

## 급성 중이염의 원인 병원균과 Cefprozil 치료의 임상적 평가

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 이비인후과학교실\*, 중앙대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>†</sup>,  
인하대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>‡</sup>, 임상병리학교실<sup>§</sup>, 소아과학교실<sup>||</sup>

강진한 · 김종현 · 박용수\* · 최영철\* · 노해일\* · 양훈식<sup>†</sup> · 김규성<sup>‡</sup> · 문연숙<sup>§</sup> · 홍영진<sup>||</sup>

### Causative Pathogens and Therapeutic Assessment of Cefprozil in Acute Otitis Media

Jin-Han Kang, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Yong-Soo Park, M.D.\*, Young-Chul Choi, M.D.\*  
Heil Noh, M.D.\*, Hoon Shik Yang, M.D.<sup>†</sup>, Kyu Sung Kim, M.D.<sup>‡</sup>  
Yeon Sook Moon, M.D.<sup>§</sup> and Young Jin Hong, M.D.<sup>||</sup>

Department of Pediatrics, Otolaryngology\*, College of Medicine, The Catholic University of Korea,  
Department of Otolaryngology<sup>†</sup>, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,  
Department of Otolaryngology<sup>‡</sup>, Clinical Pathology<sup>§</sup>, Pediatrics<sup>||</sup>,  
College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

**Purpose :** AOM is the most common bacterial URI in children. The bacteriology and antibiotic Tx of AOM in children has been studied in many countries. But, there is few study of causative pathogens and antibiotic Tx of AOM in our country. In this aspect, we performed prospective clinical study to confirm the causative pathogens and assess the clinical responses of cefprozil in AOM patients.

**Methods :** Thirty three AOM patients enrolled in this study. Tympanocentesis for isolation of causative pathogens were performed before Tx of cefprozil. The study patients received cefprozil with dose of 15 mg/kg/bid.po/day for 10-12 days, and initially assessed the clinical response at 4-5 days after receiving cefprozil and finally at the end visit. In vitro susceptibility tests of cefprozil to isolated pathogens were done by disc diffusion method, and in vitro susceptibility tests of cefaclor and cefixime to isolated pathogens were simultaneously performed.

**Results :** Bacterial pathogens [*S. pneumoniae*(10), *H. influenzae*(5), *S. aureus*(2), *M. catarrhalis*(1) and Group A *streptococcus*(1)] were isolated from 19 patients. Clinically, all patients had history of abrupt high fever except one. Tympanic perforation was dominant in pathogens isolated cases, and otalgia was significantly developed in non-pathogens isolated cases. The ages of pathogens isolated cases were usually below 2 years. Eighty four point nine percent of the patients including two cases with isolation of intermediate resistant *S. pneumoniae* were clinically improved. Antimicrobial in vitro activity to *S. pneumoniae* of cefprozil were superior than that of cefaclor and cefixime.

**Conclusion :** We confirm that bacteria has the causative role in about 60% cases, and *S. pneumoniae* is the most common pathogen. Clinically, there were some differences in symptoms, signs and ages between pathogens isolated and non-pathogens isolated cases. The clinical responses of cefprozil in our patients revealed similar outcomes to other countries. And we reconfirm that cefprozil may be clinically effective in cases of AOM due to intermediate resistant *S. pneumoniae*. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:459-466**)

**Key Words :** Acute otitis media(AOM), Causative pathogens, Cefprozil

## 서 론

본 연구는 한국 BMS사의 임상연구비 지원으로 이루어진 것임.

접수 : 2003년 1월 24일, 승인 : 2003년 3월 6일

책임저자 : 강진한, 가톨릭의대 성모자애병원 소아과

Tel : 032)510-5672 Fax : 032)503-9724

E-mail : kjhan@olmh.cuk.ac.kr

급성 중이염은 3세 이하의 어린 소아에서 급성 상기도염을 앓은 후 약 25-40% 정도에서 발생될 정도로 소아에서 흔한 상기

도 호흡기 감염 질환이다. 특히 급성 중이염의 발생 원인은 호흡기 병원균에 의한 것이고 특히 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*와 같은 세균에 의해 대부분 발생되어 소아에서 가장 중요하고 흔한 세균성 상기도 감염 질환이기도 하다<sup>1)</sup>.

급성 중이염은 최근 20년간 점차 증가하는 양상을 보이고 있으며 특히 5세 이하 소아에서 더욱 발생률이 증가하고 있다. 이런 급성 중이염 발생의 역학적 변화는 환경 및 사회 구조의 변화와 함께, 이 질환의 표준화된 진단의 기준과 치료 원칙이 이루어지지 않아 과다한 진단과 불필요한 치료 항생제 사용에 의해 급성 중이염 발생에 관여하는 원인균들의 내성 발현이 점차 증가한 결과에 의한 것으로 추정하고 있다. 즉, 급성 중이염의 제일 주된 병원균인 *S. pneumoniae*의 다제 내성의 증가와, beta-lactamase 생성 *H. influenzae* 및 *M. catarrhalis*의 증가가 점차 여러 국가에서 급성 중이염 발생 증가의 원인으로 대두되고 있다. 이런 문제를 해결하기 위하여는 급성 중이염의 유행률을 높이는 사회적 또는 환경적 원인 인자의 개선 방안이 필요하고, 급성 중이염의 정확한 임상적 진단 기준과 치료 기준에 대한 표준화와 치료 후 추적 평가 방법과 예방적 방안이 모색되어야 한다<sup>2,3)</sup>. 특히, 급성 중이염의 표준화된 임상적 진단 기준과 치료 원칙에 관한 합의가 제일 시급하다. 그리고 이러한 측면에서 합의된 급성 중이염의 임상 진단을 통한 급성 중이염의 원인과 치료에 관한 임상 연구가 지속되어야 한다.

