

## 대학병원의 Formulary로 선정되어 사용 중인 원내 퀴놀론 주사제의 약물사용에 대한 평가

김훈희 · 이옥상 · 정선희 · 임성실<sup>#</sup>

충북대학교 약학대학 임상약학실, 충청북도 청주시 흥덕구 성봉로410(개신동)  
(2011년 11월 15일 접수 · 2012년 3월 15일 수정 · 2012년 3월 19일 승인)

## Evaluation of Inpatient Use for IV Quinolones in an University Hospital Formulary

Hoon Hee Kim, Ok Sang Lee, Sun Hoi Jung, and Sung Cil Lim<sup>#</sup>

Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Sungbongno 410,  
Cheongju, 361-763 South Korea

(Received November 15, 2011 · Revised March 15, 2012 · Accepted March 19, 2012)

The quinolones are broad-spectrum antibiotics and enhanced antimicrobial activity has extended the use of the quinolones beyond the traditional indications for quinolone antibiotics in the treatment of urinary tract infections. The quinolones are effective in a wider variety of infectious diseases, including skin and respiratory infections. Because of their excellent safety and tolerability, they have become popular alternatives to penicillin and cephalosporin derivatives in the treatment of various infections. A retrospective study was performed to evaluate efficacy and safety of IV quinolones for inpatient use. Total 117 patients who administered quinolones for longer than 3 continuous days at community hospital from October 1st, 2008 to December 31st, 2008 were reviewed. The criterias for drug evaluation were included the validation of indication, outcome, dosage and side effects. In the results, ciprofloxacin 13 (total 93), levofloxacin 3 (total 59) and moxifloxacin 2 (total 19) cases were not met the criterias based on the culture results. Major indications were pneumonia (ciprofloxacin 16.3%, levofloxacin 67.8%, moxifloxacin 84.2%), urinary tract infection (ciprofloxacin 44.1%), skin infection (ciprofloxacin 7.5%, levofloxacin 20.3%, moxifloxacin 10.5%), intra-abdominal infection (ciprofloxacin 10.8%, moxifloxacin 5.3%), etc.. In the results of quinolone monotherapy, the frequencies were each ciprofloxacin 74.2%, levofloxacin 50.8% and moxifloxacin 47.4%. In the results of dosage validation, the validities were each ciprofloxacin 54.8%, levofloxacin 94.9% and moxifloxacin 100.0%. In the results of duration validation, the validities were each ciprofloxacin 59.1%, levofloxacin 78.0% and moxifloxacin 89.5%. Adverse drug reactions were reported for total 49 cases and those were gastrointestinal tract effects including nausea, vomiting, diarrhea and central nervous system effects including headache, dizziness. In summary, the quinolones appropriately used for hospitalized patients based on this study. A focused approach emphasizing "correct use of quinolones" may reduce development of antimicrobial resistance and maximize class efficacy. Consequently, correct use of antibiotics will contribute to decrease medical expenses for person and community.

□ Key words - quinolones, safety, efficacy, evaluation

Quinolone계 항균제는 그람 양성균, 그람 음성균 및 비정형균과 혐기성균에도 항균 스펙트럼을 갖는 광범위 항균제로서 조직 투과성이 높을 뿐 아니라 유효성과 안전성이 양호하여 다양한 제형으로 많은 환자들에게 투약되어 왔다. 항균 기전은 DAN gyrase를 억제하여 살균 작용(bactericidal activity)

을 나타내며 1세대, 2세대, 3세대, 4세대를 거치면서 반감기도 길어지고, 기존의 전통적 사용영역이었던 요로감염뿐만 아니라 호흡기, 뼈, 피부, 연조직 감염 등 전신 감염의 치료에 전 세계적으로 널리 사용되고 있는 항균제이다.<sup>1)2)</sup> 이러한 quinolone의 사용은 비교적 안전한 부작용 양상을 보였으며 항생제 내성 또한 비교적 낮은 비율로 보고되고 있었다.

Quinolone계 항균제와 연관된 가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사등과 같은 위장관계 부작용(1~5%)이며 피부 관련 부작용(<2.5%), 두통, 현운과 같은 중추신경계 부작용(1~2%) 등이 있다. 이러한 부작용들은 비교적 정도가 심하지 않으며

Correspondence to : 임성실

충북대학교 약학대학 임상약학실  
충청북도 청주시 흥덕구 성봉로410(개신동)  
Tel: +82-43-261-3590, Fax: +82-43-261-2732  
E-mail: slim@chungbuk.ac.kr

