

Linezolid에 의한 유산증 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

이흥주 · 최재호 · 김선용 · 정경환 · 이태원 · 임천규 · 문주영

A Case of Linezolid-Associated Lactic Acidosis

Hong Joo Lee, Jae Ho Choi, Sun Yong Kim, Kyung Hwan Chung, Tae Won Lee, Chun Gyoo Ihm, and Ju Young Moon

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Linezolid has been used for treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection, nosocomial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pneumoniae*, and complicated and uncomplicated skin and skin structure infections. Lactic acidosis is an adverse effect associated with drugs, including metformin, the nucleoside reverse-transcriptase inhibitors and, rarely, linezolid. We report a case in which severe lactic acidosis developed as an adverse effect of linezolid in a 75-year-old woman who had been on linezolid for 30 days for treatment of a wound infection caused by methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*. Discontinuation of linezolid and hemodialysis improved her lactic acidosis. (Korean J Med 2012;82:371-373)

Keywords: Linezolid; Lactic acidosis

서 론

Linezolid는 oxazolidinone계 항균제로 vancomycin에 내성이 있는 장알균(VRE), methicillin에 내성이 있는 포도알균(MRSA), 다제 약제 내성 폐렴사슬알균(MDRSP)에 의한 병원감염성 폐렴, 복잡성과 비복잡성 피부 및 피부 조직 감염, 감수성 있는 그람 양성 균주에 의한 지역사회 폐렴의 치료에 이용되며 이러한 경우 대부분이 중증감염으로 장기간 항균제치료가 필요하다[1].

Linezolid 사용 시 두통과 같은 중추신경계 부작용이나 설

사 등의 소화기계 부작용이 흔하며 2주 이상 장기간 사용 시 유산증, 골수 기능 저하, 말초 신경병증, 시신경염, 중복감염에 대한 주의를 요한다[2].

Linezolid 사용 후 발생한 유산증은 2003년 Aaron 등에 의해 처음 보고된 이래 지금까지 총 22예가 보고되었고[3] 2008년 Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network에서 조사한 바에 의하면 유병률은 약 5%로 추정된다[5]. 현재까지 국외에서 보고된 linezolid에 의한 유산증의 사례 분석에서는 고령의 환자에서 장기간 사용 시 유산증 발생 빈도가 높았다[4].

Received: 2010. 10. 20
Revised: 2010. 11. 8
Accepted: 2011. 2. 18

Correspondence to Ju Young Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
Tel: +82-2-440-8149, Fax: +82-2-440-8150, E-mail: kidmjy@hanmail.net

Linezolid의 사용 빈도가 증가함에 따라 이에 의한 유산증에 대한 보고도 국외에서는 점차 증가하는데 반해 국내에서의 보고는 단 1예에 불과하다[5]. 저자들은 4주 이상 장기간 linezolid의 사용 후 합병된 유산증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 조○○, 75세, 여자

주 소: 내원 1일 전부터 숨찬 증상

현병력: 좌측 대퇴 경부 골절로 부분 인공관절 치환술 후 창상 감염이 발생하였다. 창상 부위 미생물 배양 검사에서 Methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococci* (MRCNS)가 배양되어 vancomycin을 사용하던 중 약진(drug eruption)이 발생하여 linezolid로 변경하였다. 이후 약진은 호전되었고 창상 감염에 대한 항균제 치료로 linezolid를 30일째 지속 복용하던 중 내원 1일 전부터 갑자기 발생한 숨찬 증상으로 본원에 왔다.

과거력: 5년 전 당뇨병을 진단받고 경구 혈당 강하제로 아침 식전에 metformin 500 mg을 사용 중이었으며 심방세동에 대하여 warfarin 1.5 mg과 3개월 전부터 폐결핵에 대하여 isoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, ethambutol 1,200 mg, pyrazinamide 1,500 mg 및 pyridoxine 50 mg을 복용하고 있었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 활력 징후는 혈압 97/50 mmHg, 맥박 108회, 호흡수 20회, 체온 36.6°C였으며 급성 병색 소견을 보였다. 결막은 창백하였고 공막에 황달은 없었다. 청진 시 좌하측 폐야에서 수포음이 들렸고 불규칙한 심음이 청진되었으나 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 평평하고 부드러웠으며 정상 장음이 들렸고 간 비대 소견도 없었다.

