

그람양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증의 치료에 대한 Linezolid의 효능과 안전성

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 농아대학교 의과대학 내과학교실², 전남대학교 의과대학 내과학교실³

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실⁴, 경북대학교 의과대학 내과학교실⁵, 영남대학교 의과대학 내과학교실⁶

성균관대학교 의과대학 내과학교실⁷, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁸, 고려대학교 의과대학 내과학교실⁹

엄중식¹ · 이 혁² · 신동현³ · 김양리⁴ · 김신우⁵ · 이충기⁶ · 송재훈⁷ · 김준명⁸ · 강문원⁴ · 김우주⁹

The Efficacy and Safety of Linezolid for the Treatment of Suspected or Proven Gram Positive Skin and Soft Tissue Infections

Joong Sik Eom, M.D.¹, Hyuck Lee, M.D.², Dong Hyeon Shin, M.D.³, Yang Ree Kim, M.D.⁴

Shin Woo Kim, M.D.⁵, Choong Ki Lee, M.D.⁶, Jae Hoon Song, M.D.⁷, June Myung Kim, M.D.⁸

Moon Won Kang, M.D.³, and Woo Joo Kim, M.D.⁹

Department of Internal Medicine¹, College of Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine², College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Department of Internal Medicine³, College of Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Department of Internal Medicine⁴, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine⁵, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Department of Internal Medicine⁶, College of Medicine, Yeongnam University, Daegu, Korea

Department of Internal Medicine⁷, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine⁸, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine⁹, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Linezolid, an oxazolidinone, has shown efficacy in the treatment of adults with nosocomial or community-acquired pneumonia, skin and soft tissue infections (SSTI), and infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. We have taken part in the study for evaluation of efficacy and safety of linezolid for the treatment of suspected or proven gram-positive SSTI in Asia. We sub-analyzed and reported the results of the study among Korean patients.

Materials and Methods : A total of 60 patients were enrolled in the study for evaluation of efficacy and safety of linezolid for the treatment of gram-positive SSTI at eight teaching hospitals in Korea. We investigated patients' medical history, physical examination and laboratory study. Patients were regularly followed up to evaluate clinical response, laboratory changes, and adverse event up to 4 weeks after treatment. When possible, we performed microbiological study before and after treatment.

Results : A total of 60 patients were enrolled. Average age of the patient was 50.9 ± 15.3 years old with male to female ratio being 1.3:1. Cellulitis, open wound infection, skin abscess, and other clinical manifestations were observed in 47 (78.3%), 6 (10.0%), 2 (3.3%), and 5 (8.3%) patients, respectively. Forty two patients completed both follow-up and treatment and among them, treatment was successful in 38 patients (90.5%) and unsuccessful in 4 patients (9.5%). Microorganisms were isolated from seven patients and 14 isolates were documented; 11 *S. aureus*, 3 coagulase-negative staphylococcus. Among the seven patients, bacteria were eradicated in four patient and the organism proved to be colonization in three patients. The most frequent drug-related adverse events were gastrointestinal (21.7%), hematologic and biochemical (21.7%) and neurologic (3.3%), in decreasing order. Nausea (15%) was the most frequent symptom and there were no serious side effects related to linezolid.

Conclusion : Linezolid was effective and safe in treatment of gram-positive SSTI.

Key Words : Linezolid, Skin and soft tissue infection, Efficacy, Safety

Submitted 26 October, 2004, accepted 10 February, 2005

Correspondence : Woo Joo Kim, M.D.

80, Guro-Gu, Guro-Dong, Seoul 152-703, Korea, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University

Tel : +82-2-818-6648, Fax : +82-0-853-6030, E-mail : wjkim@korea.ac.kr

서 론

피부 및 연조직 감염증은 비교적 흔한 임상 질환으로 다양한 원인에 의해 피부 및 연조직의 구조적 통합이 파괴되어 발생하는데 당뇨와 같은 기저질환이 있거나 화상, 외상, 육창궤양 등에 의해 지역사회감염으로 일어날 수 있으며 수술 창상이나 카테터와 같은 의료기구의 삽입과 관련된 병원감염으로 발생할 수 있다(1-3). 피부 및 연조직 감염증은 일반적으로 병변의 깊이에 따라 분류하는데 단독, 연조직염, 단순 농양, 종기, 창상감염 등 표재감염과 괴사성 근막염, 근육염, 가스괴저 등 심부/복잡감염으로 나눌 수 있고 후자의 경우 수술적 치료가 필요하다(1). 피부 및 연조직 감염증의 원인균으로 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, group C streptococci, group G streptococci 등 그람 양성구균이 가장 흔하며 그람음성균이나 혐기균에 의한 감염이 일어날 수 있다. 따라서 피부 및 연조직 감염증을 치료하는 경우 그람 양성구균에 항균력을 가진 항생제를 사용해야 하는 경우가 대부분으로 폐니실린, 폐니실린 분해효소 내성 폐니실린, 또는 세팔로스포린 등을 일반적으로 사용해 왔다(4).

