

Sulbactam/Ampicillin의 임상 효과

가톨릭대학교 의학부 내과학교실

조세현 · 김선하 · 신원식 · 강문원 · 정희영

= Abstract =

Clinical Studies on Sulbactam/Ampicillin

Se Hyun Cho, M.D., Sun Ha Kim, M.D., Wan Shik Shin, M.D.

Moon Won Kang, M.D. and Hee Young Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Sulbactam/Ampicillin (Unasyn®) is a combination drug of beta-lactam antibiotic, ampicillin, and beta-lactamase inhibitor, sulbactam.

Clinical study to observe the effect of sulbactam/ampicillin was done in 40 patients admitted at St. Mary's Hospital and St. Vincent's Hospital, on Catholic University Medical College.

1) Among the total of 40 patients, 16 (94%) of 17 patients with urinary tract infection, 10 (91%) of 11 patients with respiratory tract infection, 6 (86%) of 7 patients with enteric fever, all of 4 patients with enterocolitis and one patient with bacteremia were clinically cured. It was effective in 37 (92.5%) of 40 patients.

2) In 22 bacteriologically proved cases, 18 were eliminated, 1 of each were partially eliminated and persistent, and 2 were superinfected cases.

3) There was no particular side effect but 2 cases of indigestion, 1 case of eosinophilia and 1 case of elevated hepatic enzyme(SGPT) were developed.

4) Fifteen of the 22 isolated organisms were ampicillin-resistant, but all strains were sensitive to sulbactam/ampicillin.

서론

penicillin은 임상에서 사용된지 50년이 되어가지만 아직까지도 많이 사용되고 있는 항생제의 하나로 남아 있다. ampicillin 개발로 penicillin 제제는 *E. coli*를 비롯한 몇몇 그람 음성균에도 항균력이 생겼으며, 이후에 개발된 carbenicillin을 비롯하여 ticarcillin은 녹농균에 대한 항균력을 갖게 되었고, piperacillin등은 녹농균을 위시한 많은 그람 음성균에도 항균력을 갖게 되었다. 그러나, 이들은 그람 음성균에 항균력을 갖고 있지만, 이들 세균이 가지고 있는 β -lactamase에 의해 항균력을 잃게

되는 단점이 있다.

이를 극복하기 위하여 β -lactamase 억제제인 clavulanic acid와 sulbactam이 개발되었으며, 이들 자체는 항균력이 미약하나 clavulanic acid와 amoxicillin의 복합제인 augmentin이나, sulbactam과 ampicillin의 복합제인 sultamicillin은 β -lactamase 생산균에 대한 항균력이 월등히 좋아졌으며, 임상에 이용되고 있다.

저자들은 임상적으로 세균감염으로 생각되는 입원환자 40명에서 sulbactam과 ampicillin 복합제인 Sultamicillin(Unasyn®)을 투여한후 그 효과를 관찰하여 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 6월부터 1988년 2월까지 9개월 동안 가톨릭 의과대학 부속 성모병원 및 성빈센트병원 내과 입원 환자 중에서 임상증상 및 이학적 소견, X-선소견, 혈액이나 소변 검사 또는 각종 배양 검사를 통하여 세균 감염이 있다고 생각되었던 40예(남자 20예, 여자 20예)를 대상으로 하였다. 그러나 임신하거나 수유중인 여자, 중증의 간(肝)질환자 및 2주 이내에 다른 항생제를 사용하였던 경우는 대상에서 제외하였다.

연령 분포는 17세부터 79세까지로 70대 2예, 60대 8예, 50대 6예, 40대 6예, 30대 4예, 20대 11예 및 10대 3예이었다(Table 1).

이중 비뇨기계 감염이 17예, 하기도 호흡기 감염이 11예, 장열이 7예, 장염이 4예였으며, 포두상구균에 의한 패혈증 환자가 1예이었다(Table 2).

혈청 및 소변등의 각종 배양 검사를 통하여 22예에서

는 원인균이 확인되었으나 18예에서는 원인균이 분리되지 않았다.

2. 투여 및 방법

투약은 sulbactam/ampicillin 1.5 g을 질환의 정도에 따라 2~4일간 하루 세번 정맥주사한 다음, 임상경과에 따라 750~2250 mg을 하루 2회 혹은 3회로 분할하여 5~13일간 경구 투여 하였다. 투여 도중 피부 발진이 발생한 경우에는 투여를 중단 하였다.

