

내성세균의 치료: 새로운 균, 오래된 약제, 새로운 접근

최영화 | 아주대학교 의과대학 감염내과학교실

Treatment of drug resistant bacteria: new bugs, old drugs, and new therapeutic approaches

Young Hwa Choi, MD

Department of Infectious Diseases, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Rapidly increasing antimicrobial resistance and lack of effective antibiotics are dilemma in the treatment of infectious diseases. Clinicians are now considering the use of old antibiotics such as colistin, fosfomycin because of limitation of therapeutic options. The unique pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of these antibiotics have led the new therapeutic approaches, such as the combination of agents and newer dosing regimens. Colistin has become the last drug of the treatment of multidrug resistant gram-negative bacteria and the loading dose and high dose maintenance has been suggested. Tigecycline is licensed for the treatment of complicated skin and intra-abdominal infections and has broad activity against gram-positive and gram-negative pathogens but cautious use in the treatment of bloodstream infection and pneumonia is recommended. Oral and intravenous fosfomycin may be effective treatment options in the case of resistant gram-negative infections but clinical studies are limited.

Key Words: Antimicrobial resistance; Colistin; Tigecycline; Fosfomycin

서론

미생물의 역사는 길고 감염병의 역사 또한 그에 걸맞게 길지만, 인간이 적극적으로 미생물에 대항하여 무엇인가를 만들어 죽이고 없애는데 성공한 역사는 길지 않으며, 기껏해야 페니실린 발견 이후 80여 년의 역사라고 할 수 있다. 한 때 항생제의 발견이 모든 세균성질환을 해결할 수 있다는 희망을 주었으나 이러한 희망이 근거 없는 것임은 내성세균의 증가로 확인할 수 있으며, 세균과 인간의 도전과 응전의 역

사에서 우리는 세균의 승리를 눈앞에 두고 있다. 그러한 근거로 우리는 다양한 내성세균들의 목록을 제시할 수 있으며 대표적으로 언급되는 세균은 ESKAPE로 축약하여 말하고 있는 *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.이다[1]. 이 균주들의 내성은 하루가 다르게 증가하지만 치료할 수 있는 항생제의 개발은 더디며, 어느 순간 더 이상 감수성 약제를 찾을 수 없는 상황에 이르게 되었다. 이 때문에 수십 년 전 개발되었으나 부작용이나 임상자료의 제한으로 흔히 사용하지 않던 약에 관심을 가지게 되었고, 이 약들이 마지막 사용할 수 있는 약제, 또는 흔히 사용하지 않은 까닭에 감수성을 유지하고 있어서 아직까지는 그 감수성에 근거하여 사용할 수 있는 약이 되었다. 병원에서 자주 문제가 되는 다제내성균에 아직 유효하고 이제 연구결과들이 밝혀지고 있는 항생제를 중심으

Received: August 27, 2014 Accepted: September 10, 2014

Corresponding author: Young Hwa Choi
E-mail: yhwa1805@ajou.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Suggested loading dose and daily maintenance dose of colistin methanesulfonate sodium

| Dose | Category of critically ill patient | Dosing suggestions |
|------------------|------------------------------------|--|
| Loading dose | All patient categories | Loading dose of CBA (mg)=3.5 (colistin $C_{ss,avg}$ target)×2.0×body weight (kg) First maintenance dose is given 12 hours later. This will often result in a loading dose of over 300 mg of colistin base. |
| Maintenance dose | Not on renal replacement | Total daily dose of CBA (mg)=3.5 (the desired serum steady state concentration)×[(1.50×CrCln+30)]. Divide and give q8h or maybe q12h. The maximum suggested daily dose is 475 mg. CrCln is creatinine clearance (CrCl) normalized (n) for body surface area such that the CrCln=CrCl×BSA in m ² /1.73m ² |

Goronzik SM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3284-3294 [5].

로 특징과 적절한 사용법에 대해 살펴보고자 한다. 약제로는 colistin, tigecycline, fosfomycin을 선택하였다.

