

고위험 극소저체중 출생아에서 fluconazole 예방요법

전남대학교 의과대학 소아과학교실

김수영 · 이순주 · 김미정 · 송은송 · 최영륜

Fluconazole prophylaxis in high-risk, very low birth weight infantsSoo Young Kim, M.D., Soon Joo Lee, M.D., Mi Jeong Kim, M.D.
Eun Song Song, M.D., and Young Youn Choi, M.D.*Department of Pediatrics, School of Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea***Purpose :** Fluconazole prophylaxis for very low birth weight (VLBW) infants has been shown to reduce invasive fungal infection and its mortality. This study aims to evaluate the effect of fluconazole prophylaxis in VLBW infants on the incidence and mortality of fungal infection.**Methods :** VLBW infants with endotracheal intubation and central vascular access admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Chonnam University Hospital were enrolled. Twenty eight infants of 7-month baseline period from January to July 2005 ('non-fluconazole group') were compared with 29 infants of a 7-month fluconazole period from January to July 2006 ('fluconazole group').**Results :** Gestational age, birth weight, sex, mode of delivery, frequency of twin pregnancy, chorioamnionitis, antenatal steroid and rupture of membranes were similar between the fluconazole and non-fluconazole groups. The rate of extremely low birth weight (ELBW) infants, frequency and duration of prophylactic antibiotics, total parenteral nutrition and umbilical catheters, duration of intralipid, mechanical ventilation and nasal continuous positive airway pressure (CPAP) were also not significant. However, frequency of percutaneous central venous catheterization (PCVC) and intralipid administration, and duration of PCVC were significant between the two groups. The overall incidence and mortality of fungal infection were not different between the two groups. Although the *Malassezia* infection was increased in the fluconazole group ($P<0.05$), candida was significantly decreased compared to the non-fluconazole group ($P<0.05$).**Conclusion :** Fluconazole prophylaxis in high risk VLBW infants decreased the candida infection significantly. Antifungal prophylaxis is recommended in terms of cost effectiveness, but further study is needed to clarify the reason for the increase of *Malassezia* infection. (**Korean J Pediatr 2007;50: 636-642**)**Key Words :** Fluconazole prophylaxis, Very low birth weight infants, Fungal infection

서 론

최근 신생아 집중치료술의 발달로 저체중 출생아를 비롯한 고위험 신생아의 생존율이 증가됨에 따라 신생아 중환자실에서 이들에 대한 감염관리의 중요성이 인식되고 있다. 미숙아나 저체중 출생아는 폐를 포함한 모든 장기가 미숙하기 때문에 체중과 활력징후가 안정될 때까지 신생아 중환자실에서 장기간 입원하면서 기관내 삽관, 제대동정맥 삽입술, 경피적 중심정맥 삽입술 등

여러 가지 침습적 조작술을 필요로 하므로 세균감염 위험이 높아 숙주 방어능력이 취약한 이들에게 광범위한 항생제를 투여하는 경우가 많다. 이로 인해 세균감염은 줄어들었지만 내성균의 증가와 칸디다 감염증은 줄어들지 않고 있다. 본원 신생아 중환자실 환자를 대상으로 2002년 Choi 등¹⁾이 보고한 칸디다 감염증 발생률 0.61%에 비해 본 연구에서 fluconazole 비사용 기간 동안(2005년)의 발생률은 0.76%로 증가하는 추세이다.

전신성 칸디다증은 단순 혈행성 감염뿐만 아니라 주로 중추신경계와 요로계, 폐 및 내안구를 침범하고 이 외 피부와 연부 조직, 심장, 간, 골격계 등도 침범한다²⁾. 칸디다 감염증은 신생아 중환자실에 입원한 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아에서 후기 발현 진균감염의 주된 원인으로, 전신적 항진균제 치료에도 불구하고 사망률이 30%정도로 높아 신생아 사망과 이환의 중요한

접수 : 2007년 4월 18일, 승인 : 2007년 6월 11일
책임저자 : 최영륜, 전남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Youn Choi, M.D.
Tel : 062)220-6646 Fax : 062)222-6103
E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

