

소아에서 새로운 항진균제 요법

박 수 은

부산대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

진균에 의한 침습성 감염은 미숙아, 항암요법 중인 중양환자 및 장기 이식을 받은 환자의 중요한 합병증 중 하나이다. Amphotericin B는 현재까지 침습성 진균 감염증 치료의 표준 약제로 사용되고 있다¹⁾. 그러나, 침습성 진균 감염증에 대한 amphotericin B의 치료 효과는 제한적이며^{2~4)}, 약물 사용과 연관된 부작용이 문제이다. 최근에 amphotericin B를 대체할 새로운 항진균제들이 개발되고 있는데, amphotericin B의 조성을 변화시켰거나, 새로운 계열의 신약들이 그것이다. 이들 새로운 약제의 적정 사용에 대한 임상 연구들이 속속 발표되고 있다. 그러나 소아를 대상으로 한 임상 연구들은 극히 드물어, 어른을 대상으로 한 연구 결과를 바탕으로 소아에서의 새로운 항진균제 용법을 규정하고 있다⁵⁾.

본 강의에서는 새로이 개발된 항진균제의 전신적 사용에 대해서 최근의 자료를 살펴보고, 특히 소아과 영역에서의 임상 연구 결과를 정리하여 실제 임상 진료 시에 도움을 얻고자 한다.

항진균제⁶⁾

침습성 진균 감염에 사용되는 항진균제는 그 작용 기전에 따라 4가지로 분류한다(Table 1). Polyenes(amphotericin B 등), nucleoside analogs(flucytosine), azoles(flucanazole, itraconazole, voriconazole 등) 및 echinocandin(caspofungin 등)이 여기에 속한다. 이들 약제의 항진균 범위는 Table 2에 요약하였다.

Polyenes

1. Amphotericin B deoxycholate & lipid-associated formulations

1958년부터 현재까지 대부분의 침습성 진균 감염증 치료의 표준 약제로 사용되고 있으며, 새로이 개발된 항진균제의 효과 및 독성 비교 약제로 사용되고 있다⁵⁾.

Amphotericin B는 진균의 세포막(cytoplasmic membrane)을 구성하는 'ergosterol'과 결합하여 'transmembrane channel'을 형성하며, 세포막의 투과성이 증가하여 살균작용(fungicidal activity)을 나타

Table 1. Mechanisms of Action of Different Antifungal Agents⁶⁾

Class	Fungal Target	Action	Mechanism of resistance
Polyene	Ergosterol	Binding to ergosterol	Altered or decreased amounts of ergosterol in cell membrane; defects in sterol biosynthetic pathways
Nucleosides	Nucleic acid synthesis	Inhibition of nucleic acid synthesis	Mutations in cytosine deaminase; decrease in uracil phosphoribosyl transferase activity
Azoles	Ergosterol	Inhibition of ergosterol biosynthesis	Mutations in ERGLL, CDRI, CDR2, MDRI; overexpression of efflux pumps; overexpression/mutations of target
Echinocandins	β (1, 3) glucan synthase	Inhibition of glucan biosynthesis	No data

Table 2. Spectrum of Activity of Selected Antifungal Agents⁵⁾

Antifungal	Important clinical uses
Amphotericin B	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Sporotrix schenckii</i> , most <i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i> (not : <i>Candida lusitanae</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Trichosporon</i>)
5-Fluorocytosine	Only in combination therapy for <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>dematiaceous molds</i>
Fluconazole	Most <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i> (not : <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Aspergillus</i>)
Itraconazole	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i>
Voriconazole	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>Malassezia</i> species, <i>Scedosporium</i> , <i>dematiaceous molds</i> (not : <i>Zygomycetes</i> ; caution : <i>C. glabrata</i>)
Caspofungin	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> (not : <i>C. neoformans</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i>)

낸다.

Amphotericin B는 막대 모양으로 생긴 지용성 물질로 강산성 또는 강염기성 상태에서는 불안정하다⁷⁾. Amphotericin B deoxycholate는 분산 물질로 deoxycholate를 첨가하고 완충제로 sodium phosphate를 첨가하였다. 전해질 용액에 녹이면 콜로이드가 응집되어 혼탁해지므로 반드시 포도당 용액에 용해시켜야 한다⁷⁾.

