

피부 감염환자에서 CRAVIT[®](Levofloxacin)의 임상적 효과

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실
강호정 · 김현주 · 서승리 · 김영숙 · 이미애 · 함정희

= Abstract =

The Clinical Efficacy of Levofloxacin(CRAVIT[®]) in the Treatment of Cutaneous Infection

Ho Jung Kang · Hyun Joo Kim · Seung Lee Seo
Young Sook Kim · Mi Ae Lee · Jeong Hee Hahm

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

Background : Levofloxacin, an oral fluroquinolone antibacterial agent, is the optical S-(-) isomer of ofloxacin. In vitro it is generally twice as potent as ofloxacin and active against most aerobic gram positive and gram negative organisms, but only moderate activities against anaerobics.

Objectives : Our purpose was to investigate the therapeutic efficacy and tolerability of levofloxacin in patients with several kinds of cutaneous infections.

Method : Levofloxacin (CRAVIT[®] ; Korea Daiich Parm. Co.) 300 – 600mg/day for 5 – 14 days was administrated to eighteen patients with cutaneous and subcutaneous infections. The Bacterial culture and laboratory tests were performed prior to and after treatments. Clinical effects and adverse events were evaluated on laboratory indices.

Results :

- 1) Nine of thirteen cases (70%) were useful, four cases (30%) were slightly useful.
- 2) Clinically twelve of eighteen cases were cured and eight cases were partial response to the drug.
- 3) There were no laboratory abnormalities after levofloxacin treatment
- 4) Side effects were not significant except dizziness and sleep disturbance.

Conclusion : Levofloxacin was evaluated as a highly effective antibacterial agent against dermatologic infections.

KEY WORDS : Levofloxacin · Cutaneous and subcutaneous infection.

서 론

최근 다양한 항생제의 개발로 피부 및 피하조직감염에

대한 치료가 과거에 비해 용이해졌으나, 항생제의 남용 및 오용으로 내성균주가 증가하는 추세이고 혼합감염인 경우가 적지않다. 또한 광범위한 항균력을 가지면서 투

약법이 용이하며 독성이 적은 항생제의 개발이 감염증 치료에 절실한 형편이다. Quinolone계통의 항생제는 감염성 질환에 효과적인 약물중의 하나로 개발되었는데, 특히 ofloxacin은 널리 이용되고 있는 fluoroquinolone제제의 한 종류로써 다양한 질환들 예를 들면, 피부 혹은 연부조직의 감염, 산부인과적 혹은 비뇨기과적 감염질환, 만성 혹은 급성 하부기도 감염, 부비동염, 중이염, 안과 및 치과적인 감염질환에 사용되고 있고, 임상적인 효과에 대한 효능은 이미 널리 알려져 있는 상태다¹⁾.

최근 개발된 levofloxacin은 ofloxacin과 비교하여 약 2~4배 정도 강한 항균력이 있다고 보고되었으며, 그람 양성 및 그람음성균에 대해서도 높은 항균력을 나타내며, 특히 그람 양성균에 대한 항균력에 있어서는 ofloxacin보다 훨씬 더 강한 항균효과를 나타낸다고 보고되었다²⁾. 따라서 피부감염에서도 ofloxacin 보다 치료효과가 더 클 것으로 기대되고 있으며³⁾⁴⁾, 경도에서 중등도의 다양한 피부 및 피하조직 감염 환자 총 643명을 대상으로 levofloxacin 1일 300mg의 경구요법으로 시행한 치료결과에서 80~91%의 임상효과를 나타내었다⁵⁾.

저자들은 이화여자대학교 병원 피부과 외래를 방문한 피부 및 피하조직 감염 환자를 대상으로 levofloxacin의 임상적인 효능 및 약물의 안전성을 분석해 보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

대상은 1995년 7월부터 1996년 1월까지 이화여자대학교 부속병원 피부과 외래를 방문한 20례의 피부 및 피하조직감염환자를 대상으로 하였으며 연구도중 2례는 검사실 검사를 완료하지 못해 실제대상은 총 18례였다. 평균연령은 30 세였고, 성별로는 남자가 10례, 여자 8례였다.

