감염분야의 최신약제

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 준 명

항생제가 사용되기 시작된 이후로 세균의 항생제에 대한 내성 획득과 새로운 항균제의 개발의 역사는 서로 밀접한 관계를 가지면서 끊임없이 반복되어 오고 있다. 특히 90년대에 들어 그람양성균의 항생제 내성 발현 빈도가 점점 증가하고 병원감염의 주요 원인균인 그람음성균도 다제내성이 문제가 되고 있으며 이러한 항생제 내성을 나타내는 균주의 출현은 일련의 새로운 항생제들의 개발을 유도하였다. 그러나 의학의 발달과 함께 여러 가지 침습적 의료행위의 증가, 장기 이식의 활성화 및 AIDS를 포함한 면역저하질환의 증가로 항생제의 절대적인 사용량이 증가하고 내성균도 증가하고 있는 실정이다.

최근 감염질환 영역에서 내성균주를 극복하고 보다 우수한 항균효과를 얻기 위해 기존의 항생제의 구조를 변형시키거나 기존의 항생제와는 다른 새로운 물질들을 새로운 항생제로 개발하고 있어 이러한 약제들에 대해 살펴보는 것은 유익하리라 생각된다. 본문의 내용은 대한감염학회에서 2000년 1월에 출간한 <항생제의 길잡이 개정판>에서 발췌한 내용이며, 일부 새로운 약제의 내용을 추가하였다.

새로이 개발되는 항균제

항생제가 나온 후 얼마 지나지 않아서부터 항생제 내성에 관한 문제가 대두되었으나 내성양상은 날이 갈수록 더욱 심각해지고 있다. 70년대에 내성균을 주도하던 그람음성균보다는 그람양성균에 대한 문제가 더욱 커지고 있으며, 90년대 들어 급증하고 있는 페니실린 내성 폐렴구균과 methicillin 내성 *S. aureus*의 증가, 그리고 장구균의 페니실린 및 aminoglycoside에 대한 내성의 증가 및 위막성 대장염의 치료 등으로 glycopeptide의 사용이 증가하였다. 그 여파로 인하여 vancomycin내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci; 이하 VRE)이 나타나기 사작하여 국내에서도 분리되었으며, 이러한 내성기전이 장구균으로부터 포도상구균으로 전달된다는 사실이 시험관내에서 밝혀져 glycopeptide에 내성을 보이는 포도상구균이 멀지 않은 장래에 나타날 것으로 예견되고 있다. 실제로 1996년과 1997년에 일본과 미국에서 vancomycin에 중등도의 내성(최저 억제농도 8 μg/mL)을 보이는 황색포도상구균(vancomycin intermediate-resistant *S. aureus*; 이하 VISA)이 4균주 발견되었으며, 1999년에는 국내에서도 보고되었다. 아직 국내에 VRE는 많지 않으나, 일부 병원에서 VRE의 분리율이 증가하여 긴장상태에 있다. 그러나 과거의 전례로 볼 때 외국에 비하여 내성균의 발견은 늦지만 일단 내성균이 발생되면 외국에 비하여 빠르게 증가하는 것으로 보아 수년내에 VRE는 국내에서 병원감염의 커다란 문제로 등장할 것으로 예상된다. 이렇게 VRE, VISA 등이 증가하게 되면 기존의 항생제, 즉, 페니실린 제제, 4세대 cephalosporin, quinolone, aminoglycoside, 및 glycopeptide 등의 약제가 무용지물이 될 것이며, 이제껏 항생제를 믿고 시행하였던 적극적인 치료법들(장기이식, 고용량 항암치료, 면역억제제 사용 등)에도 많은 영향을 미칠 것이다.

외국의 유명 제약회사에서는 이미 70년대에 감염질환은 앞으로 커다란 문제가 되지 않을 것으로 오판하여 항생제에 대한 개발보다는 돈벌이가 더 잘되는 만성질환의 치료제에 더 많은 투자를 하였으며, 약 50여 년간 내성균의 발현보다 앞서 가던 항생제의 개발이 한계에 이르러 내성균을 쫓아가기도 힘들게 되었다.

그러나 다행스럽게도 근래 들어 기존의 항생제 구조와는 전혀 다른 물질들이 항생제로 개발되고 있으며, 또한 기존의 항생제 구조를 변형시키므로서 일부 내성균에 강한 항균력을 발휘하는 항생제들도 개발되고 있다.

1. Streptogramin

1) 항생제명

Quinupristin/dalfopristin (Synercid)

2) 구조 및 성상

Streptogramin제제는 유럽에서 이미 경구용으로 사용되던 약제로 작용기전 및 내성기전이 macrolide 및 lincosamide와 유사하여 이들을 MLS 계의 항생제라고도 한다. Synercid는 streptogramin제제중 주사용으로 사용되는 최초의 약제이다. *Streptomyces pristinaespiralis*에서 유래한 두 가지 형태의 pristinamycin을 기본구조로 하며, 반합성 제제인 quinupristin (RP 57669)과 dalfopristin (RP 54476) (Figure 1)을 30 : 70의 비율로 혼합한 것이다.

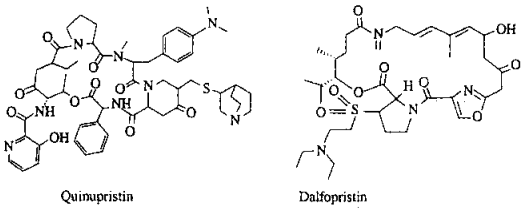

Figure 1. Synercid의 성분인 quinupristin과 dalfopristin의 구조.

3) 작용 기전

두 가지 약제 모두 50S ribosome과 결합하여 단백합성을 억제한다. 이 중에서 quinupristin은 peptide chain의 exit channel (배출경로)인 L_{24}와 작용을 하고, dalfopristin은 peptidyltransferase의 필수적인 L_{10} 및 L_{11}에 작용하며, 화학적으로 quinupristin : ribosome:dalfopristin이 1 : 1 : 1의 결합으로 매우 안정적인 구조를 형성한다. 새로 합성되는 polypeptide인 단백의 배출경로를 양쪽에서 막아 비가역적으로 단백합성을 억제하여 살균효과를 나타낸다.

4) 내성 기전

MLS내성 기전에 의하여 내성이 생긴다. 다른 항생제와 구조적으로 다르기 때문에 quinolone, glycopeptide, aminoglycoside, β-lactam 등과 교차내성이 없다. 그러나 virginiamycin과는 교차내성을 보이기 때문에 이를 사료로 먹인 동물에서는 Synercid에 대한 내성균이 출현할 수 있다.

5) 작용 범위

이러한 pristinamycin을 각각 단독으로 사용하였을 때에는 정균효과를 나타낼 뿐 살균효과는 보이지 않지만, 두 가지의 약제를 병용하면 매우 뛰어난 상승효과를 기대할 수 있으며, 시험관내에서 폐렴구균, 장구균, 황색포도구균, coagulase 음성 포도구균 등 그람양성 구균에 대한 살균력이 매우빨리 나타난다. Vancomycin 내성인 *E. faecium*에는 항균력이 좋지만(Table 1), *E. faecalis*에는 항균력이 좋지 않다. 이외에 다른 세균 즉, *M. catarrhalis, H. influenzae, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia* 등 그람음성균과 세포내 미생물에 항균력이 좋으며, *B. fragilis*를 제외한 혐기성세균에도 항균력이 좋다. 그람음성 장내세균에는 항균력이 없다.

다제내성 장구균에 대하여 Synercid를 gentamicin, ampicillin, rifampicin, 또는 quinolone 등과 병용하여도 상승효과는 얻을 수 없다.

6) 약물 동력학

대식세포내의 농도가 높게 유지되며, 혈중 반감기는 1시간 이내로 짧다. 주된 배설경로는 간이며, 그람양성균에 대하여 postantibiotic effect가 매우 길다.

7) 임상 적응증

사용 가능한 모든 항생제에 대하여 내성인 균에 의한 감염증, 사용 가능한 모든 항생제에 의한 부작용 등으로 사용이 금기인 경우 및 사용 가능한 적절한 항생제로 치료하여 실패하였을 경우에 사용한다.

Vancomycin 내성인 *E. faecium*에 의한 심한 감염증

Table 1. Vancomycin 내성 장구균의 유전자형에 따른 항생제의 시험관내 항균력 비교(μg/mL)

유전자형(균주수)	Vancomycin		Teicoplanin		Synercid	
	MIC_{50}	범위	MIC_{50}	범위	MIC_{50}	범위
A (114)	512	256~512	64	≥64	≤0.5	≤0.5~16
B1 (43)	32	16~128	≤0.5	≤0.5~1.0	1.0	≤0.5~16
B2 (12)	128	128~512	≤0.5	≤0.5~1.0	≤0.5	≤0.5~4.0
C (5)	8	8	≤0.5	≤0.5	2.0	2.0
Sensitive	2.0	0.5~4.0	≤0.5	≤0.5~1.0	4.0	≤0.5~8.0

(20명)의 치료에 Synercid를 투여하여 대조군(42명)과 비교한 결과 전체 사망률에는 차이가 없었지만 vancomycin 내성 *E. faecium*에 의한 사망률은 Synercid를 투여한 군에서 유의하게 낮았다는 보고가 있다.

8) 용법 및 용량

7.5 mg/kg을 8시간 간격으로 정맥내 투여한다.

9) 부작용 및 약물 상호작용

심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 약 10%에서 근육통, 관절통이 발생한다. 간에서 cytochrome P450을 억제하여 cyclosporine, midazolam, terfenadine 및 nifedipine 등의 대사를 억제하므로 병용할 때 주의를 요한다.

Synercid는 VRE 감염증 및 황색 포도구균 감염증 등에 glycopeptide대신 사용할 수 있는 항생제이며, 제 3상 임상시험이 종료되어 최근에 FDA로부터 VRE 감염증 치료제로 허가를 받았다.

새로운 경구용 streptogramin인 RPR 106972 역시 pristinamycin 유도체인 RPR 112808과 RPR 106950의 복합체(분자량으로는 1 : 1, 무게로는 45 : 55의 비율)이며 역시 두 가지 약제를 병용하여 상승효과를 극대화시킨 약제로 폐렴구균에 항균력이 강하다.

