

구인두 및 식도 칸디다 감염증에서 Fluconazole의 임상 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실

지종대 · 최철원 · 이 구 · 유재명
김 우 주 · 김 준 석 · 박 승 철

= Abstract =

Clinical Efficacy of Fluconazole in Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis

Jong Dae Ji, M.D., Chul Won Choi, M.D., Goo Lee, M.D., Jae Myung Yoo, M.D.
Woo Joo Kim, M.D., Jun Suk Kim, M.D. and Seung Chull Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Guro Hospital, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The incidence of fungal infections has increased because of a number of factors such as increasing prevalence of immune-compromised hosts associated with organ transplantation and malignancies, and increasing use of broad-spectrum antibiotics, intravenous catheters, and hyperalimentation fluids.

Optimal therapies for fungal infections have not been defined. Amphotericin B is less than ideal because it is toxic, and can only be given intravenously. Ketoconazole is hepatotoxic and is less effective in the treatment of systemic fungal infections. Fluconazole is a new, triazole antifungal agent which is proving to be effective in a wide range of fungal infections.

Clinical study of fluconazole was undertaken to total 20 patients with oropharyngeal and esophageal candidiasis. Oral or intravenous fluconazole 50 to 100 mg once or twice daily were administered. 17 (85%) of 20 patients responded favorably to treatment and no adverse reactions occurred. Mean duration of drug administration was 8.8 ± 2.8 days and mean amount of drug administered was 955 ± 627 mg.

In conclusion, fluconazole is effective drug in the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis.

서 론

칸디다 감염증은 면역기능저하 환자에서 최근 가장 빈번히 발생하는 진균 감염증으로 대두되고 있으며, 이들 환자에서 구인두 및 식도 Candida 감염증이 발병되는 경우 전신감염증으로 파급될 위험을 내포하고 있어서 신속한 치료를 요하고 있다. 최근 항암제 사용으로 인한 과립구 감소증 환자와 장기 이식 환자등 면역 억제제를 사용하는 환자가 늘면서 진균 감염증의 빈도는 더욱 증가되고 있다^{1,2)}.

칸디다 감염증의 치료제로는 polyene (nystatin, amphotericin B)과 azole 유도체인 clotrimazole, miconazole등이 있다. 그러나 이들 약제들은 ketoconazole의 경우 간독성으로, amphotericin B는 신독성을 나타내는 등 부작용 때문에^{3,4)} 사용함에 있어 제약이 있는 실정이다. 이러한 단점을 보완하기 위해 최근 개발된 triazole계 약제로 경구용제인 itraconazole과 경구 및 정주 투여가 가능한 fluconazole등이 있다. 특히 fluconazole은 광범위한 항진균 효과와 긴 반감기로 인해 하루 1~2회 투여가 가능하고, 경구투여시 빠른 흡수 및 부작용의 경미함등의 장점으로 인하여 과거 사용했던

항진균제의 대용으로 많이 사용하게 되었다^{5,6)}.

저자들은 20명의 면역기능저하 환자에서 발생한 구인두 및 식도 칸디다 감염증에서 fluconazole을 경구 또는 정주 투여하여 치료효과 및 약제의 안전성을 관찰하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 10월부터 1992년 2월까지 고려대학교 구로병원 내과에 입원하였던 환자중 문진(구강 작열감, 통증)과 구강관찰(구강 점막의 creamy white lesion) 및 이학적 증상(발열) 등을 통해서 칸디다증이 의심될 경우 구강에서 병변을 면봉으로 긁어 진균배양을 하여 칸디다가 증명된 경우를 구인두 칸디다증으로 진단하였다. 식도 칸디다증의 진단은 연하시 동통 또는 불편감을 호소하는 환자에서 내시경을 시행하여 육안상 및 조직검사로 진단

하였다. 구인두 칸디다증 18예, 식도 칸디다증 2예 모두 20예의 환자를 대상으로 하였다.

