



감염관리를 위한 진균학 기초

이래석^{1,2,3*} · 조성연^{1,2,3*} · 이동진^{1,2,3}

가톨릭대학교 의과대학 감염내과¹, 서울성모병원 가톨릭혈액병원², 가톨릭대학교 의과대학 백신바이오연구소³

Fundamentals of Mycology for Infection Control and Prevention

Raeseok Lee^{1,2,3*}, Sung-Yeon Cho^{1,2,3*}, Dong-Gun Lee^{1,2,3}

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine¹, Catholic Hematology Hospital², Vaccine Bio Research Institute³, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received November 25, 2020

Revised December 3, 2020

Accepted December 4, 2020

Corresponding author:

Dong-Gun Lee

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-4655-0641>

*Raeseok Lee and Sung-Yeon Cho equally contributed as first authors.

Fungal infections have become more important in the clinical field because of the increasing number of immunocompromised patients, such as cancer patients undergoing chemotherapy, transplantation recipients undergoing immunosuppressive therapy, and patients needing critical care, as well as the widespread use of invasive devices such as central venous catheters. Moreover, the current emphasis on antimicrobial prophylaxis has contributed to the changing epidemiology and antifungal resistance of invasive fungal infections. This article focuses on invasive candidiasis, aspergillosis, and mucormycosis, giving a brief overview regarding the clinical manifestations, recent epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment, and recent healthcare-associated infection topics. Basic concepts and strategies of infection control for clinically important fungi are also summarized in this article.

Key Words: Yeast, Fungi, Infection control

Introduction

진균은 진핵생물(Eukaryote)로서 자연계에 20만 종 이상이 존재하지만, 실제 감염을 유발하는 것은 150여 종이고, 그 중에서도 약 25종의 진균이 사람에서 기회감염을 일으키는 원인으로 알려져 있다[1-3]. 배양 후 관찰되는 집락의 형태에 따라 효모균(yeast)과 사상진균(filamentous fungi, mold)으로 구분되며, 이 외에도 온도에 따라 효모균 또는 사상균의 두 형태를 보이며 성장하는 이형태(dimorphic) 진균이 있는데 이는 국내에서는 흔하지 않다[1]. 번식 형태에 따라 무성생식형, 유성생식형으로 구분하기도 하지만, 식물학적인 분류 보다는 임상적으로는 Table 1과 같은 형태학적 분류가 중요하다.

과거에는 진균에 의한 병원감염이 감염관리 영역에서 그리 큰 부분을 차지하지 않았지만, 최근에는 침습적인 처치들과 면역억제제의 사용 등이 늘어남에 따라 중증의 면역

저하 환자에서 효모균과 사상진균에 의한 침습성 진균감염의 원내 발생이 증가하고 있다[2]. 따라서 이 종설에서는 침습성 진균감염을 일으키는 대표적인 진균과 감염관리에 필요한 요소들을 살펴보고자 한다.

효모균(Yeast)

효모균은 의료기관에서 가장 많이 분리되는 진균으로 대부분이 *Candida* 종이다. 효모균은 환경에 널리 분포하며 인체 내에도 상재균으로 존재하므로 환자의 체액에서 분리된 경우 이에 대한 해석에는 주의가 필요하다. *Candida* 외에도 *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia species*, *Rhodotorula species* 등의 효모균이 인체에 감염을 일으킬 수 있다. 이 중 칸디다는 의료기관 혈류감염의 4번째로 흔한 원인이다[4]. 침습성 칸디다증(invasive candidiasis)이 발생하는 경우 예후가 좋지 않으며, 이로 인한 사망률은



Table 1. Classification of Fungi

Yeast	Mold
Pseudohyphae <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i>	Septated, Hyaline <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Scopulariopsis</i> , <i>Fusarium</i>
No pseudohyphae <i>C. glabrata</i> , <i>Rhodotorula</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i>	Septated, Dematiaceous <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Chaetomium</i>
Arthroconidia <i>Trichosporon</i>	Aseptated <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Lichtheimia</i> (<i>Absidia</i>)

일반병동 환자에서는 약 30%, 중환자실 입원 환자에서는 51%로 보고되었다[4-7].

1. 칸디다증(Candidiasis)

1) 임상양상

칸디다는 진균감염의 가장 흔한 원인으로 피부-점막 칸디다증(mucocutaneous candidiasis)에서 침습성 칸디다증까지의 다양한 스펙트럼을 보인다. 점막-피부 칸디다증에는 구인두 칸디다증(oropharyngeal candidiasis), 외음질 칸디다증(vulvovaginal candidiasis), 기저귀가 닿는 부위나 피부가 접히는 부위에 생기는 피부 칸디다증이 대표적이며, 식도 칸디다증(esophageal candidiasis)도 이에 속한다. 반면, 침습성 칸디다증에는 칸디다혈증이 가장 흔하고, 그 외 요로감염, 복막염, 골관절염, 중추신경계 감염과 같이 장기를 침범하거나, 심내막염 등과 같이 혈행 파종을 보이는 경우도 있다[1].

칸디다혈증은 침습성 진균감염의 가장 흔한 형태로 전체 침습성 칸디다증의 약 50%를 차지한다[4]. 중심정맥관을 포함한 혈관내 카테터는 칸디다혈증의 가장 중요한 원인이다. 칸디다혈증에 의한 사망률은 기저질환, 중증도, 연령 등에 따라 차이가 있으나, 빠른 항진균제의 투여 및 중심정맥관 제거 등 원인이 되는 인자를 해결하는 것이 예후에 가장 중요하다. 급성 파종성 칸디다증(acute disseminated candidiasis)은 주로 혈액암 환자에서 호중구감소가 동반된 면역저하 상태에서 잘 발생한다. 칸디다혈증을 동반하며, 소혈관염을 동반하여 출혈과 홍반이 발생한다. 폐, 위장관, 신장, 간, 비장 등 전체 장기에 침범할 수 있다[5]. 칸디다혈증이 확인되면 일주일 이내에 안과 검진이 권고되나, 호중구감소증 환자의 경우 증상이 뚜렷하게 나타나지 않을 수 있어 호중구 회복 후 검사를 권고한다. 대부분의 칸디다 안내염은 내인성으로 발생하며, 안내염이 동반된 경우 영구적으로 시력 손상을 일으킬 수 있다. 다만, 최근 연구에서는 칸디다혈증의 빠른 진단과 적극적인 치료로

칸디다 안내염의 빈도가 감소하여 전체 칸디다혈증의 20% 미만에서 안내염이 발생하는 것으로 보고하였다[6,7]. 만성 파종성 칸디다증은 혈액암 환자에서 항암치료와 동반한 호중구감소와 연관하여 발생한다. 호중구감소의 회복기에 지속되는 발열, 우상복부통증, 간효소 수치의 상승을 동반한다면 의심해 볼 수 있으며, 컴퓨터 단층촬영을 통해 진단할 수 있다. 주로 간을 침범하며, 그 외 비장, 신장, 드물게 폐도 침범할 수 있는 것으로 알려져 있다. 중추신경계 감염은 대부분 칸디다혈증의 혈행 전파로 유발된다. 뇌수막염의 형태로 나타나며 다발성의 미세농양이 뇌 조직에 미만성으로 퍼져 있는 형태를 보인다. 복강 내 감염은 혈행성 전파 및 복강수술, 장파열 등에 의한 직접 전파로도 가능하며, 광범위 항균제를 장기간 사용한 경우 발생위험이 높아진다. 칸디다에 의한 척추 관절염은 적절하게 치료되지 않은 칸디다혈증에 의해 주로 발생한다. 칸디다혈증 이후 수 주에서 수 개월 뒤에 허리통증, 발열, 체중감소 등과 같은 증상이 나타날 때 의심해야 한다.

