

그람양성균으로 인한 감염 척추염에서 Linezolid의 효과와 안전성

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과

정종탁 · 이은영 · 송경호 · 최평균 · 박완범 · 방지환 · 김의석 · 김홍빈 · 박상원 · 김남중 · 오명돈

Efficacy and Tolerability of Linezolid for Treatment of Infectious Spondylitis

Jongtak Jung, Eunyoung Lee, Kyoung-Ho Song, Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park, Ji Hwan Bang, Eu Suk Kim,
Hong Bin Kim, Sang Won Park, Nam Joong Kim, and Myoung-don Oh

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Infectious spondylitis requires long-term antibiotic treatment; however, the use of intravenous antibiotics during this period has high social and monetary costs due to hospitalization. Linezolid has high oral bioavailability and is not affected by changes in renal or hepatic function. We investigated the clinical and microbiological effects of linezolid in infectious spondylitis caused by beta-lactam resistant gram-positive bacteria.

Methods: Clinical data from patients who were treated with linezolid for at least four weeks were collected retrospectively from electronic medical records at the Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, and Boramae Medical Center from 2006 to 2016.

Results: Twenty Korean patients were treated with linezolid for at least four weeks during the study period. Of these, 14 patients were cured, four failed, and two cases of mortality occurred due to other causes than infectious spondylitis. Ten of 13 patients who had previously been assessed as vancomycin treatment failure were cured by linezolid. Bacteremia occurred in 14 patients, and 10 of these showed persistent bacteremia at the time of linezolid administration. Eight of these cases of persistent bacteremia were cured by linezolid. Median duration of linezolid treatment was 40.5 days (28-90 days). Severe cytopenia (grade II or more of National Cancer Institute criteria) was the most common adverse event, with incidences of 11.11% for neutropenia, 12.96% for anemia, and 20.37% for thrombocytopenia.

Conclusions: Linezolid can be used as an effective antibiotic agent in patients with infectious spondylitis, especially when treatment failure of the first-line treatment is expected. (Korean J Med 2018;93:464-472)

Keywords: Spondylitis; Linezolid; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Received: 2018. 3. 10

Revised: 2018. 6. 19

Accepted: 2018. 7. 11

Correspondence to Eunyoung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-709-3051, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: eunylee@snu.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

감염 척추염(infectious spondylitis)은 노년층 및 만성 질환, 척추에 대한 시술 및 수술의 증가로 인하여 최근 크게 늘고 있다. 장년층에서 요추, 경추의 통증으로 나타나는 경우가 흔하며 점진적인 경과로 인하여 감염 척추염이 초기에 진단이 되지 않는 경우가 있는데, 진행하는 경우에는 척추 골절이나 변형, 신경학적인 후유증을 남길 수 있기 때문에 감염 척추염을 적절히 치료하는 것은 중요하다. 또한 감염 척추염은 치료를 위하여 6주 이상의 장기간 항생제 투약이 필요하여 이 기간 동안 정주항생제를 사용할 경우 입원으로 인한 사회적인 손실과 비용이 발생하는 문제가 있다.

감염 척추염의 가장 흔한 원인균은 *Staphylococcus aureus*이며 이를 뒤따라 viridans group streptococcus, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* 등 그람양성균이 흔하다[1,2]. 특히 1960년대 이후로 발견된 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)의 증가가 문제가 되고 있다. MRSA는 병원 감염에서 시작되었으나 점차 지역사회 감염에서도 증가하여 *S. aureus*의 methicillin 내성 비율은 전 세계적으로 20-80%까지 보고되었다[3]. 우리나라에서는 1977년 MRSA가 5%의 빈도로 보고되었고 이후 증가하여 국내 종합병원이나 대학병원에서 동정되는 *S. aureus*의 60-70% 이상이 MRSA로 알려져 있다[4].

MRSA를 포함하여 methicillin 내성인 *Staphylococcus*나 *Streptococcus* 등으로 인한 감염에서 vancomycin이 일차 항생제로 추천되고 있다. 그러나 vancomycin은 콩팥을 통하여 주로 배설되며 적절한 치료 효과를 위해서는 최저 혈중 농도가 균의 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 이상으로 유지되어야 하고, 높은 농도에서는 신독성 약물 이상 반응이 쉽게 발생하여 신기능이 저하된 환자나 신장 기능이 매우 중요한 신이식 환자 등에서는 사용에 제한이 있다. 또한 정맥 투약이 필요하므로 경구 투여를 통한 외래 기반 치료가 불가능하다. 또한 최근에는 vancomycin 내성 그람양성균에 대한 보고가 증가하고 있어 그람양성균 감염의 치료에서 vancomycin 이외의 항생제 선택에 대한 고민도 필요하다.

