감 염 제 33 권 제 3 호 2001년
Vol. 33, No. 3, 186~193

□원 저□

최근 혈액에서 분리되는 칸디다 균종의 분리추이와 항진균제 감수성

연세대학교 원주의과대학 임상병리학교실, 내과학교실*

어 영 · 장인호 · 윤갑준 · 김효열*

Isolation Trend and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures

Young Uh, M.D., In Ho Jang, M.S., Kap Jun Yoon, M.D. and Hyo Youl Kim, M.D.*

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Background : The frequency of nosocomial bloodstream infections by *Candida* species has risen dramatically in the past two decades, and a noticeable shift in the species of *Candida* causing bloodstream infection toward non-albicans species has occurred. Also, the isolation frequency of *Candida* species are influenced by patient type, nation and region, study period, and investigators. The aim of this study is to investigate the isolation rates and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood cultures at Wonju Christian Hospital during the recent four years (1997~2000).

Methods : For one-hundred twenty-seven isolates of *Candida* species from blood cultures, we analyzed the isolation frequency by year, age/sex, and department. Identification of yeasts was done by germ tube test and ATB ID 32 C kit. Antifungal susceptibilities to flucytosine, amphotericin B, nystatin, miconazole, econazole, and ketoconazole were determined by ATB FUNGUS.

Results : The isolation rates of *Candida* species in decreasing order were *C. albicans* (44.9%), *C. parapsilosis* (21.3%), *C. glabrata* (14.2%), and *C. tropicalis* (9.5%). The isolation rates of *Candida* species by year were as follows; *C. albicans* decreased from 61.5% in 1997 to 33.3% in 2000; *C. tropicalis* decreased from 23.1% in 1997 to 5.0% in 2000; *C. parapsilosis* increased from 0% in 1997 to 30.8% in 2000; and *C. glabrata* increased from 7.7% in 1997 to 18.0% in 2000. Of 127 *Candida* species, all but one isolates were susceptible to amphotericin B.

Conclusion : This data showed that the candidemia by *C. albicans* and *C. tropicalis* are decreasing trend, and candidemia by *C. parapsilosis* and *C. glabrata* are increasing trend in recent four years. (Korean J Infect Dis 33:186~193, 2001)

Key Words : Blood culture, Candidemia, *Candida*, Amphotericin B

서 론

칸디다혈증은 1980년대 이후로 항암제와 면역억제제의 투여, 장기이식, 침습적 처치술, 고농도 영양액 주입 및 광범위 항균제 투여 등이 증가함에 따라 3차 병원 및 대학병원에서 면역기능저하환자의 중요한 기회 감염 및 병원감염의 원인균으로 부상하고 있다[1-3]. 미국의 National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system[1]의 1980년부터 1990년까지의 자료에 의하면 병원 감염 중 진균에 의한 혈류 감염은 1980년 5.4%에서 1990년에는 9.9%로 급격히 증가하였으며, 국내에서도 1990년대를 전후로 증가하는 추세에 있다[4-7]. 진균에 의한 혈류 감염의 대부분은 칸디다 균주로서 미국의 경우 혈액 배양에서 4번째로 흔히 분리되는 균종이다[3]. 칸디다혈증의 주요 원인균의 분리 빈도는 환자의 구성 분포와 치료법의 종류, 선행 위험 인자 등에 따라 달라서, 과거에는 *Candida albicans*가 대부분을 차지하였으나 최근에는 *C.*

접수 : 2001년 3월 19일, 승인 : 2001년 4월 23일
교신저자 : 어 영. 원주기독병원 임상병리과
Tel : 033)741-1596, Fax : 033)731-0506
E-mail : u931018@wonju.yonsei.ac.kr

albicans 이외의 칸디다에 의한 균혈증이 증가하고 있다[7-9]. 칸디다혈증에 의한 사망 위험도는 진균 이외의 혈류 감염보다 약 2배 정도가 높으며[1], 사망률은 선행 위험인자에 따라 90%까지 높을 수 있으나 적합한 항진균제를 감염 초기에 사용하면 유병률과 사망률을 줄일 수 있다[5, 10, 11].

이에 본 연구에서는 최근 4년 동안 혈액에서 분리된 칸디다를 대상으로 검체별, 과별 및 연령별분리율과 각 균종의 항진균제 감수성을 살펴보았다.

