

Cefatrizine/clavulanic acid의 주요 임상 분리주에 대한 시험관내 항균력

정재림 김영아 · 신희봉 · 신정원 이경원 정윤섭 · 박장현* · 김원배*

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 세균내성연구소, 동아제약 (주) 연구소

In Vitro Activities of Cefatrizine/clavulanic Acid Against Major Clinical Isolates of Bacteria

Jae Lim Chung, M.D., Young Ah Kim, M.D., Hee Bong Shin, M.D., Jeong Won Shin, M.D.,
Kyungwon Lee, M.D., Yunsop Chong, Ph.D., Jang Hyeon Park, Ph.D.* and Won Bae Kim, Ph.D.*

Department of Clinical Pathology and Research Institute of Bacterial Resistance,
Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Yongin, Kyunggi-do, Korea*

Background : β -lactam antibiotics are one of the most frequently used antimicrobial agents. However, with the increase of β -lactamase-producing bacteria, penicillins and 1st generation cephalosporins have become less useful. Cefatrizine and clavulanic acid combination (CTCA) was developed to restore the activity. The aim of this study was to determine the activities of CTCA against major recent clinical isolates.

Methods : Aerobic and anaerobic bacteria tested were isolated from clinical specimens in Severance Hospital during 1996 to 1999. Antimicrobial susceptibility was determined by the NCCLS agar dilution methods.

Results : MICs of cefatrizine (CT) and CTCA were similar for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *S. pneumoniae*. For *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, MIC₉₀ of CTCA was 1 μ g/mL, which was 1/8-fold lower than that of cefatrizine. MIC_{90s} of CTCA for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were 4 μ g/mL and 8 μ g/mL, respectively, which were 1/4- to 1/16-fold lower than those of CT. However, it was less active against *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*. Against *Bacteroides fragilis* group organisms, it showed good activities similar to those of other β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations.

Conclusions : CTCA showed good antimicrobial activities against *M. (B.) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, extended spectrum β -lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* and *B. fragilis*. In conclusion, it would be useful for the treatment of infections due to those organisms, and for the empirical treatment of respiratory and urinary tract infections.

(Korean J Clin Microbiol 1999;2:182-193)

Key Words : Cefatrizine, Cefatrizine/clavulanic acid, Antimicrobial susceptibility

서 론

원본 접수 : 1999년 8월 19일 접수번호 : CM 99-2-13
수정본 접수 : 1999년 9월 7일
교신저자 : 이경원
(120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 임상병리과학교실
전화 : 02-361-5866 FAX : 02-313-0956

β -lactam 항균제는 세균 감염증 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 한가지이다. 그러나 근래 β -lactamase를 생성하는 세균이 증가하고 있어서 세균 감염증 치료시 penicillin 제제와 제1세대 cephalosporin의

유효성이 현저히 적어졌고[1-3], 새로운 약제의 개발이 필요하게 되었다. β -lactamase 생성 세균 감염에 대처하기 위해서는 이 효소에 안정한 β -lactam제를 개발하거나 β -lactam제와 β -lactamase 저해제를 병합한 제제를 개발하는 방법이 있다[4-6].

β -lactamase 저해제는 항균작용은 거의 없다. β -lactamase와 결합하여 저해제 자신도 파괴되고, 효소도 파괴시키는 비가역성 저해제 (suicide inactivator)가 임상에 이용되고 있다[7, 8]. Clavulanic acid는 *Streptomyces clavuligerus*로부터 분리된 β -lactamase 저해제로[9, 10], 이는 최근 급증하고 있는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)를 포함한 여러 종류의 β -lactamase를 억제하는 것으로 알려져 있다[1, 2, 6]. 현재 사용되는 β -lactam과 β -lactamase 저해제의 병합제로는 clavulanic acid와 amoxicillin 또는 ticarcillin의 복합제, sulbactam과 cefoperazone 또는 ampicillin의 복합제, tazobactam과 piperacillin의 복합제가 있다[7, 8].

Cefatrizine/clavulanic acid (CTCA)는 동아제약 연구소에서 제1세대 경구용 cephalosporin인 cefatrizine (CT)과 clavulanic acid (CA)를 병합한 새로운 제제이다. 이 복합제는 일부의 표준균주와 extended spectrum β -lactamase (ESBL)을 포함한 일부 β -lactamase를 생성하는 세균에 대해 시험관내 항균력이 있으며, β -lactamase 생성 세균에 의해 감염된 동물에 투여 하여 치료 효과가 있음이 보고되었다[11-13].

본 연구에서는 CTCA의 임상 분리주에 대한 항균력을 평가하고자 임상검체에서 최근 분리된 주요 호기성 및 혐기성 세균을 대상으로 시험관내 항균력을 시험하였으며, 또한 이 항균제와 같은 계열 혹은 비교적 항균력이 우수한 다른 항균제에 대해서도 동시에 시험하여 그 항균력을 비교하였다.

대상 및 방법

1996-1999년 세브란스 병원 환자의 임상 검체에서 분리된 호기성 그람양성 구균 141주, 그람음성 쌍구균 80주, 그람음성 간균 208주 및 혐기성 세균 30주를 대상으로 하였고, 대부분은 입원 환자에서 분리되었다.

