

지역사회 폐렴의 새로운 항생제

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과, 아시아 태평양 감염 연구재단

송 재 훈

New Antimicrobial Agents for Treatment of Community-Acquired Pneumonia

Jae-Hoon Song, M.D, PhD.

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center

Sungkyunkwan University School of Medicine;

Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases, Seoul, Korea

서 론

지역사회 폐렴은 미국에서 연간 400만 명 이상이 발생하여 연간 인구 1,000명 당 15에 꼴로 발생한다. 이 중 60만 명 정도가 입원 치료를 받게 되며 연 45,000명이 사망하는 질환이다. 국내의 발생 빈도는 정확하게 알 수 없으나, 역시 임상에서 가장 중요하게 취급되는 질병 중의 하나이다. 지역사회 폐렴의 적절한 치료법은 질병의 중증도, 환자 측 요소 등과 함께 원인균 및 원인균의 항생제 내성에 따라 달라지게 된다. 특히 원인균 분포의 변화 및 원인균의 항생제 내성 획득에 따른 치료 약제의 변천 등은 새로운 항생제

치료를 권유하게 되는 근거가 되고 있다. 지역사회 폐렴의 경험적 치료는 당연히 각 지역별 원인균 분포 및 항생제 내성 현황 등의 역학 자료에 따라 결정되어야 한다. 또한 세균이 증명된 이후의 특이 치료 역시 최근 변화된 항생제 내성 역학 및 이의 임상적 의미에 입각하여 결정되어야 한다. 지역사회 폐렴의 적절한 치료법을 결정하기 위한 주요 사항들로는 원인균의 분포, 주요 원인균의 항생제 내성 현황, 입원 치료와 외래 치료의 결정 기준, 경험적 치료의 지침, 항생제 내성 균주에 의한 치료 시 고려할 사항, 최근에 새로이 개발된 항생제에 대한 이해 등이 있다. 본 종설에서는 이러한 사항들을 요약하여 설명하고자 한다.

Address for correspondence :

Jae-Hoon Song, MD, PhD.

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine
50 Il-won dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 3410-0320 Fax : 3410-0328 E-mail : jhsong@smc.samsung.co.kr

원인균 분포

지역사회 폐렴의 적절한 치료를 위하여 가장 필수적인 기본 자료가 원인균의 분포이다. 이는 지역적인 차이가 있으며, 질병의 중증도, 환자 측 요소에 따라 다르게 나타난다. 그러나 폐렴의 치료에 있어 가장 실제적인 문제점은 원인균을 규명하지 못하는 경우가 많다는 것이다. 항생제 이전의 시대에는 80% 이상의 원인균이 폐렴구균(*S. pneumoniae*)이었으나, 이는 시대에 따라 많은 변천을 하였다. 특히 원인균이 밝혀지지 않는 경우가 외국의 경우 29-51%에 이르며¹, 국내 보고에서는 69%에서 원인균을 규명하지 못하고 있다². 그러나 동서양을 막론하고 원인균이 규명된 폐렴의 가장 흔한 단일 원인균은 폐렴구균이다. 또한 원인균을 규명하지 못한 폐렴의 대부분도 폐렴구균에 의한 것일 가능성이 높으므로 실제로 폐렴구균에 의한 폐렴은 보고되는 것보다 많이 발생할 것이라고 생각된다. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*는 비정형 폐렴을 일으킨다고 알려져 있지만 임상양상만으로는 전형적인 폐렴을 일으키는 원인균과 구분할 수 없으며, 원인균으로서의 빈도도 지역에 따라 큰 차이를 보이고 있다. 특히 *Legionella*에 의한 폐렴은 서구에 비하여 아시아 지역에서 비교적 드문 것으로 보인다. 최근에 서울과 경기지역의 9개 대학병원에 입원한 지역사회 폐렴환자를 대상으로 시행된 전향적인 연구에서 원인균이 동정된 220균주 중에서 지역사회 폐렴의 가장 흔한 원인균은 폐렴구균으로서 원인균이 규명된 폐렴의 26.8%를 차지하며, 다음으로 *K. pneumoniae*(18.1%), *P. aeruginosa*(11.8%), *S. aureus*(11.4%), *S. viridans*(5.5%) 순이었다(Table 1)². 국내에서 *mycoplasma* 폐렴에 대한 보고는 단일 역가만으로 진단한 경우가 많아 결과를 해석하기가 어려우나, multiplex PCR에 의한 연구에서 전체 250예 중 23예(9.2%)에서 양성을 보였다³. *C. pneumoniae* 폐렴의 국내 발생 빈도도 잘 알려져 있지 않으나 폐렴으로 후송된 군인을 대상으로 한 조사에서 항체 양성률