재료 및 방법

1997년 1월부터 2000년 12월까지 4년 동안 원주기독병원 임상병리과에 혈액배양이 의뢰된 검체 중 칸디다 균종이 분리된 환자를 대상으로 하였다. 호기성 혈액배양은 BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, USA)과 Vital system (bioMérieux sa, Marcy-l'Etoile, France)의 두가지 혈액배양자동화 장비를 이용하였고, BACTEC 9240 system에는 BACTEC Plus Aerobic/F 배양병을 사용하였으며 Vital system에는 Vital AER 배양병을 사용하여 5일간 배양하였다. 칸디다 균종의 동정은 발아관 시험을 시행한 후 양성이면 *Candida albicans*로 동정하였고 발아관 음성인 균주는 ATB ID 32 C (bioMérieux sa, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 동정하였다. 칸디다 균종의 항진균제 감수성은 ATB FUNGUS (bioMérieux sa, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 flucytosine, amphotericin B, nystatin, miconazole, econazole 및 ketoconazole의 6가지 약제에 대하여 시험하였다.

혈액배양에서 동일한 균주가 입원기간 동안 연속하여 분리된 경우에는 최초 분리된 균주만을 분석대상으로 하였으며 동일 환자에서 균종이 다른 칸디다 균종은 분석대상에 포함하였다.

결 과

연구기간 동안 혈액에서 칸디다 균종이 분리된 환자는 124명으로서 이 중 42명은 입원기간 동안 2회 이상 반복하여 분리되었고, 3명은 두 종류의 칸디다 균종이 동시에 분리되었다. 칸디다의 균종별 분리율은 *C. albicans* 44.9%, *C. parapsilosis* 21.3%, *C. glabrata* 14.2%, *C. tropicalis* 9.5%의 순으로 분리되었으며, 연도별로는 1997년에 13주, 1998년 29주, 1999년 46주, 2000년에 39주가 분리되었다. *C. albicans*는 1997년에 61.5%의 분리율이었으나 2000년에는 33.3%로서 급격히 감소하였고, *C. parapsilosis*는 1998년부터 분리율이 급격히 증가하여 2000년에는 30.8%의 분리율이었으며 *C. glabrata*는 연구기간 동안 지속적으로 분리율이 증가하여 2000년에는 18.0%의 분리율이었고 *C. tropicalis*는 연도별로 2~4균주가 분리되었으나 분리율은 1997년 이후로 계속 감소하여 1997년 23.1%에서 2000년에는 5.0%였다 (Table 1). 참고로 *Cryptococcus*는 연구기간 동안 *C. neoformans* 2균주와 *C. albidus* 1균주만이 분리되었다.

칸디다 균종이 분리된 환자 중 다균혈증(polymicrobial bacteremia)의 빈도는 11.3% (14/124)로서 13명은 2가지 균종이 분리되었고 1명은 3가지 균종이 분리되었으며 3명은 두 종류의 칸디다 균종이 분리되었다(Table 2).

10균주 이상이 분리된 칸디다 중에서 *C. glabrata*를 제외한 3균종은 남자에서의 분리율이 여자보다 3~5배 높았다. 연령에 따른 분리율은 1세 미만의 유아에서 10.2% (13/127)

Table 1. Number (%) of Candidemia Patients by Years

Organisms	Years				Total No. (%)
	1997	1998	1999	2000	
Candida albicans	8 (61.5)	12 (41.3)	24 (52.2)	13 (33.3)	57 (44.9)
Candida parapsilosis		7 (24.1)	8 (17.4)	12 (30.8)	27 (21.3)
Candida glabrata	1 (7.7)	4 (13.8)	6 (13.0)	7 (18.0)	18 (14.2)
Candida tropicalis	3 (23.1)	3 (10.3)	4 (8.7)	2 (5.0)	12 (9.5)
Candida guilliermondii		1 (3.5)		2 (5.0)	3 (2.4)
Candida famata	1 (7.7)	1 (3.5)			2 (1.5)
Candida sake			1 (2.2)	1 (2.6)	2 (1.5)
Candida intermedia		1 (3.5)		1 (2.6)	2 (1.5)
Candida krusei			1 (2.2)		1 (0.8)
Candida species			2 (4.3)	1 (2.6)	3 (2.4)
Total	13 (100.0)	29 (100.0)	46 (100.0)	39 (100.0)	127 (100.0)

Table 2. Organisms of Polymicrobial Bacteremia in Patients with Candidemia

Organisms	No. of patients with polymicrobial bacteremia						Total
	CAL	CGL	CTR	CFM	CKR	CPA	
CAL		1					1
CTR		1					1
CAN						1	1
CNS	2			1			3
SAU		1			1		2
GPR	2						2
PS-			1				1
SMA			1				1
EFM	1		1*				1
Total	5	3	3	1	1	1	14

