

한국 소아 감염에서의 arbekacin  
사용의 임상경험

연세대학교 대학원  
의 학 과  
김 보 현

한국 소아 감염에서의 arbekacin  
사용의 임상경험

연세대학교 대학원  
의 학 과  
김 보 현

한국 소아 감염에서의 arbekacin  
사용의 임상 경험

지도교수 김 동 수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 보 현

# 김보현의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 김 동 수 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 이 경 원 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 박 경 수 인

연세대학교 대학원

2008 년 6월

## 감사의 글

수련의 과정과 그 이후에 걸쳐서 석사과정을 마치는 데에는 짧지 않은 시간이 걸렸으나, 저에게는 보람 있는 시간이었습니다.

무사히 석사과정을 마칠 수 있게 도와 주신 여러분들께 글로써 감사의 말씀을 전하고자 합니다.

우선 이번 논문을 쓸 수 있도록 많은 지도와 격려의 말씀을 아끼지 않고 도와주신 김동수 교수님께 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 또한 바쁘신 가운데도 논문을 심사하고 부족한 부분을 채우기 위해 조언을 아끼지 않으신 이경원 교수님과 박경수 교수님의 깊은 배려에 감사 드립니다. 그리고 자료 수집과 정리에 도움을 주셨던 명지대학병원의 최경민 선생님과 외국인 진료소의 전진경 선생님께 감사의 말씀을 전합니다.

마지막으로 석사 과정을 마치기까지 곁에서 늘 저에게 사랑으로 격려해주신 부모님께 감사 드립니다.

저자 씀

## <차례>

|                     |    |
|---------------------|----|
| 국문요약                | 1  |
| I. 서론               | 3  |
| II. 재료 및 방법         | 4  |
| 1. 환자               | 4  |
| 2. 임상적 효과 및 세균학적 효과 | 4  |
| 3. 안정성              | 5  |
| III. 결과             | 5  |
| 1. 환자               | 5  |
| 2. 임상적 효과 및 세균학적 효과 | 7  |
| 가. 임상적 효과           | 7  |
| 나. 세균학적 효과          | 8  |
| 3. 안정성              | 9  |
| IV. 고찰              | 9  |
| V. 결론               | 13 |
| 참고문헌                | 14 |
| 영문요약                | 18 |

## 표 차례

|  |   |
|--|---|
| 표 1. 병용 항생제에 따른 환자의 특성.....                          | 6 |
| 표 2. 감염 부위 및 병용 항생제에 따른 arbekacin의<br>임상적 치료효과 ..... | 7 |
| 표 3. 동정된 균주의 동정 부위와 제균율 및<br>arbekacin 감수성 .....     | 8 |
| 표 4. Arbekacin의 부작용 : 3예의 신독성 .....                  | 9 |

## <국문 요약>

### 한국 소아 감염에서의 arbekacin 사용의 임상 경험

Arbekacin은 다양한 그람양성 구균 및 그람음성 간균에 대한 살균 효과뿐만 아니라 메티실린내성 황색포도상구균(MRSA)에 대한 살균 효과도 있다고 알려진 aminoglycoside 계열의 항생제이다. 그러나 많은 실험적인 성적에도 불구하고 arbekacin에 대한 임상적인 경험, 특히 소아에서의 경험은 매우 부족한 실정이다. 따라서 저자들은 소아에서의 arbekacin 사용에 대한 임상적 효과 및 안정성을 평가하고자 하였다.

연세대학교 세브란스 병원에서 arbekacin을 사용한 43명의 소아 환자를 대상으로, 환자들의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 대상자 43명 중 남자는 21명, 여자는 22명이었고, 연령의 중앙값은 4.4세였다. 감염부위로는 폐가 8명으로 가장 많았고, 심장 6명, 혈액 6명, 골관절 4명, 신경계와 연부조직이 각각 3명, 복부와 요로계가 각각 2명씩이었다. 세균배양 검사상 동정된 균주는 MRSA 8예, 메티실린감수성 황색포도상구균 2예, 표피상구균 3예, 녹농균 3예, vancomycin 내성 대장균(VRE) 2예, *Klebsiella pneumoniae*가 1예 있었다. 24명에서는 세균배양 검사상 동정되는 균주가 없었다. 16명의 환아는 vancomycin이나 teicoplanin의 치료에 반응이 없었고, 25명의 환아는 다른 광범위 항생제의 치료에 반응이 없었기 때문에 arbekacin 을 사용하게 되었으며, 2명의 환아에서는 arbekacin이 1차 항생제로 투여되었다. 동시 투여된 항생제로는 ampicillin/sulbatam 제제 8명, cephalosporin 계열 항생제 18명, glycopeptide 계열 항생제 10명, carbapenem 계열 항생제 7명 등이 있었다. 환자에게 arbekacin sulphate를 4-6 mg/kg/일의 용량으로 하루 1-2회 정맥주사 하였다. Arbekacin 투여 이후에 임상적으로 치료된 비율은 폐감염 82.4%, 심장감염 100%, 혈액감염 83.3%, 골관절감염 100%,



