

신생아 전신성 칸디다증 : 만삭아와 미숙아의 감염양상의 비교

계명대학교 의과대학 소아과학교실
박지민 · 조윤정 · 이상락

Neonatal Systemic Candidiasis : Comparison of Clinical Manifestations between Fullterm and Preterm Infants

Ji Min Park, M.D., Yoon Jung Cho, M.D., Sang Lak Lee, M.D.

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

Objectives : Because systemic candidiasis occurs most frequently in preterm infants receiving intensive care, the clinical features of such infection in fullterm infants have not been well described. The comparison between them has been also scarcely studied. Thus we evaluated epidemiology and clinical features of neonatal systemic candidiasis, and attempted to find the differences between preterm and fullterm candidiasis.

Methods : Among the infants who admitted to NICU of the Dongsan Medical Center, Keimyung University from January 1996 to June 1999, we retrospectively reviewed the medical records of 42 cases (preterm 22, fullterm 20), who developed systemic candidiasis - positive culture of candida species in blood or urine without associated skin infection - during their hospitalization.

Results : 1) 22(1.5%) of 1,444 preterm infants (group P) and 20(1.2%) of 1,739 fullterm infants (group F) developed systemic candidiasis. 2) The mean birth weight was $1,540 \pm 430$ gram (range, 860–2,690 gram) in group P and $3,050 \pm 590$ gram (range, 1,610–4,250 gram) in group F. 3) The mean age at onset of infection was 26.7 days (range, 3–65 days) in group P versus 18.4 days (range, 5–34 days) in group F. The most common presenting symptom was decreased activity in group P versus fever in group F, and most common hematologic change was thrombocytopenia in both the groups. 4) In 16 cases (72.7%) of group P, candida was isolated from blood culture and in 8 cases (36.4%) of the same group, from urine. But in group F, 16 cases (80%) from urine and 6 cases (30%) from blood. The most frequent cause of infection was *Candida albicans* in both the groups. 5) Among the predisposing factors, prolonged parenteral hyperalimentation and steroid therapy were significantly higher in group P. 6) After the treatment with intravenous amphotericin B, with or without fluconazole, the mortality rate was 9.1% in group P whereas none in group F.

Conclusion : In neonatal systemic candidiasis, the significant differences between preterm and full-term infants was represented in not only clinical manifestations but also predisposing factors and site of infection, while thrombocytopenia was common hematologic change in both the groups. A septic infant who deteriorates despite antibiotic treatment should always be considered to have systemic candidiasis especially when recognisable predisposing factors are present.

Key words : Neonatal systemic candidiasis, Preterm & fullterm infants.

접수일자 : 2001년 1월 9일

승인일자 : 2001년 2월 19일

주관책임자 : 조윤정, 700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지 계명대학교 의과대학 소아과학교실

전화 : (053) 250-7357 · 전송 : (053) 250-7537 E-mail : yjcho@dsmc.or.kr

박지민 외 : - 신생아 전신성 칸디다증 : 만삭아와 미숙아의 감염양상의 비교 -

1970년대 이후 신생아 집중 치료술의 발달로 저출생 체중아의 생존율이 향상되고 장기간의 항생제 투여 및 칙습적 처치의 빈도가 증가하면서 미숙아를 중심으로 한 전신성 칸디다증이 증가되고 있다.^{1,2} 신생아 중환자실에서 발생하는 전신성 칸디다증은 장기간의 혈관내 카테터 삽입, 기관내 삽관, 인공 호흡기 사용 같은 칙습적 처치와 더불어 장기간의 광범위 항생제의 사용, 만성 폐질환때 사용되는 스테로이드나 무호흡 치료를 위해 사용되는 aminophylline같은 약제가 원인이 되기도 하며 신생아의 면역 체계의 미숙함이 진균의 침입과 증식을 더욱 더 용이하게 한다고 보고되고 있다.²⁻⁵

지금까지 전신성 칸디다증에 대한 빈도, 위험인자, 임상적 특성 등에 대해 미숙아를 중심으로 한 많은 보고가 있어왔으나⁶⁻⁸ 만삭아에 대한 보고는 발생빈도, 동반질환에만 초점을 맞춘 것에 그치고 있으며,⁹⁻¹² 만삭아 전신성 칸디다증의 임상적 특성이나 미숙아 경우와의 비교에 대한 보고는 거의 없다.

