Case Report

http://dx.doi.org/10.3947/ic.2011.43.4.372
Infect Chemother 2011;43(4):372-376
pISSN 2093-2340 eISSN 2092-6448

Infection & Chemotherapy

16S rRNA 유전자 염기서열 분석법으로 확진한 *Staphylococcus lugdunensis*에 의한 감염성 심내막염 1예

하영은[1] · 류성열[2] · 고관수[3] · 주은정[1] · 박소연[1] · 김현아[1] · 임민희[1] · 강철인[1] · 정두련[1] · 송재훈[1] · 박표원[4] · 백경란[1]

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과학교실[1], 계명대학교 의과대학 동산의료원 감염내과학교실[2], 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 분자세포생물학교실[3], 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과학교실[4]

Native Valve Infective Endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis* Confirmed by 16S Ribosomal RNA Sequencing

Staphylococcus lugdunensis is a Gram-positive, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) species that is found as a skin commensal and has been implicated in fulminant invasive diseases such as infective endocarditis. *S. lugdunensis* infections resemble *Staphylococcus aureus* infections in terms of virulence, tissue destruction and clinical course. Although correct identification and determination of the susceptibility profile are important, some commercial systems may misidentify *S. lugdunensis*. We report a case of native valve infective endocarditis caused by *S. lugdunensis*, which was misidentified by the Vitek 2 system but identified correctly by 16S ribosomal RNA (rRNA) gene sequencing in a 72-year-old male patient. The patient had multiple vegetations on his mitral valve, and the largest one was found on the posterior mitral valve leaflet. It was 2.5 cm in size and hypermobile. Diffuse valvular abscess was also observed. He had persistent bacteremia for appoximately 8 days, which was resolved after immediate surgery and antibiotic therapy. When a patient with severe sepsis syndrome grows *S. aureus* or CNS other than *S. lugdunensis* on a commercial automatic culture system, the possibility of *S. lugdunensis* should be considered and further confirmatory testing such as 16S rRNA sequencing may be very useful.

Key Words: *Staphylococcus lugdunensis*, Infective endocarditis, Coagulase-negative staphylococci, 16S ribosomal RNA sequencing

Young Eun Ha[1], Seong-Yeol Ryu[2], Kwan Soo Ko[3],Eun-Jeong Joo[1], So Yeon Park[1], Hyun Ah Kim[1], Min-Hee Lim[1], Cheol-In Kang[1], Doo Ryeon Chung[1], Jae-Hoon Song[1], Pyo-Won Park[4], and Kyong Ran Peck[1]

[1]Division of Infectious Diseases, [3]Department of Molecular Cell Biology, Samsung Biomedical Research Institute, [4]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; [2]Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 29, 2011
Revised: May 18, 2011
Accepted: May 18, 2011
Correspondence to Kyong Ran Peck, M.D., Ph.D.
Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-0329, Fax: +82-2-3410-0064
E-mail: krpeck@skku.edu

www.icjournal.org

서론

*Staphylococcus lugdunensis*는 응고효소 음성 포도알균(coagulase-negative staphylococci, CNS)의 일종으로서, 1988년 처음 동정된 이후로 감염성 심내막염을 비롯하여 골수염, 관절염 등 다양한 침습성 감염이 보고되어온 균이다. *S. lugdunensis*에 의한 감염성 심내막염은 비교적 드문 질환이지만 외국에서는 약 60예 이상 보고되었고[1, 2], 국내에서도 2예가 보고된 바 있다[3, 4]. *S. lugdunensis* 는 다른 CNS 균종

과는 달리 침습적이고 위중한 감염을 일으킨다는 특징이 있지만[5], 현재 상용화되어 있는 자동화 장비 배양 시스템에서는 CNS 의 균종 수준까지 정확하게 동정되지 않는 경우가 많고, *S. lugdunensis* 가 다른 균종으로 잘못 동정되는 경우가 많아서[6] 더 정확한 균종 동정법이 필수적이라 하겠다. 저자들은 자연판막에서 발생한 *S. lugdunensis* 에 의한 감염성 심내막염 1예를 배양 검사 및 16S rRNA 염기서열분석으로 진단하고 치료하였기에 이에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

