

한국인의 만성 기관지염의 급성 악화 환자를 대상으로 한 Moxifloxacin 400mg 1일 1회 요법과 Clarithromycin 500mg 1일 2회 요법의 치료효과 및 안전성 비교

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 내과학교실²
고려대학교 의과대학 내과학교실³, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁴

김승준, 김석찬, 이숙영, 윤형규, 김태연, 김영균, 송정섭, 박성학¹
김호중, 정만표, 서지영, 권오정², 이신형, 강경호³, 이이형, 황성철, 한명호⁴

= Abstract =

A Multicenter, Randomized, Open, Comparative Study for the Efficacy and Safety of Oral Moxifloxacin 400 mg Once a Day and Clarithromycin 500 mg Twice Daily in Korean Patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis

Seung Joon Kim, M.D., Seok Chan Kim, M.D., Sook Young Lee, M.D., Hyeong Kyu Yoon, M.D.,
Tae Yon Kim, M.D., Young Kyoon Kim, M.D., Jeong Sup Song, M.D., Sung Hak Park, M.D.¹
Ho Joong Kim, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Gee Young Suh, M.D., O Jung Kwon, M.D.²
Shin Hyung Lee, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.³,
Eh Hyung Lee, M.D., Sung Chul Hwang, M.D., Myung Ho Han, M.D.⁴

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea¹,
Sungkyunkwan University², Korea University³, Aju University⁴, Seoul, Korea

Background : Moxifloxacin is a newly developed drug which is more potent and safe compared to previous fluoroquinolones. This drug effectively eradicates organisms such as beta-lactamase-producing or other resistant bacteria. Moxifloxacin is known to be effective in treating respiratory infections such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* and *Mycoplasma pneumoniae*.

Address for correspondence :

Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

505 Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul, 137-701, Korea

Phone : 02-590-1114 Fax : 02-599-3589 E-mail : cmcphsh@cmc.cuk.ac.kr

Methods : In a multicenter, randomized, open, comparative study, the efficacy and safety of oral moxifloxacin taken 400 mg once a day and clarithromycin taken 500 mg twice daily for 7 days were compared for the treatment of Korean patients with acute exacerbations of chronic bronchitis.

Results : A total of 170 patients were enrolled, and they were divided into two groups: 87 in the moxifloxacin group and 83 in the clarithromycin group. Of those enrolled, 76 (35 for bacteriologic efficacy) in the moxifloxacin group and 77 (31 for bacteriologic efficacy) in the clarithromycin group were included in the efficacy analysis. All were included in the safety analysis. Clinical success was noted in 70 (92.1%) of 76 moxifloxacin-treated patients and 71 (92.2%) of 77 clarithromycin-treated patients. Bacteriologic success rate seemed to be higher in moxifloxacin group (73.5%) than in clarithromycin group (54.8%), but statistically insignificant ($p=0.098$). Drug susceptibility among organisms initially isolated was higher in moxifloxacin group on *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ($p<0.001$).

Adverse events were reported by 12.8% of 86 patients receiving moxifloxacin and 21.7% of 83 patients receiving clarithromycin. Headache (4.7% vs 4.8%, moxifloxacin group vs clarithromycin group, respectively) and indigestion (2.3% vs 6.0%, moxifloxacin group vs clarithromycin group, respectively) were the most frequent side effects in the two groups.

Conclusion : This study demonstrated that for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis a 7-day course of moxifloxacin 400 mg od was clinically equivalent and microbiologically superior to clarithromycin 500 mg bid. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 740-751)

Key words : Moxifloxacin, Clarithromycin, Acute exacerbations of chronic bronchitis.

서 론

만성 기관지염이란 연속적으로 2년 이상 적어도 연속 3개월 동안 지속적인 기침과 객담 등의 점액물질이 과다하게 배출되는 증상을 특징으로 하는 질환을 말하며¹ Woolcock 등²은 미국에서 약 4.1-21.2%의 성인이 만성 기관지염의 징후를 나타내고, Rodnick 등³은 연간 대략 1억 2천만명의 환자가 병원에 내원하여 처방을 받는 것으로 추정된다고 하였다.

