

## 전신성 항진균제와 임상적 이용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과학교실

전재범 · 최상호 · 류지소 · 우준희

=Abstract=

### Systemic Antifungal Agents and Clinical Application

Jae Bum Jun, Sang Ho Choi, Ji So Ryu and Jun Hee Woo

*Division of Infectious Disease, Asan Medical Center, University of Ulsan,  
College of Medicine, Seoul, Korea*

In the past, even two decades ago, it was not easy for the physicians to diagnose the systemic fungal infection especially in immuno-compromised host. However, as malignant neoplasm and organ transplantation increased, the incidence of fungal infection became heightened. Also the development of newer technique of microbiology and computerized imaging methods made it relatively easy to diagnose the fungal infection. Several new antifungal agents developed recently. It is necessary for us to prescribe the antifungal agents optimally. We summarized amphotericin B lipid formulations, newer triazoles, echinocandins. [**Kor J Med Mycol 2005; 10(1): 1-10**]

**Key Words:** Liposomal amphotericin B, Voriconazole, Caspofungin

### 서 론

진균감염의 진단이 영상의학 기술과 분자의학의 발달로 과거에 비하여 상대적으로 쉬워졌고 악성종양 환자와 장기이식 환자의 증가에 따라 필연적으로 진균감염이 증가하여 이를 치료하기 위한 약제의 필요성이 증가되었다<sup>1,2</sup>. 저자들은 5년 전에 이미 새로이 등장하게 될 전신성 항진균제와 그 필요성을 논의한 바 있고<sup>3,4</sup> 그 후 등장한 항진균제들의 임상적 응용을 정리하여 보고자 한다. 전신성 항진균제는 크게 4개의 군으로 나눌 수 있는데 polyene계 (amphotericin B nystatin), pyrimidine계 (Flucytosine), azole

계 (ketoconazole itraconazole) 그리고 최근에 개발된 echinocandin계 등이다. 1950년대 말 polyene계인 amphotericin B가 처음으로 임상에서 사용된 이래 전신성 항진균요법의 표준요법 (gold standard)로 널리 쓰여 왔다. 하지만 amphotericin B의 정주시 발생하는 열, 오한, 오심, 구토 같은 부작용과 신독성 때문에 사용이 제한되는 경우가 많았고 경구용 제제가 없는 단점이 있었다. 이러한 문제점들 때문에 새로운 항진균제를 찾기 위한 연구가 계속되었고 1970년대 초 azole계인 clotrimazole이 경구용 제제로 처음 개발되었고<sup>5</sup> 이후 miconazole, ketoconazole 등이 개발되었으나 부작용, 약물상호작용, 낮은 치료효능 등으로 널리 사용되지 못하다가 1990년대 초반 fluconazole, itraconazole 등의 triazole이 등장한 이후<sup>6</sup> 현재까지 광범위하게 사용되고 있다. 하지만 최근 20년간 HIV 감염증, 항암화학요법, 골수이식, 장기이식, 장기적인 스테로이드의 사용 등과 관련된 면

†별책 요청 저자: 우준희, 143-914 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과학교실  
전화: (02) 3010-3300, Fax: (02) 3010-6970  
e-mail: junheewoo@amc.seoul.kr r

역저하 환자들이 늘어나면서 침습적 진균감염이 급속도로 증가하였고 이와 더불어 항진균제에 대한 내성<sup>3,7</sup> 침습적 aspergillosis에서의 높은 치료실패율 등이 문제가 되고 있어 이런 문제들을 극복할 수 있는 새로운 항진균제에 대한 필요성이 증대되었다<sup>1,4</sup>.

### Lipid formulations of amphotericin B

1980년대 초에 동물실험을 통한 연구들에서 amphotericin B lipid formulation이 독성이 적고 치료지수 (therapeutic index)가 높다는 것이 밝혀지면서<sup>8-10</sup> amphotericin B lipid formulation에 관한 연구가 지속되어 현재의 (1) AmB colloidal dispersion ([ABCD] Amphocil or Amphotec) (2) AmB lipid complex ([ABLCL] Abelcet) (3) a small unilamellar vesicle liposomal formulation ([L-AmB] AmBisome)의 3가지 약이 미국식약청 (FDA)의 허가를 받아 사용되고 있다.

#### 1. 구조

Amphotericin B lipid formulation의 구조는 amphotericin B가 phospholipid와 1:1 drug-to-lipid 분자구조로 결합되어 있는 모양인데, 3가지 약에 따라 각각 phospholipid의 종류와 크기가 달라 3차원적 구조가 달라진다. 예를 들면 ABLCL는 1- $\alpha$ -dimiristoyl-phospho-

hatidylcholine (DMPC), 1- $\alpha$ -dimiristoyl-phosphatidylglycerol (DMPG)의 2가지 종류의 phospholipids가 amphotericin B와 결합된 구조로 3차원적으로 리본모양을 하게 된다 (Fig. 1).

