

새로운 항 진균제

가천의대 길병원 감염내과

조 용 균

=Abstract=

Systemic New Antifungal Agents

Yong Kyun Cho

Division of Infectious Diseases, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon, Korea

Voriconazole is a second-generation triazole that has an enhanced antifungal spectrum, compared with older triazoles. It will likely become the drug of choice for treatment of invasive aspergillosis and many *Scedosporium/Pseudallescheria* and *Fusarium* infections. Voriconazole should not replace fluconazole or other antifungal agents for treatment of most *Candida* infections. The drug has more side effects and drug interactions than fluconazole. The oral formulation, with its excellent bioavailability, is available it is especially beneficial in patients with renal failure, who should not be exposed to the cyclodextrin vehicle used for the intravenous formulation. Caspofungin, the first inhibitor of fungal β -1,3 glucan synthesis, is effective for the treatment of mucosal and invasive candidiasis and invasive aspergillosis. It is also active in vitro and in animal models against a number of other filamentous and dimorphic endemic fungi and in animal models of *Pneumocystis carinii* infection. Caspofungin has an excellent safety profile. Caspofungin may prove to be useful in empirical therapy for suspected invasive fungal infections. Additional clinical trial data that expand our knowledge of the usefulness of caspofungin for these and other mycoses is anticipated. The broad spectrum antifungal itraconazole is an effective and well tolerated agent for the prophylaxis and treatment of systemic fungal infections. The recent development of an itraconazole oral solution and an intravenous itraconazole solution has increased the options for the use of this drug. Intravenous itraconazole solution is at least as effective as intravenous amphotericin B in the empirical treatment of neutropenic patients with systemic fungal infections, and drug-related adverse events are more frequent in patients treated with amphotericin B. A large proportion of patients with confirmed aspergillosis also respond to the treatment with intravenous itraconazole followed by oral itraconazole. Liposomal nystatin is another promising antifungal agent that might be effective for treatment of invasive candidiasis and invasive aspergillosis. More clinical data, however, is needed for clinical application.

[Kor J Med Mycol 2003; 8(4): 147-156]

Key Words: Voriconazole, Caspofungin, Itraconazole, Liposomal nystatin

†별책 요청 저자: 조용균, 405-760 인천 남동구 구월동 1198 가천의대 길병원 감염내과
전화: (032) 460-3430, Fax: (032) 460-3744, e-mail: karmacho@ghil.com

최근 항암요법, 골수 이식과 각종 장기 이식의 증가와 면역억제제 사용의 증가로 인해 진균감염의 기회가 증가하고 있다¹. 대부분의 진균감염은 *Candida*나 *Aspergillus spp.*에 의해 발생하고². 사망률은 높은 경우에 침습적 candidiasis이 50%, 침습적 aspergillosis가 90%에 이른다.

침습적 진균감염은 높은 사망률과 이환률을 가진 질환이지만 최근까지 폴리엔 화합물인 amphotericin B가 유일한 치료제였다. Amphotericin B는 효과적인 광범위 항진균제이지만 신독성을 포함한 전신 부작용이 심해 안정성에 문제가 있다. 1990년대에 fluconazole과 amphotericin B의 지질복합체가 개발되었으나 fluconazole은 침습적 asper-

gillosis나 많은 non-albicans *Candida* 감염에 효과가 없고³ amphotericin B의 지질복합체도 부작용을 줄이기는 했으나 치료율을 크게 향상시키지는 못했다⁴. 따라서 높은 효과와 낮은 부작용을 가진 새로운 항진균제에 대한 필요성이 상존하고 원인 미생물의 진단과 그 특성에 대한 지식이 축적되면서 항진균제는 매우 빠른 속도로 개발되고 있다. 본 강연에서는 최근 FDA의 인가를 받았거나 받을 예정인 새로운 항진균제를 중심으로 검토할 것이다.