약물 중단 시 가역적으로 회복된다. Quinolone항균제는 tendinitis와 tendon rupture의 위험성을 증가시키는데 이는 60세 이상이거나 corticosteroid약제를 복용중이거나 신장, 간, 폐 이식을 한 환자에서 더욱 증가된다. 또한 QTc- interval을 연장(<2.5%)시키며 따라서 이미 QT interval 연장을 알고 있거나 class I A, class III 항 부정맥약을 복용중인 환자, 저칼륨혈증이 교정되지 않은 환자에서는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. Ppin J. 등(2005)에 의하면 *Clostridium difficile* 감염의 55%가 quinolone과 관련이 있는 것으로 보고되었다.<sup>3)</sup> Quinolone계 항균제는 어린이와 임신부에 대한 사용이 추천되지 않고 있으며 이는 어린 동물에서 관절 손상을 일으키는 것으로 알려졌기 때문이다. 드물지만 강력하며 치명적 부작용으로 인해 temafloxacin(immune-hemolytic anemia), travafloxacin (hepatotoxicity), grepafloxacin(cardiotoxicity), gatifloxacin(DM), clinafloxacin(phototoxicity)의 약제 등이 시장에서 퇴출되었다. 그리하여 오늘날 가장 많이 처방되고 있는 약제는 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin이다. 이 약제들은 모두 주사제와 경구제가 생산, 유통되고 있다. 입원 환자들의 경우 감염의 상태가 중증이며 빠른 상태호전을 위해 먼저 주사제를 사용하는 경우가 일반적이다. 따라서 본 연구에서는 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin항균제의 IV(intra venous)제형의 사용 실태를 파악하고자 하였다. 약물사용평가는 치료를 위하여 선택한 약물과 약물의 투여용량 및 투여기간에 대한 적절성을 평가하는 질 관리(quality control), 약물사용 결과 발생하는 회복률과 재발률 및 사망률 변화의 유의성을 평가하는 질 보증(quality assurance)을 시행함으로써 적절하고 표준화된 약물요법과 환자진료의 수준을 향상시키려는 목적을 가지고 있다. 2000년부터 의학분야가 실시되면서 일반인들의 약물요법에 대한 관심과 기대수준은 높아졌으며 빠르게 변화되는 의료여건 하에서 약물사용평가는 효과적이고 안전한 약물을 환자들에게 제공하며 제한된 의료재정을 효과적으로 사용할 수 있도록 도움을 주기 위해서도 필요하다. 이에 본 연구에서는 강력한 항균력과 낮은 부작용 발생률로 널리 사용되고 있는 퀴놀론 항생제 중 중증감염과 기저질환을 동반하였으며 고령환자가 많은 고위험군 입원환자에서의 IV제제의 약물사용평가를 해보고, 부작용 발생과 내성 균주의 출현 가능성을 조사하여 의료비용 절감 및 치료 효과의 극대화를 도모하고 안전한 약물요법을 환자들에게 제공할 뿐 아니라 의료진에게 심각한 부작용 발생 및 내성 균주에 대한 정보를 제공함으로써 국민 건강증진에 기여하고자 하는 목적으로 의무 기록지를 근거로 후향적 평가를 하였다.

## 연구 방법

### 연구 대상 및 기간

2008년 10월 1일부터 12월 31일까지 충청북도 청주에 위치한 대학 병원에 입원한 환자들 중에서 quinolone계 항균

주사제인 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 주사제를 3일 이상 연속적으로 정맥 내(intra venous) 투여 받은 환자를 대상으로 선정하였다. 이 중 투여 기간이 연속 3일 미만으로 효능과 부작용등의 사용 평가가 어려운 환자는 대상에서 제외하였다.

### 자료 수집

자료 수집을 위하여 2008년 10월 1일부터 12월 31일까지 quinolone계 항균주사제인 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 주사제를 3일 이상 연속적으로 정맥 내(intra venous) 투여 받은 입원환자의 의무 기록지를 근거로 후향적으로 조사하였다. 입원 환자들에서 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 주사제를 4일 이상의 간격을 두고 사용한 경우에는 서로 다른 임상 사례로 적용하였으며, 동일 환자인 경우라도 항균제 사용 사례를 각각의 경우의 수로 하였다.

#### (1) 환자들의 역학 조사 및 조사 항목

환자의 특성 중 평가에 필요한 기본적인 조사 항목으로 환자의 성별, 연령, 체중, 신장, 진단명, 각 약물별 사용 기간 및 사용 용량, 이전 사용 항균제 및 다른 병용 항균제의 수와 종류, 항균제 투약 전 후의 체온, WBC, quinolone계 항균제 사용 전과 사용중단 시의 균배양 결과 및 항균제에 대한 감수성 검사, Serum creatinine (Scr) 및 부작용 등을 조사하였다.

#### (2) 적응증 및 투약 기간

Quinolone계 항균제가 투약된 환자들의 진단명을 비뇨기 감염(urinary tract infection, chronic bacterial prostatitis, acute pyelonephritis), 호흡기 감염(acute bacterial sinusitis, acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis, lower respiratory tract infection, pneumonia), 피부 및 피부 조직 감염(skin & skin structure infection), 복강내 감염(intra-abdominal infection), 뼈 및 관절 감염(bone and joint infection) 및 호중구 감소성 발열(neutropenic fever) 등의 적응증으로 분류하여 진단명 및 총 투약일수를 평가하였다.

#### (3) 항균제 사용 전후(pre and post) 발열 평가

Quinolone계 항균제 사용 전후로 체온이 37°C 이상이었을 때를 발열 있음으로, 36°C 이하인 경우를 저체온으로, 나머지는 정상체온으로 구분하여 평가하였다.

#### (4) 항균제 사용 전후(pre and post) 백혈구 수치 평가

백혈구 수치 평가는 항균제 사용 전 백혈구 검사를 한 경우에 한하여 정상인 ( $4\sim 10\times 10^3/\mu\text{l}$ )을 기준으로 감소 및 증가로 구분하여 평가하였다.

#### (5) 균배양과 감수성 검사 시행유무 및 항균제 사용의 적합성 평가

항균제 사용 시 균의 판명 검출 및 감수성 여부를 보기 위해서 항균제 사용 전, 사용중단 시 균배양과 감수성 검사(Culture & sensitivity : C&S)의 시행 여부 및 결과를 조사하여 항균제 사용의 적합성을 평가하였다.

**(6) Serum creatinine 검사와 신기능 평가 및 용량의 적절성 평가**

항균제 사용 전과 사용 중에 실시한 serum creatinine(Scr) 수치를 조사하였으며, 검사한 Scr 수치를 근거로 Creatinine Clearance(CrCl)를 각 환자별로 환산하였다. CrCl(ml/min)를 구하는 식은 Cockcroft and Gault의 식을 이용하여 구하였다. 의무 기록지에 키가 없는 경우는 실제 몸무게를 이용하였고 Scr을 측정하지 않은 경우는 Scr을 1로 간주하여 계산하였다.

처방 용량은 PDR과 Micromedex의 권고 용량을 기준으로 하여 평가하였다. Ciprofloxacin의 경우, 신기능이 저하된 성인(5 ml/min < CrCl < 29 ml/min)은 200-400 mg/q 18-24hr를 투여량의 적절한 용량으로 판단하였고 levofloxacin의 경우에는 CrCl를 10-19 ml/min, 20-49 ml/min으로 구분하여 용량 조절을 하였는지를 평가하였다. Moxifloxacin은 CrCl에 따른 용량 조절이 필요 없었다.