Linezolid는 MRSA 등 기존 항생제에 대하여 내성을 가지는 세균을 치료하기 위하여 개발되었으며, 2000년 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 및 국내 식품의

약품안전청의 승인을 받았다. 현재는 균혈증, 연부조직 감염 등 여러 감염에서 vancomycin을 투약하지 못하는 경우에 대체제로 linezolid를 사용하고 있다. Linezolid는 경구 생체 이용률이 100%에 가깝고 신부전 및 간부전 환자에서 용량 조절이 필요없다는 장점이 있다.

감염 척추염에서 linezolid를 투약하였을 때 치료 결과에 대해서는 사례 보고 정도만 있어 치료 효과의 근거가 충분하지 않다. 일반적인 골감염과 달리 감염 척추염의 경우 수술 적응증이 아닌 경우 수술 없이 우선 항생제로 치료하는 것이 권고되고 있어 일반적인 골감염에서의 linezolid 효과에 대한 연구 결과를 감염 척추염에서의 linezolid 투약의 근거로 삼기에는 어려움이 따른다. 따라서 본 연구에서는 MRSA 등의 methicillin 내성 그람양성균으로 인한 감염 척추염에서 linezolid가 투약되었던 본 의료기관의 사례를 종합하여 linezolid 투약의 효과를 분석하고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 2006년 1월 1일에서 2016년 12월 31일까지 11년간 서울대학교병원, 분당서울대학교병원, 서울특별시 보라매병원의 세 종합병원에서 감염 척추염을 치료하기 위하여 linezolid를 투약한 환자를 대상으로 한 후향적 관찰 연구이다.

연구 대상자는 의무기록에서 감염 척추염이 진단되고 이를 치료하기 위하여 linezolid를 투약한 환자를 조회한 후, 혈액 배양 또는 뼈 조직 배양에서 원인균이 확인된 경우만 포함하였다. 혈액 배양에서 균이 동정된 경우에는 뼈 조직 배양에서 균이 동정되지 않아도 원인균으로 간주하였다. 감염 척추염에서 linezolid를 투약하였지만 동정된 원인균이 그람 음성균이거나 원인균이 확인되지 않은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. Linezolid를 4주 이하로 투약한 사례는 치료에 성공하였다 하더라도 투약 기간이 짧아 치료 효과를 분석할 때에는 제외하였다. 그러나 약물 이상 반응 분석에서는 4주 이하로 투약된 사례도 포함하였다.

치료 성공의 정의는 임상증상(허리 통증, 발열, 신경학적 증상)의 호전, 백혈구 수와 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C반응단백(C-reactive protein, CRP) 등 혈액 검사 결과의 호전, 균혈증의 음전, 또는 의무기록을 통한 담당 의사의 임상적 판단을 기준으로 하였다. 약물 이상 반응은 의무기록에서 오심, 구토, 발진 등의 이상 반응을 확

인하였고, 혈액 검사 결과에서 혈구감소증(cytopenia)을 확인하였다. 혈구감소증은 미국국립암학회(National Cancer Institute)의 이상 반응 기준(common terminology criteria for adverse events, CTCAE V5.0)에 따라 단계(grade)를 구분하였고 2단계 이상(호중구 $< 1,500/\text{mm}^3$, 혈색소 $< 10 \text{ g/dL}$, 혈소판 $< 75,000/\text{mm}^3$)의 경우에 심한 혈구감소증(severe cytopenia)으로 정의하였다.

의무기록을 통하여 환자의 성별, 나이, 기저 질환, 임상 증상, 혈액 또는 조직에서 동정된 미생물, 항생제 처방력, 수술 여부, 혈구 검사 결과와 ESR, CRP 및 linezolid 투약 중 발생한 약물 이상 반응에 대한 정보를 수집하였다. 수집된 정보를 바탕으로 감염 척추염에서 linezolid 투약 후 성공적으로 치료된 경우와 실패한 경우의 수를 확인하고, 치료 성공률을 임상적인 치료 성공과 미생물 배양 검사로 확인된 치료 성공으로 구분하여 분석하였으며 linezolid 투약 중 발생한 약물 이상 반응의 빈도와 종류에 대하여 분석하였다. 또한 기존에 보고된 감염 척추염에 대한 linezolid 투약 사례를 살펴보고 본 연구의 사례들과 비교하여 분석하였다.

본 연구는 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 심의를 통과하였고, 연구 참여자에서의 동의 취득은 면제되었다(IRB No. H-1709-050-883).

