대한의진균학회 제2차 심포지움 진행계획표

시 간			내 용
12 : 30 ~ 13 : 00			등록 및 슬라이드 접수
13 : 00 ~ 13 : 10			개회식
13 : 10 ~ 13 : 30		SP. 1	서무규 교수 (동국의대)
13 : 30 ~ 13 : 50		SP. 2	노병인 교수 (중앙의대)
		좌 장 :	노병인 교수 (중앙의대)
13 : 50 ~ 14 : 10		SP. 3	신용우 교수 (단국의대)
14 : 10 ~ 14 : 30		SP. 4	정문현 교수 (인하의대)
		좌 장 :	류지소 교수 (울산의대)
14 : 30 ~ 15 : 30	특별강연		D. H. Ellis (Australia)
		좌 장 :	김정원 교수 (가톨릭의대)
15 : 30 ~ 15 : 50			Coffee break
15 : 50 ~ 16 : 10		SP. 5	이광훈 교수 (연세대)
16 : 10 ~ 16 : 30		SP. 6	김성훈 교수 (성균관대)
		좌 장 :	조백기 교수 (가톨릭의대)
16 : 30 ~ 16 : 50		SP. 7	신종희 교수 (전남의대)
16 : 50 ~ 17 : 10		SP. 8	김봉수 박사 (국립보건원)
		좌 장 :	김상재 박사 (결핵연구원)
17 : 10 ~ 17 : 30			Coffee break
17 : 30 ~ 17 : 50		SP. 9	김정애 교수 (서울의대)
17 : 50 ~ 18 : 10		SP. 10	안규중 교수 (건국의대)
		좌 장 :	전재복 교수 (경북의대)
18 : 10 ~ 18 : 30		SP. 11	김우주 교수 (고려의대)
18 : 30 ~ 18 : 40		FC. 1	노병인 교수 (중앙의대)
		좌 장 :	최강원 교수 (서울의대)
18 : 40 ~ 18 : 50			폐회식
19 : 00 ~ 20 : 30			간친회

✿ 특별강연 ✿

David H. Ellis, Ph.D.
(Head, Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia)
"Candida: epidemiology, diagnostic and susceptibility tests"

✿ 심포지움 연자 및 연제 ✿

SP. 1. "칸디다증의 피부 증상 및 소견"
.... 서무규 (동국의대 피부과)

SP. 2. "만성 피부점막 칸디다증"
.... 노병인 (중앙의대 피부과)

SP. 3. "칸디다 조갑주위염"
.... 신용우 (단국의대 피부과)

SP. 4. "내부장기 칸디다증"
.... 정문현 (인하의대 내과)

SP. 5. "상피세포 및 혈관 내피세포에 대한 *Candida albicans*의 유착기전"
.... 이광훈 (연세의대 피부과)

SP. 6. "*Candida albicans*로부터 tRNA synthetase 발현 유전자의 cloning 및 특성 분석"
.... 김성훈 (성균관대 생물학과)

SP. 7. "Candida species의 동정과 항진균제 감수성"
.... 신종희 (전남의대 임상병리과)

SP. 8. "심부성 칸디다증의 면역학적 진단에 있어 enolase의 의미"
.... 김봉수 (국립보건원)

SP. 9. "Candida에 대한 일본 의진균학계의 연구동향"
.... 김정애 (서울의대 피부과)

SP. 10. "칸디다증의 피부과적 치료"
.... 안규중 (건국의대 피부과)

Kodak ⇐ SP. 11. "면역결핍 및 암환자에서 칸디다증의 치료 및 예방"
.... 김우주 (고려의대 내과)

FC. 1. "Achilles 98: 한국인의 계절별 족부의 피부 질환 역학 조사 및 진균 환자에 대한 항진균제 치료 시 순응도와 효과 분석"
.... 노병인, 양경미, 홍성원 외 (중앙의대 피부과 · (주)한국얀센)

Candida: epidemiology, diagnostic and susceptibility tests

David H. Ellis

Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia 5006

Introduction:

Candidiasis is a primary or secondary mycotic infection caused by members of the genus *Candida*. The clinical manifestations may be acute, subacute or chronic to episodic. Involvement may be localised to the mouth, throat, skin, scalp, vagina, fingers, nails, bronchi, lungs, or the gastrointestinal tract, or become systemic as in septicemia, endocarditis and meningitis. In healthy individuals, *Candida* infections are usually due to impaired epithelial barrier functions and occur in all age groups, but are most common in the newborn and the elderly. They usually remain superficial and respond readily to treatment[1~2]. Systemic candidiasis is usually seen in patients with cell-mediated immune deficiency, and those receiving aggressive cancer treatment, immunosuppression, or transplantation therapy. Predisposing factors for invasive candidiasis include: neutropenia (especially >7 days); haematological malignancy; solid tumour malignancy; post-surgical intensive care patients; prolonged intravenous catheterisation; broad-spectrum or multiple antibiotic therapy; diabetes mellitis; parental nutrition; severe burns; neonates; corticosteroid therapy and intravenous drug abuse[1~4].

Candidiasis of skin, mucous membranes and nails

Acute oral candidiasis is rarely seen in healthy adults but may occur in up to 5% of newborn infants and 10% of the elderly. However, it is often associated with severe immunological impairment due to diabetes mellitus, leukemia, lymphoma, malignancy, neutropenia and HIV infection where it presents as a predictor of clinical progression to AIDS. The use of broad-spectrum antibiotics, corticosteroids, cytotoxic drugs, and radiation therapy are also predisposing factors. Clinically, white plaques that resemble milk curd form on the buccal mucosa and less commonly on the tongue, gums, the palate or the pharynx. Symptoms may be absent or include burning or dryness of the mouth, loss of taste, and pain on swallowing[1~4].

Cutaneous candidiasis is most commonly seen in the axillae, groin, inter- and sub-mammary folds, intergluteal folds, interdigital spaces, and umbilicus. Moisture, heat, friction and maceration of the skin are the principle predisposing factors in the normal patient, however obesity, diabetes mellitus, warm water immersion or occlusion of the skin and the use of broad-spectrum antibiotics are additional factors. Lesions consist of a moist, macular erythematous rash with typical satellite lesions present on the surrounding healthy skin. Diaper candidiasis is common in infants under unhygienic conditions of chronic moisture and local skin maceration associated with ammonitic irritation due to irregularly changed unclean diapers. Once again characteristic erythematous lesions with erosions and satellite pustules are produced, with prominent involvement of the skin folds and creases[1~4].

Paronychia of the finger nails may develop in persons whose hands are subject to continuous wetting, especially with sugar solutions or contact with flour, that macerates the nail folds and cuticle. Lesions are characterised by the development of a painful, erythematous swelling about the affected nails. In chronic cases the infection may progress to cause onychomycosis with total detachment of the cuticle from the nail plate[1~4].

Chronic *Candida* onychomycosis often causes complete destruction of nail tissue and is seen in patients with chronic mucocutaneous candidiasis or other underlying factors that affect either the hormonal or immunologic status of the host. These include diabetes mellitus, hypoparathyroidism, Addison's disease, dysfunction of the thyroid, malnutrition, malabsorption and various malignancies. The use of steroids, antibiotics and antimitotics may also be contributing factors[1~4].

Vulvovaginal candidiasis is a common condition in women, often associated with the use of broad-spectrum antibiotics, the third trimester of pregnancy, low vaginal pH and diabetes mellitus. Sexual activity and oral contraception may also be contributing factors and infections may extend to include the perineum, the vulva and the entire inguinal area. Chronic refractory vaginal candidiasis, associated with oral candidiasis, may also be a presentation of HIV infection or AIDS. Symptoms include intense vulval pruritus, burning, erythema and dyspareunia associated with a creamy white, curd-like discharge. In cases of balanitis, diabetes mellitus should be excluded and the sexual partner should be investigated for vulvovaginitis. The symptoms include erythema, pruritus and vesiculopustules on the glan penis or prepuce. Infections are more commonly seen in uncircumcised men and poor hygiene may also be a contributing factor[1~4].

Chronic mucocutaneous candidiasis is a form of persistent candidiasis, usually caused by *C. albicans,* of the skin, nails and mucous membranes that occurs in patients with various metabolic disturbances to cell-mediated immunity. These include defects in leukocyte function or endocrine disorders such as hypoparathyroidism, Addison's disease, hypothyroidism, diabetes, dysfunction of the thyroid and polyglandular autoimmune disease. The patients are usually children. *Candida* granuloma is a severe localised form which may occur with or without endocinopathy characterised by marked hyperkeratic granulomatous lesions[1~4].

Epidemiology:

Several species of *Candida* may be aetiological agents, most commonly, *Candida albicans* followed by *C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei. C. parapsilosis, C. guilliermondii, C. kefyr* and *C. dubliniensis* (Table 1). All are ubiquitous and occur naturally on humans, especially *C. albicans* which is recognised as a commensal of the gastrointestinal tract[2,4]. Recent changes in epidemiology include the emergence of *C. dubliniensis,* and the increased incidence of *C. glabrata* and other yeasts in cases of canidemia, mainly due to the increased use of azole antifungal agents[5]. *Candida dubliniensis* has recently been recognised from the oral cavity of HIV infected patients and is most frequently implicated in cases of recurrent infection following antifungal drug treatment. Phenotypically, isolates are very similar to *C. albicans* in that they produce both germ tubes and chlamydoconidia; however they have unusual carbohydrate assimilation patterns and grow poorly or not at all at 40℃[5]. *Candida glabrata* has been increasingly implicated as an "opportunistic" cause of both superficial and systemic infections, especially in patients receiving fluconazole. The incidence of *C. glabrata* has doubled over the last 5 years and now account for 8～10% of yeast infections. This yeast exhibits a dose dependent susceptibility to fluconazole and minimum doses of 400 mg/day are recommended[6].

Table 1. Overall incidence of *Candida* isolates from clinical specimens compared to those isolated from blood[2～4]

Species	% Overall incidence	% Blood stream isolates
C. albicans	60～70	51
C. glabrata	8～10	17
C. tropicalis	2～7	12
C. parapsilosis	2～5	16
C. krusei	1	3
C. guillermondii	1	1
C. kefyr	1	1
C. dubliniensis	<1	<1

Laboratory Diagnosis:

The usual approach to diagnosis is clinical recognition supported by laboratory confirmation based on direct microscopy and/or culture of a specimen. For direct microscopy skin and nail specimens should be examined using 10% KOH and Parker ink or calcofluor white mounts and biopsy sections should be stained using PAS digest and. Grocott's methenamine silver (GMS) stain. Note *Candida* may be missed in H&E stained sections. Specimens should be examined for the presence of small, round to oval, thin-walled, clusters of budding yeast cells (blastoconidia) and branching pseudohyphae. *Candida* pseudohyphae may be difficult to distinguish from *Aspergillus* hyphae when blastoconidia are not observed. As a rule, a positive direct microscopy from a sterile site, especially a tissue biopsy, should be considered significant, even if the laboratory is unable to culture the yeast. Further, the demonstration of pseudohyphae in scrapings or smears from cutaneous, oral, esophageal and vaginal lesions should be considered significant, provided the clinical manifestations support the diagnosis. However, the finding of just budding yeast cells in such material is of little diagnostic importance. Note, pseudohyphae will not be observed in smears when *C. glabrata* is involved and the diagnosis will require additional supporting evidence[7].

For culture specimens should be inoculated onto primary isolation media, like Sabouraud's dextrose agar. Colonies are typically white to cream colored with a smooth, glabrous to waxy surface. A positive culture from blood, or other sterile body fluid, or tissue biopsy should be considered significant. Lysis centrifugation is currently the most sensitive method for the isolation of *Candida* from blood. However, positive culture from non-sterile specimens such as sputum, bronchial lavage, oesophageal brushings, urine, stool, and surgical drains are of little diagnostic value. Similarly, culture of skin or mucous membrane lesions without supporting evidence from direct microscopy is not diagnostic. *Candida* species are commonly isolated from the mouth, vagina, anus, and less often, moist skin surfaces of normal individuals who do not have candidiasis. Recent advances have included the introduction of chromogenic agars which allow the detection of mixed yeast flora from non-sterile sites like the oral cavity and vagina. This is especially helpful in HIV patients who may be carrying several species of *Candida* with different antifungal susceptibility patterns[7].

The genus *Candida* is characterised by globose to elongate yeast-like cells or blastoconidia that reproduce by multilateral budding. Most *Candida* species are also characterised by the presence of well developed pseudohyphae, however this characteristic may be absent, especially in those species formally included in the genus *Torulopsis*. Arthroconidia, ballistoconidia and colony pigmentation are always absent. Within the genus *Candida,* fermentation, nitrate assimilation and inositol assimilation may be present or absent, however, all inositol positive strains produce pseudohyphae. Traditionally, laboratories perform a rapid screening test where the production of germ tubes by the cells is diagnostic for *C. albicans*. For the identification of germ tube negative yeasts, morphological (Dalmau plate cultures), physiological and biochemical tests are essential[8]. Reliable commercially available yeast identification kits are the API 20C, ATB 32C, Uni-Yeast-Tek, MicroScan and Vitek systems.

Antifungal susceptibility testing

The availability of reproducible antifungal susceptibility testing methods based on the NCCLS M 27A protocol has now permitted interpretive breakpoints for fluconazole and itraconazole to be determined for the in vitro testing of *Candida* species[6] (Table 2).

Table 2. Tentative breakpoints for susceptibility testing of *Candida* isolates[6]

Antifungal	Susceptible (S)	Susceptible-dose dependent (S-DD*)	Resistant (R)
Fluconazole	≤8 μg/ml	16～32 μg/ml	≥64 μg/ml
Itraconazole	≤0.125 μg/ml	0.25～0.5 μg/ml	≥1 μg/ml

Susceptibility is dependent on achieving the maximal possible blood level

Recently, Sensititre have introduction of a reliable microtitre susceptibility plate "YeastOne" for Amphotericin B, Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole and 5-Flucytosine. This is based on the NCCLS method and uses alamarBlue to enhance endpoint determination. Further, the development of both the Etest method[9] and simple disk diffusion tests[10], especially for the yeasts have now made it possible for clinical laboratories to provide both rapid and accurate susceptibility data to the clinician. Basically, I see a two tier structure developing where (1) the routine diagnostic laboratory will use a simple, inexpensive disk test to screen clinical isolates of both yeasts and moulds for their antifungal susceptibility ('resistance testing'); and (2) that isolates which appear to be either resistant or to have endpoints which are too difficult to read with confidence will then be tested using more quantitative tests such as the Etest or the NCCLS reference method. The latter would most likely be performed by an appropriate reference laboratory. Obviously, more development work needs to be done to include a greater range of fungi, especially the moulds against different antifungal agents. This may require modifications, especially to the media used for each drug, for example Amphotericin B and Flucytosine may have to be tested on different media. We also need more information on the clinical/treatment outcome, even for susceptible isolates to allow further development of interpretive breakpoints for each drug to different species of fungi.

Management:

The first step in the management of candidiasis should be to correct the underlying conditions that allow *Candida* to colonise the skin or mucosa that is to restore the normal epithelial barrier function [11,12]. For cutaneous candidiasis control of excessive moisture, heat and friction which cause local skin maceration and treatment with a topical imidazole compound is usually effective. The usual approach for antifungal therapy of cutaneous infections is to treat with topical agents if possible, but chronic non-responsive yeast infections are best treated with oral antifungal agents. For oral candidiasis in infants, Nystatin suspension [100, 000 units/ml] dropped into the mouth at 4~6 hour intervals or after each feed is usually used. In older children and adults Amphotericin B lozengers miconazole oral gel [at 6 hour intervals] are recommended. Nystatin drops or lozengers may also be used, however they have a bitter taste and patient compliance is usually poor. For vaginal candidiasis, azole suppositories and creams are often used with good results, however many patients prefer to use a single dose treatment with either fluconazole [150 mg] or itraconazole [400 mg] which has proven efficacious in up to 95% of cases. Women with recurrent vaginal candidiasis may also require intermittent prophylactic treatment to prevent symptomatic episodes[11,12].

