

다약제 내성 *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴에서 Colistin 분무치료의 효과

경희대학교 의과대학 호흡기내과학교실
최혜숙, 황연희, 박명재, 강홍모

Effects of Aerosol Colistin Treatment of Pneumonia Caused by Multi-drug Resistant *Acinetobacter baumannii*

Hye Sook Choi, M.D., Yeon Hee Hwang, M.D., Myung Jae Park, M.D., Hong Mo Kang, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: *Acinetobacter* infections are difficult to treat as they often exhibit multiple resistance to the antibiotics that are currently available for the treatment of pneumonia. Colistin is active against gram-negative bacteria, including the multiple drug resistant (MDR) *Acinetobacter* species. However, intravenous administration of colistin was abandoned because of its nephrotoxicity and neurotoxicity. The aims of this study were to examine the efficacy and safety of colistin administered by aerosol in the treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients admitted to the intensive care unit (ICU) from Dec. 2006 to Aug. 2007 who had been diagnosed as suffering from pneumonia due to MDR *Acinetobacter baumannii* and had been treated with nebulized colistin.

Results: 31 patients received aerosolized colistin. The average duration of the treatment was 14 ± 7 days and the daily dose ranged from 225 mg to 300 mg. All patients received concomitant intravenous antimicrobial agents. The average length of the stay in the ICU was 34 ± 21 days and in the hospital 58 ± 52 days. The overall microbiological eradication was observed in 25 patients (80.6%). 14 of these (56%) were cured, and 11 (44%) were infected with other microorganisms. The overall crude mortality of the ICU was 48%. Nephrotoxicity and significant bronchial constriction did not occur in any patient during nebulized colistin treatment.

Conclusion: Nebulized colistin may be a safe and effective option in the treatment of pneumonia due to MDR *Acinetobacter baumannii*. Its role in therapy warrants further investigation in comparative studies. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:8-14)

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Colistin nebulizer, Pneumonia

서 론

그램 음성 막대균인 *Acinetobacter baumannii*는 기회감염균으로 정상인의 피부 및 인두에서도 검출되며 병독성과

병원성은 약하여 평소에는 질병을 일으키지 않으나 면역 기능이 저하된 환자에서는 감염을 일으킨다¹. *Acinetobacter baumannii*는 에너지원을 다양하게 이용할 수 있는 세균학적 특징을 가지고 있어 넓은 범위의 온도와 pH에서 자랄 수 있으므로 거의 모든 토양과 민물에서 채취한 검체에서 발견된다². 이런 특징이 있는 *Acinetobacter baumannii*는 일반적으로 세균이 생존하기 어려운 환경에서도 장기간 생존할 수 있어 일단 원내감염이 발생하면 감염의 제어가 어렵고 빠른 확산을 보여 병원 감염에서 중요한 병원체로 보고되고 있다³. *Acinetobacter baumannii*는 특징적인 세포외막 porin과 염색체성 β -lactamase 생성으로 인하여 광범위 β -lactamase 저해제 일부를 포함한

본 연구는 2004년 경희대학교 신입교수 연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

Address for correspondence: Myung Jae Park, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Kyung Hee University
Hospital, 1, Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, Korea
Phone: 82-2-958-8197, Fax: 82-2-968-1848

E-mail: mjpwis@chol.com

Received: Nov. 29, 2007

Accepted: Dec. 24, 2007

여러 항균제에 내재적으로 내성이지만, ceftazidime, piperacillin, ticarcillin 등에는 비교적 좋은 감수성을 보인다. 그러나, 최근 항생제의 부적절한 사용 등으로 carbapenem계의 항생제를 포함한 모든 약제에 내성을 보이는 다약제내성(multi-drug resistant, MDR) *Acinetobacter baumannii*에 의한 감염이 증가하고 있다^{3,4}. *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴은 사망률과 이환율이 높으며^{3,5} 특히 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴의 치료 시 항생제의 선택에 어려움이 있다⁶. Colistin (polymyxin E)은 1962년에 개발되었고 1970년대 초까지 사용되었던 항생제로 그람 음성균에 효과적이며 MDR *Acinetobacter*, *Pseudomonas*에서도 감수성을 보이거나 전신투여 시 신독성, 신경독성 등의 부작용으로 인해 외용약제 외에는 거의 처방되지 않는 약제이다^{7,8}. Colistin 전신투여의 부작용을 회피하는 방법으로 적은 수의 MDR *Acinetobacter baumannii* 폐렴환자에서 colistin 분무치료를 시행한 결과 제균 효과는 있는 반면 부작용은 적음이 보고되었다^{9,10}. 그러나 MDR *Acinetobacter baumannii* 폐렴환자에서 colistin 분무치료의 효과와 부작용에 대한 국내연구는 부족하여 저자들은 다음과 같은 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