Amphotericin B 지질 복합체에는 amphotericin B lipid complex(ABLC), amphotericin B colloidal dispersion(ABCD), liposomal amphotericin B(AmB)가 있다. ABLS는 amphotericin B와 phospholipid가 같은 분자 비율로 리본 모양의 구조를 형성한다. ABCD는 amphotericin B를 같은 분자 비율의 cholesterol이 디스크 모양으로 싸고 있는 콜로이드 형태이다. AmB는 liposome 내에 amphotericin B를 삽입시킨 제형으로, liposome은 lecithin, cholesterol, distearoylphosphatidyl glycerol로 구성되어 있다⁷⁾. Amphotericin B의 살균 효과는 농도에 비례하며, 'post-antifungal effect'도 있다. 즉, 약물 농도가 살균이하의 농도로 떨어져도 살균 효과가 지속되기 때문에 하루에 한번 투여할 수 있다⁸⁾. 뇌척수액에서의 약물 농도는 혈청의 2~4%에 불과하기 때문에 진균에 의한 중추 신경계 감염증 치료에 amphotericin B를 단독으로 사용하지 않는다.

Amphotericin B는 5% 포도당 용액에 농도가 0.1 mg/mL 이하가 되게 용해시켜 주사한다. 과거에는 4~8시간 동안 주사하도록 하였으나, 최근의 연구에서 큰 소아에게 1~2시간 동안 주사하여도 잘

견뎠고, 이론적으로 빠른 주입으로 혈액-조직 농도차가 증가하여 조직으로의 약물 운반이 용이하다. *Candida* 감염증의 치료에는 0.5~0.75 mg/kg/day를 투여한다. *Aspergillus* 감염증 치료에 amphotericin B를 0.5 mg/kg/d 투여했을 때 돌파 감염(breakthrough infection)이 발생하여, *Aspergillus*를 포함한 사상균(mold) 감염증에는 1~1.5 mg/kg/d로 투여한다⁶⁾.

Amphotericin B 정맥 투여하여 30~45분 후에 발열, 오한, 두통, 근육통 등의 이상 반응은 약 50%에서 발생한다⁶⁾. 저혈압, 천명, 저산소증 및 발진 등은 이 보다는 낮은 빈도로 발생한다. 나이가 많거나 주입 속도가 빠를 때 이와 같은 주사와 연관된 이상반응의 빈도가 증가한다. Acetaminophen과 diphenhydramine을 전처치하면 이와 같은 이상 반응을 감소시킬 수 있지만, 이들 약제의 효과를 검정한 연구는 없다. Hydrocortisone과 ibuprofen으로 전처치하여 이상 반응의 발생 감소를 비교한 연구에서, 처치군이 대조군에 비교하여 이상 반응의 발생이 감소하였다는 결과를 얻었지만, 스테로이드는 항진균제의 치료 효과를 감소시킬 수 있고, ibuprofen은 혈소판 감소증이 있을 때에는 사용 금기이므로 실제 임상에서 잘 사용되지 않고 있다⁶⁾. 심한 발열이나 오한이 있는 경우에 meperidine 25~50 mg을 투여할 수 있으나 신부전이 동반된 경우에는 약물 축적으로 경련을 일으킬 수 있어 주의하여야 한다⁷⁾.

신기능 장애는 amphotericin B의 주요 이상 반응으로, 보고자에 따라서 차이는 있으나 많게는 약 80%에서 발생한다. 신기능 장애의 위험 요소로는 평균 일회 투여량 ≥ 35 mg, 치료 기간, 만성 신부

전, cyclosporin이나 aminoglycosides 와 같은 신독성이 있는 약물을 동시에 투여했을 때 등이다. 그러나 일반적으로 소아나 신생아는 어른에 비하여 신기능 장애는 덜 심하다. Amphotericin B 지방 복합체 또한 소아나 신생아에 투여 시 신독성이 빈도가 감소한다. 260명의 성인과 242명의 소아(<15세)와 43명의 신생아(<2개월)를 대상으로 한 AmB의 안정성과 효과를 평가한 연구¹⁰⁾에서, 신생아나 소아가 더 많은 용량과 더 오랜 치료 기간에 잘 견디었다.

