

최근 5년간 혈액배양에서 분리된 *Candida* Species의 Fluconazole과 Itraconazole에 대한 감수성

전남대학교 의과대학 임상병리학교실 및 내과학교실*

신종희 · 임우현 · 신동현* · 서순팔 · 양동욱

Antifungal Susceptibilities to Fluconazole and Itraconazole for *Candida* Species Recovered from Blood Cultures over a 5-Year Period

Jong Hee Shin, M.D., Woo Hyun Lim, M.D., Dong Hyeon Shin, M.D.*
Soon Pal Suh, M.D. and Dong Wook Ryang, M.D.

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine*,
Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

Background : Fluconazole and itraconazole, the azole-derivative antifungal agents, have been commonly used for the treatment of candidiasis. We studied the comparative activities of fluconazole and itraconazole against isolates of *Candida* species recovered from blood cultures in Chonnam National University Hospital between 1994 and 1998.

Methods : One hundred twenty-four bloodstream isolates of *Candida* species (32 *C. albicans*, 36 *C. parapsilosis*, 19 *C. tropicalis*, 12 *C. glabrata*, 10 *C. pelliculosa*, 7 *C. guilliermondii*, 5 *C. lipolytica*, and 3 others) from 124 patients were tested. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of fluconazole (0.12~64 $\mu\text{g/mL}$) and itraconazole (0.03~16 $\mu\text{g/mL}$) for each isolate were determined by the NCCLS broth macro-dilution method.

Results : Fluconazole MICs were $>64 \mu\text{g/mL}$ for 4.8% (6/124) of the isolates and 16~32 $\mu\text{g/mL}$ for the 8.9% (11/124) isolates. Itraconazole MICs were $>1 \mu\text{g/mL}$ for 16% (16/124) and 0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ for 21.0% (26/124) of the isolates. *Candida* species for

which the fluconazole MICs were higher, were in general more resistant to itraconazole ($P<0.05$). There were species-related differences in MIC_{50} : those for *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* were lower than those for other species. MICs of fluconazole and itraconazole for each species did not change during the 5-year period, but resistance to fluconazole ($>64 \mu\text{g/mL}$) or itraconazole ($>1 \mu\text{g/mL}$) was observed in 4.5% (2/44) of isolates obtained from 1994 to 1996, and increased to 17.5% (14/80) of isolates recovered in 1997 to 1998 ($P<0.05$).

Conclusion : This data showed that itraconazole MICs were proportionally higher for *Candida* isolates with high fluconazole MICs, and *Candida* species with fluconazole or itraconazole resistance increased in the latter two years, although MICs of fluconazole and itraconazole for each species did not change during the 5-year span. (Korean J Infect Dis 32:179~185, 2000)

Key Words : Fluconazole, Itraconazole, Candidemia, Antifungal susceptibility testing

서 론

접수: 2000년 4월 10일, 승인: 2000년 5월 12일
교신저자: 신종희, 전남대학교병원 임상병리과
Tel: 062)220-5342, Fax: 062)224-2518
E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr

최근 항진균제 감수성 검사의 필요성이 제기되고 있다^{1~3)}. 그 이유는 첫째, 입원환자에서 칸디다혈증을 비롯한 전신성 진균 감염의 빈도가 증가하였고⁴⁾, 둘째, 진균감염 환자의 수

의 증가에 따른 항진균제 사용의 증가가 항진균제 내성 균의 출현을 야기하였기 때문이다^{5,6}. 세째, 전신적 진균감염의 치료에 ketoconazole, itraconazole 및 fluconazole 등의 다양한 항진균제 사용이 가능해져서, 항진균제 감수성 검사를 통해 적절한 항진균제의 선택이 가능해졌기 때문이다¹⁻³.

