

Invasive *Candida* Infections in Extremely Preterm Infants

Chun Soo Kim, M.D. and Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
김천수 · 이상락

ABSTRACT

Invasive *Candida* infections (ICI) have become the third most common cause of late-onset infection among extremely preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Candida* colonization of the skin and gastrointestinal tract is an important first step in the pathogenesis of invasive disease. Factors such as exposure to broad spectrum antimicrobials, especially third generation cephalosporin, parenteral nutrition including lipid emulsion, central venous catheter, and abdominal surgery increase the risk of invasive infection. A definite diagnosis of ICI requires isolation the organism from blood or other sterile body fluid. Thrombocytopenia is very common in neonatal candidiasis, but it is also often seen in babies with bacteremia. *Candida* is capable of invading all vital organs and following candidemia, therefore a thorough evaluation to rule out end organ dissemination is important. Amphotericin-B is the drug of choice for treating ICI. Antifungal susceptibility test is increasingly used to manage ICI, especially in situations refractory to initial antifungal therapy. Invasive candidiasis among extremely preterm infants is associated with chronic lung disease, severe retinopathy of prematurity, and neurodevelopmental impairment at infancy.

Key Words: *Candida*, Infection, Infants, Extremely premature

서론

집중치료술의 발달로 극소 미숙아의 생존율이 현저히 향상되었으나 신생아 집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에서 내성 세균과 진균 등에 의한 침습감염은 줄지 않고 있다^{1,2)}. 칸디다 패혈증은 NICU에서 세 번째로 흔한 병원감염으로 전체 지발형 패혈증의 약 12%를 차지한다²⁾. 특히 감염을 방어하는 면역체계와 피부 및 점막 장벽의 발달이 취약한 극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염이 증가하는 추세로, 개별 NICU에 따라 발생 빈도가 다양하나 최근 자료에 따르면, 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant, ELBWI)의 3-23%, 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)의 0-6%에서 이환되는 것

Received: 26 July 2013

Accepted: 17 August 2013

Correspondence to:

Chun Soo Kim, M.D.

Departments of Pediatrics,
Keimyung University School of
Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu,
Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7526,

Fax: +82-53-250-7783,

E-mail: cskim@dsmc.or.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

으로 추정된다³⁾.

NICU에서 빈번하게 시행되는 중심정맥도관 등의 침습처치, 광범위 항생제나 정맥영양, 위장관의 칸디다 집락형성 등은 침습감염의 중요한 위험인자로 작용하며^{4,5)}, 진균혈증은 수막뇌염이나 신균종(renal mycetoma), 내안구염 등 종말기관(end organ)의 파종감염(disseminated infection)을 합병하는 원인이 된다⁶⁾. 극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염은 적극적인 항진균제 치료에도 불구하고 약 30%의 높은 사망률을 보이며⁴⁾, 생존 아기는 감염이 없었던 경우에 비해서 영유아기 신경발달 장애를 동반하기 쉽다⁷⁾. 또한 입원기간의 연장이나 의료비 상승의 요인이 된다⁸⁾.

발병기전 및 위험인자

칸디다 속에 포함된 약 80가지의 균주 중 극소 미숙아에서 침습감염을 일으키는 균주는 *C. albicans*가 전체 감염의 약 1/2로 가장 흔하고 *C. parapsilosis*는 약 1/3을 차지하나 근래 증가하는 추세이며^{1,2)} 그 외에 *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* 등이 보고된다^{4,5)}.

신체 다양한 부위의 칸디다 집락형성은 감염의 가장 중요한 선행인자가 되며, 침습감염은 진균혈증에 따른 전신 염증 반응 증후군 외에 뇌수막, 내안구, 폐, 신장, 간, 비장, 관절, 골수, 심내막, 피부 등 전신에 다양한 병변을 합병할 수 있다⁵⁾. NICU 환자에서 직장 면봉검사로 평가한 칸디다 집락형성의 빈도는 출생 초기에는 10% 미만이나 입원기간에 따라 증가하여 생후 4-6주경에 약 40-60%에 이르며, 이후 환자의 상태가 안정되면서 점차 감소하게 된다^{9,10)}. 위장관이나 피부, 호흡기 점막 등에 집락형성을 이룬 균주는 약 30%에서 국소감염을 일으키며, 감염이 지속되면 점막 장벽 등을 침입한 후 약 8%에서 혈행성 전파를 통해 전신에 침습감염을 파급할 수 있다^{11,12)}. *C. parapsilosis*에 의한 감염유행 상황에서 환자의 혈액검체 등에서 검출된 것과 동일한 균주가 의료진의 손에서 20-26%의 높은 비율로 검출되었다는 보고가 있다^{13,14)}. 특히 근무자가 손씻기와 무균적 처치에 대한 순응도가 떨어진 의료환경에서 오염된 손을 보육기에 넣어서 위관이나 중심정맥도관, 인공호흡기 등을 관리하는 진료 행태를 통해 아기의 위장관이나 호흡기 점막에 칸디다 집락형성을 촉발하여 감염의 유행이 발생하거나, 중심정맥도관을 통한 혈행성 감염을 유발하게 된다⁵⁾. 인체 숙주는 혈관에 삽입된 도관을 이물질로 인식하고 도관 표면에 혈전을 형성하는데 칸디다는 여기에 부착해서 생체막(biofilm)을 형성하고 그 내부에 존재하면서 증식한다¹⁵⁾.

