

극소 저출생 체중아에서의 칸디다 패혈증의 임상 양상

계명대학교 의과대학 소아과학교실

조윤정 · 이상락 · 김준식

= Abstract =

Candidal Sepsis in Very Low-Birth-Weight Infants : Clinical Manifestations and Epidemiology

Yoon Jung Cho, M.D., Sang Lak Lee, M.D. and Joon Sik Kim, M.D.

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

Purpose : With a dramatic improvement in the survival rate of the very low-birth-weight (VLBW) infants, systemic fungal infections, especially candida sepsis, appear to represent an increasing problem among high risk neonatal patients. So, we evaluated epidemiological and clinical features of candidal sepsis in VLBW infants.

Methods : Among the VLBW infants who were admitted to NICU of the Dongsan Medical Center, Keimyung University between January 1996 and December 1999. Patients with candidal sepsis, which was proven by cultures, were evaluated for predisposing factors, clinical manifestations, and treatment and sequelae.

Results :

1) A total of 22 infants, representing 9.6% of the total admissions of infants with birth weight <1,500 gram were diagnosed with candidal sepsis during hospitalizations. The mean gestational age was 29.5 weeks (27-36.3 weeks) and the mean birth weight was 1,260 gram (860-1,480 g).

2) The predisposing factors were long-term use of antibiotics, prolonged parenteral hyperalimentation with lipid, indwelling catheter, steroid treatment and mechanical ventilation.

3) The mean age of onset infection was 48 days. The most common presenting clinical manifestations were temperature instability (46.2%), apnea and/or bradycardia (42.3%), feeding intolerance (42.3%), and decreased activity (38.5%). The most common hematologic change was thrombocytopenia (53.9%).

4) The most frequent organism was *Candida albicans* (65.4%), following by species were *C. tropicalis* (11.5%), *C. lusitaniae* (7.7%) and *C. parasilosis* (7.7%).

5) After treatment of intravenous amphotericin B with or without diflucan, the mortality rate was 13.6% and significant complications were not noted.

Conclusion : We reviewed the clinical spectrum of candidal sepsis in the VLBW infants in NICU, and concluded that early diagnosis and treatment may be important in improving the mortality and morbidity of VLBWI with candidal sepsis. (**J Korean Soc Neonatal 2000;7:97-104**)

Key Words : Very low-birth-weight infants (VLBWI), Candidal sepsis

서 론

신생아 집중 치료의 발달로 극소 저출생 체중아 (very low birth weight infant, $\leq 1,500$ gram, 이하 VLBWI)의 생존률이 증가함에 따라 세균 감염과 더불어 진균 감염의 빈도 또한 증가하고 있다.¹⁻³⁾ 이는 높은 이환률과 사망률을 보이는 중증 감염으로 면역 체계가 미숙하고 외부에 대한 방어력이 약한 VLBWI 일수록 조기에 적절한 항진균제 치료가 필요하다. 하지만 진균 감염은 세균 감염과 그 임상 양상이 크게 다르지 않아 임상적인 진단이 어려울 뿐만 아니라 확진을 위한 배양 검사에 걸리는 시간이 길어 치료의 시작이 세균 감염 보다 느려 치료 실패율이 높으며,^{2, 4)} 칸디다 패혈증이 있는 경우 뇌실내 출혈과 미숙아 망막증의 위험이 높다는 보고가 있으므로 입원기간 동안 철저한 검사가 필요하다.^{5, 6)} 전신적 진균 감염의 위험 인자로 광범위 항생제의 사용, 혈관내 카테타의 사용, 경정맥 영양, 스테로이드 사용 등이 보고되고 있으며,^{1, 7-9)} 감염 빈도는 외국의 경우 입원한 VLBWI의 약 2-5%^{1-3, 8, 10)} 정도로 보고되고 있고 그 빈도는 점차 증가하고 있다고 하나 우리나라에서 아직 전반적인 통계 보고가 없다. 이에 저자들은 본원 신생아 중환자실에 입원하였던 VLBWI에서 전신적 칸디다 감염의 임상 양상과 역학 등을 살펴보고 향후 이들의 진단과 치료에 도움을 주고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 1월에서 1999년 12월까지 만 4년간 계명대학교 의과대학 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원하였던 출생 체중 1,500 gram 미만의 VLBWI 228명 중 혈액에서 진균 감염이 증명되었던 환자 22례를 후향적으로 조사하였다. 환자들의 산전 병력과 다른 감염 여부를 조사하였고 감염의 선행 요인으로 총경정맥영양, 중심 정맥 도관, 인공 호흡기 사용, 스테로이드와 항생제 사용 유무에 대해 조사를 하였으며 아울러 감염 당시의 증상과 함께 혈액학적 변화도 관찰하였다.

