

## 반코마이신 내성 장구균 감염에 대한 quinupristin-dalfopristin 치료 경험

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

추은주, 최상호, 조영환, 정선미, 김백남, 김남중, 김미나, 김양수, 우준희, 류지소

### Clinical Experience with Quinupristin-Dalfopristin Treatment for Vancomycin-Resistant Enterococcal Infection

Eun Ju Choo, Sang-Ho Choi, Young Whan Cho, Son Mi Chung, Baek-Nam Kim,  
Nam Joong Kim, Mi-Na Kim, Jun-Hee Woo, Yang Soo Kim, Jiso Ryu

*Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine  
Seoul, Korea*

#### = Abstract =

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) was first recognized in 1992 in Korea. VRE infection have been increasingly reported in immunosuppressed patients over the past decade and have become one of major nosocomial pathogens. Clinicians carings for patients with VRE infections face severe constraints in the selection of treatment. Quinupristin/dalfopristin is active in vitro againt vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF), with a MIC<sub>90</sub> of 1.0 $\mu$ g/mL. We studied the clinical efficacy and safety of this agent in the treatment of VREF infection. Patients were included if they had signs and symptoms of active infection including bacteremia, intra-abdominal infection, and wound infection. A total of 13 patients with VREF infection were enrolled. A favorable clinical response

교신저자 : 우준희  
주소: 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과  
Tel: 02) 3010-3300 Fax: 02) 3010-6970  
E-mail: junheewoo@amc.seoul.kr

(cure or improvement) occurred in 10 of 11 evaluable patients. The only adverse events related to quinupristin/dalfopristin were arthralgia and myalgia, which occurred in 2 of 13 patients. These results suggest that quinupristin/dalfopristin is effective and safe as treatment for VREF infections in critically ill patients with serious underlying conditions.

**Key Words :** VRE (vancomycin-resistant enterococci), quinupristin/dalfopristin  
VREF infection

## 서 론

1988년에 처음으로 플라스미드에 의한 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, 이하 VRE)이 분리된 이래 VRE는 병원감염의 중요한 원인균으로 자리 잡게 되었다<sup>1-3)</sup>. 미국 National Nosocomial Infection Surveillance Surveys의 보고에 의하면 VRE에 의한 병원감염의 빈도가 1989년 0.3%에서 1993년 7.9%로 4년간 무려 20배, 특히 중환자실의 경우 14%로 34배 증가하였다<sup>4)</sup>. 국내에서도 1992년 백혈병 환자의 가검물로부터 VRE가 동정되어 보고되었고<sup>5)</sup>, 최근 국내에서 보고된 3차병원의 VRE의 중환자실 보균율은 6.6-11%로 그 빈도가 증가하고 있으며 특히 면역억제자 및 중환자에서 급속히 증가하고 있다. VRE에 대한 효과적인 항균제가 없어 VRE 감염은 환자에게 높은 사망률을 초래하여 현재까지는 vancomycin을 제한적으로 사용하여 VRE출현을 최소화하고 이미 출현된 VRE의 전파를 막는 예방요법이 최선의 치료 방법이었다. VRE가 기존에 개발된 거의 모든 항생제에 내성을 가짐에 따라 이에 대항하는 새로운 항생제가 개발되었다. 그 중 하나가 quinupristin-dalfopristin(Synercid)이다<sup>6)</sup>. Quinupristin-

dalfopristin는 다제내성 staphylococci, streptococci, pneumococci에 대해 살균작용을 나타내고, E. faecium에 대해서는 정균작용을 나타내나 E. faecalis에 대해서는 효과가 없어 vancomycin-resistant E. faecium(이하, VREF), S. aureus, S. pyogenes에 의한 중증감염의 치료로 사용될 수 있다<sup>7)</sup>. 외국에서는 quinupristin-dalfopristin에 의한 VREF감염의 치료 효과가 보고되었으나<sup>8-9)</sup>, 국내에서는 아직 quinupristin-dalfopristin의 치료경험의 보고가 없었다. 이에 저자들은 13명의 VREF균혈증, 복강내 감염, 창상감염 환자를 대상으로 quinupristin-dalfopristin를 투여한 임상경험을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**대상 및 방법 :** 2000년 12월부터 2001년 12월까지 VREF에 의한 중증감염 환자를 대상으로 quinupristin-dalfopristin(Synercid)를 중심정맥 카테터로 1회용량 7.5mg/kg를 8시간 간격으로 투여하였다. 투여된 환자들은 모두 중증기저질환을 가진 환자들이었는데 기저질환으로는 급성백혈병이 5명, 재생불량성 빈혈이 2명(골수이식 1명), 고형종양 4명, 간

