

## 중심정맥관 관련 감염의 진단과 치료

경희대학교 의과대학 내과학교실

박 기 호

### Diagnosis and Management of Central Venous Catheter-Related Infections

Ki-Ho Park

*Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea*

Use of central venous catheters (CVCs) can lead to catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) and such infections are associated with serious morbidity and mortality and with increased health care costs. The diagnosis of CRBSI needs to be accurate for adequate management. Semiquantitative catheter tip culture has been established as standard in most laboratories, but this method requires catheter removal. Catheter-sparing diagnostic methods, such as differential quantitative blood cultures and differential time to positivity have emerged as reliable diagnostic techniques. Management of CRBSIs involves deciding on catheter removal and the type and duration of systemic antimicrobial therapy. Such decisions depend on the identity of the organism causing the bloodstream infection and the clinical and radiographic manifestations suggesting a complicated course. (Korean J Med 2014;86:282-294)

**Keywords:** Central venous catheter; Bloodstream infection; Bacteremia; Diagnosis; Treatment

중심정맥관(central venous catheter, CVC)은 항암제, 혈액 제제, 항균제, 정맥 영양제 등을 포함한 다양한 약물의 정맥 주입 및 혈액검사와 투석에 사용되어 왔다. 그러나 다양한 종류의 중심정맥관 사용은 중심정맥관 관련 감염(catheter-related infection)의 위험을 증가시키고 이로 인한 사망률, 이환율과 의료비용의 상승을 초래한다[1-4]. 다행히 감염 예방을 위한 다양한 노력으로 미국[5,6]과 캐나다[7] 등 일부 국가에서 중심정맥관 관련 감염의 발생률이 감소하고 있다. 국내 병원에서 시행된 몇 개의 연구에서도 다방면적 포괄적 중재를 통하여 중심정맥관 관련 감염을 예방할 수 있음을 보고하였다 [8-11]. 그러나 전 세계적으로 중심정맥관 관련 감염의 발생

률은 아직도 높은 상황이며 임상에서 적절한 진단과 치료가 여전히 중요하다[12].

여기서는 중심정맥관 관련 감염의 예방보다는 주로 진단과 치료에 초점을 두고자 한다. 이전에 이미 출판된 미국감염학회의 권고 지침[13,14] 및 중양 환자[15], 호중구 감소증 환자[16], 투석 환자[17], 면역저하 환자[18]에 대한 권고 지침을 참고하면서 최근에 새롭게 발표된 연구 결과를 함께 다루고자 한다. 더불어 임상 지침에서는 자세히 다루고 있지 않지만 실제 임상에서 종종 경험하는 상황들에 대하여 정리하였다.

Correspondence to Ki-Ho Park, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea

Tel: +82-2-958-2966, Fax: +82-2-968-1848, parkkiho@hotmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 역 학

미국[5,6]과 캐나다[7] 등의 일부 지역에서는 감염 예방을 위한 다양한 노력으로 중심정맥관 연관 감염(catheter-associated infection)의 발생률이 줄고 있다. 미국 중환자실 입원 환자들에서 중심정맥관 연관 혈류감염(catheter-associated bloodstream infection, CABSИ)은 2001년에 1,000 중심정맥관 삽입일 당 3.6건이 발생하였으나 2009년에는 1.65건으로 감소하였다[5,6]. 그러나 개발도상국들에서는 발생률이 1,000 중심정맥관 삽입일 당 6.8건으로 여전히 높다[12]. 최근 국내 중환자실 환자들을 대상으로 한 조사에서는 1,000 중심정맥관 삽입일 당 3.0건의 발생률을 보였다[19].

## 병 인

중심정맥관 관련 감염은 네 가지 경로를 통하여 발생할 수 있다. 첫 번째로 중심정맥관 관련 감염의 가장 흔한 원발 병소는 환자의 피부이다[20-22]. 균에 의한 환자 피부의 집락화(skin colonization)가 심할수록 중심정맥관의 집락화(CVC colonization)와 이로 인한 중심정맥관 관련 혈류감염(catheter-related bloodstream infection, CRBSИ)의 위험이 증가한다[21,23-25]. 따라서 피부의 정상균무리인 *Staphylococcus aureus*와 coagulase-negative staphylococci가 중심정맥관 말단 배양(catheter tip culture)에서 가장 흔하게 분리되고[26,27], 가장 흔하게 CRBSИ를 일으킨다[28].

두 번째는 중심정맥관 내강(lumen)을 통한 오염이다. 잦은 혈액 채취나 약물 주입은 중심정맥관 내강을 오염시키고, 내강의 오염은 혈류감염을 일으키게 된다. 이러한 감염 경로는 특히 2주 이상 삽입된 중심정맥관이나 수술을 통하여 삽입된 중심정맥관 감염의 중요한 원인이다[29,30].

세 번째는 다른 감염 병소(흔히 위장관)에서 혈행성 전파(hematogenous spread)를 통하여 중심정맥관을 집락화시키는 것이다. 이러한 감염 경로는 특히 중증 환자나 장기 거치 중심정맥관(long-term CVC)을 가지고 있는 환자에서 중요하다[23,31]. 중심정맥관을 가진 환자에서 재발성 또는 지속적 혈류감염이 있는 경우는 중심정맥관 이외의 원발 병소가 존재하여서인지 중심정맥관을 제거하지 않아서인지를 감별할 필요가 있다. 이를 구별하기 위하여 중심정맥관을 제거하여 보는 것이 도움이 되고 중심정맥관 제거 후 감염의 증상과 징

후가 소멸되면 중심정맥관이 지속적 또는 재발성 혈류감염의 원인이라고 추정할 수 있다.

마지막으로 오염된 주입액(contaminated infusate)이 중심정맥관을 통하여 주입되는 경우도 혈류감염을 유발할 수 있다. 최근에는 오염된 주입액의 사용에 의한 혈류감염은 흔하지 않으나 이로 인한 의료관련감염의 유행이 일어날 수 있어 주의가 필요하다.