#### 2. 작용기전

Amphotericin B의 주작용 기전은 진균의 세포막을 형성하고 있는 ergosterol에 결합하여 막의 과열을 초래하고 투과성을 증가시켜 세포질내 성분이 누출되게 함으로써 세포를 사멸하게 하는 것이다<sup>11</sup>. 하지만 결합정도는 약하지만 사람의 cholesterol에도 부착하게 되어 부작용을 일으킨다. 자유 라디칼 (free radical) 형성과 관련된 산화적 손상으로 살진균작용을 일으킨다는 보고도 있다<sup>12</sup>.

#### 3. 약물동력학

Amphotericin B lipid formulation은 기존의 고도친지질성 (lipophilic)인 amphotericin B deoxycholate (AmB-D)보다 물에서의 용해도가 높고 효소에 의한 분해속도가 느려 주입 (infusion) 간격을 연장시킬 수 있고 치료지수도 높다<sup>13</sup>. 3가지 약에 따라 혈장 내 반감기, 최고혈장농도 등이 각각 다르지만 공통적으로 폐 간 비장 등의 세망내피계 (reticulo-endothelial system)에 광범위하게 분포되는 특징이 있고 신장에

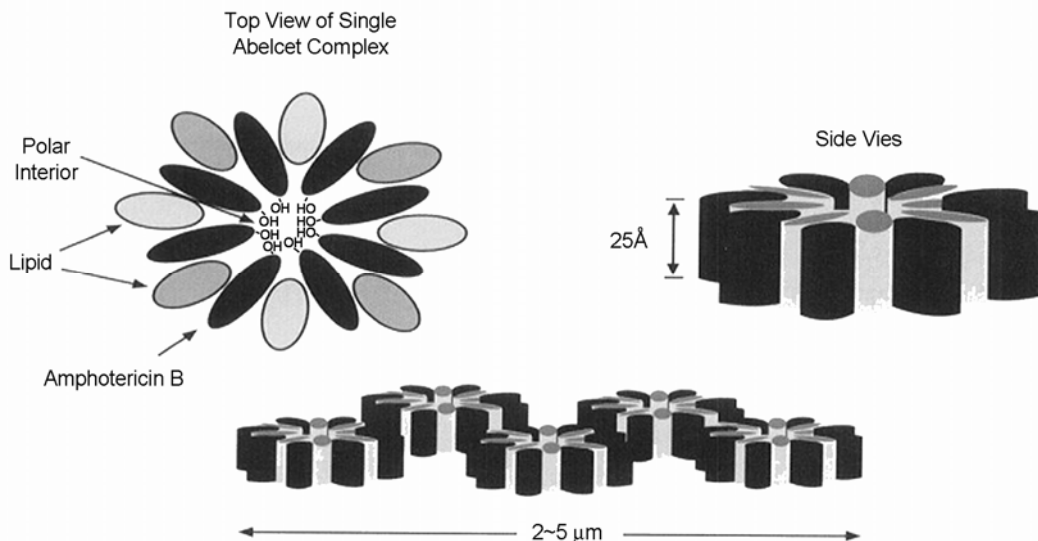


Fig. 1. The putative structure of ABLCL. Amphotericin and lipid are arranged in a 1:1 interdigitated complex.

는 거의 분포되지 않고<sup>14</sup> 주입 (infusion) 관련 부작용이 적은 점 등의 기존의 AmB-D와 다른 면이 있다. 그리고 AmB-D에 비해 하루용량을 10배까지 증량시킬 수 있으나<sup>15</sup> 최적 하루용량 및 총사용량 등은 아직 확립되지 않았다.

4. 항진균작용 및 임상적 적용

AmB-D는 *C. lusitaniae*를 제외한 *Candida spp*와 *C. neoformans*에서는 내성이 드물고 *aspergillus*에서는 다양한 감수성을 보인다. 하지만 *Aspergillus terreus*, *Fusarium spp*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Trichosporon beigelii*에서는 내성이 흔하다<sup>16</sup>. AmB-D와 3가지의 lipid formulation을 비교한 임상연구들을 보면 amphotericin B lipid formulation은 AmB-D에 비해서 적어도 동일한 치료효과를 보였고 신독성은 감소된 결과를 보였으며 L-AmB에 한해서는 발열 오한 등의 주입 관련 부작용들도 적은 것으로 나왔다<sup>17,18</sup>. 지속되는 호중구 감소성 발열 환자 702명을 대상으로 한 대규모 무작위 대조군 임상

시험 연구에서 L-AmB (3.0 mg/kg/day) 치료군에서 AmB-D (0.6 mg/kg/day) 치료군에 비해 치료중 진균 감염 (breakthrough infection)과 약물부작용의 의미 있는 감소를 보였다<sup>19</sup>. Lipid formulation 간에 서로를 비교한 연구들이 있었지만 이 연구들만으로는 서로 간의 치료효능을 비교하기는 힘들었다<sup>18</sup>. AmB-D에 감수성이 있지만 치료에 반응을 하지 않는 침습적 진균감염의 치료제로 3가지 약 모두 FDA의 허가를 받았고 L-AmB에 한해서는 지속되는 호중구 감소성 발열 환자에서의 경험적 치료제로 FDA의 허가를 받은 상태이다.