Colistin (Polymyxin E)

1. 작용기전과 항균범위

Polymyxin 항생제는 lipopeptide계 항생제이다. 1947년 *Bacillus polymyxa*에서 분리되었다. 구조식상 polymyxin 복합체로 부를 수 있으며 polymyxin A, B₁, B₂, D₁, E₁, E₂, S, T₁ 등이 있으나 치료용으로 사용되는 것은 poly-myxin B, polymyxin E이며 polymyxin E와 B사이엔 단지 하나의 아미노산 차이만 있다[2]. Colistin은 polymyxin E이다. 현재 사용되는 형태로는 경구용 도포용으로 사용되는 콜리스틴 황산염(colistin sulfate)과 정주용 colistimethate sodium (colistin methanesulfonate sodium [CMS], colistin sulfomethate sodium)이 있다. Colistimethate sodium은 비활성 전구약으로 체내에서 가수분해되어 colistin으로 분해되며 이 colistin이 항균력을 나타낸다. 작용기전은 약제의 양이온 펩타이드가 음이온으로 하전된 세포막의 지질다당체(lipopolysaccharide)와 작용하여 세포막의 안정성을 변화시키고 투과도를 증가시켜 세포 내 물질을 누출시킴으로써 세포를 파괴한다[3]. 1950년대 개발 당시 신독성이 있어 주요 항생제로 사용되지 못하고 있다가 다제내성균이 많아지면서 이런 내성균에 대한 마지막 치료제로 사용이 늘고 있다. *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Legionella pneumophila*,

Stenotrophomonas maltophilia, *Aeromonas* spp., *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.)에 항균력이 있으나, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Burkholderia* spp., *Serratia marcescences*, *Morganella morganii*에는 항균력이 없다. 그람양성균과 혐기균에도 자연내성이다.

2. 약물동력학

투여방법은 처음 24시간에 부하용량을 투여하고 이후 유지 용량을 투여해야 항정상태에 도달하기 전 낮은 농도로 인한 치료 실패를 피할 수 있다. 치료 시작 시 초기 부하 용량을 사용하는 것이 중요한데 CMS가 colistin으로 분해되어야 항균력을 나타내는데 이 변화가 느려 치료 1-2일 사이의 실제 colistin 농도는 매우 낮고 이것이 내성을 유도하기 때문이다[4]. 신기능 저하에 따라 용량을 감량하지 만 신기능 대체요법을 하게 되면 혈액 여과에 의해 제거 되기 때문에 신기능 대체요법을 하는 동안 투여용량을 높여야 한다. 과거 약리학 자료가 부족했을 때에는 신대체요법 시 권장량이 적었는데 이것이 치료 실패의 이유가 되었을 것으로 본다. 주된 사용은 정맥정주이며 투여용량은 오랫동안 논란이 있었다. 제조회사에서의 단위도 IU 또는 mg으로 달라서 혼란이 있었다. 국내에서는 mg을 단위로 쓰는 제품이 수입되어 사용되었다. 제조회사에 따라서 CMS 2.4 mg 또는 2.67 mg이 colistin base 1 mg에 해당한다. 국내 수입약제로는 성분이 colistimethate sodium라 하여도 용량이 colistin base 기준으로 되어 있으므로 혼선 없이 colistin base 용량으로 판단하여 투여한다. 약품 설명서에는 하루 2.5-5 mg/kg을 사용하도록 되어 있지만 이는 과거 자료에 의한 것이고 최근의 연구로는 치료농도 이하가 될 수 있어서 조금 복잡하더라도 체중과 신기능을 고려하여 계산하여 투여한다. Table 1에 투여용량을 나타내었다[5]. Colistin의 약동학지표로는 농도 의존성으로 free

drug area under the curve (fAUC)/ minimal inhibitory concentration (MIC)가 maximum concentration/MIC, time over MIC (T>MIC; MIC보다 높게 유지되는 시간, %)보다 우수하다[6]. 문제는 내성 발현인데 아주 빠른 살균력은 보이지만 MIC의 64배에 해당하는 농도에서도 일부 재성장(regrowth)이 관찰되며 이는 감수성 균주 중 일부에서 내성균이 존재할 수 있으며(heteroresistance), 이 균주들이 colistin 존재 하에서 재성장하여 단독치료 때 치료 실패로 연결될 수 있다. 이는 접종량이 많은 경우 살균력이 감소하는 것과 밀접한 관련이 있으며 단독치료보다는 병용치료를 검토해야 하는 이유가 된다[7]. 하루 투여용량이 같더라도 투여간격에 따라 12시간 간격보다는 8시간 간격에서 재성장이 적으므로 8시간을 권장하기도 한다[8].

