

## Distribution and Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures from 2016 to 2023 years

Seung Bok Hong<sup>†,\*</sup>

Department of Clinical Laboratory Science, Chungbuk Health & Science University, Cheongju 28150, Korea

The aim of this study was to investigate the distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. from blood culture to provide useful information on empirical treatment of Candidemia. We investigated distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood culture during an 8-years (2016-2023) in a C-University hospital. Over 8 years, 1,182 *Candida* strains from blood culture were isolated, which was fourth most common cause of bloodstream infection. Among nonduplicated 350 *Candida* strains, *C. albicans* was the most common with 45.43%, followed by *C. glabrata* (17.43%), *C. tropicalis* (17.43%), *C. parapsilosis* (14.86%), *C. guilliermondii* (1.71%), *C. krusei* (0.86%), *C. lusitanae* (0.86%), *C. ciferrii* (0.57%). In the antifungal susceptibility testing on 323 *Candida* strains, the non-susceptibility rate was 2.48% for amphotericin B, 1.71% for flucytosine, 3.09% for fluconazole, 4.66% for voriconazole, 5.57% for caspofungin, and 0.62% for micafungin. In particular, *C. albicans* showed non-susceptibility of 8.23% to voriconazole, and *C. glabrata* showed 14.81% and 24.59% to fluconazole and caspofungin, respectively. These data showed that the prevalence of candidemia is very common, and antifungal resistance in *Candida* spp., especially *C. glabrata*, is increasing. Therefore, periodic surveillance of prevalence and antifungal susceptibility of blood culture is very important for clinical laboratory.

**Key Words:** Distribution, Antifungal susceptibility, *Candida*, Candidemia, Blood culture

### 서 론

칸디다혈증(Candidemia)은 의료관련 혈액감염(hospital associated-bloodstream infection, HA-BSI)에서 4번째로 흔한 원인이며(Bassetti et al., 2016; Kullberg and Arendrup, 2015) 과거 20년간 현저히 증가하였다(AI-Dorzi et al., 2020; Guinea, 2014; Lamoth et al., 2018). 칸디다혈증을 갖는 환자는 면역이 저하되거나, 저체중아 그리고 수술치료를 받는 경우가 흔하며(AI-Dorzi et al., 2020; Guinea, 2014; Lamoth et al., 2018), 1980년대 이후 화학요법, 이식수술 및 집중치료를 받는 환자 수의 증가와 연관된다고 알려져

있다(Kao et al., 1999). 침습성 진균감염은 병원입원기간의 증가와 사망률을 증가시킬 수 있는데, 칸디다혈증이 사망률에 미치는 영향이 30~50%에 이른다고 알려져 있다(Lamoth et al., 2018; Pappas et al., 2016).

진균의 혈액 내 감염(BSI)에서 *Candida*의 역학은 지역간 차이를 보이고 있지만 *Candida albicans*가 아직까지 전세계에서 가장 흔히 분리되고 있다. Non-*albicans Candida* (NAC)는 지역별로 차이를 보이는데, 아시아 태평양 지역에서는(Tan et al., 2015) *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* 순이나 중남미(Central and Latin America)에서는(da Matta et al., 2017) *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 순으로 알려져 있다. 한편 최근 국내의 다기관 연구의 보고에 의하면 *C. tropicalis*,

Received: May 3, 2024 / Revised: May 23, 2024 / Accepted: May 31, 2024

\*Professor.

†Corresponding author: Seung Bok Hong. Department of Clinical Laboratory Science, Chungbuk Health & Science University, Cheongju 28150, Korea. Tel: +82-43-210-8308, Fax: +82-43-210-8289, e-mail: sbhong8646@hanmail.net

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*C. glabrata* 순이었다(Won et al., 2022).

*Candida* spp.에서 항진균제 감수성 검사는 항진균제의 사용, 환자군의 차이 등 다양한 원인에 의해 지역과 병원 사이에 차이를 보일 수 있다. 최근 외국의 경우 혈액배양에서 분리되는 칸디다 균의 종 분포와 항진균제 감수성 검사의 추이에 대한 보고가 활발히 이루어지고 있으며(da Matta et al., 2017; Tan et al., 2016), 국내의 경우 Korea Global Antimicrobial Resistance Surveillance Systems (KorGLASS)에서 9개 병원에서 분리된 *Candida*의 균 종과 항진균제 감수성에 대해 분석하여 보고하고 있다(Won et al., 2022). 이 보고들은 병원과 지역마다 혹은 국가들 사이에 혈액에서 분리되는 칸디다균의 종 분포와 항진균제 내성에 차이가 있음을 보여주고 있다. 그리고 이러한 차이는 병원 또는 지역별 항진균제 사용과 환자군의 차이 그리고 감염관리 정책 등이 다른 것에 의한다고 알려져 있다(Bassetti et al., 2016; Castanheira et al., 2016; Lamoth et al., 2018). 따라서 세균의 항진균제 감수성 검사와 마찬가지로 혈액에서 분리되는 칸디다의 종류와 항진균제 감수성 검사 성적은 칸디다혈증의 경험적 치료에 중요한 정보를 제공할 수 있다(Pfaller et al., 2001).

