DOI: 10.4046/trd.2009.67.6.517
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online)
Tuberc Respir Dis 2009;67:517-527
Copyright©2009. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. All rights reserved.

Original Article

기관지확장증 환자의 객담 균주 분석: 울산지역의 일개 대학병원 보고

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 [1]내과학교실, [2]영상의학교실, [3]진단검사의학교실

서광원[1], 황세진[1], 성시정[1], 김세진[1], 도기원[1], 허성재[1], 임경훈[1], 홍순형[1], 김동민[1], 전재범[1], 제갈양진[1], 최승원[1], 권운정[2], 정윤성[3], 안종준[1]

Bacteriologic Analysis of Expectorated Sputum in Patient with Bronchiectasis

Kwang Won Seo, M.D.[1], Se Jin Hwang, M.D.[1], Shi Jung Sung, M.D.[1], Se Jin Kim, M.D.[1], Gi Won Do, M.D.[1], Seong Jae Hur, M.D.[1], Kyung Hun Lim, M.D.[1], Soon-Hyung Hong, M.D.[1], Dong Min Kim, M.D.[1], Jae Bum Jeon, M.D.[1], Yangjin Jegal, M.D.[1], Seung Won Choi, M.D.[1], Woon Jung Kwon, M.D.[2], Joseph Jeong, M.D.[3], Jong-Joon Ahn, M.D.[1]

Departments of [1]Internal Medicine, [2]Diagnostic Radiology, [3]Laboratory Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: Bronchiectasis (BE) remains a rare respiratory disease in Korea. This retrospective study was done to investigate the potential pathogenic microorganisms (PPMs) that cause in patients with BE, through the use of sputum specimens.

Methods: One hundred eleven adult patients, who had undergone chest computed tomography (CT), sputum gram stain/culture, and BE detected by chest CT, were included in this study. Sputum adequacy was determined by using Murray-Washington classification.

Results: The mean (±SD) age of patients was 60.9 (±14.0). The number of PPMs was 167 (67%) in the total 248 isolated organisms. The most frequent PPMs were *P. aeruginosa* (23.4%), *K. pneumoniae* (10.5%), and *S. aureus* (8.4%). The proportion of adequate sputum (AS) was 25.8% in the total sputum specimens. The patients with AS were 41 (37%) and the patients with inadequate sputum (IS) were 70 (63%). The proportion of *P. aeruginosa* was higher in AS compared to that of IS (44% vs. 19%, p=0.004). The BE score was also higher in *P. aeruginosa* (+) patients compared to that of *P. aeruginosa* (−) patients (10.8 vs. 7.6, p=0.001).

Conclusion: Although the proportion of AS in the total sputum was low, PPMs were isolated in most patients with BE. It is likely that *P. aeruginosa* was isolated in AS and AS patients had higher BE scores.

Key Words: Bronchiectasis; Sputum; Microbiology; Bacteriology

서 론

기관지확장증은 기관지 벽의 구성 요소인 근육과 탄력 조직의 파괴로 인한 기관지의 비가역적인 확장과 변형을 특징으로 하는 질환으로[1,2], 기침, 농성 객담, 호흡곤란 등이 주 증상이며 반복적인 폐 감염 및 객혈이 자주 동반될 수 있다[1-5]. 이미 서구에서는 주거 환경의 개선, 적절한 항생제의 조기 사용, 위생 및 영양 상태의 개선, 홍역, 백일해 등에 대한 예방접종 도입으로 유병률이 현저히 낮아졌다[1]. 한국인에서 기관지확장증은 과거 폐 감염의 후유증이 주된 원인이었으며[3-5] 현재에도 성인에서 드물지 않은 폐질환의 하나이다[6].

기관지확장증은 기관지의 구조적인 변화로 인해 섬모 청정 기능의 장애를 동반하므로 여러 세균들이 기관지 내에 집락화를 이루어 존재할 수 있으며 실제 이 균주들은

Address for correspondence: **Jong-Joon Ahn, M.D.**
Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 290-3, Jeonha-dong, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea
Phone: 82-52-250-8870, Fax: 82-52-251-8235
E-mail: jjahn@uuh.ulsan.kr
Received: Sep. 7, 2009
Accepted: Oct. 6, 2009

폐 감염의 원인균이 될 수 있다[1]. 기관지확장증 환자에서 동정되는 병원균의 종류에 따라 치료 및 예후가 달라지게 되므로[7,8] 정확한 병원균 배양을 통한 치료가 권장되며[9], 또한 기관지확장증 환자에서 폐렴이 발생한다면 심한 폐쇄성 폐질환에서 폐렴이 발생한 경우와 마찬가지로 정확한 병원균 동정을 위해 양질의 적절한 객담 검체를 얻어야 하며[10-12], 이를 위해 검체의 이송, 처리에 있어서도 정도 관리가 필요하다[9].

기존의 한국인 기관지확장증 환자의 객담 배양 균주 분석은 주로 적절한 객담 검체 여부와 관계없이 동정된 균주의 분석이었기에[3-5] 적절한 객담에서 배양된 균주에 대해서는 매우 제한적인 자료만 있는 상황이다[13]. 이에 저자들은 기관지확장증 환자에서 객담 등 검체에서 배양된 균주 전체와 적절한 객담 검체에서 배양된 균주의 분포를 먼저 비교해 보고, 다음으로 적절한 객담 검체 검출 환자군과 부적절한 객담 검체 검출 환자군 간의 균주 비교 및 *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* 배양 양성 환자군과 음성 환자군 간의 차이에 대해서 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자군

2006년 1월 1일부터 2007년 5월 31일까지 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 호흡기내과 외래로 방문한 기관지확장증 환자들과 폐렴 및 객혈로 입원한 환자들 중 흉부 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT)에서 기관지확장증이 있고 1회 이상 객담에서 균 배양 양성 결과가 있는 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록 및 자료를 조사하였다. 암 환자, 결핵 환자(객담 항산성균 도말 양성 및 배양 양성자, 객담 도말 및 배양 음성자 중 임상적으로 결핵에 합당하다고 판단되어 항결핵제제 투약중인 환자), 면역저하자(장기간 스테로이드 또는 면역억제제 복용자, 만성신부전환자)는 제외하였다.

