

항진균제 감수성 검사의 현재 - 검사법의 진전과 임상적 적용 -

신 종 희

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실

Current Status of Antifungal Susceptibility Testing: Technical Advances and Clinical Applications

Jong Hee Shin

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwanju, Korea

서 론

최근 진균에 의한 중증 감염의 빈도가 증가함에 따라 항진균제 감수성 검사의 필요성이 제기되었다[1-3]. 전신적 진균감염의 치료에는 오랫동안 amphotericin B와 flucytosine만이 사용되어 왔으나 근래에는 itraconazole, ketoconazole 및 fluconazole 등 이외에도 새로운 triazoles (voriconazole, ravuconazole 및 posaconazole)과 echinocandin 제제(caspofungin, anidulafungin 및 micafungin) 등 다양한 항진균제가 개발되어 생체외 감수성 검사를 통해 선택이 가능해졌다[3]. 또 후천성 면역결핍증 환자에서 발생한 재발성 구인두 칸디다증(oropharyngeal candidiasis)의 치료를 위해 fluconazole을 장기 투여한 경우 fluconazole 내성 *Candida albicans*가 출현했다고 보고[4, 5]됨에 따라 항진균제 내성의 검출도 필요해졌다. 따라서 항진균제 감수성 검사는 최근 큰 진전을 보이고 있다[6-11].

항진균제 감수성 검사는 검사실마다 재현성이 다른 점이 가장 큰 문제였는데, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 1982년부터 항진균제 검사를 위한 소위원회를 구성하여 노력을 한 결과, 1992년 broth macrodilution법을 기초로 한 M27-P법[6]을 문서화하였고, 1995년에는 보다 사용이 간편한 broth microdilution법이 포함된 M27-T법[7]을, 그리고 1997년에는 효모균 검사의 최종단계인 M27-A (approved)를 발표[8]하였다(Table 1). NCCLS에서는 1998년 사상형 진균

감수성 검사인 M38-P를 발표하여 사상형 진균의 감수성 검사법의 표준화도 시도하고 있다[11]. 이와 더불어 NCCLS법을 변형하여 일반 검사실에서 쉽게 이용할 수 있는 다양한 방법들[3]이 시도되고 있다(Table 2). 이러한 방법에는 broth microdilution법을 시행한 후 분광광도계로 판독하는 법, E test, 디스크 확산법 및 유세포 분석기 분석법 등이 있다[3, 12-19]. 증가하는 진균 감염의 적절한 치료제 선택을 위해서는 항진균제 감수성 검사의 제한점, 축적된 정보, 그리고 임상적 응용에 대한 최신지견을 아는 것이 필요하다.

항진균제 감수성 검사는 임상적 결과를 예측할 수 있는가?

1. Azole 항진균제

칸디다에 대한 azole 항진균제 감수성 검사는 임상적 결과를 예견할 수 있다[8, 10]. NCCLS 소위원회에서는 칸디다의 항진균제 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)와 임상적 결과와의 관계를 분석하여 fluconazole과 itraconazole에 대한 MIC breakpoint를 제시하였다(Table 3). 이는 NCCLS macrodilution과 microdilution법을 기준으로 한 것이며 fluconazole에 대한 결과 해석은 점막 및 심부성 칸디다 감염에 적용되며, fluconazole에 자연내성을 갖는다고 알려진 *C. krusei*에는 적용되지 않는다. 또 itraconazole에 대한 MIC breakpoint 해석은 점막 칸디다 감염에만 적용된다[20, 21].

Fluconazole의 MIC와 임상적 결과와의 관계에 대해서는 많은 연구들이 시행되었는데, 이는 주로 후천성 면역 결핍증 환자의 구인두 칸디다증을 대상으로 하였고 항진균제 감수성 검사는 NCCLS macrodilution법이나 microdilution법으로 시행되었다[1, 2, 9, 10]. 이 결과들을 종합하면

접수번호: CM 5-02-01

교신저자: 신종희

(501-757) 광주광역시 동구 학1동 8

전남대학교병원 진단검사의학과

Tel: 062) 220-5342 Fax: 062)224-2518

E-mail : shinjh@chonnam.ac.kr

Table 1. Key features of NCCLS methology for antifungal susceptibility testing of yeasts

