

# 국내 혈액질환 환자에서 침습성 진균 감염의 구제치료로서 Caspofungin의 효과와 안전성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최수미 · 박선희 · 이동건 · 최정현 · 유진홍 · 민우성 · 신완식 · 김춘추

## Efficacy and Safety Profile of Caspofungin as a Salvage Therapy for Invasive Fungal Infections in Korean Patients with Hematologic Diseases

Su-Mi Choi, M.D., Sun Hee Park, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Jin-Hong Yoo, 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** : Invasive fungal infection (IFI) is an important cause of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancy. Patients with IFI who fail to standard therapy have poor prognoses. We investigated the efficacy and safety of caspofungin (CAS) in Korean adults with hematologic diseases and IFI who did not respond to the conventional antifungal therapy.

**Materials and Methods** : Patients with IFI refractory or intolerant to standard antifungal therapy received CAS 50 mg IV daily after 70 mg loading dose on day 1. Efficacy and safety of CAS were assessed in patients who received more than one dose. Favorable response [complete (CR) or partial (PR)] was defined as significant improvement of all clinical symptoms, signs, and radiologic abnormalities.

**Results** : From Feb. 2004 to Feb. 2005, 55 patients who met the inclusion criteria were enrolled. There were 32 male and 23 female patients with mean age of 38.2 years (range, 16–65). Underlying diseases were acute leukemia (33 cases), myelodysplastic syndrome (12 cases), chronic myelogenous leukemia (3 cases), and other hematologic diseases (7 cases). Thirty-six patients were receiving chemotherapy and 13 patients were under hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The number of proven, probable, possible, and indeterminate IFI cases was 1, 5, 47, and 2, respectively. Conventional amphotericin B, intravenous itraconazole, and liposomal amphotericin B were administered for average of 14.9 days prior to administering CAS. Mean duration of CAS therapy was 12.8 days (range, 1–45). Twenty-three patients (41.8%) showed favorable responses (CR:PR=8:15) at the end of CAS therapy. Chemotherapy group, neutropenic state, remitted state of underlying disease, and no steroid therapy were significant prognostic factors for favorable response. Eight (14.5%) patients developed drug-related adverse events such as fever, skin eruption, and hepatic dysfunction which were reversible after discontinuation of CAS. Drug-related nephrotoxicity was not observed.

**Conclusion** : On the basis of our investigation, CAS was effective and safe as a salvage therapy of refractory IFI or as an alternative for patients intolerant to standard antifungal agents.

**Key Words** : Invasive Fungal Infection, Caspofungin, Salvage Therapy

Submitted 22 June, 2005, accepted 21 September, 2005  
Part of this study was presented at the 2005 spring symposium of the  
Korean Society of Infectious Diseases (May 13, 2005), Seoul, Korea  
Correspondence : Wan-Shik, Shin M.D.  
Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul,  
62 Yoido-Dong, Yongdungpo-Gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel : +82-2-3779-1718, Fax : +82-2-780-3132  
E-mail : fire@catholic.ac.kr

## 서 론

지난 40년간 amphotericin B deoxycholate (이하  
AMB)는 장기간의 사용 경험에 의한 관습적 처방과 이를  
대체할만한 약제의 부재 등으로 인해 발열, 오한, 구토,

두통 등 급성 주입관련 독성과 신독성 같은 부작용에도 불구하고, 전신성 진균 감염증의 표준요법으로 널리 사용되어왔다. 그런데, 최근 각종 악성종양과 만성질환의 치료법으로 장기이식, 조혈모세포이식 등 다양한 이식방법과 기술이 개발되어 보편화되었고, 항암화학요법, 장기적인 스테로이드의 사용, 사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, 이하 HIV) 감염자의 증가 등으로 면역저하 환자들이 늘어나면서 침습성 진균 감염증이 급속도로 증가하고 있다(1). 특히 이들에서 침습성 진균 감염증은 높은 치료 실패율을 보이며, 항진균제 내성 진균에 의한 감염이 점차 문제가 되고 있어 새로운 항진균제의 개발이 절실한 상황이다(2, 3). 최근 몇가지 항진균제가 새로 개발되어 임상시험을 마치고 국내에 도입되었으며, 이들 중 하나가 caspofungin이다.

