

# Glycopeptide 항생물질의 개발 및 향후 전망

김 창 호

제일제당 대소공장 기술개발팀

1928년 영국의 A. Fleming은 실험실에서 방치하고 있던 *Staphylococcus aureus*의 평판에 *Penicillium notatum*이 혼입되어 집락을 형성하면서 그 주위에서는 세균의 증식이 저해되는 것을 관찰하였다. Fleming은 이 현상에 푸른곰팡이가 생산하는 물질이 매개되고 있다고 생각하여 이 물질을 penicillin으로 명명하였다. Penicillin의 발견 직후 세균을 사멸시킬 수 있는 sulfonamide의 유도체가 발견되어 penicillin은 의약품으로 빛을 보지 못하였다. 하지만 1939년 2차 세계대전의 발발로 인하여 창상감염증을 효과적으로 치료할 수 있는 치료약의 개발이 요구되면서 penicillin은 새로운 주목을 받게 되었다. Florey, Chain, Abraham 등은 Fleming이 분리한 푸른곰팡이를 이용해서 penicillin을 추출하고, 그것이 임상학적으로 현저한 효과를 가진다는 것을 1940년 보고하므로서 penicillin은 인류 역사상 가장 우수한 치료제의 하나로 등장하게 되었다.

1950년대 초, penicillin에 의하여 사멸되지 않는 *Staphylococcus* 균주가 자주 출현하기 시작했다. Penicillin에 내성을 지닌 *Staphylococcus* 균주는 당시에 새롭게 개발된 tetracycline 및 erythromycin에 의해서도 치료가 되지 않았다. 60% 이상의 *Staphylococcus* 균주가 당시에 개발된 항생제에 내성을 가지게 되었다[1]. 항생제 내성을 가지는 *Staphylococcus* 균주의 출현은 사회적으로 심각한 문제가 되었으며 항생제 내성을 가진 균주를 사멸시킬 수 있는 새로운 항생제의 개발이 대대적으로 이루어지게 되었다.

Eli Lilly사의 McCormick 박사와 그 동료들은 인도네시아 보르네오 정글에서 친구가 보내준 흙으로부터 당시에 알려진 모든 *Staphylococcus* 균주를 사멸시킬 수 있는 강력한 항생제를 생산하는 균주를 발견하여 *Streptomyces orientalis*라 명명하였다[2]. *Streptomyces orientalis*는 *Nocardia orientalis*로 개명된 후 현재 *Amycolatopsis orientalis*라 불려지고 있다. 이 물질은 glycopeptide계 최초의 항생물질로 모든 세균을 사멸시킬 수 있는 항생제라는 의미의 vancomycin(van은 vanquish로부터 유래함)으로 불리게 되었다[3]. Vancomycin은 현재까지 페니실린 및 세파계 항생제의 내성균주 치료에 가장 효과적으로 사용되고 있다.

1980년대 이후 과도한 항생제의 사용으로 더욱 많은 항생제 내성균주가 발생하고 있으며 1986년 최후의 항생제로 불려지

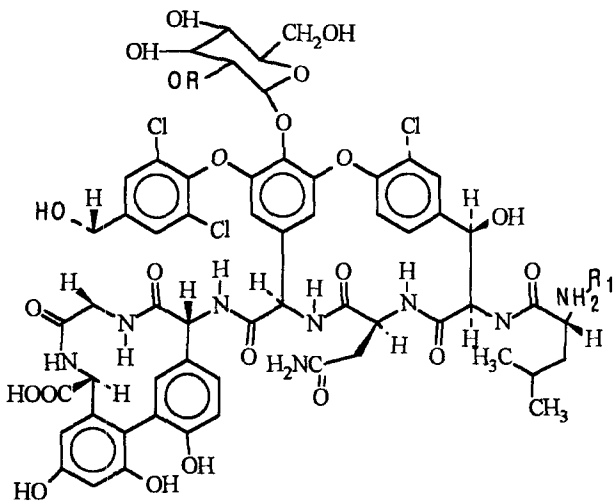
고 있는 vancomycin의 내성을 지닌 병원성이 약한 *Enterococci* 균주가 다수 발견되었다[4-7]. 1996년 약하지만 vancomycin에 내성(MIC: 8 µg/ml)을 가지는 균주가 발견되어 의학계에 큰 충격을 주었다. Vancomycin에 내성을 가진 VRSA(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*)의 출현 및 항생제 교차 내성(multidrug-resistant)을 가진 세균들의 출현은 많은 제약회사들로 하여금 지난 몇 년간 소홀했던 항균제 연구를 다시 시작하게 만들었다[9].

본 논문에서는 현재까지 개발된 glycopeptide 항생제의 개발 및 시장 현황 그리고 당사의 vancomycin 개발 사례를 통하여 발효 의약품의 상품화하기 위한 전략, 그리고 새롭게 출현하고 있는 항생제 내성균주들을 효과적으로 치료할 수 있는 새로운 항생제 개발에 관한 최근동향을 간략히 서술하고자 한다.

## Glycopeptide 항생제

Glycopeptide 항생제는 화학 구조적으로 vancomycin 및 ristocetin과 유사한 구조를 가지며 주로 그람 양성균에 효능이 있는 미생물이 생산하는 항생물질로 정의된다[10]. Glycopeptide 항생제의 구조적 특징은 벤젠고리를 가지는 다섯 개 이상의 아미노산이 직선형으로 peptide를 형성하며 각각의 아미노산 벤젠고리에는 당, 염소, 메틸기들이 종류에 따라 다르게 분포되어 있다. Glycopeptide 항생물질들의 미생물에 대한 조절기작은 종류에 따라 특이한 점이 있지만 그람 양성균주에서 peptidoglycan 합성의 중간체들이 결합하는 것을 방해하여 세균의 세포벽합성을 저해하여 세균의 성장을 억제하게된다[11].