2) 역학과 병인

인체에 감염 질환을 일으키는 *Candida* 종 중 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* 5종이 95% 이상을 차지하며, 그 외에도 *C. auris*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr* 등이 인체 감염을 일으킬 수 있다[4]. 종에 따라 병독성(virulence)의 차이가 있으며, 일반적으로 *C. parapsilosis*, *C. krusei*는 *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*에 비해 상대적으로 병독성이 낮은 것으로 알려져 있다[8]. 칸디다 감염을 일으키는 균종 분포는 지역간, 의료기관 사이의 차이가 있다. 지역과 무관하게 *C. albicans*가 여전히 가장 높은 비율을 차지하고 있으나, 최근 연구에서는 비-*albicans Candida*의 비율이 높아지고 있는 것을 확인하였다. 2006년부터 2007년까지 국내 20개 대학병원에서 칸디다혈증을 대상으로 시행한 연구에 따르면 *C. albicans*가 37.9%로 가장 많은 비율을 차지하였으나 비-*albicans Candida species*에 의

한 칸디다혈증이 이미 50%를 넘은 것을 확인하였다[9]. 비-*albicans Candida*만을 대상으로 2010년부터 2016년까지 국내 7개 대학병원에서 시행한 연구에서는 2004년부터 2009년까지의 자료와 비교하였을 때 국내 비-*albicans Candida*에 의한 감염증의 분포는 *C. tropicalis* (36.4%), *C. glabrata* (28.5%), *C. parapsilosis* (24.7%), *C. krusei* (2.6%) 순으로 시간의 변화에 따라 통계적으로 유의한 변화는 없었다[10]. 다만, *C. parapsilosis*는 다른 아시아 국가와 다르게 감소하고 있으며(36.5%에서 24.7%), *C. glabrata*는 증가하였다(21.3%에서 28.5%) [10].

위장관, 비뇨생식기, 피부에서 주로 관찰되는 정상 상재균인 칸디다에 의한 내인성 침습성 감염이 일어나기 위해서는 세 가지의 중요한 과정이 필요하다. 먼저, 반복적이고 장기적인 광범위 항생제 사용으로 인한 칸디다 집락의 증가이다. 다음으로 항암제 등에 의한 점막염 또는 수술, 천공과 같은 기계적인 점막 손상으로 인한 집락된 칸디다의 혈액 및 다른 장기로의 이동(translocation)이 필요하며, 마지막으로 항암제나 스테로이드 사용 등에 의한 면역체계의 교란이 선행되어야 한다[11]. 의료관련 감염 측면에서 중요한 칸디다의 특성은 도뇨관, 중심정맥관, 인체에 삽입된 인공 보형물 등의 표면에 부착하여 균막(biofilm)을 형성하는 것으로, 이로 인해 항진균제에 대한 내성을 높이고, 의료관련 교차전파(cross-transmission)가 발생할 수 있다[4,6]. 또한 *C. parapsilosis*와 *C. auris*는 플라스틱과 같은 비생물 표면체에서 28일까지도 생존할 수 있어 의료관련 집단감염을 유발할 수 있다[12].

3) 진단

현재까지 칸디다 감염의 진단을 위한 표준검사(gold standard)는 배양검사이다. 배양 검사는 혈액, 복수, 흉수 또는 조직 검체 등을 통해 가능하다. 배양 검사는 현재까지 항생제 감수성 검사를 시행할 수 있는 유일한 방법이라는 중요성이 있으나, 낮은 민감도(보고에 따라 20-70% 정도)와 늦은 처리시간(slow turn-around time)으로 인한 한계가 지적되어 왔다[13]. 질량분석기(MALDI-TOF MS, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time-of-flight Mass Spectrometer)를 이용하여 균 종의 정확한 구분과 진단 시간을 단축할 수 있으나 MALDI-TOF MS 역시 진균이 배지에서 배양되어야 시행할 수 있는 한계를 지니고 있다. 최근에는 비-배양 검사(Non-culture-based methods)로서 진균 감염에 대한 표지자(surrogate marker) 또는 중합효소연쇄반응(polymerase

chain reaction)을 모니터링과 진단에 활용하고 있다. 국내에서도 폭넓게 사용되는 표지자인 (1,3)- β -D-glucan (BDG)은 *Zygomycetes*와 크립토크스(*Cryptococcus*)를 제외한 대부분의 진균 세포벽의 구성성분으로 칸디다에 특이적이지 않으며, 높은 위양성율로 인해 해석에 주의가 필요하다. 임상에서 (1,3)-BDG의 사용은 양성 진단 보다는 검사가 갖는 높은 음성 예측도를 이용하여 침습성 진균 감염을 배제하거나 진균감염 발생을 모니터링 하는 용도로 주로 이용되고 있다.

중합연쇄반응을 이용한 진단 역시 최근 들어 연구가 활발하게 진행 중이다. 배양 검사를 통한 진단과 비교하여 진단까지의 시간을 단축하고, 치료 시작이 빨라질 수 있다는 보고가 있다[14]. 상용화된 키트 - SeptiFast Test MGRADE (Roche Molecular Diagnostic, Pleasanton, CA, USA)와 multiplex T2Candida Panel (T2 Biosystems, Lexington, MA, USA) - 가 2015년 판매를 시작하였으나 아직 국내에서 상용화 되지는 않았다[4,8].

4) 항진균제 투여

침습성 칸디다증 치료 지침에서는 칸디다혈증 대부분의 환자에서 echinocandin 계열을 1차 약제로 사용하고 5-7일 지난 후 임상적으로 안정되고, 동정된 칸디다 종이 fluconazole에 감수성이고, 균혈증이 음전된 경우에 fluconazole로 변경하여 사용하도록 권장한다. Echinocandin 계열 항진균제에는 anidulafungin, caspofungin, micafungin이 있으며, 칸디다에 대한 최소억제농도는 *C. glabrata*와 *C. krusei*를 포함한 모든 칸디다 종에 낮은 것으로 보고되어 있다. 다만, *C. glabrata*의 경우 echinocandin 계열 항진균제에도 내성이 보고되고 있으며, 이로 인한 치료 실패 사례보고가 있었다[15]. *C. parapsilosis*는 자연적으로 echinocandin 계열 항진균제에 최소억제농도가 높은 것으로 보고되었으나 임상적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 알려져 있다[6]. Echinocandin 계열의 모든 항진균제는 polyene 계열 항진균제에 비해 약제 부작용이 적으며, 신장 기능에 따른 용량 조절이 필요하지 않고, 약물 상호작용이 적다는 장점이 있으나, 경구 제제가 없고, 혈액뇌장벽(blood brain barrier) 투과 농도가 낮기 때문에 중추신경계 감염에 사용할 수 없으며, 요로감염에 사용할 수 없다는 단점이 있다. 국내에서는 보고가 많지 않으나 echinocandin의 사용이 증가함에 따라 획득내성이 증가하여, 특히 *C. glabrata*의 BDG synthase 효소를 코딩하는 *FKS2* 유전자의 변이로 발현하는 echinocandin 계열

의 항진균제에 대한 내성률이 12%까지 증가한 것으로 보고되어 주의가 필요하다[16].

