

Original article

http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2012.19.4.237
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

신생아에서 칸디다 패혈증에 합병된 신근종의 임상적 특징 및 예후

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
최보금 · 김천수 · 이상락

Clinical Features and Outcomes of Renal Mycetoma Complicated by *Candida* Sepsis in Newborn Infants

Bo Geum Choi, M.D., Chun Soo Kim, M.D., and Sang Lak Lee, M.D.
Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The kidney is a common site of end organ involvement in patients with candidemia. This study was undertaken to investigate clinical features and outcomes of renal mycetoma complicated by *Candida* sepsis in neonates.

Methods: A retrospective analysis of the medical records and radiologic images was conducted in a neonatal intensive care unit over a 9-year period (2002-2010).

Results: During the study period, there were 69 episodes of *Candida* sepsis. *C. albicans* was the most common pathogen (49.2%), and *C. parapsilosis* was the second (42%), but emerging. Of the 42 patients who underwent ultrasound examination in early phase of infection, renal mycetoma was observed in 8 cases (19.1%). Renal mycetoma was more frequently developed in patients with *C. albicans* sepsis than those with non-*albicans* candidemia, but the result was not significant. The demographic characteristics of the two groups of patients who had *Candida* sepsis (with renal mycetoma vs. without renal mycetoma) were similar. Candiduria was more common in the mycetoma group ($P < 0.01$). In addition, the duration of antifungal medication was longer in patients with mycetoma ($P < 0.001$). On follow-up ultrasounds, improvement and resolution of renal echogenic lesions took a median time of 2 and 5 months respectively for the mycetoma group.

Conclusion: Candiduria may be an initial sign of renal mycetoma complicated by *Candida* sepsis in newborn infants. Echogenic foci on the renal ultrasound are persistent for a considerable period after antifungal therapy, and therefore follow-up evaluations are important.

Key Words: *Candida*, Sepsis, Mycetoma, Kidney, Neonate

서론

집중 치료술의 발달로 고위험 미숙아의 생존율이 현저히 향상되었으나 생리적으로 면역체계가 미숙한 환자에서 시행되는 빈번한 침습적 처치나 정맥영양, 수혈, 항생제 투여 등의 이유로 신생아 집중 치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에서 내성 세균과 진균

등에 의한 병원감염은 줄지 않고 있다¹⁻³. 칸디다 패혈증은 NICU에서 세 번째로 흔한 병원감염으로 전체 지말형 패혈증의 약 12%를 차지한다². 칸디다 패혈증은 항진균제 치료에도 불구하고 약 20-30%에 이르는 높은 사망률을 보이며, 생존 아기는 감염이 없었던 경우에 비해서 영유아기 신경발달 장애를 동반하기 쉽다⁴. 또한 입원기간의 연장이나 의료비 상승의 요인이 된다⁵.

Received: 31 July 2012, Revised: 6 September 2012, Accepted: 22 October 2012

Correspondence to: Chun Soo Kim, M.D.

Department 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

칸디다 집락형성은 감염의 가장 중요한 선행인자가 된다. 위장관이나 피부, 호흡기 점막 등에 집락형성을 이룬 균주는 약 30%에서 국소감염을 일으키고 약 8%에서 점막 장벽 등을 침입한 후 혈행성 전신감염을 유발한다는 보고가 있다^{6,7}. 칸디다 패혈증은 진균혈증 (fungemia)에 따른 전신 염증 반응 증후군 외에 중추신경계, 내안구, 폐, 신장, 관절, 골수, 심내막, 피부 등 전신에 침습적 병변을 유발할 수 있다⁸. 칸디다 혈증을 가진 환자에서 신 칸디다증의 합병증은 약 6-27%의 빈도로 보고되며^{9,10}, 소변에서 칸디다의 증식이나 영상검사 소견상 신 집합관 부위에 진균구(fungal ball) 형성 또는 신 실질 농양, 신 기능의 저하 등이 진단의 근거가 될 수 있다^{11,12}. 신균종(renal mycetoma)은 요관 신우 이행부에 호발하며 드물게 요로폐색과 수신증을 일으킨다¹².

전신 칸디다 감염에 합병하는 신균종의 발생 빈도나 위험인자 등에 대한 임상자료는 부족한 실정이다^{12,13}. 특히 치료방법으로 장기 간 항진균요법이 필요하나 약제의 투여기간에는 논란이 있으며¹⁴⁻¹⁶, 그 외 amphotericin-B를 사용한 병변의 국소적 세척^{6,17} 등 부가적인 치료가 연구자에 따라 다양하게 보고되나 구체적인 지침은 아직 확립되어 있지 않다. 이 연구는 칸디다 패혈증을 가진 신생아에서 합병하는 신균종의 위험인자와 임상적 특징, 치료에 따른 경과 및 예후 등에 대한 조사를 통해서 칸디다 신균종의 임상진료에 도움을 주고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2010년 12월까지 9년간 국내 일개 대학병원 NICU에 입원한 아기 중 칸디다 패혈증이 확진된 환아를 대상으로 의무기록과 초음파 영상소견을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

칸디다 패혈증의 원인균주 및 발생빈도를 조사하였다. 감염 초기에 신 초음파검사를 시행한 환아를 대상으로 칸디다 패혈증에 합병하는 신균종의 발생 빈도 및 위험인자, 임상소견, 항진균제 치료의 부작용, 진균구의 경과 및 예후 등을 조사하였다.