결 과

연구 기간 동안 그람양성균으로 인한 감염 척추염에서 linezolid가 투약된 환자는 총 54명이었다(Fig. 1). 이 중 34명은 4주 미만으로 투약되어 치료 효과 분석에서 제외하였고, 4주 이상 투약한 20명의 환자를 대상으로 분석하였다(Table 1). 하지만 linezolid의 부작용 평가에서는 54명의 환자 모두를 대상으로 하였다.

연구 대상자의 평균 연령은 70.1세(± 7.5)였고, 남성이 14명, 여성이 6명이었다. 원인 미생물은 MRSA가 15명, methicillin 내성 coagulase 음성 포도알균(methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, MRCNS)이 3명, vancomycin 중증도내성 황색포도알균(vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)이 1명, vancomycin 감수성 장구균(vancomycin-sensitive *Enterococcus*, VSE)이 1명이었다. 균혈증이 동반된 경우는 14명이었고 linezolid 투약 시점에서 7일 이상 지속되는 균혈증(persistent bacteremia)이 있던 경우는 10명이었다. 지

속되는 균혈증 환자 중 심내막염이나 안구내염 등 전이성 감염이 확인된 경우는 없었다. 이전 항생제의 치료 실패로 linezolid를 구제 치료(salvage treatment)로 시행한 경우는 13명이었으며, 선행 항생제는 모두 vancomycin이었다. linezolid 투약 기간의 평균은 46.25일(± 17.4)이었고 중앙값은 40.5일(28-90)이었다. 모든 환자에게 linezolid가 정주로 투약되었으나 일부 환자에서 안정화 이후 경구 linezolid로 변경되었다(Table 1). 이중 특히 1, 9, 13, 17번 환자의 경우 경구 linezolid로 변경하여 외래에서 추적 관찰하며 치료를 완료하였다.

연구 대상자는 3가지 유형으로 분류되었다. Linezolid를 처음부터 투약하여 항생제 치료를 종결할 때까지 사용한 경우($n = 2$), 이전 항생제의 치료 실패나 약물 이상 반응으로 linezolid를 투약하기 시작하여 치료 종결 시까지 사용한 경우($n = 8$), 이전 항생제의 치료 실패나 약물 이상 반응으로 linezolid를 투약하기 시작하였으나 linezolid의 약물 이상 반응이나 항생제의 단계적 축소(de-escalation)를 목적으로 다른 항생제로 변경하여 종결한 경우($n = 10$)가 있었다. Linezolid를 처음부터 투약한 환자는 10, 12번 환자로 10번 환자의 경우 원인균이 VISA로 확인되었기 때문이며, 12번 환자의 경우 이전에 vancomycin 사용 중 약물열(drug fever)이 있던 병력 때문이었다.

Linezolid로 성공적으로 치료된 환자는 14명이었으며, 치료 실패한 경우는 4명이었다. 2명은 성공적으로 치료가 되던 중 다른 원인으로 인하여 사망하였다. 다른 원인으로 인한 사망을 제외한 치료 성공률(cure rate)은 77.8% (18명 중 14명)

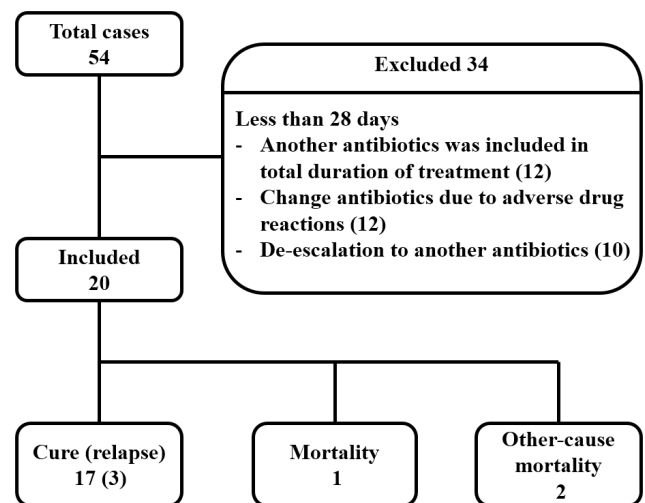


Figure 1. Flow chart of the study design.

