

과립구 감소증을 동반한 발열 환자에서의 MIPENEM/ CILASTATIN(Tienam) 단일요법

경희대학교 의과대학 내과학교실

박지훈 · 최환석 · 김정백 · 김정희 · 김시영 · 윤휘중 · 조경삼

= Abstract =

Imipenem/Cilastatin (Tienam) Monotherapy in Febrile Granulocytopenic Patients

Ji Hoon Park, M.D., Hwan Seok Choi, M.D., Jung Back Kim, M.D., Jung Hee Kim, M.D.
Si Young Kim, M.D., Hwi Joong Yoon, M.D. and Kyung Sam Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

The need for prompt antibiotic therapy in the management of febrile neutropenic patients is well established. Imipenem is the first representative of the new thienamycin class of antibiotics. It has the broadest antibacterial activity of all antibiotics available for systemic use in humans.

We performed clinical studies to assess the efficacy and tolerability of Imipenem/Cilastatin as monotherapy in 20 febrile neutropenic patients.

Clinical response rate was 80%(16/20). Microbiologically documented infections account for 55%(11/20). Microbiologic response rate was 86%(6/7) for G(+) and 75%(3/4) for G(-) infection. No serious side effects were noted in any patients.

In conclusion, Imipenem/Cilastatin is a safe and effective antibiotics as monotherapy in febrile granulocytopenic patients.

Key Words : Imipenem, Febrile neutropenic patients, Infection

서 론

중증 과립구 감소증, 특히 과립구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 환자에서는 감염의 빈도가 매우 높으며 감염이 사망의 중요 원인이 된다. 따라서 발열성 과립구 감소증을 동반하는 악성종양이나 혈액질환 환자에서는 즉각적인 항생제 투여가 필요하며^{1,2)} aminoglycoside와 broad-spectrum penicillin 병합요법이 주로 사용되고 있다. 살균 항생제의 병합요법은 단일요법보다 병인균에 더 광범위한 작용을 나타내고, 항생제 사이의 상승

작용이 있으며, 항생제 내성을 방지할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 aminoglycoside가 포함된 항생제 병합요법은 신독성, 이독성 등의 부작용을 나타낼 수 있고, 약의 축적을 방지하기 위해 혈청의 항생제 농도를 자주 측정해야 하며 반복적으로 정맥천자를 해야하는 단점이 있다.

Imipenem은 thienamycins라는 새로운 carbapenem 계열의 항생물질을 더욱 항균활성화, 안정화시킨 최초의 항생제로써, 그람 양성, 그람 음성균 및 혐기성균에 대해 광범위한 항균력을 가지고 있어 호흡기계 감염증, 복강내감염, 패혈증, 요로감염증, 피부결체조

직감염증 등에 유효하다고 보고되었다^{3,4)}. 또한 항암요법을 받는 종양환자나 혈액질환환자에서의 발열성 과립구 감소증에도 안전하고 효과적으로 투여할 수 있으며 면역기능이 저하된 환자에서 확실한 병원균의 규명이 안된 상태에서도 유용하게 투여할 수 있다고 알려져 있다⁵⁾.

이에 저자 등은 혈액질환 환자나 항암화학요법을 받는 악성종양환자 환자에서 발열성 과립구 감소증이 있는 경우 Imipenem 단일요법을 시행하여 임상적 그리고 미생물학적 치료효과에 대해 알아보고 안전성과 부작용에 대해 평가하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1993년 3월부터 1993년 9월까지 경희대학교 부속 병원 내과에 입원한 환자중 1) 중증의 과립구 감소증(과립구 500/mm³ 이하)이 있고 적어도 7일이상 과립구 감소증이 지속될 것이라고 예상되며, 2) 체온이 38.5°C 이상이거나 4시간 간격으로 세번이상 측정한 체온이 38°C 이상으로 감염이 의심되는 환자를 대상으로 하였다.

