

# Linezolid에 의한 peripheral neuropathy

가톨릭대학교 인천성모병원 호흡기내과 김형우  
smearpositive@catholic.ac.kr

## 들어가기에 앞서

- ◆ 그동안 많은 가르침을 주신 사전심사 위원회 교수님께 감사 말씀 올립니다.

## 발표 내용

- ◆ Linezolid 중단에 대한 지침 리뷰
- ◆ Linezolid에 의한 말초신경병증 증례
- ◆ Linezolid에 의한 말초신경병증에 대한 질문
- ◆ Linezolid에 의한 말초신경병증에 대한 대책

# Linezolid 중단에 대한 지침 리뷰



## 단기 치료에서 Linezolid 중단 지침

BPaL(M)

- 9주 이내 - 중단 불가, 300mg 감량 지양
- 9주 이후 - 300mg 감량 가능

**- 누적 18주까지는 사용해야 함.**

MDR-END

- 9주 이내에도 300mg 감량 가능, 영구 중단은 불가
- 9주 이후에 타약제로 대체 가능

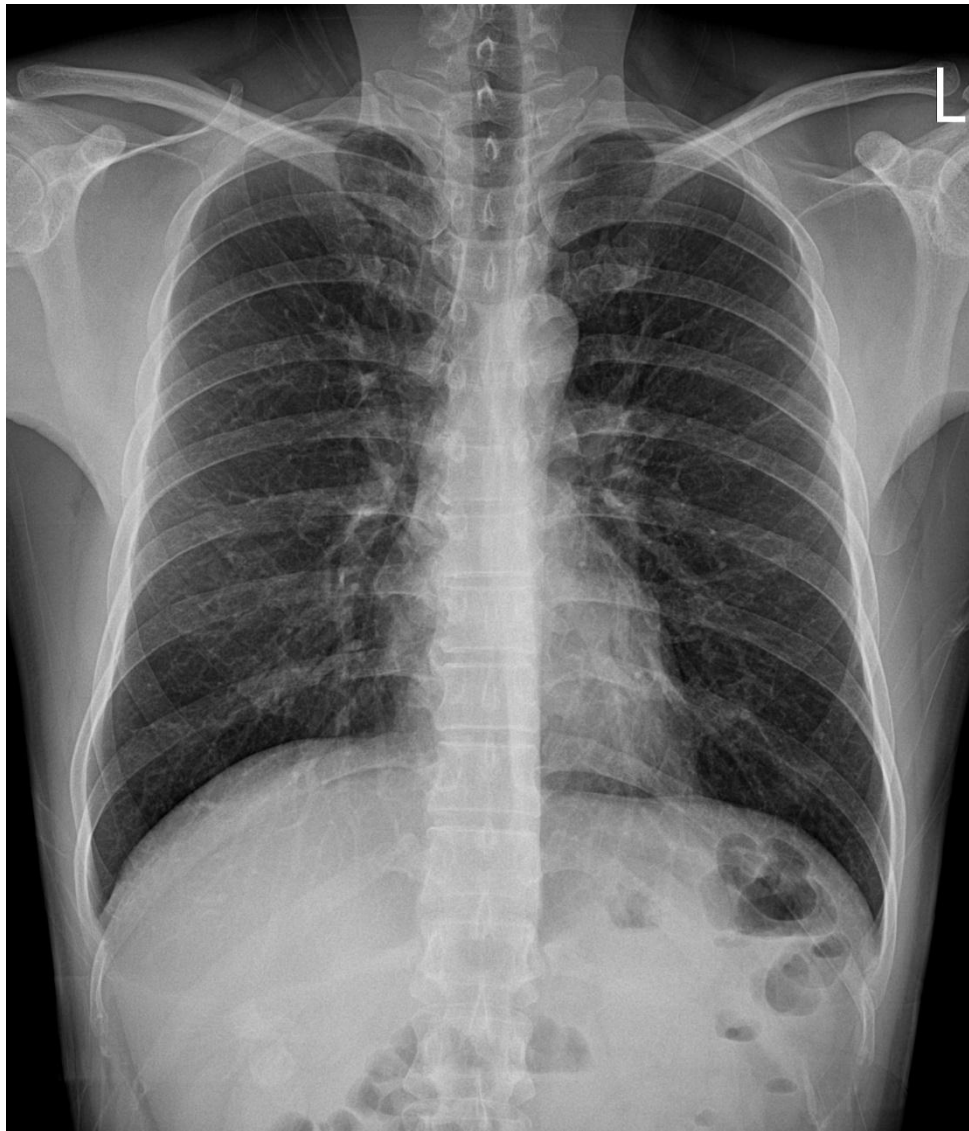
## Linezolid 에 의한 말초신경병증 사례

## Case : 55/M

- ◆ 직장 건강 검진으로 시행한 흉부 CT에서 이상 소견으로 내원. 결핵 가능성으로 전원
- ◆ 객담 없어 기관지경 시행 - Xpert MTB/RIF 양성/Rifampin resistance 확인
- ◆ BPaLM regimen 승인 받고 시작
- ◆ 치료 1주차 - Nausea, vomiting, epigastric pain 지속되어 Mfx 중단하고 경과 관찰 - 호전되어 BPaL로 전환

Xpert MTB/RIF	신속 감수성 검사	퀴놀론 sequencing	통상 감수성 검사
MTB양성/Rifampin resistance	H/R 내성/내성	Mutation not detected	R to HREZ, SM, Rfb, High-H

Case : 55/M



## Case : 55/M

- ◆ 13주차 : 양측 발바닥에 저린 증상, 감각 저하 호소하여 외래 앞당겨 내원
  - ◆ 리네졸리드 중단 후 장기 치료 전환 권유하였으나 환자 거부, 300mg 감량하여 경과 보기로
- ◆ 16주차 : 무릎 아래까지 증상 진행함. 2주만 더 유지하고 (18주 채우고) 중단하기로. pregabalin 처방
- ◆ 19주차 : BPa 2가지 약제만 처방
- ◆ 26주차 : 완치, 무릎 아래 이상감각, 감각 저하 지속. pregabalin 지속 처방



## Case : 55/M

- ◆ Post 3m : 저림증상 지속. Pregabalin 유지
- ◆ Post 6m ~ 9m : 증상 지속
- ◆ Post 12m : 증상 부위가 무릎 아래쪽으로 서서히 내려가고 있다.
- ◆ Post 18m : 호전 중이나 완전히 소실되지 않음
- ◆ Post 24m : 발목 아래 저림 증상 지속. 치료 종료 후 2년 간 재발 없어 추적 종료. Prn pregabalin 처방은 local 신경과 의뢰

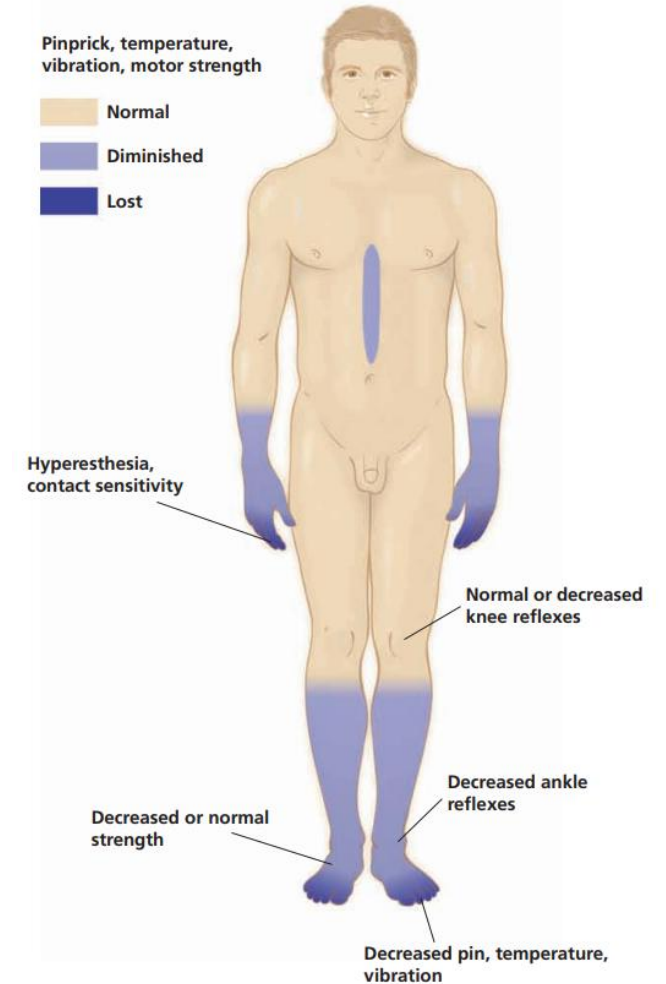
나에게 linezolid란...



# Peripheral neuropathy grade

◆ CT-CAE grading : neuropathy - sensory

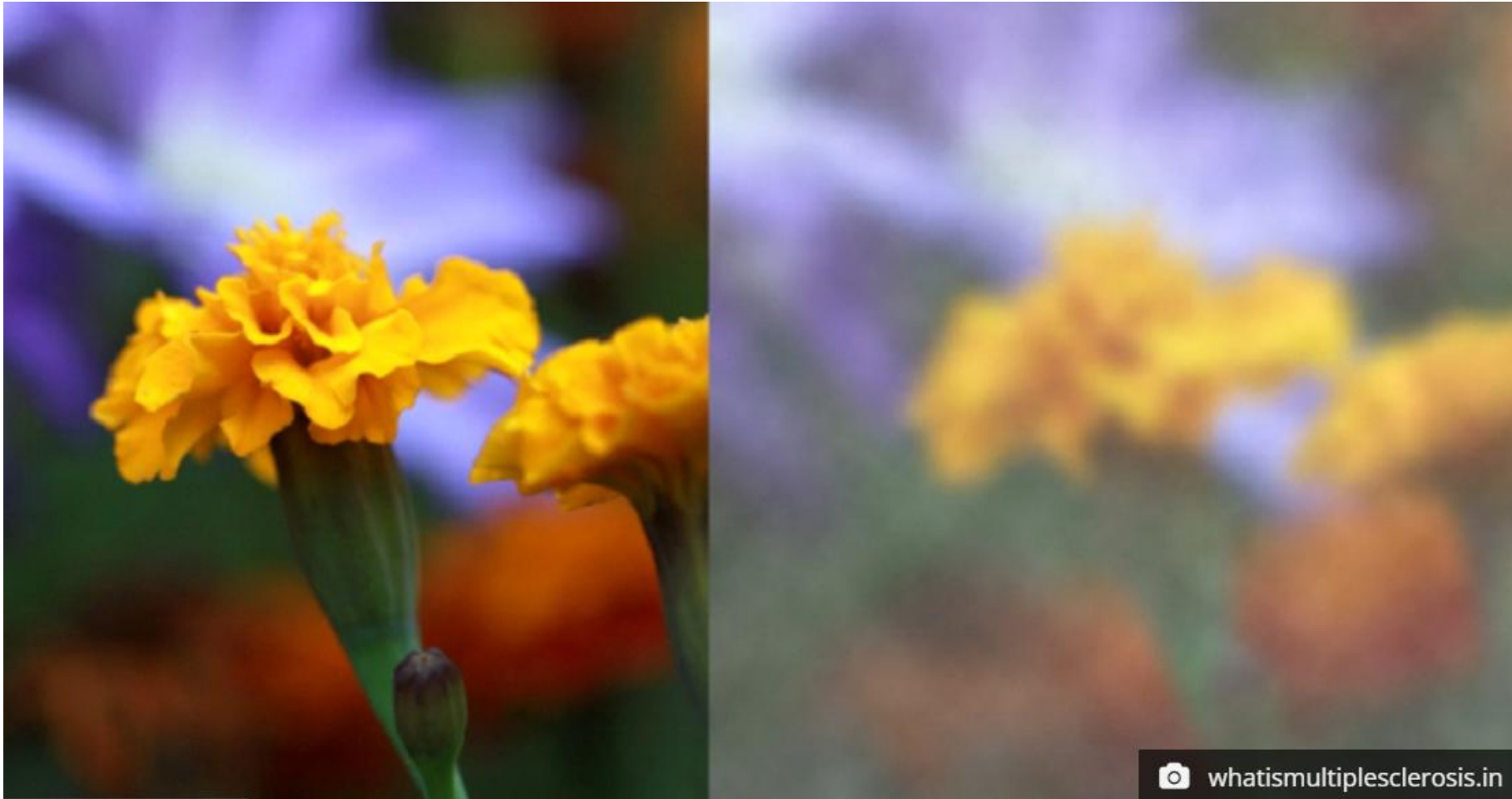
Scale	Description
Grade 1	Asymptomatic: loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function
Grade 2	Sensory alteration or paresthesia (including tingling), interfering with function but not with ADL
Grade 3	Sensory alteration or paresthesia interfering with ADL
Grade 4	Disabling
Grade 5	Death



