

성인의 복잡성 복강내 감염증의 치료에서 Ertapenem 단독투여와 Ceftriaxone과 Metronidazole 병용투여의 안전성과 유효성 평가를 위한 다기관, 공개, 무작위, 비교 임상연구

가천의과대학교 내과학교실¹, 고려대학교 의과대학 내과학교실², 서울대학교 의과대학 외과학교실³, 경북대학교 의과대학 외과학교실⁴, 연세대학교 의과대학 외과학교실⁵
조용균¹ · 이정남¹ · 서성옥² · 김선희³ · 장진영³ · 김상길⁴ · 윤영국⁴ · 이우정⁵ · 김민자²

A Randomized, Controlled, Open, Multi-Center Clinical Trial Comparing Ertapenem versus Ceftriaxone plus Metronidazole for the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections in Adults

Yong Kyun Cho, M.D.¹, Jungnam Lee, M.D.¹, Seung Ock Suh, M.D.², Sun-Whe Kim, M.D.³, Jin-Young Jang, M.D.³, Sang Geol Kim, M.D.⁴, Young Kook Yoon, M.D.⁴, Woo Jung Lee, M.D.⁵ and Min Ja Kim, M.D.²

Department of Medicine¹, Gachon Medical School, Incheon, Korea

Department of Internal Medicine², Korea University Medical Center, Seoul, Korea

Department of Surgery³, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Surgery⁴, Kyungpook National University Medical College, Daegu, Korea

⁵Department of Surgery⁴, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background : Ertapenem, a novel β -lactam agent with a wide range of activity, has a pharmacokinetic profile and antimicrobial spectrum that support its potential use as a once-a-day agent for the treatment of common mixed aerobic and anaerobic pathogens encountered in intraabdominal infections.

Materials and Methods : The prospective, randomized, controlled, open, and multicenter trial was conducted to compare the clinical efficacy and safety of ertapenem with ceftriaxone plus metronidazole as therapy before or following adequate surgical management of complicated intraabdominal infections.

Results : One hundred sixty-three patients were included in the modified intent-to-treat population, of which 134 were clinically evaluable. Patients with a wide range of infections were enrolled; perforated appendicitis or periappendiceal abscess were most common. As for the modified intent-to-treat groups, 71 of 72 (98.6%) patients treated with ertapenem and 73 of 80 (91.3%) treated with ceftriaxone/metronidazole showed favorable clinical response.

Conclusion : In this study, the efficacy of ertapenem was equivalent to ceftriaxone plus metronidazole in the treatment of complicated intraabdominal infections. Ertapenem was generally well tolerated and had a similar safety and tolerability profile compared to ceftriaxone plus metronidazole. The results of this trial suggest that ertapenem could be considered as a useful option that could eliminate the need for combination and/or multi-dosed antibiotic regimens for the empiric treatment of complicated intraabdominal infections.

Key Words : Ertapenem, Clinical efficacy, Safety, Intraabdominal infection

Submitted 23 April, 2005, accepted 12 November, 2005

Correspondence : Min Ja Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University, College of Medicine

126-1, Anam-dong, 5th St. Seongbuk-gu, Seoul, 136-705, Korea

Tel : +82-2-920-5685, Fax : +82-2-920-5616, E-mail : macropha@korea.ac.kr

서 론

복잡성 복강내 감염(complicated intra-abdominal infection)은 외과에서 접하게 되는 가장 흔한 감염문제의 하나로 이를 효과적으로 치료하기 위해서는 조기진단, 시기 적절한 외과적 처치, 적절한 항균제 치료를 필요로 한다. 부적절한 경험적 항균제 치료가 치료실패율 및 사망률을 증가시킨다(1-4). 지역사회 획득성 복강내 감염에서 가장 흔한 세균군은 산소성, 통성, 혐기성 그람음성 막대균, 다양한 사슬알균, 장내구균, 그람양성 혐기균 등이다(5-7). 따라서 복잡성 복강내 감염증의 경험적 항균요법은 이들을 모두 포함하는 항균범위를 가진 항생제를 선택해야 한다.

