

타고신(주)의 임상적 효용성과 안정성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
유민아 · 맹선희 · 조영주

= Abstract =

The Clinical Efficacy and Safety of TAGOCIN® inj

Mina Yu · Sun Hee Maeng · Young Joo Cho

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : We studied the open clinical trial to evaluate the efficacy and safety of TAGOCIN® , teicoplanin, glycopeptide anti microbial agent, which was manufactured in one Korean pharmacy.

Methods : We selected 15 patients hospitalized with presumed or proven infection due to gram positive organism, judged to require glycopeptide and administered by intravenous bolus injection at a dose of 200mg TAGOCIN® per day. The efficacy was assessed by bacteriological result, clinical symptom and radiological change.

Results : Mean age of 15 patients treated is 66. 13 cases were lower respiratory tract infection, 1 case was urinary tract infection and 1 case was soft tissue infection. Gram positive organism was isolated in Seven samples of five patients. and at four patients of them, gram positive organism were eliminated. During treatment, one patients liver enzyme elevated mildly.

Conclusion : TAGOCIN® is an effective and tolerated antibiotics against gram positive organism in severe infected patients.

KEY WORDS : Teicoplanin · TAGOCIN® · Methicillin resistant staphylococcus aureus(MRSA).

서론

테이코플라닌은 Actinoplanes teichomyceticus의 발효물질로서 반코마이신계 glycopeptide 항생제이며, 메티실린내성 황색 포도구균(MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus) 감염증의 1차 치료제이며, 이외의 그람 양성균주에도 우수한 효과를 나타내어, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus(both penicillinase producing and methicillin resistant organism),

staphylococcus epidermidis, Clostridium species, Clostridium jeikeium, Propionibacterium acnes과 Listeria monocytogenes 등에 살균력이 있는 것으로 보고되었다¹⁻³⁾. 테이코플라닌의 적응증에는 중증 그람 양성균 감염증, 즉 패혈, 패혈증, 연조직감염증, 요로감염증, 골수염, MRSA에 의한 심내막염 등이 있고 또한 복막투석 환자에서 그람 양성균 복막염의 치료에 사용될 수 있으며 Clostridium difficile 장염 또는 괴사성 포도상구균의 장염의 치료에도 사용된다⁴⁾.

테이코플라닌은 반코마이신에 비하여 1일 1회 투여로 충분하며, 근육주사로도 부작용 없이 잘 흡수되며, 단독

성 및 이독성의 위험이 낮은 장점이 있고, 그 부작용으로는 알레르기 반응(발진, 호산구증가증)과 간효소의 일시적인 증가와, 드물게 이독성이⁵⁾ 알려져 있는 바이다⁴⁾⁶⁾⁷⁾.

국내에서는 1970년대 이후 병원내 감염증에서 MRSA의 분리가 보고되었으며, 최근 병원관리협회 등의 조사에 따르면 3차병원에서 동정되는 Staphylococcus aureus 중 70~80%가 MRSA인 것으로 알려져 있다⁸⁻¹⁰⁾. 이러한 내성균이 증가함에 따라 내성균에 대응하는 고가의 항생제가 많이 쓰이게 되고, 이로 인한 의료비의 증가가 문제가 되고 있는 실정에서 국내 한 제약회사는 기존의 테이코플라닌보다 저렴한 약을 개발하여 시판하게 되었다. 본 연구에서는 1개 3차병원 환자들을 대상으로 국내 제약회사에서 개발된 테이코플라닌(타고신 주)을 투여하여 그 효용성과 안정성을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 6월 1일부터 11월 30일까지 이대목동병원의 알레르기내과와 호흡기내과에 입원중이면서, 중증의 그람양성균 감염이 의심되어 테이코플라닌의 투여가 필요하다고 판단되는 환자를 대상으로 하였다. 이전에 반코마이신에 알레르기 반응이 있거나 만성신부전, 만성간질환이 있는 환자들은 제외하였으며 임상연구에 대하여 모든 환자보호자에게 서면 동의서를 받았다.

2. 투여방법

초기 부하용량으로 400mg을 생리식염수 100ml에 섞어 정주 투여한 후 유지 용량은 하루 200mg 를 생리식염수 100ml에 섞어서 정맥 주사하였으며 최소 투여기간을 7일로 하였다.

3. 균동정 방법

테이코플라닌의 투여 전과 투여 후 혈액배양검사와 소변배양검사, 객담검사 등을 시행하여 비교하였으며 항균제 감수성 검사는 Vitek system (bioMerieux Vitek, Hazelwood, Mo., USA)을 이용하였다. 내성균은 모두 디스크 확산법과 한천 희석법으로 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standard)의 기준에 근거하여 해석하였다.

