

13년간 한 대학병원 혈액배양에서 분리된 균의 분포 및 항생제 감수성 변화 양상

김낙현¹ · 황정환¹ · 송경호¹ · 최평균¹ · 박완범¹ · 김의석¹ · 박상원¹ · 김홍빈¹ · 김남중¹ · 오명돈¹ · 김의중²

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

Changes in Antimicrobial Susceptibility of Blood Isolates in a University Hospital in South Korea, 1998-2010

Background: Local epidemiologic data on prevalent pathogens are important to guide empirical antibiotic therapy. In this study, we observed annual changes in frequency of occurrence and *in vitro* antimicrobial susceptibility of blood isolates over a period of 13 years.

Materials and Methods: We reviewed blood isolates identified during the period from 1998 to 2010 at Seoul National University Hospital. Only first isolates for each patient were included in the analysis. We analyzed the frequency of isolates and their trend with regard to *in vitro* antimicrobial susceptibility. Data were presented according to guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2009).

Results: A total of 23,501 isolates were identified during the period from 1998 to 2010. Fifty-five percent of the isolates were gram-positive cocci, 38% were gram-negative rods, and 3% were fungi. Coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) (24%), *Escherichia coli* (16%), *Staphylococcus aureus* (10%), and *Klebsiella pneumoniae* (8%) were the most commonly isolated bacteria, and *Candida albicans* (2%) was the most commonly isolated fungus. The frequency of CoNS increased from 18.0% to 26.8%, whereas the frequency of *E. coli* and *K. pneumoniae* decreased from 20.2% to 13.7% and from 11.7% to 6.7%, respectively. Overall, the proportion of methicillin-resistant *S. aureus* changed from 47.9% to 62.1%. In *E. coli*, the resistance rate of cefotaxime and ciprofloxacin increased over a period of 13 years. However, such an increase of resistance was not observed in *K. pneumoniae*. In *P. aeruginosa*, and particularly in *A. baumannii*, resistance to imipenem rose alarmingly (3% in 1998 to 27.8% in 2010, 5% in 1998 to 68.9% in 2010, respectively).

Conclusions: Over the last 13 years, the proportion of CoNS in blood isolates increased, which led to a relative decrease of isolated gram-negative rods. Proportions of MRSA showed no significant change, whereas cefotaxime resistant and ciprofloxacin resistant *E. coli* increased. Imipenem resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii* also increased during the study period.

Key Words: Blood culture, Bacteremia, Antimicrobial susceptibility trends

Nak-Hyun Kim¹, Jeong-Hwan Hwang¹, Kyoung-Ho Song¹, Pyoeng Gyun Choe¹, Wan Beom Park¹, Eu Suk Kim¹, Sang-Won Park¹, Hong Bin Kim¹, Nam Joong Kim¹, Myoung-don Oh¹, and Eui-Chong Kim²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: February 21, 2012

Revised: May 22, 2012

Accepted: May 22, 2012

Correspondence to Eui-Chong Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3500, Fax: +82-2-747-0359

E-mail: euichong@snu.ac.kr

www.icjournal.org

서론

균혈증은 위중한 침습성 감염병으로 조기에 적절한 항생제 치료가 필요하다[1-3]. 균혈증이 의심되는 환자에서는 원인균이 진단되기 전에 경험적 항생제 치료를 시작하는 경우가 흔하며, 적절한 경험적 항생제 치료를 위해서는 주요 원인균의 분포와 항생제 감수성 양상을 알고 있어야 한다. 하지만, 병원균의 분포와 감수성 양상은 시대와 지역, 병원과 환자의 특성에 따라서 크게 영향을 받는다[4-6].

외국에서 균혈증의 원인균 및 항생제 감수성 양상의 변화는 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program이나 European Antimicrobial Resistance Surveillance System을 통해 여러 차례 발표된 바 있다[4, 5, 7-9]. 우리나라에서 균혈증의 원인균 및 항생제 감수성 양상의 변화에 대해서도 역시 여러 차례 보고된 바 있으나[10-16], 2000년 후반까지 10년 이상 장기간에 걸친 변화를 분석한 자료는 거의 없었다.

