



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

지속성 칸디다혈증 환자의 임상적
특성 및 위험 인자 분석

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

임 승 관

지속성 칸디다혈증 환자의 임상적 특성 및 위험 인자 분석

지도교수 황 성 철

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함

2011년 2월

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

임 승 관

임승관의 의학 석사학위 논문을
인준함.

심사위원장 황 성 철 (서명)

심사위원 이 위 교 (서명)

심사위원 최 영 화 (서명)

아주대학교 대학원

2010년 12월 23일

지속성 칸디다혈증 환자의 임상적 특성 및 위험 인자 분석

배경: 칸디다혈증은 병원에서 발생하는 패혈증의 흔한 원인이며, 치명률도 높은 편이다. 칸디다혈증은 항진균제 투여에도 불구하고 혈액에서 쉽게 제거되지 않는 미생물학적 치료 실패가 드물지 않다. 하지만 지속성 칸디다혈증과 관련된 위험 요인이 무엇인지는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

대상 및 방법: 2006년 8월부터 2008년 7월까지의 2년간 아주대학교 병원에서 진료한 칸디다혈증 환자를 연구 대상으로 하였다. 대상 사례들을 전신적 항진균제 투여 72시간 이후에도 칸디다혈증이 지속된 환자와 그렇지 않은 환자로 나누어 후향적 환자-대조군 설계로 지속성 칸디다혈증의 위험 인자를 분석하였다. 보관된 혈액 배양 분리 균주로 항진균제 감수성 검사를 시행하여 미생물학적 치료 실패와 약제 감수성과의 관련을 살펴 보았다.

결과: 대상 기간 동안 53 명의 환자가 지속성 칸디다혈증군으로, 63 명의 환자가 비지속성 칸디다혈증군으로 분류되었다. 단변량 분석을 통해 남성 성별, 높은 Charlson 의 동반 질환 점수, 기계호흡기 적용, azole 계 항진균제의 투여, 카테터 말단 배양 양성, 카테터 제거 당일 재삽입이 통계학적으로 유의한 위험 인자로 검증되었다. 다변량 분석에서는 그 중 남성 성별 (교차비 4.72, 95% 신뢰구간 1.47-15.19), azole 계 항진균제 투여 (교차비 5.75, 95% 신뢰 구간 1.63-20.27), 카테터 말단 배양 양성 (교차비 4.06, 95% 신뢰 구간 1.03-15.99)이 독립적인 위험 인자로 확인되었다. 실험실적 항진균제 내성을 보인 균주는 지속성 칸디다혈증군에 2 건 (3.7%)이 있었고, 비지속성 칸디다혈증군에선 한 사례도 없었으나 양 군간의 통계학적 유의한 차이는 없었다. 지속성 칸디다혈증 환자군 중 치료 전후 약제 감수성이 변한 경우는 단 한 건 뿐이었다.

결론: 칸디다혈증의 미생물학적 치료 실패는 특별한 한 가지 원인에 의한 것이 아니라 숙주 요인, 항진균제의 효과, 중심 정맥 카테터의 관리 등 다양한 요인이 동시에 작용한 복합적인 결과물이다. 항진균제의 실험실적 내성 결과는 지속성 칸디다혈증의 주요 결정 요인이 아니다.

핵심어: 지속성 칸디다혈증, 치료 실패, 항생제 감수성, 항진균제



차례

국문 요약	i
차례	iii
표 차례	iv
I. 서론	1
II. 재료 및 방법	3
A. 연구 대상	3
B. 수집 정보	3
C. 미생물 검사	4
D. 정의	5
E. 통계 분석	6
III. 결과	7
A. 분석 대상 사례	7
B. 위험 요인 분석	7
C. 임상 경과 분석	12
D. 항진균제 감수성 검사 결과	14
IV. 고찰	17
A. 위험 인자의 복합적인 영향	17
B. 항진균제 선택	17
C. 중심 정맥 카테터 제거	19
D. 항진균제 감수성	20
E. 연구의 한계와 향후 연구 전망	21
V. 결론	24
참고문헌	25
ABSTRACT	30

표 차례

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics between persistent and non-persistent candidemia group -----	8
Table 2. Comparison of identified <i>Candida</i> species between persistent and non-persistent candidemia group -----	9
Table 3. Comparison of administrated antifungal agent between persistent and non-persistent candidemia group -----	10
Table 4. Comparison of central venous catheter management between persistent and non-persistent candidemia group -----	11
Table 5. Multivariate analysis of independent risk factors for persistent candidemia -----	12
Table 6. Results of minimal inhibitory concentration to fluconazole and amphotericin B --	15

I. 서론

칸디다혈증은 임상적으로 중요한 원내 감염 중 하나로 미국의 자료에선 전체 원내 혈류 감염의 8-10% 정도를 차지하여 네 번째로 흔한 빈도를 차지하고 있다 (Wisplinghoff 등, 2004). 또한 칸디다혈증으로 대표 되는 침습성 칸디다 감염 환자의 치료 성적은 좋지 않은 편이다. 기존의 연구들에선 전체 사망률을 약 40% 이상으로, 기여 사망률을 15-25% 정도 수준으로 보고하였다 (Gudlaugsson 등, 2003; Viudes 등, 2002; Zaoutis 등, 2005; Pappas 등, 2003). 칸디다혈증 발생과 관련된 위험 인자로는 광범위 항균제 투여, 중심 정맥 카테터 사용, 총 정맥 영양 투여, 집중치료실 재원 환자의 신 대체 요법, 호중구감소증, 면역억제제 투약 등이 잘 알려져 있다 (Papps 등, 2003; Tortorano 등, 2004; Trick 등, 2002; Viscoli 등 1999). 칸디다혈증은 항진균제 치료에도 불구하고 혈액 배양검사에서 같은 종의 칸디다가 반복적으로 배양되는 경우가 약 13-47%의 빈도로 발생한다고 알려져 있다 (Abele-Horn 등, 1996; Anaissie 등, 1996; Kujath 등, 1993; Reboli 등, 2007; Rex 등, 1994). 그러나 이런 미생물학적 치료 실패에 영향을 미치는 원인이 무엇인지는 아직 확실히 알려져 있지 않다.

지속성 칸디다혈증 현상은 항생제에 대한 실험실적 내성과는 관련이 적은 것으로 알려져 왔다 (Nucci와 Perfect, 2008). 그러나 이를 입증하는 연구 자료는 많지 않다. 즉 처음부터 약제 내성 균주에 의한 감염이었기 때문에 또는 치료 도중 약제 내성이 획득되었기 때문에 칸디다혈증에 제거되지 않는 것인지를 규명한 연구 자료는 부족하다.

실제 임상 진료에서 표준적인 항진균제로 치료하나 칸디다혈증이 지속되면 치료 약제를 교체 할 것인지 판단해야 한다. 그러나 이 문제에 대한 확립된 지침은 아직 없는 실정이다 (Pacini 등, 2007). 항진균제를 변경할 것인가 라는 결정은 약제 감수성 검사 자료를 얻을 수 없는 병원 환경이라면 특히 어려운 문제가 된다.

지속성 칸디다혈증이 투여 약제의 실험실적 감수성의 문제가 아니라면 어떤

인자가 중요하게 영향을 미치는 지는 충분히 밝혀져 있지 않다. 그것이 환자의 나이, 성별, 동반 질병, 임상적 중증도, 면역력 같은 숙주 요인에 의한 것인지 아니면 감염을 일으킨 병원체의 병독력 차이 같은 미생물학적 요인에 의한 것인지 또는 약제 선택이나 중심 정맥 카테터 관리 같은 치료적 요인에 의한 것인지에 대해 정립된 결론은 아직 없다.

