

Evaluation of MicroScan Synergies *plus* Positive Combo 3 Panels for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* Species

Haiyoung Jung, M.D. and Nam Yong Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Few studies have evaluated the performance of the recently introduced MicroScan Synergies *plus* Positive Combo 3 Panels (SIPC3) (Dade Behring Inc., USA). We evaluated the clinical efficacy of the panels in identification (ID) and antimicrobial susceptibility testing (AST) of *Staphylococcus aureus* and enterococci.

Methods : To evaluate the panels' accuracy of identification, the results obtained using the test panels were compared with those obtained by using conventional biochemical tests in conjunction with VITEK 2 system (bio-Merieux, USA). In addition, the AST results obtained using the panels were compared with those obtained by performing CLSI broth microdilution.

Results : The overall agreement between the approaches for the ID of *S. aureus* and enterococci was 100% and 96%, respectively. The categorical and essential agreements (CA and EA) for *S. aureus* were 98%, each. Very major errors (VME), major errors (ME), and minor error (mE) for *S. aureus* were 0.45%, 0.3%, and 4.2%, respectively. The majority of VMEs were for oxacillin (8.6%), penicillin (2.0%), erythromycin (7.9%), clindamycin (3.8%), and tetracycline (4.1%). For enterococci, the CA, EA, VME, ME, and mE were 88.8%, 93.7%, 4.4%, 0%, and 2.8%, respectively. The 80.5% (29/36) of *Enterococcus faecium* had concordant ID with the reference. Most of the categorical errors (3 VMEs and 14 mEs) were observed for quinupristin/dalfopristin (Synercid; Catalytica Pharmaceuticals Inc., USA).

Conclusions : The panels compared favorably with conventional methods for the ID and AST of *S. aureus*. However, we expected a better performance for ID of *E. faecium* and AST using Synercid. (*Korean J Lab Med* 2010;30:373-80)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, MicroScan Synergies *plus* Positive Combo 3 Panels

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)과 장알균(enterococci)은 그람양성균 중 가장 흔히 분리되는 균주이며 임상적으로도 매우 중요하다[1]. 최근에는 의료기관의 감염관리 측면에서 methicillin 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S.*

aureus, MRSA)과 vancomycin 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococci, VRE)이 크게 문제되고 있어 이 균종들에 대한 정확하고 신속한 동정과 항균제감수성 결과의 보고가 중요한 과제이다[2].

한국은 과거 10년간 전국적인 임상 균주의 자료 수집에서 황색포도알균 중 MRSA 비율이 70% 정도의 수준을 유지하는 토착화된 단계이며[3], 특히 중환자실에서 분리된 균주들에서는 90%에 달하여 세계적으로 가장 높은 수준의 MRSA 비율을 보인다[4]. Methicillin 내성일 때는 임상적으로 imipenem을 포함한 모든 β -lactam 항균제가 효과가 없으며, non- β -lactam 항균제에도 높은 다약제 내성을 보이므로 임상검사실에서는 MRSA를 신속하고 정확하게 검출해 주어야 한다[5]. 디스크확산법은 methicillin 내성을 검출하는데 24시간의 배양이 필요

Received : January 28, 2010
Revision received : May 28, 2010
Accepted : July 9, 2010

Manuscript No : KJLM10-021

Corresponding author : Nam Yong Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-2706, Fax : +82-2-3410-2719
E-mail : micro.lee@samsung.com

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

하고 불균질한 MRSA는 배양조건에 따라 검출하지 못하는 위 감수성이 문제가 된다[6, 7]. 자동화된 항균제 감수성 장비를 이용한 희석법은 methicillin 내성을 정확하고 신속하게 검출하고자 다양한 개선이 이루어졌으나 표준방법만큼의 신뢰도를 보이지 못한다는 연구가 있다[8-13]. 따라서 임상검사실에서 MRSA를 정확히 검출하는 것은 해결해야 할 과제이다[14].

1980년대 후반에 이르러 vancomycin의 사용 빈도가 늘어나면서 VRE가 보고되었고 1990년대 이후부터는 입원환자 사이에서 VRE의 보고율이 급격히 증가하여 병원 감염의 중요한 원인균이 되었다[15, 16].

MicroScan WalkAway plus (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA, USA)는 세균 동정 및 항균제감수성 검사를 위한 자동화 장비이다. 최근 세균의 신속한 동정 및 감수성검사를 위하여 MicroScan Synergies plus Positive Combo 3 Panels (SIPC3) (Dade Behring Inc.)이 개발되었다. 이는 기존의 형광법을 이용하는 rapid 패널을 개선하였으며 세균 동정과 항균제감수성 검사의 결과를 좀 더 신속히 얻을 수 있다.