**치료효과도의 판정**

치료효과도의 판정은 균이 있다가 검출되지 않은 경우, 균이 처음부터 없던 경우에는 기침, 객담소실 등 환자의 상태가 안정적이고, 백혈구 수치가 정상범위로 가거나, 열이 있다가 3일 이상 spike fever가 없이 내려간 경우를 호전으로 평가하였다. 균이 그대로 검출되거나, 열이 떨어지지 않았거나, 백혈구 수치가 계속 정상 범위로 회복되지 않은 경우를 무변화로 평가하였다.

**항균제 사용에 대한 부작용 발생 평가**

부작용 발생 평가로서 모든 항균제 사용 시 가장 많이 발생할 수 있는 부작용인 설사와 위장관계 부작용 및 두통, 피부발진 및 신독성 등을 조사하였다. 기록이 없으면 부작용 없음으로 간주하였다.

**통계처리**

Microsoft Excel program을 사용하였으며 조사결과의 빈도 분석은 해당 사례수를 백분율로 나타내어 단순 비교하였다.

**연구 결과**

**Quinolone계 항균제 투약 환자들의 역학적 특성**

2008년 10월 1일부터 12월 31일까지 quinolone계 항균주 사제를 3일 이상 연속적으로 투여 받은 ciprofloxacin 93건, levofloxacin 59건, moxifloxacin 19건 총 171건의 의무기록지를 후향적으로 조사하였다.

성별 분포는 ciprofloxacin의 경우, 남성 49명(53.0%), 여성 44명(47.0%)이었고, levofloxacin의 경우, 남성 36명(66.0%), 여성 23명(34.0%)이었으며, moxifloxacin의 경우에는 남성 13명(68.0%), 여성 6명(32.0%)으로 모두 남성의 비율이 높은 것으로 나타났다(Table 1).

**Table 1. Characteristics of Patients**

Characteristics	CFLOX <sup>a)</sup>	LEVOF <sup>a)</sup>	MOXIF <sup>a)</sup>
Total number of patients	93	59	19
Sex (male/female)	49/44	36/23	13/6
Age (yr)			
20 yrs ≤ Age < 30 yrs	5	1	0
30 yrs ≤ Age < 40 yrs	4	5	1
40 yrs ≤ Age < 50 yrs	8	7	1
50 yrs ≤ Age < 60 yrs	19	7	0
60 yrs ≤ Age < 70 yrs	19	17	7
70 yrs ≤ Age < 80 yrs	22	16	10
80 yrs ≤ Age < 90 yrs	9	5	0
90 yrs ≤ Age < 100 yrs	0	1	0

<sup>a)</sup>CFLOX; ciprofloxacin, LEVOF; levofloxacin, MOXIF; moxifloxacin

**Table 2. The Frequency of Quinolones that were used in First/Second Therapy and Mono/Combined-Therapy**

	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
First Therapy	83.9 %	47.5 %	21.1 %
Second Therapy	16.1 %	52.5 %	78.9 %
Monotherapy	74.2 %	50.8 %	47.4 %
combined-therapy	25.8 %	49.2 %	52.6 %

연령별 분포를 보면, ciprofloxacin은 23세에서 87세, levofloxacin은 28세에서 90세, moxifloxacin은 32세에서 79세의 분포를 보였으며 60세 이상의 고령 환자에서 많이 사용되었음을 알 수 있다(Table 1).

이 환자들 중 진단 시 quinolone계 항균제를 1차 항생제로 사용한 경우, 다른 항균제와 병용하여 사용한 경우와 단독으로 사용한 경우를 조사하였다(Table 2). 1차 사용된 항균제를

**Table 3. Classification of Other Antimicrobials Before Using Quinolones (n=88)**

Classification of Antimicrobials	CFLOX <sup>a)</sup>	LEVOF <sup>a)</sup>	MOXIF <sup>a)</sup>
cephalosporin	11	21	10
Aminoglycosides	2	3	2
Lincosamides	3	5	1
Glycopeptides	2	4	0
Penems	1	3	0
β-lactam/β-lactamase inhibitor	0	6	7
Nitroimidazoles	0	2	1
Penicillins	0	1	0
Fluoroquinolones	0	0	2
Antifungal	1	0	0

<sup>a)</sup> CFLOX; ciprofloxacin, LEVOF; levofloxacin, MOXIF; moxifloxacin

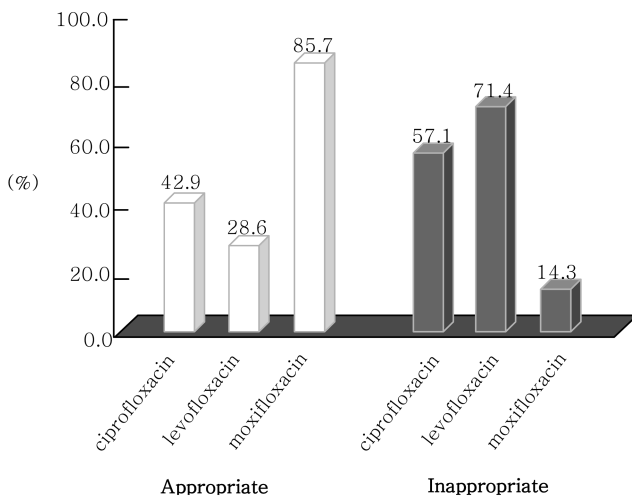


Fig. 1. The Validation of the Combined Usage of Quinolones.

계열별로 구분하여 조사한 결과, cephalosporin계 항균제가 제일 많이 사용되었고 다음은 β-lactam/β-lactamase inhibitor mixture 순이었다(Table 3). 다른 항균제와 병용하여 사용한 경우와 단독으로 사용한 경우를 조사하였으며 병용 항생제를 약물별로 조사하여 배양된 균주에 따른 사용 적합성을 평가하였다(Figure 1, Table 4).