본 연구는 지속성 칸디다혈증 발생의 임상적 특성을 이해하고 그 위험 인자를 분석하기 위해 계획되었다. 숙주 인자, 질병의 중증도, 미생물학적 특성, 감염 병소, 항진균제 치료, 카테터 관리 등 치료 효과와 관련 있을 수 있는 여러 가지 요인들 중 어떤 것이 미생물학적 치료 실패에 영향을 미치는 주요 인자인지를 확인하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

A. 연구 대상

본 연구는 2006 년 8 월부터 2008 년 7 월까지의 2 년 기간 동안 칸디다혈증으로 치료받은 환자를 대상으로 진행하였다. 경기도 수원시에 소재한 1,100 병상 규모의 3 차 의료기관인 아주대학교 병원에서 입원 진료를 받은 만 18 세 이상의 성인 환자들을 포함하였다.

전신적인 항진균제가 투여되기 전에 이미 사망한 환자는 제외하였다. 항진균제 처방 3 일 이내에 사망하여 항진균제의 치료 효과를 판정하기 어려운 경우도 대상에서 제외하였다. 전신적 항진균제 투여가 진균혈증이 발생한 날로부터 7 일 이상 늦어진 경우는 부적절한 치료로 판단하여 제외하였다. 항진균제 치료가 끝나기 전에 다른 의료기관으로 전원 되어 치료의 결과를 판정하기 어려운 경우도 제외하였다. 항진균제를 투여하지 않고 자연 회복된 경우 역시 연구 대상에서 제외하였다.

본 연구는 후향적 환자-대조군 방법으로 설계되었다. 칸디다혈증이 발생한 모든 환자들 중 제외 기준을 적용하고 남은 사례들을 최종 분석 대상으로 하였다. 정의에 따라 지속성 진균혈증군과 비지속성 진균혈증군으로 나누어 비교하였다.

B. 수집 정보

의무 기록 검토를 통해 환자와 관련된 다음의 정보를 수집하였다. 기초 정보로는 성별, 나이, 체중, 집중치료실 재원 여부, 60 일 이내의 수술 경력, 60 일 이내의 항암 치료 경력, 질병력 및 Charlson 의 동반 질환 점수 (Charlson's comorbidity score), 고형 장기 또는 조혈모세포 이식 경력, 면역 억제제 및 스테로이드제 복용 경력, 총 정맥 영양 시행 여부를 조사하였다. 칸디다혈증

발생 60 일 이내에 어떤 칸디다 종에 의한 신체 집락이 있었는지 그리고 과거 60 일 이내에 치료 혹은 예방적 목적으로 항진균제를 투여 받은 경력을 확인하였다.

진균혈증 발생 시기의 생체 징후와 Glasgow 혼수 점수 (Glasgow coma scale) 및 소변량을 확인하였다. 기계호흡기 적용과 혈액 투석 시행 여부를 조사하였다. 진단 검사 결과로는 전체혈구계산 값과 신장기능검사, 간기능검사, 동맥혈가스분석 자료를 수집하였다. 이렇게 수집된 자료를 이용하여 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수를 계산하여 임상적 중증도의 지표로 삼았다.

칸디다혈증 치료 목적으로 투여한 항진균제의 성분명과 투여 시점, 투여 기간, 약물 용량을 조사하였다. Azole 계 항진균제의 경우에는 첫 날에 권장되는 부하 용량이 투여되었는지 확인하였다. 치료 과정 중 항진균제가 교체되었다면 교체된 시기나 교체 약제에 대한 정보를 조사하였다.

칸디다혈증 발생 당시 중심 정맥 카테터 삽입에 관한 정보를 확인하였다. 카테터를 제거하였는지 여부와 제거 시기 및 재삽입에 관련된 정보를 조사하였다. 두 개 이상의 중심 정맥 카테터를 갖고 있는 환자의 경우 동시에 모든 카테터를 완전히 제거하였는지 확인하였다. 그리고 제거된 카테터 말단 배양 검사와 관련한 미생물학적인 정보를 수집하였다.

C. 미생물 검사

혈액 검체 배양은 VITEK-2 자동화 시스템 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)을 이용하여 진행하였다. 카테터 말단 배양은 반정량 방법으로 시행하였고 평판에 15 개 이상의 집락형성단위 (Colony Forming Units, CFU)가 형성된 경우를 양성으로 해석하였다 (Maki 등, 1977). 분리된 균주의 종 동정은 역시 VITEK-2 YST card (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)를 이용한 자동화 검사 방법으로 수행하였다. 정도 관리를 위한 표준 균주로는 *Candida albicans* ATCC 14053, *C. tropicalis* ATCC 201380, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. krusei* ATCC 6258 주를 사용하였다.

항진균제 감수성 검사는 VITEK-2 AST-YS01 card (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 미세 시험관 희석법으로 시행하였다. 아주대학교 병원 미생물 검사실에선 2008 년 여름까지는 혈액 배양 검사에서 분리된 칸디다에 대해 일상적인 항진균제 검사를 시행하지 않았다. 따라서 이번 연구를 위해 -70℃에서 냉동 보관되어 있던 균주를 가지고 일괄적으로 항진균제 검사를 시행하였다. 2 회 이상 진균혈증이 보고된 지속성 진균혈증군의 경우 치료 과정 중 항진균제 내성 획득 여부를 확인하기 위해 첫 혈액 배양 검체 뿐 아니라 마지막 양성 배양 검체에 대해서도 항진균제 감수성 검사를 시행하였다. 각각의 분리주에서 측정된 최소억제농도 값은 미국 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 기준에 근거하여 감수성 여부를 해석하였다.

D. 정의

칸디다혈증은 말초 정맥 채혈에서 한 차례 이상 칸디다가 분리된 경우로 정의하였다. 정맥 카테터를 통해 채취한 혈액에서만 균이 배양된 경우는 제외하였다. 지속성 칸디다혈증은 전신적 항진균제 투여 48 시간 이후에 시행된 혈액 배양 검사에서 처음과 같은 종의 칸디다가 분리된 경우로 정의하였다. 제외 기준을 적용한 뒤 남은 실제 연구 대상자 중 지속성 칸디다혈증에 해당하지 않는 경우를 비지속성 칸디다혈증으로 분류하였다. 지속성 칸디다혈증군에 있어 칸디다혈증 지속 기간은 첫 진균혈증 발생일과 마지막 배양 양성 혈액 채혈일 사이의 기간으로 정의하였다.

칸디다 전신 감염증 때 사용할 수 있는 약제에는 다음과 같은 항진균제를 포함하였다. Azole 계 약제로는 fluconazole, itraconazole, voriconazole 을, polyene 계 약제로는 amphotericin B deoxycholate 와 liposomal amphotericin B 를, 그리고 echinocandin 계 약제에는 caspofungin 을 포함하였다. 경구 흡수율이 우수한 azole 계 항진균제는 경구형 약제로 치료한 경우도 연구 대상에 포함시켰다. 적정 용량이라 함은 미국 감염학회의 칸디다혈증 치료 지침에서 권장한 성인 용량을

기준으로 삼았다 (Pappas 등, 2009). 신장이나 간 기능이 나쁜 환자의 경우는 이를 보정한 용량을 계산하여 적정 용량 여부를 판단하였다.