현재까지 MicroScan SIPC3에 대한 국내 평가는 Uh 등[17]이 그람양성알균에 대하여 기존의 MicroScan Pos Combo Panel Type 1A (PC1A)와 비교 평가한 것이 유일하다. 그러나, Uh 등[17]의 연구는 새로운 패널의 평가를 비교하는 기준에 있어 동정 확인을 위한 통상적 생화학적 검사나 항균제감수성 검사를 위해 CLSI에서 제시하는 표준법인 미량액체배지희석법(broth microdilution) 등을 사용하지 않고 동일 장비의 기존 패널 검사 결과와 비교했다는 점에서 제한이 있다고 할 수 있다. 국외에서의 MicroScan SIPC3에 대한 평가 또한 활발히 이루어지지 않아 실제적인 임상적 유용성에 대한 평가가 절실히 필요한 상황이다.

본 연구에서는 각각 100 균주의 황색포도알균과 장알균을 대상으로 통상적 생화학적 검사 및 미량액체배지희석법과 MicroScan SIPC3의 결과를 비교하여 새로운 패널의 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

삼성서울병원에서 분리된 후 진단검사의학과 검사실에서 통상적인 생화학 검사와 VITEK 2 GP ID card (bio-Merieux, Durham, NC, USA)를 이용하여 동정되어 보관중인 황색포도알균과 장알균 각각 100 균주(총 200 균주)를 대상으로 동정과 항균제감수성검사를 실시하였다. 황색포도알균은 catalase와

coagulase 검사에서 양성인 경우 Mannitol Salts Agar (MSA)에 접종 후 mannitol을 발효하여 노란색 집락을 형성하는 균주를 확인하였다. Coagulase test와 MSA에 접종한 결과가 일치하지 않는 경우, Staphaurex Plus coagulase test (Remel Europe Ltd., Dartford, Kent, UK)로 재확인하였다. 장알균은 L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide 검사에서 양성을 나타내는 균주에 대해 VITEK 2 GP ID card을 이용하여 동정하였다. 균주들을 -70°C에서 냉동 보관하였다가, 37°C의 5% CO₂ 배양기에서 혈액천배지로 18-24시간 계대 배양된 신선한 균주를 이용하였다. 정도 관리를 위해 *S. aureus* ATCC 29213과 *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, ATCC 51299를 사용하였다.

2. 동정 및 항균제감수성검사

1) 대상 항균제

MicroScan SIPC3에 포함된 항균제 중 황색포도알균의 항균제 감수성을 표준법과 비교한 대상 항균제는 clindamycin, erythromycin, gentamicin, oxacillin, penicillin, rifampin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, vancomycin과 teicoplanin이었고, 장알균에 대해서는 erythromycin, gentamicin, penicillin, tetracycline, vancomycin, ampicillin, streptomycin과 quinupristin/dalfopristin (Synercid; Catalytica Pharmaceuticals Inc., Parsippany, NJ, USA)이 포함되었다.

2) CLSI 표준방법을 이용한 항균제감수성검사

CLSI에서 제시한 미량액체배지희석법으로 검사하였고, 해당 항균제를 배수 희석하여 일정한 농도 범위로 액체 배지에 접종한 후 표준 탁도로 준비한 시험 세균을 항균제가 들어 있는 액체 배지에 5×10^5 colony forming U/mL가 되게 접종하였다[18]. 일정 기간 배양한 후에 육안적으로 균의 증식이 억제된 최소농도를 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)로 결정하였다.

MicroScan SIPC3의 항균제 농도 범위에서 황색포도알균은 10가지, 장알균은 8가지 항균제에 대한 MIC를 측정하였고, CLSI 판정 기준[19]에 따라 감수성, 중간, 내성으로 판정하였다. CLSI 법의 항균제감수성 검사와 MIC 판정 결과를 MicroScan SIPC3의 검사 결과와 비교하였다.

3) MicroScan SIPC3을 이용한 균 동정 및 항균제감수성 검사 제조사의 지침에 따라 MicroScan SIPC3을 이용하여 Micro-

Scan WalkAway plus로 균 동정 및 감수성 검사를 시행하였다. 계대 배양하여 얻은 균을 6.5 mL의 0.4% 생리식염수에 풀어 0.5 McFarland 탁도로 맞춘 후 이 균 부유액 100 µL를 25 mL의 Synergies plus Positive broth (Dade Behring Inc.)에 희석하였다. 균액 분주는 RENOK (Dade Behring Inc.)를 사용하였다. 준비된 패널을 장비에 장착하고 각 균주의 동정 및 항균제 감수성 결과는 장비내의 LabPro data management software V3.01로 분석하였다. 동정 결과가 불일치하거나, very rare biotype 혹은 low probability로 동정되는 결과는 재검을 실시하여 재검 결과로 최종 판정하였다. 또한, MicroScan에서 정확한 동정 결과를 얻을 때까지와 감수성 검사의 결과를 얻을 때까지의 시간을 분석하였다.

4) MIC 및 판정 결과의 비교

MicroScan SIPC3의 MIC 결과와 미량액체배지희석법의 MIC 결과의 차이가 2배 이내의 희석배수를 보인 경우 일치한 결과 (essential agreement, EA)로 판정하였다.

