

Trend of Prevalence and Antifungal Drug Resistance of *Candida* Species Isolated from Candidemia Patients at a Tertiary Care Hospital During Recent Two Decades

Dongkyun Kim¹, Gyu Yel Hwang², Gilsung Yoo², Juwon Kim², Young Uh²

Departments of ¹Medicine and ²Laboratory Medicine,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: Candidemia has increased with an increasing number of people in the high risk group and so has become more important. This study was conducted to investigate the isolation rate of *Candida* species from candidemia patients and the change in rate of antifungal resistance.

Methods: At a single tertiary care hospital, 1,120 blood cultures positive for *Candida* species from 1997 to 2016 were investigated according to date of culture, gender, age, and hospital department.

Results: During the investigation period, the number of candidemia patients increased from 14 in 1997 to 84 in 2016. The most common organism identified during the two decades was *Candida albicans* (40.8%), followed by *Candida parapsilosis* (24.1%), *Candida tropicalis* (13.2%), and *Candida glabrata* (12.8%). *C. glabrata* was relatively common in females (45.5%) compared to males. The age group 40-89 years was more frequently infected than other age groups, and the most frequent isolates according to age group were *C. albicans* in neonate (66.7%), *C. parapsilosis*

in 1-9-year-olds (41.7%), and *C. glabrata* in those aged ≥ 60 years (range; 13.3%-20.0%). According to the visited departments, *C. albicans*, *C. glabrata*, and *Candida haemulonii* were more common in medical departments, while *C. parapsilosis* was more common in surgical departments. In the antifungal susceptibility test, a rising trend of azole resistance among *C. albicans* and *C. glabrata* was observed in recent years.

Conclusion: In this study, it was confirmed that the isolation rate of *Candida* species in blood is different by age, gender, and hospital department, and the distribution of isolated *Candida* species changed over time. The resistance patterns of antifungal agents are also changing, and continuous monitoring and proper selection of antifungal agents are necessary. (Ann Clin Microbiol 2017;20:53-62)

Key Words: Antifungal drug resistance, Blood culture, *Candida* species, Candidemia, Isolation rate

INTRODUCTION

칸디다혈증은 지역에 따라 차이가 있으나 북미와 중국을 제외하면 전 세계적으로 발병이 증가하고 있는 질환이다[1]. 칸디다혈증이 증가하는 이유는 장기 이식이나 암 환자, 면역 억제 치료 등 고위험군에 속하는 환자가 증가하기 때문으로 알려져 있다[2]. 칸디다에 의한 혈류감염은 입원 환자의 이환율 및 사망률과 밀접한 관련이 있고 부적절한 항균제를 사용하거나 치료가 지연될 경우에는 불량한 예후를 나타내기 때문에 칸디다 균종에 따른 적절한 약제 선택과 신속한 치료가 필수적이다[3-6]. 칸디다혈증이 의심되는 환자에서 혈액배양을 이용한 원

인균 동정과 항진균제 감수성 검사 결과의 보고까지는 최소한 2-3일이 소요되므로 임상 의사는 환자의 임상 상황에 근거하여 경험적 항진균제를 선택하게 된다. 따라서 칸디다혈증을 일으키는 칸디다의 균종별 분리 빈도와 항진균제 내성률의 변화 양상을 아는 것은 매우 중요하다. 일반적으로 칸디다혈증의 가장 흔한 원인균은 *Candida albicans*이나 지역별로 분리되는 칸디다 균종의 빈도가 다르며 최근에는 *C. albicans* 이외의 칸디다 종(non-albicans *Candida*)의 분리가 증가하고 있다[7,8]. 1996년부터 2009년까지의 칸디다혈증 논문을 대상으로 한 Falagas 등[9]의 메타분석 연구에 의하면 미국과 북유럽에서는 *C. albicans*가 주로 분리되나 남미, 남유럽, 아시아에선 non-albicans

Received 24 February, 2017, Revised 12 July, 2017, Accepted 13 July, 2017

Correspondence: Young Uh, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea. (Tel) 82-33-741-1592, (Fax) 82-33-731-0506, (E-mail) u931018@yonsei.ac.kr

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Candida*가 주로 분리된다.

이에 저자들은 국내 칸디다혈증의 균종별 분리 빈도와 항진균제 내성률의 변화를 알아보기 위해 최근 20년간 단일 기관의 칸디다혈증 환자에서 분리되는 칸디다 균종을 대상으로 연도, 성별, 나이와 진료과목에 따른 균종별 분리 빈도와 함께 항진균제 감수성 결과를 분석하였다.

MATERIALS AND METHODS

1. 분석 대상

1997년부터 2016년까지 원주세브란스기독병원 진단검사의학과에 의뢰된 혈액배양 검체 중 칸디다 균종이 분리된 경우를 대상으로 분석하였다. 동일 환자의 혈액배양에서 하루 2회 이상 동일한 칸디다 균종이 분리된 경우는 최초 분리된 칸디다만을 분석 대상으로 하였고, 동일 환자에서 같은 균종이라도 한 달 이상의 간격을 두고 분리되었다면 새로운 칸디다혈증으로 분류하였다. 분석에 이용한 모든 자료는 환자 정보를 암호화(de-Identification)한 뒤 병원 처방전달시스템과 검사정보시스템에 입력된 내용을 추출하였다. 혈액배양은 무균적으로 채취한 혈액 검체를 산소성과 무산소성 혈액배양병에 나누어 접종한 후 혈액배양 자동화 장비인 BACTEC series system (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA)과 BacT/Alert 3D system (bioMérieux, Durham, NC, USA)에 장착하여 35°C에서 5일간 배양하였다.