이에 저자들은 미숙아와 만삭아 사이의 칸디다 감염의 임상 양상 및 특성을 비교하여 향후 신생아 전신성 칸디다증 진단과 치료에 도움을 주고자 이 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1996년 1월 1일부터 1999년 6월 30일까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 입원했던 3,183명(미숙아 1,444명, 만삭아 1,739명)의 신생아 중에서 전신적 칸디다증이 동반되었던 42명(미숙아 22명, 만삭아 20명)의 기록을 후향적으로 검토하였다. 전신성 칸디다증의 진단은 체온 불안정, 무호흡, 저혈압, 서맥, 호흡 기능 악화, 수유 장애, 복부 팽만, 혈당 조절 이상 중 한 개 이상의 증상과 함께 혈액이나 소변에서 칸디다가 배양된 경우로 정의하였고, 소변배양에서 균이 검출되었으나 피부에 전균감염이 동반된 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

모든 환아는 진균을 확인함과 동시에 항진균제로 amphotericin B(fungizone[®])를 사용하였고 감염의 중증 여부에 따라 fluconazole(diflucan[®])을 병용하여 사용하였다. Amphotericin B의 용량은 하루에 체중 1kg당

0.25mg으로 시작하여 이를에 한 번씩 0.25mg/kg씩 용량을 증량하여 1mg/kg가 될 때까지 증량 하였으며 hydrocortisone(solu cortef[®])을 amphotericin B와 동량으로 mix하고 5% dextrose water를 amphotericin B 1mg당 10cc, heparin을 dextrose water 1cc 당 1unit씩 mix하여 1시간에서 6시간에 걸쳐 하루 한 번씩 주사하였다. Fluconazole은 체중 1kg 당 3mg 으로 역시 5% dextrose water 1cc 당 2mg의 비율로 mix하여 사용하였다. 일주일에 2번씩 혈액 검사, 전해질, BUN과 creatinine을 검사하였고 일주일에 한번씩 간기능 검사를 실시하였으며 매일 시간당 요량을 측정하였다. 추적 배양 검사는 3일 간격으로 시행하였으며 배양 음성이 될 때까지 반복하였다. 항진균제의 사용기간은 14일을 원칙으로 하였으며 추적 배양 검사와 임상 상태에 따라서 기간을 조정하였다.

발열의 진단은 직장체온이 38.5°C 이상이거나 38~8.5°C가 하루 세 번이상인 경우로 하였다.

빈혈의 진단은 혈색소 10g/dl 미만, 백혈구 증가는 백혈구 수 20,000/mm³ 이상, 백혈구 감소는 백혈구 수 5,000/mm³ 미만인 경우로 하였으며 혈소판 감소는 혈소판 수 150,000/mm³ 이하인 경우로 정의하였다.

미숙아군을 P군(preterm)으로 만삭아군을 F군(full-term)으로 하여 전균 감염의 발생빈도, 중상 발현까지의 기간, 감염 당시의 임상 양상, 동반된 혈액소견, 검출된 진균의 종류, 감염의 관련 선형 인자, 치료경과 등을 비교하였다. 통계처리는 SPSS 7.0의 chi-square 방법을 이용하였으며 p<0.05를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 전신성 전균 감염의 발생빈도와 임상 특성

P군에서 재태 연령별 발생빈도는 28주 미만 33례중 1례(3%), 28~32주 247례중 10례(4%), 32~36주에서 1,164례중 11례(0.9%)로 총 22례 이었으며, F군에서는 1,739례중 20례(1.2%) 이었다(Table1).

평균 재태 연령은 P군 31.6±2.5주(27.0~36.3주), F군 39.1±1.3주(37.0~42.0주) 이었으며 평균 출생 체중은 P군 1,540±430gm(860~2,690gm), F군 3,050±590gm(1,610~4,250gm)이었다. 성별비는 P군에서

는 10례(45.5%)가, F군에서는 14례(70%)가 남아있으며, 분만방법에 있어서는 P군의 경우 11례(50%), F군의 경우 14례(70%)가 질식분만으로 분만하였고 나머지는 제왕절개로 분만하였다(Table 2). 두 군 모두 외형상 동반된 기형은 없었다.

2. 임상 양상 및 검사 소견

출생 후 증상 발현까지의 평균 일수는 P군에서 26.7 ± 17.0 일(3~65일), F군에서 18.4 ± 9.0 일(5~34일) 이었다. 감염 당시 임상 양상은 P군에서는 활동력 저하가 11례(50%)로 가장 많았고, 수유저하 4례(18.2%), 발열과 무호흡이 각각 3례(13.6%)씩 이었고 이 외 저체온, 복부 팽만 등의 증상이 있었으며, F군에서는 발열이 15례(75%)로 가장 많았고 수유저하와 활동력 저하가 각각 2례(10%)씩 있었으며 이 외 저체온, 보챔 등의 증상이 있었다(Table 3).

