

## 요로감염증에 대한 Piperacillin/sulbactam (Combicin®)의 치료효과 및 안전성 : 제 3상 임상연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 울산대학교 의과대학 내과학교실\*

이꽃실 · 장경희 · 김영근 · 김명수 · 최준용 · 김창오  
허애정 · 염준섭 · 정두련\* · 정진원\* · 우준희\* · 김준명

### Clinical Study for the Efficacy and Safety of Piperacillin/sulbactam (Combicin®) in the Treatment of Urinary Tract Infection (Phase III)

Kkot Sil Lee, M.D., Kyung Hee Chang, M.D., Young Keun Kim, M.D., Myung Soo Kim, M.D.  
Jun Yong Choi, M.D., Chang Oh Kim, M.D., Ae Jung Huh, M.D., Joon Sup Yeom, M.D.  
Doo Ryeon Chung, M.D.\*, Jin Won Chung, M.D.\*, Jun Hee Woo, M.D.\* and June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Ulsan University\*, Seoul, Korea

**Background :** Combicin® is a new product of  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combination which has antibacterial activity against aerobic and anaerobic bacteria, comprised of piperacillin and sulbactam. A phase III randomized clinical trial of combicin® was done to evaluate and compare the efficacy and safety of piperacillin/sulbactam (Combicin®) with piperacillin in the treatment of urinary tract infection.

**Methods :** A total of 128 adult patients with acute urinary tract infection were enrolled and randomized into one of the two treatment groups during the period from August 1997 to September 1999 in Severance Hospital and Asan Medical Center, Seoul, Korea. Sixty-five patients were excluded in the analysis according to the exclusion criteria, and the rest 63 patients (3 men, 60 women) were eligible for the study. Clinical and bacteriologic responses were evaluated at entry and during the study period. Adverse effects were monitored by daily examination of the patients and periodic evaluations of laboratory findings. Statistical analyses were done by Chi-square test, Fisher's

exact test, and Student t-test.

**Results :** Symptoms and signs such as fever, pyuria, dysuria, frequency, tenesmus, and costovertebral angle tenderness showed improvement in both group. Most commonly isolated microorganism was *E. coli*. The bacteriological eradication was found in 96.7% of the Combicin®-treated patients and in 90.9% of the piperacillin-treated patients. Adverse drug reactions in Combicin®-treated patients and piperacillin-treated patients occurred in 3.33% (2/60) and 5.88% (4/68) of the patients, respectively. Adverse events included liver function test elevation, drug fever, rash, indigestion, leukopenia, and nausea. Combicin® was well tolerated and side effects were negligible.

**Conclusion :** Combicin® is safe and effective in the treatment of urinary tract infections. (Korean J Infect Dis 34:235~241, 2002)

**Key Words :** Piperacillin/sulbactam, Sulbactam, Piperacillin, Urinary tract infection, Efficacy, Safety

#### 서론

접수: 2002년 4월 30일, 승인: 2002년 7월 31일  
교신저자: 김준명. 연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02)361-5431, Fax: (02)393-6884  
E-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

비경구적으로 사용하는 반합성 piperacillin sodium은 광범

위 항균능력을 가지며 중증의 감염치료에 널리 사용되어 왔다<sup>1,2)</sup>. 그러나 페니실린계 항생제의 개발 이후 다양한 세균들에 의해  $\beta$ -lactamase가 생성되어 페니실린계 항생제를 가수분해함으로써 약제 내성의 증가를 보이고 이 효소를 생성하는 균주에는 그 효능이 제한적이다<sup>3)</sup>.  $\beta$ -lactamase 억제제(inhibitor)인 sulbactam은 소수의 균종을 제외하고는 항균력이 약하여 단독으로는 항생제로서의 유용성이 적지만 각종 세균이 생성하는 penicillinase형의  $\beta$ -lactamase를 강하게 억제하고, cephalosporinase형의  $\beta$ -lactamase는 중등도로 억제한다. 그래서  $\beta$ -lactam계 항생제와 병용투여시 항균력이 증가되는 것으로 알려져 있다<sup>4,5)</sup>.

