

# Cefixime의 치주병원성 세균 6종에 대한 항균 효과

Antimicrobial effect of cefixime on 6 species of periodotopathogens

2005년 2월 일

조선대학교 대학원

치 의 학 과

박 문 규



Cefixime의 치주병원성 세균 6종에 대한  
항균 효과

지도교수 김 병 옥

이 논문을 치의학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2004년 10월 일

조선대학교 대학원

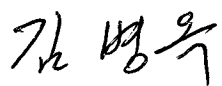

치 의 학 과

박 문 규

# 박문규의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수  

위원 조선대학교 교수  

위원 조선대학교 교수  

2004년 11월 일

조선대학교 대학원

# 목 차

표목차 .....	ii
영문초록 .....	iii
I. 서 론 .....	1
II. 연구대상 및 연구방법 .....	3
III. 연구결과 .....	7
IV. 총괄 및 고찰 .....	11
V. 결론 .....	15
참고문헌 .....	16

# 표 목 차

Table 1. Anaerobic bacteria used in this study .....	4
Table 2. MIC test for Anaerobic bacteria to several antibiotics used .....	5
Table 3. Interpretive standards for dilution susceptibility testing .....	9
Table 4. GCF concentration of the cefixime (슈프락스®) according to the time .....	10

# Abstract

## Antimicrobial effect of cefixime on 6 species of periodontopathogens

Park Mun-Gyu

Advisor : Prof. Kim Byung-Ock

Department of Dentistry,

Graduate School of Chosun University

The aim of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of cefixime, which is a 3rd generation of cephalosporin, against 6 species of putative periodontopathogens; *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis*. The efficacy of cefixime was examined by comparing it with that of several antibiotics (amoxicillin, Augmentin<sup>®</sup> ciprofloxacin, metronidazole, and tetracycline), which were used as the control. The MIC was measured using a microdilution method. The MIC of cefixime against the putative periodontopathogens, as a single use regimen, was relatively lower than that of the other antibiotics. The MIC of cefixime/metronidazole against *P. intermedia* ChDC KB14, *P. nigrescens* ChDC KB50, *F. nucleatum* ChDC PV-F37, *F. nucleatum* ChDC F130, and *F. nucleatum* ChDC F175, as a simultaneous regimen, was lower than that of the other antibiotics. The concentration of cefixime in the crevicular fluid of volunteers who received 250 mg every 12 hours for 3 days was 9 µg/ml after 9 hours. In conclusion, cefixime showed good antimicrobial activity in a single treatment or as a combined therapy with amoxicillin, Augmentin<sup>®</sup> or metronidazole against 6 periodontopathogens.

Key word : Minimal inhibitory concentraion(MIC), cefixime

# I. 서 론

구강은 여러 종류의 세균이 서식할 수 있는 특이한 환경을 형성하고 있으며, 세균들의 구강 내 여러 서식처 중 가장 독특한 부위가 치은열구이다. 이러한 치은열구 내의 치태 세균이 치주질환을 일으키는 주요한 원인 요소로 작용하며, 건강한 치주조직이 있는 부위의 치주낭 내 치태 세균과 치은염 또는 여러 치주질환이 있는 부위의 치태 세균의 종류 및 조성에 차이가 있다고 보고되고 있다<sup>1-3)</sup>. 치은열구 내의 치태 1g에는 약  $2 \times 10^{11}$ 개의 세균이 존재하는데, 조직파괴가 완만할 때, 급속으로 진행될 때, 건강한 상태로 치유가 진행중일 때 각각의 세균 분포가 다르다<sup>4)</sup>. 치태 세균의 치주조직 내 분포 양상도 치면부착치태, 치주낭 내에 유리되어 있는 비부착치태, 치주낭상피관련치태, 결합조직내치태, 치조골상의 치태로 나눌 수 있으며, 그람 음성 혐기성세균 및 spirochetes 등은 치면이나 연조직에 부착하지 않고 부유하는 상태로 치주낭 내에 존재한다.

