

## 지속적으로 열이 나는 호중구감소증 환자에 대한 경험적 항진균제 치료

서울대학교 의과대학 내과학교실

이창섭 · 오명돈 · 최강원

=Abstract=

### Empirical Antifungal Therapy in Febrile Neutropenic Patients

Chang Seop Lee, Myoung-Don Oh and Kang-Won Choe

*Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Invasive fungal infection is an important cause of morbidity and mortality in granulocytopenic patients receiving cancer chemotherapy or undergoing bone marrow or stem-cell transplantation. The most common pathogens are *Candida* species and *Aspergillus* species, and other fungi are also encountered. Empirical antifungal therapy with conventional amphotericin B or liposomal amphotericin B has become the standard of care in reducing invasive fungal infections in patients with neutropenia and persistent fever. Amphotericin B is associated with significant dose-limiting nephrotoxicity and infusion-related reactions. Liposomal amphotericin B is equivalent to conventional amphotericin B as empirical antifungal therapy and significantly reduces proven invasive fungal infections, nephrotoxicity, and infusion-related reactions. The high acquisition cost of liposomal amphotericin B, however, has limited the use of this less toxic formulation of amphotericin B. The lipid formulations of amphotericin B and triazoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole), were found to be a suitable alternative to amphotericin B preparations as empirical antifungal agents in patients with persistent fever and neutropenia. However, these agents may be associated with toxicity and adverse drug interactions and have a limited spectrum of activity, erratic bioavailability, unpredictable pharmacokinetics, and limited efficacy. Caspofungin is a relatively new class of antifungal agents that non-competitively inhibit the synthesis of fungal cell-wall 1,3-β-D-glucan. Caspofungin is a suitable alternative to liposomal amphotericin B as empirical therapy and offered the advantages of safety, improved survival, and improved response rates in patients with invasive fungal infections. However, caspofungin has a drug interactions with dexamethasone, cyclosporine, tacrolimus and is expensive. Numerous antifungal agents could represent potential alternatives to amphotericin B, a difficult drug to administer. The optimal empiric antifungal therapy remains a matter of controversy. Clinicians ultimately have to select the optimal antifungal agents after considering the cost as well as efficacy, toxicity of the drugs.

[Kor J Med Mycol 2005; 10(1): 11-20]

**Key Words:** Neutropenia, Persistent fever, Antifungal agents

†별책 요청 저자: 최강원, 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 내과학교실  
전화: (02) 2072-2212, Fax: (02) 765-6354, e-mail: choekw@snu.ac.kr

호중구감소증이 발생한 환자가 감염이 되면 임상적 증세가 뚜렷하지 않고 발열만이 유일한 단서가 되는 등 일반적인 감염의 양상과 상이한 점이 많다<sup>1-3</sup>. 호중구감소증 환자에게 발열이 발생한 후 즉각적으로 광범위 항생제를 투여하면 감염에 의한 질병의 이환율과 사망률은 현저하게 감소된다<sup>1,3</sup>. 그럼에도 불구하고 호중구감소증을 가진 암환자에게 가장 흔한 사망 원인 중의 하나는 감염이다. 열이 나는 호중구감소증 환자의 가장 흔한 감염의 원인은 세균이다<sup>1,3</sup>. 그러나 호중구감소증이 지속된 환자에게는 침습성 진균 감염에 의한 이환율과 사망률이 증가하는 것으로 알려졌다. 사망한 암환자를 부검하였을 때 24~64%에서 진균 감염이 확인되었다<sup>3</sup>. 진균 감염의 임상증상이 뚜렷하지 않고 혈액 배양에서 검출하기 어렵기 때문에 진균 감염을 조기 진단하는 것은 쉽지가 않다<sup>3</sup>. 침습성 캔디다 감염증이나 아스페르길루스 감염증은 환자가 적절한 항진균제를 (일반적으로 conventional amphotericin B) 투여받지 않거나, 환자의 호중구 수가 빨리 회복되지 않는다면 일반적으로 예후는 나쁘다. 그러므로 고위험군의 환자에게 잠복성 진균 감염의 치료를 위해 조기에 항진균제를 경험적으로 투여하는 것이 제안되었다<sup>2</sup>.

발열이 지속되는 호중구감소증 환자에게 항진균제를 경험적으로 투여한 무작위 대조연구들을 통해서 지금까지 연구된 항진균제들을 비교 정리하고자 한다.