72세 남자 환자가 내원 15일 전부터 발생한 열과 오한을 주소로 연고지 지역병원에 내원하였다. 환자는 내원 20 일전 이슬람지역으로 성지 순례 여행을 시작하였고, 내원 15일 전 여행지 체류 중에 열과 오한이 발생하여 지속되었다. 내원 8일전 귀국하여 연고지 지역병원에 입원하여 열에 대한 진단적 검사를 시행하였고, 혈액 배양검사에서 *S. lugdunensis* 가 동정되어 내원 4일 전 ampicillin-sulbactam 정주치료(3 g IV q 6hr) 를 시작하였다. 내원 2일 전 경흉부 심초음파상 승모판막의 우종(vegetation) 및 중증 승모판 역류가 동반되어 본원으로 전원되었다. 환자는 내원 8일 전, 내원 6일 전, 내원 4일전에 각각 시행한 3차례의 혈액 배양 검사에서 모두 배양 양성 소견을 보이는 상태였다. 과거력상 당뇨병으로 혈당강하제 복용 중이었다. 입원 당시 활력 징후는 혈압 127/82 mmHg, 맥박수 분당 72회, 호흡수 분당 18회, 체온 36.4℃ 이었다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진상 심첨부에서 수축기 잡음이 청진되었다. 그외 특이사항은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 7,900/mm^3 (호중구 75.4%, 림프구 15.6%), 혈색소 11.4g/dL, 혈소판 136,000/mm3, 적혈구 침강속도 55 mm/hr 이었고, 혈청생화학 검사에서 C 반응성 단백은 7.72 mg/dL, 젖산탈수소효소 569 IU/L, 신기능 및 간기능 검사는 정상 소견이었으며 혈청 procalcitonin 은 0.13 ng/mL 이었다.

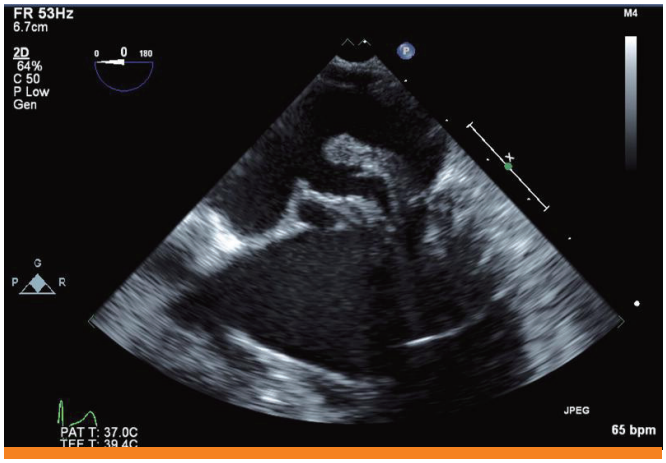

Figure 1. Transesophageal echocardiogram finding. A 2.5 cm sized hypermobile vegetation was attached to the posterior mitral valve leaflet and two small vegetations were attached to the anterior mitral valve leaflet. Diffuse thickening of the mitral valve was also observed, which was found to be valvular abscess following surgery.

심전도 검사상 정상 동율동을 보였으며 단순 흉부 방사선 검사상 심비대 및 폐침윤 소견은 관찰되지 않았다.

경흉부 심초음파(transthoracic echocardiogram) 상, 승모판 후첨판(posterior mitral valve leaflet)에 2.5×0.5 cm 크기의 우종(vegetation)이 관찰되었는데 매우 유동적으로 움직이는 양상이었다(Fig. 1). 승모판 전첨판(anterior mitral valve leaflet)에도 각각 0.77 cm, 0.45 cm 크기의 우종(vegetation) 이 관찰되었고, 승모판 비후, 승모판 후첨판 탈출(prolapsed posterior mitral valve leaflet) 및 건삭 파열(chordae rupture) 로 인해 중증도의 편심 승모판 역류가 관찰되었다. 경식도 심초음파(transesophageal echocardiogram) 상, 상기 병변 외에도 승모판 전체가 미만성 비후(diffuse thickening)를 보여 농양이 의심되는 소견이었다. 본원 입원 당일 혈액배양 검사를 재차 시행한 후 즉시 nafcillin과 gentamicin을 정주하였다. 심초음파상 관찰되는 우종이 원격 병소로 색전증을 일으킬 위험성이 높고 중증 승모판 역류가 동반되어 있어 입원당일 응급 수술을 시행하였다. 수술 소견상, 승모판 전첨판에 추가로 농양을 확인하였고, 우종 및 염증성 조직을 모두 제거한 후 우형 심장막(bovine pericardium) 을 이용하여 승모판 치환술을 시행하였다.

