

## Cefepime의 호기성 그람음성 간균 및 그람양성 구균에 대한 시험관내 항균력

가톨릭 대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실

신완식 · 유진홍 · 박경실\* · 최 황  
윤형규 · 신영신 · 김양리 · 강문원

= Abstract =

### *In vitro* Activity of Cefepime Against Aerobic Gram-Negative Bacilli and Gram-Positive Cocci

Wan Shik Shin, M.D., Jin Hong Yoo, M.D., Kyung Sil Park, M.D.,\* Hwang Choi, M.D.  
Hyung Gue Yoon, M.D., Young Shin Shin, M.D., Yang Ree Kim, M.D. and Moon Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, and Clinical Pathology\*,  
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Cefepime and the other three third generation cephalosporins were tested for their antimicrobial effects. Minimal Inhibitory concentrations of total 407 clinical isolates were determined by the agar dilution method. Cefepime showed the lowest MIC<sub>90</sub> against *Citrobacter freundii* and *Enterobacter cloacae*, 1 ug/ml and 8 ug/ml respectively. MIC<sub>90</sub> of cefepime, 16 ug/ml, was the lowest against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*. Cefepime showed the lowest MIC<sub>90</sub> against *Serratia marcescens* and oxacillinsensitive *Staphylococcus aureus*. Against *Klebsiella pneumoniae*, cefepime showed low MIC<sub>90</sub>, 0.5 ug/ml. MIC<sub>90</sub> of cefepime, 16 ug/ml, was the lowest against *Streptococcus* species. However, cefepime showed high MIC<sub>90</sub> against *Xanthomonas maltophilia*, oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus*, 128 ug/ml, > 128 ug/ml, and 64 ug/ml, respectively.

Compared to the other 3 third generation cephalosporins, cefepime showed the lowest MIC<sub>90</sub> against all isolates except *Xanthomonas maltophilia*, oxacillin resistant Gram-positive cocci. These high active in vitro test results are concluded to indicate the usefulness of cefepime for the treatment of Gram-negative bacilli and oxacillin sensitive Gram-Positive cocci including nosocomial ones.

### 서 론

최근 항균범위가 넓어지고  $\beta$ -lactamase에 안정된 cephalosporin 제제들이 많이 개발되어 왔으나, 임상에서의 사용 후 비교적 단기간에 내성균주들이 출현하여 문제가 되고 있다. 특히 *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* 등의 그람 음성 간균들은 최근에 개발된 cefo-

taxime, ceftazidime 등에 이미 내성을 나타낸 예들이 빈번히 보고되고 있다<sup>1~3)</sup>. 그리고 1세대부터 3세대에 이르기까지 cephalosporin 제제들이 개발되어 오면서 그람음성 균주에 대한 항균력 및 항균범위는 향상되어 왔으나 상대적으로 그람양성 구균에 대한 항균력은 약화되는 경향을 보이고 있다.

이러한 제반 문제점들을 극복하기 위한 시도로서 새로운 cephalosporin 제제들이 지속적으로 개발되고 있는

Table 1. Comparative Activities of Cefepime and Other Third Generation Cephalosporins on Gram-Negative Bacilli

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC (ug/ml)		
		Range	50%	90%
<i>E. coli</i> (30)	cefepime	0.05 ~ 4	0.06	0.12
	cefotaxime	0.25 ~ 1	0.06	0.12
	ceftazidime	0.03 ~ 8	0.12	0.25
	ceftriaxone	0.05 ~ 0.5	0.03	0.12
<i>Klebsiella</i> (30)	cefepime	0.12 ~ > 128	0.12	0.5
	cefotaxime	0.06 ~ > 128	0.06	4
	ceftazidime	0.12 ~ > 128	0.12	1
	ceftriaxone	0.06 ~ > 128	0.12	0.12
<i>Serratia</i> (30)	cefepime	0.06 ~ 8	0.12	4
	cefotaxime	0.25 ~ 64	0.5	32
	ceftazidime	0.12 ~ 8	0.5	16
	ceftriaxone	0.06 ~ 64	0.25	16
<i>Enterobacter</i> (30)	cefepime	0.03 ~ 32	0.25	8
	cefotaxime	0.05 ~ 32	0.25	16
	ceftazidime	0.06 ~ 32	0.25	16
	ceftriaxone	0.06 ~ 32	0.25	32
<i>Acinetobacter</i> (30)	cefepime	1 ~ 16	4	16
	cefotaxime	1 ~ 32	16	32
	ceftazidime	4 ~ 128	16	64
	ceftriaxone	16 ~ 128	32	128
<i>Citrobacter</i> (30)	cefepime	0.06 ~ 2	0.06	1
	cefotaxime	0.5 ~ 32	2	32
	ceftazidime	0.06 ~ 64	0.5	32
	ceftriaxone	0.06 ~ 64	0.25	64
<i>P. aeruginosa</i> (57)	cefepime	0.5 ~ 128	4	16
	cefotaxime	2 ~ > 128	16	> 128
	ceftazidime	0.5 ~ 128	2	64
	ceftriaxone	4 ~ > 128	16	> 128
<i>X. maltophilia</i> (28)	cefepime	1 ~ 128	64	128
	cefotaxime	16 ~ > 128	64	> 128
	ceftazidime	1 ~ 128	4	32
	ceftriaxone	2 ~ > 128	128	> 128

