

Factors Influencing the False Positive Signals of Continuous Monitoring Blood Culture System

Young Uh^{1,2}, In Ho Jang¹, Soon Deok Park¹, Kab Seung Kim¹, Dong Min Seo², Kap Jun Yoon¹,
Hee Kyoung Choi³, Young Keun Kim³, Hyo Youl Kim³

*Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Medical Information Development and ³Internal Medicine,
Yonsei University Wonju Severance Christian Hospital, Wonju, Korea*

Background: The false positive signals of a continuous monitoring blood culture system (CMBCS) increase the reporting time and laboratory cost. This study aimed to determine the highly relevant variables that discriminate false positive signals from true positive signals in a CMBCS.

Methods: Among 184,363 blood culture sets (aerobic and anaerobic), the signal-positive samples according to a BACTEC FX system (Plus Aerobic/F, BDA; Plus Anaerobic/F, BDN) and BacT/Alert 3D system (Standard Aerobic, BSA; Standard Anaerobic, BSN) between April 2010 and November 2013 were classified into two groups: false positive or true positive signals. The data of 15 parameters between the two groups were then statistically compared.

Results: Among total blood cultures, the positive rates of CMBCS signals according to BDA, BDN, BSA, and BSN were 4.9%, 2.8%, 3.8%, and 3.2%,

respectively. The false positive rates of CMBCS signals according to BDA, BDN, BSA, and BSN were 0.6%, 0.1%, 0.1%, and 0.1%, respectively. The blood volume, detection time, time interval between admission and test, C-reactive protein concentration, leukocyte count, delta neutrophil index, and mean peroxidase index showed statistically significant differences between the two groups.

Conclusion: There were no variables with diagnostic sensitivity and specificity for discriminating the two groups. Therefore, analysis of bacterial growth curves produced by CMBCS is needed for early and effective detection of false positive signals. (*Ann Clin Microbiol* 2014;17:58-64)

Key Words: Blood, Culture, False positive, Monitoring, Signal

INTRODUCTION

균혈증 원인균의 정확하고 신속한 동정과 이에 따른 항균제 감수성검사는 임상미생물검사실의 가장 중요한 업무의 하나이다. 균혈증의 원인균은 매우 다양하므로 호기성과 혐기성 액체 배지에 접종한 후 일반 배양기 또는 혈액배양 전용 배양기에서 배양한다. 혈액배양 전용 배양기는 1970년대 초반 반자동화 혈액배양기가 개발되었고, 1990년에 들어서는 지속적으로 원인균 검출을 모니터링 할 수 있는 continuous monitoring blood culture system (CMBCS)이 개발되었다[1]. CMBCS가 개발된 이후로 CMBCS의 균 검출에 관련된 자료가 축적되고, 검출 알고리즘과 혈액배양 배지가 개선됨에 따라 원인균의 검출 시간이 더욱 짧아지게 되었다[1,2]. CMBCS를 이용하여 혈액배양

을 시행할 때는 대부분의 중요한 균혈증 원인균이 배양 2-3일 내에 검출되며, 보고자에 따라서는 혈액배양 기간을 4일 심지어 3일까지 단축하여도 통상적인 혈액배양에는 충분하다고 하였다[2]. 이러한 연구 결과들에 근거하여 혈액배양 기간은 수작업으로 원인균을 확인할 경우에는 7일, 지속적 혈액배양 감시 장비(CMBCS)를 사용하면 5일간 배양한다[1]. 현재까지 CMBCS에 관한 연구는 주로 균 검출 시간과 관련하여 분리되는 균종의 양성률과 분포, 배양 전의 조건들인 혈액량, 항균제 사용 여부나 채취 후 접종까지의 시간과 환경에 대한 분석이었으며 [1-3], CMBCS의 장비 위양성 원인에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

CMBCS에서 장비 양성이었으나 그람염색에서 균이 발견되지 않으면 검사실 여건에 따라서 acridine orange 염색을 하거

Received 6 March, 2014, Revised 19 April, 2014, Accepted 21 April, 2014

Correspondence: Young Uh, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 220-701, Korea. (Tel) 82-33-741-1592, (Fax) 82-33-731-0506, (E-mail) u931018@yonsei.ac.kr

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© 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.

나 여러 종류의 배지에 집중하게 되고[4], 균이 증식할 때까지 며칠 동안 기다릴 수도 있다. 이런 이유로 CMBCS 장비 위양성은 보고 시간의 지연과 검사 비용의 증가를 초래할 수 있다.

