

New Cephalosporins

한양대학교 의과대학 소아과학교실

오 성 희

1. 서 론

Cephalosporins는 1948년에 *Cephalosporium acremonium*이라는 진균에서 처음 분리된 후, cephalothin이 1964년에 처음으로 공인되어 사용되기 시작하였으며, 1980년 대에 들어서는 그 수요가 급증하고 있다. 7-amino-cephalosporanic acid의 유도체인 cephalosporins는 penicillin처럼 세포벽의 합성을 방해하여 작용기전을 나타낸다. 구조적으로 beta-lactam ring의 7번 위치가 변하면 항균력의 변화가 오고 dihydrothiazine ring의 3번 위치가 변하면 약물의 대사 및 약동학적인 성격에 변화가 온다.

Cephalosporins는 통상 그람 음성균에 대한 항균력의 정도에 따라 세대별로 분류되고 있다. 즉 cephalothin과 cefazolin으로 요약되기도하는 1세대 cephalosporins는 거의 모든 그람 양성균(enterococci, methicillin-resistant *S. aureus* 및 *S. epidermidis*는 예외)에 좋은 항균력을 갖고 있으나 그람 음성균에는 *E. coli*, *K. pneumoniae* 및 *P. mirabilis*에 어느 정도 항균력을 가질 뿐이다. 2세대 cephalosporins는 1세대에 비해서 그람 음성균에 높은 항균력을 가지나 3세대에 비하면 낮다. 같은 맥락으로 3세대 cephalosporins는 1세대에 비해 그람 양성균에 대한 항균력은 낮으나 beta-lactamase를 생산하는 균주 및 Enterobacteriaceae에 대해서는 매우 높은 항균력을 가지며 또한 3세대의 일부는 *P. aeruginosa*에도 항균력을 가진다. 그러나 이러한 세대별 분류가 임의적일 뿐만이 아니라 일부 신약은 4세대 cephalosporins로 분류되기를 주장하고 있어, 최근 미국의 FDA를 중심으로 cephalosporins를 1세대와 extended-spectrum cephalosporins로 분류하는 움직임이 시작되고 있다. 그러나 본 논문에서는 새로운

cephalosporins에 대해 지금까지의 습관대로 세대별로 분류하여 언급하고자 한다^{1,2,3,4}).

2. 새로운 cephalosporins

1) Cefotetan(2세대 cephalosporin, 비경구용)

Cephamycin에 속하며, 혐기성 세균에 증강된 항균력을 가지고 있다. 혐기성 세균에 항균력이 있는 cefometazole이나 cefoxitin에 비해 *E. coli*, *klebsiella* spp.에는 항균력이 높으나 staphylococci에는 낮다. 혈청내 반감기는 3.5시간으로 부인과적 감염, 피부 및 피부조직 감염, 복강내 감염, 호흡기감염, 요로감염의 치료와 제왕절개술, 자궁적출술 및 기타 다른 복부 수술의 예방에 사용할 수 있다. 그러나 소아에서의 경험은 없다.

2) Cefuroxime axetil (2세대 cephalosporin, 경구용)

Cefuroxime의 경구용 약제로 prodrug의 형태로 흡수된다. Haemophilus 및 대부분의 그람양성균에 항균력이 높다. 급성기도감염, 중이염 치료에 사용되며 아마도 부비동염에도 사용될 수 있을 것이다. 그 밖에 폐렴, 요로감염, 피부 및 피부연조직 감염에도 사용될 수 있으며 조기 라임병에는 doxycycline이나 ampicillin과 같은 효과가 있다⁵).

