

만성 폐쇄성 폐질환 환자의 급성 호흡기 감염에 대한 Clarithromycin의 임상 효과

영남대학교 의과대학 내과학교실

김기범 · 신창진 · 이학준 · 정진홍 · 이관호 · 이현우

서 론

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서의 급성 호흡기 감염은 호흡부전을 유발할 뿐만아니라 이로 인한 심각한 합병증을 일으키고 심하면 사망을 초래하기도 한다(Burrows 등, 1987). 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 호흡기 감염시 객담 검사의 약 50%에서는 원인균의 동정이 어렵기 때문에 항생제의 사용은 특정 원인균을 검출하여 사용하기보다는 경험에 의존하는 경우가 많다(Lentino와 Lucks, 1987). 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 호흡기 감염시 객담에서 주로 분리되는 감염균은 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* 등이다(Chodosh, 1991). 최근에는 균동정 기술이 발달하여 원인균으로서 *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* 및 *Legionella*의 다른 종, *Branhamella catarrhalis*와 *Chlamydia* 등도 동정될 수 있다(Lafond 등, 1988; Hager 등, 1987; McKeller, 1985; MacFarlane 등, 1982; Austina 등, 1986). 현재까지 만성 폐쇄성 폐질환에서의 급성 호흡기 감염의 효과적인 치료제로 이와 같은 다양한 병원균을 모두 치료할 수 있고, 쉽게 복용할 수 있으며, 독성도 적은 항생제를 개발하여 왔다. 최근에는 macrolide계통이 이러한 요구에 가장 적

합한 항생제로 알려져 있다.

Clarithromycin은 하기도 감염의 많은 원인균에 효과적으로 치료할 수 있게 최근에 개발된 acid-stable 14 membered macrolide 이다.

저자들은 만성 폐쇄성 폐질환에서의 급성 호흡기 감염시 clarithromycin의 치료효과 및 안정성을 평가하고자 이 연구를 하였다.

대상 및 방법

대 상

대상은 1996년 9월부터 1996년 11월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원한 급성 호흡기 감염으로 증상이 악화된 만성 폐쇄성 폐질환 환자 30명으로 하였다. 대상 환자의 선택 기준은 18세이상의 성인 남녀로서 만성 폐쇄성 폐질환의 정의를 만족하면서 급성 호흡부전으로 입원 치료를 필요로 하는 환자로 하였다. 급성 호흡기 감염은 1) 열은 있거나 없이 기침이나 객담이 증가되고 2) 세균 감염으로 인한 객담 배출의 양상과 색깔의 변화가 있고 3) 흉부 통증 또는 울혈이 있으며 4) 호흡 곤란, 수포음, 청색증 등이 있는 경우로 하였다.

그러나 다음과 같은 경우는 대상에서 제외하였다. 즉 1) 폐렴, 폐결핵, 종양환자 2) 패혈증이

의심되는 환자 3) 다른 항균제와 병용치료를 필요로 하는 환자 4) macrolide제제에 과민성이 있는 환자 5) 적절한 검사를 받지 못하는 경우의 digitalis, warfarin, ergotamin, 또는 carbamazepine 치료를 받는 환자 6) 연구 시작 4주전에 다른 연구약제를 사용한 환자 7) 연구전 3일 이내에 항균제를 투여 받았거나 연구 시작전 6주 이내에 penicillin G나 benzathine penicillin 등과 같은 지속성 항생제를 투여받은 환자 8) 심장 기능 저하 환자 혹은 혈청 creatinine 치가 2.0mg/dl이상인 환자 9) 간장 질환 또는 간기능 검사상 transaminase 치가 정상 범위보다 2배 이상 상승된 환자와 10) 임신 수유 또는 적절한 수태 조절을 하지 않아 임신 가능성이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다.

투여 방법

환자에게 10일동안 12시간마다 증상이 호전될 때까지 clarithromycin 250mg을 투여하였다.

평가 방법

치료를 시작하기전에 환자의 기본적인 임상병리 검사를 실시후 치료 첫째 날에 환자에게 앞으로 5일이나 6일동안 복용할 clarithromycin을 제공하였다. 투약 5일째와 6일째에 임상적인 징후나 증상의 기록을 평가하였으며 환자의 임상적 상태는 경증, 중등도, 중증으로 평가하였다.

치료 효과의 판정은 호흡 곤란, 기침의 정도, 객담의 양 등과 같은 호흡기 증상과 체온의 변화, 이학적 검사, 흉부 X선 소견 및 혈액 검사와, 세균학적 검사 등을 치료 전후로 분석하여 임상적 효과와 세균학적 효과를 분석하였다.

