

침습성 진균 감염증과 약제 내성

전남대학교 의과대학 내과학교실

김어진 · 정숙인

Invasive Fungal Infections in the Era of Antifungal Resistance

Uh Jin Kim and Sook-In Jung

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

Invasive fungal diseases are an important cause of morbidity and mortality in both immunocompromised and immunocompetent patients. The recent introduction of new antifungal agents seemed to open a new era for the treatment of invasive fungal infections. However, widespread use of prophylactic and therapeutic antifungal agents has led to the emergence of antifungal resistance and potentially compromises their clinical utility. By understanding the mechanisms of drug resistance, new strategies can be utilized to minimize the emergence of drug resistance and to promote the development of innovative therapeutic approaches. In the meantime, close monitoring of antifungal resistance and its evolution is warranted in a clinical setting given the limited repertoire of antifungal drugs. (Korean J Med 2015;88:518-524)

Keywords: Antifungals; Resistance; Invasive fungal infection

서 론

1956년에 개발된 polyene계열의 항진균제인 amphotericin B에서 1990년대에서부터 사용된 1세대 및 2세대 triazole 항진균제와 2000년대의 echinocandin 항진균제까지 20세기의 항진균제의 발전은 침습적 진균감염증의 치료에 있어서 커다란 성과를 거두었다. 그럼에도 불구하고 침습적 진균 감염증은 여전히 높은 이환율과 사망률을 일으키는 주요한 원내감염균이며 국내에서도 입원기간의 연장 및 막대한 의료비 지출을 유발하는 요인이다[1]. 일반적인 세균의 높은 항생제 내성에 비해서 진균은 항진균제에 내성을 띄는 경우가 드물지만, 1990년대 후천성면역결핍증 환자에서 분리된 칸디다

균주에서 높은 fluconazole 내성이 보고된 이래 항진균제 내성이 지속적으로 보고되고 있다[2]. 더욱이 최근 항진균제 예방요법, 항진균제의 사용의 증가 및 환경적 요인 등에 의해 항진균제에 대한 내성 또한 점차 늘어가고 있으며 이는 임상적으로는 치료의 실패 및 사망률을 증가로 이어지고 있다[3,4].

본 론

칸디다증

역학적 현황

현재까지 정상면역체계를 갖고 있는 환자들에서 침습적

Correspondence to Sook-In Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea
Tel: +82-62-220-6502, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: sijung@chonnam.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

진균 감염증의 가장 흔한 원인은 칸디다종이다. 지난 10년간 칸디다혈증은 꾸준히 증가추세를 보이고 있으며 최근 미국, 유럽에서는 원내감염균 4-6위를 차지하고 있다. 균종별 빈도는 지역별로 차이를 보이나 대부분의 나라에서 *C. albicans*가 40-58%로 가장 흔히 동정된다[5,6]. 그 뒤를 이어 non-*albicans* *Candida*에 해당하는 *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* 등이 동정되며 *C. albicans*에 비해 non-*albicans* *Candida*의 분리율이 꾸준히 증가하고 있다[6,7]. 특히 *C. glabrata*는 미국에서 1992-1993년도 자료에서 칸디다혈증의 12%를 차지한 반면 2004-2008년도에 수집된 자료에 의하면 26.7%로 분리율이 크게 증가하였다[8,9]. 국내에서도 *C. albicans*가 가장 흔히 동정되며 2004-2005년 전국 데이터에 비해 2009-2010년 분석 결과는 *C. glabrata* 분리율이 11%에서 19%로 증가하는 양상을 보여 이에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하다[10,11].

