

## 새로운 항진균제와 임상적 적용

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

백 경 란

=Abstract=

### New Systemic Antifungal Agents and Clinical Applications

Kyong Ran Peck

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine

Current antifungal agents, such as amphotericin B, fluconazole and itraconazole, have limitations in clinical use because of toxicity, low efficacy, and drug resistance. Newer systemic antifungal agents are available for better efficacy and lower toxicity. They include antifungal agents of a new class and a new generation of an existing class. Caspofungin, the first available echinocandin, inhibits cell wall synthesis and has broad antifungal spectrums. Caspofungin shows better antifungal activity against fluconazole-resistant *Candida* and *Aspergillus*. Caspofungin was very effective in salvage therapy for amphotericin-refractory or intolerant aspergillosis. Voriconazole, the first available second-generation triazole, is a derivative of fluconazole. Voriconazole is more active against *Aspergillus* than other antifungal agents and shows lower MIC (minimal inhibitory concentrations) against *Candida*. The clinical efficacy of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis is superior to amphotericin B. Voriconazole has some limitations, including visual adverse events, liver enzyme elevation as well as a number of drug interactions. Caspofungin and voriconazole should be judiciously used in clinical practices based on clinical efficacy, adverse events, and costs. [Kor J Med Mycol 2005; 10(4): 135-143]

면역 저하 환자에서 침습성 진균 감염증의 발생 빈도와 중증도는 지속적으로 증가하고 있다. 골수이식, 장기이식, 항암요법 등을 받은 환자에서 침습성 진균 감염증은 그 중증도와 높은 사망률로 인하여 임상적으로 문제가 되고 있으며 골수이식 환자에서 침습적 aspergillosis의 경우 사망률은 80% 이상에 이른다<sup>1</sup>. 침습성 진균 감염증에 거의 유일한 치료제였던 amphotericin B deoxycholate는 효과적인 광범위 항진균제이지만 치료에 한계가 있으며 신독성 등의 전신 부작용이 심해 사용에 어려움이 있다. 기존의 amphotericin B의 제한점을 극복하기 위해 1990년대

에 개발된 amphotericin B lipid complex, amphotericin B colloidal dispersion, liposomal amphotericin B 등의 amphotericin B 지질 복합체는 amphotericin B deoxycholate의 부작용을 감소시키는 효과가 있으나 치료율을 크게 향상시키지 못했다<sup>2,3</sup>. 1980년대 후반에 fluconazole, itraconazole 등의 triazole계 약물이 개발되었는데 fluconazole은 aspergillosis나 non-albicans candidiasis의 치료에 있어서 효과가 제한적이고, fluconazole 내성 균주가 증가하고 있다. Itraconazole은 시험관내 연구 및 임상 연구에서 *Aspergillus*에 대한 효과가 증명되었고 정주용 제제가 개발되어 asper-

<sup>†</sup>별책 요청 저자: 백경란, 135-710 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 감염내과  
전화: (02) 3410-0329, Fax: (02) 3410-0041, e-mail: krpeck@smc.samsung.co.kr

gillosis의 치료에 사용되고 있으나 fluconazole 내성 *Candida*에 있어서 교차 내성을 보인다<sup>4-6</sup>. 따라서 높은 임상 효과와 낮은 부작용을 가진 새로운 항진균제에 대한 요구가 증가하였고, 개발을 위한 많은 연구 결과로 2세대 triazole과 echinocandin 계의 새로운 제제가 개발되어 임상에 사용할 수 있게 되었다<sup>7</sup>.

### 세포벽 합성 억제제

진균 세포벽의 합성을 억제하면 삼투압에 의한 세포 용해를 유발할 수 있다. 진균의 세포벽은 chitin, glucan, 그리고 다양한 mannoprotein으로 구성되어 있는데 이러한 물질은 진균에 특이적이고 인간 세포에는 존재하지 않기 때문에 이러한 부위에 작용하는 제제는 독성이 적은 장점이 있다. 세포벽에 작용하는 항생물질로 echinocandin (glucan 합성 억제)과 nikkomycin (chitin 합성 억제) 등이 있다<sup>8</sup>.

