

외음질 칸디다증에서 *Candida albicans*의 Azole 감수성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 산부인과학교실,
중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실¹, 진단검사의학교실²

김계현 · 김태형¹ · 이미경²

= Abstract =

Susceptibilities to Azoles of *Candida albicans* in Vulvovaginal Candidiasis

Kye Hyun Kim, Tae-Hyoung Kim¹ and Mi-Kyung Lee²

Department of Obstetrics and Gynecology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine; Departments of Urology¹ and
Laboratory Medicine², Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: There are limited data regarding the antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing recurrent vulvovaginal candidiasis.

Objective: The aim of the present study was to evaluate the effect of azoles susceptibilities on treatment failure and recurrence of vulvovaginal candidiasis.

Methods: Species identification was performed on 84 vaginal *Candida* isolates collected from October 2008 to June 2010 from 404 patients with suspected vulvovaginitis. MICs of *C. albicans* (26 isolates) to fluconazole, itraconazole, and voriconazole were tested by broth microdilution method of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A2.

Results: *C. albicans* was the most frequently isolated (88.1%). All isolates were susceptible to fluconazole, itraconazole, and voriconazole. Trailing growth was found in treatment success group (10.0%) and treatment failure group (33.3%).

Conclusions: The results of this study suggest the possibility that trailing growth have influence on treatment failure of vulvovaginal candidiasis. [Kor J Med Mycol 2011; 16(1): 24-30]

Key Words: Recurrent vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, Azole susceptibility

서 론

외음질 칸디다증 (Vulvovaginal candidiasis)은 세

접 수 일: 2011년 3월 5일, 수정일: 2011년 3월 18일
최종승인일: 2011년 3월 23일

†별책 요청 저자: 이미경, 140-757 서울시 용산구 한강로
3가 65-207, 중앙대학교용산병원 진단검사의학과

전화: (02) 6299-2719, Fax: (02) 6298-8630

e-mail: cpworld@cau.ac.kr

*이 논문은 2008년도 정부(교육인적자원부)의 재원으로
한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (KRF-
2008-531-1-E00017).

균성 외음질염 다음으로 흔한 감염성 외음질염의
원인으로 외음질염 원인균의 약 20~25%를 차지
하고 있으며, 사춘기 이전에는 드물지만 25세 이
후 여성의 거의 절반에서 최소한 1번의 감염을
경게 되어 결국 모든 여성의 약 75%에서 일생
동안 1번 이상의 외음질 칸디다증을 경험하게 되
는 매우 흔한 질환이다¹. 또한 성인 여성의 5~
8%에서는, 1년에 4회 이상의 외음질 칸디다증이
발생하게 되는 재발성 외음질 칸디다증 (recurrent
vulvovaginal candidiasis, RVVC)으로 일상생활에
영향을 받을 정도의 고통을 받고 있으며², 특히

외음질 칸디다증의 85~95%는 *Candida albicans*에 의해 발생하고 있어 *C. albicans*에 의한 RVVC는 가임 여성에게 심각한 문제로 남아 있다³. 한편 RVVC의 발생 빈도는 여러 가지 위험인자들, 즉 유전, 임신, 장기간의 항생제 요법, 당뇨, corticosteroid 치료, 경구 피임약의 사용, 자궁 내 피임장치의 사용, 난혼의 증가 등에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다⁴.

RVVC는 칸디다가 완전히 제거되어 치료된 후 위장관이나 성적 접촉에 의해 다시 질내로 칸디다가 유입되는 외인성 재감염 (reinfection)과, 원인균의 독력 (virulence)과 숙주 요인에 의한 원인균의 불완전한 제거 등으로 인해 동일 균주에 다시 감염되는 재발 (relapse)의 두 가지로 설명할 수 있다. 이전에 감염되었던 동일 균주에 의한 외음질 칸디다증과⁵ 단기 항진균 요법 후 1달 이내에 재발된 외음질 칸디다증 여성에서 재집락화 비율이 특별히 높다는 보고는⁶ RVVC가 재감염보다는 재발에 의해 발생한다는 것을 지지하고 있다.

