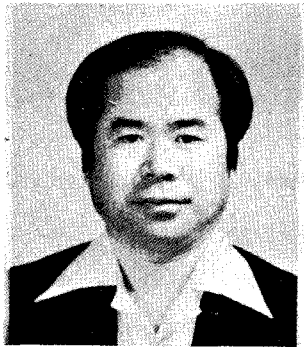


새로운 항생제 세팔로스포린



이 재 진

가축위생연구소 연구관

최 근 동물용으로도 차츰 선을 보이고 있는 11종의 세팔로스포린류는 인체용으로는 오래전부터 사용되어오고 있었으며 넓게는 페니실린과 함께 베타락탐 계통의 항생제로서 세팔로스포린은 페니실린과 함께 7-ACA 및 6-APA를 기본 고리로 하고 있다.

1 세팔렉신(Cephalexin)

세팔렉신은 그람양성균과 음성균에 광범위한 항균력을 지닌 반합성 유도체이다. 이 약물은 비

교적 물에서 낮은 용해도를 갖는데 37°C 물 1 ml 에 1~2 mg이 녹는다. pH 2~8에서 용해도는 ml당 120~100mg이 된다.

pH역할로 인한 용해도의 증가는 약물의 성상 때문이고(Zwitterion), 물에 녹았을 때 매우 불안정하며 20분 이내에 분해산물을 생성한다. (pH 6~7).

낮은 pH에서는 변성이 거의 없고 pH 4.5에서 가장 안정하다.

오랜기간동안 생물학적 용액에 녹여져야 할 때는 냉동상태를 요한다. 세팔렉신의 단백결합은 일반적인 치료농도에서 10% 미만의 약물이 사람의 혈장단백질과 결합한다. 세팔렉신은 사구체 여과와 신세뇨관 배설에 의하여 체외로 빠져나간다. 세팔렉신은 호흡기질병, 비뇨기질병, 피부와 연부조직, 뼈와 관절 등의 질병시 추천 되었다.

● 흡수

경구투여후 흡수는 빠르고 완벽하였으며 1 시간 이내에 높은 혈중농도에 이른다. 혈중농도는 캡셀형태로 투여시 38분이 걸리나, 5% 현탁액으로 500mg 투여시에는 4 분이 걸린다. 세팔렉신은 음식물과 함께 투여시 흡수가 지연되어 낮은 피크를 나타내고 혈중의 수준이 지연된다. 세팔렉신이 흡수에 미치는 질병의 영향은 다양하다. 흡수불량증후군에 걸린 18~20개월된 어린이에서 변화되지 않은 세팔렉신의 농도가 감소되는 것이 보고되었다.

세팔렉신에 프로베네시드(probenecid)를 전투여하거나 동시 투여할 경우 항생제 효력기간을 지속시켜준다.

세팔렉신 1g과 프로베네시드 500mg을 투여하면 프로베네시드 없이 단독 투여하였을 때의 평균수준보다 79%가 증가한다. 정상 신장기능을 가진 경우 경구투여후 0.6~2.1시간에 혈청 반감기를 맞는다.

● 분배

세팔렉신은 체조직에 광범위하게 분포된다. 혈

세팔로스포린류

구 분	종 류	효 능	비 고
1 세대	세팔로친 (Cephalothin) 세파피린 (Cephapirin) 세프라딘 (Cephradine) 세파졸린 (Cefazolin) 세팔로리딘 (Cephaloridine) 세팔렉신 (Cephalexin)	○대부분의 그람양성균 (특히 그람양성구균) 과 그람음성균	
2 세대	세파만돌 (Cefamandole) 세폭시틴 (Cefoxitin) 세파클로 (Cefaclor)	○주로 그람음성균 과 그람양성균	그람양성균에 대하여는 1 세대보다 약함
3 세대	세포핵심 (Cefotaxime) 목사락탐 (Moxalactam) 세포페라존 (Cefoperazone)	○주로 그람음성균에 강하며 그람양성균 에도 작용	1, 2 세대보다 안정성이 높으나 값이 비쌘

*대개 소동물 및 유행염에 사용

청보다 높은 농도를 나타내는 조직은 신장과 간이다. 프로베네시드의 투여는 항생제의 담즙농도를 증가시키는데 이는 신장 배설에 의한 혈중 농도의 농축을 방해함으로써 얻어지는 것 같다.