Table 1. Etiology of community-acquired pneumonia in Korea

Organism	No (%)
Gram positive	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59 (26.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (11.4)
<i>Viridans group streptococci</i>	12 (5.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (0.9)
<i>Group C streptococci</i>	1 (0.5)
Gram negative	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40 (18.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (11.8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (5.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	11 (5.0)
<i>Acinetobacter</i>	7 (3.2)
<i>E. coli</i>	6 (2.7)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (1.4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0.9)
<i>Klebsiella ozenae</i>	2 (0.9)
<i>Pseudomonas putida</i>	2 (0.9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.9)
<i>Others</i>	8 (0.4)
Fungus	
<i>Aspergillus</i>	1 (0.5)
Total (%)	220 (100)

이 15%나 되었고, 다른 연구에서 250예 중 33예(13.2%)에서 PCR 양성을 나타내는 것으로 보아 국내에서도 *C. pneumoniae* 폐렴의 빈도가 적지않을 것으로 생각된다³. *Legionella* 폐렴에 대한 정확한 국내 자료는 아직 없으나 객담배양검사, PCR 및 IFA에 의한 연구에서 전체 폐렴의 2.3%가 *legionella*에 의한 폐렴으로 보고된 바 있다⁴. 그러나 비정형 폐렴의 발생 빈도에 대해서는 향후 추가 연구가 필요한 상황이다.

원인균 내성 양상

일정한 지역에서 폐렴 원인균에 대한 항생제 내성 양

Table 2. Current epidemiology of penicillin resistance among clinical and carriage isolates of *Streptococcus pneumoniae* by countries

Country	Year	Penicillin nonsusceptibility among clinical isolates(%)		Year	Penicillin nonsusceptibility among carriage isolates(%)	
		Intermediate	Resistant		Intermediate	Resistant
Korea	1997	24	55	1999	54.5	31
	1999	38	42			
Japan	1997	38	27			
Vietnam	1997	28	33	1999	58.2	12
Thailand	1997	36	22	1999	42	4
Hong Kong	1995	9	19			
	1999	15	54			
Singapore	1997	5	18	1999	27	19.5
Taiwan	1997	9	29	1999	43.5	48
	1999	28	33			
Indonesia	1997	3	18			
China	1997	10	-	1999	13.4	0
	1998	11	2			
India	1997	4	-	1999	12.8	0
Sri Lanka	1997	41	-	1999	70.6	6
Malaysia	1997	6	3	1999	8.4	5
Spain	1990-6	49	(total non-susceptible)			
Hungary	1989	26	32			
	1999	40-43	(total non-susceptible)			
France	1990	12	(total non-susceptible)			
	1995	16-40	(total non-susceptible)			
U. K	1995	3-20	(total non-susceptible)			
Germany	1995	1-7	(total non-susceptible)			
Iceland	1995	35	(total non-susceptible)			
USA	1994-5	14	9.5(nationwide)			
	1997	18	32.5 (nationwide)			
	1997	24	13(Houston)			
	1997-8	17	48(Oklahoma)			
Canada	1994-5	8.4	3.3			
Brazil	1993-6	14.5	0.6			
South Africa	1998	33.3	10.5			

상은 페렴 치료에 가장 적절한 항생제를 선택하는 지침이 될 수 있을 것이다. 지역사회 폐렴의 주요 원인균에 대한 내성 현황을 살펴보면 다음과 같다.

1. 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*) :

가장 흔한 원인균으로 페니실린 내성 폐렴구균이

1967년에 기관지 확장증 환자의 객담에서 처음 발견된 이후, 지난 30여년 간 급속히 확산되어 1990년대에 들어와서는 범세계적인 문제로 대두되었다 (Table 2). 우리나라는 보고에 따라 빈도 차이는 있지만 페니실린 내성율이 세계 최고를 보이고 있다. 국내에서 시행된 역학 연구들에서 페니실린에 감수성이 저하된 균주가 전체 대상 균주의 70-80%를 기록하고 있으며, 세균의 성장억제 최소 농도 (minimal inhibitory concentration, MIC) 2 µg/mL 이상의 고도 내성 균주의 비율도 50%를 넘어 단연 세계 최고의 수치를 보이고 있다. 폐렴구균의 내성 양상은 β-lactam 제제에 국한되지 않고 macrolide, tetracycline 및 trimetho-prim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 등에 대한 내성도 점차 증가하는 추세에 있다. 특히 페니실린에 대해 내성을 보이는 균주는 이들 약제에 대한 내성을 동시에 보이는 경우가 많아 치료 약제 선택의 폭을 좁게 하고 있다. 국내에서 폐렴구균의 erythromycin 내성률은 80.8%, tetracycline 내성률은 77.3%이며 TMP-SMX에 대한 내성률은 67%에 달한다⁵.

