□ 원 저 □

기관지감염 환자에서의 기관지분비물내 Cefotiam 농도*

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵연구소

김우성 · 정희순 · 김영환 · 한성구
심영수 · 김건열 · 한용철

임상병리학교실

신보문 · 김의종

— Abstract —

Cefotiam Concentrations in Bronchial Secretions

W.S. Kim, M.D., H.S. Chung, M.D., Y.W. Kim, M.D., S.K. Han, M.D.
Y. Shim, M.D., K.Y. Kim, M.D. and Y.C. Han, M.D.

*Department of Internal Medicine and Tuberculosis Research Institute, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

B.M. Shin, M.D. and E.C. Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology

The penetration of cefotiam into bronchial secretions was evaluated in 20 patients with acute bacterial infections after administration of a single intravenous dose of cefotiam 1g. Bronchial secretions were aspirated bronchoscopically, in 1, 2, 3 & 4 hours after cefotiam infusion and serum was sampled simultaneously. Cefotiam concentrations were measured by thin layer cup methods.

Cefotiam concentrations in bronchial secretions were 2.2, 2.5, 2.2, 3.3 mcg/ml at 1, 2, 3 and 4 hours, respectively, which were higher than minimum inhibitory concentrations for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* & *P. mirabilis*. The ratios of the cefotiam concentration in the bronchial secretion to that in the serum at the same time were 0.70 and 1.27 in 3 & 4 hours.

The results confirm the rapid and significant diffusion of cefotiam into the bronchial secretion, especially in the presence of acute bacterial infection.

서 론

세균성감염의 치료성공여부를 결정하는 인자의 하나로, 감염균에 대한 minimum inhibitory concentration(이하 MIC)을 증가하는 감염부위에서의 항생제농도를 들수 있다¹⁾. 항생제의 혈청농도가 간질(inter-

stitium) 농도의 지표로서 사용되어 왔지만^{2,3)}, 기관지 확장증, 만성기관지염 등에서는 화농(purulence), 정체(stasis), 섬유화(fibrosis), 혹은 해부학적 파괴가 일어난 부위로의 항생제침투(penetration)능력이 폐간질 혹은 폐포부위의 감염시보다 떨어지므로⁴⁾ 항생제의 기관지분비물내농도가 혈청농도보다 치료효과의 예측지표로서 가치가 있을 것으로 생각된다^{4,5)}. 또한 객담은 일반적으로 타액에 의한 희석이 예상되므로^{1,6)} 직접 채취한 기관지분비물에서의 항생제농도 측정이 보다 정확하다.

*본 논문의 요지는 1988년 11월 12일 제67차 추계결핵학술대회석상에서 발표 되었음.

Cefotiam(ceradolan)은 제2세대 cephalosporin 제제로서 그람음성균에 대한 강한 항균력, beta-lactamase 혹은 cephalosporinase에 대한 저항력을 갖고 있으며⁷⁻⁹⁾ 확산에 의한 기관지분비물로의 침투가 타 cephalosporin 제제보다 비교적 높은 것으로 알려져 있다⁹⁾.

이에 저자들은 기관지감염환자에서 cefotiam의 정맥 투여 후 시간경과에 따른 기관지분비물농도의 변화 및 혈청농도와의 관계를 분석하여 cefotiam의 기관지분비물로의 확산양상을 알아보고자 다음 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 12월부터 1988년 9월까지 서울대학교병원에 입원한, 기관지확장증환자등 20예를 대상으로 했고, 다음 경우는 연구대상에서 제외하였다.

1) 혈액 혹은 요검사로 신장 혹은 간기능의 이상이 확인된 경우.

2) 검사전 3일 이내에 항생제투여의 병력이 있거나, 검사전 기저(basal) 혈청에서 항생제활성(activity)이 증명된 경우.

3) 기관지경검사시 기관지분비물이 소량이어서 기관지경하 채취에 실패하거나 육안적으로 혈액성인 경우.

대상환자의 기저질환은 기관지확장증 16예, 폐암 4예 이었고, 남녀비는 1:1, 연령은 평균 52세(28~72세)였다.

