

# Prevention of Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Unit

Young Youn Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chonnam University Medical School, Gwangju, Korea

## 신생아 집중치료실에서 진균감염의 예방

전남대학교 의과대학 소아과학교실  
최영륜

### ABSTRACT

Although advances in neonatal intensive care have led to an improved survival rate of extremely low birth weight infants, prolonged hospitalization of these critically ill infants has rendered them to be vulnerable to fungal infection in NICU. Because the incidence of fungal infection with related mortality and morbidity is inversely related to gestational age and birth weight, preventive measure is imperative to improve the survival rate and the outcome. There are many evidence-based reports for antifungal prophylaxis with fluconazole target infants <1,000 g and/or  $\leq 27$  weeks, because this group has a high infection-related mortality and neurodevelopmental impairment among survivors. However, interventions should begin with prenatal initiatives, with women being treated for vaginal candidiasis, especially with preterm labor. Furthermore, policies for restrictive use of third-generation cephalosporins, H<sub>2</sub>-antagonists, proton pump inhibitors, and postnatal dexamethasone; follow of the guideline for central venous catheter care and removal; and feeding practices, with promotion of early feedings and breast milk, and supplementation with lactoferrin and or probiotics, may reduce the fungal infection. In conclusion, prophylactic systemic antifungal therapy along with comprehensive infection control measures, restrictive use of drugs and proper feeding practice reduce the incidence of invasive fungal infection in high risk very low birth weight infants in NICU. However, further study is needed for the routine use of prophylactic antifungal therapy because the effect on mortality rate was not significant and the data on the long-term neurodevelopmental consequences were limited. In addition, further data on the emergence of resistant organisms and *Malassezia* colonization are needed.

**Key Words:** Extremely low birth weight infant, Fungal infection, NICU, Mortality, Morbidity, Fluconazole, Prophylaxis

Received: 16 July 2013

Accepted: 6 August 2013

Correspondence to:

Young Youn Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics,  
Chonnam University Medical  
School, 42 Jebong-ro, Dong-gu,  
Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6646,

Fax: +82-62-222-6103,

E-mail: yychoi@chonnam.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

## 서론

최근 신생아 의료의 발전으로 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)의 생존은 향상되었지만 오히려 신생아 집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU)내에서의 진균 감염은 증가하는 추세이다<sup>1-12)</sup>. 발생빈도는 출생체중과 재태주령이 작을수록 높으며 사망률이 높고 심각한 신경발달 장애 등의 합병증도 높는데, 그 이유는 이들은 피부나 위장관 미성숙을 포함하여 불완전한 면역체계를 갖고 있으며, 진단과 치료에 여러 가지 침습성 시술 및 장기간의 입원이 필요하기 때문이다<sup>1-4)</sup>.

여러 연구<sup>2-6)</sup>에서 전신 또는 국소적 항진균제의 예방적 사용으로 진균의 집락형성이 예방되고 침습성 진균감염(invasive fungal infection, IFI)과 그로 인한 사망률이 감소되었음을 보고하였고, 그 효과는 신생아가 작거나 어릴수록 더 높다고 하였다. 여기에는 적절한 대상아의 선택과 항진균제 부작용 및 내성 위험 등의 문제가 있어, 저자는 국내 보고된 NICU내 진균감염의 실태<sup>7-12)</sup>를 살펴보고 예방의 필요성 및 효과적인 예방법에 대해 최근 연구를 중심으로 알아보하고자 하였다.

## 국내 NICU내 진균감염의 실태와 예방의 필요성

진균감염은 극소 저체중 출생아 또는 극소 미숙아에서 병원감염 패혈증의 약 10%를 차지하는데<sup>1)</sup>, 임상증상이 세균감염과 유사하기 때문에 진단과 치료가 늦어져 예후가 좋지 않은 경우가 종종 있다. Shim 등<sup>12)</sup>은 1980년부터 2005년까지 26년간 국내 3차 병원 단일기관 NICU에서 신생아 패혈증에 대한 역학분석 결과, *E. coli*는 감소 추세이나 *S. aureus*와 *Candida*는 1990년대 후반기부터 증가 추세로 특히 *Candida*가 두드러지게 증가되어 NICU 원내감염에서 차지하는 의미가 크다고 했다.

국내 NICU내 진균감염의 발생빈도<sup>7-11)</sup>는 전체 입원환아의 0.61-0.87%로 보고되고 있으며, 특히 VLBWI에서는 2.85-4.7%로 외국<sup>5,6)</sup>의 1-4% 보다 약간 높고 전체 진균감염 환자의 약 65-75%를 차지하였다. 이처럼 발생빈도는 재태주령 또는 출생체중이 작을수록 더 증가하기 때문에, 극소 미숙아 수가 적은 규모의 NICU에서는 더 낮게 보고될 수 있고, 병원마다 진균 배양률이나 치료 방침에도 차이가 있어 빈도는 센터마다 다를 수 있다.

