

Doxycycline(Vibramycin®)의 呼吸器感染症에 對한 臨床的 効果

서울대학교 醫科大學 藥理學敎室

林定圭 · 金明石 · 申相久 · 尹孝仁 · 洪思岳

=Abstract=

Clinical Evaluation of Doxycycline(Vibramycin®) in Respiratory Tract Infection

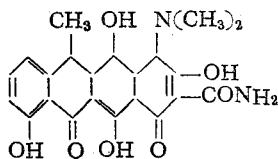
J.K. Lim, M.S. Kim, S.G. Shin, H.I. Yoon and S.A. Hong

Department of Pharmacology, College of Medicine
Seoul National University

Pan-Korean multi-center trial of doxycycline in the treatment of upper and lower respiratory infection was carried out in the summer(from May to October) of 1975. A total of 204 patients between the ages of 3 and 75 was treated by 37 physicians including the internal medicine, pediatrics and ENT specialist in 17 general hospitals and 2 private clinics all-over the country. The dosage recommended was 200 mg on the first day of therapy followed by 100 mg daily thereafter. The pediatric dosage was 4 mg/kg on the first day and then 2mg/kg on each successive day. The subjective and objective signs of respiratory infection such as temperature, cough, sputum, pain and associated inflammatory symptoms were assessed using the carefully designed protocols and it showed rapid improvement by the fifth day (80%) of therapy. Only minor side-effects were reported and these were mild and mainly limited to gastrointestinal tract. The overall evaluation of the trial showed that 170 patients(83.3%) had a very good or good result, 13 patients (6.4%) a moderate and another 13 patients (6.4%) a negative result.

I. 서 론

Doxycycline(α -6-deoxy-5-oxytetracycline, Vibramycin®, Pfizer)은 methacycline 을 수소화한 반합성 tetracycline 계 항생약물로서 Gram(+), (-) bacteria 및 rickettsiae,



Chemical structure of doxycycline

mycoplasma, chlamydia, amebae 를 포함한 여러

종류의 세균감염증에서 유효한 정균작용을 나타내는 광범위항생약물로 알려져 있다(Goodman et al: 1975), Tetracycline 계의 다른 항생약물과 비교할때 doxycycline 은 경구투여시 위장관내에서의 흡수가 음식물의 존재에 의하여 영향을 받지않으며 거의 완전히 흡수되고 비경구투여시와 동일한 혈중농도를 유지하며 체내 반감기는 약 20 hr 정도로 비교적 길다(Leibowitz et al; 1972). 흡수된 양의 약 90%는 대변을 통해 비활성인 conjugate 형태로 배설되므로 장내 정상세균분포에는 별변화를 초래치 않으며 또한 신장을 통한 소변으로의 배설은 다른 tetracycline 계 항생제에 비해 훨씬 적어서 신기능이 좋지못한 환자에서도 체내축적이 현저치 않다. 따라서 신부전인 환자에 있어서 doxycycline 은 가장 안전한 tetracycline 계 항생약물

로 인정되고 있다(Goodman et al; 1975, Hinton; 1970).

조직에의 침투성은 비교적 빠르고 친화성도 커서 특히 폐조직 및 기관지근육에 많은 농도로 분포되어 혈중농도와와의 비가 2배이상이며(Blanchard; 1975, Gartman; 1975), 임상적으로도 호흡기계 감염증에 유효하다는 보고가 많다(Brown; 1968, Jimenz Casado; 1975, Pestel; 1975, Butzler; 1975).

본 연구에서 저자들은 우리나라 전국 종합병원 및 수개 개인병원에 래원한 환자들중 호흡기감염증으로 진단된 환자들에서 doxycycline 의 임상적 효과를 분석 평가하였다.

II. 연구방법 및 대상

1975년 5월부터 10월까지 6개월동안 전국 17개 종합병원과 2개 개인병원에 래원한 외래 및 입원환자중 각종의 상부 또는 하부호흡기감염증으로 진단된 3세부터 75세 까지인 204명의 남아 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자들은 호흡기도 이외의 기관장기에는 합병증을 동반치 않았으며 다른 항생제를 또한 병용치 않았 다.