2. 칸디다 동정과 항진균제 감수성 검사

칸디다 균종의 동정은 발아관 시험 결과가 양성이면 *C. albicans*로 동정하였고 발아관 음성인 균주는 ATB ID 32C (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 동정하였다. 항진균제 감수성 검사는 시기별로 1997년부터 2004년 8월까지 는 ATB FUNGUS (bioMérieux), 2004년 9월부터 2008년까지는 ATB FUNGUS 2 (bioMérieux), 2008년부터 2009년까지는 ATB FUNGUS 3 (bioMérieux), 2010년부터 2011년까지는 YS01 (bioMérieux), 2012년에는 YS06 (bioMérieux), 2013년부터 2016년까지는 YS07 (bioMérieux)을 사용하였다. ATB FUNGUS는 5-flucytosine, nystatin, amphotericin B, miconazole, econazole 과 ketoconazole 약제에 대하여 감수성, 내성, 중간내성으로 보고하였고, ATB FUNGUS 2는 5-flucytosine, amphotericin B, fluconazole과 itraconazole의 네 가지 약제에 대하여 시험하였고, ATB FUNGUS 3는 ATB FUNGUS 2에 voriconazole을 추가하였다. YS01은 5-flucytosine, amphotericin B, fluconazole과 voriconazole에 대하여 시험하였고, YS06은 YS01에 caspofungin이 추가되었으며, YS07은 YS06에 micafungin이 추가되었고, YS series는 최소억제농도에 따라 감수성, 내성, 중간내성으로 보고하였다. 항진균제 감수성 검사는 제조사의 지침서에

따라 시행하였고 감수성 판독 기준은 검사 당시 제조사의 지침과 CLSI 지침을 따랐다. 2004년부터 2009년까지 사용했던 ATB FUNGUS series는 azole 계열의 감수성검사 판독에 오차를 초래할 수 있는 끌림효과(trailing effect)를 간과하여 fluconazole 내성률이 실제보다 높게 보고[10]된 것으로 판단되어 azole 계열의 항진균제 내성률은 2010년부터 2016년까지 7년간의 결과만을 분석하였다. 항진균제 내성률(%)은 중간내성 균주를 제외한 내성 균주 수/항진균제 감수성 검사를 시행한 전체 균주 수×100으로 계산하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Window version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행하였다. 범주형 자료(categorical variables)에 속하는 두 변수 사이의 관련성을 분석할 때에는 chi-square test와 Fisher's exact test를 시행하였고, 각 변수를 연도에 따라 분석할 때에는 추세분석(chi-square test for trend)을 사용하였다. 진료과목은 그 종류가 너무 많기 때문에 분석을 용이하게 하기 위해 수술과(외과, 신경외과, 산부인과, 성형외과, 정형외과, 흉부외과, 비뇨기과, 이비인후과)와 비수술과(나머지 과목)로 나누어 통계 분석을 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였고 양측 검정을 적용하였다.

RESULTS

1997년부터 2016년까지 20년간 환자의 혈액에서 1,120주의 칸디다 균주가 분리되었다. 조사를 시행한 병원의 병상 수는 20년간 816-950병상으로 큰 변화가 없는데 반해서 칸디다 균종의 분리 수는 1997년의 14주에서 2016년에는 84주로 시간이 지남에 따라 증가하는 추세를 보였다(Table 1). 전체 기간 중 칸디다의 균종별 분리 빈도는 *C. albicans* 40.8%, *Candida parapsilosis* 24.1%, *Candida tropicalis* 13.2%, 그리고 *Candida glabrata* 12.8%의 순이었다. 연도별로 *C. albicans*는 1997년에 64.3%였으나 2001년에는 22.2%로 급격히 감소하다가 다시 증가하여 2016년에는 51.2%를 차지하였다. *C. parapsilosis*는 1998년부터 급격히 증가하여 2005년부터 2008년까지 37.8%-40.4%를 차지할 정도로 가장 흔히 분리되는 칸디다 균종이었고 2008년 이후로 감소하였다. *C. tropicalis*는 2001년, 2009-2010년, 2014년에 뚜렷한 증가가 있었고 특히 2001년에는 전체 칸디다 균종 가운데 30.6%로 가장 흔한 균종이었다. *C. glabrata*는 조사 기간 동안 증가와 감소를 반복하다가 최근 들어 증가하는 추세를 보였다. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*와 *C. glabrata*를 제외한 나머지 칸디다 균종들의 분리 빈도는 2009년에 20.6%로 가장 높았고 이후 점차 감소하여 2016년에는 1.2%였다(Table 1, Fig. 1).

