

요로 감염증에 대한 Cefoperazone (Cefobid) 의 임상효과

가톨릭의과대학 비뇨기과학교실
서울대학교 의과대학 약리학교실*

윤문수 · 조대행 · 최백남 · 강신태
방진성 · 임수길 · 임정규*

=Abstract=

Clinical Observation of Cefoperazone in Urinary Tract Infections

Moon Soo Yoon, M.D., Dai Haing Cho, M.D., Baik Nam Choi, M.D., Shin Tai Kang, M.D.,
Jin Sung Bang, M.D., Soo Kil Lim, M.D. and Jung Kyoo Lim, M.D.*

Department of Urology, Catholic Medical College
*Department of Pharmacology, College of Medicine Seoul, National University**

The effectiveness of Cefoperazone in the treatment of urinary tract infection was evaluated in the Department of Urology, St. Mary's hospital from December 1, 1979 to April 30, 1980. In this studies, the causative organisms were divided into 2 groups;

- 1) Single form. *E. coli* (8), *Staphylococcus aureus*(7), *Proteus vulgaris*(4), *P. morganii*(3), *S. epidermis* (1), *Enterococcus*(1), *Klebsiella*(2), *N. gonococcus*(1).
- 2) Mixed from: *Proteus*+*E. coli*(4), *E. coli*+other(1), *Pseudomonas*+*Enterococcus*(1), *Klebsiella*+other(1).

Effectiveness on urological diseases.

- 1) Neurogenic bladder: Results were excellent in 3 cases, good in 4 cases and negative effect in 4 cases.
- 2) Non-gonococcal urethritis: In this group, the therapeutic results were favorable in 88.9% of all cases. (Excellent in 2, Fail in 1)
- 3) Pyelonephritis: All(4 cases) were excellent.
- 4) Renal stone: Among the 4 cases of renal stone, only one case was responded to cefoperazone.
- 5) Two cases of urethral stricture, two cases of cystitis, one case of B.P.H. and one case of gonococcal urethritis were all excellent.

No serious side effects were observed except slight dizziness in one case.

서 론

1945년 Brotzu¹⁾가 cephalosporium acremonium 배양액중에서 항생물질이 생산되는 것을 발견한 후 1955년에서 1956년에 걸쳐 Abraham²⁾등이 cephalosporium

생산균주 배양액에서 cephalosporin N, cephalosporin P, cephalosporin C 등 3종의 항생물질을 분리하는데 성공하였다. Chauvette³⁾등은 cephalosporin C의 모핵인 7-aminocephalosporanic acid를 분리하여 이 모핵에다 여러가지의 側鎖를 가하여 보다 더 강력하고 유효한 cephalosporin계 항생제를 개발 합성할 수 있게

Table 1. Clinical result of cefoperazone in urological infections

No.	Age	Sex	Diagnosis	Finding before treatment			Finding after treatment			Result	Side effect
				WBC in Urine	Organism Colony	Sensitivity to Cefobid	WBC in Urine	Organism Colony	WBC in Urine		
1	24	M	N.G.U.	20~40	S. aureus 10 ⁶	##	1~3	S. aureus	1~3	no growth	E
2	28	M	N.G.U.	many	S. aureus 10 ⁶	##	1~3	no growth	1~3	no growth	E
3	27	M	N.G.U.	10~12	S. aureus 10 ⁵	##	5~8	no growth	1~3	no growth	E
4	25	M	N.G.U.	many	Klebsiella 10 ⁶	—	many	Klebsiella 10 ⁶	15~20	Klebsiella 10 ⁵	F
5	25	M	N.G.U.	many	Enterococcus 10 ⁶	+	15~20	Enterococcus 10 ⁶	5~8	Enterococcus 10 ⁴	G
6	24	M	Staghorn calculi	20~40	Proteus 10 ⁵ E. coli 10 ⁶	— ##	15~20	Proteus 10 ⁵	10~15	Proteus 10 ⁵	F
7	36	M	Acute pyelonephritis	many	E. coli 10 ⁷	##	20~40	no growth	1~3	no growth	E
8	45	M	Acute pyelonephritis	20~30	P. morgani 10 ⁶	##	5~7	no growth	1~3	no growth	E
9	32	M	Gono. urethritis	many	N. gonococcus 10 ⁶	##	10~20	no growth	1~3	no growth	E
10	24	M	N.G.U.	10~15	S. aureus 10 ⁶	##	5~7	S. aureus 10 ⁵	1~3	no growth	E
11	22	M	N.G.U.	15~20	S. aureus 10 ⁶	##	5~7	S. aureus 10 ⁵	0~1	S. aureus 10 ⁵	G
12	22	M	Pyelonephritis	many	Proteus 10 ⁶ E. coli 10 ⁶	## ##	10~15	E. coli 10 ⁵	0~1	no growth	E
13	35	M	Neurogenic bladder	15~20	E. coli 10 ⁶ A. fecalis 10 ⁶	—	many	A. fecalis 10 ⁶	many	E. coli 10 ⁵	F mild dizziness
14	37	M	Neurogenic bladder	many	P. vulgaris 10 ⁵	##	many	P. vulgaris 10 ⁵	10~20	P. vulgaris 10 ⁵	F
15	57	M	Neurogenic bladder	many	E. coli 10 ⁶	##	2~4	no growth	0~1	no growth	E
16	28	M	Urethral stricture	14~16	S. aureus 10 ⁶	##	5~6	no growth	2~3	no growth	E

