

## 한국인의 임상분리 아스페르길루스 균주에 대한 보리코나졸의 생체외 감수성

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실, 내과학교실\* 및 일반외과학교실\*\*

신종희 · 박미라 · 송정원 · 신동현\* · 정숙인\* · 박영규\*\*  
신명근 · 조 덕 · 기승정 · 서순팔 · 양동욱

=Abstract=

### In-Vitro Susceptibilities of Voriconazole Against Korean Clinical *Aspergillus* Isolates

Jong Hee Shin, Mira Park, Jung Won Song, Dong Hyeon Shin\*, Sook In Jung\*,  
Young Kyu Park\*\*, Myung Gun Shin, Duck Cho, Seong Jung Kee,  
Soon Pal Suh and Dong Wook Ryang

Departments of Laboratory Medicine, \*Internal Medicine and \*\*General Surgery,  
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

**Background:** Voriconazole is a potent new triazole antifungal agent expected to be particularly useful for the treatment of invasive aspergillosis. However, in vitro susceptibility of voriconazole for clinical strains of *Aspergillus* species isolated in Korea has not been fully surveyed.

**Objective:** We determined minimum inhibitory concentrations (MICs) of voriconazole for clinical *Aspergillus* isolates.

**Methods:** A total of 100 clinical isolates of *Aspergillus* species (40 *A. fumigatus*, 24 *A. flavus*, 17 *A. niger*, 17 *A. terreus* and 2 *A. nidulans*) was tested. In vitro voriconazole susceptibility testing was accomplished utilizing the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) broth microdilution method M38-A. MIC of voriconazole was determined using RPMI medium at 48 h of incubation.

**Results:** Among the 100 isolates of *Aspergillus* species tested, 98% were inhibited by  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  of voriconazole. The MICs of voriconazole ranged from 0.125 to 2  $\mu\text{g/mL}$  (geometric mean MIC, 0.52  $\mu\text{g/mL}$ ). The MIC<sub>50</sub> (MIC at which 50% of the isolates tested were inhibited) and MIC<sub>90</sub> were 0.5 and 1.0  $\mu\text{g/mL}$  for all *Aspergillus* species, respectively. The strains showing MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  were 0/40 (0%) in *A. fumigatus*, 1/24 (4%) in *A. flavus*, 1/17 (6%) in *A. niger*, 0/17 (0%) in *A. terreus*, and 0/2 (0%) in *A. nidulans*.

**Conclusion:** These data demonstrate promising in-vitro activity of voriconazole against clinical strains of *Aspergillus* species isolated from Korean patients. [**Kor J Med Mycol 2004; 9(3): 166-173**]

**Key Words:** *Aspergillus*, Voriconazole, Antifungal susceptibility test

†별책 요청 저자: 신종희, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지, 전남대학교병원 진단검사의학과  
전화: (062) 220-5342, Fax: (062) 224-2518, e-mail: shinjh@chonnam.ac.kr

## 서 론

최근 침습성 아스페르길루스증의 발생 빈도가 증가하고 있다<sup>1-5</sup>. 그 이유는 각종 악성종양의 항암 치료, 면역성 질환에 대한 면역억제치료, 장기이식 및 후천성 면역결핍증의 전파와 관련하여 면역력이 약화된 환자의 수가 급증하였기 때문이다<sup>1-5</sup>. 아스페르길루스의 포자는 건조한 환경에서도 수개월간 생존이 가능하고 공기 중에 떠다니다가 주로 호흡기를 통해 인체로 유입되는데, 손상된 피부나 수술한 상처, 각막이나 귀를 통해서도 인체에 들어올 수 있다<sup>4,5</sup>. 인체에 유입된 아스페르길루스는 면역기전이 정상인 사람에서는 알레르기나 아스페르길루스증을 일으키고 면역기능이 저하된 환자에서는 치명적인 감염을 일으킨다. 현재 아스페르길루스는 침습성 사상형 진균감염의 가장 흔한 원인균이 되고 있다<sup>6</sup>. 임상 검체에서 가장 흔히 분리되는 균종은 *Aspergillus fumigatus*이나 최근 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* 및 *Aspergillus terreus*도 분리 빈도가 증가 중이며<sup>6,7</sup>, *Aspergillus nidulans*에 의한 감염도 보고되고 있다<sup>6,8</sup>. 침습성 아스페르길루스증의 치료에는 amphotericin B가 gold standard로서 사용되어 왔는데, 전체적으로 반응율은 20~83%의 범위이며, 평균 34% 정도로 보고되고 있다<sup>9,10</sup>. 더구나 amphotericin B의 신독성은 심각한 문제로서, 최근에는 itraconazole의 치료가 권장되기도 하나 치료 성공율은 그다지 높지 않다<sup>11,12</sup>. 따라서 치료효과를 증가시키면서도 독성이 적은 새로운 약제가 요구되고 있다.