4. 방사선편역 진단

일개 대학병원의 방사선 전문의의 판독소견을 기준으로 호전 여부를 판정하였고, 테이코플라닌 투여 전과 투여 후 를 비교하였다.

결 과

1. 대상

총 15명이 연구대상이었으며 남자 9명, 여자 6명이었고, 나이는 최연소 19세부터 최고 90세까지 평균나이는 66.13세였다. 15명중 13예의 주요 감염은 하부기도 감염이고, 1예는 연부조직의 염증, 다른 1예는 요로감염이었다. 동반질환으로 기관지 천식을 갖고 있는 예가 10명, 고혈압이 있는 예가 3명, 당뇨병을 갖고 있는 예가 6명이었고, 테이코플라닌 사용 당시 중환자실에 입원중인 예가 11명이었으며, 중심정맥관을 가지고 있는 예가 8명, 기관삽관한 예가 7명으로, MRSA 감염의 위험인자를 갖고 있는 경우가 많았다(Table 1).

2. 테이코플라닌 투여직전 사용 항생제의 병용 항생제

1명을 제외하고는 대부분 테이코플라닌 투여직전에 항생제를 투여하고 있었고 주로 3세대 세팔로스포린 계열이나 아미노글리코사이드였다(Table 2). 병용항생제로는 8명이 3세대 세팔로스포린 계열, 4명이 아미노글리코사이드를 쓰고 있었으며, 이중 테이코플라닌 단독 투

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics		
Mean age, years (range)		66.13 (19-90)
Sex (male/female)		9/6
No. (%) with underlying disease		
Major infection	Lower respirator tract	13 (86)
	Genitourinary tracts	1 (6.6)
	Soft tissue	1 (6.6)
Associated disease		
	Diabetes mellitus	6
	Bronchial asthma	10
	Hypertension	3
	Cerebral palsy	1
Acquisition area (ICU/general ward)		11/4
Mean days of prior hospital days		13.6 (2-62)
Intubation or tracheostomy/none		7/8

Table 2. Previous antibiotics treatment

Antibiotics	Patients	No of previous antibiotics	Patients No (n=15) (%)
3 rd generation cephalosporin	8	0	1 (6.6)
Vancomycin	1	1	2(13.3)
Aminoglycoside	5	2	1 (6.6)
Quinolone	6	3	9(60)
Tazocin	2	4	2(13.3)
Meropenem	4		
Metronidazole	3		
Clindamycin	1		

Table 3. Concomitant treatment

Antibiotics	Patients	No of antibiotics	Patients No (%)
3 rd generation cephalosporin	8	1	3(20)
Aminoglycoside	4	2	4(26.6)
Tazocin	1	3	4(26.6)
Antifungal agent	2	4	4(26.6)
Quinolone	1		
Clindamycin	2		
Meropenem	2		
Metronidazole	3		

Table 4. Micro-organism obtained from 15patients

Gram-positive	Samle	Patients No	Gram-negative	Sample	Patients No
MRSA	Sputum	3	Pseudomonas aeruginosa	Sputum	5
	Urine	1	Acinetobacter calcoaceticus	Sputum	4
CNS	Blood	1	Sterotrophnomas maltophilia	Sputum	2
Enterococcus faceum	Urine	2			

CNS : coagulase negative staphylococcus

Table 5. Clinical features of the patients infected Gram positive

No	Sex/Age	Major infection	Isolated pathogen	After treatment isolated pathogen	X-ray	Concomitant treatment
1	M/19	Pneumonia	MRSA (sputum)	-	Improve	CLC
2	F/81	UTI	MRSA (urine)	-	(-)	AMK
3	M/90	Pneumonia	MRSA (sputum) /E. facieum (urine)	-/-	Aggravation	Meropenem
4	M/45	Pneumonia	MRSA (sputum) /E. facieum (urine)	-/+	Aggravation	Cef
5	M/47	Pneumonia	CNS (blood)	-	Improve	TRX

CLC : clindamycin, TZC : tazocin, ampho : amphotericin, AMK : amikin, TRX : ceftriaxon

CYC : ciprofloxacin, Cef : cefpiramide, CNS : coagulase negative staphylococcus

MRSA : methicillin resistant staphylococcus aureus

여한 경우가 3명, 테이코플라닌을 포함하여 2가지 항생제를 쓰는 환자가 4명, 3가지를 쓰는 사람이 4명이며, 4가지를 쓰는 경우도 4예에서 있었다. 1예는 반코마이신 투여중에 크레아티닌이 상승하여 테이코플라닌으로 바꾼 경우였다(Table 3).

