새로운 항진균제 도입 이후 호중구감소증 발열 환자의 경험적 항진균요법과 침습적 진균감염의 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실

이은정 · 김태형 · 추은주 · 전민혁

= Abstract =

Study of Empirical Antifungal Therapy in Febrile Neutropenia and Invasive Fungal Infection after Introduction of Novel Antifungal Agents

Eun Jung Lee, Tae Hyong Kim, Eun Ju Choo and Min Hyok Jeon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, SoonChunHyang University, Seoul, Korea

Background: Patients with prolonged empirical broad spectrum antibiotics for febrile neutropenia (FN) with cancer, inevitably have increased risk of invasive fungal infections owing to the altered endogenous microbial environment.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the impact of empirical antifungal therapy on occurrence of invasive fungal infections (IFIs) during FN with cancer.

Methods: We retrospectively reviewed medical records of patients with FN after cytotoxic chemotherapy due to cancer from July, 2003 to June, 2007.

Results: We identified 91 patients with FN after cytotoxic chemotherapy. Most common underlying conditions were lymphoma (20/91, 22%) and leukemia (20/91, 22%). IFIs occurred in 10% (9/91). In a comparison of patients with empirical antifungal therapy with no antifungal therapy, the duration of neutropenia was significantly increased with IFIs (p=0.09). The mortality of IFIs was 55.5% (5/9).

Conclusion: We found that the duration of FN than empirical antifungal therapy affected occurrence of IFIs. **[Kor J Med Mycol 2009; 14(4): 177-181]**

Key Words: Empirical antifungal therapy, Febrile neutropenia

서 론

항암화학요법으로 초래된 호중구감소증 발열 (FN; febrile neutropenia)의 첫 주에는 그람음성막대균을 겨냥한 경험적 항균제를 사용하고 환자들은 항암화학요법으로 인한 위장관 점막 손상이 합병되기 때문에 열이 계속될 경우에는 침습적 진균감염 (IFIs; invasive fungal infections)의 위험이 증가한다. 이 때 경험적으로 항진균제를 시작하는 것을 경험적 항진균요법이라고 하며 환자들의 높은 사망률에 비해 지속되는 발열이 유일한 침습성 진균감염의 징후일 수 있다는 사실 때문에 80년대 초에 처음 고안되었다. 전통적으로는 경험적 항균제 투여 후 3~7일 후에도 발열이 지속될 때 항진균제 투여를 추천한다. 그러나 항진균제의 독성 때문에 폭넓게 사용되지는 못

†별책 요청 저자: 김태형, 140-743 서울시 용산구 대사관길 22, 순천향대학교병원, 감염내과
전화: (02) 709-9029, Fax: (02) 792-5812
e-mail: geuncom@hosp.sch.ac.kr
*본 연구는 대한의진균학회-대웅 학술연구비를 지원받았습니다.

해 왔다가 과거에 비해 독성이 덜한 항진균제가 도입되면서 상대적으로 경험적 항진균요법이 더 많이 강조되게 되었다. 우리는 그러한 배경에서 호중구감소증 환자의 IFIs의 역학에 어떤 변화를 초래하는지 연구하였다.

연구대상과 방법

1. 정의

"열"은 경구체온이 38.3℃ (101°F) 이상으로 1회 이상 측정되거나 38.0℃ (100.4°F)도 이상으로 1시간 이상 지속될 때로 정의한다. "호중구감소증"은 호중구 수가 500 cells/mm^3 미만이거나 1000 cells/mm^3 미만이지만 500 cells/mm^3 이하로 감소될 것을 예상하는 경우로 정의한다[1]. 호중구 수는 백혈구 중 band와 segmented 호중구의 수를 합한 것으로 절대 호중구 수 (ANC, absolute neutrophil count)라고 한다. 항암화학요법 후 FN이 발생하기까지 걸린 시간은 마지막 항암치료 시작 첫 날부터 FN이 발생한 날까지의 기간, FN의 지속기간은 FN의 치료를 위해 항균제를 사용한 기간으로 정의하였다. 침습적 진균감염의 정의는 2002년 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)의 진단기준에 따랐다[2].