보리코나졸 (voriconazole, Pfizer, UK)은 새로운 광범위 triazole 항진균제로서 구인두 칸디다증, 침습성 아스페르길루스증과 다양한 사상형 진균에 의한 진균감염을 치료하는데 유용할 것으로 기대되고 있다<sup>13,14</sup>. 약물역동학 연구결과 보리코나졸은 경구투여 후 좋은 생체 이용률 (bioavailability)을 보이며 비교적 독성이 낮다고 한다<sup>14</sup>. 구미의 여러 기관의 연구에 의하면 보리코나졸은 칸디다와 아스페르길루스 균종에 대해 강한 생체의 활성을 갖는다고 한다<sup>15-17</sup>. 그런데 한국인의 임상 검체에서 분리된 다양한 아스페르길루스 균주에 대한 보리코나졸의 생

체의 감수성 성적은 아직 접하기 어렵다. 저자들은 한국인 임상 분리 아스페르길루스 균종을 대상으로 보리코나졸에 대한 생체의 항진균제 감수성 검사를 시행하여 국내 분리 아스페르길루스 균종의 보리코나졸에 대한 minimum inhibitory concentrations (MIC) 분포를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

대상 균주는 1996년 1월부터 2003년 6월 사이에 전남대학교병원 환자의 임상 검체로부터 분리된 아스페르길루스 100주로 하였다. 즉, *A. fumigatus* 40주, *A. flavus* 24주, *A. niger* 17주, *A. terreus* 17주 및 *A. nidulans* 2주를 대상으로 하였다. 아스페르길루스 균주의 분리는 각 검체를 Sabouroud dextrose agar (SDA) 평판 배지와 SDA 병배지에 접종한 후 각각을 30°C와 실온에 4주간 배양하여 실시하였다. 배지에 자란 아스페르길루스 균주의 집락에 대해서는 동정을 위하여 스카치 테이프법, tease mount법 혹은 슬라이드 배양법 등을 시행하였다. 아스페르길루스 균종의 동정은 배지의 육안 소견과 더불어 균을 lactophenol cotton blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰함으로써 주로 형태학적 방법으로 시행하였다<sup>6</sup>. 각 균주의 배양 검체별 분포는 호흡기 검체에서 분리된 균주가 82주 (82%)로 가장 많았고, 농에서 분리된 균주 11주 (11%) 및 기타 7주 (복막액 3주, 눈, 소변, 발가락 및 비강 조직이 각각 1주씩)이었다 (Table 1).

**Table 1.** *Aspergillus* species tested in this study

Species	Site of Isolation			
	Respiratory	Pus	Others*	Total
<i>A. fumigatus</i>	33	3	4	40
<i>A. flavus</i>	21	3	0	24
<i>A. niger</i>	16	1	0	17
<i>A. terreus</i>	11	3	3	17
<i>A. nidulans</i>	1	1	0	2
Total	82	11	7	100

\*Other sites included peritoneal fluids (n=3), eye (n=1), urine (n=1), sinus tissue (n=1) and toe (n=1).

정도관리 균주로는 *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258 및 *A. flavus* ATCC 204304를 사용하였다<sup>18</sup>.

