

칸디다뇨의 역학과 치료

중앙대학교 의과대학 감염내과, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과¹

정진원 · 이은정¹ · 우준희¹

= Abstract =

Epidemiology and Management of Candiduria

Jin-Won Chung, Eun Jung Lee¹ and Jun Hee Woo¹

Department of Infectious Diseases, Chung-Ang University College of Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center¹, Seoul, Korea

Candiduria is often observed in hospitalized patients. Candiduria is neither a symptom nor a sign, and it is not a disease definitely. Yeasts in urine can be detected in patients who have bladder colonization, and in patients who have upper urinary tract infection that developed either from ascending infection or hematogenous spread. Unfortunately, there are no diagnostic methods that reliably distinguish infection from colonization. Asymptomatic nosocomial candiduria does not frequently require treatment intervention, because morbidity is low and ascending infection and candidemia are rare complications. Although there is a guideline actually for treatment of candiduria has been suggested by Infectious diseases Society of America, it was based almost on expert opinions and experience rather than controlled clinical trials. For candida cystitis, the first-line treatment is oral fluconazole and ascending pyelonephritis usually requires the administration of systemic antifungal agents with or without correction of the obstruction or surgical intervention. [Kor J Med Mycol 2008; 13(3): 115-120]

Key Words: Candiduria, Colonization, Urinary tract infection

서 론

칸디다증은 소변에서 동정되는 진균 중 가장 흔하며 진균성 요로감염의 주원인이다¹. 정상적인 요로계를 가진 경우 지역사회 획득 칸디다 요로감염은 드물게 발생하기 때문에 칸디다에 의한 요로감염이나 무증상 칸디다뇨는 대부분 병원에서 획득하는 감염으로 간주되고 있다. 그러나 칸디다뇨는 병원입원환자에서 흔히 관찰되지만 증상이 있는 경우나 없는 경우 모두 질환으로 진단하기에 많은 어려움이 있다.

최근에 면역저하제 치료를 비롯한 광범위 항생제 사용과 침습적 장치의 사용으로 칸디다종에 의한 인체감염이 증가하고 있어서 칸디다뇨의 중요성은 증가되고 있다^{2,3}. 소변에서의 칸디다의 분리는 신우신염을 비롯한 치료를 요하는 요로감염인지 단순히 집락화 되어 있는 것인지 아직 그 임상적 의미에 있어서 논란이 되고 있다. 칸디다뇨를 가진 환자의 대부분은 요로감염을 시사하는 증상이 없고 단지 설명할 수 없는 발열이나 백혈구 증가 소견, 소변이 탁해지거나 냄새가 난다는 등의 애매한 이유로 소변배양검사를 하는 경우가 많다. 또한 놀랍게도 많은 수의 노배양을 시행하지만 칸디다뇨의 임상적 의미를 확인하기 위하여 추적검사를 하는 경우는 드물다⁴.

[†]별책 요청 저자: 우준희, 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과
전화: (02) 3010-3300, Fax: (02) 3010-6970
e-mail: junheewoo@amc.seoul.kr

역학 (Epidemiology)

칸디다뇨는 건강한 사람에서는 약 1% 정도 발견되는데 이중 반은 당뇨나 항생제를 사용한 환자였다^{2,3}. 반면에 진균에 의한 요로감염과 칸디다뇨는 입원환자에서, 특히 도뇨관을 유지한 환자에서 급격히 증가되고 있다. Platt 등⁵의 보고에 의하면 도뇨관에 의한 요로감염의 26.5%가 진균 원인이었고, 중환자실 입원환자에서의 발생이 가장 높다. 최근 외과계 중환자실에서 분리되는 소변의 미생물 중 칸디다종이 가장 흔한 균종 중 하나이고 병원획득 요로감염의 10~15%가 칸디다종에 의한다^{3,6-8}.

병인 (Pathogenesis)

칸디다뇨의 의미를 결정하기 어려운 이유는 질환의 발생경로가 혈행성 또는 상행성이 같은 빈도로 분포하기 때문이다. 요로감염의 가장 흔한 원인인 대장균을 비롯한 대부분의 그람음성균은 방광에서부터 신장으로의 상행성 경로로 요로감염을 일으키고 혈행성으로는 거의 일으키지 않는 것과는 확연히 다른 발생경로이다. 대표적인 혈행성 감염의 예는 포도알균이다. 따라서 포도알균이 뇨배양검사서 동정된다면 균혈증이나 심내막염이 없더라도 반드시 추적검사가 요구되는 것이다⁹. 여러 연구에서 알려진 칸디다의 신장으로의 혈행성 경로는 다발성의 작은 농이 신장의 피질의 여러 군데 형성되면서 효모균은 사구체를 관통하여 근위세뇨관 안으로 들어가고 이것이 소변으로 나오는 것이다^{10,11}. 칸디다의 상행감염 기전은 아직까지 확실하지 않다. 일부에서는 결석과 같은 요로의 폐쇄가 중요한 원인으로 알려져 있으나 균의 유착에서부터 성장 등의 과정은 명확하게 알려진 바가 없다.