3. 임상 적응증

1) 폐렴, 패혈증

CMS는 과거 낭성 섬유증(cystic fibrosis) 환자의 녹농균 감염에 쓰였으나 최근에는 다제내성 녹농균이나 *A. baumannii* 폐렴에 사용한다. 폐렴환자에서 사용한 임상연구들이 많이 있으며 폐렴에서의 colistin 사용의 유효성은 확인되었다[9]. 그러나 다제내성 그람음성균 폐렴의 치료에서 colistin과 다른 베타락탐항생제, colistin 흡입과 주사제 병용, colistin 단독사용과 병용요법의 비교결과는 좀더 연구결과가 필요하다. Colistin이 베타락탐항생제만큼 유효하며, 주사제와 흡입제 병용이 주사제 단독보다 좀더 좋은 결과들이 있고, colistin 단독사용과 병용에서는 병용이 우수하다는 결론과 차이가 없다는 보고들이 혼재해 있다[10,11]. Colistin과 고용량 sulbactam, tigecycline 또는 카바페넴 고용량을 투여시간을 연장하여 사용하는 병용법 등이 이용되고 있다. 이들 중 무엇이 우수한가에 대해서는 비교연구에 의한 근거한 결론을 아직은 말하기 어렵다. 흡입제로 사용하는 경우는 보존제가 없고 고장성(hyperosmolar)이 아니며 중성에 가깝고, 에어로졸의 직경이 1-5 μm 로 작아야 한다. 주사용을 흡입용으로 사용할 경우 기관지 경련이 문제되기도 한다[12].

2) 요로감염

투여된 CMS의 약 70%가 소변으로 배출되고 이중 50%가

colistin이다[2]. 따라서 내성균 감염에 사용할 수 있다. 신독성이 있어서 투여할 수 없었던 환자에서 방광 내 주입한 사례보고가 있다[13].

3) 기타

다제내성균이 많아지면서 뇌수막염이나 뇌실염 치료에 뇌실 또는 척수강 내 주입법이 시도되었다. 다제내성 *A. baumannii*에 의한 뇌실염 또는 뇌수막염에 colistin을 주입한 증례 71건을 검토한 결과 성공적인 결과는 89%, 치료기간은 중앙값 18.5일, 균이 사라진 시기는 약 4일, 사용한 용량은 CMS 10-40 mg이었다. 관찰된 부작용은 가역적인 약물관련 뇌실염/뇌수막염으로 약 11%였다[14].

4) 내성균 감염

A. baumannii, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*를 대상으로 colistin과 리팜핀 또는 카바페넴 병용연구가 있다. 이들 균에 대해 실험실적으로 colistin과 리팜핀, colistin과 카바페넴은 상승작용을 보인다. 동물과 임상실험에서 병용의 상승효과와 생존의 향상에 대한 결과는 연구에 따라 해석하기가 어렵다. 이는 사용 약제 성분이 CMS, colistin으로 다양하고 용량 표시도 다양하며 투여량도 다양하기 때문이다. 그래도 경향으로 판단하면 동물실험에서도 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*에 대해 colistin과 리팜핀, colistin과 카바페넴은 상승작용을 보였으며 *A. baumannii*에 대해 colistin과 리팜핀 병용이 시험관에서 상승작용이 있었으나 폐렴, 균혈증이 포함된 중증감염에서 colistin 단독과 colistin+rifampicin 병용을 비교한 무작위 비교연구는 rifampicin 추가가 30일 사망률, 감염관련 사망, 입원기간을 줄이는데 영향을 주지 않았다. 그러나 병용군에서 균을 없애는 균박멸률은 증가하였는데 간부작용이 높았다[15]. 최근 그람양성균에 항균력이 있는 vancomycin, daptomycin, linezolid와 colistin 병합 시 *A. baumannii*에 대해 항균력이 상승한다는 보고가 있다. 정확한 기전은 알기 어려우나 세포외막에 대한 colistin의 상호작용이 글리코펩타이드의 세포벽 투과를 쉽게 하여 상호작용을 하지 않는가 추정한다[16]. 다제내성 *K. pneumoniae*에 대해서는 colistin, 리팜핀 병용이 시험관 내 상승효과가 있다. 이것의 임상적 의의는 아직 확실치 않다[17].