신경계감염 66.7%, 복부감염, 요로감염 및 연부조직감염이 각각 100% 였다. 전체 환자 43명 중 39 명이 치료되어 전체 90.7%의 치료율을 보였으며, 치료되지 않은 4명은 심한 기저 질환으로 인해 사망한 경우였다. 세균배양 검사상 양성 소견을 보인 환자 중 19명은 arbekacin 투여 이후에 시행한 세균배양 검사에서 모두 음성 소견을 보였다. 3명의 환자에서 신독성이 보고되었으며, 그 외의 다른 이상 반응은 보고되지 않았다.

결론: Vancomycin등의 광범위항생제에 반응하지 않는 MRSA 및 기타 중증 감염을 가진 소아 환자에게 arbekacin의 치료는 효과적이고 안전하다고 생각된다.

-----  
핵심 되는 말 : arbekacin, MRSA, 세균성질환, 소아

# 한국 소아 감염에서의 arbekacin 사용의 임상 경험

<지도교수 김 동 수>

연세대학교 대학원 의학과

김 보 현

## I. 서론

1961년 메티실린내성 황색포도상구균(MRSA) 균주가 처음 발견된 이후<sup>1</sup> 현재까지도 MRSA 감염은 성인뿐만 아니라 소아에서도 심각한 문제를 일으키고 있다<sup>2,3</sup>. Glycopeptide 계열 항생제인 vancomycin과 teicoplanin이 현재까지 MRSA의 주된 치료제로 사용되고 있으나<sup>4,5</sup>, 이러한 약제에 대해서도 근자에 들어 임상적인 한계가 드러나고 있어, MRSA를 대처할 수 있는 새로운 항생제의 출현이 요구되고 있다<sup>6,7</sup>. 그런 점에서 현재 일본에서 개발되어 사용 중인 아미노배당체 항생제인 arbekacin이 MRSA 감염에 효과적이라는 보고들은<sup>8-11</sup> 매우 고무적이다. Arbekacin은 kanamycin 계열의 반합성 아미노배당체로서 dideoxykanamycin B (dibekacin)의 유도체이며, 그람양성 및 그람 음성 균주에 대해 폭넓은 항균범위를 보이며<sup>9,10</sup>, 용량 의존적인 살균 효과가 있는 항생제로서<sup>11</sup>, 신장을 통해 배설된다<sup>13</sup>. 현재 한국에서도 성인 및 소아에서의 MRSA 감염이 증가하는 추세를 보이고 있으며, glycopeptide 계열 항생제에도 적절한 반응을 보이지 않는 경우가 있어 새로운 항생제의 사용이 요구되고 있다<sup>14</sup>. Arbekacin이 현재 한국에 도입되어 사용되고 있기는 하나 아직까지 소아를 대상으로 한 임상적 경험은 적은 상태이다. 본

연구에서는 소아를 대상으로 MRSA 감염 및 다른 중증 감염의 치료에 있어서 arbeckacin 사용의 효과 및 안정성을 알아보고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 환자

2002년 12월부터 2007년 12월까지 서울 연세대학교 세브란스 병원에 입원한 소아과 환자 중에 arbekacin을 투여 받은 43명을 대상으로 하였다. 41예의 환자들은 감염성 질환을 가진 경우로서 균 동정 후에 감수성에 따른 항생제를 투여해도 임상적인 효과가 없거나, 균 동정은 되지 않았으나 경험적 항생제 투여에도 반응이 없이 질환이 계속 진행되어 arbekacin이 2차 약제로 투여된 경우였다. 2예의 환자에서는 감수성 결과에 의해 arbekacin이 1차로 투여되었다. 대상 환자들은 arbekacin sulfate (Habekacin®, Meiji-Seika Co. Ltd, Tokyo, Japan)를 4-6 mg/kg/day 용량으로 30분 이상에 걸쳐 하루에 2회 투여 받았다. Arbekacin과 함께 투여된 항생제의 선택은 임상주의 판단에 따라 이루어졌다. 동반 투여된 약제 별로 구분하여 투여 전, 후 및 투여 기간 중의 환자의 임상증상 및 징후, 혈액학적 검사 및 혈액화학검사 소견, 방사선학적 소견에 대한 의무기록을 검토하였다.