3) Cefmetazole(2세대 cephalosporin, 비경구용)

Cephamycin에 속하며 혐기성 세균에 증강된 항균력을 가지고 있다. Cefotetan, cefamandole, cefoperazone, moxalactam과 같이 methylthiotetrazole기를 갖고 있어 prothrombin을 저하시킬 수 있으며

출혈이 유발될 수 있다. 혈청내 반감기는 1.3-1.5시간이며, *B. fragilis* group에 대한 항균력은 cefoxitin보다 4배 낮고(33%가 내성) *B. fragilis*에 대해서는 2배 낮다(13%가 내성). Cefmetazole의 사용가능한 영역은 cefotetan과 같으나 소아에서의 경험은 없다^{6,7)}.

4) Cefprozil(2세대 cephalosporin, 경구용)

시험관내 검사에서 streptococci과 staphylococci 등의 그람 양성균과 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*를 포함한 Enterobacteriaceae, *H. influenzae* 및 *M. catarrhalis* 등의 그람음성 호흡기 병원균에 항균력이 있다. 혈청내 반감기는 성인 1.2시간, 소아 1.8-2.1시간으로 하루 1-2회 복용으로 치료가 가능하다. 기관지염, 중이염, 편도염, 인두염 및 피부 및 피부조직감염 치료에 임상적인 효과가 있다⁸⁾.

5) Cefixime(3세대 cephalosporin, 경구용)

3세대 경구용 cephalosporin으로는 처음으로 개발된 반합성 cephalosporin으로 반감기가 3 시간으로 길어서 하루 일회 복용으로 치료가 가능하다. *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 및 Enterobacter spp.를 제외한 Enterobacteriaceae 등의 그람음성간균, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 등의 그람양성균 및 beta-lactamase생산 여부와 관계없이 *N. gonorrhoeae*에 항균력이 있다. 그러나 *Bacteroides fragilis*, enterococci, staphylococci, pseudomonas spp.에는 항균력이 없다. 임상연구에서 보면 합병증을 동반하지 않은 *N. gonorrhoeae*의 치료에 cefixime 1회 근육주사가 ceftriaxone을 사용한 경우와 그 효과가 비슷하였다⁹⁾. 또한 소아에서의 급성 중이염 치료에 cefaclor에 비해 비슷한 효과가 있었다¹⁰⁾. A군 beta 용혈성 streptococci에 의한 인두염의 치료에도 cefixime을 하루 일회씩 복용하여 치료한 경우 penicillin을 하루 3회씩 투여한 경우보다 더 큰 효과가 있었다¹¹⁾. 그러나 부작용의 발생 빈도가 심각할 수 있으며 보고에 따라서는 설사를 포함한 위장관계 부작용이 15-20%까지 보고된 바 있다.

6) Cefprozoxime proxetil(3세대 cephalosporin, 경구용)

시험관내에서 staphylococci, streptococci, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*,

citrobacter spp. 및 *proteus* spp.를 포함하는 광범위한 그람양성 및 그람 음성균에 대해 항균력이 있는 광범위스펙트럼 항생제이다. 임상연구에서는 요로감염, 피부 및 피부조직감염, 상기도 및 하기도 감염의 치료와 임질의 일회용량치료(single dose treatment)에 안전하고 효과가 있는 것이 밝혀져있다 대부분의 연구에서 하루 2회 용법을 사용하였다¹²⁾.

7) Ceftibuten(3세대 cephalosporin, 경구용)

이미 언급한 새로운 경구용 cephalosporins와 시험관내 항균력이 비슷하다. 하루 1-2회 사용으로 치료가 가능하며 적어도 소아에서의 shigella spp.와 enteroinvasive *E. coli*에 의한 설사의 치료에 trimetoprim-sulfamethoxazole만큼 효과가 있는 것 같다¹³⁾. 앞으로 범세계적인 공인을 곧 받게 될 것으로 추측된다.