## 원인 미생물

CRBSИ를 일으키는 가장 흔한 네 가지 원인균은 coagulase-negative staphylococci, *S. aureus*, *Candida* species, 그람 음성 막대균(gram-negative bacilli)이다[28]. 감염의 경로를 고려할 때 피부의 정상균무리인 coagulase-negative staphylococci와 *S. aureus*가 가장 흔한 CRBSИ의 원인이다. 국내 중환자실 환자의 감염을 감시한 자료에서도 coagulase-negative staphylococci와 *S. aureus*가 가장 흔한 원인이었다[19]. *Candida* species와 그람 음성 막대균이 차지하는 비율은 환자의 기저 질환과 임상 상황에 따라 달라진다.

## 진 단

### 임상양상

발열, 정맥관 삽입 부위의 염증이나 화농 소견, 패혈증 등의 증상과 징후는 중심정맥관 관련 감염의 진단에 도움이 된다. 발열은 중심정맥관 관련 감염의 진단에 가장 민감한 임상 지표이지만 특이적인 지표는 아니다. 반대로 중심정맥관 삽입 주위의 염증이나 화농 소견은 특이적인 지표이지만 민감한 지표는 아니다[32]. 다른 감염 병소가 없으면서 혈액 배양에서 *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Candida* species가 분리되면 CRBSИ를 의심하여야 한다(Table 1). 항균제 치료만으로는 감염의 증상이나 징후의 호전이 없던 환자가 중심정맥관을 제거한 후 24-48시간 안에 호전을 보인다면 중심정맥관 관련 감염을 의심할 수 있다[15,33].

### 국소감염

국소감염은 출구 감염(exit site infection), 터널 감염(tunnel infection), 포켓 감염(pocket infection)을 말한다[13]. 출구 감염이나 터널 감염은 발적, 열감, 압통 등의 염증 소견이 중심

**Table 1. Diagnostic criteria for catheter-related bloodstream infections (CRBSI)**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Exit site infection | Tenderness, erythema, and/or induration $\leq 2$ cm from the catheter insertion site, with or without bloodstream infection  |
| Tunnel infection    | Tenderness, erythema, and/or induration $> 2$ cm from the catheter insertion site, with or without bloodstream infection   |
| Pocket infection    | Clinical signs of infection of subcutaneous pocket, with or without bloodstream infection  |
| Definite CRBSI      | (1) Growth of same pathogen from blood culture of peripheral vein and from culture of catheter tip<br>(2) Differential time to positivity (DTP) $\geq 2$ hr, or<br>(3) Pathogen detected in quantitative catheter and peripheral blood cultures with a catheter CFU to peripheral CFU ratio $\geq 3:1$ |
| Probable CRBSI      | Pathogen detected in blood culture that is typically implicated in causing CRBSI (coagulase-negative staphylococcus, <i>S. aureus</i> , and <i>Candida</i> species) without no alternative source of bloodstream infection   |

CFU, colony-forming unit.

정맥관 출구나 주변에 있는 것을 의미한다. 출구로부터 2 cm 이내까지를 출구 감염으로, 2 cm 이상 파급된 경우를 터널 감염으로 나누기도 한다(Table 1) [13]. 포켓 감염은 피부밑 포켓에 감염의 징후가 있는 것을 말한다. 국소감염의 존재는 CRBSI를 시사하는 소견일 수도 있지만 혈류감염 없이도 국소감염은 있을 수 있으므로 혈액배양을 통하여 혈류감염의 동반 여부를 확인하여야 한다[32,34].

### 혈액배양

중심정맥관 관련 감염이 의심되는 환자들은 말초 혈관과 중심정맥관에서 각각 한 쌍 이상의 혈액배양을 함께 시행하여야 한다. 여러 개의 내강을 가지고 있는 중심정맥관의 경우에는 각 내강에서 혈액을 채취하면 혈액배양 양성률이 더 높아진다[35,36].

### 중심정맥관 말단 배양 검사

CRBSI의 진단에 가장 흔하게 사용되는 방법은 중심정맥관 말단 배양이다[37]. 이 방법은 중심정맥관 말단 5 cm를 잘라서 배지에 굴러서 배양하는 방법이다. 15 colony-forming unit (CFU) 이상으로 균이 자랐을 때 의미 있는 균의 집락화로 본다. 반정량 배양법(semiquantitative culture method) 또는 진단법을 개발한 사람의 이름을 따서 Maki 방법이라고 부른다[37]. 중심정맥관 말단 배양에서 의미 있게 균이 집락화되어 있고, 말초혈액배양에서도 같은 균이 분리된 경우는 확실한 CRBSI로 진단할 수 있다(Table 1).

### 정량적 혈액배양

중심정맥관 말단 배양이 CRBSI를 진단할 수 있는 가장 간단하고 확실한 방법이지만 말단 배양을 위해서는 중심정맥관을 제거하여야 하는 것이 가장 큰 단점이다. 임상적으로 혈소판 감소증, 호중구 감소증 등을 포함하여 중심정맥관 제거가 여의치 않은 경우들이 있다. 더불어 coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI는 중심정맥관 제거 없이 치료하여도 치료 성공률이 높다[38]. 따라서 중심정맥관 제거는 이로 인한 득실을 신중히 고려하여 결정하여야 하는데, 그러기 위해서는 중심정맥관을 제거하지 않고 CRBSI를 진단할 수 있는 방법이 필요하다. 여러 가지 방법이 시도되었으나 정량적 혈액배양(quantitative paired blood cultures)이 중심정맥관을 제거하지 않고 CRBSI를 진단할 수 있는 가장 정확한 방법으로 알려져 있다[39]. CRBSI에서는 중심정맥관이 감염의 원발 병소이기 때문에 중심정맥관 혈액배양의 균량이 말초 혈액배양의 균량보다 많다고 생각할 수 있다. 따라서 중심정맥관 혈액배양에서 자란 균량이 말초혈액배양에서 자란 균량보다 어느 비율 이상 많으면 CRBSI로 진단하게 된다. 진단을 위한 균량의 비는 1:3-1:10까지 다양하게 제시되고 있다[13,40]. 최근에 출판된 미국 감염학회 지침에서는 1:3의 기준을 권장하고 있고 이 경우 확실한 CRBSI로 진단할 수 있다(Table 1) [13]. 예를 들면, 말초혈액배양에서 균이 200 CFU 자랐고 중심정맥관 혈액배양에서 같은 균이 1,000 CFU 자랐다면 정량적 혈액배양을 통한 균량의 비는 1:5로 확실한 CRBSI로 진단할 수 있다.