### 2. 임상적 효과 및 세균학적 효과

임상적 효과는 감염 질환과 관련한 임상증상 및 징후, 혈액학적 및 혈액화학검사 소견과 방사선학적 소견을 근거로 평가하였다. 세균학적 효과는 균이 동정된 경우만 평가하였으며, arbekacin 투여 이후에 균주가 다시 동정되지 않은 경우를 arbekacin에 의한 균주의 소멸로 판명하였다.

### 3. 안정성

약물의 투여기간 동안 약제와 관련된 이상 반응을 시사하는 임상증상과 징후를 조사하였고, 혈액학적 및 혈액화학적 검사치를 분석하였다. 신기능 평가에서는 정상범위 이내에서라도 혈청 크레아티닌 수치의 지속적인 증가소견이 있으면 유의한 신독성이 있는 것으로 평가하였다.

## III. 결과

### 1. 환자

총 43명의 환자들은 모두 arbekacin과 동시에 다른 항생제를 투여 받았다. 투여 받은 항생제는 ampicillin/sulbactam 제제가 8명, cephalosporin 계열 항생제가 18명, vancomycin 혹은 teicoplanin 등의 glycopeptide 계열 항생제가 10명, carbapenem 계열 항생제가 7명이었다 (표 1).

총 43명의 환자 중 남아가 21명, 여아가 22명이었다. 연령의 중앙값은 4.4세였고, 0.3세에서 14.0세까지의 연령분포를 보였다. Arbekacin을 투여받게된 원인이 된 감염질환 이전에 기저질환이 있었던 환자는 40명(93.0%)으로 신경학적 질환이 13명, 심장질환 13명, 호흡기질환 5명, 혈액중양질환 3명이었고, 면역질환, 외상, 소화기계질환 환자가 각각 2명씩, 연부골조직계 질환과 신장 질환이 각각 1명씩 있었다. 기저질환 없이 감염질환에 이환된 환자는 2명 있었다. Arbekacin 이전에 투여된 항생제는 glycopeptide 계열 항생제가 16예 있었고, 그 외의 항생제는 25예 있었으며, arbekacin이 일차로 투여된 환자도 2명 있었다. Arbekacin의 투여기간의 중앙값은 12일 이었으며, 3일에서 32일까지의 범위분포를 보였다.

동시에 투여된 각각의 항생제에 따른 환자의 특성은 표 1과 같다.

표 1. 병용 항생제에 따른 환자의 특성

|  | Concomitant antibiotic |                            |                           |                        |                       |
|--|------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
|  | Amp/sulb<br>(n = 8)    | Cephalosporins<br>(n = 18) | Glycopeptides<br>(n = 10) | Carbapenems<br>(n = 7) | Total<br>(n = 43)     |
| <b>Male/ Female</b>  | 4/4                    | 8/10                       | 4/6                       | 5/2                    | 21/22                 |
| <b>Median age<br/>(range)</b>                                  | 3.9 yrs<br>(1.6-13.9)  | 4.1 yrs<br>(0.3-12.6)      | 5.0 yrs<br>(0.4-13.5)     | 13.0 yrs<br>(1.2-14.0) | 4.4 yrs<br>(0.3-14.0) |
| <b>Underlying disease</b>                                      |                        |                            |                           |                        |                       |
| Neurologic disorder  | -                      | 5                          | 4                         | 4                      | 13                    |
| Cardiovascular disorder  | 1                      | 9                          | -                         | 1                      | 11                    |
| Pulmonary disorder   | 3                      | 1                          | 1                         | -                      | 5                     |
| Hemato-oncologic disorder                                      | -                      | -                          | 1                         | 2                      | 3                     |
| Immunologic disorder   | 1                      | -                          | 1                         | -                      | 2                     |
| Physical trauma  | -                      | 1                          | 1                         | -                      | 2                     |
| Gastrointestinal disease                                       | 1                      | -                          | 1                         | -                      | 2                     |
| Renal disorder   | -                      | 1                          | -                         | -                      | 1                     |
| Bone and tissue  | 1                      | -                          | -                         | -                      | 1                     |
| None   | 1                      | 1                          | 1                         | -                      | 3                     |
| <b>Prior antibiotics treatment</b>                             |                        |                            |                           |                        |                       |
| Glycopeptides  | 2                      | 5                          | 6                         | 3                      | 16                    |
| Others   | 6                      | 13                         | 3                         | 3                      | 25                    |
| None   | 0                      | 0                          | 1                         | 1                      | 2                     |
| <b>Median duration of arbekacin<br/>administration (range)</b> | 7.5 days<br>(11-28)    | 13 days<br>(5-32)          | 12 days<br>(3-31)         | 11 days<br>(6-31)      | 12 days<br>(3-32)     |

