

# 경구용 세팔로스포린계 항생제 Cefditoren pivoxil의 주요 임상분리세균에 대한 시험관내 항균력

서울대학교 의과대학 검사의학교실  
이종윤 · 이재규 · 김의중

## In Vitro Antimicrobial Activity of Cefditoren pivoxil, an Oral Cephalosporin, against Major Clinical Isolates

Jongyoun Yi, Jae-Kyu Lee, and Eui-Chong Kim

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

**Background** : Cefditoren is an oral cephalosporin with excellent activity against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis*, which are the predominant bacterial causes of community-acquired respiratory tract infections. The current study attempted to determine the antibacterial activity of cefditoren against the major clinical isolates.

**Methods** : According to the NCCLS recommendations, antibacterial activities of cefditoren were measured against total 504 major clinical isolates. MICs were determined by the agar dilution method, a series of doubling dilutions from 128 to 0.03 µg/mL, on *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, and *Staphylococcus* spp. In case of *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, and *M. catarrhalis*, broth microdilution method, a series of doubling dilutions from 16 to 0.015 µg/mL, was performed.

**Results** : Cefditoren had variable activity against Enterobacteriaceae. MIC cumulative curves showed that cefditoren had low MIC distributions against *E. coli* and *P. mirabilis*, and MIC<sub>90</sub> were 8 and 0.5 µg/mL, respectively. Against *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, and *S. marcescens*, cefditoren's MIC<sub>90</sub> values ranged from 32 to >128 µg/mL. For clinical isolates of methicillin-susceptible *S. aureus* and methicillin-susceptible *S. epidermidis*, cefditoren had MIC<sub>90</sub> values of 1 µg/mL and 0.5 µg/mL, respectively. Cefditoren had MIC<sub>90</sub> values of 1 µg/mL for penicillin-susceptible and penicillin-not-susceptible strains of *S. pneumoniae*. Cefditoren had MIC<sub>90</sub> values of 0.03 µg/mL and 0.5 µg/mL against *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, respectively.

**Conclusion** : Cefditoren had excellent activity against *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*. Cefditoren had variable activity against Enterobacteriaceae. The results of this study confirm the excellent activity of cefditoren against the major respiratory tract pathogens and suggest that cefditoren could be a good antibiotic for empiric oral treatment of community-acquired respiratory tract infections.

**Key Words** : Cefditoren, Antibiotic susceptibility, Cephalosporin

## 서 론

Cefditoren pivoxil은 경구로 흡수되는 전구체 약물로서, 장내 에스테라제에 의해 신속하게 가수분해되어 항균력을 갖는 Cefditoren이 된다(1). Cefditoren은 국외에서 호흡기 및 피부의 병원균을 포함한 그람양성균과 그람음성균에 효과가 있다고 알려진 광범위 항균제이다(2). 그러나, 환자에게 투여하기 전에 반드시 국내에서 최근 분리되는 병원균에 대하여 Cef-

접수 : 2003년 3월 3일, 승인 : 2003년 8월 10일  
이 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(과제번호 : 06-02-40)의 지원에 의한 결과임.  
교신저자 : 김의중, 서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교병원 진단검사의학과  
Tel : 02)760-3500, Fax : 02)764-3698  
E-mail : euichong@snu.ac.kr

ditoren pivoxil의 시험관내 감수성 양상을 파악할 필요가 있다. 우리 나라에서 분리된 균주의 Cefditoren pivoxil에 대한 감수성에 관한 자료가 거의 없다. 본 연구는 최근 우리 나라에서 분리된 주요 임상분리세균을 대상으로 Cefditoren pivoxil에 대한 최소억제농도를 측정하여 Cefditoren pivoxil의 항균제 감수성 양상을 파악하는데 그 목적이 있다.

## 재료 및 방법

서울대학교병원 진단검사의학과에서 임상환자의 검체로부터 2002년에 분리한 총 504개의 임상균주를 대상으로 미국임상검사표준화협회의 방법에 따라 최소억제농도(minimum inhibitory concentration : MIC)를 측정하였다(3). *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. 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, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*의 경우 16  $\mu\text{g/mL}$ 에서 0.015  $\mu\text{g/mL}$ 까지의 범위 내에서 배수희석하여 액체배지희석법으로 MIC를 측정하였다. MIC 측정에 사용한 cefditoren (ME1206)은 cefditoren pivoxil의 활성화 물질로서, 일본 Meiji Seika Kaisha에서 제공받았다. 정도관리를 위하여 표준균주 *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *H. influenzae* ATCC 49247와 *S. pneumoniae* ATCC 49619를 매회 실험마다 사용하였으며, 이 표준균주들에 대한 cefditoren의 MIC가 허용범위에 드는지를 확인하였다(3).