질환별로는 모낭염 5례, 절종 및 용종 각각 1례, 전염성농가진 1례, 화농성 조각주위염 6례, 봉소염 및 임파절염 2례, 족부백선과 동반된 2차적인 감염증 2례였다 (Table 1).

16세 이하의 소아, 중증감염증으로 경구제에 의한 효과를 기대할 수 없는 환자, 시험약제 투여전에 다른 항균제가 투여되어 증상이 개선되고 있는 환자, 퀴놀론계 항균제가 과민증의 기왕력이 있는 환자, 중독한 기초질환, 합병증을 지니고 있어 시험약제의 유효성 및 안전성 평

가가 곤란한 자, 고도의 심장, 신장 및 간기능 장애가 있는 환자, 임부 및 가임 여성 또는 수유중인 환자, 기타 의사가 부적당하다고 판단되는 환자는 제외하였다.

2. 방 법

1) 약제의 투여방법

Levofloxacin을 모낭염 환자에서는 300mg 1일 3회로 나누어 식후 복용하도록 하였으며 그의 감염증에서는 400~600mg을 1일 2회 또는 3회로 나누어 복용하도록 하였다. 효과에 따라 치료기간을 6일에서 14일까지 투약하였다(Table 1).

2) 투약 전후의 검사

약제 투약 전과 투약 후 문진 및 이학적 검사를 기본적으로 시행하였으며 세균배양검사, 혈액검사(혈색소, 백혈구 수 및 혈소판 수), 혈액 생화학적 검사(SGOT, SGPT, 총 빌리루빈, BUN, creatinin), 뇨 검사(현미경적 백혈구, 적혈구 및 뇨 침사)를 실시하였다.

3) 평가방법

피부감염 및 피하조직감염 환자를 임상증상에 따라 6군(Table 2)으로 나누어 제 I군은 모낭(포)염(농포성 좌창을 포함) 및 심상성 모창, 제 II군은 절, 절종증, 용, 제 III군은 전염성 농가진, 제 IV군은 단독, 봉소염, 임파관(절)염, 화농성 조위염(표지를 포함), 제 V군은 피하농양, 화농성한선염, 감염성 분류 및 집축성 좌창, 제 VI군은 외상, 열상, 수술창등의(표제성) 2차 감염증, 감염성 육창으로 구분하였다(Table 1).

(1) 임상증상의 변화는 개개인에서 치료 전과 후의 증상 개선정도에 따른 최종전반 개선도를 ① 치유(cured), ② 현저한 개선(marked improved, > 75%), ③ 개선(improved, 50~75%), ④ 약간 개선(slightly improved, < 50%), ⑤ 불변(unchanged) 및 ⑥ 악화(agravated)로 나누어 평가하였으며 평가항목은 제 I군은 구진, 농포, 경결, 발적, 제 II군은 경결, 자발통, 압통, 발적, 종창, 삼출액, 제 III군은 발적, 수포, 진무름, 발진신생, 제 VI군은 경결, 자발통, 압통, 발적, 종창, 제 V군은 구진, 농포, 경결, 자발통, 압통, 발적, 종창, 삼출액, 제 VI군은 자발통, 압통, 발적, 종창, 위막 및 배농이었다(Table 2).

