

다약제내성 균주 감염에 대한 Tigecycline의 치료

이미정 · 서아영 · 배상수 · 정동형 · 윤경화 · 황병식 ·
강성훈 · 오대명 · 권기태 · 이신원 · 송도영¹
대구파티마병원 내과, 진단검사의학과¹

Tigecycline Treatment for Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens

Mi Jung Lee, A Young Seo, Sang Soo Bae, Dong Hyong Jeong,
Kyung Hwa Yoon, Byung Sik Hwang, Sung Hoon Kang,
Dae Myung Oh, Ki Tae Kwon, Shin Won Lee, Do Young Song¹

*Department of Internal Medicine, ¹Department of Laboratory Medicine,
Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea*

— Abstract —

Background: Tigecycline (TIG), a new broad-spectrum glycylycylone with anti-multidrug-resistant-(MDR)-pathogen activity, was launched in March 2009 in South Korea, but there are insufficient clinical studies on its use in the country. As such, this study was performed to analyze cases of severe MDR-pathogen-caused infections treated with TIG.

Methods: Patients treated with TIG within the period from May 2009 to June 2010 were enrolled in this study. Their clinical and microbiologic data were reviewed retrospectively.

Results: Twenty-one patients were treated with TIG for complicated skin and soft-tissue infections (cSSTIs) (42.9%), complicated intra-abdominal infections (cIAIs) (38.1%), or pneumonia (19.1%) caused by MDR pathogens like carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (76.2%), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (61.9%), extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* (38.1%), and penicillin-resistant *Enterococcus* species (33.3%). Thirteen patients (61.9%) had successful clinical outcomes while five (23.8%) died within 30 days. The rate of clinical success was highest in cSSTI (77.8%), followed by cIAI (50%) and pneumonia (50%), and the mortality rate was

highest in pneumonia (50%), followed by cIAI (25%) and cSSTI (11.1%).

Conclusion: Tigecycline therapy can be an option for the treatment of severe MDR-pathogen-caused infections in South Korea. Due to its high risk of failure and mortality, however, prudence is required in its clinical use for the treatment of severe infections like nosocomial pneumonia.

Key Words: Drug resistance, Multiple, Tigecycline

서 론

Tigecycline은 새롭게 개발된 glycylicycline 계열의 항균제로 2005년 6월 미국 식품의약국 (FDA)에서 복합성 피부 및 연조직 감염, 복합성 복강내 감염, 그리고 지역사회획득폐렴에 대해 임상 사용을 승인 받은 항균제이다.¹⁻³ Tigecycline은 minocycline 유도체로 30S 리보솜에 가역적으로 결합하여 단백질 합성을 억제하는 정균 (bacteriostatic) 항균제이고, 시간-의존형 항균효과를 보이며, 주로 대사되지 않은 상태로 담도계로 배설된다.^{1,3,4} 평균 반감기는 27-42시간이며, 약물상호작용은 흔치 않은 약제이다.^{1,4} Tigecycline은 그람양성, 그람음성의 호기성 세균 및 혐기균에 대해 광범위한 항균력을 나타내는 항균제로서 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin 내성 *Enterococci* (VRE), 광범위 beta-lactamase (ESBL) 생성 *Enterobacteriaceae*, carbapenem 내성 *Acinetobacter*와 같은 다약제 내성 (multi-drug resistant, MDR) 균주에 대해 광범위한 항균력을 나타낸다.^{1,3,5}

Tigecycline은 2009년 3월에 한국에 도입되었고, 건강보험 심사평가원은 감염내과 전문의의 자문하에 복합성 중증 연조직 감염과 복합

성 복강내 감염에서 적절한 항생제 치료에 내성이 있거나 실패하여 필요, 적절히 투여한 경우에만 의료보험 급여를 인정하고 있다.⁶ 국내의 균주를 대상으로 시행한 연구에서 tigecycline은 MRSA에 대해 100%, ESBL 생성 *Klebsiella pneumoniae*에 대해 100%, colistin 내성 *Acinetobacter* species에 대해서는 90.3%의 감수성을 나타냈다.^{7,8}

최근 미국 식품의약국에서 tigecycline을 사용하는 경우에 다른 약제를 사용하는 경우보다 사망률이 증가할 수 있다는 우려를 발표하였으며, 메타분석을 통하여 tigecycline을 중증 감염증에 단독으로 사용하면 사망률이 증가된다는 연구결과가 관찰되기도 하였다.⁹ 현재까지 국내에서는 tigecycline 치료에 대한 임상 연구가 거의 없어, 저자들은 다약제 내성균주에 의한 중증 감염 환자들에게 tigecycline을 투여한 결과들을 분석하여 보았다.