2. Cefotiam 투여

피부반응검사 음성을 확인 후 cefotiam 1g을 생리식염수에 용해하여 30분에 걸쳐 정맥주사했다.

3. 시료 채취

Cefotiam 투여 시작후 1, 2, 3, 4 시간에 각 5명씩 총 20명에서 실시하였다. 기관지경하에서 기관지분비물을 채취하였으므로 환자 1인당 1회씩만을 시행하였고 이미 분비된 기관지분비물에 의한 회색을 방지하기 위하여 검사 전날밤 및 당일아침에 가능한 한 최대한로 객담배출을 시킨후 검사에 임하였다.

혈청은 cefotiam 투여전 기저혈청을 채취하여 검사전

항생제 투여 가능성을 배제하는 지표로 삼았고, 기관지분비물 채취와 동시에 시험혈청을 채취하였다.

기관지분비물은 비강 및 인후까지만 국소마취후, 기관지내 lidocaine의 사용없이 주로 염상 혹은 소엽상기관지에서 기관지경하 흡인에 의하여 채취하였다.

4. Cefotiam 농도분석 방법

Thin layer cup method로서¹⁰⁾, 사용세균은 *Proteus mirabilis* IFO 13300 균주였고, 표준용액은 cefotiam을 증류수에 희석하여 0.625, 2.5, 10, 40 mcg/ml로 만들어 사용하였다.

분석과정은 다음과 같다.

1) 분광측광기로 흡광도 600 nm에서 광학적 밀도 0.8로 맞춘 균액 1.5 ml를 Mueller-Hinton broth 300 ml에 섞는다.

2) 50~55°C의 water bath에서 broth에 섞인 균액을 녹여 액체상태로 Petri dish에 분주한다.

3) 4개의 실린더(스테인레스 컵)를 약 3.5 cm 간격으로 Petri dish에 배치한 후 해당시료 100 mccl씩을 실린더에 분주한다.

4) 34°C에서 24시간 배양한다.

5) 억제대(inhibition zone)의 직경을 재서 표준 cefotiam 농도에 따른 억제대그래프상에서 시료 cefotiam 농도를 결정한다.

성 적

Cefotiam의 혈청농도의 평균은 1시간에 19.6 ± 4.0 mcg/ml, 2시간에 12.0 ± 7.6 mcg/ml, 3시간에 4.7 ± 3.1 mcg/ml, 4시간에 3.3 ± 1.7 mcg/ml였고, 기관지분비물내 cefotiam 농도의 평균은 1시간에 2.2 ± 1.0 mcg/ml, 2시간에 2.5 ± 1.5 mcg/ml, 3시간에 2.2 ± 0.4 mcg/ml, 4시간에 3.4 ± 2.0 mcg/ml로서 cefotiam의 혈청농도가 시간경과에 따라 감소하는 것과는 달리 기관지분비물내 농도는 일정수준을 유지하였고 1~4시간까지의 모든 측정값의 범위는 $1.3 \sim 5.5$ mcg/ml로서(1.5 mcg/ml 이상이 20예중 18예) 개인에 따른 차이는 컸지만 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*등에 대한 MIC인 $0.20 \sim 0.78$ mcg/ml^{11,12)}보다 높은 농도를 보였다(Fig. 1). 기관지분비물/혈청농도비는(Fig. 2) 시간경과에 따라 1시간에 0.19 ± 0.18 , 2시간에 0.30 ± 0.20 , 3시간에 $0.70 \pm$

Fig. 1. Mean cefotiam concentrations in the serum (●) and bronchial (○) samples.

..... : Minimum inhibitory concentrations for *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*.

Fig. 2. Ratio (Bronchial secretion/Serum) of cefotiam concentrations.

0.50, 4시간에 1.27 ± 0.98 로서 3, 4시간에서의 기관지분비물/혈청농도비가 1시간에서보다 유의하게 높았다 ($p < 0.05$).

