

새로운 항진균제의 국내 사용 및 전망

김상일·강문원

가톨릭대학교 의과대학 감염내과

Current Usage and Prospect of New Antifungal agents in Korea

The incidence of invasive fungal infections has been increased worldwide along with the increasing population at high risk for fungal infection. However, no data is available for the current status of usage of antifungal agents in Korea. We described the usage of antifungal agents including second-generation triazole and echinocandins that have been recently introduced. Data from Health Insurance Review and Assessment Service were analyzed. Estimated total DDDs (daily defined doses)/1,000 patient-day of parenteral antifungal agents were 187.6 in 2008 and 143.2 in 2007 and annual rates of increase was 20% to 30% since 2004. Indeed, increased percentage of newer agents were observed. Changes of the treatment guidelines and the regulations for insurance coverage are considered to influence the trend of antifungal usage.

Key Words: Usage of antifungal agents, Trend, Korea

Sang Il Kim, and Moon Won Kang

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서론

의료의 발전으로 다양한 원인의 면역저하 환자가 증가하고 있다. 이에 따라 진균감염의 발생 증가와 함께 항진균제의 사용도 증가하고 있다. 1950년대 후반에 임상에 도입된 amphotericin B (AMB)는 효모균이나 사상형 진균에 유효하여 최근까지도 진균감염의 일차 치료제로 사용하고 있다. AMB는 상대적으로 저렴하면서도 항진균 범위가 넓은 장점이 있으나 부작용으로 인하여 환자에게 투여하지 못하는 경우가 있어 타 계열의 항진균제나 AMB를 개선한 제제가 도입되어 점차 사용이 늘어나고 있다[1, 2]. 최근 국내에 도입되어 임상에서 사용이 늘어나고 있는 새로운 항진균제로는 triazole계의 voriconazole (VCZ), echinocandin계의 caspofungin (CSFG), 그리고 micafungin (MCFG) 등이 있다. 이들 항진균제는 임상연구에서 기존의 항진균제에 비해 부작용이 적고 치료 효과가 대등하거나 좋은 것으로 보고되기도 하였으나[3-5], 일부 약제는 상대적으로 고가여서 사용에 제한이 있다. 한편 국내에서 사용되는 항진균제의 양이나 사용의 변화 추세는 아직까지 명확한 데이터가 없어 파악이 어렵다. 국내에서 생산되는 항진균제의 경우 생산량을 파악하여 사용량으로 추정하는데 한계가 있고, 수입제품의 경우 수입량을 알려주지 않더라도 실제 사용과 다를 수도 있다. 또한 국민건강보험공단에 제출되는 청구량으로 추정하는 경우 비급여 사용 양이 누락되는 경우가 있어 실제 사용량을 알기에는 무리가 많다. 따라서 저자는 가능한 자료를 바탕으로 사

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 3, 2010

Accepted: August 3, 2010

Correspondence to Moon Won Kang, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, #505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea

Tel: +82-2-2258-6001, Fax: +82-2-3477-9193

E-mail: infect@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

Table 1. Approved Dates, Product Types, and Indications of New Antifungal agents by KFDA (Korean Food and Drug Administration)^a

	CSFG	VCZ	MCFG
Approved date	Dec/12/2001	Jul/30/2001	Oct/26/2006
Product type	50 mg, 70 mg / vials for injection	200 mg / vial for injection, 50 mg, 200 mg / tablets	50 mg / vial for injection
Indications and usage	Treatment of <i>Candidemia</i> and the following <i>Candida</i> infections: intra-abdominal abscesses, peritonitis and pleural space infections. Treatment of Esophageal Candidiasis. Treatment of Invasive Aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies	Treatment of invasive aspergillosis, treatment of serious fungal infections caused by <i>Scedosporium apiospermum</i> and <i>Fusarium</i> spp. Treatment of <i>Candidemia</i> in patient without neutropenia and other deep tissue <i>Candida</i> infection Treatment of Esophageal Candidiasis	Treatment of <i>Candidemia</i> and fungal infections caused by <i>Candida</i> spp. Treatment of Esophageal Candidiasis. Prophylaxis of <i>Candida</i> infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplan

CSFG, caspofungin; VCZ, voriconazole; MCFG, micafungin

^aFebruary 1, 2009, Available from: URL: <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>

용현황을 추정해 보고자 하였으며 향후 전망을 통해 환자 치료에 도움이 되고자 한다.