동반된 혈액학적 변화로 P군에서는 혈소판 감소가 13

Table 1. Incidence of systemic candidiasis according to gestational age

gestational age	number (%)
<28 weeks (n=33)	1 (3.0)
28.0~32.0 weeks (n=247)	10 (4.0)
32.1~37.0 weeks (n=1,164)	11 (0.9)
>37 weeks (n=1,739)	20 (1.2)
Total (n=3,183)	42 (1.3)

Table 2. Clinical characteristics of the patients

	Group P *	Group F †
	(n=22)	(n=20)
Gestational age (weeks)	31.6 ± 2.5	39.1 ± 1.3
Birth weight (grams)	$1,540 \pm 430$	$3,050 \pm 590$
Sex (M : F)	10 : 12	14 : 6
Mode of delivery (C-sec : VD)	11 : 11	6 : 14

M : male, F : female, VD : vaginal delivery, C-sec : cesarean section
* : premature, † : fullterm

Table 3. Clinical manifestations of the patients

	Group P (%)	Group F (%)
Decreased activity	11(50.0)	2(10.0)
Fever	3(13.6)	15(75.0)
Poor feeding	4(18.2)	2(10.0)
Apnea	3(13.6)	0(0)
Others	5(22.7)	5(25.0)

례(59.1%), 빈혈 5례(22.7%), 백혈구 증가 4례(18.2%), 백혈구 감소가 3례(13.6%)에서 있었고, F군에서는 혈소판 감소가 7례(35%), 빈혈 6례(30%), 백혈구 증가 6례(30%), 백혈구 감소가 1례(5%)에서 있었다(Table 4).

3. 균 검출 장소와 검출된 진균의 종류

균이 검출된 장소로는 P군에서는 혈액에서 16례(72.7%), 소변에서 8례(36.4%)가 검출되었고 2례에서 혈액과 소변 둘 다에서 균이 검출되었다. F군에서는 소변에서 16례(80%), 혈액에서 6례(30%)가 검출되었고 혈액과 소변 둘 다에서 균이 검출된 경우는 역시 2례이었다.

검출된 진균으로는 P군에서는 *Candida albicans* 16례(72.7%), *C. lusitance* 3례(13.6%), *C. parapsilosis* 2례(9.1%), *C. lipolytica* 1례(4.5%)가 동정되었고, F군에서는 *C. albicans* 19례(95%), *C. parapsilosis* 1례(5%)가 동정되어 두 군 모두 *C. albicans*의 검출이 가장 많았다(Table 5).

4. 전신성 칸디다증의 선행인자

전신성 칸디다증의 선행인자로는 P군에서는 경정맥 영양 22례(100%), 항생제 사용 20례(90.9%), 중심 정맥 카테터 사용 9례(40.9%), 스테로이드 사용 5례(22.7%), 인공 호흡기 사용 4례(18.2%) 이었으며, F군에서는 항생제 사용 14례(70%), 경정맥 영양 13례(65%), 중심정맥 카테터 사용 4례(20%)로 나타나 경정맥 영양과 스테로이드 사용이 미숙아군에서 만삭아군

Table 4. Abnormal hematologic findings of the patients

	Group P (%)	Group F (%)
Thrombocytopenia	13(59.1)	7(35.0)
Anemia	5(22.7)	6(30.0)
Leukocytosis	4(18.2)	6(30.0)
Leukopenia	3(13.6)	1(5.0)

Table 5. Species spectrum of the cultured fungus

	Group P (%)	Group F (%)
<i>C. albicans</i>	16(72.7)	19(95.0)
<i>C. lusitance</i>	3(13.6)	0(0)
<i>C. parapsilosis</i>	2(9.1)	1(5.0)
<i>C. lipolytica</i>	1(4.5)	0(0)

박지민 외 : - 신생아 전신성 칸디다증 : 만삭아와 미숙아의 감염양상의 비교 -

Table 6. Associated factors of systemic candidiasis

	Group P (%)	Group F (%)	p value
Antibiotics use	20(90.9)	14(70.0)	0.123
Parenertal alimentation	22(100)	13(65.0)	0.003*
Ventilator care	4(18.2)	0(0)	0.109
Central line	9(40.9)	4(20.0)	0.190
Steroid therapy	5(22.7)	0(0)	0.049*

* : p value<0.05

보다 유의하게 많았다(Table 6).