### 경험적 항진균제 투여의 배경

Pizzo 등은 소아 암환자를 대상으로 전향적인 연구를 실시하였다<sup>3</sup>. 이 연구에 포함된 환자들의 평균 연령은 18세였고 분포는 2세에서 30세였다. 총 50명

의 환자가 연구에 참여하였고 환자들은 모두 cephalothin (Keflin), gentamicin, carbenicillin (KGC)로 1주일간 치료받았으나 열이 지속되는 호중구감소증 상태였다. 발열 제 7일째에 1군은 KGC를 중단하였고, 2군은 KGC를 계속 투여 받았고, 3군은 KGC를 계속 투여하면서 conventional amphotericin B (AmphoB)를 추가하였다. 호중구감소증의 기간은 세 군에서 평균 24일로 비슷하였다. 1군에서는 9/16명의 환자에게서 (6명에서는 속이 발생), 2군에서는 6/16명의 환자에게서 (5명에서 진균 감염), 3군에서는 2/18명의 환자에게서 임상적, 미생물학적으로 감염의 원인이 밝혀졌다 (Table 1). 1군의 환자 가운데 3명은 KGC에 감수성이 있는 미생물이 검출되었으며 나머지도 KGC를 다시 투여한 후에 반응을 보였다. 저자들은 항생제를 지속적으로 투여하면 진단이 되지 않은 세균 감염을 억제한다고 보고하였다. 2군에서는 항생제를 호중구감소증이 해결될 때까지 투여하였는데 세균감염은 1군에 비해 감소되었지만 환자의 33%에서 진균 감염증이 발생하였다 (Table 1). 즉, 광범위 항생제를 호중구감소증이 해결될 때까지 지속할 경우에는 진균 감염이 이차 감염의 중요한 원인임을 알게 되었다. 3군에서는 광범위 항생제와 AmphoB를 같이 투여하였는데 진균 감염이 현저하게 감소되었다.

이러한 연구 성적을 바탕으로, 저자들은 뚜렷한 원인 없이 지속적으로 열이 나는 호중구감소증 환자에게 광범위 항생제를 투여하면 세균 감염의 빈도를 감소시킬 수는 있었지만 진균 감염이 증가 될 수 있음을 보고하였다. 따라서 저자들은 광범위 항생제를 1주일 간 투여하였음에도 불구하고 열이 떨어지지 않는 환자에게 항진균제를 경험적으로 추가하는 것은 진균의 중복 감염을 막고 임상적으로 진단되지 않은 진균 감염을 억제할 수 있음을 보고 하면서,

**Table 1.** Infectious complications which occurred in each of the randomized groups following randomization

Randomization Group	N	Clinically Documented	Bacteria	Fungal	Viral-Protozoan	Shock
1. Discontinue KGC	16	2	3	1	0	6
2. Continue KGC Alone	16	0	1	5	0	0
3. KGC + Amphotericin B	18	0	0	1	1	0

Note. This table is derived from reference 3

**Table 2.** Results from major randomized studies testing the value of various antifungal agents as empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia

Reference Study	Year of Publication	No. of patients		Treatments Arms	Overall Success Rates	Breakthrough Infection	Nephrotoxicity (%)	Conclusion
		Total	Perarm					
[5]	Walsh et al.	687	343	Ambisome	50.1%	3.2%	12%	Equivalent efficacy as empirical antifungal therapy. But Ambisome is fewer breakthrough fungal infection, less toxicity
			344	AmphoB	49.4%	7.8%	26%	
[6]	Winston et al.	317	158	Fluconazole	68%	8%	1%	Fluconazole (iv) can be an effective & safe alternative to AmphoB. But fluconazole may be ineffective in the treatment of <i>Aspergillus</i> , patients at risk for that infection should be evaluated
			159	AmphoB	67%	6%	33%	
[7]	Boogaerts et al.	360	179	Itraconazole	47%	2.8%	5%	Equivalent efficacy as empirical antifungal therapy. But itraconazole is significantly less toxicity
			181	AmphoB	38%	2.8%	24%	
[8]	Walsh et al.	837	415	Voriconazole	26.0%	1.4%	10.4%	Voriconazole is a suitable alternative to amphotericin B preparations as empirical antifungal therapy
			422	Ambisome	30.6%	9.2%	19.0%	
[9]	Walsh et al.	1,095	556	Caspofungin	33.9%	5.2%	2.6%	Caspofungin is as effective as and better tolerated than Ambisome
			539	Ambisome	33.7%	4.5%	11.5%	

AmphoB conventional amphotericin B, Ambisome liposomal amphotericin B

조기에 경험적으로 항진균제를 투여하는 것의 의미를 강조하였다.

EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer)는 광범위 항생제를 4일간 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않는 호중구감소증 환자를 대상으로 경험적 항진균제의 효과에 대한 무작위 배정 임상시험을 실시하였다<sup>4</sup>. 1군 환자 68명에게는 광범위 항생제와 AmphoB (0.6 mg/kg)를 호중구 수가 회복될 때까지 투여하였고, 2군 대조군 64명에게는 광범위 항생제만 투여하였다. 저자들은 연구에 참여한 후 5일 이상 계속적으로 열이 나는 경우를 치료 실패로 분류하였다. 치료 성공률은 치료군에서 69%였고, 대조군에서는 53%였다 ( $p=0.09$ ). 진균 감염증은 치료군에서 1명, 대조군에서 6명이 발생하였다 ( $p=0.1$ ). 진균 감염으로 인한 사망자는 치료군에서는 발생하지 않았으나 대조군에서는 4명이 발생하였다 ( $p=0.05$ ). 그러나 전체적인 생존율은 두 그룹간의 차이가 없었다.

저자들은 지속적으로 열이 나는 호중구감소증 환자 가운데 경험적인 AmphoB 투여로 이득을 얻을 수 있는 그룹은 (1) 예방적으로 항진균제 치료를 받지 않은 환자들 (78% vs 45%,  $p=0.04$ ), (2) 심한 호중구 감소가 있는 환자들 (69% vs 46%,  $p=0.06$ ), (3) 15세 이상의 환자들 (67% vs 47%,  $p=0.06$ )이라고 보고하였다.

### 다양한 항진균제의 임상적 효과

앞에서 소개한 임상 연구를 통해서 지속적으로 열이 나는 호중구감소증 환자에게 경험적으로 항진균제를 투여하는 치료가 정립되었다<sup>3,4</sup>. 그러나 이들 연구에서는 50여 년 전에 개발된 amphotericin B를 사용한 것이다. 최근 새로운 azoles, lipid complex amphotericin, 그리고 echinocandin 계열의 항진균제들이 개발되면서, 새로운 항진균제를 사용한 임상 시험 결과들이 발표되고 있다.

여기에서는 지금까지 나온 여러 문헌 중에서 well controlled, randomized trial을 중심으로 현재까지 개발된 항진균제들의 비교 연구들을 살펴보고자 한다.

### 1. Liposomal Amphotericin B

Walsh 등은 광범위 항생제를 3일 이상 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않거나, 열이 재발한 호중구 감소증 환자 총 687명을 대상으로 연구를 실시하였다<sup>5</sup>. 전 세계의 32개 센터가 이 연구에 참여 하였으며, 2세에서 80세까지의 항암 치료 후에 발생한 호중구 감소 상태의 환자들이 연구에 포함되었다. 환자들은 liposomal amphotericin B (AmBisome, 3.0 mg/kg iv, 1회/일)를 투여 받은 군과 conventional amphotericin B (AmphoB, 0.6 mg/kg iv, 1회/일)을 투여 받은 군으로 분류되었다. 항진균제는 호중구 수가 회복될 때까지 투여되었다. AmBisome 군의 평균 연령은 41세였고 기저질환으로는 급성백혈병이 49%, 림프암이 19%로 가장 많았다. AmphoB 군의 평균 연령은 42세였다. 기저질환으로는 급성백혈병 48%, 림프암 19%이었다. 그 외 고형암이 있었다. 치료 성공의 평가 기준은 (1) 항진균제를 투여 받은 환자의 7일 이상 생존, (2) 호중구 감소 중에 열이 떨어진 경우, (3) 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료, (4) breakthrough 감염, (5) 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 항진균제 투여를 중단한 경우로 정의하였으며, 이들 5가지 척도를 종합하여 양 군을 비교하였다.

치료의 전체적인 성공률은 AmBisome 군에서는 50.1%, AmphoB 군에서는 49.4%였다. 항진균제를 투여 받은 환자의 7일 이상 생존 (92.7% vs 89.5%), 호중구 감소 중에 열이 떨어진 경우 (58.0% vs 58.1%), 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료 (81.8% vs 72.7%), breakthrough 감염이 없는 경우 (90.1% vs 89.2%), 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 항진균제 투여를 중단한 경우 (14% vs 19%)로 나타났다 (Table 3). Breakthrough 진균 감염은 AmBisome 군 가운데 11명 (3.2%, 3 *Candida*, 6 *Aspergillus*, 2 others), AmphoB 군 가운데 27명 (7.8%, 12 *Candida*, 12 *Aspergillus*, 3 others)에게서 발생되었다. 약물 이상반응은 AmBisome 군에서는 5%, AmphoB 군에서는 54%의 환자에서 발생되었다 ( $p=0.001$ ). 약물 주입과 관련된 발열은 (17% vs 44%), 오한이나 경직 (18% vs 54%)은 AmBisome 군에서 적게 발생되었다. 신독성 (19% vs 44%,  $p<0.001$ )은 AmBisome 군에서

이창섭 등: 지속적으로 열이 나는 호중구감소증 환자에 대한 경험적 항진균제 치료

**Table 3.** Measures of success of empirical antifungal therapy with liposomal amphotericin B or Conventional amphotericin B\*

