

단일기관에서 조사한 신생아 및 소아 칸디다혈증의 역학적 특성

연세대학교 의과대학 소아과학교실
이택진 · 전진경 · 김동수

Epidemiology of Candidemia in Neonates and Children : A Single Center Experience from 2001 to 2006

Taek Jin Lee, M.D., Jin Kyong Chun, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : We evaluated epidemiological and clinical features of candidemia in neonates and children.

Materials and Methods : We retrospectively reviewed the medical charts of hospitalized neonates and children with positive blood cultures for *Candida* species from September 1, 2000 through August 31, 2006.

Results : Among 39 total neonates and children with candidemia, the median age was 4 months (interquartile range, 1–28) and overall mortality was 33%. *Candida* species included: *Candida albicans* (56%), *Candida parapsilosis* (23%) and *Candida glabrata* (15%). There was a tendency of proportional increase of candidemia due to non-*albicans* species (13% in 2001 vs 91% in 2006; $P=0.01$). Compared with children older than 1 month of age, the proportion of *C. parapsilosis* was significantly higher in neonates with candidemia (58% vs 7%; $P=0.001$). *C. albicans* was isolated more commonly from those who had undergone surgical intervention before candidemia (55% vs 18%; $P<0.05$). *C. parapsilosis* was isolated more commonly from premature neonates (78% vs 27%; $P=0.015$). *C. glabrata* was isolated more commonly from those who had neutropenia before candidemia (67% vs 12%; $P=0.011$).

Conclusion : Candidemia by *C. albicans* was more commonly in surgical patients; by *C. parapsilosis* in premature neonates; by *C. glabrata* in neutropenic patients.

Key Words : Candidemia, Invasive candidiasis, Fungal infections, Pediatric, Risk factors

서 론

지난 수십 년간 현대의학의 발달과 더불어 침습적 진균증(invasive mycosis)의 발생은 꾸준히 증가하였으며, 그 중에서도 칸디다(*Candida*)에 의한 감염이 가장 많은 비중을 차지하고 있다. 현재 미국의 경우 칸디다는 병원 내 혈류감염의 원인 중 네 번째로 흔한 균주로 전체의 약 8%를 차지하고 있다(1-4). 이와 같은 침습적 칸디다증(candidiasis)의 증가는 광범위 항생제와 면역억제제의 사용 증

인공 보철물 삽입 등의 여러 가지 원인들에서 기인한 것으로 알려져 있다(1-4). 칸디다혈증(candidemia)을 가진 환자의 사망률은 성인의 경우 약 40%, 신생아 및 소아의 경우 약 20% 정도로 알려져 있다(1, 3-5). 과거 칸디다혈증의 원인균으로 *Candida albicans*가 대부분이었으나, 최근에는 *C. albicans*에 의한 감염이 감소하고 대신 non-*albicans* 칸디다에 의한 감염이 증가하는 경향을 보이고 있다(1, 3, 6). 각 칸디다의 종류마다 항진균제 감수성과 병독성(virulence)에 차이를 보이므로, 칸디다의 분류는 임상적으로 매우 중요하다(1, 2). 국내의 경우 항진균제 감수성 검사를 포함한 단일기관에서의 칸디다혈증에 대한 역학적 조사들이 이루어졌으나 대부분 성인 환자들을 대상으로 하였으며(7-9), 소아에 대한 연구들 또한 거의 신생아를 대상으로 하였다(10-12). 본 연구에서는 최근 6년간 단일

Submitted 16 April, 2007; accepted 17 August, 2007

Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine

134 Shinchon-dong, Sedaemun-gu, Seoul, 120-752 Korea

Tel : +82-2-2228-2050, Fax : +82-2-393-9118

E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

기관에서 경험한 신생아 및 소아에서의 칸디다혈증에 대한 역학적 분석을 통해 이전 보고들과 차이가 있는지 알아보았다.

