

## MALDI-TOF MS를 이용한 장내 기회감염균 조사

감염병검사팀

정효원 · 정지현 · 박상훈 · 승현정 · 오세아 · 신명희 · 권은영 · 김경식 · 오영희

### Investigation of Intestinal Opportunistic Bacteria Using MALDI-TOF MS

*Infectious Disease Team*

**Hyo-won Jeong, Ji-hun Jung, Sang-hun Park,  
Hyun-jung Seung, Se-ah Oh, Myeong-hee Shin,  
Eun-young Kwon, Kyung-sik Kim and Young-hee Oh**

#### Abstract

The aim of the study was to investigate the prevalence of intestinal opportunistic bacteria in patients with acute diarrhea. In particular, 142 different types of bacteria were identified by MALDI-TOF MS. The most common bacteria detected were *Escherichia coli*(46.4%), followed by *Enterococcus* spp.(10.6%), and *Staphylococcus* spp.(10.6%). The results showed that 30.7% were gram positive and 69.3% were gram negative. Gram-negative isolates included *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus* spp., among others. Gram-positive isolates included *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. among others. Isolates exhibited resistance to mainly ampicillin, oxacillin, nalidixic acid, tetracycline, and erythromycin. *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* showed a high level of resistance to ampicillin(66.2%) and nalidixic acid(52.1%). *Staphylococcus* spp. were resistant to ampicillin(93.3%) and oxacillin(80.0%). *Enterococcus* spp. were resistant to only tetracycline(40.0%) and erythromycin(60.0%).

**Key words** : opportunistic infection, MALDI-TOF MS, antimicrobial resistance

## 서 론

기회감염이란 다른 질병으로 인해 면역력이 정상적인 상태가 아닐 때 병원성을 나타내는 비병원성 균이 감염증을 일으키는 것이다. 건강한 사람에게는 거의 위해 요소가 아니지만 음주, 흡연, 스트레스 등으로 인해 면역력이 약해지면 균이 감염증을 일으키는 기회를 가지게 된다(1~3). 특히 에이즈나 암, 신장이식 같이 장기간 면역 억제 상태의 환자는 기회감염의 발생이 더욱 증가한다(4~6). *Pseudomonas*나 *Klebsiella*같은 그람 음성균과 *Staphylococcus aureus* 등이 잘 알려져 있지만 그 이외의 다른 많은 균도 기회감염을 일으킨다(4).

질병관리본부에서 시행하고 있는 급성설사질환 실험실 감시 현황(7)을 보면 원인 세균이나 바이러스의 검출률이 낮은 것을 볼 수 있다. 이 수치는 시간의 경과나 미리 투여한 항생제의 역할(8)의 영향을 고려하더라도 낮다. 또한 김 등(9)의 사례 보고를 보면 국내 처음으로 유입된 *Plesiomonas shigelloides*는 *Shigella*와 비슷한 성상을 나타내 VITEK을 이용한 최종 동정을 하여 확인한 사례도 있지만 현 검사지침(10)에 지정한 원인균 이외의 기회감염균을 원인균으로 검출해내기는 쉽지 않다. 기회감염의 진단은 임상증상과 기회감염을 일으킬 수 있는 인자에 대한 사전지식이 중요하기 때문에(11) 역학적 판단 없이 실험실 진단으로 확인하기는 어렵기 때문이다. 또한 항생제가 널리 사용될수록 항생제에 대한 저항성이 커지기 때문에 항생제 사용량이 OECD 평균보다 높은 한국은 기회감염균이 다제내성 등 항생제에 저항을 가질 가능성이 높다(12, 13).

Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight(MALDI-TOF) mass spectrometry(MS)는 다수의 의심집락을 수분내로 동정할 수 있고 개당 비용이 다른 동정법보다 현저히 낮으며 많은 비교 논문을 통해 정확성이 입증되어 최근 가장 주목받는 기술이다. 또한 혐기성이나 배양이 길고 까다로운 균도 쉽게 동정할 수 있고 일부 항생제 내성과 세균 독소도 검출할 수 있다(14).

