

주요 효모균과 사상형 진균의 항진균제 내성현황

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실

신 종 희

Antifungal Resistance in Yeasts and Filamentous Fungi

Jong Hee Shin, M.D.

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

The incidence of invasive fungal infection has increased worldwide along with the increasing population of high risk patients. Recently developed antifungal agents, such as second-generation triazoles and echinocandins, provide the potential to improve therapeutic options against invasive fungal infections. However, treatment of invasive fungal infections has been hampered by both intrinsic and acquired resistance to antifungal agents among many fungal pathogens. A better understanding of the clinical impact of antifungal resistance is important for selecting the proper antifungal agent in patients with systemic fungal infections. This article reviews the current situation with regard to intrinsic and acquired resistance of clinically significant yeasts and filamentous fungi against currently available antifungal agents.

Key Words : Antifungal drug resistance, Azoles, Echinocandins, Amphotericin B, Filamentous fungi

서 론

최근 수십 년 동안 진균에 의한 중증 감염의 빈도가 크게 증가함에 따라 새로운 항진균제가 개발되어 왔다. 중증 진균 감염의 치료를 위해 현재 사용 가능한 주요 진신성 항진균제로는 세포막 ergosterol에 직접 작용하는 polyene계 항진균제(amphotericin B), ergosterol 합성을 억제하는 azole계 항진균제(fluconazole, itraconazole 및 voriconazole) 및 진균세포벽 β -glucan 합성을 억제하는 echinocandin계 항진균제(caspofungin, anidulafungin 및 micafungin) 등이 있다(1-3). 이처럼 새로운 항진균제가 개발되고 있음에도 불구하고, 중증 진균 감염의 항진균제 치료실패와 사망률은 아직 매우 높다.

항진균제 치료의 실패는 임상적 요소뿐 아니라 진균의 항진균제에 대한 내재성 내성(intrinsic resistance)이나 획득 내성(acquired resistance)도 원인이 될 수 있다(2-4). 항진

균제에 대한 획득 내성 혹은 이차 내성은 약제에 노출된 후에 생기는 내성으로 정의되는 반면, 내재성 내성 혹은 일차 내성은 해당 약제에 노출된 적이 없는 균주에서 발견되는 내성으로 동일 균종내 거의 모든 균주가 특정 약제에 대해 내성을 보인다(2).

임상 검체에서 분리되는 주요 효모균과 사상형(균사형) 진균의 항진균제 내성 현황을 파악하는 것은 진균에 의한 중증 감염의 치료에 중요하다. 특히 일부 진균에 의한 감염은 통상적으로 사용되고 있는 amphotericin B나 azole 항진균제 치료에 반응을 보이지 않아 대체 항진균제를 필요로 하며, 최근 새로 개발된 항진균제들에도 내재성 내성을 갖는 진균 균종이나 진균 균속이 각각 존재한다(2-4). 더구나 최근 항진균제 사용이 증가하면서 진균 감염의 양상이 변화하여 내재성 내성을 가진 진균에 의한 감염이 증가하거나 치료와 연관된 항진균제 획득 내성이 보고되고 있다(2-6). 여기에서는 현재 사용이 가능한 주요 항진균제를 중심으로 임상적으로 중요한 주요 효모균과 사상형 진균에 대한 국내외 항진균제 내성 현황을 기술하여 보았다(Table 1).

Submitted : 4 March 2009

Correspondence : Jong Hee Shin, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, 671 Jaebongro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel : +82-62-220-5342, Fax : +82-62-224-2518

E-mail : shinjh@chonnam.ac.kr

Azole 항진균제 내성

Azole 항진균제는 표적 효소인 cytochrome P450 14a-

Table 1. General patterns of In vitro Antifungal susceptibility of Yeasts and Major Filamentous Fungi*

Species	Flu	Itra	Vori	Pos	AmB	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S-I
<i>C. glabrata</i>	S-I	S-I	S-I	S-I	S-I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-I	S-I	S	S-I	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	S-I	S-I
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S-I	S
<i>Cryptococcus neoformans</i>	S	S-I	S	S	S	R
<i>Trichosporon</i> spp.	R-I	R-I	S	S	R	R
<i>Aspergillus fumigatus</i>	R	S	S	S	S	S
<i>A. flavus</i>	R	S	S	S	S-I	S
<i>A. terreus</i>	R	S	S	S	R	S
<i>A. niger</i>	R	S	S	S	S	S
<i>Zygomycetes</i>	R	R	R	S	S	R-I
<i>Fusarium</i> spp.	R	R-I	S-I	R-I	S-I	R
<i>Scedosporium apiospermum</i>	R	S-I	S	S-I	R	R
<i>S. prolificans</i>	R	R	R	R	R	R