1. Voriconazole

2세대 azole로 진균의 세포막 성분 중 major sterol component인 ergosterol의 합성을 억제한다. 1세

Table 1. In vitro susceptibility of voriconazole compared with other azole antifungal agents

Species, Antimicrobial agent	MIC ₅₀ range, µg/mL	MIC ₉₀ range, µg/mL	MIC range, µg/mL
<i>Candida albicans</i>			
Fluconazole	0.25-0.5	0.25-8	0.06 to >128
Itraconazole	0.03-0.125	0.12-0.25	0.01 to >8
Voriconazole	0.002-0.06	0.015-0.5	≤0.002 to >16
<i>Candida tropicalis</i>			
Fluconazole	0.06-0.5	2	0.12 to >128
Itraconazole	0.06-0.25	0.12-0.5	0.015 to >8
Voriconazole	0.007-0.06	0.06-0.25	≤0.002 to >16
<i>Candida parapsilosis</i>			
Fluconazole	0.5-1.0	1.0-8	0.12-16
Itraconazole	0.06-0.25	0.12-0.5	≤0.015-2
Voriconazole	0.007-0.06	0.03-0.25	≤0.0002-1
<i>Candida galbrata</i>			
Fluconazole	4-16	8-64	0.25 to >128
Itraconazole	0.5-1	1-4	0.06 to >8
Voriconazole	0.06-1	0.25-2	0.004-8
<i>Candida krusei</i>			
Fluconazole	16-64	64 to >128	2 to ≥ 128
Itraconazole	0.25-2	0.25-4	0.12 to >4
Voriconazole	0.12-0.5	0.5-2	0.015-2
<i>C. albicans, fluconazole-R</i>			
Fluconazole	32	≥128	16 to ≥128
Itraconazole	0.25	1	0.03-1
Voriconazole	0.25	1	0.015-8
<i>Cryptococcus neoformans</i>			
Fluconazole	2-4	8-16	0.125-16
Itraconazole	0.125-0.25	0.5-1	≤0.007-1
Voriconazole	0.06-0.25	0.12-0.25	≤0.007-2

대azole 약물인 fluconazole로부터 triazole ring 중의 하나를 fluorinated pyrimidine으로 대체하고 α -methyl group을 추가하여 합성하였다.

1) 작용기전

진균의 cytochrome P450 (CYP 450) 의존성 14 α -lanosterol demethylation을 방해하여 세포막내의 ergosterol의 합성을 억제한다. Yeast에 대해 정균성 (fungistatic)을 보이고 일부 mold에 대해 살균성 (fungicidal)이다⁵. 이런 살균력은 voriconazole이 yeast보다 mold의 14 α -lanosterol demethylase에 대해 강한 결합력을 가지고 있고 따라서 ergosterol 합성을 더욱 완벽하게 억제할 수 있기 때문이다.

2) 항진균범위

Yeast와 mold에 광범위한 항진균력을 보인다. fluconazole 내성인 *C. krusei*와 *C. glabrata*를 포함한 모든 *Candida spp.*에 효과가 있다(표 1). Fluconazole 감수성 *C. albicans*보다 일부 fluconazole 내성 *C. albicans*의 voriconazole MIC가 높고 다른 종에 비해 *C. krusei*와 *C. glabrata*의 MIC가 높지만 모두 감수성 범위에 포함된다. 그 외에 *Cryptococcus neoformans*나 *Trichosporon beigeli*, *Saccharomyces cerevisiae*와 같은 yeast도 감수성을 보인다^{6,7}.

Voriconazole은 amphotericin B에 내성을 보이는 *A. terreus*를 포함해 대부분의 *Aspergillus spp.*에 대해 효과적이다(표 2). *Aspergillus spp.*의 시간사멸 곡선(time-kill curve)을 보면 voriconazole은 ampho-

Table 2. In vitro susceptibilities of voriconazole compared with those of other antifungal agents