Measure	Liposomal Amphotericin B (N=343)		Conventional Amphotericin B (N=344)	
	No. of Patients	Success Rate (95% CI) %	No. of Patients	Success Rate (95% CI) %
Overall success	172	50.1 (45~56)	170	49.4 (44~55)
Fever resolved during neutropenic period	199	58.0 (53~63)	200	58.1 (53~63)
No breakthrough fungal infection <sup>†</sup>	309	90.1 (86~93)	307	89.2 (85~92)
Base-line fungal infection cured <sup>‡</sup>	9	81.8 (48~98)	8	72.7 (39~94)
Survived 7 days after initiation of study drug	318	92.7 (89~95)	308	89.5 (86~93)
Study drug not prematurely discontinued because of toxicity or lack of efficacy	294	85.7 (82~89)	280	81.4 (77~85)

Note. This table is derived from reference 5

\* CI denotes confidence interval.

<sup>†</sup> Patients receiving liposomal amphotericin B with proved (11 patients), probable (6 patients), or possible (17 patients) breakthrough fungal infections were not included. Patients receiving conventional amphotericin B with proved (27 patients), probable (3 patients), or possible (7 patients) breakthrough fungal infections were not included.

<sup>‡</sup> Eleven patients in each group had fungal infections at base line

유의하게 낮았다.

요약하면, 저자들은 열이 나는 호중구감소증 환자에게 경험적으로 투여하는 항진균요법에 AmBisome은 AmphoB와 동등한 효과를 가지고 있으면서, breakthrough 진균 감염이나 약물 주입과 관련된 독성 그리고 신독성이 더 적다고 보고하였다.

## 2. Fluconazole

Winston 등은 광범위 항생제를 4일 이상 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않거나, 열이 재발한 호중구감소증 환자 총 317명을 대상으로 연구를 실시하였다<sup>6</sup>. 13세 이상의 호중구 감소 상태의 암환자들이 연구에 포함되었다. 환자들은 fluconazole (400 mg iv, 1회/일)을 투여 받은 군과 AmphoB (0.5 mg/kg iv, 1회/일)를 투여 받은 군으로 분류되었다. 항진균제는 호중구 수가 500 cells/mm<sup>3</sup> 이상이면서 열이 없는 상태로 24~48시간 이상 지속될 때까지 투여되었다. 두 군의 평균 연령은 47세였고 기저질환으로는 fluconazole 군에서는 급성백혈병이 43%, 골수이식 41%이었고, AmphoB 군에서는 급성백혈병이 48%, 골수 이식이 35%였다. 그 외 림프종, 고형암이 있었다. 예방적으로 항진균제를 투여 받은 환자는 fluconazole 군에서 82%였고, AmphoB 군에서는 77%

였으며, 연구에 참여하기 전에 광범위 항생제의 평균 투여 기간은 각각 5일, 6일이었다. 호중구 감소의 평균 기간은 fluconazole 군에서는 6일, AmphoB 군에서는 7.5일이었다. 치료에 대한 반응은 (1) 열이 나지 않는 것, (2) 임상적으로나 미생물학적으로 진균 감염의 증거가 없는 것, (3) 항진균제의 효과가 없거나, (4) 약물의 독성, 사망 등으로 연구를 중단해야 하는 경우로 평가되었다.

치료의 전체적인 성공률은 fluconazole 군에서는 68% (107/158), AmphoB 군에서는 67% (106/159)였다. Breakthrough 진균 감염은 fluconazole 군에서는 13명 (8%, 8 *Candida*, 5 *Aspergillus*), AmphoB 군에서는 10명 (6%, 5 *Candida*, 3 *Aspergillus*, 2 other fungi)에서 발생되었다. 약물 이상반응은 AmphoB 군에서는 81% (128/159), fluconazole 군에서는 13% (20/158)로 발생되었다 ( $p=0.001$ ). 약물 이상반응으로 연구를 종료해야 한 경우는 AmphoB 군에서는 11명 (7%), fluconazole 군에서는 1명 (1%)이었다 ( $p=0.005$ ). 전체적인 사망률은 fluconazole 군에서는 27명 (17%), AmphoB 군에서는 34명 (21%)에서 발생되었으며, 진균 감염에 의한 사망률은 각각 7명 (4%), 5명 (3%)으로 두 군간의 차이는 없었다.

요약하면, 저자들은 열이 나는 호중구감소증 환

자에게 경험적으로 투여하는 항진균제 요법에 fluconazole이 AmphoB를 대체할 만큼 안전하고 효과적인 약물이 될 수 있다고 보고하였다. 그러나 fluconazole은 아스페르길루스 감염증에는 치료 효과가 없기 때문에 경험적으로 fluconazole을 투여하기 전에 아스페르길루스 감염에 대해서 충분히 평가를 실시한 후 투여해야 한다고 언급하였다.