Glycopeptide 항생제는 크게 4가지로 분류된다[12]. Vancomycin형으로 분류되는 type I(Fig. 1)은 5번 및 7번 아미노산이 각각 asparagine과 leucine으로 되어 있으며 주로 *Amycolatopsis orientalis*로부터 만들어진다[13, 14]. Type I의 가장 대표적인 항생제는 vancomycin이며 β-lactam 항생제인 페니실린 및 세파 항생제의 내성균주에 탁월한 효과를 보이고 있다[15]. Glycopeptide type II(Fig. 2)의 구조적 특징은 5번째 아미노산이 phenylglycine 또는 p-hydroxyphenylglycine이며 7번째 아미노산 역시 p-hydroxyphenylglycine을 가진다. 대표적 항생제로 *Streptomyces candidus*가 생산하는 avoparcin[16, 17]이며



	R	R <sub>1</sub>
Vancomycin	vancosamine	CH <sub>2</sub>
N-Demethylvancomycin	vancosamine	H <sub>3</sub>

Fig. 1. Structure of glycopeptides of type I.

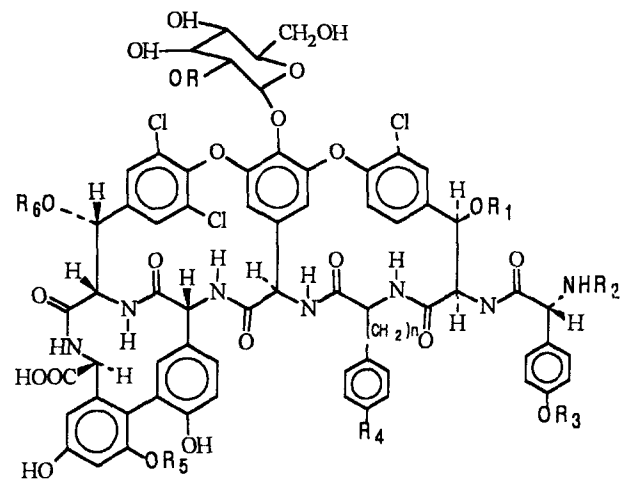
Table 1. Glycopeptides of the vancomycin type (Type I)

Antibiotic	Producer strain	Reference
Vancomycin	<i>Amycolatopsis orientalis</i> ( <i>Nocardia orientalis</i> )	13, 14
N-Demethylvancomycin (OA 7653)	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	47, 48
Orienticin A, B, C, D	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	49
Chlororienticin	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	50
	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	51

Table 2. Glycopeptides of the avoparcin type (Type II)

Antibiotic	Producer strain	Reference
Actinoidin A, B, A2	<i>Nocardia</i> sp.	52, 53
Avoparcin (LL-AV290)	<i>Streptomyces candidus</i>	16, 17
Chloropolysporin B, C	<i>Faenia interjecta</i>	54

동물의약품으로 사용되고 있다[18]. Ristomycin[19]으로 알려진 ristocetin type glycopeptide 항생제는 type III(Fig. 3)로 분류되며 구조적으로 다섯 번째 아미노산이 m-dihydroxyphenylglycine이며 7번째 아미노산은 p-hydroxyphenylglycine로 되어있다. *Proactinomyces fructifer*에서 만들어지는 ristomycin은 특성으로 인하여 의약품으로 사용이 금지되었으나 진단시약으로 개발이 모색중이다[20]. Glycopeptide type IV(Fig. 4)는 lipoglycopeptide로서 최근에 발견되어 많은 연구가 진행되고 있는 새로운 항생물질이다[21]. Glycopeptide type III와 매우 유사한 화학적 구조를 가지고 있으나 특이한 것은 amino-sugar에 amide 결합에 의해 여러 종류의 지방산이 연결되어 있다. Type IV의 teicoplanin은 90년대 이후 vancomycin에 비



	n	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Actinoidin A	1	acosamine	H	H
Avoparcin	0	ristosamine	mannose	CH <sub>3</sub>

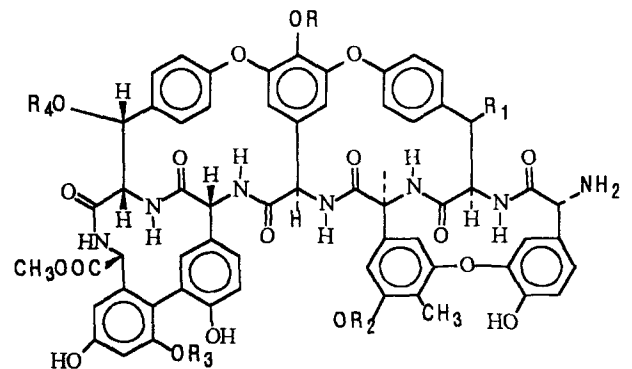
  

	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
Actinoidin A	H	H	mannose	actinosamine
Avoparcin	rhamnose	OH	H	ristosamine

Fig. 2. Structure of glycopeptides of type II.

Table 3. Glycopeptides of the ristocetin type (Type III)

Antibiotic	Producer strain	Reference
Ristocetin A, B (Ristomycin)	<i>Amycolatopsis orientalis</i> ( <i>Nocardia orientalis</i> )	19, 20, 55, 56
	<i>Proactinomyces fructifer</i>	
Actaplatin A, B1, B2, B3, C1, C3, G	<i>Actinoplanes missouriensis</i>	57, 58
A35512	<i>Streptomyces candidus</i>	59
A41030 A, B, C, E, F	<i>Streptomyces virginiae</i>	60, 61
A47934	<i>Streptomyces toyocaensis</i>	62

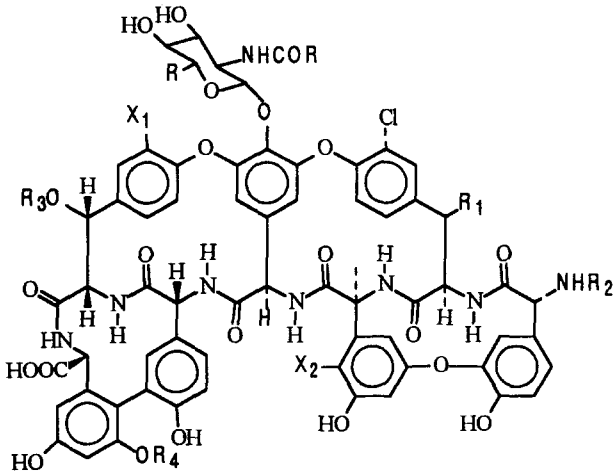


	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>1</sub>
Ristocetin A	glucose	OH	H	mannose	ristosamine	H
Actaplanin A	glucose	H	mannose	mannose	ristosamine	Cl

Fig. 3. Structure of glycopeptides of type III.