8) Cefepime과 cefpirome(3세대 cephalosporin, 비경구용)

4세대 cephalosporins라고 인용되기도하나 더욱 정확한 분류로는 이미 언급한 바와 같이 extended-spectrum cephalosporins가 더 적절한 것 같다. 즉 종전의 cephalosporins와 비교하면 staphylococci을 위시한 그람 양성균에 항균력이 있으며 그람음성균인 Enterobacteriaceae에 대해서는 3세대 cephalosporins만큼 효과가 있다. 또한 *P. aeruginosa*에 대한 시험관내 항균력은 ceftazidime과 비슷하다. 저하된 beta-lactamase 기능을 갖는 Enterobacter cloacae에 대해서는 cefotaxime이나 ceftriaxone과 같은 3세대 cephalosporins보다 더 항균력이 높다¹⁴⁾. 이는 아마도 cefepime과 cefpirome이 그람음성간균의 외막을 더 잘 침투하기 때문인 것 같다. 또한 이들 항생제는 beta-lactamase에 매우 안정하고 3세대 cephalosporins에 비해 chromosomal beta-lactamase에 대한 친화성이 매우 낮으며 내성 돌연변이의 출현을 도모하는 정도가 약하다.

Cefpirome은 요로감염, 폐렴, 피부 및 피부조직감염 및 패혈증 등의 각종의 감염을 가진 입원환자의 치료에서 2상 임상연구로 조사된 바 있다. 또한 염증이 없는 뇌척수막도 잘 통과한다. Cefepime은 합병증이 없는 요로감염, 하기도감염 및 피부 및 피부조직감염에 안전하고 효과가 있을 것이다¹⁵⁾. 이 두 cephalosporins는 앞으로 곧 범세계적인 공

인을 곧 받게 될 것으로 추측된다.

9) Cefodizime(3세대 cephalosporin, 비경구용)

Cefotaxime에 비하여 더 넓은 항균스펙트럼을 갖고 있다. 그러나 *P. aeruginosa* 및 다른 *pseudomonas* spp.와 *acinetobacter* spp.에는 효과가 매우 적다. 상부 및 하부 요로감염의 치료에 안전하고 효과가 있을 것으로 기대된다¹⁶⁾. 그 밖에 cefodizime의 특이한 점은 면역 조절 능력이 있다는 것이다¹⁷⁾. 이러한 현상은 투여된 양과 관련이 있는 것 같고 이러한 생리현상을 조절할 수 있는 능력이 환자 치료 측면에 기여할 것 인지는 더 관찰하여야 할 것이다. 앞으로 곧 범세계적인 공인을 곧 받게 될 것으로 추측된다.

3. 새로운 cephalosporins의 위상

이러한 새로 개발된 cephalosporins의 임상적 적용에 앞서 그들의 장단점을 확인하는 것이 중요할 것으로 생각된다. 장점으로는 3세대 cephalosporins가 경구로 투여될 수 있으며, 반감기가 길어 하루 1-2회 용법으로 환자의 약 복용도가 향상될 수 있고, 또한 기존의 cephalosporins에 비해 부작용이 적을 것으로 기대되는 바, 이러한 새로운 cephalosporins의 출현은 감염병의 치료에 있어서 일보전진을 기대케한다. 또한 새로 개발된 3세대 cephalosporins는 대부분의 beta-lactamase를 생산하는 균에 안정하다. 새로운 cephalosporins으로 streptococci에 의한 인두염을 치료하였을 때 경구용 penicillin으로 하였을 때와 비교해 세균학적(8% vs 18%) 및 임상적(5% vs 14%) 실패율이 낮았다는 보고가 있다. 이는 아마도 새로운 cephalosporins가 copathogen (*S.aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* 등으로 추정됨)에 대해 penicillin보다 더 높은 항균력을 가지며, copathogen이 분비하는 beta-lactamase에 penicillin은 파괴되나 cephalosporin은 안전성이 있고, 정상균총에 속하는 alpha-hemolytic streptococci에 대한 항균력이 penicillin이 cephalosporin에 비해 높다는 이유로 설명될 수 있겠다. 그러나 아직 이러한 경구용 3세대 cephalosporins가 streptococci에 의한 인두염에 "drug of choice"로 위임을 받을 수 있을지는 더 많은 앞으로의 연구 및 경험이 필

