

Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) 약물치료방법

김 묘 경

Fairview-University Medical Center, 약제부
(구 미네소타대학병원)

Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Treatment Options

Myo Kyoung Kim

Fairview-University Medical Center, Pharmaceutical Services
(Formerly, University of Minnesota Hospital and Clinics)

Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) have recently emerged in Korean hospitals, as well as in those of other countries. VRE have been partially attributed to the overuse and misuse of vancomycin. The mechanisms of VRE resistance are related to VanA, VanB, and VanC. Both VanA and VanB produce abnormal ligase enzymes to form D-ala-D-lactate termini in *E. faecium* and *E. faecalis*, instead of D-ala-D-ala termini. Meanwhile, Van C produces D-ser-D-ala termini in *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*. These abnormal termini have a low affinity to vancomycin. As a result, VRE avoid the activity of vancomycin by these mechanisms. Unfortunately, there is no approved therapy for the treatment of VRE. Thus, available but uncommonly prescribed antibiotics (due to their toxicity or unproven efficacy) may become possible options. They include chloramphenicol, novobiocin, fosfomycin, and bacitracin. The combination therapy of available agents may also be the other options. They include high doses of a penicillin- or ampicillin-aminoglycoside combination, high doses of an ampicillin/sulbactam and aminoglycosides combination, an ampicillin and vancomycin combination, and a ciprofloxacin, aminoglycosides, and rifampin combination. With respect to the near future, many types of investigational agents will most likely expand their treatment options for VRE. Teicoplanin, a glycopeptide, can be used for VanB- and VanC-related VRE. LY333328, a new generation of glycopeptide, is effective in treating VanA as well as VanB and VanC. RP59500 (quinupristin/dalfopristin), a streptogramin, is effective in treating vancomycin-resistant *E. faecium*. New generation quinolones (especially clinafloxacin) are potential options for the treatment of VRE, even though they cannot work as effectively against VRE as they can against *Staphylococci*. Both glycylicyclines (a new generation of tetracyclines) and ketolides (a new generation of macrolides) show good activity against *Enterococci*, regardless of vancomycin susceptibility. Oxazolidinones (i. e. eperezolid and linezolid) and everminomicins (i. e. SCH27899) are new groups of antibiotics, which also demonstrate good activity against VRE. It is imperative that clinical pharmacists take the responsibility of investigating new treatment options for VRE in order to combat this growing problem throughout the world. (Kor. J. Clin. Pharm. 1999; 9(1): 1-14)

□ Keywords - Vancomycin, Resistance, Enterococcus, Chloramphenicol, Novobiocin, Fosfomycin, Bacitracin, Combination therapy, Teicoplanin, LY333328, Streptogramins, RP59500, Clinafloxacin, Trovafloxacin, Glycylicyclines, CL-329998, CL-331002, Ketolides, RU-64004, Oxazolidinones, Eperezolid, Linezolid, Everminomicins, SCH27899

교신저자: 김 묘 경

420 Delaware Street SE, Box 611,
Minneapolis, MN, 55455, USA
TEL. 001-1-651-489-4311
전자메일: kimmyo@hanmail.net

*Enterococcus*는 통성 혐기성 그람 양성 구균으로 주로 인간이나 동물의 장관 내에서 서식한다. 면역기능이 감소된 환자의 수가 증가함에 따라 *Enterococcus*에 의한 감염 발생빈도가 크게 증가하여 그람양성균

중에서 포도상구균 다음으로 가장 빈번하게 병원성 균혈증(nosocomial bacteremia)을 일으키고 심내막염의 원인균중 하나이며, 드물게 복강내감염(intra-abdominal infections)이나 요로 감염을 유발하고 당뇨 병환자에 있어서 골수염을 초래하기도 한다.¹⁾ *E. faecalis*나 *E. faecium*이 일반적으로 볼 수 있는 균주지만 드물게 *E. durans*, *E. avium*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*도 나타난다.²⁾ 보통, 한국과 미국의 경우 *E. faecalis*가 *E. faecium*보다 빈번하게 나타나지만 일본이나 인도의 경우 *E. faecium*이 더 자주 출현한다.^{2,3)}

Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)가 1986년 처음으로 미국에서 보고된 이후, 발생건수는 급격히 증가하여 이미 많은 미국 병원에서 자주 보고되고 있다. 한국의 경우, 1992년 처음으로 VRE가 보고된 후⁴⁾ 몇 개의 대학병원을 중심으로 한 연구가 있었는데,^{4,24,3)} 그 중에서 1996년에 발표된 삼성의료원의 연구에 의하면⁴⁴⁾ 8.1%의 *Enterococci*가 VRE였으며 다른 나라의 예를 고려하여 볼 때 국내 VRE의 발생건수도 급격히 증가할 것으로 보인다. 최근, 일본이나^{5,6)} 미국에서^{7,8)} 발표되기 시작한 vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (VISA: vancomycin의 MIC가 8-16 µg/ml인 *St. aureus*)는 감염질환학회의 큰 관심과 우려를 일으키고 있다.^{9,10)} Vancomycin에 대한 그람양성균의 저항성문제가 큰 관심이 되는 이유는 항생제를 무기로 한 그람양성균과 인간과의 전쟁에서 최근까지 vancomycin은 우리의 마지막 무기이기 때문이다. 처음 penicillin이 출현했을 때 놀랄만한 감수성을 보였던 포도상구균이 beta-lactamase를 통해 penicillin계 항생제에 저항하게 되었으며 이러한 저항기전을 피하기 위해 개발된 methicillin 세대의 beta-lactam계 항생제들에 대항하여 이들 균주는 penicillin-binding protein (PBP)을 수정시켜, 또 다시 methicillin 세대의 항생제에 저항할 수 있는 이른바 methicillin-resistant *St. aureus* (MRSA: methicillin의 MIC가 16 µg/ml이상인 *St. aureus*)가 출현했다. 이들 MRSA의 치료를 위해 개발된 전혀 다른 기전의 glycopeptide항생제 계열의 하나인 vancomycin은 MRSA에 의한 감염으로부터 많은 환자들을 구해 내었지만 더 발전된 세대의 항생제가 우리의 약국 조제실에 없는 이 시점에서 VISA의 출현은 진정한 vancomycin-resistant *St. aureus* (VRSA)의 출현에 대한 우려를 증가시키고 있다.¹⁰⁾ 한편, *Enterococcus*도 비슷한 역사를 가지는데 penicillin과 ampicillin세대의 항생제에 저항을 나

타내던 균주들은 vancomycin에 의해 치료되었으나 vancomycin의 과용과 남용은 VRE의 출현을 증가시켰고 물지각한 다른 광범위 항생제의 남용도 VRE의 출현의 위험인자(risk factor)로 작용해 VRE의 출현을 증가시키는 한편 multi-drug resistant *Enterococci*의 출현을 증가시켰다.^{11,12)}

여기서 우리가 주목해야 할 것은 vancomycin의 적절한 사용을 위한 항생제 처방의 임상약사 개입과 VRE에 감염된 환자를 위한 의사의 약물치료 의뢰시 적절한 약물정보를 제공해야 할 임상약사의 중요성이다. 또한, VRE나 VRSA에 감수성이 있는 항생제의 개발이나 수입을 책임져야 할 연구소나 제약회사의 연구약사의 중요성이다. 이 글에서는 VRE치료를 위한 약물정보와 그것의 이해를 위한 배경을 설명하고자 한다.

VRE의 배경설명

Vancomycin의 사용실태

MRSA의 출현증가로 vancomycin의 사용은 급격히 증가해서 1997년에 Eli Lilly제약회사는 미국에서만 약 10억 달러, 세계적으로는 약 25억 달러의 판매량을 기록했다. 1997년 American Society of Health-System Pharmacists의 midyear conference에서 발표된 자료에 따르면 각 국가의 일인당 1년간 vancomycin 치료일수는 미국이 0.04일로 제일 많으나, 한국은 0.005일로 뉴질랜드의 0.004일이나 폴란드의 0.002일에 비해 높은 편이다. 이렇게 급격히 증가된 vancomycin의 사용량과 관련한 VRE의 발생수는 거의 정비례에 가깝게 증가하였다.²⁾ 문제의 심각성을 자각한 미국의 감염질환 관리기관인 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)은 1995년에 vancomycin의 적절한 사용을 위한 지침서(guidelines)를 발표하였는데, 다음의 5가지로 요약할 수 있다:¹³⁾

- Beta-lactam에 내성을 가지는 그람양성균에 의한 중증감염
- Beta-lactam에 중증알러지가 있는 환자에서의 그람양성균에 의한 감염
- Metronidazole로 치료가 되지 않는 위막성 대장염 및 중증 위막성 대장염
- American Heart Association에서 추천한 특정 환자에서의 세균성 심내막염의 예방
- MRSA/MRSE의 출현빈도가 높은 병원에서의 인공