이에 각종 세균에 내성 균주가 증가하고 있는 piperacillin을 sulbactam에 2:1로 배합할 경우 piperacillin 단독에 비해 내성균주에 효과가 있을 것으로 생각되고, 남성에서 생긴 요로감염의 경우 상대적으로 그람양성균의 빈도가 높으므로 다른 약제에 비해 우월성이 있을 것으로 생각하였다. Piperacillin과 sulbactam 각각은 오래 전에 개발되어 임상에서 계속 사용되고 있는 약제로서 안정성은 확보되어 있는 상태이다<sup>6,7)</sup>. 따라서 본 연구에서는 요로 감염증의 흔한 원인균인 *Escherichia coli*를 포함한 그람 음성간균과 그람 양성균에 모두 효과가 있을 것이라고 예측되는 piperacillin/sulbactam을 요로 감염환자에게 투여하여 치료 효과와 안정성을 검토하였고, 그 결과를 piperacillin 투여군의 성적과 비교하는 무작위추출 이중 맹검 임상시험을 시행하였다<sup>8-10)</sup>.

## 재료 및 방법

### 1. 대 상

1997년 8월부터 1999년 9월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원과 아산재단 서울중앙병원에서 임상적 및 세균학적 소견 상 요로 감염증으로 진단되어 입원한 128명의 환자를 대상으로 하였고 사전에 투약과 연관된 주의사항을 설명하고 환자 및 보호자의 동의하에 연구를 진행하였다.

환자의 선정 기준에 따라 임상적으로 상부 또는 하부 요로 감염이 의심되는 16세 이상 80세 미만의 입원환자로서 투약과 경과관찰이 가능하며 증상이 나타난지 1주일 이내인 환자를 대상으로 하였다. 빈뇨, 잔뇨감, 배뇨통 중 하나 이상의 증상이 있는 경우를 방광염의 증상으로 발열, 늑골척추각 압통, 요통 중 하나 이상의 증상이 있는 경우를 신우신염의 증상으로 판단하였다. 입원시 농도가 5/HPF 이상의 소견을 보이면서 요배양 검사상 세균수가  $10^5$  CFU/mL 이

상의 소견이 확인된 63명을 최종적으로 평가 대상으로 하였다. 피페라실린군(대조군)이 33명이었고 콤비신군이 30명이었다.

제외기준으로는 투여 전 피부반응검사에서 본제에 과민반응을 보이는 자, 페니실린계 또는 세팔로스포린계에 과민반응이 있는 환자, 전염성 단핵증 환자, 본인 또는 양친, 형제에 기관지 천식, 발진, 담마진 등의 알레르기 반응을 일으키기 쉬운 체질을 가진 환자, 신 기능의 장애가 심한 환자(BUN이 40 mg/dL 이상, serum-creatinine이 3 mg/dL 이상이거나 24시간 크레아티닌 청소율이 10 mL/min 이하인 환자), 간 기능 장애가 심한 환자(SGOT, SGPT 등의 값이 정상치의 2 배 이상인 환자), 임신부 및 뇨 HCG 검사에서 양성인 환자 또는 수유 중인 환자, 본 시험 시작 전 24시간 이상 다른 항생제를 투여한 환자(단, 수일 동안 경험적 또는 예방적 항감염 요법을 받은 환자라도 요배양 검사상 원인미생물이 검출된 경우에는 전 치료 기간에 관계없이 제외하지 않음), 기초 질환이 중증 또는 진행성이어서 치료적 반응이 임상적 평가에 혼란을 초래할 수 있는 환자(말기 악성 종양, 의식 불명의 중추신경계 질환), 무증상 세균뇨 환자나 만성 요로감염 환자, 알콜 및 약물남용의 기왕력이 있는 환자, 기타 시험담당의사가 본 임상시험에 부적당하다고 판단한 환자는 제외하였다.

피험자의 배정은 임상시험에 참여하는 순서대로 사전에 만들어진 확률화 할당법에 의하여 배정하였다. 그리고 미리 확보되어 있는 대상에 대한 시험이 아니므로 일단 피험자로 참여하여 번호가 배정된 후에도 여러 가지 이유로 중지 및 탈락될 가능성이 있어 4명씩 불력화하여 제한적 확률화 할당을 함으로써 양군 동수의 균형을 이루도록 하였다.

