

새로운 퀴놀론 항균제 DW-116의 Post-Antibiotic Effect

최금화 · 오태권 · 백문창 · 김병각 · 최응칠*

서울대학교 약학대학

(Received January 9, 1998)

Post-Antibiotic Effect of DW-116, a New Quinolone

Keum-Hwa Choi, Tae-Kwon Oh, Moon-Chang Baek,
Byong Kak Kim and Eung-Chil Choi

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—The post-antibiotic effects (PAE) of DW-116 were evaluated against *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 27348, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Pseudomonas aeruginosa* MB4-16, respectively. Against gram-positive bacteria, PAEs of DW-116 were longer duration (20~35 min) than those of rifloxacin (10~20 min), and shorter than those of ciprofloxacin (50~90 min). Especially, against *E. coli*, DW-116 and ciprofloxacin obtained approximately 3 hrs of PAEs.

Keywords □ Post-antibiotic effect (PAE), DW-116, rifloxacin, ofloxacin.

퀴놀론 항균제는 임상적으로 널리 사용되는 광범위 항균제이며, 특히 플로로퀴놀론계 항균제 가운데 시프로플록사신, 오픈록사신등은 우수한 감염치료효과를 보이는 대표적인 항균제이다.¹⁾

DW-116은 동화약품 중앙 연구소에서 합성한 신규 퀴놀론계열 항균제로서, DW-116의 *in vitro* 항균 효과가 대조 균주와 비교하여 약간 불량하였지만 약물동력학적인 면에서 우수한 결과를 보였다.²⁻⁴⁾ 새로 개발된 항균제의 항균력을 검정하기 위한 MIC, MIC분포, 항균력에 영향을 미치는 여러 가지 영향 요인들의 특성 가운데 1944년 Bigger에 의해 처음 도입된 Post-Antibiotic Effect (PAE)는 어떤 종류의 항균제에 노출된 세균이 항생제 제거후에도 성장이 지체되거나 성장하지 못하는 현상을 의미한다.⁵⁾ 이는 실제로 항균제의 투여 용량, 투여시간을 조절하는 중요한 요인이 될 수 있으며, 미생물의 종류와 농도, 항생물질의 종류, 노출시간등에 의하여 달라질 수 있다.⁶⁾ 본 연구에서는 새로운

퀴놀론 항균제 DW-116의 *in vitro* PAE를 측정하여 대조항균제 ciprofloxacin, rifloxacin과 비교함으로써, 항균효과의 우수성을 검토하였다.

실험방법

시약 및 균주 - DW-116은 동화약품 중앙 연구소에서 합성한 것을 사용하였으며, 대조항균제로 ciprofloxacin (CPF, Bayer, Germany), rifloxacin (RFLX, 동화약품합성)을 사용하였고, PAE측정을 위한 균주로 *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 27348, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* MB4-16 균주를 사용하였으며, 시험 균주의 배양은 Difco사의 Mueller-Hinton 배지 (Detroit, USA)을 사용하였다.

MIC 측정 - 균주들에 대한 항균제의 최소저지농도 측정 방법은 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)⁷⁾의 한천배지 희석법에 의하여 실시하였다. 최고 농도 32 µg/ml에서 2배 계열 희석하여 최저농도 0.008 µg/ml이 되도록 항균제를 포

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7874 (팩스) 02-886-5802

함한 배지에 105 CFU/ml이 되도록 희석한 균액 5 ml/μl를 접종하여 37°C에서 18 시간 배양한 후 균의 성장을 관찰할 수 없는 최소농도를 MIC로 하였다.