Kim 등<sup>8)</sup>은 산모로부터 수직감염된 선천감염은 10%이고 나머지 90%는 병원감염이라고 하였으며, 배양률은 혈액이 95.2%로 가장 높고, 그 다음이 소변으로 42.9%라고 보고하였다. 원인 균주에 대한 보고<sup>7-11)</sup>를 분석해보면, 1990년대에는 *C. albicans*가 61.9-68.8%로 가장 많고 두 번째가 *C. parapsilosis* (31.2-38.1%)이었으나, 90년대 후반 들어 NICU 입원환아의 출생체중과 재태주령이

작아지면서 *C. parapsilosis*가 오히려 증가하는 추세이고, 그 이후 VLBWI만을 대상으로 한 연구<sup>11)</sup>에서도 *C. parapsilosis*가 47.4%로 가장 많았다. 또한 Han 등<sup>7)</sup>은 *C. parapsilosis* 감염이 증가 추세여서 *C. albicans* 감염의 경우와 임상특징과 사망, 이환 및 합병증에 차이가 있는지 알아본 결과, 두 군 사이에 출생체중과 재태주령, 사망률 및 이환율에 차이가 없었고, 단지 *C. albicans*는 아구창이나 기저귀 발진이 잘 동반된 반면, *C. parapsilosis*는 중심정맥 도관과 관련되는 경향임을 보고하였다.

한편, Kim 등<sup>10)</sup>은 VLBWI에서 fluconazole 예방요법으로 *Candida* spp. 감염은 의의있게 감소하였으나 오히려 *Malassezia furfur* 진균혈증이 증가하였음을 보고하였다. *Malassezia furfur*는 호지성 효모양 진균으로 정상 성인의 90%에서 피부 상재균으로 존재하며 표재성 피부질환인 지루성 피부염을 포함하여 다양한 감염을 일으키는데, 중심정맥 도관으로 지질유제를 받는 미숙아나 면역억제 환자의 혈액에서 가끔 분리되기도 한다. 이 연구<sup>10)</sup>에서 fluconazole 사용군이 비사용군에 비해 중심정맥 도관술 빈도가 높고 유지기간이 길었으며 지방유제 사용 빈도가 유의하게 높게 나와 이것이 *Malassezia* 진균혈증 증가의 원인인지 아니면 fluconazole 예방요법과 관련하여 내성 진균의 출현 때문인지 잘 알 수 없지만, 만약 후자 때문이라면 *Malassezia* 진균혈증 증가 위험을 감수하면서까지 fluconazole 예방요법을 해야 할 것인지에 대한 의문을 제시하였다. 또한 그들은 NICU 전체 환아와 근무하는 의료진의 피부와 구강 및 항문, 그리고 의료기구에서 코호트 배양검사를 실시하여, 패혈증 증세가 없는 환아들과 의료진에서도 *Malassezia furfur*가 동정됨을 보았는데, 그 후 철저한 감염관리와 위험인자 회피로 균 동정이 현저히 감소함을 발견하고 여러 가지 시술 및 처치가 NICU 상재균에 영향을 미친다는 사실을 확인하였다.

진균감염에 의한 사망률은 병원내 세균감염에 의한 사망률보다 높는데, 외국 보고<sup>5,6)</sup>의 20-25%에 비해 국내보고<sup>7-11)</sup>는 30-39.3%로 더 높았다. VLBWI만을 대상으로 한 국내보고<sup>10,11)</sup>에서 사망률은 47.4-60%로 더 높았으며 사망률이 생존률에 비해 재태주령이 유의하게 적었는데, 외국의 여러 보고<sup>1-6)</sup>에서도 작은 아이일수록 높아(1,000-1,500 g, 2% 대 <1,000 g, 26%), 출생체중과 재태주령이 사망률과 관계 있음을 알 수 있다(Table 1).

국내에서 아직 신경발달에 대한 장기 예후나 의료비에 관한 보고는 없지만, 외국 보고<sup>1,4,13)</sup>에 의하면 단 장기 이환율 및 신경발달학적 합병증이 높아 입원기간이 길어지고 의료비 지출 또한 증가한다고 한다. 따라서 극소 저체중 출생아를 비롯한 고위험 신생아의 증가와 이들의 생존을 향상에 수반되어 필연적으로 증가하는 NICU 진균감염을 예방하고 이로 인한 사망과 합병증을 감소시키기 위해서는 위험인자를 이해하고 효과적인 예방책을 알아야 한다.