RVVC의 병인과 선행 위험인자에 관한 연구가 많이 보고되어 있지만, 아직까지 질내 집락화에서 치료 실패나 RVVC으로의 진행과정에 대한 연구와 이 과정에서 주요 원인균인 *C. albicans*의 특성에 관한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 외음질 칸디다증 환자의 질 분비물 배양을 시행하여 칸디다 균종을 확인하고, 초감염으로 *C. albicans*가 분리된 환자의 추적 검사를 통하여 치료 성공군, 치료 실패군, 그리고 재발균으로 분류하여 각 군에서 분리된 *C. albicans*를 대상으로 azole계 항진균제 감수성 검사를 시행함으로써 외음질 칸디다증의 치료 실패 및 재발에 azole 항진균제 감수성 양상이 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

2008년 10월부터 2010년 6월까지 외음질염 증상을 주소로 중앙대학교용산병원의 산부인과를

방문하여 질 분비물 배양이 의뢰된 총 404명의 환자로부터 총 520건의 배양이 의뢰되어 진균 배양을 시행하였고, 효모양 진균이 자랐을 경우 Sabouraud dextrose agar (SDA)에 계대배양하여 사람 혼주혈청을 사용한 발아관 시험 또는 VITEK 2 ID-YST system (bioMérieux Inc. Hazelwood, MO, USA)을 이용하여 제조사의 지침에 따라 균종 동정을 시행하였다.

외음질 칸디다증의 초감염으로 *C. albicans*가 배양되어 3개월까지 추적 검사가 가능하였던 18명의 환자에서 분리된 총 26균주의 *C. albicans*를 대상으로 fluconazole, itraconazole 및 voriconazole에 대한 항진균제 감수성 검사를 시행하였으며, 균주는 50% glycerol에 풀어 -70°C에 보관하였다. 항진균제 감수성 검사는 정도관리를 위하여 표준 균주 *C. parapsilosis* ATCC 22019와 *C. krusei* ATCC 6258을 매 검사 시 사용하였으며, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A2 지침에 따라 액체미량희석법 (broth microdilution)으로 시행하였다⁷. Fluconazole (Diflucan, Pfizer Inc., Korea) 분말은 멸균 증류수에, itraconazole (Sigma-Aldrich Co., St, Louis, MO, USA)과 voriconazole (Pfizer Inc.)은 dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich Co.)에 각각 녹여 원액을 만든 후 필요한 양만큼 분주하여 -70°C에 보관하였다. 각각의 항진균제는 멸균 증류수와 RPMI 배지로 희석하여 fluconazole은 64~0.125 µg/mL, itraconazole과 voriconazole은 16~0.03 µg/mL의 농도로 만들고, 96 well plate (FALCON MICROTTEST™ U-Bottom, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)의 1번에서 10번 well에 100 µL씩 분주하였으며, 성장대조 (growth control)와 배지대조 (purity control)를 위하여 11번과 12번째 well에 항진균제가 없는 RPMI 배지를 각각 100 µL와 200 µL씩 분주하여, 즉시 사용하거나 -70°C에 보관하였다.

-70°C에 보관 중인 균주를 SDA에 35°C로 2번 계대배양하여, 0.85% 식염수에 균을 풀어 잘 섞은 후 0.5 McFarland 탁도로 맞추고, 이 균액을 멸균 증류수로 1:1,000으로 희석하여 준비된 96

well plate의 1번에서 11번 well에 100 µL씩 분주 하였다. 균이 집중된 96 well plate는 35°C에서 48 시간까지 배양하면서 24시간과 48시간 배양 후 육안 판독으로 성장대조 well에 비하여 50% 이상 성장이 억제된 well을 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)로 판독하였으며, MIC의 최종 판정은 24시간 배양 후 육안 판독한 결과를 기준으로 하였다.

