

발열을 동반한 호중구감소 상태의 급성백혈병 환아에서 경험적 항진균제로 투여한 Amphotericin B와 Itraconazole의 효과와 이상 반응 비교

이상윤 · 박종선* · 김선영 · 양금진* · 박경덕 · 김학기[†]

충남대학교 의과대학 소아과학교실, 약리학교실*, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실[†]

= Abstract =

Comparison of Amphotericin B and Itraconazole as Empirical Antifungal Therapy in Children with Acute Leukemia with Neutropenic Fever

Sang-Yun Lee, M.D., Jong-Sun Park, Ph.D.^{*}, Sun-Young Kim, M.D.
Keum-Jin Yang, Ph.D.^{*}, Kyung-Deok Park, M.D. and Hack-Ki Kim, M.D.[†]

Departments of Pediatrics and Phamacology^{}, College of Medicine,
Chungnam National University, Deajeon; Department of Pediatrics[†],
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Purpose : Fungal infection is one of the important causes of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. Amphotericin B(ABV) and itraconazole(ITZA) have been used as the standard empirical antifungal therapy in neutropenic patients with acute leukemia who have persistent fever that does not respond to antibiotic therapy. ABV is an antifungal drug associated with side effects such as fever and chills, symptoms which may be mediated by pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). We assessed modulation of these pro-inflammatory cytokines as well as the anti-inflammatory cytokines(IL-4, IL-1Ra) by ABV and ITZA.

Methods : From March 2004 to February 2005, a total of 30 episodes from acute leukemia patients with febrile neutropenia were analyzed for this study. They were randomly allocated to receive intravenous ABV or ITZA for 14 days. Clinical responses were evaluated at the completion of therapy, and cytokine IL-1 β , TNF- α , IL-4, and IL-1Ra were measured for determination to know the correlation between two antifungal agents and inflammatory cytokines.

Results : Empirical antifungal agents were given to 37 patients(ABV 20, ITZA 17), and 30 patients(ABV 15, ITZA 15) were evaluable for efficacy. White blood cell and absolute neutrophil count in the group treated with ITZA increased early days of treatment, so the duration of neutropenia in ITZA group is shorter. Serum creatinine level is lower in ITZA group than in ABV group but this is not statistically significant. There was no significant

책임저자 : 김선영, 충남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 042)220-7252, Fax : 042)255-3158, E-mail : sunyoung@cnuh.co.kr, nel1205@hanmail.net

difference in response rate between two groups. The IL-1 β was increased in ABV treatment group and the ratio of IL-1Ra/IL-1 β is markedly decreased in ABV treatment group while increased in ITZA group.

Conclusion : ITZA and ABV have at least equivalent efficacy as empirical antifungal therapy in neutropenic children with acute leukemia. However ITZA is associated with significantly less toxicity in clinical and molecular aspects.

Key Words : Acute leukemia, Neutropenia, Amphotericin B, Itraconazole

서 론

감염은 급성백혈병으로 치료받는 소아에서 사망의 가장 중요한 원인이다. 항암요법 후 지속적인 발열을 동반한 호중구감소증은 사망의 주된 위험요소가 되고 있는데, 신속한 원인 규명과 적절한 항생제 치료로 이와 연관된 사망률을 5~10% 정도 낮출 수 있다¹⁻³⁾.

광범위 항생제를 사용함에도 발열이 지속되는 경우는 침습적인 진균 감염의 가능성이 있으며 이와 같은 경우 진균 감염률은 2~47% 정도로 다양하게 보고되고 있으나 관련 사망률은 35~90%로 매우 높다⁴⁻⁶⁾. 따라서, 호중구감소증 상태에서 초기 광범위 항생제 치료에도 불구하고 4~7일 이상의 발열이 지속될 때 경험적 항진균제의 투여로 치명률을 낮출 수 있다⁷⁾.

경험적 항진균제로는 과거에는 amphotericin B (ABV)가 주로 사용되어 왔으나, 정맥 주입 시 나타나는 이상 반응과 신독성이 35~82%에서 보고되고 있어 다른 항진균제의 사용이 고려되고 있는 상황이다⁵⁻⁸⁾. Triazole 계열의 항진균제인 itraconazole (ITZA)은 fluconazole과 달리 아스페르질루스와 칸디다 감염에 높은 감수성을 보이고 있어 ABV의 대체제로 새롭게 추천되는 정맥 주사용 항진균제이다²²⁾.

본 연구는 급성백혈병 소아에서 항암요법 후 발생한 호중구감소증 상태에서 광범위 항생제를 사용함에도 불구하고 발열이 지속되는 경우 경험적 항진균제로 ABV와 ITZA를 각각 사용하여 효과와 이상 반응을 비교하고자 하였다. 또한 ABV의 이상 반응과 연관되어 있다고 알려진 염증성 사이토카인인 종양괴사인자(Tumor necrosis factor- α , TNF- α)