When treating immunosuppressed patients it is often not possible to correct the underlying predisposing conditions that would prevent candidiasis and infections are usually more severe and generally do not respond well to topical imidazole treatment. Oral Fluconazole [100~400 mg/day for 1~2 weeks] is currently the drug of choice for controlling oropharangeal candidiasis in AIDS patients. However, indefinite maintenance treatment with Fluconazole [150~300 mg/week] is required, and intermittent dosing depending on symptoms has now been advocated to prevent the emergence of Fluconazole resistant strains of *C. albicans*[11,12].

Basically, healthy individuals do not get candidiasis, therefore the key strategy in preventing a recurrence is to correct the underlying predisposing conditions that allow *Candida* to cause an infection, especially those affecting the immune system. Where this is not possible, ie in AIDS patients, then recurrence can only be prevented by prophylaxis.

REFERENCES

1. Dupont B. Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient. In Fungal infection in the compromised patient, edited by D.W. Warnock and M.D. Richardson. John Wiley & Sons, 1992
2. Kwon-Chung KJ and Bennett JE. Medical Mycology. Lea & Febiger, Philadelphia and London, 1992

3. Elewski BE. Cutaneous fungal infections. Topics in dermatology. Igaku-Shoin, New York and Tokyo, 1992
4. Odds FC. Candida and candidosis. 2nd Ed. Bailliere Tindall, London, 1988
5. Sullivan and Coleman. Minireview. *Candida dubliniensis:* characteristics and identification. J Clin Microbiol 1998; 36: 329-334
6. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, 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 1996; 24: 235-247
7. Ellis DH. Clinical mycology: the human opportunistic mycoses. Pfizer Inc. New York, USA, 1994
8. Kreger-van Rij. [4th edition due out any time] The yeasts a taxonomic study. Elsevier Science Publishes B.V. Amsterdam, 1996
9. Chen SCA, O'Donnell ML, Gordon S and Gilbert GL. Antifungal susceptibility testing using E test: comparison with the broth macrodilution method, 1996
10. Barry AL and Brown SD. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibitity of *Candida* species. J Clin Microbiol 1996; 34: 2154-2157
11. Ellis DH and Watson A. Systemic antifungal agents for cutaneous fungal infections. Australian Prescriber 1996; 19: 72-75
12. Richardson MD and Warnock DW. Fungal Infection: Diagnosis and Management. Blackwell Scientific Publications, London, 1993

◐ 연 자 소 개 ◑

NAME : David Hedley ELLIS

1. Personal

Date of Birth :	November 11, 1949, Melbourne, Victoria, Australia
Nationality :	Australian
Work Address :	Mycology Unit Women's and Children's Hospital North Adelaide, Australia 5006 Phone : + 61 8 8204 6459 Fax : + 61 8 8204 7589 Email : dellis@mad.adelaide.edu.au Website : MYCOLOGY ONLINE www.mycology.adelaide.edu.au
Present Positions :	Head, Mycology Unit Women's and Children's Hospital and Associate Professor Department of Microbiology & Immunology University of Adelaide

2. Academic Qualifications.

1973	B.Sc.Hons.	La Trobe University (Botany). Honours thesis entitled "A study on fungal melanins".
1976	M.Sc.	La Trobe University. Thesis entitled "Conidial ontogeny and melanin pigmentation in the genus *Torula*".
1980	Ph.D.	La Trobe University. Thesis entitled "Ecological and ultrastructural aspects of thermophilic fungi".

3. Professional Qualifications.

1989	FASM	Fellowship of the Australian Society for Microbiology Inc.

4. Previous Positions.

1978～1983 Electron microscopist-in-charge, Department of Histopathology, Adelaide Children's Hospital. Routine diagnostic and research in ultrastructural histopathology.

From 1991-94, I had total organisational and managerial responsibility for the 12th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) which was held in Adelaide from March 13-18, 1994. The Congress received no government funding and was completely self-funded. Direct expenditure amounted to approximately one million dollars, with $750,000 coming from registration and other fees and $250,000 from industry sponsorship. This was attended by over 1000 participants and was voted "Meeting/Event of the Year" by the Meetings Industry Association of Australia (SA).

5. Present positions.

- Affiliate Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, University of Adelaide.
- Visiting Lecturer, Department of Paediatrics, University of Adelaide.
- Visiting Lecturer, Faculty of Medicine and Surgery, University of Santo Tomas, The Philippines.
- Member, Course Advisory Committee in Medical Laboratory Science, University of South Australia.
- Member, International Committee on Education in Mycology, Mycology Division, IUMS.
- Member, WHO-ISHAM Liaison Committee Working Group on Education from 1988 to 1991.

6. Membership and Activities in Professional Bodies.

RCPA Microbiology Quality Assurance Programme.

For the last 15 years (1984-1998 inclusive) I have been responsible for the mycology component of the Quality Assurance Programme organised by the Royal College of Pathologists of Australasia. This involves the selection of fungal cultures and corresponding clinical histories for distribution to participating laboratories. It also involves the assessment of laboratory returns and the provision of general comments on the proficiency of laboratories to identify fungi of medical importance.

Australian Society for Microbiology.

Member since 1983.

Fellow since 1991.

Chairman and National Councillor, South Australian Branch from 1989 to 1992.

Committee member South Australian Branch in 1986, 1992 to 1995.

MASM adviser South Australian Branch from 1993 to 1995

Inaugural Convenor Mycology Special Interest Group 1986 to 1993.

Janssen-Cilag/ASM Mycology Award (1993) presented in recognition of a major contribution to teaching and the advancement of science in the field of mycology.

Chairman, 1994-1997 Annual Scientific Meeting to be held in Adelaide

Member, 1999 IUMS Congress Committee from 1994.

International Society for Human and Animal Mycology.

Member since 1983.

Member, WHO-ISHAM Liaison Committee Working Group on Education from 1988 to 1991.

Member, Editorial Board for the Journal of Medical and Veterinary Mycology from 1991.

Convenor of the XII ISHAM Congress, held in Adelaide from March 13-18, 1994.

Vice President from 1994 to 1997.

General Secretary from 1997 to 2000.

Australasian Federation for Medical and Veterinary Mycology.

Member since 1983.

Secretary and Newsletter Editor form 1985 to 1992.

AFMVM Award (1994) for Meritorious Contributions to Medical and Veterinary Mycology.

Current Topics in Medical Mycology.

Chief Editor since 1997.

Australasian College of Dermatologists

Associate member since 1990.

Australasian Society for Infectious Diseases.

Member since 1990.

Australian Institute of Medical Scientists.

Member since 1989.

1995 Saal-Foley Lecturer

British Mycological Society. Member since 1978.

Australian Dermatopathology Society. Associate member since 1987.

Royal Society of South Australia. Fellow since 1988.

NH & MRC reviewer since 1988.

NATA assessor for the Medical Testing Registration Advisory Committee since 1988.

Australasian Journal of Dermatology, reviewer, since 1989

National Occupational Health and Safety Commission Research Grants Scheme, reviewer since 1989.

7. Publications.

7.1 Books, monographs, book chapters, and creative works.

Ellis, D.H. 1987. Kaminski's Teaching Slides on Medical Mycology. Educational Resource Centre, Adelaide Children's Hospital, North Adelaide, Australia 5006. pp72. This a comprehensive collection of 540 colour slides (35mm transparencies) with corresponding legends showing the clinical and mycological features of the pathogenic fungi likely to be encountered in Australasia, South East Asia and Oceania. 외 6회

7.2. Published Scientific Papers.

Ellis, D.H. and D.A. Griffiths. 1974. The location and analysis of melanins in the cell walls of some soil fungi. Can. J. Microbiol. 20: 1379-1386. 외 72편

7.3 Conference, symposia and workshop presentations.

Ellis, D.H. 1977. Thermophilic fungi and their occurrence in Australian soils. 48th ANZAAS Congress, Melbourne. Abst. 1:219. 외 174회

SP 1

칸디다증의 피부 증상 및 소견

(Cutaneous and Mucosal Manifestations of Candidiasis)

동국대학교 의과대학 피부과학교실

서 무 규 (Moo Kyu Suh)

칸디다증은 *Candida*속의 균이 피부, 조갑, 점막 및 내부장기에 감염을 일으키는 질환이다. 본증은 *Candida(C.) albicans*가 주원인균이며 그외 *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. kefyr, C. guilliermondii, C. krusei* 등이 원인이 될 수 있으며, 이들은 인체의 구강, 위장관 및 질에 정상균총으로 존재하나 칸디다 감염은 주로 숙주의 면역기능을 저하시키는 여러 유발요인에 의해 야기되는 기회감염이다.

피부 및 점막의 칸디디증은 구강 칸디다증 (oral candidiasis, thrush), 칸디다 구순염 (candidal cheilosis, perleche), 칸디다 외음부질염 (candidal vulvovaginitis), 칸디다 귀두염 (candidal balanitis), 칸디다 간찰진 (candidal intertrigo), erosio interdigitalis blastomycetica (지간 칸디다 감염증), 항문주위 칸디다증 (perianal candidiasis), 칸디다 조갑주위염 (candidal paronychia), 칸디다 조갑진균증 (candidal onychomycosis), 만성피부점막 칸디다증 (chronic mucocutaneous candidiasis), 선천성 피부칸디다증 (congenital cutaneous candidiasis), 칸디다진 (candidid)이 있으며 다양한 임상증상을 나타낸다.

구강 칸디다증은 구강점막, 혀, 구개 및 잇몸에 유백색 위막으로 덮인 백태가 생기며, 이를 제거 시 홍반성 기저부가 나타난다. 심한 경우 미란과 궤양도 동반한다. 당뇨병, 노인, 쇠약한 사람, 암환자, 면역결핍증이 있는 환자에 발생할 수 있고 특히 AIDS환자에서 많이 나타난다. 칸디다 구순염은 양측 입가에 홍반, 균열, 침연(maceration)이 생기고 궤양과 가피도 동반한다. 습관적으로 입술을 핥는 사람, 잘 맞지 않은 의치 또는 부정교합이 유발요인이 된다. 칸디다 외음부질염은 외음부에 홍반과 부종을 동반한 두꺼운 크림색의 흰 분비물을 보이며 심한 소양감과 작열감을 동반한다. 임신, 당뇨병, 경구피임약, 광범위 항생제투여, 밀착된 옷 등이 유발요인이 된다. 칸디다 귀두염은 귀두에 작은 구진 또는 구진농포가 생겨서 곧 터져서 흰 인설을 동반한 표재성 홍반성 미란을 남긴다. 배우자의 칸디다 외음부 질염, 당뇨병, 포경수술하지 않은 상태가 유발요인이 된다. 칸디다 간찰진은 음고부, 액와, 둔부, 유방 하부, 복부 하부 등에서 피부가 서로 접하는 부위에 감염을 일으키며 병변은 특징적이며 소양성 홍반성 습윤성 침연을 형성하고 주변에 소수포와 농포의 위성병변을 보인다. 비만, 밀착된 옷, 당뇨병, 습한 조건에 노출되는 직업 등이 유발요인이 된다. 유아에서 기저귀 피부염 형태로 발생하는 경우도 있다. Erosio interdigitalis blastomycetica는 손의 지간 칸디다 감염증으로 3, 4 수지간에 홍반성 미란으로 나타난다. 항문주위 칸디다증은 항문주위가 붉고 습윤 침연되어 심한 소양감과 작열감을 동반한다. 경구항생제 투여, 정신적 인자 등이 유발요인이 된다. 건선, 지루성 피부염, 접촉성 피부염 등과 감별을 요한다. 칸디다 조갑주위염은 손톱에 주로 침범되며 동통을 동반하며 조갑추벽 (nail fold)이 붉고 종창이 관찰되며 조갑각피 (nail cuticle)의 소실을 보인다. 물과 자주 접촉하는 주부, 요리사, 취사부, 간호사, 세탁부에 호발한다. 칸디다 조갑진균증은

조갑주위염과 동반 또는 단독으로 원위부 및 측면부 조갑하 박리증과 조갑판이 굴곡이 생기고 광택이 없어진다. 조갑백선과 달리 부스러지는 경우는 드물다. 만성 피부점막 칸디다증은 유소아기에 만성적으로 재발하는 표재성 칸디다증을 특징으로 하는 임상 증후군이다. 선천적 또는 후천성 결핍 및 내분비 이상을 가진 유아에서 잘 나타나며 성인에서는 흉선종양과 동반되어 나타난다. 증상은 일반 칸디다증과 유사하게 피부, 구강점막, 조갑, 간찰부에 감염을 일으키나 치료에 저항한다. 두피, 사지, 체간에 육아종성 병변 및 가피형성을 보여 백선균 감염과 유사한 양상을 보이기도 한다. 선천성 피부 칸디다증은 출생 시 혹은 출생직후에 발생하며 자궁 내나 산도에서 감염되어 피부병변은 홍반성 반위에 농포가 관찰되어 터져서 후에 표피탈락이 되어 대부분 자연적으로 치유된다. 체간, 사지, 두경부에 광범위한 병변을 보이나 후천적 신생아 감염과 대조적으로 구강점막과 기저귀 부위는 침범하지 않는다. 칸디다진은 백선균의 백선진과 유사하게 칸디다 감염이 있을 때 칸디다 균에 감작되어 알레르기성 발진이 나타나는 것을 말한다. 백선진에 비하여 흔하지 않다.

진단은 병변부위의 KOH 진균도말검사에서 가성균사와 출아형 포자를 증명하는 것이 중요하다. 진균 배양은 실온에서 항생제를 함유한 Sabouraud dextrose agar에서 2～5일내 크림색 및 백색의 집락이 관찰되고 술 익는 냄새가 특징적이다. 상재균이므로 병변부위에서 채취한 가검물이 아니면 균이 분리되어도 진단적 가치가 없다. *Candida*속의 균에서 *C. albicans*를 구별하기 위해 발아관 시험(germ tube test)에 발아관 형성과 cornmeal agar배양에서 후막포자 관찰로 예비적으로 구분할 수 있으며 API 20C kit 등으로 정확히 동정할 수 있다. 치료는 imidazole계통의 연고나 질정의 국소도포 또는 itraconazole이나 fluconazole을 병용 경구 투여한다.

참 고 문 헌

1. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회 편저. 피부과학. 개정 3판, 서울: 여문각, 1994: 260-262
2. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 340-346
3. Martin AG, Kobayashi GS. Yeast infections: candidiasis, pityriasis (tinea) versicolor. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, et al, eds. Dermatology in general medicine, 4th ed. New York: McGraw Hill, 1993: 2452-2462

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 서　무　규 (徐 武 揆)
생년월일 : 1958년 2월 3일

1982. 2	경북대학교 의과대학 졸업
1993. 2	경북대학교 대학원 의학박사
1982～1986	경북대학교 병원 수련의 및 피부과 전공의
1986～1989	군의관 (국군진해병원 피부과장)
1989～1991	구라선교회 부속 예수의원 피부과장
1991. 3～현재	동국대학교 의과대학 피부과학교실 주임부교수
	동국대학교 경주병원 피부과장, 교육연구부장

만성 피부점막 칸디다증
(Chronic Mucocutaneous Candidiasis)

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

노 병 인 (Byung In Ro)

만성 피부점막 칸디다증 (chronic mucocutaneos candidiasis; CMCC)은 매우 드문 표재성 칸디다 감염증으로 주로 유소아기에 발생하며 반복적이고 지속적인 피부, 조갑, 점막의 감염을 특징으로 한다. Kirkpatrick에 의하면 평균 발생 연령은 3세이고 남녀 발생비는 동일 하다. 국내에서도 연자에 의한 보고 예 이외에 3예가 보고되었다.

CMCC는 genus *Candida*에 의하며 주로 *C. albicans*에 의하며 이외 *C. tropicalis, C. pseudotropicalis* 등도 원인이 된다.