Species, Antimicrobial agent	MIC ₅₀ range, µg/mL	MIC ₉₀ range, µg/mL	MIC range, µg/mL
<i>Aspergillus fumigatus</i>			
Amphotericin B	0.25-1	0.5-4	0.125-8
Itraconazole	0.06-0.5	0.5-1.0	<0.03-32
Voriconazole	0.03-0.5	0.25-2	<0.03-4
<i>Aspergillus flavus</i>			
Amphotericin B	0.125-2	0.5-8	0.125-8
Itraconazole	0.25-0.5	0.25-1	0.125-16
Voriconazole	0.25-1	0.5-2	0.125-2
<i>Aspergillus niger</i>			
Amphotericin B	0.125-0.5	0.125-4	0.125-4
Itraconazole	0.25-1	0.5-4	0.06-8
Voriconazole	0.25-1	0.5-4	0.25-4
<i>Aspergillus terreus</i>			
Amphotericin B	8	4 to >16	0.5-32
Itraconazole	0.06	0.125-0.25	0.03-0.5
Voriconazole	0.5	1	0.25-2
<i>Aspergillus apiospermum</i>			
Amphotericin B	2-4	8 to >16	1 to >16
Itraconazole	8 to >16	4 to >16	0.03 to >16
Voriconazole	0.25-1	0.25-2	0.01-2
<i>Aspergillus prolificans</i>			
Amphotericin B	8 to >16	≥16	0.125 to >16
Itraconazole	≥16	>16	8 to >16
Voriconazole	2-16	4-16	0.06-32
<i>Aspergillus solani</i>			
Amphotericin B	1	2-4	0.5-4
Itraconazole	>16	>16	>16
Voriconazole	2	4 to >8	1 to >8

tericin B에 비해서는 낮으나 itraconazole에 비해서는 우월한 용량의존성 살균력을 보인다⁵. 그의 *Blastomyces dermatitidis*와 *Histoplasma capsulatum*에도 효과적이며 amphotericin B에 내성인 *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.*, *Pae-cilomyces spp.*, *Bipolaris spp.*, *Alternaria spp.*도 감수성을 보인다. 반면에 zygomycetes에는 효과가 없다.

3) 약동력학

경구용과 정맥주사용 모두 가능하며 경구투여로도 높은 흡수율을 보인다. 정맥주사용은 sulfobutyl ether β -cyclodextrin sodium(SBECD)에 용해시킨 것으로 1~2 시간에 걸쳐 주입한다. 3~6 mg/kg 하루에 두 번 주사하면 3~6 μ g/mL의 항정상태(steady-state) 혈중농도를 유지할 수 있다. 12시간마다 6 mg/kg로 2번 투여 후 유지용량으로 12시간마다 4 mg/kg로 투여하는 것을 권장한다. 경구용은 식전 또는 식후 1시간에 투여하면 90%이상의 생체흡수율을 보이며 지방식은 흡수율을 80%이하로 감소시킨다. 200mg을 하루에 두 번 복용하면 2~3 μ g/mL의 항정상태(steady-state) 혈중농도를 유지할 수 있다. 체중이 40kg 이상이면 12시간마다 200mg, 40kg 이하인 환자는 12시간마다 100mg 복용하고, 두 배의 용량을 첫날 복용하면 항정혈중농도에 1일 만에 도달한다. 혈중에서 58%의 voriconazole이 단백결합을 하고 용적분포(volume of distribution)가 크다. CSF 농도는 혈중농도의 약 50%에 달하며 뇌조직의 농도는 CSF보다 높다. 5% 미만의 약물이 대사되지 않고 소변으로 배출된다.

주로 간에서 CYP 450 효소군에 의해 대사되며 대사산물은 항진균 효과를 상실한다. Voriconazole의 주요 대사과정인 CYP2C19 pathway의 활성도는 유전적 특성에 좌우되므로, 인구의 약 20%가 이 효소의 낮은 활성도를 가진 동양인(poor metabolizer)의 혈중농도는 높은 활성도를 가진 사람에 비해 4 배 이상 높다. 이 경우에는 간독성 부작용이 발생할 가능성이 높으므로 간기능검사와 주의관찰이 필요하다.

간 질환이 있는 환자는 용량을 줄여야 하며 부하용량은 유지하고 유지용량을 반으로 줄인다. 중증 간 질환 환자에서의 안정성은 아직 연구가 없다.

신부전 환자에서 경구용 voriconazole의 용량은 줄일 필요가 없으나 정맥주사용 voriconazole은 부형제인 SBECD가 축적되므로 크레아티닌청소율이 50 mL/min인 경우에는 정맥주사제를 피한다⁸.