중심 정맥 카테터란 내경 정맥, 쇄골하 정맥, 대퇴 정맥으로 삽입된 혈관 카테터를 말하여 혈액 투석을 위한 카테터나 삽입형 기구를 모두 포함하였다. 카테터 제거는 진균혈증 발생일로부터 7 일 이내에 카테터를 제거한 경우로 정의하였다. 카테터 완전 제거란 해당 카테터를 제거하고 난 뒤 신체 어디에도 다른 중심 정맥 카테터가 하나도 남아 있지 않은 상태로 정의하였다. 제거 당일 카테터 재삽입은 카테터를 제거한 날짜에 삽입 부위에 상관 없이 중심 정맥 카테터를 다시 삽입한 경우로 정의하였다.

E. 통계 분석

지속성 진균혈증군과 비지속성 진균혈증군을 비교하여 지속성 진균혈증 발생의 위험 요인을 분석하였다. 범주형 변수의 분석에는 카이제곱 검정과 Fisher의 정확 검정을, 연속형 변수의 분석에는 student's *t* 검정을 이용하였다. 단변량 분석에서 통계학적으로 유의하게 판정된 변수를 선택하여, 로지스틱 회귀 분석을 통해 다변량 분석을 시행하였다. 모든 통계학적 검정에서 계산된 *P* 값은 0.05 이하인 경우를 통계학적인 유의성이 있다고 판단하였다. 통계 분석 패키지는 SPSS 12.0K (SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

III. 결과

A. 분석 대상 사례

미생물 배양 검사 데이터베이스를 통해 조사한 결과 2 년간의 대상 기간 동안 총 150 건의 칸디다혈증 사례가 확인되었다. 동정된 칸디다를 종별로 구분하면 *C. albicans* 62 례 (41.3%), *C. tropicalis* 41 례 (27.3%), *C. parapsilosis* 24 례 (16.0%), *C. glabrata* 17 례 (11.3%), *C. guilliermondii* 3 례 (2.0%), *C. krusei* 2 례 (1.3%), *C. utilis* 1 례 (0.7%)순이었다.

전체 150 건의 칸디다혈증 사례 중 34 건은 정해진 제외 기준에 따라 분석에서 제외하였다. 열거하면 전신적인 항진균제가 투여되기 전 사망한 사례 13 건, 항진균제 처방 72 시간 이내에 사망한 사례 9 건, 전신적 항진균제 투여가 패혈증 발생일로부터 7 일 이상 늦어진 경우 2 건, 치료 중 다른 의료기관으로 전원된 경우 4 건, 항진균제를 투여하지 않았으나 자연 회복된 경우 6 건이었다. 최종적인 분석 대상에 포함된 116 건의 칸디다혈증 사례 중 53 례 (45.7%)가 지속성 칸디다혈증군에 해당하였고, 63 례 (54.3%)가 비지속성 칸디다혈증군으로 분류되었다.

B. 위험 요인 분석

양 군간의 인구학적인 요인, 기저 동반 질환, 치료 경력, 검사실 소견, 임상적 중증도 지표를 비교하였다 (Table 1). 분석 결과 지속성 칸디다혈증군에서 남성의 비율이 높았으며, Charlson 의 동반 질환 점수의 평균값이 높았다. 지속성 칸디다혈증군에 속한 환자들이 칸디다혈증 발생 당시 기계 호흡기를 적용 받고 있는 경우가 많았다.

진균혈증 발생 60 일 이내 모든 임상 검체에서 칸디다가 배양된 경력을 조사하여 과거 칸디다 집락의 존재를 비교하였다. 지속성 칸디다혈증군 53 례 중

20 례 (37.7%)에서 그리고 비지속성 칸디다혈증군 중 63 례 중 16 례 (25.4%)에서 칸디다혈증 발생 이전에 칸디다 집락의 존재가 확인되었으나 양 군간의 유의한 차이는 아니었다 ($P=0.152$). 과거 2 개월 동안 예방적 또는 치료적 목적으로 전신성 항진균제가 투여된 경력을 비교하였다. 전신성 항진균제를 투여 받은 경력은 지속성 칸디다혈증군에서 5 명 (9.4%)으로 비지속성 칸디다혈증군 2 명 (3.2%)보다 높은 경향을 보였지만 역시 유의한 차이는 아니었다 ($P=0.244$).

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics between persistent and non-persistent candidemia group

	Persistent (N=53)	Non-persistent (N=63)	P value
	No. (%)	No. (%)	
Age (Mean±SD)	64.7±17.00	61.2±15.67	0.255
Male gender	43 (81.1)	36 (57.1)	0.006
Malignancy	24 (45.3)	20 (31.7)	0.134
Solid organ transplantation	2 (3.8)	4 (6.3)	0.686
Immunosuppressant	3 (5.7)	3 (4.8)	>0.999
Steroids	12 (22.6)	11 (17.5)	0.486
Total parenteral nutrition	42 (79.2)	45 (71.4)	0.333
Surgery within 2 months	19 (35.8)	21 (33.3)	0.776
Chemotherapy within 2 months	7 (13.2)	6 (9.5)	0.531
Charlson's comorbidity score (Mean±SD)	3.9±2.48	3.0±2.12	0.041
Intensive care unit	31 (58.5)	39 (61.9)	0.708
Mechanical ventilation	24 (45.3)	17 (27.0)	0.040
Septic shock	17 (32.1)	13 (20.6)	0.161
Renal failure	13 (24.5)	11 (17.5)	0.349
Platelets ≤ 80,000/ μl	9 (17.0)	13 (20.6)	0.617
Neutrophils ≤ 1,000/ μl	1 (1.9)	4 (6.3)	0.374
SOFA score (Mean±SD)	5.3±3.90	4.8±4.41	0.498

지속성 칸디다혈증군과 비지속성 칸디다혈증군 사이에 분리된 칸디다주의 종 동정 결과는 Table 2 에 정리하였다. 지속성 칸디다혈증군에서 비지속성 칸디다혈증군보다 *C. albicans* 분리 비율이 낮고, *C. tropicalis* 분리 비율이 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 증명되지 않았다. Azole 계 항진균제에 대해 내성 균주 비율이 높다고 알려져 있는 *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* 의 분리 비율도 양 군간의 차이가 없었다.

혈액 배양에서 다른 세균이 함께 배양된 동시 감염은 지속성 칸디다혈증군에서 3 건 (5.7%), 비지속성 칸디다혈증군에서 6 건 (9.5%)으로 양 군간의 차이가 없었다 ($P=0.506$). 예방적인 목적으로 항진균제가 투여되고 있던 가운데 발생한 탈출성 칸디다혈증 (breakthrough candidemia) 사례는 지속성 칸디다혈증군 쪽에서만 3 건 (5.7%)이 발생했으나 양 군간의 유의한 차이는 증명되지 않았다 ($P=0.056$).

Table 2. Comparison of identified *Candida* species between persistent and non-persistent candidemia group

	Persistent (N=53)	Non-persistent (N=63)	P value
	No. (%)	No. (%)	
<i>Candidia albicans</i>	18 (34.0)	32 (50.8)	0.068
<i>Candidia tropicalis</i>	18 (34.0)	13 (20.6)	0.106
<i>Candidia parapsilosis</i>	7 (13.2)	10 (15.9)	0.686
<i>Candidia glabrata</i>	7 (13.2)	6 (9.5)	0.531
<i>Candidia guilliermondii</i>	2 (3.8)	1 (1.6)	0.592
<i>Candida krusei</i>	1 (1.9)	1 (1.6)	> 0.999

양 군간의 항진균제 치료 내용을 비교하여 Table 3에 정리하였다. 지속성 칸디다혈증군 53명 중 azole계 항진균제가 투여된 환자는 45명 (84.9%)으로 비지속성 칸디다혈증군 63명 중 41명 (65.1%)보다 유의하게 많았다. Azole계 약물 중에선 fluconazole이 거의 대부분 투여되었다. 반대로 Amphotericin B deoxycholate 또는 liposomal amphotericin B가 투여된 비율은 비지속성 칸디다혈증군에서

높았다. 초기 선택 약제로 echinocandin계 약제가 투여된 경우는 한 건도 없었다. 양 군 모두에서 처음부터 두 가지 항진균제로 복합 요법을 시도한 경우는 없었다.