적응증 및 투약 기간

Ciprofloxacin의 경우 요로감염과 폐렴, 급성 신우신염에 주로 사용되었으며, levofloxacin과 moxifloxacin은 폐렴에 가장 많이 사용되었다. 또한, 적응증에 따른 용량과 사용 기간에 대한 약제의 적합성을 평가하였다(Table 5, 6, 7).

항균제 사용 전후 발열 및 백혈구 수치 평가

항균제 사용 전 열이 있는 경우가 ciprofloxacin 50건(54.0%), levofloxacin 37건(63.0%), moxifloxacin 14건(74.0%)이었으며 입원 시 체온을 측정하지 않은 경우가 levofloxacin에서 2건 있었다. 사용 전 백혈구 수치 검사에서 증가된 경우는 ciprofloxacin 44건(47.0%), levofloxacin 31건(53.0%), moxifloxacin 12건(63.0%)이었으며 사용 전 백혈구 수치를 검사하지 않은 경우가 ciprofloxacin 5건(6.0%), levofloxacin 11건(18.0%)이었다.

균배양과 감수성검사 시행유무 및 항균제 사용의 적합성 평가

Ciprofloxacin의 경우 C&S를 사용 전 실시하지 않은 경우가 93건 중 12건(13.0%), 실시한 경우는 81건(87.0%)이었다. 사용종료 후에도 C&S를 실시한 경우는 32건으로 그 중 균이 검출되지 않은 경우는 20건이며 12건은 균이 배양되어

Table 4. Evaluation of Combined Antimicrobials with Quinolones in Detected Pathogens

Class	Detected pathogen*	CFLOX <sup>a)</sup>		LEVOF <sup>a)</sup>		MOXIF <sup>a)</sup>	
		No.	Validity	No.	Validity	No.	Validity
Gram positive	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	×				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	×	1	○		
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	×	3	○(2) ×(1)	4	○
	<i>Staphylococcus hominis</i>			1	○		
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	×				
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			1	×		
Gram negative	<i>Acinetobacter baumannii</i>			3	○(1) ×(2)		
	<i>Burkholderia picketti</i>					1	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	○				
	<i>Escherichia coli</i>	1	×				
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	○	1	×	1	×
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	○				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	○	3			
Fungus	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	×	4	○(2) ×(2)		
	<i>Candida albicans</i>	1	×	3	×		

<sup>a)</sup> CFLOX ; ciprofloxacin, LEVOF ; levofloxacin, MOXIF ; moxifloxacin

\* Susceptibilities to the Quinolones of Common Bacterial Pathogens is Adapted from reference : *Infectious Diseases Handbook* ; Lexi-comp 6th Edition (2006)

**Table 5. Evaluation of Dose and Duration of Ciprofloxacin Use (n=93)**

Indication	Severity	No. of total patients	No. of dosage validity	No. of duration validity
urinary tract infection	mild/moderate (200 mg q12h 7-14d)	41	37	29
	severe/complicated (400 mg q12h 7-14d)	1	1	1
nosocomial pneumonia	mild/moderate/severe (400 mg q8h 7-14d)	15	0	13
skin and skin structure infection	mild/moderate (400 mg q12h 7-14d)	7	4	5
bone and joint infection	mild/moderate (400 mg q12h 4-6w)	1	1	0
intra-abdominal infection	complicated (400 mg q12h 7-14d)	10	6	7
chronic bacterial prostatitis	mild/moderate (400 mg q12h 28d)	6	2	0
non-FDA labeled		12		

**Table 6. Evaluation of Dose and Duration of Levofloxacin Use**

Indication	No. of total patients	No. of dosage validity	No. of duration validity
nosocomial pneumonia (750 mg 7-14d)	5	4	5
community-acquired pneumonia (500 mg 7-14d or 750 mg 5d)	35	35	30
acute bacterial sinusitis (500 mg 10-14d or 750 mg 5d)	3	3	1
acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis (500 mg 7d)	3	3	2
uncomplicated skin and skin structure infection (500 mg 7-10d)	11	11	6
complicated skin and skin structure infection (750 mg 7-14d)	1	0	1
complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis (750 mg 5d or 250 mg 10d)	1	0	1

**Table 7. Evaluation of Dose and Duration of Moxifloxacin Use**

Indication	No. of total patients	No. of dosage validity	No. of duration validity
community-acquired pneumonia (400 mg 7-14d)	16	16	14
uncomplicated skin and skin structure infection (400 mg 7d)	1	1	1
complicated skin and skin structure infection (400 mg 7-21d)	1	1	1
complicated intra-abdominal infection (400 mg 5-14d)	1	1	1

다른 항생제로 변경(9건)하였다. 1차 항생제로 사용한 78건 (84.0%) 중 37건은 균이 동정되었고 이중 28건의 경우 ciprofloxacin에 감수성이 있는 균이었으며 9건은 감수성이 없는 균이 동정되었으나 사용한 경우로 병용항생제도 사용하지 않아 잘못 사용된 경우라 판단된다. 2차 항생제로 사용한 15건(16.0%) 중 12건은 균이 동정되었고 이중 8건의 경우 감수성이 있는 균이었으며 3건은 감수성이 없는 균주가 동정되었으나 사용한 경우이고, 1건은 Candida albicans가 동정되었으나 병용항생제에 항진균제가 포함되어 있지 않아 잘못 사용된 경우라 판단된다(Figure 2, Table 4).

