

# 호중구 감소성 발열환자에게 경험적으로 투여한 Teicoplanin의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 약리학교실\*

이동건 · 임동석\* · 최수미 · 박선희 · 유진홍 · 최정현 · 민우성 · 신완식 · 김춘추

## Efficacies of Teicoplanin in Patients with Febrile Neutropenia

Dong-Gun Lee, M.D., Dong-Seok Yim, M.D.\*, Su-Mi Choi, M.D., Sun Hee Park, M.D., Jin-Hong Yoo, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Woo-Sung Min, M.D., Wan-Shik Shin, M.D. and Chun-Choo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Pharmacology\*, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background** : This study was done to elucidate the efficacy of teicoplanin as the empirical treatment for febrile neutropenia.

**Methods** : Patients were randomized to two groups according to pharmaceutical company (company A or B). Total of 49 patients (A, 27; B, 22) with neutropenic fever were studied prospectively for 6 months (Jul. 2003–Dec. 2003). Patients received 400 mg i.v. once, then 200 mg i.v. once daily.

**Results** : Groups were matched for all demographic variables. Most of the patients were concurrently receiving nephrotoxic drugs. Gram positive microorganisms were isolated in 8 patients for A and 7 patients for B. Resistance rate against teicoplanin was 22.2% in A and 28.6% in B ( $P=1.0$ ;  $0.61 < 95\%$  confidence interval [CI]  $< 1.95$ ). Among the patients with microbiologically documented infection, clinical cure or improvement was seen in 4 (50%) of 8 patients for A and 4 (57.1%) of 7 patients for B ( $P=1.0$ ;  $0.29 < 95\%$ CI  $< 2.60$ ). Bacteriologic efficacy was assessed as follows; elimination in 5 (55.6%), elimination with relapse in 2 (22.2%), resistance in 2 (22.2%) out of 9 gram-positive bacteria for A and 5 (51.4%), 0 (0.0%), 2 (28.6%) out of 7 bacteria for B, respectively ( $P=0.28$ ). There were no significant differences in duration of fever, duration of use of teicoplanin, and overall mortality. The incidence of nephrotoxicity and ototoxicity was not significant.

**Conclusion** : For using teicoplanin as the empirical therapy for febrile neutropenia, the rate of clinical, microbiological response, and nephrotoxicity was 53.3%, 62.5%, and 16.3% respectively with no significant differences between the 2 preparations of teicoplanin. Supplementary evaluation on the adequate dose and duration of teicoplanin may be required.

**Key Words** : Neutropenia, Teicoplanin, Treatment outcome

## 서 론

악성종양에 대한 치료는 지난 수 십 년간 발전하여 완치율은 높아졌지만 더욱 강력한 항암요법으로 호중구감소증의 정도가 심해지고 장기화되면서 감염의 위험은 더욱 증가하고 있다(1). 특히 혈액종양으로 항암치료 혹은

조혈모세포이식을 시행 받는 환자들은 호중구감소증 기간이 10일 이상인 “고위험군”이고 최근 예방적 항균요법, 카테터 삽입, 중증의 점막염 등이 증가하면서 그람양성균에 의한 감염이 늘고 있는 추세이다(2,3).

따라서 호중구감소성 발열에서의 glycopeptide 투여에 대한 많은 논의가 있어왔고 국내외 가이드라인에서 대부분 발열 초기 혹은 경험적 항생제에 반응이 없는 경우에 glycopeptide의 사용을 권장하고 있다(4-9). Glycopeptide계 항생제로 사용이 가능한 vancomycin, teicoplanin 중 vancomycin은 천천히 정맥주사 해야 하는 불편함이 있고 약제 투여 중에 발생하는 red man 증후군이나 투여 후 신독성, 이독성이 나타나는 단점이 있어 하루 1회 투여하

본 논문은 이연제약(주)의 지원에 의하여 연구되었음.

접수: 2004년 2월 5일, 승인: 2004년 3월 20일

교신저자: 신완식, 서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 성모병원 내과

Tel: 02)3779-1670, 1151, Fax: 02)780-3132

E-mail: fire@catholic.ac.kr

고 이상반응 빈도가 낮은 teicoplanin의 사용이 최근 증가하고 있다(10, 11). 현재까지 여러 감염질환에서 teicoplanin과 vancomycin의 효과를 비교한 연구는 많이 있지만(12-22) 국내에서 호중구감소증 환자를 대상으로 경험적 teicoplanin 투여에 대한 연구는 보고 된 바 없다.

저자들은 항암치료 혹은 조혈모세포이식 후 발생한 호중구감소성 발열 환자에서 초기 항균요법에 반응이 없어 경험적으로 teicoplanin 투여했을 때의 효과 및 이상반응을 평가하고자 전향적 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 피험자 및 연구설계

2003년 7월부터 2003년 12월까지 6개월 동안 가톨릭대학교 조혈모세포이식센터에 입원하여 혈액종양으로 항암치료 혹은 조혈모세포이식을 시행하고 호중구감소성 발열이 있는 성인 중 teicoplanin을 투여받은 환자를 대상으로 하였다. 호중구감소성 발열이 나타난 환자에게 초기 경험적 항생제로 ceftazidime 혹은 cefepime과 amikacin 병합요법을 시작하였고(ceftazidime, cefepime 2 g bid, amikacin 750 mg qd) 2-3일 후 환자의 상태를 재평가하여 해열되지 않거나 감염증이 호전되지 않는 경우 teicoplanin을 투여하였다. 2-3일 더 경과관찰 후에 해열되지 않거나 새로운 병변이 나타나는 경우 amphotericin B를 포함한 항진균제를 투여하였다.