**Table 1.** Incidence, Mortality and Culture Species of Fungal Infection Reported in NICU, Korea

Authors (Study year)	Mean BW (g) /Mean GA (w)	Incidence in Total	Incidence in VLBWI	Mortality in Total	Mortality in VLBWI	Culture Species (%)
Han et al. <sup>7)</sup> (1994-1998)	CA 2,107/31	0.87%	no data	37.5%	no data	<i>C. albicans</i> (68.8%)
	CP 1,224/28					<i>C. parapsilosis</i> (31.2%)
Kim et al. <sup>8)</sup> (1993-2000)	1,430g /30.4	0.85%	2.85%	30.0%	no data	<i>C. albicans</i> (61.9%) <i>C. parapsilosis</i> (38.1%)
Choi et al. <sup>9)</sup> (1995-2001)	1,293/29.6	0.61%	3.68%	39.3%	no data	<i>C. parapsilosis</i> (46.4%) <i>C. albicans</i> (42.9%) <i>C. krusei</i> (7.1%)
Kim et al. <sup>10)</sup> (2005)	FP 1,100.7/29.3	no data	0.76%	no data	FP 60.0%	<i>C. albicans</i> (66.6%) <i>C. parapsilosis</i> (16.7%) <i>C. not albicans</i> (16.7%)
	NP 1,093.5/28.7					NP 20.0%
Lee et al. <sup>11)</sup> (2004-2008)	959.0/26.7	no data	4.7%	no data	47.4%	<i>C. parapsilosis</i> (47.4%) <i>C. albicans</i> (21.1%) <i>C. glabrata</i> (10.5%) <i>C. famata</i> (10.5%)

Abbreviations: BW, birth weight; CA, *Candida albicans* group; CP, *Candida parapsilosis* group; FP, fluconazole prophylaxis group; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; NP, non-prophylactic group; VLBWI, very low birth weight infant.

## 진균감염의 위험인자

NICU에서 진균감염을 예방하려면 우선 위험인자를 살펴볼 필요가 있다.

### 1. 재태주령과 출생체중

발생빈도는 28주 미만 또는 1,000 g 미만에서는 2-8%이나, 750 g 미만 또는 26주 미만에서는 20%로 재태주령이나 출생체중이 작을수록 증가한다<sup>5,6)</sup>. 이는 미숙한 저체중아일수록 모체로부터 면역글로불린을 받지 못하고 태어나면역력이 약하고, 불감 수분손실을 최소화하기 위해 사용하는 고습도 방침은 미성숙한 피부나 위장관을 통하여 집락화를 일으키기 쉬우며, 또한 여러 질환에 쉽게 이환되므로 진단과 치료에 자주 침습성 시술이나 약물이 필요하고 입원기간 또한 길어지기 때문이다.

### 2. 점막피부, 기관내 또는 장내 진균의 집락화

출생 시 대부분의 신생아는 진균에 집락화가 안되어 있거나 되어 있더라도 아주 적은 상태이지만, 2-3주 이내에 초극소 저체중아의 약 60%가 피부점막이나 기관내 또는 장내에 집락화되어 진균감염 위험을 증가시킨다<sup>14,15)</sup>. 그러나 1,000 g 미만 초극소 저체중아를 대상으로 잠재적인 혼란변수를 배제한 다변량 분석에서는 진균의 집락화와 침습성 진균감염 사이에 의미있는 관계는 없었다<sup>13)</sup>. Manzoni 등<sup>16)</sup>은 출생 시부터 퇴원까지 일주일 간격으로 극소 저체중아에서 칸디다 배양을 실시하여, 출생 시 이미 진균에 집락화된 경우와 출생 후 입원기간 동안 집락화된 경우가 실제 어

느 정도로 존재하고, 그리고 이 두 군간에 임상적 특성 및 예방적 fluconazole 투여 효과에 차이가 있는지 조사하였다. 출생 3일 이내 집락화는 47%, 그 이후 입원동안 획득한 집락화는 11.4%로 평균 집락화는 16.1%였는데, 전자의 경우가 후자에 비해 유의하게 출생체중이 크고 재태주령이 많았으며, 예방적 fluconazole 사용으로 침습적 진균감염이 유의하게 감소함을 보고하였다. 또한, 입원 후 획득한 집락화에서는 *C. parapsilosis*가 유의하게 많다고 하였는데, 이는 *C. parapsilosis*가 유행이었던 시기에 의료진의 손에서 동일 균주가 높은 비율(20-26%)로 검출되었다는 보고<sup>17)</sup>에서 알 수 있듯이 의료진의 오염된 손이 아기에 집락형성을 촉발하고 침습적 진균감염까지 초래할 수 있음을 시사해준다.