Table 1. Baseline characteristics of patients with infectious spondylitis treated by linezolid

No	Age (years)	Sex	Underlying diseases	Post-operative spondylitis	Organism	Bacteremia	Persistent bacteremia	Previous antibiotics	Salv-age	Linezolid duration (oral, days)	Surgery (initial)	Surgery (salvage)	Cure	Follow up (days)
1	69	M	HT, spinal stenosis	No	MRSA	Yes	No	Vancomycin, ciprofloxacin, rifampin	Yes	77 (32)	No	Yes	Yes	392
2	63	F	SLE	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	30 (0)	No	Yes	Yes	1,171
3	61	M	RA	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	90 (7)	No	Yes	Yes	2,045
4	75	M	None	No	MRSA	Yes	No	Vancomycin	No	50 (5)	No	Yes	Relapse /yes	388
5	77	M	DM	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin, amikacin	No	30 (0)	No	Yes	No	Death
6	65	M	DM, ESRD, pulmonary TB	No	MRSA	Yes	No	Vancomycin	No	35 (13)	Yes	No	No	Death
7	81	M	ASO, HT	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin, arbekacin	Yes	65 (0)	No	No	No	Death
8	79	F	HT, DM	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin, TMP/SMX, rifampin	No	38 (0)	No	Yes	Yes	1,696
9	59	M	HT	No	MRCNS	No	No	Vancomycin	No	60 (14)	No	No	Yes	75
10	55	M	TB spondylitis	No	VISA	No	No	None	No	48 (14)	Yes	No	Yes	1,116
11	80	M	MM, HT, DM, BPH	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	28 (0)	No	Yes	Yes	77
12	73	M	Spinal stenosis	Yes (prostheses)	MRCNS	No	No	None	No	50 (35)	Yes	No	Yes	575
13	73	F	HT, DM, HIVD	No	MRCNS	No	No	Vancomycin, teicoplanin	Yes	30 (14)	No	Yes	Yes	461
14	78	F	None	No	MRSA	No	No	Vancomycin	Yes	40 (0)	Yes	No	Yes	1,000
15	69	F	HT, DM, ESRD	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	32 (0)	No	No	Yes	539
			Colon ca, stroke, CVD											
16	69	F	HT, DM, spinal stenosis	Yes (prostheses)	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	41 (0)	Yes	No	Yes	1,276
17	66	M	CVD, COPD	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	71 (50)	No	No	Yes	756
18	79	M	DM, CKD	No	VSE	No	No	Teicoplanin, vancomycin	Yes	46 (0)	No	No	Yes	249
19	63	M	No	No	MRSA	Yes	Yes	Vancomycin	Yes	28 (0)	Yes	No	Relapse /yes	157
20	68	M	HT, DM, CKD, SDH	No	MRSA	Yes	No	Vancomycin	Yes	36 (0)	No	Yes	Relapse /yes	339

M, male; HT, hypertension; MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; F, female; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; DM, diabetes mellitus; ESRD, end stage renal disease; TB, Tuberculosis; ASO, atherosclerosis obliterans; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; MRCNS, methicillin resistant coagulase negative *staphylococcus*; VISA, vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*; MM, multiple myeloma; BPH, benign prostatic hyperplasia; HIVD, herniated intervertebral disc; CVD, coronary vascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CKD, chronic kidney disease; VSE, vancomycin sensitive *enterococcus (E. faecium)*; SDH, subdural haemorrhage.

였다. 구체 치료로 한정할 경우에도 76.9% (10명 중 13명)의 치료 성공률을 보였다. Linezolid를 투약하는 시점에 지속적 인 균혈증이 있던 10명 중에서 8명이 음전되었으며 음전까지의 소요시간은 중앙값 8일(3-21)이었고, 음전 이후 항생제 투약 기간의 중앙값은 46일(36-142)이었다. 치료 실패한 경우는 1개월내 재발된 3명의 환자와 linezolid를 지속적으로 투약하였으나 균혈증이 해결되지 않아 급성호흡곤란증후군으로 사망한 1명의 환자였다. 6, 7번 환자는 입원 중 사망하였으나 감염 척추염에 대한 치료로 호전되던 중에 갑자기 발생한 흡인성 폐렴으로 인하여 사망하였다.

Linezolid를 투약하던 중에 다른 항생제로 변경하여 치료를 종결한 경우는 10명이었다(Table 2). 치료 실패로 인한 변경은 없었고, 약물 이상 반응으로 인한 변경이 7명이었다. 7명 중에서 혈소판감소증으로 인한 변경이 6명이었으며 1명의 환자는 호중구감소증과 빈혈 때문에 다른 항생제로 변경하였다. 이외에 항생제의 단계적 축소를 위하여 linezolid를 중단한 경우는 3명이었다.

Linezolid를 4주 미만 투약한 환자는 총 34명이었으며 이 중 성공적으로 치료된 경우 30명으로 높은 치료 성공률을 보였으나 linezolid 투약 기간이 짧아 치료 효과 분석에서는 제외하였다. Linezolid 투약 기간이 짧았던 이유는 다른 항생제에 이어 치료 종결까지 사용하였으나 다른 항생제 사용 기간이 총 치료 기간에 포함되어 linezolid 투약 기간이 길지 않았던 경우(n = 12), linezolid의 약물 이상 반응으로 다른 항생제로 변경한 경우(n = 12), 항생제의 단계적 축소를 목적으로 다른 항생제로 변경한 경우(n = 10) 때문이었다.

