

원외획득 폐렴 환자치료에서 항생제 regimen 별 효능비교

문홍섭^a · 최 인^a · 이승일^b

조선대학교 병원 약제부, *조선대학교 병원 호흡기내과

Comparison of Antibiotic Regimens for the Treatment of Community Acquired Pneumonia

Hongseop Moon, In Choe, Seungil Lee*

^aDepartment of Pharmacy, Chosun Univesity Hospital, Gwangju 501-717, Korea

^b*Internal Medicine, Chosun Univesity Hospital, Gwangju 501-717, Korea

Community acquired pneumonia(CAP) is the most prevalent disease among pneumonia patients and progressed to severe pneumonia. A retrospective study was performed to evaluate antibiotic regimens according to guidelines of Infectious Disease Society of America. From January to October 2005, chart review of 50 patients with CAP was performed in terms of microbiology and laboratory data of each regimen. Temperature, WBC count, ALT, AST and alkaline phosphatase of each patient were examined for liver toxicity. In three patients received levofloxacin appeared to have normalized temperature and improved cough. The patients who received cefmetazole -aminoglycoside appeared to have worsen LFT(Liver function test). Many patients in flomoxef-aminoglycoside group received mechanical ventilation because of the basis diseases like tuberculosis, diabetes mellitus and hypertension. In conclusion, antibiotic therapy for the treatment of CAP should be selected according to tolerance, bacteria and severity of disease.

□ Key words - CAP, Aminoglycosides, Levofloxacin, Cephalosporins

폐렴은 임상적 상황에 따라 원외획득폐렴, 원내획득 폐렴, 흡인성 폐렴으로 나뉜다. 원외획득 폐렴은 원내감염이 아닌 병원 외에서 혹은 입원 48시간 이내에 발생한 폐렴을 말하며, 급성 하기도 질환의 증상인 객담, 기침, 고열, 백혈구증가 등이 동반된다. 원외획득 폐렴은 가장 발생빈도가 높으며, 환자의 20%는 입원을 요하고, 이중 10%는 집중치료가 필요한 중증 폐렴으로 진행된다.¹⁾ 원외획득 폐렴의 주 원인균은 *S. pneumoniae*이며, *K. pneumoniae*나 gram(-)bacilli, *H. influenzae*, *S. aureus* 등도 흔히 동정되나, 예전에 비하여 폐렴 위험인자와 원인균이 다양해지고 내성균으로 인해 치료가 어려운 실정이다. 그러므로 환자의 상태를 고려한 적절한 항생제를 선택하는 것이 가장 중요하다.²⁾

조선대병원에서는 원외획득 폐렴으로 입원한 환자의 치료를 위해 미국감염학회에서 제시한 지침을 기준으로 하고 있다.³⁾ 이 지침에서는 β -lactam계 항생제와 macrolide계의 병용요법 또는 quinolone계 단독요법을 권하고 있다. 본 연구

에서는 원외획득 폐렴 치료를 위해 입원한 환자의 의무기록지를 조사하여, 원인균별, 항생제 regimen 별 효과 및 간독성, 신독성을 비교, 평가해 보고자 한다.

연구대상 및 방법

대상환자

2005년 1월~10월 사이에 조선대학교 병원에 원외획득폐렴으로 진단받고 입원하여 치료를 받은 환자 50명을 대상으로 하였으며, 원내획득 폐렴환자, 소아환자, 중환자실 입원환자는 제외 하였다.

자료수집

환자 의무기록지를 조사하여 성별, 연령, 동반질환 유무, 입원기간, 체온, 혈압, 호흡수, PaO₂, PaCO₂, WBC, Hb, Hct, bilirubin, serum creatinine, AST(aspartate amino transferase), ALT(alanine amino transferase), alkaline phosphatase 등의 변화를 조사하였으며, 원인균에 대한 사항(객담검사, 혈액배양검사), 원인균 별 사용된 항생제 종류 및 기간, 경구약 전환시기, 경구투여 약제에 대해 조사하였다.

