

Cefuroxime axetil의 치주병원성 세균에 대한 최소억제농도와 치은열구액 농도에 관한 실험적 연구

장현선^{1,3} · 김재덕¹ · 국중기^{2,3} · 김화숙^{2,3} · 유소영^{2,3} · 김미광^{2,3} · 김병욱^{1,3*}

¹조선대학교 치과대학 치주과학교실, ²구강생화학교실, ³구강생물학연구소

I. 서론

치은에 염증이 존재하는 치은염과, 임상적 부착소실을 동반한 치은염인 치주염은 세균에 의한 치주조직의 감염과 이에 따른 숙주의 면역반응의 결과로 발생되는데, 지난 20여년 동안은 치주염을 발생시킬 수 있는 치태내 세균성분과 치주염에 대한 숙주의 감수성 인자에 대한 연구가 진행되어 왔다¹⁾. 인간의 구강내에서 500여종 이상의 세균이 발견되었고, 6mm 이상의 치주낭에서는 10⁸개 이상의 세균이, 그리고 건강한 치은열구에서는 10³개의 세균이 발견된다고 보고되었는데²⁾, 치주질환과 연관된 병인균을 추정하기 위한 기준으로 진행되는 병소에 많은 세균이 존재할 것, 세균 수의 감소와 병의 치유와의 연관성, 숙주반응, 독소, 그리고 동물실험에서의 질환진행 등이 포함된다³⁾.

구강내에 존재하는 여러 세균들 중에서 *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, 그리고 *B. forsythus* 등은 치주질환과 매우 강한 상관관계가 있으며, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. nodatum*, 그리고 *Treponema sp.* 등은 강한 상관관계, 그리고 *S. inter-*

medius, *P. micros*, *F. nucleatum*, *E. corrodens*, 그리고 *Eubacterium sp.* 등은 중등도의 상관관계가 있다고 보고되었다⁴⁾.

치주감염은 4가지 유형으로 대별될 수 있는데 첫째, 내적감염은 정상적인 환경에서는 비병원성인 세균들이 국소환경의 조건 변화에 의해 유해한 수준까지 증가되어 질환이 발생되며 치은염이 그 예이며, 둘째, 기회감염은 숙주저항성이 감소된 경우 질환이 발생될 수 있는데 중성구의 기능이 비정상인 조기발현형 치주염이 그 예이며, 셋째, 중감염은 enteric rods, pseudomonas, staphylococci, beta-hemolytic streptococci, yeasts 등이 치주질환에 관련이 있다고 보고되었는데 이들의 치주조직 파괴에 대해서는 아직 명확하게 규명되어 있지 않다. 마지막으로, 진성감염은 건강한 사람에게서는 발견되지 않는 세균에 의해 질환이 발생하는 것으로 *A. actinomycetemcomitans*와 *P. gingivalis*가 많이 발견되는 치주염들이 이에 속한다^{1,3)}.

만성 염증성 치주질환의 치료방법은 감염된 치근면에 대한 기계적인 치료법과 외과적인 치료법 그리고 적절한 구강위생 관리 등이 일반적이지만, 치

*이 논문은 2002년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

교신저자: 김병욱, 광주광역시 동구 서석동 375번지, 조선대학교 치과대학 치주과학교실, 우편번호: 501-759,

전화번호: (062) 220-3850, 팩스번호: (062) 224-4664, E-mail: bobkim@mail.chosun.ac.kr

주병인균인 치주조직내에 잔존해 있으면서 숙주 저항성이 감소되어 있는 난치성 치주염과 같은 경우에는 전통적인 기계적인 치료에 반응하지 않으므로 치주수술에 부가적으로 선택적인 항생제의 투여가 필요하게 된다¹⁾. 이와같이 치주치료에 부가적으로 사용될 수 있는 전신적인 치주-항균요법은 첫째, 특이세균이 파괴적인 치주질환을 야기하며 둘째, 치주낭내의 항균제는 병인균을 죽이는데 필요한 농도를 초과하여 잔존될 수 있다는 전제하에서 이용되고 있다²⁾.

