□ 원 저 □

세균성폐염환자에서 Aspoxicillin의 임상적 효과

순천향대학 의학부 내과학교실

김 영 선 · 박 춘 식

Clinical Evaluation of Aspoxicillin on Patients with Pneumonia

Young Sun Kim, M.D. and Choon Sik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyan University, Seoul, Korea

The effectiveness of Aspoxicillin, a new derivative of penicillin, was evaluated in 30 patients with bacterial pneumonia. Causative agents was *Streptococcus pneumoniae* in 18 cases, *Hemophilus influenzae* in 4 cases, *Klebsiella pneumoniae* in 3 cases, *Staphylococcus* in 2 cases and normal flora in 2 cases.

The clinical effectiveness was excellent in patients with pneumococcal pneumonia and although the clinical effectiveness was a little fair in patients with *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella* and *Streptococcus pneumoniae*, in vitro sensitivity test should be needed and in case of staphylococcal pneumonia, the clinical effectiveness was poor.

Pruritus was noticed in 6 cases and serum transaminase was elevated in 1 case in the course of treatment.

서 론

Aspoxicillin은 일본 Tanabe Seiyaku 회사에 의하여 개발된 반합성 페니실린인 Amoxicillin 유도체로서 세균성 폐염 및 하부기관지 감염에 효과가 우수한 것으로 되어있다.

저자들은 세균성 폐염성폐염 및 기관지성 폐염환자에서 Aspoxicillin 투여에 따른 치료효과의 성적을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1988년 1월 1일부터 1988년 12월까지 순천향대학병원 내과에 입원한 폐염성폐염 및 기관지성폐염 환자로서 폐염에 합당한 병력 및 임상증상이 있으면서 흉부사진상 폐침윤이 있고 그람염색을 이용한 객담검사상 원인이

세균으로 추정되고 객담배양검사상 원인균의 배양이 가능했던 환자 30예를 대상으로 하였으며 대상환자의 연령 및 성별은 20대에서 70대까지로 남녀의 비는 비슷하였다(Table 1).

폐의 기저질환이 있는 경우 즉 간질환 및 신질환이 있는 경우나 면역상태가 저하된 환자는 대상에서 제외되었고 폐내 기저질환이 있으면서 폐염이 병발된 경우는 대상환자로 치료하였다. 폐내 기저질환은 기관지확장증이 7예 만성폐쇄성폐질환이 5예 기관지천식이 3예로서 총 15예이었고 나머지 15예는 병력상특이질환이 없었다. 또한 피부반응검사상 양성반응을 보인 경우는 투여대상에서 제외되었으며 32명중 2명이 피부반응검사 양성반응을 보여 투여대상에서 제외되었다.

연구 방법

Aspoxicillin의 투여는 일일용량 3 gm내지 4 gm을 1

gm씩 3회내지 4회 정맥투여를 하였으며 임상증상으로 체온의 변화를 기록하였고 호흡기증상으로 해소, 객담의 양과 농도, 호흡곤란의 정도, 흉통의 유무 및 정도 흉부진찰상 흉부나음의 범위 및 청색증의 정도를 매일 측정하였으며 입원당일, 치료경과중 및 치료종결후에 흉부사진을 찍었으며 세균검사는 blood agar 배지에서 객담의 배양검사를 시행하였고 in vitro 항균력시험은 Tamabe Seiyaku 회사에서 제공된 disc를 이용하여 세균배양억제면적을 측정하여 억제면적의 직경이 14 mm 이상인 경우 감수성, 11 mm 이하인 경우 저항성, 11 mm에서 14 mm사이인 경우 intermediate로 판정하였다. 약제투여에 따른 부작용의 관찰은 혈액소검사를 포함한 일반혈액검사 및 간기능 신기능검사, 소변검사를 투여전, 투여개시 7일째, 14일째 시행하였다.

대상환자에서의 흉부사진 및 병증상태에따라 38.3℃ 이상의 고열 및 독증상이 있으면서 흉부사진상 다발성침윤이 있는 경우 중증, 고열과 독증상이 있으면서 흉부사진상 국한성침윤이 있는 경우 중등증으로 독증상이 없으면서 흉부사진상 폐염성침윤이 있는 경우 경증으로 분류하였으며 임상효과의 판정은 임상소견의 변화 및 흉부사진상의 변화와 세균학적 검사소견에 따라 판정하였으며 상기조건들을 종합하여 임상소견 및 임상검사치가 개선되고 기염균의 소실이 있는 경우 저효로 판정하였고 임상소견 및 임상검사치의 개선이 있으나 기염균의 감소만 있는 경우 유효로 판정하였고 임상소견 및 임상검사치의 불변 또는 균교대현상이 발생시 무효로 판정하였다.

