

국내 혈액질환 환자에서 침습성 아스페르길루스증의 구제치료로서 Voriconazole의 효과와 안전성

권재철 · 김시현 · 최수미 · 최재기 · 이동건 · 박선희 · 최정현 · 유진홍 · 신완식
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Efficacy and Safety Profile of Voriconazole as Salvage Therapy for Invasive Aspergillosis with Hematologic Diseases in Korea

Jae-Cheol Kwon, Si-Hyun Kim, Su-Mi Choi, Jae Ki Choi,
Dong-Gun Lee, Sun Hee Park, Jung-Hyun Choi,
Jin-Hong Yoo and Wan-Shik Shin

Division of Infectious Diseases, Department of Internal
Medicine, College of Medicine, The Catholic University
of Korea, Seoul, Korea

Background: Invasive aspergillosis (IA) is associated with significant morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. We investigated the efficacy and safety of voriconazole (VCZ) when used as salvage therapy for IA in Korean adults with hematologic malignancies who had not responded to prior antifungal therapy.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed data, collected from January 2007 to October 2008, from patients with proven or probable cases of IA. All were probable IA cases, except for one proven case. All cases were refractory or intolerant to antifungal therapy prior to administration of VCZ. Efficacy and safety were assessed in patients treated with VCZ for more than 3 days and for more than one dose, respectively. A favorable response [complete (CR) or partial (PR)] was defined by significant improvement of all clinical symptoms, signs, and radiologic abnormalities.

Results: Fifty patients who met the inclusion criteria were enrolled. There were 27 male and 23 female patients with mean age of 44.4 years (range, 15-65 years). Underlying diseases were acute leukemia (35 cases), chronic myelogenous leukemia (4 cases), myelodysplastic syndrome (3 cases), lymphoma (3 cases) and other hematologic diseases (5 cases). Twenty-two patients had received chemotherapy and 13 patients had undergone hematopoietic stem cell transplantation. The lung was the main infection site (94%) followed by the sinus (6%). Amphotericin B deoxycholate alone was the most frequent previous antifungal therapy. The mean duration of antifungal therapy prior to VCZ therapy was 13.9±8.8 days (2-44 days). The median duration of VCZ therapy was 19 days (interquartile range, 49 days). Sixteen patients (32.0%) showed favorable responses (CR:PR=8:8) at the end of VCZ therapy. The numbers of patients with stable disease, progression and death were, 6 (12%), 6 (12%) and 22 (44%) respectively. Most of those with unfavorable responses had relapsed underlying malignancies or refractory graft versus host diseases. Twelve patients developed drug-related adverse events but only one patient stopped VCZ treatment prematurely.

Conclusions: VCZ demonstrated an acceptable level of toxicity in patients with hematologic malignancies but further studies are required to prove its efficacy as salvage therapy.

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: October 12, 2009

Accepted: December 24, 2009

Corresponding Author: Dong-Gun Lee, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal
Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, #505, Banpo-dong,
Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

Key Words: Aspergillosis, Voriconazole, Salvage Therapy, Outcome, Safety

서론

아스페르길루스는 면역저하 환자에서 생명을 위협하는 감염을 일으키는 중요한 진균이다. 최근 급성 백혈병 환자, 조혈모세포 및 고형 장기 이식환자를 치료하는 센터에서 임상적으로 또는 부검에서 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis, IA)을 진단받은 환자가 증가하고 있다(1). 면역 저하환자에서 IA는 치료 실패율이 절반에 이르고, 진단 후 12주 이내에 사망할 확률이 약 30%에 이르는 치명적인 질환이다(2, 3).