16세 이하, 항암요법이나 조혈모세포이식 전부터 발열이나 감염의 증거가 있던 환자, cephalosporin 혹은 glycopeptide계 약물에 알러지 기왕력이 있는 환자, 간기능의 이상이 있는 환자(aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase가 정상 수치의 5배 이상, 총 빌리루빈 2.5 mg/dL 이상), 임신 혹은 수유 중이거나 간질이 있는 환자, Cockcroft 등이 고안한 방법으로 계산한 크레아티닌 청소율(23)이 50 mL/min 미만인 환자, 초기 경험적 항생제로 teicoplanin을 투여한 환자는 연구대상에서 제외하였다. 본 연구에 대한 연구 계획서는 가톨릭대학교 성모병원 임상연구심의위원회에서 윤리적 측면을 비롯한 제반 사항을 검토 승인 받았다.

기술한 기준에 따라 선발된 환자에게 각각 A와 B 두 제조회사에서 제공한 teicoplanin을 무작위로 배정하여 투여하였다. 용량은 첫날 400 mg 부하용량을 정맥내 bolus로 투여하고 그 후 24시간마다 200 mg 유지용량을 투여하였다. 호중구감소증, 감염의 분류, 항생제 투여 후 효과 판정, 투여기간 등은 국내 보고 및 국외 지침에 따랐고(4,

5, 8, 9) 이상반응이 나타났을 경우 연구자, 주치의가 상의한 후 중지여부를 결정하였다.

### 2. 목표한 피험자의 수 및 근거

본 연구에서 A, B 제조회사의 teicoplanin 효과 차이가 25% 이내이면 열등하지 않다고 간주하고, 문헌에 의한 통상적 teicoplanin의 효과를 80%, 이때 95% 신뢰구간을 이용하고, 통계적 검정력을 80%로 하며, 비열등성 임상시험으로 계획할 때 요구되는 피험자 수는 아래의 통계적 귀무가설로 계산하였다.

$$H_0 : P_1 - P_2 > -0.25$$

$$H_1 : P_1 - P_2 \leq -0.25$$

$$P_1 : A \text{사 teicoplanin의 효과}$$

$$P_2 : B \text{사 teicoplanin의 효과}$$

$$P_1 = P_2 = P = 0.80$$

비열등성 임상시험의 통계적 분석은 95% 신뢰구간을 이용하므로  $\alpha = 0.05$ 가 된다.

$$\alpha = 0.05 (\text{단측}) \quad Z_\alpha = 1.645$$

$$\beta = 0.2 \quad Z_\beta = 0.84$$

위 조건에서 필요한 환자 수 N은,

$$N = \frac{1}{r} \left[ \frac{(Z_\alpha \sqrt{(r+1)P(1-P)} + Z_\beta \sqrt{rP(1-P) + P_2(1-P_2)})}{\delta} \right]^2$$

$$= 1.4056 / 0.0625 = 22.4$$

위와 같이 N=22.4로 계산되었고 각각의 약제를 23명씩 투여하도록 계획하였다.

### 3. 미생물 동정 및 MIC 측정

병원성 미생물의 분리 및 확인을 위한 표준 방법이 사용되었다(24). 발열이 발생하였을 경우 말초혈액을 1시간 간격으로 3-5 mL씩 2회 채취하여 Soybean-casein digest broth를 함유하고 있는 BACTEC NR 6A, 7A 혈액 배양 용기(Becton Dickinson and Co., Sparks, Maryland, USA)에 담아 배양을 의뢰하였다. 그 외 감염이 의심되는 부위가 있을 경우에도 해당부위 배양을 의뢰하였다.

분리된 균주는 MicroScan conventional panel (Dade International, West Sacramento, California, USA)을 이용하여 동정 및 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 감수성은 미량액체배지희석법으로 검사하였으며 감수성 정도를 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002)에 따라서 평가하였다(25).

#### 4. 환자 평가 및 검사실 자료

대상 환자는 연구에 등록된 날부터 감염의 증상 및 징후를 감시하였고 퇴원할 때까지 전향적으로 추적하였다. 1일 4회 이상 체온을 기록하였고 발열이 있는 경우 말초 혈액 및 감염이 의심되는 곳에서 배양을 실시하였다. 전혈구계산은 매일 실시하였고 소변검사, 혈액요질소, 혈청 크레아티닌, 혈청 전해질, 간기능 검사는 주 2회 이상 측정하였다. 흉부 방사선은 연구에 등록된 날과 그 후 임상적으로 적응이 될 때마다 촬영하였다.

임상적 효과는 teicoplanin을 적어도 3일간 투여하였고 그람양성균이 동정되었던 환자만을 대상으로 평가하였고 다음과 같이 정의하였다. ① 완치(cure); 치료 종료시 감염의 증상 및 징후가 소실되고 재발의 증거가 없는 경우, ② 개선(improvement); 증상 및 징후가 감소했지만 완전하게 소실되지 않은 경우, ③ 재발(recurrence); 치료종료 후 증상 및 징후가 다시 악화된 경우, ④ 실패(failure); 부적절한 임상반응. 이 중 완치 및 개선을 반응이 있는 것으로, 재발 및 실패를 반응이 없는 것으로 정의하였다.