amp/sulb: ampicillin/sulbactam

## 2. 임상적 효과 및 세균학적 효과

### 가. 임상적 효과

Arbekacin 치료를 요하게 된 감염질환의 부위 및 치료의 결과는 표 2와 같다. 감염부위는 폐가 8명으로 가장 많았으며, 심장 6명, 혈액 6명, 골관절 4명, 신경계와 연부조직이 각각 3명, 복부와 요로계가 각각 2명씩 있었다. Arbekacin 투여 이후에 임상적으로 치료된 비율은 폐감염 82.4%, 심장감염 100%, 혈액감염 83.3%, 골관절감염 100%, 신경계감염 66.7%, 복부감염, 요로감염 및 연부조직 감염이 각각 100% 였다. 전체 환자 43명 중 39 명이 치료되어 전체 90.7%의 치료 비율을 보였다. 치료되지 못한 4명 중 3명의 감염부위는 폐였으며, 1명은 혈액감염으로 4명 모두 기저질환의 악화로 인해 사망하였다.

또한 동시 투여 약제에 따른 치료 비율은 ampicillin/sulbactam 제제 75%, cephalosporin 계열 항생제 94.4%, glycopeptide 계열 항생제 90%, carbapenem 계열 항생제 85.7%로 나타났다.

**표 2. 감염 부위 및 병용 항생제에 따른 arbekacin의 임상적 치료효과**

| Site of infection<br>(Cured cases / Total cases) | Concomitant antibiotic |                |               |             | Total         |
|--|------------------------|----------------|---------------|-------------|---------------|
|  | Amp/sulb               | Cephalosporins | Glycopeptides | Carbapenems |               |
| Lung   | 2/4                    | 7/8            | 4/4           | 1/1         | 14/17(82.4%)  |
| Heart  | -                      | 6/6            | -             | -           | 6/6 (100%)    |
| Blood  | 2/2                    | 1/1            | -             | 2/3         | 5/6 (83.3%)   |
| Bone /Joint                                      | 1/1                    | 2/2            | 1/1           | -           | 4/4 (100%)    |
| CNS system                                       | -                      | -              | 2/3           | -           | 2/3 (66.7%)   |
| Soft tissue                                      | -                      | -              | 1/1           | 2/2         | 3/3 (100%)    |
| Urinary tract                                    | -                      | 1/1            | -             | 1/1         | 2/2 (100%)    |
| Abdomen  | 1/1                    | -              | 1/1           | -           | 2/2(100%)     |
| <b>Total</b>                                     | 6/8 (75%)              | 17/18 (94.4%)  | 9/10 (90%)    | 6/7 (85.7%) | 39/43 (90.7%) |

Amp/sulb : ampicillin/sulbactam , CNS : central nervous system

### 나. 세균학적 효과

균주가 분리된 환자는 19명이었으며, 다른 환자들은 임상적으로는 세균감염이 의심되었으나 균주는 분리 되지 않았다. 19예 의 환자 중에 MRSA가 8예, 메티실린감수성 황색포도상구균(MSSA)가 2예, *Staphylococcus epidermidis*(*S. Epidermidis*) 3예, *Pseudomonas aeruginosa*(*P. aeruginosa*) 3예, vancomycin 내성 대장균(VRE)이 2예, *Klebsiella pneumoniae*(*K. pneumoniae*)가 1예에서 분리되었다 (표3). 균주는 각각 혈액, 소변, 뇌척수액, 객담, 연조직, 복막액 등에서 분리되었다. 이들 균주 중에서 arbekacin 감수성 검사는 7예에서 시행되었으며, 이들은 모두 arbekacin 에 대한 감수성이 있었다. Arbekacin 투여 이후에 균주의 배양이 다시 시행되었으며, 모든 동정 부위에서 균주가 분리되지 않아 100%의 제균율을 보였다.

**표3. 동정된 균주의 동정 부위와 제균율 및 arbekacin 감수성**

|  | MRSA<br>(n=8) | MSSA<br>(n=2) | <i>S. epidermidis</i><br>(n=3) | <i>P. aeruginosa</i><br>(n=3) | VRE<br>(n=2) | <i>K. pneumoniae</i><br>(n=1) | Total<br>(n=19) |
|--|---------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>Site of culture<br/>(Eradicated cases /<br/>Infected cases)</b> |               |               |                                |                               |              |                               |                 |
| Blood  | 2/2           | 2/2           | 2/2                            | 1/1                           | 1/1          | -                             | 8/8             |
| Urine  | -             | -             | -                              | 1/1                           | 1/1          | -                             | 2/2             |
| CSF  | 3/3           | -             | -                              | -                             | -            | 1/1                           | 3/3             |
| Sputum   | 1/1           | -             | -                              | -                             | -            | -                             | 1/1             |
| Soft tissue  | 1/1           | -             | -                              | 1/1                           | -            | -                             | 2/2             |
| Peritoneal<br>fluid  | 1/1           | -             | 1/1                            | -                             | -            | -                             | 2/2             |
| <b>total</b>   | <b>8/8</b>    | <b>2/2</b>    | <b>3/3</b>                     | <b>3/3</b>                    | <b>2/2</b>   | <b>1/1</b>                    | <b>19/19</b>    |
| <b>Sensitivity of<br/>arbekacin</b>                                |               |               |                                |                               |              |                               |                 |
| Susceptible  | 5             | -             | 1                              | 0                             | -            | 1                             | 7               |
| Resistant  | -             | -             | 0                              | 0                             | 0            | 0                             | -               |
| Not<br>confirmed   | 3             | 2             | 2                              | 3                             | 2            | 0                             | 12              |

