전신성 항진균 요법

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 감염내과학교실

우준희 · 정두련 · 류지소

=Abstract=

Systemic Antifungal Agents

Jun-Hee Woo, Doo Ryeon Chung and Jiso Ryu

University of Ulsan, College of Medicine, Department of Internal Medicine
Asan Medical Center, Seoul, Korea

There is an increasing tendency of systemic fungal infection because of increse in the number of immunocompromised patients such as the patients receiving anticancer chemotherapy or organ transplant. The frequency of systemic fungal infection is problematic, since it is often difficult for clinicians to manage the patients with fungal infection. Amphotericin B was one of the representative antifungal agent for the systemic antifungal infection even though it has many kinds of adverse reactions for instance nephrotoxicity, electrolyte imbalance, etc. Therefore ketoconazole, fluconazole, and itraconazole were developed and prescribed with effect. Because of increase in the number of resistant strains of *Candida, Fusarium* or *Trichosporon* nowadays, as for azole antifungal agents there were something to be desired. Other new antifungal agents with fungicidal effect under development include polyoxins, echinocandins and pradimicin.

[Kor J Med Mycol 2(2): 110-122]

Key Words: Systemic antifungal agents

서 론

전신성 항진균 요법은 1950년대에 amphotericin B의 도입과 함께 시작되었다. Amphotericin B는 현재까지도 많은 종류의 진균에 대해서 가장 효과적인 항진균제이지만[1] 인체에 미칠 수 있는 독성 때문에 그 사용에 제약이 있어 항진균 효과가 우수하면서 독성도 적은 항진균제를 개발하기 위한 노력이 계속되었다. 1960년대 이후 azoles이 등장하였으나 본격적으로 광범위하게 이용되기 시작한 것은 1990년대에 triazoles이 개발되면서부터 이다[1~6].

항암화학요법 후 호중구감소증을 보이는 환자[7], 장기이식 후 면역억제제를 투여 받는 환자, 인면역결핍바이러스 (HIV, human immunodeficiency virus) 감염자, 인공기관이나 혈관내 도관을 가진 환자, 광범위 항균제나 스테로이드를 투여 받는 환자, 비경구적 영양을 시행받는 환자, 혹은 복막투석이나 혈액투석 환자가 증가함에 따라서 전신성 진균증의 발생이 증가하고 있어 항진균 요법의 중요성은 점점 커지고 있을 뿐 아니라 현재 사용되고 있는 항진균제에 내성을 보이는 진균에 의한 기회감염의 발생이 증가하고 있어 치료의 큰 문제가 되고 있다[5~7].

전신성 진균감염증은 진단이 쉽지 않고, 진균증의 진단이 된 경우라 하더라도 진균에 대한 감수성검사가 복잡하고 어렵기 때문에 치료 또한 쉽지 아니하다[1~4]. 예를 들면 기회감염성 진균감염증의 경우 광범위 항균제를 경험적으로 투여

†별책 요청 저자: 우준희, 138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 감염내과학교실

하였음에도 불구하고 반응이 시원하지 못한 소위 호중구감소성 불명열이 병발되어 경험적으로 전신성 항진균제를 처방하여야 하는 경우가 드물지 않으나 우리나라에서 20%의 효과가 관찰되었다[7]. 1956년에 개발된 amphotericin B가 여전히 표준 (gold standard) 요법으로 자리잡고 있는 중증전신성 진균감염증의 치료는 세균에 대한 항균요법보다 뒤져 있기 마련이다[3]. 발전이 더딘 이유로는 첫 번째 진균이 인체나 포유동물에서처럼 진핵세포 (eukaryotes)로 구성되어 있어 단백형성, DNA, RNA생성을 억제하는 항진균제는 진핵세포에 영향을 주어 독성을 유발할 가능성이 증대되었기 때문이다. 또한 치명적 진균감염증의 발생률이 그다지 높지 아니하여 제약기업의 항진균제 개발에 대한 투자의 우선 순위에서 뒤쳐졌기 때문이었다[8]. 그러나 지난 10여년 동안 항진균제의 개발에 박차가 가해지고 새로운 항진균제가 등장하고 있는 중이다.

저자들은 현재 사용되고 있는 항진균제의 특성과 이용 범위를 알아보고 최근 문제가 되고 있는 항진균제에 대한 내성 및 전신성 진균증에서의 항진균 요법의 최신지견, 그리고 새로운 항진균제의 개발 실태에 대해서 정리해 보고자 한다.

전신성 항진균제의 특성 및 이용

1. Polyenes

*Streptomyces species*에 의해 만들어지는 polyenes 항생제는 살진균 작용을 보이고 매우 광범위한 작용범위를 갖는 항진균제로서 진균의 원형질막에 있는 ergosterol과 결합하여 막의 파열을 초래하고 투과성을 증가시켜 세포질 성분이 누출되게 함으로써 세포를 죽게 한다 (Table 1)[9]. 또한 산화적 손상에 의해서도 살진균 작용을 보인다고 하는 증거가 있다[10].

가장 널리 이용되는 amphotericin B (Fig. 1)는 포유류 세포에서의 cholesterol보다 진균의 세포막에 있는 ergosterol에 대해서 더 큰 친화성을 가지고 있다[11]. 그러나 이러한 선택성은 상대적인 것이어서 고농도의 amphotericin B를 투여하면 포유류 세포막에 있는 cholesterol에도 결합하여 세포의 파괴를 초래하게 된다[12]. 따라서 수많은 부작용이 발생할 수 있는데 정맥주입과 관련된 발열, 오한, 경직과 같은 부작용은 흔하게 발생하며 이러한 경우 대개는 대증치료를 병용하면서 amphotericin B의 투여를 계속할 수 있다. 하지만 고질소혈증, 신세뇨관성 산증, 요농축 기능의 장애 및 이에 따른 전해질 불균형이 발생할 수 있고 이로 인해 amphotericin B의 용량을 줄이거나 투약을 중단해야 하는 경우가 종종 있다. 이러한 amphotericin B의 급성 및 만성 부작용은 리포좀 (liposomes), 지질 복합체, 콜로이드분산 (colloidal dispersion)과 같은 새로운 제형의 사용으로 감소시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다[13~16].