기관지분비물의 농성정도에 따라 3, 4시간 채취 10예를 농성 5예와 점액성~점액농성 5예의 양군으로 비교해 볼때 (Fig. 3), 기관지분비물/혈청농도비의 평균이 농성군에서 1.77 ± 0.99 , 점액성군에서 0.70 ± 0.49 로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p > 0.05$).

고 찰

여러형태의 세균성감염에서 항생제의 혈청농도가 치

Fig. 3. Comparison of BS/S ratio between purulent and mucoid-mucopurulent bronchial secretions sampled at 3rd & 4th hour. ($P > 0.05$).

료효과와 예측지표로서 사용되어 왔다^{1,14}). 그러나 치료 목적 부위인 조직에서의 항생제농도가 혈청농도보다 낮고 상관관계도 뚜렷치 않다는 점 때문에^{1,4,6}) 조직 혹은 분비물에서의 항생제 농도를 직접 측정하여 항생제의 유효성 판정에 응용하려는 시도가 있다^{9,15~19}).

기관지감염에서는 객담, 직접채취에 의한 기관지분비물 그리고 폐조직에서 항생제 농도를 측정할 수 있는데¹), 이중 객담은 일반적으로 항생제농도가 낮은 타액에 의한 희석이 문제가 되고^{4,6}), 폐조직은 혈관분포가 풍부하여 기관지분비물에서 보다 항생제농도가 높은 것으로 알려져 있어서^{16,20}), 임상적으로는 기관지분비물내 항생제농도가 가장 유용할 것으로 생각된다. 따라서 저자들은 육안적으로 혈액에 의한 기관지분비물의 오염이 분명한 경우를 제외하고 기관지경하 흡인에 의해 채취한 기관지분비물을 조사하였다.

본 연구에서 시간에 따른 기관지분비물내 cefotiam 농도의 평균은 일정수준 이상을 유지하였지만 개개인의 측정값은 변이가 컸는데, cefotiam⁹) 혹은 타 항생제^{6,15,16})에 대한 다른 연구에서도 개인차는 큰 것으로 나타난 바 있다. 조직으로의 항생제 침투 정도를 좌우하는 인자로는 항생제의 분자구조 및 크기, 단백질결합율, 조직으로의 전달형태(수동 혹은 능동), 그리고 조직에서의 염증 혹은 손상정도등이 알려져 있다^{1,6}). 즉 분자량이 작은 물질은 쉽게 mucin pore에 갇히기 때문에²¹) 분자량이 클수록 기관지분비물로의 침투가 잘 이루어지고 erythromycin과 같이 여러개의 benzene ring을 구조에 포함할 경우 침투가 잘 되며^{1,6}), 지용성이거나 이온화가

덜 될수록 세포막의 전도가 쉽다¹⁾. 또 이론적으로 단백 결합 정도가 높을수록 혈청에서는 고농도, 조직에서는 저농도여서²²⁾, 단백질결합이 안된 유리형이 많을수록 기관지분비물로의 확산능 및 항생제 활성도가 높은 것으로 알려져 있는데 cefotiam의 경우 단백질결합율이 8%¹²⁾로서 ceftazidime (10%)¹⁹⁾, ofloxacin (6.3%)²³⁾과는 비슷하나 cefuroxime (33%), cefoxitin (72%), cefoperazone (90%)¹⁹⁾보다는 낮아서 조직침투에 잇점이 있다. 하지만 cefotiam은 반감기가 0.8 시간으로서¹²⁾ cefuroxime(1시간), ceftazidime(1.8시간)보다 짧으며 혈청 및 조직에서의 항생제농도유지에 혈청반감기가 중요한 자라는 의견도¹⁹⁾ 있음을 고려해야겠다.