국내에서는 많은 급성 중이염의 임상 연구가 진행되었음에도 불구하고 급성 중이염의 원인 규명에 관한 전향적 연구는 거의 없는 실정이고, 합의된 진단 기준에 의한 임상 연구 또한 매우 미흡하다. 이에 저자들은 2000년 미국 Center for Diseases Control and Prevention (CDC)에서 합의된 급성 중이염의 임상적 진단 기준<sup>4)</sup>에 부합되는 급성 중이염 환아를 대상으로 원인 병원균의 규명과, 급성 중이염을 포함한 호흡기 감염 질환에 사용되고 있는 2세대 세팔로스포린제인 cefprozil을 투여하여 이 항생제의 임상적 반응을 평가하고자 본 연구를 실시하게 되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2001년 6월부터 2002년 6월까지 가톨릭대학교 성모자애병원과 성빈센트병원, 인하대학교 부속병원, 중앙대학교 성심병원의 응급실 및 소아과 또는 이비인후과 외래를 방문한 생후 6개월 이상 15세 이하의 환아 중 내원 48시간 내에 발열 또는 심한 보챔과 함께 이통(otalgia) 및 이루(otorrhea)의 증상이 동반되고, 합기성 이경(pneumatic otoscopy) 또는 고실계측법(tympanometry) 검진으로 중이 내 염증성 삼출액(effusion)과 연관된 소견이 반드시 확인되고, 이외 고막천공, 부종, 발적 등의 소견이 동반된 급성 중이염 환아 33명을 대상으로 하였다.

## 2. 방 법

연구 대상 환아들에게 치료 항생제 투여 전에 보호자의 동의를 얻은 후 고막천자를 시행하여 세균배양을 통한 원인균 분리를 실시하고, 이후 연구 항생제인 cefprozil(BMS Co., Princeton, USA)를 1일 30 mg/kg의 용량을 2회 분할하여 10일간 경구 투여하였다. 연구 약제의 임상 반응 평가는 급성 증상 및 중이 내 염증성 삼출액이 소실된 완치, 급성 증상은 소실되었으나 중이 내 염증성 삼출액은 완전히 소실되지 않은 상태의 개선, 급성 증상이 지속되고 중이 내 염증이 전혀 개선되지 않은 실패로 정의하여 하였는데, cefprozil 투여 후 4-5일에 일차적으로 임상적 반응을 평가하여 치료 실패의 경우에는 치료 항생제를 바꾸었고, 치료에 반응을 보인 경우에는 지속적으로 cefprozil을 경구 투여하여 투여 10-12일에 최종적으로 평가하였다. 그리고 동시에 cefprozil에 대한 약제 이상반응을 확인하였다. 한편 대상 환아로부터 분리된 병원균에 대하여 cefprozil외에 국내에서 급성 중이염 치료제로 많이 사용되고 있는 cefaclor, cefixime까지 포함한 감수성 검사(susceptibility test)를 2002년도 The National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)가 설정한 항생제 표준 감수성 검사 기준에 의한 디스크 확산법을 통해 실시하여 시험관내 항균력을 검증하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환아의 임상적 특성

연구 대상 33명의 환아는 고막천자 후 병원성 세균이 분리된 경우와(19명; 57.6%), 병원성 세균이 분리되지 않은 경우(14명; 42.4%)로 분류되었다. 이렇게 원인 병원균이 분리된 환아들과 분리되지 않은 환아들은 다음과 같은 임상적 특성을 보였다.

#### 1) 연령 및 성별

병원균이 분리된 환아들은 생후 9개월부터 7세 사이의 연령 분포를 보였고 2세 미만 연령의 환아가 10명으로 가장 많았다. 그리고 남녀 비는 1.7:1로 남아에서 높게 발생되었다. 반면 병원균이 분리되지 않은 환아들은 1세에서 9세 사이의 연령 분포를 보였고 2세 이하 연령이 2명인 반면, 2세 이상의 연령이 12명이었으며, 남녀 비는 6:1로 나타나 병원균이 분리된 환아들의 연령 분포와 남녀 비가 많은 차이를 보였다.

#### 2) 임상 증상

대상 환아 중 32명은 발열이 있었고, 1명만 심한 보챔을 보였다. 이외 동반된 증상은 이통, 이루, 청력장애 순으로 발현되었고, 이루는 병원균이 분리된 환아들에서 병원균이 분리되지 않은 환아들에 비해 많았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 반면에 이통은 병원균이 분리되지 않은 환아들에서 병원균이 분리된 환아들에 비해 유의하게( $P=0.006$ ) 많이 있었다. 또한 고막 검사에서는 고막의 팽윤(bulging), air-fluid level 소견, 천공, 위축 등의 소견이 보였는데 병원균이 분리된 환아들에서 천공이 6례에

**Table 1.** Clinical Symptoms and Signs in Study Patients

	Pathogens isolated group No.(%)	No-pathogens isolated group No.(%)	Total No.(%)
Clinical Sx			
Otalgia	9/19(47.4)	13/14(92.9)	22/33(66.7)
Otorrhea	12/19(63.2)*	5/14(35.7)*	17/33(51.5)
Tugging	1/19( 5.3)	3/14(21.4)	4/33(12.1)
Hearing difficulty	1/19( 5.3)	1/14( 7.1)	2/33( 6.0)
Findings of tympanic membrane			
Retracted	1/19( 5.3)	1/14(7.1)	2/33( 6.0)
Bulging	13/19(68.4)	10/14(71.4)	23/33(69.7)
Air-fluid level	4/19(21.1)	5/14(35.7)	9/33(27.3)
Perforation	6/19(31.6) <sup>†</sup>	0/14(0) <sup>†</sup>	6/33(18.2)
Purulence features of effusion			
Purulent	14/19(73.7) <sup>‡</sup>	4/14(28.6) <sup>‡</sup>	18/33(54.5)
Mucopurulent	1/19( 5.3)	1/14( 7.1)	2/33( 6.0)
Seropurulent	3/19(15.8)	3/14(21.4)	6/33(18.2)
Erythematous	3/19(15.8)	5/14(35.7)	8/33(24.2)

\*P=0.006, †P=0.02, ‡P=0.01

서 보인 반면 병원균이 분리되지 않은 환아들에서는 전혀 없었다(P=0.02). 중이 내 염증성 삼출액 양상은 농성 삼출액(purulent effusion), 적성 삼출액(erythematous effusion), 장액농성 삼출액(seropurulent effusion), 점액농성 삼출액(mucopurulent effusion) 순으로 나타났고 병원균이 분리된 환아들에서 병원균이 분리되지 않은 환아들에 비해 농성 삼출액이 높게(P=0.01) 발현되었다(Table 1).