와 인터루킨-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β), 항염증성 사이토카인인 인터루킨-1 수용체 길항제(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)와 인터루킨-4(Interleukin-4, IL-4)을 측정하여 ABV와 ITZA 투여에 따른 사이토카인의 변화와 약제의 효용 및 이상 반응간의 상관 관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 3월부터 2005년 2월까지 충남대학교병원 소아과에서 호중구감소증 상태로 발열이 있어 항생제와 경험적 항진균제를 사용한 16세 이하의 급성백혈병 환자 37명을 대상으로 하였다. 발열은 액와 부에서 측정된 체온이 1시간 이상의 간격을 두고 38°C 이상 2회 확인된 경우와 38.3°C 이상 1회 확인된 경우로 정의하였다. 호중구감소증은 발열 발생시 절대 호중구수가 $1.0 \times 10^9/L$ 이하 또는 발열이 발생한 48시간 이내에 절대 호중구수가 $1.0 \times 10^9/L$ 이하로 감소된 경우로 하였다⁹⁾. 초기 광범위 항생제(piperacillin-tazobactam, isepamycin)를 사용하였으나 48시간 이상 38°C 이상의 발열이 지속된 경우에는 2차적 광범위 항생제(teicoplanin, isepamycin, meropenem)를 사용하였으며, 그 후 48시간 이상 발열이 지속되는 환아들을 대상으로 경험적 항진균제를 사용하였다. 각각 무작위로 보호자의 사전 동의 하에 ABV와 ITZA 군으로 배정 후 14일간 항진균제를 투여하였다.

2. 연구 대상의 제외 조건

ITZA과 상호작용을 일으킬 수 있는 약물인 terfenadine, midazolam, cisapride, phenytoin, isoniazid, phenobarbital, rifampicin을 동시에 사용하는 경우,

연구 시작 전 진균 배양 검사 상 양성이 확인된 경우, 과거 호중구 감소 기간의 진균 감염 흔적이 흉부 X-선 검사 또는 컴퓨터 단층 촬영 상 잔존하는 경우, 발열의 초기에 발열 원인이 세균 또는 바이러스의 감염에 의한 것으로 확인된 경우, 조혈모세포 이식 수여자, 혈청 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)가 정상의 5배 이상 상승한 경우, 혈청 크레아티닌 청소율이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 신부전의 경우, 연구 시작 전 예방적인 항진균제를 복용한 환아는 연구 대상에서 제외하였다. 그러나 예방적인 항생제 및 항바이러스 제제를 복용한 경우는 연구 대상에 포함하였다.

3. 투여 약제

ABV는 24시간 간격으로 5% 포도당용액 200 mL와 혼합하여 4시간 동안 정맥 주사하였으며, 정맥 주사 1일째 0.25 mg/kg, 2일째 0.5 mg/kg을 사용하였고, 3일째는 0.75 mg/kg, 4일째 이후부터는 1 mg/kg를 총 14일간 사용하였다. ABV 투여 30분 전 전처치로 acetaminophen, hydrocortisone, pheniramine을 사용하였다. 투여 도중 발열, 오한이 있거나 빈맥, 저혈압, 발진 등이 나타나는 경우는 약물 투여 속도를 늦추거나, 전처치로 사용한 약제들을 반복 투여하였다.

ITZA는 2.5 mg/kg을 생리식염수와 혼합하여 (ITZA 250 mg/75 mL)를 초기 48시간 동안은 12시간 간격으로 1시간 동안 정맥 주사 하였으며, 그 후에는 24시간 간격으로 총 14일간 투여하였다.

4. 혈액 검사

각 치료 군에서 호중구감소증 상태에서 발열이 있어 광범위 항생제를 사용하기 직전과 사용 후 24시간 간격으로 혈액을 채취하였으며, 항진균제의 사용 전과 사용 후 3시간, 10시간 후 혈액을 채취하였고 그 이후로는 24시간 간격으로 14일간 혈액을 채취하여 백혈구 수, 절대 호중구수, 혈당, 혈액 요소질소, 혈청 크레아티닌, AST, ALT, Lactate dehydrogenase(LDH), Calcium, Phosphorus, Magnesium, Sodium, Potassium, Chloride, C-반응성 단백, 적혈구 침강 속도, 균 배양검사를 하였다.

5. 사이토카인 측정

항진균제 투여에 따른 염증성 사이토카인인 IL-1 β , TNF- α 와 항염증성 사이토카인인 IL-1Ra, IL-4를 ELISA로 측정하여 각 시간별 평균값을 두 군간에 비교하였다.

6. 이상 반응

두 약제 투여 시 또는 투여 후 나타나는 오심, 구토, 오한, 두통, 현훈, 복통, 설사, 발진, 발열, 빈맥, 빈호흡, 저혈압 등의 이상 반응을 기록하였다.

7. 효과 판정

14일 동안의 항진균제 투여 후 치료 효과를 판정하였으며, 연속 3일 이상 발열이 없고 호중구수가 $1.0 \times 10^9/L$ 이상으로 회복된 경우를 완전반응으로, 발열이 없었던 기간이 3일 미만이며 호중구감소증이 지속되는 경우를 부분반응으로 분류하였고, 항진균제를 사용함에도 균배양 검사 상 진균이 확인된 경우, 항진균제를 3일 이상 사용하였으나 사망한 경우, 또는 항진균제를 사용함에도 지속적으로 발열과 함께 호중구감소증이 지속되는 경우를 무반응으로 분류하였다¹⁰⁾.

8. 통계적 방법

두 군을 비교하는 통계적 방법으로는 평균값을 계산하여 SPSSWIN 11.5의 Whitney-Mann 방법을 통해 비교하였고, P-value 0.05 미만을 의미 있는 값으로 정하였다.