Amphotericin B 지질 복합체의 장점은 더 많은 용량을 투여할 수 있으며, 폐와 간 및 비장과 같은 조직에서의 농도가 높고, 신독성의 빈도가 낮으며 주사와 연관된 부작용의 발생이 적다는 것이다. 그러나 치료 효과에 있어서는 amphotericin B 지질 복합체가 amphotericin B deoxycholate에 비교하여 더 우수하다는 연구 결과는 없다¹¹⁻¹³⁾. Candida 혈증이 발생한 52명의 미숙아가 포함된 56명의 신생아를 대상으로 amphotericin B deoxycholate와 ABCD 및 AmB의 치료 효과를 살펴 본 연구에서 사망률과 candida 혈증의 소실 시점은 동일하였다¹⁴⁾. 그러므로 amphotericin B 지질 복합체를 처방할 때에는 치료적 이점을 기대하기보다는 신독성이나 주사와 관련된 부작용의 발생이 감소를 기대해서일 것이다⁵⁾.

Azoles

Azole의 화학 구조는 5각형의 azole 환 구조에 2개 또는 3개의 nitrogen 원자 존재에 따라서 imidazole(miconazole, ketoconazole)과 triazole(itraconazole, fluconazole, voriconazole)로 나뉘어 진다⁹⁾. Miconazole은 azole 계 진균제 중에서 가장 먼저 개발된 약이지만 부작용이 많아 사용되지 않고 있으며, ketoconazole도 처음으로 전신적으로 투여된 azole 계 약물이지만 많은 부작용과 약제 상호 작용으로 triazole 계 항진균제가 개발되면서 그 사용이 감소하고 있다⁹⁾.

Azole계 항진균제는 ergosterol 합성의 마지막 단계에 관여하는 'lanosterol 14 α -demethylase'를 방해하여 진균의 세포막에 methylated sterol이 축적되고 ergosterol이 감소되어 세포막의 투과성을 변화시켜 항진균 작용을 나타낸다¹⁵⁾.

Azole계 항진균제는 모두 간에서 대사되고 간의 cytochrome P450 효소를 방해하기 때문에, 간의 cytochrome P450 효소에 의해서 대사되는 약물과 동시에 투여했을 때 약물 상호작용을 일으킨다 (Table 3, 4)¹⁶⁾. 예를 들어 cyclosporin과 fluconazole을 같이 투여하면 cyclosporin의 혈중 농도는 약 20% 상승하며, cyclosporin을 itraconazole이나 voriconazole과 투여하면 약 50% 상승한다.

Azole 계 항진균제 사용의 주요 제한점은 약물 사용에 따른 내성 균주의 출현이다¹⁶⁾. 특히 fluconazole의 예방적 또는 치료적 사용이 증가하면서 non-albicans *Candida*에 의한 혈류 감염이 증가하였다^{17, 18)}. 이들은 *C. albicans*와 비교하여 fluconazole에 더욱 내성을 나타내었다. 또한 급성 백혈병으로 진단된 소아에게 voriconazole을 예방적으로 투여하다가 voriconazole에 내성인 *Paecilomyces variotii*에 의한 돌발 감염이 발생하기도 하였다¹⁹⁾. Azole 계 항진균제를 무분별하게 사용한다면 내성 문제는 더욱 심각해질 것이다¹⁶⁾.

1. Fluconazole

1990년 미국 FDA는 fluconazole을 cryptococcosis와 candida 감염증의 치료에 허가하였다⁵⁾. 경구용과 주사용 제제가 있으며, 경구제의 경구생체이용률(bioavailability)은 약 90%이다^{5, 16)}. 뇌척수액에서의 농도는 혈중 농도의 약 80%이며, 소변에서의 농도는 혈중 농도의 10~20배이다⁵⁾.

