

## 요로감염증 환자에서 Carumonam의 효과 및 안전성에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실

송영구·이원기·김준명·김 응·홍천수

= Abstract =

### Clinical Studies on Carumonam in Patients with Urinary Tract Infection

Young Goo Song, M.D., Won Ki Lee, M.D.,  
June Myung Kim, M.D., Eung Kim, M.D., Chein Soo Hong, M.D.

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

Carumonam, a new monobactam antibiotic obtained by chemical modification of a monocyclic  $\beta$ -lactam sulfazecin which produced by *Pseudomonas acidophila*, was highly resistant to hydrolysis by  $\beta$ -lactamase and had strong antibacterial effect against gram negative bacilli. In our clinical study, Carumonam was administered intravenously 2.0g a day in two divided doses to 31 patients with urinary tract infections. Clinical response was excellent in 11 (35.4%), good in 13 (42.0%), fair in 5 (16.1%), and poor in 2 (6.5%) patients. The overall efficacy was 77.4%. The adverse effect was observed in 2 cases, one was injection site pain and the other was transient leukopenia.

Therefore we concluded that Carumonam was thought to be one of the effective antibiotics in urinary tract infections, and its adverse effects were minimal.

**Key Words :** Carumonam, Urinary Tract Infection, Antibiotic Treatment

#### 서 론

Carumonam은 *Pseudomonas acidophila*에 의해 생산되는 단환성  $\beta$ -lactam계 항생물질인 sulfazecin의 유도체로서  $\beta$ -lactamase에 의한 가수분해에 높은 저항성을 갖고 있으며, 그람 음성 간균에 선택적

으로 강력한 항균력을 나타내는 새로운 약제이다. 그람 음성 간균 치료에 있어서 aminoglycoside는 가장 중요한 항생제로 알려져 있지만 신독성, 이독성 등의 부작용이 큰 문제로 남아있어, 근래 새로운 약제들이 개발되어 왔다. 그들 중 최근에 개발된 Carumonam은 aminoglycoside와 비슷한 항균력을 나타내며 신독성 등의 부작용이 덜하고  $\beta$ -lacta-

mase에 의해 잘 분해되지 않는 장점이 있다. 이에 저자들은 요로 감염증이 진단된 환자들에게 있어서 Carumonam의 임상효과 및 안전성을 보고하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1993년 5월부터 1993년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원에 내원한 환자들 중 급성 신우신염이 진단된 환자를 대상으로 하였다. 요로 감염증은 발열, 오한 및 옆구리 통증 등의 증상과 일반 뇨 검사 및 이학적 소견으로 진단하였으며 동시에 소변 배양검사를 실시하였다. 대상 환자들에게는 Carumonam을 하루 2.0g을 2회 분할 투여하였으며 모든 환자에서 Carumonam 단독요법을 시도하였다. 효과판정은 자각증세 및 타각증세의 호전, 백혈구 증다증 호전, 소변 검사의 호전등을 기준으로 판정 하였다. 치료 시작후 일주일 이내에 주요 증상 및 검사 소견이 현저하게 호전된 경우를 매우 유효(excellent), 일주일 이후부터 치료 종결시까지 주요 증상 및 검사소견의 충분한 호전을 보인 경우를 유효(good), 일주일 이후부터 치료 종결시까지 주요 증상 및 검사소견이 호전 되었으나 불충분하다고 생각된 경우를 약간유효(fair), 전혀 효과가 없거나 치료도중 악화되어 항생제를 교환한 경우를 무효(poor)로 판정 하였다. 부작용은 약제 투여도중 문진 및 이학적 검사를 토대로 약제와의 관련성을 판단하여 결정하였으며, 대상 환자는 퇴원 일주일 후 외래에서 말초혈액 검사 및 소변 검사로 추적 관찰하였다.

## 결 과

1993년 5월부터 12월까지 8개월간 요로 감염증 환자 31예를 대상으로 하였다. 남자 6예, 여자 25예였으며 연령은 17세에서 69세로 평균 40.5세였다. 소변 균배양 검사상 13예(41.9%)에서 균양성이 나왔으며, 이들중 E. coli가 11예로 가장 많았고, Pseudomonas aeruginosa가 1예, Enterococcus가 1예였다. 치료기간은 5일에서 14일로 평균 8.3일이었다. 치료효과는 31예중 매우유효 11예(35.4%), 유효 13예(42.0%), 약간유효 5예(16.1%), 무효 2예(6.5%)로 유효율 77.4%였다(Table 1). 균주별 음전율은 E. coli가 배양된 11예중 8예(72.7%)에서

균음전을 보였으며, 1예의 Enterococcus에서도 균음전을 보였다(Table 2). 두 예에서는 혈액 균배양 검사에서도 균양성이 나왔는데 모두 E. coli였으며 이들중 1예에서 균음전을 보였다. 기저질환으로는 철결핍성 빈혈 4예, 당뇨병 2예, 방광뇨관역류(vesiculoureteral reflux)가 1예, Behcet씨병 1예, C형 간염 1예, Hashimoto씨 갑상선염 1예, 요로결석 1예, 만성 신우신염 1예, 척추 전방전위증 1예, 그리고 정신분열증이 1예 있었다. 부작용은 문진 및 이학적 검사상 1예에서 주사부위 통증과 발진호소 및 다른 1예에서 백혈구 감소를 보였으나 약물투여를 중단하면서 회복되었다.