항균제 감수성은 NCCLS 한천회석법(1998)으로 시행하였다[14]. 시험 항균제는 penicillin G (삼성제약), ampicillin (종근당), piperacillin (삼성제약), cephalothin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), cefaclor (대웅릴리), cefatrizine (동아제약), cefuroxime (한국 Glaxo), cefotaxime (한독약품), ceftazidime (한국 Glaxo), aztreonam (동아제약), ceftiofur (Merck Sharp & Dohme, West Point, PA), cefotetan (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), sulbactam (삼성제약), tazobactam (유한), clavulanic acid (동아제약), cotrimoxazole (동화약품), amikacin (동아제약), gentamicin (종근당), spectinomycin (Upjohn, Bridgewater, NJ), tetracycline (종근당), levofloxacin (Daiichi Pharmaceutical), ciprofloxacin (한국 Bayer)으로 총 22종이었다. Clavulanic acid 농도는 배지 중의 ticarcillin과 piperacillin 농도에 관계없이 배지 1 mL 당 각각 2 μ g과 4 μ g이 되도록 하였고, ampicillin/sulbactam과 CTCA는 각 항균제의 비율이 2:1이 되도록 하였다.

감수성 시험용 배지는 Mueller-Hinton 배지 (BBL, Cockeysville, MD)를 사용하였다. 단 *S. pneumoniae*를 위해서는 5% 면양혈액을 넣은 Mueller-Hinton 배지를, *N. gonorrhoeae*는 IsoVitaleX (BBL)를 첨가한 GC agar base를, *H. influenzae*는 Haemophilus Test Medium을, *B. fragilis* 균 세균은 5% 면양혈액과 vitamin K₁ (10 μ g/mL)을 넣은 brucella 배지(BBL)를 사용하였다.

시험 세균은 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, PA)를 사용하여 약 10⁸ CFU를 접종하여 35°C에서 16-20시간 배양하였다. 단, *Streptococcus* spp., *N. gonorrhoeae* 및 *H. influenzae*는 20-24시간 배양하였고, *S. pyogenes*를 제외한 *Streptococcus* spp.와 *N. gonorrhoeae*는 5% CO₂ 항온기에 배양하였다. *B. fragilis* 균 세균은 약 10⁸ CFU를 접종하여 35°C 혐기성 상자 안의 항온기에서 48시간 배양하였다.

MIC는 세균의 증식이 없는 최소한의 항균제 농도로 하였으며, 호기성 세균의 경우는 한 개의 집락이나 연한 증식을, 혐기성 세균의 경우는 여러 개의 독립된 집락이나 연한 증식은 무시하였다. CT와 CTCA의 breakpoint는 cefuroxime에 준하였다.

감수성 시험의 정도관리를 위해서는 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *N. gonorrhoeae* ATCC 49226, *B. fragilis* ATCC 25285 및 *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741을 사용하였다.

결 과

Methicillin 감수성 *S. aureus*는 대부분의 균주 (93%)가 penicillin에 내성이었던 반면에, 제 1, 2세대 cephalosporin제, cephamycin 및 cotrimoxazole에 내성인 균주는 없었다. CTCA의 MIC₉₀는 1 μ g/ml로 β -lactam제 중 가장 낮았다 (Table 1). *S. pneumoniae* 중에 levofloxacin에 내성인 균주는 2%였으나, penicillin에 비감수성인 균주의 비율은 85%이었으며 다른 cephalosporin제에도 내성인 균주가 많았다. *S. pyogenes*에 대한 β -lactam제의 MIC는 cephamycin을 제외하고는 낮았고, 내성인 균주는 없었다. *S. agalactiae*에 대한 MIC₉₀는 penicillin, cefuroxime 및 cefotaxime이 0.06 μ g/mL으로 매우 낮았으나 CT와 CTCA는 1 μ g/mL이었고, cefaclor, ceftiofur 및 cefotetan은 4-8 μ g/mL이었다.

Table 1. In vitro activities of cefatrizine/clavulanic acid and other antimicrobial agents against major clinical isolates.