검사 소견: 혈액 검사 소견은 혈색소 5.7 g/dL 헤마토크릿 17.2%, 백혈구 수 6,700/mm³, 혈소판 수 118,000/mm³이었으며, AST/ALT 16/11 IU/L, 알부민 3.5 g/dL, 혈중요소질소(BUN) 38 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.4 mg/dL이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 염화물 10⁵ mEq/L, Total CO₂ 5 mEq/L였고 1 L/min의 산소를 비강 캐놀라(nasal prong)로 공급하면서 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.097, PCO₂ 13.7 mmHg, PO₂ 126.0 mmHg, HCO₃ 4.2 mEq/L였다.

흉부 X-ray 검사상 전폐야에 불균일하고 경계가 명확하지 않은 침윤 소견을 보이고 있었으며 심전도상 심박수 85-105회/분에 이르는 불규칙한 심방세동 소견을 보이고 있었다.

치료 및 경과: 환자는 30일째 linezolid 600 mg를 하루 2번 복용 중이었으며 숨찬 증상, 전신 쇠약감 및 경한 오심을 호소하고 있었다. 동맥혈 가스 분석에서 음이온차 간격은 29.8로 고음이온차 대사성 산증을 보이고 있었다. 혈중 유산치가 14.4 mmol/L로 상승하여 유산증으로 진단하였고 환자 복용 중이던 약제 중 유산증의 원인이 될 수 있는 metformin, linezolid의 복용을 중단하고 입원 시 Cockcroft-Gault equation에 의한 사구체 여과율은 27.4 mL/min로 vancomycin 1 g을 48시간 마다 주사로 교체하였다. 항균제 변경 3일 후 동맥혈 가스 분석은 pH 7.55, PCO₂ 20.5 mmHg, PO₂ 139.0 mmHg, HCO₃ 17.4 mmol/L로 대사성 산증이 호전되었으며 혈중 유산치는 7.2 mmol/L로 감소되었다. 항균제 변경 5일 후 동맥혈 가스 분석은 pH 7.54, PCO₂ 22.8 mmHg, PO₂ 122.0 mmHg, HCO₃ 19.0 mmol/L, 혈중 유산치는 7.5 mmol/L로 회복 속도 저하 보이고 폐부종에 의한 숨찬 증상이 지속되어 2일간 혈액 투석 시행하였으며(Fig. 1) 이후 흉부 X-ray에서 보이던 전폐야의 침윤 소견은 호전되었고 숨찬 증상 호전되어 산소 공급도 중단하였다. 항균제 변경 12일 후 동맥혈 가스 분석은 pH 7.49, PCO₂ 35.3 mmHg, PO₂ 64 mmHg, HCO₃ 26.4 mmol/L로 호전되고, 혈중 유산치도 1.4 mmol/L로 정상 범위까지 감소하였다. 이전에 vancomycin을 사용하면서 발생하였던 약진은 관찰되지 않았고 유산증 호전 후 숨찬 증상도 없어 창상 감염의 치료를 위하여 vancomycin으로 총 항균제 사용기간 6주 사용 후 퇴원하였다.

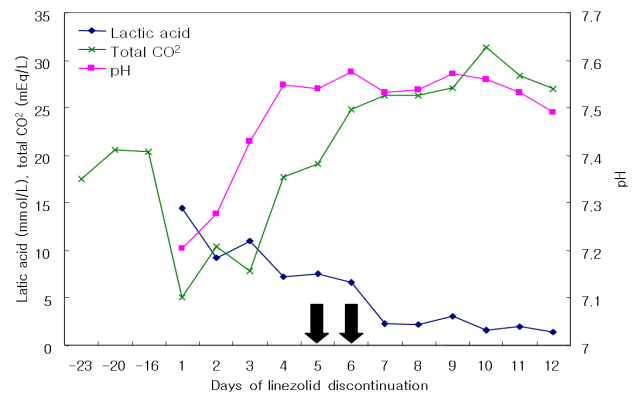


Figure 1. The pH, lactic acid, and total CO₂ levels before and after linezolid discontinuation (black arrows indicate hemodialysis).

고 찰

Vancomycin에 내성이 있는 장알균(VRE), methicillin에 내성이 있는 포도알균(MRSA), 다제 약제 내성 폐렴사슬알균(MDRSP) 등에 의한 중증감염 발생이 증가하면서 linezolid의 사용은 증가하고 있으며 경구투여 가능하다는 점에서 장기간 사용이 점차 증가할 것이다.

