

다제내성 그람양성균 감염증의 항생제 치료

고려대학교 의과대학 내과학교실

송준영 · 김우주

서 론

1990년대 이후 세계적으로 카테터 또는 인공기구의 사용 및 침습적 시술이 늘면서 그람양성균에 의한 심각한 감염이 증가하고 있으며, 이들 균주들은 기존 항생제에 대해 내성을 보이는 경우가 많아 치료가 점차 어려워지고 있다. 미국의 경우 원내 중증 혈류 감염 원인균의 60%를 그람양성균이 차지하고 있으며, coagulase 음성 포도알균(31.9%), 황색포도알균(15.7%)과 장구균(11.1%)이 대부분을 차지한다.¹⁾ 2003년 국내 병원에서 분리된 주요 세균의 내성율을 살펴보면, 황색포도알균의 67%(중환자실 분리주의 86%)에서 메티실린 내성, 장구균(*Enterococcus faecium*)의 20%에서 vancomycin 내성을 보이고 있으며,²⁾ 지역사회의 경우도 폐렴의 가장 흔한 원인균인 폐렴알균의 페니실린 내성율(65-70%)이 꾸준히 증가하고 있다.²⁾ 더욱이 미국에서는 2000년대에 들어 지역사회 MRSA (methicillin-resistant *S. aureus* : 메티실린 내성 황색포도알균) 감염증의 보고가 눈에 띄게 증가하고 있어, 다제 내성 그람양성균 감염의 치료에 어려움을 더하고 있다.

본 강의에서는 MRSA, vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, VRE) 및 페니실린 내성 폐렴알균 각각의 역학적 특징, 내성기전에 대해서 알아보고 증례를 통해 적절한 항생제 치료법을 고찰해 보고자 한다.

메티실린 내성 황색포도알균(MRSA)

1. 역학

황색포도알균은 지역사회 뿐만 아니라 원내 감염의 가장 중요한 원인균으로 피부 및 연조직 감염, 폐렴, 균혈증 등을 흔히 일으킨다. 1960년 황색포도알균이 분비하는 베타락탐 분해효소에 안정적인 메티실린(methicillin)

이 개발되었지만, 곧이어 1961년 영국에서 처음으로 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 출현하였으며, 1980년대 들어서는 MRSA가 원내에 만연하게 되었다.³⁾ 황색포도알균의 메티실린 내성율은 지역에 따라서 다양한데, 미국(>50%), 대만(77%), 호주 (30%) 및 남서부 유럽국가들(>40%)은 높은 내성율을 보이는 반면 북유럽 국가들에서는 1% 미만으로 낮게 보고되고 있다.⁴⁾ 우리나라에서는 1970년대에 3-27%, 1980년대에 11-33% 정도였으며 꾸준히 증가하여 2004년 조사에 따르면 국내 12개 3차 병원에서 분리된 황색포도알균 가운데 MRSA가 67%를 차지하였다.²⁾ 이와 같이 MRSA는 전세계적으로 원내 감염의 중요한 문제점으로 대두되고 있으며, MRSA 감염의 치료를 위해 vancomycin 사용이 꾸준히 증가하였다. 그 결과, 1996년 vancomycin에 감수성이 저하된 황색포도알균(VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*)가 일본에서 Hiramatsu 등에 의해서 보고되었고, 2002년부터 vancomycin 고도내성 황색포도알균(VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*)이 미국 Michigan, Pennsylvania 및 New York 등지에서 6예가 보고되었다.^{4,5)}

기존에 보고된 MRSA의 위험인자로는 최근 1년 이내에 입원 혹은 수술을 받거나 장기 요양소에 거주한 경우, 투석을 받고 있는 경우, 과거에 MRSA가 분리된 적이 있는 경우, 중심정맥관 또는 위조루 등의 의료기구를 갖고 있는 경우, 욕창이 있는 경우 등이다.⁶⁾ MRSA의 집락화 후에 보균 지속기간에 관한 연구에 따르면, 대개 8.5개월 정도의 기간이 경과 후 음전되며 24-30개월에 걸쳐 80% 이상에서 음전되는 것으로 보고되고 있다.⁷⁾ 한편, 과거에는 MRSA 감염의 대부분은 병원에서 발생하였지만, 최근에는 기존의 MRSA 획득 위험인자가 없는 사람에서 발생하는 CA-MRSA 감염증에 대한 보고가 미국 등지에서 증가하고 있어 MRSA의 지역사회 확산에 대한 우려와 함께 관심이 증가하고 있다.

1) 지역사회관련 메티실린 내성 황색포도알균 (Community-associated MRSA, CA-MRSA)

CA-MRSA의 정의에 대해서는 논란이 있지만 미국 CDC에서는 원내 MRSA 획득과 관련된 기존의 위험인자가 없으면서 외래 또는 입원 48시간 이내에 채취한 검체에서 MRSA가 분리된 경우로 정의하고 있다.⁸⁾ CA-MRSA는 1980년 미국 Michigan의 마약 중독자에서 처음 보고되었는데, 1997년부터 1999년 사이에 미국 Minnesota와 North Dakota에서 건강한 4명의 어린이가 중증 패혈증으로 사망하고, 원인균이 모두 MRSA라는 사실이 알려지면서 CA-MRSA에 대한 관심이 높아지기 시작했다.^{4,9)} CA-MRSA는 특정 인종(유색인종 특히, Alaska, Minnesota 및 Washington 지역의 인디언계 미국인과 아프리카계 미국인), 남성 동성애자, 탁아소의 어린이, 군대, 운동선수, 교도소 수감자, HIV 감염자 등에서 발생이 보고된 바 있다.¹⁰⁻¹³⁾

2003년에 발표된 CA-MRSA의 유행률 및 위험인자에 관한 메타분석에 따르면 후향적 연구 27개를 종합 분석했을 때 임상 분리 MRSA의 30%가 CA-MRSA였으며, 전향적으로 시행된 5개 연구에서는 37.3%를 차지하였다.¹⁴⁾ 이 중에서 86%는 기존의 MRSA 위험인자를 갖고 있었으며, 반면에 지역사회 일반 인구에서의 비강 내 MRSA 보균율은 1.3% (0.2-7.4%)로 상대적으로 낮게 보고되어 CA-MRSA와 원내 MRSA의 연관 가능성을 시사하였다. 하지만 메타분석에 포함된 연구들의 CA-MRSA 정의가 4가지 범주로 일정하지 않았고, 연구에 따라 결과에 상당한 차이를 보이고 있었다. 따라서, CA-MRSA의 아형 분류 또는 의료관련(healthcare-associated) MRSA와의 명확한 구분이 필요한 실정이다. CA-MRSA의 발생은 2가지 기전으로 설명이 가능한데, 원내 MRSA의 지역사회 전파와 지역사회 MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*)의 자생적인 메티실린 내성 유전자 획득 가능성 모두를 생각해 볼 수 있겠다.

국내 일반 인구에서 MRSA 보균율은 2000년 1.5%, 2001년 3.5%, 2002년 2.5%였으며, 2003년도에는 경상남도 창원 지역 어린이 40여명에서 CA-MRSA에 의한 포도알균화상피부증후군 (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)이 발생하였고 이들 환자의 비강에서 MRSA가 분리되었다.¹⁵⁾

원내 MRSA 감염은 카테터 관련 감염, 혈류감염, 창상감염, 폐렴 및 요로감염을 일으키는데 비하여, CA-MRSA

는 원내 분리주에서는 발견되지 않는 19가지의 병독성 유전자를 갖고 있는 것으로 밝혀졌는데, 여기에는 enterotoxins B/C (SEA/SEB), Panton-Valentine Leukocidin (PVL)과 같은 leukotoxin에 대한 유전자가 있어 농양, 모낭염, 농가진 등의 피부 및 연조직 감염을 주로 일으키고, 치명적인 괴사성 근막염이나 폐렴을 일으키기도 하는 것으로 보고되고 있다 (PVL은 호중구와 탐식세포의 세포벽을 파괴하나 적혈구에 대한 용혈작용은 없는 것이 특징이다).¹⁵⁾ 특히 PVL은 원내 분리주의 5% 미만에서 발견되는 것에 비해 CA-MRSA의 대부분에서 발견되는 것으로 알려져 있다.

2) Vancomycin 감수성 저하 MRSA

Vancomycin에 대한 감수성의 정도에 따라서 hetero-VISA (MIC $\leq 4 \mu\text{g/L}$ 이지만 population analysis에서 일부 클론의 MIC $\geq 8 \mu\text{g/L}$ 인 경우), VISA (MIC가 8-16 $\mu\text{g/L}$), 그리고 VRSA (MIC가 $\geq 32 \mu\text{g/L}$)로 분류할 수 있다. VISA 감염은 1996년 첫 출현 이후 유럽, 미국, 아시아 등에서 100례 이상이 보고되었으며, VRSA는 미국에서 2006년 초까지 6례의 보고가 있었다.⁴⁾ Hetero-VISA의 경우는 Hiramatsu 등의 초기 보고에서는 대학병원에서 MRSA의 9.3% (5-26%)를 차지한다고 하였지만 이후 다른 연구에서는 실제 일본에서 드물다는 상반된 보고도 있었다.⁵⁾ 2003년 국내에서도 전국적인 감시조사를 통해 확인했을 때 hetero-VISA는 없었으며, 2004년 아시아 12개국의 MRSA 분리주를 대상으로 한 연구에서는 1,357주 가운데 4.3%가 hetero-VISA였으나, VISA나 VRSA는 발견되지 않았다.¹⁶⁾

Vancomycin에 대한 감수성 저하 MRSA의 위험인자로 베타락탐 또는 vancomycin의 반복적인 사용, 고령, 당뇨병, 만성 신부전, 정형외과 기구(orthopedic device) 감염 등이 알려져 있다(표 1).¹⁷⁾

2. 내성기전

1) 페니실린 내성

β -lactamase를 생성하여 페니실린을 가수분해시킴으로써 내성을 나타낸다. 황색포도알균 임상 분리주의 90% 이상이 penicillinase를 생산한다. 황포도알균 페니실린이나 세팔로스포린 등은 포도알균의 penicillinase에 안정적인 화학구조를 지니고 있다. 포도알균의

Table 1. VISA 또는 VRSA 감염의 위험인자

위험인자
Glycopeptide 항생제(vancomycin, teicoplanin) 사용
- 광범위 사용
- 감염 조직 내 낮은 농도
- vancomycin 치료 실패
기저질환
- 당뇨병
- 면역저하
- 악성 종양
- 만성 신부전
- 8주 이내의 수술력
고농도 세균 감염
- 심내막염
- 농양
- 정형외과 기구(orthopedic device) 감염
기타
- 고령
- 비만
- 장기 요양소 거주

penicillinase는 clavulanic acid, tazobactam, sulbactam 등 β -lactamase inhibitor로 억제된다.