만성기관지염의 급성악화(AECB)는 때때로 환경적 인자(예, 공기오염, 흡연), 알코올 섭취, 혹은 겨울철 난방에 의한 낮은 습도나 급성 호흡기 감염 등에 의해 유발된다고 알려져 있으며 호흡기 감염을 일으키는 원인균은 지역적으로 약간의 차이는 있을 수 있으나 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 등이 대부분을

차지하고 있다. 그러나 객담에서 세균이 동정되는 경우가 드물고 배양하는데 시간이 걸리므로 주로 경험적인 판단에 의해 항생제를 선택하는 경우가 많다^{4,5}. 최근에는 β -lactamase를 생성하는 균주 등, 항생제에 내성을 보이는 균주가 점차 증가함에 따라^{6,7} 새로운 항생제의 선택에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 따라서 과거에 많이 사용되던 페니실린 계열의 약물에서 주로 macrolides 및 quinolones 계열을 포함하는 약물들이 개발되고 있다. 하지만 Felmingham 등⁸은 macrolides 계열의 약물로서 호흡기감염에 많이 사용되는 clarithromycin도 in vitro에서 약 9%의 pneumococci에 대한 내성을 나타내었다고 하였다.

Moxifloxacin은 새로 개발된 quinolones 계열의 약물로서 기관지 점막을 잘 침투하여 호흡기 감염을 일으키는 병원균에 대해 기존의 항생제보다 뛰어난 효과를 나타내며 페니실린 내성균에 대해서도 매우 유효

하고 반감기가 평균 12시간으로 하루 1회 복용을 할 수 있는 장점을 가지고 있다⁹⁻¹¹.

본 임상시험은 만성 기관지염의 급성 악화가 있는 한국인 환자를 대상으로 7일간의 moxifloxacin 400 mg 1일 1회 요법과 7일간의 clarithromycin 500 mg 1일 2회 요법을 비교하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2000년 6월까지 강남성모병원, 여의도성모병원, 삼성서울병원, 고대구로병원, 아주대병원에서 WHO기준에 의해 만성기관지염으로 진단된 18세 이상의 환자로 화농성/점액농성 객담의 증가, 기침의 빈도나 중증도의 증가, 호흡곤란의 증가, 발열이 있는 경우 (경구측정 시 $>38.3^{\circ}\text{C}$) 중 적어도 2가지 증상이 있으며 피험자 동의서에 자발적으로 서명한 환자를 대상으로 하였다. 채취한 환자의 객담은 저배율 현미경하에 편평상피 세포가 10개 이하이고 다형핵 백혈구수가 25개 이상을 기준으로 삼았다.

임신부, 수유부 혹은 적절한 피임방법을 사용하고 있지 않은 임신가능성이 있는 여성환자(임신반응검사 시행), NYHA분류의 IV에 해당하는 중증 심부전의 기왕력이 있는 환자, 비경구적 항생물질 요법이나 기계적 환기장치를 요하는 중증의 호흡기계 감염환자, 폐렴으로 진단된 환자, 간장애(ALT, AST, 총 빌리루빈 $>$ 정상치 상한의 3배) 환자, 신장애(혈청 크레아티닌 >3.0 mg/dl (265 $\mu\text{mol/l}$) 혹은 creatinine clearance <30 ml/min) 환자, fluoroquinolone에 의한 건의 질환을 경험한 환자, 본 임상시험에 참여하기 이전 48시간 내에 전신작용을 나타내는 항생제를 투여 받은 환자, 고용량(1일 10 mg 이상)의 스테로이드제를 전신 투여 받은 환자, 악성 종양 혹은 화학요법에 의한 호중구 감소증(호중구 $<1000/\text{mm}^3$) 환자, 활동성 폐결핵이나 낭포성 섬유증 환자, AIDS의 병력이 있는 환자, 본 임상시험에 참여하기 1개월 전

에 다른 임상시험에 참여한 경험이 있는 환자는 제외하였다.

2. 방법

본 시험은 만성 기관지염의 급성 악화 환자를 대상으로 7일 동안 (5일 이상 복용한 경우 유효성 평가에 포함)의 moxifloxacin 400 mg 1일 1회 투여와 clarithromycin 500 mg 1일 2회 투여간의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 다기관, 무작위, 공개, 비교 임상시험이었다. 시험참여에 동의한 환자들 중 만성기관지염의 급성악화 증상이 있으며, 선정기준을 만족시키는 환자들을 등록하였다. 환자들은 두 투여군 중 하나에 무작위로 배정되었다.

객담의 세포 검사 및 균을 배양할 목적으로 객담을 채취하였으며 종래의 실험실적 방법(gram stain, 배양)을 이용하여 균 동정을 하였다. 임상반응 평가의 한 방법으로 치료전과 치료후의 항미생물효과를 평가하였다.

