

## 카테터 집락화가 없는 지속성 칸디다혈증의 위험인자와 예후

채윤태<sup>1</sup> · 정수진<sup>2,3</sup> · 구남수<sup>2,3</sup> · 백지현<sup>2,3</sup> · 김혜원<sup>2,3</sup> · 김선빈<sup>2</sup> · 윤지현<sup>2</sup> · 진성준<sup>2</sup> · 한상훈<sup>2,3</sup> · 송영구<sup>2,3</sup> · 김준명<sup>2,3</sup> · 최준용<sup>2,3</sup>

한전의료재단 한일병원 내과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 에이즈 연구소<sup>3</sup>

### Risk Factors and Prognosis for Persistent Candidemia without Catheter Colonization

**Background:** Candidemia is one of the most common causes of nosocomial bloodstream infection, and increases the morbidity and mortality rate of seriously ill patients. We evaluated the risk factors and outcomes associated with persistent candidemia without catheter colonization (non-catheter related candidemia) and compared them with those of non-persistent candidemia.

**Materials and Methods:** A retrospective case-control study was performed to identify risk factors for, and outcomes of, persistent candidemia. All adults who experienced candidemia in a university-affiliated hospital in Korea between January 2005 and December 2009 were included.

Patients with catheter colonization were excluded. Persistent candidemia was defined as the occurrence of candidemia in a patient receiving at least 3 days of systemic antifungal agents prior to the second positive blood culture.

**Results:** Of 605 adult patients with candidemia, 104 (17.2%) patients had persistent candidemia and 23 (3.8%) patients were free of catheter colonization. There were no statistically significant differences in baseline characteristics between patients with persistent and non-persistent candidemia. In univariate analysis, less use of metronidazole, glycopeptide, fluoroquinolone, and aminoglycoside, and presence of *Candida parapsilosis* were significantly associated with persistent candidemia. In multivariate analysis, less use of metronidazole was an independent factor associated with persistent candidemia. The candidemia related mortality was insignificantly ( $P=0.094$ ) higher in persistent candidemia than non-persistent candidemia.

**Conclusions:** Persistent candidemia can occur without catheterization. Patterns of antibiotic use could be associated with the occurrence of persistent candidemia, and prognosis of persistent candidemia seems to be worse than non-persistent candidemia. Further studies for persistent candidemia should be performed.

**Key Words:** Candidemia, Risk factors, Mortality

Yun Tae Chae<sup>1</sup>, Su Jin Jeong<sup>2,3</sup>, Nam Su Ku<sup>2,3</sup>, Ji-Hyeon Baek<sup>2,3</sup>, Hyewon Kim<sup>2,3</sup>, Sun Bean Kim<sup>2</sup>, Ji Hyun Yoon<sup>2</sup>, Sung Joon Jin<sup>2</sup>, Sang Hoon Han<sup>2,3</sup>, Young Goo Song<sup>2,3</sup>, June Myung Kim<sup>2,3</sup>, and Jun Yong Choi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, KEPCO Medical Foundation Hanil General hospital, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, and <sup>3</sup>AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 18, 2011

Revised: June 3, 2011

Accepted: June 3, 2011

Correspondence to Jun Yong Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1974, Fax: +82-2-393-6884

