

만성 폐질환에 병발한 하부호흡기계 감염증에 대한 Cefminox sodium의 치료 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

이흥렬 · 김영삼 · 김세규 · 장 준 · 김성규 · 이원영

= Abstract =

Clinical Effectiveness of Cefminox sodium in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection Superimposed on Chronic Lung Diseases

Hong Lyeol Lee, M.D., Young Sam Kim, M.D., Se Kyu Kim, M.D.,
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Departments of Internal Medicine, The Institute of Chest Diseases, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

Cefminox sodium is a new cephamycin antibiotic (7 α -methoxy-cephalosporin) for injection having a D-cysteine moiety in its 7 β -side chain. In addition to the usual action mechanism of β -lactams, for example inhibition of peptidoglycan synthetase by binding to penicillin-binding proteins, cefminox sodium also inhibits cell wall synthesis by binding of lipoprotein in the outer membrane with peptidoglycan. This antibiotic is found to exert a strong and rapid lytic action on sensitive Gram negative bacteria such as *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Salmonella enteritidis*, and anaerobic bacteria.

We evaluated the effectiveness and the safety of cefminox sodium in 20 patients with lower respiratory tract infection superimposed on moderately advanced chronic lung diseases. By monotherapy of cefminox sodium, overall clinical effective rate was 70% and 66.7% of isolated pathogens were eradicated without significant side effect.

서 론

호흡기계 감염증은 환자들이 병원을 찾게 되는 매우 흔한 원인으로, 하부 호흡기계 감염증의 경우 virus도 중요한 원인이 되지만 성인에서는 *Strepto-*

coccus pneumoniae, *Hemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* 및 *Klebsiella pneumoniae* 등에 의한 세균 감염이 주로 발생한다.

호흡기계 감염이 발생하게 되면 기관 및 기관지 분비물내에서 다핵형 백혈구가 관찰되고 기침, 발

열이나 오한, 흉부 불쾌감, 그리고 호흡곤란이 악화되며 객담은 양이 증가하면서 화농화 소견을 보이게 된다¹⁾. 특히 만성 기관지염이나 폐기종, 기관지 확장증 등을 가진 만성 폐질환 환자들은 기관지의 해부학적 및 기능적 장애로 인하여 건강한 사람보다 호흡기 감염이 더 빈번하게 발생하고 더욱 심한 증상으로 고통받게 되며 감염에 의해 기존 병변이 점진적으로 악화되는 원인으로 작용한다. 경우에 따라서는 감염이 전신으로 확산되어 패혈증을 유발하거나 급성 호흡부전증을 초래함으로써 생명이 위협받기도 한다. 따라서 감염의 원인 균주를 확인하여 적절한 항생제를 투여하는 것이 치료의 중요한 원칙이다. 최근에는 심각한 약제 내성 균주의 발현에 대하여 치료의 유효성과 환자의 수용성을 향상시키며 내성 균주 및 부작용이 적은 항생제의 개발이 요구되는 실정이다.

Cefminox sodium은 새로운 cephamycin계 항생제로 Gram 양성균과 Gram 음성균 및 혐기성균 등에 광범위한 항균력을 가지며 β -lactamase에 대해서도 안정성이 인정되고 있다. 따라서 cefminox sodium은 호흡기계 감염증 및 복합성 비뇨생식기 감염증에 효과가 있고 담도 및 위장관 감염증에도 유효한 것으로 보고되었다²⁻⁶⁾. 이에 저자들은 기왕의 만성 폐질환을 가진 환자들에서 발생하였던 하부호흡기계 감염증에 cefminox sodium을 투여하여 그 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