본 연구에서는 최근 8년간 충청북도에 있는 일개 대학병원의 혈액배양에서 분리된 칸디다의 종 분포와 항진균제 감수성 성적을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 연구대상

2016년 1월부터 2023년 12월까지 8년간 충청북도에 위치한 일개 종합병원에서 혈액배양이 의뢰된 검체에서 배양 양성인 *Candida* spp.를 대상으로 하였다. 균의 동정과 감수성 검사를 시행한 결과를 전자의무기록 결과를 사용하여 후향적 연구를 시행하였다.

### 연구방법

**혈액배양(Blood culture):** 혈액배양이 필요하다고 결정된 환자에서 채취된 혈액을 시료로 Bact/Alert® VIRTUO® system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)을 이용하여 제조사의 매뉴얼에 따라 양성신호가 있을 때 까지 5일간 배양하였다. 사용한 혈액배양병(blood culture bottle)은 성인에서 호기성 배양병(FA Plus: bioMérieux Plus Aerobic/F medium)과 혐기성 배양병(FN Plus: bioMérieux Plus Anaerobic/F medium)을 동시에 사용하였고, 소아에서는 소아 호기성

배양병(PF Plus: bioMérieux PEDS Plus/F medium)만을 이용하였다. 양성신호가 있는 혈액배양병에서 0.1 mL의 검체를 취하여 그람염색을 하고 이어 무균조작으로 혈액한천배지(blood agar plate, Asan Pharmaceutical Co, Seoul, Korea)와 MacConkey 배지(Asan Pharmaceutical Co, Seoul, Korea)에 접종하였다. 접종액이 마르면 배지를 35°C CO<sub>2</sub> incubator에 넣어 18~24시간 동안 배양하였다. 24시간 후에 자라지 않은 배지는 48시간까지 추가로 배양하였다.

***Candida* spp.의 동정(Identification of *Candida* spp.):** 혈액배양에서 양성인 배양액을 혈액한천배지에서 배양 후 자란 집락을 이용하여 균을 동정하였다. 균의 동정은 microflex MALDI Biotyper (Bruker Daltonic GmbH, Bremen, Germany)로 검사하고 Biotyper RTC software (v.3.1)을 이용하여 균 종을 분석하였다. 균의 동정 과정을 간략히 요약하면 다음과 같다. 하룻밤 배양한 신선한 집락(colony)을 멸균된 wooden applicator로 MSP 96 steel plate (Bruker Daltonics)에 도말하고, 세균이 마른 후 매트릭스 용액(50% acetonitrile, 2.5% trifluoroacetic acid)에  $\alpha$ -cyano-4-dihydroxycinnamic acid를 더한 시약 1  $\mu$ L를 가하고 실온에서 완전히 건조하여 MALDI Biotyper 장비에 장착하였다. Bacterial test standard (BTS)를 사용하여 장비의 calibration을 실시하고 m/z 2,000~20,000 범위에서 측정된 mass spectra 동정 결과는 Biotyper software를 이용해 분석하였다. 동정은 기기 회사의 기준을 이용하여 판정하였고, cut-off score가 2.0 이상이면 균 종(species) 동정이, 1.7 이상이고 2.0 미만이면 균 속(genus) 동정으로 판단하였다. 1.7 미만인 경우 신뢰성이 없는 것으로 간주하였다.

**항진균제 감수성 시험(Antifungal susceptibility testing):** 항진균제 감수성 시험은 VITEK-2 system의 YS07 card (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)를 이용하였고 제조사의 지시대로 감수성 시험을 하였다. 양성 혈액배양병에서 취한 검체를 혈액한천배지에 접종하고 하룻밤 동안 배양한 후 자란 순수 집락을 이용하여 0.5 McFarland 균 농도로 맞추어 항진균제 감수성을 시행하였다. 각 검사의 정도 관리를 위해 제조사의 매뉴얼에 따라 표준균주 *Candida parapsilosis* ATCC 22019와 *Candida krusei* ATCC 6258을 이용하였다.

