

■연수강좌

## 최근 개발된 항생제

### 최강원

서울대학교 의과대학 내과학교실

#### 세팔로스포린계 항생제

Cephalosporins, carbapenems, monobactam의 화학구조는 모두 사각형의 베타락탐 고리가 있다는 공통점이 있다. 이 고리옆에 sulfur를 가진 6각형의 고리가 붙으면 세팔로스포린이, 5각형의 고리가 붙으면 페니실린이, carbon을 가진 6각형의 고리가 붙으면 carbapenem이, 그리고 베타락탐 고리뿐이면 monobactam이 된다. 세팔로스포린계 항생제는 베타락탐분해효소에 대한 안정성이 페니실린에 견주어 더 낫다.

Cephalothin이 처음 시장에 나온 후 30년이 지난 지금까지 열다섯이 넘는 주사용과 몇가지의 경구용 세팔로스포린이 개발되어 사용중에 있다. 이들은 항균영역에 따라 1세대, 2세대, 3세대로 나뉜다.

제 1세대 세팔로스포린 : 포도구균, 연쇄구균, 대장균, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*에 잘 듣는다. 그러나 MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococci*, *Listeria*, 페니실린 내성 폐렴구균에는 안 듣는다. 그람 음성구균(임균, 수막구균)과 *H. influenzae*에도 잘 듣는다. Cefazolin은 창상감염을 예방하는데 효과적이다.

제 2세대 세팔로스포린 : 그람 양성균에 대한 항균력은 그대로 가지면서, 그람 음성균에 대한 항균영역은 제 1세대보다 넓지만 제 3세대보다 좁다.

호흡기 감염증을 일으키는 *H. influenzae*, *B. catarrhalis*에는 cefamandole과 cefuroxime이, 혐기성 세균에는 cefoxitin, cefotetan, cefmetazole이 듣는다.

제 3세대 세팔로스포린 : Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime이 여기에 속하는 대표적인 항생제이다. Cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone은 항균력이 거의 비슷하며, 그람 양성균에 대해서는 제 1세대만 못하고 *Enterococci*, *Listeria*, MRSA, *Acinetobacter*에 잘 듣지 않는다. 제 3세대 세팔로스포린은 수막구균, 폐렴구균, *Hemophilus influenzae*, 그람음성간균에 대한 항균력이 좋을 뿐만 아니라 뇌척수액에 잘 침투하므로 세균성 수막염의 치료에 으뜸 항생제이다. 특히 아미노글리코사이드를 척수강내로 주입하던 그람음성간균에 의한 수막염의 치료는 Cefotaxime이 나온 1981년 이후로는 3세대 세팔로스포린으로 대체되었다. Ceftazidime은 녹농균에 대해서 으뜸 항생제이다.

Ceftizoxime은 혐기성세균에도 효과가 있다고 하지만 clindamycin, metronidazole, cefoxitin보다 *B. fragilis*에 대한 항균력이 떨어진다.

Ceftriaxone은 반감기가 6~8시간으로 길어서 하루 한번 투여가 가능하므로 연쇄구균에 의한 심내막염이나 만성골수염을 외래에서 치료할 수 있다는 장점이 있다. 임균성 요도염에 ceftriaxone 125mg 또는 250mg을 하루 한번만 근육주사하면 spectino-

mycin 2g이나 procain penicillin 480만 단위를 준 것과 같은 치료 효과를 얻을 수 있다.

Ceftazidime은 녹농균에 효과가 있으나, 치료중 내성균이 출현할 수 있으므로 대개 아미노배당체와 함께 쓴다. 그람 양성균에 대해서는 다른 제 3세대 세팔로스포린만 못하다.

Cefoperazone은 ceftazidime에 견주어 녹농균에 대해서는 못하고, 포도구균에 대해서는 낮지만, 장내세균에 대해서는 못하다.

Moxalactam은 혈소판 장애를 초래하고, 프로트롬빈 합성을 저해하여 출혈을 유발하는 합병증때문에 신중히 사용하여야 한다.

먹는 세팔로스포린 : Cephalexin(Keflex), cephadrine(Velocel), cefadroxil(Duricef, Ultracel), cefaclor(Ceclor), cefuroxime axetil(Ceftin), cefixime(Suprax)은 먹는 세팔로스포린이다.

Cefadroxil은 cephalexin이나 cephradine보다 반감기가 길어서 12시간마다 500-1,000mg씩 투여할 수 있다.

Cefaclor, cefuroxime은 *H. influenzae*에 의한 중이염이나 호흡기감염증에 쓴다.