#### 1. Caspofungin

Echinocandin은 세포벽의 합성을 억제하는 hexapeptide-lipid 항생물질로 기존의 항진균제와는 다른 작용 기전을 갖는 새로운 계열의 항진균제이다. 최초로 개발된 echinocandin 제제인 caspofungin (Fig. 1)은 *Glarea lozoyensis*의 발효산물인 pneumocandin B0의 반합성 유도체로서 수용성 amphipathic lipopeptide이다. 칸디다에 대한 살균력을 가지고 기존의 치료에 반응하지 않는 aspergillosis에 대한 치료 효과가 입증된 제제이다<sup>9</sup>.

##### 1) 작용 기전

$\beta$ -(1,3)-D-glucan synthase를 비경쟁적으로 억제하여 세포벽 합성을 억제한다.  $\beta$ -(1,3)-D-glucan synthase는 진균 세포벽의 주요 구성 성분인  $\beta$ -(1,3)-D-glucan을 합성하는 주요 효소이다. 삼투압을 유지하지 못하는 진균은 용해되므로 살균 작용을 갖는다. Glucan synthase는 포유동물에는 극소수만이 존재하므로 사람의 세포에는 부작용이 매우 적고 진균에 선택적인 효과를 나타낸다<sup>7,9</sup>.

##### 2) 항진균범위

대부분의 *Candida* (azole 내성 균주 포함)에 대해 살균 작용을 보이는데, 다른 종에 비하여 *C. para-*

**Table 1.** In vitro activity of caspofungin against *Candida* spp.

Species	MIC Range ( $\mu$ g/mL)
<i>C. albicans</i>	0.25~2
<i>C. albicans</i> , fluconazole-R	0.25~2
<i>C. glabrata</i>	0.5~2
<i>C. krusei</i>	1~2
<i>C. tropicalis</i>	0.5~2
<i>C. guilliermondii</i>	2->8
<i>C. parapsilosis</i>	0.5~4
<i>C. lusitaniae</i>	0.5~4

*psilosis*, *C. lusitaniae* 또는 *C. guilliermondii*에는 살균력이 떨어진다 (Table 1). *C. parapsilosis*에 대하여 azole계 제제와 병합하면 상승 작용이 있으나 amphotericin B와 병합하면 상승 작용이 없다. 다른 *Candida* 종에 대해서는 fluconazole이나 amphotericin B와 병합했을 때 길항 또는 상승 작용이 없다. 동물 실험에서 침습성 칸디다 감염증에 대하여 치료 효과가 우수하였다. *Cryptococcus*나 *Trichosporon*, *Rhodotorula*는 caspofungin에 내성을 갖고, 동물 실험에서도 *Cryptococcus* 감염증의 치료 효과는 없었다<sup>10,11</sup>.

모든 *Aspergillus* 종에 대하여 우수한 시험관내 효과를 보이고 itraconazole 내성 균주에도 효과적이다. *Aspergillus* 종에 대하여 다른 azole계 약제나 amphotericin B와 부가 또는 상승 작용을 보이는 것이 증명되었다<sup>12,13</sup>. 동물 실험에서 침습성 aspergillosis를 가진 쥐의 생존율을 증가시켰고 voriconazole과 병합 시 더 우수한 살균 효과를 보였다<sup>14</sup>.

동물 실험에서 *Pneumocystis jirovecii* 감염증에도 치료효과가 있었다. *Fusarium*, *Scedosporium*, *zygomycetes* 등의 사상균에 대한 caspofungin의 효과는 제한적이다<sup>12,13</sup>.

