

1세대 세파계 항생제인 Cefazedone의 MIC Test를 통한 비교 연구

복혜숙 · 김명민 · 최경업

삼성의료원 약제부, 삼성생명과학연구소 임상약리학센터

Comparative Study Using MIC Test for Cefazedone and other First Generation Cephalosporins.

Hae Sook Bok, Myung Min Kim, and Kyung Eob Choi

Department of Clinical Pharmacology Research Center,

Samsung Medical Center and Samsung Biomedical Research Institute

50, Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, Korea

Abstract : The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of a first-generation cephalosporin derivative, Cefazedone (CZD; PAZERON[®] inj.) was determined by the two-fold serial agar dilution method. The *in-vitro* antibacterial activity of CZD against a wide variety of clinical isolates was compared with those of other first generation cephalosporins such as Methylol Cephalixin (CEX), Cefazolin (CEZ), Cefadroxil (CDX), Cephadrine (CED), Ceftezol (CTZ) and one of second generation cephalosporin antibiotics, Cefotaxime (CTX). CZD had the most potent inhibitory effect against Gram-positive strains, when compared to the first-generation cephalosporin antibiotics tested in this study and CTX. The geometric MIC mean of CZD for Gram-positive strains was calculated as 0.386 kg/ml, and those of CEX, CEZ, CDX, CTZ, CED, and CTX were 6.073, 0.894, 3.399, 0.748, 7.884 and 1.502 kg/ml, respectively.

In addition, the geometric mean of CZD for *staphylococcus aureus* strains was obtained as 0.340 kg/ml and those of CEX, CEZ, CDX, CTZ, CED, and CTX 6.145, 0.534, 4.126, 0.442, 10.51, and 2.500 kg/ml, respectively. Against Gram-negative strains, CZD showed better antibacterial activity than CEZ, CDX, CTZ, and CED.

Keywords

Cefazedone, Cephalosporins, MIC, Clinical isolates, Agar-dilution method

Cefazedone은 1세대 세파계 항생제로써 비교적 광범위한 항균 spectrum을 갖고 있다. 특히, 1세대 세파계 항생제중 Gram-positive에 더 높은 활성을 갖고 있다는 장점이 있어, 본 연구에서는 *Staphylococcus*와 *Streptococcus*에 대한 약효를 중점적으로 시행함은 물론 제일제당에서 입수한 표준 균주 및 임상 분리 균주인 Gram-positive 및 Ggram-negative에 대해 연구하였다. 실험 방법은 Agar-Dilution Method를 사용하였다.

재료 및 방법

1. 시험균주

임상 분리 균주 총 100종을 사용하여 시험을 실시하였다.

2. 비교약물

기존의 1세대 Cephalosporins계 항생제인 Cefazolin, Cefadroxil, Cephadrin, Methylol Cephalixin, Ceftezole을 비교약물로 사용하였고, 부가적으로 2세대 항생제인 Cefotaxime을 사용하여 시험을 실시하였다.

3. 시험방법

대수 증식기 상태의 균을 확보하여 최종 균 농도를 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ CFU/ml이 되게 하였다. 시험약물 및 비교약물을 평량하여 working solution의 최고 농도를 100kg/ml로 하여 15단계 two-fold dilution하여 각각의 plate를 준비하였다. Petri-dish에 시험약물 이름 및 농도를 labelling한 후, 준비된 배지를 drug-containing petri-dish에 10 ml씩 분주하여 잘 섞어 각각의 plates를 만들었다. 준비된 균액을 Microplantor에 장착 후, 균액을 접종하였다.

완전히 마른 plates는 37°C incubator에서 overnight culture하였다.

4. Data 분석 및 통계 처리

육안으로 관찰하여 균 성장이 저지된 항균제 농도를 『최소 억제 농도 = MIC』라 한다. 임상 균주에 대한 시험은 control 균주에 대한 MIC를 비교 검토하였으며, hazy growth등은 음성으로 간주하였다. 특히, *Streptococcus* 종류는 growth율이 떨어지므로 실험할때 10% horse serum 첨가는 물론, 분석시 control plate와 비교하여 오류를 범하지 않도록 하였다. 접종한 plates를 층층히 쌓을 경우 중앙의 plate와 외곽 plate사이에 동일한 온도 조건이 되려면 4시간 정도 걸리므로 되도록이면 낮은 층의 분포로 배양하였다.