**C. tropicalis*, *S. aureus*, and *E. faecium* are simultaneously isolated, Abbreviations : CAL, *Candida albicans*; CGL, *Candida glabrata*; CTR, *Candida tropicalis*; CFM, *Candida famata*; CKR, *Candida krusei*; CPA, *Candida parapsilosis*; CAN, *Candida* species; CNS, coagulase-negative staphylococci; SAU, *Staphylococcus aureus*; GPR, gram-positive rod; PS-, *Pseudomonas* species; SMA, *Serratia marcescens*; EFM, *Enterococcus faecium*

였고 1～39세까지는 11.8% (15/127)로 낮았으며 40세 이후부터 연령이 증가함에 따라 분리율이 증가하는 경향을 보였다(Table 3).

과별로 칸디다 분리율은 호흡기 내과, 혈액종양 내과, 외과 및 소아과의 순으로 높았고, 호흡기 내과는 *C. albicans*, *C. parapsilosis*와 *C. glabrata*가 각각 40.6%, 25.0% 및 21.8%의 분리율이었으며 혈액종양내과는 전체 분리율에 비해 *C. albicans*는 30.0%로 낮았고 *C. tropicalis*는 20.0%로 높았으며, 외과는 *C. parapsilosis*의 분리율이 33.3%로 높았으며 소아과는 *C. albicans*의 분리율이 86.7%로 대부분을 차지하였다(Table 4).

칸디다는 nystatin에 모두 100%의 감수성이었고 amphotericin B에는 *C. albicans* 1균주를 제외한 모든 균주가 감수성이었다. 균종별로 *C. albicans*와 *C. parapsilosis*는 flucytosine에 각각 83%와 85%의 감수성이었고, 3종류의 imidazoles 약물에는 각각 72～80% 및 93～96%의 감수성이었다. *C. glabrata*는 시험한 모든 항진균제에 100% 감수성이었고 *C. tropicalis*는 3종류의 imidazoles 약물에 36%의 낮은 감수성이었다(Table 5).

Table 3. Isolation Frequency of *Candida* Species according to Age and Sex

Organisms	Sex	Age (Years)									Total
		<1	1～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	≥70	
CAL	M	9	2	2		2	9	6	4	6	40
	F	3			1		1	4	6	2	17
CPA	M			1	1		3	4	6	6	21
	F		1					3		2	6
CGL	M					1	2	2	1	4	10
	F						1	1	1	5	8
CTR	M						1	3	3	3	10
	F			1	1						2
CGU	M						1		1		2
	F								1		1
CFM	M								2		1
CSA	M					1					1
	F							1			1
CIM	M						2				2
CKR	M								1		1
CAN	M	1							1		2
	F			1							1
Total	M	10	2	3	1	4	18	15	19	19	91
	F	3	1	2	2		2	9	8	9	36

Abbreviations : CAL, *Candida albicans*; CPA, *Candida parapsilosis*; CGL, *Candida glabrata*; CTR, *Candida tropicalis*; CGU, *Candida guilliermondii*; CFM, *Candida famata*; CSA, *Candida sake*; CIM, *Candida intermedia*; CKR, *Candida krusei*; CAN, *Candida* species

Table 4. Isolation Frequency of *Candida* Species according to Departments

Organisms	No. of patients by department																Total
	Medical wards										Surgical wards						
	EM	PED	PUL	GI	REH	NM	HO	NEP	CAR	END	NS	GS	CS	URO	ENT	OT	
CAL	3	13	13	4		3	6	4		1	2	6			1	1	57
CPA		1	8	1			5	1			1	6	1	1	1	1	27
CGL	1		7	1	1		2	1	1			2	1	1			18
CTR			2		1		4	1			1	2		1			12
CGU			1				1			1							3
CFM							1				1						2
CSA													2				2
CIM							1					1					2
CKR			1														1
CAN		1										1			1		3
Total	4	15	32	6	2	3	20	7	1	2	5	18	4	3	3	2	127

Abbreviations : EM, emergency medicine; PED, pediatrics; PUL, pulmonary section; GI, gastrointestinal section; REH, rehabilitation ward; NM, neurology; HO, hemato-oncologic section; NEP, nephrologic section; CAR, cardiologic section; END, endocrinologic section; NS, neurosurgery; GS, general surgery; CS, chest surgery; URO, urosurgery; ENT, head & neck surgery; OT, other departments; Other abbreviations : See Table 2