##### 3) 약동력학

정맥주사용 제제로만 사용이 가능하다. 부하용량으로 70 mg을, 유지용량으로 50 mg을 1일 1회 투여한다. 단백결합율은 약 95%이고 여러 조직에 분포하는데 염증이 없는 뇌척수액과 뇌의 농도는 낮다<sup>15</sup>. 간을 통해서 대사 (hydrolysis, N-acetylation)되는데 cytochrome system과는 별도의 대사 과정을 갖기 때

문에 cytochrome P450 효소를 억제하지 않는다. 대사산물은 항진균력이 없으며 소변이나 담도를 통해 대변으로 배설된다. 대사되지 않고 소변으로 배설되는 양은 매우 적다. 혈액 투석에 의해서 제거되지 않으므로 신부전증이나 혈액 투석 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 간기능 저하 환자에서 혈중 농도가 높아지므로 중등도 간질환 환자 (Child-Pugh score 7~9)에서는 부하용량은 같게, 유지용량은 35 mg으로 줄여서 투약한다<sup>7</sup>. 중증 간질환 환자에서의 안전성에 대한 자료는 아직 없다. 소아에서는 자료가 많지 않으나 적절한 혈중 농도를 위하여 성인보다 고용량 (50 mg/m<sup>2</sup>/d)의 투여가 필요할 것으로 생각된다<sup>7,9</sup>.

#### 4) 약물상호작용

Efavirenz, nevirapine, rifampin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine은 caspofungin의 농도를 감소시키므로 같이 투여할 때에는 유지용량을 70 mg으로 올린다. Cyclosporin은 caspofungin의 농도를 증가시키고, tacrolimus는 caspofungin의 농도에는 영향을 주지 않고, caspofungin에 의해 tacrolimus의 농도가 감소하므로 모니터링이 필요하다<sup>16</sup>.

#### 5) 부작용

전반적으로 fluconazole과 비슷하고 amphotericin B deoxycholate에 비해 적은 발생 빈도를 보인다. 발열, 홍조, 오심, 두통, 구토, 정맥염이 가장 흔한 부작용으로 각각 3% 내외의 빈도로 발생한다. 히스타민 분비에 의한 부작용이 약 2%의 환자에서 나타나고 알려지 반응은 드물고, 아나필락시스도 매우 드물다<sup>16</sup>.

약 3%의 환자에서 호산구 증가증이 발생한다. 간기능 이상이 나타날 수 있으나 fluconazole 투여 환자와 비슷한 빈도로 발생한다. 신독성은 없다. 동물 실험에서 태아독성이 확인되었다.

#### 6) 임상적 적용

식도 칸디다증과 침습성 칸디다증 환자에서 amphotericin과 caspofungin의 효과를 비교한 연구에서 치료 효과는 서로 유사하였으며 부작용 발생률은 caspofungin군에서 현저하게 낮았다<sup>17</sup>. 식도 칸디다증에 대한 치료 효과를 fluconazole과 비교한 연구에서는 치료 효과 및 부작용 발생 빈도가 유사하였고, fluconazole 내성인 환자의 대부분이 caspofungin

으로 성공적으로 치료되었다<sup>18</sup>. 칸디다혈증이나 *Candida*에 의한 복강내 감염, 농양, 복막염, 늑막염 등의 치료에 효과적으로 사용할 수 있다. *C. parapsilosis* 혈증에 대한 치료 효과는 amphotericin에 못 미친다. 뇌수막염, 심내막염의 치료효과에 대한 연구 결과는 아직 없다<sup>19</sup>.

1차 치료에 실패한 침습성 aspergillosis 환자에서 45%의 치료율을 보였는데 amphotericin B 지질 복합체 투여 연구 결과와 유사한 결과이다. Amphotericin 치료에 반응하지 않는 침습성 aspergillosis 환자에서 caspofungin과 amphotericin 또는 voriconazole을 병합 투여하여 개선된 치료율을 보이고 병합 투여에 따른 부작용 발생은 거의 없다.

호중구 감소성 발열 환자에서 경험적 항진균제로서 caspofungin의 효과는 liposomal amphotericin B와 비교하였을 때 생존율과 침습성 진균 감염증의 치료 반응이 더 우수하면서 낮은 부작용 발생률을 보인다<sup>20</sup>.