2) 메티실린 내성

메티실린에 대한 내성은 변형 penicillin-binding protein (PBP)인 PBP2a와 연관되어 있다. PBP는 세균 세포벽 구조물인 peptidoglycan을 합성하는 마지막 단계에 작용하는 효소이다. 황색포도알균은 5가지 PBP (PBP1, PBP2, PBP3, PBP3', PBP4)를 보유하고 있는데, MRSA의 경우는 정상 PBP들에 비해서 β -lactam 항균제에 대한 친화력이 떨어지는 PBP2a가 추가로 존재한다.

PBP2a는 *mecA*라는 염색체 유전자에 의해 만들어지며 이와 같은 내성유전자를 포함하여 메티실린 내성을 전파하는 mobile element를 Staphylococcal cassette chromosome

(SCC) *mec*이라 한다(그림 1). SCC*mec* type은 *ccr* (recombinase gene)과 *mec*(methicillin-resistance gene) 복합체의 조합에 따라서 I형부터 V형까지 밝혀져 있으며, 일반적으로 원내 MRSA 균주의 경우는 II형이 가장 흔한 반면 CA-MRSA 균주는 베타락탐 이외에 다른 계열 항생제에 내성을 매개하는 유전자가 포함되어 있지 않은 IV형 갖고 있는 것이 특징이다.^{18, 19)} 이러한 SCC*mec* IV형은 다른 SCC*mec* 형에 비해서 크기가 작고 쉽게 전달될 수 있다.

3) Vancomycin 내성

① VISA (Vancomycin-intermediate *S. aureus*)

Vancomycin에 tolerance를 보이는(감수성이 감소된) VISA의 발생 기전은 명확하지 않아, 밝혀진 내성 유전자는 없으며 세포벽의 변화에 따른 세포벽 비후에 의한 다. VISA는 전자 현미경 촬영에서 세포벽의 두께가 2배 정도 두꺼워져 있음이 관찰된다. 보상적인 PBP2의 과잉 생산이 관찰되며, PBP 생성의 결여가 보고되었다.

② VRSA (Vancomycin-resistant *S. aureus*)

Vancomycin에 대한 황색포도알균의 고내성은 VRE로부터 플라스미드를 통해 전파된 *vanA* gene에 의한 다.

3. 치료

MSSA 감염의 치료제로는 항포도알균 페니실린인 nafcillin이 1차적인 선택약제이지만, 국내 대부분의 병원에서는 1세대 cephalosporin으로 대체되고 있다. 항생제 감수성에 있어서는 별다른 차이점이 없지만 nafcillin의 경우 cefazolin과 달리 접종량 효과(inoculum effect)가 없고, 뇌수막염 환자 치료 시 blood-brain barrier (BBB) 투과율이 높다는 장점이 있다. MRSA 감염에 대한 우려 때문에 일부에서 MSSA 감염에서도 vancomycin의 사용을 선호하는 경우가 있지만, 심내막염과 같은 중증 황

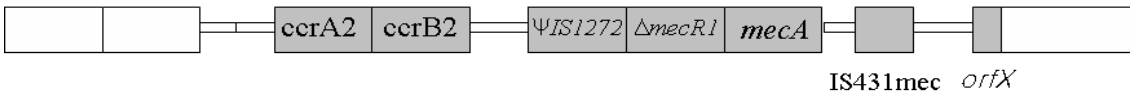


Figure 1. SCC*mec* type은 *ccr*(recombinase gene)과 *mec* (methicillin-resistance gene) 복합체의 조합에 따라서 I형부터 V형까지 분류된다. *mecA* 유전자는 PBP2a를 만들어 내고, *mecA* 유전자 상부에 위치한 *mecI*, *mecR1*는 조절 유전자로 *mecI*는 *mecA* 유전자의 발현을 억제하여 메티실린 내성을 감소시키는 역할을 하며, *mecR1*은 β -lactam 항균제에 노출되었을 때 *mecI*의 억제 작용을 감소시켜 메티실린 내성을 증가시킨다.

색포도알균 감염증에서 vancomycin으로 치료했을 때 베타락탐 항생제로 치료했을 때 보다 균혈증과 발열이 오래 지속된다고 보고된 바 있다.^{20, 21)} 또한, 감염성 골수염에 대해서도 vancomycin은 골조직내 투과도가 일정하지 않고 베타락탐 항생제나 clindamycin에 비해 낮으며, MSSA에 의한 폐렴의 경우도 vancomycin으로 치료한 경우가 베타락탐으로 치료한 경우에 비해서 사망률이 높게 보고되었다.²²⁾ 따라서, MSSA 감염증의 경우에는 nafcillin이나 cefazolin이 1차 선택약제로 사용되어야겠다. 최근에 관심이 높아지고 있는 CA-MRSA의 경우는 cefazolin 등 베타락탐 계열 항생제에 내성이지만 대부분의 다른 항생제에 감수성이 유지되는 것으로 알려져 있다. 원내 MRSA 감염증에 대해서는 vancomycin 또는 teicoplanin이 기본 치료제로 사용되고 있지만, vancomycin에 감수성이 저하된 황색포도알균의 분리가 앞으로 증가할 것으로 보이고 감염성 심내막염, 중증 폐렴 환자 등에서 임상적으로 치료 반응이 늦거나 실패하는 경우가 적지 않게 보고되고 있다. 그러면, 증례를 통해서 CA-MRSA 감염증에서의 항생제 치료와 vancomycin 감수성 저하 또는 낮은 조직 투과력 등의 문제로 치료가 어려운 MRSA 감염증의 치료에 대해서 살펴보겠다.

1) CA-MRSA 감염증의 치료

증례 1)

1형 당뇨병으로 인슐린 치료를 받고 있는 23세 남자가 고열과 화농성 봉와직염을 주소로 내원하였다. 혈액 및 피부 병변의 배양 검사 상 황색포도알균이 분리되었는데 항생제 감수성 결과는 oxacillin에 내성이었지만, vancomycin은 물론이고 clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, levofloxacin 등의 항생제에도 감수성을 보였다. 적절한 치료 방법은?

해법) 상기 환자의 경우 β -lactam 이외에 대부분의 항생제에 감수성을 보이는 CA-MRSA 감염증으로 oxacillin 내성이라고 해서 균이 vancomycin이나 teicoplanin을 치료제로 사용할 필요가 없으며, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, levofloxacin 등을 질환의 중증도에 따라서 단독 또는 병합투여할 수 있다. 그러면, CA-MRSA 감염증 치료 시 선택할 수 있는 항생제에 대하여 고찰해본다.

① Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)

TMP-SMX는 경구 흡수율이 우수하고 황색포도알균에 살균력이 있으며, CA-MRSA에 내성이 드물다는 장점이 있다. CA-MRSA 균혈증 및 심내막염 환자에서 하루 10 mg/kg (double strength 2 tablet 하루 2회) 용량으로 치료할 수 있다. 하지만, TMP-SMX는 *Streptococcus pyogenes*에 대부분 내성을 보이므로 피부 및 연부직 감염 환자에서 균이 동정되기 이전에 경험적 치료 목적으로는 사용을 피해야 한다. 장기간 고용량 사용 시 피부 발진, 골수 억제, 전해질 이상 등의 부작용이 생길 수 있다.

② Fluoroquinolone

Fluoroquinolone의 CA-MRSA에 대한 감수성은 지역에 따라서 상당한 차이가 있어서 19-80%로 다양하다.⁸⁾ 단독으로 사용 시 내성 발생의 우려가 있지만, moxifloxacin이나 gatifloxacin과 같이 최근에 개발된 약제들은 황색포도알균에 대한 MIC가 매우 낮고 내성 발생의 가능성도 적을 것으로 생각되고 있다. Rifampin과 병합 투여 시 효과적이라는 보고가 있다.²³⁾

③ Rifampin

거의 모든 CA-MRSA 균주가 rifampin에 감수성이 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 휴지기의 황색포도알균에 항균력이 있어서 세포 내의 균을 제거하는데 효과적이다. 많은 임상 의사들이 rifampin을 황색포도알균에 의한 중증 감염에 병합치료제로 사용하곤 하는데, 최근의 연구에 의하면 vancomycin과 함께 투여 시 상승효과가 없으며 오히려 길항작용으로 효과가 감소한다는 보고가 있었다.²⁴⁾ 감염성 심내막염에서도 vancomycin과의 병합 치료의 이득이 증명되지 못했다.