Caspofungin은 echinocandin이란 새로운 계열의 반합성 lipopeptide로 기존의 항진균제와 작용기전이 다르며, triazole 계열의 항진균제에 내성인 칸디다종을 포함하여 아스페르길루스종에도 효과적이다(4). Maertens 등이 이미 침습성 아스페르길루스종에서 이차 치료제로서 caspofungin의 유용성을 보고한 바 있으나, 이 임상 시험 당시 포함된 83명 환자는 대부분이 백인과 라틴아메리카 인이었고, 기타 인종은 2명만이 포함되었다(5). 본 연구에서는 국내 혈액질환 환자들에서 일차 항진균제를 부작용으로 인해 투여할 수 없거나, 일차 항진균제에 반응이 없는 침습성 진균 감염증의 구제치료로서 caspofungin의 효과와 이상반응에 대한 임상 경험을 소개하고, 예후인자를 분석해 보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 환자 및 약제 투여

2004년 2월부터 2005년 2월까지 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원하여 항암화학요법이나 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 중 침습성 진균 감염증이 확진 또는 의심되어 일차 항진균제를 5일 이상 투여하였으나 반응이 없거나 부작용 등으로 더 이상 투여가 불가능한 환자로서 16세 이상인 경우를 대상으로 하였다. 임신 중이거나 임신 가능한 여성으로 적절한 방법을 통해 임신 가능성이 배제되지 않은 여성, 수유부, 털곰팡이증과 같은 접합균류 감염 또는 *Fusarium* 감염이 확진 또는 의심되는 환자, 중추신경계 또는 안구내 진균 감염인 경우는 제외하였다. 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(6). 단, 본 센터에서 2004년 7월 이전까지는 galactomannan assay (이하 GM-EIA)가 호중구 감소성 발열이 있는 모든 환자에서 일반적(routine)으로 시행되지 않았다. 따라서 이 시기 전에 포함된 환자들은 경험적 광범위 항균제 투여에도 지속적인 호중구 감소성 발열이 있는 경우 본 이식센터의 감염 치료 지침에 따라 항진균제를 투여받았고, 이러한 불확실한(indeterminate) 경우도 침습성 진균 감염으로 일부 포함되었다. 진균 감염의 장소는 폐와 폐외 장기를 침범한 경우로 나누었고, 폐외 장기의 경우 단일 장기 침범과 파종감염(혈액 배양 검사 결과와 상관없이 인접하지 않은 두 장기 이상을 침범한 경우)으로 분류하였다. 그밖에 감염의 분류 및 정의, 호중구 감소의 정의 등은 2002년 미국감염학회에서 발표한 호중구 감소성 발열 치료지침에서 정의한 바에 따랐다(7).

Caspofungin은 첫날 70 mg 부하량을 투여하고 이틀째부터는 50 mg을 하루 일회 1시간에 걸쳐 주사하였다. 중등도 이상의 간기능 부전(Child-Pugh score, 7-9)이 있는 경우 유지량을 35 mg/일로 감량하여 투여하였다(4, 5). 투여기간은 호중구 감소증의 회복여부와 기저질환의 중증도, 임상 반응의 정도와 속도, 경구 약제 복용 가능 여부를 고려하여 결정하였다. Caspofungin 종료 후에도 환자가 면역억제 상태에 있거나, 부분반응을 보인 경우 등 임상적으로 항진균제 치료가 더 필요한 경우에는 itraconazole액(400 mg/day)을 경구 투여하였다.