페니실린과 macrolide 제제에 대한 고전적인 내성 이외에 최근에 문제가 되고 있는 내성은 fluoroquinolone 제제에 대한 내성과 vancomycin 관용 (tolerance) 의 출현이다. 최근 10여년 간 전세계적으로 각 종 감염증의 치료에 fluoroquinolone의 사용이 증가한 결과, 일부 지역에서는 이들 약제에 대한 폐렴구균의 감수성이 점차 저하되는 양상을 보이고 있다. 현재 홍콩이나 캐나다 등지에서 ciprofloxacin, levofloxacin 등에 대한 내성율이 증가되는 현상이 보고된 바 있으며, 향후 더욱 증가할 것으로 예상된다. Vancomycin 의 경우 아직 전 세계적으로 내성을 보이는 균주는 발견된 적이 없다 그러나 내성의 전 단계로 볼 수 있는 관용성 (tolerant) 균주는 이미 확인이 되었으며, 미국에서 수막염을 일으킨 폐렴구균 138주 중에서 12주 (8.7%)가 vancomycin에 관용을 보이고 있음이 보고되어⁶ 향후의 추이가 우려되고 있다.

2. *H. influenzae*와 *M. catarrhalis* :

β-lactamase 생성 균주의 비율이 점점 증가하고 있는 추세로 미국과 캐나다에서의 연구에서 β-lactamase 생성 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*의 비율은 전체의 33.5%와 92.2%에 달하지만 기존의 페렴 치료 약제에 대해서 아직까지 감수성을 보이고 있다. 국내에서도 β-lactamase 생성 *H. influenzae*의 비율이 증가하고 있는 추세로서, 1996년 분리 균주의 52%, 2000년 분리 균주의 71.4%가 ampicillin내성을 보였다. 하지만 대부분의 균주가 ampicillin이나 amoxicillin을 제외한 다른 종류의 항생제에 대해서는 감수성을 보이므로 아직까지 치료에는 큰 문제가 없다.

3. 그람음성균 (*Gram-negative bacilli*) :

그람음성간균의 항생제 내성도 증가하는 추세인데 이 중에서도 extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 생성 균주에 의한 내성은 전세계적으로 문제가 되고 있다. 1980년대에 국내에서 분리된 *K. pneumoniae*의 대부분은 cefotaxime에 감수성을 보였으나 1998년에 분리된 균주 중에서 23%가 cefotaxime에 내성을 보여 국내에서도 ESBL 생성 균주가 확산되고 있음을 알 수 있다.

입원 치료와 외래 치료의 결정

지역사회 폐렴 환자의 치료에 있어 결정해야 할 중요한 사항 중의 하나가 입원 치료와 외래 치료의 구분이다. 이는 기본적으로 지역사회 폐렴의 임상적 중증도에 따라 결정되며, 이를 객관적으로 판정하기 위하여 시도된 연구 중 최근에 보고된 Pneumonia PORT (Patient Outcome Research Team) cohort study는 예후 인자를 정확하게 구별할 수 있는 예측 기준 (prediction rule)을 제시하였다⁷. 이 방법은 환자의 중증도를 여러 가지 판단 항목에 따라 5군으로 나누

고, 이 중 class I-III에 속하는 환자는 외래 치료를 하지만 class III의 경우에는 단기간의 입원이 필요할 수도 있으며, class IV-V의 환자는 입원을 권유한다.

경험적 치료의 지침

폐렴 환자가 내원하여 원인균을 모르는 상황에서는 경험적 항생제를 사용해야 하는데 이 경우에는 환자의 연령, 동반질환의 유무, 폐렴의 중증도, 그 지역에서의 항생제 내성 현황 등을 고려하여 항생제를 선택해야 한다. 지금까지 지역사회 폐렴에 대한 항생제 사용의 많은 지침들이 제안되었는데, 그 중에서 대표적인 것으로 미국 흉부학회(ATS)⁸, 미국 감염학회(IDSA)⁹, 미국 CDC의 Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group(DRSPTWG)의 지침서¹⁰ 등이 있다. 아직 국내에서는 지역사회 폐렴의 원인균에 대한 조사 연구 자료가 부족하여 이러한 지침이 준비되지 못하고 있다. 따라서 국내 환자들에게 미국의 지침대로 초기 항생제에 macrolide 제제를 포함할 것 인지는 불분명하다.

