

# Augmentin(Amoxycillin/clavulanic acid)의 시험관내 항균효과

연세대학교 의과대학 미생물학교실

심우남·윤정구

—Abstract—

## Antibacterial Activity of Amoxycillin/Clavulanic Acid(Augmentin) *in Vitro*

Woo-Nam Shim and Jung Koo Youn

Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Strains of bacteria resistant to beta-lactam antibiotics have been increasing in number and are becoming troublesome in clinical medicine. The *in vitro* antibacterial activity of augmentin, a combination drug consisting of two parts amoxycillin to one part clavulanic acid, a potent beta-lactamase inhibitor, and their minimum inhibitory concentrations were determined by an agar dilution technique against ampicillin-resistant clinical isolates in Korea. Of the 226 strains tested, 140 strains(62%) were resistant to ampicillin. Among the 140 ampicillin-resistant strains, all *Salmonella* spp. *Proteus* spp. the majority of *S. aureus* and *Shigella* spp. were sensitive to augmentin. *Ps. aeruginosa* remained 100% resistant and there has been a considerable decline in resistant strains in *E. coli* and *K. pneumoniae* although a significant percentage of strains showed intermediate sensitivity. The minimum inhibitory concentrations of augmentin were ranged in 8 $\mu$ g/ml to 32 $\mu$ g/ml in most bacteria and all *S. aureus* were inhibited by 8 $\mu$ g/ml.

In our microbiological studies we have shown that augmentin is active against ampicillin-resistant strains of *Staphylococci* and Gram-negative bacteria. In this hospital there would appear to be a significant number of strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* showing intermediate resistance to augmentin. Most of these strains should be susceptible to augmentin given by mouth or by the intravenous route depending on the concentrations of both amoxycillin and clavulanic acid obtainable in the various tissues.

**Key Words:** Antibacterial activity, Augmentin, Beta-lactamase inhibitor, *Staphylococci*, Gram-negative bacteria

### 서론

1928년 Fleming이 penicillin을 발견한 이래 계속 해서 이의 유도체 및 다른 종류의 항생제들이 개발 되어 세균감염 치료에 이용되어 왔다. 그러나 1940 년<sup>1)</sup> penicillin을 분해하는  $\beta$ -lactamase를 산생하는 세균이 분리 보고된 이후 오늘날에는 이들  $\beta$ -lactamase를 산생하는 세균의 빈도가 점차 증가하여  $\beta$ -lactamase에 의해 파괴되는 ampicillin이나 amoxycillin과 같은 penicillin계 항생제의 사용에 커다란 제약을 받게 되었다. 따라서 이들 penicillin계 항생제에 clavulanic acid와 같은  $\beta$ -lactamase의 작용을 억제하는 물질을 결합시키면  $\beta$ -lactamase로부터 penam을 보호하여 원래의 항균력을 나타내게

될 것이다<sup>11, 14, 23, 24)</sup>. Clavulanic acid는 주로 plasmid에 있는 유전자에 의해 만들어지는  $\beta$ -lactamase에 강한 affinity를 가지고 irreversible binding하여  $\beta$ -lactamase의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>4, 25)</sup>.

Augmentin(clavulanate potentiated amoxycillin)은 영국의 Beecham 제약회사에서 새로 개발한 항생제로써 amoxycillin과 clavulanic acid를 2:1의 비율로 혼합한 결합체이다(Fig. 1 참조). Augmentin은  $\beta$ -lactamase를 산생하는 *Staphylococci*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Neisseria* spp. *Salmonella* spp. *Shigella* spp., *K. pneumoniae*와 *Bacteroides fragilis*와 같은 혐기성 세균에도 유효하다고 알려져 있다. 또한 augmentin은 예비 임상시험에서도 그 유효성이 입증된 바 있다<sup>4, 14, 17, 21, 26)</sup>. 이에 저자는 국내에서 분

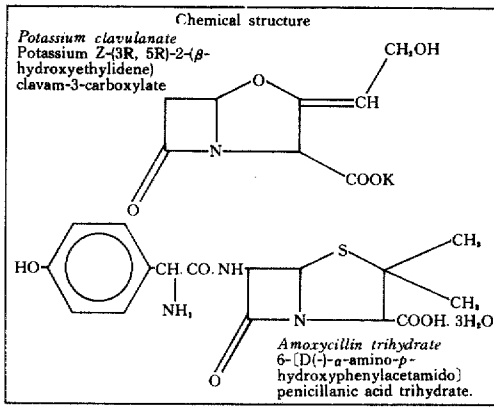


Fig. 1. Chemical structure of augmentin.

리된 ampicillin 내성세균에 대한 augmentin의 항균력을 조사하고 최저 발육저지농도를 알아보고자 본 실험을 수행하였다.