### 2. 치 료

피험자 128명을 무작위로 콤비신군 또는 대조군으로 배정하였고, 투여 방법은 콤비신군은 1일 300 mg/kg을 4회로 나누어 정맥주사 하였고, 대조군은 piperacillin을 1일 200 mg/kg을 4회로 나누어 정맥주사 하였다.

치료약의 효과에 직접 영향을 미친다고 생각되는 다른 항균제, 항생제, 스테로이드제, 항염증제, 해열진통제 등의 병용투여는 금지하였고, 기초질환의 치료에 필요한 약제를 투여한 경우에는 그 약제를 바꾸지 않고 투여하였고 약물명, 1일 투여량, 치료기간 등을 기록하였다.

### 3. 임상 검사

모든 피험자들에 대해서 입원시 뇨배양 검사와 병력, 이

학적 검사를 시행하였으며 약물 치료효과에 대한 기초 자료로서 혈액 검사와 생화학 검사, 요검사를 시행하였다.

이학적 검사는 체온, 맥박, 혈압, 호흡수, 늑골척추각 압통, 요통, 배뇨통, 빈뇨, 잔뇨감 등을 측정하여 중등도로 표시하였다. 환자 자가 판단에 의해 투약 후 4일 이내에 아무런 증상 개선이 나타나지 않거나 악화된 것으로 판단되는 경우에는 임상시험 담당의사의 판단에 따라 중지 및 탈락시켰고 타 약물로의 전환을 결정하였다. 치료의 효과와 약제의 안정성을 평가하기 위해서 치료 전, 치료 중, 치료 종료시에 자각 및 타각 증상, 이학적 검사, 혈액 검사, 생화학 검사, 요검사, 요배양 검사를 시행하였으며 이상이 있는 경우 검사 소견이 정상이 될 때까지 추적 검사하였다.

#### 4. 세균학적 검사

약물의 투여 전, 투여 중, 투여 후에 중간뇨로 요검체를 채취하여 균을 배양한 후 균동정을 시행하였다. 분리 균주들에 대한 콕시나과 피페라실린의 감수성 검사를 위하여 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 지침에 의거하여 한천회색법을 실시하였고, 결과는 minimal inhibitory concentration (MIC)으로 기록하였다.

#### 5. 유효성 평가

유효성 평가에 대해 임상적 증상 및 징후에 대한 결과와 세균학적 소실을 측면으로 나누어 고찰하였다. 임상적인 효능 평가는 발열, 빈뇨, 배뇨통, 잔뇨감, 요통, 늑골척추각 압통, 농뇨 등의 임상적인 증상 및 징후에 대해 치료 종료 시점에서 아래의 기준에 따라 평가하였다. 유효는 발열이 소실된 경우, 자각 증상 중 빈뇨, 배뇨통, 잔뇨감의 경우 한 단계 이상 증상이 완화된 경우, 요통과 측복부통증의 경우 증상의 소실이 있는 경우, 농뇨의 경우 한 단계 이상이 감소한 경우로 정의하였다. 그 외 무효와 판정불능으로 나누어 평가하였다.

세균학적 평가는 투여 전, 투여 중, 투여 종료시 뇨검체를 채취하여 균배양 검사결과를 토대로 다음 선정 기준에 따라 평가하였다. 소실(eradication)은 원인균이 분리되었던 임상 검체로부터 치료 도중 또는 치료 종료 시점에서 제거된 경우, 불변(persistence)은 징후나 염증의 유무와 관계없이 원인균이 분리되었던 검체로부터 원인균을 제거하지 못한 경우로 정의 하였다. 균교대(superinfection)는 치료 도중 또는 치료 완료 후 새로운 요로 감염증이 처음의 원인균이 아닌 다른 원인균에 의해 발생한 경우로 하였고, 판정불능(indeterminate)은 환자가 사망한 경우, 배양 검사를 더 이상

시행하지 못한 경우, 세균학적 검사 성적이 불충분한 경우, 시험계획서에 포함되지 않은 다른 항생제를 사용한 경우 등으로 나누어 평가하였다.