Voriconazole (VCZ)은 fluconazole의 합성 유도체로서 정주와 경구투여가 가능한 2세대 triazole 계열의 광범위 항진균제로서 IA에 대해 기존의 항진균제인 amphotericin B deoxycholate (AMB)와 비교하여 초기치료제로서 우수성이 입증되어 식품의약품안전청의 승인을 받았다(4, 5). 그러나 국내에서는 보험급여 등의 이유로 IA가 의심되거나 확인되었다 하더라도 초기약제로 VCZ를 사용하지 못하고 있으며, AMB로 치료에 실패하였거나 기존 약제의 투여가 불가능한 경우에만 쓰인다. Pemán 등이 IA의 초기치료 또는 구제치료로서 VCZ의 전반적인 효과에 대한 임상연구들을 정리하여 발표한 바 있으나(6), VCZ의 구제치료에 대한 국내 임상 경험에 대한 자료는 부족하다. 본 연구에서는 국내 혈액질환 환자들에서 이상반응으로 인해 초기 항진균제를 중단하거나, 초기 항진균제에 반응이 없는 환자를 대상으로 IA의 구제치료로서 VCZ의 효과와 이상반응에 대한 임상 경험을 제시하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 방법

2007년 1월부터 2008년 10월까지 가톨릭대학교 성모병원 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원하여 항암화학요법이나 조혈모세포 이식을 시행받은 혈액질환 환자 중 IA를 확진 또는 의심하여 초기 항진균제를 5일 이상 투여하였으나 반응이 없거나, 이상반응 등으로 더 이상 투여가 불가능한 환자로 만 15세 이상인 경우를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 본 연구는 성모병원 임상시험 윤리위원회(IRB)의 심의를 통과하였다(과제번호 SCMC06MP050, SCMC06MP051). IA의 진단은 Mycology Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/MSG)에서 제정한 기준에 따라 확진(proven), 가능(probable), 추정(possible)으로 분류하고, 확진과 가능 환자만을 대상으로 하였다(7). 호중구감소증의 정의는 2002년 미국감염학회에서 발표한 호중구감소성 발열 치료지침에서 정의한 바에 따라 말초혈액의 호중구가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나, $1,000/\text{mm}^3$ 미만이면서 감소하는 추세로서 곧 $500/\text{mm}^3$ 미만으로 떨어지는 추세로 정의하였다(8). 치료군은 항암화학요법군, 조혈모세포이식군 그리고 보존적 치료군으로 구분하였다. 보존적 치료군은 이식 후 재발 또는 항암화학요법에 불응성으로 기저 질환이 관해되지 못한 채로 대증요법만 시행받는 환자들이었다. 예방목적으로 투여한 경구항진균제는 초기 항진균제에서 제외하였고, 호중구감소성 발열기간에 투여한 아스페르길루스에 효과가 있는 경험적 항진균제는 포함되었다. VCZ은 첫날 정맥으로 6 mg/kg 하루 2회 투여하고, 2일째부터는 4 mg/kg

하루 2회 투여하였으며, 입원해 있다고 하더라도 환자 상태에 따라 경구약으로 전환이 가능한 경우에는 정제 200 mg씩 하루 두 번 투여하는 것으로 전환 유지하였다. 투여기간은 호중구감소증의 회복여부와 기저질환의 중증도, 임상 증상, 방사선학적 소견, 면역저하 상태의 지속여부, 치료반응유무 등을 고려하여 치료를 담당하고 있는 감염내과 전문의가 결정하였다.

2. 임상 반응 및 안전성 평가

임상 반응 평가는 VCZ을 3일 이상 투여 받은 모든 환자를 대상으로 투여 종료 시와 치료 시작 12주 후에 판단하였으며, EORTC/MSG에서 제안한 치료반응의 정의에 근거하여 임상 증상, 방사선학적 소견, 조직검사나 배양검사 결과, 생존 여부를 종합하여 판단하였다. 평가 항목들이 모두 호전된 경우는 완전반응(complete response, CR), 의미있는 호전을 보인 경우는 부분반응(partial response, PR), 호전 소견은 없으나 진행이 멈춘 상태는 안정상태(stable disease, SD), 증상이나 방사선학적 소견이 악화된 경우는 질환의 진행(progression of disease, PD) 그리고 사망으로 구분하였고, CR과 PR을 양호한 반응(favorable response)으로 SD, PD 그리고 사망을 불량한 반응(unfavorable response)으로 분류하였다(9).

VCZ을 1회 이상 투여한 모든 환자에 대하여 약물 투여 전후의 의무기록과 각종 검사 결과를 종합하여 이상반응 여부를 조사하였으며, Naranjo 확률 척도(probability scale)를 이용하여 확정(definite), 가능(probable), 추정(possible), 불확실(doubtful)로 구분하였고, 추정 이상을 약제관련 이상반응으로 간주하였다(10).