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* , MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* , *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis* , *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* , VRE : vancomycin resistant enterococcus , *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae* , CSF : cerebrospinal fluid

### 3. 안정성

모든 환아는 arbekacin을 3일 이상 투약받았고, 이상 반응이 있었던 경우는 3예였으며, 혈청 크레아티닌치의 상승으로 인해 투약이 중단되었다 (표4). 환아 1은 arbekacin 투여 전에 신독성이 있는 것으로 알려진 vancomycin과 gentamicin을 2주 이상 투여하고 있었으며, 그 이후에도 arbekacin과 함께 vancomycin이 동시에 18일간 더 투여된 경우였다. 환아 2는 기저질환으로 만성신부전이 있던 경우로 arbekacin 투여 이후에 지속적인 혈청 크레아티닌의 증가를 보여, 투여 12일만에 arbekacin 사용을 중단되었다. 환아 3은 요로감염 치료 중이었으며, 혈청 크레아티닌치의 상승으로 10일만에 arbekacin 투여가 중단되었다. 세 환아 모두 arbekacin 사용을 중단한 후에는 혈청 크레아티닌이 감소하였으며, 이 이후에도 신독성과 관련된 다른 증상은 나타나지 않았다. 그 외에 간독성 등 약물과 관련된 이상반응의 보고는 없었다.

**표 4. arbekacin의 부작용 ; 3예의 신독성**

|                                | Case 1                   | Case 2                | Case 3                  |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Cr level of pre-arbekacin use  | 0.6 mg/dl                | 2.1 mg/dl             | 0.5 mg/dl               |
| Cr level of post-arbekacin use | 3.5 mg/dl                | 2.6 mg/dl             | 1.5 mg/dl               |
| Duration of administration     | 18 days                  | 12 days               | 10 days                 |
| Underlying disease             | -                        | CRF                   | -                       |
| Infectious disease             | Sepsis                   | Pneumonia             | UTI                     |
| Previous antibiotics           | vancomycin<br>gentamicin | amp/sub<br>ceftazidim | amp/sulb<br>ceftriaxone |
| Concomitant antibiotics        | vancomycin               | teicoplanin           | ceftazidim              |

Cr : creatinine, CRF : chronic renal failure, UTI : urinary tract infection, amp/sulb : ampicillin/sulbactam

### IV. 고찰

Arbekacin은 일본에서 개발되어 사용중인 kanamycin 유도 항생제로



1991년 MRSA 치료제로 승인 된 이래 주목을 받고 있으며<sup>15,16</sup>, 최근 한국에 도입이 되었다. 한국의 경우는 특히 MRSA등 항생제 내성 균주가 많은 지역으로<sup>14</sup>, 새로운 항생제의 도입은 매우 고무적인 일이다. 본 연구는 아직까지 소아에게서는 경험이 적은 arbekacin의 임상적 적용에 대한 검토를 목적으로 시행되었다. Arbekacin은 다양한 종류의 그람음성 간균과 그람양성 구균에 대한 살균효과를 보이는, 광범위 항생제이다<sup>17</sup>. 작용기전은 세균의 50S와 30S 의 리보솜 소단위에 결합하여 단백질합성을 억제하고 코돈의 오독을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>18,19</sup>. Aminoglycoside 계열 항생제는 postantibiotic 효과(PAEs)를 가지고 있는데<sup>20,21</sup>, arbekacin의 항생작용이 vancomycin과 teicoplanin과 다른 점은 이러한 PAEs를 가지면서 항생제 농도에 비례하게 작용한다는 점이며, 이러한 차이가 vancomycin 내성 균주에서도 효과를 나타낼 수 장점이 될 수 있다<sup>12</sup>. 또한 aminoglycoside를 불활성화시키는 효소에 안정적인 특성을 지니고 있어서, aminoglycoside 불활화 효소를 지닌 MRSA에 대해서도 작용할 수 있는 장점이 있다<sup>22,23</sup>. 본 연구에서 균주 동정 상 MRSA 가 자란 환아는 모두 8명(표3)으로 이들은 균 동정 결과에 따라 vancomycin 이나 teicoplanin 등의 항생제를 투여 받고 있었으나, 임상적으로나 세균학적으로 호전이 없던 상태로, 이들은 최근 들어 보고되는 glycopeptide 계열 항생제에도 효과가 없는 MRSA 균주들로 생각된다<sup>6,7,14</sup>. 그러나 arbekacin 투여 이후에는 MRSA가 동정되지 않아, 이러한 보고들과 마찬가지로 arbekacin이 이러한 MRSA 균주에 대해 효과가 있었음을 확인 할 수 있었다. MRSA 이외에 동정된 균주는 MSSA, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, VRE, *K. pneumoniae* 등으로 이들 균주 모두에 대해 100%의 살균효과를 확인할 수 있었다(표3). 2007년 이 등<sup>11</sup>이 보고한 arbekacin이 국내의 MRSA 균주 뿐 아니라 기타 *Staphylococcus* 균종과 일부 그람음성 간균에 대해서 높은 시험관내 항균력을

