



중환자실 내 병원성 폐렴 치료를 위한 Piperacillin/Tazobactam의 용량에 따른 효과와 안전성 비교

강정은 · 이경아 · 김재송 · 김수현 · 손은선*

연세대학교의료원 세브란스병원 약무국
(2018년 2월 11일 접수 · 2018년 5월 21일 수정 · 2018년 5월 22일 승인)

Comparison of Piperacillin/Tazobactam Dosing (13.5 g/day vs. 18 g/day) for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-associated Pneumonia in Intensive Care Unit

Jeung Yun Kang, Kyung A Lee, Jae Song Kim, Soo Hyun Kim, and Eun Sun Son*

Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea
(Received February 11, 2018 · Revised May 21, 2018 · Accepted May 22, 2018)

ABSTRACT

Background: In July 2016, the Infectious diseases society of america and the american thoracic society (IDSA & ATS) published a guideline recommending piperacillin/tazobactam (Pip/Tazo) 18 g/day as the anti-pseudomonal dose for the treatment of pathogenic pneumonia. After the guideline was published, the Pip/Tazo dose used for the treatment of pathogenic pneumonia was changed from 13.5 g/day to 18 g/day in a superior general hospital intensive care unit (ICU). In this study, we analyzed the effectiveness and safety of the new dose. **Methods:** Adult patients aged ≥ 19 years who were diagnosed with pneumonia in ICU and who received Pip/Tazo for 7 days or more from September 1, 2015 to May 31, 2017 were included in the study. The electronic medical record (EMR) was retrospectively analyzed. **Results:** At baseline, there was a significant difference between 44 patients treated with 13.5 g/day and 31 patients treated with 18 g/day of Pip/Tazo. The 18 g/day-treatment group comprised more elderly patients than the 13.5 g/day-treatment group ($p=0.028$). The results of the treatment-effects analysis showed no significant difference between the two groups. In case of safety data, there were significant differences in two parameters related to blood count, namely hemoglobin ($p=0.016$) and platelet count ($p=0.011$). **Conclusion:** Based on the significant difference in baseline age, there is a possibility that high-dose Pip/Tazo showed improved therapeutic effect. However, when high-dose Pip/Tazo was used, the blood cell count was found to drop from the reference value more frequently. Therefore, blood cell count should be monitored carefully when high-dose Pip/Tazo is administered.

KEY WORDS: Pneumonia, piperacillin, tazobactam drug combination, treatment outcomes, safety

최근 다제 내성균 감염의 증가 추세와 복잡해진 내성 기전으로 인해서 임상에서 적절한 항생제의 사용은 점점 어려워지고 있다. 대표적인 병원 내 감염으로는 폐렴, 요로감염, 복강 내 감염 등이 있으며, 이 중 병원성 폐렴은 원내 감염의 약 15%를 차지하고 10-50%의 높은 사망률을 보인다.^{1,2)}

Infectious diseases society of america and the american thoracic society (이하 IDSA & ATS)에서는 병원성 폐렴의 경

험적 항생제 치료를 위해 Piperacillin/Tazobactam (이하 Pip/Tazo), cefepime 등의 anti-pseudomonal beta lactam 제제의 사용을 제안하고 있으며, 실제 Pip/Tazo는 병원성 폐렴 치료에 널리 사용되고 있다.¹⁾ 여러 선행연구에 따르면 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 등의 그람 음성 병원균을 대상으로 Pip/Tazo와 carbapenem계 항생제를 비교하였을 때 carbapenem계 항생제 대비 Pip/Tazo는 폐렴 치료 효과가 열

*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-10-3763-6784, Fax: +82-2-312-5732
E-mail: sespharm@yuhs.ac

등하지 않았고,^{1,4)} 경험적 항생제로서 무분별하게 carbapenem계 항생제를 사용하기 보다 Pip/Tazo와 같은 항생제를 우선적으로 사용하는 것을 제안하고 있다.⁵⁾