E-mail: seran@yuhs.ac

## 서론

칸디다혈증(candidemia)은 병원획득 혈류감염의 주요 원인들 중 하나이며, 중증 환자에서 이환율과 사망률을 증가시킨다. National Healthcare Safety Network (NHSN)의 자료에 따르면 의료관련감염(healthcare-associated infection, HAI)에서 칸디다 균주(*Candida species*)가 차지한 비중은 10.7% (*Candida albicans*는 6.8%)로 전체 의료관련감염의 원인 병원체 중 4번째로 많이 동정되었고, 중심정맥관 관련 혈류감염(central line-associated blood stream infection, CLABSI)에서 차지한 비중은 11.8% (*C. albicans*는 5.9%)로 3번째로 빈도가 높은 원인 병원체였다[1]. 국내의 전국병원감염감시체계에 따르면 국내 중환자실에서 발생한 의료관련감염의 원인 병원체 중에서 칸디다 균주가 차지한 비중은 25.7% (*C. albicans*는 10.6%)로 가장 빈도가 높은 원인 병원체였고, 혈류감염(blood Stream Infection, BSI)에서 차지한 비중은 12.5% (*C. albicans*는 5.0%)로 4번째로 많았다[2]. Pfaller 등이 시행한 SENTRY antimicrobial surveillance program 2008-2009에서 병원획득 칸디다 혈류감염증(nosocomial candida bloodstream infection)의 원인 균주 분포를 보면 *C. albicans* (47%), *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (18%), *C. tropicalis* (11%), *C. krusei* (3%) 순의 빈도를 보여주었고[3], 칸디다 혈류감염증의 지역에 따른 균주별 분포에 대한 한 연구에서는 아시아-태평양(Asia-Pacific) 지역에서 *C. albicans*의 비율이 다른 지역에 비해 더 높게 나타났다(56.9% vs. 48.41%) [4].

지금까지 돌파성 칸디다혈증(breakthrough candidemia, BT candidemia)의 위험인자에 대한 몇몇 연구들이 있었는데, 돌파성 칸디다혈증은 첫 번째 혈액배양검사 양성 소견 이전 3-7일간의 전신적 항진균제 요법(systemic anti-fungal therapy)을 받은 경우로 정의되었다 [5-7].

1988년부터 1992년까지 악성 신생물 환자들을 대상으로 시행한 Uzun 등의 연구에서는 돌파성 칸디다혈증에서 원인 균주의 빈도가 *C. glabrata* (24.5%), *C. parapsilosis* (20.4%), *C. albicans* (20%), *C. krusei* (14.3%), *C. tropicalis* (6.1%)의 순으로 나타났고[5], 역시 악성 신생물 환자들을 대상으로 국내에서 시행하였던 Chung 등의 돌파성 칸디다혈증에 대한 연구에서는 *C. tropicalis* (70%), *C. glabrata* (30%)의 순이었고 *C. albicans*는 동정되지 않았다[6]. 1995년부터 2003년까지 병원획득 돌파성 칸디다혈증 환자들을 대상으로 시행하였던 Pascualotto 등의 연구에서는 원인 균주 중 *C. parapsilosis*가 가장 많은 비율(30.0%)을 차지하였고[8], 역시 다양한 기저질환을 가진 환자들을 대상으로 한 Nucci 등의 연구에서는 *C. albicans* (31%), *C. parapsilosis* (24%)가 가장 흔히 분리되는 원인 병원체로 나타났다[9].

Uzun 등의 보고에 의하면 돌파성 칸디다혈증의 독립적인 위험인자는 호중구감소증 여부, 중환자실 입실, 호중구감소증의 기간, 스테로이드의 사용 등이었다[5]. Nucci 등의 연구에서는 다변량분석에서 항생제 과다 사용, 스테로이드 사용, 호중구감소증의 기간, 심한 호중구감소증 등이 돌파성 칸디다혈증의 독립적 위험인자였다[9]. 또한 Chung 등의 연구에서는 심한 호중구감소증의 평균기간만이 다변량 분석에서 돌

파성 칸디다혈증의 독립적 위험인자로 나타났다[6].

입원 환자들에서 항진균제의 사용에도 불구하고 칸디다혈증이 지속되는 경우를 드물지 않게 볼 수 있고, 카테터에 칸디다 균주가 집락화된 경우나 안구내감염이 이러한 지속성 칸디다혈증(persistent candidemia)의 주요 원인으로 알려져 있다. 이러한 원인들이 배제된 경우에도 지속성 칸디다혈증이 나타나는 경우가 있으나, 기존의 돌파성 칸디다혈증에 관한 연구들은 대부분 악성종양 환자와 같은 특정 환자군을 대상으로 한 것이고, 예방적 목적의 항진균제 사용 중에 칸디다혈증이 발생한 경우가 연구의 주요 대상이었다[5-7].