**Table 4.** Lipoglycopeptides antibiotics (Type IV)

Antibiotic	Producer strain	Reference
Teicoplanin A2-1,2,3,4,5	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>	22, 23
Ardacin A, B, C (Aridicins)	<i>Kibdelosporangium aridum</i>	63, 64
A40926 A, B	<i>Actinomadura sp.</i>	65
Kibdelin A, B, C, C2, D	<i>Kibdelosporangium aridum</i>	66
Parvodicin A, B1, B2, C1, C2, C3, C4	<i>Actinomadura parvosata</i>	67



	R	R'	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Teicoplanin T-A <sub>2,2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
Ardacin B	COOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
Teicoplanin T-A <sub>2,2</sub>	N-acetyl glucosamine	mannose	H	H
Ardacin B	H	mannose	Cl	Cl

**Fig. 4.** Structure of lipoglycopeptides of type IV.

하여 독성이 낮으며 β-lactam 항생제의 내성균주에 vancomycin과 동일한 효과를 나타내어 많은 연구가 진행 중에 있다[21-23].

### Vancomycin과 Teicoplanin

항생제에 교차 내성(multidrug-resistant)을 가진 그람 양성균주의 증가로 인하여 glycopeptide 항생제의 중요성 및 사용량이 크게 증가하고 있다. 현재 치료제로 사용되는 glycopeptide 항생제는 vancomycin과 teicoplanin 두 종류가 상품화되어 항생제 내성균의 치료에 이용되고 있다[24, 25].

Vancomycin은 1956년 McCormick 등[2]에 의하여 분리되었다. 개발 초기 독성이 강한 불순물(X라 명명) 때문에 널리 사용되지 못하였으나 불순물질의 생성을 적게 하는 균주의 개발 생물산업

및 정제기술의 발달로 순수한 제품이 생산되었다. 개발 당시 mississippi mud라 불릴 정도로 외형의 색이 검고 순도가 낮았으나 picric acid 침전법에 의하여 색이 및 역가가 향상된 제품이 만들어졌으며, 이후 이온교환수지의 발달 및 구리염 형태의 결정법에 의하여 순도가 매우 높아진 vancomycin 염산염으로 만들어져 상품화되었다[3, 26-28]. 그리고 초기의 vancomycin은 많은 량의 불순물을 포함하여 주사시 고통이 심하였고 신장에 장애를 주는 것으로 보고되었다[29]. 하지만 고순도의 제품이 개발되면서 vancomycin 자체는 신장에 큰 장애를 주지 않는 것으로 알려졌다[30].

Vancomycin은 현재까지 개발된 항생제 가운데 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) 균주를 치료할 수 있는 유일한 항생물질이다. 하지만 vancomycin의 연속적 사용과 사용빈도의 증가로 vancomycin 내성주의 출현을 우려하게 되었다. 1986년 vancomycin에 내성을 보이는 장구균(vancomycin-resistant *Enterococci*: VRE)이 출현하면서 장구균의 치료는 큰 어려움에 봉착하였다[5]. VRE의 분리율은 미국에서 중환자실 환자들을 중심으로 급증하고 있는데 1989년 0.4%에서 1993년의 13.6%로 20배 증가하였다[6]. 국내에서는 1992년 박 등[31]이 환자의 가검물로부터 vancomycin에 고도의 내성을 보이는 VRE를 첫 보고한 이래 많은 vancomycin에 내성을 가지는 장구균이 분리되었다[4]. 대부분의 VRE는 vancomycin에만 내성을 가지는 것이 아니라 여러 종류의 다른 항생제에도 내성을 보이는 multidrug-resistant 균주로 감염시 치사율이 거의 70%에 이르며, VRE의 내성유전자가 다른 cocci로 전이되어 치명적인 vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)의 출현이 우려되고있다[8, 32]. 하지만 Table 7에서와 같이 VRSA 출현의 염려에도 불구하고 항생제 내성 병원균의 지속적인 증가로 인하여 국내의 vancomycin 생산은 매년 25-43%의 증가를 나타내고 있다.

1970년 중반 Parenti 등[33]은 *Actinoplanes* 속으로부터 강력한 항생작용을 하는 두 물질을 분리하여 teichomycin A<sub>1</sub>과 A<sub>2</sub>라 명하였다. teichomycin A<sub>1</sub>은 phosphoglycopeptide로서 lipidglycopeptide의 tecomyci A<sub>2</sub>에 비하여 항균력이 낮아서 개발이 중지되었다. Teichomycin A<sub>2</sub>는 teicoplanin 이름으로 상품화 되었으며 다섯 가지 성분의 혼합물로 구성되었다[21]. Teicoplanin의 다섯 가지 성분은 당에 붙어있는 지방산의 종류에 따라 A<sub>21</sub>에서 A<sub>25</sub>로 구분되어진다. Table 5에서와 같이 in vitro 실험에서 teicoplanin은 vancomycin과 비교할 때 *Staphylococcus baemolyticus*를 제외한 대부분 그람 양성균에서 우수한 항균력을 나타내고 있다[25]. Table 6에서와 같이 실제로 환자의 치료 결과에 있어서도 teicoplanin을 사용할 때 환자가 완전히 치료되거나, 현저히 상태가 양호해지는 경우가 78.8%로서 vancomycin의 77.2%와 유사하였으며 환자에게 나쁜 영향을 준 경우는 13.9%로서 21.9%의 vancomycin에 비하여

