

# Trend of Bacteria and Fungi Isolated from Cerebrospinal Fluid Culture in a Tertiary Care Hospital During Recent Two Decades (1997-2016)

Su Geun Lee<sup>1\*</sup>, Minwoo Kim<sup>1\*</sup>, Gyu Yel Hwang<sup>2</sup>, Gilsung Yoo<sup>2</sup>, Young Uh<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine,  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

**Background:** Meningitis is a clinically important disease because of its high mortality and morbidity. The epidemiology of this disease has changed remarkably due to the introduction of pneumococcal vaccines and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine. Therefore, it is required to continuously monitor and research the organisms isolated from cerebrospinal fluid (CSF) cultures.

**Methods:** We analyzed trends of bacteria and fungi isolates obtained from CSF cultures between 1997 and 2016 in a tertiary care hospital according to year, month, gender, and age.

**Results:** Out of a total of 38,450 samples, we identified 504 (1.3%) isolates. The isolation rate in the first tested decade (1997-2006) ranged from 1.3% to 3.1%, while that in the second decade (2007-2016) ranged from 0.4% to 1.5%. The most common organisms was coagulase-negative staphylococci (CoNS) (31.9%), followed by *Staphylococcus aureus* (9.5%), *Streptococcus pneumoniae* (7.5%), *Acinetobacter baumannii* (5.8%), and *Mycobacterium tuberculosis* (5.8%).

Monthly isolation rates were highest in May and July and lowest in February and December. Male to female ratio was 1.5:1. The isolation rates of *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, and *Escherichia coli* were similar in children and adults, but those of *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. tuberculosis*, and *Cryptococcus neoformans* were higher in adults than in children.

**Conclusion:** During the last two decades, the isolation rate of CSF culture per year has decreased, with monthly isolation rates being highest in May and July. CoNS, *S. aureus*, and *S. pneumoniae* were most common in males, whereas CoNS, *S. pneumoniae*, and *M. tuberculosis* were most common in females. While Group B *Streptococcus* was most common in infants younger than 1 year, *S. aureus* and *C. neoformans* were more common in adults. (Ann Clin Microbiol 2017;20:81-89)

**Key Words:** Bacteria, Cerebrospinal fluid, Fungus, Meningitis

## INTRODUCTION

중추신경계 감염을 일으키는 병원체는 세균을 비롯하여 진균, 결핵균, 원충과 바이러스까지 다양한 원인이 있다. 이 중에서도 세균성수막염은 전 세계적으로 감염으로 인한 사망의 가장 흔한 원인 중 하나이며 생존자의 30-50%가 신경학적 후유증을 겪는 것으로 알려져 있다[1]. 세균성수막염은 진단과 치료가 늦어지면 사망과 합병증의 위험이 급격히 증가하므로 조기에 세균성수막염을 의심하여 적절한 항균제 치료를 하는 것이 중요하다[2]. 적절한 항균제 선택을 위해서는 뇌척수액배양에

서 분리된 균주의 항균제감수성검사 결과가 중요하지만 일반적으로 배양 결과를 보고하기까지는 48시간 이상이 소요된다. 따라서 임상 의사는 뇌척수액 그람 염색 조건, 환자의 연령, 기저질환 유무, 두경부 외상이나 수술 여부와 감염 획득 장소를 고려하여 경험적 항균제를 선택하게 된다[3].

과거에는 지역사회 획득 세균성수막염을 일으키는 원인균으로 *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* 등이 대표적이었지만 내성 균주의 출현과 주요 균종에 대한 백신 개발 등으로 인해 역학에서 큰 변화가 일어나고 있다[4]. 국내에서도 소아 환자를 대상으로 한 다기관

Received 11 May, 2017, Revised 1 September, 2017, Accepted 2 September, 2017

Correspondence: Young Uh, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju 26426, Korea. (Tel) 82-33-741-1592, (Fax) 82-33-731-0506, (E-mail) u931018@yonsei.ac.kr

\*Su Geun Lee and Minwoo Kim contributed equally to this work as 1<sup>st</sup> authors.

© 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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구에서 *H. influenzae* type b 백신이 도입된 이후(2001-2005년)에 발생한 *H. influenzae*에 의한 수막염 환자 수는 이전(1996-2000년)과 비교하여 1/3 수준으로 감소한 것으로 나타났다[5]. 세균성수막염의 임상적 중요성과 이전 연구들에서 밝혀진 최근 수십 년간의 역학적 변화들을 고려해볼 때, 뇌척수액 배양에서 분리되는 균주들에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요한 상황이다. 그러나 국내에서 뇌척수액배양 검사에서 분리된 균주를 대상으로 한 연구는 그 수가 많지 않고 특히 10년 이상의 장기간 자료를 분석한 연구는 더욱 적다. 이번 연구에서는 최근 20년 동안 단일 3차 의료기관 환자들의 뇌척수액에서 분리된 균주들을 대상으로 연도별 분리율과 월별, 성별, 연령에 따른 차이가 없는지 분석하였다.

