

경구용 세팔로스포린계 항생제 Cefroxadine의 주요 임상분리세균에 대한 시험관내 항균력

이종윤, 이재규, 김의종

서울대학교 의과대학 검사학교실

In Vitro Antimicrobial Activity of Cefroxadine, an Oral Cephalosporin, Against Major Clinical Isolates

Jongyoun Yi, Jae-Kyu Lee, Eui-Chong kim

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

Background: Cefroxadine is an oral first-generation cephalosporin, which has been used for several years. But, the susceptibility data of cefroxadine were rarely reported in Korea. The current study attempted to determine the antibacterial activity of cefroxadine against the major clinical isolates.

Methods: According to the NCCLS recommendations, antibacterial activities of cefroxadine were measured against total 500 major clinical isolates. MICs were determined by the agar dilution method, a series of doubling dilutions from 128 to 0.03 $\mu\text{g/mL}$, on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, and *Staphylococcus* spp. In case of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis*, broth microdilution method, a series of doubling dilutions from 16 to 0.015 $\mu\text{g/mL}$, was performed.

Results: Cefroxadine had variable activity against *Enterobacteriaceae*. MIC cumulative curves showed that cefroxadine had relatively low MIC distributions against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, showing MIC₅₀ were 4, 4, and 8 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Against *E. cloacae*, *C. freundii*, and *S. marcescens*, cefroxadine's MIC₅₀ values ranged from 128 to >128 $\mu\text{g/mL}$. For clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*, cefroxadine had MIC₉₀ values were 4 $\mu\text{g/mL}$ and 8 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Cefroxadine had MIC₅₀ values of 1 $\mu\text{g/mL}$ and >16 $\mu\text{g/mL}$ for penicillin-susceptible and penicillin-not-susceptible strains of *S. pneumoniae*, respectively. Cefroxadine had MIC₅₀ values of 8 $\mu\text{g/mL}$ and 4 $\mu\text{g/mL}$ against *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, respectively.

Conclusion: Cefroxadine had good activity against gram-positive bacteria, except penicillin-resistant *S. pneumoniae*, and showed moderate antimicrobial activity against *M. catarrhalis*, *E. coli*,

서론

Cefroxadine은 1972년 스위스 Ciba-Geigy회사에서 개발한 경구용 1세대 세팔로스포린계 항생제이다[1]. Cefroxadine은 위장관 흡수율을 개선시켜 식사에 의해 최고혈중농도가 거의 영향을 받지않아 생체이용률이 높다고 알려져 있다[2]. 그러나, 환자에게 투여하기 전에 반드시 국내에서 최근 분리되는 병원균에 대하여 cefroxadine

접수번호: CM6-1-14

교신저자: 김의종

(110-744) 서울시 종로구 연건동 28

서울대학교 병원 진단검사의학과

TEL : (02) 760-3500 FAX : (02) 764-3698

E-mail : euichong@plaza.snu.ac.kr

이 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(과제번호: 06-02-39)의 지원에 의한 결과임.

P. mirabilis, and *K. pneumoniae*. Cefroxadine had variable activity against *Enterobacteriaceae* other than the above-mentioned species. (*Korean J Clin Microbiol* 2003;6(1):37-40)

Key words : Cefroxadine, Antibiotic susceptibility, Cephalosporin

의 시험관내 감수성 양상을 파악할 필요가 있다. 우리 나라에서 분리된 균주의 cefroxadine에 대한 감수성에 관한 자료가 거의 없다. 본 연구는 최근 우리 나라에서 분리된 주요 임상분리세균을 대상으로 cefroxadine에 대한 최소 억제농도를 측정하여 cefroxadine의 항균제 감수성 양상을 파악하는데 그 목적이 있다.