부분을 차지하고 있다^{3,4)}. 최근 fluconazole 예방요법이 칸디다 감염과 사망률을 감소시키며 극소저체중 출생아에서 진균의 상제화 및 침습적 진균 감염이 최대 100%까지 감소되었다는 보고도 있다⁵⁻⁷⁾. 그러나 국내에서는 아직 이에 대한 보고가 없어, 본 연구는 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아에 대한 예방적 항진균제 사용이 칸디다 감염의 발생에 효과적인지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아 중 기관내 삽관이나 제대동정맥 삽입술 또는 경피적 중심정맥 삽입술을 시행 받은 환아를 대상으로 하였다. Fluconazole 비사용군은 fluconazole을 예방적으로 사용하지 않았던 2005년 1월 1일부터 7월 31일까지 7개월간 동일한 침습적 시술이나 치료를 받은 극소저체중 출생아 중 사용군과 제대주렁, 출생체중이 비슷한 환아 28명을 무작위로 선정하여 의무 기록지를 통해 후향적으로 조사하였고, fluconazole 사용군으로는 2006년 1월 1일부터 7월 31일까지 7개월간 동일한 침습적 시술이나 치료를 하였던 극소저체중 출생아 29명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. Fluconazole 사용군은 입원 당시 미숙아 합병증 등에 관한 보호자 설명시 fluconazole의 예방적 투여 및 치료적 사용 가능성을 함께 설명하였다.

비사용군과 사용군 모두에서 출생 직후 간기능 부전이 있었던 경우, 원의 출생하여 출생 72시간 이후에 전원된 경우, 생후 72시간 이전에 시행한 혈액 배양검사 또는 뇌척수액 배양검사서 진균 양성이었던 조기 발현 전신성 진균감염인 경우, 입원 도중에 타병원으로 전원한 경우 그리고 입원 7일 이내에 사망한 경우는 모두 조사 대상에서 제외하였다. 간기능 부전은 간비대 또는 황달이 있거나 직접 빌리루빈이 증가된 경우 또는 혈청 transaminase가 정상 값 상한치의 2배 이상인 경우로 정의하였다.

사용군에서 fluconazole 예방요법은 생후 첫 3일째 시작하여 첫 1주는 체중(kg) 당 3 mg을 3일에 한번, 2주째부터는 동량을 격일로 생후 4주까지 정맥주사 또는 경구 복용하는 것을 원칙으로 하였으나, 연구기간 중에 진균(Malassezia)이 배양되어 fluconazole 치료용량을 늘린 3명과 기관내 삽관의 조기 발관과 중심정맥 도관이 제거된 4명, 사망한 1명 등 8명은 모두 4주 이전

에 치료가 중지되었다.

두 군 사이에 제대연령, 출생체중, 성별, 쌍생아 빈도, 분만방법, 장기 조기 양막파수와 용모양막염 빈도, 산전 스테로이드 사용빈도를 각각 비교하였고, 칸디다 패혈증의 위험인자로 알려진 1,000 g 미만의 초극소저체중 출생아 빈도, 항생제 사용과 총정맥내 영양요법, 제대동정맥 삽입술, 경피적 중심정맥 삽입술 및 지방유제 사용빈도와 기간, 그리고 인공호흡기와 코를 이용한 지속적 양압환기(nasal continuous positive airway pressure, nasal CPAP) 사용기간을 비교하였다. 비교 인자 중 ‘장기 양막파수’는 양막파수가 24시간 이상 지속된 경우로 정의하였고, ‘용모양막염’은 출산 후 태반 조직 검사로 확인된 경우만을 포함하였다. 또한 양군 간 진균감염증의 원인균, 배양된 진균의 종류와 사망률을 비교하였다.

신생아에서 세균성 패혈증과 칸디다 패혈증의 임상증상은 체온조절 장애, 호흡 곤란, 구토, 복부팽만 등으로 서로 비슷하며 비특이적이다^{4,8-11)}. ‘칸디다혈증’은 패혈증의 임상증상이 있으면서 혈액배양에서 칸디다가 동정된 경우로 정의하였고, ‘침습성 칸디다증’은 혈액 이외의 조직액에서 칸디다가 동정된 경우로 정의하였다^{2,12,13)}. 칸디다 양성이면서 검사 시행일로부터 7일 이내 사망하였거나 임상적으로 칸디다에 의한 주요 장기의 침범으로 인해 사망하였다고 판단되는 경우에는 칸디다증을 직접 사인으로 간주하였다.