*C. albicans*에 의한 외음질 칸디다증 환자의 분류는 초감염 후 치료 2주 이내에 칸디다 배양 음성을 보이고 3개월까지 지속적으로 칸디다가 배양되지 않은 치료 성공군 (I 군), 초감염 후 치료 2주까지도 계속 칸디다가 배양된 치료 실패군 (II 군), 그리고 초감염 후 치료 2주 이내에 칸디다 배양 음성을 보였으나 3개월 내에 칸디다가 다시 자란 재발군 (III 군)으로 분류하였다. 본 연구는 중앙대학교용산병원의 IRB 승인 후 수행하였다.

결 과

외음질염 증상을 주소로 질 분비물 배양이 의뢰된 404명의 환자로부터 총 520건의 배양이 의뢰되어, 이중 84균주의 칸디다가 분리되었다. 질 분비물에서 분리된 84균주의 칸디다 균종 분포는 *C. albicans*가 74균주 (88.1%)로 가장 많았고, *C. glabrata*가 3균주 (3.6%), *C. tropicalis*와 *C. famata*가 각각 1균주씩 분리되었고 나머지 5균주는 정확하게 동정되지 않았다.

외음질 칸디다증의 치료 실패 및 재발에 azole계 항진균제 감수성 양상이 미치는 영향을 평가하기 위하여 외음질 칸디다증의 초감염으로 *C. albicans*가 배양되어 3개월까지 추적 검사가 가능하였던 18명의 환자를 3군으로 분류하고, 이들에게서 분리된 총 26균주의 *C. albicans*를 대상으로 하여 fluconazole, itraconazole 및 voriconazole에 대한 항진균제 감수성 검사를 시행하였다. 24시간 배양 후 육안 판독한 MIC 결과를 기준으로 하였을 때, 치료 실패군과 재발군에서 분리된 *C.*

*albicans*를 포함한 26균주 모두 3가지 azole 항진균제에 감수성이었으며, 또한 치료 실패군과 3개월 이내에 칸디다가 다시 배양된 재발군의 동일 환자에서 분리된 균주들의 감수성 결과도 1회씩 배수 이내에서 MIC가 동일하였다 (Table 1).

한편, 26균주 중 5균주에서 24시간 판독 시엔 감수성이지만 48시간 판독 시에는 내성으로 판독되는 trailing 성장 현상을 보였으며, 이들 균주는 치료 성공군 (I 군)에서 분리된 1균주와 치료 실패군 (II 군)에서 분리된 4균주였다 (Table 1).

고 찰

외음질 칸디다증 환자에서 분리된 칸디다 균종 분포는 대상이 되는 연구 집단뿐 아니라 지역에 따라 매우 다양한 것으로 보고되고 있다. 미국, 유럽, 오스트레일리아, 중국 등 대부분 지역에서는 *C. albicans* (76~90%)가 가장 흔히 분리되고 있으며, 그 다음으로 *C. glabrata* (3~16%)가 많이 분리되고 있다⁸⁻¹¹. 반면 중국을 제외한 아시아 일부 지역과 아프리카에서는 상대적으로 *C. albicans*가 20~47%로 적게 분리되고 *C. glabrata*가 30~50%로 많이 분리되는 것으로 조사되었다¹²⁻¹⁴. 국내에서는 미국, 유럽, 중국 등과 같은 빈도로 *C. albicans* (88~93%)와 *C. glabrata* (7~12%)가 분리되고 있으며^{15,16}, 본 연구에서도 외음질 칸디다증 환자에서 분리된 84균주의 칸디다 균종 중 *C. albicans*가 74균주 (88.1%)로 가장 많았고 *C. glabrata*가 3균주 (3.6%) 동정되어, 이전 국내 보고와 유사한 칸디다 균종 분포를 보였다. 또한 *C. albicans* 이외의 칸디다 균종이 전체 외음질 칸디다증 환자에 비하여 RVVC 환자에서 더 많이 분리되고 있는 것으로 보고되고 있지만^{10,17}, 본 연구에서 분리된 칸디다 중에서 *C. albicans* 이외의 칸디다 균종의 분리 빈도가 11.9%로 비교적 낮았고 추적 검사에서 동일한 균종이 분리되지 않아, *C. albicans* 이외의 칸디다 균종이 외음질 칸디다증의 치료 실패와 재발에서의 의미를 평가할 수 없었다.