극소 미숙아에서 칸디다 패혈증과 관련된 위험인자는 중심정맥도관의 유치나 기도삽관 등의 침습처치, 지방 용액을 포함하는 정맥영양, 항균제나 제산제, 스테로이드의 투여, 수혈, 복부 수술,

괴사 장염, 수유 장애 등으로 알려져 있다^{4,5)}. 또한 재태연령이나 출생체중이 작을수록 감염의 위험은 증가하는데, 최근 감염관리 강화에도 불구하고 NICU에서 침습 칸디다 감염이 줄지 않는 이유는 극소 미숙아의 생존율 향상에 따른 고위험군의 증가가 중요한 이유가 된다²⁾. 칸디다 감염과 관련된 대부분의 위험인자는 노출기간에 비례해서 위험도가 상승하며, 특히 3일 이상 투여하는 3세대 cephalosporins나 항균제 병합요법은 정상균총을 파괴하거나 내성 세균 또는 칸디다의 증식을 조장할 수 있고¹⁶⁾, 중심정맥도관 관련 혈류감염의 가장 흔한 원인이 되는 카테터 연결부위의 오염은 10일 이상 도관이 유치된 경우에 잘 발생한다고 알려져 있다¹⁷⁾.

임상양상

극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염은 생후 일주일 이내에는 드물고 주로 10-28일 무렵에 의료 관련 감염의 형태로 잘 생긴다고 알려져 있다^{5,9)}. 원인 균주에 따른 진균혈증의 시기는 약간 차이가 있어서 *C. albicans* 17일(11-31일), *C. glabrata* 14일(10-21일)인데 비해서 *C. parapsilosis* 감염은 25일(17-87일)로 더 늦은 경향이 있다³⁾. 감염 초기의 임상증상은 활동력 저하나 수유 장애, 복부 팽만, 발열 또는 저체온, 무호흡 등의 호흡곤란, 혈당 이상 등으로 비특이적이며 증상을 근거로 세균 패혈증과 구별하기 어렵다³⁾.

7일 이상 지속되는 진균혈증은 칸디다 파종감염을 합병하는 위험인자가 된다고 알려져 있다¹⁸⁾. *C. albicans*는 다른 칸디다 균주에 비해서 점막이나 혈관 내피세포에 집락형성 후 분아(bud)나 가성 균사(pseudohyphae)를 생산하는 능력이 우수해서 칸디다 혈증의 파급에 따른 수막뇌염이나 신장, 내안구, 심장, 간, 폐 등 전신의 파종감염을 잘 일으킨다고 한다^{19,20)}.

중추신경계 감염은 수막뇌염의 형태로 나타나며 전신 칸디다증이 동반된 환자의 3-23%에서 합병된다⁶⁾. 혈류 속의 칸디다가 수막뇌염을 일으키기 위해서는 뇌-혈관장벽을 통과해야 하는데 일차적인 침범부위는 맥락총(choroid plexus)으로 추정된다²¹⁾. 맥락 모세혈관을 흐르는 혈액과 뇌실의 척수액 사이에는 기능적으로 3층의 막이 있는데 첫 번째 층인 혈관의 내피세포벽은 일반적인 뇌혈관 구조와 달리 모세혈관에서 물질이 쉽게 빠져나올 수 있도록 구멍(fenestrae)이 있으며, 두 번째 층은 연질막 세포(pia cell)와 약간의 아교질(collagen)로 구성된 불완전한 층으로 진균 등의 통과가 용이하다. 세 번째 층은 뇌실막을 형성하는 맥락상피(choroid epithelium)이며 이들 세포 사이에는 폐쇄 띠(tight junction)로 연결되어 있어 펩티드나 다른 큰 분자들의 통과를 막는 중요한 역할을 한다²²⁾. 칸디다에서 분비되는 유착인자, 단백 또는 인지질 분해효소 및 숙주의 염증 사이토카인 등에 의해 뇌-혈관장벽이 손상되어 감염이 전파되며 초기에는 뇌실염을 거쳐서

염증 삼출이 지주막하 공간으로 퍼지게 된다. 감염이 진행되면 동맥염이나 정맥 혈전염이 일어나서 경색이나 농양 등을 동반하는 뇌실질 감염, 뇌신경 손상을 일으키며 뇌실 및 지주막하 공간에서 뇌척수액의 흐름이 차단되어 수두증이 발생하게 된다²³⁾. 침습 칸디다 감염에 합병하는 뇌 농양은 세균 병변과 달리 미소농양이 전 뇌에 걸쳐서 광범위하게 발생하는 특징이 있다²³⁾. 칸디다 패혈증을 가진 신생아에서 수막뇌염이 합병한 경우는 대조군에 비해서 감염 초기에 발열이나 경련의 동반율이 더 높다는 보고도 있다²⁰⁾.