재료 및 방법

서울대학교병원 진단검사의학과에서 임상환자의 검체로부터 2002년에 분리한 총 500개의 임상균주를 대상으로 미국임상검사표준화협회의 방법에 따라 최소억제농도(minimum inhibitory concentration: MIC)를 측정하였다[3]. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*와 *Staphylococcus* spp.의 경우 128 $\mu\text{g/mL}$ 에서 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 까지의 범위 내에서 배수희석한 한천배지 희석법으로 MIC를 측정하였으며, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*와 *Moraxella catarrhalis*의 경우 16 $\mu\text{g/mL}$ 에서 0.015 $\mu\text{g/mL}$ 까지의 범위 내에서 배수희석하여 액체배지 희석법으로 MIC를 측정하였다. MIC 측정에 사용한 cefroxadine dihydrate는 삼진 제약으로부터 제공받았으며, 0.1 M HCl로 녹여 농축용액을 만들어 사용하였다. 정도관리를 위하여 표준균주 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *H. influenzae* ATCC 49247와 *S. pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였으며, 이 표준균주들에 대한 cefroxadine의 MIC가 매회 실험마다 동일한지를 확인하였다.

결 과

총 500 균주에 대한 cefroxadine의 항균력을 균종에 따라 Table 1에 표시하였다. *Enterobacteriaceae*에 대한 cefroxadine의 항균력은 균종에 따라 다양하게 나타났다. 균종별로 cefroxadine의 MIC cumulative percentage curve를 Fig. 1에 도시하였다. *E. coli*, *K. pneumoniae*와 *P. mirabilis*에 대한 MIC₅₀는 각각 4 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$ 과 8 $\mu\text{g/mL}$ 으로서 다른 *Enterobacteriaceae* 균종보다 비교적 낮은 MIC분포를 보였다. 그러나, *E. cloacae*, *C. freundii*와 *S. marcescens*의 경우 cefroxadine의 MIC₅₀ 범위가 128 $\mu\text{g/mL}$ 에서 >128 $\mu\text{g/mL}$ 으로 비교적 높았다. Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)와 methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE)에 대한 cefroxadine의 MIC₉₀는 각각 4 $\mu\text{g/mL}$ 과 8 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 52균주의 MSSA 중 MIC값이 가장 높은 것은 16 $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, 2 균주(3.8%)가 이에 해당하였다. 50 균주의 MSSE 중 MIC가 8 $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주는 6 균주(12%)이었다. Cefroxadine은 *S. pneumoniae*에 대하여, penicillin-susceptible균주와 penicillin-not-susceptible균주에서 MIC의 범위가 각각 0.25 - >16 $\mu\text{g/mL}$ 과 0.06 - >16 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC₅₀는 각각 1 $\mu\text{g/mL}$ 과 >16 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. Cefroxadine은 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*의 경우에 MIC의 범위가 각각 0.06 - >16 $\mu\text{g/mL}$ 과 1 - >16 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC₅₀가 각각 8 $\mu\text{g/mL}$ 과 4 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

고 찰

Cefroxadine은 경구용 1세대 세팔로스포린제로서, 동

Table 1. Antimicrobial Activity of Cefroxadine against Major Clinical Isolates

Microorganism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i>	30	0.06 - >16	8	>16
<i>M. catarrhalis</i>	30	1 - >16	4	16
<i>S. pneumoniae</i> , penicillin-susceptible	26	0.25 - >16	1	>16
<i>S. pneumoniae</i> , penicillin-not-susceptible	42	0.06 - >16	>16	>16
<i>S. aureus</i> , Methicillin-susceptible	52	1 - 16	2	4
<i>S. epidermidis</i> , methicillin-susceptible	50	0.5 - 16	2	8
<i>E. coli</i>	55	2 - >128	4	32
<i>K. pneumoniae</i>	50	2 - >128	4	>128
<i>E. cloacae</i>	50	4 - >128	>128	>128
<i>C. freundii</i>	50	2 - >128	128	>128
<i>S. marcescens</i>	30	64 - >128	>128	>128
<i>P. mirabilis</i>	35	4 - >128	8	16