**Table 1. The criteria of the clinical and bacteriological efficacy responses**

By Synercid Emergency-Use Study Group<sup>8)</sup>

Clinical efficacy response	
Cure	Resolution of all signs and symptoms relating to the original infection, with no new signs or symptoms
Improved	In patients not cured, resolution or reduction of the majority of signs and symptoms relating to the original infection, with no new or worsened signs or symptoms
Failure	Either a) no resolution and no reduction of majority of signs and symptoms or b) worsening of one or more signs and symptoms or c) new symptoms or signs associated with the original infection or a new infection
Indeterminate	Inability to assess the signs and symptoms due to lack of information, or interference of the assessment due to concomitant medical/surgical condition
Bacteriological efficacy response	
Eradicated	Culture obtained and no growth of VREF
Presumed eradicated	No culture obtained, but the clinical response was cure or improved
Presistence	Culture obtained, growth of VREF
Presumed persistence	No cultured obtained, clinical response of failure

이식 1명이었다. 13명중 11명은 VRE균혈증이었고, 1명은 수술 후 창상감염, 1명은 수술 후 복강내 감염이었다.

**유효성 평가 기준 :** VREF(vancomycin MIC $\geq$ 8  $\mu$ g/mL)가 증명된 환자에서 투여를 시작하여 치료 중(1주일기준)에 배양검사를 시행하고 치료종료후 24-48시간에 배양검사

를 시행하여 미생물학적 유효성을 평가하였고, 임상적 유효성을 치료종료후 48시간을 기준으로 평가하였으며 유효성은 Synercid Emergency-Use Study Group의 기준 (Table 1)에 따라 평가하였다<sup>10)</sup>.

**결과 :** 대상이 된 환자들의 임상적 특성과 quinupristin-dalfopristin 투여 결과는



Table 2. Clinical characteristics and outcome of 13 cases of VRE infection treated with quinupristin-dalfopristin

Case No.	Underlying condition	Age /sex	Enrollment indication	Neutropenia (ANC <500/mm <sup>3</sup> )	Previous vancomycin use	Treatment duration (days)	Susceptible antibiotics	Bacterial efficacy response	Clinical efficacy response	Adverse effect
1	Aplastic anemia	36/F	bacteremia	+	+	4	IMP, TC, SM-S	Presumed persistence	failure	-
2	AML	29/F	bacteremia	+	+	21	TC, RFP, SM-S	eradicated	cure	-
3	LRLT	34/F	bacteremia	-	+	7	TC, Q-D, SM-S	eradicated	cure	-
4	ALL	32/F	bacteremia	+	+	2	Q-D	Presumed persistence	indetermination	-
5	Colon cancer	65/F	wound infection	-	-	16	TC, Q-D, SM-S	eradicated	cure	-
6	Colon cancer liver abscess	60/M	bacteremia	-	+	14	TC, Q-D	eradicated	improve	-
7	CML blast crisis	49/M	bacteremia	+	+	4	TC, Q-D, SM-S	indetermination	indetermination	-
8	Aplastic anemia	67/F	bacteremia	+	+	14	TC, Q-D, SM-S	eradicated	cure	-
9	s/p bladder repair due to rupture, pneumonia	70/F	bacteremia	-	-	12	TC, Q-D, SM-S	eradicated	improve	-
10	AML	43/F	bacteremia	+	+	15	TC, Q-D	eradicated	improve	-
11	Esophageal cancer	73/M	bacteremia	-	+	9	TC, Q-D, SM-S	eradicated	cure	arthralgia
12	AML	65/M	bacteremia	+	+	12	Q-D(I), SM-S	eradicated	improve	arthralgia
13	Pancreatic cancer	57/f	intra-abdominal infection	-	-	13	TC, Q-D, SM-S	eradicated	cure	-

ANC: absolute neutrophil count, AML: acute myeloid leukemia, ALL: acute lymphoid leukemia, CML: chronic myeloid leukemia, LRLT: living-related liver transplantation, IMPM: imipenem, TC: tetracycline, Q-D: quinupristin-dalfopristin, SM-S: streptomycin synergism, RFP: rifampin, I: intermediate

