메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염에 대한 전환요법으로서의 경구 Rifampin의 유용성

경북대학교 의과대학 내과학교실
손종원 · 김신우 · 하상우 · 이응갑 · 정덕원 · 장현하 · 이종명 · 김능수

The Usefulness of Oral Rifampin as Switch Therapy for the Soft Tissue and Bone Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Jong-Won Sohn, M.D., Shin-Woo Kim, M.D., Sang-Woo Ha, M.D., Eung-Kab Lee, M.D., Duk-won Jung, M.D., Hyun-Ha Chang, M.D., Jong-Myung Lee, M.D., Nung-Soo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

Background : Rifampin is sometimes used in combination with other anti-staphylococcal agents to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections but few reports are available about the usefulness of rifampin against MRSA infections, especially in soft tissue and bone infections. Thus, we evaluated the efficacy of rifampin as switch therapy for soft tissue and bone infections caused by MRSA and assessed the risk factors for treatment failure.
Materials and Methods : We retrospectively studied 44 patients who had soft tissue and bone infections caused by MRSA and were treated with rifampin in combination or as monotherapy as switch therapy from January 2001 to September 2004.
Results : The mean age of the subjects was 50.2 years and the number of male and female were 34 and 10, respectively. Median duration of rifampin use was 32 days and 25% of the patients had artificial prostheses. Thirty one patients (79.5%, 31/39) were cured with parenteral glycopeptide followed by rifampin in combination or as monotherapy. Eight patients (8/39) recurred after the completion of treatment. The presence of hip prosthesis was the only significant risk factor (P= 0.027) in multivariate logistic regression test. Rifampin was tolerable in all cases.
Conclusion : Rifampin as switch therapy for soft tissue and bone infection caused by MRSA was effective in 79.5% (31/39) of sujects. The treatment failure seems to be associated with unremovable infected prosthesis.

Key Words : Rifampin, Soft tissue and bone infection, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

서 론

연조직 및 골 감염은 병원뿐 아니라 일차 의료기관에서 가장 흔히 볼 수 있는 감염질환의 하나로 중증도에 따라 연조직염에서부터 심하게는 화농성 근막염, 화농성 근염, 화농성 관절염 및 골수염 등의 임상상을 보이며 항생제 치료에 부가하여 수술적 치료를 필요로 하기도 한다. 또한 적지 않은 환자들이 당뇨병이나 허혈성 궤양, 만성 림프부종 등의 질환을 동반하고 있어 치료에 어려움을 겪으며 장기간의 입원 치료를 필요로 하는 경우가 흔하다.

황색 포도알균은 현재 병원감염 및 지역사회 감염의 가장 흔한 원인균의 하나로 적절한 치료를 하지 않으면 전이성 감염을 포함한 여러 세균성 합병증을 유발할 수

Submitted 20 June, 2005, accepted 1 November, 2005
Correspondence : Shin-Woo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea
50 Samduk-2Ga, Chung-Gu, Daegu, 700-721, Korea
Tel : +82-53-420-6525, Fax : +82-53-426-2046
E-mail : ksw2kms@mail.knu.ac.kr

있다. 근래에는 정맥용 도관, 인공 보형물과 도뇨관 사용의 증가, 수술 및 여러 시술과 관련하여 이 균에 의한 감염이 증가하고 있으며 그 중에서도 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 감염의 증가는 심각한 임상적 문제가 되고 있다(1-3). 국내에서도 병원 임상검체에서 동정된 황색포도알균의 64-88%가 메티실린에 내성을 보이고 있으며(4, 5), 병원의 내성을 넘어 지역사회 획득 MRSA 감염도 국내와 국외에서 보고되고 있어 근래에 관심이 고조되고 있다(6-80. MRSA에 의한 연조직 및 골 감염의 치료에서 glycopeptides계 약물의 정주요법에 이은 경구 항생제로의 처방 전환이 요구되는 경우가 많으나 마땅한 경구 약제가 없어 선택이 어려운 실정이다(9, 10). MRSA에 대한 경구용 치료 약제들로 감수성이 있는 경우 fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin, tetracycline, clindamycin, linezolid, fusidic acid 등의 사용을 고려할 수 있지만 단독약제로는 거의 사용되고 있지 않다(10). 경구약제 중 rifampin은 MRSA에 대해 18% 정도에서 내성을 가진 것으로 국내에서 보고된 바 있으며 실제 감수성을 가진 경우가 많다(4). 그러나 단독으로 사용되는 경우 치료 중 내성의 발생이 쉬워(11-14), 다른 약제와 병용요법으로 사용되고 있지만 그 성적에 대한 보고는 매우 드물다(11, 15, 16). 더욱이 연조직 및 골 MRSA 감염에 대한 치료 목적으로 rifampin을 사용하여 그 성적을 보고한 예는 찾아보기 어렵다.

