

이차 혈류감염의 특성과 예후 관련요인 분석

송주연¹ · 정인숙² · 현수경²

양산부산대학교병원 감염관리실¹, 부산대학교 간호대학²

Analysis of Characteristics and Prognosis of Healthcare-Associated Secondary Bloodstream Infection

Ju Yeon Song¹, Ihn Sook Jeong², Sookyung Hyun²

Infection Control Unit, Pusan National University Yangsan Hospital¹, College of Nursing, Pusan National University², Yangsan, Korea

Background: Bloodstream infections are the most common type of healthcare-associated infections in which the proportion of secondary bloodstream infections (SBSIs) is noticeably high. SBSIs can result in negative patient outcomes and additional care costs. The purpose of this study was to describe the characteristics of SBSIs among hospitalized patients, identify potential predictors of SBSIs, and explore the prognoses of community-acquired and healthcare-associated SBSIs.

Methods: This study was conducted with 237 adult patients with SBSIs in a general hospital in 2015.

Results: The most common primary infection among SBSIs was urinary tract infection (UTI). The most common pathogens were *Escherichia coli* for UTI and *Staphylococcus aureus* for pneumonia. Mortality due to SBSIs was 4.24 times higher among patients in intensive care units than among those in general units; mortality also increased by 1.24 times as the APACHE II scores increased by 1 point.

Conclusion: Patients with UTI and pneumonia are at high risk for developing SBSIs. Further research is needed to identify risk factors for SBSIs by comparing SBSI and non-SBSI cases in a case-control study.

Keywords: Bacteremia, Infection, Infection control

Introduction

1. 연구의 필요성

의료관련감염(healthcare-associated infection)은 의료기관에 입원하여 다양한 치료나 시술과정에서 발생하는 감염으로, 입원기간의 증가, 의료비 상

승, 영구적 손상 뿐 아니라 높은 사망률의 원인이 되어, 결국 환자들의 삶의 질 저하와 같은 전반적인 문제를 야기하게 된다[1]. 따라서, 국가적 차원에서 의료관련감염을 감시하는 체계로 미국의 의료관련감염감시체계(National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS)가 있으며[2], 한국에서는 질병관리본부의 지원하에 대한의료관련감염관리 학회에서 의료관련감염감시체계(Korean National Nosocomial Infections Surveillance System, KONIS)를 운영하고 있다. 이 체계에서는 요로감염, 폐렴, 혈류감염 그리고 수술부위감염 등 크게 4가지로 구분하여 자발적으로 감염발생현황을 보고 받고 결과를 분석하여 환류하고 있다[3].

KONIS에 자발적으로 보고한 결과에 따르면 2014년 7월부터 2015년 6월까지 1년간 국내에서

Received: July 24, 2017

Revised: October 13, 2017

Accepted: November 12, 2017

Correspondence to: Ihn Sook Jeong, College of Nursing, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: 051-510-8342, Fax: 051-510-8308

E-mail: jeongis@pusan.ac.kr

*This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

가장 발생밀도가 높은 의료관련감염은 혈류감염이었으며, 1,000 재원환자일 수 당 1.36건으로 요로감염과 폐렴의 1,000 재원환자일 수 당 0.62건과 0.63건에 비해 높음을 알 수 있다[4]. KONIS에서 사용하는 혈류감염의 진단은 National Healthcare Safety Network (NHSN)의 진단 기준을 그대로 사용하고 있다. 이에 따르면 검사로 확인된 혈류감염(laboratory confirmed bloodstream infection, LCBSI)과 중심정맥관관련혈류감염(central line-associated bloodstream infection, CLABSI)만을 감시대상 혈류감염의 범주에 포함하고 있으며, 혈류감염을 진단할 당시 다른 부위에 감염이 있는 이차 혈류감염(secondary bacteremia)은 감시대상에서 제외하도록 하고 있다[3]. 즉, 이차 혈류감염이 있는 경우 일차 감염부위를 확인한 후 감염 위험요인을 관리하고 있어 이차 혈류감염 자체를 감시하고 있지는 않다.

그러나, 2010년 1월부터 2011년 12월까지 2년간 NHSN에 등록된 미국내 4개병원의 자료를 분석한 선행연구에 따르면 혈액내에 nosocomial infection marker (NIM)를 가진 237건의 사례 중 실제 NHSN의 혈류감염 진단기준에 따라 감시대상 혈류감염으로 확정된 사례는 126건인 반면 비감시대상인 이차 혈류감염 사례는 85건으로 약 36%를 차지하고 있었다[5]. 그리고, 프랑스의 2,200병상의 대학병원에서 2011년에서 2013년의 3년 동안 다제내성균에 의한 균혈증을 분석한 결과 혈류감염이 228건이며, 이 중 이차 혈류감염이 170건(75%)을 차지[6]하는 등 전체 혈류감염에서 이차 혈류감염이 차지하는 비율이 상당히 높음을 알 수 있다.

또한, Ridgway 등[5]이 NHSN 감시대상 혈류감염과 그렇지 않은 혈류감염 대상자의 예후를 분석한 결과 사망률은 각각 17.5%와 17.6%, 평균입원기간은 22.5일과 23.6일, 총 입원비는 \$196,533과 \$142,820으로 비슷한 것으로 나타났다. NHSN 감시대상 혈류감염과 그렇지 않은 혈류감염은 혈류감염이 없는 대조군에 비해 모두 입원비, 재원기간, 사망률이 유의하게 증가하였고, 특히 NHSN 비감시대상 혈류감염(즉 이차 혈류감염)에서도 대조군에 비해 사망률 76%, 입원기간 40%, 의료비 38%가 증가하는 것으로 나타났다

[5]. 이러한 연구결과로부터 NHSN 감시대상 혈류감염은 물론 비감시대상 혈류감염에 해당하는 이차 혈류감염에 대해서도 확인하고 관리하는 노력이 필요함을 알 수 있다.

특히, 한국 질병관리본부에서는 2011년 1월부터 의료관련감염병 표본감시제도를 도입하여 다제내성균 6종 [vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA), multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MRAB), carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)]에 의한 감염병을 표본감시대상 감염병으로 지정하여 감시활동을 진행하고 있다[7,8]. 이 표본감시에서는 혈액에서 다제내성균이 분리되면 환자라고 정의하고 혈액 이외 임상 검체에서 균이 분리되면 병원체 보유자로 구분하여 신고하도록 하고 있다[7,8]. 즉, 혈액에서 균이 분리되는 균혈증은 혈액 이외의 임상 검체에서 균이 분리되는 경우보다 중요하게 간주되어 이차 혈류감염까지도 신고하도록 하고 있다.