### 2. 임상 반응 및 안전성 평가

임상 반응 평가는 caspofungin을 1회 이상 투여 받은 모든 환자를 대상으로 투여 종료 시와 종료 4주 후에 임상 증상, 방사선학적 소견, 기관지 내시경 검사 등의 결과를 종합하여 2명의 감염내과 전문의에 의해 이루어졌다. 평가 항목들이 모두 호전된 경우는 완전반응(complete response, 이하 CR), 의미 있는 호전을 보인 경우는 부분반응(partial response, 이하 PR), 호전 소견은 없으나 진행이 멈춘 상태는 안정상태(stable disease), 증상의 악화로 다른 항진균제 또는 추가 처치를 필요로 하거나 사망한 경우는 치료실패(failure)로 구분하였고, CR과 PR을 양호한 반응(favorable response)으로 안정상태와 치료실패를 불량한 반응(unfavorable response)으로 분류하였다(5). Caspofungin을 1회 이상 투여 받은 환자는 투여 직후부터 매일 이상반응에 대한 모니터링을 받았다. 전혈구 계산, 혈액화학 검사(최소 주 2회), 소변검사(시작 전과

종료시)를 시행하였고, 흉부 방사선 촬영은 투여 시작일과 종료일, 임상적으로 적응이 될 때마다 시행하였다. 침습성 진균 감염에 대한 환자의 추적 관찰은 caspofungin 투여 종료 4주 후까지 이루어졌다. 사망 환자에서 사인은 기저질환의 재발이나 진행, 이식 후 이식편대숙주병이 중증으로 있더라도 감염이 중복되어있는 경우 감염 관련 사망으로 분류하였다.

이상반응 발생시 약제와의 관련성 여부는 확정(definite), 가능(probable), 추정(possible), 관련 없음(unrelated), 모름(unknown)의 5가지로 나눠 평가하였고, 이중 관련 없음을 제외한 나머지 경우를 약제 관련 이상반응으로 간주하였다.

### 3. 자료분석 및 통계

통계 분석은 SPSS 10.0 [SPSS Korea (주)데이타솔루션, 서울, 한국]을 사용하였다. 예후 인자 분석을 위해 연속변수에 대해서는 student *t* test를, 비연속변수에 대해서는  $\chi^2$  test와 Fisher's exact test를 이용하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 단변량 분석에서 *P*<0.1인 인자들에 대해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

## 결 과

### 1. 환자군의 특성

총 55명의 환자가 효과 판정을 위한 분석에 포함되었다. 남자 32명, 여자 23명이었고, 평균 나이는 38.2세(16-65세)였다. 기저 질환은 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, 이하 AML) 15명, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, 이하 ALL) 18명, 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, 이하 MDS) 12명, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, 이하 CML) 3명, 다발골수종 2명, 중증 재생불량빈혈 1명, 림프종 및 악성 조직구증이 4명이었다. 치료군은 화학요법군 36명, 조혈모세포군 13명, 이식 후 재발 또는 화학요법에 불응성으로 보존적 치료만 받고 있는 환자 6명이었다. 그밖에 환자들에 대한 기본 특성은 Table 1에 제시하였다. 진균 감염을 분류해 보면 확진 1명, 가능 5명, 추정 47명, 불확실 2명으로, 확진 및 가능 환자들의 경우 *C. tropicalis*에 의한 진균혈증이 1명, 폐 아스페르길루스증이 5명이었다. 진균 감염 장소는 폐를 침범한 경우가 49명(89.1%)이었고, 파종감염은 6명(10.9%)이었다. AMB 주입관련 부작용으로 인해 caspofungin으로 변경한

1명을 제외하면 모두 초기 항진균제에 반응이 없었던 경우였다. 일차 항진균제로는 50명에서 AMB, 4명에서 itraconazole 주사제, 1명에서 liposomal amphotericin B (이하, L-AMB)를 투여하였고, 이 중 49명이 이차 항진균제로 caspofungin을 투여하였다. 나머지 6명중 3명은 L-AMB을, 3명은 itraconazole 주사제를 이차로 투여하였으나 호전없이 3차 항진균제로 caspofungin을 투여하였다 (Figure 1). Caspofungin 투여 전까지 초기 항진균제 투여기간은 평균 14.9일(범위, 2-47일)이었다.