위험인자 (Risk factors)

칸디다뇨의 위험인자에 대한 연구는 비교연구, 후향적 연구, 대규모 전향적 감시연구 등 다양하게 시행되어 왔다^{14,12,13}. 대부분의 모든 연구에서

의 위험인자는 유사하게 나타났는데, 고령, 여성, 항생제 사용, 도뇨관 사용, 수술력과 당뇨 등이 었다^{2,3}. 한 대규모 연구에 의하면 기저질환을 가진 환자는 11%이지만 도뇨관을 가진 경우는 83%에 이르는 것을 보여주어 도뇨관이 더 중요한 위험인자의 하나임을 보여주었다¹. 당뇨는 뇨에서의 진균의 성장을 촉진하고 포식작용에 결합이 발생되며 신경성 방광으로 인한 뇨정체가 생겨 요로감염 발생이 증가하게 된다¹⁴. 일반적으로 위장관에서의 칸디다 집락률은 ~30% 이하에서 발견되는 반면 항생제를 투여받은 환자의 경우 집락률은 거의 100%에 달한다¹⁵. 이는 항생제가 칸디다 증식이나 병독성에 영향을 미치는 것보다는 항생제에 의한 정상 집락 세균총의 변화와 소실에 의해 칸디다 집락화나 감염이 증가 되는 것으로 여겨지고 있다.

칸디다종류(Candida species)

소변에서 분리되는 칸디다종의 50~70%가 *Candida albicans*로 가장 많이 소변에서 분리되고, *Candida glabrata*와 *Candida tropicalis*가 다음으로 흔하다¹⁴. 칸디다혈증을 잘 일으키는 *Candida parasilosis*는 소변에서는 드물게 분리된다. 그러나 많은 병원의 검사실에서 *C. albicans*를 제외하고는 특별한 연락이 없다면 소변의 칸디다종을 모두 분리해주지 않고 있어서 칸디다뇨의 종별 경향을 파악하기는 쉽지 않다. 또한 대부분의 칸디다종간의 요로감염을 일으키는 위험인자에는 차이가 없다^{16,17}. 칸디다뇨 환자에서 흔히 1종 이상의 칸디다를 발견할 수 있고 (~10%), 세균뇨를 동반하고 있다¹⁸.

진단법 (Diagnostic issue)

소변검사서 칸디다는 오염, 집락화, 감염에서 모두 관찰된다. 아직까지 칸디다에 의한 요로감염의 진단하는 정확한 기준은 없어서 여전히 회음부 정상균총의 오염, 방광이나 도뇨관의 집락화와 진성 요로감염을 구분하는 것이 문제로 문제가 되고 있다. 오염을 집락화나 요로감염과

구분하는 방법은 새로운 소변을 받거나 도뇨관 채취로 뇨배양검사를 시행할 수 있다. 노인에서는 흔히 카테터를 이용한 소변채취로 두 번째 무균검체를 배양하여 음성 시 오염으로 간주한다.

세균성 요로감염의 진단은 증상이 있는 환자의 경우 농뇨와 세균뇨가 도움을 준다. 또한 세균성 요로감염의 경우 진단의 지침이 있어서 정확한 검사와 적절한 치료를 시행할 수 있게 한다¹⁹. 그러나 칸디다에 의한 요로감염의 경우 진단에 있어서 농뇨나 정량적 뇨배양에 대한 명확한 기준이 아직 없기 때문에 이를 진단하는 것은 매우 어렵다.

칸디다뇨를 가진 다수의 환자는 증상이 없고, 약 4~14%만이 요로감염을 시사하는 증상을 갖는다¹⁴. 이러한 소견 때문에 임상외사가 칸디다뇨를 무증상 세균뇨와 같이 생각하여 필요한 추적검사나 치료를 하게 되는 것이다. 또 장기입원 환자나 중환자실 입원환자와 같이 도뇨관을 유지하고 있는 환자는 흔히 요로감염의 증상을 표현할 수 없는 경우가 많고 이들의 칸디다뇨는 그 중요성이 무시되고 있다.