모든 값은 평균과 표준편차로 나타냈고 통계분석은 SPSS ver 12.0을 사용하였다. 평균과 표준편차는 Student T-test를 사용하였고, 빈도수와 %는 chi-square를 사용하였으며, 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상아의 특징

사용군 29명과 비사용군 28명의 제대주렁은 28.7 ± 1.4 주, 29.3 ± 2.2 주, 출생체중은 $1,093.5 \pm 190.3$ g, $1,100.7 \pm 230.8$ g으로 비사용군에서 평균 주수가 약간 많았고 출생체중도 컸으나 유의한 차이는 없었다. 그 외 성별, 쌍생아 빈도, 분만방식에도 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of Patients with or without Fluconazole Prophylaxis

	FP Group (n=29)	Non-FP Group (n=28)	P value
Gestational weeks (Mean±SD)	28.7±1.4	29.3±2.2	NS
Birth weight (g) (Mean±SD)	1,093.5±190.3	1,100.7±230.8	NS
Male	16 (55.2%)	17 (60.7%)	NS
Multiple gestation	8 (27.6%)	9 (32.1%)	NS
Vaginal delivery	5 (17.2%)	2 (7.1%)	NS

Abbreviations : FP, fluconazole prophylaxis; Non-FP, non-fluconazole prophylaxis; NS, not significant

2. 임상적 특성비교

1) 산과적 위험인자

신생아 감염의 산과적 위험인자로 알려진 임상특성을 두 군 간에 비교해본 결과, 24시간 이상의 장기 양막파수(10.3% vs. 14.3%)와 용모양막염(17.2% vs. 28.6%) 및 산전 스테로이드 사용 빈도(57.7% vs. 66.7%)에 있어서 사용군이 비사용군에 비해 약간 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

2) 신생아에서 진균 감염의 위험인자

1,500 g 미만인 대상아 중 특히 1,000 g 미만의 초극소저체중 출생아 빈도는 사용군 27.6%, 비사용군 42.9%로 비사용군에서 약간 많았으나 통계적 의의는 없었고, 예방적 항생제 사용과 총 정맥내 영양요법 사용 및 제대동정맥 삽입술 빈도에 있어서도 두 군 간에 차이가 없었으나, 경피적 중심정맥 삽입술 빈도(96.6% vs. 46.4%, $P<0.001$)와 지방유제의 사용빈도(82.8% vs. 67.1%, $P<0.05$)는 사용군이 비사용군에 비해 유의하게 높았다. 예방적 항생제 사용 기간과 총정맥내 영양요법 기간, 제대동정맥 유지기간, 지방유제 사용기간, 인공호흡기 및 코를 이용한 지속적 양압환기 사용기간에 있어서 두 군 간에 의의 있는 차이는 없었고, 경피적 중심정맥 유지기간만 사용군에서 유의하게 길었다(25.1 ± 13.0 일 vs. 13.9 ± 18.2 일, $P<0.01$)(Table 3). 세균성 패

혈증만 있었던 경우, 그 발생빈도는 사용군, 비사용군이 각각 3명, 4명으로 양 군 간에 차이가 없었다.

3. 진균감염의 발생

1) 칸디다혈증과 침습성 칸디다증

사용군과 비사용군에서 전체적인 진균 배양 양성률에 차이는 없었으나 사용군 5명 모두에서 *Malassezia*가, 그리고 비사용군에서는 5명(칸디다혈증 3명, 침습성 칸디다증 2명) 모두에서 칸디다가 배양되었다. 예방적 fluconazole 사용군에서 칸디다 감염이 1명도 발생하지 않아 5명이 발생한 비사용군과 비교하여 통계적으로 유의하게 칸디다 감염의 발생이 감소하였다($P<0.05$, Table 4).

