

다제내성 *Acinetobacter baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴에서 Colistin 단독요법과 시험관 내 상승작용에 근거한 병합요법간의 효능 비교

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹호흡기내과학교실, ²진단검사의학교실
장항제¹, 김미나², 이광하¹, 홍상범¹, 임채만¹, 고윤석¹

The Comparative Efficacy of Colistin Monotherapy and Combination Therapy Based on *in vitro* Antimicrobial Synergy in Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multi-drug Resistant *Acinetobacter baumannii*

Hang Jea Jang, M.D.¹, Mi-Na Kim, M.D.², Kwangha Lee, M.D.¹, Sang-Bum Hong, M.D.¹, Chae-Man Lim, M.D.¹, Younsuck Koh, M.D.¹

Departments of ¹Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* has been increasing and growing as a threat in intensive care units. Limited therapeutic options have forced clinicians to choose colistin with or without combination of other antibiotics. We tried to compare the effectiveness between colistin monotherapy and combination therapy based on *in vitro* synergistic tests.

Methods: From January 2006 to December 2007 in medical ICU of a tertiary care hospital in Korea, We reviewed the medical records of patients treated with intravenous colistin due to ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*.

Results: A total of 41 patients were analyzed. 22 patients had been treated with colistin monotherapy and 19 patients with colistin and combination antibiotics that were found to have *in vitro* synergistic effects. Baseline characteristics were similar in both groups but the mean duration of colistin administration was significantly longer in the combination group (19.1±11.2 days vs. 12.3±6.8 days, p=0.042). There were no significant differences in outcome variables between the two groups.

Conclusion: Combination treatment based on the *in vitro* antimicrobial synergy test did not show better outcomes compared with colistin monotherapy in VAP caused by multi-drug resistant *A. baumannii*.

Key Words: Colistin, *Acinetobacter baumannii*, Multi-drug Resistance, Ventilator associated pneumonia, *in vitro* antimicrobial synergy

서론

중환자실에서 다제내성균주에 의한 인공호흡기연관 폐렴(ventilator Associated Pneumonia)은 중환자들에게 심각한 위협이 되고 있다. 또한 다제내성 균주는 중환자실에서 종종 신속확산을 유발하기도 한다^{1,2}. 다제내성 *Acinetobacter baumannii*은 최근 20여 년간 메치실린 내성 포도알구균과 다제내성 녹농균과 같이 인공환기연관

Address for correspondence: Younsuck Koh, M.D., Ph.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3134, Fax: 82-2-3010-4709
E-mail: yskoh@amc.seoul.kr

Received: Jun, 22, 2009
Accepted: Aug, 28, 2009

폐렴의 흔한 원인균이었다. *A. baumannii*는 호기성 그람 음성 간균으로 다양한 환경에서 생존하며 집락을 형성한다. *A. baumannii*는 거의 모든 항생제에 내재성 혹은 획득 내성을 보일 수 있어 후기 인공환기연관 폐렴을 일으킬 경우 항생제 선택이 제한되며 사망률은 50~70%에 이른다³. 폐렴 연관 사망률은 적절한 항생제가 적시에 투여되지 않을 경우 증가되는데^{4,5} 우리나라에서도 carbapenem계 항생제에 내성을 갖는 다제내성 *A. baumannii* 균주가 병원성 폐렴의 중요한 원인균이 되었다⁶⁻¹⁰. 이러한 다제내성 균주들로 인해 과거에 신독성과 신경독성으로 인해 사용이 중단되었던 polymyxin 계열의 항생제인 colistin이 주목을 받게 되었다. Colistin은 다제내성 *A. baumannii* 균주에 유일한 감수성을 보이는 경우가 많아 최근 사용이 급증하고 있다. Colistin의 효능은 감염증의 종류마다 다양하다. 다제내성 *A. baumannii* 인공호흡기연관 폐렴에 대한 치료 성공률은 약 50% 정도로 보고되고 있으나^{3,11}, 아직까지 많은 환자수를 대상으로 한 통제된 임상 연구는 적은 실정이다.