이에 본 연구에서는 CMBCS의 장비 위양성률 분석과 함께 위양성률과 연관성이 높은 변수를 찾아냄으로써 위양성 시그널을 선별하는 데 도움을 주고자 하였다.

MATERIALS AND METHODS

2010년 4월부터 2013년 11월까지 혈액배양이 의뢰된 검체 중 CMBCS인 BACTEC FX system (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)과 BacT/Alert 3D system (bioMérieux, Durham, NC, USA)에서 혈액배양 한 세트인 호기성과 혐기성 배양병 중 양성 시그널을 먼저 보인 혈액배양 검체를 대상으로 결과를 분석하였다. BACTEC FX system에 사용한 호기성과 혐기성 배지는 BACTEC Plus Aerobic/F (BDA)와 Lytic/10 Anaerobic/F (BDN) 배지를 사용하였고, BacT/Alert 3D system은 Standard Aerobic (BSA)와 Standard Anaerobic (BSN) 배양병을 사용하였다. 두 CMBCS의 혈액배양병은 하루 간격으로 교대로 검사실에 비치하였다.

CMBCS 장비 양성 중에서 위양성에 관여하는 인자를 평가하기 위하여 CMBCS 장비 양성 검체를 위양성과 진양성으로 나누어 성별, 연령, 혈액배양 집중량, CMBCS 배양 후 균 검출 시간, 입원일과 혈액배양 의뢰와의 시간 간격, 검사실 접수 시간, C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 백혈구 수, 호중구 수, large unstained cell (LUC), delta neutrophil index (DNI), mean peroxidase index (MPXI), 동맥혈의 pH, 산소압 및 이산화탄소압 결과를 비교하였다. CMBCS 장비 위양성의 정의는 CMBCS에서 양성이었으나 그람염색에서 균이 관찰되지 않고 혈액우무배지(Becton Dickinson), MacConkey 우무배지와 chocolate 우무배지의 계대배양에서 집락이 형성되지 않을 경우로 하였으며, 진양성은 계대배양에서 균이 증식된 경우로 정의하였다. 혈액배양 집중량은 입고되는 혈액배양병의 바코드와 전자저울로 측정된 무게를 인터페이스 프로그램을 이용하여 검사실정보시스템의 혈액배양 자료관리시스템에 저장한 후 진료과에 불출하고, 채혈된 혈액배양병이 검사실에 접수되면 혈액배양병 바코드를 등록하고 무게를 측정하여 불출 전의 혈액배양병과의 무게 차이를 혈액 밀도를 반영한 부피 단위로 전환하여 측정하였다[5]. CMBCS 배양 후 균 검출 시간은 CMBCS에서 양성을 보인 시간을 기준으로 하였다. 검사실 접수 시간은 접수 후 30분 간격으로 CMBCS에 배양하는 오전 8시부터 오후 5시까지의 정규 근무시간과 접수 후 3-4시간 간격으로 CMBCS에 배양하는 당직 근무시간으로 분류하였다. 혈청 CRP 농도는 Modular DPE system (Roche, Basel, Switzerland)로 측정하였다. 온혈구계산은 자동혈액분석장비인 ADVIA2120 (Siemens

Healthcare Diagnostics, Sacramento, CA, USA)을 이용하였고 DNI는 기존의 방법[6]으로 계산하였다. 동맥혈가스검사는 RAPIDLab 1200 System (Siemens Healthcare Diagnostics)을 이용하였다. 결과 분석에 이용한 검사들은 혈액배양 의뢰 시간으로부터 24시간 이내의 결과를 대상으로 하였다[7].

통계분석은 IBM SPSS Statistics Version 20을 이용하였다. 변수의 특성에 따라 이분 변수인 경우에는 chi-square를 적용하였다. 연속 변수는 t-test를 적용하였으며, Levene test의 등분산 검정의 유의 확률이 $P > 0.05$ 이면 등분산이 가정된 t-test의 유의 확률을 적용하였고, Levene 유의 확률이 $P \leq 0.05$ 이면 등분산이 가정되지 않은 t-test의 유의 확률을 적용하였다. 통계적 유의성은 양측검정을 적용하였고, $P < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다. 4종류의 혈액배양병에서 위양성과 진양성 시그널의 자료 값이 통계적으로 유의한 차이가 있는 변수들에 대하여 상대수행능곡선(relative operating characteristic curve, ROC curve)으로 곡선아래면적(area under the ROC curve, AUC)을 검정변수 값의 평균치에 따라 위양성과 진양성의 상태변수 값을 설정하여 분석하였다. CMBCS 장비별 진양성과 위양성의 평균 시간을 전체적으로 분석하면 위양성이 진양성에 비해 길었으나 자료의 산포도를 분석했을 때 혈액배양 후 매우 이른 시기에 위양성을 보이는 현상이 관찰되어 배양기간의 분석을 일자와 함께 시간에 따른 양성률 분석을 추가하였다.

