Group A-beta Hemolytic Streptococci에 의한 소아 인두편도염에 있어서 Cefprozil의 항균력과 임상적 및 세균학적 효과에 관한 연구

김민우 ·안영민* ·장성희* ·마상혁† ·안병문‡ ·김종덕§ ·이종국‖
김미란¶ · 장진근** ·박진영†† ·배종우 ·차성호

경희대학교병원, 강남병원*, 마산 파티마병원†, 성애병원‡, 원광대학교병원§,
인제대학교 일산백병원‖, 한림대학교 한강성심병원¶, 한일병원**,
성균관대학교 강북삼성병원†† 소아과

= Abstract =

Clinical and Bacteriologic Efficacy of Cefprozil on Pharyngitis and Pharyngotonsilitis caused by Group A Beta Hemolytic Streptococci in Children

Min-Woo Kim, M.D., Young-Min Ahn, M.D.*, Seong-Hee Jang, M.D.*,
Sang-Hyuk Ma, M.D.†, Byung-Moon Ahn, M.D.‡, Jong-Duk Kim, M.D.§
Jong-Kook Lee, M.D.‖, Mi-Lan Kim, M.D.¶, Jin-Kun Chang, M.D.**
Jin-Young Park, M.D.††, Jong-Woo Bae, M.D. and Sung-Ho Cha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung-Hee University, Kang-Nam General Hospital, Fatima Hospital†, Masan, Sung-Ae General Hospital‡, College of Medicinel, Won-Kwang University§, College of Medicine, Inje University, Ilsan Paik Hospital‖, College of Medicine, Hallym University, Hangang Sacred Heart Hospital¶, Han-Il General Hospital**, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University††, Kang-Buk Samsung Medical Center, Korea*

Objective : To determine the clinical and bacteriologic efficacy and safety of Cefprozil in acute pharyngitis and pharyngotonsilitis caused by Group A beta hemolytic streptococci in pediatric patients.

Methods : Any patient of 3 to 14 age who visited the hospitals enrolled in this study with the signs and symptoms of pharyngitis or pharyngotonsilitis since July, 2000 to March, 2001, was taken throat culture and given Cefprozil(15 mg/kg/day, in two divided doses) for 10 days. 138 patients of whom showed positive culture results were followed up for the signs and symptoms during the treatment to determine clinical efficacy. Any undesirable effect was reported to determine the safety of the drug. Follow up cultures were done at the end of the study and bacteriologic efficacy was determined.

Results : 138 of 256 patients who visited the hospitals with the signs and symptoms of pharyngitis or pharyngotonsilitis showed positive growth on throat culture. Mean age of the

책임저자 :차성호, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)958-8303 Fax : 02)967-1382 Email : tcha0319@netsgo.com

patients was 6.1±2.5 and males and females were equally numbered. 129 of them complained fever on the first visit and 112(86.6%) of them were improved at the end of the study. Cervical lymphadenitis was seen in 58 patients and 44(75.9%) of them improved at the end of the study. Exudative pharyngitis was seen in 96 patients and 81(84.3%) of them improved. The overall clinical effcacy based on this results showed that 110(79.7%) of the patients were cured and 17(12.3%) of them improved. On the cultures and bacteriologic efficacy, 24.6% of them showed documented eradication after treatment and 62.3% of them showed presumptive eradication. Sensitivity test was done by agar dilution method and Cefprozil showed 100% sensitivity. Erythromycin, Clarithromycin and azithromycin showed 87%, 85.6 %, 90.6% sensitivity, respectively.

Conclusion : Cefprozil is proved to be effective in controlling group A streptococcal pharyngitis and pharyngotonsilitis in children and showed good sensitivity. Cefprozil can be used as an effective oral cephalosporin in the patients showing penicillin hypersensitivity or patients who other drugs have failed.