### 3. 그 외 위험인자

질내 칸디다증이 있는 임신부가 특히 조산 위험이 있는 경우 수직감염을 일으키기 쉽다. 그 외 위험인자로는 환아 자신이 가지고 있는 질병의 중증도(특히 괴사성 장염)와 중심정맥 또는 동맥 도관이나 기관내 삽관 등의 침습적 처치, 지방용액을 포함하는 총정맥영양, 3세대 cephalosporins, H<sub>2</sub> 차단제나 양성자 펌프 억제제 등의 제산제 또는 dexamethasone 투여 등이 있다<sup>5,6)</sup>. 특히, 이러한 위험인자에 노출되는 기간이 길수록 즉, 3세대 cephalosporin과 항균제 병합요법은 3일 이상, 중심 정맥 도관은 10일 이상이면 침습성 진균감염 위험이 증가한다<sup>18)</sup>. 국내보고<sup>7-11)</sup>에서도 위험인자는 비슷하였으며, Choi 등<sup>9)</sup>은 이외 dopamin 사용, 기관내 삽관 유지기간, 금식 기간, 입원 기간도 유의하다고 하였다.

## 진균감염의 예방요법

진균감염은 재태주령과 출생체중이 작을수록 발생위험이 증가하므로, 임신성 고혈압과 조기산통 및 조기 양막 파수 등 조산 위험이 있는 고위험 산모에 대한 철저한 관리와 함께 임신모에서 칸디다 질염이나 요로감염 발견 시 적극적인 치료로 산도를 통한 수직전파를 막는 것이 중요하다<sup>19)</sup>. 출생 후 NICU내에서 진균의 집락화를 예방하여 침습적 진균감염을 줄이고, 그로 인한 사망률을 줄이기 위한 예방과 그 대책은 일반 요법과 항진균제 사용으로 분류할 수 있다.

### 1. 일반 요법

#### 1) 손 씻기와 무균적 처치

Saiman 등<sup>20)</sup>에 의하면 의료종사자 손의 29%에서 칸디다 집락이 관찰되는데, *C. parapsilosis*가 19%로 가장 많고 *C. albicans*가 5% 그 외 *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* 및 *C. tropicalis* 등이다. 따라서 의료진 손을 통한 수평전파를 막으려면 철저한 손 씻기와 무균 장갑의 착용 및 무균적 처치가 절대적으로 중요하다.

2) 기관내 삽관과 중심정맥 또는 동맥 도관의 관리 및 조기 제거  
기관내 삽관과 기계적 환기장치, 중심정맥 도관 및 동맥도관 등을 시술하는 동안 또는 시술 후 조작시 오염될 수 있으므로 철저한 무균적 관리가 필요하다. 기관내 튜브나 중심정맥 도관의 유지기간이 길수록 진균혈증 및 침습성 진균감염의 발생빈도가 증가하므로, 자발호흡이 돌아오거나 경구영양이 어느 정도 가능해지면 이런 침습적 장치는 조기에 제거해야 한다<sup>5,6)</sup>.

#### 3) 약물 투여 제한

국소적으로 바르는 바셀린 연고는 각질층에 작용하여 피부를 보호하고 불감 수분손실을 억제하는 효과가 있으나 미숙아에서 칸디다 감염의 위험을 증가시킬 수 있다<sup>21)</sup>. 또한 3세대 cephalosporin과 같은 항생제, H<sub>2</sub>-차단제나 양성자 펌프 억제제와 같은 제산제 및 dexamethasone 등은 진균감염의 위험인자이므로 신중히 사용하여야 한다<sup>5,6)</sup>.

#### 4) 조기 장관 수유와 모유 수유

환아에서 생체 징후가 안정되면 가능한 한 생후 첫 3일 이내 조기에 수유를 시작하는 최소 장관 영양이 감염예방에 도움이 되며, 특히 모유수유는 괴사성 장염을 예방함으로써 진균감염 예방에 도움이 된다<sup>22)</sup>.

#### 5) Lactoferrin과 Probiotics

Lactoferrin은 포유동물 젖에 들어있는 glycoprotein으로 선천면역에 관여한다. 근래 들어 lactoferrin이 극소 저체중 미숙아에서 지발형 패혈증을 예방한다는 보고들<sup>23,24)</sup>이 있다. Manzoni 등<sup>23)</sup>은 생후 30-45일간 lactoferrin 단독 또는 *Lactobacillus rhamnosus*

(LGG)의 병용 투여로 칸디다 집락 형성이 감소하고 침습감염의 빈도가 감소하였다고 하였으며, Romeo 등<sup>24)</sup>은 극소 저체중아에서 출생 초기부터 6주간 *Lactobacillus reuteri* 또는 *L. rhamnosus*가 함유된 probiotics의 투여로 위장관의 칸디다 집락형성이 예방되고 지발형 패혈증과 1세에 추적관찰 시 신경학적 장애가 감소하였음을 보고하였다.