총 54명의 사례 중 22명(40.7%)에서 linezolid를 사용하던 중에 약물 이상 반응이 발생하였고 이를 표 3에 제시하였다. 약물 이상 반응 중에서는 혈구감소증이 가장 빈도가 높았고 이 중 혈소판감소증이 15명(27.78%)으로 가장 빈번하였다. 심한 혈구감소증의 경우 호중구감소증 6명(11.11%), 빈혈 7명(12.96%), 혈소판감소증 11명(20.37%)이었다. 혈구감소증 발생까지의 기간은 중앙값으로 호중구감소증은 32일(16-43), 빈혈은 24.5일(15-91), 혈소판감소증은 16일(4-91)이 소요되었다. Linezolid를 중단한 후 혈구감소증이 항생제를 사용하기 이전 수준까지 회복하는 데에 소요되는 기간은 호중구감소증과 혈소판감소증은 중앙값 6일(3-7), 7일(4-9)로 비교적

Table 3. Adverse reactions of linezolid during the treatment of infectious spondylitis (n = 54)

	All events	Severe events ^a
Cytopenia		
Neutropenia	6 (11.11)	6 (11.11)
Anemia	9 (16.67)	7 (12.96)
Thrombocytopenia	15 (27.78)	11 (20.37)
Fever	1 (1.85)	
Rash	3 (5.56)	
GI disturbance	3 (5.56)	

Values are presented as number (%).

GI, gastrointestinal; NCI, National Cancer Institute.

^aSevere cytopenia was defined as Grade II or more of NCI criteria.

Table 2. Reasons for discontinuation of linezolid during the treatment of infectious spondylitis

No.	Reason for discontinuation	Duration of linezolid (days)	Subsequent antibiotic agents
2	Thrombocytopenia, GI disturbance	28	Levofloxacin, RFP
3	Neutropenia, anemia	43	Vancomycin, RFP
4	Thrombocytopenia	25	TMP-SMX, RFP
5	Thrombocytopenia	22	Levofloxacin, RFP
8	Thrombocytopenia	32	TMP-SMX, RFP
11	De-escalation	28	Vancomycin
14	Change to oral agent	40	Levofloxacin, RFP
15	Thrombocytopenia	32	Ciprofloxacin, RFP
16	De-escalation	41	Vancomycin, RFP
19	Thrombocytopenia	28	Vancomycin

No., number; GI, gastrointestinal; RFP, rifampin; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

짧았으나 빈혈은 중앙값 24.5일(15-91)로 길었다. 이외에 발열은 1명(1.85%), 발진과 오심, 구토와 같은 소화기계 약물 이상 반응은 각 3명(5.56%)에서 확인되었다.

고 찰

본 연구자들은 감염 척추염에서 linezolid 투약으로 임상적으로 77.8%, 구제 치료로 투약된 경우로 한정할 경우에는 76.9%의 높은 치료 성공률을 확인하였다. 또한 지속적인 균혈증을 보인 10명의 환자 중 8명에서 linezolid 투약 이후 균음전을 확인하여 80%의 높은 미생물학적 치료 성공률을 보였다.

Linezolid는 연부조직 감염에서 vancomycin에 비하여 치료 효과가 떨어지지 않는다고 알려져 있으며 최근에는 임상적, 미생물학적 치료 성공률이 더 높다는 연구가 보고되고 있다[5]. 그리고 linezolid는 MRSA 균혈증의 치료에서도 동등한 정도의 치료 성적을 보인다. Linezolid를 vancomycin 사용에도 불구하고 지속되는 MRSA 균혈증에서 구제 치료로 사용하였을 때에는 vancomycin에 aminoglycoside나 rifampin을 더했을 때

보다 구제 치료 성공률(88%, 0%; $p < 0.001$)이 높고, 사망률은 더 낮았다(13%, 53%; $p = 0.030$)는 보고가 있었다[6].

