조혈모세포이식 환자에서 침습성 진균 감염에 대한 이트라코나졸 액과 플루코나졸 시럽의 예방 효과 : 전향적, 무작위, 비교 임상시험

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
최수미 · 이동건 · 최정현 · 박선희 · 엄기성 · 김유진 · 김희제
민창기 · 유진홍 · 김동욱 · 이종욱 · 민우성 · 신완식 · 김춘추

Itraconazole Oral Solution versus Fluconazole Syrup for Prevention of Invasive Fungal Infections in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation : Prospective, Randomized, Comparative Clinical Trial

Su-Mi Choi, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Sun Hee Park, M.D., Ki Seong Eom, M.D. Yoo-Jin Kim, M.D., Hee-Je Kim, M.D., Chang-Ki Min, M.D., Jin-Hong Yoo, M.D., Dong-Wook Kim, M.D. Jong-Wook Lee, M.D., Woo-Sung Min, M.D., Wan-Shik Shin, M.D., and Chun-Choo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : Though fluconazole is widely used for antifungal prophylaxis, it is ineffective against mould infections including *Aspergillus* species. Itraconazole has a broader spectrum than fluconazole but the capsule form shows erratic bioavailability in neutropenic patients. In this study, we compared itraconazole oral solution (ITZS) with fluconazole syrup (FCZS) for the prevention of invasive fungal infection (IFI) in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.

Materials and Methods : Adults receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from september 2001 to June 2002, were randomly allocated to either the ITZS group or the FCZS group. We prospectively evaluated the safety and efficacy of each drug.

Results : Out of 78 patients (40 patients in the ITZS group and 38 patients in the FCZS group) who were eligible for this study, 37 patients completed the course of prophylaxis without any evidence of IFI. The mean duration of prophylaxis was 16.4 days for the ITZS group and 21.9 days for the FCZS group ($P<0.006$). Drug-related adverse events occurred in 28 patients (70.0%) and 19 patients (50.0%) in the ITZS group and the FCZS group, respectively. Common adverse events of ITZS were nausea, vomiting, and diarrhea. Drug-related reversible hepatotoxicity occurred in 4 patients in the ITZS group. There was a significant elevation of total bilirubin level in the ITZS group. The incidence of suspected IFI occurred in 5 patients (12.5%) who received ITZS, compared with 8 (21.1%) who received FCZS ($P=0.372$). There were no proven IFIs or superficial (oral/vaginal) fungal infections in both groups. Overall mortality was not different between the two groups (2.5% in the ITZS group versus 5.3% in the FCZS group, $P=0.610$).

Conclusion : ITZS and FCZS showed similar protection against IFI during pre-engraftment period. Poor tolerability due to gastrointestinal troubles of ITZS might limit its success as prophylactic therapy. Well matched controlled study with large number of patients will be required in the future.

Key Words : Itraconazole, Fluconazole, Neutropenia, Hematopoietic stem cell transplantation, Invasive fungal infection

Submitted 15 November, 2004, accepted 20 February, 2005
본 연구는 (주) 한국얀센의 지원으로 시행되었음.
Correspondence : Wan-Shik Shin, M.D.
62 Yoido-dong, Yongdungpo-gu, Seoul, 150-713, Korea
Department of Internal Mecidine, St. Mary's Hospital
Tel : +82-2-3779-1151, Fax : +82-2-780-3132
E-mail : fire@catholic.ac.kr

서 론

조혈모세포이식 과정 중에 발생하는 감염 합병증 중

침습성 진균 감염은 진단과 치료의 어려움 때문에 혈액 종양 환자의 치료에 있어 가장 중요한 변수로 작용한다. 이러한 진균 감염을 예방하기 위해 경구 흡수율이 우수하고 비교적 안전한 플루코나졸이 조혈모세포이식 환자에서 광범위하게 사용되고 있고, 칸디다 감염증에 대한 효과가 인정되고 있다(1-3). 그러나 최근 조혈모세포이식 환자에서 침습성 진균 감염의 원인으로 아스페르길루스를 포함한 사상진균 감염이 증가 추세에 있고, 특히 호중구 감소증 환자에서의 침습성 아스페르길루스증은 그 사망률이 70-90%에 이르지만 플루코나졸은 아스페르길루스를 포함한 사상진균과 일부 칸디다에는 효과가 없다(4-6). 따라서 칸디다와 아스페르길루스 종에 모두 효과가 있는 이트라코나졸이 새로운 주목을 받고 있고, 이의 예방적 투여에 대한 연구가 시행된 바 있으나, 그 효과가 우월한지는 아직 논쟁의 여지가 많다(7-10). 이에 본 연구에서는 국내 조혈모세포이식 환자에서 호중구 감소 기간 동안 이트라코나졸 액(itraconazole oral solution, 이하 ITZS)과 플루코나졸 시럽(fluconazole syrup, 이하 FCZS)의 진균 감염에 대한 예방 효과를 전향적으로 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

