

Evaluation of a Quantitative Sonication Method of Catheter Tip Culture for Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection

Soo-Kyung Kim, Hyun-Ki Kim, Young Jin Ko, Heungsup Sung, Mi-Na Kim

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background: The diagnosis of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) should demonstrate catheter colonization of the same organism as the isolate from peripheral blood cultures, by catheter tip culture or by differential time to positivity (DTP) of catheter-drawn blood cultures versus peripheral blood cultures. The purpose of this study was to compare the sonication and the roll-plate methods of catheter tip culture.

Methods: One hundred and sixty-one catheter tips from 122 patients were submitted for catheter tip culture. Distal segments of the catheter were first inoculated using a roll-plate, and then inoculated by sonication. Sonication was performed using a BactoSonic device (Bandelin GmbH, Germany). A total of 1,018 sets of blood cultures from 7 days before to 1 day after catheter removal were analyzed for isolated organisms and DTP. Cutoffs of catheter colonization were ≥ 15 CFU for the roll-plate method, ≥ 100 CFU for sonication, and ≥ 2 h for DTP.

Results: Twenty-four catheter tips (14.9%) showed col-

onization with at least one of the two methods: 21 (13.0%) with the roll-plate method and 22 (13.7%) with sonication. The positivity rates for the two methods showed no significant difference, and the concordance rate for the two methods was 96.9% ($k=0.866$, $P<0.001$). Blood culture was positive in 56 episodes in 44 patients, and 14 episodes of CRBSI were diagnosed in 12 patients: 10 by tip culture (two by sonication only) and 8 by DTP. Of the 122 specimens that were negative according to both methods, 4 were from the episodes of CRBSI diagnosed by DTP.

Conclusion: Roll-plate and sonication methods are comparable in diagnostic sensitivity for catheter colonization. The roll-plate and sonication catheter tip culture methods and DTP are complementary for diagnosis of CRBSI. (*Ann Clin Microbiol* 2015;18:7-13)

Key Words: Central venous catheter, Quantitative catheter tip culture, Semi-quantitative roll plate, Sonication

INTRODUCTION

카테터 관련 균혈증(catheter-related blood stream infection, CRBSI)은 원내 감염으로 인한 균혈증의 대표적인 원인이며, 높은 이환율과 사망률을 보인다[1,2]. CRBSI를 진단하는 검사 실적 기준은 말초혈액배양 중 한 쌍 이상에서 균이 자라고 카테터 말단 배양에서 동일한 균이 자라는 경우 또는 카테터를 통해 채취한 혈액과 말초혈액배양에서 동일한 균이 자라고 카테터를 통해 채취한 혈액에서 말초혈액에 비해 양성검출시간(differential time to positivity, DTP)이 2시간 이상 빠른 경우 등이다[3].

CRBSI 진단을 위한 카테터 배양에 다양한 방법이 제안되어 왔다. 전통적으로 사용되던 방법은 카테터를 액체배지에 넣어

배양하는 방법이었으나, 1977년 Maki 등[4]이 제안한 배지굴리 기법이 액체배지 배양법에 비해 특이도가 높은 것으로 알려지면서 널리 사용되게 되었다. 배지굴리기법의 민감도는 45-84%, 특이도는 85%로 알려져 있다[5]. 하지만 배지굴리기법도 카테터를 유지한 시간이 10일 이하로 짧은 경우 CRBSI의 양성예측도가 8.8-20%로 낮으며, 카테터 내강의 미생물을 검출하지 못해서 위음성을 초래하는 문제점이 대두되었다[6-8]. 이러한 문제점을 해결하기 위해 초음파와 파쇄법이 제안되었다. 초음파와 파쇄법은 초음파를 이용하여 카테터에 부착된 균막(biofilm)을 분리해서 균막 속의 미생물을 부유시킨 초음파액을 정량배양하는 방법이다. 초음파 파쇄법은 민감도가 89-97%, 특이도가 89-97%로 배지굴리기법에 비해 민감도가 높지만, 임상적으로 의미 없는 균까지 민감하게 검출한다는 단점이 있다[5,9].

Received 16 October, 2014, Revised 12 December, 2014, Accepted 13 December, 2014

Correspondence: Mi-Na Kim, Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. (Tel) 82-2-3010-4511, (Fax) 82-2-478-0884, (E-mail) mnkim@amc.seoul.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.