다제내성 그람음성균 치료에서 항생제 병합요법의 목적은 두 항생제의 병합으로 상승효과를 유도하고 각 항생제의 부작용을 줄이며 치료 도중 내성 발현을 예방하는데에 있다. 특히 감수성 항생제가 극도로 제한된 이른바 '전 내성(pan-drug resistant)' 균주라면, 단독으로는 내성을 보여 사용할 수 없더라도 병합요법으로 두 약제 간의 상승효과가 있다면 이 또한 한 가지 치료선택이 될 것이다. 하지만 현재까지 여러 감염증에서 항생제의 상승작용을 이용한 병합요법의 이로움이 입증된 적응증은 그리 많지 않다. 시험관 내에서의 상승작용이 항상 실제 임상에서 치료성적의 상승과 일치하지 않는 것이 이러한 시도의 제한점이다.

다제내성 *A. baumannii* 감염증에서 colistin을 중심으로 한 여러 항생제 조합이 시도되어 왔지만 대부분 시험관 내 시험과 동물실험 자료들이고 현재까지 실제 임상 보고는 매우 제한적이다. 최근 몇몇 연구들에서 carbapenem, rifampin, sulbactam, minocycline 등의 약제들이 colistin과 시험관 내 상승작용을 보여준 바 있고¹²⁻¹⁴, Motaouakil 등¹⁵은 colistin에 rifampin을 병합하여 16명의 인공환기연관 폐렴 환자들을 성공적으로 치료하였다고 보고하였다. 이에 본 연구는 한 대학병원의 내과계중환자실에서 다제내성 *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴으로 진단 받고 colistin을 포함한 화학요법으로 치료받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 colistin의 효능 및

부작용을 평가하였다. 또한, 본 연구에서는 colistin 단독으로 치료한 군과 시험관 내 상승작용 검사 결과에 근거한 병합요법으로 치료한 군 간에 치료 성적의 차이가 있는지도 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 한 내과계 중환자실에서 다제내성 *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴으로 진단받고 colistin으로 치료받은 53명 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. Colistin은 정주요법, 분무요법, 또는 정주요법과 분무요법이 동시에 투여되었는데 정주요법으로 최소 72시간 이상 투여된 증례들만 포함하였고, 분무요법 단독으로만 투여 받은 환자는 제외하였다. 병합요법 투여군의 기준은 colistin과 시험관 내 상승작용을 보인 다른 항생제를 최소 5일 이상 또는 치료기간의 50% 이상 병합 사용했던 증례로 제한하였다. 연구기간 동안 총 59명의 환자들이 colistin 단독 또는 병합요법으로 치료받았는데 이 중 colistin을 분무요법 단독으로만 투여 받은 12명은 제외하였고, 다제내성 *A. baumannii*가 폐렴의 원인균일 가능성이 높지 않은 'possible'과 'less likely'로 각각 분류된 4명과 2명의 증례도 분석에서 제외하였다. 분석에 포함된 41명의 환자들 중 28명의 환자들에서는 담당의의 의뢰에 따라 colistin 감수성 검사 및 '이중 디스크 확산법'에 의한 시험관 내 상승작용 검사가 시행되었다. 검사 시행 여부에 관계없이 시험관 내 상승작용을 보인 항생제의 추가 여부는 담당의의 판단에 따라 이루어졌으며 시험관 내 상승작용에 근거한 colistin과 다른 항생제의 병합요법을 시행 받은 환자들은 41명 중 19명이었고 나머지 22명에게는 colistin만이 투여되었다.

2. 다제내성 *Acinetobacter baumannii* 균주의 정의

A. baumannii 균주가 배양될 때 기본적인 감수성 검사에 포함되는 항생제들 중, 녹농균에 대해 항균력을 보이는 6가지 '전통적 항생제'(antipseudomonal penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams, quinolones, aminoglycosides)에 모두 또는 최소한 두 가지 이상에 내성을 보이는 경우로 정의하였다.

3. Colistin 제형과 용량, 투여 방법

대상환자들은 colistimethate sodium (Colistimethate[®]),

Huh medical, Seoul, Korea)을 투여 받았다. 정상 신기능을 가진 경우 2.5 mg/kg의 용량을 12시간마다 정주하였다. 신기능 저하나 신 대체요법을 시행 중인 환자는 ‘제조사사의 지침(Coly-Mycin M parenteral. Bristol, TN: Monarch Pharmaceuticals, 2003)’에 따라 용량을 조절하여 투여 받았다. 추가로 분무요법으로 colistin을 투여 받은 경우는 같은 제형의 약제를 저용량 제트분무기를 이용하여 1회 75 mg씩 하루 2~3회 분무투여 받았다.