## 결 과

총 504균주에 대한 cefditoren의 항균력을 균종에 따라 Table 1에 표시하였다. *Enterobacteriaceae*에 대한 cefditoren의 항균력은 균종에 따라 다양하게 나타났다. *Enterobacteriaceae*의 균종별로 MIC cumulative percentage curve를 Figure 1에 도시하였다. *E. coli*와 *P. mirabilis*에 대한 MIC<sub>90</sub>는 각각 8  $\mu\text{g/mL}$ 과 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 으로서 다른 *Enterobacteriaceae* 균종보다 비교적 낮은 MIC분포를 보였다. 그러나, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*와 *S. marcescens*의 경우 cefditoren의 MIC<sub>90</sub> 범위가 32  $\mu\text{g/mL}$ 에서 >128  $\mu\text{g/mL}$ 으로 비교적 높았다. Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)와 methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE)에 대한 cefditoren의 MIC<sub>90</sub>는 각각 1  $\mu\text{g/mL}$ 과 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 52균주의 MSSA 중 MIC값이 가장 높은 것은 2  $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, 2균주(3.8%)가 이에 해당하였다. 50균주의 MSSE 중 MIC가 2  $\mu\text{g/mL}$ 이상인 균주는 2균주(4%)이었다. Cefditoren은 *S. pneumoniae*에 대하여, penicillin-susceptible균주와 penicillin-not-susceptible 균주에서 MIC의 범위가 각각  $\leq 0.015$ –1  $\mu\text{g/mL}$ 와  $\leq 0.015$ –2  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC<sub>90</sub>가 두 그룹 모두 1  $\mu\text{g/mL}$ 이었다. Cefditoren은 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*의 경우에 MIC의 범위가 각각  $\leq 0.015$ –0.03  $\mu\text{g/mL}$ 와  $\leq 0.015$ –0.5  $\mu\text{g/mL}$ 이었고, MIC<sub>90</sub>가 각각 0.03  $\mu\text{g/mL}$ 와 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

Table 1. Antimicrobial activity of cefditoren against major clinical isolates

| Microorganism                                     | No. of strains | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                   |                   |
|---|----------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|   |                | Range                    | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>H. influenzae</i>                              | 30             | $\leq 0.015$ –0.03       | $\leq 0.015$      | 0.03              |
| <i>M. catarrhalis</i>                             | 30             | $\leq 0.015$ –0.5        | 0.06              | 0.5               |
| <i>S. pneumoniae</i> , penicillin-susceptible     | 30             | $\leq 0.015$ –1          | $\leq 0.015$      | 1                 |
| <i>S. pneumoniae</i> , penicillin-not-susceptible | 42             | $\leq 0.015$ –2          | 0.25              | 1                 |
| <i>S. aureus</i> , methicillin-susceptible        | 52             | 0.125–2                  | 0.5               | 1                 |
| <i>S. epidermidis</i> , methicillin-susceptible   | 50             | 0.06–8                   | 0.25              | 0.5               |
| <i>E. coli</i>                                    | 55             | 0.06–>128                | 0.25              | 8                 |
| <i>K. pneumoniae</i>                              | 50             | 0.125–>128               | 0.25              | 128               |
| <i>E. cloacae</i>                                 | 50             | 0.06–>128                | 4                 | 128               |
| <i>C. freundii</i>                                | 50             | 0.125–>128               | 2                 | >128              |
| <i>S. marcescens</i>                              | 30             | 0.06–128                 | 1                 | 32                |
| <i>P. mirabilis</i>                               | 35             | 0.06–16                  | 0.125             | 0.5               |

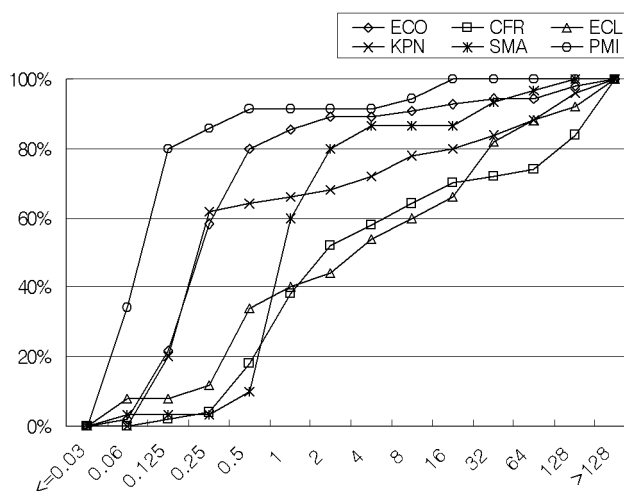


Figure 1. MIC cumulative percentage curves of cefditoren against Enterobacteriaceae. ECO : *E. coli*; CFR : *C. freundii*; ECL : *E. cloacae*; KPN : *K. pneumoniae*; SMA : *S. marcescens*; PMI : *P. mirabilis*

