

인하대학교 의과대학 내과학교실
정 문 현

New Antimicrobial Agents in Respiratory Medicine

Moon-Hyun Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Republic of Korea

서 론

‘호흡기 영역에서 새로운 항균제’는 조금 모호한 개념이다. 전신의 감염은 결국에 호흡기를 침범하므로, 호흡기 감염은 전신의 모든 감염을 의미하기에 영역이 너무 넓고, 새로운 항균제도 언제부터 나온 항균제를 ‘새롭다’라고 정의하는지가 없으므로 어떤 항균제들을 소개해야 할지 어렵다. 영역을 조금 좁힌다는 의미에서, 국내에 시판되었거나 시판될 예정인 약제를 대상으로 하며, 시판된 지 조금 오래된 항균제라도 호흡기 감염 치료에 유용하나 소개가 덜 된 약제들을 위주로 해서 기술을 하는 것이 좋을 것이라 생각된다. 호흡기 감염은 다시 지역사회에서 생긴 경우와 원내 감염으로 나누고, 장기로는 상기도 감염에서 폐렴까지로 국한하였다.

항균제에 대한 접근은 병원균에 근거한 접근(pathogen-oriented approach)에 따라 하였기에, 지역 사회에서 생긴 감염에는 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, 비정형 폐렴 감염균, 결핵균, 호흡기 바이러스를 생각해야 하고, 원내 감염에서는 *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*가 대표적인 균이다. 면역저하 환자에서는 폐 *aspergillus*를 고려해야 한다. 온대 지방에서는 겨울에 독감이 유행하며, 2005년 조류인플루엔자 바이러스 감염 유행에 대한 경고가 있다.

Address for correspondence : **Moon-Hyun Chung, M.D.**,
Department of Internal Medicine, Inha University
School of Medicine, Incheon, Republic of Korea
Phone : 82-32-890-2202 Fax : 82-32-890-2201
E-mail : mhchungid@paran.com

시대별 내성 변화

항균제는 병원균과 인간의 싸움의 결과이며, 병원균은 내성으로, 인간은 새로운 항균제의 개발로 대처해 왔다. 이런 의미에서 주요 호흡기 병원균의 내성 변화를 아는 것이 새로운 항균제 도입을 이해하는데 도움이 된다.

1980년대부터 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)가 본격적으로 문제가 되었고 치료제로 vancomycin을 많이 사용하였다. 1990년대 들어서는 vancomycin내성균까지 발생하여 장알균(enterococcus)에서 내성이 먼저 나타나고(vancomycin-resistant enterococcus:VRE) 이어 *S. aureus*에서도 vancomycin을 포함한 glycopeptide에 내성을 보이는 균들이 보고되기 시작하였다(vancomycin-intermediate *S. aureus*: VISA, vancomycin-resistant *S. aureus*: VRSA). 이에 대응하여 새로운 항균제들이 개발되어, 3-4년이 늦기는 했지만 *S. aureus*나 enterococcus의 경우는 streptogramin계열의 quinupristin-dalfopristin(Synercid), linezolid, daptomycin이 사용되면서 치료에서만은 어느 정도 어려움이 없어졌다. 또한 경구 ramoplanin, dalbavancin, oritavancin, televancin이 임상 연구 중이어서 사용 가능 약제 수는 늘고 있으며, 일본에서 사용 경험이 많은 aminoglycoside 계열의 arbekacin이 있어, 1990년 초에 경험했던 내성 그람양성균의 치료 문제는 어느 정도 해결되었다고 할 수 있다.

S. pneumoniae(pneumococcus)의 penicillin 내성은 지역에 따라 다르기는 하지만 1990년대 들어 세계

적으로 높아지고 있는 추세이며, penicillin-insensitive한 균들은 다른 항균제에 대해서도 내성률이 높아 약제 선택이 어렵다. 특히 *S. pneumoniae* 감염은 많은 경우 지역사회 감염이어서 경구 치료를 해야 할 경우가 많아, 항균제 내성 *S. aureus*나 enterococcus 치료제로 개발된 주사제들은 *S. pneumoniae* 치료에는 큰 도움이 되지 않는다. 또한 항균제 사용이 많은 호흡기 감염이어서, 내성균까지 완벽하게 치료하려고 새로운 약제를 1차적으로 사용하다 보면 새로 나온 항균제에 대해서도 내성이 증가하는 결과를 초래한다. 폐렴의 경우 penicillin 내성이라고 하여도 투여량이 많아지면 치료가 되기에 큰 문제가 되지는 않지만 용량을 증가시킬 수 없는 경구 항균제(macrolides, fluoroquinolones, TMP-SMX, cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid)는 치료 실패가 가능하다. Newer fluoroquinolone(FQ)이 아직까지는 내성이 적어 적절하기는 하지만 사용이 늘면서 지역에 따라 내성률이 높아지고 있다. 새로 개발된 macrolide인 ketolide가 보완할 것으로 예상된다.

그람음성간균의 내성은 꾸준히 문제가 되었지만 1990년 이후로는 새로운 약제가 개발되지 않아 더 문제가 되고 있다. *P. aeruginosa*나 *Acinetobacter baumannii* 중에는 모든 항균제에 내성인 경우들이 있어 치료가 어렵고, 1-2개가 감수성이 있다고 나온 경우에도 그 약제(특히 beta-lactam)에 부작용을 보이면 치료 약제가 없는 실정이다.

항진균제는 사용 가능한 약제 자체가 적었기에 내성 문제보다는 약제 수를 늘리는 것이 더 우선적인 문제였고 새로운 triazole계 항진균제와 echinocandin계열 항진균제가 임상에서 사용이 가능해졌다. Fluconazole은 사용이 많아지면서 내성이 늘었다.

항바이러스제 중에서는 HIV감염에 대한 내성이 문제가 되나, 연구가 가장 활발한 분야여서 새로운 약제가 많이 나오고 있어, 아직은 치료에서 어려움이 적다. 인플루엔자 바이러스 예방/치료제로 oseltamivir와 zanamivir가 사용되고 있고, rhinovirus를 포함하여 picornavirus에 항바이러스력이 있는 pleconaril이 개발되었다.

새로운 항박테리아 항균제

New agents against gram-positive cocci

S. aureus, enterococcus

quinupristin-dalfopristin (Synercid)
linezolid
daptomycin
arbakacin
glycylcycline (tigecycline)
dalbavancin
oritavancin
televancin
ceftobiprole

S. pneumoniae

newer fluoroquinolones
telithromycin
cefditoren
high dose amoxicillin + clavulanate

1) Quinupristin-dalfopristin (® Synercid)

Quinupristin과 dalfopristin이 3:7 비율로 혼합된 물질로 streptogramin계열 항균제이다. 이 계열 항균제는 1960년대에 개발되었으며 유럽에서는 동물에서 오래 전부터 사용했고 사람에서도 경구 제제로 사용하던 약제이다¹.

그람양성균에 대한 항균력이 우수하여, MRSA, VISA, VRSA, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*에 대해 항균력이 있다. *Enterococcus faecalis*에 대해서는 항균력이 없다. 호흡기 병원균(pneumococcus, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella)에 대해서도 어느 정도 항균력이 있고, 혐기성 그람음성간균에 대한 항균력이 있다.

임상적 사용은, 1) vancomycin내성 균주의 치료와 2) methicillin 또는 vancomycin에 부작용이 나오는 *S. aureus*나 *Enterococcus faecium* 감염에 사용한다. VRE가 문제가 될 때 처음으로 효과가 입증된 약제였으나 국내 보험 규정이 까다로워 많이 사용되지 않는

았고, 이어 사용이 편한 linezolid가 나오면서 사용이 더 감소하였다. 정주용 제제밖에는 없으며, 혈관염이 흔해 중심정맥으로 투여한다. 담도로 배설된다. Cytochrome P-450을 강력하게 억제하므로 약물 상호작용에 주의해야 한다. 통상 투여 용량은 7.5 mg/kg씩 8시간마다 투여하며 신부전이나 간기능저하에서 감량이 필요없다. 부작용은 혈관염이 제일 문제가 되고, 관절통이나 근육통이 심하게 나올 수 있으며, 오심, 구토, 결합고빌리루빈혈증이 있다.

2) Oxazolidinone (Linezolid : ^RZyvox)

기존의 항균제와는 전혀 다른 구조의 항균제로, 항균 기전이 다른 항균제(vancomycin, teicoplanin)와 달라 교차내성 가능성이 적다. Linezolid를 시작으로 eperezolid와 같은 새로운 약제들이 계속 연구되고 있는 계열이다(Fig. 1)².