Abbreviations : Flu, fluconazole; Itra, itraconazole; Vori, voriconazole; Pos, posaconazole; AmB, amphotericin B; Candins, echinocandins; S, reliable activity with occasional resistance; S-I, moderate activity but resistance is noted; R-I, occasional activity; R, no meaningful activity.

*Adopted from references (1-4).

demethylase (lanosterol demethylase라고도 함)를 억제함으로써 진균 세포막의 ergosterol 합성을 억제한다(1). 전신성 진균감염의 치료에 사용되는 azole 항진균제에는 fluconazole, itraconazole, posaconazole 및 voriconazole 등이 있는데, 표적효소에 대한 친화력이 차이가 있어 다양한 활성을 나타낸다. 즉, fluconazole은 주로 칸디다와 *Cryptococcus neoformans*에만 주로 활성을 보이는 반면, itraconazole, posaconazole 및 voriconazole은 칸디다와 *C. neoformans* 뿐 아니라 다양한 진균에 매우 광범위한 활성을 나타낸다(1, 2). Azole 항진균제는 대개 진균의 성장을 억제하게 되는데(fungistatic effect), voriconazole과 posaconazole 등의 새로운 triazole 항진균제는 아스페르길루스 등의 일부 진균에 살진균작용(fungicidal effect)을 나타내기도 한다(1).

1. 효모균의 azole 내성

Fluconazole은 대부분의 칸디다와 *C. neoformans*에 활성을 보인다. 그러나 칸디다 균종 중 *Candida krusei*는 내재성으로 fluconazole에 내성이 있으며 *Candida glabrata*의 경우 fluconazole 감수성은 매우 다양하다. *Candida norvegensis*, *Candida dubliniensis* 및 *Candida inconspicua* 등은 매우 드물게 분리되는 칸디다 균종인데, 때로 높은 fluconazole MIC (minimal inhibitory concentration)를 보인다(4). Voriconazole과 posaconazole은 *C. krusei*와 *C. glabrata*를 포함한 모든 칸디다 균종에 대해 활성을 보

이며, *Trichosporon*, *Rhodotorula* 및 *Saccharomyces cerevisiae*를 포함한 다른 효모균에도 활성이 있다(1, 4).

*C. glabrata*는 미국에서 *Candida albicans* 다음으로 흔히 혈액에서 분리되는 균종인데, 다른 흔한 칸디다 균종에 비교할 때 내재성으로 fluconazole에 대한 감수성이 저하되어 있으며, 또한 모든 azole 항진균제에 대해 신속하게 내성을 획득할 수 있다(4, 7-9). ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program에 의하면 *C. glabrata* 중 fluconazole 내성 비율은 2001년 7%에서 2004년 12%로 증가하였다(10). *C. glabrata*는 지역에 따라 azole 내성 정도의 차이를 보이는데, 북미에서 분리된 균의 fluconazole 내성은 10.3%로서 다른 지역보다 azole 내성이 더 흔하며, 아시아 태평양 지역 균주는 내성율이 3.9%로서 더 감수성인 경향을 보인다(11). 최근 국내 임상검체에서 분리된 *C. glabrata*의 fluconazole 내성율은 4.8%이었다(12). Fluconazole에 내성인 *C. glabrata* 균주는 다른 azole 항진균제에 교차내성을 보여 새로 개발된 azole계 항진균제인 voriconazole, ravuconazole 및 posaconazole에도 대개 높은 MIC를 보인다(4, 7, 8). 한편, *C. krusei*는 fluconazole에 내재성 내성을 보이며 새로 개발된 voriconazole, ravuconazole 및 posaconazole 등의 azole 항진균제에는 교차내성을 보이지 않는다(2, 4).

