

고위험 미숙아에서 칸디다 감염관리에 대한 Fluconazole 예방요법의 효과

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실¹, 안동성소병원 소아청소년과²
김천수¹ · 홍승아² · 이상락¹ · 김홍식¹

Effect of Fluconazole Prophylaxis to Control Candida Infection in High-Risk Preterm Infants

Chun Soo Kim, M.D.¹, Seung Ah Hong, M.D.², Sang Lak Lee, M.D.¹, and Heung Sik Kim, M.D.¹

Department of Pediatrics¹, Keimyung University School of Medicine, Daegu
Department of Pediatrics², Sungso Hospital, Andong, Korea

Objective : Candida species are becoming one of the most common pathogens associated with nosocomial infection in the neonatal intensive care units (NICU). This study was undertaken to evaluate the efficacy of fluconazole prophylaxis (FP) to control candida infection in high-risk preterm infants.

Methods : A prospective, randomized clinical trial was conducted over a 17-month period (Aug. 2008-Dec. 2009) in very low birth weight (VLBW) infants who were admitted to NICU of Dongsan Medical Center, Keimyung University. The 55 VLBW infants with mechanical ventilation, central vascular access and parenteral nutrition at early time of life were enrolled for this study. The infants were randomly assigned to FP and control group in the first three days of life. Fluconazole was administered by intravenous route for 4- to 6-week after birth at dose of 3 mg per kilogram of body weight. All enrolled infants underwent weekly surveillance culture for candida colonization.

Results : The 28 infants with FP and the 27 control infants were similar in comparison of the perinatal parameters such as gestational age, birth weight and antenatal steroid therapy. And also, there were no differences between the two groups in terms of presence of common risk factors for invasive candida infection. During prophylactic period, candida colonization was identified in 5 infants of the fluconazole group and 15 infants of the control group (17.9% vs. 55.6%; $P<0.005$). And also candida sepsis was more frequently developed in the control group, but the result was not significant. No differences in liver function tests after prophylactic period were noted. Between two groups, prognostic factors such as duration of stay in hospital, combined diseases and mortality were not different.

Conclusions : FP may help to control candida infection in high-risk preterm infants, but large scaled multi-center studies including development of resistant strains are necessary before initiation of routine prophylaxis.

Key Words : Fluconazole prophylaxis, Candida, Preterm infant, Infection control

신생아 집중치료실의 발달로 고위험 미숙아의 생존율이 현저히 향상되었으나 항생제의 투여와 침습적 처치, 정맥영양 등의 빈도가 높아지면서 내성균과 진균 등에 의한 병원 감염은 줄지 않고 있으며 이에 대한 감염관리의 중요성이 강조되고 있다.¹⁻³

전신 칸디다증은 신생아 집중치료실에서 발생하는

접수 : 2010년 9월 17일, 수정 : 2010년 10월 19일
승인 : 2010년 11월 1일
주관책임자 : 김천수, 700-712 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
전화 : 053)250-7526, 전송 : 053)250-7783
E-mail : cskim@dsmc.or.kr

지발형 패혈증의 가장 흔한 형태 중의 하나로 진균혈증(fungemia)에 따른 전신 염증 반응 증후군 외에 뇌수막, 내안구, 폐, 신장, 관절, 골수, 심내막, 피부 등 전신에 국소 침습적 병변을 유발할 수 있다. 칸디다 패혈증은 항진균제 치료에도 불구하고 약 20-30%에 이르는 높은 사망률을 보이며,²⁻⁴ 생존 아기는 감염이 없었던 경우에 비해서 영유아기 신경발달 장애를 동반하기 쉽다.⁵ 또한, 입원기간의 연장이나 의료비 상승의 요인이 된다.⁶

극소 저체중 출생아에서 칸디다 패혈증과 관련된 위험인자는 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치, 광범위 항생제나 제산제, 스테로이드의 사용, 정맥영양, 수혈, 복부 수술, 수유 장애, 장기간 입원 등으로 알려져 있다.⁷⁻⁹ 위장관 등의 부위에서 칸디다 집락형성은 침습감염의 가장 중요한 선행인자로 작용하는데,¹⁰⁻¹² 특히 극소 저체중 출생아는 피부와 점막의 발달이 미숙하여 장벽의 투과성이 높은 문제점이 있다.^{13,14} 신생아 집중치료실 환자에서 직장 면봉검사로 평가한 칸디다 집락형성의 빈도는 출생 초기에는 10% 미만이나 입원 기간에 따라 증가하여 생후 4-6주경에 약 40-60%에 이르며 이후 환자의 상태가 안정되면서 점차 감소하게 된다.¹⁵⁻¹⁷