환자를 대상으로 한 임상연구에서는 단독치료군과 병용치

료군의 완치율에 차이가 없다는 연구결과와 병용군에서 생존율이 높다는 연구가 발표되고 있다[11]. 그러나 CMS 사용과 관련된 실제적인 문제(약제, 용량, 성분, 약동학 자료 미비 등)와 임상연구의 윤리적인 문제, 연구의 이질성(후향적, 적은 증례, 다양한 질환과 중증도, 병용약의 다양성 등)으로 확실한 근거로 사용하기에는 제한점이 많다[18]. 문제는 다제내성 세균이 줄어들 가능성이 별로 없고 수년 내 효과적인 항생제 개발도 요원한 일이므로 마지막 선택제로 남아 있는 약에 대해 용법 용량을 숙지하고 약물특징을 잘 살펴 적절히 사용하는 것이 중요하다.

4. 부작용

부작용은 신독성이 가장 많고 가역적이다. 드물지만 신경독성이 있다. 고용량에서 발생한다. 가장 우려하는 부작용은 신독성이다. 보고된 빈도로는 3-4.9 mg/kg/day의 용량에서 30% 이상 발생하였다[19]. 대다수는 가역적이지만 영구적인 손상도 보고된 바 있다. 과거에 많이 보고되었던 신경독성은 약 7%에서 보고되었는데 말초 감각이상, 현기증, 시각장애, 혼돈, 발작 등이고 신경근 마비로 호흡근 마비, 무호흡의 보고가 있다. 큐라레 약물이나 근이완제를 투여 받는 환자는 투여하지 않는 것이 좋다[20].

Tigecycline

1. 작용기전과 항균범위

Minocycline 유도체로 30S 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 저해하며 정균 작용을 한다. 경구 흡수율이 낮아 주사용으로 개발되어 있고 *S. aureus*, *Enterococcus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* 같은 그람양성균, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *S. maltophilia* 등의 그람음성균, *B. fragilis* 같은 혐기균과 *Chlamydia*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*에 항균력이 있다. Tetracycline에 내성인 *S. aureus*, *S. pneumoniae*에도 항균력을 유지한다. *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Providencia*, *M. morgani*에는 항균력이 없다[21].

2. 약물동력학

간에서 대사되어 신기능 저하 환자에서 용량조절이 필요 없다. 뼈와 치아에 미치는 영향으로 소아, 임신부에서는 허가되지 않았다. Tetracycline계 항생제와 교차내성이 없다. 항균력은 농도 의존성으로 활성형 항생제의 fAUC/MIC가 지표가 되며 생체 내 효과와 상관관계가 있다. 표준 용량은 100 mg 부하용량 후 50 mg 하루 2회 투여이다. 단백결합률이 78%이고 일차적으로는 담즙으로 배설된다. 따라서 심한 간부전 환자에서는 50% 감량하여야 하지만 신부전이나 혈액투석 중에는 감량이 필요없다[22].

3. 임상 적응증

1) 복잡성 피부연조직 감염과 복강 내 감염

복잡성 피부연조직 감염에 vancomycin+aztreonam과 비교하여 동등하였으며 복잡성 복강 내 감염에 카바페넴 항생제와 비교하여 동등한 결과를 얻어 2005년 승인되었다.