각각의 평가항목을 증상의 경중에 따라 0에서부터 4까지 나누어 점수로 평가하여 치료전 후의 총합산점수의

Table 1. Patients data and clinical results

| Group | Sex/age | Dosage (mg/day) | Rx. Duration (day) | Disease | Efficacy | Side effects | Causative agent |
|-------|---------|-----------------|--------------------|--|-------------------|-------------------|--------------------|
| I | M/24 | 300 | 10 | Folliculitis(Severe) | Slightly improved | - | S.capitis |
| I | M/61 | 300 | 7 | Folliculitis(Moderate) | Improved | - | CNSC(nonspecified) |
| I | F/25 | 300 | 9 | Folliculitis(Moderate) | Marked improved | - | - * |
| I | F/26 | 300 | 6 | Folliculitis(Moderate) | Cured | - | - * |
| I | M/27 | 300 | 7 | Folliculitis(Moderate) | Cured | - | - * |
| II | F/21 | 400 | 9 | Furuncle(Moderate) | Cured | - | - * |
| II | M/34 | 300 | 14 | Carbuncle(severe) | Marked improved | - | - * |
| III | M/21 | 400 | 10 | Impetigo contagiosa (Moderate) | cured | - | S.aureus |
| IV | M/18 | 600 | 14 | Paronychia(severe) | Marked improved | - | Mixed ¹ |
| IV | M/25 | 400 | 10 | Paronychia(Moderate) | Cured | - | E.cloaca |
| IV | F/60 | 400 | 10 | Paronychia(Moderate) | Cured | - | Mixed ² |
| IV | F/31 | 400 | 7 | Paronychia(Moderate) | Cured | Sleep disturbance | CNSC(nonspecified) |
| IV | F/28 | 400 | 7 | Paronychia(Moderate) | Cured | Dizziness | S.aureus |
| IV | M/24 | 300 | 6 | Paronychia(Moderate) | Cured | - | S.aureus |
| IV | F/47 | 600 | 12 | Cellulitis with(Moderate) lymphangitis | cured | - | Mixed ³ |
| IV | F/37 | 400 | 9 | Cellulitis(Severe) | Cured | - | S.aureus |
| VI | M/23 | 300 | 13 | T.pedis with(severe) secondary infection | Marked improved | - | Mixed ⁴ |
| VI | M/38 | 400 | 9 | T.pedis with(Moderate) secondary infection | Cured | - | S.hemolyticus |

*Mixed

1 - S.aureus + Pseudomonas spp. 2 - S.simulans + E.cloaca

3 - S.aureus + Citrobacter diversus 4 - CNSC + S.pyogenes

CNSC(nonspecified) : coagulase negative staphylococcus(nonspecified)

- * : no growth

Table 2. Evaluation criteria

| Group | I | II | III | IV | V | VI |
|--------------------------------|---|----|-----|----|---|----|
| Papule | ○ | | | | ○ | |
| Pustule | ○ | | | | ○ | |
| Induration | ○ | ○ | | ○ | ○ | |
| Spontaneous pain | | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| Tenderness | | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| Redness | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Swelling | | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| Bulla | | | ○ | | | |
| Erosion | | | ○ | | | |
| Further appearance of eruption | | | ○ | | | |
| Pus discharge | | | | | | ○ |
| Pseudomembrane | | | | | | ○ |
| Exudate | | ○ | | | ○ | |

차이로 개선정도를 평가하였다.

(2) 세균 배양 검사를 실시하였다.

(3) 부작용은 임상증상, 증상의 정도, 시험약제를 계속하였는지, 감량하였는지, 중단하였는지와 그 외의 처

치가 있었는지에 관해 기술하였다.

(4) 종합평가기준은 Levofloxacin을 최대 14일까지 복용시 ① 유효(useful) : 관련된 임상증상이 소실되고 실험실 검사치가 일정 기간내에 정상으로 회복된 경우,

② 약간 유효(slightly useful) : 호전은 있으나 불충분한 경우나 치료기간이 더 소요되는 경우, ③ 무효(no useful) : 호전이 없거나 악화된 경우 또는 부작용으로 약물을 더 이상 투여할 수 없는 경우로 정의하였다.

결 과

1) 임상증상의 변화

본 연구에서 사용한 levofloxacin의 투여기간은 14일 미만인 16례, 14일이 2례였고 약물의 평균 투여일수는 9일이었다.

제 I군 모낭염 5례중 2례는 치유, 현저한 개선, 개선 및 약간 개선은 각각 1례였으며, 제 II 군인 절종 및 응종 2례중 1례는 치유, 1례는 현저한 개선, 제 III군인 전염성농가진 1례는 치유, 제 IV군인 화농성 조갑주위염 6례중 5례는 치유, 1례는 현저한 개선, 봉소염 및 봉소염과 동반된 임파관절염 2례는 치유를 나타내었고, 제 VI군인 족부백선과 동반된 2차적인 감염 2례는 치유를 나타냈다.

