

당뇨환자에서 구강내 칸디다균의 분포에 대한 조사

대구가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실, 가톨릭 피부과 의원*

이시헌 · 김상원 · 방용준*

=Abstract=

A Study on the Distribution of Oral Candidal Isolates in Diabetics

Si Heon Lee, Sang Won Kim and Yong Joon Bang*

Department of Dermatology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea
Catholic Skin Clinic*, Daegu, Korea

Background: An important constituent of normal human oral microflora has long been recognized. The increase in the incidence of candidal infections has been associated with the increase in the number of patients at risk. Especially, diabetic patients have been increased susceptibility to general and local infections, but it is often equivocal whether or not risk factors such as oral-ambient conditions are related to candidal colonization.

Objective: The isolates of candidal species were evaluated in the oral cavity of diabetic patients in comparison with non-diabetic, non-immunocompromized subjects. Risk factors that could influence candidal colonization in diabetic patients were also studied.

Method: Candidal species were isolated from the oral mucosa of 205 diabetics and 62 non-diabetics, using oral swab and smear technique. They were identified by germ tube test, Cornmeal-Tween agar and API 20C system.

Results: The frequency of oral candidal isolates was more common in 130 isolates (63.4%) in diabetic patients compared with 23 (37.1%) isolates in controls ($p<0.05$), but insignificantly related in age and sex distribution of both groups ($p>0.05$). Germ tubes were formed in the 102 species and chlamydo spores in the 105 species in diabetic patients. *Candida(C) albicans* among the species was the most frequent isolates in both groups (80.8% vs 69.6%). The isolated 130 candidal species, identified by API 20C system, in diabetic patients, showed *C. albicans* (104), *C. tropicalis* (16), *C. parapsilosis* (6), *C. krusei* (1), *C. kefyr* (1) and unidentified species (2) compared with *C. albicans* (16), *C. tropicalis* (2), *C. parapsilosis* (2), *C. krusei* (3), *C. kefyr* (3) in 23 of controls. These results were almost same in both groups except for the relative high frequency of *C. kefyr* in controls. As for the risk factors, the isolates were increased in diabetic patients who were smokers ($p<0.05$), but insignificantly associated with sex, age, glycosylated hemoglobin and wearing of denture ($p>0.05$). Candidal culture rate and diabetic duration were not correlated ($p>0.05$). The number of colonies in SDA plate was significantly increased in smokers and denture-wearers ($p<0.05$).

Conclusion: The frequency of oral candidal isolates in diabetic patients is higher than in that of

†별책 요청 저자: 김상원, 705-718 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6, 대구가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실
전화: (053) 650-4161, Fax: (053) 650-4891, e-mail: g9563009@cataegu.ac.kr

controls. Oral-ambient factors such as smoking, probably involve in the development of oral candidal colonization, but not being the result of a single factor. [Kor J Med Mycol 7(3): 139-148]

Key Words: *Candida*, Diabetics, Oral isolates

서 론

우리나라 당뇨병환자의 유병율은 30세 이상에서 약 13%, 60세 이상에서는 약 20%이며 점차 증가하는 추세이다¹. 환자의 43.2~79.5%에서 피부질환을 나타내며 그 중 피부감염, 특히 표재성 진균증이 가장 흔하다^{2,3}. 특히 구강은 전신적인 건강상태를 잘 반영해 주는 부위로 각종 전신질환에서와 같이 당뇨에서 표재성 감염증이 흔히 발생된다⁴. 칸디다균은 구강내 감염증을 일으키는 원인균으로 인체의 마찰과 습윤된 피부와 점막에 상재균으로 존재하며⁵, 숙주의 방어기능이 저하되었을 때 기회감염을 일으킨다⁶. 즉, 상피세포의 구조적 이상이나 영양실조, 독성물의 생산, 혈청인자나 세포성 면역 등의 방어기전의 이상이 동반되었을 때 그 균의 감염이 용이하게 일어난다⁵. 그 외 당뇨병, 쿠싱증후군이나 갑상선 및 부갑상선 기능저하 등의 내분비 이상이나 면역계통에서 보체계의 이상, 다핵세포와 대식세포의 탐식, 살균작용의 장애가 이의 감염증에 관여된다⁵.

