

## 전신성 칸디다증

울산의대 서울중앙병원 내과학교실

정두련·김양수·우준희·류지소

### Systemic Candidiasis

Doo Ryeon Chung, M.D., Yang Soo Kim, M.D., Jun-Hee Woo, and Jiso Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Medical College,  
Seoul, Korea

#### 서 론

1839년에 아구창으로부터 효모균을 현미경으로 발견한 이후로 아구창의 주 원인균인 칸디다가 여러 부위의 감염을 유발한다는 것이 차차 알려지게 되었지만 진균이 중증 감염의 원인균으로서 문제가 되기 시작한 것은 1960년대 이후 항암화학요법의 발달, 중심정맥관 사용의 증가, 새로운 광범위 항균제의 사용 및 기타 의학의 발전이 있으면서부터였다<sup>1)</sup>.

현재 칸디다는 입원 환자에서 국소성 및 전신성 감염을 야기할 수 있는 병원균의 하나로서 심한 면역저하환자 뿐 아니라 중증의 면역적격환자에서도 중요한 병원성 병원균으로 알려져 있다. 병원성 칸디다혈증의 발생률은 1980년대에 매우 높게 증가하였고<sup>2)</sup> 이러한 증가 경향은 1990년대에도 계속되고 있다.

한편 후천성면역부전증 환자가 증가하고 면역저하환자에서 칸디다 감염의 예방 혹은 치료 목적으로 fluconazole의 사용이 급증함에 따라서 flu-

conazole에 대한 칸디다의 내성률 증가 및 *Candida albicans* 외의 다른 *Candida* species에 의한 감염 발생이 증가하고 있다.

본 중설에서는 전신성 칸디다증에 관한 역학적 고찰과 함께 종에 따른 임상적 특성과 항진균제에 대한 감수성, 치료 등에 대해 최신 지견을 정리해 보고자 한다.

#### 역 학

칸디다는 원발성 및 속발성 진균혈증, 골수염, 관절염, 내안구염, 심내막염, 심근염, 뇌수막염, 복막염 등 여러 가지 종류의 감염을 일으킬 수 있으며 이에 의한 감염의 발생 빈도는 점점 증가하고 있다<sup>3)</sup>. 이 중에서도 혈행성 칸디다증은 치명적인 감염증으로서 귀속사망률(attributable mortality)이 38% 정도이고 재원기간을 30일 이상 연장시키는 것으로 보고된 바 있다<sup>4)</sup>.

미국 CDC(Centers for Disease Control and Prevention)에서 수행한 연구에 의하면 1980년대에 칸디다는 7번째로 흔한 병원성 병원균이었고

중환자실에서는 4번째로 흔한 병원균이면서 모든 혈행성 감염의 10%를 차지했고 모든 요로 감염의 25%를 차지하였다<sup>5,6)</sup>. 이러한 병원성 칸디다 혈증의 발생률은 1980년 이후 현재에 이르기까지 계속 증가하고 있는 경향을 보이고 있으며 1990년부터 1992년까지의 NNIS(National Nosocomial Infection Surveillance) 체계의 병원 조사를 보면 칸디다는 병원성 병원균 중 6번째로 흔했으며 4번째로 흔한 혈행성 병원균이었다<sup>7)</sup>.

칸디다는 현재 100여종이 알려져 있는데 이 중 인체에서 질병을 일으키는 것은 10여종이다. 그 중에서 *C. albicans*가 임상검체에서 가장 흔하게 분리되는 종으로서 침습성 칸디다증의 원인 중 50-70% 이상을 차지하고 있다<sup>8)</sup>. 그러나 최근 *C. albicans* 외에 *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae* 등에 의한 감염 발생이 면역저하환자에서 점차 증가하고 있는 추세이다<sup>9-15)</sup>.

침습성 칸디다 감염의 위험요인으로는 혈관내 도관의 사용, 광범위 항균제의 사용, 점막에의 전지균거(colonization), 호중구 감소증, 전비경구적 영양(total parenteral nutrition) 등이 알려져 있다<sup>16-18)</sup>.