## MATERIALS AND METHODS

### 1. 분석 대상

1997년부터 2016년까지 원주세브란스기독병원 진단검사의학과에 배양이 의뢰된 뇌척수액 검체 중 일반세균이나 진균 또는 결핵균이 분리된 모든 경우를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 동일 환자에서 한 번의 재원 기간 동안 반복적으로 의뢰된 뇌척수액배양에서 동일 균종이 분리되면 처음 분리된 균주만을 분석 대상으로 하였고, 배양 간격이 한 달(30일) 이상이라면 새로운 균주로 분류하였다. 분석에 이용한 모든 자료는 환자 정보를 익명화(de-identification)한 뒤 병원 처방전달시스템과 검사정보시스템에 입력된 내용을 추출하였다.

### 2. 뇌척수액 배양 및 균종 동정

일반세균 배양이 의뢰된 뇌척수액은 그람염색을 시행한 뒤에 평판배지인 blood agar, chocolate agar와 액체배지인 thioglycollate broth에 접종하여 37°C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 72시간 동안 배양하였다. 진균 배양이 의뢰된 경우에는 Sabouraud dextrose agar를 이용하여 실온과 37°C에서 각각 4주 동안 배양하였다. 분리된 세균의 동정은 통상방법에 따랐으며 시기별로 전통적 동정법과 Microscan (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA)과 Vitek series (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) 장비를 이용한 상품화된 kit로 동정하였다. 칸디다 균종의 동정은 발아관 시험 결과가 양성이면 *Candida albicans*로 동정하였고 발아관 음성인 균주는 ATB ID 32C (bioMérieux)를 이용하여 동정하였다. 결핵 배양이 의뢰된 경우에는 3,000×g에서 15분간, 원심분리를 시행하여 얻은 침사를 고체배지와 액체배지에 접종하였다. 고체배지는 Ogawa배지를 사용하여 37°C에서 8주 동안 배양하였고 액체배지는 BACTEC MGIT 960 system 장비 (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, USA)를 이용하여 6주간 배양하였다. *Mycobacterium* 동정은 결핵연구원에 의뢰하거나 AdvanSure TB/NTM real time PCR kit (LG

Life Sciences, Seoul, Korea)와 MolecuTech REBA Myco-ID (YD diagnostics, Yongin, Korea)를 이용하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Window version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)을 이용하여 chi-square test를 시행하였고 chi-square test를 사용할 수 없을 때 Fisher's exact test를 시행하였다. 연령에 따라 분석할 때에는 영아(1세 미만), 소아 및 청소년(1세-19세), 성인(20-69세), 노인(70세 이상)으로 분류한 뒤에 추세분석(chi-square test for trend)을 사용하였다. 95%의 신뢰도를 기준으로 통계적 유의성을 판정하였다

## RESULTS

1997년부터 2016년까지 20년간 배양이 의뢰된 총 39,050건의 뇌척수액 검체 중에서 1,104건(2.8%)에서 배양 양성되었고 중복되는 검체를 제외하면 38,450검체에서 504균주(1.3%)가 분리되었다. 연도별 양성률이 가장 높은 경우와 가장 낮은 경우는 각각 2000년의 3.1%와 2013년의 0.4%로 연도에 따라 편차를 보였으나 대체적으로 1997년에서 2006년의 평균 양성률은 1.9% (289/15,587)였다. 반면에 2007년부터 2016년까지의 평균 양성률은 0.9% (215/22,863)였다(Table 1).

분리된 504균주 중 그람양성알균이 319주(63.3%), 그람양성막대균 20주(4.0%), 그람음성알균 8주(1.6%), 그람음성막대균 87주(17.3%), 미코박테리움 속 33주(6.5%), 그리고 진균이 25주(5.0%)였다. 그람양성균에서는 coagulase-negative staphylococci (CoNS)가 161주(31.9%)로 가장 많은 수가 분리되었고 그 뒤를 이어 *Staphylococcus aureus* (48주, 9.5%), *S. pneumoniae* (38주,

**Table 1.** No. (%) of isolates from cerebrospinal fluid culture by year

Year	No. of specimen cultured	No. (%) of isolates
1997	2,116	36 (1.7)
1998	1,294	17 (1.3)
1999	1,295	38 (2.9)
2001	1,918	21 (1.1)
2002	2,831	38 (1.3)
2004	1,257	36 (2.9)
2005	1,349	24 (1.8)
2007	1,823	18 (1.0)
2008	3,052	21 (0.7)
2010	2,759	23 (0.8)
2011	2,559	27 (1.1)
2013	1,825	8 (0.4)
2014	1,585	19 (1.2)
2015	2,151	33 (1.5)
2016	2,681	28 (1.0)
Total	38,450	504 (1.3)

Table 2. Distribution and isolation trend of bacteria and fungi isolates from cerebrospinal fluid culture by year