Triazole계열 항진균제에는 fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole 및 최근에 국내에서도 사용 가능해진 광범위 항균력을 보이는 isavuconazole이 있다. Triazole계열의 항진균제는 칸디다에 대해 비슷한 항균력을 보인다. Fluconazole은 polyene 계열 항진균제에 비하여 약제 부작용이 적으며, 혈액뇌장벽 투과도 매우 우수하고, 소변에서의 농도가 혈액내보다 10-20배 이상 유지되는 등의 장점이 있어 호중구감소증 환자가 아닌 경우 칸디다 감염의 일차 치료로 오랫동안 사용되었다. 하지만 *C. glabrata*, *C. krusei*에서 내성 또는 약제 농도 의존 내성 균주의 비율이 높아 주의가 필요하다[17].

2. 칸디다에 의한 의료관련 감염

칸디다혈증의 절반 정도는 중환자실 환자에게서 발생하며, 일부 연구에서는 중환자실 의료관련 혈류감염의 가장 흔한 원인 미생물로 지목되었다[4,6]. 위생과 환경관리, 진균 감염의 관리 방안이 적극적으로 시행된 몇몇 지역에서는 발생률이 감소하기도 하였으나, 대부분의 지역에서 칸디다에 의한 감염은 비슷한 수준으로 높게 유지되고 있다[18].

의료관련 침습성 칸디다증의 위험요인으로서는 중심정맥관, 중환자실 장기 재원, 복부 수술, 광범위 항생제의 사용, 총정맥영양법(total parenteral nutrition), 약성종양, 스테로이드 사용과 같은 면역 억제 등이 알려져 있다[6,7]. 칸디다 감염의 대다수는 내인성이지만 의료진의 손이나, 의료기구, 환경을 통해 전파되어 교차감염(cross-infection)을 통한 의료관련 집단감염을 일으킬 수 있다[19-21]. ‘Pubmed’, ‘Koreamed’, ‘Synapse’를 통해 2010년부터 2020년 10월까지 영문 및 한글로 작성되어 원문이 확인 가능한 칸디다에 의한 의료관련 원내유행(outbreak)으로 확인된 사례를 Table 2에 정리하였다(Table 2) [20,21,28-46]. *C. auris*에 의한 원내유행이 가장 많이 보고되었으며, 그 다음으로 *C. parapsilosis*가 많았고, *C. pelliculosa*, *C. albicans* 등에 의한 사례도 보고되었다. 드문 칸디다 종으로 *C. quercitrusa*, *C. blankii*에 의한 중환자실 집단감염도 있었다[30,39]. 집단감염의 원인이나 환경오염에 대한 보고는 21개 중 11개 문헌에서 확인할 수 있었으며, 의료진 및 간호 인력의 손에서 동일 원

인 균주가 배양된 경우가 5건이었다. 전체 사망률은 원인 균종에 따라 차이가 있었으며, 0-53%까지 보고되었다.

가장 많은 집단감염 사례가 보고된 *C. auris*는 2009년 일본에서 환자의 외이도 분비물에서 처음 분리 배양되었으며, 이후 일본을 포함한 인도, 파키스탄, 영국, 스페인, 미국 등에서 의료관련 집단감염이 보고됨에 따라 의료관련 칸디다 감염증의 중요한 원인 균주로 지목되었다[22]. 국내에서는 2009년 다기관 감시체계에 포함되었던 2개의 *Candida* 임상분리주와 1996년에 분리되었으나 균종이 확인되지 않았던 칸디다 혈액분리주에 대한 분자분석을 통해 이 3개의 균주가 *C. auris*로 확인되어 2011년 이를 보고하였다[23]. 세계 각국에서 분리된 *C. auris* 54주를 대상으로 한 연구에서 fluconazole에 93% 내성, voriconazole과 amphotericin B에는 54%, echinocandin 계열 항진균제에는 7%에서 내성을 보였으며, 2개의 계열 이상에서 내성을 보인 경우가 41%로 확인되었으며, 원내 전파가 가능한 다제내성 칸디다종이라는 점에 임상적 의미가 있다[47]. 의료기기, 주변 환경을 통해 교차 감염을 쉽게 일으켜 의료관련 집단감염을 유발하는 것으로 보고되었다[24]. *C. auris*에 의한 감염 위험요인은 다른 칸디다종과 유사하나 이로 인한 의료기관 내 사망률은 30-72%에 이를 정도로 높은 것으로 알려져 있다[25]. 인체 어느 부위에서의 집락도 전파와 교차 감염의 유발요인이 될 수 있으므로 *C. auris*가 배양 시 즉시 감염 관리 중재를 고려해야 한다. 미국 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에서는 손위생, 접촉주의와 같은 기본적인 감염관리 중재 방안을 포함하여 가능한 *C. auris*에 감염 또는 집락이 확인된 모든 환자를 격리하고, 의료진은 반드시 장갑과 가운(personal protective equipment)을 착용하고 진료하는 것을 권고한다[26].

*C. parapsilosis*는 물, 식물, 토양 등 환경에서 흔히 발견된다. *C. parapsilosis*는 낮은 병독성에도 불구하고 균막을 잘 형성하며, 무생물 표면에서도 28일 이상 생존한다[12]. 이러한 특성 때문에 신생아, 면역저하자, 카테터를 가지고 있는 환자에게서 의료관련 감염을 쉽게 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며 의료인의 손을 통한 의료관련 집단감염도 보고되었다[21]. *C. auris*와 같이 의료관련 감염의 1차 보균소는 명확하지 않으나 의료인의 손 배양 검사에서 약 19% 가까이 검출되었다는 보고도 있다[27]. 역시 반복적으로 *C. parapsilosis*에 의한 칸디다증이 보고가 된다면 즉각적인 감염관리 중재가 필요할 수 있다. 그 외에도 *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. quercitrusa*, *C.*

Table 2. Healthcare-associated candida species outbreaks, 2010-2020

<i>Candida</i> sp.	Ward	No. of cases	Type of infection	Source/contamination	Control measures	Overall mortality	Year	Region [Ref]
<i>C. quercitrusa</i>	ICU	3	Fungemia	NA	NA	NA	2010	China [30]
<i>C. parapsilosis</i>	ICU	21	Fungemia	NA	NA	45.0%	2011-2012	Brazil [31]
<i>C. parapsilosis</i>	ICU	13	Fungemia	NA	General infection control	46.0%	2012	Turkey [32]
<i>C. guilliermondii</i>	GW, ICU	4	Fungemia	Patient care attendant	NA	54.0%	2012	Spain [29]
<i>C. auris</i>	ICU	18	Fungemia	NA	NA	27.8%	2012-2013	Venezuela [33]
<i>C. krusei</i>	Pediatric ward	20	Fungemia	Hands of HCWs, washbasin of pediatric emergency ward	General infection control	NA	2014	India [20]
<i>C. parapsilosis</i>	NICU	4	Fungemia	Not found	General infection control	0%	2014	China [34]
<i>C. pelliculosa</i>	GW, ICU	11	Fungemia	NA	General infection control	36.7%	2015	Korea [28]
<i>C. auris</i>	GW, ICU	50 ¹	Candidiasis	Bed spaces (floor, trolleys, radiator, windowsills, monitor)	General infection control	NA	2015-2016	UK [35]
<i>C. parapsilosis</i>	GW, ICU	18	Candidiasis	NA	NA	NA	2015-2016	Canada [36]
<i>C. auris</i>	GW, ICU	34	Candidiasis	Environmental contamination	General infection control	NA	2016	UK [37]
<i>C. auris</i>	GW, ICU	140 ²	Candidiasis	Bed space, floor, walls, keyboards, sphygmomanometer cuffs	General infection control	41.4%	2016-2017	Spain [38]
<i>C. blankii</i>	NICU	9	Fungemia	NA	Prompt CVC removal	NA	2016-2017	India [39]
<i>C. parapsilosis</i>	NICU	16	Fungemia	Hands of HCWs (Ultrasonographer's hand), environment (wiping cloths, faucets, sinks, table, ultrasonic probe, ventilator)	General infection control	45.0%	2016-2017	China [21]
<i>C. auris</i>	ICU	3	Fungemia	Hands of HCWs, environmental surface (Electrocardiography)	General infection control, Chlorhexidine bathing	NA	2017	India [40]
<i>C. auris</i>	SICU	5	Candidiasis	NA	General infection control	20.0%	2017	US [41]
<i>C. auris</i>	ICU	14 ³	Candidiasis	Patients' surroundings, Nursing station	General infection control	NA	2018	Pakistan [42]
<i>C. auris</i>	GW, ICU	32 ⁴	Candidiasis	Ventilator, beds in the ICU	General infection control	53.0%	2018-2019	Oman [43]
<i>C. auris</i>	GW, ICU	35 ⁵	Candidiasis	NA	General infection control	20.0%	2018-2019	Saudi Arabia [44]
<i>C. tropicalis</i>	GW	2	Fungemia	NA	NA	0%	2019	Serbia [45]
<i>C. albicans</i>	Pediatric ward	7	Fungemia	Hands of HCWs, TPN solutions	Hold TPN	NA	NA	Turkey [46]