New Triazoles: Voriconazole, Ravuconazole, Posaconazole

Voriconazole

1. 구조 및 작용기전

제 2세대 triazole로서 voriconazole과 ravuconazole

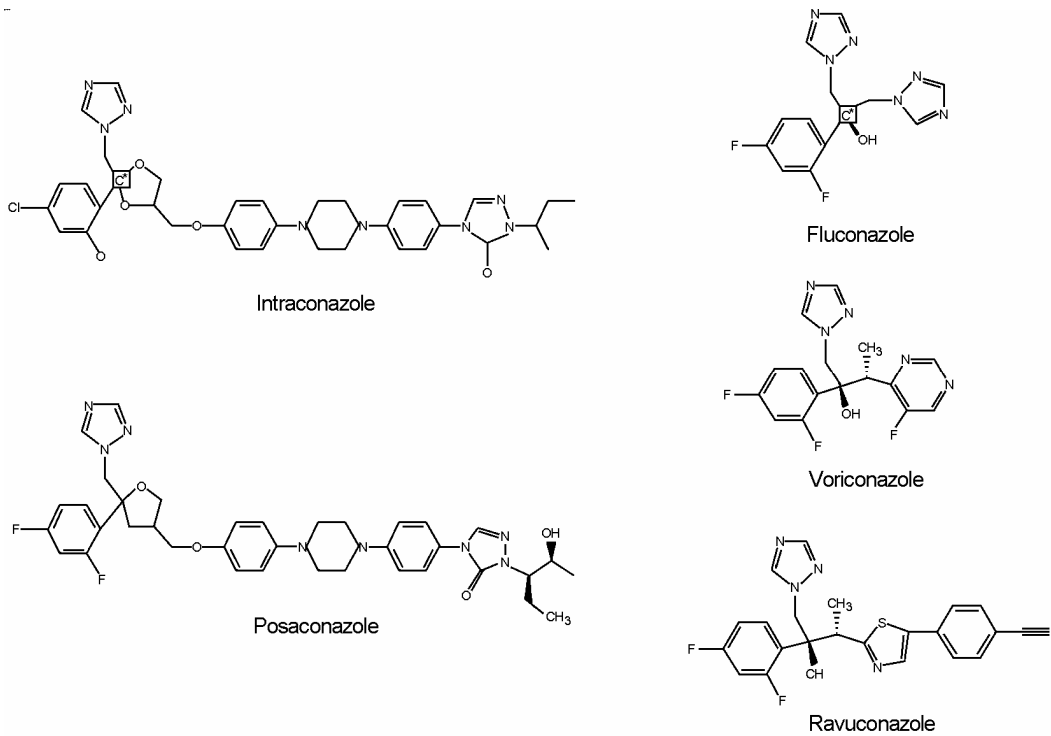


Fig. 2. Structural formulas of systemic antifungal triazoles itraconazole, fluconazole, posaconazole, voriconazole, and ravuconazole.

은 fluconazole의 유도체이고 posaconazole은 itraconazole의 유도체이다 (Fig. 2). Azole계의 항진균제는 진균의 cytochrome P450 의존성 lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase를 방해하여 세포막내의 ergosterol 합성을 억제하여 항진균효과를 나타낸다.

## 2. 약동력학

Voriconazole은 경구용과 주사용 제제가 있으며 주사용 제제는 보통 1~2시간에 걸쳐 주입하는데 부하용량으로 6 mg/kg를 12시간 간격으로 2회 투여 후 유지용량으로 4 mg/kg 용량을 12시간 간격으로 투여한다. 경구용 제제는 50 mg과 200 mg tablet의 두 가지가 있고 보통 체중 40 kg 이상의 성인에서는 첫날에는 400 mg 씩, 이후 200 mg 씩을 12시간마다 복용한다. 복용 후 1~2시간 내에 혈장최고농도에 도달하고 공복시의 위장관 흡수율이 90%를 넘는다. 혈장반감기는 약 6시간 정도이고 혈중 단백결합율은 58%이며 대부분 간에서의 CYP450 효소군에 의해서 대사된 후 소변으로 배출된다. Voriconazole은 CSF의 농도가 혈장농도의 50% 정도가 되고 뇌조직에서의 농도는 CSF에서의 농도보다 더 높다. 간에서의 대사물은 항진균효과가 없고 간 질환 환자에서는 부하용량은 그대로 유지하되 유지용량의 감량이 필요하다. 중증 간 질환 환자에서의 안전성은 증명되지 않았고, 크레아티닌 청소율이 50 ml/min 이하일 시에는 주사용 제제에 들어있는 sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin sodium (SBECD)라는 부형제가 축적되므로 주사용 제제의 사용을 피하는 것이 좋지만 경구용 제제는 용량 조절없이 사용이 가능하다.