Amphotericin B 지질 제형의 사용은 침습성 진균감염이 있으면서 amphotericin B의 용량을 제한하는 신부전증이 있는 환자, amphotericin B의 투여에 견디기 어려워하는 환자, amphotericin B deoxycholate의 투여에도 불구하고 점점 진행하는 진균감염 (특히 침습성 아스페르길루스증)의 경우에 고려할 수 있다[17]. 하지만 일차적인 치료약제로 사용될지에 대해서는 임상시험이 더 필요한 상태이다.

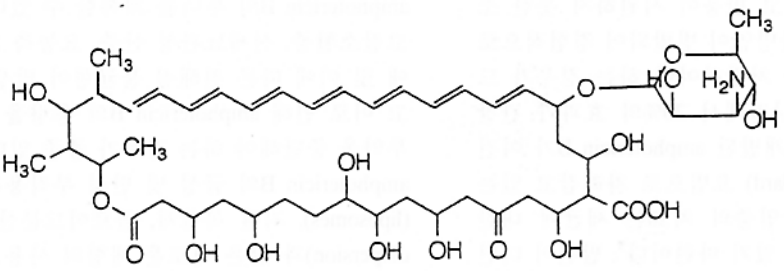
Polyenes에 대한 내성의 발현 기전으로는 막지질 (membrane lipids)의 변형 특히 sterol의 변화와 관계가 있는데, 다음으로 phospholipids의 변화가 유발되어 내성이 발현되거나 catalase의 활성도 증가로 인한 산화력에 의한 손상 (oxidative damage)이 발생되어 감수성이 감소하는 것을 들 수 있다.

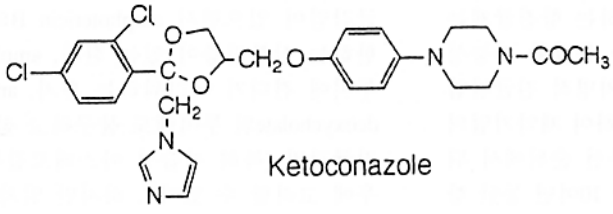
Amphotericin B에 대한 내성은 *Candida lusitaniae*를 제외한 대부분의 칸디다에서는 아직 드물지만 *Trichosporon*과 *Fusarium*과 같이 최근 증가하고 있는 병원내 진균에서는 흔하게 나타나고 있다.

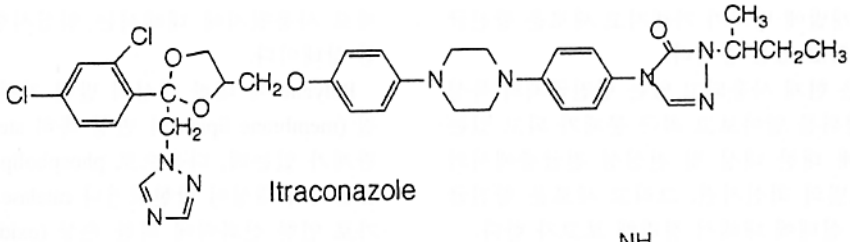
2. Azoles

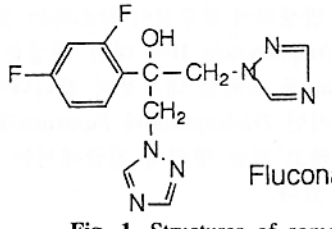
1960년대 말에 개발된 azole 유도체는 합성체로서 1990년대에 들어와 fluconazole, itraconazole과 같은 triazole (Fig. 1)의 등장과 함께 그 이용이 크게 늘고 있는 항진균제이다. 이들은 azole 고리에 두 개 혹은 세 개의 질소를 가지는지에 따라서 imidazoles 혹은 triazoles로 분류되고 있다. 대부분의 효모와 사상 진균 (filamentous fungi)에 대해 광범위한 정진균성을 가지고 있는데 그 작용기전으로는 cytochrome P-450 효소인 14α-sterol demethylase (P-450$_{DM}$)에 의해 촉매되는 산화반응인 C-14 탈메틸화 단계에 작용하여 ergosterol 생합성을 방해한다 (Table 1)[3,4,6,18].

Azole 항진균제의 투여시 일반적으로 심한 독성 (Table 2)은 보이지 않으나 드물게 치명적인 간









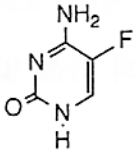


Fig. 1. Structures of some antifungal agents used systemically.

독성이 주로 ketoconazole의 경우에 보고된 바 있고 포유류 세포의 스테로이드 호르몬 합성에 관여하는 cytochrome P-450 의존성 효소들을 억제하는 특성 때문에 testosterone과 glucocorticoid의 결핍을 초래해 각각 여성형유방과 부신기능부전과 같은 부작용이 발생할 수도 있다[19].