신 칸디다증은 칸디다 뇨증이나 신 실질의 광범위 침윤 병변, 신 집합관 부위의 진균구(fungal ball) 등의 형태로 나타난다. 칸디다 패혈증을 가진 신생아에서 신 칸디다증의 합병은 6-27%로 알려져 있다^{19,24)}. 신균종은 요관 신우 이행부에 호발하며 드물게 요로폐색과 수신증을 일으킨다²⁴⁾. 칸디다 패혈증 환자에서 칸디다 뇨증의 동반은 신균종 합병의 초기소견이 될 수 있다²⁵⁾. 칸디다 패혈증에서 적절한 항진균요법을 시행한지 24시간 후에도 지속되는 진균 혈증은 신균종 합병의 위험인자가 된다¹⁸⁾. 신균종은 대부분 양측에 발생하며, non-*albicans* 패혈증에 비해서 *C. albicans* 감염에서 더 빈번하게 합병되는 경향이 있다²⁵⁾.

칸디다 균혈증을 가진 신생아에서 안구내염의 합병률은 3-17%로 보고되나⁶⁾ 감염의 조기진단과 적절한 치료의 영향으로 현재 감소하는 추세이며, 수십 명의 침습 감염군을 대상으로 한 일부의 연구에서는 1례도 발생하지 않았다는 경우도 있다^{25,26)}.

전신 칸디다증을 가진 NICU 환자의 5-13%에서 심내막염이 합병되며⁶⁾ 주로 중심정맥도관을 가진 극소 미숙아에서 주로 발생한다⁵⁾. *C. albicans* 또는 *C. parapsilosis* 패혈증 환자에서 균주에 따른 심내막염에 대한 이환율의 차이는 없고¹⁹⁾, 판막의 증식 조직(vegetation)이나 심장 내 종괴의 형태로 나타난다. 세균 심내막염과 마찬가지로 심장 판막의 천공이나 심근염, 울혈 심부전, 치명적인 혈전 등이 발생할 수 있다. 이외에도 드물게 골수염, 관절염, 간이나 비장의 농양 등의 형태로 전신에 침습 감염이 파급되어 발생할 수 있다⁵⁾.

진단

침습 칸디다 감염은 혈액이나 소변, 뇌척수액 등 정상적으로 무균 상태인 체액이나 조직 검체에서 균주가 동정되는 경우로 정의할 수 있다. 배양검사의 감수성을 확보하기 위해서 혈액 검체의 양은 0.5-1 mL 이상이 되어야 하며, 자동 배양 시스템을 적용하는 현 시점에서 칸디다 동정을 향상하기 위한 특별한 진균 배지를 추가해서 사용할 필요는 거의 없다²⁷⁾. 혈액 검체의 배양 후 칸디다 가 동정되는데 걸리는 시간은 37±14시간이나 검체 채취 전 항진균제를 투여하였다면 더 길어질 수 있다²⁸⁾. 부검으로 증명된 침습 칸디다증 예를 근거로 혈액배양 위음성률이 30-50% 정도까지 이르고^{5,29)}, 배양검사 음성의 결과가 칸디다 감염을 배제하는 근거가 되지 않는다는 알려져 있다. 그러나 최근 110명의 침습 칸디다 감염을 가진 미숙아에서 혈액 등의 검체에서 균주가 동정되지 않고 부검으로 확인된 예는 3례(2.7%)에 불과하다는 결과로 볼 때 배양검사의 정확성은 매우 향상되었다고 할 수 있다¹⁹⁾. 칸디다 패혈증이 동반된 극소 미숙아에서 감염 초기의 혈소판 감소증(<100,000/mm³)은 흔히 나타나는 특징적인 소견이지만 그람 음성 패혈증과 큰 차이가 없다(84% vs. 75%)고 알려져 있다³⁰⁾. 초기 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)의 증가소견은 약 45%에 불과하나²⁵⁾ 경과에 따른 반복검사로 민감도를 더 높일 수 있다. 중심정맥도관 등 침습적 처치를 하고 있는 미숙아의 혈액 검체에서 칸디다의 동정은 침습감염의 가장 중요한 소견이 된다. 따라서 임상증상이나 CRP 등의 급성기 염증소견이 미약하다는 이유로 혈액 배양검사의 양성 소견을 오염 균주로 잘못 판단해서는 안 된다³¹⁾.

침습 칸디다 감염이 의심되는 모든 환자에서 요추천자를 시행하는 것은 어렵다. 실제로 수막뇌염이 있더라도 염증반응이 미약해서 뇌척수액의 세포검사 소견이 다양하고 배양검사에서 원인 균주가 동정되지 않을 가능성이 많아서 수막뇌염의 합병이 간과될 수 있다^{20,32)}. 따라서 수막뇌염 동반의 정확한 진단을 위해서는 뇌척수액 검사와 더불어 감염 초기부터 연속적인 초음파 검사 등의 방사선 검사를 병행하는 것이 필요하다²⁰⁾ (Table 1, Fig. 1).

칸디다 혈증을 가진 환자의 소변 검체에서 칸디다가 증식하거

Table 1. Classification of Newborn Infants according to Diagnostic Criteria for *Candida* Meningoencephalitis (n=12)

Type	Blood culture	CSF findings		Radiologic findings		No. of cases (%)
		Pleocytosis	Culture	US	MRI	
1	+	+	+	±	±	6 (50%)
2	+	+	-	±	±	3 (25%)
3	+	-	+	±	±	1 (8%)
4	+	-	-	+	+	2 (17%)

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; US, ultrasound; MRI, magnetic resonance image.