2006년 12월부터 2007년 8월까지 경희대학교 경희의료원 중환자실에 입원한 환자에서 imipenem 내성을 포함한 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴으로 진단되고 colistin 분무치료를 사용했던 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 폐렴의 진단기준은 단순 가슴 엑스선 사진에서 폐침윤의 소견이 있으면서 발열(38°C 이상), 백혈구 증가(10,000/mm³ 이상) 또는 백혈구 감소(4,000/mm³ 이하), 폐렴의 임상증상(농성 가래 또는 산소화 장애 등) 중 2가지 이상의 임상적 소견이 있는 경우로 하였다. 균 동정을 위한 검체는 기관흡인액, 기관세척액, 기관폐포세척을 이용하여 얻었다. 그람염색은 현미경 고배율 시야에서 호중구가 25개 이상, 상피세포가 10개 미만인 경우를 의미 있는 검체로 간주하였고, 배양된 균은 집락형성단위가 기관흡인액 또는 기관세척액은 10⁶개 이상, 기관폐포세척액은 10⁴개 이상인 경우를 병원균으로 간주하였다. 배양된 균의 약제감수성검사는 디스크확산법 또는 액체배지 희석법을 이용하였으며, 이용된 항균제는 ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, amikicin, gentamicin, tobra-

mycin, cefepime, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, aztreonam, ceftazidime, piperacillin, ticarcillin-clavulanic acid였으며, imipenem을 포함한 모든 약제에 내성을 보이는 MDR *Acinetobacter baumannii*가 배양된 환자들을 대상으로 하였다.

2. Colistin 분무치료방법

Colistin 분무치료는 대상환자에게 colistimethate sodium (150 mg/vial, SteriMax Inc. Canada) 75 mg을 생리식염수 2 ml에 섞어 네블라이저를 통해 8시간 간격으로 분무 흡입시켰으며, 투여 20분 전에는 기관지 확장제(β 2 항진제 또는 항콜린제)를 미리 분무시켰다. 투석중이거나 만성콩팥병이 있는 환자에서도 특별히 colistin의 용량은 조절하지 않았다. Colistin 분무치료와 함께 carbapenem, piperacillin-tazobactam, ampicillin-sulbactam, quinolone, aminoglycoside 등을 병합하여 정맥 투여하였다.

3. Colistin 분무치료 전, 후 임상적 지표 및 미생물학적 결과

대상 환자들의 연령, 성별, 기저 질환, 항생제 투여기간, 병원 재원기간, 중환자실 재원기간 등을 조사하였고 환자의 중증도는 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) 점수, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수 등을 이용하여 평가하였다. Colistin 분무치료의 효과는 체온, 백혈구 수, CRP, PaO₂/FiO₂비, 폐손상 점수¹¹의 변화로 평가하였다. 또한 기계환기 적용기간, 중환자실 사망률 등을 조사하였다. Colistin 분무치료 중 한 번 이상 호흡기 검체의 미생물학적 검사를 시행하여 균 제거 상태를 확인하였다. '균 제거'는 colistin 분무치료 종료 후 MDR *Acinetobacter baumannii*가 배양되지 않는 경우로 정의하였고, '균 지속'은 MDR *Acinetobacter baumannii*가 지속적으로 배양되는 경우로 정의하였다. '새로운 균'의 정의는 처음 분무치료 시작 시 폐렴의 원인균으로 동정되었던 MDR *Acinetobacter baumannii*가 아닌 새로운 균이 동정된 경우로 하였으며, 지속적으로 동정균이 없고, 임상적으로 방사선학적으로 폐렴의 증거가 없는 경우를 '치료'라고 정의하였다. 또한 colistin의 신독성의 여부를 확인하고자 혈청 크레아티닌 검사를 치료 전, 종료 시 시행하여 비교하였다. Colistin 분무치료로 발생할 수 있는 기관지 경련 등 기도수축의 발생을 확인하고자 기계환기를 시행했던 환자들에서 colistin 분무치료 하루 전, 치료시작일의 최대기도압의 변