대상환자들의 기저 질환으로는 위암 3명, 식도암 1명, 당뇨병 1명, 간암 1명, 간부전 1명, 악성 임파종 5명, 간경화증 2명, 골육종 2명, 전신성 홍반성 낭창 1명, 편도선 암 1명, 만성 폐쇄성 호흡기 질환 1명, 뇌경색 1명등이었다. 대상환자의 기준에는 imidazole에 대한 알러지의 기왕력이 있는 환자, 임신부 및 수유부를 제외하였다.

2. 투여방법 및 치료기간

Fluconazole을 환자의 기저질환 및 전신상태의 중증도에 따라 경한경우 1일 1회 50 mg을 경구투여 하거나 중증환자인 경우 100 mg을 1일 1~2회 정맥주사 하였다. 치료기간은 진균증 발견부터 증상호전 및 미생물학적 치유가 관찰될 때까지 투여하였으며 짧게는 5일에서 길게는 14일까지로 평균 7.8일이었다.

Table 1. Characteristics of Patients

Patient	Age	Sex	Site	Underlying disease	Daily dose/ Route	Tx. Duration (day)
1	23	M	esophageal & oral	diabetes	200mg/IV # 2	5
2	63	M	oral	stomach cancer	200mg/IV # 2	9
3	78	F	oral	chronic obstructive lung disease	50mg/PO OD	8
4	70	M	oral	esophageal cancer	100mg/PO OD	12
5	60	M	esophageal	cerebral infarction	100mg/IV OD	7
6	60	M	oral	stomach cancer	100mg/IV OD	10
7	65	F	oral	hepatocellular carcinoma	100mg/IV OD	7
8	50	F	oral	hepatic failure	100mg/IV OD	6
9	54	M	oral	tonsillar cancer	100mg/IV OD	7
10	56	F	oral	malignant lymphoma	100mg/IV OD	7
11	43	M	oral	malignant lymphoma	100mg/IV OD	8
12	59	M	oral	liver cirrhosis	100mg/IV OD	10
13	36	F	oral	malignant lymphoma	50mg/PO OD	9
14	19	M	oral	lymphoblastic lymphoma	50mg/PO OD	12
15	35	F	oral	systemic lupus erythematosus	50mg/PO OD	11
16	36	M	oral	osteogenic sarcoma	200mg/IV # 2	10
17	17	M	oral	malignant lymphoma	200mg/IV # 2	10
18	50	F	oral	liver cirrhosis	50mg/PO OD	6
19	37	M	oral	osteogenic sarcoma	200mg/IV # 2	10
20	61	F	oral	stomach cancer	100mg/IV OD	6

3. 효과 판정기준

치료효과는 환자의 자각적 증상에 따라 치유, 부분호전, 실패로, 미생물학적 결과에 따라 치유와 실패로 분류하여 치유 및 부분호전을 보인 경우 효과가 있다고 판정하였다. 지각적 증상에서 치유란 진균감염 증상의 소실, 부분호전은 증상의 경감, 실패는 증상의 지속 및 진행으로 정의하였고 미생물학적 결과에서 치유란 진균이 소멸된 경우, 실패는 진균이 계속 존재하는 경우로 하였다.

4. 부작용의 관찰

약제의 부작용은 문진 및 이학적 관찰과 1주 1회 이상의 간기능검사 및 혈액학적 검사를 하여 관찰하였다.

결 과

대상환자들의 임상적 특징은 표 1과 같다. 13명의 악성종양 환자중 위암 3명, 간암 1명, 식도암 1명, 악성임파종 5명, 골육종 2명, 편도선암 1명이었으며 모든 환자가 항암제 치료를 받고 있거나 최근 받은 병력을 갖고 있었다. 그외 당뇨병 환자가 1명, 간경화증 2명, 급성간부전 1명, 전신성 홍반성 낭창 1명, 만성 폐쇄성 호흡기 질환 1명, 뇌경색증 1명등이었다. 발병당시 증상으로는 연하곤란, 점막작열감, 구강동통, 발열감등을 호소하였다. 진균증 환자들의 임상적 및 미생물학적 치료효과는 표 2와 같다.

