

## 기관지확장증에서 Erythromycin의 소량 장기투여 효과\*

서울대학교 의과대학 내과학교실

김영환 · 오연목 · 정만표 · 유철규  
한성구 · 심영수 · 김건열\* · 한용철

= Abstract =

### The Effect of Low-dose Longterm Erythromycin on Bronchiectasis

Young Whan Kim, M.D., Yeon Mok Oh, M.D., Man Pyo Jung, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D.  
Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D., Keon Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Bronchiectasis is characterized by chronic sputum production and complications such as hemoptysis and repeated infections. Even though some patients are cured by surgical resection of bronchiectatic lesions, most bronchiectasis patients can not be treated surgically because of multiple site involvement, and they are treated by medical measures such as postural drainage and antibiotics when indicated. Recently there have been some reports that low-dose longterm erythromycin treatment is effective on bronchiectasis, and it is well known that low-dose longterm erythromycin treatment is the treatment of choice in diffuse panbronchiolitis which is characterized by chronic sputum production and dyspnea.

To evaluate the efficacy of erythromycin, we tried erythromycin on twenty five stable bronchiectasis patients for more than six months.

**Methods:** We tried erythromycin 250 mg b.i.d. for more than 6 months. We checked respiratory symptoms, chest PA, spirometry, and side effects before treatment and after 3 and 6 months of treatment.

**Results:**

1) 32% of the patients showed marked improvement of symptoms and PFT. 32% showed slight improvement of symptoms with little change of PFT, and 36% showed no change of symptoms and signs.

2) Analysis of the patients showing marked improvement revealed that most of them had diffuse bronchiectasis and paranasal sinus involvement.

**Conclusion:** These results suggest that low-dose longterm erythromycin treatment can be tried on diffuse bronchiectasis patients with sinus involvement. And further studies will be followed on the mechanism of erythromycin in bronchiectasis.

**Key Words:** Bronchiectasis, Erythromycin

\*본 연구는 1992년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

\*현재 단국대학교 의과대학 내과학교실 근무

## 서 론

기관지확장증은 만성적인 객담배출을 특징으로 하며 반복되는 객혈 및 폐렴 등의 합병증이 흔한 만성 호흡기 질환이다<sup>1)</sup>. 일부의 환자는 수술로 병변부위를 제거함으로써 완치될 수도 있으나 상당수의 환자에서는 기관지확장증이 국소적인 병변이 아니기 때문에 수술이 불가능한 경우가 많아 체위배출법, 항생제투여 등의 내과적치료를 필요로 한다<sup>2)</sup>. 기관지확장증과 다른 질환이지만 기관지확장증과 유사한 만성적인 객담배출의 증상이 있고 이차적으로 기관지확장증이 잘 생기는 미만성 범세기관지염에서는 erythromycin의 소량 장기투여가 현저한 치료효과가 있다는 것이 알려져 있고<sup>3)</sup> erythromycin의 작용 기전으로는 주로 호중구의 작용에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 림프구, 자연살해세포 등에 미치는 영향도 언급되고 있다. 기관지확장증 환자는 폐의 반복 감염으로 인해 폐조직의 손상이 야기되는데 이때 호중구가 일부 관여할 것으로 생각되고 또한 최근에는 기관지확장증 환자에서도 erythromycin의 소량 장기투여가 효과가 있다는 일부 연구자의 보고가 있다<sup>4)</sup>. 저자들은 서울대학교병원 호흡기내과 외래에서 통원치료 받고 있는 급성감염의 합병증이 없는 기관지확장증 환자 25명을 대상으로 erythromycin을 6개월 이상 투여하여 기관지확장증에서의 erythromycin의 소량 장기투여 효과를 검증하고자 하였다.

## 대상 및 방법

서울대학교병원 호흡기내과 외래에서 통원치료 받고 있는 급성감염의 합병증이 없는 기관지확장증 환자 25명을 대상으로 하였다. 연구 시작 당시 항생제를 복용중인 환자는 대상에서 제외하였으며 미만성(diffuse) 기관지확장증 환자는 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis)를 배제하기 위하여 고해상도 흉부 CT를 시행하였다. 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다.

