

리네졸리드와 반코마이신을 교대로 투여하여 치료한 지속성 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교 의과대학 진단검사의학교실²

김낙현¹ · 김문석¹ · 장은선¹ · 강유민¹ · 김가연¹ · 장희창¹ · 박완범¹ · 김의종² · 김남중¹ · 오명돈¹

Alternating Linezolid-Vancomycin Therapy for Persistent Endovascular Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection: A Case Report

Nak-Hyun Kim, M.D.¹, Moonsuk Kim, M.D.¹, Eun Sun Jang, M.D.¹, Yu Min Kang, M.D.¹, Gayeon Kim, M.D.¹, Hee-Chang Jang, M.D.¹,
Wan Beom Park, M.D.¹, Eui-Chong Kim, M.D.², Nam Joong Kim, M.D.¹ and Myoung-don Oh, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹ and Laboratory Medicine², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia is frequently defined as bacteremia persisting for ≥ 7 days despite proper antibiotic therapy. Its treatment includes removal of all infection foci and proper antibiotic therapy. Vancomycin remains the antibiotic of choice in MRSA bacteremia. Alternative agents, linezolid or daptomycin, are available, but a consensus regarding management of persistent MRSA bacteremia on vancomycin failure is still lacking. We report a case of a 60-year-old male who received thoracoabdominal aorta replacement operation due to dissecting aneurysm of the ascending and descending aorta. Surgical site infection and bacteremia caused by MRSA occurred, and wound debridement operations were performed. The patient was treated with vancomycin in therapeutic doses but MRSA bacteremia persisted for 168 days in a row. Although the inserted aortic graft was the most probable source of persistent bacteremia, surgical removal was impossible. Linezolid was administered as an alternative antibiotic but had to be discontinued from time to time due to thrombocytopenia induced by this agent. In the end, MRSA bacteremia was successfully managed by alternating vancomycin-linezolid therapy.

Key Words : Bacteremia, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Linezolid, Vancomycin, Treatment failure

서 론

황색포도알균은 연부조직감염, 균혈증, 감염심내막염 등을 일으킨다(1). 황색포도알균 균혈증에 대해 특이 항균제를 투여 하면 3-5일 정도 후에 균혈증은 없어진다(2). 하지만 적절한 항균제를 투여함에도 불구하고 균혈증이 없어지지 않는 경우가 있으며 이를 지속성 황색포도알균 균혈증이라 부른다. 지속성 황색포도알균 균혈증은 아직 공통된 정의가 정해지지 않았다. 이전 연구들에서는 7일 이상 지속되는 황색포도알균 균혈증을 지속성 황색포도알균 균혈증으로 정의한 바 있다(2, 3). 최근 지속성 황색포도알균 균혈증의 발생빈도

는 증가하고 있으며, 지속성 황색포도알균 균혈증과 연관있는 요인들로는 원인균주의 메티실린 내성, 혈관내 장치나 인공 삽입물, 다발성 감염이나 전이성 감염, 감염성 심내막염, 특이치료가 지연된 경우들이 알려져 있다(3).

메티실린 내성균이 일으킨 균혈증의 치료결과는 메티실린 감수성균이 일으킨 균혈증에 비해 나쁘다(3). 또 황색포도알균 균혈증의 지속기간이 길수록 치료가 어렵다고 알려져 있다(4). 황색포도알균 균혈증을 치료할 때에는 특이 항균제 투여와 함께 감염병소를 제거하는 것이 중요하다. 메티실린 감수성 황색포도알균 균혈증의 으뜸 치료제는 나프실린(nafcillin)이고, 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증의 으뜸 치료제는 반코마이신(vancomycin)이다(1, 5). 하지만, 반코마이신 투여에도 불구하고 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증이 지속되는 사례들이 보고되고 있다(6). 메티실린 내성 황색포도알균 감염증의 치료제로 사용할 수 있는 약제로는 반코마이신, 타이코플라닌(teicoplanin), 리네졸리드(linezolid),

Submitted : 30 June, 2009, Accepted : 15 October, 2009

Corresponding author : Nam Joong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Deahang-no, Jongno-gu, Seoul, 110-744 Korea

Tel : +82-2-2072-0835, Fax : +82-2-762-9662

E-mail : molder@unitel.co.kr

답토마이신(daptomycin) 등이 있으나 아직까지 반코마이신 투여에도 불구하고 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증이 지속될 때 가장 적절한 이차 치료약제가 무엇인가는 결정되지 않았다. 리네졸리드는 1987년에 개발된 이후 다양한 부위의 그람양성균 감염의 치료에서 효과가 입증되었다(5, 7, 8).