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
<i>S. aureus</i> (29)	Penicillin	0.06-4	2	4	7		
	Methicillin	2-4	4	4	100		
	Cefaclor	1-8	2	4	100	0	
	Cefuroxime	1-2	2	2	100	0	
	Cefatrizine	0.5-4	1	2	100	0	
	Cefatrizine/clavulanate	0.5-2	1	1	100	0	
	Cefoxitin	2-4	4	4	100	0	
	Cefotetan	8-16	8	16	100	0	
	Tetracycline	≤ 0.12 -64	0.25	32	52	3	
	Cotrimoxazole	0.015-0.25	0.03	0.06	100		
	Levofloxacin	0.12- ≥ 128	0.12	0.25	97	0	
	Erythromycin	≤ 0.25 - ≥ 128	0.5	≥ 128	72	0	28
	Clindamycin	0.06- >128	0.06	0.12	97	0	3
	<i>S. pneumoniae</i> (59)	Penicillin	0.015-2	2	2	15	29
Cephalothin		0.12-16	8	16	22	0	78
Cefaclor		0.25- ≥ 128	64	128	14	2	84
Cefuroxime		0.015- ≥ 8	4	≥ 8	22	2	76
Cefatrizine		0.12-32	16	16	20	2	78
Cefatrizine/clavulanate		0.12-32	16	16	20	2	78
Cefoxitin		1- ≥ 128	32	64	0	15	85
Cefotetan		2-128	64	128	0	0	100
Cefotaxime		0.015-2	1	2	27	59	14
Tetracycline		0.25-64	32	32	8	0	92
Cotrimoxazole		0.12-64	16	32	20	15	65
Levofloxacin		0.5-32		2	96	2	2
Erythromycin		0.06- >128	>128	>128	14	0	86
Clindamycin		0.03- >128	>128	>128	36	0	64
Chloramphenicol		1-16	4	16	69	-	31
<i>S. pyogenes</i> (26)		Penicillin	≤ 0.008 -0.015	≤ 0.008	0.015	100	0
	Cephalothin	0.06-0.25	0.12	0.25	100	0	0
	Cefaclor	0.12-0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Cefuroxime	≤ 0.008 -0.015	0.015	0.015	100	0	0
	Cefatrizine	0.03-0.25	0.12	0.12	100	0	0
	Cefatrizine/clavulanate	0.03-0.25	0.12	0.12	100	0	0
	Cefoxitin	0.5-2			8	92	0
	Cefotetan	2-4	4	4	0	0	100
	Cefotaxime	≤ 0.008 -0.03	0.015	0.015	100	0	0
	Tetracycline	0.25-64	32	64	42	0	58
	Cotrimoxazole	0.12- >128	>128	>128	4	0	96
	Levofloxacin	0.25-1	0.5		100	0	0
	Erythromycin	0.015- >128	0.03	>128	73	8	19
	<i>S. agalactiae</i> (27)	Penicillin	0.03-0.06	0.06	0.06	100	0
Cephalothin		0.12-1	0.25	0.5	96	4	0

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	R	
	Cefaclor	2-4	2	4	0	0	100
	Cefuroxime	0.03-0.25	0.03	0.06	100	0	0
	Cefatrizine	0.25-2	0.5		59	37	4
	Cefatrizine/clavulanate	0.25-1	0.5		78	22	0
	Cefoxitin	2-8	4	4	0	0	100
	Cefotetan	2-64	8	8	0	0	100
	Cefotaxime	0.03-0.12	0.06	0.06	100	0	0
	Tetracycline	16-64	32	64	0	0	100
	Cotrimoxazole	32- ≥ 128	≥ 128	≥ 128	0	0	100
	Levofloxacin	0.5-1	0.5	0.5	100	0	0
	Erythromycin	0.015->128	0.03	2	71	22	7
<i>M. catarrhalis</i> (28)	Penicillin G	≤ 0.008 -16	16	16	4		96
	Cefaclor	≤ 0.12 -4	2	4	100	0	0
	Cefuroxime	0.25-8	2	4	100	0	0
	Cefatrizine	0.25-16	4	8	96	4	0
	Cefatrizine/clavulanate	0.25-2	0.5		100	0	0
	Tetracycline	≤ 0.12 -8	0.25	0.25	93	7	0
	Cotrimoxazole	≤ 0.008 -0.25	0.12	0.25	100	0	0
	Levofloxacin	0.015-0.06	0.03	0.06	100	0	0
	Erythromycin	≤ 0.12 -0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Clindamycin	0.5-2		2	7	93	0
<i>N. gonorrhoeae</i> (52)	Penicillin G	0.12->128	8	>128	0	18	82
	Cefatrizine	4-32	16	32	48	35	17
	Cefatrizine/clavulanate	2-32	8	16	73	25	2
	Ceftriaxone	≤ 0.008 -0.03	0.015	0.015	100	-	0
	Ciprofloxacin	≤ 0.008 -1	0.25	0.5	32	66	2
	Spectinomycin	32-64	32	32	94	6	0
	Tetracycline	1-4	2	2	0	22	78
<i>H. influenzae</i> (15)	Ampicillin	0.12->128	16	>128	35	3	62
	Ampicillin/sulbactam	0.12-4	2	4	90	10	0
	Piperacillin	≤ 0.12 ->128	2	64	83	10	7
	Cephalothin	0.5-64	4	32	66	7	28
	Cefaclor	0.5-32	2	16	90	7	3
	Cefuroxime	0.25-8	0.5	2	97	3	0
	Cefatrizine	1-32	4	8	62	34	3
	Cefatrizine/clavulanate	1-16	2	8	69	21	10
	Cefotaxime	≤ 0.008 -0.06	0.03	0.06	100		0
	Tetracycline	0.25-16	0.5	4	76	17	7
	Cotrimoxazole	0.015-32	0.06	8	59	10	31
	Clindamycin	≤ 0.06 -8	0.25	4	66	28	7
	Levofloxacin	0.015-1	0.015	0.03	100		
<i>E. coli</i>	Ampicillin	0.5->128	128	>128	33	0	67