재료 및 방법

1. 대상 및 자료수집

2000년 9월부터 2006년 8월까지 세브란스병원에 입원했던 만 15세 미만의 소아들 중 혈액배양검사에서 칸디다균속이 1회 이상 동정된 환아들을 대상으로 하여 이들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 같은 환아에서 원인균이 여러 번 동정된 경우는 한 건으로 간주하여 조사하였다. 칸디다혈증은 환아의 말초혈액에서 칸디다균속이 배양된 경우로 정의하였고, 혈관 내 카테터에서 분리된 경우는 제외하였다. 사망은 혈액배양검사에서 처음 칸디다가 동정된 지 30일 이내에 환아가 사망한 경우로 하였다. 호중구감소증은 칸디다혈증 진단 전 2주 이내에 말초혈액에서 절대호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 경우로 정의하였으며, 총 비경구적영양법(total parenteral nutrition), 면역억제 요법과 전신적 스테로이드 요법, 장기이식이나 골수이식의 경우는 진단 전 2주 이내에 시행됐던 경우로 제한하였다. 외과적 수술은 칸디다혈증 진단 전 30일 이내 전신마취하에 시행되었던 경우로 정의하였다. 그리고 동반된 균혈증은 칸디다혈증 첫 진단 24 이내에 혈액배양검사에서 세균이 분리된 경우로 하였다.

2. 진균의 배양 및 동정

진균 분리용 배지는 Sabouraud dextrose agar (SDA, Difco, Detroit, USA)에 gentamycin 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 와 vancomycin 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 첨가한 선택배지를 평판으로 만들어 사용하였다. 효모형 진균의 가성균사(pseudohyphae)나 후막포자(chlamydospores) 형성을 시험하기 위해서는 white rice agar를 사용하였다. 효모형 진균의 균종 동정에는 Vitek system (bioMérieux Inc., St. Louis, USA)과 yeast biochemical card (YBC)를 제조자의 지시에 따라 사용하였다. Vitek system에 의해 동정된 균종과 white rice agar에서의 형태학적 특성이 일치하지 않는 경우에는 CHROMagar *Candida* (BBL, Becon Dickinson, Cockeysville, USA)에 접종하여 집락 특성을 관찰하고 필요에 따라서 균종을 다시 동정하였다. SDA, white rice agar 및 Vitek system의 정도관리를 위해서는 *C. albicans* ATCC 14053과 *C. glabrata* ATCC 90030을 사용하였다.

3. 통계적 분석

각 군 간의 통계적 차이는 카이제곱(χ^2)이나 Fisher exact test를 이용하여, $P < 0.05$ 인 경우 유의한 것으로 간주하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 특징

2000년 9월부터 2006년 8월까지 혈액배양검사에서 칸디다균속이 동정된 환아는 모두 39명이었다. 전체 칸디다혈증 환아들의 연령 중앙값은 4개월, 남녀비는 2:1이었다 (Table 1). 칸디다혈증 발병까지의 재원기간 중앙값은 28일이었고, 전체 사망률은 33%였다. 전체 칸디다혈증 환아들 중 미숙아로 출생한 환아가 15명(39%) 있었으며 이들의 평균 출생체중은 1,494 g, 평균 재태연령은 29주, 5분 아프가 점수(Apgar score)의 평균값은 6점이었다. 심혈관계 11명, 위장관계 2명, 뇌신경계와 근골격계 각 1명씩 등을 포함하여 외과적 수술을 받은 환아는 모두 15명이었다. 또한 급성 백혈병, 조식구 증식 증후군(histiocytosis syndrome), Ewing 육종, 신경모세포종 등을 포함하여 종양성 질환 환아가 모두 8명이었고, 이 중 2명의 환아는 조혈 모세포 이식술을 받았다. 균혈증이 동반된 환아는 모두 3명이며 이들의 사망률은 67%였다. 동정된 세균들은 coagulase 음성 포도상 구균 2예와 장내구균(*Enterococcus*

Table 1. Demographic and Clinical Features of 39 Cases of Candidemia

Age (months)	4; 1-28*
Gender ratio (M:F)	2:1
Length of stay before candidemia (days)	28; 18-44*
Overall death	13 (33) [†]
Prematurity	15 (39)
Prior surgery [‡]	15 (39)
Oncologic diagnosis	8 (21)
Neutropenia [§]	8 (21)
Immunosuppressive therapy [§]	8 (21)
Systemic corticosteroid therapy [§]	8 (21)
Transplantation [§]	2 (5)
Concurrent bacteremia [†]	3 (8)
Central venous catheter	39 (100)
Total parenteral nutrition [§]	30 (77)