### 3. Itraconazole

Boogaerts 등은 광범위 항생제를 3일 이상 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않거나, 열이 재발한 호중구감소증 환자 총 384명을 대상으로 연구를 실시하였다<sup>7</sup>. 전세계의 10개국 60 암병동이 이 연구에 참여하였으며, 18세 이상의 호중구 감소 상태의 혈액암 환자들이 연구에 포함되었다. 환자들은 itraconazole [200 mg iv, 초기 2일 (2회/일), 이후 (1회/일), 15일째 경구용으로 바꿈, 그러나 일부에서는 7일 만에 경구로 바꾼 경우도 있음]을 투여 받은 군과 AmphoB (0.7~1.0 mg/kg, 1회/일)를 투여 받은 군으로 분류되었다. 항진균제는 호중구 수가 500 cells/mm<sup>3</sup> 이상이면서 열이 없는 상태로 48시간 이상 지속될 때까지 투여되었다. Itraconazole 군의 평균 연령은 47세였고, 기저질환으로는 급성골수성백혈병 56%와 림프암 26%이었다. AmphoB 군의 평균 연령은 50세였고, 기저질환으로는 급성골수성백혈병 56%와 림프암 19%이었다. 그 외 급성림프구성백혈병, 골수종이 있었다. 예방적 항진균제의 투여는 itraconazole 군에서는 74%였고, AmphoB 군에서는 77%였다. 호중구 감소의 평균 기간은 itraconazole 군에서는 10일, AmphoB 군에서는 8일이었다. 치료의 성공은 3일 이상 항진균제를 투여한 환자에게 2일 이상 열이 나지 않으며, 호중구 수가 2일 연속 500 cells/mm<sup>3</sup> 이상으로 유지된 경우로 정의되었으며, 실패는 breakthrough 진균 감염이 증명되었거나, 3일 이상 치료 후에 어떤 경우로든 사망한 경우, 호중구 수가 회복되었거나, 28일 동안 항진균제를 투여하였음에도 열이 지속적으로 나는 경우로 정의하였다.

치료의 전체적인 성공율은 itraconazole 군에서는 47%, AmphoB 군에서는 38%였다. Breakthrough 진균 감염은 itraconazole 군에서는 5명 (2 *Candida*, 3 *Aspergillus*), AmphoB 군에서는 5명 (2 *Candida*, 3

*Aspergillus*)에서 발생되었다. 약물 이상반응은 itraconazole 군에서는 5%, AmphoB 군에서는 54%에서 발생되었다 ( $p=0.001$ ). 약물 이상반응으로 항진균제 투여를 중단해야 한 경우는 itraconazole 군에서는 19%, AmphoB 군에서는 38%에서 발생되었다 ( $p=0.001$ ). 전체적인 사망률은 itraconazole 군에서는 19명, AmphoB 군에서는 25명으로 나타나 두 군간의 차이는 없었다.

요약하면, 저자들은 열이 나는 호중구감소증 환자에게 경험적으로 투여하는 항진균제 요법에 itraconazole이 AmphoB와 동등한 효과를 가지고 있으며, 독성은 더 적다고 보고하였다.

### 4. Voriconazole

Walsh 등은 광범위 항생제를 4일 이상 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않거나, 열이 재발한 호중구 감소증 환자 총 837명을 대상으로 연구를 실시하였다<sup>8</sup>. 전 세계의 73개 센터가 이 연구에 참여하였으며, 12세 이상의 호중구 감소 상태의 종양 환자들이 연구에 포함되었다. 환자들은 voriconazole (6.0 mg/kg, 2회/일 초기 2일, 3.0 mg/kg, 2회/일)을 투여 받은 군과 AmBisome (3 mg/kg, 1회/일)을 투여 받은 군으로 분류되었다. 항진균제는 호중구 수가 연속 3일간 회복 (호중구 수가 최소 250 cells/mm<sup>3</sup>)되었을 때까지, 증명된 진균 감염 환자에게 최대 12주까지 투여되었다. Voriconazole 군의 평균 연령은 46세였고, 기저질환으로는 급성백혈병 54%와 림프암 14%이었다. AmBisome 군의 평균 연령은 45세였고, 기저질환으로는 급성백혈병 50%와 림프암 15% 이었다. 그 외 고형암과 골수종이 상당 부분을 차지하고 있었다. 치료의 성공은 (1) 항진균제를 투여한 환자가 7일 이상 생존하며, (2) 호중구 감소 중에 열이 떨어진 경우, (3) 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료, (4) breakthrough 진균 감염, (5) 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 중단을 해야 하는 경우로 정의하였으며, 이들 5가지 척도를 종합하여 양 군을 비교하였다.

