만성폐쇄성폐질환의 급성 세균성 악화에 대한 항생제 치료법

Antibiotics in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

김 성 규 · 김 영 삼
연세의대 세브란스병원 내과
서울 서대문구 신촌동 134
Sung Kyu Kim, M.D. · Young Sam Kim, M.D.
Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital
E-mail : skkimpul@yumc.yonsei.ac.kr · ysamkim@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of death in the United States, and is projected to rank fifth in 2020 as a worldwide burden of disease. It accounts for approximately 500,000 hospitalizations for exacerbations each year. According to a nationwide survey in Korea, the prevalence of COPD is 7.7%. New definitions of acute COPD exacerbation have been suggested, but the one used by Anthonisen is still widely accepted. It requires the presence of one or more of the following findings: increase in sputum purulence, increase in sputum volume, and worsening of dyspnea. The etiology of the exacerbations is mainly infectious. Patients experiencing COPD exacerbations with clinical signs of airway infection may benefit from antibiotic treatment. Antibiotic use has been shown to be beneficial, especially for patients with severe exacerbation. When initiating empirical antibiotic treatment physicians should always take account of any guidance issued by their local microbiologists. Antibiotic choices for patients with uncomplicated COPD include an advanced macrolide (azithromycin or clarithromycin), a ketolide (telithromycin), a cephalosporin (cefuroxime, cefpodoxime, or cefdinir) or doxycycline. In patients with complicated COPD, antibiotic choices include a new fluoroquinolone (moxifloxacin, gemifloxacin, gatfloxacin, or levofloxacin) or amoxicillin clavulanate. If *Pseudomonas* and other *Enterobactereaces* species are suspected, a combination therapy should be considered. When the initial empiric antimicrobial therapy fails, it would be appropriate to reevaluate the patient to confirm the diagnosis, to consider sputum studies to ascertain for resistant or difficult-to-treat pathogens, and to treat with an alternative agent with a better in vitro microbiologic efficacy.

Keywords : **Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Antibiotics**
핵 심 용 어 : 만성폐쇄성폐질환; 급성 악화; 항생제 치료

서 론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 주로 흡연에 의해 비가역적으로 기도폐쇄를 야기하는 질병으로 전 세계적으로 사망과 질병부담의 중요한 원인이 되고 있다. 1997년 미국의 통계에 의하면 만성폐쇄성폐질환은 심장병, 암, 뇌혈관 질환 다음으로 4번째로 많은 사망원인이었고, 질병부담 순위로는 남자에서는 8위, 여자에서는 7위(1996년)로 보고된 바 있다. 2020년에는 만성폐쇄성폐질환이 사망원인으로는 3위, 경제적-사회적 질병부담 순위에서는 5위에 이를 것으로 예측하고 있다. 우리나라에서도 2001년도 대한결핵및호흡기학회와 보건사회연구원에서 실시한 제2차 국민

표 1. 만성폐쇄성폐질환 급성 악화의 흔한 원인

일차적인 원인
기관지계의 감염(Tracheobronchial infection)
대기오염(Air pollution)
이차적인 원인
폐렴(Pneumonia)
폐색전증(Pulmonary embolism)
기흉(Pneumothorax)
늑골 골절 혹은 흉부의 외상(Rib fractures/chest trauma)
부적절한 안정제의 사용(Inappropriate use of sedatives)
진정제와 베타차단제의 사용(narcotics, beta—blocking agents)
우심실 혹은 좌심실 부전(Right and/or left heart failure)
부정맥(arrhythmias)

건강영양실태조사와 연계하여 우리나라에서의 만성폐쇄성폐질환 유병률 조사를 시행하였다. 그 결과 우리나라 인구의 연령과 성별에 따라 보정을 한 후에 만성폐쇄성폐질환의 유병률은 45세 이상에서 7.7%(남성에서는 11.8%, 여성에서는 4.0%)였다. 최근의 GOLD의 기준에 의하면 45세 이상에서 17.2%로서(남성에서는 25.8%, 여성에서는 9.6%) 우리나라에서도 높은 유병률을 보이고 있음이 밝혀져 이에 대한 깊은 관심이 요구되고 있다.

급성 악화는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 장애와 사망의 흔한 원인이다. 미국에서 만성폐쇄성폐질환으로 인한 외래 이용은 16,000,367건이고, 입원은 약 500,000건으로 이로 인한 의료비 지출만 180억 달러이고, 유럽에서는 인구 10만명당 의료이용이 평균 17,300건이다(1). 미국에서도 한 해 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 인한 입원이 약 50만건이 되는 것으로 알려져 있어 급성 악화의 치료가 중요한 의료문제로 대두되고 있다(2).