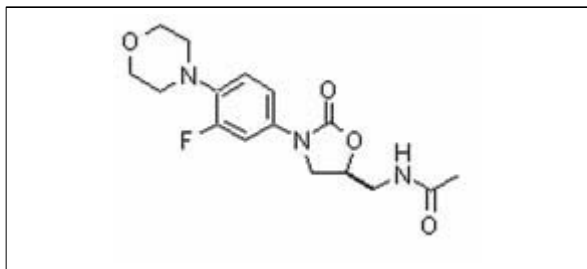


Figure 1. Linezolid.

MRSA, VISA, VRSA, VRE에 항균력이 있다. Haemophilus와 Moraxella에 대해 최소억제농도(MIC)가 4-16ug/mL로 중등도 항균력이 있고, 혐기성 그람음성간균, mycobacterium에 대해서도 항균력이 있다. 경구흡수율이 100%여서 경구 투여나 정맥 투여 시 혈중 농도가 같다.

주요 사용 임상 상황은, 1) vancomycin내성 그람양성균 감염이거나 2) vancomycin에 부작용이 생겼을 때, 3) MRSA 감염에서 경구 항균제 투여가 필요할 때 linezolid가 사용된다.

조직 침투가 잘 되기에 이들 균에 의한 대부분 감염에 사용이 가능할 것으로 생각되지만, 임상 연구는 균혈증, 폐렴, 연부조직에서 되었고 FDA 인정을 받

았다. 약물학적 성질이나 투여 면에서 편하기에 어떤 의미에서는 MRSA감염증에서 1차 치료제는 linezolid가 더 적합하다고도 할 수 있지만, 아직까지 사용 경험이 짧고, vancomycin내성균에 대한 항균제이므로 vancomycin 이후에 사용한다는 의미에서, 제한하여 사용하고 있다. 사용이 늘면서 내성이 얼마나 빨리 생길 것인가를 알기가 어려운 것도 한 이유이다.

실험관에서는 *S. aureus*를 저농도에서 계대배양을 해도 내성이 유발되지 않았지만, 임상에서는 이미 enterococcus에서 내성 증가 보고되었다.

투여 1-2시간이면 최고 농도에 도달하며, 단백결합률은 31%, 분포 용적 40-50리터, oxidation에 의해 대사된다. Cytochrome P450과 관련이 없어 약제 상호작용이 적다. 정주에서 경구 변경이 가능하여 조기 퇴원을 시키는 목적에 적합하다. 호흡기를 포함하여 여러 조직에 침투가 빠르고 치료 농도 이상이며(>4 ug/mL), vancomycin과 달리 호흡기에서 농도도 높다. Aminoglycoside와 함께 사용했을 때 상승작용은 없다.

중증 감염에 600 mg q12 h PO or IV이고 피부 감염에서는 400 mg q 12h로 투여한다. 신장기능이나 간기능 저하에서 용량 조절이 필요 없다.

부작용으로 간기능이상과 creatinine증가가 발생할 수 있고, 발진이 생길 수 있다. 골수억제 부작용이 있으며 특히 혈소판감소가 흔하여 2.2%로 생기며 대개 치료 기간이 길 때 생긴다. Monoamine oxidase을 억제하므로 항우울제인 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)와 함께 또는 중단 직후에 사용하면 'serotonin syndrome'이 생길 가능성이 높고 사망 예도 있으므로 함께 사용하지 말아야 한다: fever, tremor, agitation, mental status change, myoclonus.

3) Daptomycin (^RCubicin)

FDA 허가는 났으나 아직 국내에서는 시판되지 않았다. Cyclic lipopeptide계열 항균제로 항균 기전이 vancomycin과 달리 세포막에 결합하여 세포막 전하를 탈분극시켜 DNA, RNA, protein생성을 중지시키고, 세포 내 칼륨의 방출을 유발하여 세균을 죽인다³.

S. aureus, streptococcus, enterococcus에 항균력을 보이며 항균제 내성(beta-lactam, vancomycin, li-

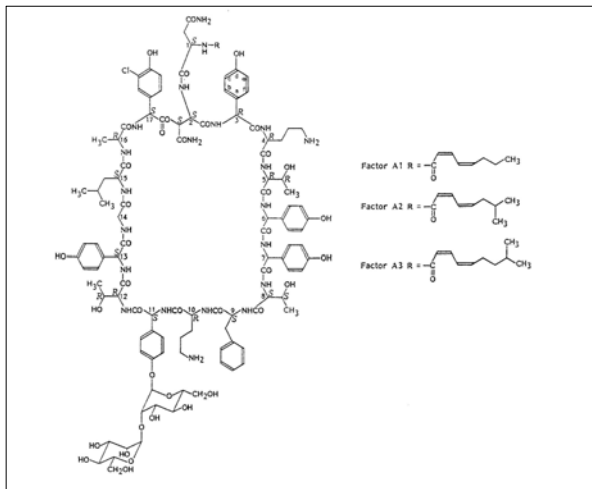


Figure 2. Ramoplanin.

nezolid, Synercid) 균에서도 항균력은 유지된다. Gentamicin과 함께 투여하면 staphylococcus나 enterococcus에 대해 상승작용을 나타낸다.

이들 균이 주 원인인 경우에 사용되며, 피부 연조직 감염, 균혈증, 폐렴에 대한 효과가 연구되었고 아직은 임상 연구가 적다.

특징은 매우 빠른 살균력을 보이는 것이고, 또한 대부분 항균제가 성장이 활발한 균에 대해서만 항균력을 보이는 반면, daptomycin은 성장이 멈춘 균에 대해서도 항균력을 보이며, 심내막염과 같이 성장이 느린 균들이 있는 감염에서 효과가 높을 가능성이 있다. 2.5-5시간의 postantibiotic effect를 보인다. 사용도중 enterococcus에서 내성이 발생한 예의 보고가 있다⁴. IV형태만 있으며 하루 한번 투여한다. 6 mg/kg까지는 용량에 비례해서 농도가 증가한다. 단 백결합률은 높으며(92%) 신장을 통해 배설된다. 4 mg/kg q 24 hrs로 사용한다. 가장 흔한 부작용은 CPK증가와 myopathy이며, 사용 중에는 1주일마다 CPK측정을 하여 5배 이상 증가하면 중단해야 한다. 중단하면 CPK증가는 정상으로 된다. 변비가 흔히 생긴다.

4) Ramoplanin

Glycolipodepsipeptide(lipoglycopeptide)계 항균제이고 (Fig. 2) 지방 중간산물 생성을 억제하여 세포벽 생성을 억제하는 항균제이다. Vancomycin과 교

차내성이 없다. 경구로만 사용할 수 있어 전신 감염에는 사용하지 못하나, vancomycin에 감수성이 떨어지고 metronidazole에도 내성인 *C. difficile*대장염 치료에 사용할 수 있다. VRE 보균 예방이나 VRE 집락 환자에서 균혈증 발생을 예방하는 목적으로 연구 중이기는 하지만⁵, 약제 중단 후 재발이 흔하여 아마도 살균보다는 정균 효과를 보이는 것으로 생각되므로, 이런 목적으로는 사용 되지 않을 것으로 생각된다. 약물학적 성질을 바꿔 전신 투여가 가능한 약제가 나오면 전신 감염에 사용이 기대된다.

5) Dalbavancin

Glycopeptide의 반합성 항균제로 항균 범위나 효과는 vancomycin과 유사하다⁶. 1주일 1(-2)번 주사가 가능한 약제이다.

6) Televancin

반합성 glycopeptide이며, vancomycin 내성 그람 양성균에도 항균력을 보인다.

7) Ceftobiprole

MRSA, VISA에 항균력이 있는 세팔로스포린으로, 검사실에서는 항균력이 증명되었다. 임상 연구 중이다.

8) Glycylcycline

Tetracycline제제의 항균제로 내성균에 대해 항균력을 보인다. 이 계열 항균제로 제일 먼저 임상 연구가 된 항균제가 tigecycline(GAR-936)(Wyeth Pharmaceuticals)이며 아직 국내에서는 시판되지 않았다. Minocycline의 9-t-butylglycylamido 유도체이다 (Fig. 3).