Doxycycline 은 경구적으로 성인의 경우 치료초일에 200mg 을 투여하고 그 이후는 치유했다고 판정될때까지 100 mg/day 를 매일 투여하는 것을 원칙으로하되 심한 감염증이라 인정되는 경우에는 필요에 따라 200mg/day 를 수일간 더계속하였으며 소아의 경우에는 시럽으로 초일에 4 mg/kg 를 2일째 부터는 2 mg/kg/day 를 매일 경구 투여하였다.

효과판정은 호흡기감염증에 수반하는 임상적 증상상 즉 전신발열, 기침, 객담의 양과 점도, 동통 그리고 국소발열, 종창등 일반염증소견의 doxycycline 투여에 따른 호전 정도를 객관적 판정이 곤란한 자각증상은 환자가 그외는 진료에 참여한 의사들이 정해진 protocol 에 따라 판정토록 했으며 필요에 따라 X-선소견 균배양성적등도 기술하였고 또한 약물투여에 의한 부작용출현의 종류, 정도등도 정해진 protocol 에 의하여 작성하였다.

III. 결과 및 고찰

<대상환자>

총 204명의 대상환자는 남자 134명, 여자 70명으로 성연령별 분포는 Table 1에서와 같이 10세미만의 소아

가 50명(24.5%)으로서 가장 많고 20대가(44명 21.6%) 그 다음이었으며 10대(29명, 14.2%), 30대(28명, 13.7%), 40대(25명, 12.5%)는 거의 동일숫자였고 70대이상 이 2명으로 가장 적었다.

Table 1. Age and sex distribution of the total 204 patients

Sex	Male	Female	Total(%)
Age			
Total	134	70	204(100%)
0~10	34	16	50(24.5)
11~20	20	9	29(14.2)
21~30	34	10	44(21.6)
31~40	19	9	28(13.7)
41~50	16	9	25(12.3)
51~60	8	7	15(7.4)
61~70	6	4	10(4.9)
71	0	2	2(1)

이들 환자들은 전국 17개 종합병원과 2개 개인병원에서 37명의 내과, 소아과, 이비인후과전문의사와 일반개업의에 의하여 진단되었으며 102명이 내과전문의에 의하여, 48명이 소아과 전문의에 의하여, 40명이 이비인후과 전문의에 의하여, 그리고 14명은 일반개업의에 의하여 상부 또는 하부호흡기감염증으로 진단되었다. 진단별 분포는 Table 2에서와 같고 acute bronchitis(26명)와 chronic bronchitis 의 급성악화(18명)를 합한 기관지염이 54명 (26.4%)으로 진단된명중 가장 많은 비율을 점하고 있고, 다음으로 많은 진단은 pneumonia(28명)와 bronchopneumonia(18명)를 합한 폐염의 46명(22.5%)이었으며 이들과 tonsillitis 32명, pharyngitis 31명, otitis media 13명을 제외한 나머지 28명 13.7%는 sinusitis(5명), infected asthma (9명), tracheitis(5명), dental infection(2명) 및 기타(7명)이었다.

한편 총대상환자에서 10세미만의 소아(50명)를 제외한 154명중 남자가 100명(65%), 여자가 54명(35%)으로 남 : 여비가 약 2 : 1로서 남성이 숫적으로 우위에 있는 바 이는 계절적으로 호흡기감염증이 겨울에 비해 많지않은 5월 부터 10월사이에 발생한 감염증인 것을 감안한다면 남성들의 흡연 또는 음주습성과 관련이 있을 것으로 사료되었다.

<전신발열>

전신발열의 호전유무는 호흡기 감염증 치료의 판정

Table 2. Number and percentage of the patient according to the diagnoses. Numbers in parenthesis indicate the male/female ratio of the diagnosed patients.