Organisms	No. (%) of bacteria and fungi isolates by year																	Total				
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013		2014	2015	2016	
Gram-positive cocci																						
<i>Staphylococcus</i> spp.																						
CoNS	8	6	13	9	13	12	12	12	6	8	3	4	8	7	7	5	2	6	11	9	161	
	(22)	(35)	(34)	(29)	(62)	(32)	(50)	(33)	(25)	(33)	(17)	(19)	(50)	(30)	(26)	(23)	(25)	(32)	(33)	(32)	(31.9)	
<i>S. aureus</i>	3	1	5	3	1	3	2	2	3	1	4	3	0	4	2	4	0	2	3	2	48	
	(8)	(6)	(13)	(10)	(5)	(8)	(8)	(6)	(13)	(4)	(22)	(14)		(17)	(7)	(18)		(11)	(9)	(7)	(9.5)	
<i>Streptococcus</i> spp.																						
<i>S. pneumoniae</i>	1	2	1	0	1	6	3	3	6	3	2	5	1	0	0	0	0	0	2	2	38	
	(3)	(12)	(3)		(5)	(16)	(13)	(8)	(25)	(13)	(11)	(24)	(6)					(6)	(7)	(7)	(7.5)	
<i>S. agalactiae</i>	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	2	2	0	0	1	0	2	12	
	(6)						(6)				(6)			(9)	(7)		(5)		(7)	(7)	(2.4)	
<i>Enterococcus</i> spp.																						
<i>E. faecium</i>	0	0	1	1	0	1	1	1	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	1	2	15	
			(3)	(3)		(3)	(4)	(3)	(4)	(8)	(6)				(4)	(9)		(3)	(7)	(7)	(3.0)	
<i>E. faecalis</i>	0	0	0	1	0	3	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	11	
				(3)		(8)		(6)		(4)		(5)						(3)	(7)	(7)	(2.2)	
<i>Micrococcus</i> spp.*	1	1	1	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	9	
	(3)	(6)	(3)	(3)		(3)		(8)						(4)							(1.8)	
Gram-positive bacilli																						
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
								(3)	(4)							(5)					(0.6)	
Gram-negative cocci																						
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	
		(6)	(5)																	(4)	(0.8)	
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
	(3)			(6)																	(0.6)	
Gram-negative bacilli																						
<i>Enterobacteriaceae</i>																						
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	10	
			(3)	(3)		(3)			(4)		(6)	(5)	(6)	(4)		(5)		(5)			(2.0)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	8	
	(3)					(3)		(6)		(4)			(4)				(11)				(1.6)	
NFB																						
<i>Acinetobacter</i>	1	1	1	0	2	5	2	3	1	1	0	0	0	2	1	3	1	1	3	0	29	
<i>baumannii</i>	(3)	(6)	(3)		(10)	(13)	(8)	(8)	(4)	(4)	(6)			(9)	(4)	(14)	(13)	(5)	(9)		(5.8)	
<i>Pseudomonas</i>	2	0	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	9	
<i>aeruginosa</i>	(6)		(5)	(3)				(3)	(4)								(13)		(3)		(1.8)	

Table 2. Continued

Organisms	No. (%) of bacteria and fungi isolates by year																					
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total	
<i>Mycobacterium</i> spp.																						
<i>M. tuberculosis</i>	1 (3)	0 (8)	3 (8)	1 (3)	1 (5)	0 (4)	1 (4)	1 (3)	1 (4)	1 (4)	1 (6)	2 (10)	3 (19)	2 (9)	5 (19)	2 (9)	1 (13)	2 (11)	0 (4)	1 (4)	1 (4)	29 (5.8)
Fungus																						
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2 (6)	1 (12)	1 (3)	0 (5)	1 (5)	1 (3)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	1 (4)	1 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	1 (5)	1 (13)	0 (13)	1 (3)	0 (3)	1 (3)	12 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	1 (3)	0 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (3)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	1 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	4 (0.8)
Others <sup>†</sup>	12 (33)	3 (18)	6 (16)	10 (32)	2 (10)	4 (11)	3 (13)	3 (8)	3 (13)	5 (21)	3 (17)	5 (24)	3 (19)	3 (19)	2 (9)	3 (14)	2 (25)	4 (21)	10 (30)	7 (25)	10 (30)	99 (20)
Total	36	17	38	31	21	38	24	36	24	24	18	21	16	23	27	22	8	19	33	28	28	504 (100)

\**M. luteus* (2), *Kocuria kristinae* (1), *K. rosea* (1), *K. varians* (1), *M. luteus/hylae* (1), *M. hylae* (1), *Micrococcus* species (2), <sup>†</sup>*Aerococcus viridans* (1), *Acinetobacter junii* (2), *Acinetobacter hwoffii* (2), *Acinetobacter* species (3), *Bacteroides ovatus* (1), *Campylobacter rectus* (1), *Corynebacterium aquaticum* (2), *Corynebacterium jeikeium* (2), *Corynebacterium striatum* (2), *Corynebacterium minutissimum* (1), *Cryptococcus laurentii* (1), *Cryptococcus* species (1), *Candida parapsilosis* (2), *Candida* species (1), *Fonsecaea* species (2), *Saccharomyces cerevisiae* (1), *Microsporium* species (1), *Bacillus circulans* (2), *Bacillus sphaericus* (2), *Bacillus licheniformis* (1), *Bacillus pumilus* (1), *Bacillus* species (1), *Escherichia* species (1), *Serratia marcescens* (4), *Enterobacter cloacae* (4), *Enterobacter aerogenes* (2), *Enterobacter* species (2), *Enterococcus durans* (2), *Enterococcus avium* (1), *Enterococcus gallinarum* (1), *Enterococcus* species (2), *Haemophilus aegyptius* (1), *Mycobacterium intracellulare* (3), *Mycobacterium* species (1), *Moraxella lacunata* (1), *Moraxella* species (1), *Nocardia* species (1), *Peptostreptococcus (Micromonas) micros* (1), *Porphyromonas endodontalis* (1), *Porphyromonas gingivalis* (1), *Prevotella intermedia* (1), *Propionibacterium acnes* (1), *Providencia stuartii* (1), *Pseudomonas diminuta* (1), *Pseudomonas fluorescens/putida* (1), *Pseudomonas* species (1), *Sphingomonas paucimobilis* (2), *Flavobacterium meningosepticum* (1), *Chryseobacterium indologenes* (1), *Achromobacter xylosoxidans* subsp *denitrificans* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Wauteria paucula* (1), *Streptococcus mitis* (6), *Streptococcus bovis* II (2), *Streptococcus sanguis* II (2), *Streptococcus gordonii* (1), *Streptococcus mitis/oralis* (1), *Streptococcus mutans* (1), *Streptococcus parasanguis* (1), *Streptococcus salivarius* (1), *Streptococcus sanguis* (1),  $\beta$ -hemolytic Group C *Streptococcus* (1),  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* (1), viridans *Streptococcus* (1), Gram-positive rod (3), Gram-negative rods (1). Abbreviations: CoNS, coagulase-negative staphylococci; NFB, non-fermentative Gram-negative bacilli.