Fluconazole은 주로 크립토코쿠스 감염과 칸디다 감염의 치료에 이용되어 왔는데 다양한 종류의 칸디다 감염에 대하여 폭넓게 이용되고 있으며 크립토코쿠스 뇌막염의 경우에는 amphotericin B보다 치료성적에 있어서 뒤지는 결과를 보여[20,21] 현재는 amphotericin B로 2주간 치료한 뒤 fluconazole로 2 개월 이상 유지요법을 시행하는 방법이 권장되고 있다[22,23].

Fluconazole이 가장 많이 이용되는 용도 중의 하나는 중증의 진균감염의 위험도가 높은 환자에서의 예방적 투여이다. 골수이식 환자에서 국소성 및 전신성 진균감염의 발생을 감소시키고[24,25] 백혈병 환자의 국소성 진균감염을 감소시켰다[26]. 또한 AIDS 환자에서 아구창의 반복성 발생을 예방하기 위해 자주 이용되어 왔는데[27] 이러한 빈번한 예방적 사용은 최근 문제가 되고 있는 azoles에 대한 내성을 야기하는 중요한 요인 중의 하나일 것으로 생각되고 있다[28]. 실제로 HIV 감염자의 점막 칸디다증의 가장 흔한 원인인 *Candida albicans*에서 fluconazole에 대한 내성이 나타나고 있으며[29,30] 다른 *Candida species*와 *Cryptococcus neoformans*[31]에서의 fluconazole에 대한 내성

Table 1. Mechanisms of action of systemic antifungal agents

Compound	Mechanism of action
Polyenes Amphotericin B	Interaction with ergosterol, disruption of the cytoplasmic membrane
Azoles Ketoconazole Fluconazole Itraconazole	Interaction with cytochrome P-450; inhibition of C-14 demethylation of lanosterol; ergosterol depletion, accumulation of aberrant sterols
Allyamines Terbinafine	Inhibition of oxidosqualene cyclase; ergosterol depletion, accumulation of squalene oxides
Nucleoside analog 5-FC	Deamination to 5-FU; miscoding by conversion to triphosphate, and incorpor-ation into RNA inhibition of DNA synthesis by thymidylate synthetase inhibtion

도 보고되고 있다[28,31].

Itraconazole의 경우에는 기회감염성 진균감염에 대한 임상연구가 비교적 적은 편으로서 아스페르길루스증 환자 중에서 amphotericin B의 투여를 견딜 수 없거나 치료 실패하는 경우에 2차적 치료로서 itraconazole을 사용하도록 FDA에서 공인한 바 있다[22]. 칸디다증과 크립토코쿠스 감염과 같은 다른 기회감염의 치료에서의 itraconazole의 역할에 대해서는 잘 규명되어 있지 않은데, 점막피부 칸디다증의 치료에 있어서는 효과적이지만 다른 유형의 칸디다증의 치료에 있어서는 보고된 바가 별로 없다[32,33]. 한편 활성이 있는 약 성분이 소변에서는 발견되지 않기 때문에 진균성 요로감염에는 사용되지 않는다.

크립토코쿠스 뇌막염의 치료에서 유지요법으로 fluconazole과 itraconazole을 비교한 임상시험이 수행되었는데 일부 보고에서는 효과에 차이가 없었으나[34] 다른 보고에서는 fluconazole이 더 우수한 것으로 보고되어[35] 현재로서는 크립토코쿠스 뇌막염의 유지요법에 있어서 itraconazole은 2차 약제로 고려해야 할 것으로 생각된다.

Fluconazole과 itraconazole이 광범위하게 많이 이용되어 온 이유 중의 하나는 투여하기 쉽고 독성 작용이 적다는 것이다. 그러나 이들도 여러 가지 단점을 가지고 있다. 즉, itraconazole의 경우 흡수에 문제가 있을 수 있어 위의 산도를 감소시키는 약제를 함께 투여하면 itraconazole의 흡수가 감소할 수 있다. 한편 이들은 cytochrome P-450 의존성 효소들에 의해 대사되기 때문에 약물간의 상호작용을 초래하는 일이 흔하고[36] 이로 인해 치명적일 수도 있다.

3. Flucytosine

Flucytosine (5-FC)은 fluorinated pyrimidine (Fig. 1)으로서 *Cryptococcus neoformans*와 *Candida*와 *species*에 대해 항진균작용을 보이는 항진균제이다.

작용기전을 살펴보면 5-FC는 cytosine permease에 의해 진균세포내로 들어간 후 5-fluorouracil로 탈아미노화되고 5-fluorouridine triphosphate로 전환된 다음 RNA 내로 결합되어 miscoding을 초래한다 (Table 1)[37]. 포유류 세포에서는 cytosine deaminase의 활성도가 매우 작거나 없기 때문에 비교적 독성을 보이지 않는다.

크립토코쿠스 감염이나 칸디다증에 대해서 flucytosine 단독으로 투여할 경우에는 치료 도중에 약제내성이 자주 발생하여 치료실패의 중요한 원인이 된다고 알려졌다[38]. 따라서 주로 크립토코쿠스 뇌막염이나 파종성 칸디다증에서 amphotericin B와 병용하여 사용되고 있다[39]. 최근에는 크립토코쿠스 뇌막염에 대한 치료로 fluconazole과 5-FC의 병용요법에 대한 보고도 된 바 있다[40].

부작용으로는 골수기능을 억제하여 백혈구감소증이나 혈소판감소증을 유발할 수 있다 (Table 2)[38].