2) 세균 배양 검사결과

18례에서 세균학적 검사를 실시하여 *S. aureus* 4례, coagulase negative staphylococcus(nonspecified) 2례, *E. cloaca*, *S. capitis* 및 *S. hemolyticus*는 각각 1례, Mixed 4례, no growth 5례였다(Table 3).

3) 부작용

임상적으로 어지러움증과 수면장애가 각각 1례가 있었으나 약물을 중단할만한 심각한 부작용은 아니었으며, 추적관찰 중 검사실의 이상소견을 관찰할 수 없었다.

Table 3. Isolated organism

| Organism | No |
|---|----|
| <i>S.aureus</i> | 4 |
| CNSC | 2 |
| <i>E.cloaca</i> | 1 |
| <i>S.capitis</i> | 1 |
| <i>S.hemolyticus</i> | 1 |
| Mixed | 4 |
| CNSC+S.pyogenes | 1 |
| <i>S.simulans</i> + <i>E. cloaca</i> | 1 |
| <i>S.aureus</i> + <i>Pseudomonas species</i> | 1 |
| <i>S.aureus</i> + <i>Citrobacter diversus</i> | 1 |

CNSC : coagulase negative staphylococcus(nonspecified)

4) 종합평가

총 18례중 세균배양검사서 음성소견을 보인 5례를 제외한 13례에서의 levofloxacin의 투여후 전반적인 치료효과, 부작용을 종합적으로 평가하였을때 9례는 유효(70%), 4례는 약간 유효(30%)하였다(Table 1).

고 찰

피부 및 피하조직의 세균감염은 그람 양성균과 음성균에 의한 질환으로 나눌 수 있으며 그 원인균으로 *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococci spp.*, *E. coli*, *Proteus*, *Bacteroides*, *Pneumococci* 및 *Hemophilus influenza type B*가 있으며 특히 최근 보고에 의하면 항생제에 내성을 갖는 균주나 혼합감염이 증가하는 추세이다¹⁶⁾¹⁷⁾. 따라서, 내성균문을 해결하기 위해 현재 사용하고 있는 항균제 이외의 새로운 구조의 항생제를 발견하거나 기존 항생제의 화학구조를 변경하여 항균력을 더욱 강화한 안전한 제제의 개발이 필요한 실정이다.

1980년대 초에 fluoroquinolone이 소개된 이래 최근 들어 이들 약제의 사용이 급격히 증가하고 있는 추세이다. Levofloxacin은 ofloxacin의 광학적 L-isomer활성체로서 최근에 개발된 약제인데 그람 양성균, 그람 음성균, 녹농균 및 혐기성균을 비롯한 광범위 항균작용을 가지고 있으며 ofloxacin에 비해 2배이상의 강력한 항균활성을 가지고 우수한 조직내 이행을 및 낮은 부작용 발현율을 가진 것으로 알려져 있다⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾. 특히 그람 양성균에 대한 항균력이 있어서는 ofloxacin보다 훨씬 더 강한 항균효과를 나타낸다고 보고되어 피부 및 피하조직의 감염 치료에 더 좋은 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

Levofloxacin과 ciprofloxacin은 실험상 *E.coli*, *P. aeruginosa* 및 *S.aureus*에 동일한 효과를 나타내는데 이는 DNA gyrase를 억제하는 능력과 유관하다고 한다¹⁰⁾. 점차 세월이 지나면서 임상에서 fluoroquinolone에 대한 저항이 나타났는데, 특히 *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* 및 *Enterobacteriaceae*에서 보고되었다⁶⁾¹²⁾. Levofloxacin에 대한 coagulase negative *Staphylococci* 및 *S. pneumoniae*의 저항은 실험상 ciprofloxacin보다 훨씬 느렸다¹¹⁾. Levofloxacin은 G(+) bacteria, 특히 *Staphylococcus*나 *Streptococcus spp.*에서 ofloxacin이나 ciprofloxacin에 비해 더 좋은 효과

를 가진다. 반면에 혐기성 세균에 대해서는 이 세 약은 오직 중증도의 감수성을 가지고 있다.

