

Current Status of Antifungal Susceptibility Testing: Methods and Clinical Application

Jong Hee Shin

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

During the past two decades, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) antifungal susceptibility testing methods for both yeasts and molds have been developed and established in response to increasing invasive fungal infections and the release of multiple new antifungal agents. In addition, other methods including Etest, the disk diffusion test, and some CLSI modification methods have been intensively studied. Antifungal susceptibility tests are now routinely used for local epidemiological surveys to determine the susceptibility patterns of clinical isolates of fungi, the degree of antifungal activity of newly developed antifungal agents, and to predict the clinical outcomes of antifungal therapy for patients

with *Candida* infections. It is anticipated that in the near future, antifungal susceptibility tests that can detect amphotericin B resistance, that can be used to establish the minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints of molds, and that can provide increased clinical guidance for antifungal therapy, will be developed. This review focuses on the various methods used for antifungal susceptibility testing and the clinical utility of antifungal susceptibility testing. (Korean J Clin Microbiol 2009;12:154-158)

Key Words: Antifungal susceptibility, *Candida*, Molds, Amphotericin B, CLSI

서 론

항진균제 감수성 검사는 진균 감염 빈도의 증가와 새로운 항진균제의 개발에 맞추어 검사법과 임상적 이용 측면에서 많은 진전을 보이고 있다[1-3]. 표준화되고 재현성 있는 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 항진균제 감수성 검사법이 문서화되었고[4-6], 칸디다 균종의 생체의 감수성 결과에 따른 해석 지침이 발표되면서 치료 결과를 예측하기 위한 항진균제 검사의 임상적 이용이 현실화되기 시작하였다(Table 1)[4,6]. 또한 검사실에서 일상적으로 사용이 용이하면서 CLSI법과 결과가 일치하는 검사법의 개발에 연구가 집중되었다(Table 2)[1-3]. 현재 항진균제 감수성 검사는 특정 병원이나 지역에서 분리된 진균의 항진균제 감수성 양상을 알아보는 역학적 검사에 사용되며, 새로 개발된 항진균제의 각종 진균에 대한 항진균 활성을 알아보고, 또 항진균제 치료의 임상적 결과를 예측하기 위한 일상적 검사로 사용되고 있다[3]. 여기에서는 항진균제 감수성 검사의 검사방법과 임상적 이용에 대한 최신 지견에 대해 요약하였다.

항진균제 감수성 검사법

1. CLSI 액체 배지 검사법

CLSI에서는 초기에 표준화된 항진균제 감수성 검사법으로 시험관에서 감수성 검사를 시행하는 액체배지 대량희석법(broth macrodilution method)을 개발하였으나 후에 많은 균주의 검사가 가능하도록 마이크로플레이트에 이 방법을 적용한 액체배지 미량희석법(broth microdilution method)을 개발하였다[4]. CLSI 표준 액체배지 검사법으로는 효모균(칸디다와 크립토크쿠스)에 대해서는 CLSI M27-A3[4], 그리고 사상형 진균(아스페르길루스, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii*)을 위한 CLSI M38-A[5]가 있다. CLSI 문서에는 amphotericin B, flucytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole 뿐 아니라 새로운 triazoles (posaconazole, ravuconazole 및 voriconazole) 및 echinocandin (anidulafungin, caspofungin 및 micagunin) 항진균제에 대한 감수성 검사가 포함되어 있다[4,5].

CLSI-M27법에서는 새로 개발된 echinocandin 항진균제에 대한 칸디다 감수성 검사의 MIC 판정기준을 RPMI 1640 배지에서 35°C에서 24시간 배양한 후 현저히 성장이 감소된 농도(대조에 비해 50% 이상 억제)로 정하였다[4,7]. 이 조건은 검사실 간의 재현성 있는 결과를 제공하며 균주 중에서 생체의 및 동물실험에서 감수성이 저하된 FSK1 유전자 돌연변이가 있는

Received 18 August, 2009, Revised 9 September, 2009

Accepted 15 October, 2009

Correspondence: Jong Hee Shin, Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, 671, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. (Tel) 82-62-220-5342, (Fax) 82-62-224-2518, (E-mail) shinjh@chonnam.ac.kr

Table 1. Interpretive guidelines for *in vitro* susceptibility testing of *Candida* spp. using CLSI M27 reference methods*