1. 미국흉부학회(ATS) 지침(*Am Rev Respir Dis* 148;1418-1426, 1993)

1) 60세 이하이며 동반질환이 없는 외래 치료 환자
: 주요 원인균 - *pneumococci*, *M. pneumoniae*, *respiratory virus*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*

: 치료 지침 - Macrolide or tetracycline(doxycycline)

* Macrolide 제제 중에는 우선적으로 erythromycin을 선택하며, 부작용이 있거나 흡연자에서 *H. influenzae*를 치료하기 위해서는 azithromycin 이나 clarithromycin을 사용한다.

** Tetracycline(doxycycline)은 *pneumococci*에 효과적이지 못하므로 macrolide에 알려지가 있거나

부작용이 있는 경우에 사용한다.

2) 동반질환이 있거나 60세 이상인 외래 치료 환자

: 주요 원인균 - *pneumococci*, *respiratory virus*, *H. influenzae*, *aerobic gramnegative bacilli*, *S. aureus*

: 치료 지침 - 2세대 cephalosporin 혹은 TMP/SMX 혹은 β -lactam/ β -lactamase inhibitor \pm erythromycin

3) 지역사회 폐렴으로 입원한 환자

: 주요 원인균 - *pneumococci*, *respiratory virus*, *H. influenzae*, *aerobic gram-negative bacilli*, *S. aureus*, *polymicrobial(including anaerobes)*, *Legionella*, *C. pneumoniae*

: 치료 지침 - 2세대 혹은 3세대 cephalosporin 혹은 β -lactam/ β -lactamase inhibitor macrolide

4) 심한 지역사회 폐렴으로 입원한 환자

: 주요 원인균 - *pneumococci*, *Legionella*, *aerobic gram-negative bacilli*, *M. pneumoniae*, *respiratory virus*, *H. influenzae*, *M. tuberculosis*

: 치료 지침 - Macrolide + 3 세대 cephalosporin with antipseudomonal activity 혹은 imipenem, ciprofloxacin

* 심한 지역사회 폐렴은 다음 중 1가지 이상이 있는 경우로 정의한다.

1) 호흡수 >30/m,

2) PaO₂/FiO₂ <250mmHg,

3) mechanical ventilation

4) 흉부방사선 상 여러 폐엽의 침범,

5) shock(sBP <90mmHg or dBP <60 mmHg)

6) vasopressor >4h,

7) Urine output <20 ml/h or total U.O <80ml/4h

2. 미국감염학회(IDSA) 지침(*Clin Infect Dis* 31; 347-382, 2000)

A. 외래 치료 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

- ① macrolides ; azithromycin, clarithromycin, erythromycin

* H. influenzae가 의심되는 경우 azithromycin 이 나 clarithromycin

- ② fluoroquinolones ; levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin
- ③ doxycycline

2) 2차적으로 권유할 수 있는 치료

- ① amoxicillin/clavulanate
- ② 2nd generation cephalosporins(cefuroxime, cefpodoxime, cefprozil)

B. 입원 치료 환자

1. 일반 병동 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

- ① β -lactam(cefotaxime or ceftriaxone)+macrolides(azithromycin, clarithromycin, erythromycin)
- ② fluoroquinolones ; levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin

2. 중환자실 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

- ① erythromycin, azithromycin or fluoroquinolone + cefotaxime, ceftriaxone or β -lactam/ β -lactamase inhibitor(ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam)

** 변경 고려 사항

- 1) 기관지확장증 등 폐의 구조적 질환이 있는 경우 : anti-pseudomonal penicillin, carbapenem, or

cefepime+macrolides or fluoroquinolones+aminoglycosides

- 2) penicillin allergy : fluoroquinolone clindamycin
- 3) 흡인성 폐렴이 의심되는 경우 : fluoroquinolone + clindamycin or β -lactam/ β -lactamase inhibitor

3. Drug-resistant S. pneumoniae Therapeutic Working Group (DRSPTWG, CDC) 지침 (*Arch Intern Med* 160;1399-1408, 2000)

A. 외래 치료 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

- ① macrolides ; azithromycin, clarithromycin, erythromycin
- ② doxycycline
- ③ oral beta-lactams(cefuroxime axetil, amoxicillin, amox/clavulanate)

2) 2차적으로 권유할 수 있는 치료

fluoroquinolones ; levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin

-일차 약제가 실패한 환자, 다른 약제에 과민성이 있는 환자. 페니실린 고도 내성 균주(penicillin MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$)에 의한 폐렴의 경우에만 국한하여 사용