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range		90%	S	I	R
(30)	Ampicillin/sulbactam	0.5-128		64	60	20	
	Piperacillin	0.5->128		128	66	17	
	Piperacillin/tazobactam	0.5-32		2	97	3	
	Cephalothin	0.5->128	8	32	77	10	
	Cefaclor	0.25->128		4	90	7	
	Cefuroxime	0.5-64	4	16	86	7	
	Cefatrizine	1->128	2	16	83	10	
	Cefatrizine/clavulanate	0.5-8		4	100	0	
	Cefoxitin	1-32	2	8	90	7	
	Cefotetan	0.12-2	0.12	0.5	100	0	
	Cefotaxime	≤ 0.008 -16	0.06	0.25	93	7	
	Ceftazidime	0.03-128	0.12	0.5	93	0	
	Aztreonam	≤ 0.008 -64	0.06	0.25	97	0	
	Tetracycline	0.25->128	>128	>128	37	0	
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	>128	>128	30	-	
	Amikacin	1-8	1	2	100	0	
	Gentamicin	0.5-128	1	64	56	7	
	Levofloxacin	0.015-32	0.03	8	70	13	
<i>K. pneumoniae</i> (30)	Ampicillin	16->128	>128	>128	0	7	93
	Ampicillin/sulbactam	4->128	32	128	30	10	60
	Piperacillin	2->128	128	>128	33	13	54
	Piperacillin/tazobactam	0.5->128	4	64	83	7	10
	Cephalothin	2->128	>128	>128	40	3	57
	Cefaclor	0.5->128	64	>128	43	3	54
	Cefuroxime	1->128	16	>128	43	14	43
	Cefatrizine	0.5->128	64	>128	43	0	57
	Cefatrizine/clavulanate	0.5-64	1	8	90	3	7
	Cefoxitin	1->128	4	32	80	3	17
	Cefotetan	0.12-128	0.25		90	3	7
	Cefotaxime	0.015-128	2	16	87	10	3
	Ceftazidime	0.12->128	8	>128	50	3	47
	Aztreonam	0.015-128	4	64	67	0	33
	Tetracycline	1->128	2	>128	60	0	40
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	0.5	>128	53	-	47
	Amikacin	≤ 0.12 ->128	4	16	93	0	7
	Gentamicin	≤ 0.12 ->128		>128	53	7	40
Levofloxacin	0.03-32	0.25	4	86	7	7	
<i>P. mirabilis</i> (15)	Ampicillin	8->128	32	>128	40	7	53
	Ampicillin/sulbactam	0.5-16	2	16	87	13	0
	Piperacillin	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	Piperacillin/tazobactam	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	Cephalothin	4-32	4	16	80	13	7
	Cefaclor	1->16	2	4	93	7	0
	Cefuroxime	1-4	1	2	100	0	0

Table Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range		90%	S	I	R
	Cefatrizine	1-16			93	7	0
	Cefatrizine/clavulanate	1-8			100	0	0
	Cefoxitin	2-8			100	0	0
	Cefotetan	0.12-0.25	0.12		100	0	0
	Cefotaxime	≤ 0.008 -0.06	0.03		100	0	0
	Ceftazidime	0.03-0.12	0.06		100	0	0
	Aztreonam	≤ 0.008	0.008		100	0	
	Tetracycline	32->128			0	0	100
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	0.25		73	-	27
	Amikacin	1-3			93	7	0
	Gentamicin	0.25-16			73	0	27
	Levofloxacin	0.03-2	0.06		100	0	0
<i>P. vulgaris</i> (15)	Ampicillin	32->128	128	>128	0	0	100
	Ampicillin/sulbactam	4-16	8	16	87	13	
	Piperacillin	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	Piperacillin/tazobactam	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	Cephalothin	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	64->128	>128	>128	0	0	100
	Cefuroxime	64->128	>128	>128	0	0	100
	Cefatrizine	8->128	128	>128	7	7	86
	Cefatrizine/clavulanate	2-128	2	8	93	0	7
	Cefoxitin	2-16	4	8	93	7	0
	Cefotetan	0.12-2	0.25	0.5	100	0	0
	Cefotaxime	0.03-0.5	0.06	0.5	100	0	0
	Ceftazidime	0.03-0.25	0.06	0.25	100	0	0
	Aztreonam	≤ 0.008 -0.03	0.015	0.015	100	0	0
	Tetracycline	2-64	16	32	7	33	60
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	≤ 0.12	>128	80		20
	Amikacin	0.5-4	2	4	100	0	0
	Gentamicin	0.25-16	0.5	1	93	0	7
	Levofloxacin	0.03-0.5	0.03	0.12	100	0	0
<i>C. freundii</i> (15)	Ampicillin	16->128	>128	>128	0	7	93
	Ampicillin/sulbactam	4->128	64	128	7	0	93
	Piperacillin	2->128	64	>128	13	54	33
	Piperacillin/tazobactam	2->128	8	32	80		
	Cephalothin	64->128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefuroxime	8->128	128	>128	13	0	87
	Cefatrizine	16->128	>128	>128	0	7	93
	Cefatrizine/clavulanate	16-64	64	64	0	13	
	Cefoxitin	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefotetan	0.12->128	64	>128	20	0	80
	Cefotaxime	0.12->128	32	>128	13	67	20
	Ceftazidime	0.5-128	32	128	20	0	80