④ Clindamycin

Clindamycin은 대부분의 CA-MRSA에 감수성이 있을 뿐 아니라 독소를 억제하는 능력이 있어 관심이 증가하고 있지만, CA-MRSA가 생성하는 PVL을 효과적으로 억제하는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. Clindamycin은 경구 흡수율 및 조직 투과도가 좋으며, TMP-SMX와 달리 β -hemolytic streptococci에도 효과적이므로 피부 및 연부직 감염증에 경험적 항생제로 사용할 수 있다. CA-MRSA 감염증을 clindamycin으로 치료할 때는 유도형 내성이 문제가 될 수 있으므로 염두에 두어야 한다. 일반적인 항생제 감수성 검사 상 clindamycin에 감수성을 보이더라도 erythromycin에 내성을 보이는 경우는 유도형 내성이 있는 균주(MLSb형) 치료 도중에 내성

이 발현되어 부적절한 치료 결과로 이어질 수 있다. 최근에는 D-test를 통하여 간편히 유도형 내성에 대한 감별이 가능하며, erythromycin에 저도 내성을 보이지만 D-test 음성인 CA-MRSA 감염증의 경우는 clindamycin이 효과적일 것으로 생각된다.²⁵⁾

⑤ Tetracycline

최근의 연구에 의하면, 지역적인 차이는 있지만 CA-MRSA의 88%에서 tetracycline에 감수성을 보였으며 전체 CA-MRSA 감염증의 83%, CA-MRSA에 의한 연부직 감염증의 93%에서 치료 성공률을 보였다.^{8, 26)}

Tetracycline에 비해서 doxycycline이 황색포도알균에 대한 항균력과 경구 흡수율이 좋은 장점이 있다.

2) Vancomycin 감수성 저하 MRSA 감염증의 치료 중례 2)

교통사고로 발생한 뇌출혈로 수술 후 중환자실에서 인공호흡기 치료를 받던 환자가 고열과 화농성 객담 증가를 보여 감염내과에 의뢰되었다. 흉부 X선 검사 및 객담 배양 검사 상 MRSA (vancomycin MIC 2 µg/mL)에 의한 인공호흡기관련 폐렴(ventilator-associated pneumo-

Table 2. 다제 내성 그람 양성 감염증에 대한 최신 치료제

치료 약제	일반 성인용량	주요 적응증	항균범위	부작용	장점	
FDA 허가	Linezolid	600 mg/IV q12h	폐렴 피부 및 연조직 감염	MRSA VISA/VRSA VRE, PRSP	골수억제 (혈소판감소증)	조직 투과력 우수
	Quinupristin/dalfopristin	7.5 mg/kg IV q8h	피부 및 연조직 감염	MRSA VRE (<i>E. faecium</i>)	혈전성 정맥염	PAE가 길다 (2.6-8.5 시간)
	Daptomycin	4 mg/Kg q24h	피부 및 연조직 감염, 혈류감염, 심내막염	MRSA, VSE	횡문근 용해증	하루 1회 투여
	Tigecycline	100 mg/IV loading → 50 mg q12h	폐렴 피부 및 연조직 감염	MRSA VISA/VRSA VRE, PRSP	오심, 구토	조직 투과력 우수
임상 연구 진행 중	Oritavancin	1.5-3 mg/kg q24h (피부 및 연부조직 감염) 5-10 mg/kg q24h (균혈증 및 중증 감염)	피부 및 연조직 감염	MRSA, VISA/VRSA	vancomycin과 유사	하루 1회 투여
	Dalbavancin	1000 mg q 1wk	피부 및 연조직 감염	MRSA vanB VRE	Teicoplanin과 유사	주 1회 투여
	Telavancin	7.5 mg/kg q24h	폐렴 피부 및 연조직 감염	MRSA VISA/VRSA VRE, PRSP	vancomycin과 유사	조직 투과력 우수 하루 1회 투여
	Ceftobiprole	500 mg IV q8h	폐렴 피부 및 연조직 감염	MRSA, VISA/VRSA PRSP	기존의 cephalosporin과 유사, 저나트륨증	치료 중 내성 발현 가능성 적음

MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*; VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococci; PRSP, penicillin-resistant *S. pneumoniae*

nia, VAP)으로 진단하였고, vancomycin으로 10일 이상 치료하였으나, X-ray 및 임상적인 호전이 없고 객담 배양 검사 상 MRSA가 지속적으로 분리되었다. 적절한 치료 방법은?

해법) 상기 환자의 경우 vancomycin이 친수성 항생제이므로 폐조직 침투가 좋지 않아서, 치료 반응이 늦고 효과적이지 않았을 수 있으며, MRSA 균주의 일부가 vancomycin에 내성을 나타내는 hetero-VISA일 가능성이 있겠다. Hetero-VISA를 확인하기 위해서는 population analysis를 시행하여야 하며, 이에 대한 치료제로 현재 시판되고 있는 항생제 중에는 linezolid가 감수성이 좋고 폐조직 침투가 우수하며 vancomycin 또는 teicoplanin에 arbekacin을 추가한 병합치료를 고려할 수도 있겠다. 임상 시험이 진행 중인 약제 중에서는 telavancin과 ceftobiprole이 효과적일 것으로 생각되고 있다.

지금까지, MRSA 감염증에 대해서는 glycopeptide 항생제(vancomycin, teicoplanin)가 치료의 근간을 이루고 있지만, 특히 원내 폐렴의 치료에 대해서는 결과가 만족스럽지 못하고 VISA 균주의 출현은 새로운 항생제 개발 및 병합투여에 대한 연구를 촉진시켰다. 현재 시판 중이거나 임상 연구 진행 중인 MRSA 또는 VRSA/VISA 치료 항생제를 소개한다(표 2).

① Linezolid (Zyvox®)

Linezolid는 최초의 oxazolidinone계 정균 항생제로 50S ribosome subunit와 결합하여 단백질 합성의 초기단계를 방해한다. 이러한 새로운 기전을 통한 작용 때문에 linezolid는 기존의 항생제들과 교차내성을 갖지 않는 장점이 있다. *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium species*, *Bacillus species* 감염에 효과적이며, MRSA, VRSA, VRE 등 다제내성 그람양성균에도 우수한 항균력을 나타낸다.

Whitehouse등의 2005년 연구에 따르면, 그람양성균에 의한 균혈증, 창상감염, 요로감염, 복막염 등으로 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 linezolid와 teicoplanin을 비교했을 때 치료 효과 및 안전성에 있어 의미 있는 차이를 보이지 않았다.²⁷⁾ Rubinstein등이 원내폐렴 환자를 대상으로 linezolid와 vancomycin의 효능을 비교한 연구에서는 치유율이 각각 67.9%와 64.9%로 의미있는 차이를 보이지는 않았지만,²⁸⁾ MRSA에 의한

폐렴만을 분석했을 때에는 생존율(85% vs. 76%, p=0.05)과 임상적 치유율 (59% vs. 35.5%, p <0.01)이 linezolid 치료군에서 더 우수하게 나타났다.²⁹⁾ MRSA에 의한 인공호흡기관련 폐렴(VAP)에 대해서도 linezolid 치료군이 vancomycin 치료군에 비해서 임상적 치유율 (62.2% vs. 21.2%, p=0.001), 미생물학적 치유율 (60.5% vs. 22.9%, p=0.001) 및 생존율 (84.1% vs. 61.7%, p=0.02)이 의미 있게 높았다.³⁰⁾ 심내막염에 대해서는 동물 모델에서는 linezolid가 vancomycin에 견주어 치료 효과가 떨어지는 것으로 나타났지만, 치료 성공에 대한 증례 보고가 계속되고 있어 임상 경험 자료가 축적되어야 할 것으로 보인다.

Linezolid는 정맥 및 경구 투여가 가능한데, 100% 경구 흡수율을 보이며 복용 후 1-2시간 내에 최고 혈중 농도에 도달한다. 투여 용량은 12세 이상의 성인에서 중증 감염에 대해서는 600 mg 하루 2회가 권장되며, 단순 피부 및 연조직 감염에 대해서는 경구로 400 mg 하루 2회로 치료한다. 혈중 단백질결합율 (31%)이 낮아서 조직 투과가 좋은데(피부 및 연조직, 폐, 신장, 간, 뇌척수액), 특히 지용성으로 폐 조직에 뛰어난 조직 투과력을 나타낸다.³¹⁾ Cytochrome P450 효소의 활성을 유도하거나 그로 인해 억제되지 않으며, 신기능 또는 간기능 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.²⁷⁾ 하지만, 혈액 투석 환자에서는 투석 후에 추가적인 투여(200 mg)가 필요하다. 부작용으로는 대개 2주 이상 장기간 투여했을 때, 투여기간 및 용량에 비례해서 골수억제(주로 일시적 혈소판 감소증)가 발생할 수 있으므로 주기적인 검사가 필요하다.

내성 출현에 관해서는 quinupristin-dalfopristin에 비해서 내성 변이 가능성이 적어 보이지만, linezolid에 내성을 보이는 황색포도알균이 이미 보고된 바 있으며 인공 삼입물, 장기이식, 장기간 항생제 치료 등과 연관된 것으로 알려져 있다.

② Quinupristin-dalfopristin (Synercid®)

Quinupristin-dalfopristin은 type B streptogramin (quinupristin)과 type A streptogramin (dalfopristin)이 30:70 비율로 섞인 살균 항생제로, MLSb(macrolide-lincosamide -streptogramin B) 표현형 균주의 경우는 정균작용만을 나타내게 된다. 수용성이며 경구 생체이용률이 낮아서 정맥내 투여만 가능하다. 그람양성균에 대

한 항생제 투여 후 효과(postantibiotic effect, PAE)가 뛰어난 장점이 있다.

임상 연구를 통해 quinupristin-dalfopristin이 MRSA에 의한 피부 및 연조직 감염, 균혈증, 폐렴 등의 치료에 있어 기존의 vancomycin과 치료 효과가 동등하다고 보고되었지만, 폐렴에 대한 임상적 치유율은 매우 낮아서(quinupristin-dalfopristin: 30.9% vs. vancomycin: 44.4%) 실제 임상에서 치료제로 권장하기는 어렵다.³²⁾ 게다가, 우리나라에서 분리되는 MRSA 균주는 83%가 MLSb 표현형을 보이기 때문에 중증 MRSA 감염증에서 quinupristin-dalfopristin을 사용할 때는 주의를 요한다.