4) 약물상호작용

간에서 CYP450 효소군에 의해 대사되므로 약물 상호작용의 가능성이 높다⁹. CYP450 유발인자인 rifampin, long-acting barbiturates, carbamazepine은 voriconazole의 혈중농도를 낮춘다. 같은 CYP450 유발인자인 phenytoin은 voriconazole의 혈중농도를 낮추므로 함께 투여할 때에는 voriconazole의 용량을 2배로 증량해야 한다. 하지만 phenytoin이 대사되는 CYP2C9 효소에 voriconazole이 경쟁적으로 결합하여 phenytoin의 혈중농도를 높이므로 두 가지 약물을 동시 투여할 때는 phenytoin의 혈중농도를 모니터해야 한다.

Voriconazole은 ergot alkaloids나 terfenadine, astemizole, quinidine, cisapride와 같은 약물의 대사효소인 CYP3A4와 CYP2C9를 억제하여 이 약물의 혈중농도를 독성을 유발할 수 있으므로 동시 투여를 피한다. 마찬가지로 tacrolimus, cyclosporine, warfarin의 용량을 줄이는 것이 필요하다. Statins이나 benzodiazepines, calcium channel blockers, sulfonylureas, proton pump inhibitors, vinca alkaloids 등도 조심해서 투여한다. 그러나 cimetidine, ranitidine, digoxin, indinavir, macrolides, prednisolone은 용량조절이 필요없다.

5) 부작용

가장 흔한 부작용은 일시적인 시각장애(광시증, photopsia)로 높게는 30%의 환자에서 나타나지만 대부분 이것 때문에 약을 중단하는 경우는 없다^{8,10}. 색분별의 장애, 흐려보임(blurred vision), 빛나는 얼룩이나 움직이는 선모양의 출현, 눈부심(photophobia) 등이 주된 증상이다. 주로 투여 1주일 내에 발생하고 계속 투여해도 대부분 증상이 호전된다. 증상이 심한 경우에는 약을 중단하면 정상화되고 망막의 영구적 손상은 없다.

피부발진이 두 번째로 흔한 부작용이다. 대부분은 경미한 부작용이지만 드물게 Stevens-Johnson syndrome이나 toxic epidermal necrolysis와 같은 중증 부작용도 보고 되었다. 광과민반응(photosensiti-

vity reaction)이 생길 수 있으므로 직접적인 햇빛 노출은 피해야 한다. 이런 부작용은 투여를 중지하면 사라진다. 용량에 비례해서 간기능 이상이 발생하지만 대부분 무증상이고 드물게 치명적인 간손상이 올 수 있다. Voriconazole 투여 환자는 2-4주 간격으로 간기능 검사를 시행한다. 드물게 두통이나 구역질, 구토, 설사, 복통, 환시 등이 올 수 있다.

6) 임상적 이용

(1) Aspergillosis

Voriconazole은 amphotericin B와의 대규모 무작위 대조군 임상시험 연구에 기반하여 침습적 aspergillosis에 대한 치료제로 인정되었다^{11,12}. 초기 비대조군 연구에서는 Voriconazole을 초치료제로 사용한 경우 완전관해 또는 부분관해를 보인 환자는 59%, 다른 항진균제의 치료 실패나 부작용으로 인한 구제치료제(salvage therapy)로 사용한 경우는 38%의 반응률을 보였다. 이는 과거 대조군(historical control)에 비해 동등하거나 우수한 반응률이다. Voriconazole과 amphotericin B와의 비교연구에서는 반응률이 각각 53%와 32%, 생존률이 각각 71%와 58%로 voriconazole이 더 우수한 치료효과를 나타냈다.

(2) *Pseudallescheria/Scedosporium* 감염증

우리나라에서는 드물지만 스페인이나 호주에서 호발하고 골수이식 후 발생하는 *Pseudallescheria* 감염증과 *Scedosporium* 감염증에 효과가 입증되었다. 이들 감염증은 amphotericin B에 내성을 보이고 다른 항진균제도 효과가 낮은 것으로 알려져 있다. 36예의 *Scedosporium* 감염증 환자에 대한 연구에 따르면 *S. apiospermum* 감염증은 63%, *S. prolificans* 감염증에 대해서는 29%의 반응률을 보였다¹³.