Weinstein 등⁴이 당뇨병환자의 타액에서 정상인보다 칸디다균이 많이 검출된 것을 보고한 이래로 많은 연구자들이 구강내 칸디다균이 증가되었음을 증명하였으며⁷⁻¹⁰, 그 중 *Candida* (이하 *C.*) *albicans*가 가장 흔히 동정된다. 이의 감염증을 유발하는데 관여하는 인자에 대한 연구로 Aly 등⁷은 의치, 혈당치의 부적절한 조절, 연령 등이 구강내 칸디다증의 발생빈도를 증가시키는 인자로 보고하였으며, 이에 반하여 Willis 등⁸은 성별, 연령, 혈당치가 구강내 칸디다증에 영향을 미치지 않으며 흡연, 의치의 사용자에서 이의 감염증이 증가되는 것을 보고하였다. 우리나라에서는 문 등¹¹과 백 등¹²이 당뇨의 유병기간과 혈당치가 표재성 진균증과 관련이 없는 것으로 보고하였으며 백 등³은 혈당치가 진균감염증의 증가와 관련이 있다고 보고하였으나 그 이상의 더 구체적인 고찰은 없었다. 칸디다증은 인체내의 상재균이 증식되어 발생하는 질환이므로 구강내 균을 점검하고 균의 증가에 영향

을 미치는 위험인자를 파악하는 것이 당뇨병환자에서 칸디다증의 유병율을 줄이는데 의미있는 것으로 생각된다. 저자는 20~80대의 다양한 연령층의 당뇨병환자와 일반인들을 대상으로 구강내 진균검사와 병력에 대한 문진을 시행하였고 구강내 칸디다균주를 분리, 동정하여 그 분포를 비교하였으며 구강내 칸디다균의 증가에 영향을 미치는 위험인자들을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 5월부터 7월까지 2개월간 대구가톨릭대학교 의과대학 부속병원 당뇨 교실에 내원한 20세 이상의 당뇨병환자 205명을 무작위로 대상으로 하였으며 (환자군), 같은 기간 동의료원 피부과에 내원한 사람 중 정상 혈당치를 보이며 병력상 면역기능이 정상인 20세 이상의 정상인 62명을 대상으로 하였다 (대조군).

2. 연구방법

1) 가검물의 채취 및 배양

환자군과 대조군의 혀와 구강내 점막부위를 멸균 소독된 설압자를 이용하여 감염증의 병변의 유무와 관계없이 가검물을 면봉으로 (swab) 채취하였고, chloramphenicol이 함유된 Sabouraud's dextrose agar (SDA) plate에 실온에서 3일간 배양하여, 회백색의 표면이 부드러운 집락의 육안적 형태로 분리하여 현미경학적 소견을 관찰하여 균을 동정하였다.

2) 동 정

(1) 발아관 시험

멸균 시험관에 사람의 혈청과 배양된 균주의 부유액을 넣고 37°C에서 3시간 동안 배양한 후 광학현미경으로 발아관 (germ tube)의 생성 여부를 관찰하였다.

(2) Cornmeal-Tween 한천배지에서의 배양

Chloramphenicol이 함유된 SDA배지에서 배양된 균주를 각각 상온에서 48시간 동안 배양하여 후막포자, 균사체, 분아세포들의 발생을 관찰하였다.

(3) API 20C system

Chloramphenicol이 함유된 SDA배지에서 배양된 균주를 API 20C system (bioMerieux®, Hazelwood, Mo.)의 지침에 따라서 2 ml의 멸균중류수에 혼합하여 부유액을 만들고 이 부유액 100 µl를 C medium에 넣어 혼합한 후 건조기질에 각각 균부유액을 분주하여 30°C에서 72시간 동안 배양하였다. 각각의 건조기질은 모두 19개의 탄소원 (carbon source)으로 구성되어 있으며 각 기질의 혼탁유무를 관독하여 얻은 동정 결과를 API 20C system의 기준과 비교하여 균주를 분리하였다.

3) 환자의 역학 및 당화혈색소치 (HbA_{1c})의 조사
연령, 성별, 당뇨의 유병기간, 흡연력, 의치의 사용은 문진하여 역학적 조사를 실시하였고, 당뇨 진단 시나 추적 중 실시한 당화혈색소치와 균분리율과의 연관성을 조사하였다.

4) 통계분석

결과분석은 SPSS (version 10.00; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며, 구강내 칸디다균 보유율과 나이, 성별, 당화혈색소, 당뇨의 유병기간, 흡연, 의치에 대한 통계적 처리는 χ^2 -test를 이용하여 검정하였다. 흡연과 의치의 사용에 따른 칸디다균 집락의 개수의 차이는 Mann-Whitney U test를 이용하여 검정하였다. 모든 통계학적 유의차는 *p*-value 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 환자의 성별 및 연령별 분포

환자군 205명중 남성이 84명 (41.0%), 여성이 121명 (59.0%)이었으며 연령대는 20대 5명 (2.4%), 30대 10명 (4.9%), 40대 43명 (21.0%), 50대 58명 (28.3%), 60대 69명 (33.6%), 70대 20명 (9.8%)이었다. 대조군 62명은 남성이 27명 (43.5%), 여성이 35명 (56.5%)이었으며 연령대는 20대 1명 (1.6%), 30대 1명 (1.6%), 40대 10명 (16.1%), 50대 18명 (29.1%), 60대 22명 (35.5%), 70대 10명 (16.1%)으로 양쪽 모두에서 50~60대가 가장 많았다 (Table 1).

