

Augmentin의 臨床效果

金 炯 默* · 林 昌 榮*

— Abstract —

Clinical Study of Augmentin

Hyoung Mook Kim, M.D.* and Chang Young Lim, M.D.*

Augmentin is a formulation of amoxycillin trihydrate and potassium clavulanate, a fused beta-lactam molecule produced by the fermentation of *Streptomyces clavuligerus*. Most clinically important resistance is due to the production by bacteria of antibiotic destroying enzymes. In the case of penicillins and cephalosporins these enzymes are termed beta-lactamase as they destroy the beta-lactam ring of these antibiotics, completely inactivating them. The presence of clavulanic acid extends the spectrum of amoxycillin to include beta-lactamase producing strains of common pathogens such as staphylococcus, *H. influenzae*, *E. coli*, *Neisseria* spp. *Proteus* spp. *salmonella* and *shigella*.

On clinical study of the intravenous Augmentin in the field of thoracic and cardiovascular surgical cases, we selected randomly 30 patients, 21 male and 9 female, age from 13 to 72, in the period from April to December 1985.

Among the total 30 patients, 22 were preoperatively infected (11 thoracic empyema, 5 lobar pneumonia, 2 lung abscess, 2 bronchiectasis, one acute pyelonephritis with ureter stone and one rheumatic carditis), and 8 were not infected preoperatively (Table 1,2).

Of the preoperatively infected group, 11 cases (50%) were culture positive (4 staphylococcus, 3 pseudomonas, 2 serratia group, and one *E. coli*), and preoperatively non-infected group (8 cases) revealed expectedly negative findings on bacterial culture. All of the culture positive bacteria were sensitive to Augmentin on disc culture sensitivity test except one case of *E. coli*.

Daily doses of intravenous augmentin were 2.4-6.0gm divided in 2-5 injections. Every injection administered (1.2gm of Augmentin dissolved in 20ml distilled water) slowly for more than 20 minutes. Duration of injection was variable according to the clinical conditions from minimum 5 to maximum 31 days.

The results of antibiotic treatment with Augmentin and some other antibiotic combinations pre- and postoperatively were subgrouped as EXCELLENT, EFFECTIVE, and FAILURE. Clinical criteria of the therapeutic result were symptomatic, objective and laboratory improvement. 8 cases were excellent, 13 effective, and one failure among the preoperatively infected group, and all 8 cases of the preoperatively non-infected group were effective as prophylactic antibiotic therapy. Overall effective ratio was 97% in both subgroup.

There was no side effect clinically and laboratory study including liver and kidney function test during and after the I.V. administration of Augmentin. Oral swallow tablets which were administered after discharge from hospital also revealed good effects with some degree of gastrointestinal trouble.

* 高麗大學校 醫科大學 胸部外科學 教室

* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Korea University

1986년 2월 28일 접수

序 論

Augmentin[®] (Clavulanate Potentiated Amoxycillin)은 최근에 국내에 도입된 새로운 형태의 抗生劑로서 넓은 抗菌作用을 가진 amoxycillin과 非可逆的 β -lactamase를 抑制하는 Clavulanic acid와의 結合體이다. 이는 β -lactamase를 生成하여 從來의 amoxycillin에 대해서 耐性を 보이는 그람陽性菌 및 陰性菌에 대해 耐性發生을 抑制하여 持續的인 殺菌力을 유지하게 된 抗生劑이다.¹⁾

또, 他 抗生劑와의 交叉耐性이 없고, 各 臟器內로의 擴散 및 移行이 優秀하고, 副作用이 적어 安全性이 높은 것으로 알려져 있다. 著者들을 胸部外科領域에서 경험하는 手術創感染, 上氣道感染 및 尿路感染 등에서 훌륭한 效果를 보였던 Augmentin 徑口用的 使用經驗이 있으나, 이번엔 새로 開發된 靜注用製劑를 感染症患者의 胸部手術前後, 그리고 心肺手術後 豫防目的으로 本劑를 注射 治驗한바 이를 室驗室內의 感受性檢査와 함께 比較分析 하였다.