2) 폐렴, 패혈증

지역사회 획득 폐렴의 흔한 원인균인 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella*, *Mycoplasma* 등에 항균력이 있어 levofloxacin과의 비교연구를 통해 비열등성을 인정받아 승인받았다. 그러나 기계호흡관련 폐렴을 포함하는 병원획득폐렴의 연구에서 카바페넴 항생제와 비교 시 완치율이 낮고 사망률도 높아 허가받지 못하였다. 특히 균혈증이 동반되어 있는 환자군에서는 비교 약제에 비해 사망률이 높아 이러한 감염증에서는 사용하지 않는 것이 적절하다는 경고가 약품설명서에 추가되었다[21]. 이 때의 사용 용량은 100 mg 부하용량 사용 후 50 mg 하루 두 번 사용하는 것이었다. 두 차례 약제에 대한 경고가 있었는데 같은 질환을 치료하는데 다른 항생제와 비교 시 사망률이 높다는 경고가 있었다(FDA Drug Safety Communication 09-01-2010). 승인 받은 적응증의 사망률은 2.5%대 1.8%($P=0.09$)이었지만 기계호흡관련폐렴 사망률과 균혈증 환자의 사망률이 높아 전체 사망률이 3.9%로 다른 항생제 치료군 2.9%에 비해 높았다. 그러나 14개 무작위연구를 포함한 7,400명 환자 검토 결과에서는 모든 원인을 포함한 사망률이 숫자적으로는 tigecycline군이 높았지만 통계학적인 의미는 없다고 보고되기도 하였다[23]. 이에

tigecycline을 계속 사용하는 장점이 위험을 상회한다고 결정하였고 임상연구에서 사망률이 증가하였다는 사실을 약품 설명에 고지하게 되었다. 분포 용적이 크기 때문에 빨리 조직 내에 축적되어 혈중 농도($\leq 0.6 \mu\text{g/mL}$), 폐포상피액의 농도, 요로계 농도가 매우 낮게 되며 이것이 기계호흡관련폐렴, 균혈증에서 치료 실패율이 높은 이유가 될 수 있다. 이에 원내 폐렴에 용량을 높여 비교하는 연구가 진행되었으며(유지용량 75 mg 2회, 100 mg 2회, imipenem 1 g 3회와 비교) 포함 증례가 적은 문제가 있으나 고용량이 저용량보다 치료 성공률이 85%대 69.6%로 높아 tigecycline MIC가 $< 0.5 \mu\text{g/mL}$ 이면 표준용량 50 mg 2회 투여를 하고 $0.5-1 \mu\text{g/mL}$ 이면 용량을 증량하는 것이 효과 증대와 관련될 것을 제시하기도 하였다[24]. 그러나 결국 누적된 다수의 결과가 필요하며 원내 폐렴에서의 사용은 주의가 필요하다. 또한 중환자에서 경험적 사용이 필요할 때는 이 약제가 녹농균에 항균력이 없다는 점을 고려하여 항녹농균 항생제를 병합해야 한다.

3) 내성균 감염

최근 내성균이 증가하면서 승인된 임상질환보다 다제내성 *Acinetobacter*와 대표적 내성장내세균인 *K. pneumoniae*에 tigecycline 사용량이 늘고 내성도 증가하고 있다. 내성 세균에 대한 tigecycline의 효과에 대한 임상보고들이 있지만 후향적 연구이고 비교연구가 아니며, 다른 항생제와 병용하여 사용하는 경우가 많아서 tigecycline 단독 효과인지 알기 어렵다. 다제내성 *Acinetobacter*, *K. pneumoniae*에 대해 colistin과 tigecycline 병용은 시험관 내 상승작용이 있다[25]. 임상자료는 무작위 비교연구는 없고 코호트 연구나 후향적 연구가 대다수이지만 단독요법보다 colistin이나 aminoglycoside 또는 meropenem (MIC ≤ 4 인 경우)과 병용요법을 선호한다[26]. 다제내성 *Acinetobacter*에 대해 tigecycline+rifampin, tigecycline+sulbactam 병합이 부가 효과나 상승효과를 보인다. 그러나 이러한 병합의 효과가 사망률을 줄이는 임상적 장점이 있는지는 명확하지 않다.

4) 요로감염

Tigecycline은 내성균에 감수성을 유지하고 있는 항생제이지만 혈중농도가 낮고 주로 간담도계로 배설되므로 신장으로 배출되는 양은 매우 적다. 주된 제거 경로가 담도이고

(59%), 33%가 소변으로 배출되는데 소변 내 농도는 7.5-11 mg/L이다. 다제내성 그람음성균에 의한 요로감염에서 tigecycline 사용에 대한 증례보고가 있으며 14례 중 10례에서 성공적인 치료를 보고 하였으나 2예에서 tigecycline 내성 발현이 있었다[27]. 요로감염에서 사용되기 위해서는 소변 내 농도가 적절히 유지 되고 임상연구에서 치료 성공을 확인할 수 있어야 한다.