2. 양군에서 칸디다균의 분리균주 비교

환자군 205명 중 130명 (63.4%)에서 구강내 칸디

Table 1. Age and sex distribution of diabetics and controls

Age (Years)	Diabetics			Controls		
	M	F	Total	M	F	Total
20~29	2	3	5	0	1	1
30~39	4	6	10	1	0	1
40~49	20	23	43	4	6	10
50~59	24	34	58	8	10	18
60~69	30	39	69	10	12	22
70~79	4	16	20	4	6	10
Total	84	121	205	27	35	62

다균이 분리되었으며 대조군에서는 62명 중 23명 (37.1%)에서 분리되어 환자군에서 대조군보다 구강내 칸디다균의 분리빈도가 유의하게 높았다 (*p*<0.05, Table 2). 환자군 중 남성의 구강내 칸디다균의 분리율은 84명 중 58명 (69.0%), 여성의 분리율은 121명 중 72명 (59.5%)이었으며, 대조군에서 남성의 분리율은 27명 중 12명 (44.4%), 여성의 분리율은 35명 중 11명 (31.4%)으로 남녀 성별에 따른 구강내 칸디다균의 분리율에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (*p*>0.05). 연령에 따른 차이는 환자군의 경우 나이의 증가에 따라 일정한 상태로 분리빈도의 증가됨을 보이지는 않았고, 환자군이 적은 20~30대를 제외하면 연령의 증가에 따라 검출율이 증가하였으나 유의한 차이를 보이지 않았다 (*p*>0.05) (Table 2).

3. 발아관 시험 성적

환자군의 SDA에서 배양된 130균주 중 102균주 (78.5%)에서 발아관이 생성되었고 (Table 3), 대조군의 경우 23균주 중 15균주 (65.2%)에서 발아관이 생성되었다 (Table 4).

4. Cornmeal-Tween 한천배지에서의 배양 성적

환자군에서 배양된 130균주를 Cornmeal-Tween 한천배지에서 다시 배양한 후 광학현미경으로 관찰한 결과 105균주 (80.8%)에서 후막포자가 생성되었으며 분아포자가 가성균사를 따라 밀집된 군집을 이루고 있었다. 105균주 중 3균주가 발아관 시험의 음성인

Table 2. Frequency of candidal isolates in the oral cavity in diabetics and controls

Age (Years)	Diabetics			Controls		
	M	F	Total (%)*	M	F	Total (%)
20~29	2/2	2/3	4/5 (80.0)	0	0/1	0/1 (0)
30~39	3/4	3/6	6/10 (60.0)	0/1	0	0/1 (0)
40~49	13/20	9/23	22/43 (51.2)	1/4	1/6	2/10 (20.0)
50~59	13/24	23/34	36/58 (62.1)	4/8	1/10	5/18 (27.8)
60~69	25/30	20/39	47/69 (65.2)	5/10	6/12	11/22 (50.0)
70~79	2/4	15/16	17/20 (85.0)	2/4	3/6	5/10 (50.0)
Total	58/84 (69.0)	72/121 (59.5)	130/205 (63.4)**	12/27 (44.4)	11/35 (31.4)	23/62 (37.1)

*%: No. of culture positives / No. of diabetics (or controls) × 100, **: p<0.05

†insignificantly different from age and sex distribution

Table 3. Identified species in diabetics

Species	Germ tube test		Cornmeal-Tween agar*		API 20C system
	Positive	Negative	Positive	Negative	
<i>C. albicans</i>	100	4	103	1	104 (80.0)
<i>C. tropicalis</i>	0	16	0	16	16 (12.3)
<i>C. parapsilosis</i>	0	6	0	6	6 (4.6)
<i>C. krusei</i>	0	1	0	1	1 (0.8)
<i>C. kefyr</i>	0	1	0	1	1 (0.8)
Unidentified species	2	0	2	0	2 (1.5)
Total (%)	102 (78.5)	28 (21.5)	105 (80.8)	25 (19.2)	130 (100)

C.: *Candida*, *Formed chlamydoconidia in cornmeal agar culture

균주에서 후막포자가 생성되었다. 25균주에서는 후막포자가 생성되지 않고 분아포자가 가성균사에 하나씩 또는 작은 균집을 이루고 있었다 (Table 3). 대조군에서는 23균주 중 16균주 (69.6%)에서 후막포자를 형성하였고, 발아관 형성에 비해 1균주가 더 많았다 (Table 4).