한편 이들 환아의 과거력에서 중이염의 발생 빈도는 병원균이 분리된 환아들 중 1회 중이염을 앓은 경우가 6례, 2회 앓은 경우가 4례, 3회 앓은 경우가 1례로 총 11례(57.9%)이었고, 병원균이 분리되지 않은 환아들에서도 1회 중이염을 앓은 경우가 6례, 2회 앓은 경우가 1례, 4회 앓은 경우가 1례로 총 8례(57.1%)에서 중이염 과거력이 있어 전체 연구 대상 환아들에서 1회 이상 중이염을 앓은 경우가 19례(57.6%)에서 있었다. 또한 연구 대상 환아 10명에서 실시된 고실계측법 검사에서 모두 이상 소견을 보였다. 그리고 급성 중이염의 부위는 양측 모두 침범된 경우가 14례, 일측성으로 침범된 경우는 19례(우측; 13명, 좌측; 6명)이었다.

**2. 원인 병원균 분리 결과, 치료 반응 및 감수성 결과**

19명의 환아에서 원인 병원성 세균으로 *S. pneumoniae*(10례), *H. influenzae*(5례), *S. aureus*(2례), *M. catarrhalis*(1례), Group A *Streptococcus*(1례)가 분리되었고, 14명에서는 세균이 분리되지 않았다. 이들 균에 대한 cefprozil 감수성 결과 *S. pneumoniae*에 대해 중등도 내성이 2례, 고도 내성이 1례, *H. influenzae*에 대해 중등도 내성이 1례, *S. aureus*에 대해 고도 내성이 1례로 나타났다. Cefprozil에 대한 임상적 반응 평가는 완치가 13례(68.4%), 개선이 3례(15.8%), 실패가 1례(5.3%), 추적적 불가능하여 평가하지 못한 경우가 2례(10.5%)로서 결과적

**Table 2.** Results of Susceptibilities and Therapeutic Responses of Cefprozil(CFZ) in Pathogens Isolated Patients

Case No.	Pathogen	CFZ susceptibility			Clinical responses			
		S	I	R	C	I	F	N
1	<i>S. pneumoniae</i>	○			○			
2		○			○			
3		○			○			
4		○			○			
5		○				○		
6		○						○
7		○						○
8			○			○		
9			○				○	
10					○			○
11	<i>H. influenzae</i>	○			○			
12		○			○			
13		○			○			
14		○			○			
15			○			○		
16	<i>S. aureus</i>	○			○			
17				○		○		
18	<i>M. catarrhalis</i>	○			○			
19	Group A <i>Streptococcus</i>	○			○			

S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant, C : complete cure, I : improved, F : failure, N : not-assessed

으로 완전 치유되거나 개선되어 84.2%에서 임상적으로 호전되었다. *S. pneumoniae*에 대해 고도 내성을 보인 1례에서만 치료 실패를 보였다(Table 2). 한편 병원균이 분리되지 않은 환아들에서 cefprozil에 대한 임상적 반응은 완치가 11례(78.6%), 개선이 1례(7.1%), 추적 실패에 의한 미평가가 2례(14.3%)로서 완전

치유되거나 개선되어 임상적으로 호전된 경우는 85.7%였다. 이 결과를 토대로 cefprozil의 전체적 임상 반응 결과는 완치가 24례(72.8%), 개선이 4례(12.1%), 실패가 1례(3.0%), 미평가가 4례(12.1%)로서 본 연구에서 cefprozil은 급성 중이염에 대해 완치 및 개선을 포함한 84.9%에서 임상적 호전을 보였다.

디스크 확산법에 의한 cefaclor, cefixime의 감수성 결과에서 *S. pneumoniae*에 대한 cefaclor, cefixime의 항균력은 두 약제 모두 1례에서만 감수성을 보였을 뿐 모두 고도 내성을 보였다. 특히 cefprozil에 대해 중등도 내성을 보인 경우에도 cefaclor, cefixime은 모두 고도 내성을 보였다. *H. influenzae*에 대한 cefaclor의 항균력은 cefprozil과 동일하였으나, cefixime의 경우에는 cefprozil과 cefaclor에 중등도 내성을 보인 경우에도 감수성이 있었다. 한편 *S. aureus*, *M. catarrhalis*, Group A *Streptococcus*에 대한 cefaclor, cefixime의 감수성 결과는 cefprozil의 결과와 동일하였다(Table 3).

3. 병행 약제 및 이상반응

급성 상기도염 치료 약제 병용투여가 9례에서 있었고, 항알레르기 약제 병용투여가 2례에서 있었다. Cefprozil의 이상반응은 2명(6.1%)에서 별도의 조치가 필요하지 않았던 경한 설사를 보인 외에는 특이한 이상반응은 없었다.