Table 3. No. (%) of bacteria and fungi isolates from cerebrospinal fluid culture by month

Organisms	No. (%) of bacteria and fungi isolates by month												
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Total
Gram-positive cocci													
<i>Staphylococcus</i> spp.													
CoNS	14 (37.8)	10 (38.5)	11 (24.4)	11 (27.5)	21 (37.5)	10 (22.2)	18 (35.3)	15 (37.5)	14 (34.1)	14 (35.9)	10 (20.8)	13 (36.1)	161 (31.9)
<i>S. aureus</i>	5 (13.5)	0 (0)	5 (11.1)	2 (5.0)	6 (10.7)	4 (8.9)	5 (9.8)	4 (10.0)	6 (14.6)	6 (15.4)	3 (6.3)	2 (5.6)	48 (9.5)
<i>Streptococcus</i> spp.													
<i>S. pneumoniae</i>	4 (10.8)	2 (7.7)	1 (2.2)	8 (20.0)	6 (10.7)	1 (2.2)	1 (2.0)	0	1 (2.4)	5 (12.8)	5 (10.4)	4 (11.1)	38 (7.5)
<i>S. agalactiae</i>	1 (2.7)	2 (7.7)	0	1 (2.5)	3 (5.4)	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	0	0	2 (5.6)	12 (2.4)
<i>Enterococcus</i> spp.													
<i>E. faecium</i>	0	0	2 (4.4)	2 (5.0)	0	3 (6.7)	1 (2.0)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.1)	2 (5.6)	15 (3.0)
<i>E. faecalis</i>	1 (2.7)	1 (3.8)	1 (2.2)	1 (2.5)	1 (1.8)	0	3 (5.9)	0	0	1 (2.6)	0	2 (5.6)	11 (2.2)
<i>Micrococcus</i> spp.*	1 (2.7)	0 (0)	1 (2.2)	1 (2.5)	0	1 (2.2)	0	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.1)	0	9 (1.8)
Gram-positive bacilli													
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0	1 (2.1)	0	3 (0.6)
Gram-negative cocci													
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	4 (0.8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	0	1 (2.5)	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)
Gram-negative bacilli													
<i>Enterobacteriaceae</i>													
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1 (2.2)	1 (2.5)	2 (3.6)	1 (2.2)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	0	1 (2.1)	0	8 (1.6)
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1 (2.2)	1 (2.5)	1 (1.8)	3 (6.7)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	1 (2.6)	1 (2.1)	0	10 (2.0)
NFB													
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2.7)	3 (11.5)	1 (2.2)	2 (5.0)	4 (7.1)	3 (6.7)	4 (7.8)	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.6)	5 (10.4)	1 (2.8)	29 (5.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1 (2.2)	1 (2.5)	1 (1.8)	1 (2.2)	2 (3.9)	1 (2.5)	0	0	1 (2.1)	1 (2.8)	9 (1.8)
<i>Mycobacterium</i> spp.													
<i>M. tuberculosis</i>	6 (16.2)	3 (11.5)	5 (11.1)	0	1 (1.8)	2 (4.4)	2 (3.9)	2 (5.0)	1 (2.4)	3 (7.7)	1 (2.1)	3 (8.3)	29 (5.8)
Fungus													
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (2.7)	1 (3.8)	2 (4.4)	1 (2.5)	0	1 (2.2)	1 (2.0)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.8)	12 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	1 (2.7)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.8)	4 (0.8)
Others <sup>†</sup>	2 (5.4)	4 (15.4)	13 (28.9)	5 (12.5)	8 (14.3)	13 (28.9)	10 (19.6)	7 (17.5)	11 (26.8)	5 (12.8)	17 (35.4)	4 (11.1)	99 (19.8)
Total	37	26	45	40	56	45	51	40	41	39	48	36	504 (100)

\*<sup>†</sup> Refer to Table 2.

Abbreviations: CoNS, coagulase-negative staphylococci; NFB, non-fermentative gram-negative bacilli.