### 2. 구제치료로서 caspofungin의 효과와 이상반응

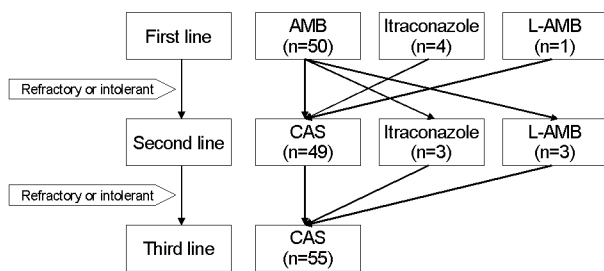
Caspofungin 투여기간은 평균 12.8일(범위, 1-45일)이

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients**

Characteristics	No. (%) of patients (n=55)
Sex	
Male	32 (58.2)
Female	23 (41.8)
Mean age [range], years	38.2 [16-65]
Underlying disease	
AML	15 (27.3)
ALL	18 (32.7)
MDS	12 (21.8)
CML	3 ( 5.5)
Others*	7 (12.7)
Treatment group	
Chemotherapy group	36 (65.5)
HSCT group	8 (14.5)
Post-HSCT group	5 ( 9.1)
Conservative care	6 (10.9)
Classification of IFI	
Definite	1 ( 1.8)
Probable	5 ( 9.1)
Possible	47 (85.5)
Indeterminate	2 ( 3.6)
Site of IFI	
Pulmonary	49 (89.1)
Disseminated	6 (10.9)
Response to initial antifungal therapy	
Refractory	54 (98.2)
Intolerant	1 ( 1.8)
Neutropenia at enrollment	
neutropenic	43 (78.2)
non-neutropenic	12 (21.8)
Steroid use at enrollment	
Yes	14 (25.5)
No	41 (74.5)

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; CML, chronic myelogenous leukemia; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IFI, invasive fungal infection

\*Others include multiple myeloma, severe aplastic anemia, lymphoma.



**Figure 1.** Steps of antifungal therapy for invasive fungal infection. Abbreviations: AMB, amphotericin B deoxycholate; L-AMB, liposomal amphotericin B; CAS, caspofungin.

**Table 2. Overall Efficacy of Caspofungin Therapy**

Assessment	n=55 (%)	
	at the end of CAS	after 4 weeks
Favorable response	23 (41.8)	22 (40.0)
Complete response	8	13
Partial response	15	9
Unfavorable response	32 (58.2)	33 (60.0)
Stable disease	2	3
Failure	30	30

Abbreviations: CAS, caspofungin

었다. Caspofungin 종료시 23명(41.8%)에서 양호한 반응을, 32명(58.2%)에서 불량한 반응을 보였고, 사망 환자를 제외한 25명 환자를 4주 후 추적관찰시 22명에서 양호한 상태가 유지되었고, 3명에서 불량한 반응을 보였다(Table 2). 각 군별 치료 결과는 Table 3과 같다. 사망 환자 30명 중 감염관련 사망은 26명으로 전체 감염관련 사망률은 47.3%였다. 조혈모세포이식 환자에서 특히 사망률이 높았는데(92.3%), 이들 대부분이 이식후 급성 또는 만성 이식편대숙주병이 동반되어 고용량 스테로이드 치료와 면역억제제를 투여받고 있었다(Table 3).

이상반응은 총 31명에서 발생하였고, 이중 약제 관련 이상반응은 8명(14.5%)에서 관찰되었다. 4명에서 이상반응과 관련하여 투약을 중지하였고, 약제 중단 후 증상은 모두 호전되었다(Table 4). 검사실 소견에서 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 총 빌리루빈, alkaline phosphatase 증가가 5명에서 관찰되었으나 간독성으로 약제를 중단한 경우는 없었으며, 이는 모든 환자에서 가역적이었다. 조혈모세포이식 환자 13명 중 5명이 cyclosporin A와 caspofungin을 동시에 투여받았다. 이들 모두 간 이식편대숙주병으로 이미 중등도 이상의 간기능 부전 상태였으며, cyclosporin A를 투여받지 않은 군과 비교하여 AST, ALT, 총 빌리루빈, alkaline phosphatase 수치의 유의한 차이는 없었다.