2. 객담 분석

1) 그람 염색(Gram stain) 및 적절한 객담의 판정

검사를 위해 수거된 객담 중 농성 부분을 선택하여 그람 염색 후 저해상 렌즈(×100) 시야당 상피세포와 호중구를 분석하였다. Murray-Washington 분류법[10]을 이용하여 IV군(10～25 상피세포 및 >25 호중구) 또는 V군(< 10 상피세포 및 >25 호중구)을 적절한 객담 검체로 판정하였으며 그 외의 군들은 부적절한 객담 검체로 판정하였다.

2) 균 배양 접종[14]

객담 검체를 blood agar와 MacConkey agar에 접종하였으며, blood agar에 접종한 것이 마른 뒤에 *Hemophilus influenzae*의 증식을 돕기 위해 *Staphylococcus*균을 처리하였다. 경기관 흡인액, 폐천자 검체는 thioglycollate broth 및 혐기성 배양을 시행하였다. 진균배양은 Sabouraud agar에 추가 접종하였다. 배양은 5% CO_2 incubator에 넣어 37°C에서 24시간 배양을 하였다.

3) 잠재적 병원균주(potentially pathogenic microorganisms) 및 비잠재적 병원균주(non-potentially pathogenic microorganisms)의 정의

기존의 연구들[15-17]에서 정의된 기준을 참조하였으며 잠재적 병원균주들은 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Gram-negative bacilli, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Staphylococcus aureus*를 포함한다. 비잠재적 병원균주들은 *Streptococcus viridans*, *Neisseria species*, *Candida species*, *Corynebacterium species*, *Haemophilus parainfluenzae* 및 coagulase-negative Staphylococcus 등이다. 그 외 기존 연구들에서 언급되지 않았으나 본 연구에서 배양된 균주들은 Chow[18]를 참조하여 분류하였다.

3. 흉부 CT에서의 기관지확장증의 점수화

흉부 CT는 16-slice CT 장비(SOMATOM Sensation 16; Siemens AG, Forchheim, Germany)를 사용하였으며 환자들의 기관지확장증 정도를 분류하기 위해 Smith의 기관지확장증 분류법[19]을 사용하였다. 환자의 양 폐를 6개의 폐엽으로 나누었으며(설상엽을 1개의 독립된 폐엽으로 간주함) 각 폐엽마다 기관지확장증의 정도에 따라 5점(0: 기관지확장증 없음; 1: 25% 미만; 2: 25～49%; 3: 50～74%; 4: 75% 이상)으로 구별하여 점수화 하였다(최대점수 24점). 영상의학과전문의가 흉부 CT를 판독하였으며 Smith의 기관지확장증 분류법에 따라 각 환자의 기관지확장증 CT 점수를 측정하였다.

4. 통계적 분석

모든 측정치들은 평균값과 표준편차로 나타내었으며 적절한 객담 검체군과 부적절한 객담 검체군 간의 비교, *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군과 배양 음성 환자군 간의 비교는 Student t-test 및 카이제곱 검정으로 검증하였다. 모든 데이터는 전산화되어 SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계패키지를 이용하여 통계분석

을 실시하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 대상환자들의 임상적 특성

연구기간 중 조사에 포함된 환자는 111명이었으며 남자는 53명(47.7%), 여자는 58명(52.3%)이었다. 연령분포는 19～96세(중앙연령 60세, 평균연령 60.9±14.0세)였으며 입원병력이 있는 환자는 74명(66.7%), 외래환자는 37명(33.3%)의 분포를 보였다. 연구 기간 중 객담 배양 양성 검체는 248개이었으며, 이 중 적절한 검체로 판정된 것은 63개(25.4%), 부적절한 검체는 185개(74.6%)로 분류되었다.

대상 환자들의 평균 객담 배양 양성 검체의 갯수는 2.2 (±1.8)개이었으며, 평균 객담 배양 균주의 갯수는 1.7 (±1.0)개이었다. 전체 환자 중에서 적절한 객담 검체가 1회 이상 검출된 환자는 41명(36.9%)이었고, 평균 적절한 객담 검체수는 0.6 (±0.9)개를 보였다. 전체 환자 111명 중 2개 이상 균주를 보균하고 있는 환자 수는 29명(26.1%)이었으며 검출된 총 균주는 39균주이었고, 1회 이상 배양된 균주의 수는 총 187개였다.

평균 기관지확장증 점수는 8.3 (±4.1)점이었고 점수 1～7점을 경도, 8～15점을 중등도, 16점 이상을 중증도로 분류하였을 때 경도 기관지확장증은 42명(37.8%), 중등도 기관지확장증은 50명(45%), 증증 기관지확장증은 4명(3.6%)이었다. 15명(13.5%)은 중증도를 정확하게 판단하기 어려웠다. *P. aeruginosa*가 1회 이상 배양된 환자는 31명(27.9%)이었고 기관지경 검사력 환자는 48명(43.2 %), 중환자실 입원 병력환자는 3명(2.7 %)이었다(Table 1).

2. 전체 배양 균주 분포

대상환자 111명에게서 배양된 전체 균주(중복 포함) 248개 중 *S. viridans* 61개(24.6%)를 포함한 비잠재적 병원균주는 81개(32.7%)였으며, 잠재적 병원균주는 총 167개(67.3 %)로 *P. aeruginosa* 58개(23.4%), *Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia)* 26개(10.5%), *Staphylococcus aureus (S. aureus)* 21개(8.4%) (Methicillin resistant *S. aureus* [MRSA] 15개[6.0%], Methicillin sensitive *S. aureus* [MSSA] 6개[2.4%]), *A. baumannii* 15개(6.1%), *E. faecalis* 9개(3.6%), *S. pneumoniae* 8개(3.2%), 기타 30개(12.1%) 순이었다(Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of the 111 patients evaluated

Characteristics	Values
Age, mean±SD, yr	60.9±14*
Sex	
Men (%)	53 (47.7)
Women (%)	58 (52.3)
History of hospitalization (%)	74 (66.7)
No. of specimen (SD)	2.2 (1.8)
No. of organism (SD)	1.7 (1.0)
No. of patient with AS (%)	41 (36.9)
No. of AS (SD)	0.6 (0.9)
Bronchiectasis score (SD)	8.3 (4.1)
No. of patient with score 1～7 (%)	43 (38.7)
No. of patient with score 8～14 (%)	48 (43.2)
No. of patient with score 15～21 (%)	5 (4.5)
Not checked	15 (13.5)
No. of patient with *P. aeruginosa* (%)	31 (27.9)
No. of patient with bronchoscopy (%)	48 (43.2)
No. of patient with ICU adm. history (%)	3 (2.7)

No: number; SD: standard deviation; AS: adequate sputum specimen; ICU: intensive care unit; adm: admission.
*Range, 19～06.