Levofloxacin의 경우, C&S를 사용 전 실시하지 않은 경우가 59건 중 13건(22.0%), 실시한 경우는 46건(81.0%)이었다. 사용종료 후에도 C&S를 실시한 경우는 27건으로 그 중 균이 검출되지 않은 경우는 18건이며 9건은 균이 배양되어 다른 항생제로 변경(6건)하였다. 1차 항생제로 사용한 28건 (47.0%) 중 6건은 C&S를 실시하지 않고 사용한 경우이며, 14건은 C&S는 실시하였으나 균이 동정되지 않아 경험적 항생제 치료를 한 경우이다. 8건의 동정된 균 중 7건의 경우, 감수성이 있는 균주였으며 1건은 MRSA로 병용항생제로 vancomycin을 사용하여 모두 잘 사용된 경우로 판단된다. 2

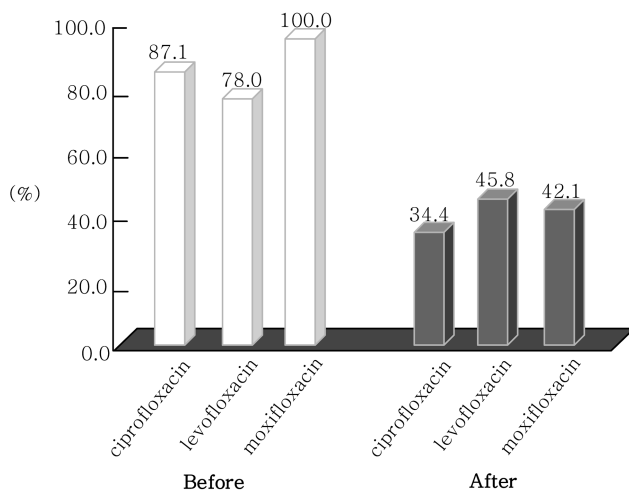


Fig. 2. Evaluation of C&S Test's Trial in Before and After Usage of Quinolones (C&S means culture and sensitivity).

차 항생제로 사용한 경우는 31건(53.0%)으로 그중 16건은 균이 동정되었으며 이중 14건의 경우 감수성이 있는 균이었으며 2건은 *Candida albicans*로 병용항생제에 항진균제가 포함되어 있지 않아 잘못 사용된 경우라 판단된다(Figure 2, Table 4).

Moxifloxacin의 경우 C&S는 사용 전 19건 모두 실시하였으며 사용 종료 후에도 실시한 경우는 8건 그중 균이 검출되지 않은 경우는 6건이며 2건에서는 균이 검출되어 다른 항생제로 변경(1건)하였다. 최초 C&S에서 균이 배양된 경우는 7건으로 MRSA가 4건, *Klebsiella pneumoniae*가 2건, *Burkholderia picketti*가 1건이고 나머지 12건은 균이 배양되지 않았다. 균이 동정되지 않은 경우, 진단명이 폐렴인 경우가 11건으로 이는 이미 다른 항생제를 사용한 이후에 2차 항생제로 사용한 경우(9건)이거나 환자가 객담을 뱉지 못하는 등의 이유로 폐렴환자의 30-70%에서 원인균이 동정되지 않는 것에서 원인을 찾을 수 있다. 1차 항생제로 쓴 경우는

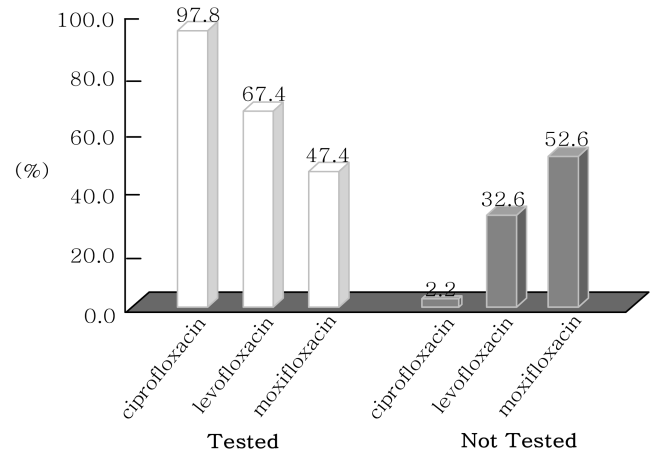


Fig. 3. Evaluation of Serum Creatinine Test's Trial During the Period of Quinolone Use.

4명으로 이 중 1명은 배양결과 확인 후에 사용하였고 3명은 경험적 항생제 치료로 적합한 항생제를 선택하여 모두 적합하게 사용하였다고 판단된다(Figure 2, Table 4).

#### Serum creatinine 검사와 신기능 평가 및 용량의 적절성 평가

항균제 사용 중 Scr를 검사한 경우는 ciprofloxacin 93건 중 91건(98.0%), levofloxacin 59건 중 30건(51.0%), moxifloxacin 19건 중 9건(47.0%)이었다(Figure 3).

의무기록지에 체중이나 키의 기록이 없는 건은 ciprofloxacin 20건, levofloxacin 31건, moxifloxacin 2건 이었다.

Ciprofloxacin은 CrCl(ml/min)가 30미만인 경우가 14건이었으며 이중 10건에서 용량조절을 시행하였다. Levofloxacin은 CrCl(ml/min)가 10-19 ml/min인 경우가 1건, 20-49 ml/min인 경우가 28건이었으며 용량조절을 한 경우는 각각 1건과 4건이었다. moxifloxacin은 CrCl에 따른 용량조절이 불필요하였

Table 8. Evaluation of Fever and WBC in Quinolone Use

Class	Condition	N (%)		
		CFLOX <sup>a)</sup> n=93	LEVOF <sup>a)</sup> n=59	MOXIF <sup>a)</sup> n=19
Body Temperature	Fever (> 37°C)	19 (20.4)	13 (22.0)	6 (31.6)
	Normal (36°C - 37°C)	74 (79.6)	44 (74.6)	13 (68.4)
	Low temperature (< 36°C)	0	0	0
	No data	0	2 (3.4)	0
WBC	Increase (> 10×10 <sup>3</sup> /μl)	15 (16.1)	13 (22.0)	2 (10.5)
	Normal (4-10×10 <sup>3</sup> /μl)	59 (63.4)	30 (50.9)	17 (89.5)
	Decrease (< 4×10 <sup>3</sup> /μl)	2 (2.2)	1 (1.7)	0
	No data	17 (18.3)	15 (25.4)	0