MicroScan SIPC3의 항균제감수성검사 판정 결과를 미량액체배지희석법의 판정 결과와 비교하여 판정 결과가 일치하는 경우는 “범주 일치(categorical agreement, CA)”, 두 가지 방법 중 하나에서 중간, 다른 방법에서는 내성 혹은 감수성 결과를 보이는 경우 “minor error (mE)”, 표준방법에서 내성인 결과를 감수성으로 판정한 경우를 “very major error (VME)”, 표준방법에서 감수성인 결과를 내성으로 판정한 경우를 “major error (ME)”로 정의하였다. 각각의 오차를 계산하기 위해 차례대로 mE, ME, VME의 분모로 각각 총 시험된 균주 수, 표준법으로 검사 시 해당 항생제에 감수성이 있는 균주 수, 표준법으로 항생제에 내성을 나타내는 균주 수가 사용되었다.

결 과

1. MicroScan SIPC3에 의한 동정 결과 일치도

황색포도알균은 MicroScan SIPC3 동정 결과와 통상적인 생화학 검사결과가 모두 동일한 결과를 보여 100% (100/100)의 동정 일치도(% ID concordance)를 보였다(Table 1). 장알균은 *Enterococcus faecium*와 *E. faecalis*가 각각 36주와 62주였고, *Enterococcus gallinarum*과 *Enterococcus casseliflavus*를 각각 1주씩 대상으로 하였다. MicroScan SIPC3로 재검까지 한 결과를 집계하였을 때 장알균에서 VITEK 2 GP ID와의 포괄적 동정일치율은 96%였다. VITEK 2 system으로 동정된 36주의 *E. faecium* 중 MicroScan SIPC3에서는 2주가 *Enterococcus durans/hirae*, 1주가 *Aerococcus viridans*, 1주가 very rare biotype으로 판독되었고, 3주는 *Enterococcus* species 수준까지만 동정이 되어 *E. faecium*의 동정일치율은 80.5% (29/36)였다. *E. faecalis*는 모든 균주에서 VITEK 2와 동일한 결과를 나타내어 100% (62/62)의 동정일치율을 보였으며 *E. gallinarum*과 *E. casseliflavus* 각각 1주는 MicroScan SIPC3에서는 *E. gallinarum*과 *E. faecalis* (48% probability)로 동정되었다.

2. 항균제 감수성 결과의 일치도

1) 황색포도알균

통상적인 생화학적 검사로 동정한 후 미량액체배지희석법으로 항균제감수성검사가 시행된 황색포도알균 100 균주 중 MRSA가 총 65 균주였으며, methicillin-감수성 황색포도알균(methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA)이 총 35 균주였다. 미

Table 1. Comparison of identification results obtained using MicroScan Synergies plus Positive Combo 3 Panels and conventional biochemical tests in conjunction with VITEK 2 system

Clinical isolates (identified using biochemical tests and VITEK 2 GP ID card)	N of isolates	MicroScan results (%)			
		Concordant with the clinical ID	Discordant with the clinical ID	ID up to the genus level	No ID
<i>S. aureus</i>	100	100 (100)	-	-	-
Subtotal	100	100 (100)	-	-	-
<i>E. faecium</i>	36	29 (80.5)	3 (8.3)	3 (8.3)	1 (2.8)
<i>E. faecalis</i>	62	62 (100)	-	-	-
<i>E. gallinarum</i>	1	1 (N/A)	-	-	-
<i>E. casseliflavus</i>	1	0 (N/A)	1 (N/A)	-	-
Subtotal	100	92 (92.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)

Abbreviations: ID, identification; N/A, not applicable; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *E. faecium*, *Enterococcus faecium*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; *E. gallinarum*, *Enterococcus gallinarum*; *E. casseliflavus*, *Enterococcus casseliflavus*.

량액체배지희석법 기준시 MRSA의 oxacillin MIC 범위는 32-128 µg/mL였고, MSSA는 0.12-0.5 µg/mL였다. Oxacillin 내성을 MicroScan SIPC3와 미량액체배지희석법으로 비교하였을 경우 97% (97/100)의 CA를 보였으며, 두 방법 간에 EA는 96% (96/100)였다(Table 2).

미량액체배지희석법과 MicroScan SIPC3의 MIC 결과의 전체적인 일치율은 98.0%였다. Teicoplanin과 vancomycin에 대해서는 미량액체배지희석법과 모두 일치한 MIC 결과를 보였고, oxacillin (96%), penicillin (98%), erythromycin (95%), clindamycin (96%), tetracycline (98%), methoprim/sulfamethoxazole (99%), rifampin (99%), gentamicin (99%)에서도 95% 이상의 비교적 높은 일치율을 나타냈다(Table 3).

평가 대상이 된 모든 항생제에 대한 포괄적인 판정 결과에서는 mE 0.45%, ME 0.3%, VME 4.2%를 보였다. MIC 결과에서는 미량액체배지희석법과 비교시 99%의 높은 일치율을 보였

던 rifampin은 25% (1/4)의 매우 높은 VME를 나타냈다.