B. 입원 치료 환자

1. 일반 병동 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

β -lactam(cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin / sulbactam) + macrolides(azithromycin, clarithromycin, erythromycin)

* fluoroquinolones(levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin)은 상기한 특수한 경우에만 사용

2. 중환자실 환자

1) 일차적으로 권유되는 치료 :

erythromycin, azithromycin or fluoroquinolone
+ cefotaxime, ceftriaxone

이상과 같이 지역사회 폐렴의 경험적 항생제는 각 임상 지침서마다 약간의 차이를 보이고 있다. 특히 2000년도에 새로이 제시된 미국 감염학회와 DRSPTWG에서 제안하는 경험적 항생제의 가장 큰 차이점은 fluoroquinolone의 사용 유무이다. 새로이 개발된 소위 “호흡기 퀴놀론” 제제들인 moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin (investigational) 등은 폐니실린 내성 폐렴구균 및 비정형 폐렴의 원인균에 대해서 항균력이 우수한 광범위 항생제로서 지역사회 폐렴의 치료에 단독 투여만으로도 비교적 안전하다. 또한 높은 생체 이용률과 비교적 긴 반감기를 가지고 있으므로 일일 일회 경구 투여가 가능하며, 투여 후 혈중 및 조직 농도가 높게 유지되는 장점이 있다. 그러나 이들 약제의 광범위한 사용은 폐렴구균과 그람음성간균의 퀴놀론 내성을 유도할 가능성이 우려된다. 따라서 DRSPTWG에서는 1차 약제로 폐렴의 치료가 실패한 경우나 다른 약제에 과민반응이 있는 경우나 폐니실린에 대한 고도 내성 ($MIC \geq 4 \mu\text{g/mL}$)을 보이는 폐렴구균을 치료하는 경우에 한하여 fluoroquinolone의 사용을 권유하고 있다. 아울러 폐렴구균에 대한 항균력이 약하거나 내성이 광범위하게 발현한 penicillin V, 1세대 cephalosporin, cefaclor, cefixime, ceftibutin, loracarbef, ciprofloxacin, TMP-SMX, rifampin 등은 지역사회 폐렴의 치료에 사용하지 말아야 한다.

항생제 내성 균주의 치료 시 고려 사항

현재까지의 지역사회 폐렴에 대한 항생제의 변천은 폐니실린 내성 폐렴구균에 대한 치료의 변천이라고 볼 수 있다. 하지만 실제로 폐렴구균의 폐니실린 내성이

폐렴의 치료와 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다. 현재 미국의 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)에 따른 폐니실린 감수성 ($MIC \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), 중등도 내성 ($MIC 0.1 \sim 1.0 \mu\text{g/mL}$), 고도 내성 ($MIC \geq 2.0 \mu\text{g/mL}$)은 수막염의 치료 결과를 기준으로 정해졌기 때문에, 이 기준을 폐렴에 적용하여 치료 효과를 정확하게 예측하기가 어렵다. 이는 근본적으로 항생제의 폐 조직 농도가 높게 유지되어 시험관내 감수성 검사의 기준과 상치되기 때문이다. 실제로 폐니실린 중등도 내성 균주에 의한 폐렴의 치료에 폐니실린을 사용하여도 폐니실린 감수성 균주에 의한 폐렴에 비하여 치료 예후가 나쁘지 않다는 것이 보고된 바 있다. 그러나 폐니실린 $MIC 2 \mu\text{g/mL}$ 이상인 내성 균주의 감염 시도 폐니실린 치료가 동일하게 효과적이지에 대한 전향적 연구결과가 없는 상황이다. 최근의 연구에 의하면 폐니실린에 대해 고도 내성 ($MIC \geq 4.0 \mu\text{g/mL}$)을 보이는 균주와 cefotaxime에 고도 내성 ($MIC \geq 2.0 \mu\text{g/mL}$)을 보이는 균주에 의한 폐렴에서 입원 4일째의 치사률이 6-7배 증가함이 확인되었다. 이렇게 시험관내 감수성과 실제 치료 반응과의 불일치를 교정하기 위하여 내성 기준을 폐니실린 감수성 ($MIC \leq 1.0 \mu\text{g/mL}$), 중등도 내성 ($2.0 \mu\text{g/mL}$), 고도 내성 ($\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$)으로 개정해야 한다는 주장이 나오고 있다.