Quinupristin-dalfopristin은 cytochrome P450 효소의 활성을 억제하며, 흔한 부작용으로는 정맥 주사 부위의 혈전성 정맥염(10% 이하), 관절통(9%), 근육통(6%) 등이 있다.

③ Daptomycin (Cubicin®)

Daptomycin은 그람양성균에 대한 항균력이 우수한 최초의 cyclic lipopeptide 계열 항생제로 2003년 FDA 승인을 받았다(MSSA, MRSA, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* species, vancomycin-sensitive *E. faecalis*). Arbeit등의 연구 보고에 의하면 황색포도알균에 의한 피부 및 연조직 감염 환자에서 linezolid에 상응하는 효능을 보였다.³³⁾ 또한, 최근 연구에서 황색포도알균에 의한 혈류감염 및 우측심내막염 환자의 치료에 있어 기존의 nafcillin 또는 vancomycin과 대등한 효능을 보였다. 하지만, Anstead등이 시행한 전향적 폐렴 연구에서는 ceftriaxone에 비해서 효과가 의미 있게 떨어져서 연구를 조기에 중단하게 되었으며, 폐 조직 투과력이 좋지 않아 호흡기 감염 치료에는 권장되지 않는다.³⁴⁾ 부작용으로는 횡문근 용해증이 일부에서 보고되었다.

④ Tigecycline

Tigecycline은 glycylcycline 계열의 새로운 항생제로 그람양성, 그람음성(*Pseudomonas* sp. 제외) 및 혐기균에 모두 항균력을 가지며, MRSA 뿐 아니라 VRSA와 VRE에도 효과적인 것으로 생각되고 있다. 동물 실험에서 골조직, 신장, 뇌척수액 등에 우수한 조직 투과력을 보였으며, 복합성 피부 및 연조직 감염에 대한 III상 임상연구에서 86% 임상적 치유율을 보여, vancomycin 및 aztreonam 병합 치료군과 효과에서 차이가 없었고, 미국

FDA의 승인을 받은 상태이다.³⁵⁾ 현재 지역사회 및 원내 폐렴 각각에 대해서 III상 임상연구가 진행 중이다. Warfarin 혈중 농도를 높일 수 있어 동시 투여시 주의를 요하며 주요 부작용으로 경도의 오심과 구토가 있을 수 있다.

⑤ Oritavancin

Oritavancin은 처음 개발된 2세대 glycopeptide (vancomycin 유도체)로 MRSA 및 VISA/VRSA에 우수한 실험관내 항균력을 보이며 하루 1회 투여가 가능하다. 복합성 피부 및 연조직 감염에 대한 III상 임상연구에서 oritavancin을 3 mg/kg로 투여했을 때 vancomycin과 유사한 치료 효과를 보였다.³⁶⁾

⑥ Dalbavancin

Dalbavancin은 가장 임상연구가 많이 진행된 2세대 glycopeptide 항생제(teicoplanin 유도체)로 *vanB* VRE에 대한 항균력이 유지되고, MRSA, coagulase 음성 staphylococci, pneumococci에 대한 항균력이 향상된 것으로 생각된다. 반감기(10일 정도)가 길어서 주 1회 투여가 가능한 장점이 있지만 기존의 teicoplanin과 같이 단백결합율(98%)이 매우 높아서 일부에서는 MRSA에 대한 항균력이 vancomycin 정도로 감소한다는 보고가 있다. MRSA에 의한 복합성 피부 및 연조직 감염 환자에 대한 II상 임상연구에서 vancomycin 및 linezolid와 의미 있는 차이를 보이지 않았다.³⁷⁾ 또한 MSSA 감염에 대한 cefazolin과의 비교 연구에서도 별다른 차이를 보이지 않았다.

⑦ Telavancin

Telavancin은 가장 최신의 2세대 glycopeptide 항생제(vancomycin 유도체)로 vancomycin에 hydrophobic 치환기를 붙여줌으로써 반감기가 길어져 하루 1회 투여가 가능하고 조직 투과력이 향상되었다. 또한 vancomycin에 비해서 PAE가 길고 biofilm model에서도 다른 항생제에 비해서 우수한 효과를 보였다.

MRSA 뿐 아니라 VRSA, *vanA* VRE 등에도 강력한 실험관내 항균력을 보였으며, 복합성 피부 및 연조직 감염 환자에 대한 II상 임상연구에서 vancomycin 등 기존 항생제와 비교해 우수한 임상적 치유율(82% vs. 69%)과 미생물학적 치유율(84% vs. 74%)을 보였다.³⁸⁾ 기존

의 glycopeptide 항생제와 비슷한 부작용을 갖고 있으며 현재 원내 폐렴에 대한 III상 임상연구가 진행 중이다.

⑧ Ceftobiprole

Ceftobiprole은 PBP2a에 친화력이 높아서 MRSA에 항균력이 있는 최초의 cephalosporin 항생제이다. Staphylococci (MRSA, VRSA), pneumococci 등 그람양성균 및 그람음성균에 대해서 광범위 항균력을 가진다. 감염성 심내막염 토끼 동물모델에서 MRSA에 대해서는 vancomycin에 동등한 효과를, VISA에 대해서는 우월한 효과를 보였다. Serial passage를 통한 내인성 내성 유도 실험 결과에 따르면 moxifloxacin이나 linezolid 등 기존 약제에 비해서 치료 중 내성 발현 가능성이 적을 것으로 예측되었다.⁴⁾ 복합성 피부 및 연조직 감염에 대한 II상 임상연구에서 우수한 치료효과를 보였으며 현재 원내 폐렴과 피부 및 연조직 감염에 대한 III상 임상 연구가 시행 중이다.

3) 낮은 조직 내 농도로 치료가 어려운 MRSA 감염증의 치료 (심내막염 및 뇌수막염)

증례 3)

만성 기관지염의 급성 악화로 인공 호흡기 및 중심 정맥관 치료를 받던 47세 남자 환자가 10일간 지속되는 발열과 심잡음을 주소로 심장 초음파 검사를 시행하였고, 삼첨판에 vegetation이 관찰되었다. 혈액 배양 검사 상 반복적으로 MRSA (vancomycin MIC 1 µg/mL)가

배양 되어 vancomycin을 1주 이상 치료하였으나 발열이 지속되며 추적 검사로 시행한 심장초음파 검사에서 vegetation이 다소 증가된 소견을 보였다. 다음 단계로 이 환자에게 시도 가능한 치료는?

해법) 황색포도알균에 의한 심내막염은 4-6주간(인공 판막의 경우는 6-8주)의 치료를 요하는데, nafcillin이나 cefazolin에 비해서 vancomycin은 살균 효과가 늦게 나타나고 감염 접종량(inoculum)에 영향을 받기 때문에, MRSA에 의한 심내막염의 치료 시 40% 정도의 높은 치료 실패율이 보고되어 왔다. 따라서, vancomycin에 추가로 조직 침투율이 좋고 실험관적 항균력이 우수한 rifampin을 병합 투여하는 시도가 있어 왔는데, 길항 작용의 우려 등으로 일반적으로 모든 환자에게 권장되지는 않으며, 초기 vancomycin 치료에 반응이 좋지 않은 환자에서 고려할 수 있다(rifampin과 함께 또는 선택적으로 gentamicin을 병합투여할 수도 있다). 이밖에 vancomycin에 치료 반응이 좋지 않은 경우 linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin-rifampin등을 시도할 수 있으나 매우 제한적이며 임상 경험의 축적이 더 필요한 상태이다(표 3).^{39,40)} Teicoplanin과 daptomycin은 약력학적인 문제점으로 치료제로 권장되지 않아왔으나, daptomycin의 투여로 호전을 보인 일부 증례가 보고되어 왔고, 최근 vancomycin과 비교한 연구에서 대등한 결과를 보였다.

Table 3. MRSA에 의한 심내막염과 뇌수막염의 치료

감염증	치료 약제 및 용량
심내막염	vancomycin 15 mg/kg IV q12h ± rifampin 300 mg po q8h ± gentamicin 1 mg/kg IV q8h* linezolid 600 mg IV q12h quinupristin-dalfopristin 7.5 mg/kg IV q8h daptomycin 6 mg/Kg q24h trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg q6-8h ciprofloxacin 400 mg IV q8-12h + rifampin 300 mg po q8h
뇌수막염	vancomycin IV 10 mg/kg q8h (또는 20 mg/kg q12h) ± vancomycin IT† 5-20 mg q24h vancomycin IV 10 mg/kg q8h (또는 20 mg/kg q12h) ± rifampin 600 mg po q24h vancomycin IT† 5-20 mg q24h ± rifampin 600 mg po q24h

* 인공 판막의 경우는 초기부터 병합치료가 권장되며 gentamicin은 초기 2주간 병합 투여한다.

† intra-thecal

증례 4)

60세 남자 환자가 고혈압으로 인한 뇌출혈로 두뇌강내 혈종 제거수술을 시행 받았다. 수술 7일째에도 의식 호전이 없고 발열이 지속되어 시행한 뇌척수액 검사 상 WBC 500/mm³(neutrophil 75%)의 염증 소견과 함께 MRSA(vancomycin MIC 0.5 µg/mL)가 배양 되었다. 이 환자에게 적절한 항생제 치료처방은?