결 과

1. 대상환자에서 폐염의 병변 및 원인균

대상환자 30명에서 흉부사진 및 임상소견에 따른 환자의 병증상태는 중증이 5예 중등증이 20예 경증이 5예로서 중등증인 환자가 가장 많았고 각각의 환자의 객담에서 분류된 균주는 폐렴구균이 16예로 제일 많았고 Hemophilus influenzae균, 연쇄상구균, klebsiella균, 포도상구균이 원인균으로 작용하였고 2예에서는 2가지 균에 의한 중복감염 즉 klebsiella 균과 폐렴구균이 1예, 포도상구균과 폐렴구균이 1예 있었다(Table 2).

원인균주에 따른 임상증상의 경증은 klebsiella와 포도상구균에서 각각 3예중 1예 및 2예중 1예의 환자가 중증으로 다른 원인균보다 중증환자가 높은 경향을 보였고

나머지 3예의 중증환자는 폐렴구균에서 관찰되어 30예 중 5예에서(16.7%) 중증소견을 보였으며 폐렴구균이 배양된 18예의 환자에서 3명이(16.7%) 중증감염을 보였으나 2예에서는 klebsiella균 및 포도상구균과 혼합감염으로 증명되어 폐렴구균단독으로 중증상태가 된 예는 1예에 국한되었다(Table 2).

2. Aspoxicillin에 대한 균주의 약제내성검사결과

분리된 균주 30예중 19예(63.3%)에서 Aspoxicillin에 감수성을 보였으며 6예에서 intermediate, 5예(16.6%)에서 약제저항성을 보였으며, 폐렴구균의 경우 18예중 15예(83.3%)에서 감수성을 2예(11.1%)에서 저항성을 보였고, Hemophilus influenzae균은 4예중 2예가 감수성을 2예가 intermediate를 보였으며 klebsiella는 3예중 2예(66.6%)가 약제저항성을 1예가 intermediate

Table 1. Characteristics of Study Population

Age	Sex		Total
	Male	Female	
70 —	3	1	4
60 — 69	5	1	6
50 — 59	3	4	7
40 — 49	4	2	6
30 — 39	1	4	5
20 — 29	1	1	2
Total	17	13	30

Table 2. Severity of Pneumonia According to Isolated Oragnisms

Severity Organism	Mild	Moderate	Severe	Total
Streptococcus pneumoniae	4	11	3	18
Hemophilus pneumoniae	2	2		4
Klebsiella pneumoniae		2	1	3
Staphylococcus		1	2	2
Streptococcus ypogenes	1	2		3
Normal flora	2		2	
Total	7	20	5	32

Table 3. In Vitro Sensitivity of Isolated Organisms

Organism	Inhibitory diameter			Total
	<14mm	14-11mm	>11mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	1	2	18
<i>Hemophilus influenzae</i>	2	2		4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1	2	3
<i>Staphylococcus</i>		1	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1		3
Total	19	6	5	30

를 보였고 포도상구균의 경우 2예중 1예가 억제저항성을 1예가 intermediate을 보였다(Table 3).

3. Aspxicillin 치료에 따른 효과판정

Aspxicillin은 5일에서 21일까지 투여가 되어 평균 8.3 ± 3.4 일간 투여되었고 중복감염이나 균교대 현상이 있는 경우에서 15일, 21일 투여되었다.

30예중 23예가 임상적으로 치료효과가 저효(76.6%)하였고 4예가 무효(13.3%)하였고 1예가 유효(3.3%)하였고 2예가 균배양검사상 *Neisseria*와 α -용해성연쇄상구균이 검출되어 판정불능이었다. 원인균주에 따라보면 폐렴구균의 경우 18예중 14예가 저효(77.7%), 3예가 무효(16.6%)하였고 1예가 (5.5%) 유효하였다. *Hinfluenzae*의 경우 4예중 3예(75%)가 저효하였고 *klebsiella pneumonia*의 경우 3예중 2예가 저효하였고 포도상구균의 경우 2예중 1예가 유효, 1예가 무효하였으며 연쇄상구균의 경우 3예, 2예가 저효, 1예가 무효하였다(Table 4).

