

신생아 중환자실에서 칸디다 패혈증의 발생 추이와 위험 인자

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 목포 가톨릭병원 소아과*

최익선 · 임석환* · 조창이 · 최영륜 · 황태주

Prevalence and Risk Factors of Candida Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit

Ic Sun Choi, M.D., Suk Hwan Lim, M.D.*, Chang Yee Cho, M.D.
Young Youn Choi, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

*Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju,
Department of Pediatrics*, Mokpo Catholic Hospital, Mokpo, Korea*

Purpose : With the development of neonatal intensive care and the increased use of systemic antibiotics, candida sepsis has become one of the most important causes of neonatal morbidity and mortality. The purpose of this study was to investigate the prevalence rate and its associated risk factors.

Methods : We retrospectively reviewed medical records of 28 cases with candida sepsis who were admitted in the neonatal intensive care unit(NICU) of Chonnam University Hospital from July 1995 to June 2001. Twenty-nine patients without candida sepsis were enrolled for the control group to verify the risk factors.

Results : The overall incidence of candida sepsis was 0.61% for all NICU admissions and 3.68% for all very low birth weight infants with the gradual increase of the annual prevalence rate over time. The endotracheal intubation, percutaneous central vein catheter(PCVC), umbilical vein catheter, total parenteral nutrition, intralipid and dopamine were more applied than the control group ($P<0.01$ for all). The durations of mechanical ventilator care, central catheter appliance, nothing per os, and admission were also significantly longer than the control group ($P<0.01$ for all). Ampicillin/sulbactam, ceftazidime, amikacin, netilmicin, teicoplanin and imipenem/cilastatin were significantly more used than the control group ($P<0.05$). The durations of ampicillin/sulbactam, ceftazidime, netilmicin and imipenem/cilastatin administration were also proved to be significant as the risk factors ($P<0.01$).

Conclusion : The average annual prevalence rate of candida sepsis in NICU for six years was 0.61% with gradual increasing tendency over time. The elimination of the above risk factors is important in decreasing neonatal morbidity and mortality associated with candida sepsis. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:836-846**)

Key Words : Neonatal intensive case unit, Candida sepsis, Prevalence, Risk factors

접수 : 2002년 3월 15일, 승인 : 2002년 5월 8일

책임저자 : 최영륜, 전남대학교병원 소아과

Tel : 062)220-6642 Fax : 062)222-6103

E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

서 론

1980년대 이후 신생아 집중 치료술의 발달로 극소

저출생 체중아의 생존율이 향상되었으나, 항생제 투여 및 침습적 처치가 증가하면서 신생아 중환자실내 칸디다 패혈증의 빈도가 증가하고 있는 추세이다^{1, 2)}. 신생아 칸디다 패혈증은 전신을 침범하여 뇌수막, 내안구, 폐, 신장, 관절, 골수, 심내막 등에 침습성 염증을 유발할 수 있다. 따라서 신속한 진단과 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 높은 이환율과 사망률을 유발할 수 있어, 특히 집중 치료가 필요한 저출생 체중아의 예후에 많은 영향을 주고 있다³⁻⁶⁾. 이에 저자는 칸디다 패혈증의 조기 진단과 적절한 치료가 저출생 체중아를 중심으로 한 신생아의 생존율을 향상시키는데 중요하다고 생각되어, 최근 6년 동안 전남대학교병원 신생아 집중 치료실의 칸디다 패혈증 발생 빈도와 추이, 임상 형태와 특징 및 위험 인자 등을 조사 분석하였다.

대상 및 방법

1995년 7월부터 2001년 6월까지 만 6년간 전남대학교병원 신생아 집중 치료실에 입원했던 4,587명의 환아들 중 칸디다 패혈증으로 확진된 환아 28명을 의무기록지를 통해 후향적으로 조사하였다. 칸디다 패혈증의 진단은 임상적으로 신생아 패혈증의 증상이 있으면서 혈액, 소변, 경기도 흡인액, 뇌척수액, 도관 및 그 외 장기 중 한 부위 이상에서 칸디다가 동정된 것으로 정의하였다. 소변 배양에서 균이 검출되었으나 피부에 진균 감염이 동반된 경우와 전신적 항진균제 치료 없이 자연 호전되어 오염이나 단순한 칸디다 집락화(colonization)에 의한 것이라고 판단된 경우는 연구 대상에서 제외하였고, 치골 상부 천자상 또는 소변에서 칸디다가 동정되면서 패혈증 증상이 동반된 경우는 칸디다 패혈증에 포함시켰다.

환아의 출생 체중과 재태 주령, 진단 당시의 연령, 칸디다가 동정된 검체의 종류, 동정된 칸디다 균주, 임상 양상과 경과, 진단 당시의 혈액학적 소견, 선행된 항생제 치료, 동반 질환과 그 치료 방법 및 사망 여부 등을 조사하였고, 장기의 침범 여부는 복부 또는 신장 초음파, 뇌 초음파, 뇌척수액 검사, 안저 검사 및 심 초음파 검사 결과를 통해 조사하였다. 또한 출생 시기, 출생 체중 및 재태 주령이 비슷하면서 칸디다 패혈증이 없었던 환아 29명을 대조군으로 하여 칸디다 패혈증의 위험 인자로 알려진⁷⁻¹⁴⁾ 칸디다 배양 검

사 전 기도내 삽관, 총정맥내 영양, 중심 동·정맥 도관, 광범위 항균대역 항생제, 전신적 스테로이드, 지방유제, dopamine 및 aminophylline 사용 유무와 기간 등을 조사하였다.