표 1. CMCC의 분류

Clinical Syndrome	Inheritance	Age of Onset	Distribution of Lesion	Endocrinology
Chronic oral candidiasis	Sporadic	Any time	Mucosa of tongue, lips, buccal cavity; perleche; no skin or nail involvemant	None
Chronic candidiasis with endocrinopathy	Autosomal recessive	Childhood	Mucous membranes, skin, and/or nails	Frequent (hypoadrenalism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, or polyendocrinopathy
Chronic candidiasis without endocrinopathy	Autosomal recessive	Childhood	Mucous membrane, perleche, and nail involvement; less common skin involvement	None
	Autosomal dominant	Childhood		None
Chronic localized mucocutaneous candidiasis	Sporadic	Childhood	Mucous membrane, skin, and/or nails	Occasionally
Chronic diffuse candidiasis	Autosomal recessive	Childhood	Widespread mucous membrane, skin, and nail involvement	None
		Adolescence	Widespread mucous membrane, skin, and nail involvement	None
Chronic candidiasis with thymoma	Sporadic	Adulthood (after 3rd decade)	Mucous membrane, skin, and/or nails	None

CMCC의 발병 원인은 면역상태의 저하로 설명된다. 만성 피부점막 칸디다증과 동반되는 면역학적 장애는 *C. albicans* 항원에 대한 반응을 하지 않음으로 지연형과민증, 시험관내 림프구 배발생 (blastogenesis), 림프카인 (lymphokine) 생성 장애가 있을수 있고, 대식세포 유주 억제인자 (MIF) 생성저하, 혈청내 림프구 기능 억제 인자 존재, 호중구 탐식 작용 저하, 칸디다에 대한 단핵구의 화학주성 및 제거능력 감소, 보체 기능장애등 다양한 면역학적 장애가 동반될 수 있는데 체액성 면역장애 보다는 주로 세포면역에 장애가 있는 것으로 알려져 있다.

CMCC는 표 1과 같이 분류한다.

CMCC에서 피부는 건조하고 인설이 발생하며 습진, 건선, 박탈피부염이 발생할수 있고 과색소 침착이 주로 얼굴과 사지의 원위부에 있을 수 있다. 모발은 흔히 가늘고 수가 줄어들며 탈모된다. 조갑은 종열증 (brittle nail), 세로의 줄 (ridge), 조갑횡구증 (Beau's line) 등이 발생될 수 있다. 조갑 병변은 최소 두 개 이상의 조갑이 관련되고 조갑판이 두꺼워지고 잘 부스러지는 등 조갑 전체가 이영양증을 보인다. 치아는 표면에 황색반점, 함몰, 홈 등의 형성장애를 보일수 있으며 결손되는 경우도 있다. 또한 각결막염, 백반증 등이 동반될 수 있다.

CMCC에서 동반되는 내분비 이상은 부갑상선 기능저하증, 갑상선 기능저하증 및 Addison병이 잘 동반되며 범하수체기능저하증 (panhypopituitarism)이 올수도 있다. 이외에 당뇨병, 악성빈혈, 철결핍성 빈혈과 흉선종 (thymoma) 등이 동반 될 수 있다.

CMCC의 치료는 동반되는 면역학적 장애의 복원, 내분비병 증 치료, 철 결핍 등 영양 부족의 교정, 전달인자 (transfer factor) 피하주사, amphotericin B, 5-flurocytocin, imidazole 유도체인 clotrimazole, ketokonazole, itraconazole, fluconazole 등의 항진균제 투여 등이 있다.

CMCC의 예후는 치료 후 재발을 잘하는 것으로 알려져 있다.

참 고 문 헌

1. Ro BI. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. -Review Article-. Int J Dermatol 1989; 27(7): 329-333
2. Kim MN, Hong CK, Ro BI, Chang CY. Chronic Mucocutaneous Candidiasis -Report of A Case and Review of Literature. Kor J Dermatol 1986; 24: 156-164
3. Lee HK, Seo SJ, Ro BI. Chronic Mucocutaneous Candidiasis. Ann Dermatol 1995; 7(1): 62-65
4. Lee SN, Kim HJ. Chronic Mucocutaneous Candidiasis with Candida Granuloma Treated with 5-Fluorocytosine. Dermatologica 1981; 162: 36-41
5. Kim DW, Oh JK, Kim KH, Park KC, Lee HJ. A Case of Chronic Mucocutaneous Candidiasis Associated with Hypoparathyroidism. Kor J Dermatol 1993; 31(5): 755-759
6. Germain M, Gourdeau M, Hert J. Familial chronic mucocutaneous candidiasis complicated by deep candida infection. Am J Med Sci 1994; 307(4): 282-283
7. Fotos PG, Ray TL. Oral and perioral candidosis. Semin Dermatol 1994; 13(2): 118-124
8. Oyefara BI, Kim HC, Danziger RN, Carroll M, Greene JM, Douglas SD. Autoimmune hemolytic anemia in chronic mucocutaneous candidiasis. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1(1): 38-43
9. Oblinger E, Cibis A, Peter RU, Proebstle TM. Anogenital condylomata acuminata, mucocutaneous candidiasis, vitiligo, keratopathy and primary hypoparathyroidism in an autoimmune polyglandular syndrome type 1. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122(45): 1382-1386
10. Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, Cameli N. Itraconazole in the treatment of two young broth-

ers with chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatr Dermatol 1997; 14(2): 146-148
11. Masi M, De Vinci C, Baricordi OR. Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. Biotherapy 1996; 9(1): 97-103

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 노　병　인 (盧 炳 寅)
생년월일 : 1944년 2월 1일

1969	가톨릭의대 졸업
1976	가톨릭대학 대학원 의학박사
1969～1974	가톨릭의대 부속 성모병원 수련의 및 피부과 전공의
1974	피부과 전문의
1974～1977	군의관 (육군 소령 예편)
1977～1978	서울시립강남병원 피부과장
1978. 7～현재	중앙대학교 의과대학 피부과학교실 조교수 임용 교수 및 부속 용산병원 피부과장
1984. 1	일본 동경 Nihon University Medical School 피부과 연수
1994～현재	대한의진균학회 총무
1995～현재	아세아태평양의진균학회 (APSMM) 총무
1995～1997	대한피부연구학회 이사장
1997. 10～현재	대한피부과학회 이사장

칸디다 조갑주위염
(Candidal paronychia)

단국대학교 의과대학 피부과학교실

신 용 우 (Yong-Woo Cinn)

칸디다 조갑주위염은 가정주부, 어민, 제빵업자들과 같이 물일을 하거나 젖은 물건을 많이 만지는 사람들에게서 흔히 볼 수 있으며, 조갑주위 조직이 붉게 부어오르고 때로는 농이 배출되기도 하나 심한 통증이 없는 것이 보통이고 만성 조갑주위염이 오래 지속되면 조갑에 칸디다 감염이 파급되어 조갑의 변색 및 변형이 올 수 있다.

다양한 칸디다 종이 조갑주위염의 원인으로 보고되고 있는데 1988년 Hay 등은 총 27명의 조갑주위염 환자의 32개 병변에서 칸디다를 배양한 결과 *Candida albicans*가 27개의 병변에서 분리되었으며 *C. guilliermondii*가 3개의 병변, *C. tropicalis* 및 *C. krusei*가 각각 1개의 병변에서 분리된 것으로 보고한 바 있다.

자연계의 동물에게도 칸디다는 널리 다양하게 분포되어 있으며 특히 야생의 조류나 닭, 돼지, 소 등의 동물의 위장관에서 분리되고 있다. 경우에 따라서는 동물에서 여러 가지 질환을 일으킬 수 있으며 칸디다에 의한 젖소의 유방염, 돼지의 피부염 및 위궤양, 닭의 피부염이 보고된 바 있으므로 이들을 손으로 직접 접촉하는 축산농민에게 감염될 가능성은 매우 크다고 하겠다. 실제로 닭을 도살하는 사람들의 피부질환 조사에서 칸디다에 의한 조갑주위염이 양계업의 직업성 피부질환으로 보고되기도 하였다.

연자는 천안지역의 양돈 축산농민의 손을 조사하여 조갑주위염의 빈도를 조사하고, 조갑주위염에서 칸디다를 배양하여 이를 축산농민이 기르고 있는 돼지의 구강, 유방 및 항문에서 배양한 칸디다의 종과 비교 검토하여 보고한다.

참 고 문 헌

1. Hay RJ, Baran R, Moore MK, et al. Candida onychomycosis: an evaluation of the role of Candida species in nail disease. Br J Dermatol 1988; 118: 47-58
2. Daniel CR 3rd, Daniel MP, Daniel CM, et al. Chronic paronychia and onychomycosis: a thirteen-year experience. Cutis 1996; 58: 397-401
3. Ganor S, Pumpianski R. Chronic Candida albicans paronychia in adult Israeli women. Br J Dermatol 1974; 90: 77-83
4. Monga DP, Mohapatra LN. A complication of published reports of mycoses in animals in India. Mycopathologia 1980; 72: 3-11
5. Elad D, Shpigel NY, Winkler M, et al. Feed contamination with Candida krusei as a probable source of mycotic mastitis in dairy cows. J Am Vet Med Assoc 1995; 207: 620-622
6. Kitamura H, Anri A, Fuse K, et al. Chronic mastitis caused by Candida maltosa in a cow. Vet

Pathol 1990;27:465-466
7. Dion WM, Dukes TW. Candida rugosa: experimental mastitis in a dairy cow. Sabouraudia 1982; 20: 95-100
8. Reynolds IM. Cutaneous candidiasis in swine. J Am Vet Med Assoc 1968; 152: 182-186
9. Kowalczyk T. Etiologic factors of gastric ulcers in swine. Am J Vet Res 1969; 30: 393-400
10. Hayashi M, Saitoh M, Fujii N, et al. Dermatoses among poultry slaghterhouse workers. Am J Ind Med 1989; 15: 601-605

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 신 용 우 (愼 鏞 雨)
생년월일 : 1945년 7월 25일

1972. 2	서울대학교 의과대학 졸업
1982. 2	서울대학교병원 피부과 전공의 수료
1982. 2	서울대학교 대학원 의학박사 취득
1982. 5～1991. 4	고려대학교 의과대학 피부과학교실 전임강사, 조교수, 부교수
1991. 5～1993. 12	신용우 피부과의원 개원
1994. 1～현재	단국대학교 의과대학 피부과학교실 교수

내부 장기 칸디다증
(Clinical Features of Deep Candidiasis)

인하대학교 의과대학 내과학교실

정 문 현 (Moon-Hyun Chung)

먼저 칸디다증에서 변화를 보면[1] AIDS나 이식 환자와 같이 기저질환이 있는 사람들이 늘면서 칸디다 감염증이 증가하고 있으며, 비슷한 내용이지만 기저 질환에 대한 치료가 강화되면서 광범위 항균제 사용이 늘고 과영양이나 카테터 사용이 많아져 병원 감염 칸디다증이 증가하고[1,2] 과거에는 자주 보지 못했던 임상상들 (인공 물질과 관련된 칸디다 감염, 마약 상용자에서 생긴 칸디다성 농포성 피부염, 간-비장 칸디다증 등)을 관찰하게 된다[3]. 치료 면에서는 효과가 우수하고 부작용이 적은 triazole계 항균제가 임상에서 널리 사용되면서 치료가 쉬워졌고, amphotericin B의 부작용을 줄이기 위한 lipid 결합 amphotericin B가 사용되고, 항진균제 외에도 과립구 감소 환자에서 숙주의 방어 기전을 증강시키는 cytokine 복합치료, 공혈자에게 cytokine을 주입한 백혈구를 얻은 후 주입하는 방법들이 연구되고 있다[4]. Triazole계 항진균제가 사용되어 치료나 예방이 쉬어진 면도 있지만 반대로 약제 남용과 관련되리라 생각되는 fluconazole 내성 칸디다를 증가시키고, triazole계 항진균제에 내성인 진균들 (칸디다뿐만 아니라 아스페루질루스, fusariosis 등)에 의한 감염이 늘고[2,5] 내성 주가 증가하면서, 아직은 많은 병원에서 시행하고 있지 않고 실험관 결과의 임상적 의미에 대해서 연구가 더 필요하지만, 항진균제에 대한 감수성 검사와 칸디다 종의 구분이 점차 강조되고 있다[3]. 분자생물학적 방법이 진균에서도 사용되어 역학 조사에 도움이 되고 있다.

칸디다증은 정상이 아닌 사람에서 발생하며 편의상 기저 질환을 AIDS와 non-AIDS로 구분하고 이들에서 칸디다증의 빈도는 아래와 같다 (표 1). AIDS 환자가 늘고 이들에서 구강이나

표 1. 면역저하 환자에서 칸디다증의 빈도

악성종양	
진균혈증의 빈도	
혈액 종양	2%
고형 종양	1%
침윤성 칸디다증의 빈도	
급성 백혈병	10～30%
악성 임파종	10%
고형 종양	5%
AIDS 환자	
구강 칸디다증	90%
식도 칸디다증	15%
신생아	
범발성 칸디다증	3%

식도 칸디다증이 늘고, 면역결핍이 호전되는 질환이 아니므로 한번 사용하면 계속 사용하는 관계로 장기간 치료에 따르는 내성이 문제가 되는 군이지만, 침윤성 칸디다증은 생각보다 적다. 이론적으로 면역저하의 대표적인 질환이지만, 장관에서 신체 내로 침입하는 과정에서는 방어에는 이상이 없기 때문일 것으로 생각한다.

위장관 칸디다증[4)]

전신 감염의 원인 부위로 생각하며, 집락을 한 후 증식을 하고 국소 방어가 약해지면 전신 감염을 일으킨다. 항균제, 면역 저하, 제산제, 당뇨병, 위장관 점막 손상 등이 집락 위험 인자라고 알려졌으며 한 환자에서 여러 인자가 관여하기에 어느 한 인자가 중요한지는 알기가 어렵다. 항진균제를 예방적으로 사용하여 집락을 줄여 전신 감염을 줄이는 방법도 이런 기전을 생각하면 타당하지만 내성 진균만을 선택할 가능성이 있다. 일단 집락이 이루어진 후에 점막에 손상이 생기면 국소 감염이 발생한다. 점막의 손상을 주는 대표적인 인자가 항암제이고 그 외에도 저혈압이나 GVHD들이 관여한다. 부검에서는 백혈병이나 임파종 환자에서는 13%에서 위장관 침범이 있었으며 다른 질병으로 사망한 환자에서는 1.6%에서 있었다. 위와 식도가 가장 흔했으며 위와 식도 경계부가 가장 흔히 침범되는 부위이다.

점막 집락 또는 감염이 있는 상태에서 침윤성 칸디다증이 생기는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 집락 수가 많거나 또는 숙주의 방어 기전이 심하게 떨어진 상태에서 전신 감염이 발생한다고 생각은 하나 증명하기가 힘든 주제이다.

식도 칸디다증

주로 악성 종양이나 AIDS환자에서 관찰할 수 있으며, 구강의 칸디다증이 퍼져서 생긴다고 생각하나 식도 칸디다증이 있는 사람에서 모두 구강 칸디다증이 있는 것은 아니다. 음식을 삼킬 때 막히는 듯한 느낌, 흉통을 호소한다. 내시경으로 생검을 하여 조직 침윤을 증명하면 확진이 되나, 대개는 thrush와 같은 흰 판들이 보이고 scraping에서 칸디다의 hyphae가 보이면 진단을 하게 된다.

대부분 환자에서는 식도 칸디다증은 합병증을 동반하지 않지만 면역저하가 심한 환자에서는 천공, 출혈, 전신 감염을 일으키기도 한다. 또한 헤르페스 감염증이나 거대세포바이러스의 동시 감염이 흔하므로 이들을 감별해 주어야 한다.

위 칸디다증

식도 칸디다증 다음으로 흔히 침범되는 장기이다. 소화성 궤양이나 백혈병과 같이 기저 질환이 있는 사람에서 발생하며, 특징적인 증상은 없다. 주 병변은 궤양으로 내시경 또는 위절제술 또는 부검에서 발견된다. 궤양 bed에 진균이 있으면 진단한다.

궤양이 치료에 반응이 늦을 때 한번은 고려하며 항진균제를 같이 치료했을 때 궤양의 완치가 높았다는 보고가 있다.

장 칸디다증

궤양으로 나타나며 위막을 형성하기도 하고 괴사성 장염이 보고되었다. 대변에서 칸디다를 증명하면 의심할 수 있으나 집락인지 감염인지를 구별할 수 없다. 또한 이런 환자를 대상으로 항진균제 치료를 한 후 설사가 호전되었다는 보고가 있지만 원인-결과인지는 분명하지 않다.