비록 환자가 증상을 나타내지 않더라도 객담의 gram stain과 배양을 실시하였다. 임상적인 증상을 면밀히 관찰하고 신장, 간, 혈액학적 검사 등의 실험실적 검사를 함으로써 시험약의 안전성을 모니터하였다. Clarithromycin을 투여 받은 환자가 theophylline을 투여 받은 경우에는 혈중 theophylline의 농도를 측정하였다.

1) 투여방법

시험약물은 정제로서 다음의 용량을 매일 동일한 시간에 물과 함께 경구투여 하였다. 시험약인 moxifloxacin 400 mg은 1일 1회 1정을 5-7일간 복용하였으며 대조약인 clarithromycin 250 mg은 1일 2회 2정씩 5-7일간 복용하였다.

2) 투여군의 배정방법

투여군 배정은 blocked randomization법을 이용하여 시험약군과 대조약군을 1:1 비율로 무작위 배정하였

다. 임상시험의뢰자는 무작위 배정표를 각 실시기관의 임상시험담당자 및 관리약사에게 전달하였으며 임상시험담당자는 환자에게 시험에 등록되는 순서대로 투약번호를 부여하였다.

3) 시험약의 용량결정

이 시험에서 선택된 moxifloxacin의 용량은 phase I 임상시험에서 입증된 약물동력학적 결과를 근거로 한 것이었다. 이 시험들의 결과, moxifloxacin 400 mg 1일 1회 투여는 충분한 혈중 농도에 도달하였으며 12시간의 혈중 반감기를 보여 본 시험에 사용될 수 있다고 결정되었다.

Clarithromycin은 *Streptococcus pneumoniae* 나 *Moraxella catarrhalis*에 의한 AECB인 경우 권장용량이 250 mg인 반면, *Hemophilus influenzae*에 의한 AECB 치료 권장용량은 500 mg bid로 더 높다. *Hemophilus influenzae*에 대한 이 용량의(500 mg bid×7-14일) AECB 치료 효과는 미국 FDA에 제출된 3개의 이중맹검 비교 시험에 근거한 것이다. AECB환자에서 *Hemophilus influenzae* 균주의 분리가 예상되었기 때문에 clarithromycin의 허가 용량 중 높은 용량을 이 시험을 위해 선택하였다.

4) 임상시험순응도

환자순응도는 투약 종료시점에서 환자가 반환한 미사용 약물의 정제수로 판정하였다. 이때 반환된 정제수는 증례기록서에 기입하였으며 약물관리표에도 기록하였다. 순응도가 80% 이하이거나 120% 이상일 경우에는 본 임상시험에서 탈락시키고 안전성 평가군에만 포함시켰다.

5) 통계처리

본 임상에 포함된 모든 환자의 데이터를 각 투여군 별로 평가하였으며 연속형 데이터는 summary statistics(n, 평균, 표준 편차, 최소최대치)를 이용하였으며 범주형 데이터의 경우는 절대상대빈도를 이용하였

다. 시험군과 대조군 선정시 인구통계학적 자료 및 예후인자에 차이가 있는지 조사하기 위하여 t-test, chi-square test, Fisher's exact test 등의 통계적 방법을 이용하였다.

결 과

1. 대상의 특성

본 임상시험은 5개 실시기관에서 170명의 피험자가 등록되었으며 이 피험자들은 무작위배정표를 통하여 두 투약군 중 하나에 배정되었고 이 중 87명은 moxifloxacin군에, 83명은 clarithromycin군에 배정되었다. 이중 moxifloxacin군에 속한 1명이 약물을 복용하지 않아 대상에서 제외되었으며 두 군에서 연령, 몸무게, 키, 성별, 흡연습관, 음주, 카페인 섭취, 만성기관지염의 유병기간, 시험시작 전 1년 동안 급성악화횟수, 시험시작 전 객담, 기침, 호흡곤란, 발열에 의한 권태감 등 증상 및 징후 등을 조사하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 시험약물은 5-7일간 투여되었으며 153명의 피험자가 계획서의 위반사항 없이 임상시험을 종료하였다. 유효성 평가가 가능한 총 153명 중 76명이 moxifloxacin군이었고, 77명이 clarithromycin군이였다(Table 2). 임상시험약의 유효성을 분석하기 위하여 계획서의 위반이 없었던 153명에 대하여 분석하였고, 미생물학적 반응은 투약 전에 원인균이 확인되었던 피험자 66명에 한하여 분석하였다. 안전성 평가는 최소한 한 번이라도 시험약을 투여 받은 169명에 대하여 실시하였다.