**Table 5.** Comparison of vancomycin and teicoplanin MIC90 results from three reviews

Species	MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	Campoli-Richards et al(68)		Broden et al(69)		Spencer et al(70)	
	Teicoplanin	Vancomycin	Teicoplanin	Vancomycin	Teicoplanin	Vancomycin
<i>Corynebacterium jeikeium</i>					1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	$\leq 0.024$ -3.1	3.1-8	0.36	2.47	0.5	4
<i>Enterococcus faecium</i>			0.9	2.59	1	4
<i>Listeria monocytogenes</i>					0.25	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0.39-1	0.78-1	0.84	1.04	0.5	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	0.2-3.12	0.5-3.12	0.88	1.27	0.5	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	0.25-2	2	1.72	1.22		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	0.25-1.25	2-3.1	2.99	2.12		
Coagulase-negative Staphylococci (MS)					2	4
Coagulase-negative Staphylococci (MR)					4	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1-32	4	22.3	3.2	16	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>					0.125	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.12-0.2	$\leq 0.25$ -0.78	0.17	0.56		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (DS)					0.125	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (DR)					0.125	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03-0.25	0.5-0.78	0.15	0.47	0.12	1
Viridans Streptococci	0.1-1	1			0.25	1

**Table 6.** Meta-analysis of the combined results

Parameter	Teicoplanin (%)	Vancomycin (%)	P value
Clinical response <sup>a</sup>	435/552 (78.8%)	405/523 (77.2%)	ns
Bacteriological response <sup>a</sup>	220/263 (83.7%)	204/247 (82.6%)	ns
Patients with adverse event	91/651 (13.9%)	137/625 (21.9%)	0.0003
Patients with nephrotoxicity <sup>a</sup>	28/585 (4.8%)	58/544 (10.7%)	0.0005

Total number of teicoplanin patients 651. Total number of teicoplanin patients=625. ns: Not statistically significant. <sup>a</sup>: Evaluable patients.

**Table 7.** 국내 Vancomycin 생산 실적\* 및 증가율

	93년	94년	95년	96년
생산금액(억원)	57	80	100	143
증가율(%)	-	40.3	25.0	43.0

\*93, 94, 95, 96년 의약품등 생산실적표(한국제약협회)

났다(24). 특히 vancomycin을 사용할 때 가장 큰 문제인 신장 독성(nephrotoxicity) 역시 teicoplanin은 vancomycin의 절반 수준인 4.8%로 매우 낮았다[29]. 그리고 vancomycin 사용할 때 히스타민이 다량 발생하여 생성되는 red man syndrome 및 oxotoxicity 역시 거의 발생하지 않는다고 알려져 있으며, teicoplanin이 체내에 존재하는 시간(half-life) 역시 vancomycin의 11시간에 비하여 159시간으로 매우 긴 것으로 조사되었다 [34]. Teicoplanin은 현재 한국, 이탈리아, 프랑스 및 아시아 일부 국가에서 사용되고 있으며 멀지않아 미국 및 유럽 전체에서 사용될 것으로 기대된다. 하지만 teicoplanin은 내성주의 발생이 vancomycin에 비하여 쉬운 것으로 알려져 있다[24]. 현재 내성균주의 출현이 심각하게 문제되는 *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococcus 및 *Enterococci* 모두에서

**Table 8.** 국내 teicoplanin 수입 실적\* 및 증가율

	93년	94년	95년	96년
수입 금액(\$)	1,317,657	2,441,600	2,533,683	5,884,844
증가율(%)	-	83.0	3.7	132.4

\*93, 94, 95, 96년 의약품등 수출입실적표(한국의약수출입협회)

teicoplanin은 vancomycin에 비하여 내성주가 쉽게 발생한다고 알려져 있다. Teicoplanin은 구조 및 작용 기작이 vancomycin과 유사하여 teicoplanin 내성주는 vancomycin 내성주로 쉽게 발달할 수 있으므로 사용에 세심한 주의를 기울여야 한다는 많은 연구가 발표되고 있다. 하지만 우수한 약효와 부작용이 적기 때문에 국내의 수입은 Table 8에서와 같이 매년 큰 폭으로 증가하고 있다.

## Vancomycin의 개발

Glycopeptide 항생물질인 vancomycin, ristocetin, avoparcin, aridicin, teicoplanin 등은 분자량이 크고 미생물에 의하여 만들어질 때 여러 종류의 비슷한 물질이 동시에 생산된다. Van-

comycin의 경우 N-demthylvancomycin[35], Desamidovancomycin[36], Aglucovancomycin[37], Desvancosaminylvacomycin [38] 등의 유사물질이 동일한 미생물에 의하여 만들어지며 생성된 vancomycin이 분해된 CDP(crystalline degradation product)도 여러 종류 만들어진다[39, 40]. Vancomycin의 경우 배양중 미생물이 만드는 모든 유사체들은 모두 불순물로 분류되어 제품 내에 존재가 엄격하게 제한된다. 현재 미국 및 유럽 약전에 등재된 vancomycin 경우 vancomycin의 함량 및, 전체 불순물의 함량 그리고 각각의 불순물 함량을 엄격하게 제한하고 있다. 미국의 경우, USP(United States Pharmacopeia)에서 제시하는 HPLC 분석법에 의하여 vancomycin의 함량이 88% 이상 되어야 하며, vancomycin을 제외한 물질 중에서 함량이 4%를 넘는 물질이 존재하지 않아야 한다[41]. 최근 개정된 유럽의 경우(EP: European Pharmacopeia) 이보다 훨씬 vancomycin에 관한 품질규격이 엄격하다[38]. EP에서는 vancomycin의 함량이 93% 이상이며, USP와 마찬가지로 함량이 4%를 넘는 물질의 존재를 금지하고 있다. Teicoplanin은 현재까지 USP 및 EP에 등재되지 않지만 등재 될 경우 vancomycin과 동일하게 함량 및 불순물의 규격이 매우 엄격할 것으로 판단된다.