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 항진균제 감수성 검사에 사용되는 약제의 선택과 사용, 배양법, 해석법 및 정도관리법 등 항진균제 검사에 영향을 주는 다양한 인자들을 표준화시켜 M27법을 발표하였다. NCCLS M27법은 검사실간의 재현성이 우수하여 항진균제 검사의 표준법으로 추천되며, 임상적 결과를 예견할 수 있다고 한다⁷. 특히 1997년 NCCLS 소위원회에서는 균의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)와 임상적 결과와의 관계를 분석하여 다소 제한적이긴 하지만, fluconazole과 itraconazole에 대한 MIC breakpoint를 제시하였다⁸. 즉, fluconazole에 대해 MIC 64 µg/mL 이상이면 내성을, 16~32 µg/mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 8 µg/mL 이하인 경우는 감수성을 의미하며, itraconazole에 대해서는 0.125 µg/mL 이하의 감수성, 0.25~0.5 µg/mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 1 µg/mL 이상인 경우는 내성을 의미한다는 해석법을 제안하였다⁸. 항진균제 감수성 검사는 현재 검사실에서 통상적으로 사용되는 것은 권장되지 않으나 주기적으로 병원내 분리 균주에 대한 내성양상을 조사하는 목적으로 이용되는 것이 권장되고 있다³.

최근 국내에서도 심각한 감염의 원인균으로서 칸디다가 많이 분리되고 있는데^{9,10}, NCCLS M27의 해석 MIC breakpoint에 따라 내성균주는 어느 정도인지, fluconazole과 itraconazole 중 어느 것에 더 감수성인지 비교한 연구는 아직 없다. 본 연구는 최근 5년간 혈액에서 분리된 칸디다를 대상으로 fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성 검사를 실시하여 균종별 MIC 분포와 내성균의 연도별 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1994년부터 1998년까지의 5년동안 전남대학교 병원의 124명의 환자 혈액검체에서 분리된 124주의 *Candida* species를 대상으로 하였다. 최근 5년간 본 병원 임상병리과에서는 155명의 혈액배양에서 칸디다가 분리되었는데, 본 연구에서는 이중 보관이 가능했던 124주만을 대상으로 하였다. 균종

별 대상균주는 *Candida albicans* 32주, *Candida parapsilosis* 36주, *Candida tropicalis* 19주, *Candida glabrata* 12주, *Candida pelliculosa* 10주, *Candida guilliermondii* 7주, *Candida lipolytica* 5주, *Candida krusei* 1주, *Candida zeylanoides* 1주 및 *Candida rugosa* 1주였다. 분리 균은 연도별로 94년 8주, 95년 17주, 96년 19주, 97년 37주 및 98년 43주였다 (Table 1). 또 각 검사의 정도관리를 위해 표준균주 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. krusei* ATCC 6258을 매 검사마다 이용하였다.

2. 혈액배양과 *Candida* species의 동정법

혈액배양은 BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, USA)과 Vital system (bioMerieux, France)을 이용하였다. 간기하면, 임상적으로 균혈증이나 진균혈증이 의심된 환자에서 6~10 mL을 채혈하여 이 중 3~5 mL씩을 호기성 및 혐기성 배양병(Vital AER 및 Vital ANA medium, BACTEC Plus Aerobic/F 및 BACTEC Plus Anaerobic/F medium 혹은 BACTEC PEDS Plus/F medium)에 넣고 배양병은 35°C 내지 37°C에서 배양하여 BACTEC이나 Vital 기계에서 CO₂ 생산량을 측정하여 양성으로 판정될 때까지 혹은 5일간 배양하였다. 양성인 혈액 배양병은 배양액 일부를 취하여 그람 염색하고 계대배양을 시행하였다. *Candida* species의 동정에는 발아관 시험, API 20C (bioMerieux, France)와 ATB 32C system (bioMerieux, France) 검사 성적 및 cornmeal agar와 CHROMagar *Candida* (Gemini, UK)에서 48시간 배양 후 형태관찰 등을 이용하였다^{11,12}. 분리된 *Candida*는 skim milk에 넣어 -70°C에 보관하였다.