2. 치료전 미생물학적 특성

무작위 배정된 피험자 총 170명 중 시험약 투약 전에 원인균이 확인된 피험자는 71명(41.8%) 이었으며 계획서대로 시험을 종료한 환자 153명 중 원인균이 확인된 피험자는 66명(43.1%) 이었다. 가장 흔히

Table 1. Patient participation status on clinical study

	Mean \pm SD		p-value
	Moxifloxacin	Clarithromycin	
Number of patients	86	83	
Age (yr)	57.1 \pm 12.6	58.9 \pm 14.1	0.337 ¹⁾
Weight (kg) -	58.6 \pm 9.1	59.6 \pm 10.1	0.510 ¹⁾
Height (cm)	162.6 \pm 7.1	163.3 \pm 7.4	0.551 ¹⁾
Sex			
Male	47 (54.7%)	55 (66.3%)	0.123 ³⁾
Female	39 (45.3%)	28 (33.7%)	
Smoking status			
Smoker	10 (11.6%)	14 (16.9%)	0.160 ²⁾
Non-smoker	53 (61.6%)	39 (47.0%)	
Ex-smoker	23 (26.7%)	30 (36.1%)	
Alcohol			
daily	5 (6.0%)	2 (2.5%)	0.102 ²⁾
once a week	9 (10.8%)	17 (21.3%)	
once a month	65 (78.3%)	53 (66.3%)	
abstinence	4 (4.8%)	8 (10.0%)	
Caffeine(%)	44 (51.2%)	39 (47.0%)	0.587 ²⁾
Duration of chronic bronchitis(yr)	9.3 \pm 8.5	9.1 \pm 8.8	0.829 ¹⁾
No. of acute exacerbation during previous 1 year	3.8 \pm 2.9	4.3 \pm 3.8	0.376 ¹⁾
Sign and symptom for acute exacerbation			
sputum nature	71 (82.6%)	70 (84.3%)	0.756 ³⁾
sputum frequency	78 (90.7%)	73 (88.0%)	0.563 ³⁾
sputum amount	74 (86.1%)	70 (84.3%)	0.754 ³⁾
dyspnea	58 (67.4%)	60 (72.3%)	0.493 ³⁾
cough	67 (77.9%)	63 (75.9%)	0.757 ³⁾
malaise with fever	16 (18.6%)	22 (26.5%)	0.219 ³⁾

1) two sample t-test 2) Chi-square 3) Fisher's exact test(2-tail)

분리된 원인균은 *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* 등의 순이었으며 두 군간에 유사한 분포를 나타내었다.

3. 유효성 결과

본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 임상종료시점

Table 2. Demographics of evaluable patients

	Number of Patients	
	Moxifloxacin	Clarithromycin
Total number entered	87	83
Safety evaluable group	86	83
Pathogen confirmed case	35	31
Pathogen resistant to assigned drug	7	8
Premature termination	11	6
1) adverse reaction	4	3
2) low compliance	3	1
3) miscellaneous	4	2
Efficacy evaluable group	76	77

Table 3. Rate of clinical success and bacteriologic cure

	Moxifloxacin 400 mg od	Clarithromycin 500 mg bid	p-value*
Clinical success	70/76 (92.1 %)	71/77 (92.2 %)	0.981
Bacteriologic cure	26/35 (73.5 %)	17/31 (54.8 %)	0.098

*Fisher's exact test

의 임상적 성공률, 이차 유효성 평가변수는 미생물학적 성공률로 보였다. 임상종료시점에서의 임상적 및 미생물학적 성공률의 결과를 다음에 나타내었다 (Table 3).

3.1 일차 유효성 결과-임상적 성공률

1차 유효성 평가변수는 임상반응 평가 결과 완치 및 개선을 보인 피험자의 비율이었다. 1차 유효성 평가 변수인 임상적 성공률(완치 및 개선)은 moxifloxacin군에서 92.1% (70/76)였고, clarithromycin군에서는 92.2%(71/77)였다. 임상적 성공률은 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.981).

3.2 이차 유효성 결과-미생물학적 성공률

2차 유효성 평가변수는 임상종료시점에서의 미생물학적 반응의 평가결과 박멸 및 박멸추정을 보인 피험자

의 비율이었다. Clarithromycin군 54.8%에 비하여 Moxifloxacin군이 73.5%로 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.098). 세균이 분리되었던 경우에서 미생물학적으로 치료가 증명되었던 경우를 다음의 표에 기술하였다(Table 4).