*Median; interquartile range

[†]Numbers in parentheses, percent

[‡]Within 30 days before candidemia

[§]Within 2 weeks before candidemia

[§]Absolute neutrophil count, $<500/\text{mm}^3$

[†]Blood culture positive for bacteria within 24 hours of culture positive for *Candida*.

faecium) 1예 등이었다. 전체 39명의 환아는 모두 중심정맥카테터를 사용하고 있었으며, 이 중 30명(77%)은 총 비경구적영양법을 시행 받고 있었다. 칸디다혈증의 원인균으로는 *C. albicans*가 22예(56%), *C. parapsilosis*가 9예(23%), *C. glabrata*가 6예(15%), 그리고 *C. tropicalis*, *C. famata*가 각각 1예씩(3%) 분리되었다(Figure 1). Non-*albicans* 칸디다들에 의한 칸디다혈증의 비율은 2001년 13%에서 2006년 91%로 점차 증가하는 추세를 보였다($P=0.01$)(Figure 2).

2. 연령별 칸디다혈증 환아들의 특징

생후 1개월 미만의 신생아는 미숙아 10명을 포함하여 모두 12명이었으며, 이들의 사망률은 25%였다. 신생아 12명 중 58%에서 칸디다혈증의 원인균으로 *C. parapsilosis*가 동정되어 1개월 이상의 소아의 경우(7%)보다 검출되는

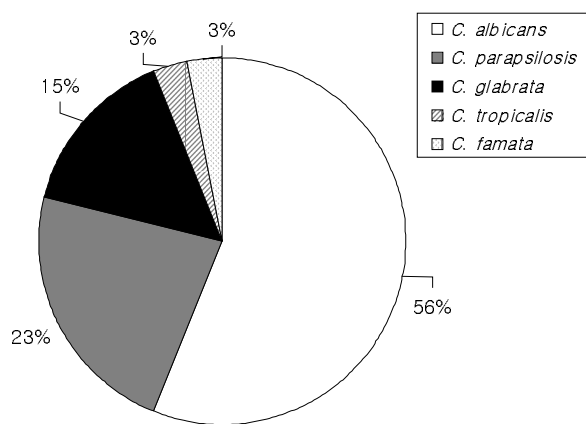


Figure 1. Distribution of *Candida* species.

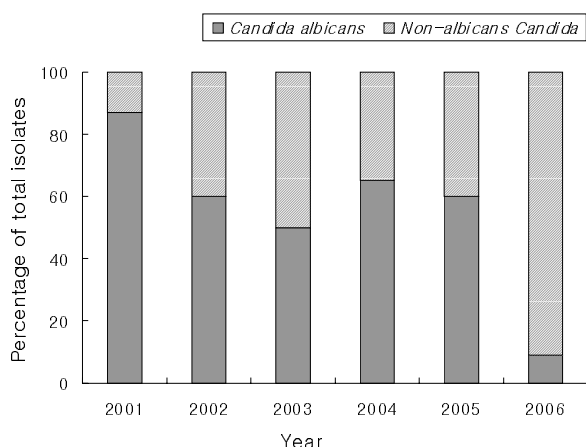


Figure 2. Percentages of *C. albicans* and non-*albicans* *Candida* by year.

빈도가 높았다($P=0.001$)(Table 2). 그러나 *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. famata* 등은 모두 생후 1개월 이전의 신생아에서 분리되지 않았다.

3. 칸디다혈증의 원인균별 특징

*C. albicans*가 분리되었던 환자 22명 중 55%에서 칸디다혈증 발병 전 2주 이내에 외과적 시술을 시행 받았던 경력이 있어 다른 균주들의 경우(18%)에 비해 높은 비율을 보였다($P<0.05$)(Table 3). 또한 *C. parapsilosis*가 분리되었던 환자 9명 중 78%가 미숙아로 출생하여 다른 균주들의 경우(27%)에 비해 높은 비율을 보였다($P=0.015$). *C. glabrata*가 분리되었던 환자 6명 중 67%에서 칸디다혈증 발병 전 2주 이내에 호중구감소증이 있어 다른 칸디다균들의 경우(12%) 보다 역시 높은 비율을 보였다($P=0.011$).