아직, 국내외적으로 이차 혈류감염은 감염감시 관리 대상에서 제외되고 있어, 혈류감염과 관련된 대다수의 연구들은 중심정맥관 관련 혈류감염 관리에 초점을 두고 있는 실정이다[9,10]. 국내에서도 이차 혈류감염과 관련된 연구는 매우 제한적이며, 환자증례보고[11]나 신우신염과 같이 단일 질환에서 발생한 이차 혈류감염의 위험인자를 분석하는 연구[12]에 국한되고 있다. 따라서, 본 연구에서는 이차 혈류감염이 비록 의료관련감염감시 차원에서는 감시대상에서 제외하고 있지만 관리의 중요성이 높아짐에 따라 이차 혈류감염 환자를 대상으로 일반적 특성, 감염관련 특성을 파악하고, 예후와의 관계를 분석함으로써 이차 혈류감염의 심각성과 감염관리에서의 필요성을 확인하고자 한다.

일반적으로 혈류감염은 지역사회획득과 병원획득으로 구분해 볼 수 있는데, 지역사회획득 혈류감염은 비교적 양호한 임상경과를 따르는 반면, 병원획득 혈류감염은 항생제 내성균과 관련이 있으며, 더 나쁜 임상경과를 보이는 것으로 알려져 있다[13]. 그러나, 지역사회내 노인장기요

양시설이나 요양병원 등에서 전원되어 오는 환자의 경우 지역사회에서 발생하였으나, 병원에서 발생한 것과 유사한 양상을 보이고 있으며, 이에 따라 최근에는 병원획득 혈류감염이라는 표현 대신 의료관련 혈류감염이라는 용어로 사용하고 있다[2]. 그러나, 본 연구에서는 지역사회획득 혈류감염 중 의료관련 감염을 구분하는데 어려움이 있어 혈류감염의 발생시점이 입원후 48시간 이전이면 지역사회획득으로, 이후면 병원획득으로 구분하여 분석을 실시하였으며, 이차 혈류감염 환자 중 약 64%는 지역사회획득 이차 혈류감염 환자로 분류되었다.

2. 연구목적

본 연구는 일개 상급종합병원에서 2015년 1년간 이차 혈류감염으로 확인된 환자의 일반적 특성, 감염관련 특성을 파악하고, 예후(퇴원 당시 생존과 사망)와의 관계를 분석하는 것을 목적으로 하며, 구체적인 연구목적은 다음과 같았다.

- 1) 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후를 파악한다.
- 2) 지역사회획득(community-acquired)과 병원획득(hospital-acquired) 이차 혈류감염 환자간의 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후를 비교한다.
- 3) 지역사회획득 또는 병원획득 이차 혈류감염 환자에서 일반적 특성 또는 감염관련 특성과 예후간의 관련성을 파악한다.
- 4) 지역사회획득 또는 병원획득 이차 혈류감염 환자에서 예후 관련요인을 파악한다.

Materials and Methods

1. 연구설계

본 연구는 일개 상급종합병원에서 이차 혈류감염으로 확인된 환자의 일반적 특성, 감염관련 특성을 파악하고, 예후와의 관계를 분석하기 위해 후향적 코호트를 이용한 조사연구이다.

2. 연구대상

본 연구대상 코호트는 2015년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 1년 간 경상남도 양산시에 소재한 1,200병상 규모의 상급종합병원에 입원한

만 18세 이상의 성인 환자 중 혈액배양검사 결과 병원균이 분리되고, 다른 부위 감염이 있으며 균혈증이 다른 부위 감염과 관련이 있어 이차 혈류감염으로 확인된 자이었다. 연구기간 동안 해당 연구기관에 입원한 만 18세 이상의 성인 환자는 총 291,241명이며, 이차 혈류감염으로 확인된 자는 276명으로 입원환자의 0.08%에 해당하였다. 원발성 감염이 다른 상태로 반복 입원한 경우 서로 다른 대상자로 간주하였고, 같은 원발성 감염으로 인한 이차 혈류감염으로 반복 입원한 경우 처음 1건 만 대상으로 선정하였다.

3. 연구도구

본 연구에 사용된 도구는 ‘이차 혈류감염 조사기록지’이며, 기존에 사용한 도구가 없어 연구목적에 따라 연구자가 개발하였다. 먼저, 연구자 중 1인이 의료관련감염이나 혈류감염의 위험요인에 대한 문헌[12-16]을 고찰하고, 이로부터 혈류감염 관련 요인을 도출하여 조사기록지 초안을 개발하였다. 조사기록지 초안은 연구목적에 따라 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후 등의 3가지 영역으로 구성되었다. 일반적 특성 부분에 침습성 시술과 관련한 중심정맥관, 말초동맥관, 기관내 삽관, 기관절개술, 인공호흡기, 배액관, 도뇨관, 위관, 복수천자, 요추천자, 혈액투석, 지속적 신대체술, 총정맥영양법, 영양제, 면역억제제, 항생제 등으로 구성하였다. 그런데, 지역사회획득 이차 혈류감염의 경우 침습성 시술 등이 실시되지 않을 수 있어 혈류감염에 국한된 위험요인 대신 원발성 의료관련감염의 위험요인으로 알려진 변수들로 변경하였다.

이에 따라 수정된 조사기록지에는 일반적 특성으로 성별, 연령, 진단명, 진료과, 동반질환, 입원경로(외래, 응급실, 중환자실 등), 입원일, 퇴원일, 이식여부, 입원 시와 이차 혈류감염 발생 시의 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) 점수와 C-reactive protein (CRP), 절대호중구수의 문항으로 구성하였다. 감염관련 특성은 이차 혈류감염 분리일자, 이차 혈류감염 발생장소(병동, 응급실, 중환자실), 원발성 감염종류(폐렴, 요로감염, 수술부위감염, 기타), 원인 미생물 등 4문항이었다. 예후는 퇴원상태 1문항

으로 생존과 사망으로 구분하였다, 최종 조사기록지는 감염관리를 전공한 간호학 교수 2인의 자문을 받아 수정보완하였다.