(3) *Fusarium* 감염증

다른 항진균제에 효과가 없거나 부작용이 심한 *Fusarium* 감염증의 치료제로 voriconazole이 허가되었다. 다른 mold 진균보다는 높지만 itraconazole에 대한 MIC에 비해 voriconazole의 MIC가 매우 낮고 21명의 fusariosis 환자 중에 9명(43%)의 치료율(완전관해와 부분관해 포함)을 보였다.

(4) *Candida* 감염증

AIDS 환자의 esophageal candidiasis에서 flucona-

zole에 비해 치료효과의 차이가 없었다¹⁴. Fluconazole에 내성인 12명의 AIDS환자 esophageal candidiasis를 치료한 결과 2명을 제외하고 완치되거나 호전되었다는 보고가 있다. 다른 *Candida* 감염증에 대한 연구는 현재 진행 중이다.

(5) Febrile neutropenic patient의 경험적 치료

Febrile neutropenic patient의 경험적 치료제로 voriconazole과 liposomal amphotericin B를 비교한 연구¹⁵에서 voriconazole 그룹이 liposomal amphotericin B 그룹에 비해 전체적인 반응률과 생존률은 낮았지만 통계적인 차이를 보이지는 않았다. 단 치료 중 진균감염(breakthrough fungal infection)의 발생률은 voriconazole 그룹에서 유의하게 낮았다. 그러나 연구설계 상의 문제 등으로 voriconazole은 febrile neutropenic patient의 경험적 치료제로 FDA의 허가를 받지 못하였다.

(6) Cryptococcosis

Voriconazole은 *C. neoformans*에 대한시험관내 효과가 뛰어나고 뇌척수액 농도가 높아 cryptococcal meningitis의 치료제로 적합하리라 생각되지만 충분한 임상연구결과가 없어 아직까지는 확립된 적응증이 아니다. 진행성 AIDS 환자에서 fluconazole 내성인 재발성 cryptococcal meningitis 유지요법으로 voriconazole을 투여하여 실패한 증례보고가 있었다¹⁶.

2. Caspofungin

Echinocandin lipopeptide계 항진균제로 1,3 β -D-glucan synthase를 비경쟁적으로 억제함으로써 세포벽 합성을 저해한다. 1,3 β -D-glucan synthase 억제제는 acidic terpenoids와 papulocandins, echinocandin 등이 있으며 그 중에 caspofungin이 최초로 개발된 약제이다. *Glarea lozoyensis*의 발효산물인 pneumocandin B0로부터 반합성된 유도체로 수용성 amphipathic lipopeptide이다.

1) 작용기전

Glucan은 진균 세포벽의 주요 구성 성분으로 UDP-glucose로부터 β -1,3 glucan이 합성될 때 필요한 효소가 glucan synthase(UDP-glucosyl-transferase)이다. Caspofungin은 glucan synthase을 억제해서 진균의 세포벽합성을 저해하고 삼투압을 유지 못

하는 진균은 용해된다. 사람의 세포막성분에도 작용하는 amphotericin B와 같은 polyene 계열의 약물과 달리 glucan synthase는 포유동물의 세포막에는 극소수만이 존재하므로 caspofungin은 사람의 세포에는 부작용이 매우 작고 진균에만 효과를 가진다.

2) 항진균범위

대부분의 *Candida spp.*에 대해 살균력을 가진다 (표 3). 대부분의 *Candida spp.*는 azole내성여부나 내성기전에 관계없이 시험관내 감수성이 있으며 amphotericin B에 내성인 *C. lusitaniae*에 대해서도 효과적이지만 *C. guilliermondii*에는 살균력이 떨어진다. Biofilm에서 자라는 *C. albicans*나 *C. parapsilosis*에 대해서도 효과가 있다^{17,18}.

C. albicans, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*와 *C. neoformans*에 대해 fluconazole과 병합했을 때 길항 혹은 상승작용이 없고 amphotericin B와 병합했을 때 *C. albicans*에 대한 길항작용도 없다. *C. parapsilosis*에 대해서는 fluconazole이나 voriconazole과 병합하면 상승작용이 있으나 amphotericin과 병합하면 상승작용이 없다. 반면에 fluconazole은 biofilm에서 자라는 *C. albicans*에 대한 caspofungin의 효과를 저해한다.