Ertapenem은 최근에 허가 받은 1일 1회 용법의 비경구용 1- β -methyl carbapenem 항생제로 복잡성 복강내 감염, 피부 및 연조직 감염, 요로감염, 급성 골반내 감염, 지역사회 획득성 폐렴 등의 호기성과 혐기성 감염이 복합된 다양한 지역사회 획득 감염의 단일치료제로 사용될 수 있다. Ertapenem은 복강내 감염증의 주요 원인균을 포함한 호기성 그람 양성균/음성균과 거의 모든 혐기성 세균에 높은 효과를 보인다(8-10) 그러나, 녹농균, *Acinetobacter* spp., 장구균과 같이 일반적으로 병원성 감염과 관련있는 균주에 대하여 효과가 제한적이다.

본 연구의 목적은 경중 및 중증도의 복잡성 복강내 감염 환자에서 ertapenem 단독투여와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여의 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 것이다.

재료 및 방법

2004년 1월부터 8월까지 지역사회 획득성 복잡성 복강내 감염증 환자들을 대상으로 공개, 무작위배정, 비교, 다기관 임상연구로 5개 의료기관에서 진행되었다. 복잡성 복강내 감염은 외과적 중재를 필요로 하는 감염으로 속빈 장기에서 벗어나 복강까지 진전되고, 농의 형성 또는 복막염과 관련된 경우로 정의하였다. 본 연구의 프로토콜은 각 연구기관의 임상시험심사위원회(institutional review board)에 의해 검토 승인되었으며, 위원회의 지침에 따라 연구에 참여하는 모든 환자들에게서 연구참여 전 동의서를 받았다.

1. 대 상

만 18세 이상에서 75세 이하로 복강내 감염의 임상적 증거가 있으며, 감염부위의 수술 또는 피부경유배출이 예정되어 있거나 최근(24시간 이내) 수행된 경우로, 복잡성 복강내 감염이 확정된 환자를 대상으로 하였다. 외과적 중재로는 개복술, 복강경, 피부경유배출이 포함되며, 초기 중재 시에 가능하면 배농 검체의 호기성균 및 혐기성균 배양 검사를 시행하였다. 연구 전 항균제 투여가 24시간 미만이었거나, 24시간이상 사용하였더라도 치료실패로 간주되는 경우에는 연구에 포함하였으며, 시험약이 투여되면 시험약 이외의 항생제는 중단하도록 하였다.

연구에서 제외되는 경우는 다음과 같다; 감염이 합병되지 않은 외상성 장천공(traumatic bowel perforation), 감염이 합병되지 않은 위십장자 궤양천공(gastroduodenal ulcer perforation), 단순 담낭염(simple cholecystitis), 단순 충수염(simple appendicitis), 급성 화농성 담관염(acute suppurative cholangitis), 괴사성 췌장염(infected, necrotizing pancreatitis), 계획된 복강 복원술(staged abdominal repair). 이외의 제외기준으로는 시험약 또는 carbapenem계 또는 beta-lactam계에 심각한 알레르기나 아나필락시스의 과거력, APACHE II score가 30 이상, 연구등록시의 원인균이 시험약물에 내성을 나타내는 균인 경우, 면역억제 치료 중이거나 AIDS로 진단된 경우, 시험약 이외의 전신작용 항생제 치료의 병용사용을 필요로 하는 경우(단, vancomycin이나 항진균제사용 가능) 등이다.

2. 시험 약제

환자들은 1:1 비율로 ertapenem 1 g 하루 한번 투여 받는 군 또는 ceftriaxone 2 g 하루 한번과 metronidazole 500 mg 8시간마다 투여 받는 군으로 무작위 배정되었으며 실험군과 대조군간의 질병의 중증도의 균형을 맞추기 위하여 질병의 중증도에 따라(APACHE II score 15이하 또는 15 초과) 층화 무작위 배정을 실시하였다. 최소 3일 이상의 IV 치료 후 환자의 상태가 일정 기준을 만족시키는 경우(최소 24시간 이상 열이 없는 경우, 기타 증상 및 징후의 개선, 장 기능 회복)엔 연구자의 판단에 의해 경구용 ciprofloxacin과 metronidazole의 병용투여로 변경 가능하도록 하였다. 항균제 치료는(정맥 및 경구 치료 포함) 최대 14일까지 허용되었다. 장내구균이나 메티실린 내성 황색포도알균이 분리된 경우에는 vancomycin이 추가 사용 가능하며 이때 vancomycin의 사용은 일반적 치

료지침을 따랐다. 항진균제 역시 연구자의 일반적 치료지침에 따라 사용하도록 하였다.