급성 악화의 정의

급성 악화의 정의 중 흔히 사용하고 있는 것은 Anthonisen이 제시한 정의로 객담 화농성의 증가, 객담량의 증가, 호흡곤란의 악화 중 하나 이상의 증상이 있는 것으로 정의하였다. 특히 중증(Severe: Type Ⅰ)은 3가지 증상이 다 있는 경우, 중등증(Moderate: Type Ⅱ)은 3가지 중 2가지 증상이 있는 경우이고 경증은(Mild: Type Ⅰ)은 3가지 중 1가지 증상이 있으면서 지난 5일간 상기도 감염이 있었던 경우, 원인이 명확하지 않은 발열이 있었던 경우, 천명음이 증가하는 경우, 기침이 증가하는 경우, 호흡수나 맥박수가 평소의 20% 이상 증가하는 경우 중에서 하나라도 해당되는 경우로 정의하였다(2). 1999 Aspen Lung Conference에서 급성 악화란 갑자기 환자가 평상시보다 증상이 지속적으로 나빠지는 것으로 그 정도가 일상적인 변화의 정도보다 심한 경우로 정의하였다. 일반적으로 호흡곤란과 기침이 심해지고, 객담의 양이 증가하며 색깔이 변하고 이로 인해 새로운 약물을 투여하게 되는 경우를 점차 급성 악화의 정의로 사용하고 있다(1~4).

급성 악화의 원인

급성 악화의 가장 흔한 원인은 기관지계의 감염과 대기오염이다. 그러나 급성 악화의 1/3에서는 원인을 발견할 수 없다(3).

급성 악화의 원인은 표 1과 같다. 급성 악화의 원인 중 50%는 감염에 의한 것으로 생각하고 있다. 감염의 40~50%는 세균에 의해, 30%는 바이러스에 의해, 5~10%는 비전형적인 세균에 의해 생기고, 10~20%는 복합 감염이다(표 2)(2).

표 2. 급성 악화의 감염성 요인

Bacteria
Nontypeable Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Streptococcus pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteriaceae
Haemophilus parainfluenzae
Virus
Rhinovirus (common cold)
Influenza
Parainfluenza
Coronavirus
Adenovirus
Respiratory syncytial virus
Atypical bacteria
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae (rare)
Legionella

급성 악화의 진단

급성 악화에서는 주로 호흡곤란이 증가하는데, 천명음이 들리거나 흉통이 생기고 기침과 객담이 증가하기도 한다. 객담의 색깔과 점도가 변화하고 발열을 동반하는 경우도 있다. 그 이외에 전신 무력감, 불면증, 졸림, 피로, 우울증 등의 증상이 나타나고 의식 혼미가 올 수도 있다. 운동에 대한 지구력의 감소, 발열, 흉부 X-선 검사 소견의 변화가 급성 악화 이전에 미리 나타날 수 있다. 만성적인 객담을 호소하던 환자에서 객담의 양이 늘고 화농성 객담이 나타나는 것은 세균 감염을 시사한다. 감별 진단과 중증도의 판정을 위해서 폐기능 검사, 동맥혈 가스 검사, 흉부 X-선 검사와 심전도 검사를 시행할 필요가 있다(3).

급성 악화의 일반적 치료

급성 악화의 치료를 위해서는 흡입용 기관지 확장제와 아미노필린 제제, 경구용 스테로이드 제제를 사용한다. 급성 악화에서 기도 염증의 임상적인 증후(예를 들면 객담의 양이 증가하고, 객담의 색깔이 변하는 경우 혹은 발열을 동반하는 경우)가 있는 경우에 항생제를 투여하게 된다. 중증 급성 악화의 경우에는 비침습적 양압 환기를 시행하면 사망률과 기관 삽관을 통한 침습적인 기계 환기의 필요성을 감소시킬 수 있으며, 재원 기간도 단축시킬 수 있지만 우리나라에서는 아직 보편화되어 있지 않다. 급성 악화 때문에 병원에 입원한 환자의 사망률은 10% 정도로, 장기적인 예후 역시 좋지 않아 1년 이내 사망할 확률은 40% 정도, 그리고 65세 이상에서는 59%이다(3).

급성 악화시 항생제 치료의 요령

미국흉부학회 및 유럽호흡기학회(ATS/ERS)의 지침에서는 급성 악화를 3단계로 분류하고, 각 단계에 따른 항생제 투여를 표 3에서와 같이 권유하고 있다(1).