2) 장알균

VITEK 2 system으로 동정한 100개의 장알균 중 7개가 VRE 균주였다. 미량액체배지희석법에서 모든 VRE의 MIC가 64 µg/mL를 초과하였고, vancomycin-susceptible enterococci는 MIC 0.5-4 µg/mL의 농도 범위를 보였다. 한 균주를 제외한 99 균주가 MicroScan SIPC3에 의해 동정이 되어 항생제 감수성 검사가 시행되었다. Vancomycin 내성을 MicroScan SIPC3와 미량액체배지희석법으로 비교하였을 경우 98% (97/99)의 CA를 보였으며, MIC 결과를 비교했을 때, EA는 97% (96/99)였다(Table 4).

미량액체배지희석법과 MicroScan SIPC3의 MIC 결과의 전체적인 일치율은 88.8%였다. Teicoplanin은 항생제감수성검사를 실시한 모든 균주에서 MIC 결과가 표준법과 일치하였고, ampicillin (99%), penicillin (94.9%), vancomycin (97%)에서는 95% 이상의 비교적 높은 일치율이 관찰되었으나, tetra-

Table 2. Comparison of oxacillin MICs in *Staphylococcus aureus* determined by CLSI broth microdilution and MicroScan

CLSI broth microdilution oxacillin MIC (µg/mL)	N of <i>S. aureus</i> strains				
	MicroScan oxacillin MIC (µg/mL)				Total
	≤0.12	0.25	0.5	>2	
≤0.12	1	1	0	0	2
0.25	2	9	5	0	15
0.5	1*	7	9	0	17
32	0	0	0	3	3
64	0	0	1*	4	5
>64	0	2*	0	55	57
Total	4	19	15	62	100

*Cases that did not satisfy essential agreement, which was defined as MICs between the 2 systems within plus or minus one doubling dilution. Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*.

Table 3. Results of AST for *Staphylococcus aureus*

Antibiotic agent	Total N	EA (%)	CA (%)	N of isolates			N (%) of isolates		
				S	I	R	mE	ME	VME
Oxacillin	100	96	97	65	0	35	0	0	3 (8.6)
Penicillin	100	98	98	2	0	98	0	0	2 (2.0)
Erythromycin	100	95	95	62	0	38	1 (1.0)	1 (0.2)	3 (7.9)
Clindamycin	100	96	97	47	0	53	0	1 (2.1)	2 (3.8)
Tetracycline	100	98	96	49	2	49	2 (2.0)	0	2 (4.1)
T/S	100	99	99	88	0	12	0	1 (1.1)	0
Rifampin	100	99	99	96	0	4	0	0	1 (25)
Gentamicin	100	99	99	56	0	44	0	0	1 (2.3)
Vancomycin	100	100	100	100	0	0	0	0	0
Teicoplanin	100	100	100	100	0	0	0	0	0

Abbreviations: AST, antimicrobial susceptibility test; EA, essential agreement; CA, categorical agreement; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; mE, minor error; ME, major error; VME, very major error; T/S, trimethoprim/sulfamethoxazole.

Table 4. Comparison of vancomycin MICs in *Enterococcus* species determined by CLSI broth microdilution and MicroScan

CLSI broth microdilution vancomycin MIC (µg/mL)	N of <i>Enterococcus</i> species strains					
	MicroScan vancomycin MIC (µg/mL)					Total
	≤1	2	4	16	>16	
0.5	16	0	0	0	0	16
1	40	2	0	0	0	42
2	2	25	3	1*	0	31
4	0	1*	2	0	0	3
>64	1*	0	0	0	6	7
Total	59	28	5	1	6	99

*Cases that did not show essential agreement, which was defined as MICs between the 2 systems within plus or minus one doubling dilution. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Table 5. Results for enterococcal susceptibility test

Antibiotic agent	Total N	EA (%)	CA (%)	N of isolates			N (%) of isolates		
				S	I	R	mE	ME	VME
Ampicillin	99	99.0	99.0	65	0	34	0	0	1 (2.9)
Penicillin	99	94.9	99.0	58	0	41	0	0	1 (2.4)
Vancomycin	99	97.0	98.0	92	0	7	1 (1.1)	0	1 (14.3)
Teicoplanin	99	100	97.0	95	4	2	3 (3.2)	0	0
Tetracycline	99	83.8	98.0	53	0	46	1 (1.9)	0	1 (2.2)
Streptomycin (S)	99	N/A	99.0	69	0	30	0	0	1 (3.3)
Gentamicin (S)	99	N/A	98.0	45	0	54	0	0	2 (3.7)
Synercid*	31	74.2	61.3	19	0	12	9 (47.4)	0	3 (25.0)

**Enterococcus faecium* only.

Abbreviations: EA, essential agreement; CA, categorical agreement; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; mE, minor error; ME, major error; VME, very major error; (S), Synergy Screen; N/A, not applicable; Synercid, quinupristin/dalfopristin.

cycline (83.8%)과 Synercid (74.2%)에서는 낮은 일치율을 보였다(Table 5).