5. API 20C system

환자군에서 배양된 130균주를 API 20C system로 검사한 결과 *C. albicans* 104주, *C. tropicalis* 16주, *C. parapsilosis* 6주, *C. krusei* 1주, *C. kefyr* 1주, 발아관과 후막포자를 형성하였고 본 검사에서 동정되지 않은 칸디다균 2주가 분리되었으며 (Table 3), 그 외 *Toru-*

*lopsis glabrata*와 *Trichosporum beigelii*가 각각 1주가 배양되었으나 본 조사에서는 제외하였다. 대조군에서 배양된 23균주는 *C. albicans* 16주, *C. tropicalis* 2주, *C. parapsilosis* 2주, *C. kefyr* 3주가 동정되었다 (Table 4). 양군에서 *C. albicans*균주가 각각 80.0%, 69.6%로 가장 많았으며 *C. kefyr*가 대조군에서 비교적 많은 편이었으나 그 외의 균주의 분포에는 차이를 볼 수 없었다.

6. 당뇨 유병기간 및 당화혈색소와 분리율의 연관성

환자군을 대상으로 한 문헌에서 당뇨의 유병기간이 1년 미만인 환자 22명 중 14명 (63.6%), 2~5년인

Table 4. Identified species in controls

Species	Germ tube test		Cornmeal-Tween agar		API 20C system
	Positive	Negative	Positive	Negative	
<i>C. albicans</i>	15	1	16	0	16 (69.6)
<i>C. tropicalis</i>	0	2	0	2	2 (8.7)
<i>C. parapsilosis</i>	0	2	0	2	2 (8.7)
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0 (0)
<i>C. kefyr</i>	0	3	0	3	3 (13.0)
Total (%)	15 (65.2)	8 (34.8)	16 (69.6)	7 (30.4)	23 (100)

Table 5. Candidal culture rate according to diabetic duration

Duration (Year)	Culture rate*
~1	14/22 (63.6)
2~5	32/50 (64.0)
6~10	38/60 (63.3)
11~15	24/36 (66.7)
16~20	16/26 (61.5)
21 +	6/11 (54.5)
Total (%)	130/205 (63.4)

* $p>0.05$

Table 6. Candidal culture rate according to level of glycosylated hemoglobin

HbA _{1c} *	Culture rate**
6.5~7.4	42/60 (70.0)
7.5~8.4	26/44 (59.1)
8.5~9.4	25/41 (61.0)
9.5~10.4	9/15 (60.0)
10.5~11.4	10/17 (58.8)
11.5 +	18/28 (64.3)
Total (%)	130/205 (63.4)

*HbA_{1c}: blood glycosylated hemoglobin, ** $p>0.05$

Table 7. Correlation of candidal species with the oral-ambient factors in diabetics

Culture result	No. of diabetics (n=205)			
	Smoking*		Denture**	
	With	Without	With	Without
Positive	40 (76.9)	90 (58.8)	11 (64.7)	119 (63.3)
Negative	12 (23.1)	63 (41.2)	6 (35.3)	69 (36.7)
Total (%)	52 (100)	153 (100)	17 (100)	188 (100)

* $p=0.03$, ** $p>0.05$

환자 50명 중 32명 (64.0%), 6~10년인 환자 60명 중 38명 (63.3%), 11~15년인 환자 36명 중 24명 (66.7%), 16~20년인 환자 26명 중 16명 (61.5%), 20년 이상인 환자 11명 중 6명 (54.5%)에서 구강내에서 칸디다균이 배양되어 당뇨의 유병기간과 칸디다균의 분리율과는 상호 관련성이 없었다 ($p>0.05$, Table 5).

130명의 환자군에서 당화혈색소를 검토한 결과,

당화혈색소 7.4 이하인 경우 60명 중 42명 (70.0%), 7.5~8.4인 경우 44명 중 26명 (59.1%), 8.5~9.4인 경우 41명 중 25명 (61.0%), 9.5~10.4인 경우 15명 중 9명 (60.0%), 10.5~11.4인 경우 17명 중 10명 (58.8%), 11.5 이상인 경우 28명 중 18명 (64.3%)에서 구강내 칸디다균이 배양되어, 당화혈색소의 수치와 구강내 칸디다균의 배양율은 유의한 차를 볼 수 없었다

Table 8. Number of colonies isolated in SDA plate in diabetics being smokers and denture-wearers

No. of colonies	No. of culture-positives (n=132)			
	Smoking*		Denture**	
	With	Without	With	Without
1~25	5 (12.5)	34 (37.8)	1 (9.1)	38 (31.9)
26~50	14 (35.0)	23 (25.5)	2 (18.2)	35 (29.4)
51 +	21 (52.5)	33 (36.7)	8 (72.7)	46 (38.7)
Total (%)	40 (100)	90 (100)	11 (100)	119 (100)

* $p=0.0120$, ** $p=0.030$

($p>0.05$, Table 6).