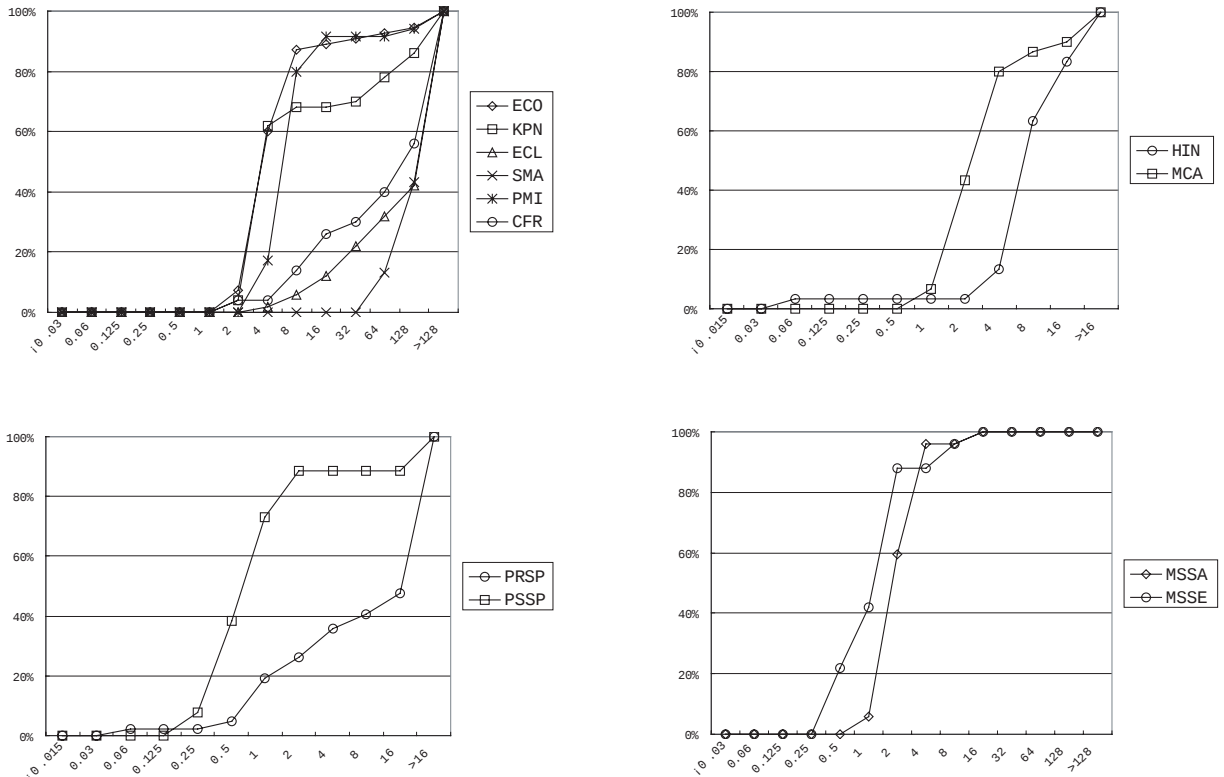


Fig. 1. MIC cumulative percentage curves of cefroxadine.

ECO: *E. coli*; CFR: *C. freundii*; ECL: *E. cloacae*; KPN: *K. pneumoniae*; SMA: *S. marcescens*; PMI: *P. mirabilis*; HIN: *H. influenzae*; MCA: *M. catarrhalis*; PRSP: penicillin-resistant *S. pneumoniae*; PSSP: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*; MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSE: methicillin-susceptible *S. epidermidis*