Correspondence to : 문홍섭
조선대학교 병원 약제부
광주광역시 동구 서석동 588번지
Tel: +062-220-3699, Fax: +062-227-3745
E-mail: hbsmoon@chosun.ac.kr

원인균별 항생제 regimen

환자에게 투여된 항생제의 종류, 투여기간, 경구전환약제와, 균등정 후 투여된 항생제를 조사하였다.

항생제 regimen별 간독성비교

항생제 regimen 별 환자의 특성과 기저질환 유무를 조사하고, 투여약제와 간기능과의 상관 관계를 보기 위하여 항생제 투여전과 투여 후 AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin을 비교하였다. 항생제 투여전의 LFT(liver function test) 수치를 기준으로 하여 LFT 수치가 정상범위 이상으로 상승된 경우를 조사하였다.

항생제 regimen별 신독성비교

항생제가 신장기능에 미치는 영향을 보기 위하여, 항생제 regimen별로 투여전과 투여후의 Scr(serum creatinine), BUN (blood urea nitrogen)을 비교하고, Scr>1.2 mg/dl, BUN>30 mg/dl인 경우를 조사하였다.

항생제 regimen별 혈액학적 변화

항생제 regimen별 혈액학적 변화를 보기 위해, 의무기록지를 조사하여 항생제 투여전과 투여후의 WBC, RBC, Hb, Hct, albumin의 변화를 조사, 비교하였으며, WBC>8,000, Hb<9g/dl, Hct<30%인 경우 악화된 것으로 보았다.

항생제 regimen별 치료효과비교

사용한 항생제 regimen별 효능을 평가하기 위해, 치료기간 중과 치료 후 체온과 백혈구수, 호흡수, pulse, ventilation 유무, PaO₂<90%를 조사 분석하였다.

항생제 regimen별 경구약 전환시기, 경구약제 비교

각 항생제 regimen별 경구전환약제, 전환시기 및 치료기간을 조사, 비교하였다.

연구결과

환자특성

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	Number
Total patient number	50
Sex	
male	27
female	23
Age	
Mean	68±16.4
Range	24~85
Past medical history	
HTN	4
DM	4
Hepatitis	1
TB	3
Hospital stay	
>7days	21

조선대병원 호흡기내과에 원외획득폐렴으로 입원한 환자 50명을 대상으로 하였으며, 성별, 나이, 과거 병력, 입원기간을 의무기록지를 통해 조사한 결과는 Table 1과 같다. 총 50명 환자의 의무기록지를 검토하였으며 남자 27명 여자 23명, 평균나이는 68±16.4세였다. 과거병력을 살펴본 결과 고혈압 4명, 당뇨 4명, 간염 1명, 결핵 3명이었으며, 입원기간은 모두 21일 이상이었다.

원인균별 항생제 regimen

의무기록지를 통해 동정된 원인균별 환자수와 투여된 항생제를 조사하였다(Table 2).

Acinetobacter, *M.pneumoniae*, *K.pneumoniae*에는 quinolone계인 levofloxacin이 투여 되었으며, *S. pneumoniae*, *pseudomonas*에는 cephalosporine계 항생제와 aminoglycoside계를 투여하였다. 미국감염학회 지침에는 fluoroquinolone계 단독 요법과 cephalosporine과 macrolide 병용요법이 제시되어 있으나 원내에서 macrolide계 주사를 사용하지 않아 aminoglycoside가 투여되고 있음을 볼 수 있었다.

항생제 regimen별 간독성 비교

간독성 평가는 항생제 투여 전 AST, ALT, alkaline

Table 2. 원인균별 환자수와 항생제 투여

원인균	환자수	항생제	환자수
<i>Acinetobacter</i>	1	levofloxacin	1
<i>M. pneumoniae</i>	1	levofloxacin	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	levofloxacin	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	cefmetazole+aminoglycoside	1
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	2	flomoxef, cefmetazole+aminoglycoside	1
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	flomoxef+aminoglycoside	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	cefotaxime+aminoglycoside	1
<i>Serratia macescens</i>	1	flomoxef+aminoglycoside	1

phosphatase 수치를 기준으로 하여, 치료기간동안 기준보다 상승한 경우를 조사하였다. 그 결과 cefmetazole과 aminoglycoside 병용요법을 실시한 환자에서 AST, ALT의 상승이 관찰되었으며, cefotaxime과 aminoglycoside 병용요법을 받은 환자 1명에서 alkaline phosphatase 상승이 관찰되었다.