Table 1. Clinical Response to Carumonam monotherapy

|           |           |
|-----------|-----------|
| Excellent | 11(35.4%) |
| Good      | 13(42.0%) |
| Fair      | 5(16.1%)  |
| Poor      | 2( 6.5%)  |
| Total     | 31(100%)  |

Table 2. Culture Positive Organisms and its Eradication Rate

|               |    |          |
|---------------|----|----------|
| E. coli       | 11 | 8(72.7%) |
| P. aeruginosa | 1  | 0        |
| Enterococcus  | 1  | 1        |
| Total         | 13 | 9(69.2%) |

## 고 안

최근 그람음성간균에 의한 감염증의 증가와 그람음성 간균 감염증의 치료제로서 가장 중요한 약제로 알려진 aminoglycoside계 항생제의 신독성, 이독성 등의 부작용 문제 및 내성균주의 증가로 인해 새로운 약제의 개발이 필요하게 되었으며, 단환성  $\beta$ -lactam계 항생제인 Carumonam이 일본에서 개발되었다. 국내에서는 1991년 윤 등<sup>1)</sup>이 일반 외과 영역에서의 Carumonam의 임상효과에 대한 보고가 처음이며, 1992년 김 등<sup>2)</sup>은 Carumonam의 시험관 내 항균력 검사를 시행하여 그람음성간균에 대한 강력한 항균력을 증명한 바 있다.

Carumonam은 Pseudomonas acidophila에 의해 생산되는 단환성  $\beta$ -lactam계 항생물질인 sulfa-zecin의 유도체로 aztreonam과 유사한 구조를 갖고

있지만 C4위치에 carbamoyl oxymethyl기를 갖고 있다는 차이점이 있으며 aztreonam을 가수분해시키는  $\beta$ -lactamase를 가진 균주에 대해서도 안정하다고 한다.<sup>1, 2, 4)</sup> Carumonam의 구조중 aminothiazole기와 sulfonic acid기는 그람 음성균에 대한 항균력을 증강시켜주고 cabamoyl oxymethyl기는 녹농균의 외막 투과성을 향상 시켜주며, aminooxy초산기는  $\beta$ -lactamase에 대한 안정성 향상 및  $\beta$ -lactamase 유도능을 감소시켜 주는 특징이 있다. 이상과같은 구조적 특징으로 Carumonam은  $\beta$ -lactamase에 강한 저항성을 가지며 그람음성균 감염증에 탁월한 임상효과를 나타내고 객담, 기관지 분비액, 복수 등의 체액과, 담낭, 신장, 방광벽 등의 각 장기내로의 우수한 이행성을 나타내며 살균적으로 작용한다.<sup>4-7, 9-10)</sup> 윤 등<sup>1)</sup>은 충수염, 담낭염, 복강내 농양 및 폐렴에서도 Carumonam의 우수한 치료효과를 보고하였으며, 김 등<sup>2)</sup>도 요로감염, 호흡기 감염 및 균혈증 등에서의 높은 치료율을 보고하였다.<sup>1, 2)</sup> Carumonam의 혈중 반감기는 정맥투여시 1.2-1.6시간으로 비교적 짧기 때문에 체내 축적의 위험이 적으며 반면에 단백 결합률은 낮아 aztreonam보다 체내 동태면에서 유리한 특성을 지니고 있고 Carumonam이외의 활성 대사물은 확인되지 않았다.<sup>6, 12, 13)</sup> 24시간 뇨중 배설률은 66.9-76.5%이나 실제로는 8시간 정도면 거의 배설된다고 하며 사구체를 통한 여과가 주된 배설 경로이다.<sup>6, 12)</sup> 따라서 만성 신부전증 환자에서 CCr이 감소함에 따라 혈중 반감기가 연장되므로 신기능이 저하된 환자에서는 혈액투석 후 투여용량의 1/2을 추가로 투여하는 것이 필요하나, CAPD에서는 Carumonam의 약동학적 성상에 변화를 주지 않기 때문에 신부전 환자에서 산출된 투여량을 변화시키지 않아도 된다고 한다.<sup>3, 8, 13)</sup> Carumonam의 부작용은 발진 및 발열이 주종을 이루며, 경미한 백혈구 감소, 호산구 증가, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN등의 일시적인 증가를 보인다고 하였으나 대개는 심각한 경우는 없으며 약물투여를 중단하면 소실되는 것으로 보고 되어 있다.<sup>1, 2, 11)</sup> 저자등도 주사부위 동통 및 발진 그리고 백혈구 감소등의 부작용을 각각 1예씩 경험하였으나, 약물 투여를 중단하면서 호전되었다.