Table 3. Susceptibility Results of Cefprozil(CFZ), Cefaclor(CFR) and Cefixime(CFX) to Isolated Pathogens

Case No.	Pathogen	CFZ			CFR			CFX		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R
1	<i>S. pneumoniae</i>	○					○			○
2		○					○			○
3		○					○			○
4		○					○			○
5		○					○			○
6		○					○			○
7		○					○			○
8				○				○		○
9				○				○		○
10					○			○		○
11	<i>H. influenzae</i>	○					○			○
12		○					○			○
13		○					○			○
14		○					○			○
15				○			○			○
16	<i>S. aureus</i>	○					○			○
17				○			○			○
18	<i>M. catarrhalis</i>	○					○			○
19	Group A <i>Streptococcus</i>	○					○			○

S : susceptible, I : intermediate resistant, R : resistant

고찰

해부학적으로 귀에 올 수 있는 감염질환은 외이도염, 중이염, 유양돌기염(mastoiditis), 내이염(labyrinthitis)으로 분류할 수 있고 고 중이염은 중이 내 염증성 병변으로 인하여 중이 안에 염증성 삼출액이 고여 있는 상태의 질환을 의미한다. 이런 중이염은 임상적 증상, 이경소견, 기간, 합병증에 따라 분류된다. 즉, 급성 감염에 따른 중이 내 염증성 반응이 유발된 급성 중이염, 만성 염증성 반응에 의한 만성 중이염, 그리고 중이 내 삼출액이 장기간 또는 반복적으로 발생하는 장액성 중이염(serous form)으로 분류된다. 급성 중이염은 중이 내에 염증성 삼출액이 있는 경우의 급성 중이염(acute otitis media, AOM)과 삼출액이 없는 경우의 급성 고막염(acute myringitis)으로 분류되고, 만성 중이염은 고막에 천공이 없는 경우(chronic otitis media, COM)와 있는 경우(COM with perforation)로 분류된다. 장액성 중이염은 삼출성 중이염(otitis media with effusion, OME)으로 단일 명명되고 있다. 이러한 분류는 과거에서부터 있었으나 명확한 분류나 용어의 통일되지 않은 문제점이 있었고, 현재에도 지역에 따라 이런 용어가 표준화되지 않고 혼돈하여 사용하는 경우가 있다<sup>2)</sup>.

급성 중이염의 진단은 표준화가 이루어지지 않은 상황에서 임상적으로 많은 혼란이 있었다. 임상 의사들을 대상으로 이 질환에 대한 진단 기준에 관한 여러 연구 결과에서 이런 혼란의 배경은 확실한 진단 기준이 정립되지 않고 개별적 진단 기준에 의한 것으로 밝혀졌다<sup>5)</sup>. 즉, 일차 진료에서 급성 중이염으로 진단된 경우를 미국의 Agency of Healthcare Research and Quality(AHRQ)의 급성 중이염 진단 기준과 비교하여 검토한 결과 26%에서 48시간 내에 발현되는 중이 내 급성 염증성 증상이 없거나 중이 내 염증성 삼출액이 없이 잘못 진단 한 것으로 판정하였고, 이런 잘못된 진단은 무증상 삼출성 중이염, 바이러스성 고막염, 울음에 의한 고막의 적색 변화 등임이 확인되었다<sup>5)</sup>. 이전 연구에서 보면 어린 영아의 경우 58%, 학동 전 소아에서 66%, 학동기 소아에서 73% 정도에서 급성 중이염의 진단적 확실성이 있다는 보고<sup>6)</sup>가 있었고, 진단적 기준 개선이 이루어진 후에도 약 50% 정도에서 불필요한 항생제 투여가 있는 것으로 추정하고 있다<sup>7, 8)</sup>. 이와 같은 상황을 극복하기 위하여 2000년에 미국 CDC에서 급성 중이염의 새로운 임상적 진단 기준을 제안하였다<sup>4)</sup>. 이 새로운 임상적 진단 기준의 배경은 첫째, 급성 중이염의 임상 증상으로 갑작스런 발열, 심한 보챔, 이통, 구토, 식욕 감퇴 등의 증상이 발현되는 특성<sup>9)</sup>을 고려하였다. 둘째, 임상 소견으로 이경 검사에서 관찰되는 중이 내 염증성 삼출액, 고막 천공에 의한 다양한 이루, 고막 운동 저하, 팽윤, 발적, 부종 등 중 급성 중이염의 임상 초기에는 약 1/3에서 고막의 비후, 탁도 증가, 상흔 등의 소견이 없을 수 있어 일반 급성 바이러스 상기도 호흡기감염 질환과 감별이 쉽지 않으나 중이 내 삼출액 또는 농에서 거의 대부분 원인 병원균이 검출되므로 중이 내 염증성