5. 치료 및 경과

치료는 P군에서는 20례(90.9%)에서 amphotericin B 단독투여를, 2례(9.1%)에서 amphotericin B와 fluconazole과의 병합투여를 하였고, F군에서는 17례(85%)에서 amphotericin B 단독투여를 3례(15%)에서 amphotericin B와 fluconazole과의 병합투여를 하였다. 약물의 평균 사용기간은 P군 11.0 ± 4.0 일(5~21일), F군 10.0 ± 5.2 일(2~25일) 이었으며, 치료후 부작용으로는 저칼륨혈증이 P군에서 3례(13.6%), F군에서 1례(5%) 발생하였고 감염으로 인한 사망은 P군에서 2례(9.1%) 있었고, F군에서는 없었다.

고 찰

신생아 집중 치료술의 발달로 저출생 체중아의 생존율이 향상되고 항생제 투여 및 침습적 처치의 빈도가 증가하면서 미숙아를 중심으로 한 신생아 전신성 칸디다증의 빈도가 증가하고 있다.^{1,2}

전신성 칸디다증은 칸디다가 혈액, 소변(카테터나 치골상 흡인을 통한), 뇌척수액 또는 조직검사에서 검출되었을 때 진단할 수 있으며, 미숙아에서는 폐의 미성숙에 의한, 그리고 만삭아에서는 선천성 기형에 의한 장기간 입원이 신생아 전신성 칸디다증의 주된 이유가 된다고 보고되고 있다.⁹

발생 빈도를 보면 신생아 중환자실에 입원한 2,500 그램 이상 체중아의 경우 약 0.6%,⁹ 1,500그램 미만 극소 저출생 체중아에서는 2~5%,^{2,3} 1,000그램 미만에서는 그 빈도가 더욱 증가하여 Loke 등¹³의 보고에 의하면 1,000 그램 미만 초극소 저출생 체중아의 8%가 전

신성 칸디다증을 가진다고 하여 출생체중이 적을수록 유병율이 증가함을 알 수 있다. 저자들의 경우 28주 미만 환아에서 유병율이 3%, 28주에서 32주 사이에서는 4%로 오히려 28주 미만 환아에서 유병율이 적었는데 이는 미숙과 동반된 여러 질환으로 인한 조기사망과 함께 상대적으로 대상수가 적어서인 것으로 생각되며, 입원한 전체 미숙아의 1.5%, 만삭아의 1.2%에서 전신성 칸디다증이 발생하여 미숙아에서 만삭아보다 다소 높은 유병율을 보였다.

미숙아에서 평균 발병 시기는 생후 33일 정도로 보고되고 있으며,^{3,6} 부검으로 진단된 전신성 칸디다증의 경우에는 더 일찍 증상이 나타나는 것으로 되어있다.⁶ 저자들의 경우 미숙아군이 평균 26.7일(3~65일), 만삭아군이 18.4일(5~34일)로 미숙아군이 만삭아군보다 더 늦게 증상이 발현되었다. 전신성 칸디다증의 증상은 비특이적이어서 세균성 폐렴증과 구별이 용이하지 않으며 초기에는 증상이 미미하고 서서히 발병하여 간과하기 쉬우므로 세심한 관찰이 요구된다.^{3,4} 흔히 볼 수 있는 증상으로는 호흡곤란, 무호흡, 서맥, 복부 팽만, 탄수화물 불내성, 수유 장애, Guaiac 검사 양성인 대변, 피부 병변, 체온 불안정, 저혈압 등이 알려져 있는데,^{1,3} 저자들의 경우 활동력 저하, 발열, 수유곤란, 무호흡 등이 많은 빈도로 나타났으며, 미숙아에서는 활동력 저하가 만삭아에서는 발열이 가장 많이 나타나, 미숙아와 만삭아 사이에 임상증상의 차이를 보였다.