국내에서는 카테터 균집락화를 진단하기 위해 카테터 말단을 배양하는 방법 중 초음파 파쇄법을 사용한 문헌보고가 없고, 카테터 말단 배양의 수행능에 대한 연구도 부족하다. 이 연구는 카테터 말단 배양의 초음파 파쇄를 이용한 배양법을 배지 굴리기법과 비교하고자 하였다. 또한 배지굴리기법의 반정량 결과와 초음파 파쇄법의 정량 결과를 비교하여, 초음파 파쇄법에서 의미있는 정량결과 기준을 검증하고자 하였다. CRBSI 진단에서 카테터 말단 배양법의 유용성을 평가하기 위해 DTP도 조사하였다.

MATERIALS AND METHODS

1. 대상

2014년 7월 서울아산병원에서 카테터 말단 배양이 의뢰된 122명의 환자로부터 제거한 161개의 카테터 말단을 연구 대상으로 하였으며, 중심정맥카테터, 케모포트(chemoport), 말초삽입 중심정맥카테터(peripherally inserted central catheter, PICC)를 포함하였다. CRBSI는 말초혈액배양 중 한 쌍 이상에서 균이 자라고 카테터 말단 배양에서 동일한 균이 자라거나, 카테터를 통해 채취한 혈액과 말초혈액배양에서 동일한 균이 자라고 카테터를 통해 채취한 혈액에서 말초혈액에 비해 양성검출 시간(differential time to positivity, DTP)이 2시간 이상 빠를 때로 정의하였다[3].

2. 카테터 배양법

카테터 말단을 배지굴리기법으로 먼저 접종한 후 초음파 파쇄를 실시하였다. 배지굴리기법은 Maki 등[4]이 기술한 방법에 따라 카테터 말단 5 cm 정도를 혈액천배지 전면에서 앞뒤로 5회 이상 굴리면서 접종한 후 35°C, 5% CO₂ 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 이후 배지굴리기법에 사용한 카테터 말단을 생리식염수 3 mL에 넣고, 30초 동안 진탕(vortex) 시킨 후, BactoSonic (Bandelin GmbH, Berlin, Germany)을 이용하여 1분 동안 40 kHz, 200 W로 초음파 처리한 후, 다시 30초간 진탕하였다[10]. 이 과정 후 생리식염수를 각각 30 μ L와 300 μ L 씩 혈액천배지에 접종하였다. 접종한 배지는 35°C, 5% CO₂ 배양기에서 48시간 배양하였다.

균집락화를 진단하는 기준은 배지굴리기법에서는 배지에 15개 이상의 집락이 형성된 경우로 설정했고, 15개 미만의 집락이 형성된 경우 유의하지 않다(insignificant growth)고 판독하였다. 집락 수를 100개까지 세고, 그 이상은 ≥ 100 으로 판독하였다.

초음파 파쇄법에서는 두 희석배수로 접종한 배지 중 집락수가 30-300개에 가까운 배지를 골라 카테터에 붙어 있던 총 균수를 산정하였다. 총 집락 수 100 CFU 이상을 집락화 진단기준으로 설정하였고[3], 100 CFU 미만의 집락이 형성된 경우 유

의하지 않다(insignificant growth)고 판독하였다. 1,000 CFU까지 집락 수를 세었으며, 그 이상은 $\geq 1,000$ CFU로 판독하였다. 배지굴리기법과 초음파 파쇄법 모두에서 세 종류 이상의 균이 혼재하여 자란 경우(mixed growth)는 유의하지 않다고 처리하였다.

3. 혈액배양법

대상 환자들에서 카테터를 제거하기 일주일 전부터 제거한 후 하루 뒤까지 접수된 혈액배양검사서에서 DTP와 동정된 균종을 분석하였다. 혈액배양은 성인의 경우 Bactec Plus Aerobic (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)과 Bactec Lytic/10 Anaerobic/F (Becton Dickinson) 배지에 접종하였고, 소아의 호기성배지는 Bactec Pediatric Plus/F (Becton Dickinson)을 사용하였다. 이후 Bactec FX (Becton Dickinson)에 장착하여 96시간까지 배양하였다. DTP는 검사실 전산정보시스템을 이용하여 계산하였으며, 혈액배양기를 장비에 장착했을 때의 시간으로부터 Bactec 장비에서 양성 신호를 받았을 때의 시간 차이로 정의하였다.