고 찰

현재까지 지구상에 약 150종류의 칸디다가 존재하며 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. in-*

Table 2. Distribution of *Candida* Species by Age Group

Species	Age groups			Total (N=39)
	<1 mo (N=12)	1 mo-1 yr (N=14)	>1 yr (N=13)	
<i>Candida albicans</i>	5 (42) [*]	11 (79)	6 (46)	22 (56)
<i>Candida parapsilosis</i>	7 (58) [†]	1 (7)	1 (8)	9 (23)
<i>Candida glabrata</i>	0	2 (14)	4 (31)	6 (15)
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	1 (8)	1 (3)
<i>Candida famata</i>	0	0	1 (8)	1 (3)

*Numbers in parentheses, percent

[†] $P=0.001$

Table 3. Risk factors for Candidemia by *Candida* Species

Characteristic	Species		
	<i>C. albicans</i> (N=22)	<i>C. parapsilosis</i> (N=9)	<i>C. glabrata</i> (N=6)
Prematurity	7 (32) [*]	7 (78) [*]	1 (17)
Prior surgery	12 (55) [*]	0	2 (33)
Neutropenia	3 (14)	0	4 (67) [†]
Corticosteroids	5 (23)	1 (11)	2 (33)
Transplantation	1 (5)	0	0
Total parenteral nutrition	17 (77)	9 (100)	3 (50)

*Numbers in parentheses, percent

[†] $P<0.05$

conspicua, *C. rugosa*, *C. norvegenis* 등 15종이 인체에 감염증을 일으키는 것으로 알려져 있다(6). 이 중 *C. albicans*가 인체에서 가장 흔히 분리되며 구인두, 피부, 점막, 호흡기계, 위장관계, 비뇨생식기계 등에서 자주 집락화하고 있다. 칸디다증의 발병기전은 먼저 광범위 항생제의 사용으로 인해 칸디다의 집락이 증가한다. 혈관 내 카테터의 장기간 사용, 수술이나 외상, 세포독성 화학요법, 방사선 요법 등으로 인한 정상 점막과 피부 장벽의 파괴와 호중구감소증(neutropenia)과 같은 면역체계의 이상으로 인해 심부 조직으로 칸디다가 침투하여 전신으로 퍼진다(13, 14). 칸디다 감염에는 모든 면역체계가 관여하는데 특히 림프구는 칸디다에 대한 세포성 면역을 나타내고 점막감염을 방어하는데 중요한 역할을 한다. HIV 감염증에서와 같이 전반적으로 T세포가 감소되었거나 특정 T세포가 결여된 상태인 환자에서는 자주 반복적이고 만성적인 피부점막 감염증을 보이는 경향이 있으나 침습적 칸디다증은 드물다(15). 단핵구(monocytes)나 다형핵백혈구(polymorphonuclear cells)는 가성균사(pseudohyphae)와 출아포자(blastospore)를 손상시키거나 탐식하는 역할을 하는데(16), 세포성 면역의 이상이 있는 환자와 달리 호중구감소증이나 호중구 기능 이상을 보이는 환자에서는 대부분 침습적인 칸디다 감염과 칸디다혈증으로 발전하는 경향을 보인다. 보체와 면역글로불린은 효과적인 옵소닌화(opsonization)와 세포내 살균작용에 필수적하며, 이 중 하나라도 결여되면 난치성 중증감염으로 발전한다(17). 이와 같이 칸디다 감염에서 숙주(host)의 면역 기능이 절대적으로 중요하지만 대부분의 침습적 칸디다 감염은 의인성 요인(iatrogenic factors)에 의해 발생한다.