일제열 항균제인 cephalexin과 유사한 항균력을 나타내며, 그람양성균과 그람음성균에 대하여 비교적 폭넓은 항균작용을 나타내는 것으로 알려졌다[4]. 1세대 세팔로스포린은 그람양성균에 대하여 항균력이 탁월하며, 지역사회에서 유래된 *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*와 *K. pneumoniae*에 대하여 중등도의 항균효과를 갖는다. 이 균종들을 제외한 다른 *Enterobacteriaceae* 균종의 경우 1세대 세팔로스포린의 항균력은 매우 다양하기 때문에 예측할 수 없다[5]. 1세대 세팔로스포린은 폐니실린 감수성 구강내 혐기성 세균에 대하여 항균력을 보이지만, *B. fragilis*는 내성이다. 1세대 세팔로스포린은 *H. influenzae*에 대하여 항균력이 낮으며, MRSA, penicillin-resistant pneumococci와 enterococci에서는 항균효과가 없다. Cefroxadine은 비교적 신속하게 위장관에서 흡수되어, 혈중최고치가 한시간만에 도달하며, 250 mg과 500 mg을 일회 투여한지 한시간 후 혈중농도가 각각 $6.3 \mu\text{g/mL}$ 과 $13.2 \mu\text{g/mL}$ 에 도달한다[6]. 2002년도 국립독성연구원의 국내 항생물질 내성균 모니터링 보고에 따르면, 1세대 세팔로스포린의 대표약제인 cephalothin의 내성률이 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대하여 각각 43.0%와 41.2%이었다[7]. 본 연구에서도 이 균종들의 cefroxadine에 대한 내성률이 이

와 유사하게 나타났다. 다제내성을 흔히 나타내는 *E. cloacae*, *C. freundii*와 *S. marcescens*은 1세대 세팔로스포린에 대하여 내성을 갖는 균종으로서, 본 연구에서 cefroxadine은 이 균종들에 대하여 비교적 높은 MIC를 나타내었다. *P. mirabilis*는 1세대 세팔로스포린에 대하여 비교적 감수성을 나타내는 균종이고, 2002년 한해동안 서울대학교병원에서 분리된 78균주의 *P. mirabilis*에 대한 cephalothin의 내성률은 16.7%로서, *Enterobacteriaceae* 균종들 중에서 가장 낮았다[8]. 본 연구에서도 *P. mirabilis*에 대한 cefroxadine의 MIC분포가 다른 그람음성균에 비하여 비교적 낮게 나타났다. 1세대 세팔로스포린계 항균제는 *S. aureus* 및 *Streptococcus*에 의한 감염증의 치료를 위하여 폐니실린계 항균제를 사용할 수 없는 경우에 선택할 수 있는 항균제이다. 예를 들면, 피부감염, 연조직 감염 및 연쇄구균 인두염을 치료하기 위하여 1세대 세팔로스포린 항균제를 사용한다. 그러나, 1세대 세팔로스포린 항균제는 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 또는 *M. catarrhalis*에 의한 부비동염, 중이염, 기타 하기도 감염증을 치료하기 위한 이상적인 항균제는 아니다. 1세대 세팔로스포린은 지역사회 획득, 단순요로감염의 치료에 사용할 수 있으나, trimethoprim-sulfamethoxazole을 사용하는

것이 더 경제적이다. 1세대 세팔로스포린은 중추신경계 감염증에 사용할 수 없고, 원내감염이 의심되는 그람 음성간균 감염증의 치료에 사용하지 않는다. 경구용 1세대 세팔로스포린은 동물에게 물리거나 굶혀서 발생한 *Pasteurella multocida* 감염증의 치료에 효과가 없는 것으로 알려졌다[5]. 본 연구를 통하여 cefroxadine의 항균력은 기존의 1세대 세팔로스포린과 유사함을 알 수 있었다. Cefroxadine은 경구용 1세대 세팔로스포린 중에서 위장관 흡수율이 양호하고, 조직이행성이 우수한 것으로 알려져 있다.

이상을 종합하면, cefroxadine은 페니실린 내성 *S. pneumoniae*를 제외한 그람양성균에 대하여 항균력이 우수하며, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*와 *K. pneumoniae*에 대하여 중등도의 항균효과를 나타내었으며, 이 균종들을 제외한 다른 *Enterobacteriaceae* 균종의 경우 cefroxadine의 항균력은 매우 다양하였다.