미생물학적 효과는 임상적으로 의심이 되는 장소에서 그람양성균이 동정되고 teicoplanin을 적어도 3일 이상 투여한 경우에 다음 중 한가지로 판정하였다. ① 제거(elimination); 치료 중 원인균이 박멸(eradication)된 경우, ② 미생물학적 지속(bacteriologic persistence); 치료 중 원인균이 지속적으로 동정되는 경우, ③ 제거 후 재발(elimination with relapse); 치료 종료당시 원인균이 동정되지 않았지만 추적검사기간 중 같은 장소에서 다시 나타난 경우, ④ 제거 후 재감염(elimination with reinfection); 치료종료 당시 원인균이 동정되지 않았지만 후에 같은 장소에서 다른 원인균이 나타난 경우, ⑤ 내성(resistance); 동정된 균이 teicoplanin에 내성을 보여 감수성이 있는 항생제로 바꾼 경우.

사망은 연구기간을 포함하는 입원기간 내의 것으로 한정하였다. 이상반응은 미국 National Institute of Health의 common toxicity criteria (CTC)의 정의에 따랐고 grade 1-4로 분류하였다(26).

#### 5. 자료분석 및 통계

SPSS 11.5 (SPSS Korea (주) 데이터솔루션, 서울, 한국)를 이용하였고, paired chi-square test, Fisher's exact test, Student's t-test를 이용하여 군간 비교 및 분석을 하였으며,  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

#### 1. 환자의 특성

연구에 참여한 환자는 A군, B군 각각 27명, 22명씩이었다. 일반적인 특성은 Table 1에 기술하였다. 남녀비, 연령, 키, 체중, 수액투여량, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율은 양 군에 유의한 차이가 없었다. 대상질환, 치료방법 역시 양 군에 유의한 차이가 없었고 호중구감소증 기간에 차이는 없었으며 감염장소도 차이가 없었다.

Teicoplanin이 투여되고 있던 시기에 같이 투여되었던 약물들은 beta-lactams, aminoglycosides, amphotericin B, cyclosporine A 순이었고 양 군간 사용빈도에 유의한 차이가 없었다.

#### 2. 감염원인균 및 항생제 감수성 양상

감염의 형태로 미생물학적으로 증명된 감염(microbiologically documented infection, MDI)은 A군 14/27명 (51.9%), B군 12/22명(54.5%)이었다. 원인균은 A군 14명에서 19주가 분리되었고(그람양성균 9 [47.4%], 그람음성균 8 [42.1%], 진균 2 [10.5%]), B군 12명에서 17주가 분리되었다(그람양성균 7 [41.2%], 그람음성균 7 [41.2%], 진균 3 [17.6%]) (Table 2). *S. epidermidis*, *E. faecium*이 대표적인 그람양성균이었고 A군은 8명에서, B군은 7명에서 그람양성균이 동정되었다.

양 군에서 동정된 그람양성균의 항생제 내성 양상은 Table 3에 나타내었다. 포도알균의 경우 penicillin 내성빈도가 A, B군 모두 100% (4/4, 3/3)였고 메티실린 내성빈도는 각각 3/4 (75.0%), 2/3 (66.7%)였으며 vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin에는 내성이 관찰되지 않았다. 장내구균은 모두 *E. faecium*으로 혈액에서 동정되었고 내성빈도는 A군에서 2/4 (50%), B군에서 2/2 (100%)였다. Teicoplanin에 대한 전체적인 내성률은 A군 2/9 (22.2%), B군 2/7 (28.6%)로 양 군에 유의한 차이는 없었다( $P=1.00$ ; 0.61<95% CI <1.95).

#### 3. 치료 효과

그람양성균에 의한 MDI가 있었던 환자 중 평균 53.3%, A군 4/8 (50.0%), B군 4/7 (57.1%)에서 완치 혹은 개선의 반응이 있었고 양 군간 유의한 차이는 없었다( $P=1.00$ ; 0.29<95% 신뢰구간[confidence interval, CI]<2.60) (Table 4). A군에서 치료에 반응이 없었던 4명 중 2명은 vancomycin 내성 장구균에 의한 감염, 1명은 폐렴, 1명은

Table 1. General Characteristics of Febrile Neutropenic Patients Receiving Teicoplanin