항진균제로는 amphotericin B (fungizone[®])를 사용하였으며 하루에 체중 kg당 0.25 mg으로 시작하였고 hydrocortisone을 amphotericin B와 동량으로 mix하고 5% dextrose water를 amphotericin B 1 mg당 10 cc, heparin을 dextrose water 1 cc당 1 unit씩 mix하여 30분에 걸쳐서 하루 1번 주사하였으며 이틀에 1번씩 amphotericin B의 용량을 0.25 mg/kg씩 증량 하여 1 mg이 될 때까지 증량 하였고 1주일에 2번씩 혈액 검사와 전해질과 BUN, creatinine을 검사하였고 1주일에 1번씩 간기능 검사를 실시하였으며 매일 시간당 요량을 검사하였다. 임상적으로 진균 감염이 강력히 의심되는 경우(10일 이상 항생제 혹은 스테로이드 제제 투여를 받았거나, 장기간 인공호흡기 치료나 카테타를 정치 중인 환자에서 무호흡, 서맥, 활동력 감소 등의 증상이나 혈액검사에서 다른 이유 없이 혈소판 감소증이 동반될 때)에는 배양 검사 후 바로 항진균제 치료를 시작하였고 이 외는 배양에서 진균이 확인된과 동시에 치료를 시작하였다. 배양 검사는 치료 후 3일 간격으로 재시행 함을 원칙으로 하였고 배양 음성이 될 때까지 반복하였다. 항진균제의 사용 기간은 14일 사용을 원칙으로 하였으며 추적 배양 검사와 임상 상태에 따라서 기간을 조정하였다. Amphotericin B 단독 10일 사용 후에도 균이 제거되지 않은 경우에는 fluconazole (Diflucan[®])을 병용하여 사용하였다. 생존하였던 모든 환아는 퇴원 전에 청력 검사와 뇌자기공명영상(MRI)을 시행하였다.

결 과

1. 감염의 빈도와 환자의 특성

228례의 VLBWI 중 22례(9.6%)의 환아에게서 진균 감염이 있었다. 1회 이상의 진균 감염이 있었던 경우가 2례이었고 각 3회씩의 진균 감염이 있어서 총 26례의 진균 감염이 있었다. 재태 연령은 평균 29.5일(27-36.3일)이었으며 체중은 평균 1,260 gram (860-1,480 gram)이었다. 4례가 외부에서 전원 된 환자 이었으며 남녀비는 1.4:1이었고 평균 Apgar 점수는 1분에 6점, 5분에 7점이었다. 전례에서 주요 선천성 기형은 없었다.

2. 신생아 병력(Table 1)

진균 감염 이전의 신생아 병력을 보면 22례 중 신생아 호흡 곤란 증후군이 있었던 경우는 6례이었으며, 신생아 가사 혹은 기관지폐이형성증이 각각 6례이었고, 9례에서 뇌실내 출혈이 있었으나 1례(grade III)를 제외하고는 모두 Papile 분류¹¹⁾ grade I의 경한 병변이었다. 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 2례에서 있었고 이 2례에서 각 3회씩의 진균 감염이 있었다. 미숙아 망막증이 3례(stage I: 2, stage II: 1)에서 있었으며 추적검사상 모두 특별한 치료 없이 호전되었고, 괴사성 장염의 병력이 9례에서 있었으나 1례를 제외하고는 모두 Modified Bell's 분류¹²⁾에 따른 grade I 이었고 1례는 grade III의 심한 장염으로 사망하였다(Table 1).

