

## 새로운 퀴놀론 항균제 DW-116의 살균 작용

최금화 · 오태권 · 권애란 · 김병각 · 최웅칠\*

서울대학교 약학대학

(Received November 18, 1998)

### Bactericidal Activities of DW-116, a New Quinolone

Keum-Hwa Choi, Tae-Gwon Oh, Ae-Ran Kwon,  
Byong Kak Kim and Eung-Chil Choi

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

**Abstract**—The bactericidal activities of DW-116, a new fluoroquinolone was estimated by comparing the minimal bactericidal concentrations (MBCs) of it against some Gram-positive and -negative bacterial strains with the minimal inhibitory concentrations (MICs). The MBCs against the test organisms were equal to or two times higher than MICs. The results support that the antibacterial activity of DW-116 is bactericidal.

**Keywords** □ DW-116, fluoroquinolone, bactericidal activity, MBC.

퀴놀론 항균제는 임상적으로 널리 사용되는 광범위 항균제이다. 특히 플로로퀴놀론계 항균제 가운데 시프로플록사신, 오픈플록사신, 스피라플록사신 등이 감염증 치료에 효과적으로 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 또한 호흡기 감염 질환 등에 보다 탁월한 효과가 있는 퀴놀론계 항균제를 개발하려는 연구가 지속적으로 진행되고 있다.<sup>2)</sup>

플로로퀴놀론계 항생제는 일반적으로 세균에 대해 살균적으로 작용한다. 이러한 살균작용은 플로로퀴놀론계 항균제가 세균의 DNA gyrase를 선택적으로 억제함에 기인한다.<sup>3)</sup> 임상에 적용되고 있는 항생물질이 살균적으로 작용한다는 것은 정균적으로 작용하는 항생물질에 비해 우수하다는 것을 의미한다. 특히 여러 가지 사유로 해서 신체의 정상적인 면역력이 저하된 사람의 감염증의 경우는 더욱 그렇다.

본 연구에서는 새로운 퀴놀론 항균제인 DW-116의 활성이 살균적인가 아니면 정균적인가에 대해 ciprofloxacin, rufloxacin과 대조하여 검토하였다. DW-

116은 동화약품 중앙연구소에서 합성한 신규 퀴놀론계 항생제로서, *in vitro* 항균효과는 대조 퀴놀론계 항균제에 비해 약간 불량하였지만, 약물동력학적 면에서 우수하여 현재 임상 실험 중에 있는 약물이다.<sup>4-6)</sup> 본 연구에서는 항균제의 활성이 살균적인가 또는 정균적인가는 최소 억제 농도(MIC)와 최소 살균농도(MBC)를 비교하여 결정하였다.

#### 실험방법

##### 시약 및 균주

DW-116은 동화약품 중앙 연구소에서 합성한 것을 사용하였으며, 대조항균제로 ciprofloxacin(CPFX, Bayer, Germany), sparfloxacin(SPFX, Rhône-Poulenc Rorer, France), ofloxacin(OFLX, Daiichi Seiyaku, Japan), rufloxacin(RFLX, 동화약품합성)를 사용하였고, MIC와 MBC측정을 위한 균주로 *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* TMS33, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 27348, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* MB4-01, *K. pneumoniae* MB4-02, *P.*

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

*mirabilis* GN79, *P. aeruginosa* MB4-16 균주를 사용하였으며, 시험 균주의 배양은 Difco사의 Mueller-Hinton 배지 (Detroit, USA)를 사용하였다.

### MIC 측정

실험 대상 균주들에 대한 항균제의 최소저지농도측정은 NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards, U. S. A.)<sup>6)</sup>의 액체배지 희석법에 의하여 실시하였다. 최고 농도 32 µg/ml에서 2배 계열 희석하여 최저농도 0.008 µg/ml이 되도록 항균제 희석 계열을 만들었다. 여기에 최종 균액농도가 10<sup>5</sup> CFU/ml이 되도록 전배양한 균액을 접종하고, 37°C에서 18시간 배양하였다. 균의 성장을 관찰할 수 없는 최소농도를 MIC로 하였다.

### MBC 측정<sup>7)</sup>

MIC 측정을 실시한 후, MIC 농도 이상의 각각의 실험관에서 배양액 50 µl를 취하여, 항균제를 함유하지 않은 고체배지 표면에 도말한 후, 37°C에서 18시간 배양한 후 집락생성여부와 그 수를 확인하였다. 최소살균농도(MBC)는 접종균량의 99.9%이상 사멸한 항균제의 가장 낮은 농도로 하였다.