4. 감수성 검사 결과

임상시험을 종료한 153명의 피험자 중 시험약 투약 전에 moxifloxacin군 35명, clarithromycin군 31명 중 약제감수성을 확인한 경우는 73건이었다 (Table 5). *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*에 대하여 moxifloxacin에 내성인 균의 비율은 0%(0/10), 40%(10/25), 10%(1/10)이었으며, clarithromycin에 내성인 균의 비율은 60%(6/10), 92%(23/25), 100%(10/10)로 3가지 원인균에 대한 moxifloxacin의 감수성이 통계학적으로

Table 4. Bacteriologic outcome by organisms from evaluable patients

Pathogen	Number Eradicated/Number isolated	
	Moxifloxacin 400 mg od	Clarithromycin 500 mg bid
<i>S. pneumoniae</i>	6/6 (100.0%)	5/6 (83.3%)
<i>H. influenzae</i>	8/9 (88.9%)	11/11 (100.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	7/12 (58.3%)	9/14 (64.3%)
<i>H. parainfluenzae</i>	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
<i>S. aureus</i>	3/3 (100.0%)	0/1 (0.0%)
<i>K. pneumoniae</i>	4/5 (80.0%)	3/5 (60.0%)
<i>S. maltophilia</i>	0/0	0/1 (0.0%)
<i>S. pyogenes</i>	1/1 (100.0%)	0/0

로 높게 나타났다($p < 0.001$). *H. influenzae*의 경우 moxifloxacin에 내성인 비율이 5% (1/20)로 clarithromycin에 내성인 비율 20% (4/20)보다 낮게 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이는 나타내지 않았다($p = 0.072$). 전체적으로 moxifloxacin의 감수성 정도가 clarithromycin보다 높게 평가되었으며, *P. aeruginosa*에 대한 감수성은 다른 원인균에 비해 두 시험약물 모두 낮았다.

5. 안전성 평가

본 시험에 참여한 총 170명의 피험자 중, 169명의 피험자가 안전성 평가에 유효하다고 판단되었다. 1명의 피험자는 첫 방문 이후 방문하지 않았고 약물을 전혀 복용하지 않은 것으로 확인되어 안전성 평가에서 제외되었다. 각 군별 안전성 평가 가능하였던 피험자는 moxifloxacin군이 86명, clarithromycin군이 83명이었다.

5.1 시험약 및 대조약에 대한 노출

안전성 평가가 가능했던 환자의 대부분이 7일 동안 약물을 복용하였으며 moxifloxacin군에서는 93.0% (80/86)에서, clarithromycin군에서는 97.6% (81/83)에서 시험약물을 5일 이상 복용하였다.

5.2 이상 반응

이상반응이라 함은 본 시험에 사용된 의약품을 투여 받은 피험자에서 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후, 증상, 질병을 말하며 본 임상시험 중 발생한 이상반응에 대하여 연구자는 시험약물과의 관련성을 관계없음, 가능성이 희박함, 관련가능성을 배제할 수 없음, 관련이 의심됨, 평가불가능으로 나누어 평가하였다 (Table 6). 각 신체기관별로 이상반응 발현율을 살펴보았을 때, 두 군 모두에서 높은 빈도로 발생했던 이상반응은 소화기계, 전신, 특수감각계 순이었다.

전신 이상반응의 대부분은 두통이었으며 두 군간에 발현율은 (4.7% vs 4.8%, 각각 moxifloxacin군 vs clarithromycin군) 유사하였다. 소화기계 관련 이상반응 발현율은 clarithromycin군에서 더 높은 빈도로 발생하였는데 (4.7% vs 10.8, 각각 moxifloxacin군 vs clarithromycin군), 이는 속쓰림, 위산과다, 복부 불쾌감과 같은 이상반응의 발현율이 clarithromycin군에서 더 높았기 때문으로 사료되었다. 특수감각계로는 moxifloxacin군과 clarithromycin군에서 각각 1, 2예씩 고미감을 호소하였다. 구갈이 3예에서 발생하였는데 모두 clarithromycin군이였다. 시험약물과의 관련성이 있는 이상반응 발현율에 대해서도 소화기계 관련 이상반응이 가장 높았으며 속쓰림이 대부분을

Table 5. Incidence of resistance and susceptibility among organisms initially isolated from 170 enrolled patients