칸디다의 azole 획득 내성은 fluconazole의 사용이 증가하면서 *C. albicans*와 *C. glabrata*에서 보고되었다. *C. albicans*의 fluconazole 획득 내성은 항리트로바이러스 치료가 소개

되기 이전 HIV (human immunodeficiency virus) 감염 환자의 구인두 칸디다증에서 자주 보고 되었다(1-3,5). 이는 HIV 감염 환자에서 구인두 칸디다증이 자주 재발함에 따라 fluconazole을 장기간 사용한 것과 연관된 것으로 생각되며, 한 연구에서는 AIDS (acquired immune deficiency syndrome) 환자의 삼분의 일에서 구강에 fluconazole 내성 균주가 관찰되었다(5). 그러나 azole 내성 *C. albicans*는 질칸디다증이나 칸디다혈증 같은 다른 질환에서는 보고가 드물다. 1990년부터 현재까지 혈액에서 분리된 *C. albicans*, *Candida tropicalis* 및 *Candida parapsilosis*의 fluconazole 획득 내성에 관한 보고는 거의 없었다(2,5,6). 따라서 일반적으로 *C. glabrata*를 제외한 흔히 분리되는 칸디다 균종에서 azole 내성율은 매우 낮다. Pfaller 등(9)은 1997년부터 2005년 사이에 40개국의 134개 의료기관에서 수집된 칸디다 205,329주 중 fluconazole 내성 및 억제용량의존성 감수성(SDD, dose-dependent susceptible) 균주는 각각 6.2% 및 3.6%이고 voriconazole 내성 및 SDD 균주는 각각 3.1% 및 2.1%라고 하였다. 국내 혈액에서 분리된 칸디다의 fluconazole 내성율은 2% 정도이었고, SDD인 균주는 6%이었다. 또, 모든 혈류감염 칸디다 균주가 voriconazole에 감수성이었다(7). 따라서 국내 임상검체에서 분리된 칸디다의 azole 항진균제 내성은 아직 낮은 것으로 생각된다. 그러나 최근 국내 다기관 연구에 의하면 fluconazole 등의 항진균제를 많이 사용하는 병원일수록 임상 검체에서 분리된 칸디다 균주의 fluconazole 비감수성($MIC \geq 16 \mu g/mL$) 비율이 더 높았다(12). 따라서 추후 항진균제 사용이 증가할수록 azole 비감수성 균주의 분리 빈도는 증가할 것으로 생각된다.

2. 사상형 진균의 azole 내성

Voriconazole과 posaconazole은 amphotericin B에 내성인 *Aspergillus terreus*와 itraconazole에 내성인 *Aspergillus fumigatus*를 포함한 대부분의 아스페르길루스 균종에서 강한 활성을 보인다(1). Pfaller 등(13)은 198주의 아스페르길루스 균종을 대상으로 감수성 검사를 실시하였는데, voriconazole, posaconazole 및 ravuconazole에 대해 $MIC 1 \mu g/mL$ 이하인 균주가 각각 98%, 98% 및 92%인 반면, amphotericin B와 itraconazole에 대해서는 각각 89% 및 72%로서 새로운 triazole 항진균제가 amphotericin B나 itraconazole보다 아스페르길루스 균종에 매우 우수한 항균력을 보였다. 국내에서 분리된 아스페르길루스의 voriconazole에 대한 MIC 범위는 $0.125-2 \mu g/mL$ 이었으며, 98%가 $1 \mu g/mL$ 이하의 농도에서 정장이 억제되었다(14). 또

*A. terreus*의 voriconazole에 대한 MIC_{90} 는 $0.5 g/mL$ 로서 voriconazole이 *A. terreus*를 포함한 아스페르길루스 균종에 우수한 생체의 감수성을 나타냄을 보여주었다(14).

Voriconazole은 아스페르길루스 이외의 일부 사상형 진균에도 우수한 항진균력이 있어 *Fusarium*과 *Scedosporium apiospermum* 감염을 voriconazole로 성공적으로 치료한 보고가 있다(4,15). Posaconazole은 amphotericin B가 전통적으로 유일한 치료제였던 접합균류(zygomycetes)에 사용 가능성이 있는 유망한 항진균제이다(1,4,15). Voriconazole과 posaconazole은 두형태곰팡이인 *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* 및 *Histoplasma capsulatum*에 활성이 있으나 *Sporothrix schenckii*에는 활성이 덜하다(15). 반면, 조혈모세포이식 환자군에서 voriconazole 예방요법을 사용한 후 침습성 아스페르길루스증의 발생빈도는 현저히 줄었으나 이 항진균제에 내재성 내성을 가진 접합균에 의한 침습성 감염이 증가하였다는 보고가 있다(16). 한편, *Scedosporium prolificans*는 새로 소개된 triazole을 포함한 모든 전신성 항진균제에 생체의 감수성 검사에서 내성을 보이고 실제 치료에서도 거의 모든 항진균제에 불응하는 감염을 유발한다(4,15).