3. 다른 감염의 과거력과 이전에 사용한 항생제 종류

18례에서 패혈증으로 항생제 치료를 받았거나 받는 중이었으며 가장 많은 감염원은 *Staphylococcus aureus*로 13례이었고 *Serratia*와 *Enterobacter*가 각각 3례, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *S. epidermidis*가 각 2례, *Group B Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Cryseobacter*, *Enterococcus*, *Alcaligenes*가 각각 1례씩이었으며 이외 피부 농양 4례, 정맥염 3례, 거대세포바이러스 감염과 제대염이 각각 1례씩 있었다. 항생제는 일차로 ampicillin-sulbactam (unasyn[®]), gentamicin을 사용하였고 균배양 검사에 따라 vancomycin, amikin, cefamandol 등을 사용하였다(Table 1).

Table 1. Clinical Data of the Infants

No.	GA	Wt	Neonatal problems	Other infections
1	27.3	1,140	IVH (I), BPD	sepsis
2	29	860	asphyxia, PDA	sepsis
3	27	1,100	ROP (I)	sepsis
4	31.2	1,100	ROP (I), PDA	cellulitis
5	29.6	1,340	asphyxia, RDS (IV), ROP (II)	skin abscess
6	29.1	1,260		skin infection, sepsis
7	29.2	1,170	asphyxia, PDA, NEC	sepsis, scalp abscess
8	28.6	1,350	IVH (I), NEC (I)	sepsis
9	27.5	1,150	IVH (I), NEC (I)	sepsis
10	27.6	1,180	asphyxia, BPD, hydrocephalus	sepsis
11	29.2	1,450	RDS (I), IVH (I)	
12	29.1	1,140	RDS (I), IVH (I), PDA	scalp abscess, sepsis
13	31	1,410	NEC (I), BPD, IVH (I)	skin infection
14	28	1,300	NEC (I)	sepsis & meningitis
15	36.3	1,370		sepsis
16	31.5	1,160	asphyxia, RDS (IV), BPD, IVH (III), cystic PVL	sepsis, skin abscess
17	28.4	1,200	asphyxia, IVH (I), BPD, NEC (I)	CMV infection, sepsis
18	30.2	1,410	RDS, NEC	sepsis
19	30.4	1,450	Hydrocephalus, NEC (III)	sepsis
20	28.6	1,480		omphalitis, sepsis
21	30.1	1,300	BPD, IVH (I), cystic PVL	sepsis & meningitis
22	29.3	1,450	RDS (I), NEC (I)	sepsis

GA : gestational age, Wt : weight, IVH : intraventricular hemorrhage, BPD : bronchopulmonary dysplasia, PDA : patent ductus arteriosus, ROP : retinopathy of prematurity, NEC : necrotizing enterocolitis, PVL : periventricular leukomalasia

Table 2. Predisposing Factors of Candidal Sepsis

Status at infection	Number (%) of total 26 cases
Parenteral hyperalimentation	24 (92.3)
Antibiotics use	19 (73.0)
Intravenous catheterization	16 (61.5)
Ventilator care	10 (38.5)
Steroid therapy	8 (30.8)

4. 선행 요인

총 26례 중 감염 당시 지질을 포함한 경정맥 영양을 하고 있었던 경우는 24례(92.3%)이었다. 모든 환아들은 진균 감염 전에 광범위 항생제를 받은 경력이 있었으며 19례(73.0%)에서는 감염 당시 항생제를 사용하고 있었다. 이전에 사용한 항생제 사용 기간은 평균 22.8 ± 9.1 일(6-45일)이었다. 모든 레에서 입원 당시 제대정맥 도관을 하여 최고 7일까지 유지하였었고 제대동맥 도관 삽입을 한 경우는 없었다. 감염 당시 9례는 경피적 정맥 도관을 하고 있었고 7례는 내경 정맥을 통한 중심 정맥 도관을 시행하고 있어서 총 16례(61.5%)에서 정맥 도관을 하고 있었다. 감염 당시에 인공 호흡기 치료를 받고 있었던 경우는 10례(38.5%)이었으며 스테로이드 치료를 하고 있던 경우는 8례(30.8%)이었다(Table 2).