Table 1. Bloodstream Isolates of *Candida* Species Used in This Study

	No. (%) of cases					Total
	1994	1995	1996	1997	1998	
<i>C. albicans</i>	2	2	5	11	12	32 (25.8)
<i>C. parapsilosis</i>	2	5	5	12	12	36 (29.0)
<i>C. tropicalis</i>	2	7	2	4	4	19 (15.3)
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	4	8	12 (9.7)
<i>C. pelliculosa</i>	1	3	1	3	2	10 (8.1)
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	1	2	4	7 (5.6)
<i>C. lipolytica</i>	0	0	5	0	0	5 (4.0)
<i>C. krusei</i>	1	0	0	0	0	1 (0.8)
<i>C. rugosa</i>	0	0	0	1	0	1 (0.8)
<i>C. zeylanoides</i>	0	0	0	0	1	1 (0.8)
Total	8	17	19	37	43	124 (100)

3. 항진균제 감수성 검사

NCCLS M27-T⁷⁾의 지침에 따라 broth macrodilution법으로 감수성 검사를 시행하였는데, 방법을 간기하면 다음과 같다. Fluconazole (Diflucan, Pfizer)은 1,280 $\mu\text{g/mL}$ 로 만든 원액에서 0.165M의 MOPS (morpholinepropane-sulfoic acid)가 든 RPMI 1640 (pH 7.00)를 이용하여 640~1.25 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도가 되도록 희석하여 각각 0.1 mL씩 10개의 시험관에 넣었다. Itraconazole (Sporanox, Janssen Pharmaceutica, Belgium)은 10,000 $\mu\text{g/mL}$ 으로 만든 원액에서 PEG 400 (phenylethylene glycol 400, Sigma)과 0.165M의 MOPS가 든 RPMI 1640 (pH 7.00)를 이용하여 160~0.3 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도가 되도록 희석하여 각각 0.1 mL씩 10개의 시험관에 넣었다. 균주는 SDA상에서 35°C, 24시간 배양 후, 0.85% 식염수에 균을 풀어 잘 섞은 후 0.5 McFarland 탁도(spectrophotometer, 530 nm)로 맞추고 RPMI-MOPS medium에 1:2,000으로 희석하여 최종 균수가 0.5×10^3 ~ 2.5×10^3 개가 되게 하였다. 균액은 농도를 조절한 후 15분 이내에 0.9 mL씩을 10개의 시험관 (1~10번)에 각각 분주하였다. 11번 시험관은 항진균제가 없는 성장대조 시험관으로서 RPMI 배지 0.1 mL와 균액 0.9 mL을, 12번 시험관에는 배지의 정도관리를 위하여 배지만을 넣어 분주하였다. 검사시 fluconazole의 최종농도는 64~0.125 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도가 되며 itraconazole은 16~0.03 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도가 된다. 각 시험관은 35°C에 48시간 배양하였다. MIC의 판정은 growth control 시험관을 1:5로 희석하여 1번부터 10번 시험관까지 비교하며 80% 억제된 희석 배수까지로 판정하였다. 검사자에 의한 오차를 방지하기 위하여 두 사람의 관찰자가 맹검으로 판정하였다.

각 균주의 fluconazole과 itraconazole에 대한 내성 판정은

NCCLS에서 제시한 MIC breakpoint⁸⁾에 따라 fluconazole에 대해 MIC 64 $\mu\text{g/mL}$ 이상이면 내성, 16~32 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우 약용량 의존 감수성, 그리고 8 $\mu\text{g/mL}$ 이하인 경우는 감수성으로 판정하였고, itraconazole에 대해서는 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 감수성, 0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우 약용량 의존 감수성, 그리고 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 경우는 내성으로 하였다.

4. 통계처리

각 군간의 통계적 유의성은 χ^2 test를 이용하여 검정하였고, $P < 0.05$ 인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

성 적

1. Fluconazole에 대한 감수성

총 124주의 fluconazole에 대한 MIC는 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 에서 64 $\mu\text{g/mL}$ 이상까지 넓게 분포하였고 군중별로 MIC에 차이가 있었다(Table 2). *C. albicans*는 MIC 범위가 0.25-1 $\mu\text{g/mL}$ 로 가장 낮은 MIC를 보였고 *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis*가 그 다음으로 0.25~2 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 그러나 그 외 칸디다는 더 높은 MIC 범위를 보였으며 fluconazole에 대해 자연 내성을 갖는다고 알려진 *C. glabrata*와 *C. krusei*는 각각 MIC가 4~64 $\mu\text{g/mL}$ 및 64 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 군중별 fluconazole에 대한 MIC₅₀은 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*에서 모두 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 로 낮았지만, *C. glabrata*, *C. lipolytica*, *C. guilliermondii* 및 *C. pelliculosa*에서는 32, 16, 8 및 4 $\mu\text{g/mL}$ 로서 군중별로 차이를 보였다. 전체적으로 124주중 fluconazole MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이하(감수성)인 균주는 107주로 86.3%였고, 16~32 $\mu\text{g/mL}$ (약용량 의존 감수성)인

