

**ORIGINAL ARTICLE****Trends of Antifungal Agent Susceptibility of *Candida* Strains Isolated from Blood Cultures in 2009~2018**Yu-Yean Hwang¹, On-Kyun Kang¹, Chang-Eun Park², Moo-Sik Lee³, Young-Kwon Kim³, Hee-Jae Huh⁴, Nam-Yong Lee⁴¹Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea²Department of Biomedical Laboratory Science, Molecular Diagnostics Research Institute, Namseoul University, Cheonan, Korea³Department of Health Sciences, The Graduate School of Konyang University, Daejeon, Korea⁴Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea**2009~2018년 혈액배양으로부터 분리된 *Candida* 균종의 항진균제 감수성의 경향**황유연¹, 강온균¹, 박창은², 이무식³, 김영권³, 허희재⁴, 이남용⁴¹삼성서울병원 진단검사의학과, ²남서울대학교 임상병리학과·분자진단연구소, ³건양대학교 보건복지대학원 보건학과, ⁴성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과**ARTICLE INFO**

Received April 6, 2022

Revised May 23, 2022

Accepted May 24, 2022

Key wordsAntifungal agent susceptibility
Blood culture
Candidemia
Candida bloodstream infections
Candida species**ABSTRACT**

Candida is one of the most common causes of bloodstream infections and a leading cause of morbidity and mortality among hospitalized patients. The purpose of this study was to provide important information for formulating empirical treatment plans for candidemia by investigating the antifungal resistance rate of *Candida*. Among the *Candida* strains (973 cases) isolated from blood culture tests at the S hospital in 2009~2018, 4.7% (N=44) comprising the *Candida* spp. (932 strains) showed resistance to fluconazole. The resistant strains included *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, and *C. glabrata*. In addition *Candida* spp. (947 strains) showed resistance to amphotericin B (N=6, 0.6%), flucytosine (N=23, 2.4%) and voriconazole (N=24, 3.1%). *C. albicans* was resistant to fluconazole (N=23, 6.9%) and voriconazole (N=21, 6.0%). The statistical analysis showed that *C. albicans* and non-*albicans Candida* species were resistant to fluconazole ($P=0.039$) and voriconazole ($P<0.001$). A monitoring system to understand the rate of candidiasis infections in a hospital setting is required. It is also important to make the right choice of the antifungal agent based on drug susceptibility patterns. Therefore, an infection surveillance policy that tracks *Candida* resistance through regular antifungal susceptibility tests is necessary.

Copyright © 2022 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

서론

혈류 감염(bloodstream infection, BSI)에 의한 패혈증(sepsis)과 패혈성 쇼크(septic shock)는 집중치료실(intensive

care unit, ICU)에 입원하는 환자들 사이에서 흔히 발생하는 증후군으로 혈액내에 세균(bacteria), 진균(fungi), 바이러스(virus) 및 기생충(parasite) 같은 미생물의 감염으로 나타난다[1]. 북미 및 유럽 국가들에서 나온 연구결과에 따르면 BSI는 연간 200만 건 이상 발생하고 250,000명의 사망자와 13%~20%의 치사율을 보이는 세계 7대 주요 사망원인이다[2]. BSI에 대한 연구들은 다른 유형의 미생물과 비교하여 우세한 병인을 구성하는 박테리아에 주로 초점을 맞추었

Corresponding author: Nam-Yong Lee

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

E-mail: micro.lee@samsung.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3688-0145>