## 3. 부작용 및 약물상호작용

간기능 이상 (10~20%), 발진 (<10%), 환시 (<10%), 시각장애 (25~45%) 등의 4가지 부작용이 가장 흔하다. 시각장애는 보통 투여 후 15~30분 사이에 발생하며 일시적이고 용량과의 연관관계가 있으며 주로 광과민증, 흐린 시력 (blurred vision)으로 나타나고 망막의 구조적 손상은 증명되지 않았다. 대부분의 임상실험에서 복용을 중단해야 할 만큼의 심각한 부작용은 2~13%로 드물었다<sup>20,21</sup>. Voriconazole은 cytochrome P-450 유도체인 rifampin, barbiturate, carbamazepine 등에 의해 혈장농도가 떨어지고 rifabutin,

phenytoin 등과 같이 사용 시에는 voriconazole의 농도가 떨어질 뿐만 아니라 rifabutin, phenytoin의 농도도 올라가서 같이 투여하는 것을 피하는 것이 좋다. 또 warfarin, quinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus, astemizole, cisapride의 대사를 방해하여 혈장농도를 독성농도 (toxic level)까지 올릴 수 있으므로 이런 약들의 용량은 감량이 필요하고 warfarine 투여 시 prothrombin time 같은 혈장농도 지표들의 주의 깊은 감시를 요한다.

## 4. 항진균작용

Voriconazole은 제 2세대 triazole 중에서 처음으로 개발된 약으로서 대부분의 효모균과 사상균에 대한 광범위한 항진균력을 갖는다. 효모균보다 사상균의 lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase에 대해 강한 결합력을 가지고 있어 일부 사상균에 대해서는 살균작용 (fungicidal)을 보이거나 효모균에 대해서는 보통 정균작용 (fungistatic)을 보인다<sup>22</sup>. Voriconazole은 fluconazole에 본태성 내성을 가진 *C. krusei*와 획득내성을 가진 *C. glabrata*를 포함한 모든 *Candida*에 효과가 있고 *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigeli*, *Saccharomyces cerevisiae* 등에 대해서도 좋은 효과를 보였다<sup>23,24</sup>. 또 amphotericin B에 종종 resistant 한 *A. terreus*를 포함한 모든 aspergillus에 효과가 있고<sup>21</sup> *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium spp*, *Scedosporium apiospermum* 에도 상당한 효과가 있으나 *Sporothrix schenckii*에는 효과가 떨어지고 *zygomycetes*에는 항진균력이 없다<sup>24</sup>.

## 5. 임상적 적용

식도 칸디다증을 대상으로 한 대규모 무작위 대조군 임상연구에서 fluconazole과 voriconazole의 치료 성공률이 각각 95.1%와 98.3%로 차이가 없었고<sup>25</sup> fluconazole에 반응하지 않는 식도 칸디다증을 가진 AIDS 환자들에서 voriconazole의 효과가 증명되었다<sup>20</sup>. 침습적 aspergillosis를 대상으로 시행한 대규모 임상연구에서 voriconazole은 48%의 치료성공률을 보였고<sup>24</sup>, 다른 대규모 연구에서 amphotericin B에 비해 더 좋은 반응률과 생존률의 향상을 보였다<sup>21</sup>. 침습적 aspergillosis의 구제치료 (salvage therapy)로 사용한 경우에도 반응률이 41~55% 정도를 보였다

전재범 등: 전신성 항진균제와 임상적 이용

<sup>25,26</sup> 이런 연구들로 미루어 침습적 aspergillosis의 치료에 voriconazole이 선택약제로 쓰일 수 있겠다. 지속되는 호중구 감소성 발열 환자에서 voriconazole과 liposomal amphotericin B를 비교한 연구에서 반응률과 생존률은 비슷하였으나 치료중 진균감염 (break-through infection)이나 열, 오한 등의 약제 부작용과 신독성은 voriconazole 군에서 훨씬 적었다<sup>27</sup>. 하지만 이 연구의 결과는 논란이 있어서 호중구 감소성 발열 환자에서의 경험적 일차치료제로는 FDA의 허가가 나지 않은 상태이다. 그 외 소수의 연구에서 진균에 의한 CNS 감염에서 voriconazole이 효과가 있을 것이라는 보고가 있다. 이는 voriconazole이 뇌척수액으로의 투과가 좋은 것과 연관지를 수가 있었는데 566개의 임상에서 분리된 *C. neoformans*를 대상으로 시행한 in vitro 연구에서 fluconazole이나 itraconazole에 비해 효과가 좋았다. 구제요법 (salvage therapy)으로 voriconazole 치료를 받은 cryptococcal meningitis 환자 18명 중 7명 (39%)이 좋은 반응을 보였고 반응을 보이지 않았던 11명의 환자 중 10명의 환자는 치료종결시점에서 비교적 stable한 질병

양상을 보였던 연구결과도 있다<sup>28</sup>. 현재 미국식약청과 유럽에서 침습적 aspergillosis, fusariosis, scedosporiosis, 불응성 칸디다증의 치료제로 허가를 받았다.