감염 척추염 치료에 중요한 부분인 뼈 조직에서 linezolid의 유효 농도가 충분한 정도로 존재한다는 근거가 여러 연구를 통하여 제시되고 있다. 무릎 인공관절 전치환술을 받은 환자들에게 수술 48시간 전부터 600 mg을 하루 2회 경구로 투여하고 수술 당시 뼈조직, 근육, 활막액에서 linezolid의 농도를 검사한 연구에서 뼈조직에서 일반적인 감수성을 가진 그람양성균의 MIC90 (최소 억제 농도)인 4 mg/L보다 높은 평균 8.49 ± 3.92 mg/Kg의 농도로 linezolid가 측정되었다[7]. Traummüller 등[8]의 연구에서 당뇨병 환자에게 linezolid를 600 mg 하루 2회 정주한 이후 혈청 및 중족골에서 농도를 측정하였고 평균 농도가 각각 16.6 ± 3.0 mg/L, 15.1 ± 4.1 mg/L였으며 혈청에 대한 중족골내 linezolid의 약물농도 곡선 하 면적(the area under the concentration, AUC_{0-12})의 비가 1.09 ± 0.11 으로 확인되었다. 이러한 연구들로부터 linezolid가 골수염에서 효과적으로 뼈 조직에 투과된다는 것을 알 수 있다.

Pubmed에서 “linezolid”, “spondylitis”, “osteomyelitis”의 핵심 단어를 이용하여 조회하였을 때 감염 척추염에 대하여

Table 4. Published case reports and case series on the use of linezolid for adult patients with infectious spondylitis

References	Number of patients	Age	Sex	Underlying diseases	Organism	Previous antibiotics	Linezolid duration (days)	Surgery	Cure	Follow up (days)
Aneziokoro et al. [9]	1	63	N.A.	DM, paraplegia	Culture negative	Vancomycin	99	No	Yes	1,470
Dunphy et al. [10]	1	68	M	No	MRSA	No	42	Yes	Relapse	N.A.
Fukuda et al. [11]	1	64	M	No	MRSA	Arbekacin, vancomycin	15	No	Yes	N.A.
Howden et al. [12]	1	45	M	Automobile accident, paraplegic, thoracic fusion	MRSA	Vancomycin	60	No	Yes	30
Hoyo et al. [13]	1	29	F	Vertebral fixation	MRCNS	Vancomycin	21	Yes	Yes	N.A.
Melzer et al. [14]	1	64	M	ESRD	VRE, MRSA	Vancomycin, rifampin	42	Yes	Yes	N.A.
Yunde et al. [15]	1	54	M	Renal transplant, spinal fusion	MRSA	No	28	Yes	Yes	1,095
Rao and Hamilton [16]	1	N.A.	N.A.	N.A.	MRSA	N.A.	42	N.A.	Yes	300
Rayner et al. [17]	5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Yes	N.A.

N.A., information not available; DM, diabetes mellitus; M, male; MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; F, female; MRCNS, methicillin resistant coagulase negative *staphylococcus*; ESRD, end stage renal disease; VRE, vancomycin resistant *Enterococcus*.

linezolid로 성공적인 치료가 이루어진 사례 보고는 총 8개였다(Table 4) [9-16]. 원인균은 MRSA가 6명, VRE와 MRSA의 중복감염이 1명 그리고 1명은 원인 미상이었다. 치료 시작부터 linezolid를 투약한 경우는 2예가 있었고 그 외에는 다른 항생제를 사용하던 중 linezolid로 변경하여 치료를 종결한 증례였다. Linezolid 사용 기간은 평균 43.86일(\pm 26.5)이었고 최소 15일, 최대 99일이었다.

골수염에서 linezolid의 효과에 대한 선행 연구를 살펴보면, Rayner 등[17]의 전향적 관찰 연구에서 linezolid는 전체 골수염 22명에서 81.8%의 치료 성공률을 보였고, 척추염으로 한정할 경우 5명으로 80%의 치료 성공률을 보여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. 선행 연구 및 본 연구의 결과를 종합할 때에 linezolid를 감염 척추염에서 효과적으로 사용할 수 있으며, 특히 1차 치료제인 vancomycin 치료 실패로 판단될 경우 구제치료로 투약할 수 있는 좋은 대안임을 알 수 있다.

Yunde 등[15]이 보고한 사례에서 환자는 신장이식을 받은 환자로 vancomycin 사용시 신기능 악화의 가능성이 있어 linezolid를 초기 치료로 사용하였고 신기능 악화없이 성공적으로 치료를 완료하였다. 본 연구의 4, 13번 환자의 경우에도 vancomycin 사용 중 신기능 악화로 linezolid로 변경하였고 이후 신기능 문제없이 치료를 완료할 수 있었다. 이러한 사례들로부터 신기능이 나쁘거나 신기능이 매우 중요한 환자에서는 linezolid가 효과적인 대안 항생제임을 알 수 있다. Dunpy 등[10]이 보고한 사례의 경우 감염 척추염 및 동반된 경막외 농양(epidural abscess)에 대하여 수술과 함께 초기 치료제로 linezolid를 6주간 사용하였으나 10주 후 재발이 확인되었고 이후 추가적인 수술 없이 4주간 linezolid를 추가로 투약하여 성공적으로 치료가 되었다. 이 사례에서 감염 척추염이 재발한 원인은 linezolid의 치료 효과 문제보다는 치료 기간의 문제라고 추측할 수 있다. 본 연구에서도 MRSA 균혈증이 동반되었던 19번 환자의 경우 균음전 후 vancomycin과 linezolid로 총 6주 치료하였으나(총 치료 기간 8주) 2주 후 균혈증이 재발하고 영상학적인 악화가 확인되었는데 이후 추가적인 항생제 치료 후 완치되었다. 일반적으로 감염 척추염의 경우 6주 치료가 권고되고 있으나 이러한 사례들로부터 상황에 따라 더 긴 기간의 항생제 치료가 필요할 수 있음을 알 수 있다.