Post-Antibiotic Effect의 측정^{5,8-10} - 실험 균주를 Mueller-Hinton Broth(MHB) 배지에서 하룻밤 전배양하여, 같은 배지로 희석하여 600 nm에서 O.D. 값이 0.3 이 되도록 희석하였다. 각각의 균주를 항균제를 포함하지 않은 액체 배지와 각 항균제 농도가 각각 4×MIC가 되도록 하였다. 실험 균주를 37°C에서 1시간 동안 항균제에 노출시킨 뒤 12,000×g에서 3 분 간 원심 분리하였다. 항균제가 함유된 상등액을 버린후 멸균 생리 식염수로 두 번 세척하여 배양액중의 항균제를 제거하였다. 얻어진 균체를 항균제를 포함하지 않은 액체 배지에 현탁하여 37°C에서 배양하면서, 0, 60, 90, 120, 180, 210 분 경과 후 각각 0.1 ml씩의 균액을 취하여 항균제를 포함하지 않은 Mueller-Hinton Agar(MHA) 고체배지에 도말 하였다. 37°C에서 18 시간 배양 후 성장한 세균의 집락수를 관찰하였다. PAE는 항균제를 처리한 후, 항균제 제거후 세균의 집락수가 1 log 10 즉, 집락수가 10배 증가하는데 소요되는 시간(T)에서, 같은 조건하에서 항균제를 포함하지 않은 배지에서 세균의 집락수가 10배 증가하는데 걸리는 시간(C)을 빼주어 결정하였다(PAE=T-C).

실험 결과 및 고찰

각 균주들의 MIC와 PAE는 Table I에 나타내었다. *B. subtilis* ATCC 6633에 대한 DW-116과 rifloxacin과 ciprofloxacin에 대한 MIC는 각각 2, 0.5, 2 μg/ml 이었고, *B. cereus* ATCC 27348에 대해서는 DW-116은 4 μg/ml, rifloxacin은 8 μg/ml, ciprofloxacin은 1 μg/ml이었다. 또한, *S. aureus* ATCC 25923에 대한 MIC는 DW-116, rifloxacin, ciprofloxacin이 각각 0.5, 1, 2 μg/ml이었고, *E. coli* ATCC 25922에 대해서는 2, 0.03, 4 μg/ml이었고, *P. aeruginosa* MB4-16의 경우에는 8, 1, 8 μg/ml이었다. DW-116의 경우 *B. subtilis*에서는 PAE가 30 분을 넘지 못했으며, 반면 대조 항균제인 CPFX는 PAE가 1 시간을 초과하였고, RFLX의 경우에는 20 분을 넘지 못했다. *S. aureus*에서는 DW-116의 PAE는 35 분이었고, CPFX는 54 분, RFLX에서는 PAE를 측정할 수 없었다. 특히 *E. coli*의 경우에는 DW-116 및 CPFX 모두 3시간 이상의 PAE를 보였고,

Table I— *In vitro* post-antibiotic effects(PAEs) of quinolones

Organism	Compound	Concentration (μg/ml)	PAE (min) ^a
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	DW-116	0.5	35
	CPFCS	1	54
	RFLX	2	0
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	DW-116	2	14
	CPFCS	0.25	98
	RFLX	2	20
<i>B. cereus</i> ATCC 27348	DW-116	4	24
	CPFCS	1	95
	RFLX	8	21
<i>E. coli</i> ATCC 25922	DW-116	2	>200
	CPFCS	0.03	>200
	RFLX	4	131
<i>P. aeruginosa</i> MB4-16	DW-116	8	40
	CPFCS	1	>138
	RFLX	8	5

^aThe PAEs were counted at 4 × MIC of each quinolones.

The exposing time was 1 hr.

RFLX에서도 2시간 이상의 PAE를 보였다. Fig. 1의 PAE 패턴에서 DW-116과 ciprofloxacin의 경우에는 그 약효가 지속적으로 나타나 살균효과를 보이고 있음을 알 수 있다. *P. aeruginosa*의 경우에는 ciprofloxacin의 경우 PAE가 138분 이었고, DW-116은 40분이었고, rifloxacin의 경우에는 5분이었다. Post-Antibiotic Effect는 그 기전이 자세히 밝혀지지 않았지만, 항균제의 약물동력학적 특성과 함께 약물의 투여 간격 및 횟수를 결정하는데 중요한 변수가 되고 있다. 또한 PAE의 연구는 일반적인 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서 예측할 수

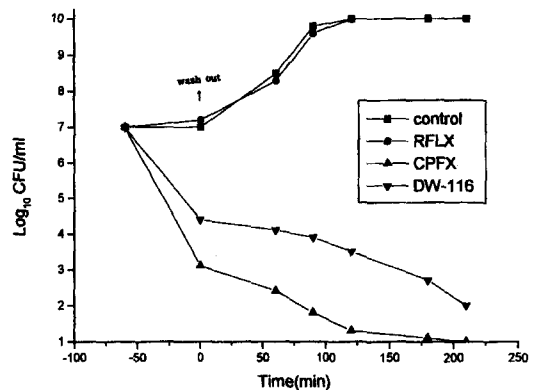


Fig. 1— PAEs induced by 1 hr expose of *E. coli* ATCC 25922 to quinolones.