Variable	NCCLS Standard
	Yeast, M27-A *
Method	Macrodilution (final volume, 1 mL) Microdilution (final value, 200 μ l)
Inoculum preparation	Spectrophotometric adjustment with use of 0.5 McFarland turbidity standard
Inoculum concentration (final)	0.5 to 2.5 $\times 10^3$ cells/ml
Test medium buffer	RPMI 1640 Morpholinepropanesulfonic acid (MOPS) pH, 7.0
Incubation	
Temperature	35 $^{\circ}$ C
Time	48h (72 h for <i>Cryptococcus neoformans</i>)
Minimum inhibitory concentration (MIC) endpoint determination	Optically clear for amphotericin B, ~80% reduction in growth (macrodilution testing with azoles), prominent decrease in turbidity (microdilution testing with flucytosine and the azole antifungals)

* Method is published in NCCLS document M27-A [8].

NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards.

fluconazole을 사용했을 때의 임상적 치료 성공률은 fluconazole MIC가 8 μ g/mL 이하인 경우는 97%로 매우 높으나 16~32 μ g/mL인 경우는 82%, 그리고 MIC 64 μ g/mL 이상인 경우는 성공률이 60%로 의의 있게 감소하였다. 따라서 fluconazole에 대한 반응은 MIC와 약용량 두 가지가 함께 관여되는 것으로 생각된다[3]. 또 itraconazole을 사용했을 때의 임상적 치료 성공률은 MIC가 0.12 μ g/mL 이하, 0.25~0.5 μ g/mL인 경우 및 1.0 μ g/mL 이상인 경우 각각 90%, 63% 및 53%로 의의 있게 감소하였다(Table 3). 칸디다혈증을 비롯한 중증 칸디다증 환자에서 fluconazole 감수성 성적과 임상적 결과에 대한 연구도 진행되었는데 [21, 22], Lee 등[22]은 fluconazole (400 mg/d)을 사용하여 치료한 경우 치유율은 원인 칸디다 균주가 fluconazole에 감수성인 경우는 79% (19/24), 약용량 의존성 감수성인 경우는 66% (4/6), 그리고 내성인 경우에는 치유된 예가 없었다(0/2)고 보고하였다. NCCLS 소위원회에서는 fluconazole에 대해 MIC 64 μ g/mL 이상이면 내성을, 16~32 μ g/mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 8 μ g/mL 이하인 경우는 감수성을 의미하며, 또 itraconazole에 대해서는 0.125 μ g/mL 이하는 감수성, 0.25~0.5 μ g/mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 1 μ g/mL 이상인 경우는 내성이라는 해석법을 제안하였다.

2. Amphotericin B

NCCLS M27법으로 검사된 대부분의 칸디다 균주의 amphotericin B MIC는 0.25~1 μ g/mL 사이의 좁은 범위로 모여 있다[17, 23]. Rex 등[23]은 백혈구 감소증이 없었던

칸디다혈증 환자에서 분리된 칸디다 균주를 대상으로 NCCLS M27법에 의한 amphotericin B MIC를 검사하였는데, 거의 모든 균주의 MIC가 0.25~1 μ g/mL 사이의 좁은 범위로 모여 있고, 모두 1.0 μ g/mL 이하이었다. 또한 amphotericin B 치료가 실패했던 예들도 amphotericin B에 대해 모두 1.0 μ g/mL 이하의 낮은 MIC를 보였다. 그들은 NCCLS M27법이 amphotericin B 내성균과 감수성인 균을 감별하는데 문제가 있다고 하였다. 칸디다의 amphotericin B 내성을 검출하기 위해서는 NCCLS법보다는 E test나 antibiotic medium 3를 이용한 방법이 좋다는 보고도 있어, Wanger 등[16] 및 Rex 등[24]은 임상적 치료가 실패되었던 환자들에서 분리된 균들을 antibiotic medium 3와 E test로 다시 검사하였으나 이 중 amphotericin B MIC가 증가된 균은 없었다고 한다. 따라서 현재 알려진 항진균제 감수성 검사법은 amphotericin B 내성을 검출하는데 문제가 있다고 생각되고 있다[1-3]. 한편, 칸디다 균주에 있어 amphotericin B 내성은 그 자체가 드문 것처럼 보이며 amphotericin B 치료에 실패한 임상적 예들은 원인 균주의 amphotericin B 내성이 원인이라기보다는 숙주측 요인 때문이라는 주장도 있다[2]. NCCLS법 이외의 다른 방법에 의해 amphotericin B에 대해 내성이나 감수성이 저하되었다고 판정된 균주들은 대개 *C. glabrata*, *C. krsuei* 및 *C. lusitaniae* 등이었다[20]. 앞으로 amphotericin B 감수성 검사는 MIC의 측정방법의 개선과 MIC와 임상적 치료결과와의 관계에 대해 추후 더 많은 연구가 필요하다.