### 혈액배양 양성 시간차(differential time to positivity)

앞에서 언급한 바와 같이 정량적 혈액배양이 중심정맥관을 제거하지 않고 CRBSI를 진단할 수 있는 가장 정확한 검사법이다. 그러나 이 방법은 검사를 시행하는데 시간, 노력, 비용이 많이 들어 전 세계적으로 임상에서 흔히 사용되고 있지 못하다. 이러한 측면에서 간편하면서도 중심정맥관 제거 없이 CRBSI를 진단할 수 있는 여러 진단법들이 연구되어 왔다. 그 중 하나는 말초혈액과 중심정맥관에서 뽑은 혈액의 혈액배양 양성 보고까지 걸리는 시간(time to positivity)의 차이를 이용하는 방법이다(differential time to positivity, DTP). 이 방법을 이용하기 위해서는 검사실의 혈액배양 장비가 혈액배양에서 균이 자라는 데 걸리는 시간을 실시간으로 감시하고 보고할 수 있는 것이라야 한다. CRBSI에서는 중심정맥관에서 뽑은 혈액의 균량이 말초 혈관보다 많기 때문에 중심정맥관 혈액배양이 말초혈액배양보다 균이 빨리 자랄 것이라는 것을 가정해 볼 수 있다. 실제로 DTP를 2시간 기준으로 사용하였을 때 이 방법은 단기 거치 중심정맥관(short-term CVC) 관련 균혈증 진단에 89%의 예민도와 83%의 특이도를 보였다[41]. DTP 2시간 기준은 중환자실 환자[42], 골수이식환자[43], 호중구 감소증을 가진 종양환자[44]에서도 세균성 CRBSI의 진단에 유용하였다. 따라서 DTP 2시간 기준은 중심정맥관 제거 없이 확실한 CRBSI를 진단할 수 있는 유용한 방법으로 널리 받아들여지고 있다(Table 1).

칸디다혈증의 경우는 혈류감염의 원발 병소를 판단하기 위한 DTP 검사가 특히 중요할 수 있다. 왜냐하면 중심정맥관을 가지고 있는 칸디다혈증의 상당수는 중심정맥관 관련 감염 없이 장관 안으로부터 내인성으로도 흔히 일어나기 때문이다[45]. 하지만 칸디다혈증에서는 DTP의 유용성과 적절한 진단 기준이 아직 정립되어 있지 않다. 최근에 시행된 24명의 칸디다혈증 환자가 포함된 연구에서 DTP 2시간 기준은 중심정맥관 관련 칸디다혈증 진단에 95%의 예민도, 40%의 특이도를 보였다[46]. 따라서 세균성 CRBSI의 진단에 사용하는 DTP 2시간 기준이 칸디다혈증에서는 적절하지 않을 수 있다.

## 치 료

CRBSI의 치료에 있어서 우선적으로 고려하여 할 점들은 (1) 중심정맥관의 제거 여부, (2) 적절한 항균제의 선택, (3)

항균제 치료의 기간 등이다.

### 중심정맥관의 제거 또는 유지

원인균과 상관 없이 (1) 중증 패혈증, (2) 중증 감염성 합병증(심내막염, 감염성 혈전정맥염, 골수염), (3) 적절항균제 사용 후 72시간 이상 혈류감염이 지속될 때, (4) 터널 감염 또는 포트 감염이 있는 경우는 중심정맥관 제거가 강력히 권장된다[13]. 혈류감염에 의한 심내막염, 감염성 혈전정맥염, 골수염 등의 합병증이 발생하였는지 알 수 있는 가장 간단하고 유용한 지표는 균혈증의 기간이다[47,48]. 균혈증이 72시간 이상 지속되는 환자들은 감염성 합병증의 발생률이 의미 있게 증가한다[47,48]. 따라서 적절한 항균제 치료 후에도 72시간 이상 지속되는 균혈증의 경우는 중심정맥관 제거가 강력히 권장된다[13]. 더불어 균혈증의 기간은 진단적 검사의 범위와 치료 기간을 결정하는 데도 중요한 지표가 되기 때문에 CRBSI로 진단된 환자는 혈액배양이 음전될 때까지 2-3일에 한 번씩 혈액배양을 반복하여야 한다.

*S. aureus* [48-51]와 그람 음성 막대균(*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* species 등) [52]에 의한 감염은 중심정맥관을 제거하지 않는 경우 합병증 또는 재발이 많아 중심정맥관 제거가 권장된다. *Candida* species에 의한 감염은 논란이 많지만 일반적으로 중심정맥관 제거가 권장된다[13,15,17]. 대조적으로 coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI는 중심정맥관을 제거하지 않고 호전되는 경우가 많아서 중심정맥관을 그대로 두고 치료해 볼 수 있다[38].

### 항균제의 선택

Coagulase-negative staphylococci와 *S. aureus*가 CRBSI의 가장 흔한 균이기 때문에 CRBSI가 의심되는 환자들에게는 이 균들에 대한 경험적 항균제를 사용하여야 한다. 메티실린 내성 staphylococci가 흔한 병원에서는 vancomycin이나 teicoplanin과 같은 glycopeptide 계열의 항균제 사용이 권장된다. Linezolid는 CRBSI의 경험적 치료제로 사용되어서는 안 된다. CRBSI가 의심되지만 혈류감염이 확인되지 않은 환자들에서 linezolid의 경험적 사용은 vancomycin에 비하여 더 높은 사망률을 보였다[53]. 대퇴정맥 중심정맥관 감염이 의심되는 경우는 그람 음성 막대균과 *Candida* species에 대한 경험적 항균제의 사용도 함께 고려되어야 한다[54]. 혈액배양