3. 세균학적 결과

총 15명의 환자에서 67개의 검체 배양을 실시하여(객담 48검체, 혈액 5검체, 소변 14검체) 5명의 환자로부터의 7개의 검체에서 그람양성균이 동정되었다(Table 4). 그람양성균이 자란 5명은 객담에서만 MRSA가 자란 경우 1명, 2명은 객담에서는 MRSA가 소변에서는 E. facieum이 배양되었고, 소변에서만 MRSA 배양된 경우 1명, 1명은 혈액에서 Coagulase negative staphylococcus가 배양되었다(Table 5). 그 중 4명은 테이코플라닌 투여 후 균이 완전 소실되었으나 1환자는 투여 7일째 객담의 MRSA는 소실되었으나 소변의 Enterococcus faceum은 그대로 배양되는 상태로 자의 퇴원한 예이다.

4. 방사선학적 결과

총 15명에서 13명의 환자가 흉부 사진상 폐렴의 소견을 보였고 이중 6명은 폐렴이 호전되었으며, 3명은 변화가 없었고, 2명은 흉부 가슴사진상 악화된 소견을 보였다. 1예는 복부 단층 컴퓨터 사진상 소요근(psoas

muscle)에 농양이 관찰되었고 항생제 투여 후 복부 단층 컴퓨터 촬영에서 사라졌다.

5. 부작용 평가

1예에서 teicoplanin 투여 7일째 AST와 ALT가 19/31 IU/L에서 34/160 IU/L로 상승하였고, 테이코플라닌은 더 이상 투여하지 않았으며, 나머지 환자에서의 간 효소치의 상승은 없었다. 또한 발진, 호산구증가증 등의 부작용은 발견되지 않았다.

고 찰

황색포도구균의 치명률은 1940년대 초 페니실린이 사용되면서 급격히 예후가 호전되었다가 페니실린에 내성 균주가 생겨나면서 수년내에 증가하였고 이들 균주에 대해 메티실린이 도입되었으나 다시 1961년 영국에서 메티실린 내성 황색포도구균이 보고되었다⁹⁾. 이후 메티실린 내성 황색구균이 점점 증가하였고 이에 대응하는 반코마이신과 테이코플라닌이 더욱더 많이 사용되게 되었다. 국내에서도 1970년대 이후 MRSA가 보고되었고¹¹⁾ 3차 병원에서 동정되는 S. aureus 중 MRSA가 70~80%를 차지한다고 알려졌다⁸⁾⁹⁾. MRSA의 증가추세로 인해 글리코펩타이드계 항생제의 사용이 증가하였고 이로 인한 의료비가 증가되어 또한 문제가 되고 있다. 이런 시점에 국내 한 제약회사는 자체적으로 테이코플라닌을 생산하게 되었다.

본 연구에서 총 15명의 환자중 단지 5예만이 그람양성균이 동정되었고 나머지는 그람양성 감염이 의심되었으나 동정되지는 않았다. 15명 모두는 중증 호흡기, 연부조직 감염 및 요로 감염자로 7명이 중환자실에 있었고, 6명이 중심정맥관을 가지고 있었고 7명이 기관삽관이 되어 있었던 등 MRSA 감염의 위험인자¹²⁾ 많은 예로 균 동정이 나오기 전 경험적으로 그람 양성균의 감염을 의심하고 테이코플라닌을 투여하였다. 기존의 테이코플라닌의 그람양성균의 감염치료를 탁월한 효과는 이미 수없이 보고되었으며 타고신주는 효용성면에서 1예를 제외하고는 동정된 그람 양성균의 완전소실로 이전의 테이코플라닌과 차이가 없었다¹³⁻¹⁶⁾. 안정성면에서도 이전에 보고되었던¹⁶⁾ catheter associated phlebitis, purpura, eosinophilia, urticarial rash는 없었으며 경

한 liver enzyme elevation 의 1예만이 있었다. 본 연구에 참여한 15예에서 테이코플라닌 단일치료한 경우는 단 1예만이 있었으며, 나머지는 그람음성균에 대한항생제, 진균에 대한 항진균제를 병용하였다. 따라서 방사선학적 소견과 임상적인 경과호전을 단순히 테이코플라닌의 효과라고 단정할수 없고, 테이코플라닌과 병용한 항생제가 변수가 되었다는 것이 본연구의 한계점이나 그람 양성균에 대해서는 테이코플라닌이 효과가 충분하였다고 본다.