4. 통계분석

통계분석은 EP Evaluator Release 9 (David G. Rhoads Assoc., Kennett square, PA, USA)과 Microsoft Excel 2007 (Microsoft corporation, Redmond, WA, USA)을 사용하였다. McNemar 검정을 이용하여 배지굴리기법과 초음파 파쇄법의 양성 판정 결과에 유의한 차이가 있는지 보고, chi-square test를 이용하여 일치도를 분석하였다. 또한, 선형 대 선형 결합법(linear-by-linear association)을 이용하여 두 방법 간 정량 결과의 경향성을 분석하였다. 정량 결과의 경향성을 보기 위해 각각의 CFU를 범주화하였는데, 배지굴리기법은 CFU를 0, 1-14, 15-99, ≥ 100 으로 구분하였으며, 초음파 파쇄법은 0, 1-99, 100-999, $\geq 1,000$ CFU로 나누었다.

RESULTS

1. 배지굴리기법과 초음파 파쇄법의 비교

총 161개의 카테터 중 39건(24.2%)에서 균이 자랐다. 배지굴리기법으로 접종했을 때 양성률은 32건(19.9%)이었고, 초음파 파쇄법을 이용해 접종했을 때 양성률은 31건(19.3%)이었다(Table 1). 배지굴리기법과 초음파 파쇄법에서 균의 양성률은 유의한 차이를 보이지 않았으며($P=1.000$), 두 방법 사이의 일치도는 90.7% ($k=0.704$, $P<0.001$)였다.

양성 결과 중 두 배양법의 균집락화 기준에 따라 한 가지 방법에서라도 유의하다고 판독한 검체는 24건(14.9%)이었으며, 배지굴리기법이 21건(13.0%), 초음파 파쇄법이 22건(13.7%)이었다(Table 1). 배지굴리기법과 초음파 파쇄법에서 집락화 진

Table 1. Detection of catheter colonization and catheter-related bloodstream infections according to the diagnostic method employed

Sonication method		Roll-plate method (No. of CRBSIs/No. of CRBSIs diagnosed by DTP)				
		Colonization*	No colonization			
			Mixed growth	Insignificant growth	No growth	Total
Colonization [†]		19 (9/4)	1 (0/0)	0	2 (1/0)	22 (10/4)
No colonization	Mixed growth	0	1 (0/0)	0	2 (0/0)	3 (0/0)
	Insignificant growth	1 (0/0)	0	2 (0/0)	3 (0/0)	6 (0/0)
	No growth	1 (0/0)	0	7 (0/0)	122 (4/4)	130 (4/4)
	Total	21 (9/4)	2 (0/0)	9 (0/0)	129 (5/4)	161 (14/8)

*The cut-off used for the detection of colonization was ≥ 15 CFU for the roll-plate method; [†] The cut-off used for detection of colonization was ≥ 100 CFU for the sonication method;

Correlation of colonization detection between roll-plate and sonication method was significant ($P < 0.001$, Chi square test).

Abbreviations: CRBSI, catheter-related bloodstream infection; DTP, differential time to positivity.

Table 2. Quantitative comparison of CFU for the sonication and roll-plate methods

Quantification by the roll-plate method (CFU)	Quantification by sonication method (CFU)				
	0	1-99	100-999	$\geq 1,000$	Total
0	122	3	4	0	129
1-14	7	2	0	1	10
15-99	1	2	2	0	5
≥ 100	0	1	3	13	17
Total	130	8	9	14	161

Correlation of quantification between roll-plate method and sonication method was significant ($P < 0.001$, linear-by-linear association).

단율은 유의한 차이를 보이지 않았으며($P=1.000$), 두 방법 사이의 일치도는 96.9% ($k=0.866$, $P < 0.001$)였다.

두 가지 방법에서 동일한 균이 동정된 검체는 18건이었다. 두 가지 방법 모두 유의한 수의 균이 자랐지만, 다른 종류의 균으로 동정된 검체가 한 건 있었다. 이 경우, 배지куль리기법에서는 *Staphylococcus aureus*가 자랐고, 초음파 파쇄법에서는 *Staphylococcus epidermidis*와 *S. aureus*가 자랐으며, 혈액배양에서도 *S. epidermidis*와 *S. aureus*가 동정되었다.