외래치료가 가능할 정도의 지역사회 폐렴(PORT Class I-III) 시 경구용 penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate의 유효성 여부도 전향적으로 연구된 바 없으나, 내성이 만연한 지역에서는 용량을 증가하여 사용하는 것이 권유된다. 폐니실린 내성율이 높은 지역에서는 다른 β -lactam 제제에 대한 내성을 역시 높으며, 국내에서도 cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime의 내성율이 50-70%를 차지하고 있다. 그러나 이 역시 이 약제들의 치료 실패를 의미하는 것이 아니며, 향후 전향적인 임상 연구를 필요로 한다. 특히 외래 치료 시 경구용 제제로 선호되는 cefuroxime은 MIC가 비교적 높으나 경험적으로 보아 큰 문제가 없다. 마찬가지로 경구용 제제인 cefpo-

doxime, cefprozi 등도 문제가 없을 것으로 생각되나, 역시 전향적 연구 결과가 필요한 상태이다. 그러나 cefixime의 경우 시험관 내성을, bioavailability의 문제를 고려하면 적합하지 않은 약제로 생각된다. 페니실린 및 다제내성 폐렴구균 균주의 치료에 erythromycin을 포함한 macrolide 제제나 tetracycline은 역시 시험관내 내성율이 매우 높아 추천되지 않으며, 내성 균주 폐렴에 이러한 약제들의 효과에 대해서는 향후 추가 자료가 필요한 상황이다.

새로운 항생제

1. β -lactam 제제

지역사회 폐렴에 대한 새로운 계열의 항생제 개발과 동시에 β -lactam 제제에 대한 연구도 활발히 진행하여 cephem 및 carbapenem 계열의 새로운 약제가 생겨나게 되었다. 이들 약제 중에서 지역사회 폐렴 치료에 사용될 수 있는 경구용 항생제를 살펴보면 다음과 같다.

1) Cefditoren :

이 약제는 methoxyiminocephem 계의 항생제로서 3세대 cephalosporin으로 분류되며 β -lactamase에 대하여 매우 안정하다. 이 약제의 폐렴구균에 대한 효과는 우수하며 페니실린, macrolide 내성 균주는 물론 fluoroquinolone에 대한 내성 균주에 대해서도 좋은 효과를 보인다¹¹. 또한 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에 대한 효과도 β -lactamase의 생성 유무와 관계없이 효과적이다. 따라서 cefditoren은 페니실린 내성 폐렴구균, β -lactamase 생성 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에 의한 폐렴 치료에 사용될 수 있는 경구용 항생제이다.

2) Faropenem :

이 약제는 유일한 경구용 penem 제제로서 그람 양성균, 그람음성균, 혐기성균에 대하여 효과가 있는 광범

위 항생제이다. 지역사회 폐렴의 주요 원인균인 폐렴구균, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*에 우수한 항균력을 보인다. 특히 페니실린 내성 폐렴구균에 대해서도 imipenem과 비슷한 정도의 항균 효과를 지니고 있으며, β -lactamase 생성 유무와 관계없이 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에 대해서도 우수한 항균력을 보인다¹². 따라서 이들 내성 균주에 의한 폐렴 치료에 사용될 수 있을 것으로 보이나 향후 연구가 더 필요하다.

2. Fluoroquinolone

1980년대에 개발된 fluoroquinolone은 주로 그람 음성균에는 뛰어난 항균력을 가지지만 그람 양성균에 대한 효과는 떨어져 호흡기 영역의 감염 치료에는 사용되지 못했다. 하지만 최근에 개발된 “호흡기 퀴놀론”은 그람양성균에 대한 항균력이 강하고 폐와 같은 조직으로의 침투율이 우수하며, 특히 β -lactam 또는 macrolide내성 폐렴구균에 대하여서도 비교적 뛰어난 항균력을 가지고 있다(Table 3). 또한 *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*와 같은 비정형 폐렴 원인균에 대해서도 좋은 효과를 가지고 있어서 호흡기 영역의 감염 치료에 많이 사용하게 될 것으로 보인다(Table 4).