칸디다균종의 항진균제 내성은 세균의 항생제에 비해 비교적 낮은 수준으로 보고되고 있다. 항진균제 저항성은 각 균주별로 차이가 있지만 *C. albicans*는 전반적으로 azole계 항진균제에 대부분 감수성을 보이며 echinocandin계 항진균제에는 내성이 거의 없다(Table 1) [3]. 그 외 non-*albicans candida* 중 *C. glabrata*는 azole계 항진균제에 6.2-15.6% 및 echinocandin계 항진균제에 2.1-3.1%의 비교적 높은 내성을

보이고[12] *C. krusei*는 fluconazole에 대해 선천내성이다. 최근 2009-2010년도 국내자료에 의하면 혈액에서 분리되는 칸디다균종의 내성률은 여전히 낮은 상태로 유지되고 있으며, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 기준에 의해 fluconazole에 대해 1.4%, voriconazole에 대해서는 1%의 내성을 보였다[11]. 이외에도 드물지만 azole계열에 내성을 보이는 *C. haemulonii*와 amphotericin-B에 고도내성을 보이는 *C. pseudohaemulonii* 혈증의 증례가 국내에서 보고된 바 있으며 이는 항진균제 노출력과 관련이 있었다[13].

내성 기전

Azole 내성

칸디다에서 azole계 항진균제는 세포막의 ergosterol 합성 과정에서 C14a-demethylation 단계에 작용해서 항진균효과를 나타낸다. 일반적으로 azole 저항성과 관련하여 4가지 주요 기전이 알려져 있다[14]. 첫째, MDR과 CDR 유전자의 과발현(overexpression)으로 이들 유전자에 의해 조절되는 유출펌프(efflux pump)가 증가하고 결과적으로 작용부위에서 항진균제의 농도가 감소한다. MDR 유전자의 과발현은 주로 fluconazole 저항성에 관여하는 반면 CDR 유전의 과발현은 대부분의 azole계열의 항진균제에 내성을 나타낸다. 둘째, 항진균제의 표적 효소 lanosterol C14a-demethylase를 부호화하

Table 1. The spectrum of activity of systemic antifungal agents

	Polyenes	Triazoles				Echinocandins		
	AMB	FLU	ITRA	VORI	POSA	CAS	MICA	ANID
<i>Candida</i> spp.								
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	N	+	+	++	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. prapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	++	++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	+	+	++	++	-	-	-
<i>Aspergillus</i> spp.								
<i>A. fumigatus</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. flavus</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. terreus</i>	-	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. niger</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. nidulans</i>	-	-	++	++	++	+	+	N
<i>Mucorales</i>	+	-	+/-	-	+	-	-	-

AMB, amphotericin B; FLU, fluconazole; ITRA, itraconazole; VORI, voriconazole; POSA, posaconazole; CAS, caspofungin; MICA, micafungin; ANID, anidulafungin; N, not assessed.

는 유전자인 *ERG11*의 돌연변이로 인해 효소 부위에 azole 항진균제의 결합이 억제된다. 현재까지 약 80여 종의 아미노산 돌연변이가 보고된 바 있으며 서로 다른 돌연변이가 공존하기도 한다. 셋째, 일부에서는 세포내 *ERG11* 단백질의 농도가 과도하게 증가되어 일반적인 치료 농도로는 ergosterol 합성을 효과적으로 억제하지 못하게 되지만 내성에 미치는 영향이 미미할 것으로 여겨진다. 마지막으로, 측부로를 발달시키는 방법으로 azole 항진균제에 노출되면 세포막의 ergosterol이 고갈되고 독성 산물인 C14a-demethyl-3,6-diol이 축적되어 성장정지를 초래하게 되는데 *ERG3* 유전자 변형은 14a-methylfecosterol로부터 C14a-demethyl-3,6-diol의 형성을 억제한다. 대부분 2가지 이상의 기전들이 함께 발현되는 것으로 알려졌으며 기전들은 서로 부가효과(additive effect)를 나타낸다는 연구도 있다[15].

Polyene 내성

Ergosterol 생합성에서 *ERG3* 유전자의 결손은 진균 세포막에 다른 sterol들의 축적을 일으킨다. 결과적으로 polyene 내성 *Candida*균주는 감수성 균주에 비해 상대적으로 낮은 ergosterol 성분을 갖게 되며 catalase 활성도가 증가되어 산화손상에 대한 감수성이 떨어져 amphotericin B에 내성을 보이기도 한다[16].