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Total	n=31
Age, years	67±10
Sex, n (%)	
Male	24 (77.4)
Female	7 (22.6)
APACHE II score, day 1	27.68±5.70
SOFA score, day 1	12.26±2.97
Reason of admission, n (%)	
Pneumonia	22
Cerebrovascular accidents	6
For operation	2
Traffic accident	1
Respiration, n (%)	
Mechanical ventilation	25 (80.6)
Self with tracheostomy	6 (19.4)

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment.

화를 조사하였다.

4. 자료의 분석

군 제거 유무에 따른 각각의 두 군간의 연속변수들의 비교는 독립표본 t-검정을 이용하였고, 비연속변수들의 비교는 교차분석(Chi-square test 또는 Fisher's exact test)을 이용하였다. Colistin 분무치료 전, 후의 연속변수들의 비교에는 대응 표본 t-검정을 이용하여, p값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다. 통계 분석은 SPSS (SPSS 12.0 SPSS inc; Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

2006년 12월부터 2007년 8월까지 경희대학교 경희의료원 중환자실에 입원한 폐렴 환자 중에서 imipenem 내성을 포함한 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 원내 폐렴 또는 인공호흡기 관련 폐렴으로 진단되고 기존의 항생제 정맥주사 치료와 함께 colistin 분무치료를 병용했던 환자는 31명이었고 남자가 77.4%로 많았다. 이 가운데 25명의 환자는 기계환기를 시행하는 도중에, 6명은 자발호흡인 상태에서 colistin 분무치료를 시행 받았다. 대상환자의 나이는 평균 67세였다(Table 1). 환자들의 기저질환으로는 뇌혈관질환이 가장 많았고 만성폐쇄성 폐질환, 만성콩팥병, 간질성 폐질환, 악성종양(폐암, 뇌종양 각 1명), 결

Table 2. Clinical outcomes

Variables	Days
Hospital stay	58±52
ICU* stay	34±21
Duration of mechanical ventilation	34±20
Length of colistin use	14±7
ICU* mortality, n (%)	15 (48.4)

*Intensive care unit.

핵 파괴 폐, 당뇨병, 천식, 간경화, 울혈성 심부전의 순서였다. 또 병원 입원 시의 진단명은 폐렴이 가장 많았고 뇌혈관질환, 수술, 교통사고의 순서였다(Table 1).

대상환자의 중환자실 1일째 APACH II 점수는 평균 27.68이었고 SOFA 점수는 12.26이었다(Table 1). 병원 재원일은 58±52일로 다양하였고 중환자실 입원일은 34±21일이었으며 인공호흡기를 적용한 기간은 34±20일이었다(Table 2).

2. Colistin 분무치료 전, 후 임상적 지표

Colistin 분무치료 기간은 평균 14일이었다(Table 2). 치료용량은 일회 75 mg, 3회/일로 사용하였으나 1명의 환자에서는 일회 75 mg, 3회/일의 용량으로 6일간 사용하다. 일회 100 mg, 3회/일의 용량으로 4일간 사용하였다. Colistin 분무치료 전, 후의 임상지표의 변화를 보면 백혈구 수는 통계적으로 유의하게 감소하였고($p < 0.01$), PaO_2/FiO_2 비는 증가, CRP는 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 혈청 크레아티닌은 Colistin 분무치료 전, 후에 유의한 차이가 없었다(Table 3). Colistin 분무치료 전, 후로 기관지 수축현상을 간접적으로 알아보기 위해 인공호흡기를 적용 받았던 25명의 환자에서 Colistin 분무치료 전, 후 인공호흡기의 최대기도압을 측정하였는데 유의한 증가를 보이지 않았다(Table 3). Colistin 분무치료 후 '군 제거'군에서 '군 지속'군보다 CRP, 폐손상 점수는 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 4).