소아의 fluconazole의 약역학적(pharmacokinetics) 특성은 성인과 다르다. 생후 2주에서 16세 사이 소아 101명을 대상으로 한 연구²⁰⁾에서 소아에서의 반감기는 20시간이었고, 성인에서는 30시간이었다. 따라서 3개월 이상의 소아에서는 투여 용량을 약 2배 증가시킨 6~12 mg/kg/d로 투여하는 것이 바람직하다⁵⁾. 신생아에서 출생시 약물 반감기는 88.6시간이며 이후 생후 2주까지 55시간으로 감소한다. 따라서 생후 2주까지는 72시간마다 투여하고 다음 2주까지는 48시간마다 투여한다.

Hutova 등²¹⁾은 40명의 *Candida*에 의한 전신감염으로 진단된 신생아를 대상으로 fluconazole을 6 mg/kg/d로 투여하여 80%의 치료 성공률을 보였다고 하였다. 특히 이들 중 재발한 3명에게 10 mg/kg/d로

Table 3. Clinically Relevant Drug Interactions with Systemic Antifungal Agents Resulting in an Increase in the Serum Concentration of the Concomitantly Administered Drug⁶⁾

Type of Drug Interactions	Fluconazole PK	Itraconazole PK	Voriconazole PK	Amphotericin B PD
Concomitant drug whose serum concentration is increased by the antifungal agents	All <i>trans</i> -retinoic acid Antihistamines (astemizole, terfenadine) Benzodiazepines (eg, midazolam, triazolam) Calcineurin inhibitors (ie, cyclosporine, tacrolimus) Carbamazepine HMG CoA reductase inhibitors (eg, simvastatin) Hypoglycemic agents (eg, glimepiride) Opioids (eg, alfentanil) Phenytoin Rifamycins (eg, rifampin, rifabutin) Sirolimus Warfarin	Antiarrhythmics (eg, dofetilide, quinidine*) Antihistamines (astemizole, terfenadine*) Antineoplastic agents (eg, vinca alkaloids, busulfan, cyclophosphamide, docetaxel, etoposide) Benzodiazepines (eg, oral midazolam, triazolam)* Calcineurin inhibitors (eg, cyclosporine, tacrolimus) Cisapride* Coicosteroids (oral/inhaled/IV) Digoxin HMG CoA reductase inhibitors (eg, atorvastatin, lovastatin, simvastatin)* Opioids (eg, fentanyl) Pimozide* Quinidine Sirolimus Warfarin	Antihistamines (astemizole, terfenadine)*† Antineoplastic agents† (metabolized via CYP3A4, 2C9, and 2C19 isoenzymes) Benzodiazepines‡ Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) Calcium channel blockers‡ (dihydropyridine class) Ergot alkaloids* HMG CoA reductase inhibitors‡ Hypoglycemic agents‡ NNRTIs‡ Omeprazole Phenytoin Protease inhibitors‡ Rifamycins (rifabutin, rifampin) ¹ Sirolimus* Warfarin	Aminoglycosides Antineoplastic agents (eg, cisplatin, bleomycin) Cidofovir Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) Flucytosine Foscarnet

PK indicates pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics; CYP, cytochrome P450; HMG CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; IV, intravenous; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

*Contraindicated.

†Interaction hypothesized on the basis of metabolism.

‡Data derived from *in vitro* studies.

Table 4. Clinically Relevant Drug Interactions with Antifungal Agents : Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetics of Antifungal Agents⁶⁾

Variable	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Amphotericin B
Concomitant drugs that decrease serum concentrations of systemic antifungal agents	Phenytoin Rifabutin Rifampin	Phenytoin Rifampin Rifabutin	Barbiturates (long acting)*† Carbamazepine† NNRTIs‡ Phenytoin Protease inhibitors‡ Rifabutin* Rifampin*	Nil

*Contraindicated per package insert.

†Interaction hypothesized on the basis of metabolism.

‡Data derived from *in vitro* studies.