Amphotericin B 내성

Amphotericin B는 azole계 항진균제가 개발되기 이전까지 거의 30년간 전신성 진균증 치료의 유일한 표준약제이었다. Amphotericin B는 세포막 ergosterol에 일차적으로 결합하여 진균 세포막에 원통형의 통로를 형성함으로써 세포막의 삼투압 평형을 파괴하여 세포내 칼륨, 마그네슘, 당 및 대사물질의 누출을 유발하여 살진균효과(fungicidal effect)를 나타낸다(1). 이 약제는 현재까지 칸디다를 비롯한 크립토크쿠스, 아스페르길루스, 접합균 및 두형태곰팡이 등 다양한 진균에 의한 감염증의 치료제로 유용하게 사용되고 있다.

1. 효모균의 amphotericin B 내성

칸디다의 amphotericin B 내성은 매우 드물지만 *C. krusei*와 *C. glabrata*는 다른 균종보다 amphotericin B에 대해 감수성이 저하되어 있음이 보고되었다. Amphotericin B의 생체의 내성검출에 유용하다고 알려진 Etest로 검사하였을 때 amphotericin B 감수성($MIC 1 \mu g/mL$ 미만) 균주는 흔한 칸디다 균종의 경우 96% 이상인데 비해, *C. glabrata*의 경우 75%이었고 *C. krusei*의 경우 8% 뿐이었다(4). 그 외 amphotericin B 감수성이 저하된 칸디다 균종

으로 *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *C. inconspicua* 및 *Candida lipolytica* 등이 보고되고 있다(4, 17). *Candida lusitanae*는 amphotericin B 치료도중에 amphotericin B에 대한 획득 내성이 보고 되어(4) 칸디다증 치료 지침에서는 이 균종에 의한 감염에 amphotericin B를 피하고 azole 항진균제를 사용할 것을 권하고 있다(18). 그러나 최근 혈액에서 분리된 *C. lusitanae* 균주 중 amphotericin B 감수성인 균주가 96.7%로서 내성 빈도는 *C. albicans*와 비슷하게 낮다고 보고되었다(4).

Amphotericin B에 내성(2 µg/mL 이상의 높은 MIC)인 칸디다는 거의 없는 것으로 보고되고 있지만, 최근 국내에서 분리된 *Candida haemulonii* complex에 속하는 균에서 amphotericin B에 대한 고도 내성이 보고되고 있다(19). 이 균은 Vitek 2 YST system (bioMérieux, inc., Hazelwood, MO, USA)에 의해 *C. haemulonii*로 동정되었고 유전자염기서열분석(ITS 및 26S rRNA 부위의 D1/D2 domain) 결과 *C. haemulonii* 혹은 *C. pseudohaemulonii* 등으로 동정되었다. *C. haemulonii* complex에 속하는 균주의 amphotericin B MIC는 0.5-32 µg/mL (Etest)이었고, fluconazole에 대한 MIC는 2-128 µg/mL로서 일부 균주가 amphotericin B나 fluconazole에 고도내성을 보인다. 진균혈증에서 분리된 균주 중 amphotericin B MIC가 32 µg/mL 인 경우 amphotericin B 치료 실패가 관찰되었다(19).

*Trichosporon*은 혈액종양환자에서 칸디다 다음으로 흔한 중증 효모 감염을 일으키는데, 이 감염의 치명률은 80%가 넘는다(4). Amphotericin B는 *Trichosporon*에 대해 생체의 감수성이 저하되어 있으며 살진균작용이 없다. Arian 등(20)은 CLSI법을 이용하여 검사한 결과, *Trichosporon asahii* 균주의 amphotericin B MIC가 1-8 µg/mL이었다고 하였고, Park 등(17)도 국내에서 혈액으로부터 분리된 *T. asahii* 4주의 MIC가 모두 2 µg/mL 이상임을 확인하였다. 전신성 *Trichosporon* 감염은 amphotericin B 혹은 fluconazole에 치료 실패가 보고되고 있고 echinocandin 항진균제에도 내성을 보이거나 voriconazole의 치료에는 임상적으로 반응한다(4). Amphotericin B는 *Rhodotorula*에 대해서는 우수한 활성을 보이거나 *Blastoschizomyces capitatus*에는 감수성이 저하되어 있다(1, 4).