일반적으로 도뇨관을 유지하고 있는 경우 염증으로 인한 백혈구가 소변에서 관찰될 수 있으며, 칸디다뇨를 가진 환자의 약 25%는 세균뇨를 동반하기 때문에 농뇨는 칸디다 요로감염의 진단에 큰 도움을 줄 수 없다¹⁰. 1970년대부터 소변 배양검사 시 집락수를 정량화하는 것은 상하부 요로감염을 구분하는 검사로 시도되었다. 장기 도뇨관 유지가 없는 환자의 신우신염에서는 소변에서 10,000~15,000 yeast/mL 부터 40,000 yeast/mL까지 칸디다 효모균수를 보였지만, 도뇨관을 가진 환자의 경우 칸디다 집락수가 20,000에서 100,000 cfu/mL까지 보다 넓은 범위의 소견을 보였고 조직검사에서도 신우신염과 정량배양검사의 상관성이 없는 것으로 나타났다^{21,22}. 즉 도뇨관 유지환자의 경우 집락수가 10,000 cfu/mL 이라도 감염 소견을 보이는 경우가 있는 반면 100,000 cfu/mL 이상이어도 단지 집락화만 되어 있는 경우도 있었다. 이러한 농뇨나 소변의 정량

적 배양검사는 칸디다뇨가 있는 환자에서 요로감염과 집락화를 구분하는데 별도움을 주지 못하고 있다. 이외에도 소변에서의 가성균사의 관찰이나 효모균을 갖는 요원주를 확인하는 방법이 연구되었으나 민감도가 낮아서 유용하지 않았다^{23~25}. 따라서 아직도 칸디다뇨가 발생한 경우 치료여부를 결정하는 데 도움을 주는 검사법에 대한 연구가 진행중이다.

임상 경과

무증상 칸디다뇨

칸디다뇨는 입원환자, 도뇨관을 가지고 있는 환자에서 흔히 관찰되지만 대부분의 경우 요로감염과 관련된 증상이나 징후가 없다.

하부요로감염 (방광염)

빈뇨, 절박뇨, 배뇨통과 치골상부 압통 등의 방광 자극증상을 동반하는 하부요로감염은 드물게 발생한다. 도뇨관을 유지하고 있는 환자에서 칸디다뇨가 흔해도 증상을 유발하는 칸디다 방광염은 거의 없는데 이는 방광이 칸디다종에 저항성을 보이기 때문이고 이런 현상은 도뇨관이 없는 환자에서도 관찰된다. 매우 드문 합병증으로 공기증방광염 (emphysematous cystitis)을 일으킬 수 있는데 주로 당뇨병 환자에서 발생한다.

상부요로감염

칸디다에 의한 상부요로감염은 세균감염과 마찬가지로 발열, 백혈구 증가와 늑골척추각압통을 동반하기 때문에 증상으로는 구분할 수 없다. 칸디다에 의한 신우신염은 상행감염으로 발생하는 경우 반드시 당뇨병이나 결석과 같은 요로폐색이나 정체가 있어야 한다. 신부전 역시 요로폐색이 없다면 잘 발생되지 않는다. 칸디다 신우신염은 화농성 합병증이나 국소적 고름집을 잘 만들고, 진균공 (bezoar)에 의한 요로폐색을 동반하기도 한다. 당뇨나 요로폐색이 있는 환자에서 공기증 신우신염, 신농양과 신유두괴사 등의 상부요로감

염의 합병증이 발생하기도 하고, 특히 신생아에서는 칸디다뇨는 혈류감염에 의한 여러 장기의 진균감염을 시사하기도 한다²⁶⁻²⁸. 실제로 칸디다뇨가 칸디다혈증을 발생시키는 경우는 것은 드문데, 대규모 연구에서도 1.3%만이 칸디다뇨 발생 후 칸디다혈증이 발생되었다¹. 주로 요로폐색이 있는 경우가 칸디다혈증을 유발하는 경우가 많고 이러한 소견은 폐색을 제거하는 시술을 하기 전에 예방적으로 항진균제 치료를 추천하고 있는 것이다²⁹⁻³¹. 그러나 일반적으로 칸디다뇨는 침습성 진균질환을 나타내는 것이 아니므로 항진균제 치료가 필요없다.

신 칸디다증 (Renal candidiasis)

칸디다 혈류감염에 의해 신장침범이 일어난 경우 고열, 저혈압 등의 불안정한 생체징후를 보이고 신기능 저하를 동반할 수 있다. 망막이나 피부침범이 있는 경우 파종성 칸디다증 시사하고, 고위험 환자의 경우 칸디다뇨가 전신성 칸디다감염의 실마리를 제공하기도 한다³².