### 통계분석

배양 결과의 백분율과 항진균제 내성률 등은 Microsoft

**Table 1.** Distribution of microorganisms isolated from blood culture during 2016 to 2023 years

Microorganism	Frequency of microorganism isolated from blood culture for 8 years								
	2016-2019			2020-2023			2016-2023		
	N	%		N	%		N	%	
	Total*	Major†		Total*	Major†		Total*	Major†	
<i>E. coli</i>	1,678	17.16	31.76	1,796	14.88	26.98	3,474	15.90	29.10
<i>S. aureus</i>	1,290	13.19	24.42	1,628	13.49	24.46	2,918	13.35	24.44
<i>K. pneumoniae</i>	728	7.44	13.78	1,066	8.83	16.01	1,794	8.21	15.03
<i>Candida</i> spp.	523	5.35	9.90	659	5.46	9.90	1,182	5.41	9.90
<i>E. faecium</i>	307	3.14	5.81	448	3.71	6.73	755	3.46	6.32
<i>A. baumannii</i>	258	2.64	4.88	354	2.93	5.32	612	2.80	5.13
<i>E. faecalis</i>	207	2.12	3.92	300	2.49	4.51	507	2.32	4.25
<i>P. aeruginosa</i>	202	2.07	3.82	245	2.03	3.68	447	2.05	3.74
<i>E. cloacae</i>	90	0.92	1.70	161	1.33	2.42	251	1.15	2.10
Total	9,779	54.02		12,071	55.15		21,850	54.65	

\*Percentage among total positive microorganism from blood culture

†Percentage among microorganism causing commonly bloodstream infection, which included *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Candida* spp., *E. faecium*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*

office Excel 프로그램을 사용하여 분석하였으며 항진균제 감수성(susceptible) 중간 내성(intermediate) 및 내성(resistant)의 판단 기준은 CLSI M60 (CLSI, 2017)을 따랐으며, 내성률을 분석할 때 편의상 내성과 중간 내성을 비감수성(non-susceptible)에 포함하여 감수성과 비감수성으로 구분하였다.

## 결 과

### 혈액배양에서 세균 및 진균의 분포

2016년부터 2023년까지 8년 동안 혈액배양에서 분리된 미생물은 총 21,850으로, 이 중 *Escherichia coli*가 3,474 (15.9%) 균주로 가장 흔히 분리되었으며, 이어 *Staphylococcus aureus* 2,918주(13.5%), *Klebsiella pneumoniae* 1,794주(8.21%), *Candida* spp. 1,182주(5.41%), *Enterococcus faecium* 755주(3.46%), *Acinetobacter baumannii* 612주(2.8%), *Enterococcus faecalis* 507주(2.32%), *Pseudomonas aeruginosa* 447주(2.05%), *Enterobacter cloacae* 251주(1.15%) 순으로 분리되어 *Candida* spp.가 네 번째 흔히 분리되는 균이었다(Table 1). 한편 혈액배양에서 흔히 오염균으로 간주되는 coagulase negative Staphylococci (CoNS) 및 그람양성 간균 등을 제외하고 흔히 감염을 일으키는 9개의 균을 대상으로 하였을 경우 혈액 내 *Candida* spp.가 차지하는 비율은 9.9%이었

다(Table 1).