20명 환자중 자각적 증상에 따른 효과는 치유 15명, 부분호전 2명, 실패 3명 이었고 미생물학적 효과는 소멸 17명, 실패 3명 이었으며, 실패한 환자는 fluconazole의 투여를 중단하고 amphotericin B를 투여하였다. 따라서 진균감염증에 대한 fluconazole의 효과는 치유 17명, 실패 3명으로 전체적인 치유율은 85%였다. 1명의 환자에서 일시적인 시력 감소가 있었으나 fluconazole과의 인과관계는 증명되지 않았고 간기능장애, 오심, 두통 등 다른 저자의 논문에서 보이는 부작용⁷⁾은 발견되지 않았으며 치유된 환자의 재감염은 관찰되지 않았다.

고 안

진균감염증은 면역기능이 저하된 환자, 특히 항암제

Table 2. Response to Treatment

Patient	Site			
1	esophageal & oral	A	A	S
2	oral	C	B	F
3	oral	A	A	S
4	oral	A	A	S
5	esophageal	A	A	S
6	oral	A	A	S
7	oral	A	A	S
8	oral	A	A	S
9	oral	B	A	S
10	oral	A	A	S
11	oral	B	A	S
12	oral	A	A	S
13	oral	A	A	S
14	oral	A	A	S
15	oral	A	A	S
16	oral	A	A	S
17	oral	C	B	F
18	oral	A	A	S
19	oral	C	B	F
20	oral	A	A	S

A : 치유 A : 치유 S : 치유

B : 부분호전 B : 실패 F : 실패

C : 실패

에 의한 과립구 감소증이 동반된 환자나 후천성 면역 결핍증 환자에서 잘 발생한다. 또 진균증을 잘 일으키는 다른 유발인자로는 광범위 항생제의 투여병력, steroid 사용력, 당뇨병, 고령, 구강건조, 방사선 치료등이 알려져 있다^{8,9,10)}. 이들 환자에서 칸디다의 구강내 상재화(colonization)는 구인두 칸디다 감염증을 일으키고, 이어서 식도나 전체위장관으로 파급되어 즉시 치료하지 않을경우 전신적인 칸디다 감염증을 초래하여 치명적일 수 있으므로 이들 환자에서는 구강등 표재성 진균증이 발견되는 즉시 적절한 항진균제를 사용하여야 한다.

칸디다증의 치료에는 과거부터 사용되어온 nystatin, amphotericin B, azole 유도체인 clotrimazole, miconazole등이 있다. 그러나 ketoconazole의 경우 간독성 및 anti-androgen 효과등의 부작용이 있으며, amphotericin B는 신독성 및 전해질 장애등을 나타내는등 부작용 때문에^{3,4)} 이상적인 항진균제로서 적합하지 않은 실정이다. 최근 개발된 triazole계 약제로 경구용 제제인 itraconazole과 경구 및 정주 투여가 가능한

fluconazole등이 있다. 특히 Fluconazole은 우수한 약물역동학적인 특징으로 관심을 끌고 있다.