2. Oxazolidinone

1) 구조 및 성상

최초의 oxazolidinone은 1970년대에 토마토와 다른 식물의 잎에 생기는 병을 막기 위하여 개발되었다. 1987년에는 그람양성균과 혐기성 균에 대하여 시험관내 항균력이 좋은 항균제로 DuP-105, DuP-721 두 가지 약제로 개발되었으나, 쥐를 이용한 동물실험에서 체중 감소 및 죽음에 이르는 부작용이 발생되어 이 약제에 대한 연구가 중단되 었다. 이후, 다른 기존의 구조를 변경하여 PNU- 100592 (Eperezolid)와 PNU-100766 (Linezolid) (Figure 2)를 개발하게 되었다.

완전 합성에 의하여 만들어지기 때문에 구조식과 항균력 및 독성에 대한 관계가 잘 알려져 있다.

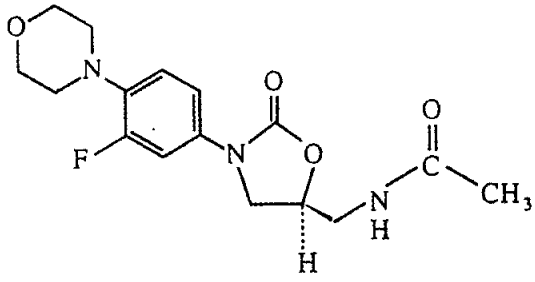

Figure 2. Linezolid (PNU-100766)의 구조

2) 작용 기전

50S ribosome과 결합하여 단백합성을 억제한다. 결합부위가 chloramphenicol의 결합부위와 인접되어 있다.

3) 내성 기전

Ribosome의 변화로 결합력이 감소하여 내성이 발현된다. 기존의 항생제와 비교하여 전혀 새로운 화학구조를 갖고 있기 때문에 다른 항생제와 교차내성이 없고, 내성이 쉽게, 빨리 생기지는 않을 것으로 예측된다.

4) 작용 범위

MRSA, 페니실린내성 폐렴구균 및 VRE를 포함한 그람양성균, *M. tuberculosis, Listeria, Moraxella* 등에 매우 좋은 효과를 보이지만(Table 2), 살균작용을 하지 못하며, 정균효과만 있다. 그람음성균에는 항균력이 별로

Table 2. 그람양성구균에 대한 linezolid와 vancomycin의 항균력(μg/mL)

균명	균주수	Linezolid				Vancomycin	
		MIC_{90}	범위	MBC_{90}	범위	MIC_{90}	범위
VanA VRE	11	2	1~4	>8	>8	>128	>128
VanB VRE	11	4	0.5~4	>8	>8	>128	64~>128
VanC1 VRE	7	2	2~4	>8	>8	8	8~16
VanC2/3 VRE	8	4	2~4	>8	>8	8	4~8
MRSA	26	8	2~8	>8	4~>8	2.0	0.5~2
PRSP	21	1	≤0.125~2	128	≤0.125~>128	0.5	0.25~0.5

PRSP, penicillin-resistant *S. pneumoniae*

없다. 포도구균 감염증에 효과가 있는 다른 항생제와 oxazolidinone을 병용시에 상승효과는 발견되지 않지만, 길항효과도 없다. *Legionella, Chlamydia* 및 *H. influenzae* 에는 항균력이 조금 떨어진다.

VRE 및 glycopeptide에 중간 내성을 보이는 황색포도구균(GISA)에 대한 항균력도 좋아, VRE에 대한 MIC는 4 μg/mL이며, 모든 MRSA에 대하여 8 μg/mL, 그리고 GISA에 대하여는 2 μg/mL 정도 된다. 그람양성균에 대하여 0.8±0.5시간의 postantibiotic effect가 있다.

5) 약물 동력학

경구투여시 linezolid의 생체 이용률은 거의 100 %에 이르며, 1.5~2.0 gm을 경구투여할 경우에 최고 혈중농도는 7~10 μg/mL에 이른다. 혈중 반감기는 5~7시간이며, 30% 정도에서 혈중 단백과 결합한다. 일부가 신장으로 배설되지만 신기능의 변화에 따른 용량조절은 필요하지 않으며, 투석 후에는 추가용량이 필요하다.

6) 임상 적응증

각종 그람양성균 및 혐기성 균에 의한 감염증의 치료에 유용할 것으로 생각되며, 제 3상 임상시험이 거의 마무리 단계에 있어, 가까운 시일내에 미국 FDA로부터 허가를 받을 것으로 예상된다.

비점막 포도구균 보균자의 치료에 매우 효과가 좋아 94% (45/48)의 좋은 제거율을 보이지만, 1개월후에 77%에서 다시 정착된다.

7) 용법 및 용량

Linezolid는 주사제와 경구제가 모두 가능하며, 400~600 mg을 12시간 간격으로 투여한다.

8) 부작용

화학구조상 인체에서 MAO (monoamine oxidase)를 억제하여 이와 연관된 부작용이 염려되지만, 실제 억제작용은 매우 미약하고, 임상시험에서도 이와 연관된 부작용은 발생하지 않았다. 가장 흔한 부작용으로는 두통, 설사, 구역, 발진 등이 있다.

새로운 oxazolidinone인 PNU-100480은 결핵균에 대한 항균력이 isoniazid 및 rifampicin과 비슷한 정도로 좋다. Linezolid도 결핵균에 약간 항균력이 있지만 PNU-100480보다는 약하며, eperezolid는 결핵균에 항균력이 거의 없다.

3. Glycylcycline

Tetracycline은 처음 사용되기 시작한 1945년 이후 감염증의 치료에 많은 도움이 되었지만 근래에는 대부분의 그람양성균과 그람음성균이 tetracycline에 내성을 획득하여 *Rickettsia* 감염증, *Chlamydia* 감염증 등 일부 질환 이외에는 치료제로 사용할 수 없게 되었다.

Tetracycline의 구조는 크게 소수성영역(hydrophobic domain)과 친수성영역(hydrophilic domain)으로 나누며, 소수성영역의 구조를 변경하면 항균력이 증강되지만, 친수성영역의 구조를 변경하면 항균력이 소실된다는 것이 밝혀지면서, 소수성영역의 구조변경과 항균력의 관계에 대한 연구가 많이 진행되었다. 그 중에서도 N,N-dimethylglycylamido (DMG)유도체의 항균력이 좋다는 것이 알려졌고, 이러한 구조를 기초로 DMG- MINO (minocycline)와 DMG-DMDOT (6-demethyl-6- deoxytetracycline) 두 가지의 약제가 개발되었으며, 근래에는 9-t-butylglycylamido유도체가 개발되었다. 이러한 부류의 약제를 glycylcycline이라 칭한다. 이러한 glycylcycine은 tetracycline의 중요한 내성기전인 efflux 및 ribosomal protection으로부터 영향을 받지 않아, 처음 tetracycline이 임상에 소개되었을 때와 비슷한 정도의 항균효과를 보일 것으로 기대된다. 이 약제들의 시험관내 항균력을 보면 MRSA, VRE를 비롯하여 폐렴구균을 포함한 그람양성균에 항균력이 좋으며, vancomycin에 자연내성을 보이는 *Pediococcus* spp., *Leuconostoc* spp. 등에도 항균력이 매우 좋다. 이외에도 그람음성균, 혐기성 균은 물론이고, 세포벽이 없는 *Mycoplasma,* 세포내 미생물인 *Chlamydia*까지도 항균력이 좋지만, *Mycobacterium*에는 항균력이 약하다. 세균에 대하여 살균효과를 나타내며, postantibiotic effect가 길기 때문에 자주 투여하지 않아도 된다.

Glycylcycline의 부작용은 tetracycline 및 minocycline과 유사한 것으로 밝혀졌으므로 인체에 안전하게 투여할 수 있다.

4. Ketolide

Erythromycin A의 3번 위치에 L-cladinose 성분이 2-keto로 바뀐 구조를 ketolide라 하며, L- cladi-

Table 3. 그람양성균에 대한 ketolide (HMR3647)와 다른 항생제의 항균력(MIC90; μg/mL) 비교

	HMR3647	EM	CLM	Synercid	VM
S. aureus (MS)	0.06	>8	≤0.25	0.5	0.5
S. aureus (MR)	>16	>8	>16	0.5	1
S. pyogenes	≤0.008	≤0.06	≤0.25	0.25	0.25
S. pneumoniae (PN-S)	≤0.008	≤0.06	≤0.25	0.5	0.25
S. pneumoniae (PN-R)	0.25	>8	>16	0.5	0.25
E. faecalis (VS)	0.25	>8	>16	16	–
E. faecalis (VR)	8	>8	>16	8	–
E. faecium (VS)	4	>8	>16	2	–
E. faecium (VR)	8	>8	>16	0.5	–

EM, Erythromycin; CLM, Clindamycin; VM, Vancomycin; MS, methicillin-susceptible; MR, methicillin-resistant; PN-S, penicillin-susceptible; PN-R, penicillin-resistant; VS, vancomycin-susceptible; VR, vancomycin-resistant

nose가 없는 관계로 위산에 안정성이 높다. 작용기전은 macrolide와 유사하게, 50S ribosomal subunit와 결합하여 단백합성을 억제함으로써 항균작용을 나타내고, 세포내로 침투를 잘 하며, postantibiotic effect가 길다.

Erythromycin에 내성을 보이는 폐렴구균 및 장구균을 포함한 대부분의 다제내성 그람양성구균과, vancomycin에 자연내성을 보이는 *Pediococcus* spp., *Leuconostoc* spp. 등에도 항균력이 좋다. 그러나 MRSA, MRCNS에는 항균력이 좋지 않다. 장구균에 대한 MIC가 Synercid보다 낮으나(MIC_{50}, MIC_{90}; 0.06, 4.0 μg/mL), 살균작용을 못하고 정균작용만 갖는다(Table 3). *H. influenzae*와 대부분의 혐기성 균에 항균력이 좋으며, *Helicobacter, Legionella, Chlamydia* 및 *Mycoplasma*에도 항균력이 좋다. 그러나 대부분의 그람음성균에는 항균력이 없다. 중성구 및 대식세포내로 축적이 잘되어 세포 내 미생물인 *T. gondii*에 효과가 좋으며, *M. avium* complex에도 항균력이 좋다. 인체에 하루 한번 투여한다.

3번 위치의 cladinose를 제거한 acylide (TEA 0769)도 새로이 나왔으며, 그람양성균에 항균력이 좋고, 조직내로의 이행도 매우 좋다.