피험자의 선정기준은 2001년 8월부터 2002년 6월까지 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원하여 동종 조혈모세포 이식을 시행 받은 환자로 만 18세 이상인 성인을 대상으로 하였다. 임신 중이거나 임신 가능한 여성으로 적절한 방법을 통해 임신 가능성이 배제되지 않은 여성, 수유부, aspartate aminotransferase (AST) 또는 alanine aminotransferase (ALT)가 정상의 4배 이상, 총 빌리루빈이 2.5 mg/dL 이상인 환자, 아졸계 항진균제에 과민반응을 보인 환자, 임상 시험 시작 전 2주 이내에 전신성 항진균제 치료를 받았거나, 1주 전에 경구 항진균제 치료를 받은 환자, 중증의 설사나 장마비 증상이 있는 환자, 예방적 투여 전부터 지속적으로 38℃ 이상의 발열이 있는 환자, 이전 호중구 감소증 시기에 전신성 진균 감염을 확진 받은 환자, astemizole, terfenadine, phenytoin, phenobarbital, rifampin, warfarin, 경구 midazolam, triazolam, simvastatin, lovastatin 등을 투여해야 하는 환자는 제외하였다. 두 약제(이트라코나졸 액, 플루코나졸 시럽) 투여군의 배정은 4 block으로 지정된 난수표에 기록된 순서에 따라 무작위로 배정하였다. 이 연구는 성모병원 임상시험 심의위원회의 검토와 승인과정을 거쳐 시행되었다.

2. 예방적 항균요법

시험 약제는 ITZS, FCZS를 각각 200 mg/일의 용량으로 이식 환자의 전처치와 함께 시작하여 절대 호중구 수가 1,000/mm^3 이상으로 회복될 때까지, 1,000/mm^3 이상 회복되지 않은 환자에서는 연구 중단 시점(8주)까지 계속 투여되었다. 호중구 감소 시기에 침습성 진균 감염이 의심되는 환자는 시험 약제를 중단하고, amphotericin B를 주사하였다. ITZS는 공복시 흡수율이 가장 높으므로 공복시에 투여하였고, ITZS와 FCZS 두 약제 모두 입안에 2분간 머금은 후 약물이 입안 전체에 접촉되도록 한 후 삼키도록 복약지도를 하였다. 모든 환자는 전처치 약제 투여와 함께 예방적으로 ciprofloxacin (500 mg/일)을 경구 투여받았고, 절대 호중구 수가 1,000/mm^3 이상으로 회복되거나 발열 또는 감염으로 정맥내 항균제를 투여받게 되는 경우 예방적 항균제 사용을 중단하였다. Cyclosporin A 혹은 digoxin을 투여할 때는 이들 약물 농도를 주기적으로 모니터링 하였고, rifampicin, phenytoin, phenobarbital을 병용 투여해야 하는 환자는 연구에서 탈락되었다.

3. 환자 평가 및 검사실 자료

대상 환자는 연구 시작 전, 시작 후 매 1주 마다, 그리고 연구 종료 후에 안전성에 대한 모니터링을 받았다. 실험실적 검사로 전혈구 계산은 매일, 혈액화학 검사는 주 2회, 소변검사는 시작 전과 종료시 시행하였다. 임상적 평가로 연구 시작 전 검진을 통해 선정·제외 여부를 결정하고 진균감염 여부를 검진하였다. 흉부 방사선 촬영은 연구 시작일, 호중구 감소성 발열시와 임상적으로 적응이 될 때마다 시행하였다. 진균 감염이 의심되거나 원인 불명의 발열이 있는 환자는 혈액 및 소변 배양 검사와 함께 객담 배양 검사를 시행하였고, 가톨릭 조혈모세포이식센터의 감염 치료 지침에 따라 경험적 항균제 및 항진균제를 투여하였다.