3. 판정 기준

치료 효과는 임상경과, X-선 소견을 비롯한 각종 임상검사 및 세균학적 검사의 결과를 참조하여 판정하였다. 임상적 경과 판정은 치료직전에 존재하던 모든 증상이 소실되고, 체온이 정상화된 경우를 치유(cure), 부분적으로 호전된 경우에는 호전(improve)으로 판단하였고, 별다른 변화를 보이지 않은 경우를 실패(fail)로 분류하였다.

또한 치유 및 호전된 경우를 효과가 있다고 판정하였다.

Table 1. Age and Sex Distribution

Age (yr)	Male	Female
10 - 19	3	0
20 - 29	4	7
30 - 39	1	3
40 - 49	4	2
50 - 59	3	3
60 - 69	4	4
70 -	1	1
Total	20	20

Table 2. Classification of Patient by Disease Entities

Infection	No. of cases
Urinary tract infection	17
Respiratory tract infection	11
Enteric fever	7
Enterocolitis	4
Bacteremia (Staphylococcus)	1
Total	40

Table 3. Number of Cases Evaluated and Clinical Assessment

Infection	No. of cases	Clinical assessment		
		Cured	Improved	Failed
Urinary tract infection	17	12	4	1
Respiratory tract infection	11	8	2	1
Enteric fever	7	5	1	1
Enterocolitis	4	4	0	0
Bacteremia (Staphylococcus)	1	1	0	0
Total	40	30	7	3

Table 4. Isolated Organisms and Bacteriological Assessment

Isolated organism	No. of cases	Bacteriological assessment			
		Eliminated	Partially eliminated	Persistent	Superinfected
<i>E. coli</i>	11	10	1	0	0
<i>S. aureus</i>	2	2	0	0	0
<i>S. typhi</i>	2	2	0	0	0
<i>S. paratyphi</i>	1	1	0	0	0
<i>H. influenzae</i>	1	1	0	0	0
<i>S. flexneri</i>	1	1	0	0	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	0	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0	0	1	0
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
Total	22	18	1	1	2

세균학적인 판정은 여러가지 배양 검사상 병원균이 소실된 경우를 소멸 (eliminate), 치료전에 비하여 균수가 현저히 감소한 경우를 부분적 소실 (partial eliminate), 병원균이 지속적으로 배양될 때에는 지속 (persistent)로 하였으며, 처음 배양되었던 병원균은 소멸되었으나 다른 균주가 배양되었던 경우에는 교대감염 (superinfection)으로 분류하였다.

결 과

질환에 따른 임상적 효과는 17명의 요로감염 환자에서는 12예가 치유, 4예가 호전되었고, 1예에서만 치료에 실패하였다. 또 11명의 하기도 호흡기감염증 환자에서는 8예에서 치유, 2예에서 호전되었으나, 1예에서는 실패하였다. 장열환자 7명 중에는 5예가 치유, 1예가 호전, 1예가 실패하였으며, 장염 환자 4명 및 패혈증 환자 1명은 모두 치유되었다. 따라서 총 40예중 37예(92.5%)에서 효과가 있었다(Table 3).

질환에 따른 세균분리 상태 및 세균학적 동태를 보면 다음과 같다.

*E. coli*는 11명에서 분리되었으며 sulbactam/ampicillin 투여후 11예 모두에서 소멸되었고, *S. aureus* 2예, *S. typhi* 2예, *S. paratyphi* 1예, *H. influenzae* 1예, *S. flexneri* 1예 및 *A. calcoaceticus* 1예 등에서도 모두 소멸되었다. 그러나 *P. mirabilis*는 계속하여 분리되었으

Table 5. Untoward Reaction

Type	No. of cases
Indigestion	2
Eosinophilia	1
SGPT elevation	1
Total	4

며, *S. pneumoniae* 및 *K. pneumoniae*가 분리된 증례에서는 각각 *E. coli*와 *Pseudomonas*에 의한 교대감염증이 생겼었다(Table 4).

부 작 용

sulbactam/ampicillin 투여후 40명의 대상 환자중 2예(5%)에서 소화불량을 호소하였으며, 검사소견상 1예(2.5%)에서 호산구 증가 소견을 보였으며, 1예(2.5%)에서 간 효소의 상승 소견을 보였다. 그러나 피부발진 환자는 1예도 없었다(Table 5).

고 안

penicillin G가 사용되기 시작한 후 얼마지나지 않아서 penicillin에 대한 내성 포도상구균이 출현하였으며, ampicillin도 처음 개발 당시에는 대단한 각광을 받았으

나 내성균주의 증가로 현재는 치료에 어려움이 있다.