칸디다 패혈증을 동반하였으나 감염 2개월 내에 신 초음파검사를 시행하지 못한 경우에는 임상소견의 비교 대상에서 제외하였다.

3. 용어의 정의

칸디다 패혈증의 진단 기준은 NICU 환자에서 입원 중 활동력 저

하나 발열, 서맥 또는 빈맥, 무호흡, 복부 팽만 등의 임상증상이나 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)의 증가 등의 감염을 시사하는 검사소견이 있고, 혈액 배양검사서 칸디다가 검출된 경우로 하였다.

신균종의 진단 기준은 칸디다 패혈증이 동반된 환자에서 2회 이상 연속 시행한 초음파검사에서 진균구에 합당한 고반향의 공간 점유 병소가 신우나 신배 등의 집합관 부위에서 지속적으로 관찰되는 경우로 하였다^{12,18}. 칸디다 뇨증은 무균 채뇨백을 이용한 소변검사에서 단일 균주 칸디다가 집락수 $\geq 10^4$ 이면서 혈액검체의 균주와 일치하는 경우로 정의하였다^{12,14}. 칸디다 패혈증 관련 사망은 감염 발생 후 30일 이내에 사망한 경우로 정하였으나 30일 이후에도 칸디다 혈증이 지속된 환자에서 사망의 원인이 감염으로 평가된 경우에는 사망군에 포함하였다.

정맥염의 진단 기준은 주사부위의 발적과 부종, 정맥주 진행방향의 경화 등의 항목 중 2가지 이상을 가진 경우로 하였다¹⁹.

4. 통계 분석

수집된 자료는 SPSS 18.0 version (Apache Software Foundation, Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 처리하였다. 이분형 변수의 경우 Chi-square 검정을 이용하였고 연속형 변수에 대해서는 T-검정을 적용하여 $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 칸디다 패혈증의 원인균주 및 연도별 발생 양상

총 69례의 칸디다 패혈증이 발생하였다. 원인 균주는 *C. albicans*가 34례(49.2%)로 가장 많았고, *C. parapsilosis* 29례(42%)로 두 번째 흔한 균주였다. 그 외 *C. tropicalis*가 3례(4.3%), *C. famata*와 *C. glabrata*, *C. guilliermondi*가 각각 1례(1.5%)였다(Table 1). *C. albicans*에 비해서 *C. parapsilosis*는 최근 증가하는 균주이며, 2008년 이후 칸디다 패혈증의 발생은 감소하는 추세를 보였다(Fig. 1).

Table 1. *Candida* Species Isolated in 69 Patients with *Candida* Sepsis

| Species | No. of cases (%) |
|-------------------------|------------------|
| <i>C. albicans</i> | 34 (49.2) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 29 (42.0) |
| <i>C. tropicalis</i> | 3 (4.3) |
| <i>C. famata</i> | 1 (1.5) |
| <i>C. glabrata</i> | 1 (1.5) |
| <i>C. guilliermondi</i> | 1 (1.5) |

2. 원인 균주에 따른 칸디다 신균종의 빈도

칸디다 패혈증 환자 중 감염 2개월 내에 신 초음파검사를 시행한 경우는 42례(60.9%)였으며, 이들 중 8례(19.1%)에서 신균종이 합병

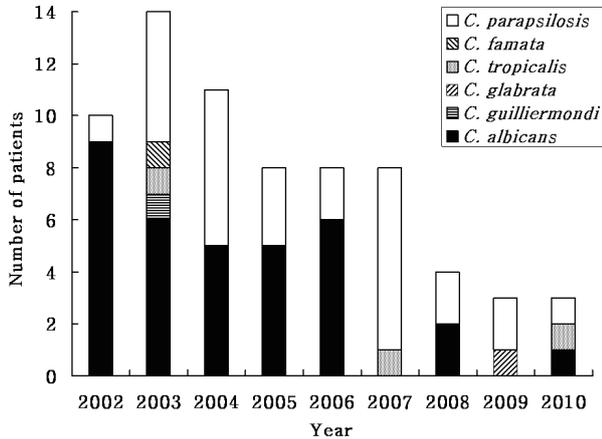


Fig. 1. Yearly distribution of patients and types of *Candida* species (n=69).