대상환자들에게 erythromycin을 250 mg b.i.d.로 6개월 이상 투여하였다.

치료전, 치료 3개월 및 6개월 후 1) 환자의 기침, 객담 배출, 호흡곤란 등의 자각증상 2) 폐기능검사상 FVC 및 FEV<sub>1</sub>의 변화 3) 흉부 X-선 소견 4) 부작용 등을 관

Table 1. Patients' Characteristics

M : F	8 : 17	
Age	44.4 ± 14.9	
Duration	1-50 yrs (median 10 yrs)	
PMHx.	Pulmonary tuberculosis	5/25 (20%)
	Measles or pertussis	7/25 (28%)
	Sinusitis	7/25 (28%)
PFT	FVC	76.7 ± 20.5%
	FEV <sub>1</sub>	71.8 ± 32.0%
Localized	7/25 (28%)	

찰, 분석하였다.

통계처리는 nonparametric Wilcoxon rank sum test와  $\chi^2$ -test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 치료 효과

Erythromycin 투여 후 환자의 자각 증상 및 객관적 소견의 변화에 따라 다음 3 group으로 나눌 수 있었다.

Group I: 증상의 현저한 감소 및 폐기능검사상 FVC 및 FEV<sub>1</sub>의 10% 이상의 호전, 또는 흉부 X선 소견상 호전을 보인 환자들로 25명의 환자 중 8명(32%)이었다.

Group II: 주관적 증상의 호전은 있었으나 폐기능 또는 흉부 X선의 변화는 없었던 환자들로 25명의 환자 중 8명(32%)이었다.

Group III: 주관적, 객관적 변화가 없거나 악화되었던 환자들로 25명의 환자 중 9명(36%)이었다.

### 2. Group I 환자의 폐기능변화

Group I 환자에서 FVC 및 FEV<sub>1</sub>은 치료 3개월 후 유의하게 증가하였으나(Wilcoxon rank sum test,  $p < 0.05$ )(Fig.1,2) 치료 3개월, 6개월 사이에는 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

### 3. 흉부 X선의 변화

25명의 환자 중 흉부 X선상 호전을 보인 환자는 4명(16%) 뿐이었다.

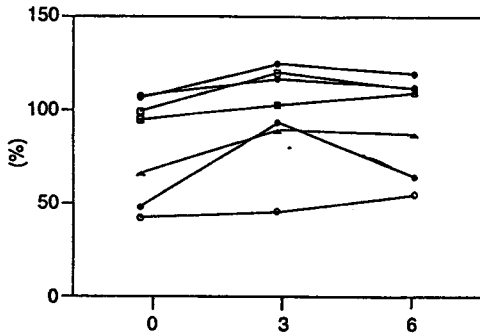


Fig. 1. The change of FVC in group I.

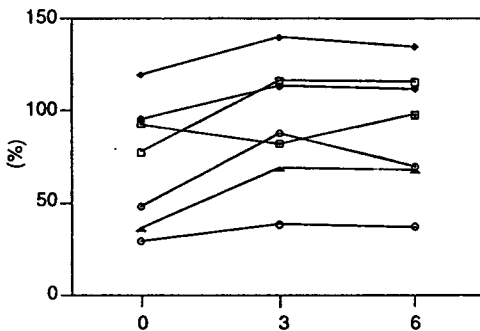


Fig. 2. The change of FEV1 in response group I.

Table 2. Characteristics of 3 Groups

	I	II	III
M : F	4 : 4	1 : 7	3 : 6
Age	41.5	45.9	45.5
Pul Tbc	2/8	2/8	1/9
Measles or Pertussis	4/8	1/8	2/9
Sinusitis	5/8*	1/8	1/9
FVC	80.7	67.5	76.2
FEV <sub>1</sub>	71.8	58.0	57.9
Localized	0/8	2/8	4/9*

\* p < 0.05

#### 4. 3 Group 간의 환자의 특성 비교

Erythromycin에 대하여 객관적인 효과를 보인 Group I의 환자와 다른 Group의 환자들의 특성을 비교한 결과, Group I은 다른 Group에 대하여 부비동염을 동반한 경우가 많았고 국소적 기관지 확장증이 적었다

( $\chi^2$ -test,  $p < 0.05$ )(Table 2).