항균력

항균제 내성 그람양성균에 대한 항균력이 있으며, vancomycin이나 teicoplanin보다 우수한 듯하다⁷: drug-resistant pneumococci에 대한 MIC(90) <= 0.25ug/mL, methicillin-resistant staphylococci에 대한 MIC(90) 0.5ug/mL, VRE에 대한 MIC(90) 0.25-0.5ug/mL. 그람음성간균에도 항균력이 있다: *Ente-*

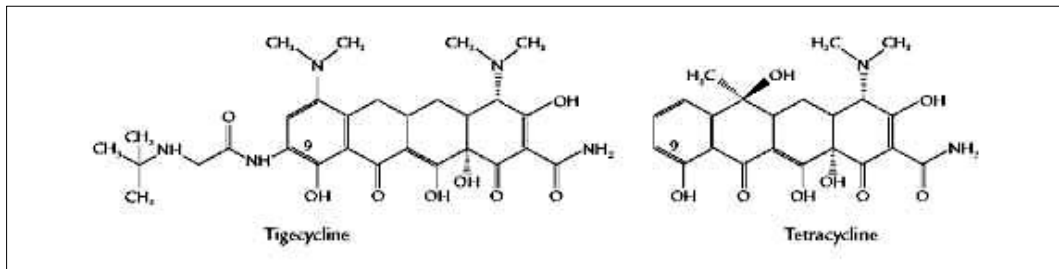


Figure 3. Chemical structure of tigecycline and tetracycline.

robacteriaceae, *Haemophilus influenzae*에 대한 MIC (90) 1ug/mL, *Neisseria meningitidis*에 대한 MIC (90) ≤ 0.12 ug/mL, *Moraxella catarrhalis*에 대한 MIC(90) 0.25ug/mL, *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*에 대해서는 항균력이 약하여 MIC가 2ug/mL. 혐기성 그람양성구균(*Peptococcus* spp.)에 대해서도 항균력이 있다. 비정형 폐렴균에 대한 항균력은 doxycycline과 유사하다.

Postantibiotic effect가 길다: *S. pneumoniae* 8.9시간, *E. coli* 4.9시간. *S. pneumoniae*에 대해서는 실험관에서 살균 효과를 보이고, staphylococcus, enterococcus, *E. coli*에 대해서는 정균 효과를 보이기는 하지만 혈중 농도가 높으므로 살균 효과에 가까울 것을 생각한다. 피부 감염증의 치료 성적은 50 mg q 12 hrs 일 때 임상치료를 74%, 균제거울 70%, 25 mg q 12 hr 일 때 임상적 치유율 67% 균제거울 56%을 보인다⁸.

정맥주사만 가능하며, 25-50 mg IV q 12 hrs로 투여하나 반감기가 길어 하루 한번 투여가 기대된다. 최고혈중 농도는 25 mg 투여 시 0.26 ug/mL, 50mg 투여 시 0.4 ug/mL이고 반감기는 8.2-35.5시간이다. 정상 성인에서 용량 연구에서는 100 mg q 12시간까지는 사용가능했다. 신부전이 있어도 용량 조절은 필요 없을 것으로 생각되며 혈액투석으로 제거되는 양은 적다. 조직 침투율이 우수하다. 흔한 부작용은 오심과 구토이다.

9) Arbekacin

Aminoglycoside계열 항균제로, 일본에서는 비교적 오래 전부터 사용되었으나 국내에서는 최근에 시판되었다. 그람음성간균에 대한 항균력은 특별한 것이 없으나 MRSA에 대한 항균력이 있고 vancomycin-

intermediate *S. aureus*에 대해서도 항균력이 있어 일본에서는 많이 사용되는 약제이다. Staphylococcal TSS toxin 생성을 억제한다. 임상 효과는 모르나 실험관 성적에 의하면 streptomycin과 gentamicin에 내성인 enterococcus에서 arbekacin이 ampicillin 또는 vancomycin과 함께 사용했을 때 살균 상승작용을 보인다.

성인에서 150~200mg/day를 2번에 나누어 근주 또는 정주한다. 소아에서 4~6mg/kg/day로 2번에 나누어 정주한다. 부작용은 다른 aminoglycoside와 동일하다.

10) Newer fluoroquinolones

Quinolones(nalidixic acid), fluoroquinolones(ofloxacin, ciprofloxacin 등)에 이어 나온 제제들로 newer fluoroquinolones(or extended-spectrum fluoroquinolones)이라고 하며 1) 그람양성균에 대한 항균력 강화, 2) 경구 투여 후 흡수율 증가, 3) 우수한 약리학적 성질(반감기가 길어져 하루 한번 투여 가능, 최고 농도가 높아 maximal bacterial killing 가능, 분포 용적이 커서 조직 침투가 잘됨), 4) cytochrome P-450효소 억제가 없어 약제 상호 작용이 적은 것이 특징이다.

Levofloxacin이 가장 먼저 시판되었으며, 이어 gatifloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, garenoxacin이 개발되었다(Fig. 4).

항균범위

Staphylococcus에 대해서는 methicillin감수성 균에 대해 대개 항균력이 있지만, 단독으로 사용 시 사용 도중에 내성 발현 위험이 있으므로 1차 선택약은

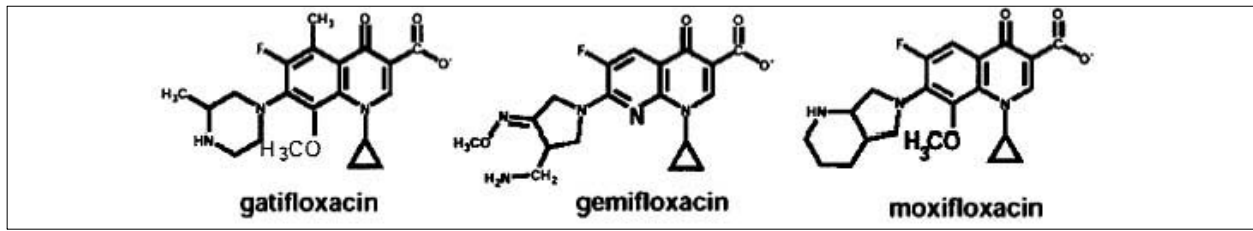


Figure 4. Chemical structures of gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin.

아니며, 다른 항균제와 병용해야 한다. Methicillin내성균에 대해서는 검사에서 감수성이 확인되어야만 사용할 수 있으며, 사용 원칙은 메티실린감수성 포도알균 사용 때와 같다. Streptococcus에 대한 우수한 항균력은 newer FQ의 가장 큰 특징이며, 지역사회 획득 폐렴 치료에 사용되는 이유이기도 한다. 최소억제농도는 gemifloxacin이 가장 낮고 levofloxacin이 가장 높다. 최근 newer FQ사용이 많아지면서 newer FQ에 대한 내성이 증가하고 있다. *S. pyogenes*에 대한 항균력이 우수하여 피부 감염증에도 사용할 수 있다. 그람음성간균에 대한 항균력은 ciprofloxacin과 유사하나 *P. aeruginosa*에 대해서는 항균력이 없어졌으며, moxifloxacin정도가 MIC가 8ug/mL로 약간의 pseudomonas 치료 효과를 기대할 수 있다. 혐기성 세균에 대해 실험관에서는 항균력이 있다고 하여도 임상에서 확인된 것은 아니다. 비정형 폐렴균에 대해서는 모든 제제들이 항균력이 있다. Mycobacterium에 대해 강력한 치료 효과를 보이며 단독으로 사용해도 일시적으로 호전을 보이거나 시간이 지나서 재발을 하므로, 오히려 진단을 늦추는 효과가 있다. 국내에서는 폐결핵이 흔하며 임상상이 비전형적이면 세균성 폐렴으로 오인되는 경우들이 많다. 따라서 지역사회에서 발생한 폐렴 치료에서 FQ의 사용은 서구와는 달리 몇 가지를 추가로 생각해야 한다: (1) 폐렴 치료에서 FQ 단독 치료를 했을 때 호전되어도 결핵

은 배제되는 것이 아니다. (2) 이런 점은 중증 지역사회 폐렴의 치료에서는 오히려 장점일 수도 있으며, FQ을 포함하는 폐렴에 대한 경험적 항균제를 사용하여 환자 상태를 호전시키고 그 사이에 결핵에 대한 검사를 하여 확진한 후 항결핵제로 바꾸는 방법도 생각해 볼 수 있다. (3) 폐렴에 대해 FQ 단독 치료를 함으로 해서 결핵균의 FQ에 대한 내성을 증가시킨다. 따라서 결핵 치료에서 결핵균의 FQ을 사용할 때에는 이전에 FQ을 사용했는지 여부를 확인하는 것이 중요하다. 특히 다약제 내성 결핵에서 FQ은 가장 중요한 역할을 하는데, 호흡기 감염증을 포함하여 여러 감염증에서 광범위하게 사용하면서 다른 국가보다 내성률이 높아 치료 성적이 낮을 가능성이 있다.