이에 저자들은 1998년부터 2010년까지 13년 동안 한 대학병원 혈액배양에서 분리된 균의 종류와 항생제 감수성 양상을 연도별로 분석하여 그 변화 추이를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

본 연구는 서울에 위치하고 있는 1,600병상 규모의 한 대학병원에서 이루어졌다. 병원의 검사결과가 전산으로 입력되기 시작한 1998년 1월부터 2010년 12월까지 성인 환자에서 시행된 모든 혈액배양검사 결과를 대상으로 하였으며, 한 환자의 혈액 배양에서 반복적으로 같은 균이 분리된 경우에는 처음 양성으로 보고된 결과만을 분석에 포함하였다.

2. 혈액 배양 및 미생물의 동정

1998년부터 2006년까지는 BACTEC Plus Aerobic/F 호기성 배지(BD, Franklin Lakes, NJ, USA)와 Brewer thioglycollate 혐기성 배지(한일코메드, 성남시, 경기도, 대한민국)를 사용하였고, 2007년부터는 BacT/ALERT FA/FN (BioMérieux Inc., Durham, NC, USA)을 사용하였다. 모든 혈액배양 병은 37°C에서 7일 동안 배양되었으며, 자동화 시스템(1998년부터 2006년까지는 Vitek 1 system, BioMérieux, Hazelwood, MO, USA; 2007년부터는 Microscan WalkAway-96, Siemens Healthcare diagnostics, Deerfield, IL, USA)을 이용하여 동정과 항생제 감수성 검사가 시행되었다.

3. 혈액 배양 검사 결과의 분석

혈액 배양검사서에서 분리된 균의 항생제 감수성은 2011년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 에서 제시한 기준에 따라 분석하였고[17], 빈도와 항생제 내성은 WHONET 프로그램(version 5.4; WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance, Boston, MA, USA) 을 이용하여 분석한 후 2009년 CLSI

지침에 따라 정리하였다[18].

결과

1. 분리된 균종

1998년 1월부터 2010년 12월까지 13년 동안 혈액배양에서 23,501개의 균이 분리되었다. 이중 호기성 그람양성 균이 12,957개(55.1%), 호기성 그람음성 균이 9,017개(38.4%), 혐기성 균이 641개(2.7%), 진균이 667개(2.8%)를 차지하였다(Table 1). 균종 별로는 Coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) 5,728개(24.4%), *Escherichia coli* 3,791개(16.1%), *Staphylococcus aureus* 2,221개(9.5%), *Klebsiella pneumoniae* 1,767개(7.5%)가 가장 흔하였으며, 진균 중에서는 *Candida albicans* 270개(2.2%)가 가장 흔하였다(Table 2).

호기성 그람양성 구균 중에서는 CoNS와 *S. aureus*, *Enterococcus faecium*이 가장 흔히 분리되었고(Table 1), *Streptococcus* species (spp.), Viridans *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis* 순으로 흔하게 분리되었다. 호기성 그람양성 간균으로는 *Bacillus* spp.가 가장 흔히 분리되었다(Table 1). 호기성 그람음성 간균으로는 *E. coli*, *K. pneumoniae* 가 가장 많이 분리되었고, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* 순으로 흔하게 분리되었다(Table 1). 혐기성 균 중에서는 *Propionibacterium acnes* 가 가장 흔하게 분리되었고, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.,

Table 1. Frequency of Blood Isolates

Organisms	No. of isolates	% of isolates
Gram positive organisms	12,957	55.1
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	5,728	24.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,221	9.5
<i>Enterococcus faecium</i>	881	3.7
<i>Bacillus</i> species	934	4.0
<i>Corynebacterium</i> species	232	1.0
Gram negative organisms	9,017	38.4
<i>Escherichia coli</i>	3,791	16.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,767	7.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	730	3.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	480	2.0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	365	1.6
Anaerobic organisms	641	2.7
<i>Propionibacterium acnes</i>	188	0.8
<i>Bacteroides</i> species	139	0.6
<i>Clostridium</i> species	93	0.4
<i>Lactobacillus</i> species	47	0.2
<i>Peptostreptococcus</i> species	44	0.2
Fungal organisms	667	2.8
<i>Candida albicans</i>	270	1.1
<i>Candida tropicalis</i>	131	0.6
<i>Candida parapsilosis</i>	76	0.3
<i>Candida glabrata</i>	76	0.3
<i>Cryptococcus neoformans</i>	41	0.2
Total	23,501	100.0

Lactobacillus spp. 순으로 많았다(Table 1). 혈액에서 동정된 진균은 대부분 *Candida* spp.였으나, *Cryptococcus neoformans*가 41개, *Aspergillus* spp.가 7 개 분리되었다(Table 1).