현재, 치주질환을 치료하기 위한 화학요법제로서 여러 항생제들이 이용되고 있는데, 이 중에서도 그람 양성균, 그람 음성균, 혐기성세균 그리고 내성균에 대해서도 우수한 항균력을 보인다고 보고된 반합성 세파로스포린계통인 cefuroxime axetil의 구강내 세균에 관한 연구는 미미한 바, 이 연구에서는 치주조직 파괴에 관여한다고 추정되는 구강내 몇몇 세균들에 대한 cefuroxime axetil의 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)를 조사하고, 또한 부가적으로 치은 열구액 속에 잔류하고 있는 cefuroxime axetil 농도를 측정함으로써 치주질환 치료에 응용하고자 한다.

II. 연구방법 및 연구재료

1. 세균 및 배양

본 연구에서 사용하였던 각 세균 종의 표준균주는 American Type Culture Collection(University Boulevard, Manassas, VA, USA)에서 구입하였다 (Table 1). *Fusobacterium nucleatum*은 2.44% Schaedler broth(DIFCO Laboratories, Detroit, Mi, USA) 배지에서, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*는 3% Tryptic soy broth (DIFCO Laboratories), 0.1% yeast extract(DIFCO Laboratories), 5 $\mu\text{g/ml}$ vancomycin(Sigma, St. Louis, MO, USA), 75 $\mu\text{g/ml}$ bacitracin 및 10% horse serum(GibcoBRL, Gaithersberg, MD, USA)으로 배합된 배지에서, *Prevotella intermedia*와 *Porphyromonas gingivalis* 균주는 3% Tryptic

soy broth, 0.5% yeast extract, 0.05% cysteine HCl, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ hemin, 2 $\mu\text{g/ml}$ vitamin K₁으로 배합된 배지에서 각각의 세균 종을 혐기성 배양기(Model Bactron I, Sheldon Manufacturing Inc., Cornelius, OR, USA)에서 배양하여 본 실험에 사용하였다.

Table 1. Anaerobic bacteria used in this study

Species and strains

<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 10953
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 51190
<i>Ausobacterium actinomycetemcomitans</i> ATCC 43717
<i>Ausobacterium actinomycetemcomitans</i> ATCC 43718
<i>Ausobacterium actinomycetemcomitans</i> ATCC 33384
<i>Pusobacterium gingivalis</i> ATCC 33277
<i>Pusobacterium intermedia</i> ATCC 49246

2. 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC) 측정

여러 항생제에 대한 치주질환과 연관이 깊은 혐기성 세균에 대한 MIC는 Murry 등⁶⁾의 방법에 따라 액체 배지 희석법으로 측정하였다. 이 실험에 사용된 항생제는 tetracycline(Sigma), 퀴놀론계의 ciprofloxacin (C·F[®], Korea), 반합성세파로스포린제재인 cefuroxime axetil(Bearcef[®], Korea), amoxicillin (Sigma) 및 metronidazole(Sigma) 등이었는데, 이들 항생제를 단독으로 또는 metronidazole과 amoxicillin 그리고, metronidazole과 cefuroxime axetil을 복합투여하여 MIC 값을 구하였다.

각각의 항생제 농도가 80, 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0 $\mu\text{g/ml}$ 되도록 조절된 0.1ml의 액체배지에, 450nm의 파장에 대한 흡광도(A₄₅₀)가 0.05로 일정하게 현탁된 세균배양액을 각각 0.1ml씩 접종하였다. 이를 85% N₂, 5% H₂, 10% CO₂의 혼합가스가 공급되는 37°C 혐기성 세균배양기에서 36시간 배양한 후 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)를 이용하여 450nm에서 흡광도를 측정된 결과 음성대조군인 ampicillin 200 $\mu\text{g/ml}$ 과 동일한 효과 시 MIC 값으로

결정하였는데, 각각을 3번씩 측정하였다. 이때 양성 대조군으로는 항생제를 넣지 않은 세균 배양액으로 하였다.