3. Colistin 분무치료 전, 후 미생물학적 검사 결과

Colistin 분무치료 후 미생물학적 검사결과를 보면 80.6%에서 '군 제거' 상태였고 이 중 56%는 재원기간 동안 시행한 가래 배양 결과 군 음성이 계속 유지되었으나 나머지 환자에서는 2차 감염에 의하여 새로운 군이 배양되었고 이 때 배양된 군은 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas*, *Cytomegalovirus*,

Table 3. Changes between before and after the treatment of nebulized colistin

	Before colistin	After colistin	p value
PaO ₂ /FIO ₂	215±101	234±152	0.44
CRP, mg/dl	10.5±5.7	7.9±8.9	0.14
WBC, /mm ³	12,953±6,753	8,732±4,437	<0.01
Creatinine, mg/dl	1.2±1.5	1.1±0.9	0.36
Peak inspiratory pressure*, mmHg	33.5±2.5	35±3.0	0.20

Using paired samples t-test.

*Changes between before and after the treatment of one time colistin nebulizer.

Table 4. Differences between the eradication group and the persistence group

Variables	Eradication group n=25	Persistence group n=6	p value
ICU stay	40±26	34±13	0.25
Hospital stay	68±58	40±20	0.85
Use of mechanical ventilator, n (%)	19 (76)	6 (100)	0.31*
Peak inspiratory pressure, mmHg	38.78±13.91	49.25±14.52	0.24
CRP, mg/dl	6.35±8.67	14.38±7.25	0.04
LIS score	1.88±1.20	2.79±0.67	0.03

Using independent samples student t-test; Mean±Standard deviation.

*Using Chi-square test.

LIS: lung injury score.

Klebsiella, *Enterobacter*의 순서였다. *Pseudomonas* 균주와 *Klebsiella*균주는 carbapenem에 내성을 보였고, *Enterobacter*균주는 quinolone과 carbapenem에 감수성을 보였다.

4. 중환자실 예후

전체 중환자실 사망률은 48.4%였으며(Table 2), 이 중 폐렴과 관련된 사망은 7명(폐혈증 쇼크 1명, 호흡부전 6명)이었고 8명은 폐렴과 무관한 사망이었다(폐 절제수술 후 호흡부전 1명, 복막에 전이된 암 1명, 급성심근경색증으로 추정되는 심 정지 2명, 위장관 출혈 1명, 간부전 1명, 신이식 후 신부전 1명, 폐섬유화증의 급성악화 1명). Colistin 분무치료 후 MDR *Acinetobacter baumannii* '균 제거'군과 '균 지속'군 사이에 중환자실 사망률, 전체 입원기간, 중환자실 입원기간의 차이는 없었다(Table 4, 5).

고 찰

Acinetobacter 균주는 병독성과 병원성이 약하여 평소

Table 5. The differences in mortality according to the microbiologic response

Bacterial outcomes	n (%)	Death, n (%)
Eradication	25 (80.6)	12 (48)
Treated	14 (56)	5 (35.7)
New pathogens	11 (44)	7 (63.6)
Persistence	6 (19.4)	3 (50)

p=1.0 using Fisher's exact test between the eradication group and the persistence group.

p=0.16 using Chi-square test between the treated group and the new pathogens group.

에는 질병을 일으키지 않으며 임상검체에서 *Acinetobacter baumannii* 이외의 *Acinetobacter* 균주가 배양 되는 경우 대부분 오염균으로 여겼고 드물게 감염원으로 인정되었다⁸. 그러나 *Acinetobacter baumannii*는 면역 기능이 저하된 환자에서 폐렴, 뇌수막염, 요로감염, 복막염, 요로감염, 심내막염 및 균혈증, 피부 및 연부조직감염 등을 일으킬 수 있으며, 이들 감염으로 인한 사망률은 비교적