항생제 regimen별 신독성 비교

항생제를 투여받는 동안 serum creatinine의 변화를 조사한 결과 levofloxacin 단독요법에서 1명, cefmetazole과 aminoglycoside 병용요법에서 1명, flomoxef와 aminoglycoside 병용요법에서 1명이 serum creatinine의 상승을 보였다.

항생제 regimen별 혈액학적 변화

항생제 regimen 별로 혈액학적 독성을 조사하기 위해 WBC, RBC, Hb, hematocrit을 조사한 결과는 Table 5와 같았다. 치료 4일 째에도 WBC가 정상범위를 벗어난 환자는 levofloxacin 3명, cefmetazole과 aminoglycoside 병용요법에

Table 4. Number of patients with elevated renal function tests by antibiotics regimens

Regimen	신기능 악화 환자수	
	Scr>1.2 mg/dl	BUN>30 mg/dl
levofloxacin	1	0
cefmetazole +aminoglycoside	1	1
flomoxef +aminoglycoside	1	0
cefotaxime+aminoglycoside	0	0

서 1명, flomoxef와 aminoglycoside 병용요법에서 3명이었다. 그러나 대부분 시간이 경과하면서 차츰 감소되는 경향을 보였다.

항생제 regimen별 치료효과 비교

각 항생제 regimen별 효능평가를 위하여 체온, 호흡수가 정상화되지 않은 환자, mechanical ventilation을 시행한 환자 수, PaO₂<60mmHg, PaCO₂>50mmHg인 환자수를 조사하였

Table 3. Number of patients with elevated liver function tests by antibiotics regimens

Regimen	간기능 변화 환자수		
	AST >40~50U/L	ALT >35U/L	alkaline phosphatase >130U/L
levofloxacin	1	1	0
cefmetazole+aminoglycoside	2	2	0
flomoxef+aminoglycoside	0	0	0
cefotaxime+aminoglycoside	0	0	1

Table 5. 항생제 regimen 별 혈액학적 이상 반응 환자 수

Regimen	혈액학적 변화 환자수				
	WBC	RBC	Hb <9g/dl	Hematocrit <35%	Albumin <3g/dl
levofloxacin	3	0	0	0	0
cefmetazole+aminoglycoside	1	0	1	1	0
flomoxef+aminoglycoside	3	0	0	0	0
cefotaxime+aminoglycoside	0	0	0	0	0

Table 6. 항생제 regimen 별 치료효과 비교

Risk factors	levofloxacin	cefmetazole +aminoglycoside	flomoxef +aminoglycoside	cefotaxime +aminoglycoside
Age(mean)	57	64	62	50
동반질환				
HTN*	2	-	2	-
DM**	-	1	2	-
Hepatitis	-	-	1	-
TB***	1	-	2	-
호흡수 >30/min	0	0	1	1
BP unstable	2	1	0	-
fever	3	-	2	-
mechanical ventilation 시행	3	1	4	-
PaO ₂ <60 mmHg	-	-	-	-
PaCO ₂ >50 mmHg	2	2	3	-

HTN* : hypertension, DM** : diabetes mellitus, TB*** : tuberculosis

Table 7. 항생제 regimen 별 경구전환 시기 및 경구전환약제

Regimen	경구투여약제	전환시기(day)
levofloxacin	levofloxacin(+telithromycin, clindamycin, roxithrocyin)	7.1
cefmetazole+aminoglycoside	cefдинир	8.5
flomoxef+aminoglycoside	cefдинир(+clindamycin,ciprofloxacin)	7.3
cefotaxime+aminoglycoside	cefixime	6.0

다. 호흡수가 >30/min인 경우는 flomoxef와 aminoglycoside 병용요법에서 1명이었으며, 치료기간 동안 발열이 소실되지 않은 경우는 levofloxacin 3명, flomoxef와 aminoglycoside 병용요법 2명이었다. Mechanical ventilation을 시행한 환자수는 levofloxacin 3명, cefmetazole과 aminoglycoside 병용요법 1명, flomoxef와 aminoglycoside 병용요법 4명이었다.