최근 극소 저체중 출생아에서 항진균제 예방요법이 칸디다 집락형성과 침습감염을 억제하고 사망률을 감소시킨다는 보고¹⁸⁻²⁰가 있으나 국내에서는 아직 이에 대한 체계적인 연구가 드문 실정이다.²¹ 본 연구는 고위험 미숙아에서 fluconazole 예방요법에 따른 칸디다 집락형성과 감염의 변화, 약물 부작용, 임상경과 및 예후 등에 대한 영향을 조사하여 감염관리에 도움을 주고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 8월부터 2009년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 출생 초기부터 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치나 정맥영양을 받은 55명의 고위험 미숙아를 대상으로 하였다. 이들 중 적응군(fluconazole 예방요법 적응군)이 28명, 대조군(비 적응군)

은 27명이었다.

2. 방법

대상 환아는 생후 3일 내 적응군과 대조군으로 무작위로 분류한 후 전향적으로 조사하였다. 적응군은 fluconazole의 예방적 사용에 대해서 입원 초기에 보호자에게 설명하고 동의를 얻었다.

적응군에서 fluconazole 예방요법은 생후 3일에 시작하며 체중(kg) 당 3mg을 정맥주사하였다. 첫 1주간은 3일에 1번, 그 다음은 격일로 투여하며 극소 저체중 출생아는 4주간, 출생체중 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아는 6주간 투여함을 원칙으로 하였으며, 예방요법 기간 중이라도 완전 장관영양이 가능하고 정맥 도관의 유치가 필요 없는 경우에는 조기에 중단하였다.

모든 환아를 대상으로 주 1회 직장과 피부 간찰 부위에서 면봉으로 검체를 채취하여 위장관 점막과 피부의 칸디다 집락형성에 대한 감시 배양검사(surveillance culture)를 시행하였다.

출생 3일 이내 시행한 감시 배양검사서 칸디다가 검출되거나 생후 3일 이후에 입원한 경우, 첫 일주일 내 사망한 경우, 입원 중 타 병원으로 전원한 경우, 선천 위장관 폐색이나 염색체 이상 등의 유전질환이 있는 경우, 감시 배양검사가 누락된 경우 등은 모두 연구 대상에서 제외하였다.

대상 환아의 두 군 사이에 재태연령, 출생체중, 성비, Apgar 점수, 산전 스테로이드 사용 등의 주산기 인자의 차이에 대해서 비교하였다. 신생아 칸디다 패혈증의 위험인자로 알려진 다양한 사항을 평가하였다. 호흡곤란 증후군 등의 인공환기요법 관련 질환과 동맥관 개존증, 수유 장애, 초극소 저체중 출생아의 빈도 등의 기저질환에 대해서 조사하였고, 예방요법 기간 중 연속 5일 이상의 정맥영양이나 광범위 항생제의 사용, 연속 3일 이상의 제산제나 스테로이드 투여, 2회 이상의 수혈에 대해서 평가하였다. 또한 중심정맥도관이나 기관내관의 유치기간 등을 조사하였다. Fluconazole 예방요법에 따른 칸디다 집락형성 및 균혈증의 발생 빈도, 칸디다 패혈증이 동반된 환자의 임상소견과 약물 부작용에 대해서 조사하였고, 입원 경과 및 예후 등에 대해서 두 군간 비교하였다.

3. 통계학적 분석

수집된 자료는 SPSS 17.0 version (Chicago, USA)을 이용하여 통계 처리하였다. 이분형 변수의 경우 Chi-square 검정이나 Fisher's exact 검정을 이용하였고 연속 변수에 대해서는 t 검정 또는 Man-Whitney 검정을 적용하였다. 통계학적 유의성은 $P < 0.05$ 로 판정하였다.

결 과

1. 대상아의 주산기 인자

대상 환자의 재태연령은 적응군(28명)이 29.2 ± 2.3 주, 대조군(27명)은 29.6 ± 2.9 주로 두 군간 유사하였고, 출생 체중은 각각 $1,117 \pm 239$ g, $1,136 \pm 229$ g으로 대조군에서 약간 많았으나 유의한 차이는 없었다. 그 외 성비, 분만 방식, 1분 및 5분 Apgar 점수, 조기 양막 파수, 산전 스테로이드 사용 등은 두 군간 유사한 분포를 보였다(Table 1).