치주조직은 세균의 독성과 숙주의 방어 사이에 균형이 유지되면 건강한 상태가 지속되지만, 그렇지 못할 경우 치주질환이 발병된다. 또한 치태에 존재하는 병원성 세균들에 의해 여러 병인 독성물질이 치주질환이 진행되는 동안 항상 분비되고 있기 때문에 건강한 치주조직을 유지하기 위해서는 치태내 치주병원성 세균을 제거해야 한다. 진행성 조직 파괴를 차단하고 부착 소실을 방지하기 위한 치주치료 방법에는 일반적으로 외과적인 방법과 비외과적인 치주치료를 각각 혹은 병행하여 적용하는 방법들이 있는데, 최근 치주염이 감염성 질환임이 알려지고, 기계적인 치주치료 이후에도 치주조직이 특정 세균에 의해 재발 혹은 지속됨이 보고되면서 감염성 질환에 맞는 치료 개념이 필요하게 되었다<sup>5,6)</sup>.

치주질환의 치료와 예방을 위한 이상적인 항생제는 치주병 원인균에 특이성을 가져야 하며, 독성이 없어야 하고, 지속적인 효과를 발휘해야 하며, 다른 질환의 치료에는 일반적으로 사용되지 않으며 값싸야 한다. 구강내 세균이 항생제에 감수성을 보인다하여도 현실적으로 치주낭 내에 모든 화농성의 원인균을 제거하기 위해서는 항생제의 복합처방이 필요한데, 이렇게 혼합한 항생제를 사용하기에 앞서

치료해야 할 치주 병원균을 확인하고 항생제 감수성 검사를 실시하는 것은 필수적이라 할 것이다. Amoxicillin은 국소적인 혹은 전반적인 진행형 치주염 환자 치료시에 유용한데 penicillinase에 민감하다. Augmentin®은 세균에 의해 만들어지는 penicillinase enzyme의 영향을 받지 않기 때문에 난치성 치주염, 국소 급진성 치주염 환자를 치료하는데 유용하며, 특히 tetracycline, metronidazole 및 clindamycin 같은 항생제로 치료되지 않는 치주염에 있어서 Augmentin®이 효과적으로 사용되어 왔다. 그러나 amoxicillin과 tetracycline 등은 전 세계적으로 널리 이용되어 왔기 때문에 구강 내 세균, 특히 치주병원균들에 대한 감수성 및 내성 검사 등을 통해 적절한 항생제를 선택하여 사용해야 한다. Poulet 등<sup>7)</sup>은 주요 치주 병원균 중 *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Fusobacterim* spp.에 대해 metronidazole이 효과적이었음을 입증하였다. Pajukanta 등<sup>8)</sup>은 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 세균의 다양한 균주에 대해서 metronidazole이 탁월한 효과가 있었으며, 또한 cephalosporins 계열에도 효과적이었음을 보고하였다. Haffajee 등<sup>9)</sup>은 *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *P. nigrescens*, *B. forsythus* 세균 종의 서로 다른 양에 따라 다른 치료 반응을 보임을 보고하면서, 치은연하세균의 차이가 항생제의 치료 효과를 다르게 할 수 있음을 보고하였다. Eick 등<sup>10)</sup>은 인공 biofilm에서 자란 치주병원균의 항생제 효과에 관한 차이를 보고한 논문에서 한가지 항생제를 사용할 경우 MIC와 치은열구내 항생제의 잔류 농도에 차이가 있기 때문에 세균의 완전 제거는 힘들다고 하였다.

최근에 사용이 증가하고 있고 beta-lactamase 분해에 높은 저항성을 보이며, 그람 양성, 음성 세균 및 혐기성 세균에 광범위한 효과를 보이는 3세대 cephalosproinin인 cefixime에 관한 구강내 세균, 특히 치주병원균에 대한 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구는 치주질환에 관여된다고 추정되는 구강 내 6가지 세균 종들에 대한 cefixime 단독 혹은 amoxicillin, Augmentin® 및 metronidazole 들과 복합투여시의 최소성장억제농도(Minimal inhibitory concentration. MIC)를 조사하고 또한 치은열구 내에 잔류하고 있는 cefixime(슈프락스®) 농도를 측정함으로써 치주질환의 치료에 응용하고자 시행되었다.



## II. 연구대상 및 연구방법

### 1. 세균 및 세균 배양

본 연구에서는 *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 세균 종을 사용하였다(Table 1). 이들 균주들 중 표준균주 또는 참고균주들은 American Type Culture Collection(ATCC, University Boulevard, Manassas, VA, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 한국인에서 분리 동정된 임상균주들은 조선대학교 치과대학 구강생화학교실에서 분양받아 사용하였다. *F. nucleatum*은 2.44% Schaedler broth(DIFCO Laboratories, Detroit, MI, USA) 배지에서, *A. 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, Gaithersburg, MD, USA)으로 배합된 배지에서, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. gingivalis* 및 *T. forsythia* 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 K<sub>1</sub>으로 배합된 배지에서 각각의 세균 종을 혐기성 배양기(Model Bactron I, Sheldon Manufacturing Inc., Cornelius, OR, USA)에서 1-3일 동안 배양하여 사용하였다.