Cefixime은 최초의 먹는 3세대 세팔로스포린이라고 하지만 그람음성균에 대한 항균력은 주사제만 못하고, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*에는 듣지않는다. 포도구균이나 연쇄구균에 대한 항균력은 다른 먹는 세팔로스포린만 못하다. *H. influenzae*, *M. catarrhalis*에 듣고, 다른 먹는 세팔로스포린에 견주어 대장균, *Proteus*, *Klebsiella*, *S. marcescens*에 더 잘 듣는다.

Carbapenem : Carbapenem은 페니실린과 구조가 비슷하나 thiazolidine고리의 1번 위치에 sulfur대신에 탄소 원자인 점이 다르다. Imipenem과 meropenem이 여기에 속하며 imipenem은 carbapenem계 열위 항생제중 가장 먼저 나온 것이다. 지금까지 나온 모든 항생제중에서 가장 항균영역이 넓어서 그람양성균(enterococci, Listeria포함)이나 그람 음성균(베타락탐분해효소를 내는 *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *N. gonorrhoea*, *P. aeruginosa*)은 물론 혐기성 세균에도 듣는다. 그러나 MRSA, *Enterococcus*

*faecium*, *Pseudomonas cepacia*, JK diphtheroid에는 안듣는다. 작용기전은 베타락탐계 항생제와 비슷하며, 베타락탐분해효소로 잘 깨지지 않는다.

Imipenem은 그람음성균, 혐기성세균, enterococcus가 문제가 되는 복강내 감염증에 단독요법으로 사용할 수 있다는 장점이 있다. 원내 획득 폐렴과 면역저하환자의 경험적 항균요법에도 imipenem을 단독으로 쓸 수 있다.

부작용은 오심 구토가 가장 흔하다(1~2%). 중추신경계의 병변이나 신부전이 있는 환자에게 많은 용량을 투여하면 경련발작이 일어날 수 있다. 다른 베타락탐계 항생제에 과민성이 있는 환자는 imipenem에 대해서도 과민반응을 보일 수 있다.

Monobactam : Aztreonam이 여기에 속하는 대표적인 항생제이다. 그람 양성균이나 혐기성세균에는 안 듣고, 호기성 그람 음성균에만 듣는 항균 영역은 아미노배당체와 비슷하다. 장내세균에 대한 살균력은 높으나 *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *C. freundii*의 일부 균주에는 안 듣는다. 다른 베타락탐계 항생제에 과민성이 있는 환자에게도 쓸 수 있고, 신기능이 나빠서 아미노배당체를 피해야 할 환자가 그람음성균 감염증에 걸린때 쓴다.

베타락탐분해효소 저해제(beta-lactamase inhibitor) : 베타락탐항생제가 베타락탐분해효소에 의해서 깨짐으로써 항균력을 잃는 것을 막기 위해서 개발되었다. 베타락탐과 그 구조가 비슷한 clavulanate나 sulbactam은 베타락탐분해효소에 붙어서 결국 베타락탐항생제가 깨지지 않도록 도와준다. 베타락탐분해효소 저해제가 갖는 이러한 작용기전을 이름하여 suicidal inhibitor라 한다. Amoxicillin/clavulanate(Augmentin)과 ampicillin/sulbactam(Unasyn)이 대표적인 항생제이다. 이 항생제는 plasmid가 베타락탐분해효소를 만들어 내는 *S. aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoea*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*에는 듣지만 Chromosome에서 베타락탐분해효소가 만들어지는 *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*에는 안듣는다.

### 퀴놀론계 항생제

Nalidixic acid를 비롯하여 oxolinic acid, cinoxacin같은 1960년대에 처음 나온 퀴놀론들은 요로감염증의 치료에 사용되었다. 이들 항균제는 항균 영역이 그람 음성 간균으로 좁고, 내성균이 곧 나타난다는 단점때문에 많이 사용되지는 못하였다. 1980년대 후반에 개발된 fluoroquinolone은 기존의 퀴놀론계 항균제에 견주어 항균 영역이 넓어지고, 경구투여로 높은 혈중 농도를 얻을 수 있으며, 비교적 안전하다는 장점이 있다.