FQ은 농도에 비례해서 살균 효과가 높아지므로 Cmax가 높은 것은 장점이며, 이런 면에서 gemifloxacin은 불리하다(Table 1). Postantibiotic effect도 있으며, 이 역시 농도에 비례한다. 항균제 종류와 원인에 따라 다르지만 1-6시간 정도이다.

임상 사용

(1) Streptococcus에 대한 항균력으로 community-acquired pneumonia (levofloxacin 500mg for 10 d; levofloxacin 750mg for 5 days; gatifloxacin 400mg qd for 7-14 days)

Table 1. Pharmacokinetic properties of certain newer fluoroquinolones

	Dose (mg)	Bioavailability (%)	Cmax (mg/L)	AUC (mg/h/l)	Protein binding	T1/2 (h)	Elimination
Gatifloxacin	400	98	3.4	32.4	20	9	renal
Gemifloxacin	320	71	1	9	60	7	renal/other
Levofloxacin	500	99	5.2	47.7	40	7	renal
Moxifloxacin	400	90	3.1	30.8	50	13	heaptic

- (2) acute bacterial sinusitis
- (3) acute exacerbation of chronic bronchitis
- (4) otitis media in children (gatifloxacin 10 mg/kg for 10 days) - 소아에서 사용은 주의.
- (5) nosocomial pneumonia -허가는 낮으나 pseudomonas가 관여하므로 적절하지 않음.
- (6) complicated skin and soft tissue infection - levofloxacin 500-750mg/d - staphylococcus는 사용도중 내성이 생길 수 있으므로 1차 약제는 아니며, polymicrobial infection인 경우 moxifloxacin을 선택해 볼 수 있다. Streptococcus 감염인 경우에는 cephalosporin보다 치료 성적이 높았다.
- (7) 호기성 그람음성간균에 대한 항균력으로 APN에도 FDA인정을 받기는 했으나 여자의 경우 그람음성균에 국한되기에 ciprofloxacin이 더 적절할 것으로 생각된다. 임질에도 효과는 증명되었지만(gatifloxacin 400 mg or 600mg 한번) 국내에서는 FQ에 대한 내성률이 높아 사용하지 않는다.
- (8) 다약제 내성 결핵에서 FQ은 중요한 역할을 한다.

약물상호작용

이전 FQ에 비해 cytochrome P-450억제가 없으므로, theophylline 농도에 영향을 미치지 않는다. 같은 이유로 warfarin, digoxin, morphine, QTc간격 연장시키는 약제와 상호작용도 없다. 단 경구 투여 시 제산제, 비타민, 철분들과 함께 투여하면 FQ의 흡수를 떨어트린다.

부작용

Ciprofloxacin과 유사하며 위장관 부작용이 제일 흔하고, 문제가 되는 관절증(arthropathy)은 사람에서는 분명한 예가 증명되지 않았다. FQ와 pyrazinamide 병용 시 관절 부작용이 흔하다. Gemifloxacin 사용 시 피부 발진이 흔하다.

11) Ketolide (Telithromycin, ^RKetek)

1950년대 erythromycin이 처음으로 사용되면서 호흡기 감염증과 페니실린에 알러지가 있는 환자에서 피부 연조직 감염(*S. aureus*, streptococcus)에 사용

해왔다. 하지만 반감기가 짧아 하루 4번 투여해야 하고, 위장관 부작용이 흔하고, *S. pyogenes* 인두염에서는 내성 발현율이 높았다.

이후 macrolide nucleus을 변형시킴으로 해서 새로운 약제(advanced macrolides)들이 사용되었으니, 유럽에서 많이 사용되는 roxithromycin(^RRulid)과 미국에서 개발된 clarithromycin과 azithromycin이 나오면서, 항균력의 증가, 부작용의 감소, 투여 방법의 간편으로, erythromycin에 비해 사용이 많아졌다. 항균력 면에서는 roxithromycin이나 clarithromycin은 그람양성균에 대한 항균력이 증가했고 azithromycin은 비정형 폐렴균에 대한 항균력은 증가했으나 그람양성균에 대한 항균력은 오히려 erythromycin에 비해 낮았다(치료 농도 이내이기는 하지만). 임상 사용도, 호흡기 감염증, 피부 감염증 외에 성행위 매개 질환(azithromycin), Helicobacter gastritis, *Mycobacterium intracellulare*로 확대되었다. 그러나 1990년부터 나타난 penicillin내성 *S. pneumoniae*에 대해서는 erythromycin을 포함하여 roxithromycin, clarithromycin 모두 교차내성을 보이므로 모든 macrolides가 항균력이 없어 오히려 호흡기 감염증에서는 위상이 떨어진 상태였다.

이런 단점을 보완하기 위해 새로운 제제가 개발되었고, ketolide계열의 telithromycin이며 3세대 macrolide라고 할 수 있다(Fig. 5). 실험관 검사 결과는 실

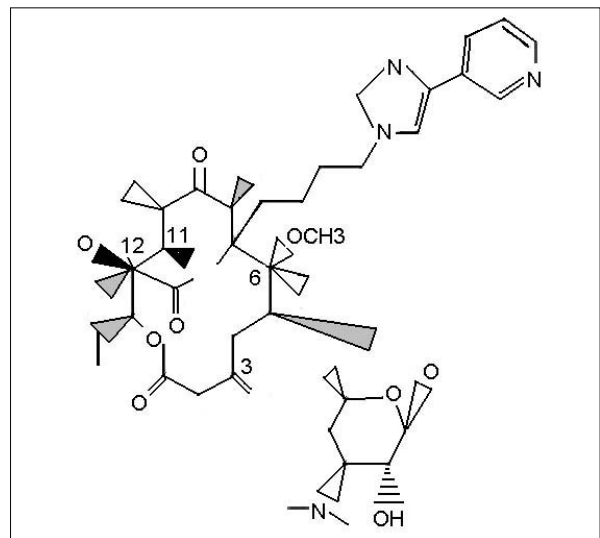


Figure 5. Telithromycin (ketolide).

Table 2. *In vitro* (MIC90) activities of macrolide-ketolide antibiotics

	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin	Telithromycin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
erythromycin - S	0.03-0.12	0.06-0.25	0.03-0.12	0.008-0.03
EM-resistance ermB	>=32	>=64	>=64	0.125-0.5
EM-resistant mefA	8-16	8-16	8	0.25-1
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2-4	4-16	2-4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.125-0.25	0.06-0.12	0.12-0.25	0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.12-2	0.25-2	0.06-0.25	0.015-0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.5	0.25		0.12
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06-0.25	0.125-0.25	0.03-0.06	0.06-0.25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<=0.015-0.06	<=0.015	<=0.015-0.03	<=0.015

Table 3. Pharmacokinetics of macrolide antibiotics

Parameter	Erythromycin	Azithromycin	Clarithromycin	Telithromycin
Bioavailability (%)	25	37	55	57
Cmax (mg/L)	0.3-0.9	0.4	2.1-2.4	1.9-2
T1/2 (hr)	2-3	40-68	3-5	7.2-13
AUC (mg/L * h)	8	3.4	19	7.9-8.3

험 방법에 따라 다양하므로 해석에 주의를 해야 하고 특히 telithromycin은 검사실 결과가 잘못 나오는 경우들이 있기는 하지만, 대규모 임상 연구가 나오기까지는 효과를 달리 평가할 수 있는 방법이 없으므로 실험관 검사 결과에 따라 판단하면 다음과 같다 (Table 2):

Penicillin내성 *S. pneumoniae*에 대해서도 항균력을 보이고, *S. aureus*에 대해서도 clarithromycin에 비해 항균력이 2-8배 높다. MRSA에 대해서는 항균력이 없다.

*S. pyogenes*에 대해서는 erythromycin고도내성일 때 telithromycin에도 내성일 수 있기는 하지만, 다른 macrolide보다는 내성률이 낮다. *H. influenzae*에 대해서는 clarithromycin에 비해 2-4배 항균력이 높기는 하지만, 임상 연구에서 보면 균 제거율이 clarithromycin, azithromycin, cephalosporin, amoxicillin-clavulanate보다 낮았다. 비정형 폐렴균에 대한 항균력은 다른 macrolide와 유사하다. 많은 비정형균이 세포내에 위치하며 현재의 실험관 검사는 세포 외 세균을 위한 것이므로, 임상 효과를 예측하는 정도가 낮아 임상 결과가 보충되어야 할 사항이다. *Mycobacte-*

*rium kansasii*에 대한 실험관 성적은 좋지 않았지만 (MIC 4> 16 ug/mL) 쥐 실험에서는 항균력을 보인다.