5. Trinem

기존의 β-lactam항생제는 β-lactam ring에 thiazolidine ring이 결합된 페니실린이나 dehydrothiazine ring이 결합된 cephalosporin, 아니면 β- lactam ring 단독으로 구성된 monobactam 항생제로 크게 나누었으나, trinem은 3개의 ring이 결합되어 있는 새로운 계열의 β-lactam항생제로서 tribactam 또는 trinem이라 한다.

GV 104326과 이의 hexetil ester인 경구용의 sanfetrinem (GV 118819X)이 개발되었다. 그람양성구균에 항균력이 좋으며, 폐렴구균에 대하여서는 다른 β-lactam항생제(ampicillin, amoxicillin, augmentin, cefpodoxime, loracarbef, ceftriaxone, imipenem)나 vancomycin, clarithromycin, levofloxacin 등에 비하여 항균력이 좋다. 페니실린에 감수성, 중간 내성 및 고도 내성을 보이는 폐렴구균에 대하여 sanfetrinem의 MIC_{50}/MIC_{90}을 보면 각각 0.008/0.03, 0.06/0.5 및 0.5/1.0 μg/mL을 보인다.

녹농균이나 *Stenotrophomonas maltophilia*를 제외한 대부분의 그람음성균에 항균력이 있고, 혐기성세균에도 항균력이 좋다. 그러나 MRSA에는 항균력이 약하여 전반적으로 imipenem이나 cefepime과 항균범위가 비슷하다. 그러나 imipenem과 달리 신장에서 dehydropeptidase-I에 의하여 가수분해되지 않으며, β-lactamase에 대하여도 매우 안정성이 있다.

GV129606은 새로운 주사용 trinem으로 MSSA, 폐렴구균 등 그람양성균에 항균력이 좋으며, Enterobacterioaceae에 대하여 ceftazidime, piperacillin과 비슷한 정도의 항균력을, 혐기성균에 대하여는 metronidazole정도의 항균력을 갖는다.

6. 새로운 Glycopeptide

기존의 vancomycin과 구조와 작용기전이 비슷한 LY333328은, MRSA, 다제내성 폐렴구균, VRE를 포함한 각종 그람양성균에 항균력이 뛰어나며, 살균작용을

Table 4. 그람양성균에 대한 glycopeptide 항생제의 MIC 및 MBC 범위(μg/mL)

균명	Vancomycin		Teicoplanin		LY333328	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
S.aureus	0.25~1	0.25~4	0.25~0.5	0.25~1	0.25~2	1~2
CNS	0.12~2	0.25~2	0.25~8	1~8	0.5~2	1~2
VSE	≤0.12~1	0.25~4	≤0.12~0.25	>128	0.25~2	0.5~4
VRE (VanB/C)	8~>128	8~>128	≤0.12~0.5	>128	0.25~1	0.25~2
VRE (VanA)	>32	>32	>128	>128	0.25~0.5	1

CNS, coagulase negative staphylococci; VSE, vancomycin susceptible enterococci; VRE, vancomycin resistant enterococci

한다. 검사한 모든 그람양성균이 4 μg/mL에서 억제된다. 일반적으로 MRSA에 대하여 vancomycin보다 10배 강력한 시험관내 항균력을 보이며, 혐기성 그람양성균에도 항균력이 좋다(Table 4). 미국에서 제 2상 임상시험이 진행 중이다.

7. Everninomycin

Oligosaccharide에 속하는 최초의 항생제로서 다른 oligosaccharide제제에 비하여 신독성이 적은 Ziracin (Sch 27899)이 개발되었다. 작용기전은 아직 밝혀지지 않았으며, MRSA, GISA 및 VRE를 포함한 그람양성균에 대한 항균력이 뛰어나지만(Ziracin의 MIC_{90}은 각각 1, 0.5, 및 0.5 μg/mL), 정균효과만 있다. *Chlamydia, Legionella*에도 항균력이 좋으나, 그람음성균에는 항균력이 약하다. 구조식이 달라 다른 항생제와의 교차내성이 거의 없다. 폐렴구균에 의한 폐렴에 대하여 제 2상 임상시험에서 ceftriaxone과 비슷한 치료 효과를 보였다. 신기능 변화에 따른 용량조절은 하지 않아도 된다.

새로이 개발되는 항결핵제

현재 사용중인 항결핵제 단기치료법은 적절히 사용된다면 환자의 약 98%까지도 완치시킬 수 있는 비용이나 효과에서 가장 효과적인 치료방법 중의 하나이나 약제의 독성, 치료의 조기중단, 환자들의 치료에 대한 순응도의 불량 및 약제에 대한 일차내성 등의 결과로 치료에 있어서 만족할 만한 성과를 거두지 못하고 있다. 또한 1980년대 말부터 결핵이 증가하고 있으며, 이는 HIV 감염 및 다제내성 결핵의 증가에 의해 가속화되고 있어, 새로운 약제의 개발과 새로운 치료방법들의 도입이 절실히 필요한 실정이다.

1. Rifabutin

1) 작용 범위 및 약물동력학

Rifamycin의 spiropiperidyl 유도체로 만들어진 반합성 제제인데, rifampicin에 감수성을 보이는 결핵균 뿐 아니라 내성을 보이는 균의 약 1/3에도 듣는다. *M. aivum-intracellulare*에 대해서는 rifampicin보다 더 효과적이며, rifampicin 내성인 경우에도 30% 정도에서 효과가 있다.

위장관에서 잘 흡수되며, 반감기는 약 16시간이다. 폐를 비롯한 모든 전신 조직에 잘 침투해 들어간다. 간장과 신장 모두에서 대사가 되는데, rifampicin과 비교에서 간 대사의 비중은 적은 편이다.

2) 임상 적응증

Rifampicin에 내성을 보이는 결핵에 잘 들으며, 단독치료는 권장되지 않으나 CD4 세포가 100/mm^3 미만인 AIDS 환자에서 *M. avium-intracellulare*의 예방에는 효과가 있음이 증명되었다.

3) 용법 및 용량

보통 하루 150 mg, 내성결핵인 경우에는 300 mg을 투여한다.

4) 부작용 및 약물 상호작용

부작용 및 약물 상호작용은 rifampicin과 유사한데, 포도막염이나 관절통 등이 보고된 바 있다. 간의 microsomal enzyme을 유도하는 성질이 rifampicin보다 덜 하기 때문에 다른 약제와의 상호작용, 특히 단백분해효소 억제제와의 상호작용이 적다.

2. Rifapentine

Cyclopentyl rifamycin 유도체로서 반감기가 18시간으로 매우 길어서 간헐적인 치료에 특히 적합하다. *M.*

*tuberculosis*에 대해서는 rifampicin이나 rifabutin과 효과가 비슷하고, *M. avium-intracellulare*에 대해서는 효과가 더 크다. 그러나 rifampicin에 내성인 균주에 대해서는 효과가 없다. 높은 흡수율을 보이며, 간·담도에서 배설되고 전신 조직내로 잘 침투하여 광범위한 분포 양상을 보인다.

3. Rifaximin

이 약제는 경구 흡수율이 별로 좋지 않은데, rifampicin과 비교해서 복용 후 혈중농도가 1/5 정도 밖에 되지 않는다. 따라서, 결핵이나 나병의 치료 보다는 소화기 장관내 염증의 치료에 주로 쓰인다. 일부 보고에 의하면, 게실염이나 소장내 세균 과증식증, 간성 혼수에서 유용했다고 한다.

4. Benzoxazinorifamycin

이 약제는 동물실험상 rifampicin보다 항결핵작용이 매우 높아서, *M. tuberculosis, M. kansasii, M. scrofulaceum, M. avium-intracellulare*에 대한 MIC가 rifampicin 의 1/64이며, rifampicin 내성 결핵균에 대해서도 MIC가 rifampicin의 1/8 정도를 나타내며, *M. fortuitum*이나 *M. chelonae*에 대한 항균력은 rifampicin과 비슷하다.

새로이 개발되는 항바이러스제

바이러스의 증식과 세포의 대사과정이 밀접하게 연관되어 있기 때문에 세균에 대한 항생제의 개발에 비해 효과적인 항바이러스 제제의 발달은 늦게 진행되었다. 항바이러스 기능을 가진 많은 물질이 바이러스 뿐만 아니라 숙주 세포의 기능도 억제한다. 동물과 사람에서 독성의 발현 정도는, 항바이러스 제제가 숙주 세포에는 영향을 끼치지 않고 바이러스에만 특이하게 억제할 수 있는 능력에 좌우된다. 근래에 분자생물학의 발달과 바이러스 증식과정에 대한 이해가 증가하면서 항바이러스 제제의 개발이 가능하게 되었다. 원칙적으로 항바이러스 제제는 바이러스의 증식과정, 즉, 흡착(adsorption), 침투(penetration), uncoating, transcription, translation, genome replication, viral assembly 및 maturation 등의 어느 단계에 작용한다.

항바이러스 제제는 크게 헤르페스 바이러스군에 사용되는 제제, 항 호흡기 바이러스 제제 및 항-인면역결핍증 바이러스(Human Immunodeficiency Virus : HIV) 제제 등 3가지 군과 비특이적으로 작용하는 interferon 등 4가지로 구분할 수 있다.

현재 herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV) 등의 치료제로 여러 약제가 개발 중에 있지만 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 HIV 외의 다른 바이러스 감염에 사용하도록 승인한 항바이러스 제제는 acyclovir, valaciclovir, ganciclovir, penciclovir, famciclovir, ribavirin, lamivudine, amantadine, foscarnet, rimantadine, interferon α, zanamivir, ostelmivir 등 모두 13개이다. 앞의 7개는 뉴클레오시드 유사체 또는 이의 합성제이고, amantadine과 rimantadine은 10개의 탄소로 구성된 ring을 가진 amine이며, foscarnet은 pyrophosphate의 유사체이며, interferon-α는 세균에서 생산한 재조합 단백이다 (Figure 1). 이들 대부분은 구조와 작용기전이 서로 매우 유사하므로, 현재 새로운 구조와 다른 기전으로 작용하는 약제가 요구되고 있다.