### 실험재료 및 방법

#### 1. 실험재료

##### (1) 균 주

1984년 8월부터 1985년 3월까지 연세의료원 임상병리과에서 환자가검물로부터 분리하여 보관하고 있던 그람 양성균주 60주와 그람 음성균주 166주, 총 226주를 분양받아 사용하였다. 표준균주는 Beecham 제약회사로부터 *E. coli* ATCC 35218, *E. coli* NCTC 11560, *S. aureus* NCTC 11561 strain을 얻어 사용하였다.

##### 2) 배 지

세균의 보존을 위한 배지로는 brain heart infusion(Difco, Detroit, Mich., U.S.A.) 한천 사면배지를 사용하였고 세균의 증식배지로는 tryptone-soy broth(Difco)를 사용하였으며, 항생제 감수성 검사를 위한 배지로는 Müller-Hinton 한천 평판배지(Difcon)를 사용하였다. 단 연쇄상 구균을 검사할 때는 혈액 한천배지를 사용하였다.

##### 3) 항생제

Augmentin은 영국 Beecham 제약회사로부터 30  $\mu$ g augmentin을 함유하고 있는 disc와 potassium clavulanic acid, amoxicillin trihydrate 분말을 공급받아 0.1M citrate buffer(pH 6.5)에 녹여 사용하였다. 그의 ampicillin(AM), gentamicin(GM), tetracycline(TC), cephalothin(CEF) disc는 미국 BBL사 제품을 사용하였다.

#### 2. 실험방법

##### 1) 항생제 감수성검사

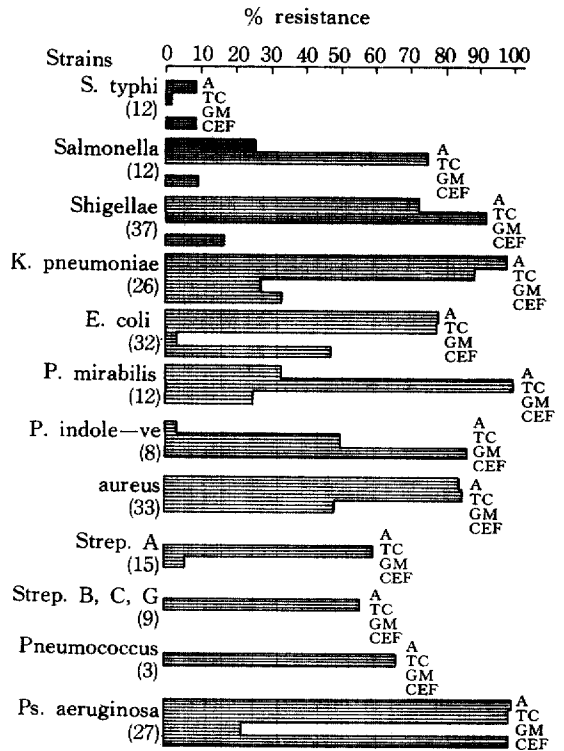


Fig. 2. Percentage resistance of 226 bacterial strains to ampicillin(Am), tetracycline(Tc), gentamicin(GM), and cephalothin(Cef).

NCCLS<sup>2)</sup> 방법에 따라 90mm 평판접시에 멸균하여 녹인 Müller-Hinton 한천배지 25ml을 붓고 굳힌 다음 tryptone-soy broth에 배양하여 McFarland No. 0.5농도(0.048M BaCl<sub>2</sub> 용액 0.5ml+0.36N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액 99.5ml)로 맞춘 검사균액을 멸균된 면봉으로 평판배지 전면에 균등하게 도말한다. 이때 60° 각도로 회전하여 최소한 3방향으로 도말한다. 그 후 실온에 15분간 방치하여 평판배지를 말린 다음 항생제 disc를 배지위에 얹고 핀셋으로 가볍게 눌러 완전히 밀착시킨 다음 37°C 항온기에서 18시간 배양후 세균증식억제대의 직경을 재어 감수성 여부를 판정하였다. 특히 augmentin의 판정기준은 *staphylococcus*는 증식억제대의 직경이 20mm 이상일 때 감수성, 19mm 이하일 때는 내성으로 판정하였고, 그의 세균은 18mm 이상일 때 감수성, 14~17mm 사이일 때 intermediate, 13mm 이하일 때 내성으로 판정하였다.

##### 2) 최저 발육저지농도 측정

Augmentin을 2,560  $\mu$ g/ml에서 0.5  $\mu$ g/ml까지 멸균된 증류수로 2단계 희석한 용액 2ml과 멸균하여 45°C로 유지한 Müller-Hinton 한천배지 18ml을 섞어 90mm 평판접시에 붓고 굳힌 다음 tryptone-

soy broth에 하룻밤 배양한 검사균주를 replicating device를 이용하여 평판접시에 접종한 후 37°C에서 24시간 배양하고 균발육 유무를 관찰하여 최저 발육저지농도를 결정하였다.