17	46	M	Neurogenic bladder	10~20	E. coli 10 ⁵	#	12~14	no growth	0~1	no growth	E
18	21	M	Neurogenic bladder	numerous	P. vulgaris 10 ⁵	#	2~4	no growth	4~6	no growth	G
19	44	M	Urethral stricture	many	E. coli 10 ⁵	#	2~3	no growth	1~2	no growth	E
20	23	M	Neurogenic bladder	10~20	P. mirabilis 10 ⁵ E. coli 10 ⁵	# #	many	E. coli 10 ⁵	many	P. mirabilis 10 ⁵	F
21	31	M	Neurogenic bladder	many	E. coli 10 ⁵ Proteus 10 ⁵	# #	many	Proteus 10 ⁵	many	Proteus 10 ⁵	F
22	31	M	Neurogenic bladder	10~15	P. morganii 10 ⁵	#	11~12	P. morganii 10 ⁵	7~8	P. morganii 10 ⁴	G
23	23	M	Neurogenic bladder	10~15	P. vulgaris 10 ⁵	#	7~8	P. vulgaris 10 ⁵	7~8	P. vulgaris 10 ⁵	G
24	35	M	Neurogenic bladder	18~21	P. vulgaris 10 ⁵	#	numerous	P. vulgaris 10 ⁵	10~15	P. vulgaris 10 ⁵	G
25	28	M	Neurogenic bladder	many	P. morganii 10 ⁵	#	many	no growth	0~1	no growth	E
26	48	M	Renal stone	70~80	Pseudomonas 10 ⁶ Enterobacter 10 ⁶	- +	many	Pseudomonas 10 ⁶	many	Pseudomonas 10 ⁵	F
27	56	M	Renal stone	30~40	Klebsiella 10 ⁶	-	0~2	no growth	0~1	no growth	E
28	44	F	Cystitis	5~10	E. coli 10 ⁶	#	4~6	no growth	0~2	no growth	E
29	27	M	N.G.U.	10~15	S. aureus 10 ⁵	#	5~8	no growth	2~3	no growth	E
30	34	F	Cystitis	20~30	E. coli 10 ⁶	#	0~1	no growth	0~1	no growth	E
31	26	M	N.G.U.	many	S. epidermis 10 ⁶	#	8~12	no growth	0~1	no growth	E
32	32	F	Pyelonephritis	15~20	E. coli 10 ⁶	#	8~12	no growth	0~1	no growth	E
33	50	M	Renal stone	10~15	E. coli 10 ⁶	+	15~20	E. coli 10 ⁵	15~20	E. coli 10 ⁵	F
34	75	M	B.P.H.	14~20	Klebsiella A. fecalis 10 ⁵	- +	0~5	no growth	0~1	no growth	E

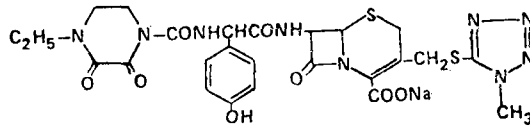
Remark!

- (-) resistance
- (+) sensitive
- (#) moderate sensitive
- (##) very sensitive

E; excellent
G; good
F; fail

Fig. 1. Chemical structure of cefoperazone

Structural formula



Chemical name ; Sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine carboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

Generic name : Cefoperazone

Molecular formula: $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ Molecular weight: 667.65

되었다.

Cephalothin 과 cephaloridine 은 비경구 투여로 개발 사용되고 있으며 경구용으로는 cephaloglycin 및 cephalixin 등이 합성되었다.