항생제 regimen별 경구전환시기 비교

항생제 regimen별 경구약전환시기와 경구전환약제 종류를 의무기록지를 통해 조사한 결과는 Table 7과 같았다. 기침과 호흡개선, 8시간 간격으로 측정된 체온이 37.8°C이하인 경우, 백혈구 수치가 감소하는 경우 경구용 항생제로 전환하게 되는데, cefotaxime과 aminoglycoside계 병용요법을 받은 환자가 투여 6일 후에 경구약제로 전환되었으며, flomoxef와 aminoglycoside 병용투여환자는 7.3일, cefmetazole과 aminoglycoside는 8.5일이었다. 이 결과는 보통 CAP치료기간인 7~10일과 일치하였다. Cephalosporine계 항생제와 aminoglycoside 병용요법을 받은 환자는 대부분 cephalosporine계 경구 항생제로 전환되었다. Quinolone계인 levofloxacin을 투여 받은 환자는 평균 7.1일에 같은 계열의 경구약제로 전환되었으며, macrolide계 항생제가 병용투여 되었다.

고 찰

원외획득 폐렴(CAP)은 병원에서 감염되지 않은 외래에서 발생한 폐렴을 말하며, 급성 하기도 증상으로 기침, 발열, 오한 등이 나타난다. 대부분 *S.pneumoniae*가 원외획득폐렴을 일으키며, *K. pneumoniae*나 *P.aeruginosae* 등과 같은 그람 음성간균에서 높은 빈도로 나타나며, 또한 *mycoplasma*나 *chlamydia*도 중요한 원인이 되고 있다.¹⁶⁾ 일반적으로 원외획득폐렴은 진단하기는 쉬우나 치료하기는 어려운데, 그 이유는 원인을 밝혀내지 못하는 경우가 30~40%이고, 원외획득폐렴이 발생하는 환자들의 양상이 바뀌고 있기 때문이다.^{2,20)} 실제 임상에서는 환자의 병력과 진찰 소견등을 고려하여 경험적으로 항생제를 투여하게 되는데, 최근에는 일부 항생제에 대한 내성을 고려하여 선택하여야 한다. 우리나라에서는 현재까지 정확한 원인균이나 이환률에 대한 자료가 없어 미국 흉부학회⁷⁾나 감염학회 같은 외국의 방침과 경험적 치료에 의존하고 있다. 미국 감염학회에 따르면 중증 환자가 아닌 경우는 fluoroquinolone계 단독요법이나 beta lactam계 항