새로운 항진균제의 적응증

CSFG은 2001년 12월에 식품의약품안전청에서 Table 1에 기재된 효능 및 효과로 허가 받았고, 2003년 6월 1일에 건강보험에 등재 되었다. VCZ은 2001년 7월 30일 허가 받고 2004년 10월 1일에 보험등재 되었고, MCFG은 2006년 10월 26일에 허가되어 2008년 1월 1일자로 보험 등재 되었다. 항진균 범위는 공통적으로 칸디다 감염의 치료로 가능하며 일부 약제는 침습성 아스페르길루스 감염에 사용이 허가 되었다. 예방적 혹은 경험적 사용으로는 CSFG이 발열성 호중구 감소증 환자에서 진균감염이 의심되는 경우 경험적 치료로, MCFG이 조혈모세포 이식환자에서 칸디다 속에 의한 진균감염의 예방용으로 허가되어 사용되고 있다. 최근 2008년 11월 CSFG에서 소아에서의 용법과 용량에 대한 고시가 추가되었다. 향후 각 약제의 효능 및 효과는 발표되는 연구 결과나 미국 FDA에서의 적응증의 변화에 따라 추가되거나 혹은 제한될 것으로 생각되나 현재까지는 처음 등제한 적응증에 변화는 없다.

사용현황

항진균제의 사용현황을 파악하기 위해서는 여러 가지 자료를 분석 하되 각 자료의 특성을 고려하여야 한다. 기존의 항진균제는 대부분 국내에서 생산하여 사용하지만 새로운 항진균제는 국내에서 생산되지 않고 전량 수입되어 사용되고 있으므로 총 수입량을 파악하여 사용량을 추정할 수 있다. 그러나 이 경우 수입된 이후 환자에게 사용되기까지 도매상을 거쳐 병원에 납품되고 병원에 보관되어 있다가 환자에게 투여되기까지 적지 않은 시간 차이를 보여 현황을 분석하기에는 무리가 있다. 또 다른 방법으로는 국민건강보험에 청구되는 양을 파악하여 사용량으로 추정하는 방법이 있다. 이 경우 환자에게 직접 투여된 양을 파악하는 데는 가장 정확한 방법으로 생각 된다. 국내 보험체계에서 허가사항이기는 하지만 보험급여 인정기준에 들지 않는 경우 환자가 부담을 하게 되고 이때는 건강보험에 청구되지 않으므로 실제 사용된 양보다 적게 나타난다. 또한 의료급여의 경우 건강보험과는 다른 데이터

Table 2. Amount of New Antifungal agents Requested for Reimbursement to National Health Insurance Corporation by Year

Year	CSFG; Total No. of vials (No. of 70 mg/vial, 50 mg/vial)	VCZ; Total No. of vials (No. of tablets)	MCFG; Total No. of vials
2008	4,725 (420, 4,305)	13,686 (30,760)	682
2007	3,545 (287, 3,258)	5,940 (14,926)	-
2006	2,755 (214, 2,541)	251 (648)	-
2005	1,072 (60, 1,012)	-	-
2004	251 (14, 237)	-	-
2003	20 (1, 19)	-	-
2002	-	-	-

CSFG, caspofungin; VCZ, voriconazole; MCFG, micafungin

로 처리되어 추가언급이 필요하다. 그러나 고가의 약제임을 감안할 때 비급여로 사용되기에는 환자에게 경제적으로 부담이 커 실제로 사용량이 적음으로 보험에 청구되는 양을 파악하여 사용량으로 추정하는 것이 가장 오차가 적을 것으로 생각된다. 본문에서는 일차로 건강보험에 청구되는 양을 기준으로 사용량을 파악하고 회사에서 제공한 수입량과 비교하여 사용현황을 파악하고자 하였다.