이에 저자들은 치료적인 항진균제 사용 중에도 칸디다혈증이 반복되는 경우를 지속성 칸디다혈증으로 정의하였고 카테터 집락화가 원인이 아닌 지속적 칸디다혈증과 연관된 위험인자와 예후를 비지속성 칸디다혈증(non-persistent candidemia)군과 비교하여 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

2005년 1월부터 2009년 12월까지 서울 소재의 한 대학 병원에 입원한 환자들 중 1회 이상의 칸디다혈증 소견을 보인 환자들을 대상으로 의무기록 검토를 통한 후향적 환자-대조군 연구를 시행하였다. 15세 미만의 소아환자, 임상적으로 감염조건이 명확하지 않은 환자, 칸디다혈증 진단 후에 카테터를 모두 제거하지 않은 경우 또는 항진균제 사용 후 추적 혈액배양검사를 시행하지 않은 경우는 제외하였다.

### 2. 변수의 종류와 정의

의무기록을 통하여 나이, 성별 및 기저 질환, 입원일수, 중환자실 입실 여부 및 기간, 칸디다 균주가 동정된 첫 번째 혈액배양검사 일자의 APACHE II score, 파종성 칸디다증, 호중구 감소증, 항생제 사용유무와 종류, 스테로이드의 사용, 골수이식, 항암화학요법, total parenteral nutrition (TPN) 시행, 복부 수술, 카테터 삽입 및 제거 여부, 원인 칸디다 균주, 사망 등에 대한 정보를 수집하였다.

칸디다혈증은 혈액배양검사서 칸디다 균주가 동정되는 경우, 지속성 칸디다혈증은 3일 이상의 전신적 항진균제 요법을 시행 받는 도중 추적 혈액배양검사서 칸디다혈증 소견을 보인 경우, 호중구 감소증은 첫 번째 혈액배양 양성 소견 이전 2주 이내 절대호중구 수(absolute neutrophil count, ANC) 1,000/mm<sup>3</sup> 미만, 스테로이드 사용은 첫 번째 혈액배양 양성 소견 이전 1개월 이내 프레드니손(prednisone) 1일 20 mg 이상 1개월 동안 또는 누적사용량 700 mg 이상, 파종성 칸디다증(dissemination)은 신장, 뇌, 심장, 안구, 간, 비장, 폐, 위장관 등 기관의 칸디다 감염증, 칸디다혈증 연관 사망(candidemia related mortality)은 사망일 이전 2주 이내 칸디다혈증 소견을 보이고, 칸디다혈증이 사망과 직접적인 연관성이 있으며 다른 원인으로 인한 사망을 배제할 수 있는 경우로 정의하였다.

**Table 1.** Characteristics of Patients with Candidemia

Characteristics	Total	Persistent (N=23)	Non-persistent (N=69)	P value <sup>b</sup>
Age, mean±SD	61.7±14.0	60.7±13.5	62.0±14.2	0.707
Male/Female (%)	55(59.8)/37(40.2)	18(78.3)/5(21.7)	37(53.6)/32(46.4)	0.05
Underlying disease (%)				
Solid cancer	52 (56.5)	14 (60.9)	38 (55.1)	0.809
DM	26 (28.3)	4 (17.4)	22 (31.9)	0.285
Cardiovascular disease	30 (32.6)	4 (17.4)	26 (37.7)	0.08
Hematologic malignancy	10 (10.9)	2 ( 8.7)	8 (11.6)	1.000
Solid organ transplant	5 ( 5.4)	1 ( 4.3)	4 ( 5.8)	1.000
Hospitalization, days, mean±SD <sup>a</sup>	41.2±87.7	26.7±22.9	46.1±100.1	0.360
ICU stay (%)	43 (46.7)	9 (13.0)	34 (49.3)	0.473
ICU stay, days, mean±SD <sup>a</sup>	13.9±73.5	5.8±17.6	16.6±84.3	0.446
Mechanical ventilation (%)	34 (37.0)	9 (39.1)	25 (36.2)	0.808
APACHE II score, mean±SD	11.6±5.2	10.0±5.5	12.2±5.0	0.093
Dissemination (%)	3 ( 3.3)	0 ( 0 )	3 ( 4.3)	0.570

DM, diabetes mellitus; ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup>Before candidemia<sup>b</sup>Univariate analysis.

