

## 신규 세파로스포린 항생제 DWC-751의 *in vitro* 항균작용

심점순 · 최문정 · 박남준 · 김병오 · 유영호\* · 최응칠<sup>1</sup>

(주)대웅제약 중앙연구소, 서울대학교 약학대학<sup>1</sup>

### *In vitro* Antibacterial Activity of DWC-751, a New Parenteral Cephalosporin

Jeon-Soon SHIM, Moon-Jung CHOI, Nam-Jun PARK,

Byeong-O KIM, Young-Hyo Yu\* and Eung-Chil Choi<sup>1</sup>,

R & D Center, DaeWoong Pharmaceutical Co., Ltd., 223-23, Sangdaewon-Dong, Sungnam,

Kyonggi-Do 462-120 Korea, Department of microbiology, College of Pharmacy,

Seoul National University, San 56-1 Shilim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul 151-742, Korea

(Received March 13, 1993; accepted April 2, 1993)

**Abstract**—We compared *in vitro* antibacterial activity of DWC-751, a new parenteral cephalosporin antibiotic, with those of cefpirome (CPR), cefotaxime (CTX) and ceftazidime (CAZ). DWC-751 showed a broad antimicrobial spectrum against Gram-positive and negative bacteria. The antibacterial activity of DWC-751 against *Staphylococcus aureus* was equal to that of CPR and superior to those of CTX and CAZ. The activity of it against *Escherichia coli* was more potent than those of CPR, CTX and CAZ. Against *Pseudomonas aeruginosa*, DWC-751 was slightly inferior to that of CAZ and superior to those of CPR and CTX. The antibacterial activity of DWC-751 was superior to those of CPR, CTX and CAZ against clinical isolates and ofloxacin resistant strains. DWC-751 showed bactericidal action against *Escherichia coli* at concentrations close to the MIC and induced the formation of filament and burge and lysis of *Escherichia coli* in a microscopic examination.

**Keyword** □ DWC-751, antibacterial activity, MIC, morphological change, cephalosporins.

세파로스포린 항생제는 공통적으로  $\beta$ -lactam 환을 가지고 있고, 그 항균활성에 따라 제1, 2, 3세대로 분류된다. cephalothin, cephaloridine 등의 제1세대 항생제는 penicillin에 내성이 있는 *Staphylococcus aureus*와 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 등의 그람음성균 및 ampicillin 내성을 가진 *Escherichia coli*에 유효하나  $\beta$ -lactamase에 불안정하고 그람음성균에 대한 항균활성이 협범위이다.

Cefuroxime, cefotiam 등의 제2세대 세파로스포린 항생제는 제1세대가 지니는 항균력을 보유하면서, 그람음성간균인 *Hemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*에 대한 항균력이 증강되었고 cefoxitin 등 일부 항생제는 혐기성균주인 *Bacteroides*에도 유효하였다. 제1, 2세대가 지니지 못한 *Serratia*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*속에 대한 항균력 증가 및  $\beta$ -lactamase에 대한 안정성을

확보한 제3세대 세파로스포린 항생제가 개발되었으나 그람양성균 특히 *Staphylococcus aureus*에 대한 항균활성은 제1, 2세대 항생제에 비하여 떨어지며, *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력이 약하다.

현재 cefpirome, cefepirome 등 제3세대의 항균활성을 보유하면서  $\beta$ -lactamase에 안정하고, 그람양성균 및 *Pseudomonas aeruginosa*에도 항균활성이 강한 광범위 spectrum을 가진 항생제가 개발되어지고 있다.

DWC-751은 신규 주사용 세파로스포린계 항생물질로 화학명은 (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methylbenzotriazol-3-ium)methyl]-ceph-3-em-4-carboxylate monosulfate로(Fig. 1) 분자식(분자량)은  $C_{21}H_{20}N_8O_5S_2 \cdot H_2SO_4$  (626.65)의 백색의 분말이다. 본 연구는 제3세대 항생제로 그람음성균에 우수한 항균활성을 지니는 cefotaxime과 녹농균에 우수한 항균활성을 가진 ceftazidime 및 그람양성균 및 녹농균을 포함한 그람음성균에 광범위한 항균활성을 가진

\*To whom correspondence should be addressed.