	Company		P value
	A	B	
No. of patients	27	22	
Male : Female	13 : 14	6 : 16	0.16
Age (mean±SD, year)	37.4±12.5	38.3±12.8	0.82
Height (mean±SD, cm)	164.5±8.4	161.2±9.1	0.2
Weight (mean±SD, kg)	61.1±9.8	60.6±8.3	0.86
Volume of hydration (mean±SD, mL/day)	2,513.7±759.2	2,440.9±1,255.8	0.81
Creatinine (mean±SD, mg/dL)	0.73±0.62	0.65±0.16	0.1
Age-related creatinine clearance (mean±SD, mL/min)	114.3±38.2	124.4±31.6	0.12
Underlying disease (%)			0.15
Acute Myelogenous Leukemia (AML)	12 ( 44.4)	17 (77.3)	
Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)	11 ( 40.8)	5 (22.7)	
Chronic Myelogenous Leukemia (CML)	1 ( 3.7)	0 ( 0.0)	
Severe Aplastic Anemia (SAA)	1 ( 3.7)	0 ( 0.0)	
Others	2 ( 7.4)	0 ( 0.0)	
Type of treatment (%)			0.30
Chemotherapy	22 ( 81.5)	21 (95.5)	
Transplantation	5 ( 18.5)	1 ( 4.5)	
Duration of neutropenia (mean±SD, days)	13.2±4.4	13.0±5.1	0.89
Concurrent medication (%)			
Beta-lactams	27 (100.0)	19 (86.4)	0.08
Aminoglycoside	20 ( 74.1)	16 (72.7)	1.00
Amphotericin B	15 ( 55.6)	10 (45.5)	0.39
Cyclosporine A	3 ( 11.1)	1 ( 4.5)	0.62
Sites of infection*			0.75
Respiratory tract	8	6	
Gastrointestinal tract†	6	5	
Skin and soft tissue‡	6	3	
Primary bacteremia	6	5	
Catheter-related	3	3	
Others	1	0	

\*The sites of infection were not mutually exclusive, †Gastrointestinal tract infection included oral mucositis, ‡Skin and soft tissue infection included perianal infection (abscess)

Table 2. Isolated Organisms of Microbiologically Documented Infection (MDI)

No. of isolated organisms (%)	Company (No.)	
	A (n=19)	B (n=17)
Gram positives	9 (47.4)	7 (41.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3
viridans streptococci	1	2
<i>Enterococcus faecium</i>	4	2
Gram negatives	8 (42.1)	7 (41.2)
<i>Escherichia coli</i>	5	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	0	1
Fungi	2 (10.5)	3 (17.6)
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0
<i>Candida tropicalis</i>	0	1
<i>Aspergillus spp</i>	1	1
<i>Trichosporon beigelii</i>	0	1

*E. faecium*에 의한 감염이었고, B군에서 반응이 없었던 3명 중 2명은 vancomycin 내성 장구균에 의한 감염, 1명은 카테터 감염이었다.

미생물학적 효과는 A군에서 제거 5/9 (55.6%), 제거 후 재발 2/9 (22.2%), 내성 2/9 (22.2%)이었고 B군에서 각각 5/7 (71.4%), 0/7 (0.0%), 2/7 (28.6%)이었으며 양 군간 유의한 차이는 없었다( $P=0.28$ ). 제거 후 재발한 2건의 원인은 모두 *S. epidermidis*에 의한 카테터 감염이었다. 내성이었던 4건의 원인균은 모두 vancomycin 내성 *E. faecium*이었다.

발열기간( $P=0.89$ ), teicoplanin 사용기간( $P=0.47$ ) 및 전체 사망률( $P=1.00$ ;  $0.78<95\% \text{ CI}<1.24$ )도 양 군간 유의한 차이는 없었다. 사망의 직접원인은 A군의 경우 진균성 폐렴 4/4명(100%), B군의 경우 진균성 폐렴, 폐출혈, vancomycin 내성 장구균 각각 1명씩이었다.

**Table 3. Antimicrobial Resistance Patterns of Gram Positive Organisms**

Company	Isolates	No.	No. of isolates resistant to antibiotics/total no. of isolates				
			PCV	OXAC	VAN	TEI	Q/D
A	<i>S. aureus</i>	1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1
	<i>S. epidermidis</i>	3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3
	Viridans streptococci	1	—	—	0/1	0/1	—
	<i>E. faecium</i>	4	—	—	2/4	2/4	0/4
	Total no. of G (+)	9	4/4	3/4	2/9	2/9	0/9
	% of resistance	—	100.0	75.0	22.2	22.2	0.0
B	<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	0	0
	<i>S. epidermidis</i>	3	3/3	2/3	0/3	0/3	0/3
	Viridans streptococci	2	—	—	0/2	0/2	—
	<i>E. faecium</i>	2	—	—	2/2	2/2	0/2
	Total no. of G (+)	7	3/3	2/3	2/7	2/7	0/5
	% of resistance	—	100.0	66.7	28.6	28.6	0.0

Abbreviations: PCV, phenoxymethyl penicillin; OXAC, oxacillin; VAN, vancomycin; TEI, teicoplanin; Q/D, quinupristin/dalfopristin

**Table 4. Clinical Experience with Teicoplanin in Febrile Neutropenia**

	Company		P value
	A	B	
Clinical Response (%)			1.00
Cure or Improvement	4/8 (50.0)	4/7 (57.1)	
Recurrence or Failure	4/8 (50.0)	3/7 (42.9)	
Microbiological Response (%)			0.28
Elimination	5/9 (55.6)	5/7 (71.4)	
Bacteriologic persistence	0/9 ( 0.0)	0/7 ( 0.0)	
Elimination with relapse	2/9 (22.2)	0/7 ( 0.0)	
Elimination with reinfection	0/9 ( 0.0)	0/7 ( 0.0)	
Resistance	2/9 (22.2)	2/7 (28.6)	
Duration of fever (mean±SD, days)	8.2±4.6	9.2±5.5	0.49
Duration of use of teicoplanin (mean±SD, range, days)	11.2±4.4 (4-18)	10.3±4.2 (6-21)	0.47
Overall mortality (%)	4/27 (14.8)	3/22 (13.6)	1.00
Cause of death			
Fungal pneumonia	4	1	
Pulmonary hemorrhage	0	1	
Vancomycin resistant enterococci	0	1	
Adverse event (%)			
Nephrotoxicity	5/27 (18.5)	3/22 (13.6)	0.72
Rash	1/27 ( 3.7)	3/22 (13.6)	0.31
Ototoxicity	0/27 ( 0.0)	0/22 ( 0.0)	1.00
Change to other antibiotics due to adverse event (%)	4/27 (14.8)	4/22 (18.2)	1.00