Table 3. Comparison of administrated antifungal agent between persistent and non-persistent candidemia group

	Persistent (N=53) No. (%)	Non-persistent (N=63) No. (%)	<i>P</i> value
Azoles	45 (84.9)	41 (65.1)	0.015
Fluconazole	45 (84.9)	37 (58.7)	0.002
Itraconazole	-	3 (4.8)	0.249
Voriconazole	-	1 (1.6)	> 0.999
Polyenes	8 (15.1)	22 (34.9)	0.015
Amphotericin B deoxycholate	7 (13.2)	21 (33.3)	0.012
Liposomal amphotericin B	1 (1.9)	1 (1.6)	> 0.999

칸디다혈증이 발생한 날을 기준으로 항진균제가 처음 투여된 날짜의 평균 값은 지속성 칸디다혈증군에서 2.0 ± 1.22 일이었고, 비지속성 칸디다혈증군에서 2.4 ± 1.41 일로 양 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.163$). 적정 유지 용량이 투여된 경우는 지속성 칸디다혈증군에서 42 건 (79.2%), 비지속성 칸디다혈증군에서 51 건 (81.0%)으로 양군간의 차이가 없었다 ($P=0.818$). Azole 계 항진균제로 치료한 환자 중 치료 첫 날 부하 용량이 투여된 환자의 비율은 지속성 칸디다혈증군에선 45 명 중 27 명 (60.0%)으로 비지속성 칸디다혈증군의 41 명 중 32 명(78.0%)보다 적은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 증명되지 않았다 ($P=0.072$).

별도의 실험으로 확인한 약제 감수성 검사 결과를 토대로 미생물학적으로 적정한 항진균제 선택과 지속성 진균혈증 발생 사이의 상관 관계를 분석하였다. 그 결과 실험실적 내성 약제를 투여 받은 경우는 비지속성 칸디다혈증 군에서는 한 건도 확인되지 않았다. 지속성 칸디다혈증군에선 2 건 (3.8%)이 실험실적으로

적정한 치료제를 투여 받지 못한 내성 균주 감염 사례였다. 그러나 이 비율은 양 군간에 차이가 없었다 ($P=0.207$).

칸디다혈증 발생 당시 중심 정맥 카테터를 삽입하고 있는 경우는 지속성 칸디다혈증군에서 53 명 중 46 명 (86.8%), 비지속성 칸디다혈증군에서 63 명 중 47 명 (74.6%)으로 확인되었다 ($P=0.101$). 중심 정맥 카테터와 관련한 지표들에 대한 비교 자료는 Table 4 에 정리하였다.

Table 4. Comparison of central venous catheter management between persistent and non-persistent candidemia group

	Persistent No. (%)	Non-persistent No. (%)	<i>P</i> value
Central venous catheter	46/53 (86.8)	47/63 (74.6)	0.101
Catheter removal	41/46 (89.1)	44/47 (93.6)	0.440
Catheter removal day (Mean±SD)	2.1±1.90	2.3±2.16	0.645
Complete catheter removal	36/41 (87.8)	38/44 (86.4)	0.843
Catheter tip culture positivity	37/41 (90.2)	26/41 (63.4)	0.004
Catheter reinsertion at removal day	35/41 (85.4)	29/44 (65.9)	0.038

진균혈증 발생 7 일 이내에 카테터를 제거한 환자의 비율, 진균혈증 발생일로부터 계산한 카테터 제거 날짜, 그리고 카테터 제거 시 삽입된 모든 중심 정맥 카테터를 완전히 제거한 비율은 양 군간에 차이가 없었다. 제거된 카테터 말단 배양에서 혈액 배양과 같은 종의 칸디다가 동정된 경우는 지속성 칸디다혈증군에서 유의하게 높았다. 카테터를 제거한 날짜에 바로 새로운 중심 정맥 카테터를 삽입했던 환자 비율 역시 지속성 칸디다혈증군에서 통계학적으로 유의하게 높았다.

단변량 분석에서 P 값이 0.05 이하로 통계학적 유의성이 검증된 변수들을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. (Table 5) 남성 성별, 높은 Charlson 의 동반질환 점수, 기계 호흡기 적용, azole 계 항진균제 투여, 카테터 말단 배양 양성, 카테터 제거 당일 재삽입의 여섯 가지 변수가 선택되었다. 그 중 Charlson 의

동반 질환 점수는 3 점 이상과 미만으로 나누어 범주형 변수로 변형하여 대입하였다. 로지스틱 회귀 분석 결과 남성 성별, azole 계 항진균제 투여, 카테터 말단 배양 양성 세 가지 변수가 지속성 칸디다혈증의 독립적인 위험 요인으로 분석되었다.

Table 5. Multivariate analysis of independent risk factors for persistent candidemia

Variables	Odds ratio (95% Confidene interval)	P value
Male gender	4.72 (1.47-15.19)	0.009
Mechanical ventilation	1.13 (0.37-3.42)	0.828
Charlson's comorbidity score ≥ 3	1.69 (0.57-4.99)	0.346
Azoles antifuganl treatment	5.75 (1.63-20.27)	0.007
Catheter tip culture positivity	4.06 (1.03-15.99)	0.045
Catheter reinsertion at removal day	3.00 (0.78-11.55)	0.110

C. 임상 경과 분석

연구 대상 기간 동안 확인된 칸디다혈증 환자 총 150 명 중 다른 병원으로 전원 되어 최종 치료 결과를 알 수 없는 4 명의 환자를 제외한 146 명을 대상으로 사망률을 조사하였다. 그 결과 해당 입원 기간 동안의 조사망률은 52.7% (사망 77 명)이었고, 칸디다혈증 발생 30 일 이내의 조사망률은 37.7% (사망 55 명)이었다. 최종 분석 대상으로 삼은 지속성 칸디다혈증균 53례와 비지속성 칸디다혈증균 63례의 30 일 사망률을 비교하였다. 그 결과 지속성 칸디다혈증균 35.8% (19 명), 비지속성 칸디다혈증균 25.4% (16 명)로 유의한 차이는 확인되지 않았다 ($P=0.249$).

지속성 칸디다혈증균 53례의 칸디다혈증 지속 기간은 평균 13.8 ± 9.81 일이었다. 칸디다혈증이 지속된 기간의 중위 값은 11 일이었으며 최소값은 3 일, 최대값은 46 일이었다. 총 53례의 지속성 칸디다혈증균 중 32례가 치료 효과의 부족으로 판단하여 치료 중 항진균제를 변경하였다. 약제

변경 시기는 첫 약제 투여로부터 평균 8.8 ± 6.35 일이었다. 변경한 2 차 약제로는 amphotericin B deoxycholate 26 건, fluconazole 3 건 이었고, liposomal amphotericin B, voriconazole, caspofungin 이 각각 1 건씩이었다. 항진균제를 교체한 32 레 중 약제 교체 뒤 혈액 배양 검사를 시행하여 진균혈증 음전 여부를 확인할 수 있는 경우는 총 25 레 였다. 그 중 19 레 (76.0%)에서 진균혈증이 최소 한 차례 이상 항진균제 교체 후에도 지속되었으며, 약제 교체 후 진균혈증이 소실된 경우는 6 레 (24.0%)에 불과하였다. 2 차 약제로 교체한 32 레 중 치료 약물을 한 번 더 변경한 환자는 총 5 레였다. 2 번째 변경 약제로는 amphotericin B deoxycholate 이 2 건이었고, fluconazole, voriconazole, caspofungin 이 각각 1 건씩이었다. 이 중 4 레에서 2 번째 항진균제 교체 이후 다시 혈액 검사를 시행했으며, 4 레 모두 칸디다혈증이 지속되는 현상이 확인되었다.