2. 사상형 진균의 amphotericin B 내성

침습성 아스페르길루스증의 치료에는 amphotericin B가 오랫동안 일차적 선택약제로서 사용되어 왔지만, 흔한 아스페르길루스 균종 중 *A. terreus*는 대개 amphotericin B에 내성을 보인다(13, 21). 국내 분리 *A. fumigatus*와 *Asper-*

*gillus niger*의 경우 amphotericin B MIC 범위는 0.125-1 µg/mL로 낮은데 비해, *Aspergillus flavus*는 0.5-2 µg/mL, *A. terreus*는 2-4 µg/mL의 범위로 더 높았다(14). 아스페르길루스 균종 중 *Aspergillus ustus*와 *Aspergillus lentulus*는 드물게 침습성 감염을 유발하는데, amphotericin B를 포함한 대부분의 항진균제에 내성을 보인다(2, 22). 최근 다기관 연구에 의하면 검사된 *A. fumigatus* 균주 중 amphotericin B MIC가 1 µg/mL 이하인 균주가 11.5%뿐이었다(21). 이 연구는 아스페르길루스 균주에서 amphotericin B에 대한 내성의 빈도가 급격히 증가하고 있음을 보여주었으나, 아직 연속된 연구는 없다. 사상형 진균의 amphotericin B MIC와 치료결과와의 관계에 관한 자료는 매우 적으나 침습성 아스페르길루스증에서 균주의 amphotericin B MIC가 2 µg/mL를 넘으면 치료 실패와 연관된 반면, 2 µg/mL 이하는 치료성공과 연관됨이 보고되었다(23). 생체의 감수성 검사에서 amphotericin B에 2 µg/mL 이상의 높은 MIC를 보이는 사상형 진균 균종은 자주 관찰된다. *S. apiospermum*, *S. prolificans* 및 *Fusarium* 등은 전형적으로 amphotericin B에 내성이며(2) 그 외 *Paecilomyces lilacinus*, *Alternaria*, *Penicillium marneffeii*, *Phialophora*, *Sporothrix Schenckii* 등도 amphotericin B 내성 진균에 속한다(24).

Echinocandin 내성

비교적 최근에 개발된 echinocandin계 항진균제는 진균의 세포벽내 필수성분인 β-1,3-Dglucan의 합성을 억제한다. 이 항진균제는 기존의 다른 항진균제와는 달리 포유동물에는 존재하지 않는 진균 세포벽의 성분 합성을 억제함으로써 진균에만 선택적으로 작용하므로 인체에 대한 독성을 낮출 수 있고, polyene계 혹은 azole계 항진균제에 대해 내성을 나타내는 진균에 대해서도 효과가 있는 장점이 있다. Echinocandin 항진균제는 칸디다와 아스페르길루스에서 우수한 항진균 활성을 나타내나 그 외 진균에는 활성이 적다(1, 2). Caspofungin, micafungin 및 anidulofungin은 동일한 작용기전을 갖기 때문에 유사한 활성을 보이고 활성간에 연관성을 보인다(1).

1. 효모균의 echinocandin 내성

Echinocandin 항진균제는 대부분의 흔한 칸디다 균종에 우수한 항진균력을 보인다. *C. parapsilosis*와 *Candida guilliermondii*는 다른 칸디다 균종에 비해 echinocandin 항진균제에 대한 MIC가 더 높으나(1-4), 이 균종에 의한