### 실험성적

#### 1) AM, TC, GM, CEF에 대한 감수성검사

Fig. 2에서와 같이 그람 음성세균중 항생제 내성은 AM과 TC에 가장 많았으며, 그람 양성세균인 *S. aureus*, *Streptococci*와 *Pneumococci*는 TC에 특히 현저한 내성을 보였다. 이 두가지 항생제에 대한 내성빈도는 그람 음성세균의 경우 보통 30~90%를 차지하고 있었고, *S. aureus*는 85%, *Streptococci*는 TC에 대해 60%의 내성을 보였다. GM내성은 특히 *S. aureus*에서 50%가 내성을 보였으며, *K. pneumoniae*는 27%가 내성을 보였다. Cephalothin내성은 *K. pneu-*

*moniae E. coli*에서 많이 볼 수 있었으며, 내성빈도는 각각 31%와 47%이었다. 또한 *Ps. aeruginosa*는 검사한 균주 모두가 AM, TC, CEF에 내성을 나타내었고, 22%에서 GM내성을 볼 수 있었다. 참고로 표준균주인 *E. coli* 11560 strain은 AM, TC, CEF에 내성이었고, GM에는 감수성이 있었으며, *E. coli* 35218 strain은 AM에만 내성을 나타내었고, *S. aureus* NCTC 11561 strain은 AM, TC에 내성, GM, CEF에 감수성을 나타내었다.

#### 2. AM 내성세균의 augmentin에 대한 감수성 검사

이러한 방법으로 140개의 AM내성균주를 screening한 후 20μg amoxycillin과 10μg clavulanic acid를 함유하고 있는 augmentin disc를 이용하여 augmentin에 대한 감수성 검사를 시행한 결과 Fig. 3에서와 같이 모든 *Salmonella* spp. *Proteus* spp.와

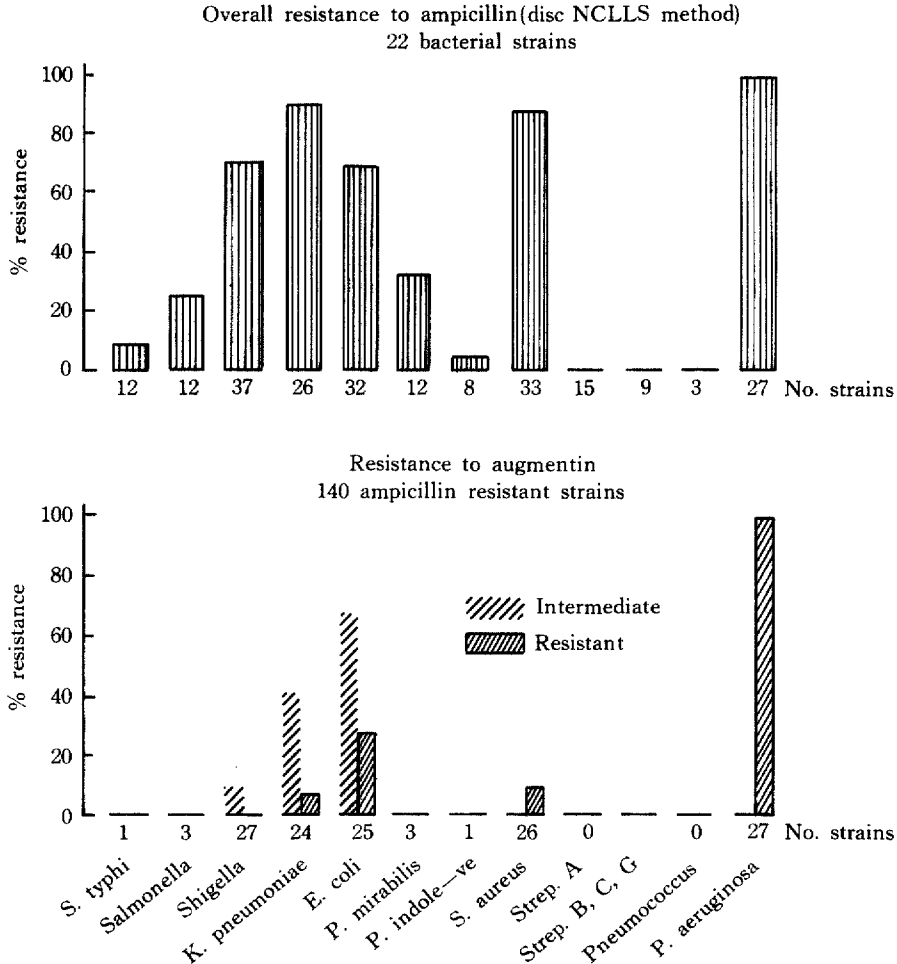
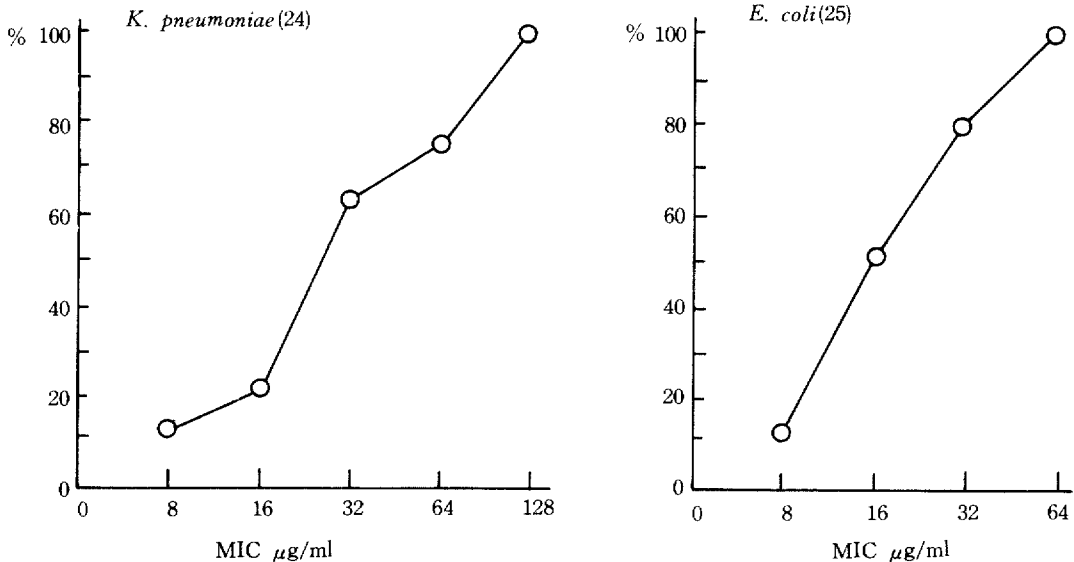