결 과

1. 대상 환아의 특성

항암요법 후 호중구감소증 상태에서 발열이 지속되어 ABV와 ITZA를 사용한 환아들은 모두 37례였으며 ABV가 20례, ITZA가 17례였다. ABV로 치료받은 환아들 중 1례에서 연구 시작 전에 나간 대변의 균배양 검사 상 Candida albicans가 배양되어 제외되었으며, ITZA군에서 항암요법 후 경련이 발생하여 phenytoin을 사용하게 된 환아 1례를 제외하였다. 그 외에도 ABV군에서 4례, ITZA를 투

Table 1. Demographic Characteristics of Two Different Groups of Patients

Characteristics	ABV	ITZA	P-value
Male : Female, n	9 : 6	7 : 8	0.464
Age, yr			0.375
Median(range)	4.0(0~13)	9.0(0~15)	
Underlying dis.			0.273
ALL, n(%)	9(60.0)	6(40.0)	
AML, n(%)	6(40.0)	9(60.0)	
Status of Underlying dis.			0.301
Induction, n(%)	9(40.0)	6(40.0)	
Consolidation, n(%)	3(20.0)	7(46.2)	
Maintenance, n(%)	3(20.0)	2(13.3)	
Median time since last chemotherapy, day			0.280
Median(range)	8(0~26)	11.0(0~17)	

Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B; n, number; yr, year; dis, disease; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia

여한 환아들 중 1례는 연속적인 혈액 채취를 하지 못하여 제외되었다. 총 30례를 분석하였으며 ABV 군 15례, ITZA군이 15례였다. ABV군은 남아 9례 여아 6례였고, ITZA군은 남아 7례 여아 8례로 두 군의 성별의 차이는 없었으며 연령의 중앙값은 ABV군은 4.0(0~13)세, ITZA군은 9.0(0~15)세였으나 통계적 차이는 없었다. ABV군은 급성림프구성 백혈병이 9례(60%), 급성골수성백혈병이 6례(40%)였으며 ITZA군에서는 급성림프구성백혈병이 6례(40%), 급성골수성백혈병이 9례(60%)였다. 두 군 모두 관해유도 후 호중구감소증 상태였던 환아들이 ABV군에서 9례(60%), ITZA군에서 6례(40%)로 가장 많았으며 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 항암제 투여 후 호중구감소증 상태로 발열이 발생하여 항생제를 투여하게 된 시기는 ABV군에서 중앙값이 8(0~26)일이었고 ITZA군에서 11(0~17)일이었다(Table 1).

2. 백혈구수와 절대 호중구수의 변화

항진균제를 사용하기 전 백혈구수는 중앙값이 ABV와 ITZA군 각각 $1.1(0.1\sim1.8)\times 10^9/L$, $1.3(0.1\sim1.6)\times 10^9/L$ 이었으며 절대 호중구수는 $0.4(0.1\sim0.9)\times 10^9/L$, $0.3(0.1\sim0.8)\times 10^9/L$ 로 두 군간의 차이는 없었다($P>0.05$). 항진균제 투여 4일경부터 백혈구와 호중구수의 증가를 보이기 시작하였으며 백혈구수는 항진균제 투여 14일간 두 군간에 의미 있는

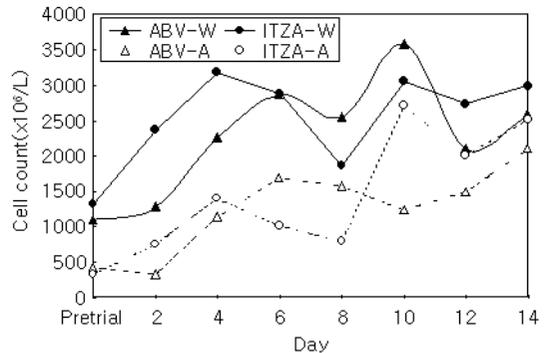


Fig. 1. WBC and ANC. This graph is noted mean WBC and absolute neutrophil count during the periods of antibiotics and antifungal treatment. The WBC and ANC count of ITZA treatment group increased early days of treatment, so duration of neutropenia of ITZA treatment group is shorter than ABV group. Abbreviations : WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ABV-W, white blood cell count of amphotericin B treatment group; ABV-A, absolute neutrophil count of amphotericin B treatment group; ITZA-W, white blood cell count of itraconazole treatment group itraconazole; ITZA-A, absolute neutrophil count of itraconazole treatment group.

차이를 보이지 않았으나 절대 호중구수는 투여 4일째부터 ITZA군에서 높게 나타나 그 이후 8일경부터 뚜렷한 증가 추세를 보이면서 10일경에는 ABV군에서는 $1.2(0.2\sim3.2)\times 10^9/L$, ITZA군에서는 $2.7(0.6\sim5.4)\times 10^9/L$ 로 높게 나타나 두 군간에 의미

있는 차이를 보였다($P < 0.05$), (Fig. 1).

3. 혈액화학 검사 소견

항진균제 투여 기간 동안 혈청 크레아티닌 농도의 평균값을 비교하였으며, ABV군에서 ITZA군에 비해 치료 4일째부터 치료 종료 때까지 증가하는 추세를 보였으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다($P > 0.05$), (Fig. 2). 항진균제의 치료 중 ABV군에서 혈액요소질소가 투여 전보다 두 배 이상 상승한 경우가 4례(26.7%) 있었으며, 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL 이상으로 상승한 경우가 3례(20%) 있었다. Potassium 보충에도 불구하고 지속적인 저칼륨혈증이 발생한 경우가 11례(73.3%) 있었으며 저나트륨혈증은 2례(13.3%) 있었다. ITZA 치료군에서는 투여전보다 빌리루빈과 혈청 AST, ALT의 상승이 두 배 이상 확인된 환아들이 각각 1례(0.07%) 있었고, 그 외의 이상 소견은 발견되지 않았다(Fig. 3).