5. 감염 시기와 임상 증상

감염의 시기는 출생 후 평균 48.3일(15일-131일)이었다. 임상 증상으로는 체온 불안정이 12례(46.2%)로 가장 많았고, 무호흡, 서맥 및 수유 장애가 각각 11례(42.3%)이었는데 감염 당시 수유를 하고 있었던 경우는 17례이었다. 이외 활동력 감소가 10례(38.5%), 직장 체온 38°C 이상의 발열 8례(30.8%), 복부 팽만 7례(26.9%), 고혈당과 저혈압 각각 2례(7.7%), 빈맥 1례(3.9%)이었다. 무호흡이 있었던 경우 중에서 1례는 인공 호흡기 치료가 필요하였다(Table 3).

6. 혈액학적 소견과 검출된 진균 종류

감염 당시 혈색소치 10 g/dL 이하가 9례이었으나 8 g/dL 이하는 없었으며 환자의 연령을 고려할 때 생리적 빈혈에 해당하는 경우가 대부분이었다. 혈소판수

Table 3. Clinical Manifestations of the Patients

Presentating Features	Number (%) of total 26 cases
Temperature instability	12 (46.2)
Apnea and/or bradycardia	11 (42.3)
Feeding intolerance	11 (42.3)
Decreased activity	10 (38.5)
Abdominal distension	7 (26.9)
Hyperglycemia	2 (7.7)
Hypotension	2 (7.7)
Tachycardia	1 (3.9)

Table 4. Spectrum of Infected Organisms

Organism	Number (%) of total 26 cases
<i>Candida albicans</i>	17 (65.4)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (11.5)
<i>Candida lusitaniae</i>	2 (7.7)
<i>Candida parasilosis</i>	2 (7.7)
<i>Candida lipolytica</i>	1 (3.8)
<i>Candida glabrata</i>	1 (3.8)

치 $100,000/\text{mm}^3$ 이하의 혈소판 감소가 14례(53.9%)에서 있었고 그들의 평균 혈소판 수치는 $52,330 \pm 23,240/\text{mm}^3$ 이었다. 2례는 혈소판이 $800,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가되어 있었다. $20,000/\text{mm}^3$ 이상의 백혈구 증가가 있었던 경우는 6례이었다. 검출된 진균을 보면 *Candida albicans* 17례(65.4%), *C. tropicalis* 3례(11.5%), *C. lusitaniae*과 *C. parasilosis*가 각각 2례(7.7%), *C. lipolytica*과 *C. glabrata*가 각각 1례로 모두 혈액 배양에서 검출되었다(Table 4).

7. 치료와 예후

증상이 있는 후 치료 시작일은 평균 4일(0-9일)이었다. 25례에서 amphotericin B를 사용하였으며 1례는 사망 후 Candida가 검출되었다. 치료 도중 사망한 경우를 제외하고 항진균제의 평균 사용 기간은 12.8 ± 2.8 일(7-21일)이었고 추적 배양 검사상 균이 검출되지 않은 시기는 약제사용 후 평균 4.5 ± 2.8 일(1-11일)이 지나서였다. Amphotericin B 사용 중 백혈구나 혈소판 감소, 소변량의 감소나 BUN, Creatinine의 증가소견은 관찰할 수 없었다. 3례(13.6%)에서 진균 감염에 의해 사망하였으며, 생존한 환자 중 퇴원 전 검사에서

1례는 양측성 청력 장애가 관찰되었고, MRI 검사에서 뇌실주위 백질 연화증이 나타난 경우는 2례가 있었다(Table 1.)

