

항진균제의 안전성

부산대학교 의과대학 피부과학교실

권 경 술

=Abstract=

The Safety of Antifungal Agents

Kyung Sool Kwon

Department of Dermatology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

For the thirty years till 1990, griseofulvin and ketoconazole had been the only available oral antifungal agents. These drugs have not been used widely due to their many drawbacks such as low therapeutic efficacy, long duration of treatment and serious side effects. Nowadays, the newer oral antifungal agents, itraconazole, terbinafine, and fluconazole are used widely because of the improved therapeutic efficacy and an acceptable adverse effects profile. But, there is a spectrum of adverse effects and drug interactions for the these newer oral antifungal agents. In terms of the safety of these newer oral antifungal agents, I think that a little concerns of the dermatologists can reduce the possible adverse effects and the various drug interactions. [Kor J Med Mycol 6(3): 129-134]

Key Words: Safety, Antifungal agents

서 론

표제성 진균증의 치료는 항진균제의 국소 도포와 광범위한 병변, 모발 및 조갑진균증에 적용되는 경구용 항진균제의 투약으로 나눌 수 있다. 일반적으로 털이 적고 제한된 범위의 병변에 적용되는 국소 항진균제에 의하여 피부 건조 및 자극, 기체에 의한 알레르기성 접촉성 피부염 등이 야기될 수 있으나 안전성의 측면에서는 우수하므로 본 연재에서는 경구용 항진균제의 안전성에 대해서만 기술하고자 한다.

1990년 이전 약 30년간은 griseofulvin 및 ketoconazole이 사용 가능한 유일한 경구용 항진균제였다. 그러나 이 두 가지 약들은 치료기간이 길고, 생체 이용

률이 떨어지며, 심각한 부작용이 야기될 수 있다는 점에서 사용이 제한되어져 왔다. 최근 치료 효과가 높고 부작용이 경한 새로운 경구용 항진균제인 itraconazole, terbinafine, fluconazole 등이 개발되어 임상에서의 사용이 증가되고 있으며 이런 약제들의 안전성에 대한 임상학들의 관심이 필요하다.

ITRACONAZOLE

1. 대 사

Itraconazole은 주로 간에서 대사되어 약 30여 개의 대사물질이 형성되고, 이 중 hydroxy-itraconazole이 항진균 작용을 가지는 주요한 대사물질이다. 대사물질의 약 54%는 대변으로 배설되고, 34%는 소변으로 배설된다. 약역학적으로 itraconazole은 신기능 장애나 혈액 투석에 의해 영향을 받지 않지만, 간경화증에서는 약물의 흡수가 약간 증가되고 반감기가 연장된다¹.

[†]별책 요청 저자: 권경술, 602-739 부산시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교 의과대학 피부과학교실
전화: (051) 240-7337, Fax: (051) 245-9467
E-mail: kwonks@pusan.ac.kr

2. 부작용

Itraconazole은 1990년 초부터 현재까지 세계적으로 광범위하게 사용되어 왔는데 임상적으로 유의한 부작용은 드물며 대부분의 약물상호작용은 예상 가능하여 예방할 수 있음이 밝혀졌다². 또한 보도된 대부분의 부작용은 비교적 경한 소화기계 부작용과 두통이고, 약물 부작용으로 인한 치료 중지율은 투약자의 약 5.4% 정도이다².

1) 피 부

피부에 발생하는 부작용으로는 발진이 가장 흔하여 4~8.6%에서 발생하고 특히 면역장애자에서 발진의 빈도가 증가한다³. 소양증은 약 2.5%에서 발생한다. 조갑진균증에서 주기 요법 사용 시 itraconazole 투여군과 placebo군에서의 부작용을 비교한 보고에 의하면, 각각 발진이 4.8%, 1.0%, 소양증이 1.6%, 0.5%, 두드러기가 0.5%, 0.5%의 비율로 발생하였다고 한다². 심한 피부 발진은 매우 드물지만, Stevens-Johnson 증후군, 급성 전신성 농포성 발진, 자반성 발진 등이 보고된 바 있다^{4,5}.