3. 배양 균주의 검체 적절성에 따른 분석

배양된 균주 중에서 적절한 객담 검체에서 분리된 균주는 총 63개였으며 이 중에서 *P. aeruginosa* 23개(36.5%)로 가장 많은 빈도를 차지하였고 다음으로 비잠재적 병원균주가 12개(19.0%), *K. pneumoniae* 6개(9.5%), MRSA 5개(7.9%), *A. baumannii* 3개(4.8%), *H. influenzae* 3개(4.8%), *E. faecalis* 2개(3.2%), *S. pneumoniae* 2개(3.2%), 기타 7개(11.1%) 순으로 나타났다.

반면 부적절한 객담 검체에서 분리된 균주는 185개로 이 중에서 비잠재적 병원균주가 69개(37.3%)로 가장 많은 빈도를 보였으며 다음으로 *P. aeruginosa* 35개(18.9%), *K. pneumoniae* 20개(10.8%), *S. aureus* 16개(8.7%) (MRSA 10개[5.5%], MSSA 6개[3.2%]), *A. baumannii* 12개(6.5%), *E. faecalis* 7개(3.8%), *S. pneumoniae* 6개(3.2%), 기타 20개(10.8%) 순으로 나타났다. 적절한 객담 검체에서는 MSSA 없이 MRSA만이 배양되었고, *H. influenzae*도 적절한 객담 검체에서만 배양되었다(Table 2).

4. 적절한 객담 검체 검출 환자군과 부적절한 객담 검체 검출 환자군 간 비교

전체 111명 환자 중에서 적절한 객담 검체 검출 환자군

Table 2. Microorganisms isolated in sputum specimens

Microorganisms	Total	AS	IS	RRM
PPMs	167 (67.3)	51 (80.9)	116 (62.7)	115 (61.5)
Pseudomonas aeruginosa	58 (23.4)	23 (36.5)	35 (18.9)	31 (16.6)
Klebsiella pneumoniae	26 (10.5)	6 (9.5)	20 (10.8)	23 (12.3)
Staphylococcus aureus	21 (8.4)	5 (7.9)	16 (8.7)	14 (7.5)
MRSA	15 (6.0)	5 (7.9)	10 (5.5)	9 (4.8)
MSSA	6 (2.4)	0	6 (3.2)	5 (2.7)
Acinetobacter baumannii	15 (6.1)	3 (4.8)	12 (6.5)	6 (3.2)
Enterococcus faecalis	9 (3.6)	2 (3.2)	7 (3.8)	5 (2.7)
Streptococcus pneumoniae	8 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.2)	8 (4.3)
Enterobacter cloacae	4	1	3	4
Haemophilus influenzae	3	3 (4.8)	0	3
Alcaligenes faecalis	2	1	1	2
Escherichia coli	2	1	1	2
Enterobacter aerogenes	2	0	2	2
Enterococcus faecium	2	0	2	2
Proteus vulgaris	2	1	1	1
Pseudomonas mendocina	2	1	1	2
Others	11 (4.4)*	3 (4.8)†	9 (4.9)‡	10 (5.3)§
Non-PPMs	81 (32.7)	12 (19.1)	69 (37.3)	72 (38.5)
Streptococcus viridans	61 (24.6)	10 (15.9)	52 (28.1)	52 (27.8)
Streptococcus salivarius	6	1	5	5
Streptococcus acidominimus	5	0	5	5
Gemella morbillorum	2	0	2	2
Staphylococcus haemolyticus	2	0	2	2
Staphylococcus simulans	2	1	1	2
Others	3‖	0	2¶	4**
Total	248 (100)	63 (100)	185 (100)	187 (100)

AS: adequate sputum specimen; IS: inadequate sputum specimen; RRM: removal of repeated microorganisms that were cultured from same patient; PPMs: potentially pathogenic microorganisms; Non-PPMs: non-potentially pathogenic microorganisms; MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*.

**Streptococcus haemolyticus* 1, *Aeromonas hydrophilia* 1, *Candida albicans* 1, *Citrobacter braakii* 1, *Enterobacter amnigenus* 1, *Klebsiella oxytoca* 1, *Moraxella species* 1, *Serratia marcescens* 1, *Stenotrophomonas maltophilia* 1, *Streptococcus agalactiae* 1, *Streptococcus dysgalactiae* 1, †*Corynebacterium xerosis* 1, *Klebsiella oxytoca* 1, *Moraxella species* 1, ‡*Streptococcus haemolyticus* 1, *Stenotrophomonas maltophilia* 1, *Serratia marcescens* 1, *Enterobacter amnigenus* 1, *Citrobacter braakii* 1, *Candida albicans* 1, *Aeromonas hydrophilia* 1, *Streptococcus agalactiae* 1, *Streptococcus dysgalactiae* 1, §*Aeromonas hydrophilia* 1, *Candida albicans* 1, *Citrobacter braakii* 1, *Enterobacter amnigenus* 1, *Klebsiella oxytoca* 1, *Moraxella species* 1, *Serratia marcescens* 1, *Stenotrophomonas maltophilia* 1, *Streptococcus agalactiae* 1, *Streptococcus dysgalactiae* 1, ‖*Corynebacterium xerosis* 1, *Staphylococcus auricularis* 1, *Staphylococcus epidermidis* 1, ¶*Staphylococcus auricularis* 1, *Staphylococcus epidermidis* 1, ***Corynebacterium xerosis* 1, *Staphylococcus auricularis* 1, *Staphylococcus epidermidis* 1, *Streptococcus haemolyticus* 1.