삼입물 이식수술 과정시 감염예방

한편, CDC는 다음과 같은 경우에 vancomycin의 사용을 금하고 있다:¹³⁾

- 일반적인 수술에서의 감염예방
- MRSA/MRSE의 출현빈도가 높은 병원에서 환자가 그람양성균에 의해 감염되었다는 확실한 근거가 있을 경우를 제외한 때에 발열성 호중성구 감소증 환자(febrile neutropenic patient)에 사용되는 경험적인 항생요법(empiric antimicrobial therapy)
- 코아귤라제 음성 포도상구균(coagulase-negative *Staphylococcus*)이 한 개의 혈액 배양에서 검출되었지만 같은 시간대에 채취한 다른 혈액 배양에는 음성이거나 이 외에도 다른 상황판단에 의해 혈액 배양의 양성반응이 오염에 의한 것일 가능성을 배제할 수 없을 경우에 한 개의 혈액 배양에 양성을 보인 코아귤라제 음성 포도상구균을 치료하기 위해 사용하는 경우
- Beta-lactam계 항생제에 내성을 가지는 그람양성균이 미생물 배양을 통해 검출되지 않은 환자에게 의심되는 감염의 치료에 사용되는 경험적 항생요법
- 내재 중추 혹은 말초 혈관내 카테터(indwelling central or peripheral intravascular catheter)를 착용하는 환자, 또는 혈관이식을 받은 환자에게 우려되는 감염이나 집락화(colonization)의 전신예방이나 국소예방
- 소화관의 선택적 오염제거(selective decontamination)
- MRSA 집락화의 제거
- 위막성 대장염의 일차선택
- 미숙 신생아의 일상적 감염예방
- 영구적으로 혈액투석이나, 복막투석을 해야하는 통원환자의 일상적 감염예방

이 지침서의 발표 후 1995년에 보고된 연구에 의하면 135건의 vancomycin 처방 중 83건인 61%가 오용되고 있는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 그 후 1997년에 보고된 좀더 광범위한 연구에 따르면, 131개의 병원에서 처방된 vancomycin에 대한 7147건의 처방중 63%가 오용되고 있는 것으로 나타났다.¹⁵⁾ 이러한 vancomycin의 광범위 오용의 원인으로는 vancomycin을 그람양성균의 만병통치약으로 오인하고 있는 의사의 처방관습과 항생제 감수성 검사의 결과를 얻을 때까지 필요한 vancomycin 처방의 필연성 문제로 요약된다. 여기서 꼭 주목하고 넘어가야 할 문제는 vancomycin은 beta-

lactam계 항생제의 저항균을 치료하는 것은 사실이지만 beta-lactam계에 대한 감수성 균주에 대한 항생효과는 beta-lactam보다 열등하다는 것이다.¹⁰⁾ Karchmar의 보고에 따르면 *St. aureus*에 의한 심내막염의 치료시 methicillin세대의 항생제인 nafcillin이 vancomycin보다 훨씬 우수한 치료율을 보였다.¹⁶⁻¹⁾ 최근에는 penicillin에 감수성을 보이는 *St. aureus*의 수가 비록 적기는 하나, 일단 감수성이 있기만 하면 vancomycin보다 훨씬 우수한 치료율을 보인다. *Enterococcus*에 대한 이와 같은 유의적인 비교연구 결과는 현재까지 보고되지 않았으나 전문인들은 *St. aureus*에서의 결과와 별로 다르지 않을 것으로 예측하고 있고 임상경험에 의해 이를 증명하고 있다.¹⁰⁾ 그러나 1997년 Fairview-University Medical Center, Minnesota, USA의 연말 결산 자료에 의하면 MRSA의 발생률이 18%이며 ampicillin-resistant *Enterococci* (ARE)의 발생률이 19%라는 것과 국내의 경우에 항생제 감수성 최근보고는 발표된 것이 없지만 1993년 경희의료원에서의 MRSA의 발생률이 67.8%인 것을 고려하여 보면,¹⁶⁻²⁾ 감수성 검사결과가 나오기전 그람양성균 감염이 의심되는 입원환자의 vancomycin 처방은 불가피하나 감수성결과가 회수됐을 때 감수성 균주에 대한 beta-lactam계 항생제 사용의 적극적인 추천은 임상약사의 중요한 업무로 부각되고 있다.

Vancomycin-susceptible *Enterococci* (VSE)의 치료방법

VRE의 치료에 대한 이해를 돕기 위해, 먼저 *Enterococcus* 감염에 대해 임상상 관용적으로 쓰이고 있는 치료방법을 이해하는 것이 필요하다. 현재 시판되는 모든 항생제는 *Enterococcus*에 대해 정균작용(bacteriostatic activity)을 가지므로 효과적인 살균작용(bactericidal activity)을 가지기 위해 세포벽 합성을 억제하는 beta-lactam이나 glycopeptides 계열의 항생제와 단백질합성을 억제하는 aminoglycosides 계열의 항생제를 복합처방으로 사용하고 있다.¹⁾

세포벽 합성억제제 중 가장 일반적으로 사용되는 항생제는 penicillinG, ampicillin, 또는 vancomycin이다. 배양균의 항생제 감수성 시험결과에 따라 모든 것에 감수성이 있을 경우, penicillinG를 선택하는 것이 현명하나 penicillinG에 감수성을 가지는 *Enterococcus*의 경우가 8.8%(1993년)로 적으므로,¹⁶⁻²⁾ 대개는 ampicillin을 사용한다. *Enterococcus*에 대한 penicillin 계열의 내성은 대부분의 경우에 항생제와 PBP4나 PBP

5의 친화성 감소 때문에 일어나지만, 경우에 따라서 *beta-lactamase*의 생성에 의해 내성을 나타내는 경우도 있다. *Beta-lactamase*에 의한 내성이 나타날 경우, ampicillin-sulbactam이나 piperacillin-tazobactam과 같이 penicillin계열의 한 항생제와 *beta-lactamase* 억제제의 복합항생제로 치료할 수 있다. 모든 penicillin계열의 항생제에 내성을 나타낼 경우에는 불가피하게 vancomycin을 사용하여야 한다. 이들 세포벽 합성 억제제들은 대부분의 그람양성균에서는 살균작용을 나타내나 *Enterococcus*에서는 정균작용을 가진다. 그러나, 세포벽 합성 억제제와 함께 단백합성을 억제하는 aminoglycosides를 복합투여하면 상승작용으로 인하여 *Enterococcus*에 대해 살균작용을 나타내게 된다.¹⁰⁾

*Enterococcus*의 치료에 사용되는 aminoglycosides의 혈중농도는 그람음성균의 치료와는 달리 *beta-lactam*이나 glycopeptide계열의 항생제에 대한 상승효과를 위한 것이므로 그람음성균의 치료시보다 낮은 혈중농도를 유지해야 하는데, gentamicin의 경우 3-5 µg/ml의 최고 혈중농도(Cpmax)나 streptomycin의 경우 15-30 µg/ml의 최고 혈중농도(Cpmax)를 유지시킨다.¹⁾ 그러나, 고농도의 aminoglycosides에도 저항을 나타내는 이른바, high-level aminoglycosides-resistant *Enterococcus* (HLAR)의 출현으로 말미암아 *Enterococcus*의 치료에 새로운 시도가 필요하게 되었다.¹⁷⁻²⁰⁾ HLAR의 정의는 일반적으로 gentamicin에 저항을 나타내는 high-level gentamicin-resistant *Enterococcus* (HLGR)의 경우 MIC가 500이상인 *Enterococcus*를 말하며, high-level streptomycin-resistant *Enterococcus* (HLSR)의 경우 MIC가 2000이상인 *Enterococcus*를 말한다.^{21,22)} HLGR의 경우는 일반적으로 6'-aminoglycoside acetyltransferase-2'-aminoglycoside phosphotransferase와 같은 aminoglycosides에 대한 비활성효소의 작용 때문에 아세틸화나 인산화에 의해 기인되는 것에 비해, HLSR은 주로 6-aminoglycoside adenyltransferase와 같은 효소의 작용에 기인한 아데닐화를 통해 내성을 나타내거나, ribosome의 구조를 변형시키는 기전에 의해 내성을 나타내므로 gentamicin과 streptomycin의 교차내성은 약 20%에 불과하다.^{10,23,24)} 그러므로, gentamicin과 streptomycin 모두에 대하여 항생제 감수성 시험을 하여야 하며 배양균에 대한 감수성 시험결과에 의해 내성여부를 결정하여야 한다. 모든 aminoglycosides에 내성을 나타내는 진정한 의미의 HLAR의 경우, aminoglycoside계열의 항생제 대신에 quinolone계열의 항생제를 이용하는 경우도 있는데,