Table 2. Incidence of *Candida* Renal Mycetoma for Causative Microorganisms (n=42)

| Species | Case ratio | (%) |
|---------------------------|------------|--------|
| <i>C. albicans</i> | 6/21 | (28.5) |
| Non- <i>albicans</i> spp. | 2/21 | (9.5) |
| <i>C. parapsilosis</i> | 1/17 | (5.8) |
| <i>C. tropicalis</i> | 1/3 | (33.3) |
| <i>C. famata</i> | 0/0 | (0) |
| <i>C. glabrata</i> | 0/1 | (0) |
| <i>C. guilliermondi</i> | 0/0 | (0) |

Rate of renal mycetoma: *C. albicans* vs. non-*albicans* spp., $P=0.238$.

되었다. 원인 균주에 따른 칸디다 신균종의 빈도는 *C. albicans* 패혈증을 가진 균이 6례(28.5%)로 non-*albicans* 감염균(2례, 9.5%)보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

3. 칸디다 신균종 환자의 임상소견

신균종이 합병된 8례 모두 미숙아였고, 4례(50%)는 극소 저체중 출생아였다. 칸디다 패혈증의 발생 시기는 중앙값 생후 21일(범위: 8-43일)이었다. 칸디다 뇨증은 6례(75%)에서 관찰되었고 기타 침습 감염으로 뇌수막염이 1례에서 합병되었다. 신균종의 초음파 소견은 음영이 없는 고 반향 병소가 신우 등의 집합관에서 관찰되는 형태가 대부분이었으며(Fig. 2), 1례를 제외한 전례에서 양측 신장에 발생하였다. 치료는 1차적으로 amphotericin-B (초기 용량: 0.25-0.5 mg/kg/day, 유지 용량: 1 mg/kg/day)를 3-6주 장기간 사용하였으며, 추가적으로 fluconazole (6-10 mg/kg/day)을 3-6주간 병합 또는 단독 투여하였다. 8명 중 1개월 이상 지속적 칸디다 혈증을 보인 1례에서 감염 발생 44일에 사망하였다. 신균종에 의한 요로폐색이 동반된 예는 없었다(Table 3).

4. Amphotericin-B 치료의 부작용

3주 이상 장기간 amphotericin-B를 투여하였던 신균종균에서 치료에 따른 부작용을 평가할 때, 감염 초기의 전신 염증반응 등에 동반된 소견을 배제하기 위해서 amphotericin-B 투여 7일 후 시점에서 평가하였다. 부작용은 저칼륨혈증이 5명(62.5%)으로 가장 많았고, 그 외 정맥염과 빈혈이 각 3례(37.5%), 발열과 혈소판 감소증이 각 2례(25%), 혈청 크레아티닌치의 증가와 백혈구 감소증이 각 1례(12.5%)였다. 사망한 1례를 제외하고 이러한 부작용은 치료 종결 후

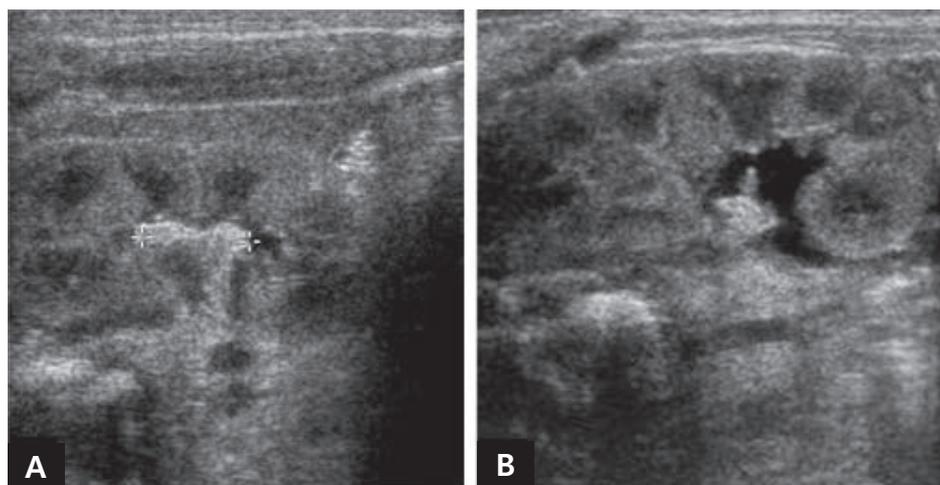


Fig. 2. Ultrasonographic findings of renal mycetoma. (A) A 45-day old male, a nonshadowing echogenic lesion, measuring 1 cm, in the renal pelvis. (B) A 37-day old male, an echogenic focus in the collecting system resulting in mild pelviectasis.