#### 6. 안전성 평가

시험약의 투약기간 동안 매일 약제와 관련된 이상반응을 시사하는 증상과 징후에 대해 검사하였고 혈액 및 생화학적 검사치를 종합적으로 분석하여 5단계로 평가하였다. 안전(safe)은 부작용과 임상검사치의 이상변동이 인정되지 않는 경우, 거의 안전(mostly safe)은 경도의 부작용과 임상검사치의 이상변동이 인정되지만 특별한 처치없이 투여를 지속한 경우, 약간 문제(partially unsafe)는 중등도의 부작용과 임상검사치의 이상이 인정되어 처치 후 투여를 지속한 경우, 문제있음(unsafe)은 고도의 부작용과 임상검사치의 이상변동이 인정되어 투여를 중지한 경우, 판정불능(indeterminate)은 위 네가지 항목에 해당되지 않는 경우 등으로 나누었다. 치료기간 동안 부작용의 유무를 매일 관찰하였으며 부작용이 발현된 경우는 증상이 소실될 때까지 추적조사하고 그 내용, 정도, 발현일, 시험약 투여의 상황 및 대처법과 경과를 관찰하였다. 부작용은 경미함과 심각함으로 분류하였다. 심각한 부작용은 치명적이거나 생명을 위협하거나, 영구적인 불구, 혹은 위중한 불구를 초래하거나, 입원을 연장시키거나, 암 또는 선천적 이상을 야기하거나, 과량(제품 설명서에서 추천되는 양보다 고용량)을 투여하여 발생한 경우, 중대한 위험을 암시하는 사건(의학적으로 중요하고 임상시험의 견지에서 특별히 주의할 만한 가치가 있다고 여겨지는 모든 사건) 등으로 정의하였다. 부작용의 중등도에 대한 평가는 경증은 처치가 필요하지 않은 경우, 중등증은 처치가 필요할 수도 있으며 처치 후 회복되는 경우, 중증은 고도의 처치가 필요하며 후유증이 남는 경우나 생명의 위협을 주는 경우로 나누어 정의하였다. 부작용과 약제와의 인과관계 분석은 Jones (1982)의 방법에 따라 unlikely, possible, probable, highly probable의 4단계로 평가하였다.

#### 7. 통계 분석 방법

콕시나군과 대조군의 성별, 나이, 자각 및 타각 증상, 세균학적 소견, 부작용 여부 등을 비교하기 위해서  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Student t-test 등을 적용하였다.

#### 결 과

연구에 참여한 피험자는 총 128명이었으며 이중 피험자

선정기준에 타당한 63명을 대상으로 하였으며 대조군은 33명이었으며 콤비신을 투여한 군이 30명이었다. 탈락한 피험자는 입원 당시 시행한 뇨배양 검사상 군이 동정되지 않았거나 동정된 군의 수가  $10^5$  CFU/mL 미만인 군동정 실패(80%)가 대부분이었다.

선정된 63명의 피험자들의 평균 연령은 대조군이  $43.12 \pm 17.41$  (20~76)세였으며 콤비신군이  $44.40 \pm 18.10$  (18~76)세로 두 그룹간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 피험자의 성별은 여자환자가 60명, 남자환자가 3명으로 대부분 여성이었다. 양군간의 약제 투여기간은 대조군에서 평균  $11.14 \pm 2.96$ 일이었고 콤비신군에서  $11.05 \pm 2.28$ 일로 양군간의 차이가 없었다(Table 1).

양 군간의 발열, 농뇨, 배뇨통, 늑골척추각압통, 요통, 빈뇨, 잔뇨감, 백혈구 수치 등의 치료를 시작하기전의 기초 임상양상에서도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

원인균으로는 *Escherichia coli*가 54예(85.7%)로 가장 많았으며 *Klebsiella pneumoniae*가 3예, *Serratia marcescens*,

*Enterobacter aerogenes* 등의 그람 음성 간균이 있었고, 그 외 Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 1예, coagulase-negative staphylococcus가 2예에서 있었다. 대조군 중 동일한 한 환자의 경우는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 두 균주가 동정되었다(Table 3).