높아 균혈증은 약 52%, 폐렴은 23~73%에 이른다². 최근 *Acinetobacter baumannii*가 병원 감염의 중요한 원인균으로 문제가 되고 있는데, 그 이유는 *Acinetobacter baumannii*의 세균학적인 특징으로 인해 통상적으로 미생물이 생존하기 어려운 악조건에서도 장기간 생존이 가능하므로 병원 환경에 널리 분포할 수 있고, 병원 내에서는 특히 인공호흡기, 혈관 내 침습적 조작술 및 매트리스, 가습기 등에서 자주 검출되고 있다⁴. *Acinetobacter*의 병원 감염의 주된 감염경로는 의료진의 손으로 생각된다. 그러나 *Acinetobacter*에 의해 원내감염이 발생하면 병동을 폐쇄하는 조치가 필요할 정도로 감염원의 차단이 어려워 감염관리에 큰 문제가 되고 있다^{12,13}. 연구자들 병원의 내과중환자실에서 2006년 12월 이전에는 *Acinetobacter*의 분리건수가 월평균 5건 이하였으나 2007년 12월부터 월평균 32건으로 급격히 증가하였고, imipenem을 포함한 다약제 내성률도 0%에서 90.9%로 급격하게 증가하여 colistin 분무치료를 시작하게 되었다.

*Acinetobacter*에 의한 감염에 있어 중요한 문제점은 약제내성의 발생인데 유럽의 5개국에서 그람 음성균의 내성 증가율을 조사한 결과 *Acinetobacter*에서 가장 높은 약제내성균의 증가를 보였고¹⁴ 이스라엘에서는 1997년에서 2002년 사이에 imipenem-cilastatin에도 내성을 보이는 *Acinetobacter* 균주가 10%에서 34%로 증가했다는 보고도 있었다¹⁵. 국내의 한 병원에서도 원내폐렴의 원인균으로 *Acinetobacter*가 2000년 25%에서 2005년 45%까지 증가하는 결과를 보고하기도 하였다¹⁶. 또 다른 국내 연구를 보면 MDR *Acinetobacter baumannii*가 36~53%로 다양하게 보고되었으며¹⁷ 연구자들의 병원에서도 중환자실과 일반병동을 더한 전체 가래 배양 검사에서 *Acinetobacter baumannii* 중 MDR *Acinetobacter baumannii*의 비율은 49.2%였다.

Colistin은 1962년에 *Bacillus polymyxa*로부터 분리, 개발되었고 임상에서 사용되었으나 1970년대 초에 신독성, 신경독성 등의 심각한 부작용이 알려지면서 피부연고제나 점안제 등 외용제로만 처방되었고 전신적인 투여는 드물게 사용하는 상태이다⁷. 그러나 낭포성 섬유증환자에서 잦은 항생제의 사용으로 MDR *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter baumannii*가 흔히 배양되고 1995년 meropenem이 개발된 이후 이들 내성균주에 효과적인 새로운 계열의 약제가 없어 β -lactam, fluoroquinolone, aminoglycoside의 3가지 중 2가지를 동시에 쓰는 항생제의 병합요법이 연구되었으나 약 25%에서는 효과적인 병합요

법이 없다고 보고되었다. 또한 MDR *Acinetobacter baumannii*에 대한 병합요법에서 상승효과를 보이는 항생제의 병합들도 보고되었으나 imipenem 내성균주에 대한 병합요법 연구는 드물며 최근 한 연구에서 polymyxin B, rifampin 및 imipenem의 병합요법이 상승효과를 보인다고 보고된 바 있다¹⁸. 그런데 MDR *Acinetobacter baumannii*가 과거 부작용으로 사용하지 않고 있던 colistin에 감수성을 보이므로 실험적으로 colistin을 정맥 또는 분무 투여하는 시도가 있었고^{19,20} colistin 정맥투여 시에는 과거에 보고된 약 20%보다 낮은 3~5%의 빈도로 신부작용이 발생하고 신경독성은 29~52%로 비교적 높게 보고되었다. 그러나 신경독성의 증상은 대부분 구강 또는 구강주위 이상 감각으로 약제 사용의 제한점은 되지 못하였다⁸. 또한 colistin 분무치료는 정맥주사치료에 비해 신독성, 신경독성 등이 거의 없어 MDR *Pseudomonas*나 *Acinetobacter*의 치료 또는 균집락의 예방에 널리 사용되고 있으나²¹ 흡입된 약물에 의해 폐기능의 감소, 특히 1초간 노력성 호기량에 비해 노력성 폐활량의 감소가 보고되었고 일부 기관과 민반응을 보이는 환자에서 기관지경련이 보고된 바 있다²². 본 연구의 결과를 보면 colistin 분무치료의 *Acinetobacter baumannii* 균 제거율은 80.6%로 비교적 높았다. 그러나 *Acinetobacter baumannii* 균 제거에 성공한 환자에서 colistin 분무치료를 중단한 이후 2차 감염에 의한 균배양 양성소견이 44%로 비교적 높았다. 또한 colistin 분무치료로도 *Acinetobacter baumannii* 균 제거에 실패한 경우는 19.4%였다. 기존의 연구를 보면 MDR *Acinetobacter baumannii* 폐렴에서 colistin 분무치료의 균 제거율이 85.7%라고 보고된 바 있는데⁹ 이번 연구의 결과도 이와 유사한 균 제거율을 보였다. MDR *Acinetobacter baumannii*와 약제감수성 *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴에서 환자의 사망률이 두 군간에 유의한 차이가 없었고¹⁶ 또 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴에서 colistin 치료여부에 따라서도 사망률이 감소되지 않았다고 보고된 바 있다²³. 본 연구 대상환자들의 중환자실 사망률은 48.4%로 높았는데 이는 colistin 분무치료로 MDR *Acinetobacter baumannii*가 비교적 높은 비율로 제거되었으나 새로운 2차 감염이 많은 수의 환자에서 발생하였고 또한 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 감염이 장기간의 항생제투여와 면역력이 감소된 환자에서 주로 발생하며, 중환자실 사망률에 기여하는 인자가 매우 다양하므로 *Acinetobacter baumannii* 균 제거가 전체 사망률의 감소에 주는 영향이 적었기 때문으로 사료된다. 그러나 이번 연구결과에서 Colistin 분