배지куль리기법에서는 유의한 수의 균이 동정됐지만 초음파 파쇄법에서는 균이 자라지 않았거나 유의하지 않은 수의 집락이 자란 경우가 2건 있었다. 이는 *S. epidermidis*가 배지куль리기법에서 80 CFU 자랐지만 초음파 파쇄법에서는 균이 자라지 않은 경우와, *Candida albicans*가 배지куль리기법에서 100 CFU 자랐지만, 초음파 파쇄법에서는 10 CFU가 자란 경우였다. 배지куль리기법에서만 피부상재균이 아닌 그람음성간균이 유의하지 않은 수이지만 자란 경우가 2건 있었다. *Klebsiella pneumoniae*와 *Citrobacter freundii*가 각각 1 CFU 씩 자란 1건과, *Acinetobacter baumannii*가 9 CFU 자란 1건으로 모두 혈액배양에서는 음성이었다.

초음파 파쇄법에서는 의미있는 수의 균이 배양됐지만 배지

куль리기법에서는 균이 자라지 않았거나 세 종류 이상의 균이 혼재되어 자란 경우가 4건이었다. *S. epidermidis*가 10,000 CFU, *S. aureus*가 200 CFU인 한 검체는 혈액배양에서도 *S. epidermidis*와 *S. aureus*가 동정되었지만, 배지куль리기법에서는 *S. aureus*만 100 CFU 자랐다. *Staphylococcus capitis*가 300 CFU 이고, 배지куль리기법에서는 균이 자라지 않은 1건은 당시 혈액배양에서도 *S. capitis*가 자라 이를 균혈증의 원인이라고 판단하였다. *Acinetobacter lwoffii*가 500 CFU 자랐으나 배지куль리기법에서는 균이 자라지 않았던 1건의 혈액배양은 음성이었다. *Staphylococcus haemolyticus*가 200 CFU로 단일하게 자랐지만, 배지куль리기법에서는 세 종류의 균이 혼합되어 자랐던 1건도 혈액배양에서 음성이었다.

배지куль리기법과 초음파 파쇄법을 통해 자란 집락 수를 범주화해서 비교해 본 결과, 배지куль리기법에서 집락 수가 많을수록 초음파 파쇄법의 집락 수도 통계적으로 유의하게 많았다($P < 0.001$) (Table 2).

2. 균종 분포

카테터 말단 배양에서 유의한 수의 집락이 자라지 않았거나 세 종류 이상의 집락이 혼재하여 균종을 동정하지 않은 경우를

Table 3. Species distribution of the isolates from catheter tip cultures in combinations of roll-plate and sonication method

Microorganism	RP+/SO+ (n=22)	RP+/SO- (n=2)	RP-/SO+ (n=4)	Total (n=28)
CNS	3	1	3	7 (25.0%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0	1	2
<i>Staphylococcus capitis</i>	0	0	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	0	0	6 (21.4%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	0	0	1 (3.6%)
Gram-negative bacteria	5	0	1	6 (21.4%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	0	0	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	0	1	1
<i>Candida</i> spp.	7	1	0	8 (28.6%)

Abbreviations: CNS, coagulase-negative staphylococci; RP, semi-quantitative roll-plate method; SO, quantitative sonication method.

제외한 28종의 균종을 분석하였다. 한 검체에서 두 가지의 균종이 동정된 경우도 분석에 포함하였다. 분석 결과 *Candida* spp.가 28.6% (8/28)로 가장 많았으며, CNS는 25.0% (7/28), 그람음성간균과 *S. aureus*가 각각 21.4% (6/28)을 차지하였다 (Table 3).

배지굴리기법과 초음파 파쇄법에서 동정 결과에 차이가 있는 균이 6건 있었다. CNS는 배지굴리기법에서만 동정된 경우는 1건, 초음파 파쇄법에서만 동정된 경우는 3건이 있었고, 그람음성간균은 초음파 파쇄법에서만 동정된 것이 1건 있었지만, 배지굴리기법에서만 동정된 경우는 없었다. *Candida* spp.는 배지굴리기법에서만 동정된 경우가 1건 있었다.