약리학적 성질 (Table 3)

다른 advanced macrolides와 같이 비교적 임상적으로 사용이 편한 약제이다. 호흡기 조직에서 농도는 높으며, lung alveolar cell과 bronchial mucosa에서도 농도는 투여 24시간 후에도 혈중 농도보다 높으며(~400배) 호흡기 감염증의 중요 원인균들의 MIC₉₀보다 높다.

임상연구에서는 급성 부비동염에 대해 5일이나 10일 치료가 비교 항균제 10일 치료와 효과가 비슷하였다(70-80%)⁹. 만성 기관지염의 급성 악화에서 5일 치료는 다른 치료제(cefuroxime, clarithromycin, amoxicillin-clavulanate) 10일 치료와 비슷하였다¹⁰. 지역사회 발생 폐렴에 대한 임상 연구에서는 7-10일 치료는 다른 항균제 10일 치료와 비슷한 치료율(90%내외)을 보이며, 특히 penicillin내성 *S. pneumoniae* 폐렴에서도 비슷한 치료 성적을 보이고, 심지어 균혈증이 동반된 환자에서도 80%의 치료 성적을 보였다¹¹. 800mg qd PO로 투여한다. 부작용은 다른 macrolides

제제와 유사하며, 대체로 안전한 약제이다. Telithromycin도 위장관 부작용이 제일 흔하며, 설사(10.8%), 오심(7.9%), 두통(5.5%), 어지럼(3.7%), 구토(2.9%)이다. 이들 증상도 약을 중단할 정도로 심한 경우는 4.4%로 심하지 않다. 시력 장애가 일시적으로 나타난다(0.6%). 1%에서 aminotransferase level의 상승이 있었으나 amoxicillin-clavulanate 복용자에서도 0.8%로 생겨 폐렴에 의한 것인지 약제에 의한 것인지 분명하지 않다. QT 간격이 길어지는 경우가 있으나, 건강인에서 문제된 적은 없다.

Erythromycin이나 clarithromycin과 같이 cytochrome P-450계(특히 telithromycin은 CYP3A4와 1A isoenzyme)에 의해 분해된다. 따라서 이들 효소에 의해 분해되는 다른 약제들과 약물 상호작용이 흔하리라 예상된다: Cisapride, theophylline(1.2배 증가), digoxin(1.4배 증가), simvastatin(8.9배 증가), midazolam(6배 증가), verapamil(bradycardia증례 보고). Warfarin, paroxetine, magnesium hydroxide, ranitidine과는 상호작용이 없다.

12) Cefditoren

일본에서는 이미 오래 전부터 사용되던 약제이고 국내에서도 3-4년 정도 된 항균제이다. 미국 FDA에서 2001년에 허가를 하여, 다른 일본 약제들과는 달리 미국에서도 소개가 되는 항균제이다.

경구 3세대 세팔로스포린으로, cefotaxime과 항균 범위가 같다: 약제 내성 *S. pneumoniae*에 대해 가장 낮은 MIC를 보인다. Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*에 대해서는 MIC₉₀ 0.03 ug/mL을 보이고 penicillin-resistant *S. pneumoniae*에 대해서는 MIC₉₀가 0.5-2 ug/mL이다. Penicillin에 high level resistance를 보이는 pneumococci는 cefditorene에도 내성일 수 있다(cefotaxime과 동일하게). Haemophilus, Moraxella에 대해서는 cefotaxime에 비길만하다. Methicillin-susceptible *S. aureus*나 *E. coli*에 대해서도 항균력이 있다. 폐렴을 일으키는 비정형 원인균에 대해서는 항균력이 없다. *P. aeruginosa*에 대해서도 항균력이 없다.

음식(특히 fat)과 함께 투여하면 흡수가 증가하여

공복 시 14%만이 흡수가 되는 반면 low-fat diet와 함께 하면 16%, high-fat meal과 함께 하면 25%로 증가한다.

용량은 통상 호흡기 감염증에서는 400 mg을 12시간마다 투여하며, Ccr <40ml/min이면 200mg을 12시간마다, Ccr <10ml/min이면 200mg을 하루 1번 투여한다. 피부 감염증에서는 200mg을 12시간마다 투여한다.

세팔로스포린의 일반적인 부작용을 보여 설사가 14%까지에서, 오심이 6%까지에서 발생한다. 정제 형에 sodium caseinate가 포함되어 밀크 알러지가 있는 환자에서 교차 알러지가 생길 수 있다.

13) High dose amoxicillin - clavulanate

서구에서는 오래 전부터 사용하던 약제이지만, 국내에서는 최근에야 시판되었다. 현재까지 국내에서 판매되던 amoxicillin-clavulanate는 250mg/125mg으로 2:1의 비율로 조합된 약제였고, clavulanate에 의해 beta-lactamase를 억제하여 beta-lactamase생성에 의한 내성균의 치료를 가능케하는 것이었다. Haemophilus나 Moraxella는 이 기전에 의해 내성이므로 clavulanate가 추가된 제제에만 항균력이 있다. 반면, 최근에 문제가 되는 그람양성구균의 내성은 대부분 beta-lactamase보다는 페니실린결합단백에 대한 친화도가 떨어져서 생기는 경우이며, *S. pneumoniae*에서 페니실린 내성 역시 같은 기전이다. 따라서 penicillin-insensitive *S. pneumoniae*에게는 amoxicillin을 사용하나 amoxicillin-clavulanate를 투여하나 차이가 없다. 이런 penicillin-insensitive streptococcus 치료에는, 폐렴이나 균혈증에서는 용량을 증가시키면 되는데, amoxicillin-clavulanate의 용량을 늘리면 clavulanate에 의해 부작용(설사)의 빈도가 증가하여 사용하기가 거북했다. 따라서 amoxicillin 용량만 늘린 제제도 페니실린에 대한 내성이 늘고 있는 호흡기 감염증에서는 새로운 항균제라고 할 수 있다.

항균 범위는 methicillin-susceptible *S. aureus*(이 경우 내성은 beta-lactamase에 의하므로 적절한 사용이다), penicillin-susceptible and intermediate *S. pneumoniae*(즉 MIC 2ug/mL이하까지만), enterococcus, Haemophilus, Moraxella에 대해 항균력이 있어

호흡기 감염증에는 적절하다. 이외에도 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacteroides fragilis*에 항균력이 있어 흡인성 폐렴이나 폐농양에도 적절하다. 병원 내에서 생기는 병원균(*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*)에는 항균력이 없다.

14) Cefepime

소위 4세대 cephalosporin으로 1세대와 3세대 cephalosporin의 항균력을 모두 갖는다. 즉 1세대 세팔로스포린의 항균력인 *S. aureus*, streptococcus, (enterococcus에 대해서는 항균력 없음)에 대한 항균력과 3세대 세팔로스포린의 항균력인 *E. coli*, ESBL-producing *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* 등(carbapenem계보다는 신뢰성 떨어짐), *Pseudomonas*에 대한 항균력을 보인다. 지역사회에서 발생한 폐렴의 경우, *S. pneumoniae*에 대한 항균력은 있어야 하고, 만일 그 환자가 구조적 폐질환이 있다면 *Pseudomonas*까지 함께 고려를 해야 하는데, 이런 경우 경험적으로 사용하기에 적절하다: 기존의 3세대 세팔로스포린인 cefotaxime은 *S. pneumoniae*에 대해서만 항균력을 보이고, ceftazidime은 *Pseudomonas*와 페니실린감수성 *S. pneumoniae*에 대해서만 항균력을 보였다.

New agents against gram-negative bacilli
ertapenem
polymyxin/colistin

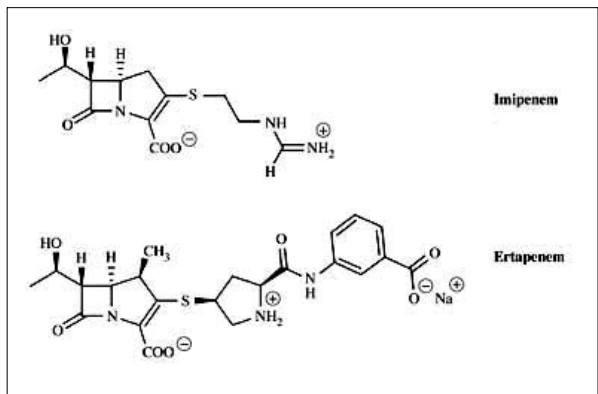


Figure 6. Chemical structure of ertapenem.