동물실험에서 caspofungin은 disseminated cryptococcosis에 대해 효과가 없었다. 그러나 실험실적 연구에서 caspofungin과 amphotericin B를 병합하면 *C. neoformans*에 대한 상승작용을 보였다. 또한

caspofungin과 fluconazole을 병합하면 진균의 종류에 따라 상승 혹은 부가작용을 가진다.

실험실적 연구에서 caspofungin은 모든 *Aspergillus* 종에 대해 감수성을 가지며 Itraconazole 내성 strain에 대해서도 효과적이다¹⁹. 동물실험에서도 disseminated aspergillosis와 pulmonary aspergillosis를 가진 쥐의 생존률을 증가시켰다.

Caspofungin과 amphotericin B의 시험관내 병합시에 *Aspergillus spp.*에 대해 상승 혹은 부가작용이 있다. Voriconazole이나 itraconazole과 병합해도 대부분 상승효과가 있다.

동물실험에서 다른 filamentous and dimorphic endemic fungi와 *Pneumocystis carinii* 감염에도 효과적인 것으로 확인되었다.

3) 약동력학

경구투여로 흡수가 거의 안되며 정맥주사용으로만 사용가능하다. 70mg의 부하용량과 50mg의 유지용량으로 *Candida*와 *Aspergillus* 감염에 효과적인 1.0µg/mL이상의 trough level을 유지한다. 혈중에서는 약 97%가 단백결합을 하고 41%의 약물이 소변으로 배설되고 나머지는 간을 통해 대사되거나 담도를 통해 대변으로 배설된다.

4) 약물상호작용

Efavirenz, nevirapine, rifampin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine과 같은 약물은 caspofu-

Table 3. In vitro susceptibility of pathogenic yeasts to caspofungin.

Species,	MIC range, µg/mL	MIC ₉₀ , µg/mL
<i>Candida albicans</i>	0.25-2	1
<i>C. albicans</i> , fluconazole-R	0.25-2	1
<i>Candida glabrata</i>	0.5-2	1
<i>Candida guilliermondii</i>	>16	ND
<i>Candida krusei</i>	0.5-4	2
<i>Candida lusitaniae</i>	1-4	2
<i>Candida parapsilosis</i>	0.5-2	2
<i>Candida tropicalis</i>	0.5-2	1
<i>Candida parapsilosis</i>	16->16	>16
<i>Cryptococcus neoformans</i>	16->16	ND

ND: not obtained

ngin AUC를 감소시키므로 이 약물들과 함께 투여할 때는 유지용량을 70mg으로 올린다. Cyclosporine은 caspofungin AUC를 약 35% 증가시키고 tacrolimus는 caspofungin 농도에는 영향이 없으나 tacrolimus의 혈중농도는 약 20% 감소한다. Amphotericin B와 itraconazole과는 약물상호작용이 없다.

5) 부작용

지금까지의 연구에서 약 12%의 부작용 발생률을 보이며 중등증 부작용 비율은 약 1%이다²⁰. 3%의 환자가 약물 연관성 부작용으로 투여를 중단했다. 가장 흔한 부작용은 발열, 홍조, 오심, 두통, 구토, 정맥염 등이며 각각 3% 미만의 빈도로 발생한다. 히스타민 분비에 의한 부작용이 약 2%의 환자에서 나타나고 알러지 반응은 드물며 아나필락시스는 매우 드물다.

약 3%의 환자에서 호산구 증가증이 발생하고 14%에서 정상치의 5배 이하인 간기능 이상이 나타난다. 신독성은 없다. 동물실험에서 태아독성이 확인되어 임신부에 사용되는 경우 category C로 신중하게 투여한다.

6) 임상적 이용

Esophageal candidiasis 환자에서 amphotericin B와 caspofungin을 비교한 연구에서 치료성공율은 각각 67~90%, 61~63%으로 비슷하였지만 부작용 발생은 caspofungin 군에서 현저하게 낮았다²¹. 침습성 candidiasis에 대한 치료효과는 caspofungin군이 73%, amphotericin B군이 62% 이고 약물부작용에 의한 투약중단이 각각 3%, 23%로 caspofungin의 부작용 발생률이 낮았다²⁰.