용량을 증가시켜 치료에 성공하였다. 24명의 *Candida*에 의한 혈류 감염이 있는 신생아를 대상으로 amphotericin B와 fluconazole의 치료 효과를 비교한 전향적 무작위 연구²²⁾에서 fluconazole로 치료한 군의 생존율은 67%, amphotericin B군은 55%이었다.

출생 체중 1,000 g 미만 또는 1,500 g 미만의 미

숙아를 대상으로 *Candida*에 의한 혈류 감염을 예방하기 위해 fluconazole을 예방적으로 투여한 연구에서 예방적 치료군의 *Candida* 집락율은 12~22%, 대조군은 46~60%이었다²³⁾. 연구 기간 동안 *Candida* 혈류 감염은 치료군은 0~5%, 대조군은 7~16%이었다. Fluconazole 투여 군에서 분리된 *C.*

glabrata 또는 *C. parapsilosis*의 fluconazole에 대한 MIC는 상승하였으며, non-albicans *Candida*에 의한 혈류 감염이 증가하는 경향을 보였다. 미숙아에서 fluconazole을 예방적으로 투여했을 때 *Candida* 감염과 연관된 혈류 감염과 사망률이 감소하였지만, 모든 병원에서 fluconazole 예방적 요법을 실시하는 것은 신중하게 고려되어야 한다.

2. Itraconazole

Itraconazole 경구제제는 복용시 흡수가 일정하지 않으며, 캡슐제는 음식과 함께 복용시 흡수가 증가되지만, 시럽제는 공복시에 흡수가 증가된다. H2 차단제와 동시에 복용하면 흡수가 감소될 수 있다. 산성인 음료(콜라, 크랜베리 주스)와 같이 복용하면 흡수가 증가된다⁹⁾. 대부분 간에서 대사되며 신기능 저하가 있을 때 약제 용량을 조절할 필요는 없다. 고용량의 cyclophosphamide와 동시에 투여할 때 심근 수축력이 감소할 수 있어 주의하여야 한다⁶⁾. 그러나, 소아에서는 tlawkde과 관련된 이상 반응의 발생 보고는 없다⁵⁾. 소아의 혈중 농도는 성인에 비해서 낮으며, 5세 미만에서 더욱 낮다. 따라서 성인은 itraconazole을 하루에 한번 복용하지만 소아는 하루에 2번 복용하는 것이 좋다. Itraconazole은 간의 cytochrome CYP3A4를 강력하게 억제하므로 rifampin, phenytoin, carbamazepine 및 phenobarbital과 동시에 투여하면 안된다⁵⁾.

445명의 혈액암 환자를 대상으로 fluconazole과 itraconazole을 예방적으로 투여했을 때 fluconazole 투여군에서는 6명에서 침습성 진균 감염이 발생하여 4명이 사망하였으나, itraconazole 투여군에서는 1명의 진균 감염 환자가 발생하였다. Itraconazole을 진균 감염을 예방하기 위해 사용하였을 때 fluconazole보다 예방 효과가 우수하기 때문에, 치료적 사용보다는 예방적 항진균 요법에 그 이용이 증가하고 있다²⁴⁾. 그러나 소아를 대상으로 한 예방적 요법에 대한 연구는 거의 없다.

3. Voriconazole

Voriconazole은 fluconazole에서 유도된 합성 항진균제로 azole 계 항진균제 중에서 항균 범위가 가장 넓다. 실험실에서 효모균과 사상균(molds)에 항

균력이 있으며, 특히 *C. krusei*와 *C. glabrata*를 포함함 *Candida* spp.에 fluconazole 보다 더 강력하다²⁵⁾. *Aspergillus*에 대해서 살균 작용을 나타낸다. 그 밖에도 *Fusarium*과 *Scedosporium* 감염 치료에도 효과가 있다. 그러나 Zygomycetes에는 효과가 없다.