이에 저자들은 경구 rifampin을 MRSA에 의한 연조직 및 골 감염에 glycopeptide 계 항생제 사용 후 전환요법(switch therapy)으로 치료한 경우를 분석하여 그 유용성 정도와 치료에 실패한 경우 실패의 위험인자를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

본 연구가 시행된 대학병원은 930병상 규모의 3차 병원으로서 2001년 1월부터 2004년 9월까지 MRSA에 의한 연조직 및 골 감염 환자를 대상으로 rifampin을 그 치료 목적으로 사용한 44명의 환자의 성적을 후향적으로 분석하였다.

의무 기록을 토대로 대상환자의 성별, 나이, 입퇴원 날짜, 기저질환, 원발 병소의 위치, 감염증의 심한 정도 및 골수염의 동반여부, 발열의 유무, 균혈증의 발생 유무, 인공 보형물의 삽입 유무, 항생제 사용 내역, 재발 여부 등을 의무기록과 방사선 사진 등을 통해 분석하고 재발의 여부 및 감염이 재발하여 치료 실패로 판정된 경우에 원인이 될 만한 주요변수를 분석하였다.

연구의 대상에 포함된 "연조직 및 골감염(soft tissue and bone infection)"은 피하 연조직염(cellulitis), 근막염(fasciitis), 근염(myositis), 연조직 농양(soft tissue abscess), 화농성 관절염(septic arthritis) 또는 골 감염(bone infection)을 하나 이상 가지는 경우로 하였다.

재발은 치료 종료 전 병변의 배양검사상 음전이 되었다가 치료의 종료 후 병변부위의 배양에서 다시 메티실린 내성 황색 포도알균이 자라거나, 치료의 종료 후 임상적으로 호전된 병변이 다시 악화되는 경우로 정의하였다. 발열은 액와부에서 체온을 2회 이상 측정하여 38℃ 이상일 때로 정의하였으며 균혈증은 임상적으로 발열, 백혈구 증다증, 오한 등이 8시간 이상 나타나는 감염의 소견과 함께 혈액 배양에서 1번 이상 균이 검출된 경우로 하였다. 이러한 소견 없이 혈액 배양에서 균이 검출된 경우는 단순 오염, 혹은 임상적 의의가 없는 균혈증으로 간주하여 균혈증의 범주에 넣지 않았다. 기저 질환이란 입원 당시를 기준으로 감염 위험을 높일 수 있는 만성 질환을 의미하며 병원 감염이란 입원 48시간 이후에 감염이 발생한 경우와 수술 후 30일 이내에 감염이 발생한 경우로 정의하였다. 패혈성 쇼크는 균혈증의 증명과 함께 수축기 혈압이 90 mmHg 미만으로 떨어진 경우로 정의하였다. 본 연구에서 사망은 균혈증이 발생했던 입원 기간 중에 사망한 경우로 제한하였으며 균혈증에 의한 사망이란 균혈증이 사망과 직접적인 연관이 있는 경우로 정의하였고 균혈증이 소실되고 임상적으로 감염의 소견이 사라진 후 사망한 경우는 균혈증에 의한 사망에서 제외하였다.

혈액 배양에는 Bactec 9240 blood culture system (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Cockeysville, MD, USA)이 사용되었고 균동정 및 감수성 검사에는 Automated Vitec system (bioMerieux, Inc, St Louis, Mo, USA)이 사용되었다.

통계분석은 Windows SPSS version 11.0 프로그램(SPSS for Windows, SPSS, Chicago, Illinois, USA)을 통해 기초자료를 분석하였고 위험요소와 재발의 상관관계는 Chi-square test을 이용하였으며 재발 여부에 대해 여러 위험요소를 혼란 변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하였다(단변량 분석에서 $P<0.25$에 해당하는 것을 다변량 분석의 공변수로 사용하였다). P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적인 특성

대상 환자군의 평균 연령은 50.2세였으며(범위 : 18-78세), 남자 34명, 여자 10명이었다. 발열은 23명(52.3%), 균혈증은 4명(9.1%), 쇼크는 3명(6.8%)에서 동반되었다. Rifampin복용의 중앙값은 32일이었으며 감염된 환자 중 인공 보형물을 가진 경우가 25명(56.8%)이었다. 그 중 15명에서 경비골(tibio-fibula)에 인공 보형물이 있었고 8명은 고관절 인공 보형물을 가지고 있었다(Table 1).