# Linezolid induced peripheral neuropathy 특징

Neuropathy phenotype	Toxic causes to consider
Sensory predominant	<p>Commonly cause predominant sensory ataxia: Mercury, nitrous oxide, acrylamide Pyridoxine (vitamin B6), platinum compounds, brentuximab vedotin, amiodarone</p> <p>Other causes of sensory predominant neuropathy: Alcohol, cadmium, <i>n</i>-hexane/glue-sniffing, allyl chloride, carbon disulphide, ethylene oxide Taxanes, bortezomib, thalidomide, <i>BRAF</i>/<i>MEK</i> inhibitors, leflunomide, <b>linezolid</b>, metronidazole, calcineurin inhibitors, isoniazid, ethambutol, triazole antifungals, amiodarone, phenytoin, colchicine, chloroquine, levodopa/carbidopa intestinal gel, fluoroquinolones</p>
Can involve significant distal motor weakness	Nitrous oxide, lead, arsenic, thallium, <i>n</i> -hexane/glue-sniffing, organophosphates Vinca alkaloids, <i>BRAF</i> / <i>MEK</i> inhibitors, dapsone, nitrofurantoin, disulfiram, amiodarone
Predominant neuropathic pain	Alcohol, mercury, thallium, ciguatoxin Taxanes, bortezomib, thalidomide, <b>linezolid</b> , metronidazole, nitrofurantoin, disulfiram, cotrimoxazole
Acute/subacute sensorimotor neuropathy ("GBS like")	Arsenic, thallium, seafood toxins (saxitoxin, tetrodotoxin), diethylene glycol, <i>n</i> -hexane/glue-sniffing (if acute high doses) Immune checkpoint inhibitors, tumour necrosis factor inhibitors, <i>BRAF</i> / <i>MEK</i> inhibitors, calcineurin inhibitors, nitrofurantoin, bortezomib (rarely), amiodarone (rarely)
Optic neuropathy	Nitrous oxide, lead, mercury, thallium Vincristine, calcineurin inhibitors, <b>linezolid</b> , ethambutol, isoniazid, amiodarone, chloroquine, dapsone, disulfiram

# Optic neuritis



<https://mstranslate.com.au/understanding-the-reasons-behind-different-outcomes-of-optic-neuritis/>

# Linezolid induced peripheral neuropathy 특징

Antibiotic	Incidence of PN	Risk Factors for PN	Pathogenesis	Type of Neuropathy
Isoniazid	2-44%	Alcohol dependence, malnutrition, diabetes, HIV, elderly and pregnant	Interference with vitamin B6 synthesis	Sensory peripheral neuropathy
Ethambutol	1-18%	increasing age, prolonged duration of EMB, a higher dose, hypertension, poor renal function, diabetes, and concurrent optic neuritis, related to tobacco and alcohol [4]	Zinc chelation affecting mitochondrial metal-containing enzymes and excitotoxic pathway	Optic neuropathy
Linezolid	13-20%	Prolonged treatment and increased doses	Unknown, could be related to protein inhibition and mitochondrial toxicity	Sensory peripheral neuropathy and optic neuropathy
Metronidazole	10-85%	Chronic treatment and increased dose	Axonal degeneration, shown to bind to neuronal RNA	Motor and Sensory peripheral neuropathy, optic and autonomic neuropathy

- ◆ **Irreversible** peripheral neuropathy has also been associated with linezolid.

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.

- ◆ Peripheral neuropathy is a rare side effect of linezolid and is conventionally considered as **irreversible**. Here, we report a case of reversible neuropathy induced by linezolid.

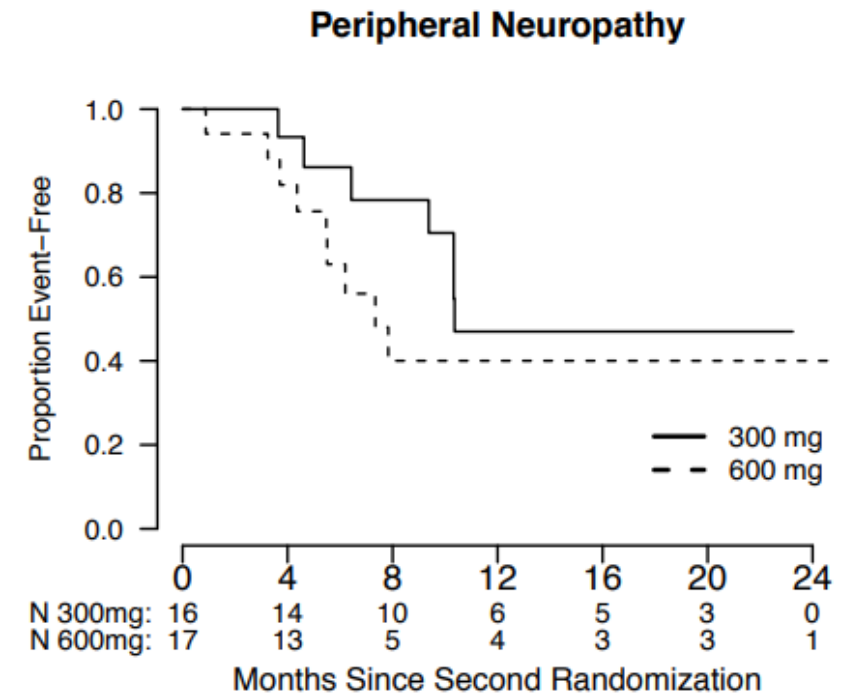
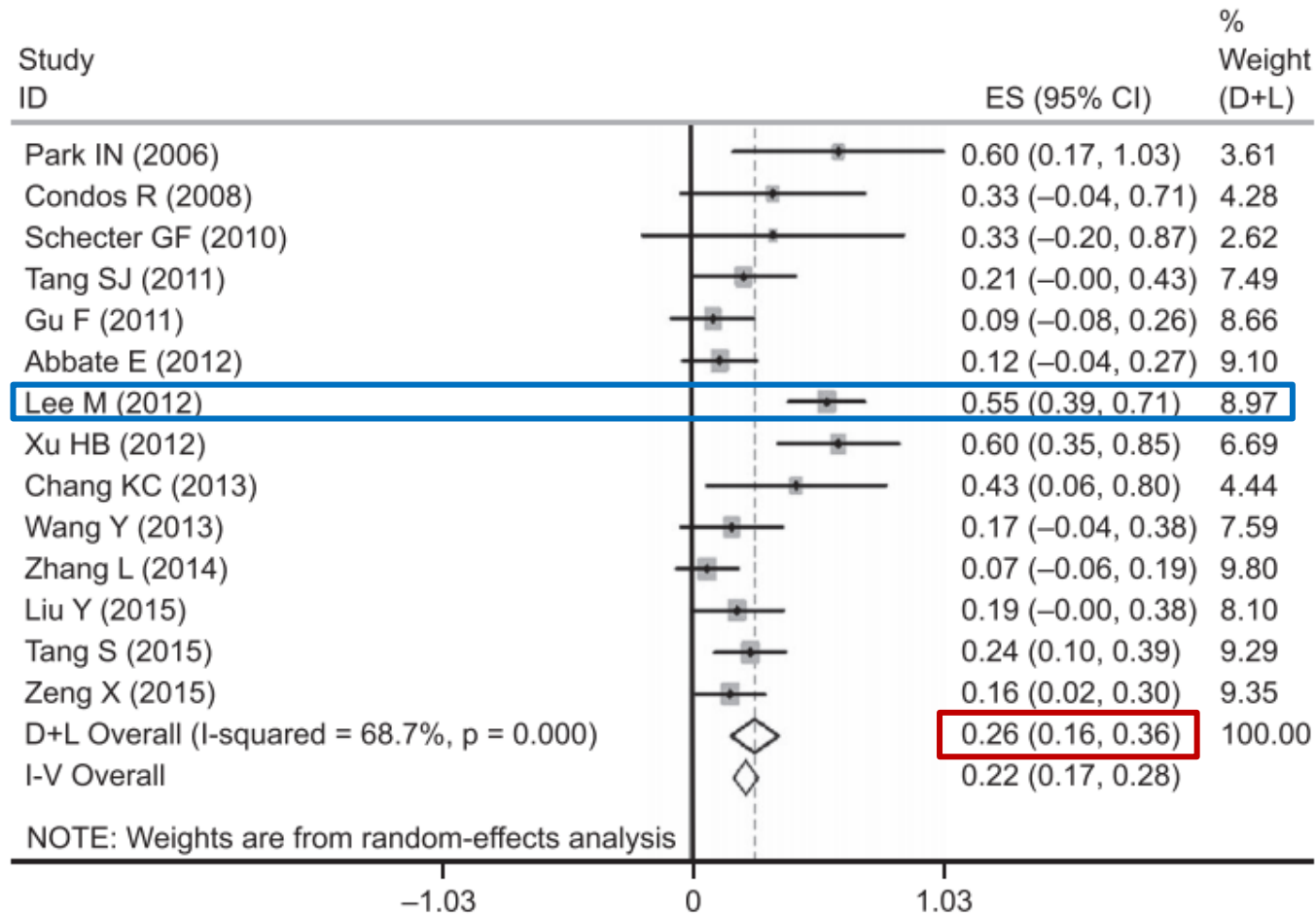
Am J Ther. 2016 Nov/Dec;23(6):e1839-e1841.