본 실험에서 세균배양검사에서는 대부분이 *Staphylococcus spp.*이었으며 혼합감염이 다수를 차지하였다. 모낭염, 절종 및 용종, 전염성농가진, 화농성 조갑주위염, 봉소염 및 입과절염, 족부백선과 동반된 2차적인 감염증 환자 18례중에서 12례는 치유되었고(67%), 4례에서는 현저한 개선을 보이는 등의 높은 임상효과를 보였으나 Takahashi 등의 피부감염환자에서 300mg levofloxacin을 사용하여 나타난 80~91%의 임상효과⁵⁾와는 차이가 있었다. 본 연구에서는 400mg이상의 levofloxacin을 복용한례에는 1례만을 제외하고 모두 치유되어 피부감염에서 levofloxacin 400mg으로 시작하는 것이 바람직하다고 생각된다.

본 실험에서는 18례중 2례에서 어지러움증과 수면장애가 나타났으나 일시적이었다. Fluoroquinolone의 중추신경계에 대한 부작용은 fluoroquinolone의 뇌 수용체에 대한 직접적인 작용과의 병합투여에 의해 매개되는 것으로 나눌 수 있다. 중추신경계에 대한 자극은 경미한 두통, 현기증, 수면장애, 또는 기분변동이 흔하며 경련은 ciprofloxacin과 enoxacin을 투여받은 환자중 소수에서 보고된 바 있다¹³⁾.

이들 부작용은 뇌에 있는 GABA수용체에 fluoroquinolone이 결합하여 자연연결물질(natural ligand)인 GABA를 차단하여 중추신경계를 자극하는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

Levofloxacin은 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 없이 투여할 경우 GABA에 대한 친화성이 가장 적은 것 중 하나이고 NSAID와 같이 투여할 때에도 ofloxacin이나 ciprofloxacin에 비해 50%억제유발농도가 높아 각 quinolone제제의 뇌 조직투과성과 지방친화성을 감안하더라도 중추신경계부작용의 가능성은 적은 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

다른 부작용으로는 일시적인 간기능의 악화, 호산구증가 및 백혈구감소, 광광투여시 염색체 손상의 가능성이 있을 수 있다. 따라서 임신초기에 이 약물을 투여 하는 것은 바람직스럽지 않다고 생각된다. 또한, quinolone 제제는 광독성을 유발한다고 알려져 있는데, Albino mice의 귀이개의 피부와 망막을 이용한 실험에서 세포의 변성을 일으켰다는 보고가 있으나 다른 제제와 달리 levofloxacin은 망막에는 변화를 일으키지 않는다¹⁸⁾.

결론적으로, 피부 및 피하조직감염에 levofloxacin을 투여해서 임상적인 개선(유효: 70%, 약간 유효: 30%)을 보여 피부 및 피하감염에서 levofloxacin의 경구투여는 효과적이고 안전한 약물로 사료되며 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 임상적인 효능, 균주에 대한 감수성과 내성을 및 부작용에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

1995년 7월부터 1996년 1월 까지 이화여자대학교 의과대학 부속 동대문병원 피부과에 내원한 외래환자중 피부 혹은 피하조직 감염으로 진단된 18례(남자 10례, 여자 8례)를 대상으로 하여 levofloxacin(CRAVIT®; Korea Daiichi Pharm. Co.)을 100mg~200mg을 하루 3회에 걸쳐 6~14일간 단독 투여하여 치료효과와 부작용에 대한 연구를 시행한 결과는 다음과 같다.

1) 종합적인 평가에서는 유효가 9례(70%), 약간유효가 4례(30%)이었으며 임상적인 개선은 치유 12례, 현저한 개선 4례, 개선 및 약간 개선 각각 1례였다.