2. 연구대상과 방법

2003년 7월 1일부터 2007년 6월 30일까지 700병상의 일개 대학 병원에 내원하여 입원치료를 받은 환자 중 퇴원 상병 중 FN이 있는 환자를 의무기록 조회를 통해 얻어서 후향적으로 조사하였다. 연구대상 기간인 4년 동안 모두 162건의 FN 상병을 확인하였다. 여러 차례 FN이 발병하였던 환자는 가장 첫 FN 증례만을 포함시켜서 모두 122명의 환자의 의무기록을 확보하였다. 그 중 19세 미만의 환자 (3례), 항암치료나 암환자에게 발생한 FN이 아닌 경우 (12례), FN 정의에 맞지 않거나 (2례), 의무기록만으로 병력을 판단할 근거가 부족한 경우 (14례)를 제외하고 91례를 최종적인 연구대상으로 하였다. 대상자의 연령, 성별, 암의 종류, 항암화학요법 종료 후 FN이 발생한 시점, FN의 지속기간, 경험적 항균제의 종류, 예방적 항진균제의 사용여부와 종류, 경험적 항진균제의 종류, 침습적 진균감염의 발생률, FN 후 침습적 진균감염의 발생시기, 사망률을 조사하고 FN 치료 중 침습적 진균감염의 발생과 관련인자를 분석하였다. 항균제 사용력의 조사기간은 호중구감소증 발열로 경험적 첫 항세균 항균제를 시작한 시점부터 호중구감소증 관련 감염의 치료가 마쳐지는 시점까지로 하였다. 관련된 사망여부는 호중구감소증 이후 3개월 이내 사망일 경우 관련된 것으로 간주하였다. 이는 침습적 진균감염의 치료기간이 2주에서 수개월 걸릴 수 있기 때문이다.

통계분석은 SPSS 14판 (Chicago, IL, USA)를 이용하여 비연속 변수에 대해서 Fisher's exact test를, 연속 변수에 대해서는 Student's test로 비교분석하였다. p<0.05를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결　　과

남성이 49명 (53.8%)였고, 연령의 중간 값은 62 (20~80)세 였다. 항암치료를 하게 된 진단은 림프종 (20례, 22%)과 백혈병 (20례, 22%)으로 가장 흔하였다 (Table 1). 항암화학요법 종료 후 FN이 발생하기까지 걸린 시간은 평균 11.6 (2~78)일 이었다. FN의 평균 지속기간은 11.2 (1~44)일 이었다. 조사기간 동안 경험적 항세균성 항균제는 단독 항균제를 선택한 경우가 48건 (52.7%) 있었고, vancomycin 또는 teicoplanin을 병합한 2제 이상을 사용한 경우가 38건 (41.8%)이었다. carbepenem을 사용한 경우는 20건 (22.0%)였다. 예방적 항진균제를 FN 전에 사용한 경우는 8건 (8.8%)였고 FN 이후 경험적 항진균요법을 사용한 경우는 또한 8건 (8.8%)였다. 사용한 항진균제로 amphotericin B 7건 (44%), fluconazole, voriconazole, liposomal amphotericin B은 각각 2건

Table 1. Underlying cancer with febrile neutropenia

Underlying Cancer	N (%)
Lymphoma	20 (22)
Leukemia	20 (22)
Stomach cancer	11 (12)
Lung cancer	9 (10)
Colorectal cancer	8 (9)
Esophageal cancer	5 (6)
Biliary cancer	4 (4)
Pancreas cancer	2 (2)
Ovarian cancer	2 (2)
Head & neck cancer	2 (2)
Others	8 (9)