3. 유효성 평가

일차 유효성의 결과 변수는 모든 항균제 치료 종료 후 7-14일 후 임상적 호전(favorable clinical response)을 보인 환자군의 비율이었다. 임상적 효능의 측정은 정맥 항균제 치료 종료 시, 경구용 치료가 종료된 후 48시간 이내, 모든 항균제 치료 종료 후 7-14일 후의 추적(follow-up) 방문 시 측정되었다.

임상적 효능(clinical response)은 완치(cure), 호전(improvement), 실패(failure), 평가불가(indeterminate)로 분류되었으며 각각의 정의는 다음과 같다. ① 완치: 해당감염증의 해소, 감염의 합병증 증상 및 징후가 없고, 치료 완료 후 추적방문 사이에 더 이상의 항균제 치료가 필요하지 않은 경우, ② 호전: 해당 감염증의 증상 및 징후의 개선, 정맥 항생제 치료가 중단될 수 있으며, 경구용 항생제 치료로 환자치료 가능, ③ 실패: 복강내 감염으로 인한 사망, 복강내 감염의 지속 및 재발이 경피적 또는 수술적 재시술에 의해 확인된 경우, 해당 감염증과 직접적으로 관련된 수술 후 창상감염, 해당 감염증으로 시험약 이외의 항생제 투여를 받은 경우, ④ 평가불가: 유효성 평가가 가능하지 않은 경우. 호전의 경우 정맥 치료에서 경구용 치료로 교체하는 시기에만 적용 가능하도록 하였다. 임상적 호전은 완치나 호전을 의미한다. 평가불가로 평가된 환자는 치료실패로 간주되었다.

4. 안정성 평가

최소 1회 이상 시험약을 투여 받은 모든 환자들을 대상으로 안전성을 평가하였다. 시험약을 정맥투여 및 경구투여 받은 동안 매일, 그리고 항균제 치료가 완료된 후 14일까지 이상반응을 평가하기 위해 환자들을 모니터 하였다. 연구자는 이상반응의 정도 및 시험약과의 관련성을 평가하였다.

5. 자료 및 통계분석

분석은 clinical modified intent-to-treat (MITT) population에 따른다. Clinical MITT population은 무작위 배정되어 최소 1회 이상 시험약을 투여 받았으며, 최소한의 대상질환 정의를 만족시키는 환자로 구성되었다. 최소한의 대상질환은 복잡성 여부와 상관없이 모든 복부내 감염을 포함하였다. 임상적으로 평가 가능한 환자들로써 결과평가를 할 수 있는 정보가 충분하며, 결과평가를 저해

하는 교란변수가 없는 환자를 포함하였다.

이 연구의 일차 유효성 결과 변수는 ertapenem 단독 투여 또는 ceftriaxone sodium 과 metronidazole 병용 치료 후 임상적 호전을 보인 환자의 백분율이며 ertapenem의 임상적 호전 백분율이 병용 치료에 비해 작지 않다는 것을 보고자 하였다. 이 때, 두 군의 환자 백분율 차이에 대한 신뢰구간의 하한이 -15%보다 크거나 같으면 비열등하다고 하였다.

일차 유효성의 결과변수인 임상적 호전을 보인 각 군의 환자의 백분율과 그의 95% 신뢰구간을 제시하였다. 또한 평균 치료기간을 제시하고, 두 군의 차이를 t-test를 통해 결정하였다. 안전성 평가 변수는 약물과 관련 있는 하나 이상의 이상반응을 경험한 환자의 백분율이며, 두 군의 차이를 카이제곱 검정법을 통해 분석하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

5개 연구기관이 본 연구에 참여하였으며, 총 163명의 환자가 무작위 배정되었다(Figure 1). 80명이 ertapenem 단독투여군에 무작위 배정되었으며, 83명이 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군으로 배정되었다. 무작위 배정된 환자 중 29명이 임상적으로 분석 가능하지 않은 것으로 간주되었으며, 시험약 이외의 부적절한 항생제 투여가 주요한 이유였다(Table 1).

두 치료군 간의 성별, 연령, APACHE II score에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 질병의 특성에 있어서도 유의한 차이는 보이지 않았으며, 가장 흔한 감염부위는 충수(appendix)였다(Table 3).