Antifungal agent	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/mL}$)				
	Susceptible (S)	Susceptible-dose dependent (SDD)	Intermediate (I)	Resistant (R)	Nonsusceptible (NS)
Anidulafungin	≤ 2				> 2
Caspofungin	≤ 2				> 2
Fluconazole	≤ 8	16 ~ 32		≥ 64	
Flucytosine	≤ 4		8 ~ 16	≥ 32	
Itraconazole	≤ 0.125	0.25 ~ 0.5		≥ 1	
Micafungin	≤ 2				> 2
Voriconazole	≤ 1	2		≥ 4	

*Table is adopted from CLSI M27-S3 (2008).

Table 2. Current methods commonly used for antifungal susceptibility testing

Method	Comments
CLSI M27-A3	Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts (<i>Candida</i> spp. and <i>Cryptococcus neoformans</i>); testing amphotericin B, flucytosine, azoles (fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, and voriconazole), and echinocandins (anidulafungin, caspofungin, and micafungin; test medium, RPMI 1640 medium with 0.2% glucose; inoculums density, $0.5\text{--}2.5 \times 10^3$ cfu/mL; microdilution plates, 96 flat-bottom wells; MIC reading time point (general) and method, 48 h and visual, respectively.
CLSI M38-A2	Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp., <i>Pseudallescheria boydii</i> , and the mycelial form of <i>Sporothrix schenckii</i>); testing amphotericin B, flucytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, anidulafungin, caspofungin, micafungin, ciclopirox, and griseofulvin; test medium, same as M-27; inoculums density, $0.4\text{--}5 \times 10^4$ cfu/mL; MIC reading time point, 24 h (<i>Rhizopus</i>), 48 h most others (<i>Aspergillus</i>), 72 h (<i>Pseudallescheria boydii</i>); MIC reading method, visual.
CLSI M44-A	Methods for antifungal disk diffusion testing of yeasts; for testing fluconazole and voriconazole; use Mueller-Hinton agar with methylene blue and 2% glucose provides sharper zones with fluconazole disk.
Etest	Commercially available agar-based diffusion method, (AB BioDisk, Solna, Sweden) which enables the determination of MIC values; useful for yeasts and molds; testing amphotericin B, fluconazole, itraconazole, flucytosine, voriconazole and caspofungin; most sensitive method for detecting amphotericin B resistance.
EUCAST method	Standard methods of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing; test medium, RPMI 1640 medium with 2% glucose; inoculums density, $1\text{--}5 \times 10^5$ cfu/mL; microdilution plates, 96 flat-bottom wells; MIC reading time point and method for <i>Candida</i> spp., 24 h and spectrophotometric (530 nm), respectively; MIC reading time and endpoint for <i>Aspergillus</i> and molds, 48 h and no growth, respectively.
YeastOne	Commercially available Colorimetric microdilution method (Trek, Westlake, Ohio, USA) based on the CLSI methodology; use of RPMI with 2% glucose and Alamar blue; testing amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, flucytosine, voriconazole and caspofungin.
Vitek 2	Fully automated commercial antifungal susceptibility test system (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) that determines the MIC endpoint spectrophotometrically; testing amphotericin B, fluconazole, flucytosine, and voriconazole.

균주의 내성을 검출할 수 있다[7]. 한편, 사상형 진균의 감수성 검사에 있어서 echinocandin 항진균제는 세포벽의 합성을 억제하는 기전으로 작용하기 때문에 이미 형성된 세포벽에는 효과가 없어 액체배지 검사법에서 확실한 MIC (minimum inhibitory concentration) endpoint를 보이지 않는 경우가 많다. 따라서 사상형 균주에 대한 echinocandin 항진균제의 활성 지표로 MIC 대신 MEC (minimum effective concentration)가 제시되었다[5]. MEC는 균의 성장 변화를 현미경으로 관찰하여 현저한 형태학적 변이(작고, 둥글고 뭉친 군사형태)를 보이는 항진균제의 최소농도로 정의된다[8].