¹9 candidemia cases were included.²41 candidemia cases were included.³9 candidemia cases were included.⁴11 candidemia cases were included.⁵6 candidemia cases were included.

Abbreviations: ICU, Intensive care unit; NICU, Neonatal intensive care unit; NA, Not available; HCWs, Healthcare workers; CVC, Central-venous catheter; TPN, Total parenteral nutrition.

pelliculosa 등에 의한 의료관련 집단감염 사례 및 카테터 연관감염이 보고되었으나 빈도는 높지 않다[20,28-30]. 교차감염을 통한 군집 감염(clustering infection)이 의심되는 경우 분자진단 기법을 이용한 칸디다 유전형 분석을 활용하는 것도 가능하다[48].

3. 칸디다 감염증의 예방

칸디다에 의한 의료관련 감염 예방을 위한 기본적인 방법은 다른 의료관련 감염의 기본원칙과 동일하다. 손위생, 모든 환자 진료시 환자 상태에 따른 마스크, 장갑, 보호구 착용 준수, 오염을 최소화하는 카테터의 관리, 환자-간호사 비율 유지, 환자 과밀화 방지, 지속적인 의료관련 감염 감시 등이 중요하다. 또한 침습성 칸디다증의 위험요인 중 환자 연령, 기저질환 상태, 수술력 등은 내재된 위험요인이거나 카테터 사용, 광범위 항생제의 사용, 중환자실 장기 입원, 총정맥영양법, 스테로이드 사용에 의한 면역저하 등은 교정과 예방이 가능한 위험요인이다.

1) 손위생

손위생은 칸디다의 전파를 막기 위한 가장 중요한 방법이다. 손위생은 오염 정도에 따라 알코올젤을 이용한 방법과, 물과 손소독제를 이용한 방법을 모두 포함한다. 손위생 후 칸디다 오염의 정도를 살펴본 연구에서 일반 비누를 사용한 경우 50%의 오염도를 보여, 클로로헥시딘(10.5%), 포비돈(18.7%), 알코올젤(21.1%) 사용군과 비교하여 손위생 이후에도 오염도가 높았다. 따라서, 의료기관내 중환자실과 같은 고위험 부서에서는 칸디다의 오염을 줄이기 위해 물과 일반 비누보다는 알코올이나 클로로헥시딘을 이용한 손위생을 권장한다[49].

2) 카테터 관리

혈관내 카테터 및 도뇨관 등은 칸디다 감염증의 주요한 위험 요인이며, 카테터 관련 칸디다혈증이 발생할 경우 균막을 형성하여 칸디다혈증을 지속시킬 수 있어 치료를 어렵게 한다[4]. 중심정맥관의 관리는 일반적인 묶음 정책(bundled intervention)을 준수하는 것을 기본으로 하며, 카테터 사용일수를 최소화하는 노력이 필요하다[6,7].

- 카테터 접촉 전후로 철저한 손위생
- 가능한 한 대퇴부 정맥 삽입은 피하고, 적은 수의 내강을 가진 카테터 사용
- 중심정맥관 삽입 시 'Maximal barrier precaution'

준수와 클로로헥시딘을 사용한 피부 소독

- 매일 중심정맥관의 필요성 검토 및 불필요한 경우 즉시 제거
 - 중심정맥관을 삽입하고 관리하는 의료진의 지속적 교육
- 이러한 묶음 정책을 철저히 준수하였을 때 중심정맥관 관련 균혈증의 발생률(incidence rate)은 1,000 카테터-일 당 2.2건에서 0.5건으로 유의하게 감소하였으며, 칸디다혈증의 발생률 역시 1,000 카테터-일 당 0.6건에서 0.1건으로 감소한 것으로 보고되었다[50]. 칸디다혈증이 발생한 경우 호중구감소 상태가 아니라면 치료 시작 24-48시간 이내 제거를 기본적으로 권고하지만, 치료 중 어느 때라도 제거하는 것이 사망률 감소와 연관된다는 보고도 있어 카테터는 가능한 제거하는 것이 원칙이다[49].

3) 클로로헥시딘 배싱(Chlorohexidine bathing)

클로로헥시딘 배싱은 다제내성균에 의한 감염과 의료관련 혈류 감염을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. 칸디다는 피부와 장의 정상 상재균이므로 감염을 일으키기 위해 집락 형성이 중요하다[8]. 칸디다에 의한 감염 예방을 위해 일상적으로 클로로헥시딘 배싱을 시행하는 것은 아직 논란이 있다. 장기 요양시설에서 중심정맥관을 가지고 있는 환자를 대상으로 9개월 동안의 클로로헥시딘 배싱이 집락을 감소시키고, 칸디다혈증을 15%에서 6%로 감소시켰다는 보고가 있어 중심정맥관을 유지하고 장기 입원이 필요한 경우와 같은 고위험 환자군 혹은 칸디다의 원내 발생이 문제가 되는 경우에는 고려해 볼 수 있다[51].

4) 환경 소독

염소계 소독제를 이용한 환경소독이 기본적으로 권고되며, 칸디다증이 진단되었거나 칸디다 집락 형성이 확인된 환자의 병실은 과산화 수소 증기 시스템이나 UV를 통한 종말소독도 고려해 볼 수 있다[19,49].

5) 항균제 사용 관리

9년 동안의 장기간에 걸친 항균제 관리 프로그램으로 칸디다혈증이 매년 1000명당 5.06%씩 감소하였으며, 항진균제 사용량은 매년 0.87%씩 총 38.4%가 감소하였다는 보고가 있다[52]. 또한 항균제 관리 프로그램의 일종인 항진균제 관리 프로그램(antifungal stewardship program)을 적용하였을 때 *C. glabrata*와 *C. krusei*의 발생률이 감소한다는 보고가 있다[52]. 세균의 내성감소 뿐만 아니라 진균 감염의 발생률 감소를 위해서도 항균제 관리

프로그램의 적극적 도입이 중요하다.