감염된 부위는 사지(52.3%)와 고관절부위(27.3%)가 가장 흔하였으며 감염의 정도에 있어서 근막염의 동반이 18.6% (8/44), 농양의 형성이 17.4% (7/44)에서 있었다. 처음부터 감염내과로 입원한 환자 1명의 경우 자기공명영상(MRI) 및 골주사(bone scan)로 뼈 침범이 없는 대요근(psoas muscle) 농양이 확인되었지만 다른과로 입원한 43명의 경우 인접골의 골수염 동반 유무는 대부분 수술 후 상태로 골주사 등의 객관적 검사를 통한 판단이 어려워 결정하지 못하였다. 동반된 다른 감염은 대부분에서 없었다(41/44, 93.2%) (Table 2).

대상 환자에서 배양된 MRSA는 vancomycin, teicoplanin에 모두 감수성을 가지고 있었고 rifampin을 사용한 환자들이 연구대상이었으므로 rifampin에 모두 감수성이 있었다. 15명 (15/44, 34.1%)에서 ciprofloxacin에 감수성, 9명 (9/44, 20.5%)에서 trimethoprim-sulfamethoxazole에 감수성이 있었고 ciprofloxacin과 trimethoprime-sulfamethoxazole에 모두 감수성이 있는 경우가 2명(2/44, 4.5%)이었다. 그리고 2명에서 위의 두 가지 경구 항생제에 내성이 있었지만 clindamycin에 감수성이 있었다. 그 외 amikacin 등의 일반적 아미노글리코시드계, 테트라사이클린계 및 마크롤라이드계에는 모두 내성을 보였다.

대상 환자 모두에서 MRSA감염증의 초기 치료제로 균동정 후에는 모두 glycopeptide 계의 항생제가 투여되었다. 전체 환자 중 40명이 정맥용 항생제로 vancomycin을 투여 받았으며 평균 투여기간은 31.8일(8-147일)이었고, 65세 이상의 고령의 경우 하루 1 g, 65세 미만인 경우 하루 2 g을 투여를 원칙으로 하였고 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)에 따라 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이상인 경우 최대의 용량으로 하루 1-2회 투여하였고 10-50 mL/min인 경우 이틀에 1회, 10 mL/min 이하인 경우 일주일에 1회 투여하는 등 투여 간격을 조절하였다. Vancomycin 투여 중 최소 1주일에 1회 이상의 혈청 신기능 검사를 추적하여 투여 기준에 반영하였다. Teicoplanin을 초기 치료제로 한 경우는 4명이었고, vancomycin에 의한 부작용으로 vancomycin투여를 중단할 수 밖에 없었던 경우가 16명으로 이 경우에도 대체 항생제로 teicoplanin을 선택하여 총 20명의 환자가 teicoplanin을 투여했으며 평균 투여기간은 30.5일(2-207일)이었다. 용량은 하루 400 mg이었다. 그 외 MRSA에 효과가 있는 aminoglycoside계 항생제인 arbekacin을 투여한 경우가 2명이었으나 일주일 이내의 단기간 투여 후 모두 glycopeptide 항생제로 대체되었다.

항생제의 치료 중 정맥용에서 경구용으로 대체하는 기준은 발열이 없고 혈액 검사에서 C-reactive protein같은 급성기 염증반응물질의 수치가 정상화되고, 방사선학적으

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Who Have Soft Tissue and Bone Infection Caused by MRSA

Characteristics	
Sex	34/10 (M/F)
Age (mean)	50.2 (18-78) years
Fever	23 (52.3%)
Shock	3 (6.8%)
Bacteremia	4 (9.1%)
Rifampin medication (median)	32 days
Prosthesis	25 (56.8%)
Extremities (tibio-fibula)	15
Hip	8
Head	2
Underlying disease	14 (34.4%)
DM	2
Chronic lung disease (COPD)	2
Coronary heart disease	4
Peptic ulcer	2
Chronic liver disease	2

Table 2. Selected Clinical Features of MRSA Soft Tissue Infection

	No. (%)
Complicated status	
Simple infection	26 (59.1)
Fasciitis	8 (18.6)
Abscess	7 (17.4)
Myositis	3 (7)
Sites of infection	
Extremities	23 (52.3)
Hip	12 (27.3)
Head	2 (4.5)
Psoas muscles	1 (2.3)
Paraspinal	4 (9.1)
Trunk	2 (4.5)
Concomitant infection	
Absence	41 (93.2)
Acute pyelonephritis	1 (2.3)
Pneumonia	2 (4.5)