7. 흡연자 및 의치 사용자의 균배양의 결과

현재 흡연을 하는 당뇨병자 52명 중 40명 (76.9%), 흡연을 하지 않는 당뇨병자 153명 중 90명 (58.8%)에서 구강내 칸디다균이 배양되어, 흡연군에서 구강내 칸디다균의 보유율이 증가되었다 ($p=0.03$). 의치를 사용하는 당뇨병자 17명 중 11명 (64.7%), 사용하지 않는 188명 중 119명 (63.3%)에서 칸디다균이 배양되어 의치를 사용하는 군에서 칸디다균의 배양율이 높았으나 유의한 차이가 없었다 ($p>0.05$, Table 7). 흡연군과 의치를 사용중인 환자에서의 칸디다균의 집락수의 증가를 확인하기 위해 SDA에 배양된 집락을 계산한 결과, 흡연군과 의치를 사용중인 자에서 칸디다균의 집락수가 많았다 ($p=0.012, 0.030$, Table 8).

고 찰

당뇨는 성인병의 대표적인 질환으로 칸디다증을 포함한 각종 감염증에 대한 감수성이 증가되어 있다⁶. 이의 감염증을 일으키는 기전은 숙주의 방어기전과 칸디다균의 병원성 획득 등과 상호 연관성이 있으며 백혈구의 혈관내피세포에 부착능력의 저하¹³, 탐식 및 살균기능의 저하¹⁴, 화학주성 억제작용에 의한 이동의 방해¹⁵, 혈청 opsonin의 활동성의 감소¹⁶, 세포성 면역과 항체형성능력의 감소^{17,18}, 보체계의 이상¹⁹ 등의 면역학적인 장애 등이 알려져 있으며, 그 외 포도당 대사 이상으로 인한 세포 영양장애나 탈수²⁰ 등의 전신적인 요인이 관여되고 있다.

칸디다균은 인체의 구강과 장관내에 상재균으로

존재하여 정상인에서 30~50% 정도로 분리가 되고 있다²¹. 이의 감염증은 당뇨나 고혈압과 같은 만성질환, AIDS, 지속적인 스테로이드제 및 면역억제제의 투여나 광범위 항생제를 장기간 투여하는 자, 백혈병이나 림프종을 위시한 악성종양, 쇠약 또는 영양실조, 마약 중독자 등에서 분리빈도가 증가된다²¹. 특히, 당뇨병자에서 구강내 칸디다균의 감염의 증가는 소혈관의 혈관병증으로 인한 말초조직의 혈류량 감소와 조직 산소 농도의 감소로 면역반응의 장애를 유발하며²², 또한 타액속의 높은 당농도가 그 원인으로 언급되고 있다²³. Willis 등²⁴은 상피세포내의 당화(glycosylation)로 인한 산물의 축적으로 상피세포의 표면에 칸디다 수용체의 증가와 연관될 수 있다는 가설을 제기하였다. Dodds 등²⁵은 당뇨병자에서 자율신경계의 이상과 연관된 타액분비의 감소, lactoferrin, transferrin, lysozyme과 같은 혈청인자의 이상, 면역글로블린 A와 유사한 면역단백질의 농도 증가가 살균능력을 떨어뜨림으로서 감염에 영향을 줄 것으로 추정하였다.

당뇨환자에서의 구강내 칸디다균의 분리는 조사자에 따라 다양한 결과를 보여 Peters 등²⁶은 당뇨병자와 정상인 사이에 *C. albicans*의 분리빈도가 동일하다고 하였으나, 그 이후 조사에서 당뇨병자에서 칸디다균의 분리율이 41~77%로 높았다⁷⁻¹⁰. 이는 조사자들의 가검물의 채취방법과 사용한 배지에 따라 다소 차이가 있으며, 특히 구강내 면봉 도말법 보다는 oral rinse technique²⁷의 사용시에 보다 높은 분리빈도를 보인다. 본 조사에서는 면봉 도말법을 이용해 가검물을 채취하였던 바, 환자군의 경우 63.4%, 대조군에서 37.1%로 분리되어, 환자군에서 더 높은 배양율을 보

였다 ($p < 0.05$). 성별과 연령별 균배양율의 비교에서 환자군과 대조군 모두에서 통계적으로 유의성을 보이지 않아 ($p > 0.05$), 성별과 연령에 따라서 구강내 칸디다균의 양은 차이가 없다는 Willis 등⁸의 결과와 동일하였다. 배양된 균주는 환자군과 대조군의 양군에서 *C. albicans*가 가장 높게 나왔으며 이는 기존의 보고들과 일치하는 소견이었으며⁷⁻¹⁰, 배양된 균주의 종류는 모두 국내 피부과 문헌상 기술된 균주로 양군의 분포가 비슷하였다²⁸. 정상인의 구강에서 칸디다균주 중에서 병원성이 가장 강한 *C. albicans*가 가장 많이 분리되며, 이는 균에서 분비하는 산성 단백질 분해 효소로 구강내 점막의 상피세포에 대한 *C. albicans*의 부착력이 가장 높기 때문이며²⁴, 그 외 균사형성을 촉진하는 인자로는 35°C 이상의 온도, 낮은 산소분압, 혈청, 다당질 성분, pH 7.5 등이 관련된다.