Table 1. Bacteria used in this study

---

Species and strains

---

*Prevotella intermedia* ATCC\* 25611

*P. intermedia* ATCC 49046

*P. intermedia* ATCC 25261

*P. intermedia* ChDC\*\* KB14

*Prevotella nigrescens* ATCC 33563

*P. nigrescens* ChDC KB5

*P. nigrescens* ChDC KB6

*P. nigrescens* ChDC KB50

*P. nigrescens* ChDC B270

*Porphyromonas gingivalis* ATCC 53978

*P. gingivalis* ATCC 33277

*P. gingivalis* ChDC KB 54

*P. gingivalis* ChDC KB 55

*Tannerella forsythia* ATCC 43037

*Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586

*F. nucleatum* ATCC 10953

*F. nucleatum* ATCC 49256

*F. nucleatum* ATCC 51190

*F. nucleatum* ChDC PV-F37

*F. nucleatum* ChDC F 119

*F. nucleatum* ChDC F 130

*F. nucleatum* ChDC F 175

*F. nucleatum* ChDC F 219

*Actinobacillus actinomycetemcomitans* ATCC 43718

*A. actinomycetemcomitans* ChDC A110

---

ATCC\* American Type Culture Collection(University Boulevard, Manassas, VA,USA)

ChDC\*\* Department of Oral Biochemistry, College of Dentistry, Chosun University

## 2. 연구방법

### 1) 항생제의 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC) 측정

여러 항생제에 대한 치주질환과 연관이 깊은 혐기성 세균에 대한 MIC는 액체 배지 희석법으로 측정하였다<sup>11)</sup>. 항생제는 amoxicillin (Sigma, St. Louis, MO, USA), Augmentin<sup>®</sup> (amoxicillin+clavulanic acid, Il-Seong Phamacetics, Korea), tetracycline(Sigma, St. Louis, MO, USA), cefixime(슈프락스<sup>R</sup>, Dong-A Phamacetics, Seoul, Korea), ciprofloxacin(Sigma, St. Louis, MO, USA), 및 metronidazole(Sigma, St. Louis, MO, USA) 등이었는데, 이들 항생제를 단독으로 또는 amoxicillin과 cefixime, Augmentin<sup>®</sup>과 cefixime 그리고, metronidazole과 cefixime을 복합투여하여 MIC 값을 구하였다. 각각의 항생제 농도가 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 및 0  $\mu\text{g/ml}$  되도록 조절된 0.1 ml의 액체 배지에, Microplate Autoreader(Model: EL311SX, BIO-TEX Instruments Inc., Cortland, NY, USA)를 이용하여 450 nm의 파장에 대한 흡광도( $A_{450}$ )가 0.05로 일정하게 현탁된 세균배양액을 각각 0.1 ml씩 접종하였다. 이를 85%  $\text{N}_2$ , 5%  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{CO}_2$ 의 혼합가스가 공급되는 37°C 혐기성 세균배양기에서 36시간 배양한 후 Microplate Autoreader(BIO-TEX Instruments Inc.)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정한 결과 음성대조군인 ampicillin 200  $\mu\text{g/ml}$ 과 동일한 효과 시 MIC 값으로 결정하였고, 각각을 3번씩 반복 실험하였다. 양성대조군으로는 항생제를 넣지 않은 세균 배양액을 이용하였다. 이 때 각 항생제에 대한 감수성 및 내성의 판정은 Table 2를 기준으로 정하였다.