로 병변의 감염 징후가 소실되는 경우였으며 병변이 개방성 창상의 경우에는 이와 더불어 창상의 봉합 및 농의 소실이 있을 때 경구로 전환되었다. 투여한 경구 항생제는 rifampin을 기본으로 하였고 배양검사로 확인된 감수성에 근거하여 다른 경구 약제를 병합하였다. 예외로 ciprofloxacin과 trimethoprim-sulfamethoxazole에 모두 감수성이 있는 2명에는 혈구 감소증 등의 부작용이 없는 ciprofloxacin을 투여하였고 ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin 모두 내성인 환자 1명에서 ciprofloxacin을 병합투여 하였다. Rifampin과 ciprofloxacin을 병합 투여한 환자가 18명(40.9%), rifampin과 trimethoprim-sulfamethoxazole 병합 투여한 군이 7명(16%), rifampin과 clindamycin을 같이 쓴 군이 2명(5%)이었다. Rifampin을 단독으로 투여한 군은 17명(38.6%)이었다. MRSA 균혈증이 확인된 경우라도 이 밖에 다른 항생제를 추가하지는 않았으나 신우신염과 폐렴이 동반된 3명에는 그람음성균에 대한 살균을 위해 ceftriaxone과 aminoglycoside계 항생제를 추가하였다.

치료 후 경과 추적은 최소 3개월 이상 외래를 통한 관찰을 원칙으로 하였고 추적 기간의 중앙값은 331일(87-1108일)이었다.

2. 치료의 경과와 성적

44명의 환자 중 4명의 환자가 전원이나 자진 퇴원 등의 이유로 치료의 경과에 대한 추적이 되지 않았으며, 패혈성 쇼크가 동반된 3명의 환자 중 1명의 환자가 조절되지 않는 감염으로 사망하였다. 추적관찰을 할 수 없었던 5명의 환자를 제외한 39명의 환자 중에서 31명(79.5%)의 환자는 완치 판정을 받았으나 8명은 치료의 종료 후 재발로 판정되었다(Figure 1).

경비골(tibio-fibula)에 인공 보형물이 거치된 환자군 15명중 5명에서 인공 보형물의 제거가 가능하였으며 두부(head)에 인공 보형물을 가진 환자 2명 모두에서 보형물을 제거하였지만 고관절 보형물을 가진 환자 8명 모두에서 인공 보형물을 제거하지 못하였다. 경비골의 인공 보형물을 제거한 군과 제거하지 않은 군에서 각각 2명이 재발하였고 두부의 보형물을 가진 경우는 재발이 관찰되지 않았다. 고관절 보형물을 제거하지 못한 환자군에서는 4명이 재발하였다(Figuer 2).

재발한 8명중 6명은 모두 입원하여 정맥용 glycopeptide 항생제를 투여받았으며 6명은 전환된 경구용 항생제로 rifampin과 ciprofloxacin을 병합하여 치료하여 모두 완치되었으며, 2명은 rifampin단독으로 치료하였으나 1명은 다시 재발하였으며 1명은 치료기간 중 전원이 되어 경과를 알 수 없었다.

3. 재발과 위험요소의 관계

재발의 위험요소를 알기 위해 성별, 나이, 쇼크의 동반, 균혈증의 동반여부, 동반된 질환들, 고관절 보형물의 여부, 경구 ciprofloxacin과 rifampin의 병합 사용 여부 등을 변수로 한 단변량 분석에서는 고관절 보형물이 있는 경우 재발이 흔하였으나 통계적 유의성에는 미치지 못하였다(P=0.065, Table 3). 그 외 다른 변수들도 단변량분석에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

단변량 분석에서의 위험 요소 중 다변량 분석에서 P값이 0.25 이하로써 혼란변수로 의미가 있을 것으로 판단되는 고관절 보형물 유무, 쇼크의 동반, 균혈증 동반, 동반된 질환들, 경구 ciprofloxacin과 rifampin의 병합 등을 변수로 사용한 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 고관절 보형물만이 통계적으로 유의하였다(P=0.044, Table 4).