Linezolid에 의한 유산증은 평균 6주간 사용했을 때 나타나는 것으로 보고되고 있으며[6] linezolid 중단 후 상승되었던 유산이 정상 값으로 회복되기까지 기간은 2일에서 2주까지 다양하였고, 현재까지 보고된 증례에서는 약제 중단과 보존적 치료만으로 점차 유산증이 회복되어 모든 환자가 생존하였다[4]. 따라서 linezolid를 장기간 사용한 환자에서 원인이 불명확한 대사성 산증이 발생하였을 때는 linezolid에 의한 유산증의 가능성 고려해야 할 것이다.

Linezolid는 세균 리보솜의 50S subunit인 23S ribosomal RNA (rRNA)와 직접 결합하여 단백질합성을 억제하여 항균 작용을 하게 된다[7]. Linezolid의 독성 효과는 linezolid가 미토콘드리아에 직접 작용하여 단백질 합성을 저해함으로써 나타나게 된다[7].

보고된 증례에서 발생했던 증상으로는 복통, 구토, 설사, 의식 혼동, 호흡곤란 등이 있었으며 증상이 없이 발생한 경우도 있었다.

Linezolid에 의한 대사성 산증 발생 시 치료 방법으로는 약제 중단이 가장 중요하며 투석을 통하여 linezolid가 부분적이거나 제거될 수 있다는 보고가 있다[8]. Linezolid가 미토콘드리아에 작용한다는 것에 착안하여 티아민, 리보플라빈, L-카르니틴이나 코엔자임 Q10 (coenzyme Q10) 등의 호흡 사슬 보조인자(respiratory chain cofactor)를 사용한 증례가 있었으나 근거는 부족한 상태이다[9].

본 증례에서는 75세 여자가 30일간의 linezolid 장기사용 후 유산증이 나타났으며 약제 중단과 단기간 혈액투석을 통하여 호전되었다. 환자가 복용 중이던 약제 중 metformin과 isoniazid도 유산증을 일으킬 수 있다. Metformin과 linezolid는 미토콘드리아에 직접 작용하여 유산증이 발생하며 isoniazid는 간독성에 의하여 유산증이 발생한다. Metformin에 의한 유산증의 경우 심폐질환, 간질환 또는 신질환을 동반한 환자에서 metformin의 축적효과에 의해 나타나는 것으로 보고되고 있으며 발생 시 약제의 중단, 혈액투석 및 보존적 치료를

시행하여도 사망률이 30-35%에 달한다[10]. 본 증례의 경우 유산증 진단 즉시 유산증의 원인이 될 수 있는 metformin과 linezolid를 동시에 중단하였고, 약제 중단 3일째 유산치의 감소 및 산증의 호전을 보였고 정상 간기능을 보였던 점으로 미루어 metformin 혹은 isoniazid에 의한 유산증이라기보다는 linezolid에 의한 유산증이 발생했던 것으로 생각된다.

따라서 임상 의사는 linezolid를 장기간 치료제로 써야 하는 경우 복통, 구토, 설사, 의식 혼동, 호흡곤란 등의 증상이 발생하든지 잘 감시해야 하며 total CO₂, 동맥혈가스검사를 정기적으로 추적하여 대사성산증 발생 시 linezolid 중단을 고려해야 할 것이다.

중심 단어: 리네클리드; 유산증

REFERENCES

1. Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. *Ann Pharmacother* 2001;35:566-575.
2. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1599-1602.
3. Velez JC, Janech MG. A case of lactic acidosis induced by linezolid. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:236-242.
4. Wiener M, Guo Y, Patel G, Fries B. Lactic acidosis after treatment with linezolid. *Infection* 2007;35:278-281.
5. Chung SK, Jeon JS, Kim TH, et al. A case of lactic acidosis associated with prolonged linezolid therapy. *Korean J Nephrol* 2009;28:41-43.
6. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:1189-1197.
7. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson RP Jr, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis* 2005;40:e113-e116.
8. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:2437-2442.
9. Carson J, Cerda J, Chae JH, Hirano M, Maggiore P. Severe lactic acidosis associated with linezolid use in a patient with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. *Pharmacotherapy* 2007;27:771-774.
10. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:R149.