Imipenem 투여 48시간이내에 항결핵제, Co-trimoxazole 이외의 다른 항생제를 사용한 경우는 대상에서 제외하였으며 aminoglycoside, beta-lactam 항생제에 알러지 반응을 보이거나, 골수기능의 회복이 기대되지 않는 말기 환자, 혈중 creatinine 치가 3mg /dl 이상인 환자도 연구 대상에서 제외하였다. 또한 약제투여가 계획대로 되지 않거나 원 질환의 악화, 또는 환자의 요청으로 인한 항생제 투여의 중지, 세균감염과 무관한 환자의 사망이 발생한 경우에는 판정불가로 생각하고 연구대상에서 제외하였다.

2. 치료 방법

1) 약제 투여방법

Imipenem은 500mg을 생리적 식염수 100ml에 혼합하여 20-30분에 걸쳐 6시간 간격으로 정주하였으며 신기능이 손상된 환자에서는 감량하여 투여하였다.

2) 치료기간

치료는 환자가 발열 등 다른 감염의 증상, 증후가 적어도 7일이상 나타나지 않을때까지 지속하였다. 환

자가 해열제의 사용없이 8시간 간격으로 적어도 3번 이상 연속적으로 체온이 37.5°C 미만으로 떨어졌을 경우를 발열의 완화상태로 정의하였다. 약제투여후 발열이 72시간 계속되거나 국소 감염이 72시간후에도 진행될 경우, 임상증상의 급격한 악화가 있는 경우에는 치료실패로 간주하고 3세대 cephalosporin과 aminoglycoside 등 다른 약제로 변경하였다.

3. 검사방법

1) 일반 검사

간기능검사, BUN, creatinine, creatinine clearance, Ca, P, Na, K, Cl, Mg, prothrombin time, activated partial thromboplastin time과 소변검사를 항생제투약직전과 투약후 72시간, 이후 투약을 중지할때까지 1주간격으로, 그리고 투약중단 후 7일째에 시행하였다.

2) 미생물학적 검사

투약전에 혈액 균배양검사 및 그 밖의 감염이 의심되는 부위의 균배양검사를 하였으며 투약 72시간째에 투약전에 실시한 균배양검사를 다시 실시했다. 균 배양 검사 양성이 경우는 투약완료직후에 같은 균배양검사를 실시했다. 치료방법의 변경시에는 모든 균배양검사를 재차 실시하였다. 동정된 균은 Imipenem을 포함한 일반 항생제에 대해 디스크 감수성검사를 실시했다.

4. 치료 효과의 판정

1) 임상적 판정

1990년 Immunocompromised Host Society에서 정한 기준에 따라⁶⁾ 다음의 3단계로 나누었다. Success는 모든 감염의 증상및 증후가 없어지고 약제의 중단후 1주일까지 재발이 없는 경우로 하였고, initial response but regimen modified는 일차감염의 증후는 소실되었으나 다른 약제의 추가나 변경이 필요한 이차감염이 발생한 경우로 정의하였다. Failure는 일차감염의 치료를 위해 다른 약제의 추가나 변경이 필요한 경우나 감염으로 인하여 환자가 사망한 경우로 하였다.

2) 미생물학적 판정

다음의 6가지 기준에 따라 판정하였다. 원인균이 제거되어 추적검사에서 발견되지 않을경우를 elimination, 원인균이 치료후 소멸되었다가 14일 이내에 동

일균에 의한 균배양이 양성인 경우를 elimination with recurrence, 치료종결후 14일 이내에 처음원인균과 다른균이 배양된 경우를 elimination with reinfection, 계속 균배양검사상 양성인 경우를 persistence, 치료기간중이나 치료후 추적기간중 원발병소에서 최초의 원인균이 아닌 다른 병원균이 배양된 경우를 superinfection, 균배양검사가 불가능했던 경우를 indeterminate로 정하였다.