Fluconazole의 작용기전은 imidazole과 같이 진균의 cytochrome P-450 매개 lanosterol C-14 demethylase의 작용을 억제하는 것이다. Lanosterol C-14 demethylase는 lanosterol을 진균 세포막의 ergosterol로 전환시키는 작용을 한다¹¹⁾. 과거 사용하였던 ketoconazole 등은 인체내 cytochrome P-450 효소계에 작용하여 생체내 steroid 합성과¹²⁾ 함께 투여된 약제의 대사에 영향을 미치는 점등에서 진균효소계에 대한 선택력이 적은 것으로 알려져 있다. 반면 fluconazole은 명백히 다른 화학적 구조를 가지고 있어 진균의 P-450반응에 선택적으로 작용함으로써 체내 steroid 합성과 약물의 대사에 영향이 적다. Fluconazole은 수용성으로 정맥내 투여 또는 경구투여가 모두 가능하고 ketoconazole 및 itraconazole과는 달리 위장관에서 흡수가 용이하다. 또한 체내에 광범위하게 분포함으로써 뇌척수액을 비롯한 체액내에 유효한 약제농도를 나타낸다¹⁷⁾. Fluconazole은 반감기가 25시간으로 길어 1일 1회 복용이 가능하고, 다른 azole계 항진균제는 간으로 대사되어 간장애를 일으키는데 반하여 신장으로 64%가 배설된다. 또한 체내 혈장 단백질과의 결합율이 11%로서 대부분이 순환하므로 체액내에서 쉽게 확산되어 널리 분포된다. Fluconazole은 높은 혈-뇌장벽 투과성을 나타내므로써, 뇌척수액내의 진균 감염증의 치료에도 유용한 것으로 알려져 있다¹³⁾. 특히 *Cryptococcus neoformans*에 대해 우수한 효과로 인하여 미국에서는 AIDS 환자에서 cryptococcal meningitis에 fluconazole이 널리 사용되고 있다. 최근 보고에 의하면, amphotericin B와 flucytosine을 병합 사용한 것이 fluconazole 단독 사용보다 치료 효과가 우수한 것으로 보고되고 있다¹⁸⁾. Fluconazole은 cryptococcosis 감염증의 재발 방지도 효과가 있어, AIDS 환자에서 cryptococcal meningitis의 치료 초기에 amphotericin B를 투여하여 임상적으로 호전을 보이고 뇌척수액에서 진균이 자라지 않으면 fluconazole로 유지요법을 시행하는 것이 좋은 것으로 보고되고 있다. 백혈병 환자에서 항암요법시 진균감염증의 예방을 위한 fluconazole 및 amphotericin B의 투여효과를 비교한 결과 두약제가 동일한 효과를 보였으나, fluconazole이 amphotericin B에 비하여 상재화를 감소시키는 효과가 적은 것으로 나타났다. Fluconazole은

candidemia에서도 효과가 있어 Meunier등은 candidemia 환자 13예중 10예에서 효과가 있었다고 하였고²⁰⁾, Viscoli등은 34예중 30예에서 효과가 있었던 것으로 보고하였다²¹⁾.

Fluconazole의 부작용은 대부분 경미하여, ketoconazole의 사용시 관찰되는 독성은 일으키지 않는다. 드물게 간염 또는 Stevens-Johnson syndrome이 보고된바 있다²²⁾. 또한 warfarin과 phenytoin의 대사를 방해하므로 이들 약제와 동시 투여시는 주의깊게 약제농도를 측정해야 하며²³⁾, fluconazole이 cyclosporin의 혈중농도를 높인다는 보고가 있으므로 동시 투여시 cyclosporin의 농도를 측정해야 한다²⁴⁾.

본 연구에서 fluconazole은 구인두 및 식도 칸디다증에 대해 기저질환에 관계없이 치유율 85%의 탁월한 효과를 보였다. 이는 Meunier¹⁴⁾등이 보고하였던 임상효과율 80%보다는 높았고, Dupont¹⁵⁾이 보고하였던 임상적 치유율 100%보다는 낮았다. 또한 본 연구에서 fluconazole을 사용한 환자에서 관찰될 수 있는 부작용이 발견되지 않은것도 Dupont⁹⁾이나 Meunier⁸⁾의 연구와 동일하다. Fluconazole은 칸디다증에 대해 임상효과율이 82%로 높고 부작용이 적으며 1일 1회 투여가 가능하므로 구인두 및 식도 칸디다증의 치료에 효과적이라고 간편하며 안전한 약제로 사료된다.

결 론

저자들은 1991년 10월부터 1992년 2월까지 고려대학교 구로병원 내과에 입원하였던 환자들 중에서 구인두 및 식도 칸디다증이 증명된 20명을 대상으로 fluconazole의 치료효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 20예의 Candida증 환자중에서 임상적 치료효과는 치유 15예(75%), 부분호전 2예(10%), 실패 3예(15%)를 보였다.