Diagnosis	No.(M/F)	%
Acute bronchitis	36(20/16)	17.6
Acute exacerbation of chronic bronchitis	18(14/4)	8.8
Pneumonia	28(19/9)	13.7
Bronchopneumonia	18(7/11)	8.8
Pharyngitis	31(22/9)	15.2
Tonsillitis	32(23/9)	15.7
Sinusitis	5(3/2)	2.5
Otitis media	13(10/3)	6.4
Infected asthma	9(5/4)	4.4
Dental infection	2(2/0)	0.98
Trachetitis	5(4/1)	2.5
Others	7(5/2)	3.4
Total	204(134/70)	100

에 있어서 가장 효과적인 객관적 판정기준이 될 수 있는 바 Table 3과 Fig. 1에서와 같이 총 204명 환자중 치료초 일에 37°C 이상을 보인 환자가 160명(78.4%)였으나 2일째에는 125명(61.3%)으로 감소했고, 3, 4, 5일에는 각각 87명(42.2%), 69명(34.3%) 51명(25%)였으며 치료 10일째에도 37°C 이상을 나타낸 환자는 5명(2.5%)였으나 그 정도는 38°C를 넘지는 않았다. 한편 초일에 40°C 이상의 고열을 보인 환자가 7명이었으나 2일째는 2명으로 격감했고 3일 이후에는 한명도 40°C 이상을 나타내지 않았다.

Table 3. The number of patients with a temperature higher than 37°C is shown on a daily basis.

Temp. °C	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
40	7	2	1	—	—	—	—	—	—	—
39~40	42	18	8	1	1	—	1	1	1	—
38~38.9	69	44	27	24	13	8	2	1	1	1
37~37.9	42	61	51	41	37	27	10	8	1	4
Total No. of pt. with temp. above 37°C	160	125	87	69	51	35	13	10	3	5

<객담>

Doxycycline 치료기간중 객담을 호소하는 환자에서 그양과 점도(viscosity)를 검사하였으며 각각 minimal,

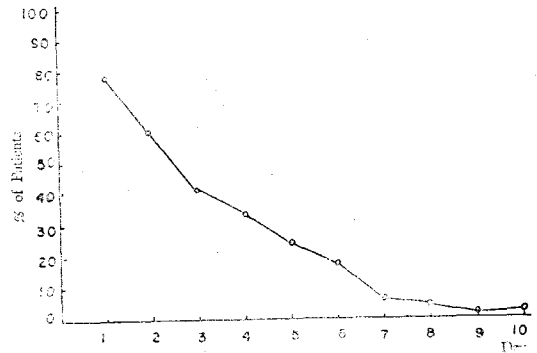


Fig. 1. Evolution of the temperature in patients with an initial temperature higher than 37°C.

moderate, copius sputum과 low, moderate, very viscous로 나누었다. 객담의 양은 Table 4 및 Fig. 2에

Table 4. The number of patients with sputum above minimal volume.

Sputum volume	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Copius	17	9	7	4	2	1	—	—	—	—
Moderate	69	47	22	24	13	10	8	4	2	1
Minimal	44	50	55	59	50	37	30	26	11	8
Total No. of pt. above Minimal	135	106	84	87	65	48	38	30	13	9

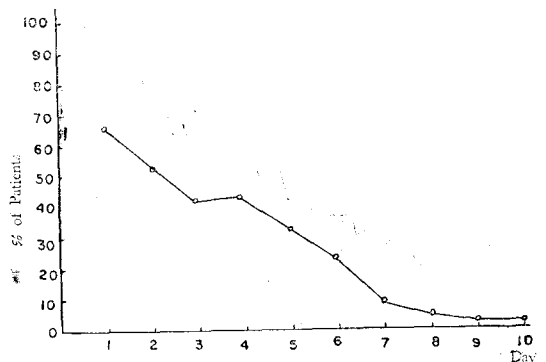


Fig. 2. Evolution of the volume of the sputum in patients with above minimum volume

서와 같이 치료 초일에는 135명(66.2%)에서 minimal 이상이었으나 치료일수 경과에 따라 감소하여 10일째에는 9명(4.5%)에서만이 정상이상이었고 초일에 copius volume을 보인 17명이 6일후에는 한사람도 초일에서와 같은 객담양을 호소하지 않았다.

한편 점도에 있어서는 Table 5와 Fig. 3에서 처럼 치료일수 경과에 따라 점도가 낮은(low viscosity)환자의 수는 치료 3~4일째까지 증가하는 반면 moderate 내지 very viscous 한 객담을 호소하는 환자수는 점차 경감하여 5일째에는 높은 점도(very viscous)를 호소하는 환자는 한명도 없었다.