3. 치은열구액에서의 반합성세포로스포린제제인 cefuroxime axetil(Bearcef[®])농도 측정

Gordon⁷⁾이 제시한 agar-diffusion assay 방법을 이용하여 치은열구액에서의 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 농도를 측정하였다. 2명의 건강한 성인을 대상으로 cefuroxime axetil을 12시간 마다 3일 동안 투여한 후 0, 3, 9, 11, 23, 36, 48, 63, 72시간 간격으로 치은 열구내에 잔류하고 있는 cefuroxime axetil의 농도를 측정하였다. 치은 열구액은 paper point를 이용하였으며, 채취 부위는 상악 우측 제1대구치와 하악 좌측 제1대구치의 협측근심부였다. 치은열구액을 채취한 paper point는 *F. nucleatum* ATCC 25586을 도말한 혈액한천배지에 올려 놓은 후, 37°C 혐기성 세균배양기에서 24시간 동안 방치하였다. 치은열구액에서 cefuroxim axetil의 농도를 간접적으로 측정하기 위하여, 미리 4, 8, 16, 32 µg/ml의 cefuroxim axetil(Sigma)에 담겨둔 paper point를 사용하였다. Cefuroxim axetil의 치은열구액내의 농도는 paper point 주변의 세균 억제 부위의 직경을 측정 한 후, 세균 억제 농도별 직경을 표준화한 대조군과 비교하여 분석하였다.

III. 연구결과

수종의 항생제에 대한 치주질환 원인 세균의 MIC 값은 table 2에 정리하였다. Tetracyclin에 대해서는 *P. gingivalis* 종이 다른 세균 종에 대해 비교적 높은 40 µg/ml의 MIC 값을 가졌다. Ciprofloxacin(C·F[®])에 대해서는 *P. gingivalis*와 *P. intermedia* 종에서 40 µg/ml로 MIC가 가장 높게 나타났으며, cefuroxime axetil 제제(Bearcef[®])에 대해서는 *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43417, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718, *P. gingivalis* 및 *P. intermedia* 종에서 40 µg/ml로 MIC가 가장 높게 나타났으며, 나머지 세균 종에 대해서는 20 µg/ml로 나타났다. Amoxicillin에 대해서는 *A. actinomycetemcomitans* 종들에서 비교적 높은 80 µg/ml 이상의 값에서 MIC를 가질 것으로 사료되었다. Metronidazole에 대해서는 *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718 균주를 제외한 모든 균주에 대해 10 µg/ml에서 80 µg/ml 이하의 농도에서 MIC 값을 보였다. Metronidazole과 amoxicillin 또는 metronidazole과 cefuroxime axetil을 복합투여한 경우에 대부분 각각의 항생제를 단독으로 투여한 경우보다 같거나 더 낮은 MIC 값을 나타내었다. 특히, 이러한 항생제 복합 투여가 *A. actinomycetemcomitans* 균주들의 성장 억제에 가장 효과적으로 작용하였다.

Cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에 잔류하고 있는 농도는 cefuroxim axetil(Sigma)을 이용하여 세균 억제 농도별 직경을 표준화 한 후 측정하였다. 표준 농도별 직경을 살펴보면, 4, 8, 16, 32 µg/ml

Table 2. MIC test for Anaerobic bacteria to several antibiotics used

Species and strains	MIC (µg/ml)						
	TC	CF	Cef	Amx	Met	Met + Amx	Met + Cef
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.625	20	40	0.625	1.25	0.625	0.625
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953	0.625	10	40	2.5	2.5	0.625	0.625
<i>F. nucleatum</i> ATCC 51190	0.625	10	40	0.625	0.625	0.625	0.625
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 43417	10	5	40<	80<	10	5	10
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 43718	5	5	40<	80	80	10	20
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 33384	10	20	40	5	10	2.5	10
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	40<	40<	40<	0.625	0.625	0.625	0.625
<i>P. intermedia</i> ATCC 49246	1.25	40<	40<	0.625	0.625	0.625	1.25

TC: tetracycline, CF: ciprofloxacin, Cef: cefuroxime axetil, Amx: amoxicillin, Met: metronidazole

에서 각각 0.1, 0.3, 0.85, 1.35cm 이었다. Cefuroxime axetil(Bearcef®)의 치은 열구내 잔류 농도는 36시간에 9 $\mu\text{g/ml}$ 로 가장 높게 나타났다(Table 3).