4. 경구 ciprofloxacin+rifampin군에서 재발과 고관절 보형물과의 관계

Rifampin과 ciprofloxacin또는 rifampin과 trimethop-

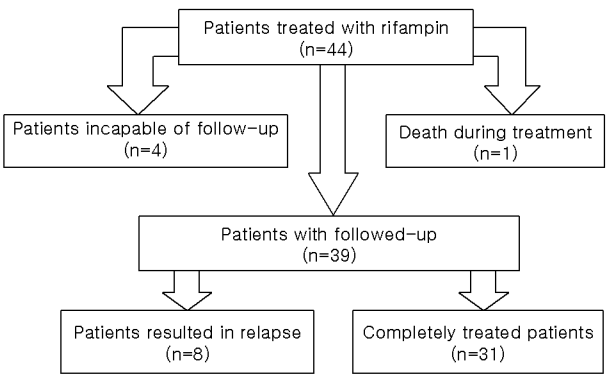

Figure 1. Consequences of treatment with rifampin as switch therapy for soft tissue and bone infection by MRSA

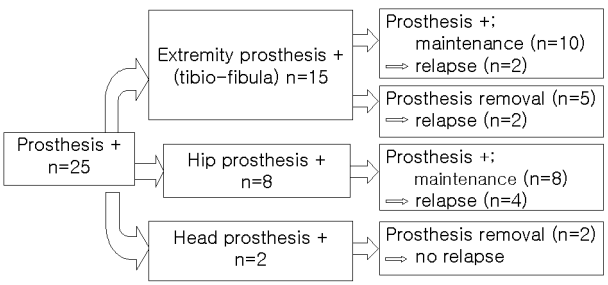

Figure 2. Results of treatment in groups that have artificial prosthesis.

Table 3. Univariate Analysis on the Risk Factors of Relapse of Soft Tissue and Bone Infection Caused by MRSA

Risk factors	Relapse rate % (No. of patients)	*P*-value
Sex		NS
M	24.1 (7/29)	
F	10 (1/10)	
Age		NS
<50	21.1 (4/19)	
≥50	20 (4/20)	
Shock		NS
No	18.9 (7/37)	
Yes	50 (1/ 2)*	
Bacteremia		NS
No	20 (7/35)	
Yes	25 (1/ 4)	
Concomitant disease		NS
No	18.9 (7/37)	
Yes	50 (1/ 2)*	
Hip prosthesis		NS
No	50 (4/ 8)	
Yes	12.9 (4/31)	
Oral rifampin+oral ciprofloxacin		NS
No	23.8 (5/21)	
Yes	16.7 (3/18)	

*Number of the patients who had bacteremia and concomitant disease were 3 and 3, respectively. But one patient died due to septic shock and adult respiratory distress syndrome caused by uncontrolled soft tissue infection and concomitant pneumonia. And so this patient's data was excluded in the analysis.

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis for the Risk Factors of Relapse of Soft Tissue and Bone Infection Caused by MRSA

	Odds ratio	95% CI	*P* value
Hip prosthesis	8.938	1.057-75.56	0.044
Shock	5.149	0.319-83.09	NS
Bacteremia	2.061	0.119-35.65	NS
Concomitant disease	7.839	0.329-186.5	NS
Ciprofloxacin+rifampin	0.221	0.025-1.952	NS

rim-sulfamethoxazole병합 투여가 MRSA에 의한 연조직 및 골 감염에서 가장 많이 사용되는 경구 항생제 치료법임을 고려하여 각각의 경구 항생제를 병합 치료한 환자군을 선택하여 재발과 고관절 보형물의 유의성을 알아보고자 하였다. 전체 환자에서 경구 ciprofloxacin과 rifampin을 병합 치료한 군은 총 18명(남 13, 여 5)이었으며, 경구 trimethoprim-sulfamethoxazole과 rifampin을 투여한 군은 7명(남 5, 여 2)이었다. 경구 ciprofloxacin과 rifampin의 병합 복용한 기간의 중앙값은 14.5일(범위 : 6-74일)이었다. 이들 중에서 11명(61.1%)이 인공 보형물을 가지고 있었으며 그 중 5명은 고관절 보형물을 가지고 있었다. 인공 보형물을 가진 군에서 재발 예와 위험요소들에 대한 단변량 분석에서 고관절 보형물과 재발 사이에는 유의한 차이를 볼 수는 없었다(P=0.191). 경구 trimethoprim-sulfamethoxazole과 rifampin 복합 투여한 군은 상대적으로 그 수가 작아 선택적 오류가 개입될 소지가 있어 통계적 처리를 하지 않았다.