**Table 2. Antimicrobial therapy of catheter-related bloodstream infections depending on causative pathogen**

| Pathogen   | Therapy  | Duration of therapy                                       |
|--|--|---|
| Staphylococcus aureus                                |  |   |
| Methicillin-susceptible                              | Nafcillin 2.0 gm 4hr; or cefazolin 2.0 gm q 8 hr                             | ≥ 4-6 wk (but ≥ 2 weeks in selected cases)                |
| Methicillin-resistant                                | Vancomycin 15 mg/kg q 12 hr  | ≥ 4-6 wk (but ≥ 2 weeks in selected cases)                |
| Coagulase-negative staphylococci                     |  |   |
| Methicillin-susceptible                              | Nafcillin 2.0 gm 4hr IV; or cefazolin 2.0 gm q 8 hr                          | 5-7 days with CVC removal, 10-14 days without CVC removal |
| Methicillin-resistant                                | Vancomycin 15 mg/kg q 12 hr  | 5-7 days with CVC removal, 10-14 days without CVC removal |
| Enterococcus species                                 |  |   |
| Ampicillin-susceptible                               | Ampicillin 2 gm q 4-6 hr   | 7-14 days   |
| Ampicillin-resistant, vancomycin-susceptible         | Vancomycin 15 mg/kg q 12 hr  | 7-14 days   |
| Ampicillin-resistant, vancomycin-resistant           | Linezolid 600 mg q 12 hr   | 7-14 days   |
| Candida species                                      | Echinocandin; or amphotericin B; or fluconazole (if organism is susceptible) | 14 days after the first negative blood culture            |
| All other pathogens including gram-negative bacteria | According to susceptibility pattern  | Not defined   |

CVC, central venous catheter.

에서 원인균이 확인된 경우는 감수성 검사 결과를 바탕으로 하여 적절한 항균제를 선택하여 치료하여야 한다(Table 2).

### 항균제 치료 기간

항균제 치료 기간은 CRBSI의 원인균, 합병증 유무, 중심정맥관 제거 여부에 따라 달라진다(Table 2). 항균제 치료 기간을 계산할 때는 혈액배양이 음전된 날을 치료 첫날로 계산한다. *S. aureus* 균혈증은 감염성 혈전정맥염, 심내막염, 전이성 감염이 흔하여 일반적으로 4-6주 이상의 항균제 치료가 권장된다. 경우에 따라서는 최대 2주까지도 치료 기간을 단축할 수도 있는데, 이에 대하여는 아래에서 다시 논의하도록 하겠다. 칸디다혈증은 혈액배양 음전일로부터 2주 이상 치료하여야 한다. 기타 균들은 일반적으로 2주 정도 치료하는데, coagulase-negative staphylococci에 의한 혈류감염은 중심정맥관을 제거한 경우는 5-7일 정도로 짧게 치료할 수 있다(Table 2).

### 항균제 잠금 치료

중심정맥관 관련 감염이 의심되지만 중심정맥관을 제거

하기 어려운 경우는 항균제 잠금 치료(antibiotic lock therapy)를 고려할 수 있다. 항균제 잠금 치료는 항균제를 고농도로 중심정맥관 내강에 주입 후 일정 기간 잠가 두어 균을 죽이는 방법이다. 92명의 환자가 포함된 2개의 무작위 대조군 연구를 함께 분석하였을 때 항균제 잠금 치료의 성공률은 75%로 대조군의 58%보다 높았다[55,56]. 칸디다 감염에 대한 항진균제 잠금 치료는 세균 감염에서보다 덜 효과적이다[57-59]. 항균제 잠금 치료에는 보통 생리 식염수나 헤파린을 항균제와 함께 병합한다. 그러나 특정 항균제들은 헤파린과 병합하였을 때 침전이 생기므로 주의하여야 한다[13]. 항균제 잠금 치료를 하더라도 혈류감염을 효과적으로 제거하기 위하여 정맥 항균제도 함께 투여하여야 한다[13]. 항균제 잠금 치료의 치료 기간은 정하여진 바는 없지만 많은 연구에서 2주간 사용되었다.

### 감염성 혈전정맥염

적절한 치료를 시작하였는데도 균혈증이나 진균혈증이 72시간 지속되는 경우는 감염성 혈전정맥염의 합병을 의심하여야 한다[47,48]. 감염성 혈전정맥염의 진단은 혈액배양

에서 원인균이 분리되고 초음파나 컴퓨터 단층촬영과 같은 영상의학적 검사에서 혈전을 확인하는 것이다. 감염성 정맥 혈전염을 일으키는 가장 흔한 균은 *S. aureus*이다. 중심정맥관을 가지고 있는 환자는 감염성 혈전정맥염이나 심내막염과 같은 혈전성 합병증의 위험이 증가한다[60]. 중심정맥관의 거치는 중심정맥에서 혈액의 와류를 일으켜서 혈관 내피의 손상과 벗겨짐(denudation)을 유발함으로써 정맥 혈전증의 형성에 기여한다. 더불어 정맥 혈전증은 감염의 위험성을 증가시키고, 감염은 혈전증의 위험성을 증가시키는 악순환의 고리가 생긴다. 따라서 감염성 혈전정맥염 환자들을 적절히 치료를 하지 않으면 감염이 호전되지 않거나 혈류감염이 지속되는 경우가 종종 있다.

적절한 치료를 위해서는 우선 중심정맥관을 제거 후 같은 위치에 다시 삽입하지 않는 것이 좋다. 내정맥이나 쇄골하 정맥으로 중심정맥관을 삽입하였던 환자들(즉, 상대 정맥에 중심정맥관 말단이 위치하였던 경우는) 대퇴 정맥이나 말초 혈관을 사용하는 것이 좋다. 대퇴 정맥 중심관 또는 말초 혈관 도관으로 유지하기 어려운 환자들은 midline catheter를 사용하는 것이 도움이 될 수 있다. 두 번째로 적절한 항균제를 충분한 기간 사용하여 주는 것이 권장된다. 항균제 치료 기간은 정하여진 바는 없지만 최소 3-4주 이상은 사용하여야 한다. 세 번째로 논란의 여지가 있지만 항응고 치료(anticoagulation therapy)를 고려하는 것이 권장된다[61].