감염이 echinocandin 치료에 잘 반응을 한다고 보고되어 임상적 의의는 아직 확실치 않다(2). 그러나 최근 echinocandin 치료를 받은 환자에서 *C. parapsilosis*에 의한 돌파 진균증(breakthrough fungemia)의 보고가 있었다(25). Pfaller와 Diekema 등(26)의 연구에 의하면, caspofungin이 소개된(2001-2004) 이후 임상검체에서 분리된 칸디다 균주의 caspofungin MIC는 99%이상에서 1 µg/mL 이하이었고, 그 이전에 분리된 균주에서도 동일한 소견으로 모두 감수성이었다. 국내에서 분리된 칸디다의 caspofungin과 micafungin MIC 범위도 0.125-1 µg/mL로서 전체 실험 균주 107주 중 2 µg/mL 이상인 균주는 없었다(27). 그러나 최근 산발적으로 칸디다 감염 환자에서 echinocandin 획득 내성이 보고되고 있다. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* 및 *C. parapsilosis*로 인한 식도 칸디다 증으로부터 심내막염 등에서 치료 도중에 내성이 생겼고 치료 실패와 연관되었다(2). 내성 기전은 주로 *Fks1* 유전자 돌연변이와 관계되었고(28), caspofungin 내성 *C. albicans* 균주에서 관찰되는 아미노산 돌연변이가 *C. parapsilosis*와 *C. guilliermondii* 균주에서도 보고되었다(2, 3). Echinocandin 항진균제는 칸디다 이외의 다른 효모균에는 활성이 적은데, 특히 크립토크쿠스, *Rhodotorula* 및 *Trichosporon*에서 내성이 관찰된다. 실제 echinocandin 항진균제를 사용중인 환자에서 *Trichosporon*에 의한 돌파 감염이 보고되었다(29).

2. 사상형 진균의 echinocandin 내성

Echinocandin계 항진균제는 효모균에서는 세포 파열(fungicidal effect)을 유발하나, 사상형 진균에서는 비정상적인 균사성장(fungistatic effect)을 초래한다(1). 따라서 아스페르길루스 등의 사상형 진균을 위한 echinocandin계 항진균제 감수성 검사에서는 MIC 대신 minimum effective concentration (MEC)를 사용하도록 권고하고 있다(30). CLSI M38-A2에서는 아스페르길루스의 경우 24시간 배양 후 대조 well에 비교하여 더 작고 둥글고 밀집된 균사 형태를 보이는 최소 항진균제 농도를 MEC로 정하고 있다(30). 임상검체에서 분리된 아스페르길루스 균주는 대부분 echinocandin 항진균제에 감수성을 보인다(30). 국내 분리 아스페르길루스에 대한 caspofungin 및 micafungin의 MEC의 범위는 각각 0.06-0.5 µg/mL 및 0.03 µg/mL 이하로서 우수한 생체의 활성을 관찰할 수 있었다(31). 또 echinocandin계 항진균제의 MEC는 *A. terreus*를 포함하여 균종 간에 현저한 차이가 관찰되지 않았다. 한편, 생체의 감수성 검사에서 echinocandin 감수성인 칸디다와 아스페르길루스 균주가 caspofungin MIC이상의 농도에서 자랄 수 있

음이 관찰되어 왔는데(32), 이를 “eagle effect”라고 부른다. Eagle effect는 균주에 따라 다르고 진균벽내 chitin 합성의 과조절과 관계하는데, 이 현상의 임상적 연관성은 아직 완전히 알려지지 않았다(33). Echinocandin계 항진균제는 아스페르길루스 균종 이외의 사상형 진균에는 활성이 적다. 특히 *Fusarium*, *Scedosporium*과 접합균류 등은 이 항진균제에 내재성 내성을 나타낸다.

결 론

침습성 진균감염의 빈도는 최근 크게 증가하였다. 진균 감염증의 가장 흔한 원인균은 여전히 *C. albicans*와 *A. fumigatus*이지만 *C. albicans* 이외의 칸디다 균종, *A. fumigatus* 이외의 아스페르길루스 균종 및 기타 사상형 진균에 의한 감염의 빈도도 증가하고 있다. 최근 개발된 triazole 항진균제와 echinocandin 등은 치료의 선택폭을 넓혀주었지만 많은 진균이 내재성 내성을 보이고 있고, 또 항진균제 사용이 증가하면서 획득내성도 보고되고 있다. 따라서 현재 사용 가능한 항진균제에 대한 진균의 내재성 및 획득 내성에 대한 현황을 지속적으로 파악하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Arikan S, Rex JH. Antifungal agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed, Washington, DC. p1949, ASM Press, 2008
- 2) Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 46:120-8, 2008
- 3) Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol* 25:101-6, 2008
- 4) Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 42:4419-31, 2004
- 5) Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2:73-85, 2002
- 6) Lee JS, Shin JH, Lee K, Kim MN, Shin BM, Uh Y, Lee WG, Lee HS, Chang CL, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 48:779-86, 2007