Fig. 3. Percentage resistance of ampicillin-resistant strains to augmentin.

**Table 1.** Minimum inhibitory concentrations of augmentin against ampicillin-resistant bacteria

Organisms	Conc.	No. of isolates inhibited at( $\mu\text{g/ml}$ )									
		0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
<i>Salmonella typhi</i> (1)							1				
<i>Salmonella B</i> (3)							3				
<i>Shigella B<sub>1</sub></i> (9)						3	5	1			
<i>Shigella B<sub>2</sub></i> (8)						4	4				
<i>Shigella B<sub>3</sub></i> (3)						1	2				
<i>Shigella C</i> (1)							1				
<i>Shigella D</i> (6)						4	2				
<i>K. pneumoniae</i> (24)						3	2	10	3	6	
<i>E. coli</i> (25)						3	10	7	5		
<i>P. mirabilis</i> (3)								1	2		
<i>P. vulgaris</i> (1)											1
<i>Ps. aeruginosa</i> (27)											1*
<i>S. aureus</i> (29)		1	3	12	11	2					

\*MIC of the rest 26 *Ps. aeruginosa*: >256 $\mu\text{g/ml}$



**Fig. 4.** Cumulative percentage inhibition of *K. pneumoniae* and *E. coli* against varying concentrations of augmentin.

대부분의 *S. aureus*, *Shigella* spp.는 augmentin에 감수성을 나타내었다. *Ps. aeruginosa*는 100%가 내성을 나타내었고, *K. pneumoniae*와 *E. coli*는 각각 42%와 68%가 intermediate 감수성을, 8%와 28%가 내성을 보여, 전체 검사균주의 11%가 augmentin에 내성을 보였지만(*Pseudomonas* 제외) 전체적으로 AM에 비해 내성빈도의 현저한 감소를 관찰할 수 있었다. 참고로 표준균주 3 strain은 모두 augmentin에 감수성을 나타내었다.

### 3. AM 내성세균에 대한 augmentin의 최저 발육저지농도

AM 내성세균에 대한 augmentin의 최저 발육저지농도는 Table 1에서 보는 바와 같이 대부분의 세균에서 8 $\mu\text{g/ml}$ 에서 32 $\mu\text{g/ml}$ 까지 분포하였으며, *S. aureus*는 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 에서 8 $\mu\text{g/ml}$  사이였다. 참고로 표준균주 *E. coli* 11560 strain의 최저 발육저지농도는 16 $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 35218 strain은 8 $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* NCTC 11561 strain은 4 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

특히 많은 수의 균주가 augmentin에 대해 inter-

mediate 감수성을 보였던 *K. pneumoniae*와 *E. coli*는 augmentin 농도의 증가에 따른 cumulative percentage inhibition 을 조사해 보면 Fig. 4에서와 같이 augmentin 8 $\mu$ g/ml의 농도에서 *K. pneumoniae*는 13%, *E. coli*는 12%가, augmentin 16 $\mu$ g/ml의 농도에서 *K. pneumoniae*는 21%, *E. coli*는 52%가 각각 발육이 억제됨을 알 수 있었다.