Linezolid (Zyvox[®])는 최초의 oxazolidinones 계열의 항균제로(5,6) 거의 모든 그람 양성균에 항균력을 가졌으며 특히 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), vancomycin-resistant enterococci (VRE)과 같은 내성균에 대한 시험관 내 항균력 및 생체 내 항균력이 증명되었다(7-12). Linezolid는 세균의 단백질 합성을 억제하는 새로운 작용기전에 의해 항균 효과를 나타내므로 기존의 항균요법과 교차 내성이 없는 것으로 알려져 있다. 최근 연구에 의하면 Linezolid는 피부 및 연조직 감염증에 대해 oxacillin, dicloxacillin과 비슷한 효과를 나타내었으며 MRSA 감염증에 대해서는 vancomycin과 동등한 효과를 가진 것으로 보고되었다(13, 14).

저자들은 아시아 지역 7개국에서 대기관 연구로 진행된 ‘그람 양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증의 치료에 대한 linezolid의 효능과 안전성’ 연구에 참여하였고 국내 환자에서의 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구 방법

이 연구는 2001년 5월부터 2002년 6월까지 아시아 7개국의 27개 병원에서 개방형, 비무작위, 단측성 연구로 진행되었으며 그람 양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증의 치료에 대한 linezolid의 임상 및 미생물학적 효능과 안전성을 평가하였다. 국내에서는 8개 대학 병원이 참가하였고 각 병원의 임상시험심사위원회에서 연구 계획서를 승인 받았으며 모든 참여 환자로부터 동의서를 받았다.

연구는 최초 선별 과정, 7일에서 28일까지의 치료단계와 평가, 치료 종료일과 추적 방문일의 효능 및 안전성 평가 등으로 구성되었다. 치료는 입원한 환자에서 시작하였고 입원 기간 동안은 매일 임상경과와 약물의 안전성을 평가하였고 경구제로 전환하여 외래 치료가 가능한 경우 1주일마다 추적하여 평가를 하였다. 치료 종료일과 치료 종료 후 14일에서 21일 이내의 추적 방문일에 임상 및 미생물학적 효능과 안전성을 평가하였다.

2. 연구 대상

연구대상은 18세 이상이며 그람양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증을 가진 남녀 입원 환자로 임상적으로 glycopeptide 투여의 적응증이 되며 MRSA를 비롯한 다제내성 그람양성균에 의한 감염의 가능성이 있는 환자도 포함되었다. 대상 환자들로는 연조직염 뿐 아니라 근막 또는 근육과 같은 심부조직 침범 또는 광범위 병변을 가진 중증 감염증을 가진 환자들을 모두 포함하였고 배농/분비물, 발적, 병변의 연동, 국소 발열, 통증/압통, 부종/경화 중 적어도 두 가지 이상의 증상/징후를 나타내는 경우로 하였다. 대상 환자는 연구와 관련된 모든 과정에 자발적으로 참여하여 마칠 것에 동의하였고 연구 과정 동안 치료에 의해 생존할 가능성이 있는 환자로 하였다.

임산부나 수유 중인 여성, 심내막염, 골수염, 히혈성 육창궤양, 가스 괴저, 체표면적의 20% 이상의 화상 환자는 연구에서 제외하였다. 또한, 감염되었으나 제거할 수 없는 의료 장치가 삽입되어 있거나 수술적 요법에 의한 완치율이 높은 감염증, 호중구 수 $500/\text{mm}^3$ 미만, linezolid에 과민반응이 있는 환자도 제외하였다. 또한, linezolid에 감수성이 없는 병원균에 감염된 환자는 연구에서 제외하였다.

3. 대상 환자의 분류 및 분석

환자의 연령, 체중, 생체활력징후, 병변 크기, 성별, 인종, 종교, 병력, 신체검사, 진단, 임상 증상 및 징후, 검사실 결과, 침범 정도 등을 수집하여 통계처리를 하였다. 환자군은 치료 의향군(intent-to-treat group), 임상 평가 가능군(clinically evaluable group), 미생물학적 평가 가능군(microbiologically evaluable group) 등으로 나누었다. 최소한 한 차례 이상 연구 약물을 투여 받은 모든 환자를 치료 의향군, 최초 7일 동안 처방된 linezolid의 80% 이상을 투여 받았고 연속적으로 두 차례 이상 약물을 투여를 빠뜨리지 않은 환자를 임상 평가 가능군으로 정의하였다. 임상 평가 가능군 중 그람양성균 감염이 확인된 환자를 미생물학적 평가 가능군으로 분류하였다.