그러나, 최근 원내 감염을 일으키는 주요 원인균인 *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 그람음성균의 전반적인 항생제에 대한 최소 억제 농도(Minimum Inhibitory Concentration, 이하 MIC)가 증가하는 경향을 보이고 있다.^{6,7)} chromosomal localization에 의한 MIC의 증가는 항생제 치료 실패율을 증가시켜 병원성 감염으로 인한 사망률 증가로 이어질 수 있다.⁶⁻⁸⁾ 대표적인 병원성 세균인 *Pseudomonas aeruginosa*는 Pip/Tazo에 대해서 19-29%의 저항성을 가진 것으로 조사된 바 있다.^{9,10)} 따라서 증가 추세인 MIC 및 내성발생률을 고려할 때, 병원성폐렴 치료 실패를 예방하기 위해 anti-pseudomonal Pip/Tazo dose로서 sanford guide에서는 18 g/day와 같은 용량의 항생제 사용을 권고하고 있다.¹¹⁾

한국 식품의약품안전처(이하 식약처)에서는 질병 별 권고 용량을 명기하지는 않았으나, 12세 이상의 소아 및 성인에게 Pip/Tazo 사용 시 상용량으로서 13.5 g/day를 권장하고 있다.¹²⁾ 이에 따라 한 단일 상급 종합병원 중환자실에서는 병원성 폐렴 치료를 위한 기본 용량으로서 Pip/Tazo 13.5 g/day를 사용하였다. 하지만 식약처 허가사항 상 감염 정도 및 감염 부위에 따라 18 g/day까지 증량할 수 있으며, 또한 2016년 7월 발표된 IDSA & ATS guideline에서는 병원성 폐렴과 기계환기 폐렴 치료를 위해 Pip/Tazo 18 g/day 사용을 권장하였다.¹³⁾

이러한 권고사항을 바탕으로 IDSA & ATS guideline 발표 이후 한 단일 상급 종합병원 중환자실에서는 병원성 폐렴 치료를 위한 Pip/Tazo의 기본 용량을 13.5 g/day에서 18 g/day로 변경하였다. 하지만 현재까지는 Pip/Tazo의 직접적인 용량 비교 연구는 국내뿐 아니라 해외에서도 거의 시행되지 않아, 비교 분석 자료가 부족하여 고용량 사용의 적절성 평가에 한계가 있다. 따라서 본 연구는 가이드라인 적용 전후 Pip/Tazo 권장 용량에 따른 치료 효과와 안전성을 분석함으로써 용량 변경의 적절성을 평가하고, 환자 치료에 기여하고자 수행되었다.

연구 방법

자료수집

선정기준

본 연구는 2015년 9월 1일부터 2017년 5월 31일까지 한 상급 종합병원 중환자실에서 병원성폐렴 및 기계환기 폐렴 치료를 위해 Pip/Tazo를 7일 이상 투여한 만 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다.^{1,4,14,15)}

제외기준

항생제 치료에 있어 불응 요인 혹은 악화요인으로 작용할

수 있는 비가역적인 폐기능 저하가 발생한 경우, 효과 판정의 편과성을 배제하기 위하여 기저 폐질환 환자(chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis)를 연구대상에서 제외하였다. 항생제 용량 조절이 필요한 신부전환자도 연구 대상에서 제외하였다. 신부전 환자는 허가사항 상 Pip/Tazo용량 조절이 필요한 creatinine clearance (Cockcroft-Gault equation) 40 ml/min (Cockcroft-Gault equation)가 40 ml/min 미만인 환자로 정의하였다.¹⁶⁾

데이터 수집 항목

환자 특성 항목

환자의 기본 특성을 확인하기 위하여 나이, 성별, 키, 몸무게, 체질량지수(Body Mass Index, 이하 BMI), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score (이하 APACHE II score), 기존 ventilator 유무, 기저 질환, 병용 항생제 그리고 균동정 결과에 대한 자료를 수집하였다.^{1,2,4,14-16)}