## 고 찰

세균의 항균제 내성기전은  $\beta$ -lactamase 산생으로 항균제를 파괴시키거나<sup>20)</sup> 약제의 결합부위 또는 target receptor 자체를 변화시켜 항균작용을 마비시키거나<sup>21)</sup> 항균제의 세포내 흡수를 감소시키거나 또는 경쟁관계에 있는 대사물질의 합성을 증가시켜<sup>22)</sup> 발현되는데, 이는 chromosome 이나 plasmid에 의해 매개되며, 특히 plasmid 매개기전이 더 중요한 것으로 알려져 있다.

$\beta$ -lactamase 항생제에 내성을 나타내는 세균은  $\beta$ -lactamase 를 산생해냄으로써 penicillin계 또는 cephalosporin계 약제의  $\beta$ -lactam ring 을 가수분해 한다. 이런  $\beta$ -lactamase는 약제성분의 가수분해, inhibitor에 의한 억제작용, 유전자 조절기전(plasmid 또는 chromosome), 그리고 등전점에 의해 분류할 수 있는데<sup>23)</sup>, plasmid에 의해 표현되는 대부분의  $\beta$ -lactamase는 주로 penicillin계의 약제를 대상으로 하며, isoelectric focusing 결과 plasmid에 의해 조절되는  $\beta$ -lactamase는 TEM-1 및 TEM-2 enzyme으로 밝혀졌다<sup>24)</sup>.

실제로 임상에서 가장 중요한 약제내성은 세균이 항생제를 파괴하는 효소를 산생하는 것이다. 1940년  $\beta$ -lactamase 산생 staphylococci가 처음 분리보고<sup>25)</sup>된 이후 penicillin 내성 staphylococci의 발생빈도는 증가하여 1950년대 말에는 점차 병원감염의 거의 대부분이 penicillin 내성 staphylococci에 의한 것이었다. 다행히 그후 반합성 penicillin 제제인 methicillin, 그리고 staphylococcal  $\beta$ -lactamase에 의해 파괴되지 않는 경구용 penicillin 제제인 cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin이 개발되어 penicillin을 대체할 수 있게 되었다. 오늘날 병원에서 분리되는 staphylococci의 90~100%와 외래환자에서 분리되는 staphylococci의 80% 이상이  $\beta$ -lactamase를 산생하는 것으로 보고되어 있다<sup>16)</sup>. 그람 음성 세균도  $\beta$ -lactamase를 산생하여 penicillin계나 cephalosporin계 항생제에 내성을 나타낼 수 있는데 이는 주로 chromosome에 의해 매개되는  $\beta$ -lactamase이다. 최근에는 그람 음성세균에서도  $\beta$ -lactamase

를 code하는 plasmid에 있는 유전자가 같은 종류의 다른 세균이나 다른 종류의 세균으로 전달되어 penicillin이나 cephalosporin에 감수성을 나타내었던 균이 내성으로 변한다는 보고도 있다<sup>26)</sup>.

Augmentine은 영국 Beecham 제약회사에서 개발한 새로운 항생제로써 amoxycillin과  $\beta$ -lactamase 억제제인 clavulanic acid를 2:1로 혼합한 복합물이다. clavulanic acid는 *Streptomyces clavuligerus*가 발효에 의해 만들어내는  $\beta$ -lactam molecule로<sup>27)</sup> 그 자체는 미약한 정도의 항균력을 가지고 있으나,  $\beta$ -lactamase에 강한 affinity를 가지고 irreversible binding하여  $\beta$ -lactamase에 의한 amoxycillin의 파괴를 막아  $\beta$ -lactamase를 산생하는 세균에 대한 amoxycillin의 효과영역을 확대시킨 것이다.

1980년 Matsura 등<sup>28)</sup>은 ampicillin 내성인 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*와 *B. fragilis*에 대해 amoxicillin과 clavulanic acid가 synergistic effect가 있음을 보고하고, clavulanic acid가 강한 affinity를 가지고  $\beta$ -lactamase에 irreversible binding하여 *R. factor*에 의해 만들어지는 penicillinase와 *P. vulgaris*, *B. fragilis*가 분비하는 cephalosporinase를 억제함을 확인하였다. Comber 등<sup>29)</sup>은 Augmentin이 in vitro에서 *K. aerogenes*, *P. vulgaris*, *B. fragilis*와 amoxycillin 내성인 *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*에 효과가 있음을 보고하고 cephalalexin과 비교할 때 augmentin은 *P. vulgaris*, *B. fragilis*, *H. influenzae*와 그람 양성균에 더 효과적이며, 그 작용은 bactericidal하다고 하였다. 또한 amoxycillin에 감수성 혹은 내성인 여러 종류의 세균을 감염시킨 동물실험에서도 augmentin의 효과를 확인하였다. Farrell과 Brookes<sup>12)</sup>는 amoxycillin 내성인 임상분리균주에 대해 amoxycillin과 clavulanic acid를 복합하여 그 항균력을 조사해 본 결과 clavulanic acid는 amoxycillin 내성인 *H. influenzae*, *B. fragilis*, *S. aureus*와 대부분의 *K. aerogenes*, *K. qzaenae*의 감수성을 현저히 증가시켰다. 그러나 이러한 효과는 *E. coli*에서는 현저하지 않았으며, *Serratia* strain과 몇개의 indole-양성 *Proteus* strain의 amoxycillin에 대한 감수성은 clavulanic acid에 의해 증가되지 않았다. 또한 amoxycillin과 clavulanic acid를 복합해서 생체내에 주사했을 때 뇨중농도가 높기 때문에 amoxycillin 내성인 세균에 의한 요로감염 치료에 효과적일 것이라고 하였다. Abbas와 Francis<sup>1)</sup>는 총 3,866개 임상 분리 균주의 augmentin에 대한 감수성 검사결과 91