전체 항생제에 대한 포괄적인 판정 결과에서는 mE 2.8%, ME 0%와 VME 4.42%를 나타냈다. MIC 결과에서는 97%의 비교적 높은 일치율을 보였던 vancomycin에서 14.3%의 매우 높은 VME가 관찰되었고, 낮은 MIC 일치율을 보였던 Synercid에서는 mE 47.4%와 VME 25%의 높은 판정 오차가 관찰되었다.

고 찰

MicroScan SIPC3는 MicroScan Rapid Fluorogenic Identification 시스템과 modified Dried Overnight Antimicrobial Susceptibility Testing의 원리가 결합되어 있다. 균 동정은 형광법의 원리가 이용되며 시약이나 오일이 첨가될 필요가 없어 2시간 이내에 모든 시험균의 동정이 가능하다.

MicroScan SIPC3의 항균제감수성 검사는 패널의 microwell에 물로 건조된 약제가 코팅되어 있는 상태에서 시험 균주를 분주하고 미량희석법의 원리를 이용하여 검사하는 방법이다. MIC 결과는 각각의 항균제별로 4.5-18시간이 소요되어 기존의 24시간 배양에 비하여 신속히 결과를 얻을 수 있지만 당일 보고에는 제한이 있을 수 있다. 또한 배양 후 균의 성장을 육안으로 관찰할 수 있어 검사자가 직접 자동화 장비의 판독 결과와 비교 확인할 수도 있다. Schreckenberger 등[20]은 황색포도알균과 장알균을 대상으로 MicroScan Synergies plus Positive Panels을 평가한 결과, 83%의 균주에서 균동정과 항생제감수성 검사 결과를 8시간 이내에 보고 가능하였으며 모든 vancomycin-resistant *S. aureus*는 12시간 이내에 결과 보고가 가능하였다고 기술하였다.

본 연구에서 황색포도알균에 대한 통상적 생화학적 검사와의

동정일치도는 100%였고, MicroScan의 MRSA 검출능에 대한 다른 연구들을 살펴보아도 비교적 우수한 성적을 나타내고 있다. Nothhaft 등[21]은 총 887개의 포도알균을 MicroScan Rapid Pos ID 2 (RPID2) Panel (Dade Behring Inc.)로 검사한 결과 99.4%의 동정일치율을 나타냈고, 이 중 293개의 황색포도알균 균주에서는 292개 균주에서 동정일치율을 보여 우수한 결과를 보였다고 하였다. 104개의 MRSA 균주를 대상으로 MicroScan Pos MIC 24 Panel (Dade Behring Inc.)을 이용하여 검사한 Kaase 등[22]에 의하면 93.5%의 CA를 보였고, Jun 등[14]의 보고에 의하면 황색포도알균 58 균주에 대해 MicroScan PC1A로 검사하였을 때 한 개의 *mecA* 양성 MRSA 균주를 감수성으로 판정하여 96.7%의 예민도와 100%의 특이도를 보였다고 한다. 그러나, 이러한 보고들은 같은 장비를 사용하여 평가하였다고 해도, 다양한 패널을 사용하거나 소프트웨어의 개선에 따라 수행능이 바뀌기 때문에 주의를 요한다[8]. 황색포도알균에 대한 항균제감수성검사를 미량액체배지희석법을 기준으로 비교하였을 때, CA 및 EA가 모든 항목의 항생제에서 95% 이상을 보여 비교적 우수한 성적을 나타냈다. 그러므로, 본 연구에서 사용된 MicroScan SIPC3은 황색포도알균의 동정과 항균제감수성검사를 시행할 수 있는 유용한 방법으로 사용될 수 있을 것으로 생각되지만, 동일한 패널에 대한 다른 기관에서의 평가가 더 이루어져야 할 것이다.

Uh 등[17]은 그람양성알균(포도알균 및 연쇄알균과 장알균)에 대하여 MicroScan SIPC3을 기존의 MicroScan PC1A와 비교 평가한 연구에서 균속과 균종 수준에서의 동정 일치율은 각각 100% (100/100)와 85% (85/100)였다고 보고하였고, 균종 수준에서의 낮은 동정일치율은 MicroScan SIPC3이 coagulase 음성 포도알균(coagulase negative *Staphylococcus*)과 장알균을 균종 수준까지 동정하지 못하는 것이 주된 원인이라고 분