5. Aspxicillin 투여에 따른 합병증

Aspxicillin 투여가 된 30예의 환자중 4예에서 피부소양증을 호소하였으나 경증의 피부소양증으로 항히스타민제의 병용투여로 또는 항생제투여가 종결된 다음 곧 소실되었으며 기능검사상 변화는 간기능 검사상 S-GOT가 30예중 19예에서 정도의 상승을 보였으나 상승된 정도는 모두 정상범위였으며 S-GPT는 30예중 18예에서 정도의 상승을 보였고 1예에서만 64.4 IU까지 상승되었으나 동반되는 자각 증상은 없었다.

Table 4. Effectiveness according to Isolated Organisms

Organism	Effectiveness			Total
	Fair	Good	Poor	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	1	3	18
<i>Hemophilus influenzae</i>	3		1	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		1*	3
<i>Staphylococcus</i>		1	1*	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2		1	3
Normal flora	2			2
Total	23	2	7	32

* isolated concomittantly with *S. pneumoniae*

Creatinine은 30예중 7예에서 정도의 상승은 있었으나 정상범위였으며 소변검사상 5예에서 요단백이 trace로 검출되었으나 정상범위였다.

고 찰

Aspxicillin은 새로 개발된 penicillin 유도체로서 Amoxicillin의 6번째 탄소에 N⁴-methyl-O-asparagine을 가지고 있으며 정맥주사후 1.4시간의 반감기를 가지고 있으며 조직내로 투과가 좋은 합생제로 호기성 세균뿐만 아니라 혐기성세균에서도 항균력은 가지고 있다¹⁾.

1일 투여 용량은 체중 kg당 40 mg내지 80 mg을 2회 내지 4회 분주하며 성인에서 최대 1일 8 gm까지 사용이 가능하다고 하여 본 시험에서 1일 3 gm내지 4 gm을 3회내지 4회 분주하여 투여하였다. 치료기간의 설정은 배양된 균주 및 임상증상에 따라 경증 및 중등증의 임상결과를 보이며 균배양 검사상 폐렴구균이 배양된 경우 7일 투여를 원칙으로 하였으나 일부환자는 임상증상의 호전이 빠르고 객담배출이 급격히 감소하여 5일 투여도 가능하였으며 복합감염이나 폐렴구균이외의 세균이 분리되는 경우는 14일 투여를 원칙으로 하였다. 배양된 균주에 따른 임상적효과는 폐렴구균의 경우 약 80%에서 유효한 효과를 보였으며 in vitro 항균력시험상 83.3%의 감수성을 보여 in vitro 항균력검사와 임상효과가 비슷한 결과를 보여주고 있으며 Ito등도 폐렴구균의 경우 좋은 임상효과를 보고하고 있다.

그러나 폐렴구균에 의한 폐렴의 경우 대개의 폐렴구균이 penicillin에 좋은 감수성을 보이고 있으나 일부 폐렴구균이 in vitro 항균력검사에서 약간의 저항성을 보이는 relatively penicillin resistant strain (RPR)이 보고되어 있고 상기 RPR 균주감염시 페니실린투여로 치료가 어려운 경우가 보고되어 있어³⁾ RPR strain에 의한 폐렴시 고농도의 페니실린투여나 in vitro 항균력검사에서 적합한 항균성을 보이는 약제의 선택이 필요한 경우 Aspoxycillin 투여를 고려할 수 있으나 저자의 경우 분리된 폐렴구균에서 페니실린 농도에 따른 minimum inhibitory concentration의 측정은 시행되지 않았기 때문에 명확한 이야기를 하기에는 어렵다고 생각되며 폐렴구균이 분리된 환자중 3예는 치료효과가 무효하였다. 2예중 1예는 포도상구균에 의한 폐렴이 병합되어 있었으며 치료후 객담배양에서 폐렴구균은 소실되었으나 포도상구균이 배양되어 객담검사판정기준상 무효로 판정되었으나 임상적증상 및 소견은 유의한 치료효과를 보였다.

폐렴구균은 제외한 다른 균주에 의한 폐렴에서의 Aspoxycillin의 효과는 in vitro 항균력검사에서 포도상구균이나 연쇄상구균의 경우 좋은 효과를 보이거나 klebsiella나 Serratia의 경우 억제효과가 없고 Proteus에 대하여 좋은 억제효과를 가지는 반면 E. coli의 경우 부분적으로 억제가 되며 pseudomonas의 경우 억제효과가 없다⁴⁾.