3. 혈액배양 결과에 따른 카테터 관련 균혈증 판정

혈액배양에서 균이 자란 경우가 44명에서 56건이었다. 카테터 말단 배양에서 집락화가 되었던 24건 중 10건은 혈액배양에서 동일한 균종이 자라서 CRBSI를 진단할 수 있었다. 카테터에서 뽑은 혈액과 말초에서 채취한 혈액의 DTP를 비교할 수 있었던 혈액배양 세트는 15건이었다. DTP가 2시간 이상으로 CRBSI를 진단할 수 있었던 경우는 8건이었다. 이 8건 중 4건은 카테터 말단 배양으로도 집락화가 검출되었고, 4건은 카테터 말단배양은 음성이었다. 대상 환자 중 12명에서 14건의 CRBSI가 진단되었다. 이 중 71.4% (10/14)가 카테터 말단 배양으로 집락화를 검출하여 CRBSI를 진단하였다. 원인균종은 *S. aureus* 4건, *S. epidermidis* 1건, *Candida parapsilosis* 2건, *C. albicans* 1건, *S. capitis* 1건, *Klebsiella oxytoca* 1건, *S. haemolyticus* 1건이 포함되었다. 이 중 한 환자는 카테터 말단 배양 시 배지굴리기법에서는 *S. aureus*가 자랐지만 초음파 파쇄법과 혈액배양에서는 *S. epidermidis*와 *S. aureus*가 자랐다.

카테터 말단 배양에서 균집락화가 검출된 검체 중 CRBSI를 진단하는 비율은 배지굴리기법이 42.0% (9/21), 초음파 파쇄법

이 45.5% (10/22)였다. 14건의 CRBSI 증례 중 배지굴리기법은 64.3% (9/14), 초음파 파쇄법은 71.4% (10/14)의 민감도를 보였다. 배지굴리기법에서 집락화를 보인 2건은 말초혈액배양에서 균이 자라지 않은 반면 초음파 파쇄법에서만 집락화를 보인 4건 중 2건은 혈액배양에서 같은 균종이 자라서 CRBSI를 진단할 수 있었다.

DTP가 2시간 이상으로 CRBSI 진단을 내린 8건에서 분리된 원인균종은 *C. parapsilosis* 1건, *S. aureus* 2건, *K. oxytoca* 1건, *Candida glabrata* 1건, *S. epidermidis* 2건, *A. baumannii* 1건이었다. 이 중 카테터 말단 배양으로 집락화를 검출하지 못했던 4건은 혈액에서 *Candida glabrata* 1건, *S. epidermidis* 2건, *A. baumannii* 1건 등이 분리되었다. 카테터 말단 배양과 혈액배양에서 동일한 균이 동정되어 CRBSI를 진단했던 10건 중 DTP가 2시간 이상인 검체가 4건(40.0%), DTP가 2시간 미만인 검체가 2건(20.0%), 카테터에서 채혈하지 않았거나 한 쌍의 혈액배양만 시행한 경우가 4건(40.0%)이었다.

DISCUSSION

이 연구의 목적은 카테터의 균집락화를 검출하기 위해 카테터 말단 배양을 하는 방법으로 배지굴리기법과 초음파 파쇄법을 비교하는 것이고, 배지굴리기법의 반정량 결과와 초음파 파쇄법의 정량 결과를 비교하여, 초음파 파쇄법에서 의미있는 정량결과 기준을 검증하는 것이었다.

이 연구에서 집락화 기준에 맞는 양성률은 배지굴리기법에서 13.0%였으며, 초음파 파쇄법에서 13.7%였다. 두 방법의 집락화 검출률은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 높은 일치도를 보였다. 기존의 연구에 의하면 975개의 중심정맥관을 대상으로 했을 때 배지굴리기법은 19.5%, 초음파 파쇄법은 18.9%에서 집락화를 검출했고, 두 방법 사이에 유의한 차이가 없었으며

($P=0.52$) [11], 313개의 중심정맥관을 대상으로 시행한 또 다른 연구에서는 배지굴리기법의 집락화 검출률을 21.1%, 초음파 파쇄법의 집락화 검출률을 16.9%로 보고한 바 있다[1]. 따라서 이 연구의 카테터 말단 배양법의 집락화 검출률은 기존 연구와 유사하였으며, 두 접종 방법 사이에 유의한 차이를 보이지 않는다는 점도 일치하였다.

CRBSI가 일어나는 기전은 카테터 삽입 시 카테터를 무균적으로 조작하지 않은 경우, 피부 상재균이 카테터의 외강을 따라 들어가는 경우, 카테터 허브의 오염으로 인한 경우, 주입액이 오염된 경우, 카테터 외의 감염원에서 혈류전파성으로 오염이 된 경우의 다섯 가지가 알려져 있다[12]. 이 중에서도 피부 상재균이 카테터 외강을 따라 자라 들어가는 것이 가장 주요한 기전으로 CRBSI의 약 65%를 차지한다고 알려져 있다[13]. 이 연구 및 기존 연구에서 배지굴리기법과 초음파 파쇄법의 양성률이 유사한 이유는 이처럼 카테터 외강에 균이 집락화하는 경우가 대부분이기 때문일 것으로 추정하였다.