지닌다는 내용을 고려해보면, 임상에서도 이러한 균주들에 대해 효과가 있음을 유추할 수 있다.

Arbekacin은 정맥 투여 시에 조직 내 농도는 신장에서 가장 높게 나타나고, 혈청, 폐의 순서로 나타난다<sup>24</sup>. 조직 내 농도를 감안할 때 요로감염, 패혈증, 폐렴등에서 적응증을 찾을 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 요로감염 환아는 2명으로 모두 임상적으로 치료되었으며, 패혈증 환자는 6명중 5명(83.3%), 폐감염 환자는 17명중 14명(82.4%)이 치료되었다(표2). 또한 연부조직이 감염된 3명의 환아가 모두 치료된 것으로 보아 연부조직감염에서의 임상 적용이 가능성을 시사한다(표2).

Arbekacin은 베타-락탐 항생제와 병용 투여 시에 상승효과를 보이는 것으로 알려져 있으며<sup>18,19,25</sup>, Deguchi 등은 ampicillin/sulbactam 제제의 경우 arbekacin과의 병용 투여를 통해 가장 높은 fractional inhibitory concentration index를 얻을 수 있는 것으로 보고하였다<sup>26</sup>. 본 연구에서는 ampicillin/sulbactam 제제와의 병용 시 75%의 임상적 치료율을 보였으며, cephalosporin 제제와의 병용 시 94.4%의 임상적 치료율을 보여 임상적 치료에 있어서 ampicillin/sulbactam 제제가 다른 베타-락탐 제제에 비해 뛰어난 상승효과가 있다고 입증할 수는 없었다(표2). 또한 최근에는 vancomycin과의 상승효과가 입증되기도 하였는데<sup>27,28</sup>, 본 연구에서는 vancomycin 병용시 90%의 치료율을 보였다. 그 외 carbepenem 계열 항생제와의 병용시에는 85.7%의 치료율을 나타내었다. 본 연구에서는 arbekacin이 아직 국내에서는 소아 중증 감염에 대한 사용 경험이 많지 않은 항생제인 점을 감안하여, 환아의 상태에 따라 모두 병합 치료 요법을 하였으므로, arbekacin 단독 약제만의 효과 판정을 위해서는 향후에 arbekacin 단독 치료와 기타 다른 항생제들과의 병합 치료에 대한 효과의 비교 연구가 필요할 것이다.

Fujii 등은 arbekacin이 소아에게 안전하고 효과적인 임상적 사용이

가능하다고 하였으며<sup>29</sup>, Keiji 등은 영아와 저출생 영아에서의 MRSA 감염에서도 arbekacin을 효과적으로 사용할 수 있다고 하였다<sup>30</sup>. 본 연구에서 환자의 연령의 중앙값은 4.4세 였으며, 1세 미만의 영아는 4명이었다. 이 중 환자 1명은 arbekacin 투여 기간 중 기저질환인 심장기능부전으로 인해 사망하였으나, 투여기간 중 신독성, 간독성 등 이상 소견은 없었으며, 다른 3명의 영아들도 arbekacin 투여에 따른 특별한 부작용 없이 치료를 수행할 수 있었다.