2. CLSI법을 변형한 액체배지 검사법

CLSI 액체배지 검사법의 주요 단점의 하나는 끌림 성장 (trailing growth)이 관찰된다는 점이다. 끌림 성장 현상이란 일부(약 5%) 칸디다 균주의 azole 감수성 검사에서 관찰되는데, 약제농도가 증가하여도 대조 well에 비해 감소하긴 하지만 지속적인 성장을 보이는 것을 말한다[9-11]. 주로 *Candida albicans*와 *Candida tropicalis*에서 보고되며 24시간에는 감수성으로 판정되다가 48시간 배양 후 내성으로 잘못 판정된다[9,10]. 끌림 성장이 나타나는 이유는 azole 항진균제가 칸디다의 성장

을 불완전하게 억제하기 때문으로 생각되고 있다. 끌림 성장을 보이는 균주는 동물실험에서 fluconazole에 매우 감수성이었기 보고되었다[11]. 이러한 끌림 성장은 azole 감수성 검사의 해석에서 가장 어려운 문제로 등장하여 이러한 끌림 성장 문제를 해결하기 위한 변형법이 소개되고 있다.

유럽 임상미생물 및 감염병학회(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)는 CLSI법을 변형한 EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)법을 채택하였다[12]. EUCAST법은 CLSI M27-A2법의 단점인 끌림 성장을 최소화하기 하기 위해 24시간 배양 후 MIC를 분광광도계로 판정한다[9]. 주로 칸디다가 대상이며 *Cryptococcus neoformans*와 다른 비발효 효모균에는 적용되지 않는다. EUCAST법에 의한 칸디다의 fluconazole, itraconazole, posaconazole 및 voriconazole 감수성 검사를 CLSI M27법과 비교한 결과, 3배 희석배수 내 일치율은 매우 높았으나, 감수성 내성 범주 일치율이 4가지 항진균제 모두에서 낮아서 very major error가 fluconazole은 9%, voriconazole은 50%나 관찰되었다[12]. 따라서 CLSI breakpoints는 EUCAST에 의해 얻어진 결과를 해석하는데 적합하지 않으며 EUCAST 항진균제 감수성 검사 소위원회에서는 칸디다에 대한 EUCAST MIC breakpoints를 문서화하는데 현재 계속 노력하고 있다.

Sensititre Yeast One (TREK Diagnostic Systems, Cleveland, Ohio)법은 끌림 성장을 보이는 균주의 azole 항진균제 MIC 판정의 어려움을 해결하기 위해 색을 띤 지시제를 넣어 MIC를 육안으로 판정하도록 고안한 방법이다. 이 방법은 CLSI M27법을 약간 변형하여 2% glucose를 첨가한 RPMI 배지를 사용하고 산화 환원 색소지시약으로 alamar blue를 사용한다. Sensititre Yeast One과 CLSI 법을 이용하여 칸디다 감수성 검사를 한 결과, 두 검사의 일치도는 대체로 높았으나[13,14], 범주오차가 존재하여 very major discrepancies (fluconazole 7.6%, itraconazole 7%)가 관찰되었다[13].

VITEK-2 시스템을 이용한 항진균제 감수성 검사인 AST-YS01 (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)는 최초로 자동화된 항진균제 감수성 검사로서 amphotericin B, fluconazole, voriconazole 및 5-FC를 검사한다. 분광광도계를 이용하여 판독함으로써 끌림 성장을 최소화한 제품으로, 외국의 다기관 연구에 의하면 재현성이 좋고 CLSI M27법과의 일치율이 매우 높다고 보고되었다[15,16]. 국내 균주를 대상으로 한 VITEK-2 항진균제 감수성 검사를 시행했을 때 CLSI M27A법과의 일치율이 매우 높고, 평균 16시간 배양 후 판독이 될 수 있는 신속한 검사 방법임을 확인할 수 있었다[17]. 그러나 국내 분리 균주 중에는 항진균제 내성 균주가 매우 드물기 때문에 VITEK-2 검사에서 내성을 보이는 균주는 재검과 확인이 필요하다[17].