From Kim JY, et al. Infect Chemother 2005;37:280-7 [20].

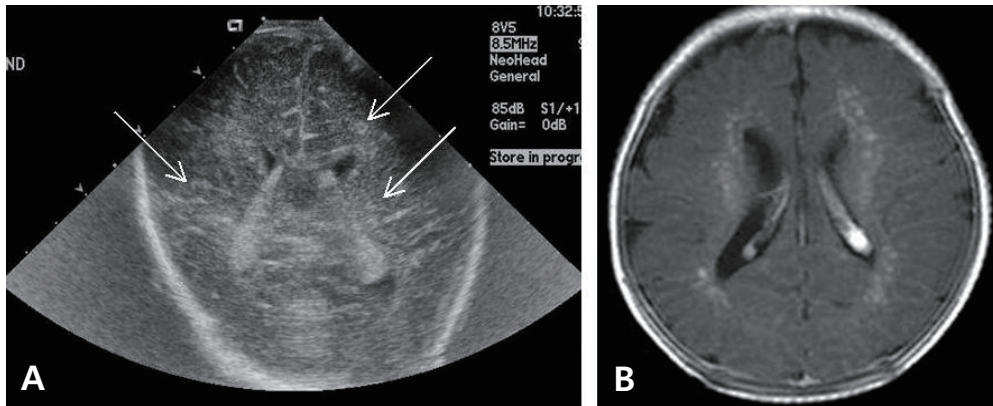


Fig. 1. Radiologic findings of *Candida* meningoencephalitis. (A) Coronal ultrasonographic image showing multiple tiny ring-like lesions (arrows) in the bilateral subcortical and periventricular regions. (B) Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image showing multiple enhancing nodules in periventricular regions. From Kim JY, et al. Infect Chemother 2005;37:280-7 [20].

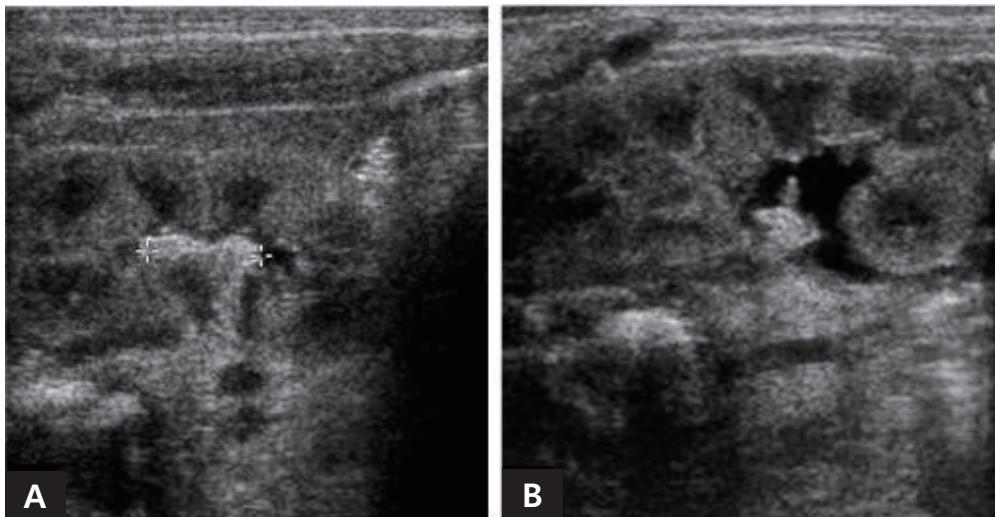


Fig. 2. Ultrasonographic findings of renal mycetoma. (A) A non-shadowing echogenic lesion, measuring 1 cm, in the renal pelvis. (B) An echogenic focus in the collecting system resulting in mild pelviectasis. From Choi BG, et al. J Korean Soc Neonatol 2012;19:237-44 [25].

나 영상검사 소견상 신 집합관 부위에 진균구 형성 또는 신 실질 농양, 신 기능의 저하 등의 소견은 신 칸디다증을 강력하게 시사하는 진단적 근거가 된다²⁴⁾. 이들에서 신균종을 합병하는 빈도는 약 4–33%로 매우 다양하게 보고된다^{19,33)}. 이러한 차이는 전신 칸디다증을 가진 환자에서 파악될 수 있는 신장의 침습감염에 대한 평가를 위해 초음파검사 등의 영상진단을 시행하는 비율이 연구자마다 차이가 크고, 신균종의 진단에 영상소견이 필수적이기 때문으로 추정된다. 신균종의 초음파소견은 신우나 신배 등의 집합관 부위에 음영이 없는 고 반향의 공간 점유 병소가 양측성으로 발견되는 것이 가장 흔한 형태이며²⁵⁾ (Fig. 2), 신 실질의 미소농양이나 수신증 등의 소견을 보이기도 한다²⁴⁾. 신장 침범에 대한 초음파검사의 진단율을 높이기 위해서 감염 초기부터 반복 검사가 필요

하고²⁵⁾, 신농양의 진단은 초음파보다 컴퓨터 단층촬영이 더 정확하다²⁴⁾. 초음파검사에서 신균종과 감별진단이 필요한 질환으로 신 석회화, 종양이나 혈전 등이 있다. 또한, 일부의 신균종 병변은 발생 후 약 3–10주에 석회화를 겪는 경과에 따라 비 특징적인 후방 음영이 생길 수 있다고 한다²⁵⁾.