Cefoperazone 은 최근 일본 Toyama chemical company 의 중앙연구소에 의해 새로이 개발합성된 cephalosporin C 유도체로서 그 구조식은 Fig. 1과 같다.

Cefoperazone 은 gram 양성균 및 gram 음성균 전역에 걸쳐 광범위한 살균 작용을 갖고 있으며 특히 *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, Indol-positive *Proteus* 와 *Serratia marcescens* 에 항균력이 강하며, cephalosporin 계열의 다른 약과 비교하였을때 더욱 강력한 항균작용을 가지고 있다는 사실이 확인되어 임상 영역에 큰 관심을 보이고 있다.

최근 저자들은 가톨릭의대 부속 성모병원 비뇨기과에서 본 난치성 요로감염증 환자를 대상으로 cefoperazone 을 사용하여 우수한 성적을 얻은바 있어 그 결과를 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1979년 12월 1일부터 1980년 4월 30일까지 5개월 동안 가톨릭의대 부속 성모병원 비뇨기과 외래 및 입원 환자중 중증 또는 이미 다른 항생제를 사용하였어도 별 효과를 보지 못하였던 34명의 요로감염증 환자를 대상으로 하였다. 이들을 성별로 보면 남자 32명, 여자 2명이며, 연령별 분포는 20~29세 : 16명, 30~39세 : 9명, 40~49세 : 5명, 50~59세 : 3명, 70~79세 : 1명으로 20~29세가 가장 많았다.

질환별로 보면 신경인성방광 11예, 비임균성요도염 9예, 신우신염 4예, 신결석 4예, 방광염 2예, 요도협착 2예, 전립선 비대증으로 인한 요로감염 1예, 임균

성 요도염 1예였다 (Table 1).

모든 환자에서 약물을 투여하기 전에 이미 사용하고 있었던 다른 모든 항생제의 투여를 중지하고 혈액검사, 뇨검사, 간기능검사, 신기능검사(혈중요소질소치), 요배양검사 및 감수성 검사를 시행하였고 약물 투여는 매일 cefoperazone 2.0 g씩을 근육 혹은 정맥으로 일주일간 주사하였다. Follow-up study 를 위해 약물투여 후 만 2일만에 요검사 및 요배양검사를 시행하였고 약물투여 만 7일후에 다시 혈액검사 및 요검사, 간기능검사, 신기능검사, 요배양검사 등을 다시 시행하였다.

성 적

치료에 대한 판정은 세균학적 및 기타 검사소견과 자각증상의 개선등을 감안하여 excellent, good, fail의 3단계로 임의로 정하였다.

전예에서 cefoperazone 에 대한 감수성 검사를 시행하였고 전예 34예중 28예에서 감수성이 있었고 6예에서 감수성이 없었으며 이중 특기할 만한 사항은 증예 No.27, No.34의 경우 감수성 검사상으로는 cefoperazone 에 대해 감수성이 없었으나 임상적으로는 유효했던 예이다.

질환별로 본 임상성적은 신경인성방광으로 인한 요로감염증환자 11 예중 7예에서 유효하였고 4예에서는 무효하였는데 이들 4예에서 모두 무효하였던 것은 방광누공조성술로 인하여 카테타를 방광에 유치하고 있었기 때문인 것으로 생각되며 비임균성 요도염 9예중 8예에서 유효하였으며 신우신염 4예 모두 유효하였으며 신결석 4예중 단 1예만 유효하였고 요도 협착으로 인한 요도감염 2예, 방광염 2예, 전립선 비대증으로 인한 요도감염 1예, 임균성요도염 1예 모두에서 유효하

Table 2. Clinical efficacy in various infections

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fail	Effectiveness rate(%)
Neurogenic bladder	11	3	4	4*	7/11 (63.9)
N.G.U.	9	6	2	1	8/9 (88.9)
Renal stone	4	1	—	3	1/4 (25)
Pyelonephritis	4	4	—	—	4/4(100)
Urethral stricture	2	2	—	—	2/2(100)
Cystitis	2	2	—	—	2/2(100)
B.P.H.	1	1	—	—	1/1(100)
Gono. Urethritis	1	1	—	—	1/1(100)
Total	34	20	6	8	26/34(76.5)