4. 치료

대상 환자에게 linezolid 주사제 600 mg을 12시간마다 투여하였고 연구자가 임상적 호전이 있는 것으로 판단하는 경우 경구제로 전환하였다. Linezolid의 투여 경로에 따라 주사제의 투여 횟수와 일수, 경구제의 투여 횟수와 일수, 전체 투여 횟수와 일수 등을 정리하였다. Linezolid는 감염증에 의한 증상 및 징후가 호전되는 것에 따라 최소 7일에서 최대 28일까지 투여하였고 그램음성균이나 혐기균에 의한 감염이 있는 경우 감수성이 있는 다른 항균제를 함께 투여 할 수 있도록 하였다. 국소 항균제 투여, 괴사조직 제거술, 드레싱 등의 처치를 보조 치료법으로 시행하였다.

5. 검사실 검사

모든 검사는 연구를 진행하는 병원의 임상검사실에서 시행하였다. 최초 선별 검사로 혈액검사(hemoglobin, hematocrit, platelet count, reticulocyte), 혈청 화학검사(AST, ALT, total bilirubin, glucose, creatinine, albumin, alkaline phosphatase, serum amylase, calcium, C-reactive protein, creatine kinase, γ -GTP, LDH, lipase, total protein, uric acid, electrolyte), 소변검사(현미경적 검사 포함), 임신반응검사(가임기 여성)를 시행하였다.

배양검사는 감염 부위로부터 세침흡인검사 또는 폐쇄 병변의 생검을 시행하여 검체를 얻어 그람염색과 배양 및 감수성 검사(linezolid에 대한 디스크 확산법 포함) 등을 시행하였고 최초 검사로 혈액배양검사를 2회 시행하였다. 치료를 시작한 48-72시간 이후 배양검사를 반복하였고 양성인 경우 96-120시간째에 재검사를 시행하였다.

균혈증 환자는 치료 종료일과 추적 방문 시에 혈액배양 검사를 시행하였다.

6. 효능 평가

이 연구의 일차적 효능 평가점은 추적 방문 시에 나타난 환자의 임상적 치료결과로 각 연구자는 최초방문과 비교하여 피부 및 연조직 감염증의 치료결과를 평가하였다. 치료 성공은 피부 및 연조직 감염증에 의한 임상 증상 및 징후가 소멸되어 완치된 것으로 평가되었거나 2개 이상의 임상 증상 및 징후가 호전된 경우로 정의하였다. 치료 실패는 최초 임상 증상 및 징후가 지속되거나 진행하는 경우와 감염증에 의한 새로운 임상 소견이 발생하는 경우로 정의하였다. 위의 두 가지 분류에 해당되지 않는 경우는 평가불능으로 처리하였다. 환자는 치료가 성공한 것으로 평가하기 전까지 최소한 5일(10 doses) 이상 linezolid로 치료를 받아야 하며 치료실패로 평가하기 전까지 최소한 2일(4 doses) 이상 치료 반도록 규정하였다.

이차 효능 평가점은 추적 방문 시에 미생물학적 치료 결과로 치료 성공, 치료 실패, 평가불능, 평가부족, 추적불가 등으로 분류하였다. 미생물학적 박멸(eradication)이 증명되거나 추정되는 환자를 미생물학적 치료 성공으로 판단하였는데 원인 병원균이 추적 방문 시 감염부위 배양 검사에서 분리되지 않는 경우 증명된 박멸로 정의하였고, 환자의 추적 방문 시 임상적으로 완치되었으나 감염부위에서 적절한 배양 검체를 얻을 수 없었을 때는 박멸이 추정되는 경우로 정의하였다. 추적 방문 시에 최초 병원균과 동일한 병원균이 분리되는 경우 감염의 지속이 증명된 것으로 정의하였고, 환자가 임상적으로 호전되지 않고 감염부위에서 적절한 배양 검체를 얻을 수 없었을 때는 감염의 지속이 추정되는 경우로 정의하여 미생물학적 치료 실패로 판단하였다. 추적 방문 시 박멸이 증명되거나 추정되었으나 이후 감염부위에서 과거 병원균이 다시 분리된 경우 재발로 정의하여 치료 실패로 판단하였다. 이 밖에 임상적으로 치료에 실패하였거나, 성공하였어도 치료 중 최초 병원균과는 다른 병원균이 분리된 경우 중복 감염으로 정의하였고 임상적으로 완치되었으나 균이 분리되었을 때 집락형성으로 정의하였다.