Key Words : *Streptococcus pyogens*, Pharyngitis, Tonsilitis, Treatment

서 론

인두염 및 인두편도염은 소아에서 흔한 상기도 감염으로 주로 4세에서 7세 사이에 나타나며 그 원인의 대부분은 바이러스이고 우리나라의 경우 5% 이하에서만 세균이 원인이 되는 것으로 알려져 있는데 그 중 대부분에서는 베타 용혈성 연쇄구균 중 A군인 *Streptococcus pyogens*가 원인균이 된다. 연쇄구균에 의한 인두염의 경우 바이러스성 인두염에 비해 더 심한 증상들을 수반할 뿐 만 아니라 류마티스성 열과 급성 사구체 신염 등의 만성 후유증을 일으킬 수 있기 때문에 조기에 적절한 진단과 치료를 시행함이 중요하다. 연쇄구균에 의한 인두염의 치료에는 조기에 적절한 항생제를 투여하여 인두에서 세균을 박멸하는 것이 필수적이며, 경구용 penicillin을 10일 이상 투여하는 방법이 전통적으로 사용되어져 왔으나, 치료가 실패한 경우[1]나 penicillin계 항생제에 대해서 과민반응을 보이는 환자에서는 macrolide나 cephalosporin계의 약물들이 사용되기도 한다[2, 3]. Cefprozil은 경구용으로 개발된 제 2세대 cephalosporin제제로 다른 경구용 cephalosporin제제에 비해 그람 양성균에 대한 항균력이 우수하고 beta-lactamase에 대한 안정성이 높은 편이며 반감기가 길어서 1일 1회나 2회 요법이 가능하다[4]. 세계적으로 1991년부터 사용되기 시작하였으며 우리나라에서는 1995년 보건복지부로부터 승인 받아 사용되기 시작하였고 이후 많은 환자에게서 사용 중이나, 소아 환자에서는 연쇄구균에 의한 인두염의 치료에 있어서 세프프로질의 임상적, 세균학적 치료에 대한 자료가 부족한 실정이다.

이에 저자들은 소아 세균성 인두염 및 인두편도염 환자에서 세프프로질에 대한 임상적 및 세균학적 치료반응과 부작용을 관찰하여 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 7월부터 2001년 3월까지 강남병원, 경희대학교병원, 마산 파티마병원, 성애병원, 원광대학교병원, 인제대학교 일산백병원, 한림대학교 한강성심병원, 한일병원, 성균관대학교 강북삼성병원에 내원한, 급성 세균성 인두염 및 인두편도염의 임상적 증상 및 징후를 나타내는 만 3 15세의 소아 남녀 입원 및 외래환자 138명(남 69명, 여 69명, 평균연령 6.1±2.5)을 대상으로 하였다. 다음 기준에 해당하는 환자들은 실험에서 제외하였다. 1) 2주 이내

에 비경구 long-acting penicillin을 투여 받은 적이 있는 환자, 2) 바이러스성 인두편도염이 의심되는 환자, 3) 편도주위농양 환자, 4) cephalosporin계 또는 penicllin계 항생제에 심각한 과민반응을 보였던 환자, 5) 심각한 신부전 또는 간부전 환자, 6) 경구투여가 곤란한 흡수불량 기타 위장관 장애 환자, 7) 페닐케토뇨증 환자는 제외하였다.

2. 방 법

세균성 인두염 또는 인두편도염이 의심되는 환자들에게 소독된 면봉을 이용하여, 편도 또는 편도와를 문질러서 혈액한천배지에 접종한 후, 하룻밤 동안 37℃에서 배양하여, 베타 용혈을 나타내는 균주를 Streptotex(Murex Diagnostic Limited, England)로 혈청군을 시험하였고, cefprozil 건조시럽을 15 mg/kg/day로 2회 분복 시켜서 총 10일간 투여하면서 5 7일째와 10 14일째 외래방문을 하게 하여 각 방문 시 임상적인 감염 증상 및 징후를 평가하고 이상반응을 확인하였다. 경부 배양 검사에 대해서는 agar dilution method를 사용하여 감수성 검사를 시행하였다. 마지막 방문시 경부 배양 검사를 다시 시행하여 세균학적 치료 효과를 평가하였으며 최초 경부 배양 검사상 균주가 검출되지 않은 경우에는 치료를 중단하였다. 임상적인 감염 증상 및 징후의 호전 여부로 임상적 반응을 평가하였으며, 임상적인 반응과 세균 배양 결과를 분석하여 세균학적 반응을 평가하였다. 안전성은 보고되는 이상반응에 대한 평가로 확인하였으며 각 방문 시마다 피험자에게 개방형 질문을 하여 이상반응에 대해 평가하였다.