### 3. 연구 설계

첫 번째 배양검사 양성 날짜를 기준으로 시기적으로 가장 가까운 카테터 집락화가 없는 지속성 칸디다혈증과 카테터 집락화가 없는 비지속성 칸디다혈증을 1:3으로 무작위배정하여 환자-대조군 연구를 시행하였다. 환자군의 특징과 위험인자, 원인균주에 대한 단변량 분석 후 통계적으로 의미 있는 항목에 대하여 다변량 분석을 시행하였다. 치료와 결과에 대한 인자에 대하여 단변량 분석을 시행하였고 칸디다혈증 연관 사망에 대해 Kaplan-Meier 법을 이용하여 생존곡선을 산출한 후 Logrank test 로 비교분석을 시행하였다.

### 4. 통계

통계분석은 SPSS version 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 기술적 자료는 평균±표준편차, 또는 중례수(백분율)로 표시하였고, 명목척도로 나타내어지는 인자와의 관계에 대해서는  $\chi^2$  분석을 실시하였고 등간척도로 나타내어지는 인자와 관계에 대해서는 ANOVA 또는 t검정을 사용하였다. 단변량 분석에서 P값이 0.05 미만인 위험인자들로 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주 하였다.

## 결과

### 1. 환자군의 특징

총 648명의 칸디다혈증 환자 중 605명이 15세 이상의 성인이었고, 그 중 104명이 지속성 칸디다혈증에 해당되었으며, 카테터 집락화가 확인되었거나 카테터를 제거하지 않은 환자를 제외하고 23명이 지속성 칸디다혈증 환자군에 해당되었고, 비지속성 칸디다혈증 환자 중 카테터 집락화가 확인되었거나 카테터를 제거하지 않은 환자를 제외한 69명을 분석하였다. 평균연령, 성별, 기저질환, 입원기간, 중환자실 입실여부 및

**Table 2.** Risk Factors for Persistent Candidemia

Risk factors	No. of persistent candidemia (%)	No. of non-persistent candidemia (%)	P value <sup>d</sup>
Neutropenia (%) <sup>a</sup>	1 ( 4.3)	12 (17.4)	0.073
Antibiotic exposure (%) <sup>a</sup>	21 (91.3)	64 (92.8)	1.000
Class of antibiotics (%)			
Beta-lactam/lactamase inhibitor	6 (26.1)	33 (47.8)	0.089
Glycopeptide	4 (17.4)	30 (43.5)	0.027
Cephalosporin	12 (52.2)	44 (63.8)	0.336
Carbapenem	7 (30.4)	28 (40.6)	0.462
Fluoroquinolone	4 (17.4)	28 (40.6)	0.048
Aminoglycoside	2 ( 8.7)	31 (44.9)	0.002
Metronidazole	1 ( 4.3)	31 (44.9)	0.000
Antibiotic combination (%)	14 (60.9)	59 (85.5)	0.018
Corticosteroids (%)	5 (21.7)	10 (14.5)	0.515
Chemotherapy (%) <sup>b</sup>	6 (26.1)	19 (27.5)	1.000
TPN (%) <sup>c</sup>	17 (81.0)	63 (91.3)	0.067
Abdominal surgery (%) <sup>b</sup>	6 (26.1)	10 (14.5)	0.217
CVC (%)	12 (52.2)	49 (71.0)	0.128
Urinary catheter (%)	12 (52.2)	51 (73.9)	0.070

BMT, bone marrow transplant; TPN, total parenteral nutrition; CVC, central venous catheter.

<sup>a</sup>Within 2 weeks before the date of first positive blood culture.<sup>b</sup>Within 3 months.<sup>c</sup>Within 1 month.<sup>d</sup>Univariate analysis.

기간, 기계 환기, APACHE II score, 파종성 칸디다증 여부에 있어 지속성 칸디다혈증 군과 비지속성 칸디다혈증 군에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 기저질환은 고형암이 가장 많은 비율을 보였고, 다음으로 심혈관 질환, 당뇨, 혈액암 순의 비율을 보였다(Table 1).