Echinocandin 내성

Echinocandin계 항진균제는 진균세포벽의 주요 구성물질 중 하나인 1,3-β-D-glucan 합성을 억제하여 진균세포자멸사를 초래한다. Echinocandin제제의 표적인 1,3-β-D-glucan synthase 복합체를 합성하는 *FKS1* 유전자의 돌연변이가 echinocandin 제제의 저항성을 나타내는 주요기전이다[17]. 이러한 echinocandin계 항진균제에 대한 내성은 echinocandin계 약제끼리 교차내성을 유발하여 결과적으로는 echinocandin계 항진균제 전체에 대한 내성을 펼 수 있다.

생체막(Biofilm)

칸디다 감염증에서 항진균제 내성을 발현하는 주요기전 중의 하나는 생체막(biofilm)이다. 생체막의 저항기전은 아직 완벽하게 밝혀진 것은 아니지만 세균의 생체막과 마찬가지로 생체내 방어기전으로부터 진균을 보호하며 항진균제에 대해 내성을 증가시켜 결과적으로 항진균제 치료 실패를 유발한다[18]. 생체막은 구강점막과 같은 인체 내부 또는 카테터나 인공 관절 등의 표면에서 형성될 수 있으며 이로 인하여 혈관내카테타는 칸디다 혈류감염증을 유발하는 주요 위험인자로 알려져 있다[19]. 또한 칸디다감염증에서 생체막형

성은 앞에서 언급한 항진균제 내성과 관련된 *MDR*, *CDR* 등의 유전자를 과발현과 연관되어 내성을 높인다는 보고도 있다[20]. 이러한 생체막에 대해서는 liposomal amphotericin B, echinocandin계 약제가 효과적이다[21].

임상적 의의

실제 임상현장에서 환자의 면역저하, 항진균제 치료 시작의 지연과 함께 항진균제의 내성은 진균감염 치료 실패의 원인 중 하나로 지목되고 있다[22]. 항진균제 내성과 관련하여 골수이식환자에서 fluconazole 예방요법 중 발생한 azole계 내성 *C. glabrata* 전신감염증에 대한 보고[23]와 칸디다혈증에서 fluconazole 내성(최소억제농도 ≥ 64 mg/mL)이 사망과 관련이 있다는 Baddley 등[24]의 보고는 항진균제 예방요법 중 항진균제의 내성으로 인한 돌파감염의 발생과 더불어 항진균제 내성이 치료 실패를 유발할 수 있음을 잘 보여주고 있다. 따라서 항진균제 사용력이 있는 칸디다혈증에서 항진균제 내성에 대한 고려가 필요하다. 특히 *C. glabrata*의 경우 echinocandin에 저항성 균주의 최대 38%가 fluconazole에도 저항성을 띄고 있으므로 치료약제 선정에 주의가 필요하다[3].

치료

칸디다 감염증에서 경험적 항진균제는 호중구 감소증의 유무, 감염의 중증도, 항진균제 사용의 과거력에 따라 결정한다. 호중구감소증을 동반하지 않은 중증도 칸디다혈증에서 azole사용력이 없는 경우 미국감염학회 가이드라인에서는 fluconazole과 echinocandin계열 중 1제를 일차 약제로, lipid formation amphotericin B, voriconazole을 대체 약제로 권고하고 있다. 유럽미생물학회에서는 echinocandin계열을 우선적으로 권고하고, 다음으로 lipid formation amphotericin B, voriconazole을 권고한다. Fluconazole 투여력이 있는 경우 미국감염학회에서는 echinocandin계열을 우선 권고하고, 유럽미생물학회에서도 echinocandin계열을 우선적으로 권장하되 lipid formation amphotericin B, voriconazole 등도 권고한다. 중환자실 입원과 같은 중증의 칸디다혈증에서는 미국감염학회와 유럽미생물학회에서 echinocandin계열을 우선적으로 권고하였다. 반면 호중구감소증이 있는 혈액질환 환자에서는 미국감염학회에서는 echinocandin계열이나 lipid formation amphotericin B를 우선적으로 추천하되 균종에 따라 항진균제를 조정할 것을 권장한다[25,26]. 현재 임상에서 사용되는 항진균제의 용량과 용법은 표 2와 같다. 국내에서 항진균제 사용은 심사평가원의 고시에 따라 칸디다 감염증에 amphotericin B, fluconazole의 사용을 우선적으로 인정하되, 중증 환자 또