에 기왕의 만성 폐질환을 가진 환자들에서 발생한 하부호흡기계 감염증으로 입원하였던 21예중, 과민 반응으로 cefminox sodium을 한번만 투여한 후 중단하였던 1예를 제외한 20예를 대상으로 조사하였다. 하부호흡기계 감염증중 급성 기관지기관지염(tracheobronchitis)은 기침과 화농성 객담, 발열이나 오한 등이 더 악화되면서 이학적 소견상 통음(rhonchi), 천명음(wheezing), 수포음(crackles) 등이 새롭게 청진되고 말초혈액검사상 백혈구가 $11,000/mm^3$ 이상으로 증가되었지만 흉부 X-선상 폐침윤이 관찰되지 않은 경우로, 폐염은 상기 증상 및 이학적, 검사상 소견들이 관찰되면서 흉부 X-선상 새로운 폐침윤의 소견이 동반된 경우로 정의하였다. 폐염은 역시 흉부 X-선의 소견에 따라 폐포성 폐염(air space pneumonia), 기관지폐염(broncho-pneumonia), 간질성 폐염(interstitial pneumonia)으로 구분하였다.

Penicillin계나 cephalosporin계에 과민 반응의 과거력이 있거나 다른 항생제를 경구, 또는 정맥 투여로 사용하였던 환자, 임신중이거나 수유중인 환자들은 제외하였다. 대상 환자 20예의 평균 연령은 58.9세로(Table 1), 원인 질환은 급성 기관지염이 3예이었고 폐염은 17예로 이중 폐포성 폐염의 양상을 보였던 예가 8예, 기관지폐염이 5예, 간질성 폐염이 4예씩이었다. 기왕의 폐질환은 만성 기관지염의 범주에 속하였던 예가 7예로 가장 많았고 기관지확장증이 4예, 폐기종이 3예씩이었는 데 만성 기관지염 및 폐기종 환자는 대개 혼합형이었지만 우세한 쪽으로 분류하였다. 환자들의 대부분은 FEV₁과 FVC가 정상 예측치의 65%미만으로, 중등도(moderate)이상의 폐기능장애를 보여 원인 질환이 비교적 진행된 상태이었다(Table 2).

Table 1. General profiles of patients(n=20)

Sex	Male	14(70%)
	Female	6(30%)
Age(years)	-39	2(10%)
	40-49	6(30%)
	50-59	3(15%)
	60-69	7(35%)
	70-	2(10%)
	Mean	=58.9±15.34 (37-83)

Table 2. Diagnosis and underlying diseases(n=20)

Diagnosis	Tracheobronchitis	3(15%)
	Air space pneumonia	8(40%)
	Bronchopneumonia	5(25%)
	Interstitial pneumonia	4(20%)
Underlying Disease	Chronic Bronchitis	7(35%)
	Bronchiectasis	4(20%)
	Emphysema	3(15%)
	Bronchial asthma	2(15%)
	Others*	4(20%)

* Lung cancer 1, old tuberculosis 2, diffuse interstitial lung disease 1

2. 방법

결 과

우선 대상 환자들에게 충분히 설명한 후 서면 동의서를 받았다. Cefminox sodium 2.0 g을 하루 2회씩 분할하여 주사용 증류수 40cc에 혼합하여 정맥주사하였으며 투여기간은 3일부터 14일까지 평균 4.1일이었다. 만성 폐질환에 발생한 호흡기계 감염에 대하여 2제이상의 항생제를 투여하는 것이 일반적이나 cefminox sodium의 유효성 및 안정성을 엄격하게 평가하기 위하여 대상 환자에서 다른 항생제는 병용 투여하지 않은 채 cefminox sodium의 단독 요법으로 치료하였으며 항생제외의 기관지확장제, 거담제 같은 약물들은 같이 사용하였다.

모든 대상 환자에서 세균학적 검사를 위하여 객담에서 치료전과 치료중, 치료후에 각각 Gram 염색과 blood agar 배지를 이용한 배양검사를 시행하였는데 객담은 100배의 저배율 현미경으로 보았을 때 한 시야당 중성 백혈구가 25개이상, 편평상피세포가 10개이하인 경우에만 적절한 검체로 판단하였다. 그외에 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 말초 혈액 및 생화학적 검사, 요검사 등을 치료전과 치료중, 치료후에 반복적으로 시행하였다. 임상증상은 Table 3의 scoring system에 따라 치료전과 치료후에 평가하여 각각의 평균 점수를 비교하였다. 치료 효과는 Table 6과 같은 기준으로 판단하였고 Effective rate는 Excellent와 Good의 예들만 포함하여 산정하였다.