해법) MRSA에 의한 뇌수막염은 주로 신경외과 수술 또는 뇌 외상 후에 발생하며, 일부 심내막염 등의 균혈증과 동반되어 발생하기도 하는데, 그 치료에 대한 연구는 매우 제한적으로 정맥 또는 척수강내 vancomycin 투여와 경구 또는 정맥을 통한 rifampin의 병합치료가 일반적으로 사용되고 있다(표 3). Pistella등은 심내막염과 동반된 MRSA 뇌막염 환자에서 linezolid 치료로 호전된 증례를 보고하기도 했지만 linezolid를 MRSA 뇌수막염 환자에서 1차 치료제 중의 하나로 고려하기 위해서는 좀 더 많은 임상 연구 결과가 뒷받침 되어야 하겠다.⁴¹⁾

반코마이신 내성 장구균(VRE)

1. 역학

미국에서 VRE 감염의 출현 및 유행은 기본적으로 병원감염이며 대형병원 내 중환자실에서 많이 발생하고 있는데, 단일 VRE 균주에 의한 병원 내 산발적인 감염 뿐만 아니라 병원 간의 VRE 균주 전파도 보고되고 있다. VRE 감염의 위험 인자로는 장내 상재화, 중증 기저 질환, 장기 입원, 이전의 수술력, 신기능 저하, 호중구 감소증, 간 또는 골수 이식, 혈관 및 요도관 카테터, 중환자실 입원과 vancomycin 및 cephalosporin 등의 항생제 사용의 기왕력 등이 알려져 있다. 장구균은 현재 *E. coli*에 이어서 부위별 원내감염에서 두 번째 또는 세 번째로 많이 분리되고 있는 원인균이며, 여러 항생제에 대한 다제내성을 보이는 경우가 많아 문제가 되고 있다.⁴²⁾

VRE가 가장 먼저 출현한 유럽(1986년 프랑스)에서는 미국처럼 대형병원 내 토착화로 유행하기 보다는 지역사회 내 건강한 사람에서 장내 상재균 또는 원외감염의 원인균으로서 검출이 보고되어 왔다.⁴³⁾ 유럽에서는 미국에 비해 아직 병원내 VRE 감염증의 발생률이 낮으며 환자들도 대부분 자신이 갖고 있던 상재균에 의해 감염되었음이 증명되고 있는데 이는 지역사회에서 VRE 분리

율과 임상에서 VRE 분리율이 2-3%로 비슷하고 항생제 내성 양상도 비슷한 것으로 보아 추측이 가능하다.⁴⁴⁾ 병원 밖에서 VRE의 이환 경로로는 첫째 vancomycin에 내인적 내성을 갖고 있는 lactobacillus로부터 장내 상재 하던 장구균이 내성을 획득하게 되거나, 둘째 식품에서 오염되는 경우들이다. 즉, 유럽에서는 가축의 사료에 vancomycin에 대해 교차 내성을 갖는 avoparcin이라는 glycopeptide계 성장 촉진제를 사료에 섞여 먹임으로써 가축의 부산물 및 생 닭고기나 쇠고기 등에서 이미 VRE가 검출된 바 있어 건강인에서의 높은 VRE 상재율은 식품 유통망(food-chain)의 오염에 의한 것으로 추정되고 있다.

국내에서는 1992년 VanA 표현형의 vancomycin 내성 *E. durans* 1주가 처음 보고된 이래, 1990년대 후반에 들어 종합병원의 중환자실, 혈액종양병동 등을 중심으로 임상 검체, 직장내 보균조사에서 VRE의 분리가 증가되었다. 90년대 후반 3차 병원에 입원한 환자들의 직장내 VRE 보균율이 3.2-9.5%이었고, 미국의 경우와 같이 종합병원들을 중심으로 VRE가 병원감염의 양상으로 나타나고 있다.⁴⁵⁾ 2004년 12개 종합병원에서 분리된 *E. faecium*의 20%가 반코마이신내성균(VRE)일 정도로 심각한 증가추세를 나타내고 있다.²⁾ 균종으로는 VanA형의 *E. faecium*과 *E. faecalis*가 대다수를 차지하며, VanB형의 VRE가 보고되었고, 기타 임상적 의미는 낮은 VanC형의 *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* 등이 대변 검시 배양에서 분리되고 있다. 한편, 국내에서도 제한적이지만 1983년에서 1998년까지 avoparcin이 축산업에서 사용되다가 금지되었고, 한 연구에서 양계장 닭의 변 배양 중 2.58%에서 고도 내성(VanA 또는 VanB)의 VRE가 분리되었음을 보고하였다.⁴⁶⁾ 하지만, 최근의 연구에 의하면 생닭고기에서 VanA VRE 분리율이 높음에도 불구하고 건강인의 대변에서는 분리되지 않았다.⁴⁷⁾ 따라서 닭고기 등의 유통과정에서 고도 내성 VRE의 오염 가능성은 있지만 유럽의 경우처럼 식품을 통한 지역사회 전파의 가능성은 높지 않다.

2. 내성기전

장구균은 염색체내에 있는 내재적 내성 이외에도 plasmid와 transposon에 내에 암호화 되어 있는 유전자의 획득에 의해 다양한 항균제에 대해 새로운 내성을 보

이는 획득 내성을 잘 나타낸다. 특히, VRE는 vancomycin 내성 유전자를 황색포도알균에 전달하여 vancomycin-resistant *S. aureus*(VRSA)의 출현을 야기할 수 있으며, 실제로 미국에서는 2002년 이후 이런 임상사례가 6에 보고되었다.

1) 베타락탐(β -lactam) 내성

장구균의 β -lactam 항균제에 대한 내성은 장구균이 β -lactam 항균제에 대해 결합 친화력이 낮은 PBP를 생산함에 기인한다. 따라서 penicillin G에 대한 장구균의 MIC는 streptococcus에 비해 10-100배 이상 높게 나타나며, 이것은 cephalosporin의 경우도 마찬가지이다. 또한, 장구균은 일단 β -lactam 항균제에 노출되면 내약성(tolerance: β -lactam 항균제에 의해서 일단 성장이 억제되더라도 효과적인 살균효과가 나타나지 못하는 특성)을 보이기 때문에 실제적으로 장구균 감염의 치료에 있어 β -lactam 항균제의 단독 사용은 효과를 기대하기 어렵다.

2) 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 내성

Aminoglycoside 항균제가 나타내는 장구균 내로의 낮은 투과도와 장구균이 생산하는 불활화 효소(6-acetyltransferase)에 의해 장구균은 tobramycin, netilmicin, kanamycin 등 aminoglycoside 항생제에 대하여 내재적인 저도내성을 보인다. 따라서 gentamicin과 streptomycin만이 장구균 감염의 치료에 사용할 수 있는 유일한 aminoglycoside로 남아있는 경우가 많다. 또한 장구균은 plasmid 매개 내성 유전자 획득으로 aminoglycoside에 고도내성을 보일 수도 있는데, 이는 변이효소(modifying enzyme)의 작용에 의하거나 리보솜 변이(ribosomal mutation) 등에 의한다.

3) 반코마이신(vancomycin) 내성

Vancomycin은 그람양성구균의 세포벽 합성과정에서 peptidoglycan 전구체인 D-alanyl-D-alanine과 결합하여 peptidoglycan 다중화에 필요한 transglycosylation, transpeptidation 과정을 차단함으로써 살균효과를 나타낸다. 장구균의 vancomycin 노출은 세균 내의 vancomycin 내성 유전자가 표현되도록 유도하는 역할을 하며 특정 단백을 합성함으로써 peptidoglycan 전구체의 구조에 변화를 일으켜서 vancomycin 내성이 발현되도록 한다. 즉, 고농

도 또는 저농도의 vancomycin에 내성을 보이는 *E. faecalis*와 *E. faecium*은 vancomycin에 노출되면 각각 39 KDa와 39.5 KDa의 세포막 단백을 합성하는데, 이들 단백질이 vancomycin의 공격점인 세포벽 전구체에 부착되어 장구균을 vancomycin의 공격으로부터 보호하는 주된 역할을 수행한다. VRE는 현재까지 6가지(*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*) 내성 유전형이 보고되었는데, *vanD*, *vanE*형은 사례보고에 불과할 정도로 발생이 매우 드물다. 그리고, VRE는 vancomycin과 teicoplanin에 대한 항생제 감수성에 따라서 VanA, VanB 및 VanC 3가지 내성 표현형으로 분류된다. VanA형은 *E. faecalis*와 *E. faecium*에 흔하며 vancomycin에 고도내성(MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$)과 teicoplanin에 내성(MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)을 보이며 plasmid에 의해 전달된다. VanB형도 *E. faecalis*와 *E. faecium*에 흔한데 vancomycin에 대해서는 다양한 정도의 내성(MIC 4 to $\geq 1,000 \mu\text{g/mL}$)을 나타내며 teicoplanin에 대해서는 감수성(MIC $< 2 \mu\text{g/mL}$)이다. 한편, 일부 *vanB* 유전형 VRE는 teicoplanin에 대한 내성도 획득할 수 있어 감수성 결과만으로 모든 VanA형을 *vanA* 유전형이라고 할 수는 없다. VanB형의 경우도 내성유전자가 염색체 뿐 아니라 plasmid에도 위치하고 있어 다른 균으로의 전이가 가능하다. VanC형은 *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* 및 *E. flavescence*에서 발견되는데 내인성의 vancomycin 저도 내성(MIC 4-32 $\mu\text{g/mL}$)이며, teicoplanin에는 감수성(MIC $< 2 \mu\text{g/mL}$)이다. VanC형은 구조적으로 내성 유전자가 염색체 내에 존재하므로 균종간에 전달되지 않는다.

3. 치료

VanB형 VRE 감염증의 경우, teicoplanin에 대해 감수성을 보이지만 치료 중 내성 출현 등의 문제로 단독요법보다는 aminoglycoside 등 다른 항생제와의 병합요법이 추천된다. VRE 감염에 대한 항생제로는 quinupristin-dalfopristin (Synercid[®])과 linezolid (Zyvox[®])가 있다. Quinupristin-dalfopristin은 streptogramin 계열의 항균제로 vancomycin 내성 *E. faecium*을 비롯한 다제내성 그람양성구균 감염증에 있어 강력한 항균작용을 보이는 것으로 알려져 각종 VRE 감염(균혈증, 피부 및 연조직 감염 등)의 치료제로 사용되고 있지만, *E. faecalis*에는 항균력이 없다. Linezolid는 oxazolidinone계 항균제로

MRSA, vancomycin 내성 *E. faecium* 및 *E. faecalis* 등에 효과적이며 원외 및 원내 폐렴, 피부 및 연조직 감염증, 균혈증의 치료에 사용된다. 새로운 cyclic lipopeptide 계 항생제인 daptomycin (Cubicin[®])은 VRE에 대한 임상연구 진행이 중단된 상태로, 현재 vancomycin 감수성 *E. faecalis*에 의한 복합성 피부 및 연조직 감염의 치료제로 FDA 승인을 받았다.⁴⁸⁾ 현재 임상연구 진행 중인 약제로 telavancin, tigecycline 등이 VRE 치료에 효과적일 것으로 평가되고 있다(표 3).