없는 약물의 동력학적 특성을 보여주기 때문에 새로운 항균제의 연구를 위해서는 실제 임상에서의 적용을 위해, 약물에 대한 여러 세균의 PAE에 대한 연구가 필수적으로 요구된다. DW-116은 동화약품 중앙 연구소에서 합성된 새로운 퀴놀론 항균제로서, *in vitro*와 *in vivo*에서는 뛰어난 항균효과를 보이지 않았지만 조직 분포가 뛰어나고 개선된 약물 동력학적인 특성을 가지고 있는 화합물이다.⁴⁾ DW-116의 임상에서의 유효성과 약물투여 간격등에 대한 기초 정보를 얻기위하여 rifloxacin과 ciprofloxacin을 대조 항균제로 하여, PAE를 연구한 결과, DW-116은 *E. coli*에 대해서 특히 우수한 PAE를 나타내었다. 그람 양성균에서는 rifloxacin과 비슷하거나 더 우수한 약효 지속 효과를 보였지만, 그람 음성균에서는 ciprofloxacin과 비슷한 PAE를 보였다. 본 연구에서 DW-116이 나타낸 PAE의 임상적 의의를 이해하고 응용하기위하여 보다 자세한 *in vivo*에서의 연구와 실제 임상에서의 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 신의약품개발연구센터를 경유한 과학재단 지원에 의해 수행된 것으로 그 지원에 감사드립니다.

문헌

- 1) Eliopoulos, G. M and Eliopoulos, C. T. : *In vitro* activity of the quinolones. *Quinolone antimicrobial agents*, 2nd edn(Hooper D.C. & Wolfson J.S., Eds.), pp.161-193. American Society for Microbiology, Washington, D.C (1993).
- 2) Choi, K. H., Hong, J. S., Kim, S. K., Lee, D. K., Yoon, S. J. and Choi, E. C., *In vitro* and *in vivo* activities of DW-116, a new quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* **39**, 509 (1997).
- 3) Yoon, S. J., Chung, Y. H., Lee, C. W., Oh, Y. S., Choi, D. R and Kim, N. D. : Novel quinolone carboxylic acid derivatives. USA Patent no. 5496947-A.6 (1996).
- 4) Lee, W. Y., Hwang, Y. H., Sung, S. K., Moon, E. Y., Chung, S. J. and Lee, D. K. : The pharmacokinetic studies of DW-116. *Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, 1995. abstract F196 p. 147. American Society for Microbiology, Washington, DC (1995).
- 5) Mackenzie, F.M. and Gould, I.M. : The post-antibiotic effect. *J. Antimicrob. Chemother.* **32**, 519 (1993).
- 6) Gudmunsson, A., Erlendsdottir, H., Gottfredsson, M. and Gudmunsson, S. : Impact of pH and cation supplement on *in vitro* post-antibiotic effect. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**, 2617 (1991).
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards. : *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*-third edition; approved standard M7-A3 NCCLS, Villanova, PA (1993).
- 8) Howard, B. M. A., Pinney, R. J. and Smith, J. T. : Post-antibiotic effects of cefdinir on *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* and *S. pyogenes*. *Chemotherapy* **40**, 232 (1994).
- 9) Rescotte, D. L., Nix, D. E., Holden, P. and Schentag, J. J. : Comparison of two methods for determining *in vitro* post-antibiotic effects of three antibiotics on *E. coli*. *Antimicrob. Agents Chemother* **32**, 450 (1988).
- 10) Ahn, M. J., Paek, K. S., Kim, M. Y., Kim, I. C. and Kwak J. H. : Post-antibiotic effect of LB 20304, a new quinolone antibiotic., *Yakhak Hoeji* **40**, 347 (1996).