4. 인공호흡기연관 폐렴의 정의

폐렴의 발생이 인공환기 시작 후 48시간이 지난 시점에서 흉부방사선사진에서 새로 발생한 폐 침윤이 있고 다음 중 2개 이상을 만족할 때 인공호흡기연관 폐렴으로 정의하였다.

- 1) 체온이 38°C 이상이거나 36°C 미만일 때
- 2) 백혈구수가 11,000/mm³ 이상이거나 4,000/mm³ 미만일 때
- 3) 화농성의 기관 내 흡인물이 배출되는 경우

5. *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴의 진단 기준

기관분비물 검체에서 *A. baumannii*가 배양될 때 단순 집락형성과 진성 감염의 감별이 어려워 임상 소견(담당의의 판단)과 미생물검사 결과에 따라 ‘definite’, ‘probable’, ‘possible’, ‘less likely’의 네 가지로 분류하였고 ‘definite’와 ‘probable’에 해당하는 증례들만 분석에 포함시켰다. 본 연구에서는 다음과 같이 정의하였다.

1) Definite

임상적으로 담당의가 *A. baumannii*에 의한 폐렴으로 판단했던 증례이면서 다음 중 하나에 해당할 때로 정의한다.

- (1) 단 1회만 배양되었더라도 기관지내시경으로 획득한 검체에서 균의 단위 집락수가 10⁴ CFU/mL 이상일 때
- (2) 두 가지 이상의 균주가 같이 배양되었으나 기관폐포세척액 검체로 10⁴ CFU/mL 이상 *A. baumannii*가 배양된 경우

(3) 폐렴의 임상소견이 있었던 시기에 채취된 기관 내 흡인객담 검체에서 *A. baumannii*가 단독 균주로 두 번 이상 반복하여 배양되고 그람염색 결과도 gram negative coccobacilli 또는 gram negative bacilli를 보이면서 정량 배양인 경우 10⁵ CFU/mL 이상, 반정량인 경우 중등도 이상의 집락수를 보일 때

2) Probable

임상적으로도 담당의가 *A. baumannii*에 의한 폐렴으로 판단했던 증례이면서 다음 중 하나에 해당할 때로 정의한다.

(1) 폐렴의 임상소견이 있었던 시기에 채취된 기관 내 흡인검체로부터 두 가지 이상의 균주가 교대로 또는 동시에 배양되었으나 *A. baumannii*가 반복적으로 배양되었으며 그람염색이 일치하고 정량적으로 단위 집락수가 10⁵ CFU/mL 이상일 때(반 정량 검체인 경우는 중등도 이상)

(2) 기관 내 흡인 검체로 1회만 배양되었으나 그람염색이 일치하고 정량적으로 단위 집락수가 10⁵ CFU/mL 이상일 때

3) Possible

폐렴의 임상소견이 있었던 시기에 채취된 검체로부터 *A. baumannii* 이외의 다른 균주가 교대로 또는 동시에 배양되었으나 그람염색 결과가 *A. baumannii*와 일치하지 않거나 정량적으로 단위 집락수가 높지 않아(< 10⁵ CFU/mL) 단순집락과 진성 감염증과의 구별이 어려운 경우로 정의한다.

4) Less likely

담당의의 임상적 판단에 의해 colistin이 투여되었지만 미생물검사 결과가 *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴으로 진단하기에 부적절했던 경우로, 1회 기관 내 흡인검체에서 두 가지 이상의 균주가 배양되었거나 그람 염색 결과가 맞지 않을 때 등으로 정의한다.