재료 및 방법

대상 및 방법

이 연구는 750 병상의 2차 병원에서 2009년 5월부터 2010년 6월까지 다약제 내성균주에 감염되어 tigecycline으로 치료받았던 20세 이상

환자를 대상으로 시행되었다. 모든 환자들은 tigecycline을 첫 투약 시 부하용량으로 100 mg을 투여 후, 매 12시간 마다 50 mg을 정맥으로 투여 받았다. 8번 미만으로 tigecycline을 투여한 경우는 제외하였다. 인구학적 자료, 임상양상, 검사실 소견, 치료 결과는 환자의 의무기록에서 후향적으로 조사하였다. 질환의 중증도는 tigecycline 투여 전 날 시행한 환자의 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score와 Charlson Comorbidity Index (CCI)를 사용하였다. 균주 식별과 항균제 감수성은 The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 기준에 따른 Vitek 2 system (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)로 시행하였다.¹⁰

감염의 종류와 치료 결과에 대한 정의

감염의 종류는 미국 질병 통제 센터 (CDC) 기준에 따라서 분류하였다.¹¹ 임상적 치료 성공은 tigecycline 투여 후에 증상과 징후의 완전 소실 또는 부분적 소실로 정의하였다. 임상적 치료 실패는 질환이 개선되지 않거나, 감염의 증상과 징후가 악화되는 경우로 정의하였다. 미생물학적 치료 결과는 tigecycline 치료 이후 추적 검체 배양검사서 동정되는 균주가 없을 때를 박멸로 정의하였고, 검체 배양검사서 항균제 투여 전에 배양되었던 균주가 지속적으로 동정되는 경우 또는 미생물의 중복감염이 발생한 경우를 실패로 정의하였다.

통계 분석

통계는 SPSS 17.0 version을 사용하였으며, 두 그룹간 비교를 위하여 범주형 변수에 대해서는 Chi-square, Fisher's exact 분석법, 연속

성 변수에 대해서는 Mann-Whitney U 분석법을 적용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

역학적, 임상적, 미생물학적 특징

총 21명의 환자가 연구에 등록되었으며, 10명 (47.6%)은 남성이었고, 11명 (52.4%)은 여성이었다. 환자들의 나이의 정중값은 71세 (30-85)였다. 20명 (95.2%)의 환자들이 기저 질환을 가지고 있었으며, 고혈압 환자가 11명 (52.4%), 당뇨 환자가 8명 (38.1%), 심혈관 질환자가 8명 (38.1%), 그리고 뇌혈관 질환자가 8명 (38.1%)이었다. 13명 (61.9%)의 환자는 tigecycline 투여 당시 중환자실에서 치료 중이었다. 감염부위는 피부 및 연조직 감염 환자가 9명 (42.9%), 복강내 감염 환자가 8명 (38.1%), 그리고 병원내 폐렴 환자가 4명 (19.1%)이었다. Tigecycline 치료 시작 시 CCI의 정중값은 2점 (0-6)이었고, APACHE II score의 정중값은 17점 (7-32)이었다 (Table 1).

16명 (76.2%) 복합균주에 의한 감염이었고, 5명 (23.8%) 단일균주에 의한 감염이었다. 균주는 carbapenem 내성 *A. baumannii*는 16명 (76.2%)이었고, MRSA는 13명 (61.9%), ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 각각 8명 (38.1%), 그리고 penicillin 내성 *Enterococcus* species는 7명 (33.3%)이었다 (Table 2).