#### 5. 부작용

25명의 환자 중 2명(8%)이 부작용으로 투약을 중단하였다. 1명은 소화장애가 있었으며 1명은 청각장애가 발생하였다.

#### 고 찰

기관지 확장증은 만성 기관지 질환의 일종으로 다양한 원인에 의하여 발생하지만 궁극적으로는 기관지벽과 주위 조직의 과사성염증이 주된 원인이 된다. 선진국의 경우, 과거에는 소아기에 홍역, 백일해 등의 감염 후유증으로 많이 발생하였으나 최근에는 감염에 대한 예방 및 항생제의 발달로 감염에 의한 기관지 확장증의 발생이 감소한 반면, 비운동성 섬모증후군, 면역결핍증, 낭포성 섬유증의 전신 질환의 폐증상으로 발생하는 것이 많다고 한다<sup>6)</sup>. 그러나 우리나라에서는 아직도 소아기의 호흡기 감염과 폐결핵에 의한 기관지 확장증이 많이 발생하고 있는 실정이며 대부분을 차지하고 있다고 해도 과언이 아니다<sup>6)</sup>.

일단 기관지 확장증이 생기면 대부분의 경우 영구히 존재하게 되므로 근본적인 치료법은 수술적 제거이지만<sup>7)</sup> 상당수의 기관지 확장증 환자에서는 병변이 다발성으로 존재하여 수술적 치료가 불가능한 경우가 많고 또한 수술이 가능한 국소적 기관지 확장증의 경우에도 반드시 수술적 치료가 필요한 것은 아니다. 따라서 이러한 기관지 확장증 환자에서의 치료의 목적은 기관지 확장의 진행을 억제하고 증상을 호전시키는 것으로 감염에 대한 치료 및 적절한 객담배출이 치료의 근간이다<sup>1)</sup>.

그러나 다발성 또는 미만성 기관지 확장증의 경우 내성균의 colonization으로 적절한 항생제 치료가 용이하지 않으며 병변의 진행으로 결국 호흡곤란에 이르게 되는 경우가 많다.

합병증으로 미만성 또는 다발성 기관지 확장증을 일으키는 질환으로 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis, DPB)이 있다. 이 질환은 1966년 일본에서 처음 기술된 만성 염증성 호흡기 질환으로 기관지 천식, 폐기종, 만성 기관지염, 기관지 확장증, 또는 폐포염과는 구별되는 질환이며<sup>8)</sup> 주로 일본에 많이 보고되었고<sup>9)</sup> 중국 및 서구의 몇 나라에서 증례 보고가 있었으며 본 교실

에서도 최근 한국인에서의 DPB환자의 임상적 특징을 보고한 바 있다<sup>10,11)</sup>. DPB는 과거에 대증요법과 steroid 치료이외에 특별한 치료법이 없어 미만성 기관지 확장증으로 인한 호흡부전으로 진행하여 사망하는 아주 예후가 좋지 않은 질환으로 알려졌었으나 최근에 erythromycin의 소량장기투여가 효과가 있다는 보고가 나오 고부터는<sup>3)</sup> 치료가 가능한 질환으로 생각되고 있다.

최근 일본에서는 기관지 확장증에 erythromycin의 소량 장기투여가 효과가 있다는 보고가 있었고<sup>4)</sup>, 저자들은 미만성 범세기관지염에서 erythromycin의 소량 장기투여후 일부의 환자에서는 기관지 확장증의 소견도 호전되는 것을 관찰한 바 있어<sup>12)</sup> 기관지 확장증에서의 erythromycin의 소량 장기투여 효과를 검증하고자 이 연구를 계획하게 되었다.