2. 위험인자

대상 환자의 대부분에서 호흡곤란 증후군과 수유 장애를 동반하였고 초극소 저체중 출생아의 비율은 대조군(40.7%)이 적응군(32.1%)보다 높았으나 통계적 의의는 없었다. 예방요법 기간 중 전 레에서 정맥영양을 하였으며 두 군의 과반수 환자에서 항생제나 제산제가 투여되었고 스테로이드 사용은 대조군(33.3%)이 적응군(25.0%)보다 높았으나 유의성은 없었다. 중심정맥도관이나 기관내관의 유치 기간 등은 두 군에서 유사한 분포를 보였다(Table 2).

Table 1. Perinatal Characteristics of Study Population

Variables	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
Gestational age (wk)	29.2 ± 2.3	29.6 ± 2.9	0.543
Birth weight (g)	$1,117 \pm 239$	$1,136 \pm 229$	0.666
Gender (male/female)	14/14	14/13	0.891
Cesarean section	22 (78.6)	22 (81.5)	0.787
1-min Apgar score	4.5 ± 1.4	4.0 ± 1.5	0.476
5-min Apgar score	6.3 ± 1.6	5.7 ± 1.5	0.459
PROM (≥ 24 h)	6 (21.4)	7 (25.9)	0.695
Antenatal steroid	17 (60.7)	14 (51.9)	0.508

Data are presented as Mean $\pm$ SD or number (%).

Abbreviation : PROM, premature rupture of membranes

3. 칸디다 집락형성의 빈도

4-6주간의 예방요법 기간 중 *C. parapsilosis*에 의한 집락형성을 보인 경우가 전체 칸디다 집락형성 동반자 22명 중 11례(50%)로 가장 많았으나 두 군간 차이는 없었고, 특히 *C. albicans*에 의한 집락형성은 대조군(22.2%)이 적응군(3.6%)보다 뚜렷하게 높았으나 대상 환자가 적어서인지 통계학적 의미는 없었다. 위장관 또는 피부에서 칸디다 집락형성은 대조군에서 15명(55.6%), 적응군에서 5명(17.9%)이 발생하여 대조군이 유의하게 높았다($P < 0.005$) (Table 3).

4. 칸디다혈증의 빈도

예방요법 기간 중 *C. parapsilosis*에 의한 감염이 전체 칸디다 감염 동반자 7명 중 4례(57.1%)로 가장 많았으나 두 군간 차이가 없었고, *C. albicans* 균혈증은 대조군(7.4%)에서만 발생하였으나 통계학적 의미는 없었다. 칸디다혈증의 동반은 대조군에서 5명(18.5%), 적응군에서 2명(7.1%)이 발

Table 2. Comparison of Risk Factors of Candida Infection

Factors	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
Underlying diseases			
Respiratory distress syndrome	20 (71.4)	19 (70.4)	0.931
Feeding intolerance	20 (71.4)	17 (63.0)	0.504
Patent ductus arteriosus	11 (39.3)	13 (48.2)	0.508
ELBW infant (<1,000 g)	9 (32.1)	11 (40.7)	0.508
Pulmonary hemorrhage	4 (14.3)	2 (7.4)	0.724
Pneumothorax	1 (3.6)	1 (3.7)	1.000
Management			
Parenteral nutrition	28 (100)	27 (100)	
Antibiotics	21 (75.0)	19 (70.4)	0.700
H ₂ blocker	18 (64.3)	15 (55.6)	0.509
Transfusion	18 (64.3)	14 (51.9)	0.350
Steroid	7 (25.0)	9 (33.3)	0.496
Procedure, day			
Central venous catheterization	23.8 ± 8.8	23.1 ± 9.6	0.798
Endotracheal intubation	7.3 ± 11.8	11.7 ± 14.5	0.218
Nasal CPAP	3.1 ± 2.3	2.5 ± 1.8	0.249

Data are presented as number (%) or Mean $\pm$ SD.

Abbreviation : ELBW, extremely low birth weight; CPAP, continuous positive airway pressure

생하여 대조군이 높았으나 유의성은 없었다(Table 4).

5. 칸디다 패혈증이 동반된 환자의 임상소견

칸디다 패혈증이 동반된 7례 중 대부분(71.4%)은 초극소 저체중 출생아였으며 감염 발생의 시기는 중앙값 생후

Table 3. Distribution of Candida Species and Sites of Colonization

Variables	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
Fungal species			
<i>C. parapsilosis</i>	3 (10.7)	8 (29.6)	0.080
<i>C. albicans</i>	1 (3.6)	6 (22.2)	0.051
<i>C. glabrata</i>	1 (3.6)	1 (3.7)	1.000
<i>C. guilliermondii</i>	1 (3.6)	0 (0)	1.000
<i>C. krusei</i>	0 (0)	1 (3.7)	0.491
Colonizing sites			
Skin	4 (14.2)	11 (40.7)	0.028
Gastrointestinal tract	4 (14.2)	10 (37.0)	0.053
Any site	5 (17.9)	15 (55.6)	0.004