Table 2. Fluconazole MICs for Bloodstream Isolates of *Candida* Species

Species	No.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)			No. of isolates at MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	<8	6~32	>64
<i>C. albicans</i>	32	0.5	0.5	0.25~1.0	32	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	36	0.5	1.0	0.25~2.0	36	0	0
<i>C. tropicalis</i>	19	0.5	1.0	0.25~2.0	19	0	0
<i>C. glabrata</i>	12	32	64	4~64	2	5	5
<i>C. pelliculosa</i>	10	4	8	4~8	10	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	7	8	16	2~16	6	1	0
<i>C. lipolytica</i>	5	16	32	16~32	0	5	0
<i>C. krusei</i>	1	—	—	64	0	0	1
<i>C. rugosa</i>	1	—	—	1	1	0	0
<i>C. zeylanoides</i>	1	—	—	4	1	0	0

균주는 11주(8.9%), 그리고 64 $\mu\text{g/mL}$ 이상(내성)인 균주는 6주(4.8%)이었다.

2. Itraconazole에 대한 감수성

칸디다 124주의 itraconazole에 대한 MIC는 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 에서 16 $\mu\text{g/mL}$ 까지 넓게 분포하고 있고 역시 *C. albicans*는 MIC₅₀이 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 으로 낮았고 *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis*의 MIC₅₀은 각각 0.03 및 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. pelliculosa* 및 *C. lipolytica*는 MIC₅₀이 각각 4, 0.5, 0.5 및 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 로서 균종별로 차이를 보였다. *C. glabrata* 12주와 *C. krusei* 1주는 모두 MIC가 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상이었고 *C. guilliermondii* 7주는 MIC 0.25~2 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 전체적으로 124주중 itraconazole MIC가 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 이하(감수성)인 균은 82주(66.1%)이고 MIC가 0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ (약용량 의존 감수성)인 균은 26주(21.0%), 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상(내성)인 균은 16주(12.9%)이었다(Table 3).

3. Fluconazole과 itraconazole의 내성 비교

Fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성 결과를 NCCLS MIC breakpoint에 따라 비교하면 다음과 같다. 균종별로 *C. albicans* (n=32), *C. parapsilosis* (n=36) 및 *C. tropicalis* (n=19)는 모두 fluconazole에 감수성을 보였고 itraconazole에는 *C. albicans*는 모두 감수성이었으나 *C. parapsilosis* 3주(8.3%) 및 *C. tropicalis*는 4주(21.1%)가 약용량 의존 감수성이고 나머지 균주는 모두 감수성이었다. *C. pelliculosa* (n=10)는 fluconazole에 모두 감수성이었으나 itraconazole에는 모두 약용량 의존 감수성이었다. *C. lipolytica* (n=5)는 fluconazole과 itraconazole에 모두 약용량 의존 감수성이었다. *C. glabrata* (n=12)는 5주가 fluconazole에 내성인 반면 itraconazole에는

12주 모두가 내성이었고, *C. guilliermondii* (n=7)는 fluconazole에는 1주만이 약용량 의존 감수성이고 6주는 감수성인 반면, itraconazole에는 3주가 내성이고 4주가 약용량 의존 감수성이었다. 또 *C. krusei* 1주는 fluconazole과 itraconazole에 모두 내성이었다. 124주중 fluconazole MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이하인 107주 중 itraconazole MIC가 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주는 25주(23.4%)인 반면, fluconazole MIC가 16 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 17주는 모두(100%) itraconazole에도 MIC가 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 증가되어 있었다($P<0.05$). 따라서 전체적으로 fluconazole에 MIC가 증가된 균은 itraconazole에도 더 내성이었고, fluconazole에 내성인 균은 6주(4.8%)인데 비해 itraconazole에 대해 내성인 균주는 16주(12.9%)로 더 많았다($P<0.05$) (Table 2, 3).