對像 및 方法

1985年 4月부터 12月사이 9개월동안 高麗大學校 醫療院 惠化病院 胸部外科에 入院하였던 感染症患者과 非感染이나 手術後 豫防目的으로 抗生劑가 필요했던 患者 30名을 대상으로 하였다.

연령은 13~72세 사이 성별로는 남자 21명, 여자 9명의 분포였다.

疾患別로는 膿胸이 11例, 肺炎이 5例, 肺膿瘍 2例, 氣管枝擴張症 2例, 尿路結石을 同伴한 急性腎盂腎炎과 류머티성心筋炎이 各 1例씩이었고, 남은 8명은 感染은 없었으나 心肺手術後에 合併症이 豫想된 8例에게 選擇的으로 使用했다.

各 患者의 臨床診斷과 細菌學的 所見 先行 혹은 關聯疾患, Augmentin의 投與量과 기간 등은 Table 1, 2와 같다.

診斷은 胸部 X線所見, 高熱이나 呼吸困難 등의 臨床症狀과 一般檢査에 따랐으며, 특히 細菌學的 診斷을 爲해서 咯痰, 胸水 및 血液 등에서 培養과 동시에 Augmentin 感受性檢査를 함께 실시했다.

Augmentin의 投與量은 12歲以上 小兒나 成人에서

는 1回 1.2 gm씩 1日 3~6回 注射했는데, 注射는 1.2 gm을 20ml 주사용증류수에 섞어서 20分동안 천천히 注入했다. 培養된 菌株의 感受性에 따라서 다른 抗生劑를 複合投與한 경우도 있으며, 특히 結核菌이 같이 있을 때는 抗結核劑를 함께 投與했다.

Augmentin의 效果判定은 全身 및 局所症疾의 消失과 放射線學的 所見, 그리고 一般檢査와 菌培養檢査에서 菌株消失 등에 따라 著効(excellent), 有効(effective) 및 無効(failure)로 區分하였다. 著効는 치료전에 배양되었던 菌주가 치료후에 소멸되고 임상증상이 消失된 경우, 有効는 새균학적 증거는 없으나 臨床症狀이 好轉된 경우, 그리고 無効는 治療前에 배양되었던 菌주가 치료후에도 계속 자라거나 耐性を 보이는 경우 등으로 判定하였다.

또 藥劑에 對한 副作用 始否를 알기 위하여 投藥前後로 末梢血液에서 GOT, GPT, Alk. Phosphatase, BUN, Creatinine 值의 變化를 조사하였다. (Table 3)

結 果

各種 感染症患者에서 Augmentin 사용에 따른 治療效果는 Table 1, 2에서 보는바와 같다. 細菌에 의한 감염의 증거가 있는 환자 22例에서 菌培養을 실시했으나 11例에서만 成功하였고 남은 11例에서는 실패했다. 培養菌種가운데 두가지가 동시에 배양된 것도 2例가 있었는데, 종류별로는 Staphylococcus가 4例, Pseudomonas가 3例, Serratia group이 2例, E. coli가 1例, Aerobacter가 1例, E. aerogenes가 1例였다. 대부분의 患者에서 肺葉切除, 膿胸切除 또는 胸腔插管排液等 手術治療를 併行하였다.

治療效果는 感染의 확실한 소견이 있거나 菌培養이 陽性이었던 8例에서 著効였고, 13例에서 有効, 남은 1例는 無効로 判定되었다. 또, 手術前에 感染이 없었던 8例에서는 手術後 豫防目的으로 抗生劑를 投與한바 있는 8例모두가 手術後에 아무런 感染의 所見을 보이지 않아서 모두 有効한것으로 判定하였다.

培養된 原因菌株에 따른 效果를 보면 食道破裂에 同伴된 從隔洞尖, 左側膿胸 및 亂糜胸을 보였던 1例에서 배양된 大腸菌이 耐性を 나타냈을 뿐, Staphylococcus와 Pseudomonas, Serratia group 등 그람 陽性과 陰性菌株에 대해서는 모두 有効할 것으로 나타났다. (Table 1, 2).