## 원인균에 대한 고려

### Coagulase-negative staphylococci

Coagulase-negative staphylococci는 흔한 피부 정상균무리로 혈류감염의 가장 흔한 원인균일 뿐만 아니라 혈액배양 오염의 가장 흔한 원인균이다. 따라서 중심정맥관을 가진 환자의 혈액배양에서 coagulase-negative staphylococci가 분리되었을 때는 CRBSI인지 혈액배양 오염인지 신중히 판단하여야 한다. 중심정맥관 혈액배양 또는 말초혈액배양 중 한 쌍에서만 coagulase-negative staphylococci가 분리된다면 중심정맥관 내강 집락화(intraluminal colonization) 또는 혈액배양 오염을 의심해 보아야 한다.

원인균만 고려한다면 coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI는 중심정맥관을 제거하지 않고 항균제만으로 치료하였을 때의 치료 성공률이 가장 높다. 이전 연구에서

coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI의 약 80%가 중심정맥관 제거 없이 항균제만으로 치료할 수 있었다[38]. 그러나 중심정맥관을 제거하지 않은 경우에는 약 20%에서 혈류감염이 재발하였다[38]. 최근에 또 다른 연구에서도 coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI에서 중심정맥관을 유지하여도 감염이 호전되는 경우가 많지만 재발은 의미 있게 많았다[62]. 위와 같은 점들을 고려할 때 coagulase-negative staphylococci에 의한 CRBSI에서 임상적으로 중심정맥관 제거가 여의치 않다면 무리하게 제거하지 말고 항균제만으로 치료하여 볼 수 있다. 그러나 재발이 드물지 않아서 중심정맥관이 더 이상 필요하지 않게 되면 바로 제거하여 주는 것이 좋겠고, 계속 사용하여야 한다면 재발 가능성을 염두에 두면서 경과 관찰할 필요가 있다.

### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus*에 의한 CRBSI는 감염성 혈전정맥염, 심내막염, 전이성 감염 등의 감염성 합병증의 위험이 높다[47,48,60]. 몇 개의 연구에서 *S. aureus*에 의한 CRBSI에서 중심정맥관 제거는 빠른 치료 반응 및 낮은 재발률과 연관이 있었다[63-65]. *S. aureus*에 의한 CRBSI의 치료 기간은 감염성 혈전정맥염, 심내막염, 전이성 감염 등의 위험성으로 인하여 일반적으로 4-6주 이상이 필요하다[13]. 그러나 이러한 감염성 합병증이 존재하지 않거나 존재할 가능성이 낮은 경우는 치료 기간을 최대 2주까지도 단축할 수 있다. 치료 기간을 단축하기 위해서는 (1) 면역저하 환자가 아니고, (2) 중심정맥관이 제거되었고, (3) 혈관이나 심장에 인공 삽입물이 없고, (4) 영상의학적 검사에서 심내막염이나 감염성 혈전정맥염의 증거가 없고, (5) 항균제 치료 시작 후 72시간 이내에 균혈증 및 발열이 호전되어야 하며, (6) 기타 다른 부위의 전이성 감염이 없어야 한다[66].

단기 치료를 고려하는 환자들은 심장초음파 검사를 시행하여 심내막염을 배제하여야 한다. *S. aureus* 균혈증 환자에서 경식도 심장초음파 검사(transesophageal echocardiography)를 시행하면 25-32%의 환자에서 감염성 심내막염이 진단된다[67-69]. 이전 연구에서 경식도 심장초음파 검사가 경흉부 심장초음파 검사(transthoracic echocardiography)보다 감염성 심내막염 진단에 유리하였다[70]. 그러나 *S. aureus* 균혈증 환자들을 모두 경식도 심장초음파로 검사하여야 하는지에 대하여는 아직도 논란이 많다 일부 전문가들은 저위험 환자

들에서는 경흉부 심장초음파를 권장하기도 한다.

### Candida species

중심정맥관 관련 칸디다혈증 환자에서 일반적으로 중심정맥관은 제거하는 것이 권장된다[13]. 이것은 이러한 환자들에서 중심정맥관의 보유가 임상 성적을 악화시킨다는 전향적 연구 결과에 바탕을 두고 있다[71-75]. 404명의 칸디다혈증이 포함된 후향적 연구에서도 칸디다혈증 발생 후 중심정맥관을 72시간 이상 보유하는 경우는 불량한 임상 성적과 독립적인 연관 관계가 있었다[76]. 그러나 중심정맥관을 제거하여 중심정맥관 말단 배양을 하기 전에는 칸디다혈증의 원발 병소가 중심정맥관인지를 알기가 어려운 경우가 많다. 임상적으로 중심정맥관이 칸디다혈증의 원발 병소임을 시사하는 소견은 (1) 한 달 이내에 항암 치료나 스테로이드 치료를 받지 않은 경우, (2) 파종성 감염이 없는 경우, (3) 항진균제 투여에도 치료 반응이 없는 경우, (4) 완전비경구영양법(total parenteral nutrition)을 사용하는 경우 등이다[76,77]. 앞에서 언급한 것처럼 DTP 2시간 기준은 중심정맥관 관련 세균혈증 진단에는 유용한 기준이지만 중심정맥관 관련 칸디다혈증의 진단에도 유용할지에 대하여는 추가 연구가 필요하다. 모든 칸디다혈증 환자들에게서는 안내염의 합병 여부를 확인하기 위하여 동공 확대 안저 검사(dilated fundoscopic examination)를 치료 시작 1주 이내에 시행하여야 한다[78].

### Gram-negative bacilli

그람 음성 막대균에 의한 혈류감염은 일반적으로 요로 감염, 복강내 감염, 폐렴 등 다양한 감염에 의하여 발생한다. 그람 음성 막대균에 의한 CRBSI의 발생 빈도는 앞의 3가지 균에 비하여 상대적으로 낮지만 다양한 그람 음성균에 의한 CRBSI가 보고되어 왔다[52,79]. *Stenotrophomonas maltophilia* 와 non-aeruginosa *Pseudomonas species*에 의한 혈류감염 연구에서 많은 경우의 균혈증은 중심정맥관과 관련이 있었다[52]. 이 환자들에서 중심정맥관을 제거하지 않았을 때 높은 치료 실패율 및 재발과 연관이 있었다[52]. 다른 연구에서 그람 음성 막대균에 의한 CRBSI에서 중심정맥관 유지는 높은 재발률과 연관이 있었으나 중심정맥관을 제거한 경우에는 단지 1%의 환자에서만 재발이 있었다[79].