무치료 후 백혈구수의 감소되었고 또 Colistin 분무치료 후 '균 제거'군에서 '균 지속'군보다 CRP, 폐손상 점수가 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보여 MDR *Acinetobacter baumannii* 균 제거로 인해 염증반응이 감소되었을 가능성은 보여주고 있다. 그러나, 이 효과가 단순히 colistin 분무치료에 의한 것인지, 병합하였던 항생제의 효과인지에 대해서는 더 연구해 볼 필요가 있겠다. Lee와 Moon²⁴에 의하면 중환자실에서 분리되었던 imipenem 내성을 포함한 MDR *Acinetobacter baumannii* 균주에 대해 고도내성을 보였던 항생제들을 실험실 내에서 병합사용하였을 때 29균주 중에서 3균주만 부가효과를 보였고, 나머지 균주들은 부가효과나 상승효과를 보이지 않았다. 본 연구에서도 내성을 보였던 meropenem, ampicillin-sulbactam, aminoglycoside, 또는 ceftazidime을 병합하여 치료 하였으나, Lee 등²⁴의 연구결과를 고려하면 colistin 분무치료와 동시에 사용된 병합 항생제의 영향은 크지 않았을 것으로 사료된다.

연구대상 환자들에서 치료 전, 후에 colistin 분무치료의 부작용인 신독성은 관찰할 수 없었고 이는 기존의 보고와 잘 부합하는 결과이다. 신경독성은 대상환자들이 중환자실에 입원하여 인공호흡기를 사용하는 환자가 대부분이고 자발호흡환자들도 뇌혈관질환 환자들로 의사를 표현할 수 없어, 입 주위 감각이상 등의 소견을 확인할 수 없었다. 또한 폐기능의 변화를 직접 측정할 수는 없었으나 colistin 분무치료 전, 후로 최대기도압의 의미 있는 변화는 보이지 않아서 colistin 분무치료 시 발생할 수 있는 부작용의 하나인 기관지경련이 치료에 큰 장애가 되지 않음을 보여주었다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구이며 대조군이 없는 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구로서 colistin 분무치료에 의한 사망률 감소나 입원기간 단축 등 임상적 효과에 대한 평가가 어려운 점이다. 비록 MDR *Acinetobacter baumannii*균 제거의 성공률은 80.6%로 높았으나 이 중 44%에서 2차 감염이 발생하여서 '균 제거'에 의한 임상적 효과를 관찰하기 어려웠으리라 생각된다. 그리고 colistin 분무치료 전, 후 염증을 반영하는 일부 지표가 호전되는 소견을 보였으므로 좀 더 정확한 치료효과를 평가하기 위해서는 대조군을 포함한 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠겠다. 결론적으로, 효과적인 항생제를 선택하기 어려운 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴을 치료하는데 colistin 분무치료는 비교적 높은 균 제거율과 낮은 부작용을 나타내므로 고려해 볼 수 있는 방법

으로 사료된다.