배지굴리기법에 의한 반정량 결과와 초음파 파쇄에 의한 정량 결과는 높은 상관성을 보였다. 두 방법의 정량적 상관성은 두 방법이 신뢰할만하다는 것을 간접적으로 입증한다. 두 방법의 모든 양성 결과를 포함했을 때의 양성검출의 일치도는 $k=0.704$ 인 반면, 유의한 기준 이상 양성인 경우만을 포함했을 때의 일치도는 $k=0.866$ 로 높아진다. 따라서 집락화를 판정하는 집락 수의 기준이 적절했다고 판단할 수 있다.

배지굴리기법에서 유의한 수의 균이 분리되었는데도 초음파 파쇄법에서 집락화를 검출하지 못한 검체가 2건이 있었다. 이 연구에서는 동일한 카테터 말단을 이용하여 배지굴리기법으로 접종을 먼저 시행하고, 초음파 파쇄법 접종을 하였기 때문에 초음파 파쇄법으로 접종할 때 이미 균의 소실이 어느 정도 일어났을 수 있으며, 이로 인해 초음파 파쇄법의 양성률이 낮게 측정되었을 수 있다. 카테터 말단 5 cm로 배지굴리기법을 시행한 이후 그에 인접한 다른 카테터 말단 5 cm로 초음파 파쇄법을 시행한 경우 양성률이 80.7%였지만, 동일한 카테터 말단을 이용하여 배지굴리기법을 시행한 이후 초음파 파쇄법을 시행한 경우 양성률이 62.1%로 감소하였다는 보고가 있다[9]. 이 연구에서 초음파 파쇄법에서만 유의한 수준의 양성이고 배지굴리기법에서는 유의한 균집락화를 형성하지 않은 4건 중 2건은 혈액배양에서 양성으로 CRBSI를 진단할 수 있었다. 이처럼 초음파 파쇄법에서만 동정이 되고, 배지굴리기법에서는 자라지 않은 원인으로는 균집락이 카테터 내강에 주로 형성되었던 경우를 생각할 수 있다. 이 경우, 카테터 말단배양에서 초음파 파쇄법을 함께 사용하면 내강에 집락화된 경우를 추가적으로 검출할 수 있을 것이다.

이 연구에서 카테터 말단 배양에서 높은 빈도로 동정된 균은 CNS, *S. aureus*, *Candida* spp.와 그람음성간균으로 각각 21-29% 정도로 유사한 빈도를 차지했다. CRBSI의 원인균의 분포

는 연구마다 차이가 존재하지만, 일반적으로 피부상재균인 CNS가 30-40%로 가장 높은 빈도를 보이고, 그 다음으로 *S. aureus*, *Candida* spp., 그람음성간균 등이 높은 빈도를 차지한다[12]. 카테터 말단 배양에서 높은 비율로 동정되는 CNS는 피부상재균으로 다른 균에 비해 카테터 표면의 중합체에 잘 부착한다[2]. *S. aureus*는 카테터에 흔히 존재하는 섬유결합소에 잘 부착할 수 있으며 일부 *Candida* spp.는 경정맥영양요법 중인 환자에서 고농도 포도당의 존재 하에 균막을 만들어 숙주의 방어 체계에 저항할 수 있다[2]. 그람음성간균은 병원 환경이나 내인성으로 유래하여 CRBSI를 일으킬 수 있으며[14], 오염된 혈압감시장비(pressure-monitoring equipment)나 수액에 의해 감염을 일으키기도 한다[15,16]. 그람음성간균에 의한 CRBSI는 미국 내에서 20% 정도를 차지한다[17]. 이 연구에서도 CRBSI를 일으키는 주요 균종들이 기존 보고와 유사한 분포를 보였다.