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Aztreonam	0.12-32	16	32	27	46	27
	Tetracycline	1->128	2	>128	67	0	33
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	0.5	>128	67	-	33
	Amikacin	1->128	8	32	86	7	7
	Gentamicin	0.5->128	1	>128	73	0	27
	Levofloxacin	0.03-16	0.5	16	53	0	47
<i>E. cloacae</i> (29)	Ampicillin	8->128	>128	>128	7	0	93
	Ampicillin/sulbactam	8->128	128	>128	10	7	83
	Piperacillin	≤ 0.12 ->128	>128	>128	21	14	65
	Piperacillin/tazobactam	≤ 0.12 ->128	64	128	38	34	28
	Cephalothin	128->128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	16->128	>128	>128	0	3	97
	Cefuroxime	2->128	>128	>128	14	0	86
	Cefatrizine	1->128	>128	>128	10	0	90
	Cefatrizine/clavulanate	2-128	64	64	3	0	97
	Cefoxitin	128->128	>128	>128	0	0	100
	Cefotetan	0.12->128	>128	>128	21	0	79
	Cefotaxime	0.03->128	128	>128	17	17	66
	Ceftazidime	0.03->128	128	>128	17	0	83
	Aztreonam	0.03-128	32	64	14	14	72
	Tetracycline	1->128	4	32	62	7	31
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	>128	>128	28	-	72
	Amikacin	1-16	16	16	100	0	0
	Gentamicin	0.25->128	128	>128	24	0	76
	Levofloxacin	≤ 0.008 -32	1	8	83	3	14
<i>S. marcescens</i> (15)	Ampicillin	32->128	>128	>128	0	0	100
	Ampicillin/sulbactam	16->128	64	128	0	7	93
	Piperacillin	1->128	8	128	67	20	13
	Piperacillin/tazobactam	1->128	4	32	80	13	7
	Cephalothin	64->128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefuroxime	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefatrizine	32->128	>128	>128	0	0	100
	Cefatrizine/clavulanate	16-128	128	>128	0	7	93
	Cefoxitin	8->128	32	>128	7	40	53
	Cefotetan	0.5->128	2	64	74	13	13
	Cefotaxime	0.5->128	4	64	60	27	13
	Ceftazidime	0.12-128		128	87	0	13
	Aztreonam	0.06-32	2	16	86	7	7
	Tetracycline	4->128	32	>128	7	13	80
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 ->128	0.5	>128	53		47
	Amikacin	1-16	4	8	100	0	0
	Gentamicin	0.5->128	8	128	47	13	40
	Levofloxacin	0.12-16	1	8	87	0	13

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	R	R
<i>M. morganii</i> (15)	Ampicillin	64- ≥ 128	≥ 128	≥ 128	0	0	100
	Ampicillin/sulbactam	2-64	32	32	7	40	53
	Piperacillin	0.5-32		32	87	13	0
	Piperacillin/tazobactam	≤ 0.12 -0.5	0.25	0.5	100	0	0
	Cephalothin	>128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	>128	>128	>128	0	0	100
	Cefuroxime	32-128	64	64	0	0	100
	Cefatrizine/clavulanate	64- >128	128	>128	0	0	100
	Cefa/Clavulanate	64-128	128	128	0	0	100
	Cefoxitin	8-16	16	16	47	53	0
	Cefotetan	0.5-4		2	100	0	0
	Cefotaxime	0.015-1	0.12	0.5	100	0	0
	Ceftazidime	0.06-1	0.25	0.5	100	0	0
	Aztreonam	0.015-0.03	0.015	0.03	100	0	0
	Tetracycline	2- >128	64	64	13	0	87
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 - >128	0.5	>128	53		47
	Amikacin	1-2	2	2	100	0	0
Gentamicin	0.5-32		16	87	0	13	
Levofloxacin	0.03-4	0.03	4	80	0	0	
<i>Providencia spp.</i> (14)	Ampicillin	2- ≥ 128	16	≥ 128	36	21	43
	Ampicillin/sulbactam	2-64	16	32	36	21	43
	Piperacillin	0.12- >128	2	128	72	7	21
	Piperacillin/tazobactam	0.12-4	2	4	100		
	Cephalothin	8- >128	>128	>128	7	14	
	Cefaclor	2- >128	32	>128	29	0	
	Cefuroxime	0.12- >128	2	64	79	0	21
	Cefatrizine	0.25- >128	8	>128	50	21	29
	Cefatrizine/clavulanate	0.25-128	64	128	21	0	79
	Cefoxitin	2- >128	2	16	79	14	7
	Cefotetan	0.12- >128	0.12		93	0	7
	Cefotaxime	≤ 0.008 -64	0.06	4	93	0	7
	Ceftazidime	0.03-8	0.25	4	100	0	0
	Aztreonam	≤ 0.008 -0.25	0.015	0.06	100	0	0
	Tetracycline	16- >128	>128	>128	0	0	100
	Cotrimoxazole	≤ 0.12 -128	2	16	65	-	35
	Amikacin	0.5-64	2	64	79	7	14
Gentamicin	≤ 0.12 - >128	4	128	57	7	36	
Levofloxacin	0.03-32	1	32	64	7	29	
<i>A. baumannii</i> (15)	Ampicillin	32- >128	>128	>128	0	0	100
	Ampicillin/sulbactam	1- >128	32	32	30	7	63
	Piperacillin	16- >128	>128	>128	7	20	73
	Piperacillin/tazobactam	0.12- >128	128	>128	17	13	70
	Cephalothin	128- >128	>128	>128	0	0	100
	Cefaclor	32- >128	>128	>128	0	0	100