7.5%), *Enterococcus* 군속(32주, 6.3%)의 순으로 나타났다. 그람음성균에서는 *Acinetobacter baumannii*가 29주(5.8%)로 가장 많았으며 그 다음으로 *Escherichia coli* 10주(2.0%), *Pseudomonas aeruginosa* 9주(1.8%)가 분리되었다. *Mycobacterium tuberculosis*는 29주(5.8%)가 분리되었고 진균 중에서는 *Cryptococcus neoformans*가 12주(2.4%), *Candida* 군속 7주(1.4%)가 분리되었다. 기타 균종으로 무산소세균은 20년 동안 6균종(1.2%)이 분리되었다(Table 2). 2007년과 2008년을 제외하면 매년 CoNS가 가장 많이 분리된 균종이었고 *S. aureus*의 경우는 CoNS보다 적지만 2009년과 2013년 두 해를 제외하고는 10% 내외로 꾸준히 분리되었다. *S. pneumoniae*는 2010년부터 5년 동안 분리되지 않다가 최근 2년(2015-2016)에는 각각 2균주씩 분리되었다. 이 외에 *A. baumannii*와 *M. tuberculosis*도 그 수는 많지 않지만 꾸준히 분리되는 균종이었다. 진균 중에서는 *C. neoformans*가 가장 많이 분리(48%, 12/25)되었으나 대부분 2007년 이전에 분리된 것이고, 최근 10년간(2008-2016)은 3균주만 분리되었다.

월별 분리 균주수를 보면 가장 많은 달이 5월(56주), 7월(51주), 11월(48주)순이었고 가장 적은 달은 2월(26주), 12월(36주), 1월(37주)순이었다. 그러나 *M. tuberculosis*는 전체의 41.4%에 해당하는 12균주가 12월에서 2월 사이에 분리되어 다른 균들과는 다른 양상을 보였다(Table 3).

성별에 따른 분리율은 남성에서 303주(60.0%), 여성에서 201주(40.0%)였다. 남성에게서 많이 분리되는 균은 CoNS (31.4%), *S. aureus* (10.6%), *S. pneumoniae* (8.6%), *A. baumannii* (5.9%), *M. tuberculosis* (4.3%)순이었고, 여성에서는 CoNS (32.8%), *S. aureus* (8.0%), *M. tuberculosis* (8.0%), *S. pneumoniae* (6.0%), *A. baumannii* (5.5%)순이었으나 통계적으로 유의미한 차이를 보이는 균종은 없었다(Table 4).

연령별로는 1세 미만의 소아에서 *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*, GBS)의 대부분(10/12, 83.3%)이 분리되었고 통계적으로 유의미한 차이를 보였다( $P < 0.01$ ). 성인에서 흔히 분리되는 균종 중에서는 *S. aureus* (37/48, 77.1%)와 *C. neoformans* (12/12, 100%)이 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 *Enterococcus faecalis* (8/11, 72.7%), *A. baumannii* (23/29, 79.3%), *P. aeruginosa* (7/9, 77.8%), *M. tuberculosis* (23/29, 79.3%)도 성인에서 더 많이 분리되었지만 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 5).

## DISCUSSION

세균성수막염을 진단하기 위한 검사에는 그람 염색, 라텍스 응집 검사, 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용한 검사 등의 다양한 방법이 있지만 그 중에서도 뇌척수액배양 검사는 세균성수막염의 원인균과 항균제 감수성을 확인하는 데 가장 중요한 검

**Table 4.** No. (%) of bacteria and fungi isolates from cerebrospinal fluid culture by gender

Organisms	No. (%) of patients		
	Male	Female	Total
<b>Gram-positive cocci</b>			
<i>Staphylococcus</i> spp.			
CoNS	95 (31.4)	66 (32.8)	161 (31.9)
<i>S. aureus</i>	32 (10.6)	16 (8.0)	48 (9.5)
<i>Streptococcus</i> spp.			
<i>S. pneumoniae</i>	26 (8.6)	12 (6.0)	38 (7.5)
<i>S. agalactiae</i>	6 (2.0)	6 (3.0)	12 (2.4)
<i>Enterococcus</i> spp.			
<i>E. faecium</i>	10 (3.3)	5 (2.5)	15 (3.0)
<i>E. faecalis</i>	7 (2.3)	4 (2.0)	11 (2.2)
<i>Micrococcus</i> spp.*	4 (1.3)	5 (2.5)	9 (1.8)
<b>Gram positive bacilli</b>			
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (0.3)	2 (1.0)	3 (0.6)
<b>Gram negative cocci</b>			
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (0.8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	3 (1.0)	0	3 (0.6)
<b>Gram negative bacilli</b>			
<i>Enterobacteriaceae</i>			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (2.0)	2 (1.0)	8 (1.6)
<i>Escherichia coli</i>	6 (2.0)	4 (2.0)	10 (2.0)
NFB			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18 (5.9)	11 (5.5)	29 (5.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (2.0)	3 (1.5)	9 (1.8)
<i>Mycobacterium</i> spp.			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13 (4.3)	16 (8.0)	29 (5.8)
<b>Fungus</b>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	8 (2.6)	4 (2.0)	12 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	3 (1.0)	1 (0.5)	4 (0.8)
Others <sup>†</sup>	58 (19.1)	41 (20.4)	99 (19.8)
Total	303	201	504 (100)

\*<sup>†</sup>Refer to Table 2.

Abbreviations: CoNS, coagulase-negative staphylococci; NFB, non-fermentative gram-negative bacilli.