1) Levofloxacin :

이 약제는 ofloxacin의 L-isomer이지만 ofloxacin보다 항균력이 강하여, 그람양성 및 음성균과 비정형 폐렴균에 대하여 항균 작용을 나타내는 광범위 항생제이다¹³. Levofloxacin은 폐렴구균에 대한 항균력이 ofloxacin이나 ciprofloxacin보다 우수하나, moxifloxacin, gatifloxacin 등에 비하면 떨어진다. 비정형 폐렴 원인균인 *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*에도 비교적 효과적이다. 지역사회 폐렴 환자에게 levofloxacin(500mg/day)을 투여하였을 때 치료 성공률은 95.2%이며 세균 박멸율은 87-100%

Table 3. In vitro activity of newer fluoroquinolones against major respiratory pathogens

	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	MIC50*	MIC90*	MIC50	MIC90	MIC50	MIC90
Ciprofloxacin	1	2	0.12	0.25	≤0.015	≤0.015
Clinafloxacin	0.06	0.06	≤0.015	≤0.015	≤0.002	0.004
Gemifloxacin	0.008	0.06	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004
Levofloxacin	1	1	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Moxifloxacin	0.12	0.12	0.015	0.03	0.015	0.03
Sitafloxacin	0.03	0.06	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004

* µg/mL

Table 4. In vitro activity of various antibiotics against atypical respiratory pathogens

	MIC or MIC90 values (µg/mL)		
	<i>C. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
Moxifloxacin	0.06-1	0.06-0.12	0.06
Sparfloxacin	NA	0.12	NA
Levofloxacin	1	0.5	0.03
Clarithromycin	0.06	≤0.006-0.06	≤0.004
Erythromycin	0.12	NA	NA
Doxycycline	0.25	0.12	NA
Rifampin	NA	NA	0.008

로서 AMX/CLV(1500/375mg/day)와 비슷하다. 현재 국내에서도 사용 가능하며 보통 500mg을 일일 일회 정맥 주사 또는 경구 투여한다.

2) Gatifloxacin :

이 약제는 7번 위치에 3-methypiperazinyl기가 붙은 8-methoxy fluoroquinolone으로서 제3세대 quinolone으로 분류된다¹⁴. 그러므로 제3세대 quinolone의 특징인 폐렴구균과 같은 그람 양성균에 대한 항균력이 향상되었으며, *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 그람 음성균에 대한 항균력은 ciprofloxacin보다 못하다¹⁵. Gatifloxacin의 폐렴구균에 대한 항균력은 trovafloxacin, sparfloxacin과 유사하며, *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에도 우수한 효과를 보이고 비정형 폐렴균에 대해서도 감수성을 보인다.

Gatifloxacin(400mg/day)를 지역사회 폐렴 환자에게 투여하였을 때 치료 성공율은 95%였고 세균 박멸율은 98%에 달하였다. 정맥 주사나 경구 투여가 가능하며 통상 일일 일회 400mg을 투여하는데 곧 국내에 도입될 예정이다.

3) Moxifloxacin :

이 약제는 7번 위치에 3-amino, 4-methyl기가 붙은 8-methoxy fluoroquinolone으로서 제3세대 quinolone의 특징을 가지고 있다. 이 약제는 폐렴구균에 대하여 gatifloxacin보다 시험관내 효과가 우수하고 다른 β-lactam 제제나 macrolide보다도 항균 효과가 우수하여 페니실린 내성 또는 macrolide내성 균주에 대하여도 효과를 보인다¹⁶. *P. aeruginosa*를 제외한 그람 음성균에 대해서도 비교적 우수한 효과를

보이며 β -lactamase 생성과 관계없이 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에 대해서도 매우 효과적이다. 또한 비정형 폐렴균에 대해서도 비교적 좋은 효과를 보이며, *Mycobacterium tuberculosis*에 대해서도 뛰어난 효과를 가지고 있다. Moxifloxacin (400mg/day)을 지역사회 폐렴 환자에게 투여하였을 때 치료 성공률과 세균 박멸률이 각각 97%, 91%에 달한다. Levofloxacin처럼 조직 투과력이 강하고 경구 투여 시에 생체 이용률이 높으며 비교적 긴 반감기를 가지므로 일일 일회 400mg을 경구 투여한다. 이 약제는 2001년 부터 국내에 도입될 예정이다.

4) Gemifloxacin (investigational agent) :

7번 위치에 pyrrolidine 기를 가진 fluoronaphthyridone으로서, 국내에서 개발된 후 임상시험을 마치고 현재 미국 FDA의 승인을 기다리고 있다. 이 약제는 제3 (IIIb) 세대로 분류되며 폐렴균에 대한 항균력은 이미 개발된 다른 fluoroquinolone보다 우수하여 페니실린 내성 또는 macrolide 내성 균주에 대해서도 좋은 항균력을 유지하며 ciprofloxacin 내성 균주에 대해서도 효과가 있다¹⁷. Gemifloxacin은 그람 양성균에 대해 항균력이 높은 동시에 그람 음성균에 대해서도 ciprofloxacin과 비슷한 항균력을 가지고 있는 것이 특징이다. β -lactamase 생성과 관계없이 *H. influenzae*나 *M. catarrhalis*에 대한 효과도 다른 fluoroquinolone보다 우수하며, 비정형 폐렴균에 대한 항균력도 우수하다. 일반적으로 320mg을 일일 일회 경구 투여한다.