Table 3. Clinical Data of Eight Patients with Renal Mycetoma Complicated by *Candida* Sepsis

| Case No. | Gestational age (wk) | Birth weight (g) | <i>Candida</i> species | Infection onset (day) | Positive culture specimens | Laterality | Treatment | | Outcome |
|----------|----------------------|------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|------------|------------------------------|-------------------|---------|
| | | | | | | | Amphotericin-B (Cu-dose, mg) | Fluconazole (day) | |
| 1 | 28.7 | 1,230 | <i>C. albicans</i> | 23 | B, CSF | Bilateral | 19.5 | 28 | Alive |
| 2 | 30 | 1,310 | <i>C. albicans</i> | 13 | B, C, U | Bilateral | 33.5 | 42 | Alive |
| 3 | 30 | 1,370 | <i>C. albicans</i> | 16 | B, C | Bilateral | 40.5 | 28 | Alive |
| 4 | 31.3 | 1,720 | <i>C. albicans</i> | 20 | B, U | Right | 19.5 | 28 | Alive |
| 5 | 31.7 | 1,610 | <i>C. albicans</i> | 21 | B, U | Bilateral | 26.5 | 28 | Alive |
| 6 | 32.7 | 1,940 | <i>C. albicans</i> | 8 | B, C, U | Bilateral | 26.5 | 28 | Alive |
| 7 | 32.4 | 1,550 | <i>C. parapsilosis</i> | 43 | B, U | Bilateral | 38.5 | 19 | Died |
| 8 | 28.1 | 970 | <i>C. tropicalis</i> | 30 | B, U | Bilateral | 21.5 | 28 | Alive |

Abbreviations: Cu, cumulative; B, blood; CSF, cerebrospinal fluid; C, catheter; U, urine.

Table 4. Adverse Effects of Long Term Amphotericin-B Therapy in Patients with *Candida* Mycetoma (n=8)

| Adverse effects | No. of cases (%) |
|------------------------------------|------------------|
| Potassium, <3 mEq/L | 5 (62.5) |
| Phlebitis | 3 (37.5) |
| Hemoglobin, <10 g/dL | 3 (37.5) |
| Fever, ≥38°C | 2 (25) |
| Platelet, <150,000/mm ³ | 2 (25) |
| Creatinine, ≥2 mg/dL | 1 (12.5) |
| WBC, <5,000/mm ³ | 1 (12.5) |

모두 회복되었다(Table 4).

5. 신균종 동반 여부에 따른 임상경과 및 예후 비교

신균종 동반 여부에 따른 칸디다 패혈증의 두 군간 비교에서 재태 연령 및 출생체중은 비슷한 분포를 보였다. 칸디다 패혈증의 감염 시기는 동반균이 21.7±10.8일로 비동반군(18.5±6.3일)보다 약간 늦었으나 통계적 차이는 없었다. 감염의 위험인자가 되는 중심정맥도관의 유치나 정맥영양, 항생제 사용 등의 비율은 두 군 모두 높았고, 감염의 임상증상도 양 군간 차이가 없었다. 신 석회화 관련 인자에 대한 조사로서 초음파검사 이전의 기간 동안 투여한 furosemide나 theophylline의 장기간 투여는 두 군간 차이가 없었다. 감염 초기 검사소견 중 혈소판 감소증이 가장 흔한 증상이었으나 두 군간 차이는 없었다(62.5% 대 50%). 감염 당시 CRP 양성소견은 두 군 모두 비교적 낮았다(37.5% 대 47%). 칸디다 뇨증의 빈도는 동반균이 6례(75%)로 비동반군(9례, 26.5%)보다 더 높았다(P<0.01). 칸디다 혈증의 기간도 동반균이 13.1±9.3일로 비동반군(5.7±4.5일)보다 더 길었으나 통계적 의미는 없었다. 항 진균요법의 기간은 동반균(50.3±6.6일)이 비동반군(20.9±5.2일)보다 더 길었다(P<0.001). 사망률은 양 군 모두 낮았다(Table 5).

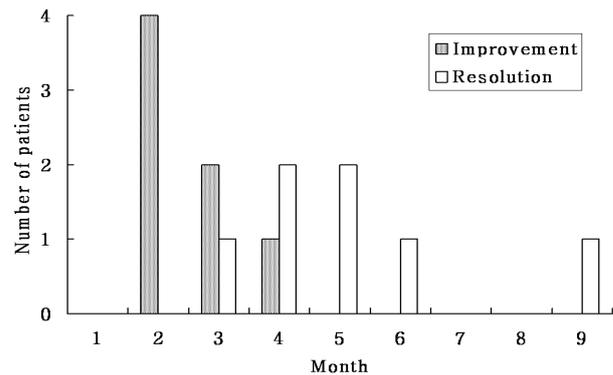


Fig. 3. Time intervals showing improvement or resolution of renal mycetoma by follow up ultrasound examinations (n=7).