~98%가 감수성을 보였고, *Pseudomonas*를 제외하면 augmentin은 실험에 사용한 15종의 다른 항생제보다 훨씬 항균력이 높았다고 보고하였다. Peters 등<sup>21)</sup>은 amoxicillin 내성인 *staphylococci*, *E. coli*, *Klebsiella*와 *P. mirabilis*가 10mg/l의 clavulanic acid 존재하에 amoxicillin에 감수성을 보였고, 이러한 효과는 *S. marcescens*, *P. inconstans*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter*와 indole-양성 *Proteus*에서는 볼 수 없었다고 하였다. Van Den Ende 등<sup>22)</sup>은 남아프리카 여러 곳에서 분리한 임상분리 균주를 가지고 amoxycillin 단독과 clavulanic acid를 복합했을 때 최저 발육저지농도를 조사한 결과 amoxycillin 내성인 *Klebsiella*와 *E. coli*,  $\beta$ -lactamase를 산생하는 *S. aureus*는 clavulanic acid의 존재하에 amoxycillin에 감수성을 보였으나, *Enterobacter*와 *Serratia* spp. *Ps. aeruginosa*는 clavulanic acid의 존재하에서도 amoxycillin 내성이었다고 보고하였다. Fuchs 등<sup>23)</sup>은 임상분리 균주에 대해 augmentin과 ampicillin, amoxicillin의 항균력을 비교한 결과 모든 methicillin에 감수성인 *staphylococci*와 *H. influenzae*는 물론  $\beta$ lactamase를 산생하는 세균은 효소가 없는 세균에 비해 최저 발육저지농도가 4배 이상 높았지만 augmentin에 모두 감수성을 보였다고 하였다. 장내 세균중에서 augmentin은 ampicillin에 비해 *K. pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *P. vulgaris*와 *E. coli*의 1/3에 대해 월등히 높은 항균력을 가지고 있었고, 원판확산법에 의한 augmentin의 감수성 검사판정시 그람 음성세균은 증식억제대의 직경이 18mm 이상일 때 감수성, 13mm 이하일 때 내성으로, *staphylococci*와 *H. influenzae*는 20mm 이상일 때 감수성으로 판정할 것을 제안하였다. Cynamon과 Palmer<sup>24)</sup>은 *Mycobacterium tuberculosis*와 *Mycobacterium fortuitum*에 대해서도 augmentin이 유효함을 보고하였다. Lamothe 등<sup>25)</sup>은  $\beta$ -lactamase를 생산하는 77주의 *B. fragilis*에 대해 clavulanic acid는 amoxicillin, carbenicillin, cefamandole, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, cephalothin과 penicillin G의 최저 발육저지농도를 감소시켰으나, cefoxithin과 moxalactam에 대해서는 효과가 없었다고 하였다.

본 실험에서도 총 226개의 임상분리 균주중에서 140개의 ampicillin 내성균주를 screening한 후 이들에 대한 augmentin의 항균력을 조사한 결과 모든 *Salmonella* spp. *Proteus* spp.는 감수성을 나타내었고, *Shigella* spp.는 11%가 intermediate 감수성을, *S. aureus*는 9%가 내성을 나타내었다. *Ps. aeruginosa*는 100%가 내성을 나타내었고, *K. pneumo-*

*niae*는 8%, *E. coli*는 28%가 내성을 나타내어 전체 검사균주의 11%가 augmentin에 내성을 보였지만(*Pseudomonas* 제외) 전체적으로 ampicillin에 비해 내성빈도의 현저한 감소를 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 또한 이들에 대한 augmentin의 최저 발육저지농도를 조사해 본 결과(Table 1), 검사한 대부분의 세균에서 8 $\mu$ g/ml에서 32 $\mu$ g/ml까지 분포하였으며, 특히 *S. aureus*는 모두 8 $\mu$ g/ml 이하이었다.

Augmentin은 경구로 복용해도 흡수가 잘되고 위장에 음식물의 존재여부에 관계없이 흡수가 잘되며, 경구로 복용하면 1~2시간 후에 혈중 최고농도에 달하고 혈중 반감기는 60~75분 정도이다. Augmentin 375mg을 경구로 복용했을 때 혈중 최고농도는 clavulanic acid는 3.2 $\mu$ g/ml, amoxycillin은 4.7 $\mu$ g/ml이었으며, augmentin 750mg을 경구로 복용했을 때 clavulanic acid는 6.2 $\mu$ g/ml, amoxycillin은 7.6 $\mu$ g/ml이었고, 혈중 유효농도는 6시간 이상 지속된다고 하였다<sup>26)</sup>.