CSFG은 2003년 보험급여 등재된 이후 첫 해 20바이알로 시작되어 2004년 251바이알, 2006년 2,755바이알이, 2008년에는 4,725바이알이 보험 급여로 청구되었다(Table 2). CSFG의 경우 첫 투여 시 70 mg을 loading dose로 주고 이후 50 mg을 투여하는바 두 가지 용량을 각각의 바이알 수로 계산하였다. VCZ은 보험등제가 된 2006년 첫 해 251 바이알, 2007년 5,940 바이알, 2008년에는 13,686 바이알이 청구되었다. VCZ의 경우 주사제와 더불어 경구제로도 출시되었는데 정제의 경우 첫해 648정, 2007년 14,926정, 2008년 30,760정이 투여 청구되었다. MCFG은 2008년 처음으로 사용되던 해 682바이알이 청구되었다. 한편 이와는 별도로 각 회사에서 제공된 자료에 따른 연도별 수입량은 Table 3과 같다. CSFG의 경우 2003년 695바이알이 수입되었고, 이후 2007년 6,304 바이알, 2008년에는 8,138 바이알이 수입된 것으로 조사되었다. 이 양은 건강보험에 청구된 양의 1.73배이다. VCZ은 제공된 자료가 달러로 나타난 판매금액이어서 당시 환율을 고려한 금액으로 환산하고 다시 약가로 나누어 산출한 양이다. 이를 살펴보면 2005년 1,526 바이알, 2006년 4,289 바이알, 2007년 9,245 바이알로 증가하였고, 2008년 3분기까지의 수입량은 9,165 바이알이다. 2007년 당시 주사제의 경우 수입량은 건강보험 청구량 대비 1.56배이며, 경구제는 0.73

배이다. 경구제의 경우 수입량보다 청구량이 많은 이유는 2005년도에 수입되었던 수량이 2006년에 걸쳐 사용된 것으로 추측된다.

새로운 항진균제의 사용 현황을 보다 자세히 분석하기 위해서는 기존의 항진균제의 사용과 비교하는 것이 필요하다. 저자는 2002년부터 2008년까지 건강보험심사평가원에서 제공한 국내 항진균제 청구량 자료 중 국소용제와 경구용제를 제외한 주사제 자료만을 비교해 보았다 (Table 4). Polyene 계열의 가장 대표적인 항진균제로 AMB의 사용은 2002년 33,647 바이알이었고, 이 후 2004년을 제외하곤 꾸준히 사용이 증가하여 2008년 64,686 바이알이 사용되었다. Azole 계열의 약물로는 FCZ이 가장 많이 사용된 것으로 나타났고, 2002년 44,972 바이알이었던 것이, 2008년 111,405 바이알이 사용되었다.

항진균제의 사용량을 비교함에 있어 단순히 바이알 수로만 비교할 수 없고 각각의 약제에 따라 추천되는 양을 고려하여 비교할 수 있는 단위로 전환하여야 한다. 일반적으로 항생제의 사용량을 분석하는 방

법은 국제적으로 사용되는 defined daily dose (DDD)이다. 이는 각 약제의 주 적응증에 사용되는 평균적인 용량을 뜻하는데 실제 사용시 투여되는 양이나 몸무게에 따른 권장량과는 차이가 있으며 단지 비교를 위한 기술적인 단위로 사용된다[6]. DDD에 의한 약제 사용량의 실제적인 비교는 DDD/1,000 patient-day 로 나타낸다. 이 논문에서는 WHO의 ATC/DDD 시스템(www.whooc.no/atcddd/)의 DDD 측정 방법을 사용하였다[7]. 국내에서 보험 청구자료를 통하여 추정되는 주 사용 항진균제의 DDD/1,000 patient-day는 Table 5과 같다.

2008년의 경우 주사용 항진균제의 총 사용량은 187.6으로 조사되었다. 이는 2002년 사용량 73.8에 비해 254% 증가된 것이며, 2004년을 제외하고는 매년 20~30%씩 증가하고 있음을 보여 주었다. 2008년에는 AMB를 가장 많이 사용하여 92.4 (49.3%) 이었고, 다음으로 FCZ 55.7 (29.7%), ABLC 18.2 (9.7%), ICZ 9.6 (5.1%), VCZ 6.8 (3.6%), 그리고 CSFG 4.9 (2.6%)의 순이었다. AMB는 2002년 항진균제의 종류가 많지 않았을 때 전체 주사용 항진균제 사용 중 65%를 차지하였으나, 최근 49%로 감소하여 다른 항진균제로 대체되고 있음을 보여 주었다. ABLC는 사용량의 절대적 수치의 증가와 함께 전체 주사용 항진균제에서 차지하는 비율도 증가하고 있음을 보여준다. 이 중 VCZ이 본격적으로 사용되기 시작한 2007년에는 전체 중 사용 비율이 감소하였으나 2008년 다시 증가하였다. ICZ은 2003년 이후 2008년 까지 사용량이 증가하고 있는 것으로 파악되었으나 전체 주사용 항진균제 중 차지하는 비율은 2006년에 급격히 증가한 이후 증가 폭은 감소하고 있다. FCZ은 2003년 이후 사용량은 증가하는 것으로 파악되었고, 전체 주사용 항진균제 중 차지하는 비율에는 큰 변화가 없었다. VCZ과 CSFG 등 새로운 항진균제의 경우 2008년 전체 주사용 항진균제 중 6.2%를 차지하였다. CSFG은 2003년 출시된 이후 사용량은 꾸준히 증가하고