고 찰

미숙아 집중 치료술의 많은 발전으로 인해 VLBWI의 생존율이 증가됨에 따라 세균 감염의 빈도 뿐만 아니라 진균감염의 빈도 또한 증가하고 있다.¹⁻³⁾ VLBWI에서 진균 감염의 빈도는 약 2-5% 정도로 보고되고 있으나^{1-3, 9, 10)} 혈액, 소변, 뇌척수액 배양검사에서 음성이었으나 부검에서 전신적 또는 국소적 병변이 있었던 경우가 4-23.5% 등으로 보고^{1, 3, 11)}되고 있어 실제의 빈도는 이보다 훨씬 많다고 할 수 있다. 저자들의 경우 최근 4년간 입원한 VLBWI 228례 중 22례(9.6%)에서 진균 감염이 있어 외국의 보고 보다 높은 빈도를 보였다. 입원기간 동안 3회의 진균 감염이 있었던 경우가 2례에서 있었는데 이들은 기관지폐이형성으로 장기간 인공호흡기와 스테로이드 치료를 하였던 환아들로 모두 패혈증으로 항생제 치료를 하는 중에 진균 감염이 있었다. 매년 60명 내외의 비슷한 숫자의 VLBWI가 본원 NICU에 입원하는 추세에서 본 연구에서 4년간 전체 26례의 감염 중에서 최근 1년간의 레가 17례(65.4%)나 되어 진균감염이 증가하고 있는 경향이었다. 이렇게 VLBWI에서 진균 감염이 많은 이유는 모체에게서 받은 IgG와 보체가 적고⁷⁾ 세포 매개성 면역의 결핍으로 T 림프구의 수와 기능이 저하되어 있어 바이러스, 세균, 진균 감염에 대한 감수성이 높을 뿐 아니라 피부나 위점막의 정상 방어력의 감소로 인해 균의 침입이 용이하기 때문인 것으로 알려져 있다.^{4, 10)}

진균 감염의 선행 요인으로는 장기간의 항생제 사용, 중심 정맥 도관, 총경정맥 영양 등이 있으며^{1, 7-9)} 이 중 장기간의 중심 정맥 도관은 가장 중요한 요인이 되며,⁷⁾ 지질을 포함한 장기간의 총경정맥 영양은 진균의 친지질 성향으로 인해 감염의 위험율을 더욱 증가시킨다.^{1, 7, 14)} 또한 잦은 세균감염이 환자의 방어력을 떨어뜨리고 느린 성장과 부족한 영양은 면역을 약화시키며¹⁴⁾ 광범위 항생제의 사용은 장내 정상 균총을 억제시킴으로 인해 칸디다의 과성장을 일으킨

다.^{3, 15-17)} 이외 미숙아 무호흡 때 사용하는 aminophylline이 백혈구의 칸디다 살균 능력을 감소시킨다고 보고되고 있다.¹⁸⁾ 저자들의 경우 26례 전례(100%)에서 패혈증, 피부감염 등의 원인으로 항생제 치료를 하였던 과거력이 있었으며 19례(73%)는 진단 당시 항생제를 사용하고 있는 중이었고, 24례(92.3%)에서 총경정맥 영양을 하고 있었고 감염 당시 중심 정맥 도관을 하고 있던 경우는 16례(61.5%)로 대부분 감염 당시 진균감염의 발생 위험율이 높은 상태이었다. 이보다 빈도는 떨어지나 인공 호흡기와 스테로이드도 30% 이상에서 사용되고 있는 상태였으나 스테로이드는 진균 감염의 발생 빈도나 감염의 양상을 크게 변화시키지는 않는다고 보고되기도 한다.⁷⁾

진균 감염의 주된 원인인 칸디다는 80종류가 넘으며 약 10종이 인간에게서 질병을 일으키는 것으로 되어 있는데 그 중 53-90%는 *Candida albicans*가 차지한다고 보고되며^{2, 4, 19)} 이외 *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* 등이 주요 병인이 되며⁴⁾ *C. lusitanae*와 *C. rugosa*는 주로 정맥내 도관을 통한 감염원으로 알려져 있다.²⁾ 저자들의 경우 *C. albicans*가 약 65%를 차지하고 있어 타보고와 유사한 빈도를 보였다.