본 실험에서 많은 수의 균주가 augmentin에 intermediate 감수성을 보였던 *K. pneumoniae*와 *E. coli*는 augmentin을 경구 혹은 정맥내로 투여하였을 때 도달할 수 있는 혈중농도를 고려해 보면 8 $\mu$ g/ml의 최저 발육저지농도를 갖는 세균은 경구투여에 의해 효과적으로 치료할 수 있을 것이며, 16 $\mu$ g/ml의 최저 발육저지농도를 갖는 세균은 정맥내로 투여하므로써 치료할 수 있을 것이다. Augmentin은 뇨로 배설되는데 뇨중 배설은 투여후 6시간에 투여량의 49~64% 정도이다<sup>27)</sup>. Clavulanic acid의 33~40%는 대사되지 않고 뇨로 배설되며, 나머지는 위장관으로 배설되거나 일부는 대사되어 호흡기도를 통해 이산화탄소로 배설된다. Amoxycillin의 50~65%는 대사되지 않은 채로 뇨중이나 담즙내로 배설된다<sup>28)</sup>. 따라서 urinary tract에서는 amoxycillin과 clavulanic acid의 농도가 혈중에 비해 높기 때문에 좀더 내성인 세균들도 경구 투여한 augmentin으로 치료할 수 있을 것이다. Augmentin은 조작내로 잘 침투하여 interstitial fluid, 담즙, 객담내에서도 높은 농도를 유지할 수 있으며, 태반내에도 통과해 들어가 cord blood와 양수(amniotic fluid)에서도 치료가 가능한 농도를 유지할 수 있다<sup>29)</sup>. 신장기능에 이상이 있는 환자에서도 투석을 해야할 정도로 심한 경우가 아닐때는 augmentin의 투여량을 줄일 필요가 없다. 독성 검사결과 augmentin은 거의 부작용이 없는 것으로 알려져 있으나, 경구투여에서 가벼운 소화장애를 일으키며, 임신한 rat와 mice에서 augmentin을 고농도로 주어도 teratogenic effect는 없었고, 임신의 경과나 태아의 생존,

발생에 영향은 없었다. 또한 암컷과 수컷의 fertility에도 영향은 없었다<sup>10)</sup>.

## 결 론

$\beta$ -lactam계 항생제에 내성을 나타내는 세균의 빈도가 점차 증가하여 임상적으로 큰 문제가 되고 있다. Augmentin은 영국의 Beecham 제약회사에서 새로 개발한 항생제로써 amoxycillin과  $\beta$ -lactamase의 억제제인 clavulanic acid를 2:1의 비율로 혼합한 결합제로써  $\beta$ -lactamase를 산생하는 *Staphylococci*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *K. pneumoniae*, *E. coli*와 *B. fragilis* 같은 혐기성 세균에도 유효하다고 알려져 있다.

이에 저자는 국내에서 분리된 ampicillin 내성세균에 대한 augmentin의 항균력과 최저 발육저지농도를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 총 검사균주 226주중 ampicillin에 내성을 보인 균주는 140주로 전체의 62%를 차지하고 있었다.

2. Ampicillin 내성세균에 대한 augmentin의 감수성 검사 결과 모든 *Salmonella* spp. *Proteus* spp.와 대부분의 *S. aureus*와 *Shigella* spp.는 augmentin에 감수성을 나타내었다. *Ps. aeruginosa*는 100%가 내성을 나타내었고, *K. pneumoniae*와 *E. coli*는 각각 8%와 28%가 내성을 보여 전체 검사균주의 11%가 augmentin에 내성을 보였지만(*Pseudomonas* 제외), 전체적으로 ampicillin에 비해 내성빈도의 현저한 감소를 관찰할 수 있었다.

3. Augmentin의 최저 발육저지농도는 대부분의 세균에서 8 $\mu$ g/ml에서 32 $\mu$ g/ml까지 분포하였으며, 특히 *S. aureus*는 모두 8 $\mu$ g/ml 이하이었다.

이상의 결과에서 augmentin은  $\beta$ -lactamase 산생 세균에 의한 감염치료에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Abbas AMA and Francis RA: Long-term study of the sensitivity of clinical isolates to antibiotics in a district general hospital. Augmentin Proc First Symp 3~4 July 1980: 58, 1980.
- 2) Abraham EP and Chain EB: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* (London) 146: 837, 1940.