2) *Malassezia* 감염증

사용군에서 5명 모두 패혈증 증상이 있으면서 혈액에서 *Malassezia*가 배양되었는데 이들 중 3명은 fluconazole 예방요법 도중 증상이 발생하여 4주간의 계획된 예방요법을 중단하고 치료 용량으로 증량한 후 호전되었으며, 나머지 2명은 fluconazole 예방요법이 끝난 이후 *Malassezia* 패혈증이 발생하여 fluconazole로 치료하였고 이중 1명(20%)이 사망하였다(Table 5). 입원 기간 동안 2명에서 2회 이상 패혈증이 발생하였는데 모두 진균인 *Malassezia*와 세균인 녹농균이 배양되었다. 이 중 1명은 산

Table 2. Maternal Characteristics of Patients with or without Fluconazole Prophylaxis

	FP Group (n=29)	Non-FP Group (n=28)	P value
Prolonged rupture of membranes ≥ 24 hrs	3 (10.3%)	4 (14.3%)	NS
Chorioamnionitis	5 (17.2%)	8 (28.6%)	NS
Antenatal steroid	15 (57.7%)	18 (66.7%)	NS

Abbreviations : FP, fluconazole prophylaxis; Non-FP, non-fluconazole prophylaxis; NS, not significant

Table 3. Neonatal Characteristics with or without Fluconazole Prophylaxis

Frequency	FP Group (n=29)	Non-FP Group (n=28)	P value
ELBW	8 (27.6%)	12 (42.9%)	NS
Antibiotic prophylaxis	27 (93.1%)	28 (100%)	NS
Total parenteral nutrition	27 (93.1%)	28 (100%)	NS
Umbilical catheterization	27 (93.1%)	28 (100%)	NS
PCVC	28 (96.6%)	13 (46.4%)	<0.001
Intralipid administration	24 (82.8%)	16 (67.1%)	<0.05
Duration (days), Mean \pm SD			
Antibiotic prophylaxis	11.4 \pm 6.6	10.6 \pm 5.8	NS
Total parenteral nutrition	39.6 \pm 25.7	31.7 \pm 20.4	NS
Umbilical catheterization	7.5 \pm 4.3	9.2 \pm 5.1	NS
PCVC	25.1 \pm 13.0	13.9 \pm 18.2	<0.01
Intralipid administration	16.6 \pm 12.6	10.5 \pm 14.2	NS
Mechanical ventilation	14.2 \pm 16.4	9.8 \pm 11.4	NS
Nasal CPAP	3.2 \pm 3.9	2.9 \pm 5.1	NS

Abbreviations : FP, Fluconazole prophylaxis; Non-FP, non-fluconazole prophylaxis; ELBW, extremely low birth weight infants less than 1,000 g of birth weight; PCVC, percutaneous central venous catheterization; CPAP, continuous positive airway pressure; NS, not significant

Table 4. Incidence and Mortality Rate of Fungal Infection in Patients with or without Fluconazole Prophylaxis

	FP Group (n=29)	Non-FP Group (n=28)	P value
Fungal infections, n	5	5	NS
Candida	0	5	<0.05
Candidemia	0	3	
Invasive candidiasis	0	2	
Malassezia	5	0	<0.05
Mortality	1 (3.4%)	3 (10.7%)	NS
No. of death/total fungal infection (mortality rate)	1/5 (20.0%)	3/5 (60.0%)	NS

Abbreviations : FP, Fluconazole prophylaxis; Non-FP, non-fluconazole prophylaxis; NS, not significant

Table 5. Fungus Species and Outcome in 10 Patients with Culture Proven Infection

No	Gestational weeks (+day)	Birth weight (g)	Fungus species	Culture site	FP	Treatment	Outcome
1	26 (+0)	980	<i>C. parapsilosis</i>	blood	no	amphotericin	alive
2	27 (+4)	810	<i>C. albicans</i>	blood, urine	no	fluconazole	alive
3	28 (+0)	970	<i>C. albicans</i>	urine	no	fluconazole	dead
4	28 (+3)	960	<i>C. albicans</i>	blood, urine	no	fluconazole	dead
5	25 (+6)	860	<i>C. not albicans</i> <i>C. albicans</i>	urine, catheter tip	no	fluconazole	dead
6	28 (+2)	1,130	<i>M. pachydermatis</i>	blood	yes	fluconazole	alive
7	29 (+5)	1,140	<i>M. pachydermatis</i>	blood	yes	fluconazole	alive
8	27 (+4)	830	<i>M. pachydermatis</i>	blood	yes	fluconazole	alive
9	26 (+4)	630	<i>M. pachydermatis</i>	blood, catheter tip	yes	fluconazole	alive
10	27 (+6)	680	<i>M. pachydermatis</i>	blood	yes	fluconazole	dead