이러한 수정보완 과정을 거쳐 최종적으로 완성된 ‘이차 혈류감염 조사기록지’는 총 문항으로 일반적 특성 15문항, 감염관련 특성 5문항, 예후 1문항이었다. 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후 등의 3가지 영역으로 구성되었다. 구체적으로 일반적 특성에는 성별, 연령, 진단명, 진료과, 동반질환, 입원경로(외래, 응급실, 중환자실 등), 입원일, 퇴원일, 이식여부, 입원 시와 이차 혈류감염 발생 시의 APACHE II 점수였다. 감염관련 특성은 이차 혈류감염 분리일자, 이차 혈류감염 발생장소(병동, 응급실, 중환자실), 원발 감염부위, 원인 미생물, 이차 혈류감염 유형(지역사회획득, 병원획득)이며, 예후는 퇴원상태 1문항으로 생존과 사망으로 구분하였다.

4. 자료수집방법

연구대상병원인 부산대학교병원 임상시험심사위원회의 승인(IRB No. 05-2016-075)을 받은 후, 2016년 7월 18일부터 9월 18일까지 2개월 간 진행되었다. 감염관리전문간호사인 연구자 1인이 매일 혈액배양검사결과를 확인하여 검사 결과상 미생물이 분리되는 양성 환자의 경우 의무기록지와 각종 검사 결과를 통해 다른 부위감염과 관련이 있는지를 확인하였다. 만약, 균혈증이 다른 부위감염과 관련이 있으면 이차 혈류감염으로 진단하고, 의무기록지를 이용하여 ‘이차 혈류감염 조사기록지’를 작성하였다.

5. 자료분석방법

자료분석은 SPSS win (version 20.0) 통계프로그램을 사용하였으며, 유의수준(α) 0.05에서 양측검정하였다.

1) 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후는 빈도와 백분율 또는 평균과 표준편차로 분석하였다.

2) 지역사회획득과 병원획득 이차 혈류감염 환자간의 일반적 특성, 감염관련 특성, 예후는 X^2 검정, t검정 또는 Mann-Whitney U검정을 실시하여 비교하였다.

3) 지역사회획득 또는 병원획득 이차 혈류감염 환자에서 일반적 특성 또는 감염관련 특성과 예후와의 관련성은 X^2 검정, t검정 또는 Mann-Whitney U검정을 실시하여 분석하였다.

4) 지역사회획득 또는 병원획득 이차 혈류감염 환자의 예후 관련요인을 파악하기 위해 이변량로지스틱 회귀분석에서 유의한 변수를 설명변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하고 교차비와 이의 95% 신뢰구간을 구하였다.

Results

1. 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성

이차 혈류감염 환자의 일반적 특성은 Table 1에 제시하였다. 성별로 남성이 54.0%이며 평균 연령은 65.0세이었다. 진료과는 내과계가 60.3%로 다수를 차지하였고, 동반질환을 가지고 있는 대상자가 55.1%이며, 이 중 고혈압이 가장 많았다. 입원경로는 응급실이 86.5%이고 평균 재원기간은 38.9일이었다. 이식을 한 대상자는 8.9%이고 수술 또는 시술을 받은 대상자는 15.2%이었다. 균혈증 발생시 APACHE II 점수는 13.1점이었다.

지역사회획득 이차 혈류감염 환자 152명 중 남성이 49.3%이며 평균 연령은 66.4세이었다. 진료과는 내과계가 65.8%로 다수를 차지하였고, 동반질환을 가지고 있는 대상자가 57.2%이며, 이 중 고혈압이 가장 많았다. 입원경로는 응급실이 95.4%이고 평균 재원기간은 23.6일이었다. 이식을 한 대상자는 2.6%이고 수술 또는 시술을 받은 대상자는 7.2%이었다. 균혈증 발생시 APACHE II 점수는 12.0점이었다.

병원획득 이차 혈류감염 환자 85명 중 남성이 62.4%이며 평균 연령은 62.4세이었다. 진료과는 내과계가 50.6%, 동반질환을 가지고 있는 대상자가 51.2%이며, 이 중 고혈압이 가장 많았다. 입원경로는 응급실이 70.6%이고 평균 재원기간은 66.1일이었다. 이식을 한 대상자는 20.0%이고 수술 또는 시술을 받은 대상자는 29.4%이었다. 균혈증 발생시 APACHE II 점수는 15.2점이었다.

분석결과 병원획득 이차 혈류감염 환자는 지

Table 1. Comparisons of patients' characteristics between community-acquired and hospital-acquired secondary bloodstream infections

		Total (N=237)	Community-acquired SBSIs (n=152)	Hospital-acquired SBSIs (n=85)	X ² /t/Z	P
Gender	Male	128 (54.0)	75 (49.3)	53 (62.4)	3.72	0.054
	Female	109 (46.0)	77 (50.7)	32 (37.6)		
Age	<65	106 (44.7)	60 (39.5)	46 (54.1)	4.73	0.030
	≥65	131 (55.3)	92 (60.5)	39 (45.9)		
	Mean±SD	65.0±14.0	66.4±13.5	62.4±14.4		
Specialty	Medical	143 (60.3)	100 (65.8)	43 (50.6)	24.59	<0.001
	Surgical	76 (32.1)	34 (22.4)	42 (49.4)		
	Emergency department	18 (7.6)	18 (11.8)	0 (0.0)		
Presence of Comorbidity	Absent	106 (44.9)	65 (42.8)	41 (48.8)	0.80	0.371
	Present	130 (55.1)	87 (57.2)	43 (51.2)		
Comorbid condition (multiple response)	Hypertension	83 (35.0)	58 (38.2)	25 (29.4)	0.23	0.636
	Diabetes	65 (27.4)	47 (30.9)	18 (21.2)		
	Liver disease	19 (8.0)	7 (4.6)	12 (14.1)		
	Others	6 (2.5)	3 (2.0)	3 (3.5)		
Admitted via	Outpatient clinic	32 (13.5)	7 (4.6)	25 (29.4)	28.72	<0.001
	Emergency department	205 (86.5)	145 (95.4)	60 (70.6)		
Length of stay (days)	≤7	46 (19.4)	46 (30.3)	0 (0.0)	31.92	<0.001
	>8	191 (80.6)	106 (69.7)	85 (100.0)		
	Mean±SD	38.9±52.5	23.6±36.4	66.1±64.8		
Transplantation	Yes	21 (8.9)	4 (2.6)	17 (20.0)	20.36	<0.001
	No	216 (91.1)	148 (97.4)	68 (80.0)		
Operation/procedure	Yes	36 (15.2)	11 (7.2)	25 (29.4)	20.81	<0.001
	No	201 (84.8)	141 (92.8)	60 (70.6)		
APACHE II (at SBSI onset)	Mean±SD	13.1±7.2	12.0±6.4	15.2±8.1	-3.18*	0.002

*t-test. †Mann-Whitney U test.