효과 평가 항목

효과 평가를 위한 1차 평가 지표인 modified Clinical Pulmonary Infection Score (이하 mCPIS) 분석을 위하여 체온, 백혈구 수치, 객담 호전 정도, PaO₂/FiO₂ 그리고 기관지 배양 검체의 균 계군 정도에 대한 자료를 수집하였다.^{17,18)} CPIS는 2002년 미국 호흡기 학회에서 병원성 폐렴의 심각도를 진단하기 위해 도입된 폐렴 중증도 평가 지표로서¹⁹⁾ 실제 임상에서 폐렴의 치료효과를 평가하기 위한 종합적인 평가 지표로 사용되고 있다.²⁰⁾ CPIS는 체온점수, 백혈구 점수, 객담호전 점수, 산소 포화도 점수, 균계군 점수, chest x-ray 점수로 이루어지나, 이번 연구에서는 직군의 한계로 인하여 chest x-ray 분석을 제외한 mCPIS (0~10점)를 1차 평가 지표로 설정하였다(Table 1). 임상적으로 종합적인 평가가 필요하여 mCPIS를 평가 지표로 적용하였으며, mCPIS는 1일차, 7일차, 14일차 기록을 후향적으로 분석하였다.^{1,16)}

2차 평가 지표로써 병원 재원 기간, 중환자실 재원 기간, ventilator 사용기간, 14일 이내 procalcitonin 정상화 여부, Pip/Tazo 치료 실패로 인한 carbapenem계 항생제로의 약제 전환률 그리고 3개월 내 사망률에 대한 자료를 수집하였다.¹⁷⁾ C reactive protein은 감염 외 기타 염증반응에도 증가하는 비특이성이 있고, IDSA & ATS 가이드라인 상 감염의 지표로 사용을 권장하지 않아 분석 항목에서 제외하였다.¹³⁾

안전성 평가 항목

안전성 평가를 위하여 식약처에서 발표한 이상반응 중 실제 임상에서 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1%, <10%) 그리고 흔하지 않게(≥0.1%, <1%) 발생하는 항목 중에서, 원내 약물 이상

Table 1. mCPIS scoring conditions

mCPIS (0-10 point)
Temperature (0-2 point)
≥ 36.5 or ≤ 38.4 = 0 point
≥ 38.5 or ≤ 38.9 = 1 point
≥ 39 or < 36.5 = 2 points
Blood leukocytes(μL) (0-2 point)
≥ 4000 or $\leq 11,000$ = 0 points
< 4000 or $> 11,000$ = 1 point
Band forms ≥ 50 percent = add 1 point
Tracheal secretions (0-2 point)
Absence of tracheal secretions = 0 point
Presence of nonpurulent tracheal secretions = 1 point
Presence of purulent tracheal secretions = 2 points
Oxygenation (0-2 point)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg > 240 or ARDS = 0 points
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$ and no ARDS = 2 points
Culture of tracheal aspirate (0-2 point)
Pathogenic bacteria cultured in rare or few quantities or no growth = 0 point
Pathogenic bacteria cultured in moderate or heavy quantity = 1 point
Same pathogenic bacteria seen on Gram stain, add 1 point

mCPIS, modified Clinical Pulmonary Infection Score
ARDS, Acute respiratory distress syndrome

반응 보고 이력이 1회 이상이었던 항목들을 분석하였다. 혈구 수치(hemoglobin, platelet, white blood cell), 신기능 {Blood Urea Nitrogen (이하 BUN), Serum Creatinine (이하 Scr)}, 간기능 {Alanine aminotransferase (이하 ALT), Aspartate aminotransferase (이하 AST), Total bilirubin (이하 T-bil)}, 전해질(sodium, potassium) 그리고 기타(오심 및 구토, 설사, 변비, 발진 발생 여부) 자료를 수집하였다. 각 값은 치료 1일차 수치와 투여 기간 내 최고 최저 수치의 차이를 비교하였다.

해당 임상 자료는 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 이용하여 후향적으로 수집하였다.

통계분석

후향적으로 검토한 자료에 대하여 연속형 변수와 범주형 변수로 나누어 각각 통계적 분석을 실행하였다. 연속형 변수 중 정규분포를 따르는 자료(나이, 신장, 체중, APACHEII score, Day 1 mCPIS, Day 7 mCPIS)는 independent t-test를 시행하였고, 평균과 표준편차로 표현하였다. 연속형 변수 중 비정규분포를 따르는 자료(BMI, Day 14 mCPIS, ventilator 사용기간, 병원 재원 기간, 중환자실 재원 기간, BUN, Scr, ALT, AST, T-bil)는 Mann-Whitney U test를 시행하였고, 중앙값과 사분위수 범위로 표현하였다. 비연속형 변수의 경우 chi-square test를 시행하였고, 기대빈도가 5보다 작은 셀이 20% 이상인 경우 변수의 분석에는 Fisher's exact test를 추가적으로 시행하였다.