원인을 알 수 없는 설사의 이유는 다양하다. 그

중 기회감염균이 원인이 될 수 있다는 가정 하에 장내세균 중 기회감염균에 대한 기초자료를 제공하고자 본 연구는 서울 지역 병원의 설사환자의 분변 검체 중 원인균이 검출되지 않은 검체를 대상으로 MALDI-TOF를 이용하여 설사를 일으킬 수 있는 기회감염균의 동정과 분리주의 항생제 감수성 검사를 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료 및 균주 분리

본 실험에 사용한 재료는 2015년 8월 넷째 주부터 11월 첫째 주까지 서울시내 6개 병원에서 의뢰된 급성 설사환자 검체 85건 중 세균이나 바이러스가 확인된 18건을 제외한 67건을 대상으로 하였다. 검체는 분변 또는 직장도말 검체로 모두 Trypton soya agar(Oxoid, England)에 무균적으로 접종하였고, 37°C에서 24~48시간 호기 배양하였다. 24~48시간 동안 관찰하여 배양된 집락을 형태, 크기, 색 등으로 분류하여 각 검체마다 3~6개의 집락을 순수 분리하였다.

### 2. 균주 동정

순수 분리된 집락은 MALDI-TOF를 이용하여 동정하였다. 본 실험에서 사용한 장비는 Bruker(Germany)의 MALDI Biotyper System으로 실험 방법은 순수 분리된 집락을 MALDI target plate에 넓게 도포한 다음 MALDI matrix(10 mg/mL of  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid( $\alpha$ -HCCP) in 50% acetonitrile-2.5% trifluoroacetic acid; Bruker Daltonik, Bremen, Germany)를 그 위에 1  $\mu$ l 떨어뜨린 다음 실온에 건조시켰다. 그 다음 MALDI-TOF MS장치에 target plate를 장착하고 진공 상태를 만들어 MTB\_autoX method로 작동하였다. 확인된 균주 중 score value가 2.0 이하이거나 Consistency Categorie가 C인 결과는 연구 대상에서 제외하였다.

### 3. 항생제 감수성 검사

본 연구에 사용한 항생제 디스크는  $\beta$ -lactam계

중 penicillin계 ampicillin(AMP : 10 µg), oxacillin (OXA : 1 µg), amoxicillin/clavulanic acid(AMC : 30 µg), ampicillin/sulbactam(SAM : 10/10 µg), Cepalosporin계 cefazolin(CFZ : 30 µg), cefotaxime(CTX : 30 µg), ceftazidime(CAZ : 30 µg), carbapenem계 imipenem(IPM : 10 µg)이다. 또한 Aminoglycoside계 amikacin(AMK : 30 µg), Quinolone계 nalidixic acid(NAL : 30 µg), Glycopeptide계 Vancomycin(VAN : 30 µg), Tetracycline계 tetracycline(TET : 30 µg), Macrolide계 erythromycin(ERY : 15 µg), 그 외 trimethoprim/ sulfamethoxazole(SXT : 1.35/23.75 µg), chloramphenicol(CHL : 30 µg), clindamycin(CDM : 2 µg)등 총 16종을 사용하였으며 모두 Becton-Dickinson 사의 BBL 제품을 사용하였다. 결과의 정확성을 높이기 위하여 표준균주인 S. aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922, P. aeruginosa ATCC 27853으로 정도관리를 하였다. 항생제 감수성 시험의 방법과 기준은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)의 디스크 확산법(15)을 준용하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 기회감염균 분리

MALDI-TOF를 이용하여 분석한 결과 총 14속 142 균주가 동정되었다. 그람양성균이 6속 43 균주로 전체의 30.7 %이고 그람음성균은 8속 99 균주로 69.3 %였다. 그람양성균은 간균(5 균주)보다 구균(38 균주)이 더 많이 동정되었지만 그람음성균은 99 균주 모두 간균이 동정되었다. 그람양성균 중 *Enterococcus*와 *Staphylococcus*속이 15 균주씩 동정되었고 그람음성균은 *E. coli*가 66 균주로 전체 동정된 균주 중 가장 높은 비율(46.4%)이었다(표 1).