## 기저질환에 대한 고려

### 혈액 투석 환자

혈액 투석용 중심정맥관이 감염되었을 경우는 중심정맥관을 제거 후 혈액 투석을 위한 중심정맥관을 언제 다시 삽입할 지가 문제가 된다. 중심정맥관을 제거한 후 최소 2-3일 이상 발열이 없고 혈액배양이 음전된 것을 포함하여 감염의 모든 증상과 징후가 소실된 후에 혈액 투석용 중심정맥관을 다시 삽입하는 것이 좋다[17]. 만약 감염의 증상과 징후의 소실이 느려질 때는 다른 부위에 중심정맥관을 삽입할 수 있다. 감염의 증상과 징후의 호전이 없으면서 다른 부위의 혈액 투석용 중심정맥관 삽입도 용이하지 않는 경우들도 있다. 이러한 상황이 예상될 때는 (1) guide-wire를 이용한 중심정맥관 교체나 (2) 항균제 잠금 치료를 이용한 중심정맥관 유지 시도를 고려할 수 있다[13,17]. 항균제 잠금 치료를 하는 경우는 1주일 후에 혈액배양을 시행하여 혈류감염이 소실되었는지 확인하여야 한다[13,17]. 둘 중 어떠한 치료를 시도하든지 임상적 악화가 없는지 주의 깊은 관찰이 필요하고 치료 후에도 2-3일 이상 발열이나 혈류감염이 지속되면 중심정맥관을 제거하여야 한다[17].

### 종양 환자

고형 종양 또는 혈액 종양을 가진 환자들에서는 장관에서 기인한 그람 음성 막대균이 혈류감염의 중요한 원인균이다[80]. 그러나 이 환자들에게도 CRBSI의 가장 흔한 원인균은 coagulase-negative staphylococci와 *S. aureus*이다[44,81]. 이 환자들에서 그람 음성 막대균과 *Candida species*는 CRBSI의 20-25%와 5-13%를 차지한다[44,81-83]. 종양 환자에서 중심정맥관 관련 감염의 진단과 치료는 종양이 없는 환자들과 크게 다르지 않다[15].

### 호중구 감소증 환자

호중구 감소증 환자에서 중심정맥관 관련 감염의 치료에 대한 자료는 매우 제한적이다[16]. 터널 중심정맥관(tunneled CVC)을 가지고 있는 환자들에 대한 이전 연구들에서 중심정맥관 감염 위험성은 호중구 감소증 기간에 증가함에 따라 상승하였다[84-86]. 그러나 호중구 감소증이 있는 환자의 중심정맥관 관련 감염의 발생률이 호중구 감소증이 없는 환자보다 높다는 확실한 증거는 없다.

## 면역저하 환자

고형장기이식 환자의 혈류감염은 장기이식 후 초기에 가장 많다. 신장이식 환자를 제외한 고형장기이식 환자의 혈류감염의 가장 흔한 원발 병소는 중심정맥관이다[87]. 신장이식 환자의 경우는 요로감염이 가장 흔한 혈류감염의 원발 병소이다. 면역저하 환자에서 발생한 중심정맥관 감염에 대하여 중심정맥관 유지 치료는 위험하므로 가능하다면 중심정맥관을 제거하는 것이 권장된다[18]. 항균제 치료를 얼마나 하여야 하는지 알 수는 없지만, 면역기능이 정상인 환자에서 보다 더 긴 치료가 필요할 수 있다[18].

## 임상에서 부딪히는 문제들

### 적절한 치료에도 지속되는 혈류감염

적절한 항균제가 투여되고 중심정맥관이 제거되었는데, 혈류감염이 72시간 지속되는 경우는 감염성 합병증의 발생을 의심하여야 한다[47]. 가장 흔한 감염성 합병증은 감염성 혈전정맥염이고, 종양 환자와 *S. aureus* 혈류감염 환자에서는 더욱 흔하다[47,60]. 따라서 적절한 치료에도 혈류감염이 72시간 지속되면 이전에 중심정맥관이 삽입되었던 정맥 혈관들에 대하여 혈전이 없는지 확인하기 위하여 초음파 또는 컴퓨터 단층촬영과 같은 영상의학적 검사가 필요하다.

다음으로 심내막염에 대한 고려가 필요한데, 특히 *S. aureus*에 의한 균혈증에서는 더욱 중요하다. 상당수의 *S. aureus* 균혈증 환자들은 임상적으로 심내막염이 의심되지 않아 심내막염이 진단되지 않는다[88]. 따라서 적절한 항균제 투여와 중심정맥관 제거에도 72시간 이상 지속되는 *S. aureus*에 의한 CRBSI를 가진 환자들은 심장초음파 검사를 받아야 한다. 그러나 앞에서 언급한 것처럼 이 환자들을 모두 경식도 심장초음파로 검사하여야 하는지에 대하여는 논란이 있다.

마지막으로 전이성 감염에 의한 고려가 필요하다. *S. aureus*에 의한 혈류감염은 골수염이 있는 경우 혈류감염이 오래 지속되는 경향이 뚜렷하다[47,89,90]. 가장 흔한 골수염의 위치는 척추이므로 *S. aureus*에 의한 지속적 혈류감염 환자가 허리 통증을 호소할 때는 혈행성 척추골수염(hematogenous vertebral osteomyelitis) 확인을 위한 영상의학적 검사를 하는 것이 좋다[51]. 혈관 내 도관(intravascular catheter)은 원발 병소가 확인된 *S. aureus* 혈행성 척추골수염 원발 병소의 34-69%를 차지하고 있다[91,92].