Posaconazole

Posaconazole은 itraconazole 유도체로서 다른 제 2세대 triazole과 마찬가지로 효모균과 사상균에 광범위한 항진균력을 가지고 있으며 voriconazole과 달리 zygomycetes 감염에 in vivo, in vitro 연구에서 항진균력을 나타내었다<sup>29-31</sup>. 현재 주사용 제제는 개발중이고 경구용 제제만이 나와 있으며 하루에 200 mg 씩 4회 복용하는 것이 추천되며 고지방식이 시에 경구 흡수율이 증가하였다. Aspergillosis, fusariosis, cryptococcosis, candidiasis, phaeohyphomycosis 등의 침습적 진균감염을 대상으로 한 구제요법 (salvage therapy)으로 posaconazole 200 mg qid 또는 400 mg bid로 4~8주간 치료하였을 때 반응률이 44~80% 정도가 되었다<sup>32</sup>. 치료시에 심각한 부작용은 보고되지 않았으며 가장 흔했던 부작용은 설사, 복부팽만 (flatulence), 무력증 (asthenia), 안구통 등이었다.

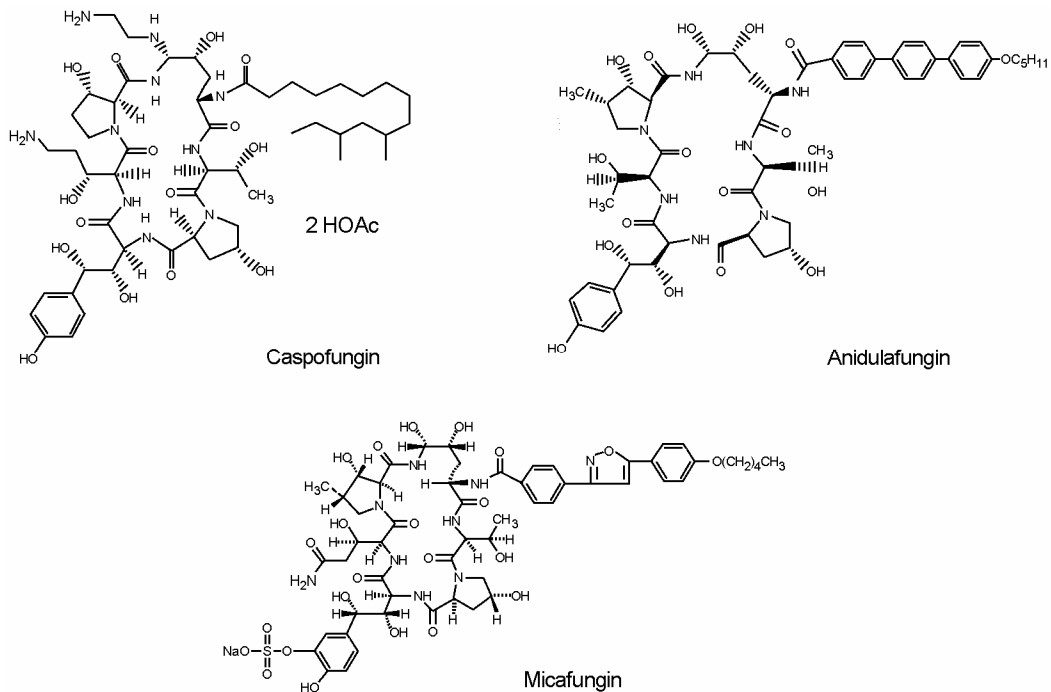


Fig. 3. Structural formulas of echinocandin lipopeptides caspofungin, anidulafungin and micafungin.

Ravuconazole

Ravuconazole은 경구용 제제와 주사용 제제가 모두 나와 있으며 경구 흡수율이 높고 posaconazole과 달리 반감기가 길어서 하루에 한번 투여가 가능하다. 칸디다증 환자들을 대상으로 한 연구에서 ravuconazole 400 mg/day 치료로 fluconazole 200 mg/day 치료와 비슷한 치료성공률 (86% vs 78%)을 보였고 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 800 mg/day 용량으로 2주간 복용했을 때도 특별한 부작용이 관찰되지는 않았다<sup>32</sup>.