### 2. 항진균제 사용

신생아 집중치료실에서 진균감염을 예방하기 위해서는 병원감염 예방에 대한 일반 지침의 실천과 위에서 언급한 위험인자를 피하는 외에 항진균제의 예방적 투여가 있다<sup>5,6,22,25)</sup>. 약물이 흡수되어 혈액과 뇌척수액 및 소변 등에 살진균(fungicidal) 농도에 도달하여 피부와 위장관, 호흡기계, 중심정맥 도관 등 여러 부위의 집락화를 막을 수 있는 방법으로 전신 정맥투여와 경구/국소투여가 있다. 전신 정맥투여는 amphotericin B를 사용한 한 보고<sup>26)</sup>를 제외한 대부분이 fluconazole을 사용하였고<sup>5,27-35)</sup>, 경구/국소투여로는 nystatin 또는 miconazole과 같은 비흡수성 항진균제를 사용하였다<sup>6,36,37)</sup>.

다음은 예방요법으로 전신 정맥용 fluconazole 또는 경구용 nystatin을 사용했던 군과 위약을 사용하거나 약물을 사용하지 않은 대조군과의 비교 및 두 약제 군(fluconazole, nystatin)을 서로 비교한 내용이다<sup>5,6,22,27-37)</sup>.

#### 1) 정맥용 Fluconazole 대 대조군

예방적으로 fluconazole을 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교한 대부분의 논문에서 침습성 진균감염의 예방효과가 인정되어, 일부 NICU에서 고위험 극소 저체중아를 대상으로 이 요법이 시행되고 있다.

① 침습성 진균감염(IFI) 예방: IFI 진단기준은 i) 정상적으로 무균이어야 할 혈액이나 뇌척수액, 소변, 골격, 관절 및 복막강이나 늑막강에서 진균이 배양되고 ii) IFI에 합당한 부검조건이 보이며 iii) 진균성 안염 또는 망막염에 합당한 안 소견과 iv) 신 초음파에서 특징적인 'fungus balls'이 보인 경우로 하였는데, 발생빈도는 예방적으로 투여한 군(<5%)이 대조군(16%)에 비해 의의 있게 낮았다<sup>5)</sup>. 정맥용 fluconazole 용량을 달리하여 비교해본 연구<sup>30)</sup>에서 용량에 따른 IFI 빈도에 차이는 없었다. 국내보고로 Kim 등<sup>10)</sup>은 VLBWI에서 fluconazole 예방요법으로 Candida 감염 발생은 의의 있게 감소하였으나 오히려 Malassezia 진균혈증이 증가하였음을 보고하였다.

② 사망률: 대조군에서의 사망률 25%에 비해 투여군에서는 10%로 의의 있게 낮았다는 보고<sup>32)</sup>가 있고, 다른 보고<sup>27,30)</sup>도 1,000g 미만에서 fluconazole 예방적 투여로 모든 칸디다 관련 사망률이 예방되었다고 보고하였으나, 메타분석 결과는 퇴원 전 사망률에 차이가 없었다<sup>5)</sup>. 정맥용 fluconazole 두 가지 용량을 비교해본 연



구<sup>30)</sup>에서도 사망률에 의미 있는 차이는 없었다. VLBWI만을 대상으로 한 Kim 등<sup>40)</sup>의 보고에서도 fluconazole 예방요법으로 사망률에 차이는 없었다.

③ 장기 신경발달 예후: 이에 대한 보고는 거의 없으며, 한 보고<sup>27)</sup>에서 생후 16개월 평가 결과 발달지연이나 감각신경장애 빈도에 차이는 없었고, 생존자의 45%에서 8-10세에 장기예후 평가에서도 차이는 없다고 하였다<sup>5)</sup>.

④ 다른 질환 이환율: 이에 대한 보고는 없었다.

⑤ 부작용 및 내성균 발생: Stevens-Johnson양 발진이나 소화기 장애, 간 또는 신기능 이상, 부정맥, 혈전성 정맥염, 경련 및 아나필락시스와 같은 임상적으로 의미 있는 부작용은 없었고, 부작용 때문에 약을 중지한 예도 없었다<sup>5)</sup>. 여러 보고<sup>5,38)</sup>에서 일주일에 두 번씩 3 mg/kg/dose를 사용하여 집락화나 감염을 야기하는 진균 사이의 최소 정지농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 저명하게 증가시키지 않았다고 하였으며, 또한 예방적 투여로 인한 내성 발생도 없다고 하였다.