2. 항진균제 감수성 검사

보리코나졸 (Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Kent, UK)에 대한 항진균제 감수성 검사는 broth microdilution법인 NCCLS M38-A법<sup>18</sup>에 따라 RPMI 배지를 이용하여 시행하였다. RPMI 1640 배지의 제조는 L-glutamine이 들어 있는 RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, USA) 분말 16.2 g을 MOPS (3-N-morpholinopropanesulfonic acid) 34.53 g이 들어 있는 완충액 900 mL에 녹인 다음, 10 M NaOH로 pH를 7.0으로 맞추어 1 L의 RPMI 1640 배지를 만든 후, 사용 전까지 4°C에 보관하였다. 보리코나졸은 DMSO (dimethyl sulfoxide)를 이용하여 1,600 µg/mL로 만든 원액에서 DMSO와 RPMI 배지를 이용하여 0.0625~32 µg/mL의 농도가 되도록 배수 희석하여 10개의 농도로 만들었다. 배수 희석한 보리코나졸 용액을 96 microwell plate (Nunclon, Nalge Nunc International, Roskilde, Denmark)에 1번에서 10번 well까지 각 well 당 100 µL씩 분주하였다. 또한 amphotericin B (Fungizone, Gibco BRL, USA)와 itraconazole (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium)에 대한 항진균제 감수성 검사는 약제를 dimethyl sulfoxide (DMSO)를 이용하여 희석한 후 amphotericin B는 16~0.03 µg/mL까지, itraconazole은 16~0.03 µg/mL까지 최종 농도로 조정하여 동일 NCCLS M38-A법<sup>18</sup>에 따라 시행하였다

검사에 사용할 아스페르길루스 균액의 준비는 다

음과 같이 하였다. 1주일간 35°C에서 배양한 균이 자란 potato dextrose agar (PDA) 사면 배지에 1 mL의 멸균 증류수를 붓고 멸균 나무막대로 사면을 적당히 긁었다. 혼합물에 Tween 20을 0.01 mL 첨가한 후, 무거운 파편이 가라앉도록 3~5분간 두었다. 혼합물의 상층액을 새로운 멸균된 tube로 옮겨 vortex하여 섞은 후 spectrophotometer를 이용하여 OD가 0.09~0.11 (80~82% transmittance)이 되도록 하였다. 이 균액을 다시 RPMI 배지를 이용하여 1:50으로 희석하였고, 1번에서 10번 well까지 각각 100 µL (최종 농도, 0.4~5.0 × 10<sup>4</sup> CFU/mL)씩을 분주하였다. 11번 well은 성장대조 well로서 균액 100 µL와 보리코나졸이 들어 있지 않은 RPMI 배지 100 µL를, 12번 well은 배지의 대조 well로서 2% DMSO를 함유하도록 RPMI 배지 200 µL만을 분주하였다. 균 접종이 끝난 microplate는 35°C에서 48시간 동안 배양하였다.

배양 48시간 후 성장 대조관에 균이 자랐으면 MIC 판독을 실시하였다. 검사자에 의한 오차를 방지하기 위하여 두 사람의 관찰자가 맹검으로 판정하였다. 보리코나졸을 포함한 세 가지 항진균제 MIC는 육안으로 균 성장이 없었던 최소 농도로 하였다.

결 과

정도관리 균주로서 *C. parapsilosis* ATCC 22019 (보리코나졸 MIC, 0.03~0.25 µg/mL)와 *Candida krusei* ATCC 6258 (보리코나졸 MIC, 0.12~1.0 µg/mL) 및 *A. flavus* ATCC 204304 (보리코나졸 0.5~4.0 µg/mL)를

**Table 2.** Distribution of voriconazole minimum inhibitory concentrations(MICs) for clinical isolates of *Aspergillus* species

Species (No. Isolated)	No. of Occurrence at MIC (µg/mL) of									
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>A. fumigatus</i> (40)				22	17	1				
<i>A. flavus</i> (24)				4	14	5	1			
<i>A. niger</i> (17)				6	6	4	1			
<i>A. terreus</i> (17)				1	11	5				
<i>A. nidulans</i> (2)			2							
Total (100)			2	33	48	15	2			