주요 전신성 진균증에서의 항진균 요법

1. 칸디다증 (Candidosis)

칸디다는 입원환자에서 국소성 및 전신성 감

Table 2. Adverse effects of antifungal agents

Amphotericin B	Anorexia, nausea, vomiting, headache, thrombophlebitis nephrotoxicity, hypokalemia, hypomagnesemia, anemia, fever, chills, myalgia, hypotension
5-Flucytosine	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, increased liver enzymes
Itraconazole	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, skin rash, headache, dizziness, somnolence, hypertension, hypokalemia, albuminuria, hypertriglyceridemia, transient increase of liver enzymes
Fluconazole	Nausea, headache, skin rash, abdominal pain, vomiting, diarrhea, alopecia, transient increase of liver enzymes

Table 3. Susceptibility to fluconazole of bloodstream isolates of *Candida* species from nonneutropenic patients

Candida species isolated	MIC_{50} (μg/mL)
C. albicans	0.25
C. tropicalis	1.0
C. parapsilosis	1.0
C. glabrata	16
C. krusei	32

염을 야기할 수 있는 병원균으로서 심한 면역저하환자 뿐 아니라 중증의 면역적격환자에서도 중요한 병원성 병원균으로 알려져 있다[41,42]. 병원성 칸디다혈증의 발생률은 1980년에서 1989년에 이르는 동안 매우 크게 증가하였고[43] 이러한 경향은 1990년대에도 계속되고 있다. 한편 칸디다혈증과 혈행성 파종성 칸디다증의 가장 흔한 원인균이었던 *Candida albicans* 외에 *Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida krusei, Candida lusitaniae*에 의한 감염 발생률이 점차 증가하고 있는 추세를 보이고 있다[44~50]. *C. albicans* 외 다른 균종에 의한 감염 발생이 증가하는 요인으로 fluconazole과 같은 항진균제에 의한 선택적 압력으로 인해 감수성이 더 낮은 균종이 선택되었다는 근거를 제시하고 있다[44~46].

호중구 감소증이 동반되지 않은 혈행성 칸디다증의 치료에 있어서 amphotericin B는 수십 년간 중추적인 역할을 해 왔다. 그러나 amphotericin B의 급성 및 만성 독성으로 인해 치료는 만족스럽지 못하였다[51].

Fluconazole에 대한 *Candida* species의 감수성은 종에 따라 차이를 보이며 (Table 3) *C. glabrata*나 *C. krusei*는 다른 종에 비해 더 높은 최소억제농도 (MIC, minimal inhibitory concentration)가 관찰되었다[52].

하지만 최근 항진균제의 감수성 검사의 발달에도 불구하고 각 환자에서 치료를 선택하는데 지침이 될만한 표준 방법은 현재 존재하지 않으며 감수성 검사의 결과와 치료성적과의 연관에 대한 자료는 제한적이고 논의의 여지가 있는 상태이다[53].

여러 소규모의 후향적 연구에서 중증의 칸디다 감염에 대해 fluconazole을 투여하였을 때 60~100%의 반응률을 보여 왔다[54~56]. 한편 최근 fluconazole과 amphotericin B를 비교하는 전향적 무작위 다기관 연구들의 결과를 보면 혈행성 칸디다증의 치료시 fluconazole도 amphotericin B만큼 효과적임을 보여주고 있다[57,58]. 그러나 fluconazole은 정진균적이고 일부 *Candida* species에 대하여는 제한된 항진균 작용만을 보이기 때문에 혈행성 칸디다증의 치료에 이를 사용하는 것에 대해서는 많은 논란이 있다[59].

따라서 고위험 환자에서의 높은 이환률과 사망률 및 *C. albicans* 외의 다른 *Candida* species에서의 fluconazole과 amphotericin B에 대한 일정치 않은 감수성 (예를 들어 *C. krusei*와 *C. glabrata*의 fluconazole에 대한 낮은 감수성 혹은 내성, *C. lusitaniae*의 amphotericin B에 대한 내성) 등을 고려할 때 환자가 어떠한 위험군에 속하는지, 그리고 어떤 *Candida* species인지에 따라서 적절한 항진균요법을 선택하는 것이 바람직하다[60].

호중구감소증이 동반된 환자에서의 혈행성 칸

디다증에서의 amphotericin B와 fluconazole 치료 성적에 대한 자료는 제한적이며 이들에 대한 항진균 요법의 성공 여부는 거의 대부분 골수기능 억제로부터의 회복과 관련되어 있다.

혈행성 칸디다증의 적정 치료 기간은 아직 분명하게 정해지지는 않았으나 고위험군의 환자에서는 감염을 시사하는 모든 증상과 징후가 소실되고 나서 10~14일 더 치료하는 것이 좋다고 제시된 바 있다[60].

2. 크립토코쿠스 뇌막염

크립토코쿠스 뇌막염은 후천성면역부전증 환자에서 주로 발생하는 중요한 기회감염 중의 하나이며 HIV 음성 환자에서도 발생할 수 있는 감염으로서 *Cryptococcus neoformans*에 의해 발생하며 높은 사망률을 보이는 질환이다.