고 찰

황색 포도알균은 감염 질환에 있어 이환 및 사망의 중요한 원인으로 간주되어 왔고 최근에는 면역이 저하된 환자 및 노인 인구의 증가로 기회 감염 및 원내 감염의 병원주로서 증가 일로에 있다(1). 원내 균주 중 그람 음성 간균이 많은 것은 주지의 사실이나 황색 포도알균은 단일 균주로서 전체 원내 감염의 균주로서 약 20%를 차지하고 있다(17). 1959년에 methicillin이 치료에 사용된 이래 2년 내에 영국에서 처음으로 메티실린 내성 황색 포도알균이 보고된 이후 원내감염에서의 비중은 크게 증가하여 1980년 이후 현재에 이르기까지 원내감염의 대표적인 유행 균주로 자리하게 되었다. 표준 치료제로 알려진 glycopeptide계 항생제의 남용으로 1996년 일본에서 최초로 glycopeptide 중등 내성 황색 포도알균(glycopeptide-intermediate resistant *S. aureus* : GISA)가 확인되었고(18) 2002년 미국에서 Enterococcus faecalis로부터 내성 유전자의 전달 방식을 통해 저항성을 획득한 vancomycin 내성 황색 포도알균(vancomycin-resistant *S. aureus* : VRSA) 이 처음 보고되었다(19, 20). 이는 항생제 내성문제의 심각성을 보여주는 현상이며 vancomycin 등의 glycopeptide 계 항생제의 남용을 줄이고 타약제로 대체가 가능한 경우 대체를 하여 항생제 사용량을 최소화해야 함을 시사한다.

연조직 및 골 감염은 그 임상양상이 매우 다양하다. 합병증이 동반되지 않은 단순 감염의 경우 경구 항생제 복용만으로 반응이 좋으나 심한 감염이나 전격성 감염의 경우 경구용 항생제로는 치료가 어려우며 수술적인 치료를 요하거나 장기간의 입원치료가 필요하다. 특히 각종 인공 보형물이 삽입되어 있는 경우 보형물 및 주위의 조직 감염이 동반되어 바이오필름(biofilm)을 형성하기 때문에 균의 박멸이 어렵다(21, 22). 보형물의 제거가 적절한 치료를 위해서 필요하나 제거를 할 수 없는 전신상태이거나 보형물의 제거가 관절이나 뼈의 불안전성을 야기하여 제거가 불가능한 경우가 있다. 실제 본 연구의 환자에서도 이런 이유로 보형물의 제거가 불가능한 경우가 많

았으며 이들에게서 재발이 유의하게 높았다. 특히 고관절 보형물을 가졌으나 제거하지 못한 8명의 환자에서 4명이 재발하여 50%의 재발률을 보여 고관절 보형물이 없는 환자에서의 재발률 12.9%와 비교해 볼 때 그 차이가 컸다. Drancourt 등의 연구(23)에서도 항생제를 단독으로 치료한 환자군에서 인공 보형물을 제거한 환자군보다 치료율이 현격히 낮았던 결과(54% 대 93%)와 본 연구는 일치하며, 따라서 중증 감염증의 치료를 위해서는 보형물의 수술적 제거가 중요할 것으로 사료된다. 이번 연구에서의 치료 성공률은 79.5% (31/39)로서 Drancourt 등의 연구에서의 성적(74%)과 비교해 볼 때 비슷한 결과를 보였다.

긴 기간의 glycopeptide계 항생제의 사용으로 인한 내성 및 부작용의 문제로 인해 메티실린 내성 황색 포도알균 감염은 정주항생제 사용 이후 경구약제로의 전환이 실제 진료에서 큰 문제가 되고 있다. Linezolid와 같은 일부 경구약제가 있지만(24, 25) 비싼 가격과 보험적용 상의 문제 등으로 rifampin을 타 약제와 병합하여 사용하고 있다. Rifampin은 다른 항생제와는 다르게 DNA 의존성 RNA 중합효소를 억제함으로써 RNA 연장을 직접적으로 방해하여 결국 세균의 증식을 억제하고 균사멸에 이르게 하며 세포내 투과도가 뛰어나 세포내의 세균 박멸에도 큰 효과가 있다고 알려져 있어 결핵균 뿐만 아니라 최근 포도알균 감염 질환에 흔하게 쓰이고 있는 약제이다(12, 26). Tshefu 등은 동물 실험에서 황색 포도알균에 감염된 조직에 rifampin을 투여한지 12시간 내 멸균 현상이 관찰되었다고 보고하였고(27) Van der Auwera 등은 황색 포도알균의 실험실 연구에서 rifampin 단독 치료군에서 빠른 내성이 발생하였으며 oxacillin과의 병합투여에서 내성의 빈도가 낮았으며 더 빠른 살균의 효과가 있다고 보고하였다(11). 이는 rifampin의 단독 효과로는 포도알균의 바이오필름을 통과하는 데는 충분하나 이후의 살균효과가 충분하지 않은 점이 빠른 내성 발현과 관련이 있을 것으로 생각된다(22, 28). 따라서 rifampin의 경우 감수성이 있는 타약제와 병합하여 치료를 하는 것이 적극적으로 권유되며 이 경우 저자들은 타약제로 trimethoprim-sulfamethoxazole이나 quinolone을 많이 사용하고 있다. Rifampin에 감수성이 있고 quinolone과 trimethoprim-sulfamethoxazole에 모두 감수성이 있는 경우 rifampin+quinolone을 trimethoprim-sulfamethoxazole의 부작용 빈도를 고려하여 우선적으로 선택하며, rifampin에 감수성이 있고 quinolone이나 trimethoprim- sulfamethoxazole 중 하나에 감수성이 있는 경우 rifampin+감수성이 있는 약제를 사용하고 있다. Rifampin에 감수성이 있고 quinolone과 trimethoprim-sulfamethoxazole 모두에 내성인 경우 rifampin+quinolone 또는 rifampin 단독으로 사용하고 있다. 실험실 내성인 quinolone이 생체(*in vivo*)에서 rifampin과 함께 투여될 때 rifampin의 효과나 내성발현 방지에 대해 도움이 될지에 대한 보고는 없는 실정이다.

