대 한 의 진 균 학 회 지 제 2 권 제 1 호 1997
Kor J Med Mycol Vol 2, No 1, p.9~16, 1997

■ 초청 원고 ■

기회성 진균 감염의 최근 치료

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

유 진 홍 · 신 완 식

=Abstract=

Current Opinion in the Treatment of Opportunistic Fungal Infections

Jin Hong Yoo and Wan Shik Shin

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Opportunistic fungal infections are significant causes of mortality and morbidity especially among the immunocompromised hosts. There is now increasing array of drugs available for their treatment. Amphotericin B is the most established and widely used antifungal agent and lipid-complexed amphotericin B preparations are introduced recently. The imidazole and triazole drugs have specific roles to play on the management of these patients. However, antifungal therapy is still limited by the lack of effective agents, lack of early diagnostic techniques to identify infection in its early stages and the developement of resistance. There are also few comparative studies of drugs within the increasing number of antifungal agents which would provide a reliable basis for choice.

Kew Words: Opportunistic fungal infections, Treatment

서 론

최근 항암 요법의 발달로 면역 기능이 저하된 환자들이 증가하고 이로 인한 감염 합병증의 중요성이 커지고 있다. 면역 기능 저하 상태에서의 감염 양상은 정상적 면역 기능을 가진 환자와는 달리 기회 감염이 대부분을 차지하고 있으며 그 중에서도 진균 감염이 큰 비중을 차지하고 있다[1~3].

진균 감염은 일단 이환 되면 숙주 상태 뿐 아니라 사용할 수 있는 항진균제의 종류가 항생제에 비해 너무 적어 치료에 많은 어려움이 있기 때문에 치명적인 경우가 많다. 또한 진균은 세균과 달리 숙주와 같은 진핵세포이기 때문에 항진균제를 투여할 경우 진균 뿐 아니라 숙주에게도 해가 될 소지를 다분히 안고 있으며, 진균 감염의 문제성이 커진 것도 최근에 들어서의 새로운 경향이기 때문에 그 동안 항진균제가 다양하게 개발되지 못한 것도 이유 중의 하나라고 할 수 있다[4].

면역 저하 환자에서 진균 감염의 원인 균으로는 *candida*와 *aspergillus*가 주로 차지하고 있으나 기타 다른 진균들도 임상적으로 중요한 질환을 초래한다.

임상적 중요 진균

1. *Candida* species

Candida 종에서 가장 흔히 감염을 일으키는 종은 *C. albicans*이며 표재성 감염에서 심재성 감염까지 다양한 질환을 일으킨다. 그러나 최근 발생

*본 논문의 요지는 1995년 5월 27일 대한의진균학회 제 2차 학술대회에서 교육강연으로 발표되었음.
†별책 요청 저자: 신완식, 150-010 서울특별시 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 부속 성모병원 감염내과

빈도는 비교적 적지만 보다 병독성이 강하거나 기존의 항진균제에 내성을 보이는 non-albicans가 점차 증가추세를 보이고 있다[5]. *C. tropicalis*는 특히 백혈병 환자에 많으며 가장 병독성이 강하나 고형암 환자에서는 혈액 종양의 경우보다 덜 문제를 일으킨다. *C. glabrata, C. krusei*는 병독성은 약하지만 fluconazole에 내성을 보이는 경향이 많고 *C. lusitaniae*는 매우 드물게 분리되지만 amphotericin B에 흔히 내성을 보인다. *C. parapsilosis*는 오염된 수액이나 고농도 영양액, 경정맥 카테터 등에 의해 잘 감염되고 fluconazole에 감수성이 있으나 매우 고용량을 투여해야 한다.

2. *Aspergillus* species

*Aspergillus*에 의한 감염은 *candida*에 의한 감염의 다음으로 많이 발생하나 치명율이 훨씬 높다[6]. *Aspergillus* 종은 흙이나 공기, 식물, 공기, 음식 등 어느 곳에서나 서식하고 있고 *A. fumigatus*와 *A. flavus*가 가장 흔히 분리되며 그 밖에 *A. niger, A. nidulans, A. glaucus* 등이 드물게 원인균으로 분리된다. 감염과정은 대개 호흡기를 통한 진균포자의 흡입으로 이루어지기 때문에 가장 호발하는 장기는 폐이고 부비동 및 뇌에도 감염이 잘 된다.