7. 안전성 평가

일회 이상 연구 약물을 투여 받은 환자는 모두 안전성 분석에 포함하였다. 안전성은 연구자로부터 보고된 이상 반응과 검사실 검사 결과를 분석하여 평가하였다. 연구 중 발생한 이상 반응(study-emergent adverse event)은

연구 약물을 투여하기 전에는 존재하지 않았던 소견이 발생하였거나 연구 약물을 투여하기 전부터 있었던 소견 이더라도 연구 약물에 의해 강도가 증가한 것으로 추정되는 경우, 치료 기간 중 또는 추적 방문 중에 발생한 심각한 이상반응으로 정의하였다. 이상반응이 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원이 필요하거나 입원기간을 연장시키는 경우, 지속적이거나 중대한 불구/장애를 초래하는 경우, 선천성 기형을 초래하는 경우, 기타 환자를 위태롭게 하거나 이와 같은 이상반응의 결과를 예방하기 위한 내과적/외과적 중재술을 요하는 경우 등을 중대한 이상반응으로 정의하였다. 치료에 대한 순응도는 입원 환자는 연구자가 평가하였고 외래 환자의 경우 경구제의 소모량을 통하여 평가하였다.

8. 분석 방법

모든 자료는 Statistical Analysis System (SAS[®]) Version 6.0을 이용하여 분석하였다.

결 과

8개 대학병원에서 총 60명의 환자가 연구에 참여하였고 전체 환자군의 평균 연령은 50.9 ± 15.3 세였으며 남자 34명, 여자 26명으로 남녀 비는 1.3:1이었다(Table 1). 연구에 등록된 60명의 환자 모두가 한차례 이상 linezolid를 투여 받았고 이 중 50명이 치료 시작 후 7일 동안 처방한 linezolid의 80% 이상을 투여 받았고 연속적으로 두 차례 이상 약물 투여를 빠뜨리지 않았다. 50명의 임상평가 가능군 중 49명(81.7%)이 치료와 추적을 종료하였으며 42명(70.0%)에서 완전한 임상적 평가가 이루어졌다. 임상적 평가가 가능한 50명의 환자 중 15명에서 미생물학적 평가가 가능하였고 7명에서 완전한 평가가 이루어졌다 (Table 2).

대상환자의 기저 병력으로는 대사성/내분비 질환(30

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with SSTI Treated with Linezolid

Demographic Variable	Statistic	Intent-to-treat Population (N=60)	Clinically evaluable population (N=50)	Microbiologically evaluable population (N=15)
Age (years)	Mean \pm SD	50.9 \pm 15.3	50.9 \pm 15.3	55 \pm 13.9
	Range	18-77	18-77	35-77
	Median	52	54	51
Sex	Male	34	30	8
	Female	26	20	7

%)과 심혈관계 질환(23.3%)이 가장 많았고 최초 신체 검사에서 이상 소견이 관찰된 부위는 사지(75%), 체간(46.7%), 두경부(23.3%) 순이었다. 피부 및 연조직 감염증의 일차 진단은 연조직염(47명), 개방창상감염(6명), 피하농양(2명), 기타(5명)이었다. 증등도 이상으로 나타난 최초 임상 증상 및 징후로는 발적(85%), 압통 또는 통증(80%), 부종 또는 경화(78%), 발열 또는 국소열(78%) 등이었다.

최초 혈액검사에서 평균 백혈구수는 $11.9 (6.5 \times 10^9/L)$ 였고 이 중 평균 호중구수는 $9.6 (6.5 \times 10^9/L)$ 로 증가되어 있었다. 대상 환자의 최초 혈청 생화학검사와 소변검사에서 검사 수치의 이상이 있는 경우가 있었으나 임상적으로 의미가 없거나 기저질환이나 피부 및 연조직 감염증과 관련이 있었다.

Linezolid 주사 및 경구제의 평균 투여 횟수는 42.4 ± 19.7 회였고 평균 투여기간은 17일이었다. 치료 의향군에서 주사제에서 경구제로의 전환은 총 53회가 있었고 최초 전환까지의 기간은 8일(중앙값)이었다. 임상평가 가능군의 경우 총 46회의 경구 전환이 이루어 졌고 최초 전환까지 기간 역시 8일(중앙값)이었다. 미생물학적 평가 가능군의 경우 9회의 경구전환이 있었고 최초 전환까지 기간은 9일(중앙값)이었다.