또한 항생제 치료에 있어 위험요인에 따라 분류하여 치료방침을 결정할 수도 있다. 위험도에 따라 급성 악화를 단순성(simple) 혹은 복합성(complicated)으로 분류한다. 나쁜 예후인자가 없으면서 최근에 항생제 치료를 받지 않은 경우는 단순으로 분류한다. 급성 악화에서 나쁜 예후인자라 함은 폐기능 검사 결과 안정시 1초간 최대 호기량(FEV1)이 정상 예측치의 50% 미만인 경우, 심혈관 질환을 동반하고 있는 경우, 지난 1년간 3번 이상의 급성 악화가 있었던 경우, 그리고 최근 3개월 이내에 항생제 치료를 받은 경우다. 이 기준 중 한개 이상이 해당되면 복합성(complicated)으로 분류한다(5). 단순 급성 악

표 3. 항생체 치료의 원칙(ATS/ERS Guideline)

Level Ⅰ: 외래 치료의 경우
객담의 특성이 변했을 때 시작할 수 있다(화농성 객담 혹은 양이 증가한 경우). 항생제는 각 지역에서 주로 발견되는 균주의 내성 결과에 따라 선택을 한다. 다음과 같은 항생제를 일차적으로 사용할 수 있다. - Amoxicillin, ampicillin - Cephalosporin계(cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, cefdinir) - Doxycycline - Macrolides(azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin) 이전의 항생제 투여에 실패한 경우에는 다음과 같은 항생제 투여를 고려한다. - Amoxicillin/clavulanate - Respiratory fluoroquinolones(gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin)
Level Ⅱ : 입원 치료의 경우
객담의 특성이 변했을 때 시작할 수 있다(화농성 객담 혹은 양이 증가한 경우). 항생제는 각 지역에서 주로 발견되는 균주의 내성 결과에 따라 선택을 한다. 다음과 같은 항생제를 일차적으로 사용할 수 있다. - Amoxicillin/clavulanate - Respiratory fluoroquinolones(gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) 만약 *Pseudomonas spp.* 혹은 *Enterobactereaces spp.* 에 의한 감염이 의심되는 경우에는 이에 대한 효과가 있는 항생제를 같이 투여한다.
Level Ⅲ : 급성 호흡부전 동반의 경우
항생제는 각 지역에서 주로 발견되는 균주의 내성 결과에 따라 선택을 한다. 다음과 같은 항생제를 일차적으로 사용할 수 있다. - Amoxicillin/clavulanate - Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) 만약 *Pseudomonas spp.* 혹은 *Enterobactereaces spp.* 에 의한 감염이 의심되는 경우에는 이에 대한 효과가 있는 항생제를 같이 투여한다.

화에서 사용할 수 있는 항생제에는 advanced macrolide (azithromycin, clarithromycin), ketolide(telithromycin), cephalosporin(cefuroxime, cefpodoxime, 혹은 cefdinir) 혹은 doxycycline이 있다. Amoxicillin은 급성 악화의 가장 중요한 원인 균주인 *H. influenzae*와 *Moraxella catarrhalis*에 내성이 있는 경우가 많기 때문에 추천되지는 않는다. 복합성 급성 악화에서는 사용할 수 있는 항생제에는 호흡기 감염에 주로 사용하는 fluoroquinolone계 항생제(moxifloxacin, gemifloxacin, gatfloxacin, 혹은 levofloxacin)와 혹은 amoxicillin clavulanate를 사용할 수 있다. 복합성 급성 악화에서 폐기능이 매우 저하된 경우(안정시 1초간 최대 호기량이 정상 예측치의 30% 미만), 기관지 확장증이 있는 경우, 중환자실 치료가 필요한 경우 혹은 최근에 입원하여 여러 종류의 항생제를 사용한 적이 있는 경우에는 *P. aeruginosa*나 *Enterobacteriaceae species*가 원인균일 가능성이 높다. 그리고 *P. aeruginosa*나 *Enterobacteriaceae species*가 원인균으로 증명된 경우 혹은 원인균일 가능성이 높을 때는 ciprofloxacin을 사용하는 것이 좋다. 그러나 내성 균주의 가능성도 있기 때문에 객담배양검사를 통해 원인균을 확인하는 것이 중요하다(그림 1)(5).

결 론

전 세계적으로 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 인한 유병률과 사망률이 높아 이에 대한 치료와 예방이 중요한 문제로 대두되고 있다. 원인으로 가장 중요한 것은 감염으로 적절한 항생제 치료를 통해 입원율과 사망률을 감소시킬 수 있다. 최근 호흡기 감염에 효과가 우수한 여러 항생제가 개발되어 치료성적이 향상되고는 있으나, 항생제 사용의 증가와 함께 내성균주가 출현하여 이 역시 문제가 되고 있다. 그러므로 초기에 객담배양 등으로 균주를 확인토록 하며 이에 맞는 올바른 항생제를 단계적으로 사용