모든 값은 '평균±표준편차'로 표시하였고, 통계적 분석은 SPSS 9.0 버전으로 Chi-square test, T-test를 이용하였으며, 통계적 유의 수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 발생 빈도 및 대상 환자 특징

1995년 7월 1일부터 2001년 6월 30일까지 전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원했던 4,587명의 환아 중 칸디다 패혈증으로 진단된 환아는 총 28명으로 전체의 0.61%이었고, 극소 저출생 체중아의 3.68%였다. 평균 발생 빈도는 생존 출산아 1,000명 당 3.9명이었고, 연도별 발생은 1995년(6개월)에 1명, 1996년에 2명, 1997년에 1명, 1998년에 3명, 1999년에 7명, 2000년에 10명, 2001년(6개월)에 4명으로 매해 평균 4.67명의 발생 빈도를 보였다. 또한 이러한 칸디다 패혈증의 연간 발생률은 전체 환아 및 극소 저출생 체중아에 있어서 전반적으로 점차 증가하는 추세를 보였다 (Table 1, 2).

총 28명 중 원내 분만 환아 24명(85.7%), 원외 분만 환아 4명(14.3%)이었고, 남아 16명(57.1%), 여아 12명(42.9%)이었다. 평균 출생 체중은 $1,293.9 \pm 584.1$ gm이었고, 출생 체중 1,500 gm 미만인 극소 저출생 체중아는 21명(75.0%)으로 동일 기간의 극소 저출생 체중아 570명 중 3.68%였으며 1,500 gm 이상인 환아는 7명(25.0%)으로 동일 기간 출생 체중 환아 4,017명 중 0.17%였다. 평균 재태 주령은 29.6 ± 3.4 주이었고, 1명을 제외한 27명(96%)이 37주 미만인 미숙아였으며, 진단시 평균 생후 연령은 28.2 ± 21.7 일이었다 (Table 3).

2. 칸디다 균주 및 동정 부위

동정된 칸디다 균주는 *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae* 등 모두 네 가지였는데, 이 중 *Candida parapsilosis*가 13명(46.4%)으로 가장 많았고, *C. albicans* 12명(42.9%), *C. krusei* 2명(7.1%), *C. lusitaniae* 1명(3.6

Table 1. Annual Prevalence of Candida Sepsis in NICU of Chonnam National University Hospital Between July 1995 and June 2001

	1995*	1996	1997	1998	1999	2000	2001*	Total no
≥1,500 gm(n)	413	602	620	635	712	709	326	4,017
Candida sepsis(n)(%)	1(0.24)	0(0)	0(0)	1(0.15)	2(0.28)	3(0.42)	0(0)	7(0.17)
<1,500 gm(n)	24	87	93	80	118	115	53	570
Candida sepsis(n)(%)	0(0.)	2(2.29)	1(1.07)	2(2.50)	5(4.23)	7(6.08)	4(7.54)	21(3.68)
Total patients(n)	437	689	713	715	830	824	379	4,587
Candida sepsis(n)(%)	1(0.22)	2(0.29)	1(0.14)	3(0.41)	7(0.84)	10(1.21)	4(1.05)	28(0.61)

*observed for six months, % means the fractions of candida sepsis in each subgroup

Table 2. Summary of 28 Patients with Candida Sepsis

Case	Year	Birth weight(gm)	Gestational weeks	Age at diagnosis(day)	Isolation sites	Candida species	Treatment	Outcome
1	1995	2,400	35	107	B	para	F, A	Died
2	1996	980	28	28	B, U	alb	F	Survived
3	1996	770	29	58	B, U	para	*	Died
4	1997	1,010	29	21	B	para	*	Died
5	1998	3,210	39	27	B, U, S	alb	A	Died
6	1998	1,200	27	6	U	alb	F	Survived
7	1998	920	28	58	B, P	alb	F	Survived
8	1999	890	27	32	B, U, P	para	F	Survived
9	1999	1,820	29	33	B	alb	F	Died
10	1999	780	30	21	B, U	para	F	Survived
11	1999	2,040	33	20	B, U	alb	*	Died
12	1999	1,170	27	29	B, P	para	F	Survived
13	1999	1,110	29	11	B, P	para	F	Died
14	1999	900	26	45	B, P	para	F	Survived
15	2000	890	25	15	B, U, AC	alb	F	Survived
16	2000	1,110	29	22	U, P	para	F	Survived
17	2000	1,530	33	4	VC	para	F	Survived
18	2000	2,330	33	26	U	alb	F	Survived
19	2000	1,600	36	54	B, S	kru	F, A	Died
20	2000	1,310	28	35	B	kru	F, A	Survived
21	2000	1,220	28	34	B, P	para	F, A	Survived
22	2000	890	27	3	B	para	F, A	Survived
23	2000	840	25	20	B, AC, VC	lus	F, A	Survived
24	2000	1,070	28	12	B	para	F	Died
25	2001	1,070	26	8	B, AC, T	alb	*	Died
26	2001	1,350	29	8	B, U, VC, T	alb	A	Survived
27	2001	1,080	26	20	B, U, AC	alb	F, A	Died
28	2001	740	27	32	U, P	alb	F	Survived

Abbreviations : B, blood; U, urine; S, subclavian vein catheter; P, percutaneous central vein catheter; AC, umbilical artery catheter; VC, umbilical vein catheter; T, intubation tube; *alb*, *albicans*; *para*, *parapsilosis*; *kru*, *krusei*; *lus*, *lusitaniae*; A, amphotericin B; F, fluconazole
 *died before culture report

%)이었다(Table 4). 혈액에서 동정된 경우가 23례(82.1%)로 가장 많았고, 소변 13례(46.4%), 신장 및 복막에서 각각 2례(7.1%), 간과 심내막에서 각각 1례

(3.6%) 동정되었다. 혈액 배양이 양성이었던 경우의 횟수는 2.39±1.96회였고, 소변 배양의 경우는 1.78±0.78회였다.