3. Mucormycosis

가장 빈번한 두가지 임상형은 부비동 감염과 폐 감염이 있고 가장 많은 원인균은 *Rhizopus arrhizus* 이며 그 외에 *Absidia corymbifera* 및 *Rhizomucor pusillus* 등이 있다. 이 균주들에 의한 부비동 감염은 크게 네가지로 나뉘는데 급성 전격성 부비동염, 만성 침습성 부비동염, 부비동 진균구, 알레르기성 부비동염이 있으며 이 중에서도 급성 전격성 부비동염이 당뇨성 케톤산증 혹은 면역저하 환자에서 가장 문제가 된다[7]. 특히 *R. arrhizus* 등은 케톤 환원제를 보유하고 있어서 포도당이 많고 산성인 환경에서 잘 자라며 조직침투를 더욱 잘 한다.

4. Pneumocystis carinii

*Pneumocystis carinii*도 장기이식 전에 예방제를 투여받지 않은 경우 적지 않은 발생빈도를 보인다. 이 균주는 과거에는 protozoa로 분류되었으나 rRNA 염기서열 및 β-tubulin, 대사적 특징, 생활사, 핵분열, 영양분 섭취의 특징, 세포벽의 구성성분, 진균에서만 볼 수 있는 elongation factor 3를 갖고 있다는 점 등을 근거로 하여 진균으로 편입되었다[8].

병리 기전

진균 감염이 발생하는 원인과 과정에 대해서는 여러가지를 추정할 수 있으나, 항암제나 이식술을 실시한 이후 필연적인 면역저하 상태에 의해 진균 감염이 보다 용이해 진다는 사실을 들 수 있다. 진균 감염에 대처하는 방어선은 대식세포 및 식세포가 우선적으로 진균의 포자 (spores)나 hyphae를 저지 및 파괴하여 침습 성질이 있는 mycelia 형태로의 변이과정을 차단하고, 이 과정을 극복하고 나온 mycelia는 과립구가 제 이차 방어선으로서 파괴하게 되는데 이러한 두 단계의 방어선이 면역억제제 투여에 의해 작용을 못하게 되면 진균 감염이 이루어진다.

*Candida*의 경우에는 식균작용에 의한 방어기전 이외에 T 세포에 의한 방어기전도 작용하게 되며 주로 점막표면에서 *candida*의 생존에 관여한다.

따라서 T 세포에 의한 방어기전에 결핍이 생기면 주로 장점막에 *candida*의 정착이 이루어지며 translocation 등에 의해 혈류로 흘러들어가게 되고 침습성 칸디다증으로 발전하게 된다[9]. 그러므로 식균작용의 장애로 인하여 주로 감염되는 진균은 *Aspergillus, Mucor, Pseudoallescheria, Penicillium, Fusarium* 등이고, T 세포에 의한 방어선의 장애로 주로 감염되는 진균은 *Candida, Histoplasma, Blastomyces, Coccidiomyces, Cryptococcus* 등이 해당된다[10].

면역억제제 투여에 의한 방어기전의 결핍뿐 아니라 만성 간 질환, 신부전, 당뇨병 등이 선행하는 경우, 도뇨관의 삽입이나 기관지삽관, 혈관카테터 삽입 등에 의한 피부점막 방어선 붕괴, 수술 후 영양불량이나 신부전 등의 대사 교란상태, CMV 나 EBV, HIV 등 숙주의 면역기능을 변화시키는 바이러스가 감염되는 경우 등도 중요한 선행요인들이다.

진 단

진균 감염은 진균 종류와 감염 장소에 따라 증상과 징후가 뚜렷하지 않은 경우가 대부분이고 방사선학적 검사도 다양하여 진단적 가치가 거의 없다. 따라서 진균 감염의 진단은 주로 배양검

사에 의해 진균을 검출하거나 병변 생검 조직에서 진균을 증명하는 것으로 이루어진다. 조직 검사에서 45도 정도의 예각으로 분지하는 septate hyphae가 관찰되면 *Aspergillus*를 의심하고 mucormycosis는 보다 둔각이고 non-septating hyphae를 보이는 것이 주요 특징이다.