삼출액을 급성 중이염의 제일 중요한 소견으로 인정한 것이다<sup>10-12</sup>. 이러한 임상 특징을 통해 급성 중이염의 진단 기준은 첫 단계로 중이 내 염증성 삼출액을 고막천자로 확인하거나 아니면 고막 천공에 의해 삼출액이나 농이 외이도에 흘러나온 것을 확인하거나, 합기성 이경(pneumatic otoscopy), 고실도(tympanogram) 또는 음향반사측정(acoustic reflectometry) 검사로 고막의 운동이 제한되거나 소실됨을 확인하거나, 이경으로 고막 혼탁, 돌출, 팽대 등을 확인하여 증명하는 것이다. 한편 고막의 발적은 급성 바이러스 상기도염, 율음, 귀지 제거 등에 의해 동반될 수 있는 소견이므로 급성 중이염의 병리적 소견으로 인정되지 않고 있어 진단의 절대 기준에서 제외되었다<sup>10</sup>. 다음 단계로 급성 염증성 반응과 관련된 주증상으로 발열 또는 심한 보챔이 반드시 있으면서 이통이 있거나 이루가 있는 가를 확인하는 것이다. 마지막 단계로는 이런 증상과 증세가 48시간 이내에 발현된 것임을 부모나 보호자에 의해 문진으로 확인하는 것이다. 이런 세 단계로 급성 중이염의 임상 증상과 소견을 증명하면 급성 중이염을 진단할 수 있다. 단, 어린 영아의 경우 이통을 말로 호소하지 못하므로 문진상 환아가 귀를 잡아당기거나 문지르면서 아파하거나 보챔을 보였는가를 확인하는 것이 중요하다<sup>4, 13</sup>. 저자들의 연구 대상 환아는 이런 임상 진단 기준에 부합되는 환아를 선별하였다. 이들 연구 대상 환아에서 32명은 고열이 갑자기 동반되었고, 1례에서만 고열이 없이 심한 보챔이 있었다. 그리고 이통, 이루, 청력장애의 순으로 임상 증상이 발현되었으며 병원균이 분리되지 않은 환아들에서 이통이 유의하게 많이 호소되었다(Table 1). 이런 임상 증상은 모두 48시간 내에 발현되었음을 문진으로 확인하였다. 이경 검사에서는 진레에서 중이 내 다양한 염증성 삼출액이 확인되었고 고막의 팽윤, air-fluid level 소견, 천공, 위축의 순으로 고막의 이상 소견이 발현되었고 병원균이 분리된 경우에서만 6례에서 천공이 있었다(Table 1). 또한 10례에서만 실시된 고실도에서 모두 이상 소견(9례; flat, 1례; 압력 감소)을 보였다. 이외 이들의 임상적 특성으로 급성 중이염이 남자 환아에서 많았고 1회 이상의 중이염을 앓은 과거력을 57.6%에서 갖고 있었다.

1980년대 초부터 활발히 진행된 급성 중이염의 원인 감염원에 관한 여러 연구에서 거의 동일한 결과를 보이고 있다. 즉, 세균성 감염에 의한 급성 중이염은 소아의 폐염, 화농성 부비동염의 원인균과 동일한 *S. pneumoniae*, non-typable *H. influenzae*에 의한 것이 대부분이고, 이외에 소수에서 *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, 녹농균, 혐기성균 등도 원인 병원균으로 검출 될 수 있다<sup>14-18</sup>. 즉, *S. pneumoniae*는 27-52%의 비율로 제일 흔한 원인 세균임이 확인되었고, non-typable *H. influenzae*는 16-52% 정도, *M. catarrhalis*가 2-27% 정도, 이외 균들이 5% 내외의 비율로 원인 병원균 역할이 있음이 확인되었다<sup>19, 20</sup>. 한편 급성 중이염 환아의 약 6% 정도에서 바이러스가 검출되어 이 바이러스 감염에 의해 이차적으로 유스타키 소관(eustachian tube)의 기능 손상<sup>21</sup>과 호흡기 점

막의 손상에 의한 방어 결손에 의한 이차 세균성 감염이 발생할 수 있는 것으로 추정하였다. 그러나 최근의 연구 결과에 의하면 보고자에 따라 무균성 급성 중이염의 경우가 약 25-40% 정도임을 보고하고 있고, 이러한 무균성 급성 중이염의 원인은 대부분 바이러스로서 아데노바이러스(adenovirus), respiratory syncytial virus(RSV), 인플루엔자바이러스(influenza virus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 장바이러스(enterovirus) 등이 주된 원인 바이러스로 역할이 있으며 이런 바이러스 감염에 의한 급성 중이염인 경우에는 대개 세균성 감염이 동반되고 바이러스 단독 감염에 의한 경우도 15% 내외인 것으로 알려져 있어<sup>1, 22, 23</sup> 바이러스에 의한 급성 중이염의 중요성이 점차 강조되고 있는 추세이다. 저자들의 연구에서 33명의 대상 환아 중 19례에서 *S. pneumoniae*가 10례, *H. influenzae*가 5례, *S. aureus*가 2례, *M. catarrhalis*가 1례, group A *Streptococcus*가 1례의 순으로 분리되어 외국의 연구 결과와 거의 동일하였다. 또한 14명(42.4%)에서는 세균이 분리되지 않아 이 역시 다른 연구 결과와 유사하였다. 한편 본 연구에서는 병원균이 분리된 환아들의 연령은 2세 이하로 낮은 반면 병원균이 분리되지 않은 환아들의 연령은 2세 이후 연령이 대부분인 결과를 보인 것이 다른 연구들과 다른 점이었다. 그러나 이런 연구 결과는 연구 대상 수가 적어 앞으로 많은 대상 수의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

급성 중이염의 치료는 무균성인 경우와 일부에서는 병원성 세균에 의한 경우에도 자연적으로 증상이 소실되는 경우가 있어 처음부터 항생제를 투여하지 않고 일정 기간 관찰 후(2-3일간 소염 진통제만 투여하며 관찰) 급성 증상이 소멸되지 않는 경우에만 항생제를 투여하자는 주장도 있으나<sup>24</sup>, 급성 중이염의 원인이 대부분 세균성 감염에 의한 것이고 바이러스 감염에 의한 경우에도 대부분 세균성 감염이 동반되는 이유로 베타 락탐계 항생제(합합성 페니실린계 항생제, 2세대 또는 3세대 세팔로스포린계 항생제), 마크로라이드계 항생제, 설파계 항생제 등을 진단과 동시에 투여하는 것이 일반적이다. 이런 항생제 치료에 관한 많은 연구에서 밝혀진 바로는 항생제 투여를 받은 약 1/3 정도에서 원인균의 사멸과 함께 임상 증상이 소멸되고 약 1/3 정도에서는 중이 내 병원균이 제거되지 않은 상태에서 증상만 호전된다고 한다. 그러나 이렇게 원인 병원균이 배출되지 않은 상태를 임상적으로 확인할 방법이 없어 원인균 제거를 요하는 환자의 색출은 매우 현실적으로 어렵다<sup>25, 26</sup>. 급성 중이염에 대한 항생제 투여 기간은 2세 미만의 어린 영아는 연령적으로 유스타키 소관의 해부학적 문제점과 불완전한 방어면역 등의 취약점으로 인하여 짧은 기간의 치료로 원인균이 제거되지 않은 상태에서 재발성 급성 중이염의 위험이 있고, 내성의 위험을 더욱 높일 수 있어 10-14일간의 항생제 치료를 권장하고 있으며<sup>27, 28</sup>, 어린 영아를 제외한 소아에서는 5-7일간의 짧은 항생제 치료를 권장하고 있다. 항생제 투여 48시간 후까지 치료에 반응하지 않는 급성 중이염의 경우는 단지 병원성 세균에 의한 것보다는 병원