장내는 항상 혐기상태를 유지하기 때문에 편성 혐기성 균이 보통 병원성을 일으키는 호기성 또는 통성혐기성 균보다 다수를 차지하고 있다. 장 외부 요인(감염 또는 알레르기)과 장 내부 요인(감염, 염증, 자가면역 또는 암)으로 장관세균총이 변

하고 호기성 또는 통성혐기성 균이 많아지는 경우, 특히 급성설사에서는 감염 등으로 설사가 일어난다고 본다(16~17). 어 등(18)의 연구에서는 장내세균 46종 2,085 균주를 분리했는데 stool에서 분리된 것은 *Salmonella*속 29 균주밖에 없다. 이는 2차 병원에서 분리한 것으로 병원성이 높아 증상이 심한 환자를 검사했기 때문인 것으로 보인다. *Salmonella*는 기회감염이 아닌 병원성을 가지고 지정감염병 등으로 관리되고 있는 균종이어서 이번 연구에는 포함되지 않았다. 최근 문제가 되고 있는 Cabapenem resistance Enterobacteriaceae인 *Klebsiella pneumoniae*(19)도 5 균주가 검출되었다. Netikul와 Kiratisin(20)는 Cabapenem resistance Enterobacteriaceae를 연구하기 위해 *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* 등을 검출하였는데 본 연구에서도 모두 분리가 되었다. 다만 Netikul와 Kiratisin(20)의 연구에서는 *Klebsiella pneumoniae*가 *E. coli*보다 1% 정도 많이 검출되었지만 본 연구에서는 *E. coli*가 *Klebsiella pneumoniae*보다 43% 많이 검출되었다. 기회감염균인 *Enterococcus* spp.는 임상에서 분리하면 *Enterococcus faecalis*가 *Enterococcus faecium*보다 60% 정도 많이 검출되지만(21) 본 연구에서는 *Enterococcus faecium*이 *Enterococcus faecalis*보다 2(1.4%)주 많이 검출되었다. 이는 본 연구에 사용된 검체의 수와 검출된 균주의 수가 적기 때문으로 보인다.

### 2. 주요 균의 항생제 감수성 시험

#### 1) *E. coli*와 *Klebsiella pneumoniae*

*E. coli* 66건과 *Klebsiella pneumoniae* 5건에 대한 항생제 감수성 시험 결과는 표 2와 같다. Ampicillin에 66.2%가 내성을 보여 가장 낮은 감수성을 나타냈다. *Klebsiella pneumoniae*의 경우 ampicillin에 5 균주 모두 내성을 보였으나 다른 항생제에는 ampicillin / sulbactam 1 균주, trimethoprim/sulfamethoxazole 1 균주를 제외하고 모두 감수성을 나타냈다. Amikacin과 imipenem에는 모든 균주가 감수성을 나타내었고

**Table 1. Bacteria isolated from specimens of diarrhea patients**

| Classification                    |             | Microorganisms                    | No. of isolates(%) |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|
| Gram Positive                     | Rod         | <i>Bacillus subtilis</i>          | 3 (2.1)            |
|                                   |             | <i>Corynebacterium amycolatum</i> | 2 (1.4)            |
|                                   | Cocci       | <i>Enterococcus avium</i>         | 4 (2.8)            |
|                                   |             | <i>Enterococcus faecalis</i>      | 4 (2.8)            |
|                                   |             | <i>Enterococcus faecium</i>       | 6 (4.2)            |
|                                   |             | <i>Enterococcus mundtii</i>       | 1 (0.7)            |
|                                   |             | <i>Lactococcus lactis</i>         | 2 (1.4)            |
|                                   |             | <i>Staphylococcus capitis</i>     | 1 (0.7)            |
|                                   |             | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 6 (4.2)            |
|                                   |             | <i>Staphylococcus hominis</i>     | 7 (4.9)            |
|                                   |             | <i>Staphylococcus lugdunensis</i> | 1 (0.7)            |
|                                   |             | <i>Streptococcus agalactiae</i>   | 2 (1.4)            |
|                                   |             | <i>Streptococcus gallolyticus</i> | 1 (0.7)            |
|                                   |             | <i>Streptococcus lutetiensis</i>  | 2 (1.4)            |
|                                   |             | <i>Streptococcus salivarius</i>   | 1 (0.7)            |
|                                   |             | Subtotal                          | 43 (30.3)          |
|                                   |             | Gram Negative                     | Rod                |
| <i>Citrobacter freundii</i>       | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>     | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Enterobacter amnigenus</i>     | 3 (2.1)     |                                   |                    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>       | 6 (4.2)     |                                   |                    |
| <i>Escherichia coli</i>           | 66 (46.5)   |                                   |                    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 5 (3.5)     |                                   |                    |
| <i>Morganella morganii</i>        | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Proteus mirabilis</i>          | 4 (2.8)     |                                   |                    |
| <i>Proteus vulgaris</i>           | 5 (3.5)     |                                   |                    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>pseudomonas fragi</i>          | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Pseudomonas lundensis</i>      | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Raoultella planticola</i>      | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| <i>Raoultella ornithinolytica</i> | 1 (0.7)     |                                   |                    |
| Subtotal                          | 99 (69.7)   |                                   |                    |
| Total                             | 142 (100.0) |                                   |                    |