Arbekacin에서 생길 수 있는 이상반응으로는 신독성, 간독성, 접촉성 피부염 등이 있으며<sup>29,31</sup>, 본 연구에서는 43예의 환자 중 3예에서 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되었다. 그러나 3명의 환자 모두 arbekacin 투여 중지 이후에 다시 혈청 크레아티닌의 감소 소견이 확인되었고, 다른 신기능의 이상은 관찰되지 않았다. 부작용을 보인 환자 3명 중 1명은 만성신기능부전이 있는 환자이며, 1명은 vancomycin 및 다른 aminoglycoside 계열 항생제가 arbekacin 투여 이전과 동시에 투여 된 경우로 본 연구에서는 arbekacin 단독 효과에 의한 신독성을 설명하기에는 어려운 한계가 있다. 또 다른 1명 역시 요로계 감염으로 인해 항생제가 투여되어, 감염질환에 의한 신기능부전 가능성을 제외할 수 없는 경우였다. 그러나 arbekacin 투여에 있어 신기능에 대한 주의관찰이 필요함을 시사하는 소견이라 하겠다. 그 외에 다른 부작용의 발생은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 동정된 19개 균주 중에 7개 균주에 대해서만 arbekacin에 대한 감수성 검사가 시행되었으며, 5개 MRSA 균주 및 1개 *S. epidermidis*, 1개 *K. pneumoniae* 균주 모두 arbekacin에 대한 감수성이 있었다 (표3). Arbekacin 내성 MRSA 균주에 대해서는 최근 Deguchi 등<sup>32</sup>은 일본내에서 arbekacin에 대한 2-8%의 저항율(MIC $\geq$ 12.5 mg/L)을 보고하였으며, Hamilton-Miller 등<sup>33</sup>은 16개국에 걸친 연구에서 1-16mg/L(MIC<sub>50</sub> 3.2 mg/L)의 MIC를 보이는 54주의 MRSA 균주를 보고하였다. 국내에서는 1997년 정

등<sup>34</sup> 이 MRSA의 arbekacin에 대한 감수성을 보고하였으며, 1976년부터 1996년까지의 분리 균주를 대상으로 MIC 가 4 mg/L를 초과한 균주는 한 건도 없다고 하였으며, 이 등<sup>11</sup> 역시 2007년 보고에서 methicillin 내성에 관계없이 모든 *Staphylococcus* 분리 균주가 MIC 4 mg/L 이하에서 억제되었다고 하였다. 따라서 아직까지 arbekacin이 많이 사용되지 않은 국내에서는 임상적으로 효과가 있을 것으로 생각된다.

## V. 결론

비록 아직까지는 경험이 적으나, 외국 문헌 고찰과 본 연구 결과로 보아 arbekacin이 소아의 MRSA 감염 및 기타 중증 세균 감염 질환에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Jevons MP, Celbenin-resistant *staphylococci*. BMJ 1961;1:124-5
2. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in *staphylococci*. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
3. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998;279:593-8.
4. Kucers A. Vancomycin. In: Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of antibiotics. 5th ed. Oxford: Butterworth Heinemann 1997: 763-90.
5. Fekety R. Vancomycin, teicoplanin, and the streptogramins: quinupristin and dalbapristin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 382-92.
6. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of *staphylococci* with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998;36:1020-7.
7. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001;7:327-32.
8. Watanabe T, Goi H, Hara T, Sugano T, Tanaka Y, Kazuno Y, et al. Antibacterial activities of arbekacin, a new aminoglycoside antibiotic, against methicillin-cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. Jpn J Antibiot 1987;40:349-56
9. Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, Maeda K, Umezawa H. Syntheses of 1-n-S-4-amino-2-hydroxybutyryl-kanamycin B and -3', 4'-dideoxykanamycin B active against

- kanamycin-resistant bacteria. J Antibiot (Tokyo) 1973;26:412-5.
10. Inoue M, Nonoyama M, Okamoto R, Ida T. Antimicrobial activity of arbekacin, a new aminoglycoside antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs Exp Clin Res 1994;20:233-9.
  11. Lee J, Kim CK, Roh KH, Lee H, Yum JH, Yong D, et al. In Vitro Activity of Arbekacin Against Clinical Isolates of *Staphylococcus* species and Gram-negative Bacilli. Korean J Lab Med 2007;27:292-7.
  12. Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T. Comparative studies of the bactericidal morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1997;39:471-6.
  13. Mitomi N, Matsumoto T, Fujigaki M, Komiya I, Kai F. Absorption, distribution, and excretion of arbekacin after intravenous and intramuscular administration in rats. Jpn J Antibiot 1987;40:357-64.
  14. Chong Y, Lee K. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. J Infect Chemother 2000;6:189-95.
  15. Inoue M, Nonoyama M, Okamoto R, Ida T. Antimicrobial activity of arbekacin, a new aminoglycoside antibiotic, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs Exp Clin Res 1994;20:233-9.
  16. Hayashi I, Inoue M, Hashimoto H. Nationwide investigation in Japan on the efficacy of arbekacin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Drugs Exp Clin Res 1994;20:225-32.
  17. Okamoto R., Iyobe S. & Mitsuhashi S. Antibacterial activity of HBK. Chemotherapy(Tokyo) 1986; 34 Suppl 1: 1-10.
  18. Tanaka N, Matsunaga K, Hirata A, Matsuhisa Y, Nishimura T. Mechanism of action of habekacin, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:797-802.