## 고 찰

Cefditoren은 경구용 세팔로스포린제로서, 지역사회 획득 폐렴의 주요 원인균인 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*에 대하여 우수한 항균력을 갖고 있다고 국외에서 보고되었다(1). 2002년도 국립독성연구원의 국내 항생물질 내성균 모니터링 보고에 따르면, 전국 12개 의료기관에서 수집한 188주의 *S. pneumoniae*의 MIC를 측정한 결과 penicillin, cefotaxime, meropenem에 대한 내성률이 각각 53.2%, 36.7%, 26.6%이었으며, 125주의 *H. influenzae*의 경우 ampicillin과 amoxicillin/clavulanate에 대한 내성률이 각각 60%와 3.2%이었다(4). 염 등은 25주의 *M. catarrhalis*를 대상으로 penicillin G, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefurixime에 대한 MIC<sub>90</sub>를 측정하였는데, 각각 16 µg/mL, 8 µg/mL, 0.5 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL이었다(5). 이와 같이 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*의 경우, 베타락탐 항생제에 대한 내성균주의 비율이 상당히 높음을 알 수 있으며, 세균배양 결과가 나오기 전에 지역사회 획득 폐렴 환자에게 경험적으로 투여하는 항균제의 선택에 어려운 점이 있을 것으로 판단된다. 국외의 보고에 의하면, cefditoren이 지역사회 획득 폐렴의 치료에 효과가 있다고 알려져 있으나, 내성률이 높은 우리나라의 경우 cefditoren의 생체의 항균력에 관한 자료가 거의 없기 때문에 cefditoren의 치료효과를 예상하는데 어려운 점이 있으므로 본 연구를 실시하게 되었다. 이들 균종에 대한 Fuchs 등은 *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*에 대한 cefditoren의 감수성 판단기준을 MIC 1.0 µg/mL이하로 제시한 바 있다(6). 이 기준에 따르면 본 연구의 결과 *H. influenzae*와 페니실린에 대해 감수성인 *S. pneumoniae*는 시험균주 모두 cefditoren에 감수성이었고, *S. pneumoniae*의 경우 페니실린에 대해 내성인 42균주 중 MIC가 2 µg/mL인 한 균주를 제외하고 모두 감수성이었다. 또한 일본의 한 보고에 의하면 *M. catarrhalis*의 경우 MIC<sub>90</sub>가 1이었는데(7), 본 연구에서는 이 균종의 MIC<sub>90</sub>가 0.5로서 낮게 나타났으며, 이 결과는 미국 Karlowisky의 보고와 같았다(8). 건강한 자원자들에서 cefditoren pivoxil 200 mg과 400 mg을 일회 경구투여한 다음 도달하는 최대혈중농도가 각각 2.6-3.1 µg/mL과 3.8-4.6 µg/mL인 점을 감안하고(2), 본 연구결과에서 나타난 균종별 MIC 분포를 분석하면 cefditoren이 그람 음성 장대세균보다 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*에 의한 감염증에 대하여 우수한 치료효과를 나타낼 것으로 기대된다. Nishi 등은 일본 어린이 환자에서 분리한

균주를 대상으로 MIC를 측정한 결과, cefditoren이 penicillin 내성 *S. pneumoniae*와 베타락탐분해효소 생성 *H. influenzae* 및 베타락탐효소 음성 ampicillin내성 *H. influenzae*에 대해 우수한 항균효과를 갖고 있다고 보고하였고, penicillin에 대해 중간 또는 감수성인 *S. pneumoniae*의 88.6%와 ampicillin에 대해 중간 또는 감수성인 *H. influenzae*의 87.9%가 amoxicillin에 대해 감수성이었으므로 일본에서는 어린이의 호흡기 감염증을 치료하기 위하여 일차 항균제로 amoxicillin을 권장하였다(9). 그러나, 우리 나라에서는 *S. pneumoniae*의 penicillin에 대한 내성률이 53.2%이며, *H. influenzae*의 ampicillin에 대한 내성률이 60%로서, 내성률이 매우 높은 우리 나라에서 이를 적용하기에 어려울 것으로 생각한다.