전신성 칸디다증은 칸디다가 피부나 소화계에 집락화되는 경우가 많고 검체의 오염이 쉬워 국소 감염과의 감별진단이 매우 어렵다. 혈액 배양의 검체는 동맥혈을 이용하는 것이 유용하며 진균은 세균에 비해 배지에서 자라는 속도가 느리고 전신성 진균감염의 20~50%에서는 혈액 배양검사에서 음성으로 나올수 있으므로 혈액배양검사에서 음성인 경우에도 진균감염을 완전히 배제할 수는 없는 것으로 알려져있다.¹⁴ 이 외에도 안저검사, 소변 및 뇌척수액 배양, 뇌, 신장, 심장의 초음파검사 등이 진단에 도움이 된다. 저자들의 경우 혈액 배양과 소변 배양을 통해 전신성 칸디다증을 진단하였으며 미숙아군과 만삭아군을 비교했을때 미숙아군에서는 혈액, 만삭아군에서는 소변에서의 균 검출이 높아서 양성소견을 보이는 검체에서도 차이를 보였다.

칸디다는 혈행성으로 전파되어 여러 장기를 침범하여 다양한 임상 형태로 나타날 수 있는데, 신장은 전신성 칸디다증에서 가장 흔히 침범되는 기관중의 하나이며 혈뇨, 단백뇨, 농뇨가 보통 동반되고 방광염, 신실질감염 또는 진균구 형성과 연관되어 나타난다.¹⁵

전신성 진균 감염에서 볼 수 있는 말초 혈액 검사상의 이상으로는 빈혈, 백혈구 수치의 증가 또는 감소, 혈소판 감소가 있으며, 진단적 의의는 크지 않은 비특이적인 소견이지만 저자들의 경우에서도 혈소판 감소, 빈혈, 백혈구 증가, 백혈구 감소등의 혈액학적 변화를 관찰할수 있었으며 양 군 모두에서 혈소판 감소가 가장 많이 나타나는 소견으로 말초혈액 검사 상에서 미숙아와 만삭아의 차이는 없었다. 이 밖에도 CRP증가가 나타날 수 있으며 이의 계속적인 측정으로 치료에 대한 반응을 추적 할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{4,16}

인간에게 감염을 일으키는 진균에는 여러 가지가 있으나 이 중 칸디다가 가장 흔하며 전체 진균 감염의 80~90%, 신생아 진균 감염의 75%를 차지한다.² 칸디다는 분아포자(blastospore), 후막포자(chlamydo-spore) 그리고 균사(hyphae), 이 세가지 형태로 존재하는 곰팡이류의 일종으로 80여종이 있으며 그 중에서도 *Candida albicans*가 가장 흔하다.¹ 저자들의 경우도 *C. albicans*가 미숙아군에서 72.7%, 만삭아군에서 95%를 차지하여 가장 많았다.

전신성 칸디다증의 발생에 영향을 미치는 선행인자로는 크게 손상된 숙주의 방어력, 발달된 집중 치료술, 광범위 항생제의 장기간 사용 등이 있으며, 손상된 숙주의 방어력에 의한 경우로는 미숙아, 극소 저출생 체중, 중한 선천성 기형 등을 들수 있다.^{5,17} 미숙아의 약한 피부와 점막은 접촉손상을 받기 쉬워 이곳으로 칸디다를 포함한 미생물들이 깊은 조직층으로 침범할수 있으며, 또한 미숙아나 극소 저출생 체중아의 미숙한 면역체계나 임신말기에 태반을 통해 모체로부터 받게되는 칸디다 항체의 결여, 다형 백혈구의 기능 미숙 등은 칸디다증에 대한 감수성을 높이는 원인이 된다.^{2,14} 만삭아의 경우 이런 것보다는 중한 선천성 기형과 두반되어서 발생한다고 보고되기도 하는데,^{6,9} 저자들의 경우에는 특별히 동반된 기형을 가진 예는 없었다.

그 외 피부에 붙이는 모티터링 기구와 접착 테이프가

피부 손상을 유발하여 미생물의 침입을 촉진시키며, 기도 삽관, 요로 카테타, 혈관내 카테타 또한 미생물들이 피부 장벽을 뚫고 침범할 수 있는 입구를 제공함으로써 전신성 칸디다증에 대한 감수성을 높인다고 보고된다.² 특히 총정맥내 영양을 위한 중심정맥 카테타 사용은 진균 감염의 매우 중요한 인자가 되는데,^{2,6,14,18} Weese-Mayer 등⁵은 중심정맥 카테타 자체의 사용 기간보다도 고영양 수액과 지방유제의 투여기간이 진균 감염의 유병율과 관계가 있다고 보고하였다. 이외 장기간의 입원과 보육기 치료, 장기간의 기관 삽관이나 기관 절개술, 심실내 단락 등이 진균 접락의 위험성을 증가시켜 전신성 감염을 일으킬 수 있는 것으로 보고된다.^{5,14}