4. 이상 반응

ABV의 치료군에서 발열, 설사, 발진이 각각 3례(20%)씩 발생하였으며, 오한, 오심, 심리적 불안도 각각 2례(13.3%)에서 있었다. 발열과 발진은 주로 ABV 투여시나 투여 종료 한 시간 이내에 나타났다. ITZA 치료군에서는 오심이 2례(13.3%), 구토가 1례(0.07%)에서 발생하였다(Fig. 4).

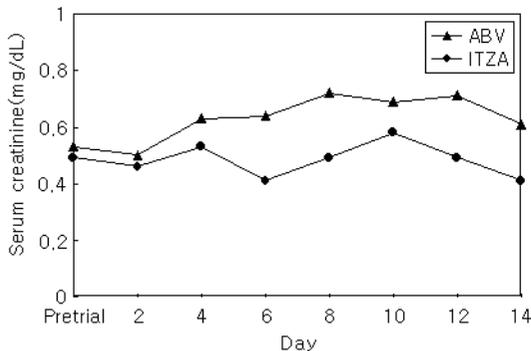


Fig. 2. Serum creatinine level. This graph shows that the serum creatinine levels is higher in ABV group than ITZA group. But this difference is not statistically significant. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B.

5. 사이토카인의 변화

항진균제 투여 전 IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-1Ra의 농도는 두 군간의 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$). 항진균제 투여 후 IL-1 β 는 ITZA 군에서는 특이할 만한 소견은 없었으나 ABV 군에서 ABV 투여 후 증가하기 시작하였고 ITZA를 투여받은 경우보다 지속적으로 높게 측정되었으며 특히 ABV 투여 시마다 발열과 발진이 있었던 환아들에서 높은 값을 보였다($P < 0.05$), (Fig. 5A). TNF- α 의 경우

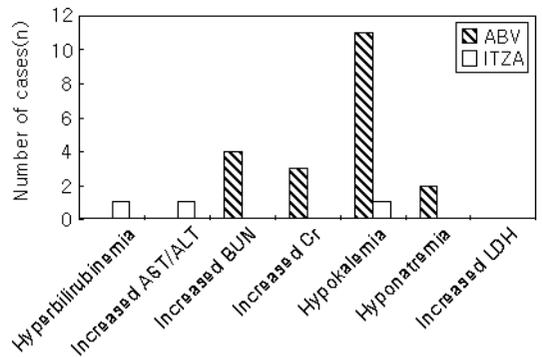


Fig. 3. Abnormal laboratory findings. The most common abnormal laboratory finding in ABV group is hypokalemia. Nephrotoxicity and hyponatremia in ABV group is more frequent than ITZA group. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transferase; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; LDH, lactate dehydrogenase.

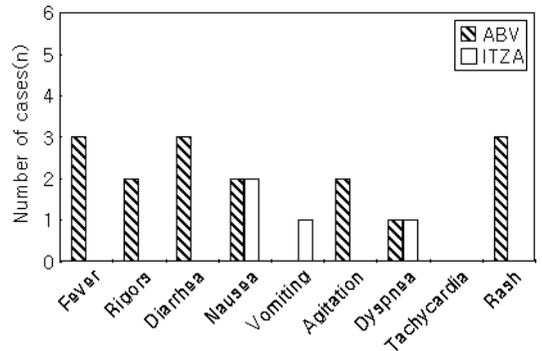


Fig. 4. Adverse events. The frequency of adverse events in both groups is noted. The adverse events such as fever, rigors, diarrhea, rash and agitation are more frequent in ABV group. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B.

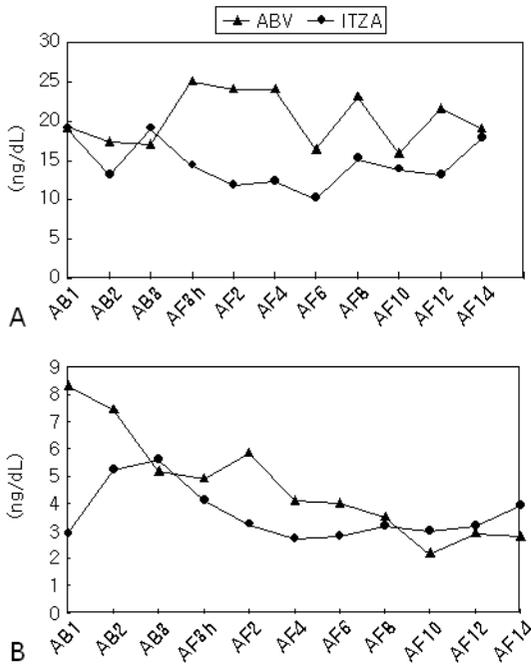


Fig. 5. Inflammatory cytokines(A. IL-1 β , B. TNF- α). After the infusion of antifungal agent, the inflammatory cytokines are increased in ABV group. (A) The peak point of interleukin-1 β is on 3 hour after 1st infusion of ABV. (B) The peak point of tumor necrosis factor- α is on the 24 hours after infusion of ABV. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B; AB, antibiotics use day; AF, antifungal agent use day; AF3h, anti-fungal agent use after 3 hour.