Table 5. The number of patients with sputum above low viscosity

Viscosity of sputum	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Very viscous	6	4	1	1	1	—	—	—	—	—
Moderate	64	40	23	18	8	7	7	2	1	—
Low	56	60	62	61	46	31	11	6	2	4
Total No. of patient	126	104	86	80	55	38	18	8	3	4

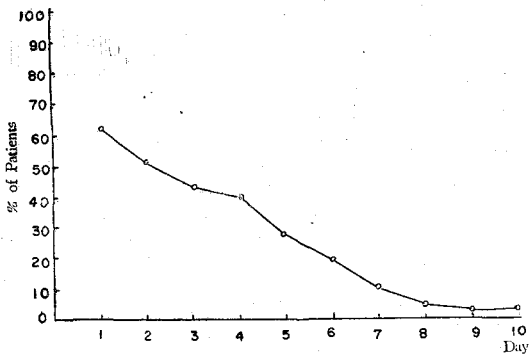


Fig. 3. Evolution of the viscosity of the sputum in patients with above low viscosity.

<기 침>

기침의 정도를 객관적으로 판단하기는 곤란하므로 환자자신으로 하여금 doxyeycline 치료에 따른 호전 정도를 mild, moderate, severe로 나누어 판정토록 하였다. Table 6과 Fig. 4에서 같이 치료일수 경과와 더불어 기침을 호소하는 환자수가 현저히 감소하였다. 즉 치료초일에 mild 이상을 호소한 환자는 총 148명(72.5

%)이었으나 점차 경감하여 10일에는 3명(1.5%)으로 줄었고 각각적으로 severe하다고 호소한 환자가 초일에는 29명이었으나 8일이후에는 한사람도 없었다.

Table 6. The number of patients complained cough is shown on a daily basis.

Degree of cough	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe	29	20	8	4	2	1	1	1	—	—
Moderate	82	45	38	24	9	7	4	2	1	—
Mild	37	55	58	71	48	34	21	8	1	3
Total No. of pt. complained cough	140	120	104	99	59	42	26	11	2	3

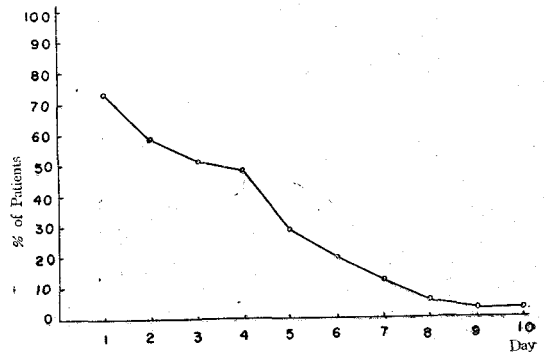


Fig. 4. Evolution of the cough in patients with above mild degree.

<통 통>

호흡기감염증에 동반될 수 있는 관절통, 두통, 근육통 등 통통의 호전정도를 판단하는데 있어서 통증은 전적으로 주관적인 자각증상이기 때문에 환자 스스로 판단한 정도를 mild, moderate, 및 severe로 나누어 작성토록 하였다. Table 7, Fig. 5에서 처럼 치료초일에 통증을 호소한 환자는 117명(57.4%) 그중 25명이 severe한 통증을 호소했으며 치료일수 경과와 더불어 점차 완화되어 10일째에는 1명에서만이 mild한 통증을 호소했다. 한편 치료초일에 severe한 통증을 호소한 환자 25명이 치료 3일째에는 4명으로 현저히 줄었고 5일이후에는 한사람도 severe한 통증을 호소하지 않았다.

Table 7. The number of patients complained the associated pain. Mild, moderate and severe degrees were subjectively determined by the patients.