Table 3. Perinatal Characteristics of Patients with Candida Sepsis and Control

Baseline characteristics	Patients(N=28)	Control(N=29)	P value
Birth weight(gm)	1,293.9±584.1	1,388.6±250.2	0.42
Gestational age(wk)	29.6±3.4	30.3±1.8	0.33
Maternal age	30.1±4.1	29.6±4.7	0.67
Preeclampsia	5(17.9%)	9(31.0%)	0.36
Rupture of membrane >24h	5(17.9%)	8(27.6%)	0.53
Chorioamnionitis	3(10.7%)	3(10.3%)	1.00
Fetal HR abnormality	3(10.7%)	3(10.3%)	1.00
Apgar score			
1 minute	3.57(1-9)	4.44(1-7)	0.47
5 minute	6.39(2-9)	6.41(3-9)	0.32
Gender(male : female)	16 : 12	11 : 18	0.11
Inborn : Outborn	24 : 4	27 : 2	0.42
Vaginal delivery : C-sec delivery	12 : 16	12 : 17	1.00
CPR	7(25.0%)	11(37.9%)	0.39

Abbreviations : HR, heart rate; CPR, cardiopulmonary resuscitation

Table 4. Candida Species Isolated in 28 Patients with Candida Sepsis

Species	No. of cases(%)
<i>C. parapsilosis</i>	13(46.4)
<i>C. albicans</i>	12(42.9)
<i>C. krusei</i>	2(7.1)
<i>C. lusitaniae</i>	1(3.6)

증례 27은 소변 배양 검사상 다수의 캔디다가 동정되었고 요량 감소가 있어서 시행한 신장 초음파 검사상 양측 신장에서 진균구(fungal ball)가 발견되었고 균주는 *C. albicans*였다(Fig. 1A, 1B). 증례 5는 심장 초음파 검사상 폐동맥 판막에 붙어 있는 거대 증식 조직(vegetation)이 발견되어 캔디다에 의한 심내막염으로 진단되었고(Fig. 2), 또한 신장과 간 조직 검사에서도 캔디다가 발견되었으며 균주는 모두 *C. albicans*였다. 21명에서 시행한 안저 검사상 캔디다 내안구염(endophthalmitis)의 소견을 보이는 경우는 없었으나 stage 3 plus 이상의 극심한 미숙아 망막증이 3명(14.2%)에서 관찰되었다. 또한 총 28명 모두에서 시행된 두부 초음파 검사상 캔디다 뇌실염을 의심할 만한 소견은 없었으나 심한 뇌출혈과 뇌실 확장을 보인 경우가 3명(10.7%) 있었고, 13명에서 시행한 뇌척수액 검사상 이상 소견은 없었다.

체내 삽입 기구로는 경피 중심 정맥 도관(percutaneous central vein catheter, PCVC)에서 8례(28.6%), 제대 동맥 도관(umbilical artery catheter, UAC)

에서 4례(14.3%), 제대 정맥 도관(umbilical vein catheter, UVC), 쇄골하 정맥 도관(subclavian vein catheter), 기도 삽관 튜브(intubation tube)에서 각각 2례(7.1%) 동정되었다. 혈액이나 소변에서만 동정된 6명(21.4%)과 2명(7.1%) 및 UVC에서만 동정된 1명(3.6%)을 제외한 나머지 19명(67.9%)에서는 두 부위 이상에서 동정되었다(Table 5).

3. 임상 징후와 혈액학적 소견

캔디다 패혈증 진단 당시 다른 감염증 또는 중증 질환의 징후와 캔디다 패혈증의 특이한 임상 징후를 감별하기 어려웠기 때문에, 캔디다 배양 당시 새로 나타나거나 악화된 임상 징후를 캔디다 패혈증에 의한 임상 징후로 간주하였다. 캔디다 패혈증 발생시 징후로는 복부 팽만이 가장 흔하였고 말초 순환 부전, 기면, 체온 조절 장애, 잔유량, 기저귀 발진, 아구창 순이었다. 진단 당시 혈액 검사 이상 소견으로 혈소판 감소증(<50,000/μL), 백혈구 감소증(<5,000/μL), 백혈구 증가증(>20,000/μL)이 각각 23명(82.1%), 8명(28.6%), 3명(10.7%)이었고, C-reactive protein(CRP)은 23명(82.1%)에서 양성이었다(Table 6).

4. 대조군과 위험 인자 비교

동일 연구 기간에 캔디다 패혈증 환아와 출생 체중 및 재태 주령이 비슷한 환아를 대조군으로 하였고, 두 군 사이에 산전, 주산기 위험 인자(산모 연령, 임신 중독증, 조기 양막 파수, 융모막염, 태아 심박동 이상,

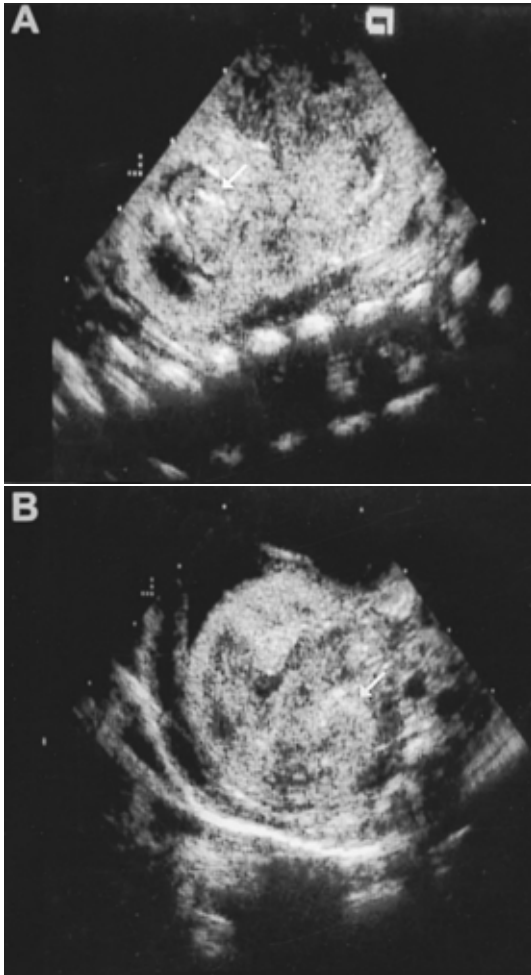


Fig. 1. Longitudinal ultrasonography demonstrates the fungal balls(arrow) and debris filled in the pelvis of left(A) and right(B) kidney(case 27).