항생제에 대한 내성 발현 기전을 보면 효소에 의한 항생제의 비활성화, 항생제의 세균 투과성 감소 및 작용 부위의 변질등 크게 세가지로 분류되어 진다¹⁾.

penicillin 제제, cephalosporin 제제 및 monobactam 제제는 β -lactam 환을 가지고 있으며 β -lactamase에 의하여 β -lactam 환이 열리면서 비활성화 된다. β -lactamase에 의하여 비활성화되면 β -lactam 계열의 항생제는 급격히 항균력이 떨어지게 되나 β -lactamase 생산균 즉 내성균의 급격한 증가로 β -lactam 계열의 항생제는 사용적응증이 반감하여 임상에서 큰 문제가 되고 있다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 β -lactamase의 작용을 억제시키는 방법이 연구되었으며, 개발된 약물중의 하나가 sulbactam sodium으로 그 구조식은 그림 1과 같다.

sulbactam은 구조적으로 6-desaminopenicillin sulfone으로 β -lactamase의 suicide inhibitor이다. sulbactam 자체는 항균력이 미약하나 β -lactamase에 의해 약화되는 penicillin 제제 또는 cephalosporin 제제 등과 함께 사용하면 상승 효과를 얻게된다.

sulbactam은 인체에서 ampicillin이나 amoxicillin 등과 유사한 약물역동학적 성상을 나타내고, 정맥 주사 후의 반감기는 약 1시간이며, 간질액과 복수내의 농도는 혈청과 비슷하게 유지된다. 또한 sulbactam은 신장으로 70~80%가 배설되고, 수막의 투과성은 낮은 것으로 보고되어 있으며, 1g 주입시 뇌척수액의 농도는 0.1~10 $\mu\text{g/ml}$ 로 유지된다²⁾.

Retsema등³⁾의 in vitro 실험에 의하면 sulbactam과

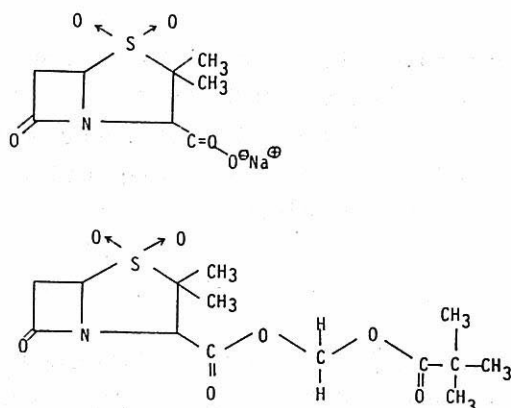


Fig. 1. Sulbactam and sulbactam oral ester (lower).

ampicillin 혼합시 *Staphylococcus*, *H. influenzae*, *Bacteroides*, *Branhamella*, *Neisseria*, *Klebsiella*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *Proteus spp*와 *Acinetobacter* 등은 90% 이상이 sulbactam과 ampicillin의 농도가 각각 8, 16 $\mu\text{g/ml}$ 일 때 성장억제가 된다고 보고하였다.

이근수등⁴⁾에 의하면 sulbactam/ampicillin이 그람 양성균주중 *S. aureus*에 대해서는 97.7%, coagulase negative staphylococci에 대해서는 90.3%의 높은 감수성을 보였으며, Enterococcus에서는 100% 감수성을 보였고, 그람음성균으로는 *E. coli*에 대해서는 52.8%, *Klebsiella pneumoniae*에서는 69.8%의 항균력을 나타냈고 *E. cloacae*, *C. freundii*, *A. calcoaceticus*, *K. oxytoca* 등에서도 50% 이상의 감수성을 보였다고 한다. 그러나 *Pseudomonas spp*와 *Serratia spp*에서는 30% 미만의 낮은 감수성을 보였다고 보고하였다.

본 연구에서는 균주 분리가 가능했던 22명의 환자에서 *E. coli*가 분리된 11명의 환자중 10예(91%)에서 치료후에 *E. coli*가 소멸되었고 1예(9%)에서는 partial eliminate 소견을 보였으며, *S. aureus* 2예, *S. typhi* 2예, *S. paratyphi* 1예, *H. influenzae* 1예, *S. flexneri* 1예 및 *A. calcoaceticus* 1예에서는 전례에서 병원균이 소멸되었다. 그러나 *P. mirabilis* 1예에서는 지속적인 투여에도 불구하고 반응없이 계속적으로 분리되었으며 *S. pneumoniae*와 *K. pneumoniae* 감염증례에서는 각각 *E. coli*와 *Pseudomonas*의 superinfection 소견을 보였다. 따라서 모두 22예중 19예(86.4%)에서 좋은 결과를 나타냈다.