치료 결과

모든 환자들이 tigecycline 투여 전 항균제 치료를 투여 받고 있었으며, 가장 빈번히 사용한 약제는 carbapenem 계열의 imipenem 또는

Table 1. Patients demographics, comorbidities, infection type, and severity criteria at the time of diagnosis

Variables	No of patients (%) (n=21)
Gender	
Male	10
Female	11
Age(years)	71 (30-85)*
Underlying disease	20 (95.2)
Hypertension	11 (52.4)
Diabetes	8 (38.1)
Cardiovascular disease	8 (38.1)
Cerebrovascular disease	8 (38.1)
Intensive care unit stay	13 (61.9)
Infection site	
Skin and soft tissue infection	9 (42.9)
Intraabdominal infection	8 (38.1)
Pneumonia	4 (19.1)
Severity score	
CCI	2 (0-6)*
APACHE II	17 (7-32)*

CCI: charlson comorbidity index, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

*Median value (range).

meropenem으로 13명 (61.9%)의 환자에게 투여되었고, vancomycin 또는 teicoplanin이 9명 (42.9%), aminoglycoside가 5명 (23.8%), piperacillin-tazobactam이 2명 (9.5%), cefepime이 3명 (14.3%), 그리고 rifampin이 4명 (19.1%)의 환자들에게 투여되었다 (Table 3). 10명 (47.6%)의 환자들이 tigecycline을 단독 투여 받았으며, 11명 (52.4%)의 환자들이 다른

Table 2. Common pathogens associated with infections

Pathogens	No of patients (%) (n=21)
Polymicrobial infection	16 (76.2)
Microorganisms	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (carbapenem resistant)	16 (76.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant)	13 (61.9)
<i>Escherichia coli</i> & <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL producers)	8 (38.1)
<i>Enterococcus species</i> (penicillin resistant)	7 (33.3)

ESBL: extended spectrum beta-lactamase.

Table 3. Previous antimicrobial therapy

Antimicrobials	No of patients (%) (n=21)
Imipenem or meropenem	13 (61.9)
Vancomycin or teicoplanin	9 (42.9)
Aminoglycoside	5 (23.8)
Rifampin	4 (19.1)
Piperacillin-tazobactam	2 (9.5)
Cefepime	3 (14.3)

항균제를 병용하여 투여받았고, tigecycline을 투여한 환자 중 13명 (61.9%)의 환자들에게 외과적 시술이 시행되었다 (Table 4).

Tigecycline을 투여한 환자 중 13명 (61.9%)의 환자들이 임상적으로 치료에 성공하였으며, 8명 (38.1%)의 환자는 치료에 실패하였다. Tigecycline 투여 30일 이내 사망률은 23.8% (5명)이었다. Tigecycline 치료 기간의 정중값은 14일 (4-41일)이었다. 반복 미생물 검사는

모든 환자에서 시행되었으며, 7명 (33.3%)의 환자만이 미생물학적 박멸을 보였고, 14명 (66.7%)은 미생물학적으로 박멸에 실패하였다. 부작용은 4명 (19.1%)의 환자에서 발생하였다. 3명 (14.2%)에서 SGOT/SGPT 수치가 상승하였고, 1명 (4.8%)에서 BUN/Cr이 상승하였다. 오심과 구토가 발생한 환자는 없었으며, 의식이 명료하지 않아 오심을 호소할 수 없는 환자가 11명 (52.4%)이었다 (Table 5).

Table 4. Type of antimicrobial therapy and surgical procedures

Variables	No of patients (%) (n=21)
Type of antimicrobial therapy	
Tigecycline	10 (47.6)
Tigecycline+amikacin+rifampin	2 (9.5)
Tigecycline+amikacin+rifampin+cefepime	1 (4.8)
Tigecycline+amikacin+ampicillin/sulbactam+colistin	1 (4.8)
Tigecycline+amikacin+erythromycin	1 (4.8)
Tigecycline+rifampin	1 (4.8)
Tigecycline+ciprofloxacin	1 (4.8)
Tigecycline+oral vancomycin	1 (4.8)
Tigecycline+aztreonam	1 (4.8)
Tigecycline+piperacillin/tazobactam	1 (4.8)
Tigecycline+metronidazole	1 (4.8)
Surgical procedures	13 (61.9)
Operations	9 (42.9)
Radiological interventions	4 (19.1)