IA에 대한 환자의 추적 관찰은 VCZ 투여 후 12주, 또는 투여 기간이 12주보다 긴 경우 투여 종료 시까지 이루어졌으며, 자료는 2009년 3월 31일까지 조사하였다. 사망 환자에서 사인은 기저질환의 재발이나 진행, 이식 후 이식편대 숙주질환이 있더라도 감염이 중복되어있는 경우 모두 감염 관련 사망으로 분류하였다.

3. 자료분석 및 통계

기술통계 분석은 SPSS 12.0(SPSS Korea (주) 테이타솔루션, 서울, 한국)를 이용하였다.

결과

1. 환자군의 특성

환자 총 50명을 효과와 이상반응 판정을 위한 분석에 포함하였다. 남자 27명, 여자 23명이었고, 평균 나이는 44.4 ± 12.6 세(15-65세)였다. 기저 질환은 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, AML) 27명, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL) 8명, 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML) 4명, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS) 3명, 림프종 3명, 다발골수종 2명, 중증 재생불량빈혈 2명, 그리고 특발성 골수섬유증 1명이었다. 치료군은 항암화학요법군 22명, 조혈모세포군 13명, 이식 후 재발 또는 항암화학요법에 불응성으로 보존적 치료만 받고 있는 환자 15명이었다. IA는 분류상 확진 1명, 가능 49명이었고, 진단 감

염 장소는 폐를 침범한 경우가 47명(94%)이었고, 부비동을 침범한 경우가 3명(6%)이었다. 8명(16%)은 가능 이상의 IA 병력이 있었고, 그 중 2명은 폐절제술을 받았다. AMB 주입관련 이상반응으로 인해 VCZ로 변경한 2명을 제외하면 모두 초기 항진균제에 반응이 없었던 경우였다. 초기 항진균제로는 42명에서 AMB, 8명에서 itraconazole 주사제를 사용하였고, 이 중 36명이 유지 항진균제로 VCZ를 투여하였다. 나머지 14명은 VCZ를 3차 항진균제로 투여하였으며, 이들은 2차 항진균제로 AMB (n=7), caspofungin (n=3), itraconazole (n=3), 그리고 ambisome (n=1)을 사용하였다. AMB 용량은 1 mg/kg로 투여하였다. VCZ 투여 전까지 초기 항진균제 투여기간은 평균 13.9 ± 8.8 일(범위,

2-44일)이었고, 3명(6%)은 30일 이상이였다(Table 1).

2. 구제치료로서 VCZ의 효과

VCZ의 투여기간은 평균 54.4일(3-508일)이었으며, 투여기간 중간값은 19일(사분위수 범위, 49일)이었고, 10명(20%)은 90일 이상 투여받았다. 12주째 사망군과 생존군에서 VCZ 총 투여기간의 평균은 각각 18.5 ± 16.2 일과 103.8 ± 114.5 일이었으며, 평가가 종료된 시점인 2009년 3월 31일 현재 2명은 VCZ를 계속 투여 중이었다. VCZ 종료한 시점에서 16명(32%)에서 양호한 반응을, 34명(68%)에서 불량한 반응을 보였으며, 투여 12주째에는 15명(30%)에서 양호한 반응을, 34명(68%)에서 불량한 반응을 보였다. 투여 종료와 12주 사이에 환자 1명은 추적할 수 없었다(Table 2). 기저 질환별로 살펴보면 급성 골수성 백혈병 37.0% (10/27), 급성 림프구성 백혈병 37.5% (3/8) 그리고 만성 골수성 백혈병의 25.0% (1/4)에서 양호한 반응을 보였다. 기저 질환이 관해되지 못한 채로 보존적 치료만 받고 있는 환자들은 다른 치료군보다 반응이 좋지 않았으며, 각 군별 치료 결과는 Table 3과 같다. VCZ 투여 후 30일 내에 20명(40%)이 사망하였고, 12주째에는 추적 손실된 한명을 분석에서 제외하고 28명(57.2%)이 사망하였다(Table 4). 12주째 사망환자 28명 중 감염관련 사망은 24명이었고 전체 감염관련 사망률은 49.0%였다. 기저질환이 관해되지 못한 채로 항암제 치료를 하지 않거나 못하고 보존적 치료만 받고 있는 군은 사망률이 다른 군보다 높았지만 통계적 유의성은 없었다(64.3% vs. 54.3%, $P=0.277$, Fig. 1). 조혈 모세포이식군에서 사망한 7명 중 4명은 중증 이식편대 숙주질환으로 인해 스테로이드나 면역억제제를 복용하고 있었다.