석하였다. 또한, 항균제감수성검사 결과의 일치율은 gentamicin의 85.3%와 quinupristin/dalfopristin의 93.8%를 제외하고는 96.0% 이상이며, ME는 0-0.4% 범위였다고 보고하였다. Bobolis 등[23]은 125개의 장알균을 MicroScan RPID2로 검사하여 한 개의 균주만을 제외한 124개의 균주에서 동일한 동정 결과(99.8%)를 보였다고 보고하였다. 이 연구에 포함된 균주는 각각 *E. casseliflavus* (N=26), *E. durans/hirae* (N=36), *E. gallinarum* (N=36), *E. raffinosus* (N=27)로 *E. faecalis*와 *E. faecium*은 제외되었다. 이러한 우수한 동정일치율은 Rapid ID 패널이 개발되기 이전에 나왔던 Positive Combo panel들의 결과보다는 매우 향상된 결과이다. Song 등[24]은 MicroScan Positive Combo Type 6 Panel (Dade Behring Inc.)을 사용하여 76개의 장알균의 균종 동정검사에서 7개 균종(9%)의 동정 불일치를 보고하였고, Chung 등[25]은 MicroScan PC1A를 이용하여 83.3%의 동정일치율을 보고했다. 또한, Iwen 등[26]이 1996년에 MicroScan Positive Breakpoint Combo Type 6 Panel (Dade MicroScan Inc.)을 이용한 연구 발표에 의하면, 398개의 장알균 중 표준법으로 동정된 *E. faecalis*와 *E. faecium*을 제외한 다른 60개의 장알균 중 56개의 균주가 MicroScan 결과에서는 동정 불일치를 나타내어 매우 저조한 성적을 보였다고 하였다. d'Azevedo 등[27]은 Positive Combo Panel Type 11 (Dade Behring Inc.)을 사용하여 376개의 장알균을 비교하였는데, *E. faecalis*, *E. faecium*와 그 외 장알균에서 각각 99.6% (266/267), 78.3% (18/23), 그리고 68.6% (59/86)의 동정률을 나타내어 *E. faecalis*를 제외한 *E. faecium*과 그 외 장알균에서는 다른 연구에서와 같이 낮은 동정률을 보였다.

본 연구에서는 *E. faecalis*는 100% 동정일치율을 나타낸 반면, *E. faecium*은 80.5% (29/36)의 낮은 동정일치율을 나타냈다. 다른 *E. gallinarum*과 *E. casseliflavus*은 각각 1개의 균주만이 본 연구에 포함되었으므로 통계적인 측면에서 동정일치율을 계산하거나, 다른 연구에서 이들에 대한 MicroScan 패널의 낮은 동정률을 확인하는데는 한계가 있었다. 그러나 *E. faecium*이 낮은 동정일치율을 보이는 결과들에 대해서는 원인 분석이 이루어져야 할 것이며 정확한 동정을 위한 개선이 필요할 것으로 사료된다. 임상적인 진단 과정에서 정확한 결과 해석과 보고를 위해서는 다른 장비 혹은 표준법으로 재확인하는 것이 도움이 될 것으로 여겨진다.

Iwen 등[26]은 398개의 장알균에 대해 broth macrodilution 법과 MicroScan Positive Breakpoint Combo Type 6 Panel을 비교하고, ampicillin에서 3개의 ME와 vancomycin에서 15개의 mE가 있었다고 보고하였으며 d'Azevedo 등[27]은 376개

의 장알균을 대상으로 한 연구에서 ampicillin, vancomycin, high level resistance gentamicin과 high level resistance streptomycin에 대한 VME는 순서대로 9.8% (4/41), 0% (0/14), 3.6% (3/83), 9.4% (5/53)였다고 하였고, Marco 등[28]은 장알균에 대한 Pheonix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA)와 MicroScan 장비의 비교 평가에서 CA와 EA를 각각 96.1%와 99%으로 보고하였다.

본 연구에서는 미량액체배지희석법과의 비교에서 CA와 EA가 각각 93.7%과 88.8%으로 95% 이하의 비교적 낮은 일치율을 보였고, 특히 Synercid에서 매우 저조한 성적을 보였다. Kim 등[29]은 Positive Combo Type 11 Panel을 이용하여 총 410개의 *E. faecium* 균주의 Synercid에 대한 내성률을 agar dilution과 비교한 결과, 11.9%의 mE와 13.0%의 ME를 보여, MicroScan에서 Synercid 감수성인 *E. faecium* 균주는 표준법으로 다시 확인하는 것을 추천하였다. 본 연구에서는 47.4% (9/19)의 mE와 25.0% (3/12)의 VME를 보여 역시 MicroScan에서 Synercid의 정확한 감수성 결과를 기대하기에는 제한점이 있음을 보여주었다.

본 연구에서는 새롭게 출시된 MicroScan SIPC3에 대한 진단적 효용성을 통상적 생화학적 검사 및 CLSI 표준법인 미량액체배지희석법 등의 객관적인 방법과 비교 평가함으로써 패널의 임상적인 적용 여부를 판단할 수 있는 지표를 마련했다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 또한 기존에 사용되고 있는 MicroScan 패널들의 항균제감수성검사의 연구 결과를 정리 비교하여 문제점을 도출하고 새롭게 연구 되어야 할 부분을 제시했다.