**Table 3.** Comparison of MICs of three antifungal agents against clinical isolates of *Aspergillus* species

Species (No. Isolates)	Antifungal Agent	MIC (µg/mL)			
		Range	G mean	50%	90%
<i>A. fumigatus</i> (40)	Voriconazole	0.25~1	0.38	0.25	0.5
	Amphotericin	0.125~1	0.18	0.5	1
	Itraconazole	0.25~1	0.73	1	1
<i>A. flavus</i> (24)	Voriconazole	0.25~2	0.63	0.5	1
	Amphotericin	0.5~2	1.68	2	2
	Itraconazole	0.25~1	0.48	0.5	1
<i>A. niger</i> (17)	Voriconazole	0.25~2	0.62	0.5	1
	Amphotericin	0.125~0.5	0.12	0.5	0.5
	Itraconazole	0.25~1	0.68	0.5	1
<i>A. terreus</i> (17)	Voriconazole	0.25~1	0.63	0.5	1
	Amphotericin	2~8	2.90	2	4
	Itraconazole	0.25~1	0.54	0.5	1
<i>A. nidulans</i> (2)	Voriconazole	0.125	0.125	ND	ND
	Amphotericin	0.5~1	0.75	ND	ND
	Itraconazole	0.25~05	0.38	ND	ND
Total (100)	Voriconazole	0.125~2	0.52	0.5	1
	Amphotericin	0.12~8	1.23	1	4
	Itraconazole	0.25~1	0.60	0.5	1

G mean, geometric mean.

ND, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> not determined because <10 isolates were isolated during the study period

사용하였는데, 이들 세 가지 균주에 대한 보리코나졸 MIC는 매 검사마다 모두 적정 범위에 속하였다.

총 100주의 아스페르길루스의 보리코나졸에 대한 48시간 배양 후의 MIC 성적은 Table 2와 3과 같다. 보리코나졸에 대한 MIC 범위는 전체적으로 0.125 µg/mL에서 2 µg/mL 사이의 범위이었고, 전체의 98% (98/100)가 1 µg/mL 이하의 농도에서 억제되었다. 전체 균주의 MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>은 0.5와 1.0 µg/mL이었다.

균종별 MIC 범위는 *A. fumigatus*와 *A. terreus*는 0.25~1 µg/mL의 범위였고 *A. flavus*와 *A. niger*는 0.5~2 µg/mL로서 균종간에 큰 차이를 보이지 않았다. *A. nidulans* 2주의 MIC는 둘 다 0.125 µg/mL이었다. MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>은 *A. fumigatus*에서는 0.25 및 0.5 µg/mL이었고, *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*에서는 0.5 및 1.0 µg/mL이었다. 전체 100주의 MIC 평균은 0.52

µg/mL이었는데, amphotericin 및 itraconazole의 MIC 평균값은 각각 1.23 µg/mL 및 0.60 µg/mL이었다. *A. fumigatus*의 보리코나졸 MIC 평균은 0.38 µg/mL로서 *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. niger*의 다른 세 가지 균종에 비할 때 가장 낮았다. *A. fumigatus*의 amphotericin 및 itraconazole MIC 평균은 각각 0.18 µg/mL 및 0.73 µg/mL이었다. *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*의 보리코나졸 MIC 평균값은 각각 0.63, 0.62 및 0.63 µg/mL이었다. 반면, amphotericin MIC 평균값은 각각 1.68, 0.12 및 2.90 µg/mL이었고 itraconazole MIC 평균값은 각각 0.48, 0.68 및 0.54 µg/mL이었다. 보리코나졸 MIC가 2 µg/mL 이상인 균주는 *A. fumigatus*, *A. terreus* 및 *A. nidulans* 중에는 한 주도 없는 반면, *A. flavus*와 *A. niger*에서 각각 1주씩만이 관찰되었다.

보리코나졸에 대한 감수성 검사의 재현성을 알

아보기 위해 무작위로 12주의 아스페르길루스 균종을 대상으로 재검을 실시하였다. 그 결과, 12주의 MIC는 모두 원래 MIC와 동일한 성적을 보여 재현성이 있음을 알 수 있었다.