씩 (각각 13%), caspofungin 1건 (6%)이였다. IFIs이 발생한 경우는 9건 (9.9%)이 있었고 FN 첫 날로부터 평균 13.9 (5~26)일 후에 발생하였다. 발생한 IFIs는 침습적 폐아스페르길루스증 (4례), 칸디다혈증 (3례), 칸디다 폐렴 (2례) 순의 빈도로 발생하였다. IFIs이 발생한 군 (n=9)의 평균 FN 지속기간은 15.2일인데 비해 발생하지 않은 군 (n=82)은 10.7일로 유의하게 차이가 있었다 (p=0.09). 침습적 폐아스페르길루스증을 포함한 IFIs 군 중 경험적 항진균요법을 사용하였던 경우는 2건 (22.2%)인데 비해서 IFIs가 없었던 군은 6건 (7.3%)였다 (p=0.18). 또한 IFIs 군 중 2가지 이상 경험적 항세균성 항균제를 사용하였던 경우가 7건 (77.8%)이며 IFIs가 없었던 군은 41건 (50%)였다 (p=0.16). IFIs가 발생한 군과 발생하지 않은 군의 임상적 차이점을 Table 2에 기술하였다 (Table 2). 연구시점까지의 전체사망은 40명 (44.0%)이었고 FN 관련 사망은 18명 (90일 이내 사망, 19.8%)였다. IFIs의 사망은 5명 (5/9, 55.5%)이였다.

고 찰

호중구감소증 발열 (FN) 환자의 15~45%는 침

Table 2. Clinical characteristics of patients with IFIs compared to patients without IFIs

	IFI (+)	IFI (−)	p
Number	9	82	
Mean duration of FN (days)	15.2	10.7	0.09
Antibacterial agents used ≥ 2, (%)	7 (78)	41 (50)	0.16
Glycopeptides used, (%)	6 (67)	32 (39)	0.08
Carbapenems used, (%)	3 (33)	19 (23)	0.68
Empirical antifungal therapy, (%)	2 (22)	6 (7)	0.18

IFI : Invasive fungal infection

습적 진균감염 (IFIs)을 경험한다[3,4]. 부검연구에 따르면 항암치료 후 치료 중 사망한 많은 환자들에서 진균감염이 증명되었으며 가장 흔한 원인 진균은 *Candida* species와 *Aspergillus* species였다[5,6]. IFIs은 사망률이 높고 빨리 진단하기가 어렵고 치료가 지연되었을 때 예후가 나쁘므로 항균제의 독성, 비용, 내성유도의 문제에도 불구하고 경험적 항진균제를 추천한다[7]. 1982년 Pizzo PA 등[8]은 경험적 항진균제의 이득을 증명하기 위하여 7일 이상 지속되는 호중구감소증 발열 환자 중 무작위로 광범위 경험적 항세균성 항균제 단독으로 치료한 군과 (n=16), 항진균제를 병합한 군 (n=18), 모든 항균제를 끊은 군을 비교하였다 (n=16). 세군 간의 사망률 차이는 없었으나 경험적 항진균제를 병합한 군에서 침습적 진균감염이 가장 적게 발생하여 (11%) 비록 적은 수의 환자를 대상으로 하였으나 이후 경험적 항진균제 치료를 권고하는 중요한 근거연구가 되었다. 임상에서는 호중구감소증 발열 환자의 40~50%가 경험적 항진균제 치료를 받고 있다[3]. 1989년 유럽 암연구와 치료 기구 (EORTC: European Organization for Research on Treatment of Cancer)는 광범위 항균제를 4일 간 투여 후에도 열이 지속되는 호중구감소증 환자 132명을 대상으로 경험적 amphotericin B의 효과에 대해 무작위 배당 임상시험을 시행하였다[9]. 경험적 항진균제로 치료 받은 군의 치료 성공률이 더 높고 진균감염으로 인한 사망자