Abbreviation : FP, fungal prophylaxis

모의 임신성 고혈압으로 제왕절개 분만한 26주 4일, 630 g 환아로 예방적 indomethacin 주사 후 괴사성 장염이 발생하였고, 혈액에서 녹농균이 배양되었으며 항생제 투여 후 호전되다가 fluconazole 예방요법을 끝마친 이후 *Malassezia* 패혈증이 발생하였으나 fluconazole 치료로 다시 호전되었다. 다른 1명은 산모의 임신성 고혈압으로 제왕절개 분만한 자연 임신 쌍생아 중 첫째 아이로 27주 6일, 680 g이었으며 출생 3일째부터 괴사성 장염이 발생하였고, fluconazole 예방요법 끝난 1주일 후 *Malassezia* 패혈증이 발생하여 fluconazole 용량을 증량하여 치료 후 약간 호전 보였으나 다시 녹농균이 배양되었으며 패혈증이 회복되지 못하고 사망하였다.

4. 양군 간 사망률의 비교

진균감염에 의한 사망률은 사용군 29명 중 1명(3.4%), 비사용군 28명 중 3명(10.7%)으로 양군 간에 유의한 차이는 없었고, 비사용군에서 칸디다 감염증 환자 5명 중 3명(60.0%)이 사망하여 사용군에서의 *Malassezia* 감염증 5명 중 1명 사망(20.0%)보다 높았지만 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

비사용군에서 진균감염 5명은 칸디다혈증 3명, 침습성 칸디다증 2명으로, 3명은 *Candida albicans*만 배양되었고, 1명은 *Candida albicans*와 *Candida, not albicans*가 각각 한번씩, 그리고

또 1명은 *Candida parapsilosis*가 배양되었다(Table 5). *Candida, not albicans*와 *Candida albicans*는 모두 fluconazole을 투여하였고, *Candida parapsilosis*의 경우 amphotericin B 정맥주사로 치료하였으며 칸디다 혈증 1명, 침습성 칸디다증 2명, 모두 3명(60%)이 사망하였다. 입원기간 동안 3회의 감염증이 발생하였던 1명은 조기 양막파수로 25주 6일, 860 g 자연 질식분만한 환아로 태반 조직검사 상 융모양막염 소견이 있었다. 생후 10일경부터 복부팽만이 보였고 소변배양검사 상 *Candida, not albicans*가 동정되어 fluconazole 치료 후 호전되다가 다시 치료 30여일 후부터 괴사성 장염이 악화되고 3단계 뇌실내 출혈 및 수두증이 발생하여 실시한 혈액 및 소변의 재배양검사 결과, 혈액에서 methicillin-resistant *staphylococcus aureus*(MRSA)가 동정되었고 경피적 중심정맥 삽입도관과 소변에서 *Candida albicans*가 동정되어 광범위한 항생제와 fluconazole, 정맥용 면역글로불린 및 antithrombin III를 투여하면서 괴사성 장염에 대하여 수술적 치료를 시행하였으나 호전되지 않고 사망하였다 (Table 5).

고 찰

신생아중환자실에서 칸디다 패혈증의 발생은 점차 증가 추세

를 보이고 있다. 본 연구에서 2005년 fluconazole을 사용하지 않았던 7개월 동안 신생아중환자실 입원환자 659명 중 칸디다 패혈증은 5명 0.76%로, 본원에서 1995년 7월부터 2001년 6월까지 조사하여 보고한 발생률 0.61%¹⁾에 비해 조금 높아졌지만 국내 타보고^{4, 14)} 보다는 약간 낮았다. 또한 신생아 패혈증 중 칸디다가 차지하는 율에 대해 2000년 Han 등¹⁴⁾은 19%로 높다고 하였고, Lim 등⁸⁾은 저체중 출생아에서 전신 감염증의 빈도가 11%인데 거의 절반인 5.1%가 전신성 칸디다증이라고 보고하고 있어, 신생아 중환자실에서 칸디다 감염증을 줄이기 위한 적극적인 대책이 필요한 실정이다.