복막 칸디다증

복막 투석, 위장관 천공이나 수술 후 발생하며 투석 환자가 늘면서 빈도도 늘고 있다. 천공 후 발생한 복막 칸디다증에서는 1/4에서 다른 장기로 퍼지지만, 복막 투석과 관련돼서 생긴 경우는 대개 복막에만 국한한다.

요로계 감염증

요배양에서 칸디다가 증명되는 경우는, 병원에 입원하여 요유치 카테터를 하고 있는 환자에서 흔히 관찰할 수 있지만, 단지 요유치카테터에 집락하고 있는 것인지 감염을 일으킨 것인지는 분명하지 않다. 즉 무증상 집락인지 감염인지 구별하기가 어렵고, 감염이라면 하부 요로 감염인지 상부 요로 감염인지 구분하기는 더 어렵다. 최근 연구에서 칸디다요증이 있을 때 30%정도에서 상부 요로 감염이 가능하다고 하나 상부 감염을 진단할 수 있는 손쉬운 방법이 현재로서는 없다.

칸디다 방광염은 내시경으로 보면 전형적인 경우 우유가 응고된 양상의 판을 볼 수 있어 칸디다 방광염의 진단이 가능하다. 상부 감염은 신우신염, 괴사성 유두염, 기종성 신우신염, 진균종 (fungus ball)이 보고되었다. 진균혈증에서 전이성으로 신장이 감염되어 신장 내 작은 농양들이 생길 수 있다.

혈행성 칸디다증

캔디다 진균혈증 (candidemia)와 범발성 칸디다증 (disseminated candidiasis)을 통칭하는 명칭으로 이 2질환의 구분이 실제 임상에서는 쉽지 않기 때문이다.

발생률로 보면 이식 환자와 과립구저하가 동반되는 백혈병 환자에서 빈도가 높지만 전체 발생 수로 보면 신생아, 화상, 외과 중환자실 입원 환자가 많다.

혈행성 칸디다증의 위험인자로 밝혀진 인자는 연구자마다 조금씩 다르며, 과립구 감소나 이에 준하는 면역 저하, 장기간 카테터 유치, Candida 종의 2 부위 이상 집락, 광범위 항균제 사용, 혈액투석이 다변량분석에서 의미있게 나온 인자들이다.

기전은 1) 과립구 감소증이 동반되는 백혈병과 같은 질환에서는 위장관을 통해 진균이 침입하므로 부검에서 보면 간과 비장의 침범이 흔한 반면 2) 카테터 관련 감염증에서는 바로 전신 감염이 발생한다.

증상은 세균에 의한 균혈증과 다를 바 없으며 증상만으로 칸디다증을 진단하기는 쉽지 않다. 중복 감염의 하나이므로 위험인자가 있는 환자가 항균제 치료를 하는 도중 새로운 감염증이 생기거나 항균제에 반응을 하지 않는다면 의심한다. 진단에 도움이 되는 다른 소견으로 망막 침범 (endophthalmitis)이 동반되기도 하며 특히 과립구가 정상인 사람에서는 *C. albicans*에 의한 감염이 흔하고 이 경우 망막염이 9～15%에서 동반되므로 안저 검사를 한다면 진단에 도움을 받을 수 있다. 과립구 저하 환자에서는 염증 반응이 적고 원인균이 상대적으로 non-albicans Candida가 많아 망막 이상이 적다고 알려졌다. 피부 병변은 다양하여 육안 소견으로 진단하기는 어렵지만 papule/pustule로 나타나는 양상은 세균 감염에서는 관찰하기 어렵기에 한번은 칸디다증을 의심한다. 칸디다뇨증이 요유치카테터를 하지 않은 사람에서 발생한다면 진균혈증을 의심해 볼 수 있다.

범발성 칸디다증의 진단은 조직에서 진균을 증명하면 되나 실제 임상에서 이를 시행하기는 쉽지 않고 또한 항암제 치료 후라면 혈소판 감소가 문제가 되므로 조직 검사가 쉽지 않다. 결국 혈액 배양이 진단에 가장 흔히 사용되며 민감도가 높지 않고 달리 진단할 방법이 적절하지

않다. 또한 혈액에서 배양이 되면 진균혈증에 불과한 것인지 전신성 감염의 한 양상인지 구별이 어렵다. 혈청학적 방법이나 대사물질의 측정이 진단에 도움이 된다는 보고들이 있으나 민감도나 특이도에 대한 이론이 아직도 계속되어 널리 사용되지는 못하고 있다[5]. 이런 결과로 15～40%정도만 생전에 진단이 되므로, 결국 환자의 위험 인자 여부에 따라 경험적 항진균제 치료를 해야 하는 경우가 많고 과립구 감소 환자에서는 5～7일간의 세균에 대한 항균제에 반응하지 않는 원인불명열에서 경험적으로 항진균제를 사용하는 것이 정설이 되었고, 실제 경험적 항진균제를 사용하여 사망률을 감소시켰다. 간이식 후 칸디다증은 잘 알려진 감염 원인이어서 과립구 감소 환자와 비슷한 접근을 하면 되리라 생각되며, 화상, 수술 후 상태와 같이 칸디다증이 많이 발생은 하나 빈도가 그리 높지 않은 경우에는 어느 정도 시점에서 항진균제를 사용해야 할지 아직 확립되지 않았으며 일부 권유[6]가 있기는 하지만 병원에 따라 칸디다 전신감염이 흔한 정도를 고려해서 결정할 수밖에 없다. 특히 fluconazole이 사용되면서 부작용이 적다는 장점으로 경험적 항진균제 치료가 비교적 쉬워졌다 (적어도 *Candida albicans*에 대해서만은 효과가 있으므로).

만성 범발성 칸디다증 (간비장 칸디다증)[7]

주로 백혈병 환자에서 관찰되는 임상상이다. 칸디다 진균혈증이 생기는 기전이 위장관에서 침윤해 들어오므로 간의 portal vein을 통해 간이 흔히 침범되리라고 생각할 수 있지만 백혈병 환자 이외에서는 보고가 적다.

간농양의 한 형태이며, 과립구저하시 급성 범발성 칸디다증으로 간이 침범되고 당시에는 간과 비장 침범의 증상을 나타내지 않다가, 백혈구저하증에서 회복한 후에 임상상이 나타나는 형태이다. 백혈병 환자가 과립구 감소에서 회복된 뒤에도 발열이 계속된다면 가장 흔한 원인이 간비장 칸디다증이므로 제일 먼저 배제해 주어야 할 질환이다.

진단은 영상 진단으로 의심하고 간조직 검사/배양으로 확진한다. 영상 진단 양상은 시기에 따라 달라지며 초음파, CT, MRI를 사용한다. 한 진단 방법으로 진단이 되기도 하지만 다른 방법을 써야 진단되기도 하며, CT의 경우 조영제 증강을 시키지 않았을 때 병변이 나타나는 경우가 있고 증강을 했을 때 병변이 보이는 경우가 있다. 간조직 검사의 양성 시기는 초기 병변을 했을 때 높고 후기의 섬유화 시기에 하면 음성일 수 있다.

진균혈증이 생기면 다른 장기로 퍼질 수 있어 신체 모든 장기가 침범될 수 있다. 세균 균혈증의 합병증에서 보는 양상과 비슷하게 척추의 골관절염, 신장, 간-비장, 중추신경계, 망막, 심근염과 심내막염, 폐렴들이다.

심장 칸디다증

심근염, 심내막염, 심낭염 모두를 일으킬 수 있으며, 임상적으로 제일 잘 알려진 형태는 심내막염이지만, 부검에서 보면 전신 칸디다증의 60%정도에서 심근염이 동반된다. 심근에 작은 농양이 산재하는 형태이며 임상적으로는 심전도 이상, 저혈압 등으로 나타난다.

심내막염은 심장 수술 후 발생하는 경우가 가장 흔하며 카테터와 관련된 경우, 항암 치료 후 등에서 보고되어 있다. 임상상은 세균에 의한 심내막염과 다를 바가 없으며, 사지의 큰 혈관에 emboli가 생기는 것과 망막 침범 시 양상이 세균과 다른 정도이다.

중추신경계 칸디다증

칸디다혈증이 있어 혈행성으로 전신에 퍼지는 경우 50%내외에서 중추신경계가 침범되지만

생전에 진단이 되는 경우는 20%에 불과하다. 혈행성으로 발생한 경우에는 뇌농양과 발생 기전이 같으므로 임상상은 작은 뇌농양이 무수히 생겨 나타나는 뇌염의 양상을 취한다. 수술이나 외상 후 국소 침윤에 의한 뇌막염도 증가하고 있다.

폐 렴

칸디다에 의한 폐렴의 정확한 발생 빈도는 모르지만 흔한 질환은 아니다. 특히 폐렴이 문제가 되는 과립구저하 환자에서 폐렴이 생기면, 현재와 같이 경험적 항진균제를 사용하는 상황에서는, 아스페루질루스를 먼저 고려해야 한다.

감염 방법에 따라 2가지로 구분하며 혈행성 전파와 상기도 집락균의 흡인이다.

진균혈증이 있는 환자에서 폐로 전이된다면 양측성 결절성 폐렴이 가능하다. 초기에는 크기가 작아 알기가 어렵고 흉부 CT를 하면 의심하게 된다.

흡인에 의한 폐렴도 가능은 하나 진단이 쉽지 않다. 흉부 X- 선 소견은 비특이적이고, 과립구가 정상인 사람에서는 객담은 말할 것도 없고 기관지경 검사를 하여 얻은 검체에서 칸디다를 증명한다고 해도 대개는 진단적 의미를 두기 어렵다. 심지어 객담에서 칸디다가 배양된다면 그 환자는 칸디다 폐렴이 아니라고 말할 정도이다. 조직에서 칸디다를 증명해야 하며 그렇게 하기 위해 기관지경 검사를 통한 생검이나 개방폐생검을 해야 한다.

골관절염

혈행성으로 발생하는 경우가 흔하며 국소적으로 발생한 경우도 있다. 세균성 감염과 차이가 없으며 칸디다증의 위험 인자가 있는 환자에서 조직 생검 또는 흡인 배양으로 진단한다. 골수염의 경우 성인에서는 주로 척추를 침범하는 반면 어린이에서는 긴 뼈를 주로 침범한다.

참 고 문 헌

1) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe (EPIC). JAMA 1995; 274: 639-644.
2) Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, et al. The changing face of candidemia. emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100: 617-623
3) Ghannoum MA. Is antifungal susceptibility testing useful in guiding fluconazole therapy? Clin Infect Dis 1996; 22(Suppl 2): S161-S165
4) Bodey GP. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993
5) Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. J Clin Microbiol 1996; 34: 1918-1921
6) British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. Intensive Care Med 1994; 20: 522-528
7) Anttila V-J, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Rutula T, Rutula P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. Clin Infect Dis 1997; 24: 375-380

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 정　문　현 (鄭 文 現)
생년월일 : 1959년 3월 23일

1983	서울대학교 의과대학 졸업
1987	서울대학교병원 내과 전공의 수료
1992	서울대학교 대학원 의학박사 취득
1992～1995	중앙 길병원 내과 전문의
1995～1996	한림대학교 의과대학 내과학교실 조교수
1997～현재	인하대학교 의과대학 내과학교실 (감염내과) 조교수

상피세포 및 혈관 내피세포에 대한 *Candida albicans*의 유착기전

(Adhesion of *Candida albicans* to human epithelial cells and endothelial cells)

연세대학교 의과대학 피부과학교실

이 광 훈 (Kwang Hoon Lee)

후천성 면역결핍증후군 환자의 증가와 각종 질환에서 장기이식술의 보편화에 따른 면역억제제의 장기간 사용으로 인해 진균 감염증의 빈도가 크게 증가하면서, 진균 감염증은 특히 면역타협 (immunocompromised) 환자에서 주된 사망요인이 되고 있다. 인간의 피부 및 점막의 공생진균인 *C. albicans*는 면역타협 환자에서 발생하는 전신성 진균감염증의 가장 흔한 원인균으로, 호중구 결핍증, 부신피질 호르몬제 및 광범위 항생제 투여, 정맥용 카테터사용, 과혈당증의 선행요인이 있을때 더 흔히 감염을 유발한다. 칸디다 감염증은 신생아, 후천성 면역결핍증후군 또는 악성종양 및 장기이식 후 면역억제제의 사용에 의한 면역저하 환자들에서 높은 유병율과 치사율을 보인다[1].

숙주 조직에 대한 세균의 유착과정은 세균감염의 발병기전에 매우 중요한 단계로 인체와 실험동물에서 세균유착기전을 이용한 감염의 약화 혹은 예방적 측면의 연구가 시도되고 있다. 따라서 칸디다균과 숙주 조직간의 상호작용을 이해하는 것은 칸디다 감염증의 예방 및 치료에 매우 중요하다. 가열 또는 자외선 조사에 의해 사멸된 *C. albicans*에 비해 살아있는 효모균이 숙주조직에 더 활발히 유착되며, 효모상에서 균사상으로 형태학적 변형시 유착도가 증가하고, 또한 포도당의 농도에 비례하여 유착도가 증가함이 밝혀졌다. 또한 숙주세포에 대한 칸디다의 유착도는 병원성이 강한 *C. albicans*와 *C. tropicalis*에서 병원성이 약한 *C. krusei*와 *C. guilliermondii*보다 높고, 생체내에서 정상적인 조건하에서는 *C. albicans*에 비해 *C. krusei* 접종시 실험적으로 전신성 칸디다증이 잘 유발되지 않는다. 즉 생체내에서 칸디다균의 병원성은 숙주의 상피세포 및 혈관 내피세포에 대한 효모균 유착과 효모양에서 여러 가지 균사양 (germ tubes, pseudohyphae, hyphae)으로의 형태학적 변형과 직접적으로 상관되는 것으로 알려져 있다.

칸디다 표면에 존재하는 유착분자들로는 숙주세포의 단백질과 유착하는 단백질군, 숙주 원형질막의 당과 결합하는 단백질군 및 숙주의 수용체가 밝혀지지 않은 탄수화물 배위자 등의 세가지 유형의 유착분자군이 보고되어 있다[2]. 면역반응과 염증반응에서 숙주 방어기전에 관여하는 염증세포의 표면에는 보체세편 (complement fragment)에 대한 수용체가 존재하는데, 제3보체 (complement 3:C3)의 여러 분해세편을 인지하는 수용체군인 complement receptor (CR)1, CR2, CR3는 미생물에 대한 분해세편의 부착에 관여하기 때문에 특히 중요한 분자로 알려져 있다. CR1은 C3 분해세편중 C3b에, CR3는 iC3b에, CR2는 C3d에 대한 수용체이며,이들의 세포표면 분포는 염증세포 간에 차이를 보인다. 즉 B림프구는 CR1과 CR2를, 호중구와 단구는 CR1과 CR3를 표현한다. CR3는 b2 integrin군인 leukocyte cell adhesion molecule (LEUCAM) 유

착분자군에 속하며 CD11b/CD18 이중 이합체 (heterodimer)분자로 Mo-l, Mac-1, iC3b수용체 등으로도 불리우며, 포유동물의 호중구, 단구, 대식세포의 표면에 분포하여, 미생물에 대한 옵소닌작용에 관여한다. 칸디다의 감염에 의한 혈관내피세포의 보체수용체 발현변화를 보기위한 시험관내 실험에서 실험에 사용된 보체세편이 혈관내피세포보다 칸디다 균에 더 잘 유착되는 사실이 우연히 발견됨으로써, 보체세편에 대한 *C. albicans* 표면 수용체에 대해 연구가 시작되었고, 최근 *C. albicans*의 표면으로 부터 CD11b/CD18의 α-subunit인 CD11b와 항원성 및 구조가 동일한 단백이 분리되고 이 단백의 특성이 규명되었다[3,4]. 면역블롯검사와 면역침강검사에서도 *C. albicans* 표면에서 분리된 단백은 호중구 CD11b/CD18의 α-subunit와 같은 130-165kD의 단일대를 나타낸다. 온도 조건에 따라 호중구의 CD11b/CD18과 *C. albicans*의 유사수용체의 발현이 모두 증가하며, iC3b 보체세편은 호중구와 동일한 양상으로 *C. albicans*와 부착하는 것으로 알려져 있다.