임상적 효과는 급성 호흡기 감염으로 인한 열, 청색증, 통증, 객담 배출의 정상화 및 기침, 호흡 곤란 등이 호전된 경우를 임상적 완치(clinical cure), 급성 세균 감염으로 인한 증후 및 증상의

감소를 임상적 개선(clinical improvement), 그리고 임상적인 세균 감염 증상이 투여 4일째보다 더 오랫동안 지속되고 증상이 악화되어 치료 방법을 바꾼 경우를 임상적 실패(clinical failure)로 정의하여 평가하였다.

세균학적 평가는 초기 배양에서 검출된 병원균의 소실을 완치(cure), 초기 배양에서 검출된 병원균의 감소를 부분적 개선(partial improvement), 초기 배양에서 검출된 병원균의 지속 및 증가를 실패(failure)로 정의하였다. 객담 표본의 세균학적 검사는 그람 염색을 실시하여 균주 숫자와 균주 존재 여부를 관찰하였다.

연구 약제의 부작용을 알기 위하여 약제 투여 개시일로부터 종료일까지 여러 가지 증상과 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등을 실시하여 약제의 부작용을 관찰하였다.

성 적

대상 환자의 성별 분포는 남자가 20명(66.7%), 여자가 10명(33.3%)이었으며, 평균 나이는 62.4±10.6세였다(표 1).

Table 1. Age and sex distribution of patients

Age(years)	Sex(%)	
	Male	Female
62.4 ± 0.6	20 (66.7)	10 (33.3)

객담 배양 검사 결과는 총 30례 중 기도에 정상적으로 존재할 수 있는 균으로 동정된 경우가 18례(60%)로 가장 많았으며, 배양 음성인 경우가 10례(33.3%), Klebsiella pneumoniae가 1례, Enterobacter cloaca가 1례였다(표 2).

임상적 호전은 총 30례 중 4일 이내에 완치된

경우가 3례(10%)였으며, 5일에서 12일사이에 호전된 경우가 25례(83.4%)로 가장 많았고, 13일이상 치료하여 호전되었던 경우는 2례(6.6%)였으며 치료에 실패한 경우는 없었다(표 3).

Table 2. Pathogens identified in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Organisms	No (%)
Normal floras	18 (60.0)
No growth	10 (33.4)
Klebsiella pneumoniae	1 (3.3)
Enterobacter cloaca	1 (3.3)

Table 3. Assessment of clinical effectiveness (N = 30) *

Results	< 5days	5-12days	> 13days
Cure (%)	3 (10)	25 (83.4)	2 (6.6)
Failure(%)	0	0	0

* No. of Patients

세균학적 검사상 치료효과의 판정은 항생제 투여후 17례(56.7%)에서 완치되었고 3례(10%)에서는 검사상 변화가 없었으며 10례에서는 치료로 객담이 없어져 적절한 객담을 얻지 못하여 평가를 할 수 없었다(표 4).

Table 4. Assessment of bacteriologic effectiveness

Results	No (%)
Cure	17 (56.7)
No response	3 (10.0)
Not assessable	10 (33.3)

약제를 투여한 기간은 5일내가 1례(3.3%)였고, 5일에서 12일동안 투여하였던 경우가 5례(16.7%), 13일이상 투여하였던 경우는 24례(80.0%)였다(표 5).

부작용은 1례에서 치료 5일째 간기능 검사상

transaminase치의 경미한 상승이 관찰되었으나 이후 곧 회복되었으며 이 외의 부작용은 발견되지 않았다.

Table 5. Duration of treatment

Duration	No. (%)
< 5 days	1 (3.3)
5-12days	5 (16.7)
≥ 13 days	24 (80.0)

고 찰

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 호흡기 감염은 급성 호흡부전과 같은 심각한 합병증을 유발할 뿐만아니라 심하면 사망에도 이르게 할 수도 있다. 그러나 실제로 급성 호흡기 감염시 객담의 배양을 통한 정확한 원인균의 동정은 환자의 약 50%정도에서만 가능하며 이외의 환자들에서는 객담 배양 검사상 균을 동정하기가 어렵다. 그러므로 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 호흡기 감염의 치료로는 경험적으로 전통적인 항생제를 투여하고 있으며 흔히 ampicillin, amoxicillin/clavulanate, ciprofloxacin, cefaclor, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole 등과 같은 광범위 항생제를 주로 경험적으로 사용하여 왔다(Chodosh, 1991). 그러나 최근에는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 호흡기 감염을 일으키는 흔한 원인균들이 항생제의 남용등으로 인하여 전통적인 항생제에 내성을 가지는 경우가 많게 되었다. 그러므로 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 급성 호흡기 감염의 치료로 지속적인 새로운 항생제의 개발과 현재 사용중인 약제의 개선이 필수적일 것으로 생각된다.