그러나 생검조직 배양은 검출률이 그다지 높지 못하고, 진균 감염이 생길 정도의 상태라면 생검이 어려운 경우가 훨씬 많으므로 현실적이지 못하다. 혈액 배양은 양성이면 진단적 가치가 높지만 양성률이 낮고 최근 보고된 lysis centrifugation 법도 비용이 많이 들뿐 아니라 시행하기 힘든 단점이 있다. 이외에 혈청학적인 방법을 통해 진균에 대한 항체나 항원을 검출하는 방법들도 cryptococcosis 이외에는 신뢰도면에서 부족한 실정이다[11]. 최근 *Aspergillus*의 진단을 위해 특이 galactomannan을 ELISA나 Western blot으로 검출하는 방법[12,13], *Candida* 특이 탐침자를 이용한 검출법[14] 등으로 우수한 성적을 거두었다는 보고들이 나오고 있고 PCR을 이용한 *Aspergillus*의 진단법이 개발중에 있다[15]. 그러나 이러한 방법들은 아직 실험단계이며 실제 임상에서 실시되려면 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

따라서 면역기능저하 상태에서 진균 감염의 진단과 치료여부의 결정은 광범위 항생제의 투여에도 반응을 하지 않는 발열이나 새로운 폐침윤이 있는 경우 등의 미약한 단서를 가지고 경험적으로 판단하는 수 밖에 없는 실정이다.

치 료

진균 감염의 치료는 우선적으로 항진균제의 투여로써 이루어지나 진균 감염이 면역저하 상태에서 온다는 점을 감안하면 환자의 면역기능을 증강 내지는 회복시키는 노력도 병행해야 한다. 이를 위해서 G-CSF, GM-CSF, M-CSF 등의 조혈세포 촉진인자를 병합하거나 진균에 대한 항체의 투여 등을 고려해 볼 수 있다[16,17]. 항진균 치료는 목적에 따라 세가지로 나눌 수 있는데, 치료목적, 예방 목적, 그리고 선제치료 (preemptive therapy)로 대별된다.

1. 항진균제

1) Polyenes

Streptomyces 종에서 생성되는 항진균제로 현재로서는 *C. lusitaniae, Trichosporon, Fusarium* 종을 제외하고는 가장 넓은 항진균 범위를 가지고 있다[18]. 작용기전은 진균의 세포막에 있는 ergosterol에 결합하여 세포막을 파괴하고 투과성을 증가시켜 세포내 내용물이 유출되어 결국 진균세포가 괴사되며 아울러 peroxy-radical에 의한 진균세포의 파괴도 유발된다[19]. 여기에 속하는 약제로는 amphotericin B (am B), nystatin, natamycin 등이 있다. 가장 많이 사용되는 am B의 흔한 부작용인 일시적 발열을 예방하기 위하여 스테로이드제제나 해열제 등의 전처치를 하기도 하나 발생 빈도에 유의한 차이는 없다고 한다[20]. 신기능의 보호를 위해서는 사전에 Na, Mg 등 전해질의 균형을 맞추고 크레아티닌 청소율에 근거하여 조정된 용량을 계속 투여해야 한다. 대부분 1mg에서 시작해서 수일에 걸쳐 치료용량까지 단계적으로 올리는 것이 통상화되어 있으나 경험적 치료가 아닌 경우나 중환인 경우에는 첫 시험용량에서 별다른 부작용이 없으면 곧 치료용량으로 올려 투여한다. 최근 am B의 부작용을 최소화 하고 효율을 높이기 위해 liposome 및 fat emulsion에 섞어 투여하는 여러 방법들이 고안되었다[21]. Liposome과 연관된 am B는 am B lipid complex (ABLC), am B colloidal dispersion (ABCD), Ambisome 등이 있는데 임상 연구 결과 기존의 am B 보다 부작용은 적으나, 비용이 훨씬 비쌀 뿐 아니라 치료-효율 면에서 우월한지에 대한 결론이 아직 확실하지 않은 상태이다[22]. Am B를 intralipid에 녹여 투여하는 방법은 근본적으로 am B는 intralipid에 잘 녹지 않는 성질을 가지고 있고 부작용의 개선 면에서 근거가 없다는 주장도 있다[23]. Am B가 거의 모든 진균 감염에서 우선순위로 선택하는 약제이기는 하나 mucormycosis에서는 수술적 제거를 병행해야 하며, 중증의 candidiasis나 중증의 cryptococcus에 의한 수막염, 침습성 aspergillosis인 경우에는 flucytosine의 병용을 고려한다.