Organism	Category	Moxifloxacin		Clarithromycin	
		NO	%	NO	%
S. pneumoniae*	Susceptible	10	100.0	3	30.0
	Intermediate			1	10.0
	Resistant			6	60.0
H. influenzae	Susceptible	19	95.0	13	65.0
	Intermediate			3	15.0
	Resistant	1	5.0	4	20.0
P. aeruginosa*	Susceptible	14	56.0	2	8.0
	Intermediate	1	4.0		
	Resistant	10	40.0	23	92.0
H. parainfluenzae	Susceptible	2	66.7	2	66.7
	Intermediate				
	Resistant	1	33.3	1	33.3
S. aureus	Susceptible	3	75.0	3	75.0
	Intermediate				
	Resistant	1	25.0	1	25.0
K. pneumoniae*	Susceptible	8	80.0		
	Intermediate	1	10.0		
	Resistant	1	10.0	10	100.0
S. maltophilia	Susceptible				
	Intermediate				
	Resistant	1	100.0	1	100.0

* $p < 0.001$; Fisher's exact test(2-tail)

차지하였다.

피험자가 경험한 대부분의 이상반응이 경도로 평가 되었으며 중등도로 평가된 이상반응의 비율은 moxifloxacin군(4/17건, 23.5%)이 clarithromycin군(3/25건, 12.0%)보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.413$). 시험약물과의 관련성을 가진 이상반응에 대하여 분석하였을 때도 유사한 결과를 나타내었다.

임상시험중 발생한 이상반응은 moxifloxacin군에서 발생한 총 17건 중 14건(82.4%)이, clarithro-

mycin군에서는 총 25건 중 22건(88.0%)이 소실되었으며 이 중 moxifloxacin군은 8건(57.1%)이, clarithromycin군은 12건(54.6%)이 처치 없이 소실되었다. 약물과 관련해서 사망은 없었으나 중대한 이상반응은 clarithromycin 투여군의 피험자에서 발견되었다. 이 피험자는 73세의 남자 환자로 약물투여 6일째에 adhesive ileus로 입원을 하게 되었다. 연구자는 이 중대한 이상반응이 환자의 과거력과 관련된 것이며, 시험목적으로 투여한 약물과의 관련성은 가능성이 희박한 것으로 판단하였다. 이 피험자는 입원치

Table 6. Clinical adverse events by organ system remotely, possibly, or probably related to therapy

Organ system	Relation to drug	Moxifloxacin	Clarithromycin
		(N=86) No. of patients (%)	(N=83) No. of patients (%)
Body as a whole	All	4 (4.7%)	6 (7.2%)
	Drug-related	4 (4.7%)	2 (2.4%)
Digestive system	All	4 (4.7%)	9 (10.8%)
	Drug-related	4 (4.7%)	6 (7.2%)
Special senses	All	1 (1.2%)	2 (2.4%)
	Drug-related	1 (1.2%)	2 (2.4%)
Nervous system	All	2 (2.3%)	1 (1.2%)
	Drug-related	0	0
Skin	All	1 (1.2%)	1 (1.2%)
	Drug-related	1 (1.2%)	1 (1.2%)
Psychiatric system	All	1 (1.2%)	1 (1.2%)
	Drug-related	1 (1.2%)	0
Urogenital system	All	0	2 (2.4%)
	Drug-related	0	0
Cardiovascular system	All	1 (1.2%)	0
	Drug-related	1 (1.2%)	0
Urogenital system	All	1 (1.2%)	0
	Drug-related	1 (1.2%)	0
Respiratory system	All	1 (1.2%)	0
	Drug-related	0	0

료 후 상태가 호전되어 퇴원하였다. 시험기간 중 이상 반응으로 인해 시험약 복용을 조기에 중단한 경우는 moxifloxacin 투여군에서 4례, clarithromycin 투여군에서 2례였다.

5.3 심전도 검사

퀴놀론계나 마크로라이드계 약물은 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 임상시험에 참여한 모든 피험자에서 시험약물 투여 전후 ECG를 측정하여 시험약물들이 심장에 미치는 영향을 살펴보고 있다. 지금까지 축적된 moxifloxacin 400 mg의 안

전성 결과에 의하면 moxifloxacin 투여시 평균 6 ± 26 msec의 QTc간격이 연장되는 것으로 보고되었는데¹², 본 임상시험에서도 이와 유사하게 moxifloxacin군에서 7 msec가 증가하였다. 이 수치는 투약 전과 비교 시 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 임상적으로 유의한 증가정도는 아니었으며, 이미 안전성이 확인된 clarithromycin군과의 유의한 차이도 없었다($p=0.668$).