본 조사에서 환자군의 배양된 균주 중 2주는 API 20C system으로 동정되지 않은 균이 배양되었는데 이 두 균주는 발아판 시험에서 양성이었고 Cornmeal-Tween 한천배지에서 배양하여 후막포자를 형성하였으며 API 20C system 상 D-xylose에서 음성소견을 보여, *C. dubliniensis*가 의심되었으나 추가 검사를 시행하지 않았다. *C. dubliniensis*는 비교적 최근에 분류된 칸디다균으로 AIDS환자에서 최초로 증명되었다²⁹. 발아판 시험에서 양성이며 후막포자를 형성하므로 통상적인 진균검사상 *C. albicans*와 구분이 어려우며 당 이용능 시험 (assimilation test)에서 동정할 수 없다³⁰. DNA fingerprinting과 보합결합으로 확진할 수 있으며³⁰, fluconazole 치료 후에 내성을 가진 변종이 출현한 보고가 있어 주의를 요한다³¹. Willis 등³²은 *C. dubliniensis* 보유자의 약 10%에서 임상증상이 나타남을 보고하였으므로 감염력이 있을 것으로 여겨진다. Galles 등²⁸의 66예의 *C. dubliniensis*를 대상으로 한 조사에서 66예 모두가 45°C에서는 배양되지 않으며 API 20C system에서 xylose test와 α -methyl-D-glucoside test에 모두 음성소견을 보이는 반면, *C. albicans*의 경우 45°C 배양에서 23%만이 배양이 되지 않으며 xylose test에 98%, α -methyl-D-glucoside test에 56%의 양성율을 보였다. 따라서 45°C에서 배양되지 않고 xylose test와 α -methyl-D-glucoside test에 둘 다 음성을 보일 경우 *C. dubliniensis*를 의심할 수 있다. 최근에 이용되는 dye phloxine B를 첨가한 potato

dextrose agar나 CHROMagar candida에서의 집락의 형태학적 소견으로 *C. albicans*와 쉽게 감별되며³¹, 최신 데이터 베이스를 이용한 API 20C system이나 Vitek과 같은 기기의 이용시에는 어느 정도 구분가능하다³³. 정상인에서 약 3%로 배양되는 것으로 보고 되었으며³¹, 국내 피부과 문헌상 조 등²⁸의 보고에서 171명의 정상인 중 2명에서 발아판 시험에서 양성이나 당 이용능 시험과 당 발효능 시험 (fermentation test)에서 증명되지 않은 칸디다균을 언급하였던 바, 이는 아마 *C. dubliniensis*의 가능성이 높을 것으로 추정된다.

당뇨환자들의 유병기간과 배양율에 관한 조사에서 통계적으로 유의성을 보이지 않았고, 당화혈색소의 수치와 칸디다균의 배양율에 관계없었다. 이는 Tapper-Jones 등¹⁰, Willis 등⁸의 보고와 동일한 결과이었다. 이에 반하여 Guggenheimer 등⁹은 당화혈색소 수치의 증가가 칸디다균의 배양율을 증가시킨다고 하였다. Odds 등³⁴은 검사 시점의 혈당과 소변내 당농도는 배양률에 영향을 주지만 검사 이전 수개월간의 당뇨조절 정도와는 배양율과 관련이 없는 것으로 보고하였다. 흡연을 하는 경우 칸디다균의 배양율이 유의성 있게 높게 나왔으며, 반면에 의치의 사용자에서는 배양율이 증가되었으나 그 유의성이 없었다. 흡연과 의치의 사용은 기존의 보고에서 대부분 칸디다균의 증식과 관련이 있는 것으로 나타났다^{8,10,35-37}. 흡연이 칸디다균의 증식에 미치는 영향에 대해 Arendorf 등³⁵은 국소적인 상피세포의 변화를 초래하여 상피세포에 칸디다균의 부착이 쉽게 일어날 수가 있으며, Takagi 등³⁶은 담배연기속의 방향족 탄화수소 (aromatic hydrocarbon)가 일부 칸디다균의 탄소와 에너지로 이용됨으로서 칸디다균이 증가된다고 하였다. 의치의 사용은 점막에 손상을 주며 이의 표면에 프라크가 형성됨으로서 칸디다균의 증식을 초래할 수 있으며 의치의 사용 시간이 길수록 균의 배양율이 높아지는 것으로 보고되어 있다³⁷. 본 연구에서 의치의 사용에 따른 칸디다균의 보유율이 차이가 없는 것은 지속적으로 의치를 사용하는 경우와 사용하지 않은 경우를 정확히 구분하지 않았고 가검물의 채취시 혀와 구강내 점막을 대상으로만 하였고 구개 점막을 포함하지 않은 것과 연관될 것으로 생각된다.