## 2. Micafungin

Micafungin은 *Coleophoma empedri*의 발효산물에서 유도된 echinocandin으로 항진균 효과가 caspofungin과 유사하고 역시 정주용 제제만 개발이 되었다. 식도 칸디다증, 침습성 칸디다증에 대한 임상 연구 자료가 있다. Caspofungin에 비해서 소아에서 많은 연구가 시행되었는데 성인과 유사한 약력학을 보이는 것으로 관찰된다. 각 연구에서 다양한 용량이 사용되었는데 예방적 목적으로 50 mg/d의 투여가 효과가 있고 치료 목적으로는 고용량 (100~150 mg/d)의 투여가 필요할 것으로 생각되나 적정용량에 대해서는 더 연구가 필요하다. 간에서 대사되고 신장으로는 적은 양만 배설되고 중증의 신부전 환자에서 용량 조절을 필요하지 않다. 부작용 발생 양상 및 발생률은 caspofungin과 유사한데 히스타민 분비와 연관된 부작용은 드물고, cyclosporin과의 유의한 약물 상호작용은 없다<sup>21,22</sup>.

## 3. Anidulafungin

Anidulafungin의 항진균 효과는 caspofungin과 유사하여 *Candida*와 *Aspergillus*에 대해 우수한 효과를 갖는 항진균제로 임상 연구가 진행 중이다. 동물 실험

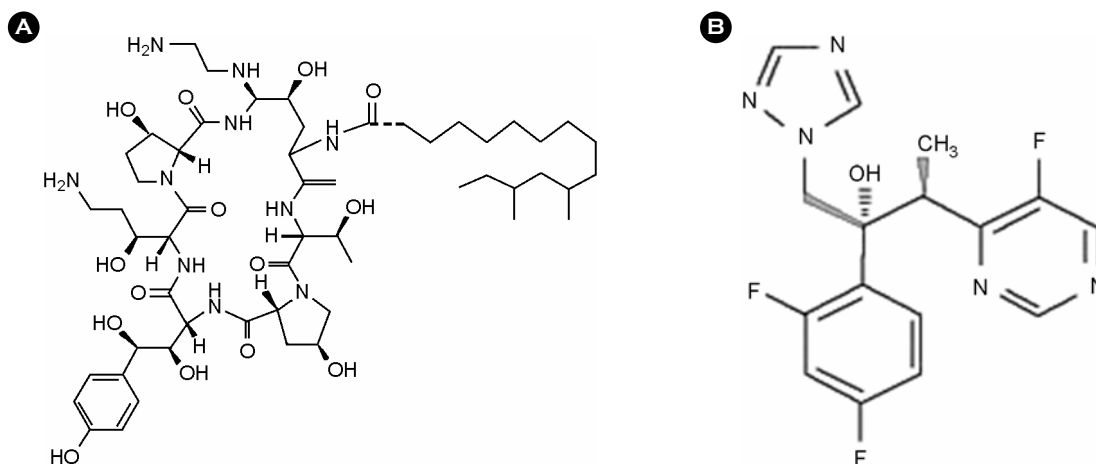


Fig. 1. Chemical structures of caspofungin (A) and voriconazole (B).

험에서 용량, 농도 의존적인 살균 작용을 보였다. 부 작용은 caspofungin과 유사하고 aspergillosis에 대해 voriconazole이나 itraconazole과 상승 작용이 있다<sup>23</sup>.

### 세포막에 작용하는 항진균제

#### 1. Voriconazole

Voriconazole은 (Fig. 1) 제 2 세대 triazole계 약제로 fluconazole 유도체인데  $\alpha$ -methyl group을 추가함으로써 *Aspergillus*나 다른 사상균에 대한 살균력을 가지게 되었고 광범위 항진균력을 갖는다<sup>24</sup>. 침습성 aspergillosis에 대한 치료효과가 amphotericin B에 비하여 우수하고 효모균에 의한 감염증에도 효과가 우수하다<sup>7</sup>.

##### 1) 작용 기전

진균의 cytochrome P450 의존성  $14\alpha$ -lanosterol demethylase을 방해하여 세포막 내의 ergosterol의 합성을 억제한다. 포유동물의 효소에 비하여 진균의 효소에 대한 작용이 250배 강하다. Voriconazole은 효모균보다 사상균의  $14\alpha$ -lanosterol demethylase에 대해 강한 결합력을 가지고 있으므로 일부 사상균에 대해서는 살균 작용 (fungicidal)을 보이나 효모균에 대해서는 정균 작용 (fungistatic)을 보인다<sup>24</sup>.