이번 연구에서 검체의 배양 결과에서는 경구 대체가 가능한 약제 중 rifampin을 제외하고 메티실린 내성 황색 포도알균에 감수성인 경구 약제는 ciprofloxacin이 가장 많았으며 trimethoprim-sulfamethoxazole에는 다수가 내성을 가지고 있었다. 치료에서도 18명의 환자가 배양 검사에서 감수성을 나타낸 rifampin과 ciprofloxacin을 병합 복용하였으며 배양 검사상 감수성인 경우 rifampin과 trimethoprim-sulfamethoxazole을 병합 복용한 환자들도 있었으나 그 수가 작았다.

실제로 경구용 rifampin을 복용 후 재발한 환자에서 재발과 재발의 위험요소와의 단변량 분석에서 통계적으로 의미가 없었던 고관절 보형물의 여부가 다변량 분석에서 의미가 나타난 것은 ciprofloxacin과 rifampin의 병합복용 여부가 odd ratio가 다변량분석에서 1 보다 작은 수(0.221)인 것으로 추정하면 이 것이 보정되면서 유의한 통계적 차이에 도달하게 한 것으로(P=0.065→P=0.044) 생각된다(Table 3, 4). 이는 보형물의 제거가 좀더 적극적으로 권유되어야 함을 시사한다.

이 연구는 후향적 연구로 여러 혼란변수를 통제하는 방법으로 통계적 기법(로지스틱 회귀분석)을 사용하는 것 외에는 어려움이 있었으며 환자 수의 제한이 연구의 제한점이 되고 있다. 그러나 잘 짜인 대조연구가 부족한 상태에서 MRSA에 의한 연조직 및 근골격계감염에 rifampin사용의 필요성 및 타당성을 알아보고자 하였으며 임상에서 이런 상황에서 rifampin을 사용하는 것은 가능한 치료의 한 가지라는 판단을 할 수 있었다.

결론적으로 메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염에 rifampin과 다른 약제를 병합하여 치료하는 경우 재발은 적었으며 rifampin치료의 실패의 경우는 고관절 부위 감염과 같이 보형물을 쉽게 제거하기 어려운 상황과 관련된다고 생각된다.

요 약

목 적 : 메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염의 치료 시 glycopeptide약물의 정주 요법에 이은 경구 항생제로의 처방 전환이 요구되는 경우가 많으나 마땅한 경구 약제의 선택이 어려운 실정이다. 이에

경구 rifampin을 메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염에 사용하여 치료한 경우를 분석하여 그 유용성 정도와 실패한 경우 실패의 위험인자를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법 : 2001년 1월부터 2004년 9월까지 메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염 환자를 대상으로 rifampin을 그 치료 목적으로 사용한 44명의 환자를 의무 기록과 X선 사진을 통해 후향적으로 분석하였다. 기초 자료를 분석하였고 감염이 재발하여 치료 실패로 판정된 환자들에 대해 치료 실패의 원인이 될 만한 주요 변수에 대한 Chi-square 검증과 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과 : 치료 후 재발은 20.5% (8/39)였으며 재발 예와 사망에 대한 위험요소에 대한 단변량 분석에서 고관절 보형물이 있는 경우 흔하였으나 통계적 차이에는 미치지 못하였다(P=0.065). 고관절 보형물 외에 동반된 질환들, 쇼크의 동반, 균혈증의 동반, 경구 시 ciprofloxacin과 rifampin의 병합 복용 기간 등을 혼란 변수로 사용한 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 고관절 보형물 만이 통계적으로 유의하였다(P=0.044).

