

세팔로스포린(Cepharosporins)계 항생물질의 생화학

이 광 중*

서 론

1985년 이후 항균제에 의한 화학요법은 한층 진보, 전진을 계속하고 있다. 약제에 있어서는 β -lactam제, aminoglycoside제, 신퀴놀론(Quinolone)제 등의 개발, 진보가 눈에 띄게 진행되고 또한 화학요법에 관련되는 세균학, 약리학 등 기초학문에서의 연구의 진보도 현저해 과거에 발간된 서적에 기록된 내용과는 현격한 차이를 보이고 있다.

임상의 측면에서도 특징있는 항균제가 계속 개발되는 한편 감염숙주의 변화도 현저해 화학요법의 실시는 이전보다 훨씬 어렵게 되고 있다. 보다 나은 성과있는 화학요법, 부작용을 나타내지 않는 화학요법의 실시를 경험하기 위해서는 최신의 지식을 바탕으로 한 화학요법이 임상의 현장에서 늘 실천되는 것이 무엇보다도 필요하다고 사려되어진다.

세팔로스포린군(CEPs)은 페니실린군(PCs)과 함께 β -Lactam계 항생물질로 β -Lactam환에 인접하는 Link가 페니실린군의 5원환에 대해서 세팔로스포린군은 6원환의 7-아미노세팔로스포린산(7-Amino-cephalosporanic acid)을 모핵으로 하는 항생물질군이다. 세팔로니움(Cephalonium, CEL), 세팔렉신(Cephalexin, CEX), 세프메타졸(Cefmetazole, CMZ), 세포탁심(Cefotaxime, CTX), 세팔로리딘(Cephaloridine, CER)등이 이 군에 속한다.

일반적으로 이군의 항생물질은 β -Lactaminas-

e로 불활화되기 어렵기 때문에 사람에서는 임상 분야에서 범용되고 있지만 동물용의약품으로서 는 유방염치료제나 주사제 등으로서 응용되고 있는 것으로 고려되고 있다. 수의학분야에 있어서 세팔로스포린군의 사용잇점(Advantages)은 임상학적으로 중요한 Gram-Positive cocci와 Gram-negative bacilli에 대해서 살균작용(Bactericidal activity)을 나타내고 또한 이 약제들은 독성이 낮은데 있다. 그러나 가격이 페니실린제에 비해 비싸 다수의 식용동물에 광범위하게 사용되는 것이 제한을 받고 있다.

따라서 본고에서는 세팔로스포린 항생물질에 대해 발표된 기존의 논문 및 서적을 정리하여 수의사회원 여러분들에게 연구기초자료로서 제공하고자 한다.

1. Cephalosporin類의 개요

Cephalosporin류에는 3종의 천연화합물, C, N 및 P가 알려져 있다. Cephalosporin P는 헬볼린산 스테로이드구조를 가졌고, 그람양성균에 대하여 활성을 나타낸다. Cephalosporin N는 페니실린 N이라고 부르며, 페니실린과 같이 分子內에 티아졸리딘핵을 가졌고, 측쇄에는 cephalosporin C와 같이 아미노아디핀산잔기를 가진 페니실린의 1종인데, 그람양성 및 음성균의 生育을 억제한다. Cephalosporin C는, 측쇄에 아미노아디핀산을 가졌고, 6-APA에서는 없고, 7-ACA를 母核으로 하고 있다. Cephalosporin류중에는, cephalothin, cephaloridine, cephaloglycine, cephalalexin, cefazolin 등이 醫療에 使用되고 있고 이들의 생물학적 특성은 ampicillin이나 carbenicillin 과 아주 유사하다. 抗茵스펙트럼은 넓으나, β

* 은하동물병원

-lactamase에 感受性이다(Benner, 1968).

2. 세팔로스포린류의 분류

(牛의乳房炎, 1991에서 발췌)

세팔로스포린은 항균제로서의 역사는 가장 새롭고 그람양성균과 그람음성균 양자에 작용하는 것이 특징이다. 항균작용은 페니실린과 같고 세균의 세포벽의 합성저해 작용이 있고 살균성이 다.

세팔로스의 항생제는 광역성으로 부작용이 적다. 종래에는 가격이 비싸서 가축에는 사용되지 않았지만 차체에 개량돼서 초기에 제조된 것 일수록 가격이 저하돼서 이러한 약제들이 가축에 사용되기 시작했다. 이 항균제는 개발의 순서에 의해 제1세대, 제2세대, 제3세대로 나누어지고 차체에 개량되고 있다.

A. 제1세대

이 항균제는 가장 오래된 형으로 그람음성균에도 항균력을 나타내지만 페니실리나제 산생포도상구균에 항균성이 있는 것이 특징이다. 또한 오래된 제제이기 때문에 가격도 2~3세대에 비해 싸며 대량사용의 필요성과 경제동물로서의 관점때문에 대가축에도 사용되기 시작하고 있다.

B. 제2세대

그람음성균의 *Klebsiella*속이나 *Salmonella*속등에 대해서도 항균력이 증강되고 있다. 특히 *H. influenzae*에 대해서도 강한 항균력을 나타내는 것과 가격이 비싼것이 특징이다.