는 항생제를 투여하던 시기에 높게 나타났고 항진균제를 투여하는 시기부터 감소하기 시작하였는데 ITZA 군에서는 특이할 만한 사항은 없었으나 ABV 군에서 투여 24시간째 약간 증가 추세를 보이다가 시간이 지날수록 다시 낮아짐을 보였으나 ITZA와 비교 시 의미 있는 차이를 보이진 않았다($P>0.05$), (Fig. 5B). IL-1Ra의 경우 ABV 투여 후 투여 전보다 농도가 감소하는 추세를 보였으나 ITZA와 비교 시 의미 있는 차이를 보이진 않았다($P>0.05$), (Fig. 6A). IL-4는 ABV 군에서는 주목할 만한 변화를 보이지 않았으나 ITZA군에서 ITZA 투여 후 경미하지만 증가하는 추세를 보였고 그 후로는 시간이 지남에 따라 의미 있는 차이를 보이진 않았다(Fig. 6B). IL-1Ra/IL-1 β 는 ABV 군에서는 ABV 투여 후 4일간 감소 추세를 보이다가 다시 치료 종료 시

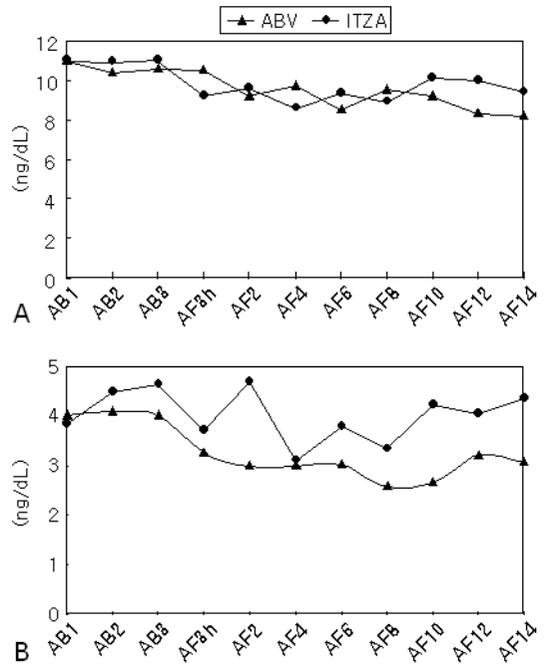


Fig. 6. Anti-inflammatory cytokines(A. IL-1Ra, B. IL-4). After the infusion of antifungal agent, the anti-inflammatory cytokines are more decreased in the ABV group than in the ITZA group. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B; AB, antibiotics use day; AF, antifungal agent use day; AF3h, anti-fungal agent use after 3 hour.

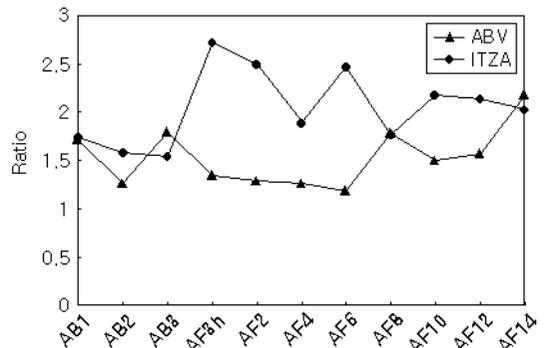


Fig. 7. IL-1Ra/IL-1 β . This graph shows that the ratio of IL-1Ra/IL-1 β is markedly decreased in ABV group after the infusion of antifungal agent. Abbreviations : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B; AB, antibiotics use day; AF, antifungal agent use day; AF3h, anti-fungal agent use after 3 hour.

지는 약간 증가하였으며 ITZA 군에서는 IL-4와 같이 ITZA 투여 후 증가추세를 보였다(Fig. 7).

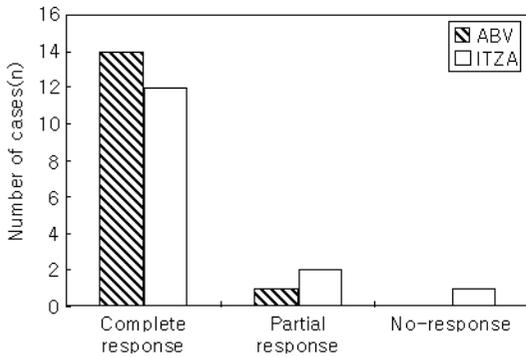


Fig. 8. Treatment responses. The complete response is 14 cases in ABV group and 12 cases in ITZA. There was no significant difference in both treatment groups($P>0.05$). Abbreviation : ITZA, itraconazole; ABV, amphotericin B.

6. 효과 판정

치료에 대한 반응으로 ABV 치료군에서는 완전 반응 14례(93.3%), 부분반응 1례(0.07%), ITZA에서는 완전반응 12례(80.0%), 부분반응 2례(13.3%), 무반응 1례(0.07%)가 확인되었으나 두 군간의 통계적 유의차는 없었다(Fig. 8).