5. 약제의 부작용 판정

신독성은 탈수나 다른 신독성 약제에 의한 것이 아니면서 혈청 creatinine 이 기저치에서 50% 이상 증가한 경우로 정의하였고, 간독성은 다른 약제에 의한 간독성이 아니면서 혈중 bilirubin, ALT, AST, alkaline phosphatase가 기저치의 1.5배 이상 증가된 경우로 정의하였으며, 그외에 오심, 구토, 설사 등 위장관장애와 발진, anaphylaxis 등의 알러지반응 등을 관찰하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

Imipenem 투여와 효과판정이 가능한 대상환자는 20명이었다. 이를 환자의 연령분포는 17~71세(평균 36세), 성별분포는 남자가 11예, 여자가 9예 였고, 평균 투여기간은 8.5일 이었다. 환자들의 원 질환은 급성백혈병이 14예로 가장 많았고, 악성임파증 3예, 재생불량성 빈혈 2예, 대장암 1예였다. Imipenem 투여 시의 과립구 감소증의 원인은 16예가 항암제투여와 관련된 골수기능 억제에 의한 것이었으며 2예는 재생불량성 빈혈, 2예는 급성백혈병의 치료전 상태였다. (Table 1) 대상에서 제외한 환자는 총 4명이었으며 모두가 악성종양을 동반한 발열성 과립구 감소증환자로 그중 3명은 말기 암환자로 Imipenem을 투여하는 도중 사망하였으며 사망의 원인이 감염뿐만 아니라 감염이 발생하지 않더라도 더이상의 생존을 기대할 수 없는 진행된 상태였고 나머지 1명은 약제투여전에 이미 다른 항생제를 투여받고 있는 환자였다.

2. 치료 결과

감염을 일으킨 원인은 (Table 2)와 같다. 인후두염

이 5예로 가장 많았고, 폐렴 4예, 요로감염 3예, 상기도감염 3예, 정맥도관감염 2예, 피부창상감염 1예였고 2예에서는 원인을 발견할수 없었다. 임상적 치료결과는 전체 20예중 success가 11예 (55%), initial response but regimen modified가 5예 (25%), failure가 4예(20%) 였다(Table 3). 전체 20예 중 배양 검사상 균이 확인된 예는 11예 였으며 배양된 검체는 혈액 6예, 편도선 2예, 정맥도관, 요, 객담에서 각각 1예였다. 원인균주는 coagulase negative Staphylococcus aureus가 3예, Pseudomonas aeruginosa가 2예, Staphylococcus epidermidis 가 2 예, Enter-

Table 1. Patient Characteristics

No. of patients	20
Mean age (range)	36(17-71)
Sex (male:female)	11 : 9
Underlying disease	
acute leukemia	14
malignant lymphoma	3
aplastic anemia	2
colon cancer	1
Cause of neutropenia	
chemotherapy induced	16
aplastic anemia	2
acute leukemia	2

Table 2. Clinical Diagnosis of Main Infection

Acute pharyngotonsillitis	5
Pneumonia	4
Urinary tract infection	3
Upper respiratory tract infection	2
Subclavian catheter infection	1
Skin & soft tissue	2
Unidentified infection	
Total	20

Table 3. Clinical Response

Clinical response	No. of case	%
success	11	55
Initial response but regimen modified	5	25
Failure	4	20
Total	20	100

Table 4. Isolation of Microorganism

Culture sit	Microorganism	Sensitivity*	Clinical reponse
Blood	Caagulase(-)Staphylococcus	Sensitive	success
Catheter tip	Caagulase(-)Staphylococcus	Sensitive	failure
Blood	Caagulase(-)Staphylococcus	not done	S.but modified**
Throat	Pseudomonas aeruginosa	resistant	success
Blood	Pseudomonas aeruginosa	not done	failure
Blood	Staphylococcus epidermidis	sensitive	S.but modified
Blood	Staphylococcus epidermidis	not done	success
Urine	Enterococcus Fecalis	sensitive	success
Throat	Klebsiella oxytoca	resistant	success
Blood	Staphylococcus hemolyticus	not done	S.but modified
Sputum	Staphylococcus saprophyticus	sensitive	success

* In vitro susceptibility of the organism to imipenem.