Kim등⁵⁾은 여러가지 항생제에 내성을 가진 임질환자에서 probenecid와 sulbactam/ampicillin을 같이 투여한 결과, 추적 검사가 가능했던 45명의 환자중 44예(97.7%)에서 치유되었고, 오직 1예(2.3%)에서만 다량의 sulbactam/ampicillin 투여에도 불구하고 호전이 되지 않았다고 보고 하였다.

본 연구에서는 요로 감염환자 17예중 16예(94%)에서 치유되고 1예(6%)에서 호전되는 소견을 보여 17예 모두에서 효과가 있었다.

장등⁶⁾에 의하면 21명의 하기도 호흡기 감염환자에서 sulbactam/ampicillin 투여결과 16예(76%)에서 치유되고, 3예(14%)에서 호전되어 도합 90%에서 호전되었으며, 저자들은 호흡기 감염환자 9명중 8예(88.9%)에서 호전되어 전자의 90%와 유사하였다.

또한 김원희등⁷⁾은 20명의 급성 골반염 환자를 대상으로 sulbactam/ampicillin 투여 결과 19예(95%)에서 호전되어 매우 좋은 치료율을 보였다고 보고 하였다.

이외에도 저자들은 sulbactam/ampicillin 투여시 장열 환자는 7명중 6예(85.7%)에서, 장염 환자 4명과 패혈증 환자 1예에서는 전부가 호전되어 총 40명의 환자중 37예(92.5%)에서 임상적으로 만족할 만한 성적을 얻었다.

임상적으로 호전되지 않았던 3예중 1예는 균주 분리가 되지 않았던 페렴 환자로 sulbactam/ampicillin 제제의 투여에도 불구하고 폐렴이 악화되어 cloxacillin과 clindamycin으로 교체하였으며, 1예는 소변에서 *K. pneumoniae*가 분리되었던 요로 감염환자로 만성신부전증으로 지속적인 치료를 받고 있었으며 세균학적으로 *K. pneumoniae*가 제거되었으나 *Pseudomonas*에 의한 교대감염이 있었다. 또 나머지 1예는 균분리가 되지 않았던 장열이 의심되는 환자로 총 14일간의 sulbactam/ampicillin 제제 투여에도 불구하고 호전되지 않았다. 세균학적 결과에서 partial eliminate 소견을 보였던 1예는 소변배양 검사에서 *E. coli*가 분리된 당뇨병 환자로, 아마도 지속적인 Foley catheter의 사용이 완전치유가 불가능하였던 이유로 추정되며, 계속적으로 병원균이 분리된 1예는 소변배양 검사에서 *P. mirabilis*가 분리된 환자로 당뇨병, 갑상선 항진증 및 잦은 비뇨기계 감염이 있던 환자로 이러한 질환들과 연관할 것으로 추정된다.

분리된 세균중에서 ampicillin에 내성을 가지고 있던 균주는 *E. coli* 8예, *S. aureus* 2예 *H. influenzae* 1예, *S. flexneri* 1예, *S. paratyphi* 1예, *K. pneumoniae* 및 *A. calcoaceticus*가 각각 1예씩 있었다. 그러나 sulbactam/ampicillin에는 모두 감수성이 있었다(Table 6). 즉 균주가 분리되었던 총 22예중 15예에서 ampicillin에 내성이었으므로, ampicillin 단독 투여만으로는 치료에 실패할 가능성이 높다는 것을 추정할 수 있었다.

sulbactam/ampicillin에 의한 부작용에 대해서는 Reinhardt 등⁸⁾이 말초 혈액내의 호산구수 증가 및 혈청 creatinine의 증가를 보고하였고, 장준등⁹⁾이 간 효소의 증가, alkaline phosphatase의 증가 및 발열 등을 보고 하였으며, 일반적으로 피부발진, 소양증, 안면 및 서혜부 부종, 설사등이 알려져 있으나 본 연구에서는 소화불량 2예(5%), 말초 혈액내 호산구 증가 1예(2.5%) 및 SGPT의 증가가 1예(2.5%) 있었다(Table 5).