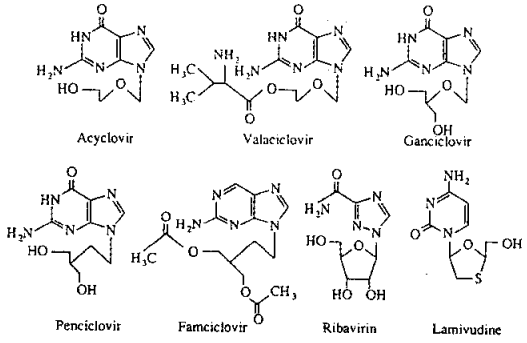

Figure 1. 항바이러스제의 구조.

치료제의 개발에 있어서 하나의 놀라운 진보는 컴퓨터 분석에 의해 바이러스의 효소 또는 수용체를 불활성화시키는 분자를 정밀하게 디자인하는 것이다. Influenza A와 B의 neuraminidase 억제제인 zanamivir와 같은 성공적인 제제가 이와 같은 방법으로 개발되었다.

1. 항herpesvirus 제제

항herpesvirus 제제로서 처음 개발된 것은 IDU (idoxuridine)으로서 1959년에 합성되었다. 이는 사람의

각막염의 국소 요법제로 허가되었으며 이어서 TFT (trifluridine)이 개발되었다. 이들 약제는 30여년이 지난 현재에도 헤르페스성 각막염의 국소 치료제로 사용되고 있다. 본격적인 항바이러스 치료는 1977년 acyclovir가 개발되면서 시작되었다. Acyclovir는 20여년 전부터 다양한 헤르페스 바이러스 감염증의 치료제로 승인되어 현재까지도 중요한 제 1세대 항헤르페스 바이러스 약제로 남아있다. 이후 여러 acyclovir 유사 구조물의 신속한 개발을 가져왔는데 이들중 미국 FDA에서 인가한 것으로는 valaciclovir, ganciclovir, penciclovir, famciclovir 등이 있다. 또한 다른 항바이러스 제제와는 전혀 다른 구조를 가진 foscarnet (trisodium phosphonoformate)도 사용되고 있으며, 본문에서는 새로이 개발되어 사용되는 brivudine 에 대하여 주로 살펴보고자 한다.

1) Brivudine [(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine, BVDU]

(1) 구조 및 성상

초기에는 radiation-sensitizing 제제로 개발되었으나 (DNA에 삽입될 것으로 간주하였다), 이후에 강력하고도 선택적인 항-헤르페스 바이러스 제제로 인정되었다. 화학적으로 sorivudine과 유사한 약제이며 다른 특성에 있어서도 많은 유사성을 보인다. Trans (또는 Entgegen) configuration 에 bromine이 위치한 2(E)2-bromovinyl group은 BVDU의 선택적인 항바이러스 제제 역할을 나타내는데 중요한 요소이다. 그러므로 BVDU 이후에 개발된 제제들은 이와 같은 5-2(E)-bromovinyl 치환기를 가지고 있으며 BVDU와 유사한 선택성, 강도, 작용 범위 등을 보이며, BVaraU (sorivudine), C- BVDU (carbocyclic BVDU), S-BVDU (4'-thio- BVDU) 등이 그 예이다.

(2) 작용 기전

Brivudine의 작용 기전은 HSV-1과 VZV 등의 바이러스에 의해 encode되는 thymidine kinase에 의한 특이적 인산화 과정에 기인한다. 이들 바이러스에 의해 유도된 thymidine kinase는 BVDU를 5'-monophosphate (MP-BVDU)와 5'-diphosphate (DP-BVDU)로 전환시킨다. 이어서 세포의 kinase, 즉 nucleoside 5'-diphosphate (NDP) kinase에 의해 더 인산화된 BVDU 5'-triphosphate (TP- BVDU)는 바이러스의 DNA 중합효소에 이중으로 작용한다. 즉, 기질(dTTP)에 경쟁적 억제제로서의 역할도 하며, 또 일부는 MP-BVDU 형태로 DNA에 삽입된다. MP-BVDU가 DNA에 삽입되면 DNA의 안정성과 기능에 영향을 미치며 실제로 BVDU의 HSV-1 DNA로의 삽입과 바이러스의 감염력, DNA의 integrity 사이에 밀접한 상관관계가 있음이 밝혀졌다.

(3) 작용 범위

Brivudine은 강력한 HSV-1 억제제이지만 HSV- 2에는 작용하지 않으므로 항바이러스 작용 범위 에 있어서 뚜렷한 특이도를 보인다. HSV-2에 의 해 encode되는 thymidine kinase는 BVDU-MP를 BVDU-DP로 인산화시키지 못하기 때문에 BVDU가 HSV-2에 대해서는 상대적으로 억제력이 낮다.

Brivudine과 이의 arabinofuranosyl의 복사물(counter-part)인 BVaraU (sorivudine)는 현재까지 알려진 것 중 가장 강력한 VZV 억제제이다. 이들은 nanomolar 단위의 농도에서 VZV의 증식을 억제시키는 반면 기존에 확립되어 있는 항-VZV 제제인 acyclovir와 penciclovir는 VZV의 증식을 억제하기 위해서는 micromolar 단위의 농도를 필요로 한다. 주로 면역결핍 환자의 VZV 감염증에서 정주용 acyclovir를 대신하는 경구용 brivudine의 투여요법이 시도되고 있다.

Brivudine은 in vitro에서 EBV의 증식을 강력 하게 억제하지만, CMV, human herpesvirus 6 (HHV-6) 및 7 (HHV-7)은 억제하지 못한다. 또한 BVDU는 수의학적으로 중요한 swine herpesvirus type 1 (SHV-1), bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), simian varicella virus (SVV), herpesvirus platyrrhinae (HVP) 등에도 항바이러스 효과를 나타내며, equine herpesvirus type 1 (EHV-1)에는 효과가 없다.

Brivudine의 virus-encoded TK에 대한 독특한 작용은 암세포들이 바이러스 특이 TK에 의해 작용받는다고 가정한다면, 이를 cytostatic agent로도 사용할 수 있을 것이다.

(4) 임상 적응증

임상적으로는 오랫동안 idoxuridine, trifluridine, vidarabine 및 acyclovir와 같은 다른 항바이러스 제제에 내성을 보이는 헤르페스 바이러스에 의한 각막염의 치

료제로 사용되어 왔다. 면역 결핍환자에서 VZV와 HSV-1의 감염중에서 경구용으로 사용하기 위한 연구가 진행중이다.

(5) 용법 및 용량

0.1% 점안 용액을 헤르페스 바이러스에 의한 각막염의 국소치료제로 사용한다.

초기 임상 연구에서 경구용 BVDU을 성인에서는 7.5 mg/kg/일, 소아에서는 15 mg/kg/일로 5일간 투여했을 때, HSV-1과 VZV 감염의 치료에 효과적이었다. 이중 맹검에 의한 비교 임상 시험에서도 경구용 BVDU (7.5 mg/kg/일, 5일간)는 herpes zoster의 치료제로서 정맥용 acyclovir (30 mg/kg/일[10 mg/kg every 8 h], 5일간)와 병의 진행을 막는데 동등한 효과가 있었다. 현재 유럽의 여러 임상 기관에서 다양한 BVDU 용량 치료법에 대한 연구가 진행되고 있다.

BVDU는 hairless (hr/hr) mice에서 피부 HSV- 1 감염시 1에서 10%에 이르는 다양한 농도의 국소도포 치료로 효과가 있었으며, 향후 5% BVDU 크림이 herpes labialis에 대한 도포 치료제로 사용 가능할 것이다.

2. 항 호흡기 바이러스제

현재 사용되고 있는 항-호흡기 바이러스 제제에는 인플루엔자 A의 감염의 치료와 예방에 쓰이는 amantadine 및 rimantadine이 있다. Ribavirin도 심한 respiratory syncytial virus 감염의 치료에 분무요법으로 사용되어 왔으나, 최근에는 이의 효과에 대해 회의적인 보고가 많다. Ribavirin은 시험관 내에서 HSV-1, HSV-2, vaccinia 바이러스, 인 플루엔자 A와 B 바이러스, coxsakievirus, poliovirus, measles virus, Lassa fever와 Hantaan virus, HIV-1 등에 항바이러스 효과를 보인다. 신증후출혈열, 아프리카 지역의 Lassa fever 등의 hemorrhagic fever virus 감염증(경구 및 정맥 요법)과 C형 간염(interferon과 경구용 ribavirin의 병합 요법)의 치료에도 효과가 증명되었다. 최근에는 zanamivir에 대한 연구가 이루어지고 있다.

1) Zanamivir (GG167)

(1) 구조 및 성상

Zanamivir는 최초의 neuraminidase (sialidase) 억제제로서 인플루엔자 바이러스 A, B에 의해 발생하는 독감의 예방과 치료를 위해 개발되었다(Figure 2).

(2) 작용 기전

Zanamivir는 인플루엔자 바이러스의 neuraminidase의 강력하고 특이한 억제제로서 시험관 내 검사에서 인플루엔자 바이러스 A 및 B 모두의 증식을 억제한다. 이 약물은 세포 표면에서 바이러스가 glycoconjugates로부터 sialic acid를 분리해내는 것을 억제한다. 결과적으로 바이러스에 감염된 세포의 표면으로부터 새로이 생성된 바이러스의 방출을 저지하여 호흡기의 점막을 투과하여 바이러스가 퍼지는 것을 억제한다. 또한 이는 바이러스 neuraminidase에만 특이적으로 작용하므로 인체의 리소좀 neuraminidase는 억제하지 않는다.

인플루엔자의 실험 동물 모델에서 zanamivir는 바이러스의 증식을 억제하였으며 발열의 정도를 감소시켰다.

(3) 내성 기전

Zanamivir가 있는 상태에서 인플루엔자 바이러스를 계속해서 계대 배양하면 MDCK 세포에서 배양한 바이러스에서 내성주를 관찰할 수 있었다. 이러한 내성 바이러스는 neuraminidase activity가 감소하고 감염력이 감소되었다고 보고되었지만, 임상 시험에서 zanamivir를 복용하는 사람에서 내성주는 분리되지 않았다.

(4) 작용 범위

인플루엔자 바이러스 A와 B에 대한 억제작용을 가진다.