침습 칸디다 감염 환자에서 새롭게 나타난 심장의 잡음이나 비대 소견, 적절한 항진균제 치료에도 불구하고 진균혈증이 지속될 때는 심내막염 합병을 시사하는 소견이 될 수 있으므로 심장 초음파검사를 시행하는 것이 좋다³⁴⁾. 안구내염을 확인하기 위한 안저검사와 간이나 비장의 미소농양 등 침습 병변을 확인하기 위한 영상검사 등을 감염 초기부터 주기적으로 시행하는 것이 필요하다.

Table 2. Antifungal Drugs in Newborn Infants

Class	Fungal Target	Drug	Route	Suggested Dose
Polyene	Ergosterol	Amphotericin-B deoxycholate	IV	Initial: 0.25-0.5 mg/day Maintenance: 1-1.5 mg/kg/day
		Liposomal amphotericin-B	IV	5 mg/kg/day
Pyrimidine analog	Nucleic acid synthesis	Flucytosine	PO	150 mg/kg/day divided q6hr
Triazole	Ergosterol	Fluconazole	IV or PO	Loading: 12-25 mg/kg Maintenance: 6-12 mg/kg/day
Echinocandine	1,3-β-D-glucan synthase	Caspofungin	IV	2 mg/kg/day
		Micafungin	IV	10-15 mg/kg/day

Abbreviations: IV, intravenous; PO, oral administration (per os).

From Zaoutis TE, et al. Drug Resist Updat 2005;8:235-45 [35], and Caudle KE, et al. Ann Pharmacother 2012;46:108-16 [36].

치료

1. 항진균제

극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염의 치료에 사용하는 항진균제는 4가지 계열로 구분할 수 있다^{35,36)} (Table 2).

Amphotericin-B deoxycholate (amphotericin-B)는 침습 감염 치료의 표준 약제이며, 새로 개발된 항진균제의 효과나 독성을 비교하는 기준 약제로 이용된다. 진균의 세포막 성분인 ergosterol과 결합해서 살균작용을 하는데 인체의 세포막 cholesterol과 일부 결합하기 때문에 독성을 나타낸다³⁷⁾. Amphotericin-B의 살균효과는 약물 농도에 비례하고 post-antifungal effect가 있어서 1일 1회 투여하는 것이 원칙이다³⁵⁾. Amphotericin-B는 5% 포도당 용액에 혼합하여 0.1 mg/mL의 농도로 정맥 투여한다. 치료에 따른 총 축적용량은 25-30 mg/kg 정도로 제안되고 있으나³⁷⁾ 신균종 등의 과중감염이 있는 경우에는 40 mg/kg 이상까지 사용하기도 한다²⁵⁾. Amphotericin-B의 혈관 내 투여시간은 통상 4시간 이내로 알려져 있다. 그러나 성인 및 연장아에서 1-2시간에 걸쳐서 투여해도 투여 속도에 따른 부작용의 증가가 없었으며, 이론적으로 신속한 주입은 혈액과 조직 사이의 농도 차이를 증가시켜서 조직으로 약물 운반을 용이하게 하는 장점이 있다²⁷⁾. 혈액으로 들어간 약제는 간, 비장, 폐, 신장, 피부, 부신 등 전신에 널리 분포하며 염증이 있는 복막액, 늑막액, 활막액 등에도 높은 농도로 분포한다. 투여된 약물은 치료 종료 2주 후 신장을 통해서 배설되며, 신기능 장애가 있어도 약물의 혈중 농도가 증가하지 않으므로 투여 용량을 줄일 필요가 없다²⁷⁾. 신생아에서 정맥 주입과 관련된 부작용으로 발열이나 정맥염 등이 나타날 수 있다. 3주 이상 장기간 투여에 따른 부작용으로 저칼륨혈증이나 신기능 장애가 발생할 수 있으나 치료 종결 후 대부분 자연 회복된다²⁵⁾. 성인에서 뇌척수액의 amphotericin-B 농도는 혈청의 2-4%에 불과해서 중추신경계 감염 치료에 단독사용의 효과는 의문이다³⁸⁾. 그러나 침습 칸디다 감염을 가진 5명의 신생아를 대상으로

amphotericin-B를 0.5 mg/kg/day 용량으로 5일간 투여 후 조사한 뇌척수액의 약물 농도는 혈청의 40-90% 정도로 높았다는 보고가 있으며³⁹⁾, 실제 임상에서 신생아 칸디다 수막염의 단독 치료제로 사용된다. Amphotericin-B 지질 복합체와 amphotericin-B 리포솜은 약물에 붙어 있는 지질 성분에 의해서 amphotericin-B가 세포막과 직접 반응하는 것이 억제되므로 주사와 관련된 부작용이나 신독성이 적고, 높은 농도로 투여가 가능하므로 치료 효과를 증대시킬 수 있다³⁵⁾. 폐, 간, 비장, 뇌척수액 등의 조직에서 약물 농도가 높으나 지질 복합체는 신장 조직의 약물 투과력이 낮으므로 요로감염에는 사용하지 않는 제한점이 있다²⁷⁾. 특히 리포솜 제형이 임상에서 많이 사용되나 amphotericin-B 치료에 반응하지 않거나 신기능의 장애가 있는 경우에 제한적으로 추천된다³⁸⁾.