1980년대 말까지 표준 치료법은 amphotericin B 단독치료 혹은 amphotericin B와 5-fluorocytosine의 병용요법이었으나[61] 비교적 높은 실패율과 많은 부작용 및 장기간의 정맥주사의 불편함 등이 문제가 되었다. 따라서 1990년대에 들어와 후천성면역부전증 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염의 초기치료로서 fluconazole 혹은 itraconazole과 amphotericin B을 비교한 전향적 무작위 임상시험이 수행되었다[20,21,62]. 그러나 이 임상시험들에서 triazoles의 임상적 혹은 미생물학적 반응률은 50%를 넘지 못했으며 사망률도 7~29%이었다. 이 가운데 2개의 소규모 임상시험[20,21]에서의 amphotericin B에 대한 반응률은 80~100%로서 triazoles보다 더 좋은 치료성적을 나타내었다. 하지만 가장 큰 규모의 다른 임상시험[62]에서는 amphotericin B와 fluconazole간에 반응률의 차이를 보이지 않았다. 이 경우 amphotericin B의 반응률이 다른 임상시험보다 낮았던 이유로서 많은 대상환자들에서의 amphotericin B의 부적절한 용량이 지적되었다. 한편 총 미생물학적 반응률은 비록 amphotericin B와 fluconazole간에 차이가 없었지만 뇌척수액 소견은 amphotericin B로 치료한 군에서 더 빠른 속도로 호전되어 amphotericin B의 우월성이 언급되었다.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) and AIDS Clinical Trials Group (ACTG)에서는 크립토코쿠스 뇌막염의 치료시 초기 2주 동안에는 amphotericin B 단독 혹은 amphotericin B와 flucytosine의 병용요법으로 치료하고 이후 8주간 고용량의 fluconazole 혹은 itraconazole로 치료하는 임상시험에 착수하였다[34]. 이의 예비적 분석 결과에 따르면 사망률이 8% 미만으로서 이전의 임상시험보다 좋은 결과를 보였으며 amphotericin B로 초치료한 후 유지요법으로서 fluconazole을 사용한 군과 itraconazole을 사용한 군간에 치료성적에 차이가 없었다고 하였다. 그러나 역시 후천성면역부전증 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염의 유지요법으로서 itraconazole과 fluconazole을 비교한 다른 임상시험[35]에서는 재발의 방지 면에서 fluconazole이 itraconazole보다 더 우세한 결과를 보였다.

또한 이태리의 임상시험[63]에서도 후천성면역부전증 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염에 대하여 초기 치료로 2주간 amphotericin B를 사용하고 이후 fluconazole이나 itraconazole로 유지요법을 시행하였는데 94%에서 치료에 반응하여 좋은 성적을 보였다.

이러한 결과들에 의거하여 후천성면역부전증 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염에 대한 치료로 초기 2주간은 amphotericin B (0.7 mg/kg · day)와 flucytosine를 병용 투여하고 이후 8~10주 동안 fluconazole (400 mg daily)을 투여하는 방법이 권장되었다[23].

한편 HIV 음성 환자에서의 크립토코쿠스 뇌막염의 치료에 대한 전향적 다기관 임상시험은 아직 보고된 바가 없다.

크립토코쿠스 뇌막염에 대해 이와 같은 치료방법 외에도 amphotericin B의 지질 복합체와 같은 다른 제형, 고용량의 fluconazole, 병용요법 등의 효과에 대한 임상연구가 진행되고 있다.

3. 아스페르길루스증 (Aspergillosis)

침습성 아스페르길루스증은 치명적인 진균감염의 흔한 원인 중의 하나로서 *Aspergillus* species에 의해 발생하며 심한 호중구감소증, 골수 이식, 장기이식, 스테로이드의 복용, 당뇨병, 알코올 중독, 후천성면역부전증 등과 관련되어 비교적 흔히 발생할 수 있는 감염이다[64].

침습성 아스페르길루스증의 치료는 지금까지 대부분 amphotericin B에 의존하여 왔으며[64,65] 호중구감소증 환자에서 발생한 폐 아스페르길루스증에 대한 고용량 (1.0~1.5 mg/kg/day)의 amphotericin B의 사용은 이 환자군에서의 사망률을 감

Table 4. Fungi reported to cause uncommon invasive mycoses in patients with AIDS

Absidia corymbifera	*Prototheca wickerhamii*
Alternaria alternata	*Pseudallescheria boydii*
Aureobasidium pullulans	*Rhinocladiella atrovirens*
Bipolaris species	*Rhizopus species*
Blastomyces dermatitidis	*Rhizopus arrhizus*
Chrysosporium parvum var. crescens	*Rhodotorula rubra*
Cunninghamella bertholletiae	*Saccharomyces cerevisiae*
Curvularia species	*Scedosporium prolificans*
Fusarium species	*Schizophyllum commune*
Fusarium moniliforme	*Sporobolomyces salmonicolor*
Penicillium decumbens	*Sporothrix schenckii*
Penicillium marneffei	*Torulopsis glabrata*
Paracoccidioides brasiliensis	*Trichosporon beigelii*

소시키는데 크게 기여하였다[66]. 하지만 amphotericin B에 대한 총 반응률은 치료기간에 관계없이 대략 30~35% 정도로 보고되었다[67].

Itraconazole은 실험실내[68] 및 동물 모델[67]에서 *Aspergillus*에 대해서 뛰어난 항균력을 보인 바 있다. 이에 근거하여 미국의 Mycoses Study Group[66]에서는 침습성 아스페르길루스증에서의 itraconazole의 효능을 알기 위한 임상연구를 수행하였는데 반응률은 39%로서 amphotericin B에서와 비슷한 결과를 보였으며 침습성 아스페르길루스증의 차선의 치료로 제시되었다.

새로운 진균에 의한 기회감염

관혈적인 수술 조작, 인공기관의 삽입, 면역억제제의 사용 등이 증가하고 후천성면역부전증 환자가 증가함에 따라 피부사상균 (dermatophytes)과 *Candida* species, *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Aspergillus* species, *Cryptococcus neoformans* 등과 같은 진균에 의한 감염이 임상적으로 흔한 문제가 되었고 따라서 이러한 진균감염의 진단, 예방, 및 치료에 관한 많은 지침이 제시되어 왔다.

그러나 진균종의 수는 100,000~200,000 개 정도로 추정되고 있고 매년 1,500 개 이상의 새로운 종이 기술되고 있다[69]. 이들 중 270여종이 인체에서 감염을 유발하는 것으로 알려졌으며[70] 면역저하환자에서 앞으로 더 많은 진균이 감염을 일으키게 될 것은 분명한 일이다.