다. 진균에 의한 역학적인 BSI 연구는 세균에 비해 상대적으로 덜 주목받았는데, 아마도 임상 표본에서 검출이 어렵기 때문 일 것이다[3]. 그럼에도 불구하고, 진균은 BSI의 주요 원인균 중 하나이며 진균에 의한 칸디다 혈증(candidemia)과 침습성 칸디다증(candidiasis)은 이환율과 사망률을 높이는 주요 원인으로 입원 환자에게 심각한 위협으로 남아 있으며 최대 71%의 사망률과 의료비용을 증가시킨다[4, 5]. 미국의 경우 진균에 의한 혈류 감염은 9%를 차지하고, 혈액에서 4번째 빈도로 흔히 분리되는 병원균이다[6]. 우리나라의 경우 연구 시기와 지역에 따라 다르며 최근 연구에서 진균에 의한 혈류 감염은 6.8%를 차지했다[7]. 진균에 의한 BSI에서 칸디다에 의한 BSI는 90% 이상을 차지하며[8], 특히 입원 중인 환자에서 발생하는 진균 BSI에서 *Candida species* (spp.) 가 가장 빈번하게 분리된다[9]. 집중치료실에서 *Candida* spp.로 인한 칸디다 혈류 감염 환자는 그람양성 세균 및 그람음성 세균의 혈류 감염 환자에 비해 사망률이 높고 입원 기간이 더 길다 [10]. 항진균 요법의 상당한 진전에도 불구하고 칸디다 혈증은 여전히 35%~71%의 사망률과 관련이 있으며 경험적 항진균 요법이 지연될 때 더 악화될 수 있다[11]. 최근 각종 악성종양의 항암치료, 장기이식 및 후천성 면역결핍증 등으로 면역 약화 환자의 증가, 카테터나 기구 사용, 면역 억제 치료와 항균제 사용의 증가, 집중치료로 인한 생존율 증가 등으로 인하여 진균 감염의 빈도가 증가하고 진단법 개선으로 진단율이 증가하고 있다. 플루코나졸의 사용으로 칸디다 혈증의 치료율이 높아지고 있으며[12], 적은 독성과 투여 방법이 용이하고 칸디다 혈증 치료에 효과적인 플루코나졸이 전세계적으로 광범위하게 사용되었다. 이로 인해 *Candida* spp. 사이에서 플루코나졸 내성이 발생하게 되었다. 칸디다 혈증을 포함한 침습성 칸디다증 원인균인 *Candida* spp.의 분포와 항균제 감수성 패턴은 기관, 지역 나라별로 다른 양상을 보이는데, 이러한 차이는 병원에 따라 혹은 지역에 따라 항진균제 사용과 감염관리 정책 등이 다른 것과 연관된다고 생각되고 있다[13]. 따라서 적절한 진단과 치료의 방침을 세우기 위하여 진균감염증의 BSI에 대한 역학조사와 함께 균종의 분포와 항균제 감수성 양상에 대한 주기적인 조사가 요구된다. 이 조사는 진균 감염의 역학을 이해하는 것뿐만 아니라, 진균 감염이 의심되는 환자의 항진균제 치료방침을 정하는데 중요한 기초정보를 제공하고자 수행하게 되었다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 2009년 1월부터 2018년 12월까지 10년간 서울 특별시에 위치한 상급 종합병원인 삼성서울병원(1,979-병상)에서 BSI 진단을 위해 의뢰된 환자의 혈액을 배양하여 분리된 임상균주를 대상으로 일상적인 환자 치료의 일부로 진균동정 및 항균제 감수성 시험을 거친 후 전자의무기록(electronic health records, EMR)결과를 사용하여 후향적 연구를 시행하였다. 이 연구는 심의면제(SMC 2019-07-74)를 받아 수행하였다.

2. 연구 방법

1) 혈액 배양

임상적으로 균혈증이 의심되는 입원 및 외래환자에서 배양 의뢰된 717,996건의 검체를 BacT ALERT 3D system (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)을 이용하여 제조사의 지시에 따라 양성 판정 또는 5일간 배양하였다. 산소성 배양병 (bioMerieux Plus Aerobic/F medium) 및 무산소성 배양병 (bioMerieux Plus Anaerobic/F medium) 혹은 bioMerieux PEDS Plus/F medium)을 사용하였다. 배양 양성인 혈액 배양 병은 배양액 일부를 취하여 그람 염색하고 적당량 채취한 후 무균 조작(aseptic technique)으로 혈액무배지(blood agar plate, BAP, SHINYANG Diagnostics, Seoul, Korea), MacConkey agar (KORMED, Seongnam, Korea), chocolate agar (KORMED), brucella agar (KORMED)에 접종을 한 후 배지를 35°C CO₂ Incubator (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA)에 넣어 18~24시간 동안 계대배양을 시행하였다. Brucella agar는 anaerobe chamber BACTRON (Sheldon manufacturing Inc, OR, USA)에 넣어 48시간 배양하였다.

2) 진균 동정

2009년에서 2015년까지 VITEK-2 system (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) YST ID card 를 사용하여 제조사의 지시에 따라 동정을 시행 하였다. 각 검사의 정도관리를 위해 표준균주 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. krusei* ATCC 6258을 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline에 따라 시행하였다. 2016년부터 2018년까지 VITEK-MS (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 동정을 시행 하였다. 각 검사의 정도관리를 위해 제조사의 지시에 따라 표준균주 *C. glabrata*

ATCC 2950을 CLSI guideline에 따라 시행하였다.

3) 항진균제 감수성 시험

항진균제 감수성 시험은 VITEK-2 system (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) YS07 card를 사용하여 제조사의 지시에 따라 시험을 수행 하였다. 항진균제 감수성 검사에 사용된 기준은 CLSI M60이다. 감수성(susceptible), 중간(intermediate)/약 용량 의존 감수성(susceptible dose-dependent, SDD) 그리고 내성(resistant)의 해석은 fluconazole과 voriconazole은 CLSI M27-S3 guideline (Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeas; CLSI M27 S3 : 3ED 2008)에서 권장한 breakpoints를 사용하고 U.S. Food and Drug Administration (FDA) guideline을 참고하였다. Flucytosine은 CLSI에서 breakpoint를 제공하지 않아 FDA guideline의 breakpoint 사용하였으며 Amphotericin B는 CLSI와 FDA에서 breakpoint를 제공하지 않아 제조사(bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) 문헌을 참조하였다. 각 균주에 대한 breakpoint는 다음과 같다 (Table 1). 각 검사의 정도관리를 위해 제조사의 지시에 따라 표준균주 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. krusei* ATCC 6258을 CLSI guideline에 따라 시행하였다.