시험관상의 연구결과에 따르면 trovafloxacin^([®])이 ciprofloxacin보다 효과적으로 *Enterococcus*를 처치한다.²⁵⁾ 그러나 이들 복합처방은 *Enterococcus*의 아종에 따라 상가작용이나 길항작용을 가지며, 또한 quinolone계열의 *Enterococcus*에 대한 높은 MIC와 빈번한 내성출현의 가능성 때문에 적극 권장할 복합처방은 되지 못한다.^{21,26)} 그 외에 실험적으로, vancomycin과 ampicillin의 복합사용, teicoplanin과 meropenem의 복합사용, vancomycin과 ampicillin과 imipenem(또는 meropenem)의 복합처방, ceftriaxone과 vancomycin과 gentamicin과의 복합처방과 같은 여러처방등이 중증의 감염에 대해 드물게 사용되나,^{22,27)} 이들을 사용할 경우 복합처방에 의한 항균력 상승효과시험을 거친 후 환자 개개인의 균주에 있어서 효과가 보장될 경우에만 사용하여야 한다.²⁸⁾

대부분의 HLAR에 있어서 이들 균주가 세포벽 합성 억제제들에게 감수성이 있을 때, 복합처방을 사용하지 않고 ampicillin이나 vancomycin과 같은 세포벽 합성 억제제를 단일처방으로 사용한다. 많은 수의 감염질환 전문인들은 임상적 적용에 있어서 살균작용과 정균작용의 구별에 회의를 가진다. 살균작용의 정의에 의해 한 항생제가 살균작용을 가지려면 colony의 99.9%를 감소시켜야 하는데, 99.8%의 colony를 감소시키는 항생제는 정균작용을 가지는 것으로 해석된다. 이런 0.01%의 숫자장난이 임상적으로 별 의미가 없다는 것이 살균작용과 정균작용의 구분에 대한 임상인의 회의론이다. 이런 숫자나 통계에 매여있기 보다는, 항생제 사용에 따른 환자 개개인의 임상상태와 미생물 배양실험에 따라 일단, ampicillin이나 vancomycin의 단일처방을 사용하여 보고 항생제 사용 후에도 환자의 감염증상이 악화되고 상태가 심각하여서 HLAR에서의 효과가 정확히 입증되지 않은 복합처방의 이익(benefit)이 위험(risk)을 초과한다고 판단되는 경우에만 위에서 언급한 복합처방을 실험실상에서 항균력 상승효과 시험을 거쳐 상승작용이 입증된 후에 사용하여야 한다. Aminoglycosides의 사용은 세포벽 합성 억제제의 효과를 상승시키는 것이 목적이므로, HLAR보다는 세포벽 합성 억제제의 최후 선택인 vancomycin에 내성을 나타내는 VRE가 임상인들의 우려를 더 끈다.¹⁰⁾ 또 최근에 나타나는 대부분의 VRE는 aminoglycoside를 포함하여 현재 시판중인 모든 항생제에 내성을 나타내는 multi-resistant *Enterococci*이므로 VRE 치료방법의 연구가 HLAR의 치료방법에 대한 연구보다 최근 몇 년 동안 더 활발히 진행되어 오

Table 1. Classification of glycopeptide resistance

	Van A	Van B	Van C
Vancomycin	High-level Resistant (MIC>64 µg/ml)	Moderate-level resistant (32<MIC<64 µg/ml)	Low-level resistant (4<MIC<32 µg/ml)
Teicoplanin	Resistant(MIC>16 µg/ml)	Sensitive	Sensitive
Plasmid/Chroms	Plasmid/transposon(<i>Tn</i> 1546)	Chromosome	Chromosome
Inducible	Yes	Yes	No
Species	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> (VanC-1) <i>E. casseliflavus</i> (VanC-2)

고 임상인의 관심을 끌어 왔다.²⁾

VRE의 내성기전

*Enterococcus*의 glycopeptides계 항생제에 대한 내성기전은 일반적으로 VanA (혹은 classA), VanB (혹은 classB), VanC (혹은 classC)로 구분된다(표 1). 병원성을 나타내는 균주에서 일반적으로 나타나는 내성은 VanA 때문이다. 이들 모두가 vancomycin에 대한 증가된 MIC를 나타내지만 VanB는 중간정도 증가된, VanC는 약간 증가된 MIC를 요구하는 데 비해 VanA는 MIC가 64 µg/ml를 초과하는 고단계의 내성을 나타낸다. Vancomycin뒤에 개발된 teicoplanin^(*)은 VanB와 VanC의 내성균주에는 감수성이 있으나 VanA의 내성균주에서는 내성을 보인다.^{29,30)} 그러나 최근 개발중인 새세대 glycopeptides인 LY333328^(*)의 경우, VanA에서도 감수성을 보인다. 출현빈도수나 고단계 내성(high-level resistance)의 문제 외에도 VanA와 관련된 우려는 plasmid나 transposon에 의해 매개된다는 사실이다.^{30,31)} 다시 말해 VanA는 plasmid나 transposon의 이동에 의해 *Enterococci*에서 포도상구균으로 전위될 수 있다는 것이고 실험실에서 이미 이 유전자의 전위에 성공하였다.³²⁾ 만약 실험실상에서 성공했다면 실제 상황에서의 이러한 전위는 시간상의 문제에 불과할 것이다. 다행히 현재까지의 VISA의 기전은 이들 VanA, VanB, VanC의 어떤 것과도 관련이 없는 *Mu-50*이라고 불리는 기전에 의한 것이었지만^{5,6)} 진정한 VRSA의 출현은 *Enterococcus*에서 전위된 vanA gene과 연관되어 출현할 가능성을 배제할 수 없다.

내성기전을 조금 더 잘 이해하기 위해 vancomycin의 작용기전을 설명하면, 일반적인 상황에서는 *Enterococcus*에서의 peptidoglycan의 합성시 D-alanine의 두 분자가 ligase에 의해 D-ala-D-ala를 형성하고, 이것은 UDP-N-acetylmuramyl-tripeptide와 결합하여 UDP-

N-acetylmuramyl-pentapeptide를 형성한다. 이 pentapeptide가 신생의 peptidoglycan으로 포함(transglycosylation)되려고 할 때, 교차다리(cross-bridges)를 형성(transpeptidation)하게되고 이 과정에 의해 강력한 peptidoglycan층을 이루게 된다. 그러나 vancomycin의 존재시 vancomycin은 이 D-ala-D-ala 말단과 결합하여 이러한 교차결합(cross-linking)을 억제한다. 한편, VRE는 vanA gene이나 vanB gene에 의한 특이한 ligase (VanA 혹은 VanB)를 형성함에 의해 D-ala-D-ala의 말단대신 D-ala-D-lactate의 말단을 가진 특이한 pentapeptide를 생성하여 vancomycin과의 결합을 회피하게 된다.³³⁾ VanC는 VanA나 VanB와 비슷한 기전을 가지나 D-ser-D-ala를 D-ala-D-lactate대신 형성한다.³⁴⁾ 최근 연구에 따르면 이들 VanA, VanB, VanC의 구분으로 설명되어지지 않는 예외가 나타나고 있으며, VanD의 출현까지도 제시되고 있다.³⁰⁾

그러나, 학술적 연구가 아닌 임상적 관점에서 볼 때 일반 병원에서의 VanA, VanB, VanC의 구별은 가능하지 않으며 큰 의의도 없다. 병원성을 나타내는 균주의 거의 대부분은 VanA에 기인한 것이며, 드물게 VanB나 VanC에 의한 감염이 발생되어도 이들은 고용량의 vancomycin으로 치료가 가능하기 때문에 미생물 실험결과 고용량의 vancomycin에도 내성을 나타내는 경우 VanA에 의한 내성으로 간주하여 치료하는 것이 일반적인 경향이다.²⁾ 이것이 VRE 치료를 위한 모든 개발의약품이 VanA를 치료하는 것을 겨냥하고 있는 이유이다. 임상약사들의 VRE 치료를 위한 약물정보 문헌해독시 VanA의 치료여부를 더 주의해서 보아야 하는 것도 이와 같은 이유에서이다.

현재의 시판약품을 이용한 VRE의 치료방법

VRE에 대한 인정된 치료방법은 없다. 현재로서는

부작용 때문에 사용이 중단되어 있었던 chloramphenicol과 같은 약물사용의 재검토나 여러 종류의 복합처방(combination therapy)을 이용하고 있다.²⁾ 그러나 이들의 사용을 뒷받침할 수 있도록 유의적이며 일관성을 가지는 연구자료는 없는데, 그 이유는 두 가지로 요약된다. 첫째는 사망률의 감소가 VRE 치료에 대한 성공이라고만 해석될 수 없기 때문인데, 이는 Gullberg와 그의 동료들이 제시했듯이 enterococcal bacteremia는 죽음의 직접적인 원인으로 해석되기 보다는 다른 중질환의 표적으로 보아야 하기 때문이다.³⁵⁾ 다시 말해 VRE의 감염은 높은 사망률을 가지는 다른 질환에 의한 중환자실 장기체류나 여러 종류의 약물사용에 의해 이차적으로 따르는 현상임으로 VRE 치료 중 사망률의 측정은 약효와 직접 연관시킬 수 없기 때문이다. 또 다른 이유는 이미 심각한 부작용이 알려져 있는 약물의 사용을 의사나 환자 모두가 꺼려하기 때문이다.