3. Oxazolidinone

이 계열의 대표적인 약물인 linezolid는 세균의 단백질 합성과정에서 독특한 방식으로 전사단계를 방해하여 정균 효과를 나타내므로 다른 단백질 억제제와의 교차 내성이 없다¹⁸. 주로 그람 양성균과 혐기성균에 대하여 우수한 효과를 보이나 그람 음성균에 대해서는 효과가 별로 없다. 특히 methicillin내성 황색포도상구균,

vancomycin내성 장구균에도 좋은 효과를 나타내고 vancomycin내성 황색 포도상구균 (VRSA)에도 효과가 있어 앞으로 이들 균주에 의한 감염에 많이 사용될 것으로 보인다. 또한 폐렴균에 대해서도 우수한 효과를 보이며, 지역사회 폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서 94% 이상의 치료 성공률을 보였다. 또한 높은 생체이용률을 가지고 있어서 정맥 주사와 경구 투여 모두 가능하며 통상 600mg을 일일 2회 투여한다.

4. Ketolide

Ketolide는 Erythromycin A의 3번 위치에 있는 9-cladinose 기를 3-keto 기로 대체시킨 것으로서 telithromycin이 대표적인 약제이며 현재 임상시험 (phase III) 중에 있다. Telithromycin은 약제내성 유무에 관계없이 지역사회 폐렴의 주요 원인균에 대해서 강력한 효과를 보인다¹⁹. 특히 폐렴균에 대하여 항균 효과가 우수하며, 비정형 폐렴균인 *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*에 대해서도 좋은 효과를 나타낸다. 지역사회 폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서 치료 성공률과 세균 박멸율이 90% 이상이었다. 따라서 기존의 항생제에 내성인 균에 대해서 유용한 경구용 폐렴 치료제로 사용될 것이라고 전망된다. 통상 일일 일회 800mg을 경구 투여하며, 아직 국내에는 없다.

참 고 문 헌

1. Barlett J, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1995;333:1618-24
2. 우준희, 강제명, 김양수, 신완식, 유진홍, 최정현, 김양리 등. 성인 원외폐렴의 원인 미생물에 대한 전향적 다기관 연구. 감염. 2001; 33:1-7
3. 주철현, 윤하정, 남정현, 문미선, 조영걸, 우준희, 신완식 등. 성인 지역사회 폐렴의 원인 미생물에 대한 전향적 다기관 연구: 마이코플라스마와 클라미디아의 역할. 감염. 2001;33:15-23.

4. 김민자, 정희진, 손장욱, 심희선, 박대원, 박승철 등. 성인 지역사회 폐렴의 원인 미생물에 대한 전향적 다기관 연구 : *Legionella*, *Leptospira*, *Hantaan virus* and *Orientia tsutsugamushi*. 감염. 2001;33:24-31
5. Song JH, Lee NY, Ichiyama S and the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogen (ANSORP) Study Group. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in asian countries. : Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogen(ANSORP) study. Clin Infect Dis 1999;28:1206-11
6. Rodriguez CA, Whitney CG, Tuomanen EI. Prevalence of vancomycin tolerance in *pneumococci* causing meningitis. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 2000, p105
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Eng J Med 1997;336:243-50
8. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia : diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993;148:1418-26
9. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guideline for the management of community-acquired pneumonia in adult. Clin Infect Dis 2000;31:347-82
10. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. Arch Intern Med 2000;160:1399-408
11. Beyer J, Shortridge V, Flamm R, Werneke J. In vitro activity of cefditroren against clinical isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 2000, p162
12. Woodcock JM, Andrew JM, Brenwald NP, Ashby JP, Wise R. The in vitro activity of faropenem, a novel oral penem. J Antimicrob Chemother 1997;39:35-43
13. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Drugs 1998;56(3):487-515
14. Perry CM, Balfour JAB, Lamb HM. Gatifloxacin. Drugs 1999;58(4):683-96
15. Ball P. Quinolone generations : natural history or natural selection? J Antimicrob Chemother 2000; 46:17-24
16. Balfour JAB, Lamb HM. Moxifloxacin. Drugs 2000;59(1):116-39
17. Lowe MN, Lamb HM. Gemifloxacin. Drugs 2000;59(5):1137-47
18. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000; 59(4):816-27
19. Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowksy JA. In vitro activity of the novel ketilide HMR 3647 and comparative oral antibiotics against canadian respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;35:37-44