지속성 칸디다혈증군 53 레 중 진균혈증 발생 당시 중심정맥 카테터를 갖고 있던 경우는 46 레 (85.2%)였다. 이 중 41 레 (89.1%)는 칸디다혈증 발생 1 주일 안에 카테터를 제거하였다. 카테터 제거일은 패혈증 발생일로부터 평균 2.1 ± 1.90 일째였다.

카테터를 제거한 41 레 모두에서 카테터 제거 후 최소 한 차례 이상의 혈액 배양 검사가 처방되었으며, 그 중 40 레 (97.6%)에서 칸디다혈증이 지속되었다. 41 레의 카테터 제거 환자 중 제거 당일 새로운 카테터를 재삽입한 경우는 35 레 (85.4%)였다. 카테터를 재삽입한 환자 중 35 레 중 13 레는 재삽입 7 일 이내에 다시 재삽입한 카테터를 제거하였다. 이 중 12 레에서 혈액 배양 검사가 다시 시행되었으며 그 중 10 레 (83.3%)에서 또다시 칸디다혈증이 반복 확인되었다.

처음 카테터를 제거 받은 41 레의 환자들은 모두 제거된 카테터 말단 배양 검사를 시행 받았고, 그 중 37 레 (90.2%)에서 배양 양성 결과를 보였다. 카테터를 2 회째 반복 제거한 13 레 역시 모두 카테터 말단 배양 검사를 시행 받았으며, 이 중 9 건 (69.2%)에서 여전히 같은 칸디다 종의 재집락이 확인되었다.

D. 항진균제 감수성 검사 결과

지속성 칸디다혈증균 53례와 비지속성 칸디다혈증균 63례 모두 혈액 배양 분리주가 냉동 보관되어 있어 항진균제 감수성 검사를 빠짐없이 진행할 수 있었다. 약제 감수성 자료의 비교는 환자들에게 일차 약제로 선택된 주된 항진균제인 fluconazole 과 amphotericin B 에 대해 분석하였다.

총 116주의 칸디다에 대한 감수성 검사 결과 amphotericin B 에 대한 내성은 한 건도 없었다. 116주 중 93주는 amphotericin B 에 대한 최소억제농도가 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이하였고, 22주는 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 였으며, 1주만이 $1 \mu\text{g/ml}$ 의 값을 보였다. Amphotericin B 에 대한 MIC₅₀ 값과 MIC₉₀ 값은 각각 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이하와 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 로 양 군에서 같은 값을 보였다.

Fluconazole 에 대한 최소억제농도는 $1 \mu\text{g/ml}$ 이하가 88주, $2 \mu\text{g/ml}$ 이 10주, $4 \mu\text{g/ml}$ 이 12주, $8 \mu\text{g/ml}$ 이 4주로서 총 116주 중 114주 (98.3%)가 감수성 판정에 해당하였다. 단 2주에서만 fluconazole 에 대한 최소억제농도가 $64 \mu\text{g/ml}$ 이상의 값으로 내성으로 분류되었다. Fluconazole 에 대한 MIC₅₀ 값과 MIC₉₀ 값은 각각 $1 \mu\text{g/ml}$ 이하와 $4 \mu\text{g/ml}$ 로 양 군에서 차이가 없었다.

내성으로 분류된 두 균주는 모두 *C. parapsilosis* 종이었고 모두 지속성 칸디다혈증균에 속한 환자에서 분리되었다. 비지속성 칸디다혈증균에는 fluconazole 에 대한 실험실적 내성주가 한 건도 없었으나, 이 결과는 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다 (3.8% 대 0%, $P=0.207$). 양 군에서 얻어진 감수성 결과 자료를 칸디다 종별로 나누어 분석한 결과를 Table 6에 정리하였다. 군종에 따라 감수성 검사 결과를 비교해도 역시 약제 감수성의 차이는 없었다.

Fluconazole 에 대한 최소억제농도가 $64 \mu\text{g/ml}$ 이상으로 내성을 보인 *C. parapsilosis* 진균혈증 사례 2명의 치료 경과를 간략히 확인하였다. 첫 사례는 40세 남자로 진균혈증 발생 다음 날부터 fluconazole 을 투여하며 치료하였으나 호전되지 않아 투여 3일째 amphotericin B deoxycholate 로 교체하였다. 이 진균주의 amphotericin B 에 대한 최소억제농도는 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이하로 좋은 감수성을 보였다. 항진균제 교체 투여 이후에도 칸디다혈증은 지속되었으며, 총

16 일간의 칸디다혈증 기간을 보였다. 환자는 항진균제 치료를 유지하던 중 임상적으로 회복하여 생존한 사례였다.

Table 6. Result of minimal inhibitory concentration to fluconazole and amphotericin B

	Fluconazole							Amphotericin B		
	($\mu\text{g}/\text{mL}$)							($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	≤ 1	2	4	8	16	32	64	≤ 0.25	0.5	1
All <i>Candida</i> spp.										
Persistent (N=53)	39	3	6	3	0	0	2	45	7	1
Non-persistent (N=63)	49	7	6	1	0	0	0	48	15	0
<i>C. albicans</i>										
Persistent (N=18)	16	0	1	1	0	0	0	17	1	0
Non-persistent (N=32)	31	0	1	0	0	0	0	27	5	0
<i>C. tropicalis</i>										
Persistent (N=18)	17	0	0	1	0	0	0	17	1	0
Non-persistent (N=13)	13	0	0	0	0	0	0	12	1	0
<i>C. parapsilosis</i>										
Persistent (N=7)	5	0	0	0	0	0	2	6	1	0
Non-persistent (N=10)	4	4	2	0	0	0	0	7	3	0
<i>C. glabrata</i>										
Persistent (N=7)	1	1	4	1	0	0	0	4	2	1
Non-persistent (N=6)	1	2	2	1	0	0	0	1	5	0
<i>C. guilliermondii</i>										
Persistent (N=2)	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
Non-persistent (N=1)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
<i>C. krusei</i>										
Persistent (N=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Non-persistent (N=1)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

두 번째 사례는 53 세 남자로서 진균혈증 발생 당일부터 fluconazole 이 투여되었으나 호전되지 않아 투여 15 일째 amphotericin B deoxycholate 로

교체하였다. Amphotericin B 에 대한 최소억제농도는 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 였으며 amphotericin B deoxycholate 로의 교체 후에도 혈액배양에서도 역시 같은 종의 칸디다가 배양되었다. 칸디다혈증은 총 20 일간 지속되었으나 임상적으로 호전되어 치료를 종결하고 퇴원하였다.

지속성 칸디다혈증군에 속한 53건의 사례에 대해선 첫 혈액 배양 양성주와 마지막 혈액 배양 양성주에 대해 항진균제 감수성 검사를 시행하였다. 항진균제 검사 결과는 fluconazole, amphotericin B, flucytosine, voriconazole 네 가지 약제에 대해 비교 분석하였다. 총 53쌍의 검사 자료 중 일차 치료제로 투여한 약제에 대한 감수성이 변한 것은 단 한 건 뿐이었다. 나머지 52쌍의 경우는 투여했던 항진균제뿐 아니라 검사한 나머지 3가지 항진균제에 대해서도 측정된 최소억제농도 값이 완전히 동일하였다.