중례 5)

당뇨병으로 인한 만성 신부전으로 혈액 투석을 받는 51세 여자가 2주간 반복되는 미열과 전신쇠약을 주소로 감염내과에 의뢰되었다. 이학적 소견 상 심첨부에서 수축기성 심잡음이 청진되었고 투석실에서 시행했던 혈액 배양 검사 3쌍에서 *E. faecium*이 배양되었다. 항생제 감수성 결과는 ampicillin (MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$), vancomycin (MIC $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$), teicoplanin (MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$), rifampin (MIC 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$), high-level gentamicin (MIC $< 500 \mu\text{g}/\text{mL}$; 실제 MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)로 나타났고 심장 초음파 검사 상 승모판에 1.2×0.8 cm의 vegetation이 관찰되었다.

해법) Vancomycin에 내성을 보인다고 해도 ampicillin에 감수성이 있고, aminoglycoside 고도내성이 없다면 ampicillin과 gentamicin(또는 streptomycin) 병합치료를 고려할 수 있겠고, teicoplanin에 감수성이 있는 VanB VRE에 대해서는 teicoplanin과 aminoglycoside 병합치료를 선택할 수 있겠다. 하지만 이 환자의 경우와 같이 ampicillin, vancomycin과 teicoplanin에 고도 내성을 보이는 *vanA* VRE에 의한 심내막염의 치료에 어떤 약제가 효과적이라고 아직까지 명확히 제시된 바는 없다. 따라서 일부에서는 VRE 심내막염의 경우 판막치환술을 시행해야 한다는 주장을 하기도 했었다. 이 환자의 경우는 linezolid 또는 quinupristin-dalfopristin을 치료제로 사용해 볼 수 있는데, 최근의 소규모 연구 결과들에 따르면 linezolid가 quinupristin-dalfopristin에 비해서 높은 치유율을 보였다(45% vs. 10%).^{49, 50)} 또한, Gentamicin 고도내성을 보이지 않으므로 linezolid와 함께 gentamicin 병합투여를 고려할 수도 있겠다.

장구균에 의한 심내막염의 일반적인 항생제 치료 원칙은 세포벽에 작용하는 항생제(penicillin, ampicillin 또는 vancomycin)와 aminoglycoside의 병합치료인데 penicillin, aminoglycoside, vancomycin 내성 여부에 따라서 치료제 및 치료 기간을 결정해야 한다(표 4). Aminoglycoside

Table 4. 장구균에 의한 심내막염의 항생제 치료 지침

항생제 감수성		항생제 치료	치료기간	
Glycopeptide 감수성 (+)	Penicillin 고도내성 (-)	Streptomycin고도내성(-) Gentamicin 고도내성(-)	Penicillin G (2,000-3,000만 U IV/일) 또는 ampicillin (12-16 g IV/일) + gentamicin (3-5 mg/kg/일 IV) 또는 streptomycin (15 mg/kg/일 IM)*	4-6주
		Streptomycin고도내성(+) Gentamicin 고도내성(-)	Penicillin G (2,000-3,000만 U IV/일) 또는 ampicillin (12-16 g IV/일) + gentamicin (3-5 mg/kg/일 IV)	4-6주
		Streptomycin고도내성(+) Gentamicin 고도내성(+)	Ampicillin (12-16 g IV/일)	8-12주
	Penicillin 고도내성(+) Penicillin 과민반응	Vancomycin (30 mg/kg/일 IV) [†] + gentamicin (3-5 mg/kg/일 IV) 또는 streptomycin (15 mg/kg/일 IM)	4-6주	
Glycopeptide 내성 (+)		Linezolid (600 mg IV q12h) quinupristin-dalfopristin (7.5 mg/kg IV q8h)	-	

* 최대 용량 2g/일

† 최대 용량 4g/일, 약물 최고 농도 30-45 $\mu\text{g}/\text{mL}$

고도내성에 대해서는 streptomycin 고도내성과 gentamicin 고도내성이 서로 다른 유전자에 의해 매개되므로 각각의 aminoglycoside에 대해 감수성 검사가 시행되어야 하며, streptomycin에만 고도내성을 보이는 경우는 gentamicin을 병합해서 사용할 수 있다.

증례 6)

57세 남자가 지주막하 출혈과 뇌실내 출혈로 내원하여 뇌동맥류 결찰술 및 체외 뇌실 배액술(external ventricular drainage, EVD)을 시행받았다. 환자는 기저 질환으로 당뇨병과 고혈압이 있었으며, 입원 7일째 폐렴(*S. aureus*)이 발생하여, 15일간 항생제 치료를 받았다. 환자는 EVD 제거 1주일 후 미열과 두통이 심해져 뇌척수액 검사를 시행했는데, 뇌척수액에서 WBC 197/mm³(neutrophil 75%)의 염증 소견과 함께 *E. faecium*이 배양되었다. *E. faecium*은 ampicillin (MIC $\geq 32 \mu\text{g/mL}$), vancomycin (MIC $\geq 32 \mu\text{g/mL}$), rifampin (MIC $> 4 \mu\text{g/mL}$) 등에 내성이었으며, linezolid (MIC $\leq 0.75 \mu\text{g/mL}$)와 quinupristin-dalfopristin (MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$)에 감수성이었다.

해법) VRE에 의한 뇌수막염의 치료는 대단히 어려운 문제로서, linezolid가 정균항생제임에도 불구하고 뇌척수액 내로 투과력이 뛰어나고(뇌수막 염증이 없을 때에도 70% 투과를 보임) 항균력이 우수해서 유용할 것으로 평가된다. 아직까지 VRE 뇌수막염의 치료지침이 마련되어있지 않지만 linezolid 이외에 chloramphenicol, quinupristin-dalfopristin, teicoplanin (*vanB*)을 사용해 성공적으로 치유된 증례들이 보고되어 왔다.^{51, 52)} Chloramphenicol은 뇌수막 투과율이 좋지만 정균항균제이고 VRE에 내성이 있을 수 있으며 혈액학적 부작용이 문제가 될 수 있어 사용이 제한적이다. Teicoplanin과 quinupristin-dalfopristin은 뇌수막 투과율이 좋지 않아 척수강 내에 직접 주사가 필요하며 단독 투여시 치료실패가 여러 차례 보고된 바 있다.⁵³⁾ 현재까지는 VRE 뇌수막염의 치료에 있어 2-3주 동안의 linezolid 투여가 가장 효과적인 것으로 생각되며 여러 약제의 병합투여에 대한 연구가 필요하다.

다제내성 폐렴알균(Multi-resistant *Streptococcus pneumoniae*)

1. 역학

폐렴알균은 비인두강에 집락을 형성하여 소아의 20~40%, 성인의 5~10%에서 정상적으로 존재한다. 주로 밀접한 접촉에 의한 직접 또는 비말 전파가 되며, 보육원, 군대, 교도소, 노숙자 보호소 등 인구 밀도가 높고 폐쇄된 공간에서 쉽게 전파될 수 있다. 미국의 보고에 의하면 인구 10만 명 당 23명에서 폐렴알균 감염이 발생하며, 2세 이하의 영유아에서 가장 발생 빈도가 높고, 55세 이상의 노년층에서 다시 발생 빈도가 증가한다. 하지만, 7가 백신의 도입 이후 2세 이하 영유아에서의 발생이 감소해서 65세 이상 노인에서의 발생 빈도와 비슷하게 보고되고 있다.⁵⁴⁾ 전체적인 치사율은 10%로서 주로 65세 이상의 노년층에서 치사율이 높은 것으로 보고된 바 있다. 국내의 폐렴알균 감염에 대한 전국적인 역학조사는 아직 이루어지지 않고 있다.

폐렴알균은 지역사회 폐렴의 가장 중요한 원인균으로, 122개 지역사회 폐렴 연구에 대한 메타분석에 따르면 원인이 밝혀진 폐렴의 2/3가 폐렴알균에 의한 것이며 사망한 경우도 폐렴알균이 2/3를 차지하였다.⁵⁵⁾ 뇌수막염의 경우도 *Hemophilus influenzae* type b 백신의 도입 이후로는 영유아, 소아 및 성인에서 공히 폐렴알균이 가장 흔한 원인으로 자리 잡았으며 폐렴알균에 의한 뇌수막염은 수막알균에 의한 경우보다 5-10배 치사율이 높은 것으로 알려져 있다.⁵⁶⁾ 이외에도 최근에 폐렴알균은 병원폐렴이나 균혈증의 원인으로 보고되는 빈도가 증가하고 있으며, 이 경우 대개 면역기능저하 환자나 고령 환자에서 발생하므로 치사율이 높다.