Teicoplanin

Teicoplanin은 기본적으로 vancomycin과 기전 및 스펙트럼이 비슷한 glycopeptides계열의 항생제이다.³⁶⁾ 위에서 기술한 것처럼 VanB나 VanC와 관련된 VRE에서는 감수성이 있으나 제일 발생률이 높고 문제가 되는 VanA의 VRE에서는 효과가 없다. 그러므로, teicoplanin은 VRE치료에 효과적인 치료제는 되지 못한다. 오히려, VanB나 VanC와 관련된 VRE의 향상된 감수성이라는 장점보다는 vancomycin에 비해 teicoplanin이 가지는 향상된 약물 내약성이 임상인의 관심을 더 끌게 만들었다.²⁾ Vancomycin과의 두드러지는 차이는 red man syndrome이나 신장독성, 이독성과 같은 부작용의 개선이며³⁷⁾ 이러한 개선점 때문에 vancomycin과는 달리 혈중 약물농도를 정기적으로 측정할 필요가 없어졌다.³⁸⁾ 또한, teicoplanin (약 85-95시간)은 vancomycin (약 5-15시간)보다도 반감기(terminal half-life)가 훨씬 길어 하루 한 번의 투여간격이 가능하다. Teicoplanin의 생체내이용률이 매우 낮아서 경구투여에 의한 전신치료가 불가능한 것은 vancomycin과 같으나 vancomycin과는 달리 정맥주사 이외에도 근육주사로 투여할 수 있는 장점이 있다.³⁶⁾

Chloramphenicol

재생불량성 빈혈이나 gray baby syndrome 등의 부작용으로 인해, 한때 약국에서 그 자리를 잃었던 chloramphenicol은 광역스펙트럼, 특이한 작용기전, 높은 뇌투과성으로 인해 multidrug-resistant 그람양성균에

의한 감염질환과 세균성뇌염에 대한 2차선택으로서 임상인들의 관심을 다시 모으고 있다.³⁹⁾ Chloramphenicol은 vancomycin에 대한 교차내성이 매우 적어⁴⁰⁾ *Enterococcus*에 대한 일상적인 항생제 감수성 시험의 한 약물로 들어갈 만큼, 현재로서는 VRE의 소위 "일차선택"이라고 여기어 지고 있으나, 사실상 처방자는 널리 알려진 부작용 때문에 처방을 꺼려하는 실정이다. 일단 처방되었을 때 혈중농도의 측정과 부작용의 발견을 위한 신중한 모니터링이 필요하다. 비록 재생불량성 빈혈은 특발성(idiosyncrasy)이지만 더 자주 나타나는 골수억제의 부작용은 혈중농도와 연관이 깊으므로 혈중농도의 측정에 의해 Cpmax는 15-25 µg/ml로 Cpmín은 5-15 µg/ml정도가 되도록 약용량을 엄밀히 조절하여야 하는데 이러한 약물동력학 모니터링이 되어질 때까지는 정상적인 신장기능과 간장기능을 보유한 성인의 경우, 약 50 mg/kg/day, q6-8 hr로 처방된다.^{39,41)} 골수억제 부작용의 감지를 위한 주기적인 CBC의 측정과, 약 90%정도가 간으로 대사되기 때문에 주기적인 간기능검사가 필요하다.³⁹⁾ *Enterococcus*에 의한 병원성 균혈증을 가지는 16명을 대상으로한 Pennsylvania대학병원의 연구에 의하면 임상소견상 57%가 개선을 보였고 미생물 실험상 73%가 약물치료 후 혈액배양이 음성이 되었다.⁴²⁾ Messick의 연구에 따르면 *Enterococcus*의 치료에 상용되는 vancomycin, ampicillin이나 RP5950^(*☆)과 chloramphenicol과의 약물상호작용으로서 특별한 상승작용이나 길항작용은 나타나지 않고, 첨가작용을 나타냈다.⁴³⁾

Novobiocin

1950년대 후반에 경구용제제와 주사제로 개발되었던 novobiocin은 streptomyces계열의 항생제로 10%의 발생률이 넘는 과민반응(hypersensitivity reactions)이나 간장장애, 혈액이상(blood dyscrasia) 등의 부작용과 치료 중 일어나는 내성균의 높은 발생률 때문에^{44,45)} 동시대에 개발되었던 penicillinase resistant penicillin 계열의 약물에 밀려 한때 개발이 중단되었던 약물이었으나 multidrug-resistant 그람양성균의 출현으로 다시 부각되기 시작했다.⁴⁶⁾ Johns의 연구에 따르면 novobiocin은 포도상구균을 매우 효과적으로 억제하며(MIC₉₀=0.25 µg/ml) *Enterococci*에도 intermediate inhibition(4 ≤ MIC₉₀ ≤ 16 µg/ml)을 보인다.⁴⁷⁾ French의 연구에 의하면 *E. faecium*에서의 MIC₉₀은 VanA에서는 1.0 µg/ml이며 VanB는 0.5 µg/ml를 나타낸다. *E. faecalis*의 MIC₉₀은 *E. faecium*보다 높은 16 µg/ml이나 다

른 선택방법이 없을 때 고려해 볼만하다.⁴⁸⁾ Novobiocin의 작용기전은 fluoroquinolone (FQ)처럼 세균의 DNA topoisomerase (gyrase)를 억제하며 이러한 기전으로 인해 FQ과의 복합사용시 첨가작용을 나타내어서 novobiocin 단독사용 시에는 정균작용만을 보이거나 복합사용시 살균작용을 나타내어 이들 복합사용은 더 연구해 볼 가치가 있다.⁴⁸⁾ Novobiocin은 일반적으로 rifampin과 함께 처방되고 드물게 doxycycline과 함께 복합 처방되나⁴⁹⁾ 이 두 복합처방은 시험관연구에서 길항작용을 나타내었다.⁴⁸⁾ Maryland 대학의 임상실험에 의하면 *Staphylococci*의 심각한 침입성 감염(serious invasive infections)을 대상으로한 novobiocin의 사용은 효과적이었을 뿐 아니라 처음에 기대했던 부작용보다 훨씬 안전했다.⁵⁰⁾ 그러나, FDA는 오직 다른 약물선택이 없는 경우에 중증의 포도상구균의 감염질환을 위한 처방만을 허가하고 있고 Montecalvo의 *Enterococcus*에 대한 소규모 임상 연구결과에 따르면 심각한 부작용으로 대부분의 환자에서 약물사용을 중단하였고 *Enterococcus*의 항생작용이 효과적이지도 않았으므로⁵¹⁾ novobiocin의 선택시 신중한 고려가 필요하다.

Fosfomycin

Fosfomycin은 대부분의 비뇨기감염에 대해 광역스펙트럼을 가지는 phosphonic acid derivative이다. *Enterococcus*에 대한 MIC₉₀은 약 64 µg/ml 정도이다. 이 약물은 *pyruvyl transferase* inhibitor로 작용해서 peptidoglycan 합성의 제일 처음 단계를 억제한다. 균내 약물 uptake의 감소나 *pyruvyl transferase*의 변형에 의해 내성을 나타내기는 하나 내성발생은 매우 낮으며 독특한 작용방식으로 인해 다른 항생제와의 교차내성은 이론상 매우 적다. 경증의 설사가 가장 빈번히 일어나는 부작용이며 두통이나 질염등의 미비한 부작용만을 나타내어 약물내약성이 매우 높다.⁵²⁾ 또한 291명의 임산부를 상대로한 연구에서 기형아 출산은 한 건도 발생하지 않았다.⁵³⁾ 생체내이용률은 결합한 이온에 따라 크게 달라지나 주로 사용되는 fosfomycin tromethamine은 약 50%로서 경구투여가 가능하며 긴 반감기로 인해 하루 한 번 복용의 투여간격이 가능하다.⁵⁴⁾ 이러한 장점들 때문에 fosfomycin은 비교적 높은 MIC임에도 불구하고 하나의 약물선택으로 자리매김 할 수 있다. Fosfomycin은 미국에서는 승인되지 않고 주로 일본에서 사용되고 있다.