4. 부작용

부작용은 tetracycline계 항생제와 유사하다. 가장 흔한 부작용은 오심(20-30%), 구토(13-20%)이다. 이 부작용은 여성, 65세 이하에서 더 많고 음식과 복용 시 감소될 수 있다. 설사, 정맥염, 두통과 드물게 아나필락시스, 철회염, 간염, 황달, 담즙저류가 보고되어 있다. 임신부에서는 금기이고(pregnancy category D), 자라고 있는 소아의 경우 뼈에 축적되어 골화를 늦출 수 있어 피하는 것이 적절하다. Tetracycline과 마찬가지로 치아에 침착될 수 있으므로 8세 이하에서도 피해야 한다[21].

Fosfomycin

1. 작용기전과 항균범위

Fosfomycin은 포스폰산(phosphonic acid)유도체이다. 1969년 *Streptomyces* spp.에서 분리되었으며 수용성 염으로 경구 흡수율을 높여 대장균, 장알균에 의한 단순요로감염, 특히 방광염에 사용되었다. 국내에는 경구용인 트로메타민 유도체, fosfomycin tromethamine이 있으며 경구 흡수율은 40%이다. 음식과 복용 시 약물흡수가 감소한다. 주사용인 fosfomycin disodium은 수출용으로 국내 생산은 되지 않지만 내수용은 없다. 유럽 일부 국가에서는 주사제가 사용되는데 2-4 g 4회 요법으로 다제내성세균의 치료에 사용한다. 작용기전은 초기 세포벽 합성에 필요한 펩티도글리칸 생성에 관련하는 효소(MurA, UDP-N-acetylglucosamine-3-enolpyruvyltransferase)를 억제하여 세포벽 합성을 억제

하며 살균작용을 한다. 세포벽 합성의 후기에 해당하는 펩타이드전이효소를 억제하는 β -lactam 항생제와 작용 기전이 다르기 때문에 이 항생제와 교차내성이 없다. 분자량이 작아 조직으로 확산이 잘된다[28]. 그람양성균으로 포도알균, 시슬알균, 일부 장알균에 항균력이 있으며 그람음성균으로 대장균 같은 대다수의 장내 세균, *Proteus*에는 항균력이 있으나 *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* 균에는 항균력이 다양해 감수성 검사가 필요하다. *A. baumannii*에 대해서는 자연내성이지만 *Pseudomonas*에 대해서는 다양한 항균력을 보인다[29]. 국내에서는 2010-2011년에 분리된 지역 사회 요로감염 환자에서 분리된 346개 균주 중 fosfomycin 내성 균주는 한 균주도 없었으며 광범위 베타락탐분해효소(extended spectrum beta-lactamase) 생성 균주에서도 감수성을 유지하고 있었다[30]. 교차내성이 없어 fosfomycin은 carbapenem 내성 장내 세균에도 감수성을 유지한다.

2. 약물동력학

Fosfomycin은 친수성 항생제로 신장으로 배설되고 소변 내 농도가 매우 높다. 신기능에 비례하여 신기능 저하 시 배설이 지연되지만 중등도의 신기능 저하에서는 용량조절이 필요없다. 투석에 의해 완전히 제거되므로 투석 후 재투여가 필요하다. 중환자로 지속적 신대체요법을 하고 있다면 75% 이상 제거되므로 용량조절이 필요 없다. 분자량이 작다는 특징 때문에 조직 확산이 잘 되고 몸에서 대사되지 않고 단백질결합률도 낮아(<10%) 염증반응이 없는 조직에서 장점이 된다. 간기능장애가 있는 경우에도 용량조절이 필요 없다. 약동학적으로는 β -lactam 항생제처럼 시간 의존성으로 MIC 이상 유지되는 시간($T > MIC$)이 지표이고 이것이 40%는 넘어야 한다. 그러므로 MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ 이면 $T > MIC$ 는 98%, 16 $\mu\text{g/mL}$ 이면 92%, 32 $\mu\text{g/mL}$ 이면 61%이다. MIC가 32 $\mu\text{g/mL}$ 이상이면 고용량 투여가 필요하다[31]. 다제내성세균에 대한 좋은 효과에도 불구하고 다제내성세균 치료의 경험은 아직도 제한적이다. Fosfomycin의 단점은 단독치료 시 발현하는 내성의 문제이다. 접종량에 따라 시험관 내 내성유도가 빠르며 단독치료 시 조기에 내성돌연변이가 관찰된다. 내성 돌연변이는 적응력이 감소하는 것으로 추정되기도 하지만 임상적으로 유효한