5.4 Theophylline 병용투여

Clarithromycin을 투여 받는 피험자에서는 theo-

phylline을 병용투여시 theophylline의 혈중농도를 측정하였다. Theophylline의 치료농도 범위는 8-20 µg/ml로 좁아 clarithromycin 병용투여시 theophylline의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의하여 용량 조절을 할 필요가 있다. 모든 피험자에서 theophylline의 혈중농도는 치료농도 범위를 벗어나지 않았다.

고 찰

어떠한 항생제도 한가지만으로는 만성 기관지염의 급성악화를 유발하는 모든 병원균을 박멸할 수는 없으며 일반적으로 세균배양검사 결과가 나오기 전에 경험에 의존하여 치료법을 결정하는 경우가 많다. 따라서 가장 흔히 검출되는 호흡기 감염 원인균, 예를 들면 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* 등에 대한 적절한 항생제요법을 고려해야 할 것이다. 만성기관지염의 급성악화를 치료하는데 있어 과거에는 ampicillin이나 amoxicillin과 같은 페니실린 유도체가 흔히 이용되었으나, beta-lactamase을 생성하는 호흡기 병원균종의 비율이 높아짐에 따라 대체요법의 필요성을 느끼게 해주었으며 이 중에서 quinolone과 macrolide계의 항생제는 모두 유효한 것으로 알려져 있다.

만성 기관지염의 급성악화에 대한 항생제요법 기간은 7-14일이며 이는 배양된 균 혹은 의심이 되는 균, 환자 나이와 감염의 심각도에 따라 차이가 있을 수 있다. 효과적인 치료법의 목표는 (1) 급성 감염의 신속한 해소 (2) 재감염까지 소요되는 기간의 장기화 그리고 (3) 치료법에 의해 발현되는 이상반응의 최소화 등이며 Henry 등¹³은 짧은 치료기간은 치료비용 및 내성균을 감소시키며 환자의 순응도를 증가시킬 수 있는 장점이 있다고 하였다.

Wilson 등¹⁴이 750명의 AECB환자를 대상으로 실험한 임상적 성공률(88-89%)은 본 연구에서 얻은 임상적 성공률(약 92%)과 유사하였고, 세균학적 성공률은 moxifloxacin군에서 유의하게 좋은 결과를 얻어서 본 연구와 차이를 나타냈으나 이는 아마도 더 많은 환자들이 참가하여 통계적인 유의성을 얻지 않

나 생각된다.

Clarithromycin은 마크로라이드계 항생제 중 호흡기 감염증에 널리 처방되어지는 약제이며, 호흡기 감염증에서의 유효성 및 안전성이 이미 확립된 약제이므로 대조약으로 선정하였다.

Moxifloxacin은 독일에서 개발된 새로운 methoxy-fluoroquinolone계 항균제로서 그램 양성균 및 그램 음성균을 포함하는 광범위한 미생물에 대하여 뛰어난 효과를 가지고 있다고 하였으며 ciprofloxacin과 비교할 때 *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci* 등 그램 양성균 및 혐기성균에 대해 향상된 효과를 가진다고 하였으나 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 효과는 떨어진다고 하였다¹⁵⁻¹⁷. 또한 몇몇 퀴놀론제제(C-8 halogenated fluoroquinolones)의 문제점으로 중등증 또는 중증의 광과민 현상이 일어날 수 있다고 하였으나 moxifloxacin의 경우, C-8 위치를 methyl기로 치환하면서 위의 현상을 극복할 수 있었다고 하였으며 본 연구에서도 광과민 현상은 관찰되지 않았다.

Patmore 등¹⁸은 QTc 연장과 관련하여 퀴놀론제제의 심근에 대한 영향으로 moxifloxacin은 ciprofloxacin과 sparfloxacin의 중간정도의 영향을 가진다고 하였다. 본 연구에서는 이러한 심전도 검사상의 변화에 의해 어떠한 병의 징후나 부정맥은 보이지 않았고 모든 QTc치는 정상한계 범위 내에 존재하였다. 두 치료군에서 일반적으로 약물과의 관련성과 상관없이 큰 부작용은 관찰되지 않았으며 사망한 예도 관찰되지 않았다.