사이다[6]. 이번 연구에서 최근 20년(1997-2016) 동안 단일 3차 의료기관의 뇌척수액배양 양성률은 1.3% (504/38,450)였고 이는 동일 기관에서 1981-1990년 동안의 뇌척수액배양 양성률인 3.6% [7]나 다른 3차 기관에서 2004-2009년 동안 뇌척수액배양 양성률인 5.4% [8]보다 낮았다. 또한 최근 10년간(2007-2016)의 평균 양성률은 0.9%로 이전 10년간(1997-2006)의 평균 양성률인 1.9%보다 낮은 것으로 나타났으며, 1981년부터 2016년까지 뇌척수액배양 방법에 차이가 없음을 고려할 때 뇌척수액배양 양성률은 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 경향을 보였다. 그러나 연도별 양성률이 2013년 0.4%로 가장 낮은 수치를 기록한 이후부터 다시 1%대로 증가하였는데 이것이 일시적 증가인지 아니면 앞으로 계속 증가할지를 알기 위해서는 후속연구가 필요할 것으로 생각되었다. 뇌척수액배양은 여러 쌍의 의

**Table 5.** No. (%) of bacteria and fungi isolates from cerebrospinal fluid culture by age group

Organisms	No. (%) of organisms isolates by age group (year)				
	<1	1-19	20-69	≥70	Total
<b>Gram-positive cocci</b>					
<i>Staphylococcus</i> spp.					
CoNS	22 (28.9)	28 (28.9)	93 (33.3)	18 (34.6)	161 (31.9)
<i>S. aureus</i> *	2 (2.6)	9 (9.3)	31 (11.1)	6 (11.5)	48 (9.5)
<i>Streptococcus</i> spp.					
<i>S. pneumoniae</i>	3 (3.9)	15 (15.5)	16 (5.7)	4 (7.7)	38 (7.5)
<i>S. agalactiae</i> <sup>†</sup>	10 (13.2)	0	1 (0.4)	1 (1.9)	12 (2.4)
<i>Enterococcus</i> spp.					
<i>E. faecium</i>	4 (5.3)	3 (3.1)	8 (2.9)	0	15 (3.0)
<i>E. faecalis</i>	2 (2.6)	1 (1.0)	8 (2.9)	0	11 (2.2)
<i>Micrococcus</i> spp. <sup>‡</sup>	1 (1.3)	2 (2.1)	6 (2.2)	0	9 (1.8)
<b>Gram-positive bacilli</b>					
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.6)
<b>Gram-negative cocci</b>					
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1.3)	3 (3.1)	0	0	4 (0.8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	2	1 (0.4)	0	3 (0.6)
<b>Gram-negative bacilli</b>					
<i>Enterobacteriaceae</i>					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2.6)	1 (1.0)	5 (1.8)	0	8 (1.6)
<i>Escherichia coli</i>	3 (3.9)	2 (2.1)	4 (1.4)	1 (1.9)	10 (2.0)
<b>NFB</b>					
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (5.3)	2 (2.1)	21 (7.5)	2 (3.8)	29 (5.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2.6)	0	5 (1.8)	2 (3.8)	9 (1.8)
<i>Mycobacterium</i> spp.					
<i>M. tuberculosis</i>	2 (2.6)	4 (4.1)	18 (6.5)	5 (9.6)	29 (5.8)
<b>Fungus</b>					
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	0	0	9 (3.2)	3 (5.8)	12 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	2 (2.6)	0	2 (0.7)	0	4 (0.8)
Others <sup>§</sup>	16 (19.7)	25 (19.6)	48 (17.2)	10 (19.2)	99 (19.8)
Total	76	97	279	52	504 (100)

\**P*-value<0.05; <sup>†</sup>*P*-value<0.01. <sup>‡</sup>,<sup>§</sup>Refer to Table 2.

Abbreviations: CoNS, coagulase-negative staphylococci; NFB, non-fermentative gram-negative bacilli.

되되는 혈액배양과는 다르지만 동일 균주가 반복적으로 분리되는 환자가 많아서 자료를 정리하고 타 연구 결과와 비교 분석할 때 주의가 필요하다. 이번 연구에서도 중복 분리되는 균주를 모두 포함시킬 경우의 양성률은 포함하지 않을 때와 비교하여 두 배 이상 높았다.

이번 조사에서 가장 많이 분리된 균종은 카테터를 가진 환자에서 더욱 쉽게 감염을 일으키는 것으로 알려진 CoNS [9]로 전체 분리 균주의 31.9%를 차지하였다. CoNS는 피부 상재균이기 때문에 배양에서 분리되더라도 오염균인 경우가 많아 세균성수막염의 원인균으로 진단 내리기 위해서는 다른 균종보다 더 엄격한 기준을 적용해야 한다[10]. 하지만 이번 연구는 환자의 진료기록은 배제하고 배양 결과만을 대상으로 분석하였기에 배양 양성 검체에서 실제 원인균인 경우가 얼마나 되는지는 확인할 수 없었다. *S. aureus*는 CoNS에 이어 두 번째로 흔한