통계학적인 분석은 Geometric Mean (GM) 값을 다음의 수식을 이용하여 계산하였다.

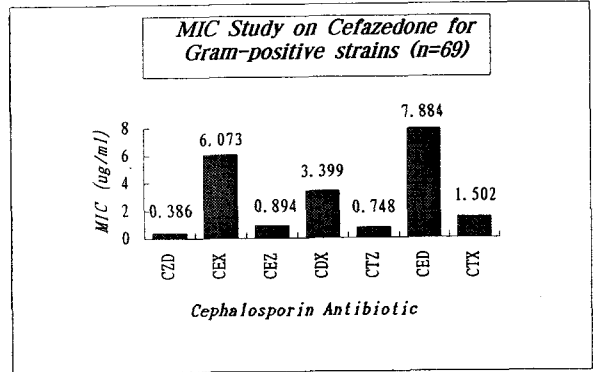
$$; GM = \sqrt[n]{X1 \times X2 \times X3 \times \dots \times Xn}$$

결과

1. Gram-positive strains 69종에 대한 다른 1세대 Cephalosporins계 약물 및 2세대인 Cefotaxim과 비교한 결과 CTX에서는 1.502 kg/ml의 수치를

보인 반면 Cefazedone에서는 0.386 kg/ml의 결과를 얻었음을 Fig 1에 나타내었다.

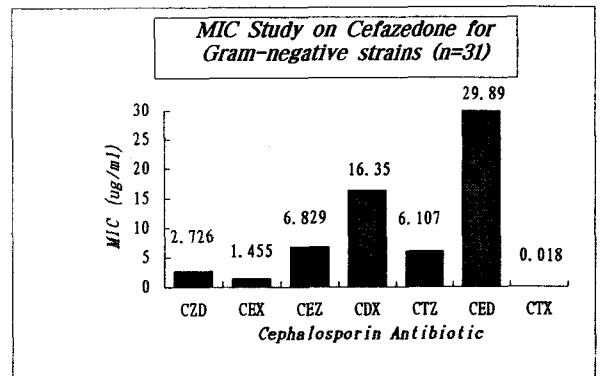
Fig 1



- CZD : Cefazedone CEX : Cephalexin
- CEZ : Cefazolin CDX : Cefadroxil
- CTZ : Ceftezole CED : Cephradine
- CTX : Cefotaxime

2. Gram-negative strains 31종에 대한 결과로써 CTX 보다는 떨어지지만, 다른 1세대 Cephalosporins계 보다 우수한 수치인 2.726 kg/ml 이었음을 Fig 2에 나타내었다.

Fig 2



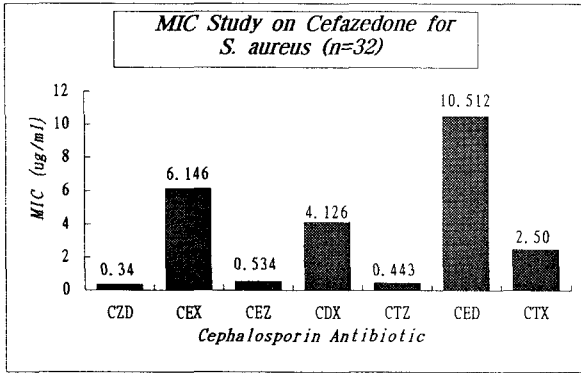
- CZD ; Cefazedone CEX : Cephalexin
- CEZ : Cefazolin CDX : Cefadroxil
- CTZ : Ceftezole CED : Cephradine
- CTX : Cefotaxime

3. 특히, Cepazedone의 장점인 *S. aureus* 32종에

1세대 세파계 항생제인 Cefazedone의 MIC Test를 통한 비교 연구

대한 결과는 우수하여 CTX에서 2.5 kg/ml, CZD에서는 0.34 kg/ml의 결과를 얻었다(Fig 3).