결론적으로, 만성기관지염의 급성악화 환자의 치료에 있어서 moxifloxacin 400 mg의 1일 1회 투여는 clarithromycin 500 mg 1일 2회 투여와 비교하여 그 안전성과 유효성에 있어서 별 차이가 없었으며, 안전하고 유용한 치료제로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Moxifloxacin은 광범위한 미생물에 대한 뛰어난 효

과, 안전한 profile과 유리한 약물동력을 바탕으로 기존의 fluoroquinolones보다 한단계 진보된 약물이라고 할 수 있다. 이러한 효과는 베타-락탐계 혹은 기타 항생제에 내성을 보이는 미생물들에 대해 매우 유효하다. Moxifloxacin은 특히 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* 그리고 *Mycoplasma pneumoniae*에 의해 유발되는 호흡기 감염에 특히 유용하다고 알려져 있다.

방 법 :

다기관, 무작위, 공개, 비교시험으로 만성기관지염의 급성악화 환자를 대상으로 moxifloxacin 400 mg 1일 1회 7일 투여와 clarithromycin 500 mg 1일 2회 7일 투여 그룹간의 안전성과 유효성을 비교하였다.

결 과 :

170명의 환자 중에서 87명이 moxifloxacin 투여군이었고 83명이 clarithromycin 투여군이였다. Moxifloxacin 투여군중에서 76명(세균학적 효과분석은 35명), clarithromycin 투여군중에서 77명(세균학적 효과분석은 31명)이 치료효과분석에 포함되었으며 모든 환자에서 안전성을 분석하였다. 임상적 성공율은 Moxifloxacin 투여군 76명중에서 70명(92.1%) 이었고 clarithromycin 투여군 77명중에서 71명(92.2%) 으로 유사하였다. 세균학적 성공률은 Moxifloxacin 투여군이 73.5%, clarithromycin 투여군이 54.8% 으로 Moxifloxacin 투여군에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.098$). 내원시 시행한 객담의 세균 감수성 검사에서 moxifloxacin 투여군이 clarithromycin 투여군보다 *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*에서 높은 감수성을 보여주었다($p<0.001$).

이상반응은 moxifloxacin 투여군 86명중에서 12.8%에서 나타났고, clarithromycin 투여군 83명중에서 21.7%에서 발생하였다. 두통(4.7% vs 4.8%, 각각 moxifloxacin 투여군 vs clarithromycin 투여군)과 소화불량(2.3% vs 6.0%, 각각 moxifloxacin

투여군 vs clarithromycin 투여군) 이 두 군에서 가장 흔한 이상 반응이었다.

결 론 :

본 임상시험의 결과, 만성기관지염의 급성악화 환자의 치료에 있어서 moxifloxacin 400 mg 1일 1회 7일간 요법은 clarithromycin 500 mg 1일 2회 요법과 비교할 때 임상적으로 동등한 결과를 나타냈으며 미생물학적으로 우월한 결과를 보여주었다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society Scientific Assembly on Clinical Problems Task Group. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and asthma. Am Rev Resp Dis 1987;136:225-44.
2. Woolcock AJ. Epidemiology of chronic airway disease. Chest 1989;96(Suppl):302S-6S.
3. Rodnick JE, Gude JK. The use of antibiotics in acute bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis. West J Med 1988;149:346-51.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Int Med 1987;106:196-204.
5. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations : a meta-analysis. JAMA 1995;273:957-60.
6. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Eng J Med 1994;331:377-82.
7. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in

— A multicenter, randomized, open, comparative study for the efficacy —

- Hungary. *J Infect Dis* 1991;163:542-8.
8. Felmingham D, Robbins MJ, Tesfaslasie Y, Harding I, Shrimpton S, Gruneberg RN. Antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens isolated in the UK during the 1995-1996 cold season. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:411-5.
 9. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Chemotherapy* 1996;42:410-25.
 10. Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of BAY 12-8039, a new quinolone, compared with activities of three other quinolones and four oral β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2786-9.
 11. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, Schuhly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2060-5.
 12. Ponte F. De, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacology* 2000;56:1-18.
 13. Henry D, Ruoff GE, Rhudy J, et al. Effectiveness of short-course therapy (5days) with cefuroxime axetil in treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995;39:2528-34.
 14. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, Schreurs AJ, Torres A, Sommerauer B. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-13.
 15. Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin *Drugs* 1999;57:363-74.
 16. Suto MG, Domagala JM, Roland GE, Mailloux GB, MA Cohen. Fluoroquinolones; relationships between structural variations, mammalian cell cytotoxicity, and antimicrobial activity. *J Med Chemother* 1992;35:4745-50.
 17. Brueggemann AB, Kugler KC, Doern GV. In vitro activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, compared to activities of six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1594-7.
 18. Patmore L, Fraser S, Mair D, Templeton A. Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration. *Eur J Pharmacol* 2000;406:449-52.