통계 분석은 Student's t-test를 이용하였고 p-value가 0.05 미만시에만 유의한 것으로 평가하였다.

1. 임상 양상의 변화

발열은 입원 당시 평균 38.6℃에서 cefminox sodium을 투여한 후 36.8℃로 유의하게 저하되었다($p<0.01$). Scoring system으로 산정한 기침이나 객담 등의 임상 양상들도 모두 치료후에 유의하게 호전되었다($p<0.05$)(Table 4).

2. 검사실 검사 소견의 변화

치료중과 치료후에 시행하였던 말초 혈액검사, 생화학검사, 요검사 모두에서 이상 소견은 발견되지 않아 검사실검사의 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 반면에 백혈구수와 CRP의 검사치는 치료전에 비하여 치료후에 유의하게 감소되는 양상을 보였다(Table 5).

3. 임상적인 효과의 평가

임상적인 효과를 Table 6의 기준으로 평가하였을 때 Good의 예가 가장 많았으며 유효하다고 판단되는 Excellent와 Good의 예가 모두 14예(70.0%)이었다. 그리고 별 반응이 없었던 Poor도 1예 있었다(Table 7).

4. 세균학적 유효성의 평가

객담배양검사상 균이 동정되었던 경우가 12예

Table 3. Scoring system for distribution and severity assessment of various clinical manifestation

Clinical Manifestation	Description	Score
Cough	Absent	0
	Occasional during the day	1
	Recurrent during the day	2
	Subcontinuous during the day	3
Sputum	Absent	0
	Clear mucous	1
	Mucopurulent	2
	Purulent	3
Chest pain	Absent	0
	Occasional during the day	1
	Recurrent during the day	2
	Subcontinuous during the day	3
Dyspnea	Absent	0
	Occasional during the day	1
	Recurrent during the day	2
	Subcontinuous during the day	3

Table 4. Clinical manifestation*(n=20)

	Before Treatment	After Treatment
Fever(°C)	38.6±0.91	36.8±0.74**
Cough	2.7±0.66	1.5±0.71*
Sputum	2.6±0.69	1.6±0.70*
Chest pain	1.6±1.00	0.6±0.71*
Dyspnea	2.3±0.85	1.1±0.32*

* By scoring system, except fever

※ p<0.05, ※※ p<0.01 when compared the scores before treatment

Table 5. Laboratory findings(n=20)

	Before Treatment	After Treatment
Hemoglobin(g/dL)	13.1±1.81	36.8±0.74
Hematocrit(%)	39.1±5.29	38.0±4.70
WBC(/mm ³)	13,090±5,419.3	7,902±3,770.9*
ESR(mm/hour)	35.2±19.92	34.5±29.03
CRP(mg/dL)	9.2±9.39	1.9±2.65*
SGOT(IU/L)	20.3±14.44	16.5±7.52
SGPT(IU/L)	23.6±19.13	27.3±15.17
Alkaline phosphatase(IU/L)	85.3±29.89	95.2±36.90
BUN(mg/dL)	11.5±4.72	9.8±5.10
Creatinine(mg/dL)	0.9±0.15	0.8±0.14

* p<0.01 when compared with the values before treatment

Table 6. Criteria for assessment of clinical effectiveness

Description	Clinical Effect
Complete disappearance of newly developed symptoms and signs with significant clearing of consolidation on chest X-ray	Excellent
Much decrease of newly developed symptoms and signs but not complete disappearance, with significant clearing of consolidation on chest X-ray	Good
Decrease of newly developed symptoms and signs but most of them remained, without significant clearing of consolidation on chest X-ray	Fair
No significant improvement of newly developed symptoms and signs without significant clearing of consolidation on chest X-ray	Poor