은 41명(36.9%), 부적절한 객담 검체 검출 환자군은 70명(63.1%)이었으며 두 군 간 평균 나이는 61.2세와 60.7세로 차이가 없었다. 또한 성비, 입원 병력, 기관지경 검사력 그리고 중환자실 입원 병력도 역시 차이가 없었다. 그러나 평균 배양 검체 수는 적절한 객담 검체 검출 환자군에서 부적절한 객담 검출 환자군에 비해 유의하게 많았으며(3.0 vs. 1.8, p=0.003), 동정된 균주 수(2.0 vs. 1.5, p=0.03), *P. aeruginosa* 배양 양성 환자의 비율(43.9% vs. 18.6%, p=0.004), 그리고 기관지확장증 점수(10.5 vs. 7.2, p＜0.001) 모두 적절한 객담 검체 검출 환자군에서 유의하게 높았다(Table 3).

5. 입원환자 및 외래환자의 비교

입원병력이 있는 환자는 74명(66.7%), 외래환자는 37

명(33.3%)으로 두 군 간의 나이, 배양균주의 종류, 적절한 검체의 검출 수 그리고 기관지확장증 점수에서 차이를 보이지 않았다.

6. *P. aeruginosa* 배양 양성 환자와 배양 음성 환자의 비교

객담에서 1회 이상 *P. aeruginosa*가 배양되었던 환자는 전체 111명 환자 중 31명(27.9%)이었다. *P. aeruginosa* 배양 환자군의 평균 나이는 배양 음성군과 차이가 없었다(64.4세 vs. 69.6세, p=0.10). 그 외 성비, 입원 병력, 기관지경 검사력, 중환자실 입원병력에서도 차이가 없었다. 그러나 평균 배양 검체 수는 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군에서 *P. aeruginosa* 배양 음성 환자군에 비해 더 많았으며(3.3 vs. 1.8, p=0.004), 동정된 균주 수도 더 많았다(2.2 vs. 1.5, p=0.02). 또한 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군에서 *P. aeruginosa* 배양 음성 환자군에 비해 적절한 객담 검체의 평균 검출 개수는 많았으며(1.2 vs. 0.3, p=0.002), 적절한 객담 검체 검출 비율도 유의하게 높았다(58% vs. 29%, p=0.004). 기관지확장증 점수도 역시 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군에서 유의하게 더 높았다(10.8 vs. 7.6, p=0.001) (Table 4).

또한 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군이 배양 음성 환자군에 비해 적절한 객담 검체가 검출될 확률이 3.78배(신뢰구간, 1.238～5.343) 높았으며, *P. aeruginosa* 배양 양성과 적절한 객담 검체의 검출은 감마값 0.549로 통계적으로 유의한 일치성이 있었다(kappa 0.267, p=0.006).

Table 3. The comparison of patients with adequate sputum specimen and inadequate sputum specimen

Variables	Adequacy of sputum specimen		p-value
	AS (n=41)	IS (n=70)	
Age, mean (SD), yr	61.2 (14.2)	60.7 (13.9)	0.852
Women, %	48.8	54.3	0.575
Hospitalization history, %	63.4	68.6	0.578
Sputum No. (SD)	3.0 (2.4)	1.8 (1.1)	0.003
Isolated organism No. (SD)	2.0 (1.3)	1.5 (0.9)	0.033
Patients with isolation of *P. aeruginosa*, %	43.9	18.6	0.004
BE score (SD)	10.5 (4.0)	7.2 (3.8)	0.000
Bronchoscopy history, %	56.1	57.1	0.915
ICU admission history, %	4.9	1.4	0.279

No: number; AS: adequate sputum specimen; IS: inadequate sputum specimen; SD: standard deviation; BE: bronchiectasis; ICU: intensive care unit.

Table 4. The comparison of patients with *P. aeruginosa* and without *P. aeruginosa*

Variables	*P. aeruginosa* (+) (n=31)	*P. aeruginosa* (−) (n=80)	p-value
Age, mean (SD), yr	64.4 (14.9)	69.6 (13.5)	0.101
Women, %	61.3	48.8	0.235
Hospitalization history, %	61.3	68.8	0.454
Sputum No. (SD)	3.3 (2.6)	1.8 (1.1)	0.004
Isolated organism No. (SD)	2.2 (1.6)	1.5 (0.7)	0.023
AS, %	58.1	28.8	0.004
AS No. (SD)	1.2 (1.4)	0.3 (0.5)	0.002
BE score (SD)	10.8 (4.8)	7.6 (3.7)	0.001
Bronchoscopy history, %	35.5	46.3	0.304
ICU admission history, %	6.5	1.3	0.129

No: number; AS: adequate sputum specimen; SD: standard deviation; BE: bronchiectasis; ICU: intensive care unit.

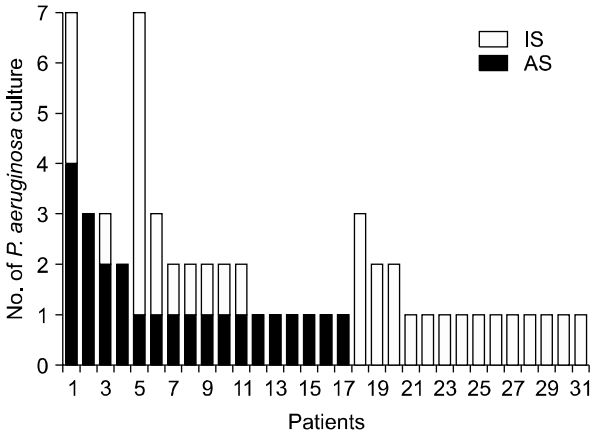

Figure 1. Total patients with isolated *P. aeruginosa*. Black bar (■) represents adequate sputum specimen (AS) and white bar (□) represents inadequate sputum specimen (IS). No: number.