6. 추적관찰에 따른 신균종의 경과

칸디다 신균종에 대해서 약 1-3개월 간격으로 주기적 초음파검사를 시행하였다. 초음파 영상 소견상 신균종에 합당한 고 반향 병소의 크기가 감소하는 것으로 평가한 병변의 호전에는 중앙값 2개월(범위: 2-4개월)이 걸렸고 완전소실에는 중앙값 5개월(범위: 3-9개월)이 소요되었다(Fig. 3).

고찰

칸디다 속에 포함된 약 80가지의 균주 중 신생아에게 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. famata*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. tropicalis* 등이 보고된다^{20,21)}. 총 69례의 칸디다 패혈증에 대해서 조사한 이 연구에서 원인 균주는 *C. albicans*가 가장 많았다(49.2%). *C. parapsilosis*는 두 번째(42%) 흔한 균주였으나 2003년 이후 지속적으로 발생 빈

Table 5. Clinical Characteristics of 42 Patients with *Candida* Sepsis Who had Renal Ultrasound Examination

| | With renal mycetoma (n=8) | Without renal mycetoma (n=34) | P |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------|
| Gestational age (wk) | 30.6±1.6 | 30.3±2.48 | 0.679 |
| Birth weight (g) | 1,462±305.2 | 1,401±430.5 | 0.646 |
| Male/female, n | 4/4 | 16/18 | 1.000 |
| Birth weight, <1,500 g, n (%) | 4 (50) | 20 (58.8) | 0.849 |
| Onset of infection (day) | 21.7±10.8 | 18.5±6.3 | 0.446 |
| Present event, n (%) | | | |
| Indwelling catheter | 7 (87.5) | 29 (85.2) | 0.873 |
| Endotracheal intubation | 1 (12.5) | 9 (26.4) | 0.404 |
| Antecedent events, n (%) | | | |
| TPN, ≥7 days | 8 (100) | 33 (97) | 0.623 |
| Antibiotic therapy, ≥3 days | 8 (100) | 26 (76.4) | 0.127 |
| H2 blocker therapy, ≥3 days | 3 (37.5) | 16 (47) | 0.625 |
| Steroid therapy, ≥3 days | 2 (25) | 8 (23.5) | 0.930 |
| Furosemide, >10 days | 2 (25) | 12 (35.2) | 0.578 |
| Theophylline, >10 days | 5 (62.5) | 18 (52.9) | 0.625 |
| Clinical symptoms, n (%) | | | |
| Decreased activity | 6 (75) | 20 (58.8) | 0.397 |
| Fever, ≥38°C | 3 (37.5) | 9 (26.4) | 0.534 |
| Apnea | 3 (37.5) | 12 (35.2) | 0.907 |
| Oliguria, <1 mL/kg/hr | 1 (12.5) | 4 (11.7) | 0.954 |
| Laboratory findings, n (%) | | | |
| WBC, ≥20,000/mm ³ | 2 (25) | 4 (11.7) | 0.336 |
| <5,000/mm ³ | 2 (25) | 7 (20.5) | 0.784 |
| Platelet, <150,000/mm ³ | 5 (62.5) | 17 (50) | 0.524 |
| CRP, ≥0.5 mg/dL | 3 (37.5) | 16 (47) | 0.625 |
| Creatinine, ≥2 mg/dL | 1 (12.5) | 2 (5.8) | 0.513 |
| Candiduria, n (%) | 6 (75) | 9 (26.5) | 0.010 |
| Candidemia (day) | 13.1±9.3 | 5.7±4.5 | 0.065 |
| Hospital course & outcome | | | |
| Antifungal therapy (day) | 50.3±6.6 | 20.9±5.2 | 0.000 |
| Mortality | 1 (12.5) | 3 (8.8) | 0.750 |

Abbreviations: TPN; total parenteral nutrition, WBC; white blood cell, CRP, C-reactive protein.

도가 높은 군주에 해당하였으며, 이러한 소견은 기존의 보고와 비슷한 역학적 특징이라고 할 수 있다. 2008년 이후 칸디다 패혈증의 발생 빈도가 감소하는 추세를 보인 것은 극소 저체중 출생아 중 출생 초기부터 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치나 정맥영양을 받은 고위험 미숙아를 대상으로 4-6주간 fluconazole 예방요법을 시행하고²²⁾, 3세대 cephalosporins 등을 포함하는 경험적 항균요법을 제한하는 지침의 변경이 주효했다고 사료된다.