입원 당일 시행했던 혈액 배양 검사 결과 Vitek 2 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) 장비에서 Staphylococcus warneri 가 동정되었고, 수술장에서 의뢰된 판막조직의 그람 염색 상 소수의 그람 양성균이 관찰되었고 배양검사 결과 Vitek 2 장비에서 *S. lugdunensis* 가 확인되었다. 승모판막의 생검 조직 검사상 우종과 석회화된 알균을 동반한 급성 화농성 염증(acute suppurative inflammation with vegetation and calcified bacterial cocci) 소견이 관찰되었다.

내원 8일전 타 병원에서 시행한 혈액 배양검사에서 동정되었던 균주 및 본원 입원 당시 혈액 배양 검사와 판막 조직 배양 검사에서 동정되었던 균주를 합쳐 총 3균주에 대해 16S rRNA 염기서열분석(16S ribosomal RNA sequencing) 을 시행하였다. DNA 를 추출하기 위하여 균집락을 lysis buffer (100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCL, 1 mM EDTa, and 1% Triton X-100) 에 잘 섞은 후 90℃ 에서 약 10분간 배양하여 세포를 용해한 후 원심분리하여 aqueous phase 를 분리하였다. 시발체 16S-F0 (5'-GAT CCT GGC TCA GGA CGA AC-3'), 16S-R0 (5'-CTT GTT ACG ACT TCA CCC CA-3') 를 이용하여 16S rRNA 유전자 절편을 증폭한 후 염기서열을 결정하여 1,419bp의 염기서열을 얻었다[7, 8]. 이를 EzTaxon (www.eztaxon.org)의 database와 비교하였다. 분석결과 3 균주 모두 동일한 염기서열을 가졌으며, *S. lugdunensis* 표준 균주인 ATCC 43809T (GenBank accession number, AB009941)와 비교하여 99.93% 상동성을 가진 것으로 판명되었다(Table 1). 다른 CNS 균종과의 염기서열 비교에서는 모두 99.5% 미만의 상동성을 보여 배제할 수 있었다.

항생제 감수성 검사상 penicillin 내성, oxacillin 감수성(oxacillin MIC, 0.5 μg/mL) 균으로써 naficillin 및 gentamicin (초기 2주) 정주 치료를 지속하였다. 환자는 수술 후 2일 째부터 혈액배양 검사 결과 음성으로 전환되었고, 수술 후 2주째 nafcillin에 의한 약열(drug fever) 진단 의심 하에 ampicillin-sulbactam 제제로 변경하여 유지하였으며 수

Table 1. Results of 16S rRNA Gene Sequence (1,419bp) Alignment (EzTaxon Server)

Rank	Name/Title	Authors	Strain	Accession	Pairwise Similarity	Different nucleotides/ Total nucleotides
1	*Staphylococcus lugdunensis*	Freney et al. 1988	ATCC 43809(T)	AB009941	99.930	1/1419
2	*Staphylococcus haemolyticus*	Schleifer and Kloos 1975	ATCC 29970(T)	L37600	99.013	14/1419
3	*Staphylococcus devriesei*	Supré et al. (in press)	LMG 25332(T)	FJ389206	98.872	16/1419
4	*Staphylococcus hominis subsp. hominis*	Kloos and Schleifer 1975	DSM 20328(T)	X66101	98.730	18/1417
5	*Staphylococcus pasteuri*	Chesneau et al. 1993	ATCC 51129(T)	AF041361	98.730	18/1417
6	*Staphylococcus warneri*	Kloos and Schleifer 1975	ATCC 27836(T)	L37603	98.660	19/1418

술 후 6주째에 항생제를 종결한 후 특별한 증상 없이 퇴원하였다. 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