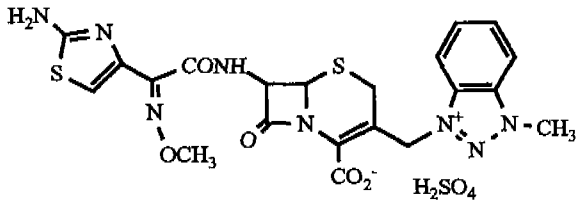


Fig. 1. Chemical structure of DWC-751.

cefpirome을 대조약물로하여 DWC-751의 항균활성을 검토하였다.

**실험방법**

**시험균주**

서울대학교 약학대학 및 (주)대웅제약 중앙연구소에 보관중인 표준균주(17종의 그람양성균주, 60종 그람음성균주)와 Ofloxacin내성균주 56균주 및 임상에서 분리된 *Staphylococcus aureus* 41균주, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (L-MRSA and H-MRSA) 55균주, *Streptococcus pyogenes* 8균주, *Escherichia coli* 57균주, *Klebsiella pneumoniae* 44균주, *Klebsiella aerogenes* 7균주, *Enterobacter cloacae* 14균주, *Enterobacter aerogenes* 12균주, *Citrobacter freundii* 8균주, *Citrobacter diversus* 10균주, *Pseudomonas aeruginosa* 25균주, *Serratia marcescens* 9균주를 사용하였다.

**사용약제**

DWC-751 (DWC-751.H2SO4, Lot No. 920727-120) 및 cefpirome (CPR)은 (주)대웅제약 중앙연구소에서 합성된 것을 사용하였고 (Moon 등, 1991; Lattrell 등, 1988), cefotaxime (CTX)은 한미약품에서, ceftazidime (CAZ, Lot No. 12008)은 한국그락소사에서 구입하여 시험에 사용하였다.

**균주의 배양**

항균력 측정에는 Mueller-Hinton 한천 배지(Difco 02 52-01-4)를 사용하였으며, 각종 균배양을 위한 액체배지로는 Fleisch extract broth (beef extract 1%, peptone 1%, NaCl 0.3%, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 0.2%, pH 7.4~7.5)를 사용하였다. *Streptococcus* spp.는 배지에 10% horse serum을 첨가하였다.

**최소 발육저지 농도(MIC)의 측정**

최소 발육저지 농도(Minimal inhibitory concentration ; MIC)는 일본화학요법학회 표준법(일본화학요법학회, 1975)에 준하여 한천평판 희석법으로 측정하였다. Fleisch extract broth에 37°C, 18시간동안 전배양한 균액을 10<sup>7</sup> cfu/ml이 되도록 희석한 후, 최고농도 100 µg/ml에서 최저농도 0.002 µg/ml가 되도록 2배 희석한 항생물질을 함유한 Mueller-Hinton 한천배지에 균배양액을 Cathra system을 이용하여 접종하여 37°C, 18시간 배양한 후

균의 성장을 관찰할 수없는 최소 농도를 최소발육저지 농도(MIC)로 하였다.

***Escherichia coli* TEM의 증식에 미치는 영향**

본 시험은 전 배양한 *Escherichia coli* TEM 균액을 Fleisch extract broth (FEB)로 희석하여 진탕배양하여 1 시간 후에 DWC-751을 0.025, 0.049, 0.098, 0.195, 0.391 µg/ml 처리하여 억제작용 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 24시간 후에 생균수를 측정하였다.

**형태 변화 관찰**

전 배양한 *Escherichia coli* TEM 균액에 약제를 처리하여 30분, 4시간, 6시간, 24시간에 균액을 slide glass 위에 떨어뜨려 자연건조 시킨 후, 고정하여 crystal violet 염색액으로 30초 염색하여 자연건조 시킨 후 광학현미경으로 1000배에서 균의 형태를 관찰하였다.

**실험결과**

**항균 스펙트럼**

그람양성균과 그람음성균에 대한 DWC-751의 항균력은 CPR, CTX, CAZ와 비교 검토한 결과를 Table I과 Table II에 나타내었다. DWC-751은 Table에서 보는 것과 같이 그람양성균과 그람음성균에 대하여 광범위한 항균 spectrum을 가지고 있다.

그람 양성균에서 *Staphylococcus aureus*에 대하여 DWC-751의 MIC치가 0.195~0.781 µg/ml로 CPR과 동등한 항균력을 보였다. 또한 그람 음성균에 대하여도 DWC-751은 우수한 항균력을 보여 *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* 등 각종 세균에 대하여 CPR, CTX보다 2배, CAZ보다 4배~8배 이상 우수한 항균력을 나타내었다.