치료에 사용되는 여러 약제들도 칸디다 감염의 원인이 되는데 그 중 장기간의 광범위 항생제 사용이 중요한 인자가 되는 것으로 보고되며,^{5,19} 항생제는 칸디다의 독력을 증가시키거나, 숙주의 면역반응을 억제시키지는 않고 칸디다의 과식증을 돋는데 있어 직접적인 역할을 하는 것으로 보이는데, 칸디다는 사람 위장관의 정상 균총의 일부를 이루고 있다가 광범위 항생제에 의해 정상 세균총이 억제되면 과다 증식하게 된다.^{1,2}

또한 고농도의 영양이나 제대 혈관 도관술을 오래 시행한 경우에 도관 끝에 묻힌 항생제가 정상 세균총의 억제와 칸디다의 전이증식을 유도하거나, 칸디다가 직접 혈류로 들어 갈수 있도록 유도함으로써 발병율을 높일수 있고, 이 밖에 스테로이드 사용, aminophylline 사용이 인체 중성구의 칸디다 살균력을 저해하며, 괴사성 장염 같은 복부내 질환이 있는 경우에 칸디다의 점막침투가 용이하게 된다.^{2,20}

저자들의 경우 전신성 칸디다증과 관련된 선행인자로는 장기간의 항생제 사용, 경정맥 영양, 인공 호흡기 사용, 중심 정맥 카테터의 사용, 스테로이드 사용 등이 있었으며, 이들 인자중에서 경정맥 영양과 스테로이드 사용이 만삭아군에 비해서 미숙아군에서 유의하게 많았고, 항생제 사용, 인공 호흡기 사용, 중심정맥 카테터 사용은 유의한 차이는 없었으나 미숙아군에서 더 높은 빈도를 보여 만삭아보다는 미숙아의 전신성 칸디다증이 경정맥 영양이나 스테로이드 사용 같은 선행인자와 더 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다.

전신성 칸디다증 치료에 가장 많이 사용하고 있는 것

박지민 외 : - 신생아 전신성 칸디다증 : 만삭아와 미숙아의 감염양상의 비교 -

이 polyene macrolide계 약물인 amphotericin B이며 용량은 보통 하루 0.25~0.5mg/kg에서 시작하여 최고 1mg/kg까지 점차적으로 증가시킨다. 부작용으로 발열, 신독성, 오심, 구토, 골수억제, 과민반응, 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증 같은 전해질 이상 등이 있으며 신생아에서는 대체로 이러한 부작용의 빈도가 드문것으로 되어있지만, 극소 저출생 체중아에서 심한 신독성이 나타난 보고도 있으므로 치료 기간동안에 정기적인 전해질, 신장 및 간기능 검사가 필요하다.²¹ 최근 개발된 liposomal amphotericin B(Ambisome)는 amphotericin을 liposome에 encapsulation시킨 것으로 amphotericin의 심부 감염장소까지의 이동을 최대화시켜 약물의 효과는 높이고 부작용은 줄일수 있어 추천되기도 하나^{22,23} 가격이 비싸고 보험적용이 까다로운 단점이 있다. Fluconazole 또한 신생아 전신성 진균 감염 치료에 추천되기도 하는데^{24~26} 경구투여가 가능한 반면에 치료 실패에 대한 보고도 있으므로²⁷ 기존치료법에 반응이 없거나 부작용 때문에 다른 독성이 강한 항진균제의 사용이 허락되지 않은 상태에서 이차적인 치료약물로 고려되어야 한다. 합성물인 Flucytosine은 요로계를 통해 배설되고 경구 투여시 흡수가 좋은 장점이 있는 약제로서 amphotericin과 상승작용이 있어,²⁸ 특히 중추신경계 감염치료시에 병합요법으로 추천되며, 치료 도중 저항성이 나타나는 경우도 있으므로 단일약제로는 추천되고 있지 않다. 부작용으로 심한 골수억제가 나타날 수 있으므로 반드시 약물농도와 말초 혈액검사에 대한 추적관찰이 이루어져야 한다.^{4,14} 항진균제의 사용기간은 아직 확실히 정해지지 않았으나 보통은 10~14일 정도의 기간을 감염의 경증과 부위에 따라 조정할 수 있다고 하며²⁹ 이보다 길게 3~6주가 추천되기도 하는데³ 카테타와 연관된 진균감염에서는 사용기간이 다소 짧아진다.⁴ 저자들의 경우 양군 모두에서 amphotericin B 단독투여를 원칙으로 하였고 임상 증상의 호전이 없을 경우 fluconazole과의 병합투여를 사용하였는데 사용 예가 많지 않아 병합 투여에 대한 효과에 대해서는 말하기 어려우며 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 약물의 평균 사용기간에는 양군간 유의한 차이가 없었으며, 양군 모두에서 약제에 의한 심각한 부작용은 나타나지 않았는데 저칼륨혈증이 미숙아군에서

