

새로운 항균제 -그람음성균 중심-

성균관대학교 의과대학 내과학교실

김 성 민

Newer Antimicrobial Agents : Anti-Gram(-) Bacterial Agents

Sungmin Kim, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

그람음성균은 병원감염의 주요한 원인균이며, 이에 의한 패혈증은 중환자실 환자의 가장 흔한 사망원인이다. 최근 병원에서 분리되는 그람음성균에 항균제 내성의 비율이 점점 높아져가고 있어 문제가 되고있다. 특히 다제내성 그람음성균이 늘어나고 있으며, 이에 따라 새로운 항균제들이 다수 개발되고 있다. 그 중에서 새로운 cephalosporins (4세대 cephalosporins)와 새로운 carbapenem (meropenem)의 특성을 그람음성균의 내성기전과 연결하여 기술하고자 한다.

1. 그람음성균의 β -lactam 항균제에 대한 내성 기전

그람음성균에 β -lactam 항균제가 항균효과를 나타내려면, 우선 β -lactam 제가 세포막주위부위까지 침투하여, 거기에 모여있는 페니실린 결합단백 (penicillin binding protein, 이하 PBP)과 결합하여야 한다. 항균제는 그람음성균의 세포외막에 존재하는 porins를 통해 세포외막을 통과한다.

그람음성균의 β -lactam 항균제에 대한 내성이 발생하는 기전은 첫째 β -lactamase를 생성하여 β -lactam제를 비활성화 시키거나, 둘째 porins에 변화가 일어나 투과력을 저하시키거나, 셋째 PBP

에 변화가 일어나 β -lactam 제가 작용하지 못하게 하거나, 넷째 침투한 항균제를 세포외부로 방출시키는 기전 등으로 분류할 수 있다. 이 중 가장 흔히 관련되는 내성기전은 β -lactamase의 생성이다.

2. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)

최근 다제내성을 보이는 그람음성균에서 가장 문제가 되는 β -lactamase는 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)이다. ESBL은 ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone 등 3세대 cephalosporins와 aztreonam을 비활성화시킨다. 3세대 cephalosporins는 cephem 고리의 7번 위치에 aminothiazolyl-oxymino기를 붙여 기존의 β -lactamase에 안정성을 가질 수 있었는데, 이 구조를 가수분해할 수 있는 효소가 ESBL인 것이다.

ESBL의 심각성은 우선 이 효소가, 기존에 여러 세균에 편만해있는 β -lactamase, 즉 TEM-1, SHV-1 β -lactamase에서 쉽게 유도된다는 점이다. 즉 ESBL 유전자는 TEM-1, SHV-1 β -lactamase를 생성하는 유전자의 단일, 또는 소수의 핵산이 변이되어 만들어진다. 현재 *E. coli*의 약 30 %가 TEM-1유전자를 보유하고 있고, K

*pneumonia*의 90%이상이 SHV-1을 보유하고 있는 것으로 알려져있다. 따라서 ceftazidime 등 항균제의 남용이 계속될 경우 이들 균에서 ESBL이 점점 늘어갈 것이라는 것은 충분히 예상될 수 있다. 또한 ESBL은 plasmid에 존재하므로 세균간 전파가 쉽다.

ESBL은 cephamycins cefoxitin, cefotetan 등 과 carbapenems imipenem, meropenem 등 에 작용하지 못한다. 또한 clavulanic acid, sulbactam, tazobactam 등 β -lactamase 길항제에 억제된다.