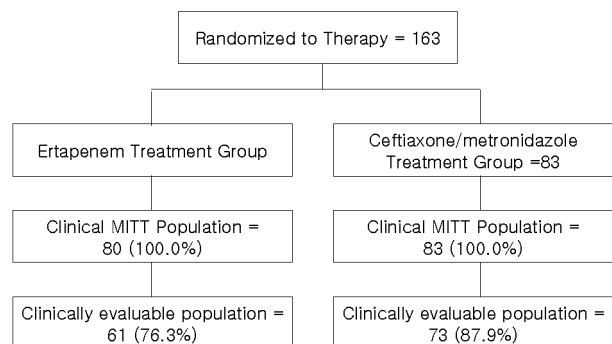


Figure 1. Profile of Patient Enrollment : MITT, modified-intent-to-treat in the treatment of complicated intraabdominal infection.

Table 1. Eligibility of the Study Population

	Ertapenem		Ceftriaxone+ Metronidazole	
	(N=80)		(N=83)	
Analysis populations and reasons not evaluable				
Clinically evaluable	61	76.3%	73	87.9%
Clinically nonevaluable	19	23.7%	10	12.1%
Reasons not clinically evaluable				
Disease definition not met	0	0.0%	0	0.0%
>24h prior antibiotic therapy	4	5.0%	3	3.6%
Concomitant antibiotic therapy	9	11.3%	5	6.0%
Withdrawal from study	5	6.3%	2	2.4%
Insufficient study therapy	2	2.5%	0	0.0%
Dosage change	0	0.0%	1	1.2%
Clinically MITT evaluable	80	100.0%	83	100.0%
Clinically MITT nonevaluable	0	0.0%	0	0.0%

This Table contains counts of patients evaluability
 Note: Some patients may have more than one reason for being nonevaluable.
 MITT: modified intent-to-treat

Table 2. Baseline Patient Characteristics

	Ertapenem (N=80) n (%)	Ceftriaxone+ Metronidazole (N=83) n (%)	Total (N=163) n (%)
Gender			
Male	53 (66.3%)	50 (60.2%)	103 (63.2%)
Female	27 (33.7%)	33 (39.8%)	60 (36.8%)
Age (years)			
Mean (SD)	48.8 (16.7)	50 (17.1)	49.5 (16.8)
Median (Range)	46 (19-79)	50 (20-81)	50 (19-81)
APACHE score of			
0-4	49 (61.3%)	48 (57.8%)	97 (59.5%)
5-9	21 (26.3%)	28 (33.7%)	49 (30.1%)
10-14	10 (12.4%)	7 (8.5%)	17 (10.4%)
15-19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
20-24	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mean (SD)	4.1 (3.4)	4.2 (3.2)	4.1 (3.3)
Median (Range)	3 (0-12)	3 (0-13)	3 (0-13)

2. 항균제 치료기간

치료기간에 있어 임상적으로 분석가능한 환자들을 대상으로 하였을 때, 정맥 항균제 치료기간, 경구 항균제 치료기간, 전체 항균제 치료기간에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5). 그러나 모든 환자들을 대상으로 하였을 때, 항균제 정맥 치료기간에 있어서 ertapenem 단독투여 군이 5일로 ceftriaxone 과 metronidazole 병용투여 군의 5.9일에 비해 통계적으로 유의한 짧은 기간을 보였다($P=0.036$ by t-test, Table 4).

Table 3. Number (%) of Patients with Specific Primary Diagnoses of Intraabdominal Infection

	Ertapenem (N=80) n (%)	Ceftriaxone+ Metronidazole (N=83) n (%)
Primary site of infection		
Stomach/duodenum	11 (13.7)	12 (14.5)
Biliary-cholecystitis	16 (20.0)	20 (24.1)
Small bowel	4 (5.0)	5 (6.0)
Appendix	45 (56.2)	42 (50.6)
Colon	0 (0.0)	1 (1.2)
Parenchymal (liver)	0 (0.0)	1 (1.2)
Parenchymal (spleen)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (3.8)	2 (2.4)
Missing	1 (1.3)	0 (0.0)
Infectious process		
Single abscess	31 (38.8)	30 (36.1)
Multiple abscess	3 (3.8)	1 (1.2)
Localized peritonitis	31 (38.8)	32 (38.6)
Generalized peritonitis	15 (18.8)	13 (15.7)
Visceral perforation	2 (2.5)	6 (7.2)
Other	3 (3.8)	4 (4.8)

Table 4. Extent of Exposure (Duration of Therapy) - All Patients in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infection