당사는 1989년부터 1993년까지 4년에 걸친 균주개발, 발효 최적화, 정제공정의 확립을 통하여 vancomycin의 상품화에 성공하였다[42]. 당사에서 개발한 vancomycin은 순도 95% 이상 최대불순물 2.0% 이하로 현재 국내시장은 물론 유럽, 아시아 및 남아메리카에 수출 중에 있다. 발효제품의 상품화는 균주의 개발 및 발효최적화를 통한 발효농도 향상과 품질 및 수율

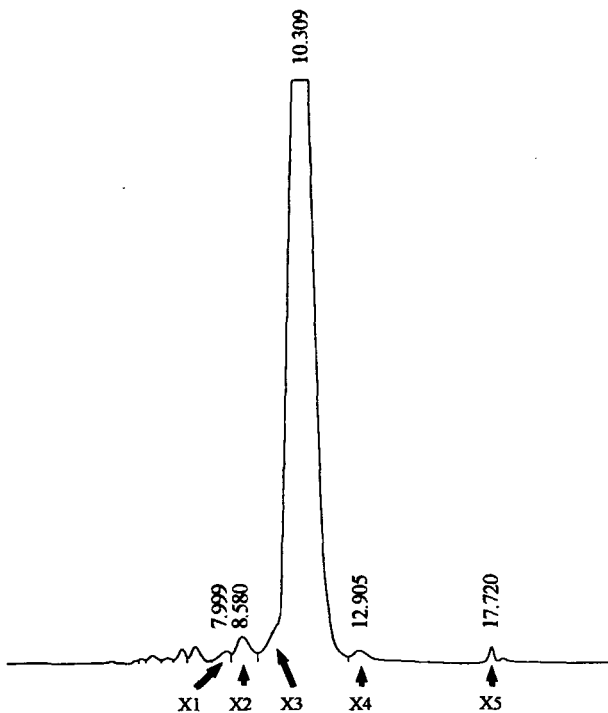


Fig. 5. HPLC spectrum of vancomycin and impurities.

생물산업

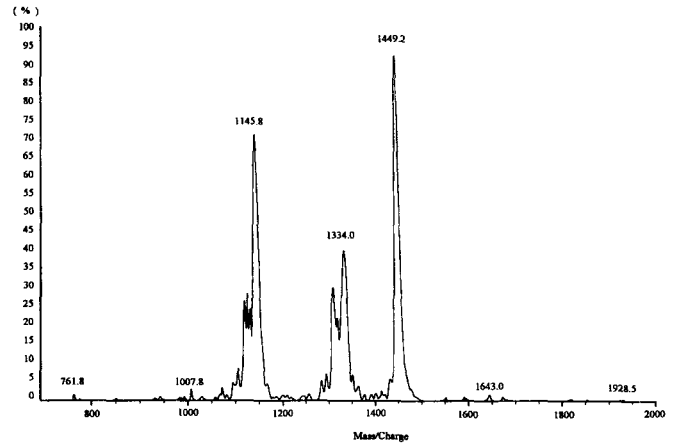


Fig. 6. LC-MASS spectrum of vancomycin and impurities.

을 만족시키는 정제 공정의 개발로 구성된다. 지금까지 대부분의 발효제품의 상품화는 균주의 개발, 발효공정 최적화, 그리고 정제공정의 개발이 각각 이루어졌다(Fig. 7). 각각 맡은 분야에서 최고의 생산성을 얻을 수 있도록 공정을 개발하여 최종적으로 각 공정을 조합함으로써 성공적으로 개발이 이루어졌다. 당사의 vancomycin 개발 역시 초기에는 이와 동일한 방법으로 이루어졌다. 균주개발과 발효공정 최적화를 통하여 발효농도를 극대화시킬 수 있는 방향으로 발효부분의 연구가 이루어졌다. Vancomycin의 생산성이 우수한 균주의 선별과 높은 vancomycin 농도를 얻는 발효 공정이 개발되었지만 Fig. 5에서 vancomycin 앞뒤로 존재하는 불순물이 정제공정을 통하여 제거하는 것이 매우 어렵다는 것이 확인되었으며, 분리된 불순물을 확인한 결과 vancomycin의 분자량 1449보다 조금 작은 분자량 1334 및 1145 물질로 밝혀졌다(Fig. 6). 명확한 구조는 확인하지 못하였으나 생성된 vancomycin의 분해물(CDP)로 판단되었다. 그리고 EP에서 vancomycin의 품질규격이 더욱 엄격하여 질 것이라 알려져서 정제공정과 함께 균주 및 발효공정에서도 불순물을 줄이는 새로운 균주와 발효공정을 개발해야만 했다. 최초로 개발된 균주에 비하여 생산성은 조금 떨어지지만 불순물의 생성이 적어진 균주의 개발 및 발효공정의 개발로 인하여 우수한 품질의 vancomycin의 생산이

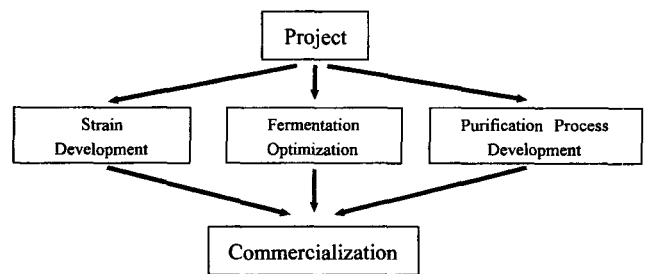


Fig. 7. Conventional process for the development of fermentation product.

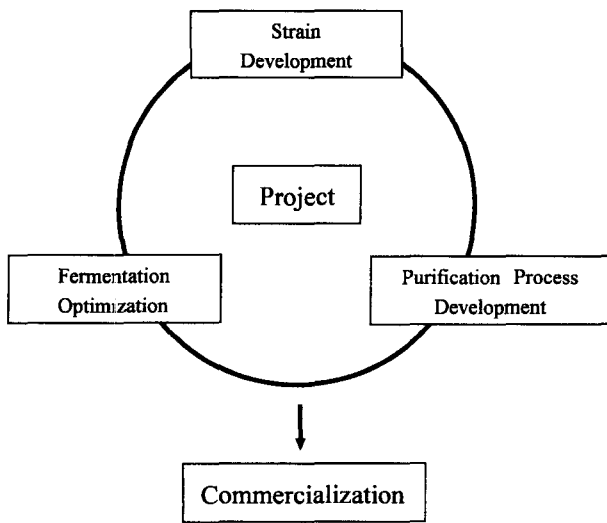


Fig. 8. Modified process for the development of vancomycin.

가능하였다.