그러나, 최근에는 감염의 증가와 함께 일부 환자군에서는 임상적인 의미를 지닐 수 있는 coagulase 음성 포도알균과 연쇄사슬알균이 본 패널의 평가에 포함되지 않은 것은 이 연구의 제한점이라 할 수 있으며, 후에 좀 더 큰 규모의 다양한 그람양성 균주들을 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 황색포도알균과 장알균의 동정과 항생제감수성 검사에 있어서 MicroScan SIPC3는 표준법 및 통상적 생화학적 검사와 비교할 만한 신뢰성을 보여주는 검사 방법이지만, *E. faecium*의 동정과 장알균에 대한 Synercid 감수성 검사는 프로그램 개발과 패널 개선을 통한 향상이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경 : MicroScan Synergies plus Positive Combo 3 Panels (SIPC3) (Dade Behring Inc., USA)이 최근 새롭게 개발되었지만 이에 대한 평가 연구가 저조한 상황이다. 이에 본 연구에

서는 황색포도알균과 장알균의 동정과 항균제감수성검사에 MicroScan SIPC3의 유용성을 평가하고자 한다.

방법 : 통상적인 생화학 검사 및 VITEK 2 system (bio-Merieux, USA)을 이용하여 확정 동정되어 보관중인 황색포도알균(N=100)과 장알균(N=100)을 대상으로 MicroScan SIPC3을 이용하여 동정과 항균제감수성검사를 실시하였다. 항균제감수성검사는 CLSI 표준법인 미량액체배지희석법으로 검사하여 결과를 비교하였다.

결과 : 황색포도알균과 장알균의 전체 동정률은 각각 100%와 96%였다. 황색포도알균의 일치한 결과(essential agreement, EA)와 범주일치율(categorical agreement, CA)은 모두 98%였다. 황색포도알균의 very major errors (VME), major errors (ME), minor error (mE)는 각각 0.45%, 0.3%, 4.2%였다. VME의 대부분에 해당되는 항생제는 oxacillin, penicillin, erythromycin, clindamycin, tetracycline으로 이들의 VME는 각각 8.6%, 2.0%, 7.9%, 3.8%, 4.1%였다. 장알균의 CA, EA, VME, ME, mE은 88.8%, 93.7%, 4.4%, 0%, 2.8%였다. *E. faecium*의 동정일치율은 80.5%로 낮은 성적을 보였고, 범주불일치의 대부분은 quinupristin/dalfopristin (Synercid Catalytica pharmaceuticals Inc., USA)에 의한 것으로 3개의 VME와 14개의 mE를 나타냈다.

결론 : 본 연구는 통상적 생화학적 검사와 표준법인 미량액체 배지희석법을 MicroScan SIPC3의 결과와 비교함으로써 새로운 MicroScan SIPC3의 진단적 효율성을 평가한 최초의 연구이다. MicroScan SIPC3는 통상적 생화학적 검사 및 표준방법과 비교할 만한 신뢰성을 보여주는 검사 방법이지만, *E. faecium*의 동정과 장알균에 대한 Synercid 감수성 검사에 대해서는 향상이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998;339:520-32.
- Tenover FC and McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. Curr Opin Infect Dis 2005;18:300-5.
- Lee K, Park KH, Jeong SH, Lim HS, Shin JH, Yong D, et al. Further increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, amikacin- and fluoroquinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Korea: 2003 KONSAR surveillance. Yonsei Med J 2006;47:43-54.
- Kim KM, Yoo JH, Choi JH, Park ES, Kim KS, Kim KS, et al. The nationwide surveillance results of nosocomial infections along with antimicrobial resistance in intensive care units of sixteen university hospitals in Korea, 2004. Korean J Nosocomial Infect Control 2006; 11:79-86. (김경미, 유진홍, 최정현, 박은숙, 김경숙, 김광숙 등. 2004년도 전국 16개 대학병원 중환자실 병원감염 감시 결과. 병원감염 관리 2006;11:79-86.)
- Ito T and Hiramatsu K. Acquisition of methicillin resistance and progression of multiantibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Yonsei Med J 1998;39:526-33.
- Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. Int J Antimicrob Agents 2000;16(S1):S3-10.
- Swenson JM and Tenover FC. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. J Clin Microbiol 2005;43:3818-23.
- Swenson JM, Williams PP, Killgore G, O'Hara CM, Tenover FC. Performance of eight methods, including two new rapid methods, for detection of oxacillin resistance in a challenge set of *Staphylococcus aureus* organisms. J Clin Microbiol 2001;39:3785-8.
- Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of *mecA*-positive susceptible strains. J Clin Microbiol 2001;39:3946-51.
- Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-screen latex agglutination test. J Clin Microbiol 2002;40:2766-71.
- Yamazumi T, Marshall SA, Wilke WW, Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Comparison of the Vitek Gram-Positive Susceptibility 106 card and the MRSA-screen latex agglutination test for determining oxacillin resistance in clinical bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2001;39:53-6.
- Ribeiro J, Vieira FD, King T, D'Arezzo JB, Boyce JM. Misclassification of susceptible strains of *Staphylococcus aureus* as methicillin-resistant *S. aureus* by a rapid automated susceptibility testing system. J Clin Microbiol 1999;37:1619-20.
- Eigner U, Schmid A, Wild U, Bertsch D, Fahr AM. Analysis of the comparative workflow and performance characteristics of the VITEK 2 and Phoenix systems. J Clin Microbiol 2005;43:3829-34.
- Jun KR, Jeon HS, Sung HS, Kim MN. Evaluation of the Phoenix Sys-