**Table 3. Distribution of Patients with Favorable Response to Caspofungin Therapy**

Factors	No. of patients with favorable response/ total no. of assessable patients (%)
Underlying disease	
AML	9/15 ( 60.0)
ALL	10/18 ( 55.6)
MDS	3/12 ( 25.0)
CML	0/ 3 ( 0.0)
Others*	1/ 7 ( 14.3)
Treatment group	
Chemotherapy group	21/36 ( 58.3)
HSCT & post-HSCT group	1/13 ( 7.7)
Conservative care	1/ 6 ( 16.7)
Classification of IFI	
Definite	0/ 1 ( 0.0)
Probable	3/ 5 ( 60.0)
Possible	19/47 ( 40.4)
Indeterminate	1/ 2 ( 50.0)
Site of IFI	
Pulmonary	20/49 ( 40.8)
Disseminated	3/ 6 ( 50.0)
Response to initial antifungal therapy	
Refractory	23/54 ( 42.6)
Intolerant	1/ 1 (100.0)
Neutropenia at enrollment	
Neutropenic	19/43 ( 44.2)
Non-neutropenic	4/12 ( 33.3)
Steroid use at enrollment	
Yes	1/14 ( 7.1)
No	22/41 ( 53.7)

Abbreviations: same as Table 1.

**Table 4. Drug-related Adverse Events of Caspofungin Therapy**

Adverse events	No. (%) of patients (n=55)
Relation with caspofungin	8 (14.5)
Definite/probably related	0
Possible related	3 (5.5)
unknown	5 (9.0)
Clinical	4 (7.3)
Fever	1
Rash	3
Laboratory*	5 (9.0)
Elevation of AST/ALT	3
Elevation of TB	3
Elevation of alkaline phosphatase	2
Withdrawal of caspofungin due to adverse event	4 (7.3)

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin

\*Drug-related laboratory adverse events were not mutually exclusive.

**Table 5. Prognostic Factors for Favorable Response in Invasive Fungal Infection**

Factors	Odds ratio (95% CI)
Treatment group*	16.8 (1.9-143.4)
State of underlying disease after treatment†	10.6 (1.9-58.6)
Neutropenia at the start of antifungal therapy	5.8 (1.4-23.8)
No steroid	15.0 (1.7-125.9)
No immunosuppressants	13.2 (1.5-110.8)

Abbreviations: CI, confidence interval

\*Chemotherapy versus transplantation group

†Remitted versus unremitteed state

### 3. 양호한 반응에 대한 예후인자

다변량 분석 결과 치료군, 치료후 기저질환의 상태, 침습성 진균 감염 진단시 호중구 감소증 여부, 스테로이드 또는 기타 면역억제제 사용 여부가 유의한 예후인자였다(Table 5). 즉, 화학요법을 시행받은 환자, 화학요법 또는 조혈모세포이식 후 기저질환이 관해 상태가 된 경우, 진균 감염 진단시 호중구 감소증인 경우, 스테로이드 또는 기타 면역억제제를 투여받지 않았던 경우에 양호한 반응을 보였다. 다변량 분석 결과 기저질환의 관해 여부만이 유의한 예후인자였다(교차비; 15.7, 95% 신뢰구간; 1.5-161.9).

## 고 찰

AMB가 1958년 임상에 도입된 이후 현재까지 전신성 진균 감염증의 표준요법으로 널리 사용되어왔다. 그러나 AMB 주사시 발생하는 주입관련 독성이나 신독성 때문에 이를 대체할 수 있는 약제가 필요했고, 1990년 후반에 이르러서야 AMB lipid formulation이 임상에 도입되었다. AMB lipid formulation은 기존의 AMB와 동등한 효과를 가지면서 AMB의 부작용을 현저히 줄일 수 있었으나, 가격이 너무 비싸고 국내 의료환경에서는 보험 급여 문제가 단점으로 지적되어 왔다. 1990년 이후 fluconazole, itraconazole, voriconazole 등의 triazole계 항진균제가 차례로 개발되었고, 2003년 echinocandin계 항진균제인 caspofungin이 임상에 처음 도입되었다(8-10).