⑥ 비용-효과면: 비용절감 효과를 조사한 연구<sup>29,33)</sup>에 의하면 fluconazole의 예방적 투여는 입원기간을 단축시키고 진균 치료에 드는 비용을 감소 시킴으로써 경제적 비용절감 효과가 크다고 하였다.

### 2) 경구용 Nystatin 대 대조군

미숙아의 진균 예방에서 처음으로 연구되었으며, 경구나 장내로만 투여할 수 있다.

① 침습성 진균감염(IFI) 예방: Nystatin의 예방적 투여로 침습성 칸디다 감염이 50-60% 감소되었으며, 일찍 시작할수록 예방 효과는 커지고 감염률이 낮은 NICU에서도 예방으로 인한 이득이 많으며, 특히 이 요법이 VLBWI에서 피부점막 집락화를 감소시키고 IFI 빈도도 감소시켰다는 보고<sup>36,37)</sup>가 있다. 그러나 여러 보고들을 메타분석 결과<sup>6)</sup>, 다변량 분석에서 구체적인 효과가 확실치 않고, 방법론적인 취약성 때문에 자료가 불충분하므로 임상적 가이드라인을 제시하기 위해서는 더 많은 무작위 조절연구가 필요하다. 모든 보고에서 참여자를 진균에 집락된 영아로 제한한 연구는 없었다.

② 퇴원전 사망률: 초극소 미숙아 또는 초극소 저체중아만을 대상으로 한 연구<sup>39)</sup>에서 통계적으로 유의한 감소를 발견하지 못하였고, 퇴원 이후의 결과를 조사한 연구도 없었다.

③ 장기 신경발달 예후: 이에 대한 보고는 없었다.

④ 다른 질환 이환율: 기관지 폐이형성증과 괴사성 장염 및 미숙아 망막증 발생빈도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다<sup>35)</sup>.

⑤ 부작용 및 내성균 발생: 약물반응이나 독성에 의해 약물치료를 중단할 만한 부작용은 보고되지 않았고, 내성균에 대한 보고도 없었다.

⑥ 비용-효과면: 입원기간에 대한 메타분석에서 통계적으로

유의한 차이는 없었다<sup>6,35)</sup>.

### 3) 정맥용 Fluconazole 대 경구용 Nystatin

Aydemir 등<sup>35)</sup>은 1,500 g 미만의 극소 저체중아에서 무작위 대조실험으로 fluconazole과 nystatin 및 위약군에서의 침습성 진균 감염 빈도를 비교한 결과, fluconazole 사용군(3.2%)과 nystatin 사용군(4.3%) 모두 위약군(16.5%)에 비해 현저히 감소하였으며, fluconazole군과 nystatin군 사이에 차이는 없었고 퇴원 전 사망률에도 차이가 없어 Violaris 등<sup>34)</sup>의 보고와 유사하였지만, 영향을 미칠 수 있는 중요한 인자들을 배제하기 위해서는 대규모의 연구가 더 필요하다고 하였다. 두 연구<sup>34,35)</sup> 모두 대상에 26주 미만이거나 600 g 미만인 미숙아는 없었지만, 생존 환아에서 기관지 폐이형성증과 괴사성 장염 및 미숙아 망막증 발생 빈도에 유의한 차이는 없었고 입원기간에도 차이는 없었다. 또한 약물 반응이나 독성에 의해 약물 치료를 중단할 만한 부작용에 대한 보고도 없었으며, 장기간의 신경발달 예후에 대해 비교한 보고는 없었다. 어떤 연구에서도 초극소 미숙아나 저체중아만을 대상으로 한 연구는 없었으며, 참여자를 진균집락을 가진 영아로 제한한 연구도 없었다.

요약하여 항진균 예방법 두 가지를 비교해보면(Table 2), fluconazole은 i) 재태중량이 적고 1,000 g 미만의 고위험 미숙아에서도 안전하게 사용할 수 있으며, ii) 일주일에 두 번 투약하면 되는 편리함이 있고, iii) 장폐색이나 괴사성 장염, 장천공 등의 소화기 질환 및 혈역학적으로 불안정한 상태에서도 사용할 수 있으며, iv) 중심정맥 도관의 집락을 막을 수 있고, v) 침습성 진균감염에 대한 예방 효과가 80-90%로 더 크고 비용-효과가 큰 반면, nystatin은 i) 금식일 경우 투여하지 못하고 ii) 삼투압이 매우 높아 괴사성 장염을 일으킬 수 있으며, iii) 중심정맥 도관의 집락을 막지 못하고, iv) 침습성 진균 감염 예방효과도 50-60%로 더 낮고 비용-효과도 적기 때문에 대부분의 경우 fluconazole 정맥투여를 더 선호한다<sup>5,6,22)</sup>.