위장관 내의 내인성 칸디다는 혈행성 파종성 칸디다증의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다<sup>19)</sup>. 즉, 파종성 칸디다증의 발병기전을 보면 첫 번째 과정으로 칸디다의 위장관내 전지균거가 일어나고 그 부위에서 국소 감염을 야기하는데 이때 항암화학요법이나 이식편대숙주병(graft-versus-host disease), 저혈압 등으로 인해 위장관 점막의 손상이 있는 경우 국소 감염이 더 잘 일어나고 파종을 유발하기 쉽게 된다<sup>20)</sup>.

혈행성 파종성 칸디다증의 진단은 어려운 경우가 많은데 이는 임상상이 일정하지 않고 혈액배양에서 진균이 자라지 않는 경우가 많이 있기 때문이다. 호중구 감소증이 발생했던 환자에서 호중구의 수가 회복되는 시기에 간, 비장, 신장, 폐 등에 농양을 형성한 심부 칸디다 감염이 뒤늦게 진단되는 경우가 많이 있다. 혈행성 칸디다증의 경우 이와 같이 진단에 어려움이 있고 조기에 적절한 치료를 하는 것이 상당히 중요하기 때문에 칸디다증에 대한 의심을 조기에 하는 것이 성공적인 치료

를 위해 중요하다고 하겠다.

## Non-albicans *Candida* species에 의한 감염

### 1. *Candida tropicalis*

*C. tropicalis*는 *C. albicans* 다음으로 전신성 칸디다 감염의 흔한 원인이 되는 진균으로서 대부분은 amphotericin B, flucytosine, 및 triazoles에 감수성이 있는 것으로 알려져 있다<sup>21, 22)</sup>.

*C. tropicalis*는 호중구 감소증, 광범위 항균제에 의한 세균총의 억제, 위장관 점막의 손상 등이 있는 경우에 기회감염을 유발할 수 있으며 감염의 대부분은 환자 자신의 내인성 진균에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>9, 12)</sup>.

### 2. *Candida glabrata*

*Candida glabrata*는 이전에 *Torulopsis glabrata*라고 분류되던 진균으로서 칸디다혈증을 일으키는 칸디다 중 세 번째로 흔한 균종이다<sup>9)</sup>.

*C. glabrata*는 fluconazole과 다른 azoles에 대해 내성을 보이는 것으로 알려져 있고<sup>22)</sup> 최근 진균감염에 대한 예방요법으로서 fluconazole을 투여받은 골수이식환자에서 *C. glabrata*에 의한 전지균거가 증가하였다는 보고가 있어<sup>11)</sup> 항진균 예방요법으로서 azoles이 사용되는 병원에서는 *C. glabrata*에 의한 전지균거와 감염이 증가될 것으로 생각된다.

*C. glabrata*의 균력(virulence)은 낮은 편이지만 *C. glabrata*에 의한 진균혈증의 경우 그 사망률은 높은 것으로 알려졌는데 이는 이 환자들의 기저질환이 대부분 치명적인 질환이었기 때문으로 보여진다<sup>8)</sup>.

### 3. *Candida parapsilosis*

*C. parapsilosis*는 최근 10여 년 간 중요한 병원성 진균의 하나로서 주로 진균혈증, 심내막염, 패혈성 관절염, 복막염의 원인이 되어 왔다. 대부분의 보고에서 *C. parapsilosis*는 칸디다혈증의 7-10% 정도를 차지하여 4번째로 흔한 균종으로 알려졌다<sup>8)</sup>.

이 균종에 의한 감염의 임상적 특성은 이들 감

염의 대부분이 과잉양법이나 인공기구삽입과 같은 침습적 시술의 시행과 관련되어 있다는 점이다<sup>13, 23)</sup>.

감염의 대부분이 내인성 진균에 의해 발생하는 *C. tropicalis*나 *C. glabrata* 진균혈증과는 대조적으로 *C. parapsilosis* 진균혈증은 신체의 다른 부위의 이전의 전지균거와는 관련이 없고 외인성으로 진균이 혈액 내로 들어가는 것으로 알려졌다<sup>13, 23)</sup>.

*C. parapsilosis*는 *C. albicans*보다 fluconazole에 대한 감수성이 떨어지지만 fluconazole을 예방적으로 투여받은 환자에서 전지균거나 감염이 증가했다는 보고는 없다<sup>8)</sup>.