치료 후 증상 및 징후에 대한 개선도는 발열의 경우 대조군에서는 30명 중 29명인 96.7%에서 호전이 있었으며, 콤비신군에서는 26명 중 25명인 96.2%에서 증상의 호전이 있었다. 농뇨의 경우는 콤비신군이 96.7%로 대조군보다(93.9%) 높은 소실률을 보였으나 통계학적으로는 유의한 차이는 없었다. 요통과 늑골척추각 압통의 경우에는 대조군에서 소실율은 높았으나 통계학적 차이는 없었다. 그 외 배뇨통, 빈뇨, 잔뇨감은 양군 모두 100%의 소실률을 보였다(Table 4).

최소억제농도(MIC)는 한천 희석법을 이용하여 시행하였는데 가장 많은 균주를 차지한 *E. coli*의 경우 대조군에서 콤비신에 대한 MIC<sub>50</sub>은 피페라실린 보다 4배가 낮았으며, MIC<sub>90</sub>은 두 약제에서 동일하였다. 또한 콤비신군의 경우 콤

Table 1. Baseline Demographic Data in the Two Treatment Groups

	Piperacillin (No.=33)	Combicin® (No.=30)
Age (years)	$43.12 \pm 17.41$	$44.40 \pm 18.10$
Range	(20~76)	(18~76)
Male/Female	2/33	1/29
Duration of treatment	$11.14 \pm 2.96$	$11.05 \pm 2.28$
Body weight	$55.75 \pm 6.52$	$56.33 \pm 8.55$

Data are given as the mean  $\pm$  SD, with range in parentheses

The P value of age was not significant for each comparison ( $P=0.776$ ).

Table 2. Comparison of Clinical Manifestations and Laboratory Finding

	Piperacillin (N=33)	Combicin® (N=30)	P-value
Fever (%)	30 (90.9%)	26 (86.7%)	0.700
Pyuria (%)	33 (100%)	30 (100%)	1.000
CVAT* (%)	27 (81.8%)	26 (86.7%)	0.735
Dysuria (%)	20 (60.6%)	15 (50.0%)	0.397
Back pain (%)	20 (60.6%)	22 (73.3%)	0.285
Frequency (%)	20 (60.6%)	22 (73.3%)	0.285
Tenesmus (%)	14 (42.4%)	17 (56.7%)	0.259
WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^2$ )	10.545	11.033	0.877

\*CVAT: Costovertebral angle tenderness

The P value was not significant for each comparison

Table 3. Comparison of Etiologic Microorganisms in Patients

	Piperacillin (N=33)	Combicin® (N=30)
<i>Escherichia coli</i>	28* (82.4%)	26 (86.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3* (8.8%)	0 (0.0%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2.9%)	0 (0.0%)
MRSA†	0 (0.0%)	1 (3.3%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.9%)	1 (3.3%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2.9%)	0 (0.0%)
CNS‡	0 (0.0%)	2 (6.7%)

\*two microorganisms in one patient

†MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

‡CNS: Coagulase-negative staphylococcus

The P value was not significant for each comparison ( $P=0.185$ )

Table 4. Clinical Responses in the Two Groups

	Piperacillin	Combicin®	P-value
Fever	29/30 (96.7%)	25/26 (96.2%)	1.000
Pyuria	31/33 (93.9%)	29/30 (96.7%)	1.000
CVAT*	27/27 (100%)	25/26 (96.2%)	0.491
Dysuria	20/20 (100%)	15/15 (100%)	1.000
Back pain	20/20 (100%)	20/22 (91%)	0.490
Frequency	20/20 (100%)	22/22 (100%)	1.000
Tenesmus	14/14 (100%)	17/17 (100%)	1.000

\*CVAT: Costovertebral angle tenderness

The P value was not significant for each comparison.