Pain	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe	25	22	4	1	—	—	—	—	—	—
Moderate	41	37	23	13	6	4	1	2	—	—
Mild	51	50	51	45	31	17	10	5	2	1
Total No. of pt. complained pain	117	109	78	59	37	21	11	7	2	1

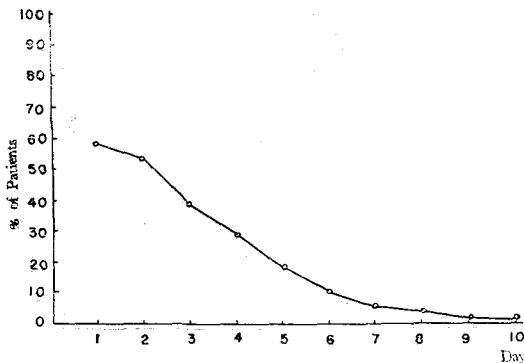


Fig. 5. Evolution of the pain complained by the patients.

〈일반 염증증상〉

국소발열, 종창등 상부호흡기감염에 동반될 수 있는 일반 염증 증상들을 치료에 참여한 의사들의 판단에 의거 mild, moderate 및 severe로 나누어 판정한 바 치료초일에 120명(58.8%)에서 보였던 염증증상들이 치료일수 경과에 따라 10일에는 2명에서 만이 관찰되었다(Table 8, Fig. 6).

Table 8. The number of patients associated with inflammatory symptoms is shown on a daily basis

Degree of symptoms.	Day									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Severe	33	21	4	3	1	—	—	—	—	—
Moderate	53	33	29	20	8	3	1	1	—	—
Mild	34	43	52	40	25	17	8	2	2	2
Total No. of pt. with infl. symp.	120	97	85	63	34	20	9	3	2	2

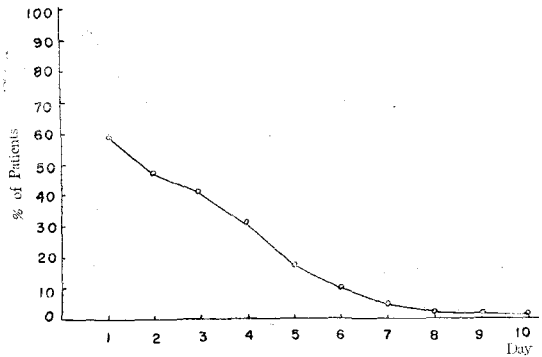


Fig. 6. Evolution of the associated inflammatory symptoms(local heat, swelling and engorgement).

〈부작용〉

Doxycycline의 전치료기간동안 부작용의 출현 및 그 정도를 mild, moderate, severe로 구분하였다. 204명 총대상환자중 약 19%인 37명에서 부작용이 출현하였으나 대부분인 28이 mild한 경우였고 moderate 및 severe는 각각 7명, 1명이었으며 부작용 때문에 치료를 중단한 예가 1명있었다. 한편 출현한 모든 부작용은 위장관계에 국한된 nausea, vomiting diarrhea, anorexia 및 epigastric discomfort로서 그 정도는 아주 경미하여 1명을 제외하고는 이 때문에 치료를 중단할 정도가 아니었으며 다른 기관장기에는 하등의 부작용을 보이지 않았다. 이러한 부작용들은 tetracycline 계열의 다른 항생약물들에서 공통적으로 볼 수 있는 경구투여시의 위장관 자극증상으로 인정되는 것으로서 치료를 중단할 정도로 심한 경우가 아닐때는 투약 계속에 따라 또는 양의 감소에 따라 아주 소실되거나 완화되어 耐藥性이 비교적 좋은 것으로 사료되었다.

〈종합평가〉

환자 자신들의 주관적판정과 진료에 참여한 의사들의 객관적판정을 종합한 호흡기감염증상들의 전체적인 호전율은 Fig. 7에서와 같이 치료 3일째에 약 50%, 5일째에 80%를 나타내었으며 10일째에는 92% 그리고 15일이상 치료받은 환자에서는 약 94%의 호전율을 보였다. 진단별 각감염증에서도 동등한 호전율을 나타내었다.