자료 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 을 사용하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 정의하였다.

피보험자 보호

본 연구는 한 상급 종합병원에서 수행된 단일기관 후향적 연구로, 본원의 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB number 4-2017-1052).

연구 결과

환자정보

연구기간(2015년 9월 1일~2017년 5월 31일) 동안 선정기준에 합당한 환자는 총 75명으로, 13.5 g/day 사용군(이하 저용량군) 44명, 18 g/day 사용군(이하 고용량군) 31명으로 집계되었다. Pip/Tazo 사용 용량에 따라 분류한 환자군의 기저 수준을 비교하기 위해 나이, 성별, 키, 체중, BMI, APACHE 2 score에 대하여 통계 분석한 결과 나이를 제외한 모든 항목에서 두 군간 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 2). 기존 ventilator 여부, 병용 항생제, 균동정 결과에 대하여 통계 분석을 시행한 결과 두 군간 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 3). 평균연령은 저용량군이 63.3 \pm 16.0세, 고용량군은 70.4 \pm 11.6세로 고용량군의 평균연령이 더 높았다($p=0.028$).

치료 효과

Pip/Tazo 투여 용량 별 효과 분석을 위한 1차 평가 지표인 mCPIS를 투여 시점 별로 분석한 결과 저용량군과 고용량군에서 각각 Day 1(3.1 \pm 1.8 점 vs 3.1 \pm 2.0 점; $p=0.992$), Day 7(2.6 \pm 1.4 점 vs 2.9 \pm 1.5 점; $p=0.335$), Day 14(2.0[2.0-3.0] 점 vs 3.0[1.5-4.0] 점; $p=0.463$)으로 나타나 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

투여 용량에 따른 2차 평가 지표를 분석한 결과, carbapenem

Table 2. Comparisons of clinical characteristics between doses

Division	13.5g/day	18g/day	p-value
Age, years	63.3(\pm 16.0)	70.4(\pm 11.6)	0.028
Gender			
Male, n(%)	29(65.9)	23(74.2)	0.444
Female, n(%)	15(34.1)	8(25.8)	
Height, cm	163.9(\pm 8.5)	163.3(\pm 8.0)	0.767
Weight, kg	57.6(\pm 16.3)	58.7(\pm 10.6)	0.748
BMI, kg/m ²	22.2(16.7-25.4)	22.1(19.3-23.4)	0.591*
APACHE II score	22.5(\pm 7.8)	22.9(\pm 6.5)	0.819

mean(\pm SD) or median(q1-q3) or count(%)
* independent t-test or Mann-Whitney U test
chi-square test or Fisher's exact test†
BMI, Body Mass Index; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Table 3. Comparisons of clinical characteristics between doses

Division	13.5g/day	18g/day	p-value
Presence of exiting ventilator	33(75.0)	18(58.1)	0.122
Underlying disease			
Cardiovascular	22(50.0)	20(64.5)	0.212
Nervous system	28(63.6)	17(54.8)	0.444
Gastrointestinal	17(38.6)	18(58.1)	0.097
Respiratory	27(61.4)	21(67.7)	0.571
Solid tumor	11(25.0)	8(25.8)	0.937
Blood tumor	0(0)	1(3.2)	0.413
Organ transplant	0(0)	1(3.2)	0.413
Combined antibiotics			
Azithromycin	0(0)	1(3.2)	0.413
Levofloxacin	29(65.9)	23(74.2)	0.898
Moxifloxacin	4(9.1)	1(3.2)	0.397
Linezolid	0(0)	1(3.2)	0.413
S/T complex	9(20.5)	7(22.6)	0.825
Teicoplanin	21(47.7)	8(25.8)	0.055
Vancomycin	1(2.3)	1(2.3)	1.000
Identified bacteria			
ABA	8(18.2)	5(16.1)	0.817
AST	16(36.4)	10(32.3)	0.713
DIP	5(11.4)	1(3.2)	0.391*
KPN	7(15.9)	4(12.9)	1.000*
PAE	4(9.1)	1(3.2)	0.397*
SAU	7(15.9)	3(9.7)	0.509*
SCN	3(6.8)	3(9.7)	0.687*
S—	7(15.9)	5(16.1)	1.000*