그러나 Aspoxycillin은 in vitro보다 in vivo에서 더 좋은 효과를 발휘하기 때문에³⁾ in vitro 항균력검사에서 억제내성이 있는 균주인 E. coli, klebsiella, pseudomonas 감염에도 in vivo로 효과가 있을 수 있으며 저자의 경우 3예의 klebsiella 폐렴의 경우 3예중 2예가 억제내성이 있었으나 이중 1예가 Aspoxycillin 투여후 임상경과 및 검사상 "저효"한 결과를 보여 in vitro 항균력검사에서 내성이 있다고 하여도 임상경과 및 증상의 호전이 있으면 계속적인 투여도 고려될 수 있다고 사료된다.

포도상구균에 의한 폐렴의 경우 in vitro 항균력검사에서 좋은 억제반응은 보이나⁴⁾ 임상결과는 일정한 결과를 보이지 않고 있다. ohmi등⁶⁾이나 Hayashi등⁷⁾은 비교적 좋은 결과를 보인 예를 보고한 반면 Ito등⁸⁾은 Aspoxycillin 투여에 반응이 좋지 않은 포도상구균 폐렴의 예를 보고하고 있다. 저자의 경우 그 예의 포도상구균에 의한 폐렴에서 in vitro 항균력 검사상 억제내성이 1예,

intermediate가 1예였으며 임상경과도 무효가 1예 유효가 1예로 포도상구균성 폐렴에서는 Aspoxycillin 투여가 좋은 효과를 기대하기 어렵다고 생각된다. H. influenzae의 경우 unegae등⁹⁾이나 Ito등¹⁰⁾은 H. influenzae 폐렴시 Aspoxycillin 투여로 좋은 임상반응을 보고하여 저자의 경우도 비슷한 결과를 보였으며 연쇄상구균성 폐렴시 임상경과가 1예에서 무효로 판정이 됐으나 이 예는 klebsiella 혼합감염이 있었던 예로 연쇄상구균보다도 klebsiella에 의한 억제내성이 문제가 됐다고 사료된다.

결 론

폐렴환자에서 Aspoxycillin의 효과는 폐렴균의 경우 좋은 효과를 보였으며 Hemophilus influenzae인 경우도 임상치료효과에서 비교적 좋은 결과를 보이며 klebsiella 균의 경우 in vitro 항균력검사에서 내성이 있어도 1예에서 좋은 임상효과를 얻을 수 있었으나 H. influenzae, klebsiella, 연쇄상구균, 포도상구균에 의한 폐렴인 경우 반드시 In vitro 항균력검사 결과에 따라 Aspoxycillin 투여가 요구되나 in vitro 항균력검사에서 내성인 균주에서도 임상증상의 호전을 기대할 수 있었다.

합병증으로는 소양감이 관찰되었고 1예에서 중증의 S-GOT 및 S-GPT 상승이 있었다.

REFERENCES

- 1) The 30th Annual Meeting of the Japan Society of Chemotherapy, Symposium on New Drugs III, TA-058, 1982 (Tokyo).
- 2) Takashi Ito, Fumitoshi Yasuyuki Suzuki Mikino Matsui, Shunichi Kitazawa, and Masao Tamura: Clinical evaluation of TA-058 on infectious disease and its influence on plasma glucose. Chemotherapy 32(S-2):196, 1984
- 3) Alan L. Bisno, David S. Mckinsey: Chapter 91, Pneumonia caused by gram positive bacteria. In Fishman AP (Ed). Pulmonary Disease and disorders, 3rd Ed., New York: McGraw Hill, 1988, p 1417
- 4) Toshiro Sawae, Tomohro Kusaba, Seizaburo Kashiwagi, Michio Ono, Toshimitsu Okeda, Kaom Okade, Yukio Kumagai: Laboratory and clinical study of

- TA-058. Chemotherapy, **32**(S-2):374, 1984
- 5) Summary of a study meeting on TA-058, 1982 (Tokyo)
- 6) Tadanao Ohmi, Shuich, Takahashi, Shuichiro Yoshida, Katsuhiko Okamoto: Clinical studies on TA-058. Chemotherapy, **32**(S-2):191, 1984
- 7) Izumi Hayashi, Tetsuya Abe, Akira Uno. Clinical studies of TA-058 in the treatment. Chemotherapy, **32**:215, 1984
- 8) Yoshio Umegae, Hiroshi Fukuyama, Kimie Kanai, Shigeyuki Katakai: Clinical study of TA-058. Chemotherapy, **32**(S-2):222, 1984
- 9) Tsugushi Ito: Clinical evaluations of TA-508 in respiratory tract infections. Chemotherapy, **32**(S-2):219, 1984
-