Echinocandins: caspofungin, micafungin, anidulafungin

Caspofungin

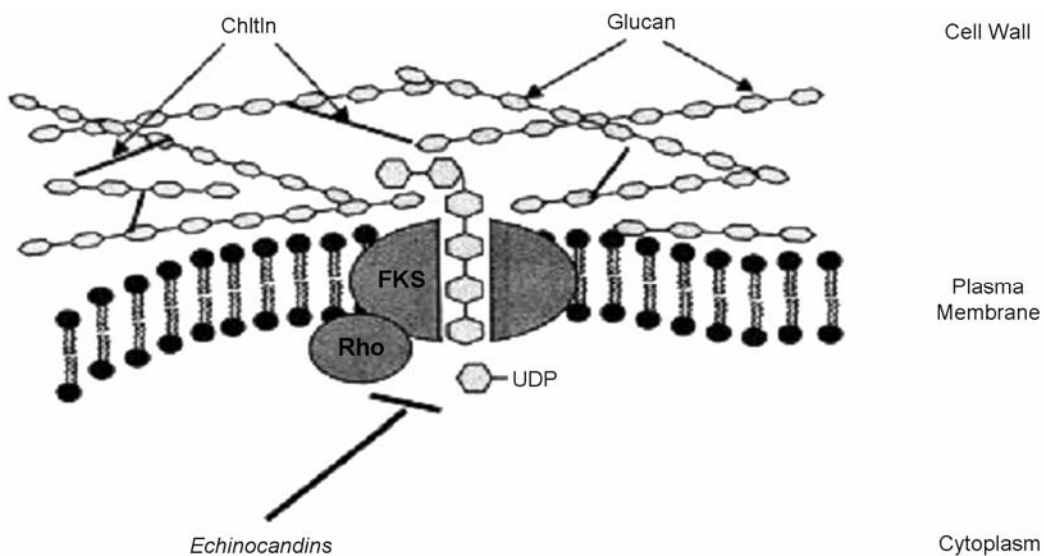
1. 구조 및 작용기전

Echinocandin계 항진균제는 고분자 반합성 lipopeptide로서 caspofungin micafungin anidulafungin 등으로 나눌 수 있으며 이들은 모두 cyclic hexapeptide에 여러 종류의 lipid side chain들이 붙어 있는 모양을

하고 있다 (Fig. 3). 이들은 진균 세포벽의 주성분인 1,3-β-glucan 합성에 중요한 역할을 하는 1,3-β-glucan synthase를 비경쟁적으로 억제하여 살진균작용을 나타낸다<sup>33</sup> (Fig. 4). 사람의 몸에는 세포벽이 없기 때문에 부작용이 적고 진균에 선택적인 효과를 나타낼 수 있다. 이렇게 이전의 항진균제와는 다른 작용기전으로 살진균 효과를 내기 때문에 향후 다른 항진균제와의 병용치료 (combination therapy)로 사용될 가능성이 높다.

2. 약동력학

Caspofungin은 경구 흡수율이 떨어져서 주사용 제제만이 사용되고 혈장반감기가 10~15시간 정도로 하루에 한번 투여가 가능하다. 단백질결합율이 95% 정도로 뇌를 비롯한 주요장기에 잘 분포하지만 염증이 없는 뇌척수액에의 투과도는 낮다. Echinocandin계 항진균제는 cytochrome P450 효소를 억제하지 않고 간에서 대사되어 천천히 소변과 대변으로 배설된다. 신부전시에 용량 조절은 필요치 않고 간부전시에는 감량이 필요하다. 성인에서 부하용량 70 mg/day을 투여하고 유지용량으로 50 mg/day를 투여하는 것이 추천된다.



**Fig. 4.** Schematic of the proposed mechanism of action of echinocandin lipopeptides. Echinocandins inhibits the synthesis of cell wall 1,3-β-glucan at the level of cell membrane (Fks = proposed catalytic subunit; Rho = proposed regulatory subunit of the glucan synthase complex)

### 3. 부작용 및 약물상호작용

Echinocandin계 항진균제의 가장 흔한 부작용은 간기능 이상, 두통, 복부불편감 등이며 그 외 히스타민 분비와 관련된 증상과 발진 등이 5% 미만으로 있었고 발열이 micafungin에서는 드물었지만 caspofungin 치료시에는 35%까지 보고되었다. 대체로 임상연구 중 부작용으로 복용을 중단했던 경우는 5% 미만이었다<sup>34</sup>. Phenytoin, carbamazepine, efavirenz, nevirapine, rifampin, dexamethasone 투여 환자에서 caspofungin의 AUC가 20% 정도 감소되기 때문에 이런 약들을 투여하는 환자에서는 유지용량을 70 mg/day로 증량하여야 한다. Caspofungin은 amphotericin B와 itraconazole 등과는 상호작용이 없고 tacrolimus의 혈중농도를 약 20% 감소시키나 cyclosporine의 농도에는 영향이 없다. 하지만 cyclosporine은 caspofungin의 AUC를 약 35% 정도 올리므로 같이 사용하는 것은 피하는 것이 좋다.