Table 5. Outcomes and adverse events

Variables	No of patients (%) (n=21)
Clinical outcome	
Success	13 (61.9)
Failure	8 (38.1)
30 day mortality	5 (23.8)
Duration of tigecycline therapy(range)	14 (4-41)*
Microbiological outcome	
Success	7 (33.3)
Failure	14 (66.7)
Adverse events	4 (19.1)
SGOT/SGPT elevation	3 (14.2)
BUN/Cr elevation	1 (4.8)
Nausea/vomiting	0

*Median days.

임상적으로 치료에 성공한 군과 실패한 군을 비교해 보았을 때, 성별, 나이, 중환자실 입원치료 유무, 중증도, tigecycline 투여 기간은 두 군간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었

다. 치료 성공군에서는 30일 이내 사망환자가 없었으나, 치료 실패군에서는 30일 사망률은 62.5%였다 ($p=0.003$)(Table 6).

임상적 성공률은 피부 및 연부조직 감염군

Table 6. Comparison of characteristics between clinical success and failure group

Characteristics	Clinical success (n=13)	Clinical failure (n=8)	<i>p</i> value
Gender			
Male	7	3	NS
Female	6	5	NS
Median age (range)	71 (35-85)*	67.5(30-84)	NS
Intensive care unit stay	7 (53.9%) [†]	6 (75%)	NS
Severity score (range)			
CCI	3 (0-6) [‡]	2 (0-4)	NS
APACHE II score	17 (9-32) [‡]	18 (7-29)	NS
Duration of tigecycline therapy (range)	14 (5-41) [§]	6 (4-40)	NS
30 day mortality	0 (0%)	5 (62.5%)	0.003

NS: not significant, CCI: charlson comorbidity index, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

* Years.

[†] Days.

[‡] Median.

[§] Median days.

에서 77.8%으로 가장 높았고, 다음으로 복강내 감염에서 50%, 폐렴에서 50%였다. 사망률은 50%로 폐렴에서 가장 높았고, 다음으로 복강내 감염에서 25%, 피부 및 연부조직 감염에서 11%였다. Tigecycline 단독 치료의 성공률과 사망률은 60%, 20%이고, 병용 투여의 성공률과 사망률은 63.6%, 27.3%였다. Carbapenem 내성 *A. baumannii*에 감염된 환자의 치료 성공률과 사망률은 62.5%, 25%였고, Carbapenem 내성 *A. baumannii* 감염이 아닌 경우의 치료 성공률과 사망률은 60%, 20%였다. 복합 균주 감염 환자의 치료 성공률과 사망률은 68.8%, 25%였고, 단일 균주 감염 환자의 경우는 각각 40%, 20%였다. 각각의 하위 집단에서 치료 성공률과 사망률을 각각 비교했을 때 모두 통계적인 의미는 없었다 (Table 7).

총 5예의 사망환자 (23.8%)가 있었다. 5명의 사망환자 중 tigecycline 투여 당시 중환자실에

입원한 환자는 4명 (80%)이었다. CCI 중간값은 2점 (0-4)이었으며, APACHE II score 중간값은 23점 (13-29)이었다. 5명의 환자 중 2명은 폐렴 (40%)이었으며, 피부 및 연조직 감염이 1명 (20%), 복강내 감염이 2명이었다 (40%). 복합균주 감염이 4명 (80%)이었으며, tigecycline 투여 전 carbapenem을 처방받은 환자는 3명 (60%)이었다. Tigecycline 투여 기간의 정중값은 5일 (4-15)이었다. Tigecycline 투여 후 생존 기간의 정중값은 8일 (4-18)이었다. 2명 (40%)의 환자는 tigecycline을 단독 투여 하였으며, 3명 (60%)의 환자는 tigecycline 병용 요법을 시행 받았다. 3명 (60%)의 환자가 외과적 시술을 받았으며, 사망한 환자들은 감염 질환이 악화되어 사망하였다 (Table 7).