2) Azoles

Azoles는 천연 생성물이 아니고 모두 합성하여 제조된 것으로 구조적으로 azole 환을 이루는 질소가 2개인 경우 imidazoles, 3개인 경우 triazoles로 분류된다. 작용기전은 ergosterol 합성 과정의 C-14 demethylation 단계에서 cytochrome P-450의 heme iron에 결합하여 산화작용을 방해함으로써 세포막 구조가 약화되고, chitin 합성도 저하되며

결국 ergosterol 성분이 결핍되어 정진균 작용이 이루어진다[24]. Imidazole로는 ketoconazole, miconazole, triazole은 itraconazole, fluconazole 등이 임상적으로 많이 사용되고 있고 voriconazole이 임상시험중에 있다. 대부분의 *Candida* 종에 잘 듣지만 *C. krusei, C. glabrata*의 경우는 내성을 보이는 경우가 많고, 최근 fluconazole에 내성을 보이는 *C. albicans*가 증가 추세에 있다. 임상적으로 심부 칸디다증에는 fluconazole이 우선적으로 사용되고 있고 혈중 cyclosporine 농도가 상승되는 경향을 보일 수도 있으나 임상적으로 심각한 문제를 유발하지는 않는다. Itraconazole은 aspergillosis의 감염치료에 사용되지만 경구복용 후의 흡수율이 일정하지 않기 때문에 am B 투여 후 유지치료로 사용하는 것이 바람직하다. Triazoles 계의 약제들이 최근 각광을 많이 받고 있으나 아직까지는 면역저하환자의 심부 진균증에 일차 선택약제로서 신뢰를 갖고 사용하기는 어렵다.

3) Allylamines and thiocarbamates

현재 임상적으로 사용되고 있는 allylamine 약제로는 naftifine과 terbinafine이 있고 thiocarbamates 약제로는 tolnaftate 가 있다. 작용 기전은 ergosterol의 합성과정 중 첫단계에서 squalene epoxidase를 가역적으로 억제하여 정진균작용을 나타낸다. 주로 dermatophytes에 유효하며 현재까지 내성은 보고된 바가 없다.

4) Flucytosine

이 약제는 항진균범위가 다른 약제에 비해 넓지는 못하며 단독으로 보다는 am B와 함께 사용된다. 작용 기전은 진균 세포의 cytosine permease에 의해 세포내에서 5-fluorouracil로 변화된 후 nucleoside triphosphate로 전환되어 RNA에 결합하고 deoxynucleoside로 바뀌어 thymidylate synthetase를 방해하여 DNA의 생합성을 저해한다. 주요 적응증으로는 cryptococcus 수막염, 심부 칸디다증, 비뇨기 감염 등에 국한된다. 최근에는 cryptococcus 수막염에서 am B 대신 fluconazole과 병용 요법이 시도되고 있기도 한다[25]. Flucytosine을 am B에 병합하여 사용하는 것은 am B를 단독으로 사용하는 것 보다 치료-효율 면에서 더 우수하다고 보고되고 있지만, 부작용도 크므로 신중을 기해야 한다. 치료효과를 보려면 최고 혈청농도가 40~60 μg/ml를 유지해야 하고 100 μg/ml 이상에서는 독성이 나타나므로 하루에 100~150 mg/kg의 용량이 추천되고 있으나, 약제 농도 측정이 어려운 경우에는 70~80 mg/kg로 더욱 낮춰야 한다는 주장도 있다.