** Initial response but regimen modified.

Table 6. Microbiologic Response

	Total	G(+) infection	G(-) infection
Elimination	7	3	4
Superinfection	2	2	0
Persistence	2	2	0

ococcus fecalis가 1예, Staphylococcus hemolyticus가 1예, Staphylococcus saprophyticus가 1예, Klebsiella oxytoca가 1예였다.

이들 균주의 Imipenem에 대한 감수성은 sensitive 5예, resistance 2예였으며 4예에서는 감수성 검사를 실시하지 않았다. 임상적 반응을 보면 그람 양성균이 동정된 7예 중 success 3예, initial response but regimen modified 3예, Failure 1예였고 그람 음성균에 대해서는 success 3예, failure 1예였다. 즉 그람 양성균에 대해서는 86%(6/7), 그람 음성균에서는 75%(3/4)의 반응률을 보였다 (Table 4). 미생물학적 판정의 결과를 보면 elimination이 7예, persistence 2예, superinfection 2예였다. Superinfection은 Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa에 의한 경우였다 (Table 5).

3. 부작용

Imipenem과 관련이 있다고 판단된 부작용 중 간

독성이 4예(bilirubin 증가 1예, transaminase 증가 3예), 오심, 구토의 위장관 장애가 1예였으나 약제투여중지후 호전되어 환자의 임상경과에 큰 영향을 주지 않았다.

고 안

Imipenem (N-formimidoyl thienamycin)은 Streptomyces cattleya라는 토양미생물의 자연산물인 thienamycin의 유도체로 peptidoglycan 합성 저해제 생산을 위해 토양 미생물을 검색하는 과정에서 발견되었다. Thienamycin은 lactam 계 항생제로 현존하는 여러가지 항생물질 중 carbapenem 핵을 갖는 최초의 제재이나 농축액 및 고체상태에서의 불안정성 때문에 제재화에 문제가 있었다. 그러나 N-formimidoyl 유도체의 합성에 의해 N-formimidoyl thienamycin을 생성하여 thienamycin의 불안정성을 극복할 수 있었는데 이것이 Imipenem이다^{7,8)}. 그러나 Imipenem은 신장에서 dehydropeptidase-1에 의해 불활성화 되므로⁹⁾ 활성화된 약제의 요중 치료농도를 높이기 위해 dehydropeptidase 억제제인 cilastatin이 개발되어 이후 imipenem과 cilastatin의 1:1 합성제재 (TIE-NAM)가 임상적으로 사용되고 있다. Imipenem은 세균의 세포벽 합성을 저해하여 살균작용을 나타내며 세균의 세포외막 투과성이 양호하고 세균이 생성하는

lactamase에 대해서도 안정하며^{10,11,12)} 다른 항생제와의 사이에 교차내성을 나타내지 않고¹³⁾ 그람양성, 그람음성균, 혐기성균 모두에 대해 광범위한 항균스펙트럼을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며 중증감염에 대한 단일요법의 가능성을 제시하였다.