## 혈류감염 없이 중심정맥관 말단 배양에서 균이 분리되는 경우

중심정맥관을 제거하더라도 임상적으로 중심정맥관 관련 감염이 의심되지 않는 경우는 중심정맥관 말단배양을 시행하지 않는 것이 권장된다[93]. 그러나 중심정맥관 관련 감염이 의심되어 시행한 중심정맥관 말단 배양에서 균이 분리되었으나 혈액배양은 음성인 경우들이 종종 있다. 이 환자들의 2.6-4.1%에서만 향후 혈류감염이 발생하기 때문에 이 환자들을 모두 항균제 치료하는 것은 옳지 않다[26,94]. 그러나 *S. aureus*나 *Candida species*와 같이 CRBSI를 잘 일으키는 균에 대하여는 치료가 필요하다는 주장이 있어 왔다[14,95]. 특히 면역저하 환자나 판막질환이 있는 환자들에게는 더욱 그렇다[14,95]. 이러한 경우에 대하여 항균제 치료가 필요한지에 관하여 최근 여러 연구들이 있었다[26,96-99]. 우선 *S. aureus*에 관하여는 최근 세 개의 연구에서 이러한 환자들에게 적절한 경험적 항균제가 투여되었을 때 *S. aureus* 혈류감염의 발생을 줄일 수 있었다[96,97,99]. 그러나 다른 두 개의 연구에서는 경험적 항균제 치료와 환자의 임상 성적과는 관련이 없었다[26,98]. 이와 같은 점들을 고려할 때 아직 논란의 여지가 있지만, 혈류감염 없이 중심정맥관 말단 배양에서 *S. aureus*가 분리된 경우는 5-7일 정도의 항균제 치료를 하고 감염의 증상 및 징후가 지속되는지 주의 깊게 관찰하는 것이 권장된다[13]. 혈류감염 없이 *Candida species*에 의하여 중심정맥관 말단이 집락화된 경우에 대하여 한 개의 연구가 있었고, 항진균제 치료는 환자의 임상 성적과 관련이 없었다[100]. 그러나 이 환자들의 7-12%에서 향후 칸디다혈증이 발생하는 것을 고려할 때[26,101], 고위험 환자에서는 항진균제 치료를 고려하는 것이 좋겠다.

## 중심정맥관 혈액배양에서만 양성인 경우

중심정맥관에서 뽑은 혈액에서만 균이 분리되고 말초 혈관에서 뽑은 혈액에서는 균이 분리 되지 않는 경우는 세 가지 상황을 고려할 수 있다. 첫 번째는 중심정맥관 내강에 균이 집락화되어 있지만 혈류감염이 아직 발생하지 않은 경우(intraluminal colonization)이다. 두 번째는 중심정맥관을 통해서 혈액배양을 시행하는 과정에서 혈액이 오염된 경우(contamination)이다. 마지막은 말초 혈관에서 혈액을 뽑는 것이 중심정맥관에서 혈액을 뽑는 것보다 더 어렵기 때문에, 말초 혈관에서 더 적은 혈액을 뽑은 경우이다(false negative peri-

pheral blood culture results) [102]. 임상적으로 세 가지 중 어디에 해당할 지 구분하기 어려운 경우가 대부분인데, coagulase-negative staphylococci의 경우는 첫 번째나 두 번째 경우가 많아서 혈액배양을 반복하면서 치료하지 않고 경과를 보는 것이 권장된다[13]. 그러나 *S. aureus*, *Candida* species, 그람 음성 막대균의 경우는 중심정맥관에서 뽑은 혈액에서만 균이 분리되었다라도 CRBSI와 똑같이 취급하는 것이 안전하다[102].

### 중심정맥관 재삽입 시기

CRBSI로 진단되어 중심정맥관 제거와 항균제 치료를 시작한 경우에 언제 다시 중심정맥관을 삽입하는 것이 좋은지에 대한 연구는 거의 없다. 가능하면 감염증 치료가 종료될 때까지 삽입하지 않는 것이 이상적이겠지만 어려울 때가 많다. 따라서 최소 2-3일 이상 발열이 없고 혈액배양이 음전된 것을 포함하여 감염의 모든 증상과 징후가 소실된 후에 중심정맥관을 다시 삽입하는 것이 좋다[17]. 이조차 어려운 상황에는 이전 삽입된 혈관과 다른 혈관을 이용하여 삽입하거나, 이전 혈관에 다시 삽입할 수밖에 없는 경우는 정맥 혈전증이 없는지 영상의학적 검사를 통하여 확인 후 삽입하면 좋다. 중심정맥관을 이전 혈관에 다시 삽입할 수밖에 없는데 삽입 부위에 정맥 혈전증도 있는 경우는 도관 말단이 중심정맥까지 이르지 않는 midline catheter 삽입을 고려하여 볼 수 있다.

## 결 론

중심정맥관은 중증 환자에서 발생한 혈류감염의 가장 흔한 원발 병소이다. 중심정맥관 관련 감염의 진단, 예방, 치료가 발전되어 왔음에도 불구하고 이 질환은 여전히 임상에서 흔하며, 종종 임상의를 어려움에 처하게 만든다. CRBSI의 성공적인 치료를 위해서는 중심정맥관 제거 여부, 효과적인 항균제와 치료 기간을 적절히 결정하는 것이 중요하겠다. 이러한 결정을 위해서는 원인균, 감염성 합병증의 존재, 임상 경과, 영상의학적 소견, 환자의 기저 질환 등을 종합적으로 고려하여야 하겠다.

**중심 단어:** 중심정맥관; 혈류감염; 균혈증; 진단; 치료

## REFERENCES

- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002;51:1-29.
- Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. Ann Intern Med 2000;132:391-402.
- Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1027-1030.
- Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. Arch Surg 2001;136:229-234.
- Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34:893-899.
- Centers for Disease Control Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated blood stream infections: United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:243-248.
- Fontela PS, Platt RW, Rocher I, et al. Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in Quebec intensive care units: a 6-year review. Am J Infect Control 2012;40:221-226.
- Kim OS, Kim SM. Prevention of central venous catheter-related infections. Korean J Nosocomial Infect Control 1999;4:35-40.
- Yoo S, Ha M, Choi D, Pai H. Effectiveness of surveillance of central catheter-related bloodstream infection in an ICU in Korea. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:433-436.
- Yoo S, Jung SI, Kim GS, et al. Interventions to prevent catheter-associated blood-stream infections: a multicenter study in Korea. Infect Chemother 2010;42:216-222.
- Jeong IS, Park SM, Lee JM, Song JY, Lee SJ. Effect of central line bundle on central line-associated bloodstream infections in intensive care units. Am J Infect Control 2013;41:710-716.
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. Am J Infect Control 2012;40:396-407.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001;32:1249-1272.

15. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014. doi: 10.1093/annonc/mdt545.
16. Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, et al. Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl 2):S149-157.
17. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT Plus* 2010;3:234-246.
18. Bouza E, Burillo A, Guembe M. Managing intravascular catheter-related infections in heart transplant patients: how far can we apply IDSA guidelines for immunocompromised patients? *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:302-308.
19. Jeon MH, Park WB, Kim SR, et al. Korean nosocomial infections surveillance system, intensive care unit module report: data summary from July 2010 through June 2011. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2012;17:28-39.
20. Snyderman DR, Gorbea HF, Pober BR, Majka JA, Murray SA, Perry LK. Predictive value of surveillance skin cultures in total-parenteral-nutrition-related infection. *Lancet* 1982;2:1385-1388.
21. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 1982;92:720-727.
22. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. *N Engl J Med* 1985;312:1142-1147.
23. Raad II, Baba M, Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 1995;20:593-597.
24. Guidet B, Nicola I, Barakett V, et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. *Infection* 1994;22:43-48.
25. Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, et al. Clinical predictors of infection of central venous catheters used for total parenteral nutrition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:71-78.
26. Park KH, Kim SH, Song EH, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:742-746.
27. Peacock SJ, Eddleston M, Emptage A, King A, Crook DW. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *J Hosp Infect* 1998;40:35-38.
28. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-317.
29. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985;21:357-360.
30. Tenney JH, Moody MR, Newman KA, et al. Adherent microorganisms on luminal surfaces of long-term intravenous catheters: importance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with cancer. *Arch Intern Med* 1986;146:1949-1954.
31. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91:197S-205S.
32. Safdar N, Maki DG. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002;30:2632-2635.
33. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:83-110.
34. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002;20:3276-3281.
35. Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Parra A, Martín-Rabadán P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis* 2010;50:1575-1579.
36. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 2003;31:1688-1690.
37. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-1309.
38. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:215-221.
39. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142:451-466.
40. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review.

- Clin Infect Dis 2011;53:697-710.
41. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatziniolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25.
  42. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-1077.
  43. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:397-401.
  44. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003;41:118-123.
  45. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-1967.
  46. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, et al. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E129-135.
  47. Park KH, Lee YM, Hong HL, et al. Persistent catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia after catheter removal and initiation of antimicrobial therapy. *PLoS One* 2012;7:e46389.
  48. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:75-82.
  49. Park KH, Cho OH, Lee SO, et al. Outcome of attempted Hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Hematol* 2010;89:1163-1169.
  50. Kim SH, Kang CI, Kim HB, et al. Outcomes of Hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:897-904.
  51. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695-703.
  52. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:296-306.
  53. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48:203-212.
  54. Lorente L, Jiménez A, Santana M, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 2007;35:2424-2427.
  55. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:90-94.
  56. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:816-821.
  57. Krzywdka EA, Andris DA, Edmiston CE Jr, Quebbeman EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:596-598.
  58. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow P. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis* 1997;24:743-744.
  59. Arnow PM, Kushner R. *Malassezia furfur* catheter infection cured with antibiotic lock therapy. *Am J Med* 1991;90:128-130.
  60. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:54-60.
  61. Falagas ME, Vardakas KZ, Athanasiou S. Intravenous heparin in combination with antibiotics for the treatment of deep vein septic thrombophlebitis: a systematic review. *Eur J Pharmacol* 2007;557:93-98.
  62. Raad I, Kassir R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* 2009;49:1187-1194.
  63. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-486.
  64. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89:137-141.
  65. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia: minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155:1161-1166.
  66. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:713-719.
  67. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S.

- Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S aureus* and methicillin-resistant *S aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004;147:536-539.
68. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-1078.
69. Sullenberger AL, Avedissian LS, Kent SM. Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Heart Valve Dis* 2005;14:23-28.
70. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130:810-820.
71. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-2435.
72. Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;95:19-28.
73. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia: NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:994-996.
74. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:846-850.
75. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-1835.
76. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1119-1127.
77. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7:645-657.
78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
79. Hanna H, Afif C, Alakech B, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:646-649.
80. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schönheyder HC, Rothman KJ, Sørensen HT. Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2006;132:25-31.
81. Hummel M, Warga C, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of blood cultures from antibiotic-naïve and antibioticly treated patients with haematological malignancies and high-risk neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2009;41:650-655.
82. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-1110.
83. Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2119-2125.
84. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients: a 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:83-101.
85. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H, et al. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating theater versus insertion in the radiology suite. *J Clin Oncol* 1999;17:1304.
86. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer* 1995;75:1367-1375.
87. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007;7:2579-2586.
88. Røder BL, Wandall DA, Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999;159:462-469.
89. Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:98-108.
90. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK Jr, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* 2008;36:385-390.
91. Park KH, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2013;67:556-564.
92. Priest DH, Peacock JE Jr. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005;98:

- 854-862.
93. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1753-1756.
94. Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Martín-Rabadán P, Alcalá L, Muñoz P, Bouza E. The risk of catheter-related bloodstream infection after withdrawal of colonized catheters is low. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013. doi:10.1007/s10096-013-2004-8.
95. Timsit JF, Dubois Y, Minet C, et al. New challenges in the diagnosis, management, and prevention of central venous catheter-related infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:139-150.
96. Hetem DJ, de Ruyter SC, Buiting AG, et al. Preventing *Staphylococcus aureus* bacteremia and sepsis in patients with *Staphylococcus aureus* colonization of intravascular catheters: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:284-288.
97. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:114-118.
98. Muñoz P, Fernández Cruz A, Usubillaga R, et al. Central venous catheter colonization with *Staphylococcus aureus* is not always an indication for antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:877-882.
99. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:933-936.
100. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med* 2009;35:707-712.
101. Leenders NH, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AI, Peters EJ. Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida* species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis* 2011;15:e453-458.
102. Park KH, Cho OH, Lee SO, et al. Development of subsequent bloodstream infection in patients with positive Hickman catheter blood cultures and negative peripheral blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:31-36.