성 세균 및 바이러스, 또는 바이러스 자체에 의한 것이 많다는 보고들<sup>29, 30)</sup>이 있는 데, 이런 환자 중 일부는 일차 투여한 항생제의 용량 및 투여 방법이 부적합하였거나 내성균에 의한 것으로서 이럴 경우에는 내성을 고려한 이차 항생제 투여가 시도되어야 한다. 저자들의 연구에서 모든 급성 중이염 환아들에게 cefprozil 항생제 투여를 10-12일로 설정한 것은 급성 중이염의 일반적 치료 원칙에 따라 실시한 것이고, 연구약제 투여 4-5일 후에 임상적 반응 평가를 실시하여 치료 실패로 판정된 경우에는 다른 항생제로 전환하였다. 그러나 cefprozil에 내성을 보인 5례(*S. pneumoniae* 3례, *H. influenzae* 1례, *S. aureus* 1례)에서 고도 내성을 보인 *S. pneumoniae* 1례에서만 치료 실패를 보여 치료 항생제를 전환하였을 뿐 모두 임상적으로 호전된 양상을 보여 내성균인 경우에도 임상 증상이 소멸될 수 있음을 확인할 수 있었다.

Cefprozil은 beta-lactam ring의 7번 기에 hydroxy phenyl glycyl amido group, dihydrothizine ring 3번 기에 propenyl group의 구조를 지닌 반합성 경구용 2세대 세팔로스포린 항생제이다. 이 항생제는 호흡기 감염의 중요한 세균성 병원균인 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*에 대해 90% 이상에서 시험관 내 항균력<sup>31-33)</sup>과 beta-lactamase 생성 *S. aureus* 및 *S. pyogenes*에 대한 항균력이 1세대 세팔로스포린제보다 높으며, 약제 이상반응이 적은 특성과 약제 맛과 투여의 용이성(1일 2회 투여)이 있어 중이염, 부비동염, 인후편도염 등을 포함한 상기도 감염 및 하부 호흡기 감염과 세균성 감염에 의해 갑자기 악화된 만성 기관지염 치료에 주로 사용되고 있다<sup>34, 35)</sup>. Cefprozil은 또한 최근에 반복성 급성 중이염에도 유효한 연구보고<sup>36)</sup>가 있으며, cefprozil 15 mg/kg의 용량을 경구로 투여하였을 경우 1시간 후에 혈중 농도가 12.1 µg/mL로 상승되고 0.4시간에서 6시간 사이에 중이 내 농도는 0.06 µg/mL서 4.0 µg/mL로 상승되어 잘 유지되는 사실이 밝혀지고<sup>37, 38)</sup>, 급성 중이염 환아에게 사용되는 세팔로스포린계 항생제가 일반적으로 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 대해 항균력이 없어 사용이 권장되고 있지 않으나 cefprozil은 penicillin에 중등도 내성을 보이는 *S. pneumoniae*에 감수성이 있는 것으로 알려져 있어<sup>39)</sup> 소아 급성 중이염 치료에도 많이 사용되고 있다. 즉, cefprozil은 생후 6개월에서 12세 사이 연령의 소아에서 발생하는 급성 중이염의 주요 원인균인 *S. pneumoniae*(중등도 penicillin 내성균 포함)에 80% 이상, *H. influenzae*(beta-lactamase 생성균 포함)에 76% 이상, *M. catarrhalis*(beta-lactamase 생성균 포함)에 80% 이상의 임상적 유효성이 있음이 확인되었고<sup>40)</sup>, 다른 항생제(amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefixime, cefpodoxime, trimethoprim-sulfamethoxazole 등)와 비교한 시험관내 감수성 연구 및 임상 연구에서 동등한 결과들<sup>41-43)</sup>을 보이며, 약제 이상반응이 적은 특성이 있어 소아 급성 중이염 치료에 유용한 항생제로 사용되고 있다<sup>44, 45)</sup>. 그러나 penicillin에 고도 내성을 보이는 *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*의 경우에는 유효성을 기대할

수 없어 여러 항생제 치료에 무반응을 보이는 급성 중이염에는 사용하지 않는 것을 권장하고 있다<sup>46)</sup>. 본 연구에서 분리된 감수성 검사 결과 *S. pneumoniae*의 10개의 균주에서 2개의 균주는 중등도 내성을, 1개 균주는 고도 내성을 보였으며, *H. influenzae*의 감수성 결과는 5개 균주에서 1개 균주가 중등도 내성을 보였고, *S. aureus*의 2개 균주에서 1개 균주가 내성을 보여 분리된 균주는 적어 다른 연구 결과들과 비교할 수는 없었으나 거의 유사한 결과를 보였다. 한편 cefaclor, cefixime의 감수성 검사 결과에서 두 항생제 모두 *S. pneumoniae* 10개 균주에서 9개의 균이 고도 내성을 보여 cefprozil과 많은 차이를 보였으며, 이외 균주에는 cefixime의 경우 cefprozil, cefaclor에 내성을 보인 *H. influenzae*에 감수성을 보인 경우를 제외하고는 동일한 결과를 보였다(Table 3). 임상적 평가에서 cefprozil에 중등도 내성을 보인 두 명의 *S. pneumoniae* 분리 환자에서 1명은 완치, 1명은 개선되어 중등도 내성 *S. pneumoniae*에는 감수성이 있음을 추정할 수 있었다. 전체적인 임상 반응의 평가 결과에서 병원균이 분리된 경우의 환아들에서 84.2%가, 분리되지 않은 경우에서 85.7%가 임상적으로 호전되어 이전의 다른 연구 결과와 유사한 결과를 보였다. 그리고 cefprozil의 이상반응 관찰에서 단지 2명의 환아에서 별다른 치료가 요하지 않은 경한 설사를 보였다.