*C. albicans*의 표면에서 분리된 CD11b유사분자는 칸디다 감염증의 발병기전에 중요한 역할을 할 것으로 시사되어 왔다. 당뇨병, 부신피질홀몬제의 사용, 과영양수액 투여 후 과혈당상태에서 칸디다 감염증이 증가하는 임상양상과 일치하여 고농도의 포도당 투여시 *C. albicans* iC3b수용체 발현이 증가한다. 또한 단클론 항체를 이용하여 iC3b수용체를 차단한 실험에서 *C. albicans*에 대한 식균작용이 현저히 증가함이 관찰되었다[3]. 따라서 iC3b수용체의 기능은 염증세포의 옵소닌작용을 억제하거나, 혹은 배위자 (ligand)에 대해 식세포의 수용체와 경쟁하여 식균작용을 감소시킴으로써 칸디다균의 조직침윤을 유발시켜, 전신성 칸디다 감염증의 발병기전에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다[2,3].

칸디다균과 숙주와의 최초 접촉부위는 인체 조직중 소화기 혹은 비뇨생식기의 상피세포이다. Candida 균주들은 점막 및 여성의 외음부 상피세포를 포함한 다양한 상피세포 뿐아니라 HeLa S3 등의 배양한 세포주에도 유착한다. 과거 많은 실험적 연구들로 부터 *C. albicans*의 유착은 포도당에 의해 유발되는 표면 mannoprotein 일 것으로 시사되어 왔으며; germ tube 형성시 발현이 증가되고, 단백분해 효소에 의해 억제되는 것으로 보고되어 왔다. 자궁경부 상피세포를 이용하여 Candida균의 상피세포 유착에 대한 실험모형을 제시한 근래 보고에 따르면 integrin을 발현하는 균종간 차이와 상피세포에 대한 유착정도가 직접적으로 상관되는 것으로 알려져 있다. 병원성 효모균인 *C. albicans*와 *C. tropicalis*는 상피세포 표면의 RGD 배위자를 인식한다. 그러나 RGD peptide를 이용한 유착저해 실험을 통해 *C. albicans* 표면에는 iC3b 수용체가 존재하는 반면, *C. tropicalis*에는 fibronectin 수용체가 존재할 가능성이 제시됨에 따라 Candida 균종에 따라 숙주세포에 대한 유착에 관여하는 integrin 수용체가 다를 것으로 시사되고 있다[5,6].

혈관 내피세포는 혈관의 가장 내측에 위치하기 때문에 *C. albicans*가 혈행성 전신성 감염을 유발하려면 혈관 내피세포와 일차적으로 유착하여 주변조직으로 이동하여야 한다.배양한 인체 제대정맥 내피세포 (human umbilical vein endothelial cells: HUVEC) 단층을 이용한 *C. albicans*의 유착실험에서 배양배지의 포도당 농도의 증가에 따라 HUVEC에 대한 *C. albicans*의 유착이 증가하고, 인체의 iC3b수용체에 대한 단클론 항체에 의해 *C. albicans*의 유착이 억제됨을 관찰하고, *C. albicans*의 CD11b유사분자는 인체 혈관내피세포에 대한 *C. albicans*의 유착을 중개하는 세포유착분자의 하나임을 시사하였다[7]. 유래된 혈관의 크기나 종류에 따라 혈관 내피세포의 특성에 뚜렷한 차이가 있음이 보고된 바 있고, *C. albicans*가 피부 및 점막에 잘 감염되는 점에 착안하여 본 연구자는 피부로 부터 분리 배양한 HDMEC을 이용하여 *C. albicans*의 iC3b수용체의 역할에 관한 연구를 시행하였다. 면역형광검사와 면역형광 유량세포 분석법으

로 *C. albicans*에서 iC3b수용체 분자의 표면 발현을 관찰할 수 있었다. *C. albicans* 표면 iC3b수용체의 발현은 *C. albicans* 배양배지내 포도당 농도에 비례하여 용량의존성으로 증가하였으며 HDMEC에 대한 *C. albicans*의 유착정도는 *C. albicans* 배양배지내 포도당 농도에 비례하여 증가하였다. HDMEC에 대한 *C. albicans*의 유착정도는 iC3b수용체에 대한 항체로 전처치한 실험군에서 유의하게 감소하였으며, *C. albicans* 정맥주사로 유발시킨 혈행성 칸디다 감염 마우스에서 iC3b수용체에 대한 항체를 투여한 군에서 투여하지 않은 군에 비해 사망율이 유의하게 낮았다. *C. albicans* 정맥주사로 유발시킨 혈행성 칸디다 감염 마우스에서 iC3b수용체에 대한 항체를 투여한 군에서 투여하지 않은 군에 비해 신장조직 침습 정도가 유의하게 낮음을 관찰하였다[8].

세포외 기질 단백과 부착하며 세포 밖 신호전달에 의해 *C. albicans*의 형태학적 변형에 관여하는 사람의 M integrin 분자와 유사한 adhesins 의 유전자로서 최근 *C. albicans*로 부터 INT1 유전자가 클론되었다. 최근 INT1을 이용한 연구에서 사람의 숙주조직에는 유착되지 않는 비병원성 균주인 Saccharomyces cerevisiae 에 INT1으로 유전자 변형을 시키면 사람 숙주조직에 유착을 유도할 수 있으며, *C. albicans*에서 INT1을 파괴시키면 균사로의 변형이나, 상피세포에 대한 유착, 실험동물에 대한 병독성이 사라짐을 관찰하였다[9]. 따라서 INT1은 *C. albicans*의 병인에 매우 중요한 분자이며 향후 *C. albicans*에 대한 새로운 항진균 요법의 개발에 중요한 표적이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Anaissie E: Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992; 14(suppl): 43-53
2. Calderone RA, Braun PC: Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. Microbiol Rev 1991; 55: 1-20
3. Gilmore BJ, Retsinas EM, Lorenz JS, Hostetter MK: An iC3b receptor on Candida albicans: structure, function, and correlates for pathogenicity. J Infect Dis 1988; 157: 38-46
4. Alaei S, Larcher C, Ebenbichler C, Prodinger WM, Janatova J, Dierich MP: Isolation and biochemical characerization of the iC3b receptor of *Candida albicans*. Infect Immun 1993; 61: 1395-1399
5. Bendel CM, Hostetter MK: Distinct mechanisms of epithelial adhesion for *Candida albicans* and *Candida* tropicalis: identification of the participating ligands and development of inhibitory peptides. J Clin Invest 1993; 92: 1840-1849
6. Hostetter MK: Adhesion and morphogenesis in *Candida albicans*. Pediatr Res 1996; 39: 569-573
7. Gustafson KS, Vercellotti GM, Bendel CM, Hostetter MK: Molecular mimicry in *Candida albicans:* role of an integrin analogue in adhesion of the yeast to human endothelium. J Clin Invest 1991; 87: 1896-1902
8. Lee, KH, Yoon MS, Chun WH: The effects of monoclonal antibodies against iC3b receptors in mice with experimentally induced disseminated candidiasis. Immunology 1997; 92: 104-110
9. Gale CA, Bendel CM, McClellan M et al: Linkage of adhesion, filamentaous growth, and virulence in *Candida albicans* to a single gene, INT1. Science 1998; 279: 1355-1358

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 이 광 훈 (李 光 勳)
생년월일 : 1952년 11월 12일

1978. 2	연세대학교 의과대학 졸업
1987. 2	연세대학교 대학원 의학박사
1982～1985	연세의대 세브란스병원 피부과 전공의
1985～1988	연세대학교 원주의과대학 피부과학교실 전임강사
1988～1995	연세대학교 의과대학 피부과학교실 조교수
1989～1991	Department of Dermatology, Emory University, U.S.A. 연구원
1990～1991	National Institute of Health, U.S.A. 연구원
1995～현재	연세대학교 의과대학 피부과학교실 부교수
1996～현재	대한의진균학회 재무이사
1997～현재	대한피부연구학회 학술이사

SP 6

*Candida albicans*로부터 tRNA synthetase 발현 유전자의 Cloning 및 특성 분석

(Cloning and Characterization of tRNA synthetase from *Candida albicans*: a potential drug target and diagnostic marker)

성균관대학교 생물학과

김 성 훈 (Sunghoon Kim)

Aminoacyl-tRNA synthetase는 해당 아미노산과 tRNA간의 결합과정을 촉매하는 세포내 단백질 합성에 필수적인 효소류이다. 이 효소들의 기능적 중요성과 구조적 다양성은 이들 분자들이 의약학적 활용에 좋은 조건을 형성하고 있다. 본 연구에서는 *Candida albicans*로부터 mitochondria와 cytoplasm에 존재하는 methionyl-tRNA synthetase 발현 유전자를 cloning하고 이들의 서열을 다른 연관종인 *Saccharomyces cerevisiae*와 *Shizosaccharomyces pombe*의 해당 효소들과 비교 분석하였다. *Candida*의 mitochondria형 methionyl-tRNA synthetase는 genetic complementation 실험과 *in vitro* 효소 활성 실험을 통해 대장균의 methionine-tRNA에 대하여 활성을 나타내고 있었으며 이는 종간의 tRNA에 대한 반응과정이 보존되어 있음을 의미하고 있다. 그럼에도 불구하고 cytoplasm과 mitochondria형 methionyl-tRNA synthetase간에는 주요 기능 부위에서 아미노산의 서열상 차이를 나타내고 있었으며 특히 mitochondria형 methionyl-tRNA synthetase의 유전자는 종을 구분할 수 있는 유전자 marker로서 활용될 수 있을 만큼 염기 서열상의 차이점을 유지하고 있었다. 예로 *C. albicans*의 mitochondrial methionyl-tRNA synthetase의 구조 유전자에 특이성을 가진 PCR primer는 8가지 fungi종을 포함한 13종의 시료들과 비교하였을 때 *C. albicans*를 구분할 수 있음을 확인하였다. 또 methionyl-tRNA synthetase를 대상으로 효소 활성 억제 물질들을 합성하였으며 그중 methionine analogue의 일부가 활성을 특이적으로 억제하며 세포 성장 억제 효과가 있음을 확인하였다.

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 김　성　훈 (金 聖 勳)
생년월일 : 1958년 7월 10일

1981	서울대학교 약학대학 졸업
1981～1983	한국과학기술원 생물공학과 석사
1983～1986	한국과학기술원 유전공학센타 연구원
1986～1991	Brown대학교 분자생물 및 생화학 박사
1991～1994	MIT post-doctoral fellow
1994～현재	성균관대학교 생물학과 부교수

Candida species의 동정과 항진균제 감수성

Candida: Species Identification and Antifungal Susceptibility Testing

전남대학교 의과대학대 임상병리학교실

신 종 희 (Jong Hee Shin)

최근 칸디다혈증을 비롯한 침습성 칸디다증의 빈도가 증가하고 있다. 칸디다증의 원인균으로는 non-*albicans Candida* spp.의 빈도가 상대적으로 증가되었고, fluconazole에 내성인 균주도 보고되고 있다. 즉, 과거에는 *Candida albicans*만이 인체감염을 일으키는 유일한 병원균으로 간주되었으나 최근 *Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida* (*Torulopsis*) *glabrata*나 *Candida krusei* 등도 심각한 감염의 원인균이 되고 있다. 또 fluconazole 내성 칸디다의 출현과 더불어 항진균제 감수성 검사는 fluconazole과 itraconazole에 대한 임상적 치료반응을 예견할 수 있다고 밝혀졌다. 따라서 일반세균과 마찬가지로 *Candida* spp.에 대해서도 동정과 항진균제 감수성 검사가 중요시되고 있다.

칸디다는 피부 및 점막에 상재균으로 존재할 수 있으므로 분리된 균의 동정 여부는 각 검사실마다 다를 수 있다. 대개의 경우 동일환자의 여러 검체에서 칸디다가 분리되는 경우나 혈액, 뇌척수액 등 원래 무균인 검체에서 분리된 경우는 동정 검사를 시행한다. 칸디다는 특히 혈류감염 원인균의 약 8%를 차지하는데, 항생제 사용, 면역억제, 혈관 카테터의 사용과 수액요법, 혹은 fluconazole의 예방적 치료 등이 감염의 요인으로 생각되고 있다. *C. tropicalis*와 *C. glabrata*에 의한 감염은 주로 내인성 진균에 의해 발생한다고 알려진 반면, *C. parapsilosis*는 과영양요법이나 인공기구 삽입같은 침습적 시술과 관련되어 외인성인 것으로 보고되고 있다. 또한 *C. krusei* 및 *C. glabrata*에 의한 칸디다혈증은 fluconazole의 예방적 투여와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. *Candida lusitaniae*는 amphotericin B에 내성을 보일 수 있으며 HIV (human immunodeficiency virus) 환자에서 구인두 및 식도 칸디다증의 치료를 위해 장기간 fluconazole을 사용한 경우 fluconazole 내성 *C. albicans*가 출현했다고 보고되었다. 그 외의 *Candida* spp.나 효모양 진균들 (*Trichosporon, Hansenula, Malassezia, Aureobasidium* 혹은 *Hormonema* 등)에 의한 감염의 보고도 증가되고 있으므로 이들 균과의 감별검사도 매우 중요하다. *C. albicans*는 발아관 시험 (germ tube test)을 통해 동정할 수 있으며 *Candida* spp.의 일반적 동정에는 API 20C (bioMerieux, France)를 비롯하여 다른 상품화된 제품들 (Yeast Biochemical Card, Baxter Microscan, Remel Uni-Yeast-Tek, ATB 32C system)의 당이용 시험이 이용된다. 그리고 cornmeal agar나 CHROMagar Candida (Hardy diagnostics, USA)에서의 형태나 색도 이용된다.

항진균제 감수성 검사는 과거 검사실마다 재현성이 다른 점이 가장 큰 문제였는데, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 항진균제 검사에 영향을 주는 다양한 인자들을 표준화시켜 1992년에 NCCLS M27-P (proposed)를, 그리고 1995년에는 NCCLS M 27-T (tentative)를 문서화하여 검사실간의 검사의 재현성을 안정화시켰고 1997년에는 최종단계인 NCCLS M27-A (approved)를 발표하였다. 특히 NCCLS 소위원회는 *Candida*의 항진균제 최소억제농도 (minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)와 임상적 결과와의 관계를 분석하여

fluconazole과 itraconazole에 대한 MIC breakpoint를 제시하였다. 즉, 항진균제 감수성 검사는 치료결과를 예견할 수 있음이 밝혀졌다. Fluconazole에 대해서 MIC 64 μg/mL이상이면 내성, 16∼32 μg/mL인 경우 약용량 의존 감수성, 그리고 8 μg/mL 이하인 경우는 감수성으로 해석되는 MIC breakpoint가 정해졌다. 그러나 이 기준은 주로 점막 칸디다 감염과 *C. albicans*에 적용되며, 심부성 감염과 *C. albicans*가 아닌 *Candida* spp.에 의한 감염에는 제한적으로서 다른 임상적 변수들과 연관하여 함께 사용해야 한다. Itraconazole에 대해서는 MIC 0.125 μg/mL 이하는 감수성, 0.25∼0.5 μg/mL이면 약용량 의존 감수성, 그리고 1 μg/mL 이상은 내성으로 간주되며 점막 칸디다 감염에만 적용될 수 있다. 그러나 Amphotericin B의 경우 현재까지 검사된 대부분의 칸디다 균들이 MIC 0.25∼1 μg/mL 사이의 범위로 모여 있어 NCCLS M27-T법에 의해 내성균 검출이 어렵고 이를 수정하기 위한 연구가 필요하다. 최근 일반 검사실에서 쉽게 이용할 수 있는 항진균제 검사로서 E test 혹은 한천희석법을 이용한 선별법 등이 활발히 연구되고 있다.