고 찰

Table 7. Rates of clinical success and mortality according to patient subgroup

Characteristics	Clinical success (%)	<i>p</i> value*	Mortality (%)	<i>p</i> value*
Infection site				
Skin and soft tissue infection (n=9)	7 (77.8)	NS	1 (11.1)	NS
Intraabdominal infection (n=8)	4 (50)		2 (25)	
Pneumonia (n=4)	2 (50)		2 (50)	
Tigecycline Monotherapy				
Yes (n=10)	6 (60)	NS	2 (20)	NS
No (n=11)	7 (63.6)		3 (27.3)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
Yes (n=16)	10 (62.5)	NS	4 (25)	NS
No (n=5)	3 (60)		1 (20)	
Polymicrobial infection				
Yes (n=16)	11 (68.8)	NS	4 (25)	NS
No (n=5)	2 (40)		1 (20)	

NS: not significant.

* *p* value for comparisons of rates of clinical success and mortality in each patient subgroup.

Table 8. Mortality cases within 30 days from the 1st day of tigecycline treatment

	Case number				
	1	2	3	4	5
Age / Gender	51/ female	75/ male	84/ female	72/ female	67/ female
Intensive care unit stay	Yes	No	Yes	Yes	Yes
CCI	2	3	0	4	2
APACHE II score	29	21	24	23	13
Diagnosis	Pneumonia	Pneumonia	Right hip septic arthritis connected to the colon	Bacterial peritonitis associated with fungal emphysematous gastritis	Bacterial peritonitis associated with necrotizing pancreatitis
Polymicrobial infection	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Isolated organism	CRAB	CRAB, MRSA, ESBL producing <i>E. coli</i>	VRE, <i>Citrobacter freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CRAB, VRE	CRAB, MRSA
Previous carbapenem therapy	No	Yes	No	Yes	Yes
Duration of tigecycline therapy (days)	5	15	4	4	7
Survival time from tigecycline therapy (days)	5	15	8	4	18
Type of antimicrobial therapy	Tigecycline	Tigecycline+amikacin+rifampin	Tigecycline+aztreonam	Tigecycline	Tigecycline+amikacin+erythromycin
Surgical procedure	No	No	Operations	Operations	Percutaneous drainage
Cause of death	Uncontrolled infection	Uncontrolled infection	Uncontrolled infection	Uncontrolled infection	Uncontrolled infection

CCI: Charlson comorbidity index, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, CRAB: carbapenem resistant *acinetobacter baumannii*, VRE: vancomycin resistant *enterococcus*.

본 연구에 등록된 환자들은 대부분 기저질환이 있고, 많은 경우에 고령이고, 중환자실에 입원하였으며, 다약제 내성 균주에 복합적으로 감염되었고, 중증도가 높았다. 주요 질환은 복합성 피부 및 연조직 감염과 복합성 복강내 감염으로 이는 tigecycline 투여에 대한 건강보험 심사평가원의 보험급여 기준에 부합하였다.⁶ 폐렴의 경우에는 carbapenem 내성 *A. baumannii*에 대한 치료 약제인 colistin이 연구 당시에는 국내에 수입이 되지 않아 대체약제로 tigecycline이 사용되었다.

본 연구는 균주를 수집하지 않은 후향적 연구이기 때문에 균주에 대해 tigecycline의 감수성 검사를 별도로 시행할 수 없었다. 본원에 tigecycline이 사용된 시점은 2009년 5월부터이고, tigecycline에 대한 감수성 검사가 도입된 시점이 2009년 10월이었다. 대상 균주도 *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*의 세 균주로 제한되어 일부 균주에 대해서만 감수성 여부를 알 수 있었다. 그러나 2009년 10월부터 현재(2011년 6월 15일)까지 본원에서 검출된 모든 *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*은 tigecycline에 대해 감수성이 있었다. Carbapenem 내성 *A. baumannii*와 ESBL 생성 *E. coli*, *K. pneumoniae*에 대해서는 tigecycline 감수성 여부를 알 수 없으나, 해외와 국내의 발표된 결과를 살펴보면 위 균주들에 대해 tigecycline은 감수성이 높은 것으로 보고되었다.^{7,8,12} 따라서, 비록 본 연구에서 tigecycline 감수성 결과를 알 수 있는 균주가 일부에 불과하지만 대상 균주의 대부분은 tigecycline에 감수성이 있었다고 예측 할 수 있다.