3례(13.6%), 만삭아군에서 1례(5%) 있었으나 칼륨 보충치료로 수일내 교정되었다.

전신성 칸디다증은 아직까지 누검에서 진단되는 경우가 상당한 비율을 차지할 정도로 높은 사망률을 보이는 데 대략 18~50%정도로 보고되고 있다.³ 저자들의 경우 진균 감염으로 인한 사망은 미숙아 2례(9.1%)에서만 있어서 다소 낮은 사망률을 보였는데 이는 항진균제의 조기 사용의 영향도 있을 수 있으나 대상 환아의 재태연령과 몸무게가 다른 보고에서보다 다소 큰 것도 생각할 수 있다.

전신성 칸디다증은 미숙아 및 극소 저출생 체중아를 중심으로 발생이 점차 증가하고 있고 사망률도 비교적 높기 때문에 조기 진단과 적절한 치료가 매우 중요하며 실험실적 검사로 진단을 확진하는데 어려움이 있기 때문에 감염을 추측할 수 있는 고도의 지표가 절실히 필요 한 실정이다. 앞으로 칸디다 항원을 검출하는 방법들이 발달하여 조기 진단에 도움이 되고 신속하고 적극적인 항진균제의 사용이 이루어지게 되면 더 좋은 예후를 보일 것으로 기대된다.

본 논문의 요지는 제49차 대한 소아과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

참고문헌

- 1) Butler KM, Baker CJ. Candida : An increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Am* 1988 ; 35 : 543-63.
- 2) Baley JE. Neonatal candidiasis : The current challenge. *Clin Perinatol* 1991 ; 18 : 263-80.
- 3) Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : F130-5.
- 4) Phillips G, Golledge C. Fungal infection in neonates. *J Antimicrob Chemother* 1991 ; 28 : 159-61.
- 5) Weese-Mayer DE, 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.
- 6) Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants : Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 144-52.
- 7) Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P.

- Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 138-43.
- 8) Huang YC, Li CC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Wu JL, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 819-22.
- 9) Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500gm at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 348-52.
- 10) Chesney PJ, Justman RA, Bogdanowicz WM. Candida meningitis in newborn infants : A review and report of combined amphotericin B-flucytosine therapy. *Johns Hopkins Med J* 1978 ; 142 : 155-60.
- 11) Klein JD, Yamauchi T, Horlick SP. Neonatal candidiasis, meningitis and arthritis : Observations and a review of the literature. *J Pediatr* 1972 ; 81 : 31-4.
- 12) Rao HKM, Myers GJ. Candida meningitis in the newborn. *South Med J* 1979 ; 72 : 1468-71.
- 13) Loke HL, Verber I, Szymonowicz W, Yu VY. Systemic candidiasis and pneumonia in preterm infants. *Aust Pediatr J* 1988 ; 24 : 138-42.
- 14) Nicholls JM, Yuen KY, Tam AY. Systemic fungal infections in neonates. *Br J Hosp Med* 1993 ; 49 : 420-4.
- 15) Fisher JF, Chew WH, Shadomy S, Duma RJ, Mayhall CG, House WC. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis* 1982 ; 4 : 1107-18.
- 16) Timonen TT, Koistinen P. C-reactive protein for detection and follow-up of bacterial and fungal infections in severely neutropenic patients with acute leukemia. *Eur J Cancer* 1985 ; 21 : 557-62.
- 17) Saiman L, Ludington E, Pfaffer 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.
- 18) Curry CR, Quie PG. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1221-5.
- 19) Finland M, Weinstein L. Complications induced by antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953 ; 248 : 220-6.
- 20) Bourne HR, Lehrer RI, Cline MJ, Melmon KL. Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the human leukocyte : Synthesis, degradation, and effects on neutrophil candidacidal activity. *J Clin Invest* 1971 ; 50 : 920-9.
- 21) Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants : Therapeutic toxicity. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 153-7.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Bode S, Pedersen-Bjergaard L, Hjelt K. *Candida albicans* septicemia in a premature infant successfully treated with oral fluconazole. *Scand J Infect Dis* 1992 ; 24 : 673-5.
- 25) Driessen M, Ellis JB, Muwazi F, De Villiers FP. The treatment of systemic candidiasis in neonates with oral fluconazole. *Ann Trop Paediatr* 1997 ; 17 : 263-71.
- 26) 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.
- 27) Colville A, Wale MCJ. Fluconazole or amphotericin for candidaemia in non-neutropenic patients? *Lancet* 1991 ; 337 : 1605-6.
- 28) Polak A. Combination therapy with antifungal drugs. *Mycoses* 1988 ; suppl.2 : 45-53.
- 29) Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. *Arch Dis Child* 1985 ; 60 : 365-9.