Abbreviations: SBSI, secondary bloodstream infection; SD, standard deviation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

역사회획득 이차 혈류감염 환자에 비해 평균연령($P=0.033$)이 더 낮고, 외과계 환자가 많았으며 ($P<0.001$), 동반질환 중 간질환자가 많고($P=0.010$), 외래를 통한 입원($P<0.001$)이 더 많고, 평균 재원기간이 유의하게 길고($P<0.001$). 이식($P<0.001$)과 수술 또는 시술을 받은 경험($P<0.001$)이 더 많으며, 균혈증 발생시 APACHE II 점수가 더 높았다($P=0.002$).

2. 이차 혈류감염 환자의 감염관련 특성과 예후

이차 혈류감염 환자의 감염관련 특성과 예후는 Table 2에 제시하였다.

감염관련 특성으로 원발성 감염부위는 요로감염이 38.0%, 복부감염이 34.1%, 폐렴이 15.2%를 차지

하였다. 발생장소는 응급실이 56.9%로 다수를 차지하였고, 균혈증 발생시까지 재원기간은 평균 9.5일이었다. 원인균주로는 *Escherichia coli*가 38.8%, *Klebsiella* spp.가 19.4%이었으며, 항생제 내성균주가 분리된 경우는 37.6%이었으며, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)가 23.6%를 차지하였다. 퇴원상태는 생존이 75.1%로 다수를 차지하였다.

지역사회획득 이차 혈류감염 환자의 감염관련 특성으로 원발 감염부위는 요로감염이 42.7%, 복부감염이 39.5%를 차지하였고, 발생장소는 응급실이 88.8%로 다수를 차지하였다. 원인균주로는 *E. coli*가 47.4%, *Klebsiella* spp.가 24.3%이었으며, 항생제 내성균주를 보유한 경우가 35.5%이었으며, ESBL이 25.0%를 차지하였다. 퇴원상태는 생

Table 2. Comparisons of infection-related characteristics and prognosis between community-acquired and hospital-acquired secondary bloodstream infections

		Total (N=237)	Community-acquired SBSIs (n=152)	Hospital-acquired SBSIs (n=85)	X ²	P
<Infection-related characteristics>						
Primary	Urinary tract infection	90 (38.0)	65 (42.7)	25 (29.4)	4.13	0.042
Infection site	Pneumonia	36 (15.2)	8 (5.3)	28 (33.0)	32.42	<0.001
	Abdominal infection	81 (34.1)	60 (39.5)	21 (24.7)	5.29	0.022
	Others*	30 (12.7)	19 (12.5)	11 (12.9)	0.01	0.922
Setting where the infection identified	General unit	58 (24.5)	12 (7.9)	46 (54.1)	176.36	<0.001
	Emergency department	135 (56.9)	135 (88.8)	0 (0.0)		
Pathogen (multiple response)	Intensive care unit	44 (18.6)	5 (3.3)	39 (45.9)		
	<i>S. aureus</i>	34 (14.3)	21 (13.8)	13 (15.3)	0.10	0.759
	<i>E. coli</i>	92 (38.8)	72 (47.4)	20 (23.5)	13.05	<0.001
	<i>Klebsiella</i> spp.	46 (19.4)	37 (24.3)	9 (10.6)	6.59	0.010
Antibiotic-resistant	<i>Candida</i> spp.	11 (4.6)	1 (0.7)	10 (11.8)	15.20	<0.001
	Yes	89 (37.6)	54 (35.5)	35 (41.2)	0.74	0.389
	No	148 (62.4)	98 (64.5)	50 (58.8)		
Type of Antibiotic-resistant	MRSA	24 (10.1)	14 (9.2)	10 (11.8)	0.39	0.532
	ESBL	56 (23.6)	38 (25.0)	18 (21.2)	0.44	0.506
	Others	9 (3.8)	2 (1.3)	7 (8.2)	7.15	0.008
<Prognosis>						
Patient outcome	Alive	178 (75.1)	130 (85.5)	48 (56.5)	26.62	<0.001
	Died	59 (24.9)	22 (14.5)	37 (43.5)		

*Others: Bone infection 10, skin infection 8, surgical wound site infection 7, chest infection 4, Genitourinary infection 3. Abbreviations: SBSI, secondary bloodstream infection; SD, standard deviation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

존이 85.5%로 다수를 차지하였다.

병원획득 이차 혈류감염 환자의 감염관련 특성으로 원발감염부위는 폐렴이 33.0%, 요로감염이 29.4%를 차지하였고, 발생장소는 병동이 54.1%로 다수를 차지하였다. 원인균주로는 *E. coli*가 23.5%, *S. aureus*가 15.3%이었으며, 항생제 내성균주를 보유한 경우는 41.2%이었으며 ESBL이 21.2%를 차지하였다. 퇴원상태는 생존이 56.5%로 다수를 차지하였다.

병원획득 이차 혈류감염 환자는 지역사회획득 이차 혈류감염 환자에 비해 원발 감염부위로 폐렴이 유의하게 많았으며($P<0.001$), 원인균주 중 *Candida* spp.가 차지하는 비중이 유의하게 높은 반면($P<0.001$), *E. coli* ($P<0.001$)나 *Klebsiella* spp. ($P=0.010$)가 차지하는 비율은 낮았다. 그리고, 병원획득 이차 혈류감염 환자는 지역사회획득 이차 혈류감염 환자에 비해 생존한 상태로 퇴원하는 비율이 매우 유의하게 낮았다($P<0.001$).

3. 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성, 감염관련 특성과 예후 관련성

1) 지역사회획득 이차 혈류감염

지역사회획득 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성 또는 감염관련 특성과 예후간의 관련성을 분석한 결과 예후와 관련이 있는 특성으로는 동반질환(당뇨병), 균혈증 발생시 APACHE II 점수, 원발 감염부위, 원인균주, 내성균 보유여부, 항생제 내성 유형 등이었다(Table 3).