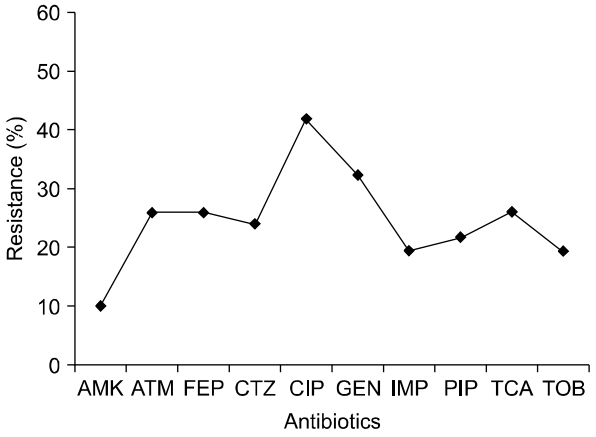

Figure 2. Antimicrobial resistance in the *P. aeruginosa* isolates for each antibiotics (◆). AMK: amikin; ATM: aztreonam; FEP: cefepime; CTZ: ceftazidime; CIP: ciprofloxacin; GEN: gentamicin; IMP: imipenem; PIP: piperacillin; TCA: Ticarcillin+Clavulanate; TOB: tobramycin.

7. *P. aeruginosa* 배양 양성환자 중 검체 적절성에 따른 분석

P. aeruginosa 배양 양성환자 31명 중에서 적절한 객담 검체가 검출된 환자가 17명(54.8%)으로 부적절한 검체만 검출된 환자 14명(45.2%)보다 많았으며, 적절한 객담 검체가 검출된 환자 중에서 9명(52.9%)은 1회 이상 부적절한 객담 검체가 동반 검출되었다(Figure 1). 또한 적절한 검체군 또는 부적절한 객담 검체군 두 군 간에 나이, 검출된 균주 수에서는 차이가 없었으나 평균 배양 균주 수

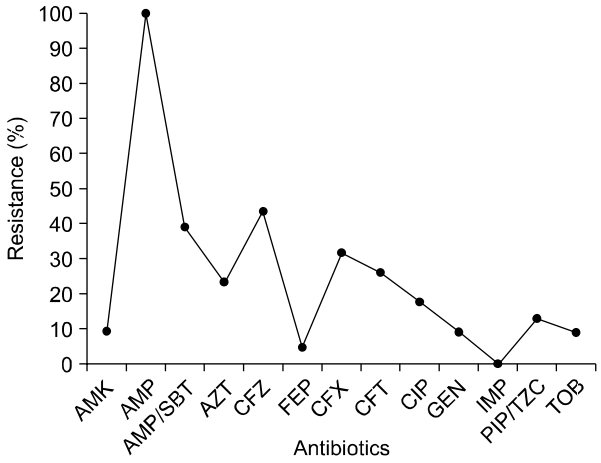

Figure 3. Antimicrobial resistance in the K. pneumoniae isolates for each antibiotics (●). AMK: amikin; AMP: ampicillin; AMP/SBT: ampicillin/sulbactam; ATM: aztreonam; CFZ: cefazolin; FEP: cefepime; CFX: cefoxitin; CFT: ceftriaxone; CIP: ciprofloxacin; ESBL: extended spectrum β-lactamase; GEN: gentamicin; IMP: imipenem; PIP/TZC: piperacillin/tazocin; TOB: tobramycin.

(4.5±2.9 vs. 1.9±1.3, p=0.004) 및 기관지확장증 점수(12.7±4.3 vs. 8.7±4.3, p=0.04)는 적절한 객담 검체 검출군에서 유의하게 높았다.

8. *P. aeruginosa* 균주의 항생제 내성률

Ciprofloxacin에 대해서 41.9%로 내성률이 가장 높았으며, gentamicin 32.3%, ticarcillin/clavulanate 26.1%, aztreonam 25.8%, cefepime 25.8%, ceftazidime 23.8%, piperacillin 21.7%, imipenem 19.4%, tobramycin 19.4% 순이었으며 amikin이 9.7%로 가장 내성률이 낮았다(Figure 2). 또한 *P. aeruginosa*가 검출된 객담 검체를 적절한 객담 검체군과 부적절한 객담 검체군으로 나누어 *P. aeruginosa*에 대한 각각의 항생제 내성률을 비교 분석하였을 때 ciprofloxacin 내성률만이 적절한 객담 검체군에서 부적절한 객담 검체군에 비해 유의하게 높게 차이를 보였다(58.8% vs. 21.4%, p=0.036).

9. *K. pneumoniae* 균주의 항생제 내성률

Ampicillin에 대해서 100% 내성을 보였고, cefazolin 43.5%, ampicillin/sulbactam 39.1%, cefoxitin 31.8%, ceftriaxone 26.1%, aztreonam 22.7%, ciprofloxacin 17.4%, piperacillin/tazobactam 13.0%, amikin 8.7%, gentamicin 8.7%, tobramycin 8.7% 순의 내성률을 보였으며, cefe-

pime과 imipenem의 내성률이 각각 4.5%와 0%로 가장 낮았다(Figure 3). Extended spectrum β-lactamase (ESBL) 양성은 1개의 검체에서 관찰되었으나 부적절한 검체였다. 또한 ceftriaxone에 대한 내성률은 적절한 객담 검체군에서 부적절한 객담 검체군에 비해 유의하게 내성률이 높았다(66.7% vs. 11.8%, p=0.008). Ciprofloxacin에 대한 내성률도 적절한 객담 검체군에서 부적절한 객담 검체군에 비해 내성률이 높았다(50% vs. 16%, p=0.01). 그 외의 imipenem을 제외한 나머지 약제들에 대해서는 적절한 객담 검체군에서 내성률이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