15) Ertapenem (Invaz)

Carbapenem계열 항균제들은 모두 다음과 같은 장점을 갖는다: 광범위 항균범위와 세균이 생성하는 beta-lactamase에 안전성이다. Carbapenem 중 가장 먼저 개발된 imipenem은 1) renal dehydropeptidase에 쉽게 파괴되기에 이 효소를 억제하는 cilastatin과 함께 투여해야 하고, 2) 정주로만 투여해야 하며, 3) 중추신경계 부작용이 흔하고, 4) 하루 2번 투여를 해야 하므로 입원을 해야 하는 단점이 있다. 또한 5) 항균범위가 넓은 만큼 교대감염이 흔하리라 예상할 수 있다. Imipenem의 단점들을 개선한 약제들이 개발되었으니 meropenem에 이어 biapenem, panipenem과 같은 carbapenem계 약제들이 있었으나 일본에서 주로 사용이 되었고 다른 지역까지는 잘 알려지지 않았다. 미국의 MSD에서 유사한 약제를 생산하면서 알려진 약제가 ertapenem이다(Fig. 6). Carbapenem은 그람양성균(MRSA, VRE 제외), 그람음성간균, 혐기성 세균에 대해 항균력이 있어 가장 광범위 항균제이지만, 최근 문제가 되는 MRSA나 VRE에 대해서는 항균력이 없다.

단점 1)의 개선 약제: 항균력이 imipenem-cilastatin과 유사하면서 renal dehydropeptidase에 안정적인 약제로 meropenem, ertapenem, biapenem¹²과 sulopenem이 있다.

단점 2)의 개선 약제: 경구 carbapenem으로 faropenem(엄밀한 의미에서 carbapenem은 아니고 penicillin과 carbapenem의 hybrid), ritipenem acoxil, tebipenem이 있고, 그람음성간균이 생성하는 beta-lactamase를 생성하는 균들은 MIC가 높기 때문에 상대적으로 그람양성균 감염이 많은 호흡기 감염증에 적절하다.

단점 3)의 개선 약제: 신부전 환자에서 중추신경계 부작용(경련 등)이 있어 이를 개선하고, renal dehydropeptidase에 안정한 meropenem이 있고, 성격이 비슷한 doripenem이 있다.

단점 4)와 5)의 개선 약제: 좁은 항균 범위로 ertapenem이 있다. Ertapenem은 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*와 같은 glucose-nonfermenting 그람음성간균에 대해서는 항균력이 약하고, enterococcus에 대

Table 4. Comparison of the carbapenems

	Coadministered agent	Half life (hr)	Antimicrobial coverage			
			G(+) C	G(-) B		Anaerobes
				Glucose-fermentor	Non-fermentor	
Imipenem	Cilastatin	1 h	+++	++	++	+++
Meropenem	None	1 h	++	+++	++	+++
Ertapenem	None	4 h	++	+++	+	+++

해서도 항균력이 낮다(Table 4).

단점 6)의 개선 약제: 내성 그람양성균까지 치료하여 항균범위를 넓히려는 의도의 약제로, MRSA에 대해서 항균력을 보이는 BO-3482가 있기는 하지만, 이후 연구가 없어 임상적으로도 의미가 있는지는 불분명하다.

이 중에서 ertapenem에 국한하여 보면, ertapenem은 1) *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*와 같은 병원 감염의 주 원인균에 대해서는 항균력이 약하고, enterococcus에 대해서도 항균력이 낮다. 2) 반감기가 길어 하루 한번 투여가 가능하다. 3) 대부분 beta-lactamase에 안정하여 파괴가 되지 않아, 최근 문제가 되는 ESBL(extended-spectrum beta-lactamase) 생성균에도 안정하다¹³.

이런 성질을 이용하여 ertapenem의 임상적 유용성을 다음과 같이 요약할 수 있다: 1) 광범위 항균제로 *Pseudomonas*가 드문 지역사회 감염 중에서 다균 감염에서는 대부분 사용할 수 있다. 즉 복강내 감염, 골반 감염, 복합 피부 연조직 감염, 지역사회 발생 폐렴, 복합 요로계 감염. 2) ESBL 생성 그람음성간균 감염(주로 *Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli*)에서 imipenem이나 meropenem보다 항균범위가 좁은 항균제로 사용할 때 사용이 가능하다. 3) 하루 한번 투여가 가능하므로, 외래에서 치료가 가능하다.

통상 용량은 1g을 24시간마다 정주하며, 근주를 하려면 통증이 있으므로 1% 리도케인에 희석해야 한다. 사구체 여과와 세뇨관 분비로 80%가 배설된다.

부작용은 기존의 carbapenem과 유사하다: 오심과 설사가 7%까지에서 발생하고, 두통이 6.5%까지, 정주 부위 부작용 3.2-15.3%, 간기능 이상(9%까지), 혈소판 상승(3.2%까지), 경련(0.2%까지에서 발생하지만 대조약인 piperacillin-tazobactam에서도 0.3% 빈

도이므로 의미는 없을 듯함).

16) Polymyxin

1947년에 발견되어 그람음성간균 치료에 사용되다가 신장 독성이 심했고 1960년대 aminoglycoside가 사용되면서 전신 항균제로는 사용이 중지된 약제이고 국소 또는 경구제로만 사용이 되었다. 최근 모든 항균제에 내성인 그람음성간균(*Pseudomonas*, *Acinetobacter*)가 나오면서 다시 사용되기 시작한 약제이다. 국내에서 시판되지는 않고 희귀약품센터를 통해 구입할 수 있기는 하지만 매우 비싸다.

Cyclic cationic polypeptide이며, 비경구용으로 polymyxin B와 polymyxin E(colistin, colistimethate sodium)가 있으며 polymyxin E가 부작용이 적어 가장 흔히 사용되는 약제이다.

Surface-active amphipathic agent로 세포막을 투과하여 세포막의 phospholipid와 결합하여 세포막 투과성을 증가시킨다. 또한 내독소를 중화하는 성질이 있고 항내독소 효과가 증명되며, 패혈증의 치료 중 하나로 extracorporeal filtration을 할 때 여과 막에 polymyxin을 부착시켜 내독소를 흡착시키려는 시도를 한 적이 있다.

실험관 결과에 의하면 대부분 그람음성간균은 최소억제농도가 1ug/mL이하이며 *P. aeruginosa*는 2ug/mL이하에서 억제된다. 그람양성균이나 혐기성 세균에 대해서는 항균력이 없다.

임상적으로 중증 그람음성간균 감염(균혈증, 폐렴, 다른 전신 감염)에 사용한다.

경구로는 흡수되지 않으므로 비경구로 투여해야 한다. Colistin 150 mg을 근주하면 혈중농도는 8ug/mL에 도달하고, 정주 시에는 20ug/mL에 도달한다. 인체에서 대사되지 않고 신장을 통해 배설되며

colistin의 반감기는 3시간이다.

전신감염에서 중증도에 따라 colistin 2.5-5mg/kg/day(300 mg/d를 초과하지 않음)을 2-4번에 나누어 3-5분에 걸쳐 정주하거나 근주한다.

Cystic fibrosis 환자에서 다약제 내성 *Pseudomonas*에 의한 감염에서 nebulization으로 사용한 경험 이 있다. 최근에는 ventilator-associated pneumonia에서 IV colistin과 함께 nebulization을 병용한 연구가 있다. 100만 IU을 통상의 nebulization방법으로 하루 3-4회 투여하였다¹⁴.

수막염에서 IV만으로 투여하여 뇌척수액 농도가 혈중 농도의 25%에 달해 치료한 예가 있고¹⁵, intraventricular injection으로 사용한 예가 있다¹⁶.

부작용에 대한 보고는 대부분 과거 논문에 의하며, 1) 용량에 비례하는 신장 독성, 2) 신경 독성이다. 신경 독성은 aminoglycoside와 양상이 유사하여, 정상인에서는 잘 생기지 않지만, 용량이 많거나, 신장 기능이 떨어져 있을 때, 큐라레 효과를 일으키는 약제(aminoglycoside)와 동시 사용 시 신경-근육 마비가 나타나며 심하면 호흡이 중지된다. 입 주변 감각 이상, 혀와 사지의 감각 이상, 말초 신경장애가 발생할 수 있다. 최근 colistin 사용 경험에 의하면 과거에 보던 부작용은 드물다고 하지만 앞으로 확인해야 할 사항이다.