향후 국내의 발효산업은 현재의 식품발효 위주에서 고부가가치의 의약품으로 전환될 것이다. 고부가가치의 상품일수록 고품질이 요구된다. 이와 같은 고품질의 발효제품을 생산을 하기 위하여 개발이 시작되는 처음부터 균주개발, 발효공정 최적화 및 정제공정의 개발부분이 서로 함께 고품질의 제품을 만들 수 있도록 충분한 협의가 이루어지며, 서로 상대방의 어려움을 이해하고 문제를 해결할 수 있도록 연구 활동이 진행되어야 할 것이다(Fig. 8). 제품의 회수 및 품질은 정제공정에서 이루어진다는 지금까지의 관념을 버리고 최종 제품의 품질까지 고려하는 균주의 개발 및 발효공정의 최적화가 필요하다.

### 최신 항생제 개발 동향 및 향후전망

최근 들어 내성으로 인한 새로운 항생제 개발의 필요성이 점점 커지고 있어 많은 제약회사들이 지난 몇 년간 소홀히 했

던 항균제 연구를 다시 활기 있게 하고 있다[9, 43-46]. 새로운 항생제를 개발하려는 노력은 penicillin, cephalosporin, tetracycline 및 glycopeptide 등 기존의 항생제를 개량하는 것과 oxazolidinone 등의 전혀 새로운 부류의 항생제를 개발하는 것으로 나누어 볼 수 있다(Table 9). 이들중 vancomycin의 대안으로 개발중인 oxazolidinone 계열의 신 항생제는 순수하게 합성된 약이기에 세균들이 이전에 전혀 경험해 보지 못한 구조일 가능성이 높아 multidrug-resistant 균주의 치료제로서 개발 가능성이 높다. 그러나 Dupont에서 처음 합성된 이 약들은 인체에 독성이 강하여 이러한 독성을 해결할 수 있는 좀더 개량된 구조의 oxazolidinone계 항생제의 개발이 필요하며, Upjohn에서 개발된 U-100592 및 U-100766이 전임상을 끝내고 1996년 현재 임상 2상을 진행중이다.

인간은 병원성 미생물과의 전쟁에서 160여종의 항생제라는 무기를 개발하므로써 매우 유리한 입장을 고수하였으나 항생제의 남용으로 인하여 미생물로 하여금 항생제에 스스로 대처할 수 있는 힘을 갖게 하였다. 최후의 항생제로 불리지는 vancomycin의 내성주 출현은 향후 이들의 치료에 대한 불안감을 증폭시키고있다. 하지만 40년전 인류를 고통스럽게 했던 첫 번째 항생제 내성주에 대한 해결책으로 vancomycin이 탄생한 것과 마찬가지로 또 다른 새로운 vancomycin의 탄생을 기대해 본다.

### 참고문헌

1. Lepper, M. H., H. F. Dowling, G. G. Jackson, B. Moulton, and H. W. Spies. 1953. Effect of antibiotic usage in the hospital on the incidence of antibiotic-resistant strains among personnel carrying staphylococci. *J. Lab. Clin. Med.* **42**: 832-839.
2. McCormick, M. H., W. H. Stark, and G. E. Dittenger, 1956. Vancomycin new antibiotic. *Antibiotic Ann.* **1955-1956**: 601-611.

Table 9. New antibiotics under development

Antibiotic	Member	Species	Company
Glycylcycline	Tetracycline	Tetracycline resistant	Lederal (DMG-DMDOT)
Streptogramin		<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>E. Faecium</i> MRSA	롱프랑(pristinamycin) 스미스크라임비참(virginiamycin)
2-pyridone	Fluoroquinolone	Coagulase-negative Staphylococci Quinolone 내성균주	Abbot (ABT-719, A-84066, 104954)
Boxazomycin	Benzoxazole	Enterococcus faecalis MRSA	Parke-Davis (benxazomycin)
Oxazolidinone	Oxazolidinone	CRSA(Ciproflo xacin resistant- <i>Staphylococcus aureus</i> ) MRSA Mutidrug-resistant Enterococci Vancomycin resistant strain	Dupont (Dup-721, 105) Upjohn (U-10048, 101603, 101244)