<sup>a)</sup> CFLOX; ciprofloxacin, LEVOF; levofloxacin, MOXIF; moxifloxacin

**Table 9. Dosage Adjustment of Levofloxacin in Adult Patients with Renal Impairment**

Normal function	CrCl 20 to 49 ml/min	CrCl 10 to 19 ml/min	hemodialysis or CAPD
750 mg	750 mg every 48hours	750 mg initial dose then 500 mg every 48hours	750 mg initial dose then 500 mg every 48hours
500 mg	500mg initial dose then 250 mg every 24hours	500mg initial dose then 250 mg every 48hours	500mg initial dose then 250 mg every 48hours
250 mg	no dosage adjustment required	250 mg every 24hours if treating uncomplicated UTI then no dosage adjustment is required	no information on dosing adjustment is available

다(Table 9, 10).

적응증에 적합한 용량을 사용한 경우가 ciprofloxacin 51건(55.0%), levofloxacin 56건(95.0%), moxifloxacin 19건(100%)이었으며 부적합한 경우는 ciprofloxacin 30건(32.0%), levofloxacin 3건(5.0%), moxifloxacin은 없었다. Ciprofloxacin의 경우 non-FDA labeled indication으로 사용한 경우가 12건 있어 평가에서 제외하였다(Table 5, 6, 7).

**치료효과도의 판정**

항생제 사용 종료 후 균배양 검사를 실시하여 균이 동정되지 않은 경우가 ciprofloxacin 20건(62.5%), levofloxacin

18건(66.6%), moxifloxacin 6건(75.0%)이었다. 백혈구 수치가 정상으로 된 경우는 ciprofloxacin 59건(63.4%), levofloxacin 30건(50.9%), moxifloxacin 17건(89.5%)이었으며 열이 3일 이상 spike fever 없이 내려간 경우가 ciprofloxacin 74건(79.6%), levofloxacin 44건(74.6%), moxifloxacin 13건(68.4%)이었다(Table 11).

**항균제 사용에 대한 부작용 발생 평가**

Ciprofloxacin은 부작용으로 오심 7건(7.0%), 설사 5건(5.0%)이 가장 많았으며, Levofloxacin은 부작용으로 설사 5건(8.0%), 변비 3건(5.0%)가 많았고, Moxifloxacin은 부작용으로 설사 4건(21.0%), 피부발진 2건(10.5%)이 많았다. (Figure 4)

**고 찰**

Quinolone계 항균제는 1980년대에 소개되어 광범위한 항균력을 장점으로 수십년간 감염증 치료에 있어 발전을 거듭해 왔다. 그러나 다른 항균제와 마찬가지로 저항균주의 출현이 보고되고 있어 그 사용에 주의를 기울여야 한다. 이에 본 연구에서는 quinolone계 항균제의 약물사용평가를 통하여 그 사용 실태를 파악하고자 하였다.

2008년 10월 1일부터 12월 31일까지 quinolone계 항균주사제를 3일 이상 연속적으로 투여 받은 총 171건 중 성별 분포를 보면 남성의 비율이 높았으며, 연령별 분포를 보면, 기저질환을 동반한 60세 이상의 고령 환자에서 많이 사용되었음을 알 수 있었다. 진단명을 살펴보면 ciprofloxacin의 경우, 요로감염과 폐렴, 급성 신우신염에 주로 사용되었으며,

**Table 10. Evaluation of Dosage Adjustment of Quinolones in Adult Patients with Renal Impairment**

	ciprofloxacin n=14	levofloxacin n=29	moxifloxacin N/A
Validity of dosage adjustment	10	5	N/A

**Table 11. Evaluation of Fever and WBC in Quinolone Use**

Class	Condition	N (%)		
		CFLOX <sup>a)</sup> n=93	LEVOF <sup>a)</sup> n=59	MOXIF <sup>a)</sup> n=19
Body Temperature	Fever (> 37°C)	19 (20.4)	13 (22.0)	6 (31.6)
	Normal (36°C - 37°C)	74 (79.6)	44 (74.6)	13 (68.4)
	Low temperature (< 3°C6)	0	0	0
	No data	0	2 (3.4)	0
WBC	Increase (> 10×10 <sup>3</sup> /μl)	15 (16.1)	13 (22.0)	2 (10.5)
	Normal (4-10×10 <sup>3</sup> /μl)	59 (63.4)	30 (50.9)	17 (89.5)
	Decrease (< 4×10 <sup>3</sup> /μl)	2 (2.2)	1 (1.7)	0
	No data	17 (18.3)	15 (25.4)	0

<sup>a)</sup> CFLOX ; ciprofloxacin, LEVOF ; levofloxacin, MOXIF ; moxifloxacin

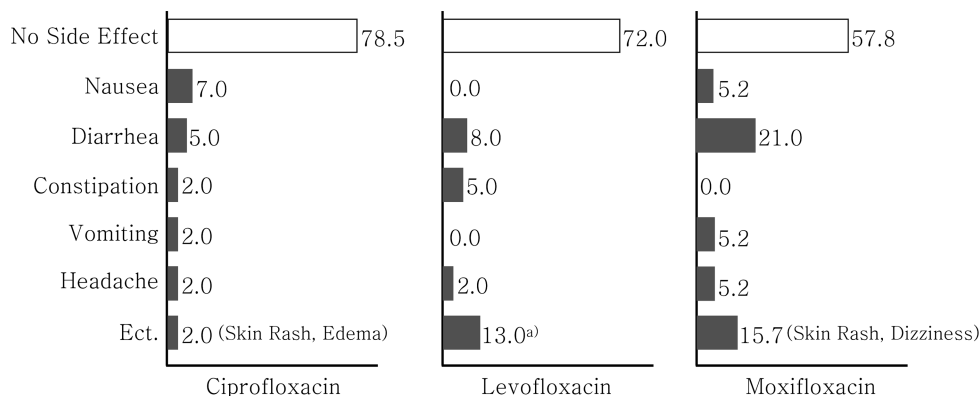


Fig. 4. Evaluation of Side Effects by Quinolones.