본 연구에서 4, 20번 2예의 환자는 재발로 인하여 linezolid 치료 실패로 판단하였다. 이 환자들의 경우에 linezolid 투약 이후 1개월 내에 균혈증이 다시 발생하고 영상학적인 악화

도 확인되어 감염 척추염의 재발이 확인되었다. 이후 약물 치료 실패로 판단하여 수술을 진행하고 추가적인 항생제 치료로 완치되었는데, 감염 척추염에서 수술이 중요한 치료 중 하나임을 고려할 때 이 사례에서 초기에 수술이 병합되었다면 치료에 실패하지 않았을 가능성이 있다.

Linezolid의 주요 약물 이상 반응은 혈구감소증으로 골수염에 대하여 치료하였던 선행 연구에서 호중구감소증은 4.2-5%, 빈혈은 10-20.8%, 혈소판감소증은 4.2-10%에서 발생하는 것으로 보고되었다[9,16,18]. 다제내성 결핵균에서 linezolid의 사용에 대한 메타분석에서 68.4%($I^2 = 82.2\%$)의 환자가 항생제를 중단하거나 감량할 정도의 약물 부작용이 발생하였는데 빈혈(38.1%, $I^2 = 69.7\%$), 말초신경염(47.1%, $I^2 = 44.0\%$)이 가장 흔하였으며 혈소판감소증은 11.8%로 확인되었다[19]. 본 연구에서는 항생제 중단을 필요로 하는 심각한 혈구감소증은 호중구감소증 11.11%, 빈혈 12.96%, 혈소판감소증 20.37%로 기존 연구보다 혈소판감소증이 높은 비율을 보였다. 본 연구에서 linezolid 중단 이후 혈소판감소증이 약제를 사용하기 이전 수준까지 회복할 때까지의 시간은 혈소판감소증과 호중구감소증은 중앙값 6일(3-7), 7일(4-9)로 비교적 짧았으나 빈혈의 경우는 24.5일(15-91)로 회복이 느렸는데, 이는 linezolid로 인한 혈소판감소증 및 호중구감소증과 빈혈이 서로 다른 기전에 의한 것임을 시사한다. 선행 연구에서 linezolid를 장기간 투약한 환자의 골수 검사 결과에서 거핵구(megakaryocyte)의 감소는 없었으나 적혈구계(erythroid) 세포의 감소가 확인되었는데 이는 빈혈의 경우 골수억제에 의하여 발생할 수 있고 반면 혈소판감소증은 골수억제가 아닌 다른 기전에 의한 것임을 시사한다[20]. 다른 연구에서 linezolid로 인한 혈소판감소증이 발생한 환자의 골수 검사에서도 적절한 비율의 거핵구가 확인되었고, 면역글로불린 주사를 투약한 후 혈소판 수치가 증가하는 경향을 보였는데 이로부터 linezolid로 인한 혈소판감소증의 기전은 면역학적 기전일 가능성이 있음을 추론할 수 있다[21].

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 한계점이 있다. 첫 번째는 연구 대상자의 수가 적고 linezolid 단독으로 투약한 환자의 수가 적다는 점이다. 이는 국내에서 일반적으로 1차 치료제로 vancomycin을 선택하는 경우가 많고, linezolid를 초기 치료로 사용한 경우 국내에서는 보험 적용이 되지 않으며, linezolid를 장기간 사용시 약물 이상 반응 발생에 대한 우려가 있기 때문이다. 두 번째로 본 연구는 의무기록 검토를 통한 후향적 관찰 연구로 linezolid의 약물 이상 반응이 과소평가

되었을 가능성이 있다. 혈구감소증의 경우 객관적인 혈액 검사 수치를 확인하여 약물 이상 반응 여부를 확인할 수 있었으나, 오심이나 구토, 발진 등 환자의 주관적 증상이나 경미한 말초 신경염 증상의 경우 의무기록에 적혀있지 않았다면 확인할 수 없었기 때문이다.