3. VCZ의 이상반응

약제 관련 이상반응은 추정(possible) 11명, 가능(probable) 1명으로 총 12명(24%)에서 관찰되었으며, 1명에서 VCZ관련 위막성 대장염이 발생하여 투약을 중지하였고, 약제 중단 후 증상은 호전되었다. 6명(12%)에서 간효소 수치가 상승하였으며, 4명(8%)은 일시적인 시각장애가 생겼고, 1명(2%)은 구역이 있었으나 모두 약제 중단 없이 회복되었다.

고찰

VCZ은 미국에서 IA의 치료에서 1차 치료제로 권장되고 있는 약제로서(권장등급 A-I)(5), 비열등성 비교가 아닌 우월성 비교에서 IA

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Characteristics	No. (%) of patients (n=50)
Sex	
Male	27 (54.0)
Female	23 (46.0)
Mean age±SD [range], years	44.4±12.6 [15-65]
Underlying disease	
AML	27 (54.0)
ALL	8 (16.0)
CML	4 (8.0)
MDS	3 (6.0)
Lymphoma	3 (6.0)
Others*	5 (10.0)
Treatment group	
Chemotherapy group	22 (44.0)
HSCT and Post-HSCT group	13 (26.0)
Conservative care	15 (30.0)
Classification of IA	
Proven	1 (2.0)
Probable	49 (98.0)
Site of IA	
Lung	47 (94.0)
Sinus	3 (6.0)
Response to initial antifungal therapy	
Refractoriness	48 (96.0)
Intolerance	2 (4.0)
Neutropenia at enrollment	
Neutropenic	23 (46.0)
Non-neutropenic	27 (54.0)
Duration of previous antifungal therapy	
Mean±SD (days)	13.9±8.8
>7 days	35 (70.0)
>30 days	3 (6.0)
Duration of voriconazole therapy	
Median (days)	19
IQR (days)	49
>90 days (%)	10 (20.0)

Abbreviations : SD, standard deviation; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IA, invasive aspergillosis; IQR, interquartile range

*Others (n=5) include multiple myeloma (n=2), severe aplastic anemia (n=2) and idiopathic myelofibrosis (n=1)

Table 2. Overall Efficacy of Voriconazole Therapy

Assessment	n=50 (%)	n=49 (%)
	at the end of VCZ	at 12 weeks
Favorable response	16 (32.0)	15 (30.6)
Complete response	8 (16.0)	8 (16.0)
Partial response	8 (16.3)	7 (14.3)
Unfavorable response	34 (68.0)	34 (69.4)
Stable disease	6 (12.0)	3 (6.1)
Progression	6 (12.0)	3 (6.1)
Death	22 (44.0)	28 (57.2)

Abbreviation: VCZ, voriconazole

One patient was missing after the end of VCZ therapy and before 12 weeks

Table 3. Distribution of Patients with a Favorable Response to Voriconazole Therapy at the End of Therapy

Factors	No. of patients with favorable response/ total No. of assessable patients (%)
Underlying disease	
AML	10/27 (37.0)
ALL	3/8 (37.5)
CML	1/4 (25.0)
MDS	2/3 (66.7)
Lymphoma	0/3 (0.0)
Others*	0/5 (0.0)
Treatment group	
Chemotherapy group	9/22 (40.9)
HSCT & post-HSCT group	5/13 (38.5)
Conservative care	2/15 (13.3)
Classification of IA	
Proven	0/1 (0.0)
Probable	16/49 (32.7)
Site of IA	
Lung	16/47 (34.0)
Sinus	0/3 (0.0)
Response to initial antifungal therapy	
Refractoriness	15/48 (31.3)
Intolerance	1/2 (50.0)
Neutropenia at enrollment	
Neutropenic	6/23 (26.1)
Non-neutropenic	10/27 (37.0)

Abbreviations : same as Table 1.