기관지확장증의 발생률 및 유병률에 대한 전세계적인 체계적 자료는 없으나 항생제와 백신이 도입된 20세기부터는 감소되고 있다고 추정한다[20]. 한국인에서의 기관지확장증 유병률에 대한 체계적인 조사도 없는 상황이나 과거 폐 감염이 기관지확장증의 주요 발생 원인이었고[3-5], 또한 이전의 국내 기관지확장증 관련 보고[3,4]를 보면 환자의 주 연령대가 20～30대였으나, 비교적 최근의 연구였던 한 조사[13]에서는 환자의 평균나이가 50세였으며 본 연구의 환자 평균나이도 60.9세인 점을 미루어볼 때 점차 환자들이 고령화 되는 추세로 판단되며, 따라서 국내에서도 환자의 수가 점차 감소되고 있다고 추정해 볼 수 있다. 그러나 최근 미국에서는 비결핵성 마이코박테리아 폐질환과 관련되어 기관지확장증 환자가 다시 증가하고 있다는 보고[21,22]가 있는데, 국내 기관지확장증 환자 중 특정 군에서 폐 비결핵성 마이코박테리아증의 빈도가 높은 소견[23]을 고려해 볼 때 서구에서와 같이 다시 증가될 가능성도 있어 체계적인 조사가 향후 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 111명 환자에서 분리된 전체 균주 248개 중 가장 많이 검출된 균주는 비잠재적 병원균주인 *S. viridans*로 24.6%였으며, 잠재적 병원균주는 총 67.3%로 이 중 *P. aeruginosa*가 23.4%로 가장 많았고, *K. pneumoniae* 10.5%, *S. aureus* 8.4% (MRSA 6.0%), *A. baumannii* 6.1% 등의 순서였다. 반면, 적절한 객담 검체에서 분리된 균주 63개 중에서 잠재적 병원균주는 80.1%였으며, 이 중 *P. aeruginosa*가 36.5%로 가장 많았으며 *K. pneumoniae* 9.5%, MRSA 7.9%, *A. baumannii* 4.8%, *H. influenzae* 4.8% 순이었다. *S. viridans*도 15.9%에서 동정되었고, 비잠재적 병원균주의 대부분을 차지하였다.

이전에 발표된 기관지확장증 환자의 균주 배양에 대한 국내 보고는 객담의 적절성 언급이 없는 자료가 대부분이다. Chung 등[4]이 입원환자 41명에서 배양된 33개 객담 검체에서 Normal flora 75.8%, *Hemophilus species* 12.1%, *B. antitratium* 9.1%, *K. pneumoniae* 6.1%, *Pseudomonas species* 3% 순으로 보고하였고, Rho 등[3]의 보고에서는 입원환자 111명에서 배양된 객담에서 Normal throat flora 32.4%, *H. influenzae* 및 *P. aeruginosa* 18.9%, *A. faecalis* 15.3%, β-hemolytic *streptococci* 8.1% 등의 순서였다. Shin 등[5]은 기관지확장증으로 수술받은 환자 42명에서 배양된 39균주를 보고하였는데 α-hemolytic *streptococcus* 45%, *Pseudomonas* 29%, *N. menigitidis* 17%, *Staphyococcus* 17%의 결과를 보였고, Chung과 Chung[24]은 기관지확장증으로 수술을 받은 환자 80명에서 얻은 80개의 균주에서 α-hemolytic *streptococcus* 48.8%, *Klebsiella* 21.3%, *P. aeruginosa* 10%, *S. aureus* 6.2% 등의 순으로 보고하였다. 최근 Lee 등[13]은 HRCT로 진단된 49명의 안정된 상태의 기관지확장증 환자들에서 본 연구와 동일한 기준의 적절한 객담만을 세균 배양에 이용하여 21명의 객담에서 집락균을 동정하였고 이 중 15명(71%)에서 *P. aeruginosa*를 동정되어 가장 많은 집락균을 차지하였다. 본 연구를 이전 보고와 비교해 볼 때 과거에 비해 *P. aeruginosa* 및 *K. pneumoniae*가 기관지확장증 환자에서 주된 집락균으로 변화하고 있으며, 이전에는 보고되지 않았던 MRSA, *A. baumannii*가 점차 늘고 있음을 확인할 수 있었다.

한편 외국 문헌에 보고된 기관지확장증 환자에서 동정된 균주를 비교하면 적절한 검체에서 분석한 결과[8,25]와 검체의 적절성 여부에 대한 언급 없이 분석한 결과[26,27] 모두 *H. influenzae* 및 *P. aeruginosa*가 가장 많았다. 본 연구에서는 *H. influenzae*가 적었고, *K. pneumoniae*, MRSA, *A. baumannii*가 비교적 높게 검출되었는데, 외국 보고들은 주로 안정적인 기관지확장증 환자를 대상으로 하였으나 본 연구는 감염 등으로 인해 급성 악화가 동반된 환자들을 대상으로 하여 대상군이 다르고, 악화 증상이 생긴 환자의 경우 이미 항생제를 사용한 후 내원하였을 가능성이 있으며 또한 항생제에 대한 내성률 차이 등의 지역적인 특성이 원인일 것으로 생각한다.

건강한 비흡연자의 하부 기관지에는 무균상태이나[28] 만성폐쇄성폐질환 환자, 기관지확장증 환자 등에서는 종종 잠재적 병원 균주가 집락형성을 하고 있으며 폐 감염의 잠재적인 위험 인자로 간주되고 있다[7,29].

Cabello 등[15]은 Murray 등[16]의 저서를 참조하여 건강인과 폐암, 만성폐쇄성폐질환, 기관지확장증 및 기관절개술 환자들에서의 배양된 균주를 잠재적 병원균주군 및 비잠재적 병원균주군으로 분류하였다. 이후 호흡기계의 균주와 관련된 연구들[25,30-32]에서 Cabello 등의 분류법이 사용되고 있으며 Banerjee 등[33]은 67명의 임상적으로 안정적인 만성폐쇄성폐질환 환자들에서 채취한 객담검체의 배양균에 따라 잠재적 병원균주군과 비잠재적 병원균주군으로 구분하였을 때 잠재적 병원균주군에서 염증표지자들과 St. George's Respiratory Questionnaire의 점수가 유의하게 높음을 확인하였다. 따라서 면역억제상태가 아닌 환자들에게서의 이러한 분류는 참조할 만한 타당성을 가진다고 판단된다. 그러나 Banerjee 등[33]의 연구에서도 객담의 호중구의 수는 비잠재적 병원균주군에서 잠재적 병원균주군과 유사하였으며 비교적 최근까지 *Moraxella catarrhalis*가 병원균으로 간주되지 않았었고 비잠재적 병원균주의 기관지 염증유발에 대한 정보가 미약하다는 점[34] 등은 이런 분류의 타당성을 위해서는 더 많은 후속연구가 필요함을 시사한다 하겠다.