칸디다 감염증의 선행 위험인자로는 28주 미만, 특히 25주 미만의 낮은 제태주령, 극소저체중 출생아, 출생 당시 상태가 위급한 환아, 장기간의 항생제 투여, 7일 이상의 중심정맥관 삽입 및 제대동정맥 삽입술, 기관내 삽관, 7일 이상의 지방유제 사용, 진균 집락화, 완전 장관영양까지의 기간이 2주 이상 소요 시, 그 외 히스타민 차단제 사용, 스테로이드 투여, 괴사성 장염, 장 천공 등^{3, 15-18)}으로, 이는 신생아 중환자실에 입원한 미숙아에서 원내 감염의 위험인자와 유사하다^{19, 20)}. 2002년 본 병원 신생아 중환자실을 대상으로 한 보고¹⁾에서도 칸디다 감염증과 관련된 선행인자로 제대동정맥 삽입술, 기관내 삽관, 총정맥내 영양요법, 지방유제의 사용, 광범위 항균대역 항생제 사용, 금식 기간 등이 의의 있음을 확인하였다. Lim 등⁸⁾은 전신성 세균감염보다 전신성 칸디다증에서 총정맥내 영양, 광범위 항생제 사용, 중심 정맥관의 존재, 기관내 삽관, H2 차단제의 사용 빈도가 유의하게 높았다고 하였고, Feja 등²¹⁾은 다변량 분석 결과, 도관 삽입 기간 뿐만 아니라 이전 균혈증 및 위장관 병리상태가 칸디다 패혈증과 관계있는 인자라고 보고하였다.

Fluconazole 예방요법의 대상과 기간 및 용량에 대한 연구는 다양한데, Uko 등²²⁾은 예방요법의 대상을 3일 이상 항생제 치료를 받은 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아에 국한하여 다른 연구에 비해 중앙값 24일 정도의 짧은 기간 동안 시도한 결과 효과 있음을 증명하였다. Healy 등²³⁾은 첫 2주 동안 3일에 한번, 다음 2주간 격일로, 다음 2주간 매일 체중(kg) 당 3 mg 요법을 시행하였고, Bertini 등⁵⁾은 28일 동안, 체중(kg) 당 6 mg을 첫 1주 동안 3일에 한번, 이후 매일 시행하였다. Kaufman 등²⁴⁾은 1,000 g 미만의 고위험 환아에서 첫 2주 동안은 3일에 한번 주 2회 투여하고 다음 2주간은 격일로 주 3회, 다음 2주간은 매일 체중(kg) 당 3 mg 요법을 시행한 군과 1주일에 2회 6주간 같은 용량을 사용한 군을 비교하여, 1주일에 2회 사용한 군에서 칸디다 집락화와 전신적인 감염뿐만 아니라 비용, 약물에의 노출이 줄어들어 비용-효과면에서 효율적이라고 보고하였다. 여러 연구 결과와 향후 지속적인 연구를 통하여 fluconazole 부작용 없이 저항성 진균의 출현을 예방하는 가장 경제적하면서도 효과적인 용량을 정립해야 하고, 또한 예방요법 기간이 지났어도 기관내 삽관이나 중심정맥 도관을 계속 유지해야 하는 경우 정해진 기간까지만 예방요법을 시행할 것인지 아니면 기관내 삽관과 중심

정맥 도관이 제거될 때까지 시행할 것인지 투여 기간에 대한 정립도 필요하다.

Bertini 등⁵⁾에 의하면 침습적 진균감염은 대개 생후 첫 4주 이내에 발생한다고 하였고, 대부분의 신생아 진균감염도 생후 4-6주에 발생하고 그 이후에 발생하는 진균감염은 사망률이 더 낮다고 알려져 있다^{6, 7, 25)}. 본 연구에서는 이를 근거로 생후 첫 3일째부터 시작하여 첫 1주는 3일에 한번 체중(kg) 당 3 mg을 사용하였고, 2주째부터는 동량을 격일로 생후 4주까지 정맥주사하거나 경구 복용하였다. Kaufman 등²⁴⁾에 의하면 이전에 진균 상재화가 있었거나 두 곳 이상에서 진균 상재화가 있는 경우 침습적인 진균감염의 발생이 더 많은데, fluconazole 예방요법은 진균감염증 뿐만 아니라 진균 상재화도 감소시킨다고 하며, 극소저체중 출생아에서 진균의 상재화 및 침습적 진균감염이 최대 100%까지 감소되었다는 보고도 있다⁵⁻⁷⁾.