데, 이 중에서 cefepime은 *Pseudomonas* 및 *Enterobacter*에 대한 항균력이 강력하고<sup>4,5)</sup>, *Staphylococcus*에 대해서도 항균력이 있으며, 기존의 제 3 세대 cephalosporin 제제보다 항균력이 강하고 내성 또한 많지 않은 것으로 보고되고 있어<sup>6)</sup>, 근래 급증하는 내성균

주의 치료방침에 새로운 가능성을 제시해 주고 있다.

이에 저자들은 입원환자에서 분리된 그람음성 간균 및 그람양성 구균을 대상으로 cefepime과 다른 제 3 세대 항균제와의 최소억제농도를 시험하여 비교하였다.

## 재료 및 방법

1992년에 가톨릭의대 부속 성모병원에 내원한 환자들의 각종 검체에서 분리한 균주의 감수성을 한천희석법으로 시험하였다. 항균제는 cefepime (Bristol-Myers Squibb, U.S.A.) 및 제 3 세대 항생제로서 cefotaxime (한독약품), ceftriaxone(한국 로슈), ceftazidime(한국 글락소)을 사용하였다. 항균제는 규정된 요제로 녹이고 멸균한 Müller-Hinton 배지(Difco)에 넣어 원하는 항균제 농도의 배지를 만들었다. 분리한 후  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 냉

동보존하였던 시험세균을 다시 순수배양하여 McFarland 0.5 관의 탁도로 맞추고 이를 다시 1 : 10으로 희석하였다. 균 액을 Steers inoculator로 접종한 평판을  $35^{\circ}\text{C}$ 에 18시간 배양한 후 판독하였다. 증식을 완전히 억제시킨 최소의 항균제 농도를 최소억제농도로 하되 1개의 집락은 무시하였다. 정도관리를 위해서 그람음성간균에서는 *P.aeruginosa* ATCC 27853을, 그람양성구균에서는 *S.aureus* ATCC 25923을 동시에 시험하여 해당 최소억제농도에 드는지를 확인하였다.

Table 2. Comparative Activities of Cefepime and Other Third Generation Cephalosprins on Gram-Positive Cocci

Species (No. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( ug/ml)		
		Range	50%	90%
<u>Staphylococcus aureus</u>				
MRSA (30)	cefepime	4 ~ > 128	> 128	> 128
	cefotaxime	4 ~ > 128	> 128	> 128
	ceftazidime	128 ~ > 128	> 128	> 128
	ceftriaxone	> 128	> 128	> 128
MSSA (30)	cefepime	2 ~ 16	4	4
	cefotaxime	4 ~ 32	8	8
	ceftazidime	0.5 ~ 64	4	16
	ceftriaxone	1 ~ 16	4	8
<u>Coagulase (–) Staphylococci</u>				
MRCNS (26)	cefepime	4 ~ > 128	8	64
	cefotaxime	2 ~ >128	8	64
	ceftazidime	8 ~ > 128	16	128
	ceftriaxone	4 ~ > 128	16	> 128
MSCNS (25)	cefepime	0.25 ~ 8	1	4
	cefotaxime	0.25 ~ 16	1	4
	ceftazidime	2 ~ 32	8	16
	ceftriaxone	0.5 ~ 16	2	16
Streptococcus (27)	cefepime	0.06 ~ 128	0.25	4
	cefotaxime	0.03 ~ >128	0.25	8
	ceftazidime	0.03 ~ > 128	0.5	16
	ceftriaxone	0.03 ~ > 128	0.12	64

NOTE ;

MRSA = Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

MSSA = Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*.

MRCNS = Methicillin-Resistant Coagulase-Negative *Staphylococci*.

MSCNS = Methicillin-Sensitive Coagulase-Negative *Staphylococci*.