새로운 항진균제

New antifungal agents
voriconazole
caspofungin
liposomal amphotericin B
liposomal nystatin

새로운 약제 개발이 별로 없는 분야로 nystatin과 amphotericin B 외에는 특이 약제가 없었는데 nystatin은 전신 진균증에 사용할 수 없었고 amphotericin B는 부작용이 심했다. 부작용을 줄인 liposomal amphotericin B 또는 lipid complex amphotericin B제제

가 여러 제품이 나왔으나 용량을 증가하면 부작용이 증가하고 비용도 문제가 되었다. 조직 분포도 좋지 않아 중추신경계 aspergillosis의 경우 amphotericin B로는 치료 성적이 좋지 않았다.

1990년대 fluconazole이 개발되면서 candida와 cryptococcus의 치료가 간편해졌다. Itraconazole 역시 부작용이 적은 약제이고 aspergillus에 대해서 항균력이 있으나 amphotericin B에 비하면 효과가 약한 듯해서 경증이나 중증도의 aspergillus에 사용해 보는 정도였다. 결국 fluconazole을 많이 사용할 수밖에 없는 상황이었는데 사용이 많아지는 만큼 내성도 증가하여 현재는 *Candida albican*정도에서만 내성 걱정 없이 사용할 수 있고 non-albicans candida에서는 내성이 높아 중증 감염에서는 감수성 결과가 있어야 사용한다.

이상과 같은 배경에서 보면, non-albicans candida에 대해 안전하게 사용할 수 있는 항진균제가 필요하고, Aspergillus에 대해서 amphotericin B를 사용하지 못하면서 itraconazole을 사용하기에는 중증인 경우, 그 밖의 진균에서 amphotericin B나 imidazole계 항진균제가 효과가 없을 때, 사용할 수 있는 항진균제가 필요했다.

17) Voriconazole (VFend)

Azole계 항진균제이다. Azole계로 처음에 나온 약제가 imidazole계의 miconazole과 ketoconazole이었고, 다음에 나온 약제들이 triazole계의 fluconazole과 itraconazole이다. 2세대 triazole계로 나온 약제들이

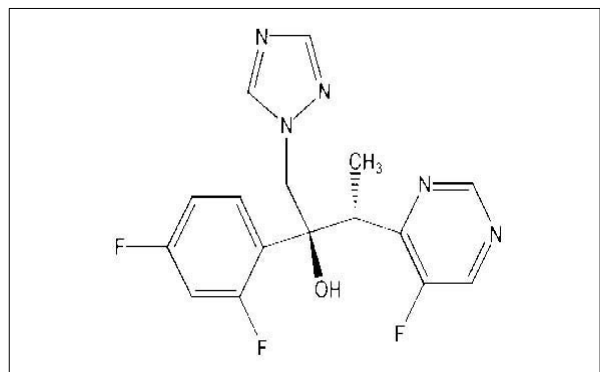


Figure 7. Voriconazole.

voriconazole, posaconazole, ravuconazole이다 (Fig. 7)¹⁷.

2세대 triazole계 항진균제는, 1세대 triazole에 비해 1) 항균 범위가 넓어져 *Candida* spp, *Trichosporon beigelii*; *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp와 같은 filamentous fungi; dematiaceous and dimorphic molds에 대해 항진균력을 보인다. 2) 조직 농도가 높아, 치료가 어려웠던 부위 진균 감염에 사용이 가능할 것으로 생각된다. 과거 치료가 어려웠던 중추신경계 aspergillosis을 voriconazole로 치료한 예들이 늘고 있다.

Voriconazole은 2세대 triazole 중에서 가장 먼저 공인된 약제로, 경구와 정맥 주사 모두 가능하다. 공복 상태에서 경구 투여 시 흡수율은 90%이상이다. 단백결합률은 58%이고 분포용적은 2L/kg이다. 조직과 뇌척수액 농도는 혈중 trough농도의 수배 이상이다. 반감기는 6시간이고, 간에서 대사된다. 대사에 관여하는 효소는 CYP2C19와 CYP2C9¹⁹가 주 isoenzyme 이고 CYP3A4도 관여한다. 다른 약제와 상호작용이 심하므로 다음 약제 사용 시 주의해야 한다:

Voriconazole의 농도를 낮추는 약제- Barbiturates (long acting), carbamazepine, phenytoin, rifabutin, rifampin, ritonavir (따라서 금기인 경우가 많음).

Voriconazole 농도 증가 - indinavir, efavirenz, azithromycin, erythromycin, cimetidine, omeprazole (영향이 작아 용량 조절은 필요없음).

Voriconazole에 의해 농도가 높아지는 약제 - Antihistamines (astemizole, terfenadine), antineoplastic agents (CYP3A4, 2C9, and 2C19 isoenzymes에 의해 대사됨), benzodiazepines, calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), calcium channel blockers (dihydropyridine class; 금기), ergot alkaloids(피함),

HMG CoA reductase inhibitors, hypoglycemic agents, NNRTIs, omeprazole, phenytoin, protease inhibitors, rifamycins (rifabutin, rifampin), sirolimus (금기), warfarin.

임상 사용과 용량

- (1) refractory oral or esophageal candidiasis - 200 mg bid
- (2) systemic fungal infection
 소아: 6 mg/kg twice a day on day 1, followed by 4mg/kg twice a day
 성인: 400 mg twice a day on day 1, followed by 200mg twice a day
 (40kg이하는 200mg twice a day on day 1, followed by 100mg twice a day)
- (3) renal failure: no dose adjustment (Ccr <50 mL/min에서는 경구로 투여)
- (4) mild to moderate hepatic function abnormalities : 유지 용량을 반으로

부작용

비교적 심한 부작용은 흔하지 않고, 약제를 중단하는 경우는 2-13%이다. 부작용은 다음의 4양상이다: (1) 일시적 간기능 이상(10-20%), (2) 발진(<10%), (3) 환각이나 착란(<10%), (4) 일시적으로 발생하는 용량에 비례하는 시력장애(25-45%).

18) Posaconazole

경구제만 있으며, 하루 4번 투여해야 한다. Zygomycetes에 대해서도 항균력이 있다.

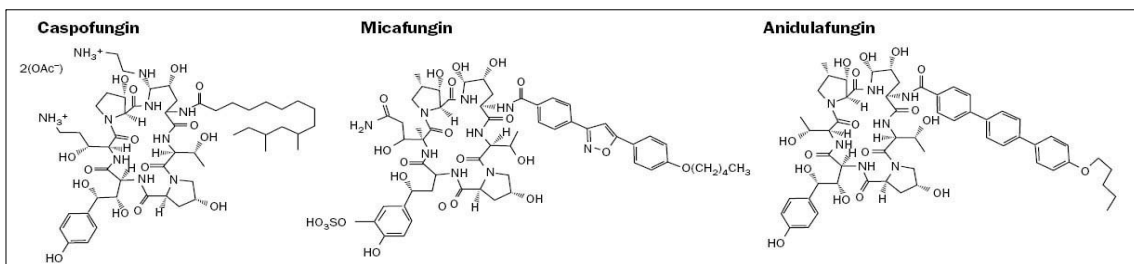


Figure 8. Structure of caspofungin, micafungin, and anidulafungin.

Table 9. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin

Variable	Caspofungin
Cmax at 70-75 mg/day/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	12 (11-13)
AUC (steady state) ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{mL}$)	101 (88-115)
Clearance (mL/min)	10-13
Volume of distribution (L/kg)	
T1/2 hepatic impairment (h)	Not available (prolonged)
T1/2 severe renal impairment (h)	Not available
Protein binding	96%
Urinary concentration (% of plasma)	1-4%
Cerebral spinal fluid concentration (% of plasma)	low (?)

19) Ravuconazole

PO와 IV가 가능하다.

20) Liposomal nystatin

아직 phase I 정도의 연구이지만, candida, aspergillus에 대한 효과가 증명된다.

21) Caspofungin (R Cancidas)

Echinocandin 계열의 항진균제로 lipopeptide 구조이다. 진균 벽의 glucan 형성을 억제하여 항진균력을 나타낸다. Caspofungin, anidulafungin, micafungin이 개발되었다(Fig. 8)¹⁸.

Candida에 대해 살균력을 보이고, Aspergillus에 대해서는 정균력을 보인다. Dematiaceous fungi, endemic mold에 대해서는 효과가 일정하지 않고, hyalohyphomycosis, Zygomycetes, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigelii*에 대해서는 항진균력이 없다. 동물실험에서는 *Pneumocystis jiroveci*에 대해서 예방 효과와 치료 효과를 보인다.