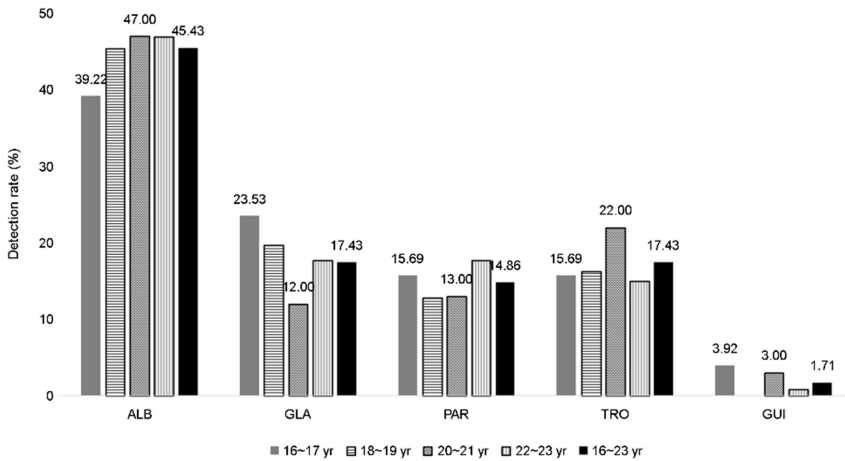
### 혈액배양에서 *Candida* spp.의 분포

8년 동안 혈액배양에서 분리된 1,182 *Candida* 중에서 중복 균주를 제외한 350 *Candida* spp.의 균종별 분포는 Table 2와 같다. *C. albicans*가 159주(45.43%)로 가장 흔히 분리되었으며, *C. glabrata* 61주(17.43%), *C. tropicalis* 61주(17.43%), *C. parapsilosis* 52주(14.86%), *C. guilliermondii* 6주(1.71%), *C. krusei* 및 *C. lusitaniae* 3주(0.86%), *C. ciferrii* 2주(0.57%), *C. intermedia*, *C. kefyr*, 동정되지 않는 *Candida* 각 1주(0.29%) 순이었다(Table 2, Fig. 1). 한편 *C. albicans*를 포함하여 *C. glabrata*, *C. tropicalis* 그리고 *C. parapsilosis*가 전체 *Candida*의 95.14%를 차지하였다.

8년 동안(2016-2023년) 4기간으로 나누어 *Candida* spp.의 분리율을 비교하였을 때, *C. albicans*가 4기간 동안 가장 흔히 분리되었으며(39.22~47.00%), 2016-2017년과 2018-2019년에는 *C. glabrata* (23.53% 및 19.77%)가 두 번째 흔히 분리되었고, 2020-2021년에는 *C. tropicalis* (22%), 2022-2023년에는 *C. glabrata*와 *C. tropicalis* (17.43%)가 두 번째로 흔히 분리되었다(Table 2).

### 주요 *Candida* spp.에서 항진균제 감수성

350 *Candida* spp. 중 *C. albicans* (159), *C. glabrata* (61), *C.*



**Fig. 1.** Distribution of *Candida* species isolated from blood culture 2016 to 2023 years. **Abbreviations:** ALB, *C. albicans*; GLA, *C. glabrata*; PAR, *C. parapsilosis*; TRO, *C. tropicalis*; GUI, *C. guilliermondii*.

**Table 2.** Distribution of *Candida* species isolated from blood culture during 2016 to 2023 years

MO	Frequency of <i>Candida</i> spp. isolated from blood culture for 8 years									
	2016-2017		2018-2019		2020-2021		2022-2023		2016-2023	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ALB	20	39.22	39	45.35	47	47.00	53	46.90	159	45.43
GLA	12	23.53	17	19.77	12	12.00	20	17.70	61	17.43
PAR	8	15.69	11	12.79	13	13.00	20	17.70	52	14.86
TRO	8	15.69	14	16.28	22	22.00	17	15.04	61	17.43
GUI	2	3.92	0	0.00	3	3.00	1	0.88	6	1.71
KRU	0	0.00	1	1.16	1	1.00	1	0.88	3	0.86
LUS	1	1.96	2	2.33	0	0.00	0	0.00	3	0.86
CIF	0	0.00	0	0.00	2	2.00	0	0.00	2	0.57
INT	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.88	1	0.29
KEF	0	0.00	1	1.16	0	0.00	0	0.00	1	0.29
OTH	0	0.00	1	1.16	0	0.00	0	0.00	1	0.29
Total	51		86		100		113		350	

**Abbreviations:** MO, microorganisms; ALB, *C. albicans*; GLA, *C. glabrata*; PAR, *C. parapsilosis*; TRO, *C. tropicalis*; GUI, *C. guilliermondii*; KRU, *C. krusei*; LUS, *C. lusitaniae*; CIF, *C. ciferrii*; INT, *C. intermedia*; KEF, *C. kefyr*; OTH, not identifying *Candida*

*tropicalis* (51), *C. parapsilosis* (52)를 포함하는 323균주를 대상으로 시행한 항진균제 감수성 결과는 Table 3과 같다 (Table 3). 323 *Candida*를 대상으로 시행한 항진균제 비감수성 비율은 amphotericin B (2.48%), flucytosine (1.71%), fluconazole (3.09%), voriconazole (4.66%), caspofungin (5.57%), micafungin (0.62%)이었다. *C. albicans*에서 voriconazole에 8.23%로 높은 비감수성을 보였으며, *C. glabrata*에서 fluconazole (14.81%)과 caspofungin (24.59%)의 높은 비감수성을 보였다. *C. tropicalis*는 fluconazole과 voriconazole에 각각 2균주와 1균주가 비감수성이었고, *C. parapsilosis*는

amphotericin B와 caspofungin에 각각 2균주와 1균주가 비감수성이었다(Table 3). 2016-2019년(Phase 1)과 2020-2023년(Phase 2)의 두 기간으로 나누었을 때, *C. albicans*에서 voriconazole 비감수성은 주로 phase 2에서 분리되었으며, *C. glabrata*에서 caspofungin 내성은 phase 2에서 주로 분리되었으며 나머지 항진균제는 두 기간 사이 유사하였다.