결론적으로, 본 연구를 통하여 연구자들은 linezolid가 MRSA, MRCNS 등 beta-lactam 항생제에 내성을 보이는 그람 양성균에 의한 감염 척추염과 1예의 VISA에 의한 감염 척추염의 치료에 효과적임을 확인하였다. Linezolid는 vancomycin 등의 1차 치료제의 치료 실패가 예상되는 경우에도 구제 치료로 높은 치료 성공률을 보였다. 경구로 복용이 가능하다는 점과 간부전과 신부전 환자에서 용량 조절이 필요 없다는 장점을 고려할 때 linezolid는 추후 감염 척추염의 치료에서 유용한 선택지가 될 것이다.

요 약

목적: 감염 척추염은 장기간의 항생제 치료를 필요로 하며, 이 기간 동안의 정주 항생제의 사용은 입원으로 인한 사회적 손실과 비용을 유발한다. Linezolid는 경구 생체 이용률이 100%이며 신기능과 간기능에 따라 linezolid의 약동학이 영향받지 않는 장점이 있다. Beta-lactam 항생제에 내성을 보이는 그람양성균에 의한 감염 척추염에서 linezolid의 임상적, 미생물학적 치료 효과를 분석하였다.

방법: 2006년부터 2016년까지 서울대병원, 분당서울대병원, 보라매병원에서 감염 척추염으로 진단된 환자 중 linezolid가 4주 이상 투약된 사례에서 임상정보를 후향적으로 수집하여 분석하였다.

결과: Linezolid가 4주 이상 투약된 환자는 총 20명이었다. 가장 흔한 원인균은 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 였으며(n = 15), 다음으로 methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*가 많았다(n = 3). 20명의 환자 중 14명을 성공적으로 치료하였고 4명에서는 치료에 실패하였다. 2명의 환자는 감염 척추염이 아닌 다른 원인으로 사망하였다. Vancomycin 치료 실패 환자 13명 중 10명에서 linezolid로 치료에 성공하였다. 지속적인 균혈증을 보인 10명의 환자 중 8명에서 linezolid 투약 이후 균음전이 확인되었다. Linezolid 사용 기간의 중앙값은 40.5일(28-90)이었다. 약물 이상 반응 평가에서 항생제 중단을 고려할 만한 심한 혈구감소증은 호중구감소증 11.11%, 빈혈 12.96%, 혈소판감소증이 20.37%였다.

결론: Linezolid는 감염 척추염에서 치료제로 효과적으로 사용할 수 있으며 특히 1차 치료제의 치료 실패가 예상되는 경우 구제 치료로 사용할 경우 높은 치료 성공률을 기대할 수 있다.

중심 단어: 척추염; 리네졸리드; 메티실린 내성 황색포도알균

REFERENCES

1. Kim YI, Kim SE, Jang HC, Jung SI, Song SK, Park KH. Analysis of the clinical characteristics and prognostic factors of infectious spondylitis. *Infect Chemother* 2011;43:48-54.
2. Kim CJ, Song KH, Park WB, et al. Microbiologically and clinically diagnosed vertebral osteomyelitis: impact of prior antibiotic exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2122-2124.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. Kim HB. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Korean J Med* 2007;72: 120-130.
5. Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38:BSR20171125.
6. Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395-401.
7. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin C. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:747-750.
8. Traunmüller F, Schintler MV, Spendel S, et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:84-86.
9. Aneziokoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother* 2005;17: 643-650.
10. Dunphy L, Iyer S, Brown C. Rare cause of back pain: staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis complicated by recurrent epidural abscess and severe sepsis. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016217111.
11. Fukuda Y, Yanagihara K, Nakamura S, et al. Successful treatment with linezolid in two cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the orthopedic field. *Kansenshogaku zasshi* 2003;77:622-626.

12. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-528.
13. Hoyo I, Martínez-Pastor J, García-Ramiro S, et al. Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections. *Scand J Infect Dis* 2012;44:548-550.
14. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus bacteremias. *Clin Infect Dis* 2000;31:208-209.
15. Yunde A, Inage K, Orita S, et al. Effective treatment of post-spinal fusion methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis with linezolid in a renal-transplant patient. *BMC Res Notes* 2015;8:708.
16. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:173-179.
17. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32:8-14.
18. Vazquez JA, Arnold AC, Swanson RN, Biswas P, Bassetti M. Safety of long-term use of linezolid: results of an open-label study. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1347-1354.
19. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40:1430-1442.
20. Lawyer MC, Lawyer EZ. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;286:1973-1974.
21. Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:517-520.