확진을 위한 진균의 배양검사는 실험실에서 균이 자라는 속도가 일반 세균 보다 느리기 때문에 증상의 시작과 치료의 시작 사이에는 상당한 공백이 있으며 이러한 공백은 양성 결과를 오염으로 무시해 버리는 경향을 가지게 되어 치료가 늦게 시작되는 경향이 있다.^{2, 3)} 또한 균 종류에 따라 혈액에서는 진단이 불가능한 것도 있어 신속하고 정확한 진단을 위하여 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)나 PCR (polymerase chain reaction) 같은 더 나은 진단 방법들이 추천되기도 한다.^{3, 7, 20)} 또한 백혈구와 혈소판 수치의 변화도 동반하는 경우가 많으며 치료의 반응을 보기 위해 CRP의 변화를 살피는 것도 유용하나 세균 감염과 구별이 힘든 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 저자들의 경우 감염 당시의 혈액학적 변화로 혈소판 감소가 가장 뚜렷하여(53.9%) 심 등²¹⁾의 보고(64.3%)와 비슷하였으나 이 또한 세균 감염과 구별될 수 없는 비특이적인 소견이었다.

칸디다의 요로 감염 여부는 치골상 방광 천자가 가장 정확하며 이를 통한 소변에서 budding yeasts나 hyphae의 관찰이 진단에 유용하나 혈소판 감소나 피

사성 장염이 있는 경우는 금기이며 VLBWI에서의 천자는 위험이 많으며 기술적인 어려움으로 시술이 제한적이고, VLBWI에서 진균 감염에서 배양율은 뇌척수액에서 52%, 소변 48%, 혈액 45% 정도로 보고되므로¹⁾ 균이 자라지 않는다 하더라도 진단을 배제할 수는 없다.⁷⁾ 감염의 생후 평균 연령은 대략 33일³⁾, 34일⁹⁾로 보고되고 있으며 저자들의 경우 평균 48일로 6주에서 7주 사이가 가장 많았다.

임상 양상은 호흡 장애, 수유 장애, 복부 팽만, guaiac 양성 대변, 고혈당, 당뇨, 체온 불안정, 발진, 저혈압 등으로 비특이적이며, 탄수화물에 내성을 보이는 경우가 많으므로 갑작스런 고혈당이 있거나 소변에서 당이 검출된다면 진균 패혈증의 발생 여부를 고려해 보아야 한다고 보고되고 있다.^{4, 9)} 저자들의 경우도 세균 감염과 그 임상 양상이 크게 다르지 않았으며 체온 불안정이 12례(46.2%)로 가장 많았는데 발열이 10례, 저체온이 2례로 발열이 빈도가 많았으나 대개 38-38.5°C 정도의 미열이 한 두 차례 있는 정도였다.

전신성 칸디다증의 치료로 가장 많이 사용되는 것이 amphotericin B이다. 용량은 대개 0.1-0.25 mg/kg/day에서 시작하여 최대 0.5-1.0 mg/kg/day 까지 증가하는데 이 용량에서는 신장 독성이 거의 없는 것으로 보고되며 저자들의 경우도 사용 중에 소변량의 감소나 혈소판 감소, 백혈구 감소, 간기능 억제 등의 부작용은 없었다. 1례에서 양측성 청력 장애가 있었는데(case 5) 신생아 가사, 심한 호흡 곤란 증후군, aminoglycoside 사용한 과거력 등이 있었고, MRI상 낭성 뇌실주위 백질 연화증이 보였던 2례(case 16, 21)도 기관지폐이형성증으로 장기간 호흡기와 항생제 치료를 하였던 환아로 amphotericin B가 이러한 합병증의 직접적인 원인이었다고 할 수는 없었다.