(5) 약물 동력학

Zanamivir는 정맥주사, 비강 내 투여, 흡입한 경우 모두 직선형으로 대사되었다. 1~16 mg을 정맥주사하였을 경우 약물제거 반감기가 1.6시간이었으며, 분포 용적은 16 L이었고 용량의 87%가 성상이 변화하지 않은 채 소변으로 배출되었다. 비강내 투여나 흡입한 후에는 2시간 내에 최고 혈중농도에 도달하였으며, 약물 제거 반감기는 각각 3.4, 2.9 시간이었고 생체 이용률은 각각 10, 25%이었다.

10 mg의 zanamivir를 diskhaler로 투여하였을 때, 흡입 용량의 13.2%가 폐에, 77.6%가 구강 인두부에 침착되었다.

(6) 임상 적응증

인플루엔자 바이러스 A, B에 의해 발생하는 독감의

예방과 치료에 사용한다.

(7) 용법 및 용량

사람을 대상으로 한 실험에서 zanamivir를 3.6~ 16 mg의 용량으로 비강으로 투여시 influenza virus의 감염을 예방할 수 있었다. 흡입형과(10 mg) 비강내 투여(6.4 mg)를 14일간 병행하였을 때, influenza A의 유행기에 양로원에서 인플루엔자의 유행을 예방할 수 있었다. Influenza A 또는 B에 의한 감염이 있는 성인 환자에게 흡입 요법으로 투여하면 증상이 빨리 호전된다.

(8) 부작용 및 약물 상호작용

Zanamivir는 별다른 부작용은 없으나 비강내 투여시 국소 자극을 일으킬 수 있으나, MDCK와 human cell에서 배양한 influenza A에 대한 시험관내 실험에서 ribavirin, amantadine, rimantadine과는 달리 zanamivir는 10 mmol/L의 농도에서도 세포 독성을 나타내지 않았다.

약물 상호작용을 관찰한 동물 실험에서 cimetidine, ibuprofen, cefuroxime, pseudoephedrine 등은 주로 소변에 그대로 배출되는 zanamivir의 배설에 영향을 주지 않았다. Paracetamol (acetaminophen)과 그 glucuronide 대사물은 zanamivir의 신배설을 16% 감소시켰으나 이것이 임상적으로 의의있는 것으로 간주되지는 않았다.

또 다른 동물실험에서 zanavimir를 rimantadine, ribavirin 또는 deoxyfluoroguanosine과 같이 사용하였을 때 바이러스 억제에 상승작용이 있었다.

2) Oseltamivir

(1) 구조 및 성상

Oseltamivir는 최초의 neuraminidase (sialidase) 억제제로서 인플루엔자 바이러스 A, B에 의해 발생하는 독감의 예방과 치료를 위해 개발되었다 (Figure 2).

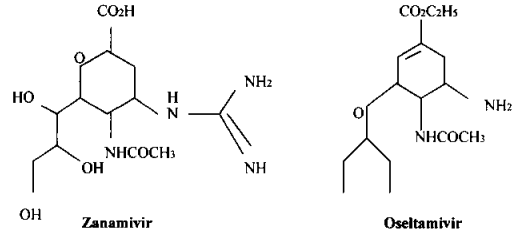

Figure 2. Zanamivir 및 Oseltamivir의 구조.

(2) 작용기전

인플루엔자 바이러스의 neuraminidase의 강력하고 특이한 억제제로서 시험관 내 검사에서 인플루엔자 바이러스 A 및 B 모두의 증식을 억제한다. 이 약물은 세포 표면에서 바이러스가 glycoconjugates로부터 sialic acid를 분리해내는 것을 억제한다. 결과적으로 바이러스에 감염된 세포의 표면으로부터 새로이 생성된 바이러스의 방출을 저지하여 호흡기의 점막을 투과하여 바이러스가 퍼지는 것을 억제한다. 또한 이는 바이러스 neuraminidase에만 특이적으로 작용하므로 인체의 리소좀 neuraminidase는 억제하지 않는다.

(3) 작용범위

인플루엔자 바이러스 A와 B에 대한 억제작용을 가진다.

(4) 약물동력학

Zanamivir는 Diskhaler로 투여하였을 때, 흡입 용량의 13.2%가 폐에, 77.6%가 구강 인두부에 침착되는 반면에 oseltamivir는 oseltamivir ethyl estergudxo로서 경구투여시 우수한 흡수율을 보이며 oseltamivir carboxylate로 쉽게 대사되어 작용을 나타낸다.

(5) 임상적응증 및 투여방법

인플루엔자 바이러스 A, B에 의해 발생하는 독감의 예방과 치료에 사용한다. Oseltamivir의 경구이용율은 80%에 달하며 캡슐 제제로 되어있어 먹기가 편하고 상하기도에 걸쳐 두루 분포한다. 신장을 통해 배설되므로 신기능저하시 용량조절이 필요하다.

인플루엔자의 치료를 위해서는 75-150mg씩 하루 2회로 역시 5일간 투여하며, 6주간 75mg 하루 1회 복용으로 우수한 예방효과를 나타낸다.

3. 광범위한 항 DNA 바이러스제

(S)-9-(2,3 dihydroxypropyl)adenine (DHPA)은 1978년도에 최초의 광범위한 항바이러스 작용이 있는 acyclic 뉴클레오시드 유사체로 보고되었다. 그 후 DHPA가 S-adenosylhomocysteine hydrolase의 억제제임이 밝혀졌고, 이는 S-adenosylhomocysteine hydrolase를 억제시키는 기능을 갖는 다른 neoplanocin A와 3-deozaneplanocin A를 포함한 광범위한 항바이러스제

Table 1. Cidofovir의 항바이러스 효과 범위

Virus의 종류	항바이러스 효과
Polyomaviridae	
Murine polyomavirus	있음
Human polyomavirus	있음
Papillomaviridae	
Rabbit papillomaviridae	있음
HPV (several types)	있음
Adenoviridae (several types)	있음
Herpesviridae	
HSV-1	있음
HSV-2	있음
VZV	있음
CMV	있음
HCMV	있음
HHV-6	있음
HHV-7	있음
TK^-HSV	있음
TK^-VZV	있음
PK^-HCMV	있음
SVV	있음
EHV-1	있음
BHV-1	있음
BHV-2	있음
MCMV	있음
RCMV	있음
GPCMV	있음
Iridoviridae	
African swine fever virus	있음
Hepadnaviridae	
HBV	없음*
Poxviridae	
Vaccinia virus	있음

TK^-, thymidine kinase deficient; PK^-, protein kinase deficient; MCMV, murine CMV; RCMV, rat CMV; GPCMV, guinea pig CMV.
*억제 효과가 없거나 매우 약함.

제인 아데노신 유사체 개발의 길을열어 주었다. 이들 합성제는 증식을 위해 바이러스의 mRNA가 S-adenosylmethinine에 의해 메틸화되는 바이러스들인 negative-strand RNA 바이러스(rhabdovirus, arenavirus 및 paramyxovirus), double-strand RNA 바이러스(reovirus)와 몇몇 DNA 바이러스(vaccinia 바이러스와 CMV)를 주로 억제시킨다. 그 외에도 HIV의 증식도 S-adenosylhomocysteine hydrolase 억제제들의 작용에 감수성을 보인다. 그러나 이 합성제의 치료제로서의 용도는 아직 구체화되어 있지 않다.

1) Cidofovir (HPMPC)

(1) 구조 및 성상

DHPA와, phosphonoformic acid (foscarnet) 개발의 계기가 된 phosphonoacetic acid로부터 (S)-9- (3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (HPMPA)이 개발되었다. HPMPA로부터 이의 cytosine 유도체인 HPMPC가 개발되었다.

(2) 작용 기전

Cidofovir는 세포 내에서 pyrimidine nucleoside monophosphate (PNM) kinase와 NDP kinase에 의해 인산화되어 HPMPCpp로 전환되어서 바이러스의 DNA 중합효소에 dCTP의 경쟁적 억제제로서 역할을 하며, 또 일부는 DNA에 삽입된다. 이는 세포의 DNA 중합효소보다 HSV-1, HSV-2, CMV의 DNA 중합효소에 대해 친화도가 훨씬 높다. HPMPC의 분자 하나가 DNA에 삽입되더라도 DNA 합성이 중단되지 않으며, 중단되기 위해서는 연속해서 2개가 삽입되어야 한다.

(3) 작용 범위

Cidofovir는 주로 항-CMV 제제로 사용되어 왔다. 현재 개발된 모든 약제 중에서 CMV에 대해 가장 좋은 효과를 보인다(시험관 내에서 foscarnet보다 100배 강력하고 100배 선택적인 효과를 보인다). HPMPC는 숙주 세포에게 독성을 일으키는 농도보다 약 1,000배 낮은 농도에서 CMV의 증식을 억제시키며, 특이도 또한 탁월하여 CMV의 DNA 합성을 억제하는 농도가 숙주 세포의 DNA의 합성을 억제시키는 농도보다 1,000배 낮다.

이는 papovavirus (polyomavirus 및 papillomavirus), adenovirus, herpesvirus, iridovirus, 및 poxvirus 등에 대한 억제력이 있으며, 또한 acyclovir에 내성을 보이는 TK-deficient HSV 및 VZV주와 ganciclovir에 내성을 나타내는 protein kinase deficient CMV를 포함한

모든 헤르페스 바이러스 family에 효과적이다(Table 1). TK-deficient VZV는 acyclovir에 내성을 보이나, cidofovir에는 감수성을 보여 acyclovir-resistant VZV 감염증의 치료제로도 가능성을 보였다.

(4) 약물 동력학

정맥내 주사 후 혈중 cidofovir의 농도는 1.0에서 10.0 mg/kg까지 용량에 비례해서 증가하고 약물은 지수형 소실의 형태로 제거되며 반감기는 2.6 ±1.2 h (n=25)이다. 주사 용량의 약 90%가 그대로 24시간 내에 소변으로 배출되며 cidofovir는 사구체 여과와 신세뇨관 분비 모두를 통해 배설된다. 이 약물의 체내 분포 용적은 500 mL/kg이며, 이 약물은 체내 총 수분 함량 전체에 분포한다. 경구 투여시 생체이용률은 5% 미만이다. 피하주사는 섬유화 때문에 사용을 제한한다.

Cidofovir는 세포내 반감기가 17~30시간으로 길어서 일회 투여후, 수일(혹은 수주)까지 항바이러스 작용을 나타내므로 적은 투여 횟수로도 효과적이다. 이러한 장기간의 항바이러스 작용은 세포 내에 축적되는 cidofovir의 대사물들인 HPMPCp (반감기, 24시간), HPMPCpp (반감기, 65시간), HPMPCp choline (반감기, 87시간)에 의한 것이다.