Table 3. GCF concentration of the cefuroxime axetil (Bearcef®) according to the time

Time(hr)	Concentration
0	0
3	7
9	7
11	7
23	7
36	9
48	5
63	5
72	7

GCF: gingival crevicular fluid, hr:hour

IV. 총괄 및 고안

치주-화학요법제는 치은연상 및 연하 치태세균을 조절하며, 치주조직내와 열구내에 존재하는 병원균을 죽이며, 치주수술의 범위를 감소시키며, 재부착을 도와주며, 골소실을 억제하며 그리고 골생성을 자극하기 위하여 사용되는데, 이를 위해 양치용액과 전신적 및 국소적인 항생제 투여, 또한 항생제의 내성을 없애고 숙주반응을 조절하기 위한 약제 등으로 이용되고 있다^{8,9)}.

진행성 성인형 치주염, 조기발현형 치주염, 난치성 치주염의 경우에는 전신적인 항생제 투여가 부가적으로 사용될 수 있으며, 국소적으로 치료에 반응을 하지 않는 부위와 국소적으로 재발된 부위에서는 국소약물 송달법으로 치료할 수 있다고 일반적으로 인식되고 있다¹⁰⁾.

전신적으로 투여된 항생제는 혈청을 경유하여 깊은 치주낭의 기저부, 이개부, 그리고 치은 상피세포와 결합조직에 존재하는 미생물에 도달할 수 있는데, 치은열구내에 국소적으로 사용할 수 있는 방법과 비교할 경우 구강점막과 구강 이외의 부위에 균락을

이룰 수 있는 세균에게도 영향을 줄 수 있고, 환자의 경제적 부담이 적다는 점에서 장점이 될 수 있으나 낮은 치은열구내 농도, 약물 부작용, 다양한 저항 균주의 발생 등의 단점도 있다⁵⁾.

한편, 치주낭내의 치주병인균들은 항생제에 대해 다양한 감수성을 가지고 있으며 다양한 세균종으로 구성되어 있어 항생제를 단독으로 사용하는 것 보다는 약제의 상승 및 상가작용을 얻기 위하여 복합사용 또는 연속사용법이 바람직하다고 보고되었다^{1,5,8,11)}.

이 연구에 사용된 반합성 세파로스포린계통인 cefuroxime auxile은 세포벽 합성을 억제해서 항균력을 나타내며, 최고혈청농도 (4.1 $\mu\text{g/ml}$)는 경구투여 2 내지 3시간 후에 나타나고 혈청반감기는 약 1.2시간, 그리고 베타 락타마제에 대단히 안정하여 그람양성균, 그람음성균, 혐기성세균 그리고 내성균에 대해서도 우수한 항균력을 보인다고 보고되었는데, 치주병인균도 주로 그람 음성 혐기성에 속하므로 이 연구를 시행하게 되었다¹²⁾.

이 실험에 사용된 치주질환 관련 혐기성 세균들은 각각의 항생제에 대한 MIC 값은 서로 차이가 있었지만 대부분 감수성을 갖는 것으로 나타났다.

Tetracycline은 단백합성을 억제하는 광범위 항생제로서 정균제 인데, MIC 연구에서, *P. gingivalis* 종을 제외하고 실험한 모든 다른 세균 종에 비해서 낮은 MIC 값을 가졌다. Bragd 등¹³⁾과 Komman 등¹⁴⁾은 *A. actinomycetemcomitans*에 단일감염된 경우에 사용할 것을 보고하였으며, Christersson 등¹⁵⁾과 Mandell 등¹⁶⁾은 복합감염에서 파괴성 질환을 정지할 정도로 치은연하 병인균들을 충분히 억제하지 못한다고 보고하였다.