Table 5. Susceptibilities of *Candida* Species Isolated from Blood

Organisms (No. of isolates tested)	Antifungal agents*					
	5FC	AMB	NYS	MIC	ECO	KET
Candida albicans (54)	83	98	100	76	72	80
Candida parapsilosis (27)	85	100	100	96	93	96
Candida glabrata (18)	100	100	100	100	100	100
Candida tropicalis (11)	100	100	100	36	36	36
Candida guilliermondii (3)	100	100	100	67	67	100
Candida famata (2)	100	100	100	100	100	100
Candida sake (2)	100	100	100	100	100	100
Candida intermedia (2)	50	100	100	100	50	50
Candida krusei (1)	0	100	100	100	100	100
Candida species (3)	67	100	100	100	100	100

Abbreviations : 5FC, 5-flucytosine; AMB, amphotericin B; NYS, nystatin; MIC, miconazole; ECO, econazole; KET, ketoconazole

칸디다 균종은 입원기간이 1주 이상인 환자에서의 분리율이 85.8%였고 입원 4주 이후에 분리되는 경우가 52.8%로 가장 많았다(Table 6).

고 찰

혈액에서 분리되는 진균의 비율은 면역기능 저하 환자의 증가, 장기간의 광범위 항균제의 사용 및 혈관내 인공 장치 삽입술 사용 등으로 기회감염이 증가함에 따라 증가하는 추세에 있다[1-3]. 연세의료원의 혈액배양 자료에 의하면 1974~1983년의 진균 분리율은 0.9%에서 1984~1993년에는 1.9%로 증가하였고[12] 경희의료원의 혈액배양 결과에서도 1986~1988년의 연도별 진균 분리율은 1.4%이하였으나 1989~1996년에는 2.4~6.5%로 증가하였으며[13] 원주기독병원에서도 1986~1990년의 연도별 진균 분리율은 1% 이하였으나 1991~1995년에는 2.8~4.2%였다[14]. 진균혈증의 빈도와 균종별 분리율은 병원의 특성에 따라 화상 센타, 암 센타, 장기이식 센타, 중환자실 등이 활성화되어 있는 3차 진료 병원에서 높으며 임상의사의 칸디다혈증에 대한 개념과 임상병리과의 진균 검출과 동정 수준에 의해서도 달라질 수 있다. 즉, 칸디다혈증은 세균에 의한 균혈증과는 달리 임상증상이 비특이적이므로 혈액배양을 의뢰하지 않을 가능성이

Table 6. Isolation No. of *Candida* Species according to Hospital Stay

Organisms	Isolation No. by hospital stay								Total
	OD	1D	2D	4～7D	8～14D	15～21D	22～27D	>27D	
CAL	4	1		4	10	6	5	27	57
CPA		1		1	4	4	2	15	27
CGL	2	1	1		1	1	3	9	18
CTR					2	1	1	8	12
CGU								3	3
CFM				1				1	2
CSA							1	1	2
CIM					1			1	2
CKR					1				1
CAN					1		1	1	3
Total	8	3	1	6	20	12	13	67	127

Abbreviations : D, day(s); other abbreviations, See Table 2

있으며, 임상병리과에서는 혈액에서 칸디다가 분리되었을 때 germ tube 법만 시행하는 경우에는 *C. albicans* 이외의 균종에 대한 분리빈도를 알 수가 없다. 그러나 칸디다혈증은 발생빈도가 증가하고 있을 뿐만 아니라 사망률이 높으며 균종에 따라 azole 약제에 대한 감수성 양상이 다를 수 있기 때문에 신속하고 정확한 감별동정과 약제 감수성 시험이 요구된다[15].

칸디다혈증의 원인균으로는 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 및 *C. krusei*의 5종이 95%를 차지하며 분석시기, 지역, 병원 등에 따라 우세균의 분포가 다르다[16]. Pfaller 등[16]은 1997～1998년의 미국, 캐나다 및 중남미 세 지역의 34개 병원을 대상으로 한 자료에서 미국은 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 및 *C. krusei*의 순서로 분리되었으나 중남미에서는 *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* 및 *C. krusei*의 순서였다. 또한 *C. albicans*는 미국의 경우 1997년의 56.2%에서 1998년에 54.4%로 다소 감소하였으나 캐나다와 중남미는 1997년의 52.5%와 40.5%에서 1998년에는 각각 70.1%와 44.6%로 증가하였고, *C. glabrata*는 세지역 모두에서 소폭으로 증가하였으며, *C. parapsilosis*는 미국에서 증가하였으나 캐나다와 중남미는 20% 내외의 큰 폭으로 감소하였으며, *C. tropicalis*는 미국과 캐나다에서는 감소하였으나 중남미에서는 8%가 증가하였다. 국내의 강 등[13]은 *C. albicans* (48.0%), *C. parapsilosis* (17.3%), *C. tropicalis* (16.5%), *C. glabrata* (6.3%)의 분리빈도를 보고하였으나 신 등[17]은 *C. parapsilosis*가 35.2%로 가장 높았고 그 다음으로는 *C. albicans* (29.6%), *C. glabrata* (9.4%) 및 *C. tropicalis* (8.8%)의 순이었고 본 연구에서는 *C. albicans* (43.8%), *C. parapsilosis* (20.8%), *C. glabrata* (13.8%), *C. tropicalis* (9.2%)의 순으로 분리되어 병원마다 차이가 있었다.