3. 치료의 조기 중단

다음과 같은 경우에는 투약을 조기 종료하고 경우에 따른 적절한 치료를 하였다. 1) 치료 전 배양 결과 Group A beta hemolytic streptococcus(이하 GABHS로 약함)가 검출되지 않은 경우, 2) 치료 전 배양 결과 검출된 GABHS가 시험약제에 내성을 나타낸 경우, 3) 이상반응이 발생한 경우, 4) 피험자 자신이나 보호자가 자발적으로 중단하겠다고 결정한 경우, 5) 시험을 중단하는 것이 환자에게 바람직하다고 연구자가 판단한 경우로 하였다.

4. 반응 평가 기준

1) 임상적 반응

시험약제 투여 후의 감염의 임상적 증상 및 징후의 소실 여부로 평가하며, 다음과 같이 구분한다. 첫째, 완치(Cure) : 감염의 모든 임상적 증상 또는 징후가 완전히 소실되어 더 이상 항생제를 투여할 필요가 없는 경우, 둘째, 개선(Improvement) : 감염의 증상 및 징후가 완전히 소실되지는 않았으나 뚜렷하게 감소되어 지속적인 항생제 투여가 불필요한 경우, 셋째, 실패(Failure) : 임상적 증상 또는 징후의 개선 정도가 불만족스러운 경우, 넷째, 평가 불능(Unable to determine) : 환자가 방문하지 않은 경우나 5일 이상 치료받지 않은 경우, 또는 다른 질환 등에 의해 평가할 수 없는 경우로 하였다.

2) 세균학적 반응 평가 기준

시험약제 투여 후의 인두 편도염의 원인 균주의 박멸 여부로 평가하며, 다음과 같이 구분한다. 첫째, 박멸(Documented Eradication) : 치료 후 병원균의 배양 결과 원래의 병원균이 박멸된 경우, 둘째, 추정 박멸(Presumptive Eradication) : 치료 후 배양을 실시하지는 않았으나 치료 후 임상적 반응이 "완치" 또는 "개선"으로 평가된 경우, 셋째, 실패(Documented Persistence) : 치료 후 병원균의 배양 결과가 양성으로 나타난 경우, 넷째, 추정실패(Presumptive Persistence) : 치료 후 배양을 실시하지는 않았으나 치료 후 임상적 반응이 "실패"로 평가된 경우, 다섯째, 평가불능(Unable To determine) : 환자가 방문하지 않은 경우나 5일 이상 치료받지 않은 경우, 혹은 다른 질환 등에 의해 평가할 수 없는 경우로 하였다.

5. 이상반응

이상반응이란, 본 치료요법과의 인과 관계 유무와 관계없이, 의약품을 투여 받은 환자나 임상시험 피험자에게서 발생한 원하지 않은 의학적 소견을 말한다. 그러므로, 의약품과 관련되는 것으로 간주되든 아니든, 바람직하지 않고 기대되지 않은 징후, 증상, 질병들이 될 수 있다.

결 과

1. 시험약제 투여 10일을 완료하지 못한 이유(Table 1)

시험약제 투여를 중간에 그만둔 경우는 대부분 환자가 방문하지 않은 경우였으며 이상반응이 발생해서 중단한 경우가 1례 있었다.

2. 대상 환자의 구성(Table 2)

환자들의 평균연령은 6.1±2.5세였으며 남자 69명, 여자 69명이었다. 기존의 병력이 있었던 환자는 대부분이 호흡기계의 병력이었다.

3. 임상적 감염 증상 및 징후의 호전여부 (Table 3)

발열은 두번째 방문까지 1례를 제외하고는 모두 소실되었다. 경부선증은 대부분의 환자에서 개선되는 양상이었으나 5례에서는 마지막 방문 때까지 치료하기 전에 비해 호전되지 않았다.

4. GABHS 배양 환자 수

처음 방문 때 시행한 경부배양검사에서 256명 중 138명의 환자에서 GABHS가 배양되었으며, 마지막 방문 때는 경부배양검사를 실시한 38명의 환자 중 4명의 환자에서 GABHS가 배양되었다.