부작용 발생시 약제와의 관련성 여부는 확정, 가능, 추정, 관련 없음, 모름의 5가지로 나눠 평가하였고, 이중 관련 없음을 제외한 나머지 경우를 약제 관련 부작용으로 간주하였다. 특히 소화기 증상은 이식을 위한 전처치 후 발생한 구강 점막염에 의한 것과 감별이 어려워, 두 군에서 구강 점막염의 빈도와 정도를 동시에 비교하였고, 약제 중단 후 호전 여부와 점막염 여부에 따라 시험 약제와의 관련성 여부를 평가하였다. 시험 약제의 복약 정도

는 양호(의사 처방의 50% 이상을 복용), 보통(10-50% 복용), 불량(10% 미만 복용)의 세단계로 나누어 평가하였다. 침습성 진균 감염 발생에 대한 환자의 추적 관찰은 이식 후 퇴원 시점까지 이루어졌다.

4. 감염의 분류 및 정의

호중구 감소는 말초혈액의 호중구 수가 500/mm^3 미만인 경우, 또는 1,000/mm^3 미만이면서 감소하는 추세로 곧 500/mm^3 미만으로 떨어질 가능성이 매우 높을 때로 정의하였고, 발열은 한 번 측정한 체온이 38.3℃ 이상일 경우, 혹은 38℃ 이상의 체온이 1시간 이상 지속될 경우로 정의하였다. 감염의 분류는 신뢰할 수 있는 임상 검체에서 의미있는 균이 동정된 경우 “미생물학적 확인감염(microbiologically defined infection, 이하 MDI)”으로, 임상적으로 감염의 증거가 분명하나 원인균을 증명할 수 없는 경우 “임상적 확인감염(clinically defined infection, 이하 CDI)”으로, 뚜렷한 임상적, 방사선학적, 미생물학적 원인 없이 발열만 있었던 경우를 “설명불가열(unexplained fever, 이하 UF)”로 정의하였다(11). 진균 감염의 진단은 Mycology Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/MSG)에서 제정한 기준에 따라 확진(proven), 가능(probable), 추정(possible)으로 분류하였다(12). 단, 이 당시 본 센터에서 galactomannan assay 등 비배양적 검사 방법이 시행되지 않았으므로, 경험적 광범위 항균제 투여에도 지속적인 호중구 감소성 발열이 있을 경우 가톨릭 조혈모세포이식센터의 감염 치료 지침에 따라 항진균제를 투여하였고, 이러한 불확실한(indeterminate) 경우도 침습성 진균 감염으로 분류하였다.

5. 자료분석 및 통계

통계 분석은 SPSS 10.0 (SPSS Korea (주) 데이타솔루션, 서울, 한국)을 이용하였다. 연속변수에 대해서는 student t test를, 비연속변수에 대해서는 χ^2 test와 Fisher's exact test를 이용하여 두 군을 비교하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

총 86명의 이식 환자가 등록되어 이중 8명은 선정기준에 맞지 않아 누락되었고, ITZS군에 40명, FCZS군에 38명이 무작위로 배정되었다. 이 중 부작용, 환자의 사망, 침습성 진균 감염증의 발생, 기타 이유로 약제를 중단한 41명을 제외한 각각 15명, 22명이 시험을 완료하였다 (Figure 1). 누락된 8명을 제외한 78명의 환자들은 모두 3일 이상 시험약제를 투여받았으며 이들에서 예방효과 판정을 위한 분석을 시행하였다. 전체적으로 남자 38명, 여자 40명이었고, 두 군의 성별 차이는 없었다. 평균 나이는 34.4세(18-56세)였고, ITZS군이 31.9세, FCZS군이 37.1세로 FCZS군 환자의 나이가 많았다(P=0.011, Table 1). 기저 질환은 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, 이하 AML) 21명, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, 이하 ALL) 20명, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, 이하 CML) 17명, 중증 재생불량성 빈혈(severe aplastic anemia, 이하 SAA) 16명, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, 이하 MDS) 4명 순이었고, 두 군의 차이는 없었다. 그러나, 조혈모세포이식 당시 기저질환의 상태가 고위험군인 환자가 FCZS군에서 많았다(P=0.034, Table 1). 기타 두 군의 특성은 Table 1에 제시하였다.