	Ertapenem (N=80)	Ceftriaxone+ Metronidazole (N=83)	Total (N=163)
Days on Study Therapy (IV and Oral)			
N	80	83	163
Mean (SD)	7.1 (3.4)	7.6 (3.7)	7.3 (3.6)
Median (Range)	7 (1-18)	7 (1-25)	7 (1-25)
Days on IV Therapy*			
N	80	83	163
Mean (SD)	5 (2.5)	5.9 (2.9)	5.5 (2.8)
Median (Range)	5 (1-14)	5 (1-16)	5 (1-16)
Days on Oral Therapy			
N	36	32	68
Mean (SD)	4.6 (1.5)	4.3 (1.7)	4.5 (1.6)
Median (Range)	5 (2-8)	4 (2-9)	4 (2-9)

* Mean day on IV therapy of ertapenem was significantly smaller than that with ceftriaxone+metronidazole ($P=0.036$ by t-test).

3. 임상적 효능

무작위 배정된 환자(ertapenem단독투여군, ceftriaxone 과 metronidazole 병용투여 군, 각각 80명, 83명) 중에 추적방문 시 임상적 반응을 판단할 수 없었던 평가불가 환자(각각 8명, 3명)를 제외한 환자 중에 임상적 호전을 보인 환자의 비율은 ertapenem 단독투여군 98.6% (71/72) 와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군 91.3% (73/

Table 5. Extent of Exposure (Duration of Therapy) - Clinically Evaluable Population in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infection

	Ertapenem (N=61)	Ceftriaxone+ Metronidazole (N=73)	Total (N=134)
Days on Study Therapy (IV and Oral)			
N	61	73	134
Mean (SD)	7.9 (2.9)	7.8 (3.7)	7.9 (3.4)
Median (Range)	7 (3-18)	7 (3-25)	7 (3-25)
Days on IV Therapy*			
N	61	73	134
Mean (SD)	5.3 (2.5)	6.0 (2.9)	5.7 (2.8)
Median (Range)	5 (3-14)	5 (3-16)	5 (3-16)
Days on Oral Therapy			
N	33	31	64
Mean (SD)	4.7 (1.5)	4.4 (1.7)	4.5 (1.6)
Median (Range)	5 (2-8)	4 (2-9)	4.5 (2-9)

*Mean day on IV therapy was similar for those given ertapenem or ceftriaxone+metronidazole ($P=0.162$ by t-test).

Table 6. Proportion of Patients with Favorable Clinical Response

Ertapenem (N=80)	Ceftriaxone+Metronidazole (N=83)
n/m (%) [95% CI]	n/m (%) [95% CI]
71/72 (98.6%) [91.5, 99.9]	73/80 (91.3%) [82.3, 96.1]
Difference (95% CI) : 7.3% (0.5, 14.1)	

N: Number of patients in each treatment group with clinical MITT outcome.

n/m: Number of patients with favorable assessment/number of patients with MITT assessment

Table 7. Adverse Experience (AE) during Study and Follow-up

	Ertapenem (N=80)		Ceftriaxone+Metronidazole (N=83)	
	n (%)		n (%)	
Number of patients without AE	67 (83.7%)		71 (85.5%)	
Number of patients with any AEs	13 (16.3%)		12 (14.5%)	
Number of patients with any drug related* AEs	2 (2.5%)		5 (6.0%)	
	All	related	All	related
Diarrhea	1 (1.3%)	-	4 (4.8%)	2 (2.4%)
Nausea	-	-	4 (4.8%)	2 (2.4%)
SGOT increase	2 (2.5%)	2 (2.5%)	-	-
SGPT increase	2 (2.5%)	2 (2.5%)	-	-
Sputum production	-	-	1 (1.2%)	-
Vomiting	-	-	2 (2.4%)	2 (2.4%)

*Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely be drug related.

The overall frequency of drug related AEs was similar for those taking ertapenem and ceftriaxone+metronidazole ($P=0.443$ by chi-square test).

80)이었다. 비열등성 검정에서 ertapenem 단독투여군의 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군에 대한 비열등성이 인정되었다(Table 6).