apgar 점수, 성별, 원내·외 출생, 분만 방법, 출생시 심폐소생술)은 차이가 없었다(Table 3). 대조군과 비교하여 칸디다 패혈증 환자에서 기도내 삽관, PCVC, UVC, 총정맥 영양 사용, 지방유제 사용 및 dopamine 사용 빈도가 유의하게 높았고(모두 $P < 0.01$), 그 외 쇄골하 정맥 도관, dexamethasone, aminophylline 사용 등은 통계적 의미가 없었다. 또한 기도내 삽관 유지 기간, UAC, UVC, PCVC 유지 기간, 금식 기간 및 입원 기간이 칸디다 패혈증 환자에서 유의하게 길었으나(모두 $P < 0.01$), 쇄골하 정맥 도관 유지 기간, 총정맥 영양 사용 기간, 지방유제 사용 기간, dopamine 사용 기간 및 dexamethasone 사용 기간은 의미가 없었다(Table 7).

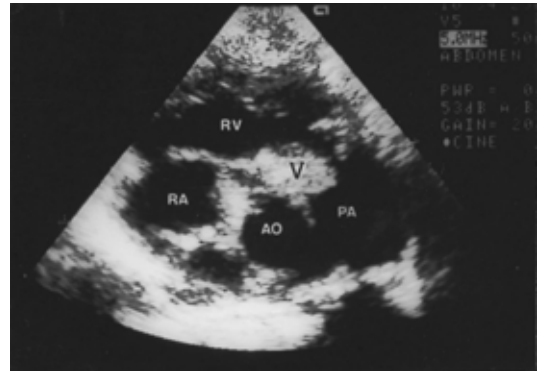


Fig. 2. Parasternal short axis view of echocardiography shows a large vegetation(V) attached to the pulmonary valve(case 5). Abbreviations: RA, right atrium; RV, right ventricle; AO, aorta; PA, pulmonary artery.

Table 5. Candida Species according to Isolation Sites and Devices in 28 Patients with Candida Sepsis

Sites and devices	No. of cases(%)	No. of species
Blood	23(82.1)	<i>alb</i> : 9, <i>para</i> : 11, <i>kru</i> : 2, <i>lus</i> : 1
Urinary tract	13(46.4)	<i>alb</i> : 9, <i>para</i> : 4, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
Peritoneum	2(7.1)	<i>alb</i> : 2, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
Liver	1(3.6)	<i>alb</i> : 1, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
Endocardium	1(3.6)	<i>alb</i> : 1, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
Eye	0(0.0)	<i>alb</i> : 0, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
CSF	0(0.0)	<i>alb</i> : 0, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
PCVC	8(28.6)	<i>alb</i> : 2, <i>para</i> : 6, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
UAC	4(14.3)	<i>alb</i> : 3, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 1
UVC	2(7.1)	<i>alb</i> : 1, <i>para</i> : 1, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0
Subclavian vein catheter	2(7.1)	<i>alb</i> : 1, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 1, <i>lus</i> : 0
Intubation tube	2(7.1)	<i>alb</i> : 2, <i>para</i> : 0, <i>kru</i> : 0, <i>lus</i> : 0

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; PCVC, percutaneous central vein catheter; UAC, umbilical artery catheter; UVC, umbilical vein catheter; *alb*, *albicans*; *para*, *parapsilosis*; *kru*, *krusei*; *lus*, *lusitanae*

동반된 질환을 보면 칸디다 패혈증 환아에서 만성 폐질환, 뇌실내 출혈, 괴사성 대장염, 미숙아 망막증이 의의 있게 높은 빈도를 보였고(모두 $P < 0.05$), 사망률도 더 높았다($P < 0.01$). 그 외 태변 흡인 증후군, 미숙아 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 동맥관 개존, 뇌실주위 백질 연화증, 뇌실 확장증 및 폐출혈은 대조군과 비교하여 통계적 의의가 없었다(Table 8).

칸디다 패혈증 발병 전 사용했던 항생제는 ampi-

cillin/sulbactam, ceftazidime, amikacin, netilmicin, teicoplanin, imipenem/cilastatin이 대조군에 비해 의의있게 많았고($P < 0.05$), 이 중 ampicillin/sulbactam, ceftazidime, netilmicin, imipenem/cilastatin의 사용기간이 길었다($P < 0.01$). Cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone/sulbactam, astromicin, clindamycin, metronidazole, vancomycin은 사용 빈도 및 기간에 있어서 차이가 없었다(Table 9).

Table 6. Initial Clinical Signs and Hematologic Findings in 28 Patients with Candida Sepsis

		No. of cases(%)
Signs	Abdominal distension	27(96.4)
	Poor peripheral perfusion	24(85.7)
	Lethargy	22(78.6)
	Temperature instability	13(46.4)
	Gastric residuals	13(46.4)
	Diaper rash	3(10.7)
	Oral thrush	1(3.6)
CBC	Thrombocytopenia($<50,000/\mu\text{L}$)	23(82.1)
	Leukopenia($<5,000/\mu\text{L}$)	8(28.6)
	Leukocytosis($>20,000/\mu\text{L}$)	3(10.7)
CRP	0.5-1.0(mg/dL)	2(7.1)
	1.0-5.0(mg/dL)	16(57.1)
	>5.0 (mg/dL)	5(17.9)

Abbreviations : CBC, complete blood cell count; CRP, C-Reactive protein

고 찰

본원에서 조사한 신생아 칸디다 패혈증의 발생률은 생존 출산아 1,000명 당 3.90명으로 외국 보고(1.05명, 0.74명)^{3, 4)}에 비해서 높은 편이었다. 신생아 중환자실에서의 발생률은 0.61%로 최근 국내의 보고(0.87-3.20%)^{3, 5, 6, 15)}에 비해 낮은 편이었지만, 극소 저출생 체중아에서의 발생률은 3.68%로, 타보고(2.00-6.80%)^{1, 3, 16)}처럼 전체 신생아에서의 발생률에 비해 상당히 높았다. 칸디다 패혈증의 연간 발생률은 전체 환자 및 극소 저출생 체중아에 있어서 전반적으로 점차 증가하는 추세를 보이는데, 이는 미숙아, 저출생 체중아의 생존율 향상과 함께 적극적이고 침습적인 시술과 처치 증가 및 항생제 사용의 증가 때문으로 사료된다.