대부분 fluconazole과 amphotericin B에 반응을 보이며 카테타 관련 감염인 경우에는 항진균요법과 함께 카테타의 제거가 반드시 필요하다<sup>13, 23, 24)</sup>.

#### 4. *Candida krusei*

*C. krusei*에 의한 진균혈증은 호중구 감소증을 보이는 혈액종양 환자에서 종종 관찰되는데 대부분의 *C. krusei* 진균혈증은 감염이 발생하기 전에 전지균거가 먼저 선행되며 위장관이 가장 흔히 전지균거가 일어나는 부위이다<sup>10, 25, 26)</sup>. *C. krusei*는 fluconazole에 대해 실험실 검사에서 내성을 나타내며<sup>22)</sup> 이에 의한 진균혈증은 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>25)</sup>.

#### 5. *Candida lusitanae*

*C. lusitanae* 감염은 매우 드물기는 하지만 면역저하환자에서의 병원감염의 원인 중의 하나로 고려해야만 하는 진균종이다. *C. lusitanae*는 특징적으로 amphotericin B에 처음부터 내성을 보이거나 빠른 속도로 내성이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>15, 27, 28)</sup>.

### 혈행성 칸디다증의 치료

호중구 감소증이 동반되지 않은 혈행성 칸디다증의 치료에 있어서 amphotericin B는 수십 년간 중추적인 역할을 해 왔다. 그러나 amphotericin B의 급성 및 만성 독성으로 인해 치료에 큰 제약 을 받아 왔다<sup>29)</sup>.

Fluconazole에 대한 *Candida species*의 감수성은 종에 따라 차이를 보이며 *C. glabrata*나 *C. krusei*는 다른 종에 비해 더 높은 MIC(minimum inhibitory concentration)를 보이는 것으로 알려졌다<sup>22)</sup>.

하지만 최근 항진균제의 감수성 검사에 대한 관심에도 불구하고 각 환자에서 치료를 선택하는데 지침이 될만한 표준적인 감수성 검사는 아직 정립되어 있지 않으며 감수성 검사의 결과와 치료성적과의 연관에 대한 자료는 제한적이고 논의의 여지가 있는 상태이다<sup>30)</sup>. 1997년 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서 항진균제에 대한 감수성의 임시 판정기준을 제시한 바 있어 이에 대한 많은 연구가 필요하다<sup>31)</sup>.

중증의 칸디다 감염에 대해 fluconazole을 투여한 여러 소규모의 후향적 연구에서 fluconazole에 대한 반응률은 60-100% 정도로 나타났다<sup>32-34)</sup>. 한편 최근 fluconazole과 amphotericin B를 비교하는 전향적 무작위 다기관 연구들의 결과를 보면 혈행성 칸디다증의 치료시 fluconazole도 amphotericin B 만큼 효과적임을 보여주고 있다<sup>35, 36)</sup>. 그러나 fluconazole은 정진균적이고 일부 *Candida species*에 대하여는 제한된 항진균 작용만을 보이기 때문에 혈행성 칸디다증의 치료에 이를 사용하는 것에 대해서는 많은 논란이 있어 왔다<sup>37)</sup>.

따라서 고위험 환자에서의 높은 이환률과 사망률 및 *C. albicans* 외의 다른 *Candida species*에서의 fluconazole과 amphotericin B에 대한 일정치 않은 감수성(즉, *C. krusei*와 *C. glabrata*의 fluconazole에 대한 낮은 감수성 혹은 내성, *C. lusitanae*의 amphotericin B에 대한 내성) 등을 고려할 때 현재로서는 환자가 어떠한 위험군에 속하는지, 그리고 원인균이 어떤 *Candida species*인지에 따라서 항진균요법을 선택하는 것이 바람직하다<sup>38)</sup>.

호중구 감소증이 동반된 환자에서의 혈행성 칸디다증에서의 amphotericin B와 fluconazole 치료 성적에 대한 자료는 제한적이며 이들에 대한 항진균요법의 성공 여부는 거의 대부분 골수기능억제로부터의 회복과 밀접하게 관련되어 있다.