4. 부작용

최소 1회 이상 시험약을 투여 받은 163명에 대한 임상적 이상반응을 평가한 결과, ertapenem 단독투여군 16.3%와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군에서 14.5%로 통계적인 차이는 없었다. 시험약과 관련된 이상반응을 보인 환자의 수는 ertapenem 군에서 2명(2.5%), ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군에서 5명(6.0%)으로 95% 신뢰구간에서 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 시험약과 관련된 이상반응으로 2%이상에서 발생된 이상반응은 Table 7과 같다. 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 3명의 환자가 시험약 투여 중 사망하였으나, 시험약과 관련 없는 기저질환의 악화로 인한 것이었다.

고 찰

본 연구에서 복잡성 복강내 감염 환자의 경험적 항생제로 ertapenem 단독요법은 ceftriaxone과 metronidazole의 병합요법에 비해 효능과 안정성 면에서 대등하였다. Ertapenem 치료군의 95% 이상의 환자가 임상적으로 완치되었다. 그러나 이 결과는 APACHE score가 15이상의 중증 환자가 연구에 포함되지 않았으며 APACHE score 10 이하인 경증의 환자가 대부분인 점을 염두에 둔다면 일반적으로 모든 복잡성 복강내 감염환자로 일반화하기는 어렵다. 또한 연구대상이 모두 지역획득성 복강내 감염

환자이므로 수술 후 병원감염 환자에게 적용할 수는 없는 제한점이 있다.

원인질환은 두 군에서 모두 충수돌기염과 연관된 복강내 감염이 약 과반수를 차지하였고 나머지는 담도, 위십이지장, 소장 순으로 다른 연구결과와 비슷하였다(11). 천공되거나 농양을 형성한 충수돌기염이 복잡성 복강내 감염병에서의 광범위 항균제의 효능을 측정하는 대상으로 적합한 이유는 이 질환이 가장 흔한 복강내 감염의 원인이고 사망과 연관된 다른 교란변수가 없는 젊은 연령의 환자가 대부분이기 때문이다. 그리고 대부분 유사한 병태생리를 가지며 상대적으로 표준화된 수술기법이 있어 수술자에 의한 영향을 덜 받는다. 또한 감염원의 수술적 제거가 용이하여, 수술기법의 차이보다는 항균요법의 효능 차이를 연구하는데 유용하다(11).

감염상태는 국소적 복막염과 단일 농양이 양군에서 모두 약 75%를 차지했으며 장천공 환자는 ceftriaxone과 metronidazole 병합요법군에서 약간 높았다. 장천공 여부가 예후에 영향을 미칠 수 있지만 수술 전 환자의 중증도(APACHE score)가 더 객관적인 예후 척도라는 치료 지침에 따라 APACHE score를 층화 무작위 배정의 기준으로 하였다(12). 본 연구에서는 양 군간에 환자의 중증도가 비슷하게 배정되어 항균요법의 효능에 관한 비교성을 유지하였다. 비교적 중증인 generalized peritonitis 환자 중에서 ceftriaxone과 metronidazole 병합군에서 임상적으로 분석가능한 10예 중에 1예가 치료 실패였고 ertapenem 단독군에서 임상적으로 분석가능한 12예 모두 완치 되었다.

장구균(*Enterococcus* spp.)이 원인균인 경우에 복강내 감염의 치료가 어렵다는 연구 결과가 있다(13). 본 연구에서 임상적으로 분석가능한 환자 16예에서 장구균이 양성이었으며 이중 14예가 완치되었고 2예에서 표재성 창상감염(superficial wound infection)이 발생하였다. 이 2예는 모두 ceftriaxone과 metronidazole 병합요법군에서 발생하였다. 또한 모두 지역획득성 감염 환자였지만 3명의 환자에서 녹농균(*P. aeruginosa*)이 양성이었으며 이 환자들은 항균제의 교체 없이 모두 완치되었다. 복합 감염(polymicrobial infection)인 복강내 감염에서 장구균과 녹농균의 배양검사의 임상적 의미와 치료는 연구가 더 필요하다.

Ertapenem의 안전성은 ceftriaxone과 metronidazole 병합군과 비슷하였다. 두 군에서 약물투여를 중단할 만큼의 중대한 부작용은 없었다. Ertapenem 치료군에서는 설사나 오심, 구토와 같은 부작용이 없어 대조군에 비해 부작용

의 범위는 좁았으며 경미한 간기능 이상이 있었으나 임상적으로 의미는 없었다.