본 연구에서 fluconazole 사용군에서 경피적 중심정맥 삽입 빈도와 기간, 지방유제의 사용빈도가 비사용군에 비해 의의 있게 높았지만 칸디다 감염은 1명에서도 보이지 않아 fluconazole 예방요법이 칸디다 감염의 예방에는 효과적임을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서 fluconazole 예방요법으로 사망률이 높은 전신성 칸디다 감염은 예방되었으나 fluconazole 예방요법을 시행한 다른 연구들^{5, 6, 22-24)}과 달리 *Malassezia*가 5명에서 배양되어 모든 진균 감염을 예방하지는 못하였다. Fluconazole 예방요법 시행 전에는 *Malassezia* 패혈증이 발생한 적이 없었으나 예방요법을 시행한 이후 *Malassezia* 패혈증이 발생하여, 이것이 사용군에서 비사용군에 비해 경피적 중심정맥관 삽입술의 빈도 및 기간, 지방유제의 사용빈도가 높아서 발생한 것인지 아니면 fluconazole 예방요법과 관련하여 저항성 진균으로 출현한 것인지에 대해서는 앞으로 지속적인 연구를 할 계획이며, 만약 *Malassezia*의 출현이 후자 때문이라면 *Malassezia* 패혈증의 발생을 감소하고자라도 fluconazole 예방요법을 지속할 것인지에 대한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

Fluconazole 예방요법 시행 동안 *Malassezia* 패혈증이 증가하여 본 병원 감염관리실에서는 2006년 6월부터 환아와 의료진의 피부, 구강 및 항문 점막 및 의료기구에서 배양검사를 시행한 결과, 패혈증 증세가 없는 다른 환아 및 의료진에서도 *Malassezia*가 동정되어 신생아 중환자실 내 상재균에 변화가 일어났음을 추정할 수 있었다. 그 후 손씻기 등 철저한 감염관리와 함께 경피적 중심정맥관 삽입술, 지방유제 사용을 절제하면서 fluconazole 예방요법은 지속하고 있는데 *Malassezia* 동정이 현저히 감소되고 있어 *Malassezia* 상재화 현상의 원인에 대해서는 앞으로 더 분석해볼 예정이다.

본 연구에서 fluconazole 예방요법 후 칸디다 감염이 감소하였지만 사망률에 있어서는 유의한 감소를 보지 못했는데, 이는 7개월간의 짧은 기간 동안에 시행된 연구로 대상군의 수가 적다는데 그 원인이 있다고 추정되고, 향후 더 많은 극소저체중 출생아를 대상으로 지속적인 평가가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 면역력이 약한 미숙아나 저체중 출생아에 여러 가지 침습적 조작으로 인한 항생제 사용이 진균 감염, 특히 칸디다 감염의 위험을 증가시킨다. 이를 감소시키기 위한 방법으로 fluconazole 예방요법이 칸디다 감염율과 사망률을 감소시켰다는 보고가 있다. 본 연구는 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아들에 대한 예방적 항진균제 사용이 칸디다 감염의 발생을 감소시키는데 효과적인지 알아보고자 하였다.

방법 : 전남대학병원 신생아중환자실에 입원한 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아 중 기관내 삽관이나 체대 동정맥 또는 경피적 중심정맥 삽입술을 받은 환아로, 예방적으로 항진균제를 사용하지 않았던 2005년 1월 1일부터 2005년 7월 31일까지 7개월간의 환아를 'fluconazole 비사용군'으로, 사용하였던 2006년 1월 1일부터 2006년 7월 31일까지 7개월간의 환아를 'fluconazole 사용군'으로 하였다. 사용군 29명, 비사용군 28명을 대상으로 진균 감염의 위험인자로 알려진 임상특성과 칸디다 감염증의 발생 빈도, 사망률 및 fluconazole의 약물 부작용을 관찰하였다. Fluconazole은 생후 첫 3일에 시작하여 4주간 예방적으로 투여하였으며 시행 첫 1주일엔 체중(kg)당 3 mg을 3일 간격으로, 그 다음 주부터는 격일로 투여하였다.