Bacitracin

Bacitracin은 봉소염(cellulitis)에서 검출된 VRE의 치료에 주로 외용으로 사용되지만 그것에 대한 효과는 연구된 바 없다. *VRE faecium*에 감염된 8명의 환자를 대상으로한 연구에서 bacitracin (1 course: 25,000U, bid × 10일)을 경구적으로 투여했을 때, 8명 중 5명은 1 course후 멸균을 보였고 1명은 2 course 후에 멸균을 보였다. 이 연구에서 내약성은 좋았다.⁵⁵⁾ O'Donovan의 소규모실험에서도 경구투여된 bacitracin치료(25,000U, qid × 10일)는 75%의 멸균율(sterilization)을 보였다. Bacitracin의 사용도 다른 선택이 없을 때 고려해 볼만하다.⁵⁶⁾

복합처방(combination therapy)

VRE치료를 위해 시판되고 있는 여러 약물이 복합 처방으로 이용되고 있다. VRE는 현재 일반적으로 사용 가능한 모든 약물에 multidrug-resistance를 나타내나,⁵⁷⁾ 드물게 tetracycline계 항생제에 감수성을 나타내는 경우가 있다. 이 때는 tetracycline계의 약물을 이용할 수 있다.²⁾ 더 드물게는 고용량의 penicillin계 항생제에 대해 감수성을 나타낼 때도 있는데 고용량의 penicillin이나 ampicillin과 aminoglycosides의 복합처방에 의한 치료가 효과가 있을 때가 있다.^{2,10)} 또한 고용량의 ampicillin/sulbactam (*Unasyn*)과 aminoglycoside의 복합이나 ampicillin과 vancomycin의 복합처방이 일부 의사가운데 시도되고 있다.^{58,59)} 고용량의 penicillin이나 ampicillin과 gentamicin의 복합처방, ciprofloxacin과 gentamicin과 rifampicin의 복합처방, fosfomycin과 ceftriaxone의 복합처방과 같은 약물선택이 50% 이상의 멸균율을 보인다.⁶⁰⁾ 이러한 처방 이외에도 여러 가지 많은 복합처방들이 연구되고 있으나, 위에서도 언급했듯이 복합처방을 포함하여 VRE의 어떤 한 처방도 인정된 것은 없다. 임상약사들은 문헌연구를 통한 소규모 연구결과들에 전적으로 의존하기 보다는 환자 개개인의 VRE에 대한 시험관상의 감수성 실험과 항생제간의 상승작용 실험에 의해 감수성을 보이는 복합처방을 사용하는 것이 현명하다.^{60,61)}

VRE 치료를 위한 개발약품 (Investigational agents)

증가하는 내성균의 치료를 위하여 여러 종류의 신약이 개발 중에 있다(표 2).

New generation glycopeptides : LY 333328

LY333328 (LY)은 VRE에 감수성이 있도록 구조 활

Table 2. Vancomycin-resistant *Enterococci* treatment options

Availability	Treatment options
Currently available agents	teicoplanin chloramphenicol novobiocin fosfomycin bacitracin tetracyclines: minocycline, tetracycline penicillin/ampicillin (high dose)+aminoglycoside ampicillin sulbactam (high dose)+aminoglycoside ampicillin+vancomycin ciprofloxacin+aminoglycoside+rifampin
Investigational agents	experimental glycopeptides: LY 333328 streptogramins: RP59500 (quinupristin/dalfopristin: Synercid) new generation quinolones: clinafloxacin, trovafloxacin glycylcyclines: DMG-MINO (CL-329,998), DMG-DMDOT (CL-331,002) ketolides: RU-64004 oxazolidinones: eperezolid, linezolid everninomicin: SCH27899

성 상관작용(structure-activity relationship)의 연구를 통해 반합성해낸 새 세대의 glycopeptide계 항생제이다. 위에서 언급하였듯이 VRE는 glycopeptide에 낮은 친화성을 가지는 D-ala-D-lac의 말단의 합성에 의해 내성을 나타내는데 이 점에서 LY도 vancomycin과 크게 다르지는 않은 것으로 보인다. 그러나, LY는 vancomycin보다 이합체화반응(dimerization)을 더 잘 일으키며 이러한 이합체는 LY와 peptidoglycan과의 결합을 안정화시키는 것으로 보인다.⁶²⁾ LY는 VanA, VanB, VanC의 모든 종류의 VRE와 VSE에 걸쳐서 MIC가 1 µg/ml을 넘지 않는데 이는 ampicillin이나 vancomycin의 MIC보다도 낮다. LY의 스펙트럼으로는 현재 이용되고 있는 glycopeptides의 감수성에 관계없이 *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Listeria*는 물론 *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*까지 효과가 있다.⁶²⁻⁶⁴⁾ Time-kill kinetics를 사용한 연구에 의하면 LY는 VSE에 대하여는 MIC의 8배에서, VRE에 대하여는 MIC의 16배에서 살균작용을 보인다.⁶⁵⁾

Streptogramins : RP59500(quinupristin/dalfopristin : Synercid)

RP59500(RP)은 quinupristin과 dalfopristin의 혼합제제로 그 상품명인 *Synercid*로 더 많이 알려진 유럽에서 개발된 streptogramin계 항생제이다. RP는 3상 임상실험이 끝나고 상품화 바로 직전에 와있다. Streptogramin family는 *Streptomyces* spp.에서 산출되는 natural cyclic peptides 군으로서 GroupA(일명 GroupM)

와 GroupB(일명 GroupS)로 나누어지는데, 항상 GroupA와 GroupB의 혼합제제로 사용된다. GroupA는 polyunsaturated cyclic peptidolide compounds로 dalfopristin이 이에 속하며 GroupB는 cyclic hexadepsipeptides로 quinupristin이 이에 속한다.⁶⁶⁾ 이들 dalfopristin과 quinupristin은 각각 그들의 수용성을 증가시킬 목적으로 pristinamycinIIA와 pristinamycinIA로부터 분자변형을 통해 생성된 물질이다.⁶⁷⁾ RPR 106972는 RPR 112808과 RPR 106950의 혼합제도로 RP에 해당하는 경구용제제로 개발 중에 있다. Streptogramin GroupB의 작용기전(peptidyl transferase의 억제)과 내성기전(예, *erm* gene)은 macrolides, lincosamides와 비슷하여 이들 균을 묶어 MLS_B (Macrolide, Lincosamide, Streptogramin GroupB)라 부르는데 RP와 같은 streptogramin은 GroupA와 GroupB가 bacterial ribosomes의 50S subunit의 다른 지점에 작용하여 상승작용을 나타내므로 MLS_B class와는 다른 내성기전을 나타낸다. 이들의 상승기전을 좀 더 자세히 설명하면, dalfopristin은 ribosome과 결합하여 그것의 confirmation을 변화시켜서 quinupristin과의 친화성을 높인다. 이것은 안정한 삼분자의 drug-ribosome complex를 생성하여 새로이 신생된 peptide chain이 이러한 complex의 ribosome으로부터 빠져나갈 수 없게 되어 단백질합성이 중지된다.⁶⁸⁾

RP의 스펙트럼으로는 *S. aureus* (methicillin-resistant strains를 포함), coagulase-negative *staphylococci* (methicillin-resistant strains를 포함), *Streptococci* (pen-

icillin-resistant *S. pneumoniae*), *Enterococci* (VRE를 포함), *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridia*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacilli*를 포함한다.⁶⁹⁾ 네덜란드의 한 연구에 따르면 VRE *faecium*에는 약 1 µg/ml의 MIC₉₀을 보이나, VRE *faecalis*에서는 훨씬 높은 약 8 µg/ml의 MIC₉₀을 보인다.⁷⁰⁾ 미국과 캐나다를 걸쳐 200개 이상의 병원이 참여한 대규모의 연구에서 *E. faecium*은 vancomycin의 감수성과 상관없이 MIC₅₀이 0.5 µg/ml였으며 1 µg/ml보다 작은 농도에서 82-92%가 감수성을 보였고 2 µg/ml보다 작은 농도에서 95-97%가 감수성을 보였다.⁷¹⁾ Duke University Medical Center에서 실시한 11명의 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF)의 감염환자를 대상으로한 3상(phase III) 임상실험에서, VREF자체의 높은 사망률 때문에 11명중 10명의 사망률을 보였으나 그들의 사망 전에 배양실험을 해 볼 수 있었던 7명의 환자 중 모두에게서 VREF가 검출되지 않았다.⁷²⁾ 위에서 설명한 것처럼 RP의 내성은 MLS_B의 내성과 거의 교차하지 않는다. 좀 더 자세히 보면, MLS_B에 내성을 가지는 균주에서는 *erm gene*에 의해 발현되는 효소가 23S rRNA에 있는 1 adenine residue를 dimethylation시킴에 의해 MLS_B와의 결합을 감소시킴으로써 이들 항생제의 공격을 회피한다.^{73,74)} 그러나, RP는 두 약물의 상승작용에 의해 *erm gene*에 의한 내성에 영향을 받지 않고 *streptogramin-A acetyltransferase*와 *streptogramin-B hydrolase*의 비활성화 효소가 동시에 존재하는 경우나, ATP-binding protein의 efflux와 관련된 경우에만 내성을 가지게 된다.^{66,75)} 약물역학(pharmacodynamics)적으로 RP는 고농도에서는 살균작용을 저농도에서는 정균작용을 나타낸다.⁷⁶⁾ 1상(phase I) 임상실험에 의한 약물동력학적인 면을 살펴 보면 quinupristin의 반감기는 0.56-0.61시간이고 dalfopristin은 1.27-1.53시간이다. 투여 후 dalfopristin은 분자수정 전 상태의 pristinamycin IIA인 RP12536으로 재빨리 대사된다. 이러한 이유로 RP는 quinupristin과 dalfopristin의 혈중농도가 거의 없는 상태에서 6시간 이상까지 항생작용을 나타낸다. 이 임상실험에 의하면 RP의 내약성은 높다. 주로 일어나는 부작용으로는 주사한 부위의 정맥염, 관절염과 근육염, 두통, 설사, 간기능 검사치의 이상 등이다.⁷⁷⁾