### 살균작용의 결정

MBC의 농도가 같은 실험계의 MIC와 같거나 2 단계 이하일 때 그 활성을 살균작용으로 하였다.

### 실험 결과 및 고찰

각 균주에 대한 DW-116과의 비교 퀴놀론 항균제의 MIC와 MBC를 Table I에 나타내었다. 본 연구실에서 사용하고 있는 대표 균주에 대한 DW-116의 MIC는 0.06~1 µg/ml로서 대조 항균제인 sparfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin의 MIC보다 조금 큰 농도를 나타냈으며 rifloxacin의 MIC보다 조금 작았다. 이러한 MIC 수치는 앞의 보고와 일치하는 것이었다.<sup>2)</sup>

그람양성균에 대해서 DW-116의 MBC는 MIC보다 1단계 상승한 0.12~2 µg/ml이었다. 그람 양성균에 대한 sparfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin 및 rifloxacin의 MBC는 0.5~2 µg/ml로 MIC와 같거나 1단계 상승하였다. 그람 음성균에 대한 대조 항균제의 MBC도 같은 현상을 보였다. 종합적으로 DW-116의 MBC는 MIC와 같거나 1단계 상승하였다고 할 수 있으며 이와 같은 결과로 DW-116은 살균적으로 작용한다고 볼 수 있다. 대조 물질로 사용한 플로로퀴놀론의 경우도 같

**Table I**—The MICs and MBCs of some fluoroquinolones

Organism		DW-116	SPFX	CPFX	OFLX	RFLX
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	MIC	0.12	0.06	0.25	0.25	0.05
	MBC	0.25	0.06	0.5	0.5	2
<i>S. aureus</i> TMS33	MIC	0.06	0.06	0.5	0.25	0.12
	MBC	0.12	0.12	1	1	0.5
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	MIC	0.5	0.25	0.12	0.25	0.5
	MBC	1	0.25	0.12	0.25	1
<i>B. cereus</i> ATCC 27348	MIC	1	0.25	0.25	0.5	2
	MBC	2	0.25	0.5	0.5	4
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MIC	0.5	0.015	0.008	0.06	2
	MBC	1	0.12	0.015	0.06	2
<i>E. coli</i> MB4-01	MIC	0.12	0.03	0.06	0.25	0.5
	MBC	0.5	0.25	0.06	0.5	0.5
<i>K. pneumoniae</i> MB4-02	MIC	1	0.06	0.06	0.12	1
	MBC	1	0.06	0.06	0.12	1
<i>P. mirabilis</i> GN79	MIC	0.5	0.06	0.015	0.5	1
	MBC	1	0.12	0.03	0.5	2
<i>P. aeruginosa</i> MB4-16	MIC	1	0.06	0.25	0.25	1
	MBC	2	0.12	0.25	1	4

Mueller-Hinton Broth (Difco), inoculum size, 10<sup>5</sup> CFU/plate  
The MBC was defined as the lowest concentration of drug which killed > 99.9% of the inoculum.

은 결과를 보였다. 따라서 DW-116의 작용은 플로로퀴놀론이 살균적으로 작용한다<sup>3)</sup>는 일반론에서 벗어나지 않는다고 할 수 있다.

DW-116은 *in vitro* 활성은 대조항균제에 비해 약하지만 약물동력학적 면에서 우수하고 또한 *in vivo* 활성도 우수하다. DW-116이 살균적으로 작용한다는 결과는 이 항균제가 면역능이 저하된 감염증 환자에 적용할 수 있다는 장점을 의미하는 것이므로 더욱더 의약품으로 개발할 가치가 있다고 생각할 수 있다.

## 문 헌

- 1) Eliopoulos, G. M., and Eliopoulos, C. T. : *In vitro* activity of the quinolones. *Quinolone antimicrobial agents*, 2nd ed. (Hooper D.C. & Wolfson J.S., Eds.), American Society for Microbiology, Washington, D.C. pp.161-193 (1993).
- 2) Kim, J. H., Kang, J. A., Kim, Y. G., Kim, J. W., Lee, J. H., Choi, E. C., and Kim, B. K. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial efficacies of CFC-222, a new fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2209 (1997).
- 3) Hooper, D. C., Quinolone mode of action. *Drugs* **49** (Suppl. 2), 10 (1995).
- 4) 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).
- 5) 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).
- 6) 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).
- 7) Wakabayashi, E. and Mitsuhashi, S. : *In vitro* antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 594 (1994).