치료의 기간에 대한 통일된 의견은 아직 없으나 임상소견의 경증과 감염 부위에 따라 다양하나 대개 10-14일 정도가 적당하다고 하며²²⁾ 이 보다 길게 3-6주가 추천되기도 하며⁷⁾ 카테타와 연관된 진균 감염에서는 사용 기간이 다소 짧아진다.¹⁰⁾ 저자들의 경우 배양 검사상 음성 까지의 기간이 평균 4.5일로 비교적 amphotericin B 사용 효과가 빠른 것으로 판단되며, 임상 소견과 추적 배양 검사상 호전이 보인다면 약 2주 정도의 치료로도 충분할 것으로 사료되며 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 이루어지기를 기대한다. 기

타 신생아에 추천되는 항진균제들로는 첫째 경구, 주사 투여가 가능한 fluconazole²³⁻²⁵⁾으로 용량은 하루 5 mg/kg가 이용되며, 둘째 최근 보고되는 liposomal amphotericin B (AmBisome)^{26, 27)}로 별 부작용 없이 효과는 좋으나 가격이 비싼 것이 단점이다. 일부 병합 치료에 대한 보고들^{24, 28)}이 있으나 단점도 보고^{4, 29)}되어 아직 이의 일정한 기준을 정하기에는 빠를 것으로 생각된다. 이외 VLBWI의 진균 감염 예방을 위해 항생제 남용을 피하고 혈관내 도관의 소독상태 유지가 중요하다. 2,000 gram 이상에서의 진균 감염시 도관 제거만으로도 75%에서 칸디다혈증이 치유되었다는 보고도 있는데,⁹⁾ 감염이 증명되는 즉시 계속되는 칸디다의 근원지가 될 수 있는 도관을 제거하여야 하며¹⁾ 아울러 경정맥 영양에서 지질을 제거하고 특별한 적응증이 없는 한 항생제는 끊는 것이 좋다고 알려져 있다.¹⁰⁾

또한 중요한 것은 항진균제의 조기 사용이다. 저자들의 경우 22례 중 3례가 사망하여 13.6%의 사망률을 보여 보고들 12-70%^{8, 9, 23, 30)}에 비해 다소 낮은 편인데 이는 항진균제 치료 시작일이 증상 시작 후 평균 4일로 비교적 조기에 항진균제를 사용하였던 이유도 있을 것으로 생각된다. 저자들의 경우 전례에서 소변, 뇌척수액 검사를 시행하지 못하였기에 본 연구에 언급하지 않았으며 차후로 이에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 신생아 집중 치료의 발달로 VLBWI의 생존률이 증가되면서 진균 감염이 증가하고 있어 저자들은 VLBWI에서 전신적 칸디다 감염의 임상 양상과 역학 등을 살펴보고 향후 이들의 진단과 치료에 도움을 주고자 이 연구를 시행하였다.

방 법 : 1996년 1월에서 1999년 12월까지 계명대학교 의과대학 동산의료원 신생아 집중 치료실에 입원하였었던 VLBWI 중 혈액 배양에서 진균 감염이 증명되었던 환아를 후향적으로 감염의 선행 요인, 감염 당시의 증상, 혈액학적 변화 등을 관찰하였다.

결 과 : 22례의 VLBWI 중 22례(9.6%)의 환아에게서 진균 감염이 있었으며 총 26건이었다. 총 26건 중 감염 당시 경정맥 영양, 항생제 사용, 정맥내 도관,