Table 1. Distribution of *Candida* species by year

Year	No. (%) of <i>Candida</i> species by year													Total No. (%)
	CAL	CPA	CTR	CGL	CFM	CGU	CUT	CHA	CSA	CKR	CIM	Others*		
1997	9 (64.3)	-	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	14 (1.3)	
1998	14 (42.4)	9 (27.3)	3 (9.1)	4 (12.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	-	-	-	-	1 (3.0)	-	33 (2.9)	
1999	23 (50.0)	9 (19.6)	5 (10.9)	5 (10.9)	-	-	-	-	2 (4.3)	1 (2.2)	-	1 (2.2)	46 (4.1)	
2000	17 (37.0)	13 (28.3)	2 (4.3)	7 (15.2)	-	4 (8.7)	-	-	1 (2.2)	-	1 (2.2)	1 (2.2)	46 (4.1)	
2001	8 (22.2)	5 (13.9)	11 (30.6)	6 (16.7)	1 (2.8)	1 (2.8)	-	-	-	-	1 (2.8)	3 (8.3)	36 (3.2)	
2002	20 (44.4)	8 (17.8)	3 (6.7)	10 (22.2)	-	1 (2.2)	-	-	1 (2.2)	2 (4.4)	-	-	45 (4.0)	
2003	26 (40.0)	20 (30.8)	4 (6.2)	8 (12.3)	-	2 (3.1)	-	-	2 (3.1)	-	-	3 (4.6)	65 (5.8)	
2004	20 (40.0)	18 (36.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	-	1 (2.0)	-	-	-	1 (2.0)	-	1 (2.0)	50 (4.5)	
2005	21 (33.3)	24 (38.1)	8 (12.7)	2 (3.2)	-	1 (1.6)	-	-	1 (1.6)	-	1 (1.6)	5 (7.9)	63 (5.6)	
2006	12 (32.4)	14 (37.8)	6 (16.2)	2 (5.4)	1 (2.7)	-	-	-	-	-	-	2 (5.4)	37 (3.3)	
2007	17 (35.4)	19 (39.6)	9 (18.8)	1 (2.1)	-	2 (4.2)	-	-	-	-	-	-	48 (4.3)	
2008	19 (33.3)	23 (40.4)	8 (14.0)	3 (5.3)	2 (3.5)	-	-	-	1 (1.8)	-	-	1 (1.8)	57 (5.1)	
2009	18 (26.5)	13 (19.1)	13 (19.1)	10 (14.7)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (4.4)	7 (10.3)	1 (1.5)	-	-	-	68 (6.1)	
2010	24 (36.9)	10 (15.4)	13 (20.0)	13 (20.0)	-	-	3 (4.6)	2 (3.1)	-	-	-	-	65 (5.8)	
2011	31 (42.5)	15 (20.5)	4 (5.5)	12 (16.4)	-	1 (1.4)	4 (5.5)	2 (2.7)	-	-	2 (2.7)	2 (2.7)	73 (6.5)	
2012	38 (45.8)	17 (20.5)	11 (13.3)	11 (13.3)	-	-	2 (2.4)	-	-	2 (2.4)	-	2 (2.4)	83 (7.4)	
2013	38 (52.8)	11 (15.3)	9 (12.5)	8 (11.1)	3 (4.2)	-	1 (1.4)	-	-	1 (1.4)	-	1 (1.4)	72 (6.4)	
2014	31 (44.3)	9 (12.9)	17 (24.3)	10 (14.3)	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	-	-	1 (1.4)	70 (6.3)	
2015	28 (43.1)	14 (21.5)	5 (7.7)	14 (21.5)	3 (4.6)	-	-	-	-	-	-	1 (1.5)	65 (5.8)	
2016	43 (51.2)	19 (22.6)	7 (8.3)	14 (16.7)	-	-	-	1 (1.2)	-	-	-	-	84 (7.5)	
Total	457 (40.8)	270 (24.1)	148 (13.2)	143 (12.8)	15 (1.3)	15 (1.3)	14 (1.3)	12 (1.1)	9 (0.8)	7 (0.6)	6 (0.5)	24 (2.1)	1,120 (100)	

*Others include *Candida globosa*, *Candida lipolytica*, *Candida sphaerica*, *Candida lusitanae*, *Candida melibiosica*, and *Candida* species.

Abbreviations: CAL, *Candida albicans*; CPA, *Candida parapsilosis*; CTR, *Candida tropicalis*; CGL, *Candida glabrata*; CFM, *Candida famata*; CGU, *Candida guilliermondii*; CUT, *Candida utilis*; CHA, *Candida haemulonii*; CSA, *Candida sakei*; CKR, *Candida krusei*; CIM, *Candida intermedia*.

성별에 따른 칸디다의 분리 수는 남자와 여자에서 각각 726주(64.8%)와 394주(35.2%)였고 10균주 이상이 분리된 칸디다 중에서 남자보다 여자에서 더 많이 분리된 균종은 *Candida utilis* 뿐이었으나 통계적인 유의성은 없었다($P=0.095$) (Table 2). *C. glabrata*의 경우 전체적으로는 남자에서 더 많이 분리되었

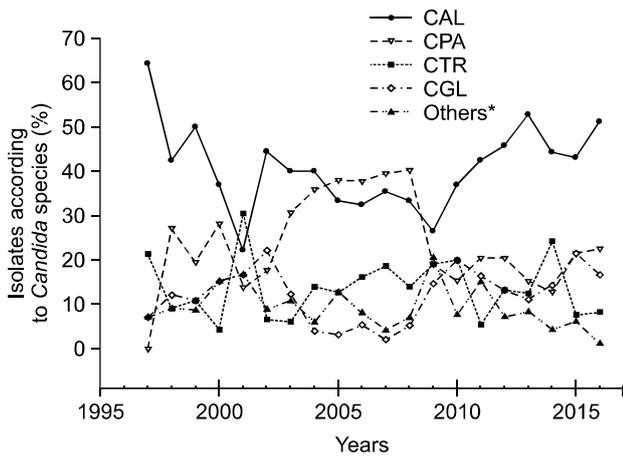


Fig. 1. Isolation rate of *Candida* species in patients with candidemia during two decades (1997-2016). *Others includes *Candida famata*, *Candida guilliermondii*, *Candida utilis*, *Candida haemulonii*, *Candida sake*, *Candida krusei*, *Candida intermedia*, *Candida globosa*, *Candida lipolytica*, *Candida sphaerica*, *Candida silvicola*, *Candida lusitaniae*, *Candida melibiosica*, and *Candida* species. Abbreviations: CAL, *Candida albicans*; CPA, *Candida parapsilosis*; CTR, *Candida tropicalis*; CGL, *Candida glabrata*.