Table 2. Alternative methods for antifungal susceptibility testing*

Test format	Method of endpoint determination	Comments
Microdilution	Visual	Fungitest (Sanofi, Paris) MIC breakpoint panel 19; needs further development
	Colorimetric oxidation-reduction indicator Alamar blue	YeastOne (Trek, Westlake, Ohio) and Asty (Kyokuto, Tokyo) MIC panels; good performance with yeasts and molds
	Other colorimetric redox indicators	Multiple versions using menadione, XTT, and MTT for yeasts and molds
	Colorimetric glucose determination	Rapid susceptibility assay; rapid, quantitative and objective; needs further development
	Spectrophotometric determination of growth	Provides objective, quantitative determination. Performs best with 104 to 105 CFU/mL inoculum and RPMI with 2% glucose good agreement with M27A
	Spectrophotometric determination of ergosterol content	Sterol quantitation method measures reduction in ergosterol content following exposure to fluconazole for 16 h; good agreement with M27A, but only useful for testing azoles
Agar diffusion	Visual disk	Disk diffusion methods for testing fluconazole and caspofungin look promising; use Mueller-Hinton agar with methylene blue and 2% glucose provides sharper zones with fluconazole disk
	Visual E test	Stable agar gradient MIC method; useful for yeasts and molds; most sensitive method for detecting amphotericin B resistance
Flow cytometry	Measures binding of fluorescent dyes	Rapid (2 to 6 h) method; good agreement with M27A but expensive equipment

*Adapted from [3].

3. *Cryptococcus neoformans* 및 사상형 진균

Witt 등[25]은 *C. neoformans*의 fluconazole MIC와 임상적 결과에 대해서 연구하였다. 그들은 NCCLS M27법이 RPMI 배지에서 *C. neoformans*가 잘 자라지 않기 때문에 fluconazole 내성균주의 검출이 어렵고 임상적 결과와 관련을 보이지 않았다고 하였다. 또 RPMI 배지 대신에 yeast nitrogen base 배지를 사용하여 검사한 fluconazole MIC 결과가 임상적 결과와 상관성을 보였다고 하였으나, 아직 보편성을 얻지 못하고 표준화도 안 된 상태이다 [3, 21]. 한편, 사상형 진균에 대한 감수성 검사로 M38-P가 발표되어 검사방법의 표준화가 수립되었고[11], 앞으로 가까운 미래에 임상적 결과와의 관계도 평가될 것으로 생각된다.

항진균제 검사를 시행하는데 있어 문제점은 무엇인가?

가장 중요한 문제점은 fluconazole 등 azole계의 MIC 판정에 있어 재현성이 부족하다는 점이다[3, 21]. 그 이유로는 첫째, 일부 칸디다 균주는 RPMI 배지에서 잘 자라지 않고, 둘째, 육안적 판정에 따른 오류의 가능성이 있으며 (NCCLS microdilution법의 경우 azole의 MIC는 48시간 배양 후 성장대조 well에 비해 균 성장이 현저히 감소된 지점으로 육안 판정), 세째, trailing 효과 등이 있다[4, 26, 27].

Trailing 효과는 fluconazole 등 azole계 약제의 fungistatic activity로 인해 시험관내 약제 농도가 계속 증가해도 균의 증식이 부분적으로 계속 관찰되는 현상이다

Table 3. Interpretive guidelines for in vitro susceptibility testing of yeast isolates using National Committee for Clinical Laboratory Standards approved methods

Antifungal agent	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretation	Clinical outcome (% success)
Fluconazole	≤ 8.0	Susceptible	97
	16-32	Susceptible-dose dependent	82
	≥ 64	Resistant	60
Itraconazole	≤ 0.12	Susceptible	90
	0.25-0.5	Susceptible-dose dependent	63
	≥ 1.0	Resistant	53
Flucytosine	≤ 4.0	Susceptible	Not available
	8-16	Intermediate	Not available
	≥ 32	Resistant	Not available

Table is adapted from reference [3].