RESULTS

총 184,863 혈액배양 검체 세트 중 BDA, BDN, BSA와 BSN의 혈액배양 장비 양성률은 각각 4.9% (3,078/63,344), 2.8% (1,760/63,344), 3.8% (4,591/121,519) 및 3.2% (3,854/121,519)였다. 전체 혈액배양에서의 장비 위양성률은 BDA와 BDN은 0.6%와 0.1%였고, BSA와 BSN은 모두 0.1%였다. 혈액배양 장비 양성인 검체 중에서 BDA, BDN, BSA와 BSN의 장비 위양성률은 11.0%, 4.8%, 3.4% 및 4.1%였다(Table 1).

BDA의 장비 위양성은 진양성에 비해 혈액 채혈량이 많고 검출 시간이 길며 입원일과 혈액배양 의뢰일의 간격이 짧았고, 검사 결과 중에서는 C-반응단백 농도, 백혈구 수, 호중구 수와 DNI는 낮았고 MPXI는 높았다($P < 0.05$) (Table 2). BDN의 장비 위양성은 진양성에 비해 여자에서 많았고, DNI는 낮았으며 산소압 및 이산화탄소압이 높았다($P < 0.05$) (Table 2). BSA의 장비 위양성은 진양성에 비해 연령이 낮았고, 혈액 채혈량이 많았으며 C-반응단백 농도와 DNI가 낮았다($P < 0.05$) (Table 2). BSN의 장비 위양성은 진양성에 비해 연령이 낮았고 혈액 채혈량이 많았으며 검출 시간이 길고 입원일과 혈액배양 의뢰일의 간격이 짧았으며 당직 근무시간 때 높았고 백혈구 수, LUC와 MPXI는 높았다.

BDA의 장비 위양성군의 상대수행능곡선 분석에서 AUC는

Table 1. Number (%) of signal positive blood cultures by continuous monitoring blood culture systems

Blood culture results	No. (%) of blood culture bottle			
	BACTEC FX system		BacT/Alert 3D system	
	Aerobic	Anaerobic	Aerobic	Anaerobic
Total number	63,344 (100)	63,344 (100)	121,519 (100)	121,519 (100)
Signal negative	60,266 (95.1)	61,584 (97.2)	116,928 (96.2)	117,665 (96.8)
Signal positive	3,078 (4.9)	1,760 (2.8)	4,591 (3.8)	3,854 (3.2)
True positive	2,739 (4.3)	1,675 (2.7)	4,437 (3.7)	3,697 (3.1)
False positive	339 (0.6)	85 (0.1)	154 (0.1)	157 (0.1)

검출 시간, DNI, CRP, 호중구 수, MPXI, 백혈구 수, 혈액 채혈량, 입원일과 혈액배양 의뢰 간격의 순으로 0.660에서 0.530사이였다. BDN의 장비 위양성군의 AUC는 이산화탄소압, 산소압 및 DNI의 순으로서 각각 0.649, 0.630과 0.533이었다. BSA의 장비 위양성군의 AUC는 연령, CRP, 혈액 채혈량, DNI의 순으로 높았으며 0.615에서 0.548사이였다. BSN의 장비 위양성군의 AUC는 LUC, 백혈구 수, 연령, 혈액 채혈량, 검출시간, MPXI, 입원일과 혈액배양 의뢰일의 간격의 순으로 0.577에서 0.513사이였다(Table 2).

4종류의 혈액배양병의 배양 기간에 따른 양성률에서 장비 진양성은 4종류의 배양병 모두가 배양 기간이 경과하면서 낮아지는 추세였으나 장비 위양성은 BDA를 제외하곤 배양 4일째까지 낮아지다가 5일째 높아졌다. 배양 시간대별 검출률에서 BDN은 배양 1시간 이내에 장비 양성을 보인 검체의 90.9% (10/11)가 장비 위양성이었고, BSA와 BSN은 배양 4시간 이내의 장비 양성을 보인 검체의 54.2% (45/83)와 59.1% (36/61)가 장비 위양성이었다(Table 3).

4종류의 혈액배양병의 백혈구 수에 따른 양성률에서 BDA는 백혈구 수가 1,000/ μ L이하이거나 100,000/ μ L 초과할 때와 참고범위 수준인 4,000-10,000/ μ L 사이일 때 장비 위양성이 장비 진양성보다 상대적 비율이 높았고, BSA와 BSN은 백혈구 수가 50,000/ μ L를 넘을 때 장비 위양성이 진양성보다 상대적 비율이 높았으나 대상 수가 너무 적어 정확한 분석은 할 수 없었다(Table 4).