2. 연도별 분리된 세균의 빈도 변화

분석기간 동안 연도별로 분리된 균의 수는 꾸준히 증가하였으며, 분리균의 분포는 시간이 지남에 따라 차이가 있었다(Fig. 1). 가장 많이 분리된 CoNS는 1998년에 18.0%에서 2010년에 26.8%로 증가하였고, *E. faecium*의 분리 비율도 1998년에 1.6%에서 2010년에 4.2%로 증가하였다. 반면에, *E. coli*는 1998년에 20.2%에서 2010년에 13.7%로 감소 추세를 보이고 있고, *S. aureus*와 *K. pneumoniae*도 각각 1998년에 12.0%와 11.7%에서 2010년에 8.3%와 6.7%로 빈도가 유의하게 감소하였다.

Table 2. The 15 Organisms Isolated Most Frequently from Blood Cultures

Organisms	No. of isolates	% of isolates
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	5,728	24.4
<i>Escherichia coli</i>	3,791	16.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,221	9.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,767	7.5
<i>Bacillus</i> species	934	4.0
<i>Enterococcus faecium</i>	881	3.7
<i>Streptococcus</i> species	796	3.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	730	3.1
<i>Viridans Streptococcus</i>	650	2.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	480	2.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	456	1.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	365	1.6
<i>Micrococcus</i> species	299	1.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	289	1.2
<i>Candida albicans</i>	270	1.1
Others	3,844	16.4
Total	23,501	100.0

3. 항생제 감수성

분리된 *S. aureus*의 methicillin 내성률은 58.3% 였고, 13년 동안 47.9%에서 62.1%로 증가하였다. 대부분(99.8 %)의 분리된 *S. aureus*는 vancomycin 감수성이었으나, 2005년과 2007년에는 중등도 내성을 보이는 균이 1개씩 확인되었다(E-test로 확인한 vancomycin 최소 억제농도: 각각 3 µg/mL과 4 µg/mL). 13년 동안 분리된 *S. aureus*의 50.1%가 ciprofloxacin에 내성을 보였고, rifampin과 cotrimoxazole에 대한 내성은 각각 4.9%와 16.6% 였다(Fig. 2).

Enterococci 중 *E. faecalis*는 3.6%가 ampicillin 내성이었으나, *E. faecium*은 88.6% ampicillin 내성이었다. 마찬가지로 고농도 gentamicin과 penicillin에 대한 내성도 *E. faecalis*는 각각 43.7%와 12.4%로 *E. faecium*의 72.7%와 88.8% 보다 현저히 낮았다. Vancomycin에 대한 내성은 *E. faecalis*는 1.9% 였으나, *E. faecium*은 22.2% 였다. *E. faecium*의 vancomycin 내성은 1998년에는 0% 였으나 2010년에는 35.3%가 vancomycin 내성이었다(Fig. 3).

분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae*는 cefotaxime, ceftazidime, aztreonam, amikacin에 대하여 80% 이상의 높은 감수성을 보였고, *E. coli*의 99.7%와 *K. pneumoniae*의 99.4%는 imipenem 감수성이었다. *E. coli*의 cefotaxime, aztreonam, ciprofloxacin에 대한 내성률은 시간이 지남에 따라 증가하는 추세를 보여 2010년 각각에 대한 내성률은 23%, 21.7%, 44.2% 이었다. 반면에 *K. pneumoniae*에서는 시간에 따른 변화가 없었다(Fig. 4).

1998년에는 *P. aeruginosa*의 9.1%가 ciprofloxacin 내성을 보였으나, 2010년에는 32%에서 내성을 보였고, imipenem에 대한 내성률은 1998년에는 3.0%였으나 2010년에는 27.8%로 증가하였다. *A. baumannii*의 imipenem 내성률은 1998년에 5.0%에서 서서히 증가하여 2008년에는 28.5%로 확인되었으나, 이후 급격히 증가하여 2009년과 2010년에는 각각 60.6%와 68.9%가 내성이었다(Fig. 5).