5. 임상적 반응에 따른 유효성 평가(Table 4)

138명의 환자 중 127명의 환자(92%)가 완치나 개선으로 평가되었다. 나머지 환자들은 대부분 평가불능에 해당하는 경우였다.

Table 1. Patients That Left Study before 10 Day Course of Treatmet

Causes	Patient number
Unwanted reaction	1
Follow up loss	21
E.t.c	1
Total	23

6. 세균학적 반응에 따른 유효성 평가 (Table 5)

총 138명의 환자 중에서 120명의 환자가 박멸 혹은 추정 박멸된 것으로 나타났다. 4명의 환자에서는 세번째 시행한 배양검사 상에서 균주가 검출되어 실패로 평가되었다.

7. GABHS의 Cefprozil에 대한 감수성 (Table 6)

감수성 검사 상에서 Cefprozil은 GABHS에 대해서 100% sensitive한 것으로 나타났다. Erythromycin, clarithromycin, azithromycin 등의 macrolide제제에서는 각각 13%, 15.9%, 9.4%의 내성이 나타났다.

Table 2. Demographics

Sex number	
Male(%)	69(50.0)
Femal(%)	69(50.0)
Age	
Mean(SD)	6.1(2.5)
Range	3.0 14.0
Weight(kg)	
Mean(SD)	24.1(9.2)
Range	11.0 63.0
Diagnosis(%)	
Phayngitis	30(21.7)
Tonsilitis	47(34.1)
Pharyngotonsilitis	61(44.2)
Previous antibiotic use number(Percentage)	
Yes	6(4.3)
No	132(95.7)
Physical examination	
Noraml(%)	13(0.7)
Abnormal(%)	125(90.6)
Abnormal findings on physical xamination	
General appearance	32(23.2)
Head, Eyes, ENT	122(88.4)
Chest	0(0.0)
Abdomen	1(0.7)
Extremities	1(0.7)
Skin	38(33.3)
Others	3(2.2)

Table 3. Improvement of Clinical Symptom

Signs and symptoms before treatment(n=138)		Visit2(n=120)	Visit3(n=75)
Fever; 129(93.5%)	Cured	104/112(92.8%)	65/70(92.9%)
	Improved	8/112(7.1%)	1/70(1.4%)
Cervical lymphadenopathy; 58(42.0%)	Cured	10/47(21.3%)	19/32(59.3%)
	Improved	34/47(72.3%)	12/32(37.5%)
Exudative pharyngitis; 96(70.0%)	Cured	31/82(37.8%)	46/50(92.0%)
	Improved	50/82(61.0%)	3/50(6.0%)

Table 4. Efficacy Determined by Clinical Improvement

Clinical efficacy	Number of patient(n=138)
Cured	110(79.7%)
Improved	17(12.3%)
Failed	0(0.0%)
Undetermined	11(8.0%)

Table 5. Efficacy Determinded by Bacteriologic Response

Bacteriologic efficacy	Number of patient(n=138)
Eradication	34(24.6%)
Presumptive eradication	86(62.3%)
Failure	4(2.9%)
Presumptive failure	2(1.5%)
Undetermined	12(8.7%)

8. **이상반응**(Table 7)

이상반응은 총 8건에서 보고되었으며 발진, 복통, 설사 등이 있었다. 이 중 입원치료를 요하는 중등증이 2건이었으며 나머지는 경증이었다. 시험약물과 명백히 관련된 경우는 1례가 있었다.

고 찰

경구용 cephalosporin**제제는** Cephalexin, Cephradine, Cefadroxil **등의 1세대** cephalosporin**제제와** Cefaclor, Cefprozil **등의 2세대** cephalosporin**들이 사용되어지고 있다. 이 중** Cephalexin**은 대부분의 세균에 대해 항균력이 낮은 편이나** MRSA **균주를 제외한 대부분의 그람 양성 구균에 감수성이 있다.** Cephalexin**과 유사한 항균범위를 갖는** Cephradine**은 경구, 주사용이 모두 개발되어 주사용에서 경구용으로 전환 처방이 용이하나** *H.influenzae***에 대해 항균력이 약하며 다른 균주에 대하여는 중등도의 항균력을 나타낸다.** Cefadroxil**은** Cephradine**과 유사한 항균력을 나타내며, 작용범위도 유사하나 작용시간이 길어서 1일 1회 복용이 가능한 것이 특징이다.** Cefaclor**는** Cephradine**과 유사한 항균 범위를 가지나 훨씬 더 강한 항균력을 시험관내 검사 상에서 나타내지만 반감기가 짧아서 하루에** 3 4**회를 투여해야 한다.**