##### 2) 항진균범위

효모균과 사상균에 대한 광범위한 항진균력을 갖는다 (Table 2). Fluconazole에 내성인 *C. krusei*, *C. glabrata*를 포함하여 모든 *Candida* spp.에 대해 fluconazole

보다 60~100배 강력한 효과가 있다<sup>25</sup>. *C. krusei* 감염증에 대한 동물 실험에서 voriconazole의 진균 제거 효과가 매우 우수하였다<sup>26</sup>. 그 외에 *Cyptococcus neoformans*, *Trichosporon beigelii*, *Saccharomyces cerevisiae* 등의 효모균도 감수성을 보인다<sup>25</sup>.

*Aspergillus*에 있어서는 amphotericin-B에 내성을 보이는 *A. terreus*를 포함해서 모든 종에 대해 효과적이다<sup>25</sup>. *A. fumigatus* 사상체에 대해서 amphotericin B에 비해서 살균 효과가 우수하였다<sup>27</sup>. 침습성 aspergillosis에 대한 동물 실험에서도 진균 제거 효과가 매우 우수하였고 생존율이 증가하였다<sup>28</sup>. 그 외 *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum* 등에 대해서도 효과적이다<sup>25</sup>. 그러나 zygomycetes에는 항진균 효과가 없다<sup>29</sup>.

##### 3) 약동력학

경구용과 주사용 제제가 있으며 혈중에서 단백결합률은 58%이다. 뇌척수액 농도는 혈중 농도의 약 50%이고, 뇌조직의 농도는 뇌척수액의 농도보다 높다<sup>30</sup>. 주로 간에서 CYP450 효소군에 의해 대사되고 대사산물은 항진균 효과가 없으며 2% 미만의 약물이 대사되지 않고 소변으로 배설된다<sup>7,31</sup>. Voriconazole의 주요 대사 과정인 CYP2C19 경로의 활성도는 유전적 다양성이 있는데 낮은 활성도를 가진 사람에서의 (poor metabolizer; 동양인에서는 인구의 약 20%가 낮은 활성도를 가짐) 혈중 농도는 높은 활성도를 가진 사람에 비해 4배 이상 높다. 이 경우에는

**Table 2.** In vitro activity of antifungal agents (MIC range, µg/ml)

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Amphotericin B
<i>Candida albicans</i>	0.06- >128	0.01- >8	<0.002- >16	
<i>C. albicans</i> , fluconazole-R	16- >128	0.03- >8	0.015- >16	
<i>C. tropicalis</i>	0.12- >128	0.015- >8	<0.002- >16	
<i>C. parapsilosis</i>	0.12~16	0.015~2	<0.0002~1	
<i>C. glabrata</i>	0.25- >128	0.06- >8	0.004~8	
<i>C. krusei</i>	2- >128	0.12- >4	0.015~2	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.125~16	<0.007~1	<0.007~2	
<i>Aspergillus fumigatu</i>		<0.03~32	<0.03~4	0.125~8
<i>A. flavus</i>		0.125~16	0.125~2	0.125~8
<i>A. niger</i>		0.06~8	0.25~4	0.125~8
<i>A. terreus</i>		0.03~0.5	0.25~2	0.5~32
<i>Scedosporium apiospermum</i>		0.03- >16	0.01~2	1- >16
<i>S. prolificans</i>		8- >1	0.06~32	0.125- >16
<i>Fusarium solani</i>		>16	1- >8	0.5~4

간독성이 발생할 가능성이 있으므로 간기능 검사와 주의깊은 관찰이 필요하다<sup>7</sup>.

투여 방법은 정맥주사용 제제는 1~2시간에 걸쳐 점적한다. 6 mg/kg를 12시간마다 2회 투여 후 유지 용량으로 4 mg/kg를 12시간마다 투여한다. 경구 제제의 경우 공복 시에 투여하면 95% 이상의 높은 흡수율을 보이므로 정주용 제제 투여 후 (7일간) 경구로 바꾸어 투약할 수 있는 장점이 있다. 지방식은 위장관 흡수율을 80% 이하로 감소시킨다<sup>32</sup>. 체중 40 kg 이상의 성인의 경우 첫날 400 mg씩, 이후 200 mg씩을 12시간마다 복용한다<sup>33</sup>.