### 4. 항진균작용

Echinocandin계 항진균제의 사용은 주로 *Candida spp*와 *Aspergillus spp*에 국한되고 *Cryptococcus*, *Trichosporon spp*, *zygomycetes*, *Fusarium spp* 등에 의한 감염에서의 사용은 제한적이다. 동물실험에서 *Pneumocystis carinii* 감염에도 효과가 있는 것이 확인되었다<sup>35</sup>. In vitro 연구들에서 보면 3가지 약 모두 fluconazole resistant한 *Candida*를 포함한 *Candida spp*들에 대해 살균작용 (fungicidal) 효과를 보였으며 amphotericin B, fluconazole 등과 비교하였을 때 *Candida parasilosis*와 *Candida guilliermondii*에서는 비슷한 MIC를 보였으나 그 외의 다른 *Candida spp*에 대해서는 훨씬 낮은 MIC를 보였다<sup>36,37</sup>. Caspofungin의 경우에는 in vitro 연구에서 다른 *Candida spp*에 비해 *C. parasilosis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*에서는 효과가 약간 떨어지는 것이 관찰되었고<sup>38</sup> 균막 (biofilm)의 파괴효과가 관찰되었다<sup>39</sup>. 동물실험에서 *Aspergillus*에 대해서는 정균작용 (fungistatic)을 보였으며 3가지 약 모두 침습적 aspergillosis에서 amphotericin B, itraconazole에 비해 생존률에 향상이 있었다<sup>40</sup>. 다른 azole계나 polyene계 항진균제와의 교차 내성은 관찰되지 않았고 이것은 아마도 echinocandin

의 작용기전이 다른 것 때문으로 생각된다.

### 5. 임상적 적용

식도 칸디다증을 대상으로 한 임상연구에서 caspofungin의 35 mg/day, 50 mg/day, 70 mg/day 치료군에서 치료성공률이 각각 67%, 90%, 77%로 amphotericin B의 치료성공률 (61%)에 비해 높았고<sup>41</sup> fluconazole 치료에 실패한 식도 칸디다증 AIDS 환자에서도 좋은 효과를 보였다<sup>42</sup>. 전신성 칸디다증을 대상으로 caspofungin과 amphotericin B를 비교한 임상시험에서 치료성공률이 각각 73%와 62%로 caspofungin군에서 더 높았고 부작용도 적었다<sup>43</sup>. 이런 연구들을 근거로 caspofungin은 전신성 칸디다증의 치료에 미국식약청의 승인을 받았다. Cryptococcosis에서의 임상연구 결과는 거의 없다. 적절한 항진균제로 7일 이상 치료했음에도 불구하고 반응이 없거나 약물부작용 등으로 치료를 중단했던 침습적 aspergillosis 환자 56명을 대상으로 45%의 치료성공률을 보인 임상연구 등을 근거로 침습적 aspergillosis의 구제요법 (salvage therapy)로 미국식약청의 승인을 받았다<sup>44</sup>. 이 연구는 최근에 환자수를 추가하여 총 90명의 환자들을 분석한 결과를 발표하였는데 caspofungin을 7일 이상 치료받은 환자군에서의 치료성공률이 56%까지 향상된 결과를 보였다. Caspofungin은 다른 항진균제와 복합요법으로 많이 사용될 것이 기대되는 약으로 소수의 백혈병 환자들을 대상으로 한 연구들에서 amphotericin B 치료에 실패한 침습적 aspergillosis 환자군에서 caspofungin을 추가하거나 caspofungin과 voriconazole의 복합요법을 시행하였을 때 60% 이상의 치료성공률이 관찰되었고 심각한 약제 부작용은 관찰되지 않았다<sup>44</sup>.

### Micafungin

Micafungin은 caspofungin과 마찬가지로 경구 흡수율이 낮아 주사용 제제만이 개발되어 있으며 약동역학, 항진균범위 등도 caspofungin과 유사하다<sup>45</sup>. 다른 echinocandins이나 azoles 등과의 병용치료 (combination therapy)의 유용성이 in vivo와 in vitro 연구에서 관찰되었다<sup>46,47</sup>. 임상연구 결과들을 보면 50~100 mg/day 용량으로 투여하였을 때 전신성 aspergillosis와 candidiasis에서 치료성공률이 높았다. 골

수이식 환자들을 대상으로 한 대규모 임상연구에서 예방적으로 micafungin을 하루 50 mg 투여한 군과 fluconazole을 하루 400 mg을 투여한 군의 진균감염률이 micafungin 군에서 유의하게 낮게 나왔다<sup>32</sup>. 임상연구에서 관찰된 부작용으로는 오심, 구토, 간기능 이상이 가장 많았고 caspofungin에서 보이는 히스타민 분비 관련증상은 보이지 않았고 cyclosporin과의 약물상호작용도 관찰되지 않았다. 이런 결과들로 골수이식 환자들에서의 예방적 요법으로는 50 mg/day, candida나 aspergillus에 의한 전신성 진균감염에서는 100~150 mg/day 정도의 용량이 필요할 것으로 생각된다.