본 연구에서 111명 환자로부터 분리된 전체 균주 248개 중 가장 많이 검출된 균주는 비잠재적 병원균주인 *S. viridans*로 24.6%였으며 적절한 객담 검체에서도 분리된 균주 63개 중 *S. viridans*가 15.9%로 *P. aeruginosa* (36%) 다음으로 많았다. 이와 같은 결과는 본 연구와 같이 적절한 검체의 기준인 Murray-Washington 분류법에서 IV, V군만을 대상으로 조사한 Angrill 등[25]의 연구에 비해 낮은 수치이다. 77명의 임상적으로 안정적인 기관지확장증을 대상으로 조사한 그의 연구에서는 객담 분석에서 *S. viridans*가 55%로 전체 잠재적병원균 52%보다도 높게 검출되었다. 또한 기관지폐포세척술 결과 분석에서도 *S. viridans*가 24%로 *H. influenzae* 32% 다음으로 높게 검출되었다. 본 연구의 환자군이 대부분 임상적 악화 상태의 환자들로 구성되어 있었기 때문에 *S. viridans*가 상대적으로 낮게 검출되었을 것으로 생각한다. 그러나 기관지확장증 환자의 적절한 객담 검체에서 분리된 *S. viridans*의 임상적 의미는 밝혀진 바 없다. 실제로 환자의 기관지확장증 부위의 염증에 관여하는 것인지, 단순히 균집락화만 하고 있는 방관자(bystander)인지는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자 중에서 적절한 객담 검체가 검출된 환자(54.8%)가 부적절한 검체만 검출된 환자(45.2%)보다 많았지만 한편으로는 적절한 검체가 검출된 환자 중에서 52.9%은 1회 이상 부적절한 객담 검체가 동반 검출되었는데, 이는 비록 처음에는 부적절한 검체로 나왔다고 하더라도 상황에 따라 반복 검사를 통해 적절한 검체로 나올 수 있음을 시사하는 결과이다.

Angrill 등[25]은 Murray-Washington 분류상 IV, V군에 해당하는 적절한 검체의 객담은 기관지경을 이용한 기관지폐포세척을 통한 균주 분석을 대체할 만한 유용한 검사라고 제시하였다. 본 연구의 결과에서도 적절한 객담 검체 환자군에서 잠재적 병원균주의 빈도가 월등히 유의하게 높았고, 또한 적절한 객담 환자군에서 *P. aeruginosa*가 배양 빈도가 더 높았으며, 기관지확장증 점수도 유의하게 높은 점 등으로 미루어 적절한 객담에서 동정된 균주 분석이 보다 정확한 감염 원인균을 추정하는데 근거가 될 것으로 생각되며 Angrill 등의 결과와 부합한다.

그러나 기관지경 검사를 시행하는 환자에서는 검체보호솔질법(protected specimen brush)이나 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage)을 통한 정량적 균배양이 가장 좋은 균주 확진 방법[35,36]으로 추천되고 있으므로 적절한 검체를 통한 균배양의 의미를 일률적으로 적용하는 것은 경계해야 한다고 생각한다.

한편 객담의 그람염색의 일치도를 확인하는 것은 병원균을 규명하는데 중요한 역할[37]을 하므로 객담균주 분석을 할 때 참고하여 오염균의 과증식으로 인한 오류를 배제하여야 할 것으로 사료된다.

P. aeruginosa 배양 양성 환자군에서 *P. aeruginosa* 배양 음성 환자군보다 기관지확장증 점수가 10.8점과 7.6점으로 유의하게 더 높은 결과를 보였는데 이는 기관지확장증 범위 정도가 더 심할수록 *P. aeruginosa* 감염이 많음을 의미하며, 본 연구가 후향적 조사였기 때문에 임상적 차이를 분석하지는 못하였으나 기관지확장증 환자 중 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자군이 배양음성 환자군보다 더 심한 임상상, 즉 더 많은 급성악화 및 입원[8], 폐기능 저하[7,8]를 보이는 다른 연구들에 부합하는 결과이다.

그러나 *P. aeruginosa*는 일반적인 다른 병원체(pathogen)와 달리 균이 자랐다고 해도 병원체가 아닌 경우가 많으며[7], 또한 일반적인 항생제 치료에서 내성을 보이는 균으로 양성선택(positive selection)될 가능성이 있다[38]. 한편 Costerton[39]은 1984년에 *P. aeruginosa*가 인체 감염에서 생체막(biofilms)을 형성하여 생존할 것이라는 가설을 제시하였으며, 이후 *P. aeruginosa*의 당질층(glycocalyx)이 자연적인 생체막의 역할을 하여 항생제와 같은 외부의 공격에 대하여 방어막의 역할을 하는 것으로 밝혀졌

다. 다른 보고에 의하면 시험관 내 실험에서 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration) 1,000배 이상 농도의 항생제에도 생체막속에 묻혀있는 균주가 생존할 수 있다고 한다[40]. 따라서 기관지확장증과 같이 기관지의 구조적인 이상, 즉 비가역적인 확장과 변형 및 이로 인한 장기적인 객담의 저류 초래는 *P. aeruginosa*의 생체막 형성의 요소가 되며 *P. aeruginosa*가 만성폐질환, 특히 기관지확장증 및 낭성섬유증(cystic fibrosis)환자에서 높게 검출되는 이유라고 추정해 볼 수 있다.

본 연구에서는 일부 환자에서 객담 검사가 편중되어 특정 균주의 빈도가 높아지는 치우침을 배제하고자 중복 배양 균주 배제 후 균주 분석을 하였는데 전체적인 순서에는 변화가 없었지만 *P. aeruginosa*는 상대적으로 감소하고, *K. pneumoniae*는 증가하였다. 이는 *P. aeruginosa*가 배양된 환자들에서 보다 집중적으로 객담 검사를 많이 하였기 때문이다.

본 연구에서 *P. aeruginosa* 균주의 항생제 내성률은 ciprofloxacin 약제에 대해서 41.9%, gentamicin 32.3%였는데 이는 지역사회 병원 외래에서 경구용 ciprofloxacin과 gentamicin 주사제의 사용이 많았음을 추정하게 하는 결과로 생각된다. King 등[8]의 보고에서도 gentamicin 내성률이 14%에서 평균 5.7년 코호트 기간 이후에 39%로 증가되어 유사한 내성률을 보이고 있다.