지만 45.5%가 여자에서 분리되어 다른 균종과 비교하여 유의하게 여자에게서 분리되는 빈도가 높았다($P<0.01$).

연령에 따른 칸디다 균종별 분리 빈도를 분석한 결과, 40세-89세 연령군에서 그 외 연령군에 비해 많이 분리되었다($P<0.01$). 20세에서 89세 연령에서는 대체로 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*순으로 분리되어 전체 빈도와 비슷한 양상을 보였으나 70-79세에서는 *C. glabrata*가 *C. tropicalis*보다 많이 분리되었다. *C. albicans*는 생후 4주 이하의 신생아와 90세 이상 연령군에서 각각 66.7%와 60.0%로 가장 흔한 균종이었으나 10-19세에서는 2명(11.8%)에서만 분리되어 큰 차이를 보였다. *C. parapsilosis*는 1-9세(41.7%), *C. glabrata*는 60세 이상(13.3%-20.0%) 고연령군에서 흔한 균종이었다 (Table 3).

진료과별 칸디다 분리 빈도는 전체 칸디다의 24.0%가 호흡기내과 환자에서 분리되었으며 그 다음으로 외과(16.2%), 중앙내과(11.4%), 감염내과(8.0%)의 순이었다(Table 4). 수술과의 관련성을 알아보기 위해 진료과를 수술과와 비수술과로 나누었을 때, 10균주 이상이 분리된 칸디다 중에서 *C. albicans* ($P=0.024$), *C. glabrata* ($P=0.013$), *C. haemulonii* ($P=0.045$)는 비수술과에서 유의하게 높았고 *C. parapsilosis* ($P<0.01$)는 수술과에서 유의하게 높았다.

항진균제 감수성 검사에서 nystatin 내성률은 *C. tropicalis*가 2.9% (1/34)였고 다른 균종에서는 내성이 확인되지 않았다. 5-flucytosine에 대한 내성률은 10균주 이상 검사한 균종 중에서 *C. haemulonii*가 33.3% (4/12), 기타 칸디다 균종이 36.4%

Table 2. *Candida* species according to gender

Species	No. (%)		Total No. (%)	P value
	Male	Female		
<i>Candida albicans</i>	293 (64.1)	164 (35.9)	457 (40.8)	0.681
<i>Candida parapsilosis</i>	188 (69.6)	82 (30.4)	270 (24.1)	0.058
<i>Candida tropicalis</i>	96 (64.9)	52 (35.1)	148 (13.2)	0.991
<i>Candida glabrata</i>	78 (54.5)	65 (45.5)	143 (12.8)	0.006
<i>Candida guilliermondii</i>	12 (80.0)	3 (20.0)	15 (1.3)	0.215
<i>Candida famata</i>	12 (80.0)	3 (20.0)	15 (1.3)	0.215
<i>Candida utilis</i>	6 (42.9)	8 (57.1)	14 (1.3)	0.095
<i>Candida haemulonii</i>	6 (50.0)	6 (50.0)	12 (1.1)	0.362
<i>Candida sake</i>	7 (77.8)	2 (22.2)	9 (0.8)	0.506
<i>Candida krusei</i>	7 (100)	0 (0)	7 (0.6)	0.104
<i>Candida intermedia</i>	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (0.5)	1.000
<i>Candida globosa</i>	2 (100)	0 (0)	2 (0.2)	0.544
<i>Candida sphaerica</i>	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (0.2)	1.000
<i>Candida lipolytica</i>	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (0.2)	1.000
<i>Candida melibiosica</i>	1 (100)	0 (0)	1 (0.1)	0.352
<i>Candida silvicola</i>	1 (100)	0 (0)	1 (0.1)	1.000
<i>Candida lusitaniae</i>	0 (0)	1 (100)	1 (0.1)	1.000
<i>Candida</i> species	11 (73.3)	4 (26.7)	15 (1.3)	0.487
Total	726 (64.8)	394 (35.2)	1,120 (100)	