*C. albicans*는 다른 칸디다 군주에 비해서 접막이나 혈관 내피세포에 집락형성 후 분아(bud)나 가성 균사(pseudohyphae)를 생산하는 능력이 우수해서 칸디다 혈증의 과급에 따른 뇌수막이나 신장, 내안구, 심장, 간, 폐 등의 전신 침습감염을 잘 일으킨다고 알려져 있다^{23,24)}. 이 연구에서도 *C. albicans* 신균종이 대부분(75%)이었고, 칸디다 패혈증의 원인 군주에 따른 신균종의 합병 빈도에 대한 비교에서 *C. albicans*가 non-*albicans* 감염군보다 더 높았으나(28.5% 대 9.5%) 통계적 차이는 없었다. 칸디다 혈증을 가진 환자에서 신균종을 합병하는 빈도는 약 4-33%로 매우 다양하게 보고된다^{10,16)}. 이러한 차이는 전신 칸디다증을 가진 환자에서 과급될 수 있는 신장의 침습감염에 대한 평가를 위해 초음파검사 등의 영상진단을 시행하는 비율이 연구자마다 차이가 있고^{9-11,16)}, 신균종의 진단에 영상조건이 필수적이기 때문이다. 이 연구에서 대상 환자의 신 초음파검사 시행률은 약 61%였으며, 이들 중 약 19%에서 신균종이 합병되었다.

신균종의 초음파소견은 신우나 신배 등의 집합관 부위에 음영이 없는 고 반향의 공간 점유 병소가 양측성으로 발견되는 것이 가장 흔한 형태이며^{11,16)}, 신 실질의 미소농양이나 수신증 등의 소견을 보이기도 한다¹¹⁾. 감염 초기의 초음파검사는 위음성이 흔하므로 반복 검사가 필요하고¹¹⁾, 신 농양의 진단은 초음파보다 컴퓨터 단층촬영이 더 정확하다²⁾. 이 연구에서 초음파검사는 패혈증 진단 시점을 기준으로 2개월 내 1-2주 간격으로 시행하였으며 전례에서 집합관 부위에 고 반향의 공간 점유 병소로 나타났고 대부분(87.5%) 양측에 발생하였다. 일부의 예에서 초기에 신우확장증이 동반되었으나 추적검사 결과 호전되었다. 신우와 신배에 다발성 고 반향 병소를 보였던 1례는 초기 및 추적 초음파검사서 후방 음영을 동반하였다. 신균종의 병변은 일부의 예에서 발생 후 약 3-10주에 석회화를 겪는 경과에 따라 음영이 생길 수 있다고 한다¹¹⁾. 해당 예는 항 진균제 치료 후 6주경에 신 초음파검사를 하였으므로 초음파 음영은 이러한 기전으로 설명할 수 있다. 초음파검사서 신균종과 감별진단이 필요한 질환으로 신 석회화, 종양이나 혈전 등이 있다^{11,12)}. 신생아에서 신 석회화는 소변으로 칼슘이나 옥살산염의 과다 배설과 관련이 있으며 장기간 정맥영양, furosemide나 theophylline의 사용, gentamicin 등의 aminoglycosides, 스테로이드 등이 위험인자가 된다²⁵⁾. 신 석회화는 초음파소견상 신 파라미드 부위에 주로 생기며, 산재된 병변으로 잘 나타나는 점이 신균종과 차이점이라고 할 수 있으나²⁶⁾ 일부 미소 병변은 영상조건으로 감별이 어려울 수 있다²⁾. 이 연구에서 초음파검사 이전 기간 동안 투여한 furosemide 등의 신 석회화 관련인자는 두 군간 차이가 없었다.

Amphotericin-B는 진균의 세포막 성분인 ergosterol과 결합해서 살균작용을 하는데 인체의 세포막 cholesterol과도 일부 결합함

로서 부작용을 나타낸다. Le 등²⁷⁾은 신생아의 amphotericin-B 관련 신독성에 관한 연구에서 저칼륨혈증(16%)과 혈청 크레아티닌치의 증가(15%)가 흔하다고 보고하였다. 이 연구에서 저칼륨혈증은 가장 흔한 부작용으로 대상군의 5명(62.5%)에서 발생하였으나 혈청 크레아티닌치가 증가된 경우는 1례(12.5%)에 불과하였다. 이러한 차이는 이 연구에서 약제 부작용 조사는 기존의 보고와 달리 amphotericin-B를 3주 이상 장기간 투여한 신균종군을 대상으로 조사한 점과 신독성과 관련된 크레아티닌의 기준 수치가 연구자마다 차이가 있다는 점 등을 고려해야 할 것으로 생각된다. Goodwin 등²⁸⁾은 amphotericin-B의 정맥 주입과 관련된 부작용으로 투여군의 5%에서 정맥염이 발생했다고 하였다. 이 연구에서는 3명(37.5%)에서 발생하였으나 대상수가 적어서 추가연구가 필요하다.