이 연구에서는 CNS와 그람음성간균 모두 초음파 파쇄법에서만 동정된 경우가 배지굴리기법에서만 동정된 것보다 많았다. 975개의 카테터 말단을 배지굴리기법과 초음파 파쇄법으로 접종하여 배양한 한 연구에서는 CNS가 148건, 그람음성간균이 36건 동정됐는데, 배지굴리기법에서는 CNS가 유의하게 많이 동정된 반면, 초음파 파쇄법에서는 그람음성간균이 유의하게 많이 동정되었다고 보고하였다[11]. 그 연구에서 그람양성 균보다 초음파에 취약함에도 불구하고 그람음성간균이 초음파 파쇄법에서 더 많이 동정되는 이유를 명확히 제시하지 못했다. 하지만, 그람음성간균은 장관에서 혈류를 타고 전파되었을 가능성이 높고[18], 이 경우 카테터 내강에 집락을 형성하게 되므로 초음파 파쇄법에서 그람음성간균을 더 많이 검출할 가능성이 있다. 이와 같이 접종 방법에 따라 집락화 검출 결과에 차이가 발생할 수 있으므로 두 가지 접종 방법을 보완적으로 사용하는 것이 도움이 될 것으로 판단하였다.

DTP 양성으로 CRBSI를 진단받았지만 카테터 말단 배양에서는 균이 자라지 않은 검체가 4건(28.6%) 있었다. 기존 보고에서도 DTP 양성이면서 배지굴리기법 음성인 경우가 31.0%이었다는 보고가 있다[19]. 이처럼 DTP는 양성이지만, 카테터 말단 배양이 음성인 것은 혈액배양 시점과 카테터 제거 후 말단 배양 시점의 차이 때문일 수 있다. 카테터 및 말초 혈액 채혈은 환자가 CRBSI의 임상증상이 있을 때 바로 시행할 수 있지만, 카테터 제거는 여러가지 상황에 의해 즉시 이루어지지 않을 수 있고, 만약 항생제를 사용한 후에 카테터 제거 및 말단 배양이 이루어지면 DTP는 양성이면서 카테터 배양에서는 균이 동정되지 않을 수도 있다. 카테터 말단 배양으로 CRBSI를 진단했던 10건 중 DTP를 파악할 수 있었던 6건 중 4건이 2시간 이상 차이를 보였다. CRBSI 중 DTP를 추정할 수 있었던 10건 중 8건은 DTP로 진단이 가능했다. DTP가 80%의 민감도를 보인 것은 이전 보고와 유사하다[5,20]. DTP는 민감도가 89-

90%, 특이도가 72-87%이며, 혈액배양 자동화기기에서 균이 자란 시간을 알려주기 때문에 측정이 간편하고, 무엇보다도 카테터를 제거하지 않고도 CRBSI를 진단할 수 있다는 장점이 있다 [5,20]. 또한 카테터 말단 배양으로 균이 동정되지 않는 경우도 CRBSI 진단에 도움을 줄 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점은 배지굴리기법으로 먼저 접종한 후 초음파 파쇄법으로 접종했으므로 두 번째 시행한 초음파 파쇄법에서는 집락의 소실이 일어났을 수 있다는 것이다. 그럼에도 불구하고 초음파 파쇄법은 배지굴리기법에 비해 집락화를 더 많이 검출했기 때문에 초음파 파쇄법의 민감도가 최소한 배지굴리기법보다 낮지 않다고 판단하였다.

결론적으로 배지굴리기법과 초음파 파쇄법은 카테터 말단부 집락화를 검출하는데 일치도가 매우 높은 동등한 수준의 배양 법이었다. 또한, CRBSI를 진단하는데 배지굴리기법과 초음파 파쇄법을 이용한 카테터 말단 배양과 DTP는 상호보완적으로 사용할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJ. Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunnelled catheters: a randomized prospective study. *J Clin Microbiol* 2009;47:885-8.
2. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
3. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
4. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
5. Raad II, Sabbagh MF, Rand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:13-20.
6. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987;147:873-7.
7. Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, Woods WP, Munro R, Sorrell TC. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol* 1986;24:532-5.
8. Sitges-Serra A and Liñares J. Limitations of semiquantitative method for catheter culture. *J Clin Microbiol* 1988;26:1074-6.
9. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997;35:641-6.
10. Bandelin electronic, BactoSonic. Sonication-method, principle and advantages. <http://www.bactosonic.com/english/sonication/index.html/> [Online] (last visited on 6 December 2014).
11. Erb S, Frei R, Schrengenberger K, Dangel M, Nogarth D, Widmer AF. Sonication for diagnosis of catheter-related infection is not better than traditional roll-plate culture: a prospective cohort study with 975 central venous catheters. *Clin Infect Dis* 2014;59:541-4.
12. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:265-74.
13. Maki DG, Goldman DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med* 1973;79:867-87.
14. Pawar M, Mehta Y, Kapoor P, Sharma J, Gupta A, Trehan N. Central venous catheter-related blood stream infections: incidence, risk factors, outcome, and associated pathogens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:304-8.
15. Phillips I, Eykyn S, Curtis MA, Snell JJ. *Pseudomonas cepacia* (multivorans) septicaemia in an intensive-care unit. *Lancet* 1971;1:375-7.
16. Hekker TA, van Overhagen W, Schneider AJ. Pressure transducers: an overlooked source of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1990;16:511-2.
17. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162-93.
18. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34: 171-5.
19. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect* 2009;59:317-23.
20. Oh SJ and Lee M. Differential time to positivity and semi-quantitative culture of catheter segments for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Korean J Clin Microbiol* 2012;15: 125-30.