## 고 찰

최근 아스페르길루스 균의 amphotericin B와 itraconazole에 대한 내성이 보고됨에 따라<sup>5,19-22</sup> 침습성 아스페르길루스증의 치료제 선택을 위해 생체의 감수성 검사의 필요성이 제기되고 있다. 임상 분리 아스페르길루스 균주에 대해 기존의 항진균제와 새로운 항진균제의 생체의 감수성을 비교하고 내성을 검출하기 위해서는 표준화된 항진균제 검사법이 필수적이다. 이러한 요구에 반응하여 NCCLS에서는 아스페르길루스와 그 외 빨리 성장하는 진균의 항진균제 감수성 검사를 위한 표준화된 broth microdilution법인 M38-A법을 개발하였다<sup>18</sup>. 사상형 진균의 항진균제 감수성 검사를 위한 NCCLS법은 재현성이 높아 임상적 시험과 항진균제 내성 감시 검사에 매우 유용함이 이미 증명되었다<sup>16,23</sup>. 본 연구에서는 NCCLS M38-A법을 적용하여 한국인의 임상 검체에서 분리된 아스페르길루스 균종에 대하여 보리코나졸에 대한 항진균제 감수성 검사를 실시하여 보았다.

세균에 비해 사상형 진균은 형태학적으로 매우 다양하므로 검사실에서 아스페르길루스를 비롯한 사상형 진균에 대한 항진균제 감수성 검사를 시행할 경우 표준화된 방법을 이용한 철저한 정도관리가 필수적이다<sup>17,18,23,24</sup>. 본 연구에서는 항진균제 감수성 검사로 NCCLS M38-A broth microdilution법을 사용하였는데, 이는 분광광도계를 사용하여 균액의 농도를 조절하게 되어있다<sup>18</sup>. 본 연구에서는 분광광도계를 이용하여 만든 최종 균액 0.01 mL을 SDA 평판 배지에 접종하여 배양함으로써 집락수의 정확도를 재확인하였다. 본 연구에서는 매 실험에 *A. flavus* ATCC 204304를 포함한 세 종의 정도관리 균주를 사용하였는데, 이 균주들의 보리코나졸 MIC가 모두 정도관리범위에 들었고, 무작위로 선택한 균주를 대상으로 실시한 실험에서도 재현성을 확인할 수 있었다.

본 성적에서 임상 검체에서 분리된 100주의 아스페르길루스 균종의 보리코나졸에 대한 MIC는 98%가 1 µg/mL 이하의 농도에서 억제되었는데, 이는 Pfaller 등<sup>24</sup>과 비슷한 성적이었다. Pfaller 등<sup>24</sup>은 376주의 아스페르길루스를 대상으로 microdilution법으로 보리코나졸 감수성 검사를 실시한 결과, 대상 균주의 98%가 MIC 1 µg/mL 이하인 반면, itraconazole MIC가 1 µg/mL 이하인 경우는 62%로서 보리코나졸은 아스페르길루스 균주에 대해 itraconazole보다 더 우수하다고 하였다. 본 성적에서 보리코나졸 MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>는 *A. fumigatus*에서는 0.25 및 0.5 µg/mL이었고, *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*에서는 0.5 및 1 µg/mL로서 전체 균주의 MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>는 0.5 및 1 µg/mL이었는데, 이는 다른 보고들<sup>16,25,26</sup>과 거의 일치하였다.