4) 통계분석

배양 결과의 백분율과 항진균제 내성율 등은 Microsoft office Excel 프로그램을 사용하여 분석하였다. 항진균제 감수성 검사를 통한 내성율의 비교 분석을 위하여 IBM SPSS Statistics VER 27.0 (SPSS Inc. 233 S. Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였다. 검정을 통해 $P < 0.05$ 인 경우 통계학적인 유의미한 것으로 정하였다. 내성률 간 유의미한 차이가 있는지 확인하기 위하여 Chi-square test를 사용하였다. 이때 감수성 (susceptible, S)과 내성(resistance, R)의 결과만이 비교 분석에 사용되었고, 중간(intermediate, I)의 경우 제외하였다.

결 과

2009년부터 2018년까지 10년 동안의 혈액 배양 의뢰 건수는 717,996이었으며 이중 54,739건이 배양 양성으로 7.6% 양성율을 보였다. 배양 양성 중에 진균은 3,693건으로 6.6%의 분리율을 보였다. 진균 양성 중에 사상균(mold), *Cryptococcus* 등을 제외한 칸디다는 3,533건으로 6.4%의 분리율을 보였으며 분리된 칸디다를 중복을 제외하고 환자 별로 분류한 결과 1,036명이었다. *C. albicans* (33.8%), *C. tropicalis* (28.6%), *C. glabrata* (19.8%), *C. parapsilosis* (7.8%), *C. krusei* (4.0%) 순으로 분리되었다. 균명이 동정되지 않은 균과 해석기준이 마련되지 않은 균주를 제외한 973균주를 대상으로 항진균

Table 1. Interpretation guidelines for antibiotic susceptibility tests of *Candida* species

Antifungal agent	Organisms	MIC range (µg/mL)				Source
		S	SDD	I	R	
Amphotericin B	<i>Candida</i> species	≤1		2	≥4	JCM
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	≤2		4	≥8	CLSI
	<i>C. glabrata</i>		≤32		≥64	CLSI
	<i>C. krusei</i>	-	-	-	-	
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4		≥8	CLSI
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	4		≥8	CLSI
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	≤0.12	0.25~0.5		≥1	CLSI
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-	
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	1		≥2	CLSI
	<i>C. parapsilosis</i>	≤0.12	0.25~0.5		≥1	CLSI
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.12	0.25~0.5		≥1	CLSI
Flucytosine	<i>Candida</i> species				≥32	FDA

JCM-wild-type MIC distributions and epidemiological cut off values for Amphotericin B, flucytosine, and itraconazole. *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution.

Abbreviations: I, intermediate; MIC, minimal inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible; SDD, susceptible dose dependent; JCM, Japan collection of microorganisms; CLSI, clinical and laboratory standards institute; FDA, U.S. Food and Drug Administration.

Table 2. Antifungal susceptibility frequency of all *Candida* species strains isolated from blood culture in 2009~2018

Interpretation of susceptibility to antifungal agents	Result of antifungal susceptibility test (%)			
	Amphotericin B	Fluconazole	Flucytosine	Voriconazole
Susceptible	941 (96.7)	682 (73.2)	924 (95.0)	693 (95.9)
Susceptible dose-dependent & intermediate	26 (2.7)	206 (22.1)	26 (2.7)	6 (0.8)
Resistant	6 (0.6)	44 (4.7)	23 (2.4)	24 (3.3)
Total	973 (100)	932 (100)	973 (100)	723 (100)

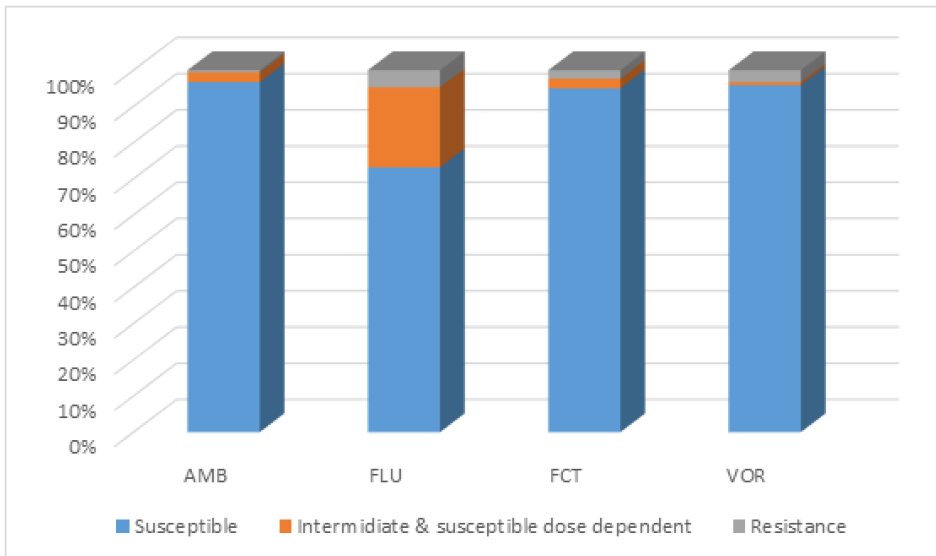


Figure 1. Antifungal resistance ratio of all *Candida* species isolated from blood cultures from 2009 to 2018. Abbreviations: See Table 1.