Data are presented as number (%)

Table 4. Distribution of Candida Species that Caused Fungemia

Variables	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
Fungal species			
<i>C. parapsilosis</i>	1 (3.6)	3 (11.1)	0.352
<i>C. albicans</i>	0 (0)	2 (7.4)	0.236
<i>C. glabrata</i>	1 (3.6)	0 (0)	1.000
Any species	2 (7.1)	5 (18.5)	0.252

Data are presented as number (%)

Table 5. Clinical Findings of Patients with Candida Sepsis

No. of case	Group	GA (wk)	BW (g)	Age at Candida sepsis (day)	Causative species	Colonizing sites	Positive culture specimens	Disseminated lesions
1	Fluconazole	24.6	730	20	<i>C. glabrata</i>	GIT, Skin	B, U	Kidney
2	Fluconazole	27.7	860	24	<i>C. parapsilosis</i>	GIT, Skin	B, C	-
3	Control	26.1	950	16	<i>C. albicans</i>	GIT	B, C, U	Kidney
4	Control	27.3	1,170	18	<i>C. albicans</i>	GIT, Skin	B	-
5	Control	24.9	820	20	<i>C. parapsilosis</i>	GIT	B, C	Brain
6	Control	26.0	840	38	<i>C. parapsilosis</i>	GIT	B	-
7	Control	28.1	1,100	19	<i>C. parapsilosis</i>	GIT, Skin	B	-

Abbreviation : GA, gestational age; BW, birth weight; GIT, gastrointestinal tract; B, blood; U, urine; C, catheter

20일(범위: 16-38일)이었다. 전례에서 위장관 집락형성을 보였으나 피부의 집락형성은 일부(57.1%)에서 있었다. 일부의 환자에서 혈액 검체 외 카테터 말단 절단 부위나 소변 검체에서 정량배양 양성소견을 보였고 합병된 침습 감염으로 요로감염이 2예, 뇌막염이 1예 있었다. 치료는 전례에서 amphotericin-B (초기 용량: 0.5 mg/kg/day, 유지 용량: 1 mg/kg/day)를 2-4주간 투여하였으며 신균종(renal mycetoma)이 합병된 경우에는 amphotericin-B 사용 후 fluconazole (6-10 mg/kg/day)을 추가적으로 4주간 투여하였다. 치료 후 전례에서 생존하였다(Table 5).

6. 간 기능검사의 특징

Fluconazole 예방요법 종료 직후에 시행한 간 기능검사에서 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) 등의 간 효소치와 직접 빌리루빈의 농도는 두 군간 유사한 분포를 보였고, 간 기능장애(0% 대 3.7%)나 담즙 정체증(7.1% 대 3.7%)의 동반율도 두 군간 통계학적 의미 있는 차이는 없었다(Table 6).

7. 입원 경과 및 예후

신생아 집중치료실 입원기간은 적용군(38.8 ± 18.0 일)과 대조군(37.6 ± 22.4 일)이 비슷하였고, 총 입원기간(58.7 ± 21.7 일 대 58.8 ± 27.7 일)도 두 군간 차이가 없었다. 동반 질환에 대한 비교에서 기관지폐 이형성(35.7% 대 40.7%)과 세균 패혈증(32.1% 대 29.6%)의 빈도는 두 군간 비슷하였다. Malassezia 패혈증은 적용군에서만 2예(7.1%)가 발생하였으나 통계학적 의미는 없었다. 뇌실 출혈(25.9% 대

14.3%)과 미숙아 망막증(14.8% 대 10.7%) 등의 빈도는 대조군이 적용군보다 높았으나 유의성은 없었다. 사망은 적용군과 대조군에서 각각 2명(7.1% 대 7.4%)이 있었다. 적용군의 2명 중 1명은 난치성 호흡곤란 증후군에 폐출혈이 동반되어 생후 14일에 사망하였고, 나머지 1명은 *Klebsiella pneumoniae* 패혈증으로 생후 47일에 사망하였다. 대조군의 2명 중 1명은 중증 뇌실 출혈이 있어서 생후 8일에 사망하였고, 나머지 1명은 중증 괴사성 장염이 동반되어 생후 24일에 사망하였다(Table 7).

Table 6. Findings of Liver Function Tests at the End of Fluconazole Prophylactic Period

Variables	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
ALT (IU/L)	10.7±6.8	14.9±22.3	0.339
AST (IU/L)	38.1±15.8	45.3±38.5	0.539
Direct bilirubin (mg/dL)	0.7±0.6	0.8±1.2	0.471
Hepatic dysfunction*	0 (0.0)	1 (3.7)	0.491
Cholestasis†	2 (7.1)	1 (3.7)	1.000

*Defined as ALT ≥70 IU/L²²

†Defined as direct bilirubin ≥2.0 mg/dL²³

Data are presented as Mean±SD or number (%).