• Table 9. Evaluation of the results in relation to the diagnoses

Diagnosis	Result				
	Very good No.(%)	Good No.(%)	Moderate No.(%)	Negative No.(%)	Not specified
Acute bronchitis	13(36.1)	16(44.4)	3(8.3)	3(8.3)	1(2.8)
Acute exacerbation of chronic bronchitis	7(38.9)	6(33.3)	3(16.7)	2(11.1)	
Pneumonia	5(17.9)	17(60.7)	2(7.1)	2(7.1)	2(7.1)
Bronchopneumonia	8(44.4)	8(44.4)	0(0)	1(5.6)	1(5.6)
Pharyngitis	14(45.2)	15(48.4)	0(0)	1(3.2)	1(3.2)
Tonsillitis	17(53.1)	10(31.3)	1(3.1)	2(6.3)	2(6.3)
Sinusitis	0(0)	4(80)	1(20)	0(0)	0(0)
Otitis media	7(53.8)	4(30.8)	1(7.7)	1(7.7)	0(0)
Tracheitis	3(60)	1(20)	1(20)	0(0)	0(0)
Infected asthma	2(22.0)	6(66.7)	0(0)	0(0)	1(11.1)
Dental infection	1(50)	1(50)	0(0)	0(0)	0(0)
Others	2(28.6)	3(42.9)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)

Table 10. Overall evaluation of the results

Result	Patient		Cumulative %
	Number	%	
Very Good	79	38.7	38.7
Good	91	44.6	83.3
Moderate	13	6.4	89.7
Negative	13	6.4	96.1
Not specified	8	3.9	100

한편 이상과 같은 doxycycline 경구투여에 의한 전반적인 호전율과 부작용등 전효과판정기준을 종합하여 doxycycline의 호흡기 감염증에 대한 임상적 치료효과를 著効(very good), 有効(good), 中等度有效(moderate) 및 無効(negative)로 나누어 최종평가한 바 각진단별로는 Table 9에서와 같이 著効 및 有効가 진단 명에 따라 80~100%를 보였고 204명 전대상환자에서는 Table 10에서 처럼 著効가 79명, 有効가 91명, 中等度有效가 13명으로 총 183명 89.7%에서 유효한 것으로 판정되었고 無効는 13명, 6.4%로 판정되어 doxycycline은 상부 또는 하부호흡기감염증치료에 有効한 抗生藥物일 것으로 사료하였다.

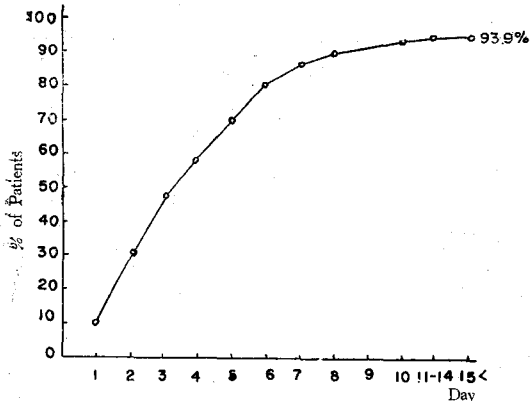


Fig. 7. Overall improvement in relation to days of treatment in total 204 patients with upper and lower respiratory tract infections.

REFERENCES

- 1) Blanchard P., Rudhardt M., Farbe J.: Behavior of doxycycline in the tissues, *Chemotherapy* 21(suppl:1) 8, 1975.
- 2) Brown E.A.: An evaluation of doxycycline in the office treatment of acute bronchitis. *Rev. Allergy.* 22, 847, 1968.
- 3) Butzler J.P.: Activity of doxycycline against respiratory pathogens. *Chemotherapy* 21 (Suppl:1) 116, 1975.
- 4) Gartman J.: Doxycycline concentrations in lung tissues, bronchial wall and bronchial secretions. *Chemotherapy* 21(Suppl:1) 19,

1975.

- 5) Goodman L.S., Gilman A.: *The pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed. McMillan. 1186. 1975.*
- 6) Hinton N.A.: *The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora. Curr. ther. Res., 12. 341. 1970.*
- 7) Jimenz Casado M.: *Doxycycline in respiratory infection. Chemotherapy 21(Suppl:1) 76.*

1975.

- 8) Leibowitz B.J., Hakes J.L., Cohn M.M., Levy E.J.: *Doxycycline blood levels in normal subjects after intravenous and oral administration. Curr. Ther. Res., 14. 820, 1972.*
- 9) Pestel M.: *Doxycycline in the treatment of respiratory infections. Chemotherapy 21 (Suppl:1) 91. 1975.*