Table 2. Interpretive standards for dilution susceptibility testing

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Augmentin <sup>®</sup>	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 8/4$
Amoxicillin	8	-	16
Ciprofloxacin	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Tetracycline	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Metronidazole	-	-	-
Cefixime	$\leq 1$	2	$\geq 4$

## 2) 치은열구내 cefixime(슈프락스<sup>®</sup>)의 잔류 농도 측정

Agar-diffusion assay 방법을 이용하여 치은열구내 cefixime(슈프락스<sup>®</sup>)의 농도를 측정하였다<sup>12)</sup>. 2명의 건강한 성인을 대상으로 cefixime(슈프락스<sup>®</sup>)을 12시간 마다 3일 동안 투여하였고, 투여직후를 0시간으로 하여 0, 3, 9, 12, 23, 36, 48, 60, 72시간 때의 치은 열구내 잔류하고 있는 cefixime의 농도를 측정하였다. 치은 열구액은 paper point를 이용하였으며, 채취 부위는 상악 우측 제1대구치와 하악 좌측 제1대구치의 협측근심부였다. 대조군으로는 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 cefixime(Sigma)을 이용하였다. Cefixime(슈프락스<sup>®</sup>)의 치은 열구내 잔류 농도는 paper point 주변의 세균 억제 부위의 직경을 측정한 후, 세균 억제 농도별 직경을 표준화한 대조군과 비교하여 분석하였다.

### Ⅲ. 연구결과

#### 1. 항생제의 최소 억제 농도

본 연구 결과 amoxicillin에 대해 내성을 보인 세균들(*P. intermedia* ATCC 25611, *P. nigrescens* ChDC KB5, *P. nigrescens* ChDC KB50, *P. nigrescens* ChDC B270, *F. nucleatum* ATCC25586, *F. nucleatum* ChDC F130 및 *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718)이 Augmentin<sup>R</sup>에도 내성을 나타냈다(Table 3). Ciprofloxacin에 대해서는 *P. intermedia* ATCC 25611, *P. intermedia* ChDC KB14, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718 및 *A. actinomycetemcomitans* ChCD A110 균주에서만 감수성을 보였고, 그 이외에서는 중간 이상의 내성을 보였다. Tetracycline은 본 연구에서 사용된 모든 세균에서 감수성을 나타내었다.

Cefixime은 *P. intermedia* 세균 4개의 균주 중 3 균주(ATCC 25611, ATCC 49046 및 ATCC 25261)에서, *P. nigrescens* 세균의 4개의 균주 중 2개의 균주(ATCC 33563과 ChDC KB6)에서, *P. gingivalis* 중 4개의 균주 모두, *T. forsythia* ATCC 43037, *F. nucleatum* 세균의 9개의 균주 중 7개의 균주(ATCC 25586, ATCC 10953, ATCC 49256, ATCC 51190, ChDC PV-F37, ChDC F119 및 ChDC F219)와, *A. actinomycetemcomitans* 세균 종의 2개의 균주(ATCC 43718과 ChDC A110)에서 모두 감수성을 보였다.

Cefixime(Sigma)과 amoxicillin, Augmentin<sup>®</sup> 또는 metronidazole을 각각 병행 처리하였을 때, *P. intermedia* ChDC KB14 균주에서는 모두 길항적 효과를 보였다. *P. nigrescens* ChDC B270, *T. forsythia* ATCC 43037 균주에 대해서는 cefixime과 amoxicillin 또는 Augmentin<sup>®</sup>을 병용하였을 때 항생제의 상승 효과가 나타났다. *P. nigrescens* ChDC KB50 균주는 Cefixime과 Augmentin<sup>®</sup> 또는 metronidazole을 각각 병용하였을 때 항생제의 상승 효과가

나타났다. Cefixime과 metronidazole을 병용하였을 때는 *P. intermedia* ChDC KB14, *P. nigrescens* ChDC KB50, *F. nucleatum* 세균종 중 ChDC PV-F37, ChDC F130, ChDC F175 균주에서는 항생제의 상승 작용이 나타났다. Ciprofloxacin에는 실험한 25개의 균주 중 4개 균주(*P. intermedia* ATCC 25611, *P. intermedia* ChDC KB14, *A. actinomycetemcomitans* ATCC 43718 및 *A. actinomycetemcomitans* ChCD A110)에서만 감수성을 보였고, 그 이외에서는 중간 이상의 내성을 나타내었다.

## 2. 치은열구내 cefixime(슈프락스®)의 잔류 농도

Cefixime(슈프락스®, Korea)의 치은열구 내 잔류 농도는 복용 시작 9시간 후에 9  $\mu\text{g/ml}$  으로 가장 높게 나타났고, 3시간, 60시간, 72시간 후에 2.6-4  $\mu\text{g/ml}$  로 나타났다(Table 3). 그러나 그 이외의 시간에서 측정하였을 때는 구균들이 paper point 주변으로 자란 양상이 관찰되어 정확한 농도를 결정할 수 없었다.