80가지 이상의 칸디다 중 인간에서 칸디다 패혈증을 일으키는 균주는 10여 가지 정도인데 이중 *C. al-*

Table 7. Comparison of Risk Factors in Patients with Candida Sepsis and Control

Risk factors	Patients(N=28)		Control(N=29)	
	n(%)	d(day)	n(%)	d(day)
Endotracheal intubation	26(92.9)*	20.5±15.6*	16(55.2)	7.1±6.7
UAC	16(57.1)	11.6±4.0*	14(48.3)	3.1±3.0
UVC	8(28.6)*	10.5±2.6*	2(6.9)	3.5±1.3
PCVC	22(78.6)*	24.8±22.4*	2(6.9)	5.8±0.8
Subclavian vein catheter	2(7.1)	8.4±2.0	1(3.4)	7.1±1.3
NPO	28(100.0)	26.6±18.1*	29(100.0)	9.8±9.5
TPN	28(100.0)*	29.1±20.5	23(79.3)	20.7±3.5
Intralipid	20(71.4)*	20.9±14.1	13(44.8)	18.9±10.3
Dopamine	25(89.3)*	2.5±1.8	4(13.8)	2.1±1.3
Dexamethasone	13(46.4)	9.9±5.9	7(24.1)	11.3±5.7
Aminophylline	25(89.3)	18.9±7.2	21(72.4)	17.5±7.4
Admission	28(100.0)	71.9±28.4*	29(100.0)	51.6±29.4

Abbreviations : G, group; n, number of patients; d, duration; UAC, umbilical artery catheter; UVC, umbilical vein catheter; PCVC, percutaneous central vein catheter; NPO, nothing per os; TPN, total parenteral nutrition
Clinical parameters showing statistical difference from the control group at $P < 0.01$

*bicans*가 가장 흔하고 1980년대까지는 신생아 칸디다 패혈증의 약 80-90%를 차지하였다¹⁾. 그러나 1990년대 후반부터는 *C. albicans*가 40-70%로 감소하고 non-*albicans* 칸디다가 증가하는 경향을 보이고 있다. 특히 모체로부터 수직 감염되는 *C. albicans*보다는 주로 의료인의 손을 통한 수평적 감염이 주 감염 경로로 알려진 *C. parapsilosis*가 근래 신생아 집중 치료실에서 침습적 처치 증가 등 환경 변화와 함께 상

대적으로 증가하고 있다¹⁷⁾. Kossoff 등⁵⁾은 107명의 신생아에서 발생한 칸디다혈증을 분석한 결과 1991년 이전에는 *C. albicans*가 거의 대부분의 원인 균주였으나 그 이후에는 *C. parapsilosis*가 60%를 차지했다고 하였는데, 본 연구 결과에서도 *C. albicans* 42.9%에 비해 *C. parapsilosis*가 46.4%로 좀 더 많았다. *C. parapsilosis*에 의한 사망률이 *C. albicans*에 의한 사망률보다 유의하게 낮다는 보고가 있으나^{5, 18)} 오히려 높았다는 보고도 있고¹⁷⁾, 본 연구에서는 두 균주에서 각각 5명이 사망하여(38.5%, 41.6%) 사망률이 비슷하였다.

Table 8. Comparison of Morbidity and Mortality between Patients with Candida Sepsis and Control

Disease and death	Patients (N=28) n(%)	Control (N=29) n(%)
Chronic lung disease	15(53.6)*	6(20.7)
Meconium aspiration syndrome	1(3.6)	0(0.0)
Respiratory distress syndrome	22(78.6)	18(62.1)
Pneumonia	9(32.1)	5(17.2)
Pulmonary hemorrhage	3(10.7)	2(6.9)
Patent ductus arteriosus	10(35.7)	5(17.2)
Necrotizing enterocolitis	5(17.9)*	0(0.0)
Intraventricular hemorrhage	19(67.9)*	10(34.5)
Periventricular leukomalacia	2(7.1)	2(6.9)
Ventriculomegaly	5(17.9)	2(6.9)
Retinopathy of prematurity	18(64.3)*	8(27.6)
Death	11(39.3) [†]	2(6.9)

Clinical parameters showing statistical difference from the control group at * $P < 0.05$ or [†] $P < 0.01$

신생아 칸디다 패혈증 발생에 영향을 미치는 선행 인자로는 미숙아, 저출생 체중아와 같은 숙주의 방어 능력 저하, 발달된 집중 치료술 및 광범위 항생제의 장기간 사용 등이 있다⁷⁻¹⁴⁾. 특히 미숙아나 저출생 체중아는 피부와 점막이 약해 접촉 손상을 받으면 칸디다를 포함한 미생물들이 깊은 조직층으로 침범되기 쉬우며, 면역 체계가 미숙하고 임신 말기 태반을 통한 모체로부터의 칸디다 항체도 받지 못하며 다형 백혈구 기능도 미숙하기 때문에 칸디다 패혈증에 걸릴 위험성이 높다^{2, 10)}. 그 외 피부에 붙이는 감시 장치와 접착 테이프도 피부 손상을 유발하여 미생물 침입을 촉진시키며, 기도 삽관, 요로 도관, 혈관내 도관 등도 미생물들이 피부 장벽을 뚫고 침범할 수 있는 입구를 제공함으로써 칸디다 패혈증에 대한 감수성을 높일