Table 2에 요약되어 있다. VRE균혈증을 발견하였을 당시 7명의 환자가 호중구 감소상태였다. 균혈증일 경우 14일 투여를 기준으로 하였으나 사망환자와 상태악화로 인한 자의퇴원환자가 발생하여 투여기간은 일정하지 않았다. 치료전 시행한 VREF의 항생제 감수성 결과를 보면 다약제 내성으로 ampicillin과 vancomycin에 내성을 보였고 gentamicin에 고도내성소견을 보였다. 대부분의 경우 tetracyclin과 quinupristin-dalfopristin에

감수성을 보였고 streptomycin과 상승작용을 보였다. 치료종료후 시행한 임상적 유효성 평가에서 6명이 cure, 4명이 improvement, 중증 재생불량성 빈혈로 동종 골수이식중 생긴 균혈증으로 투여중 4일째 사망하여 1명이 failure, 2명이 치료 중 상태의 악화로 자의퇴원하여 indetermination으로 판정하였다. 치료종료 후 시행한 배양검사상에서 VREF가 배양된 경우는 없었으나 1명에서 치료중단 후 quinupristin-dalfopristin에 내성이 있는

*E. faecalis*에 의한 재감염이 있었다. 치료 기간 중과 치료종료후에 임상 증상, 이학적 검사, 일반혈액검사와 혈액생화학적 검사, 뇨 검사 등을 시행하여 환자의 상태를 파악하였으며 이상반응의 발생여부를 조사하였다. 예 측이상반응으로 2명에서 관절통이 있었다. 그 중 1명은 투약후 7일째 생긴 중등도의 관절통으로 9일간 투약후 투약을 중단하였고 이후 증상이 호전되었다. 이 환자에서 균배양일로부터 15일째(투약중단후 4일째)에 시행한 혈액배양검사에서 *E. faecalis*가 배양되었으나 저절로 소실되어 치료하지 않았다. 나머지 1명은 투여 10일째 관절통이 생겼으나 경한 통증으로 별다른 치료 없이 투여를 지속하였다. 5명의 환자에서 투여 시작 시점에서 총빌리루빈치가 정상의 2배이상인 상태를 보였는데 치료종료후 치료와 관련되었다고 여겨지는 의미 있는 증가는 없었다.

## 고 찰

Enterococci는 그람 양성구균으로 장내 정상상재균의 일부이며 구강내 또는 여성 생식기에서도 분리되는 비교적 독성이 약한 세균이다. 그러나, 만성 질환자나 병원에 입원 중인 환자에서 균혈증, 요로감염, 창상감염 등의 각종 기회감염증을 초래한다는 것이 알려진 이후 중요한 원내 감염균으로 부각되었다<sup>1,2,4)</sup>. Enterococci는  $\beta$ -lactam agents, clindamycin, aminoglycosides, trimethoprim/sulfamethoxazole 등의 많은 항생제에 대해 고유내성이 있고 이차적으로도 쉽게 항생제에 내성을 획득할 수 있다. 1980년대 후반 임상에서 오랫동안 enterococci에 의한 감염에 대해 주요 치료제로 사용되던 vancomycin에 대한 내성이 보고된 이래 국내외적으로 VRE의 출현빈도가

점차 증가하고 있으며 곳곳에서 집단발생이 보고됨에 따라 그 심각성에 대해 인식하게 되었다.

Vancomycin을 비롯한 glycopeptide에 대한 내성은 이들 항생제에 대한 친화력을 감소시키는 변형된 세포벽전구물질의 생성에 의해서 생기는 것으로 알려져 있으며<sup>3)</sup> VanA, VanB, VanC 세가지 표현형으로 분류된다. VanA형은 고농도의 vancomycin(MIC: 64-1000 $\mu$ g/mL)과 teicoplanin (MIC 16-512 $\mu$ g/mL)에 내성을 가지며 vancomycin 내성 유전자 암호화(encoding)는 transposon에 있어 접합(conjugation)에 의하여 쉽게 전이(transfer)될 수 있고 가장 많은 비율을 차지한다. 미국에서의 보고에 의하면 VRE 감염증의 70%가 VanA형인 균이고 25%가 VanB형을 가진 균에 의한 것으로 보고되었다<sup>11)</sup>. 국내에서는 아직까지 VRE 감염증에 대한 보고는 없으며 최근의 감시배양결과에 의하면 VanA가 33%, VanB가 17%, VanC가 50%로 보고되고 있다.<sup>12)</sup>