Azole계 항진균제 중 신생아 영역에서는 사용되는 대표적인 약물인 fluconazole은 주로 진균 세포막의 필수 성분인 ergosterol 생합성을 억제하고 투과성을 변화시켜서 정균작용을 한다³⁷⁾. 경구 또는 경구로 투여하며, 경구제의 생체 이용률은 약 90%이다. 뇌척수액의 약물 농도는 혈중 농도의 약 80%이며, 소변의 농도는 혈중 농도의 10-20배에 달하며 약 80%는 대사되지 않은 활성형이다³⁵⁾. 주로 신장을 통해서 배설되므로 신기능이 저하된 경우에는 감량 투여한다³⁸⁾. 미숙아에서 칸디다 패혈증 등 침습감염에 대한 fluconazole의 임상 성적은 amphotericin-B와 비교했을 때 치료 성공률은 비슷하나 부작용이 더 적은 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. Fluconazole 예방요법을 시행하는 개별 NICU에서 치료 목적으로 항진균제를 사용할 때는 fluconazole에 대한 잠재적 내성균주의 출현을 억제하기 위해서 이 약제 대신에 amphotericin-B를 일차적으로 선택해야 한다³⁾.

Flucytosine은 DNA 합성을 억제하거나 RNA 전사과정에 작용하여 정균작용을 한다. 경구제로 위장관에서 잘 흡수되어 소변으로 배설되며 신기능이 저하된 경우에는 감량 투여한다³⁸⁾. 경구 투여 후 뇌척수액의 약물 농도는 혈중 농도의 75%이다³⁹⁾. Flucytosine은 단독 투여하면 치료 중 약제 내성이 발현하는 것이 쉽기 때문에 조심해야 한다³⁷⁾. 수막염 합병된 환자에서 amphotericin-B나

fluconazole과 병합 투여하면 치료의 상승효과가 있다³⁵⁾.

Echinocandine은 진균의 세포벽 다당질 구성성분인 glucan 합성에 관여하는 1,3- β -D-glucan 합성효소를 억제하며 세포벽 손상을 유도해서 살균작용을 한다³⁶⁾. 포유류는 세포벽이 존재하지 않기 때문에 다른 약제에 비해서 사람에게 대한 부작용이 적다. 전신 칸디다증을 가진 성인 환자에서 caspofungin의 치료성적은 amphotericin-B와 비교할 때 비슷하였으나(73% vs. 62%), 약물 부작용은 더 적었다고(3% vs. 17%) 알려졌다⁴¹⁾. 신생아에서는 *C. glabrata* 또는 *C. krusei* 등에 의한 침습감염이나 기존의 항진균제 치료에 호전 없이 진균혈증이 지속될 때 caspofungin 또는 micafungin을 제한적으로 사용하는 실정이다³⁶⁾.

2. 치료의 실제

진균혈증 상황에서 중심정맥도관 내 형성된 생체막에는 칸디다가 부착하기 쉽다. 생체막은 호중구나 대식세포, 항체 등에 의한 면역반응을 회피하는 장벽이 되며, 혈액 내의 약물이 생체막 내로 침투하기 어렵기 때문에 효과적인 항진균제를 고용량으로 투여해도 생체막 내부의 칸디다를 제거하기 어렵다¹⁵⁾. 따라서 항진균제 치료와 더불어 중심정맥도관은 즉시 제거해야 한다. 칸디다 패혈증 환자에서 중심정맥도관의 제거가 지연된 경우는 균혈증 기간의 연장이나 파종감염의 유발, 신경발달의 지연, 사망률 증가 등 나쁜 예후와 관련이 있다⁴²⁾. NICU 환자를 대상으로 한 연구에서 최초 혈액 배양검사 시점을 기준으로 3일 이후에 중심정맥도관의 제거한 경우는 3일 내 제거한 군에 비해서 균혈증의 기간의 더 길고(6일 vs. 3일), 사망률도 더 높은(19% vs. 2%) 경향을 보였다⁴³⁾. 새로운 중심정맥도관의 삽입은 치료에 따른 추적 배양검사에서 2회 이상 연속적으로 균이 자라지 않는 시점에서 시행한다⁵⁾.

검체에서 동정되는 칸디다 균주에 따라 약제 감수성을 대략 예측할 수 있지만^{37,38)} (Table 3), 임상에서 항진균제 감수성 검사의 필요성이 증가하는 추세이다. 초기 항균요법이 실패한 경우에는 반드시 감수성 결과에 따라 이차 약제를 선택한다³⁹⁾. Amphotericin-B는 대부분의 칸디다 균주에 감수성이 있으나 *C. glabrata*나 *C. krusei*에 대한 감수성이 떨어질 수 있고, fluconazole은 *C. glabrata*에 대해서 감

수성이 확인된 경우에만 사용해야 한다. 또한, Echinocandine에 감수성이 떨어지는 *C. parapsilosis*가 일부에서 보고된다³⁸⁾.