인공 호흡기 사용, 스테로이드 사용은 각각 24례(92.3%), 19례(73.0%), 16례(61.5%), 10례(38.5%), 8례(30.8%)이었다. 전례에서 진균 감염 전에 광범위 항생제를 받은 경력이 있었으며 이전에 사용한 항생제 사용 기간은 평균 22.8±9.1일이었다. 감염의 시기는 출생 후 평균 48.3일이었고 임상 증상으로는 체온 불안정 12례(46.2%), 무호흡, 서맥과 수유 장애가 각각 11례(42.3%)가 가장 많았고 가장 뚜렷한 혈액학적 변화는 혈소판 감소 14례(53.9%)이었다. 검출된 진균을 보면 *Candida albicans* 17례(65.4%)가 가장 많았고 그 외 *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parasilosis* 등이 검출되었다. 증상이 있는 후 항진균제 치료 시작일은 평균 4일(0-9일)이었다. 치료 전 사망한 1례를 제외한 25례에서 amphotericin B를 사용하였으며 항진균제의 평균 사용 기간은 12.8±2.8일이었고 추적 배양 검사상 균이 검출되지 않은 시기는 약제사용 후 평균 4.5±2.8일이 지나서였다. 3례(13.6%)에서 진균 감염에 의해 사망하였다.

결론: 장기간 입원이 필요한 VLBWI에서 진균 감염이 증가하고 있으므로 세균 감염과 유사한 증상을 보이면서 항생제 치료에 반응이 없는 경우 진균 감염을 의심하여 조기에 항진균제를 사용하는 것이 VLBWI의 사망률을 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (<1,500 grams). *Pediatrics* 1985;73:138-43.
- Butler KM, Baker CJ. *Candida*: An increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Am* 1998;35:543-63.
- Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73:144-52.
- Bayley JE. Neonatal candidiasis: The current challenge. *Clin Perinatol* 1991;18:263-80.
- Lee BE, Cheung PV, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight < 1,250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559-65.
- Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-7.
- Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994;71:F130-5.
- Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amital M, Mogilner B. Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: A 9-year experience. *Clin Infect Dis* 1992;14:485-91.
- Weese-Mayer ED, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:190-6.
- Phillips G, Golledge C. Fungal infection in neonates. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:159-61.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis: A practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988;9:219-26.
- Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg PL. Pulmonary candidiasis in infants: Clinical, radiologic, and pathologic features. *Am J Roentgenol* 1981;137:707-16.
- Curry CR, Quie PG. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971;285:1221-5.
- Kligman AM. Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy? *JAMA* 1952;149:979-83.
- Finland M, Weinstein L. Complications induced by antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953;248:220-6.
- Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998;18:112-5.
- Bourne HR, Lehrer RI, Cline MJ, Melmon KL. Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the human leukocyte: Synthesis, degradation, and effects on neutrophil candidicidal activity. *J Clin Invest* 1971;50:920-9.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: Species distribution and antifungal susceptibility including

- the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:19-25.
- 20) Burnie JP, Golbang N, Matthew RC. Semiquantitative polymerase chain reaction enzyme immunoassay for diagnosis of disseminated candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:346-50.
- 21) 심수희, 정은영, 전성숙, 서손상. 신생아 전신성 진균 감염증에 대한 임상적 고찰. *대한신생아학회지* 1997; 4:28-36.
- 22) Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. *Arch Dis Child* 1985;60:365-9.
- 23) 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.
- 24) Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, Uher J, Kurak J, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole; report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1998;17:1012-5.
- 25) Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res* 2000;23:203-8.
- 26) Carrasco SP, Castillo MML, Bejarano PA, Lopez SA, Santano GM, Saenz RC, et al. Neonatal candidiasis and liposomal amphotericin B treatment: Our experience. *An Esp Pediatr* 1999;51:273-80.
- 27) Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000;28:223-6.
- 28) Reid M, Rollins N, Halliday H, McClure G. Systemic neonatal candidiasis. *Ulster Med J* 1991;60: 35-8.
- 29) Vermes A, van Der Sijs H, Guchelaar HJ. Flucytosine: Correlation between toxicity and pharmacokinetic parameters. *Chemotherapy* 2000;46:86-94.
- 30) Johnson DE, Thomson TR, Ferrieri P. Congenital candidiasis. *Am J Dis Child* 1981;115:273-5.