6. 항생제 감수성 검사 및 이중디스크 확산법에 의한 시험관 내 상승작용 검사

본원에서는 colistin에 대해서 초기에 정례적인 항생제 감수성 검사가 시행되지 않았다. 시험관 내 상승작용 검사가 의뢰된 증례들에 대해서만 배양된 검체로부터 균주를 다시 계대배양하여 colistin, minocycline 등의 비전통적인 항생제(non-traditional agent)들을 포함한 감수성 검사가 시행되었다. 본원의 경우 colistin, rifampin, minocycline, azithromycin, amikacin, gentamycin, arbekacin, imipenem, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, levofloxacin 등의 항균제에 대해 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)의 기준에 따라서 한천희석법으로 최소억제농도를 측정하였다^{16,17}. 이중 디스크 확산법 검사 전 디스크 확산법을 실시하여 억제대의 직경을 측정하였고 디스크 주변 억제대가 서로 겹치지 않게 배치한 후 이중 디스크 확산법을 시행하였다. 배지는 Mueller-

Hinton 한천배지를 사용하였고 CLSI 디스크 확산법 조건에 맞추어 균액을 접종하였고 35°C 항온기에 하룻밤 배양 후 두 디스크 사이에서 상승효과에 의한 억제대의 확장 현상이 관찰되면 양성으로 판정하였다¹⁸. Minocycline-colistin, colistin-cefoperazone/sulbactam, minocycline-cefoperazone/sulbactam, cefoperazone/sulbactam-trimethoprim/sulfamethoxazole, colistin-trimethoprim/sulfamethoxazole 등이 상승작용 검사에 흔히 사용된 항생제 조합이다.

7. 폐렴 치료성적 판정의 분류와 기준

1) 완치

임상소견과 방사선 소견이 모두 호전되고 미생물적 균 음전이 되어야 한다. 또한 기관삼관 발관이나 중환자실로부터의 퇴원이 가능했던 경우로 정의한다.

2) 호전

임상소견과 방사선 소견의 호전을 보여 담당의의 판단에 의해 항생제 중단이 가능했던 경우로 정의한다. 임상적 호전으로 항생제 치료 종료 후 한 달 이내에 *A. baumannii*에 의한 폐렴 재발이 없었으나 미생물적 균 음전에 성공하지 못한 경우도 '호전'으로 분류한다.

3) 치료 실패

임상소견 또는 방사선 소견이 악화를 보이면서 활성 감염의 소견이 지속되는 경우로 정의한다.

4) 불명확(indeterminate)

위의 분류 소견에 해당되지 않는 경우로 정의한다(치료 반응을 평가하기 전 다른 원인으로 사망했거나 중도 퇴원 등).

위의 네 가지 중 '완치'와 '호전'을 더하여 '치료성공'으로 정의하였다.

Table 1. Additional susceptibility results of the antibiotics involved in synergy test (n=28)

Antibiotics	No. of susceptible strain	No. of intermediate or resistant strain
Colistin	26	2
Cefoperazone/sulbactam	2	26
Minocycline	25	3
Trimethoprim/sulfamethoxazole	2	26

8. 주요 부작용의 정의

1) 신 독성

투여기간 동안 혈청 creatinine이 기저치 보다 1 mg/dL 이상 증가하거나 추정 사구체여과율이 50% 이상 감소하는 경우, 또는 신 대체요법을 필요로 하는 경우 등을 신 독성이 발생한 것으로 정의한다.

2) 신경 독성

투여기간 동안 다른 원인으로 설명되지 않는 호흡곤란, 무호흡 또는 호흡근이나 다른 부위의 현저한 근력 약화나 감각이상 발생 시 발생된 경우로 정의한다.

9. 통계 분석

통계학적 분석은 SPSS 프로그램(SPSS 14.0 K for Window, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속변수는 평균과 표준편차를 계산하고 독립표본 t 검정을 이용하여 분석하였고 명목변수는 카이제곱 검정과 피셔의 정확확률 검정법을 이용하여 분석하였다. p값은 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하게 간주하였다.