생제와 macrolide 병용요법을 실시하도록 하고 있다.^{3,10)} 그러나 본 병원에서는 macrolide계 항생제 대신 aminoglycoside를 사용하고 있기 때문에, 효능, 효과와 부작용을 비교해 보고자 하였다. 그 결과 모든 항생제 투여군에서 독성이나 유효성이 별 차이가 없게 나타났다. Levofloxacin 단독요법을 실시한 group에서 대부분의 환자가 치료 3~4일 후에 해열, 기침의 감소, 호흡개선, 백혈구증가증 감소 등 증상호전을 보였고, 3명의 환자에서 일시적으로 WBC와 AST의 상승이 보였으나, 곧 개선되었으며 이는 일반적으로 치료과정중에 나타날 수 있는 현상으로 사료된다. 2세대 cephalosporine과 aminoglycoside를 병용투여한 환자들 경우 cefmetazole을 투여한 환자에서 일시적인 LFT상승이 나타났으나, 간세포보호제 투여로 정상화 되었으며, flomoxef와 aminoglycoside를 투여받은 환자군이 mechanical ventilation을 실시한 환자수가 가장 많았으나 이는 고혈압, 당뇨, 결핵등 기저질환 환자수가 많았기 때문으로 생각된다. 3세대 cephalosporine계 약물인 cefotaxime과 aminoglycosides를 투여받은 환자군에서는 신기능, 간기능, 혈액학적 변화가 관찰되지 않았으며, 경구약 전환시기도 평균 6.0일로 가장 짧게 나타났다. 경구용 항생제로 전환되는 시기는 평균 5.5일이었으며 이 결과는 2세대, 3세대 cephalosporine과 moxifloxacin을 투여한 결과와 거의 비슷하게 나타났다.^{12,15)} 퇴원시 처방된 경구용 항생제는 cephalosporine계 항생제가 가장 많았고, 그 다음은 quinolone 계 항생제였다. 처방기간은 보통 7일이었다. 그러나 최근 quinolone 계 내성증가가 많이 보고되고 있고 미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)에서는 원외획득폐렴의 1차 약제로 quinolone계를 제한할 것을 권하고 있으므로 이에 대한 관찰이 필요하다고 사료된다.

결 론

본 연구에서는 미국감염학회의 치료지침에 나온 macrolide계 대신 aminoglycoside를 투여했을 때 치료효과를 조사해 본 결과, 간독성이나 신독성, 혈액계 이상에서 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았으며, 항생제를 변경하거나 합병증이 발생한 경우도 없었다. 또한 대부분 원외획득폐렴환자의 입원치료기간인 7~10일과 유사한 결과를 보였다. 그러므로 항생제 선택은 병원특성에 따라 환자의 항생제 내성 양상과 원인균, 질환의 경중에 따라 적절히 선택하여 사용하는 것이 필요하다고 사료된다.

참고문헌

1. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practive guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
2. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Process and outcomes of care with community- acquired pneumonia. results from the pneumnia patient outcomes research team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 10: 159:970-80.
3. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society.: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
4. Fine MJ, Auble TE, Yearly DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with commnity acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997; 336: 243-50.
5. Bartlett JG, Mundy LM. Current concepts: Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1618-24.
6. Kimasewits G, Wood RG. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 872-877.
7. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56: 1-64.
8. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. The Canadian CAP Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
9. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
10. Braunwald E, Fauci AS, Casper DL, et al eds. *Harrison's principles of Internal Medicine*, 15th ed. McGrew Hill, 2001
11. 최순옥. 원외획득 폐렴환자의 입원 적정성 평가와 항생제 사용실태에 따른 효능 및 부작용 비교. *J Kor Soc Health-System Pharm.* 2005; 22: 1-9.
12. 정은진. 원외획득폐렴 환자 치료에서 Moxifloxacin 단독 요법과 Cephalosporin-Azithromycin 병용요법의 비교. *Kor J Clin Pharm* 2005; 15: 75-81.
13. Levison ME, Fung S. Community- associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: reconsideration of therapeutic options. *Curr Infect Dis Rep.* 2006; 8: 23-30.
14. Kuzman I, Dakovic-Rode O, Oremus M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of short regimen of azithromycin sequential therapy vs standardcefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005; 17: 636-642.
15. Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, Niedermann MS, Choudrich S. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3398-3406.
16. Mandell LA. Update of community-acquired pneumonia. New pathogens and new concepts in treatment. *Postgrad Med* 2005; 118: 35-36.
17. Hasali MA, Ibrahim MI, Sulaiman SA, Ahmad Z. Clinical and economic study of community-acquired pneumonia between single versus combination therapy. *Pharm World Sci* 2005; 27: 249-253.
18. Stone RA, Mor MK, Lave JR, Hough LJ, Fine MJ. Implementation of an inpatient management and discharge strategy for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Manag Care* 2005; 11: 491-499.
19. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998, 17: 1295-1302.
20. Niederman MS. Review of treatment guidelines for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2004; 11: 51-57.