처음과 나중의 감수성 검사 값이 달랐던 한 건의 경우는 *C. albicans* 진균혈증 사례였으며, 칸디다혈증 발생 3 일째부터 fluconazole 이 투여되었고 약제 투여 3 일 뒤 시행한 혈액 배양 검사에서 반복적인 칸디다혈증이 한 차례 확인된 사례였다. 처음 분리한 균주의 fluconazole 에 대한 최소억제농도는 $1 \mu\text{g/ml}$ 로 감수성 범위에 있었으나, 치료 3 일 뒤 시행한 배양 검사에서 분리된 균주에선 $16 \mu\text{g/ml}$ 까지 상승하여 CSLI 기준에 의해 용량 및 투여 경로 의존 감수성(Susceptible-Dose Delivery dependant, S-DD) 상태로 분류되었다. 이 균주는 voriconazole 에 대한 최소억제농도 역시 $0.12 \mu\text{g/ml}$ 이하에서 $1 \mu\text{g/ml}$ 으로 동반 상승하였다. Flucytosine 에 대한 감수성은 변하지 않았으나, amphotericin B 에 대한 최소억제농도는 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이하에서 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 로 한 단계의 변화가 있었다.

IV. 고찰

A. 위험 인자의 복합적인 영향

본 연구의 결과는 지속성 칸디다혈증은 특정한 한 가지 요인에 의한 것이 아니라 치료 효과를 결정할 수 있는 다양한 요인들이 복합적으로 영향을 미치기 때문임을 시사한다 (Nucci 와 Perfect, 2008). 실제 단변량 분석 결과를 토대로 정리하면, 숙주 요인으로는 남성 성별과 동반 질환 점수가 중요한 인자로 분석되었다. 임상 중증도 지표로는 기계 호흡기를 적용하고 있는 상태가 의미 있는 인자로 분석되었다. 항진균제 치료에 있어서는 fluconazole 을 대표로 하는 azole 계 항진균제 치료가 위험 인자로 확인되었다. 카테터와 관련해선 제거한 카테터 말단 배양에서 진균이 분리된 경우와 카테터 제거 당일 바로 다른 중심 정맥 카테터를 재삽입한 경우가 의미 있는 변수로 분석되었다. 미생물학적 요인과 관련해서 진균의 종에 따른 차이는 통계 분석을 통해 유의하게 증명되지 않았다.

B. 항진균제 선택

본 연구에선 fluconazole 이 amphotericin B deoxycholate 보다 미생물학적 치료 실패의 위험이 높은 것으로 분석되었다. Fluconazole 과 amphotericin B deoxycholate 과의 미생물학적 치료 성공률을 비교한 과거의 연구 결과들은 서로 차이가 있다 (Abele-Horn 등, 1996; Anaissie 등, 1996; Kujath 등, 1993; Rex 등, 1994; Driessen 등, 1996; Phillips 등, 1997). Gafter-Gvili 등은 fluconazole 과 amphotericin B 의 무작위 대조 연구 자료를 토대로 메타 분석을 시행하였다 (Gafter-Gvili 등, 2008). 총 6 개의 연구 결과를 종합하여 분석한 결과 fluconazole 치료군과 amphotericin B 치료군 사이의 미생물학적 실패 비율은 27.4% (266 명 중 73 명) 대

17.8% (264 명 중 47 명)으로 유의한 차이를 검증하였다 (상대위험도, 1.52; 95% 신뢰 구간, 1.12-2.07).

그러나 궁극적으로 중요한 결과라 할 수 있는 임상적 치료 성적은 약물의 항진균력이 얼마나 우수한 가라는 기대 효과뿐 아니라 그 약물이 얼마나 신체에 위해가 적은가라는 부가 효과에도 영향을 받는다. Amphotericin B deoxycholate 은 신독성, 전해질 불균형, 발열 반응 등의 약물 이상 반응이 흔하다. 특히 가장 심각한 이상 반응인 신독성은 투여 환자의 최대 50%에서까지 나타난다 (Deray, 2002). 한 연구에선 amphotericin B deoxycholate 을 투여받던 중 신독성이 발생한 환자의 경우 사망 위험이 약 6.6 배까지 증가하는 것으로 보고하기도 했다 (Bates 등, 2001). 따라서 본 연구의 미생물학적 치료 실패 위험 요인 분석 결과만을 가지고 flucnazole 이 amphotericin B deoxycholate 보다 유용하지 못하다는 결론을 내릴 수는 없다. 실제 Gafter-Gvili 등이 시행한 메타 분석에서도 전반적인 사망률은 fluconazole 치료군에서 31.0% (261 명 중 80 명), amphotericin B 치료군에서 33.5% (260 명 중 87 명)로 두 군 사이에 차이가 없었다 (상대위험도, 0.92; 95% 신뢰 구간, 0.72-1.17) (Gafter-Gvili 등, 2008).

미국감염학회는 2009 년에 칸디다 감염에 대한 표준 치료 지침을 개정 발표하였다 (Pappas 등, 2009). 새로운 지침에선 호중구감소증이 없는 칸디다혈증 환자의 경우 중 임상적 중증도가 중등도 또는 심각한 경우이거나 또는 최근 azole 계 항진균제 노출이 있는 경우 echinocandin 계 약물을 일차 약제로 권고했으며 그렇지 않은 경우 fluconazole 을 사용하도록 권고했다 (Pappas 등, 2009).

그러나 이번 연구에선 중등도 이상의 중증도를 보인 환자 중에서도 echinocandin 계 약물이 일차 약제로 투여된 경우는 없었다. 따라서 2009 년 지침에서 일차 치료제로 강력히 권고한 echinocandin 계 약물들이 지속성 칸디다혈증 치료에 기존의 약물보다 더 유리한지 여부를 확인할 수는 없었다. 사실 이에 대한 무작위 대조 연구는 부족하다. Reboli 등이 발표한 anidulafungin 치료군과 fluconazole 치료군 사이의 비교 임상 연구에선 사망률은

두 군간에 차이가 없었으나 미생물학적인 치료 성공률은 anidulafungin 치료군 쪽이 더 우수하였다 (상대위험도, 0.50; 95% 신뢰 구간, 0.29-0.86) (Reboli 등, 2007).

C. 중심 정맥 카테터 제거

칸디다혈증 환자에선 중심 정맥 카테터를 제거하는 것이 도움이 된다고 일반적으로 알려져 왔다. 2009 년의 미국감염학회의 진료 지침도 호중구감소증이 없는 칸디다혈증 환자에게는 중심 정맥 카테터 제거를 강력히 권고하고 있다 (Pappas 등, 2009). 이는 카테터의 즉각적인 제거가 칸디다혈증의 치료 성과와 관련이 있다는 여러 연구 자료들에 근거한 것이다 (Luzzati 등, 2000; Pappas 등, 2007; Raad 등, 2004; Rex 등, 1995). 그러나 일부 연구에선 카테터 제거가 치료 성과에 영향을 주지 않는다는 반론도 있다 (Nucci 등, 2002; Nucci 등, 2010).

본 연구에서 카테터 제거 자체는 지속성 칸디다혈증의 위험을 줄이지 못했다. 카테터 제거의 시기 역시 양 군간에 차이가 없었다. 그러나 카테터 말단 배양 양성 결과 자체는 지속성 칸디다혈증의 독립적인 위험 인자였다. 이는 칸디다혈증의 침입 경로가 카테터 관련 혈류 감염이라면 미생물학적 치료 실패의 위험이 더 클 수 있음을 추정하게 한다. 그러나 환자의 치료 경과를 분석했을 때 카테터를 반복적으로 제거한다 해도 진균은 혈액에서 효과적으로 제거되지 않았고, 새로 삽입했던 중심 정맥 카테터는 높은 빈도로 다시 재집락 되었다. 이는 이 문제를 임상에서 실제로 해결하는 일이 쉽지 않을 것임을 의미한다.