Table 3. Amounts of Antifungal agents Imported in Korea by Year

	CSFG			VCZ ^a	
	No. of vials (70 mg/vial)	No. of vials (50 mg/vial)	Total no. of vials	No. of vials	No. of tablets
2008	912	7,226	8,138	9,165 ^b	15,674 ^b
2007	809	6,304	7,113	9,245	10,965
2006	738	5,687	6,425	4,289	6,869
2005	445	3,659	4,104	1,526	2,036
2004	163	1,959	2,122	-	-
2003	114	581	695	-	-
2002	-	-	-	-	-

CSFG, caspofungin; VCZ, voriconazole; MCFG, micafungin

^aData were estimated to vials from the total sales presented from Pfizer.

^bData of the forth quarter of 2008 were not included.

Table 4. Amounts (Numbers of Vials) of Parenteral Antifungal agents that are Requested for Reimbursement in Korea by Year

	AMB (50 mg/vial)	ABCD (50 mg/vial)	ABLC (50 mg/vial)	ICZ (100 mg/vial)	FCZ (100 mg/vial)	VCZ (200 mg/vial)	CSFG (total No. of 70 mg and 50 mg/vial)
2008	64,686	32	12,734	19,119	111,405	13,686	4,725
2007	50,608	15	7,714	16,388	89,944	5,940	3,545
2006	45,818		7,032	11,692	66,800	251	2,755
2005	39,724		4,499	3,245	51,698		1,027
2004	30,960		3,984	1,770	49,738		251
2003	36,629		3,324	62	44,850		20
2002	33,647		2,240	0	44,972		

AMB, amphotericin B; ABCD, amphotericin B colloid; ABLC, amphotericin B lipid complex; ICZ, itraconazole; FCZ, fluconazole; VCZ, voriconazole; CSFG, caspofungin

Table 5. Measured DDDs (defined daily doses)/1,000 Patient-day and Percentage of Each Drug among Total Parenteral Antifungal Agents in Korea

	AMB 35 mg, parenteral	ABLC 35 mg, parenteral	ICZ 200 mg, parenteral	FCZ 200 mg, parenteral	VCZ 400 mg, parenteral	CSFG 50 mg, parenteral	Total
2008	92.4 (49.3%)	18.2 (9.7%)	9.6 (5.1%)	55.7 (29.7%)	6.8 (3.6%)	4.9 (2.6%)	187.6
2007	72.3 (50.5%)	11.0 (7.7%)	8.2 (5.7%)	45.0 (31.4%)	3.0 (2.1%)	3.7 (2.6%)	143.2
2006	65.5 (55.7%)	10.0 (8.5%)	5.8 (4.9%)	33.4 (28.4%)	0.1 (0.1%)	2.8 (2.4%)	117.6
2005	56.7 (61.9%)	6.4 (7.0%)	1.6 (1.7%)	25.8 (28.2%)		1.1 (1.2%)	91.6
2004	44.2 (58.2%)	5.7 (7.5%)	0.8 (1.1%)	24.9 (32.8%)		0.3 (0.4%)	75.9
2003	52.3 (65.8%)	4.7 (5.9%)	0.03 (0%)	22.4 (28.2%)		0.02 (0%)	79.5
2002	48.1 (65.2%)	3.2 (4.3%)		22.5 (30.5%)			73.8

AMB, amphotericin B; ABLC, amphotericin B lipid complex; ICZ, itraconazole; FCZ, fluconazole; VCZ, voriconazole; CSFG, caspofungin

있으나 비율은 2.6% 정도로 큰 변화가 없었다. 그러나 VCZ은 2006년 도입된 이후 사용량의 증가와 함께 전체 주사용 항진균제 중 차지하는 비율이 매년 증가하고 있음을 보여준다. 특히, 경구용 제제까지 고려한다면 증가의 폭은 더 클 것으로 추정된다. 전체적으로 국내 주사용 항진균제의 사용은 매년 20~30%씩 증가하고 있으며 기존의 항진균제가 차지하는 비율이 감소하거나 변화가 없는 것에 비해 고가의 항진균제 사용이 늘어나고 있음을 보여주었다(Fig. 1).