ESBL을 생성하는 그람음성균에 대한 항균제로는 비 β -lactam 항균제, 즉 quinolones 등이나 ESBL에 가수분해되지 않는 β -lactams, 즉 cephamycins, carbapenems를 사용하면 될 것이다. 그러나 불행하게도 ESBL을 생성하는 세균은 다른 내성기전을 동시에 많이 보유하고 있는 것이 문제이다. 가령 ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 50% 이상이 ciprofloxacin에 내성을 지닌다. Cephamycin도 다른 내성기전, 예를 들어 porins의 변화가 초래된다던지 아래에서 기술할 AmpC 계열의 β -lactamase를 생성하는 등의 기전으로 인해 효과가 없는 경우가 많다. β -lactamase 길항제의 효과도 AmpC 계열의 β -lactamase 생성, ESBL의 과생성, porins의 변화 등으로 소실되는 경우가 많다. 현재 ESBL 생성 세균에 지속적으로 효과를 지니고 있는 항균제는 carbapenems 뿐이다. 4세대 cephalosporins도 효과가 있다는 보고가 있으나 아직 잘 증명이 되어있지 않은 상태이다.

3. AmpC 효소

AmpC 효소는 *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* 등에 존재하면서 항균제에 노출되면 생산이 유도되는 특성이 있는 β -lactamase이다. Group 1 β -lactamase의 일종으로 그 유전자는 chromosome에 존재한다. 그런데 이 유전자가 *E. coli*, *K pneumoniae* 등의 plasmid에서 발견되어 문제가 되고있다. 이 β -

lactamase는 cephamycin, oxyiminoccephalosporins, monobactam, β -lactamase 길항제 등을 가수분해시킬 수 있어 광범위한 내성을 나타낸다. 이 효소를 지닌 세균에 대해서는 4세대 cephalosporins, carbapenems, 또는 비 β -lactam 계 항균제를 사용하여야 한다.

4. 4세대 cephalosporins

Cephalosporins의 cephem 고리의 7번 위치에 변화를 주면 β -lactamase에 안정성을 얻을 수 있고, 3번 위치에 변화를 주면 반감기를 늘일 수 있다. 4 세대 cephalosporins는 3번 위치에 양전하를 지닌 4가 ammonium을 붙인 것이 특징이다. 이는 C4 위치의 carboxylic group의 음전하와 더불어 양가의 (zwitterion)의 성격을 제공한다. 이 성질은 이들 약제가 porins를 통해 빠르게 그람음성균의 세포안쪽으로 투과되도록 한다. 또한 이들 약제는 AmpC 등의 β -lactamase에 비교적 안정적이다. Cepepime, cefpirome이 임상에서 사용되고 있다.

그람양성균과 그람음성균에 대해 광범위한 항균범위를 지닌다. 그람음성균에 대해서 3세대 cephalosporins와 비길만한 항균력을 나타낸다. 특히 AmpC β -lactamase를 생성하는 *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* 등에 3세대 cephalosporins보다 나은 항균력을 보인다. 그람양성균에 대한 항균력은 cefotaxime과 비슷하며 ceftazidime보다는 우수하다. 특히 폐렴구균에 대해서는 페니실린 내성균까지 포함하여 좋은 항균력을 나타낸다. 장구균과 MRSA, *Listeria*, 그람음성혐기성균 등에 대해서는 효과가 없다.

주로 병원획득 감염의 치료에 가치가 높으며, 여러가지 병원감염에 임상연구가 시행되었다. 그람양성균에 대한 좋은 항균력으로 중증 지역사회획득 폐렴감염에도 임상시험이 시행되어 좋은 효과를 입증하였다. 호중구감소상태에서의 발열환자에 대한 경험적 항균제로서 단독요법으로 ceftazidime, imipenem, piperacillin/tazobactam 등에 비길만한 효과를 보였다. 3세

대 cephalosporins에 비해 넓은 항균력에도 불구하고 월등히 좋은 임상효과를 보이지는 않는다. 따라서 주로 다제내성 그람음성균 (AmpC β -lactamase 를 생성하는)이 예상되는 병원획득 감염증에 국한하여 사용하는 것이 합리적이라 여겨진다.

Cepepime, cefpirome외 에 cefoselis, cefclidin, cefozopram, ceftuprenam 등의 약제가 있다.