Table 5. Comparison of *Escherichia coli* MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) in the Two Groups

	Piperacillin (N=28)			Combicin® (N=26)		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Piperacillin	1~256	64	64	2~256	64	64
Combicin®	1~64	16/8	64/32	1~64	8/4	32/16

Table 6. Comparison of Bacteriologic Outcomes in the Two Groups

	Piperacillin (N=33)	Combicin® (N=30)
Eradication	30 (90.9%)	29 (96.7%)
Persistence	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
Indeterminate	2 ( 6.1%)	1 ( 3.3%)
Superinfection	1 ( 3.0%)	0 ( 0.0%)

Table 7. Comparison of Drug-Related Adverse Effects in the Two Groups

	Piperacillin (N=68)	Combicin® (N=60)
LFT* elevation	2	2
Drug fever	2	0
Rash	2	0
Indigestion	1	0
Leukopenia	1	0
Nausea	1	0

\*LFT: Liver function test

비신에 대한 MIC<sub>50</sub>은 피페라실린 보다 8배가 낮았으며, MIC<sub>90</sub>은 2배 낮음을 확인할 수 있었다(Table 5).

치료 후 원인 균주의 소실률에 대한 비교를 보면 대조군에서는 33명 중 30명인 90.9%에서 세균학적 소실을, 1명의 균교대 그리고 2명의 판정불능 양상을 보였다. 콤비신군에서는 30명 중 29명인 96.7%의 세균학적 소실이 있었고 1명의 판정 불능이 있었다. 두 군간의 세균학적 소실률은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6).

치료 도중 관찰된 부작용은 선정기준미달로 탈락한 예를 포함하여 총 128명을 대상으로 분석하였는데 대조군은 11예에서 간기능의 이상이 있었으며 10예에서 백혈구 감소증이 있었고, 그 외 요통, 설사, 상복부 불편감, 약열, 발진, 균교대 등이 있었다. 콤비신군은 12예에서 간기능의 이상이 있었으며 11예에서 백혈구 감소증이 있었고, 그 외 설사, 가려움증, 크레아티닌 상승, 발진, 상복부 불편감 등이 있었다. 대부분의 부작용과 약제와의 연관성은 'unlikely'였으며, 'possible', 또는 'probable'인 경우는 대조군에서는 4명에서 있었는데 간기능 이상, 피부발진, 약열이 각각 2예씩 있었

Table 8. Comparison of Safety in the Two Groups

	Piperacillin (N=68)	Combicin® (N=60)
Completely safe	37 (54.4%)	28 (46.7%)
Mostly safe	17 (25.0%)	19 (31.7%)
Partially unsafe	8 (11.8%)	6 (10.0%)
Unsafe	4 ( 5.9%)	2 ( 3.3%)
Indeterminate	2 ( 2.9%)	5 ( 8.3%)

고, 오심, 소화불량, 백혈구 감소증이 각각 1예에서 있었다. 콤비신군은 2명에서 부작용이 있었는데 둘 다 간기능 이상이었다(Table 7).

치료에 대한 안전성 평가 측면에서는 대조군과 콤비신군 각각 37예(54.4%), 28예(46.7%)에서 안전한 것으로 나타났고 17예(25%), 19예(31.7%)에서 거의 안전으로 나타났다(Table 8).

## 고 찰

본 연구는 급성 요로감염 환자를 대상으로 무작위 추출, 이중 맹검으로 약물 투여 전후에 임상증상, 세균학적 소견, 시험 도중 발생한 부작용, 기타 검사치의 변화 및 징후 등을 평가하여 콤비신주의 유효성과 안전성을 평가하는 3상 임상시험이었다. 65명의 환자들이 도중에 탈락하였는데 52명인 80%에서 배양결과 균동정에 실패하였으며 그 외 신농양, 척추 골수염, 급성 담낭염 등으로 최종 진단되어 본 연구에서 탈락하였다. 또한 보호자 및 환자의 진행거부로 3명이 탈락하였으며 2명이 검사결과의 누락으로 탈락하였다.