대상환자는 서울대학교병원 호흡기내과 외래에서 통원치료 받고 있는, 최근에 증상의 변화가 없으며 기존의 내과적 치료로 더 이상의 호전이 없는 안정된 환자를 대상으로하였고 대조군 없이 시행하였다. 연구 결과 약 32%의 환자에서 자각증상 및 객관적 소견의 호전을 관찰하였는데 이 환자들이 모두 미만성 또는 다발성 기관지 확장증 환자이었고 부비동염을 동반한 환자가 특징적으로 많았다는 것이 특이할 만한 사항이다. Erythromycin에 현저한 효과를 보이는 DPB에서 미만성 또는 다발성 기관지 확장증이 발생하고 만성 부비동염을 대부분 동반한다는 사실<sup>11)</sup>과 비교해 볼 때 erythromycin의 소량장기투여에 효과를 보이는 이 두 질환간에 공통점이 있음을 알 수 있다. 만성부비동염이 동반되어 있는 환자에서 erythromycin의 효과는 만성부비동염의 치료효과에 기인할 가능성을 완전히 배제할 수는 없지만 본 연구에서 사용한 소량의 erythromycin으로는 erythromycin의 항생제로서의 역할을 기대하기에는 농도가 너무 낮아 만성부비동염의 치료에 따른 이차적인 현상일 가능성은 낮은 것으로 판단된다. 본 연구의 대상환자 중 DPB환자가 포함되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나 의심이 되는 환자는 모두 고해상도 흉부 CT를 시행하여<sup>13)</sup> 배제하였으므로 가능성은 많지 않을 것으로 생각된다.

기관지 확장증에서 erythromycin의 작용 기전에 대해서는 알려진 바가 없으나 DPB에서의 작용기전과 유사할 것으로 생각된다. Erythromycin이 항생제로서 작용하기에는 농도가 너무 낮아, 지금까지 밝혀진 DPB에

서의 erythromycin의 작용기전은 숙주의 면역기전에 영향을 주는 것으로 생각되고 있다. 주로 호중구의 작용에<sup>14-16)</sup> 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 림프구, 자연 살해세포등<sup>17)</sup>에 대하여 영향을 준다는 보고되었으나 아직 확실한 것은 밝혀지지 않은 실정이며 향후 많은 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 치료기간에 대해서도 아직 확실히 밝혀진 바 없어 이 부분에 대한 연구도 필요하리라 생각된다.

본 연구의 결과로 미루어 보아 erythromycin의 소량 장기투여는 대부분의 국소적 기관지확장증에는 효과가 없었으나 일부의 환자, 특히 미만성 또는 다발성 기관지 확장의 병변이 있거나 만성부비동염을 동반한 환자에게는 선택적으로 사용해 볼 가치가 있는 치료법이라고 생각되며 향후 비교연구를 비롯한 임상연구 및 작용기전에 대한 기초연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경** : 기관지확장증의 일부의 환자는 수술로 병변부위를 제거함으로써 완치될 수도 있으나 상당수의 환자에서는 기관지확장증이 국소적인 병변이 아니기 때문에 수술이 불가능한 경우가 많아 체위배출법, 항생제투여 등의 내과적치료를 필요로 한다. 기관지확장증과 다른 질환이지만 기관지확장증과 유사한 증상을 보이며 이차적으로 기관지확장증이 잘 생기는 미만성 범세기관지염에서는 erythromycin의 소량 장기투여가 현저한 치료효과가 있다는 것이 알려져 있으며 최근에는 기관지확장증 환자에서도 erythromycin의 소량 장기투여가 효과가 있다는 일부 연구자의 보고가 있다. 저자들은 서울대학교병원 호흡기내과 외래에서 통원치료 받고 있는 급성감염의 합병증이 없는 기관지확장증 환자 25명을 대상으로 erythromycin을 6개월 이상 투여하여 기관지확장증에서의 erythromycin의 소량 장기투여 효과를 검증하고자 하였다.

**방법** : 기관지확장증 25명의 환자에게 erythromycin 250 mg b.i.d.로 6개월 이상 투여하였다. 치료전, 치료 3개월 및 6개월 후 환자의 호흡기 증상, 이학적 소견, 흉부 X-선 소견, 폐기능검사의 변화를 관찰하였다.