모든 환자들이 tigecycline 투여 전 다른 항균제로 치료받고 있었으며, carbapenem (62.9

%) 계열과 glycopeptides (42.9%) 계열의 약제가 가장 빈번하게 선행 약제로 투여되었으며, carbapenem과 glycopeptides가 병용 투여된 경우도 7건 (33.3%)이 있었다. Tigecycline이 시판되기 전에는 glycopeptides와 carbapenem 계열의 약제가 다약제내성균에 의한 중증 감염에 마지막으로 선택하는 항균제이었다. 본 연구에서는 광범위한 항균범위와 보험 급여 기준을 고려하여, 이 두 가지 계열에 실패하거나 내성이 발생한 경우에 tigecycline이 주로 사용되었다. Eckmann 등이 한 중증 감염에 tigecycline을 사용한 대규모 전향적 관찰 연구에서는 piperacillin/tazobactam (21%), meropenem (19%), ciprofloxacin (14%)들이 tigecycline을 투여하기 전에 주로 사용되었으며, glycopeptides나 carbapenem이 투여된 경우는 9%, 24%로 본 연구보다 낮았다.¹³ 위 연구의 치료 성공률은 복잡성 복강내 감염의 경우는 75%, 복잡성 피부 및 연부조직 감염의 경우는 82%로 본 연구보다 높았다.¹³ Tigecycline은 평균 작용을 하는 항균제로 감염이 매우 진행되어 투여 시기가 늦어지면 치료 효과가 떨어질 수 있다는 점을 고려하면, glycopeptides나 carbapenem을 투여하기 전에 tigecycline을 좀 더 빨리 투여한 것이 위 연구의 치료 성공률이 본 연구보다 높은 이유가 될 수도 있다.

Tigecycline을 병원 감염에 경험적으로 투여하는 경우에는 병원 감염의 흔한 원인균인 *Pseudomonas aeruginosa*에 tigecycline이 작용하지 못하므로, 이 점을 보완하기 위해 ceftazidime이나 ciprofloxacin과 같은 *P. aeruginosa*에 효과가 있는 항균제를 흔히 병합한다.¹³ 그러나, 본 연구에서 tigecycline을 투여할 당시에 *P. aeruginosa*가 동정된 경우는 없었

으므로, 항균제 병용 요법을 시행한 경우는 항균 범위를 넓히는 목적 보다는 정균 작용을 나타내는 단점을 극복하기 위해서 상승작용을 얻을 목적으로 투여되었다. 본 연구에서 tigecycline 단독 요법과 다른 항균제와 병용요법을 시행한 경우에 임상적인 성공률과 사망률은 차이가 없었다(Table 7). Eckmann 등의 대규모 전향적 연구에서 tigecycline 단독요법은 81.3%, 다른 항균제와 병합한 경우는 69.7%의 성공률을 나타내었는데, 병합요법에서 성공률이 낮은 이유에 대한 통계적 분석은 시행되지 않았다.¹³ 이 연구 외에는 아직까지 tigecycline 단독 요법과 다른 항균제와의 병합요법에 대한 임상 자료는 없으며, 실험 연구와 일부 증례 보고에서 rifampin, amikacin, colistin, daptomycin 등이 병합투여 되었을 때 상승작용을 나타낸다고 알려져 있다.¹⁴

피부 및 연부조직 감염은 총 9명 (42.9%)이었는데, 이 중 MRSA에 의한 척추염, 경막의 농양, 장요근 농양에 동반된 균혈증 증례 환자와 대장과 연결된 세균성 우측 고관절염의 사망 증례 환자의 2예를 제외하고는 모두 치료에 성공하여 성공률은 77.8%였다. 세균성 골수염이나 관절염에는 tigecycline을 투여할 때는 뼈안의 약물 농도가 낮아 치료 효과가 떨어질 수 있으므로 주의하여야 한다.¹⁵ Tigecycline은 혈중 농도가 낮고 정균 작용을 하는 항균제이므로 균혈증 치료에 사용하는 경우 치료를 실패할 수 있는데, 실제로 tigecycline 사용 중에 *Acinetobacter* 균혈증이 발생한 경우도 있었다.^{15,16} 본 연구의 증례수가 적어 통계적 의미는 없었으나, 피부 및 연부조직 감염군의 임상적 치료 성공률은 복강내 감염과 폐렴 보다 높았다. 이는 다른 연구와 유사하였으며,¹³ 피