퀴놀론계 항생제의 작용기전은 세균의 DNA gyrase를 억제하여 살균하는 것이다. 항균범위는 위장관 감염증을 일으키는 거의 모든 Enterobacteriaceae에 듣는다. 그람 양성균에도 듣지만 streptococcus와 enterococcus에는 잘 듣지 않는다. Chlamydia, Mycoplasma, Mycobacterium, Rickettsia, Brucella같은 세균에도 듣는다. 그러나 Bacteroides, Clostridium같은 혐기성 세균에는 안 듣는다. 그런데 최근 5년동안 이 항생제가 매우 광범위하게 사용된 결과 MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*중에는 내성 균주가 많아졌고, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp중에도 내성 균주가 점차 증가하는 추세이며, 심지어 *E. coli*, *Salmonella*에서도 내성균주가 보고되고 있다. 만일 fluoroquinolone이 계속 남용된다면 5년이 채 못가서 페니실린G나 테트라사이클린때와 마찬가지로 여러 세균이 이 항생제에 안들게 될 것이라고 우려하는 학자들이 많다.

위장관으로 흡수가 잘되고 전신에 고루 퍼진다. 침과 기관지 상피에도 높은 농도가 나타나고 세포 안으로 잘 들어가므로 탐식세포나 호중구속에 있는 세균도 죽일 수 있다. 전립선에도 잘 침투한다. 뇌척수액으로 침투는 pefloxacin이 가장 좋다. 제산제는 위장관에서 퀴놀론이 흡수되는 것을 방해하며, theophylline을 같이 쓰면 theophylline의 농도가 높아진다.

부작용은 위장관증세가 가장 흔하며 2~4%의 환자가 구역을 느낀다. 중추신경계 부작용은 안절부절 못하고, 잠이 오지 않는 증세가 나타나며, 드

물게 경련이 일어난다. 신독성은 문제될 것이 없으며, 동물실험에서 성장중인 연골에 손상을 준다는 보고가 있어서 어린이에게는 아직 쓰지 않는다.

퀴놀론 항생제의 임상 사용례는 아래와 같다.

(1) 요로 감염증 : 퀴놀론은 요로감염증을 일으키는 대부분의 그람 음성 장내세균에 잘 들을 뿐만 아니라, 소변에 높은 농도로 나오므로 요로감염증을 치료하는데 적합한 항생제이다. 합병증이 없는 단순 요로감염증을 치료하는데 퀴놀론이 cotrimoxazole보다 더 낫다는 증거는 없지만, 합병증을 동반한 요로감염증을 치료하는데는 퀴놀론이 더 우수하다. 전립선으로 잘 침투하기 때문에 급성 전립선염을 치료하는데도 퀴놀론이 으뜸 항생제이다.

(2) 성병 : 임질은 단한번의 경구투여로도 거의 100% 치료된다. *H. ducreyi*가 일으키는 chancroid에도 90%이상의 치료효과가 있다. 그러나 클라미디아에 대해서는 doxycycline만 못하고, 골반염 질환에 대한 치료에서 퀴놀론의 역할은 아직 확립되지 않았다. 매독균에는 효과가 없다.

(3) 위장관 감염증 : 설사를 일으키는 거의 모든 세균이 퀴놀론에 잘 듣는다. 장티푸스를 치료하는데 퀴놀론이 으뜸 항생제이다. 퀴놀론은 클로람페니콜에 견주어 재생불량성빈혈같은 심한 부작용이 드물고, 만성보균자와 재발이 거의 없다는 장점이 있으므로 장티푸스치료에 클로람페니콜 대신 퀴놀론 항생제를 쓰는 것이 바람직하다. Ciprofloxacin 500 mg을 하루에 두번씩 일주일간 경구로 투여한다.

(4) 뼈와 관절의 감염증 : 퀴놀론은 반감기가 길고, 뼈 조직이나 관절강에 잘 침투하며, 경구투여가 가능하므로 외래에서 골관절염을 치료할 수 있다는 장점이 있다. 그람 음성균에 의한 골수염을 퀴놀론으로 치료한 경우에 60~80%의 완치효과가 있으나, 인공관절에 생긴 감염증의 치료는 그 예수가 적고 약을 끊으면 재발을 하는 경향이 있다. 꺾성 관절염의 치료에 있어서 퀴놀론을 사용한 경우는 보고례가 적고, 세팔로스포린계 항생제와의 비교 연구는 아직 보고된 바 없다.

(5) 피부 및 연조직 감염증 : 피부 감염증은 대부분 포도구균이나 연쇄구균이 원인인 경우가 흔

하며, 퀴놀론보다 베타락탐계 항생제가 으뜸이다. 그람 음성균과 그람 양성균의 혼합 감염에 의한 만성 육창이나 창상감염증에는 쓸 수 있다.