4. 연도별 내성균 분리 비교

최근 5년 동안 분리된 칸디다의 fluconazole과 itraconazole에 대한 내성의 변화를 연도별로 비교해 보았을 때, 동일 균종내 연도에 따른 MIC변화는 관찰되지 않았다. Fluconazole이나 itraconazole에 내성을 보인 균종은 *C. krusei*, *C. guilliermondii*와 *C. glabrata*로서 연도별로 혈액에서 칸디다가 분리된 환자 수를 비교해 보았을 때 이들 세 균종은 연도별로 94년 1명, 95년 0명, 96년 1명에서 분리되었으나 97년에는 6명, 그리고 98년에는 12명에서 분리되어 점차 증가 분리는 경향이었다(Table 1). 전체적으로 fluconazole (MIC ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$)이나 itraconazole (MIC ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$)에 내성인 균주는 94~96년에는 2주(2/44, 4.5%)인 반면, 97~98년에는 14주(17.5%, 14/80)로서 증가하였다($P<0.05$).

Table 3. Itraconazole MICs for Bloodstream Isolates of *Candida* Species

Species	No.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)			No. of isolates at MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	<0.125	0.25~0.5	>1.0
<i>C. albicans</i>	32	0.03	0.06	0.03~0.12	32	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	36	0.03	0.12	0.03~0.25	33	3	0
<i>C. tropicalis</i>	19	0.06	0.25	0.03~0.25	15	4	0
<i>C. glabrata</i>	12	4	16	1~16	0	0	12
<i>C. pelliculosa</i>	10	0.5	0.5	0.25~0.5	0	10	0
<i>C. guilliermondii</i>	7	0.5	2	0.25~2	0	4	3
<i>C. lipolytica</i>	5	0.25	0.25	0.25~0.25	0	5	0
<i>C. krusei</i>	1	—	—	1.0	0	0	1
<i>C. rugosa</i>	1	—	—	0.03	1	0	0
<i>C. zeylanoides</i>	1	—	—	0.06	1	0	0

고 안

Azole계 항진균제는 에르고스테롤의 합성 억제제로서 imidazole (clotrimazole, miconazole, ketoconazole)과 triazole (fluconazole과 itraconazole) 등이 있다¹³⁾. 이 중 fluconazole과 itraconazole의 전신성 진균 감염의 치료에 자주 사용되고 있다¹³⁾. 최근 칸디다혈증의 원인균으로 다양한 *Candida* species 들이 분리되고 있는데, 이들을 대상으로 fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성 성적을 비교한 성적은 접하기 어렵다. 본 연구에서는 칸디다혈증의 항진균 치료제의 선택을 위한 지표로서 표준법인 NCCLS M27법을 이용하여 최근 5년간 혈액에서 분리된 다양한 칸디다 균종을 대상으로 fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성 검사를 실시하여 칸디다 균종별 MIC 분포와 내성균의 유무를 알아보았다.

칸디다는 균종별로 fluconazole MIC가 다르다고 알려져 있다. 본 연구에서 흔히 분리되는 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, 및 *C. tropicalis*는 낮은 fluconazole MIC를 보인 반면 그 외 *Candida* species는 더 높은 MIC를 보여 다른 성적들과 유사하였다. 혈액에서 분리된 칸디다의 fluconazole에 대한 MIC₅₀은 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*에서 모두 0.5 µg/mL로 낮았는데, Price 등¹⁴⁾도 각각 0.125, 0.5 및 0.5 µg/mL로, Simor 등은 0.25, 0.5 및 0.5 µg/mL으로 보고 하였다. 최근 Canton 등¹⁵⁾은 혈액에서 분리된 균주중 *C. albicans* 3.1% (2/65), *C. parapsilosis* 1.7% (1/58) 및 *C. tropicalis* 12.5% (1/8)에서 fluconazole MIC가 16 µg/mL 이상이었다고 하였는데, 본 성적에서 *C. albicans*, *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis* 균주 중 MIC가 16 µg/mL 이상인 균주는 없었다. Fluconazole에 자연내성을 갖는다고 알려진³⁾ *C. glabrata*와 *C. krusei*는 본 성적에서도 각각 MIC 4~64 µg/mL 및 64 µg/mL의 높은 MIC를 보였다. 칸디다혈증의 원인으로 비교적 보고가 드문 *C. lipolytica*, *C. guilliermondii* 및 *C. pelliculosa*의 MIC₅₀은 16, 8 및 4 µg/mL로서 다소 높았다. 이러한 새롭게 나타나는 칸디다 균종의 항진균제 감수성은 균종별로 차이를 보일 수 있으므로 추후 많은 균주를 이용한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