- 7) Shin JH, Chae MJ, Song JW, Jung SI, Cho D, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Changes in karyotype and azole susceptibility of sequential bloodstream isolates from patients with *Candida glabrata* candidemia. *J Clin Microbiol* 45:2385-91, 2007
- 8) Sanguinetti M, Posteraro B, Fiori B, Ranno S, Torelli R, Fadda G. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* collected during a hospital survey of antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 49:668-79, 2005
- 9) Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, Fu W, Colombo AL, Rodriguez-Noriega E. Global Antifungal Surveillance Study. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 45:1735-45, 2007
- 10) Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 19:435-47, 2006
- 11) Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 42:3142-6, 2004
- 12) Kim SH, Shin JH, Kim EC, Lee K, Kim MN, Lee WG, Uh Y, Lee HS, Lee MK, Jeong SH, Jung SI, Park KH, Lee JS, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. The relationship between antifungal usage and antifungal susceptibility in clinical isolates of *Candida*: a multicenter Korean study. *Med Mycol* 47:296-304, 2009
- 13) Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN; SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1032-7, 2002
- 14) Shin JH, Park M, Song JW, Shin DH, Jung SI, Park YK, Shin MG, Cho D, Kee SJ, Suh SP, Ryang DW. In-Vitro Susceptibilities of Voriconazole Against Korean Clinical *Aspergillus* Isolates. *Korean J Med Mycol* 9:166-73, 2004
- 15) Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* 30:487-95, 2007
- 16) Siwek GT, Pfaller MA, Polgreen PM, Cobb S, Hoth P, Magalhães-Silverman M, Diekema DJ. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 55:209-12, 2006
- 17) Park JY, Shin JH, Uh Y, Kim EC, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. In Vitro Amphotericin B Susceptibility of Korean Bloodstream Yeast Isolates Assessed by the CLSI Broth Microdilution Method, Etest, and Minimum Fungicidal Concentration Test. *Korean J Lab Med* 28:346-52, 2008
- 18) Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38:161-89, 2004
- 19) Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, Lee JS, Jung SI, Park KH, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 48:e57-61, 2009
- 20) Arian S, Has-elik G. Comparison of NCCLS microdilution method and Etest in antifungal susceptibility testing of clinical *Trichosporon asahii* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43:107-11, 2002
- 21) Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* 44:1782-7, 2006
- 22) Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell* 4:625-32, 2005
- 23) Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, Hermans J, Kreczy A, Dierich MP, Niederwieser D. In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 42:497-502, 1998
- 24) Espinel-Ingroff A, Pfaller MA. Susceptibility test methods: yeasts and filamentous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. Washington, DC. p1972, ASM Press, 2008
- 25) Cheung C, Guo Y, Gialanella P, Feldmesser M. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection* 34:345-8, 2006
- 26) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20:133-63, 2007
- 27) Choi HW, Shin JH, Lee JS, Cho D, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. In vitro susceptibilities to caspofungin and micafungin of clinical isolates of *Candida* species. *Korean J Lab Med* 26:275-81, 2006
- 28) Balashov SV, Park S, Perlin DS. Assessing resistance

- to the echinocandin antifungal drug caspofungin in *Candida albicans* by profiling mutations in FKS1. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2058–63, 2006
- 29) Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 42:753–7, 2006
 - 30) Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi*. 2nd ed. Approved standard M38–A2, Villanova, Pa., Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
 - 31) Lee JS, Shin JH, Jung SI, Park KH, Choi HW, Cho D, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. In Vitro Susceptibilities of Clinical Isolates of *Aspergillus* Species against Echinocandins. *Infect Chemother* 39: 151–8, 2007
 - 32) Stevens DA, Espiritu M, Parmar R. Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3407–11, 2004
 - 33) Stevens DA, Ichinomiya M, Koshi Y, Horiuchi H. Escape of *Candida* from caspofungin inhibition at concentrations above the MIC (paradoxical effect) accomplished by increased cell wall chitin; evidence for beta-1,6-glucan synthesis inhibition by caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 50:3160–1, 2006