제 감수성 검사를 시행한 결과는 다음과 같다(Table 2, Figure 1). 973균주의 amphotericin B (AMB)에 대한 감수성 실험결과 96.7% (N=941) 감수성(susceptible, S)이었고 2.7% (N=26)는 중간(intermediate, I), 0.6% (N=6)는 내성(resistant, R)을 보였다. Fluconazole에 자연 내성인 *C. krusei* 를 제외한 932균주의 fluconazole 시험결과, 73.2% (N=682) 감수성(S)이었다. 22.1% (N=206)는 약 용량 의존 감수성(susceptible dose-dependent, SDD) 또는 중간(I)이었으며 4.7% (N=44)는 내성(R)을 보였다. 973균주에 대한 flucytosine 감수성 시험결과, 95.0% (N=924)가 감수성(S)이었고 2.7% (N=26)는 약 용량 의존 감수성(SDD)이었으며 2.4% (N=23)는 내성(R)을 보였다. Voriconazole에 해석 기준이 마련되지 않은 *C. glabrata* 를 제외한 723균주의 voriconazole에 대한 항균제 감수성 시험결과 95.9% (N=693)가 감수성(S)이었고 0.8% (N=6)가 중간(I), 3.3% (N=24)가 내성(R)을 보였다.

C. albicans (N=350)는 amphotericin B에 0.3% (N=1)가 내성이었다. Fluconazole은 6.6% (N=23)의 내성률을 보였으

며 연도별 변화를 보았을때 2017년에 내성비율이 24.4%로 가장 높게 나타났다. Flucytosine에 대한 내성률은 4.9% (N=17)로 연도별로 큰 변화 없이 나타났다. Voriconazole에 대한 내성율은 6.0% (N=21)이며 연도별 변화를 보았을 때 2017년 24.4%로 가장 높게 나타났다. *C. glabrata* (N=205)는 amphotericin B에 2.0% (N=4)가 내성이었으며 flucytosine 2.0% (N=4)로 특이점 없이 산발적으로 내성을 나타냈다. Fluconazole에 내재적인 내성이 있는 *C. glabrata* 는 이 연구에서 3.9% (N=8)가 내성을 나타냈으며 voriconazole은 해석 기준이 마련되지 않아 제외하였다. *C. krusei* (N=41)는 amphotericin B, voriconazole, flucytosine에 내성이 발견되지 않았다. 그러나 중등도 내성이 amphotericin B (14.6%), flucytosine (63.4%), voriconazole (2.4%)의 내성은 보이지 않았으나 내성 출현이 임박한 것으로 확인되었다. Fluconazole은 *C. krusei* 가 자연내성을 갖고 있어 제외하였다. *C. parapsilosis* (N=81)는 amphotericin B에서 내성률이 1.2% (N=1)며, fluconazole에서 9.9% (N=8)로 다소 높게 나타났다. Flucytosine에서는 내성이 없이 100% (N=81)가 감수성이었으며 voriconazole에서는 2.5% (N=2)가 내성을 보

였다. *C. tropicalis* (N=296)는 amphotericin B에서 100% (N=296)가 감수성을 보였고 fluconazole에서 1.7% (N=5)가 내성을 보였다(Figure 2). Flucytosine 0.7% (N=2), voriconazole 0.3% (N=1)로 각각 내성을 보였다.

통계분석을 시행한 결과, *C. albicans*에서 fluconazole의 내성률은 non-*albicans Candida* species에서의 내성률과 비교하여 유의미하게 높았다($P=0.039$). 또한, *C. albicans*에

서 voriconazole 내성률이 non-*albicans Candida* spp.에서의 내성률보다 유의미하게 높았다($P<0.001$). 그러나 *C. albicans*에 대하여 fluconazole 내성률은 다른 항진균제 내성률과 비교하였을 때 유의미한 차이가 없었다($P=0.067$). *C. albicans*에 대하여 voriconazole 내성률 또한 다른 항진균제 (AMB, FCT, VRC)에 대한 내성률에 비하여 유의미한 차이가 없었다($P<0.099$) (Tables 3, 4).