*Pseudomonas aeruginosa*에 대한 DWC-751의 항균력도 우수하여 MIC치가 0.391~3.125 µg/ml로 CAZ과 거의 동등한 항균력을 가지고 있으며, CPR보다 2배, CTX보다 4배~8배 우수한 항균력을 가진 것으로 나타났다.

**Ofloxacin 내성균주에 대한 감수성**

DWC-751의 Ofloxacin 내성균주인 *Staphylococcus aureus* (18균주), *Staphylococcus epidermidis*(4균주), *Pseudomonas aeruginosa*(19균주), *Serratia* spp.(11균주) 및 *Enterococcus* spp(4균주)에 대한 감수성 분포는 Table III에 나타내었다.

*Staphylococcus aureus*에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>은 3.125 µg/ml로 CPR보다 2배, CTX보다 8배, CAZ보다 16배 우수하였으며, *Staphylococcus epidermidis*에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>은 12.5 µg/ml로 CPR보다 4배, CTX와 CAZ보다 8배 우수하였다. *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp에 대한 MIC<sub>50</sub>은 각각 6.25, 12.5, 6.25 µg/ml로 CPR, CTX보다 우수하였고, *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 CAZ보다 약간 떨어졌으나 CPR, CTX보다는 우수하였다.

**Table I.** Antibacterial spectra of DWC-751, cefpirome, cefotaxime and ceftazidime against Gram positive bacteria  
(Inoculum size:  $10^7$  cells/ml)

Strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	DWC-751	CPR	CTX	CAZ
<i>St. pyogenes</i> A308	0.007	0.013	0.013	0.195
<i>St. pyogenes</i> A77	0.007	0.195	0.007	0.195
<i>St. faecium</i> MD8b	100	100	100	100
<i>St. faecium</i> NCTC 7171	100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> SG511	0.391	0.781	1.563	12.5
<i>S. aureus</i> 285	0.391	0.391	1.563	6.25
<i>S. aureus</i> 503	0.195	0.391	1.563	6.25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.391	0.781	0.781	12.5
<i>S. aureus</i> ATCC 10537	0.781	0.781	3.125	12.5
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.781	1.563	1.563	12.5
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.391	0.195	1.563	3.125
<i>S. aureus</i> Smith	0.391	0.781	1.563	6.25
<i>S. aureus</i> MS15009/1258	0.391	0.391	1.563	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	0.098	0.098	0.391	3.125
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.781	1.563	3.125	25
<i>B. cereus</i> ATCC 27348	>100	>100	>100	>100
<i>Sar. lutea</i> ATCC 9341	0.025	0.098	0.049	1.563

**Table II.** Antibacterial spectra of DWC-751, cefpirome, cefotaxime and ceftazidime against Gram negative bacteria  
(Inoculum size:  $10^7$  cells/ml)

Strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	DWC-751	CPR	CTX	CAZ
<i>E. coli</i> 0 55	0.013	0.025	0.025	0.195
<i>E. coli</i> DC 0	0.025	0.049	0.049	0.098
<i>E. coli</i> DC 2	0.025	0.049	0.013	0.195
<i>E. coli</i> TEM	0.025	0.098	0.025	0.195
<i>E. coli</i> 1507E	0.025	0.049	0.049	0.195
<i>E. coli</i> ATCC 10536	0.025	0.049	0.025	0.098
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.049	0.098	0.098	0.195
<i>E. coli</i> ATCC 31030	0.049	0.049	0.049	0.391
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0.049	0.049	0.025	0.195
<i>E. coli</i> ATCC 9237	0.049	0.098	0.098	0.391
<i>E. coli</i> 4901/Rms 213	3.125	6.25	1.563	50
<i>E. coli</i> 4901/Rms 212	0.049	0.098	0.195	0.781
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.025	0.049	0.098	0.195
<i>E. coli</i> No.29	0.013	0.025	0.013	0.195
<i>E. coli</i> K21	0.007	0.013	0.025	0.098
<i>Ent. cloacae</i> P99	12.5	6.25	100	100
<i>Ent. cloacae</i> 1321E	0.013	0.025	0.025	0.049
<i>Ent. cloacae</i> ATCC 27508	0.013	0.025	0.007	0.049
<i>Ent. cloacae</i> SNUM	0.098	0.098	0.013	0.195
<i>Ent. cloacae</i> GN7471	0.391	6.25	50	3.125
<i>Ent. cloacae</i> IFO 13535	0.781	0.391	6.25	12.5
<i>Ent. aerogenes</i> ATCC 27508	0.195	0.098	3.125	6.25
<i>Ent. aerogenes</i> ATCC 13048	0.049	0.098	0.195	0.391
<i>Ent. aerogenes</i> IFO 12979	0.025	0.098	0.195	0.195
<i>Ent. faecalis</i> IFO 12580	50	>100	>100	>100
<i>Sal. typhimurium</i> ATCC 13311	0.025	0.049	0.025	0.195
<i>Sal. typhimurium</i> ATCC 14028	0.195	0.391	0.391	0.391
<i>Sal. typhimurium</i>	0.049	0.049	0.049	0.195
<i>Shi. sonnei</i> ATCC 9290	0.025	0.049	0.025	0.195
<i>Shi. flexneri</i> ATCC 9199	0.013	0.025	0.013	0.098
<i>K. oxytoca</i> 1082E	1.563	6.25	1.563	0.781