## 항진균제 투여 시기와 기간

예방적 항진균제의 투여는 대부분 고위험 환아에서 위험인자가 추가되었거나 칸디다 감염이 가장 흔하게 일어나는 시기인 즉, 장관의 영양이나 항생제 사용 및 소화기 질환 등으로 중심 또는 말초혈관 정맥로가 필요로 하는 시기에 시작한다<sup>2)</sup>. 진균감염에 대한 예방효과를 최대한 유지하면서 약물 노출기간과 비용 및 진균 내성을 최소로 줄여보기 위해 항진균제 투여 시기를 늦추어 본 결과, 효과는 있었지만 생후 1일 이내에 시작하는 것만큼 효율적이지 않았으며 비용-효과가 덜하였다<sup>29)</sup>. 또한 집락이 될 때까지 기다린 다음 늦게 시작한 보고도 있었는데, 연구 계획서의 75%에서만 순응도를 보여 적격한 환자의 누락으로 효과가 적었을 수도 있지만 생후 2-3일 이내에 시작하는 것보다 약 30% 가량 효과가 적

Table 2. Comparison of Fluconazole vs. Nystatin Prophylaxis\*

	Fluconazole	Nystatin
Route of Administration	Given IV, can be given in infants with NEC, FBP, ileus or GI diseases	Given enterally, cannot be given if NEC, FBP, GI disease or ileus
Effect on Colonization	Decreases CVC, skin, GI and respiratory colonization	Only decreases GI colonization
Level of Evidence	Multiple RCT's with significant efficacy (A-I) Efficacy and safety data in over 3100 infants in 14 studies	Only one RCT with no effect on BSIs, only significant decrease in UTIs in <1,250 g intubated infants
Efficacy	~90% decrease in ELBWIs	Retrospective studies with ~55% decrease in ELBWIs
Extreme Preterm Infants Data	Efficacy ↓ 95% in <750 g ↓ 88% in <27 weeks ↓ 85% in <1,000 g	Few infants <750 g or <25 wks Retrospective studies lack data on safety and susceptibility patterns
Combined Outcome <sup>†</sup>	10% (FP) vs. 25% (placebo) patients from RCTs	N/A
Effect on Mortality	<i>Candida</i> -related mortality decreased by 96%	N/A
Osmolarity	300 mOsm/L	3002 mOsm/L
Resistance	No <i>C. albicans</i> resistance Rare for non- <i>albicans</i> resistance	No data, Not examined critically
Dosing Frequency	Twice-a-week dosing	Dosing 3-4 times per day
Cost	Costs less	Costs more
Cost Benefit	4-wk prophylaxis: \$144 Reduced healthcare cost of ICI by >\$500,000 over 18 months	4-wk prophylaxis: \$314 -

Abbreviations: BSIs, bloodstream infections; CVC, central venous catheter; ELBW, extremely low birth weight (<1,000 g); FBP, focal bowel perforation; FP, fluconazole prophylaxis; GI, gastrointestinal tract; ICI, invasive *Candida* infections (blood, urine, cerebrospinal fluid, or peritonitis); IV, intravenous; N/A, not available from published data; NEC, necrotizing enterocolitis; RCT, randomized controlled trial; UTIs, urinary tract infections.

\*From Kaufman DA. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1769-78 [22].

<sup>†</sup>Includes invasive candida infection and/or mortality.

었다<sup>39)</sup>. 따라서 예방효과를 극대화하기 위해서는 반드시 생후 첫 1-2일 이내에 시작하는 것이 좋겠다.

투여 기간은 환아가 얼마나 빨리 완전 장관영양에 도달하여 중심정맥 도관이 제거되는가에 차이가 날 수 있지만, 1,000 g 미만 또는 27주 미만인 경우 보통 4-6주 정도 투여한다<sup>40)</sup>. 종합적으로, 초극소 저체중아에서 내성균 출현 없이 진균감염 예방에 가장 효과적이면서 내성균 발생을 최소화하고, 안전하며 간단한 방법은 fluconazole 1회 3 mg/kg/dose로 생후 1-2일 이내에 시작하여 1주일 2회 정맥로가 더 이상 필요하지 않을 때까지 대개 4-6주간 주는 방법이 추천되고 있다<sup>38)</sup>.