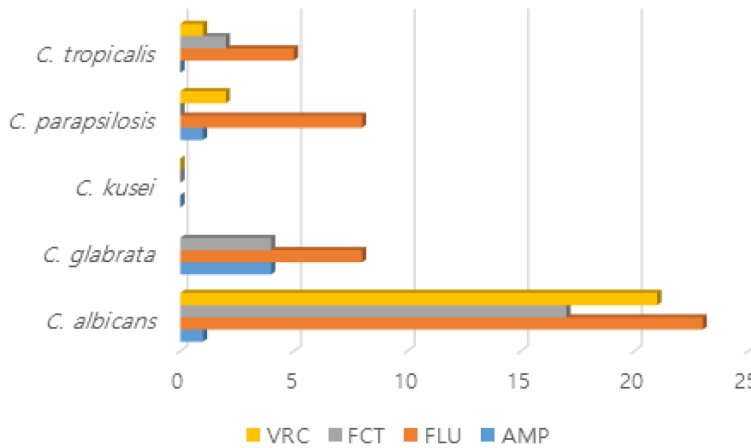


Figure 2. Antifungal resistance rates of *Candida* species isolated from blood cultures in 10 years. Abbreviations: AMB, amphotericin B; FLU, fluconazole; VRC, voriconazole; FCT, flucytosine.

Table 3. Significant difference between fluconazole and voriconazole resistance patterns in *C. albicans* and non-*albicans Candida* species

Anti-fungal drug	<i>Candida albicans</i>			Non- <i>Candida albicans</i>			P-value
	Organism	Numbers	Resistance numbers (%)	Organism	Numbers	Resistance numbers (%)	
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	350	23 (6.6)	<i>C. glabrata</i>	205	8 (3.9)	0.039
				<i>C. parapsilosis</i>	81	8 (9.9)	
				<i>C. tropicalis</i>	296	5 (1.7)	
	Total	350	23 (6.6)		582	21 (3.6)	
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	350	21 (6.0)	<i>C. krusei</i>	41	1 (2.4)	0.001
				<i>C. parapsilosis</i>	81	2 (2.5)	
				<i>C. tropicalis</i>	296	1 (0.3)	
	Total	350	21 (6.0)		418	4 (0.72)	

Table 4. Significant difference between fluconazole and voriconazole resistance patterns in *C. albicans* compared to other antifungal agents resistance patterns

Organism	Anti-fungal drug	Numbers	Resistance numbers (%)	Anti-fungal drug	Numbers	Resistance numbers (%)	P-value
<i>C. albicans</i>	Fluconazole	350	23 (6.6)	Amphotericin B	350	1 (0.3)	0.067
				Voriconazole	350	21 (6.0)	
				Flucytosine	350	17 (4.9)	
	Total	350	23 (6.6)	1,050	39 (3.7)		
<i>C. albicans</i>	Voriconazole	350	21 (6.0)	Fluconazole	350	23 (6.6)	0.099
				Amphotericin B	350	1 (0.3)	
				Flucytosine	350	17 (4.9)	
	Total	350	21 (6.0)	1,050	41 (3.9)		

고 찰

진균에 의한 질병의 발생률을 정확히 파악하는 것은 매우 어려우며 진균성 질환은 비특이적 증상으로 나타나고 일상적으로 의심되지 않기 때문에 진단하기가 더욱 어렵다[14]. 진단에는 침습성 조직 표본이 필요하고, 진균 배양검사서 항상 자라는 것은 아니며, 조직 병리학적 감별이 어렵고, 진균 항체 검사와 교차 반응을 할 수 있으며, 잠복 감염에 대한 피부 검사는 일반적으로 사용할 수 없다. 따라서 감시활동을 통해 진균에 의한 질병의 추세에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있다. 그러나 대부분의 진균 감염병에 대한 일상적인 감시가 부족하여 추세를 파악하는 데 필요한 데이터의 가용성이 크게 제한적이기에 임상에서는 경험적 항균제를 치료에 사용한다. 칸디다 혈증의 원인 진균과 항진균제 감수성 결과는 지역에 따라, 조사 시기 등에 따라 그 양상이 다양하므로 주기적으로 분석해야 한다. 입원 및 중환자실 환자 등의 칸디다 혈증 발생률은 국내를 비롯하여 여러 나라에서 보고되었으며 칸디다의 분리 빈도와 항진균제 내성률의 추세는 같은 국가의 지역 내에서 그리고 시간의 차이에 따라 크게 다르다[15]. 이러한 차이가 나는 이유는 *Candida* spp.의 기본 생태학, 기본 환자 집단의 차이, 자원을 포함하여 여러 가지 원인이 작용한 것으로 생각된다. 의료 및 훈련 프로그램, 병원감염관리 프로그램, 감시 방법의 차이에서 나타날 수 있다. 혈액에서 분리되는 칸디다 균종과 항진균제 감수성 검사 성적은 칸디다 혈증의 경험적 치료방침이나 항진균제 치료에 중요한 정보를 제공할 수 있다. 많은 단일 기관 연구가 보고되었지만, 지리적으로 광범위한 감시를 수행한 국가는 극소수에 불과하다[16]. 칸디다 혈증의 세계적인 발생률을 이해하기 위해서는 다양한 환경에서 칸디다 혈증을 체계적으로 연구하기 위한 국가와 국가 간의 협력이 필요하다[17]. *Candida* BSI에 대한 치료에 사용하는 항균제는 polyenes, echinocandins, azoles 및 flucytosine 계열이 있다. 처음에는 폴리엔 암포테리신 B가 칸디다 BSI 치료에 주로 사용되었지만 낮은 독성으로 이후 echinocandin, caspofungin acetate powder, voriconazole 및 fluconazole로 대체되었다[18]. Fluconazole은 비교적 저렴하고, 약효가 우수하며 경구로 쉽게 투여할 수 있는 약물로 임상에서 많이 사용하는데 fluconazole 내성 *Candida* species의 문제는 우려할 만한 상황이며, fluconazole에 대한 내성은 다른 아졸계 항진균제에 대한 내성을 의미할 수 있다. 이 연구에도 fluconazole 내성은 4.7%로 연구대상 항균제 중에 상대적으로 높은 내성율을 보였다. 많은 기관과 지역의 non-albicans *Candida* species에서 내성이 증가하는 것으로 나타났기 때문에 매우 중요하다[19].