(6) 호흡기 감염증: 퀴놀론은 인후염, 중이염, 부비동염의 치료에 적합치 않다. Community-acquired pneumonia도 연쇄구균의 가능성이 높으면 퀴놀론이 으뜸항생제가 될 수 없다. 퀴놀론은 Mycoplasma와 Legionella를 억제할 수 있지만 이들 균에 의한 폐렴 환자의 치료에 사용한 임상성적이 아직 적다. 그람 음성균이 주로 문제가 되는 원내(nosocomial) 폐렴에는 퀴놀론이 효과적이다.

### Macrolides계 항생제

Erythromycin이 여기에 속하는 최초의 항생제이다. Erythromycin은 매우 넓은 항균영역을 가지고 있어서 *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catar-*

*rhalis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*같은 호흡기 감염증을 일으키는 대부분의 병원체에 듣는다. Erythromycin은 비교적 안전한 약물이지만 반감기가 짧아서 6시간마다 투약해야 하고, 산성 pH에서 쉽게 파괴되고, 맛이 써서 먹기 어렵고, 수용성이 나빠서 주사제를 만들기 어렵다는 단점이 있다.

Erythromycin의 항균력은 그대로 가지면서 산성 pH에서 안정성이 있는 물질을 개발하기 위하여 여러가지 화학적 구조 변경이 시도되었으며, 그 결과 azithromycin, clarithromycin, roxithromycin같은 macrolide계 항생제가 개발되었다. 이들 새로운 macrolide항생제는 erythromycin에 견주어 혈중 반감기가 길고, 세포내(조직)의 농도가 높다. 시험관 안에서는 식세포의 기능을 높이는 효과가 있다.

이들 새로운 macrolide는 경구 투여후 흡수율이나 생체이용률이 서로 다르다.<Table 1> 주된 배설 경

Table 1. Pharmacokinetics of macrolide therapy.

Macrolide	Oral dose, mg	Cmax mg/L	Tmax h	T <sub>1/2</sub> h	AUC mg/h/L*	Neutrophil IC/EC ratio
Erythromycin	500	0.9-1.4	2-4	1.6	2.9	10-13
Clarithromycin	400	2.14	1.7	4.7	17	-
Dirithromycin	500	0.15-0.6	5.0	20-50	2.5	-
Roxithromycin	400	12-24	1.6	13.2	-	30
Azithromycin	500	0.4	2.0	11-14	4.5	79

AUC: area under serum concentration time curve. Cmax: maximum concentration in serum. Tmax: time to maximum serum concentration. T<sub>1/2</sub>: half-life \*Area determined in the interval from hour 0 to hour 24.

Table 2. Pharmacokinetic properties of azole antifungal agents.

Property	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole
Route	po	iv, po	po
Usual dose	200-400mg	100-400mg	200mg
Terminal t <sub>1/2</sub>	8, biphasic	20-30	15-40, triphasic
Protein binding(%)	99	11	99.8
CSF/serum conc.	<10	>60	<10
Excretion	Liver	Kidney	Liver
Absorption(%)	75	85	99
Active drug in urin(%)	2	65	<1

로는 담즙을 통해서 일어난다. 반감기가 길기 때문에 azithromycin, roxithromycin, dirithromycin은 하루 한번만 투여해도 된다.

### Vancomycin과 Teicoplanin

Vancomycin은 glycopeptide계 항균제로 MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*), *S. epidermidis*, diphtheroid같은 그람 양성균에 효과가 있다. Vancomycin은 통증이 심하여 근육주사하지 못하고, 정맥 주사시 주입속도가 빠르면 red man's syndrome, pain and spasm syndrome, 저혈압같은 부작용이 있다.

Teicoplanin은 Actinoplanes teicomyceticus에서 만든 glycopeptide계 항생제로 화학구조가 vancomycin과 비슷하다. Teicoplanin의 작용기전과 항균범위는 vancomycin과 비슷하다. 그러나 vancomycin에 견주어 지용성이 높아서 조직 침투력이 뛰어나며, 반감기가 길고, 근육주사가 가능하다는 장점이 있다. 특히 하루 한번씩 근육주사로 치료 효과를 기대할 수 있다는 장점이 있어서 MRSA에 의한 만성골수염의 치료에 유리하다. 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못하므로 중추신경계의 감염증을 치료하는데는 적합하지 않다.