본 연구에서 카테터를 제거한 당일 다른 카테터를 바로 재삽입하는 것은 칸디다혈증 지속의 위험 인자로 분석되었다. 혈액 내에서 칸디다가 완전히 제거되지 않은 상태에서 카테터를 재삽입하면 재집락 발생의 위험이 높고 이는 또다시 칸디다혈증의 유발 병소로 작용하는 악순환이 발생할 수 있다. 따라서 카테터를 제거하기로 결정했다면 가능한 재삽입을 하지 않고 완전히 제거하는 편이 유리할 것이다.

다만 실제 임상에서 치료하게 되는 칸디다혈증 환자들의 상당수는 임상적 중증도가 높은 환자들이다. 이들은 패혈성 속 치료나 총 정맥 영양 공급을 위해, 또는 지속성 신 대체 요법을 위해 중심 정맥 카테터가 계속 유지되어야만 하는 경우가 많다. 따라서 카테터를 제거한 뒤 재삽입하지 않는 일은 실제 진료 현장에서 언제나 가능한 일은 아니다. 그러나 가능하다면 짧은 기간이라도 카테터를 완전히 제거한 상태에서 항진균제 치료를 하고 추가적인 혈액 배양 검사를 통해 진균혈증 제거 여부를 확인한 뒤 새로운 카테터를 재삽입하는 것이 유리할 것이다.

D. 항진균제 감수성

연구를 진행한 아주대학교 병원에서 모든 혈액 배양 칸디다 분리 균주에 대해 항진균제 감수성 검사를 보편적으로 시행한 것은 2008 년 여름 이후이다. 따라서 이 연구 결과를 얻기 전까지는 칸디다혈증이 항진균제를 투여함에도 불구하고 지속되는 이유가 약제 내성의 문제인지에 대한 의문이 있었다. 즉 환자를 진료하는 의사들은 환자의 칸디다혈증이 해결되지 않으면, 처음부터 내성주였음에도 불구하고 적절하지 못한 약제를 투여받았을 가능성이나 또는 치료 중 투여 약제에 대한 내성이 획득되었을 가능성을 정확히 판단하기 어려웠다.

이번 연구에선 단 2 주의 *C. parapsilosis* 에서만 fluconazole 에 대한 내성이 확인되었을 뿐이었다. 또 두 건의 사례 모두 감수성 있는 약제인 amphotericin B deoxycholate 로 교체한 후에도 칸디다혈증이 지속되었다. 따라서 이 두 사례에서 실험실적 내성 약제 선택이 지속성 칸디다증의 발생의 결정적 원인이라고 단정하기는 어렵다.

치료 중 약제 감수성이 악화된 경우도 단 한 건 뿐이었다. 즉 나머지 52 건 (98.1%)의 미생물학적 치료 실패 사례는 약제 감수성의 변화와 전혀 관련이 없었다. 문제가 된 한 건의 경우도 약제 투여 3 일만에 항진균제 감수성의

변화가 발생했다. 이번 연구에선 분리주에 대한 형결정(strain typing) 검사를 시행하지 못했다. 따라서 해당 사례가 실제로 짧은 기간 안에 약제 내성이 획득된 것인지 아니면 다른 균주에 의한 동시 감염 또는 교대 감염이 발생한 상황인지는 확실히 검증할 수 없다.

본 연구의 결과를 토대로 평가할 때 대부분의 미생물학적 치료 실패는 약제 감수성과 연관이 없다. 칸디다의 감수성 양상은 종에 따라 차이를 보이며, 따라서 균종이 정확히 동정되었다면 모든 분리주에 대해 일괄적인 감수성 검사를 시행할 필요는 없다고 알려져 있다 (Arikan 등, 2007; Rodriguez-Tudela 등, 2008, Pappas 등, 2009). 이번 연구 결과 역시 동정된 분리주에 대해 항진균제 검사를 일괄적으로 시행하는 일의 효율성이 크지 않을 것임을 뒷받침한다. 또 지속성 칸디다혈증이 있다고 해서 약제 내성 획득 여부를 규명하기 위해 모든 분리주에 대해 매번 반복적인 항진균제 감수성 검사를 시행하는 일 역시 비용-효과적이지 않을 것임을 시사한다.

E. 연구의 한계와 향후 연구 전망

본 연구는 후향적 의무 기록 분석을 통해 수행되었기 때문에, 연구자가 필요로 하는 변수들을 적절히 취득하기 어려운 경우가 많았다. 특히 월발 감염 병소의 확정은 중요한 변수라고 판단했으나 얻을 수 있는 정보가 부족하고 불확실하여 부득이하게 최종적인 분석에 포함시킬 수 없었다.

과거의 미생물 검사와 영상 검사 결과를 확인하고 의무 기록을 점검하는 것만으로 원인 병소를 추정하는 것은 진단 오류의 위험이 크다. 객담이나 소변, 배액관을 통해 얻어진 체액, 창상 표면에서 얻은 도말 검체 등의 배양에서 동일한 시기에 같은 종의 칸디다가 분리되었다고 해도 그 결과만으로 감염 병소를 결론 내리는 것은 정확하지 않다. 면밀한 임상적 판단 없이는 감염과 집락을 구분하는 것이 불가능하기 때문이다. 모든 환자에서 초음파 검사나

전산화 단층 촬영 같은 영상 검사가 일정한 계획에 따라 시행되지 않았다면, 심부 감염 병소를 정확히 찾아내는 일도 한계가 많다.

본 연구에서 카테터 말단 배양은 반정량 배양 방법으로 시행했고, 집락 형성 단위가 15 개 이상 자란 결과만을 양성으로 해석했기 때문에 실제 카테터 관련 혈류 감염 진단 가능성이 높다고 추정할 수 있다. 그러나 원발 병소가 다른 곳에 위치하고 있는 가운데 진균혈증으로 인해 발생한 2 차 전이 병소일 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 또 카테터를 제거하지 않았던 환자의 경우 실제로 카테터 관련 혈류 감염을 진단하는 것이 불가능하다는 문제도 있다 (Nucci 등, 2010) 따라서 카테터를 제거하지 않은 환자들 중 원발 병소가 카테터 관련 혈류 감염인 환자도 있을 수 있다.

전향적 코호트 연구가 아니었기 때문에 추적 혈액 배양 검사가 일정한 원칙에 의해 수행하지 않았다는 문제가 있다. 실제 연구 대상 환자 중에는 발열 등 임상 증상이 개선되면 혈액 배양 검사가 다시 처방되지 않은 환자가 있었다. 또 추적 혈액 배양 검사를 시행 받은 환자들도 서로 검사 시행 간격의 차이가 있었던 점은 본 연구가 갖고 있는 한계점이다.

이번 분석에서 숙주 요인 중 환자의 면역 능력과 직접적으로 관련된 지표는 호중구 수와 면역억제제 또는 스테로이드제의 투여 경력뿐이었다. 향후 칸디다 감염과 관련 있을 수 있는 환자의 체액 및 세포 면역 능력에 대해서까지 분석한 자료가 필요하다.

미생물학적 요인에 대한 분석도 종에 따른 차이를 비교하는 것에 그쳤다. 향후 진균 주형(strain type) 혹은 Multilocus Sequencing type 에 따라 분류하여 형간의 차이가 있는지 분석할 필요가 있다. 또 분리 주를 대상으로 생체막 형성 능력 또는 부착 물질의 생성 능력을 실험적으로 측정하여 이와 같은 독력 인자가 지속성 칸디다혈증에 미치는 영향에 대한 연구를 진행할 필요가 있다.