#### Anidulafungin

Anidulafungin도 역시 주사용 제제만이 사용이 가능하고 약동력학 항진균범위 등이 caspofungin이나 micafungin과 큰 차이가 없다. 식도 칸디다증에서 anidulafungin과 fluconazole을 비교한 임상연구에서 치료성공률이 각각 97.2%와 98.8%로 차이가 없었고 부작용도 두 군 간에 차이가 없었다. 임상연구 결과가 많지 않아 적절한 치료용량을 알기는 어려우나 칸디다혈증을 대상으로 한 임상연구에서 보면 부하용량을 100 mg/day 사용 후 유지용량을 50 mg/day로 사용한 군과, 부하용량을 150 mg/day 사용 후 유지용량을 75 mg/day로 사용한 군, 부하용량을 200 mg/day 사용 후 유지용량을 100 mg/day로 사용한 군에서 치료성공률은 83~92% 정도로 세 군간에 의미 있는 차이는 없었고 심각한 약제 부작용도 관찰되지 않았다<sup>32</sup>.

### 요 약

전신성 진균감염에 대하여 개발된 항진균제로 이미 기술된 fluconazole, itraconazole을 제외한 amphotericin B lipid formulation인 AmB colloidal dispersion ([ABCD] Amphocil or Amphotec), AmB lipid complex ([ABLC] Abelcet), a small unilamellar vesicle liposomal formulation ([L-AmB] AmBisome)과 triazole계의 voriconazole, ravuconazole, posaconazole 그리고 echinocandin계의 caspofungin, micafungin, anidulafungin의 약리학적 특성과 임상 적응증에 대하여 간략히 정리

하였다.

### 참 고 문 헌

1. 우준희. 항바이러스약제와 항진균제. 대한의학 협회지 1989; 32: 615-22
2. 정희영. 전신성 진균감염증의 항균요법. 대한 내과학회잡지 1974; 17: 414-417
3. 우준희. 정두련, 류지소. 전신적 항진균제. 의진균지 1997; 2: 110-122
4. 조용균. 새로운 항진균제. 의진균지 2003; 8: 147-56
5. Plempel M, Buchel KH, Bartmann K, Regel E. Antimycotic properties of clotrimazole. Postgrad Med J 1974; 50: 11-12
6. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1-8
7. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002; 2: 73-85
8. New RR, Chance ML, Heath S. Antileishmanial activity of amphotericin and other antifungal agents entrapped in liposomes. J Antimicrob Chemother. 1981; 8: 371-381.
9. Graybill JR, Craven PC, Taylor RL, Williams DM, Magee WE. Treatment of murine cryptococcosis with liposome-associated amphotericin B. J Infect Dis 1982; 145: 748-752.
10. Taylor RL, Williams DM, Craven PC, et al. Amphotericin B in liposomes: a novel therapy for histoplasmosis. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 610-611
11. Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties?. Biochim Biophys Acta 1986; 864: 257-304
12. Brajtburg J, Elberg S, Schwartz DR, et al. Involvement of oxidative damage in erythrocyte lysis induced by amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27: 172-176
13. Fielding RM. Liposomal drug delivery. Advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic and



- therapeutic perspective. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 155-164
14. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22: S133-144
  15. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3487-3496
  16. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, et al. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med Mycol* 1998; 1: 119-128
  17. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718
  18. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-1163
  19. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771
  20. Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS* 1998; 12: 2227-2228
  21. 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
  22. Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3018-3021
  23. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091-3093
  24. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-571
  25. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447-1454
  26. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 240-248
  27. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234
  28. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-1131
  29. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1581-1582
  30. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 45-52
  31. Sun QN, Najvar LK, Bocanegra R, Loebenberg D, Graybill JR. In vivo activity of posaconazole against *Mucor* spp. in an immunosuppressed-mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2310-2312
  32. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer

- systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64: 1997-2020
33. Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39: 55-66
34. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-1535
35. Ito M, Nozu R, Kuramochi T, et al. Prophylactic effect of FK463, a novel antifungal lipopeptide, against *Pneumocystis carinii* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2259-2262
36. Barchiesi F, Schimizzi AM, Fothergill AW, Scalise G, Rinaldi MG. In vitro activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 302-304
37. Espinel-Ingroff A. Comparison of In vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2950-2956
38. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. In vitro activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3,959 clinical isolates of *Candida spp.*, including 157 fluconazole-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1068-1071
39. 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
40. Verweij PE, Oakley KL, Morrissey J, Morrissey G, Denning DW. Efficacy of LY303366 against amphotericin B-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* in a murine model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 873-878
41. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-457
42. Sollima S, Corbellino M, Cicconi P, et al. Resolution of multidrug-refractory oesophageal candidiasis in an AIDS patient after treatment with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 16: 1303-1304
43. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029
44. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-1457
45. Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 119-123
46. Chiou CC, Mavrogiorgos N, Tillem E, Hector R, Walsh TJ. Synergy, pharmacodynamics, and time-sequenced ultrastructural changes of the interaction between nikkomycin Z and the echinocandin FK463 against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3310-3321
47. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003; 187: 1834-1843