임상평가를 완전히 마친 42명 중 38명(90.5%)이 치료에 성공하였고 4명(9.5%)이 치료에 실패하였다. 치료 의향군과 임상평가 가능군 별로는 치료 종료일과 추적 방문시에 평가한 치료 성공율([cured+improved]/[failed+cured+improved])은 모두 90% 이상이었다(Table 3). 치료 의향군에서 치료 종료일의 치료 성공률은 92.7% (95% Confidence Interval[CI], 82.41-97.98%) 이었고, 추적

Table 2. Summary of Patients Disposition

Disposition of Patients	Reason	Frequency	
		n	%*
Allocated		60	100
Treatment completed		51	85.0
Treatment and follow-up completed		49	81.7
Treatment not completed		9	15
Lack of Efficacy		1	1.7
Death		1	1.7
Ineligible		5	8.3
Protocol Noncompliance		1	1.7
Patient Request		1	1.7
Treatment and follow-up not completed		11	18.3

*Percents are based on total number of subjects allocated

Table 3. Assessment of Clinical Outcome : ITT and CE Populations with SSTI Treated with Linezolid

Visit	Assessment	ITT (n=60)		95 % CI [†]	CE (n=50)		95 % CI [†]
		n	%*		n	%*	
EOT	Number Assessed [‡]	55	100		46	100	
	Success (Cured+Improved)	51	92.7	(82.41, 97.98)	42	91.3	(79.21, 97.58)
	Cured	35	63.6		32	69.6	
	Improved	16	29.1		10	21.7	
	Failed	4	7.3		4	8.7	
	Indeterminate	5			4		
F-U (TOC)	Number Assessed	46	100		42	100	
	Cured	42	91.3	(79.21, 97.58)	38	90.5	(77.38, 97.34)
	Failed	4	8.7		4	9.5	
	Indeterminate	10			8		

* All percentages are based on number of assessed patients.

† 95% Confidence intervals are exact and based on the F distribution method.

‡ Excludes patients with indeterminate and missing outcomes.

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; CE, clinically evaluable; EOT, end of treatment; TOC, test-of-cure

(완치판정)방문 시에는 91.3% (95% CI, 79.21–97.58%)이었다. 임상 평가 가능군에서 치료 종료일의 치료 성공률은 91.3% (95% CI, 79.21–97.58%)이었고, 추적(완치판정) 방문 시에는 90.5% (95% CI, 77.38–97.34%)이었다. 최초 방문과 추적 방문시에 치료 의향군과 임상평가 가능군 환자의 임상 증상 및 징후의 빈도를 보면 감염증이 해소되는 것과 맞추어 환자의 임상 증상 및 징후의 감소가 뚜렷하게 감소하는 것을 알 수 있었다(Table 4).

미생물학적 평가가 가능한 15명의 환자 중 7명에서 미생물학적 평가가 이루어졌는데 이 환자들로부터 14개의 병원균이 분리되었다(11 *S. aureus*, 3 coagulase-negative staphylococcus). 분리된 모든 포도구균은 methicillin에 감수성이 있었다. 7명 중 4명의 환자가 미생물학적으로 박멸되었고 3명의 환자에서 집락 형성으로 판정되어 미생물학적 치료 성공률은 100 %였다(Table 5).

총 60명의 치료 의향군 중 37명(61.7%)에서 연구 기간 중 최소한 한 가지 이상의 이상 반응이 있어 총 99건의 이상 반응이 보고되었다(Table 6). 이 중 4명(6.7%)의 환자에서 중대한 이상반응이 있었는데 연구자 보고에 따르면 1명은 신부전 및 호흡 부전으로 사망하였고, 다른 1명은 정맥류 출혈에 의한 혈액량 감소 쇼크로 사망하였다. 나머지 2명은 각각 약물을 중단해야 할 정도로 심한 오심과 연조직염의 재발이 있었다. 치료 약제에 순응하지 못하여 임상 평가가 불가능한 것으로 간주된 환자는 4명(6.7%)이었다.