# Linezolid 에 의한 말초신경병에 대한 질문

Incidence

Reversibility

# #1 Incidence



N Engl J Med 2012; 367:1508-1518

# Genetic susceptibility

Haplogroup or polymorphism <sup>b</sup>	No. of carriers vs noncarriers	% of change in carriers from the rest of the cohort <sup>c</sup>	
		Mitochondrial protein synthesis	No. of clinical symptoms
<b>Haplogroups</b>			
<i>H</i>	9 vs 10	26.11	-40.67
<b>U</b>	<b>6 vs 13</b>	<b>-30.49</b>	<b>67</b>
No N, N*, T	4 vs 15	9.30	3.92
<b>Polymorphisms</b>			
<b>12S rRNA</b>			
m.709G→A	3 vs 16	26.58	47.79
<i>m.1189T→C</i>	2 vs 17	5.18	-19.35
<b>961insC</b>	<b>1 vs 18</b>	<b>-46.31</b>	<b>400</b>
m.1598G→A	1 vs 18	-31.12	-100
m.980T→C	1 vs 18	NA	-18.03
m.930G→A	1 vs 18	NA	170.27
<i>m.961T→G</i>	1 vs 18	5.35	-100
<b>16S rRNA</b>			
<b>m.2706A→G</b>	<b>10 vs 9</b>	<b>-16.73</b>	<b>68.54</b>
<b>m.3197T→C</b>	<b>3 vs 16</b>	<b>-25.61</b>	<b>133</b>
<i>m.1811A→C</i>	3 vs 16	5.18	-20
<b>m.3010G→A*</b>	<b>2 vs 17</b>	<b>-19.23</b>	<b>27.12</b>
m.1888G→A	2 vs 17	40.51	135.85
m.2850T→C	1 vs 18	40.51	70.94
m.2523C→T	1 vs 18	NA	-18.03
m.2098G→A	1 vs 18	-34.95	-18.03
m.2092C→T	1 vs 18	57.34	70.94
m.1719G→A	1 vs 18	-31.12	-100
m.1703C→T	1 vs 18	-31.12	-100
<i>m.1700T→C</i>	1 vs 18	1.16	-18.03

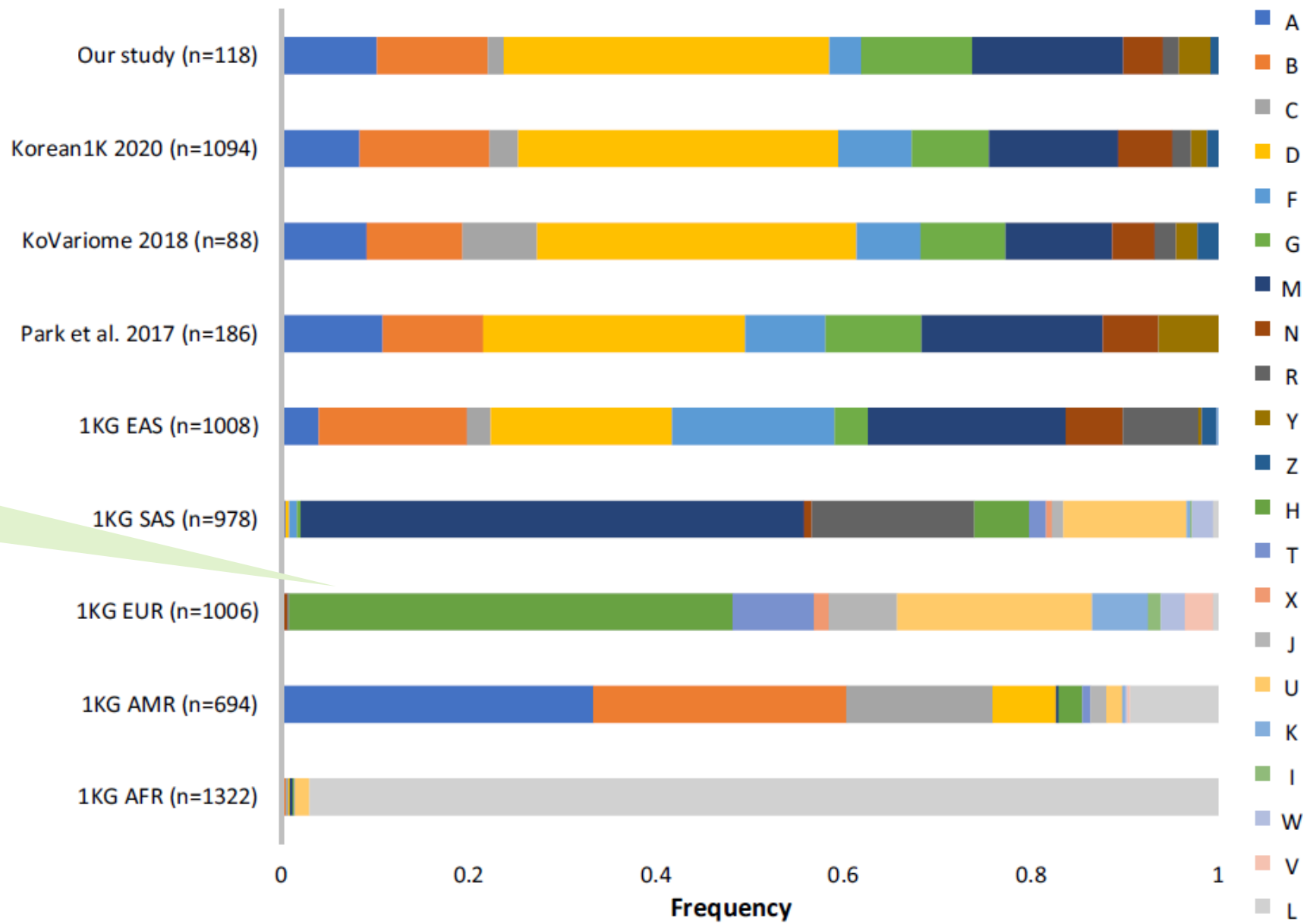
- ◆ m.2706A>G, m.3197T>C, m.3010G>A, haplogroup U에서 부작용 발생 증가
- ◆ Haplogroup H에서는 부작용 risk 낮음

# 한국인의 취약성

◆ m.2706A>G 99.15%, m.3010A>G 30.51%

Gene	Variant	rsID	Drug	Clinically relevant	Frequency in our study (%)
<i>MT-RNR1</i>	m.663A>G	rs56489998	Aminoglycoside	Ototoxicity [51]	10.17
	m.961T>C	rs3888511	Aminoglycoside	Ototoxicity [51]	5.93
	m.961T>C	rs3888511	Linezolid	Mitochondrial toxicity [54]	5.93
	m.1095T>C	rs267606618	Aminoglycoside	Ototoxicity [51]	0.85
	m.1189T>C	rs28358571	Aminoglycoside	Ototoxicity [51]	1.69
<i>MT-RNR2</i>	m.2706A>G	rs2854128	Linezolid	Lactic acidosis, Mitochondrial toxicity [54]	99.15
	m.3010G>A	rs3928306	Linezolid	Mitochondrial toxicity [54]	30.51
<i>MT-ND3</i>	m.10398A>G	NA	ART	Metabolic/ cardiovascular complications [15]	70.34

Haplogroup H :  
protective effect



# Risk factor - dose

- ◆ 2007-2008 국내 2개의 대학병원 XDR TB 환자 24명

300 mg	4/17 (24%)
--------	------------

600 mg	4/7 (54%)
--------	-----------






J Antimicrob Chemother. 2009 Aug;64(2):388-91

- ◆ ZeNix trial

	26wk	9wk
1200 mg	17/45 (38%)	11/46 (24%)
600 mg	11/45 (24%)	6/45 (13%)

# Risk factor - kg당 dose

◆ Sweden 1992-2018, 리네졸리드 사용 MDR-TB 132명

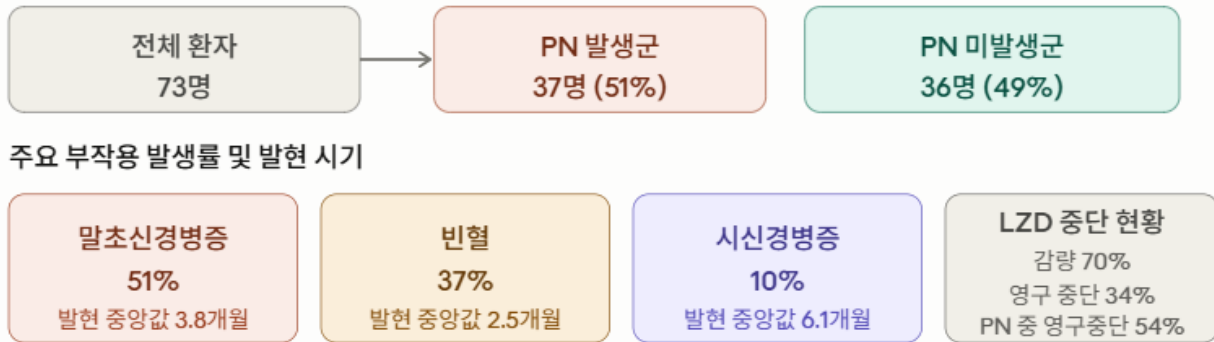
-  35.6% peripheral neuropathy
-  27.3% anaemia
-  22.0% leukopenia
-  27.3% thrombocytopenia
-  6.1% optic neuritis

Variable	Peripheral neuropathy (n = 119)		Anemia (n = 130)		Leukopenia (n = 130)	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Female sex	-		1.96 (0.96-3.98)	0.063	2.53 (1.16-5.53)	0.020
Creatinine <sup>a</sup>	0.99 (0.65-1.48)	0.95	-		-	
Linezolid dose <sup>b</sup> (mg/kg/d)	1.0		1.0		1.0	
< 8 (ref)						
8 to <12 <sup>c</sup>	1.44 (0.65-3.19)	0.37	1.33 (0.43-4.10)	0.62	1.82 (0.52-6.39)	0.35
≥ 12	2.89 (1.08-7.74)	0.035	6.62 (2.22-19.8)	0.001	5.23 (1.48-18.5)	0.010