향후 전망

국내에서도 고령환자의 증가, 장기이식, 조혈모세포 이식, 항암치료의 증가 및 다양한 면역억제제의 사용 증가로 인한 호중구 감소 환자의 증가 및 면역저하 환자의 증가가 항진균제의 사용을 증가시키는 것으로 생각된다. 또한 침습적 혹은 혈청학적 진단 기술의 발전으로 과거에는 진단되지 않았던 진균 감염증을 많이 진단하게 되면서 투여 적응증을 가진 환자가 증가한 것도 항진균제의 사용이 늘어난 원인으로 생각된다. 그러나 아직까지 항진균제의 투여가 필요한 적응증에 대한 질병 부담(disease burden)이 어느 정도인지를 파악한 국내 데이터는 없다. 현재로서는 국민건강보험공단에 제출된 환자의 진단명에 근거하여 향후 전망을 추정을 할 수 있으나 구체적인 자료로 삼기에는 부족하다. 이번 조사를 통해 국내에서 주사용 항진균제의 사용이 증가하고 있으며 고가의 항진균제가 차지하는 비율 또한 증가하고 있는 것을 알게 되었고 이 같은 변화는 앞으로도 지속될 것으로 보인다. 그러나 다음에 언급하는 몇 가지 변수에 따라 사용 양상은 변할 것으로 생각한다.

우선 의료진의 항진균제 선택 기준의 변화에 따라 사용양상도 변할 것으로 생각된다. 어떤 항진균제를 사용할 것인가의 판단 기준은 의료진에 따라 다소 차이가 있다. 국내에서 조사된 설문조사 결과 감염내과 의사의 경우 판단기준을 미국학회 지침(54.5%), 보험기준(45.5%)이

라고 한데 비해, 혈액중양내과 의사의 경우 미국학회 지침(38.5%), 보험기준(26.9%), 교과서(15.4%), 국내학회 지침(11.5%), 유럽학회 지침(3.8%), 병원방침(3.8%)이라고 하였다[오명돈. 국내 면역저하환자에서 침습성 진균감염 및 항진균제의 사용현황. 2007년도 대한면역저하환자 감염학회 학술대회 초록집]. 따라서 항진균제의 선택에 가장 영향을 주는 요인은 치료지침과 보험기준이었다. 치료지침은 잘 구성된 임상연구를 근거로 하여 제정하고 개정한다. 그러나 보험 기준은 교과서 및 학회의 치료지침을 고려하되 국내 의료 현실에 따라 수정한 형태로 운영한다. 특히 일부 고가의 항진균제의 경우 외국의 지침에 의하면 진단에 따라 1차로 투여할 수 있으나, 국내 급여 기준은 1차 약제 치료에 실패하거나 투여할 수 없는 경우에 한하여 급여를 인정하고 있다. 급여인정 범위에 대하여 필요한 경우 관련학회 혹은 건강보험심사평가원의 전문가 위원회의 의견조치를 통해 심사평가원에서 개정을 건의하고 있으며 실제 개정이 이루어지기도 하고 그렇지 않고 보류되는 경우도 있다.