Table 4. Typical fluconazole and itraconazole MICs for *Candida* species isolates *

Species	No. tested	Antifungal agent	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	% By category		
				Susceptible	Susceptible dose dependent	Resistant
<i>Candida albicans</i>	1117	Fluconazole	0.25	98	1	1
		Itraconazole	0.06	96	3	1
<i>Candida glabrata</i>	336	Fluconazole	8.0	71	22	7
		Itraconazole	0.5	8	60	32
<i>Candida parapsilosis</i>	301	Fluconazole	0.5	100	0	0
		Itraconazole	0.12	67	33	0
<i>Candida tropicalis</i>	209	Fluconazole	0.5	98	1	1
		Itraconazole	0.12	67	29	4
<i>Candida krusei</i> [†]	39	Fluconazole	32	10	54	36
		Itraconazole	0.5	8	51	41

* Adapted from [3].

[†]*C. krusei* is considered innately resistant to fluconazole irrespective of MIC value.

NCCLS interpretive criteria: Susceptible, fluconazole $\leq 8.0 \mu\text{g/mL}$, itraconazole $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$; Susceptible-dose dependent, fluconazole, 16 to 32 $\mu\text{g/mL}$, itraconazole 0.25-0.5 $\mu\text{g/mL}$; Resistant, fluconazole $\geq 64 \mu\text{g/mL}$, itraconazole $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$.

[4, 26, 27]. 이 효과를 보이는 균주는 대개 24시간 배양 후 감수성을 보이거나 48시간 후엔 MIC가 64 $\mu\text{g/mL}$ 이상으로 증가되므로, NCCLS의 권장대로 48시간 후 MIC를 판정하게 되면 azole 내성으로 잘못 판정될 수 있다[26, 27]. 연구결과 trailing 효과는 균의 내성을 의미하는 것이 아니며, 생체에서도 감수성이었다[10]. Trailing 효과를 보이는 칸디다 균에 대한 해결방법은 다음 몇 가지가 알려져 있다. 첫째, microdilution법(spectrophotometric method 포함)을 시행한 후 fluconazole MIC를 판정할 때 대조에 비해 성장이 50% 억제된 최소농도로 판정한다[3, 18, 19].

둘째, fluconazole (8 및 16 $\mu\text{g/mL}$)이 포함된 CHROMagar *Candida* 등을 이용한 한천회석법[4, 26, 27, 28]이나 NCCLS macrodilution법으로 확인 검사를 시행한다. 셋째, *C. albicans*의 azole 감수성 검사를 시행할 경우 RPMI-2% glucose 배지 및 더 높은 농도(10^4 CFU/mL)의 균액을 사용한다. 그 외 최근에는 ergosterol 합성 정량 측정법 등[3, 21, 29]도 시도되고 있다.

이 등[18]은 *C. albicans*의 fluconazole 감수성 검사에서 있어 NCCLS법의 문제점을 해결하고자 NCCLS법을 변형시킨 방법을 시도하였다. 첫째 일부 *C. albicans* 균주들

Table 5. General patterns of susceptibility of *Candida* species

<i>Candida species</i>	Fluconazole	Itraconazole	Flucytosine	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD to R	SDD to R	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	SDD to R	I-R	S-I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S to R

* Adapted from [20].

Abbreviations: S, susceptible; SDD, susceptible-dose dependent; I, intermediate; R, resistant.