효과를 가진 항생제와 병용이 필요하다. 항생제 병용은 포도알균에 대해 vancomycin 또는 β -lactam과 병용하는 경우, 장내세균 또는 녹농균에 대해 아미노글리코시드와 병용하는 경우 상승효과를 보였다. 녹농균에 대해 퀴놀론 항생제와 병용 시 부가효과 또는 상승효과를 보인다[32].

3. 임상 적응증

1) 요로감염

임상적 사용은 경구용으로 장알균, 대장균에 의한 단순 요로감염에 3g, 1회 경구투여하며 복합요로감염에는 3g을 2-3일 간격으로 21일 동안 투여하며 공복에 투여한다. 경구용을 소변에서 다제내성균이 동정된 입원환자에서 사용한 후향적 연구에서는 하루 3g씩 평균 2.9회 사용하였는데 미생물학적으로 59%의 환자에서 치료되었다[33].

2) 내성균 감염

제한적이지만 주사제로 사용할 수 있는 나라들에서 중증 감염에 사용한 경험들이 있으며 치료 용량은 4-8g을 8시간 간격으로 2시간 동안 정주하는 것이다. 다제 내성 *K. pneumoniae*, 대장균, 녹농균에 대한 fosfomycin과 카바페넴 항생제, colistin, netilmicin, tigecycline에 대한 시험관 병합효과가 균주에 따라 다르나 카바페넴 항생제 병용 시 70%에서, colistin이나 tigecycline 병합 시 약 30%, netilmicin 병합 시 약 40%의 균주에서 상승효과를 보였다[32]. 이들 상승작용에 대한 임상적 의의에 대해서는 추후 연구가 필요하다. Fosfomycin 내성발현은 병용하는 경우 감소하는 것으로 알려져 있다. Fosfomycin에는 감수성이지만 다제내성인 카바페넴내성 그람음성균에 대한 중환자실 입원 중증감염증에서 성공률은 54.2%, 실패는 33.3%, 미생물 박멸은 56.3%, 균교대감염(superinfection)은 6.3%였으며 fosfomycin 내성이 3명에서 발견되었다[34]. 이전에 실패하고 있던 환자에서 fosfomycin을 추가하여 약 50%에서 성공률을 보였다는 것은 향후 다제내성균 감염에서 추가적인 임상연구를 진행할 가치가 충분하다는 것을 시사한다.

4. 부작용

Fosfomycin은 일반적으로 안전한 항생제이다. 중요한 것

은 저칼륨혈증인데 20–25%에서 관찰되며 이는 신장에서 칼륨 손실이 일어나기 때문이다. 주사용 fosfomycin 1g에 0.33 g sodium이 들어 있어서 나트륨 부하가 늘어나며 따라서 심부전, 신부전 환자에서는 주의가 필요하다. 아미노글리코시드와 병용하는 일이 많은데도 아미노글리코시드에 의한 신독성은 감소하는데 이것은 fosfomycin의 리소좀막에 대한 방어효과 때문이다. 같은 이유로 vancomycin, cisplatin을 fosfomycin과 병용했을 때도 신독성이 감소하는 효과가 관찰되었다[31]. 요약하면 fosfomycin은 비교적 안전한 약제로 요로감염에서 경구용으로 사용할 수 있으며 이는 내성 균에서도 유효하다. 주사용이 국내에서도 사용될 수 있다면 β -lactam, 아미노글리코시드, 퀴놀론, 글리코펩타이드와 병용하여 사용할 수 있을 것으로 보이며 내성균의 약제 선택이 매우 제한되어 있으므로, 주사용의 국내 도입이 필요한 시점이라고 판단된다.