2. 시험 약제의 복약 정도(tolerability) 및 안전성

78명의 환자 중 1회 이상 약제를 복용한 환자를 대상으로 약제에 대한 복약 정도와 안전성을 비교하였다. 시험 약제의 평균 투여기간은 ITZS군이 16.4일(3-35일), FCZS군이 21.9일(3-34일)로 ITZS군에서 더 짧았다(P=0.006, Table 2). 복약 정도는 FCZS군에서 더 양호하였다 (P=0.004, Table 2). 약제 관련 부작용은 ITZS군 28명 (70.0%), FCZS군 19명(50.0%)에서 관찰되었고, ITZS군에서 높은 경향을 보였다(P=0.071, Table 2). 오심, 구토, 설사 등 소화기 관련 증상이 가장 빈번하였고, ITZS군 28명(70.0%), FCZS군 18명(47.4%)에서 관찰되었다(P=0.042, Table 2). 소화기 증상의 정도도 ITZS군에서 더 심한 양상을 보였다. 소화기 부작용으로 약제를 영구 중단한 경

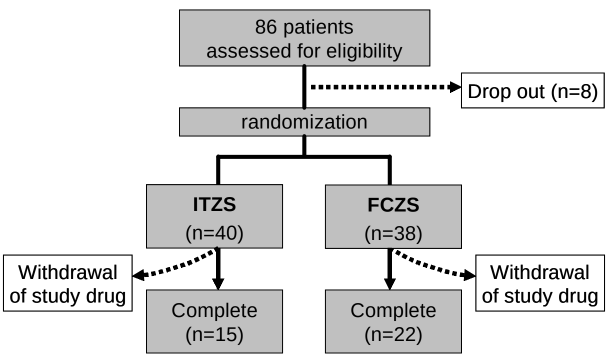

Figure 1. Patient distribution according to study drugs.

Table 1. Characteristics of the Patients

Characteristics	ITZS group n=40 (%)	FCZS group n=38 (%)	*P* value
Sex			ns
Male	19 (47.5)	19 (50.0)	
Female	21 (52.5)	19 (50.0)	
Mean age±SD, years	31.9±8.5	37.1±9.3	0.011
Underlying disease			ns
AML	13 (32.5)	8 (21.1)	
ALL	10 (25.0)	10 (26.3)	
CML	8 (20.0)	9 (23.7)	
SAA	7 (17.5)	9 (23.7)	
MDS	2 (5.0)	2 (5.3)	
Transplant type			ns
Matched-related	34 (85.0)	35 (92.1)	
Matched-unrelated	5 (12.5)	3 (7.9)	
Familial-mismatched	1 (2.5)	-	
Conditioning regimen			ns
TBI based	30 (75.0)	27 (71.1)	
Non-TBI based	10 (25.0)	11 (28.9)	
Disease status*			0.034
Standard risk	30 (75.0)	19 (50.0)	
High risk	10 (25.0)	19 (50.0)	
Acute GVHD	11 (27.5)	11 (28.9)	ns

Abbreviations: ITZS, itraconazole oral solution; FCZS, fluconazole syrup; SD, standard deviation; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; SAA, severe aplastic anemia; MDS, myelodysplastic syndrome; TBI, total body irradiation; GVHD, graft-versus-host disease; ns, not significant

*Disease status at the time of transplantation was classified into two groups. Standard risk group included acute leukemia in first remission, CML in the first chronic phase, MDS with refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblast, and SAA with a history of less than 20 pints of transfusions before transplant. High risk group included acute leukemia in second remission or relapsed, the accelerated phase or blastic crisis of CML or CML in the second chronic phase, MDS (refractory anemia with excess of blasts or excess of blasts in transformation), and SAA with over 20 pints of transfusions before transplantation.

우는 ITZS군 18명(45.0%), FCZS군 7명(18.4%)이었고, 약제 중단 후 증상은 모두 호전되었다.