결론적으로 새로운 급성 중이염 진단 기준에 의한 대상 환자 연구에서 급성 중이염의 원인이 세균성 감염인 경우가 약 60% 정도임을 확인하였고, 이 병원균 중 *S. pneumoniae*가 제일 주된 원인균임을 알 수 있었다. 임상 실재에서 급성 중이염이 세균 감염에 의한 것인지 아닌지를 구분할 수 있는 기준이 없어 본 연구의 대상 환자에서 원인 세균이 분리된 경우와 분리되지 않은 경우의 임상적 감별을 시도한 결과 세균성인 환자에서 중이 내 천공이 많았고 무균성인 경우에는 이통 호소가 많았으며, 세균성인 경우의 환자 연령이 주로 2세 미만인 반면 무균성인 경우는 대부분 2세 이상인 것을 알 수 있었다. 그러나 본 연구 대상수가 작아 이와 같은 임상 연구 시도가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그리고 국내 급성 중이염 환아에 대한 cefprozil의 감수성 및 임상 평가, 이상반응에 대한 연구 결과는 외국의 경우와 유사함을 알 수 있었다. 특히, 중등도 내성 *S. pneumoniae*에는 좋은 반응을 보였으나 고도 내성 *S. pneumoniae*는 치료되지 않음을 확인하였다.

## 요 약

**목적 :** 국내에서 급성 중이염의 원인 규명에 관한 전향적 연구는 거의 없고, 합의된 진단 기준에 의한 임상 연구 또한 매우 미흡하다. 이에 저자들은 2000년 미국 CDC에서 합의된 급성 중이염의 임상적 진단 기준에 따른 급성 중이염 환아를 대상으로 원인 병원균의 규명과, 2세대 세팔로스포린계 항생제인 cefprozil을 투여하여 임상적 반응을 평가하고자 본 연구를 실시하게 되

었다.

**방 법** : 2001년 6월부터 2002년 6월까지 가톨릭대학교 성모자애병원과 성빈센트병원, 인하대학교 부속병원, 중앙대학교 성심병원의 응급실 및 소아과 또는 이비인후과 외래를 방문한 생후 6개월 이상 15세 이하 연령의 급성 중이염 환자 33명에게서 고막천자를 실시하여 원인균 규명을 시행하고, 1일 30 mg/kg 용량의 cefprozil을 10-12일간 투여하여 완치, 개선, 실패의 임상적 반응 기준으로 평가하였다. 동시에 분리된 균주에 대한 항균력 감수성 검사를 cefaclor, cefixim을 포함하여 실시하였다.

**결 과** : 19명의 환자에서 원인 병원성 세균으로 *S. pneumoniae*(10례), *H. influenzae*(5례), *S. aureus*(2례), *M. catarrhalis*(1례), group A *Streptococcus*(1례)가 분리되었고, 14명에서는 세균이 분리되지 않았다. 원인 병원균이 분리된 환자에서 고막천공이 유의하게 많았고, 균이 분리되지 않은 환자에서 이통이 유의하게 많았다. 또한 병원균이 분리된 환자의 연령이 2세 미만인 대부분인 반면, 균분리가 되지 않은 환자들의 연령은 주로 2세 이상이었다. Cefprozil의 임상반응 평가에서 병원균이 분리된 환자의 84.2%가 호전되었고, 병원균이 분리되지 않은 환자의 85.7%가 호전되었다. Cefprozil에 중등도 내성을 보인 *S. pneumoniae*가 분리된 환자의 경우에 임상적 호전이 있었던 반면 고도 내성을 보인 *S. pneumoniae*가 분리된 환자의 경우에는 치료 실패를 보였다. Cefaclor, cefixime의 항균력 감수성 결과 분리된 *S. pneumoniae*에 1례만 감수성이 있고 모두 고도 내성을 보여 cefprozil의 경우와 뚜렷한 차이를 보였다.

**결 론** : 새로운 급성 중이염 진단 기준에 의한 대상 환자 연구에서 급성 중이염의 원인이 60% 정도가 세균성 감염임을 확인하였고, 이 병원균 중 *S. pneumoniae*가 제일 주된 원인균임을 확인하였다. 세균 감염에 의한 환자와 세균이 분리되지 않은 환자에서 임상적으로 세균성인 환자에서 중이 내 천공이 많았고, 무균성인 경우에는 이통 호소가 많았으며, 세균성인 경우의 환자 연령이 주로 2세 미만인 반면 무균성인 경우는 대부분 2세 이상인 차이점이 있었다. 급성 중이염 환자에 대한 cefprozil의 감수성 및 임상 평가, 이상반응에 대한 연구 결과는 외국의 경우와 유사함을 알 수 있었고, 중등도 내성 *S. pneumoniae*에는 좋은 반응을 보였으나 고도 내성 *S. pneumoniae*는 치료되지 않음을 확인하였다.