VRE 감염의 경로는 위장관에 군집되어 있던 균주의 내인성 감염 또는 다른 환자나 병원직원 등 병원환경으로부터의 전파로 생각되고 있으며 VRE 획득의 위험 인자로는 재원 기간의 증가, 중환자실의 장기 입원, 같은시기 같은 병실에서의 VRE 균주의 동정, 높은 APACHE수치, vancomycin과 이외의 항균제사용의 증가, 복부 수술의 과거력, 만성 신부전, 면역억제와 관련된 장기이식, 혈액종양, 호중구감소증, 동맥 도관이나 중심 정맥 도관 등의 침습적 조작을 한 경우 등이 알려져 있다. 특히 VRE가 관심을 끄는 이유는 이제까지 VRE 감염의 치료에 뚜렷한 효과가 있다고 알려진 약제가 없을 뿐 아니라 그 내성이 유전자 획득에 의해 후천적으로 생길 수 있고

쉽게 전파되어 *S. aureus*나 coagulase-negative staphylococci, pneumococci 등 다른 그람양성균주까지 내성확산이 가능하다고 여겨지고 있기 때문이다.<sup>13)</sup>

VREF감염에 대한 치료는 매우 제한적인데 ciprofloxacin, chloramphenicol, novobiocin, 여러 세포벽에 활성을 가지는 항생제들이 제한적으로 시도되었으나 유용성이 증명되지 못했으며 최근에는 linezolid (oxalidinone 복합제)와 quinupristin-dalfopristin이 개발되었다<sup>6)</sup>. Quinupristin/dalfopristin는 화학적으로 서로 다른 두 streptogramin, 즉 streptogramin A (dalfopristin)와 streptogramin B(quinupristin)의 복합제로서, macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) 계열의 항생제로, 세균의 리보솜에 비가역적으로 결합하여 상승작용을 일으켜 세균의 단백질 합성을 방해한다. Quinupristin/dalfopristin는 in vitro에서 그람양성균인 staphylococci, pneumococci, enterococci (*E. faecalis* 제외)에 활동성을 가지며<sup>7)</sup>, VREF에 MIC<sub>90</sub>가 1.0 $\mu$ g/mL이다.

1999년 Winston 등<sup>6)</sup>은 VREF가 증명된 24명의 환자를 대상으로 quinupristin-dalfopristin을 투여하였는데 23명중 19명(83%)에서 호전을 보였으며 17명(74%)이 멸균되었다. 최근의 보고에서 Synercid Emergency-Use Study Group<sup>9, 10)</sup>은 균혈증, 복강내감염, 피부감염이 있는 396명을 대상으로 quinupristin-dalfopristin의 VREF에 대한 효과와 안전성을 조사하였는데 68.8%의 임상적 호전을 보였고 12.6%에서 근육통이나 관절통이 보고되었으나 그외 다른 이상반응은 드물었다.

아직까지 국내에서는 VREF균혈증에 대한 치료사례 보고가 없었는데, 이 연구에서는 13

명의 VREF균혈증, 수술후 복강내 감염, 창상감염 환자를 대상으로 quinupristin-dalfopristin을 투여하여 10명이 임상적 호전을 보였다. 대상환자들은 모두 중증질환을 가지고 있었으며 VREF 감염전에 10명이 vancomycin을 투여받은 적이 있었다. 저자들은 임상시험 초기에는 충분한 수의 VREF 환자를 대상으로 할 예정이었으나, 13예의 임상실험 결과를 분석한 결과 통계적으로 임상적으로 상당한 효과를 관찰하여, 더 이상 임상실험으로 환자수를 증가시키는 것은 의미를 둘 필요가 없다는 판단을 하였다. 외국의 대규모 연구에서 보고되고 있는 quinupristin-dalfopristin에 대한 내성은 발견되지 않았고, 1명의 환자에서 *E. faecalis*에 의한 재감염이 관찰되었다. 최근의 한 보고에 따르면<sup>14)</sup> quinupristin-dalfopristin투여후 생기는 가장 많은 부작용으로 근육통과 관절통이 47%로 높게 보고되었는데, 본 연구에서는 2명에서만 투약후 관절통이 있었다. 이외에 투여전후에 빌리루빈치를 비교하였을 때 5명의 환자에서 투여 시작 당시에 총빌리루빈치가 정상치의 2배이상인 상태를 보였는데 치료종료후 치료와 관련되었다고 여겨지는 의미있는 증가는 없었다.