- tem for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Korean J Clin Microbiol 2006;9:58-63. (전경란, 전홍선, 성홍섭, 김미나. Methicillin 내성 황색포도알균의 검출을 위한 Phoenix System의 평가. 대한임상미생물학회지 2006;9:58-63.)
15. Lee WG, Jung MK, Kwak YS. Vancomycin-resistant enterococci: incidence, antimicrobial susceptibility, and resistance genotype. Korean J Clin Pathol 1998;18:51-6. (이위교, 정민권, 광연식. Vancomycin 내성 장구균의 분리율, 항균제 감수성 및 내성형에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1998;18:51-56.)
 16. Lee WG. Resistance mechanism and epidemiology of vancomycin resistant enterococci. Korean J Clin Microbiol 2008;11:71-7. (이위교. Vancomycin-resistant enterococci의 내성 기전 및 역학. 대한임상미생물학회지 2008;11:71-7.)
 17. Uh Y, Jang IH, Lee KS, Kwon O, Yoon KJ. Comparison of the MicroScan Combo Panel Synergies plus with the MicroScan Conventional Combo Panel for diagnostic performance of Gram-negative and Gram-positive bacteria. Korean J Clin Microbiol 2009;12:193-200. (어영, 장인호, 이관수, 권오건, 윤갑준. 그람양성과 그람 음성세균에 대한 MicroScan Synergies plus Combo Panel과 MicroScan Conventional Combo Panel의 비교. 대한임상미생물학회지 2009;12:193-200.)
 18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. CLSI document M07-A7. 7th ed. Wayne, PA: CLSI, 2006.
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard. CLSI document M02-A9. 9th ed. Wayne, PA: CLSI, 2006.
 20. Schreckenberger P, Tjhio J, Hindler J, Bruckner D, Ward K, Mirrett S, et al. Multicenter evaluation of vancomycin on a Synergies Plus Pos Dired Panel with Staphylococci and Enterococci. American Society for Microbiology 2007:Abstract C-011.
 21. Nothhaft D, Skinner J, Bobolis J, Wong T, Beck C, Tallent T, et al. Staphylococci and rapid identification: primary analysis of the new MicroScan Rapid Pos ID 2 Panel for two hour identification of clinically relevant Staphylococci. American Society for Microbiology 2006:Abstract C-014.
 22. Kaase M, Baars B, Friedrich S, Szabados F, Gatermann SG. Performance of MicroScan WalkAway and Vitek 2 for detection of oxacillin resistance in a set of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with diverse genetic backgrounds. J Clin Microbiol 2009;47:2623-5.
 23. Bobolis J, Skinner J, Wong T, Beck C, Tallent T, Wehr C, et al. Rapid identification of streptococci and enterococci: preliminary evaluation of new microorganisms with the new MicroScan Rapid Pos ID 2 Panel. American Society for Microbiology 2006:Abstract C-015.
 24. Song W, Kim HT, Lee KM. Evaluation of identification in *Enterococcus* species by using MicroScan(R) panels. J Clin Pathol Qual Control 1997;19:173-7. (송원근, 김현태, 이규만. MicroScan panel을 이용한 장구균 균종 동정의 평가. 임상병리와정도관리 1997;19:173-7.)
 25. Chung JW, Jeon HS, Sung H, Kim MN. Evaluation of MicroScan and Phoenix system for rapid identification and susceptibility testing using direct inoculation from positive BACTEC blood culture bottles. Korean J Lab Med 2009;29:25-34. (정재우, 전홍선, 성홍섭, 김미나. BACTEC 혈액배양병 양상검체에서 직접접종법에 의한 균종동정과 항균제감수성검사를 위한 MicroScan과 Phoenix 시스템의 평가. Korean J Lab Med 2009;29:25-34.)
 26. Iwen PC, Kelly DM, Linder J, Hinrichs SH. Revised approach for identification and detection of ampicillin and vancomycin resistance in *Enterococcus* species by using MicroScan panels. J Clin Microbiol 1996;34:1779-83.
 27. d'Azevedo PA, Dias CA, Goncalves AL, Rowe F, Teixeira LM. Evaluation of an automated system for the identification and antimicrobial susceptibility testing of enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:157-61.
 28. Marco F, Jurado A, Jimenez de Anta MT. Evaluation of the Phoenix system for identifying and determining the susceptibility of clinical isolates. Comparative study with the Microscan system. Rev Esp Quimioter 2004;17:169-76.
 29. Kim YR, Kim SI, Hur JA, Kim YJ, W SH, Park YJ, et al. Comparison of the MicroScan system and the agar dilution assay for quinupristin/dalfopristin susceptibility of *Enterococcus faecium*. Ann Clin Lab Sci 2007;37:260-2.