## 결 과

Enterobacter에 대해 90%의 균주를 억제시킨 최소억제농도(이하 MIC<sub>90</sub>)는 cefepime이 8 µg/ml로 가장 낮았고, cefotaxime과 ceftazidime이 16 µg/ml, ceftriaxone이 32 µg/ml로 가장 높았다(Table 1).

Streptococcus에 대한 MIC<sub>90</sub>은 4 µg/ml였고, cefotaxime이 8 µg/ml, ceftazidime이 16 µg/ml, ceftriaxone이 64 µg/ml로 가장 높았다.

Citrobacter의 경우 MIC<sub>90</sub>은 1 µg/ml, cefotaxime, ceftazidime이 32 µg/ml, ceftriaxone이 64 µg/ml이었다.

Serratia marcescens의 경우에는 cefepime의 MIC<sub>90</sub>은 4 µg/ml로 다른 제3세대 cephalosporin 제제보다 낮은 최소억제농도치를 보였다.

E.coli의 경우 cefepime의 MIC<sub>90</sub>은 0.12 µg/ml로 cefotaxime 및 ceftriaxone과 동일한 수치를 보였다.

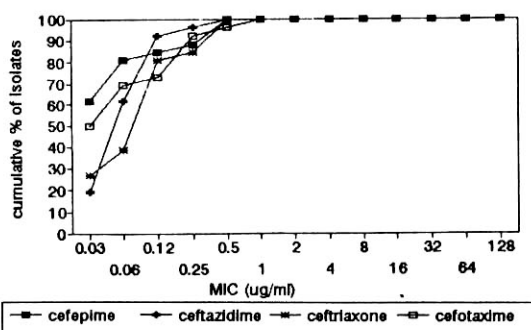


Fig. 1. Activities of cefepime & others against *E. coli*

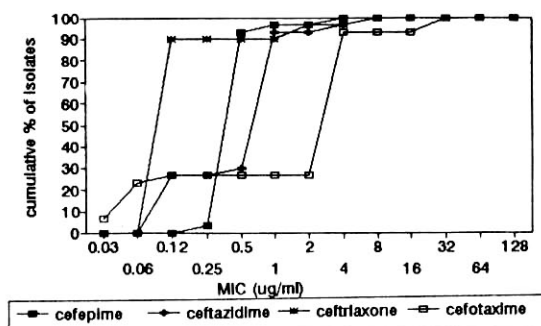


Fig. 2. Activities of cefepime & others against *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella*의 경우에는 MIC<sub>90</sub>이 0.5 µg/ml로 cefotaxime, ceftazidime 보다는 낮았으나 ceftriaxone (MIC<sub>90</sub> 0.12 µg/ml) 보다는 높은 수치를 보였다.

*Pseudomonas aeruginosa*에서도 cefepime의 MIC<sub>90</sub>은 16 µg/ml으로, 128 µg/ml 이상 나온 cefotaxime 및 ceftriaxone, 64 µg/ml가 나온 ceftazidime의 경우보다 낮은 수치를 보였다. 반면에, *Xanthomonas maltophilia*의 경우엔 ceftazidime이 32 µg/ml로 가장 낮은 수치를 보였고, cefepime을 비롯한 다른 제3세대 cephalosporin 제제들은 모두 128 µg/ml 이상의 MIC<sub>90</sub> 결과를 보였다.

*Staphylococcus aureus*를 대별하여 얻은 결과를 보면, MSSA, MSCNS에 대한 MIC<sub>90</sub>은 둘 다 4 µg/ml로 낮게 나왔으나, MRSA의 경우 128 µg/ml 이상으로 다른 제3세대 cephalosporin 제제와 같이 내성을 보였고, MRCNS의 경우 ceftazidime이나 ceftiaxone (> 128 µg/ml) 보다는 낮은 64 µg/ml이었으나 역시 내성

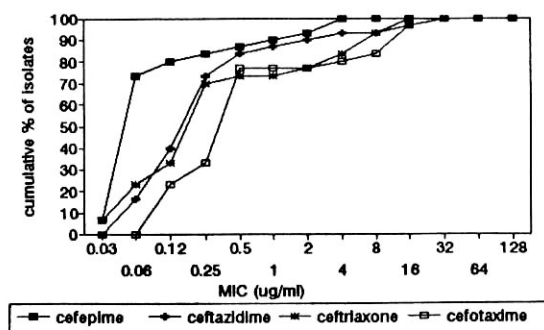


Fig. 3. Activities of cefepime & others against *Serratia marcescens*

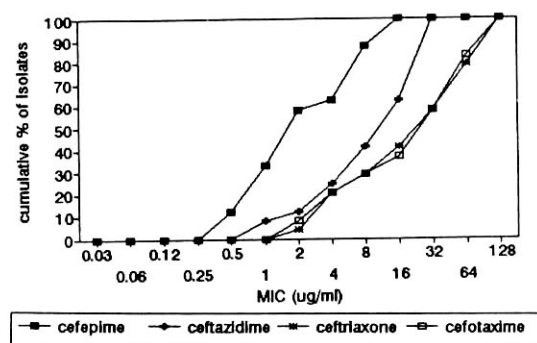


Fig. 4. Activities of cefepime & others against *Pseudomonas aeruginosa*

이 있는 것으로 판정되었다(Table 2).