Table 3. *Candida* species according to different age groups

Species	No. (%) of <i>Candida</i> species by age (year)											Total No. (%)	
	<1/12	≥1/12-1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89		>90
CAL	20 (66.7)	1 (33.3)	10 (41.7)	2 (11.8)	6 (40.0)	19 (46.3)	37 (37.4)	70 (36.8)	91 (35.5)	136 (43.3)	56 (48.3)	9 (60.0)	457 (40.8)
CPA	6 (20.0)	2 (66.7)	10 (41.7)	5 (29.4)	5 (33.3)	10 (24.4)	26 (26.3)	60 (31.6)	58 (22.7)	69 (22.0)	18 (15.5)	1 (6.7)	270 (24.1)
CTR	-	-	-	1 (5.9)	1 (6.7)	7 (17.1)	10 (10.1)	29 (15.3)	43 (16.8)	36 (11.5)	19 (16.4)	2 (13.3)	148 (13.2)
CGL	2 (6.7)	-	-	-	2 (13.3)	1 (2.4)	15 (15.2)	17 (8.9)	34 (13.3)	51 (16.2)	18 (15.5)	3 (20.0)	143 (12.8)
CFM	-	-	-	-	-	1 (2.4)	-	-	6 (2.3)	6 (1.9)	2 (1.7)	-	15 (1.3)
CGU	-	-	1 (4.2)	1 (5.9)	-	-	3 (3.0)	2 (1.1)	6 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	-	15 (1.3)
CUT	-	-	-	-	-	-	-	3 (1.6)	6 (2.3)	3 (1.0)	2 (1.7)	-	14 (1.3)
CHA	-	-	2 (8.3)	6 (35.3)	-	-	-	-	1 (0.4)	3 (1.0)	-	-	12 (1.1)
CSA	-	-	-	1 (5.9)	-	3 (7.3)	-	1 (0.5)	2 (0.8)	2 (0.6)	-	-	9 (0.8)
CKR	-	-	-	-	1 (6.7)	-	2 (2.0)	2 (1.1)	2 (0.8)	-	-	-	7 (0.6)
CIM	-	-	-	-	-	-	2 (2.0)	1 (0.5)	-	3 (1.0)	-	-	6 (0.5)
CGO	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.3)	-	-	2 (0.2)
CLI	-	-	-	-	-	-	1 (1.0)	-	1 (0.4)	-	-	-	2 (0.2)
CSH	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	1 (0.4)	-	-	-	2 (0.2)
CSI	-	-	-	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-	-	-	1 (0.1)
CLU	-	-	-	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-	-	-	1 (0.1)
CME	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.1)
CAN	2 (6.7)	-	1 (4.2)	1 (5.9)	-	-	1 (1.0)	4 (2.1)	3 (1.2)	3 (1.0)	-	-	15 (1.3)
Total	30 (2.7)	3 (0.3)	24 (2.1)	17 (1.5)	15 (1.3)	41 (3.7)	99 (8.8)	190 (17.0)	256 (22.9)	314 (28.0)	116 (10.4)	15 (1.3)	1,120 (100)

Abbreviations: CAL, *Candida albicans*; CPA, *Candida parapsilosis*; CTR, *Candida tropicalis*; CGL, *Candida glabrata*; CFM, *Candida guilliermondii*; CUT, *Candida utilis*; CHA, *Candida haemulonii*; CSA, *Candida sakei*; CKR, *Candida krusei*; CIM, *Candida intermedia*; CGO, *Candida globosa*; CLI, *Candida lipolytica*; CSH, *Candida sphaerica*; CSI, *Candida silvicola*; CLU, *Candida lusitanae*; CME, *Candida melibiosica*; CAN, *Candida* species.

Table 4. *Candida* species according to departments

Species	No. (%) of <i>Candida</i> species by departments											Total No. (%)		
	PUL	GS	ONC	INF	EM	GI	NEP	PED	NS	NM	PS		CAR	Others*
CAL	118 (43.9)	61 (33.7)	37 (28.9)	35 (38.9)	39 (45.9)	40 (51.3)	33 (48.5)	29 (46.8)	15 (37.5)	12 (60.0)	4 (26.7)	7 (46.7)	27 (39.1)	457 (40.8)
CPA	51 (19.0)	62 (34.3)	37 (28.9)	15 (16.7)	19 (22.4)	16 (20.5)	9 (13.2)	19 (30.6)	14 (35.0)	4 (20.0)	7 (46.7)	5 (33.3)	12 (17.4)	270 (24.1)
CTR	37 (13.8)	24 (13.3)	19 (14.8)	17 (18.9)	9 (10.6)	8 (10.3)	10 (14.7)	-	5 (12.5)	4 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	12 (17.4)	148 (13.2)
CGL	37 (13.8)	13 (7.2)	19 (14.8)	17 (18.9)	16 (18.8)	12 (15.4)	12 (17.6)	2 (3.2)	3 (7.5)	-	2 (13.3)	2 (13.3)	8 (11.6)	143 (12.8)
CFM	6 (2.2)	2 (1.1)	4 (3.1)	1 (1.1)	-	-	-	-	1 (2.5)	-	-	-	1 (1.4)	15 (1.3)
CGU	3 (1.1)	3 (1.7)	3 (2.3)	2 (2.2)	-	-	-	1 (1.6)	1 (2.5)	-	-	-	2 (2.9)	15 (1.3)
CUT	7 (2.6)	1 (0.6)	-	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.9)	-	-	-	-	-	1 (1.4)	14 (1.3)
CHA	3 (1.1)	-	1 (0.8)	-	-	-	-	8 (12.9)	-	-	-	-	-	12 (1.1)
CSA	2 (0.7)	3 (1.7)	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (4.3)	9 (0.8)
CKR	3 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (0.6)
CJM	-	1 (0.6)	4 (3.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1.4)	6 (0.5)
CGO	-	2 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.2)
CLI	1 (0.4)	-	-	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.2)
CSH	-	-	-	-	-	-	1 (1.5)	-	1 (2.5)	-	-	-	-	2 (0.2)
CSI	-	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
CLU	-	-	-	1 (1.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
CME	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1.4)	1 (0.1)
CAN	1 (0.4)	5 (2.8)	3 (2.3)	-	1 (1.2)	-	1 (1.5)	3 (4.8)	-	-	-	-	1 (1.4)	15 (1.3)
Total	269 (24.0)	181 (16.2)	128 (11.4)	90 (8.0)	85 (7.6)	78 (7.0)	68 (6.1)	62 (5.5)	40 (3.6)	20 (1.8)	15 (1.3)	15 (1.3)	69 (6.2)	1,120 (100)

*Others mean orthopedic surgery, chest surgery, urology, physical medicine and rehabilitation, head & neck surgery, endocrinologic section, obstetrics & gynecology.