Table II. continued

Strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	DWC-751	CPR	CTX	CAZ
<i>K. oxytoca</i> ATCC 8724	0.013	0.049	0.013	0.049
<i>K. aerogenes</i> 1522E	0.025	0.049	0.049	0.195
<i>Citro. freundii</i> ATCC 6750	0.049	0.049	0.098	0.391
<i>Citro. freundii</i> IFO 12581	0.049	0.195	0.391	3.125
<i>Citro. diversus</i> ATCC 25408	0.025	0.049	0.049	0.098
<i>Provi. stuartii</i> IFO 12930	0.004	0.007	0.002	0.025
<i>Provi. rettgeri</i> ATCC 9199	0.025	0.025	0.007	0.049
<i>Aci.calcoaceticus</i> var.	3.125	6.25	12.5	3.125
<i>Aci.calcoaceticus</i> ATCC 23055	0.391	0.391	0.391	3.125
<i>Aci. baumania</i> AC-54	1.563	6.25	12.5	6.25
<i>Mor. morgani</i> ATCC 8076h	0.007	0.013	<0.002	0.013
<i>Mor. morgani</i> IID Kono	0.049	0.098	0.025	0.025
<i>P. vulgaris</i> NCTC8313	0.049	0.049	0.195	0.098
<i>P. vulgaris</i> GN76	0.195	3.125	1.563	50
<i>P. mirabilis</i> ATCC H8-4	0.049	0.098	0.025	0.049
<i>P. mirabilis</i> AATCC 25933	0.098	0.098	0.025	0.049
<i>P. mirabilis</i> ATCC 151460XK	0.007	0.025	0.004	0.007
<i>P. mirabilis</i> ATCC 6059	0.049	0.098	0.195	0.098
<i>Ser. marcescens</i> IFO 12648	0.098	0.098	0.195	0.195
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 10145	1.563	3.125	6.25	0.781
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.391	1.563	1.563	0.391
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.391	0.781	3.125	0.391
<i>Ps. aeruginosa</i> 9027	3.125	6.25	25	3.125
<i>Ps. aeruginosa</i> 1592E	3.125	6.25	25	1.563
<i>Ps. aeruginosa</i> 1771	1.563	3.125	12.5	0.781
<i>Ps. aeruginosa</i> 1771M	0.391	1.563	0.049	0.098
<i>Ps. aeruginosa</i> GN918	6.25	12.5	50	6.25
<i>Ps. putida</i> IFO 12996	1.563	6.25	12.5	3.125
<i>Ps. maltophilia</i> IFO 12020	>100	>100	>100	>100

Table III. Antibacterial spectra of DWC-751, cefpirome, cefotaxime and ceftazidime against ofloxacin resistant strains (Inoculum size:  $10^7$  cells/ml)

Species (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (18)	DWC-751	0.781~12.5	3.125	12.5
	CPR	1.563~25	6.25	25
	CTX	3.125~100	25	100
	CAZ	12.5~100	50	50
<i>Ps. aeruginosa</i> (19)	DWC-751	1.563~100	12.5	25
	CPR	1.563~>100	25	50
	CTX	50~>100	50	>100
	CAZ	0.781~>100	6.25	>100
<i>Serratia</i> spp. (11)	DWC-751	0.781~12.5	6.25	6.25
	CPR	1.563~ 50	12.5	25
	CTX	12.5~>100	50	>100
	CAZ	0.781~>100	6.25	>100
<i>S. epidermidis</i> (4)	DWC-751	12.5~25	12.5	25
	CPR	50~100	50	100
	CTX	100~>100	100	>100
	CAZ	>100	>100	>100
<i>Enterococcus</i> spp.(4)	DWC-751	0.049~100	6.25	100
	CPR	0.098~100	25	100
	CTX	0.013~>100	>100	>100
	CAZ	0.195~>100	>100	>100

a; 50% and 90%, MIC for 50 and 90% of the organisms tested, respectively.