New generation quinolones : clinafloxacin, tro-

Vafloxacin

주로 그람음성균에 사용되던 fluoroquinolones (FQ)는 새로운 세대의 FQ인 trovafloxacin과 clinafloxacin의 개발에 의해 그람양성균, 그람음성균, 혐기성 균까지 포함하는 광역스펙트럼을 가지게 되었다.^{78,79)} Trovafloxacin은 미국 Pfizer사에 의해 1997년 말쯤 미국에 판매되기 시작하였는데 *Pseudomonas*에 대한 항생작용과 광역스펙트럼을 가진 유일한 경구용 항생제로 각광을 받으며 처방되고 있고,^{80,81)} 현재까지 가장 많은 FDA의 승인 적응증(indication)을 가지고 있는 항생제이다. Pfizer사에 대항하여 Parke-Davis사에서 개발 중에 있는 clinafloxacin은 그 이름에서 느껴지듯이 clindamycin과 ciprofloxacin을 복합한 것과 같은 넓은 작용범위를 가지며 그람양성균에서 trovafloxacin보다도 훨씬 우수한 항생력을 가진다. Clinafloxacin은 trovafloxacin, RP59500, glycylicyclines^(*)과의 비교실험시 MRSA/MRSE에서 최저의 MIC를 보였다. 그러나, VRE에서는 2-8 µg/ml정도의 MIC₉₀을 보여 RP59500, glycylicyclines보다 높은 MIC₉₀을 보였다.⁸²⁾ Clinafloxacin은 ciprofloxacin, trovafloxacin과의 비교실험에서도 VRE *faecalis*에서는 0.06 µg/ml의 MIC₉₀을 보이고 VRE *faecium*에서는 0.5 µg/ml의 MIC₉₀을 보여서 ciprofloxacin과 trovafloxacin보다 더 효과적인 VRE치료제로 보이나 ciprofloxacin과의 교차내성이 예상되어 완벽한 VRE의 치료제가 될지는 의문이다.⁷⁸⁾ 시험관상의 연구결과로 보면, 내성균의 발생빈도에서도 새 세대의 FQ (특히, clinafloxacin)은 일세대 FQ보다 훨씬 적을 것으로 예측된다. 이들의 다른 장점으로 는 약물역학적으로 모두 살균제로 작용한다.⁷⁸⁾

Glycylicyclines : DMG-MINO (CL-329,998), DMG-DMDOT (CL-331,002)

Glycylicyclines (GCN)는 소위 "3세대 tetracycline계 항생제"로 볼 수 있다. 이는 소위 "2세대 tetracycline계" 항생제라 볼 수 있는 minocycline보다도 훨씬 넓은 스펙트럼을 가지고 있기 때문이다.⁸³⁾ GCN은 그람양성균, 그람음성균, 혐기성 균은 물론,⁸⁴⁾ tetracycline 자체의 장점인 intracellular pathogens에 이르는 넓은 스펙트럼을 가지고 있다.^{85,86)} 이 그룹에 속하는 개발약품으로는 DMG-MINO (일명, CL-329,998이나 CL-344,677)와 DMG-DMDOT (일명, CL-331,002이나 CL-331,928)가 있다.⁸⁷⁾ Tetracycline의 3가지 내성기전은 trans-membrane-spanning proteins의 매개에 의한 efflux pumping,⁸⁸⁾ ribosomal protection,⁸⁹⁾ 산소와 NADPH를

요구하는 chemical modification에 의한 방법인데,⁹⁰⁾ 세 번째 방법에 의한 내성은 잘 일어나지 않는다. GCN은 efflux pumping과 ribosomal protection에 의해 생긴 tetracyclines의 내성균주에 대해 효과적인데, 이 기전을 설명하는 연구는 아직까지 보고된 바 없다.^{91,92)} 이 GCN은 VRE에 대한 놀라운 항균력을 가지며 vancomycin의 감수성여부와 관계없이 모든 종의 *Enterococcus*에 걸쳐 0.5 µg/ml 이하의 MIC₉₀을 가지는데 이는 ampicillin, gentamicin, vancomycin, teicoplanin, minocycline은 물론, RP59500, trovafloxacin, clinafloxacin에서 보다는도 작은 MIC이다.⁸²⁾ GCN은 tetracycline계와 비슷한 독특한 작용기전을 가져 다른 계열의 항생제와 거의 교차내성을 일으키지 않는 장점을 가지고 있으나, 전세대의 tetracycline처럼 살균작용을 나타내지 못하고 정균작용을 나타내는 단점을 가진다.⁹³⁾ Rat을 이용한 동물실험에서 신장의 *E. faecium*의 colony수를 감소시키는데 GCN은 ampicillin이나 vancomycin보다 효과적이었다.⁹⁴⁾ Rat을 이용한 약물동력학(pharmacokinetics)적 실험결과, 낮은 생체 내이용률 때문에 경구제로의 이용은 불가능한 것으로 보이며 심장, 폐, 신장, 간, 근육의 조직농도는 minocycline의 경우보다 높았다.⁹⁵⁾ 전 임상 독성시험에 의하면, 독성은 minocycline이나 tetracycline과 비슷한 것으로 보인다.⁸⁷⁾

Ketolides : RU-64004

Ketolides (KL)는 세 세대의 macrolides이며 RU-64004 (RU)가 여기에 속한다. 이들은 일세대 macrolides에서 cladinose moiety대신 약산성 환경에서의 그들의 안정성을 증가시키기 위해 2-keto structure로 치환되었다.⁹⁶⁾ 작용기전은 macrolides에서처럼 50S ribosomal subunit에 결합하여 단백질합성을 저해시킨다.⁹⁷⁾ KL은 macrolides의 자체의 장점인 intracellular pathogen을 포함한 넓은 스펙트럼을 가지는데, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *St. pneumoniae*를 포함한 multidrug-resistant 그람양성균, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Mycobacteria*와 혐기성 균을 포함한다.⁹⁸⁾ VRE에 대한 항생력에서 RU는 streptogramin계 항생제인 RP보다 우수하다.⁹⁸⁾

Oxazolidinones : eperezolid, linezolid

Oxazolidinones (OZD)는 완전히 새로운 계열의 항생제로 경구투여, 정맥투여, 피하투여가 모두 가능한

자유로운 투여 경로면에서 시선을 주목시킨다.⁹⁹⁾ Eperezolid (일명, PNU-100592 또는 U-100592)와 linezolid (일명, PNU-100766 또는 U-100766)가 이 계열의 항생제에 속하며, 3상 임상실험 단계에 있으므로 가까운 미래에 시판될 가능성이 있는 항생제들이다.¹⁰⁰⁾ OZD의 스펙트럼은 오직 그람양성균에서만 효과가 있고 살균작용보다는 정균작용을 갖는다.^{101,102)} Vancomycin의 감수성 여부에 관련 없이 *Enterococci*에 대한 항생효과를 가지나 *E. faecium*보다는 *E. faecalis*에서 더 우수한 효과를 보인다.^{103,104)} 자세한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 DNA나 RNA의 합성을 저해하지 않으며, protein chain elongation을 저해하지 않는 것이 확실히 밝혀졌으므로 protein synthesis initiation complex의 형성전의 어느 한 단계에서 단백질합성을 저해하는 것까지 연구가 되어 있다.¹⁰¹⁾ 이러한 독특한 작용기전으로 다른 계열의 항생제와의 교차내성이 매우 적을 것으로 기대된다.