Table 9. Comparison of Antibiotics Treated in Patients with Candida Sepsis and Control

Antibiotics	Patients (N=28)		Control (N=29)	
	n(%)	d(day)	n(%)	d(day)
Ampicillin/sulbactam	14(50.0)*	7.7±4.8 [†]	1(3.4)	1.2±0.6
Ceftazidime	6(21.4)*	8.7±3.5 [†]	1(3.4)	2.0±1.1
Cefotaxime	27(96.4)	13.9±7.9	23(79.3)	14.2±12.6
Ceftizoxime	2(7.1)	2.1±0.9	0(0.0)	0.0±0.0
Cefoperazone/sulbactam	2(7.1)	2.2±0.6	0(0.0)	0.0±0.0
Amikacin	7(25.0)*	7.9±3.8	1(3.4)	3.5±1.4
Netilmicin	23(82.1)*	10.0±4.6 [†]	10(34.5)	3.5±0.4
Astromicin	2(7.1)	1.5±0.3	2(6.9)	3.7±0.9
Clindamycin	5(17.9)	6.3±2.4	3(10.3)	5.0±1.5
Metronidazole	3(10.7)	3.2±1.0	0(0.0)	0.0±0.0
Vancomycin	4(14.3)	3.1±1.1	1(3.4)	2.9±0.5
Teicoplanin	13(46.4)*	10.4±5.3	4(13.8)	8.8±3.1
Imipenem/cilastatin	8(28.6)*	5.3±0.9 [†]	0(0.0)	0.0±0.0

Abbreviations : G, group; n, number of patients; d, duration of administration
Clinical parameters showing statistical difference from the control group at * $P < 0.05$ or [†] $P < 0.01$

수 있다²⁾. 특히 총정맥내 영양을 위한 중심 정맥 도관 사용은 진균 감염의 매우 중요한 인자가 되는데^{2, 10, 11)}, Weese-Mayer 등⁸⁾은 중심 정맥 도관의 사용 기간 보다도 고영양 수액과 지방유제의 투여 기간이 진균 감염의 유행률과 관계가 있다고 보고하였다.

치료에 사용되는 여러 약제들 중 장기간의 광범위 항생제 사용이 칸디다 감염의 중요한 인자로 보고되고 있는데¹²⁾, 항생제에 의해 칸디다의 독력이 증가하거나 숙주의 면역 반응이 억제되지는 않지만, 정상 세균총이 억제됨으로써 사람 위장관에서 정상 균총의 일부를 이루고 있던 칸디다가 과다 증식하게 된다^{1, 2)}. Benjamin 등¹²⁾은 후향적 연구를 통해 다른 항생제에 비해 cefotaxime을 포함한 3세대 cephalosporin계 항생제가 칸디다 패혈증 발생의 가장 강력한 위험 인자라고 하였다. 본 연구에서는 칸디다 패혈증 발병 이전에 쓰인 3세대 cephalosporin 중 ceftazidime이 대조군과 비교하여 의의 있게 사용이 많았고 사용 기간도 길었다.

또한 고농도 영양이나 제대 혈관 도관술을 오래 시행한 경우 도관 끝에 묻은 항생제가 정상 세균총을 억제함으로써 칸디다의 진이 증식을 유도하거나 칸디다가 직접 혈류로 들어 갈 수 있도록 유도하여 발병률을 높일 수 있고, 이 밖에 스테로이드나 aminophylline 사용이 인체 중성구의 칸디다 살균력을 저해하며, 괴사성 장염 같은 복부내 질환이 있는 경우 칸디다의 점막 침투가 용이하다고 한다^{2, 13)}.

칸디다 패혈증과 관련된 알려진 이러한 선행 인자들 중 본 연구에서는 기도내 삽관, 중심 동·정맥 도관, 총정맥 영양, 지방유제, 광범위 항생제, dexamethasone, aminophylline 등이 있었으나, 이 중 기도내 삽관, UVC, PCVC, 총정맥 영양, 지방유제 사용, 광범위 항균대역 항생제 사용 빈도가 대조군에 비해 의의 있게 높았다. 또한 기도내 삽관 유지 기간, UAC, UVC, PCVC 유지 기간이 대조군에 비해 의의 있게 길었다. 그 외 본 연구에서는 dopamine의 사용과 금식 기간도 대조군에 비해 의의 있게 나왔다. Dopamine 사용이 위험 인자로 밝혀진 것은 단순히 칸디다 패혈증 발생 전 환자 상태가 그만큼 불량하였기 때문인지 아니면 dopamine 사용이 신생아 면역 기능에 영향을 주었기 때문인지 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 금식 기간이 위험 인자로 밝혀진 것은 고위험 신생아에서 장관 영양이 미성숙한 장관을 구조

적, 기능적으로 성숙시키며¹⁹⁾ 점막 투과성을 줄여 패혈증의 빈도를 감소시킨다²⁰⁾는 보고와 관련이 있었다.

신생아 칸디다 패혈증은 체내 여러 장기를 침범하여 예후에 영향을 미치는데, 주요 침범 부위는 중추 신경계, 요로계, 눈, 폐 등이며 그 외 피부 및 연부 조직, 심장, 간, 골격계 등이다¹⁾. 칸디다에 의한 수막염의 발생률은 외국 보고에 의하면 25%²¹⁾, 64%²²⁾, 54%²³⁾ 등 상당히 높으나 국내 보고는 10%²⁴⁾ 정도로 상대적으로 낮았고 본 연구에서도 수막염은 한 예도 진단되지 않았다. 그러나 뇌척수액에서 칸디다가 동정되지 않았을 가능성이 있고 염증 반응이 약하거나 지연되었을 가능성도 있기 때문에, 뇌척수액 소견이 정상이라고 칸디다성 수막염을 완전히 배제해서는 안되고 칸디다가 뇌척수액에서 동정되지 않더라도 뇌척수액에서 백혈구수가 증가하고 다른 조직에서 칸디다가 동정되었다면 칸디다 수막염의 가능성도 생각해 보아야 한다²¹⁾. 본 증례 5에서 두부 초음파 검사상 뇌실주위 음영이 증가되어 칸디다 수막염을 의심하였으나 뇌척수액에서 칸디다는 동정되지 않았다.