ceftazidime, chloramphenicol도 80% 이상이 감수성을 나타냈다.

CLSI(15)와 이(25)에 따르면 *Klebsiella pneumoniae*는 원래 ampicillin에 내성을 가지기 때문에 감수성을 나타내면 보고된 적이 없거나 오염된 것으로 본다. Netikul와 Kiratisin(20)의 연구에서 7주가 Cabapenam에 내성을 나타냈지만 본 연구에서는 모두 imipenem에 감수성을 보였다. 김 등(22)의 2006년 논문에서는 tetracycline에 대한 내성을 보인 비율이 46.6%, ampicillin 41.1%, nalidic acid 23.6% 순으로 나왔지만 이번 연구에서는 ampicillin과 nalidic acid가 각 66.2%와 52.1%로 높은 내성을 나타냈고 tetracycline은 23.9%로 내성빈도가 줄었다. 김 등(23)의 2014년 논문에서는 병원성 대장균을 대상으로 하였지만 본 연구와 같이 ampicillin과 nalidic acid이 tetracycline보다 내성빈도가 높았다. Chen 등(24)이 설사환자

에서 분리한 *E. coli*는 ampicillin에 91.8%가 내성을 보였고 cefazolin, ampicillin/sulbactam, trimethoprim/sulfamethoxazole에 52.3~57.6%가 내성을 보였다. *E. coli*는 내성기전을 획득하기 전에는 ampicillin에 감수성을 나타낸다(25). 하지만 역사가 오래되고 많이 소비된 ampicillin, nalidic acid, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole 등이 내성을 나타내었는데 식품이나 축산물, 환자에서 분리된 많은 연구에서도 비슷한 결과를 보였다(23).

## 2) *Staphylococcus* spp.

*Staphylococcus* spp. 15건에 대한 항생제 감수성 시험 결과는 표 3과 같다. Ampicillin과 oxacillin에 높은 내성을 가지고 있었으나 다른 항생제에는 높은 감수성을 보였다. *Staphylococcus aureus*가 검출되지 않아 vancomycin resistance *Staph-*

**Table 2.** Antimicrobial susceptibility rates of isolated *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*

| Antimicrobial   |     | No. of isolates(%) |              |             |
|-----------------|-----|--------------------|--------------|-------------|
|                 |     | Resistant          | Intermediate | Susceptible |
| Penicillin      | AMP | 47(66.2)           | 3(4.2)       | 21(29.6)    |
|                 | AMC | 5(7.0)             | 19(26.8)     | 47(66.2)    |
|                 | SAM | 17(23.9)           | 8(11.3)      | 46(64.8)    |
| Cepalosporins   | CFZ | 19(26.8)           | 1(1.4)       | 51(71.8)    |
|                 | CTX | 11(15.5)           | 6(8.4)       | 54(76.1)    |
|                 | CAZ | 4(5.6)             | 2(2.8)       | 65(91.6)    |
| Carbapenem      | IPM | 0(0.0)             | 0(0.0)       | 71(100.0)   |
| Aminoglycosides | AMK | 0(0.0)             | 0(0.0)       | 71(100.0)   |
| Quinolone       | NAL | 37(52.1)           | 2(2.8)       | 32(45.1)    |
| Tetracyclines   | TET | 17(24.0)           | 3(4.2)       | 51(71.8)    |
| Others          | SXT | 20(28.2)           | 2(2.8)       | 49(69.0)    |
|                 | CHL | 5(7.1)             | 3(4.2)       | 63(88.7)    |

AMP : ampicillin, AMC : amoxicillin/clavulanic acid, SAM : ampicillin/sulbactam, CFZ : cefazolin, CTX : cefotaxime, CAZ : ceftazidime, IPM : imipenem, AMK : amikacin, NAL : nalidic acid, TET : tetracycline, SXT : trimethoprim/sulfamethoxazole, CHL : chloramphenicol

*Staphylococcus aureus*를 확인할 수 없었지만 검출된 *Staphylococcus* spp.는 vancomycin에 내성을 보이지 않았다.