Count(%)

* chi-square test or Fisher's exact test

S/T, Sulfamethoxazole-Trimethoprim; ABA, *Acinetobacter baumannii*; AST, *Alpha streptococcus*; DIP, *Diphtheroids*; KPN, *Klebsiella pneumoniae*; PAE, *Pseudomonas aeruginosa*; SAU, *Staphylococcus aureus*; SCN, *Coagulase-negative staphylococci*; S—, *Staphylococci***Table 4.** Comparisons of efficacy between doses

Division	13.5 g/day	18 g/day	p-value
Day 1 mCPIS	3.1(±1.8)	3.1(±2.0)	0.992
Day 7 mCPIS	2.6(±1.4)	2.9(±1.5)	0.335
Day 14 mCPIS	2.0(2.0-3.0)	3.0(1.5-4.0)	0.463*

mean(±SD) or median(q1-q3)

* independent t-test or Mann-Whitney U test

mCPIS, modified Clinical Pulmonary Infection Score

계 항생제로의 약제 전환률(22.7 % vs 16.1 %; p=0.482)이 고용량군에서 낮은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, 기타 모든 항목에서도 유의한 차이가 없었다(Table 5).

안전성

Pip/Tazo 용량 별 안전성 분석 결과, 저용량군과 고용량군에

Table 5. Comparisons of efficacy between doses

Division	13.5g/day	18g/day	p-value
Death within 3 months, n(%)	8(18.2)	6(19.4)	0.898
Conversion ratio to carbapenem antibiotics, n(%)	10(22.7)	5(16.1)	0.482
Procalcitonin normalization ratio, n(%)	32(82.1)	22(84.6)	1.000 [†]
Duration of ventilator, days	6.5(2.8-17.3)	7.0(0-20.0)	0.281*
LOS, days	29.0(18.8-69.8)	41.0(30-74.5)	0.497
ICU LOS, days	12.0(6.8-28.3)	21.0(6.5-32.0)	0.915

median(q1-q3) or count(%)

* independent t-test or Mann-Whitney U test

† chi-square test or Fisher's exact test

LOS, Hospital length of stay; ICU LOS, Intensive care unit length of stay

Table 6. Comparisons of safety between doses

Division	13.5 g/day	18 g/day	p-value
Blood cell count			
Neutropenia, n(%)	5(11.4)	7(22.6)	0.216
Anemia, n(%)	6(13.6)	6(19.4)	0.016 [†]
Thrombocytopenia, n(%)	17(38.6)	16(51.6)	0.011 [†]
Kidney function			
ΔBUN, mg/dL	5.9(0.3-15.3)	3.8(0-7.6)	0.126*
ΔScr, g/dL	0.05(0-0.2)	0.16(0-0.3)	0.205*
Liver function			
ΔALT, IU/L	13.0(3.75-39.5)	11.0(0-38.0)	0.170*
ΔAST, IU/L	16.5(8.8-37.5)	13.0(2.5-32.5)	0.268*
ΔT-bil, mg/dL	0.2(0-0.5)	0.2(0.1-0.3)	0.956*
Electrolyte imbalance			
Hyponatremia, n(%)	22(50.0)	12(38.7)	0.333
Hypokalemia, n(%)	35(79.5)	23(74.2)	0.586
The others			
Nausea and vomiting, n(%)	4(9.1)	4(12.9)	0.711 [†]
Diarrhea, n(%)	9(20.5)	6(19.4)	0.907
Constipation, n(%)	5(11.4)	3(9.7)	1.000 [†]
Skin rash, n(%)	12(27.3)	6(19.4)	0.429

median(q1-q3) or count(%)

* independent t-test or Mann-Whitney U test
 chi-square test or Fisher's exact test[†]

BUN, Blood Urea Nitrogen; Scr, Serum creatinine; AST, Aspartate Aminotransferase; ALT, Alanine Aminotransferase; T-bil, Total bilirubin

서 각각 빈혈 발생률(13.6% vs 19.4%; p=0.016) 및 혈소판 감소증 발생률(38.6% vs 51.6%; p=0.011)로 나타나 고용량군에서 통계적으로 유의하게 높은 빈혈과 혈소판 감소증 발생률을 보였다(Table 6).