2) 소화기계

소화기계 부작용은 itraconazole 투약 환자에서 가장 흔히 발생하는 부작용으로 투약 1개월 이내에 1000명당 10.6명의 빈도로 발생한다². Itraconazole에 의한 소화기계 부작용은 용량 의존적으로 발생하며, 오심이 10.6%, 구토가 5.1%, 설사가 3.3%, 복통이 1.5%의 빈도로 발생하고, 그 외 소화 불량, 식욕 감퇴, 구강 건조, 변비 등이 보고된 바 있다⁶.

3) 간담도계

간담도계 부작용은 itraconazole을 고용량으로 장기간 사용할 때 그 빈도가 증가한다. 간기능 검사의 이상은 약 5%에서 발생하고, 이는 투약 중지 후 정상으로 돌아온다⁷. 증상성 간염은 1:500,000의 빈도로 발생하여 그 빈도가 아주 낮다⁸. 그러나 1개월 이상 투약을 받은 환자는 주기적인 간기능 검사를 필요로 한다.

4) 특수 감각의 이상

Terbinafine 투약 환자에서 관찰되는 미각 장애는 보고된 바 없다.

5) 중추신경계

두통이 가장 흔하여 3.8%에서 발생하고, 그 외

Table 1. Safety comparison of itraconazole and terbinafine^{3,9}

Adverse event	Itraconazole	Terbinafine
Taste disturbance	0% loss	1.1% loss
Skin disorders	2.7~3.7%	2.3~3.8%
Liver toxicity	1.7~2.0%	3.3%
Warnings	Drug interactions	Blood dyscrasia

현기증, 피로, 진전 등이 0.5~1.6%의 빈도로 발생한다⁷.

6) 그 외 부작용

Allergic reaction이 약 0.5%에서 발생한다. Itraconazole을 600 mg/day 또는 수주 이상 사용 시, 중성구 결핍증과 혈소판 결핍증이 약 0.5%, 심혈관계 부작용으로 사지 부종이 0.4~3.5%, 경한 고혈압, 심실 세동, 내분비 이상인 부신 부전증과 여성형 유방, 성기능 이상으로 impotence, 리비도의 감소, 대상 이상인 hypertriglyceridemia, hypokalemia 등이 보고된 바 있다³.

7) Itraconazole과 terbinafine의 안전성의 비교는 Table 1과 같다.

3. 약물상호작용^{1,2}

1) Itraconazole에 의해 혈중 농도가 유의하게 올라가는 약물과 그로 인한 부작용은 다음과 같다.

① terfenadine - 심전도에서 QT interval의 연장을 유발한다.

② digoxin - 오심, 구토, 서맥, 시력 감소 등의 digoxin toxicity가 유발된다.

③ cyclosporine - 신독성이 유발된다.

④ triazolam, felodipine, midazolam

2) Itraconazole에 의해 혈중 농도가 감소하는 약물로는 busulfan, cisapride 등이 있다.

3) Itraconazole의 혈중 농도를 감소시키는 약물로는 cytochrome P4503A inducer인 rifampin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine 등이 있다.

4) Itraconazole과 동시 투약이 금기인 약물로는 lovastatin, simvastatin, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, terfenadine 등이 있다.

4. 임신과 수유기

임신 시 itraconazole의 사용은 동물 실험에서 태아 독성과 체기형성이 관찰되었으므로 금기로 되어 있고, 수유 시도 모유로 분비되므로 금기이다¹³.

5. 소아 및 당뇨 환자

소아 환자에서 itraconazole 5 mg/kg는 유용하고 안전하며, 당뇨 환자에서도 itraconazole이 안전하다고 보고된 바 있다¹⁰.