5) 새로운 항진균제

근래 진행되고 있는 항진균제 개발의 주요 핵심은 기존의 ergosterol 이외에 다른 구성성분이나 대사과정 중 숙주 세포에는 없고 진균에만 있는 세포벽 성분이다. Chitin의 생성대사를 차단하는 약제로 개발된 nikkomycin26은 항진균작용이 좋지 않아 더 개발해야 할 여지가 남아 있고, β-glucan을 생성하는 효소인 β-1,3,-glucan synthase를 억제하는 약제인 echinocandin, pneumocandin, papulocandin 등이 개발되었으나 현재는 pneumocandin이 주로 활발히 연구되고 있다[27,28]. Pneumocandin은 현재까지의 동물실험 성적에 의하면 매우 우수한 항진균 작용을 보이고 *Candida, Aspergillus, P. carinii* 등의 항진균범위를 보이고 있으나 *Cryptococcus*에 대해서는 별 효과가 없으며 대사과정에 대해 아직 확립이 되지 않았다. 그 외의 세포벽 구성성분인 mannoprotein에 작용하는 약제로 pradimicin[29], topoisomerase I과 II, elongation factor 3 등에 대한 약제가 연구되고 있다.

2. 숙주 면역기능 증강법

진균 감염은 면역기능의 저하가 큰 원인이 된다는 점에서 면역기능을 보강시키기 위한 목적으로 M-CSF나 G-CSF, GM-CSF 등을 같이 투여하는 시도들이 최근들어 활발해지고 있다[30,31]. 이러한 방침의 이론적 근거는 대식세포나 단핵세포 등에 의해 매개되는 과산화성 물질이 항진균제와 상승작용을 이루어 살균작용이 보다 강해지고, 반대로 항진균제에 의해 진균 세포막이 약화되면 이러한 과산화성 물질이 더욱 효과를 발휘하기 쉽기 때문이며, 일부 항진균제에 의해 저하된 방어기능을 이러한 cytokine들이 보완 및 회복시켜 준다는 점에 있다[32]. 아직은 임상시험단계에 있으나 진균 감염의 병리기전으로서 가장 근본적인 면역기능 회복에 초점을 맞추고 있다는 점에서 전망이 밝은 시도이다.

3. 임상적 상황에서의 치료

1) 침습성 진균 감염증

침습성 aspergillosis는 가장 치명적인 진균 감염이고 아직까지 확진할 수 있는 진단방법이 없으므로 현재로서는 임상적인 단서들로 판단 후 경

험적으로 치료를 시작하여야 한다. 일차적 선택 약제는 am B이며, 투여기준은 과립구감소증환자가 광범위 항생제 투여에도 불구하고 3~7일간 지속되는 발열, 유의한 저산소증이 동반되지 않는 폐침윤, 발열이전에 스테로이드 등의 면역억제제를 투여받고 있던 경우, 원인을 알 수 없는 간 혹은 신기능의 저하, 발열 이전에 병동에 수리작업 등이 있었던 경우 등이며, 더우기 aspergillosis가 흔한 병원에서는 조기에 am B를 투여하여야 한다. 침습성 칸디다증의 경우도 혈액배양에서 *Candida*가 나오는 경우는 물론 am B를 시작하여야 하며, 배양결과가 음성인 경우에 투여 여부의 판단기준 및 투여원칙은 aspergillosis의 경우와 유사하다. 치료 용량은 통상적으로 1 mg/kg/일이며, 총 축적 용량은 candidiasis는 1~2 g, aspergillosis는 2~4 g이다. 설명불가열 (unexplained fever)인 경우에도 감염의 증상 및 징후가 소실된 후 최소한 5일 이상 사용하여야 하고 3일 이상 혈액 배양에서 양성이거나 장기 (organ) 감염, 상태가 악화되었던 환자들은 감염 증상과 징후가 소실된 후 최소한 10~14일 이상 사용하여야 한다. Am B의 투여에도 불구하고 임상적인 개선이 없을 경우 flucytosine을 병용하기도 하는데 치료 성패의 효율면에서 아직 확립이 안 되어 있다. 또한 흥미있는 투여 방법으로 첫 3 일간 am B와 flucytosine을 투여하고 4일째 am B 단독으로 투여하는 법이 제시되었다. 이렇게 투여하는 근거로 am B는 ergosterol, flucytosine은 DNA 와 RNA를 대상으로 하기 때문에 am B의 적정 치료 용량까지 걸리는 3일동안 flucytosine이 항진균작용을 보완하고, 예방적 triazole 제제를 중단한 후 있을 가능성이 있는 길항작용을 막을 수 있으며, am B와 flucytosine의 병용에 의한 골수 기능 억제 효과를 줄이기 위해 4일째 부터는 flucytosine을 중단한다는 것이다.