DISCUSSION

CMBCS는 배양병 내의 미생물 성장에 의한 이산화탄소의 증가 또는 산소의 감소로 생긴 압력의 변화를 측정하는 VersaTREK system, 증가된 이산화탄소를 센서를 이용하여 비색법으로 측정하는 BacT/Alert system과 형광량의 증가를 이용하는 BACTEC 장비가 대표적이다[1]. BacT/Alert system은 최초로 개발된 CMBCS로서 배지병 바닥의 고체 센서는 배양병 내의 이산화탄소 농도가 높아지면 청록색이 노랑색으로 변화하게 되는데, 장비에서는 배지병 바닥을 10분 간격으로 빛을

쏘아서 반사되는 빛의 양을 전압량으로 정량화한 것을 알고리즘으로 분석한다[1,2]. BacT/Alert system에서 미생물 성장의 판독 알고리즘은 처음 측정한 전압량이 설정된 역치(threshold)보다 클 때, 배지 내의 이산화탄소량이 지속적으로 증가할 때와 이산화탄소 생성 속도의 증가를 이용한다[1]. CMBCS인 BACTEC 계열 장비들은 배지 내 이산화탄소가 배지병 바닥의 센서 위치로 확산되면 센서에 포함되어 있는 물에 용해되어 수소이온을 생성하게 되고, 수소이온이 많아져 pH가 낮아지면 센서의 형광이 증가되며, 증가된 형광량은 전기신호로 전환되고, 시간에 따른 형광량 단위 그래프로 만들어지는 성장곡선 자료를 알고리즘을 이용하여 분석한다[1]. 이러한 알고리즘에는 역치 분석, 이산화탄소 생성량의 급격한 변화의 검출, 혈액배양병 내의 백혈구에 의한 이산화탄소 증가와 미생물에 의한 이산화탄소 증가를 구분하는 다양한 분석 프로그램이 포함되어 있다고 한다[8].

CMBCS의 혈액 내 미생물의 검출 양성률과 분리되는 균종의 종류는 사용하는 장비와 배지의 종류에 따라 달라질 수 있으며[1,2], 선행질환의 분포[9], 배양 전 항균제 사용 유무와 같은 환자 요인과 무균적 채취, 채취 시기와 횟수, 채혈량, 채혈 후 CMBCS 배양까지의 시간 등과 같은 채취부터 배양까지의 배양 전 요인에 따라서도 달라진다[1-3]. CMBCS는 장비별로 장단점이 있으며, 회사마다 지속적으로 단점을 보완하고 배지의 기능을 개선하고 있기 때문에 과거 특정 시점에서의 장비간 비교 결과가 현재나 미래의 진단적 가치의 우월성을 의미하지는 않는다.

CMBCS의 장비 위양성률에 대한 연구는 많지 않으나 연구 시기와 보고자에 따라 다양한 결과를 보고하고 있다. 또한 보고자에 따라서도 혈액배양 장비 위양성률을 산정하는 모집단 변수를 전체 혈액배양병으로 하거나 또는 장비 양성 검체를 적용함으로써 장비 위양성률 결과에 커다란 차이를 보이게 된다. 1992년 Wilson 등[10]은 5,918개와 5,992개의 호기성과 혐기성 배양의 비교 연구에서 BACTEC 660/730 system의 호기성과 혐기성 장비 위양성률은 11.8% (700/5,918)와 8.1% (483/5,992)로 높았으나 1993년에 Nolte 등[8]은 BACTEC 9240 system과 BACTEC 660 system의 장비 위양성률은 각각 2.2%와 2.3%로

Table 2. Data comparison of false positive and true positive signals obtained from BACTEC FX system and BacT/Alert 3D system by according to parameters