Abbreviations: PUL, pulmonary section; GS, general surgery; ONC, oncologic section; INF, infection section; EM, emergency medicine; GI, gastrointestinal section; NEP, nephrologic section; PED, pediatrics; NS, neurosurgery; NM, neurology; PS, plastic surgery; CAR, cardiologic section.

Table 5. *Candida* species showing resistance to antifungal agents

Species	Antifungal agents [% (No. of resistant isolates/No. of isolates tested)]				
	NYS	5FC	AMB	CAS	MCF
CAL	0 (0/127)	1.3 (25/408)	0 (0/452)	0 (0/151)	0 (0/101)
CPA	0 (0/73)	2.5 (6/244)	0.4 (1/269)	37.9 (22/58)	14.6 (6/41)
CTR	2.9 (1/34)	0.7 (1/137)	1.4 (2/145)	0 (0/43)	0 (0/28)
CGL	0 (0/42)	0.8 (1/130)	0 (0/143)	0 (0/53)	0 (0/38)
CGU	0 (0/10)	6.7 (1/15)	0 (0/15)		
CFM	0 (0/3)	0 (0/15)	6.7 (1/15)	0 (0/7)	0 (0/4)
CUT		0 (0/14)	0 (0/14)	0 (0/3)	0 (0/1)
CHA		33.3 (4/12)	25.0 (3/12)		
CSA	0 (0/6)	0 (0/9)	0 (0/9)		
CKR	0 (0/3)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/1)	
CIM	0 (0/3)	0 (0/6)	0 (0/6)		
CGO		0 (0/2)	0 (0/2)		
CSH		0 (0/2)	0 (0/2)		
CLI		0 (0/2)	0 (0/2)		
CME		0 (0/1)	0 (0/1)		
CSI	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/1)		
CLU		0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)
CAN	0 (0/5)	36.4 (4/11)	0 (0/11)	50.0 (1/2)	0 (0/1)

Abbreviations: CAL, *Candida albicans*; CPA, *Candida parapsilosis*; CTR, *Candida tropicalis*; CGL, *Candida glabrata*; CFM, *Candida famata*; CGU, *Candida guilliermondii*; CUT, *Candida utilis*; CHA, *Candida haemulonii*; CSA, *Candida sakei*; CKR, *Candida krusei*; CIM, *Candida intermedia*; CGO, *Candida globosa*; CLI, *Candida lipolytica*; CSH, *Candida sphaerica*; CSI, *Candida silvicola*; CLU, *Candida lusitanae*; CME, *Candida melibiosica*; CAN, *Candida* species; NYS, nystatin; 5FC, 5-flucytosine; AMB, amphotericin; CAS, caspofungin; MCF, micafungin.

(4/11)였다. Amphotericin B에 대해서는 *C. haemulonii*가 25.0% (3/12)에서 내성을 보였고 *C. parapsilosis* 1균주(1/269, 0.4%), *C. tropicalis* 2균주(2/145, 1.4%)와 *C. famata* 1균주(1/15, 6.7%)를 제외한 나머지 균종에서는 내성이 없었다(Table 5). 2010년부터 2013년까지 *C. albicans*에서 fluconazole과 voriconazole에 대한 내성률은 0%였지만 2014년부터 2016년까지 각각 3.3%, 7.1%, 2.3%와 3.3%, 3.6%, 4.7%로 계속해서 내성 균주가 분리되고 있다. Fluconazole 내성인 *C. glabrata*는 2010년에 1균주(7.7%)가 분리된 후 2014년까지 없었지만 2015년과 2016년에는 각각 2균주(14.3%)씩 분리되었다(Fig. 2). *C. parapsilosis*와 *C. tropicalis*는 2010년부터 2016년까지 fluconazole 또는 voriconazole에 내성을 보인 균주는 없었다. Caspofungin 내성률은 *C. parapsilosis*에서 37.9% (22/58)로 높았고, 이외에 기타 칸디다 균종 1균주만 내성이었으며 다른 균종에서는 내성이 없었다. *C. parapsilosis*만이 14.6% (6/41)에서 micafungin에 내성을 보였고 다른 균종에서는 내성이 발견되지 않았다(Table 5).