#### 4. 이상반응

두 군에서 나타난 이상반응은 Table 4와 같다. 신기능 이상은 평균 16.3%로 A군 5/27 (18.5%, grade 1, 2명; grade 2, 3명), B군 3/22 (13.6%, grade 1, 1명; grade 2, 2명)에서 나타났고( $P=0.72$ ;  $0.39<95\%CI<3.51$ ) 모두 amphotericin B, amikacin, isepamicin 등 신기능 이상과 관

련있는 약제를 적어도 2가지 이상 병용하고 있었다. A군 grade 2, 3명과 B군 grade 2, 1명은 패혈증 및 다장기부전으로 사망하였다. 나머지 환자는 모두 신기능이 정상으로 회복되었다. 피부발진은 A군 1/27 (2.7%, grade 1), B군 3/22 (13.6%, grade 1, 2명, grade 3, 1명)에서 발생하였다( $P=0.31$ ;  $0.93<95\%CI<1.34$ ). 신기능 이상, 피부발진의 발생률은 양 군에서 유의한 차이가 없었다. 이상반응

으로 인해 다른 항생제로 바꿔 투여한 경우는 A군, B군 각각 4명이었다( $P=1.0$ ;  $0.81<95\%CI<1.34$ ).

## 고 찰

Teicoplanin은 *Actinoplanes teichomyceticus*에서 추출한 glycopeptide로 vancomycin과 유사한 구조 및 항균범위를 가지고 있다. 지방산기가 있어 vancomycin보다 더욱 지용성이며, 이는 조직 및 세포내 침투를 향상시키고 단백결합률이 높고(90%) 반감기가 길어(>35시간) 1일 1회 투여가 가능하다. 또한 vancomycin 사용시 문제가 되는 신독성, 이독성이 적어 사용이 증가하고 있는 추세이다(10, 11). 가톨릭 조혈모세포이식센터에서는 지난 10여년간 호중구감소성 발열환자에서 경험적 항생제로 glycopeptide를 투여하는 적응증이 될 때 teicoplanin을 사용하고 있었다. 호중구감소성 발열의 원인균으로 그람양성균이 점차 증가하고 있고(3, 6, 7) teicoplanin 내성 포도알균이 보고되고 있으며(27), 최근 *vanA* 유전형을 가지는 vancomycin 내성 장구균에 의한 균혈증이 문제되고 있어 적절한 투여 적응증, 용량, 기간 등을 재평가해야 하는 시점이다. 저자들은 호중구감소성 발열환자에게 초기 항균요법에 반응이 없어 경험적으로 투여하는 teicoplanin의 효과, 이상반응을 평가해보고, 국내에서 시판되고 있는 teicoplanin 제제 2가지를 비교해보고자 본 연구를 시행하였다.

A, B군으로 나눈 두 군간 차이는 없으며 teicoplanin을 투여했던 기간 중 병용했던 항생제들은 beta-lactam, aminoglycoside, amphotericin B 등이었다. 가톨릭조혈모세포이식센터에서는 호중구감소성 발열 환자에게 teicoplanin을 투여하는 시점을 초기 경험적 항균요법(3세대 혹은 4세대 cephalosporin + aminoglycoside) 후 48-72시간이 지나도 해열되지 않을 때로 정하고 있고, 임상적으로 카테터 관련 감염이 의심되는 경우, 중증의 점막염이 있는 경우, 원인균이 최종 보고되기 전 혈액배양에서 그람양성균이 동정되고 있는 경우, 저혈압 등 심혈관 장애의 증거가 있는 경우에 한해서 초기부터 teicoplanin을 투여하고 있다. 본 연구에서는 비교적 동일한 환자군을 선택하기 위해 호중구감소성 발열 초기부터 teicoplanin을 투여한 환자는 제외하였다. Aminoglycoside, amphotericin을 병용하는 환자가 각각 36명(73.5%), 25명(51.0%)으로 많은 환자들이 신독성이 있는 항균제를 병용하고 있음을 알 수 있었다. 감염장소도 기존에 보고와 차이가 없었고 양 군간 차이가 없었다.