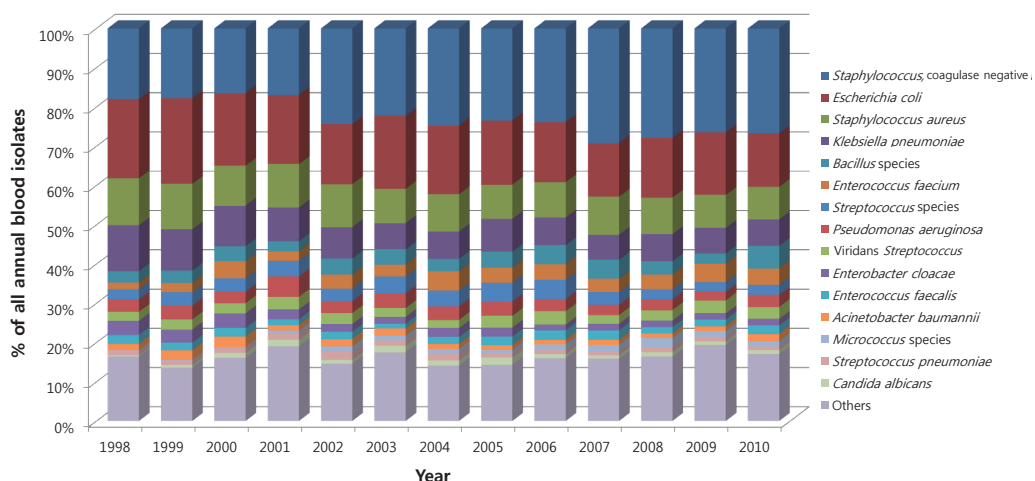


Figure 1. Proportions of blood culture isolates during 1998-2010.

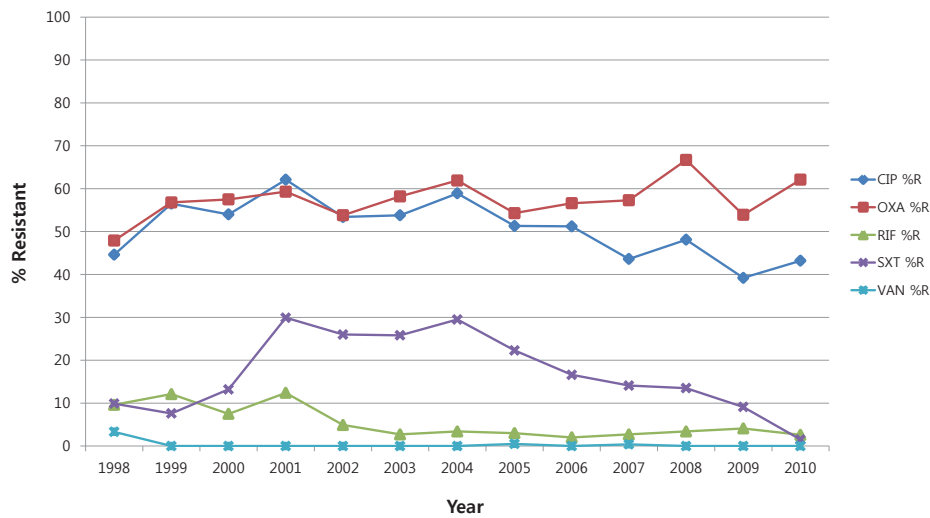


Figure 2. 13-year trend of *S. aureus* for % resistant to ciprofloxacin, oxacillin, rifampin, cotrimoxazole, vancomycin. CIP, ciprofloxacin; OXA, oxacillin; RIF, rifampin; SXT, cotrimoxazole; VAN, vancomycin; %R, %resistant.