*Others (n=8) include multiple myeloma (n=2), severe aplastic anemia (n=2) and idiopathic myelofibrosis (n=1).

Table 4. Overall Mortality Rate According to the Treatment Group

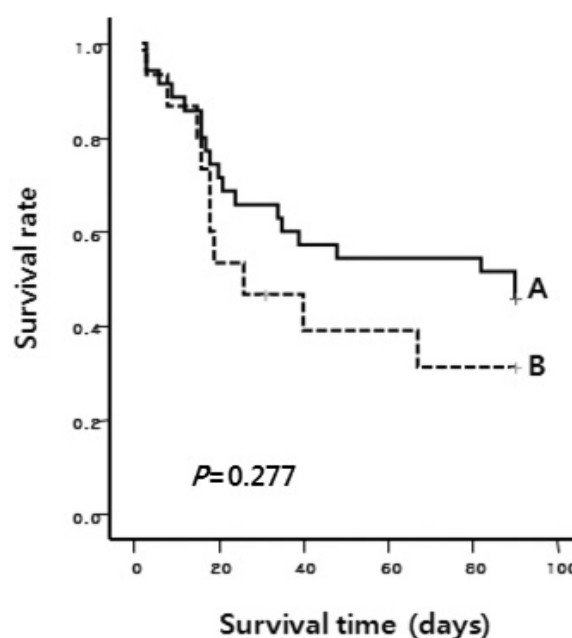
Treatment group	Mortality rate (%)	
	on 30 days	at 12 weeks
Chemotherapy	9/22 (40.9)	12/22 (54.5)
HSCT & post HSCT group	3/13 (23.1)	7/13 (53.8)
Conservative care	8/15 (53.3)	9/14 (64.3)
Total	20/50 (40.0)	28/49 (57.2)

Each cell expressed as No. of patients who died over total no. of assessable patients in each treatment group(mortality rate in each treatment group).

One patient was missing between 30 days and 12 weeks.

의 치료에 기존의 항진균제(AMB)보다 효과가 있다는 것이 증명되었다(2). 그러나 2009년 6월 현재 우리나라에서는 VCZ 주사제의 경우 AMB로 치료에 실패하였거나, 투여가 불가능한 경우로 요양급여를 한정하고 있어서, IA 환자에게 VCZ를 초기치료로 사용하기 힘든 실정이다. 연구자들은 이러한 제한적 보험 급여기준으로 인하여 VCZ를 초기치료제로 사용하지는 못하고 구제치료로서 사용하였을 때 효과와 이상반응을 평가해 보고자 하였다.

VCZ는 IA에서 기존의 항진균제와 비교하여 초기치료제로서 우수성이 입증되었고(2, 4), 구제치료로 쓰였을 때에는 40~50% 전후의 효과를 보고하고 있다(6, 11, 12). Baden 등은 가능 이상의 침습성 진균 감염 환자 45명을 대상으로 구제치료로서 VCZ의 효과를 분석하였는데, 대상 환자 중 IA 환자는 35명이었고, 그 중 19명(54.3%)이 양호한 반응을 보였으며, 혈액질환을 가졌거나 조혈모세포 이식을 받은 환자

**Figure 1.** Kaplan-Meier probability of overall survival rate after initiation of VCZ therapy according to underlying disease status. Group A includes chemotherapy, HSCT and post-HSCT groups collectively. Group B is conservative care group. One patient in group B was missing 31 days after enrollment. The *P* value was calculated by the Log-rank test.

18명 중 10명(55.6%)이 양호한 반응을 보였다(12). 또, Denning 등은 IA의 치료에서 VCZ의 효과를 초기치료에서 60명 중 35명(59%)으로 보고하였으며, 구제치료에서는 56명 중 21명(38%)으로 초기치료보다 효과가 낮았다고 보고하였다(13). 본 연구에서는 VCZ 투여 종료시에 50명 중 16명(32%)의 환자가 양호한 반응을 보였다. Baden 등의 연구에서 혈액질환을 가졌거나 조혈모세포 이식을 받은 환자는 18명으로 비교적 적은 수였고, Denning의 연구에서는 56명이 IA의 구제치료로서 VCZ를 투여 받아서 양호한 반응 비율이 본 연구와 비슷하였지만, 혈액질환이 있거나 조혈모세포이식을 받은 환자 이외에 고형장기 이식자 등 다른 환자군이 포함되어 있었다(12, 13).