### 2. 지속성 칸디다혈증의 위험인자 및 원인 칸디다 균주

호중구 감소증, 칸디다혈증 이전 항생제 투여, 항생제 병용, 스테로이드 사용, 골수이식, 항암화학요법, 개복 수술, 중심정맥관, 도뇨관 유치 여부에 있어 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 하지만 단

변량분석에서 glycopeptide ( $P=0.027$ ), fluoroquinolone ( $P=0.048$ ), aminoglycoside ( $P=0.002$ ), metronidazole ( $P=0.000$ )의 사용, 항생제 병용( $P=0.018$ )이 비지속성 캔디다혈증 군에서 유의하게 많았다(Table 2).

원인균주로는 양 군 모두에서 *C. albicans*가 가장 많은 비율을 보였고, 지속성 캔디다혈증 군에서는 다음으로 *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*의 순서를 보였으며 비지속성 캔디다혈증 군에서는 *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*의 순서를 보였다. 원인균주에 대한 단변량분석 결과 지속성 캔디다혈증 군에서 *C. parapsilosis*가 원인균주인 경우가 유의하게 많았고 ( $P=0.009$ ), 비지속성 군에서 *C. glabrata*가 유의하게 많았다( $P=0.019$ ) (Table 3).

지속성 캔디다혈증의 위험인자에 대한 다변량분석에서 *C. parapsilosis*가 원인균주인 경우가 지속성 군에서 많았으나 통계적 유의성은 없었고(OR=2.775,  $P=0.210$ ), 캔디다혈증 이전 metronidazole을 사용한 비율이 지속성 캔디다혈증 군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(OR=0.071,  $P=0.022$ ) (Table 4).

카테터가 삽입되었으나 집락화가 없었던 환자(지속성 캔디다혈증 군 12명, 비지속성 군 36명)들을 대상으로 한 아군 분석(subgroup analysis)에서는 단변량분석 결과 기계환기( $P=0.073$ )와 복부 수술( $P=$

0.094)을 시행한 비율이 지속성 군에서 높은 경향성을, metronidazole을 사용한 비율이 지속성 군에서 통계적으로 유의하게 낮은 결과( $P=0.009$ )를 보였다.

3. 치료 및 결과

단변량분석에서 총 입원기간과 1차적으로 사용한 항진균제의 종류에 있어서 유의한 차이가 없었다(Table 5). 캔디다혈증 연관 사망률이 지속성 캔디다혈증 군에서 높은 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다(Logrank test,  $P=0.094$ ) (Fig. 1).

고찰

본 연구에서 지속성 캔디다혈증의 원인 균주의 비율은 *C. albicans* (39.4%), *C. parapsilosis* (26.0%), *C. tropicalis* (19.2%), *C. glabrata* (11.5%)의 순으로 나타났다. 본 연구에서 원인 균주의 분포에 있어 기존 돌과성 캔디다혈증 연구들에 비해 *C. albicans*의 비율이 높았고, 다양한 기저질환을 가진 환자들을 대상으로 한 기존 연구들[8, 9]과 마찬가지로 *C. parapsilosis*의 비율이 높은 것을 볼 수 있었다.

이번 연구에서 다변량 분석 결과 metronidazole 사용이 지속성 캔디다혈증 군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났는데, 이는 기존의 연구들에서 보고되지 않았던 위험 인자이다. Metronidazole의 사용과 지속성 캔디다혈증의 연관 관계가 어떤 이유로 나타났는지 불분명하지만, 항생제 사용 양상에 영향을 미치는 다양한 요인들이 있으므로, 본 결과가 다른 요인에 의해 영향을 받는 혼란 변수로 작용했을 가능성도 배제할 수 없다. 항생제 사용과 캔디다혈증의 연관성에 대한 기존 연구들을 보면, Lee 등의 fluconazole 내성 *C. glabrata* 혈류감염에 대한 위험인자에 대한 연구에서는 이전의 cefepime과 metronidazole 사용이 fluconazole 감수성 *C. glabrata* 혈류감염에 대한 독립적인 위험인자였다[10]. Lin 등이 시행한 이전의 항생제 사용과 *C. glabrata*, *C. krusei* 진균혈증의 위험에 대한 연구에서는 vancomycin 또는 piperacillin-tazobactam의 사용이 다변량분석에서 진균혈증의 위험인자였다[11]. 하지만, 이러한 연구들은 지속성 캔디다혈증의 위험과 항생제 사