=국문초록=

카테터 관련 균혈증 진단을 위한 초음파 파쇄법을 이용한 카테터 정량 배양의 평가

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학교실

김수경, 김현기, 고영진, 성홍섭, 김미나

배경: 카테터관련균혈증(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)은 말초혈액배양과 카테터 말단 배양에서 동일한 균주가 동정된 경우나, 카테터를 통해 채취한 혈액과 말초혈액 배양에서 동일한 균이 자라고 카테터를 통해 채취한 혈액에서 말초혈액에 비해 양성검출시간 (differential time to positivity, DTP)이 2시간 이상 빠른 경우 진단할 수 있다. 저자들은 카테터 관련 균혈증 진단에 초음파 파쇄를 이용한 카테터 말단 초음파 파쇄법을 평가하였다.

방법: 122명의 환자로부터 제거한 161개의 카테터 말단을 대상으로 하였다. 카테터 말단은 먼저 배지굴리기법으로 접종하였고, 이후 초음파 파쇄법으로 접종하였다. 초음파 파쇄는 BactoSonic (Bandelin GmbH, Germany)을 이용하였다. 배지굴리기법에서는 배지에 15개 이상의 집락이 형성된 경우 유의한 수의 균이 자랐다고 판독하였으며, 초음파 파쇄법에서는 총 집락 수가 100 CFU 이상이면 유의한 수의 균이 자랐다고 판독하였다. 대상 환자들에서 카테터를 제거하기 일주일 전부터 제거한 후 하루 뒤까지 접수된 총 1,018개의 혈액배양검사서에서 DTP와 동정된 균종을 분석하였다.

결과: 총 161개의 카테터 배양 중 24건(14.9%)에서 의미있는 수의 균이 자랐다. 배지굴리기법으로 접종했을 때 양성률은 21건(13.0%)이었고, 초음파 파쇄법으로 접종했을 때 양성률은 22건(13.7%)이었다. 배지굴리기법과 초음파 파쇄법을 균의 양성률은 유의한 차이를 보이지 않았으며($P=1.000$), 두 방법 사이의 일치도는 96.9% ($k=0.866$, $P<0.001$)이었다. 대상 환자 중 12명의 환자에서 14건의 CRBSI가 진단되었다. 이 중 10명은 카테터 말단 배양과 혈액배양에서 동일한 균이 자라 CRBSI로 진단한 경우이었다. 카테터에서 뽑은 혈액과 말초에서 채취한 혈액의 DTP를 이용하여 CRBSI를 진단한 경우는 8명이었다. 배지굴리기법과 초음파 파쇄법의 두 가지 접종 방법 중 한 번이라도 유의한 균이 동정된 24건 중 10건(41.7%)이 CRBSI와 연관이 있었고 이 중 두 건은 초음파 파쇄법에서만 균이 동정되었다. 카테터 말단 배양에서 두 가지 접종법 모두 균이 자라지 않은 122건 중 4건은 DTP로 CRBSI를 진단하였다.

결론: CRBSI를 진단하는데 배지굴리기법, 초음파 파쇄법을 이용한 카테터 말단 배양과 DTP는 상호보완적으로 사용할 수 있을 것이다. [Ann Clin Microbiol 2015;18:7-13]

교신저자 : 김미나, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과
Tel: 02-3010-4511, Fax: 02-478-0884
E-mail: mnkim@amc.seoul.kr