이러한 방침도 나름대로의 타당한 근거를 가지고 있으나 실제 임상적인 효율에 대해서는 좀 더 경험이 필요할 것으로 생각된다. Flucytosine 이외에 am B와 병용할 수 있는 rifampicin은 골수억제가 심한 경우 등 flucytosine을 사용할 수 없는 상황에서 추가하는데, 하루에 450~600 mg을 2 차례에 걸쳐 투여하나 cyclosporine을 투여받고 있는 환자에서는 유의하여야 한다. 심부 칸디다증의 경우 과립구 감소증 환자가 아니면 fluconazole을 하루에 600~800 mg을 3일간 정맥주사한 후 400 mg/일 경구로 투여하는 방법도 추천되고 있다[33].

2) 카테터 연관 칸디다혈증

과거에는 대부분 우선적으로 카테타를 제거하였으나 혈전성 정맥이나 심내막염이 의심되거나 장기감염, 지속적인 진균혈증, *C. parapsilosis*에 의한 감염 혹은 상태가 점차 악화되는 경우를 제외하고는 반드시 제거해야 할 필요는 없다는 주장도 있다[34].

3) 구강 칸디다증

구강점막에 생기는 칸디다 감염은 clotrimazole을 10 mg 씩 하루 5번 국소도포하거나 fluconazole을 하루 100 mg 투여한다. Ketoconazole은 cyclosporine과의 상호작용이 문제가 될 수 있기 때문에 이식환자에서는 사용하지 않는다.

4) 식도 칸디다증

fluconazole을 하루 200 mg 씩 투여하여 치료가 잘 되나 반응이 없으면 am B를 하루 0.5 mg/kg 씩 투여한다. 식도는 해부학적으로 심장에 근접하고 있기 때문에 충분히 치료하지 않으면 식도-심방 혹은 식도-대동맥 루 (fistula)를 초래하여 치명적일 수도 있다.

5) 칸디다뇨

칸디다뇨를 제거하기 위해서는 am B를 5~20 μg/ml의 용량으로 8시간마다 혹은 50 μg/ml의 용량으로 연속적 방광세척을 하거나 100~200 mg/일의 am B를 정맥주사하며 경우에 따라 flucytosine을 병용하기도 하고 fluconazole을 하루 100~200 mg 4~7일간 단독으로 사용한다. Fluconazole의 단독사용이 am B보다 우수하다는 최근의 보고는 반론이 곧 제기되어 아직 결론을 보지 못한 상태이다[35,36].

6) 내성 *candida* 감염

*C. lusitaniae*와 같이 am B에 내성이 흔한 진균이거나 *C. krusei, C. glabrata* 같이 azoles 내성을 잘 보이는 진균이 분리될 경우에는 항진균제 감수성 검사를 의뢰하고, 내성으로 나올 경우 am B와 flucytosine의 병용요법을 시행한다.

7) Mucormycosis

치료 원칙은 am B의 투여와 더불어 병변을 수술적으로 제거하는 것이 중요하며 예후는 전반적으로 불량하다고 볼 수 있지만 기저질환이 당뇨병인 경우는 생존률이 과거에 비해 많이 향상되었으나 백혈병 등의 혈액질환인 경우는 매우 불량하다.

4. 선제 치료 **(Preemptive therapy)**

선제 치료는 예방과 치료를 반씩 갖고 있는 개념으로, 감염에 의한 질환이 아직 생기지 않은 상태에서 질환에 이르면 예후가 매우 불리한 경우에 질환이 생길 확률이 높은 단서가 있을 경우 치료제를 투여하여 질환까지 진행되는 것을 방지하자는 것이 주 목적이다. 이러한 선제 치료의 좋은 예는 CMV 감염이 있으며[37] 진균 감염의 경우에도 이식전 객담배양에서 *Aspergillus*가 나오거나 fungus ball이 있을 경우, 신장이식 환자가 무증상의 candida 뇨를 보일 경우, *C. neoformans*에 의한 국소적 폐 결절을 수술로 제거 후 triazole을 투여하는 것 등이다[38].