결 과

1. 항생제 감수성 검사

분석에 포함된 41명의 환자들 중 38명은 진단 당시부터

Table 2. The common antimicrobial combination showing synergistic effect by in vitro double disk synergy test

Antimicrobial combination	% positive synergy cases
Colistin - cefoperazone/sulbactam	44.4 (12/27)
Colistin - minocycline	76.9 (20/26)
Minocycline - cefoperazone/sulbactam	88.9 (24/27)

Table 3. Antimicrobial combination patterns in colistin+ synergistic antibiotics group (n=19)

Antimicrobial combination	No. of patients
Colistin + cefoperazone/sulbactam or ampicillin/sulbactam	9
Colistin + minocycline	3
Colistin + cefoperazone/sulbactam + minocycline	5
Colistin + cefoperazone/sulbactam + TMP/SMX	2

통상적으로 시행되는 모든 전통적인 항생제에(colistin, minocycline 등을 제외한) 대해 내성(intermediate susceptibility도 포함)을 보였다. 나머지 3명에서는 aminoglycoside 계(tobramycin, amikacin) 항생제에만 감수성을 보였다. 배양된 다제내성 *A. baumannii* 균주를 계대 배양하여 시행한 항생제 감수성 검사에서 colistin은 총 28예 중 26예에서 감수성을 보였고 2예에서는 내성을 나타냈다. Minocycline은 28예 중 25예에서 감수성을 보인 반면 cefoperazone/sulbactam은 28예 중 2예에서만 감수성을 나타냈고 나머지 26예는 내성으로 보고되었다(Table 1).

2. 시험관 내 상승작용 검사

Minocycline-cefoperazone/sulbactam 조합이 88.9% (24/27)로 시험관 내 상승작용 양성 빈도가 가장 높았고 colistin-minocycline 조합은 76.9% (20/26), colistin-cefoperazone/sulbactam 조합은 44.4% (12/27)였다(Table 2). Colistin-cefoperazone/sulbactam 조합이 가장 흔히 환자에게 사용된 병합요법 조합이었고(7/16) 그 다음으로 는 colistin-cefoperazone/sulbactam-minocycline의 3제 조합이었다(5/16) (Table 3).

Table 4. Comparison of baseline characteristics between two groups

Characteristics	Colistin only (n=22)	Colistin + synergistic antibiotics (n=19)	p-value
Age, years	62.5±17.5	57.0±16.5	0.346
Male gender (%)	12 (75.0)	13 (68.4)	0.723
APACHE II score, on ICU admission	26.7±6.7	24.9±5.9	0.407
APACHE II score, on treatment	27.8±7.6	26.7±6.8	0.646
CPIS on VAP diagnosis	8.5±2.3	8.3±1.6	0.849
Characteristics at VAP onset			
Leukocyte, 10 ³ /mm ³	13.7±6.8	12.7±7.5	0.672
CRP, mg/dL	14.3±9.6	12.6±8.9	0.581
Creatinine, mg/dL	1.1±1.0	1.2±1.2	0.814
Previous* carbapenem use (≥5 days)	12	11	0.476
Previous use of more than two broad spectrum antibiotics (≥5 days)	14	18	0.582
Previous immunosuppressive treatment	4	5	1.000
Underlying malignant neoplasm	6	10	0.371
Duration of colistin administration, days	12.3±6.8	19.1±11.2	0.042

ICU: intensive care unit; CPIS: clinical pulmonary infection score; VAP: ventilator-associated pneumonia.

*Previous: less than 4 weeks before onset of MDR *A. baumannii* ventilator-associated pneumonia.

Table 5. Outcomes of total patients and comparison between two groups

Variables	Total patients (n=41)	Colistin only (n=22)	Colistin + synergistic antibiotics (n=19)	p-value
Duration of MV, days	51.1±46.3	49.3±56.6	53.2±31.9	0.286
ICU stay, days	55.3±46.3	52.6±56.9	58.3±32.2	0.706
Treatment success, n (%)	18 (43.9)	8 (36.4)	10 (52.6)	0.355
ICU mortality, n (%)	24 (58.5)	14 (63.6)	10 (52.6)	0.537
Hospital mortality, n (%)	25 (61.0)	14 (63.6)	11 (57.9)	0.757
Pneumonia related mortality, n (%)	19 (46.3)	12 (54.5)	7 (36.8)	0.412
Microbiological eradication, n (%)	12 (29.3)	6 (27.3)	6 (31.6)	0.760

ICU: intensive care unit.