항진균제 치료기간은 혈액 등의 배양검사에서 연속적으로 진균이 검출되지 않는 최초 시점을 기준으로 2주 이상 사용하는 방법이 권장되지만⁵⁾, 국소 침습감염이 파급된 경우에는 더 오래 사용하게 된다. 칸디다 패혈증을 가진 NICU 환자에서 수막뇌염 동반군(28일 vs. 21일)이나 신균종 동반군(53일 vs. 21일)은 파종감염이 없는 경우에 비해서 치료기간이 더 길었다고 한다^{20,25)}.

패혈증이 의심되는 극소 미숙아에서 혈액 등의 검체에 대한 배양검사 직후 항진균요법을 경험적으로 바로 시행할 수 있다. 특히 중심정맥도관이나 기도삽관 등의 침습 처치, 광범위 항생제를 사용한 병력, 혈소판 감소증 등이 동반된 상황에서 고려된다⁵⁾. ELBWI에서 경험적 요법을 시행한 경우는 배양검사 확인 후 치료한 군에 비해서 사망률이나 18-22개월 무렵에 평가한 신경발달 장애의 동반율이 더 낮았다(50% vs. 64%)는 보고가 있다⁴⁴⁾.

예후

칸디다 등에 의한 후기 패혈증이 동반된 극소 미숙아의 사망률은 29-32%로 감염이 없었던 경우(7-9%)에 비해서 더 높다고 알려져 있다^{2,45)}. 감염 발생 3일 내의 사망으로 정한 전격 감염의 비율은 2-14%로 그람 양성균(1-2%)보다 높으나 그람 음성균(10-28%)보다 더 낮은 경향이 있다^{2,46)}. *C. parapsilosis* 패혈증을 가진 환자는 *C. albicans* 감염보다 사망률이 더 낮다(16% vs. 44%)고 알려져 있다⁴⁷⁾. 균주에 따른 예후 차이는 *C. albicans*에 비해서 *C. parapsilosis* 감염은 중심정맥도관을 통한 혈류성 감염 등의 경로로 NICU 수평감염의 형태로 발생하는 경우가 많고, 따라서 미숙아의 면역상태가 상대적으로 좀 더 성숙되었다고 할 수 있는 출생 후기에 잘 발생하는 역학적 특징과 관련이 있다⁵⁾.

극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염의 동반은 NICU 퇴원 무렵 만성질환 이환의 위험인자가 된다. 특히 칸디다 균혈증을 가진 ELBWI는 대조군에 비해서 만성 폐질환(100% vs. 34%)이나 stage

Table 3. General Patterns of Antifungal Susceptibility of *Candida* Species

Species	Amphotericin-B	Fluconazole	Flucytosine	Echinocandine
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S to I
<i>C. glabrata</i>	S to I	S to R	S	S
<i>C. krusei</i>	S to I	R	I to R	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S

Abbreviations: S, susceptible; I, intermediately susceptible; R, resistant.

From Kicklighter SD. NeoReviews 2002;3:e249-55 [37], and Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2009;48:503-35 [38].

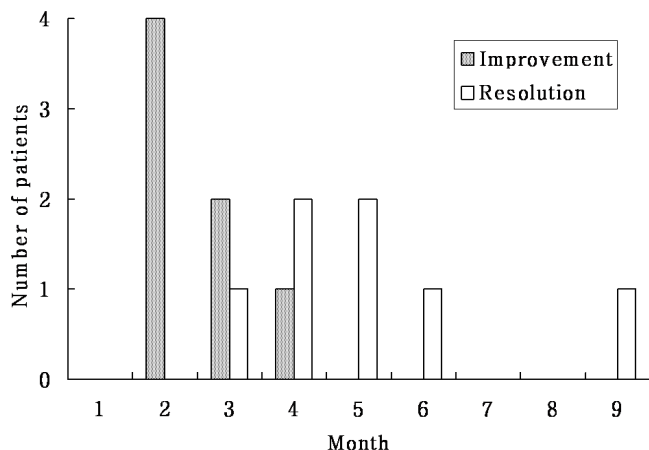


Fig. 3. Time intervals showing improvement or resolution of renal mycetoma by follow up ultrasound examinations (n=7). From Choi BG, et al. J Korean Soc Neonatol 2012;19:237-44 [25].

3 이상의 미숙아 망막증의 동반율이 더 높았고(22% vs. 9%), 뇌실 주위 백질 연화증도 더 높은 빈도(26% vs. 12%)로 합병되는 경향이 있다⁴⁸⁾. 칸디다 패혈증에 합병된 신균증은 적절한 항균요법 후에도 상당 기간 지속된다. 초음파검사로 평가한 병변의 호전에는 중앙값 2개월(범위: 2-4개월)이 걸렸고, 완전소실에는 중앙값 5개월(범위: 3-9개월)이 소요되었다는 보고²⁵⁾ (Fig. 3)가 있다. 침습 칸디다 감염을 가진 ELBWI는 감염에 따른 사망 또는 생후 18개월 무렵 신경발달 장애의 동반율이 59%로 감염이 없었던 경우(21%)보다 높았고, 다른 군에 의한 후기 패혈증 동반군(48%)에 비해서 더 높은 경향을 보였다⁴⁹⁾.