Ciprofloxacin (C·F®)은 4-fluoroquinolone계에 속하는 항균제로서 그람 양성 간균 및 음성 구균을 포함해서 광범위한 항균 스펙트럼을 나타내는데, 세균의 증식에 필수적인 효소인 DNA gyrase를 억제하여 강력한 살균효과를 나타내나, tetracycline에 의해 살균효과가 감소되며 제산제에 의해 흡수가 감소된다¹⁾. MIC 연구에서, 실험한 모든 다른 세균 종과 비교시 *F. nucleatum*과 *A. actinomycetemcomitans*에

대해서는 비교적 낮은 MIC 값을 나타냈는데, Slots 등¹⁷⁾은 enteric rods, pseudomonas, staphylococci, *A. actinomycetemcomitans* 등의 세균에 효과적이라고 보고하였다. 또한 Rams 등¹⁸⁾ 그리고 Slots와 van Winkelhoff¹⁹⁾ 등은 혼합된 혐기성의 치주감염을 치료하기 위해서는 ciprofloxacin과 metronidazole 또는 β -lactam drug를 복합해서 사용할 수 있다고 보고하였다. 한편, ciprofloxacin은 치은연하부위에 상주하고 있는 비교적 비병원성이며 치주안정성과 관련성이 있는 streptococci에는 거의 효과가 없어 이 항생제로 치료할 경우 치은연하에 streptococci가 우세한 환경을 만들 수 있다⁷⁾.

Amoxicillin은 치주낭내의 β -lactamase를 생성하는 세균들에 의해 분해될 수 있다¹⁰⁾. *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43417와 *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718을 제외하고 실험에 이용된 다른 모든 세균들에 대해 비교적 낮은 MIC 값을 가졌는데, 현재는 단독으로 사용되는 것 보다는 metronidazole과 복합해서 사용되고 있다. Metronidazole은 DNA 합성을 억제하는 항생제로서, MIC 연구에서, *A. actinomycetemcomitans* 균을 제외하고 실험에 이용된 다른 모든 세균들에 대해 비교적 낮은 MIC 값을 가졌는데, Loesche 등^{20,21)}은 *P. gingivalis*나 *P. intermedia*로 감염된 난치성 치주염 환자에게서 질환의 진행을 억제할 수 있다고 보고하였다. Cefuroxime axetil제제의 MIC 연구에서, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43417, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718, *P. gingivalis* 및 *P. intermedia* 종에서 40 $\mu\text{g/ml}$, 그리고 나머지 세균 종에 대해서는 20 $\mu\text{g/ml}$ 로 실험에 사용된 다른 항생제에 비해 비교적 높은 MIC 값을 나타냈다.

일반적으로 성인형 치주염은 전신적인 항생제를 투여할 필요가 없으나 점진적으로 진행되는 치주염의 경우 특히 *A. actinomycetemcomitans* 균주와 관련된 치주염의 경우에는 metronidazole과 amoxicillin의 복합사용이 부가적으로 사용될 수 있다고 보고되었다¹⁰⁾. 이 연구에서 metronidazole과 amoxicillin의 복합사용시 MIC 값은 단독사용시 보다는 더 낮게 나타났는데, Korman 등¹⁴⁾, van Winkelhoff 등

²²⁾, 그리고 van Winkelhoff 등²³⁾은 조기발현형 치주염과 난치성 성인형 치주염에서 *A. actinomycetemcomitans*와 *P. gingivalis*를 제거하는데 사용할 수 있다고 보고하였다. 또한 metronidazole과 cefuroxime axetil의 복합사용에 따른 MIC 값을 살펴보면, cefuroxime axetil을 단독으로 사용했을 때 보다는 metronidazole과 복합해서 사용할 경우에 치주병인균에 대해 낮은 MIC 값을 나타낸 바, cefuroxime axetil 제제도 복합해서 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

Gordon 등²⁴⁾은 tetracycline을 12시간마다 250mg씩 5일동안 투여시, 48시간 이후에 치은 열구액에서 2-4 $\mu\text{g/ml}$, 혈액에서 0.3-1.4 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 나타난다는 보고를 하면서, 항생제를 반복 투여시 치은 열구내의 농도가 혈액 농도보다 2-4배 높다고 보고하였다. 저자들은 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에 잔류하고 있는 농도를 측정하기 위하여 cefuroxim(Sigma)을 이용하여 세균 억제 농도별 직경을 표준화 한 후 연구하였고, 그 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내 잔류 농도는 36시간에 9 $\mu\text{g/ml}$ 정도로 가장 높게 나타났다.