Table 6. Incidence of de novo nephrotoxicity after administration of colistin

	Colistin only (n=22)	Colistin + synergistic antibiotics (n=19)	Total patients (n=41)
De novo nephrotoxicity, n (%)	10	6	16 (39.0)
No nephrotoxicity, n (%)	6	9	15 (36.6)
Pre-existing renal failure, n (%)	6	4	10 (24.4)

3. Colistin 단독치료군과 병합요법군의 기초 자료 특성

총 41명의 환자들 중 colistin 단독치료군이 22명, 병합요법군은 19명이었다. 양 군 간에 나이, 성별 등의 인구학적 특성의 차이는 없었고, 입원 당시와 인공환기연관 폐렴 발생 시점에 측정된 APACHE II 점수 등에서도 유의한 차이는 없었다. 하지만 colistin 총 투여 기간은 12.3 ± 6.8 일과 19.1 ± 11.2 일로 병합요법군에서 유의하게($p=0.042$) 길었다(Table 4).

4. 치료 성적

전체 환자의 치료 성공률은 41명 중 18명으로 43.9%였다(Table 5). 양 군 간에 치료 성공률(단독요법군: 36.4%, 병합요법군: 52.6%) 및 병원사망률, 중환자실 사망률, 중환자실 재원기간, 인공환기적용 기간 등에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 균 음전율은 단독요법군에서 22.7% 병합요법군에서 31.6%로 나타났다.

5. 부작용 - 신 독성 및 신경 독성

총 41명 중 10명은 colistin 투여 전부터 신부전(만성 또는 급성) 상태였기 때문에 신 독성 발생 여부를 평가할 수 없었고 16명(39%)에서 치료 도중 신 독성이 발생하였다. 치료시작에서 신 독성 발생시점까지의 기간은 평균 8.3 ± 4.1 (4~18)일이었다. 양 군 간에 신 독성 발생빈도의 차이는 없었다(Table 6). 신 독성이 발생한 대부분의 환자들은 colistin 투여경로를 정주용법에서 분무요법으로 변경하여 지속하였고 모든 환자들에서 신 독성은 colistin 정주 중단 후 회복을 보였다. Colistin에 의한 신경 독성 발생 여부는 인공호흡기를 적용 중이었기 때문에 제대로 평가되기 어려웠지만 분석에 참여한 증례들 중 특별히 의심되는 증례는 없었다.

고 찰

지금까지 *A. baumannii* 인공호흡기연관 폐렴에 대한 colistin 치료성적에 대한 자료는 많지 않고, 다양한 기준과 적은 환자수의 후향적 연구가 대부분으로 colistin의 효능을 평가하기에는 충분하지 않다. 본 연구 역시 후향적 분석의 한계를 갖고 있으며 전체 연구대상자의 치료성공률은 43.9%이었다. 1999년 Levin 등¹⁹의 다제내성 *Pseudomonas aeruginosa*와 *A. baumannii*에 의한 여러 병원 내 감염증에 대한 colistin의 치료보고에 따르면 다른 부위 감염증의 높은 치료성공률(전체 58%)에 비해 폐렴에서는 25% (20명 중 5명)의 치료성공률이었다. 이후 2003년 Garnacho-Montero 등³이 57%의 치료성공률을 보고하였다. *Pseudomonas aeruginosa* 균주가 같이 포함된 자료이기는 하나 외국의 몇몇 자료에서 보고한 50~70% 정도의 치료성공률에 비하면^{20,21} 본 연구결과의 치료성적은 낮은 편이다. 이는 대상환자들의 차이에서 기인할 것으로 사료된다. 본 연구의 병원 내 사망률은 61.0%로 Garnacho-Montero의 보고(61.9%)와 비슷하였다.