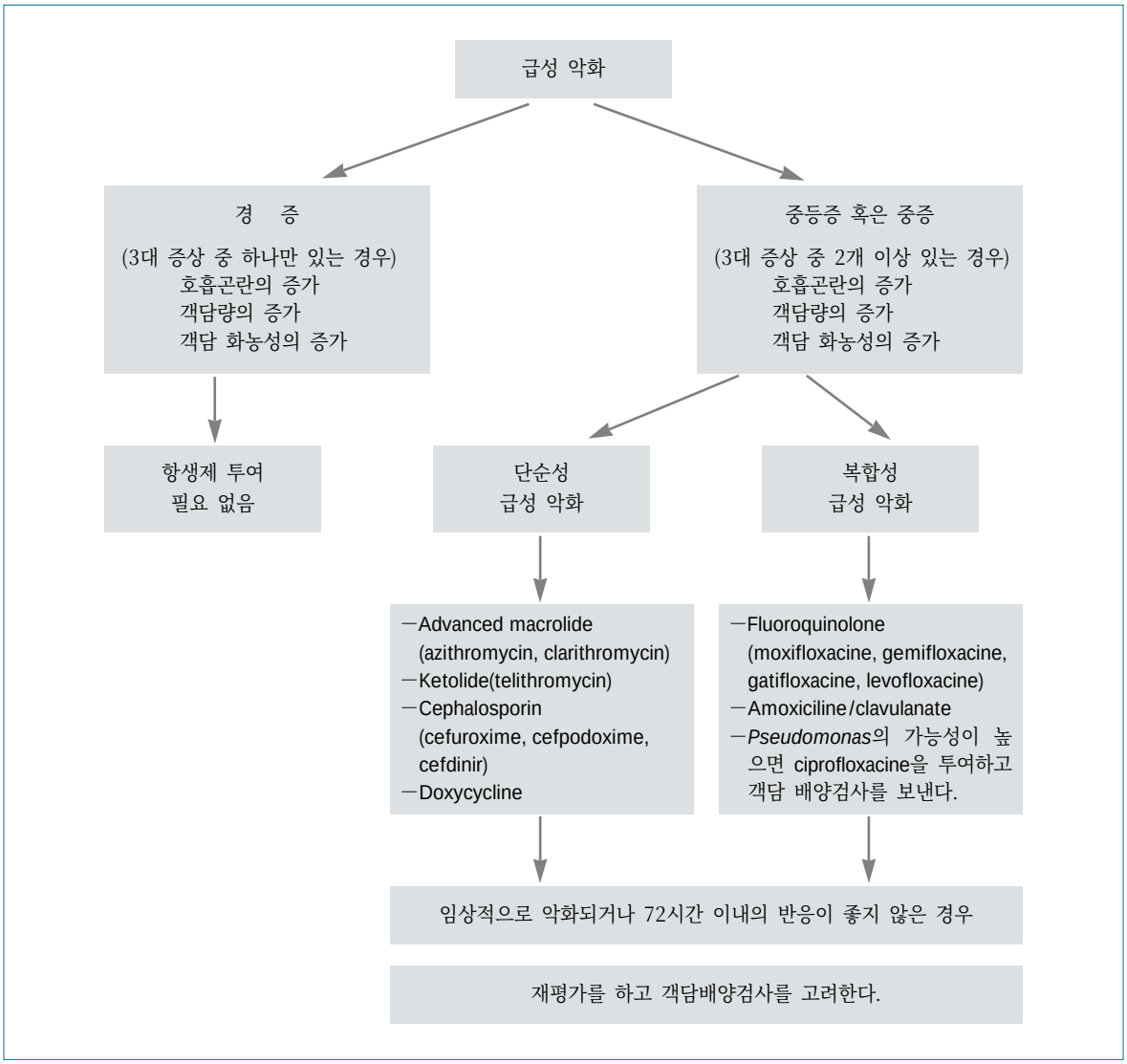

그림 1. 급성 악화시 항생제 치료 (약제 종류만을 열거하였으며, 용량은 약제에 인정된 허용량을 기준으로 한다)

함으로써 치료성적을 향상시키고 내성균주의 발현 역시 감소시키도록 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD: American Thoracic Society, European Respiratory Society, 2004: 166 - 72
2. Soto FJ, Varkey B. Evidence—based approach to acute exacerbations of COPD. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 117 - 24
3. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organi-

zation. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2004: National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization, 2004: 87 - 93

4. British thoracic society. Management of exacerbations of COPD. Thorax 2004; 59: 131 - 56
5. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology—impact on approaches to risk stratification and therapy. Infect Dis Clin North Am 2004; 18: 861 - 82

자율학습 3월호 (호흡곤란) 정답

1. ②
2. ①
3. ③
4. ④
5. ④
6. ④
7. ②
8. ①
9. ④
10. ②