감염의 형태가 MDI인 환자는 A, B군 각각 51.9%, 54.51%였고 이들에서 동정된 미생물 중 그람양성균의 비율은 각각 47.4%, 41.2%로 기존의 보고와 크게 다르지 않았다(6, 7). 그람양성균 중 *S. epidermidis*, *E. faecium*이 가장 많이 동정되었는데 감수성 검사결과를 보면 *S. epidermidis*의 경우 메티실린 내성률이 각각 75.0%, 66.7%이었고 vancomycin, teicoplanin에 대한 내성은 관찰되지 않았다. 반면 총 6주의 *E. faecium* 중 vancomycin 및 teicoplanin 내성은 66.7%로 높았고 quinupristin/dalfopristin에는 내성이 관찰되지 않았다. 양 군에서 동정된 균의 분포가 차이가 없고 감수성 검사결과도 다르지 않았다. 초기 항균제로 사용한 ceftazidime, cefepime 등에 반응이 있을 것이라고 예상되는 그람양성균이 있었지만, 본 연구는 초기 항생제에 반응이 없어 teicoplanin을 투여한 환자를 대상으로 한 임상연구로 실험실 검사에서 감수성이 있다고 보고되었지만 실제로 해열되지 않았던 환자들이 있어 이들에 대한 경험적 항균제로서의 teicoplanin의 효과를 알 수 있었다. 또한 그람양성균이 동정되고 있다는 중간보고로 teicoplanin을 투여하는데도 해열되지 않을 경우 vancomycin 내성 장구균을 생각하고 quinupristin/dalfopristin의 경험적 투여를 고려해볼 필요가 있겠다.

호중구감소성 발열 환자에서는 2가지 이상의 미생물이 원인이 되는 경우가 많고, 원인미생물이 증명되지 않은 상태에서 teicoplanin에 반응이 없어 amphotericin B를 투여하여 해열되었을 경우 이를 해석하는데 어려움이 많아 본 연구에서는 그람양성균이 동정되었던 환자만을 대상으로 임상적, 미생물학적 평가를 시행하였다. 본 연구에서 임상적 반응률은 평균 53.3% (A군 50%, B군 57.1%)으로 양 군간 유의한 차이는 없었다. 호중구감소성 발열 환자에서 teicoplanin의 임상적 반응률은 연구자, 시행 국가 혹은 센터, 연구설계, 연구시기 등에 따라 다양하다(15-22). 본 연구는 비교적 환자 수가 적고, 초기 항균요법으로 동일한 항생제를 투여한 것이 아니며, vancomycin 내성 장구균 등 내성문제가 있어 직접 비교는 할 수 없겠지만, 호중구감소성 발열환자를 대상으로 한 외국의 반응률 34.5-92.9%보다는 낮았다(10, 18). 미생물학적으로 제거된 경우는 평균 62.5% (A, B군 각각 55.6%, 71.4%)로 양 군간 차이가 없었지만 A군의 경우 미생물학적으로 제거된 후 다시 재발한 경우가 2예 있었고 모두 *S. epidermidis*에 의한 카테터 감염이었다. 그러나 본 연구에서 확인한 그람양성균으로 임상적, 미생물학적 반응을 평가하기에는 수가 작고 특히 두 군을 비교하기에는 제한점

이 있어 앞으로 광범위한 연구가 필요하겠다.

국내에서 인정되는 teicoplanin의 용법·용량은 정상 신기능을 가진 성인의 경우 중등도 감염일 때 첫날 400 mg을 1회 정맥내 주사하고(부하용량), 그 후 24시간마다 200 mg을 투여하며(유지용량), 중증감염의 경우 12시간 간격으로 400 mg을 3회 정맥내 주사하고(부하용량), 그 후 24시간마다 400 mg을 1회 투여하는 것이다(28). 그러나 실제 건강보험심사평가원에서는 메티실린 내성 *S. aureus*가 증명된 환자에게 중등도 감염 때의 용법·용량으로 14일을 인정하고 있을 뿐이다. 호중구감소성 발열환자에게 경험적으로 투여하는 teicoplanin의 용법·용량은 유럽의 경우 12시간마다 400 mg씩 2회 투여한 후, 24시간마다 400 mg으로 유지한다(8). 또한 대부분의 임상연구에서 12시간마다 6 mg/kg씩 3회, 그 후 24시간마다 6 mg/kg로 투여하고 있다(12-17). 최근 중환자실, 혈액종양병동, 혈액투석을 시행하는 환자에게 teicoplanin을 투여할 때 vancomycin과 마찬가지로 약물농도측정이 도움이 된다는 보고와 함께(29-34), 중증 감염의 경우 teicoplanin의 최저 혈장농도 >10 mg/L를 유지해야 하며 이를 위해 12시간 간격으로 적어도 3회 이상 6 mg/kg의 부하용량이 필요하다는 연구결과가 보고 된 바 있다(35).

본 연구에서 투여한 teicoplanin의 용법·용량은 외국의 동일군 환자에게 투여하는 것의 절반으로 국내 환자에게 적절한 것인지 아직 검토된 바 없다. 본 연구의 결과로 임상적, 미생물학적 반응률이 외국에 비해 낮고, 특히 미생물학적 제거 후 재발이 있었고, 장구균 중 vancomycin 내성빈도가 높아 국내 용법·용량과 관련이 있을 수 있다는 추측을 할 수 있어 이에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 항생제 투여 용량·용법의 적정성을 검토하기 위해서는 약효인 감염 증상의 개선 여부를 관찰해야 하며 동시에 각 환자에서의 약동학적 파라미터를 구하여 AUC, 최저 농도 등을 MIC와 비교하여 그 적절성을 검토하여야 한다. 저자들은 본 연구를 시행하면서 동시에 teicoplanin투여 후 일정시간에 따라 환자들의 혈액을 채취하여 집단약동학적 데이터를 분석하고 있다. 앞으로 이 결과를 바탕으로 국내 호중구감소증 환자에서의 적절한 teicoplanin 치료 지침을 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