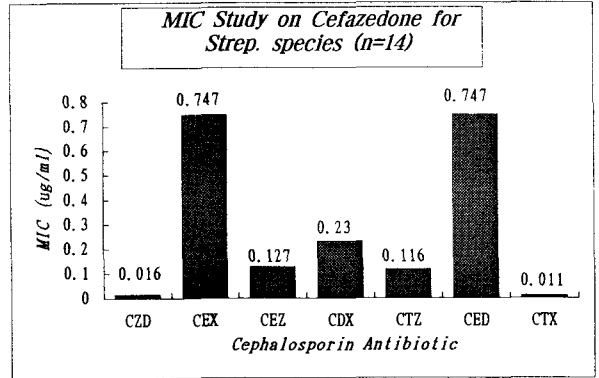
Fig 3



CZD : Cefazedone CEX : Cephalexin
 CEZ : Cefazolin CDX : Cefadroxil
 CTZ : Ceftazole CED : Cephradine
 CTX : Cefotaxime

다른 1세대 보다 월등히 우수한 0.016 kg/ml의 결과를 얻었다(Fig 4).

Fig 4



CZD : Cefazedone CEX : Cephalexin
 CEZ : Cefazolin CDX : Cefadroxil
 CTZ : Ceftazole CED : Cephradine
 CTX : Cefotaxime

4. Streptococcus species 14종에 대한 결과도

5. 총괄적인 Data에 대해 Geometric Mean 값을 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Geometric Mean Values of Cefazedone for Gram-positive and Gram-negative Strains.

Micro-organisms	No. of Strains	1세대 MIC Geometric Mean (kg/ml)						2세대
		CZD	CEX	CEZ	CDX	CTZ	CED	CTX
Gram-positive	69	0.386	6.073	0.894	3.399	0.748	7.884	1.502
S. aureus	32	0.340	6.145	0.534	4.126	0.442	10.51	2.500
Strep. sp	14	0.016	0.746	0.127	0.230	0.115	0.746	0.011
Gram-negative	31	2.726	1.454	6.828	16.34	6.107	29.89	0.018

CZD : Cefazedone CEX : Cephalexin CEZ : Cefazolin CDX : Cefadroxil
 CTZ : Ceftazole CED : Cephradine CTX : Cefotaxime

고찰 및 결론

이상과 같은 결과에서 볼 수 있듯이 Cefazedone은 1세대 항생제 중에서도 상당히 광범위한 항균 spectrum을 갖고 있다. 많은

항생제가 무수히 쏟아지고 있는 이 시점에 내성균의 출현과 보다 감도 높은 항생제의 출현으로 복잡하고 다양한 현상을 보이게 되었는데, 1세대 임에도 불구하고 어느 특정 부분에 sensitive하다면 연구해 볼 가치가 있다는

것을 입증하는 결과라 볼 수 있겠다. 특히, Cefazedone은 *S. aureus*에 대해서 Cefotaxime보다도 우수한 결과를 보였고, Gram-negative에서도 다른 1세대 Cephalosporins와 비교한 결과 우수한 효과가 있었다.

문헌

1. Dingeldein, E., Wahlig, H., Bergmann, R., in : Siegenthaler, W., Luthy, R., Current Chemother, 2:p. 832-834, 1978.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. ed.2, NCCLS Document M7-T2, Villanova, PA, 1988.
3. Foltz, E.L., E.Ateers, B.S.Graves, and H.J. Suriano, Initial comparative study of susceptibility tests as performed with a replicating device. Antibiot. Ann, p. 596-603, 1959-1960.
4. Washington, I. A., II, Susceptibility tests : Agar dilution. In Manual of Clinical Microbiology, ed. 2, edited by E.H. Lennette, A. Balows, W.J. Hausler, Jr., and H.J. Shadomy, American Society for Microbiology, Washington, D.C., p. 967-971, 1985.
5. Brenner, V.C., and J.C. Sherris, Influence of different media and bloods on the result of diffusion antibiotic susceptibility test. Antimicrob. Agents Chemother, 1:p. 116-122, 1972.
6. Cooper, K. E., and A.H. Linton, The importance of the temperature during early hours of incubation of agar plates in assays. J. Gen. Microbial, 7:p. 8-17, 1952.