Cefprozil**은 경구용으로 개발된** 2**세대** cephalosporin**으로 그 항균력과 항균범위는** Cefaclor**와 유사한 것으로 나타났다. 상, 하기도 감염증과 피부 및 연부조직 감염증에 효과가 입증되었으며 우리나라에서는** 1995**년부터 사용되어지고 있다.** Cefprozil**은 위장관에서 매우 빨리 흡수되어** 0.9 1.2**시간이면 최대 혈중 농도에 도달하며 경구용 용량** 250 mg**과** 500 mg**에서의 최대 혈중 농도(**Cmax**)는 각각** 6.2 mg/L**와** 10.0 mg/L**이다. 경구 생체 이용률은** 94%**이며 신장을 통해서** 60%**가 배설이 되고 혈중 단백질과의 결합률은** 42%**이다. 반감기는** 1.2 1.4 **시간으로 반감기가** 0.6 0.9 **시간인** cefaclor**보다 반감기가 길어서 하루 세 번 복용하는** cefaclor**에 비해 하루에 한번 복용까지도 가능하다. 음식물의 섭취에 따른 약물역동학적 변화는 거의 없으며,** GFR**이** 30 mL/min **이하인 환자에서는 용량의** 50% **감량이나 투여 간격의 연장이 필요하나 간질환 환자나 고령의 환자에서는 용량의 조절이 필요 없다.**

Cefprozil**은** Cefaclor, Cefuroxime, Amoxacillin/Clavulanate**와의 비교 임상시험을 거쳐 상기도와 하기도 염증에 치료 효과와 안전성이 입증되었으며**[5 9], **특히** *S.pneumonia***에 높은 항균력을 가지며,** *H.influ-*

Table 6. Sensitivity Test to GABHS

Response/med	EM	AZM	CTM	CLM	TC	VAN	CTRX	CPRZ	CHP	AMXC
Sensitive.	19	38	116	21	64	138	134	138	130	61
Intermed.	101	78	9	98	44	0	4	0	8	77
Resistant.	18	22	13	19	30	0	0	0	0	0
S%	13.8	27.5	84.1	15.2	46.4	100	97.1	100	94.2	44.2
I%	73.2	56.5	6.5	71	31.9	0	2.9	0	5.8	55.8
R%	13.0	15.9	9.4	13.8	21.7	0	0	0	0	0

EM : Erythromycin, AZM : Azithromycin, CTM : Clarithromycin, CLM : Clindamycin, TC : tetracyclin, VAN : Vancomycin, CTRX : Ceftriaxome, CPRZ : Cefprozil, CHP : Chloramphonical, AMXC : Amoxacillin

Table 7. Undesired Events

Undesired events	Number	Relation to medication	Number	Severity	Number
Skin rash	2	May be indirectly related	1	Mild	1
				Moderate	1
Abdominal pain	2	May be indirectly related	2	Mild	2
Diarrhea	4	May be indirectly related	1	Mild	3
		Stong possibility exists	2		
		Clearly related	1	Moderate	1

enzae, K.pneumonia, M.catarrhalis 등에도 항균력을 보인다[10]. 본 연구에서는 *S.pyogens*에 대한 Cefprozil의 감수성 검사를 시행한 결과, Cefprozil이 *S.pyogens*에 대해 100%의 감수성을 보이는 것으로 나타났으며, 외래에서 흔하게 쓰이는 macrolide제제들인 Erythromycin이나 Clarithromycin, Azithromycin에서는 각각 13%, 15.9%, 9.4%의 내성이 나타나서 Cefprozil에 비해 높은 내성을 보였으며 Amoxacillin에 대해서는 내성을 나타내지는 않았으나 55% 정도의 intermediate sensitivity가 나타났다.