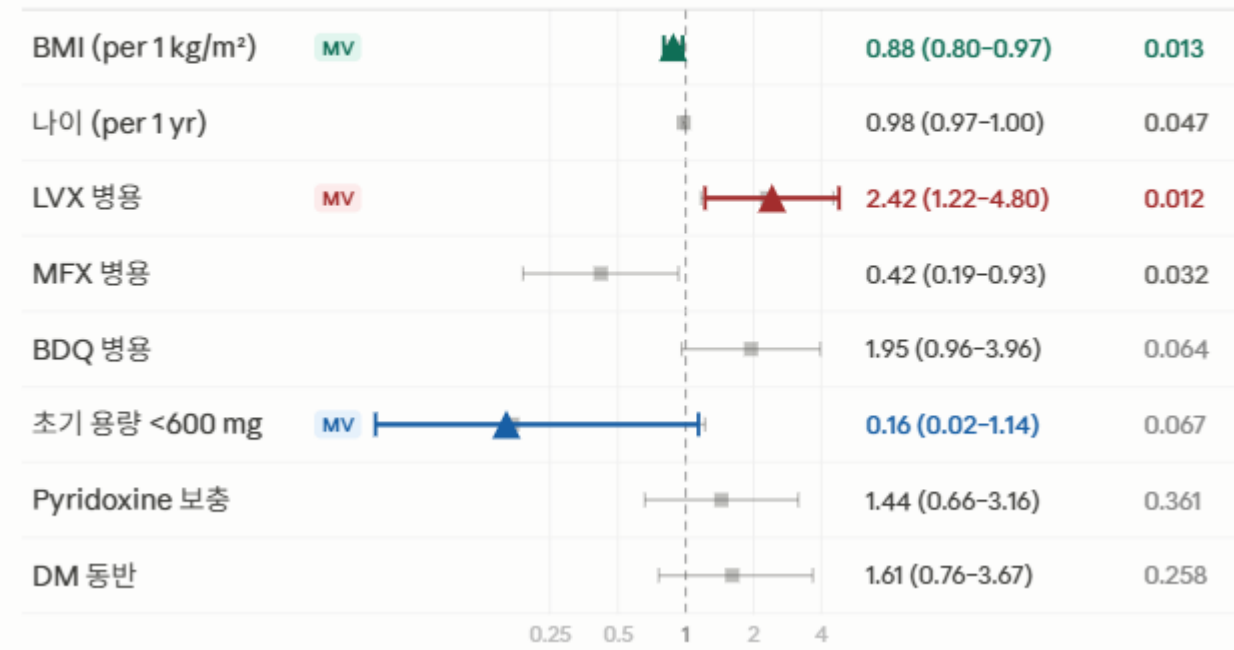
말초신경병증보다는 혈액학적 부작용이 좀 더 dose-dependent

# Risk factor - 낮은 BMI

LZD 관련 말초신경병증(PN) 위험인자 — MDR/RR-TB  
Kwon et al., Int J Tuberc Lung Dis 2023 · 한국 4개 3차 병원 · n=73 2010-2021

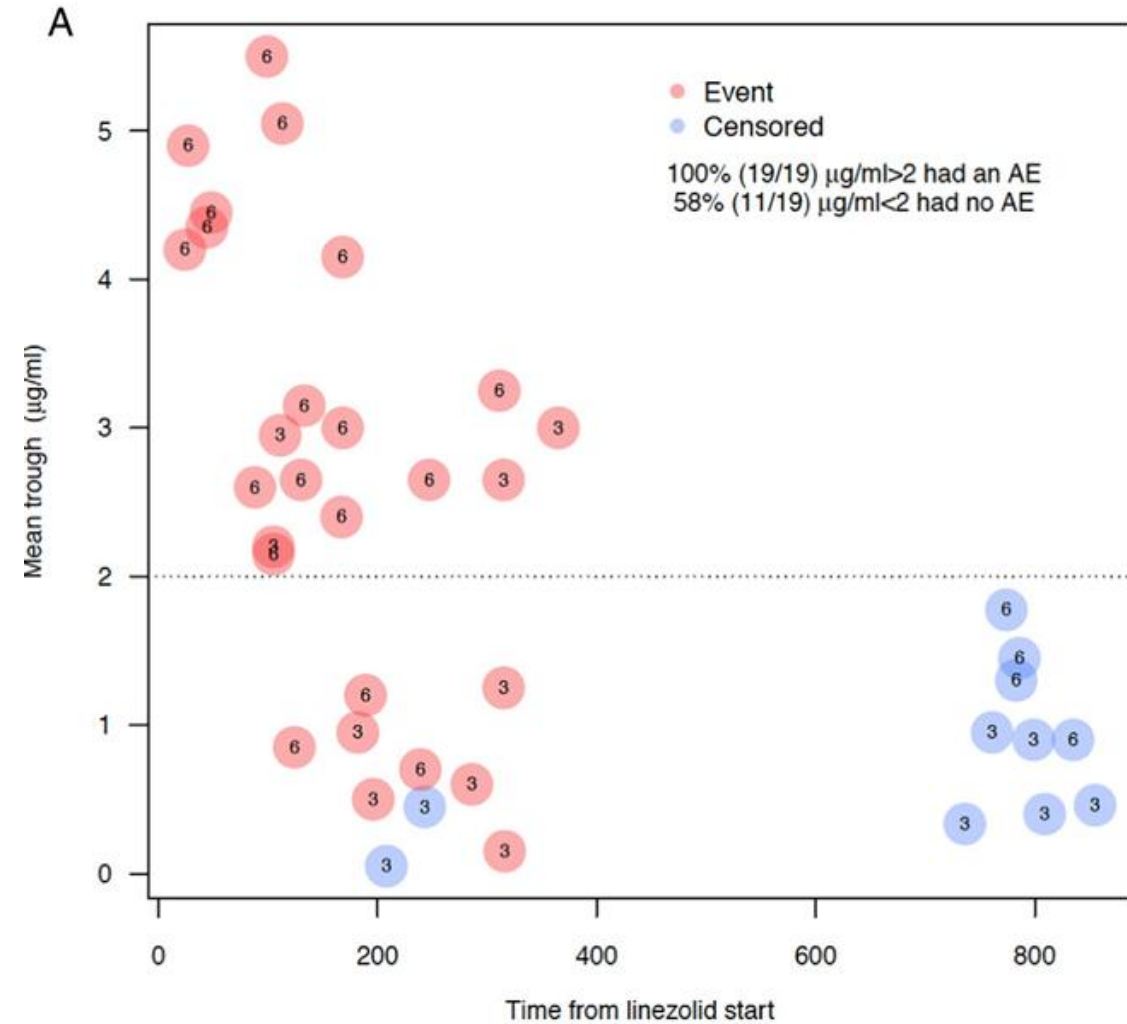


LZD 관련 말초신경병증(PN) 위험인자 — Cox 비례위험 회귀분석  
Kwon et al., IJTLD 2023 · n=73 · MDR/RR-TB



# Pharmacokinetics - C<sub>min</sub>

- ◆ 지난 6개월 간 best background regimen으로 치료 실패한 국내 XDR-TB 환자 38명 (2008-2011)
- ◆ Mitochondrial toxicity-related adverse event



## 주요 단기 regime별 말초신경병증 발생률

Study	Regimen	PN %	
TB-PRACTECAL	- BPaLM - Lzd 600mg 16주, 300mg 8주	14/151 (9%)	
ZeNix-TB	- BPaL - Lzd 600mg 26주	11/45 (24%)	
MDR-END	- Dlm+Lzd+Lfx+PZA - Lzd 600mg 2개월, 나머지 기간 300mg	15/79 (19%)	
BEAT-TB	- BDLLfxC - Lzd 600mg 24주	약제 중단에 이르는 부작용만 보고 10/202 (5.0%)	아직 peer-review 논문 출판 안됨
END-TB	- 9BLMZ - 9BCLLfxZ - 9BDLLfxZ - Lzd 600mg 16주, 이후부터 300mg qd or 600mg 주 3회로 감량	Grade 3 이상 부작용만 보고 - 3/126 (2.4%) - 5/122 (4.1%) - 7/127 (5.5%)	

# Reversibility

## (1) Reversible : Nix-TB

◆ Linezolid 1200mg qd for 26wks → 말초신경병증 발생률 81% (88/109)

◆ Brief Peripheral Neuropathy Screening scale

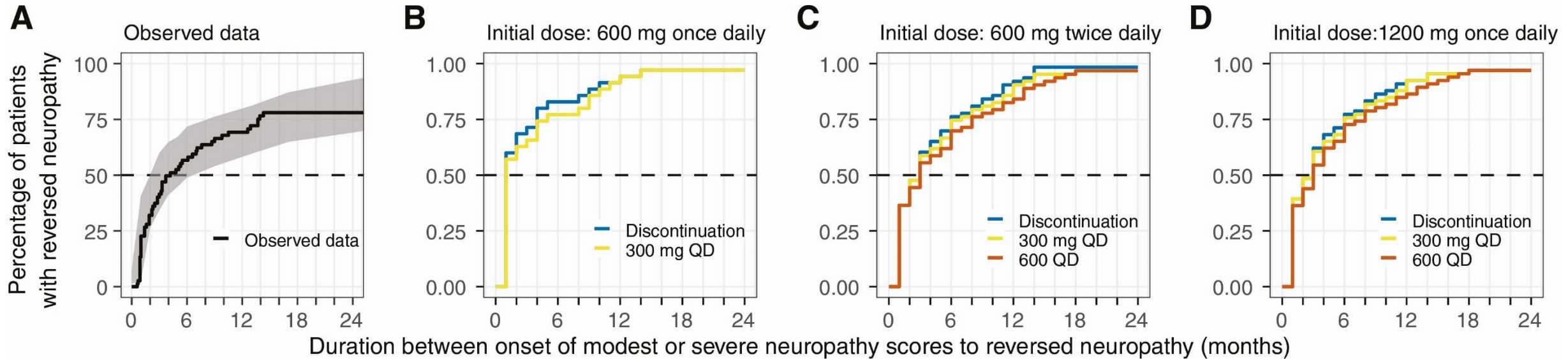
항목	좌	우
a. 통증·쑤심·작열감 (pain, aching, burning)	0-10	0-10
b. 저림 (pins and needles)	0-10	0-10
c. 무감각 (numbness)	0-10	0-10

점수	등급
0	Grade 0 (정상)
1-3	Grade 1 (Minimal)
4-6	Grade 2 (Modest)
7-10	Grade 3 (Severe)

◆ modest ~ severe neuropathy에서 normal ~ minimal neuropathy로 회복하는데 중앙값 3개월.