## 고찰

최근 국내 9개 의료기관이 참여하고 있는 Kor-GLASS에

**Table 3.** Non-susceptible rates for antifungal agents in *Candida* species from blood culture during 2016 to 2023 year

Phase	MO	N	Frequency of non-susceptibility for antifungal agents non-susceptible number/test number (non-susceptible %)					
			AMP	FCT	FLC	VRC	CAS	MCF
2016-2019	<i>C. alb</i>	59	3/59 (5.08)	2/59 (5.13)	2/59 (3.39)	1/59 (1.69)	0	0
	<i>C. gla</i>	29	0	0	4/29 (14.81)	1/29 (3.45)	2/29 (6.90)	0
	<i>C. par</i>	19	1/19 (5.26)	0	0	0	1/19 (5.26)	0
	<i>C. tro</i>	22	0	0	0	0	0	0
	Total	129	4/129 (3.10)	2/118 (1.69)	6/129 (4.65)	2/129 (1.55)	3/129 (2.33)	0
2020-2023	<i>C. alb</i>	100	3/99 (3.03)	3/100 (3.00)	1/100 (1.00)	12/99 (12.12)	2/100 (2.00)	2/100 (2.00)
	<i>C. gla</i>	32	0	0	NT	0	13/32 (40.63)	0
	<i>C. par</i>	33	1/33 (3.03)	0	0	0	0	0
	<i>C. tro</i>	39	0	0	2/39 (5.13)	1/39 (2.56)	0	0
	Total	204	4/204 (1.96)	3/204 (1.47)	3/172 (1.74)	13/204 (6.37)	15/204 (7.35)	2/204 (0.98)
2016-2023	<i>C. alb</i>	159	6/158 (3.80)	5/139 (3.60)	3/159 (1.89)	13/158 (8.23)	2/159 (2.52)	2/159 (1.26)
	<i>C. gla</i>	61	0	0	4/27 (14.81)	1/61 (1.64)	15/61 (24.59)	0
	<i>C. par</i>	52	2/52 (3.85)	0	0	0	1/52 (1.92)	0
	<i>C. tro</i>	51	0	0	2/51 (3.92)	1/51 (1.96)	0	0
	Total	323	8/322 (2.48)	5/292 (1.71)	9/291 (3.09)	15/322 (4.66)	18/323 (5.57)	2/323 (0.62)

**Abbreviations:** N, number; MO, microorganism; AMP, amphotericin B; FCT, flucytosine; FLC, fluconazole; VRC, voriconazole; CAS, caspofungin; MCF, micafungin; *C. alb*; *C. albicans*; *C. gla*, *C. glabrata*; *C. par*, *C. parapsilosis*; *C. tro*, *C. tropicalis*; NT, not tested

의하면 2020-21년 동안 칸디다혈증은 전체 BSI에서 4번째 흔한 원인이었다. 또한, 의료기관 연관(hospital origin) BSI의 두 번째 원인이었고 중환자실(ICU) 입원환자에서 BSI의 두 번째 원인이었다고 하였다(Won et al., 2022). 본 연구에서도 8년 동안 혈액배양에서 분리된 미생물은 총 21,850 중 *Candida* spp.는 1,182주(5.41%)가 분리되어 네 번째로 흔히 분리되는 균이었다(Table 1). 혈액배양에서 흔히 오염균으로 간주되는 CoNS 및 그람양성 간균이 30% 이상 분리되었는데, 이들 오염균을 제외하고 흔히 감염을 일으키는 9개의 균을 대상으로 하였을 경우에는 혈액 내 *Candida* spp.가 BSI에서 차지 하는 비율은 9.9%이었다.