임상검체에서 분리되는 대부분의 *Candida* spp.의 fluconazole MIC는 8 μg/mL 이하이지만 fluconazole에 자연 내성을 갖는다고 알려진 *C. krusei*와 *C. glabrata*는 16 μg/mL 이상의 MIC를 갖는다고 한다. 따라서 *Candida* spp.의 정확한 동정은 fluconazole 내성검사를 대신할 수 있으리라 생각되고 있다. 최근 fluconazole에 자연 내성인 *C. glabrata* 및 *C. krusei* 등이 혈액에서 분리되는 빈도가 많아짐에 따라 PCR (polymerase chain reaction)과 DNA probe를 이용하여 칸디다 혈증의 원인균을 조기에 검출 동정하여 항진균제의 선택의 지표로 이용하고자 하는 시도도 이루어지고 있다.

참 고 문 헌

1. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-421
2. 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: 489-495
3. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry 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: 235-247
4. Shin JH, Nolte FS, Morrison CJ. Rapid identification of Candida species in blood cultures by a clinically useful polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1997; 35: 1454-1459
5. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1-8

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 신　종　희 (申 宗 姬)
생년월일 : 1960년 2월 15일

1983. 2	전남대학교 의과대학 졸업
1989. 2	전남대학교 대학원 의학박사
1983～1987	전남대학교병원 수련의 및 임상병리과 전공의
1987～1992	광주보훈병원 임상병리과 과장
1992～1994	전남의대 임상병리학교실 전임강사
1994～1995	미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)와 Emory 대학에서 진균학 연수
1994～현재	전남의대 임상병리학교실 조교수

심부성 칸디다증의 면역학적 진단에 있어 Enolase의 의미
(Enolase Antigen on the Immunodiagnosis of Invasive Candidiasis)

국립보건원 세균질환부 병원감염과

김 봉 수 (Bong Su Kim)

칸디다균은 정상인의 피부, 구강, 여성의 질내에 정상균총으로 존재하고 있으나, 최근 10여 년동안 항암제, 면역억제제 및 스테로이드제제 등의 사용증가로 환자들의 면역상태가 약화되거나 억제된 상태를 기회로 심부조직을 침습하는 기회감염균과, 병원내 오랜동안 중심정맥카테터를 사용함으로 발생하는 중요한 병원감염균으로 대두되고 있다. 미국에서는 병원감염의 약 10%을 칸디다균이 차지하며 이로 이한 사망률은 26~49%을 차지한다고 하며 우리나라는 5.8% (1996년)의 병원감염균을 차지한다. 이균에 의한 심부성 칸디다증은 수술 후 환자나 장기이식환자, 호중구감소증환자, 저체중신생아 뿐만아니라 백혈병, AIDS 및 암환자 등 면역억제환자들에 일어나 이로인한 사망률이 점점 증가하고 있다. 그러나. 이를 조기에 진단할 면역학적 방법이 없어 연속 2회 이상의 혈액배양과 생검으로부터 칸디다균의 관찰, 원인불명의 고열 및 여러 가지의 임상적 증세를 통한 방법을 유용하게 사용하는데, 이런 방법들의 감수성이 약 58%정도로 낮고, 혈액상의 질환이 있는 환자의 경우는 사실상 진단이 어렵다. 따라서 심부성칸디다증을 조기에 진단할 몇가지 생화학적 marker가 알려졌는데, 혈액중의 칸디다 대사산물인 D-arabinitol과 칸디다의 enolase이다.

D-arabinitol은 칸디다균만이 생성하는 대사산물이라 특이성이 매우 높으나, 감수성이 29%로 너무 낮고, 혈액중에 방출된 양을 gas-chromatography로 측정해야 하는 번거로움과 까다로움이 있어 심부성 칸디다증의 조기진단에 유용하지가 못하다. 이에 비해 enolase는 칸디다균이 숙주세포로 침입하여 증식할 때 생성되는 일종의 당분해효소로 열에 안정하며 in vivo 와 in vitro 모두에 풍부함으로 침습성 칸디다증 환자의 혈청에서 발견이 수월하여 내적감염의 marker 로 유용하며, 면역학적으로 우세한 항원으로 항체의 반응을 촉진시킴으로 항체검출이 조기에 가능하다. 또한 enolase에 대한 항체의 존재는 *C. albicans*의 비정상적 증식과 세포분열에 연관이 있어 순수하게 군집만 형성한 정상인과 감염된 환자를 구분하는데 도움이 될 수 있을 뿐만 아니라, 감염 중 숙주세포의 항진균제 반응 영향을 결정하는데 중요한 marker가 될지도 모른다.

칸디다 세포내 enolase의 위치는 세포벽내 통로 (channel)에 있어 세포안의 소포체와 연결되어 칸디다증의 치료에 있어서 enolase가 직접 작용하는 새로운 칸디다의 독성역활에 연구가 진행되고 있으며 칸디다의 효모형태 (0.7%)보다 균사형태 (2.0%)가 더 많이 생성한다. 특히 숙주세포의 어떠한 방해요인에도 영향을 받지않고 칸디다균으로부터 방출됨으로 호중구감소증환자의 혈액속에 순환하고 있는 enolase의 검출은 더 현저하게 일어난다고 한다.

최근 연구보고에서 enolase가 칸디다혈증이나 심부성칸디다증 환자의 혈청내 marker로 등장하면서 칸디다균의 조직침습 초기에 enolase을 중화시킬 항체를 높게 지니고 있어 이들 환자의 조기진단과 치료효과의 판가름을 가능케 하고 있다고 한다.

감염중에 *C. albicans*의 enolase가 풍부하고 숙주면역체계에도 동등한 반응을 보이는 것은 enolase가 in vivo상의 성장중에 필요한 것으로 숙주와 기생의 상관관계에 기여하는 것을 제시하고 있다. 좀더 *C. albicans*의 enolase gene 상의 정보를 얻기 위해, 최근에는 cDNA clone을 합성하여 유전적 성분을 분석, 조사하고 있으며 여러 성장조건에서 enolase mRNA의 steady-state 수준도 조사하고 있다.

면역학적으로 우세한 칸디다의 enolase항원은 SDA-PAGE상의 분자량이 47KDa으로 정상인의 혈청에서는 발견되지 않고 92명의 심부성칸디다증 환자 혈청에서 74명 (80%)의 항체가 검출되었는데 그 중에서 68명 (92%)이 47KDa의 enolase에 대한 항체를 지니고 있었다 고한다. 전체적인 항체측정에 있어 표재성 칸디다균이나 정상군집상태의 칸디다균에 대한 항체와는 달리 조직 침습때 생성하는 enolase에 대한 항체는 구분이 되어 심부성칸디다증 환자의 면역학적 진단의 의미가 있다고 할 수 있으며 high-risk 상태의 면역억제 환자에서 항체생성이 거의 일어나지 않아 칸디다균의 초기 조직 침입때 형성된 항체가 나중에 나타나지 않아 혈청내 enolase에 대한 항체생성 유무가 환자 생존의 판가름이 될 수 있기 때문에 47KDa항원에 대한 계속적인 항체 생성이 환자의 생존에 중요한 의미가 있는 것으로 본다.

Walsh 등은 (1991년) 24명의 심부성칸디다증 환자의 149건 연속혈청채취에서 enolase 항원을 측정하였는데 80건이 양성 (54%), 69건이 음성 (46%)으로 나타났으며 이들의 특수성은 96%로 높게 나타났다. 일본의 Mitsutake 등은 (1994년) 27명의 전신성 칸디다증환자의 혈청내 칸디다 enolase에 대한 항체가 17명 (62.9%)에서 조기에 측정되었고, 이들 환자들의 혈청을 연속적으로 측정한 결과 27명 중 25건에서 (92.5%) 검출되었는데 이중 IgG항체의 특이성은 95%을 나타낸다고 하였다. 또한 Van Deventer 등 (1994년)은 면역학적으로 우세한 enolase항원을 정제하여 면역억제 및 결핍환자들을 대상으로 ELISA방법으로 측정한 결과 81.5%의 감수성과 96.4%의 특이성을 각각 나타내었다.

국내 심부성 칸디다증의 위험이 높은 구강 및 식도칸디다증, 암환자, 백혈병, 백혈구감소증 등 환자43명의 혈청속 칸디다균의 항체를 immunoblot방법으로 측정한 결과 33명의 혈청에서 항체가 검출되었고 (76.7%), 이중 47KDa enolase에 대한 항체는 28명 (84.8%)에서 높게 나타났다. 암환자 7명 중 4명에서 항체가 검출되었는데 모두 enolase항체를 지니고 있었고 구강 및 식도 칸디다증환자 5명에서는 모두항체가 검출되었지만 4명만 enolase항체가 검출되었으며, 백혈병환자 8명 중 7명의 항체검출 중 5명만 enolase항체를 지니고 있었고 백혈구감소증환자 14명환자중 11명의 항체검출 중 10명이 enolase항체를 지니고 있어 71.4～100%의 높은 enolase항원에 대한 항체를 지니고 있는 것으로 나타났다. 그러나 폐렴이나 폐기종의 환자 9명 중 8명의 항체검출 중 5명 (62.5%)과 신장기능이상자 5명의 항체검출 3명 중에는 한명도 enolase 항원에 대한 항체가 검출되지 않아 심부성칸디다증의 면역학적 진단에 있어서는 47KDa의 enolase항원에 대한 항체측정의 의미가 있는 것 같다.

참 고 문 헌

1. Matthews RC, Burnie JP and Tabaqchali S. Isolation of immunodominant antigen from sera of patients with systemic candidiasis and characterization of serological response to *C. albicans*. J Clin Microbiol 1987; 25(2): 230-237
2. Matthews RC, Burnie JP, and Tabaqchali S. Immunoblot analysis of the serological response in systemic candidiasis. The lancet 1984; 22(29): 1415-1418

3. Mitsutake K, Mitazaki T, Tashiro T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and β-glucan in patients with candidemia. J Clin Microbiol 1996; 34(8): 1918-1921.
4. van Deventer AJM, van Vliet HJA, Hop WCJ, et al. Diagnostic value of anti-Candida enolase antibodies. J Clin Microbiol 1994; 32(1): 17-23
5. Eroles P, Sentandreu M, Elorza MV, et al. The highly immunogenic enolase and Hsp70p are adventitious *C. albicans* cell wall proteins. Microbiology 1997; 143: 313-320
6. Sundstrom P and Aliaga GR, A subset of protein found in culture supernatants of *C. albicans* includes the abundant, immunodominant, glycolytic enzyme enolase. J Infect Disea 1994; 169: 452-456
7. Matthews R and Burnie J. Diagnosisof systemic candidiasis by an enzyme-linked dot immunobinding assay for a circulating immunodominant 47-KDa antigen. J Clin Microbiol 1988; 26(3): 459-463
8. Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD, et al. Detection of circulating Candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. N Engl J Med 1991; 324(15): 1026-1031

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 김 봉 수 (金 鳳 秀)
생년월일 : 1953년 3월 28일

1976. 2	이화여대 과학교육과 졸업
1979. 2	고려대학교 이학석사
1984. 2	고려대학교 이학박사
1988. 7	국립보건안전연구원 보건연구관
1990. 2	국립보건원 진균과 보건연구관
1996. 4	국립보건원 병원감염과 보건연구관
1997. 6～현재	국립보건원 병원감염과 과장

Candida에 대한 일본 의진균학계의 연구동향
(Current Trend in Candidial Research of Japanese Society for Medical Mycology)

서울대학교 의과대학 피부과학 교실

김 정 애 (Jeong Aee Kim)

최근 20, 30년간 칸디다증의 감염빈도가 날로 증가하고 있으며, 또한 칸디다증의 중요성에 대한 인식이 점차 높아지고 있다. 이에 따라 Candida에 대한 연구는 매년 전 세계적으로 천문학적인 숫자의 논문이 발표되고 있다고 하여도 과언이 아닐 정도로 많이 시행되고 있다. 현재 Candida에 대한 세계적인 연구추세는 1. Candida의 morphogenesis (dimorphism 또는 polymorphism에 관여하는 유전자에 관한 연구), 2. pathogenesis (*C. albicans*의 host cells에 대한 부착 및 침투의 기전, 중요한 virulence factor로 생각되는 secreted aspartyl proteinase에 대한 연구), 3. immunology (mannan의 antigen으로서의 역할 및 칸디다에 관련된 면역학적 연구), 4. 항진균제에 대한 연구 (항진균력에 대한 검사 및 작용기전에 대한 연구, 새로운 항진균제 개발을 위한 target에 대한 연구) 및 5. 임상 연구 (칸디다증의 진단, 역학, 치료, 예방) 등으로 나누어 볼 수 있으며, 특히 진단 및 역학적 연구에 있어서는 여러가지 분자생물학적인 방법이 시도되고 있다.

일본에서도 Candida에 대한 연구는 매우 활발하게 진행되고 있다. 현재 일본 내의 대표적인 진균 관련 학회는 '일본의진균학회'와 '일본균학회'가 있는데, 두 학회 모두 50년 이상의 역사를 가진 학회로서 일본의진균학회의 등록 회원수가 약 1,100명 (1996년 11월 현재), 일본균학회의 등록 회원수가 약 1,600명 (1996년 4월 현재)이며, 각각 매년 성대하게 학술대회를 개최하고 있고 전문 학술지들을 발간하고 있다. 일본균학회에서 발간되는 학술지-Mycoscience (영문지)와 日本菌學會會報-가 좀더 다양하고 기초적인 분야의 연구 결과를 게재하고 있어서 비교적 수준이 높다고 할 수 있으며, '일본의진균학회잡지 (眞菌誌)'에는 임상적인 것과 연관이 많은 연구 결과 및 재미있는 임상 예를 수록하고 있다. 연자는 일본 의진균학계의 Candida에 관한 연구동향을 알기 위하여 1990년부터 1997년까지 최근 8년간 일본의진균학회 학술대회에서 발표된 내용 및 1995년도 이후의 일본의진균학회지에 게재된 논문들을 살펴보았다. 또한 Candida 연구에 있어서 일본을 대표하는 연구자라고 할 수 있는 S. Suzuki 교수 (토호쿠 대학), H. Yamaguchi 교수 (테이쿄 대학), Y. Fukazawa 교수 (야마나시 대학), H. Ogawa 교수 (쥰텐도 대학) 및 M. Miyaji 교수 (지바 대학)의 Candida에 관련된 연구 업적을 medline을 통하여 검색하여 보았다. 검토 결과 Candida에 대한 일본 의진균학계의 연구방향은 세계적인 연구 추세와 크게 다르지 않다고 사료되었는데, 이중 특히 mannan에 대한 Suzuki 교수[1,2] 및 Fukazawa 교수[3]의 연구, Ogawa 교수 연구진의 Canidida의 host cell에 대한 부착기전에 관한 연구[4]와 Candida가 분비하는 각종 enzyme에 대한 연구[5], Yamaguchi 교수 연구진의 항진균제에 대한 연구[6]와 분자생물학적 기법을 진균 동정에 이용한 연구[7] 및 Miyaji 교수 연구진의 *C. albicans*의 형태변화에 대한 연구[8]가 돋보였으며 이를 소개하고자 한다.

한편 일본 의진균학회에서도 최근 칸디다에 관한 심포지움을 개최한바 있는데 (1995년

10월 20일, 제 39차 일본의진균학회 총회) 당시 발표되었던 연제들은 다음과 같다[9].