임상 연구 결과는, 중성구 수가 정상인 환자에서 발생한 전신 캐디다증에서 caspofungin은 80%, amphotericin B deoxycholate는 65%의 치료 효과를 보였으며, caspofungin에서 부작용이 적었다¹⁹. 다른 약제에 치료 실패한 경우 또는 사용할 수 없는 aspergillosis에 caspofungin을 사용하여 50% 정도의 반응을 보인다²⁰.

정주 제제만이 있고, 용량에 비례하여 농도가 증가

한다. 반감기는 10-15시간으로 하루 1번 투여가 가능하다. 95% 이상이 단백에 결합하며, 간에서 대사된다. 하루 70mg을 투여했을 때 약물학적 성질이다(Table 9). Cytochrome P-450 효소에 의해 매개되는 약물 상호 작용은 크게 문제되지 않기는 하지만, cyclosporine은 caspofungin의 농도를 30% 정도 증가시키지만 cyclosporine 농도는 변화가 없고, tacrolimus AUC를 20% 감소시킨다. Efavirenz, nelfinavir, nevirapine, phenytoin, rifampin, dexamethasone, carbamazepine은 caspofungin의 농도를 감소시킬 수 있다.

성인에서 70 mg을 처음 날 loading한 이후 매일 50 mg을 투여한다. 1시간에 걸쳐 서서히 infusion한다. 신장기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요 없고, 간기능 장애(Child-Pugh class A)에서는 용량 조절이 필요 없지만, 중등도 장애 (Child-Pugh class B)에서는 유지용량을 35 mg/day로 줄인다. 심한 간기능 장애에서는 권고 용량이 아직 없다.

Caspofungin과 voriconazole의 병합 요법은 길항 작용이 없으면서 일부 균주에서 상승작용을 보여 임상적으로도 의미가 있을 가능성이 있다.

비교적 안전한 약제로, 임상 연구에서 약제를 중단하는 빈도는 5% 이하이다.

주로 위장관 부작용, 두통, 간 효소 증가이다. Polypeptide계 항균제에서 보이는 histamine유리에 의한 부작용은 드물다.

아직은 비용이 문제가 된다.

새로운 항바이러스제

New antiviral agents
Picornavirus 치료제
Pleconaril
Influenza virus 치료제
Oseltamivir
Zanamivir

항진균제만큼 새로운 약제의 개발이 없었던 분야였으나 HIV 발견 이후 항바이러스제에 대한 연구가 많이 되면서, 몇몇 새로운 항바이러스제가 개발되었다. Pleconaril이 rhinovirus를 포함하여 picornavirus에 항균력을 보이고, 인플루엔자 바이러스 치료제로 oseltamivir와 zanamivir가 개발되었다.

22) Pleconaril

국내에 시판되지는 않았지만 앞으로 유용하리라 생각되는 항바이러스제이다. Picornavirus에 속하는 enterovirus(뇌염과 무균성 수막염), coxsackievirus(수족구증, 심근염), rhinovirus(감기)을 특이하게 억제하는 항바이러스제이다. Rhinovirus는 상기도 감염(코감기, 바이러스성 부비동염)의 가장 흔한 원인이므로 pleconaril은 감기조차도 특이 치료가 가능하게 하여 감기의 증상을 의미있게 짧게 한다. 문제는 감기 정도의 질병에 사용하기에는 비용과 부작용이 더 문제가 되므로 사용하지 않지만, enterovirus에 의한 뇌염은 사망과 심각한 후유증을 남기므로 현재 pleconaril을 사용하기에 적절한 경우이다.

바이러스 캡시드의 특정 부위에 부착하여 바이러스의 부착과 껍질벗음을 방해한다.

최고혈중농도에는 1시간 후 도달하며 400mg 투여 시 2.4ug/mL, 200mg 투여 시 1.1ug/mL에 달한다.

부작용은 드물고, 위장관 불편감이나 두통정도이다.

23) Oseltamivir와 zanamivir

인플루엔자 바이러스의 neuraminidase를 특이하게 억제하는 항바이러스제이다. 과거 4-5년 전부터 국내에서 시판이 되었으나 당시에는 보험규정이 까다로

워 사용이 적었다가, 조류인플루엔자가 문제가 되면서 다시 언급이 되고 있고 보험규정도 완화가 되었다.

과거 인플루엔자에는 amantadine이나 rimantadine을 사용했으나 A형 인플루엔자에만 효과가 있었고 중추신경계 부작용이 심해 사용이 불편하였다. Zanamivir는 가장 먼저 개발된 neuraminidase억제제로, neuraminidase는 인플루엔자 바이러스가 세포 내에서 증식한 후 세포 밖까지 나와 세포막에서 떨어지는데 필요한 효소인데 이를 억제하여 다른 세포로 감염되는 것을 막는다. A형 인플루엔자뿐만 아니라 B형 인플루엔자에 효과가 있고, 부작용이 적다. Zanamivir는 경구 투여가 불가능해 건조 미세과립을 흡입시켜 투여하므로 호흡기에 농도로 투여할 수 있고, 농도가 높은만큼 내성 발현이 적을 가능성이 있다. Oseltamivir는 경구 투여가 가능한 약제로 전신 감염에 사용할 수 있고, peramivir가 연구 중이다²¹.

Zanamivir나 oseltamivir를 독감 증상이 시작되고 36-48시간 이내에 투여하면 효과가 있으며, 빨리 투여할수록 효과가 더 우수하다. 증상 시작 6시간 이내면 4일의 이환 기간 단축이 있고, 12시간 이내면 3일 단축, 36-48시간이면 2-1일이 단축된다.

Zanamivir는 10mg(2번 흡입)을 하루 2번 5일간 사용하고, 예방 효과도 증명되었지만 미국에서는 예방 목적으로 허가가 나지 않았다. Oseltamivir는 치료와 예방 목적으로 사용하고, 성인에서 치료 용량은 75mg(1 캡슐) 하루 2번 5일간 투여한다. 예방 용량은 하루 한번이고 기간은 위험 기간 동안이다. 반감기는 6-10시간이고 신장으로 배설되므로 신기능 저하 환자에서는 용량을 조절해야 한다(Ccr이 10-30ml/m면 75mg 하루 한번).

2약제 모두 치명적인 부작용은 드물다. 경증의 부작용으로 zanamivir는 기침이나 기관지 수축과 같은 호흡기 부작용이 생길 수 있어, 기저 질환으로 천식 등이 있다면 흡입용 기관지 확장제를 준비하는 것이 권장된다. Oseltamivir는 위장관 부작용이 5-10%에서 발생하며, 처음 복용할 때 주로 발생하고 이후로는 잘 발생하지 않는다. 음식과 함께 투여해도 흡수에는 장애를 받지 않으므로, 위장관 부작용을 줄이기 위해 같이 복용하는 것도 고려할 수 있다.

내성 발현은 이전 약제인 amantadine이나 rimantadine에 비해 낮다. Zanamivir에서는 치료 후 내성 분리주가 거의 없는 반면, oseltamivir는 치료 후 4-20%까지도 내성 인플루엔자 바이러스가 분리된다. 내성 바이러스가 다른 사람에게 전파되는지는 앞으로 밝혀져야 할 사항이다. 조류 인플루엔자 감염자에서도 oseltamivir 사용 도중 내성이 발생한 예가 보고되었다.

참 고 문 헌

1. Delgado G Jr, Neuhauser MM, Bearden DT, Danziger LH. Quinupristin-dalfopristin: an overview. *Pharmacotherapy* 2000;20:1469-85.
2. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-42.
3. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283-8.
4. Lewis JS 2nd, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH, et al. Emergence of daptomycin resistance in enterococcus faecium during daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1664-5.
5. Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl 3):iii31-5.
6. Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Suppl 2):ii15-20.
7. Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:201-9.
8. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther* 2004;26:704-14.
9. Roos K, Tellier G, Baz M, Leroy B, Rangaraju M. Clinical and bacteriological efficacy of 5-day telithromycin in acute maxillary sinusitis: a pooled analysis. *J Infect* 2005;50:210-20.
10. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002;96:862-71.
11. Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriologic efficacy of the ketolide telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:947-55.
12. Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. *Drugs* 2002;62:2221-34.
13. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-42.
14. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9:R53-9.
15. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:212-4.
16. Benifla M, Zucker C, Cohen A, Alkan M. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:290-2.
17. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
18. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142-51.
19. Mora-Durik J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
20. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Sellslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
21. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.