TERBINAFINE

1. 대 사

Terbinafine은 간의 cytochrome P450 효소계에 대한 작용이 적어 steroid hormone, prostaglandins 등의 합성과 이 효소계를 통해 대사되는 약물에 대한 영향이 적다¹. Terbinafine은 아주 일부의 cytochrome P450 효소계에 의해 산화되어 15개의 대사물이 생기고, 이들의 80%는 소변으로 배출되고 나머지는 대변으로 배설된다¹¹. 간기능 장애의 경우 대사능의 이상으로 약물의 제거가 30% 감소하고, 신장기능 장애의 경우에도 약물 흡수와 분포에는 이상이 없으나 약물 제거가 감소하기 때문에 심한 간 혹은 신장기능 장애의 경우에는 용량의 조절이 필요하다¹².

2. 부작용

Terbinafine은 high selectivity를 보이며, 부작용은 투여 환자의 약 10%에서 보고되고 있다⁹.

1) 피부

피부에 발생하는 부작용은 약 2.3%에서 보고되고 있는데 주된 부작용으로는 발진이 0.9%, 소양증과 두드러기가 각 0.3%, 습진이 0.2%에서 발생한다⁹. 심한 피부 발진은 매우 드물지만, 독성 표피 괴사, Stevens-Johnson 증후군, 고정 약진, 급성 전신성 농포성 발진, 농포성 건선양 발진, 농포성 건선, 중심 원심성 윤상 홍반 양상의 건선양 발진, 건선의 악화와 발생, 홍반성 루푸스 발생, 홍반성 루푸스와 장미색 비강진의 악화, 탈모 등이 보고된 바 있다¹³⁻¹⁸.

2) 소화기계

Terbinafine 투약 환자가 호소하는 가장 흔한 부작용으로 투약자의 약 3.5~5%에서 보고되고 있다. 오심이 1.3%, 복통과 설사가 각 0.8%, 소화불량이 0.6%에서 발생하나, 대개 경하고 일시적 경과를 취한다⁹.

3) 간담도계

정상치의 2배 이상 간효소치가 상승하는 경우가 투약 환자의 약 3.3%에서 발생하지만, 담즙 정체성 간기능 이상은 매우 드물다⁹. 그러나 6주 이상 terbinafine을 투여하는 경우 간기능 검사가 필요하고, 간담도계 이상이 발생하면 투약을 중지해야 한다.

4) 특수 감각의 이상

미각 이상과 미각 소실이 가장 흔하여 투약 환자의 약 0.7%에서 발생하고, 투약 중지 후 수일에서 수개월 후에 정상 미각으로 회복된다⁹. Terbinafine 투여 후 시각 장애, 녹색시 (green vision), 포도막염 등의 발생이 보고된 바 있다¹⁹.

5) 중추신경계

두통이 가장 흔하여 약 1.2%에서 발생하고, 그 외 착각각증, 현기증 등도 발생할 수 있다⁹.

6) 그 외 부작용

이상 열거된 것 이외의 부작용은 매우 드물지만 심한 중성구 결핍이 1:400,000, 혈소판 감소증이 1:200,000의 빈도로 발생한다고 하며, 일시적 신기능의 이상, hypersensitivity syndrome, serum sickness like reaction, 발기 부전 등이 보고되었다²⁰⁻²².

3. 약물상호작용

Terbinafine은 간의 cytochrome P450 superfamily 효소계를 자극하거나 억제하지 않아, 임상적으로 유의한 약역학적 약물상호작용을 유발하지 않는다¹. 따라서, terbinafine은 간의 약물 대사능의 측정에 이용되는 antipyrine과 cytochrome P4503A에 의해 대사되는 cyclosporine의 대사와 혈중 농도에 영향을 미치지 않는다²³. 최근 terbinafine이 cytochrome P450 2D6의 강력한 억제제로 작용함이 밝혀져 이 효소를 통해 대사되는 약물들인 nortriptyline, desipramine, perphenazine, metoprolol, encainide, propafenone 등과의 약물상호작용의 가능성이 제기되고 있다²⁴. Terbinafine의 혈중 제거는 rifampin에 의해 증가하고 cimetidine에 의해 감소하지만 임상적 의미는 없다²⁵.