4. 기타 효모균(Other yeasts)

크립토크스속에서 인체 감염을 일으키는 것으로 알려진 종은 *C. neoformans*와 *C. gattii*가 대표적이다[18]. *C. neoformans*가 주로 후천면역결핍증후군 등 면역저하자에게 중추신경계 감염을 잘 일으키는 것으로 알려져 있는 반면, *C. gattii*는 면역 기능이 정상인 사람에서도 감염을 일으키며, 호흡기 감염을 주로 유발 한다[53]. *C. gattii*에 의한 의료관련 감염 사례보고는 아직 없으나 주로 식물에서 발견되어 집단감염 사례가 지속적으로 보고되어 주의가 필요하다.

말라세지아(*Malassezia species*)는 피부의 정상 상재균이며, 저체중아 또는 면역저하 성인에서 소수의 의료관련 감염 유행이 보고되었으며, 의료진의 손을 통한 교차감염 가능성이 제시되었다[54].

트리코스포론(*Trichosporon species*)은 주로 피부의 표재성 감염을 일으키나 면역저하자, 혈액암 환자, 조혈모세포 이식 및 장기 이식 환자에서 진균혈증을 일으킨 사례가 있다[16]. 물을 통한 감염 유행이 보고되었으며, 칸디다증과 같이 광범위 항생제의 사용이나 카테터 유치가 위험요인으로 알려져 있다[55].

사상진균(Filamentous fungi, Mold)

사상진균은 균사(hyphae)의 형태를 이루며 증식하는데 전통적으로는 격막의 유무, 균사의 두께 등 주요 형태적 특성으로 구분하며 앞서 Table 1에 기술한 것과 같이 *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, 그리고 *Rhizopus* 등이 대표적이다. 이들 진균 속(genus)은 토양, 식물, 공기 중에 어디에나 흔하게 존재한다. 인체에 감염을 일으키는 경로는 대부분 사상진균의 포자(spore)를 흡입하는 것이며, 드물지만 위장관을 통해 섭취하거나, 피부를 통해 감염되는 경우도 있다. 건강한 성인은 포자를 들이마시더라도 호흡기계 점막의 섬모(mucociliary system)와 정상 면역체계를 통해 포자가 제거되어 병이 생기지 않는다. 하지만, 폐공동이 있는 경우, 섬유낭종(cystic fibrosis), 또는 만성폐쇄성폐질환으로 진균의 집락이 발생할 수 있는 호흡기계 위험요인이 있거나, 중환자실 치료를 받는 경우, 고형장기 이식, 백혈병으로 항암화학요법 또는 조혈모세포이식을 받은 경우 등의 면역저하환자에서는 치명적인 침습성 사상진

균감염이 발생할 수 있다.

1. 아스페르길루스증(Aspergillosis)

1) 임상양상과 역학

아스페르길루스에 의한 인체 감염은 사상진균 감염 중에서 가장 흔하다. 흡인이 주된 감염 경로이므로 폐렴의 형태가 가장 흔하고, 그 다음으로 부비동염이 호발한다. 혈관을 통해 전신으로 퍼져 간, 비장, 신장, 근골격계, 중추신경계 등 모든 장기를 침범할 수 있다. 침습성 아스페르길루스증의 고위험군은 백혈병으로 관해유도 항암화학요법을 받는 경우, 동종 조혈모세포 이식 후 이식편대숙주반응이 있는 경우, 장기이식 환자, 면역억제치료를 받는 환자, 후천면역결핍증후군 환자 등이다[56]. 하지만, 모든 경우에 침습성 아스페르길루스증으로 발병하는 것은 아니고 면역저하의 정도에 따라서 만성, 부패균성, 알레르기성으로 나타나는 등 다양한 스펙트럼을 보인다[57].

침습성 아스페르길루스증의 발생과 이로 인한 입원은 지속적으로 늘어나고 있으며, 국내에서도 진균감염으로 인한 질병부담은 늘어나고 있다[58-61]. 사망률은 여전히 높아 30-50% 이상이며, 특히 파종성이거나 중추신경계를 침범한 아스페르길루스증은 50-70% 이상에서 나쁜 예후를 보인다. 면역상태가 회복되는 경우 완치되지만, 진단을 놓친 경우는 거의 100% 사망한다고 알려져 있다[1]. 따라서, 예방과 조기진단을 위한 전략으로 (1) 고위험군에게 예방적 항진균제를 투여하고, (2) 진균 바이오마커를 모니터링하며, (3) 항생제 사용 중에도 지속적인 호중구감소열이 있는 등 진균감염이 의심되는 경우 경험적 항진균제를 투여하는 것이 중요하다. 경험적 항진균제의 투여는 호중구감소 발열이 지속되었던 환자군에서 사후에 부검을 통해 진균감염이 확인되는 경우가 빈번했던 것을 근거로 한다[62].

침습성 진균감염증의 진단은 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG)의 정의에 따라 확실한(proven), 가능성이 높은(probable), 가능성이 있는(possible) 범주로 각각 구분하는데, 배양이나 조직검사를 통해 진단되는 경우인 확실한(proven) 범주의 침습성 아스페르길루스증은 비교적 적은 것에 비해 간접진단법인 galactomannan이 혈액 또는 기관지폐포세척액에서 양성으로 확인되어 진단되는 경우가 대부분이다[63,64]. 이는 침습성 아스페르길루스증이 의심되는 환자에서 조직검

사 등의 적극적인 검사가 어려운 경우가 많고, 사상진균은 세균보다 배양되는 시간이 길어서 호흡기 검체에서 배양을 확인하지 못하거나, 배양되더라도 오염균으로 여겨지기 때문이다. 배양-양성 침습성 아스페르길루스증의 원인으로는 *Aspergillus fumigatus*가 가장 흔하며 그 다음으로는 *Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. terreus*가 차지한다. *A. fumigatus*와 비-*fumigatus Aspergillus*에 의한 침습성 아스페르길루스증은 일반적으로 예후는 크게 다르지 않으나, 한 연구에서는 비-*fumigatus Aspergillus*에 의한 침습성 아스페르길루스증에서 *A. fumigatus*에 의한 경우보다 패종성 감염으로 나타나는 경우가 유의하게 더 많았던 보고가 있다 (2.4% vs. 18.2%, $P=0.046$) [65].

2) 항진균제의 선택과 치료 시 고려할 점

침습성 아스페르길루스증 치료의 1차 선택약제는 voriconazole이며, 전향적 무작위배정 연구에서 amphotericin B deoxycholate를 투여한 경우보다 12주 생존율이 유의하게 높고(70.8% vs. 57.9%) 심각한 약물관련 부작용이 적었던 것을 근거로 한다[66,67]. 또한 규모가 큰 후향적 연구에서 voriconazole을 1차로 사용한 경우에 polyene 계열 항진균제인 amphotericin B deoxycholate 또는 liposomal amphotericin B를 사용한 경우보다 12주 생존율(69.4% [voriconazole] vs. 47.2% [amphotericin B deoxycholate] vs. 47.1% [liposomal amphotericin B])이 유의하게 더 높았던 보고도 있다[68]. 최근 연구에서는 isavuconazole도 동등한 효과를 보이며 부작용 측면에서 유리한 것으로 확인되어 국제 가이드라인에서는 동등한 수준으로 사용이 권고된다[65,69,70]. 하지만 국내에서는 아직 2020월 12월 현재 isavuconazole은 보험급여의 문제가 있어서 voriconazole에 이상반응이 있거나 혈중농도가 유지되지 않는 경우, 면역억제제 등 같이 사용하고 있는 약제와의 상호작용으로 voriconazole을 사용하기 어려운 경우, 또는 아스페르길루스 외에 다른 사상진균에 의한 동시감염의 가능성이 있는 침습성 아스페르길루스증에서 사용을 고려해볼 수 있다. 최근에는 azole 계열 항진균제에 내성을 보이는 *Aspergillus* 분리주가 보고되고 있어 주의가 필요하며, 치료에 반응이 없는 경우에는 추가적인 분자진단을 통해 세부 진균종(cryptic species)을 구분하고 감수성을 확인할 것을 권고한다[69].