김 등(21)이 2013년 중소병원에 내원한 환자에서 분리한 *Staphylococcus aureus*에서는 oxacillin에 60%가 내성을 보였고 tetracycline에 40%가 내성을 보였다. 어(6)의 연구에서 *Staphylococcus aureus*는 ampicillin, oxacillin, tetracycline에서 50% 이상이 내성을 보였다. *Staphylococcus* spp.는 주로 환경에서 많이 연구되는데 Palmela 등(26)이 대중교통에서 분리한 균주는 ampicillin에 40% 이상이 내성을 보였다. 또한 본 연구와 같이 다른 항생제에는 대다수 감수성을 보였다.

Vanessa 등(27)이 장난감에서 분리한 *Staphylococcus* spp.도 역시 ampicillin과 oxacillin에 높은 내성을 보였다. 전체적으로 메티실린(oxacillin)에 내성을 보였지만 vancomycin에 대한 내성은 나타나지 않았다.

### 3) *Enterococcus* spp.

*Enterococcus* spp. 15건에 대한 항생제 감수성 시험 결과는 표 4와 같다. Erythromycin에 비교적 높은 내성을 보였으며 tetracycline에도 내성을 나타냈지만 다른 항생제에는 모든 균주가 감수성을 나타내었다.

CLSI(15)에 따르면 *Enterococcus faecalis*는

**Table 3.** Antimicrobial susceptibility rates of isolated *Staphylococcus* spp.

| Antimicrobial   | No. of isolates(%) |              |             |           |
|-----------------|--------------------|--------------|-------------|-----------|
|                 | Resistant          | Intermediate | Susceptible |           |
| Penicillin      | AMP                | 14(93.3)     | 0(0.0)      | 1(6.7)    |
|                 | OXA                | 12(80.0)     | 0(0.0)      | 3(20.0)   |
|                 | AMC                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|                 | SAM                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Cepalosporins   | CFZ                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|                 | CTX                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|                 | CAZ                | 0(0.0)       | 1(6.7)      | 14(93.3)  |
| Carbapenem      | IPM                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Aminoglycosides | AMK                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Glycopeptide    | VAN                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Tetracyclines   | TET                | 1(6.7)       | 0(0.0)      | 14(93.3)  |
| Macrolide       | ERY                | 1(6.7)       | 0(0.0)      | 14(93.3)  |
| Others          | SXT                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|                 | CHL                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|                 | CDM                | 1(6.7)       | 0(0.0)      | 14(93.3)  |

(continue)AMP : ampicillin, OXA : oxacillin, AMC : amoxicillin/clavulanic acid, SAM : ampicillin/sulbactam, CFZ : cefazolin, CTX : cefotaxime, CAZ : ceftazidime, IPM : imipenem, AMK : amikacin, VAN : vancomycin, TET : tetracycline, ERY : erythromycin, SXT : trimethoprim/sulfamethoxazole, CHL : chloramphenicol, CDM : clindamycin

ampicillin에 내성을 나타내면 보고된 적이 없거나 오염된 것으로 본다. 김 등(21)의 연구에서 *Enterococcus faecalis*는 tetracycline에 90%에 가까운 내성을 보였지만 본 연구에서 검출된 균주는 4건 중 1건만 내성을 보였다. 그리고 *Enterococcus faecium*은 ampicillin에 90%를 넘는 내성을 보였지만 본 연구에서는 모두 감수성을 보였다. 어(6)의 연구는 tetracycline에서 본 연구와 비슷하게 43%의 내성을 보였지만 erythromycin은 38%로 본 연구보다 낮았다. 이처럼 내성이 다양하게 나타나는 것은 다른 연구에서도 *Enterococcus spp.*는 검출되는 균주의 수가 비교적 적기 때문인 것으로 보인다.