Linezolid와 관련된 이상 반응이 있었던 것으로 판단한 환자는 20명(33.3%)으로 총 43건의 이상 반응이 보고되었다(Table 7). 이 중 1명(1.7%)의 환자에서 연구 약물에 의한 이상반응으로 치료를 중단하였다. Linezolid와 관련

Table 4. Frequency of Clinical Signs and Symptoms Reported at Baseline and Follow-up: ITT and CE Populations with SSTI Treated with Linezolid

Clinical signs and Symptoms	Visit	ITT Population (N=60)		CE Population (N=50)	
		n/N	%	n/N	%
Chills	Baseline	31/60	51.7	24/50	48.0
	F-U	1/56	1.8	0/50	0.0
Erythema	Baseline	60/60	100.0	50/50	100.0
	F-U	9/56	16.1	6/50	12.0
Tenderness /Pain	Baseline	57/60	95.0	48/50	96.0
	F-U	8/56	14.3	6/50	12.0
Fluctulance	Baseline	14/60	23.3	12/50	24.0
	F-U	1/56	1.8	1/50	2.0
Drainage /Discharge	Baseline	20/60	33.3	17/50	34.0
	F-U	5/56	8.9	4/50	8.0
Swelling /Induration	Baseline	56/60	93.3	48/50	96.0
	F-U	13/56	23.2	11/50	22.0
Heat/ Localized warmth	Baseline	58/60	96.7	49/50	98.0
	F-U	5/56	9.0	4/50	8.0

*All percentages are based on number of assessed patients.

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; CE, clinically evaluable

된 이상 반응 중에서 소화기 이상 반응이 가장 많았고 혈액 및 생화학적 이상 반응이 다음으로 많았다. 소화기 이상 반응 중 가장 흔한 것은 오심(15%)이었으며 구토(5%), 심와부 불쾌감 및 통증(6.7%), 소화불량(1.7%), 무른 변(1.7%), 팔국질(1.7%)이었다. 혈액 및 생화학적 이상 반응으로는 빈혈(6.7%), 백혈구감소증(5%), 간효소치 증가(5%), 전혈구 감소증(3.3%), 혈소판 감소증(1.7%), 호산구 증다증(1.7%), 프로트롬빈 시간 연장(1.7%), amylase 증가(1.7%), lipase 증가(1.7%) 등이었다. 이 밖에도 피부 발진(1.7%), 주사 부위 정맥염(3.3%), 어지러움증(1.7%), 호

Table 5. Microbiological Response of Patients with SSTI Treated with Linezolid at Follow-up (Test of Cure) Visit

Assessment	Microbiologically evaluable population (n=15)		95 % CI [†]
	n	% [*]	
Number Assessed [‡]	7	100	
Microbiologic Success	7	100	(59.04, 100.00)
Documented microbiologic eradication	1	14.3	
Presumed microbiologic eradication	3	42.9	
Colonization	3	42.9	
Microbiologic Failure	0	0	
Documented microbiologic persistence	0	0	
Indeterminate	8		

*All percentages are based on number of assessed patients.

[†]95% Confidence intervals are exact and based on the F distribution method.

[‡]Excludes patients with indeterminate, insufficient and missing outcomes.

Table 6. Overall Summary of Study-Emergent Adverse Events of Linezolid

Parameter	Intent-to-treat group (N=60)	
	n	% [*]
Total Number Patients Reporting	60	100
Patients with ≥1 AE	37	61.7
Patients with no SAEs	33	55
Patients with ≥1 SAE	4	6.7
Patients with no drug related AEs	17	28.3
Patients with ≥1 drug related AE	20	33.3
Patients with no AEs resulting in D/C of Study Med.	36	60
Patients having ≥1 AE resulting in D/C of Study Med.	1	1.7
Patients with AEs for which Outcome was Death	2	3.3

*Percentages are based on the number of patients reporting.

Abbreviations: AE, Adverse Event; SAE, Serious Adverse Event; D/C, Discontinued

린 시력(1.7%), 쓴맛(1.7%), 전신 부종(1.7%) 등이 있었다.

고 찰

본 연구는 개방형, 단측성, 4상 연구로 그람양성균에 의한 감염이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증 환자에서 linezolid의 임상 효능 및 미생물학적 효능과 안

Table 7. Frequency of Study-Emergent Drug-Related Adverse Events of Linezolid

Body System	Intent-to-treat group		
	Number of patients	Number of episodes	%*
Gastrointestinal tract	13	19	21.7
Hematologic and chemistry abnormalities	13	17	21.7
Skin and soft tissue	2	3	3.3
Sensory and nervous system	3	3	5.0
Others	1	1	1.7

*Percentages are based on the number of patients reporting (ITT population).

Note: Patients are only counted once for each body systems

전성을 평가하기 위하여 디자인되었다. 본 연구에서 임상 평가를 마친 42명의 환자 중 38명이 완치 또는 임상적 호전이 이루어져 90.5%의 치료 성공률을 보여 이미 보고된 다른 연구에서와 같이 우수한 효능을 나타내었다.