Parameters	BACTEC FX system						BacT/Alert 3D system					
	Aerobic			Anaerobic			Aerobic			Anaerobic		
	False positive*	True positive*	P value	AUC	False positive*	True positive*	P value	AUC	False positive*	True positive*	P value	AUC
Gender (F/M)	145/194	1,094/1,645	0.316	NT	47/38	688/987	0.010	NT	57/97	1,931/2,506	0.109	NT
Age (yr)	60.5	61.2	0.761 [†]		56.5	58.9	0.487		52.7	60.2	0.001	0.615
Blood volume (mL)	3.5	3.3	0.018	0.531	2.7	2.8	0.664 [†]		3.0	2.1	0.000	0.584
Detection time (min)	2,448	1,553	0.000	0.660	2,241	1,773	0.072		1,830	1,559	0.108	
Interval time [‡] (days)	12.6	17.3	0.004	0.530	15.8	12.2	0.238 [†]		13.2	11.2	0.432 [†]	
Entry [§] (D/N)	173/166	1,384/1,355	0.863		35/50	868/807	0.059		72/82	2,170/2,267	0.623	
CRP (mg/dL)	6.8	9.0	0.003	0.583	9.7	8.8	0.566 [†]		6.4	9.2	0.002	0.596
Leukocyte count (10 ⁶ /L)	10,181	11,490	0.019	0.564	10,054	1,160	0.176 [†]		12,150	11,479	0.341 [†]	
Neutrophil count (10 ⁶ /L)	7,734	9,440	0.000	0.579	7,591	8,863	0.096 [†]		8,327	9,213	0.127 [†]	
LUC (%)	2.3	2.0	0.218		2.2	2.0	0.589 [†]		2.8	1.8	0.091	
DNI	1.7	4.6	0.000	0.644	2.8	4.8	0.002	0.533	3.0	4.6	0.001	0.548
MPXI	2.4	1.7	0.037	0.576	2.9	1.7	0.079 [†]		1.2	1.4	0.621 [†]	
pH	7.4	7.4	0.832 [†]		7.4	7.4	0.680 [†]		7.4	7.4	0.326 [†]	
PaO ₂ (mmHg)	96.8	99.2	0.455 [†]		110.8	98.1	0.039 [†]	0.630	103.4	97.7	0.170 [†]	
PaCO ₂ (mmHg)	33.3	33.8	0.596 [†]		36.1	32.4	0.019 [†]	0.649	33.5	33.5	0.983 [†]	

Abbreviations: AUC, area under the relative operating characteristic curve; F, female; M, male; NT, not tested; D, day work time (working hours; 08:00-17:00); N, night work time (working hours; 17:00-08:00); CRP, C-reactive protein; LUC, large unstained cell; DNI, delta neutrophil index; MPXI, mean peroxidase index.

*Data was expressed as mean value. [†]Levene test showed equal variance ($P > 0.05$). [‡]Time interval between admission day and request day of blood culture. [§]Entry time of blood culture bottles to continuous monitoring blood culture systems.

Table 3. Number (%) of false positive and true positive signals obtained from BACTEC FX system and BacT/Alert 3D system according to blood volume and detection time

Parameters	BACTEC FX system				BacT/Alert 3D system			
	Aerobic		Anaerobic		Aerobic		Anaerobic	
	False positive	True positive	False positive	True positive	False positive	True positive	False positive	True positive
Blood volume (mL)								
≤0.5	126 (7.7)	382 (14.1)	13 (15.3)	342 (20.5)	38 (24.7)	1,440 (32.6)	48 (30.6)	1,295 (35.0)
>0.5-10	310 (91.7)	2,295 (84.4)	71 (83.5)	1,293 (77.6)	111 (72.1)	2,947 (66.7)	106 (67.5)	2,370 (64.2)
>10	2 (0.6)	41 (1.5)	1 (1.2)	32 (1.9)	5 (3.2)	30 (0.7)	3 (1.9)	29 (0.8)
Total	338 (100)	2,718 (100)	85 (100)	1,667 (100)	154 (100)	4,417 (100)	157 (100)	3,694 (100)
Detection time								
Day (s) 1	115 (33.9)	1,706 (62.3)	46 (54.1)	985 (58.8)	93 (60.4)	2,750 (62.0)	83 (52.9)	2,404 (65.0)
2	120 (35.4)	732 (26.7)	14 (16.5)	395 (23.6)	26 (16.9)	1,223 (27.6)	30 (19.1)	947 (25.6)
3	52 (15.3)	198 (7.2)	7 (8.2)	113 (6.7)	13 (8.4)	308 (6.9)	23 (14.6)	185 (5.0)
4	31 (9.2)	61 (2.2)	9 (10.6)	104 (6.2)	8 (5.2)	109 (2.4)	6 (3.8)	90 (2.5)
5	21 (6.2)	42 (1.6)	9 (10.6)	78 (4.7)	14 (9.1)	47 (1.1)	15 (9.6)	71 (1.9)
Total	339 (100)	2,739 (100)	85 (100)	1,675 (100)	154 (100)	4,437 (100)	157 (100)	3,697 (100)
Hour (s) ≤1	0 (0)	2 (0.1)	10 (11.8)	1 (0.1)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>1-2	0 (0)	14 (0.5)	2 (2.4)	26 (1.6)	1 (0.6)	1 (0)	4 (2.5)	0 (0)
>2-4	5 (1.5)	58 (2.1)	4 (4.7)	41 (2.4)	43 (28.0)	37 (0.8)	32 (20.4)	25 (0.7)
>4-8	1 (0.3)	24 (0.9)	8 (9.4)	17 (1.0)	1 (0.6)	30 (0.7)	0 (0)	34 (0.9)
>8-16	46 (13.6)	910 (33.2)	9 (10.6)	598 (35.7)	32 (20.8)	1,283 (28.9)	35 (22.3)	1,455 (39.4)
>16-32	108 (31.8)	1,072 (39.1)	16 (18.8)	509 (30.4)	22 (14.3)	2,035 (45.9)	24 (15.3)	1,473 (39.8)
>32-64	116 (34.2)	506 (18.5)	16 (18.8)	272 (16.2)	28 (18.2)	826 (18.6)	37 (23.6)	497 (13.4)
>64	63 (18.6)	153 (5.6)	20 (23.5)	211 (12.6)	26 (16.9)	225 (5.1)	25 (15.9)	213 (5.8)
Total	339 (100)	2,739 (100)	85 (100)	1,675 (100)	154 (100)	4,437 (100)	157 (100)	3,697 (100)