원인균(9.5%)이었는데 신경외과적 수술이나 *S. aureus*에 의한 혈류감염이 선행할 경우에 잘 발생하는 것으로 알려져 있다 [11]. 또한 지역사회획득 수막염을 일으킨 *S. aureus* 중에서 메티실린-내성 균주(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)가 1/3을 차지할 정도로 큰 문제가 되고 있다[12]. 앞으로의 연구에서 뇌척수액에서 배양된 *S. aureus* 중에서 MRSA의 분리빈도를 조사한다면 경험적 항균제 선택에 중요한 근거 자료로 활용될 수 있을 것이라 생각되었다. *S. pneumoniae*는 이전까지 세균성수막염의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있었지만[3,12,13], 조사 기간 중 최근 10년(2007-2016) 동안 분리된 수가 12균주로 이전 10년(1997-2006)의 26균주보다 크게 감소하였다. 2013년 시행된 전국 예방 접종률 조사 결과에서 2009년 출생아의 폐렴구균백신 접종률은 70%에 달할 정도로 높았는데 소아 예방 접종을 통해 소아는 물론 성인에게까지 집단 면역의 효과를 기대

할 수 있기 때문에 이번 결과에 폐렴구균백신의 도입이 큰 영향을 미쳤을 것으로 생각된다[14]. 또한 2014년부터 폐렴구균백신이 소아 필수 예방 접종으로 지정되었기 때문에 앞으로 *S. pneumoniae*에 의한 수막염은 계속해서 감소할 가능성이 크지만 폐렴구균백신에 포함되지 않는 혈청형에 의한 감염이 증가하지 않는지에 대한 지속적인 감시와 연구가 필요할 것이다. 또한 이번 조사에서는 *H. influenzae*와 *N. meningitidis*는 20년 동안 각각 4균주와 3균주만이 분리되었고 *H. influenzae* type b 백신이 우리나라에 도입된 2001년 이후로는 *H. influenzae*는 1주만이 분리되었는데 도입 이전과 비교하여 통계적으로 유의미한 차이가 있었다( $P=0.046$ ). 이러한 현상이 나타나게 된 배경에는 국내는 외국에 비해 두 균종에 의한 수막염 빈도가 낮고 *H. influenzae* type b 백신 도입의 영향이 있으리라 생각된다[5]. 또한 *N. meningitidis*는 산발적 유행을 보이는 특성이 있으므로 지속적인 감시가 필요할 것이다.

이번 연구에서 월별 분리율은 5월과 7월에 분리된 균주의 수가 가장 많았는데 다른 기관에서의 연구결과도 비슷한 결과를 보였다[15]. 그러나 최근 전세계 66개국의 국가 단위 자료를 대상으로 시행한 Paireau 등[16]의 시계열적 분석 연구에서 *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*에 의한 세균성수막염은 겨울에 가장 많이 발생하는 것으로 나타났다는 보고가 있으므로 국내에서도 전국적인 역학조사를 통해 각 균종별로 계절과의 연관성을 확인하는 것이 중요한 것으로 생각된다.

우리나라에서 성별에 따른 세균성수막염의 발생 빈도는 연구마다 차이가 있어서 남녀 간 차이가 없거나 남성에서 많이 발생하는 것으로 보고되었는데[17-19], 이번 연구에서는 남녀 비가 1.5:1였다. 또한 가장 흔한 원인균인 CoNS, *S. aureus*를 제외하면 남성과 여성에서 자주 분리되는 원인균의 순서는 달랐으나 통계적으로 유의한 차이를 보이는 균종은 없었다.

이번 조사에서 신생아에서 흔히 분리된 균주는 CoNS (28.9%)와 GBS (13.2%)였고 *E. faecium*와 *A. baumannii*는 각각 5.3%, *E. coli*와 *S. pneumoniae*는 각각 3.9%로 뒤를 이었는데 Cho 등[5]의 다기관 연구에서는 GBS와 *E. coli*가 가장 흔한 원인균이었다. 이러한 차이가 발생한 이유로 다기관 연구에서는 뇌척수액센트를 시행한 환자에서 분리된 *Staphylococcus epidermidis*는 분석에서 제외했기 때문으로 생각된다. 그러나 신생아를 포함한 1세 미만의 소아에서 전체 뇌척수액배양에서 분리된 GBS의 83.3% (10/12)가 분리되었다는 점을 고려하면 GBS는 여전히 신생아 수막염에서 간과해서는 안 될 중요한 원인균으로 생각되었다. 10균주 이상 분리된 균주 가운데 *S. pneumoniae*, *E. faecium*, *E. coli*는 소아와 성인에서 비슷한 비율로 분리되었고 *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*는 성인에서 더 많이 분리되는 양상이었다. 특히 *C. neoformans* 수막염은 모든 연령대에서 발생할 수 있다고 알려져 있었지만[20], 이번 연구에서는

40대부터 70대까지의 환자에서만 분리되었다.

결론적으로 최근 20년 동안 뇌척수액배양 양성률은 연도별로 0.4-3.1%정도의 편차가 있었으며 전체적으로는 점차 감소하는 경향을 보였다. 1년 중 5월과 7월에 가장 많은 균주가 분리되었고 남성에서는 CoNS, *S. aureus*, *S. pneumoniae*순으로 분리되었고 여성에서는 CoNS, *S. aureus*, *M. tuberculosis*순으로 나타나 약간의 차이가 있었다. 연령에 따라 1세 미만 소아에서는 GBS가 많이 분리되는 반면, 성인에서는 *S. aureus*와 *C. neoformans*가 많이 분리되었으며 *S. pneumoniae*, *E. faecium*, *E. coli*는 소아와 성인에서 큰 차이를 보이지 않았다.