<sup>a)</sup> Dyspepsia, Abdominal Pain, Skin Rash, Edema, Chest Discomfort

levofloxacin과 moxifloxacin은 폐렴에 가장 많이 사용되었다. Ciprofloxacin은 요로감염과 전신감염 치료에 모두 승인된 최초의 quinolone이나 지역 획득 폐렴의 주요한 원인균인 *Streptococcus pneumoniae*에는 약한 활성을 보여 이러한 적응증에 경험적 항생제 치료로 사용하는 것은 제한이 있다. 반면 levofloxacin과 moxifloxacin은 *Streptococcus pneumoniae*에 매우 강한 활성을 보이며 내성균주의 출현으로 인하여 기존의 항균제 대신 폐렴환자에 있어 경험적 치료제로 선택되어지고 있다. Moxifloxacin은 활성형으로 신 배설되지 않아 요로감염에는 사용 승인되지 않았다.<sup>4)</sup>

신기능에 따른 용량 조절을 한 경우를 제외하고 저용량을 투여한 경우가 ciprofloxacin 16건(17.2%), levofloxacin 3건(5.1%)이 있었다. Quinolone계 항균제는 농도의존성 살균작용을 보이며 항균제 후 효과가 길어 1일 1~2회 투약하도록 되어 있다. 따라서 저용량의 투여는 내성발현과 부작용 등의 문제를 야기할 가능성이 크다.<sup>5)</sup>

Quinolone계 항균제를 1차 항균제 사용된 경우와 단독으로 사용된 경우를 비교해본 결과, Ciprofloxacin은 주로 경증의 단순감염치료에 많이 사용되었고 levofloxacin과 moxifloxacin은 기저질환을 가지거나 면역력이 저하된 고령 환자에서 많이 사용된 것으로 사료된다.

환자들에게 quinolone 사용 전 투여된 항균제를 분류해 보면 cephalosporin계 항균제가 42건으로 가장 많았고  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor가 13건, clindamycin이 9건으로 그 다음 순이었다. 1차 항균제로 주로 사용된 ciprofloxacin을 제외하고 quinolone을 사용한 환자들 중 폐렴 환자가 차지하는 비율이 높고 우리나라의 폐렴 구균에 대한 페니실린 내성율이 63%, macrolide 내성율이 80%임을 감안할 때 경험적 폐렴 치료제로 선택되고 있는 위의 항균제들이 1차 약제로 선택되었음을 알 수 있다. 병용 항균제의 적합성을 평가한 결과를 보면 moxifloxacin은 85.7%의 높은 적합성을 보여주고 있는데, moxifloxacin이 제한항균제로 분류되어 있어 원내사용을 지속하기 위해서는 감염내과 전문의의 확인을

필요로 하고 이때 감염내과 전문의의 사용평가가 실시되면서 병용항생제에 대하여도 검토가 이루어지기 때문이라 생각된다. 따라서 항균제의 사용에 있어 감염내과 전문의의 면밀한 검토가 환자의 치료에 도움을 줄 뿐만 아니라 비용 측면에 있어서도 필요한 부분이라 생각된다.

항균제 사용 전후 C&S를 실시하여 원인 균주를 파악하며 항균제의 선택이 적절한지 아니면 다른 항균제로 변경해야 하는지 근거로 삼는다. 본 연구의 경우 quinolone 사용 전 C&S를 실시한 경우는 비교적 높았으나 사용 종료 후의 실시 비율은 낮았다. 그러나 항균제 사용 후 임상적 호전과 함께 C&S를 근거로 항균제 사용을 중단하는 것이 내성균 출현을 예방하는 더 적절한 방법으로 생각된다. 본 연구에서 ciprofloxacin의 경우 *Escherichia coli*(*E. coli*)가 저항성을 보이는 경우가 5건 발견되었다. KARMS(Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System)에 따르면, 요로감염 병원균(uropathogen)으로 가장 높은 비율(59.1%)을 차지하는 대장균의 quinolone계 항균제에 대한 내성률이 20% 이상으로 보고되고 있으며, 연속적인 조사 결과에서도 항균제의 감수성은 계속 감소하는 추세이다. Ciprofloxacin에 대한 대장균 내성률은 지역사회획득 요로감염보다 병원획득 요로감염에서 더 높게 보고되고 있다. 임상에서의 경험적 항균제의 사용 현황은 방광염 등의 단순 요로감염질환에는 quinolone계 항균제를 가장 많이 사용하고 있지만, 상부요로감염으로 갈수록 이에 대한 한계에 봉착하여 3세대 cephalosporin계 항균제를 처방하는 경우가 늘어나는 추세이다. 또한 소아의 경우 quinolone은 성장기에 있는 실험동물에서 연골 손상이 관찰되어 전 세계적으로 그 사용을 억제하였으며, 우리나라의 경우 소아에게 처방할 수 없는 약물임에도 불구하고 내성발현이 보고되고 있는 실정이다.<sup>6)</sup> 1차 치료의 기본은 경험적 항균제 치료에 주로 의존하게 되며, 이때 각 지역의 원인균에 대한 감수성 또는 내성 현황이 주요 치료지침으로 작용하는 점을 감안하면 항균제 내성에 있어서 임상에서 항균제 감수성에 대한 자료를 기반으로 한 항균제 처방지침을 가지는



것은 매우 중요하다 할 수 있다.<sup>6)</sup> 그러한 자료를 위해서라도 항균제 감수성 검사에 대한 보다 체계적이고 구체적인 가이드라인이 필요하다 사료된다.