Abbreviation : ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

Table 7. Comparison of Hospital Course and Outcome

Factors	Fluconazole (n=28)	Control (n=27)	P value
Duration of admission (day)			
NICU stay	38.8±18.0	37.6±22.4	0.828
Whole hospital stay	58.7±21.7	58.8±27.7	0.992
Combined illnesses			
Bronchopulmonary dysplasia	10 (35.7)	11 (40.7)	0.701
Bacterial sepsis	9 (32.1)	8 (29.6)	0.840
Malassezia sepsis	2 (7.1)	0 (0)	0.491
Intraventricular hemorrhage*	4 (14.3)	7 (25.9)	0.281
Retinopathy of prematurity†	3 (10.7)	4 (14.8)	0.705
Necrotizing enterocolitis‡	1 (3.6)	1 (3.7)	1.000
Cystic PVL	1 (3.6)	0 (0)	1.000
Mortality	2 (7.1)	2 (7.4)	1.000

*,†Defined as ≥stage II

‡Requiring laser photocoagulation

Data are presented as Mean±SD or number (%).

Abbreviation : NICU, neonatal intensive care unit; PVL, periventricular leukomalacia

고 찰

미숙아는 중성구나 면역 글로불린, T 세포, NK 세포, 보체, cytokine 등 면역체계 전반의 발달이 정량적 및 기능적 면에서 저하되어 있고 위장관 점막이나 피부 장벽의 투과성이 높아서 병원균의 집락형성 후 침습감염으로 발전하기 쉽다.^{14, 24, 25} 칸디다 패혈증은 신생아 집중치료실에서 세 번째로 흔한 병원감염으로 전체 지발형 패혈증의 약 12%를 차지하며 현재 발생이 증가하는 추세이다.² 극소 저체중 출생아에서 전신 칸디다증의 발생 빈도는 2–16%로 다양하게 보고^{2, 3, 19, 20}되는데 본원의 경우 fluconazole 예방요법 시행 전의 시기에 약 10%로 조사된 적이 있다.²⁶ 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. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* 등이 보고된다.^{18, 19} 최근 본원의 7년간 조사²⁷에서도 총 72례의 칸디다 패혈증 중 *C. albicans*가 68%로 가장 많았고 *C. parapsilosis*는 25%였는데 이는 타 보고와 비슷한 역학적 특징이라고 할 수 있다.

신생아에서 칸디다 집락형성은 침습감염의 가장 중요한 선행인자가 된다. 위장관이나 구강 등의 점막에 집락형

성을 이룬 군주는 약 30%에서 국소감염을 일으키고 집락 형성이나 국소 감염이 지속되면 장벽을 침입한 후 약 8%에서 혈행성 전파를 통해 전신감염을 유발할 수 있다.^{15, 16} *C. parapsilosis*에 의한 감염유행이 발생했을 때 의료진의 손에서 동일 군주가 20-26% 정도의 높은 비율로 검출된다는 보고^{28, 29}가 있다. 특히 손씻기와 무균적 처치에 대한 순응도가 낮으면 오염된 손으로 위관이나 중심정맥도관, 인공호흡기 등을 관리하는 등의 행태를 통해 아기의 위장관이나 호흡기 점막에 집락형성을 촉발하거나 중심정맥도관을 통한 혈행성 감염을 일으키게 된다.^{14, 30, 31} 극소 저체중 출생아 등의 고위험 미숙아에서 칸디다 패혈증과 관련된 위험인자는 중심정맥도관의 유치나 기관 내 삽관 등의 침습적 처치, 정맥영양, 항균제나 제산제, 스테로이드의 투여, 수혈, 복부 수술, 수유 장애, 장기간 입원, 피부 연화제(emollient)의 사용 등으로 알려져 있다.⁷⁻⁹ 또한 재태연령이나 출생체중이 작을수록 감염의 위험은 증가하는데, 최근 감염관리의 강화에도 불구하고 신생아 집중치료실에서 침습 칸디다증이 줄지 않는 이유는 초극소 저체중 출생아의 생존율 향상에 따른 고위험군의 증가가 중요한 이유가 된다.^{2, 3} 칸디다 감염과 관련된 대부분의 위험인자는 노출기간에 비례해서 위험도가 상승하며, 특히 3-5일 이상 투여하는 3세대 cephalosporins이나 항균제 병합요법은 정상균총을 파괴하거나 내성균 또는 칸디다의 증식을 조장할 수 있고,³² 중심정맥도관 관련 혈류감염의 가장 흔한 원인이 되는 카테터 연결부위의 오염은 10일 이상 도관이 유치된 경우에 잘 발생한다.^{33, 34} 본 연구에서 조사한 칸디다 감염의 위험인자에 대한 비교에서 두 군간 차이는 없었다. 대상 환자의 약 70%에서 출생 초기에 인공환기요법을 시행하였고 초극소 저체중 출생아의 비율이 약 40%인 점, 모든 환자가 정맥영양을 받았으며 70% 이상의 환자가 연속 5일 이상의 항생제 투여를 받은 점, 예방요법 기간 중 중심정맥도관의 유치 기간이 길었던 점(적용군: 23.8±8.8일, 대조군: 23.1±9.6일)을 고려하면 출생체중 1,500 g 미만의 아기는 칸디다 감염의 다양한 위험인자에 노출된 일차적 위험군으로 평가할 수 있다.