침습적 칸디다증 환자의 절반 이상은 집중치료실에서 발생하며 거의 모든 환자들이 하나 이상의 위험인자들을 가지고 있다. 이러한 침습적 칸디다증의 위험인자들 중 가장 흔한 요인은 집중치료실에서의 장기적인 재원인 것으로 알려져 있다(18). 다른 위험요인들로 중심정맥카테터, 광범위 항생제, 비경구영양(parenteral nutrition) 등의 사용, 급성 신기능 부전, 혈액투석, 중증 췌장염, 호중구감소증, 당뇨병, 면역억제제 요법, 전신마취가 필요한 수술(특히 상부 위장관계 수술), 장기이식이나 골수이식, 칸디다 집락화 등이 있다(13). 신생아 및 소아에서의 침습적 칸디다증의 위험인자들도 미숙아 및 선천성 기형 등을 제외하곤 성인의 경우와 유사하다. 실제로 신생아집중치료실에서 치료받고 있는 환자들은 침습적 칸디다증으로 이행될 가능성이 높는데(1, 3, 14), 특히 재태연령이 어리거나, 아파가 점수가 낮거나, 선천성 기형이 동반된 환아일 경우 발

생위험이 더욱 증가한다. 신생아집중치료실에서 발생하는 침습적 칸디다증의 특징 중 하나는 성인에 비해 *C. parapsilosis*에 의한 감염이 더 많은 비율을 차지하고 있다는 것이다. 혈액배양검사에서 동정되는 칸디다 중 *C. parapsilosis*이 차지하는 비율은 성인에서 10-15% 정도인데 반해 신생아에서는 약 30% 이상이다(1, 2, 14). 국내의 보고들에서 비슷한 양상을 보였으며(10, 11), 본 연구에서는 생후 1개월 미만의 신생아에서 *C. parapsilosis*에 의한 칸디다혈증이 전체의 50% 이상 차지하였다. 칸디다 집락화가 침습적 감염으로의 이행을 예측하는 척도로 삼을 수 있는지에 대한 논의가 그동안 진행되어 왔다. 몇몇 단일기관에서는 칸디다 집락화 정도가 침습적 감염을 미리 예측하는 기준이 될 수 있다고 발표하였다(19, 20). 하지만 최근 실시된 다기관 공동연구에 의하면 칸디다 집락의 수는 침습적 감염으로의 이행과 직접적인 연관성이 없었으며, 다만 칸디다 집락의 유무가 침습적 감염의 중요한 위험인자로 작용할 수 있다고 보고하였다(13). 따라서 칸디다 집락화는 감염증 자체라기보다는 침습적 감염으로의 위험인자로 보는 것이 타당할 것이다. 또한 반대로 칸디다 감염의 위험이 높을지라도 칸디다 집락이 없는 경우에는 침습적 감염이 없다는 것을 시사한다고도 할 수 있을 것이다.

각 칸디다의 종류에 따라 항진균제에 대한 감수성이나 병독성에 차이가 있기 때문에 이에 대한 역학적 분류는 임상적으로 매우 중요하다. 침습적 감염을 일으키는 칸디다 종류가 변화하고 있는데 과거 칸디다혈증의 원인균으로 *Candida albicans*가 대부분이었으나, 최근에는 *C. albicans*에 의한 감염이 감소하고 대신 non-*albicans* 칸디다에 의한 감염이 증가하는 경향을 보이고 있다(1, 3, 6). 국내에서도 이전에 전체 칸디다혈증 환자들 중 *C. albicans*에 의한 환자의 비율이 약 50% 정도였으나 최근 감소하는 경향을 보이고 있으며(7-9), 본 조사에서도 이러한 경향이 최근 두드러지고 있다. 이와 같은 변화는 여러 가지 요인들에 의한 것이지만 그 중에서도 항진균제의 예방적 사용의 증가와 혈관 내 카테터의 장기간 사용 등이 가장 중요한 요인으로 꼽히고 있다(21, 22). 흔한 non-*albicans* 칸디다들은 각각 특정 환자군이나 위험인자들과 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다. 예를 들면, *C. glabrata*는 노인층이나 중양성 질환 환자들에서(22, 23), *C. tropicalis*는 백혈병과 호중구감소증 환자들에서(24), *C. parapsilosis*는 신생아와 혈관 내 카테터 장기간 사용한 환자들에서(1, 3, 4), 그리고 *C. krusei*는 예방적 플루코나졸(fluconazole)을 투여 받은 백혈병 환자와 줄기세포 이식 수혜자들에서 보다 흔하게 동정된다(21). 사후 부검에서 침습적 칸디다증