심포지움 제목: 칸디다증의 기초와 임상

* 초청강연:
1. C. albicans: Morphogenesis and Pathogenesis (Neil A.R. Gow)
2. Fungal Infections in the HIV/AIDS Population (Richard K. Scher)

* 기조강연:
Antirecepter Yeast Killer Toxin-like Antibodies (L. Polonelli)

* 심포지움:
1. Role of Mannan on Adhesion of *C. albicans* to epithelial cells (Prof. Fukazawa 연구진)
2. Secreated Aspartyl Proteinase (SAP) from *C. albicans:* SAP also functions as a Chemoattractant toward Neutrophils (Prof. Ogawa 연구진)
3. Deep Mycoses and Fungemia (K. Wada)
4. Rapid-diagnosis of Deep Mycoses by PCR (Prof. Yamaguchi 연구진)
5. Tumor Necrosis Factor and Gamma Interferon in Murine Candidiasis (T. Miyazaki)

아울러 1995년 발표된 '일본의진균학회 표준화위원회 보고[10] 내용 중 Candida에 관계된 내용을 소개하고자 한다. 이 보고서는 1992년부터 1994년까지 3년간, 일본의진균학회의 표준화위원회가 다음의 4가지 항목에 대하여 일본 내에서의 검사의 실시 및 결과 판독의 표준화를 위하여 추진하였던 작업 성과를 요약한 것이다.
1. 항진균제 감수성 시험법
2. 표준 진균 균주
3. 주요한 심재성진균증 즉 칸디다증, 크립토코쿠스증, 아스페르길루스증의 혈청학적 진단법
4. 피부사상균의 검사법

우리나라에서도 위와 같은 검사 및 결과 판독의 표준화는 반드시 필요하다고 사료되며 이를 위한 대한의진균학회의 활동을 기대하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Suzuki S. Immunological study on mannans of genus Candida. I. Structural investigation of antigenic factors 1, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 13b and 34. Curr Top Med Mycol 1997; 8: 57-70 (Review)
2. San-Blas G, Suzuki S, Hearn V, et al. Fungal Polysaccharides. J Med Vet Mycol 1994; 32(Suppl 1): S321-S328
3. Fukayama Y, Kagaya K. Molecular bases of adhesion of Candida albicans. J Med Vet Mycol 1997; 35: 87-99 (Review)
4. Bramono K, Tsuboi R, Murai M, et al. Scanning electron microscopic observation of adherence of Candida albicans to cultured keratinocytes. J Med Vet Mycol 1994; 32: 473-476

5. Tsuboi R, Ogawa H, Bramono K, et al. Pathogenesis of superficial mycoses. J Med Vet Mycol 1994; 32(Suppl 1): S91-S104
6. Makimura K, Sudo T, Kudo M, et al. Development of reference prodedures for broth microdilution antifungal susceptability testing of yeasts with standardized endpoint determination. Microbiol Immunol 1998; 42: 55-59
7. Makimura K, Murayama SY, Yamaguchi H. Detection of a wide range of medically important fungi by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol 1994; 40: 358-364
8. Yokoyama K, Kasi H, Nishimura K, et al. The role of microfilaments and microtubules during pH-regulated morphological transition in Candida albicans. Microbiology 1994; 140: 281-287
9. 제 39차 일본의진균학회총회 초록집. Jpn J Med Mycol 1995; 36(suppl 1): 14
10. Yamaguchi H, Uchida K, Kume H, et al. Report of the committee of Clinical Laboratory Standards-1994. Jpn J Med Mycol 1995; 36: 61-86

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 김　정　애 (金 正 愛)
생년월일 : 1958년 11월 14일

1983. 2	서울대학교 의과대학 졸업
1987. 2	서울대학교병원 피부과 전공의 수료
1993. 8	서울대학교 대학원 의학박사 (피부과학 전공)
1990. 8～1995. 2	서울대학교 의과대학 피부과학교실 임상교수요원 (전임강사, 조교수)
1993. 7～1993. 9	독일 베를린 코호연구소 연구원 (의진균학)
1997. 7～1998. 6	일본 국립 지바대학 진균의학 연구센타 교환교수 (의진균학)
1995. 3～현재	서울대학교 의과대학 피부과학교실 기금조교수

칸디다증의 피부과적 치료
(Management of superficial candidiasis)

건국대학교 의과대학 피부과학교실

안 규 중 (Kyu-Joong Ahn)

칸디다증은 Candida 속에 속하는 진균에 의한 감염증을 말한다. 이들 기회감염 (oppertunistic infection) 진균은 쇠약해진 사람들에서 급성 또는 만성 심부 감염증을 유발하기도 하지만, 주로 점막, 피부 또는 조갑에 표재성 감염증을 유발한다. *Candida albicans*가 주 원인 진균이지만, 최소한 8 균종에서 병원성이 인정되고 있다. 이들은 대부분 이형태성으로 원형이나 타원형의 효모세포 또는 가성 균사로 성장한다. *C. albicans*는 진성 균사를 형성하기도 하며 *C. glabrata*는 균사를 형성하지 않는다.

Candida 속 진균들은 정상인의 구강과 장관에서 상당량 (30∼50%)이 분리되며, 정상 여성의 생식 관에서 20%까지 분리되는데 대부분 *C. albicans*이다. 그러나 *C. albicans*는 정상인의 피부에서는 *C. parapsilosis*나 *C. guilliermondii* 보다 적은 빈도로 분리된다. 대부분의 환자에서 *C. albicans*에 의한 감염증은 자신의 구강과 장관 등 내부 감염원에서 유래한다. 일부에서는 다른 사람으로부터도 감염되는데, 신생아 구강 칸디다증은 질 칸디다증이 있는 산모에서 태어난 신생아에서 더 빈번하여 이 경우 출산 시 감염된 것으로 추측되며 산모의 손도 중요한 감염원으로 작용한다.

집락된 *C. abicans*가 감염을 정착 시키지 못하는 데에는 복잡하고 상호 관련이 있는 많은 기전이 관여한다. 효율적 방어를 위하여 체액 면역과 세포 면역 기전이 관여한다. 비특이적 면역 기전도 중요하다. 그러나 표재성 (점막, 피부)과 심부 칸디다증에 관여하는 기전들은 서로 다르다. 이들 기전들의 사소한 장애로도 환자에서 점막 또는 피부 칸디다증이 발생되기에 충분하며, 보다 심각한 장애가 있으면 심부 칸디다증이 발생된다.

기회감염증인 칸디다증의 치료에 있어서는 항진균제의 투여와 함께 감염원으로부터의 차단과 손상된 면역 장애의 교정이 매우 중요하다. 연자는 점막, 피부, 조갑의 칸디다증과 만성 점막피부 칸디다증의 치료법에 대하여 설명하고자 한다.

1. 구강 칸디다증

1) 유 아: Nystatin oral suspension (100,000 units/ml)이나 amphotericin oral suspension (100 mg/ml)을 수유 후나 4∼6시간 간격으로 입에 떨어뜨린다. 대부분의 유아에서 치료 시작 후 2주 이내에 병변이 소실된다.

2) 소아 및 성인: 급성 가성막형 (acute pseudomembranous form)의 경우 nystatin이나 amphotericin oral suspension 1ml를 6시간 간격으로 2∼3주간 투여한다. 입안에서 가능한 한 오랫동안 물고 있다 삼켜야 한다. 모든 증상이 소실된 후 최소 48시간 더 투여해야 한다. 만성 위축형 (chronic atrophic form)에서는 항진균제 투여 외에 구강위생을 호전시켜야 한다. 치료 후에는 새로운 보철기구로 교체해야 한다. 각 구순염 (angular cheilitis)는 steroids를 포함한 국소

항진균제에 잘 반응한다.

3) HIV 양성자: 국소 항진균제에 의한 치료로는 재발율이 높으므로 경구용 항진균제를 사용한다. 특히 식도 감염의 위험성이 높은 가성 막형의 경우에는 경구용 항진균제를 사용한다. Itraconazole을 200mg/d로 4주간 사용하면 효과가 있다. 경구용 fluconazole은 50～100mg/d로 1～2주간 사용하면 AIDS 환자의 구인두 칸디다증에서 안전하고, 위산도 억제제 투여로 흡수 장애가 있는 ketoconazole보다 효과적이다. AIDS 환자의 50%에서는 치료가 성공적으로 완료된 이후 1달 이내에 재발하므로 fluconazole을 유지요법으로 주당 150mg을 투여할 수 있는 데 이보다는 *C. albicans*의 azole-resistant strains의 출현을 방지하기 위해서 증상에 따라 간헐적으로 투여하는 방법이 주장되고 있다.

2. 질 칸디다증

1) 국소 치료: 대부분의 환자에서 nystatin 혹은 imidazole 계 항진균 질정을 사용한다. Nystatin 질정의 경우 100,000units/tab 1-2정을 취침 직전 질 상부에 삽입하는데, 생리 기간에 관계 없이 14일간 계속 사용한다. 외음부염이 있으면 nystatine 연고를 2주간 도포한다. Imidazole 유도체에 의한 국소 치료의 경우 clotrimazole (100mg/tab), isoconazole (100mg/tab) 등의 제제가 사용되는데 안전하고 부작용이 없다. Nystatin과 비교하여 치료율 (75～80%)이 높고 (85～90%), 치료 소요 기간 (1～6일)이 짧으나 재발율은 비슷하다.

2) 경구 치료: Itraconazole과 fluconazole이 단기요법으로 사용되지만 이 요법은 국소 치료에 비하여 더 효과적이지 않고 오히려 치료 단가가 더 높다. Fluconazole은 150mg을 1회 투여하며, itraconazole은 200mg을 8시간 간격으로 2회 식사와 함께 투여한다. 부작용은 드물며 경한 위장증상이 있다.

3) 재발성 질 칸디다증: 1년에 3번 이상 나타나는 재발성의 경우 치료는 어렵다. 이들 환자들은 우울해지고 성심리적 문제로 발전한다. 이 경우 정확한 진단과 함께 유발 요인을 제거해야 한다. 이학적 검사와 진균학적 검사가 필수적이며, 가능하면 증상이 있고 치료를 받지 않은 상태에서 해야 한다. 상당수에서 부적절한 이전 치료에서 기인한 것으로 생각되고 있다.

치료법으로는 증상 발현을 방지하기 위하여 국소 또는 경구용 항진균제 1회 요법에 의한 간헐적 예방요법이 있다. 국소 항진균제 clotrimazole 500mg 1회 요법을 2주 간격으로 시행하면 진균학적 완치에는 도달하지 않더라도 증상을 억제할 수 있다. 경구용 항진균제 fluconazole 150mg 역시 효과가 있다. 3～6개월간 증상이 억제된 후에 재평가를 위해 치료를 중단하여도 대부분 자주 재발하던 이전 상태로 돌아가지 않는다.

장내 흡수가 되지 않는 경구용 nystatin을 장내 *C. albicans*의 집락을 줄이려고 사용해도 재발율은 감소하지 않는다. 남성 상대자를 국소 또는 경구요법으로 치료하여도 재발율은 변하지 않는다.

3. 음경 칸디다증

국소 항진균제의 도포로 치료한다. Nystatine 연고는 최소 2주간, imidazole계 항진균제는 최소 1주간 1일 2회 도포한다. 여성 상대자도 검진해야 한다.

4. 피부 칸디다증

간찰부위의 단순 칸디다증의 치료에는 국소 항진균제를 사용한다. Clotrimazole이나 miconazole을 사용 시 hydrocortisone을 포함한 제제를 사용하면 동반된 소양증이 급속히 소실된다.

당뇨병과 전신 질환이 있을 경우 반드시 조절해야 한다.

칸디다증과 동반된 기저귀 발진에는 스테로이드를 포함한 국소 항진균제를 사용한다. hydrocortisone를 포함한 제제가 추천되며 강한 효능의 steroid를 포함한 제제는 짧은 기간만 사용해야 한다. 환아의 어머니들에게 본증의 근본 원인이 자극성임을 주지시켜야 한다.

선천성 피부 칸디다증의 예후는 좋아서 수주 후에 자연 치유되는데 nystatin이나 imidazole 등 항진균제를 사용하면 치유 기간이 단축된다.

5. 조갑 및 조갑 주위 칸디다증

항진균제 경구 투여 또는 국소 제제를 장기간 사용해야 하며 발조를 하는 경우도 있어 조갑 감염증의 치료는 어렵다. 감염된 조갑을 0.01% phenyl-mercuric borate에 매일 10~15분간 침적하고 1% imidazole 연고를 도포해야 한다. 감염증의 유발 요인과 재감염원이 교정되거나 제거되면, 임상 및 진균학적 치유에는 2~3달이 소요된다.

국소 치료가 성공하지 못하면 itraconazole 200~400mg의 경구 투여가 시도되어야 한다. 감염증의 지속되면 외과적 또는 비외과적 발조술도 고려되어야 한다.

6. 만성 점막피부 칸디다증

대부분의 환자에서, 구강 및 피부 칸디다증은 단기간의 항진균제 치료에 잘 반응한다. 조갑 감염증은 완치되는데 보다 장기간이 소요된다. 다만, 기본적인 면역학적 결함이 교정되지 않으면 일시적으로만 호전될 뿐 감염증은 재발한다.

Ketoconazole에 의한 경구 투여로 상당수의 환자에서 현저한 상태의 호전을 보이지만 호전된 상태를 호전시키기 위해서는 장기간 투여해야 하고 이로 인해 약제 저항이 생길 수 있다. Itraconazole과 fluconazole은 효과면에서는 ketoconazole과 유사하나 장기투여에 좀더 안전하다.

참 고 문 헌

1. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection. Diagnosis and Management. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 61-73
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 296-297

◐ 연 자 소 개 ◑

성 명 : 안 규 중 (安 圭 重)
생년월일 : 1954년 4월 19일

1978. 2	서울대학교 의과대학 졸업
1983. 2	서울대학교병원 피부과 전공의 수료
1984. 8	서울대학교 대학원 의학박사 학위 취득
1995. 9	Master of Science (Medical Mycology), Postgraduate School, University of Leeds, United Kingdom
1987. 3～1991. 3	한림대학교 의과대학 피부과학교실 전임강사, 조교수
1991. 4～현재	건국대학교 의과대학 피부과학교실 조교수, 부교수, 교수

면역 결핍 및 암환자에서 칸디다증의 치료 및 예방
(Treatment and Prophylaxis for Candidiasis in the Immunocompromized or Cancer Patients)

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 우 주 (Woo Joo Kim)

칸디다균은 사람들이 사는 일상생활 주변에 널리 분포하고 있으며, 면역기능이 정상인 사람에서는 거의 감염을 일으키지 않는다. 그러나 칸디다균은 기회성 (opportunistic) 병원균으로 인체에 면역기능의 결핍을 초래하는 위험 요인이 발생되면 체내에 침투하여 각종 장기에 감염증을 일으키게 된다. 지난 10여년간 면역 억제제 및 광범위 항균제 사용의 증가, 암환자에서 다제 병용 화학요법의 증가, 혈관 및 요로 카테타 사용의 증가, 장기이식의 보편화 및 후천성 면역 결핍환자 (AIDS)의 증가등으로 인하여 면역결핍 환자들이 늘어나게 되므로써 칸디다증 (candidiasis)의 발생이 현저히 증가하게 되었다. *Candida*에는 150가지 이상의 균종이 알려져 있으나, 임상적으로 C. albicans가 가장 흔한 원인균이며, 기타 *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. pseudotropicalis* 및 *C. guilliermondii* 등이 감염을 일으킨다. *C. albicans*는 흙, 병원환경, 음식물등에 존재하며, 인체내에서는 구강, 위장 및 질에 존재하는 정상균총의 일부로 기타 세균들과 생태학적 균형을 이루고 있는 상재균이다. 광범위 항생제의 사용, steroid 치료, 당뇨병, HIV 감염증등에서 이런 생태학적 균형이 깨어지면서 내재하는 *C. albicans*가 병원균이 되어 점막피부 또는 심부 장기에 감염증을 초래한다. 특히 피부 및 점막의 손상, 임파구와 세포매개 면역능의 저하, T-세포 기능이상, 과립구 감소증등 인체 방어기전에 이상이 있는 경우 칸디다 혈증 (candidemia) 또는 침습성 (invasive) 칸디다증이 초래될 수 있다. 다른 진균들과 달리 *Candida*는 성접촉, 의료인의 손, 출산시 산모의 질에서 신생아의 구강 등으로 사람간 전파가 가능하다. 칸디다 감염증은 감염부위에 따라 구강, 식도 및 질 등을 침범하는 점막피부 (mucocutaneous) 칸디다증과 내부 신체 장기를 침범하는 심부 칸디다증으로 구분되며, 항진균 요법과 예후에 있어서 다르게 된다.