4. 임신과 수유기

임신 시 terbinafine의 투약은 동물 연구에서는 안전 한 것으로 나타났지만 사람에서의 연구가 없어 추천되지는 않으며, 수유 시 terbinafine은 모유로 분 비되기 때문에 금기이다¹.

FLUCONAZOLE

1. 대 사

Fluconazole은 간에서의 대사에 저항하여, 투여량 의 80%가 unchanged form으로 소변으로, 2%가 대변 으로 배설된다¹.

2. 부작용

1) 피 부

피부에 발생하는 부작용은 대부분 소양증과 발진 으로 경미하지만, Stevens-Johnson 증후군, 독성 표피 괴사용해증, 박탈성 피부염, 고정 약진, 구강 궤양을 동반한 맥관부종 등의 보고도 있다. 고용량 (400 mg/day 이상)을 투여받은 환자에서는 탈모가 발생하 기도 한다²⁶⁻²⁹.

2) 소화기계

Fluconazole 투여 시 가장 흔한 부작용으로는 오 심이 3.7%, 구토가 1.7%, 복통이 1.7%, 설사가 1.5% 의 빈도로 발생하지만 대부분 경한 증상을 나타낸다. 고용량을 투여 시 소화기계 부작용은 심해진다³.

3) 간담도계

드물지만 간효소치의 이상을 야기 가능하고, 특히 AIDS 환자에서 흔히 나타난다. Fluconazole에 의한 간독성의 발생율은 낮지만, AIDS 환자에서 심한 황 달과 간괴사를 야기했다는 보고도 있다²⁸.

4) 혈 액

투약 2주에서 수개월 후 발생하고 투약 중지 후 호전되는 혈소판 감소증과 무과립구증, 백혈구 감소 증, 호산구혈증 등이 fluconazole 투여 후 야기되었다 는 보고가 있다^{3,29}.

5) 그 외 부작용

아주 드물지만 anaphylactic reaction, hypokalemia 등에 대한 보고도 있다³.

3. 약물상호작용

Fluconazole의 지속적 치료에 의해 혈중 농도가 증 가하는 약제로는 phenytoin, warfarin, tolbutamide, nor-triptyline, midazolam, triazolam, FK506, cyclosporine 등 이 있다³⁰. Phenytoin, rifabutin, 위의 pH를 올리는 제 제는 fluconazole의 혈중 농도를 크게 변화시키지 않 는다¹.

4. 임신과 수유기

임신 첫 3주기에 fluconazole은 강력한 teratogen으 로 작용하여, 안면기형, 심장기형 등을 유발하기 때 문에 임신 시에는 금기이지만, 수유 시에는 모유로 분비된다는 보고가 없고 신생아에도 안전하므로 사 용 가능하다³¹.

KETOCONAZOLE

1. 부작용

소화기계 부작용이 가장 흔한 부작용으로, 오심, 구토, 식욕 감퇴, 소화불량 등이 발생한다. 내인성 steroid 생성을 방해하여 월경 이상과 리비도의 감소 등이 나타날 수 있다. 간담도계 부작용은 흔하지는 않지만 심한 간독성의 가능성이 있다. 무증상의 간 효소치 상승이 ketoconazole 투여 환자의 약 21%, 심 한 간염이 5%에서 발생하고, 심한 간부전이 소수에서 보고된 바 있다³².

2. 약물상호작용

Ketoconazole의 혈중 농도를 감소시키는 약물로는 제산제와 간의 P4503A4 효소계를 자극하는 rifampin, phenytoin 등이 있다¹. Ketoconazole에 의해 혈중 농 도가 증가되는 약물로는 astemizole, terfenadine 등이 있다.

GRISEOFULVIN

주로 간에서 대사되고, 소화기계 및 중추신경계 부작용이 가장 흔하다. Porphyrin 대사 장애의 야기 에 의한 광알레르기 반응, 홍반성 루프스의 악화, 피부 발진 등이 나타날 수 있다. 동물 실험에서 체

기형성과 발암성이 관찰되었다.