Table 6. Sensitivity of Ampicillin-Resistant Organisms to Sulbactam/Ampicillin

Organisms	Resistant to	
	Ampicillin	Sulbactam/Ampicillin
<i>E. coli</i>	8	0
<i>S. aureus</i>	2	0
<i>S. flexneri</i>	1	0
<i>S. paratyphi</i>	1	0
<i>H. influenzae</i>	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0
Total	15	0

결론

저자들은 1987년 6월부터 1988년 2월까지 9개월동안 가톨릭 의과대학 부속 성모병원 및 성빈센트병원 내과에서 입원 치료를 받았던 환자를 대상으로 sulbactam/ampicillin(Unasyn[®])을 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 40명의 환자에서 비뇨기계 감염환자 17명중 16예(94%), 호흡기 감염환자 11명중 10예(91%), 장열 환자 7명중 6예(86%) 및 장염 환자 4명중 4예(100%)에서 임상적으로 호전되었으며, 1예의 포도상구균에 의한 패혈증 환자도 완치되었다. 따라서 총 40명의 환자중 37명(92.5%)에서 만족할 만한 임상적 효과를 얻었다.

2) 세균이 분리된 경우는 총 22예이며 11명의 *E. coli* 감염 환자중 10예(91%)에서는 *E. coli*가 치료후 소실되었고 *S. aureus* 감염환자 2명, *S. typhi* 감염환자 2명, *S. paratyphi* 감염환자 1명, *H. influenzae* 감염환자 1명, *S. flexneri* 감염환자 1명 및 *A. calcoaceticus* 감염환자 1명 등에서는 모두 병원균이 소실되었다.

따라서 균주분리가 가능했던 22명의 감염환자중 18예(82%)에서 소멸되었고, 1예(4.5%)에서는 부분적으로 소멸되었으며 모두 19예(86.5%)에서 효과가 있는 것으로 판명되었다.

3) 특기할 만한 sulbactam/ampicillin(Unasyn[®])의 부작용은 없었으며, 소화불량 2예(5%) 말초혈액내 호산구 증가가 1예(2.5%)에서 발생하였다.

4) 분리된 균주 22예중 15예에서 ampicillin에 내성을

보였으나, sulbactam/ampicillin(Unasyn®)제제에는 모두 감수성을 보였다.

이상의 성적으로 보아 sulbactam/ampicillin (Unasyn®)은 β -lactam 의존성인 ampicillin 내성 균주에 의한 여러가지 감염질환에 유효한 제제로 판단된다.

REFERENCES

- 1) 정희영 : 항생제의 길잡이 p100, 1983 수문사 서울
- 2) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2nd ed, Wiley Medical, New York 1985
- 3) Retsema JA, English AR, Girard A, Lynch JE, Anderson M, Brennan L, Cimochowski C, Faiella J, Norcia W, Sawyer P: *Sulbactam/Ampicillin: In vitro spectrum, potency and activity in models of acute infection*. *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 5): S528-S542, 1986
- 4) 이근수, 이하백, 강신욱, 이정희, 최태일, 김춘원 : 소아 감염증 환자에 있어서 *Sulbactam/Ampicillin*과

*Ampicillin/Amikacin*의 치료효과 비교에 관한 기초적 및 임상적 연구. *소아과* 29:1, 1986

- 5) Joong-Hwan Kim, Kwang-Ho Choi, Young-Tae Kim, In-Sub Yang: *Treatment of infections due to multiresistant Neisseria gonorrhoeae with Sulbactam/Ampicillin*. *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 5):S599-S603, 1986
- 6) 장 준, 조철호, 안철민, 김성규, 이원영, 김기호 : 하기도 호흡기 감염 질환에서의 *Sulbactam/Ampicillin* (Unasyn) 투여의 임상연구. *최신의학* 31:95, 1988
- 7) 김원희, 신반철, 이이경 : 급성 골반염 환자에 있어서 *Unasyn* (*Sulbactam/Ampicillin*)의 임상적 효과. *최신의학* 31:143, 1988
- 8) Reinhardt JF, Johnston L, Ruage P, Johnson CC, Ingram-drake L, MacDonald K, Ward KW, Mathisen G, George WL, Finegold SM, and Mulligan ME: *A randomised, double-blind comparison of Sulbactam/Ampicillin and Clindamycin for the treatment of aerobic and aerobic-anaerobic infections*. *Rev Infect Dis* 8(Suppl 5):S569-S575, 1986