신생아에서 칸디다 패혈증과 관련된 위험인자는 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치, 정맥영양, 항균제나 제산제, 스테로이드의 투여, 수혈, 복부 수술, 수유 장애 등으로 알려져 있다²⁹⁻³¹⁾. 또한 재태연령이나 출생체중이 작을수록 감염의 위험은 증가하는데, 최근 감염관리의 강화에도 불구하고 NICU에서 침습 칸디다증이 줄지 않는 이유는 초극소 저체중 출생아의 생존율 향상에 따른 고위험군의 증가가 중요한 이유가 된다²⁾. 이 연구에서 칸디다 패혈증 관련 선행인자는 신균종 동반 여부에 따른 두 군간 차이는 없었다. 검사소견 중 혈소판 감소증은 전신 칸디다증을 시사하는 대표적인 소견이며³²⁾, 감염 초기 C-반응 단백의 양성률은 낮다고 알려졌다³³⁾. 이 연구에서도 이러한 소견은 기존의 보고와 일치하였으나 두 군간 차이는 없었다. 신 칸디다증을 가진 신생아의 약 35-42%에서 신균종을 동반한다고 한다^{11,34)}. 이 연구에서 감염 초기 칸디다 뇨증의 빈도는 신균종 동반군(75%)이 비동반군(26.5%)보다 더 높았으며($P<0.01$), 이는 칸디다 패혈증 환자에서 칸디다 뇨증의 동반은 신균종을 시사하는 소견이 된다는 기존의 자료^{16,34)}와 일치한다고 할 수 있다. 칸디다 패혈증 환자에서 균혈증의 지속은 국소 침습감염의 합병과 관련이 있으며, 신 초음파검사 등의 적극적인 영상검사가 필요하다³⁵⁾. 이 연구에서도 치료 중 칸디다 혈증의 기간은 신균종 동반군(13.1±9.3일)이 비동반군(5.7±4.5일)보다 더 길었으나 통계적 차이는 없었다.

신균종이나 중추신경계 감염 등 국소 침습감염을 합병하는 칸디다 패혈증에서는 일반적인 균혈증보다 더 길게 치료하는 장기간 항진균요법이 필요하나 약제의 투여기간에는 논란이 있다. Stocker 등¹⁵⁾은 amphotericin-B 6주 사용 후 초음파 영상에서 신균종이 보였던 생후 9개월까지 약 27주간 fluconazole을 투여했다고 보고하였다. Benjamin 등⁶⁾은 배양검사서 균이 자라지 않는 마지막 시점을 기준으로 3-6주간 치료하였으며 일부의 예에서 경피적 신루조성술

을 통한 병변의 국소세척을 병행했다고 하였다. 이 연구에서 치료 지침은 칸디다 전신 감염증에 대해서 혈액 등의 배양검사서 연속적으로 진균이 검출되지 않는 최초 시점을 기준으로 2주 이상 항진균제를 사용하는 방법²³⁾과 신균종 치료에 대한 기존의 보고¹⁶⁾를 바탕으로 정하였다. 1차적으로 amphotericin-B를 3-6주 장기간 사용하였으며 추가적으로 fluconazole을 3-6주간 단독 또는 병합 투여하였다. 전례에서 외과적 국소 세척술을 시행하지 않았다. 항진균요법의 기간은 동반군(50.3±6.6일)이 비동반군(20.9±5.2일)보다 더 길었으나($P<0.001$), 사망률은 양군 모두 낮았다. 추적 초음파검사서 신균종의 변화나 소실에는 수개월이 걸리는 것으로 일부 보고된다^{11,16)}. 이 연구에서 치료 후 주기적 초음파 검사를 시행한 결과 병변의 호전에는 중앙값 2개월(범위: 2-4개월)이 걸렸고, 완전소실에는 중앙값 5개월(범위: 3-9개월)이 소요되었다. 추적관찰 중 병변이 재발한 예는 전례에서 없었다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 의무기록이나 방사선 영상소견을 통한 후향적 조사로 임상자료의 비교분석에 한계가 있었고, 칸디다 패혈증을 동반한 환자 중 약 2/3에서만 신 초음파검사를 시행해서 신균종 합병의 정확한 빈도를 알기 어려웠다. 또한 단일기관 연구로 대상자 수가 적어서 객관적인 결론을 도출하기에 부족한 점이 있다. 이러한 문제점은 향후 대규모의 다기관이 참여하는 전향적 연구를 통하여 극복할 수 있을 것으로 생각된다. 이 연구의 결과로 볼 때 칸디다 패혈증 환자에서 칸디다 뇨증의 동반은 신균종 합병의 초기 소견이 될 수 있으며, 진균구는 항진균요법 후 장기간 지속되므로 주기적인 추적관찰이 필요하다.

요약

목적: 칸디다 패혈증 환자에서 신장은 전신의 침습 염증반응에 의해 잘 침범되는 부위에 해당하며 신균종을 합병하기 쉽다. 이 연구는 칸디다 패혈증을 가진 신생아에서 합병할 수 있는 신균종의 위험인자와 임상적 특징, 치료에 따른 경과 및 예후 등에 대한 조사를 통해서 칸디다 신균종 관리에 도움을 주고자 시행하였다.