Everninomicins : SCH27899

Everninomicins (ENM) 역시 일본에서 개발중인 새로운 계열의 oligosaccharide 항생제이다. SCH27899는 *Micromonospora carbonacea*로부터 산출된 everninomicin complex중의 한 성분인 everninomicin D로부터 반합성된 유사체이다.¹⁰⁵⁾ 이러한 반합성과정에서 그람양성균에 대한 항생력을 증가시켰으며 신장 독성을 감소시켰다.¹⁰⁶⁾ ENM의 스펙트럼은 대부분의 호기성 양성균과 *C. difficile*을 포함한다. *Enterococcus*에 대한 MIC₉₀은 VRE와 VSE에서 모두 0.5 µg/ml였다.^{105,107,108)} ENM의 작용기전은 전혀 알려져 있지 않으며, *E. faecalis*에 대하여 vancomycin (2.2시간)에 비해 조금 더 긴 2.6시간의 post-antibiotic effect를 가진다.¹⁰⁵⁾ ENM과 beta-lactam 또는 fosfomycin의 복합사용의 가능성에 대한 연구 결과에 따르면, 이들 사이에서 적어도 길항작용은 나타나지 않아서¹⁰⁵⁾ 이들의 복합사용도 연구중이다.

4. 결 론

비록 VRE에 대한 명확한 치료방법이 없기는 하나 이미 우리의 병동에 존재하고 있고, 또한 그 수가 증가할 VRE감염환자의 치료를 위한 처방자의 약물정보 의뢰시 적절한 약물정보의 제공은 감염질환영역에서의 중요한 임상약사의 역할이 될 것이다. Chloramphenicol, novobiocin, fosfomycin, bacitracin과 같이

*Enterococcus*의 치료에 일반적으로 잘 사용되지 않는 항생제에 대한 약물정보와 함께 여러 종류의 복합처방에 따르는 위험(risk)과 이익(benefit)에 대한 정보를 익숙히 하여서 약물정보 의뢰시 처방자의 현명한 선택을 돕고 또한 이렇게 처방된 약물의 효과와 부작용을 잘 감독하는 것 또한 약사의 역할일 것이다. Teicoplanin, RP59500 (Synercid), clinafloxacin과 trovafloxacin처럼 시판의 초기단계나 시판의 직전단계에 있는 약물의 장단점도 익숙히 하여두면 처방자의 약물정보 제공이나 제약회사의 판촉시 각 병원약국의 formulary선택에 도움이 되리라 기대된다. 새로운 계열의 glycopeptides계, streptogramins계, quinolones계, glycylicyclines계, ketolides계, oxazolidinones계, oligosaccharides계의 개발 추세를 눈여겨 두어 항생제개발의 흐름에 대한 지각을 높이는 것 또한 내성균과 항생제의 전쟁터에 있는 약사들의 무장에 도움이 될 것이다. 한편, 약물개발의 연구업무를 담당하는 약사들은 내성균의 치료까지 포함하는 항생력, 교차내성을 줄이는 독특한 작용기전, 내약성이 높은 최소화된 부작용, 경구제나 주사제가 모두 이용 가능한 다양한 제형이나 긴 투여 간격 등의 개선된 약물동력학적 장점과, 작은 MIC에서 살균작용을 나타내는 약물 역학적인 장점을 가지는 항생제 개발을 위해 열을 올리고 있는 세계적인 추세에 동참해야 할 것이다. 한편, 임상약사는 몰지각한 광범위항생제의 남용으로 인한 내성균증가를 막기 위하여 환자의 증세나 배양균에 맞는 적절한 스펙트럼을 가지는 항생제의 사용을 권장하여야 할 것이다. 증가하는 이식수술과 항암제의 이용에 따르는 면역억제나 HIV감염 등의 증가로 인해 전에는 병원성을 가지고 있지 않아서 치료제가 연구되지 않았던 균주의 기회감염의 증가와 늘어가는 내성균주로 인해 급변하는 항생제 사용의 요구속에서 항생제의 적절한 선택과 사용은 임상약사의 중요한 한 업무로 부각된다.

감 사

본 연구의 학술지도와 감수를 받아주신 미네소타대학의 John Rotschafer, Pharm. D. 교수님께 감사드립니다.

문 헌

1. Carlos M, et al. Infectious diseases handbook. AphA book. 1997; 8: 129-31
2. Rybak M. Multidrug-resistant *Enterococci*. In:

- ASHP midyear meeting/consequences of vancomycin overuse, Atlanta, USA. December, 1997
3. Noskin G, et al. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: Acquisition and outcome. Clin Infect Dis 1995; 20: 296-301
- 4-1. 박지원, 등. Vancomycin 내성 enterococci에 대한 감수성 검사. 감염 1995; 24: 133-7
- 4-2. 정희진, 등. VanA형 vancomycin 내성 enterococci 감염에 관한 연구. 감염 1998; 30: 10-18
- 4-3. 김수정, 등. 국내에서 분리된 vancomycin 내성 장구균에 대한 분자역학적 연구. 감염 1998; 30: 1-9
- 4-4. 백경란, 등. Vancomycin 내성 장구균의 소화관 집락 양상. 감염 1996; 28: 245-51
5. Hiramatsu K, et al. Methicillin-resistant *St. aureus* clinical strain with reduced vancomycin. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-6
6. Hiramatsu K, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *St. aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997 Dec 6; 350: 1670-3
7. MMWR. *St. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-US. 1997; Aug 22; 46: 765-6
8. MMWR. Update: *St. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-US. 1997 Sep 12; 46: 851
9. Edmond M, et al. Vancomycin-resistant *St. aureus*: perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996; 124: 329-324
10. Rotschafer J. Emerging resistance with gram-positive aerobic infections. In: ASHP midyear meeting/consequences of vancomycin overuse, Atlanta, USA, December, 1997
11. Tornieporth N, et al. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. Clin Infect Dis 1996; 23: 767-72
12. Edmond M, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 1996; 23: 1234-9
13. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Hosp Epidemiol 1995; 16: 105-13
14. Johnson S, et al. Inappropriate vancomycin prescribing based on criteria from the centers for disease control and prevention. Pharmacotherapy 1995; 15: 579-85
15. Gentry C. Wide overuse of antibiotic cited in study. WSJ. Sep 4, 1997
- 16-1. Karchmer A. *St. aureus* and vancomycin: The sequel. Ann Intern Med 1991; 115: 739-41
- 16-2. 김구엽, 등. 세균의 항생제 감수성 변화의 추이. 감염 1995; 27: 119-40
17. Chenoweth C, et al. Colonization and transmission of high-level gentamicin-resistant enterococci in a long-term care facility. Infection Control Hospital Epidemiology 1994; 15: 703-9
18. Das S, et al. Endocarditis due to high level gen-

- tamicin resistance *Enterococcus faecium*. Journal of Infection 1994; 28: 185-91
19. Tsai S, et al. A new high gentamicin resistance gene, aph(2^{III})-Id, in *Enterococcus* spp. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(5): 1229-32
 20. Bhat K, et al. High-level aminoglycoside resistance in *Enterococci* isolated from hospitalized patients. Indian Journal of Medical Research 1997; 105: 198-9
 21. Tripodi M, et al. Unorthodox antibiotic combinations including ciprofloxacin against high-level gentamicin resistant *Enterococci*. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 727-36
 22. Ferrara A, et al. High-level gentamicin-resistant *Enterococci*: in vitro activity of double and triple combinations of antimicrobial drugs. Chemotherapy 1996; 42: 37-46
 23. Sahm D, et al. High-level gentamicin resistance among *Enterococci*. Developments in Biological Standardization 1995; 85: 99-105
 24. Keuleyan E. Presence of acetyl-transferases and adenyl-transferases in gentamicin-resistant transconjugants. Pathologie Biologie 1992; 40: 556-60
 25. Schick D, et al. In vitro activity of the combination of trovafloxacin and other antibiotics against *Enterococci*. Diagn Microbiol infect Dis 1997; 29: 233-9
 26. Hayden M, et al. Bactericidal activity of antibiotics against vancomycin-resistance *Enterococcus faecium* blood isolates and synergistic activities of combinations. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1225-9
 27. Antony S, et al. High-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus* causing endocarditis successfully treated with a combination of ampicillin, imipenem, and vancomycin. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1997; 29: 628-30
 28. Lee P, et al. Endocarditis due to high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. Postgraduate Medical Journal 1995; 71: 117-9
 29. Arthur M, et al. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1563-71
 30. Eliopoulos G, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. Infect Dis Clin North Amer 1997; 11: 851-65
 31. Arthur M, et al. Characterization of Tn1546, a Tn 3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. J Bacteriol 1993; 175: 117-27
 32. Noble W, et al. Cotransfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NTCT12201 to *St. aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992; 93: 195-8
 33. Arthur M, et al. Evidence for *in vivo* incorporation of D-lactate into peptidoglycan precursors of vancomycin-resistant *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 867-869
 34. Reynolds P, et al. Analysis of peptidoglycan precursors in vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. Biochem J 1994; 301: 5-8
 35. Gullberg R, et al. Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. Rev Infect Dis 1989; 11: 74-85
 36. de Lalla F, et al. A risk-benefit assessment of teicoplanin in the treatment of infections. Drug Safety 1995; 13: 317-28
 37. Wood M. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 209-22
 38. Gruneberg R. Anti-Gram-positive agents: what we have and what we would have. Drugs 1997; 54S6: 29-38
 39. Nahata M, et al. Chloramphenicol. In: A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring 1986; 329-338
 40. Evans P, et al. In vitro susceptibilities of clinical isolates of vancomycin-resistant *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1406
 41. AHFS Drug Information. Chloramphenicol 1998; 240-3
 42. Norris A, et al. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis 1995; 20: 1137-44
 43. Messick C, et al. In vitro activity of chloramphenicol alone and in combination with vancomycin, ampicillin, or RP59500 against vancomycin-resistant *Enterococci*. Diagn Microbiol infect Dis 1997; 29: 203-5
 44. Bridges R, et al. Serious reactions to novobiocin. J pediatrics 1957; 50: 579
 45. Welch H, et al. A study of the sensitizing potentials of novobiocin. Antibiot Med 1956; 3: 27-32
 46. Thompson R, et al. International recognition of methicillin-resistant strains of *St. aureus*. Ann Intern Med 1982; 97: 925-6
 47. Jones R. Should novobiocin be clinically re-evaluated?. Diagn Microbiol infect Dis 1989; 12: 363-5
 48. French P, et al. In vitro activity of novobiocin against multiresistant strains of *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2736-9
 49. Walsh T, et al. Novobiocin and rifampin in combination against methicillin-resistant *St. aureus*. J Antimicrob Chemother 1985; 16: 1-8
 50. Drusano G, et al. Steady-state serum pharmacokinetics of novobiocin and rifampin alone and in combination. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 42-5
 51. Montecalvo M, et al. Effect of novobiocin-containing antimicrobial regimens on infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 794
 52. Patel S, et al. Fosfomycin tromethamine. Drugs