검사실 소견에서 AST (정상범위: 13-36 IU/L), ALT (정상범위: 5-33 IU/L), 총 빌리루빈(정상범위: 0.1-1.2 mg/dL) 증가 등의 간독성이 ITZS군 10명(25.0%), FCZS군 8명(21.1%)에서 관찰되었고, 이중 급성 이식편대숙주병 또는 정맥폐색성 질환(veno-occlusive disease, 이하 VOD) 등에 의한 경우를 제외한 약제 관련 간독성은 각각 4명(10.0%), 2명(5.3%)에서 관찰되었다. 약제 관련 간독성으로 약제를 중단한 경우는 없었으며, 간독성은 모든 환자에서 가역적이었다. 간기능 이상이 있었던 전체 18명 중 12명(66.7%), 약제 관련 간독성을 보인 6명 모두에서 전처치 약제로 cyclophosphamide가 투여되고 있어, 간기능 이상과 cyclophosphamide 투여와의 관련성을 단변량 분석한 결과 서로 관련이 없었다. 시험약제 투여 전·후의 AST, ALT, 총 빌리루빈 수치를 비교해 본 결과 FCZS군에서는 AST, ALT, 총 빌리루빈 수치에 유의한 변화가 없었으나, ITZS군에서는 총 빌리루빈 수치에 유의한 증가가 있었다(Table 3). 급성 이식편대숙주병과 VOD 빈도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. Tolerability and Safety of the Study Drugs

	ITZS group n=40 (%)	FCZS group n=38 (%)	*P* value
Duration of administration (mean day±SD)	16.4±9.6	21.9±7.8	0.006
Tolerability			0.004
Good	21 (52.5)	31 (81.6)	
Moderate	16 (40.0)	7 (18.4)	
Poor	3 (7.5)	-	
Drug related adverse event*	28 (70.0)	19 (50.0)	0.071
GI trouble†	28 (70.0)	18 (47.4)	0.042
mild	7	10	0.036
moderate	21	8	
severe	-	-	
Lab. abnormality	4 (10.0)	2 (5.3)	ns
AST/ALT	3	2	
TB	3	2	
Withdrawal of study drug due to adverse event	18 (45.0)	7 (18.4)	0.016
Overall withdrawal rate	25 (62.5)	16 (42.1)	0.071

Abbreviations: ITZS, itraconazole oral solution; FCZS, fluconazole syrup; SD, standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin; ns, not significant
*Drug related adverse events were not mutually exclusive.
†Gastrointestinal trouble included nausea, vomiting and diarrhea.

3. 호중구 감소성 발열 양상

총 78명의 환자 중 43명(55.1%)에서 호중구 감소성 발열이 있어 정맥내 항균제를 투여받았고, 두 군간에 발열 빈도의 차이는 없었다(P=0.165, Table 4). 평균 발열 일수는 ITZS군 3.8일, FCZS군 2.4일, 평균 항생제 사용 일수는 각각 16.2일, 15일, 평균 호중구 감소 일수는 각각 15일, 16.4일로 두 군간에 차이는 없었다(Table 4). 감염 형태는 MDI 12명, CDI 28명, UF 3명이었고, 감염 형태에 있어서도 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4). 구강 점막염이 ITZS군 29명(72.5%), FCZS군 30명(78.9%)에서 관찰되었고, 구강 점막염 정도의 차이는 없었다. 생착 실패가 ITZS군 1명, FCZS군 2명에서 있었고, 이들은 모두 사망하였다.

4. 진균 감염에 대한 시험 약제의 예방 효과

호중구 감소 기간에 항진균제를 투여받은 환자는 ITZS군 5명(12.5%), FCZS군 8명(21.1%)이었고, 두 군간

Table 3. Changes in Liver Function before and after Administration of the Study Drugs

	ITZS group (mean±SD)			FCZS group (mean±SD)		
	baseline	end	*P*	baseline	end	*P*
AST (IU/L)	21.1±11.3	26.6±19.4	0.093	26.3±20.5	46.0±120.4	ns
ALT (IU/L)	31.2±28.0	42.6±45.2	ns	42.4±53.2	47.5±69.0	ns
TB (mg/dL)	0.7±0.4	1.3±1.5	0.014	0.8±0.5	1.0±1.0	ns

Abbreviations: ITZS, itraconazole oral solution; FCZS, fluconazole syrup; SD, standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin; ns, not significant,

Table 4. Infectious Complications including Invasive Fungal Infections during Pre-engraftment Period

no. of patients	ITZS group n=40 (%)	FCZS group n=38 (%)	*P* value
Neutropenic fever	19 (47.5)	24 (63.2)	ns
Type of infection			ns
MDI	5 (26.3)	7 (29.2)	
CDI	13 (68.4)	15 (62.5)	
UF	1 (5.3)	2 (8.3)	
Invasive fungal infection	5 (12.5)	8 (21.1)	ns
Proven	-	-	
Probable	-	-	
Possible	1	5	
Indeterminate	4	3	
Duration, mean±SD (days)			ns
Neutropenia	15.0±5.7	16.4±7.2	
Neutropenic fever	3.8±6.1	2.4±2.0	
Intravenous antibiotics	16.2±9.2	15.0±6.2	
Antifungal use	17.0±12.3	13.3±4.5	
Oral mucositis	29 (72.5)	30 (78.9)	ns
Engraftment failure	1 (2.5)	2 (5.3)	ns
Mortality			ns
Overall	1 (2.5)	2 (5.3)	
Infection-related	1 (2.5)	-	