1988년 처음으로 동정된 이후 *S. lugdunensis* 는 인체 감염의 중요한 병원균으로 부각되고 있으며[9], 임상적으로 유의한 검체에서 분리되는 Coagulase-negative staphylococci 의 발생빈도는 *Staphylococcus epidermidis* (50.5%), *Staphylococcus haemolyticus* (18.5%), *Staphylococcus saprophyticus* (16%), *S. lugdunensis* (6.0%), *S. warneri* (2.5%)로 *S. lugdunensis*가 4위를 차지한다[10]. *S. lugdunensis* 는 서혜부와 유방 주위의 피부에 정상적으로 존재하는 상재균으로써, 심내막염, 뇌농양, 뇌수막염, 피부 및 연조직 감염, 척추염, 인공 삽입물 관련 감염, 복막염 등 다양한 감염질환이 보고되었는데, 특히 감염성 심내막염은 매우 치명적인 질환으로 잘 알려져 있다[11]. Choi 등이 최근에 발표한 자료에 따르면, 국내 소재 7개 병원에서 10년 동안 총 15예의 임상적으로 의미있는 *S. lugdunensis* 균혈증이 발생하였고(발생율은 100,000 입원당 1.3예였음) 그 중 4 예에서 감염성 심내막염이 진단되었는데 4예 중 2예가 사망하였다[12].

S. lugdunensis 감염은 임상양상이 *S. aureus* 감염증과 비슷하고 유사한 독성인자(virulence factor) 를 공유하는 것으로 알려져 있으며, 실제로 치명적인 패혈증을 유발하는 균이므로 정확한 동정 및 감수성을 확인하는 것은 매우 중요하다[6]. 또한 다른 CNS 균종들은 oxacillin 감수성 기준이 최소억제농도(MIC) ≤0.25 μg/mL이지만, *S. lugdunensis*는 *S. aureus*와 동일하게 oxacillin MIC ≤2 μg/mL까지 oxacillin 감수성으로 간주되기 때문에[13] *S. lugdunensis* 을 다른 CNS 로 잘못 동정할 경우, oxacillin 에 대한 위내성으로 보고될 수 있어 *S. lugdunensis*의 정확한 동정이 더욱 중요하다고 하겠다.

*S. lugdunensis*는 종종 슬라이드 응고효소 검사에서 응고인자(clumping factor) 양성 소견을 보여 임상적으로 *S. aureus* 로 오인되기도 하며[14], 이 경우 시험관법 응고효소 검사(tube coagulase test) 음성을 통해 감별진단에 도움을 얻기도 하나, 처음부터 응고인자 음성인 경우엔 *S. lugdunensis*의 진단을 놓칠 수 있다. 이외에도 novobiocin, pyrrolidonyl arylamidase, ornithine decarboxylase, mannose를 이용한 간단한 표현형 검사를 통해 균종 수준까지 정확히 동정한다는 보고도 있다[10]. 상용화된 자동화 장비 또한 이 문제를 해결하지는 못하며, 연구에 따르면 *S. lugdunensis* 진단을 놓치는 경우가 23.5%에 달하기도 한다[6, 10]. 이 중 Mateo 등이 발표한 연구에 따르면 17개의 *S. lugdunensis* 균주 중 Vitek 2가 오진한 경우는 4예(23.5%) 로써, 모두 *S. haemolyticus* 로 동정되었다. De Paulis 등의 연구에서는 12개의 *S. lugdunensis* 균주 중 Staph-Zym (Rosco) 장비가 오진한 경우는 1예로써 *S. warneri* 로 동정되었으며 API-Staph (bioMeriuex) 는 12 균주 중 1 균주를 동정하는데 실패했다고 한다. 본 증례에서도 혈액배양에서 분리된 균주의 Vitek 2 동정결과는 *S. warneri* 로 나왔으나 실제 16S rRNA 염기서열분석 검사에서는 *S. lugdunensis* 로 확인되어 Vitek 2 의 오류를 알 수 있었다.

S. lugdunensis 의 항생제 감수성은 과거에는 oxacillin 최소억제농도(MIC) 가 ≥0.5 μg /mL 인 경우를 내성으로 제시하였으나, MIC 가 ≥0.5 μg/mL 이어도 *mecA* 유전자를 갖고 있지 않은 경우가 많아[6, 15] 이를 반영하여 개정된 CLSI 지침에서는 *S. lugdunensis* 의 경우 *S. aureus* 와 마찬가지로 oxacillin MIC ≤2 μg/mL 인 경우 감수성, ≥4 μg/mL 인 경우 내성으로 기준이 바뀌었다[13]. 본 증례에서는 penicillin MIC 2 μg/mL로 내성이어서 베타락탐 분해효소를 생성하는 균이었으며, oxacillin MIC 는 0.5 μg/mL 로 감수성을 보였고, mecA 유전자는 음성이었다.