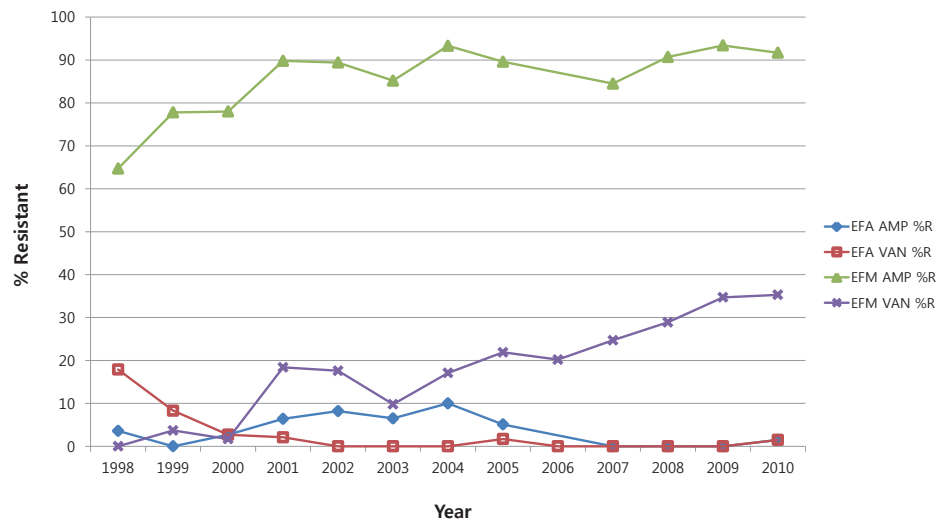


Figure 3. 13-year trend of *E. faecium* and *E. faecalis* for % resistant to ampicillin and vancomycin. EFA, *E. faecalis*; EFM, *E. faecium*; AMP, ampicillin; VAN, vancomycin; %R, %resistant.

고찰

균혈증 환자를 효과적으로 치료하기 위해서는 환자가 입원하고 있는 의료기관의 혈액배양에서 흔하게 분리되는 병원균의 분포와 항생제 감수성에 대한 정보를 파악하고 있는 것이 중요하다. 동일한 국가에 위치하고 있는 규모가 비슷한 의료기관이라 하더라도 균혈증을 일으키는 흔한 병원균의 분포와 항생제 감수성이 상이할 수 있다는 것은 이미 보고된 바 있다[19].

저자들은 지난 13년 동안 혈액배양에서 분리된 균의 종류, 상대적인 분리 빈도, 그리고 항생제 감수성 양상을 연도별로 분석하여 그 변화 추이를 확인하고자 하였다.

총 23,501개의 분리균 중 가장 흔한 균은 CoNS 이었고, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* 순으로 흔하게 분리되었다. 시간이 지남에 따

라 CoNS의 비율은 매년 유의하게 증가한 반면, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*의 비율은 유의하게 감소하는 추세를 보였다. 균혈증을 분석한 다른 국내보고에서도 분석기간은 서로 달랐으나, 분석기간 동안 CoNS가 가장 흔히 분리되었고, *E. coli*, *S. aureus* 순으로 흔하게 분리되었다고 보고하고 있어 균혈증의 주요 원인균은 본원과 같았다[13, 14].

CoNS의 분리율이 증가하는 경향은 다른 국내 및 해외 보고들에서도 유사하게 확인되었다[10, 11, 13, 19, 20]. 혈액배양 검사에서 CoNS가 동정되면 이의 의미를 해석하는 것이 쉽지 않다. 과거에는 흔히 오염균으로 간주되었으나, 점차 면역억제환자가 늘고, 혈관내 카테터를 거치하고 있는 환자들이 많아지면서 CoNS에 의한 침습적인 감염이 늘고 있어[21, 22], 혈액배양에서 CoNS가 분리되었을 때 이를 어떤 기준으로 해석할지에 대하여는 논란이 많다[1, 22-25]. 본원 혈액배양에서

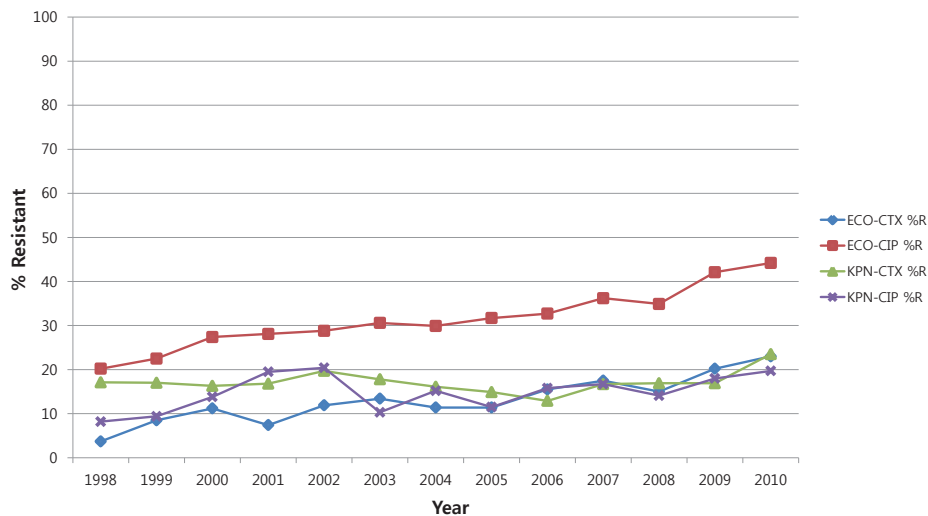


Figure 4. 13-year trend of *E. coli* and *K. pneumoniae* for % resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. ECO, *E. coli*; KPN, *K. pneumoniae*; CTX, cefotaxime; CIP, ciprofloxacin; %R, %resistant.