● 대사과 배설

세팔렉신은 체내에서 대사되지 않고 변화되지 않은 상태로 신장과 담즙을 통하여 배설된다. 랫트에서는 경구투여량의 84%가 24시간내에 뇨중에 나타났고 그 중에서 첫 4 시간안에 77%가 배설되었다. 약 15% 정도는 대변에서 검출되어 담즙에 의한 배설도 입증하여 주고 있다. 사람에서도 효소에 의한 대사를 받지 않으며 사구체 여과율이 66%, 세뇨관 배설이 33%로 나타났다.

극히 짧은 반감기와 긴 투여간격(4~6 시간) 때문에 정상 신장 기능을 지닌 환자에게 세팔렉신의 축적은 일어나지 않았다. 세팔렉신 250mg~500mg 투여시에 82~100%가 오줌에 나타난다. 요도에서의 항생제 농도는 상당히 높아 혈청보다 100배 가까이 나타난다.

② Cephradine(세프라딘)

세프라딘은 경구, 근육내, 정맥내로 사용되는 반합성 세팔로스포린이다. 세팔렉신과 구조가 비슷하여 성상이 비슷하다. 세팔렉신은 애로매틱

환에 3개의 이중결합을 가지지만 세프라딘은 2개를 가지고 있다. 세프라딘은 흰색결정 분말로서 349.4의 분자량을 가진다.

세프라딘은 수용성 용매에 아주 잘 녹는 성질을 가지고 있고 알칼리성 아미노 그룹과 산성 카아복실그룹을 포함하고 있다. 세프라딘은 pH 2~8, 25°C에서 24시간 동안 안정하며 산성배지에서 잘 견디므로 위액에서 효력의 상실이 미미하다(7% 미만).

세프라딘은 사람의 혈장단백질과 약하게 결합한다(20% 미만). 10~12μg/ml의 혈중 농도에서 전체량의 6%만이 결합한 상태로 존재한다. 또 다른 연구에 의하면 10μg/ml의 농도에서 28%가 결합한 상태로 존재한다. 그리고 100μg/ml의 농도에서 30%가 결합한 상태로 존재한다. 이 연구에 의하면 세프라딘에 혈청을 가할수록 항균력이 억제되는 것을 볼 수 있다.

또 다른 연구에 의하면 세프라딘의 단백질 결합은 약물의 농도에 따라 8~20%로 다양함을 보고하고 있다.

그러나 Gadebusch 등에 의한 연구는 사람의 혈청을 첨가한 후에도 포도상구균이나 대장균에 대한 세프라딘의 최소억제농도에는 변화가 없음을 밝히고 있다.

● 흡 수

세프라딘은 경구, 근육내, 정맥내로 투여되는데 흡수가 매우 잘되어 뇨중에 100% 정도가 검출된다.

한 연구에 의하면 트리튬을 부착한 세프라딘이 250mg 캡셀로 투여된 후 24시간내에 92%가 오줌으로 나오고 극미량이 대변에서 검출되었다. 이것은 세프라딘이 경구흡수가 잘되어 담즙분비는 거의 되지 않음을 시사한다.

세프라딘을 경구투여한 후(250mg캡셀) 6~7 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위로 1시간내에 혈청 수준농도에 달했다. 250mg 캡셀 2개를 경구 투여한 결과 수준 혈청농도는 11~18 $\mu\text{g/ml}$ 이 되었다. 경구 현탁액으로 500mg 투여한 결과 0.5시간째에 19.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 수준혈청농도를 나타내었다.

세프라딘을 근육내 투여하면 경구 투여한 것보다 수준의 농도가 낮다(곡선에서). 세프라딘을 근육내 투여할 경우의 장점은 혈청농도가 경구투여는 4시간째에 1 $\mu\text{g/ml}$ 이 되나 6.8 $\mu\text{g/ml}$ 로 크다는 점이다.

한편 음식물의 유무에 따라 흡수속도가 달라지는데 급식한 경우와 절식한 경우에 혈청농도는(30분째) 7.9 $\mu\text{g/ml}$ 과 15.8 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 하지만 피크수준은 크게 달라지지 않아서 19.2, 18.3 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 정맥내 주사시는 상당히 빨리 피크 수준에 이르게 된다.