Table 1. Clinical results of Augmentin injections (therapeutic group)

No	Name	Age/Sex	Diagnosis	Assoc. Dis	Causative org.	Dose (gm/d)	Dur (d)	Comb. drug	effect
1	Lee N.J	53/F	Pneumonia, RML	Pulm. Tbc	No growth	6.0	5	INH,EMB,RFP	effective
2	Chun B.G	25/F	Bronchiectasis, LLL		1) Pseudomonas	6.0	16	Tobramycin	excellent
3	Ahn J.H	36/M	Empyema thoracis	Pulm.Tbc,D.M.	1) Staphylo.	6.0	31	INH,EMB,RFP	excellent
					2) Serratia	6.0	31	INH,EMB,RFP	excellent
			Lt.		2) Achromobact.			S-M	
4	Kim C.Y	47/F	Lung Abscess, Rt		No growth	6.0	18	G-M	effective
5	Song S.H	14/F	Empyema thoracis, Rt		Staphylo. epid.	3.6	8	—	excellent
6	Lee J.O	42/M	Empyema thoracis, Rt	D.M	No growth	6.0	10	G-M	effective
7	Shin S.H	14/F	Empyema thoracis, Rt	Pulm. Tbc	No growth	6.0	10	INH,EMB,RFP	effective
8	Ha B.O	23/F	Empyema thoracis, Lt		No growth	3.6	18	Tobramycin	effective
9	Yoo J.H	21/M	Empyema thoracis, Lt		Staphylo. epid.	3.6	8	Tobramycin	excellent
10	Lee G.H	26/M	Empyema thoracis & mediastinitis	D.M	E-coli	6.0	16	G-M	failure
11	Lee S.G	53/M	Bronchiectasis, LLL		No growth	3.6	9	Ensamycin	effective
12	Choi K.K	24/M	Pneumonia, Lt		Pseudo. aerug.	6.0	14	—	excellent
13	Oh K.C	48/M	Empyema thoracis, Lt		No growth	6.0	6	Ensamycin	effective
14	Song H.S	40/M	Lung Abscess, LLL		No growth	3.6	30	—	effective
15	Ahn S.H	64/M	Empyema thoracis, Lt		No growth	6.0	12	G-M	effective
16	Kim T.K	61/M	Pneumonia, Rt		Pseudo. aerug.	6.0	10	—	excellent
17	Choi D.N	45/F	Empyema thoracis, Rt	Bronchiectasis	No growth	6.0	13	—	effective
18	Kim J.Y	21/M	APN & Ureter stone		No growth	3.6	14	—	effective
19	Suh J.H	71/M	Pneumonia, Rt		E-aerugenes	6.0	14	—	excellent
20	Cho B.C	13/M	Rheumatic carditis		No growth	2.4	8	—	effective
21	Yang J.G	46/M	Empyema thoracis, Rt		Staphylo. epid.	3.6	10	—	excellent
22	Hong B	47/F	Pneumonia, Lt		Serratia	6.0	15	—	excellent

Table 2. Clinical results of Augmentin injections (prophylactic group)

No	Name	Age/Sex	Diagnosis	Assoc. Dis	Causative org.	Dose (gm/d)	Dur (d)	Comb. drug	Effect
1	Lee Y.S	16/M	Mediastinal tumor		No growth	6.0	6	Tobramycin	effective
2	Cho J.H	26/M	Tracheal transect.		No growth	3.6	9	Ensamycin	effective
3	Kim Y.Y	48/M	Pneumothorax, Rt		No growth	3.6	6	G-M	effective
4	Ahn S.S	43/M	Popliteal artery crushing injury		No growth	6.0	6	G-M	effective
5	Kim Y.S.	24/M	Mediastinal tumor		No growth	3.6	5	Panmycin	effective
6	Rho S.J	13/F	T.O.F.		No growth	2.4	10	-	effective
7	Lee Y.K	61/M	Postop. bile peritonitis	Multiple G-B stone	No growth	3.6	12	Panmycin	effective
8	Seo J.I	72/M	Pneumothorax, Rt	C.O.P.D	No growth	3.6	10	-	effective

投藥期間中の副作用은 한 예에서도 발견할 수 없었으며, 投藥期間中 每週 施行했거나 1週以內에 治療가 끝난 예에서는 治療終結時 시행한 肝과 腎機能檢査에서도 特別한 變化를 찾아 볼 수 없었다 (Table 3).