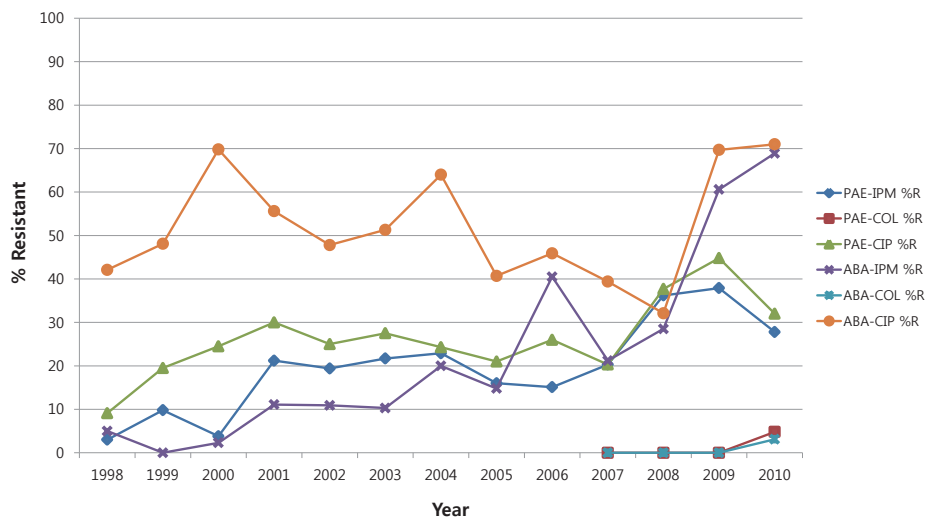


Figure 5. 13-year trend of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* for % resistant to imipenem, colistin, and ciprofloxacin. PAE, *P. aeruginosa*; ABA, *A. baumannii*; IMP, imipenem; COL, colistin; CIP, ciprofloxacin; %R, %resistant.

분리된 CoNS 5,728개(24.4%) 중에는 오염균도 포함되어 있을 것으로 예상되지만, 매년 CoNS의 분리율이 증가하고 있는 것에 대하여는 추가적인 조사가 필요하겠다.

혈액 배양에서 분리된 균 중 2.8%는 진균이었으며, 이중 *Candida* spp.가 85%로 거의 대부분을 차지하였다. *Candida albicans*의 분리율은 1998년에는 0.4%였으나 점차 증가하여 2010년에는 1.1%에 이르렀다. 진균혈증의 빈도가 늘고 있다는 것은 해외 및 국내 다른 연구에서도 보고되고 있으며[13, 20], 과거보다 항생제를 더 흔히 사용하고, 침습적인 시술, 항암화학요법이나 장기이식을 받는 환자가 늘고 있는 등 여러 요인에 의한 것이다.

그람양성 균 중에서 두 번째로 흔하게 분리된 *S. aureus*의 methicillin 내성률 역시 증가하여 2010년에 분리된 균주 중 60% 이상이 MRSA로 확인되었다. 다른 국내연구에서도 2003년에는 56.2%였던 *S. aureus*

의 methicillin 내성률이 2007년에는 68.0%로 증가하였다고 보고하고 있어 methicillin 내성률이 증가하는 추세는 유사하다고 사료된다[13]. 아직까지는 vancomycin에 내성인 *S. aureus*가 국내에서 분리된 적은 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[26, 27].