Abbreviations: ITZS, itraconazole oral solution; FCZS, fluconazole syrup; MDI, microbiologically defined infection; CDI, clinically defined infection; UF, unexplained fever; SD, standard deviation; ns, not significant

에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 항진균제를 투여 받은 환자를 침습성 진균 감염 정의에 따라 분류해 보면 ITZS군에서 추정 1명, 불확실 4명, FCZS군에서 추정 5명, 불확실 3명이었다. 표재성 진균 감염은 두 군에서 모두 관찰되지 않았다. 전체 사망률은 ITZS군이 2.5% (1/40), FCZS군이 5.3% (2/38)였고, 이중 감염 관련 사망률은 각각 2.5%, 0%로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 사망 환자 중 침습성 진균 감염에 의한 경우는 ITZS군에서 1명이 있었다.

고 찰

조혈모세포이식 환자에서 침습성 진균 감염을 예방하기 위해 여러 약제들이 사용되어 왔고, 이에 대한 많은 연구가 되있으나 그 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 조혈모세포이식 환자에서는 현재 플루코나졸만이 예방 목적으로 투여시 권장강도 AI으로 되어있다(13). 그러나, 진균 감염 예방을 위해 어떤 약제를 선택할 것인가 하는 문제에 있어 먼저 고려해야 할 점들이 있는데, 그 지역에서 진균 감염의 빈도가 얼마나 되며, 가장 빈도가 높고 문제가 되는 진균이 무엇인지, 진균 감염에 대한 고위험군은 누구인지, 위험인자는 무엇인지, 용량 및 용법은 어떻게, 언제까지 투여해야 하는지 등이다. 최근 조혈모세포이식 환자에서 침습성 진균 감염의 원인으로 아스페르길루스를 포함한 사상진균 감염이 증가 추세에 있다고 한다(4, 5). 본 센터에서 2000년 3월부터 1년간 조혈모세포이식 또는 화학요법 후 호중구 감소기간 동안 발생한 확진된 진균 감염을 보더라도 사상진균 감염이 칸디다 감염보다 많은 것을 알 수 있다(14). 이는 90년대 중반부터 플루코나졸을 예방적으로 투여한 이후 꾸준히 관찰되어 온 현상으로 타 이식 센터들의 자료와 크게 다르지 않다(4, 5). 이러한 아스페르길루스 감염은 내인성으로 감염되는 칸디다 감염과는 달리 진균 포자의 흡입에 의하므로 양압이나 층판 환기, high efficacy particulate air (HEPA) filter 등 공기 정화에 중점을 둔 위생 관리로 어느 정도 예방이 가능하나, 일단 침습성 아스페르길루스증이 발생하면 그 사망률이 70-90%로 매우 치명적이다(1, 15). 따라서 사상진균 감염 빈도가 높은 센터에서는 이를 예방하기 위해 보다 적극적인 대처가 필요할 것으로 보이며, 본 연구에서는 이를 위해 ITZS와 FCZS의 침습성 진균 감염에 대한 예방 효과를 비교해 보고자 하였다.

이트라코나졸은 항균력에서 플루코나졸에 비해 유리한 면이 있지만, 캡슐 제제의 경우 화학요법으로 인한 점막염이 있거나 위산도에 따라 경구 흡수율이 일정치 않은 문제점이 있었다(16, 17). 그러나 hydroxypropyl-β-cyclodextrin을 포함한 새로운 제제인 이트라코나졸 경구액은 경구 흡수율이 캡슐제제와 비교하여 위산도, 음식섭취 등에 영향을 덜 받고 60% 이상 높다고 한다(16, 18, 19).