한편 조직으로의 전달형태에 대하여는 일반적으로 수동전달이 주인 것으로 알려져 있는데⁶⁾, 짧은 거리에서는 농도차에 의한 수동전달이 주요기전이지만 병변이 있는 경우에는 능동전달도 관여하고¹⁾ 특히 조직에서의 염증이 있는 경우 항생제의 조직으로의 전달이 증가되는 것으로 보고되고 있다^{5,9,15,24)}. 본 연구에서도 특히 cephalosporin 제제는 기관지내 염증이 있는 경우 능동 이동형태의 도움을 받아 기관지분비물내 농도가 증가될 것이라는⁵⁾ 가설을 증명해보고자 기관지염증의 결과인 기관지분비물의 육안적 양상에 의해 농성 및 점액성~점액농성의 양군으로 나누어 비교해 보았으나 통계적 유의성이 없었는데, 이는 육안분류만으로는 농성-점액성의 구분이 정확치 않다는¹³⁾ 점을 고려해 볼때, 분비물내 백혈구수 등 객관적 근거에 입각한 추사를 해볼 필요가 있겠다. 또한 항생제의 능동전달과 염증정도에 따른 전달차는¹⁵⁾ 본연구 및 타연구에서 개인에 따른 변이가 큰 것에 대한 한 설명이 될 수 있겠다.

기관지분비물내 항생제의 제거기전으로는 점액섬모운동 혹은 기침을 통한 기관지정화, 혈액-기관지 장벽(blood-bronchus barrier)을 통한 재흡수, beta-lactamase 등에 의한 기관지내 대사에 의한 제거등이 알려져 있는바^{1,6)}, 4시간까지 조사한 본 연구에서 투여시작 4시간에 기관지분비물/혈청농도비가 1을 넘는 것은 기관지분비물축적시 수분의 선택적 재흡수나 증발로 cefotiam 농도가 증가했을 가능성도¹⁾ 배제할 수 없다. 따라서 기관지분비물과 혈청농도를 비교하는 방법으로 최고농도간의 비를 구하거나 시간-항생제농도곡선상에서 면적을 비교하는 방법등이 제안된바 있다⁶⁾.

본 연구에서 기관지분비물내 cefotiam 농도는 4시간

까지 최소 1.3 mcg/ml 이상으로서(1.5 mcg/ml 이상이 90%) E. coli, H. influenzae 등에 대한 MIC 이상이었고, 투여 3, 4시간에 혈청농도의 70, 127%였다. 이는 복부수술후 cefotiam 1g을 정맥주사하고 6시간동안 0.4~14.2 mcg/ml의 농도를 유지했으며²⁵⁾, 기관지분비물에서 1g의 cefotiam 정맥주사후 1.45, 2.80, 5.80, 4.40 mcg/ml로서 기관지분비물/혈청농도비가 3시간에서 최고이고 3, 4시간에서 100%를 넘었다는⁹⁾ 결과등과 일치한다. 또한 타 cephalosporin 제제에서 기관지분비물내 농도가 최고혈청농도의 5~10%⁶⁾, cephalothin에서 기관지분비물/혈청농도비가 4시간내 25% 미만이었다는 결과와 비교해볼 때 기관지감염시 cefotiam은 기관지분비물로의 침투가 잘 이루어지며, 이는 세균성폐염에서의 85%의 임상유효율⁷⁾에 대한 이론적 근거가 될 수 있겠다.

결 론

1987년 12월부터 1988년 9월까지 서울대학교병원내과에 입원한 급성기관지감염 환자에서 cefotiam 투여후 기관지경하 채취된 기관지분비물과 혈청내농도를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Cefotiam 정맥주사후 1, 2, 3, 4시간의 기관지분비물내 농도는 평균 2.2, 2.5, 2.2, 3.3 mcg/ml로서 주오그람간균에 대한 MIC보다 높은 농도를 유지했다.

2) 기관지분비물/혈청농도비는 투여후 3, 4시간에 70, 127%로서 타 cephalosporin 제제의 5~25%보다 높았다.

이상의 결과에서 cefotiam은 기관지분비물로의 확산, 침투가 잘되고 시간에 따른 기관지분비물내 농도의 변화는 혈청농도와는 다른 양상을 보였다.