고 찰

호중구감소증은 항암요법 후 발생하는 가장 흔한 합병증으로 대부분의 경우에서 장기간 나타나는데 호중구감소증과 동반된 발열은 60~80% 이상에서 감염과 관계되어 있다¹¹. 호중구감소증 상태에서는 염증 반응에 관여할 호중구가 거의 없기 때문에 감염이 있더라도 감염 부위의 통증, 발적, 종창 등의 감염을 시사하는 임상 증상 및 증후가 현저하지 않으며 단지 발열만이 유일한 증상으로 나타나는 경우가 많아 감염의 조기 진단이 지연될 수 있다¹². 그러므로 호중구감소증이 있는 상태에서 다른 징후없이 발열만이 주 증상인 경우에도 원인균 진단을 위한 조속한 검사와 경험적 광범위 항생제 투여를 즉시 시행하여야 한다.

경험적 광범위 항생제의 조기 투여가 이루어졌음에도 48시간 이상 발열이 지속되는 경우는 항생제의 변경 및 추가를 고려해야 하고 그럼에도 불구하고 발열이 지속되는 경우에 있어서는 진균에 의

한 감염을 염두에 두어야 한다. 왜냐하면 지속되는 발열이 반드시 진균에 의한 감염이 아니라 하더라도 장기간 지속되는 호중구감소증 상태로 인하여 진균의 집락 형성과 중복 감염의 가능성이 증가하기 때문이다^{13, 14}. 호중구감소증으로 면역이 억제된 환자에서 침습성 진균증이나 진균에 의한 패혈증이 발생하는 경우 치명률은 35~90%로 보고되고 있어 적절한 치료를 위해서는 조기에 강력한 항진균제의 투여가 필요하다^{4, 7}. 그러므로 호중구감소증 상태에서 발열이 4일 이상 지속되는 경우는 예방적 항진균제의 투여가 추천되며 현재까지 ABV가 많이 사용되어 왔다¹⁵.

그러나 ABV의 정맥 투여 시, 발열, 오한, 저혈압, 천명, 발진, 오심, 구토, 두통, 심계항진 등의 이상 반응이 흔하게 관찰되고 있으며 그 외에도 결정적인 부작용으로 신독성이 문제가 되고 있는데, 혈청 크레아티닌의 상승, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증을 일으킨다^{16, 17}. 이러한 이상 반응의 발생률을 낮추기 위해 생리식염수의 투여와 정맥 주사의 장시간 투여 등의 방법이 제시되고 있고, 전처치로 acetaminophen, 항히스타민제 등이 사용되고 있으며, hydrocortisone과의 혼합 투여도 추천되고 있다^{18, 19}. 본 연구에서는 ABV를 투여시 부작용을 줄이기 위해 전처치로 acetaminophen, antihistamine을 투여하였으며 hydrocortisone을 ABV와 혼합 투여하였다. 그럼에도 불구하고 대부분 발열과 발진, 설사 오한 등의 이상 반응이 관찰되었고 혈청 크레아티닌의 상승도 관찰되었다. 특히 ABV 투여 시 potassium과 sodium 보충 투여에도 불구하고 지속적인 저칼륨혈증과 저나트륨혈증이 문제가 되었다.

이러한 ABV 정맥 투여와 관련된 이상 반응들에 대한 분자 수준의 단위에서 그 기전을 밝히려는 연구가 이루어졌는데, 염증성 사이토카인인 IL-1 β 와 TNF- α 의 증가가 ABV의 정맥 주사 시에 나타난다는 사실이 밝혀졌다²⁰. IL-1 β 와 TNF- α 의 증가는 그람 음성 세균에 의한 패혈증의 증상과 유사한 증상을 보이게 되는데 이러한 소견들은 ABV 투여 시 나타나는 증상과 유사하다^{16, 17}. 또한 Alieke 등²¹은 ABV 이상 반응의 주된 기전은 IL-1 β 의 증가보다는 항염증성 사이토카인인 IL-1Ra의 감소와 관련되어 나타난다고 하였는데 특히 IL-1Ra/IL-1 β 에

의해 좌우된다고 주장하였다. 또한, TNF- α 의 mRNA가 ABV의 정맥 주사 시 말초 혈액 단핵구로부터 생성됨이 확인되었는데, ABV의 정맥 주사 후 주요 이상 반응이 발생하는 3시간 이내에는 IL-1 β mRNA가 증가하는 반면, TNF- α mRNA는 3시간 이후에 증가하는 것이 확인되어 IL-1 β 가 ABV의 정맥주사 초기의 부작용과 TNF- α 는 후기의 부작용과 관련되어 있는 것으로 생각되고 있다²²⁾. 본 연구에서도 ABV 투여 후 3시간째에 IL-1 β 가 증가하였으며 IL-1 β 는 그 이후에도 반복적인 ABV 투여 시 증가함을 보여주어(Fig. 5A), ABV 투여 시마다 나타나는 발열과 오한이 IL-1 β 의 증가와 연관된 것으로 추정해 볼 수 있었다. IL-1Ra의 경우 ABV 사용 후 24시간이 지나면서 서서히 감소하는 경향을 보였는데 이는 ABV 투여 종료 시점까지 지속되었으나 큰 변화는 보이지 않았다(Fig. 6A). IL-1Ra/IL-1 β 를 각 시간별로 구해보면 ABV 투여 10시간 경부터 약 4일간 감소추세를 보이다가 그 이후 증가하는 것을 볼 수 있는데 이는 염증성 사이토카인인 IL-1 β 가 시간이 지나면서 처음보다는 농도가 낮아지는 것 때문으로 추정된다(Fig. 7).