세계 보건기구(World Health Organization, WHO)가 보고한 바에 의하면 플루코나졸 내성은 실제로 non-albicans *Candida* species에서 더 많이 나타난다[20]. 이 연구의 fluconazole 항진균제 감수성 성적에서 *C. parapsilosis* 9.9%, *C. albicans*에서 6.6%, *C. glabrata* 3.9%, *C. tropicalis* 순으로 *C. parapsilosis*가 상대적으로 높은 내성율을 나타내는 것을 확인하였다. 앞에 언급하였듯이 우세한 감염을 일으키는 non-albicans *Candida* species는 지역마다 다를 수 있으며 아졸 내성 비율은 기관마다 다를 수 있다. 이는 침습성 칸디다증의 치료 및 예방을 위한 임상적 처방 패턴에 영향을 받을 수 있다. Pfaller 등[21], St-Germain 등[13]은 혈액에서 분리된 칸디다의 fluconazole 내성율은 *C. albicans*에서 1% 이내, *C. parapsilosis*에서 0% 및 *C. tropicalis*에서 0%로 보고하였다. 국내 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다. Chae 등은 1994년부터 2001년까지 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 세 가지 균종 모두에서 fluconazole MIC가 0.5 g/mL 이하로 낮게 나와 내성 균주는 관찰할 수 없었다고 하였다[22]. 2000년 이후 연구에서 내성율은 증가하는 추세를 보인다. Khan 등[23]은 2006년에서 2011년까지 371명의 환자에서 분리된 *C. albicans* 중 fluconazole 내성 균주는 3균주(0.8%)였으며, 2012~2017년까지 6년 동안 363명의 환자에서 5균주(1.4%)가 fluconazole 내성을 보였다. *C. parapsilosis*의 경우에는 2006~2011년까지 31개 균주 중 1개의 균주(3.2%)와 2012~2017년까지 44개 중 2개 균주(4.5%)에서 fluconazole 내성이었다. Rodriguez 등[24]은 연구에서 전체 분리 균주의 4%가 fluconazole에 내성을 보였고 17%는 항진균제 용량 의존 감수성(susceptible dose-dependent, SDD)이었다. 이 연구에서 fluconazole에 대한 감수성 시험결과 932명의 환자에서 4.7%가 내성 이었다. 그러나 Fluconazole에 선천적으로 내재적 내성을 가지고 있는 *C. glabrata*를 포함하여 206 균주(22.1%)에서 SDD & intermediate로 내성율 증가가 임박한 것으로 확인되었다. 세계보건기구(WHO)에 따르면 *Candida albicans*에서 fluconazole 내성은 0%에서 5% 사이로 추정되며 남아프리카에서 가장 높은 비율로 보고되었다[25]. Non-albicans *Candida* species에서 fluconazole 내성은 훨씬 더 큰 문제로 5%에서 65% 사이의 범위였으며 덴마크에서 가장 높은 비율로 보고되었다[25]. 이 연구에서 fluconazole 내성률이 *C. albicans*와 non-albicans *Candida* species 사이에 $P=0.039$ 로 유의미한 차이를 확인하였다. *C. albicans*에 대하여 fluconazole 내성률은 다른 antifungal agents (AMB, FCT, VRC) 내성률과 비교하였을 때 Chi-square test 상 $P=0.067$ 로 유의미한 차