호중구 감소 환자의 발열에서 경험적 항진균제 투여 시 ABLC와 AMB를 비교한 대규모 임상연구 논문이 1990년대 말 처음 발표되었다[8]. 저자들은 ABLC가 AMB와 효과는 비슷하면서도, 즉 비열등(non-inferior)하면서, 돌발(breakthrough) 진균감염, 약물 주입과 관련된 독성, 그리고 신독성이 적음을 발표하였고 이를 근거로 호중구 감소환자의 경험적 치료로 미국에서 승인 받았다. 그러나 이 연구에 대하여 여러 가지 이견이 제시되었는데 AMB로 인한 신독성의 부작용은 용량 감소만으로도 줄일 수 있다는 점[9], 신독성을 줄이기 위한 수분공급 등의 조치가 빠진 점[10], 그리고 양군에서 독성으로 인하여 연구에서 제외된 환자의 수가 비슷하고 ABLC가 덜 비용 효과적이라는 점[11], 등이 지적된 것은 매우 주목할 만하다. 또 다른 예로 CSFG이 ABLC만큼 효과적(non-inferior)이면서 약제관련 부작용이 적다고 발표한 논문의 경우[4], 논문 결과의 해석에 다른 의견이 있을 수 있다. 이 논문에서 ABLC의 치료 반응율은 그 동안 보고되었던 것 중 가장 낮은 8.3%에 불과한데, 이는 연구에서 치료 그룹간 불균형이 있을 수 있음을 지적하였다. 즉 호중구 회복 등의 환자요인이 이전 연구와 달랐거나 연구 약제 투여 전에 투여된 아졸약제가 amphotericin이나 CSFG의 효과를 증진시킬 수 있으므로 이러한 요인들이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있음을 지적하였다. 또한 이 논문에서는 돌발감염(breakthrough infection)의 정의를 치료 3일째 혹은 그 이후라고 하였던 바 이로 인해 약제 효과가 낮다고 나올 수 있다. 이는 발열을 동반한 호중구감소 백혈병 환자에서는 임상적으로 아스페르길루스가 의심되는 경우 이로부터 수일 후에 갈락토만난이 확인되며 항진균제 투여 후 조직에서 적정 치료농도에 도달하기까지는 일반적으로 72시간 이상 소요되기 때문에 적정치료 치료 전에 평가가 되었을 수 있기 때문이다[12]. 대부분의 임상연구가 비 열등(non-inferior)설계임을 감안하면 효과가 더 뛰어날 수도, 비슷하거나, 신뢰범위 이내에서 적을 수도 있어 결과해석에 주의가 필요하다. 따라서 외국에서의 임상 연구논문이 치료적용증의 근거가 된다고 하더라도 국내 급여인정 기준과는 차이가 있을 것으로 생각된다.

국내 현실을 고려하는 또 다른 측면으로는 미생물학적 요인이 있다.

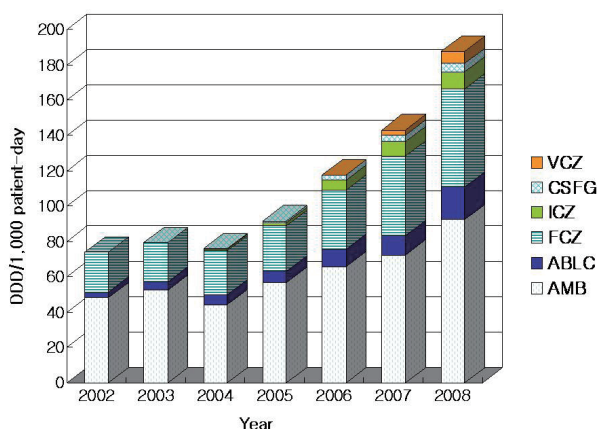


Figure 1. Estimated total DDDs (daily defined doses)/1,000 patient-day of parenteral antifungal agents were 187.6 in 2008 and 143.2 in 2007. Annual increment was 20% to 30% since 2004. VCZ, voriconazole; CSFG, caspofungin; ICZ, itraconazole; FCZ, fluconazole; ABLC, amphotericin B lipid complex; AMB, amphotericin B