항염증성 사이토카인인 IL-4는 IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α 의 생성을 억제할 뿐만 아니라 IL-1Ra의 생성을 자극하여 유도하는 작용이 알려져 있다²³⁻²⁵⁾. 본 연구에서는 ABV 사용 시 IL-1, TNF- α 가 상승하고 IL-1Ra가 감소하는 것으로 알려져 있기 때문에 IL-4와의 연관 관계를 보기 위하여 측정하였는데 ABV 투여 후 IL-4는 투여 전에 비해서 시간이 지날수록 낮아지는 경향을 보이고 있었으며 이는 IL-1 β , TNF- α 의 변화와는 연관성이 적었으나 IL-1Ra/IL-1 β 의 농도가 낮아지는 시기나 정도와 유사한 변화를 보였다(Fig. 6B).

TNF- α 의 경우 항진균제 투여 전, 발열이 있어 항생제를 투여하는 기간 동안 증가되어 있는 소견을 보였는데 이는 발열을 일으켰던 원인균에 의해 염증성 사이토카인인 TNF- α 가 상승되어 있었던 것으로 생각되며 항생제를 사용하고 항진균제를 사용하면서 감소하는 경향을 보였다. 그러나 ABV 투여 24시간 후 일시적인 TNF- α 의 상승을 보였으며 그 뒤에는 거의 일정하게 별다른 변화가 없었다

(Fig. 5B).

ITZA는 진균 세포막에 에르고스테롤의 합성을 억제하여 항진균력을 나타내는데 간으로 대사 되어 혈중 AST, ALT의 증가를 일으킬 수 있으며, 간으로 대사 되는 타 약물과 동시 사용시 약물 상호 작용을 일으키기도 한다²⁶⁾. 본 연구에서 확인된 결과에서도 ITZA를 사용한 경우 일부에서 AST, ALT와 빌리루빈의 상승이 관찰되었으나 억제 투여를 중단하자 다시 정상화 되었다(Fig. 3). ITZA 투여 시에는 ABV 정맥 주사 시 나타나는 즉각적인 발열, 오한, 발진 등의 증세는 나타나지 않았고(Fig. 4) 혈청 크레아티닌의 상승이나 전해질의 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 2, 4).

ITZA 투여 시 염증성 사이토카인인 IL-1 β 는 투여 후 감소하는 추세를 보였으나 특기할 만한 변화를 보이지는 않았고(Fig. 5A) IL-1Ra의 경우도 ITZA 투여 전에 비하여 의미 있는 변화를 보이지는 않았다(Fig. 6A). 그러나 IL-1Ra/IL-1 β 를 시간별로 구해보면 ITZA 투여 후 증가하는 양상을 보여 ABV 군과 비교하여 볼 때 의미 있는 변화를 보였다($P < 0.05$), (Fig. 7). ITZA 투여 후 TNF- α 의 변화는 ITZA 투여 전 상승되어 있다가 항생제와 ITZA를 투여하면서 감소하는 추세로 큰 변화를 보이지 않았다(Fig. 5B). IL-4의 경우 ITZA 투여 후 24시간이 지나자 상승하는 결과를 보였으며(Fig. 6B) 이는 ITZA 투여 후 시간의 경과에 따른 IL-1Ra/IL-1 β 의 변화와 유사한 결과를 보였다(Fig. 7). 이상의 결과를 종합해보면 지속적인 ABV 투여 시 나타나는 이상 반응은 TNF- α 보다는 IL-1 β 에 의한 염증성 반응이 주된 기전으로 생각되며 ITZA 투여 시에는 ITZA 투여와 연관된 염증성 사이토카인인 IL-1 β , TNF- α 의 변화는 뚜렷하지 않음을 알 수 있었다. 항염증성 사이토카인인 IL-4는 두 군에서 모두 IL-1Ra/IL-1 β 와 유사한 변화를 보였는데 ITZA 군에서는 증가하는 반면 ABV 군에서는 감소하는 결과를 보여 ITZA군에서 이상 반응은 적으면서 항염증성 반응은 증가할 수 있음을 알 수 있었다.

호중구감소증시의 감염은 발열의 소실뿐만 아니라 백혈구수나 절대호중구수의 빠른 회복이 예후와 밀접한 연관 관계를 보일 수 있는데²⁷⁾ 본 연구 결과 시간에 따른 백혈구수의 회복은 두 군간에 의미

있는 차이를 보이진 않았으나 절대호중구수는 ITZA 군에서 투여 4일경부터 빠른 증가를 보이기 시작하여 8~10일경부터는 ABV 군과 비교시 의미 있는 차이를 보임을 알 수 있었다.

두 군의 약제 투여 종료 시점에서 효과를 판정시 치료에 대한 반응으로 ABV 군과 ITZA 군의 차이는 없었으며 ITZA 군에서 무반응이었던 1례는 항생제와 항진균제 투여에도 지속적인 발열과 폐렴, 범발성혈관내응고증이 있었던 규명되지 못한 바이러스 감염으로 추정된다.