지금까지 VRE에 의한 중증감염이 VSE (vancomycin-susceptible enterococci)보다 사망률에 있어 유의한 차이가 없다<sup>15)</sup>는 보고들과 균혈증과 요로감염에서 치료없이도 저절로 호전되기도 한다는 보고<sup>16)</sup>들이 있으나 위에서 인용한 대규모 연구와 저자들의 연구에서의 비교적 높은 임상적·미생물학적 반응률과 VRE에 대한 효과적인 치료제가 없었을 때의 높은 사망률을 고려할 때 quinupristin-dalfopristin은 중증 VREF 감염의 치료에 있어 새로운 가능성을 제시해준다 할 수 있



겠다.

결론적으로, 제한적인 수의 환자를 대상으로한 결과이기는하나 중증질환자에서 quinupristin/dalfopristin은 VREF감염에 효과적이고 안전한 치료제로 생각되며 국내에서도 보다 대규모의 전향적 연구는 이러한 판단을 확인할 수 있을 것이다.

## 요 약

VRE감염이 중환자에서 급속히 증가하고 있으나 이에 대한 확실한 치료제가 없어 새로운 항생제에 대한 활발한 연구가 있는데 그 중 하나가 quinupristin/dalfopristin이고, 저자들은 중증 환자들의 VRE감염에 대해 quinupristin/dalfopristin를 투여하여 치료한 임상적 경험을 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. 우준희, 류지소 : 우리나라에서 항균제 내성, 대한내과학회지 57:578-586, 1999
2. 우준희, 류지소 : 반코마이신 내성 장구균, 대한내과학회지 53(suppl 2) : s617-624, 1997
3. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvailin P: *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319:157-161, 1988
4. Centers for Disease Control and Prevention: *Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States. 1989-1993*. *MMWR* 42:597-599, 1993
5. 박지원, 김양리, 신완식, 강문원, 한경자,

심상안: *Vancomycin* 내성 *enterococci*에 대한 감수성검사. *감염* 24:133-137, 1992

6. Finch RG: *Antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin: rationale for clinical use*. *Drugs* 51(Suppl 1):31, 1996
7. Rubinstein E, Bompert F: *Activity of quinupristin/dalfopristin against Gram-positive bacteria: clinical application and therapeutic potential*. *J Antimicrob Chemother* 39(suppl A):139-143, 1997
8. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A, Hindler J, Bruckner DA, Territo MC, Busuttill RW: *Quinupristin/dalfopristin therapy for infection due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 30:790-797, 2000
9. Linden PK, Moellering RC Jr, Wood CA, Rehm SJ, Flaherty J, Bompert F, Talbot GH for the Synercid Emergency-Use Study Group: *Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections with quinupristin/dalfopristin*. *Clin Infect Dis* 33(11):1816-1823, 2001
10. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH: *The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 44:251-261, 1999
11. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC: *Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals*. *Antimicrob Agents*

*Chemother* 37:2311-2317, 1993

12. 김수정, 이남용, 송재훈, 김성민: 국내에서 분리된 *vancomycin* 내성 장구균에 대한 분자역학적 연구. *감염* 30:1-9, 1998
13. Murray BE: *What can we do about vancomycin-resistant enterococci?* *Clin Infect Dis* 21:1134-1136, 1995
14. Olsen KM, Rebuck JA, Rupp ME : *Arthralgias and Myalgias related to quinupristin-dalfopristin administration.* *Clin Infect Dis* 32:e83-86, 2001
15. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM : *Association between resistance to vancomycin and death in cases of enterococcus faecium bacteremia.* *Clin Infect Dis* 30:466-472, 2000
16. Quale J, Landman D, Atwood E, Kreiswirth B, Willey BM, Ditore V, Zaman M, Patel K, Saurina G, Huang W, Oydn E, Burney S : *Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci.* *Am J Infect Control* 24:372-379, 1996