요로 감염에 대해서 임상 증상의 소실 측면에서는 콤비신군에서 배뇨통, 빈뇨, 잔뇨감 등이 100%의 소실률을 보였다. 치료 후 원인 균주의 소실률에 대한 비교를 보면 콤비신군이 96.7%, 대조군이 90.9%의 소실률을 보였는데, 이는 enzyme inhibitor인 sulbactam을 추가했을 경우 piperacillin의  $\beta$ -lactamase inhibitor를 생성하는 내성균주에 대한 항균력이 향상됨을 시사한다. 판정불능이 총 3예에서 있었는데 2예의 경우는 치료 종료시에 균배양 검사를 시행하지 못하였다. 피페라실린을 사용한 1예에서 균교대 현상이 있었으며 *E. coli*에서 *Candida tropicalis*로 균교대 현상이 있었으나 임상증상의 악화는 없었다. 최소억제농도는 동정된 균에 대하여 대조약과 콤비신 두 약제에 대해 측정하였는데 가장 많은 균주를 차지한 *E. coli*의 경우 mic 50과 mic 90에서 콤비신군이 대조군보다 2배에서 많게는 8배까지 낮음을 확인할 수 있었고 이로 콤비신이 대조약보다 더 높은 항균효과가 있을

을 나타내었다. *E. coli*를 제외한 나머지 군주에 대한 mic의 비교는 군주 수가 적어서 비교할 수는 없지만 전체적인 mic의 분포현황은 *K. pneumoniae*의 경우 대조군이 8 µg/mL, 콤비신군의 경우 4 µg/mL로 콤비신군이 낮았으며 그 외 *E. aerogenes*, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococcus, *E. faecalis*에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

임상시험에 참여한 128명을 대상으로 치료 도중 관찰된 부작용 중 치명적이거나 생명을 위협하는 '심각한 부작용'은 없었으며, 처치가 필요하지 않는 경증이나 중등증이 대부분이었다. 그러나 대조군 중 1명의 경우 피페라실린 투여 4일째, 마지막 약제 투여 2시간내에 약제와 관련이 의심되는 중증의 피부 발진이 발생하여 투여를 중지하였다. 대부분의 부작용과 약제와의 연관성은 'unlikely'였으며, 'possible', 또는 'probable'인 경우는 대조군에서는 4명에서 있었는데 간기능 이상, 피부발진, 약열이 각각 2예씩 있었고, 오심, 소화불량, 백혈구 감소증이 각각 1예에서 있었고 백혈구 감소증의 경우 2,440/mm<sup>3</sup>까지 감소되는 소견을 보였다. 콤비신군은 2명에서 부작용이 있었는데 둘 다 간기능 이상이었고 추후 외래 추적 검사에서 떨어지는 것을 관찰할 수 있었다. 이에 콤비신군이 대조군보다 부작용의 발생이 적었고 비교적 안전성이 있다고 사료되었다. 두 군에 있어서 안전성이 있다고 여겨지는 '안전'과 '거의 안전'을 살펴보면 대조군은 68명 중 54명으로 79.4%를 차지하였으며, 콤비신군은 60명 중 47명으로 78.4%를 차지하였다. 부작용으로 인해 약제의 투여를 중지한 6명의 경우 안전성 평가는 '문제 있음'으로 평가되었다.

결론적으로 piperacillin/sulbactam은 소수의 환자를 대상으로 하였지만 높은 세균학적인 소실율과 함께 낮은 mic를 보여 높은 항균력을 보였으며 부작용에 있어서 비교적 안전성이 있음을 확인하였고, 약제의 효능 평가에 있어서 보다 다양한 질환에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 요 약

**목 적 :** Piperacillin/sulbactam (Combicin®)은 호기성, 혐기성 그람양성균 및 그람음성균에 대하여 항균력을 지니는 piperacillin과 sulbactam을 배합시킨 항균제이다. 본 연구에서는 그람음성간균 및 그람양성균에 효과가 있을 것으로 예측되는 콤비신주를 요로감염증 환자에 투여하여 치료 효과 및 안전성을 조사하였고, 그 결과를 piperacillin 투여군의 성

적과 비교하였다.

**방 법 :** 1997년 8월부터 1999년 9월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원과 아산재단 서울중앙병원에 입원하였던 요로감염증 환자 128명을 대상으로 콤비신과 피페라실린을 무작위적으로 투여한 이중맹검 임상시험을 실시하였고, 임상시험이 최종 종료된 63명에 대한 치료 효과 및 안정성을 비교 검토하였다.