Table 3. MIC test for Anaerobic bacteria to several antibiotics used

MIC for Antibiotics Species and strains	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )								
	AMX	AMC	CIP	TET	Met	CFM	AMC +	AMX +	Met +
							CFM	CFM	CFM
Pi ATCC 25611	64	64	1	0.25	64	0.5	0.5	0.5	1
Pi ATCC 49046	0.125	0.125	4	0.125	4	0.5	0.125	0.125	0.5
Pi ATCC 25261	0.125	0.125	4	0.125	1	0.125	0.125	0.125	0.125
Pi ChDC KB14	0.25	1	0.5	2	1	4	0.25	0.125	0.5
Pn ATCC 33563	0.125	0.125	8	0.125	8	0.125	0.125	0.125	0.125
Pn ChDC KB5	>64	64	2	4	2	8	8	16	2
Pn ChDC KB6	0.125	0.125	2	0.125	2	0.125	0.125	0.125	0.125
Pn ChDC KB50	>64	32	2	4	8	8	4	8	2
Pn ChDC B270	>64	64	4	2	1	32	16	8	1
Pg ATCC 53978	0.125	0.125	2	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125
Pg ATCC 33277	0.125	0.125	2	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
Pg ChDC KB54	0.125	0.125	2	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
Pg ChDC KB55	0.125	0.125	16	0.125	16	0.125	0.125	0.125	0.125
Tf ATCC 43037	1	2	8	1	>64	0.5	0.25	0.125	1
Fn ATCC 25586	16	32	16	0.25	2	1	2	2	1
Fn ATCC 10953	0.125	0.125	8	0.25	2	0.5	0.25	0.125	1
Fn ATCC 49256	0.5	1	32	0.25	8	1	4	1	2
Fn ATCC 51190	4	8	16	0.25	2	0.5	0.5	0.5	1
Fn ChDC PV-F37	0.25	0.5	64	0.5	8	0.25	0.25	0.125	0.125
Fn ChDC F119	0.125	0.125	16	0.5	4	0.5	0.125	0.125	0.5
Fn ChDC F130	16	16	16	0.25	4	2	4	2	0.5
Fn ChDC F175	0.125	0.125	4	0.5	8	2	1	0.5	0.5
Fn ChDC F219	4	4	8	2	2	0.5	0.5	0.5	1
Aa ATCC 43718	8	16	0.25	2	>64	0.5	2	1	2
Aa ChCD A110	1	2	0.125	1	32	0.125	0.25	0.125	0.125

Amx, amoxicillin; Amc, Augmentin<sup>®</sup>; CIP, ciprofloxacin; TET, tetracycline; Met, metronidazole; CFM, cefixime; Pi, *Prevotella intermedia*; Pn, *Prevotella nigrescens*; Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fn, *Fusobacterium necleatum*; Aa, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Table 4. GCF concentration of the cefixime (슈프락스<sup>®</sup>) according to the time

Time(hr)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	ND
3	2.6-4
9	9
12	0.125
23	0.125
36	ND
48	ND
60	2.6-4
72	2.6-4

GCG, gingival crevicular fluid; hr, hour; ND, not detected



## IV. 총괄 및 고찰

치주치료에 있어서의 성공은 치주 감염과 위험한 숙주 요인의 진단에 대한 개선된 능력과 환자 개개인에게 있어서 국소적 및 전신적으로 적절한 치료 방법을 사용한 치주치료를 적용함으로써 이루어 질 수 있다. 치주치료의 부가적 요법 혹은 급진성 치주염 등의 치료를 위해 항생제들을 사용할 경우 치주병원균의 감수성 검사를 통한 적절한 항생제를 선택하는 것은 필수 사항이 되어가고 있다. 치주질환 환자에게 항생제를 투여하는 목적은 통상적인 기계적인 치주 치료 후에 남아있는 치은 연하 세균을 제거함으로써 감염을 극복하는데 숙주의 방어 작용을 지지하고 기계적인 치주치료의 효과를 강화하는데 있다. 스케일링, 치근활택술 등의 기계적 치료 및 외과적 치주 수술 등의 일반적인 치주치료시 항생제의 부가적인 사용이 효과적이었으며, 특히 심한 치주염 환자들의 경우 tetracyclin, metronidazole 및 clindamycin의 부가적인 치료 후 임상적인 치주 지수 등이 향상되었음이 보고되었다<sup>5,6,13,14</sup>. 그러나 치주낭 내에는 약 400종의 세균이 존재하고 있고<sup>15</sup>, 기존의 항생제에 내성을 획득한 세균들이 나타나면서<sup>16-18</sup>, 임상에서 각각의 치주 환자에 따른 적당한 항생제의 선택과 부가적인 항생제 치료를 시작하는 시기를 결정할 수 있는 지침들이 요구된다.