본 연구에서 타고신(주)는 그람양성균 감염치료에 효과적이고 안전하였다. 다만 더욱더 많은 집단을 대상으로 타고신(주)의 효용성과 안정성에대한 연구가 필요하였다.

요 약

목 적 :

국내 한 제약회사에서 제조된 타고신주의 임상적 효용성과 안정성을 검증하고자 하였다.

방 법 :

이대목동병원 알레르기내과와 호흡기내과 입원환자중 글리코 펩티드계 항생제 투여가 필요한 환자에게 타고신주를 투여하였고 검체 배양 검사와 임상 경과를 추적 관찰하였다.

결 과 :

총 15명의 환자에게 투여하였으며, 13명이 하부 호흡기 감염, 1명은 연부조직, 1명은 요로 감염이었으며, 총 5명에서 그람양성균이 동정. 이중 4명은 양성균이 사라졌고, 한명은 자의 퇴원하였다. 투여중 부작용은 간수치가 상승하였던 한예만 있었다.

결 론 :

타고신 주는 그람양성균 감염에 안전하고 유용한 항생제이다.

중심 단어 : Teicoplanin · TAGOCID® · 메티실린내성 황색 포도구균.

References

- 1) General L, Mandell John E : *Bennett, Raphael Dolin,*

- Principles and Practice of Infectious Disease, volume 1* : 387-390
- 2) Tarral E, Jehl F, Tarral A : *Pharmacokinetics of teicoplanin in children, J Antimicrob Chemother* 1988 ; 21 (Suppl A) : 47-51
 - 3) Domart Y, Pierre C, Clair B, Garaud JJ, Regnier B, Bilbert C : *Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother* 1987 ; 31 : 1600-1604
 - 4) 대한감염학회 : 항생제의 길잡이, 광문출판사, 176-184
 - 5) Shanson ddc, Todaom : *Acitivity of teicoplanin compared with vancomycin alone, and combind with gentamicin and against penicillin tolerant viridans streptococci and enterococci causing endocarditis. J Hosp Infect* 19886 ; 7 (supple A) : 65-72
 - 6) Bauernfield A : *Teichomycin and AM-715 activity on staphylococci and enterococci in comparison to other antibiotics agents (Abstracts). Program and abstracs of first Interscience Confenrence on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Cicag : American societh for microbiology, November, 1981*
 - 7) Agnelli G, Longetti M, Gueriolini R, Menichefti F, Grasselli S, et al : *Effects of the new glycopeptidie anitbiotics tecoplanin on platelet fuction and blood coagulation. Antitimicrob Agents Chemother* 1987 ; 31 : 1609-1612
 - 8) 김준명 · 박은숙 · 정재심 · 김경미 · 김정미 등 : 1996년도 국내병원감염률 조사연구. *병원감염관리* 1997 ; 2 : 157-176
 - 9) Chong Y, Lee K, Park Y, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, et al : *Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. Yonsei Med J* 1998 ; 39 : 569-577
 - 10) Evons MP : *Cellbenin resistant staphylococci. BMJ* 1997 ; 1 : 124-126,
 - 11) 박숙자 · 정윤섭 · 이삼열 : 임상 검사물에서 분리된 균주의 항생제 감수성. *대한병리학회지* 1977 ; 11 : 119-125
 - 12) 김의석 · 방지환 · 김홍빈 · 박상원 · 오명돈 등 : 지역사회 및 병원 내에서 발생한 황색포도구균 균혈증에서 메티실린 내성율과 위험인자 1999 ; 31 (4) : 325-331
 - 13) Sergio Pauluzzi, Albano Del faver, Francesco Menivhetti, Enrio Baratta, Vittoria M.Moretti : *Treatment of infections by staphylococci and other Gram positive bacteria with teicoplanin : open study. J of Antimicrobail Chemotherapy* 1987 ; 20 : 431-438
 - 14) Kempf P, Pompetzki H, Oppermann A, Wittenberger R, Siebert J, Fell JJ, Dieterich HA : *Clinical Efficacy and safet of Teicoplanin in the treatment of Gram-Positive infection. Infection* 1989 ; 17 : 177-181
 - 15) Mark R Bibler, Peter T Frame : *Clinical Evaluation of Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Teicoplanin for Serious Gram-Positive Infection, Antmicrobial agent and Dhemothepy, Feb, 1987* : 207-212
 - 16) Willians AH, Gruneberg RN, Webster A, et al : *Teicoplanin in the treatment of infection caused by gram positive organism. J Hosp Infect* 1987 ; 7 (Supple A) : 101-103