(5) 임상 적응증

임상적 관점에서 cidofovir는 주로 CMV, HSV 및 human papillomavirus (HPV) 감염증의 치료제로 추진되었다(Table 2).

HPMPC는 최근에 미국 FDA로부터 AIDS 환자의 CMV 망막염의 정맥 주사제로 승인되었다. AIDS 환자에서 발생한 망막염에 cidofovir를 안구 내로 투여해도 진행을 연기시킬 수 있다. HPMPC는 acyclovir에 내성을 보이는 HSV 감염증의 새로운 국소 치료제로 크게 각광받고 있다.

임상적으로 또 한가지 중요한 것은 cidofovir가 HPV와 연관된 병변(papilloma, 항문 성기 HPV 감염 병변, genital wart)에 효과가 있다는 것이다. 하인두와 식도에 유두성 병변이 cidofovir를 국소에 1주 간격으로 주사 후에 소실되었으며, 또 후두 및 항문 주위의 HPV 병변이 국소 부위 주사 또는 국소 도포로 소실되었다는 보고가 있다.

Table 2. Cidofovir의 주요 임상 적응증

국소 요법
피부점막 HSV 병변(HPMPC gel), 특히 acyclovir에 내성일 때
반복성 성기 헤르페스증(HPMPC gel)
피부 점막 HPV 병변(HPMPC gel 또는 종양내 주사)
HSV 또는 adenovirus성 각막결막염 (HPMPC eyedrops)
CMV 막망염(초자체 내 주사)
전신 요법(정맥 주사)
면역저하환자에서 CMV 막망염, 전신성 CMV 감염증
면역저하환자에서 HSV 및 VZV 감염증 (특히 acyclovir에 내성일 때)
Hairy leukoplakia같은 EBV와 연관된 질환

(6) 용법 및 용량

CMV 망막염 치료시 cidofovir를 5 mg/kg을 1주 간격으로 2주간 투여하고(초기 요법) 이어서 주 1회 투여(유지 요법) 하며 국소 도포요법(1% 젤, 연고)이 시도되고 있다.

(7) 부작용 및 약물 상호작용

부작용으로 신세뇨관 독성을 보일수 있어서 전신 투여시 투여량을 제한하며 이를 해결하기 위해서 체중 1 kg당 3 mg 이상 정주 투여 전에 probenecid 투여와 수액을 정주하여 예방할 수 있다. Cidofovir의 cyclic 형태인 cHPMPC가 cidofovir에 비해 유의하게 신장 독성이 적은데 이는 cHPMPC가 신장을 통하여 더 효과적으로 배설되기 때문이다. 이로 인해 향후 cHPMPC가 개발될 전망이다. 그러나 probenecid와 함께 투여시 특히 sulfa제에 과민 반응 기왕력이 있는 환자에서 probenecid에 대한 과민 반응이 나타날 수 있다. 그 외 구토(48 %), 발열(35%), 탈모(16%), 근육통(16%), 단백뇨(23 %)와 호중구 감소증(15~29%) 등이 있었으며, 혈색소나 혈소판 수치, 간기능에 대한 영향은 없었다.

그러나, 동물실험에서 피하로 약물을 투여받은 암컷에서 유선암이 발생하였으므로 실제 임상에서 이 약물로 치료받은 환자들에 대한 자료점검과 추적관찰이 필요하다.

Cidofovir와 probenecid의 약물 상호작용은 수분공급을 충분히 한 환자에서 cidofovir의 정맥 내 투여와

probenecid 경구투여를 동시에 실시하였을 때 3.0 mg/kg 용량 수준에서는 아무런 약동학적 이상을 보이지는 않았으나, 5.0 mg/kg 용량에서 는 probenecid가 cidofovir의 세뇨관 분비를 억제하고 신장을 통한 제거를 감소시켰다. 한편, 정맥 내 cidofovir와 zidobudine 동시, 일회 투여는 약동학적으로 상호작용을 유발하지는 않았다.

4. Retrovirus와 hepadnavirus의 선택적 억제제

1) PMEA

(1) 구조 및 성상

[9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine](PMEA, adefovir)는 HPMPA에서 3-hydroxymethyl기를 제거한 유형이다.

(2) 작용 기전

PMEA는 hydroxyl기로 인한 internucleotide linkage에 의해 DNA 사슬에 삽입이 가능한 HPMPA와는 달리 DNA 사슬의 연장을 종료시킨다. 이러한 원리는 비슷한 제제인 (S)-9-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (FPMPA), (R)-9-(2-phosphonyl methoxypropyl)adenine (PMPA) 및 PMEA와PMPA의 2,6-diaminopurine 유사체(counterpart)에도 해당된다. PMEA의 생체 이용율을 개선시키기 위하여 여러 lipophilic ester prodrug이 개발되었으며, 그 중 bis(pivaloyloxymethyl)-PMEA [bis(POM)-PMEA] 가 retrovirus의 감염증의 경구 치료제로 사용될 수 있게 되었다.

PMEA, PMPA 및 이들의 유사형이 항바이러스 효과를 나타내기 위해서는 PMEApp, PMPApp, 등으로 이인산화되어야 한다. 이러한 반응은 PRPP (5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate) synthetase 또는 AMP kinase에 의해 이루어진다. 이인산화된 제제들은 HIV의 역전사효소 (reverse transcriptase; RT)의 기질로 작용하거나 DNA 사슬의 연장을 중지시킨다. 마찬가지로 HBV와 연관된 RT 반응에서 DNA 사슬을 중단시킨다. PMEApp와 PMPApp는 세포의 DNA 중합효소 보다 HIV나 HBV의 RT와 친화도가 높기 때문에 retrovirus와 hepadnavirus에 선택적으로 작용한다.

(3) 작용 범위

PMEA의 항바이러스 작용 범위는 retrovirus와 hepadnavirus, 그리고 헤르페스 바이러스를 포함하므로 HIV와 HBV 또는 헤르페스 바이러스의 혼합 감염증의 유망한 치료제가 될 것으로 생각된다(Table 3).

Table 3. PMEA와 PMPA의 항바이러스 효과 범위

바이러스의 종류	효과 여부	
	PMEA	PMPA
Herpesviridiae		
HSV-1	있음	없음*
HSV-2	있음	없음
VZV	있음	없음
EBV	있음	
HCMV	있음	없음
TK^-HSV	있음	없음
TK^-VZV	있음	없음
Hepadnaviridae		
HBV	있음	있음
DHBV	있음	있음
Retroviridae		
HIV-1	있음	있음
HIV-2	있음	있음
SIV	있음	있음
FIV	있음	있음
Visna/maedi virus	있음	있음
Feline leukemia virus있음		
LP-BM5 (murine AIDS) virus	있음	있음
MSV	있음	있음

*억제 효과가 없거나 매우 약함.
TK^-, thymidine kinase deficient

PMEA와 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-2,6 diaminopurine (PMEDAP)은 retrovirus와 hepadnavirus, 그리고 헤르페스 바이러스에 작용하나, PMPA, (*R*)-9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-2,6 diaminopurine (PMPDAP) 및 FPMPA의 작용 범위는 retrovirus와 hepadnavirus에 국한되어 있다(Table 3).

(4) 임상 적응증

임상적 관점에서 PMEA의 경구용 전구 약물인 bis (POM)-PMEA는 HIV에 감염자에서 바이러스를 줄이는데 효과적이다(Table 4). Bis (POM)- PMEA는 또한 HBV 감염 환자에 대해서 임상 시험 중이며, 최근에는 HIV 감염의 치료제로서 임상시험 II/III 단계 중에 있다.

Table 4. PMEA와 PMPA의 주요 임상 적응증

PMEA의 경구용 전구 약물
[bis(POM)-PMEA (Adefovir dipivoxil)]
HIV 감염(AIDS)
HBV 감염(B형 간염)
HIV 감염환자에서 herpesvirus 감염
PMPA (향후 전망)
HIV 감염(AIDS)
HBV 감염(B형 간염)
HIV 감염의 예방
비경구용 노출(주사 바늘에 찔린 경우); PMPA의 전신 투여
수직 감염(산모로부터 신생아의 감염); PMPA의 전신 투여
성접촉; 국소 도포용 PMPA (gel 형태)

PMEA가 CMV 등의 헤르페스 바이러스를 억제할 수 있다는 점을 감안할 때, HIV 뿐만 아니라 CMV의 변화 여부도 관심의 대상이다.

PMPA는 최근에 와서야 임상 시험이 진행되고 있다(Table 4). 이 제제의 simian immunodeficiency virus (SIV)에 대한 탁월한 치료 및 예방 효과가 있다는 점에서, 앞으로 오염된 주사기에 찔린 경우, 성적 접촉 또는 수직 감염에서의 HIV 감염의 예방과 만성 HIV 감염증에서 HIV를 억제시키는 효과의 가능성에 대해서 연구되어야 할 것이다.

(5) 용법 및 용량

동물 실험에서 PMEA를 SIV를 감염시키기 48시간 전부터 20 mg/kg/일 용량으로 투여하기 시작하여 28일간 치료한 경우 83%에서 SIV 감염을 방지할 수 있었으며, PMPA은 30 mg/kg/일의 용량으로 4주 동안 치료시 이미 감염된 경우에도 효과가 있었고, 10% PMPA 젤의 형태로 국소에 도포하였을때 성적 접촉에 의한 SIV 감염의 예방할 수 있었다.

(6) 부작용 및 약물 상호작용

동물 실험에서 경미한 피부 발적이 보고되었다.

2) 뉴클레오시드 역전사효소 억제제

Emtricitabine(FTC, 3′-thia-2′,3′-dideoxy-5-fluoro-cytidine)는 HIV-1과 hepatitis B에 효과가 있으며 시험관 내 효과는 3TC보다 4-10배 강하다. I/II상 임상연구에서 emtricitabine 200mg을 복용한 군이 3TC 150mg 1일 2회 복용한 군보다 항바이러스 효과가 컸다. 임상연구가 진행 중으로 향후 3TC를 대체할 수 있을 약제로 생각되며, 안전성이 확립되면 HIV 감염자, B형 간염에서 사용될 수 있을 것으로 보인다. 내성은 lamivudine 처럼 codon 184의 돌연변이로 나타난다. Lamivudine과 비교했을 때 주요 장점은 1일 1회 복용한다는 점이다.