Table 1. Continued

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC (µg/mL)			Susceptibility (%)		
		Range	50%	90%	S	I	R
	Cefuroxime	16->128				3	97
	Cefatrizine	32->128				0	100
	Cefatrizine/clavulanate	8-64				7	86
	Cefoxitin	32->128				0	100
	Cefotetan	32->128				3	97
	Cefotaxime	8->128				10	80
	Ceftazidime	2-128				3	80
	Aztreonam	16->128				10	90
	Tetracycline	0.5->128				3	67
	Cotrimoxazole	0.25->128					70
	Amikacin	2->128				40	20
	Gentamicin	1->128				0	93
	Levofloxacin	0.06-32				3	77
	Ampicillin	0.5->128				20	63
	Ampicillin/sulbactam						
		0.5-16	2	8	97	3	0
<i>B. fragilis</i> group organism (30)	Piperacillin	4->256	64	256	47	17	37
	Piperacillin/tazobactam	≤0.03-16	2	8	100	0	0
	Ticarcillin	4->256	64	>256	40	20	40
	Ticarcillin/clavulanate	0.25-128		4	97	0	3
	Cefaclor	2->128	>128	>128	7	3	90
	Cefuroxime	8->128	>128	>128	3	3	93
	Cefatrizine	8->128	64	>128	3	13	83
	Cefatrizine/clavulanate	1-64	2	8	93	3	3
	Cefoxitin	4-128	8	32	67	30	3
	Cefotetan	4->128	16	>128	50	10	40
	Imipenem	0.12-1	0.5	0.5	100	0	0
	Meropenem	0.12-1	0.25	0.25	100	0	0
	Chloramphenicol	2-8	8	8	100	0	0
	Clindamycin	≤0.12->128	8	>128	43	3	54
	Metronidazole	1-8	2	4	100	0	0

M. (B.) catarrhalis 중의 96%가 penicillin 내성이었다. Cefaclor, cefuroxime 및 CT에는 거의 모든 균주가 감수성이었다. 그러나 이들 약제의 MIC₉₀가 4-8 µg/mL인 반면에 CTCA의 MIC₉₀은 1 µg/mL로서 1/4-1/8배가 낮았다. *N. gonorrhoeae* 중 penicillin과 tetracycline에는 감수성이 균주가 없었고, ceftriaxone과 spectinomycin에 내성이 균주는 없었다. CT와 CTCA의 MIC 범위는 각각 4-32 µg/mL와 2-32 µg/mL로 비슷하였다. *H. influenzae* 중에 ampicillin 내성이 균주는 62%이었다. MIC₉₀가 cefaclor는 16 µg/mL, cefuroxime은 2 µg/mL, CT와 CTCA는 모두 8 µg/mL이었다.

제3세대 cephalosporin제와 aztreonam의 MIC₉₀는 *E. coli*에 대해서는 0.25-0.5 µg/mL, *K. pneumoniae*에 대해서는 16->128 µg/mL이었으며, 감수성 비율은 각각 93-

97%와 50-87%이었다. Sulbactam을 병합한 경우 ampicillin의 MIC₉₀는 *E. coli*에 대해서는 1/2배 이상 낮아졌고, 감수성 비율은 33%에서 60%로 증가한 반면에, tazobactam을 병합한 경우 piperacillin의 MIC₉₀는 1/64배로 낮아졌고, 감수성 비율은 66%에서 97%로 증가되었으며, CA의 병합시 CT의 MIC₉₀는 1/4배로 낮아졌고, 감수성 비율은 83%에서 100%로 증가하였다. *K. pneumoniae*에 대해서는 ampicillin과 sulbactam, piperacillin과 tazobactam 병합제의 MIC₉₀는 별 차이가 없었으며, 감수성 비율은 각각 30%와 50%가 증가하였다. 반면에 CA 병합시의 CT의 MIC₉₀는 1/16배 이상으로 낮아졌고, 감수성 비율은 53%가 증가하였다.

E. cloacae, *C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morgani*,

Providencia spp. 및 *A. baumannii*에 대한 CT의 MIC₉₀는 >128 µg/ml이었고, CTCA의 MIC₉₀는 64->128 µg/ml이었다. *Providencia* spp.에 대한 CT의 MIC₅₀는 8 µg/ml이었으나, CTCA의 MIC₅₀는 64 µg/ml이었다. *P. mirabilis*에 대한 CT와 CTCA의 MIC₉₀는 모두 8 µg/ml이었으나, 감수성 비율은 각각 93%와 100%이었다. *P. vulgaris*에 대한 MIC₉₀는 CT가 >128 µg/mL, CTCA는 8 µg/mL로 16배 이상 낮아졌고, 감수성 비율은 각각 7%와 93%이었다.

B. fragilis 군 세균에 대해서는 carbapenem, β-lactam/β-lactamase 저해제 병합제에 대해 시험균주 대부분이 감수성이었고, CA 첨가로 CT의 MIC₉₀는 1/16배 이상 낮아졌다.

고 찰

Cefatrizine {7-[D-α-amino-α-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-ylthio methyl)-3-cephem-4-carboxylic acid}은 경구나 비경구로 투여할 수 있는 1세대 cephalosporin제로, 여러 가지 세균 감염증 치료에 유용하게 사용되어 왔다[15-18]. Cefatrizine/clavulanic acid는 새로 개발된 β-lactam/β-lactamase 저해제의 병합제로서, 일부 세균에 대한 시험관내 항균력에 관한 보고는 있으나[11-13], 많은 수의 세균을 대상으로 한 연구는 아직까지 없는 실정이다. 본 연구에서는 새로운 복합 항균제인 CTCA의 시험관내 항균력을 임상 검체에서 분리된 많은 수의 세균을 대상으로 시험하였다.