본 연구에서는 조혈모세포이식 환자에서 호중구 감소 기간동안 ITZS와 FCZS를 각각 200 mg/일로 투여하여 침습성 진균 감염 발생율에 유의한 차이가 없다는 결과가 나왔으나, 등록된 환자 수가 작고 침습성 진균 감염 발생 건수도 작아 의미를 두기에 아직 미진한 점이 있다. 또 연구에 몇가지 제한점이 있는데, 첫째, 시험 약제의 혈중 농도를 측정하지 않아 과연 200 mg/일의 용량이 충분했을지에 의문이 있다. 이전 연구에 의하면 이트라코나졸 혈중 농도가 250 ng/mL 미만일 경우 예방적 항진균요법이 실패할 수 있으며, 이를 유지하기 위해서는 ITZS를 적어도 5 mg/kg/일의 용량으로 투여해야 한다(18, 20). 또 다른 연구에서는 ITZS를 7.5 mg/kg/일로 10일 이상 투여한 경우 환자의 94%에서 250 ng/mL 이상의 혈중 농도를 유지할 수 있었다고 한다(21). 본 연구 결과 ITZS의 경우 소화기 부작용의 빈도가 높아 약제 복약 정도가 FCZS에 비해 유의하게 떨어지며 복용을 중단한 환자도 더 많았기 때문에 적정 혈중 농도가 유지되지 않았을 가능성도 높다. 물론 한국인에서 이트라코나졸 혈중 농도와 항진균 효과에 대한 연구가 시행된 바 없으므로, 이에 대한 추가 연구와 함께 진균 감염 예방을 위한 이트라코나졸 적정 용량에 대한 연구가 추후 필요할 것으로 보인다. 둘째, 무작위 배정시 좀더 층화된 배정 방법이 필요하다. 본 연구에서 FCZS군의 환자 평균 연령이 더 높고, 이식 당시 기저질환의 상태가 고위험군이었던 환자의 비율이 높아 무작위 배정을 했더라도 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 부분들이 발생하였다. 따라서 대규모의 연구가 아닌 이상 환자의 연령, 질환군, 이식 형태 등 예후에 영향을 미칠 수 있는 요인들에 대해 잘 짝지어진 대조군 연구가 필요하다.

이트라코나졸과 플루코나졸은 간의 cytochrome P-450 isoenzymes에 의해 대사되며 타 약제와 상호작용이 많은 약물로 잘 알려져 있다(3, 22). 특히 조혈모세포이식의 경우 흔히 사용되는 cyclosporine 또는 전처치 약제로 쓰이는 cyclophosphamide와의 약제 상호작용 또는 간독성이 이미 보고된 바 있다(23, 24). 본 연구 결과 ITZS군에서 총 빌리루빈 수치의 유의한 증가가 있었으나, 약제 관련 간독성으로 생각되었던 6명에서 간독성은 모두 가역적이었다. 두 군에서 급성 이식편대숙주병 발생 빈도에는 차이가 없었는데, cyclosporin 혈중 농도의 적극적인 모니터링과 함께 ITZS가 이식환자에서도 비교적 안전하게 사용될 수 있을 것으로 보인다. 한편 간기능 이상이 발생했던 많은 환자에서 cyclophosphamide가 전처치 약제에 포함되어 있어, cyclophosphamide 투여와 간기능 이상과의 연관성을 분석한 결과 서로 관련은 없었다. 그러나, Marr 등의 보고와 같이 아졸계 항진균제와 cyclophosphamide를 같이 투여할 경우 간독성에 대한 특별한 주의가 필요하다. 또 동시에 투여되지 않도록 하기 위해 cyclophosphamide 전처치 후에 아졸계 항진균제를 시작하는 것도 간독성을 피하는 한가지 방법으로 보인다(21). 다만 전처치 후 항진균제를 시작할 경우 이트라코나졸이 적절한 혈중 농도에 도달하기 위한 시간이 충분할지에 대해서는 약역동학적인 연구가 더 필요하며, 초기 부하용량을 주사로 투여하는 방법도 생각해 볼 수 있겠다(22-34).

본 연구는 호중구 감소 기간에만 예방적 항진균요법을 시행하였다. 그러나 생착 후 시기에도 진균 감염의 위험이 계속되는 고위험군 환자에게 지속적인 예방적 항진균요법이 도움이 될지에 대한 연구도 앞으로 필요할 것으로 보인다.