PMPA는 acyclic NRTI phosphonate 유도체로 PMEA에서 유도되었으며 SIV와 HIV-1에 효과를 보인다. 시험관 내에서는 다른 항에이즈 약제들과 상승효과를 보인다. 생체이용률이 좋지 않아 전구체인 bis(POC) PMPA의 형태로 사용하며 음식과 함께 복용시 40%로 흡수율이 증가한다. 시험관 내 내성검사에서는 다른 NRTI에 내성인 바이러스에도 효과를 보였다.

Lodenosine(F-ddA, 2′-fluoro-ara-2′,3′-dideoxyadenosine)의 장점은 시험관 내에서 다른 NRTI와 교차내성이 없다는 것이다. 여러 NRTI에 내성을 보이는 Q151M 돌연변이를 지닌 바이러스에도 효과를 보인다. 따라서 이전에 많은 NRTI 치료를 받았던 환자에서 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

dOTC(BCH-10652)는 시험관 내에서 3TC, AZT, saquinavir, indinavir에 내성을 보이는 약제에 효과를 보였다. 이외 PZT(Phosphazid, 3′-azido-2′,3′ dideoxy-thymine-5′-H-phosphonate)가 있다(Table 5).

3) 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제

Emivirine(MKC-442)의 구조는 NRTI와 유사하나 기능적으로는 NNRTI이다. IC_{50}은 1.5nM이며 nevirapine보다 강력하다(Table 5). 동물실험에서 생체이용률이 좋고 뇌척수액 투과율도 높았다. CYP3A4/3A5에서 대사된다. 부작용은 비교적 경하여 설사, 두통, 간효소치 산승 등이 있었으며, 피부 발진을 보인 예도 있다. 3상 임상이 진행 중이다.

GW420867X은 quinoxaline derivative로 HIV-1의 역전사효소를 억제한다. 시험관 내에서 IC_{50}은 33.5nM이었다. AG1549(S-1153)은 EC_{50}이 17.6nM인 강력한 NNRTI이다. 시험관 내에서는 resistance threshold가 다른 NNRTI에 비해 높았으며 nevirapine과 delavirdine에 내성인 균에도 효과를 보였다. 이러한 내성 양상은 이 약제의 분자량이 크기 때문(MW=451)으로 생각되고 있으며 내성이 적다는 것이 향후 유용할 것으로 보인다. Calanolide A는 자연계에 존재하는 NNRTI로 새로 합성

하여 HIV감염에 연구 중이다. 혈액-뇌 관문을 잘 통과하고 림프계에 잘 분포한다. 내성 양상이 다른 약제와 다를 것으로 생각된다. DMP 961과 DMP 963은 efaviranz의 항바이러스 효과와 약동학적 특성을 유지한 상태에서 K103N 돌연변이 바이러스를 억제하는 효과가 있다는 점에서 2세대 NNRTI로 생각한다. K103N 돌연변이 바이러스에 대해 efafvirenz에 비해서 8배 강한 효과를 보인다.

4) 단백분해효소 억제제

ABT-378의 항바이러스 효과는 ritonavir의 10배에 해당한다. 단백결합률은 98-99%이고 CYP3A에서 대사된다. CYP3A를 강력하게 억제하는 ritonavir의 존재하에서도 혈중 농도를 높게 유지한다는 것이 특징으로 ABT-378과 ritonavir를 병요한 방법들이 진행 중이다. L-756,423은 indinavir에서 유도된 물질로 반감기가 길어서 1일 1회 사용으로 가능하다. CYP3A억제 효과보다는 indinavir보다 적으며 이 두 약제를 병용하면 S-756,423의 농도가 증가한다. 이 두 약제를 병용하여 사용하는 방법이 진행 중이다. Tipranavir(PNU-140690)는 indinavir와 ritonavir에 내성인 바이러스에도 효과를 보이는 nonpeptide계열의 단백분해효소 억제제이다. 시간이 자나면서 혈중 농도가 감소하여 autooinduction되는 것으로 생각되며 하루 복용해야할 양이 많다는 점이 단점이다. 이외 AG 1776(JE 2147, KNI 764), BMS-232632, DMP-450, DG17/35 등이 개발 중이다.

5) Fusion inhibitors

T-20(Table 5)은 HIV-1과 숙주 세포의 결합(fusion)을 억제하는 약제이다. 36개 아미노산으로 구성된 펩타이드로 gp41과 결합하여 fusion을 억제함으로써 de novo infection과 cell-to-cell transmission을 막는다. 경구로 흡수되지 않기 때문에 정주하거나 피하주사한다. AMD-3100은 chemokine CXCR-4 receptor를 선택적으로 억제함으로써 HIV-1이 CD4+세포로 들어가는 것을 억제한다. FP-21399는 bis-azo compound로 HIV감염에서 post-binding step을 막는다. PRO 542는 면역글로불린의 heavy chain과 light chain의 Fv부위를 CD4의 V1과 V2 domain으로 대체한 human IgG2이다.

6) Integrase inhibitors

Integrase는 역전사된 바이러스의 DNA을 안정하게 하고 바이러스의 DNA가 숙주 세포의 DNA에 들어가는 것(integration)을 돕는다. 몇가지 integrase inhibitor가 개발 중으로 Zintevir(AR 177)가 있다(Table 5).

새로이 개발되는 항진균제

1. Vibunazole

1) 구조 및 성상

1-(4-chlorophenoxy)-3s3'-dimethyl-2(1,2,4-triaz-ol-1-yl)methyl-2-butanol의 triazole 유도체이다.

2) 작용 기전

정균작용을 보이는데 cytochrome P-450 dependent C-14 alpha sterol demethylase를 억제하여 ergosterol로의 전환을 막아서 sterol 생합성을 억제한다.

Table 5. 새로이 개발되는 항레트로바이러스 약제

Protease inhibitor	NRTI	NNRTI	Fusion inhibitor	Integrase inhibitor
ACT-378	emtricitabine(FTC)	emivirine (MKC-442)	T-20	zintemivir (AR 177)
L-756,423	PMPA	GW420867X	AMD-3100	
tipranavir (PNU-140690)	lodenosine (F-ddA)	AG 1549 (S-1153)	FP-21399	
AG 1776 (JE2147,KNI764)	d-OTC (BCH10652)	calanolide A	PRO 542	
BMS 232632	PZT(phosphazid)	DMP961		
DMP-450		DMP963		
DG 17/35				

3) 작용 범위

Candida spp.에 대해서는 itraconazole에 비하여 항균력이 낮다. *Aspergillus, Zygomycetes, Scopulariopsis, Sporothrix schenckii*에 대해서는 시험관내 항균력이 낮으나 생체 내에서는 *Aspergillus* spp.에 대해서 itraconazole과 비슷한 효과를 보인다.

4) 약물 동력학

혈중농도는 투여량에 비례하며 경구로 400 mg을 복용후 최고 혈중농도는 2.76 g/mL로서 제산제 등을 동시에 복용하여도 변하지 않는다. 경구 투여시 생체이용율은 70% 정도이다.

5) 임상 적응증

제 2, 3상 연구가 진행 중이다.

6) 부작용

일시적인 시력장애가 15%에서 관찰되며 간 기능장애를 동반하는 경우가 약 10% 정도이다.

2. Voriconazole

1) 구조 및 성상

합성 triazole 유도체로 구조적으로 fluconazole과 연관이 있으며 일부 진균에 대해서는 좀 더 광범위한 항균력을 보인다.

2) 작용 기전

Cytochrome P-450 dependent C14-alpha sterol demethylase를 억제한다.

3) 작용 범위

병원성 효모균인 *Candida* spp.에 대해서는 fluconazole보다 우수한 항진균력을 보인다. 특히 *C. albicans, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis*에 대해서는 fluconazole에 비하여 10배 이상 강력하다. *Aspergillus* spp.에 대해서는 amphotericin B와 비슷한 효과를 보인다.

4) 임상 적응증

면역 저하 환자의 급성 *Aspergillus* 감염증 치료로 3 mg/kg의 용량으로 12시간마다 4주 투여 후 경구용으로 200 mg을 1일 2회로 6달 투여하는 연구 등이 진행 중이다.

5) 용법 및 용량

경구용 제제에 대해서는 3상 연구가 진행 중이며 100 mg과 200 mg이 있다.

주사용 제제로는 sulphobutyl ether-beta-cyclodextrin과 혼합된 voriconazole 10 mg/mL이 있다.

6) 부작용 및 약물 상호작용

15%에서 눈부심, 시력 저하 등의 안증상이 생길수 있으며, 10%에서 담즙 울체성 간기능 이상이 동반되기도 한다.

3. Genaconazole (SCH39304)

1) 구조 및 성상

Fluconazole과 유사한 racemic difluorophenyl triazole로서 50%의 RR (active)과 50% SS (inactive)의 enantiomers로 구성된 제제이다.

2) 작용 범위

Candida spp. 중 *C. albicans*에는 우수한 항균력을 보이나 *C. glabrata*에 대해서는 감수성이 다소 낮다(MIC >32 μg/mL). *H. capsulatum*에 대해서는 fluconazole보다 월등하며 amphotericin B의 항균력과 유사하다. 기타 *C. neoformans*에 대해서도 항진균력이 우수하고 *Aspergillus* spp.에 대해서는 시험관 내에서는 내성을 보이나 생체 내에서는 itraconazole보다 우수하다.

3) 약물 동력학

뇌척수액 내로의 투과력이 우수하여 혈중농도의 79%에 달하며 체내에서 거의 대사되지 않은 채로(64%) 대부분 소변으로 배설된다.

4) 임상 적응증

Cryptococcus 수막염의 경우 일차 치료로서 정맥주사용 amphotericin B를 2주간 사용 후 genaconazole 200 mg를 1일 1회로 12주간 투여한다. AIDS 환자에서의 유지 치료로 genaconazole 600 mg을 1주 1회 투여한 경우 재발 방지 효과가 있다. 그 외에 coccidioidomycosis, trichosporonosis의 치료에도 이용할 수 있다. Cocci-

dioidomycosis, trichosporonosis의 경우 100~200 mg을 경구로 4~5주간 투여한다.

5) 부작용

피부 발진, 오심, 경미한 간기능 장애 등이 유발될 수 있다.

4. Cilofungin (LY 121019)

1) 구조 및 성상

Echinocandin B (N-ρ-octyloxybenzoylechinocandin B nucleus)의 반합성 유도체로 *C. albicans* 등에 대해서는 살균 작용을 보이나 다른 진균에 대한 작용은 약하다.

2) 작용 기전

(1,3)-beta-D-glucan synthase 억제제로 ergosterol (50~60%)과 lanosterol (4~13%)의 합성을 저해하여 진균 성장을 억제한다.

3) 작용 범위

Candida spp.에 대해 강력한 시험관내 항균력을 보인다. *C. albicans*에 대해서는 amphotericin B와 유사하며 *C. parapsilosis*에 대해서는 오히려 amphotercin B보다 우수하나 *C. glabrata, C. parapsilosis* 등에 대해서는 amphotercin B보다 효과가 약 하다. 단 *Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides brasiliensis, Blastomyces dermatitidis, Aspergillus* spp.에 대해 시험관 내에서는 효과가 없다.

4) 임상 적응증

Candida spp.에 의한 표재성, 심부 감염증의 경우에 사용한다.

5) 부작용

급성 신부전과 대사성 산증을 유발할 수 있다.

5. Saperconazole

Saperconazole (R 66905)은 itraconzole의 합성 탈불소화 triazole 유도체이다. *Aspergillus* spp.와 *Dermatophytes, Candidia* spp.에 대해 강한 항진균력을 가지고 있다.

1) 작용 기전

다른 azole 제제와 유사하며 cytochrome P-450의 heme iron과 결합하여 ergosterol의 생합성을 억제한다.

2) 작용 범위

(가) 병원성 효모균

*Candida spp.*에 대하여 강한 항진균력을 보이며 *C. albicans*에 대해서는 amphotericin B보다, 다른 candidiasis에 대해서는 fluconazole보다 강한 효과를 나타낸다. 질내로 투여할 경우 fluconazole과 동일한 효과를 나타내지만 1회 투여시 fluconazole보다 7배의 효능을 나타낸다.

(나) 이상성 진균(Dimorphic fungi)

*Paracoccidioides brasilensis*에 대해 강한 생체외 효과를 보인다.

(다) 사상형 진균(Molds, filamentous fungi)

Aspergillus spp. *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp.에 대하여 뛰어난 효과를 나타낸다. *Fusarium* spp.와 *Scopulariopsis brevicaulis*에서는 내성을 보인다. Zygomycetes에 대하여는 *Absidia* spp.를 제외하고는 그다지 효과가 없다. 침윤성 aspergillosis에 대한 동물실험에서 saperconazole의 뛰어난 효과가 입증되었으며 amphotericin B보다 더 우수하다.

3) 임상 적응증

Sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, chromoblastomycosis, 질내 칸디다증에 사용될 수 있다.

4) 용법 및 용량

1일 1회 100~200 mg의 용량으로 6개월간 투여한다.

5) 부작용 및 약물 상호작용

아직까지의 연구에서 임상적 또는 검사상의 부작용은 발견되지 않았다.

Flucytosine과 함께 사용할 경우 *C. albicans*와 *C. tropicalis*에 대하여 상승작용을 나타내며 *C. parapsilosis*와 *C. glabrata*에 대하여는 상승작용, 또는 부가효과를 나타낸다.

새로운 항말라리아제, 항원충제 및 항기생충제

1. Malarone(Atrovaquone/Proguanil)

1) 구조 및 성상

Chlorophenyl cyclohexyl hydroxynaphthoquinone이다.

2) 작용 기전

미토콘드리아의 전하 전달을 억제하고, pyrimidine 생성을 줄이며, 미토콘드리아 막전하를 없애는 기전에 의해 열대열 말라리아 증식을 억제한다. Proguanil자체는 막전하에 영향을 주는 약제가 아니지만 atovaquone의 막전하를 없애는 작용을 증강시킨다. 즉 proguanil은 이 경우 dihydrofolate reductase 억제제가 아니고 biguanide로 작용하는 것이며, 이런 상승 작용은 열대열 말라리아 원충이 proguanil에 대해 내성이어도 얻을 수 있다.

3) 약물 동력학

경구 흡수율은 낮으며, 3000 mg을 투여했을 때 8시간 후 최고 혈중농도에 도달하고 혈중농도는 39 μg/mL이다. 반감기는 50~70시간으로 길며 모두 대변으로 배설된다.

4) 임상 적응증

다약제 내성 열대열 말라리아의 경구 치료제로 열이 떨어지는 속도는 다른 항말라리아제와 비슷하거나 우수하고, 원충 제거 속도는 더 느리다. *Toxoplasma gondii*와 *P. carinii*에도 치료 효과가 있다. 열대열 말라리아의 예방에도 90~100%의 예방 효과가 있다.

5) 용법 및 용량

atovaquone 250 mg과 proguanil 100 mg 복합제제로, 4정을 1일 1회 3일간 투여하여 치료한다. 예방 목적으로는 1정을 매일 투여한다.

6) 부작용

위장관 증상이나 두통이 있을 수 있지만 대체로 안전한 약제이다.

2. WR 238605

Primaquine과 같은 8-aminoquinolone계 항말라리아제이며, 삼일열이나 난형 말라리아의 재발 방지를 위해 사용한다. Primaquine에 비해 간의 휴면체에 대한 효과가 10배 강하며, 복용하기가 편하고 부작용이 적은 장점이 있다. Primaquine에 관용 또는 내성이 늘어 사용량이 많아지고, 열대열 말라리아 예방 목적으로 오래 사용할 경우 primaquine에 비해 여러 면에서 유리하다.

3. Benflumetol (lumefantrine)

Fluorene (2,3-benzindene) 유도체이며 다른 항말라리아제와는 교차 내성이 없으리라 생각된다. 경구투여 후 10시간 후에 최고농도에 도달하며, 반감기는 4.5시간이지만 개인별 차이가 크다. 다약제 내성 열대열 말라리아 치료제로 다른 항말라리아제 [artemisinin과 함께 해서 CGP 56697 (Riamet)라고 하며 artemether와 lumefantrine이 20:120 mg으로 1:6의 비로 포함되었다]와 함께 사용한다. 치료효과는 95~100% 가량이며, 4정을 4회 복용하는 방법으로는 28일째 재발률이 20-40%으로 다른 치료 약제에 비해 높아 4정 6회 투여가 권장된다.

REFERENCES

1. 새로이 개발되는 항생제

1) Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. *Activities of several novel oxazolidinones against Mycobacterium tuberculosis in a murine model. Antimicrob Agents Chemother 43:1189-1191, 1999*
2) Harland S, Tebbs SE, Elliott TSJ. *Evaluation of the in-vitro activity of the glycopeptide antibiotic LY333328 in comparison with vancomycin and teicoplanin. J Antimicrob Chemother 41:273-276, 1998*
3) Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ. *Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant E. faecium bacteremia-comparison with a control cohort. J Antimicrob Chemother 39(Suppl A):145-151, 1997*
4) Moellering RC. *A novel antimicrobial agents joins the battle against resistant bacteria. Ann Intern Med 130:155-157, 1997*
5) Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum MR. *MIC and time-kill study of antipneumococcal activities of RPR 106972(a new oral streptogramin), RP 59500 (quinupristin-dalfopristin), pyostacine(RP 7293), penicillin G, cefotaxime, erythromycin, and clarithromycin against 10 penicillin-susceptible and resistant pneumococci. Antimicrob Agents Chemother 40: 2071-2074, 1996*
6) Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa

RT. *In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-Butylglycylamido derivative of minocycline(GAR-936). Antimicrob Agents Chemother 43:738-744, 1999*

7) Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. *Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid(PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against S. aureus, coagulase-negative staphylococci, E. faecalis, and E. faecium. Antimicrob Agents Chemother 42:721-724, 1998*

8) Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. *Activities of RPR 106972(a new oral streptogramin), cefditoren(a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones(U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. Antimicrob Agents Chemother 40:481-484, 1996*

9) Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. *The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 42:3251-3255, 1998*

10) Torres C, Zarazaga M, Tenorio C, Portillo A, Saenz Y, Ruiz F et al. *In vitro activity of the new ketolide HMR3647 in comparison with those of macrolides and pristinamycins against Enterococcus spp. Antimicrob Agents Chemother 42:3279-3281, 1998*

11) Urban C, Mariano N, Mosinka-snipas K, Wadee C, Chahrous T, Rahal JJ. *Comparative in-vitro activity of SCH 27899, a novel everninomicin, and vancomycin. J Antimicrob Chemother 37:361-364, 1996*

12) Welton LA, Thal LA, Perri MB, Donabedian S, McMahon J, Chow JW et al. *Antimicrobial resistance in enterococci isolated from turkey flocks fed virginiamycin. Antimicrob Agents Chemother 42: 705-708, 1998*

2. 새로이 개발되는 항결핵제

13) Albino JA, Reichman LB. *The treatment of tuberculosis. Respiration 65:237-255, 1998*

14) rassi C, Peona V. *New drugs for tuberculosis. Eur Respir J 8(Suppl 20):714s-718s, 1995*

3. 새로이 개발되는 항바이러스제

15) Baldofour HH. *Antiviral drugs. N Engl J Med 16:1255-1268, 1999*

16) De Clercq E. *In search of a selective antiviral chemotherapy. Clin Microbiol Review 10:674-93, 1997*

17) Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. N Engl J Med 337:874-80, 1997*

18) Jacobson MA. *Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 337:105-114, 1997*

19) Lalezari JP, Stagg RJ, Jaffe HS, Hotchcock MJM, Drew WL. *Antiviral Chemotherapy. 4th ed, p105, New York, Plenum Press, 1996*

20) von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B, Van Phan T, Smythe ML, White HF, Oliver SW et al. *Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. Nature 363:418-23, 1993*

21) Waghon SL and Goa KL. *Zanamivir: AIDS new drug profile. Drugs 55:721-727, 1998*

4. 새로이 개발되는 항진균제

22) Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. *The Use of Antibiotics. 5th ed. p1494, Oxford, Butterworth Heinemann, 1997*

5. 새로이 개발되는 항말라리아제

23) Drivastava IK, Vaidya AB. *A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. Antimicrob Agents Chemother 43;1334-1339,1999*