본 연구에서 치료성공률에 비해 균 음전율이 더 낮은 (43.9%와 29.3%) 것이 일부 환자들에서 *A. baumannii*가 실제 폐렴의 원인 병원균이었던지 의문이 제기될 수 있다. 단순 집락과 진성 감염증의 감별이 어려울 수 있는 *A. baumannii*의 특성을 고려하여 본 연구에서는 연구방법에 기술한 대로 임상적, 미생물 검사상의 기준을 만들어 단순 집락과 감별이 애매한 증례들을 배제하고자 하였다. 연구대상자들 중 *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴으로 담당의가 판단하여 colistin을 투여했지만 후향적 분석에서 'possible'과 'less likely'로 분류된 6예는 분석에서 제외하였다. 전체 환자에서 치료성공으로 분류한 18명의 환자 중 8명은 '완치'로 분류되었고 이들은 모두 임상적 호전과 함께 균 음전에 성공하였다. '호전'으로 분류된 나머지 10명 중 6명은 임상적 호전으로 *A. baumannii*에 대한 항생제 치료 중단이 가능했으나 치료 중단 후에도 균 집락이 지속되었다. 이 환자들에서 인공환기연관 폐렴 진단의 한 지표인 clinical pulmonary infectious score 점수는 모두 6점 이상이었고 2회 이상 반복적으로 기관 내 흡인검체에서 *A. baumannii*가 단독균주로 배양되었다. 따라서 폐렴의 다른 원인병원균의 가능성은 낮은 것으로 사료되며 유효한 치료반응을 보였으나 호흡기내 균의 집락이 지속되었던 증례들로 판단하였다.

A. baumannii 균주의 내성 양상은 나라와 지역 그리고

병원마다 다양한 것으로 알려져 있다. 본 연구대상자들의 경우 aminoglycoside에 감수성을 보였던 3예를 제외하면 사용 가능한 전통적인 항생제들에 대해서 모두 내성을 보였다. *A. baumannii*의 경우 carbapenem에 내성을 보이면 β -lactam, aminoglycoside, quinolone 등과 같은 전통적 항생제에 내성을 갖게 되므로 carbapenem 내성은 '다제내성'과 동의어처럼 쓰이고 있다. 이에 비해 다제내성 균주에 비교적 감수성률이 높은 colistin, sulbactam, minocycline, tigecycline 등은 '비 전통적' 항생제로 분류하고 있다. Colistin을 제외한 모든 항생제에 내성을 보이거나 '비 전통적' 항생제 중 한 가지 이상에 내성일 때 이른바 '전내성(pan-drug resistance)'이라 정의하고 있다. 본 연구 대상자들에서 분리된 균주는 대부분 이러한 양상을 나타내었고 통상적으로 감수성 검사가 시행되는 모든 항생제에 내성을 보였다. 이러한 '전내성' 균주를 계대 배양하여 '비 전통적 항생제'를 포함한 감수성 검사를 시행했을 때 colistin에는 92.9% (26/28)에서 감수성을 보였다. 또한 다제내성 그람음성균 감염증에 통상적으로 잘 사용하지 않던 minocycline도 89.3% (25/28)의 감수성을 나타냈다. 이 두 가지 약제들은 전내성 균주에 단독 치료제로서 선택 가능성을 시사하였다. Minocycline은 다른 연구자료에서도 비슷하게 높은 시험관 내 감수성을 보고해왔으나 실제 임상에서 사용보고는 거의 없는 실정이다. 적은 수의 증례모음이지만 minocycline 또는 doxycycline 단독으로 다른 항생제에 전부 내성인 *A. baumannii* 인공호흡기연관 폐렴을 성공적으로 치료했다는 2개의 보고가 있었다^{22,23}. Minocycline과 같은 tetracycline 계열인 tigecycline이 최근 개발되었고 다제내성 *A. baumannii*에 높은 감수성을 보여 colistin과 마찬가지로 최근 많이 시도되고 있다.

아직까지 colistin의 감수성은 높다고 알려져 있으나 이미 일부 보고에서 내성 발생이 알려졌으며 본원의 감수성 자료에서도 나타났듯이 처음 치료를 시작한 2명의 환자에서도 초기 배양 균주에서 내성으로 판정되었다. 이런 균주의 경우 이론적으로는 단독으로 감수성이 없는 약제일 지라도 병합함으로써 상승효과를 기대할 수 있고 시험관 내 검사에서 상승작용이 관찰되는 여러 조합이 제시되었다. 본 연구에서 병합요법에 사용된 약제들이 colistin 투여 시작일과 동시에 투여되지 못하고 대부분 시험관 내 상승작용 검사를 위한 수일간의 기간이 지난 후 투여되었다. 시험관 내 상승작용 검사를 시행하고도 실제로는 colistin 단독으로만 투여하기도 하였고, 치료 초기에는 colistin 단독으로 사용하다가 임상적 호전을 보이지 않아 치