**참 고 문 헌**

- 1) Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL, Fiedman S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clinical Pediatrics* 2002;37:3-90.
- 2) Karver SB. Otitis media. *Prim Care* 1998;25:619-32.
- 3) Jacobs MR. Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameters. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S47-S56.
- 4) Hoberman A, Paradise JL. Acute otitis media: diagnosis

- and management in the year 2000. *Pediatr Ann* 2000;29:609-20.
- 5) Rosenfeld RM. Diagnostic certainty for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;64:89-95.
- 6) Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: a report from international primary care network. *Br Med J* 1990;300:582-6.
- 7) Dowell SF, Marcy MS, Phillis WR, Gerber MA, Swartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101:163-5.
- 8) Gonzalez-Vallejo C, Sorum PC, Stewart TR, Chessare JB, Mumpower JL. Physicians' diagnostic judgement and treatment decisions for acute otitis media in children. *Med Decis Making* 1998;18:149-62.
- 9) Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in infants and children. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982:2-10.
- 10) Stool SE, Berg AO, Berman SI, Carney CJ, Cooley JR, Culpepper L, et al. Otitis media with effusion in young children. Guideline Overview. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland. *J Natl Med Assoc* 1994;86:731-2.
- 11) Riding KH, Bluestone CD, Michaels RH, Cantekin EI, Doyle WJ, Poziviak CS. Microbiology of recurrent and chronic otitis media with effusion. *J Pediatr* 1978;93:739-43.
- 12) Giebink GS, Juhn SK, Weber ML, Le CT. The bacteriology and cytology of chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:98-103.
- 13) Paradise JL. Managing otitis media: a time for change. *Pediatrics* 1995;96:712-5.
- 14) Howie VM. Otitis media. *Pediatr Rev* 1993;14:320-3.
- 15) Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media. pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(8 Suppl):S7-S11.
- 16) Pichichero ME. Therapeutic considerations for management of otitis media, sinusitis, and tonsillopharyngitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1992;6:167-74.
- 17) Block SL, Hammerschlag MR, Hedrick J, Tyler R, Smith A, Roblin P, et al. Chlamydia pneumoniae in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:858-62.
- 18) Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2075-80.
- 19) Howie VM, Ploussard JH. Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exudative otitis media: relation of antibiotic therapy to relapse. *South Med J* 1971;64:233-9.
- 20) Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in infants and children. *Microbiology* 2nd ed. Philadelphia: Saunders. 1995:56-72.
- 21) Welby PL, Keller DS, Cromien JL, Tebas P, Storch GA. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of Streptococcus pneumoniae at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:281-7.
- 22) Hedrick JA, Sher LD, Schwartz RH, Pierce P. Cefprozil versus high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Clin Ther* 2001;23:193-204.

- 23) Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
- 24) Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995; 332:1560-5.
- 25) Cunningham AS. Antibiotics for otitis media: restraint, not routine. *Contemp Pediatr* 1994;11:17-30.
- 26) Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:973-5.
- 27) Dawson A, Newell R. The extent of parental compliance with timing of administration of their children's antibiotics. *J Adv Nurs* 1994;20:483-90.
- 28) Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992; 68(3 Suppl):S49-S59.
- 29) Chonmaitree T, Owen MJ, Patel JA, Hedgpeth D, Horlick D, Howie VM. Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 1992;120:856-62.
- 30) Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O. Respiratory virus infection as a cause of prolonged symptoms in acute otitis media. *J Pediatr* 1990;12:20-4.
- 31) Kessler R, Fung-Tomc JC. In vitro activity of cefprozil compared with other cephalosporins. *Infect Med* 1992;9(C Suppl):S10-S18.
- 32) Fung-Tomc JC, Huczko E, Stickle T, Minassian B, Kolek B, Denblekyer K, et al. Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cephems and 3 macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:533-8.
- 33) Thornsberry C. Activity of selected antimicrobials against penicillin resistant *S. pneumoniae* isolates. *Infect Med* 1997; 14(A Suppl):S13-S19.
- 34) Barriere SL. Review of in vitro activity, pharmacokinetic characteristics, safety, and clinical efficacy of cefprozil, a new oral cephalosporin. *Ann Pharmacother* 1993;27:1082-9.
- 35) Thornsberry C. Review of the in vitro antibacterial activity of cefprozil, a new oral cephalosporin. *Clin Infect Dis* 1992; 14(2 Suppl):S189-S194.
- 36) Pichichero ME, McLinn S, Aronovitz G, Robert F, Blumer J, Nelson K, et al. Cefprozil treatment of persistent and recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 471-8.
- 37) Saez-Llorens X, Shyu WC, Shelton S, Kumiesz H, Nelson J. Pharmacokinetics of cefprozil in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2152-5.
- 38) Shyu WC, Haddad J, Reilly J, Khan WN, Campbell DA, Tsai Y, et al. Penetration of cefprozil into middle ear fluid of patients with otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2210-2.
- 39) Nelson CT, Mason EO, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:585-9.
- 40) Poole JM, Rosenberg R, Aronovitz GH, Horowitz D, Latio-lais TG, Scheaffer CI, et al. Cefprozil versus cefixime and cefaclor in otitis media in children. *Infect Med* 1992;9(E Suppl):S21-S32.
- 41) Arguedas AG, Zaleska M, Stutman HR, Blumer JL, Hains CS. Comparative trial of cefprozil versus amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:375-80.
- 42) Aronovitz G, Doyle CA, Durham SJ, Wilber RB, Maternan E, Simonson C. Comparative trial of cefprozil versus amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of acute otitis media. *Infect Med* 1992;9(C Suppl):S19-S31.
- 43) Cappelletty DM, Rybak MJ. Bactericidal activities of cefprozil, penicillin, cefaclor, cefixime, and loracarbef against penicillin-susceptible and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1148-52.
- 44) Aronovitz G. Treatment of upper and lower respiratory tract infections: clinical trials with cefprozil. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(8 Suppl):S83-S88.
- 45) Wilber RB, Doyle CA, Durham SJ, Conetta BJ, DeGraw SS, Leigh A. Safety profile of cefprozil. *Clin Infect Dis* 1992;14(2 Suppl):S264-S271.
- 46) Monica T, Nidia C, Kurt O, Hugo T, Teresa R, Gloria IM, et al. Cefprozil concentrations in the middle ear fluid of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:268-70.