Wilcox 등은 그램 양성균에 의한 피부 및 연조직 감염증에서 linezolid와 teicoplanin의 효과를 비교하는 개방형 연구를 하였는데 linezolid군이 96.6%, teicoplanin군이 92.8%의 치료 성공률을 보고하여 linezolid가 그램 양성균 감염에 매우 우수한 치료제임을 보고한 바 있다(13). Stevens 등은 복잡 피부 및 연조직 감염증 환자에서 linezolid와 oxacillin/dicloxacillin을 비교한 무작위 이중맹검 연구(n=826)를 통하여 linezolid로 치료한 환자의 치료 성공률이 88.6%, oxacillin/dicloxacillin으로 치료한 환자의 경우 85.8%로 보고하였다(14). 또한 메티실린 내성 황색포도구균 감염증 환자에서 linezolid와 vancomycin의 효능을 비교한 무작위 개방형 연구에 의하면 linezolid가 64.6%, vancomycin이 62.1%의 치료 성공률을 보였다(15). 이와 같이 linezolid는 그램 양성균에 의한 피부 및 연조직 감염증에 매우 우수한 효능을 갖고 있으며 특히 메티실린 내성 포도알구균과 같은 내성균에도 glycopeptide 계열의 항생제와 동등한 효능을 갖고 있는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서 좀 더 높은 치료 성공률을 나타낸 것은 복잡 피부 및 연조직 감염증 뿐만 아니라 단순 피부 및 연조직 감염증 환자까지 연구에 포함되었고 환자의 대부분이 내성균에 감염되지 않았거나 기저질환이 없었기 때문으로 추정된다.

기존의 glycopeptide 계 항생제에 비하여 linezolid가 가지고 있는 큰 장점 중의 하나가 경구용 제제가 있다는 점인데 특히 경구 투여 시 생체 이용률이 100%로 알려져 있어 임상적 유용성이 매우 높다고 할 수 있다. 본 연구에서 linezolid 주사제의 경구제로의 전환은 중앙값이 8일

이었는데 참가국 전체의 중앙값인 5일에 비하여 긴 편이고, 총 치료기간도 평균 17일로 다른 연구에서 보고된 평균 13-14일 보다 다소 길었다(14-17). 이것은 치료습관의 차이에 따른 것으로 추측된다.

외국의 문헌 보고에 의하면 linezolid는 순응도는 일반적으로 우수한 것으로 알려져 있으며 가장 흔한 약물 관련 이상반응은 오심, 빈혈, 구토 및 어지러움증 등이다 (14,15). 본 연구에서도 이상반응의 양상이 다른 연구에서 관찰된 것과 유사하여 오심이 가장 흔한 이상반응이었고, 치료약제에 순응하지 못하여 임상 평가가 불가능하였던 환자는 6.7% (4명)이었다. 또한 중대한 이상반응이 4명에서 일어나 2명이 사망하였으나, linezolid와의 관련성은 명확하지 않았다. Linezolid는 투여 기간이 길어짐에 따라 가역적인 골수억제가 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다. Gerson 등에 의하면 linezolid로 치료받은 환자 2,046명 중 5%에서 혈소판 감소증, 2%에서 빈혈이 발생하였는데 골수억제는 2주 이상 linezolid를 투여 받은 환자에서 더 흔하였다(18). 본 연구에서 환자들은 평균 17일 동안 linezolid를 투여 받았고 빈혈(6.7%) 백혈구감소증(5%), 전혈구 감소증(3.3%), 혈소판 감소증(1.7%), 호산구 증다증(1.7%), 프로트롬빈 시간 연장(1.7%) 등으로 나타났고 골수 억제로 linezolid 투여를 중단하거나 골수 억제가 중증으로 나타난 증례는 없었다.

본 연구에서 linezolid는 그람 양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증에 대해 우수한 임상적 효능과 안전성 및 순응도를 보였다. 이후 MRSA와 같은 다제 내성 그람양성균의 치료에 있어 vancomycin이나 teicoplanin을 입원 상태에서 투여하는 것과 linezolid 경구제제를 외래에서 투여하는 방법 간의 비용 효과적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경 : Linezolid (Zyvox[®])는 oxazolidinone 계열의 그람양성균 감염증에 대한 새로운 치료제로 그람양성균, 특히 메티실린 내성 포도구균과 반코마이신 내성 장구균에도 효과적인 것으로 알려져 있다. 연구자들은 아시아 지역에서 제 4상, 개방형, 공개, 다기관 연구로 진행되었던 “그람양성균이 의심되거나 증명된 피부 및 연조직 감염증에 대한 linezolid의 치료 효능 및 안전성”의 국내 연구결과를 분석하여 그람양성균에 의한 피부 및 연조직 감염증에 대한 linezolid의 치료 효과와 안전성을 평가하였다.