3. Griffith, R. S. 1984. Vancomycin use-an historical review. *J. Antimicrob. Chemother.* **14**: 1-5.
4. Cheong, H. J. 1997. Vancomycin resistant enterococci. *J. Korean Soc. Chemother.* **15**(1): 27-43.
5. Leclereq, R., E. Derlot, J. Duval, and P. Courvalin. 1988. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin. *N. Engl. J. Med.* **319**: 157-161.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistance to vancomycin-United States. 1989-1993. *MMWR* **42**: 597-599.
7. 김수현, 김세찬, 구석봉, 신중희, 서순필, 양동욱. 1995. Vancomycin 내성 enterococci 감염 4예. *임상병리학회지* **15**: S265.
8. Hiramatsu, K., H. Hankai, T. Ino, K. Yabuta, T. Oguri, and F. C. Tenover. 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* **40**: 135-136.
9. 권희안. 1996. 내성균주를 겨냥한 최신 항생제 개발 동향. *대한약사회지*. **7**(2): 97-102.
10. Katrukha, G. S. and A. B. Silaev. 1986. The chemistry of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Pp 289-306. In Voelter, W., F. Bayer, Y. A. Ovchinnikov, and V. T. Ivanov (Ed), *Chemistry of peptides and proteins*, W. de Gruyter, Berlin.
11. Barna, J. C. J. and D. H. Williams. 1984. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of vancomycin group. *Annu. Rev. Microbiol.* **38**: 339-357.
12. Lancini, G. C. 1989. Fermentation and biosynthesis of glycopeptide antibiotics. pp. 283-296. In Bushell, M. E., and U. Grafe. (ed), *Progress in industrial microbiology*. Vol. 27. Elsevier.
13. McCorimick, M. H., W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, and J. M. McGuire. 1956. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical biological properties. *Antibiot. Annu.* 606-611.
14. Harris, C. M., H. Kopecka, and T. M. Harris. 1983. Vancomycin: Structure and transformation to CDP-I. *J. Am. Chem. Soc.* **105**: 6915-6922.
15. Cheung, R. P. F. and J. T. DiPiro. 1986. Vancomycin: an update. *pharmacotherapy*. **6**: 153-169.
16. Kunstmann, M. P., L. A. Mitscher, J. M. Porter, A. J. Jhay, and M. A. Darken. 1969. LL-AV290, a new antibiotic. I. Fermentation, isolation and characterization. *Atimicrob. Agents Chemother.* 242-245.
17. McGahren, W. J., J. H. Martin, G. O. Morton, R. T. Hargreaves, R. A. Leese, F. M. Lovell. G. A. Ellestad, E. O'Brien, and J. S. E. Holker. 1980. Structure of avoparcin components. *J. Am. Chem. Soc.* **102**: 1671-1684.
18. Stewart, C. S. and S. H. Duncan. 1985. The effect of avoparcin on cellulolytic bacteria of the ovine rumen. *J. Gen. Microbiol.* **131**: 427-435.
19. Grundy, W. E., A. C. Sinclair, R. J. Theriault, A. W. Goldstein, C. J. Rickher, H. B. Warren Jr., T. J. Oliver, and J. C. Sylverster. 1957. Ristocetin, microbiologic properties. *Antibiot. Annu.* 687-692.
20. Gauze, G. F., E. S. Kudrina, R. S. Ukholina, and G. V. Gavrulina. 1963. New antibiotic ristomycin produced by *Proactinomyces fructiferi* var. *ristomycini*. *Antibiotiki.* **8**: 387-392.
21. Pryka, R. D., K. A. Rodvold, and J. C. Rotschafer. 1988. Teicoplanin: An investigational glycopeptide antibiotic. *Clin. pharm.* **7**: 647-658.
22. Bardone, M. R., M. paternoster, and C. Coronelli. 1978. Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp., II. Extration and chemical characterization. *J. Antibiotics.* **31**: 170-177.
23. Barna, J. C. J., D. H. Williams, D. J. M. Stone, T. W. C. Leung, and D. M. Doddrell. 1984. Structure elucidation of the teicoplanin antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **106**: 4895.
24. Martin, J. W. 1996. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **37**: 209-222.
25. Zeckel, M. L. 1997. A closer look at vancomycin, teicoplanin and antimicrobial resistance. *J. Chemother.* **9**: 311-335.
26. McCormick, M. H. and H. Westlacke. 1984. Using Non-functional resins purification of Glycopeptide antibiotic. *US Patent*, 4,440,753.
27. Griffith, R. S. 1981. Introduction to vancomycin. *Reviews of Infectious Diseases* Vol. 3. Supplement. S200-S204.
28. Nagarajan, R. 1991. Antibacterial activities and mode of action of vancomycin and related glycopeptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**: 605-609.
29. Davey, P. G. and A. H. Williams. 1991. A review of the safety profile of teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* **27**(Suppl. B): 69-73.
30. Menichetti, F., P. Martino, and G. Bucaneve. 1994. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**: 2041-2046.
31. 박지원, 김양리, 신환식, 강문원, 한경자, 심상인. 1992. Vancomycin 내성 nenterococci에 대한 감수성 검사. *감염*. **24**: 133-137.
32. Gin, A. S. and G. G. Zhanel. 1996. Vancomycin-resistant enterococci. *Ann. pharmacother.* **30**: 615-624.
33. Parenti, F. G., G. Beretta, and M. Berti. 1978. Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. I. Description of the producer strain, fermentation studies and biological properties. *J. Antibiot.* **31**: 276-283.
34. Thompson, G. A., J. A. Smiths, M. T. Kenny, J. K. Dulwoeth, H. K. Kulmala, and L. Yuh. 1992. Pharmacokinetics of teicoplanin upon multiple dose administration to normal healthy male volunteers. *Biopharmaceuticals and*