이 RPMI 1640 배지에서 잘 자라지 못하는 문제점을 해결하기 위해 RPMI-2% glucose 배지를 이용하여 broth microdilution법을 시행하였고, 둘째 균농도는 NCCLS의 권장 농도(10^3 CFU/mL)보다 더 높은 농도(10^4 CFU/mL)를 사용하였으며, 셋째 MIC 판정은 분광광도계를 이용하였고 대조 well에 비해 성장이 50% 억제된 well을 MIC로 정하였다. 그 결과 NCCLS macrodilution법 및 한천 희석 선별법과의 일치율이 매우 높았으며, 성장대조 well의 평균 흡광도 및 MIC endpoint인 well과 그 이전 well과의 흡광도 차이는 RPMI 배지에 비해 의의있게 더 높아 MIC 판정이 더 용이하였고, trailing 효과를 보이는 *C. albicans*에서도 쉽게 fluconazole 감수성 균주로 확인 가능하였다. 또 이 등[19]은 칸디다 균종에 따라 spectrophotometric microdilution법과 NCCLS macrodilution법의 일치율에 차이가 있음을 관찰하였다. 그들은 broth microdilution법으로 fluconazole 감수성 검사를 시행한 후 약제가 들어있지 않은 성장대조 균액에 비해 흡광도가 80% (Spec-80%) 또는 50% (Spec-50%) 감소한 지점으로 fluconazole MIC를 각각 판정하였고, 이를 NCCLS broth macrodilution법 결과와 각각 비교하였다. 그 결과, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*와 *C. krusei* 균주의 경우 Spec-80% 혹은 Spec-50%를 기준으로 MIC를 판정했을 때, microdilution법과 macrodilution법의 일치율은 48시간 배양 모두에서 100%이었다. 그러나 *C. albicans*와 *C. tropicalis*의 경우는 48시간 배양 후 Spec-80% 기준으로 MIC를 판정했을 때 macrodilution법과의 일치율은 각각 75.0% 및 57.1%로 매우 낮았지만, Spec-50%를 기준으로 판정했을 때는 일치율이 97.9% 및 100%로서 Spec-80%에 비해 증가함을 알 수 있었다. 따라서 NCCLS법의 권장대로 fluconazole 감수성 검사를 microdilution법으로 실시하고 48시간 배양 후 MIC를 판정할 경우 Spec-80%보다는 Spec-50%로 판정하는 것이 더 적합하다고 생각된다[3, 18, 19].

항진균제 감수성 정보를 어떻게 임상적으로 이용할 것인가?

지난 10년간 혈액에서 분리된 칸디다 균주에 대한 각

국의 보고들을 종합할 때, azole에 대한 획득 내성의 증가는 없었고[30], 칸디다는 균종간에 azole에 대한 내재성 내성이 차이가 있음이 보고되었다[3]. 이 결과들을 종합하면 fluconazole에 자연 내성이 있다고 알려진 *C. glabrata*와 *C. krusei* 균주 중 내성 균주는 각각 7% 및 36%인 반면에, *C. albicans*, *C. tropicalis* 및 *C. parapsilosis*는 fluconazole에 대해 내성인 균주가 1% 이내이다(Table 4). 또한 *C. albicans*의 fluconazole에 대한 획득내성은 주로 fluconazole 치료를 장기간 받는 구인두칸디다증 HIV 환자에서만 관찰되고[4, 5, 31] 침습성 칸디다증에서는 매우 드물다[30, 32]. 따라서 칸디다 균종의 동정은 항진균제에 대한 내성을 알아내는 지표가 될 수 있다(Table 5) [2, 3, 20]. 예를 들어 혈액성 감염의 원인균이 *C. albicans*, *C. tropicalis* 및 *C. parapsilosis*이라면 통상의 amphotericin B (0.6 mg/kg/d) 혹은 fluconazole (6 mg/kg/d)로 치료 가능하다[20]. 그러나 *C. glabrata*이라면 azole계 항진균제와 amphotericin B 둘 다에 감수성이 저하되어 있으므로 초기치료에 고용량의 amphotericin B (0.7 mg/kg/d)나 fluconazole (12 mg/kg/d) 치료가 권장된다. 또 원인균이 *C. krusei*이라면 고용량의 amphotericin B (1 mg/kg/d)가 권장되고, *C. lusitaniae*라면 amphotericin B에 내성이 있는 균주도 있으므로 fluconazole (6 mg/kg/d)이 치료제로 권장된다[20]. 또 보통 *Trichosporon*, *Aspergillus terreus*, *Fuvarium* 및 *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium proliferans* 등도 amphotericin B에 내성이 있다고 알려져 이 균의 동정이 치료방침을 결정하는데 이용될 수 있다 [3].