3. Etest 및 디스크 확산법

Etest (AB BIODISK, Solna, Sweden)는 다양한 효모균과 사상균에 대해 amphotericin B, fluconazole, itraconazole, flucytosine, voriconazole, posaconazole 및 caspofungin의 활성을 측정할 수 있다[3]. 숙련된 검사자가 판독한다면 CLSI법과 상당히 잘 일치하는 재현성이 있는 방법이다. 특히 Etest로 amphotericin B 검사를 하면 감수성 균주와 내성 균주를 쉽게 감별할 수 있을 정도의 넓은 범위의 농도를 나타내므로 Etest는 amphotericin B 내성 균주의 검출에 CLSI 액체배지 미량희석법보다 좋다고 알려져 있다[18]. Etest에는 2% glucose를 첨가한 RPMI 1640 배지 등 다양한 배지가 이용되어 왔는데, 최근 Mueller-Hinton-methylene blue agar를 사용하면 억제대가 명백하여 판독이 용이하다고 보고되었다[19]. Etest는 아스페르길루스, *Fusarium* 등의 사상형 진균에 대한 amphotericin B 검사에도 CLSI법과 비교적 높은 일치율(88%)을 보였다[20].

디스크 확산법은 flucytosine, fluconazole 및 voriconazole 같은 수용성 제제에 적합한 법이며, 칸디다 감수성 검사를 위한 CLSI M44-A법이 개발되었다[6]. 칸디다의 fluconazole에 대한 디스크 확산법과 CLSI법을 비교한 결과 디스크 확산법은 재현성이 좋고 CLSI법과 좋은 일치율을 보였다[21]. 표준화된 디스크 확산법은 2% glucose와 methylene blue가 든 Mueller-Hinton agar를 사용한다[6]. 이 배지는 명백한 억제대를 나타내고 억제대 내 성장이 적어 억제대 지름의 해석이 용이하여 2% glucose만이 첨가된 Mueller-Hinton agar에 비해 더 우수하다. CLSI 디스크 확산법에는 칸디다의 fluconazole, itraconazole, voriconazole 및 flucytosine에 대해 억제대 해석 지침이 있다[6]. 디스크 확산법은 새로 소개된 항진균제를 다양한 진균을 검사하는데도 좋은 모델이 된다. 사상형 진균의 posaconazole 검사, 아스페르길루스의 micafungin 검사, 아스페르길루스와 *Fusarium*에 대한 caspofungin 검사 등이 시행되었으며 칸디다 이외의 균종과 그 외 항진균제에 대한 breakpoint도 연구 중이다[3].

항진균제 감수성 검사의 MIC Breakpoints

최근 칸디다의 항진균제 MIC와 임상적 결과와의 관계에 대한 연구 결과가 더 축적됨에 따라 항진균제 감수성 검사의 해석 breakpoints가 칸디다증의 치료를 적정화하는 데 보조적으로 유용하다고 평가되었다[3,4,22]. 현재 CLSI M27법에는 칸디다의 fluconazole, itraconazole, voriconazole과 flucytosine에 대해 내성, 약제용량의존성 감수성(중간) 및 감수성의 breakpoints가 문서화되어 있다(Table 1). 그런데 echinocandins (caspofungin, micafungin과 anidulafungin)에 대해서는 감수성(MIC 2.0 mg/L) 및 비감수성(MIC >2.0 mg/L)의 breakpoint만이 설정되어 있다[4]. 이는 임상 검체에서 분리된 칸디다 균주의 99.7%

가 echinocandin의 감수성 범주에 포함되어 있고, 높은 echinocandin MICs를 갖는 칸디다 균주가 아직까지는 드물어 아직 내성 breakpoints를 확립하지 못하였기 때문이다[3].

Amphotericin B에 대한 생체의 내성의 검출은 현재 항진균제 감수성 검사의 가장 어려운 문제 중의 하나이다. 대부분의 칸디다 균주는 CLSI법을 포함한 대부분의 검사법에 의해 좁은 범위의 MIC 결과를 보인다. CLSI M27법에서 RPMI 배지 대신 antibiotic medium 3를 사용하면 칸디다의 amphotericin B 내성을 더 잘 검출한다는 보고가 있었으나, 이 배지가 lot에 따라 결과가 상당히 다르거나 다른 기술적인 인자에 의해 영향을 받음이 보고되었다[3,23]. 반면 감수성 검사로서 Etest를 이용하면 보다 넓은 범위의 MIC 결과를 얻을 수 있다[3,18]. 그러나 Etest를 포함한 5가지 항진균제 감수성 검사법을 이용한 연구에서도 amphotericin B의 생체의 검사결과와 생체내 연관성을 확인할 수 없었다[3,24]. 결론적으로 amphotericin B 감수성 검사는 검사법의 개발뿐 아니라 임상적 결과와 연관된 연구가 더 필요하다.