Candida species의 대부분은 itraconazole에 매우 감수성이 있어 90% 이상의 균이 1.0 µg/mL의 농도에 억제되며 50~75%가 0.12 µg/mL의 농도에서 억제된다고 한다³⁾. Simor 등¹⁶⁾은 혈액에서 분리된 균의 itraconazole에 대한 MIC₅₀은 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*에서 모두 0.06, 0.12 및 0.25 µg/mL라고 하였는데 본 성적에서도 0.03, 0.03 및

0.06 µg/mL으로 낮았다. 아직 itraconazole에 내성 *C. albicans*는 보고가 없는데, 본 성적에도 내성 *C. albicans*는 없었다. *C. albicans*, *C. tropicalis* 및 *C. parapsilosis*보다 fluconazole MIC가 높았던 *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. pelliculosa* 및 *C. lipolytica*는 itraconazole MIC₉₀이 각각 16, 2, 0.5 및 0.25 µg/mL로서 위 균종보다 더 높은 MIC를 보여 itraconazole에 대한 MIC도 균종별로 차이를 보였다.

Barchieisi 등¹⁷⁾은 후천 면역결핍증 환자의 구인두 칸디다증에서 분리된 *C. albicans* 중 fluconazole MIC 4 µg/mL 이하인 균의 itraconazole에 대한 MIC₅₀과 MIC₉₀은 0.03 µg/mL 이하와 0.25 µg/mL인 반면 fluconazole MIC 8 µg/mL 이상인 균의 itraconazole MIC₅₀과 MIC₉₀은 0.5 µg/mL 이하와 1.0 µg/mL으로 더 높았다고 하였다. 그들은 이러한 현상을 azole 항진균제간의 교차 내성(cross-resistance)로 설명하였는데, ketoconazole에 내성인 *C. albicans*가 ticonazole과 miconazole에 내성을 갖는 것도 이와 유사하다고 하였다. *C. albicans*가 아닌 칸디다 균종에서 fluconazole과 itraconazole의 내성을 비교한 연구는 거의 접하기 어려운데, 본 연구 결과, fluconazole에 대한 MIC가 높은 균종은 itraconazole에 대해서도 MIC가 더 높음을 알 수 있었다. 즉, *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*는 모두 fluconazole에 감수성 (MIC 2 µg/mL 이하)을 보였고 itraconazole에는 대부분 감수성 (0.25 µg/mL 이하)인 반면, fluconazole MIC가 4~8 µg/mL 사이로 다소 증가된 *C. pelliculosa*는 itraconazole에 모두 약용량 의존 감수성이었다. 또 *C. lipolytica*, *C. glabrata* 및 *C. guilliermondii*는 fluconazole MIC가 2~64 µg/mL 사이였는데, 이들 균주의 itraconazole MIC는 0.25~16 µg/mL로서 더 높았다. 이러한 성적은 fluconazole과 itraconazole 사이의 교차내성은 *C. albicans* 뿐 아니라 그 외 *Candida* species에서도 존재함을 입증하였다.

본 성적에서 124주중 fluconazole에 내성인 균은 6주(4.8%)인데 비해 itraconazole에 대해 내성인 균주는 16주(12.9%)로 더 많았고, fluconazole에 약용량 의존 감수성인 균주가 11주(8.9%)인데 비해, itraconazole에 약 용량 의존 감수성인 균주는 26주(21.0%)였다. 즉, 전체적으로 fluconazole보다 itraconazole에 내성인 균이 더 많았다. 이러한 성적으로 칸디다혈증의 치료에 itraconazole 보다는 fluconazole이 더 유용할 거라고 생각된다. 그러나 칸디다혈증에서 MIC breakpoint와 임상적 결과와의 관계를 위해서는 더 많은 연구가 필요하다. 침습적 칸디다증 환자에서 항진균제 감수성 성적과 임상적 결과와의 관계에 대한 연구는 지금까지 Rex 등¹⁸⁾의 한 보고가 있을 뿐인데, 그들은 fluconazole MIC가 낮을