요　약

목 적: 조혈모세포이식 환자에서 호중구 감소 기간 동안 이트라코나졸 액(ITZS)과 플루코나졸 시럽(FCZS)의 진균 감염에 대한 예방 효과를 전향적으로 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법: 2001년 8월부터 2002년 6월까지 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원하여 동종 조혈모세포이식을 받은 만 18세 이상의 환자들을 각각 ITZS와 FCZS군으로 무작위 배정하여 침습성 진균 감염 발생과 약제 관련 부작용을 전향적으로 조사하였다.

결 과: ITZS군에 40명, FCZS군에 38명이 배정되었고, FCZS군 환자의 평균 나이가 더 많았다. 시험 약제 평균 투여기간은 ITZS군 16.4일, FCZS군 21.9일로 ITZS군이 더 짧았다. 이는 ITZS군에서 소화기 부작용으로 인한 약제 중단이 더 많았기 때문으로 보인다. 시험 약제 투여 후 총 빌리루빈 수치의 유의한 증가가 관찰되었으나, 약제 관련 부작용은 모든 환자에서 가역적이었다. 호중구 감소 기간동안 표재성 진균 감염은 두 군에서 모두 발생하지 않았고, 침습성 진균 감염은 ITZS군 5명(12.5%), FCZS군 8명(21.1%)으로 FCZS군에서 많았으나, 통계학적으로 유의하지 않았고, 사망률에도 유의한 차이는 없었다.

결 론: 침습성 진균 감염에 대한 이트라코나졸 액과 플루코라졸 시럽의 예방 효과에 유의한 차이는 없었으나, 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 잘 짝지어진 대조군 연구가 필요할 것으로 보인다. 부작용 중 간독성과 관련하여 이식시 투여되는 여러 약제들과의 상호작용에 대한

연구도 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1) Wingard JR : *Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis 34:1386-90, 2002*
2) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shadduck RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ : *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 326:845-51, 1992*
3) Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA : *Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 171:1545-52, 1995*
4) Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kahkola P, Ruutu T : *Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant 19:801-8, 1997*
5) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L : *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 34:909-17, 2002*
6) Hamza NS, Ghannoum MA, Lazarus HM : *Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 34:377-89, 2004*
7) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW : *A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. Br J Haematol 105:901-1, 1999*
8) Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, De Bock R, Rovira M, Seifert WF, Joosen H, Peeters M, De Beule K : *Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 44:1887-93, 2000*
9) Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC : *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial. Ann Intern Med 138:705-13, 2003*
10) Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagano L, Leoni P, Specchia G, Caiozzo A, Raimondi R, Mandelli F : *Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. Clin Infect Dis 28:250-5, 1999*
11) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS : *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730-51, 2002*
12) Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ : *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 34:7-14, 2002*
13) Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, Kern W, Kruger W, Maschmeyer G, Ritter J, Salwender HJ, Sandherr M, Schiel X, Schuttrumpf S, Sieniawski M, Silling G, Ullmann AJ, Wolf HH : *Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO): Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 82(S2):S186-200, 2003*
14) Yoo JH, Choi JH, Lee DG, Choi SM, Shin WS, Kim CC : *Analysis of invasive fungal infection after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy in patients with hematologic diseases. Infect Chemother 36:40-5, 2004*
15) Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, Lacroix C, Rousselot P, Leblanc T, Derouin F : *Aspergillus Study Group: Relationship between environmental*

fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. J Hosp Infect 48:198-206, 2001

16) Boogaerts M, Maertens J : *Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs 61(S1):39-47, 2001*

17) Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM : *Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 12:40-79, 1999*

18) Prentice AG, Warnock DW, Johnson SA, Phillips MJ, Oliver DA : *Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. J Antimicrob Chemother 34:247-52, 1994*

19) Michallet M, Persat F, Kranzhofer N, Levron JC, Prat C, Belhabri A, Chwetzoff E, Le Moing JP, Fiere D, Piens MA : *Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in allogeneic bone marrow transplant patients receiving total body irradiation. Bone Marrow Transplant 21:1239-43, 1998*

20) Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuynck H, Verbist L, De Beule K : *Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. Mycoses 32(S1):103-8, 1989*

21) Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L : *Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. Blood 103:1527-33, 2004*

22) Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, McDonald GB : *Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. Blood 103:1557-9, 2004*

23) Yule S, Walker D, Cole M, McSorley L, Cholerton S, Daly AK, Pearson AD, Boddy AV : *The effect of fluconazole on cyclophosphamide metabolism in children. Drug Metab Dispos 27:417-21, 1999*

24) McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, Schoch HG, Anasetti C, Gooley T : *Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. Blood 101:2043-8, 2003*