이 연구는 "noninferiority"를 증명하는 방법으로 고안되었다. 저자들은 통계적으로 voriconazole, AmBisome으로 치료한 군 간의 치료 성공율이 95 percent 신뢰구간에서 10 percent point 이상의 차이가 나지 않

**Table 4.** Response to empirical therapy: voriconazole vs liposomal amphotericin B

Response Indicator	Voriconazole (N=415)	Liposomal Amphotericin B (N=422)	Point Estimate for the Percent Difference (95% Confidence Interval)
Overall success - no. (%)	108 (26.0)	129 (30.6)	-4.5 (-10.6 to 1.6)
No breakthrough fungal infections within 7 days of therapy - no. (%)	407 (98.1)	410 (95.0)	+3.1 (0.6 to 5.5)
Survived 7 days after end of therapy - no. (%)*	382 (92.0)	397 (94.1)	-2.0 (-5.5 to 1.4)
No discontinuation due to toxicity or lack of efficacy before recovery from neutropenia - no. (%)	374 (90.1)	394 (93.4)	-3.2 (-7.0 to 0.5)
Resolution of fever during neutropenia - no. (%)	135 (32.5)	154 (36.5)	-4.0 (-10.4 to 2.5)
Complete or partial response of patients with baseline fungal infections by end of treatment - no./total no. (%)	6/13 (46.2)	4/6 (66.7)	-20.5 (-67.0 to 25.9)

Note. This table is derived from reference 8

\*The causes of death for patients in the voriconazole and liposomal amphotericin B groups, respectively, as assessed by the principal investigators, were as follows: progression of cancer (13 and 5 patients), respiratory failure (4 and 3 patients), renal failure (2 patients and 1 patients), sepsis (15 and 9 patients), bacterial pneumonia (7 patients and 1 patients), hemorrhage (0 and 6 patients), disseminated fungal infection (1 patient and 2 patients), ventricular fibrillation (1 patient and 0), and other causes (5 and 4 patients)

으면 "noninferiority"라고 정의하였다. 치료의 전체적인 성공률은 voriconazole 군에서는 26.0%, AmBisome 군에서는 30.6%였다. 다른 결과는 항진균제를 투여한 환자가 7일 이상 생존하며 (92.0% vs 94.1%), 호중구 감소 중에 열이 떨어진 경우 (32.5% vs 36.5%), 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료 (46.2% vs 66.7%), breakthrough 감염이 없는 경우 (98.1% vs 95.0%), 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 중단을 해야 하는 경우 (2% vs 5%)로 나타났다 (Table 4). Breakthrough 진균 감염은 voriconazole 군에서는 8명 (2 *Candida*, 4 *Aspergillus*, 2 others), AmBisome 군에서는 21명 (6 *Candida*, 13 *Aspergillus*, 2 others)의 환자에서 발생되었다 ( $p=0.02$ ). 약물 주입과 관련된 증상으로 시각장애는 voriconazole (21.9% vs 0.7%,  $p<0.001$ )을 투여 받은 군에서 유의하게 많이 발생되었으며, 가슴통증, 복부 통증, 배통, 호흡 곤란 등의 증상은 AmBisome을 투여 받은 군에서 유의하게 많이 발생되었다. 정상 크레아티닌 농도의 1.5배 이상 증가하는 신독성 (10.4% vs 19.0%,  $p<0.001$ )은 AmBisome 군에서 유의하게 높았다.

요약하면, 저자들은 이 연구를 시작할 때 두 약물간의 비교에서 "noninferiority"는 95 percent 신뢰구

간에서 10 percent point 이내로 정의하였다. 그러나 이 연구는 10 percent point를 넘어선 -10.6의 결과를 얻어 결국 초기 정의를 만족시키지 못하였다. 그러나 이들 저자들은 결과가 기준에 약간 넘어섰다는 점과 breakthrough 진균 감염이 적다는 점, 약물 주입과 관련된 이상 반응, 신독성이 적다는 이유로 두 가지 약물의 효과는 비슷하다고 보고하였다.

### 5. Caspofungin

Walsh 등은 광범위 항생제를 4일 이상 투여 받은 후에도 열이 떨어지지 않거나, 열이 재발한 호중구 감소증 환자 총 1,095명을 대상으로 연구를 실시하였다<sup>9</sup>. 전 세계의 26개 국가, 116개 센터가 이 연구에 참여하였으며, 16세 이상의 호중구 감소 상태의 종양 환자들이 연구에 포함되었다. 환자들은 caspofungin (70 mg 초기 1일, 그 이후 50 mg/일)을 투여 받은 군과 AmBisome (3 mg/kg, 1회/일)을 투여 받은 군으로 분류되었다. 항진균제는 호중구 수가 연속 3일간 회복되었을 때까지 투여되었다.