한 연구에서 1g을 정맥투여한 결과 7분지나서 56 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈청농도를 보였다. 또 다른 연구에 의하면 1g 0.5g을 정맥내 투여한 결과 5분 뒤에 86.3, 46.0 $\mu\text{g/ml}$ 의 수준을 보였다. 일정한 확산속도(0.166g/hr)로 정맥내 투여시에는 4.8 $\mu\text{g/ml}$ 의 안정한 수준이 투여 3시간 뒤에 얻어진다.

● 분 배

흰쥐에 의한 연구에서 50mg/kg의 트리튬이 부착된 세프라딘이 투여되었는데 위, 소장, 신장에서 100 $\mu\text{g/g}$ of tissue를 나타냈고 간장은 투여후 1시간째에 50 $\mu\text{g/g}$, 타 조직도 1 $\mu\text{g/g}$ 뇌 조직은 24시간 지난뒤 0.8~2.2 $\mu\text{g/g}$ 수준을 나타

냈다.

사람에서는 500mg 투여후 6시간째에 폐 조직에서 0.46 $\mu\text{g/g}$ (혈청농도는 0.58 $\mu\text{g/ml}$), 3시간째에 지방조직에서 0.46~0.56 $\mu\text{g/g}$, (혈청 농도는 0.31~0.60 $\mu\text{g/ml}$)이었다. 세프라딘의 분배량은 21 $\ell/1.73\text{m}^2$ 으로 보고되었다.

● 대사와 배설

흰쥐와 개에서 페이퍼 크로마토그래프에 의해 뇨를 검사했지만 세프라딘의 대사물은 없었다(사람에서도 마찬가지). 담석증 환자에게 500mg의 세프라딘을 경구투여했을때 담즙에서의 세프라딘 농도는 투여후 3~7.5시간내에 2.2~41.0 $\mu\text{g/ml}$ 를 나타냈다. 세프라딘의 주요경로는 신장으로서 사구체 여과와 세뇨관 배출에 의해서 수행된다.

프로베네시드와의 병합투여는 증가된 반감기와 향상된 혈청농도를 나타낸다. 뇨중에서 변화되지 않은 세프라딘의 검출은 78.3~95.9%였다.

500mg을 투여한 뒤 2시간 만에 세프라딘의 뇨 농도는 1.1과 3.2mg/ml(1시간과 2시간을 측정하였다), 세프라딘 배출 반감기는 정맥내 투여시에 32분, 근육내 투여시 40~50분, 경구투여시 42분이었다. 일정한 확산속도로 투여하면 크레아틴 청소율이 125ml/min 환자에게서 혈청, 신장 청소율은 435, 367ml/min을 얻을수 있다.

③ 세 팔로 글리 신(Cephaloglycin)

세팔로글리신은 세팔로스포린 제제와 유사한 항균력을 지닌다. 수용성이며(8 mg/ml, 25°C) 경구흡수되고 요도로 감염에 쓰인다.

안정성은 pH에 달려있으며 알칼리성 배지에서는 분해되고 산성에서는 안정하다. pH 7.0인 중성용액에서 6~8% 정도가(시간당) 분해되나 pH 4.5에서는 1% 미만이다. 혈청 존재하에서 24% 정도가 단백질과 결합한다.

● 흡 수

500mg 투여한 뒤 혈청농도는 0.9~2.0 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 피크농도는 0.6~0.8 $\mu\text{g/ml}$ 이라고 보고되었으나 0이라는 보고도 있었다.

음식물은 흡수를 방해하지 않는다는 보고가 있으나 밀을 투여한 후 피크수준이 감소했다는 보고도 있다. 절식상태보다 급식한 상태에서의 투여가 혈청농도 수준을 오래 유지한다는 보고가 있었다. 피크농도는 절식환자에서 1시간, 급식환자에서 2시간에 나타났다. 경구투여량의 25%만이 흡수되는것 같다.

●분 배

랫트와 흰쥐에서는 200mg 투여하여 0.04 ~ 0.23%가 24시간 동안 담즙에서 검출된다. 흰쥐 조직에서의 항균력은 200mg을 경구투여한 후 4시간만에 이루어졌다.

간장과 신장에서의 약물농도는 혈청에서 보다 1.9, 3.2배가 높았다. 폐, 비장, 심장, 골격근에서는 혈청의 약40% 정도를 보였다. 랫트의 간장은 100mg/kg 투여결과 혈중농도와 비슷했으며 폐, 비장은 약간 낮고 신장은 훨씬 높았다.