*E.coli*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, 및 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 cefepime 및 다른 제 3 세대 cephalosporin 제제의 최소억제농도와와의 관계는 Fig.1~4에 도시한 바와 같다.

## 고 찰

현재까지 광범위 cephalosporin이 계속 개발되어 오면서 그람음성 균주에 대한 치료면에서 많은 성과를 거두었으나 동시에 이에 대한 새로운 내성균주들이 속속 출현하는 계기를 제공하였으며, *Enterobacter*나 *Pseudomonas*등과 같이 원내감염을 흔히 일으키는 균주들이 단일 약제가 아닌 여러  $\beta$ -lactam 제제에 대해 교차내성을 보이는 현상이 빈번해 졌다. 또한 그람음성에 대한 항균력의 증가에 반하여 포도구균을 비롯한 그람양성균에 대한 항균력이 상대적으로 저하됨에 따라 이에 대한 치료대책도 적지 않은 문제성을 제시하였다. 그러므로, 내성균에 대한 항균작용이 강하고, 내성을 적게 유도하며, 그람양성균에 대한 항균력도 좋은 항생제들의 개발이 절실히 요구되고 있다.

이러한 관점에서 cefepime은 원내감염 치료를 비롯한 임상 응용에 새로운 가능성을 제공한다고 볼 수 있다. 항균범위가 매우 광범위하며, 다른 제 3 세대 cephalosporin에 이미 내성을 보이는 균주에도 강한 항균력을 보이고, 월등한 투과성을 보이고 있으며<sup>7,8)</sup>,  $\beta$ -lactamase에 대한 친화성이 낮은 등<sup>9)</sup>, 여러가지 장점을 갖고 있다.

cefepime의 사용실적에 대해 현재까지 보고된 예를 들어보면, Oster등은 호흡기 감염에서 cefepime 치료 성적이 양호했음을 보고했고<sup>10)</sup>, Tsai 등은 동물실험에서 *S. aureus*에 대해서는 cefotaxime과 항균력이 유사하고, *Klebsiella pneumoniae* 및 *P. aeruginosa*에 대해서는 cefotaxime보다 더 우월함을 보고한 바 있다<sup>11)</sup>. Gentry등은 피부 감염 및 수술창 감염, 요로감염에 cefepime을 사용한 결과 ceftazidime과 비슷한 효과가 있음을 보고하였다<sup>12)</sup>. cefepime의 임상응용에 대해 보고된 사례가 현재까지는 그리 많지 않기 때문에, 앞으로 지속적인 임상응용 체험례들의 축적이 필요할 것이다.

정 등<sup>13)</sup>은 그람음성 간균을 대상으로 cefepime의 항균력을 시험한 결과 우수한 감수성을 보였다고 보고하였

는데, 저자들이 실시한 실험결과에서도 cefepime은 대다수의 그람음성 간균에 대해 다른 기존의 제 3 세대 cephalosporin 제제보다 우수한 항균력을 보였다. *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens*에서는 다른 항생제보다 낮은 MIC<sub>90</sub>을 보였고, *Klebsiella*의 경우에도 강한 항균력을 보였으나 ceftriaxone 보다는 낮았다. 그러나 *Xanthomonas maltophilia*의 경우에는 강한 내성을 보였고, ceftazidime이 가장 좋은 성적을 보였으나, ceftazidime 역시 비교적 높은 최소억제농도 수치를 보여 (MIC<sub>90</sub> 32  $\mu$ g/ml), cephalosporin 제제를 이용한 치료효과는 기대하기 어려울 것으로 생각된다.