*C. parapsilosis*의 분리율의 증가 원인은 정확히 밝혀진 바는 없으나 부적절한 카테터 관리, 오염된 의료기구의 사용과 같은 병원감염관리를 정확히 시행하지 못하는 경우에 기회감염의 가능성이 높다고 한다[16]. 즉, *C. parapsilosis*에 의한 혈류 감염은 *C. albicans*와 *C. tropicalis* 등과는 달리 인체 다른 부위에 균의 정착화가 선행되지 않고 생기는 것으로 알려져 있고, 주로 혈관 카테터의 사용과 관련하여 외부에서 균이 혈관내로 직접 들어오는 것으로 추측되고 있다[18, 19]. 국내의 신 등[17]도 의료진의 손에서 분리되는 칸디다 균종은 80%가 *C. parapsilosis*였고, 66예의 병원환경 배양에서는 의료진의 손이 빈번히 닿는 곳에서만 *C. albicans* 2주, *C. glabrata* 2주 및 *C. parapsilosis* 1주가 분리되었으며, *C. albicans*, *C. glabrata* 및 *C. tropicalis*는 임상검체와 혈액에서의 분리율이 거의 유사한 점으로 보아 칸디다 균종에 의한 혈류 감염의 대부분은 인체 점막내 정착된 균에서 온 것이며 *C. parapsilosis*는 외부에서 얻어졌을 가능성이 있다고 하였다. *C. parapsilosis*는 소아에서 분리되는 칸디다의 45～49%를 차지하며, 특히 신생아의 분리율은 68%로 매우 높고 다른 칸디다에 비해 미숙아, 혈관 카테터 사용 및 혈관내 영양액 주입술의 위험인자를 갖고 있는 신생아에서의 분리율이 높다는 보고가 있으나[20, 21], 본 연구에서는 20세 미만의 연령에서 단지 2주만이 분리되었고 1세 미만에서는 한 주도 분리되지 않았다. Girmenia 및 Martino[22]에 의하면 *C. parapsilosis*는 혈액 종양환자에서 분리율이 증가하였고, 이

및 김[6]은 화상 환자에서 분리된 칸디다의 30.5%가 *C. parapsilosis*임을 보고하였는데 본 연구에서도 다른 과에 비해 혈액종양내과와 외과에서의 분리율이 높았다. *C. parapsilosis*는 다른 칸디다 균종보다 당이 함유된 용액이나 전비경구적 영양액에서 증식이 잘되며 slime을 생성하여 카테터 성분에 부착이 잘되는 특성이 있다[2, 20, 23]. 그러므로 *C. parapsilosis*의 분리율은 질환 또는 연령별 차이보다는 혈관내 카테터의 사용 빈도와의 관련성이 높다[20]. *C. parapsilosis*는 다른 칸디다 균종보다 병독성과 사망률이 낮기 때문에[6, 20, 24-25], *C. parapsilosis*의 분리율에 따라 전체 칸디다혈증의 사망률이 달라질 수 있으며, 카테터를 삽관하고 있는 환자의 혈액에서 *C. parapsilosis*가 분리되었을 경우에 카테터의 제거와 신속한 항진균제의 투여는 환자의 사망률을 낮출 수 있다고 한다[20].

*C. glabrata*의 분리율은 대부분 fluconazole의 사용과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있으나[7, 18, 26-28], 연관성을 발견할 수 없는 경우도 있다[6, 16, 22]. 본 연구 결과에서는 1998년부터 *C. glabrata*의 분리율이 증가하는 추세를 보여 fluconazole 사용과 관련이 있는 것으로 보였으나 이전의 혈액배양결과[29]에 의하면 fluconazole을 사용하지 않았던 1997년 이전에도 *C. albicans* 다음으로 흔히 분리되었던 균종이었다.