5. 예 방

진균 감염의 예방은 크게 두 가지 방면으로 접근하는데, 하나는 *Aspergillus*로 대표되는 외인성 감염을 막는 것이고 또 하나는 *Candida*로 대표되는 내인성 감염을 방지하는 것이다. 외인성 감염은 환자의 개인위생 뿐 아니라 물리적으로 진균 포자를 차단하는 것이 중요하므로 공기 필터를 사용한 시설 (laminar air flow room 등)을 구비하는 것이 추천되며 병동을 수리하는 등의 공사가 있을 시에는 가능한 한 환자를 다른 병동으로 옮기거나 최소한 멀리 떨어진 병실로 격리시키는 노력이 필요하다. 포자의 흡입 직후 비강에 일단 정착하는 과정을 주요 대상으로 하여 am B를 비강으로 분무 형태로 흡입시키는 방법들이 제안되기도 하였으나 실제로는 포자가 일단 흡입되면 종말 기도까지 도달하기 때문에 효율성에 대해서는 의문점이 많다. 내인성 감염은 항진균제를 경구 투여하여 점막에 정착하고 있는 *Candida*를 제거하고, translocation을 통한 전신으로의 감염을 방지하자는 데 있다. Polyenes나 imidazole은 현재 거의 사용되지 않고[39] 최근 많이 사용되는 fluconazole은 위장관에서 흡수가 잘 되고 전신에 고루 분포되며 위장관 등에 대한 부작용이 적다는 유리한 점을 가지고 있고 효과도 증명되고 있다. 그러나 fluconazole의 투여만으로 모든 진균을 예방할 수 없으며 fluconazole에 내성을 보이는 *C. krusei, C. glabrata*가 증가추세를 보이고 있다[40].

결 론

치료지수가 높고 독성이 적으며 다양한 진균에 효과적인 새로운 항진균제가 많이 개발됨에 따라 파종성 진균 감염의 치료에 보다 나은 방침을 세울 수 있게 되었다. Amphotericin B가 5-fluorocytosine과 함께 혹은 단독으로 기회성 진균감염의 치료에 우선적으로 사용되고 있으나 최근에 개발된 lipid-complexed am B 등에 대해서는 치료 효율의 검증이 좀 더 필요하다.

Itraconazole과 fluconazole 같은 새로운 triazole 항진균제들은 면역 저하 환자들의 다양한 적응증에 대해 안전하게 점차 많이 사용할 수 있게 되었다. 향 후 새로운 항진균제의 개발과 함께 선제 치료의 임상적, 검사실 소견이 확립되게 되면 진균 감염이 파종되기 전의 국소감염 시기에 항진균제를 투여하여 큰 효과를 볼 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Singh N, Yu VL. Infections in organ transplant recipients. Curr Opi Infect Dis 1996; 9: 223-229
2. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin NA 1995; 9: 1045-1074
3. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Human mycoses: drugs and targets for emerging pathogens. Science 1995; 264: 371-373
4. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 279-291
5. Wigard JR. Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995; 20: 115-125
6. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 1990; 12: 1147-1201
7. Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK, Bent JP III, Kuhn FA. Fungal sinusitis: an update. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76: 128-140
8. Kwon-Chung KJ: Phylogenetic spectrum of