수록 오히려 치료에 실패한 예상 밖의 결과를 얻었다. 그 이유에 그들은 다음의 두 가지 가능성으로 설명하였다. 첫째, 대상 균주 중 MIC가 높은 균주가 4주로서 적기도 하였지만 백혈구 감소증이 없는 칸디다혈증 환자에서 1일 fluconazole을 400 mg 사용할 경우 MIC의 상대적 해석 breakpoint는 64 $\mu\text{g/mL}$ 이거나 혹은 그 이상일 것이라는 것이다. 둘째, 혈관내 카테터 교환 등의 숙주측 요인이 중요한 역할을 한다는 것이다. 따라서 현재 NCCLS의 fluconazole과 itraconazole에 대한 MIC breakpoint도 아직은 구인두 칸디다증 환자에서만 적용되는 자료이며 *C. albicans*가 아닌 칸디다 균종에는 아직은 제한적이다.

Borg-von Zepelin 등¹⁹⁾은 한 대학병원에서 fluconazole의 사용을 시작한 후 임상 검체에서 분리된 *Candida* 균종에 큰 변화가 있었다고 보고하였다. 즉, fluconazole 사용 전에는 *C. albicans* (79.6%), *C. tropicalis* (8.2%) 및 *C. glabrata* (4.2%)의 순서인데 비해 fluconazole 사용 후에는 *C. albicans* (69.3%), *C. glabrata* (8.6%) 및 *C. tropicalis* (7.8%)의 순서로 *C. glabrata*가 *C. tropicalis*보다 약간 더 많다고 보고하였다. 본 성적에서 최근 5년간 혈액에서 분리된 균주의 fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성은 동일 균종 안에서는 큰 차이가 없었으나 fluconazole과 itraconazole에 대해 내성 균종인 *C. glabrata*와 *C. guilliermondii* 등의 분리가 점차 증가되는 경향이였다. 이처럼 *C. glabrata*와 *C. guilliermondii*의 분리가 점차 증가되는 것은 본 병원에서의 fluconazole 사용과 연관이 있지 않나 생각되었다. 즉, fluconazole과 itraconazole은 병원에서 흔히 사용되는 항진균제이므로 앞으로 항진균제 사용에 따라 임상검체에서 분리되는 칸디다 균종이 변화하거나 내성 균주가 출현할 가능성이 있다. 따라서 병원에서는 칸디다의 연도별 내성 (MIC)를 추적하기 위한 주기적인 항진균제 감수성 검사가 필요하다고 생각된다. 또 혈액에서 분리된 *Candida* species에 대한 생체 외 항진균제 감수성 성적은 추후 칸디다혈증 환자에서 임상적 결과와의 연관성을 조사할 수 있는 좋은 자료가 될 것으로 기대된다.

요 약

목 적 : Fluconazole과 itraconazole은 azole계 항진균제로서 칸디다증의 치료에 흔히 이용되고 있다. 본 연구는 최근 5년간 전남대학교병원 환자 혈액에서 분리된 칸디다를 대상으로 fluconazole과 itraconazole에 대한 감수성 검사를 동시에 실시하여 비교하고, 균종별 MIC (minimal inhibitory

concentration) 분포와 내성균의 유무를 알아보았다.

방 법 : 1994년부터 1998년까지 5년간 124명의 혈액에서 분리된 칸디다 124주(*C. albicans* 32주, *C. parapsilosis* 36주, *C. tropicalis* 19주, *C. glabrata* 12주, *C. pelliculosa* 10주, *C. lipolytica* 5주, *C. guilliermondii* 7주, 그외 3주)에 대하여 fluconazole (0.12~64 $\mu\text{g/mL}$)과 itraconazole (0.03~16 $\mu\text{g/mL}$)에 대한 감수성 검사를 NCCLS M27 broth macrodilution 방법으로 실시하였다.