Table 4에서는 후천성면역부전증 환자에서 침습성 감염을 일으키는 것으로 알려진 흔하지 않은 진균의 예를 보여주고 있다[71].

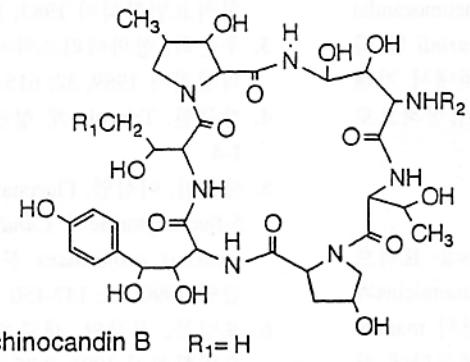
병원내 진균감염의 원인균의 종류를 살펴보면 주종이 점차 새로운 진균 쪽으로 변화되어 가고 있는데 즉, 이전에는 진균혈증이나 진균뇨 (funguria)의 원인이 대부분 *C. albicans*에 의한 것이었으나 최근에는 *C. albicans*에 의한 경우는 많이 감소하여 한 보고에서 50% 미만으로 조사된 바 있다[59]. 이러한 변화는 항균제의 광범위한 사용, 정맥내 도관 사용 및 정맥주입, azoles의 사용, HIV 감염의 전파 등에 기인하는 것으로 생각된다[69].

이와 같이 친숙하지 않은 여러 가지 진균에 의한 기회감염이 증가하고 있는 시점에서 이들의 진단과 치료에 대한 활발한 연구가 필요하겠다.

새로운 항진균제의 개발

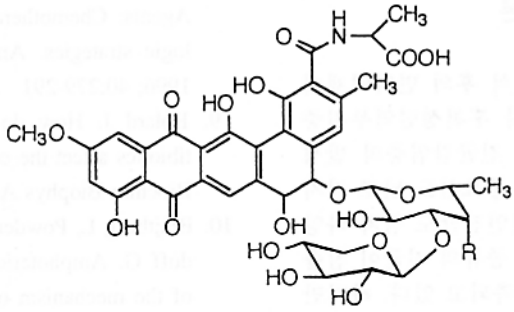
포유류의 세포에는 존재하지 않는, 진균의 구조물이나 기능을 표적으로 하는 새로운 항진균제의 개발이 진행되고 있다. 그 중에서도 진균의 세포벽을 표적으로 하는 항진균제 개발이 현재 가장 기대가 되고 있는 분야 중의 하나이다.

진균의 세포벽은 포유류의 세포에는 존재하지 않으면서 진균에게는 필수적인 구조물이어서 새로운 항진균제 개발의 좋은 표적이 되고 있다[72]. 세포벽의 주요한 거대분자 성분은 chitin, β-glucan, 및 mannoproteins으로서 이 중 chitin과 β-glucan fibrils은 세포벽의 저항력과 형태를 유지하는 역할을 하고 mannoproteins은 간질성분으로서 세포벽의 유공성 (porosity)과 항원성에 기여하며[73] *C. albicans*에서는 유착에도 관여하고 있다[74].



Echinocandin B R_1= H
R_2=$CO(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$

Pneumocandin A_0 R_1=$CONH_2$
R_2=$CO(CH_2)_{12}CH_3$



Benanomycin A R = OH
Pradimicin A R = $NHCH_3$

Fig. 2. Structures of some promising antifungal prototypes.

1. Chitin

Chitin의 합성은 streptomycetes에 의해 만들어지는 nucleoside-peptide 항생제인 polyoxins과 nikkomycins에 의해 경쟁적으로 억제되며 이로 인해 진균의 격막형성 (septation)이 억제되고 삼투성 용해가 일어난다. *C. albicans* 및 의학적으로 중요한 다른 진균은 polyoxins에 내성을 보이는데 이는 세포막을 통한 운반이 잘 안되기 때문이다[75]. 따라서 이러한 펩티드 운반을 우회할 수 있도록 적절하게 polyoxin 유도체를 합성하려는 노력이 있었다[1]. 한편 chitin synthase 억제제와 glucan 혹은 ergosterol 합성 억제제간에 상승작용이 관찰되어 기대를 모으기도 하였다[76,77].

2. Glucan

Glucans은 포도당 단일 중합체로서 β-(1,3)-linked residues로 이루어진 긴 코일 모양의 사슬과 같이 배열되어 있다. 이 중합반응을 촉매하는 효소가 β-(1,3)-glucan synthase로서 이는 1970년대에 발견된 자연 산물인 papulacandins과 echinocandins에 의해 비경쟁적으로 억제된다[8]. 이 중 papulacandins은 실험실내 활성도가 *Candida* species에 국한되어 있고 생체내 활성도와는 다른 것으로 알려져 더 이상 기대를 모으지 못하고 있다[72]. 반면 echinocandins은 실험실내 및 동물 모델에서 모두 살진균 작용을 보였다[78]. 그러나 echinocandins은 작용범위가 제한되어 있어 화학적 변형을 통해 반합성 유사체를 만들게 되었다. 이 중 수용성 반

합성 유도체인 echinocandin B[79]와 pneumocandin A_0[80]는 *Candida* species, *Pneumocystis carinii* 및 다른 진균에 대해서 실험실내 및 생체내에서 기대할만한 항진균작용을 보였고 현재 임상적으로 연구가 진행되고 있다 (Fig. 2).