저자들은 168일간 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증이 지속되었으나 감염병소를 제거할 수 없었던 환자에서 리네졸리드와 반코마이신을 교대로 투여하여 균혈증을 성공적으로 치료하였기에 이를 보고한다.

증 례

60세 남자환자가 상행 및 하행 대동맥의 대동맥류 박리로 내원하여 흉복부대동맥치환수술을 받았다. 창상 감염을 예방할 목적으로 aztreonam (3 g/일), cefirad (1 g/일), ciprofloxacin (400 mg/일)을 수술 당일에 투여하였다. 수술 후 7일째에 흉관에서 황색의 농성 분비물이 배액되었다. 주된 수술부위가 제대로 아물지 않았고, 아물지 않은 상처에서는 장액성 분비물이 배액되고 있었다. 메티실린 감수성 황색포도알균(Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)이 혈액과 고름배양 검사에서 분리되었고(Table 1), 균혈증을 동반한 창상감염으로 진단하여 cefazolin (3 g/일)을 투여하였다. 수술부위가 아물지 않고, 농성분비물이 지속적으로 배액되어 흉복부대동맥치환수술 후 12일째에 재수술을 하였다. 이를 통하여 수술 후 창상감염, 종격동염, 그리고 농흉을 진단할 수 있었다. 재수술을 통하여 죽은 조직을 제거하였고, 주위 근 및 연부조직은 염증이 심하여 상처는 개방해

두었다. 흉복부대동맥치환수술 후 18일째에 혈액 및 고름배양 검사를 다시 시행하였고, 혈액과 고름에서 모두 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 동정되었다(Table 1). 이에 항균제를 반코마이신 정주(2 g/일)로 바꾸어 투여하였다. 주된 수술부위의 죽은 조직을 제거하기 위한 수술은 첫 번째 수술인 흉복부대동맥치환수술 이후 총 11회 시행되었고, 창상에서 MRSA가 더 이상 분리되지 않아 132일째에 창상을 봉합하였다.

그러나 창상감염이 조절된 이후에도 MRSA가 혈액배양에서 반복적으로 분리되었다. 치료기간 동안 반코마이신 혈중 약물농도 모니터링을 시행하였고 치료적인 농도를 유지하였다. 반코마이신 투여 후 혈액배양에서 균음전이 이루어지면, 반코마이신을 6주간 투여한 후 중단하였다. 하지만 반코마이신 중단 2일 후에 다시 혈액배양 검사에서 MRSA가 분리되었으며, 반코마이신을 투여하면 균혈증은 7일만에 없어졌다. 균혈증을 유발하는 추가적인 감염병소를 찾기 위해 심초음파 검사 및 빠스캔이 시행되었으나 이상 소견이 없었다. 감염병소를 찾기 위해 시행한 백혈구스캔에서 하행대동맥의 동위원소 섭취증가가 관찰되어 이식한 혈관이 감염병소일 가능성이 크다고 판단했다. 동정된 MRSA는 반코마이신에 대한 최소 억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 2 µg/mL으로 반코마이신에 감수성인 균주였으며, 균혈증이 지속되는 기간 중 측정된 반코마이신의 혈중 최저농도는 5.5–34.9 µg/mL였다. 적절한 항균제 투여에도 불구하고 균혈증이 지속되고 있어 이식혈관이 감염병소 일 것으로 판단하였다. 하지만, 인조혈관은 대동맥궁부터 복부대동맥에 이르는 넓은 범위에 이식되어 있었고, 수술 후에 발생하였던 창상감

Table 1. Antibigram of Isolated *Staphylococcus aureus*

1 st day of isolation	POD #10	POD #18*	POD #31	POD #113	POD #171	POD #186†
Culture specimen	Blood	Wound	Blood	Blood	Blood	Blood
Antibiogram						
Penicillin	S	R	R	R	R	R
Oxacillin	S	R	R	R	R	R
Vancomycin	S	S	S	S	S	S
Teicoplanin	S	S	S	S	S	S
Clindamycin	S	R	S	R	R	R
Erythromycin	S	R	R	R	R	R
Trimeth/Sulfa	S	R	R	R	R	R
Gentamicin	R	R	S	R	R	R
Ciprofloxacin	R	R	R	R	R	R
Rifampin	S	S	S	S	R	R
Chloramphenicol	S	S	S	S	S	S
Tetracycline	S	R	R	R	R	R
Linezolid						S

Abbreviations: POD, post operative day; S, sensitive; R, resistant

**S. aureus* isolated from the wound after POD #18 showed the same antibiogram

†*S. aureus* isolated from blood cultures after POD #186 showed the same antibiogram