가 발생하지 않았기 때문에 더 많은 수에서의 경험적 항진균제의 이득을 증명하였다. 전통적으로 Amphotericin B가 경험적 항진균제로 추천되었지만 콩팥손상, 주사 관련 독성 등으로 막상 널리 안전하게 사용되지는 못하였다. 1990년대 후반 이후 비로소 triazole계 새로운 항진균제, liposomal amphotericin B, echinocandin계 항균제가 도입되어 FN 기간 동안 안정성이 개선된 새로운 항진균제의 효과를 검증하기 위한 여러 연구들이 진행되었다. 그러나 체계적 문헌 고찰 (systemic review)에 따르면 FN 중 경험적 항진균요법은 전체 사망률을 줄이진 못했다. 다만 IFIs의 빈도를 감소시키고 진균감염 관련 사망률을 유의하게 감소시켰다[10]. 그러나 대상이 되었던 연구들이 모두 azole계 항진균제의 예방적 사용이 소개되기 전인 10~20년 전 자료이고 대상 환자의 규모가 적고 이전의 침습적 진균감염의 진단기준을 이용했으며, 새로운 항진균제가 대상이 아니였기 때문에 이를 고려하여 해석해야 한다. 우리 연구성적은 지속적인 FN 환자의 침습적 진균감염은 경험적 항진균제의 사용여부보다는 FN의 기간과 연관이 있는 것으로 결론 지였다. 경험적 항진균요법을 시행한 군이 오히려 진균감염이 더 많았던 것은 이 연구가 전향적 무작위 대조연구가 아니기 때문에 경험적 항진균요법을 선택한 경우가 상대적으로 더 예후가 나쁜 것으로 예상되는 경우였을 것이기 때문에 선택의 오류 (selection bias)로 설명할 수 있다. 한편 항진균제가 다양해 지고 진균감염에 대한 여러 진단법이 발전하고 있다. 그 결과 경험적 항진균제 치료보다도 그 대상을 더 선별해서 치료하는 선제치료 (preemptive treatment)와 표적치료 (targeted treatment)의 개념이 나오고 있다. 따라서 앞으로는 선제치료와 경험적 항진균요법을 비교하기 위한 대규모 무작위 임상시험이 필요하고 침습성 진균감염의 빠른 진단 방법과 적절한 선제치료의 적응증을 찾는 것이 필요하다. 우리의 연구결과 침습적 진균감염이 발생한 군은 경험적 항세균성 항균제의 사용기간이 길었기 때문에 결국은 FN의 지속기간이 며칠이나 지속될 때 경험적 항진균제가 이득이 있을 것인가를 알 수 있어야 한다. 또한 대부분의 경험적 항진균요법의 대상이 침습적 칸디다 감염이기 때문에 경험적 항진균요법을 선택한 경우에는 이후 발생하는 침습적 진균감염의 종류가 *Candida*에서 Mold로 전이가 일어나는지도 관찰해야 한다. 일부 mold에 감수성이 덜한 azole계나 amphotericin B를 쓰는 것보다 echinocandin계이나 mole 감수성 new triazole계를 쓸 경우 *Aspergillus* 감염이 감소할 수 있는지도 알 수 있어야 한다. 특히 최근 항진균요법의 연구에 적합하게 개정된 EORTC 침습적 진균감염의 정의에 따라 우리나라의 지속적인 FN의 IFIs 역학을 근거로 경험적 항진균제 치료의 적응증과 선택에 대한 논의가 필요하다.

REFERENCES

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751
2. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14
3. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 974-990
4. Corey L, Boeckh M. Prsistent fever in patients with neutropenia N Engl J Med 2002; 346: 222-224
5. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukaemia lymphoma. Clin Haematol 1976; 5: 249-310
6. DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, Jacob RA,

Ries CA. Fungal infections in patients with acute leukemia Am J Med 1982; 73: 543-548
7. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. Clin Infect Dis 2004; 39: S38-43
8. 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: 101-111
9. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med 1989; 86: 668-672
10. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2008; 44: 2192-2203