항암 화학요법을 받는 악성 종양환자나 혈액질환에 의한 발열성 과립구 감소증 환자에게는 광범위 항균력을 가진 항생제의 즉각적인 투여가 필요하며^{1,2)} 일반적으로 내성균주 출현의 빈도를 낮추고 항생제의 상승 효과를 나타내기 위해 병용요법으로 투여하며 널리 사용되는 병용 형태로는 aminoglycoside 제劑와 anti-pseudomonal penicillin 또는 cephalosporin 등이 있으나 이러한 항생제 병합요법, 특히 aminoglycoside 가 포함된 요법은 신독성, 이독성 등 독성작용이 심해 여러가지 문제점이 있다^{14,15)}. 따라서 광범위한 항균능력을 가지고 있고 병합요법에 의한 독성작용을 감소시키며 더욱 경제적인 단일치료요법에 대해 여러 연구가 시도되었다. 일반적으로 악성혈액질환을 수반한 중증감염환자에서 Imipenem 단독요법의 임상결과는 보고자마다 차이는 있으나 대체적으로 60~95%의 반응률이 보고되고 있다^{16~20)}.

Imipenem이 다른 여러형태의 병합요법과 비교하여 효능, 독성부작용의 감소, 경비절감의 측면에서 효과적이었다는 보고가 있었다. Winston 등은 발열성 과립구 감소증환자에서 Imipenem 단독요법이 cefoperazone과 ceftazidime을 각각 piperacillin과 병합시킨 double beta-lactam therapy와 비교하여 효능면에서 비슷하고 경비절감 측면에서 효과적이었다고 보고하였다²¹⁾. 또한 Cornelissen 등도 발열성 과립구 감소증 환자에서의 Imipenem 단독요법이 cefuroxime이나 cephalothin에 gentamicin을 병합한 방법보다 우수한 임상적 효과를 보였다고 보고하였다²²⁾. Bosseray 등도 발열을 동반하는 과립구 감소증 환자에서 Imipenem 단독요법이 ceftazidime과 vancamycin요법이나 ticarcillin amikacin, vancomycin의 병용요법과 비교하여 임상효과가 비슷하며 독성은 오히려 적었다고 보고하였다²³⁾. 저자 등도 발열과 호흡기감소증을 보이는 악성종양 및 혈액질환환자를 대상으로 Imipenem의 단독요법을 시행하여 그람양성균에 대해서는 86%, 그람 음성균에 대해서는 75%의 임상적 호전을 보였으며 균이 동정되지 않은 예까지

포함하면 80%의 임상반응률을 보였다.

부작용에 대해서는 Helinger 등이⁷⁾ Imipenem을 투여받은 2,516명의 환자를 관찰한 결과 오심, 구토(4%), 설사(3%), 발진(2.7%), 발작(1.5%) 등을 보고하였으며 본 연구에서도 간기능장애 4예와 오심, 구토 1예의 부작용이 있었으나 이와같은 부작용은 단기간 내에 호전되었으며 환자의 임상경과에 큰 영향을 미치지 못했다.

결 롬

발열을 동반한 과립구 감소증 환자 20명에서 Imipenem 단독요법으로 치료하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 임상적 치료효과에서 총 20예중 success 11예(55%), initial response but regimen modified 가 5예(25%), failure 가 4예(20%)였다. 미생물학적으로 균동정이 된 경우는 11예 였으며 그람 양성균 7예중 6예(86%), 그람 음성균 4예중 3예(75%)에서 임상반응을 보였다. 미생물학적 치료판정의 결과는 elimination 7예, persistence 2예, superinfection 2예였다.

2) 부작용은 20예중 5예에서 발생하였다. 1예는 bilirubin 상승, 3예는 trans- aminase 상승을 보였고 1예는 오심, 구토의 위장관 증세였으나 모두 가역적이었고 치료에 영향을 주지 않았다.