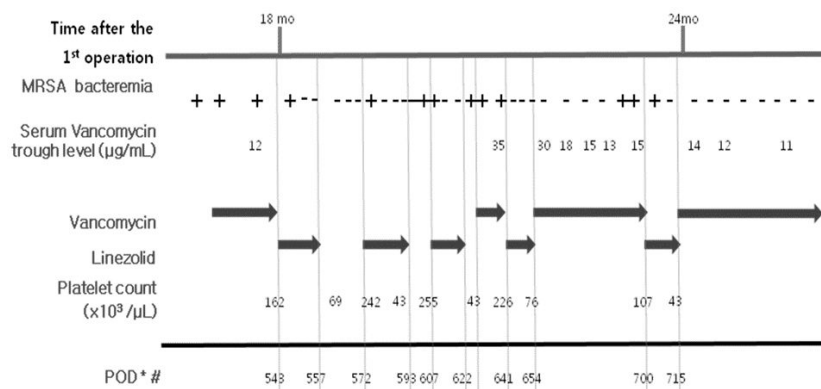


Figure 1. The clinical course of the patient during linezolid therapy. The patient received linezolid as an alternative treatment for MRSA bacteremia that persisted despite treatment with vancomycin in therapeutic doses. Thrombocytopenia developed within 14 days of linezolid therapy and linezolid was discontinued. After discontinuation of linezolid, the thrombocytopenia recovered spontaneously in about 10–14 days.
*post-operative days

염으로 유착도 매우 심할 것으로 예상되어 안전하게 이식혈관을 제거하는 것은 기술적으로 가능하지 않다고 판단되었다. 이 때문에 수술적인 치료대신 항균제 치료를 지속하기로 하였다.

반코마이신을 지속적으로 사용하다가 흉복부대동맥치환수술 후 543일째에 반코마이신을 중단하고, 리네졸리드를 투약하였다(Fig 1). 리네졸리드 투여 후 MRSA 균혈증은 없어졌으나 리네졸리드에 대한 약물부작용으로 혈소판감소증이 발생하여 14일만에 투약을 중단하게 되었다. MRSA 균혈증은 투약 중단 이후 1–2주 만에 다시 재발하였고 다시 반코마이신을 투여하였다. 이후 혈소판 수치가 회복되면 리네졸리드를 다시 시도하였다가, 혈소판 감소증이 발생하면 반코마이신으로 항생제를 교체하여 치료를 지속하는 방법으로 치료를 지속하였다. 리네졸리드와 반코마이신을 교대로 5차례 투약한 이후 MRSA 균혈증은 사라졌으며 더 이상 재발하지 않았다. 이후 반코마이신을 12개월간 더 유지한 후 MRSA 균혈증이 재발하지 않음을 확인하고 중단하였고, 반코마이신 중단 후 12개월, 18개월, 24개월이 지난 뒤 다시 시행한 혈액배양 검사에서도 MRSA 균혈증이 재발하지 않음을 확인하였다. 환자는 첫 흉복부대동맥치환수술 후 766일째에 퇴원하였고, 현재는 MRSA 균혈증 재발 없이 외래 추적 중이다.

고 찰

황색포도알균 균혈증에서는 감염병소를 찾아서 제거하는 것이 중요하다. 그 이유는 균혈증 지속시간이 길수록 황색포도알균은 전이성 감염병소를 만들 가능성이 커지고, 예후가

나쁘기 때문이다(4, 9). 황색포도알균 균혈증 환자에서 혈관내 카테터와 같은 인공삽입물이 감염병소로 작용할 때에는 이를 제거하는 것이 필요하다(10). 이 환자는 흉복부대동맥치환수술을 받았기 때문에 인공혈관을 가지고 있었고, 따라서 황색포도알균 감염 및 이에 의한 합병증의 고위험군이었다. 환자의 지속되는 MRSA 균혈증의 원인으로 인공혈관의 감염을 추정하였으나 인공혈관을 제거하는 것이 불가능하였기 때문에 약물 치료를 지속할 수 밖에 없었다.

현재 반코마이신 MIC가 2 μg/mL 이하인 MRSA의 표준 치료는 반코마이신을 혈중 최저농도가 10–15 μg/mL가 되도록 정주하는 것이다. 하지만, MIC가 2 μg/mL 이하인 MRSA라도 MIC가 높을수록 반코마이신 치료의 실패율 및 합병증 발생률이 높다는 것이 보고된 바 있다(11). 이에 따라 고용량 반코마이신 치료가 시도 되었으나 표준용량의 반코마이신 치료보다 우수한 결과를 가져오지 못하여 현재 추천되지 않는다(12). 이 환자에서 분리된 MRSA는 MIC는 2 μg/mL였고, 반코마이신을 정주하는 표준치료를 하였음에도 반복적으로 재발하여 치료가 실패하였다.