Table 2. Systemic antifungal agents and their dosing interval for adult patients with normal renal function

Drug	Typical adult dosing
Azoles	
Fluconazole	6-12 mg/kg/d
Itraconazole	200 mg twice daily
Voriconazole	6 mg/kg every 12 h for 2 doses, then 4 mg/kg every 12 h
Posaconazole	600-800 mg/d in divided doses
Echinocandins	
Caspofungin	70 mg loading dose, then 50 mg/d
Micafungin	100-150 mg/d
Anidulafungin	200 mg x 1 loading dose, then 100 mg/d
Polyenes	
AMB	0.6-1.0 mg/kg/d
ABCD	4 mg/kg/d
ABLC	5 mg/kg/d
LAMB	3-5 mg/kg/d
Others	
Flucytosine	100 mg/kg/d in divided doses

AMB, amphotericin B; ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin lipid complex; LAMB, liposomal AMB.

는 최근에 azole 투여 경험이 있었던 환자에서는 echinocandin 계 약제도 인정된다. Voriconazole은 타 항진균제에 실패하였거나 투여가 불가능한 경우에 인정된다. 혈액배양 결과가 보고되면 균종과 항진균제 감수성 결과에 따라 항진균제를 선택한다. 전신칸디다감염증에서의 항진균제는 혈액배양에서 음전된 시점을 기준으로부터 14일간 더 투여할 것을 추천하고 있다.

아스페르길루스증

역학적 현황

아스페르길루스증은 면역체계가 저하된 환자에서 침습성 감염증을 유발하는 가장 흔한 원인이며 *Aspergillus fumigatus* 가 가장 흔하게 검출된다[12]. *Aspergillus*종은 fluconazole을 제외한 azole계열과 echinocandin계열 항진균제에 대한 후천적 내성이 드문 편이다. 2001년부터 2009년까지의 전세계 63개 의료기관에서 수집된 *A. fumigatus* 1,312주를 대상으로 한 연구 결과에서 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)가 epidemiologic cutoff values (ECVs)보다 높은 균주가 itraconazole, posaconazole, voriconazole에 대해 각각 2.0%, 3.5%, 1.4%였고

기간별 분석에서도 증가 추세를 보이지는 않았다[27]. 반면, 네덜란드의 2009년부터 2011년도에 수집된 *A. fumigatus* 임상분리주의 내성검사 결과 전체적으로 azole계열에 대한 내성률이 6.8%였고, 이 중 74.6%에서 TR/L98H 유전자 변이를 가지고 있었다[28]. 특히 주목할 만한 점은 일부 유전자 변이가 voriconazole 고도 내성을 유발하여 치료실패와 관련이 있을 것으로 보이고, 환경에서 검출된 균주에도 동일한 내성 유전자 변이가 발견되어 환경으로부터 선택(selection)된 내성이 전파되었을 가능성을 제시하였다. 이러한 azole 내성은 특히 유럽에서 증가 추세를 보이는데 특히 영국에서는 1997년에 처음 itraconazole 내성이 보고된 이래 azole계열 내성이 꾸준히 증가하여 2009년도에는 20%에 이르고 있다[29].