치 료

칸디다뇨가 있을 때 치료를 할 것인지를 결정하는 것은 미치료 시의 합병증 발생 가능성과 경과와 관련이 있을 것이다. 칸디다뇨의 발생 원 인부위를 알아내는 것과 감염인지 보균인지를 감별하는 것은 매우 어렵고 명확한 기준이 없듯이 칸디다뇨의 치료에 있어서도 논란이 있다^{31,33,34}. 칸디다뇨 치료에 있어 가장 중요하고 우선적으로 생각할 것은 어떤 치료적 중재를 필요로 하느냐를 결정하는 것이다. 단순히 도뇨관만 제거할 것인지, 항진균제 치료를 할 것인지를 결정하여야 하고, 항진균제 치료를 시행한다면 amphotericin B 방광세척을 할 것인지 또는 정주로 투여할 것인지, 아니면 fluconazole을 정주 혹은 경구로 투여할 것인지 등 적절한 치료의 방법을 결정해야 한다. 이러한 치료의 선택은 대부분 여러 가지 치료를 시도해온 과거경험에 근거

하고 있는데 이는 다양한 치료방법에 따른 비교 연구가 드물기 때문이다. 한 대규모 대조비교연구는 도뇨관이 없는 경우 fluconazole 치료를 한 경우 칸디다뇨 제거율이 78%로 위약군의 47%에 비해 효과적이었으나, 다른 연구에서는 도뇨관의 제거만으로도 35% 정도의 진균뇨가 소실되었다^{1,18}. 항진균제 방광세척과 비교한 연구에서는 amphotericin B 세척을 한 경우가 항진균제를 정주로 사용한 경우보다 빨리 칸디다뇨를 소실시켰으나 1주, 1달 뒤의 제거율은 차이가 없었다³⁵. 그러나 이런 연구 모두 수가 적고 추적기간이 짧은 경우가 많기 때문에 다양한 치료법을 비교하기는 어렵다. 2004년 미국감염학회에서 제시한 칸디다뇨 치료지침에서는 저체중아, 비뇨기과적 시술 예정인 환자, 호중구 감소증 환자, 신이식 수여자와 요로감염 증상이 있는 환자를 치료할 것을 제시하였다³¹. 이는 저체중아의 경우 칸디다뇨가 상부요로감염을 나타내는 비율이 높고 비뇨기과적 시술을 하는 경우 칸디다혈증 발생의 위험이 높기 때문이다^{28,29}. 증상이 있는 칸디다 요로감염의 경우도 반드시 항진균제의 치료가 필요하다. 또, 많은 의사들이 호중구 감소증 환자의 칸디다뇨는 파종성 감염을 의미하는 것으로 믿어 치료를 하고 있는데 이것은 동물실험이나 임상경험에 근거한 것이다³¹. 최근 연구자료들은 신이식 수여자의 칸디다뇨가 상부요로감염을 시사한다는 가설에 많은 의문을 제기하고 있다³⁶. 칸디다 요로감염의 치료는 경구 fluconazole (200 mg/day, 7~14 days)과 정주 amphotericin B (0.3~1.0 mg/kg/day, 7 days)을 사용하는데 충분한 기간의 치료가 중요하다^{33,31}. 신기능이 정상인 경우 flucytosine (25 mg/kg q.i.d.)을 사용하기도 하는데 최근 내성이 문제되고 있다. Amphotericin B 방광세척은 칸디다뇨를 일시적으로만 소실시켜서 진단적인 방법으로 사용되는 외에는 추천하지 않고 있다³⁷.

요 약

칸디다뇨는 입원환자에서 흔하게 관찰되는 검사 소견이다. 소변에서의 효모균은 방광의 집락화가 있거나 상부요로감염이 있는 환자 모두에서 발견되기 때문에 증상이나 징후가 없을 때는 확실한 질환으로 진단하기 어렵다. 불행히도 아직까지 집락화와 감염을 구별할 수 있는 진단법은 없다. 무증상 병원성 칸디다뇨증은 사망률과 혈류감염 같은 합병증 발생이 낮기 때문에 흔히 치료를 요하지 않는다. 미국감염학회에서 제시되었던 칸디다뇨 치료지침 역시 비교연구보다는 임상경험에 의해서 만들어진 것이다. 일반적으로 칸디다 방광염은 일차 치료제로 경구 fluconazole을 사용하고, 신우신염은 전신 항진균제 치료를 요한다.