을 절약하여 분리할 수 있었다. 분리된 균주에 대한 항생제 감수성 검사에서 *Enterococcus spp.*를 제외한 많은 균주에서 ampicillin에 대한 내성을 나타내어 penicillin계통의 항생제에 내성을 획득했음을 확인하였다. 우리나라에서 많이 사용되는 항생제인 ampicillin, oxacillin, nalidic acid, tetracycline에 내성을 가지는 균주가 많았다. 본 연구에서는 vancomycin이나 Cabapenam 등 대체 항생제에는 내성을 보이지 않았으나 사용량이 늘어간다면 내성을 획득할 가능성이 높다. 그러므로 적절한 항생제 처방을 통하여 사용량을 줄이는 대책이 필요하고 지속적인 모니터링을 통하여 항생제 내성 변화를 감시하여야 할 것이다.

## 결 론

본 연구에서는 서울지역 병원의 환자의 분변에서 장내 기회감염균을 분리하고 분리된 균주에 대한 항생제 감수성 검사를 하였다. 분리된 균주는 총 14 속 142 균주로 *E. coli*를 포함한 그람 음성균과 *Enterococcus*, *Staphylococcus* 등 그람 양성균이 분리되었다. 이는 여러 연구에서 분리된 다양한 균종인데, 본 연구에서 MALDI-TOF MS를 이용하여 많은 수의 다른 균종을 시간과 비용

## 참고문헌

1. Faria, R, Pereira, C, Alves, R, Mendonça, T, Farinha, F and Vasconcelos, C : Opportunistic infections and autoimmune diseases, *Infection and Autoimmunity (Second Edition)*, p.251~277, 2015.
2. Project Inform Perspective : Opportunistic infection strategy, <http://www.projectinform.org/pdf/pip37.pdf>, 37:11~15, 2004.

**Table 4.** Antimicrobial susceptibility rates of isolated *Enterococcus spp.*

| Antimicrobial | No. of isolates(%) |              |             |           |
|---------------|--------------------|--------------|-------------|-----------|
|               | Resistant          | Intermediate | Susceptible |           |
| Penicillin    | AMP                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|               | AMC                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
|               | SAM                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Glycopeptide  | VAN                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |
| Tetracyclines | TET                | 6(40.0)      | 0(0.0)      | 9(60.0)   |
| Macrolide     | ERY                | 9(60.0)      | 2(13.3)     | 4(26.7)   |
| Others        | CHL                | 0(0.0)       | 0(0.0)      | 15(100.0) |

AMP : ampicillin, AMC : amoxicillin/clavulanic acid, SAM : ampicillin/sulbactam, VAN : vancomycin, TET : tetracycline, ERY : erythromycin, CHL : chloramphenicol