*A. fumigatus*의 itraconazole 또는 voriconazole 내성은 영국이나 네덜란드에서는 20% 이상으로 보고되었으며, 국내에서는 약 5%로 보고되었다[71-74]. 외국의 보고에

따르면 *Aspergillus* 종이 아졸-내성을 획득하는 경로는 크게 두 가지가 있는데, 종에 따른 선천내성(intrinsic resistance)과 농작물에 사용하는 살균제에 항진균제가 포함되어 환경에서 아졸-내성을 획득한 아스페르길루스종의 포자를 사람이 흡입하는 경로인 '환경 경로(environmental route)'이다[74]. 이 중에서 후자가 아졸-내성 아스페르길루스증의 주요한 요인으로 알려져 있어 앞으로 국내에서도 아스페르길루스증의 내성율을 모니터링하고 항진균제 사용량의 추이를 지켜볼 필요가 있겠다.

2. 털곰팡이증(Mucormycosis)

1) 원인 진균과 임상양상

털곰팡이증(mucormycosis)은 과거에는 접합곰팡이증(zygomycosis)으로도 혼용되었다. Zygomycetes 강(Class)에는 털곰팡이(Mucorales) 목(Order), Mortierellales 목, 그리고 Entomophthorales 목이 있으며, 그 중 Mucorales Order에 속하는 Mucormyces라고 불리워지는 진균들이 일으키는 병을 통칭하여 털곰팡이증이라고 한다. 털곰팡이증을 일으키는 원인 진균으로는 *Rhizopus* species와 *Mucor* species가 가장 흔하며, 그 외에도 *Rhizomucor* species, *Syncephalastrum* species, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces*, *Lichtheimia* (과거에는 *Absidia*로 불림), 그리고 *Saksenaea* 등이 있다[75].

털곰팡이는 토양이나 나무, 썩은 과일, 채소, 음식 등에 있으며, 조절되지 않는 당뇨, 장기간의 스테로이드 투여, 철 과잉, 후천면역결핍증후군, 이식을 받은 환자, 백혈병 등이 위험인자가 된다. 흡입을 통한 호흡기계 감염이 흔하여 폐, 부비동에 발생한다. 폐에 생기는 경우는 특징적인 역-후광 징후(reversed halo) 또는 환상 산호섬(atoll sign) 소견을 보일 수 있는데 이는 진균이 증식하면서 폐혈관을 침범하여 폐에 경색과 출혈이 나타나기 때문이다. 프랑스 일개 기관의 10년간의 침습성 털곰팡이 폐렴 자료에 따르면, 전형적인 역-후광 징후는 침습성 털곰팡이 폐렴 발생 첫 주에는 약 90%의 환자에서 관찰되었으나, 2주째에는 약 60%의 환자에서만 보였고, 14일 이상 경과한 이후에는 역-후광 징후는 관찰되지 않았던 반면 미세결절, 흉막삼출, 공동 등의 영상학적 소견이 나타났다는 보고가 있다[76]. 또한 결핵, 기타 비정형폐렴, 폐혈전색전증, 사르코이드증 등에서도 드물게 역-후광징후를 보인 증례도 있어서 환자의 면역학적 상태를 고려하는 등 감별진단에 주의를 기울여야 한다[77]. 부비동을 침범한 경우에는 안

구 또는 중추신경계로 직접 침범할 수 있다. 면역저하환자에서 자연요법과 약초를 복용하여 위장관에 털곰팡이증이 발생한 보고가 있었으며, 외상이나 화상 후 상처를 통해 피부에 감염을 일으킬 수도 있다[78].

2) 항진균제 치료 및 예후

치료는 고용량의 liposomal amphotericin B (5-10 mg/kg)가 1차 약제이며, 신기능이 저하되어 있거나 1차 약제에 반응이 없는 경우, 호전되어 외래에서 추적 가능한 경우 isavuconazole을 사용해볼 수 있다[79,80]. Isavuconazole은 침습성 털곰팡이증 환자에서 polyene 계열의 약제를 투여한 경우와 유사한 치료효과를 보였다[79]. Posaconazole도 일부 털곰팡이증을 일으키는 사상진균에 대해서 감수성을 보인 실험실 자료와 소규모의 임상자료가 있으나 대규모 임상자료는 liposomal amphotericin B 또는 isavuconazole에 비해 상대적으로 부족하다[81]. 예후는 적절한 약제를 투여하더라도 기저질환의 상태와 침범한 장기부위에 따라 다르며, 사망률은 약 54%로 보고되었다[82,83].

3) 털곰팡이에 의한 원내감염 보고

털곰팡이증의 원내감염은 오염된 나무 허누르개를 통한 위 털곰팡이증, 오염된 수술기구를 통한 수술 후 골감염, 수술부위 상처감염 등의 형태로 보고되었다[84-86].

3. 그 외 사상진균에 의한 병원감염

아스페르길루스와 털곰팡이 외에 사상진균감염 중에서 원내 감염의 위험이 있는 것은 푸사리움증으로, 원내 물 분배 시스템이 오염되어서 원내유행이 발생한 보고가 있다[87].

4. 사상진균 의료관련 감염 예방을 위한 전략

Patterson 등에 따르면 의료관련 아스페르길루스증은 입원 후 1주 이상 지나서 발생하거나 퇴원 후 2주 이내에 발생한 경우로 정의되기도 하였다[88]. 앞서 보고된 공기, 환경 표면, 물의 오염을 통해 모두 발병이 가능하며, 가장 흔한 것은 취약한 환자가 병원 공기를 통해서 spore를 흡입하여 발병하는 경로이다. 예방법은 크게 환경을 관리하는 것과 고위험군에게 예방적 항진균제를 투여하는 방법이 있다.

먼저, 환경 컨트롤은 환자가 포자에 노출되는 것을 최소화하기 위한 하나의 방법으로 기본적으로 병원 내 공기를 관리하고 위험요인이 있는 환자의 경우 마스크를 착용, 그리고 병원 내에 꽃이나 식물을 두지 않도록 하고, 젖은 표면을 깨끗이 관리하는 것이다. 외부 공기 중의 포자의 농도는 날씨와 습도에 따라 변화가 있으나 약 0.2-15.0 spores/m³으로 알려져 있고, 병원 내 공기의 포자 농도는 특정 병동에 따른 여과 수준(filtration level)에 따라 달라진다[2]. 병원 공기는 HVAC (heating, ventilation, air conditioning) 시스템과, HEPA filtration, laminar airflow 시스템에 의해 관리한다. HEPA filtration과 laminar airflow는 효과적으로 포자를 감소시킬 수 있는 방법으로 주로 이식병동에 설치되어 있다. HVAC system은 병원 전체에 적용되며 병원의 환기 체계와 습도를 관리하는데, 예를 들면 병원 1층과 같이 외부 공기가 내부로 들어와 혼재되는 공간은 포자가 있을 수 있다.