### 아미노그리코사이드계 항생제

Streptomycin(1944)과 kanamycin(1975)이 처음 나올때는 그람 음성 간균에 들었으나 요즘은 내성균이 많아서 결핵에만 쓰고 있다. Gentamicin(1969), tobramycin(1975), amikacin(1976), netilmicin(1983)이 나왔으나 아미노글리코사이드 항생제의 가장 큰 단점인 신독성과 이독성을 줄이지 못하였다. 현재의 기술로는 아미노글리코사이드의 항균력은 그대로 가지면서 독성만 줄어들도록 구조를 바꿀수 없는 실정이다. 한편, 그람 음성 간균에 효과적이고 안전한 세팔로스포린, 퀴놀린, 아즈트레오남같은 항생제가 개발되면서 아미노글리코사이드는 점차 설 자리를 잃고 있다. 그러나, 아미노글리

코사이드는 값이 싸고, 다른 항생제에 비해서 내성균이 잘 생기지 않는다는 장점이 있어 아직까지도 사용되고 있다. 다행히 therapeutic drug monitoring이 가능하여 약물농도가 적절한지 확인하면서 투여할 수 있게 되었다.

### 새로운 Azole계 항진균제

암포테리신은 개발된지 30여년이 지났으나 아직까지도 전신성 진균 감염증의 표준 치료제이다. 그러나 암포테리신은 경구투여제가 없어서 정주투여를 해야하고, 주입시에 오한과 발열이 흔히 발생하며, 저칼륨혈증과 신독성같은 부작용이 심하다. 이러한 암포테리신의 부작용을 줄이기 위해서 ester형 암포테리신, liposome 암포테리신이 개발되어 시도 중이다. 최근 azole계 항진균제가 개발되었으며 fluconazole과 itraconazole이 대표적인 약물이다.

Fluconazole : 경구투여후 위장관에서 흡수가 잘 되고, 조직으로 침투가 잘되며, 특히 뇌척수액에도 잘 침투하여 혈중 농도의 60~80%가 뇌척수액에 나타나므로 경구투여로 전신성 진균감염증을 치료할 수 있다는 장점이 있다. 피부점막이나 전신성 칸디다 감염증에 잘 듣고, 크립토코쿠스 수막염의 치료에도 유용하다. 특히 에이즈 환자에게 발생한 크립토코쿠스 감염증의 치료시 유지요법에 유리하다. 장기이식환자들을 대상으로 진균 감염을 예방할 목적으로 fluconazole을 투여하면 진균 감염의 발생 빈도를 줄일 수 있다는 연구 결과가 최근 발표되었다. *C.krusei*, *Aspergillus*, *Rhizopus spp*에는 잘 듣지 않는다.

Itraconazole : 구조식은 ketoconazole과 비슷하다. 지용성이며 식사와 함께 먹어도 위장관에서 흡수가 잘된다. 소변과 뇌척수액에는 혈중농도의 5% 미만 이 나오므로 요로감염이나 중추신경계의 감염증에는 불리하다. 항진균 영역은 ketoconazole과 비슷하지만 *Aspergillus*와 *Sporothrix*에 대해서는 ketoconazole보다 더 잘듣는다. Itraconazole의 가장 큰 장점은 *Aspergillus*감염증을 경구투약으로 치료할 수 있는 최초의 항진균제라는데 있다. Itraconazole은

피부 점막의 칸디다 감염증에 효과가 있으나, 전신성 칸디다 감염증이나 크립토크쿠스 감염증에는 아직 효과가 입증되지 않았다. Cyclosporin과 함께 쓰는 경우에는 cyclosporin의 농도가 올라갈 수 있으므로 주의해야 한다.

### 참 고 문 헌

1. 최강원. 새로 나온 항생물질. 대한의학협회지 10989 ; 32(6) : 582-662.
2. 정희영. 항생제의 길잡이. 서울 : 수문사, 1990.
3. Mandell GL, Sande MA : Antimicrobial agents in Goodman, Gillman : The pharmacologic basis of therapeutics, New York, Pergamon press, 1991.
4. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JC : Principles and practice of infectious disease 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990 ; 230-283, 361-392.
5. The Medical Clinics of North America : Update on antibiotics I, II WB Saunders Company, 1988 ; 72(3).
6. Current Opinion in Infectious Disease : Antimicrobial agents, Current Science, 1990 ; 3(6) : 741-779.
7. Current Opinion in Infectious Disease : Antimicrobial agents, Current Science, 1991 ; 4(6) : 713-774.
8. Current Opinion in Infectious Disease : Antimicrobial agents, Current Science, 1992 ; 5(6) : 747-780.
9. Neu HC : Quinolone antimicrobial agents. Ann Rev Med, 1992 ; 465-486.