재료 및 방법 : 국내 8개 종합병원에서 피부 및 연조직

감염증의 원인으로 그람양성균이 의심되거나 증명된 입원 환자 중 사전동의를 하여 연구에 참가한 60명을 대상으로 하였다. 치료는 linezolid 주사제 1회 600 mg을 1일 2회 투여하였고 상태 호전시 연구자의 판단에 따라 동량을 경구로 전환할 수 있도록 하였다. 치료 시작부터 종료 후 4주까지 환자의 병력, 이학적 검사, 이상반응 증상 및 정후의 유무를 정기적으로 조사하였고 혈액학검사, 생화학검사, 소변검사 등의 결과를 평가하여 linezolid의 임상적 효과와 안전성을 판정하였다. 원인균의 분리를 위하여 가능한 경우 감염 병변으로 부터 그람염색 및 배양검사를 시행하였고 혈액배양검사를 함께 실시하여 미생물학적 균절여부를 판정하였다.

결과 : 환자군의 평균연령은 50.9 ± 15.3 세였고 남녀비는 1.3:1이었다. 진단별로 연조직염 47명(78.3%), 개방창생감염 6명(10.0%), 피하농양 2명(3.3%), 기타 5명(8.3%)이었고, linezolid의 평균 투여 횟수는 41.2 ± 19.3 회였다. 60명의 환자 중 추적 관찰을 포함한 모든 치료 일정을 마친 환자는 42명(70.0%)이었고 치료 성공은 38명(90.5%)이었고 4명(9.5%)이 치료에 실패하였다. 배양검사에서 7명의 환자로부터 원인균이 분리되어 4명이 미생물학적으로 박멸되었고 3명은 접락 형성으로 판정되었다. Linezolid과 관련된 이상반응은 소화기계 이상 13명(21.7%), 혈액 및 생화학적 이상 13명(21.7%), 감각신경계 이상 2명(3.3%) 순이었고 단일 이상 반응으로는 오심(15%)이 가장 흔하였으나 linezolid와 관련이 증명된 중대한 이상반응은 없었다.

결론 : Linezolid는 그람양성균에 의해 발생되는 피부 및 연조직 감염증의 치료에 우수한 효과가 있었으며, 비교적 안전한 것으로 평가되었다.

참 고 문 현

- 1) Nichols RL: Optimal treatment of complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 44 (Suppl. A):19-23, 1999
- 2) Jones ME, Schmitz FJ, Fluit AC, Acar J, Gupta R, Verhoef J: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an International Surveillance Programme. SENTRY Participants Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:403-8, 1999
- 3) Doern GV, Jones RN, Pfaffer MA, Kugler KC, Beach ML: Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility pat-

- terns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 34:65-72, 1999
- 4) Lewis RT: Soft tissue infections. *World J Surg* 22: 146-51, 1998
 - 5) Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 42:3251-5, 1998
 - 6) Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Brickner SJ: In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 839-45, 1996
 - 7) Daly JS, Eliopoulos GM, Willey S, Moellering RC Jr: Mechanism of action and in vitro and in vivo activities of S-6123, a new oxazolidinone compound. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1341-6, 1988
 - 8) Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Moellering RC Jr: In vitro activities in new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1745-7, 1996
 - 9) Ford CW, Hamel JC, Wilson DM, Moerman JK, Stapert D, Yancey RJ Jr, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Brickner SJ: In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1508-13, 1996
 - 10) Jorgensen JH, McElmeel ML, Tripp CW: In vitro activities of the oxazolidinone antibiotics U-1008592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 41:465-7, 1997
 - 11) Mercier RC, Penzak SR, Rybak MJ: In vitro activities of an investigational quinolone, glycylcycline, glycopeptide, streptogramin, and oxazolidinone tested alone and in combinations against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2573-5, 1997
 - 12) Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann R, Kaatz GW: Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *staphylococci*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 42:721-4, 1998
 - 13) Wilcox M, Nathwani D, Dryden M: Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 53:335-44, 2004
 - 14) Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 34:1481-90, 2002
 - 15) Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B: Randomized comparison of linezolid(PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 44:3408-13, 2000
 - 16) Chen YS, Lee SC, Kim WJ: Efficacy and tolerability of linezolid in treating severe skin and soft tissue infections caused by gram-positive pathogens. *J Formos Med Assoc* 103:349-54, 2004
 - 17) Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA: Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 21:263-74, 2001
 - 18) Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ: Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 46:2723-6, 2002