Fluconazole과 비교한 esophageal candidiasis 치료 성적은 fluconazole군이 85%, caspofungin군이 81%, 부작용 발생률은 각각 32%, 41%였으며 임상적으로 fluconazole 내성인 환자 대부분이 caspofungin으로 성공적으로 치료되었다²².

대조군 없는 임상연구에서 적절한 항진균제로 1주 이상 투약했지만 치료실패한 침습성 aspergillosis 환자에서 45%의 치료율을 보였고 FDA로부터 침습성 aspergillosis의 salvage therapy로 허가를 받았다. 기존의 amphotericin B와 같은 항진균제에 반응하지 않는 침습성 aspergillosis 환자에서 amphotericin B나 voriconazole과 caspofungin을 병합 투여하면 개선된 치료율을 보이고 병합투여에 따른 부작용 발생도 거의 없는 것으로 확인되었다.

3. Itraconazole 주사제

3. Itraconazole 주사제

itraconazole은 캡슐, 용액, 정맥주사용의 세 가지 제제로 개발되었으며 캡슐제제는 투여 후 흡수율의 차이가 많고 특히 항암치료 후 호중구감소성 발열이나 조혈모세포이식 환자에서 예방적으로 투여할 때 문제가 된다. 최근 주사제와 경구용액제가 개발되어 이런 단점이 보완되었다. 지용성 물질인 itraconazole의 용해도를 높이기 위해 hydroxyl-propyl-β-cyclodextrin(cyclodextrin)이 사용된다. Cyclodextrin은 외부가 친수성이고 내부는 소수성인 원통형의 구조를 가지고 있어 소수성의 내부공간이 지용성인 itraconazole에 결합하여 용해도를 높인다.

1) 작용기전

진균의 cytochrome P450 (CYP 450) 의존성 14α-lanosterol demethylation을 방해하여 세포막내의 ergosterol의 합성을 억제한다. 결국 lanosterol과 14 α-methyl sterol이 세포내에 축적되고 ergosterol의 미형성으로 진균 세포막의 투과성 이상이 발생한다.

2) 항진균범위

항진균범위는 fluconazole 보다 넓으며 *Candida spp.*와 *Cryptococcus neoformans*와 같은 yeast 뿐만 아니라 *Aspergillus spp.*와 *Sporothrix schenckii*와 같은 mold에도 효과적이다. Fluconazole 내성인 *Candida*에도 대부분(약 70%) 감수성이다.

3) 약동력학

지용성이고 경구 흡수율이 fluconazole보다 낮으며 위산도가 낮거나 음식과 섭취하면 흡수율을 높일 수 있다. 용액제제는 캡슐에 비해 경구 흡수율이 높고 공복시 흡수가 잘된다. 흡수된 약물의 99.8%가 혈액내 세포와 혈장단백에 결합한다. 용적분포(volume of distribution)가 크고 혈청농도보다 조직내 농도가 중요하다²³. 피부, 손톱, 발톱, 폐와 여성생식기관과 같이 진균감염의 호발부위에 조직농도가 높고 신장, 간, 뼈, 위, 비장과 근육 등

에 축적된다. 주로 간에서 대사되며 주요 대사산물인 hydroxyl-itraconazole은 시험관내 항진균 효과가 itraconazole과 유사하다. 신부전 환자에서 경구용 itraconazole의 용량은 줄일 필요가 없으나 정맥주사용 itraconazole은 cyclodextrin이 축적되므로 가능하면 정맥주사제를 피한다.

200 mg를 하루에 두번 이틀간 주사하면 250~500 µg/L의 항정상상태(steady-state) 혈중농도를 유지할 수 있다. 12시간마다 200 mg 로 4번 투여 후 유지용량으로 24시간마다 200 mg 로 투여하는 것을 권장한다.