1970년 후반에 파괴성 치주질환에 대한 미생물의 특징이 최초로 보고되었고, 치주치료에 있어서 전신적 항생제 치료에 대한 임상연구가 1989년에 발표되었는데, 어떤 환자에게 어떤 약제를 복용시킬 것인지, 그 약제의 적정 용량과 복용횟수는 어떠한지, 약제를 복합해서 사용할 경우 어떤 약제를 복합해야 좋을지, 그리고 장기간의 효과는 어떠한지 등이 문제로 남아 있으며, 치주치료가 성공하기 위해서는 항생제를 투여하기 전에 기계적인 처치를 해야하고, 치료후에는 기계적인 치태조절이 필수적이라고 보고되어왔다^{8,10,27)}.

이 연구는 치주조직 파괴에 관여한다고 추정되는 구강내 몇몇 세균종들에 대한 cefuroxime axetil의 MIC와 부가적으로 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에 잔류하고 있는 농도를 측정하였다. 이 연구결과 cefuroxime axetil 제제는 단독사용보다는 복합사용이 보다 더 바람직할 것으로 평가되었다. 또한 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에

잔류하고 있는 농도는 복용 36시간에 가장 최고 농도를 나타냈다. 향후 치주염 환자를 대상으로 cefuroxime axetil(Bearcef[®])뿐만 아니라 단독 혹은 복합투여한 다양한 항생제에 대한 치은열구내에서의 농도를 측정함으로써 치주치료의 임상적 적용에 기여할 것으로 사료된다.

V. 결론

이 연구는 그람양성균, 그람음성균, 혐기성세균 그리고 내성균에 대해서도 우수한 항균력을 보인다고 보고된 반합성 세파로스포린계통인 cefuroxime axetil의 구강내 세균에 대한 최소억제농도를 조사하는 것이며, 부가적으로 cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에 잔류하고 있는 농도를 측정하였다

이 연구에 사용되었던 8종의 표준균주(*F. nucleatum* ATCC 25586, *F. nucleatum* ATCC 10953, *F. nucleatum* ATCC 51190, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43417, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 33384, *P. gingivalis* ATCC 33277, *P. intermedia* ATCC 49246)는 American Type Culture Collection(University Boulevard, Manassas, VA, USA)에서 구입하여 배양하였다. 이 연구에 사용된 항생제는 반합성 세파로스포린계제인 cefuroxime axetil(Bearcef[®]), tetracycline(Sigma), 퀴놀론계의 ciprofloxacin(C·F[®]), amoxicillin(Sigma) 및 metronidazole(Sigma) 등이었는데, 이들 항생제를 단독으로 또는 metronidazole 과 amoxi-cillin 그리고, metronidazole과 cefuroxime axetil를 복합투여하여 MIC 값을 구하였다.

치주질환과 연관이 깊은 혐기성 세균에 대한 여러 항생제의 MIC는 Munry와 Jorgensen의 방법에 따라 액체 배지 회석법으로 측정하였는데, cefuroxime axetil을 단독사용시 치주병인균에 대한 MIC는 다른 항생제의 MIC보다 비교적 높았다. Cefuroxime axetil과 metronidazole을 복합사용시 치주병인균에 대한 MIC는 다른 항생제의 MIC와 비슷하였다. Cefuroxime axetil(Bearcef[®])의 치은 열구내에 잔류하고 있는 농도는 건강한 성인 2명의 상악 우측 제 1대구치와 상악

좌측 제 1대구치의 협측근심부의 농도를 측정하였고, cefuroxime axetil(Sigma)을 대조군으로 측정하였는데, 복용 36시간에 가장 최고 농도를 나타냈다.

이상의 연구결과, cefuroxime axetil은 치주병인추정균을 감소 또는 제거하는데 있어서 metronidazole 과 복합사용하는 것이 단독사용시 보다 더 효과적이라고 사료되며, 향후 치주염 환자를 대상으로 cefuroxime axetil뿐만 아니라 단독 혹은 복합투여한 다양한 항생제에 대한 치은열구내에서의 농도를 측정함으로써 치주치료의 임상적 적용에 기여할 것으로 사료된다.