〈症例報告〉

Augmetin 投與로 著効를 보았던 1例를 代表的으로 紹介하면 다음과 같다.

柳 ○ ○, 21歲 男子, 左側胸腔에 多發性膿胸으로 胸腔插管排液處置後에 臨床症狀은 好轉되었으나 膿胸切除를 目的으로 入院하였다.

入院當時의 排膿液에 대한 菌培養檢査에서 *S. epidermidis*가 배양되었고, 感受性檢査에서는 通院治療中에 投與했던 Penicillin製劑와 cephalosporin製劑에 대해 耐性을 보였으나 Augmentin에 대해서는 感受性이 있는 것으로 나타났다. 곧, Augmentin 靜注를 1日 3.6 gm, 3回 분할하여 주사하고 4일만에 菌培養檢査에서 陰性이 되었고 發熱이 없어지면서 全身狀態가 好轉되었다. 入院 第六日에 膿胸切除術로 肥厚된 膿胸膜을 剝皮切除하고 手術後에 특별한 合併症없이 1週만에 輕快退院하였다.

이 症例는 일반 penicillin제와 cephalosporin 제에 耐性을 보였던 *S. epidermidis* 세균에 대해 감수성을 보인 Augmentin을 投與하여 著効를 보였던 代表的인 경우이며, 退院後 通院觀察中에도 正常生活에 아무런 지장이 없었다 (Table 4).

考 察

Augmentin은 廣範圍 抗生劑인 Amoxycillin과 耐性菌이 分泌하여 抗生劑의 構造를 破壞하는 β -lactamase를 抑制하는 Clavulanic acid를 結合시킨 結合體이다. (그림 1). 一般적으로 臨床에서 흔히 사용되는 抗生劑의 耐性發生은 박테리아가 항생제를 파괴하는 酵素를 분비하여 생기는 것으로, 특히 Penicillin과 Cephalosporin의 경우에는 β -lactamase가 항생제의 β -lactam 고리構造를 破壞하여 抗生劑를 無力化한다.⁵⁾

Augmentin은 광범위 항생제인 amoxycillin과 β -lactamase 抑制劑인 Clavulanic acid를 결합시킨 結合體로서, amoxycillin에 대해서 耐性이 생긴 그람 陰性 또는 陽性菌에서 분비된 β -lactamase에 의한 amoxycillin의 파괴를 막아서 β -lactamase를 生成하는 細菌에 대한 amoxycillin의 効果領域을 擴大시

Table 3. L.F.T & BUN, Creatinine, before and after Augmentin injection

No	Name	GOT	GPT	AP	BUN	Cr
1	Lee N.J	23/32	15/18	69/82	18/16	1.3/0.9
2	Chun B.G	10/14	7/12	47/42	11.3/10.5	0.9/1.3
3	Ahn J.H	14/13	16/10	57/63	10.4/10.0	1.0/0.6
4	Kim C.Y	17/31	12/ 9	68/63	13.9/8.7	2.0/2.1
5	Shin S.H	17/15	10/14	81/67	9.0/4.0	0.9/0.6
6	Ha B.O	17/15	80/30	149/130	7.7/8.0	0.7/0.6
7	Lee G.H	27/31	37/64	54/40	2.9/6.9	1.5/3.0
8	Lee S.G	10/43	9/21	46/53	15.0/7.5	1.2/0.9
9	Oh K.C	30/21	53/23	211/186	14.0/10.0	0.7/0.4
10	Song H.S	22/17	19/15	60/72	7.8/8.1	0.9/0.8
11	Ahn S.H	24/18	36/21	80/60	22.3/10.0	1.3/0.8
12	Lee Y.S	36/24	25/26	151/147	8.6/10.1	0.9/1.2
13	Kim Y.Y	12/15	8/12	89/86	10.1/8.2	1.0/0.6
14	Kim Y.S	14/27	8/16	—	8.0/10.0	0.7/1.0
15	Choi D.N	12/18	46/28	91/106	14.7/14.0	0.8/1.0
16	Kim J.Y	24/36	21/35	143/136	16.5/12.9	1.0/1.0
17	Cho B.C	18/18	13/20	171/93	8.4/11.7	0.8/0.7
18	Rho S.J	23/31	70/83	93/99	12.8/10.1	0.7/1.0
19	Lee Y.G	7/20	15/22	58/89	16.3/10.5	1.3/1.1
20	Seo J.I	13/18	13/20	—	23.7/10.4	1.2/1.0