혈액에서 분리되는 *C. tropicalis*의 약 절반은 선행질환이 암 또는 혈액종양 환자이다[4, 5, 21]. 본 연구에서도 혈액종양내과에서 33.3% (4/12)의 가장 높은 분리율을 보였다. 광범위 항균제의 장기간의 사용으로 인한 점막내 칸디다의 정착화는 혈류 감염의 중요한 선행인자이다. 특히, *C. tropicalis*에 의한 진균혈증은 다른 칸디다에 비해 입원 초기에 발생하므로 혈액종양, 암환자 및 면역기능저하 환자의 예방적인 항균제 사용으로 *C. tropicalis*의 분리율이 높아질 수 있다[28]. 또한, 화학요법 또는 이식수술 전에 fluconazole의 예방적 투여는 장내의 *C. tropicalis* 집락화를 감소시켜 혈류 감염의 빈도가 줄어드는 효과를 가져올 수 있다고 한다[18, 28]. 본 연구의 *C. tropicalis* 분리 비율은 fluconazole을 사용하기 시작한 1997년의 23.1%에서 2000년에는 4.9%로 감소하였으나 정확한 원인은 알 수 없었다.

*C. krusei*는 fluconazole에 자연내성인 균주이므로 fluconazole의 예방적 사용 후에 증가된다는 보고가 많으나 본 연구에서는 1주만이 분리되었다.

*Cryptococcus*는 heterobasidiomycetous yeast로서 다당체 협막 성분의 항원 구조에 따라 A, B, C 및 D의 4가지 혈청형으로 나뉘며 대부분의 감염은 혈청형 A에 의해 발생하고, 장기 이식, 항암제 및 방사선 치료, AIDS 환자 등으로 인한 면역 기능이 저하된 환자의 증가로 인하여 기회감염이 늘고 있다고 한다[30]. 그러나 본 결과에서는 단지 3균주만이 분리되었다.

전신성 진균 감염 환자의 증가와 다양한 항진균제가 치료에 사용됨에 따라 검사실에서는 항진균제 감수성 시험의 필요성이 높아지게 되었으며, 이에 NCCLS에서는 1982년에 항진균제 감수성 시험 소위원회를 구성한 후 수차례에 걸친 개선과정을 거쳐 1997년에 NCCLS M27-A를 발표하였다[31]. NCCLS M27-A에서는 항진균제 감수성 시험의 표준방법을 액체배지희석법으로 결정하였고, 표준 효모균을 대상으로 각 균의 최소억제농도와 임상적 결과와의 관계를 분석하여 fluconazole, itraconazole, flucytosine에 대한 MIC breakpoint를 제시하였다[31]. 그러나 NCCLS의 항진균제 감수성 시험법은 통상 검사로는 권장되지 않으며 병원성 칸디다 균의 항진균제 내성률을 평가하거나 표준 항진균 치료방법에 반응하지 않는 칸디다 감염이 있을 때 또는 azole 계열의 항진균제에 내성을 보일 가능성이 높은 *C. albicans* 이외의 칸디다에 의한 침입성 감염이 의심될 때 제한적으로 시험할 수 있다[31]. 최근 국내외적으로 *C. albicans* 이외의 칸디다혈증의 증가함에 따라 항진균제 감수성 시험의 필요성이 높아지고 있으나 NCCLS의 액체배지희석법은 검사실에서 사용하기에는 부적합하다. 이에 NCCLS의 액체배지희석법을 변형한 방법들이 개발되었고 일부는 상품화되어 있다[32-36].

본 연구에서 사용한 ATB fungus는 액체배지 미량희석법으로서 NCCLS의 표준방법이 아니며 최근에 흔히 사용하는 fluconazole과 itraconazole 약제가 포함되지 않은 단점이 있으나, 간편하게 사용할 수 있고 amphotericin B와 flucytosine 감수성 결과는 표준방법과 일치율이 매우 높은 것으로 알려져 있다[34, 35]. 임상검체에서 분리되는 칸디다의 항진균제 감수성 시험은 표준화된 방법을 적용하기가 어렵고 표준방법을 사용하더라도 여러 가지 요인에 의해 검사실간의 차이가 많기 때문에 칸디다의 항진균제 내성률을 분석하기가 힘들다[7, 31, 37, 38]. Amphotericin B는 자연내성인 *C. lusitaniae*를 제외한 대부분의 칸디다 균종에서 감수성인 것으로 알려져 있는데[39] 본 연구에서도 *C. albicans* 1주에서만 내성이었다. Flucytosine은 Amphotericin B보다 내성균주가 많고 단독으로 사용하면 내성을 빨리 획득할 수 있는 단점이 있다[39]. Fluconazole 또한 선택적 사용에 따라 내성을 획득할 수 있는 대표적인 약제로서 국내에서도 칸디다 균종별로 16~66%의 높은 내성률이 보고되고 있다[7, 37, 38]. 항진균제 내성은 동일 계열 약물에 대하여 교차내성을 보이는 경우가 많아서 fluconazole에 내성인 균종은 같은 triazole 계열인 itra-