Caspofungin은 1,3- $\beta$ -glucan synthase를 억제하여 진균 세포벽의 주성분인 1,3- $\beta$ -glucan 합성을 억제하여 살진균작용을 나타내므로, 세포벽이 없는 인체 세포에는 작용하지 않고 진균에 선택적인 효과를 나타낼 수 있어 부작용이 적다(4). 경구 흡수율이 낮아 주사제로만 사용되며, 혈장 반감기가 9-11시간 정도로 하루 한번 투여가 가

능하나, 단백결합율이 97%로 높아 부하량 투여가 필요하다. Caspofungin은 분자량이 크고, 수용성이며, 높은 단백결합율 때문에 중추신경계로의 투과율이 좋지 않다(4). 물론 중추신경계 감염에서 성공적으로 치료된 사례들이 보고된 경우가 있지만(11, 12), 그 반대의 경우도 있어(13) 본 연구에서는 중추신경계 또는 안구내 진균 감염이 있는 경우는 caspofungin 투여 대상에서 제외하였다. Caspofungin의 항진균작용은 주로 칸디다종과 아스페르길루스종에 국한되고 크립토코쿠스, 집합균류, *Fusarium* spp.에 의한 감염에서 사용은 제한적이다(4). 기존의 항진균제와는 작용기전이 다르기 때문에 다른 azole계나 polyene계 항진균제와의 교차내성이 보고된 바 없고, 다른 항진균제와의 병용치료로 사용될 때 상승효과를 기대해볼 수 있어, 현재 병용치료에 대한 연구가 활발히 진행 중이며 일부 연구 결과가 발표된 바 있다(14, 15).

앞에서 언급한 바와 같이 caspofungin은 이미 침습성 아스페르길루스증에서 일차 치료제로서의 유용성이 입증되었고(5), 경험적 항균제 치료에 반응이 없는 호중구 감소성 발열에서도 기존의 항진균제(L-AMB)와 비교하여 동등한 효과를 보였다(16). 본 연구에서는 아스페르길루스종과 칸디다종에 의한 침습성 진균 감염과 광범위 항균제 투여에도 지속적인 호중구 감소성 발열이 있는 즉, 불확실한(indeterminate) 경우 모두를 포함하여 일차 항진균제 투여에 반응이 없었던 환자들에서 caspofungin의 효과를 보았다. GM-EIA 검사를 시행하지 못한 환자가 21명이었는데, 이들 추정 진균 감염 환자와 불확실한 환자의 일부는 가능 이상의 진균 감염일 수 있다. Trenchel 등은 조혈모세포이식 환자에서 호중구 감소성 발열시 불명열로 일차 항진균제에 반응이 없어 caspofungin을 투여한 경우 16명 중 7명(44%)에서 CR, 8명(50%)에서 임상적 안정상태를 유지할 수 있어 94%의 높은 치료 성공율을 보였다고 보고했다(17). 본 연구에서 불명열에 해당하는 불확실한 예는 2명으로 소수여서 이들의 결과와 객관적으로 비교하는 것은 불가능할 것 같다. 본 연구에서 안정상태까지 포함한다면 전체적으로 45.5%의 치료 성공율을 얻을 수 있었는데 이는 일차 항진균제 치료에 반응이 없는 침습성 진균 감염 또는 호중구 감소 시기의 불명열 환자에서 caspofungin 투여시 절반의 환자를 구해낼 수 있다는 결론이다. 다만, 양호한 반응에 대한 예후인자들을 다변량 분석한 결과 기저질환의 관해 여부만이 유의한 것으로 나왔는데, 이는 결국 침습성 진균 감염 치료를 위해 효과적인 항진균제도 중요하나 그보다 기저질환의 치료 여부가 가장 중요한 영향을 미치고 있음을 시사한

다. 또 조혈모세포이식 환자의 경우 대부분이 이식 후 이식편대숙주병이 동반되어 고용량 스테로이드 치료나 면역억제제를 사용하고 있었던 환자들로 이 자체만으로 침습성 진균 감염이 발생할 고위험군이라 하겠다. 이들에서 침습성 진균 감염이 발생하여 일차 항진균제에 반응이 없을 경우 caspofungin으로 구제요법을 시행한다 하더라도 예후가 좋지 않은 것으로 나타나, 이러한 고위험군에서는 치료도 중요하나 예방요법이 더 도움이 될 것으로 생각되며, 앞으로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