퇴원시 사망자의 54.5%가 당뇨가 있어 생존자의 26.9%에 비해 유의하게 높았고($P=0.010$), 균혈증 발생시 평균 APACHE II 점수는 생존자의 경우 10.7점, 사망자의 경우 19.4점으로 사망자에서 유의하게 더 높았다($P<0.001$). 원발감염부위의 경우 사망자의 22.7%가 폐렴인 반면 생존자는 2.3%에 불과하여 유의한 차이를 보였다($P=0.002$). 원인균주는 사망자 중 *S. aureus*가 검출된 경우가 31.8%인 반면 생존자는 10.8%로 유의한 차이를

Table 3. Community-acquired secondary bloodstream infections: general characteristics and infection-related characteristics by prognosis

		Alive (n=130)	Died (n=22)	X ² /t/Z	P
<General Characteristics>					
Gender	Male	65 (50.0)	10 (45.5)	0.16	0.693
	Female	65 (50.0)	12 (54.5)		
Age	< 65	54 (41.5)	6 (27.3)	1.60	0.244
	≥ 65	76 (58.5)	16 (72.7)		
	Mean±SD	66.0±13.9	68.9±10.9	-0.93*	0.356
Specialty	Medical	86 (66.2)	14 (63.6)	3.47	0.177
	Surgical	31 (23.8)	3 (13.6)		
	Others	13 (10.0)	5 (22.7)		
Presence of Comorbidity	Absent	59 (45.4)	6 (27.3)	2.52	0.112
	Present	71 (54.6)	16 (72.7)		
Comorbid condition (multiple response)	Hypertension	52 (40.0)	6 (27.3)	1.29	0.256
	Diabetes	35 (26.9)	12 (54.5)	6.72	0.010
	Liver disease	5 (3.8)	2 (9.1)	1.18	0.278
Admitted via	Outpatient clinic	6 (4.6)	1 (4.5)	0.00	0.988
	Emergency department	124 (95.4)	21 (95.5)		
Length of stay (days)	Mean±SD	25.0±38.6	15.5±17.2	-1.56 [†]	0.118
Transplantation	Yes	4 (3.1)	0 (0.0)		1.000 [‡]
	No	126 (96.9)	22 (100.0)		
Operation or procedure	Yes	11 (8.5)	0 (0.0)		0.368 [‡]
	No	119 (91.5)	22 (100.0)		
APACHE II (Mean±SD)	On admission	10.7±5.3	19.1±8.4	-4.52*	<0.001
	At SBSI Onset	10.7±5.1	19.4±7.9	-5.00*	<0.001
<Infection-related characteristics>					
Primary infection site	Urinary tract infection	57 (43.8)	8 (36.4)	0.43	0.512
	Pneumonia	3 (2.3)	5 (22.7)		
	Abdominal infection	55 (42.3)	5 (22.7)		
Setting	General unit	10 (83.3)	2 (16.7)	3.02	0.082
	Emergency department	117 (86.7)	18 (13.3)		
	Intensive care unit	3 (60.0)	2 (40.0)		
Pathogen (multiple response)	<i>S. aureus</i>	14 (10.8)	7 (31.8)	2.50	0.016 [‡]
	<i>E. coli</i>	65 (50.0)	7 (31.8)		
	<i>Klebsiella</i> spp.	30 (23.1)	7 (31.8)		
	<i>Candida</i> spp.	1 (0.8)	0 (0.0)		
Antibiotic-resistant	Yes	40 (30.8)	14 (63.6)	8.87	0.003
	No	90 (69.2)	8 (36.4)		
Type of antibiotic-resistant	MRSA	8 (6.2)	6 (27.3)	10.04	0.002
	ESBL	30 (23.1)	8 (36.4)		

*t-test. [†]Mann-Whitney U test. [‡]Fisher exact test.

Abbreviations: SD, standard deviation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SBSI, secondary bloodstream infection; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

보였고($P=0.016$), 사망자의 63.6%에서 항생제 내성균을 보유한 반면 생존자는 30.8%에 불과하여 유의한 차이를 보였다($P=0.003$). 항생제 내성 유형으로 사망자의 27.3%에서 MRSA를 보인 반면 생존자는 6.2%로 유의한 차이를 보였다($P=0.002$).

2) 병원획득 이차 혈류감염

병원획득 이차 혈류감염 환자의 일반적 특성 또는 감염관련 특성과 예후간의 관련성을 분석한 결과 예후와 관련이 있는 특성으로는 진료과, 균혈증 발생시 APACHE II 점수, 원발 감염부위, 이차 혈류감염 확인장소 등이었다(Table 4).

퇴원시 사망자중 내과계 입원자는 67.6%인 반

Table 4. Hospital-acquired secondary bloodstream infections: general characteristics and infection-related characteristics by prognosis