따라서 항생제의 남용으로 인한 내성균주의 증가 및 부작용 문제가 심각히 대두되고 있는 시점에서, 그람음성균에 의한 감염증의 치료에 있어서 안정

성과 효과면에서 Carumonam의 출현은 의의가 있으며, 단독요법만으로 임상 효과를 기대할 수 있음을 확인할 수 있었다.

## 결 론

1993년 5월부터 12월까지 8개월간 급성 신우신염으로 진단된 환자 31예를 대상으로 Carumonam 단독치료를 시행하였다.

1. 남자 6예(19.4%), 여자 25예(80.6%)로 여자가 많았으며, 연령은 17세에서 69세로 평균 40.5세였다.
2. 소변 균배양검사상 13예(41.9%)에서 균양성이 나왔으며 이중 E. coli가 11예로 가장 많았다. 균주별 음전율은 E. coli가 11예중 8예(72.7%)에서 균음전을 보였으며, 1예의 Enterococcus에서도 균음전을 보였다.
3. 치료효과는 매우유효 11예(35.4%), 유효 13예(42.0%), 약간유효 5예(16.1%), 무효 2예(6.5%)로 유효율은 77.4%였다.
4. 1예에서 투여도중 주사부위 동통 및 발진을 호소하였으며 다른 1예에서 백혈구 감소를 보였으나 약물투여를 중단하면서 호전되었다.

## 참 고 문 헌

1. 윤서구, 김종홍, 우제홍 : 일반외과 영역에서의 Carumonam의 임상효과. 대한화학요법 학회지 9(2) : 123-132, 1991
2. 김양리, 송호철, 장진형, 신완식, 김훈교, 강문원, 황태곤, 박연준, 김선부 : Carumonam의 임상효과 및 시험관내 항균력. 감염 24(3) : 121-128, 1992
3. 임동석, 신상구, 조종태, 한진석, 김성권, 이정상 : 혈액투석 및 지속성 복막 투석 환자에서 Carumonam(AMA-1080)의 약동학 변화에 관한 연구. 대한 신장학회지 12(1) : 173-181, 1993
4. Arisawa M, Senkine Y, Maruyama H, An : E. coli strain which developed resistance to Aztreonam but not to Carumonam : Resistance development kinetics and  $\beta$ -lactamase. Chemotherapy 35(S2) : 157-162, 1987
5. Inoue K, Nakane T, Mastuda K, Inoue M, Mitsuhashi S : In vitro and in vivo antibacterial activity of Carumonam. Chemotherapy 35(S2) : 1

- 16, 1987
6. Yamamoto T, Adachi Y, Suwa M, Naganine Y, Enomoto M, Inoue H, Nanno T : *Clinical phase-1 study of Carumonam*. *Chemotherapy* 35(S2) : 216-233, 1987
7. Sykes RB, Bonner DP : *Discovery and development of the monobactams*. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 4) : S579, 1985
8. Gerig JS, Bolton ND, Swabb EA, Scheld WM, Bolton WK : *Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on aztreonam pharmacokinetics*. *Kid International* 26 : 308-318, 1984
9. Okonogi K, Kuno M : *Carumonam :  $\beta$ -lactamase stability and antibacterial activity against  $\beta$ -lactamase producing bacteria*. *Chemotherapy* 35 (S2) : 163, 1987
10. Kato M, Yamane Y, Mashimo K : *Carumonam in respiratory tract infections*. *Chemotherapy* 35 (S2) : 330, 1987
11. Watanabe K, Koyama M, Iijima F, Yorkozawa M : *Antibacterial activity and clinical study of Carumonam*. *Chemotherapy* 35(S2) : 335, 1987
12. Nakayama I, Yamaji E, Akieda Y, Watanabe T, Suzuki T, Itokawa K : *A new monobactam antibiotic ; Carumonam, antibacterial activity, absorption, excretion, metabolism and its clinical application in surgery*. *Chemotherapy* 35(S2) : 504-540, 1987
13. Swabb EA, Leitz MA, Pilkiewicz FG, Sugerman AA : *Pharmacokinetics of the monobactam after single intravenous doses in healthy subjects*. *J Antimicrob Ther* 8(Suppl E) : 131-140, 1981