Voriconazole의 경구생체이용율은 96%이고, 경구 복용시 산도에 영향을 받지 않으며, itraconazole과는 달리 심근 수축력에 영향을 주지 않는다. Voriconazole 주사제에는 첨가제로 'cyclodextrin'이 들어 있어 신기능이 <50 mL/min로 저하되어 있는 환자에게 사용을 금한다. 그러나 경구제는 신기능 저하가 있더라도 약제 용량을 조절할 필요는 없다. 12세 이하의 소아에서는 성인과 달리 배설이 빠르고, 투여 용량과 약물 농도는 일차 함수 관계이므로 성인과 비슷한 약물 농도를 얻기 위해서는 더 많은 용량을 투여하여야 한다. Walsh 등의 연구²⁶⁾에서 소아에게 11 mg/kg로 투여했을 때의 혈중 농도가 성인에게 4 mg/kg로 투여했을 때와 비슷하였다. 현재까지 voriconazole의 소아 용량을 결정할 수 있는 연구가 부족한 상태이지만, 전문가들은 중증 진균 감염증 치료에 voriconazole 6 mg/kg, BID로 loading 한 후에 용량을 천천히 증량하여 유지 용량을 성인보다 많은 8~10 mg/kg/dose, BID로 투여하도록 권하고 있다(Table 5)²⁷⁾.

Voriconazole의 부작용으로 transaminase 상승, 빌리루빈 상승, 발진 등이 있으며, 다른 azole 계 약물에서는 볼 수 없는 특징적인 부작용으로 시각 이상(photophobia, blurred vision 등)과 광과민반응(photosensitivity)이 있다. 이들 부작용은 약물을 중단하여야 할 만큼 심각한 것은 아니며 영구적인 장애를 일으키는 것도 아니다. 그러나 신생아 망막에 대한 영향을 알 수 없고, 신생아를 대상으로 연구된 바가 없기 때문에 신생아에서의 사용은 신중하게 고려하여야 한다²⁷⁾.

Voriconazole은 aspergillosis 치료에 amphotericin deoxycholate 보다 우수한 치료 효과를 보였다. 392명의 invasive aspergillosis 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 완전 또는 부분 반응의 비율은 각각 50%와 30%로 voriconazole로 치료한 군이 높았으며, 생존율 또한 voriconazole 치료군이 높았다²⁸⁾. *Candida*에 의한 침습성 감염증 치료에 있어서도 치

Table 5. Preferred Pediatric Dosing of Approved Systemic Antifungal Agents⁵⁾

Drug class	Antifungal drug	Preferred adult dosing	Preferred pediatric dosing	Pediatric dosing comments
Polyene	Amphotericin B deoxycholate (Fungizone)	1–1.5 mg/kg/d	1–1.5 mg/kg/d	Children generally can tolerate higher doses than adults
	Amphotericin B lipid complex (Abelcet)	5 mg/kg/d*	5 mg/kg/d	
	Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil; Amphotec)	5 mg/kg/d*	5 mg/kg/d	
	Liposomal amphotericin B (AmBisome)	5 mg/kg/d*	5 mg/kg/d	
Pyrimidine analogue	5-Fluorocytosine (Ancobon)	150 mg/kg/d divided q6h	150 mg/kg/d divided q6h	Use caution with large oral volume for neonates
Triazole	Fluconazole (Diflucan)	100–800 mg/d; 3–6 mg/kg/d	6–12 mg/kg/d	Dose higher in children due to shorter half-life; neonates require further special dosing
	Itraconazole (Sporanox)	200–400 mg/d	2.5–5 mg/kg/dose bid	Dosing BID preferred in children
	Voriconazole (Vfend)	Load: 6 mg/kg/dose bid × 1 d Maintenance: 3–4 mg/kg/dose bid	Load: 6 mg/kg/dose bid × 1 d Maintenance: 4–8 mg/kg/dose BID [†]	Linear pharmacokinetics in children; exact pediatric dose not yet determined, but believed to be greater than adult dosing
	Echinocandin Caspofungin (Cancidas)	Load: 70 mg qd × 1 d Maintenance: 50 mg qd	Load: 70 mg/m ² QD × 1 d Maintenance: 50 mg/m ² qd	Dosing for hepatic insufficiency in children is 35 mg/m ² qd, similar to the adult decrease to 35 mg qd

* Abelcet is officially recommended at 5 mg/kg/d; Amphocil, at 3–5 mg/kg/d; and AmBisome, at 1–5 mg/kg/d. Most clinical data have been obtained with the use of these preparations at 5 mg/kg/d, and most clinicians use and prefer this higher dosing.