결론

현재 가진 항생제로는 감염병 치료의 한계가 명확하다. 세균들의 내성 발전은 항생제 개발을 앞서고 있다. 다제내성 그람 음성균에 의한 감염증이 현실에서 위협이 되고 있는 것은 전세계적인 현상이다. 균혈증, 기계호흡관련 폐렴 등 중환자실에서 발생하고 있으며 대다수의 경우 사망률이 50%를 넘는다. 이는 균주들의 병독성에 의한 것이기도 하고 환자의 중증 기저질환에 영향을 받기도 하나 적절한 항생제가 없어서이기도 하다. 이제 그 치료의 한계점에서 과거에 개발되었던 항생제들의 사용이 늘고 있으며 이 또한 가까운 시일에 내성이 문제가 될 것이다. 보다 엄격한 항생제 사용과 내성균 관리, 내성을 극복한 새로운 항균제 개발이 필요한 시기이다.

찾아보기말: 항생제 내성, 콜리스틴, 타이제사이클린, 포스포마이신

ORCID

Young Hwa Choi, <http://orcid.org/0000-0001-5254-3101>

REFERENCES

1. Song JH. Current status and future strategies of antimicrobial resistance in Korea. *Korean J Med* 2009;77:143-151.
2. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:213-223.
3. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1953-1958.
4. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaiskos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430-3436.
5. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284-3294.
6. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against *Acinetobacter baumannii* in murine thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1984-1990.
7. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:473-477.
8. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A, Cars O, Friberg LE. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4241-4249.
9. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012;54:670-680.
10. Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014 Aug 10 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.004>.
11. Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, Pascual A, Martinez-Martinez L, Vila J, Pachon J, Rodriguez Bano J; on behalf of the GEIH/REIPI-Ab2010 Group. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014 Jun 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku233>.
12. Liapikou A, Rosales-Mayor E, Torres A. Pharmacotherapy for hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:775-786.

13. Giua R, Pedone C, Cortese L, Antonelli Incalzi R. Colistin bladder instillation, an alternative way of treating multi-resistant *Acinetobacter* urinary tract infection: a case series and review of literature. *Infection* 2014;42:199-202.
14. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:499-508.
15. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-358.
16. Liu B, Liu Y, Di X, Zhang X, Wang R, Bai Y, Wang J. Colistin and anti-Gram-positive bacterial agents against *Acinetobacter baumannii*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:451-456.
17. Gaibani P, Lombardo D, Lewis RE, Mercuri M, Bonora S, Landini MP, Ambretti S. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1856-1865.
18. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, Mussini C, Leibovici L. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2305-2309.
19. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol* 2013;8:711-724.
20. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect* 2014;69:1-12.
21. Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Potential role of tigecycline in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Drug Resist* 2011;4:77-86.
22. Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1459-1470.
23. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:834-844.
24. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1756-1762.
25. Betts JW, Phee LM, Hornsey M, Woodford N, Wareham DW. In vitro and in vivo activities of tigecycline-colistin combination therapies against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3541-3546.
26. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:654-663.
27. Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2606-2610.
28. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:506-515.
29. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-1077.
30. Seo MR, Kim SJ, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO, Wie SH, Ki M, Cho YK, Lim SK, Lee JS, Kwon KT, Lee H, Cheong HJ, Park DW, Ryu SY, Chung MH, Pai H. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:1178-1181.
31. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:1351-1370.
32. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:695-701.
33. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744-5748.
34. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, Oikonomou A, Poulakou G, Roilides E, Giamarellou H. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:52-59.

Peer Reviewers' Commentary

다제내성균에 의한 감염증 증가와 함께 임상 자료의 부족, 치료 효과에 대한 의문, 독성 등의 문제때문에 1차 치료제로 잘 선택하지 않았던 항생제들의 사용과 적용 범위가 점차 늘어나고 있다. 본 논문은 이러한 경우에 사용하는 대표적인 약제인 colistin, tigecycline, fosfomycin의 특성과 적절한 사용법을 최근 발표된 자료들을 중심으로 설명하고 있다. 그간 사용해 본 경험이 그다지 길지 않고 약제의 기본적인 특성에 대한 자료가 부족하여 진료 현장에서 약제를 사용하는 데 어려움이 있다는 점을 감안할 때, 매우 시의 적절한 논문이라고 할 수 있다. 이 논문이 이들 약제를 잘 이해하고 적절하게 사용하는데 기여할 수 있을 것이라고 기대한다.

[정리: 편집위원회]