conazole에도 내성일 가능성이 높다[7]. Still 등[36]은 칸디다의 ketoconazole과 miconazole의 감수성률은 *C. parapsilosis*가 96.2%와 82.7%, *C. tropicalis* 19.2%와 30.8% 및 *C. albicans* 9.9%와 15.5%로 보고하였는데, 본 연구와 비교하면 *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis*의 결과는 비슷하였으나 *C. albicans*는 차이가 많았다.

요 약

배 경 : 칸디다 균종에 의한 병원내의 혈류감염의 빈도는 최근 20년 동안 급격히 증가하였으며 원인균종도 *C. albicans* 이외의 칸디다 균종의 분리율이 높아지고 있다. 또한, 칸디다 균종의 분리빈도는 환자 종류, 나라와 지역, 분석시기 및 연구자에 의해서도 달라지게 된다. 이에 본 연구에서는 최근 4년 동안 원주기독병원의 혈액배양에서 분리된 칸디다를 대상으로 균종별 분리율과 항진균제 감수성을 살펴보았다.

방 법 : 혈액배양에서 분리된 칸디다 127균주를 대상으로 연도별, 연령/성별 및 과별로 분리 빈도를 분석하였다. 칸디다의 동정은 발아관 시험과 ATB ID 32 C kit를 이용하여 동정하였고 항진균제 감수성은 ATB FUNGUS를 이용하여 flucytosin, amphotericin B, nystatin, miconazole, econazole 및 ketoconazole 약제에 대하여 시험하였다.

결 과 : 칸디다의 균종별 분리율은 *C. albicans* 44.9%, *C. parapsilosis* 21.3%, *C. glabrata* 14.2% 및 *C. tropicalis* 9.5%의 순으로서 *C. albicans*는 1997년에 61.5%에서 2000년에는 33.3%로 감소하였고, *C. tropicalis*도 1997년에 34.2%에서 2000년에는 5.0%로 감소하였으나, *C. parapsilosis*는 1997년의 0%에서 2000년에는 30.8%로 증가하였으며 *C. glabrata*도 1997년의 7.7%에서 2000년에는 18.0%로 증가하였다. Amphotericin B는 *C. albicans* 1균주를 제외한 모든 균주에 대하여 감수성이었다.

결 론 : 본 결과로 볼 때 최근 들어 혈액에서 분리되는 칸디다는 균종별로 *C. albicans*와 *C. tropicalis*는 감소하는 추세이며 *C. parapsilosis*와 *C. glabrata*는 증가하는 추세를 보였다.

참 고 문 헌

1) Béck-Sague C, Jarvis WR, the National Nosocomial Infections Surveillance System : *Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980～1990. J Infect Dis 167:1247-1251, 1993*
2) Fridkin SK, Jarvis WR : *Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbial Rev 9:499-511, 1996*
3) Jarvis WR : *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis n Candida species. Clin Infect Dis 20: 1526-1530, 1995*
4) 신형식, 백경란, 배현주, 정문현, 오명돈, 최강원 : 칸디다 혈증의 임상적 고찰. 감염 *23:257-263, 1991*
5) 고경식, 권선희, 김병준, 김구엽, 서환조 : 병원성 칸디다 혈증에 관한 임상적 고찰. 감염 *27:477-483, 1995*
6) 이길형, 김미란 : 원내 칸디다혈증의 임상적 고찰. 감염 *30:45-53, 1998*
7) 신종희, 임우현, 신동현, 서순팔, 양동욱 : 최근 5년간 혈액배양에서 분리된 *Candida Species*의 *fluconazole*과 *itraconazole*에 대한 감수성. 감염 *32:179-185, 2000*
8) Wingard JR : *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 20:115-125, 1995*
9) Pfaller MA : *Nosocomial candidiasis : emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 22:S89-94, 1996*
10) 남궁엽, 최원진, 이봉화 : 화상환자 *1793*명 치료 중 경험한 칸디다혈증 *33*예. 외과학회지 *51:429-434, 1996*
11) Desai MH, Herndon DN, Abston S : *Candida infection in massively burned patient. J Trauma 27:1186-1188, 1987*
12) 김현경, 이경원, 정윤섭, 권오헌, 김준명, 김동수 : *1984～1993*년의 혈액배양 성적. 감염 *28:151-165, 1996*
13) 강병기, 이희주, 서진태 : 혈액에서 배양된 세균과 진균의 균종 및 항균제 감수성의 추이*(1986～1996)*. 대한임상병리학회지 *18:57-64, 1998*
14) 박종선, 어 영, 장인호, 윤갑준 : *1986～1995*년의 *10*년간 혈액배양 결과 분석. 임상병리와 정도관리 *19:367-375, 1997*
15) 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*
16) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, *et al.* : *Bloodstream infections due to Candida species : SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997～1998. Antimicrob Agents Chemother 44:747-751, 2000*
17) 신종희, 임우현, 신동현, 서순팔, 양동욱 : 임상검체와 의료진에서 분리된 *Candida species*의 분석. 감염 *31: 481-486, 1999*
18) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S : *The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis 24:1122-1128, 1997*

19) Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, Zervos MJ : *Nosocomial acquisition of Candida parapsilosis : an epidemiologic study. Am J Med 94: 577-582, 1993*
20) Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK : *Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 26:1086-1088, 1998*
21) Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, *et al.* : *The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. Clin Infect Dis 29:1164-1170, 1999*
22) Girmenia C, Martino P : *Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. Clin Infect Dis 27:232-234, 1998*
23) Weems JJ, Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL : *Candida parapsilosis fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. J Clin Microbiol 25:1029-1032, 1987*
24) Faix RG : *Invasive neonatal candidiasis : comparison of albicans and parapsilosis infection. Pediatr Infect Dis J 11:88-93, 1992*
25) Weems JJ : *Candida parapsilosis : epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 14:756-766, 1992*
26) Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snydman DR, *et al.* : *The changing face of candidemia : emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. Am J Med 100:617-623, 1996*
27) 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 37:1847-1849, 1993*
28) Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA : *Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients : evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 181:309-316, 2000*
29) 박일구, 어 영, 김갑승, 윤갑준 : *1993~1995*년의 혈액 배양 결과 분석. 원주의대논문집 *8:166-175, 1996*
30) 원동일, 이경원, 김현숙, 정윤섭 : *Cryptococcus neoformans* 감염 환자의 임상적 특징 및 진단 방법의 평가. 감염 *30:61-68, 1998*
31) NCCLS : *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard. NCCLS document M27-A. NCCLS, Wayne, Pa., 1997*
32) Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA, Knapp CC, Killian S, Norris HA, *et al.* : *Multicenter comparison of the sensititre YeastOne Colorimetric Antifungal Panel with the National Committee for Clinical Laboratory standards M27-A reference method for testing clinical isolates of common and emerging Candida spp., Cryptococcus spp., and other yeasts and yeast-like organisms. J Clin Microbiol 37:591-595, 1999*
33) Conti S, Fanti F, Bertolotti D, Dieci E, Arseni S, Salati A, *et al.* : *Personalized antifungal susceptibility testing. J Antimicrob Chemother 43:333-338, 1999*
34) Quindos G, Salesa R, Carrillo-Munoz AJ, Lipperheide V, Jaudenes L, San Millan R, *et al.* : *Multicenter evaluation of ATB fungus : a standardized micromethod for yeast susceptibility testing. Chemotherapy 40:245-251, 1994*
35) Philpot CM, Charles D : *Determination of sensitivity to antifungal drugs : evaluation of an API kit. Br J Biomed Sci 50:27-30, 1993*
36) Still JM Jr, Law EJ, Belcher KE, Spencer SA : *A comparison of susceptibility to five antifungal agents of yeast cultures from burn patients. Burns 21:167-170, 1995*
37) 채정돈, 강정옥, 엄정인, 박일규, 최태열 : 칸디다균종의 *amphotericin B* 및 *fluconazole* 감수성검사 : 액체배지미량희석법과 한천배지희석법의 비교. 대한임상병리학회지 *20:392-399, 2000*
38) 김영식, 이희주, 이정림, 강병기, 이우인, 길영철 등 : *Candida* 균종의 *fluconazole* 감수성 양상 - *E test, broth microdilution* 및 *disk diffusion*법에 대한 검토 -. 대한임상병리학회지 *20:36-40, 2000*
39) Lewis RE, Klepser ME : *The changing face of nosocomial candidemia : epidemiology, resistance, and drug therapy. Am J Health Syst Pharm 56:525-533, 1999*