Clarithromycin과 이 약제의 대사물인 14-hydroxy clarithromycin은 박테리아내에서 50S ribosomal sub-unit에 결합하여 aminotransfer RNA

의 전사(transcription)를 억제하여 단백질 합성을 억제함으로써 항균 작용을 나타내며 이들 상호간에 항균 작용의 증강효과도 나타낸다. Clarithromycin은 14-membered lactone ring을 갖는 새로운 세대의 macrolide로, 기존의 erythromycin의 lactone ring의 6번 위치에 OH기가 O-methyl기로 치환되어 이러한 미세한 구조적 차이로 인하여 erythromycin보다 여러가지 우수한 항균작용을 갖는다. Clarithromycin은 in vitro 연구에서 Streptococcus pneumoniae뿐만 아니라 Haemophilus influenzae, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella pneumophila 등에도 효과적인 것으로 증명되었다(Cassell 등, 1991; Ridgway 등, 1991). 특히 Haemophilus에 대한 clarithromycin의 작용은 beta-lactamase에 의해 영향을 받지 않으며 beta-lactam계 항생제와는 달리 세포내에서도 높은 농도를 유지할 수 있다.

Clarithromycin은 경구투여한 후 1.46시간에서 2.20시간 사이에 최고 혈중 농도를 나타내며 반감기가 2.27시간에서 5.98시간 사이이다. 12시간마다 200mg 용량을 투여하면 최고 혈중 농도가 2.48mcg/ml이고, 300mg 및 400mg을 투여하면 최고 혈중 농도가 각각 3.76 mcg/ml 와 4.44mcg/ml가 된다. 또한 대부분의 병원균주에 대한 MIC도 높게 나타나며 특히 그람 양성 구균에서 MIC가 매우 높은 농도로 나타난다. 또한 투여 횟수도 호흡기 감염 질환에서 일일 2회 투여하여도 치료효과가 높아서 기존의 beta-lactam계 항생제보다 환자의 약제 순응도도 더 뛰어난 장점이 있다.

Neu와 Click(1993)은 하기도 감염 환자에서 clarithromycin이 cefixime과 비교하여 임상적 호전율이나 세균학적 완치율에서 비슷한 효과가 있다는 결과를 보고하였고 객담 배양 검사에서 발견된 Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae에 대한 치료 효과는 각각 81%, 100%, 100%였다고 하였다. 그러나 지난

20년간 호흡기 감염에 대한 연구를 분석해 보면 실제로 객담에서 Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis등과 같은 병원균이 검출되는 경우는 20%내지 30%에 불과하였다(Fang 등, 1990; Maannion, 1987; Murray와 Washington, 1975; Sullivan 등, 1972). 이와같이 호흡기 감염 질환에서 균동정이 어려웠던 것은 검체의 부적절한 처리 기술과 적절한 검체를 얻는 기술상의 문제 때문이었던 것으로 여겨진다. 현재까지도 일부 호흡기 의사들은 만성 폐쇄성 폐질환에서 급성 호흡기 감염시 객담 배양검사의 의미가 없다고 주장하기도 하며(La Force, 1992) 폐렴 환자에서도 객담 배양이 그람 염색의 결과보다 더 진단적 가치가 떨어진다고 하였다(Lentino와 Lucks, 1987; Murray와 Washington, 1975; Heineman 등, 1977). 저자들의 연구에서도 대상 환자의 대부분에서 객담 배양 검사상 정상 세균총이 동정되어 만성 폐쇄성 폐질환에서 급성 호흡기 감염을 일으키는 원인균을 동정하기는 어려웠다.

이에 저자들은 치료전 적절한 객담의 그람 염색상 우세하게 동정되었던 세균의 수가 항생제 투여후 그 숫자가 감소된 것을 확인할 수 있었고 이를 세균학적으로 호전된 것으로 하였다.

일반적으로 clarithromycin의 부작용은 1%에서 20%까지 알려져 있으며 위장관 증상이 가장 흔한 부작용이다. Karma(1991)는 clarithromycin의 부작용으로 위장관 증상이 14%, 감각 이상이 2%에서 발생하였다고 하였다. 저자들의 연구에서는 간기능 검사상 transaminase의 경미한 상승 외에 다른 부작용은 발견되지 않았다.