		Alive (n=48)	Died (n=37)	X ² /t/Z	P
<General Characteristics>					
Gender	Male	29 (60.4)	24 (64.9)	0.18	0.675
	Female	19 (39.6)	13 (35.1)		
Age	< 65	25 (52.1)	21 (56.8)	0.18	0.668
	≥ 65	23 (47.9)	16 (43.2)		
	Mean±SD	63.4±12.5	61.1±16.7		
Specialty	Medical	18 (37.5)	25 (67.6)	7.56	0.006
	Surgical	30 (62.5)	12 (32.4)		
Presence of Comorbidity	Absent	21 (44.7)	20 (54.1)	0.73	0.394
	Present	26 (55.3)	17 (45.9)		
Comorbid condition (multiple response)	Hypertension	15 (31.3)	10 (27.0)	0.18	0.672
	Diabetes	36 (75.0)	31 (83.8)	1.00	0.326
	Liver disease	9 (18.8)	3 (8.1)	1.95	0.162
Admitted via	Outpatient clinic	15 (31.3)	10 (27.0)	0.18	0.672
	Emergency department	33 (68.8)	27 (73.0)		
Length of stay (days)	Mean±SD	79.8±74.0	48.3±45.5	-1.90 [†]	0.057
Transplantation	Yes	10 (20.8)	7 (18.9)	0.05	0.827
	No	38 (79.2)	30 (81.1)		
Operation/procedure	Yes	15 (31.3)	10 (27.0)	0.18	0.672
	No	33 (68.8)	27 (73.0)		
APACHE II (Mean±SD)	On admission	8.8±5.0	11.8±7.7	-2.01*	0.050
	At SBSI Onset	10.9±5.8	20.8±7.2	-6.91*	<0.001
<Infection-related characteristics>					
Primary	Urinary tract infection	20 (41.7)	5 (13.5)	7.98	0.005
Infection site	Pneumonia	9 (18.8)	19 (51.4)	10.05	0.002
	Abdominal infection	12 (25.0)	9 (24.3)	0.01	0.943
Setting where the infection identified	General unit	36 (78.3)	10 (21.7)	19.37	<0.001
	Intensive care unit	12 (30.8)	27 (69.2)		
Times to bacteremia (days)	Mean±SD	26.3±31.8	25.5±20.9	-0.96 [†]	0.336
Pathogen (multiple response)	<i>S. aureus</i>	7 (14.6)	6 (16.2)	0.04	0.836
	<i>E. coli</i>	14 (29.2)	6 (16.2)	1.95	0.163
	<i>Klebsiella</i> spp.	6 (12.5)	3 (8.1)	0.43	0.514
	<i>Candida</i> spp.	4 (8.3)	6 (16.2)	1.25	0.263
Antibiotic-resistant	Yes	20 (41.7)	15 (40.5)	0.01	0.917
	No	28 (58.3)	22 (59.5)		
Type of antibiotic-resistant	MRSA	5 (10.4)	5 (13.5)	0.19	0.660
	ESBL	13 (27.1)	5 (13.5)	2.31	0.129

*t-test. [†]Mann-Whitney U test.Abbreviations: SD, standard deviation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SBSI, secondary bloodstream infection; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

면 생존자는 37.5%로 유의한 차이를 보였고($P=0.006$), 균혈증 발생 시 평균 APACHE II 점수는 생존자의 경우 10.85점, 사망자의 경우 20.81점으로 사망자에서 유의하게 더 높았다($P<0.001$). 원발감염부위의 경우 사망자의 51.4%가 폐렴인 반면 생존자는 18.8%에 불과하여 사망자에서 폐렴인 경우가 많았으나($P=0.002$), 요로감염의 경우

각각 41.7%와 13.5%로 생존자에서 요로감염인 경우가 많았다($P=0.005$). 이차 혈류감염이 확인된 장소의 경우 사망자의 69.2%가 중환자실인 반면, 생존자는 30.8%로 유의한 차이를 보였다고($P<0.001$).

4. 이차 혈류감염 예후 관련요인

1) 지역사회획득 이차 혈류감염

이변량 분석에서 지역사회획득 이차 혈류감염 환자의 예후(사망)와 관련이 있는 것으로 확인된 동반질환, 균혈증 발생시 APACHE II 점수, 원발 감염부위, 원인균주, 내성균 보유여부 등을 설명변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 항생제 내성 유형은 이변량 분석에서 지역사회획득 이차 혈류감염 환자의 예후(사망)와 관련이 있었으나, 내성균 보유여부와 관련성이 높아 제외하였다. 분석 결과 지역사회획득 이차 혈류감염 환자의 예후(사망)에 유의한 관련요인은 당뇨병 유무와 균혈증 발생시 APACHE II 점수이었다. 당뇨병을 가진 환자는 그렇지 않은 경우에 비해 사망할 가능성이 3.76배 증가($P=0.032$)하며, APACHE II점수가 1점 증가함에 따라 지역사회획득 이차 혈류감염 환자가 사망할 가능성은 1.21배 증가($P<0.001$)하는 것으로 나타났다(Table 5).

2) 병원획득 이차 혈류감염

이변량 분석에서 병원획득 이차 혈류감염 환자의 예후(사망)와 관련이 있는 것으로 확인된 진료과, 균혈증 발생시 APACHE II 점수, 원발 감염부위, 이차 혈류감염 확인장소 등을 설명변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

그 결과 병원획득 이차 혈류감염 환자의 예후(사망)에 유의한 관련요인은 균혈증 발생시 APACHE II 점수이었다. APACHE II점수가 1점 증가함에 따라 병원획득 이차 혈류감염 환자가 사망할 가능성은 1.26배 증가($P=0.001$)하는 것으로 나타났다(Table 5).

Discussion

본 연구에서는 지역사회획득 혈류감염 중 의료 관련 감염을 구분하는데 어려움이 있어 혈류감염의 발생시점이 입원후 48시간 이전이면 지역사회획득으로, 이후면 병원획득으로 구분하여 분석을 실시하였으며, 이차 혈류감염 환자 중 약 64%는 지역사회획득 이차 혈류감염 환자로 분류되었다. 먼저, 이차 혈류감염의 주요 원발 감염부위는 요로감염, 복부감염, 폐렴의 순이며, 지역사회획득 이차 혈류감염에서는 요로감염과 복부감염이 많았고, 병원획득 이차 혈류감염에서는 폐렴, 요로감염, 복부감염이 비슷하였으나, 지역사회획득에 비해 특징적으로 폐렴이 차지하는 비율이 높았다. 본 연구에서 요로감염은 특히 지역사회획득 이차 혈류감염에서 높은 비율을 차지하고 있는데, Ackermann과 Monroe [17]의 연구에서 요로감염으로 인한 이차 혈류감염 환자의 83.3%가 지역사회획득이었고, Friedman 등[18]의 연구에서 요로감염으로 인한 이차 혈류감염 중 지역사회에서 획득(58건)이 병원획

Table 5. Predictors of death due to secondary bloodstream infections

	Adjusted OR	95% CI	P
Community-acquired SBSIs			
Comorbid condition (Diabetes=1)	3.76	1.12-12.57	0.032
APACHE II (at SBSI Onset)	1.21	1.09-1.35	<0.001
Primary infection site (pneumonia=1)	6.05	0.73-50.15	0.095
Pathogen (<i>S. aureus</i>)	2.50	0.61-10.22	0.201
Antibiotic-resistant (yes=1)	2.63	0.81-8.56	0.108
Hospital-acquired SBIs			
Specialty (surgical=1)	3.46	0.98-12.22	0.054
APACHE II (at SBSI Onset)	1.26	1.09-1.46	0.001
Primary infection site (urinary tract infection=1)	0.32	0.07-1.57	0.159
Primary infection site (pneumonia=1)	0.26	0.05-1.47	0.128
Setting where the infection identified (ICU=1)	1.97	0.34-11.55	0.452