간질환이 있는 환자는 (Child Pugh class B) 부하용량은 동일하게 유지용량은 반으로 줄여서 투여한다. 그러나 이식편대숙주반응, veno-occlusive disease, 혈류역학적 간손상 등의 급성 간손상이 있는 환자에서는 표준용량을 투여한다. 중증 간질환 환자에서의 안전성에 대해서는 아직 연구가 없다<sup>7</sup>. 신부전 환자에서는 경구용 제제의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나 주사용 제제의 경우 용해도를 높이기 위한 부형제인 sulfobutyl ether β-cyclodextrin sodium (SBECD)가 축적되어 신독성을 유발할 수 있으므로 크레아티닌청소율이 50 mL/min 이하인 경우에는 사

용을 피한다<sup>31,34</sup>. 따라서 신부전 환자에서는 경구용 제제를 투여하는 것이 안전하다<sup>7</sup>.

#### 4) 약물상호작용

간에서 CYP450 효소군에 의해 대사되므로 약물 상호작용이 빈번하다 (Table 3). CYP450을 활성화시키는 rifampin, long-acting barbiturate, carbamazepine은 voriconazole의 혈중 농도를 낮추므로 동시에 투여는 하지 않는다. Phenytoin은 voriconazole의 농도를 감소시키므로 voriconazole의 농도를 2배로 올리고, voriconazole은 phenytoin의 농도를 높이므로 phenytoin의 혈중 농도 모니터링이 필요하다<sup>31</sup>.

Voriconazole은 ergot alkaloid, terfenadine, astemizole, quinidine, cisapride의 대사효소인 CYP3A4와 CYP-2C9을 억제하여 이 약물의 혈중 농도를 높여 독성을 유발할 수 있으므로 동시에 투여하지 않는다. 또한 tacrolimus, cyclosporine, warfarin의 농도를 높이므로 용량을 줄여서 투여해야 한다. Statin, benzodiazepine, calcium channel blocker, sulfonylurea, proton pump inhibitor, vinca alkaloid 등도 주의해서 투여한다. Cimetidine, ranitidine, digoxin, indinavir, macrolide, prednisolone은 용량 조절이 필요하지 않다<sup>31</sup>.

**Table 3.** Drug interactions with voriconazole

Type of Interaction, Drug	Recommendation
Decreases voriconazole levels	
Carbamazepine	Contraindicated
Long-acting barbiturates	Contraindicated
Rifampin	Contraindicated
Levels increased by voriconazole	
Astemizole	Contraindicated
Cisapride	Contraindicated
Cyclosporine	Reduce dosage by one-half and monitor levels
Ergot alkaloids	Contraindicated
Omeprazole	Reduce dosage by one-half
Quinidine	Contraindicated
Sirolimus	Contraindicated
Tacrolimus	Reduce dosage to one-third and monitor levels
Terfenadine	Contraindicated
Warfarin	Monitor prothrombin time
Decreases voriconazole levels and increased other drug levels	
Rifabutin	Contraindicated
Phenytoin	Double voriconazole dosage and monitor for phenytoin levels
Levels likely increased by voriconazole: Sulfonylureas, statins, vinca alkaloids, calcium channel blockers, benzodiazepines	Monitor effect of drug and consider decreasing dosage when voriconazole is added

5) 부작용

부작용이 크게 문제되지 않으나 세가지 중요한 부작용이 있는데 시각장애, 간기능 이상, 피부 발진이다. 가장 흔한 부작용은 일시적인 시각장애 (photopsia, 광시증)로 약 30%의 환자에서 나타나는데 증상으로 색분별의 장애, 흐리게 보이거나 눈부심 (photophobia)이 나타난다. 특징적으로 약제 투입 30분 이내에 증상이 시작해서 약 30분 간 지속한다. 주로 투여 1주일 이내에 발생하고 계속 투여해도 대부분 증상이 호전되어서 이 때문에 약을 중단해야 하는 경우는 없었다. 증상이 심한 경우에는 약을 중단하면 정상화되고 망막의 영구적 손상은 없다<sup>7,31</sup>.