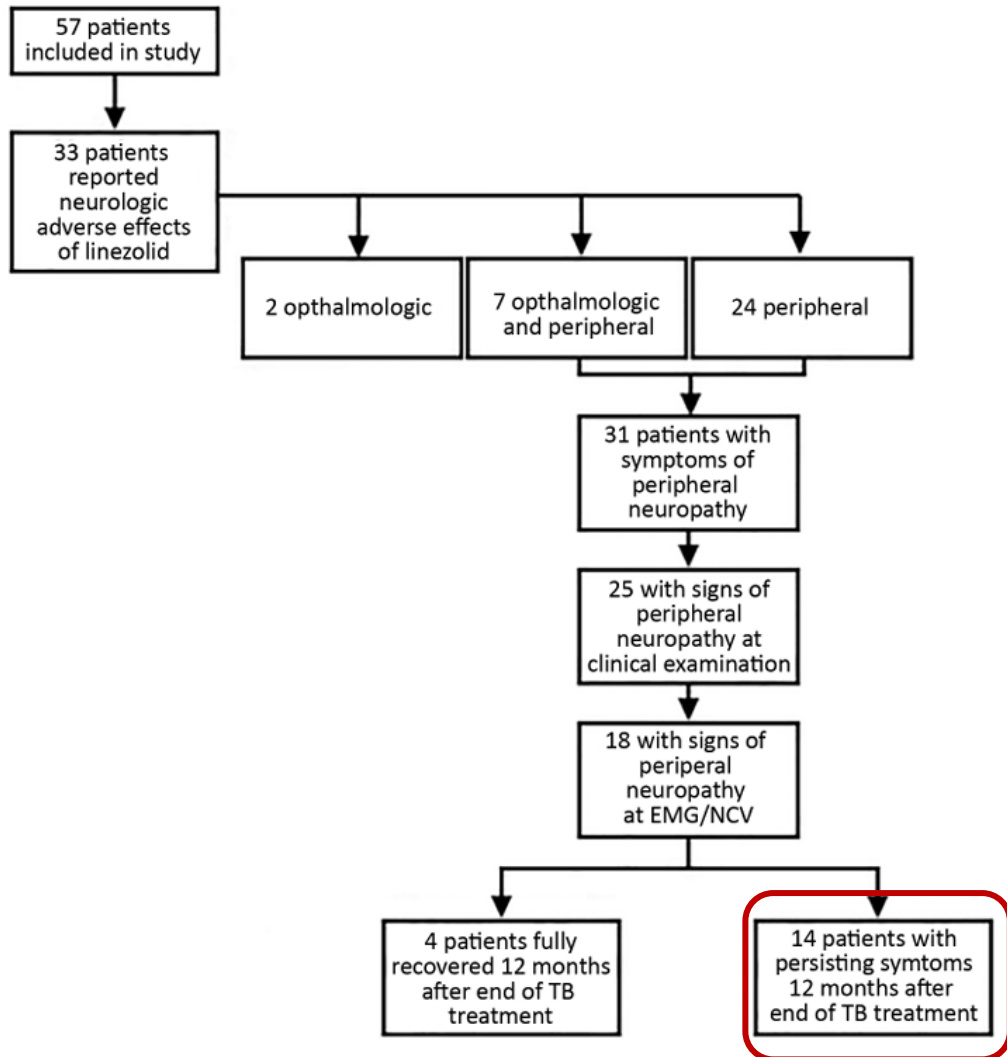
# Nix-TB follow-up 연구

- ◆ Nix-TB 데이터(n=109)를 이용해 PK/toxicodynamic 모델 구축, Lzd 독성을 최소화하는 모델링 연구.



- ◆ modest~severe PN이 minimal/normal로 회복: 관찰 **78%**, 시뮬레이션 **92-98%** (발생 후 15개월 이내)
- ◆ 중단 vs 감량 차이 없음: 1200→600 mg 감량 시 회복률 95%, 1200 mg 중단 시 95%

## (2) Irreversible ①



- ◆ 프랑스 2011-2016
- ◆ Linezolid 사용 환자 57명 중 31명에서 말초신경병증
- ◆ EMG/NCV 검사로 진단된 18명 중 14명 (78%)에서 1년 후에도 증상 지속

## (2) Irreversible ②

		Severity at 18 month follow-up			
Severity at presentation		Cured	Mild	Moderate	Severe
Mild	Count	11	14	5	1
	Row %	35.50%	45.20%	16.10%	3.20%
Moderate	Count	0	19	10	4
	Row %	0.00%	57.60%	30.30%	12.10%
Severe	Count	0	4	7	9
	Row %	0.00%	20.00%	35.00%	45.00%

인도, 2021-2022  
베다퀼린 기반 장기치료 환자 84명

National Cancer Institute Neurosensory Scale

## (2) Irreversible ③

- ◆ 2020-2022 중국
- ◆ 9개월 단기 치료 종료 후 3년간 safety 및 efficacy 추적 관찰

Adverse effect	Total (n=124)	Regimen A (n=34)	Regimen B (n=46)	Regimen C (n=27)	Regimen D (n=17)
Any persistent symptom	28 (22.6)	13 (38.2)	6 (13.0)	6 (22.2)	3 (17.6)
Peripheral numbness (hand)	16 (12.9)	6 (17.6)	4 (8.7)	4 (14.8)	2 (11.8)
Peripheral numbness (foot)	22 (17.7)	11 (32.4)	4 (8.7)	5 (18.5)	2 (11.8)
Limb pain	2 (1.6)	0 (0)	1 (2.2)	1 (3.7)	0 (0)
Visual impairment	5 (4.0)	3 (8.8)	2 (4.3)	0 (0)	0 (0)

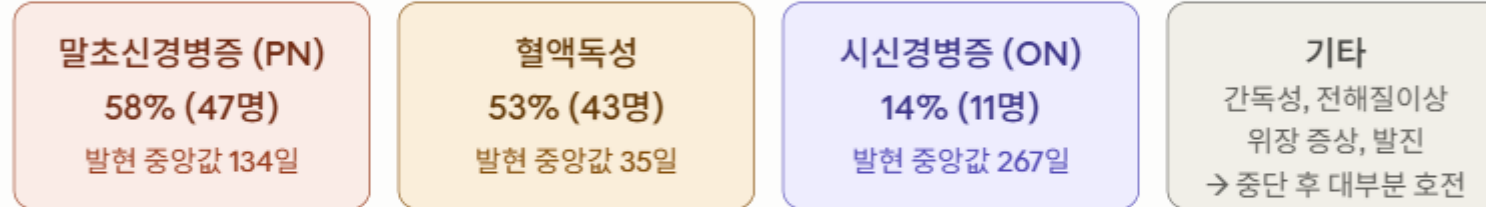
A (Bdq-Lzd-Mfx-Cs-Pza)  
B (Lzd-Mfx-Cs-Cfz-Pza).  
C (Bdq-Lzd-Cs-Cfz-Pza),  
D (Lzd-Cs-Cfz-Pza)  
Lzd 600mg으로 전기간 복용

## (2) Irreversible ④

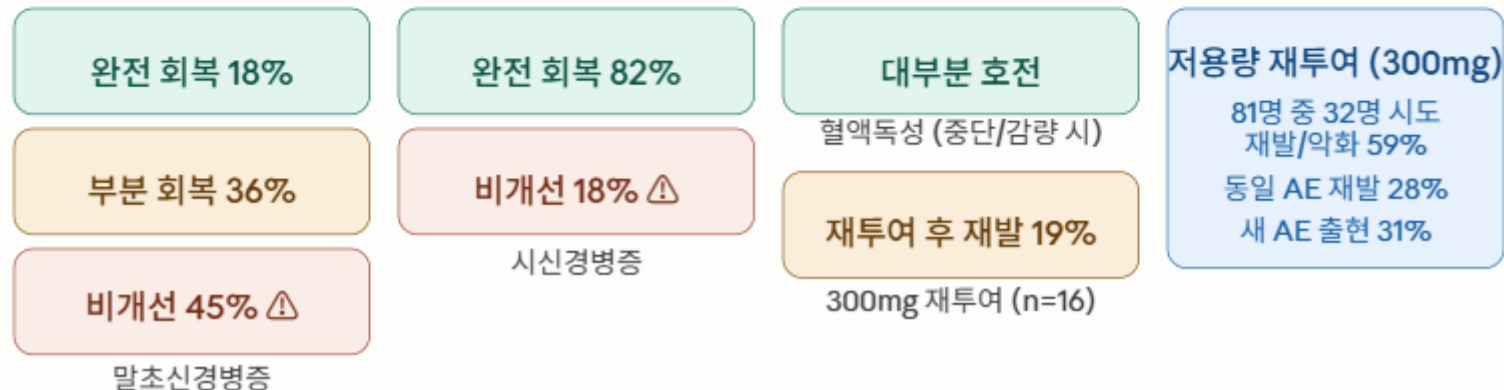
Linezolid 부작용 임상 결과 — MDR-TB (n=102, 일본) 2019-2023  
Kodama et al., Int J Tuberc Lung Dis 2025 · LZD 600 mg 초기 투여



### 주요 부작용 유형 및 발현 시기



### 중단 후 1년 경과 결과



## Irreversibility에 대한 risk factor

PN, n = 44	Improved, n = 24	Not improved, n = 20	P value
Age, years	40 (26.5–57.5)	38.5 (30.5–50)	0.93
Male sex	10 (42)	15 (75)	0.03
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.4 (20.2–22.9)	22.4 (19.8–24.2)	0.58
Concomitant use of fluoroquinolone	11 (46)	10 (50)	0.78
Concomitant use of vitamin B6	8 (33)	7 (35)	0.91
LZD cumulative dosing period			
From initiation of LZD administration to the onset of PN, days	142 (111–159)	121 (69–208)	0.25
From the onset of PN to final LZD discontinuation, days	19.5 (4.5–97)	90 (52.5–369)	<0.01
From initiation of LZD administration to final discontinuation, days	171.5 (127.5–260.5)	257.5 (133.5–560)	0.31
LZD cumulative dosage			
From initiation of LZD administration to the onset of PN, 10 <sup>2</sup> mg	852 (666–954)	726 (414–1,248)	0.25
From the onset of PN to final LZD discontinuation, 10 <sup>2</sup> mg	99 (12–393)	540 (231–1,225.5)	<0.01
From initiation of LZD administration to final discontinuation, 10 <sup>2</sup> mg	991.5 (760.5–1,254)	1,459.5 (771–2,347.5)	0.4

증상 발현 후 얼마나 빨리 끊느냐가 관건

## 말초 신경병증이 발생하였을 때 어떻게 대처할 것인가?

- ◆ 다제내성결핵 장기요법에서 리네졸리드의 권고 시작 용량은 하루 600mg이나, 부작용이 발생하면 용량을 감량하여 하루 300mg 혹은 격일 600mg을 투여해 볼 수 있다.
- ◆ 말초신경병증과 시신경병증은 대개 투약 2개월 후에 발생하며 투약을 중단한 경우에도 회복되지 않을 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다

결핵진료지침 5판





## 4. Linezolid 에 의한 말초신경병에 대한 대책

#2 Regimen :

- ① structured dose reduction
- ② regimen modification



#3 조기 발견을 위한 screening

# #1 Linezolid-free regimen ?

INT J TUBERC LUNG DIS 21(11):1114–1126  
© 2017 The Union  
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>

**STATE OF THE ART**

## The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified?

A. Reuter,\* P. Tisile,<sup>†</sup> D. von Delft,<sup>†</sup> H. Cox,<sup>‡</sup> V. Cox,<sup>§</sup> L. Ditiu,<sup>¶</sup> A. Garcia-Prats,<sup>#</sup> S. Koenig,\*\*  
E. Lessem,<sup>††</sup> R. Nathavitharana,<sup>‡‡</sup> J. A. Seddon,<sup>§§</sup> J. Stillo,<sup>¶¶</sup> A. von Delft,<sup>†§</sup> J. Furin\*\*

\*Médecins Sans Frontières, Khayeltisha; <sup>†</sup>TB Proof, Cape Town; <sup>‡</sup>Division of Medical Microbiology, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>§</sup>Centre for Infectious Disease Epidemiology and Research, School of Public Health and Family Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>¶</sup>Stop TB Partnership, Geneva, Switzerland; <sup>#</sup>Desmond Tutu TB Center, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; \*\*Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>††</sup>HIV/TB Project, Treatment Action Group, New York, New York; <sup>‡‡</sup>Beth Israel-Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; <sup>§§</sup>Centre for International Health, Imperial College, London, UK; <sup>¶¶</sup>College of Liberal Arts and Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