덧붙여, 항진균제 감수성 결과를 임상적으로 이용함에 있어서 먼저 고려해야 할 것은 진균감염 환자에서 항진균제 치료의 임상적 효과를 예견하는 지표로서 생체의 감수성 결과보다는 숙주측 요인이 더 중요하다는 점이다. 예를 들어 혈액에서 *C. parapsilosis*가 연속 분리되는데 amphotericin B 치료에 반응이 없다면 항진균제 감수성 결과를 고려하기 전에 혈관 카테터의 존재 유무를 확인하는 것이 필요하다. 카테터 연관 감염일 경우 반드시 카테터를 제거하고, 혈액배양이 음성이 되고 2주 후까지 계속 항진균제를 사용하는 것이 권장된다[34]. 또 혈액에서

*Fusarium species*가 분리되고, amphotericin B 치료에 반응이 없다면, 항진균제 치료보다 말초혈액 백혈구 수 교정이 더 중요하다. Amphotericin B는 고용량(1~1.5 mg/kg/d)이나 lipid formulation (5 mg/kg/d 이상) 사용이 권장된다.

검사실에서 항진균제 감수성 검사 시행이 권장되는가?

현재 일상적 항진균제 감수성 검사는 권장되지 않는다 [2, 3, 33]. 그 대신 감염 병소(심부)에서 분리된 칸디다 균주를 species level까지 동정하고, 사상형 진균의 genus level까지 동정하여 이를 토대로 항진균제를 선택하는 것이 권장된다. 구인두 칸디다증(후천성 면역결핍증)의 경우 azole에 대해 반응이 없는 환자에게 fluconazole이나 itraconazole 감수성 검사가 유용하기도 하지만 일상적 항진균제 감수성 검사는 권장되지 않는다. 또 최근 인면역결핍 바이러스 감염 환자에서 HAART (highly active antiretroviral therapy) 치료가 보편화됨에 따라 재발성의 구인두 칸디다증이 드물어짐에 따라 fluconazole 내성 *C. albicans*는 더 이상 문제가 되지 않을 거라는 보고도 있다. 따라서 항진균제 감수성 검사는 침습성 칸디다증에서 분리된 칸디다(특히 *C. albicans*가 아닌 균) 균에 대해서도 검사 요구가 있는 경우에만 선택적으로 시행하도록 권장되고 있다. 한편, 크립토코크스증은 재발성 혹은 재감염의 균주에 대한 fluconazole 감수성 검사는 유용할 수 있으나, 해석 기준은 아직 없으며, 사상형 진균 감염에 대해서도 균주의 감수성 검사는 권장되지 않으며 해석 기준도 아직 없다. 그러나, 역학적 조사의 일환으로 주기적으로 선택된 일부 칸디다 균주에 대한 감수성 검사하거나, 한 기관내 antibiogram을 설정하기 위해 amphotericin B, fluconazole, itraconazole 및 5-FC 등에 대해 항진균제 감수성 검사가 권장된다.

결론

현재까지 항진균제 감수성 검사는 세균의 감수성 검사처럼 잘 개발되거나 이용되고 있지는 않다. 그러나, 증가하는 칸디다 감염의 적절한 치료제 선택을 위해서는 항진균제 감수성 검사의 제한점, 축적된 정보, 그리고 임상적 응용에 대한 최신지견을 아는 것이 필요하다. 현재 항진균제 감수성 검사는 fluconazole과 itraconazole에 대해 임상적 결과를 예측할 수 있으며, 감수성 검사를 시행하는 데는 무엇보다도 azole 감수성 검사에서 관찰되는 trailing 효과를 주의하여 판정하여야 한다. 또 일상적으로 항진균제 감수성 검사를 시행하는 것보다 균의 동정을 정확히 하여 치료에 지침이 되도록 하는 것이 바람직하다. 항진균제 감수성 검사는 방법의 개선, 감수성 결과와의 관계에 대한 보다 깊은 연구를 통해 가까운 미래에

는 진균감염의 적절한 치료를 위하여 세균의 항균제 감수성 검사처럼 일상적 검사로서 검사실에서 이용될 수 있으리라 생각된다.

참고 문헌

1. Espinel-Ingroff A. *Clinical relevance of antifungal resistance. Infect Dis Clin North Am* 1997;11:929-44.
2. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. *Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis* 1997;24:776-84.
3. Pfaller MA, Yu WL. *Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications. Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1227-61.
4. Tortorano AM, Viviani MA, Barchiesi F, Arzeni D, Rigoni AL, Cogliati M, et al. *Comparison of three methods for testing azole susceptibilities of Candida albicans strains isolated sequentially from oral cavities of AIDS patients. J Clin Microbiol* 1998;36:1578-83.
5. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Engelmann E, Trautmann M. *Comparative evaluation of three antifungal susceptibility test methods for Candida albicans isolates and correlation with response to fluconazole therapy. J Clin Microbiol* 1996;34:3208-11.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Proposed standard M27-P. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992.*
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Tentative standard M27-T. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.*
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.*
9. Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. *Susceptibility testing of fungi: Current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. J Clin Microbiol* 1996;34:489-95.
10. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. *Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections. Clin Infect Dis* 1997;24:235-47.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

- Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M38-P. Villanova, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998*
12. 신중희. 향진균제 감수성 검사와 임상적 응용. *대한화학요법학회지* 1998;16:291-8.
 13. Barry AL, Brown SD. A fluconazole disk diffusion susceptibility test procedure for confirming susceptibility of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1996;34:2154-7.
 14. van Eldere J, Joosten L, Verhaeghe A, Surmont I. Fluconazole and amphotericin B antifungal susceptibility testing by National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method compared with E-test and semiautomated broth microdilution test. *J Clin Microbiol* 1996;34:842-7.
 15. Simor AE, Goswell G, Louie L, Lee M, Louie M. Antifungal susceptibility testing of yeast isolates from blood cultures by microbroth dilution and the E test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:693-7.
 16. Wanger A, Mills K, Nelson PW, Rex JH. Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method for antifungal susceptibility testing: Enhanced ability to detect amphotericin B-resistant *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2520-2.
 17. 김 민, 임우현, 신중희, 서순팔, 양동욱. E-test를 이용한 *Candida* species의 향진균제 감수성 검사. *대한임상병리학회지* 1999;19:78-85.
 18. 이지연, 신중희, 이경원, 용동은, 양성진, 서순팔 등. RPMI 배지 및 RPMI-2% Glucose 배지를 이용한 *Candida albicans*의 Fluconazole 감수성 검사. *대한진단검사의학회지* 2002;22:188-95.
 19. 이지연, 신중희, 이경원, 용동은, 채명중, 서순팔 등. *Candida* 균종의 Fluconazole 감수성 검사를 위한 Spectrophotometric Broth Microdilution법의 평가. *대한진단검사의학회지* 2002;22:In Press.
 20. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:662-78.
 21. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:643-58.
 22. Lee SC, Fung CP, Huang JS, Tsai CJ, Chen KS, Chen HY, et al. Clinical correlates of antifungal macrodilution susceptibility test results for non-AIDS patients with severe *Candida* infections treated with fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2715-8.
 23. Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:40-44.
 24. Rex JH, Cooper CR Jr, Merz WG, Galgiani JN, Anaissie EJ. Detection of amphotericin B-resistant *Candida* species in a broth-based system. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:906-9.
 25. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, Milefchik EN, Leal MAE, Haubrich RH, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1996;22:322-8.
 26. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Redding SW, Rinaldi MG, et al. Interpretation of trailing endpoints in antifungal susceptibility testing by the National Committee for Clinical Laboratory Standards Method. *J Clin Microbiol* 1998;36:153-6.
 27. Patterson TF, Revankar SG, Kirkpatrick WR, Dib O, Fothergill AW, Redding SW, et al. Simple method for detecting fluconazole-resistant yeasts with chromogenic agar. *J Clin Microbiol* 1996;34:1794-7.
 28. 신중희, 김민, 김중필, 서순팔, 양동욱. 한천희석법을 이용한 *Candida* Species의 Fluconazole 내성 선별. *대한화학요법학회지* 1999;17:199-210.
 29. Arthington-Skaggs BA, Jradi H, Desai T, Morrison CJ. Quantitation of ergosterol content: novel method for determination of fluconazole susceptibility of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1999;37:3332-7.
 30. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Doern GV, Brandt ME, et al. Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:217-22.
 31. Cameron ML, Schell WA, Bruch S, Bartlett JA, Waskin HA, Perfect JR. Correlation of in vitro fluconazole resistance of *Candida* isolates in relation to therapy and symptoms of individuals seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2449-53.
 32. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of

- Pathogens of Epidemiologic. Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
33. Rex JH, Pfaller MA, Rinaldi MG, Polak A, Galgiani JN. Antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:367-81.
34. Shin JH, Shin DH, Song JW, Kee SJ, Suh SP, Ryang DW. Electrophoretic karyotype analysis of sequential *Candida parapsilosis* isolates from patients with persistent or recurrent fungemia. *J Clin Microbiol* 2001;39:1258-63.