대부분의 *Aspergillus*분리주는 amphotericin B에 감수성이지만 *Aspergillus terreus*는 선천성 내성을 가진 것으로 알려져 있다(Table 1). *Aspergillus*의 amphotericin B에 대한 임상적 내성기준점(clinical breakpoint)이 정해져 있지 않지만 대략 1 mg/mL을 초과하는 경우를 내성으로 본다. 현재 사용되는 세 가지의 echinocandin에 대한 비교 연구에서도 *Aspergillus* 임상분리균주의 99% 이상이 낮은 농도의 echinocandin에 억제되어 매우 우수한 효과를 보였다[30].

국내 *Aspergillus*종의 내성현황은 2012-2013년도에 임상검체에서 분리된 302주의 검사 결과 amphotericin-B, itraconazole, voriconazole, posaconazole에 대해 각각 5.1%, 1.3%, 1.7%, 4.0%의 낮은 내성률을 보였다[31].

내성 기전 및 임상적 의의

다른 종과 마찬가지로 *Aspergillus*종의 azole계 항진균제 내성의 대표적인 기전은 표적 효소의 변이이다. *Aspergillus*에서 azole 표적 효소인 lanosterol demethylase는 *cyp51A* 유전자에 의해 부호화된다. 흔한 유전자 변이로는 *Gly54*, *TR/L98H* 등이 있다[32]. Echinocandin계 제제의 저항성은 azole계 제제의 저항성보다 더 드물며 *Candida*종에서와 마찬가지로 *FKSI*의 돌연변이로 인해 내성을 보일 수 있으나 임상균주에서는 드물게 나타난다.

*Aspergillus*종의 azole계 제제의 내성은 항진균제에 노출되는 환자들에서도 종종 발견되지만[4] 이전의 azole 사용력이 없는 환자에서도 azole 내성균이 보고되고 있다. 특히 *Aspergillus* 감염증은 사람간 전파는 드물고 주로 환경에서 획득되는 것으로 알려져 있다[33]. 최근 항진균제 성분이 포함된 살충제를 사용하면서 환경에 존재하는 *Aspergillus*에 내성을 획득함으로써 내성균 감염이 증가될 가능성이 있어 향후 치료약제 선택에 있어 주의가 필요할 것으로 보인다.

치료

침습성폐아스페르길루스감염증은 가장 흔한 전신성아스페르길루스감염증으로 이 분야 치료에 대한 연구가 가장 활발히 진행되었으며 이에 근거하여 다른 부위의 감염증의 치료에도 적용시킬 수 있다. Amphotericin B와의 무작위배정연구에서 voriconazole이 우월한 치료효과를 보여 미국감염학회 가이드라인에서 voriconazole을 1차 약제로 추천하고 있다[34]. 대체 약제로는 liposomal amphotericin B, amphotericin lipid complex, caspofungin, micafungin, posaconazole, itraconazole 이 있다. 단독약제 사용을 추천하며 아직까지 병합요법을 추천할 만한 근거는 미약하다. 항진균제 선택 시 *Aspergillus*종을 고려해야 한다. *A. terreus*는 amphotericin B에 내성이므로 이에 대한 1차 치료 약제로 amphotericin B 대신 azole계열을 사용해야 한다. 드물지만 일부 *A. fumigatus*가 itraconazole에 내성이며, *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus*, *A. versicolor* 등도 amphotericin B에 내성을 보일 수 있다. 향후 기준에 azole 항진균제를 사용한 환자에서는 항진균제 감수성 검사를 고려해야 하고 amphotericin제제 또는 echinocandin과 같은 다른 계열의 항진균제가 권장된다. 치료 기간은 확립되어 있지 않으나 대부분의 전문가들이 모든 임상증상과 영상의학적 소견이 소실 또는 안정화될 때까지 사용을 권장하고 있다. 침습성아스페르길루스의 예후에 감염 부위, 면역억제 정도, 질병 범위, 면역억제의 회복 가능성 등이 관여한다.