부 및 연부조직 감염에서는 환자가 중증이었다도 비교적 성공률이 높을 것으로 예측된다. Carbapenem 내성 *A. baumannii*에 감염된 환자 16명 중 10명 (62.5%)에서 임상적으로 치료에 성공하였는데, 이는 다른 연구와 유사하여,¹⁷⁻¹⁹ carbapenem 내성 *A. baumannii* 치료에 tigecycline을 치료약제로 사용할 수 있겠다.

사망 환자 5명 중 2명이 carbapenem 내성 *A. baumannii* 폐렴이었으며, 이외 3명은 수술과 시술을 시행하였음에도 불구하고, 원발 감염을 완치하기 어려운 대장과 연결과 고관절염, 진균에 의한 기종성 위염 천공에 동반된 복막염, 궤사성 췌장염과 동반된 세균성 복막염이었다. 원발 감염을 치료할 수 없어 사망한 경우는 사망 원인을 tigecycline의 치료실패로 판단하기는 어렵다. 병원내폐렴, 특히 인공호흡기 연관 폐렴에는 imipenem/cilastatin보다 효과가 떨어지고 사망률이 높아 미국 FDA의 승인을 받지 못하였는데,²⁰ 폐포내 상피 내막액 (epithelial lining fluid)에 tigecycline의 농도가 낮은 것을 이유로 설명하기도 한다.²¹

이 연구의 제한점은 후향적 연구라는 점, 연구 대상이 적다는 점, 그리고 tigecycline 자체의 효과를 판단하기에는 환자들의 중증도가 높고, 치료 결과에 영향을 미치는 변수가 많다는 점이다.

결론적으로, 본 연구는 중증 감염 환자에서 tigecycline 치료에 대한 임상 연구로는 국내에서 최초로 수행되었으며, tigecycline은 다약제 내성 균주에 의한 피부 및 연부조직 감염에는 사용할 만한 유용한 약제이나, 중증의 병원내 폐렴 환자는 치료에 실패할 수 있으므로 주의해서 사용하여야 하겠다.

참고 문헌

1. Mullangi PK, Pankey GA. Tigecycline in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:365-75.
2. Wang YF, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators on *Acinetobacter spp.* isolates collected from patients with bacteremia and MIC change during the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:73-9.
3. Lee MS. New antimicrobials on the horizon. *Korean J Med* 2009;77:35-51. Korean.
4. Bhattacharya M, Parakh A, Narang M. Tigecycline. *J Postgrad Med* 2009;55:65-8.
5. Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S303-14.
6. HIRAS. Tigecyclien Injection. Bulletin 2009-257 2010. Available from: URL: <http://www.hira.or.kr/>.
7. Ko KS, Song JH, Lee MY, Park S, Kwon KT, Heo ST, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:337-41.
8. Park YK, Choi JY, Song JH, Ko KS. In vitro activity of tigecycline against colistin-resistant *Acinetobacter spp.* isolates from Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:289-90.
9. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1963-71.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI document M100-S17, 2007.
11. Horan TC GR. CDC definitions for nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. Hospital epidemiology and infection control. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1659-702.
12. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter spp.* isolated in US medical centers (2005-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:223-7.
13. Eckmann C, Heizmann WR, Leitner E, von Eiff C, Bodmann KF. Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice. *Chemotherapy* 2011;57:275-84.
14. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:8.e 1-9.
15. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1221-9.
16. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:128-31.
17. Metan G, Alp E, Yildiz O, Percin D, Aygen B, Sumerkan B. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *J Chemother* 2010;22:110-4.
18. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review

- of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:45-55.
19. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:775-80.
 20. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:140-51.
 21. Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:101-2.