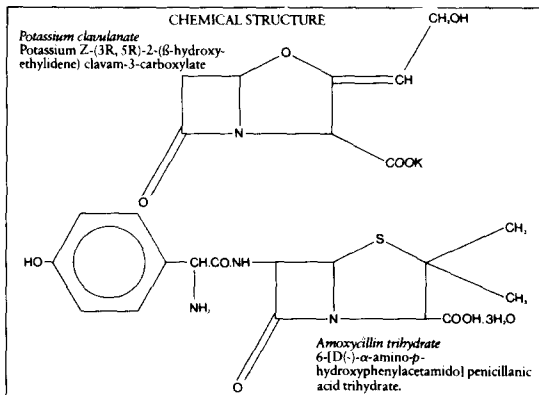


그림 1. Augmentin의 화학구조

킨 것이다. 이때 Clavulinic acid 자체는 약한 정도로抗菌力을 가지고는 있으나 그力價가 낮아서化學療法上으로는 별로意味가 없으므로感受性檢査를 할때는 이 성분에 대해서는 별도의 검사는 필요없다.¹¹

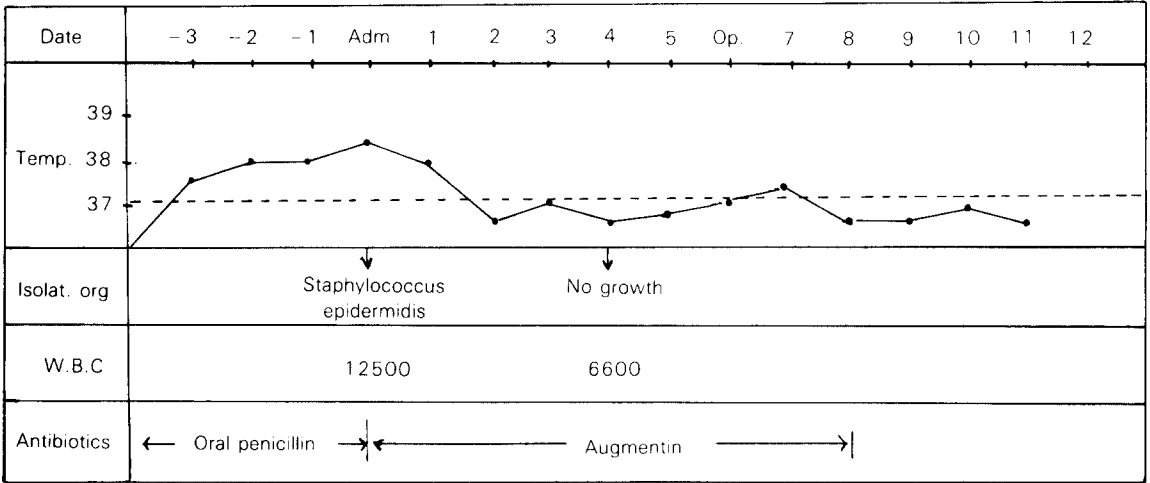
Augmentin 製劑로는 현재까지 徑口用劑가 개발되어 사용되어 왔으나 靜注用劑의 개발은 극히 最近의 일

다. 徑口用劑에 대해서는 1982年日本化學療法學會誌에 菌株培養 및 感受性檢査에 대한 Augmentin의 研究成績이 報告된 바 結果적으로 β -lactamase를 生成하는 E. coli, Haemophilus, Staphylococcus 및 Sa-lmonella 등에 有效하였다고 한다. 著者들의 경우에도 Staphylococcus와 Pseudomonas에 有效한 結果를 얻었다¹².