료 경과 중에 시험관 내 상승작용을 보였던 약제를 추가하기도 하였다. 양 군 간에 APACHE II 점수로 나타낸 중증도의 차이는 없었지만 병합요법군에서 항생제 투여 기간이 유의하게 길었다는 결과를 고려하면 병합요법군의 상당수 환자들에서 초기 colistin 단독 투여에 치료 반응이 미흡하다고 판단하고 병합요법을 택했을 가능성이 있다. 이러한 '선택바이어스(selection bias)'의 가능성과 양 군의 환자가 두 군 간 성적의 차이를 보기에는 충분하지 못했으며 병합요법의 효용성 비교에 사용된 약제가 한 가지가 아니라는 점 또한 분석의 제한 요소들로 고려되었다. 시험관 내 상승작용 검사에 근거하지 않은 한 후향적 연구에서는 colistin 단독 투여군과 meropenem과 병합 투여한 군 간에 비슷한 치료성적을 보인 반면 사망률은 병합투여군에서 오히려 더 높아²⁴ 무분별 항생제 병합요법은 오히려 해가 될 수 있음을 시사하였다.

신 독성은 colistin의 대표적인 부작용으로 최근 문헌에는 8~36% 정도로 나타났으며 생존자들에서 비가역적 신 손상이 보고된 적은 없었다^{3,20,21}. 본 연구에서 신 독성 발생률은 39%이었고 비가역적 신 손상을 보인 생존자는 없었으나 상당수 환자들이 신 독성이 발생한 후 colistin 정주를 중단하고 분무요법으로 변경하여 투여를 지속하였다.

요약하면, 다제내성 또는 전내성(pan-drug resistant) *A. baumannii*에 의한 인공호흡기연관 폐렴 치료에서 현재까지 colistin은 선택할 수 있는 약제이며 또한 아직까지 사용 경험이 많지 않지만 감수성이 높게 나타난 minocycline이 또 하나의 대체 약제로서 가능성이 있다. 균주 배양을 통한 항생제 감수성 검사와 시험관 내 상승작용 검사에 따른 항생제 병합요법이 본 연구에서는 추가적인 이득이 없었다.

참 고 문 헌

1. Poumaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:557-61.
2. Wilks M, Wilson A, Warwick S, Price E, Kennedy D, Ely A, et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:654-8.

3. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
4. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31:649-55.
5. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995;20:790-6.
6. Oh SJ, Lee SU, Hwang HY, Bae IK, Jo HS, Lee BH, et al. Prevalence of class A extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Korean J Lab Med* 2006;26:14-20.
7. Park AJ, Hong HR. Evaluation of methods for detection of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* to Imipenem. *Korean J Lab Med* 2003;23:388-94.
8. Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song WK, et al. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-70.
9. Hong SG, Lee J, Yong D, Kim EC, Jeong SH, Park YJ, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2004;7:171-7.
10. Lee H, Kim CK, Lee J, Lee SH, Ahn JY, Hong SG, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2005 and 2006. *Korean J Clin Microbiol* 2007;10:59-69.
11. Rios FG, Luna CM, Maskin B, Saenz Valiente A, Lloria M, Gando S, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007;30:307-13.
12. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. *In vitro* double and triple synergistic activities of Polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:753-7.
13. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, et al. *In vitro* activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:317-22.
14. Tan TY, Ng LS, Tan E, Huang G. *In vitro* effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:421-3.
15. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Benslama A. Nosocomial pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii* treated by colistin and rifampicin. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:543-4.
16. Sung H, Choi SJ, Yoo S, Kim MN. *In vitro* antimicrobial synergy against imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Lab Med* 2007;27:111-7.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-sixth edition, M7-A6. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-sixth edition, M2-M8. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
19. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
20. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R78-83.
21. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3136-46.
22. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2072-6.
23. Holloway KP, Roupheal NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*

HJ Jang et al: The efficacy of colistin combination therapy in MDR *Acinetobacter baumannii*

2006;40:1939-45.

24. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of

colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Clin Microbiol Infect 2006;12:1227-30.