- Drug Disposition*. **33**: 213–220.
35. Boeck, L. D., F. D. Mertz, R. K. Wolter, and C. E. Higgins. 1984. N-Demethylvancomycin, a novel antibiotic produced by a strain of *Nocardia orientalis*. *J. Antibiot.* **37**: 446–453.
  36. Hamill, R. L., M. J. Albert, M. D. Francis, N. W. Mitsuo, and Y. R. Chefong. 1987. Glycopeptide antibiotics. *European patent* 0 265 071 A1.
  37. Thomas, A. H. and N. Penelope. 1977. Chromatographic methods for the analysis of vancomycin. *J. Chromatogr.* **410**: 373–382.
  38. European Pharmacopoeia, 3rd edition supplement. 1998. Vancomycin Hydrochloride. pp. 1705–1706. Council of Europe. Strasbourg.
  39. Nagarajan, R., K. E. Merkel, K. H. Michel, H. M. Higgins, Jr., M. M. Moehn, A. H. Hunt, N. D. Jones, J. L. Ocolowitz, A. A. Schabel, and J. K. Swaetzendruber. 1988. M43 antibiotics: methylated vancomycins and unrearranged CDP-I analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **110**: 7896–7897.
  40. Harris, C. M., H. Kopecka, and T. M. Harris. 1983. Vancomycin: structure and transformation to CDP-1. *J. Am. Chem. Soc.* **105**: 6915–6922.
  41. United States Pharmacopoeia, 23th rev. 1995. Vancomycin Hydrochloride. pp. 1620–1622. United State Pharmacopoeial Convention INC. Twinbrook Parkway, Rockville, MD.
  42. Kim, C. H., Y. H. Ko, and J. H. Ko. 1996. The production of vancomycin using high concentration of mixture of carbon sources by *Nocardia orientalis* mutant. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **24**(4): 404–407.
  43. Maple, P. A. C., J. M. T. Hamilton-Miller, and W. Brumfitt. 1989. Worldwide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 537–539.
  44. Venditti, M., P. Baiocchi, and C. Brandimarte. 1994. Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an Italian university hospital. *J. Chemother.* **6**: 25–28.
  45. Neville, L. O., W. Brumfitt, and J. M. T. Hamilton-Miller. 1995. Teicoplanin vs. vancomycin for the treatment of serious infections: a randomised trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **5**: 187–193.
  46. Park, Y. J., E. J. Oh, M. K. Kang, B. K. Kim, S. M. Kim, and S. I. Sin. 1997. Emergence of teicoplanin-resistant *Staphylococci*. *J. Korean Soc. Chemother.* **15**(1): 89–95.
  47. Boeck, L. D., F. D. Mertz, R. K. Wolter, and C. E. Higgins. 1984. N-dimethylvancomycin, a novel antibiotic produced by a strain of *Nocardia orientalis*. Taxonomy and fermentation. *J. Antibiotics.* **37**: 446–453.
  48. Hunt, A. H., G. C. Marconi, T. K. Elzey, and M. M. Hoehn. 1984. A51568A: N-dimethylvancomycin. *J. Antibiotics.* **37**: 917–919.
  49. Jeffs, P. W., B. Yellin, L. Mueller, and S. L. Heald. 1988. Structure of the antibiotic OA-7653. *J. Org. Chem.* **53**: 471–477.
  50. Tsuji, N., M. Kobayashi, T. Kamigauchi, Y. Yoshimura and Y. Terui. 1988. New glycopeptide antibiotics. I. The structure of orienticins. *J. Antibiotics.* **41**: 819–822.
  51. Tsuji, N., T. Kamigauchi, M. Kobayashi, and Y. Terui. New glycopeptide antibiotics: II. The isolation and structures of chloroorienticins. *J. Antibiotics.* **41**: 1506–1510.
  52. Batta, G., F. Sztaricskai, J. Csandi, I. Kamaromi, and R. Bogner. 1986. <sup>13</sup>C NMR study of actinoidins: carbohydrate moieties and their glycosidic linkages. *J. Antibiotics.* **39**: 910–913.
  53. Heald, S. L., L. Mueller, and P. W. Jeffs. 1987. Actinoidins A and A2: structure determination using 2D NMR method. *J. Antibiotics.* **40**: 630.
  54. Takatsu, T., M. Nakajima, S. Oyajima, Y. Itoh, Y. Sakaida, S. Takahashi, and T. Haneishi. 1987. Chloropolysporins A, B, and C, novel glycopeptide antibiotics from *Faenia interjecta* sp. nov. II. Fermentation, isolation and physicochemical characterization. *J. Antibiotics.* **40**: 924–932.
  55. Iomakina, N. N., G. S. katrukha, M. G. Brazhnikova, A. B. Silaev, L. J. Muravyova, Zh.P. Trifonova, Tokureva, and B. Diarra. 1982. Final structure of the glycopeptide antibiotic ristomycin A. *Antibiotiki.* **27**: 248–252.
  56. C. M. Harris, and T. M. Harris. 1982. Structure of ristocetin A: configurational studies of the peptide. *J. Am. Chem. Soc.* **104**: 363–365.
  57. Debono M., K. E. Merkel, R. M. Molloy, M. Barnhart, E. Presti, A. H. Hunt, and R. L. Hamill. 1984. Actaplanin, new glycopeptide antibiotics produced by *Actinoplanes missouriensis*. The isolation and preliminary chemical characterization of actaplanin. *J. Antibiotics.* **37**: 85–95.
  58. Hunt, A. H., T. K. Elzey, K. E. Meerkel, and M. Debono. 1984. Structure of the actaplanins. *J. Org. Chem.* **49**: 641.
  59. Debono, M., R. M. Molloy, M. Bernhart, and D. E. Dorman. 1980. A35512, a complex of new antibacterial antibiotics produced by *Streptomyces candidus*. II. Chemical studies on A35512A. *J. Antibiotics.* **33**: 1407–1416.
  60. Boeck, L. D., F. P. Mertz, and S. M. Clem. 1985. A41030, a complex of novel glycopeptide antibiotics produced by a strain of *Streptomyces virginiae*. Taxonomy and fermentation studies. *J. Antibiotics.* **38**: 1–8.
  61. Eggert, J. H. and K. H. Michel. 1986. Isolation and characterization of A41030, a complex of novel glycopeptide antibiotics. Application of the Michel-Miller high performance low pressure liquid chromatography system. *J. Antibiotics.* **39**: 792–799.
  62. Boeck, L. D. and F. P. Mertz. 1986. A47934, a novel glycopeptide-aglycone antibiotic produced by a strain of *Streptomyces toyocaensis*. Taxonomy and fermentation studies. *J. Antibiotics.* **39**: 1533–1540.
  63. Shearer, M. C., P. Actor, B. A. Bowie, S. F. Grappel, C. H. Nash, D. J. Newman, Y. K. Oh, C. H. Pan, and L. J. Nisbet. 1985. Aridicins, novel glycopeptide antibiotics. I. Tax-



- onomy, production and biological activity. *J. Antibiotics*. **38**: 555–560.
64. Jeffs, P. W., G. Chan, R. D. Sitrin, N. Holder, G. D. Roberts, and C. De Brosse. 1985. The structure of the glycolipid components of the aridicin antibiotic complex. *J. Org. Chem.* **50**: 1726–1731.
65. Waltho, J. P., D. H. Williams, E. Selva, and P. Ferrari. 1983. Structure elucidation of the glycopeptide antibiotic complex A40926. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**: 2103–2107.
66. Folena-Wasserman, G., L. B. Poehland, E. W. K. Yeung, D. Straiger, L. B. Killmer, K. Snader, J. J. Dingerdissen, and P. W. Jeffs. 1986. Kibdelins (AAD-609), novel glycopeptide antibiotics. II. Isolation, purification, and structure. *J. Antibiotics*. **39**: 1395–1406.
67. Christensen, S. B., H. S. Allaudeen, M. R. Berke, S. A. Carr, S. K. Chung, P. DePhillips, J. J. Dingerdissen, M. Di Paolo, A. J. Giovenella, S. L. Heald, L. B. Killmer, B. A. Mico, L. Mueller, C. H. Pan, B. L. Poehland, J. B. Rake, G. D. Roberts, M. C. Shearer, R. D. Sitrin, L. J. Nisbet, and P. W. Jeffs. 1987. Parvodicin, a novel glycopeptide from a new species, *Actinomadura parvosata*: discovery, taxonomy, activity and structure elucidation. *J. Antibiotics*. **40**: 970–990.
68. Campoli-Richards D., R. N. Brogden, and D. Faulds. 1990. Teicoplanin. a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. **40**: 449–486.
69. Brogden, R. N. and D. H. Peters. 1994. Teicoplanin: a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. **47**: 823–854.
70. Spencer, R. C. and R. Goering. 1995. A critical review of the in-vitro activity of teicoplanin. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **5**: 169–177.