3. Chang, SJ, Koh, SB, Park, JK and Cha, BS : The effect of social support on chronic stress and immune system in male manufacturing workers. *Korean J Prev Med*, 35:287~294, 2002.
4. Araneo, BA, Cebra, JJ, Beuth, J, Fuller, R, Heidt, PJ, Midvedt, T, Nord, CE, Nieuwenhuis, P, Manson, WL, Pulverer, G, Rusch, VC, Tanaka, R, Van Der Waaif, D, Walker, RI and Wells, CL : Problems and priorities for controlling opportunistic pathogens with New antimicrobial strategies; an Overview of Current Literature, *Zbl. Bakt*, 283:431~465, 1996.
5. Kaul, A and Chauhan, TS : Opportunistic infection in renal transplant recipients, *Indian Journal of Transplantation*, 8: S57~S64, 2014.
6. 어영 : 환자의 혈액에서 분리된 균종과 항균제 감수성에 관한 연구, 석사학위논문, 건국대학교, 1991.
7. 김난옥, 홍사현, 유천권 : 2013년 국내 급성 설사질환 유발 원인 세균의 분리현황 및 특성, *주간 건강과 질병*, 8(4):70~74, 2014.
8. Zhang, C, Niua, P, Hong, Y, Wang, J, Zhang, J and Ma, X : A probe-free four-tube real-time PCR assay for simultaneous detection of twelve enteric viruses and bacteria, *Journal of Microbiological Methods*, 118:93~98, 2015.
9. 김형석, 류강희, 김준영, 정경태, 유천권 : 해외여행 후 *Plesiomonas shigelloides* 감염에 의한 설사환자 발생 사례보고, *주간 건강과 질병*, 8(37):888~890, 2015.
10. 수인성식품매개질환 실험실 진단 실무지침서, 질병관리본부, 2014.
11. Rahier, JF, Ben-Horin, S, Chowers, Y, Conlon, C, De Munter, P, D'Haens, G, Domènech, E, Eliakim, R, Eser, A, Frater, J, Gassull, M, Giladi, M, Kaser, A, Lémann, M, Moreels, T, Moschen, A, Pollok, R, Reinisch, W, Schunter, M, Stange, EF, Tilg, H, Van Assche, G, Vigeet, N, Vucelic, B, Walsh, A, Weiss, G, Yazdanpanah, Y, Zabana, Y, Travis, SPL and Colombel, JF : European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, 3:47~91, 2009.
12. Oldfield, E and Feng, X : Resistance-resistant antibiotics, *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 35(12):664~674, 2014.
13. 김백남 : 우리나라 항생제 사용실태, *Infection & Chemotherapy*, 44(4):250~262, 2012.
14. Biswas, S and Rolain, JM : Use of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of bacteria that are difficult to culture, *Journal of Microbiological Methods*, 92(1): 14~24, 2013.
15. CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Document M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2011.
16. 이완규 : 건강식품과 장내미생물, *미생물과 산업*, 19(3):33~37, 1993.
17. Ojetti, V, Gigante, G, Ainora, ME, Fiore, F, Barbaro, F and Gasbarrini, A : Microflora imbalance and gastrointestinal diseases, *Digestive and Liver disease supplements* 3(2):35~39, 2009.
18. 어영, 손정석, 황규열, 장인호, 윤갑준, 서동민 : 장내세균 분리율과 생화학 성상, *대한임상미생물학회지*, 1:82~96, 1998.
19. Gupta, N, Limbago, BM, Patel, JB and Kallen, AJ : Carbapenem-resistant enterobacteriaceae : epidemiology and prevention, *Clinical Infectious Diseases*, 53(1):60~67, 2011.

20. Netikul, T and Kiratisin, P : Genetic characterization of carbapenem - Resistant *Enterobacteriaceae* and the spread of carbapenem - Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST340 at a university hospital in Thailand, PLOS ONE, 25:10(9): e0139116, 2015.
21. 김화수, 김종인, 박찬 : 국내 중소병원항균제 내성모니터링(2007~2013년), 주간 건강과 질병, 8(46):1092~1095, 2015.
22. 김용희, 고종명, 공용우, 오보영, 김정희 : 지역사회 및 병원 임상검체에서 분리한 대장균의 항생제 내성 양상, 한국미생물학회지, 42(4): 252~256, 2006.
23. 김경아, 용금찬, 정진아, 허정원, 허은선, 박성희, 최연숙, 윤미혜, 이정복 : 경기도에서 분리한 병원성대장균의 역학적 특성 및 PFGE, 항생제 내성 연구, 한국미생물학회지, 50(4):258~295, 2014.
24. Chen, Y, Chen, X, Zheng, S, Yu, F, Kong, H, Yang, Q, Cui, D, Chen, N, Lou, B, Li, X, Tian, L, Yang, X, Xie, G, Dong, Y, Qin, Z, Han, D, Wang, Y, Zhang, W, Tang, YW and Li, L : Serotypes, genotypes and antimicrobial resistance patterns of human diarrhoeagenic *E.coli* isolates circulating in southeastern China, Clinical Microbiology and Infection, 20(1):52~58, 2014.
25. 이채훈 : 장내세균에서  $\beta$ -lactam 항균제의 내성기전별 항균제 감수성검사의 해석, 영남의대학술지, 27(1):8~17, 2010.
26. Pamela J. Yeh, Dawn M. Simon, Jess A. Millar, H. Forrest Alexander and Darleen Franklin : A diversity of Antibiotic-resistant *Staphylococcus* spp. in a Public Transportation System, Osong public health res perspect, 2(3):202~209, 2011.
27. Boretto, VS, Corrêa, RN, dos Santos, SS, Leão, MV and Gonçalves e Silva, CR : Sensitivity profile of *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp. isolated from toys used in a teaching hospital playroom, Revista paulista de pediatria, 32(3):151~156, 2014.