방법: 2002년 1월부터 2010년 12월까지 일개 대학병원 신생아 집중치료실에 입원했던 환자 중 칸디다 패혈증이 확진된 환자를 대상으로 의무기록과 초음파 영상소견을 후향적으로 연구하였다. 칸디다 패혈증을 동반하였으나 감염 2개월 내에 신 초음파검사를 시행하지 못한 경우는 임상소견의 비교 대상에서 제외하였다.

결과: 연구기간 중 총 69례의 칸디다 패혈증이 발생하였다. 원인 균주는 *C. albicans*가 34례(49.2%)로 가장 많았고 *C. parapsilosis*는

29례(42%)로 두 번째 흔한 균주이나 최근 증가하는 추세였다. 감염 초기에 초음파검사를 시행한 42명의 환자 중 신균종은 8례(19.1%)에서 합병되었다. *C. albicans* 패혈증을 가진 군에서 non-*albicans* 감염균보다 신균종의 동반율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 신균종 동반 여부에 따른 칸디다 패혈증의 두 군간 비교에서 동반균과 비동반균의 주산기 소견은 비슷한 분포를 보였다. 칸디다 뇨증의 빈도는 동반균이 비동반균보다 높았고($P<0.01$), 칸디다 혈증의 기간도 동반균이 더 길었으나 통계적 의미는 없었다. 항 진균요법의 기간은 동반균이 비동반균보다 더 길었다($P<0.001$). 초음파검사에서 진균구 병변의 호전에는 중앙값 2개월(범위: 2-4개월)이 걸렸고 완전 소실에는 중앙값 5개월(범위: 3-9개월)이 소요되었다.

결론: 칸디다 패혈증 환자에서 칸디다 뇨증의 동반은 신균종 합병의 초기소견이 될 수 있으며, 진균구는 항 진균요법 후 장기간 지속되므로 주기적인 추적관찰이 필요하다.

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 D. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:253-9.
- 4) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
- 5) Kaufman DA. Prevention of invasive *Candida* infections in preterm infants: the time is now. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:393-9.
- 6) Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.
- 7) 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.
- 8) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
- 9) Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:88-93.
- 10) Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
- 11) Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:959-63.
- 12) Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27:393-400.
- 13) Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-7.
- 14) Morris SA, Bailey CJ, Cartledge JM. Neonatal renal candidiasis. *J Paediatr Child Health* 1994;30:186-8.
- 15) Stocker M, Caduff JH, Spalinger J, Berger TM. Successful treatment of bilateral renal fungal balls with liposomal amphotericin B and fluconazole in an extremely low birth weight infant. *Eur J Pediatr* 2000;159:676-8.
- 16) Benjamin DK Jr, Fisher RG, Mckinney RE Jr, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999;104:1126-9.
- 17) Bell DA, Rose SC, Starr NK, Jaffe RB, Miller FJ Jr. Percutaneous nephrostomy for nonoperative management of fungal urinary tract infections. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:311-5.
- 18) Berman LH, Stringer DA, St Onge O, Daneman A, Whyte H. An assessment of sonography in the diagnosis and management of neonatal renal candidiasis. *Clin Radiol* 1989;40:577-81.
- 19) Uslusoy E, Mete S. Predisposing factors to phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: a descriptive study. *J Am Acad Nurse Pract* 2008;20:172-80.
- 20) 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.
- 21) Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, Latino MA, Arisio R, Maule M, et al. Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:731-7.
- 22) Kim CS, Hong SA, Lee SL, Kim HS. Effect of fluconazole prophylaxis to control *Candida* infection in high-risk preterm infants. *Korean J Perinatol* 2010;21:378-87.
- 23) 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.
- 24) Jong AY, Stins MF, Huang SH, Chen SH, Kim KS. Traversal of *Candida albicans* across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun* 2001;69:4536-44.
- 25) Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010;25:221-30.
- 26) Saarela T, Vaarala A, Lanning P, Koivisto M. Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1999;88:655-60.
- 27) Le J, Adler-Shohet FC, Nguyen C, Lieberman JM. Nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1061-3.
- 28) Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH Jr. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1995;20:755-61.

- 29) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
- 30) El-Masry FA, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:198-202.
- 31) Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003;27:414-24.
- 32) Dyke MP, Ott K. Severe thrombocytopenia in extremely low birth-weight infants with systemic candidiasis. *J Paediatr Child Health* 1993;29:298-301.
- 33) Kim CS. Usefulness of interleukin-6 and C-reactive protein for early diagnosis of neonatal sepsis. *J Korean Soc Matern Child Health* 2005;9:225-35.
- 34) Phillips JR, Karłowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:190-4.