결과 : 두 군 사이에 재태주령, 출생체중, 성별, 쌍생아, 분만 방식에 차이는 없었다. 산과적 인자인 장기 조기 양막파수, 용모 양막염 및 산전 스테로이드 사용 빈도에 유의한 차이는 없었다. 신생아 칸디다 감염증의 위험인자로 알려진 1,000 g 미만 초극소저체중 출생아 빈도와 예방적 항생제 사용, 총정맥내 영양요법, 체대동정맥 삽입술 빈도와 유지기간, 지방유제 투여기간 및 기관내 삽관과 지속적 양압환기 사용기간에 두 군간 차이는 없었으나, 비사용군에 비해 사용군이 경피적 중심정맥 삽입술과 지방유제 사용빈도가 높았고 경피적 중심정맥관 유지기간이 길었다. Fluconazole 사용군과 비사용군 간에 진균감염의 빈도와 사망률에 유의한 차이는 없었다. 사용군에서 *Malassezia* 진균혈증이 5명 발생하였지만 칸디다 감염은 1명도 발생하지 않아 비사용군 5명(칸디다혈증 3명, 침습성 칸디다증 2명)에 비해 유의하게 감소하였다($P < 0.05$).

결론 : 극소저체중 출생아에서 fluconazole의 예방적 투여가 칸디다 감염의 발생빈도를 유의하게 감소시키는 것으로 보아 비용-효과 면에서 항진균제의 예방적 투여가 고려될 수 있겠으나, *Malassezia* 진균혈증의 증가 원인에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1) Choi IS, Lim SH, Cho CY, Choi YY, Hwang TJ. Prevalence and risk factors of candida sepsis in neonatal intensive care

unit. J Korean Pediatr Soc 2002;45:836-46.
 2) Butler KM, Baker CJ. Candida: an increasingly important pathogen in the nursery. Pediatr Clin North Am 1988;35:543-63.
 3) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia on neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:319-24.
 4) Kim DH, Lee JA, Jo HS, Park KR, Park JD, Kim BI, et al. Systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: a 8-year experience. J Korean Soc Neonatal 2001;8:33-45.
 5) Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. J Pediatr 2005;147:162-5.
 6) 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.
 7) 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.
 8) Lim JH, Park KP, Kim JK, Kim HM. A clinical characteristics of systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: comparison with systemic bacterial infection. J Korean Pediatr Soc 2002;45:847-54.
 9) Klein JO. Current concepts of infectious disease in the newborn infants. Adv Pediatr 1984;31:405-46.
 10) Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child 1985;60:365-9.
 11) Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. Pediatrics 2000;106:1387-90.
 12) Longshore SJ, Camisa C. Fever with rash and other skin lesions. In: Bryan CS, editors. Infectious diseases in primary care. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002:160.
 13) Bendel CM. Candidiasis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2006:1115-8.
 14) Han JM, Lee HY, Kang MJ, Ko SY, Chang YS, Park WS. Neonatal systemic candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. J Korean Pediatr Soc 2000;43:1052-8.
 15) Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B; Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. Am J Perinatol 2003;20:153-63.
 16) 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.
 17) Leibovitz E, Luster-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.

- 18) MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998;26:642-5.
- 19) Kim CR, Oh JW, Yun MK, Moon SJ. Risk factors for neonatal sepsis in premature infants admitted to neonatal intensive care unit. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1174-9.
- 20) Lee HY, Chung SH, Ko SY, Chang TS, Park WS. A study on the incidence and risk factors of nosocomial sepsis in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:90-7.
- 21) Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147:156-61.
- 22) Uko S, Soghier LM, Vega M, Marsh J, Reinersman GT, Herring L, et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1243-52.
- 23) Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005;147:166-71.
- 24) 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 <1,000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147:172-9.
- 25) 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.