*K. pneumoniae*의 항생제 내성률 분석에서는 약제가 개발되어 사용된 기간이 비교적 긴 cefazolin (43.5%), ampicillin/sulbactam (39.1%), ceftriaxone (26.1%) 등에는 내성률의 증가가 관찰되나 aminoglycoside (8.7%)와 최근 개발된 cefepime, imipenem에서는 내성률이 각각 4.5%와 0%로 가장 낮았으며 ESBL 양성인 *K. pneumoniae*는 1예로 아직은 드물었다. 그러나 ceftriaxone에 대한 항생제 내성률은 부적절한 객담 검체군에서는 11.8%에 지나지 않았으나 적절한 객담 검체군에서는 66.7%로 유의하게 높아 향후 항생제 내성이 점차 심각한 문제가 될 것을 시사하고 있다.

본 연구의 제한점은 첫째, 후향적 조사였기 때문에 자료의 객관성 및 통일을 위해 자료 분류상 일관성이 부족한 것으로 판단된 객혈 환자의 정량적 분류 및 분석, 흡연력, erythromycin 투약력, 폐기능검사 및 환자들의 주요 증상 등의 자료를 포함하지 않아 분석에 한계가 있었다. 둘째로 본 연구가 현재까지의 국내 보고 중에는 가장 많은 환자와 검체를 포함하였으나 환자의 절대수가 많지 않고 또한 단일 병원 자료이므로 연구 결과를 보편화하기에는 무리가 있다고 생각한다. 마지막으로 비결핵성 마이코박테리아의 검출이 축소되었을 가능성이다. 최근 국내외 여러 보고에서 기관지확장증과 비결핵성 마이코박테리아의 관련성이 보고 되고 있으나 본 연구에서는 2명의 환자에서만 *Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii*가 각각 동정된 것으로 확인되었다. 이는 본 연구의 환자 선정 기준에서 결핵 환자가 배제가 되면서 비결핵성 마이코박테리아증 환자가 배제가 되었기 때문으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하면 기관지확장증 환자 111명에서 얻은 전체 객담 검체에서 동정된 균주는 잠재적 병원균주가 67.3%였고 *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *S. aureus*, *A. baumannii* 순이었으며, 적절한 객담 검체군에서도 그 순서는 마찬가지였다. 적절한 객담 검체군에서 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자가 더 많았으며 *P. aeruginosa* 배양 양성 환자에서 기관지확장증의 중증도가 심하며, 특히 *P. aeruginosa* 균주와 *A. baumannii*, MRSA 및 *K. pneumoniae* 등의 원내폐렴에서 중요한 비중을 차지하는 균주의 동반 감염이 상대적으로 많아 이의 확산을 줄이기 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 향후 전향적인 조사를 통해 국내 기관지확장증의 유병률 및 안정 상태의 환자의 기관지 내 잠재적 병원균주의 분포, 그리고 감염 등의 급성 악화 상태의 병원균주 양상 등에 대한 비교도 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Swartz MN. Chapter 132. Bronchiectasis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2045-70.
2. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346: 1383-93.
3. Rho YH, Kim YW, Park CS, Lee YH, Kim SY, Kim KY, et al. Clinical review of 147 cases of bronchiectasis. Korean J Med 1982;25:155-63.
4. Chung HY, Cho DI, Yoo JI, Rhu MS. Clinical studies on relationship with sinusitis and bronchiectasis. Tuberc Respir Dis 1978;25:165-9.
5. Shin YG, Im JS, Choi HH. Clinical study of bronchiectasis. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1993;26: 294-7.
6. Korea National Statistical Office. The annual prevalence day of each chronic illness in Korea (Population per

person in 2001) [Internet]. Daejeon: Korea National Statistical Office, c2009. Available from: http://www.kosis.kr/.
7. Ho PL, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, et al. The effect of Pseudomonas aeruginosa infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. Chest 1998;114:1594-8.
8. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. Respir Med 2007;101:1633-8.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44 Suppl 2:S27-72.
10. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975;50:339-44.
11. Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK, Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. J Clin Microbiol 1977;6:396-9.
12. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
13. Lee JH, Kim YK, Kwag HJ, Chang JH. Relationships between high-resolution computed tomography, lung function and bacteriology in stable bronchiectasis. J Korean Med Sci 2004;19:62-8.
14. Clarke L, Latta PD. Paratechnical processing of specimens for aerobic bacteriology. In: Isenberg HD, editor. Clinical microbiology procedures handbook. 2nd ed. Washington: ASM Press; 2008. p. 3311-29.
15. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. Eur Respir J 1997;10:1137-44.
16. Murray A, Mostafa S, van Saene H. Essentials in clinical microbiology. In: Soutenbeek CP, van Saene HKF, editors. Baillieres's clinical anaesthesiology. 1st ed. London: Bailliere Tindall; 1991. p. 1-23.
17. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, Gonzalez J, Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1999;14:1015-22.
18. Chow AW. Chapter 57. Infections of the oral cavity, neck, and head. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 787-10.
19. Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, Ali N, Shneerson JM, Flower CD. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. Thorax 1996;51:914-8.
20. Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. Am Rev Respir Dis 1988;137:969-78.
21. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. Chest 1999;115:1033-40.
22. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989;321:863-8.
23. Lee JY, Song JW, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, et al. Prevalence of NTM pulmonary infection in the patients with bronchiectasis. Tuberc Respir Dis 2004;57:311-9.
24. Chung SW, Chung HK. Clinical evaluation of the bronchiectasis. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1995;28:1007-13.
25. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rano A, Gonzalez J, Sole T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax 2002;57:15-9.
26. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest 1995;108:955-61.
27. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1277-84.
28. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. N Engl J Med 1961;265:1273-8.
29. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:356-61.
30. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in

chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2005;165:891-7.
31. Miravitlles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest 1999;116:40-6.
32. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1498-505.
33. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. Eur Respir J 2004;23:685-91.
34. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. Eur Respir J 2001;17:995-1007.
35. Pang JA, Cheng A, Chan HS, Poon D, French G. The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1989;139:14-7.
36. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1316-20.
37. Roson B, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Clin Infect Dis 2000;31:869-74.
38. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2008;62 Suppl 1: i1-9.
39. Costerton JW. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. Rev Infect Dis 1984;6 Suppl 3:S608-16.
40. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol 1999;37:1771-6.