박지민 외 : - 신생아 전신성 칸디다증 : 만삭아와 미숙아의 감염양상의 비교 -

= 국문초록 =

연구목적 : 지금까지 전신성 칸디다증에 대한 빈도, 위험인자, 임상적 특성 등에 대해 미숙아를 중심으로 한 많은 보고가 있어왔으나 만삭아에 대한 보고는 발생빈도, 동반질환에만 초점을 맞춘 것에 그치고 있으며 만삭아 전신성 칸디다증의 임상적 특성이나 미숙아 경우와의 비교에 대한 보고는 거의 없다. 이에 저자들은 미숙아와 만삭아 사이의 칸디다 감염의 임상 양상 및 특성을 비교하여 향후 신생아 전신성 칸디다증 진단과 치료에 도움을 주고자 이 연구를 시행하였다.

연구 방법 : 1996년 1월부터 1999년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 입원했던 신생아 중에서 체온 불안정, 무호흡, 저혈압, 서맥, 호흡 기능 악화, 수유 장애, 복부 팽만, 혈당 조절 이상 중 한 개 이상의 증상과 함께 혈액이나 소변에서 칸디다가 배양되어 전신적 칸디다증으로 진단되어 치료받았던 미숙아 22명(P군), 만삭아 20명(F군)의 기록을 후향적으로 검토하였다.

결과 : 1) P군에서 전신성 칸디다증의 발생률은 1.5%였고, F군에서는 1.2% 이었다. 2) 평균 재태 연령은 P군 31.6 ± 2.5 주(27.0~36.3주), F군 39.1 ± 1.3 주(37.0~42.0주) 이었으며 평균 출생 체중은 P군 $1,540 \pm 430$ gm(860~2,690gm), F군 $3,050 \pm 590$ gm(1,610~4,250gm)이었다. 3) 출생 후 증상 발현까지의 평균 일수는 P군에서 26.7일(3~65일), F군에서 18.4일(5~34일) 이었다. 임상 증상은 P군에서는 활동력 저하가 11례(50%)로 가장 많았고 F군에서는 발열이 15례(75%)로 가장 많았으며 동반된 혈액학적 변화로 두 군 모두 혈소판 감소가 가장 많았다. 4) 균이 검출된 장소로는 P군에서는 혈액에서 16례(72.7%), 소변에서 8례(36.4%)가 검출되었고 F군에서는 소변에서 16례(80%), 혈액에서 6례(30%)가 검출되었으며 두 군 모두 *C. albicans*의 검출이 가장 많았다. 5) 전신성 칸디다증의 선행인자들중에서 경정맥 영양과 스테로이드 사용은 미숙아군에서 만삭아군보다 통계학적으로 많았다. 6) 치료는 amphotericin B 의 단독 투여를 원칙으로 하였으나 임상적 증상 호전 여부에 따라 fluconazole의 병합 투여도 시행하였으며 감염으로 인한 사망은 P군에서 2례(9.1%)에서 있었고, F군에서는 없었다.

결론 : 신생아 전신성 칸디다증에서 미숙아와 만삭아 사이에는 임상 증상 뿐만 아니라 선행 요인, 주된 균 검출 장소에 차이가 있으며 주된 혈액학적 소견으로 혈소판 감소가 있으므로 진균 감염의 선행 인자를 가지고 있는 고위험 신생아에서 항생제 사용에도 불구하고 임상 증상이나 혈액학적 소견의 호전이 없는 환아의 경우 전신성 칸디다증의 가능성을 고려해야 하겠다.

중심 단어 : 신생아 전신성 칸디다증 · 만삭아 · 미숙아.