CNS에 의한 감염증이 증가하면서 임상 검체에서 CNS가 분리되는 경우 오염균과 감별을 위하여 균과 질병의 임상적 상관관계를 평가하는 것이 필수적이며, 이를 위해서는 정확한 균동정이 필요하다. 자동화 장비가 CNS 를 정확히 동정하지 못함은 이전 여러 연구에서 잘 알려져 있는데, 표현형 검사를 이용한 균동정법의 단점은 균주가 가지고 있는 표현형 발현 정도가 다양하다는 점, 표현형 발현의 해석이 다양할 수 있다는 점 및 이로 인해 표현형 검사의 재현성이 떨어진다는 점에 있다[16]. 본 증례에서도 혈액 배양에서 분리된 균은 Vitek 2가 *S. warneri* 로 동정하였고 판막 조직 에서 배양된 균은 Vitek 2가 *S. lugdunensis* 로 동정하였지만 유전자형 검사 결과 동일한 균으로 확인되었는데, 자동화 장비에서 사용하는 표현형 검사의 재현성이 부족함을 단적으로 보여 준다고 할 수 있겠다. 다른 세균들과 마찬가지로 CNS 도 16S rRNA 염기서열 분석법을 이용한 진단 기법이 수립되어 있다[17]. 16S rRNA 염기서열은 각 개체 별로 고유하게 존재하며 또한 매우 잘 보존되어 있기 때문에 세균의 속(genus) 및 종(species) 수준까지 정확하게 동정을 하는데 도움이 된다. 이에, 세균의 정확한 동정, 배양이 어려운 세균의 및 계통발생학적 분류 등 다양한 분야에서 유용하게 사용되고 있다[18]. 감염성 심내막염의 경우, 판막조직 배양검사와 16S rRNA 염기서열분석법의 수행능

력을 비교한 한 연구에 따르면 16S rRNA 염기서열분석법의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 94%, 100%, 100% 및 90% 였으며, 이에 반해 판막조직 배양검사는 각각 18%, 89%, 75% 및 36% 였다[19]. *S. lugdunensis*의 경우, 배양 음성 감염성 심내막염 환자의 색전 조직에서 16S rRNA 염기서열분석법을 시행하여 *S. lugdunensis*를 진단한 증례가 보고된 바 있다[20]. 16S rRNA 염기서열분석법의 결과 판독 시, 표준 균주와 비교하여 염기서열의 유사성 기준치(cut-off value)는 97% 로 제시되기도 하였으나, 그 의미는 명확하지 않다. 16S rRNA 염기서열 분석법이 균종 수준의 감별에서는 분별력이 다소 낮아서, 염기서열 차이의 기준치를 >0.5% 로 제시하는 저자들도 있으며, 균종에 따라 97-99% 에 이르는 다양한 기준치가 제시되고 있다. Janda 등은 동일 균종이라고 판단할 수 있는 염기서열 유사성은 최저 >99% 이어야 하며, 이상적으로는 >99.5% 의 유사성을 지녀야 한다고 제시한 바 있다[17]. 아직까지는 모든 세균에 일괄적으로 적용할 수 있는 염기서열 차이의 기준치(cut-off value)는 없는 상태이다[17, 18]. 본 증례에서는 타 병원 혈액에서 분리된 균, 본원 혈액 배양검사에서 분리된 균, 판막조직에서 분리된 균이 배양 장비의 표현형 검사만으로는 균종이 상이한 결과를 보였으나, 유전형 검사 결과, 모두 염기서열이 일치하여 동일한 균주임을 알 수 있었고, *S. lugdunensis* 표준균주와 비교하였을 때 염기서열 유사성이 99.93% 이었으며, 함께 비교한 다른 CNS 균종들의 염기서열은 모두 본 증례의 균주와는 >0.5% 이상의 차이를 보였다. 이에 저자들은 Janda 등의 기준에 의거하여 본 증례의 균주를 *S. lugdunensis* 로 확진하였다(Table 1). Mateo 등의 연구에서는 Vitek 2가 *S. lugdunensis*의 23.5%를 *S. haemolyticus* 로 오진하였는데[6], 본 증례의 균주 염기서열을 다른 CNS 균종과 비교했을 때, *S. haemolyticus*와는 99.01%의 유사성을 보였고, 본 증례에서 Vitek 2가 오진했던 *S. warneri*와는 98.66%의 유사성을 보였다.