본 연구에서 methicillin 감수성 *S. aureus*와 *S. pyogenes*에 대해서는 CT만으로도 시험관내 항균력이 우수하여 CA를 병합한 효과는 나타나지 않았다. *S. pneumoniae*의 penicillin 내성기전은 penicillin-binding protein (PBP) 변화에 의하므로[19], 다른 cephalosporin 제에도 흔히 교차내성을 보이는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 penicillin 비감수성 균주가 85%이었고, 다른 cephalosporin 제에 대한 내성 비율도 비슷하였으며 CA 병합 효과는 없었다.

*M. catarrhalis*는 대부분의 균주가 BRO-1 등의 β-lactamase를 생성하므로[20], penicillin에 내성을 보여 본 연구에서도 penicillin G에 내성인 균주는 96%였다. 1, 2세대 cephalosporin은 이 효소에 안정하여 MIC 값이 penicillin MIC값의 1/2-1/4배이었으며 또한 CA는 BRO-1을 저해시키므로 CTCA의 MIC는 더욱 낮았다[1, 2]. 이에 반해 *N. gonorrhoeae*에 대한 CT와 CTCA의 MIC₉₀는 각각 32 µg/mL와 16 µg/mL으로 별 차이가 없었다. *H. influenzae* 중에 β-lactamase 생성율은 나라에 따라서 5-55%로 보고되고 있다[21]. 우리나라에서도 1998년 분리주의 52%가 β-lactamase를 생성하였다[22]. 본 연구에서 ampicillin 감수성은 38%이었으나 cephalosporin은 이 효소에 비교적 안정하여 대부분의

균주가 감수성이었고 따라서 CT와 CTCA의 MIC값의 차이는 거의 없었다.

E. coli, *K. pneumoniae* 및 *P. vulgaris*에 대해서 CT보다 CTCA의 MIC치가 현저히 낮았다. *E. coli*에 대한 제 3세대 cephalosporin과 aztreonam의 MIC₉₀는 0.25-0.5 µg/mL로 낮았고 비감수성인 균주는 3-7%이었으나 실제 ESBL 생성균주는 더 많았을 것으로 사료되었다. CT의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 2와 16 µg/mL이었고 감수성인 균주는 83%이었으나 CTCA의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 1과 4 µg/mL이었으며 100%의 균주가 감수성이었다. 그 이유는 CA가 2be 군 β-lactamase (ESBL)를 억제하기 때문으로 생각되었다[1, 2]. *K. pneumoniae* 중에는 ESBL 생성균주가 *E. coli*보다 더욱 많았으며 CT의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 64와 >128 µg/mL이었는데 CTCA의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 1과 8 µg/mL로 현저히 낮아졌다. *P. vulgaris*는 group 2e β-lactamase를 생성하여 β-lactamase에 내성을 나타내는데, 이 효소는 CA에 의해 쉽게 억제되는 것으로 알려져 있다[1]. 본 연구에서도 CT의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 128과 >128 µg/mL이었는데 CTCA의 MIC₅₀과 MIC₉₀는 각각 2와 8 µg/mL로 현저히 낮았다. 반면 *P. mirabilis*는 대부분이 β-lactamase에 감수성이므로 CT와 CTCA의 MIC 값에는 큰 차이가 없었다.

AmpC β-lactamase는 CA에 의해 저해되지 않는다[23]. 따라서 이 효소를 주로 생산하는 *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *M. morgani* 및 *A. baumannii*의 경우는 CT에 CA를 병합하여도 MIC 값이 낮아지지 않았다. *Providencia* spp.에 대해서는 CT의 MIC₅₀이 8 µg/mL이었으나 CTCA의 MIC₅₀는 오히려 64 µg/mL로 높아졌고 감수성 균주의 비율은 50%에서 21%로 감소하였는데, 이는 CA에 의해 일부 균주의 AmpC 효소 생성이 유도되었기 때문으로 사료되었다[1].

B. fragilis 군 세균은 혐기성 세균 중 가장 흔히 분리되는 균종으로 내성균주가 많은 것으로 알려져 있다[24, 25]. 본 연구에서도 ampicillin, piperacillin, ticarcillin 및 CT의 MIC₉₀는 >128 µg/mL이었지만 β-lactam 저해제와 병합된 경우에는 MIC 값이 현저히 낮아졌다. 이는 *B. fragilis* 군 세균이 생성하는 염색체성 A군 β-lactamase가 CA에 의해 억제되었기 때문으로 생각되었다[1].

결론적으로 methicillin 감수성 *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* 및 *P. mirabilis*에 대해서는 CT의 항균력이 우수하기 때문에 CA와의 병합에 따른 MIC 값의 저하는 현저하지 않았으며, *S. agalactiae*, *M. (B.) catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* 및 *B. fragilis*에 대해서는 CA와 병합함으로써 항균력의 상승 효과를 볼 수 있었다. 따라서 CTCA는 이들 세균에 의한 감염증 치료와 요로 감염이나 호흡기 감염의 경험적 치료제로 유용할 것으로 사료된다.