Table 1. In vitro susceptibilities of *Candida albicans* against three azoles

Pt group	Pt No	Sampling date	<i>C. albicans</i> culture	Flu MIC		Itra MIC		Vori MIC	
				24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
I	1	Jan 12, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	2	Jan 16, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	3	Mar 20, 2009	G	0.25	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
	4	Mar 28, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	5	May 15, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.06	0.015	0.03
	6*	May 15, 2009	G	0.25	16	0.03	8	0.015	8
	7	July 7, 2009	G	0.25	1	0.03	0.03	0.015	0.015
	8	Nov 23, 2009	G	0.125	0.5	0.015	0.03	0.015	0.03
	9	Dec 19, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	10	Jan 13, 2010	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
II	11	Dec 26, 2008	G	0.125	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
		Jan 9, 2009	G	0.125	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
	12	Mar 4, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
		Mar 20, 2009	G	0.125	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	13	Mar 28, 2009	G	0.125	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
		Apr 15, 2009	G	0.25	0.5	0.03	0.03	0.015	0.015
	14*	Dec 3, 2009	G	0.25	64	0.03	8	0.015	8
		Dec 22, 2009	G	0.25	64	0.03	8	0.015	8
	15	Dec 28, 2009	G	0.25	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
		Jan 11, 2010	G	0.25	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
16*	Mar 11, 2010	G	2	64	0.25	8	0.125	8	
	Mar 30, 2010	G	1	64	0.25	8	0.06	8	
III	17	Mar 20, 2009	G	0.125	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
		Apr 6, 2009	NG						
		Jun 2, 2009	G	0.25	0.25	0.015	0.015	0.015	0.015
	18	Dec 28, 2009	G	0.25	0.25	0.015	0.03	0.015	0.015
		Jan 11, 2010	NG						
		Feb 17, 2010	G	0.25	0.25	0.015	0.03	0.015	0.015

*: Trailing isolates

Abbreviation: MIC, Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/mL}$); G, Growth; NG, No growth; Flu, Fluconazole; Itra, Itraconazole; Vori, Voriconazole; Pt, Patient; I, Treatment success group; II, Treatment failure group; III, Relapse group

RVVC 환자에서 재감염 또는 재발로 분리되는 칸디다 균주들의 유전적 관련성에 관하여 3가지 시나리오가 알려져 있는데, 첫째, 유전적 변이가

없는 안정된 단일 균주의 유지, 둘째, 미세진화 (microevolution)와 같은 작은 유전적 변이가 있는 동일 균주의 유지, 셋째, 균주 교체 등으로 설명

되고 있다¹⁸. 가장 우세한 시나리오는 단일 균주의 유지, 즉 동일한 균주에 의한 재발로 생각되고 있으며 이러한 RVVC 환자에서 연속적으로 분리된 균주의 약 56%에서 작은 유전적 변이가 있는 것으로 보고되기도 하여¹⁸, RVVC는 작은 유전적 변이가 진행된 동일 균주에 의한 재발로 간주되고 있다.

전세계적으로 *C. albicans*의 fluconazole 내성 감시 프로그램은 주로 혈액을 포함한 무균 검체에서 분리된 균주를 대상으로 시행하였으며, 아직까지 내성 빈도는 1% 이하로 매우 낮은 것으로 보고되고 있다¹⁷. 국내에서 분리된 *C. albicans*의 fluconazole 내성 빈도도 혈액을 포함하여 각종 임상 검체에서 분리된 *C. albicans* 모두 1% 이하의 매우 낮은 내성 빈도를 보인 것으로 보고되어 있으며¹⁹, 본 연구에서도 24시간 배양 후 판독한 결과를 기준으로 하였을 때 fluconazole을 포함한 azole계 약제에 내성인 *C. albicans*는 없었다. 그러나 의사의 처방 없이 구입이 가능한 항진균제로 인해 자가 진단에 의한 불필요한 항진균제의 사용 증가와 RVVC에 대한 장기간의 항진균제 치료는 외음질 칸디다증 환자에서 분리되는 *C. albicans*의 azole 내성 출현의 위험 요인으로 인식되고 있다.