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SBSI, secondary bloodstream infection; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

득(27건)에 비해 높다는 결과와 일치한다. 최근에 스페인에서 수행된 연구에서도 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae로 인한 지역사회획득 감염환자 중 이차 혈류감염 환자의 주요 감염원이 도뇨관으로 보고하고 있어[19] 일관된 결과를 보이고 있다. 이러한 결과로부터, 지역사회에서 발생하는 이차 혈류감염은 주로 요로감염에 기인함을 알 수 있으며, 지역사회에서 도뇨관을 가진 환자의 경우 주기적으로 요로감염 여부를 확인하며, 요로감염의 증상이 있는 경우 이차 혈류감염으로의 진행을 막기 위한 적극적 조치가 필요함을 알 수 있다.

복부감염은 지역사회획득 이차 혈류감염의 또 다른 주요 원발부위인데 본 연구에서 이차 혈류감염의 경우 약 74%가 지역사회획득으로 나타났다. 이러한 결과는 지역사회에서는 복부감염에 대한 증상을 인지하고 적절한 조치를 취할 때까지 시간이 소요되기 때문으로 생각된다. 즉, 지역사회에서 담낭염, 쓸개관염, 간농양 등을 포함하는 복부감염이 발생하는 경우 증상이 뚜렷하지 않는 경우 진단이 늦어지고 해당 질환이 진행되어 이차 혈류감염이 발생한 상태에서 응급실을 통하여 내원하는 경우가 많은 반면, 병원에 입원한 환자의 경우 복부감염이 의심되면 영상검사나 진단학적 검사를 통하여 조기에 발견하여 이차 혈류감염 발생 상황까지 가기 전에 적절한 치료가 이루어지지 때문이라고 생각된다.

한편, 폐렴은 병원획득 이차 혈류감염에서 특징적으로 높게 나타난 주요 원발 감염부위로 폐렴으로 인한 이차 혈류감염 환자의 약 78%가 병원에서 획득된 것이었다. 이러한 결과는 기존의 연구와 비교적 일치하고 있는데, Raymond 등[13]이 의료기관에서 감염된 수술환자를 대상으로 한 연구에서 이차 혈류감염의 주요 감염원으로 정맥관이 가장 많았고, 다음으로 폐렴이라고 보고하였다. 또한, 5년 간 MRSA 폐렴에 의한 이차 혈류감염을 연구한 Shorr 등[20]에 의하면 폐렴에 의한 이차 혈류감염의 62.4%가 병원획득으로 지역사회획득에 비해 훨씬 많은 것으로 보고하였다. 이러한 연구결과로부터 의료기관에 입원한 환자 중 폐렴이 발생한 환자에서는 조기발견과 관리를 통해 이차 혈류감염으로 진행하지 않도록 예방적 노력이 좀 더 강화되어야 할 것이다.

이차 혈류감염의 주요 원인균주로는 *E. coli*가 가장 많았는데, 본 연구에서 요로감염이 이차 혈류감염의 주요 원발 감염부위이며, *E. coli*가 요로감염의 흔한 원인이므로 이차적 균혈증의 분리균주에서도 동일하게 많이 분리되었음을 알 수 있다[17,21,22]. 병원획득 이차 혈류감염 환자에서는 특징적으로 *Candida* spp.가 많이 검출되었는데, 이는 대상자의 면역력과 관련이 있을 것으로 생각된다. Falcone 등[23]이 로마의 2개 대학 병원에서 *Clostridium difficile* 감염에 이어 혈류감염이 발생한 환자에서 가장 흔히 검출된 균주는 *Candida* spp.이었으며, *C. difficile* 감염 후 혈류감염이 발생하지 않은 환자에 비해 *Candida* spp. 정착이 유의하게 높은 것으로 나타났다. *Candida* spp.는 기회감염원으로 면역력이 저하된 대상자에서 쉽게 분리되고 있는데[24], 본 연구에서 APACHE II로 평가한 대상자의 위중도가 병원획득 이차 혈류감염 환자는 평균 15.2점인 반면, 지역사회획득 환자는 12.0점으로 의미있는 차이를 보이고 있어 병원획득 이차 혈류감염 환자에서는 *Candida* spp.가 많이 검출된 것으로 생각된다.

이차 혈류감염 발생자의 예후를 보면 전체적으로 약 1/4이 사망하는데, 지역사회획득 이차 혈류감염 발생자의 약 1/7이 사망하였고, 병원획득 이차 혈류감염 발생자 5명당 2명 이상이 사망하여 뚜렷한 예후의 차이를 보였다. Friedman 등[18]의 연구에서 이차 혈류감염 중 병원획득인 경우 사망률이 37%이고 지역사회획득인 경우 16%라고 보고하여 본 연구가 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다. 이러한 결과는 병원획득 이차 혈류감염 환자가 지역사회획득 이차 혈류감염 환자에 비해 평균 연령이 더 낮음에도 불구하고, 이식이나 수술 또는 시술을 받은 경험이 더 많으며, 균혈증 발생시 위중도(APACHE II)가 더 높고, 중환자실에 입원하는 환자가 많아 위중도가 더 높았기 때문이라고 생각된다.

한편, 이차 혈류감염 환자의 예후와 관련하여 지역사회획득 이차 혈류감염과 병원획득 이차 혈류감염 모두 균혈증 발생시 위중도(APACHE II)가 주요한 요인으로 확인되었다. APACHE II점수가 1점 증가함에 따라 지역사회획득 이차 혈류감염 환자가 사망할 가능성은 1.21배 증가하며,

병원획득 이차 혈류감염 환자가 사망할 가능성은 1.26배 증가하였다. Falcone 등[23]의 연구에서도 *C. difficile* 감염 후 혈류감염 발생환자에서 혈류감염이 발생하지 않은 환자에 비해 스테로이드를 포함한 면역억제치료를 받고 있는 경우가 더 많았으며, sequential organ failure assessment (SOFA) 점수도 더 높았는데, 이러한 대상자의 면역력 저하 및 높은 위중도가 혈류감염에 대한 감수성을 증가시킨 것으로 해석할 수 있다. 따라서, 이러한 결과로부터 일차 감염이 발생한 환자에 대해서는 체계적으로 위중도를 평가하여 고위험군에 대해서는 이차 혈류감염이 발생여부를 적극적으로 모니터링하고, 필요시 신속한 치료가 제공되어야 한다.