이가 없어 *C. albicans*에 대하여 fluconazole의 내성률이 다른 항진균제 내성률과 비교하였을 때 특별히 높지 않은 결과를 보였다. *C. albicans*에 대해서 다른 항진균제(AMB, FCT, VRC)에 대한 내성률과 비교하였을 때 voriconazole에 대한 내성률을 가지는 확률이 $P < 0.099$ 로 유의미한 차이가 없었다. 그러나 voriconazole에 대해서 *C. albicans*의 내성률이 다른 non-albicans *Candida* species에 대한 내성률에 비하여 Chi-square test 상 $P < 0.001$ 로 유의미하게 높아 *C. albicans*의 voriconazole 내성률이 non-albicans *Candida* species에 비해 내성균주의 위험성이 높아지고 있음을 확인하였다. Voriconazole은 임상 연구에서 구인두와 식도 칸디다증의 치료를 위한 플루코나졸 만큼 효과적이고 fluconazole과 itraconazole 내성 균주에 대해 유용하다. 따라서 *C. albicans*에 대한 voriconazole의 사용 증가는 voriconazole에 내성인 *C. albicans*의 증가를 나타내고 있는 것으로 생각 된다. 이 연구에서 *C. albicans*에 대한 voriconazole의 내성율은 6.0%로 fluconazole 내성율과 비슷한 결과를 보였다. 최근에는 미국의 4개 대도시에서 실시된 대규모 감시 연구에서 echinocandin 내성 *C. glabrata*가 증가하였다[26]. 항진균제의 작용 기전과 알려진 내성 기전의 차이로 인해 내성이 증가하고 있지만 일부 *C. glabrata* 분리주에서의 이졸과 echinocandin 코어 내성에 대한 정확한 원인은 알려져 있지 않다. *C. glabrata*로 인한 침습성 칸디다증을 앓고 있는 많은 환자들이 여러가지 동반 질환을 가지고 있기 때문에 과거에 항진균제에 대한 노출이 내성을 나타내는데 역할을 할 수 있다[27]. Echinocandin 내성도 일부 환경에서 보고되는데 미국의 경우 *C. glabrata* 분리주의 약 6%가 echinocandin에 내성을 보였다[15]. 이 연구에서는 echinocandin 조사는 이루어지지 않았다. 그러나 *C. glabrata* 분리주에서 amphotericin B 내성의 출현이 관찰되었다. 14주의 amphotericin B resistant *Candida* 분리주 중 4주는 *C. glabrata*였다. Amphotericin B 내성은 일반적인 임상에서 분리한 *Candida* spp.에서는 드물지만 amphotericin B 치료 후 내성 유도가 보고되었다[28]. 일반적으로 특히 개발도상국에서 감시 데이터가 부족하여 신뢰할 수 있는 유병률이나 발생률을 추정하는 것이 매우 어렵다. 감시 시스템을 통해 감염 발생률과 유병률을 설정하고 새로운 진균 감염의 위험에 대비하는 것이 중요하다. 따라서 진균 감염병에 대한 장기적이며 지속 가능한 감시 프로그램을 개발하는 것이 우선순위가 되어야 한다. 항진균제 내성균의 출현을 주도하는 주요 요인은 전신 항진균제의 사용 증가와 부적절한 처방 때문으로 보인다. 항진균제의 처방 전 없이 판매되는 것도 이러한 약물에 대한 내성의 증가에 큰 역

할을 해 왔다. 따라서 항진균제의 신중한 사용, 적정량 투여, 병인이 알려진 적절한 항진균제 치료와 감시 연구를 통한 항진균제 내성의 실제 빈도의 주기적인 파악이 필요할 것으로 생각되며, 감염경로를 포함한 다양한 자료들은 환자 치료뿐만 아니라 감염관리에도 중요한 참고 자료가 될 것으로 생각된다. 현재 여러 연구용 항진균제가 개발되고 있지만 임상적으로 이용 가능한 항진균제에 대한 내성의 한계와 부작용을 모두 극복할 수 있는 새로운 작용 메커니즘을 가진 새로운 항진균제의 개발이 필요하다.

많은 선행 연구가 보고되었지만 이 연구와 같이 다년간 단일 기관에서 973균주의 비교적 많은 연구 재료를 수집하여 조사 분석한 연구는 매우 드물다. 병원에 따라 혹은 지역에 따라 항진균제 사용과 감염관리 정책이 다른 것 등의 여러 가지 원인으로 *Candida* spp.의 분포와 항균제 감수성 패턴이 다르기 때문에 BSI에 원인균인 *Candida* spp.의 분포와 항균제 감수성 패턴을 조사한 이 연구를 통해 진균 감염이 의심되는 환자의 적절한 치료의 시작과 환자관리 및 항진균제 치료의 지침을 세우기 위하여 매우 중요한 자료가 될 것으로 사료 된다. 이 연구는 두 가지 주요한 제한이 있다. 첫째, 후향적 연구 특성 때문에 항진균제 치료를 포함한 환자의 임상 세부 사항을 이용할 수 없었다. 둘째, 칸디다 혈증 환자의 혈액에서 분리한 동정이 불가능한 모든 칸디다 균주의 동정 및 항진균제 감수성 검사의 확인을 위해 다른 참조 기관(reference laboratory)에 의뢰하는 것이 가능하지 않았다. 향후 이 연구의 한계점을 고려하여 항진균제 내성균주에 대한 내성 유전자 분석을 통한 분자 유전학적 역학적 특성을 조사한다면 감염관리를 위한 감염경로의 파악과 내성 양상을 이해하는데 큰 도움이 될 것이다.