반코마이신 표준 치료가 실패한 경우 시도해 볼 수 있는 대체약제들은 리네졸리드, 답토마이신이 있으며 두 약제 모두 미국 식품의약품안전청에서 MRSA의 치료제로 승인 받았다(5, 12). 이 중 리네졸리드는 여러 임상 시험에서 약제 내성 그람양성균에 대한 효과가 입증되었다. 메타분석 결과에서도 리네졸리드가 MRSA에 의한 연부조직감염, 폐렴, 합병증이 동반되지 않은 MRSA 균혈증의 경우에는 기존의 반코마이신 치료보다 열등하지 않음을 보고하였다(7). 하지만 합병증이 동반된 균혈증이나 지속성 균혈증 등의 살균작용을

하는 치료가 필수적인 감염의 경우, 리네졸리드의 치료 효과에 대해서는 아직 임상자료가 부족하다. 최근 Jang 등은 지속성 MRSA 균혈증에서 분리된 균주가 반코마이신에 감수성이라 하더라도 반코마이신에 다른 항균제를 추가하는 경우보다 반코마이신을 리네졸리드로 대체하여 치료를 할 경우 치료성적이 더 좋음을 발표하여 지속성 MRSA 균혈증에서 리네졸리드 치료의 효과를 지지하였다(13).

혈소판감소증은 리네졸리드를 투약 받는 환자의 약 20-30%에서 발생하는 것으로 여러 연구에서 보고 되었으며, 10일 이상 장기투약 시 발생위험률이 더 높았다(14, 15). 따라서 장기간 리네졸리드를 투약 받는 환자들은 정기적으로 혈소판수를 검사받도록 추천하고 있다. 리네졸리드 투약중지 후 대부분의 경우에서는 혈소판감소는 회복되나, 혈소판감소증의 회복 지연 및 이로 인한 합병증이 발생하는 것을 예방하기 위해 리네졸리드 치료 중에 혈소판수치가 감소하면 투약을 중단하는 것이 필요하다(14).

이 환자에서는 리네졸리드 투약으로 5일만에 균혈증은 음전되었으나, 치료를 유지하는 중 혈소판감소가 확인되어 14일 이상 투약을 유지할 수 없었고 이에 반코마이신으로 치료제를 변경하였다. 균혈증이 재발하면 리네졸리드를 재투약하여 균혈증을 조절하고, 혈소판감소가 발생하면 반코마이신으로 교체하여 치료를 지속하였으며, 반코마이신을 유지하는 중에 12개월간 MRSA가 더 이상 분리되지 않았다. 반코마이신을 중단한 후에도 24개월 동안 MRSA가 더 이상 분리되지 않아 균혈증이 완치되었다고 판단하였다.

저자들은 더 이상의 수술적인 방법으로 병소를 제거 할 수 없는 상황에서 반코마이신 투여에도 불구하고 705일 동안 반복적으로 재발하고, 168일간 지속된 MRSA 균혈증을 리네졸리드와 반코마이신을 교대로 투여하여 성공적으로 치료하였기에 이를 보고한다.

References

- 1) Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 339:520-32, 1998
- 2) Fowler VG Jr, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, Stryjewski ME, Eliopoulos GM, Reller LB, Corey GR, Jones T, Lucindo N, Yeaman MR, Bayer AS. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *J Infect Dis* 190:1140-9, 2004
- 3) Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med* 167:1861-7, 2007
- 4) Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 37:572-8, 2005
- 5) Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Clin Infect Dis* 45 Suppl 3:S184-90, 2007
- 6) Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 46 Suppl 5:S386-93, 2008
- 7) Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 8:53-66, 2008
- 8) Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, Croos-Dabrera RV, Kunkel MJ, Knirsch C. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 48: 203-12, 2009
- 9) Moon SY, Lee MS, Son JS, Lee HJ, Lee SO. Risk Factors for Death in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia. *Infect Chemother* 40:148-53, 2008
- 10) Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Optimizing therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Semin Respir Crit Care Med* 28:624-31, 2007
- 11) Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *J Clin Microbiol* 42:2398-402, 2004
- 12) Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains. *Clin Infect Dis* 46 Suppl 5:S360-7, 2008
- 13) Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 49:395-401, 2009
- 14) Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 34:695-8, 2002
- 15) Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R. Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 35:348-9, 2002