요 약

연구배경: *Acinetobacter baumannii*는 항생제에 대한 내성균이 자주 발생하며 MDR *Acinetobacter baumannii* 감염의 치료 시 항생제 선택에 어려움이 있다. Colistin은 그람 음성균에 효과적이며 MDR *Acinetobacter*균에 감수성을 보이거나 전신투여 시 신독성, 신경독성 등의 부작용으로 인해 잘 쓰이지 않는 약제이다. 전신투여에 의한 부작용을 회피하는 방법으로 분무치료가 있다. 그러나 MDR *Acinetobacter baumannii* 폐렴환자에서 colistin 분무치료의 효과와 부작용에 대한 국내연구는 부족한 실정이어서 저자들은 다음과 같은 연구를 시행하였다.

방 법: 2006년 12월부터 2007년 8월까지 중환자실의 폐렴환자 중에서 호흡기검체 배양검사를 통해 imipenem에 내성을 포함한 MDR *Acinetobacter baumannii*균에 의한 폐렴이 진단된 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 항생제 정맥주사와 더불어 하루 3번의 colistin 분무치료를 시행했던 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 임상 소견, 신기능, 인공호흡기의 최대기도압의 변화를 분석하였다.

결 과: 총 31명의 환자에서 colistin 분무치료를 시행하였다. Colistin 사용기간은 14±7일이었으며, 하루 흡입용량은 225~300 mg이었다. Colistin 분무치료 후 25명/31명(80.6%)에서 *Acinetobacter*균이 제거되었으나 이 중 11명(44%)에서는 2차 감염에 의한 새로운 균이 배양되었다. Colistin 분무치료 전, 후로 백혈구 수는 감소하였다. Colistin 분무치료 후 신기능의 장애는 발생하지 않았으며 의미 있는 기관지경련의 소견도 관찰되지 않았다.

결 론: 적절한 항생제를 선택하기 어려운 MDR *Acinetobacter baumannii*에 의한 폐렴을 치료하는데 colistin 분무치료는 비교적 높은 균 제거율과 낮은 부작용을 보이므로 고려해 볼 수 있는 치료방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bergogne-Berezin E. The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter* spp.: the need for control and new agents. *J Hosp Infect* 1995;30 Suppl:441-52.
2. Luna CM, Aruj PK. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirology* 2007;12:787-91.
3. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachon-

- Ibanez ME. Nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 Suppl 3:46-51.
- Diomedi A. *Acinetobacter baumannii* pandrug-resistant: update in epidemiological and antimicrobial managing issues. *Rev Chilena Infectol* 2005;22:298-320.
 - Trottier V, Namias N, Pust DG, Nuwayhid Z, Manning R, Marttos AC, et al. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill surgical patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8:437-43.
 - Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18: 502-6.
 - Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-41.
 - Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:434-40.
 - Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41:754-7.
 - Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9:R53-9.
 - Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
 - 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.
 - Ling ML, Ang A, Wee M, Wang GC. A nosocomial outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* originating from an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:48-9.
 - Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999;281:67-71.
 - Paul M, Weinberger M, Siegman-Igra Y, Lazarovitch T, Ostfeld I, Boldur I, et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence and spread in Israeli hospitals 1997-2002. *J Hosp Infect* 2005;60:256-60.
 - Park II, Kim IK, Koo HC, Han JP, Kim YM, Lee MG, et al. Clinical characteristics and prognosis of *acinetobacter* nosocomial pneumonia between MDR and non-MDR. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:13-9.
 - Lee SW, Jo HS, Kim WJ. Clinical characteristics of intensive care unit patients with carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* isolated from sputum. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:228-34.
 - Saballs M, Pujol M, Tubau F, Peña C, Montero A, Domínguez MA, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:697-700.
 - Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:235-40.
 - Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4: 138-46.
 - Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drugs* 2007;67:903-14.
 - Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L, Louca E, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 2005;127:522-9.
 - Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005;31:1058-65.
 - Lee MA, Moon HW. In vitro activity of antimicrobial combination against multidrug-resistant strains of *acinetobacter baumannii*. *Korean J Lab Med* 2005;25:312-6.