칸디다혈증의 원인으로 *C. albicans*가 모든 지역에서 가장 흔하지만 NAC는 지역별로 다양하다고 알려져 있다. 미국, 북유럽, 호주 등에서는 항진균제 내성률이 높은 *C. glabrata*가 NAC 중 가장 흔한 원인이지만(Lortholary et al., 2011; Pfaller et al., 2011; Pfaller et al., 2019). 아시아 열대 지역에서는 *C. tropicalis*가 가장 흔한 NAC로 알려져 있다(Tan et al., 2015; Tan et al., 2016). 본 연구에서는 혈액에서 분리된 1,182 *Candida* 중에서 중복 균주를 제외한 350 *Candida* spp.가 분리되었으며, *C. albicans*가 159예(45.43%)로 가장 흔히 분리되었으며, *C. glabrata* 61예(17.43%), *C. tropicalis*

61예(17.43%), *C. parapsilosis* 52예(14.86%) 순으로 미국이나 유럽의 결과가 유사하였다(Table 2, Fig. 1). 칸디다혈증에서 NAC의 출현 및 증가의 원인은 정확히 알려져 있지 않지만 몇몇 임상상황 및 조건들(medical conditions)이 칸디다혈증 발생의 위험요소로 제시되고 있다. *C. glabrata*는 미국(26%), 영국(33%) 및 이탈리아(20.8%) 등에서 최근 증가하고 있는데, 이런 추세는 악성종양환자 및 중환자입원환자에서 입원초기부터 fluconazole의 예방적 투여와 관련과 연관성이 보고되고 있다(Trick et al., 2002). 또한 *C. glabrata* 칸디다혈증은 소아 집단보다 고령자에서 더 자주 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다(Pfaller et al., 2012). 본 연구에서는 고령자에서 *C. glabrata* 칸디다혈증환자의 증가는 관찰되지 않았다(자료 미제시).

*C. tropicalis* 분포는 지리적 다양성이 가장 큰 것으로 알려져 있는데, 서양과 동양에서 차이가 있다. USA에서는 8.1~8.7% (Horn et al., 2009) 정도 보고되고 있으며, 영국(Das et al., 2011), 이탈리아(Tortorano et al., 2013), 스페인(Pema'n et al., 2012)에서는 각각 <5%, 8.2%, 8.21%>로 낮은 분포를 보인다. 반면 동남아시아에서 가장 높은 빈도를 보이는데, 중국에서 21.8% (Zhang et al., 2012), 태국 28% (Boonyasiri et al., 2013), 대만 23.1% (Chen et al., 2012)를 보

이며 인도에서는 가장 흔한 의뢰관련 칸디다혈증(45%)이었으며 원내 교차오염의 가능성까지 보고되었다(Kothari and Sagar, 2009). 본 연구에서는 17.43%로 *C. glabrata*와 동일하였다. *C. parapsilosis*는 본 연구에서 14.86%로 *C. tropicalis*보다 약간 낮게 분리되었는데, 이 균은 나이와 관련성이 보고되고 있는데 본 연구에서는 나이와 관련이 없었으며 남자(74.5%)에서 더 흔히 분리되었다(자료 미제시, Won et al., 2022).

8년 동안 4구간으로 나누어 *Candida* spp.의 분리를 추이를 관찰하였는데, *C. albicans*가 모든 기간 동안 가장 흔히 분리되었으며, NAC는 2016-2017년과 2018-2019년에는 *C. glabrata*(23.53% 및 19.77%)가 두 번째 흔히 분리되었고, 2020-2021년에는 *C. tropicalis* (22%), 2022-2023년에는 *C. glabrata*와 *C. tropicalis* (17.43%)가 두 번째로 흔히 분리되어 시기별로도 차이를 보였다(Table 2). 한편 NAC의 역학에서 변화 원인에 대한 정확한 원인에 대해 알려져 있지 않지만, 항진균제 사용, 감염관리 정책, 위험 정도에 차이가 있는 환자 유형 등이 제시되고 있다(Kwon et al., 2021; Lortholary et al., 2011).

국내에서 항진균제는 2014년까지 fluconazole과 amphotericin B가 칸디다혈증의 일차치료제로 사용되었으며 국민건강보험공단(National Health Insurance Service, 이하 NHIS)에서 echinocandin의 사용을 허가한 2014년 이후 echinocandin의 사용량이 급증하여 fluconazole 내성뿐만 아니라 echinocandin 내성까지 출현하게 되었다(Kim et al., 2021). 따라서 이들 항진균제의 내성 양상에 대한 주기적인 분석이 필요하다. 본 연구에서 323 *Candida*를 대상으로 조사한 항진균제 비감수성 비율은 amphotericin B (2.48%), flucytosine (1.71%), fluconazole (3.09%), voriconazole (4.66%), caspofungin (5.57%), micafungin (0.62%)이었다. *C. albicans*에서 voriconazole에 8.23%로 높은 비감수성을 보였으며, *C. glabrata*에서 Fluconazole (14.81%)과 caspofungin (24.59%)에 높은 비감수성을 보였다. *C. tropicalis*와 *C. parapsilosis*는 한 두 균주 정도가 비감수성을 보였다.