요 약

1996년 9월부터 1996년 11월까지 영남대학교

의과대학 부속병원 내과에 입원한 급성 호흡기 감염으로 증상이 악화된 만성 폐쇄성 폐질환 환자 30명을 대상으로 clarithromycin 500mg을 하루 2회씩 증상이 호전될 때까지 경구로 10일동안 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 30례 중 28례(93.4%)에서 완치 효과를 얻었고 2례에서는 증상의 호전이 있었으며 치료를 실패한례는 없었다.

2) 임상적으로 3례(10%)에서 3일이내에 호전되었으며, 5일에서 12일사이에 대부분인 24례(80%)에서 호전되었으며 13일이후 호전된 경우는 3례(10%)였다.

3) 항생제를 투여한 기간은 4일이내가 1례였고, 5에서 12일사이가 5례, 13일 이상 투여하였던 경우가 24례였다.

4) 부작용으로는 1례(3.3%)에서 간기능 검사상 transaminase치의 경미한 상승이 발견되었으나 곧 회복되었다.

이상의 결과로 보아 clarithromycin은 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 급성 호흡기 감염의 치료로 효과적이고 안전하게 사용될 수 있는 항생제로 생각된다.

참고문헌

- Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condon MJ, Luquin M: Prospective study on the etiology of community acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 342-347, 1986.
- Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG: The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in sample from the general population. *N Engl J Med* 317: 1309-14, 1987.
- Cassell GH, Drnec J, Waites KB, Pate MS, Duffy LB, Watson HL: Efficacy of clarithromycin against *Micoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 27(suppl A): 47-59, 1991.
- Chodosh S: Treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. State of the art. *Am J Med* 91(suppl 6A): 87S-92S, 1991.
- Fang G, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W: New and emerging etiologies for community acquired pneumonia and implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 69: 307-316, 1990.
- Hager H, Verghes A, Alvarez S, Berk SL: *Branhamella catarrhalis* respiratory infection. *Rev Infect Dis* 9: 1140-1149, 1987.
- Heineman HS, Chawla JK, Lofton WM: Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. *J Clin Microbiol* 6: 518-527, 1977.
- Karma P: The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxycillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *J Antimicrob Chemother* 27(suppl A): 83-90, 1991.
- Lafond AC, Crothers E, Bamford KB, Rooney PI: Distribution of serotypes and antibiotic resistance among pneumococci in Northern Iceland. *J Infection* 16: 235-242, 1988.
- Laforce FM: Approach to the patient with pleuropulmonary infection. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious disease*. Philadelphia, WB sounders, 1992, pp 460-465.
- Lentino JR, Lucks DA: Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 25: 758-62,

- 1987.
- MacFarlane JT, Word MJ, Finch RG, MaCarac AD: Hospital study of adult community acquired pneumonia. *Lancet* 2: 255-258, 1982.
- Mannion PT: Sputum microbiology in a distinct general hospital: the role of *Branhamella catarrhalis*. *Br J Dis Chest* 82: 391-396, 1987.
- McKeller PP: Treatment of community acquired pneumonias. *Am J Med* 79(suppl 21): 25-31, 1985.
- Murray P, Washington J: Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 50: 339-342, 1975.
- Neu HC, Click TW: Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 174(5): 1393-1399, 1993.
- Ridgway GL, Mumtaz G, Fenelon L: The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Clamydia pneumoniae* (TWAR). *J Antimicrob Chemother* 27(suppl A): 43-45, 1991.
- Sullivan R, Dowdle WR, Marine WM, Hierhozer JC: Adult pneumonia in a general hospital. *Arch Intern Med* 129: 935-942, 1972.

— Abstract —

The Clinical Study of Clarithromycin for the
Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ki Beom Kim, Chang Jin Shin, Hak Jun Lee, Jin Hong Chung,
Kwan Ho Lee, Hyun Woo Lee

Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea

To evaluate the efficacy and safety of clarithromycin in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, we administered clarithromycin(250mg) twice in a day in 30 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease from September to November in 1996.

Twenty eight cases of 30 patients were cured(93.4%) and 2 cases(6.7%) show clinical improvement. Three cases were improved within 3 days of treatment and 24 cases were improved between 5 days and 12 days of treatment.

There were no significant side effects.

These results suggest that clarithromycin will be effective as a first line therapy in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: Clarithromycin, Chronic obstructive pulmonary disease