요 약

배경: β -lactam 항균제는 감염증 치료에 가장 흔히 사용되는 항균제 중의 한가지이다. 그러나 근래 임상 검체에서 분리되는 세균 중에는 β -lactamase를 생성하는 것이 많아 세균 감염증 치료시 penicillin 제제와 제1세대 cephalosporin의 유효성이 현저히 적어졌고, 새로운 약제의 개발이 필요하게 되었다. 본 연구에서는 제1세대 cephalosporin제에 β -lactamase 저해제를 병합한 CTCA의 시험관내 항균력을 시험하였다.

방법: 1996-1999년 세브란스병원 환자의 임상검체에서 분리된 각종 호기성 및 혐기성 세균에 대한 항균제 감수성을 NCCLS 한천회석법으로 시험하였다.

결과: Methicillin 감수성 *S. aureus*, *S. pyogenes* 및 *S. pneumoniae*에 대한 CT와 CTCA의 MIC값에는 별 차이가 없었으며, *M. (B.) catarrhalis*에 대해서는 CTCA의 MIC₉₀가 CT의 1/8배이었다. *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대한 CTCA의 MIC₉₀는 각각 4 μ g/ml와 8 μ g/ml로 CT MIC₉₀ 값의 각각 1/4와 1/16배이었다. 반면 *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* 등 AmpC 효소를 생성하는 균종에 대한 CT와 CTCA의 MIC값은 차이가 적었다. *B. fragilis* 균 세균에 대해서는 CTCA의 MIC₉₀가 CT 값의 1/16배 이상 낮아졌다.

결론: CTCA는 *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* 및 *B. fragilis* 균 세균에 대한 항균력이 우수하여 이들 세균에 의한 감염증 치료와 요로 감염이나 호흡기 감염의 경험적 치료제로 유용할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-584.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-1233.
- Nordmann P. Trends in β -lactam resistance among enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 1998;27(S):S100-6.
- Yokota T, Sekiguchi R, Azuma E. Mode of inhibitory action of clavulanic acid against β -lactamases and the synergistic antibacterial activity with β -lactamase-susceptible β -lactams. *Chemotherapy (Tokyo)* 1982;40(S):11-9.
- Moellering RC. Meeting the challenges of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(S):1-8.
- 정윤섭 및 이경원. 병원균의 항균제 내성과 기전. 제 1판, 서울: 서흥출판사, 1997:41-78.
- Sutherland R. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: Development, antibacterial activity and clinical applications. *Infection* 1995;23:191-200.
- Yao JDC, Robert C, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR et al, ed. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, D.C.: ASM Press 1999:1474-504.
- Brown AG, Butterworth D, Cole M, Hanscombe G, Hood JD, Reading C, et al. Naturally occurring β -lactam inhibitors with antibacterial activity. *J Antibiot* 1976;29:668-9.
- Reading C and Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:852-857.
- 최성학, 김계원, 김지영, 김원배, 이경원, 정윤섭. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 항균작용의 향상. *대한화학요법학회지* 1998;16:239-47.
- 김지영, 김계원, 최성학, 김원배, 이경원, 정윤섭. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 extended-spectrum β -lactamase 생산균에 대한 항균력의 상승작용. *대한화학요법학회지* 1998;16:231-8.
- 최성학, 김지영, 김계원, 김원배, 심미자, 이경원, 정윤섭. Cefatrizine과 clavulanic acid 병합제의 in vitro 및 in vivo 항균력. *응용약물학회지* 1999;7:44-53.
- NCCLS: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighth informational supplement. NCCLS, Wayne, PA, 1998.
- Busto RD, Haas E, Madhavan T, Burch K, Cox F, Fisher E, et al. In vitro and clinical studies of cefatrizine, a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:397-405.
- Blackwell CC, Freimer EH, Tuke GC. In vitro evaluation of the new oral cephalosporin cefatrizine: Comparison with other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;10:288-92.
- Neu HC and Fu KP. Cefatrizine activity compared with that of other cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:209-12.
- Fung-Tomc JC, Huczko E, Stickle T, Minassian B, Kolek B, Denbleyker K, et al. Antibacterial activities of cefprozil compared with those of 13 oral cepheims and 3 macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:533-538.
- 정윤섭 및 이경원. 그람양성 세균과 그람음성 구균의 항균제 내성. 제 1판, 서울: 서흥출판사, 1998:115-140.
- Catlin BW. Branhamella catarrhalis: an organism gaining respect as a pathogen. *Clin Microb Rev* 1990;3:293-320.
- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064-73.

22. 항균제내성소식. 1998년 1~12월에 분리된 세균의 항균제 감수성 7:1, 1999.
 23. Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. *Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: How far have we gone 10 years after the discovery?* *Yonsei Med J* 1998;39:520-5.
 24. Finegold SM. *Anaerobic infection-an overview.* *대한임상병리학회지* 1991;11:507-11.
 25. Lee K, Shin HB, Chong Y. *Antimicrobial resistance patterns of Bacteroides fragilis group organisms in Korea.* *Yonsei Med J* 1998;39:578-86.
-