균혈증의 약 30%에서 분리된 장내세균 중 *E. coli*에서는 시간이 지남에 따라 3세대 cephalosporin과 ciprofloxacin에 대한 내성률이 증가하는 추세를 보였고, *K. pneumoniae*의 경우에는 내성률 증가가 뚜렷하지 않았다. 퀴놀론계 항생제에 대한 내성률은 항생제 사용량과 관련이 있어 퀴놀론계 항생제를 많이 사용할수록 내성률이 증가한다는 것은 잘 알려져 있고[16], 다른 연구들에서도 유사한 경향을 보고하고

있다[9, 28]. 본원에서는 아직까지 imipenem에 대하여 감수성이 떨어지는 장내세균은 드물었으나, 미국과 유럽에서는 카바페넴계 항생제에 내성인 장내세균에 의한 감염이 곳곳에서 유행하여 이슈가 되었기에 [29, 30] 지속적인 경계가 필요하다.

포도당 비발효성 그람음성 균인 *P. aeruginosa*에서는 3, 4세대 cephalosporin, tobramycin, ciprofloxacin, 그리고 imipenem에 대한 내성이 유의하게 증가하였다. 다제내성 *P. aeruginosa* 감염이 늘면서 2007년부터 colistin에 대한 감수성검사를 부분적으로 시행하였고, colistin에 대하여 감수성이 없는 *P. aeruginosa* 분리균들이 2010년에 확인되고 있다. 다른 국내연구에서도 *P. aeruginosa* 중 colistin감수성이 저하된 분리균이 증가하고 있다는 결과를 보고하고 있어[31] 추후 *P. aeruginosa* 감염증의 항생제 치료가 매우 어려워질 것이 우려된다. 다제내성이 큰 문제가 되고 있는 *A. baumannii*에서는 imipenem에 대한 감수성이 2000년까지는 90%를 상회하였으나 2010년에는 31.1%까지 유의하게 감소하는 두드러진 변화를 보였다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구에서는 오염균의 가능성이 높은 피부상재균(*Coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS), *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp.)이 동정되어도 임상적인 의미의 해석 없이 모두 분석에 포함하였다. 둘째, 분리된 균들이 연관된 유전형질을 가졌는지 평가를 하지 않았기 때문에 특정 군주에 의한 집단 발병이 따로 구분되지 않았다. 셋째, 연구 기간 동안 항생제 사용량과 환자들의 인구학적 특성 및 중증도의 변화는 따로 고려하지 않았다.

저자들은 한 대학병원에서 13년동안 시행된 혈액 배양검사 결과를 분석하여, 관찰 기간 동안 그람 음성균에서 항생제에 대한 감수성이 감소하는 추세를 확인하였다. 특히 포도당 비발효성 그람음성 균인 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*에서는 imipenem에 대한 내성률이 급증하고 있는 것을 확인하였다.

References

- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584-602.
- 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;244:379-86.
- Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Kim EC, Choe KW. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:745-51.
- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:59-69.
- 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.
- 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.
- 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;30:454-60.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:111-8.
- 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 fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill* 2011;16 pii.19983.
- Ahn GY, Jang SJ, Lee SH, 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.
- Kang BK, Lee HJ, Suh 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.
- 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 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;12:163-8.
- 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;27:265-75.
15. 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;41:216-23.
 16. 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;35:365-9.
 17. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement M100-S21. 2011;31.
 18. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline - Third Edition. M39-A3. 2009;29.
 19. Arpi M, Victor MA, Møller JK, Jønsson V, Hansen MM, Peterslund NA, Bruun B. Changing etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies in Denmark. Scand J Infect Dis 1994;26:157-62.
 20. Falagas ME, Kasiakou SK, Nikita D, Morfou P, Georgoulis G, Rafailidis PI. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospital. BMC Infect Dis 2006;6:99.
 21. Worth LJ, Slavin MA. Bloodstream infections in haematology: risks and new challenges for prevention. Blood Rev 2009;23:113-22.
 22. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. J Clin Microbiol 2003;41:2275-8.
 23. 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;39:3279-81.
 24. Weinstein MP, Mirrett S, Van Pelt L, McKinnon M, Zimmer BL, Kloos W, Reller LB. Clinical importance of identifying coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures: evaluation of MicroScan Rapid and Dried Overnight Gram-Positive panels versus a conventional reference method. J Clin Microbiol 1998;36:2089-92.
 25. 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.
 26. Chung 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;20:637-42.
 27. Kim MN. Multidrug-resistant Organisms and Healthcare-associated Infections. Hanyang Med Rev 2011;31:141-52.
 28. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1672-80.
 29. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 2010;362:1804-13.
 30. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228-36.
 31. 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.