현재 사용중인 fluconazole에 대한 감수성과 내성 기준은 칸디다혈증이나 구인두 칸디다증 환자에서의 임상적 결과에 근거하여 결정된 것이고²⁰, 외음질 칸디다증 환자에서 분리되는 *C. albicans*의 거의 대부분이 fluconazole에 감수성이기 때문에 RVVC에서 *C. albicans*의 fluconazole MIC의 임상적 관련성을 평가하기는 어렵다. 그러므로 추가적인 연구를 통하여 외음질에서 분리되는 *C. albicans*를 대상으로 fluconazole MIC의 감수성 기준에 대한 검증이 필요하다고 사료된다.

본 연구에서 azole계 항진균제 감수성 검사를 시행한 총 26균주 중 5균주에서 24시간 판독 시엔 감수성이지만 48시간 판독 시에는 내성으로 판독되는 trailing 성장 현상을 보였으며, 이들 균주는 치료 성공군 (I 군)에서 분리된 1균주와 치

료 실패군 (II 군)에서 분리된 4균주로 치료 성공군의 10.0%와 치료 실패군의 33.3%를 차지하였다. Trailing 성장 현상은 액체 희석법에 의한 azole계 항진균제 감수성 검사에서 MIC 보다 높은 농도에서 집락수는 감소되었지만 지속적으로 자라는 칸디다의 성장 현상으로, 현재까지 내성보다는 감수성으로 분류해야 한다는 개념이 지배적이다. *C. albicans*에서의 trailing 성장 현상의 빈도는 fluconazole에 대한 검사에서 18.2%, itraconazole에서는 16.3%로 보고된 바 있다^{21,22}. 아직까지 trailing 성장 현상의 원인이나 임상적 의미에 관하여 알려진 바는 거의 없지만, trailing 성장 현상이 없으면서 fluconazole에 감수성이 저하된 *C. albicans*에 비하여 trailing 성장 현상을 보이면서 fluconazole에 감수성인 *C. albicans*에서 azole계 약제 내성의 한 기전으로 생각되고 있는 *ERG11*의 이형접합 점돌연변이가 더 많이 관찰되고 약제 내성과 관련된 유전자들의 발현이 다른 양상을 보인 이전 연구에서²², trailing 성장 현상이 약제 내성에 관여할 수도 있다는 가능성을 추측해 볼 수 있다. 또한 본 연구에서 초감염 후 3개월까지 추적 검사가 가능하였던 환자들을 3군으로 분류하고, 이들 환자군에서 각각 분리된 *C. albicans*의 항진균제 감수성 검사를 시행하여 치료 성공군의 10%와 치료 실패군의 33.3%에서 trailing 성장 현상이 발생함을 확인할 수 있었으며, 본 연구결과를 통하여 외음질 칸디다증 환자에서의 일상적인 치료 실패에 trailing 성장 현상이 영향을 줄 가능성을 추측할 수 있었다. 그러나 본 연구는 연구에 포함된 균주수가 적고, 외음질 칸디다증의 치료 실패나 재발에 영향을 줄 수 있는 숙주측과 병원균의 다양한 위험 요소들에 대한 분석이 없는 제한점을 가지고 있다. 따라서 외음질 칸디다증 환자에서의 치료 실패와 trailing 성장 현상의 관련 가능성을 객관적으로 증명하기 위하여, 추후 trailing 성장 현상과 관련된 표현형적 비교 연구 및 유전학적 기전 연구, 숙주와 칸디다의 병원과 관련된 위험 요소 평가 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결 론