5. Carbapenems

β -lactam 제 중에서는 가장 크기가 작다. 작은 크기와 양가의 전하를 지닌 점 때문에 그람음성균의 세포외막을 잘 통과한다. β -lactam 고리의 hydroxyethyl 측쇄의 모양이 다른 β -lactam wp 항균제와 달리 cis 형태가 아니라 trans 형태이라 여러가지 β -lactamase 에 안정적이다. Imipenem 과 meropenem이 임상에서 사용된다. Imipenem은 신장의 dehydropeptidase I에 의해 쉽게 비활성화되므로 억제제인 cilastin을 동량으로 섞은 제제가 사용하는 반면, meropenem은 이 효소에 안정적이어서 단독으로 사용된다. Meropenem은 imipenem에 비해 발작을 덜 유발하므로 뇌수막염 치료에 유용하다.

Carbapenems의 항균력은 다른 어떤 항균제보다 더 광범위하다. MRSA, VRE, Corynebacterium JK 등을 제외한 그람양성균에 항균력을 지니고 있다. 그람음성균 중에는 *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Fusobacterium* 등이 내성을 지니고 있다. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* 등은 치료도중 내성을 획득하는 경우가 많다. Meropenem의 항균력은 imipenem과 거의 유사하다. 호기성 그람음성균에 좀 더 효과적인 반면, 호기성 그람 양성균에는 약간 덜 효과적이지만 큰 차이가 아니다. *Enterococcus faecalis*에 대해서는 항균력이 좋지않다.

Meropenem 을 이용한 임상시험이 여러 감염증에서 시행되었다. 하루 1.5 3 g 의 용량을 투여하

여 복강내 감염, 하기도 감염, 요로감염, 산부인과 감염, 패혈증 등에서 효과적이었다. 호중구 감소상태에서의 감염증에서 하루 3g을 투여하여 ceftazidime (amikacin)과 대등한 효과를 보였다. 세균성 뇌수막염에는 하루 2g씩 3번 투여하여 3세대 cephalosporin과 비길만한 효과를 보였는데, 페니실린 내성 폐렴구균 뇌수막염에 대한 효과는 아직 잘 증명이 되지 않았지만 시험관 내 감수성 결과로는 3세대 cephalosporin 정도로는 효과적일 것이라 추측된다. Imipenem과 비교한 임상시험에서 meropenem은 여러 감염증에서 대등한 효과를 보였다. 이 시험에서 *P. aeruginosa* 를 박멸하지 못한 예가 meropenem군에서는 32%, imipenem 군에서는 31%에서 발생하였다. Meropenem 등 carbapenems는 항균력이 광범위하고 내성발생이 적다는 점에서 매력적인 항균제임에는 틀림없다. 그러나 carbapenems의 광범위한 사용에 따라 *S. maltophilia*, *B. cepacia* 등 carbapenem 내성균들에 의한 감염증이 늘어나고, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* 등 세균에도 carbapenems 내성이 유도되는 점 등을 감안해야 할 것이다.

Imipenem, meropenem 이외에 biapenem, panipenem/betamipron 등의 약제가 있다.

참 고 문 헌

1. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr: Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* ;103:51-9,1997
2. Moosdeen F: The evolution of resistance to cephalosporins. *Clin Infect Dis* ; 24:487-93,1997
3. Normann P: Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* ;27(suppl 1):S100-6,1998
4. Rice LB: Successful interventions for gram-negative resistance to extended-

- spectrum beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* ;19:120S-128S,1999
5. Wynd MA, Paladino JA: Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother* ;30:1414-24,1996
 6. Wiseman LR, Lamb HM: Cefpirome: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the treatment of severe nosocomial infections and febrile neutropenia. *Drugs* ;54:117-40,1997
 7. Wilson WR: The role of fourth-generation cephalosporins in the treatment of serious infectious diseases in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* ;31:473-7,1998
 8. Fish DN, Singletary TJ: Meropenem, a new carbapenem antibiotic *Pharmacotherapy* ;17:644-69,1997
 9. Hellinger WC, Brewer NS: Carbapenems and monobactams : imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* ;74:420-34,1999
 10. Hurst M, Lamb HM: Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* ;59:653-80,2000