폐렴알균의 페니실린 내성은 페니실린이 개발되고 20년이 지난 1967년 호주에서 처음으로 보고되었고, 미국에서 페니실린 내성 폐렴알균의 발생은 1990년대 초에는 18%였는데 이후 급격히 증가해서 2000년대 초에는 35%에 이르렀다.⁵⁷⁾ 최근 연구에 의하면 페니실린 내성(MIC $> 2\mu\text{g/mL}$)의 빈도가 베트남 71%, 한국 55%, 프랑스 46%, 홍콩 43%, 스페인 42% 순으로 높게 나타났으며, 페니실린 MIC가 32 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주도 이미 보고된 바 있다.⁵⁸⁾ 한편으로는, 37년 전 처음으로 erythromycin 내성 폐렴알균 감염이 보고된 이후 2000년대 들어서며 마크로라이드 내성으로 인한 치료 실패 예가 꾸준히 증가하고 있다(erythromycin 내성율: 일본 71.8%, 홍콩 72.4%, 싱가포르 38.7%, 유럽 22.9%, 미국 28.3%, 멕시코 33.3%, 캐나다 11.1%).⁵⁷⁾ 퀴놀론의 경우는 아직까지 대부분의 나라에서 ciprofloxacin을 제외한 호흡기 퀴

높론에 대한 내성이 낮게(2% 이하) 유지되고 있지만, 스페인(2.6-7%), 홍콩(13.3%)등의 일부 국가에서는 빠른 내성 증가율을 보이고 있다.⁵⁵⁾

2. 내성기전

1) 베타락탐(β -lactam) 내성

페렴알균의 베타락탐 내성 기전은 페렴알균의 페니실린 결합단백(PBP)의 변성으로 인한 친화력 감소가 주된 것이다. 주로 분자량이 큰 PBP인 PBP 1a, 1b, 2x, 2a, 2b 중 3-4개 이상의 PBP가 변성해야 페니실린에 대한 고도 내성이 발현된다. 페니실린 대체약제로서 중요한 3세대 cephalosporin 내성은 PBP 1a, 2x의 변이에 의하여 주로 발생하며 PBP 2b와 연관이 없어서 내성이 조금 더 쉽게 발생할 것으로 생각된다.⁵⁹⁾ 페렴알균의 PBP 유전자에 다른 사슬알균(streptococci) 균주로부터 받은 유전자가 섞여 내성이 발현한다. 최근에는 PBP 변성 이외에도 *murM*, histidine protein kinase, glycosyltransferase 등의 유전자 변이도 페니실린 내성과 연관된다는 보고가 있다. 페렴알균의 페니실린 내성 정도는 세균의 MIC에 따라 분류되는데, MIC 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하를 감수성(susceptible), 0.12-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 을 중등도 내성(intermediate), $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상을 내성(resistant), $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이상을 고도 내성으로 간주한다. 면역이 정상인 환자의 경우, 폐렴을 포함한 일반적인 폐렴알균 감염에서의 페니실린 내성 여부가 고도내성이 아니라면 치료결과에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 이에 근거해서 NCCLS에서는 cefotaxime 및 ceftriaxone의 MIC를 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상으로 높이게 되었다.⁶⁰⁾ 하지만, 폐렴알균 뇌수막염에서는 페니실린 및 cephalosporin 내성 여부가 치료결과와 연관된 중요성이 이미 잘 알려져 있다. 페니실린 내성주 중에는 3세대 cephalosporin에도 내성인 경우가 적지 않으므로 폐렴알균에 의한 급성 뇌수막염 환자 항생제에서는 감수성 결과가 나오기 전까지 vancomycin 과 3세대 cephalosporin 병합요법이 권장되고 있다.

2) 마크로라이드(macrolide) 내성

마크로라이드 내성의 주된 기전은 *ermB* 유전자에 의한 ribosomal methylation과 *mef* gene에 의한 efflux pump이다. *mef*에 의한 내성(M형)은 erythromycin에 저도내성(MIC, 1-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 보여 마크로라이드 용량을

증가시킬 경우 내성을 극복할 수 있고, clindamycin에도 감수성인 반면에 *ermB*에 의한 경우는 대개는 MIC 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 고도내성으로 항생제 용량을 증가시켜도 해결이 안되고 모든 마크로라이드 및 lincosamides (clindamycin), streptogram B에도 내성을 보인다 (MLS_B형). 각 나라별로 내성 유전자의 분포가 달라서 북미 지역에서는 *mef* 유전자에 의한 내성의 비율이 높고, *ermB* 유전자에 의한 내성은 유럽과 한국, 일본, 대만, 베트남 등의 아시아 국가에서 흔하다.^{55,57)}

3) 퀴놀론(quinolone) 내성

페렴알균의 퀴놀론 내성은 단계적으로 발생하는데, 일반적으로 *parC* 유전자에 단독으로 돌연변이가 생긴 경우는 ciprofloxacin에 대해서는 내성을 가지며, 추가로 *gyrA* 유전자에 돌연변이가 일어날 때 levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin 등에 대한 내성이 발현한다. 퀴놀론 내성은 또한 약제 유출 (efflux)에 의해서도 일어나는데, 이러한 작용에 의한 내성은 유전자 변이에 의한 내성보다는 MIC가 낮다.

3. 치료

페렴알균 감염에 대한 적절한 경험적 항생제 치료를 하기 위해서는 그 지역의 항생제 내성 양상을 알고 있어야 한다. 호흡기 quinolone (levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin), telithromycin, cefotaxime, ceftriaxone, 고용량 amoxicillin ± clavulanate, meropenem, linezolid, vancomycin 등이 단일 약제로 95% 이상 감수성을 보여서 효과적인 것으로 생각된다.⁵⁵⁾

중례 7)

57세 남자가 고열, 기침, 화농성 객담을 주소로 내원하였다. 흉부 X 선 검사 소견에서 양측 폐 하부에 침윤 소견이 관찰되어서 주사용 3세대 cephalosporin과 경구용 clarithromycin 병합치료를 시행하였다. 객담배양 검사 상 PRSP (MIC 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)가 분리되었으며 erythromycin에도 고도내성 (MIC 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 보였다. 환자는 치료 5일째 2일간 발열이 없고 증상이 호전되어서 퇴원 계획 중이다. 환자에게 처방 가능한 경구용 항생제의 종류 및 용량은?

해법) 페니실린 내성 폐렴알균(PRSP)에 의한 폐렴으

로 입원 치료가 필요한 환자에게는 penicillin G, ceftriaxone, cefotaxime, cefpirome, cefepime, ertapenem, meropenem, vancomycin, teicoplanin, linezolid 등을 사용할 수 있으며, 경구 전환 시에 사용 가능한 약제로는 고용량의 amoxicillin 또는 amoxicillin/clavulanate, cefuroxime axetil 등이 있다(표 5). 미국 감염학회 및 흉부학회에서 지역사회 폐렴의 1차 치료제로 권장하는 doxycycline은 국내에서는 내성 문제 때문에 사용하기가 어렵고, 마크로라이드 제제인 erythromycin, azithromycin, clarithromycin 등은 *ermB* 유전자에 의한 고도 내성 균주가 많은 아시아나 유럽 지역에서는 신중하게 사용해야 한다. 이 환자의 경우도 erythromycin MIC가 128 µg/mL로 증가되어 있으므로 항생제 용량을 증가시켜도 효과적이지 못하고 clindamycin의 사용도 피해야 한다.^{55,57)} 한편, 최근에 개발된 ketolide

제제인 telithromycin의 경우는 고도내성 균주에도 효과적이어서 치료제로 사용가능하다. Ciprofloxacin을 제외한 levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin 등의 호흡기계 퀴놀론 제제도 PRSP에 대해서 항균력이 우수하다. 하지만, 내성의 출현에 대한 우려가 있으며, 이미 levofloxacin 내성 폐렴알균에 의한 폐렴 증례가 보고된 바 있어 사용에 신중해야 한다.⁶¹⁾ 최근에 임상 연구 진행 중인 약제로 tigecycline, ceftobiprole, telavancin 등의 새로운 항생제들도 폐렴알균 폐렴의 치료제로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다(표 5). 항생제 치료는 해열 후 5일 이상(보통 7-14일) 유지해야 한다.

증례 8)

50세 남자 환자가 고열과 급격히 진행되는 의식 변화

Table 5. 페니실린 감수성에 따른 폐렴알균 폐렴의 항생제 치료 지침

치료제	페니실린 감수성		
	PSSP/PISP	PRSP	
경구용 항생제	amoxicillin	500 mg q8h	1.0 g q8h
	amoxicillin/clavulanate	500/125 mg q8h	2g/125 mg q12h
	cefuroxime axetil	500 mg q12h	750 mg q8h
	levofloxacin	500 mg q24h	500-1000 mg q24h
	moxifloxacin	400 mg q24h	400 mg q24h
	gatifloxacin	400 mg q24h	400 mg q24h
	gemifloxacin	320 mg q24h	320 mg q24h
	telithromycin	800 mg q24h	800 mg q24h
	cefpodoxime	200 mg q12h	-
	cefditoren	400 mg q12h	-
	erythromycin*	500 mg q6h	-
	clarithromycin*	500 mg q12h	-
	azithromycin*	500 mg q24h	-
주사용 항생제	penicillin G	1 million U q4h	3-4 million U q4h
	ceftriaxone	1 g q24h	2 g q24h
	levofloxacin	500 mg q24h	750 mg q24h
	moxifloxacin	400 mg q24h	400 mg q24h
	gatifloxacin	400 mg q24h	400 mg q24h
	gemifloxacin	320 mg q24h	320 mg q24h
	ertapenem	1 g q24h	1 g q24h
	imipenem	-	500 mg q6h
	meropenem	-	500-1000 mg q8h
	vancomycin	-	1 g q12h
	teicoplanin	-	6 mg/kg q24h

를 주소로 내원하였다. 이학적 검사 소견 상 뇌수막 자극 징후를 보였다. 뇌척수액 검사 소견은 WBC (517/mm³), neutrophil (70%), protein (712 mg/dl), glucose (21 mg/dl) 이었다. 적절한 경험적 항생제 선택은?

초기 항생제로 ampicillin과 cefotaxime을 병합투여 했지만 환자의 증상 및 3일 후 다시 시행한 뇌척수액 검사 소견은 호전이 없었다. 혈액 및 뇌척수액 배양검사 상 폐렴알균이 검출되었고 페니실린 MIC는 2.0 µg/mL로 증가되어 있었다.