## 결과 :

1) 32%의 환자에서 erythromycin 투여후 증상의 현저한 감소 및 폐기능검사상 FVC 및 FEV1의 호전을 보

였으며, 32%의 환자에서는 주관적 증상의 호전은 있었으나 폐기능의 변화는 없었고, 36%의 환자에서는 증상 및 폐기능의 변화를 관찰할 수 없었다.

2) 증상의 현저한 감소 및 폐기능검사상 FVC 및 FEV1의 호전을 보인 환자들은 대부분 투약 3개월 이내에 증상의 호전이 있었으며 이 환자들의 특징을 분석한 결과 이 환자들은 대부분 전폐야에 광범위한 기관지확장증의 병변이 있었고 만성부비동염을 동반한 환자들이었다.

**결론**: 이상의 결과로 미루어 보아 erythromycin의 소량 장기투여는 대부분의 국소적 기관지확장증에는 효과가 없고 기관지확장증 환자의 일부, 주로 광범위한 기관지확장의 병변이 있는 환자에게만 효과가 있음을 알 수 있으며 erythromycin의 작용기전에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Schwartz MN: Chapter 97, Bronchiectasis, In Fishman AP(Ed.) Pulmonary disease and disorders, 2nd ED., p1553, New York, McGraw Hill Book Co., 1988
- 2) 노용호, 김예원, 박춘식, 이영현, 김선영, 김건열, 한용철: 기관지확장증의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 25:155, 1982
- 3) Kudoh S, Uedake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus L-H, Kimura H, Sugiyama Y: Clinical effect of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. Jpn J Dis chest 25:632, 1987
- 4) Mikami M: Clinical and pathophysiological significance of neutrophil elastase in sputum and the effect of erythromycin in chronic respiratory diseases. Jpn J Dis chest 29:72, 1991
- 5) Stockley RA: Bronchiectasis-new therapeutic approaches bases on pathogenesis. Clin Chest Med 8:481, 1987
- 6) 한용철: 임상호흡기학. p199, 서울 일조각 1990
- 7) Wilson JF, Decker AM: The surgical management of childhood bronchiectasis. Ann Surg 195:354, 1982
- 8) Yamanaka A, et al: The problems in chronic bronchitis and bronchial asthma from pathological view points. Nippon Rinsho 24:851, 1966
- 9) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest 83:63, 1983
- 10) Kim YW, Han SK, Shim YS, Kim KY, Han YC, Seo JW, Im JG: The first report of diffuse panbronchiolitis in Korea: Five case reports. Jpn J Med 31: 695, 1992
- 11) 김영환, 유철규, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 미만성 범세기관지염의 임상상에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 39:28, 1992
- 12) 김영환, 심영수, 김건열, 한용철: Diffuse panbronchiolitis에서 erythromycin 소량장기투여 효과. 제75차 대한 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회 초록집 p38, 1992
- 13) Akira M, Kitatani F, Lee TS, et al: Diffuse panbronchiolitis: evaluation with high-resolution CT. Radiology 168:433, 1988
- 14) Fernandes AC, Anderson R, Theron AJ, Joone G, Van Rensburg CEJ: in vitro and in vivo. SA Med J 66:173, 1984
- 15) Suwabe A, Yakuwa N, Nakamura H, Kato S, Osanai K, Ikeda H, Sato S, Takahashi K, Yasui S: Effects on blood leukocyte functions of long term therapy with low dose of erythromycin in diffuse panbronchiolitis. Jpn J Dis Chest 26:1284, 1988
- 16) Hirata T, Matsunobe S, Matsui Y, Kado M, Mikiya K, Oshima S: Effect of erythromycin on the generation of neutrophil chemiluminescence in vitro. Jpn J Dis Chest 28:1066, 1990
- 17) Mikasa K, Sawaki M, Konishi M, Egawa S, Yoneda T, Yagyu Y, Fujimura M, Hamada K, Kunimatsu M, Narita N: The effect of erythromycin treatment of natural killer(NK) cell activity in patients with chronic lower respiratory tract infections. 感染症學雜誌 63:811, 1988