포도구균을 대별하여 최소억제농도를 측정한 결과, coagulase 여부와는 관계없이 oxacillin에 감수성이 있는 균에 대해서는 낮은 수치를 보여 oxacillin 감수성 황색포도구균의 경우 가장 좋은 항균력을 보였으며 (MIC<sub>90</sub> 4  $\mu$ g/ml) oxacillin 감수성 coagulase 음성 포도구균의 경우 cefotaxime과 동일한 수치를 보였다 (MIC<sub>90</sub> 4  $\mu$ g/ml). 이러한 성적으로 볼때, 포도구균에 대한 항균력도 기존의 제 3 세대 cephalosporin 제제보다 향상된 것임을 알 수 있다. 그러나 원내감염에서 실제로 더 문제가 되고 있는 oxacillin 내성 황색포도구균에 대해서는 다른 제 3 세대 cephalosporin 제제와 마찬가지로 높은 내성(oxacillin 내성 황색포도구균의 경우 MIC<sub>90</sub> 128  $\mu$ g/ml 이상, oxacillin 내성 coagulase 음성 포도구균의 경우 MIC<sub>90</sub> 64  $\mu$ g/ml)을 보였다.

이상의 결과를 종합해 볼때, cefepime은 원내감염의 주 원인균인 그람음성 간균의 대다수와 oxacillin 감수성 포도구균에의 치료에 기존의 제 3 세대 cephalosporin 제제보다 좋은 효과를 기대할 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

Cefepime의 항균력을 다른 제 3 세대 cephalosporin 제제들과 비교해 보기위해 임상적으로 문제가 되는 각종 그람음성 간균 및 staphylococcus 등의 그람양성 구균을 대상으로 한천 희석법으로 최소억제농도를 측정하였다. 그람음성 간균의 경우 *Xanthomonas maltophilia*를 제외한 모든 경우에 cefepime은 현저히 낮은 최소억제농도를 나타내었다. 포도구균에서는 coagulase 여부

에 관계없이 oxacillin 감수성이 있는 경우에 cefepime은 낮은 최소억제농도를 보였으나, oxacillin 내성균의 경우에는 다른 제 3 세대 cephalosporin 제제와 마찬가지로 내성을 보였다. 이러한 성적으로 볼 때, 그람음성 간균 및 oxacillin 감수성 포도구균에 의한 원내감염의 치료에 cefepime이 유용할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) King A, Shannon K, Eykyn S, Philips I: *Reduced sensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics arising during ceftazidime treatment of Pseudomonas aeruginosa infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 12:363-370, 1983
- 2) Quinn JP, DiVincenzo Ca, Foster J: *Emergence of resistance to cefazidime during therapy for Enterobacter cloacae infections*. *J Infect Dis* 155:942-947, 1987
- 3) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL: *Enterobacter bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy*. *Ann Intern Med* 115:585-590, 1991
- 4) Fung-Tomc J, Dougherty TJ, DeOrio FJ, Jacobson VS, Kessler RE: *Activity of cefepime against ceftazidime-and cefotaxime-resistant Gram-negative bacteria and its relationship to  $\beta$ -lactamase levels*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:498-502, 1989
- 5) Bellido F, Pechere JC, Hancock RE: *Reevaluation of the factors involved in the efficacy of new  $\beta$ -lactams against Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:73-78, 1991
- 6) Fung-Tomc J, Huczko E, Pearce M, Kessler RE: *Frequency of in vitro resistance of Pseudomonas aeruginosa to cefepime, ceftazidime, and cefotaxime*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1443-1445, 1988
- 7) Nikaido H, Lie W, Rosenberg EY: *Outer membrane permeability and  $\beta$ -lactamase stability of dipolar ionide cephalosporins containing methoxyimino substituents*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:337-342, 1990
- 8) Belido F, Pechere JC, Hancock RE: *Novel method for measurement of outer membrane permeability to new  $\beta$ -lactams in intact Enterobacter cloacae cells*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:68-72, 1991
- 9) Phelps DJ, Cariton DD, Farrell CA, Kessler RE: *Affinity of cephalosporins for  $\beta$ -lactamases as a factor in antimicrobial efficacy*. *Antimicrob Agents Chemother* 29:845-848
- 10) Oster S, Edelstein H, Cassano K, McCabe R: *Open trial of cefepime (BMY 28142) for infections in hospitalized patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:954-957, 1990
- 11) Tsai YH, Dies M, Leitner F, Kessler RE: *Therapeutic trials of cefepime (BMY 28142) in murine meningitis and pharmacokinetics in neonatal rats*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:733-739, 1990
- 12) Gentry LO, Rodriguez-Gomez G: *Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin, surgical wound, and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects*. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2371-2374, 1991
- 13) 정윤섭, 이경원, 권오형 : Cefepime의 Enterobacter cloacae, Serratia marcescens 및 Pseudomonas aeruginosa 등 호기성 그람음성 간균에 대한 항균력. *감염* 24:1-12, 1992