또한 渡邊등에 의하면 皮下組織의 複合感染症을 일으킨 動物實驗에서 Augmentin을 2mg/kg로 徑口投與하여 β -lactamase를 生成하는 E. coli와 Bacteroides fragilis에 대해 有效한 것이 立證되었다고 報告하였다.²² 이 研究에서 Augmentin 投與로 앞서 感染된 쥐의 90%가 生存한것은 Amoxicillin 單獨投與로 50%, 非治療群에서 10%만이 生存했던것과 많은 차이를 보였다. 著者들의 경우 重症感染症의 活療와 胸部復雜手術後의 感染豫防目的으로 投藥한 전체 30例 가운데 1例를 除外한 97%에서 有效한 結果를 보였다.

1982年 荒井等の 報告에 의하면 β -lactamase를

Table 4. Case Report: Yoo J.H. M/21 Loculating Empyema



生成하는 *H. influenzae*에 의해 야기된 呼吸器感染症에 대한 治療에서 Augmentin을 日當 1.0~2.0 gm 徑口投與한바 14例中 13例에서 有効하였다고 報告하고 있다.³⁾

Augmentin은 靜注하면 1~2時間後에 血中最高濃度를 나타내며 半減期는 約 3~4時間이고 血中有効濃値는 6시간이상 持續된다고 한다.⁴⁾ Augmentin은 尿中 및 膽汁內로 排泄되는데, 尿中排泄은 投與後 6時間에 投與量의 49~64% 정도라고 한다.⁵⁾

Augmentin은 副作用이 거의 없는 安全한 藥으로 알려져 있으나 徑口投與에서 가벼운 消化障礙를 일으키며, 靜注는 12歲未滿의 小兒나 Penicillin에 過敏한 既往歷이 있는 患者에게는 禁忌로 되어있다.⁶⁾ 著者들의 經驗에서도 治療前後로 副作用은 없었고, 肝이나 腎機能에 異常을 招來한 경우도 없었다.

結 論

著者들은 1985年 4月부터 12月사이에 高麗大學校 醫科大學 胸部外科學教室에서 治驗한 胸部外科의 感染症患者와 心肺手術後에 感染이 豫想되는 患者等 모두 30名에게 새로운 抗生劑인 靜注用 Augmentin을 投與하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. 術前 感染이 되었던 患者 22例 가운데 11例에서만 菌培養 陽性이었고, 그중 *E. coli*가 배양된 1例를 除外하고는 모든 菌株에 대해서 感受性を 보였다.

2. 投與量은 1日 2.4~6.0 gm을 3~4回 分割 靜注하였고, 投與日數는 最短 5日에서 最長 31日間이

었다.

3. 治療結果 臨床症狀 및 細菌學的 檢査로 보아 著効 (excellent) 7例, 有効 (effective) 22例, 無効 (failure) 1例로 有効率은 97%였다.

4. 使用前後로 臨床的인 副作用이나 肝, 또는 腎機能檢査上의 異常所見은 전혀 發見할 수 없었다.

REFERENCES

1. 中澤 久 松浦正辛·三橋 進; Clavulanic acid의 β -lactamase阻害效果および Amoxicillinとの併用による抗茵作用について, 日本化學療法學會 雜誌, 30:1, 1982.
2. 渡邊邦友·實木 誠·磯野美登利·小林とよ子·川島健·上野一恵; BRL 25000 (Clavulanic acid - Amoxicillin)의 實驗的의 마우스皮下混合感染症에對する治療效果および 마우스 盲腸內細菌叢への影響, 日本化學療法學會 雜誌, 30:39, 1982.
3. 荒井澄夫·小西一樹·西岡きよ·滝島 任; BRL25000 (Clavulanic acid - Amoxicillin)의 呼吸器感染症における *H. influenzae*에對する治療效果, 日本化學療法學會 雜誌, 30:168, 1982.
4. L.Mizen, et al; Distribution of Augmentin in laboratory animals. Proceedings of the first symposium on Augmentin, 1:117, 1980.
5. K.R.Comber; Augmentin, Antibacterial activity in vitro and in vivo. Proceedings of the first symposium on Augmentin, 1:214, 1980.
6. D.Jackson; Pharmacokinetic, toxicological and metabolic studies with Augmentin. Proceedings of the first symposium on Augmentin, 1:87, 1980.