으로 밝혀진 환자들의 약 50%에서 이전에 시행한 혈액배양검사 결과가 음성이었을 정도로 혈액배양검사는 침습적 칸디다증 환자를 진단하는 데 있어 비교적 민감도가 높은 검사방법이 아니다. 새로운 혈액배양기법이 민감도를 70% 정도까지 올리는 했지만, 침습적 칸디다증 환자들의 상당수에서 혈액배양검사에서 음성으로 나타난다(25). 따라서 침습적 칸디다증에 대한 예방적 치료는 집중치료실에 재원 중인 고위험 환자들에서 특히 더욱 중요하다. 몇몇 단일기관 연구들에서 침습적 칸디다증의 위험인자들을 지니고 있는 외과계 집중치료실 재원환자들에 대한 플루코나졸의 예방적 투여 효과를 보고하였다(18, 26). 이 연구들은 다기관 연구가 아니고 모든 집중치료실 환자들에 대해 일반적으로 적용될 수 없었지만, 일부 고위험 환자군에서는 그 예방적 효과가 나타났기 때문에(27-29) 대다수의 임상 의들은 각 기관마다의 특정한 상황에 맞춰 항진균제를 예방적으로 사용하게 되었다. 이와 같이 표준화되지 않은 항진균제의 예방적 사용은 그 효과에 대한 충분한 임상적 검증 없이 이루어져 결국 엄청난 항진균제의 남용으로 이어졌다. 앞으로 침습적 칸디다증의 역학적 감시는 물론 다기관 공동 연구를 통해서 고위험 환자들에 대한 예방적 항진균제 사용에 대한 보다 체계적인 지침의 수립이 필요하리라 사료된다.

요 약

목 적 : 최근 신생아 및 소아 칸디다혈증의 위험인자에 따른 원인균의 변화를 알아보고자 하였다.

방 법 : 2000년 9월부터 2006년 8월까지 세브란스병원에 입원했던 만 15세 미만의 소아들 중 혈액배양검사에서 칸디다균속이 동정된 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 혈액배양검사에서 칸디다가 동정된 환아는 모두 39명이었으며, 이들의 연령 중앙값은 4개월, 남녀비는 2:1 이었고 사망률은 33%였다. 원인균으로는 *Candida albicans* 가 22예(56%), *Candida parapsilosis*가 9예(23%), *Candida glabrata*가 6예(15%), 그리고 *Candida tropicalis*, *Candida famata*가 각각 1예씩(3%) 분리되었고, Non-albicans 칸디다들에 의한 칸디다혈증의 비율은 2001년 13%에서 2006년 91%로 점차 증가하는 추세를 보였다($P=0.01$). 생후 1개월 미만의 신생아가 12명이었고, 이 중 58%에서 칸디다혈증의 원인균으로 *C. parapsilosis*가 동정되어 1개월 이상의 소아의 경우(7%)보다 유의하게 흔히 검출되었다($P=0.001$). *C. albicans*가 분리되었던 환아 22명 중 55%에서 칸디다혈

증 발병 전 2주 이내에 외과적 시술을 시행받은 경력이 있어 다른 균주들의 경우(18%)에 비해 높은 비율을 보였다($P<0.05$). *C. parapsilosis*가 분리되었던 환아 9명 중 78%가 미숙아로 출생하여 다른 균주들의 경우(27%)에 비해 높은 비율을 보였다($P=0.015$). *C. glabrata*가 분리되었던 환아 6명 중 67%에서 칸디다혈증 발병 전 2주 이내에 호중구 감소증이 있어 다른 칸디다균들의 경우(12%)보다 높은 비율을 보였다($P=0.011$).

결 론 : 신생아 및 소아 칸디다혈증에서 *C. albicans*는 외과적 시술을 받은 환아들에서 많이 분리되었으며, *C. parapsilosis*는 생후 1개월 미만의 신생아, 특히 미숙아에서, *C. glabrata*는 호중구감소증 환아들에서 많이 분리되었다.