Table 7. Clinical effectiveness(n=20)

Diagnosis	No. of Patients	Clinical Effect				Effective Rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Tracheobronchitis	3	1	2			100%
Air space pneumonia	8	2	4	2		75%
Bronchopneumonia	5	1	2	2		60%
Interstitial pneumonia	4		2	1	1	50%
Total	20	4	10	5	1	70%

Table 8. Bacteriologic response*(n=20)

Organism	No. of Patients	Eradicated Rate(%)
No growth	5(25%)	—
<i>α-Streptococcus</i>	3(15%)	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(15%)	3(100.0%)
<i>Hemophilus influenzae</i>	3(15%)	3(100.0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2(10%)	1(50.0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(10%)	1(33.3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(10%)	0(0 %)

* Eradicated rate of proven pathogen, 8/12(66.7%)

(60.0%)이었고 나머지는 균이 전혀 동정되지 않았거나 정상 세균군인 *α-Streptococcus*가 동정되었다. *Klebsiella pneumoniae*와 *Hemophilus influenzae*는 각각 3예씩에서 발생하여 모두 박멸되는 결과를 보였고 *Streptococcus pneumoniae*는 2예중 1예에서 효과가 있었다. 그러나 *Pseudomonas aeruginosa*는 3예중 2예에서 균이 계속 동정되었고 *Staphylococcus aureus*는 동정된 1예에서 치료후에도 잔존하여 유효성이 떨어지는 결과를 보였다(Table 8).

5. 부작용

Cefminox sodium을 사용한 21예중 3예(14.3%)에서 부작용이 관찰되었는데 2예는 각각 투여한 지 1일째와 4일째에 오심과 구토가 발생하였으나 7일동안 계속 투여할 수 있을 정도로 경미하였다. 그러나 1예는 피부반응검사가 음성이었지만 처음 투여한 후 30분만에 호흡곤란이 뚜렷하게 심해지면서 흉부 압박감이 병발하는 과민반응으로 더 이상의 투여가 불가능하였다(Table 9).

Table 9. Side effects(n=21)

Side effects	No. of Patients(%)
Nausea and Vomiting	2(9.5%)
Hypersensitivity	1(4.8%)*

*. Abandoned in clinical analysis because of premature withdrawal

고 안

Cefminox sodium은 cefmetazole, cefoxitin, lammoxef, cefotetan 등과 같이 Streptomyces species에 의해 생성되는 cephamycin계 항생제로, 구조적으로 7위 측쇄에 아미노산(D-cysteine)을 함유하고 methoxy기가 있는 것이 특징이다. Cephem계 항생제의 공통 모핵인 β -lactam환이 세균의 penicillin 결합단백의 기능을 저하시켜 peptide 전이를 억제시키는 작용 외에 cefminox sodium만의 D-cysteine 측쇄가 peptidoglycan과 결합하여 균의 지지구조 형성을 방해하는 이중 작용을 보임으로써 다수의 구상돌기를 형성하여 단시간내에 용균시키며 다른 항생제와는 달리 정상기(stationary phase)초기에도 살균작용을 발휘하는 특징을 보인다⁷⁻⁹⁾.

Cefminox sodium은 다른 cephem계 항생제와 마찬가지로 Gram 양성균주보다 Gram 음성균주에 더 효과적인데 특히 *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella enteritidis* 등의 균주에 대하여 우수한 항균력을 보인다^{10,11)}. 따라서 비뇨기계 감염⁵⁾, 부인과 영역의 감염^{12,13)}, 담도장관계 감염증²⁾ 등에 모두 유효한 결과를 보인다.

호흡기계 감염증에서는, 14예의 환자에서 임상적으로 모두 호전되었고 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas maltophilia*, *Branhamella* 등이 동정된 9예중 8예(88.9%)에서 균이 박멸되는 결과를 보였으며 *Pseudomonas aeruginosa*는 동정된 2예중 1예에서만 효과를 보였다⁴⁾. 호흡기계 감염균주에 대한 *In vitro* 연구에서는 *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* 등에서 유효하였으나 *Staphylococcus aureus*에 대해서는 다른 cephem계와 마찬가지로 효과가 미약하였고 *Pseudomonas aeruginosa*는 cefminox sodium에 대해 내성을 보여 Hayashi와 Abe의 보고⁴⁾와 비슷한 결과를 보였다⁶⁾. 혐기성 균주에

대해서는 *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium difficile* 등에 항균력을 보이며 β -lactamase를 생성하는 *Bacteroides fragilis*에 대해 다른 cephem계 항생제보다 더 우월한 항균력을 보이지만 *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Bacteroides furcosus*에는 약한 것으로 보고되었다^{3,9-11)}.

본 연구에서는 대부분의 대상 환자가 폐기능검사상 FEV₁과 FVC가 정상 예측치의 65%미만으로, 중등도 이상의 폐기능장애를 보여 기왕의 만성 폐질환이 비교적 진행된 상태이었고 임상 양상도 평균 38.6°C의 발열을 보이면서 scoring system상 기침, 객담과 호흡곤란 등이 평균 2점이상으로 높았다. 이런 환자들이 호흡기계 감염증으로 입원하는 경우 일반적으로 항생제 2-3가지의 병용요법을 사용하나 본 연구에서는 cefminox sodium의 유효성 평가를 위해 엄격하게 단일 요법으로 치료하였으며 임상적으로 70%의 유효성을 보였다. 그리고 백혈구수나 CRP의 유의한 감소는 감염에 대한 효과를 간접적으로 반영하는 것으로 생각되었다.

병원의 감염에 있어서 광범위한 진단 수기에도 불구하고 50% 정도에서는 원인균주가 확인되지 않는데¹⁴⁾ 본 연구에서는 20예중 12예(60%)에서 동정되었다. 이 중에서 *Klebsiella pneumoniae*와 *Hemophilus influenzae*는 효과적으로 박멸되었으나 *Streptococcus pneumoniae*는 50%의 세균학적 유효성을 보여 Gram 양성보다는 Gram 음성 균주에 더 효과적임이 확인되었다. 또한 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Staphylococcus aureus*에 대한 유효성이 떨어져 문헌보고^{4,5,10,11)}와 비슷한 결과를 보였다.

부작용은 3예에서 관찰되었는데 2예는 투약을 계속할 수 있을 만큼 경미하였으나 1예는 과민반응으로 더 이상의 투약이 불가능하였다. 그러나 Fujimura 등⁶⁾이 보고하였던 AST와 ALT의 상승에는 없었다.

결론적으로 cefminox sodium은 만성 폐질환 환자들에서 병발한 하부호흡기 감염증에 단독 요법으로도 효과적이었고 특히 *Klebsiella pneumoniae*와

*Hemophilus influenzae*에 유효하였다.

결 론

Cefminox sodium은 cephamycin계 항생제로, 구조적으로 7위 측쇄에 아미노산(D-cysteine)을 함유하고 methoxy기가 있는 것이 특징이다. Cephem계 항생제의 공통 모핵인 β -lactam환이 세균의 penicillin 결합 단백질의 기능을 저하시켜 peptide 전이를 억제시키는 작용외에 cefminox sodium만의 D-cysteine 측쇄가 peptidoglycan과 결합하여 균의 지지 구조형성을 방해하는 이중 작용을 보임으로써 다수의 구상돌기를 형성하여 단시간내에 용균시킨다. Cefminox sodium은 Gram 음성균주에 더 효과적인데 특히 *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella enteritidis* 등에 대하여 우수한 항균력을 보인다.