**결 과 :** 두 군간에 나이 및 성별, 초기 임상 소견 양상에는 차이가 없었다. 원인균은 콤비신투여군에서는 *E. coli* 26예, CNS 2예, *S. marcescens* 1예, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 1예이며, 피페라실린군에서는 *E. coli* 28예, *K. pneumoniae* 3예, *E. aerogenes* 1예, *S. marcescens* 1예, *E. faecalis* 1예였다. 치료 후 자, 타각 증상 및 징후에 대한 개선도는 콤비신군에서 농뇨의 경우 96.7%의 소실율을 보였으나 통계학적으로는 유의한 차이는 없었다. 요통과 늑골척추각 압통의 경우에는 피페라실린군에서 소실율이 높았으나 통계학적 차이는 없었다. 그 외 배뇨통, 빈뇨, 잔뇨감은 양군 모두 100%의 소실율을 보였다. 세균학적 소실율은 콤비신군이 96.7%이었고 피페라실린군이 90.9%로 콤비신군에서 높았으나 통계학적 차이는 없었다. 인과관계가 있거나 배제할 수 없는 경우는 콤비신군은 2명에서 부작용이 있었는데 간기능 이상이었고, 피페라실린군에서는 4명에서 부작용이 나타났는데 간기능 이상, 피부발진, 약열이 각각 2예에서 있었고, 오심, 소화불량, 백혈구 감소증이 각각 1예에서 있었다. 최저억제농도(MIC)는 가장 많은 군주를 차지한 *E. coli*의 경우 피페라실린군에서 콤비신에 대한 mic 50은 피페라실린 보다 4배가 낮았으며, mic 90은 두 약제에서 동일하였다. 또한 콤비신군의 경우 콤비신에 대한 mic 50은 피페라실린 보다 8배가 낮았으며, mic 90은 2배 낮음을 확인할 수 있었다.

**결 론 :** Piperacillin/sulbactam (Combicin®)은 높은 세균학적인 소실율과 함께 낮은 mic를 보여 높은 항균력을 보였으며 부작용에 있어서 비교적 안전성이 있음을 확인하였고 약제의 효능 평가에 있어서 보다 다양한 질환에 대해서 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Matsuzaki K, Koyama H, Omika K, Hasegawa M, Sato Y, Kobayashi I, Kaku M: Antibacterial activities of piperacillin in several fresh clinical isolates. *Jpn J Antibiot* 53:573-581, 2000

- 2) Eliopoulos GM, Klimm K, Ferraro MJ, Jacoby GA, Moellering RC Jr: Comparative in vitro activity of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitor tazobactam (YTR 830). *Diag Microbiol Infect Dis* 12: 481-488, 1989
- 3) Hou F, Li J, Gao L, Chen Y: A randomized controlled clinical trial on piperacillin/tazobactam versus ticarcillin/clavulanic acid for the treatment of bacterial infections. *Chin Med J* 111(11):1039-1043, 1998
- 4) Sander HS, Tosin I, Sejas L, Miranda E: Comparative evaluation of the in vitro activity of three combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitor: piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam. *Braz J Infect Dis* 4(1):22-28, 2000
- 5) de la Pena A, Derendorf H: Pharmacokinetic properties of beta-lactamase inhibitors. *Inter J Clin Pharmacol Ther* 37(2):63-75, 1999
- 6) Betriu C, Sanchez A, Gomez M, Palau ML, Picazo JJ: In-vitro susceptibilities of species of the *Bacteroides fragilis* group to newer beta-lactam agents. *J Antimicrob Chemother* 43(1):133-136, 1999
- 7) Thomson KS, Weber DA, Sanders CC, Sanders WE Jr: Beta-lactamase production in members of the family Enterobacteriaceae and resistance to beta-lactam-enzyme inhibitor combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 622-627, 1990
- 8) Rubin RH, Beam TR Jr, Stamm WE: An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. *Clin Inf Dis* 14(suppl 2):s246-251, 1992
- 9) Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 15(suppl 1):s5-32, 1992
- 10) 손장욱, 김철현, 박 옥, 정희진, 김우주, 김민자, 박승철, 김성일, 김영기: 새로운  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor인 Metampicillin/sulbactam (Mepicin<sup>®</sup>)의 급성신우신염에 대한 임상효과: 제 2상 임상연구. *감염* 32:135-140, 2000