항진균제 감수성 검사의 실제적 이용

항진균제 감수성 검사는 현재 개발 중이거나 사용 가능한 항진균제의 진균에 대한 활성 범위를 정하는 데 도움을 주고 있다. 그러나 임상 검체에서 분리된 모든 진균 균주에 대해 일상적으로 항진균제 감수성 검사를 시행하는 것은 필요하진 않다. 그 이유는 항진균제를 사용한 후 이에 대해 내성을 획득한 균주는 아직 상대적으로 드물기 때문이다. 따라서 진균의 균종을 동정하는 것만으로도 충분히 항진균제 내성 정보를 얻을 수 있다. 더구나 사상형 진균이나 드문 균종에 대해서는 아직 MIC 결과를 해석하기도 쉽지 않다. 따라서 현재 검사실에서 시행하는 항진균제 감수성검사의 대상은 주로 칸디다 균주이며, 혈액 등 침습적 감염의 병소에서 균이 분리된 경우, 항진균제 예방요법을 받고 있는 환자에서 분리된 경우, 치료에 반응하지 않는 경우 검사를 시행하는 것이 권장된다[2]. 현재 혈액에서 분리된 *C. albicans*의 경우 항진균제 내성이 흔치 않으므로 이 균종에 대한 정규적인 항진균제감수성 검사는 일반적으로 권장되고 있지는 않다. 전문가들은 혈액이나 무균 검체에서 *C. glabrata*가 분리된 경우나 드문 칸디다 균종이 분리된 경우 그리고 항진균제 치료에 반응이 실패하거나azole 내성이 강력히 의심되는 경우에 항진균제 감수성 검사를 실시하도록 권하고 있다[3,25].

결 언

최근 20년 동안 진균감염의 빈도가 증가되고 다양한 전신성 항진균제가 개발됨에 따라 항진균제 감수성 검사의 필요성이

증가되었다. 특히 최근에는 새로운 항진균제의 개발과 사용으로 인해 내재성 내성을 가진 진균에 의한 기회감염의 빈도가 크게 증가하였고, 항진균제에 대한 획득 내성도 보고되고 있다. 따라서 이러한 변화에 맞추어 항진균제 치료를 적정화하고 임상적 결과를 예측하기 위한 항진균제 감수성 검사의 역할에 지속적으로 관심을 가져야 할 필요가 있다. 항진균제 감수성 검사는 아직도 많은 문제점이 있으나 점차 검사법이 향상되고 항진균제 선택 범위가 넓어짐에 따라 적절한 항진균제를 선택하는데 있어 매우 의미 있는 역할을 할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Johnson EM. Issues in antifungal susceptibility testing. J Antimicrob Chemother 2008;61(Suppl 1):i13-8.
2. Rodriguez-Tudela JL, Alcazar-Fuoli L, Cuesta I, Alastruey-Izquierdo A, Monzon A, Mellado E, et al. Clinical relevance of resistance to antifungals. Int J Antimicrob Agents 2008;32(Suppl 2):S111-3.
3. Arikan S. Current status of antifungal susceptibility testing methods. Med Mycol 2007;45:567-87.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard, Third ed., M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard, Second ed., M38-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antifungal disk diffusion testing of yeasts: approved standard, M44-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2004.
7. Odds FC, Motyl M, Andrade R, Bille J, Cantón E, Cuenca-Estrella M, et al. Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. J Clin Microbiol 2004;42:3475-82.
8. Espinel-Ingroff A. Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion Etest procedure for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. to caspofungin acetate (MK-0991). J Clin Microbiol 2003;41:403-9.
9. Yi JY, Shin JH, Lee KW, Yong D, Chae MJ, Suh SP, et al. Evaluation of spectrophotometric broth microdilution method to determine fluconazole MIC of *Candida* species. Korean J Lab Med 2002;22:253-9.
10. Yi JY, Shin JH, Lee KW, Yong DE, Yang SJ, Suh SP, et al. Evaluation of a spectrophotometric broth microdilution method for determining fluconazole susceptibility of *Candida albicans*: influence of RPMI and RPMI-2% glucose on the selection of endpoint criteria. Korean J Lab Med 2002;22:188-95.
11. Rex JH, Nelson PW, Paetznick VL, Lozano-Chiu M, Espinel-Ingroff A, Anaissie EJ. Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:129-34.
12. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodriguez-Tudela JL, et al. International and multi-center comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to

- fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. J Clin Microbiol 2005;43:3884-9.
13. Bernal S, Aller AI, Chávez M, Valverde A, Serrano C, Gutiérrez MJ, et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric microdilution panel and the NCCLS broth microdilution method for antifungal susceptibility testing against *Candida* species. Chemotherapy 2002;48:21-5.
 14. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Jones RN. Clinical evaluation of the sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. J Clin Microbiol 2004;42:4577-80.
 15. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against *Candida* spp. J Clin Microbiol 2007;45:796-802.
 16. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine, and voriconazole against *Candida* spp. J Clin Microbiol 2007;45:3522-8.
 17. Kim DW, Shin JH, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, et al. Evaluation of VITEK-2 antifungal susceptibility test (AST-YS01) for *Candida* species isolates from Korea. Korean J Clin Microbiol 2009;12:122-8.
 18. Park JY, Shin JH, Uh Y, Kim EC, Kee SJ, Kim SH, et al. In vitro amphotericin B susceptibility of Korean bloodstream yeast isolates assessed by the CLSI broth microdilution method, Etest, and Minimum fungicidal concentration test. Korean J Lab Med 2008;28:346-52.
 19. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ. Evaluation of the etest and disk diffusion methods for determining susceptibilities of 235 bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole and voriconazole. J Clin Microbiol 2003;41: 1875-80.
 20. Espinel-Ingroff A. Comparison of the E-test with the NCCLS M38-P method for antifungal susceptibility testing of common and emerging pathogenic filamentous fungi. J Clin Microbiol 2001; 39:1360-7.
 21. Rubio MC, Gil J, de Ocariz IR, Benito R, Rezusta A. Comparison of results obtained by testing with three different agar media and by the NCCLS M27-A method for in vitro testing of fluconazole against *Candida* spp. J Clin Microbiol 2003;41:2665-8.
 22. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2006;19: 435-47.
 23. Lozano-Chiu M, Nelson PW, Lancaster M, Pfaller MA, Rex JH. Lot-to-lot variability of antibiotic medium 3 when used for susceptibility testing of *Candida* isolates to amphotericin B. J Clin Microbiol 1997;35:270-2.
 24. Park BJ, Arthington-Skaggs BA, Hajjeh RA, Iqbal N, Ciblak MA, Lee-Yang W, et al. Evaluation of amphotericin B interpretive breakpoints for *Candida* bloodstream isolates by correlation with therapeutic outcome. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1287-92.
 25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.

=국문초록=

항진균제 감수성 검사의 최신지견: 검사법과 임상적 이용

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실

신종희

지난 20년간 진균감염의 빈도가 증가되고 새로운 항진균제가 개발됨에 따라 효모균과 사상형 진균의 항진균제 감수성 검사를 위한 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 표준법이 개발되고 정립되었다. 또한 검사실에서 일상적으로 사용이 가능한 검사법인 Etest, 디스크 확산법 혹은 CLSI 액체배지 검사법을 변형한 새로운 방법 등도 소개되어 평가되고 있다. 항진균제 감수성 검사는 현재 특정 병원이나 지역에서 분리되는 진균의 항진균제 감수성 양상을 알아보는 역학적 검사에 사용되며, 새로 개발된 항진균제의 각종 진균에 대한 항진균 활성을 알아보고, 또 항진균제 치료의 임상적 결과를 예견하기 위한 임상적 검사로 사용되고 있다. 항진균제 감수성 검사는 amphotericin B 내성 검출, 사상형 진균의 임상적 결과와의 연관성 확립 및 항진균제 치료의 지침으로서 유용성 확대 등 아직도 해결해야 할 문제점이 많으나 점차 검사법이 향상되고 항진균제 선택 범위가 넓어짐에 따라 적절한 항진균제를 선택하는 데 매우 의미 있는 역할을 할 것으로 기대된다. [대한임상미생물학회지 2009;12:154-158]

교신저자 : 신종희, 501-757, 광주시 동구 제봉로 671
전남대학교병원 진단검사의학과
Tel: 062-220-5342, Fax: 062-224-2518
E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr