

호흡기 감염증에 대한 Cefodizime의 임상 효과

경희대학교 의과대학 내과학교실

강 홍 모 · 서 환 조

= Abstract =

Clinical Evaluation of Cefodizime in Lower Respiratory Tract Infections

Hong Mo Kang, M.D. and Hwan Jo Suh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Cefodizime is a new third generation cephalosporin antibiotic which has broad antibacterial activity against gram positive, gram negative bacteria, Hemophilus spp. and Neisseria spp.

Clinical usefulness of cefodizime was studied in 30 cases of lower respiratory tract infections. The drug was administered intravenously in daily dose of 2.0 g.

The results were as follows:

- 1) Cefodizime was clinically effective in 25 cases of all patients treated with efficacy rate of 83.3%.
- 2) Any significant side effects were not noted except mild elevation of liver enzymes (5 cases) and decrement of hemoglobin (1 case).

서 론

1940년대에 cephalosporin C로 알려진 약물이 개발된 후 cephalosporin 계 약물은 계속 개발되어 종류가 매우 다양해졌으며 광범위 항생제로 널리 사용되고 있다¹⁻³⁾.

cephalosporin 계 약물은 기본적으로 β -lactam ring을 갖고 있으며 (Fig 1) 3, 7번 radical의 치환(substitution)에 의하여 약리학적 변화 및 항균력의 차이를 나타낸다¹⁻³⁾. 개발된 순서에 따라 1, 2, 3 세대로 구분하

거나¹⁻⁴⁾ 약리학적, 세균학적 특성에 따라 구분하기도 한다⁵⁾.

Cefodizime (HR 221)은 thiazole methoxyimino cephalosporin (Fig 2)으로 새로운 3세대 약물로 광범위

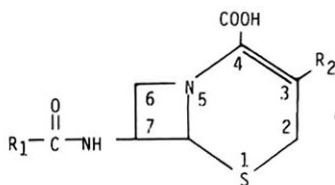


Fig. 1. Basic structure of cephalosporins.

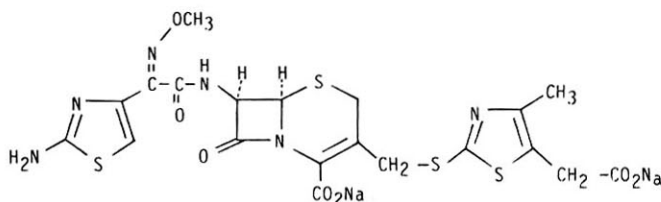


Fig. 2. Chemical structure of cefodizime.

항균력을 나타내어 그람양성 구균, 그람음성간균, *Hemophilus* spp., *S. aureus* 등에 효과가 좋으며 일부 cephalosporinase에도 안정한 것으로 알려져 있다^{5,6)}.

저자들은 호흡기 감염증 환자에서 Cefodizime을 투여하여 그 임상효과 및 안전성 여부를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

대상 및 방법

대상환자는 1991년 10월부터 1992년 1월까지 경희의료원 내과에 입원한 호흡기 감염증 환자 30예이었다. 성별분포는 남자 17예, 여자 13예이었으며, 연령별 분포는 Table 1과 같으며 50대 이상의 환자가 많았다. 질환별 분포는 1예를 제외한 나머지 모두가 폐렴이었으며 이중 일부환자에서 기존질환으로 기관지확장증, 당뇨병, 만성기관지염 등이 동반되어 있었다(Table 3).

Cefodizime의 용량은 1회 1.0g씩 1일 2회 정맥주사하였으며 투여기간은 대부분의 환자에서 14일이내였다(Table 2).

투약전 임상증상, 체온을 포함한 이학적소견, 혈액학

적 검사, 뇨검사, 간기능 및 생화학적 검사, 신기능 검사, 흉부 X-선 검사, 객담검사등을 시행하고 치료후의 변화와 비교하여 치료효과와 부작용을 판정하였다(Table 3, 4). 치료효과 판정은 임상적 평가와 세균학적 평가로 하였다. 기침의 정도, 객담의 양 및 화농성 여부, 호흡곤란, 청색증등의 변화와 이학적 소견의 변화, 흉부 X-선의 변화에 따라 임상적 평가를 하여 유효(Good), 약간유효(Moderate), 무효(Unsatisfactory)로 구분하였다. 유효는 치료전 호흡기 감염과 관련된 증상들이 치료후 없어지고 흉부 X-선 검사소견이 대부분 정상화된 경우이며, 약간 유효는 호전은 있으나 충분치 않은 경우이고, 호전이 없거나 악화된 경우는 무효로 판정하였다. 임상효과와 부작용 발생여부를 종합하여 약제의 유용성을 판단하였다. 치료율(Efficacy rate)은 대상환자에서 유효이상의 효과가 있었던 환자의 백분율로 표시하였다.

세균학적 평가로 유효는 원인세균이 치료후 없어져 치료후 세균배양이 안되거나, 세균의 수가 극히 적어 임상적으로 의미가 없거나, 원인세균은 없어지고 다른 세균이 생겼으나 치료를 요하지 않은 경우이다. 무효는 치료후에도 세균이 남아 있거나 계속 치료를 요하고 새로운 균에 의한 감염, 또는 치료후 즉시 원인세균이 다시 나타나는 경우로 하였다.

Table 1. Age/Sex Distribution of Cases

Age	Sex		No. of cases
	Male	Female	
— 19	1		1
20 — 29	1	1	2
30 — 39	1	2	3
40 — 49	3	1	4
50 — 59	3	2	4
60 — 69	4	5	9
70 —	4	2	6
Total	17	13	30

Table 2. Duration of Drug Administration

Duration (days)	No. of cases
— 7	8
8 — 14	13
15 —	9
Total	30

결 과

Cefodizime의 호흡기 감염증에 대한 치료효과는 Table 3, 4와 같다. 1예를 제외한 29예의 폐렴환자중 24예에서 치료효과가 있었으며 diffuse panbronchiolitis with infection이 있었던 1예에서도 임상적인 치료효과가 있었다. 즉, 임상효과를 판정한 총 30예의 호흡기 감염증 환자중 25예에서 치료효과를 나타내어 83.3%의 치료율을 얻었다(Table 4).

치료전 세균배양이 가능하였던 9예중 7예에서는 치료후 세균배양이 되지 않았으며 *Ps. aeruginosa* 1예에서는 투약후에도 계속 같은 균이 검출되었고, *Serratia*가 자랐던 1예에서는 치료후 다른 균이 배양 되었으며 1예는 치료중 *S. aureus*와 *Ps. aeruginosa*가 배양되어 치료실패로 판정되었다. 치료전 세균배양이 가능하였던 9예중 7예에서 치료후 세균이 배양되지 않아 세균학적으로 77.8%에서 유효하였다. 약제의 부작용으로 발진, 오

Table 3. Clinical and Laboratory Data of Cases Evaluated

No.	Name (Age, Sex)	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose g x days	Isolated organism Before	Isolated organism After	Clinical Response Fever (°C)	Clinical Response WBC (/mm ³)	Clinical Effect	Overall Utility	Side reaction
1	K.C.O. (57/F)	Pneumonia with bronchiectasis	2.0x13	N.G	N.G	38.4→36.4	12,700→5,100	G	M	↑GOT/GPT
2	J.B.H. (53/M)	Pneumonia	2.0x16	K. oxytoca	N.G	37.2→36.8	7,800→8,100	G	G	—
3	L.H.G (69/M)	"	2.0x13	Strep. C group	N.F	38.2→36.4	12,100→5,000	G	G	—
4	Y.D.H (56/M)	Pneumonia destroyed lung	2.0x8	N.G	N.G	39.8→36.2	8,900→12,900	G	M	—
5	K.B.S (48/M)	Pneumonia	2.0x10	K. Pneumoniae	N.G	38.5→36.5	17,200→11,500	G	G	—
6	S.J.S (63/F)	"	2.0x12	N.G	N.G	37.7→36.2	19,000→5,900	G	G	↓Hb
7	I.S.J. (60/F)	Pneumonia with bronchiectasis	2.0x24	S. aureus	N.G	39.2→36.8	22,700→4,900	G	G	—
8	L.O.K (72/F)	Pneumonia	2.0x11	N.G	N.G	38.0→36.6	9,600→8,700	G	G	—
9	L.H.J (66/M)	"	2.0x20	Serratia marcescens	Staph. spp. Ent. cloacae	38.0→36.7	9,800→7,000	G	U	refection (?)
10	K.M.J (69/F)	Pneumonia bronchiectasis	2.0x11	N.G	N.G	37.0→36.5	8,100→6,000	G	G	—
11	H.M.G. (54/M)	Pneumonia with bronchiectasis, D.M	2.0x16	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa	37.2→36.4	5,700→7,000	M	M	—
12	K.H.J (20/F)	Pneumonia	2.0x7	N.G	N.G	38.6→36.5	14,600→15,400	G	M	↑GOT/GPT, Alk p'tase
13	P.L.O (76/M)	"	2.0x6	Ac. calcoaceticus	N.F	37.0→36.5	11,900→8,700	U	U	—
14	K.O.S (56/F)	"	2.0x6	N.F	N.F	37.0→36.5	6,700→6,700	G	G	—
15	L.Y.S (27/M)	"	2.0x10	N.G	N.G	39.2→36.2	26,400→12,900	G	G	↑GOT/GPT
16	K.K.S (63/F)	"	2.0x12	Ac. calcoaceticus	—	37.0→36.5	8,400→8,400	G	G	—
17	M.B.S (32/F)	"	2.0x7	N.G	N.G	36.5→36.5	9,300→4,300	G	G	—

Table 3. Continued

No.	Name (Age/Sex)	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose g x days	Isolated organism	Before	After	Clinical Response Fever (°C)	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Overall Utility	Side reaction
18	K.N.S (75/F)	"	2.0x15	Ac. calcoaceticus	N.G	N.G	36.5→36.5	6,600→6,900	M	M	—
19	M.D.K (61/M)	"	2.0x17	N.F	N.F	N.F	36.8→36.2	10,800→10,800	G	M	↑GOT/GPT
20	J.M.S (42/F)	Diffuse Panbronchiolitis with infection	2.0x14	N.G	N.G	—	37.0→36.5	19,900→8,100	G	G	—
21	Y.Y.H (72/M)	Pneumonia	2.0x12	N.G	N.G	N.G	37.5→37.0	20,600→8,900	G	G	—
22	L.C.S (16/M)	bronchiectasis Pneumonia	2.0x15	N.G	N.G	—	38.0→37.0	13,600→8,000	G	G	—
23	J.D.S (66/M)	Pneumonia	2.0x15	N.F	N.F	—	36.8→36.5	12,400→10,300	G	G	—
24	M.J.M (43/M)	D.M., pulm. embolism Pneumonia	2.0x8	—	N.F	N.F	36.5→37.0	6,600→5,300	G	U	↑GOT/GPT
25	K.H.K (45/M)	"	2.0x4	N.F	N.F	N.F	36.5→38.0	9,600→7,100	U	U	—
26	J.W.S. (37/M)	"	2.0x4	—	S. aureus Ps. aeruginosa	S. aureus Ps. aeruginosa	39.0→37.5	1,700→18,900	U	U	—
27	M.K.S (72/M)	"	2.0x19	N.F	N.F	N.F	37.0→36.5	20,900→7,600	G	G	—
28	K.Y.D (64/F)	"	2.0x9	—	—	—	36.5→36.5	13,100→6,200	G	G	—
29	H.B.S (36/F)	"	2.0x5	N.F	N.F	N.F	38.9→36.5	12,200→8,800	G	G	—
30	K.Y.C (71/M)	"	2.0x5	N.F	N.F	N.F	37.0→37.0	5,800→5,200	G	G	—

N.F : Normal flora, N.G : No Growth, G : Good, M : Moderate, U : Unsatisfactory, Alk p'tase : Alkaline phosphatase, Hb : Hemoglobin

Table 4. Clinical Effect of Cefodizime in Lower Respiratory Tract Infections

Diagnosis	No. of Cases	Clinical evaluation			Efficacy rate (%) *
		Good	Moderate	Unsatisfactory	
Pneumonia	29	24	2	3	82.3
Diffuse pan-bronchiolitis	1	1			100.0
Total	30	25	2	3	83.3

$$* \text{ Efficacy rate} = \frac{\text{Good}}{\text{Total number of cases evaluated}} \times 100$$

심, 발열등은 관찰되지 않았으며, 1예에서 혈색소의 감소, 4예에서 SGOT/SGPT의 상승이 있었고, 1예에서는 SGOT/SGPT 및 Alkaline Phosphatase의 상승이 있었으나 특별한 문제없이 일과성으로 모두 정상으로 회복되었다. 1예에서 투약 후 다른 균이 배양되어 재감염이 의심되었으나 약제와의 관계는 확실치 않다(Table 3, 4).

기타 일반 혈액검사, 신기능검사, 소변검사 및 생화학 검사등은 이상소견이 없었다.

고 안

Cephalosporin C로 알려진 항생제가 개발된 이후 Cephalosporin계 약물은 광범위 항생제로 널리 사용되고 있으며 그 종류도 매우 다양하게 개발되어 있다¹⁻³⁾. 기본적으로 β lactam ring을 가지고 있으며 1, 2, 3세대로 구분하고 3세대로 갈수록 그람 음성균에 대한 효과는 좋으나 그람 양성균에 대한 항균력은 감소하며 작용기전은 세균의 세포벽 합성을 방해하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

Cefodizime은 aminothiazole methoxyimino cephalosporin으로 새로운 주사용 3세대 항생제이며 화학명은 disodium (-)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate이고 구조식은 Fig 2와 같다. 분자식은 $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$ 이며 분자량은 628.54이다. 작용기전은 다른 cephalosporin계 약물과 같이 세균의 세포벽 합성을 방해하여 나타나며 또한 단핵구(monocyte)에서 분

비되는 TNF, Interferon I을 억제하는 등의 면역학적 작용도 있으며^{8,9)} 대부분의 β -lactamase에도 안정한 것으로 알려져 있다⁷⁾.

항균범위도 매우 넓어서 E. coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus mirabilis 등의 Enterobacteriaceae에 탁월한 효과를 나타내고 K. pneumoniae에도 효과가 있다. Cephalosporinase를 생성하는 Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Serratia marcescens, Proteus spp.에도 효과를 나타낸다. Ps. aeruginosa와 Acinetobacter spp.에는 효과가 없으나 Hemophilus spp., Neisseria spp.에는 매우 좋은 효과가 있으며 S. aureus, Streptococcus spp.에도 효과를 나타낸다^{6,7)}.

Cefodizime의 혈중 반감기는 용량 및 투여방법에 따라 약간의 차이가 있으나 정상 성인에서는 대부분 3.5~4.2시간 정도이다^{5,10,11)}. 혈중농도는 1.0g을 정맥 주사후 10분에 199.0 ± 19 mg/l, 12시간에 3.94 ± 0.79 mg/l, 24시간에 0.38 ± 0.10 mg/l, 30시간에 0.09 ± 0.04 mg/l로 작용시간이 매우 길며, 따라서 1일 1회 또는 2회 투여로 효과를 볼 수 있다^{12,13)}. 70~80% 이상이 소변으로 배출된다^{12,13)}.

신기능이 감소한 경우 Creatinine 청소율에 따라서 혈중 반감기가 길어지며 Creatinine 청소율이 30 ml/min 이하이면 용량을 조절하여야 한다^{11,12)}.

혈장 단백질과의 결합은 73~89%이며 신체의 각 부위에 잘 침투하여 폐, 기관지 분비물, 늑막액, 신장, 복수 등에서 높은 농도를 유지한다¹³⁾.

Cefodizime의 호흡기 감염증에 대한 효과는 항균범위, 작용시간, 폐에서의 약물 농도등에서 알 수 있듯이 1일 1회 또는 2회 투여로 좋은 효과를 얻고 있다. Sollet

등¹⁴⁾은 301명의 각종 호흡기 감염증 환자에서 Cefodizime을 1.0g씩 1일 2회 정맥주사하여 임상적으로 87.8%의 치료율과 90.2%의 세균학적 효과를 보고하였다. Grassi¹⁵⁾는 호흡기 감염증에서 89.3%의 치료율을 발표하였고 Suyama등¹⁶⁾은 30명의 호흡기 감염증에서 70.0%의 치료율을 보고하였다.

Matsumoto등¹⁷⁾은 대상환자 9명 중 8명에서 좋은 효과를 얻었으며 Kuze등²³⁾은 20예 중 15예에서 유효 이상의 치료효과를, Maiya등²²⁾은 84.6%의 효과를 발표하였다. 일부 대상환자가 적은 보고에서 치료율이 70%이하인 것도 있으나 대부분 80% 이상의 좋은 성적을 나타내고 있다¹⁸⁻²¹⁾.

저자들은 호흡기 감염증 환자에 Cefodizime 1.0g씩 1일 2회 정맥주사하여 83.3%의 치료율을 얻었으며 다른 보고들과 비슷한 성적이었다.

Cefodizime의 부작용은 다른 Cephalosporin계 약물과 비슷하게 나타날 수 있으나 비교적 안전한 약물로 알려져 있다. Perianu²⁴⁾는 1.34%의 부작용을 보고하고 가장 흔한 것이 소화기 장애 및 피부발진이라 하였고 3% 미만에서 간기능의 이상소견이 나타나고 1% 미만에서 creatinine의 증가가 있었다고 하였다. Sollet등¹⁴⁾은 301명중 2명에서 발진, 2명에서 stomatitis, 1명에서 구토가 있었고, 22명에서 혈색소 감소, 12명에서 간기능의 이상이 있었다고 하였으며 Grassi¹⁵⁾는 3.79%의 부작용을 보고 하였다. 기타 대부분의 임상시험에서 부작용은 크게 문제가 되지 않는다고 하였다¹⁶⁻²⁰⁾.

저자들의 경우 발열, 발진, 구토등의 부작용은 없었으며 1예에서 혈색소 감소, 5예에서 간기능의 이상이 나타났으나 특별한 문제는 없었다. 1예에서 치료후 균이 바뀌었으나 약제와의 관계는 확실치 않았다. 기타 일반 혈액검사, 신기능 검사, 소변검사등은 이상소견이 없었다.

결론적으로 Cefodizime은 새로운 광범위 3세대 Cephalosporin계 항생제로 1.0g씩 1일 2회 정맥주사하여 호흡기 감염증 치료에 좋은 효과가 기대되며 부작용도 경미하여 사용상 문제가 없을 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 1991년 10월부터 1992년 1월까지 경희의료원 내과에 입원한 호흡기 감염증 환자 30명에 Cefod-

izime을 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

- 1) 총 30예의 호흡기 감염증중 25예에서 효과를 나타내어 83.3%의 치료효과를 보였다.
- 2) 부작용으로 1예의 혈색소 감소와 5예의 간기능 이상을 보였으나 일과성으로 모두 정상으로 회복되어 임상적으로 문제는 없었다.

REFERENCES

- 1) Quintilian R, French M, Nightingale CH: *First and second generation Cephslosporins*. *Med Clin N Am* 66:183, 1982
- 2) Cunha BA, Ristaccia AM: *Third generation cephalosporins*. *Med Clin N Am* 66:283, 1982
- 3) Goldberg DM: *The cephalosporins*. *Med Clin N Am* 71:1113, 1987
- 4) Segreti J, Trenholme GM: *Antibiotics I, β -lactam antibiotics, the tetracyclins, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, metronidazole and the quinolone*. *Clin Chest Med* 7:393, 1986
- 5) Bryskier A, Procyk T, Labro MT: *Cefodizime, a new 2-aminothiazolyl Cephalosporin: physico-chemical properties, toxicology and structure-activity relationships*. *J Antimicro Chem* 26 (suppl C):1, 1990
- 6) Wise R, Andrews J M, Ashby: *In-vitro activity of Cefodizime against respiratory pathogens*. *J. Antimicro Chem* 26 (Suppl C):9, 1990
- 7) Soussy CJ, Chanal M, Kitzis MD: *The in vitro activity of Cefodizime; a review*. *J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):13, 1990
- 8) Ritts RE: *Antibiotics as biological response modifiers*. *J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):31, 1990
- 9) Labro MT: *Cefodizime as a biological response modifier; a review of its in-vivo, ex-vivo and in-vitro immunomodulatory properties*. *J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):37, 1990
- 10) Bryskier A, Procyk T, Tremblay D, Lenfant B, Fourtillan JB: *The Pharmacokinetics of Cefodizime following intravenous and intramuscular administration of single dose of 1.0 g*. *J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):59, 1990
- 11) Bryskier A, Procyk T, Tremblay D, Lenfant B, Fourtillan J B: *Pharmacokinetics of Cefodizime administered intravenously as a single dose (1.0 and 2.0 g) to healthy adult volunteers*. *J Antimicro Chem* 29 (Suppl C):65, 1990

- 12) Veyssier P, Devillers A, Domant Y, Fourtillan J B, Bryskier A, Procyk T: *Pharmacokinetics of Cefodizime in elderly patients with moderate or severe renal impairment. J Antimicro Chem* 26 (Suppl C): 77, 1990
- 13) Barre J: *Pharmacokinetics of Cefodizime: a review of the data on file. J Antimicro Chem* 26 (Suppl C): 95, 1990.
- 14) Sollet JP: *An open multicentre study of the efficacy & tolerance of Cefodizime lg bd intravenously or intramuscularly in lower respiratory tract infections. J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):103, 1990
- 15) Grassi GG: *Cefodizime in Clinical use; a review of the clinical trial reports. J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):117, 1990
- 16) Suyama N, Inoue Y, Msaki M, Mashimoto H, Masuyama Y, Dohtsu Y, Koga H, Hayashi T, Kohno S, Yamaguchi K, Hirota M, Hara K: *Laboratory and Clinical Studies on Cefodizime (THR-221). Chemotherapy* 36 (Suppl 5):529, 1988
- 17) Matsumoto Y, Sugimoto Y, Hitsuda Y, Hirai H, Sasaki T: *Laboratory and Clinical Studies on Cefodizime (THR-221) in respiratory infections. Chemotherapy* 36 (Suppl 5):505, 1988
- 18) Oyama K: *Clinical Studies on Cefodizime (THR-221). Chemotherapy* 36 (Suppl 5):444, 1988
- 19) Hayase M, Ohya N: *Cefodizime (THR-221) in respiratory infections. Chemotherapy* 36 (Suppl 5):447, 1988
- 20) Sawae Y, Kumagai Y, Ishimaru T, Takagi K, Niho Y: *Laboratory and Clinical Studies on cefodizime (THR-221). Chemotherapy* 36 (Suppl 5):517, 1988
- 21) Suga M, Ando M, Tanaka F, Sakata T, Kimura T, Kawano O, Ito K, Nakashima H, Sugimoto M, Araki S: *Cefodizime (THR-221) in respiratory infection. Chemotherapy* 36 (Suppl 5):564, 1988
- 22) Maiya N, Kobayashi H, Shiba A, Itoh T, Tamura M, Moriya K, Gomi K, Itakura K, Kuramitsu H, Tanifuji K, Sato N: *Cefodizime (THR-221) in respiratory tract infections. Chemotherapy* 36 (Suppl 5): 308, 1988
- 23) Kuze F, Kurasawa T, Kato M: *Cefodizime (THR-221) in respiratory tract infections. Chemotherapy* 36 (Suppl 5):467, 1988
- 24) Perinau MR: *Clinical safety profile of Cefodizime. J Antimicro Chem* 26 (Suppl C):127, 1990