Table 3. Causative Candida Species of Persistent and Non-persistent Candidemia

Candida species (%)	No. of persistent candidemia (%)	No. of non-persistent candidemia (%)	P value <sup>a</sup>
<i>C. albicans</i>	8 (34.8)	27 (39.1)	0.807
<i>C. parapsilosis</i>	7 (30.4)	5 ( 7.2)	0.009
<i>C. tropicalis</i>	7 (30.4)	12 (17.4)	0.234
<i>C. glabrata</i>	1 ( 4.3)	20 (29.0)	0.019
<i>C. krusei</i>	0 ( 0 )	3 ( 4.3)	0.570

<sup>a</sup>Univariate analysis.

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis for Prediction of Persistent Candidemia

Risk factors	OR (95% CI)	P value
<i>C. parapsilosis</i>	2.775 (0.563-13.683)	0.210
Fluoroquinolone	0.286 (0.064-1.287)	0.103
Aminoglycoside	0.188 (0.033-1.079)	0.061
Metronidazole	0.071 (0.007-0.682)	0.022

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 5. Treatment and Outcomes of Persistent and Non-persistent Candidemia

Outcomes	No. of persistent candidemia (%)	No. of non-persistent candidemia (%)	P value <sup>a</sup>
Candidemia related mortality	3 (13.0)	2 ( 2.9)	0.094 <sup>b</sup>
Total hospital day, mean±SD	63.5±25.4	84.8±115.6	0.386
Type of first line antifungal agents			
AmB	12 (52.2)	41 (59.4)	0.629
Triazole	11 (47.8)	25 (36.2)	0.336

AmB, amphotericin B.

<sup>a</sup>Univariate analysis.

<sup>b</sup>Logrank Test.

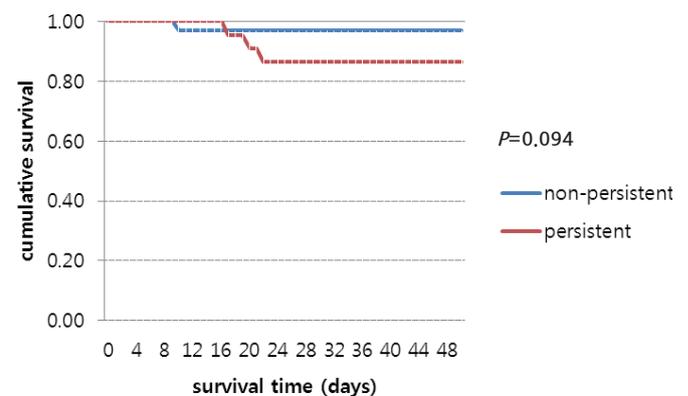


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for candidemia.

용의 관련성에 대한 연구는 아니었다. 실험실적으로 metronidazole의 항진균효과에 대해 연구한 Cury 등의 보고는 *C. albicans*에 대해 amphotericin B와 metronidazole의 병용투여 시 상승 및 부가작용을 보인다는 결과를 발표하였고[12], Chang 등은 *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitanae* 균주에 대해 같은 결과를 보고하였는데[13], 이러한 결과는 일반화하여 적용할 수 없는 소규모의 실험실적 연구로 생각된다.

기존 연구들[14, 15]에서 캔디다혈증의 위험인자 중 하나였던 복부 수술의 경우, 본 연구에서 통계적 유의성은 없었으나 시행 받은 비율이 지속성 군에서 높았고( $P=0.217$ ), 카테터가 삽입되었으나 집락화가 없었던 환자들을 대상으로 한 아군 분석에서 역시 복부 수술을 시행 받은 비율이 지속성 군에서 다소 높은 경향성( $P=0.094$ )을 보여주었는데, 이는 장내 점막의 손상이 지속성 캔디다혈증의 원인 기전 중 하나일 가능성을 시사하는 결과라고 할 수 있겠다.