# WHO 공인 단기 Regimen

## BPaLM / BPaL

WHO 2022 권고 · 2025 재확인 (ZeNix, TB-PRACTECAL)

B bedaquiline ① Pa pretomanid 200mg qd L linezolid 600mg qd M moxifloxacin 400mg qd ②  
FQ 감수성 → BPaLM FQ 내성 → BPaL (M 제거) pre-XDR 포함 가능

## 9개월 전통 all-oral 요법

WHO 2019 권고 · 2025 재확인 (South Africa 관찰 데이터)

9개월

집중기 4개월 (smear+ 시 6개월까지 연장)

B bedaquiline (6개월) Lfx/Mfx Eto ethionamide ④ E ethambutol Hh isoniazid (고용량) Z pyrazinamide  
C clofazimine

지속기 5개월

Lfx/Mfx C clofazimine E ethambutol Z pyrazinamide

## BDLLfxC / BDLLfx / BDLC

WHO 2024 Rapid Communication · 2025 Module 4 신규 권고 (BEAT-TB)

B bedaquiline D delamanid L linezolid 600mg qd Lfx levofloxacin ③ C clofazimine ③  
FQ 감수성 → BDLLfx (C 제거 가능) FQ 내성 → BDLC 소아·임산부·수유부 포함

## 변형 9개월 요법 3종 (endTB)

WHO 2024 Rapid Communication · 2025 Module 4 신규 권고 (endTB trial, NEJM 2025)

9개월 (39주)

요법 ① BLMfxZ

B bedaquiline L linezolid 600mg qd M moxifloxacin Z pyrazinamide 치료 성공률 88.6%

요법 ② BCLLfxZ

B bedaquiline C clofazimine L linezolid 600mg qd Lfx levofloxacin Z pyrazinamide 치료 성공률 90.5%

요법 ③ BDLLfxZ

B bedaquiline D delamanid L linezolid 600mg qd Lfx levofloxacin Z pyrazinamide 치료 성공률 85.3%

# #1 Linezolid-free regimen -BPaLM의 변형

	Linezolid 유무	상태	이슈
BPaMZ (SimpliciTB)	불포함	Phase 2c 완료 (2024)	Pretomanid+PZA 병용 간독성
Bdq+Dlm+ <b>Delpazolid</b> +Mfx	대체 (delpazolid)	Phase 2b 완료 (2025)	대규모 phase 3 미시행
Bdq+Dlm+ <b>Sutezolid</b> +Mfx	대체 (sutezolid)	Phase 2b 완료 (2025)	최적 용량 미확정
BPa- <b>Contezolid</b>	대체 (contezolid)	관찰연구 단계	RCT 없음

# #1 Linezolid-free regimen - simplici TB

SimpliciTB (NCT03338621) · phase 2c · Lancet Infect Dis 2024

BPamZ = Bedaquiline + Pretomanid + Moxifloxacin + Pyrazinamide · Linezolid-free

Bedaquiline

Pretomanid

Moxifloxacin

Pyrazinamide

Linezolid-free

DS-TB 군

n=303 (mITT), FQ-PZA 감수성

BPamZ  
4개월 (n=150)

vs

HRZE  
6개월 (n=153)

8주 배양 음전  
84% (122/145)

8주 배양 음전  
47% (70/148)

중앙 TTN  
6주 (IQR 4-8)

중앙 TTN  
11주 (IQR 6-12)

52주 성공률  
83% (120/144)

52주 성공률  
93% (134/144)

Non-inferiority 미충족  
mITT 기준 (1차 평가변수)

DR-TB 군

n=152, MDR/RR-TB (단일 arm)

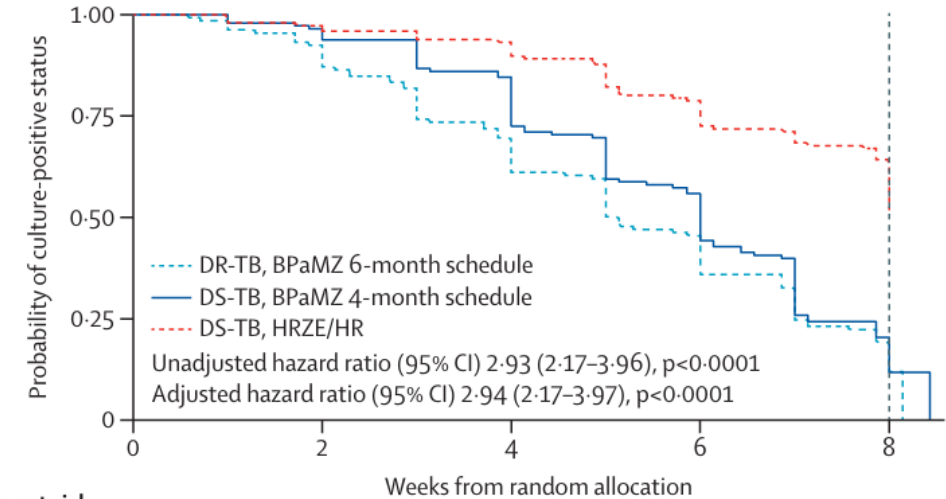
BPamZ 6개월  
단일 arm · 비교대조군 없음

8주 배양 음전  
86% (114/133) · TTN 중앙 5주

52주 성공률  
83% (111/133)

간독성 (hepatotoxicity)  
Pa+PZA 병용 주요 이슈

역사적 결과 대비 양호  
BPamZ과 유사 성적



	0	2	4	6	8
DR-TB, BPamZ 6 month schedule	133	122	90	57	24
DS-TB, BPamZ 4 month schedule	145	139	119	77	26
DS-TB, HRZE/HR	148	143	136	114	93

Lancet Infect Dis 2024; 24: 1003-14

# #1 Linezolid-free regimen - delpazolid

## ◆ PanACEA-DECODE-01

- ✦ Phase 2b
- ✦ Randomised open-label, dose-finding study
- ✦ Tanzania & South Africa

공통 배경 요법 (Backbone) — 전 군 동일

모든 군: Bedaquiline 400mg qd×14d → 200mg 3×/주 + Delamanid 100mg bid + Moxifloxacin 400mg qd + Delpazolid (용량군별 상이)

D0 (대조)	D400	D800	★ D1200	D800BD
No delpazolid n=15	400mg qd n=15	800mg qd n=15	1200mg qd n=16	800mg bid n=15
AUC <sub>0-24</sub> 0	AUC ~10 mg·h/L	AUC ~29 mg·h/L	AUC ~47 mg·h/L	AUC ~69 mg·h/L
			최적 용량	

### Delpazolid (DECODE-01, 16주)

말초신경병증 (grade ≥2) 0%

시신경병증 (grade ≥2) 0%

골수억제 (leukopenia 등) 거의 없음

중증 이상반응 (SAE) 2건 (D800BD군만)

SAE 내용 위염 1, 빈혈 1

D1200군: SAE 0건, 치료 관련 이상반응 1건

### Linezolid 1200mg (역사적 대조)

말초신경병증 (grade ≥2) 81%

시신경병증 (grade ≥2) 보고됨

골수억제 (myelosuppression) 48%

영구 중단율 (MDR-TB) ~64%

말초신경병증 가역성 ~78% 비가역

출처: Jaspard 2020, Song 2015 등

# #1 Linezolid-free regimen - sutezolid

## ◆ PanACEA-SUDOCU-01

- ✦ Phase 2b
- ✦ Randomised open-label, dose-finding study
- ✦ Tanzania & South Africa

공통 배경 요법 (Backbone) — 전 군 동일 (DECODE-01과 동일)

모든 군: Bedaquiline + Delamanid 100mg bid + Moxifloxacin 400mg qd + Sutezolid (용량군별 상이)

S0 (대조)	S600 qd	S1200 qd	S600 bid	S800 bid
No sutezolid n=15 AUC <sub>0-24</sub> 0	600mg qd n=15 AUC 낮음	1200mg qd n=15 AUC 중간	600mg bid (총 1200mg) n=15 AUC 중간-높음	800mg bid (총 1600mg) n=15 AUC 최고 최고 노출 — 최적 미결정

### Sutezolid (SUDOCU-01, 12주)

말초신경병증 (grade ≥2)	0%
시신경병증 (grade ≥2)	0%
빈혈·혈소판감소	0%
MAO 억제	매우 낮음
ALT 상승 (경·중등도)	14%
QT 연장 >60ms	8% (비임상적)
Grade 4 이상반응	2건 (약물 무관)
치료 중단	없음

### Linezolid 1200mg (역사적 대조)

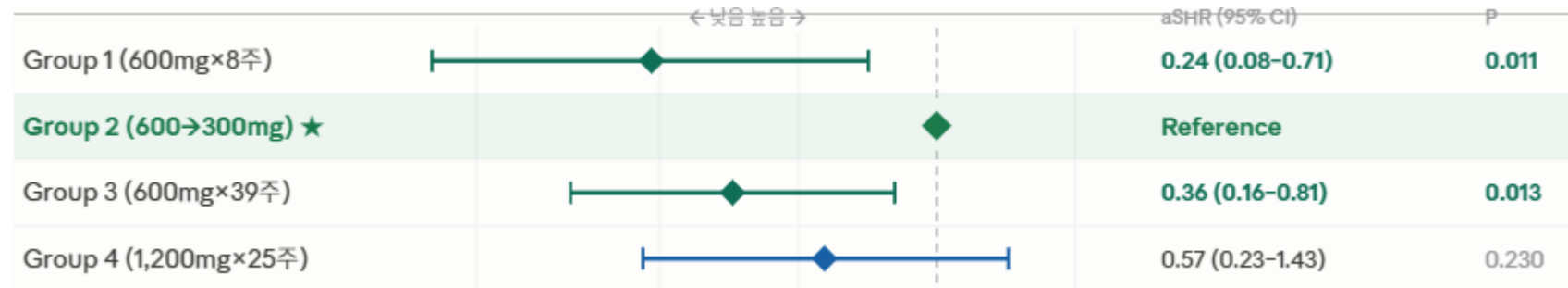
말초신경병증 (grade ≥2)	81%
시신경병증 (grade ≥2)	보고됨
골수억제 (myelosuppression)	48%
MAO 억제	강함
영구 중단율	~64%
신경병증 비가역	~78%
Grade ≥3 이상반응	다수
치료 중단	~64%

## #2 Regimen - structured dose reduction

- ◆ IPD, 8개 연구(RCT 4 + 전향 코호트 4), n=945
- ◆ Event of interest : Treatment success / Competing event : Death & failure