본 연구는 아직 국내외적으로 이차 혈류감염 연구가 매우 드문 상황에서 상급종합병원에서 확인된 이차 혈류감염 환자를 지역사회획득과 병원획득으로 구분하여 그 특성을 분석하고, 환자의 예후에 영향을 주는 요인을 파악함으로써 효과적인 예방 전략을 수립하는데 기초자료를 제공해 줄 수 있다는 점에서 의의가 있다. 그러나, 본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 이차 혈류감염이 발생한 환자만을 대상으로 특성을 분석하여 이차 혈류감염 비발생자의 분석을 통한 이차 혈류감염 위험요인을 확인하지는 못하였다. 추후 연구에서는 혈류감염이 발생하지 않은 환자를 대조군으로 하는 사례-대조군 연구를 통해 좀 더 체계적으로 이차 혈류감염의 위험요인을 파악하는 연구가 수행되기를 제언한다. 둘째, 지역사회획득의 이차 혈류감염의 경우 그 발생원에 대해 구체적인 분석을 하지 못하였다. 지역사회획득이 이루어지는 장소는 다양하며 특히 다수의 요양병원환자가 급성기 의료기관으로 전원되고 있음을 감안할 때 이들의 특성을 분리하여 분석하는 연구가 수행되기를 제언한다.

Summary

배경: 혈류감염은 가장 흔한 의료관련감염중 하나이며, 이 중 이차 혈류감염이 차지하는 비율 또한 높다. 이차 혈류감염은 부정적인 결과와 추

가적인 의료비를 초래할 수 있다. 본 연구는 입원환자의 이차 혈류감염 특성과 위험요인을 파악하고, 지역사회획득과 의료기관획득 이차 혈류감염의 예후를 분석하는데 그 목적이 있다.

방법: 이 연구는 2015년에 일개 종합병원에서 이차 혈류감염으로 확인된 237명을 대상으로 하였다.

결과: 이차 혈류감염의 가장 흔한 일차 감염은 요로감염이며, 가장 흔한 균주는 요로감염의 경우 *Escherichia coli*, 폐렴의 경우 *Staphylococcus aureus*이었다. 이차 혈류감염으로 인한 사망률은 중환자실 입원환자가 일반병실 입원환자에 비해 4.24배 높았고, APACHE II 점수가 1점 증가함에 따라 1.24배 증가하였다.

결론: 요로감염과 폐렴 환자는 이차 혈류감염의 위험이 높으므로 주의깊은 관찰이 요구된다. 사례-대조군 연구를 이용하여 이차 혈류감염환자와 대조군에서의 이차 혈류감염 위험요인을 확인하는 추후 연구를 제언한다.

Acknowledgements

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Carrico R, Goss L, Suh KN. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. APIC text of infection control and epidemiology. 4th ed, Washington; APIC, 2009: 1-50.
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32.
3. Yoo JH. KONIS manual 2016. Seoul; Korean Society for Nosocomial Infection Control, 2016.
4. Korean Nosocomial Infections Surveillance System. ICU report. KONIS System. http://konis.cdc.go.kr/konis/sub/reports_icu.htm (Updated

- on 10 April 2017).
5. Ridgway JP, Sun X, Tabak YP, Johannes RS, Robicsek A. Performance characteristics and associated outcomes for an automated surveillance tool for bloodstream infection. *Am J Infect Control* 2016;44:567-71.
 6. Picot-Guéraud R, Batailler P, Caspar Y, Hennebique A, Mallaret MR. Bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria in a French university hospital center: 3 years of collection. *Am J Infect Control* 2015;43:960-4.
 7. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Guideline for healthcare associated infection sample surveillance. Osong; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2012:1-59.
 8. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Case definitions for national notifiable infectious disease. Osong; Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016:1-59.
 9. Galpern D, Guerrero A, Tu A, Fahoum B, Wise L. Effectiveness of a central line bundle campaign on line-associated infections in the intensive care unit. *Surgery* 2008;144:492-5.
 10. Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-71.
 11. Park YH, Lee JC, Cho J, Park J, Shin M. A case of bilateral knee septic arthritis caused by pneumococcal bacteremia. *Korean J Crit Care Med* 2013;28:230-3.
 12. Hwang SD, Park KS, Jeon BS, Kim YJ, Lee SH, Lee KS, et al. Clinical risk factors for bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Korean J Nephrol* 2009;28:418-23.
 13. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of bloodstream infection on outcomes among infected surgical inpatients. *Ann Surg* 2001; 233:549-55.
 14. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon JY. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1151-8.
 15. Kim JH, Kim HJ, Lim YJ, Lee YH, Oh SH. Bloodstream infections in children with cancer between 2005 and 2008 in a single center. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:36-48.
 16. Watson CM, Al-Hasan MN. Bloodstream infections and central line-associated bloodstream infections. *Surg Clin North Am* 2014;94: 1233-44.
 17. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:927-33.
 18. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791-7.
 19. Paño-Pardo JR, López Quintana B, Lázaro Perona F, Ruiz Carrascoso G, Romero-Gómez MP, Loeches Yagüe B, et al. Community-onset bloodstream and other infections, caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: epidemiological, microbiological, and clinical features. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw136.
 20. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Outcomes associated with bacteremia in the setting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2015;19:312.
 21. Fortin E, Rocher I, Frenette C, Tremblay C, Quach C. Healthcare-associated bloodstream infections secondary to a urinary focus: the Québec provincial surveillance results. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:456-62.
 22. Yoon PH, Cho EB, Kim SJ, Lee YH, Seo YH, Park YS. Comparison of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella*

- pneumoniae* bloodstream infection epidemiology. Korean J Nosocomial Infect Control 2014;19:45-51.
23. Falcone M, Russo A, Iraci F, Carfagna P, Goldoni P, Vullo V, et al. Risk factors and outcomes for bloodstream infections secondary to *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2015;60:252-7.
 24. Garbee DD, Pierce SS, Manning J. Opportunistic fungal infections in critical care units. Crit Care Nurs Clin North Am 2017;29:67-79.