Quinolone 항균제의 신기능에 따른 용량조절 및 신독성 평가를 위하여 CrCl가 필요하였으나 의무기록지의 자료 부족으로 후향적 조사에 어려움이 있었다. Moxifloxacin의 경우에는 신기능에 따른 용량조절을 할 필요는 없었으나 사용 환자군이 고령이며 병용 항균제로 vancomycin을 사용한 경우가 많아 신기능 평가를 한 것으로 생각된다.

Quinolone 항균제의 부작용 평가를 보면 Quinolone 항균제의 부작용으로 흔하게 오심(4~8%), 구토(2%), 설사(4~5%) 등의 위장관 부작용을 꼽을 수 있으며 두통(2~4%), 어지러움(2~3%) 등의 중추신경계 부작용이 2~4%에서 관찰된다고 알려져 있다. 본 연구에서는 오심, 구토 및 설사 등의 위장관계 부작용이 알려진 것 보다 높은 빈도로 나타났는데 이는 인종에 따른 차이로 생각된다.

이상과 같이, quinolone 항균제는 광범위 항균력을 바탕으로 요로감염과 호흡기계 감염에 많이 사용되고 있었으며 용량 및 사용기간, 균주에 대한 감수성의 적합성 평가 등에서 잘 사용되고 있음을 알 수 있었다. 그러나 최근에는 전 세계적으로 내성 균주의 보고가 있고 저용량, 장기 사용 등이 항균제의 내성과 연관되어 문제를 야기할 수 있으므로 좀 더 철저한 사용상의 주의가 필요하다고 사료된다.

## 결 론

본 연구는 2008년 10월 1일부터 12월 31일까지 quinolone 항균제인 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin을 3일 이상 연속적으로 투여 받은 총 171건의 의무기록지를 근거로 후향적으로 조사하였다. ESBL을 생성하는 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 등 감수성이 없는 원인균에 quinolone을 사용한 경우가 5건 있었는데 원인균을 기준으로 한 적절한 항균제의 선택이 필요하다 할 수 있다. 또한, 사용 중 C&S를 시행하여 광범위하게 처방 하였을 때 유발될 수 있는 내성의 문제 등을 고려해야 할 것이다. 국내의 quinolone 내성율이 높아지는 추세에서 세균성 호흡기 감염증 환자들에게 일차적으로 quinolone을 처방할 필요는 없다고 판단되며 고령이거나 만성기저질환자 등과 같은 고위험군에서 선택적으로 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다. 의료비용을 절감하고 치료효과의 극대화를 도모하여 환자의 삶의 질을 향상시키는 측면에서 항균제 선택 시 좀 더 신중을 기해야 할 것으로 사료된다.

## 참고 문헌

1. Tillotson, g. s. Quinolones: Structure-activity Relationship and Future Predictions, *Journal of Medical Biology* 1996;

44: 320-4.  
 2. Joseph M. Blondeau. A Review of the Comparative in-vitro Activities of 12 Antimicrobial Agents, with a Focus on Five New Respiratory Quinolones, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43: 1-11.  
 3. Ppin J, Saheb N, Coulombe MA, et al., J . Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for Clostridium difficile-associated Diarrhea: a Cohort Study during an Epidemic in Quebec, *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41(9): 1254-60.  
 4. Robert P. Fluoroquinolone Positioning in Hospital Antimicrobial Stepwadrship Programs, *Pharmacists' online information resource* 2007; 32: 12.  
 5. Rosemary R. Berardi, Pharm D, FCCP, FASHP Professor of Pharmacy, Department of Clinical Science, The University of Michigan Colledge of Pharmacy, Ann Arbor *Handbook of Nonprescription Drugs - an interactive approach to self-care 14th edition*. 2006; American Pharmacists Association.  
 6. 홍주형, 유지숙, 이길호. Ciprofloxacin 약제에 내성을 보이는 대장균에 의한 소아요로감염: 위험 인자 분석 *Korean Journal of Urology* 2009; 50(12): 1219-1224.  
 7. Judith A, Aberg, Morton P. Goldman, Larry D. Gray, Jennifer K. Long(2006), *Infectious Diseases Handbook, 6th Edition*, Ohio, Lexi-Comp, Inc.  
 8. Carrie, Ag; Kozyrskjy, Al. Outpatient Treatment of Community-acquired Pneumonia: Evolving Trends and a Focus on Fluoroquinolones. (PDF), *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 13(1): e102-11.  
 9. Jacobs M. Worldwide Overview of Antimicrobial Resistance. *International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance* 2005.  
 10. Lescher, G. Y., Forelich, E. D., Gruet, M. D., Bailey, H. J. and Brundage, R. P. 1, 8-Naphthyridine Derivatives: a New Class of Chemotherapeutic Agents, *Journal of Medical Phamaceutical Chemistry* 1962; 5: 1063-8.  
 11. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone Prescribing in the United States: 1995 to 2002, *The American Journal of Medicine* 2005; 118(3): 259-68.  
 12. Liu, H.; Mulholland, SG. Appropriate Antibiotic Treatment of Genitourinary Infections in Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine* 2005; 118 Suppl 7A: 14S - 20S.  
 13. MacDougall C, Guglielmo BJ, Maselli J, Gonzales R. Antimicrobial Drug Prescribing for Pneumonia in Ambulatory Care, *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (3): 380-4.

14. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, A Controlled Trial of a Critical Pathway for Treatment of Community-acquired Pneumonia, *Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 749-755.
15. Marrie TJ. Experience with Levofloxacin in a Critical Pathway for the Treatment of Community-acquired Pneumonia, *Chemotherapy*. 2004; 50(suppl 1): 11-15.
16. Nelson, JM.; Chiller, TM.; Powers, JH.; Angulo, FJ. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* Species and the Withdrawal of Fluoroquinolones from Use in Poultry: a Public Health Success Story. (PDF), *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44(7): 977-80.
17. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The Worldwide Emergence of Plasmid-mediated Quinolone Resistance, *Lancet Infectious Disease* 2006; 6(10): 629-40.