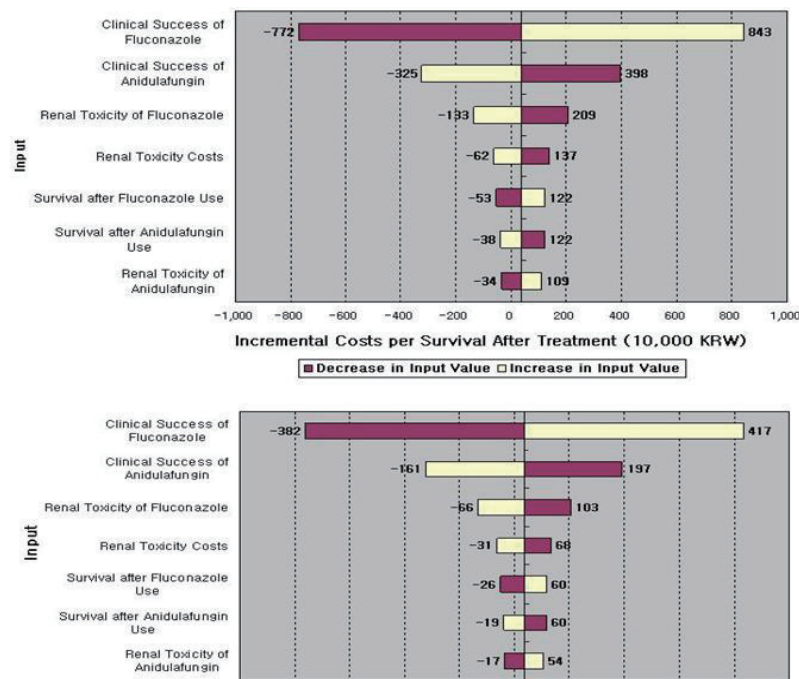


Figure 2. Tornado diagrams of sensitivity analysis on change in ICER (incremental cost-effectiveness ratio) for clinical success and survival after treatment. Adopted from; Jo CI, Jun S, Kim SI. An economic evaluation of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in Korea. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 3rd Asia-Pacific Conference; September 7-9, 2008; Seoul, Korea

약 10년 전에 국내 대학병원에서 보고된 바에 따르면 임상에서 분리된 진균 중 *Candida albicans*의 FCZ 내성이 15.3%로 높다고 하였고 적절한 치료를 위해서는 내성검사가 필요하다고 하였다[13]. 그러나 이후 2004년 7월부터 12월까지 전국 17개 대학병원의 환자에서 분리된 칸디다에 대한 조사에 따르면 *C. albicans* 1,137 분리균주 중 99% 이상이 FCZ에 감수성이 있으며 5주(0.44%)는 용량 의존성 감수성을 보인다고 하였다[14]. 또 다른 보고에 따르면 2004년 11월부터 2005년 5월까지 국내 8개 대학병원의 칸디다 혈증 환자에서 분리된 균의 경우 143 균주 중 3균주(2%)에서 FCZ에 내성을 보인다고 하였다[15]. FCZ의 경우 그간 국내에서 많이 사용하여 내성을 유발할 것으로 우려하기도 하지만 우려하기도 하지만 최근의 다기관 연구결과 FCZ 내성 칸디다의 비율이 0-3.3%로 낮으며, 항진균제 사용과 FCZ 내성과는 연관성이 없었다고 보고하였다[16]. 다만 항진균제의 사용이 FCZ-비감수성 칸디다의 비율은 증가하였다. 이외에도 AMB의 사용과 관련하여서 국내 4개 대학에서 분리된 92주의 효모균 중 감수성이 저하된 *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. inconspicua* 및 *C. lipolytica* 등이 발견되기는 하나 매우 드물다고 하였고[18], 오히려 AMB 대신 CSFG를 사용하여 *C. parapsilosis*에 의한 혈증이 유의하게 증가하였음을 보고하기도 하였다[19]. 따라서 미생물학적 요인만 보면 칸디다 감염 환자에서 FCZ 내성의 문제로 FCZ를 사용하지 않는다거나 새로운 항진균제가 우선 투여되어야 한다는 의견에는 이견이 있을 수 있다.

또 다른 고려사항으로 비용대비 효과의 측면이 있다. 새롭게 개발된 항진균제는 기존의 항진균제에 비하여 부작용의 빈도와 정도가 크게

감소한 특징이 있다. 그러나 일부 새로운 항진균제의 가격은 기존의 항진균제에 비하여 가격차이가 크다. 따라서 비용 대비 효과가 지침 혹은 급여여부 결정에 중요한 요소로 작용한다. 항진균제에 대한 비용 효과 연구는 외국에서는 많이 이루어지고 있으나 국내에서는 매우 드물다. 우리나라는 외국에 비해 의료비용의 차이가 많고 치료 지침에도 차이가 있어 외국의 것을 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 2005년 호중구 감소환자에서 경험적 치료로 amphotericin B와 itraconazole 주사제를 비교한 결과 itraconazole 주사제가 비용 효과적임을 언급하였으나 저자의 지적인 바와 같이 2차 약제로 어떤 항진균제로 바꾸는지에 따라 결과가 민감하게 변화할 수 있다[20]. 또 다른 결과에서는 국내 의료여건을 모델로 하여 침습성 진균감염 환자에서 anidulafungin (ADFG)을 FCZ, AMB와 비교한 결과 비용 효과대비 우위에 있는 것으로 판단하였다(Fig. 2). 이 경우 아직 국내에서 ADFG가 실제 임상에서 사용되지 않아 국내 자료가 아닌 기존의 외국 논문에서 발표되었던 치료 성공률 및 생존율을 적용하여 나온 결과이므로 향후 추가분석이 필요하다. 그러나 이러한 비용효과대비 연구는 약제 부작용 및 이로 인해 발생 할 수 있는 모든 경우에 대한 비용까지 계산한 것으로 차후 새로운 항진균제의 경제성 평가에 매우 유용하게 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