아스페르길루스 균주는 균종별로 amphotericin B MIC가 차이가 있음이 보고되었는데<sup>27</sup>, 본 연구 결과, 보리코나졸의 MIC는 균종간에 현저한 차이가 관찰되지 않았다. 본 연구의 균종별 보리코나졸 MIC 범위는 *A. fumigatus*와 *A. terreus*는 0.25~1 µg/mL의 범위였고 *A. flavus*와 *A. niger*는 0.5~2 µg/mL이었다. 다른 보고자들<sup>25,26</sup>도 유사한 MIC 범위를 보고하였는데, Espinel-Ingroff<sup>17</sup>는 다른 균종의 MIC 범위가 0.12~1 µg/mL사이인데 비해 *A. fumigatus*는 보리코나졸 MIC가 0.03~8 µg/mL 사이였다고 보고하였다. 즉, 이들은 침습성 아스페르길루스의 가장 흔한 원인균인 *A. fumigatus* 균주 중 2 µg/mL 이상인 내성 균주를 보고하였는데, 본 성적에서는 *A. fumigatus*가 가장 많은 대상 균주가 되기는 하였으나 모두 MIC 1 µg/mL 이하로서 생체 외 내성을 보이는 균주는 관찰되지 않았다. 이는 대상 균주가 분리된 환자군, 병원 및 분리 지역의 차이 등에 기인한 것이 아닌가 생각되었다. 본 성적에서 *A. fumigatus*의 보리코나졸 MIC 평균값은 0.38 µg/mL이었고 *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*의 MIC 평균값은 각각 0.63, 0.62 및 0.63 µg/mL이었다. Espinel-Ingroff<sup>28</sup>가 보고한 보리코나졸 MIC 평균값은 *A. fumigatus* (30주)에 대해서는 0.52 µg/mL로서 본 연구보다 다소 높았으나, *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*에 대해서 각각 0.66, 0.77 및 0.63 µg/mL로서 본 성적과 유사하였다.

침습성 아스페르길루스증 치료에 있어 최근 몇

몇 새로운 약제가 개발되어 치료효과에 대한 임상 연구가 진행되고 있는데, liposomal amphotericin B, 보리코나졸, posaconazole 및 caspofungin 등이 있다. Pfaller 등<sup>16</sup>은 198주의 아스페르길루스 균종을 대상으로 다양한 항진균제에 대한 감수성을 동시에 검사하여 비교하였다. 이들은 MIC 1 µg/mL 이하인 균주가 보리코나졸과 posaconazole에 대해서는 98%, ravuconazole에 대해서는 92%인 반면, amphotericin B와 itraconazole에 대해서는 각각 89% 및 72%로서 보리코나졸이 amphotericin B나 itraconazole보다 아스페르길루스 균종에 매우 우수한 항균력을 보였다고 보고하였다. 특히 *A. terreus*는 amphotericin B에 대한 높은 MIC가 보고되어 amphotericin B 내성 균종으로 생각되고 있는데<sup>16,22,27</sup>, 보리코나졸에 대해 낮은 MIC가 보고되고 있다<sup>16,22</sup>. 본 성적에서도 *A. terreus*의 보리코나졸에 대한 MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>는 0.25 및 0.5 µg/mL로서 amphotericin B에 비해 낮았다. 또한 전체 균주에 대한 평균 MIC도 amphotericin B와 itraconazole에 비해 낮았는데, 이는 보리코나졸이 *A. terreus*를 포함한 아스페르길루스 균종에 우수한 생체의 감수성을 나타냄을 보여준다.

아스페르길루스 균주의 생체의 항진균제 감수성 검사와 임상적 치료결과와의 관계에 대해서는 연구가 진행중이다<sup>12,21,22,29</sup>. 최근 Lass Flori 등<sup>21</sup>은 아스페르길루스 균종의 생체의 amphotericin B에 대한 감수성 성적과 임상적 결과와의 관계에 유의한 관계가 있음을 보고하였다. 그들은 침습성 아스페르길루스증 환자에서 amphotericin B MIC 2 µg/mL 이하인 균이 분리된 6명 환자는 amphotericin B 치료 후 모두 생존한 반면, MIC 2 µg/mL 이상의 균이 분리된 23명 중 22명이 사망하였다고 하였다. 이러한 성적은 세균이나 칸디다에서처럼 아스페르길루스 균에서도 생체의 감수성 검사가 생체내 결과를 예측하는데 도움이 될 가능성을 시사한다. 따라서 최근 다양한 항진균제가 개발되고 있는 상황에 비추어, 또한 균종에 따른 항진균제 감수성의 차이 및 내성의 출현 가능성을 고려하여, 임상분리 아스페르길루스 균주에 대한 생체의 항진균제 감수성 검사는 앞으로 보다 적극적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

보리코나졸은 침습성 아스페르길루스증의 치료제로 유용하다고 알려진 새로운 triazole계 항진균제이다. 그런데, 아직까지 한국인 임상 분리 아스페르길루스 균주를 대상으로 시행한, 보리코나졸 생체의 감수성에 대한 연구는 접하기 어렵다. 저자들은 국내 환자의 임상 검체에서 분리된 아스페르길루스 균주를 대상으로 보리코나졸에 대한 생체의 감수성 검사를 실시하여 minimum inhibitory concentrations (MICs) 분포를 조사하여 보았다.