결 론

이상과 같이 경구용 항진균제는 다양한 부작용과 약물상호작용을 가지며, 부작용 중 가장 흔한 것은 소화기계, 피부 및 중추신경계 부작용이다. 최근 개발된 항진균제의 경우 부작용의 빈도가 낮고 대부분의 약물상호작용은 예상 가능하여 피할 수 있으며 특정 항진균제와 금기된 약물에는 유용한 대치약물이 존재한다. 임상 의들이 새로운 경구용 항진균제의 부작용과 약물상호작용에 대해 인지하고 있다면 항진균제를 보다 안전하게 사용할 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Nellie Konnikov. Oral antifungal agents. IN: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al., eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 2847-2852
2. Gupta AK, Shear NH. Safety review of the oral antifungal agents used to treat superficial mycoses. *Int J Dermatol* 1999; 38 (suppl 2): 40-52
3. Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998; 37: 410-415
4. Heymann WR, Manders SM. Itraconazole-induced acute generalized exanthemic pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 130-131
5. Kramer KE, Yaar M, Andersen W. Purpuric drug eruption secondary to itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 994-995
6. De Beule K, Lubin G, Cauwenbergh G. Safety aspects of itraconazole therapy in vaginal candidiasis, dermatomycosis and onychomycosis: a review. *Curr Ther Res* 1991; 49: 814-822
7. Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 561-566
8. Hay RJ. Risk/benefit ratio of modern antifungal therapy: Focus on hepatic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29 (1 suppl): 50-54
9. Hall M, Monica C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1213-1219
10. Gupta AK, Nolting S, Prost Y, Delescluse J, Degreef H, Theissen U, et al. The use of itraconazole to treat cutaneous fungal infections in children. *Dermatology* 1999; 199: 1-5
11. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 110-113
12. Gupta AK, Saunder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-933
13. White SI, Bowen-Jones D. Toxic epidermal necrolysis induced by terbinafine in a patient on long-term antiepileptics. *Br J Dermatol* 1996; 134: 188-189
14. Rzany B, Mockenhaupt M, Gehring W, Schopf E. Stevens-Johnson syndrome after terbinafine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 509
15. Dupin N, Gorin I, Djien V, Helal H, Zylberberg L, Leibowitch M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1253-1254
16. Papa CA, Miller OF. Pustular psoriasiform eruption with leukocytosis associated with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 115-117
17. Wilson NJ, Evans S. Severe pustular psoriasis provoked by oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1998; 139: 168
18. Wach F, Stolz W, Hein R, Landthaler M. Severe erythema annulare centrifugum-like psoriatic drug eruption induced by terbinafine. *Arch Dermatol* 1995; 131: 960-961
19. Gupta AK, Gonder JR, Shear NH, Dilworth GR. The development of green vision in association with terbinafine therapy. *Arch Dermatol* 1996; 132: 845-

846

20. Kovacs JM, Alshammari S, Guenther L, Bourcier M. Neutropenia and pancytopenia associated with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 806
21. Lee MS, Lau AK, Crosland G. Renal impairment associated with oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1996; 134: 374-375
22. Gupta AK, Kopstein JB, Shear NH. Hypersensitivity reaction to terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 1018-1019
23. Long CC, Hill SA, Thomas RC, Johnston A, Smith SG, Kendall F, et al. Effect of terbinafine on the pharmacokinetics of cyclosporin in humans. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 740-743
24. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111-180
25. Brodell RT, Elewski BE. Systemic antifungal drug interactions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 259-260
26. Azon-Masoliver A, Vilaplana J. Fluconazole-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Dermatology* 1993; 187: 268-269
27. Weinroth SE, Tuazon CU. Alopecia associated with fluconazole treatment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 637
28. Jacobson MA, Hanks DK, Ferrell LD. Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med* 1994; 96: 188-190
29. Kalivas J. thrombocytopenia caused by fluconazole. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 284
30. Bickers DR. Antifungal therapy: Potential interactions with other classes of drugs. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (3 suppl 2): 87-90
31. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336-340
32. Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: A controlled cohort study. *Hepatology* 1997; 25: 103-107