신장은 칸디다 패혈증이 있을 때 가장 잘 침범되는 장기로서, 침범 형태는 신장 실질의 감염과 신장내 진균구 형성 등이다¹⁾. Bryant 등²⁵⁾은 칸디다뇨(candiduria)가 있었던 41명의 신생아를 조사한 결과 42%에서 신장 진균구나 진균 농양이 있었으며 이러한 병변은 절반이 칸디다뇨가 발견된 후 1주 이내에 진단되었다고 하였다. 또, Benzamin 등²⁶⁾은 신장내 진균구가 발생하였던 신생아 14명을 추적 관찰한 결과, 요로의 완전 폐쇄가 없는 경우에는 수술적 처치가 거의 필요하지 않았고, 한 예도 장기적인 신장 기능의 손상은 없었다고 하였다. 본 연구 중 증례 5와 27에서 *C. albicans* 진균구에 의한 신장 기능의 감소 및 요로 폐쇄가 발생하였고, 증례 27에서는 신루설치술(nephrostomy)을 시행하였으나 사망하였다.

신생아 칸디다 패혈증에서 칸디다 내안구염의 발생률은 45%²³⁾, 30%²⁴⁾ 정도로 상당히 흔하지만, 본 연구에서처럼 한 예도 없었던 경우도 있었다^{3, 6, 27)}. Mittal 등²⁸⁾은 96명의 미숙아 망막증 환아와 37명의 대조군 연구를 통해 칸디다 패혈증이 3단계 이상의 중증 미숙아 망막증의 독립적 위험 인자라고 보고하였다. 본 연구에서 미숙아 망막증으로 진단된 18명 중 3명(증례 4, 8, 23)이 3단계 이상의 중증 상태로서, 칸디다 패혈증과의 연관성을 고려해야 할 것으로 사료되

었다.

본 연구에서 기도 삽관 튜브에서 칸디다가 동정된 경우는 2례(증례 25, 26)로, 단순한 진균 집락화나 오염일 수도 있겠으나 동정 당시 칸디다 패혈증의 임상 증상이 있어 칸디다 폐렴의 가능성을 생각하였다. 침습성 폐 칸디다증은 조직 생검이나 사후 부검으로 증명 가능성이 때문에 발생률을 정확히 알기 어렵다. 방사선학적으로 초기에는 폐에 소결절(small nodule)이 나타나고 진행되면 폐경화(consolidation) 등이 전형적으로 나타난다²⁹⁾. 하지만 대부분의 경우 본 연구의 두 예에서와 같이 세균성 폐렴이나 만성 폐질환 등 다른 폐질환과 겹쳐 있는 경우가 많으므로 방사선 소견만으로 진단하기는 어려우며 폐 조직 생검을 시행해야 확진 할 수 있으나 본 증례에서는 시행하지 않았다.

칸디다에 의한 심장 침범은 특히 중심 정맥 도관을 사용 중인 극소 저출생 체중아에서 잘 알려져 있으나 흔하지는 않으며 판막의 증식 조직(vegetation)이나 심장내 종괴 등의 형태로 발생한다. Ellis 등³⁰⁾은 1965년 부터 30년 간의 문헌 고찰을 한 결과 신생아를 포함한 모든 연령에서 270례의 진균성 심내막염이 진단되었고, 이중 24%는 *C. albicans*가, 28%에서는 다른 칸디다 균주가 원인이었으며, 또한 칸디다성 심내막염의 경우 총 103례 중 59례에서 전신적 항진균제와 수술적 처치를 병행하여 항진균제 단독으로 치료한 경우보다 생존율이 증가(41% vs. 58%)하였음을 보고하였다. 본 연구에서 증례 5의 경우 *C. albicans* 심내막염으로 진단되었으나, 환자의 임상 상태가 수술을 하기에는 위험 부담이 있어 항진균제만으로 치료하던 중 사망하였다.

본 연구에서 총 28명 중 11명(39.3%)에서만 패혈증을 시사하는 백혈구 소견(백혈구 감소증 또는 백혈구 증가증)을 보였으나, 혈소판은 50,000/ μ L 이하의 비교적 심한 혈소판 감소증이 있었던 경우가 23명(82.1%)으로 빈도가 높았다. 이는 혈소판 감소증이 비교적 진단적 가치가 있고, 또한 다른 문헌³⁾에서와 같이 백혈구 수치가 정상이더라도 혈소판 감소증이 보이면 칸디다 패혈증을 배제 할 수 없음을 의미한다. 한편 칸디다 패혈증 진단 당시 정도의 차이는 있으나 모든 환아가 패혈증을 시사하는 임상 징후를 나타냈고, 복부 팽만이 가장 흔하여 다른 보고와 비슷하였다^{1, 3, 27)}.

Kossoff 등⁵⁾과 Leibovits 등⁷⁾에 의하면 칸디다 패혈증에 의한 신생아 사망률은 각각 12.0%, 14.0%였지만, 본 연구에서는 39.3%로 이에 비해 훨씬 높았다. 본 연구에서 칸디다 패혈증으로 사망한 환아 11명 중 네 명은 패혈증 증상은 있었지만 칸디다 패혈증을 의심할 만한 특이 소견이 없었고, 칸디다 동정 결과가 사망한 후에 보고되어 항진균제를 투여하지 못했었다.