REFERENCES

- 1) Pennington, JE: Chapter 17, Kinetics of Penetration and Clearance of Antibiotics in Respiratory Secretions, In Kirkpatrick CH and Reynolds HY (Eds.), Immunologic and Infectious Reactions in the Lung, New York and Basel: Marcel Dekker, 1976, p355
- 2) Verwey WF, Williams HR and Kalsow C: Penetration of chemotherapeutic agents into tissues, Antimicrob Agents Chemother 1965;10:16, 1966

- 3) Barza M, Weinstein L: Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses, and "interstitial fluid", *J Infect Dis* **129**:59, 1974
- 4) Wong GA, Peirce TH, Goldstein E, Hoepfich PD: Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretions. *Am J Med* **59**:219, 1975
- 5) Halprin GM, McMahon SM: Cephalexin concentrations in sputum during acute respiratory infections, *Antimicrob Agents Chemother* **3**:703, 1973
- 6) Smith BR, LeFrock JL: Bronchial tree penetration of antibiotics. *Chest* **83**(6):904, 1983
- 7) 실험수, 한용철 : 내과영역에서의 cefotiam의 임상적 연구. *최신의학* **25**:201, 1982
- 8) Honta I, et al: Laboratory and clinical studies on cefotiam for respiratory infections, *Chemotherapy* **27**:215, 1979
- 9) Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Kale H: Study of the diffusion of cefotiam in the bronchial secretions, *Chemotherapy* **28**:327, 1982
- 10) Fugono T, Maeda: Microbiological assay method for cefotiam (SCE-963) in biological specimens. *Chemotherapy* **106**, 1979
- 11) Nozaki Y, Immada A, Yoneda M: SCE-963, a new potent cephalosporin with high affinity for penicillin-binding proteins 1 and 3 of *Escherichia coli*, *Antimicrob Agents Chemother* **15**:20, 1979
- 12) Tsuchiya K, et al: SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin; in vitro and in vivo antibacterial activities, *Antimicrob Agents Chemother* **14**:557, 1978
- 13) 나가오까 시게루, 강석영 : 객담학, 서울, 복지문화사 1983
- 14) 김진규, 김상인 : TDM의 의의. *대한의학협회지* **31**(4):354, 1988
- 15) Alexander MR, Schoell J, Hicklin G, Kasik JE, Coleman D: Bronchial secretion concentrations of tobramycin. *Am Rev Respir Dis* **125**:208, 1982
- 16) Symonds J, Bone M, Turner A: Penetration of ofloxacin into bronchial secretions. *Drugs* **34**(S1):33, 1987
- 17) Couraud S, Fourtillan JB, Saux MC, Bryskier A, Vincent M: Diffusion of ofloxacin into human lung tissue. *Drugs* **34**(S11):37, 1987
- 18) Fraschini F, Scaglione F, Vago F, Bichisae E, Borghi C, Montanari M: Correlation between plasma and tonsillar levels of cefroxadine. *Chemotherapy* **34**:8, 1988
- 19) Perea EJ, et al: Penetration of cefuroxime and ceftazidime into human lungs. *Chemotherapy* **34**:1, 1988
- 20) Marlin GE, et al: The effect of drug pharmacokinetics in treatment of lower respiratory tract infections, 9th International Congress of Infectious and Parasitic Diseases, Munich, 1986, abstract 1190, Futuramed Verlag, Munich, 1986
- 21) Saggars BA, Lawson D: Some observations on the penetration of antibiotics through mucus in vitro. *J Clin Pathol* **19**:313, 1966
- 22) Peterson LR, Gerding DN: Influence of protein binding of antibiotics on serum pharmacokinetics and extravascular penetration; clinically useful concepts. *Rev Infect Dis* **2**:340, 1980
- 23) 김영환, 김의중, 김진열 : DL-8280 (Tarivid®, ofloxacin)의 호흡기감염증에 대한 임상효과. *최신의학* **29**(7):112, 1986
- 24) May JR, Deelves DM: Treatment of chronic bronchitis with ampicillin. Some pharmacological observations, *Lancet* **1**:929, 1965
- 25) Nishindai H, et al: Studies on the method to determine antibiotic concentrations in slight amounts of the exudate, *Jap J Antibiotics* **36**:3412, 1983
- 26) Quintiliani R, French M, Nightingale CH: First and second generation cephalosporins, *Med Clin Nor Am* **66**(1):183, 1982