**Table IV.** Antibacterial spectra of DWC-751, cefpirome, cefotaxime and ceftazidime against ofloxacin resistant strains  
(Inoculum size:  $10^7$  cells/ml)

Species (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin sensitive <i>S.aureus</i> (41) (MSSA) <sup>b</sup>	DWC-751	0.195~50	0.781	6.25
	CPR	0.391~50	1.563	3.125
	CTX	0.781~100	3.125	3.125
	CAZ	6.25~100	12.5	25
Low methicillin resistant <i>S.aureus</i> (18) (L-MRSA)	DWC-751	3.125~50	12.5	25
	CPR	3.125~50	50	100
	CTX	12.5~>100	100	>100
	CAZ	25~>100	100	>100
High methicillin resistant <i>S.aureus</i> (37) (H-MRSA)	DWC-751	6.25~>100	50	>100
	CPR	25~>100	100	>100
	CTX	50~>100	>100	>100
	CAZ	100~>100	>100	>100
<i>St. pyogenes</i> (8)	DWC-751	0.013~0.025	0.013	0.025
	CPR	0.013~0.025	0.013	0.025
	CTX	0.013~0.025	0.013	0.025
	CAZ	0.098~0.195	0.098	0.195
<i>E.coli</i> (57)	DWC-751	0.013~12.5	0.049	0.098
	CPR	0.049~50	0.098	0.195
	CTX	0.013~>100	0.049	0.098
	CAZ	0.049~>100	0.195	0.391
<i>K.pneumoniae</i> (44)	DWC-751	0.013~12.5	0.049	3.125
	CPR	0.025~12.5	0.098	6.25
	CTX	0.007~100	0.049	12.5
	CAZ	0.049~>100	0.195	2.5
<i>K.aerogenes</i> (9)	DWC-751	0.025~0.098	0.025	0.098
	CPR	0.049~0.391	0.098	0.195
	CTX	0.025~0.098	0.025	0.098
	CAZ	0.025~0.098	0.049	0.098
<i>Ent.cloacae</i> (14)	DWC-751	0.049~>100	1.563	50
	CPR	0.049~100	0.391	100
	CTX	0.098~>100	25	>100
	CAZ	0.195~>100	25	>100
<i>Ent.aerogenes</i> (12)	DWC-751	0.025~6.25	0.195	3.125
	CPR	0.098~1.563	0.391	1.563
	CTX	0.049~50	0.781	25
	CAZ	0.195~50	0.781	25
<i>Citro. freundii</i> (8)	DWC-751	0.049~6.25	0.049	1.563
	CPR	0.049~3.125	0.098	1.343
	CTX	0.025~100	0.098	50
	CAZ	0.098~>100	0.391	25
<i>Citro. diversus</i> (10)	DWC-751	0.025~0.098	0.025	0.098
	CPR	0.049~0.195	0.049	0.098
	CTX	0.025~0.391	0.098	0.391
	CAZ	0.098~1.563	0.195	0.781
<i>Ps. aeruginosa</i> (25)	DWC-751	0.391~>100	12.5	25
	CPR	0.781~50	25	50
	CTX	3.125~>100	50	>100
	CAZ	3.125~>100	6.25	100
<i>Ser.marcescens</i> (9)	DWC-751	0.025~25	0.391	12.5
	CPR	0.049~50	0.781	25
	CTX	0.098~>100	25	>100
	CAZ	0.195~>100	1.563	50

a; 50% and 90%, MIC for 50 and 90% of the organisms tested, respectively.

b; MSSA (mic of methicillin  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ ), L-MRSA ( $12.5 \mu\text{g/ml} \leq \text{mic of methicillin} \leq 100 \mu\text{g/ml}$ ), H-MRSA (mic of methicillin  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ ).