IA의 구제치료로 인정받은 caspofungin이나 posaconazole도 혈액질환이 있거나 조혈모세포이식을 받은 환자에서 VCZ과 비교하여 효과의 차이를 보이지 않는다(14, 15). Dockrell이 보고하였듯이, IA의 구제치료는 아직까지 중요한 과제로 남아 있으며, IA의 예후에는 효과적이고 독성이 없는 일차약물로 조기에 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다(16).

Segal 등은 임상 시험에서 침습성 진균감염에 대한 항진균제의 치료 반응을 평가하는 기준과 최소 추적기간 등을 최근에 제시하였는데, 이들은 구제치료의 경우 연구 등록 후 최소 12주가 지나서 일차종결점을 평가해야 한다고 제안하였다(9). 본 연구에서는 VCZ 투여 종료 시점과 12주째에 VCZ의 효용성을 평가하였다.

12주째까지 사망한 환자 28명 중에서, 감염관련 사망자는 24명으로 전체 감염관련 사망률은 49.0%로 본 센터에서의 과거 연구결과와 비슷하였다(17). 통계적 차이는 없지만 보존적 치료를 받는 군에서 상대적으로 높은 사망률을 보였으며, 이들은 기저질환이 관해되지 못

함으로써 호중구감소증에 쉽게 빠지고 회복이 지연되는 IA의 고위험군에 해당된다. 지속적인 발열이 있는 호중구감소증 환자에서 침습성 진균감염의 예방치료로서 VCZ은 아직 인정되고 있지 않으며, 더 연구가 필요한 실정이다(18).

Almyroudís 등은 침습성 진균감염의 구제치료에 대한 임상연구 설계와 해석에 관련된 여러 가지 쟁점들에 관하여 논하였는데, 임상연구 설계와 관련된 흔한 문제점으로 초기 항진균제 치료에 불응성인 환자와 이상반응 등으로 더 이상 투여가 불가능한 환자를 동시에 포함시키는 것, 치료 불응성 진균감염의 정의에 대한 불일치, 다양한 환자군의 포함, 초기항진균제에 다른 감수성을 갖는 다양한 스펙트럼의 병원체를 포함시키는 것을 언급하였다(19).

초기 항진균제로 본 연구에서는 42명(84%)에서 AMB, 8명에서 itraconazole 주사제를 사용하였으며, 외국의 연구에서도 구제치료 전에 주로 AMB를 사용하여 치료하였다(12, 13). VCZ 구제요법 이전에 초기 항진균제의 평균사용기간은 13.9일이었다. 국내 논문에서는 강 등이 IA 환자를 AMB로 치료하였을 때 혈액암 환자에서 3개월 사망률을 33.3% (4/12)로 보고한 바 있으나(20), 구제치료로서 VCZ의 효과에 대해 발표된 적은 없다. 본 연구에서 구제치료 전에 쓰인 초기항진균제가 주로 AMB이고, IA의 초기치료제로서 AMB와 비교하여 VCZ의 우월한 효과가 입증되었기 때문에, IA가 있는 혈액질환 환자들에게 구제치료가 아닌 초기치료로서 AMB가 아닌 VCZ을 사용하였다면 본 연구결과보다는 더 좋은 효과를 보여주었을 것으로 생각한다.

또한, 기저 질환이 관해되지 못한 채로 보존적 치료만 받고 있는 환자들과 조혈모세포 이식을 받은 이후 이식편대 숙주질환이 있는 경우에 반응이 좋지 않았던 점을 볼 때, 기저 질환의 관해 여부와 이식 후 이식편대 숙주병 예방을 위한 면역 억제제의 사용이 영향을 주었을 것으로 보인다. Choi 등이 발표한 본 센터에서의 다른 연구와 Nivoix 등의 연구에서도 기저질환의 관해 여부와 면역 억제제의 사용을 의미있는 예후 인자로 보고하고 있다(17, 21).