과거, 장기 이식이나 백혈병을 가진 성인을 대상으로 한 fluconazole 예방요법은 칸디다 집락형성과 감염을 억제하

고 amphotericin-B의 사용량을 줄이며 칸디다 감염 관련 사망을 줄이는데 도움이 되나 75-90일 이상의 장기간 투여에 따른 내성균 출현에 대한 우려가 있었다.³⁵⁻³⁷ 최근 고위험 미숙아를 대상으로 한 fluconazole 예방요법이 일부에서 시행되고 있다. Kaufman 등¹⁸은 출생체중 1,000 g 미만의 미숙아를 대상으로 체중(kg) 당 3 mg 용량을 첫 2주간은 3일에 1번, 그 다음 2주간은 격일, 마지막 2주간은 매일 정맥주사 하였을 때 대조군에 비해서 칸디다 집락형성과 침습감염이 감소하였고 가장 흔히 동정된 균주인 *C. albicans*와 *C. parapsilosis*에 대해서 예방요법에 따른 fluconazole 최소억제농도에 영향이 없었다고 하였다. 또한 동일 용량을 일주일에 2회, 6주간 투여하는 간헐적 사용이 기존의 방법과 비교할 때 칸디다 집락형성 및 침습감염의 발생률에는 차이가 없었고 약물의 투여 횟수를 줄임으로서 항진균제 내성 출현의 예방에 도움이 될 수 있다고 하였다.³⁸ Manzoni 등¹⁹은 출생체중 1,500 g 미만의 미숙아를 대상으로 체중(kg) 당 3-6 mg 용량을 첫 1주간은 3일에 1번, 그 다음 3-5주간은 격일로 투여하였을 때 극소 저체중 출생아에서 예방요법 전후의 침습 칸디다 감염률이 17.3%에서 2.9%로 유의하게 감소하였고 전체 사망률도 11.8%에서 10.9%로 줄었다고 보고하였다.

고위험 미숙아에서 감염의 선행인자인 위장관 등의 집락형성은 출생 초기에는 낮으나 입원 기간이 길어짐에 따라 증가하여 생후 4-6주경에 약 40-60%에 이르고 이후 점차 감소하는 양상을 보이며,¹⁵⁻¹⁷ 실제 침습 감염의 발생도 생후 일주일 이내에는 드물고 주로 10-28일 사이에 잘 생긴다고 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰ 본 연구는 fluconazole 예방요법에 대한 기존의 자료와 칸디다 집락형성과 침습감염의 역학적 특징을 고려하여 용량은 체중(kg) 당 3 mg으로 정하고, 투여기간은 아기의 체중에 따라 4주 또는 6주로 구분하였다. 예방요법 적용군이 대조군에 비해서 집락형성이 감소하였고(17.9% 대 55.6%; $P<0.005$), 특히 *C. albicans*의 집락형성이 많이 감소하였으나 대상 환자가 적어서인지 개별 군주의 집락형성의 변화에 대해서는 통계학적 의미가 없었다. 칸디다혈증의 원인 균주는 *C. parapsilosis*가 가장 많았고(57.1%), 적용군이 대조군보다 감염률이 낮았으나(7.1% 대 18.5%) 유의성은 없었다. 최근 본원의 역학조사

²⁷에서 *C. albicans*가 침습감염의 68%를 차지하는 가장 흔한 원인 균주인 점을 고려하면 이러한 변화가 개별 균주의 fluconazole 노출에 따른 집락형성능의 차이에서 생긴 것인지 또는 균주에 따른 감염기전의 차이 때문인지 추가적 연구가 필요하리라 생각된다. 특히 *C. parapsilosis*는 의료인의 손을 통해서 환자의 신체 다양한 부위에 집락을 형성하고 중심정맥도관을 통한 혈류성 침습감염을 잘 일으키므로 손씻기 등 일련의 감염관리 지침이 준수되지 않는 한 예방요법만으로 효과적인 칸디다 감염관리를 기대하기 어렵다는 점도 명심해야 한다.^{14,30}