통계학적으로 유의하지는 않았으나 백혈구감소증 발생 빈도(11.4% vs 22.6%; p=0.216)가 고용량군에서 높은 경향을 보였고, 그 외 기타 항목을 분석한 결과 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

고 찰

2016 IDSA & ATS guideline과 sanford guideline에서는 병원성 폐렴 치료에 Pip/Tazo의 1일 사용량으로 18 g을 권장하였으나,^{11,13} 현재까지는 폐렴 치료 효과 평가를 위해서 진행된 Pip/Tazo의 직접적인 용량 별 비교 연구가 없는 실정임을 고려할 때, 본 연구는 Pip/Tazo 용량 증량에 대한 효과와 안전성을 뒷받침하는 기초 자료로서 활용이 가능하다는 의의를 지닌다.

선행연구에 따르면 병원성 폐렴 치료를 위한 경험적 항생제으로써 꾸준히 권장되어 온 Pip/Tazo는 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 등의 그람음성균이 원인이 되는 병원성 폐렴 치료를 위해 사용할 때, carbapenem계 항생제와 비교하여 열등하지 않았다.¹⁻⁴ 최근 무분별한 carbapenem계 항생제 사용에 따른 균주의 carbapenem 내출 증가로 carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae (이하 CRE), carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (이하 CPE)가 증가하는 양상임을 고려할 때 적절한 용량의 Pip/Tazo 사용을 통해 치료 성공률 증가를 도모함으로써 carbapenem계 항생제 사용률 감소에 기여하는 것은 중요하다.^{1-4,21}

본 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 이 약제의 치료 실패로 인한 carbapenem계 항생제로의 전환률이 감소하는 경향을 보였다. 이는 Pip/Tazo의 증가된 용량을 사용함으로써 치료 실패율이 감소하여 궁극적으로는 carbapenem계 항생제 사용량 감소에 따른 CRE, CPE 등의 다제내성균의 발생률 감소에도 기여할 수 있을 것으로 보인다.

Pip/Tazo 저용량군과 고용량군은 모두 30분간 동일한 시간 동안 투여되었으며, 두 군간 기저 수준을 분석한 결과 고용량군의 평균연령이 통계적으로 유의하게 높았다. 고령일수록 병원성 폐렴의 예후가 좋지 않다는 기존의 연구들을 고려하였을 때,²²⁻²⁴ 고용량군이 기저 수준의 열등함에도 불구하고 치료 효과에서 유의한 차이를 보이지 않아 Pip/Tazo를 증량함에 따라 병원성 폐렴의 치료 효과가 상승하였을 가능성이 있음을 시사한다.

용량에 따른 Pip/Tazo의 안전성을 비교 분석한 결과, 고용량군에서 빈혈 발생률과 혈소판 감소증 발생빈도가 통계적으로 유의하게 높았고, 백혈구 감소증의 발생 빈도가 높은 경향을 보였다. 선행연구에 따르면 골수억제는 베타락탐 항생제의 중

대한 부작용 중 하나로 혈구 수치 감소 부작용은 용량의존적인 경향을 보인다는 연구 결과가 있으며,²⁵⁾ 이번 연구에서도 혈소판 수치가 50,000 / μ l 이하의 임상적 의미를 가지는 혈소판감소증의 발생 빈도가 용량의존적인 경향을 보였다.

또한 고령일수록 항생제 치료에 있어 심각한 부작용 발생 확률이 높아질 수 있다는 연구 결과가 있다.²⁶⁾ 따라서 선행 연구 및 연구 결과를 고려할 때, 특히 고령환자의 병원성 폐렴 치료에 고용량의 Pip/Tazo를 사용하는 경우 면밀한 혈구 수치 모니터링이 필요하다고 제안할 수 있다.