fungi that are pathogenic to humans. Clin Infect Dis 1994; 19 (suppl. 1): S1-S7
9. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogeneous candidiasis: from the laboratory to the bedside. Clin Infect Dis 1996; 22 (suppl. 2): 873-888
10. Davies SF. Fungal pneumonia. Med Clin NA 1994; 78: 1049-1065
11. de Repentigny L. Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis. Clin Infect Dis 1992; 14 (Suppl. 1): S11
12. Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. Lancet 1990; 336: 1210-1213
13. Haynes KA, Latge JP, Rogers TR. Detection of Aspergillus antigens associated with invasive infection. J Clin Microbiol 1990; 28: 2040-2044
14. Shin JH, Nolte FS, Morrison CJ. Rapid identification of up to three Candida species in one reaction tube using TaqMan (TM) PCR (Abstract D70). in Thirty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisianna, September 1996
15. Spreadbury C, Holden D, Aufauvre-Brown A, Bainbridge B, Cohen J. Detection of Aspergillus fumigatus by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993; 31: 615-621
16. Matthews RC. Pathogenicity determinants of Candida albicans: potential targets for immunotherapy?. Microbiology 1994; 140: 1505-1511
17. Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan-Raj S. Role of granulocyte macrophage colony stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer. Clin Infect Dis 1993; 17: 257-304
18. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzing Gp, Medoff G: Amphotericin B resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. Am J Med 1988; 84: 826-832
19. Brajthurg L, Powderly WG, Kobayashi Gs, Medoff G: Amphotericin B: current understanding of the mechanism of action. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 183-188
20. Goodwin Sd, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH, Jr: Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. Clin Infect Dis 1995; 20: 255-761
21. Hiemez JW & Walsh TJ: Lipid formulation of amphotericin B: recent progress and future direction. Clin Infect Dis 1996; 22 (suppl 2): S 133-S144
22. Graybill JR: Lipid formulations for amphotericin B: does the emperor need new clothes? Ann Intern Med 1996; 124: 921-923
23. Schoffski P, Wunder R, Petersen D, Schumann G, Hertenstein B, Schubert U, Ganser A, Freund M: Amphotericin B in intralipid: no evidence of improved toxicity profile; results of randomized phase II trial in neutropenic patients [Abstract LM36]. in thirty-sixth Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisianna, September 1996
24. Kauffman Ca: Role of azoles in antifungal therapy. Clin Infect Dis 1996; 22 (suppl 2): S148-S 153
25. Viviani NA: Flucytosine-what is its future? J Antimicrob Chemother 1995; 35: 241-244
26. Chapman T, Kinsman O, Houston J: Chitin biosynthesis in Candida albicans grown in vitro and in vivo and its inhitition by nikkomycin Z. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1909-1914
27. Bartizal K, Scott T, Abruzzo GK, et al.: In vitro evaluation of the pneumocandin antifugnal agent L-733560, a new water soluble hybrid of L-705589 and L-731373. Antimicrob Agents chemother 1995; 39: 1070-1076
28. Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, Kong L, smith JG, Pikounis VB, Kropp H, rosen H, Bartizal K: Evaluation of water-soluble pneumocandin L-748872 in mouse models of disseminated aspergillosis, canasis, and cryptococcosis [Abstract F37]. in Thirty-sixth Interscience conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisianna, September 1996
29. Fung-Tome JC, Minassian B, Huczko e, Kolek B, Bonner DP, Kessler RE: In vitro antifungal

and fungicidal spectra of a new pradimicn derivative, BMS-181184. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 295-300

30. Nemunaitis J, Meyers JD, Buckner CD, et al.: Phase I trial of recombinant human macrophage colony stimulating factor in patients with invasive fungal infections. Blood 1991; 78: 907-913
31. Bodey GP, anaissie E, Gutterman J, vadhan-Raj s: Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as adjuvant treatment in neutropenic patients with bacterial and fungal infection. Eur J clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (suppl 2): S18-S22
32. Stevens DA: State-of-the-art-minilecture : Stimulation of antifungal host defenses as a form of therapy (Session 108) in Thirty-sixth Interscience Conference on Antimicrogial Agents and chemotherapy. New Orieans, Louisianna, September 1996
33. Uzun O & Anaissie EJ: Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. clin Infect dis 1996; 22 (suppl 2): S95-S101
34. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al.: Infectious morbidity assodiated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. Ann Intern Med 1993; 119: 1168-1174
35. Jacobs LG, skidmore FA, Lipschultz D, Fox N: Oral Fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. Clin Infect Dis 1996; 22: 30-35
36. Johnson JR: Oral azoles vs bladder irrigation with amphotericin B for the treatment of fungal urinary tract infections. Clin Infect Dis 1996; 23: 416-420
37. Crumpacker CS: Ganciclovir. N Engl J Med 1996; 335: 721-729
38. Hibberd PL & rubin RH: clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients. Clin Infect Dis 1994; 19 (suppl 1): S33
39. Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, et al.: Nevulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. Bone Marrow Transplant 1990; 5: 403-406
40. 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