요 약

혈류 감염(BSI)의 주요 원인균의 하나로 입원환자에서 이환율과 사망률을 높이는 칸디다의 항진균제 내성률을 조사하여 칸디다 혈증(candidemia)의 경험적 치료 방침에 중요한 정보를 제공하고자 한다. 2009~2018년 S병원의 혈액배양 검사에서 분리된 *Candida* 균주(973건) 중 *Candida* spp. (932 균주)에 대한 fluconazole 감수성 시험결과에서 4.7% (N=44)가 내성(resistant, R)을 보였고 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*에서 내성 균주를 확인하였다. 또한, *Candida* spp. (947 균주)의 amphotericin B에 대한 감수성 결과에서는 내성(N=6, 0.6%)이 나타났고, 전체 *Candida* spp. (973 균주)에 대한 flucytosine 감수성 시험에서는 내성(N=23, 2.4%)을 보였다. *Candida* spp. (768 균주)의 voriconazole

에 대한 감수성 시험에서는 내성(N=24, 3.1%)을 보였다. *C. albicans*는 fluconazole (N=23, 6.9%), voriconazole (N=21, 6.0%)이 내성이고 통계학적으로 *C. albicans*과 non-*albicans Candida* species은 fluconazole ($P=0.039$), voriconazole ($P<0.001$)로 나타났다. 칸디다 혈증의 감염률을 이해하고 예방하기 위한 감시 시스템이 요구되고 항진균제의 적절한 투여와 치료가 요구된다. 따라서 항진균제 감수성 결과의 모니터링을 통한 칸디다의 내성을 추적하는 감염감시활동 정책이 필요할 것으로 사료된다.

Acknowledgements: This article is article is a revision of the first author's master's thesis from University.

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Hwang YY¹, M.T.; Kang OK¹, M.T.; Park CE², Professor; Lee MS³, Professor; Kim YK³, Professor; Huh HJ⁴, M.D., Professor; Lee NY⁴, M.D., Professor.

REFERENCES

- López Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, López J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med.* 2005;258:172-180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01513.x>
- Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:501-509. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
- Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:337-343. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.022>
- Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2016;34:21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>
- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40:839-845. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3310-z>
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309-317. <https://doi.org/10.1086/421946>
- Kim JS, Gong SY, Kim JW, Rheem I, Kim GY. Antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms isolated from blood culture during the last 8 years: 2010~2017. *Korean J Clin Lab Sci.* 2019;51:155-163. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2019.51.2.155>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, et al. Presentation of the PATH Alliance registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:407-414. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.008>
- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39:665-670. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206c1ca>
- Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014;40:1489-1498. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3400-y>
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000;30:662-678. <https://doi.org/10.1086/313749>
- St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol.* 2001;39:949-953. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.3.949-953.2001>
- Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015;41:285-295. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3603-2>
- Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One.* 2015;10:e0120452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120452>
- Hesstvedt L, Gaustad P, Andersen CT, Haarr E, Hannula R, Haukland HH, et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:938-945. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.008>
- Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The global burden of fungal diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.004>
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1221-1228. <https://doi.org/10.1086/374850>
- Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker

- I, Klaassen CH, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2635-2642. <https://doi.org/10.1128/AAC.05910-11>
20. WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance [Internet]. 2014. [cited 2022 January 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
 21. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and Voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3254-3259. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3254-3259.2001>
 22. Chae MJ, Shin JH, Cho D, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, et al. Antifungal susceptibilities and distribution of *Candida* species recovered from blood cultures over an 8-year period. *Korean J Lab Med.* 2003;23:329-335.
 23. Khan Z, Ahmad S, Al-Sweih N, Mokaddas E, Al-Banwan K, Alfouzan W, et al. Changing trends in epidemiology and antifungal susceptibility patterns of six bloodstream *Candida* species isolates over a 12-year period in Kuwait Ziauddin Khan. *PLOS one.* 2019; 14:e0216250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216250>
 24. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, et al. A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One.* 2017;12:e0175172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175172>
 25. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014 [Internet]. [cited 2022 January 14]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf
 26. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008~2014. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv163. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv163>
 27. Healey KR, Zhao Y, Perez WB, Lockhart SR, Sobel JD, Farmakiotis D, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance. *Nat Commun.* 2016;7:11128. <https://doi.org/10.1038/ncomms11128>
 28. Cho EJ, Shin JH, Kim SH, Kim HK, Park JS, Sung H, et al. Emergence of multiple resistance profiles involving azoles, echinocandins and Amphotericin B in *Candida glabrata* isolates from a neutropenia patient with prolonged fungaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1268-1270. <https://doi.org/10.1093/jac/cku518>