Cephalosporin으로 알려진  $\beta$ -lactams 군은 페니실린과 유사한 작용과 구조를 보이나, 페니실린과는 달리  $\beta$ -lactamase에 저항하여 정상적으로 작용한다<sup>19-20</sup>. 새로운 3세대 cephalosporin 제재인 cefixime은 혈중 약물의 농도가 최소성장억제농도(MIC)인 역치 이상으로 잔류할 수 있는 시간 때문에 최고의 효과가 있음이 보고되었다<sup>21-22</sup>. Lehtonen 등<sup>23</sup>은 cefixime이 beta-lactamase를 형성하는 세균들에서는 기존의 다른 cephalosporin (cephalexin, cefaclor, cefuroxime)보다 더 뚜렷한 효과가 있으며, beta-hemolytic streptococci 등에서는 penicillin, ampicillin, cefuroxime 등이 cefixime보다 더 효과적이었다고 보고하였다. Lavy 등<sup>24</sup>은 개에서의 cefixime의 투여시 혈중 농도가 3.36 mg/ml로 높았음을 보고하였다.

본 연구에서는 치주질환의 대표적인 6가지의 병원균, 즉 *P. intermedia*, *P.*

*nigrescens*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* 세균 종을 사용하여 amoxicillin, Augmentin®, tetracycline, cefixime, ciprofloxacin, 및 metronidazole 항생제를 단독으로 또는 amoxicillin과 cefixime, Augmentin® 과 cefixime 그리고, metronidazole과 cefixime을 복합투여하여 이들 항생제의 MIC 값을 측정하였는데 각각의 세균종 및 균주에 따라 항생제별로 다른 감수성을 보임을 관찰하였다. 본 연구 결과 제3세대 cephalosporin계인 cefixime은 본 연구에서 대조균으로 사용한 항생제들 중 tetracycline을 제외한 다른 항생제에 대해서는 6종의 혐기성 치주질환 원인균에 대해서 항세균력이 좋은 것으로 나타났다. 특히 cefixime은 병원성이 강하다고 알려진 *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* 및 *P. intermedia* 세균 종의 표준균주 및 한국인에서 분리된 균주들에 대해서도 모두 효과가 있었다. 난치성 치주염 중 *A. actinomycetemcomitans* 균종을 포함한 혐기성 그람 음성 세균을 제거하기 위해 상용되었던 metronidazole의 경우 표준균주 또는 한국인에서 분리된 균주들에서 내성을 갖고 있었다. 이는 더 이상 metronidazole을 한국인의 난치성 치주염 치료에 단독으로 사용할 수 없다는 것을 의미한다.

최근 Choi 등<sup>25)</sup>의 연구결과에 의하면, 29명의 한국인의 치태를 채취하여 tetracycline에 대한 내성유전자 중 하나인 *tet M*의 존재여부를 중합효소연쇄반응법에 의해 확인한 결과 29명 모든 환자의 치태에서 *tet M* 유전자를 가지고 있는 세균이 존재함을 보고하였다. 하지만, 본 연구에서 사용된 6종의 혐기성 세균들은 모두 tetracycline에 대한 감수성을 갖었다. 치태 내에 tetracycline의 감수성을 갖는 균종이 있다는 것은 시간이 경과됨에 따라 치주질환 원인균종(혐기성 그람 음성 균종)들도 tetracycline 내성 유전자가 전달되어 이에 대한 내성을 갖을 수 있음을 시사한다. Tetracycline은 치은열구내의 교원질분해효소의 작용을 억제하고, 중성구의 화학주성, 탐식작용 등을 억제하며, 혈중 농도가 높기 때문에 일반적인 치주치료를 위해서 추천된다. 그러나 장기간 복용시 설사, 구토 등의 위장관 질환을 일으킬 수 있고, 간장과 신장에 손상을 주며, 채장 내의 효소 활성을 억제할 수 있으며, 출생전 혹은 성장 중에 테트라사이클린에 노출될 경우 골내 칼슘과 더