참 고 문 헌

1. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 14-18
2. Kim TH, Chung DS, Lee MK. Risk Factors for Hospital-Acquired Urinary Tract Infection due to *Candida* Species. Korean J Med Mycol 2007; 12(3): 156-162
3. Lee HK, Park Y, Kim YG, et al. A Retrospective Study of Funguria. Korean J Nosocomial Infect Control 1998 Jun; 3(1): 49-55
4. Ayeni O, Riederer KM, Wilson FM, et al. Clinicians' reaction to positive urine culture for *Candida* organisms. Mycoses 1999; 42: 285-289
5. Platt R, Polk BF, Murdock B, et al. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Am J Epidemiol 1986; 124: 977-985
6. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991; 91: 72S-75S
7. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 190-194
8. Febre N, Silva V, Medeiros EA, et al. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol 1999; 37: 1584-1586
9. Kauffman CA. Candiduria. Clin Infect Dis 2005; 41 Suppl 6: S371-376
10. Baghian A, Lee KW. Elimination of *Candida albicans* from kidneys of mice during short-term systemic infections. Kidney Int 1991; 40: 400-405
11. Navarro EE, Almaro JS, King C, et al. Detection of *Candida* casts in experimental renal candidiasis: implications for the diagnosis and pathogenesis of upper urinary tract infection. J Med Vet Mycol 1994; 32: 415-426
12. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. J Urol 1978; 120: 444-448
13. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, et al. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. Clin Infect Dis 1999; 29: 926-928
14. Kim CO, Kim MH, Shim DK, Cho JH, Kim BK, Kim CN, Song YG, Kim JM. The risk factors in patients with candiduria associated with candidemia. Korean J Med 2001; 60: 479-484
15. Fisher JF, Chew WH, Shadomy S. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. Rev Infect Dis 1982; 4: 1107-1118
16. Kauffman CA, Tan JS. Torulopsis glabrata renal infection. Am J Med 1974; 57: 217-224
17. Frye KR, Donovan JM, Drach GW. Torulopsis glabrata urinary infections: a review. J Urol 1988; 139: 1245-1249
18. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment

- with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30: 19-24
19. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29: 745-758
 20. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. Drugs Aging 2001; 18:243-254
 21. Wise GJ, Goldberg P, Kozinn PJ. Genitourinary candidiasis: diagnosis and treatment. J Urol 1976; 116: 778-780
 22. Navarro EE, Almario JS, Schaufele RL, et al. Quantitative urine cultures do not reliably detect renal candidiasis in rabbits. J Clin Microbiol 1997; 35: 3292-3297
 23. Harding SA, Merz WG. Evaluation of antibody coating of yeasts in urine as an indicator of the site of urinary tract infection. J Clin Microbiol 1975; 2: 222-225
 24. Hall WJ. Study of antibody-coated fungi in patients with funguria and suspected disseminated fungal infections or primary fungal pyelonephritis. J R Soc Med 1980; 73: 567-569
 25. Argyle C, Schumann GB, Genack L, et al. Identification of fungal casts in a patient with renal candidiasis. Hum Pathol 1984; 15: 480-481
 26. Seidenfeld SM, Lemaistre CF, Setiawan H, et al. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida tropicalis*. J Infect Dis 1982; 146: 569
 27. Scerpella EG, Alhalel R. An unusual cause of acute renal failure: bilateral ureteral obstruction due to *Candida tropicalis* fungus balls. Clin Infect Dis 1994; 18: 440-442
 28. Visser D, Monnens L, Feitz W, et al. Fungal bezoars as a cause of renal insufficiency in neonates and infants--recommended treatment strategy. Clin Nephrol 1998; 49: 198-201
 29. Ang BS, Telenti A, King B, et al. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. Clin Infect Dis 1993; 17: 662-666
 30. Gross M, Winkler H, Pitlik S, et al. Unexpected candidemia complicating ureteroscopy and urinary stenting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 583-586
 31. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-189
 32. Fishman LS, Griffin JR, Sapico FL, et al. Hematogenous *Candida* endophthalmitis--a complication of candidemia. N Engl J Med 1972; 286: 675-681
 33. Fisher JF. Candiduria: When and How to Treat It. Curr Infect Dis Rep 2000; 2: 523-530
 34. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis 2001; 32: 1602-1607
 35. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. Clin Infect Dis 1995; 20: 1152-1157
 36. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. Clin Infect Dis 2005; 40: 1413-1421
 37. Fong IW, Cheng PC, Hinton NA. Fungicidal effect of amphotericin B in urine: in vitro study to assess feasibility of bladder washout for localization of site of candiduria. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1856-1859