이상반응 면에서 caspofungin은 기존의 항진균제 보다 이점을 가지고 있다. 본 연구에서 약제관련 이상반응은 14.5%로 대부분 간기능 이상과 발열, 피부 발진 등이 나타났고, caspofungin에 의한 신독성은 관찰되지 않았다. 그러나 dexamethasone, cyclosporin A, tacrolimus 등의 약물과 상호작용을 나타내기 때문에 꼭 필요한 경우가 아니면 이들 약제와 동시에 투여하지 않는 것이 권장된다(4, 18). 최근 이식 환자에서 cyclosporin A와 caspofungin을 동시에 투여해도 간기능에 이상이 없거나 미미했다는 연구 결과가 보고된 바 있지만, 아직 그 예가 소수에 불과하고 이들 이식 환자의 경우 이미 간 이식편대숙주병이 있거나 만성 바이러스 감염, 그밖에 여러 요인들로 인해 간기능이 저하된 환자가 많아 불가피하게 caspofungin을 동시에 투여하는 경우 간독성에 대한 주의가 더욱 요구된다(19, 20).

본 센터에서는 화학요법 또는 조혈모세포이식으로 호중구 감소증이 예상되는 혈액종양 환자에서 호중구 감소 기간동안 fluconazole 예방요법을 시행하고 있다. 따라서 유 등이 보고한 바와 같이 침습성 진균 감염의 경우 칸디다종보다 아스페르길루스종에 의한 경우가 더 많고, 칸디다증인 경우 대부분이 non-albicans 칸디다증이므로 이에 대해서는 caspofungin이 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 본다(21). 그러나 털곰팡이증과 같은 접합균류 감염 또는 Fusarium 감염은 초기에 배양 검사에서 진단되지 않는다면 임상 양상만으로는 감별이 매우 어렵다. 따라서 caspofungin에도 반응이 없는 경우는 이들에 항진균 작용이 있는 약제로 변경 또는 병합요법을 추가로 고려해야 할 것이다. 또 침습성 진균 감염의 조기 진단을 위해 중합효소연쇄반응법, GM-EIA, Nucleic Acid Sequence Based Amplification 등 비배양적 검사를 임상에 적극 활용할 수 있어야 하겠다(22).

최근 caspofungin 외에도 전신성 진균 감염증을 치료할 수 있는 여러 항진균제들이 개발되었고 일부는 임상

시험 중에 있다. 항진균제마다 항진균 작용기전과 항진균 범위가 다르고, 약역동학적 특성, 약물 상호작용 등 여러 면에서 차이가 있다. 또 환자의 경제적인 상태나 국내 보험수가를 고려하지 않을 수 없다. 선택의 폭이 점점 넓어지는 만큼 임상 의사들은 각 환자의 상태, 약물의 효과, 독성 등 여러면을 신중히 고려하여 가장 적절한 항진균제를 투여할 수 있도록 해야 할 것이다. 경험적 항진균제 투여 또는 침습성 진균감염이 확진된 경우 이에 대한 치료 지침들이 몇몇 제시된 바 있으나, 국내 의료 환경에 적합한 전신성 진균 감염에 대한 치료 지침도 마련되어야 할 것이다(23, 24).

## 요 약

**목 적 :** 본 연구에서는 국내 혈액질환 환자들에서 일차 항진균제를 부작용으로 인해 투여할 수 없거나, 일차 항진균제에 반응이 없는 침습성 진균 감염증의 구제치료로서 caspofungin의 효과와 이상반응에 대한 임상 경험을 소개하고, 예후인자를 분석해 보았다.