[†] Suggested dosing by the author; exact pediatric dosing for voriconazole not yet determined.

료 성공률은 amphotericin B와 비슷하였다⁵⁾. 호중구 감소증이 있으면서 발열이 지속되는 환자를 대상으로 경험적 항진균제로 voriconazole과 liposomal amphotericin B를 각각 투여한 연구²⁹⁾에서 치료 성공률은 비슷하였으나, voriconazole 치료군에서 진균에 의한 돌발 감염이 적게 발생하였고, 약제 투여와 연관된 부작용 및 신독성의 발생 빈도도 낮았다.

Walsh 등³⁰⁾은 기존의 항진균제에 반응하지 않아서, 또는 기존의 항진균제에 대한 이상 반응으로 더 이상 약물을 사용할 수 없거나, 확립된 치료제가 없는 진균 감염증을 가진 58명의 소아를 대상으로 voriconazole을 투여하여 안정성과 효과를 평가하였다. 대상 환자의 연령은 9개월에서 15세였으며 58명 중 42명은 aspergillosis였다. 평균 치료 기간은 93일이었고, 치료 종료시에 25명(45%)은 완전 또는 부분 반응을 보였고, 25명은 치료 실패하였고, 4명은 voriconazole 투여와 연관된 이상 반응으로 치료를 중단하였다. 현재까지의 연구 결과를 종합해보면 voriconazole은 신생아를 제외한 모든 연령에서 invasive aspergillosis의 치료에 더 나은 선택일 수 있다.

Echinocandins

Echinocandins는 기존의 항진균제와는 전혀 다른 새로운 계열의 항진균제이다. 진균 세포벽 합성에

관여하는 1,3- β -D-glucan synthase를 비경쟁적으로 억제하여, 진균 세포벽의 필수 성분인 glucan이 감소하여 진균은 삼투성 손상(osmotic lysis)에 취약하게 된다^{5, 6)}. Echinocandin은 *Candida*에 대해서는 살균 효과를, *Aspergillus*에 대해서는 정균 효과를 나타낸다. Echinocandins는 cytochrome enzyme system에서 대사되지 않기 때문에 azole 계와는 달리 약물 상호 작용이 적다⁵⁾.

1. Caspofungin

Echinocandins 계 항진균제 중에서 유일하게 FDA 공인된 약제이다. 실험실에서 *Candida*와 *Aspergillus*에 우수한 효과를 보인다. 경구로 복용시 흡수가 되지 않기 때문에 주사제만 있다. 성인에서 이 약제의 반감기는 12~16시간으로 하루에 한번 투여할 수 있다.

1,3- β -D-glucan은 진균의 세포벽에만 존재하고, 포유류에는 존재하지 않기 때문에 caspofungin은 부작용의 발현이 적다. 알려진 신독성이나 골수 독성(myelotoxicity)은 없다. Tacrolimus와 같이 투여하면 tacrolimus의 혈청 농도가 20% 정도 감소하지만, caspofungin의 농도는 변하지 않는다. Cyclosporin과 같이 투여하면 caspofungin의 농도가 약 35% 상승하지만, cyclosporin의 농도에는 영향을 주지 않는다^{5, 6)}.

Caspofungin은 침습성 칸디다증, 특히 칸디다 혈류감염증의 치료에 있어 amphotericin B와 유사한 치료 효과를 보였다. 침습성 칸디다 감염으로 진단된 224명의 성인을 대상으로 한 연구³¹⁾에서 caspofungin의 치료 성공률은 73.4%, amphotericin B는 61.7%이었다. 사망률은 비슷하였으며 약물과 관련된 이상 반응은 amphotericin B군이 높았다.