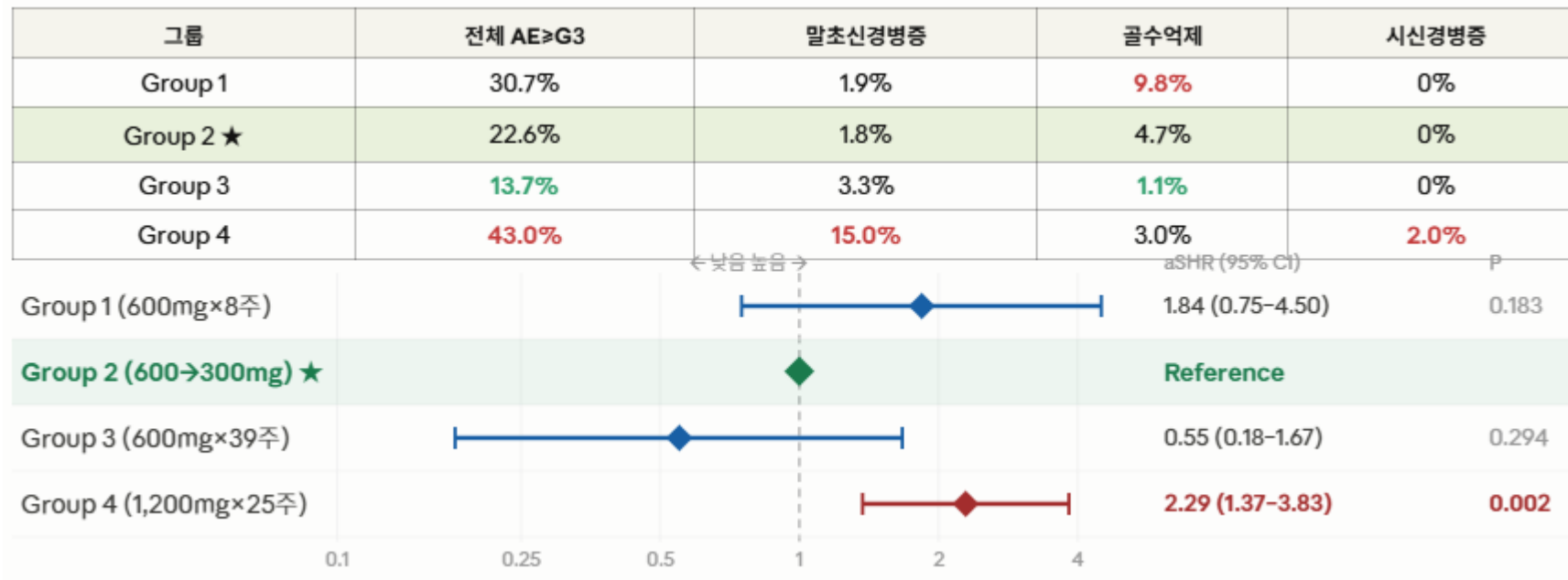
<b>Group 1</b> 600 mg × 8주 n=215 · 누적 37,800 mg	<b>Group 2 ★ 기준군</b> 600 mg × 16주 → 300 mg × 8주 n=447 · 누적 83,100 mg 최적 전략	<b>Group 3</b> 600 mg × 39주 (중양값) n=183 · 누적 163,200 mg	<b>Group 4</b> 1,200 mg × 25주 n=100 · 누적 181,000 mg 독성 가장 높음
---	--	---	---

그룹	치료 성공	치료 실패	사망	추적소실
Group 1 (600mg×8w)	59.1%	15.8%	7.9%	7.0%
Group 2 (600→300mg) ★	90.4%	1.1%	0.2%	1.3%
Group 3 (600mg×39w)	91.3%	3.3%	1.6%	2.7%
Group 4 (1,200mg×25w)	96.0%	2.0%	0%	0%



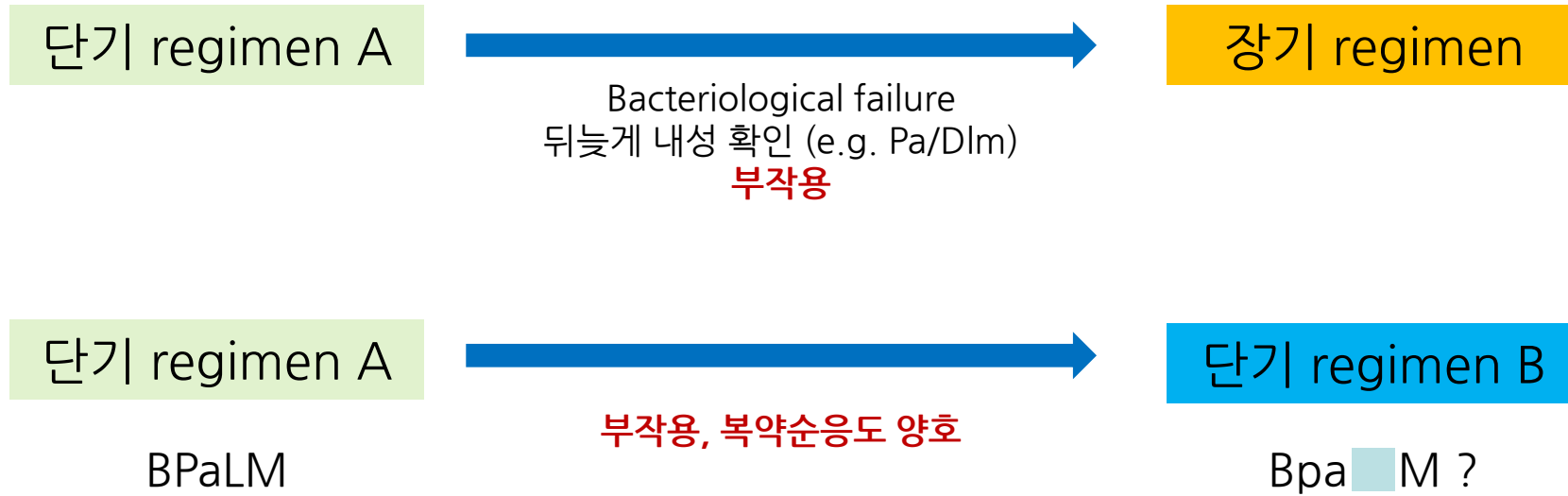
## #2 Regimen - structured dose reduction

- ◆ IPD, 8개 연구(RCT 4 + 전향 코호트 4), n=945
- ◆ Event of interest : Adverse events of grade 3 or higher/ Competing event : Death



- ◆ 효과와 안전성 측면에서 16주 600mg, 8주 300mg로 계획된 감량이 가장 우수한 regimen

## #2 Regimen modification



## 단기 치료에서 단기 치료로 환승(?) Case : 63/M

- ◆ 간경변 및 복수로 본원 소화기내과 입원, 시행한 흉부 CT에서 결핵 의심 소견
- ◆ Xpert MTB/RIF 양성/ rifampin 내성 확인
- ◆ BPaLM 시작 - 지속적인 nausea, vomiting - Pa 및 Mfx 중단한 후에 호전
- ◆ 3주차 - MDR-END 변경 승인 - Lfx에 지속적인 nausea / vomiting 호소
- ◆ 1.5M : Lfx 영구 중단하기로 - 장기 치료로 전환 Bdq, Dlm, Lzd, Cfz로 신청 (간독성 있는 Z, Pto 제외)

# 귀 있는자 들을지어다.

## □ 최종 심사 의견

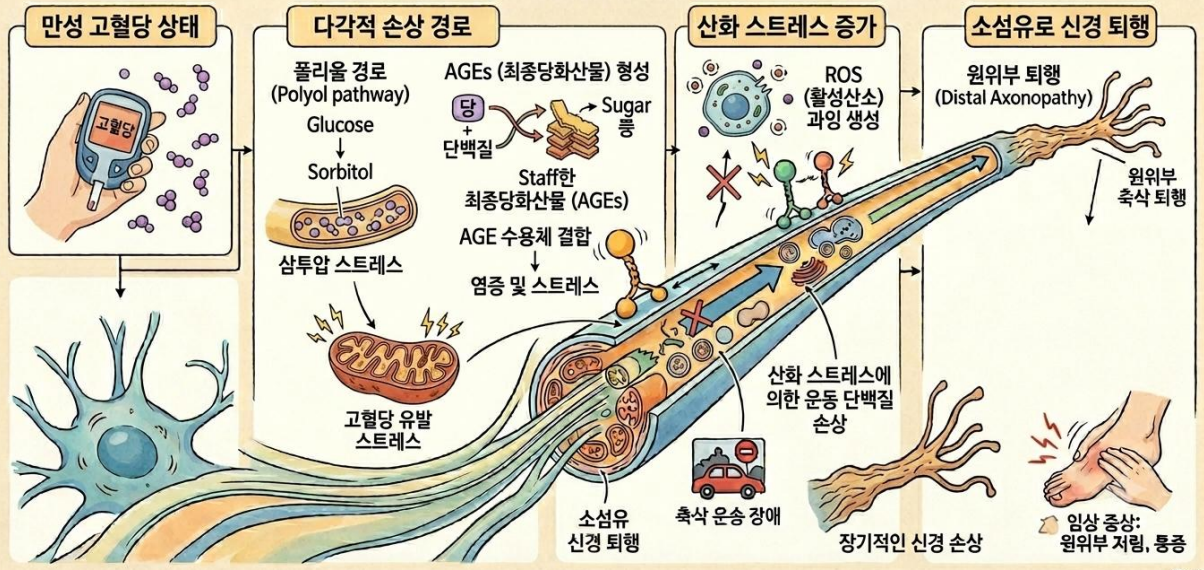
mDST 상 퀴놀론 감수성 MDR-TB로 BPaLM 단기요법으로 치료 중 부작용으로 Pa, Mxf을 중지하게 되어 MDR-END 단기요법으로 변경하였으나 2가지 이상 약제(Lfx, PZA)가 중단되게 되었습니다. Bdq+Dlm 병용 장기요법으로의 전환에 동의합니다.

\* 퀴놀론내성 MDR/RR-TB에서 Beat-TB 요법과 동일합니다. 치료기간 설정에 참고하시기 바랍니다.

동반 권고 약제 : Bdq + Dlm + Lzd, Cfz

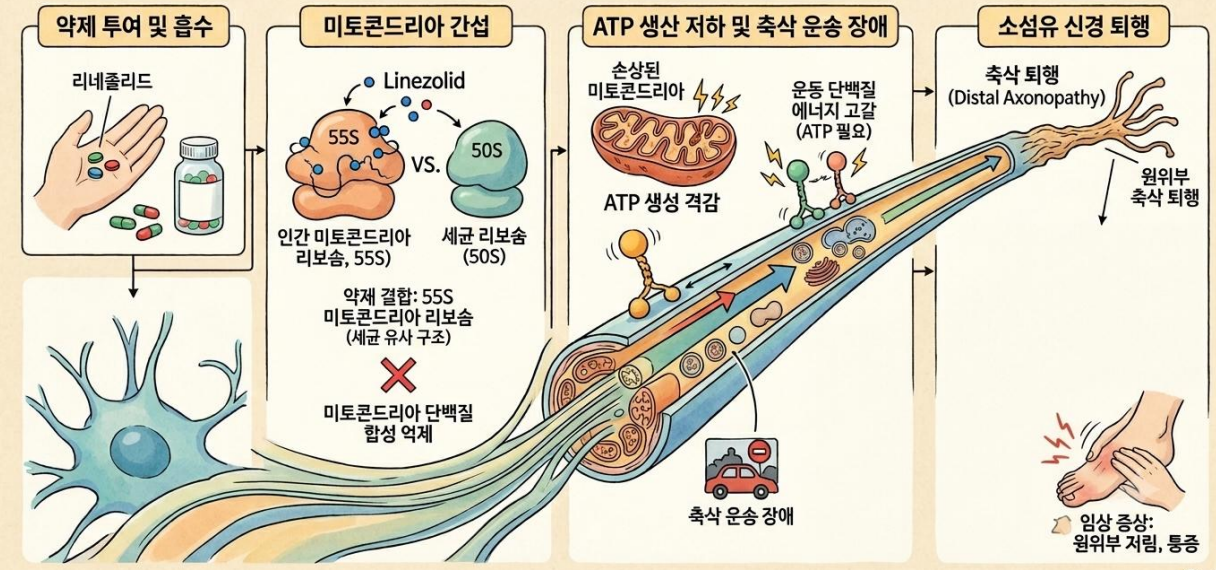
# #3 조기 발견의 위한 screening - DM neuropathy에서 영감을 얻는다면...