VCZ에 대한 환자의 이상반응으로 시각장애와 간기능 검사의 이상 그리고 피부반응이 가장 흔하며, 그 밖에 구역, 구토, 두통, 빈맥, 고혈압, 설사 등이 나타날 수 있다(6, 22). 본 연구에서는 간효소 수치의 상승이 6명(12%), 시각장애가 4명(8%), 구역이 1명(2%) 나타났으나 약물 중단없이 회복되었고, 드문 이상반응으로 VCZ 연관 위막성 대장염이 나타나서 1명의 환자가 VCZ을 중단하였고, Naranjo 확률척도 점수가 6점으로 가능한(probable) 것으로 분류되었다. 의무기록을 후향적으로 조사하여 이상반응을 분석하였기 때문에 피부발진같은 이상반응은 실제로 발생했다라도 의무기록에 빠져 있는 경우가 있었을 것으로 생각되지만, 약제를 중단할 정도로 심한 이상반응은 아니었을 것으로 추정된다. 다른 연구에서도 이상반응 분석에서 이런 제한점을 발견할 수 있다(12). 최근 이상반응과 VCZ의 혈청 농도와 연관되어 있다는 보고가 있으며(23, 24), 연구자들도 이에 대한 연구를 진행하고 있다.

또, VCZ이 cytochrome P450에 의해 대사되기 때문에 면역억제 약물과 상호작용의 가능성이 있지만 이에 대한 분석이 이루어지지 않았으며, 결과에 영향을 미치는 예후인자 분석을 하지 않았다. 그 밖에 후향적인 의무기록 조사는 일반적으로 연구목적이 아닌 임상목적으로 기록된 과거자료를 바탕으로 연구를 수행한 것이어서 자료가 불완전하고 중요한 내용이 기록되어 있지 않을 수 있으며, 약물의 효과관정이나 이상

반응의 분석시 연구자마다 의견이 일치하지 않을 수 있다(25, 26).

결론적으로, IA의 구제치료로서 VCZ은 이상반응 면에서는 비교적 안전하게 사용이 가능하지만, 효과에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 혈액질환 환자나 조혈모세포이식환자에서 초기치료에 반응하지 않는 IA의 예후가 좋지 않음을 고려한다면, 이런 환자에서 IA의 일차 치료제로서 권장되고 있는 VCZ의 일차치료효과에 대한 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67:1567-601.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.
- Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs* 2007;67:269-98.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
- Pemán J, Salavert M, Cantón E, Jarque I, Romá E, Zaragoza R, Viudes A, Gobernado M. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:129-58.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal

- Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
 9. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg BJ, Dismukes WE, De Pauw BE. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47:674-83.
 10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
 11. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-31.
 12. Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C, DeVecchio A, Doran M, Rubin RH. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation* 2003;76:1632-7.
 13. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
 14. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
 15. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2-12.
 16. Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61 Suppl 1:i41-4.
 17. Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Min WS, Shin WS, Kim CC. Efficacy and safety profile of caspofungin as a salvage therapy for invasive fungal infections in Korean patients with hematologic diseases. *Infect Chemother* 2005;37:247-54.
 18. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Rebol A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Eng J Med* 2002;346:225-34.
 19. Almyroudis NG, Kontoyiannis DP, Sepkowitz KA, DePauw BE, Walsh TJ, Segal BH. Issues related to the design and interpretation of clinical trials of salvage therapy for invasive mold infection. *Clin Infect Dis* 2006;43:1449-55.
 20. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Choe KW. Clinical manifestations and treatment outcome of invasive aspergillosis. *Korean J Infect Dis* 2002;34:160-6.
 21. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176-84.
 22. Muijsers RB, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole: in the treatment of invasive aspergillosis. *Drugs* 2002;62:2655-64.
 23. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
 24. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:1241-4.
 25. Connelly LM. Retrospective chart reviews. *Medsurg Nurs* 2008;17:322-3.
 26. Localio AR, Weaver SL, Landis JR, Lawthers AG, Brenhan TA, Hebert L, Sharp TJ. Identifying adverse events caused by medical care: Degree of physician agreement in a retrospective chart review. *Ann Intern Med* 1996;125:457-64.