성 적 : 124주 중 fluconazole MIC가 16~32 $\mu\text{g/mL}$ 및 64 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주는 각각 전체적으로 124주중 11주(8.9%) 및 6주(4.8%)이었고, itraconazole MIC가 0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 및 1 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균은 26주(21.0%) 및 16주(12.9%)로서, 전체적으로 fluconazole에 MIC가 높은 균은 itraconazole에도 더 내성이었다. 균종별로 fluconazole과 itraconazole MIC₅₀은 차이를 보여 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*는 다른 균종에 비해 MIC₅₀이 더 낮았다. 동일 균종내 균주간에 fluconazole과 itraconazole에 대한 연도에 따른 MIC 변화는 관찰되지 않았으나, fluconazole이나 itraconazole에 내성인 균주가 94~96년에는 4.5% (2/44)인 반면, 97~98년에는 17.5% (14/80)로 증가하였다($P<0.05$).

결 론 : 최근 5년간 혈액에서 분리된 칸디다에 대해 fluconazole과 itraconazole 감수성 검사를 시행한 결과, 각 균종내 연도별 MIC 변화는 관찰되지 않았으나, fluconazole에 대한 MIC가 높은 균은 대개 itraconazole에도 MIC가 높았고, 이들에 대해 MIC가 증가된 균종의 분리가 최근 2년간 증가된 경향이 있었다.

감사의 글

본 연구는 1998년 전남대학교 학술연구비에 의해 지원되었음.

참 고 문 헌

- 1) Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al.: 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 24:235-247, 1997
- 2) 신종희 : 항진균제 감수성 검사와 임상적 응용. 대한화

- 학요법학회지 16:291-298, 1998
- 3) Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG: *Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications*. Clin Infect Dis 24:776-784, 1997
 - 4) Beck-Sagué C, Jarvis WR: *Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990*. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 167:1247-1251, 1993
 - 5) Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA: *Resistance of Candida species to fluconazole*. Antimicrob Agents Chemother 39:1-8, 1995
 - 6) Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN: *Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of in vitro data with clinical outcome*. J Clin Microbiol 34:489-495, 1996
 - 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts*. Proposed standard M27-P. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992
 - 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts*. Approved standard M27-A. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997
 - 9) 고경식, 권선희, 김병준, 김구엽, 서환조: 병원성 칸디다혈증에 관한 임상적 고찰. 감염 27:477-483, 1995
 - 10) 신중희, 임우현, 신동현, 서순팔, 양동욱: 임상검체와 의료진에서 분리된 *Candida Species*의 분석. 감염 31: 481-486, 1999
 - 11) Warren NG, Hazen KC: *Candida, cryptococcus and other yeasts*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. p 1184, Washington DC, American Society for Microbiology, 1999
 - 12) 신중희, 조 덕, 김수현, 변동익, Nolte FS, 양동욱: 혈액배양에서 CHROMagar *Candida*를 이용한 *Candida species*의 동정. 임상병리학회지 17:128-136, 1997
 - 13) Fromtling RA: *Overview of medically important antifungal azole derivatives*. Clin Microbiol Rev 1:187-217, 1988
 - 14) 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 38:1422-1427, 1994
 - 15) Canton E, Peman J, Carrillo-Munoz A, Orero A, Ubeda OP, Viudes A, et al.: *Fluconazole susceptibilities of bloodstream Candida sp. isolates as determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards method M27-A and two other methods*. J Clin Microbiol 37:2197-2200, 1999
 - 16) Simor AE, Goswell G, Louie L, Lee M, Louie M: *Antifungal susceptibility testing of yeast isolates from blood cultures by microbroth dilution and the E test*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16:693-697, 1997
 - 17) Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Fothergill AW, Rinaldi MG: *In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus*. Antimicrob Agents Chemother 38:1530-1533, 1994
 - 18) 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 39:40-44, 1995
 - 19) Borg-von Zepelin M, Eifert H, Kann M, Ruchel R: *Changes in the spectrum of fungal isolates: results from clinical specimens gathered in 1987/88 compared with*

186 신종희 외 4인 : 칸디다의 Fluconazole과 Itraconazole에 대한 감수성

*those in 1991/92 in the Univerdity Hospital Gottingen,
Germany. Mycoses 36:247-253, 1993*