혈행성 칸디다증의 적정 치료 기간은 아직 분명하게 정해지지는 않았으나 고위험군의 환자에서는 감염을 시사하는 모든 증상과 증후가 소실되고 나서 10-14일 더 치료하는 것이 좋다고 제시된

바 있다<sup>38)</sup>.

항진균제를 병용하여 사용함으로써 상승효과 혹은 첨가효과를 가져오고 이로 인해 작용범위를 넓히고 내성균주의 출현을 감소시키며 독성을 감소시키려는 시도가 많이 있어 왔다. 실험실 연구와 생체내 연구에서 flucytosine은 amphotericin B 혹은 fluconazole과 병용 투여하였을 때 상승효과를 보였으며<sup>39, 40)</sup> amphotericin B에 내성을 보이는 것으로 알려진 *C. lusitaniae*에 대해 가장 항균력이 좋은 것으로 보고되었다<sup>15)</sup>. Amphotericin B와 fluconazole의 병용은 실험실 연구에서 길항작용을 나타낸 바 있어<sup>41, 42)</sup> 크게 기대하기 어려울 것으로 생각된다. 이러한 결과를 볼 때 고위험군에서의 혈행성 칸디다증의 치료에 있어서 원인균이 *C. glabrata* 혹은 *C. krusei*인 경우에는 amphotericin B와 flucytosine의 병용요법이, 그리고 그 외 다른 칸디다의 경우에는 fluconazole과 flucytosine의 병용요법이 유용할 것으로 생각된다<sup>38)</sup>.

## 결 론

최근 항암화학요법이나 장기이식 후의 면역억제제 투여로 인한 면역저하환자나 AIDS 환자의 증가와 함께 침습성 진균감염의 발생률은 크게 증가하고 있고 그 중요성도 날로 커지고 있다. 또한 진균감염의 원인균도 점차 다양해지고 있고 앞으로 더 많은 종류의 진균이 침습성 감염을 유발할 것으로 예측되고 있다. 하지만 *Candida*는 아직까지도 침습성 진균감염의 가장 흔한 원인이 되는 진균으로서 칸디다 혈증의 사망률은 상당히 높은 실정이다.

칸디다의 종에 따라 항진균제에 대한 감수성이 다르고 최근 fluconazole에 내성을 보이는 칸디다가 나타나고 있으므로 항진균제의 선택의 폭이 이전보다 많아진 요즘 보다 나은 진균 동정 능력이 필요하며 실제 생체내와 관련성을 보일 수 있는 실험실내 항진균제 감수성 검사가 절실히 요구되고 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hazen KC: *New and Emerging Yeast Pathogens*. Clin Microbiol Rev 8:462-478, 1995
- 2) Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ: *Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989*. Am J Med 91(Suppl 3B):86S-89S, 1991
- 3) Pfaller MA: *Epidemiology and Control of Fungal Infections*. Clin Infect Dis 19(Suppl 1):S8-13, 1994
- 4) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: *Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay*. Arch Intern Med 148:2642-5, 1988
- 5) Beck-Sague CM, Jarvis WR, National Nosocomial Infections Surveillance System: *Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990*. J Infect Dis 167:1247-51, 1993
- 6) Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al: *Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States*. Am J Med 91(Suppl 3B):185S-91S, 1991
- 7) Emori TG, Gaynes RP: *An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory*. Clin Microbiol Rev 6:428-42, 1993
- 8) Pfaller MA: *Nosocomial Candidiasis: Emerging Species, Reservoirs, and Modes of Transmission*. Clin Infect Dis 22(Suppl 2):S89-94, 1996
- 9) Wingard JR: *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients*. Clin Infect Dis 20:115-25, 1995
- 10) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R: *Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluco-*