Caspofungin 군의 평균 연령은 51세였고, 기저질환은 급성백혈병 76%와 림프암 10%이었다. AmBisome 군의 평균 연령은 49세였고, 기저질환은 급성백혈병

72%와 림프암 12%이었다. 치료의 성공은 (1) 항진균제를 투여한 환자가 7일 이상 생존하며, (2) 호중구 감소 중에 열이 떨어진 경우, (3) 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료, (4) breakthrough 감염, (5) 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 항진균제 투여를 중단해야 하는 경우로 정의하였으며, 이들 5가지 척도를 종합하여 양 군을 비교하였다.

이 연구 역시 "noninferiority"를 증명하는 방법으로 설계되었다. 즉, 통계적으로 caspofungin, AmBisome으로 치료한 군간의 치료 성공율이 95 percent 신뢰구간에서 10 percent point 이상의 차이가 나지 않으면 "noninferiority"라고 할 수 있다.

치료의 전체적인 성공률은 caspofungin 군에서는 33.9%, AmBisome 군에서는 33.7%였으며, 95 percent 신뢰구간에서는 10 percent point 이하였다. Caspo-

fungin은 7일 이상의 생존, 초기에 검출된 진균 감염의 성공적인 치료, 항진균제의 효과가 없거나 독성에 의해서 항진균제를 중단해야 하는 경우에 AmBisome 보다 우월한 결과가 나왔다. Breakthrough 진균 감염은 caspofungin 군에서는 29명 (16 *Candida*, 10 *Aspergillus*, 3 others), AmBisome 군에서는 24명 (15 *Candida*, 9 *Aspergillus*)에서 발생하였으며 두 군간의 차이는 없었다. 약물 주입과 관련된 이상 반응은 caspofungin과 AmBisome을 투여 받은 군에서 각각 35.1%, 51.6% ( $p<0.001$ ), 신독성은 2.6%, 11.5% ( $p<0.001$ )로 caspofungin 군에서 유의하게 낮았다.

요약하면, 저자들은 열이 나는 호중구감소증 환자에게 경험적으로 투여하는 항진균제 요법에 caspofungin이 AmBisome과 동등한 효과를 가지고 있으며, 일반적으로 더 용이하게 투여될 수 있다고 하였다.

**Table 5.** The cost of various antifungal agents (example only for 1 weeks, dose according to the reference) and criteria of insurance in the Republic of Korea

약물	용량	가격	실례*	보험 기준
Fluconazole	Iv 100 mg/vial	8,320원	266,240원 <sup>§</sup>	1차 약제
Itraconazole	Iv 250 mg/amp	118,996원	1,070,964원 <sup>§§</sup>	1차 약제 (발열성 호중구감소증에서)
AmpB	Iv 50 mg/vial	10,926원	76,482원 <sup>¶</sup>	1차 약제
AmBisome	Iv 50 mg/vial	214,904원	6,017,310원 <sup>¶¶</sup>	기존의 유사 항진균제 투여로 치료에 실패하였거나 투여가 불가능한 경우로서 - 호중구감소증 환자의 불명열인 경우 최대 2주 이내로 (기존 약제 투여기간 포함, 투여 용량 1~3 mg/kg/day)인정 - 침습성 진균 감염증인 경우 누적 투여용량 3.5 g까지
Voriconazole	Iv 200 mg/vial <sup>†</sup>	130,900원	2,094,400원 (1,280,800원) <sup>‡</sup>	기존 항진균제 (conventional amphotericin B)로 치료에 실패하였거나, 투여가 불가능한 경우
Caspofungin	Iv 50 mg/vial <sup>‡‡</sup>	360,785원	2,821,315원 <sup>‡‡</sup>	기존 유사 항진균제 치료에 실패하였거나 투여가 불가능한 경우

AmphoB conventional amphotericin B, Iv intravenous, AmBisome liposomal amphotericin B.  
 \* The cost of drugs for 1 week. Patient's body weight is assumed 60 kg  
 † 200 mg oral form 29,200원  
 †† 70 mg/vial 456,605원  
 § Fluconazole iv, 800 mg day 1, then 400 mg once daily for 6 days => total 1 weeks (6)  
 §§ Itraconazole iv, 200 mg q 12 hr for the first 48 hr, 200 mg once daily for 5 days => total 1 weeks (7)  
 ¶ AmphoB 0.6 mg/kg once daily for 1 weeks (5)  
 ¶¶ AmBisome 3 mg/kg once daily for 1 weeks (5)  
 ‡ Voriconazole 6 mg/kg two doses day 1 and then 3 mg/kg two doses for 6 days => total 1 week (8) (Or 200 mg orally every 12 hours, after at least three days of intravenous therapy)  
 ‡‡ Caspofungin 70 mg on day 1 and 50 mg once daily thereafter for 6 days => total 1 weeks (9)



## 항진균제 투여의 비용과 보험(국내)

현재 국내에서 투여 가능한 항진균제들의 가격과 상기의 문헌들에서 실제 1주일간 투여된 용량의 비용이 Table 5에 요약되었다. 보험은 건강보험심사평가원에서 적용하는 기준을 그대로 옮겨온 것이다. 실제로는 이 보다 훨씬 더 복잡하고 더 까다롭게 운영이 되고 있다. 각 병원의 사정에 맞춰서 적용을 해야 할 것 같다.