불어 침착되어 영구치의 착색 및 저형성을 가져올 수 있기 때문에 현재까지도 단기간 사용으로서 일반적인 치주외과수술시 치근면 처치, 혹은 치주농양의 치료를 위한 배농 후 테트라사이클린을 제한적으로 사용하고 있다<sup>26)</sup>. 추후에 cefixime에 대한 여러 가지 치태 내 세균들의 감수성 조사를 시행해야 한국인의 치주질환의 치료에 대한 효능을 알 수 있겠지만, 현재까지의 결과에 의하면, 본 연구에서 사용된 7종의 항생제 중에서 단독 처방 시 tetracycline의 임상 적용시 문제점을 감안할 때, cefixime이 가장 우수한 것으로 생각된다.

본 연구 결과 cefixime을 단독으로 사용하는 것보다는 metronidazole, amoxicillin 또는 Augmentin<sup>®</sup> 과 더불어 복합 사용할 경우 세균 중에 따라 길항적인 효과를 갖는 것을 알 수 있었다(Table 3). 본 연구 결과 amoxicillin에 내성을 보이는 균주들이 Augmentin<sup>®</sup> 에도 내성을 갖는다는 점을 고려한다면, 고가의 Augmentin<sup>®</sup>보다는 amoxicillin과 복합 사용하는 것이 경제적 측면에서 효과적이라 생각된다. 현재 Augmentin<sup>®</sup>은 구강외과를 비롯한 치과 영역 뿐만 아니라 소아과 등의 의학계에서 페니실린계 내성을 갖는 세균을 제거하기 위해 많이 사용되는 항생제이다. 하지만, 본 연구 결과에 의하면, 더 이상 Augmentin<sup>®</sup>이 페니실린계 내성을 갖는 세균을 제거하기 위해 사용될 수 없음을 시사한다. 이러한 결과는 우리나라 일반 병원에서 항생제 내성 검사를 실시하지 않고, 광범위 항생제를 무절제하게 사용한 결과에 의한 것으로 추정되며, 앞으로는 치과 영역에서도 외과적 치료를 위한 치료 전후 항생제 투여시 반드시 항생제 내성 검사를 시행하여 환자에게 적절한 항생제를 투여해야 할 것으로 생각된다.

Cefixime(슈프락스<sup>®</sup>)의 치은열구 내에 잔류하고 있는 농도를 측정된 결과 시간에 따라 잔류 농도가 다름을 발견하였다. 복용 시작 9시간 후에 가장 높은 9 ug/ml, 3시간, 60시간, 72시간 후에 각각 2.6-4  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 그 이외의 시간에서 측정하였을 때는 구균들이 paper point 주변으로 자란 양상이 관찰되어 정확한 농도를 결정할 수 없었다. 그러나, cefixime의 혈중 잔류농도가 높고 반감기가 3.5 시간으로 비교적 긴 점을 감안한다면, 본 연구에서 치주조직이 건강한 사람을 대상으로 실험했고 치주질환 환자의 경우 치주조직의 파괴 및 염증의 증가에 의한 혈액 성분이 많이 유입되는 점을 감안할 때, cefixime을 포함하는 모든 항생

제의 치주질환에 이환된 부위의 치은낭 내 잔류 농도는 건강한 사람을 대상으로 한 실험보다는 높을 것으로 생각된다. 본 실험의 결과 치은열구액을 채취 시 실험 대상자의 치태 중 cefixime에 대한 내성을 보이는 세균종이 존재할 경우 기존의 agar diffusion 방법에 의한 측정법은 정확하지 않을 것으로 생각된다. 그러므로, 추후의 실험에서는 agar diffusion 방법보다는 좀 더 민감도가 높은 high-performance liquid chromatography(HPLC) 등의 방법을 사용하여 측정하여야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

이 연구는 치주조직 파괴에 관여한다고 추정되는 구강 내 6가지 세균들에 대한 cefixime(슈프락스®)의 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)를 조사하고 또한 부가적으로 치은 열구 속에 잔류하고 있는 cefixime(슈프락스®)의 치은 열구 내에 잔류하고 있는 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Cefixime(슈프락스®)은 본 연구에서 사용된 다른 항생제들에 비해 단독적으로 사용할 때, 6 균종에 대한 항세균 작용이 큰 것으로 나타났다.
2. Cefixime(슈프락스®)은 metronidazole, amoxicilin 또는 Augmentin®과 복합 투여시 단독으로 투여하는 것보다 효과가 더 좋았다.
3. Cefixime(슈프락스®)의 복용 후 치은 열구내 잔류 농도는 9시간 후에 9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 가장 높게 나타났고, 3, 60, 72 시간 후에 2.6-4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 높게 나타났다.