피부 발진이 두 번째로 흔한 부작용인데 (19%), 대부분 경미하지만 Stevens-Johnson 증후군, toxic epi-

dermal necrosis와 같은 중증 부작용도 드물게 보고되었다. 광과민 반응이 발생할 수 있으므로 직접적인 햇빛노출은 피한다. 간기능 이상은 용량과 비례해서 발생하는데 간효소치 상승이 일반적이거나 alkaline phosphatase나 빌리루빈 수치의 상승도 보고되었다. 대부분 무증상이고 드물게 치명적인 간손상이 올 수 있다. 따라서 간기능 검사를 주기적으로 시행하는 것이 권고된다. 드물게 두통이나 구역질, 구토, 설사, 복통, 환시 등이 발생한다<sup>7</sup>.

6) 임상적 적용

Voriconazole과 amphotericin B의 비교 연구에서 침습적 aspergillosis에 대한 1차 치료제로서 치료 호전율이 각각 53%와 32%, 생존율이 각각 71%와 58%로 voriconazole의 치료 효과가 더 우수하였다<sup>35</sup>. 침

습적 aspergillosis (폐, 중추신경계 감염증)에 대한 선택적 치료제의 하나로 인정되고 있다. 임상 자료가 많지는 않으나 다른 항진균제에 효과가 없거나 부작용이 심한 *Fusarium* 감염증의 치료제로 사용하여 43%의 치료 효과를 보였다<sup>31</sup>.

Fluconazole 감수성인 *Candida* 감염증의 치료 효과는 fluconazole과 유사하였고, 간독성의 빈도는 fluconazole보다 높았다<sup>36</sup>. AIDS 환자에서 Fluconazole 내성인 식도 칸디다증의 치료에도 효과적이라는 보고가 있다<sup>37</sup>. Voriconazole은 *Cryptococcus neoformans*에 대한 시험관내 효과가 우수하고<sup>38</sup> 뇌척수액 농도가 높아서 *Cryptococcus* 뇌수막염에 대한 치료 효과가 우수할 것으로 예상되나 임상 자료가 드물다. AIDS 환자에서 fluconazole 내성 *Cryptococcus* 뇌수막염의 유지요법으로 voriconazole을 투여했을 때 재발을 예방하는 효과가 없었다는 보고가 있다<sup>39</sup>. 현재까지는 *Cryptococcus* 감염증의 치료제로 권고되지 않고 있다<sup>31</sup>.

호중구 감소성 발열 환자에서 경험적 항진균제로서 voriconazole과 liposomal amphotericin B의 비교 연구에서 생존율은 유의하지 않지만 낮은 경향을 보였으나 치료 중 진균 감염증 (breakthrough fungal infection)의 발생율은 voriconazole군에서 유의하게 낮았다<sup>40</sup>. 미국 식약청의 허가 적응증은 아니다.

경구 제제의 위장관 흡수율이 매우 높으므로 정주용 제제 투약 이후 증상의 호전이 있으면 경구로 바꾸어 투약할 수 있다<sup>34</sup>.

## 2. Posaconazole

Posaconazole은 itraconazole 유도체로 개발되어 다른 2세대 triazole과 같이 효모균과 사상균에 대한 광범위 항진균력을 갖고, 다른 triazole과 달리 zygomycetes에 대한 항진균력이 우수하다. 동물 실험에서 zygomycetes 감염증의 치료에 amphotericin B와 유사한 효과를 보인다<sup>41</sup>. 폐 aspergillosis 감염증 동물 실험에서 itraconazole, amphotericin B보다 posaconazole의 생존율이 우수하였다<sup>42</sup>.

식도 칸디다증, 침습성 aspergillosis에 대한 임상 연구에서 우수한 치료 효과를 보였으며 사상균에 의한 중추신경계 감염증의 40%, *Cryptococcus* 뇌수막염의 59%에서 치료 효과가 있었다<sup>7</sup>. Zygomycetes

감염증의 2차 치료제로서 71%의 치료 성공률과 67%의 생존율을 보였다<sup>43</sup>.