Kor-GLASS의 보고에 의하면 2020-2021년 9개 병원에서 칸디다혈증의 항진균 감수성 검사에서 fluconazole에 대한 *C. albicans*에서는 비감수성이 없었고, *C. tropicalis*에서 5.9%, *C. parapsilosis*에서 7.4%, *C. glabrata*에서 100% (내성 5%, SDD/I, 94.7%)였다(Won et al., 2022). 본 연구와 비교하여 *C. glabrata*에서 큰 차이를 보였는데 이는 두 연구간에 감수성 시험 방법의 차이로 생각된다. Kor-GLASS에서는 액체배지 희석법으로 시행하였고, 본 연구에서는

상품화된 VITEK-2 Yeast card로 수행하였다. CLSI에서 항진균제 감수성 검사의 참고 방법으로 액체배지 희석법을 권장하므로, 상품화된 방법의 경우 *C. glabrata*에서 SDD/I의 검출 민감도가 낮았을 것으로 사료된다.

*Candida* 내성 균주의 내성 원인을 알기 위한 분자역학적 기전이 매우 중요하며 이들에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. *C. glabrata*에서 fluconazole 내성은 PDR1 돌연변이와 주로 연관되었으며, 이들 돌연변이를 갖는 칸디다혈증은 높은 치명률을 보인다(Won et al., 2021; Won et al., 2022). 한편 *C. albicans*, *C. parapsilosis* 및 *C. tropicalis*에서 fluconazole 내성은 *ERG11* 돌연변이 또는 *efflux pump*의 overexpression과 관련성이 보고되고 있다(Lim et al., 2020). 중환자실에 입원한 환자에서 칸디다혈증의 발생이 증가하고 있는데, Kor-GLASS에 의하면 혈액감염에서 *E. coli* 다음으로 많았다고 보고하였으며 본 연구에서는 *S. aureus* (18.95%)에 이어 *Candida* spp. (13.28%)로 두 번째 많은 균이었다. 한편 Kor-GLASS에서 ICU에서 분리된 *Candida*에서 Fluconazole 내성이 의미 있게 높았으며 fluconazole 내성 *Candida*에 감염된 환자의 치명율이 의미 있게 높음이 보고되었다(Won et al., 2022). 본 연구에서 특이한 것은 *C. glabrata*에서 caspofungin 비감수성이 의미 있게 증가한 것이다. Echinocandin 내성은 주로 *C. glabrata*에서 문제가 되고 있는데, Alexander (Alexander et al., 2013) 등에 의하면 10년 동안 *C. glabrata*의 echinocandin 내성이 2~3%에서 13%까지 증가하였다고 보고하였다. 국내에서는 2020-21년 동안 1건이 caspofungin 내성 *C. glabrata*가 분리되었는데 이는 FKS gene (*Fks2p*)의 mutation이라 보고하였다(Won et al., 2022). 본 연구에서 *C. glabrata*에서 caspofungin에 대한 감수성에서는 중간 내성도 포함하였지만 액체배지 희석법이 아닌 상품화된 방법이기 때문에 일부 위양성률(minor error)이 높았다고 사료된다. 그렇지만 *C. glabrata*에서 echinocandin에 대한 내성의 증가는 우려할 만하다고 사료된다. 앞으로 *Candida* 균 중에서 내성률의 주기적인 조사와 더불어 분자역학적 조사를 통한 내성유전자의 조기 감시체계의 확립과 추가연구가 필요하다.

드물게 분리되지만 항진균제 내성이 매우 흔한 *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. auris*를 포함하는 많은 진균에서 항진균제 감수성 양상과 균종 특이성(species-specific)이 나타난다(Tai-Aldeen et al., 2014). 따라서 *Candida* 균종의 빠르고 정확한 동정은 칸디다혈증의 치료에 매우 중요하다. 본 연구에서 *Candida*의 균종 동정에 사용된 MALDI-TOF MS는 염기서열에 기초한 동정 방법(예, 16S rRNA

sequencing)과 대등한 성능을 보이며(Tai-Aldeen et al., 2014), 빠르게 동정할 수 있어 앞으로 이들 기기의 사용이 칸디다혈증의 치료에 많은 도움이 될 것으로 사료된다. 한편 *Candida*의 동정에 사용하는 MALDI-TOF MS의 전처리에 따라 동정 성능이 좌우될 수 있으므로 기기회사에서 추천한 정확한 방법을 사용할 필요가 있다(Tai-Aldeen et al., 2014).