본 연구 결과 급성백혈병 환자들에서 발열을 동반한 호중구감소증시 경험적 항진균제로 ABV와 ITZA를 투여한 결과 효과면에서 차이를 보이지 않았으나 정맥 투여와 연관된 이상 반응은 ABV 군에서 많았으며 호중구의 회복은 ITZA 군에서 빠른 것을 알 수 있었다. 이는 ABV나 ITZA 투여 시 시간에 따른 IL-1Ra/IL-1 β 의 변화와 연관이 있는 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 혈액종양 환자의 항암요법 후 발생한 호중구감소증 상태에서, 진균 감염은 높은 치명률을 가지는 것으로 알려져 있다. 진균 감염에 대한 경험적 항진균제로 주로 사용되는 ABV는 염증성 사이토카인인 IL-1 β , TNF- α 의 증가에 의해 발생하는 것으로 알려져 있는 발열, 오한, 발진, 신독성과 같은 부작용이 있다. Azole 계열의 ITZA도 광범위한 항진균 효과를 나타내고 있어 경험적 항진균제로의 사용이 고려되고 있는데 본 연구는 ABV와 ITZA의 정맥 주입에 따른 부작용의 발생 및 효과와 염증성 사이토카인 및 항염증성 사이토카인의 변화를 관찰하고자 한다.

방법 : 2004년 3월부터 2005년 2월까지 호중구 감소증 상태에서 발열이 있어 치료한 급성 백혈병 환자를 대상으로 하였다. 대상으로 선정된 환자는 30명으로 ABV, ITZA 각각의 치료군은 15명이었다. 항진균제는 총 14일간 투여하였으며, 투여 후 혈청에 포함된 염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α)과 항염증성 사이토카인(IL-1Ra, IL-4)을 ELIZA를 통하여 측정하고, 치료 종료 시 치료 효과를 평가하

였다.

결과 : 두 치료군의 성별, 나이, 진단명, 항암치료의 단계, 마지막 항암요법의 시기 특성은 유의한 차이가 없었다. ABV 치료군에 비해 ITZA 치료군에서 정맥 주입 시 발생하는 이상 반응의 빈도가 적었다. 또한, ABV 치료군에서 ITZA 치료군에 비해 염증성 사이토카인인 IL-1 β 가 정맥주입 시 증가함을 보였고, IL-1Ra/IL-1 β 는 ABV 치료군에서는 감소하는 반면 ITZA 치료군에서는 증가함을 보였다.

결론 : 급성백혈병 소아에서 발열을 동반한 호중구감소증시 경험적 항진균제로 ABV와 ITZA를 사용하여 최종 치료 효과의 유의한 차이는 없었으나 정맥 투여와 연관된 이상 반응은 ABV 군에서 많았으며 호중구의 회복은 ITZA 군에서 빠른 것을 알 수 있었다. 이는 ABV나 ITZA 투여 시 시간에 따른 IL-1Ra/IL-1 β 의 변화와 연관이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
- 2) Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
- 3) Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552-8.
- 4) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empire antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and

- granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
- 5) Bow EJ. Invasive fungal infections in patients receiving intensive cytotoxic therapy for cancer. *Br J Haematol* 1998;101:1-4.
 - 6) Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
 - 7) 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;72:101-11.
 - 8) Marc B, Drew JW, Eric JB, Gray G, Annette CR, Anthony PS, 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. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
 - 9) Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, De Pauw B, Feld R, Glauser M. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990;161:397-401.
 - 10) Marc B, Drew JW, Eric JW, Gray G, Annette CR, Anthony PS, 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;135:412-22.
 - 11) Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. *J Pediatr* 1982;61:153-65.
 - 12) Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, editor. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1997:1068-114.
 - 13) Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empire therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991;119:679-94.
 - 14) Hughes WT, Armstrong D, Obey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:381-96.
 - 15) Raoul H, Segolene N, Valerie LB, Shanti NA, Olivier L. Fungal Infections in patients with neutropenia. *Drugs & Aging* 2000;17:339-51.
 - 16) Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-80.
 - 17) Dick JD, Merz WG, Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:158-63.
 - 18) Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMT* 2001;322:579-82.
 - 19) Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001;111:528-34.
 - 20) Markham RB. Cell-mediated immunity. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:62-76.
 - 21) Alieke GV, Mihai GN, Nathalie EJ, Ineke CM, Jos WM, Bart JK. Modulation of the pro- and anti-inflammatory cytokine balance by amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:469-74.
 - 22) P. David R, John KJ, Stanley WC, Kenneth N, Brenda AC, John DC. Amphotericin B activation of human genes encoding for cytokines. *J Infect Dis* 1998;178:1726-33.
 - 23) Fenton MJ, Buras JA, Donnelly RP. IL-4 reciprocally regulates IL-1 and IL-1 receptor antagonist expression in human monocytes. *J Immunol* 1992;149:1283-8.

- 24) Vannier E, Miller LC, Dinarello CA. Coordinated antiinflammatory effects of interleukin 4 : interleukin 4 suppresses interleukin 1 production but up-regulates gene expression and synthesis of interleukin 1 receptor antagonist. Proc Natl Acad Sci 1992;89:4076-80.
- 25) Wong HL, Costa GL, Lotze MT, Wahl SM. Interleukin(IL) 4 differentially regulates monocyte IL-1 family gene expression and synthesis in vitro and in vivo. J Exp Med 1993;177:775-81.
- 26) Beule DK, Gestel JV. Pharmacology of itraconazole. Drugs 2001;61:27-37.
- 27) Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V, Natarajan-Ame S, Lortholary O. Fungal infections in patients with neutropenia : challenges in prophylaxis and treatment. Drugs Aging 2000;17:339-51.
-