칸디다 패혈증은 미숙아 및 극소 저출생 체중아를 중심으로 발생이 점차 증가하고 있고 사망률도 비교적 높아 조기 진단과 적절한 치료가 매우 중요하다. 효과적인 항진균제가 개발되고 있음에도 불구하고, 실험실적 검사로 확진 하는데 어려움이 있기 때문에 감염을 추측할 수 있는 고도의 지표가 절실히 필요한 실정이다. 앞으로 신생아 중환자에 대한 침습적 시술의 제한적 사용과 무균적인 조작 및 신중한 항생제 사용 등으로 칸디다 패혈증의 예방 대책이 마련되고 칸디다 항원을 검출하는 조기 진단법이 개발되어 신속하고 적극적인 항진균제 사용이 이루어지면 더 좋은 예후를 보일 것으로 기대된다.

요 약

목적 : 신생아 칸디다 패혈증은 신속한 진단과 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 높은 이환율과 사망률을 유발할 수 있어, 특히 집중 치료가 필요한 저출생 체중아의 예후에 많은 영향을 주고 있다. 이에 저자는 최근 6년간 전남대학교병원 신생아 집중 치료실의 칸디다 패혈증 발생 빈도와 추이, 임상 형태와 특징 및 위험 인자 등에 대해 조사 분석하였다.

방법 : 1995년 7월부터 2001년 6월까지 만 6년간 전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원했던 환아 4,587명 중 칸디다 패혈증으로 확진된 환아 28명을 대상으로 하였다. 발생률, 임상 양상, 선행된 항생제 치료, 검사 소견, 장기 침범 유무, 위험 인자 및 사망 여부 등을 환자의 의무 기록지를 통해 후향적으로 조사하였다. 또한 출생 시기, 출생 체중 및 재태 주령이 비슷하면서 칸디다 패혈증이 없었던 환아 29명을 대조군으로 하여 위험 인자를 비교하였다.

결 과 :

1) 신생아 중환자실에서 6년간 칸디다 패혈증의 발생 빈도는 전체 입원 환아의 0.61%, 극소 저출생 체중 환아의 3.68%였으며, 연간 발생률은 전체 환아 및

극소 저출생 체중아에 있어서 전반적으로 점차 증가하는 추세를 보였다.

2) 캔디다 패혈증 환아에서 대조군에 비해 기도내 삽관(endotracheal intubation), 경피 중심 정맥 도관술(PCVC, percutaneous central vein catheterization), 제대 정맥 도관술, 총정맥 영양 사용, 지방유제 사용 및 dopamine 사용 빈도가 유의 있게 높았다(모두 $P<0.01$). 또한 기도내 삽관 유지 기간, PCVC 또는 제대 동·정맥 도관의 유지 기간, 금식 기간, 입원 기간이 캔디다 패혈증 환아에서 유의 있게 길었다(모두 $P<0.01$).

3) 캔디다 패혈증 발병 전 사용했던 항생제는 ampicillin/sulbactam, ceftazidime, amikacin, netilmicin, teicoplanin, imipenem/cilastatin이 대조군에 비해 많았고($P<0.05$), 이 중 ampicillin/sulbactam, ceftazidime, netilmicin, imipenem/cilastatin의 사용 기간이 길었다($P<0.01$).

결론: 최근 6년 동안 본원 신생아 중환자실에서 캔디다 패혈증 연간 발생률은 전체 환아 및 극소 저출생 체중아에 있어서 전반적으로 점차 증가하는 추세를 보였다. 대조군과의 비교를 통해 유의 있게 밝혀진 이들 캔디다 패혈증 위험군에 대한 조기 감시 및 치료가 저출생 체중아를 중심으로 한 신생아의 생존율을 향상시키는데 중요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 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) Imad R, Makhoul, Imad Kassis, Tatiana Smolkin, Polo Sujov. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics* 2001;107: 61-6.
- 4) Leibovitz E, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A. Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study(1989-1992). *Isr J Med Sci* 1997;33:734-8.
- 5) Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-8.
- 6) 한정미, 이호영, 강미정, 고선영, 장윤실, 박원순. 신생아 전신성 캔디다증: C. albicans 감염과 C. pa-

- rapsilosis 감염 양상의 비교. *소아과* 2000;43:1052-8.
- 7) Leibovitz E, Juster-Reicher A, Amitai 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Nicholls JM, Yuen KY, Tam AY. Systemic fungal infections in neonates. *Br J Hosp Med* 1993; 49:420-4.
- 11) Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73:144-5.
- 12) Benjamin DK, Ross K, Mckinney RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712-8.
- 13) 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.
- 14) Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994;71:130-5.
- 15) Narang A, Agrawal PB, Chakrabarti A, Kumar P. Epidemiology of systemic candidiasis in a tertiary care neonatal unit. *J Trop Pediatr* 1998;44: 104-8.
- 16) Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight(<1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1984;83:101-6.
- 17) Saxen H, Virtanen M, Carlson P, Hoppu K, Pohjavuori H, Vaara H, et al. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:776-81.
- 18) Faix RG. Intensive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:88-93.

- 19) Harris MB. Oral-motor management of high-risk neonate. *Phys Occup Thera Ped* 1986;6:231-53.
- 20) Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clini Perinatol* 2000;27:221-34.
- 21) Fernandez M, Moylett EH, Noyola ED, Baker CJ. Candida meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458-63.
- 22) Faix RG. Systemic candida infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr* 1984;105:616-22.
- 23) Chen JY. Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:261-5.
- 24) 심수희, 정은영, 전성숙, 서순상. 신생아 전신성 진균 감염증에 대한 임상적 고찰. *대한신생아학회지* 1997; 4:28-36.
- 25) Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:959-63.
- 26) Benzamin DK, Fisher RG, Mckinney RE, Benjamin DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics* 1999;104:1126-9.
- 27) Baley JE, Annable WL, Kliegman RM. Candida endophthalmitis in a premature infant. *J Pediatr* 1981;98:458-61.
- 28) Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-7.
- 29) Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg PL. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiological and pathologic features. *Am J Roentgenol* 1981;137:707-16.
- 30) Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32:50-62.