*S. lugdunensis*는 임상적으로 중요한 감염증을 일으키는 CNS 이지만, Vitek 2에서 정확히 동정되지 못하는 경우 자칫 임상에서 진단을 놓칠 수 있어, 환자가 임상적으로 유의한 감염증을 가지고 있고 검체에서 CNS가 분리될 경우엔 *S. lugdunensis*의 가능성을 염두에 두고 염기서열분석까지 시행해 보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 기저 판막질환이 없던 자연판막에서 발생한 *S. lugdunensis*에 의한 감염성 심내막염으로서 Vitek 2에서 상이한 균종 동정 결과를 보였지만 16S rRNA 염기서열분석법을 통해 *S. lugdunensis*로 확진된 증례를 경험하고 수술 및 항생제 치료로 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Anguera I, Del Río A, Miró JM, Matínez-Lacasa X, Marco F, Gumá JR, Quaglio G, Claramonte X, Moreno A, Mestres CA, Mauri E, Azqueta M, Benito N, García-de la María C, Almela M, Jiménez-Expósito MJ, Sued O, De Lazzari E, Gatell JM; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. Heart 2005;91:e10.
2. Seenivasan MH, Yu VL. *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis--the hidden peril of coagulase-negative staphylococcus in blood cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:489-91.
3. Cho HJ, Seol SH, Park SY, Jun HS, Kim DK, Kim DI, Kim DS. A case of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Korean J Med 2011;80:212-5.
4. Choi SH, Park HG, Byun SW, Koo DH, Kang HS, Jang HJ, Kim YS, Woo JH, Kim YH, Choi SH. A case of infective endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*. Infect Chemother 2006;38:277-81.
5. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. Lancet Infect Dis 2002;2:677-85.
6. Mateo M, Maestre JR, Aguilar L, Cafini F, Puente P, Sánchez P, Alou L, Giménez MJ, Prieto J. Genotypic versus phenotypic characterization, with respect to susceptibility and identification, of 17 clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*. J Antimicrob Chemother 2005;56:287-91.
7. Sohn KM, Ko KS, Kim J, Rhee JY, Oh WS, Peck KR, Song JH. Identification of Gemella species by 16S ribosomal RNA gene sequencing from two patients with infective endocarditis. Korean J Med 2006;70:591-6.
8. Zhu XY, Zhong T, Pandya Y, Joerger RD. 16S rRNA-based analysis of microbiota from the cecum of broiler chickens. Appl Environ Microbiol 2002;68:124-37.
9. Ebright JR, Penugonda N, Brown W. Clinical experience with *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: a retrospective analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:17-21.
10. De Paulis AN, Predari SC, Chazarreta CD, Santoianni JE. Five-test simple scheme for species-level identification of clinically significant coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2003;41:1219-24.
11. Zinkernagel AS, Zinkernagel MS, Elzi MV, Genoni M, Gubler J, Zbinden R, Mueller NJ. Significance of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia: report of 28 cases and review of the literature. Infection 2008;36:314-21.
12. Choi SH, Chung JW, Lee EJ, Kim TH, Lee MS, Kang JM, Song EH, Jun JB, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Choi SH. Incidence, characteristics, and outcomes of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia. J Clin Microbiol 2010;48:3346-9.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. Document M100-S16. Wayne, PA: CLSI; 2007.
14. Leung MJ, Nuttall N, Pryce TM, Coombs GW, Pearman JW. Colony variation in *Staphylococcus lugdunensis*. J Clin Microbiol 1998;36:3096-8.

15. Hussain Z, Stoakes L, Massey V, Diagre D, Fitzgerald V, El Sayed S, Lannigan R. Correlation of oxacillin MIC with mecA gene carriage in coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2000;38:752-4.
16. Zadoks RN, Watts JL. Species identification of coagulase-negative staphylococci: genotyping is superior to phenotyping. Vet Microbiol 2009;134:20-8.
17. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. J Clin Microbiol 2007;45:2761-4.
18. Woo PC, Lau SK, Teng JL, Tse H, Yuen KY. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. Clin Microbiol Infect 2008;14:908-34.
19. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Böttger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. Clin Infect Dis 2003;37:167-72.
20. Pada S, Lye DC, Leo YS, Barkham T. Utility of 16S ribosomal DNA sequencing in the diagnosis of *Staphylococcus lugdunensis* native valve infective endocarditis: case report and literature review. Int J Infect Dis 2009;13:e511-3.