이상의 연구결과, cefixime은 치주질환 원인균에 대한 항세균 작용이 단독으로 뿐만아니라 metronidazole 또는 amoxicillin과 병행 투여시 효과가 더 좋은 것으로 나타났으며, 환자의 전신건강상태와 항생제 내성검사를 통한 적절한 항생제 투여가 필요할 것으로 생각되었다.

## 참고문헌

- 1) Sirinian G, Shimizu T, Sugar C, Slots J, Chen C. Periodontopathic bacteria in young healthy subjects of different ethnic backgrounds in los angeles. J periodontol 2002;73:283-288.
- 2) Ali RW, Johannessen AC, Dahlen G, Socransky SS, Skaug N. Comparison of the subgingival microbiota of periodontally healthy and diseased adults in Northern Cameroon. J Clin Periodontol 1997 24:830-835.
- 3) Tanner A, Kent R, Maiden MF, Taubman MA. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis, and putative active periodontal subjects. J Periodont Res 1996;31:195-204.
- 4) 치주과교수협의회.: 치주과학, 4판, 군자출판사,2004.
- 5) Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J periodontol 2001;72:275-283.
- 6) Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. J periodontol 2001;72:1241-1245.
- 7) Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. J Clin Periodontol 1999; 26(4):261-263.
- 8) Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies-Somer H. In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Scand J Dent Res 1993;101(5):299-303.
- 9) Haffajee AD, Socransky SS, Dibart S, Kent RL. Response to periodontal therapy in patients with high or low levels of P. gingivalis, P. intermedia, P. nigrescens and B. forsythus. J Clin Periodontol 1996;23(4):336-345.

- 10) Eick S, Selmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm – an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2004;31(5):376–383.
- 11) Murray PR, Jorgensen JH. Quantitative susceptibility test methods in major united states medical center. *Antimicrobial agent and chemotherapy* 1981;20:66–70.
- 12) 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.
- 13) van Winkelhoff, A., Rams, T.E., Slots, J. :Systemic antibiotic therapy in periodontitis. *J Periodontol* 2000. 1996;10:45–78.
- 14) Slot J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990;17:479–493.
- 15) Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriology* 2001;12:3770–3783.
- 16) Walker, C.B. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal disease. *Peridontol* 2000. 1996;10:78–88.
- 17) Larsen T, Fiehn NE. Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J Clin Periodontol* 1997;24(4):254–259.
- 18) Olsvik B. Tetracycline resistance in oral microorganisms in patients with periodontal disease. *Nor Tannlaegeforen Tid* 1991;101(2):50–52.
- 19) Fuchs PC, Jones RN, Barry AL, et al. In vitro evaluation of cefixime (FK027, FR17027, CL284635): spectrum against recent clinical isolates, comparative antimicrobial activity, beta-lactamase stability, and preliminary susceptibility testing criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5(2):151–62.
- 20) Barry AL, Jones RN. Cefixime: spectrum of antibacterial activity against

- 16,016 clinical isolates. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(10):954–947.
- 21) Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, et al. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(5):361–384.
  - 22) Faulkner RD, Yacobi A, Barone JS, Kaplan SA, Silber BM. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(10):963–970.
  - 23) Lehtonen L, Huovinen P. Susceptibility of respiratory tract pathogens in Finland to cefixime and nine other antimicrobial agents. *Scand J Infect Dis* 1993;25(3) :373–378.
  - 24) Lavy E, Ziv G, Aroch I, Glickman A. Clinical pharmacologic aspects of cefixime in dogs. *Am J Vet Res* 1995;6(5):633–638.
  - 25) Choi JH, Seong JH, Kook JK, Kim DK. Comparison of cultural method and PCR method for the assay of tetracycline-resistant *Fusobacterium nucleatum* isolated in Korean. *J Kor Acad Dent Health* 2003;27(4) :581–589.
  - 26) Bokor-Bratic M, Brkanic T. Clinical use of tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. *Med Pregl* 2000;53:266–271.