본 연구에는 여러 한계점이 존재한다. 첫 번째, 단일기관에서 시행한 연구로 전체 의료기관의 특성을 반영하지 못하였다. 두 번째, guideline 발표부터 연구 시점까지의 기간이 짧았으므로 모든 항목에서 통계적으로 유의한 결과를 도출할 만한 표본수를 확보하지 못하였다. 세 번째, 전자의무기록에 의존한 연구로 기록 누락 가능성을 배제할 수 없다. 네 번째, 안전성 평가를 위한 혈구 수치 항목 평가 중 혈구 수치 감소에 영향을 미치는 다른 요인들을 면밀히 분석하지 못하였다는 한계점이 있다. 마지막으로 직군의 한계로 인해 chest x-ray 평가를 제외한 연구라는 점이다.

하지만 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 병원성 폐렴 치료에서 Pip/Tazo의 사용 용량에 따른 효과 및 안전성을 비교한 국내 첫 연구로써 의의를 가진다.

결 론

병원성 폐렴의 치료에 Pip/Tazo의 용량을 다르게 사용한 두 군에서 효과 분석 결과 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 고용량군이 고령이라는 기저 상태의 열등함을 고려하였을 때, 고용량 사용에 따른 치료 효과 상승의 가능성을 시사한다. 안전성 분석 결과 Pip/Tazo 고용량군에서 빈혈 및 혈소판 감소증의 발생률이 유의하게 높았고, 백혈구감소증의 발생률 또한 높은 경향을 보여 Pip/Tazo를 증량하여 사용하는 경우 면밀한 혈구 수치 모니터링이 필요하다. 본 연구의 한계점을 보완하기 위하여 추후 대규모 환자를 대상으로 하는 전향적, 다기관 연구가 필요하다.

참고문헌

- Joshi M, Metzler M, McCarthy M, *et al.* Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Respir Med* 2006;100(9):1554-65.
- Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, *et al.* Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(7):2113-26.
- Kim JW, Chung J, Choi SH, *et al.* Early use of imipenem/cilastatin and

- vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012;16(1):R28.
- Schmitt DV, Leitner E, Welte T, *et al.* Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia--a double blind prospective multicentre study. *Infection* 2006;34(3):127-34.
- Tsai HY, Chen YH, Tang HJ, *et al.* Carbapenems and piperacillin/tazobactam for the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Proteus mirabilis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80(3):222-6.
- Kang CI. Antimicrobial Therapy for Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Korean J Med* 2015;88(5):502-8.
- Rahman M, Prasad KN, Gupta S, *et al.* Prevalence and Molecular Characterization of New Delhi Metallo-Beta-Lactamases in Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from India. *Microb Drug Resist*, in Press.
- La Fauci V, Costa GB, Arena A, *et al.* Trend of MDR-microorganisms isolated from the biological samples of patients with HAI and from the surfaces around that patient. *New Microbiol*. 2018;41(1).
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, *et al.* Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51 (Suppl 1):S81-7.
- Gilbert D, Chambers H, Ellopoulos G, *et al.* The Sanford guide to antimicrobial therapy 2017, (2017)
- Korea pharmaceutical information center. Medical product details. Available from <http://www.health.kr>. Accessed March 26, 2018.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):e61-e111.
- Bao H, Lv Y, Wang D, *et al.* Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(3):459-66.
- Lorente L, Jimenez A, Martin MM, *et al.* Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(5):464-8.
- Fahimi F, Ghafari S, Jamaati H, *et al.* Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2012;16(3):141-7.
- Lu Y, Yan Z, Wang DH, *et al.* Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013;25(8):479-83.
- Fahimi F, Ghafari S, Jamaati H, *et al.* Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2012; 16(3):141-7.
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, *et al.* Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit.

- A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
20. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, *et al.* Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):173-9.
 21. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, *et al.* Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001;27(3):493-502
 22. Martin-Salvador A, Torres-Sanchez I, Saez-Roca G, *et al.* Age group analysis of psychological, physical and functional deterioration in patients hospitalized for pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(10):496-501.
 23. Marrie TJ, File TM, Jr. Bacterial Pneumonia in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2016;32(3):459-77.
 24. Ito A, Ishida T, Tokumasu H, *et al.* Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):78.
 25. Reichardt P, Handrick W, Linke A, *et al.* Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment—a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. *Infection* 1999; 27(6):355-6
 26. Zarb P, Amadeo B, Muller A, *et al.* Antimicrobial prescribing in hospitalized adults stratified by age: data from the ESAC point-prevalence surveys. *Drugs Aging* 2012;29(1):53-62.