3. Mannoproteins

세포벽의 간질성분인 mannoproteins을 표적으로 하여 개발 중인 항진균제로 benanomicins과 pradimicins이 있다[8]. 이들은 세포 표면의 mannoproteins과 복합체를 만든 다음 주로 세포막에 작용하여 세포내 K^+의 유출을 야기시킴으로써 항진균작용을 나타낸다. Pradimicins은 동물 모델에서 크립토코쿠스증, 칸디다증, 아스페르길루스증에 대해서 항진균작용이 관찰되었다[81].

결 론

항암화학요법이나 장기이식 후의 면역억제제 투여로 인한 면역저하환자나 후천성면역부전증 환자의 증가와 함께 전신성 진균감염증의 발생률은 크게 증가하고 있고 그 중요성도 날로 커지고 있다. 또한 진균감염의 원인진균도 점차 다양해지고 있고 앞으로 더 많은 종류의 진균이 침습성 감염을 유발할 것으로 예측되고 있다. 하지만 항진균제의 개발은 아직까지 만족스럽지 못한 실정이다. Amphotericin B가 1956년에 개발된 이래 현재까지 전신성 진균감염에 있어서 그 치료의 중추적 역할을 해왔으나 그 독성이 심하고 치료실패도 흔히 나타나고 있다. 1990년대에 개발되어 매우 광범위하게 이용되어 온 triazoles도 한계를 가지고 있으며 최근 이에 내성을 보이는 균주에 의한 감염발생이 증가하고 있어 문제가 되고 있다.

따라서 인체에 대한 독성을 최소화하면서 광범위한 항진균작용을 가지는 새로운 항진균제의 개발이 시급하며 진균 동정 능력의 향상 및 신속하면서 생체와 연관성이 좋은 감수성 검사의 개발이 요구되는 현실이다.

참 고 문 헌

1. 정희영. 전신성 진균 감염증의 항균요법. 대한내과학회잡지 1974; 17: 414-417
2. 진홍상. Imidazole 유도체의 항진균작용. 대한화학요법학회지 1983; 1:18-28
3. 우준희. 항바이러스약제와 항진균제. 대한의학협회지 1989; 32: 615-622
4. 강문원. Triazole 계 항진균제. 감염 1990; 22: 1-4
5. 정윤섭, 이삼열. Fluconazole, amphotericin B 및 5-fluorocytosine의 *Candida albicans* 및 *Cryptococcus neoformans* 분리주에 대한 항균력. 감염 1990; 22: 147-150
6. 오명돈, 최강원. 새로운 항진균제. 대한화학요법학회지 1991; 9:75-80
7. 배현주, 김양수, 신형식, 백경란, 정문현, 오명돈, 최강원, 우준희. 백혈구감소증하 발열시 경험적 항진균 요법의 효과. 대한화학요법학회지 1991; 9: 81-85
8. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal Agents: Chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:279-291
9. Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties? Biochim Biophys Acta 1986; 864: 257-304
10. Brajtburg L, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of the mechanism of action. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 183-188.
11. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction. J Antimicrob Chemother 1991; 28 (Suppl. B): 27-38.
12. Butler WT. Pharmacology, toxicity, and therapeutic usefulness of amphotericin B. JAMA 1966; 195: 371-375
13. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V et al. Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B. Arch Intern Med 1989; 149: 2533-2536
14. Ringden O, Meunier E, Tollemer J et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (Ambisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother 1991; 28 (Suppl. B): 73-82
15. Meunier F. New methods for delivery of antifungal agents. Rev Infect Dis 1989; 11 (Suppl. 7): 1605-1609

16. Patterson TF, Miniter P, Dijkstra J et al. Treatment of experimental invasive aspergillosis with novel amphotericin B cholesterol sulfate complexes. J Infect Dis 1989; 159: 717-724
17. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid Formulations of Amphotericin B: Recent Progress and Future Directions. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2): S133-44
18. Hitchcock CA. Cytochrome P-450-dependent 14α-sterol demethylase of *Candida albicans* and its interaction with azole antifungals. Biochem Soc Trans 1991; 19: 782-787
19. Hanger DP, Jevons S, Shaw JTB. Fluconazole and testosterone: in vivo and in vitro studies. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 646-648
20. Larsen RA, Leal AE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS: a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 113: 183-7
21. de Gans J, Portegies P, Tiessens G et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. AIDS 1992; 6: 185-90
22. Kauffman CA. Role of Azoles in Antifungal therapy. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2): S 148-53
23. Powderly WG. Recent Advances in the Management of Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2): S119-23
24. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992; 326: 845-51
25. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171: 1545-52
26. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med 1993; 118: 495-503
27. Stevens DA, Greene SI, Lang OS. Thrush can be prevented in patients with acquired immunodeficiency syndrome and the acquired immunodeficiency syndrome-related complex: randomized, double-blind, placebo-controlled study of 100-mg oral fluconazole daily. Arch Intern Med 1991; 151: 2458-64
28. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1-8
29. Johnson EM, Warnock DW, Luker J, Porter SR, Scully C. Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 103-114
30. Millon L, Manteaux A, Reboux G et al. Fluconazole-resistant recurrent oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive patients: persistence of *Candida albicans* strains with the same genotype. J Clin Microbiol 1994; 32: 1115-1118
31. Coker RJ, Harris JRW. Failure of fluconazole treatment in cryptococcal meningitis despite adequate CSF levels. J Infect 1991; 23: 101-103 (Letter.)
32. Blatchford NR. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 565-7
33. Stein GE, Mummaw N. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 89-92.
34. Van der Horst C, the NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. Randomized double blind comparison of amphotericin B (AMB) plus flucytosine to AMB alone (step 1) followed by a comparison of fluconazole to itraconazole (step 2) in the treatment of acute cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Part 1 [abstract no I216]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemoth-

erapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995
35. Saag MS, Cloud GC, Graybill JR et al. Comparison of fluconazole vs. itraconazole as maintenance therapy of AIDS-associated cryptococcal meningitis [abstract no I218]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995
36. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994; 330: 263-72
37. Diasio RB, Bennett JE, Myers CE. Mode of action of 5-fluorocytosine. Biochem Pharmacol 1978; 27: 703-707
38. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed NewYork. McGraw-Hill. 1996: 1179
39. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. Rev Infect Dis 1992; 15: 103-1018
40. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994; 19: 741-745
41. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995; 20: 1526-30
42. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. Arch Intern Med 1989; 149: 2349-53
43. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the Unites States, 1980-1989. Am J Med 1991; 91 (Suppl 3B): 86S-89S
44. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995; 20: 115-25
45. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 1991; 325: 1274-7
46. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1847-9
47. Wingard JR, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. Ann Intern Med 1979; 91: 539-43
48. Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992; 14: 756-66
49. Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D et al. Nosocomial acquisition of *Candida tropicalis*: an epidemiol-ogic study. Am J Med 1993; 94: 577-82
50. Blinkhorm RJ, Adelstein D, Spagnuolo PJ. Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitaniae*. J Clin Microbiol 1989; 27: 236-40
51. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990; 12: 308-29
52. Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 40-4
53. Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R et al. Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against *Candida* species. J Infect Dis 1994; 170: 384-9
54. Nolla-Salas J, Leon C, Torres-Rodriguez JM, Martin E, Sitges-Serra A. Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole. Clin Infect Dis 1992; 14: 952-4
55. Graninger W, Presteril E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A. Treatment of *Candida*

albicans fungemia with fluconazole. J Infect 1993; 26: 133-46

56. Ikemoto H. A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses. Diagn Microbiol Infect Dis 1989; 12 (Suppl 4): 239S-47S
57. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994; 331: 1325-30
58. Anaissie Ej, Darwiche R, Mera J et al. A prospective randomized multicenter study comparing fluconazole to amphotericin B for nosocomial candidiasis [abstract no 808]. In: Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993
59. Price MF, LaRocco MT, Gentry LO. Fluconazole susceptibilities of Candida species and distribution of species recovered from blood cultures over a 5-year period. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1422-4
60. Uzun O, Anissie EJ. Problems and Controversies in the Management of Hematogenous Candidiasis. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2): S95-101
61. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J Infect Dis 1988; 157: 624-8
62. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992; 326: 83-9
63. de Lalla F, Pellizzer G, Vaglia A et al. Amphotericin B as primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. Clin Infect Dis 1995; 20: 263-6
64. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 413-437
65. Aisner J, Schimpff SC, Wiernik PH. Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment to response. Ann Intern Med 1977; 86: 539-543
66. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. Am J Med 1994; 97: 135-144
67. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. Rev Infect Dis 1990; 12: 1147-1201
68. Denning DW, Hanson LH, Perlman AM, Stevens DA. In vitro susceptibility and synergy studies of Aspergillus species to conventional and new agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 21-34
69. Perfect JR, Schell WA. The New Fungal Opportunists Are Coming. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2): S112-8
70. Schell WA. New aspects of emerging fungal pathogens: a multifaceted challenge. Clin Lab Med 1995; 15: 365-87
71. Perfect JR, Schell WA, Rinaldi MG. Uncommon invasive fungal pathogens in the acquired immunodeficiency syndrome. J Med Vet Mycol 1993; 31: 175-9
72. Georgopapadakou NH, Tkacz JS. The fungal cell wall as a drug target. Trends Microbiol 1995; 3: 98-104
73. Cabib E, Bowers B, Sburlati A, Silverman SJ. Fungal cell wall synthesis: the construction of a biological structure. Microbiol Sci 1988; 5: 370-375.] [Klis FM. Review: cell wall assembly in yeast. Yeast 1994; 10: 851-869
74. Calderone RA, Brown PC. Adherence and receptor relationships of *Candida albicans*. Microbiol Rev 1991; 55: 1-20
75. McCarthy PJ, Troke P, Gull K. Mechanism of action of nikkomycin and the peptide transport system of *Candida albicans*. J Gen Microbiol 1985; 131: 775-780
76. Hector RF, Braun PC. Synergistic action of nikkomycins X and Z with papulacandin B on whole cells and regenerating protoplasts of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 389-394
77. Hector RF, Schaller K. Positive interaction of

nikkomycins and azoles against *Candida albicans* in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1284-1289

78. Walsh TJ, Lee JW, Kelly P et al. The antifungal effects of the nonlinear pharmacokinetics of cilofungin, a 1,3-β-glucan synthase inhibitor, during continuous vs. intermittent infusion of cilofungin in the treatment of experimental disseminated candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1321-1328
79. Current WL, Boylan CJ, Zeckner D et al. LY303366A, new semi-synthetic lipopeptide agent related to echinocandin B: activity and efficacy against pathogenic fungi, including *Pneumo-cystis carinii*, p18-20. In Lilly Satellite Symposium, 18th International Congress of Chemotherapy.
80. Bouffard FA, Zambias RA, Dropinski JF et al. Synthesis and antifungal activity of novel cationic pneumocandin B_0 derivatives. J Med Chem 1994; 37: 222-224
81. Oki T, Tenmyo O, Hirano M, Tomatsu K, Kamei H. Pradimicins A, B, and C: new antifungal antibiotics. II. In vitro and in vivo biological activities. J Antibiot 1990; 43: 763-770