *Reproductibility of three identification system for biotyping of coagulase-negative staphylococci.* *Am J Clin Pathol* 1994 : 101 : 443-445
 - 32) 구명숙 · 김의중 · 최성엽 · 김상인 : 혈액에서 분리된 *coagulase-negative Staphylococci*에 관한 임상세균학적 검색. *대한임상병리학회지* 1986 : 6 : 85-90
 - 33) Stevens DL, Jones C : *Use of trehalose-mannitol-phosphatase agar to differentiate Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus saprophyticus from other coagulase-negative staphylococci.* *J Clin Microbiol* 1984 : 20 : 977-980
 - 34) Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST : *Bergey's manual of determinative bacteriology.* 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994 : pp544-551
 - 35) Pfaller MA, Herwaldt LA : *Laboratory, clinical and epidemiologic aspects of coagulase-negative staphylococci.* *Clin Microbiol Rev* 1988 : 1 : 281-299
 - 36) Mandell GL, Douglas RG, Jr, Bennett JE : *Principles and practice of infectious disease.* 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1990 : pp1511-1518
 - 37) Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH : *Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci.* *New Engl J Med* 1987 : 316 : 927-931
 - 38) Herwaldt L, Boyken L, Pfaller M : *In vitro selection of resistance to vancomycin in bloodstream isolates of Staphylococcus haemolyticus and Staphylococcus epidermidis.* *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis* 1991 : 10 : 1007-1012