대상은 임상 검체에서 분리된 100주의 아스페르길루스 (*A. fumigatus* 40주, *A. flavus* 24주, *A. niger* 17주, *A. terreus* 17주 및 *A. nidulans* 2주)로 하였고, 보리코나졸에 대한 생체의 감수성 검사는 NCCLS M38-A 법인 broth microdilution법을 이용하였다. 각 균주의 MIC는 0.03~16 µg/mL 사이의 약제 농도에서 RPMI 배지를 이용하여 48시간 배양 후 판정하였다.

전체 100주의 보리코나졸에 대한 MIC 범위는 0.125~2 µg/mL (평균 0.52 µg/mL)이었으며, 98%가 1 µg/mL 이하의 농도에서 억제되었다. MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>은 *A. fumigatus*에서는 0.25 및 0.5 µg/mL이었고, *A. flavus*, *A. niger* 및 *A. terreus*에서는 0.5 및 1 µg/mL이었다. MIC가 2 µg/mL 이상인 균주는 *A. fumigatus*, *A. terreus* 및 *A. nidulans* 중에는 한 주도 없는 반면, *A. flavus*와 *A. niger*에서 각각 한주씩 관찰되었다. 따라서 한국인 임상분리 아스페르길루스 균주에 대한 보리코나졸의 생체의 항균력이 우수함을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. 강제명, 우준희, 류지소. 침습성 아스페르길루스증. 의진균지 2000; 7: 14-21
2. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 413-437
3. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 608-615
4. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805
5. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Inva-

- sive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-260
6. Sigler L, Verweij PE. *Aspergillus*, *Fusarium*, and other opportunistic moniliaceous fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1999: 1726-1760
  7. Park KU, Lee HS, Kim CJ, Kim EC. Fungal discitis due to *Aspergillus terreus* in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 704-707
  8. Kim M, Shin JH, Suh SP, et al. *Aspergillus nidulans* infection in a patient with chronic granulomatous disease. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 244-248
  9. White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 635-642
  10. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144
  11. Martino P. Treatment of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1994; 37 (Supple 2): 20-26
  12. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, et al. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 401-414
  13. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25: 1321-1381
  14. Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 420-432
  15. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: Report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1440-1446
  16. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: Report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1032-1037
  17. Espinel-Ingroff A, Rezusta A. E-test method for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. to the new triazoles voriconazole and posaconazole and to established antifungal agents: Comparison with NCCLS broth microdilution method. *Clin Microbiol* 2002; 40: 2101-2107
  18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard M38-A. Wayne, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002
  19. Dannaoui E, Borel E, Monier MF, et al. Acquired itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 333-340
  20. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1364-1368
  21. Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, et al. In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 497-502
  22. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2343-2345
  23. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Chaturvedi V, et al. Optimal susceptibility testing conditions for detection of azole resistance in *Aspergillus* spp.: NCCLS collaborative evaluation. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1828-1835

24. Pfaller JB, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. In vitro susceptibility testing of *Aspergillus* spp.: Comparison of Etest and reference microdilution methods for determining voriconazole and itraconazole MICs. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1126-1129
25. Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 741-745
26. Maesaki S, Iwakawa J, Higashiyama et al. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Infect Chemother* 2000; 6: 101-103
27. 신중희, 홍원표, 신동현 등. 임상검체에서 분리된 *Aspergillus* Species의 Amphotericin B에 대한 생체의 감수성. *대한화학요법학회지* 2001; 19: 33-42
28. Espinel-Ingroff A. In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 954-958
29. 신중희. 항진균제 감수성 검사와 임상적 응용. *대한화학요법학회지* 1998; 16: 291-298