참 고 문 헌

- 1) Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE: *NIAD Mycoses Study Group: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis* 37: 634-43, 2003
- 2) 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* 39:309-17, 2004
- 3) Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C: *The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis* 41:1232-9, 2005
- 4) Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP: *Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis* 29:239-44, 1999
- 5) McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW: *Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis* 33:641-7, 2001
- 6) Pfaller MA, Diekema DJ: *International Fungal Surveillance Participant Group: Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. Clin Microbiol Infect* 10 (Suppl 1):11-23, 2004

- 7) Kang BK, Lee HJ, Suh JT: *The trends of the species and antimicrobial susceptibility of bacteria and fungi isolated from blood cultures (1986-1996)*. *Korean J Clin Pathol* 18:57-64, 1998
- 8) Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Kim HY: *Isolation trend and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood cultures*. *Korean J Infect Dis* 33:186-93, 2001
- 9) Oh BJ, Choi HW, Lee JS, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Shin JH, Suh SP, Ryang DW: *Clinical and laboratory features of candidemia caused by different Candida species*. *Korean J Lab Med* 25:317-23, 2005
- 10) Kim DH, Lee JA, Jo HS, Park KR, Park JD, Kim BI, Choi JH: *Systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: a 8-year experience*. *J Korean Soc Neonatol* 8:33-45, 2001
- 11) Cho YJ, Lee SL, Kim JS: *Candidal sepsis in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology*. *J Korean Soc Neonatol* 7:97-104, 2000
- 12) Han JM, Lee HY, Kang MJ, Ko SY, Chang YS, Park WS: *Neonatal systemic candidiasis: comparison of Albicans and Parapsilosis infection*. *J Korean Pediatr Soc* 43:1052-8, 2000
- 13) Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP: *National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clin Infect Dis* 33:177-86, 2001
- 14) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W: *Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group*. *Pediatr Infect Dis J* 19:319-24, 2000
- 15) Murphy JW, Bistoni F, Deepe GS, Blackstock RA, Buchanan K, Ashman RB, Romani L, Mencacci A, Cenci E, Fe d'Ostiani C, Del Sero G, Calich VL, Kashino SS: *Type 1 and type 2 cytokines: from basic science to fungal infections*. *Med Mycol* 36 (Suppl 1):109-18, 1998
- 16) Roilides E, Uhlig K, Venzon D, Pizzo PA, Walsh TJ: *Neutrophil oxidative burst in response to blastoconidia and pseudohyphae of Candida albicans: augmentation by granulocyte colony-stimulating factor and interferon-gamma*. *J Infect Dis* 166:668-73, 1992
- 17) Stevens DA, Walsh TJ, Bistoni F, Cenci E, Clemons KV, Del Sero G, Fe d'Ostiani C, Kullberg BJ, Mencacci A, Roilides E, Romani L: *Cytokines and mycoses*. *Med Mycol* 36(Suppl 1):174-82, 1998
- 18) Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D: *Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination*. *Intensive Care Med* 28:1708-17, 2002
- 19) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA: *EPCAN Study Group: A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization*. *Crit Care Med* 34:730-7, 2006
- 20) Pfaller M, Cabezudo I, Koontz F, Bale M, Gingrich R: *Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to Candida species*. *Eur J Clin Microbiol* 6:628-33, 1987
- 21) 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 fluconazole*. *N Engl J Med* 325:1274-7, 1991
- 22) 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
- 23) Gumbo T, Isada CM, Hall G, Karafa MT, Gordon SM: *Candida glabrata fungemia. Clinical features of 139 patients*. *Medicine (Baltimore)* 78:220-7, 1999
- 24) Kontoyannis DP, Vaziri I, Hanna HA, Boktour M, Thornby J, Hachem R, Bodey GP, Raad II: *Risk Factors for Candida tropicalis fungemia in patients with cancer*. *Clin Infect Dis* 33:1676-81, 2001
- 25) Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ: *Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 17:103-9, 1993
- 26) Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA: *Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients*. *Ann Surg* 233:542-8, 2001
- 27) Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC: *Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *J Antimicrob Chemother* 57:628-38, 2006

28) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A : *Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med 32:2443-9, 2004*

29) Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME : *Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Crit Care Med 34:1216-24, 2006*