항진균제의 약동학적, 약력학적 특성들에 대한 평가도 부족하였다. 적절한 용량이 처방되었다는 것이 곧바로 혈액과 조직 내에서 적절한 치료 농도로 존재하였음을 의미하지는 않는다. 실제 환자들은 혈류 순환의 장애를 겪고, 장기 기능이 떨어져 있으며, 상호 작용이 가능한 다른 약물을 동시에 처방 받는

경우가 적지 않아 실제 투여 약물의 흡수, 분포, 대사, 제거가 이런 변수들에 의해 적지 않은 영향을 받고 있을 수 있다.

열거한 여러 가지 이번 연구의 한계를 극복하기 위해선 계획적으로 정보를 수집하는 전향적 코호트 연구가 반드시 필요하다. 임상적 요인을 미리 정한 연구계획서에 따라 보다 정확하고 체계적으로 수집할 필요가 있다. 또한 최근 지침에서 일차 선택 약제로 권장하는 echinocandin 계 약물이나 liposomal amphotericin B 같은 항진균제의 효과에 대해서 더 많은 자료를 확보할 필요가 있다.

그리고 미생물학적 치료 실패를 겪는 환자들에게 항진균제를 교체하는 것, 기존 약제의 용량을 올리는 것, 다른 약제와의 병합 치료를 시도하는 것 등의 치료 선택 중 어떤 것이 효과적인지 검증하기 위한 전향적 무작위 대조 임상 연구 결과도 더 풍부해져야 한다.

V. 결론

본 연구를 통해 항진균제를 투여함에도 불구하고 칸디다혈증이 지속되는 현상이 드물지 않으며 이 문제가 항진균제의 감수성과는 연관이 없음을 확인하였다. 한 번 지속성 칸디다혈증이 발생하면 그 이후에 항진균제를 교체하거나 카테터를 반복적으로 제거하는 일이 문제 해결에 효과가 크지 않음을 확인하였다.

지속성 칸디다혈증의 위험 인자 분석을 통해 남성 성별, 높은 Charlson 의 동반 질환 점수, 기계 호흡기 적용, azole 계 항진균제 투여, 카테터 말단 배양 양성, 카테터 제거 당일 재삽입이 중요한 변수로 검증되었다. 이런 위험 요인을 갖고 있는 환자들에겐 혈액 배양 검사를 철저히 반복 시행하고, 보다 적극적인 원인 평가와 대처를 계획할 필요가 있다. 위험 요인 중 치료적으로 조절할 수 있는 부분은 항진균제 선택과 카테터 관리 측면이다. 본 연구 결과를 근거로 판단할 때 진균혈증의 제거가 중요한 중증 환자의 경우 fluconazole 을 일차 약제로 선택하지 않는 편이 미생물학적 치료 성공 측면에서 유리할 수 있다. 카테터 관련 혈류 감염이 의심되어 카테터를 제거하였다면 가능한 재삽입을 금하거나 연기하는 편이 유리할 것이다.

본 연구 결과는 칸디다혈증의 미생물학적 치료 실패는 단순한 약제 감수성의 문제가 아니라 숙주 요인, 항진균제의 효과, 중심 정맥 카테터의 관리를 포함한 다양한 요인이 복합적으로 작용한 결과일 것임을 시사한다.

참 고 문 헌

1. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, Buchinger W, Nagengast O, Emmerling P: A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. *Infection* 24: 426-432, 1996
2. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP: Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 23: 964-972, 1996
3. Arikan S: Current status of antifungal susceptibility testing methods. *Med Mycol* 45: 569-587, 2007
4. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, Dasbach EJ, Platt R: Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 32: 686-693, 2001
5. Deray G: Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 49 Suppl 1: 37-41, 2002
6. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, Gous H, De Villiers FP: Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 15: 1107-1112, 1996
7. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M: Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 83: 1011-1021, 2008

8. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 37: 1172-1177, 2003
9. Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P, Boos C: Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 21: 376-382, 1993
10. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E: Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 602-607, 2000
11. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296: 1305-1309, 1977;
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad, II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49: 1-45, 2009
13. Nucci M, Anaissie E: Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 34: 591-599, 2002
14. Nucci M, Perfect JR: When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis* 46: 1426-1433, 2008
15. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, Kovanda L, Lortholary O:

- Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 51: 295-303, 2010
16. Pacini D, Cerana M, Beltrame A, Di Biagio A, De Maria A: Persistence of *Candida albicans* candidemia in non-neutropenic surgical patients: management of a representative patient in the absence of second-line treatment guidelines. *J Chemother* 19: 335-338, 2007
 17. 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: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 37: 634-643, 2003
 18. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN: Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 45: 883-893, 2007
 19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48: 503-535, 2009
 20. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, Salit I, Miller M, Williams K, Conly JM, Singer J, Ioannou S: Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16: 337-345, 1997
 21. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, Kontoyiannis D,

- Darouiche R, Hachem R, Bodey GP: Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 38: 1119-1127, 2004
22. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 356: 2472-2482, 2007
23. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 331: 1325-1330, 1994
24. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, Washburn RG: Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 21: 994-996, 1995
25. Rodriguez-Tudela JL, Alcazar-Fuoli L, Cuesta I, Alastruey-Izquierdo A, Monzon A, Mellado E, Cuenca-Estrella M: Clinical relevance of resistance to antifungals. *Int J Antimicrob Agents* 32 Suppl 2: S111-113, 2008
26. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R: Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 317-322, 2004
27. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP: Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 35: 627-630, 2002

28. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Kremery V, De Pauw B, Meunier F: Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 28: 1071-1079, 1999
29. Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M: Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21: 767-774, 2002
30. 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: 309-317, 2004
31. 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: 1232-1239, 2005

Clinical Characteristics and Risk Factor Analysis of Persistent Candidemia Patients

Seung-Kwan Lim

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung Chul Hwang)

Background: Candidemia is a common nosocomial bloodstream infection and is associated with high mortality. Candidemia can persist even with antifungal therapy. However the risk factors and clinical characteristics of patients with persistent candidemia are not well known yet.

Material and methods: The medical records for all patients with candidemia at the Ajou University Hospital from August 2006 to July 2008 were reviewed. Persistent candidemia was defined as the isolation of same species of *Candida* from repeated blood culture at least 72 hours after administration of systemic antifungal agent. Cases of persistent and non-persistent candidemia were compared and risk factor analysis was performed. Antifungal susceptibility tests were also performed and the relationship between laboratory susceptibility data and microbiological failure was evaluated.

Results: Fifty-three episodes of persistent candidemia and 63 episodes of non-persistent candidemia were identified. Male gender, high Charlson's comorbidity score, mechanical ventilation, antifungal treatment with azoles, central venous catheter tip culture positivity and catheter reinsertion the same day as catheter removal were identified as risk factors by

univariate analysis. Using multivariate analysis, male gender (OR 4.72, 95% CI 1.47-15.19), antifungal treatment with azoles (OR 5.75, 95% CI 1.63-20.27) and catheter tip culture positivity (OR 4.06, 95% CI 1.03-15.99) were identified as independent risk factors. Ninety-eight percent of *Candida* isolates (114 of 116) were susceptible to the administered antifungal agents. Only one pair of isolates displayed altered minimal inhibitory concentration value during treatment.

Conclusion: Microbiological treatment failure of patients with *Candida* blood stream infections is influenced by various related factors including host factor, efficacy of antimicrobial agents and management of central venous catheter. Antimicrobial resistance is not a major determinant to the persistence of candidemia.

Key words: Persistent candidemia, treatment failure, antimicrobial susceptibility, antifungal agent