결론

침습 칸디다 감염은 NICU에서 세 번째로 흔한 후기 패혈증으로 극소 미숙아의 생존율 향상과 더불어 줄지 않고 있다. 중심정맥도관이나 광범위 항생제, 정맥영양 등 집중치료 관련 사항과 손씻기 및 무균적 처치에 대한 근무자의 수행도 감소가 칸디다의 집락형성이나 침습감염의 중요한 위험인자가 된다. 임상증상은 세균 패혈증과 비슷하며, 혈소판 감소증이 흔히 동반되나 그람 음성균 감염과 감별이 필요하다. 진균혈증은 전신에 파종감염을 유발할 수 있으므로 감염 초기부터 초음파검사나 안저검사 등을 병행한다. Amphotericin-B는 침습감염에 대한 표준 약제이며, 초기 항균요법이 실패한 경우에는 감수성 결과에 따라 이차 약제를 선택한다. 극소 미숙아에서 침습 칸디다 감염은 만성 폐질환이나 심한 미숙아 망막증에 대한 이환율을 높이고 영아기 신경발달 장애를 초래하는 나쁜 예후인자가 된다.

REFERENCES

- 1) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996;129:63-71.
- 2) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110:285-91.
- 3) Kaufman DA. Epidemiology and prevention of neonatal candidiasis: fluconazole for all neonates? Adv Exp Med Biol 2010; 659:99-119.
- 4) Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. Curr Opin Infect Dis 2004;17:253-9.
- 5) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Clin Microbiol Rev 2004;17:638-80.
- 6) Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. Pediatrics 2003;112:634-40.
- 7) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics 2006; 117:84-92.
- 8) Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. Clin Infect Dis 2007;44:1187-93.
- 9) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. N Engl J Med 2001; 345:1660-6.
- 10) Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics 2001; 107:293-8.
- 11) Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. Pediatr Infect Dis J 2006;25:733-7.
- 12) Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics 1986;78:225-32.
- 13) Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH, Chang HY. Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis.

- Infection 1999;27:97-102.
- 14) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4468-72.
 - 15) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162-93.
 - 16) Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2008;68:293-300.
 - 17) Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2009;36:1-13.
 - 18) Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-7.
 - 19) Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
 - 20) Kim JY, Choi BK, Kim CS, Lee HJ, Lee SL, Kwon TC. Clinical features of neonatal *Candida* meningitis and usefulness of ultrasound examination. *Infect Chemother* 2005;37:280-7.
 - 21) Kinney HC, Armstrong DD. Perinatal neuropathology. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London : Arnold, 2002:519-606.
 - 22) Nolte J. The human brain: An introduction its functional anatomy. 5th ed. St. Louis : Mosby, 2002:98-118.
 - 23) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2001:774-810.
 - 24) Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27:393-400.
 - 25) Choi BG, Kim CS, Lee SL. Clinical features and outcomes of renal mycetoma complicated by *Candida* sepsis in newborn infants. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:237-44.
 - 26) Kim DH, Lee JA, Jo HS, Park KR, Park JD, Kim BI, et al. Systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: an 8-year experience. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:33-45.
 - 27) Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editor. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. AAP, 2012:265-9, 828-30.
 - 28) Schelonka RL, Moser SA. Time to positive culture results in neonatal *Candida* septicemia. *J Pediatr* 2003;142:564-5.
 - 29) Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005;43 Spec No:65-84.
 - 30) Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003;111:1411-5.
 - 31) Isaacs D, Moxon ER. *Handbook of neonatal infections*. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000:283-301.
 - 32) Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31:458-63.
 - 33) Benjamin DK Jr, Fisher RG, Mckinndy RE Jr, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999; 104:1126-9.
 - 34) Han HY, Jung MJ, Lee KH, Kim GH, Lee HS, Park GY, et al. A case of *Candida* endocarditis with vegetation on the tricuspid valve in a preterm infant. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:832-6.
 - 35) Zaoutis TE, Benjamin DK, Steinbach WJ. Antifungal treatment in pediatric patients. *Drug Resist Updat* 2005;8:235-45.
 - 36) Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2012; 46:108-16.
 - 37) Kicklighter SD. Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. *NeoReviews* 2002;3:e249-55.
 - 38) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
 - 39) Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;116:791-7.
 - 40) Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1107-12.
 - 41) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
 - 42) Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002;34:591-9.
 - 43) Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000;106:E63.
 - 44) Greenberg RG, Benjamin DK Jr, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *J Pediatr* 2012;161:264-9.e2.
 - 45) Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-9.
 - 46) Choi JH, Kim CS, Lee SL. Clinical features of late-onset sepsis

- with fatal outcome in early phase of infection in neonatal intensive care unit patients and impact of initial antibiotic therapy. Korean J Perinatol 2011;22:329-36.
- 47) Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. Pediatr Infect Dis J 1992;11: 88-93.
 - 48) Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. Pediatr Infect Dis J 2000;19:499-504.
 - 49) Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, Goldberg RN, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with *Candida* infection. J Pediatr 2013 May 30. [Epub ahead of print]