C. 제3세대

제2세대보다도 항균범위가 확대되고 있다. 그람음성간균이 산생하는 β -Lactamase에 대해서도 현저한 저항력을 증가시키고 있는 것이 특징이다. 또한 중추신경계에 보다 이행돼서 수액중에서도 살균농도에 도달하는 등의 이점이 있지만 이 세대의 제제는 제2세대의 제제와 함께 고가로서 일반의 가축에 사용시에는 사용자들이 부담을 느낄 수 있는 여지가 있다.

3. 세팔로스포린류의 합성

1) 제 1, 2세대 Cephem系

(이상필 등, 1987의 저서에서 발췌 소개)

Cephalosporium 培養液에서 분리된 cephalospori-

n C의 화학합성은 cystein을 출발물질로 하는 방법이 있으나 경제적으로 발효법에 뒤떨어져 사용되지 않는다. Cephalosporin C 자체는 항균력이 약하여 페니실린과 같이 반합성유도체가 기대되었다. 6-APA생산에서 성공한 발효법이나 amidase에 의한 생화학적 방법에 의해 얻어지지 않았다.

① Cephalothin [7-(thiophene-2-acetamido)-cephalosporanic acid]은 *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sp., *Salmonella enteritidis* 및 *Proteus mirabilis*의 균주에 대하여 활성을 나타내는 광범위스펙트럼 항생물질이다. *Pseudomonas aeruginosa*는 비감수성인데, *Escherichia coli*와 *Enterobacter aerogenes*는 감수성이 매우 작다. cephalothin은 소화관에서 흡수되지 않으나, 非經口投藥하면, 조직에 잘 침투한다(Benner, 1968).

② Cephaloridine (7-[α -(2-thienyl) acetamido]-3-(1-pyridylmethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid betain)은 수용성, 무색의 結晶物質인데, 알칼리성보다도 산성조건에서 안정하고, 빛에 의하여 非活性化되지 않는다(Muggleton 등, 1964). 활성스펙트럼은 cephalothin과 같다. 이 2개의 항생물질은 methicillin 및 oxacillin과 交差耐性を 나타내고(Murdoch와 Gedes, 1964; Stewart와 Holt, 1964) 또 cephalosporin β -lactamase에 의하여 비활성화된다. 경구투약에서는 cephaloridine의 흡수는 나쁘다(Fleming과 Goldmer, 1963; Barber와 Chain, 1964).

③ Cephalexin [7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid]은, 7-ACA의 유도체이다. 이것은 cephaloridine과 같이, 포도구균, 그람음성균, 대장균류, 가스壞死細菌에 대하여 활성을 나타내나, *P. aeruginosa*에는 듣지 않는다. Cephaloridine에 비하여, 比活性은 낮으나 소화관에서 흡수되는 점이 우수하다(Kind 등, 1969; Dash 등, 1972). Cephalexin을 1g 經口투약하면 1시간후에는 혈액농도가 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 달한다. 생물학적 반감기는 49분이다. 大部分이 尿中에 배설되고, 요중농도는 7mg/ml 이상에 달하고, 신세뇨관상피세포에 독성을 나타내는 일까지도 있다(Gower와 Dash,

1972; Dash 등, 1972). 신퀴놀론제제(Norfloxacin)와의 합체도 국내에서 개발되어 유방염 치료에 사용되고 있다.

④ Cefazolin은 7-ACA의 유도체인데, 항균스펙트럼은 cephalixin이나 cephaloridine이나 같다. 비경구투약시의 혈액중 농도는 cephaloridine보다 높다(Suzuki 등, 1972).

국내에서는 85년도 이후에 세팔로리딘, 세팔렉신 등이 동물약품에 사용되기 시작한 이후 현재까지도 2, 3세대의 세팔로스포린 항생물질 등이 광범위하게 수의분야에서 사용되어지고 있다.

⑤ Cefoxitin, cefmetazole은 내성균에 유효하고 특히 그람음성균에 대해 강한 항균력을 가지므로 치료제로 널리 사용되고 있다. Cefmetazole은 최근 MRSA(methicillin 耐性葡萄狀球菌)뿐만 아니라 기타 포도상구균에 대한 광범위한 효능이 인정되어 중요한 β -lactam 항생물질의 하나로서 기대된다.

⑥ Cefoxitin, cefmetazole, cefotiam, cefamandole, cefuroxime 등은 제2세대 cephem계 항생물질인데 이들은 제1세대 cephem계 항생물질에 비해 β -lactamase에 대한 저항성 뿐만 아니라 indole陽性變形菌, *Bacteroides*에 대해서도 활성을 나타내며 構造活性相關面에서 제3세대 cephem계 항생물질 개발에의 가능성을 시사한다. 즉, 구조적으로 cefamandole과 cefotiam은 3위치측쇄에 thiotetrazole基를, cefuroxime은 carbamoyl基를 가진 점에서 cephamycin계의 제2세대와 동일하지만 cefotiam에서 사용된 aminothiazole基는 매우 강한 항균활성을 주는 7위치측쇄로서 또 cefuroxime측쇄의 furan핵에 관계하는 methoxyimino基는 β -lactamase 내성을 부여하는 구조로서 모두 제3세대 cephem계 항생물질 개발에 있어 중요한 역할을 한다.