VI. 참고문헌

1. van Winkelhoff A, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontitis. *Periodontol* 2000 1996;10:45-78.
2. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: Historical perspective. *Periodontol* 2000 1994;2:1-7.
3. Greenstein G, Lamster I. Changing Periodontal Paradigms: Therapeutic Implications. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;2:11-31.
4. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5:78-111.
5. Position Paper. Systemic Antibiotics in Periodontics. *J Periodontol* 1996;67:831-838.
6. Murray PR, Jorgensen JH. Quantitative susceptibility test methods in major united states medical center. *Antimicrobial agent and chemotherapy* 1981;20:66-70.
7. Gordon JM, Walker CB, Goodson JM, Socransky SS. Sensitivity assay for measuring tetracycline levels in gingival crevice fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:193-198.
8. Ciancio SG. Perio-chemotherapeutics: New directions in Periodontal Disease Management. *American Academy of Periodontology* 1994;315-

335.

9. Golub LM, Ryan ME, William RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dentistry today* 1998;17:123-127.
10. Lindhe J. Clinical periodontology and Implant Dentistry, 3rd ed, UNKSGAARD, 2000:488-507.
11. Genco RJ. Systemic antimicrobials in the management of periodontal diseases in Periodontal Disease Management, American Academy of Periodontology. 1994;237-252.
12. Griffiths GK, Wight LJ, Gudgeon AC, Kelsey M. Efficacy and tolerability of cefuroxime axetil in patients with upper respiratory tract infections. *Curr. Med. Res. Opi.* 1987;10(8):131-137.
13. Bragd L, Wikstrom M, Slots J. Clinical and microbiological study of refractory adult periodontitis. *J Dent Res* 1985;64:234.
14. Korman KS, Newman MG, Moore DJ, Singer RE. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1994;65:848-854.
15. Christersson LA, Zambon JJ, Wikesjo UME, et al. The effects of systemic tetracycline alone on localized juvenile periodontitis. *J Dent Res* 1986;65:805.
16. Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1988;59:373-379.
17. Slots J, Feik D, Rams TE. In vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced ault periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5:298-301.
18. Rams TE, Feik D, Slots J. Ciprofloxacin/metronidazole treatment of recurrent adult periodontitis. *J Dent Res* 1992;71:319.
19. Slots J, van Winkelhoff AJ. Antimicrobial therapy in periodontics. *J Cal Dent Assoc* 1993;21:51-56.
20. Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, et al. Metronidazole in periodontitis: I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* 1984; 55:325-335.
21. Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: III. Reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992;19:103-112.
22. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, et al. Metronidazol plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989;16:128-131.
23. van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazol plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. *J Periodontol* 1992;63:52-57.
24. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms: Part1. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J periodontol* 1981;52(10):609-612.
25. Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodont Res* 1990;25:243-249.
26. Friesen LR, Williams KB, Krause LS, Killoy WJ. Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 2002;73:13-19.
27. Rams TE, Slots J. Antibiotics in Periodontal Therapy: An update. *Compendium* 1992;13: 1130, 1132,1134.

GCF concentration and minimal inhibitory concentration of cefuroxime axetil against periodontopathogens

Hyun-Seon Jang^{1,3}, Jae-Duk Kim¹, Joong-Ki Kook^{2,3}, Hwa-Sook Kim^{2,3},
So Young You^{2,3} Mi-Kwang Kim^{2,3}, and Byung-Ock Kim^{1,3,*}

Department of Periodontology¹, Department of Oral Biochemistry²,
Oral Biology Research Institute³, College of Dentistry, Chosun University

The purpose of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of cefuroxime axetil, semisynthetic cephalosporin, for some putative periodotopathogens; *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* and *P. gingivalis*. To investigate the efficacy of cefuroxime axetil, several antibiotics, amoxicillin, metronidazole, and ciprofoxacin, were used as control. The MIC was measured by Murray's method. The MIC of cefuroxime axetil against some putative microbes, as a single use regimen, was relatively high in comparison with that of the other antibiotics used in this study. The MIC of cefuroxime axetil/metronidazole against some putative microbes, as a simultaneous regimen, was similar to that of the other antibiotics used in this study. The minimal level of cefuroxime concentration in gingival fluid was 9 $\mu\text{g/ml}$ at 36hr after the first dose. In conclusion, within the limited experiment, metronidazole/ cefuroxime axetil therapy of periodontitis may provide a therapeutic benefits in reducing the periodontopathogens.