요하겠다¹⁸⁾. 더구나 광범위한 항생제에서 지금까지 경험해 오고있는 내성의 출현에 대한 대비가 필요하며 내성의 기전을 밝힘은 물론 더불어 새로운 항생제의 사려있는 사용이 절실히 요청된다. 그리고 잊지 말아야 할 것은 4세대 cephalosporins 또는 extended-spectrum cephalosporins가 시사하는 것처럼 광범위한 항균력을 상징하나 cephalosporins는 일정 세균(penicillin-resistant *S. pneumoniae*, methicillin-resistant *S. aureus*, methicillin-resistant *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *L. pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *C. jejuni*, *Acinetobacter* spp.)에 대해서는 전혀 항균력이 전혀없다. 그러므로 새로운 cephalosporins는 전향적인 임상조사를 통하여 이미 기존하는 항생제와의 비교적 위치가 밝혀지면서 그 적용 범위가 정해져야 한다.

참 고 문 헌

1. Segreti J, Trenholme : *Beta-lactamase inhibitors and new cephalosporins*. *Cur Opin Infect Dis* 1993;6:731-736
2. Bryan JP : *Cephalosporins and carbapenems*. *Cur Opin Infect Dis* 1991;4:727-741
3. Aramowicz M : *Choice of cephalosporins*. *Med Lett Drugs Ther* 1990;32:107-110
4. Stutman HR, Marks MI : *Review of pediatric antimicrobial therapies*. *Seminars Pediatr Infect Dis* 1991;2:3-17
5. Powell D, James N, Ossi M et al : *Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2042-2045
6. Griffith DL, Novak E, Green CA et al : *Clinical experience with cefmetazole sodium in the United States : an overview*. *J Antimicrob Chemother* 1989;23(supplD):21-33
7. Schentag J : *Cefmetazole sodium : pharmacology, pharmacokinetics and clinical trials*. *Pharmacotherapy* 1991;11:2-19
8. Christenson J, Swenson E, Gooch WI et al : *Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMV-2810) and cefaclor in the treatment of*

- acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Antimicrob Agents Chemother* 1991;35: 1127-1130
9. Plourde PJ, Tyndall M, Agoki E et al : *Single-dose cefixime versus single-dose ceftriaxone in the treatment of antimicrobial-resistant Neisseria gonorrhoeae infection. J Infect Dis* 1992;166: 919-922
10. Rodriguez WJ, Khan W, Sait T et al : *Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children : A randomized, comparative study. Pediatr Infect Dis J* 1993;12: 70-74
11. Plock SL, Hedrick JA, Tyler RD : *Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J* 1992;11;919-925
12. Abramowicz M : *Cefprozime proxetil-A new oral cephalosporin. Med Lett Drugs Ther* 1992; 34:107-108
13. Jones R : *Antimicrobial activity and spectrum of ceftibuten(7432-S, SCH 39720)-a review of United States and Canadian results. Diag Microbiol Infect Dis* 1991;14:37-43
14. Watanabe N, Hiruma T Katsu K : *Comparative in vitro activities of newer cephalosporins cefcladin, cefepime, and cefpirome against ceftazidime - or imipenem- resistant pseudomonas aeruginosa, J Antimicrob Chemother* 1992;30: 633-641
15. Oster S, Edelstein H, Cassano K et al : *Open trial of cefepime(BMY 28142) for infection in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 954-957
16. Hofstetter AG : *Cefodizime given once daily for the treatment of upper urinary tract infections and complicated lower urinary tract infections. Infection* 1992;20(suppl):18-21
17. Cefodizime and cefotaxime on cellular and humoral immune responses. *infection* 1992;29 (suppl):41-47
18. Pichichero ME : *Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis : Is the difference worth it? Pediatr Infect Dis J* 1993;12: 268-274