## 결론

침습성 진균 감염은 항암제 투여를 받는 환자나 수술 이식을 받는 환자의 이환율과 사망률에 중요한 원인이다. 지난 20여년간 열이 나는 호중구감소증 환자에게 경험적으로 AmphoB는 침습성 진균 감염을 감소시키기 위한 표준요법이 되어 왔다. 그러나 AmphoB는 약물의 양과 관련된 신독성과 약물 주입과 관련된 증상의 발생이 문제가 되어 왔다. AmBisome은 기존의 AmphoB와 비교하여 동등한 효과를 가지고 있으며 증명된 진균 감염과 신독성 및 약물주입과 관련된 증상들을 현저하게 줄이는 효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 AmBisome의 가장 큰 단점은 비싼 가격이다. 두 가지 약물을 1주일간 투여하였을 때 발생하는 비용의 차이는 약 80배이다 (Table 5). 효과면에서는 거의 동등하나 약물의 이상 반응을 줄이기 위해서 80배의 차이가 나는 약물을 쓰는 것은 현실적으로 쉽지가 않다. 더욱이 breakthrough 진균 감염, 약물주입과 관련된 증상, 신독성은 여전히 발생한다.

이후에 이러한 문제를 해결하기 위해 triazoles 계열의 항진균제인 fluconazole<sup>6</sup>, itraconazole<sup>7</sup>, voriconazole<sup>8</sup>에 대한 연구들이 진행되었다. Triazole 계열의 항진균제는 AmphoB와 비교하여 효능은 비슷하였으며 신독성이나 약물주입과 관련된 증상들은 적었지만 각각의 독성은 여전히 남아 있었다. 또한 이들 약물은 다른 약물들과의 약물 상호작용이 많이 있다. 특히 이식 환자에게 triazole 계열의 항진균제를 투여하기 전에 면역억제제들과의 약물 상호작용의 유무를 꼭 확인해야 한다. 또한 경구용 약물

은 흡수가 일정하지 않기 때문에 혈중 내 농도를 자주 측정해야 한다. Winston 등은 진균 감염에 가장 흔하게 사용이 되는 fluconazole의 효과를 보기 위한 연구를 진행하였는데 AmphoB와 비교하여 경험적 투여의 효과는 비슷하였다. 그러나 fluconazole은 아스페르길루스와 같은 사상균에는 효과가 없기 때문에 투여하기 전에 반드시 아스페르길루스 감염에 대한 평가를 해야 한다고 보고하였다. Boogaerts 등은 itraconazole과 AmphoB의 효과를 비교한 연구를 시행하였다. 두 약물간의 효과는 비슷하였으나 itraconazole의 약물 이상반응이 적은 이점이 있었다. 그러나 경구용 itraconazole의 흡수가 아직 일정하지 않다는 것과 소화기계의 약물 이상 반응이 많다는 단점이 있다<sup>9</sup>. Walsh 등의 voriconazole 연구에서는 "noninferiority"의 정의를 만족시키지 못하여 AmBisome과 동등한 효과를 얻지 못하였다는 것을 기억해야 할 것 같다<sup>9</sup>.

이후에 개발된 것이 echinocandin계의 항진균제인 caspofungin이다. AmBisome과 비교하여 효능도 동등하며 약물 이상반응도 현저하게 적다는 이점이 있다. 그러나 dexamethasone, cyclosporine, tacrolimus 등의 약물과 상호작용을 나타내기 때문에 주의해서 사용해야 한다<sup>10</sup>.

AmphoB를 대체할 수 있는 효과를 가진 많은 항진균제들이 개발되었다. 어떤 항진균제가 가장 효과적일 것인가? 어떤 항진균제가 우리나라의 상황에서 가장 현실적인가? 결국 환자의 옆에서 있는 임상 의사는 환자의 경제적인 상태나 약물의 효과, 독성 등을 신중하게 고려하여 각 환자에게 가장 적절한 항진균제를 선택하여 투여해야 할 것 같다.

## 참고 문헌

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751
2. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and

- Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82: S133-140
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111
  4. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86: 668-672
  5. 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
  6. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-289
  7. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422
  8. 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
  9. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402
  10. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-1151
-