Table 4. Number (%) of false positive and true positive signals obtained from BACTEC FX system and BacT/Alert 3D system according to white blood cell count

WBC count (10 ⁶ /L)	BACTEC FX system				BacT/Alert 3D system			
	Aerobic		Anaerobic		Aerobic		Anaerobic	
	False positive	True positive	False positive	True positive	False positive	True positive	False positive	True positive
TLC ≤1,000	15 (4.5)	92 (3.5)	2 (2.4)	58 (3.6)	0 (0)	112 (2.6)	4 (2.6)	106 (2.9)
>1,000-4,000	23 (7.0)	196 (7.4)	7 (8.4)	107 (6.6)	11 (7.2)	316 (7.2)	11 (7.1)	246 (6.7)
>4,000-10,000	163 (49.2)	1,059 (39.8)	38 (45.8)	665 (40.7)	65 (43.0)	1,674 (38.4)	51 (32.9)	1,410 (38.7)
>10,000-30,000	125 (37.8)	1,238 (46.5)	35 (42.2)	764 (46.8)	72 (47.7)	2,170 (49.8)	81 (52.2)	1,802 (49.4)
>30,000-50,000	3 (0.9)	64 (2.4)	1 (1.2)	35 (2.1)	1 (0.7)	79 (1.8)	4 (2.6)	79 (2.2)
>50,000-100,000	0 (0)	10 (0.4)	0 (0)	2 (0.1)	1 (0.7)	8 (0.2)	2 (1.3)	1 (0.0)
>100,000	2 (0.6)	1 (0.0)	0 (0)	1 (0.1)	1 (0.7)	2 (0.0)	2 (1.3)	4 (0.1)
Total	331 (100)	2,660 (100)	83 (100)	1,632 (100)	151 (100)	4,361 (100)	155 (100)	3,648 (100)
TNC ≤1,000	22 (7.3)	133 (5.4)	3 (4.1)	72 (4.7)	2 (1.5)	176 (4.3)	7 (5.0)	159 (4.6)
>1,000-4,000	55 (18.4)	392 (15.8)	14 (18.9)	259 (17.0)	29 (21.3)	624 (15.3)	27 (19.3)	558 (16.3)
>4,000-10,000	141 (47.2)	1,098 (44.4)	35 (47.3)	693 (45.6)	52 (38.2)	1,823 (44.8)	51 (36.4)	1,510 (44.0)
>10,000-30,000	78 (26.1)	804 (32.5)	22 (29.7)	479 (31.5)	53 (39.0)	1,393 (34.2)	53 (37.9)	1,164 (33.9)
>30,000-50,000	2 (0.7)	43 (1.7)	0 (0)	18 (1.2)	0 (0)	52 (1.3)	2 (1.4)	37 (1.1)
>50,000-100,000	0 (0)	4 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0.1)	0 (0)	3 (0.1)
>100,000	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	299 (100)	2,474 (100)	74 (100)	1,521 (100)	136 (100)	4,074 (100)	140 (100)	3,431 (100)

Abbreviations: WBC, white blood cell; TLC, total leukocyte count; TNC, total neutrophil count.