- 1997; 53: 637-56
53. Thoumsin H, et al. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria. *Infection* 1990; 18S: 94-7
 54. Segre G, et al. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Eur Urol* 1987; 13S1: 56-63
 55. Chia J, et al. Use of bacitracin therapy for infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1520
 56. O'Donovan S, et al. Enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with oral bacitracin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 18: 105-9
 57. Morris J, et al. *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-259
 58. Al-Obeid S, et al. Replacement of the essential PBP 5 by high-molecular mass PBPs may explain vancomycin-beta-lactam synergy in low-level vancomycin resistant *E. faecium* D366. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 91: 79-84
 59. Sieradzki K, et al. Suppression of beta-lactam antibiotic resistance in a methicillin-resistant *St. aureus* through synergic action of early cell wall inhibitors and some other antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39S(A): 47-51
 60. Landman D, et al. Management of infections due to resistant *Enterococci*: a review of therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 161-70
 61. Gin A, et al. vancomycin-resistant *Enterococci*. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30: 615-24
 62. Fraise A, et al. Activity of a new glycopeptide antibiotic (LY333328) against *Enterococci* and other resistant Gram-positive organisms. *British Soc Antimicrob Chemother* 1997; 40: 423-25
 63. Patel R, et al. In vitro activity of LY333328 against vancomycin-resistant *Enterococci*, methicillin-resistant *St. aureus*, and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microb Infect Dis* 1998; 30: 89-92
 64. Biabasco F, et al. In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2165-72
 65. Zelenitsky et al. Time-kill curves for a semisynthetic glycopeptide, LY333328, against vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1407-8
 66. Chant C, et al. Quinupristin/Dalfopristin(RP59500). *Ann Pharmacotherapy* 1995; 29: 1022-27
 67. Le Goffic F. Structure activity relationships in lincosamide and streptogramin antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16S(A): 13-21
 68. Aumercier M, et al. RP59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30S(A): 9-14
 69. Qadri S, et al. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, RP59500, against gram-positive clinical isolates. *Chemotherapy* 1997; 43: 94-9
 70. Marinus A, et al. Comparative in-vitro activities of quinupristin/dalfopristin against Gram-positive bloodstream isolates. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 213-9
 71. Jones R, et al. Streptogramin combination activity and spectrum from a 1997 study in over 200 Medical Centers: Analysis for regional variations, co-resistances and validity of proposed susceptible breakpoints. In: 37th ICCAC, Toronto, Canada, October, 1997
 72. Fuller R, et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococci*, with a focus on Quinupristin/Dalfopristin. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 584-92
 73. Leclercq R, et al. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-72
 74. Leclercq R, et al. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1273-6
 75. Leclercq R, et al. Activity of RP59500, a new parenteral semisynthetic streptogramin, against Staphylococci with various mechanisms of resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 30S(A): 67-75
 76. Aeschlimann J, et al. Pharmacodynamic analysis of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with differing MBCs using time-kill curve and post-antibiotic effect methods. 37th ICCAC, Toronto, Canada. October 1997
 77. Etienne S, et al. A phase I, double-blind, placebo-controlled study of the tolerance and pharmacokinetic behavior of RP 59500. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 30S(A): 123-31
 78. Cohen M, et al. In-vitro activity of ciprofloxacin, trovafloxacin, and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 205-11
 79. Goldstein E. Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin, and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: Review of current information on efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; 23S(1): S25-30
 80. Haria M, et al. Trovafloxacin. *Drugs* 1997; 54: 435-45
 81. Hoogkamp-korstanje J. In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 427-31
 82. Shonekan D, et al. Comparative in-vitro activities of RP59500, CL329998, CL 331002, trovafloxa-

- cin, clinafloxacin, teicoplanin and vancomycin against gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 405-9
83. Johnson D, et al. Two investigational glycylicyclines, DMG-DMDOT and DMG-MINO. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24: 53-57
 84. Hamilton-Miller J, et al. Activity of glycylicycline CL329,998 and CL331,002 against minocycline-resistant and other strains of methicillin-resistant *St. aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1171-75
 85. Kenny G, et al. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to new glycylicyclines in comparison with those to older tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2628-32
 86. Wise R, et al. The *in vitro* activities of two glycylicyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1096-102
 87. Tally F, et al. Glycylicyclines: a new generation of tetracyclines. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 449-52
 88. Levy S, et al. Evolution and spread of tetracycline resistant determinants. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 1-3
 89. Salyers A, et al. New perspectives on tetracycline resistance. *Molecular Microbiology* 1990; 4: 151-6
 90. Speer B, et al. Novel aerobic tetracycline resistance gene that chemically modifies tetracycline. *J Bacteriology* 1989; 171: 148-53
 91. Guay G, et al. Mutations in the *tetA(B)* gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 857-60
 92. Fraise A, et al. *In-vitro* activity of two glycylicyclines against *Enterococci* resistant to other agents. *Brit Soc Antimicrob Chemother* 1995; 35: 877-81
 93. Eliopoulos G, et al. *In vitro* activities of two glycylicyclines against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 534-41
 94. Peterson P, et al. *In vivo* efficacy of the glycylicycline against experimental murine infections. In: 33th ICCAC, Washington, DC. USA. October, 1993
 95. Testa R, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the glycylicyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2270-7
 96. Agouridas C, et al. Ketolides: a new class of macrolide antibacterials. Structural characteristics and biological properties of RU-64004. In: 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins 1996; Abstr(14.10): 97
 97. Agouridas C, et al. RU-64004: preliminary studies on the mechanism of action. In: 35th ICCAC, Washington, D.C. USA. October, 1995
 98. Jamjian C, et al. *In vitro* evaluation of a novel ketolide antimicrobial agent, RU-64004. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 454-9
 99. Schaadt R, et al. Serum Inhibitory Titers and Serum Bacterial Titers for human subjects receiving multiple doses of the antibacterial oxazolidinones eperzolid and linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 201-4
 100. Ford C, et al. Oxazolidinones: new antibacterial agents. *Trends in Microbiology* 1997; 5: 196-200
 101. Daly J, et al. Activity and mechanism of action of DuP105 and DuP721, new oxazolidinone compounds. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 721-730
 102. Biedenbach D, et al. Disk diffusion test interpretive criteria and quality control recommendations for testing linezolid and eperzolid with commercially prepared reagents. *J Clinical Microbiology* 1997; 35: 3198-202
 103. Eliopoulos G, et al. *In vitro* activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1745-7
 104. Ford C, et al. *In vivo* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1508-13
 105. Nakashio S, et al. Evernimicin, a new oligosaccharide antibiotic: Its antimicrobial activity, post-antibiotic effect and synergistic bactericidal activity. *Drugs Exptl Clin Res* 1995; 21: 7-16
 106. Ganguly A, et al. The structure of new oligosaccharide antibiotics, 13-384 components 1 and 5. *Heterocycles* 1989; 28: 83
 107. Cormican M, et al. Preliminary interpretive criteria for disk diffusion susceptibility testing of SCH 27899, a compound in the evernimicin class of antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 23: 157-60
 108. Urban C, et al. Comparative *in-vitro* activity of SCH 27899, a novel evernimicin, and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 361-64