결론적으로 Imipenem은 발열을 동반한 과립구 감소증환자에서 그람 양성균과 음성균 모두에 효과적이며 부작용이 경미하여 단일요법으로 유용하게 사용할 수 있을 것이라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Pizzo PA, Commers J, Cotten D: *Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients*. Am J med. 76:436-449, 1984
- 2) Rubin M, Hathorn M, Pizzo PA: *Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients*. Cancer Invest 6:167-184, 1988
- 3) Armengaud M: *Imipenem/cilastatin in infections*. Presse Med 19:629-633, 1990

- 4) Sexton DJ, Wlodaver CG, Tobey LE: Twice daily intramuscular Imipenem/cilastatin in the treatment of skin and soft tissue infection. *Cancer Chemotherapy* 37:26-30, 1991
- 5) Buckley MM, Brogden RN, Barradell LB, Goa KL: *Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy.* Drugs 44:408-44, 1992
- 6) Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patients. *J of infect* 161:397-401, 1990
- 7) Hellinger WC, Brewer NS: *Imipenem. Mayo Clin Proc* 66:1074-81, 1991.
- 8) Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J: *Thienamycin: Development of Imipenem-cilastatin.* *J Antimicrob Chemother* 12 (suppl D):1-35, 1983
- 9) Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase- 1. *Antimicrob Agents Chemother* 22:62-70, 1982
- 10) Mitsuhashi S: *In vitro and in vivo antibacterial activity of Imipenem against clinical isolates of bacteria.* *J of Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl D):53-64, 1983
- 11) Neu H, Labthavikul P: Comparative in vitro activity of N-formimidoyl Thienamycin against gram positive and gram negative aerobic and anaerobic species and its beta lactamase stability. *Antimicrob Agents Chemother.* 21:180 -187, 1982.
- 12) Hanslo M: *N-formimidoyl thienamycin (MK0787): In vitro antibacterial activity and susceptibility to beta-lactamase compared with that of cefotaxime, moxalactam and other beta-lactam antibiotics.* *J Antimicrob Chemother.* 7:607-617, 1981.
- 13) Kropp H: *MK0787(N-formimidoyl thienamycin): Evaluation of in vitro and in vivo activities.* *Antimicrob Agents Chemother* 17:993-1000, 1980
- 14) Liang R, Yung R, Chiu E, Chau PY, et al: *Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients.* *Antimicrob Agents Chemother* 34:1336-1341, 1990
- 15) Klastersky J New antibacterial agents: *The role of new penicillins and cephalosporins in the management of infection in granulocytopenic patients.* *Clin Hematol* 13:587-598, 1984
- 16) Espinouse D: *An Imipenem-cilastatin combination in the treatment of infection in hemato-oncology.* *Presse Med* 19: 625-628, 1990
- 17) Huijgns PO, Ossenkoppele GJ, et al: *Imipenem/cilastatin for empirical therapy in neutropenic patients with fever: An open study in patients with hematologic malignancies.* *Eur J Hematol* 46:42-46, 1991
- 18) Sawae Y, Niho Y, Harada M, Shibuya T, et al: *therapeutic evaluation of Imipenem/cilastatin sodium for bacterial infections in patients with hematological diseases.* *Jpn J Antibiot* 45:123-135, 1992.
- 19) Urabs A, Takaku F, Mizoguchi H: *Imipenem-cilastatin monotherapy in severe infections accompanying hematological malignancies.* *Jpn J Med* 30:420-423, 1991.
- 20) Naito K, Kobayashi M, et al: *Clinical evaluation of Imipenem/cilastatin sodium in infectious complications of hematological malignancies.* *Tohoku Research group on infections in Hematological disorders.* *Jpn J Antibiot* 43(8): 1016-1022, 1992.
- 21) Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, et al: *Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and Imipenem alone.* *Ann Intern Med* 115:849-859, 1991
- 22) Cornelissen JJ, de Graeff A, Verdonck LF, et al: *Imipenem versus gentamycin combined with either cefuroxime or ceftazidime as initial therapy for febrile neutropenic patients.* *Antimicrob Agents Chemother* 36:801-807, 1992
- 23) Bosseray A, Nicolini F, Brion JP, et al: *Evaluation of three types of empirical antibiotherapy in patients with febrile neutropenia: Imipenem/cilastatin versus ticarcilline-amikacin-vancomycin.* *Pathol Bio(Paris)* 40: 797-804, 1992