본 연구를 통하여 cefditoren은 Enterobacteriaceae에 대하여는 다양한 항균력이 관찰되었으나, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*에 대하여 우수한 항균력을 보였으므로, 호흡기 감염을 일으키는 주요 원인균에 대하여 항균력이 우수함을 알 수 있었다. 따라서 cefditoren은 지역사회 획득 폐렴을 치료하기 위한 경구용 항균제로 유용할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목 적 :** Cefditoren은 경구용 세팔로스포린제로서, 지역사회 획득 폐렴의 주요 원인균인 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*에 대하여 우수한 항균력을 갖고 있다고 국외에서 보고되었다. 본 연구는 최근 우리 나라에서 분리된 주요 임상분리세균을 대상으로 Cefditoren pivoxil에 대한 최소 억제농도를 측정하여 Cefditoren pivoxil의 항균제 감수성 양상을 파악하는데 그 목적이 있다.

**방 법 :** 임상환자의 검체로부터 2002년에 분리한 총 504개의 임상균주를 대상으로 미국임상검사표준화협회의 방법에 따라 MIC를 측정하였다. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*와 *Staphylococcus* spp.의 경우 128 µg/mL에서 0.03 µg/mL까지의 범위 내에서 배수희석한 한천배지희석법으로 MIC를 측정하였으며, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*와 *M. catarrhalis*의 경우 16 µg/mL에서 0.015 µg/mL까지의 범위 내에서 배수희석하여 액체배지희석법으로 MIC를 측정하였다.

**결 과 :** Enterobacteriaceae에 대한 cefditoren의 항균력은 균종에 따라 다양하게 나타났다. *E. coli*와 *P. mirabilis*에 대한 MIC<sub>90</sub>는 각각 8 µg/mL과 0.5 µg/mL으로서 비교적 낮았다. 그러나, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*와 *S.*

*marcescens*의 경우 cefditoren의 MIC<sub>90</sub> 범위가 32 µg/mL에서 >128 µg/mL으로 비교적 높았다. MSSA와 MSSE에 대한 cefditoren의 MIC<sub>90</sub>는 각각 1 µg/mL와 0.5 µg/mL이었다. Cefditoren은 *S. pneumoniae*에 대하여 penicillin의 감수성 여부에 관계없이 MIC<sub>90</sub>가 1 µg/mL이었고, *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*에 대하여 MIC<sub>90</sub>가 각각 0.03 µg/mL와 0.5 µg/mL이었다.

**결론** : Cefditoren은 *Enterobacteriaceae*에 대하여는 다양한 항균력이 관찰되었으나, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*에 대하여 우수한 항균력을 보였으므로, 호흡기 감염을 일으키는 주요 원인균에 대하여 항균력이 우수함을 알 수 있었다. 따라서 cefditoren은 지역사회 획득 폐렴을 치료하기 위한 경구용 항균제로 유용할 것으로 생각한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Balbisi EA : Cefditoren, a new aminothiazolyl cephalosporin. *Pharmacotherapy* 22:1278-1293, 2002
- 2) Darkes MM, Plosker GL : Cefditoren pivoxil. *Drugs* 62: 319-336, 2002
- 3) The National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement. M100-S12, 2002
- 4) 국립독성연구원 : 국내 항생물질 내성균 모니터링. 2002
- 5) 염종화, 용동은, 김명숙, 이경원, 정윤섭 : Amoxicillin-sulbactam (Sultamox)의 주요 임상 분리세균에 대한 시험관내 항균력. *대한화학요법학회지* 20:203-212, 2002
- 6) Fuchs PC, Barry AL, Brown SD : Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to cefditoren and provisional interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 37:265-269, 2000
- 7) Seki H, Kasahara Y, Ohta K, Ohta K, Saikawa Y, Sumita R, Yachie A, Fujita Si S, Koizumi S : Antimicrobial activities of cefditoren against respiratory pathogens isolated from children in Japan. *J Infect Chemother* 5:16-20, 1999
- 8) Karlowsky JA, Critchley IA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberrry C, Sahm DF : Activity of cefditoren against beta-lactamase-positive and -negative *haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 42:53-58, 2002
- 9) Nishi J, Yoshinaga M, Tokuda K, Masuda K, Masuda R, Kamenosono A, Manago K, Miyata K. Oral antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates from Japanese children. *Int J Antimicrob Agents* 20:130-135, 2002