**재료 및 방법 :** Caspofungin은 첫날 70 mg, 이틀째 부터 50 mg을 하루 일회 투여하였고, caspofungin 종료시 그리고 종료 4주 후 반응을 평가하였다.

**결 과 :** 총 55명의 환자가 분석에 포함되었고, 남자 32명, 여자 23명, 평균 나이는 38.2세(16-65세)였다. 기저 질환은 급성 백혈병 33명, 골수이형성 증후군 12명, 만성 백혈병 3명, 기타 7명이었다. 진균 감염은 확진 1명, 가능 5명, 추정 47명, 불확실 2명이었고, 감염 장소는 폐를 침범한 경우가 49명, 파종감염 6명이었다. 전체적으로 41.8% 환자에서 양호한 반응을 보였으며, 치료군, 치료후 기저질환의 상태, 침습성 진균 감염 진단시 호중구 감소증 여부, 스테로이드 등 면역억제제 사용 여부가 유의한 예후인자였다. 약제관련 이상반응은 14.5%에서 관찰되었고, 발열, 피부 발진, 간기능 저하 등으로 나타났다. 이중 4명에서 이상반응과 관련하여 투약을 중지하였고, 약제 중단 후 증상은 모두 호전되었다. Caspofungin 관련 신독성은 관찰되지 않았다.

**결 론 :** Caspofungin은 국내 혈액질환 환자에서 침습성 진균 감염증의 구제치료에 효과적으로 안전하게 사용될 수 있겠다. 최근 여러 항진균제들이 개발되어 임상에 도입되고 있는 바, 항진균 작용 범위, 독성, 약역동학적 특성, 비용-효과면 등을 고려하여 환자별로 적절한 항진균제를 선택하도록 해야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M : *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. *N Engl J Med* 348:1546-54, 2003
- 2) Singh N : *Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices*. *Clin Infect Dis* 33:1692-6, 2001
- 3) 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
- 4) Deresinski SC, Stevens DA : *Caspofungin*. *Clin Infect Dis* 36:1445-57, 2003
- 5) Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ : *Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group: Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy*. *Clin Infect Dis* 39:1563-71, 2004
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Dismukes WE : *Introduction to antifungal drugs*. *Clin Infect Dis* 30:653-7, 2000
- 9) De Pauw BE : *New antifungal agents and preparations*. *Int J Antimicrob Agents* 16:147-50, 2000
- 10) Neely MN, Ghannoum MA : *The exciting future of antifungal therapy*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:897-914, 2000
- 11) Ehrmann S, Bastides F, Gissot V, Mercier E, Magro P, Bailly E, Legras A : *Cerebral aspergillosis in the critically ill: two cases of successful medical treatment*. *Intensive Care Med* 31:738-42, 2005
- 12) Liu KH, Wu CJ, Chou CH, Lee HC, Lee NY, Hung ST, Ko WC : *Refractory candidal meningitis in an immunocompromised patient cured by caspofungin*. *J Clin Microbiol* 42:5950-3, 2004
- 13) Prabhu RM, Orenstein R : *Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to Candida albicans prosthetic valve endocarditis*. *Clin Infect Dis* 39:1253-4, 2004
- 14) Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L : *Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 39:797-802, 2004
- 15) Marr KA : *Combination antifungal therapy: where are we now, and where are we going?* *Oncology (Williston Park)* 13(S7):24-9, 2004
- 16) Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE : *Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. *N Engl J Med* 351:1391-402, 2004
- 17) Trenchel R, Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Ottinger H, Steckel N, Hlinka M, Peceny R, Rath PM, Dermoumi H, Beelen DW : *Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 35:583-6, 2005
- 18) Denning DW : *Echinocandin antifungal drugs*. *Lancet* 362:1142-51, 2003
- 19) Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, Martino ML, Garcia-Sanchez PJ, Morales P, Olive T, Rovira M, Solano C : *Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections*. *Bone Marrow Transplant* 34:13-20, 2004
- 20) Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, Ngai AL, Kartsonis N, Chodakewitz J, Sable C : *Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A*. *Transpl Infect Dis* 6:110-6, 2004
- 21) 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
- 22) Yoo JH, Choi JH, Choi SM, Lee DG, Shin WS, Min WS, Kim CC : *Application of nucleic acid sequence-*

based amplification for diagnosis of and monitoring the clinical course of invasive aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 40:392-8, 2005

- 23) Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, Heussel G, Heussel CP, Junghanss C, Kern WK, Kubin T, Maschmeyer G, Sezer O, Silling G, Sudhoff T, Szelenyi Daggar H, Ullmann AJ: *Infectious Diseases Working Party*

(AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO): Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82(S2):S133-40, 2003

- 24) Klastersky J: *Empirical antifungal therapy. Int J Antimicrob Agents* 23:105-12, 2004