●대 사

대사산물은 포도상구균에는 같은 활성, 다른 그람양성구균과 음성 간균에는 1/4 정도의 효력을 지닌다.

●배 설

반감기 오줌으로 배설되며 반감기는 1.5 시간이라는 보고가 있다. 뇨중의 항균력은 대사산물인 디아세틸 세팔로글리신 때문이다.

500mg 투여후 뇨중 농도는 76~330 μ g/ml 이었다. 또 다른 보고는 18~750 μ g/ml 과 70~900 μ g/ml 이었다.

프로베네시드는 혈청농도를 증가시켜 준다. 그러나 또 다른 보고는 프로베네시드는 혈청농도를 증가시켜 주지는 않지만 수준의 기간을 연장시켜 준다고 되어 있다. 혈청 반감기의 현저한 연장은 크레아틴 청소율이 20ml/min 이하일때 나타났다. 북막창상은 6시간 이내에 혈중 농도를 40% 정도 감소시켰다.

④ 세 파 졸 린(Cefazolin)

세파졸린은 광범위 항생제이다. 이 약의 산형

태는 물에 불용성이고 pH가 증가하면서 녹기 시작해서 5~6 사이에서 최대 용해도를 나타낸다. 이 약은 나트륨염의 형태로 생산된다. (분자량 476.5)

세파졸린의 나트륨염은 고수용성이고 메탄올에 약간 녹고 아세톤, 벤젠, 클로로포름, 에탄올에는 녹지 않는다. 이 염의 용액은 pH 4.6~6.0 사이에서 최대의 안정성을 갖는다.

세파졸린의 pka치는 2.3이다. 세파졸린의 동결건조분말은 0~15 $^{\circ}$ C에서 1년간 안정하다. (92~95%의 효력유지) 이 약물은 25 $^{\circ}$ C나 그 이하에서 안정하며 72~120시간이 지난후에도 원 효력의 90% 정도를 유지한다.

세파졸린은 37 $^{\circ}$ C에서 불안정하며 72시간이 지나면 20% 정도의 손실을 초래한다. 이 약물은 혈장단백질과의 결합력이 높아서 73, 81, 84% 정도의 복합 형성이 항균력에 미치는 영향은 자세히 연구되어 있지는 않으나 약 41~48% 정도의 손실을 초래한다는 보고가 있다.

●흡 수

이 약은 경구적으로는 흡수가 안되어 근육내나 정맥내로만 투여가 가능하다. 근육내 투여는 흡수가 매우 잘돼서 뇨중 검출율이 100%이다.

근육내투여는 45분~1시간만에 피크농도를 나타낸다. 250mg을 근육내 투여하면 12.3~30.0 μ g/ml의 수준 농도를 얻을 수 있으며, 500ml을 근육내 투여하면 11.0~70.0 μ g/ml의 피크농도를 얻을 수 있다. 1g 투여시는 38.8~75.7 μ g/ml, 2g 투여시는 111.0 μ g/ml, 3g 투여시는 (+1g의 프로베네시드) 200.0 μ g/ml를 얻을 수 있다.

●분 배

세파졸린의 농도는 신장, 폐장, 간장에서 63.64, 19.52, 22.41 μ g/g이 잔류하였다.

혈청에서는 77.60 μ g/ml, 심장조직에서는 14.42, 뇌조직에서는 1.05 μ g/g, 비장에서는 5.10 μ g/g 수준을 나타냈다. 1.0g을 근육내 주사

하면 65 μ g/ml의 수준혈청농도를 얻을 수 있다. 활액에서의 농도는 75 μ g/ml이었다.

10mg/kg을 근육내 주사하면 뇌척수액 농도는 4 μ g/ml를 유지하고 혈청농도는 30분째에 40 μ g/ml, 4시간째에 9 μ g/ml를 나타낸다. 담낭과 담관에 이상이 있는 환자를 대상으로 500mg을 1시간 동안 투여하거나 250mg을 1시간동안 2번 투여한 뒤에 혈청농도는 50 μ g/ml이었으나 담즙에서는 12.2 μ g/ml이었다. 담낭과 담관이 정상인 사람에서는 담즙농도가 혈청농도의 2배였다.

랫트의 담즙에서 세파졸린의 검출율(20mg/kg의 세파졸린)은 20% 정도였는데 이러한 담즙에서의 높은 농도는 담관이나 담낭치료에 이용될 수 있음을 뜻한다.