요 약

배 경 : Cefroxadine은 경구용 1세대 세팔로스포린제로서, 국내에서 사용되고 있었으나, 우리나라에서 분리된 균주의 cefroxadine에 대한 감수성에 관한 자료가 거의 없다. 본 연구는 최근 우리나라에서 분리된 주요 임상 분리세균을 대상으로 cefroxadine에 대한 최소억제농도를 측정하여 cefroxadine의 항균제 감수성 양상을 파악하는데 그 목적이 있다.

방 법 : 임상환자의 검체로부터 2002년에 분리한 총 500개의 임상균주를 대상으로 미국임상검사표준화협회의 방법에 따라 MIC를 측정하였다. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*와 *Staphylococcus spp.*의 경우 128 $\mu\text{g/mL}$ 에서 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 까지의 범위 내에서 배수희석한 한천배지희석법으로 MIC를 측정하였으며, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*와 *Moraxella catarrhalis*의 경우 16 $\mu\text{g/mL}$ 에서 0.015 $\mu\text{g/mL}$ 까지의 범위 내에서 배수희석하여 액체배지희석법으로 MIC를 측정하였다.

결 과 : *Enterobacteriaceae*에 대한 cefroxadine의 항균력은 균종에 따라 다양하게 나타났다. *E. coli*, *K. pneumoniae*와 *P. mirabilis*에 대한 MIC₅₀는 각각 4 $\mu\text{g/mL}$, 4 $\mu\text{g/mL}$ 과 8 $\mu\text{g/mL}$ 으로서 다른 *Enterobacteriaceae* 균종보다 비교적 낮은 MIC분포를 보였다. 그러나, *E. cloacae*, *C.*

*freundii*와 *S. marcescens*의 경우 cefroxadine의 MIC₅₀ 범위가 128 $\mu\text{g/mL}$ 에서 >128 $\mu\text{g/mL}$ 으로 비교적 높았다. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*와 methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*에 대한 cefroxadine의 MIC₉₀는 각각 4 $\mu\text{g/mL}$ 와 8 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. *S. pneumoniae* 중 penicillin-susceptible 균주와 penicillin-not-susceptible 균주에 대한 cefroxadine의 MIC₅₀은 각각 1 $\mu\text{g/mL}$ 과 >16 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. Cefroxadine은 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*의 경우에 MIC₅₀가 각각 8 $\mu\text{g/mL}$ 와 4 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

결 론 : Cefroxadine은 페니실린 내성 *S. pneumoniae*를 제외한 그람양성균에 대하여 항균력이 우수하며, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*와 *K. pneumoniae*에 대하여 중등도의 항균효과를 나타내었으며, 이 균종들을 제외한 다른 *Enterobacteriaceae* 균종에 대한 cefroxadine의 항균력은 매우 다양하였다.

참 고 문 헌

1. Iwai N, Sasaki A, Taneda Y, Inokuma K, Nakamura H. Evaluation of cefroxadine in the field of pediatrics. *Japanese J Antibiotics* 1981;34:1663-78.
2. Kosakai N, Oguri T. Antibacterial activities of cefroxadine (CGP-9000) against various pathogens isolated from clinical materials. *Chemotherapy* 1980;28:34-42.
3. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement. M100-S12. 2002
4. Toyonaga Y, Kurosu Y, Hori M, Kohno S. Fundamental and clinical studies of cefroxadine in pediatric field. *Japanese J Antibiotics* 1981;34:1608-25.
5. Karchmer AW. Cephalosporins. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:274-91.
6. Nishino T, Yoshimoto T, Tanino T. Bacteriological studies on cefroxadine (CGP-9000), A new orally active cephalosporin. *Chemotherapy* 1980;28:51-71.
7. 국립독성연구원. 국내 항생물질 내성균 모니터링. 2002
8. 서울대학교병원. 감염관리소식. 2003;8:37-42.