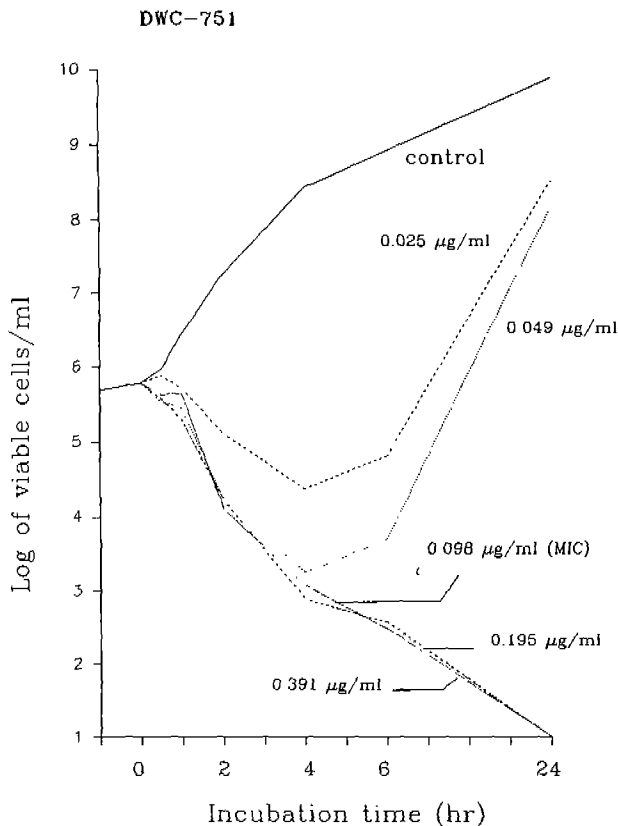


Fig. 2. Effect of DWC-751 on viability of *Escherichia coli* TEM.

**임상분리균주에 대한 감수성 분포**

각종 임상분리균주에 대한 DWC-751의 감수성 분포 및 MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>치는 Table IV에 나타내었다.

DWC-751의 Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)에 대한 MIC<sub>50</sub>은 0.781 µg/ml로 CPR보다 2배, CTX보다 4배, CAZ보다 16배 정도 강한 항균력을 나타내었다. MRSA에 대한 DWC-751의 항균력은 L-MRSA (12.5 ≤ MIC of methicillin ≤ 100 µg/ml)과 H-MRSA (MIC of methicillin > 100 µg/ml)으로 나누어 평가하였다. L-MRSA 및 H-MRSA에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>은 12.5, 50 µg/ml로 CPR보다 2배, CTX보다 4배, CAZ보다 16배 이상 우수하였다. *Streptococcus pyogenes*에 대해서는 DWC-751은 0.025 µg/ml 농도에서 모든 균의 증식이 저해되어 항균활성이 아주 강하였다.

그람음성균에서 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>은 0.013~0.049 µg/ml로 강한 항균력을 나타내어 대조약물인 CTX와 동등 또는 2배 우수하였고, CPR보다 2배, CAZ보다 2~4배 우수하였다. *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>은 각각 0.195 µg/ml와 0.391 µg/ml로써 CPR보다 2배, CTX, CAZ보다 4배 우수 하

였으나 *Enterobacter cloacae*에 대한 DWC-751의 MIC<sub>50</sub>치는 CPR보다 4배 높았으며 MIC<sub>90</sub>치는 DWC-751이 CPR보다 2배 우수하였고, CTX, CAZ에 비하여는 16배 우수하였다.

*Pseudomonas aeruginosa*에 대한 DWC-751의 MIC는 0.391~>100 µg/ml의 분포를 가지고 있으며 MIC<sub>50</sub>은 12.5 µg/ml로 CAZ보다 2배 항균력이 떨어졌으나 CPR보다 2배, CTX보다 64배 강한 항균력을 나타내었다.

***Escherichia coli* TEM의 증식에 미치는 영향**

DWC-751의 *E. coli* TEM에 대한 살균작용에 관하여 검토한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 0.025 µg/ml농도 이상에서 약제 투여 30분부터 살균작용이 관찰되었으나 약제 투여 24시간 후에 0.025~0.049 µg/ml처리군에서는 균의 성장이 확인되었고 MIC농도인 0.098 µg/ml와 2 MIC, 4MIC처리군에서는 24시간 후에 균의 성장이 없어 살균작용이 있는 것으로 나타났다.