크립토크스증

역학적 현황

크립토크스증은 *Cryptococcus*군종에 의한 감염증으로 주로 에이즈, 이식환자, 혈액암, 장기 스테로이드 사용자, 간경화 같은 기저질환이 있는 면역저하자에서 감염을 일으키지만 드물게 정상면역환자에서 발생하기도 한다. *C. neoformans*와 *C. gatti*가 주요 병원균으로 폐질환이 가장 흔하며 중추신경계로의 침범은 아급성 뇌수막염 양상을 띄며 높은 이환률과 사망률을 유발한다. 그 외 피부, 안구, 전립선 등 신체 모든 부위에 침범 및 감염을 일으킬 수 있다.

*Cryptococcus*의 amphotericin과 flucytosine의 감수성 기준을 제시하기 위한 대규모 연구에서 amphotericin-B 1 mg/mL을 기준으로 98.4%, flucytosine 16 mg/mL을 기준으로 97.1%의 균주가 감수성이었다[35]. 또한 2012년도 전 세계 72개 의료기관이 참여한 진균의 항진균제 감수성 검사에서 *Cryptococcus* 52주 모두 fluconazole에 감수성(100%, Epidemiologic cut-off value, ≤ 16 ug/mL)을 보였으며 voriconazole에도 대부분 감수

성(98.1%)을 보였다[12]. 국내에서는 2001-2007년 동안 3개 병원에서 수집된 *C. neoformans* 35주는 fluconazole에 97.1%, voriconazole에 97.2%의 감수성을 보였다[36].

내성기전 및 임상적 의의

치료와 예방 목적으로 fluconazole을 광범위한 사용과 더불어 장기간 부적절하게 낮은 농도의 사용이 크립토크스증의 재발에 기여하는 것으로 보인다. 높은 fluconazole MIC와 치료실패의 연관성은 아직도 논란의 여지가 있다[37,38]. 항진균제 표적 유전자인 *ERG11*의 변이와 유출펌프를 부호화하는 *CnAFR1*의 과발현이 azole계열 내성과 관련이 있다[32]. Flucytosine 내성은 pyrimidine 경로에 관여하는 *FCY1* 또는 *FCY2* 유전자의 돌연변이가 알려져 있지만 amphotericin B에 대한 내성 기전은 잘 알려져 있지 않다.

치료

*Cryptococcus*의 주 치료 약제는 Amphotericin B과 flucytosine의 병합요법이 추천되지만 최근 연구에서 amphotericin과 고용량의 fluconazole 또는 voriconazole의 병합요법도 고려할 수 있겠다[39]. 그 외 사용 가능한 약제로는 지질친화성 amphotericin B, posaconazole과 voriconazole을 대체약제로 사용해 볼 수 있으나 echoncandin계 제제는 *Cryptococcus*종에 효과가 없다. 현재까지 *Cryptococcus*종의 항진균제 내성 검사 방법과 그 기준이 정립되지 않았고 항진균제 내성이 임상적 치료 반응과의 관계도 명확하지 않아 2010년 미국감염학회 가이드라인에서는 초치료 시 *C. neoformans*의 감수성 검사는 추천하지 않는다[40]. 그러나 재발 소견이 보이는 경우 새로운 경험적 약제의 시작과 더불어 재발 시 획득한 균주로 내성검사를 고려할 필요가 있겠다.

결론

세균과 달리 침습성 진균감염증을 일으키는 주요 진균들에서 항진균제 내성은 현재까지는 높지 않다. 그러나 치료 및 예방목적으로의 광범위한 항진균제의 사용으로 인한 내성의 획득과 환경 내에서 내성의 선택 등으로 인해 내성이 증가하는 추세이며 이로 인한 항진균제 치료 실패들이 보고되고 있다. 또한 환자들의 심각한 기저질환이 임상적 내성의 주요 원인이 되고 있다. 더불어 일부 균주에 대해서는 항진균제 내성 검사의 기준점이 정립되어 있지 않을 뿐 아니라 실제 임상 상황에서 항진균제 감수성 검사를 시행하기 어려운 경우가 대부분이다. 향후 침습성 진균감염증의 예후를 개선

시킴을 위해 내성 추이에 대한 지속적인 모니터링과 적절한 검체 획득을 통해 정확한 진단과 빠른 항진균제 치료를 해야 한다. 또한 치료 실패가 의심되는 경우 항진균제 내성에 대한 검사 및 시기 적절한 항진균제 교체를 고려해야 한다.