대부분의 점막피부 칸디다증은 국소적인 항진균제 (nystatin, clotrimazole, miconazole, econazole 및 ketoconazole) 치료에 매우 효과적으로 반응한다. *Candida* 외음부 질염 (vulvo-vaginitis)은 nystatin 좌약 보다 azole계 항진균제에 잘 반응하여, fluconazole 1회 150mg 투여가 효과적이다. 구강 및 식도 칸디다증에 clotrimazole 구내정 (troche) 1일 5회 투여가 nystatin 현탁액에 비하여 효과적이다. Ketoconazole (200∼400mg/일) 또는 itraconazole (200mg/일)이 식도염의 치료에 효과적이나, H_2 차단제를 복용중이거나 AIDS 환자에서는 약물 흡수에 장애가 있을 수 있다. AIDS 환자의 구강 및 식도 칸디다증 치료에 있어 fluconazole (100∼200mg/일)이 가장 효과적인 azole계 약제이다. HIV 감염자에서 재발성 구인두 캔디다증은 CD4+ 세포가 100개/μl 이하인 환자에서 장기간 fluconazole을 투여받는 경우에 azole 약제에 대한 내성이 발생될 위험이 있으며, 치료 용량을 증가시킨 경우에도 결국은 치료에 실패하게 된다. Fluconazole 치료에 실패한 환자에서 itraconazole, ketoconazole 또는 clotrimazole 치료는 일시적 효과만을 나타내거나

또는 실패에 이르게 된다. HIV 감염자군에서 azole 약제 내성율의 증가가 밝혀지면서 구인두 칸디다증이 발생된 경우에만 치료하며, 감염증이 빈발하는 경우에는 재발을 막기 위한 최소 용량의 fluconazole을 매일 또는 매주간 예방적으로 투여하도록 한다. Azole 약제 내성 구인두 칸디다 감염증이 합병된 HIV 감염자에서는 대부분 식도염을 동반하고 있다. 거의 모든 azole 약제내성 구인두 및 식도 캔디다 감염증 환자는 정맥내 amphotericin B (0.3～0.5mg/kg/일)의 투여가 효과적이며, 치료 종료 후에 즉시 재발될 우려가 높다. 반면에 AIDS 환자에서 칸디다 식도염은 재발이 빈번하므로 모든 확진된 환자에서 fluconazole 예방 치료가 필요하다.

만성 점막피부 (chronic mucocutaneous) 칸디다증의 치료에 성인은 fluconazole 1일 100 mg이 효과적이다. 말초혈액에서 *Candida*가 자란 환자들은 모두 정맥 amphotericin B를 투여하여 급성 감염증을 치료하고 후기 후유증을 예방해야 된다.

칸디다 혈증은 *Candida species*가 한번 이상 혈액배양에서 자란 경우로서 발열 또는 피부 병변 없이도 나타날 수 있다. 칸디다 혈증의 발생율은 면역결핍환자들이 늘어남에 따라 최근 수년간 현저히 증가되었다. 대다수 종합병원에서 *Candida*는 혈액 배양에서 분리되는 미생물들 중 3번째 내지 5번째로 빈번하게 분리되고 있다. 다양한 종류의 카테터 유치가 칸디다 감염의 침입 경로가 되며, 칸디다 혈증 환자의 약 반수 이상에서 관련이 있다. 중심 정맥 또는 말초정맥이든간에 대부분의 경우 카테터의 제거가 칸디다 혈증의 치료에 필수적이다. 소수 환자에서는 카테타의 제거만으로도 혈액내에서 *Candida*가 없어지기도 한다. 칸디다 혈증은 내안염, 골수염, 관절염, 신염, 심근염, 내막염과 같은 파종성 감염증을 초래할 위험이 있으므로 비록 중성구 감소증이 없는 환자라도 모든 칸디다 혈증 환자에서 충분한 항진균제 치료가 필요하다. 칸디다 혈증을 나타내는 모든 환자는 안저검사로 내안염의 합병 여부를 조사해야 된다. 화농성 말초 혈전정맥염 환자에서는 수술적으로 감염된 혈관의 부분적인 절제가 필수적이다. 중성구 감소증이 없는 카테터 관련 칸디다 혈증 환자의 치료에 fluconazole을 1일 400mg씩 14일간 투여로 amphotericin B에 비견되는 효과를 나타내며 부작용은 적은 장점이 있다. *Candida* 균종의 구분은 fluconazole과 amphotericin B 중에서 어떤 치료 약제를 선택할 것인지에 매우 중요하다. 임상적으로 가장 빈번히 문제가 되는 *C. albicans*는 보통 fluconazole에 감수성을 나타내며, 국내에서도 아직까지는 fluconazole 내성 *C. albicans*는 임상적으로 별 문제가 되지 않고 있다. 면역기능인 정상인 환자에서 정맥 카테터 관련 *C. albicans* 진균혈증의 치료에 카테터를 반드시 제거해야 되며, fluconazole (400mg/일) 또는 amphotericin B (0.5mg/kg/일)를 투여한다. 칸디다 혈증의 치료는 해열이 된 후 2주 동안 계속 항진균제를 투여한다. *C. krusei*는 칸디다 혈증 원인의 1%를 차지하는 낮은 빈도로 분리되지만 시험관내에서 fluconazole에 내성이다. *C. glabrata*는 fluconazole에 중등도 감수성을 나타내며, amphotericin B에 내성이면서 azole 계 약제에 감수성인 *Candida lusitaniae*도 보고되고 있다. 그러므로 fluconazole을 칸디다 감염증에 사용할 때에 균종 동정이 필수적이다. 중성구 감소증, 지속적 칸디다 혈증환자, *Candida* species에 의한 패혈성 쇼크 증후군 환자등 면역저하환자에서는 amphotericin B (0.5～0.8mg/kg/일)를 7～14일간 사용한다 (약 500mg). 때에 따라 누적 총용량 (cumulative total dose)으로 1,000～2,000mg을 투여하는 바, 일반적으로 어떤 약제를 얼마의 용량으로 투여할 것인가의 결정은 환자의 인체 방어기전의 수준, 기저질환, 위험요인, 추적 혈액배양 결과, 칸디다 혈증의 합병증 여부에 대한 이학적 소견등에 근거한다.

파종성 (disseminated) 칸디다증은 국소적인 심부 장기 (간비, 중추신경계, 신장, 심내막염) 또는 두개 이상의 장기를 침범한 경우로 반드시 정맥내 amphotericin B (0.5～0.7mg/kg/일, 누적 총용량 2～3g) 투여 치료를 요하며, 사용에 금기증이 없으면 flucytosine (75～125mg/kg/일)과

amphotericin B (0.3~0.5mg/kg/일, 누적 총 용량 2~3g)를 병합 투여하기도 한다. 간비 (hepatosplenic) 칸디다증은 급성 백혈병 환자에서 항암치료로 인한 중성구 감소증에서 회복되는 시기에 주로 발생되며, fluconazole이 간비 칸디다증의 초기치료에 사용되거나 또는 amphotericin B 초기 치료 후 공고 (consolidation) 요법에 사용될 수 있다. 파종성 칸디다증의 치료는 적어도 2주 동안 열이 없어야 되며, 중성구가 정상으로 회복되어야 종료할 수 있다. 중성구 감소증에 빠지면 amphotericin B를 투여하고 있더라도 재발이 빈번하다. 과거 만성 파종성 칸디다증의 병력을 가진 환자에서도 반복적인 항암치료 또는 골수 이식이 가능하며, 이 경우 중성구 감소증 기간 동안 amphotericin B를 예방적으로 투여하여야 한다.

칸디다 내안염 (endophthalmitis)은 칸디다 혈증에 수반되어 나타나는 바, 환자가 중성구 감소증이 아니더라도 반드시 amphotericin B로 치료를 해야 한다. 망막병변이 소실될 때까지 치료가 지속되어야 한다. 캔디다 내안염의 치료는 정맥내 amphotericin B 단독 또는 flucytosine 병합 투여가 표준 치료법이나, fluconazole 단독 치료의 성공례도 보고되고 있다. 캔디다 초자체 농양 (vitreous abscess)이 있을 때는 초자체 절제술 (vitrectomy)이 진단 및 치료에 필수적이다. 초자체 절제술후 초자체강 (vitreous cavity) 내에 amphotericin B의 투여도 고려된다. 칸디다 심내막염의 경우에는 항진균제 투여와 판막 대치술이 필요하다. 인공관절의 칸디다 감염증시에도 인공기구의 제거가 필수적이다.

칸디다 방광염은 대부분 단순히 방광 카테터의 제거로 치유된다. 카테터 제거 이후에도 지속되는 칸디다 요증 또는 당뇨병 환자에서는 경구 flucytosine (75~100mg/kg/일, 7~10일) 또는 경구 fluconazole (100~200mg/일, 7~10일)을 투여할 수 있다. 두 약제 모두 신장으로 배설되나 fluconazole이 부작용이 적으므로 우선적으로 사용이 추천된다. 유치 카테터를 지속해야 되는 환자에서 칸디다 요증의 치료를 위해서는 amphotericin B (50μg/ml, 5일간) 또는 miconazole (50μg/ml)을 이용한 방광세척이 시도될 수 있다. 신(renal) 칸디다증은 fluconazole이 대부분 신장으로 배설되므로 효과적으로 치료된다. 관절 또는 늑막강 감염시 강내에 amphotericin B 투여가 드물게 시도된다. 칸디다 복막염은 때로 지속적 외래 복막투석 (CAPD)에 합병될 수 있는 바, 원칙적으로 복막 카테터를 제거하고 정맥내 amphotericin B 또는 경구 fluconazole을 임상적인 증상과 증후가 소실되고 배양이 음성이 될 때까지 투여해야 된다. 카테터를 계속 유치해야 되는 경우에는 투석액내로 amphotericin B 또는 fluconazole을 주입하는 것이 효과적일 수 있다.

최근 각종 면역결핍환자와 암환자가 증가됨에 따라 칸디다 감염증의 빈도가 증가하고 있으며, 이들 환자에서는 특히 칸디다 감염증의 진단이 어렵고 이미 진행된 경우는 치명적일 수 있으므로 칸디다 감염증의 위험이 높은 경우에 선택적으로 항진균 예방요법이 사용되고 있다. 면역결핍 환자에서 내인성 감염으로 인한 칸디다증의 예방은 항진균제를 투여하여 점막에 정착하고 있는 *Candida*를 제거하고, 혈관으로의 침입을 통한 전신 감염을 예방하는 것이 주된 목적이다. 현재 예방목적의 항진균제로 polyenes 또는 imidazole계 항진균제는 거의 사용되지 않고, 약역동학적으로 위장관에서 흡수가 잘 되고 전신에 널리 분포되며 위장 장애 등 부작용이 적은 fluconazole이 주로 사용되고 있다. 급성 백혈병 환자에서 fluconazole의 예방적 투여는 발열기간의 감소와 구강인두 칸디다증의 예방에 효과가 입증되었으나 심부 칸디다증의 예방에는 효과가 입증되지 않았으며 사망률 감소에도 영향을 미치지 못하는 것으로 밝혀졌다. Fluconazole은 동종 골수이식환자에서 이식 정착때까지 1일 400mg을 투여하면 심부 칸디다증을 예방한다. 광범위 항균요법에 반응하지 않는 발열성 호중구 감소증 환자에서 fluconazole의 경험적 투여는 효과가 없다. 최근의 보고에 의하면 fluconazole의 투여만으로 모든

진균의 예방은 불가능하며 오히려 fluconazole 내성 *C. krusei*와 *C. glabrata*의 발생을 유도하므로 문제점으로 대두되고 있다. 따라서 현재는 *C. albicans*에 의한 전신 감염증의 빈도가 높고, 이외의 *Candida* 종에 의한 감염 빈도가 낮은 병원에서는 예방적으로 fluconazole을 써도 좋다는 주장이 있으나 일반적으로 fluconazole의 예방적 투여는 권장되지 않는다. 항진균제 이외에도 G-CSF, GM-CSF, M-CSF 등 조혈세포 촉진인자를 투여하거나 캔디다균에 대한 항체의 투여등의 방법으로 환자의 면역을 증강시키려는 방법들도 시도될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Joseph Wheat L: Fungal infections in the immunocompromised host. In: RH Rubin, eds. Clinical approach to infection in the immunocompromised host. 3rd ed. New York, Plenum Publishing Co. 1994.
2. Marenza JR, Merz WG: Candida albicans and Related species In: SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 1997 Guidelines for the use of Antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573
4. 신완식: 장기이식 후의 진균감염. 감염 1996; 28:6: 567-576
5. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 779-788
6. Darouiche RO: Orophryngeal and Esophageal Candidiasis in immunocompromised Patients: Treatment Issues. Clin Infect Dis 1998; 26: 259-74
7. Schaffner A: Prophylaxis and treatment of funga' infections in cancer patients In: Bailliere's Clinical Infectectious Diseases 1994; 1:3: 499-522

◐ 연 자 소 개 ◑

성　　명 : 김　우　주 (金 宇 柱)
생년월일 : 1959년 11월 26일

1983. 2	고려대학교 의과대학 졸업
1993. 2	고려대학교 대학원 의학박사
1983～1984	고려대학교 의과대학 부속병원 인턴
1984～1987	고려대학교 의과대학 부속병원 내과 전공의
1987～1990	군의관, 수도통합병원 전염병과장
1990～1996. 2	고려의대 구로병원 감염내과 임상강사, 조교수
1996. 3～1998. 2	Research scholar, Sect. of Infectious Diseases, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Il., USA
1996. 3～현재	고려의대 구로병원 감염내과 부교수, 분과장 대한병원감염관리학회 간행부장 대한 감염학회 간행위원, 학술위원

FC 1

Achilles 98: 한국인의 계절별 족부의 피부 질환 역학 조사 및 진균환자에 대한 항진균제 치료시 순응도와 효과 분석

중앙대학교 의과대학 용산병원 피부과학교실*, (주) 한국얀센 메디칼부

노병인* · 홍성원 · 양경미 외

1997년 7월 7일부터 일주일간에 걸쳐, 대한의진균학회가 주관하고 (주) 한국얀센이 후원한 아킬레스 프로젝트는 평소에 관심을 받지 못했던 발질환에 대한 인식을 높이고, 또한 발질환이 환자의 삶의 질에도 큰 영향을 미치고 있슴을 검증하는 좋은 기회였다.

1998년도에도 지난 3월 16일부터 5월말에 걸쳐 족부의 피부 질환에 관한 역학 조사를 실시함으로써, 지난해 7월에 조사된 발질환과 비교하여 계절별 역학조사 결과를 비교하고, 발질환을 중심으로 다른 부위의 피부진균증과의 연계성을 조사하였고, 진균 질환으로 진단된 환자의 경우에는 경구용 항진균제로 치료하여 환자의 순응도와 효과를 비교 분석하고자 하였다.

그 결과 발질환 상담을 원하는 환자 28,582명중 발질환이 있는 것으로 진단된 환자는 57.7%로, 작년 7월의 95.2%에 비해 현저하게 낮게 나타나 계절에 따른 발질환의 빈도에 큰 차이를 보이며 여름에 더욱 심각해진다는 사실을 확인하였다. 그러나, 발질환이 있는 것으로 진단된 환자의 경우, 계절과는 상관없이 진균감염이 79.8% (97년7월: 83.7%)로 가장 우세한 것으로 관찰되었고, 습진 (eczema 11.1%), 티눈 (corns 5.1%), 우췌 (warts 2.7%), 건선 (psoriasis 2.1%) 등의 구성 비율도 계절에 따른 차이는 없는 것으로 관찰되었다. 또한, 진균 감염 환자에게 경구용 항진균제를 투여한 경우, 환자의 복약 일지를 통한 약물 복약 순응도 조사 결과에서는 1일 2회, 7일간 투여 시에는 24%, 1일 1회 28일간 투여 시에는 16%만이 용법을 준수한 것으로 나타나 복용 기간이 길수록 환자의 순응도가 저하되는 것을 관찰할 수 있었다.

결과적으로 97년과 98년의 발질환 상담을 통한 역학 조사에서는 계절별로 발질환 빈도의 차이가 크며, 질환이 있는 것으로 판단된 환자의 경우에도 약물 복용을 통한 치료에 순응도가 매우 낮은 것으로 나타나 발질환에 대한 관심과 치료에 대한 열의가 많이 부족한 것으로 나타났다.

MEMO

대한의진균학회