2) 투약전과 투약종료후 실시한 검사실 소견에서 특별한 이상소견을 관찰 할 수 없었다.

3) 부작용은 어지러움증과 수면 장애를 각각 1례에서 보였으나 일과성이었다.

이상의 결과로 피부 및 피하조직감염에 levofloxacin의 경구투여는 효과적이고 안전한 약물로 사료된다.

References

- 1) 고영일 · 장안수 · 안병희 · 민용일 : 경증 및 중증도의 호흡기 감염환자에서 CRAVIT® (levofloxacin)의 임상적 효과. 최신의학 1995 ; 38 (7) : 74-84
- 2) FU kd, Lafredo SC, Foleno B, Isaacson DM, Barvet JF, Tobia AJ, Rosenthal ME : *In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), and optically active ofloxacin : Antimicrobe agents chemotherapy 1992 ; 36 : 860-866*
- 3) Hawagawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M : *Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin : Antimicrobe Agents Chemotherapy 1986 ; 29 163-164*
- 4) Une T, Fujimoto T, Sato K, Osada Y : *In vitro activities of DR-3355, an optically active ofloxacin · An-*

- timicrob Agents Chemotherapy* 1988 ; 32 : 1336-1340
- 5) Takahashi H, Mogi S, Kobayashi M, Fukaya T, Ohkawara A, et al : *Assay of skin level and clinical investigation of lefloxacin in the treatment of skin infections in Japanese chemotherapy* 40 (1992 ; suppl 31 : 286-305)
 - 6) Hooper DC, Wolfson JS : *Fluoroquinolone antimicrobial agents* : *New England J Med* 1991 ; 324 : 386-394
 - 7) Lewin CS, Smith JT : *interaction of 4-quinolones with other antibacterials* : *European J Medical Microbiology* 1989 ; 29 : 221-227
 - 8) Morrissey I, Khatri N, Leighton H, Mustafa N, Nathan C, et al : *The interaction between the 4 Quinolones S-(-) ofloxacin and other antibacterials against streptococcus pneumoniae* : *J Pharmacy and Pharmacology* 1992 ; 44 (supp) : 1057
 - 9) Pfaller MA, Barry AL, Fuchs DC : *Levofloxacin disk potency and tentative interpretative criteria for susceptibility tests* : *J Clinical Microbiology* 1993 ; 31 (7) : 1924-1936
 - 10) Fujimoto T, Mitsuhashi S : *Invitro antibacterial activities of DR -3355, the S-(-) isomer of ofloxacin* : *Chemotherapy (Basel)* 1990 ; 36 : 268-276
 - 11) Lafredo SC, Foleno BD, Fu KP : *Induction of resistance of streptococcus pneumoniae to quinolones in vitro* : *Microbiology (Basel)* 1993 ; 39 : 36-39
 - 12) Acer JF, O'Brien TF, Goldstein FW, Jones RN : *The epidemiology of bacterial resistance to quinolones* : *Drugs* 1993 ; 45 (supp.3) : 24-38
 - 13) Janknegt R : *Drug interactions with quinolones* : *J Antimicrob Chemotherapy* 1990 ; 26 (suppD) : 7-29
 - 14) Horis S, Kanemitsu K, Shimoda J : *Convulsant activity of DU-6859a-a newly synthesized quinolone-a comparative study on convulsant activity of new quinolones* : *Proceeding of the 33rd interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy* : *Abstract* 1993 : 1002
 - 15) Kohji Shimoda, Mitsuaoshi Y : *Phototoxic lesions induced by quinolones antibacterial agents in auricular skin and retina of toxicologic pathology*. 1993 ; 21 (6) : 554-561
 - 16) 성경제 · 이미우 · 최지호 · 고재경 : *그람음성 시간 감염증 1례* : *대한피부과학회지* 1990 ; 28 (6) : 779-782
 - 17) 박성욱 · 왕한영 · 성호석 : *농가진의 원인균주, 항생제 감수성 검사 및 치료에 대한 연구* : *대한피부과학회지* 1993 ; 31 (3) : 312-319