## 당뇨병성 말초신경병증의 병태생리



Ghibli

## 리네졸리드 유발성 신경병증의 병태생리



Ghibli

## #3 조기 발견을 위한 screening

- ◆ Neuropathy 호발 시점 1-2달 전부터 방문 시 마다 screening 시행
- ◆ MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument)



◆ MNSI  
 ✦ 자가설문지 15항목

번호	질문	예 (Yes)	아니오 (No)
1	다리나 발이 저리거나 감각이 없습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	다리나 발에 타는 듯한 통증이 있습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	발이 접촉에 너무 예민합니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	다리나 발에 근육 경련이 생깁니까? ※ 채점 제외 항목 (순환 장애 지표)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	다리나 발에 콧콧 찌르는 듯한 느낌이 있습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	이불이나 시트가 피부에 닿으면 아릅니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	욕조나 샤워 시 뜨거운 물과 차가운 물을 구분할 수 있습니까? ★ 역방향 채점: "아니오" 응답이 1점입니다	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	발에 열린 상처(궤양)가 생긴 적이 있습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	의사에게 당뇨병성 신경병증이 있다는 말을 들은 적 있습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	대부분의 시간에 온몸에 힘이 없습니까? ※ 채점 제외 항목 (전신 무력감 지표)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	증상이 밤에 더 심해집니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	걸을 때 다리가 아릅니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	걸을 때 발의 감각을 느낄 수 있습니까? ★ 역방향 채점: "아니오" 응답이 1점입니다	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	발의 피부가 너무 건조하여 갈라집니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	발이나 다리를 절단한 적이 있습니까?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# MNSI - Linezolid에 의한 말초신경병증에서의 사용

Infection and Drug Resistance

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

## Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China

Peize Zhang<sup>1,2</sup>, Wei Li<sup>3</sup>, Miaona Liu<sup>3</sup>, Senlin Zhan<sup>2</sup>, Hailin Zhang<sup>2</sup>, Guofang Deng<sup>2</sup>, Xiaoyou Chen<sup>1</sup>

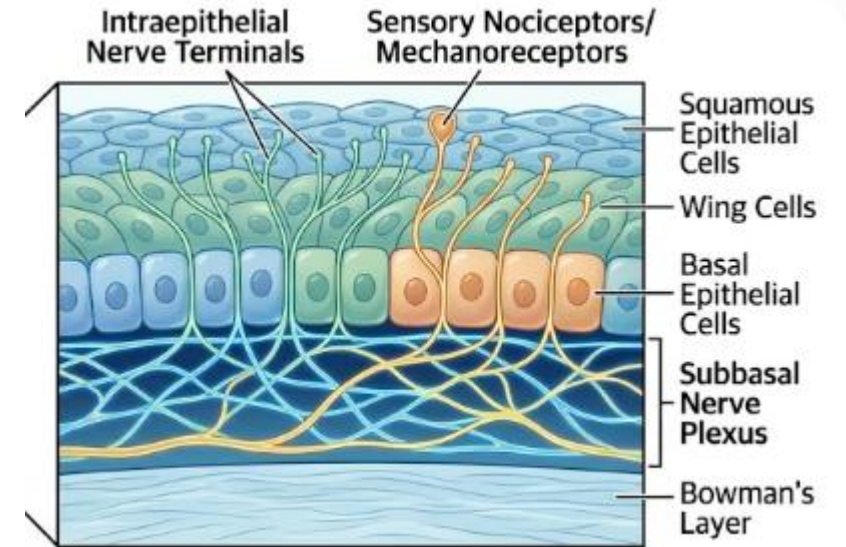
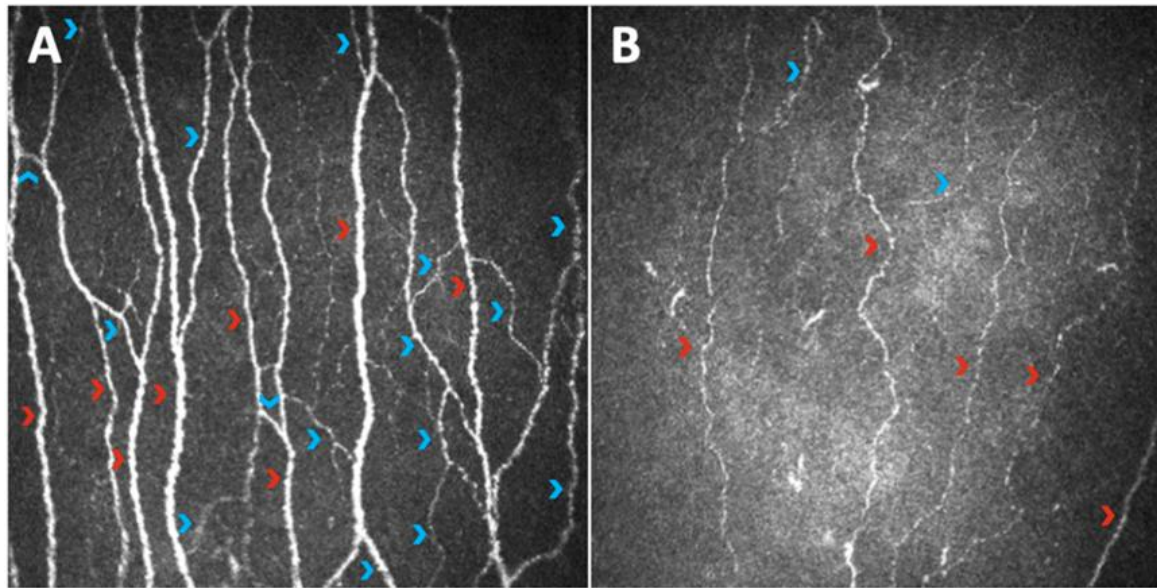
<sup>1</sup>Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing, People's Republic of China; <sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine and Tuberculosis, The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, People's Republic of China; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, People's Republic of China

Correspondence: Guofang Deng; Xiaoyou Chen, Email [jxxk1035@yeah.net](mailto:jxxk1035@yeah.net); [chenxy1998@hotmail.com](mailto:chenxy1998@hotmail.com)

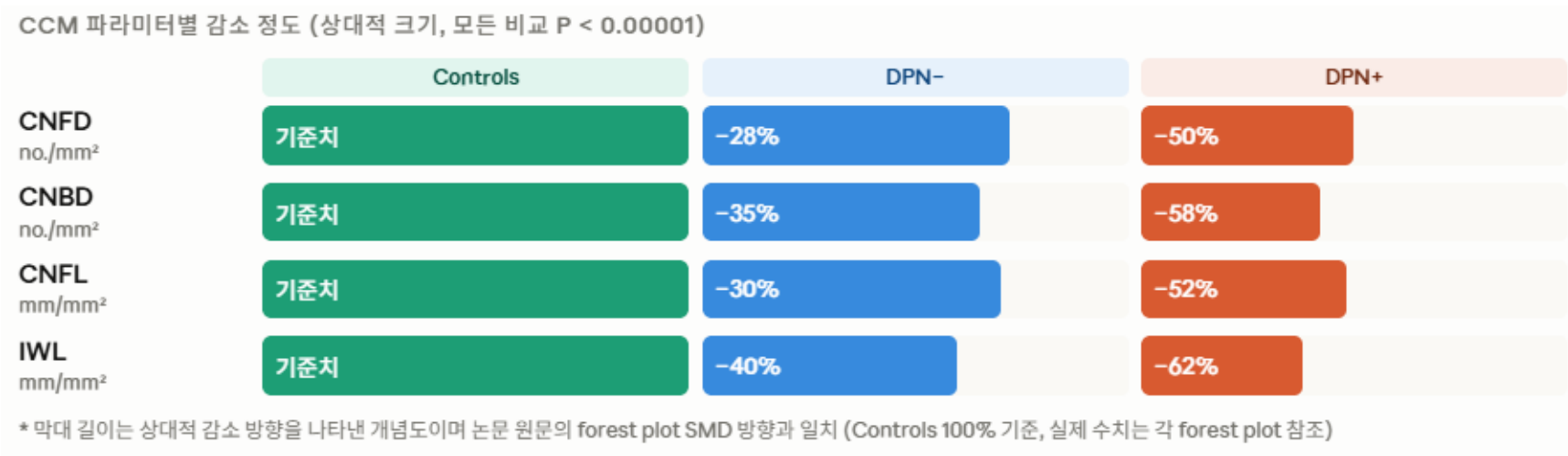
- ◆ To screen for the presence of neuropathy during treatment, the **MNSI** was adopted, and patients were assessed on a monthly basis.

# #3 조기 발견을 위한 screening - Corneal confocal microscopy

- ◆ 각막의 subbasal nerve plexus
  - ⊕ 각막 소섬유 = 말초 소섬유의 surrogate biomarker



# #3 조기 발견을 위한 screening - Corneal confocal microscopy



J Diabetes Investig. 2022 Jan;13(1):134-147

- ◆ Subclinical DM neuropathy 시기에도 유의한 감소 소견
- ◆ Baseline 검사를 해놓고 FU 하면서 변화를 관찰하는 전략

# Summary

- ◆ 단기 치료의 도입으로 부작용 발생 시 linezolid를 조기에 중단하지 못하는 case가 있음.
- ◆ 장기 치료 regimen에 대한 연구결과로 메타분석 시 발생률은 약 1/4 ~ 1/3 정도.
  - ✦ 한국인은 약물 유전체학적으로 취약할 가능성
  - ✦ 발생의 위험인자로 dose, 체중 당 dose, 낮은 BMI, 높은 trough level 등
- ◆ 가역적인지에 대해서는 controversial 하나 최근 상당수에서 증상 개선이 없다는 evidence 보고
  - ✦ 일본 후향적 코호트 연구에서 Lzd를 일찍 중단한 군에서 증상이 회복되었다는 보고
  - ✦ 말초신경병증 발생 시 300mg으로 감량할지 / 영구 중단할지 논의 필요.
- ◆ 대책
  - ✦ Linezolid-free regimen, 대체약물 (delpazolid, sutezolid) regimen에 대한 연구 필요
  - ✦ 계획된 Linezolid 감량 및 부작용 발생 시 전환할 수 있는 환승 단기 regimen이 필요
  - ✦ 조기 발견을 위해 DM neuropathy의 screening tool을 임차하면 좋겠다.