항생제 투여기간 중에 주사용 항생제의 투여기간이 병합군에 비해 ertapenem 단독군에서 1일 정도 짧았다. 또한 ertapenem은 1일 1회 투여하므로 외래 치료도 가능하다. 이것은 주사치료로 인한 환자의 입원일수와 의료비를 줄이는데 한 요인이 될 수 있다고 추정된다. 또한 복강내 감염의 경형적 항균제로 기존의 병합요법을 대체할 수 있는 단독요법이 가능하다는 것을 의미한다.

본 연구에서 한계점은 복잡성 복강내 감염 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 요소인 수술적 치료의 적절성에 대한 평가가 이루어지지 않았다는 것이다. 복잡성 복강내 감염은 초기 수술적 치료의 방법과 시의적절성이 환자의 회복에 가장 중요한 요소라는 것은 매우 잘 알려졌다. 이를 평가하기 위해서는 전문가 집단에 의한 검토가 필요하지만 본 연구에서는 이루어지지 않았다. 앞으로 복강내 감염의 임상 연구에서는 이런 점이 보완되어야 한다고 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국 MSD(주)의 이상연구비 지원으로 수행되었음.

결 론

목적: 경증 및 중증도의 복잡성 복강내 감염 환자에서 ertapenem 단독투여와 ceftriaxone 과 metronidazole 병용투여의 안전성 및 유효성을 비교 평가하고자 하였다.

재료 및 방법: 지역사회획득 복잡성 복강내 감염 성인 환자를 대상으로 다기관, 무작위, 공개, 비교연구를 시행하였다. 대상 환자를 ertapenem 1 g 단독투여군과 ceftriaxone 2 g 및 metronidazole 1.5 g 병합투여군으로 질병의 중증도에 따라 층화 무작위 배정하여 실험군과 대조군간의 임상적 효능과 안전성을 비교하였다.

결과: 5개 연구기관이 참여하여, 총 163명의 환자 중 80명이 ertapenem 단독투여군에 83명이 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군으로 배정되었다. 이중에 134명이 임상적으로 분석 가능하였다. 두 치료군 간의 성별, 연령, APACHE II score와 질병의 특성은 유의한 차이가 없었으며 가장 흔한 감염부위는 충수였다. 임상적 호전을 보인 환자의 비율은 ertapenem 단독투여군 98.6% (71/72)와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군 91.3% (73/

80)였다. 임상적 이상반응은 ertapenem 단독투여군 16.3%와 ceftriaxone과 metronidazole 병용투여군에서 14.5%로 통계적인 차이는 없었다.

결론 : 지역사회 획득 복잡성 복강내 감염 환자의 경험적 항생제로서 ertapenem 단독요법은 ceftriaxone과 metronidazole 병합요법과 대등하게 효과적이고 안전하였다.

참고 문헌

- 1) Berne TV, Yellin AW, Appleman MD, Heseltine PN : *Antibiotic management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. Comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. Am J Surg 144:8-13, 1982*
- 2) Yellin AE, Heseltine PN, Berne TV, Appleman MD, Gill MA, Riggio CE, Chenella FC : *The role of Pseudomonas species in patients treated with ampicillin and sulbactam for gangrenous and perforated appendicitis. Surg Gynecol Obstet 161:303-7, 1985*
- 3) Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, Busuttill RW : *Results of a multi-center trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. Ann Surg 212:581-91, 1990*
- 4) Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, Miscall BG, Fry DE : *Antibiotic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg 214:543-9, 1991*
- 5) Lorber B, Swenson RM : *The bacteriology of intra-abdominal infections. Surg Clin North Am 55:1349-54, 1975*
- 6) Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL : *A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. Arch Surg 113: 853-7, 1978*
- 7) Nichols RL, Muzik AC : *Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. Clin Infect Dis 15:72-6, 1992*
- 8) Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell KL : *Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 44:2389-94, 2000*
- 9) Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, Endtz HP, Braak NV, Fernandes CJ, Fernandes L, Frimodt-Moller N, Rasmussen LS, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, Jarlier V, Nguyen J, Nord C, Struelens MJ, Nonhoff C, Turnidge J, Bell J, Zbinden R, Pfister S, Mixson L, Shungu DL : *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother 45:1860-7, 2001*
- 10) Fuchs PC, Barry AI, Brown SD : *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. Antimicrob Agents Chemother 45:1915-8, 2001*
- 11) Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Tepler H : *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg 237:235-45, 2003*
- 12) Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J : *Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections. Clin Infect Dis 37:997-1005, 2003*
- 13) Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP : *Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery 118:716-21, 1995*