## REFERENCES

- Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:376-85.
- Lepur D and Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35:225-31.
- The Korean Society of Infectious Diseases; The Korean Society for Chemotherapy; The Korean Neurological Association; The Korean Neurosurgical Society; The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical practice guidelines for the management of bacterial meningitis in adults in Korea. *Infect Chemother* 2012; 44:140-63.
- Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 2:S225-33.
- Cho HK, Lee H, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1996-2005. *J Korean Med Sci* 2010;25:895-9.
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92.
- Song W, Kim YJ, Uh Y, Park JA, Lee K. Trends of isolation of organisms from cerebrospinal fluid during 1981-1990. *J Wonju Med Coll* 1991;4:139-47.
- Kim MJ, Moon SM, Park TS, Suh JT, Lee HJ. Clinical aspects of bacterial meningitis in cerebrospinal fluid culture positive patients in a tertiary care university hospital. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:1-6.
- von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 677-85.
- Huang CR, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Chien CC, Lei CB, et al. Coagulase-negative staphylococcal meningitis in adults: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection* 2005;33:56-60.
- Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:117-25.
- Moon SY, Chung DR, Kim SW, Chang HH, Lee H, Jung DS, et al. Changing etiology of community-acquired bacterial meningitis in adults: a nationwide multicenter study in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:793-800.
- Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:813-9.

14. Kim YK, LaFon D, Nahm MH. Indirect effects of pneumococcal conjugate vaccines in national immunization programs for children on adult pneumococcal disease. *Infect Chemother* 2016;48:257-66.
15. Lee YJ, Lee WS, Kim KS, Kim KB. Prognosis of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid culture. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:614-21.
16. Paireau J, Chen A, Broutin H, Grenfell B, Basta NE. Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e370-7.
17. Park DC, Choi IS, Heo JH, Lee KW. Acute bacterial meningitis: causative organisms, clinical characteristics and prognosis. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:556-61.
18. Kim SH, Park HJ, Park SE, Hong YR, Lee YA, Shin JB. The etiology of neonatal bacterial meningitis in Busan, Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:43-6.
19. Oh JE, Chang JY, Kwon YS, Kim SK, Son BK, Hong YJ. Bacterial meningitis in children in one tertiary hospital. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2003;10:208-14.
20. Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:338-45.

=국문초록=

## 최근 20년(1997년-2016년) 동안 단일 3차 의료기관의 뇌척수액배양에서 분리된 세균과 진균의 분리 추이

연세대학교 원주의과대학 <sup>1</sup>의학과, <sup>2</sup>진단검사의학교실

이수근<sup>1</sup>, 김민우<sup>1</sup>, 황규열<sup>2</sup>, 유길성<sup>2</sup>, 어 영<sup>2</sup>

**배경:** 세균성 수막염은 사망률과 이환율이 높기 때문에 임상적으로 매우 중요하고 폐렴구균과 헤모필루스 인플루엔자에 대한 예방접종이 도입되면서 역학이 크게 변화하고 있는 질환이다. 따라서 뇌척수액배양에서 분리되는 균주들에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요한 상황이다.

**방법:** 저자들은 1997년부터 2016년까지 단일 3차 기관의 뇌척수액배양에서 분리한 균주들을 대상으로 연도별, 월별, 성별, 연령별로 분석하였다.

**결과:** 총 38,450건의 뇌척수액 검체 중에서 504균주(1.3%)가 분리되었고, 1997-2006년과 2007-2016년의 각 10년 동안의 분리율은 1.3%-3.1%와 0.4%-1.5% 범위였다. 균종별로는 coagulase-negative staphylococci (CoNS) (31.9%)이 가장 많이 분리되었고 뒤를 이어 *Staphylococcus aureus* (9.5%), *Streptococcus pneumoniae* (7.5%), *Acinetobacter baumannii* (5.8%), *Mycobacterium tuberculosis* (5.8%)순으로 분리되었다. 월별 분리율은 5월과 7월이 가장 높았으며 2월과 12월에 적게 분리되었다. 성별에 따른 분리율은 남녀비가 1.5:1로 나타났으며, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*는 소아와 성인에서 비슷한 비율로 분리되었고 *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*는 성인에서 더 많이 분리되는 양상이었다.

**결론:** 최근 20년동안 뇌척수액배양 양성률은 점차 감소하는 경향을 보였으며 5월과 7월에 가장 많은 균주가 분리되었다. 남성에서는 CoNS, *S. aureus*, *S. pneumoniae*가 흔한 균종이었고 여성에서는 CoNS, *S. aureus*, *M. tuberculosis* 순서로 분리되었다. 1세 미만 소아에서 많이 분리된 균종은 Group B *Streptococcus*였고 성인에서는 *S. aureus*와 *C. neoformans*가 많이 분리되었다. [*Ann Clin Microbiol* 2017;20:81-89]

교신저자 : 어 영, 26426, 강원도 원주시 일산로 20  
원주세브란스기독병원 진단검사의학과  
Tel: 033-741-1592, Fax: 033-731-0506  
E-mail: u931018@yonsei.ac.kr