* indwelling catheter were left

Table 3. Isolated organism and clinical efficacy

Isolated organism	No. of cases	Excellent	Good	Fail	Effectiveness rate(%)
Single Form					
E. coli	8	7	—	1 ¹⁾	7/8 (87.5)
S. aureus	7	6	1	—	7/7 (100)
P. vulgaris	4	—	3	1 ²⁾	3/4 (75)
P. morganii	3	2	1	—	3/3 (100)
Klebsiella	2	1	—	1	1/2 (50)
S. epidermis	1	1	—	—	1/1 (100)
Enterococcus	1	—	1	—	1/1 (100)
N. gonococcus	1	1	—	—	1/1 (100)
Subtotal	27	18	6	3	24/27(88.9)
Mixed Form					
Proteus+ E. coli	3	1	—	2 ^{1,2)}	1/3 (33.3)
E. coli+other	2	—	—	2 ²⁾	0/2 (0)
Pseudomonas+Enterococcus	1	—	—	1 ¹⁾	0/1 (0)
Klebsiella+other	1	1	—	—	1/1 (100)
Subtotal	7	2	—	5	2/7 (28.6)
Total	34	20	6	8	26/34 (76.5)

1) renal stone

2) indwelling catheter

였다 (Table 2).

원인균별로 본 임상성적은 Table 3에서 보는 바와 같이 single form (단일균 감염)인 경우는 대장균 8예중 7예가 유효하였으며, Staphylococcus aureus 7예중 7예 모두 유효하였고 Proteus vulgaris 4예중 3예가 유효하였고 Proteus morganii 3예 모두 유효하여 single

form (단일균 감염)인 경우 유효율은 88.9%이었으며 혼합감염인 경우는 전체 7예중 단 2예만 유효하였는데 이는 이들 혼합감염인 경우 신결석 2예와 방광누공 조성술을 하고 있는 신경인성 방광환자가 3예 모두 5예가 있었기 때문이다. Single form 과 mixed form 모두 34예중 26예가 유효하여 전체 유효율은 76.5%였다.

(Table 3). 저자가 관찰한 바로는 cefoperazone 투여 도중이나 투여후 한명의 환자에서 약간의 어지러움을 느낀 것을 제외하고는 이학적 소견상의 특기할만한 부작용은 없었고 투여후 혈액검사 및 생화학적검사(간기능, 신장기능)상에 이상소견은 발견되지 않았다.

고 안

요로 감염증은 특이성 감염을 제외하고는 비슷한 임상 증상을 가지며 대개 Gram(-)rods 와 Gram(+)cocci 에 의해 일어난다. 이들중 가장 흔한 원인균은 Gram(-)bacteria 로 그중에도 특히 E. coli 가 제일 많은 비율을 차지하나 최근 항생제의 남용등으로 P. vulgaris, P. mirabilis, Pseudomonas aeruginosa 등이 증가하는 경향이 있다³⁾. 이러한 요로감염증을 치료하는데 각종 항생제의 개발이 크게 기여하였으나 반면 내성균주가 증가하여 요로 감염증은 쉽게 근절되지 않고 있는 실정이다.

최근 일본에서 새로 개발된 항생제인 cefoperazone 은 cephalosporin C 계통의 유도체로서 항균작용은 다른 cephalosporin 계 항생물질과 마찬가지로 penicillin 의 작용기전과 유사하여 세균의 세포벽 형성을 억제하므로써⁴⁾ 살균적(bacteriocidal)효과를 나타내며 항균범위는 Gram 양성균 및 Gram 음성균 전역에 걸쳐 광범위한 살균작용을 갖고 있으며 Fane⁵⁾등에 의하면 cephalothin, cefamandole, piperacillin 과 Gentamycin 등의 항균작용과 비교하였을때 Enterobacteriaceae 에 대해서 cefoperazone 이 가장 강력한 항균작용이 있었다고 하였으며 Y.Ueda⁶⁾는 특히 Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Indol-positive Proteus 와 Serratia marcescens 에 항균력이 강하며 cephalosporin 계열의 다른 약과 비교하였을때 더욱 강력한 항균작용을 가지고 있다고 하였으며 이에 임상영역에 큰 관심을 보이고 있다.

저자들의 경우에도 E. coli 와 Staphylococcus 가 검출된 전예에서 유효한 치료효과를 나타내었다.

1979년 제27차 일본 화학약법학회에서 cefoperazone 의 비노기과 영역에서 전체적인 유효율이 65.2%라 하였으며 1979년 Boston 에서 있는 cefoperazone symposium 에서 T.Nishiura⁷⁾는 154 strain 중 68.2%가 제거되었다고 하였으며 저자의 경우는 34명중 26명이 유효하여 76.5%의 유효율을 보였다.