2) 미생물학적 치료효과는 17예(85%)치유였고 3예(15%)에서 실패하였다.

3) 평균 약제 투여기간은 7.8일이었고 평균 약제 투여량은 955 mg이었다.

4) 20예 모두에서 fluconazole의 어떤 부작용도 관찰되지 않았다.

이상의 연구결과로 fluconazole은 구인두 및 식도 칸

디다증에 유효하며 안전한 약제로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Fraser DW, Ward JI, Ajellow L, Plikaytic BD: *Aspergillosis and other systemic mycosis the growing problem. J Am Med Assoc* 242:1631, 1979
- 2) Bodey G: *Candidiasis: A growing concern. Am J Med* 77:1, 1984
- 3) Fromtling RA: *Overview of medically important antifungal azole derivatives. Clin Microbiol Rev* 1: 187, 1988
- 4) Graybill JR: *New antifungal agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:402, 1989
- 5) Saag MS, Dismukes WE: *Azole antifungal agents: Emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother* 32:1, 1988
- 6) Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH: *Pharmacokinetic evaluation UK-49, 858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animal and human. Antimicrob Agents Chemother* 28:648, 1985
- 7) 문찬수, 이상현, 신완식, 강문원, 진종률, 박종원, 김춘추, 김동집: 구인두 칸디다증 치료에 대한 fluconazole의 효과. *감염* 24:107, 1991
- 8) Boggs D, Williams A, Howell A: *Thrush in malignant neoplastic disease. Arch Intern Med* 107:354, 1961
- 9) Epstein J, Truelove E, Tzutu K: *Oral candidiasis: Pathogenesis and host defense. Rev Infect Dis* 6:96, 1984
- 10) Kirkpatrick CH: *Host factors in defense against fungal infections. Am J Med* 77(4D):1, 1984
- 11) John TBS, Michael HT, Peter FT: *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. R.A. Fromtling (Ed)copyright c 1987, J.R. Prons Science Publishers, S.A.*
- 12) Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bocho C, Stevens DA: *Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann Intern Med* 97:370, 1982
- 13) Zuger A, Louie E, Horzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ: *Cryptococcal disease patients with AIDS. Ann Intern Med* 104:234, 1986
- 14) Meunier F: *Treatment of mycoses in cancer patients. Am J Med* 74:74, 1983
- 15) Bertrand D, Edou and Dronbet: *Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents R.A. Fromtling (Ed) copyright c 1987*
- 16) Dewit S, Clumeck N: *Fluconazole in the treatment of fungal infections associated with AIDS. Infection* 3:121, 1989
- 17) Arndt CA, Walsh TJ, McCulley CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG: *Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid; implantations for treating fungal infections of the central nervous system. J Infect Dis* 157:178, 1988
- 18) Larsen RA, Leal M, Chan LS: *Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. Ann Intern Med* 106:183, 1987
- 19) Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Branger J, Verhoeff J: *A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia. J Antimicrob Chemother* 27:369, 1990
- 20) Meunier F: *Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. Semin Oncol* 17:19, 1990
- 21) Viscoli C, Gastagnola E, Fioredda F, Ciravegna B, Barigione G, Terragna A: *Fluconazole in the treatment of candidiasis in immunocompromised children. Antimicrob Agents Chemother* 35:365, 1991
- 22) Gussenhoven MJE, Haak A, peereboom-Wynia JDR, Van't Wout JW: *Stevens-Johnson syndrome after fluconazole. Lancet* 338:120, 1991
- 23) Lazan JD, Wilnen KD: *Drug interactions with fluconazole. Rev Infect Dis* 12:S327, 1990
- 24) Sugar AM, Saunders C, Idelson BA, Bernard DB: *Interaction of fluconazole and cyclosporin. Ann Intern Med.* 110:844, 1989