결론적으로 전세계적으로 *Candida*의 균종의 빈도는 지역별로 다양하며, 항진균제 감수성 양상도 균 종 특이성을 보인다. 따라서 빠르고 정확한 칸디다혈증의 원인균을 분석하는 것은 성공적인 치료에 매우 중요하다. 게다가 칸디다혈증에서 빈도 및 항진균제 감수성 양상의 변화를 주기적으로 분석하는 것은 임상 미생물 검사실의 중요한 역할이라고 할 수 있다.

#### ACKNOWLEDGEMENT

None.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict interest.

#### REFERENCES

- Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, Aldabbagh T, Toledo A, Ntinika P, et al. Invasive Candidiasis in critically ill patients: a prospective cohort study in two tertiary care centers. *J Intensive Care Med.* 2020. 35: 542-553.
- Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013. 56: 1724-1732.
- Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The Current Treatment Landscape: Candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2016. 71: ii13-ii22.
- Boonyasiri A, Jearanaisilavong J, Assanasen S. Candidemia in Siriraj hospital: epidemiology and factors associated with mortality. *J Med Assoc Thai.* 2013. 96: S91-S97.
- Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: Results of the SENTRY antifungal surveillance program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016. 85: 200-204.
- Chen PY, Chuang YC, Wang JT, Sheng WH, Yu CJ, Chu CC, et al. Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012. 47: 95-103.
- CLSI. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeast, 1st ed; CLSI supplement M60; Clinical and Laboratory Standard Institute: Wayne, PA, USA, 2017.
- da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. *J Fungi.* 2017. 3: 24.
- Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis.* 2011. 15: e759-e763.
- Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014. 20 (Suppl. S6): 5-10.
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009. 48: 1695-1703.
- Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1999. 29: 1164-1170.
- Kim JH, Suh JW, Kim MJ. Epidemiological trends of candidemia and the impact of adherence to the candidemia guideline: Six-year single-center experience. *J Fungi.* 2021. 7: 275.
- Kothari A, Sagar V. Epidemiology of *Candida* bloodstream infections in a tertiary care institute in India. *Indian J Med Microbiol.* 2009. 27: 171-172.
- Kwon YJ, Won EJ, Jeong SH, Shin KS, Shin JH, Kim YR, et al. Dynamics and predictors of mortality due to candidemia caused by different *Candida* species: comparison of intensive care unit-associated candidemia (ICUAC) and non-ICUAC. *J Fungi.* 2021. 7: 597.
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2015. 373: 1445-1456.
- Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018. 73: i4-i13.
- Lim HJ, Shin JH, Kim MN, Yong D, Byun SA, Choi MJ, et al. Evaluation of two commercial broth microdilution methods using different interpretive criteria for the detection of molecular mechanisms of acquired azole and echinocandin

- resistance in four common *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 64: e00740-20.
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: A prospective multicenter study involving 2441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011. 55: 532-538.
- 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.
- Pema'n J, Canto'n E, Quindo's G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012. 67: 1181-1187.
- 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.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019. 6: S79-S94.
- Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: Comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011. 55: 561-566.
- Pfaller MA, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the prospective antifungal therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2012. 74: 323-331.
- Tai-Aldeen SJ, Kolecka A, Boesten R, Alolaqi A, Almaslamani M, Chandra P, et al. Epidemiology of candidemia in Qatar, the middle east: performance of MALDI-TOF MS for the identification of *Candida* species, species distribution, outcome, and susceptibility pattern. *Infection*. 2014. 42: 393-404.
- Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, Chaiwarith R, Chinniah T, Chayakulkeeree M, et al. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol*. 2016. 54: 471-477.
- Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidemia in Asia: A laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2015. 21: 946-953.
- Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Cavinato S, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013. 41: 655-662.
- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. National nosocomial infections surveillance system hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis*. 2002. 35: 627-630.
- Won EJ, Choi MJ, Kim MN, Yong D, Lee WG, Uh Y, et al. Fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream isolates, South Korea, 2008-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021. 27: 779-788.
- Won EJ, Choi MJ, Jeong SH, Kim D, Shin KS, Shin JW, et al. Nationwide surveillance of antifungal resistance of *Candida* bloodstream isolates in South Korean hospitals: two years report from Kor-GLASS. *J Fungi*. 2022. 8: 996.
- Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis*. 2012. 65: 510-515.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2024.30.2.73>

**Cite this article as:** Hong SB. Distribution and Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures from 2016 to 2023 years. *Biomedical Science Letters*. 2024. 30: 73-80.