DISCUSSION

이번 조사 연구에서 20년동안 가장 흔하게 분리된 균종들은 *C. albicans* (40.8%), *C. parapsilosis* (24.1%), *C. tropicalis* (13.2%)와 *C. glabrata* (12.8%)의 순으로 네 가지 균종이 조사

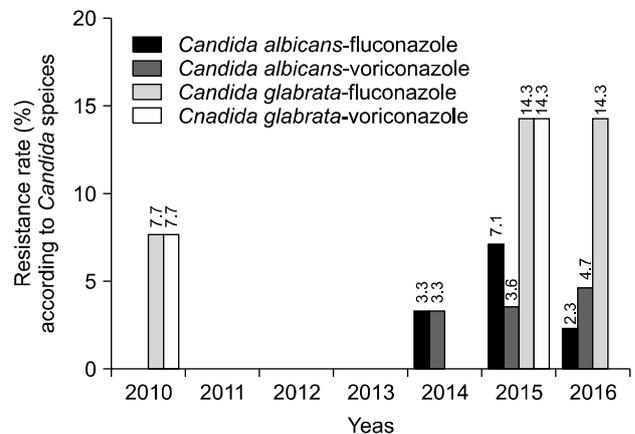


Fig. 2. Resistance rate of *C. albicans* and *C. glabrata* for fluconazole and voriconazole during recent 7 years (2010-2016).

기간 동안 분리된 전체 칸디다의 90% 이상을 차지하였다. Won 등[11]의 보고에서 2011년 국내 12개 병원의 칸디다혈증 환자에서 주로 분리된 균종은 *C. albicans* (36.3%), *C. parapsilosis* (22.6%), *C. glabrata* (15.8%)와 *C. tropicalis* (14.9%)의 순으로 *C. tropicalis*와 *C. glabrata*의 순서가 다른 것을 제외하면 큰 차이가 없었다. Pfaller 등[7]이 10.5년(1997년-2007년) 동안 시행한 칸디다의 항진균제 감수성 조사 연구에 의하면 전

세계적으로 *C. albicans* 분리 빈도는 점차 감소하고 *C. glabrata*와 *C. parapsilosis*의 분리 빈도는 증가하는 경향을 보였다. 국내 단일 3차 의료기관을 대상으로 한 이전 연구[12]에서도 제1기(1994-1997)와 비교하여 제2기(1998-2001)에는 *C. glabrata*와 *C. parapsilosis*의 분리 빈도는 증가한 반면, *C. albicans*와 *C. tropicalis*는 감소하여 비슷한 경향을 보였다. 그러나 이번 연구에서는 *C. albicans*의 분리 빈도가 1997년 이후 점차 감소하다가 2009년부터 다시 증가하는 추세를 보였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다($P=0.114$). 또한 *C. parapsilosis*의 분리 빈도는 1997년부터 점차 증가하다가 2009년부터 감소하였고 *C. glabrata*의 분리 빈도는 1997년 이후 증감을 반복하다가 2007년부터 점차 증가하고 있다. 이번 연구와 동일한 기관에서의 칸디다혈증의 비율은 1986년부터 1990년까지는 연간 2명 이내의 환자에서 칸디다가 분리되어 평균적으로 전체 혈류감염의 0.3%였고, 1991년부터 1995년까지는 연간 24명에서 57명의 칸디다혈증 환자가 발생하여 혈류감염의 2.8%에서 4.2% 사이를 차지하였다[13].

모든 연령에서 가장 흔히 분리되는 균종은 *C. albicans*이나 신생아에서는 *C. parapsilosis*가 주로 분리된다고 알려져 있다 [9]. 본 연구에서는 신생아에서 *C. parapsilosis*의 분리 빈도가 특별히 높지는 않았으며 오히려 1-9세의 소아에서 *C. albicans*와 함께 가장 흔한 균종으로 나타났다. *C. glabrata*의 경우 나이가 증가함에 따라 분리 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있는데 [14,15], 이번 연구에서는 주로 20세 이상의 성인 환자에서 분리되었고 특히 60세 이상의 고연령군에서 더 흔하게 분리되었다.

*C. parapsilosis*에 의한 혈류감염의 위험인자로 최근의 수술 과거력과 카테터 사용, 손위생 부적절 등이 알려져 있다[16]. 이번 연구에서는 외과계열 환자에서 *C. parapsilosis*의 분리 빈도가 유의하게 높았으나($P<0.01$) 카테터와의 연관성은 분석할 수 없었다. 악성종양과 조혈모세포이식을 받은 환자와 연관이 있는 것[17]으로 알려진 *C. tropicalis*의 분리 빈도는 혈액종양 내과(14.9%) 환자에서 전체 과(13.2%)에 비해 높았지만 통계적인 유의성은 없었다.

이전까지 국내에서 fluconazole이나 itraconazole에 내성이 보고된 균종은 *C. krusei*, *C. guilliermondii*와 *C. glabrata*가 대부분이었다[18]. 이번 연구에서는 2013년까지는 fluconazole 내성인 *C. albicans*가 없었으나 최근 3년(2014-2016년) 동안 지속적으로 fluconazole을 포함한 azole 계열에 내성을 보이는 *C. albicans*가 분리되었으며 *C. glabrata*에서도 최근 2년(2015-2016년) 동안 fluconazole에 내성을 보이는 균주가 분리되어 azole 계열 내성 균주가 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의미한 수준은 아니었다. 앞으로 국내 다기관 연구를 통해 azole 계열에 내성을 보이는 *C. albicans*와 *C. glabrata*의 분포와 확산에 대한 지속적인 감시와 조사가 필요할 것으로 생각된다. Fluconazole에 내성을 보이는 칸디다 균주가 분리되었을 때에

는 echinocandin 계열 항진균제를 사용할 수 있는데 이번 조사에서 caspofungin과 micafungin에 대한 내성률은 *C. parapsilosis*에서만 각각 37.9% (22/58)와 14.6% (6/41)로서 *C. parapsilosis*가 다른 칸디다에 비해 echinocandin 계열에 낮은 감수성을 보인다는 이전 연구 결과들을 다시 한 번 확인할 수 있었다[19]. Echinocandin 내성은 echinocandin 계열 항진균제를 사용한 과거력이나 FKS 유전자 변이에 의한 약물과의 결합력 감소가 획득 내성의 원인으로 알려져 있다[20]. 향후 환자의 항진균제 사용 과거력에 대한 조사와 분자유전검사까지 추가하여 각 균종별로 항진균제 내성을 변화 추이와 연관지어 분석한다면 더 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이라 생각한다.