다른 triazole과 달리 경구용 제제만 나와 있으며 자주 투여해야 한다. 지방식과 같이 복용하면 흡수율이 증가하여 혈중 농도가 약 3배 증가한다<sup>7</sup>. 부작용의 발생 빈도는 fluconazole과 유사하고 가장 흔한 부작용은 설사, 무력감, 안구통이다.

## 3. Ravuconazole

Ravuconazole은 fluconazole 유도체로 경구용, 주사용 제제 모두 개발되었고 광범위한 항진균력을 보이는 제제로 임상 연구가 진행 중이다<sup>44,45</sup>. *Fusarium*에 대해서는 항진균력이 약하다.

## 참 고 문 헌

1. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32(3): 358-366
2. Cannon JP, Garey KW, Danziger LH. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. Pharmacotherapy 2001; 21(9): 1107-1114
3. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26(6): 1383-1396
4. Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. Drugs 2001; 61 Suppl 1: 39-47
5. Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. Dermatol Clin 2003; 21(3): 565-576
6. Zuckerman JM, Tunkel AR. Itraconazole: a new triazole antifungal agent. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15(6): 397-410
7. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004; 64(18): 1997-2020
8. Hector RF. Compounds active against cell walls of medically important fungi. Clin Microbiol Rev 1993; 6(1): 1-21

9. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362(9390): 1142-1151
10. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(3): 513-521
11. Vazquez JA, Lynch M, Boikov D, Sobel JD. In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(7): 1612-1614
12. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(1): 327-330
13. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30(4): 251-255
14. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(8): 2564-2568
15. Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, et al. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(1): 159-191, ix
16. Keating G, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs* 2003; 63(20): 2235-2263.
17. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1529-1535
18. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113(4): 294-299
19. Walsh TJ. Echinocandins--an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 2070-2072
20. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-1402
21. Carver PL. Micafungin. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10): 1707-1721
22. Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs* 2004; 64(9): 969-982; discussion 983-984
23. Murdoch D, Plosker GL. Anidulafungin. *Drugs* 2004; 64(19): 2249-2258; discussion 2259-2260
24. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11): 2492-2496
25. Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia* 2001; 150(3): 101-115
26. Ghannoum MA, Okogbule-Wonodi I, Bhat N, Sanati H. Antifungal activity of voriconazole (UK-109,496), fluconazole and amphotericin B against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic guinea pig model. *J Chemother* 1999; 11(1): 34-39
27. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. A comparative study of fungicidal activities of voriconazole and amphotericin B against hyphae of *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(6): 914-920
28. Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of disseminated invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(10): 2865-2868
29. Dannaoui E, Meletiadiis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob*



- Chemother 2003; 51(1): 45-52
30. Denes E, Pichon N, Debette-Gratien M, Bouteille B, Gaulier JM. Pharmacokinetics of voriconazole in the cerebrospinal fluid of an immunocompromised patient with a brain abscess due to *Aspergillus fumigatus*. Clin Infect Dis 2004; 39(4): 603-604
  31. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36(5): 630-637
  32. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. Br J Clin Pharmacol 2003; 56 Suppl 1: 17-23
  33. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. Br J Clin Pharmacol 2003; 56 Suppl 1: 10-16
  34. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(8): 2546-2553
  35. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347(6): 408-415
  36. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001; 33(9): 1447-1454
  37. Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. Aids 1998; 12(16): 2227-2228
  38. Pfaller MA, Zhang J, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 566 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from the United States and Africa. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(1): 169-171
  39. Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. Aids 2001; 15(17): 2344-2345
  40. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346(4): 225-234
  41. Sun QN, Najvar LK, Bocanegra R, Loebenberg D, Graybill JR. In vivo activity of posaconazole against *Mucor* spp. in an immunosuppressed-mouse model. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(7): 2310-2312
  42. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(3): 857-869
  43. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. Curr Opin Infect Dis 2004; 17(6): 517-525
  44. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003; 41(8): 3623-3626
  45. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(6): 1723-1727