병원단지 내 또는 가까운 곳에서 리모델링 또는 새 건물을 공사하는 경우 사상진균의 포자가 유입되어 원내유행이 발생할 수 있다[89,90]. 포자의 농도와 침습성 아스페르길루스증의 발생과의 관계는 명확하지 않다는 보고도 있다[91]. 아스페르길루스증의 포자는 1,500 km까지도 이동할 수 있다고 알려져 있는데 기후 등 환경적 요인과 숙주요인 등 여러 요인이 복합적으로 작용할 것으로 생각된다[92]. 사상진균 감염의 원내 집단발생이 의심되는 경우 공기 배양을 시행하고 입자 수를 확인하는 것이 유용하지만, 환경 샘플을 일상적으로 시행하는 것은 권유하지 않는다. 이식 병동이 아닌 원내 공기의 질에 대한 기준은 없다. 장비나 기구에 대한 배양 역시 조혈모세포 이식 병동이라 하더라도 일상적으로 시행하지는 않는다. 조혈모세포 이식 병동과 같이 고위험 환자들이 있는 곳에서는 복도와 병실 간 양압을 유지하고, 시간당 12회를 초과하는 공기교환이 되어야 한다[93,94]. 공기의 흐름과 난방, 환기, 필터교환 관리에 대해 잘 알고 있는 시설팀과, 청소를 통한 환경관리, 의

Table 3. Prevention measures in high-risk patients for healthcare-associated infections caused by filamentous fungi

Avoid plant or flowers
High-efficiency particulate air (HEPA) filtration and laminar airflow system
Limitation or containment of hospital remodeling or construction
Mold remediation of air duct, carpets, wall panels, showers
Use of mask when traveling outside protected environments
Antifungal prophylaxis in high-risk patients

료진과 환자의 교육을 통해 창문을 밀폐하는 등의 협력이 필요하다. 병원에는 카펫을 두지 않는 것이 바람직하며, 고인 물, 물이 샌 천장이나 벽, 습한 지하실 등에 진균 포자가 있을 수 있고 중증 면역저하환자에서 감염의 원인이 될 수 있으므로 이에 대한 관리도 필요하다. 분무기, 제빙기도 오염이 될 수 있어서 식용 얼음은 제공하지 않는다. 사상진균의 원내감염 예방을 위해 고려할 점들을 Table 3에 정리하였다.

위와 같은 환경관리가 기본적으로 중요하나, 백혈병으로 항암화학요법을 받는 고위험환자군 등에서는 약제를 통한 사상진균 감염증의 예방이 매우 효율적이다. 항진균제 예방요법은 주로 사상진균감염 중 빈도가 높은 침습성 아스페르길루스증을 줄이기 위한 목적이다. 급성골수성백혈병 또는 골수형성이상증후군으로 관해유도 항암화학요법을 받는 환자 또는 동종 조혈모세포이식 후 이식편대숙주반응으로 고용량 스테로이드를 투여하는 경우에 posaconazole 예방요법은 확실한(proven) 또는 가능성이 높은(probable) 침습성 아스페르길루스증의 발생을 itraconazole 또는 fluconazole을 예방적으로 사용하는 경우에 비해서 각각 8%에서 2% ($P<0.001$), 7%에서 2.3% ($P=0.006$)로 유의하게 감소시키는 효과가 있었다[95,96]. 과거 침습성 아스페르길루스증이 있었던 환자가 조혈모세포이식을 받는 등 다시 진균감염이 발생할 위험요인이 생기는 경우 voriconazole을 사용한 2차 예방을 하는 것이 효과적이다[66,69]. 예방적 항진균제를 효과적으로 잘 사용하면 돌발 진균감염의 발생 이외에도 장기간 경험적 항진균제를 투여하는 비율을 줄일 수 있다. 따라서 국내에서도 항생제 스튜어드십(stewardship)에 항진균제 사용을 포함하여 확대하는 것이 필요하다.

Conclusion

진균감염은 세균감염에 비해 전체 의료기관 감염에서 차지하는 비율은 낮지만 국내에서도 늘어나고 있어 주의가 필요하다. 중증 환자에서 발생하는 침습성 칸디다증 또는 사상진균감염을 예방하기 위한 묶음전략(bundled approach)을 수행하고 지속적으로 진균감염 발생을 모니터링해야 하며, 더 나아가 적극적인 항진균제 스튜어드십이 필요한 시점이다.

References

1. Edward JE Jr. Diagnosis and treatment of fungal infections. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed, New York; McGraw-Hill Education, 2018:1515-8.
2. McNeil MM and Chiller TM. Candida. In: Mayhall CG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 4th ed, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2012:609-27.
3. Ostrosky-Zeichner L and Rex JH. Filamentous fungi. In: Mayhall CG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 4th ed, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2012:628-31.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56.
5. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014;40:1303-12.
6. McCarty TP, Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:103-24.
7. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2016;34:21-8.
8. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18026.
9. Jung SI, Shin JH, Song JH, Peck KR, Lee K, Kim MN, et al. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol* 2010;48:669-74.
10. Ko JH, Jung DS, Lee JY, Kim HA, Ryu SY, Jung SI, et al. Changing epidemiology of non-albicans candidemia in Korea. *J Infect Chemother* 2019;25:388-91.
11. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, Kim J, Kim MS, Zhan X, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits Candida albicans colonization. *Nat Med* 2015;21:808-14.
12. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast Candida auris on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol* 2017;55:2996-3005.
13. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284-92.
14. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:665-70.

15. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3528-35.
16. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:484-92.
17. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1724-32.
18. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 2015;10: e0120452.
19. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:1023-52.
20. Kaur H, Shankarnarayana SA, Hallur V, Muralidharan J, Biswal M, Ghosh AK, et al. Prolonged outbreak of *Candida krusei* candidemia in paediatric ward of tertiary care hospital. *Mycopathologia* 2020;185:257-68.
21. Qi L, Fan W, Xia X, Yao L, Liu L, Zhao H, et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* sensu stricto fungaemia in a neonatal intensive care unit in China. *J Hosp Infect* 2018;100:e246-52.
22. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* 2017;13: e1006290.
23. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011;49:3139-42.
24. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: disinfectants and implications for infection control. *Front Microbiol* 2018;9:726.
25. Caceres DH, Forsberg K, Welsh RM, Sexton DJ, Lockhart SR, Jackson BR, et al. *Candida auris*: a review of recommendations for detection and control in healthcare settings. *J Fungi (Basel)* 2019;5:111.
26. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Core infection prevention and control practices for safe healthcare delivery in all settings – recommendations of the HICPAC. <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/core-practices.pdf> (Updated on 15 March 2017).
27. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
28. Jung J, Moon YS, Yoo JA, Lim JH, Jeong J, Jun JB. Investigation of a nosocomial outbreak of fungemia caused by *Candida pelliculosa* (*Pichia anomala*) in a Korean tertiary care center. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51: 794-801.
29. Asensio A, Muñoz E, Cantero M, Ramos A. *Candida guilliermondii* fungemia in hospitalized patients epidemiologically linked to a patient care attendant. *Am J Infect Control* 2015;43:1012-4.
30. Xiao M, Wang H, Lu J, Chen SC, Kong F, Ma XJ, et al. Three clustered cases of candidemia caused by *Candida quercitrusa* and mycological characteristics of this novel species. *J Clin Microbiol* 2014;52:3044-8.
31. Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2016;16:433.
32. Haciseyitoğlu D, Çağ Y. An outbreak of candidemia due to *Candida parapsilosis* in an adult intensive care unit. *Infez Med* 2019;27:403-9.
33. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016;73:369-74.
34. Guo W, Gu HF, Zhang HG, Chen SB, Wang JQ, Geng SX, et al. An outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia among preterm infants. *Genet Mol Res* 2015;14:18259-67.
35. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016;5:35.
36. Calà C, Fontana I, Di Carlo P, Mascarella C, Fasciana T, Reale S, et al. *Candida parapsilosis* infection: a multilocus microsatellite genotyping-based survey demonstrating an outbreak in hospitalized patients. *Ann Clin Lab Sci* 2020;50:657-64.
37. Taori SK, Khonyongwa K, Hayden I, Athukorala GDA, Letters A, Fife A, et al. *Candida auris* outbreak: mortality, interventions and cost of sustaining control. *J Infect* 2019;79:601-11.
38. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, Aleixandre-López AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses* 2018;61:498-505.
39. Chowdhary A, Stielow JB, Upadhyaya G, Singh PK, Singh A, Meis JF. *Candida blankii*: an emerging yeast in an outbreak of fungaemia in neonates in Delhi, India. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:648.e5-8.

40. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect* 2017;97:363-70.
41. Theodoropoulos NM, Bolstorff B, Bozorgzadeh A, Brandeburg C, Cumming M, Daly JS, et al. *Candida auris* outbreak involving liver transplant recipients in a surgical intensive care unit. *Am J Transplant* 2020;20:3673-9.
42. Sana F, Hussain W, Zaman G, Satti L, Khurshid U, Khadim MT. *Candida auris* outbreak report from Pakistan: a success story of infection control in ICUs of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2019;103:108-10.
43. Al Maani A, Paul H, Al-Rashdi A, Wahaibi AA, Al-Jardani A, Al Abri AMA, et al. Ongoing challenges with healthcare-associated *Candida auris* outbreaks in Oman. *J Fungi (Basel)* 2019;5:101.
44. Alshamrani MM, El-Saed A, Mohammed A, Alghoribi MF, Al Johani SM, Cabanalan H, et al. Management of *Candida auris* outbreak in a tertiary-care setting in Saudi Arabia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, in press 2020.
45. Barac A, Cevik M, Colovic N, Lekovic D, Stevanovic G, Micic J, et al. Investigation of a healthcare-associated *Candida tropicalis* candidiasis cluster in a haematology unit and a systematic review of nosocomial outbreaks. *Mycoses* 2020;63:326-33.
46. Guducuoglu H, Gultepe B, Otlu B, Bektas A, Yildirim O, Tuncer O, et al. *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:202-7.
47. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017;64:134-40.
48. Marcos-Zambrano LJ, Escribano P, Sanguinetti M, Gómez G de la Pedrosa E, De Carolis E, Vella A, et al. Clusters of patients with candidaemia due to genotypes of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*: differences in frequency between hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:677-83.
49. Ture Z, Alp E. Infection control measures to prevent hospital transmission of *Candida*. *Hosp Pract (1995)* 2018;46:253-7.
50. Entesari-Tatafi D, Orford N, Bailey MJ, Chonghaile MN, Lamb-Jenkins J, Athan E. Effectiveness of a care bundle to reduce central line-associated bloodstream infections. *Med J Aust* 2015;202:247-50.
51. Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A, Weinstein RA. Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1031-5.
52. Martín-Gutiérrez G, Peñalva G, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Aguilar M, Gil-Navarro MV, Pérez-Blanco JL, et al. Efficacy and safety of a comprehensive educational antimicrobial stewardship program focused on antifungal use. *J Infect* 2020;80:342-9.
53. Bielska E, May RC. What makes *Cryptococcus gattii* a pathogen? *FEMS Yeast Res* 2016;16:fov106.
54. Iatta R, Cafarchia C, Cuna T, Montagna O, Laforgia N, Gentile O, et al. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med Mycol* 2014;52:264-9.
55. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2016;62:1423-35.
56. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:125-42.
57. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:875-94, vi.
58. Chou EH, Mann S, Hsu TC, Hsu WT, Liu CC, Bhakta T, et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: a nationwide study. *PLoS One* 2020;15:e0227752.
59. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1149-55.
60. Vallabhaneni S, Benedict K, Derado G, Mody RK. Trends in hospitalizations related to invasive aspergillosis and mucormycosis in the United States, 2000-2013. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofw268.
61. Huh K, Ha YE, Denning DW, Peck KR. Serious fungal infections in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:957-63.
62. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S44-8.
63. Choi JK, Cho SY, Yoon SS, Moon JH, Kim SH, Lee JH, et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea: results of "RISK" study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1773-9.
64. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020;71:1367-76.
65. Cho SY, Lee DG, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, Park SH, et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Medicine (Baltimore)* 2017;

- 96:e8841.
66. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-60.
67. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
68. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176-84.
69. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 1:e1-38.
70. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.
71. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in Aspergillus fumigatus associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068-76.
72. van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Clinical implications of azole resistance in Aspergillus fumigatus, The Netherlands, 2007-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1846-54.
73. Cho SY, Lee DG, Kim WB, Chun HS, Park C, Myong JP, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility profile of Aspergillus species: comparison between environmental and clinical isolates from patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2019;57:e02023-18.
74. Verweij PE, Zhang J, Debets AJM, Meis JF, van de Veerdonk FL, Schoustra SE, et al. In-host adaptation and acquired triazole resistance in Aspergillus fumigatus: a dilemma for clinical management. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e251-60.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Mucormycosis. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/definition.html> (Updated on May 26 2020).
76. Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, Lafon I, Ferrant E, Audia S, et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014;58:672-8.
77. Maturu VN, Agarwal R. Reversed halo sign: a systematic review. *Respir Care* 2014;59:1440-9.
78. Devauchelle P, Jeanne M, Fréal E. Mucormycosis in burn patients. *J Fungi (Basel)* 2019;5:25.
79. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-37.
80. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e405-21.
81. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2587-90.
82. Guinea J, Escribano P, Vena A, Muñoz P, Martínez-Jiménez MDC, Padilla B, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One* 2017;12:e0179136.
83. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
84. Maravi-Poma E, Rodríguez-Tudela JL, de Jalón JG, Manrique-Larralde A, Torroba L, Urtasun J, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30:724-8.
85. Chaves MS, Franco D, Nanni JC, Basaldúa ML, Boleas M, Aphalo G, et al. Control of an outbreak of postoperative bone mucormycosis: an intervention study of contiguous cohorts. *Am J Infect Control* 2016;44:1715-7.
86. Gamarra S, Chaves MS, Cabeza MS, Macedo D, Leonardelli F, Franco D, et al. Mucormycosis outbreak due to Rhizopus microsporus after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction surgery evaluated by RAPD and MALDI-TOF Mass spectrometry. *J Mycol Med* 2018;28:617-22.
87. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Müller FM, et al. Fusariosis associated with pathogenic fusarium species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis* 2001;33:1871-8.
88. Patterson JE, Zidouh A, Minitier P, Andriole VT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:104-8.
89. Peláez T, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M,

- Klaassen CH, et al. Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2012;54:e24-31.
90. Park JH, Ryu SH, Lee JY, Kim HJ, Kwak SH, Jung J, et al. Airborne fungal spores and invasive aspergillosis in hematologic units in a tertiary hospital during construction: a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:88.
91. La Milia DI, Vincenti S, Fiori B, Pattavina F, Torelli R, Barbara A, et al. Monitoring of particle environmental pollution and fungal isolations during hospital building-work activities in a hematology ward. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019;11:e2019062.
92. Golan JJ, Pringle A. Long-distance dispersal of fungi. *Microbiol Spectr*, in press 2017.
93. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
94. Chang CC, Ananda-Rajah M, Belcastro A, McMullan B, Reid A, Dempsey K, et al. Consensus guidelines for implementation of quality processes to prevent invasive fungal disease and enhanced surveillance measures during hospital building works, 2014. *Intern Med J* 2014;44:1389-97.
95. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
96. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.