보고하였다. BacT/Alert system의 호기성과 혐기성 장비 위양성률은 1992년 Wilson 등[10]은 0.4% (22/5,918)와 0.3% (18/5,992)로 보고하였고 1995년 Rohner 등[11]은 3.7% (198/5,284)와 1.1% (57/5,284), 2007년 Mirrett 등[12]은 0.7%와 0.8%로 보고하였다. 본 연구에서의 호기성과 혐기성 장비 위양성률은 BACTEC FX system은 0.6%와 0.1%, BacT/Alert system은 모두 0.1%로 외국의 결과와 비슷하거나 낮은 결과를 보였다. 혈액배양 장비 위양성률을 전체 혈액배양병을 기준으로 하면 낮은 것으로 평가할 수 있으나 장비 양성인 검체를 기준으로 분석하면 매우 높아지게 된다.

CMBCS 장비 위양성 요인은 이산화탄소압을 분석하는 경우에는 혈액 내 이산화탄소가 너무 많을 수 있는 조건들인 백혈구증가증, 호흡성산증, 집중 혈액량이 너무 많을 때, 차가운 상태에서 보관 후 CMBCS에 배양하여 혈구의 대사 이상을 유발할 경우 등을 생각해 볼 수 있다. 본 연구에서 CMBCS 장비 위양성과 진양성의 통계적 의미가 있는 차이를 보이는 변수는 많았으나 위양성과 진양성을 판별하는 데 도움이 되는 조건은 백혈구수가 50,000/ μ L를 초과하면서 LUC가 40% 이상일 때와 4시간 이내의 검출시간이었다. 그러나 이러한 두 조건은 전체 장비 위양성의 일부분만을 감별하는 데 도움을 줄 수 있다.

본 연구 결과를 종합해 볼 때 CMBCS 장비 위양성률에 미치는 영향으로 혈액배양 검체의 채혈량, 백혈구증가증 등과 같은 검체 자체의 요인보다는 조기 검출 알고리즘과의 연관성이 높을 것으로 판단된다. CMBCS 이전의 자동혈액배양기인 BACTEC NR 660과 같은 장비는 주기적으로 균성장에 의한 이산화탄소의 양을 측정한 성장치(growth value, GV)가 30 이상이거나 성장치의 변화 값인 delta-GV가 10 이상이면 양성으로 판단하였다[13]. 이에 반해 CMBCS는 이산화탄소 농도의 변화 값을 예민하게 검출하는 알고리즘을 적용함으로써 검출 시간이 빨라지고 전체적인 검출 양성률이 높아졌으나 상대적으로 장비 위양성의 가능성이 커진 것으로 생각된다. 사용자 측면에서 균 검출 알고리즘을 정확히는 알 수 없으나 매우 정밀한 수학적 기법을 기반으로 전기적 신호를 측정할 것이므로, CMBCS 배양기의 온도와 전압을 안정적으로 유지하는 것이 근본적으로 장비 위양성률을 줄일 수 있는 방안으로 생각되었다. Zhu 등[14]도 BacT/Alert system을 이용한 무균성 검사를 위한 혈액성분제제의 배양에서 장비 양성을 보인 검체 중에서의 위양성률은 12.3%임을 보고하면서 배양기의 온도 변화가 없게 안정적으로 유지하는 것이 위양성률을 줄이는 데 중요함을 지적하였다. 또한 Zhu 등[14]은 CMBCS 장비의 균 성장을 반영하는 이산화탄소 성장곡선 그래프에서 위양성은 양성 신호 이후에 이산화탄소 측정량 곡선 끝이 지속적으로 올라가지 않는 특징이 있음을 보고하였다. 본 연구의 제한점으로는 두 종류의 CMBCS 장비별로 같은 검체로 동시에 비교 연구를 하지 않아서 장비별 위양성 요인을 정확히 비교 분석할 수 없었다.

또한 본 연구는 혈액배양을 실시한 시점으로부터 24시간 이내에 시행한 검사 결과들을 분석한 후향적 연구이므로 이러한 변수들의 결과 분석에 신뢰도가 떨어질 가능성이 있다. 향후 CMBCS의 장비 위양성 요인에 대한 전향적 연구와 더불어 CMBCS에서 양성을 보일 때 장비에서 보여주는 성장곡선을 분석하여 위양성과 진양성을 감별하는 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