**형태 변화 관찰**

*Escherichia coli* TEM에 대한 DWC-751를 처리하여 관찰된 결과는 Fig. 3에 나타내었다. DWC-751의 MIC값 이상의 농도에서 약제투여 30분부터 균체의 길이가 늘어나기 시작하여 약제투여 4시간 후에는 filament형상으로 나타났으며 일부 형성된 filament 중간에 burge가 형성되기 시작하였다.

**고 찰**

DWC-751은 CPR, CTX처럼 7위치에 2-aminothiazolyl methoxyimino 기를 가진 oxime형 세파로스포린계 항생물질 (Moon 등, 1991)이지만, CPR과 CTX와는 다른 항균활성을 가지고 있다(Nagayama와 Yamashiro, 1991; Shiroshi 등, 1991; Oguri와 Hayashi, 1991; Mitsukude 등, 1989; Goto 등, 1991; Kobayashi 등, 1986; Nishino 등, 1991). 제3세대 세파로스포린계 항생물질의 항균력이 약한 *Staphylococcus aureus*에 대한 DWC-751의 항균력은 CTX, CAZ(Ogashiwa 등, 1983)보다 아주 우수하였으며, *Pseudomonas aeruginosa* 균주에 대하여는 현재 이 균주에 약효가 우수하다고 한 CAZ와 거의 동등한 항균력을 가지고 있으며, CTX와 CPR보다 2배 이상 우수한 항균활성을 가진 것으로 나타났다.

*E. coli* TEM균주를 사용하여 DWC-751의 증식곡선을 관찰한 결과, 투여 2시간부터 살균효과가 나타나기 시작하여 0.098 µg/ml (MIC) 이상의 농도에서 24시간 후에도 강한 살균작용을 나타내었다. *E. coli* TEM을 사용하여 형태를 관찰한 결과, DWC-751은 미생물의 증식, 분열시 세포막의 형성에 영향을 주어 filament를 형성하고, filament 중간에 burge가 형성되어 균이 사멸하게 되는 것으로 보아 PBPs에 친화력이 있는 것으로 나타났으므로, 향후 PBPs에 대한 친화력 및 β-lactamase에 대한 안정성에 관한 연구가 병행되어 DWC-751의 제4세대 세파