해법) 국내 성인 환자에서 급성 세균성 뇌수막염이 의심되는 경우 미생물검사 상 확인되기 전까지는 페니실린 내성 폐렴알균(PRSP)일 가능성을 염두에 두어야 한다. 따라서 경험적 항생제 치료는 PRSP 감염의 가능성을 생각해서 vancomycin과 ceftriaxone(또는 cefotaxime)을 병합 투여해야 한다(표 6). 디스크 확산법 또는 E-test를 통한 감수성 결과 PRSP로 판정되었으므로 vancomycin과 ceftriaxone (또는 cefotaxime)을 최소 10일 동안 유지해야 한다. 경우에 따라서는 ceftriaxone과 rifampin을 병용투여할 수도 있으며 ceftriaxone, vancomycin, rifampin의 3제 병용요법이 사용되기도 하지만 rifampin의 추가는 길항 작용의 우려가 있어 사용을 반대하는 의견도 있다. 기타 사용 가능한 약제들로 meropenem, linezolid 및 새로운 quinolone 제제(gatifloxacin, moxifloxacin)등이 고려될 수 있겠다.^{55, 62)}

보조적인 스테로이드(dexamethasone) 투여는 사망률을

34%에서 14%로 줄이고 신경학적 후유증을 줄인다는 보고가 있어서 권장되고 있지만 동물 실험에서는 vancomycin의 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier, BBB) 투과를 감소시킨다는 보고가 있어서 논란의 여지가 있다.⁵⁶⁾

4. 예방

폐렴알균 감염을 예방하는 가장 좋은 방법은 예방 백신을 투여하는 것인데, 폐렴알균 백신은 23가지 혈청형에 대한 다당 백신(polysaccharide vaccine)과 주요 7개 혈청형(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F) 또는 9개 혈청형(1, 5 혈청형 추가)만을 포함해서 단백질 결합시킨 복합백신(conjugate vaccine)이 있다. 23가 다당 백신은 65세 이상의 고령이나 면역력이 저하된 환자(당뇨병, 만성 음주자, 간경변, 만성 신부전, 심부전, 만성 폐질환, HIV 감염, 악성 종양, 및 기타 면역 저하) 및 뇌척수액 누출이 있는 환자에서 5년 간격으로 추가 접종이 필요하다. 다당 백신은 면역기능이 성숙하지 못한 2세 미만의 소아에서는 만족스러운 백신 반응을 일으키지 않아 권장되지 않으며, 복합백신(pneumococcal conjugate vaccine)이 2세 미만의 소아와 2세에서 5세 사이의 고위험군 소아(기능적 또는 해부학적 무비중)에서는 추천된다. 미국에서의 역학 조사에 따르면 2000년도에 7가 복합 백신이 도입된 전후의 폐렴알균 감염율을 비교했을 때, 7가 복합 백신의 도입 전인 1999년에 비해서 2004년도에 페니실린 비감수성 폐렴알균의 감염이 57%, 다제내성 폐렴알균 감염이 59% 각각 감소되었다.⁶³⁾ 이러한 감소율은 2세

Table 6. 폐렴알균에 의한 뇌수막염의 항생제 치료 지침

1차 선택 약제		2차 대체 약제
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G 4 million U IV q4h 또는 ampicillin 2.0 g IV q4h	Ceftriaxone 2.0 g IV q12h 또는 chloramphenicol 1.0 g IV q6h
0.1-1.0 µg/mL	Ceftriaxone 2.0 g IV q12h 또는 cefotaxime 2.0 g IV q4-6h	Cefepime 2.0 g IV q8h 또는 meropenem 2.0 g IV q8h
≥ 2.0 µg/mL	Vancomycin 500-750 mg IV q6h + ceftriaxone 또는 cefotaxime (상기 용량)	Gatifloxacin 또는 moxifloxacin 400 mg IV q24h
Cefotaxime/ceftriaxone MIC		
≥ 1.0 µg/mL	Vancomycin 500-750 mg IV q6h + ceftriaxone 또는 cefotaxime (상기 용량)	Gatifloxacin 또는 moxifloxacin 400 mg IV q24h ceftriaxone MIC ≥ 2.0 µg/mL: rifampin 600 mg qd 추가

이하의 소아에서 81%로 특히 높았지만, 65세 이상의 노인 인구에서도 49%의 감소율을 보여 군집면역(소아 보균자에 의한 폐렴알균 전파 감소)에 의한 전체적인 폐렴 알균 감염의 감소 효과가 있음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Rice LB. *Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. Am J Infect Control.* 34:11-9, 2006
- 2) Lee H, Yong D, Lee K, Hong SG, et al. *Antimicrobial Resistance of Clinically Important Bacteria Isolated from 12 Hospitals in Korea in 2004. Korean J Clin Microbiol.*8(1):66-73, 2005
- 3) Cunha BA. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect* 11:33-42, 2005
- 4) Appelbaum PC. *MRSA - the tip of the iceberg. Clin Microbiol Infect* 12:3-10, 2006
- 5) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. *Dissemination in Japanese hospitals of strains of Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet.* 350:1670-3, 1997
- 6) Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, D'Agata EM. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. J Antimicrob Chemother* 53:474-9, 2004
- 7) Scanvic A, Denic L, Gaillon S, et al. *Duration of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clin Infect Dis* 32:1393-8, 2001
- 8) Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med.* 352:1436-44, 2005
- 9) Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann Intern Med* 97:330-8, 1982
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in Pacific Islanders-Hawaii, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53(33):767-70, 2004
- 11) Begier EM, Frenette K, Barrett NL, et al. *A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. Clin Infect Dis* 39:1446-53, 2004
- 12) Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. *A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players. N Engl J Med.* 352:468-75, 2005
- 13) Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. *Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis* 41:159-66, 2005
- 14) Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis* 36:131-9, 2003
- 15) Kim JS, Kim JS. *Community-acquired MRSA. Infect and Chemother* 36:137-40, 2004
- 16) Song JH, Hiramatsu K, Suh JY, et al. *Emergence in Asian countries of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother* 48:4926-8, 2004
- 17) Ruef C. *Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus. Infection* 32:315-27, 2004
- 18) Deresinski S. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. Clin Infect Dis* 40:562-73, 2005
- 19) Hanssen AM, Ericson Sollid JU. *SCCmec in staphylococci: genes on the move. FEMS Immunol Med Microbiol* 46:8-20, 2006
- 20) Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore)* 82:333-9, 2003
- 21) Khatib R, Saeed S, Sharma M, et al. *Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:181-5, 2006
- 22) Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ. *Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis* 29:1171-7, 1999
- 23) Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, et al. *A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. Clin Infect Dis* 39:1285-92, 2004
- 24) Shelburne SA, Musher DM, Hulten K, et al. *In vitro killing of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus with drug combinations. Antimicrob Agents Chemother* 48:4016-9, 2004
- 25) Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al. *Clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus*

- aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 21:530-4, 2002
- 26) Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 40:1429-34, 2005
- 27) Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 55:333-40, 2005
- 28) Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 32:402-12, 2001
- 29) Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124:1789-97, 2003
- 30) Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 30:388-94, 2004
- 31) Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 51:1431-4, 2003
- 32) Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 161:753-62, 2000
- 33) Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 38:1673-81, 2004
- 34) Anstead GM, Owens AD. Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Infect Dis* 17:549-55, 2004
- 35) Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 43:518-24, 2006
- 36) Mercier RC, Hrebickova L. Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3:325-32, 2005
- 37) Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 37:1298-303, 2003
- 38) Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 50:862-7, 2006
- 39) Nathani N, Iles P, Elliott TS. Successful treatment of MRSA native valve endocarditis with oral linezolid therapy: a case report. *J Infect* 51:213-5, 2005
- 40) Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy* 26:347-52, 2006
- 41) Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P, Venditti M. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 36:222-5, 2004
- 42) Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 91:72S-75S, 1991
- 43) Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin. *N Engl J Med* 319: 157-161, 1988
- 44) Kim BS. Vancomycin-resistant enterococci in the regional society. *CDMR* 13:37-41, 2002
- 45) Cheong HJ, Song JY, Eom JS, et al. Colonization Rate, Risk Factor for Acquisition and Genetic Diversity of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Isolated from Rectal Culture of Patients in Intensive Care Units from Ten Large Hospitals in Korea. *Korean J Infect Dis* 34:276-284, 2002 Korean.
- 46) Park YH, Seo KS, Yoo HS. Development of multiplex PCR for detection of vancomycin-resistant enterococci and epidemiological application in Korea. *J Korean Soc Chemother* 17:369-384, 1999
- 47) Song JY, Hwang IS, Eom JS, Cheong HJ, Kim WJ, et al. Prevalence and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci (VRE) strains isolated from animals and humans in Korea. *Korean J Intern Med* 20: 55-62, 2005
- 48) Al-Tatari H, Abdel-Haq N, Chearskul P, Asmar B. Antibiotics for treatment of resistant gram-positive coccal infections. *Indian J Pediatr* 73:323-34, 2006
- 49) Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 41:1134-42, 2005
- 50) Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect* 52:300-4, 2006
- 51) Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis

- successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 15:33:477-82, 2001
- 52) Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 33:375-9, 2001
- 53) Williamson JC, Glazier SS, Peacock JE Jr. Successful treatment of ventriculostomy-related meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* with intravenous and intraventricular quinupristin/dalfopristin. *Clin Neurol Neurosurg* 104:54-6, 2002
- 54) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354:1455-63, 2006
- 55) File TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 12:31-41, 2006
- 56) Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 5:332-42, 2006
- 57) Fuller JD, McGeer A, Low DE. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and approach to management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24:780-8, 2005
- 58) Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48:2101-7, 2004.
- 59) Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2:404-15, 2002
- 60) Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *Arch Intern Med* 161:2538-44, 2001
- 61) Endimiani A, Brigante G, Bettaccini AA, et al. Failure of levofloxacin treatment in community-acquired pneumococcal pneumonia. *BMC Infect Dis* 5:106, 2005
- 62) Faella F, Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Conte M. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal meningitis: a case series including penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 12:391-4, 2006
- 63) Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354:1455-63, 2006