19. Tanaka N, Matsunaga K, Yamaki H, Nishimura T. Inhibition of initiation of DNA synthesis by aminoglycoside antibiotics. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122:460
20. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977;135:217-23.
21. Vogelman BS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother* 1985;15 Suppl A:37-46.
22. Matsushashi Y, Yamamoto H. The enzyme mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics in methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot* 1988;41:523-9.
23. Yamashita N, Ubukata K, Noguchi R, Gotoh A, Matsushita M, Konno M. Antibacterial activity of HBK against *staphylococci* resistant to aminoglycosides. *Chemotherapy (Tokyo)* 1986; 34 Suppl 1:33-40
24. Tomono N, Nakayoshi T, Shinkai S, Fujita M. Pharmacokinetics of arbekacin in dogs. II. The distribution of arbekacin in tissues. *Jpn J Antibiot* 1987;40:377-84.
25. Tanaka N. Mechanism of action of aminoglycoside antibiotics. In *Aminoglycoside antibiotics*(Umezawa H & Hopper I.R., Eds) 1982;221-66. Springer-Verlat, Berlin.
26. Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, Suzuki k, Fukayama S, Ishihara R, et al. Antibiotic efficacies of combined uses of arbekacin and various antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot* 1994;47:693-700.
27. You I, Kariyama R, Zervos MJ, Kumon H, Chow JW. In-vitro activity of arbekacin alone and in combination with vancomycin against gentamicin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:37-41.
28. Kariyama R, Kumon H, Chow L, Zervos MJ, Takata T, Tabata M, Chow JW. In-vitro activity of the combination of ampicillin and arbekacin against high-level gentamicin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*

1998;42:836-8.

29. Fujii R, Fujita K, Sakata Y, Abe T, Tajima T, Terashima I, et al. Clinical studies of arbekacin sulfate in the pediatric field. *Jpn J Antibiot* 1994;47:57-83.

30. Suzuki K. Efficacy and safety of arbekacin for staphylococcal infection in the NICU. *Pediatr Int* 2003;45:301-6.

31. Akaki T, Dekio S. Contact dermatitis from arbekacin sulfate: report of a case. *J Dermatol* 2002;29:674-5.

32. Deguchi K, Suzuki Y, Ishihara R. Antimicrobial activities of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot* 1997;50:1-11

33. Hamilton-Miller JM, Shah S. Activity of the semi-synthetic kanamycin B derivative, arbekacin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:865-8.

34. Chong Y, Lee K, Shin JW, Shin HB, Lim JB. Activities of arbekacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Kor Soc Chemother* 1997;15:319-28.



## Abstract

Thesis title

Clinical experience of arbekacin in infection of Korean children

Bo Hyun Kim

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Dong Soo Kim )

Arbekacin is a novel aminoglycoside antibiotic which was developed in Japan with a strong bactericidal action against various gram negative bacilli and gram positive cocci. Arbekacin binds to the ribosome and exerts its bactericidal and postantibiotic effect by inhibiting the initiation of protein and cell membrane synthesis. An alternative antibiotic for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) is needed with the advent of vancomycin resistant MRSA. Arbekacin shows great promise in treating MRSA infections and other severe bacterial infections but not much clinical experience has been reported in children.

We retrospectively reviewed the medical records of 43 children treated with arbekacin at Severance Hospital, Yonsei University.

Arbekacin was used in 43 children, 21boys and 22 girls with the mean age of 4.4 years(range 0.3-14.0years). They had signs and symptoms of bacterial infection whose sites are lung, heart, blood, CNS, soft tissue, abdomen and urinary tract. The initial culture results showed MRSA in 8 cases, MSSA in 3 cases, *P. aeruginosa* in 3 cases, *S. epidermidis* in 2 cases, *K. pneumoniae* in 1 case, VRE in 1 case and negative results in 24

cases. Arbekacin was used because 16 cases had not responded to vancomycin/teicoplanin and 25 cases to other broad spectrum antibiotics. 2 cases were infused arbekacin for the first antibiotics. Arbekaicn was used in conjunction with ampicillin/sulbactam in 8 cases, with cephalosporins in 18 cases, with glycopeptides in 10 cases and with carbapenems in 7 cases. A clinical cure response occurred in 39 patients(90.7%). In 19 patients with prior positive culture results, 19 patients(100%) had the eradications that showed consequent negative results. 3 patients experienced nephrotoxicity during the treatment and no other side effect were reported.

Therefore arbekacin is effective and safe in treating MRSA infections and other severe infections not responding to vancomycin and other broad spectrum antibiotics in children.

---

Key Words : arbekacin, MRSA, bacterial disease, children