4) 약물상호작용

진균 CYP3A 효소군의 억제제로서 사람에서도 강도는 약하지만 비슷한 작용을 가진다. 같이 투여하는 경우에 cyclosporin의 혈중 농도를 증가시키므로 주의하여야 하며 protease inhibitor와 병용 투여할 때에는 두 약물 모두를 감량하여야 한다. Terfenadine과 cisapride와 같이 투여하면 심실성 부정맥을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

5) 부작용

정맥주사 투여 시 약 5%의 환자에서 오심, 구토, 두통, 피부발진, 간기능 이상 등이 발생할 수 있고 드물게 족부부종, 저칼륨혈증, 고혈압이 나타난다²⁴.

6) 임상적 이용

Febrile neutropenic patients의 경험적 항진균 효과를 보면 amphotericin B에 비해 우수한 치료효과(48%와 38%)와 낮은 부작용 발생율을 나타냈으며 liposomal amphotericin B와는 비교해서 보다 경제적이다²⁵. 그러나 앞으로 liposomal amphotericin B와 직접 비교한 연구가 필요하다.

골수이식 환자의 예방적 투여연구에서 fluconazole 주사와 경구투여에 비해 itraconazole 주사와 경구 투여가 침습성 진균감염의 발생빈도가 낮았으나(각각 25%, 9%) 양군간의 전체 사망률은 유사했으며 소화기계 부작용은 itraconazole 군에서 높았다(각각 9%, 24%)²⁶.

HIV 감염 환자에서 oropharyngeal candidiasis에 fluconazole과 유사한 치료 효과와 부작용 빈도를 보이거나 주로 경구투여제의 경우이고 주사용 제제

에 대한 연구는 없다.

4. Liposomal nystatin

Polyene계 항진균제 중 가장 먼저 개발되었지만 전신적 사용은 하지 못했다. 1980년대 말 nystatin을 liposome에 encapsulation시켜 독성을 줄이고 생체내 항진균효과를 개선시켰다. 최근 연구에서 면역능이 정상인 환자와 호중구감소증 환자에서 파종성 칸디다증과 침습성 *A. fumigatus* 감염에 효과적이었다. 동물실험에서 전신 칸디다증과 파종성 아스페질루스증에 free nystatin은 효과가 없었지만 liposomal nystatin은 독성이 없고 생존율이 개선되었다. 혈액종양 및 불응성 호중구 감소성 발열 환자를 대상으로 한 1상 실험에서 신독성을 보이지 않았으며 37%가 치료에 반응을 보였다. 현재 임상시험이 진행 중이다.

참 고 문 헌

1. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. J Antimicrob Chemother 1999;44:151-162
2. Cornely OA, Ullmann AJ, Carthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. Blood 2003;101:3365-3372
3. Arathoon EG. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. Curr Opin Infect Dis 2001;14:685-691
4. 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;26:1383-1396
5. Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3018-3021
6. 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;43:169-171
7. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998; 36:198-202
 8. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 2546-2553
 9. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11:409-429
 10. 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;346:225-234
 11. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:563-571
 12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415
 13. Torre-Cisneros J, Gonzalez-Ruiz A, Hodges MR, et al. Voriconazole for the treatment of *S. apiospermum* and *S. prolificans* infection [abstract 305]. In: Program and abstracts of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans). 2000
 14. 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;33:1447-1454
 15. 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;346:225-234
 16. Friese G, Discher T, Fussle R, et al. Development ofazole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated Cryptococcal disease. *AIDS* 2001;15:1344-2345
 17. Bachmann SP, VanderWalle K, Ramage G, et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3591-3596
 18. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 1773-1780
 19. Ariskan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 327-330
 20. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Caspofungin vs. amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non-neutropenic patients: a multi-centre, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029
 21. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:451-457
 22. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113:294-299
 23. Heykants J, Van Peer A, Van de Vilde V, et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses* 1989;32 Suppl 1:67-87
 24. Zhou H, Goldman M, Wu J, et al. A pharmacokinetic study of intravenous itraconazole followed by oral administration of itraconazole capsules in

- patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Clin Pharmacol* 1998;38:593-602
25. Boogaerts M, Garber G, Winston D, et al. Itraconazole compared with amphotericin B as empirical therapy for persistent fever of unknown origin in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1999;23 suppl 1:S111
26. Winston DJ, Mariarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2003;138:705-713
-