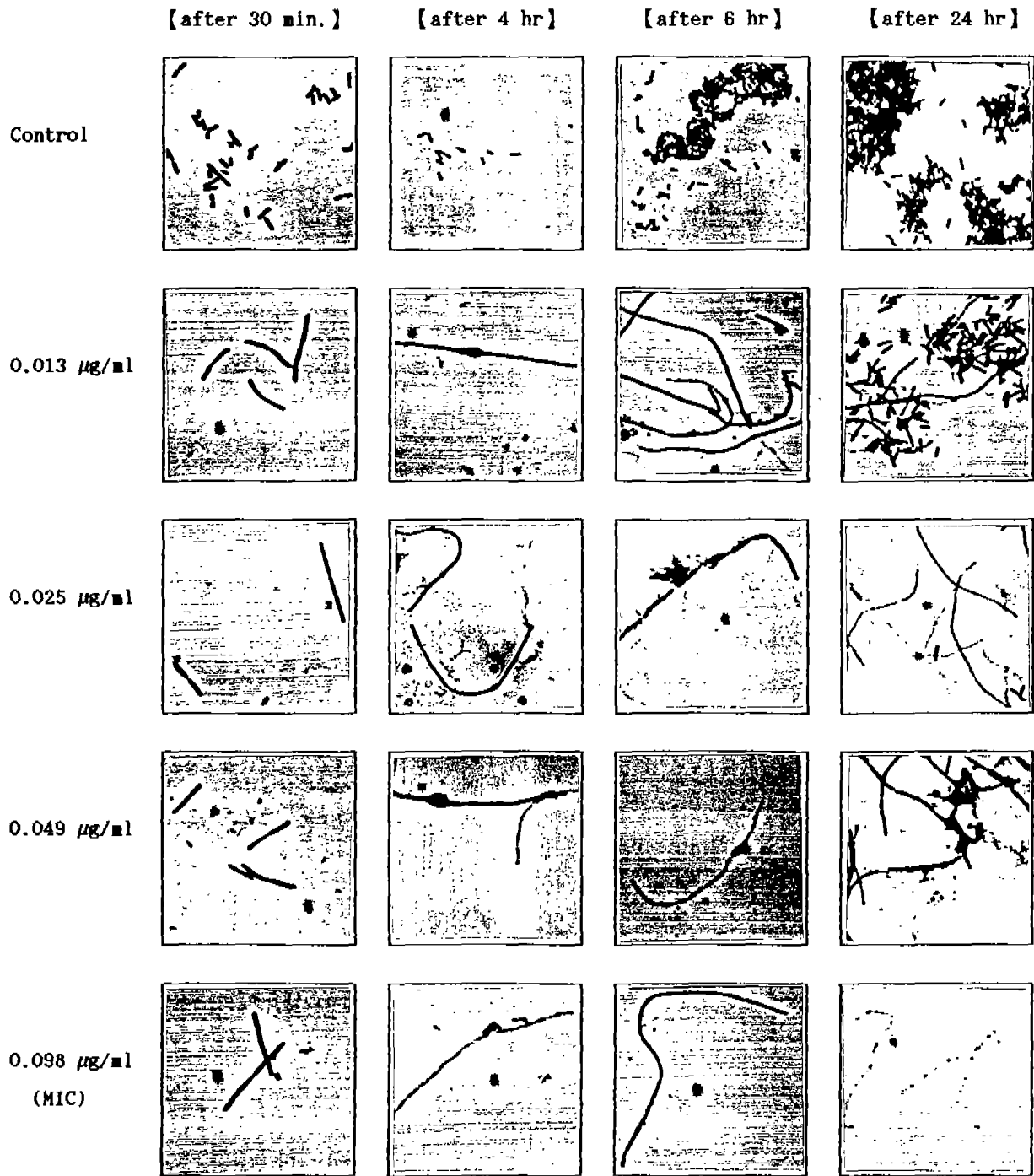


Fig. 3. Microscopic observation of *Escherichia coli* TEM exposed to DWC-751 (×1000).

로스포르린계 항생물질로서의 가능성을 확인할수 있을 것으로 본다.

감사의 말씀

본 연구는 보건사회부 신약개발 연구 지원사업으로 진행되었습니다. 연구 과제 수행중 물심양면으로 지원을

아끼지 않으신 보건사회부 관계자 및 과제에 관련된 분들께 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

Goto, S., Kasai, K., Miyazaki, S., Tsuji, A., and Kaneko, Y. (1991). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cepi-

- rome sulfate, a new cephalosporin antibiotic for injection, *Chemotherapy* **39**(S-1), 29-39.
- Japan Society of Chemotherapy (1975). Standard method for measuring the minimal inhibitory concentrations (MIC), *Chemotherapy* **23**, 1-2.
- Kobayashi, S., Hayashi, S., and Fujimoto, K. (1986).  $\beta$ -lactamase stability of cefpirome (HR-810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum, *Antimicrob. Agents Chemother* **30**, 713-718.
- Lattrell, R., Blumbach, J., Duerckheimer, W., Fehlhaber, H., Fleischmann, K., Kirrstetter, R., Mencke, B., Scheunemann, K., Schrinner, E., Schwab, W., Seeger, K., Seibert, G., and Wieduwilt, M. (1988). Synthesis and structure-activity relationships in the cefpirome series, *J. Antibiotics* **16**, 1374-1394.
- Mitsukude, M., Inoue, M. and Mitsuhashi, S. (1989). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of the new semisynthetic cephalosporin cefpirome, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **39**, 26-30.
- Moon, C. J., Rho, I. K., Park, S. C., Kim, M. G., Choi, Y. K., Oh, S. H., Yim, S. S., Sung, M. J. and Ann, S. G. (1991). Novel cephalosporins and process for preparation thereof, *WO 92-21681*.
- Nagayama, A. and Yamashiro, C. (1991). *In vitro* activity of cefpirome against clinical isolates of gram-positive and negative bacteria, *Chemotherapy* **39**(S-1), 513-515.
- Nishino, T., Nunomura, K., Otsuki, M., Shimizu, S., and Shiraishi, A. (1991). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefpirome, *Chemotherapy* **39**(S-1), 46-58.
- Ogashiwa, M., Inoue, M., and Mitsuhashi, S. (1983). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of ceftazidime, *Chemotherapy* **31**(S-3), 1-15.
- Oguri, T. and Hayashi, Y. (1991). *In vitro* activity of cefpirome against recent clinical isolates, *Chemotherapy* **39**(S-1), 21-28.
- Shiroishi, H., Okui, K., Saito, K., and Hasegawa, Y. (1991). *In vitro* antibacterial activity of new cephalosporin, cefpirome, *Chemotherapy* **39**(S-1), 522-526.