Teicoplanin의 이상반응 중 신독성은 16.3% (A군 18.5%, B군 13.6%)에서 나타났고 양 군에 차이는 없었다. 이러한 빈도는 국내의 문헌에 비해 2-5배 많은 것으로(10, 11, 18) 수차례의 신독성을 갖는 약제를 포함한 강력한 항암치료 혹은 조혈모세포이식, teicoplanin 투여 당시 병용

했던 2가지 이상의 신독성이 있는 항생제, 패혈증 및 다장기부전 등의 중증감염 등이 원인이 될 수 있겠다. 피부 발진(8.2% [A군 3.7%, B군 13.6%]) 역시 양 군간 유의한 차이는 없었고 이상반응으로 teicoplanin을 중지하고 다른 항생제로 바꾼 경우도(16.3% [A군 14.8%, B군 18.2%]) 양 군간 차이는 없었다. Teicoplanin의 이상반응 중 범혈구감소증은 대상 환자가 호중구감소증 상태였기 때문에 어느 정도 발생하는지 알 수 없었지만 호중구감소증 기간이 양 군 간에 차이가 없어 범혈구감소증 발생률이 비슷할 것으로 추측된다.

결론적으로 국내 호중구감소성 발열환자에게 teicoplanin을 투여하였을 때 임상적 반응률은 평균 53.3% (A군 50.5%, B군 57.1%), 미생물학적 제거율은 평균 62.5% (A군 55.6%, B군 71.4%)이었고 두 제조회사간 차이가 없었으며 이상반응도 양 군간 차이가 없었다.

## 요 약

**목 적 :** 호중구감소성 발열 환자에게 경험적으로 teicoplanin을 투여할 때의 효과를 알아보고자 전향적 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 2003년 7월부터 12월까지 가톨릭조혈모세포이식센터에 입원하여 항암치료 혹은 조혈모세포이식을 시행하고 호중구감소성 발열이 있는 환자 중 초기 항균요법에 반응이 없어 경험적 teicoplanin 투여가 필요한 49명을 대상으로 A, B 제조회사에서 제공한 teicoplanin을 무작위로 어느 한 쪽 치료군에 배정하여 투여하였다. 용량은 첫날 400 mg 부하용량을 정맥내 bolus로 투여하고 매 24시간마다 200 mg 유지용량을 투여하였다.

**결 과 :** A군 27명, B군 22명이 연구에 참여하였고 대부분의 환자가 신독성이 있는 약제를 병용하고 있었다. A군 8명, B군 7명에서 그람양성균이 동정되었고 teicoplanin에 대한 내성률은 A군 22.2%, B군 28.6%로 유의한 차이는 없었다( $P=1.00$ ;  $0.61<95\%CI<1.95$ ). 미생물학적 확인 감염이 있었던 환자 중 평균 53.3%에서 완치 혹은 개선의 반응이 있었고 양 군간 유의한 차이는 없었다(A군 4명 [50.0%], B군 4명 [57.1%],  $P=1.00$ ;  $0.29<95\%CI<2.60$ ). 미생물학적 제거율은 평균 62.5% (A군 55.6%, B군 71.4%)이었고 그 외 미생물학적 효과는 A군에서 제거 후 재발 2명(22.2%), 내성 2명(22.2%)이었고 B군에서 각각 0명(0.0%), 2명(28.6%)이었으며 양 군간 유의한 차이는 없었다( $P=0.28$ ). 발열기간( $P=0.89$ ), teicoplanin 사용기간( $P=0.47$ ) 및 전체적인 사망률( $P=1.00$ ;  $0.78<95\%CI<1.24$ )도

양 군간 유의한 차이는 없었다. 이상반응 중 신독성은 16.3% (A군 18.5%, B군 13.6%)에서 나타났고 양 군에 차이는 없었으며( $P=0.72$ ;  $0.39<95\%CI<3.51$ ), 신기능 이상과 관련있는 약제를 적어도 2개 이상 병용하고 있었다. 피부발진은 A군에서 1명, B군에서 3명 발생하였다( $P=0.31$ ;  $0.93<95\%CI<1.34$ ).

**결론**: 호중구감소성 발열환자에게 teicoplanin을 투여하였을 때 임상적 반응률은 평균 53.3% (A군 50.5%, B군 57.1%), 미생물학적 제거율은 평균 62.5% (A군 55.6%, B군 71.4%)이었고 두 제조회사간 차이가 없었고 이상반응도 양 군간 차이가 없었다. 앞으로 국내 호중구감소증 환자에서의 teicoplanin의 적정 용량, 용법 등을 알기 위한 집단 약동학 등의 연구를 시행할 예정이다.