결 론 : 메티실린 내성 황색 포도알균에 의한 연조직 및 골 감염에 rifampin과 다른 약제를 병합하여 치료하는 경우 재발은 적었다. 치료 실패의 경우는 고관절 부위 감염과 같이 보형물을 쉽게 제거하기 어려운 상황과 관계되는 것을 보여준다.

참 고 문 헌

1) Lowy FD : *Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 339:520-32, 1998*
2) Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W : *Course and outcome of bacteremia due to Staphylococcus aureus : evaluation of different clinical case definitions. Clin Infect Dis 16:567-73, 1993*
3) Stamm AM, Long MN, Belcher B : *Higher overall nosocomial infection rate because of increased attack rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Infect Control 21:70-4, 1993*
4) Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, Lee KD, Choi YJ, Park SW, Oh MD, Kim EC, Choe KW : *In vitro activities of 28 antimicrobial agents against Staphylococcus aureus isolates from tertiary-care hospitals in Korea : a nationwide survey. Antimicrob Agents Chemother 48:1124-7, 2004*
5) Lee GW, Hong SG, Yong DG, Kim EC, Lee WK, Jeong SH, Song WK, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Shin JH, Lee JW, Ahn JY, Lee SW, Kim JS, Shin HB : *Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from hospitals located in representative provinces of Korea. Korean J Clin Microbiol 6:29-36, 2003*
6) Kim WJ, Park SC : *Community-acquired MRSA. Infect Chemother 36:S137-S140, 2004*
7) Wang CC, Lo WT, Chu ML, Siu LK : *Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from children in Taiwan. Clin Infect Dis 39:481-7, 2004*
8) Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK : *Natural history of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in soldiers. Clin Infect Dis 39:971-9, 2004*
9) Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO : *Nosocomial and community-acquired Staphylococcus aureus bacteremias from 1980 to 1993 : impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 23:255-259, 1996*
10) Chambers HF : *Methicillin resistance in staphylococci : molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 10:781-91, 1997*
11) Van der Auwera P, Klastersky J : *In vitro study of the combination of rifampin with oxacillin against Staphylococcus aureus. Rev Infect Dis Suppl 5:509-14, 1983*
12) Tseng LL, Peng MJ, Kou HT, Huang HT, Tsai MF, Huang WC : *The use of rifampin in the treatment of infection due to Staphylococcus aureus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 47:373-7, 1991*
13) Simon GL, Smith RH, Sande MA : *Emergence of rifampin-resistant strains of Staphylococcus aureus during combination therapy with vancomycin and rifampin : a report of two cases. Rev Infect Dis Suppl 5:507-8, 1983*
14) Tebas P, Martinez RR, Roman F, Mendaza P, Rodriguez JC, Daza R, de Letona JM : *Early resistance to rifampin and ciprofloxacin in the treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. J Infect Dis 163:204-5, 1991*
15) Faville RJ Jr, Zaske DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabath LD, Quie PG : *Staphylococcus aureus endocarditis. Combined therapy with vancomycin and rifampin. Jama 240:1963-5, 1978*
16) Massanari RM, Donta ST : *The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. Chest 73:371-5, 1978*
17) Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias K : *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak : a consensus panel's definition and*

management guidelines. Am J Infect Control 26: 102-10, 1998

18) Hiramatsu K : *The emergence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. Am J Med 104(5A):7-10, 1998*

19) Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, Clark N, Killgore G, O'Hara CM, Jevitt L, Patel JB, Bozdogan B : *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 48:275-80, 2004*

20) Clark NC, Weigel LM, Patel JB, Tenover FC : *Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates from Michigan and Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 49:470-2, 2005*

21) Eng RH, Smith SM, Tillem M, Cherubin C : *Rifampin resistance. Development during the therapy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Arch Intern Med 145:146-8, 1985*

22) Zheng Z, Stewart PS : *Penetration of rifampin through Staphylococcus epidermidis biofilms. Antimicrob Agents Chemother 46:900-3, 2002*

23) *Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D : Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants. Antimicrob Agents Chemother 37:1214-8, 1993*

24) Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM : *Linezolid therapy for orthopedic infections. Mayo Clin Proc 79:1137-44, 2004*

25) Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER : *Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. Clin Orthop 427:67-71, 2004*

26) Farr B, Mandell GL : *Rifampin. Med Clin North Am 66:157-68, 1982*

27) Tshefu K, Zimmeri W, Waldvogel FA : *Short-term administration of rifampin in the prevention or eradication of infection due to foreign bodies. Rev Infect Dis 5 Supple 3:S474-80, 1983*

28) Wichelhaus TA, Boddinghaus B, Besier S, Schafer V, Brade V, Ludwig A : *Biological cost of rifampin resistance from the perspective of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 46:3381-5, 2002*