2) 제3세대 Cephem系

제1세대 cephem系 항생물질은 우수한 化學療法劑로 이용되어 왔으나 그람음성균의 β -lactamase에 의해 분해되고 耐性菌도 출현하였다. 최근에는 대장균, 폐렴간균, indole 양성 *Proteus* 등도 藥劑에 高度 耐性化하여 제1,2세대 cephem系 만으로 충분한 효과를 얻지 못하였다. 따라

서 녹농균을 포함한 그람음성균과 *Serratia*, *Enterobacter* 등의 弱毒菌에 대한 항균력의 強化와 β -lactamase에 대한 安定성과 높은 生體內利用率을 얻기 위한 연구가 시도되었다. 기본골격인 7-ACA의 7위치 측쇄를 변형하여 항균력을 높이고 3위치 측쇄를 변형하여 生體內에서의 安定性, 代謝 등의 藥動力學의 特性, 菌體內에의 透過性を 바꾸게 된다.

제3세대 cephem계 항생물질은 그람음성균에 대해 광범위하면서 강한 항균력을 나타내는 반면에 폐렴간균을 제외한 그람양성균에 대한 항균력이 점차 저하해가고 있으며 감염빈도가 높은 포도상구균에 대한 활성빈도도 문제가 된다. 따라서 금후 cephem계 항생물질 연구에 있어서 감염증의 起炎菌과 耐性菌을 고려해야 하는데 특히 起炎菌으로서 문제가 되는 그람양성균(포도상구균)에서 녹농균까지의 광범위항균력을 가지는 것이 제4세대 cephem계 항생물질의 목표가 될 것이다.

현재 3세대 세팜계 항생물질은 화이자사아의 cefoperazone만이 유방염연고로 개발되어 국내시장에서 수년전부터 시판되고 있으며 타제제는 수의분야에서는 사용되지 않고 인체용으로만 시판되고 있다. 또한 동물전용제로서 ceftiofur가 최근에 업존사에 의해 개발되어 축우와 양돈의 호흡기치료제로서 수입·시판되고 있다. Stephano 등(1992)은 체중 kg당 1, 3, 5mg 수준으로 C-ceftiofur sodium을 연속 3일간 투여시 대조구에 비해 사망율과 폐병변이 감소되었다고 보고하였다(IPVS, 1992).

결 언

세팔로스포린 항생제에 대해서 기존의 국내 수의약리학 교과서에 기재된 내용보다 좀더 상세하고 임상학적으로도 응용가치가 높은 내용이 전문가들에 의해 기술되어야 한다. 현재 국내에서 발간된 수의약리학 교재에는 80년대 이후 신항생물질로 불리워지는 세팔로스포린 항생제나 신퀴놀론 항균제에 대해서 기술내용이 임상수의사들이 실전에 적용하기에는 너무나도 미비하기가 이를테 없어 아쉬움을 남기고 있다. 일

본의 경우 수의 및 인체 약리학교재에 상기 2제제에 대해 85년도 이후에 발간된 서적에는 기재되고 있으나 국내의 경우는 최근 졸업하는 수의학과 학생들까지도 퀴놀론제제에 대해서는 들어보지도 못했다가 사회에 나와서 새롭게 배웠다는 이야기를 종종 듣게 된다. 하루속히 국내에서 발간되는 교재들도 신속히 개정되어 앞서가는 제제들이 소개되고 더 나아가 임상수의사들에게도 신속 전달되는 시점이 도래되어야 한다.

세팔로스포린 항생제는 현재 유방염, 호흡기, 소화기 및 요로감염증 등의 감염증에 다양하게 활용되고 있고, 퀴놀론제제가 등장하면서부터 이들 제제와의 합제도 등장하여 비유기 및 건유기 유방염치료에 좋은 임상효과를 나타내고 있다. 또한 초기에는 1세대의 제제들이 주류를 이루었으나 2세대 및 3세대의 제제들도 소개되어

시판되고 있어 이들에 대한 학자들의 보다 세밀하고 종합적인 기술이 요구되고 있다.

마지막으로 현재도 세팔로스포린 2, 3세대 신약제들은 계속 소개되고 실험적인 절차를 거치고 있으나 이에 대한 국내소개는 너무나도 늦은 감이 든다는 것이 제약회사나 임상에 종사하고 있는 수의사들의 공통적인 인식이다. 전문가들이 교과서에 기재되지 않은 신개발 약제를 최신 학술지에서 입수하여 신속히 소개해 주기를 바라는 것이 수의사들의 바램이라는 것을 또한 경청하여야 한다. 93년부터라도 수의학계 정보가 인체업계 정보보다 수년은 뒤쳐진다는 불명예스러운 소리가 사라지도록 산학이 협동하여 정보 소개에 앞서고 현장적용도 빠른 전환된 모습을 맞이하기를 바라면서 본고를 마친다.