결 론

칸디다균은 정상균총으로 숙주면역의 저하 및 위험인자를 가진 자에서 흔히 감염증을 일으키는 효모균의 일종이다. 구강내 상재균으로 존재하나 당뇨병환자에서 균의 증가를 보이며 여기에는 몇가지 위험인자가 있어 이를 밝히는 것이 칸디다증의 유병율을 줄이는데 도움이 될 수 있다. 저자는 당뇨병환자를 대상으로 하여 이들의 구강내 칸디다균주를 분리, 동정하였고, 그 위험인자에 대해 2001년 5월부터 7월까지 2개월간 대구가톨릭대학교 의과대학 부속병원 당뇨병 교실내 내원한 당뇨병 환자 205명 (환자군)과 정상인 62명 (대조군)을 대상으로 조사를 실시하였다. 구강내 가검물을 면봉도말법으로 채취하여 SDA, 발아관 시험, Corneal-Tween 한천배지 및 API 20C system을 시행하여 칸디다균을 분리, 동정하였고, 아울러 그 역학적 조사를 실시하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 양군의 성별, 연령별의 분포에서 칸디다균의 분리율은 높았으나 상호 유의성이 없었다 ($p>0.05$).
2. 구강내 칸디다균의 분리빈도는 환자군은 130/205 (63.4%), 대조군에서 23/62 (37.1%)이었다.
3. 환자군의 SDA에서 분리된 130균주 중 102균주에서 발아관이 형성되었고 Corneal-Tween 한천배지에서 105균주에서 후막포자가 생성되었다. 대조군의 경우 23균주 중 15균주에서 발아관이 형성되었고 16균주에서 후막포자가 생성되었다.
4. 배양된 칸디다균은 API 20C system에서 환자군의 130균주 중 *C. albicans* 104주 (80.0%), *C. tropicalis* 16주 (12.3%), *C. parapsilosis* 6주 (4.6%), *C. krusei* 1주 (0.8%), *C. kefyr* 1주 (0.8%), 정확히 분류되지 않은 균주 2주 (1.5%)였으며, 대조군에서는 *C. albicans* 16주 (69.6%), *C. tropicalis* 2주 (8.7%), *C. parapsilosis* 2주 (8.7%), *C. kefyr* 3주 (13.0%)로 양군의 분포에서 대조군에서 *C. kefyr* 주가 비교적 높았으나, 그 외 균주에서는 차이를 볼 수 없었다.
5. 환자군에서의 구강내 칸디다균의 배양율은 성별 ($p>0.05$), 연령별 ($p>0.05$), 당화혈색소 ($p>0.05$), 당뇨의 유병기간 ($p>0.05$), 의치의 사용 ($p>0.05$)과는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 흡연군에서 칸

디다균의 배양율이 높았다 ($p<0.05$). 집락수의 비교에서 흡연군과 의치 사용군에서 유의성 있게 증가되었다 ($p<0.05$).

따라서, 당뇨병환자에서 구강내 칸디다균을 분리, 동정하는데 있어 임상증상과 연관된 조사가 향후 필요하며, 그 감염증의 위험인자를 더욱 구체화하는데 기초적인 자료가 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 신찬수, 김현규, 김원배 등. 경기도 연천지역에서 당뇨병의 발생율. 당뇨병 1996; 20: 264-272
2. 한종배, 김광수, 손숙자, 유형준. 당뇨병 환자에서의 피부증상 및 동반질환에 관한 통계학적 연구. 대피지 1986; 24: 271-277
3. 백혜승, 양홍윤, 김중환. 당뇨병 환자의 피부병변 및 조감변화에 관한 임상적 고찰. 대피지 1994; 32: 838-847
4. Weinstein IW, Duke IB, Peters RS, Bahn RN. *Candida albicans* in the saliva of diabetics. J Dent Res 1959; 38: 656
5. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회 편저. 피부과학. 개정 4판. 서울: 여문각, 2001: 319-325
6. Noble WC, Somerville DA. Microbiology of Human Skin. Volume 2. Major Problems in Dermatology, Philadelphia: Saunders, 1974: 206-224
7. Aly FZ, Blackwell CC, Mackenzie DA, Weir DM, Clarke BF. Factors influencing oral carriage of yeasts among individuals with diabetes mellitus. Epidemiol Infect 1992; 109: 507-518
8. Willis AM, Coulter WA, Fultont CR, et al. Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. Diabet Med 1999; 16: 675-679
9. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and Characteristics of *Candida* and Candidal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89: 570-576
10. Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker DM, Hayes TM. Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics. J Clin Pathol 1981;