## 결론

신생아 집중치료의 발전으로 극소 저체중아의 생존율은 향상되고 있음에도 불구하고, NICU내에서의 진균감염은 증가하는 추세이다. 출생체중과 재태주령이 작을수록 발생위험이 크고 사망률이 높으며 심각한 신경발달 장애 등의 합병증도 높으므로 이를

줄이기 위한 예방책이 절실히 필요한 실정이다. 산전 고위험 산모 관리를 철저히 관리하여 조산을 예방하고 산모의 *Candida* 감염을 철저히 치료하며, NICU내에서 적극적인 손 씻기와 무균적 처치, 기관 튜브와 중심정맥 도관의 관리 등 감염 예방에 대한 일반지침을 철저히 실천하고 위험 약물 사용을 제한하며, 조기 장관영양과 모유수유를 적극 권장한다. 또한 진균감염 빈도가 높은 NICU인 경우, 1,000 g 미만 또는 27주 미만 초극소 미숙아를 대상으로 진균 집락형성과 침습감염을 줄이기 위해 fluconazole (3 mg/kg/d)을 1주일 2회 생후 4-6주간 또는 정맥도관이 필요한 시점까지 투여하는 방법이 추천되고 있다. 그러나 이를 적극적으로 권장하기 위해서는 항진균 투여에 따른 장기 신경발달 예후와 내성균 발생 및 *Malassezia* 감염 증가에 관한 대규모 추가적인 연구가 나와야 할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehren-

- kranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- 2) Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neuro-developmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92.
  - 3) Robinson JL, Davies HD, Barton M, O'Brien K, Simpson K, Asztalos E, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care - a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2009;9:183.
  - 4) Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012;54:331-9.
  - 5) Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003850.
  - 6) Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD003478.
  - 7) Han JM, Lee HY, Kang MJ, Ko SY, Chang YS, Park WS. Neonatal systemic candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1052-8.
  - 8) Kim DH, Lee JA, Jo HS, Park KR, Park JD, Kim BI, et al. Systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: a 8-year experience. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:33-45.
  - 9) Choi IS, Lim SH, Cho CY, Choi YY, Hwang TJ. Prevalence and risk factors of candida sepsis in neonatal intensive care unit. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:836-46.
  - 10) Kim SY, Lee SJ, Kim MJ, Song ES, Choi YY. Fluconazole prophylaxis in high-risk, very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:636-42.
  - 11) Lee SW, Lee JE, Lee JY, Lee HS, Lee JH, Sung IK. Systemic candida infection in very low birth weight infants: epidemiological features over 5 years. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:190-6.
  - 12) Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, et al. Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 284-9.
  - 13) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
  - 14) Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1994;124:789-94.
  - 15) Huang YC, Li CC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Wu JL, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:819-22.
  - 16) Manzoni P, Mostert M, Latino MA, Pugni L, Stolfi I, Decembrino L, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. Clinical characteristics and response to prophylactic fluconazole of preterm VLBW neonates with baseline and acquired fungal colonisation in NICU: data from a multicentre RCT. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S60-4.
  - 17) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
  - 18) Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2009;36:1-13.
  - 19) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
  - 20) Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
  - 21) Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics* 2000;105:1041-5.
  - 22) Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1769-78.
  - 23) Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1421-8.
  - 24) Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol* 2011; 31:63-9.
  - 25) Kim CS. Prevention of invasive candida infections in the neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:15-22.
  - 26) Arrieta AC, Shea K, Dhar V, Cleary JP, Kukreja S, Morris M, et

- al. Once-weekly liposomal amphotericin B as *Candida* prophylaxis in very low birth weight premature infants: a prospective, randomized, open-label, placebo-controlled pilot study. *Clin Ther* 2010;32:265-71.
- 27) Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
- 28) Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107: 293-8.
- 29) Uko S, Soghier LM, Vega M, Marsh J, Reinersman GT, Herring L, et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1243-52.
- 30) Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al.; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomised trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;356:2483-95.
- 31) Parikh TB, Nanavati RN, Patankar CV, Rao S, Bisure K, Udani RH, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Indian Pediatr* 2007;44:830-7.
- 32) Kaufman D. Fluconazole prophylaxis decreases the combined outcome of invasive *Candida* infections or mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2008;122:1158-9.
- 33) Rueda K, Moreno MT, Espinosa M, Sáez-Llorens X. Impact of routine fluconazole prophylaxis for premature infants with birth weights of less than 1250 grams in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1050-2.
- 34) Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2010;27:73-8.
- 35) Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F164-8.
- 36) Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F275-8.
- 37) Howell A, Isaacs D, Halliday R; Australasian Study Group For Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94: F429-33.
- 38) Kaufman DA. "Getting to Zero": preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl 2:S45-9.
- 39) Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006;49:484-92.
- 40) Weitkamp JH, Ozdas A, Lafleur B, Potts AL. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure. *J Perinatol* 2008;28:405-11.