본 연구에서는 기왕의 만성 폐질환이 진행된 상태인 환자들을 대상으로 cefminox sodium의 유효성을 평가하여 보았다. 임상적으로 scoring system에 의해 평가해본 결과 cefminox sodium 단독요법에 의해 70%에서 효과적이었고 특히 *Klebsiella pneumoniae*와 *Hemophilus influenzae*에는 효과적이었다. 결론적으로 cefminox sodium은 만성 폐질환 환자들에서 병발한 하부호흡기 감염증에 단독 요법으로도 효과적이었음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- Hartmut L : *Respiratory tract infection; When is an antibiotics therapy indicated? Clin Therapeut.* 13 : 149-156, 1991
- 조원일, 장석균, 이재학, 주상용 : 담도·장관계 감염증에 있어서 Cefminox(Meicelin®)의 치료효과. *최신의학.* 35 : 101-105, 1992
- Watanabe T, Hara T, Kasai T, Ishii T, Miyauchi K, Date H, Jinzaki M, Shindo H, Matsugami A, Goi H, Kazuno Y, Murase M : *Antibacterial activity of MT-141 against anaerobic bacteria. Jap J Antibiot.* 37 : 1058-1069, 1984
- Hayashi I, Abe T : *Clinical studies on MT-141 to respiratory tract infection. Chemotherapy.* 32(S-5) : 145-148, 1984
- Matumoto K, Nagtake T, Rikitomi N, Uzuka Y, Harada T, Oishi K, Takasugi M, Watanabe K : *Laboratory and clinical evaluation of MT-141 in respiratory infection. Chemotherapy.* 32(S-5) : 277-289, 1984
- Fujimura N, Kawano A, Yuasa K, Kanayama H, Uema K, Kurokawa K : *Clinical study on MT-151 in treatment of complicated urinary tract infections. Chemotherapy* 32(S-5) : 467-474, 1984
- Yamada Y, Goi H, Watanabe T, Tsuruoka T, Miyauchi K, Yoshida T, Hoshiko S, Kazuno Y, Inouye S, Niida T, Matsushashi M : *Studies on the bacteicidal mechanism of a new cephamycin, MT-141. Abstracts of the 21st Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* No 53, Chicago. 4-6 Nov. 1981
- Matsushashi M, Tamaki S : *Enzymatic studies on mechanism of action of cefoxitin-Correlation between the affinities of cefoxitin to penicillin-binding proteins and its rates of inhibition of the respective penicillin-sensitive reactions in E.coli. J Antibiot.* 31 : 1292-1295, 1982
- Iwamatsu K, Inouye S, Tsuruoka T, Mizutani K, Omoto S, Ogino H, Miyauchi K, Watanabe T, Niida T : *Synthesis and biological activity of 7 β -(2-amino-2-carboxy)-ethythioacetamido-7 α -methoxycephalosporin derivatives. J Antibiot.* 36 : 229-241, 1983
- Inouye S, Tsuruoka T, Iwamatsu K, Miyauchi K, Ishii T, Tamura A, Kazuno Y, Matsushashi M : *Structure-activity relationships on the terminal D-amino acid moiety of a novel cephamycin MT-141. J Antibiot.* 37 : 1403-1413, 1984
- Tsuruoka T, Yamada Y, Goi H, Miyauchi K, Miyata A, Inouye S : *The bacteriolytic action of MT-141, a new cephamycin antibiotic, on Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother.* 15 : 159-171, 1985
- Matsuda S, Kashiwagura T, Nojima M, Itoh T : *Fundamental and clinical studies on MT-141 in the field of Obstetrics and Gynecology. Chemotherapy.* 32(S-5) : 508-513, 1984
- Ciio N, Takasaki K, Komatsuzaki K, Matsumura I, Suzuki A, Kitamura S, Kunii K, Fukunaga K : *Fundamental and clinical studies on*

- MT-141 in the field of Obstetrics and Gynecology.*
Chemotherapy 32(S-5) : 514-522, 1984
14. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, Davis CM :
Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. Chest 101 : 1005-1012, 1992