본 연구에서 칸디다 패혈증을 동반한 7명은 모두 출생체중 1,250 g 미만이었으며 이중 5명(71.4%)은 초극소 저체중 출생아에 해당하였다. 따라서 대상 환자의 출생체중을 1,500 g 미만으로 정한 것은 향후 임상 적용시 조정할 필요가 있을 것으로 생각된다. 감염의 시기는 22.1 ± 7.4 일로 기존의 보고와 유사했고 두 군간 차이가 없었다. 칸디다 감염에 의한 사망은 전례에서 없었으나 패혈증을 동반한 환자의 수가 비교적 적었다는 통계적 문제점이 있으므로 추가적인 연구와 평가가 필요하다.

Fluconazole 등의 azole계 약물은 간에서 대사되고 간의 cytochrome P-450 효소를 방해하기 때문에 약물 상호작용을 일으키거나 간 독성을 나타낼 수 있다. Huttova 등³⁹은 신생아 칸디다 패혈증 환자에서 2주 이상 fluconazole 사용한 경우 7.1%에서 간 효소치의 상승이 관찰된다고 하였고, Aghai 등²³은 fluconazole 예방요법을 받은 미숙아에서 유의하게 담즙 정체증의 빈도가 높다고 보고하였다. 본 연구에서 간 효소치와 직접 빌리루빈의 농도는 적용군과 대조군에서 비슷한 분포를 보였고, 간 기능장애(0% 대 3.7%)나 담즙 정체증(7.1% 대 3.7%)의 동반율도 두 군간 의미 있는 차이가 없었다. 이러한 부작용은 환자의 기저질환, 약물의 용량 및 투여기간 등 다양한 인자와 관련이 있을 것으로 사료되며 추가연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 fluconazole 예방요법에 따른 고위험 미숙아의 집중치료실 재원기간이나 총 입원기간에는 차이가 없었고, 입원 경과에 따른 동반질환의 빈도, 사망률 등에서 두 군간 유사한 소견을 보였다. *M. furfur* 패혈증이 적용군에서만 드물게 발생하였으나 통계학적 의미는 없었다.

Malassezia는 신생아 피부의 정상균총으로 생후 1주 이상된 신생아 집중치료실 환자의 50-70% 검출되며,^{40,41} 균혈증은 중심정맥도관으로 지방 용액을 투입하는 경우에 잘 발생한다.^{21,42,43} 본 연구에서 Malassezia 균혈증을 가진 2명은 인접한 병상에서 2일 간격으로 감염 유행의 형태로 발생하였는데 환자의 서혜부나 전주와 피부에서 원인 균주가 검출되었다. 2명 모두 동일 간호사가 관리하였고, 1명은 예방요법 이후의 기간에 발생한 점 등의 역학적 자료와 Malassezia 균주는 azole계열 약물에서 거의 대부분 감수성을 보인다는 보고⁴⁴를 고려하면 발생 원인은 fluconazole 예방요법의 영향보다는 의료진의 오염된 손 등을 통한 원내 수평감염의 가능성이 더 크다고 추정할 수 있다.

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 항생제를 이용한 감염 관리는 약물 부작용 외에 내성균 출현의 잠재적 가능성이 상존하므로 동정된 균주에 대해 실시간 최소억제농도와 감수성 여부를 평가하는 것이 바람직하나 병원 여건상 시행하지 못했다. 또한 단일기관 연구로 대상자가 적어서 객관적인 결론을 도출하기 부족한 점이 있다. 하지만 고위험 미숙아에서 칸디다 감염관리에 대한 국내 자료가 아직 부족한 실정에서 fluconazole 예방요법의 효과를 개략적으로 파악하고 추가연구나 임상 적용을 위한 기초자료가 될 수 있다고 생각한다. 결론적으로 고위험 미숙아에서 fluconazole 예방요법은 집락형성을 방지하고 침습감염을 줄이는데 도움이 될 것으로 생각되나 임상 적용을 위한 객관적 자료를 얻기 위해서는 대상군을 제한하거나 특정화하고 내성균 출현에 대한 조사를 포함하는 대규모 다기관 연구가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