본 연구에서 캔디다혈증 연관 사망률이 지속성 군에서 비지속성 군보다 다소 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $P=0.094$ ). Uzun 등의 연구에서 돌파성 캔디다혈증은 로지스틱 회귀분석에서 사망률 증가와 연관성을 보이지 않았다( $P=0.36$ )[5]. Chung 등의 연구에서는 단변량분석 결과 전체 사망률(overall mortality)은 돌파성과 비돌파성 캔디다혈증 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 캔디다혈증 관련 사망(candidemia-related death)의 경우 돌파성 캔디다혈증 군에서 높은 경향성을 보여주었다( $P=0.08$ )[6]. Pascualotto 등의 연구에서는 사망률에 있어 돌파성과 비돌파성 캔디다혈증 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.654$ )[8].

이번 연구 결과 1차적으로 사용한 항진균제의 종류에 있어 amphotericin B를 투여한 비율이 양 군 모두에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

본 연구의 제한점으로 몇 가지를 들 수 있는데, 먼저 의무기록을 토대로 한 후향적 연구라는 점을 들 수 있고, 다양한 기저질환을 가진 환자들을 대상으로 한 연구로서 환자들이 가진 기저 질환 자체의 영향을 완전히 배제하기 어려웠다는 것 또한 제한점이라 할 수 있다. 이번 연구에서 대상 환자들의 감염 원인 부위에 대한 규명이 충분히 이루어지지 못했는데, 과중성 캔디다증이 지속성, 비지속성 캔디다혈증에서 각각 0%, 4.3%에 불과하였고, 안구내감염 여부에 대한 평가도 일부 환자에서만 이루어 졌다. 캔디다 균주들의 항진균제에 대한 감수성 검사 결과를 확인하지 못했다는 점, 항진균제 사용 용량을 비교하지 못한 점 등도 본 연구의 제한점으로 들 수 있다. 특히 치료 결과와 관련하여 2차 항진균제의 사용 여부 및 용량, 치료 적절성 등에 대한 추가적인 분석이 있어야 하겠다.

치료적인 항진균제 사용 중에도 캔디다혈증이 반복되는 지속성 캔디다혈증은 혈관 내 카테터의 집락화가 원인이 아닌 경우도 드물지 않게 있었고, metronidazole 등의 항생제 사용 양상이 지속성 캔디다혈증 발생과 연관된 것으로 나타났으며, 지속적 캔디다혈증의 예후는 비지속적 캔디다혈증보다 다소 불명한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 앞으로 지속성 캔디다혈증에 대한 위험인자와 예후 등에 대하여 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

## References

- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- Kwak YG, Cho YK, Kim JY, Lee SO, Kim HY, Kim YK, Park ES, Jin HY, Choi HJ, Jeong SY, Kim ES, Ki HK, Kim SR, Lee JY, Hong HK, Kim S, Uh Y, Lee YS, Oh HB, Kim EC. Korean nosocomial infections surveillance system, intensive care unit module report: data summary from July 2008 through June 2009 and analysis of 3-year results. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2010;15:14-25.
- 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;55:561-6.
- Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:396-9.
- Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1713-7.
- Chung JW, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Ryu J, Kim YS, Kim NJ. Risk factors and outcome for breakthrough candidaemia in patients with cancer. *Mycoses* 2006;49:114-8.
- Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, Boktour M, Thornby J, Hachem R, Bodey GP, Raad II. Risk Factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;33:1676-81.
- Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. Risk factors and outcome for nosocomial breakthrough candidaemia. *J Infect* 2006;52:216-22.
- Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:209-11.
- Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, Morales KH, Weiner MG, Synnestvedt M, Nachamkin I, Lautenbach E. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009;169:379-83.
- Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramaju P, Weber SG. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei*

- fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4555-60.
12. Cury AE, Hirschfeld MP. Interactions between amphotericin B and nitroimidazoles against *Candida albicans*. *Mycoses* 1997;40:187-92.
  13. Chang MR, Cury AE. Amphotericin B-metronidazole combination against *Candida* spp. *Rev Iberoam Micol* 1998;15:78-80.
  14. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.
  15. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, Spector N. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:846-50.