중심 단어: 항진균제; 내성; 침습성진균감염증

REFERENCES

- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695-1703.
- Law D, Moore CB, Wardle HM, Ganguli LA, Keaney MG, Denning DW. High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:659-668.
- Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol* 2013;51:2571-2581.
- Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068-1076.
- Wisplinghoff H, Ebberts J, Geurtz L, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:78-81.
- Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013;51:4167-4172.
- Morii D, Seki M, Binongo JN, et al. Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan. *J Infect Chemother* 2014;20:558-562.
- Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164-1170.
- Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:323-331.
- Lee JS, Shin JH, Lee K, et al. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 2007;48:779-786.
- Jang MJ, Shin JH, Lee WG, et al. In vitro fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in Korea: use of the CLSI and EUCAST epidemiological cutoff values. *Ann Lab Med* 2013;33:167-173.
- Castanheira M, Messer SA, Jones RN, et al. Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:320-326.
- Kim MN, Shin JH, Sung H, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009;48:e57-61.
- Pemán J, Cantón E, Espinel-Ingroff A. Antifungal drug resistance mechanisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:453-460.
- MacCallum DM, Coste A, Ischer F, Jacobsen MD, Odds FC, Sanglard D. Genetic dissection of azole resistance mechanisms in *Candida albicans* and their validation in a mouse model of disseminated infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1476-1483.
- Sokol-Anderson ML, Brajtburg J, Medoff G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. *J Infect Dis* 1986;154:76-83.
- Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007;10:121-130.
- Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-36.
- Shin JH, Kee SJ, Shin MG, et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol* 2002;40:1244-1248.
- Ramage G, Bachmann S, Patterson TF, Wickes BL, López-Ribot JL. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:973-980.
- Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-1780.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
- Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation* 2005;80:868-871.
- Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, Moser SA, Andes DR.

- Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3022-3028.
25. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19-37.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
27. Pfaller M, Boyken L, Hollis R, et al. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of *Aspergillus* species to the triazoles. *J Clin Microbiol* 2011;49:586-590.
28. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, et al. *Aspergillus* due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis* 2013;57:513-520.
29. Lockhart SR, Frade JP, Etienne KA, Pfaller MA, Diekema DJ, Balajee SA. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from the ARTEMIS global surveillance study is primarily due to the TR/L98H mutation in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4465-4468.
30. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Aspergillus* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: a head-to-head comparison using the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *J Clin Microbiol* 2009;47:3323-3325.
31. Kim SH, Ju MY, Choi MJ, et al. *Aspergillus* species distribution and antifungal resistance of clinical isolates from 11 Korean hospitals. *Ann Clin Microbiol* 2013;16 Suppl 1: S69.
32. Xie JL, Polvi EJ, Shekhar-Guturja T, Cowen LE. Elucidating drug resistance in human fungal pathogens. *Future Microbiol* 2014;9:523-542.
33. Chowdhary A, Kathuria S, Randhawa HS, Gaur SN, Klaassen CH, Meis JF. Isolation of multiple-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR/L98H mutations in the *cyp51A* gene in India. *J Antimicrob Chemother* 2012;67: 362-366.
34. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
35. Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, et al. *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B and flucytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3107-3113.
36. Whelan WL. The genetic basis of resistance to 5-fluorocytosine in *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Crit Rev Microbiol* 1987;15:45-56.
37. Aller AI, Martin-Mazuelos E, Lozano F, et al. Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in cryptococcal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1544-1548.
38. Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, et al. *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5898-5906.
39. Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2012;54:121-128.
40. Schwarz P, Janbon G, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Combination of amphotericin B with flucytosine is active in vitro against flucytosine-resistant isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:383-385.