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 birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:253-9.
- 4) Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004;24:175-80.
- 5) 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.
- 6) Kaufman DA. Prevention of invasive *Candida* infections in preterm infants: the time is now. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:393-9.
- 7) 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. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
- 8) El-Masry FA, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:198-202.
- 9) Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2003;27:414-24.
- 10) Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996;22:S73-88.
- 11) Edwards WH. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2002;7:325-33.
- 12) Koh AY, Köhler JR, Coggsall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. *PLoS Pathog* 2008;4:e35.
- 13) Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol* 2003;27:357-64.
- 14) Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
- 15) Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:454-8.
- 21) Kim SY, Lee SJ, Kim MJ, Song ES, Choi YY. Fluconazole prophylaxis in high-risk, very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:636-42.
- 22) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 23) Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kemble N, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol* 2006;26:550-5.
- 24) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118:2359-64.
- 25) Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, Posteraro B, La Sorda M, Fadda G, et al. The role of *Candida* surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1114-6.
- 26) Cho YJ, Lee SL, Kim JS. Candidal sepsis in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *J Korean Soc Neonatol* 2000;7:97-104.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:606-25.
- 31) Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienra RA, Gobara S, et al. Candida colonization as a source for candidaemia. J Hosp Infect 2009;72:9-16.
- 32) Yurdakök M. Antibiotic use in neonatal sepsis. Turk J Pediatr 1998;40:17-33.
- 33) Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2009;36:1-13.
- 34) Edwards WH. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. Semin Neonatol 2002;7:325-33.
- 35) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-51.
- 36) Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med 1993;118:495-503.
- 37) Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000;96:2055-61.
- 38) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. J Pediatr 2005;147:172-9.
- 39) 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 J 1998;17:1012-5.
- 40) Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ, Pasarell L, Davis JC, Malloy MH. Colonization and infection associated with Malassezia and Candida species in a neonatal unit. J Hosp Infect 1996;34:123-9.
- 41) Zomorodain K, Mirhendi H, Tarazooie B, Kordbacheh P, Zeraati H, Nayeri F. Molecular analysis of Malassezia species isolated from hospitalized neonates. Pediatr Dermatol 2008;25:312-6.
- 42) Shek YH, Tucker MC, Viciano AL, Manz HJ, Connor DH. *Malassezia furfur*-disseminated infection in premature infants. Am J Clin Pathol 1989;92:595-603.
- 43) Weiss SJ, Schoch PE, Cunha BA. *Malassezia furfur* fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. Heart Lung 1991;20:87-90.
- 44) Miranda KC, de Araujo CR, Costa CR, Passos XS, de Fátima Lisboa Fernandes O, do Rosário Rodrigues Silva M. Antifungal activities of azole agents against the Malassezia species. Int J Antimicrob Agents 2007;29:281-4.

= 국 문 초 록 =

목적 : 신생아 집중치료실에서 칸디다는 병원감염을 일으키는 가장 흔한 원인 균주 중의 하나이다. 본 연구는 고위험 미숙아에서 칸디다 감염관리에 대한 fluconazole 예방요법의 효과를 알아보고자 시행하였다.

방법 : 2008년 8월부터 2009년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 출생 초기부터 인공환기요법이나 중심정맥도관의 유치, 정맥영양 등을 받은 55명의 고위험 미숙아를 대상으로 하였다. 대상 환아는 생후 3일 내 적응군과 대조군으로 무작위로 분류한 후 전향적으로 조사하였으며, 적응군은 fluconazole을 체중(kg) 당 3 mg 용량으로 출생 후 4-6주간 정주하였다. 모든 환아에게 주 1회 칸디다 집락형성에 대한 감시 배양검사를 시행하였다.

결과 : Fluconazole 예방요법 적응군(28명)과 대조군(27명) 사이에 재태연령, 출생체중, 산전 스테로이드 사용 등의 주산기 인자는 두 군간 유사한 분포를 보였고, 칸디다 침습감염의 흔한 위험인자의 동반율도 양 군간 비슷하였다. 위장관이나 피부에서 칸디다 집락형성은 대조군에서 15명(55.6%), 적응군에서 5명(17.9%)이 발생하여 대조군에서 유의하게 높았다($P<0.005$). 칸디다 패혈증도 대조군에서 발생률이 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 예방요법 후 시행한 간 기능검사에서 양 군간 유의한 차이는 없었다. 재원기간이나 동반질환, 사망률 등의 예후인자에 대해서 두 군간 차이가 없었다.

결론 : 고위험 미숙아에서 fluconazole 예방요법은 칸디다 감염관리에 도움이 될 수 있으나 일상 적용에 앞서 내성균 출현에 대한 조사를 포함하는 대규모의 다기관 연구가 필요하다고 사료된다.

중심 단어 : Fluconazole 예방요법, 칸디다, 미숙아, 감염관리