본 연구에서는 외음질 칸디다증 환자의 질 분비물 배양을 시행하여 칸디다 균종을 확인하고, 추적 검사를 통하여 치료 성공균, 치료 실패균, 그리고 재발균으로 분류하여 각 군에서 분리된 *C. albicans*를 대상으로 azole계 항진균제 감수성 검사를 시행하여 외음질 칸디다증의 치료 실패 및 재발에 azole계 항진균제 감수성 양상이 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 질 분비물 배양이 의뢰된 404명의 환자로부터 총 520건의 배양이 의뢰되어 84균주의 칸디다가 분리되었으며, 이중 *C. albicans*가 74균주 (88.1%)로 가장 많았다. 칸디다증의 초감염 후 3개월까지 추적 검사가 가능하였던 18명의 환자에서 분리된 26균주의 *C. albicans*는 모두 azole계 항진균제에 감수성이었으나 치료 성공군에서 분리된 1균주 (10%)와 치료 실패군에서 분리된 4균주 (33.3%)에서 trailing 성장 현상을 보여, 외음질 칸디다증 환자에서의 일상적인 치료 실패에 trailing 성장 현상이 영향을 줄 수 있을 것으로 사료되었다.

REFERENCES

1. Sobel JD. Vaginitis. N Engl J Med 1997;337:1896-1903
2. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:203-211
3. Nikitin MV, Artemova LV, Kravtsov EG, Dalin MV, Radzinskii VE, Doyle RJ. Study of *Candida albicans* strains isolated from women with various forms of vaginal candidiasis. Bull Exp Biol Med 2003;135: 276-280
4. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. Lancet 2007; 369:1961-1971
5. Vazquez JA, Sobel JD, Demitriou R, Vaishampayan J, Lynch M, Zervos MJ. Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis 1994;170:566-569
6. Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. Ann N Y Acad Sci 1988; 544:547-557
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved Standard M27-A2. Wayne, PA, USA. 2002.
8. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, et al. Survey of vaginal flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J Clin Microbiol 2008;46:1501-1503
9. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 110:66-72
10. Holland J, Young ML, Lee O, C-A Chen S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. Sex Transm Infect 2003; 79:249-250
11. Fan SR, Liu XP, Li JW. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. J Obstet Gynaecol Res 2008;34:561-566
12. Mohanty S, Xess I, Hasan F, Kapil A, Mittal S, Tolosa JE. Prevalence & susceptibility to fluconazole of *Candida* species causing vulvovaginitis. Indian J Med Res 2007;126:216-219
13. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. Scand J Infect Dis 2007;39:584-588
14. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede AP. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. Rev Iberoam Micol 2003;20:60-63

15. Kim JH, Cho CH, Park HM, Bae DH. A clinical evaluation of fluconazole as a single dose treatment for vaginal infections with *Candida*. Korean J Obstet Gynecol 1992;35:1309-1316
 16. Shin JH, Kim HR, Lee JN. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from clinical specimens during the past six years. Korean J Clin Microbiol 2004;7:164-170
 17. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbiol 2005;43:2155-2162
 18. Lockhart SR, Reed BD, Pierson CL, Soll DR. Most frequent scenario for recurrent *Candida* vaginitis is strain maintenance with "substrain shuffling": demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca3, C1, and CARE2. J Clin Microbiol 1996;34:767-777
 19. Lee MK, Yong D, Kim M, Kim MN, Lee K. Species Distribution and Antifungal Susceptibilities of Yeast Clinical Isolates from Three Hospitals in Korea, 2001 to 2007. Korean J Lab Med 2010;30:364-372
 20. Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:354-356
 21. Arthington-Skaggs BA, Lee-Yang W, Ciblak MA, Frade JP, Brandt ME, Hajjeh RA, et al. Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution MIC end point determination and evaluation of a sterol quantitation method for in vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing *Candida* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2477-2481
 22. Lee MK, Williams LE, Warnock DW, Arthington-Skaggs BA. Drug resistance genes and trailing growth in *Candida albicans* isolates. J Antimicrob Chemother 2004;53:217-224
-