주로 세파졸린은 신장을 통해서 배설되는데 뇨중에 거의 100%가 검출된다. 배설경로는 사구체 여과와 세뇨관 배설에 의한다(Regamey 등에 의하여)

세파졸린의 혈청, 신장의 청소율은 62 \pm 6, 64 \pm 6ml/min이었다.

정맥내 투여후의 반감기는 69~108분(평균 88분), 근육내 투여는 96~153분(평균 121분)이었다. 한 연구에 의하여 세파졸린 첫 투여시는 124분의 반감기, 그 이후로의 반복된 투여에서는 88분의 반감기를 나타냈는데 이러한 차이는 확실히 이유는 모르나 세파졸린 대사 효소가 생성되지 않나 생각되었다.

프로베네시드와 함께 투여하면 오랜기간 동안 여러 감수성 세균에 대한 MIC(최소억제농도) 이상의 농도수준을 얻을 수 있다.

세파졸린은 우선적으로 신장을 통해 나간다. 한 연구에 의하여 정상신장 기능을 가진 사람에게 주사후 30~50분째에 44~70 μ g/ml의 피크수준을 얻을 수 있었으나 신장에 이상이 있는 사람에게 투여시 30~120분째에 42~81.5 μ g/ml의 피크 농도를 얻었다. 정상신장 사람에서는 반감기가 1.37~1.96시간(평균 1.60시간)이었으나 신장 이상의 사람에서는 4.84시간, 무뇨증환자에서는 69.2시간 걸렸다.

체론스키 등은 "혈청크레아틴 농도가 2.5mg/

dl미만이거나, 크레아틴 청소율이 25ml/min 이상인 사람에서는 세파졸린 투여량 수정이 필요없는데 뇨 배설이 빠르고 혈장농도가 지속적으로 관계되어 있기 때문이다. 그러나 심한 신장손상을 가진 사람은 축적을 방지하기 위해 투여량을 수정할 필요가 있다"라고 얘기했다. 이 연구는 크레아틴 청소율이 25ml/min 이하만 아니면 혈장반감기에는 별 영향이 없다는 것을 뜻한다.

손상된 신장을 가진 사람의 뇨 농도는 6시간째에 58 \pm 85 μ g/ml인데 반하여 정상, 중등도 이상의 경우는 698 \pm 216, 638 \pm 245 μ g/ml를 나타냈다.

다른 연구에 의하면 정상신장의 경우 1.5 \pm 0.2 mg/ml(첫 4시간째), 중등도 이상의 경우(크레아틴 청소율이 56~80ml/min) 1.9 \pm 0.6mg/ml, 심한 손상의 경우는 368 \pm 199 μ g/ml가 나왔다.(뇨 농도가) 그러나 심한 손상의 경우라 할지라도 많은 세균에 대하여 MIC이상의 농도이므로 세파졸린은 뇨도감염치료에 탁월한 효과를 나타낸다.

용혈 기간 동안에 세파졸린의 반감기가 9.3 \pm 2.5시간으로 나타나 33%가 감소했음을 보여준다.

또 다른 연구에서는 dialysis가 시작되기 전 1g의 세파졸린을 투여했다. 혈청농도는 15분째에 89.8 \pm 28.5 μ g/ml, 8시간째에 61.6 \pm 25.3 μ g/ml, 8시간째에 61.6 \pm 25.3 μ g/ml 이었고, 반감기는 32.7 \pm 9.3시간이었다.

● 어린이와 유아에서의 사용

신생아에게 25mg/kg투여시 혈청피크 농도는 35 μ g/ml가 되었으며 12시간째에 10.7 μ g/ml이 되었고 24시간 뇨검출율은 41.5%였다.

어린이에게 6.25mg/kg 투여시 뇨농도는 850 μ g/ml이었고 10~12.5mg/kg 투여시는 뇨 농도가 1420 μ g/ml이었다.

산모의 우유에서는 세파졸린 농도가 낮았고 분만전 500mg 주사후에 체대에서의 농도는 15분째에 5~7 μ g/ml를 나타냈다. 정맥내, 근육내 투여한 후에 측정된 시간이 1.5, 1.95시간이어서 별 차이가 없었다. 세파졸린은 80% 이상이 결합하기 때문에 분배량은 작다. (계속)