본 연구에서 4명의 환아(2.9%)에 있어서는 마지막 방문시 시행한 배양이 양성으로 나타나서 세균학적 박멸에 실패한 것으로 나타났으며 이 것은 이전 논문[11]에서 나타난 세균학적 실패율인 8.7% 보다 낮게 나타났는데 이것은 다음과 같은 경우들로 설명될 수 있다. 첫째, 이전에 행해졌던 실험이 잘못되었을 가능성, 둘째, 추정 박멸인 환자 중에 실제로는 박멸에 실패한 환자들이 포함되어져 있을 가능성, 셋째, 지역에 따른 감수성의 차이가 나타났을 가능성이다.

본 연구에서는 연구 기간 중 Cefprozil에 대한 부작용으로 설사 0.3%, 복통 0.1%, 발진 0.1%가 나타났는데 McCarty 등이 864명의 환자를 대상으로 Cefprozil의 부작용을 분석[7]한 연구에서 설사 3.6%, 오심 2.4%, 구토 2.1%, 질염 1.7%, 현기증 1.2%, 피부 발진 0.9%으로 나타났던 것에 비해 부작용이 적게 나타났다. 이것은 이상반응에 대한 평가를 시행함에 있어서 내원한 환자에게 개방형의 질문을 던져서 평가하였으므로 가벼운 증상들은 간과되어서 그렇게 된 것으로 생각된다.

요 약

최근 소아의 인두염 및 인두편도염에서 EM-resistant group A streptococci가 15 40%까지 보고가 되고 있으며, 같은 계통의 macrolide제제들의 대한 내성도 점차 증가하고 있는 양상이 나타나고 있다. 따라서 세균성 인두편도염이 의심되는 환아의 치료에 있어서 경구용 항생제를 선택할 때는 항생제에 대한 내성과 경제성 및 환아의 순응도를 고려하여 항생제를 선택하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1) Pichichero ME. Controversies in the treatment of streptococcal pharyngitis. Fam Physician 1990;42:1567-76
2) Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J 1991;10:275-81
3) Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for the treatment of streptococcal tonsilopharyngitis is the difference worth it? Pediatr Infect Dis J 1993;12:268-74.
4) Wise R. Cefprozil : comparative microbiology and pharmacokinetics. Symposium : cefprozil, clinical experience with a new oral cephalosporin. The 6th international congress for infectious disease. Prague, Czech republic, 1994.
5) Kafetzis D. Multi-investigator evaluation of efficacy and safety of cefprozil, amoxycillin/clavulanate, cefixime and cefaclor in the treatment of acute otitis media. Symposium : cefprozil, clinical experience with a new oral cephalosporin. The 6th international congress for infectious diseases. Prague, Czech republic, 1994.
6) Wilber RB, Hamilton H, Leroy A. Cefprozil multicenter study group : cefprozil vs cefaclor in the treatment of lower respiratory tract infection. Infections in Medicine, 1992;9:S33-9
7) McCarty JM, Renteria A, Doyle CA. Cefprozil multicenter study group: cefprozil vs cefaclor in the treatment of pharyngitis and tonsilitis. Infections in medicine, suppliment 1992;9:66-7.
8) Ball P. Oral cefprozil versus cefaclor, cefuroxime axetil and amoxycillin/clavulanate in acute bronchitis, acute exacerbations of chronic bronchitis and bacterial pneumonia. Symposium : cefprozil clinical experience with a new oral cephalosporin. The 6th international congress for infectious diseases. Prague, Czech republic, 1994.
9) Aronovitz GH, Doyle CA, Durham SJ. Cefprozil multicenter study group : cefprozil vs amoxycillin/clavuanate in the treatment of acute otitis media. Infections in Medicine 1992;9:S40-7.
10) Kaiser L, Lew D, Hirschel B, et al. Effects of antibiotic treatment in the sunset of common cold patients who have bacteria in nasophayngeal secretions. Lancet 1996;347:1507-10.
11) D. Milatovic, D. Adam, H. Hamilton and E. Materman. Cefprozil versus Penicillin V treatment of Streptococcal tonsillopharyngitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993: 1620-3.