REFERENCES

1. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444-65.
2. Petti CA, Weinstein MP, Carroll KC. Systems for Detection and Identification of Bacteria and Yeasts. In: Versalovic J, Carroll KC, et al, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington, DC; ASM Press, 2011:15-26.
3. Kim S. Development of blood culture and quality improvement. *Ann Clin Microbiol* 2013;16:153-61.
4. Adler H, Baumann N, Frei R. Evaluation of acridine orange staining as a replacement of subcultures for BacT/ALERT-positive, gram stain-negative blood cultures. *J Clin Microbiol* 2003;41:5238-9.
5. Shim H, Kim K, Uh Y, Seo D, Kim H, Yoon Y. The development and evaluation of blood volume measuring system for blood culture quality improvement. *J Test Eval* 2012;40:521-6.
6. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:241-6.
7. Jin HK, Jang JY, Uh Y, Kwon O, Yoon KJ, Kim HY, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation between contaminants and pathogens in bacteremia. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:7-12.
8. Nolte FS, Williams JM, Jerris RC, Morello JA, Leitch CD, Matushek S, et al. Multicenter clinical evaluation of a continuous monitoring blood culture system using fluorescent-sensor technology (BACTEC 9240). *J Clin Microbiol* 1993;31:552-7.
9. Dreyer AW, Ismail NA, Nkosi D, Lindeque K, Matthews M, van Zyl DG, et al. Comparison of the VersaTREK blood culture system against the Bactec9240 system in patients with suspected bloodstream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2011;10:4.
10. Wilson ML, Weinstein MP, Reimer LG, Mirrett S, Reller LB. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1992;30:323-9.
11. Rohner P, Pepey B, Auckenthaler R. Comparison of BacT/Alert with Signal blood culture system. *J Clin Microbiol* 1995;33:313-7.
12. Mirrett S, Hanson KE, Reller LB. Controlled clinical comparison of VersaTREK and BacT/ALERT blood culture systems. *J Clin Microbiol* 2007;45:299-302.
13. Levi MH, Gialanella P, Motyl MR, McKittrick JC. Rapid detection of positive blood cultures with the BACTEC NR-660 does not require first-day subculturing. *J Clin Microbiol* 1988;26:2262-5.
14. Zhu LW, Yang XM, Xu XQ, Xu J, Lu HJ, Yan LX. Analysis of false-positive reaction for bacterial detection of blood samples with the automated microbial detection system BacT/ALERT 3D. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16:1207-10.

=국문초록=

지속적 혈액배양 감시 장비의 위양성 시그널에 관여하는 요인

연세대학교 원주세브란스기독병원 ¹진단검사의학과, ²의료정보개발실, ³내과
어 영^{1,2}, 장인호¹, 박순덕¹, 김갑승¹, 서동민², 윤갑준¹, 최희경³, 김영근³, 김호열³

배경: 지속적 혈액배양 감시 장비의 위양성은 보고시간의 지연과 검사 비용의 증가를 초래할 수 있다. 본 연구에서는 지속적 혈액배양 감시 장비의 위양성과 진양성을 감별할 수 있는 임상적으로 유용한 변수를 찾아내고자 하였다.

방법: 2010년 4월부터 2013년 11월까지 BACTEC FX system의 호기성(Plus Aerobic/F, BDA)과 혐기성(Plus Anaerobic/F, BDN) 배양병과 BacT/ALERT 3D system의 호기성(Standard Aerobic, BSA)과 혐기성(Standard Anaerobic, BSN) 배양병에서 장비 양성을 보인 배양병을 위양성과 진양성의 두 군으로 분류하였고, 두 군에서 15개의 변수 측정값의 통계적 차이를 비교하였다.

결과: 전체 184,363개의 혈액배양 세트(호기성과 혐기성 배양병)에서 BDA, BDN, BSA와 BSN의 장비 양성률은 4.9%, 2.8%, 3.8%와 3.2%였고, 장비 위양성률은 각각 0.6%, 0.1%, 0.1%와 0.1%였다. 장비 위양성과 진양성의 통계적으로 유의한 차이가 있는 공통적인 변수는 혈액 채혈량, 검출 시간, 입원일과 검사 의뢰와의 시간 간격, C-반응단백 농도, 백혈구 수, delta neutrophil index와 mean peroxidase index였다.

결론: CMBCS 장비 위양성과 진양성을 감별하는 데 만족할만한 진단 예민도와 특이도를 가진 변수는 없었다. 향후 혈액 배양 장비 위양성을 조기에 효율적으로 검출하기 위해서는 CMBCS 세균 성장곡선의 분석이 필요할 것으로 생각되었다.

[Ann Clin Microbiol 2014;17:58-64]

교신저자 : 어영, 220-701, 강원도 원주시 일산로 20
원주세브란스기독병원 진단검사의학과
Tel: 033-741-1592, Fax: 033-731-0506
E-mail: u931018@yonsei.ac.kr