- 3) Amyes SGB and Smith JT: R-factor mediated dihydrofolate reductase with which confer trimethoprim resistance. *J. Gen. Microbiol.* 107: 263, 1978.
- 4) Brown A, Batterworth G, Cole M, Hanscomb G, Hood JD, Reading C and Rolinson GN: Naturally occurring beta-lactamase inhibitors with anti-bacterial activity. *J. Antibiot.* 29: 668, 1976.
- 5) Comber KR, Horton R, Layte SJ, AR White and Sutherland R: Augmentin: antibacterial activity *in vitro* and *in vivo*. Augmentin. Proc. First Symp. 3~4 July 1980: 19, 1980.
- 6) Crokaert F, Van der Linden MP and Yourasowsk E: Activities of amoxicillin and clavulanic acid combination against urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 346, 1982.
- 7) Cynamon MH and Palmer GS: In vitro susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* to amoxicillin or cephalosporin in combination with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 935, 1983.
- 8) Cynamon MH and Palmer GS: In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24(3): 429, 1983.
- 9) Davis BO, Dulbecco R, Eisen HN and Ginsberg HS: Microbiology 3rd ed. pp. 123-124, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A., 1980.
- 10) Davis J and Smith DI: Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. *Ann. Rev. Microbiol.* 32: 469, 1978.
- 11) Dumon L, Adriaens P, Anne J and Eysson H: Effect of clavulanic acid on the minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin, ampicillin, carbenicillin, or cephalothin against clinical isolates resistant to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 315, 1979.
- 12) Farrell ID and Brookes GR: The laboratory efficacy of amoxycillin and clavulanic combinations. Augmentin Proc First Symp 3~4 July 1980: 54, 1980.
- 13) Fuchs PC, Barry AL, Thornsberrry C, Gavan

- TL and Jones RN: In vitro evaluation of augmentin by broth microdilution and disk diffusion susceptibility testing: Regression analysis, tentative interpretative criteria, and quality control limits. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**(1):31, 1983.
- 14) Goldstein FW, Kitzis MP and Acar JF: Effect of clavulanic acid and amoxycillin formulation against beta-lactamase producing gram-negative bacteria in urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **5**:705, 1979.
  - 15) Hassam ZA, Shaw EJ, Shooter RA and Caro DB: Changes in antibiotic sensitivity in strains of *staphylococcus aureus*, 1952-78. *Brit. Med. J.*, **2**:536, 1978.
  - 16) Hunter PA, Coleman K, Fisher J and Taylor D: In vitro synergistic preparation of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* **6**:455, 1980.
  - 17) Iravani A and Richard GA: Treatment of urinary tract infection with a combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**:672, 1982.
  - 18) Jackson D Coper DL, Hardy TL, Langley PF, Staniforth DH, Sutton JA: Pharmacokinetic, toxicological and metabolic studies with augmentin, *Augmentin. Proc. First Symp.*, **1**:87, 1980.
  - 19) Lamothe F, Auger F and Lacroix J-M: Effect of clavulanic acid on the activities of ten beta-lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**(5):662, 1984.
  - 20) Lowbury EJJ, Babb JR and Roe E: Clearance from a hospital of gram-negative bacilli that transfer carbenicillin-resistance to *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet.* **II**:941, 1972.
  - 21) Martinelli R, Alberto da Silva Lopes A, de oliveira MMMG and Rocha H: Amoxicillin-clavulanic acid in treatment of urinary tract infection due to gram-negative bacteria resistant to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **20**:800, 1981.
  - 22) Matsuda S: Augmentin treatment in obstetrics and gynaecology. *Augmentin Proc. Int. Symp. Montreux Switzerland 17 July 1981*:179, 1982.
  - 23) Matura M, Nakazawa H, Hashimoto T and Mitsuhashi S: Combined antibacterial activity of amoxicillin with clavulanic acid against ampicillin resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **17**(6):908, 1980.
  - 24) Matthew M: Plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases of Gram-negative bacteria: properties and distribution. *J. Antimicrob. Chemother.* **5**:349, 1979.
  - 25) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Subcommittee on disk diffusion susceptibility testing. Performance standards for anti-microbial disc susceptibility tests. Tentative standard M2-73, 1983.
  - 26) Ninane G, Joby J, Kraytman M and Piot P: Broncho-pulmonary infection due to beta-lactamase producing *Branhamella catarrhalis* treated with amoxycillin/clavulanic acid. *Lancet.* **11**:257, 1978.
  - 27) Peters G, Pulverer G and Neugebauer M: In vitro-activity of clavulanic acid and amoxicillin combined against amoxicillin-resistant bacteria. *Infection.* **8**(3):104, 1980.
  - 28) Reading C and Cole M: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting betalactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **11**:582, 1977.
  - 29) Sykes RB and Matthew M: The beta-lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* **3**:115, 1976.
  - 30) Van Den Ende J, Gricius ME and De Klerk HC: The in vitro activity of amoxycillin with clavulanic acid against clinically significant bacteria. A multicentre study. *S. Afr. Med. J.*, **62**(5):5A, 1982.
  - 31) Wise R, Andrews JM and Bedford KA: In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **13**:389, 1978.