## 참 고 문 헌

- Rolston KV, Rubenstein EB: *Textbook of febrile neutropenia*. 1st ed, p317-321, London, Martin Dunitz Ltd, 2001
- Gluser MP, Pizzo PA: *Management of infections in immunocompromised patients*. 1st ed. p141-188, London, W.B. Saunders Company Ltd, 2000
- Lee DG, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Park YH, Kim YJ, Lee S, Min CK, Kim HJ, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC: *Selective bowel decontamination for the prevention of infection in acute myelogenous leukemia: a prospective randomized trial*. Korean J Int Med 17:38-44, 2002
- 신완식: 호중구감소증 환자에서 항생제 사용지침. p65-86. 2002년 제 7차 감염학연수강좌. 대한감염학회 도서출판 혼의학
- 유진홍: 발열성 중성구 감소증 환자. 감염과 화학요법 35(suppl 1):S6, 2003
- 최정현, 김유정, 이동진, 신완식, 김선우, 배상수, 김세희, 유진홍, 김경미, 한경자, 이종욱, 민우성, 김춘추: 급성 백혈병 환자의 감염 양상. 감염 31:217-224, 1999
- 최수미, 이동진, 박윤희, 김유진, 김희제, 이 석, 최정현, 유진홍, 김동욱, 이종욱, 민우성, 신완식, 김춘추: 급성 백혈병 환자의 감염양상: 관해유도 및 재관해유도 화학요법 환자군의 비교. 감염과 화학요법 35:78-85, 2003
- Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW: *Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of hematology and oncology (DGHO), study group interventional therapy of unexplained fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German cancer society)*. Ann Hematol 82(suppl 2): S105-117, 2003
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: *2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 34:730-751, 2002
- Ziglam HM, Finch RG: *Limitations of presently available glycopeptides in the treatment of Gram-positive infections*. Clin Microbiol Infect 7(suppl 4): 53-65, 2001
- Oh JM, Kim EA: *Teicoplanin use in a Korean university hospital*. Am J Health Syst Pharm 60:2256-2257, 2003
- Stevens DL: *Teicoplanin for skin and soft tissue infections: an open study and a randomized, comparative trial versus cefazolin*. J Infect Chemother 5:40-45, 1999
- LeFrock J, Ristuccia A: *Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: an open study*. J Infect Chemother 5:32-39, 1999
- Rolston KVI, Chow AW, Bodey GP: *Prospective, double-blind, randomized trial of teicoplanin versus vancomycin for the therapy of vascular access-associated bacteremia caused by gram-positive pathogens*. J Infect Chemother 5:208-212, 1999
- Menichetti F, Martino P, Bucaneve G: *Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile neutropenic patients with haematologic malignancies*. Antimicrob Agents Chemother 38:2041-2046, 1994
- Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Philips GL: *Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients*. Eur J Haematol Suppl 54:18-24, 1993
- Cony-Makhoul P, Brossard G, Marit G, Pellegrin JL, Texier-Maugein J, Reiffers J: *A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients*. Br J Haematol 76(suppl 2):35-40, 1990
- Menichetti F: *The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia*. J Chemother 12(suppl 5):34-39, 2000
- Davies JM: *A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumours*. Infection 26:389-395, 1998
- Rolston KV, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey GP: *A randomized, double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treat-*



- ment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis* 169:350-355, 1994
- 21) Van der Auwera P, Aoun M, Meunier F: *Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised hosts. Antimicrob Agents Chemother* 35:451-457, 1991
  - 22) Figuera A, Tomas JF, Hermandes L, Jimenez ML, Penarrubia MJ, del Rey MC, Arranz R, Camara R, Lopez-Lorenzo JL, Fernandez-Ranada JM: *Imipenem combined with teicoplanin or vancomycin in the initial empirical treatment of febrile neutropenia. Analysis of the primary response and of a global sequential strategy in 126 episodes. Rev Clin Exp* 196:515-522, 1996
  - 23) Cockcroft DW, Gault MH: *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron* 16:31-41, 1976
  - 24) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC: *Manual of clinical microbiology. 8th ed. p55-66, Washington, American Society of Microbiology, 2003*
  - 25) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 12th informational supplement. NCCLS document M100-S12, Wayne, Pennsylvania, USA. 2002*
  - 26) Cancer therapy evaluation program. *Common toxicity criteria. version 2.0, CDTD, NCI, DHHS, Apr. 30, USA, 1999*([http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf))
  - 27) 박연준, 오은지, 강문원, 김병기, 김선무, 심상인: *Teicoplanin 내성 staphylococci의 출현. 대한화학요법학회지* 15:89-95, 1997
  - 28) KIMS 다빈도 처방 의약품 가이드. 통권 49호. p269, 메디메디아. 2002
  - 29) MacGowan AP, McMullin CM, White LO, Reeves DS, Davis E, Speller DC: *Serum monitoring of teicoplanin. J Antimicrob Chemother* 30:399-402, 1992
  - 30) Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM: *The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. Br J Clin Pharmacol* 52:35S-43S, 2001
  - 31) Wilson AP: *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet* 39:167-183, 2000
  - 32) Papaioannou MG, Marinaki S, Pappas M, Stamatidis D, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H, Stathakis C: *Pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis. Int J Antimicrob Agents* 19:233-236, 2002
  - 33) McCann SJ, White LO, Keevil B: *Assay of teicoplanin in serum: comparison of high performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay. J Antimicrob Chemother* 50:107-110, 2002
  - 34) Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, Iseki K: *Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous hemodiafiltration. Intensive Care Med* 29: 2094-2095, 2003
  - 35) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: *Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. J Antimicrob Chemother* 51:971-975, 2003