- 34: 706-711
11. 문기찬, 김홍식. 당뇨병 환자 혈청이 *Candida albicans* 발육에 미치는 영향에 관한 연구. 대피지 1979; 17: 245-251
 12. 백영곤, 유희준, 손숙자, 유형준, 전인기. 당뇨병 환자에서의 표재성 진균증. 대피지 1994; 32: 42-49
 13. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. Am J Med 1982; 72: 439-450
 14. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1974; 23: 9-15
 15. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1971; 284: 621-627
 16. Rayfield EJ, Keusch GT, Gilbert HS, Kovacs I, Smith H Jr. Does diabetic control affect susceptibility to infection. Clin Res 1978; 26: 425A
 17. MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJ, Irvine WJ. Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. Diabetes 1974; 23: 708-712
 18. Fabrid NR, Anderson J. Immunoglobulins and complement in diabetes mellitus. Lancet 1973; 2: 92
 19. McMillan DE. Elevation of complement components in diabetes mellitus. Diabete Metab 1980; 6: 265-270
 20. 김응진. 당뇨병과 감염증, 당뇨병학, 서울: 고려의학, 1998: 571-581
 21. 서무규, 안규중, 노병인. 표재성 피부칸디다증. 의진균지 1999; 4: 98-103
 22. Williamson JR, Kilo C. Basement-membrane thickening and diabetic microangiopathy. Diabetes 1976; 25: 925-927
 23. Knight L, Fletcher J. Growth of *Candida albicans* in saliva; Stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids and diabetes mellitus. J Infect Dis 1971; 123: 371-385
 24. Willis AM, Coulter WA, Hayes JR, Bell P, Lamey PJ. Factors affecting the adhesion of *Candida albicans* to epithelial cells of insulin-using diabetes mellitus patients. J Med Microbiol 2000; 49: 291-293
 25. Dodds MWJ, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non- insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. Community Dent Oral Epidemiol 2000; 28: 373-381
 26. Peters RB, Bahn RN, Barends G. *Candida albicans* in the oral cavities of diabetics. J Dent Res 1966; 45: 771-777
 27. Samaranyake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, Ferguson MM. A comparison of oral rinse and imprint sampling techniques for the detection of yeasts, coliforms and staphylococcus aureus carriage in the oral cavity. J Oral Pathol 1986; 15: 386-388
 28. 조진호, 김수남. 정상 피부에서 칸디다균속의 분포에 관한 진균학적 연구. 대피지 1985; 23: 597-606
 29. Sullivan D, Bennett D, Henman M, et al. Oligonucleotide fingerprinting of isolates of *Candida* species other than *C. albicans* and of atypical *Candida* species from Human Immunodeficiency Virus-Positive and AIDS patients. J Clin Microbiol 1993; 31: 2124-2133
 30. Joly S, Pujol C, Rysz M, Vargas K, Soll DR. Development and characterization of complex DNA fingerprinting probes for the infectious yeast *Candida dubliniensis*. J Clin Microbiol 1999; 37: 1035-1044
 31. Coleman DC, Sullivan DC, Bennett DE, et al. Candidiasis: the emergence of a novel species, *C. dubliniensis*. AIDS 1997; 11: 557-567
 32. Willis AM, Coulter WA, Sullivan DJ, et al. Isolation of *C. dubliniensis* from insulin-using diabetes mellitus patients. J Oral Pathol Med 2000; 29: 86-90
 33. Gales AC, Pfaller MA, Houston AK, et al. Identification of *Candida dubliniensis* based on temperature and utilization of xylose and alpha-methyl-D-glucoside as determined with the API 20C AUX and vitek YBC systems. J Clin Microbiol 1999; 37: 3804-3808
 34. Odds FC, Evans EG, Taylor MA, Wales JK. Preva-

- lence of pathogenic yeasts and humoral antibodies to candida in diabetic patients. *J Clin Pathol* 1978; 31: 840-844
35. Arendorf TM, Walker DM, Kingdom RJ, Roll JRS, Newcombe RG. Tobacco smoking and denture wearing in oral candidal leukoplakia. *B Dent J* 1983; 155: 340-343
36. Takagi M, Moriya K, Yano K. Induction of cytochrome P-450 in petroleum- assimilating yeast. I. Selection of a strain and basic characterization of cytochrome P-450 induction in the strain. *Cell Mol Biol* 1980; 25: 363-369
37. Coulter WA, Strawbridge JL, Clifford T. Denture induced change in palatal plaque microflora. *Microbiol Ecol Health Dis* 1990; 3: 77-85
-