기존의 항진균제에 반응하지 않거나 약제의 신독성으로 약제를 더 이상 사용할 수 없는 침습성 아스페르길루스증 환자 56명을 대상으로 caspofungin을 구조요법(salvage therapy)으로 사용한 연구에서 40%에서 만족할 만한 치료 효과를 보였다⁵⁾.

중성구 감소증과 지속적인 발열이 있는 환자 1,095명을 대상으로(16~83세) 556명에게 caspofungin을 539명에게는 liposomal amphotericin B를 투여하여 경험적 항진균제 투여의 효과를 평가하였다. 치료 성공률은 caspofungin 군이 33.9%, liposomal amphotericin B는 33.7%이었다. 치료 시작시에 진균 감염이 있었던 경우, 치료 성공률은 caspofungin 군이 51.9%, liposomal amphotericin B 군은 25.9%로 caspofungin의 치료 효과가 더 우수하였다. 돌발 감염의 빈도는 양 군에서 비슷하였다. Caspofungin 군에서 신독성, 약제 투여와 연관된 이상 반응의 빈도는 유의하게 낮았다³²⁾.

2~17세의 중성구 감소증과 발열이 있는 소아 39명을 대상으로 caspofungin의 안전성과 약역학을 조사한 연구에서, 1 mg/kg의 용량은 성인의 50 mg/day 투여시 보다 약물 농도가 낮았으며, 50 mg/m²/day(Max. 70 mg/day)로 투여했을 때 성인의 50 mg/day와 비슷하였다. 약물 투여 동안 약제와 관련된 중증 이상 반응은 발생하지 않았다³³⁾.

소아에서 침습성 진균 감염증의 치료에 있어 caspofungin의 효과에 대한 자료는 증례 보고 정도만 있으며, 3~24개월의 소아를 포함하는 다기관 참여 연구는 진행 중에 있다²⁷⁾.

참 고 문 헌

- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncologic patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:135-40.
- Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillus in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29:1210-9.
- Willia J, Steinbach MD. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:895-915.
- Wingard JR, Leather H. A new era of antifungal therapy. *Bio Blood Marrow Transplant* 2004;10:73-90.
- 백경란. Amphotericin B. 대한감염학회. 항생제의 길잡이 개정판. 광문출판사 2000:322-8
- Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships in vitro and in vivo. *Pharmacotherapy* 2001;21:133S-48S.
- 김우주. Azoles. 대한감염학회. 항생제의 길잡이 개정판. 광문출판사 2000:329-36.
- Anak S. Safety and efficacy of ambisome in patients with fungal infections: a post marketing multicentre surveillance study in Turkey. In: Focus on fungal infections 14. New Orleans: Imedex; 2004 [Abstract 2].
- Dismukes WE. Introduction to antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2000;30:653-7.
- Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27: 603-18.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-96.
- Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B products. *J Anti-*

- microb Chemother 2003;52:663-7.
- 15) Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000;38:335-47.
- 16) William E. Dismukes. Introduction to Antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000;30:653-7.
- 17) Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increased in *Candida Krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-6.
- 18) Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2005;43:2729-35.
- 19) Chamilos G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-resistant disseminated *Paecilomyces variotii* infection in a neutropenic patient with leukaemia on voriconazole prophylaxis. *J Infect* 2005;51:e225-8.
- 20) Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:325-9.
- 21) Huttova M, Hartmanova I, Kralinsjy K, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole :report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1012-5.
- 22) Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, Wainer S, Muwazi F, Hahn D, Gous H, De Villiers FP. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia : a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1107-12.
- 23) Long SS, Stevenson DK. Reducing candida infections during neonatal intensive care : management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005;147:135-41.
- 24) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice Hg, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999;105:901-11.
- 25) Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ. Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:921-2.
- 26) Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single-or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2166-72.
- 27) Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:484-9.
- 28) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *Engl J Med* 2002;347:408-15.
- 29) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *Engl J Med* 2002;346:225-34.
- 30) Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghanramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-8.
- 31) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
- 32) Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
- 33) Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-45.