맺음말

본문에서 제시된 자료는 국내 항진균제의 전수 조사가 아니므로 전체 자료로 추정하기에는 제한점이 많다. 그러나 가용한 자료를 바탕으로 분석할 때 국내 전체 항진균제의 사용은 과거에 비해 매년 20~30% 씩 증가하고 있다. 새로운 항진균제의 경우 DDD/1,000 patient-day로 보면 2006년 2.9, 2007년 6.7, 2008년 11.7로 평균 증가율 보다 높게 증가하고 있음을 보였고, 이와 같은 증가양상은 당분간 지속될 것으로 예상된다. 이는 대상환자의 증가와 함께 의료진이 항진균제를 선택할 때 중요하게 생각하는 치료지침 및 보험 급여기준이 현재보다 축소되기 보다는 확대 될 가능성이 크기 때문이다. 이와 더불어 비용 연구를 통한 보험 급여 기준의 변화는 항진균제 사용에 영향을 미칠 것으로 예상되는데 비용 효과적으로 적절하게 사용 한다면 사용량이 증가하더라도 전체 의료비에는 긍정적으로 작용할 수도 있다. 의료진은 진료 시 환자요소, 미생물학적 요소, 그리고 환경요소를 고려한다. 이때 항진균제의 적정 사용에 대한 인식변화와 의학적 판단은 중요한 변수로 작용할 것으로 보인다.

감사의 글

자료조사에 협조를 아끼지 않으신 건강보험심사평가원, 한국MSD 주식회사, 한국화이자주식회사, 그리고 아스텔라스 관계자 분들께 감사의 말씀을 드립니다.

참고문헌

- Kang MW. Triazole antifungal drugs. *Korean J Infect Dis* 1990;22:1-4.
- Woo JH, ChungDR, Ryu J. Systemic antifungal agents. *Korean J Med Mycol* 1997;2:110-22.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Trope PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, de Pauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
- van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
- Merlo J, Wessling A, Melander A. Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:27-30.
- Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. An approach for the estimation of drug prescribing using the defined daily dose methodology and drug dispensation data. Theoretical considerations and practical applications. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:513-7.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. 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;340:764-71.
- Fischer T, Heussel G, Huber C. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;341:1152.
- Prentice HG, Kibbler CC. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;341:1152-3.
- Rakita R. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;341:1153-4.
- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352: 410-4.
- Kim EC, Kim JS, Jung HJ. In vitro activity of antifungal agents against clinical isolates of yeasts. *J Korean Soc Chemother* 1998;16:215-20.
- Lee MK, Kim HR, Kang JO, Kim MN, Kim EC, Kim JS, Kim JJ, Park YJ, Song W, Shin JH, Lee KM, Lee NY, Lee M, Lee WG, Lee CK, Lee HJ, Chang CL, Choi TY. Susceptibility and trailing growth of *Candida albicans* to fluconazole: results of a Korean multicentre study. *Mycoses* 2007;50:148-9.
- Lee JS, Shin JH, Lee K, Kim MN, Shin BM, Uh Y, Lee WG, Lee HS, Chang CL, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 2007;48:779-86.
- KimSH, Shin JH, Kim EC, Lee K, Kim MN, Lee WG, Uh Y, Lee HS, Lee MK, Jeong SH, Jung SI, Park KH, Lee JS, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. The relationship between antifungal usage and antifungal susceptibility in clinical isolates of *Candida*: a

- multicenter Korean study. *Med Mycol* 2009;47:296-304.
17. Blot S, Janssens R, Claeys G, Hoste E, Buyle F, De Waele JJ, Peleman R, Vogelaers D, Vandewoude K. Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:474-7.
18. Park JY, Shin JH, Uh Y, Kim EC, Kee SJ, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. In vitro amphotericin B susceptibility of Korean bloodstream yeast isolates assessed by the CLSI broth microdilution method, Etest, and minimum fungicidal concentration test. *Korean J Lab Med* 2008;28:346-52.
19. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008;56:126-9.
20. Moeremans K, Annemans L, Ryu JS, Choe KW, Shine WS. Economic evaluation of intravenous itraconazole for presumed systemic fungal infections in neutropenic patients in Korea. *Int J Hematol* 2005;82:251-8.