- nazole. *N Engl J Med* 325:1274-7, 1991
- 11) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R: Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1847-9, 1993
  - 12) Wingard JR, Merz WG, Saral R: *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 91:539-43, 1979
  - 13) Weems JJ Jr.: *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 14:756-66, 1992
  - 14) Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zervos MJ: Nosocomial acquisition of *Candida tropicalis*: an epidemiologic study. *Am J Med* 94:577-82, 1993
  - 15) Blinkhorm RJ, Adelstein D, Spagnuolo PJ: Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* 27:236-40, 1989
  - 16) Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL: Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* 87:614-20, 1989
  - 17) Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andreumont A: Risk factors for candidemia in cancer patients: a case control study. *J Clin Microbiol* 26:429-32, 1988
  - 18) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 149:2349-53, 1989
  - 19) Martino P, Girmenia C, Micozzi A, De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A: Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:797-804, 1994
  - 20) Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ: The Role of the Gastrointestinal Tract in Hematogenous Candidiasis: From the Laboratory to the Bedside. *Clin Infect Dis* 22(Suppl 2):S73-88, 1996
  - 21) Price MF, LaRocco MT, Gentry LO: Fluconazole susceptibilities of *Candida* species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1422-4, 1994
  - 22) Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD: Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 39:40-4, 1995
  - 23) Plouffe JF, Brown DG, Silva J Jr, Eck T, Stricof RL, Fekety FR Jr: Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Intern Med* 137:1686-9, 1977
  - 24) Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD: Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 32:452-6, 1994
  - 25) Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH: Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. *Clin Infect Dis* 20:342-7, 1995
  - 26) Merz WG, Karp JE, Schron D, Saral R: Increased incidence of fungemia caused by *Candida krusei*. *J Clin Microbiol* 24:581-4, 1986
  - 27) Guinet R, Chanas J, Goullier A, Bonnefoy G, Ambroise-Thomas P: Fatal septicemia

- due to amphotericin B-resistant *Candida lusitanae*. *J Clin Microbiol* 18:443-4, 1983
- 28) Hadfield TL, Smith MB, Winn RE, Rinaldi MG, Guerra C: *Mycoses caused by Candida lusitanae*. *Rev Infect Dis* 9:1006-12, 1987
  - 29) Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: *Amphotericin B: 30 years of clinical experience*. *Rev Infect Dis* 12:308-29, 1990
  - 30) Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, Dignani MC, Rex JH, Paetznick V: *Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against Candida species*. *J Infect Dis* 170:384-9, 1994
  - 31) Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Infroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry AL, Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Development of Interpretive Breakpoints for Antifungal Susceptibility Testing: Conceptual Framework and Analysis of In Vitro-In Vivo Correlation Data for Fluconazole, Itraconazole, and Candida Infections*. *Clin Infect Dis* 24:235-47, 1997
  - 32) Nolla-Salas J, Leon C, Torres-Rodriguez JM, Martin E, Sitges-Serra A: *Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole*. *Clin Infect Dis* 14:952-4, 1992
  - 33) Graninger W, Presteril E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A: *Treatment of Candida albicans fungemia with fluconazole*. *J Infect* 26:133-46, 1993
  - 34) Ikemoto H: *A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12(Suppl 4):239S-47S, 1989
  - 35) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD: *A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia*. *N Engl J Med* 331:1325-30, 1994
  - 36) Anaissie EJ, Darwiche R, Mera J, Gentry L, Abi-Said D, Bodey GP: *A prospective randomized multicenter study comparing fluconazole to amphotericin B for nosocomial candidiasis [abstract no 808]*. In: *Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993
  - 37) Price MF, LaRocco MT, Gentry LO: *Fluconazole susceptibilities of Candida species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period*. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1422-4, 1994
  - 38) Uzun O, Anaissie EJ: *Problems and Controversies in the Management of Hematogenous Candidiasis*. *Clin Infect Dis* 22(Suppl 2): S95-101, 1996
  - 39) Odds FC: *Interactions among amphotericin B, 5-fluorocytosine, ketoconazole and miconazole among pathogenic fungi in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 21:763-70, 1982
  - 40) Rabinovich S, Shaw BD, Bryant T, Donta ST: *Effect of 5-fluorocytosine and amphotericin B on Candida albicans infection in mice*. *J Infect Dis* 130:28-31, 1974
  - 41) Martin E, Maier F, Bhakdi S: *Antagonistic effects of fluconazole and 5-fluorocytosine on candidacidal action of amphotericin B in human serum*. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1331-8, 1994
  - 42) Petrou MA, Rogers TR: *Interactions in vitro between polyenes and imidazoles against yeasts*. *J Antimicrob Chemother* 27:491-506, 1991