K.Shimizu⁸⁾에 의하면 cefoperazone 의 혈청내 농도는 다른 cephalosporin 보다 더욱 higher peak 를 가

지고 더욱 longer half-life 를 가진다고 하였으며 또한 소변으로의 배설은 cefazolin 보다 더 서서히 배설된다고 하였으며 또한 신부전증 환자에게 cefoperazone 을 투여했을때 다른 cephalosporin 을 투여했던 사람에서 보다 serum 과 urine concentration 에 변화가 적었다고 하였다. 일반적으로 cephalosporin 은 bone marrow depression 과 thrombocytopenia 를 일으킬 수 있고 skin rash 도 common 하다고 한다.⁹⁾

저자들이 사용한 cefoperazone 은 cephalosporin 의 공통되는 특징 즉 항균력, 흡수력, 침투력, 부작용 등에 대한 점을 다가지고 있으면서 Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Indol-positive Proteus 와 Serratia marcescens 등에 항균력이 더 강하고 간장, 신장, 폐, 심장에 더 잘가고 신장에 대한 부작용이 적으며 안정성이 높은 점이 다른 cephalosporin 제품보다 좋은 점이라고 알려져 있지만 새로운 약품이므로 더 많은 검토가 필요한 앞날의 약품이라고 할 수 있다.

결 론

1979년 12월 1일부터 1980년 4월 30일까지 5개월 동안 가톨릭의대 부속 성모병원 비노기과 외래 및 입원 환자중 요로 감염증 환자 34명에 대해 cefoperazone 으로 치료하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1) 34예의 감염증 환자의 질환별 유효율은 신경인성 방광 11예중 7예(63.6%)에서, 비임균성 요도염 9예중 8예(88.9%)에서, 신우신염 4예중 4예 모두(100%)에서, 요도협착 2예중 2예(100%), 방광염 2예(100%), 전립선 비대증으로 인한 요로감염증 1예 및 요도염 1예는 전예가 유효하였다.

2) 이들 질환의 원인균별 유효율은 E. coli 8예중 7예(87.5%), Staphylococcus aureus 7예중 6예(85.7%) Proteus vulgaris 4예중 3예(75%), P.morganii 3예중 전예(100%)에서 유효했으며 Klebsiella 2예중 1예(50%)에서 유효했으며 Enterococcus와 Gonococcus 에 의한 것도 모두 유효하였으나 Pseudomonas 와 E.coli 와 혼합된 1예는 무효하였으며 Proteus 와 E.coli 와 혼합된 4예중 3예가 유효하지 못했다.

3) 치료효과는 총 34예중 26예에서 유효, 8예에서 무효하여 전체적인 유효율은 76.5%이었다.

4) 본 임상시험중 1예에서 경한 현기증을 호소한 외에 약에 대한 부작용은 거의 관찰되지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Brotzu, G.: *Ricerca su di un nuovo antibiotico. Lav. Ist Ig Cagliari, 1948. cited by Abraham, E.P. The Cephalosporins. Pharmac, Rev., 14: 473, 1962.*
- 2) Chauvette, K.K., Flynn, E.H., Jackson, B.G.: *Chemistry of Cephalosporin Antibiotics, II. Preparation of new class of antibiotics and relation of structure to activity. J. Am. Chem. Soc., 84:3401, 1962.*
- 3) Donald R. Smith: *General Urology 9th. ed, P. 145. 1978.*
- 4) Goodman, L.S. and Gilman, A: *The pharmacological basis of therapeutics, 4th Ed., McMillian Co., New York. 1970.*
- 5) R.N. Jones, P.C. Fuchs, A.L. Berry, T.L. Gavan, E.H. Gerlach and H.M. Sommers: *A comparative study of the antimicrobial activity and spectrum of Cefoperazone against recent clinical isolates. 1st international symposium on Cefoperazone sodium, 1979.*
- 6) Yasushi Ueda: *Cefoperazone(The 27th General Congress of Japan Society of Chemotherapy). 1979.*
- 7) T. Nishiura: *Clinical Appraisal of Cefoperazone in complicated Urinary tract infection by double blind method with Carbenicilline. 1st international symposium on Cefoperazone Sodium, 1979.*
- 8) K. Shimizu: *Absorption, excretion, distribution and metabolism of Cefoperazone, 1st international symposium on Cefoperazone Sodium, 1979.*