이번 조사 연구를 통해 칸디다혈증 환자 혈액에서 분리되는 칸디다의 균종별 분리 빈도는 환자의 연령과 진료과에 따라 다르며, 최근 몇 년간 azole 계열의 항진균제 내성 양상이 변화하고 있어 이에 대한 감시와 연구를 통한 적절한 항진균제 사용의 중요성이 점차 커지고 있다는 것을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

1. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Wu JY, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. BMC Infect Dis 2014;14:241.
2. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. Mycoses 2015;58 Suppl 2:2-13.
3. 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;29:1164-70.
4. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995;155:2429-35.
5. 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;48:1695-703.
6. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. Intensive Care Med 2009; 35:55-62.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. J Clin Microbiol 2010;48:1366-77.
8. Gong X, Luan T, Wu X, Li G, Qiu H, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: Risk factors and prognoses of *Candida albicans* and non-*albicans Candida* infections. Am J Infect Control 2016;44:e59-63.
9. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of

- albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010;14:e954-66.
10. Park SD, Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Shin JH. Comparison of ATB FUNGUS 2 and VITEK-2 antifungal susceptibility (AST-YS01) tests for *Candida* species isolated from blood culture. *Korean J Clin Microbiol* 2010;13:114-20.
 11. Won EJ, Shin JH, Lee WK, Koo SH, Kim SY, Park YJ, et al. Distribution of yeast and mold species isolated from clinical specimens at 12 hospitals in Korea during 2011. *Ann Clin Microbiol* 2013;16:92-100.
 12. 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;23:329-35.
 13. Park JS, Uh Y, Jang IH, Yoon KJ. Analysis of blood culture results during 1986-1995. *J Clin Pathol Qual Control* 1997;19:367-75.
 14. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298-302.
 15. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:317-22.
 16. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:243-9.
 17. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:323-31.
 18. Shin JH, Lim WH, Shin DH, Suh SP, Ryang DW. Antifungal susceptibilities to fulconazole and itraconazole for *Candida* species recovered from blood cultures over a 5-year period. *Korean J Infect Dis* 2000;32:179-85.
 19. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6.
 20. 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;56:1724-32.

=국문초록=

최근 20년 동안 단일 3차 의료기관의 칸디다혈증 환자에서 분리된 *Candida* 균종별 분리 빈도와 항진균제 내성률의 변화 추이

¹연세대학교 원주의과대학 의학과, ²연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실

김동균¹, 황규열², 유길성², 김주원², 어 영²

배경: 칸디다혈증은 전세계적으로 고위험군 증가에 따라 발생이 증가하고 있어 임상적으로 더욱 중요해지고 있다. 이번 연구를 통해 칸디다혈증 환자에서 분리되는 칸디다 균종별 분리 빈도와 항진균제 내성률의 변화를 조사하였다.

방법: 1997년부터 2016년까지 국내 단일 3차 의료기관의 혈액배양에서 분리된 1,120 칸디다 균주를 대상으로 배양 연도, 성별, 나이, 진료과에 따라 분석하였다.

결과: 전체 기간 중 칸디다혈증 환자의 수는 1997년의 14명에서 2016년에는 84명으로 증가하였다. 20년 동안 칸디다의 균종별 분리 빈도는 *Candida albicans* 40.8%, *Candida parapsilosis* 24.1%, *Candida tropicalis* 13.2%와 *Candida glabrata* 12.8%의 순이었다. *C. glabrata*는 다른 균종에 비해 여성(45.5%)에서 상대적으로 높은 비율로 분리되었다. 연령별로 칸디다 균종이 많이 분리되는 연령군은 40세-89세군이었고 *C. albicans*는 신생아(66.7%), *C. parapsilosis*는 1-9세(41.7%), *C. glabrata*는 60세 이상(13.3%-20.0%)에서 상대적으로 흔히 분리되었다. 비수술과에서는 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. haemulonii*가 많이 분리되었고 수술과에서는 *C. parapsilosis*가 흔히 분리되었다. 항진균제 감수성 검사에서 최근 들어 azole 계열에 내성을 나타내는 *C. albicans*와 *C. glabrata*가 증가하는 경향을 보였다.

결론: 이번 연구를 통해 혈액에서 분리되는 칸디다의 균종별 분리 빈도는 연령, 성별과 진료과목에 따라 다르며 시기 변화에 따라 균종별 분리 빈도가 변화하는 것을 확인할 수 있었다. 항진균제에 대한 내성 양상 또한 변화하고 있어 이에 대한 지속적인 감시와 적합한 항진균제 선택이 요구된다. [Ann Clin Microbiol 2017;20:53-62]

교신저자 : 어 영, 26426, 강원도 원주시 일산로 20
원주세브란스기독병원 진단검사의학과
Tel: 033-741-1592, Fax: 033-731-0506
E-mail: u931018@yonsci.ac.kr