

소의 호흡기 감염증에 대한 Danofloxacin과 Oxytetracycline의 효과 비교

이창우·김본원·김철규*·조영웅**
서울대학교 수의과대학·국립보건안전연구원*
한국화이자**

서 론

다른 나라에서와 마찬가지로 우리나라에서도 호흡기감염증은 경제적으로 가장 중요한 송아지 질병중의 일종이다.

우리나라에서의 비육우 목장은 대부분 여러 젖소 목장에서 송아지를 수집하고 있다. 수송차량과 비육장에서의 계속적인 밀집, 수송, 초유의 불충분한 이용, 제각, 허기, 근심, 피로, 추위, 깔짚의 부족 등으로 인한 스트레스 요인들이 같은 송아지에 동시에 주어지는 것이 호흡기감염증의 소인으로 알려져 있다.¹⁾

우리나라에서는 소의 호흡기감염증에 대해 과거 20년 이상 oxytetracycline을 광범위하게 투여하여 왔으며, 그 결과 많은 원인균들이 이 약품에 대해 저항성이 생긴 것으로 생각된다.

Danofloxacin(Advocin, Pfizer)은 새로운 제3세대 합성 fluoroquinolone 항균물질²⁾로서 실험실내에서 광범위한 Gram 양성 및 Gram 음성 세균, 그리고 동물에게 병원성이 있는 mycoplasma³⁾에 대해 강력한 항균력이 있으며, 살균성 물질이다.⁴⁾

Danofloxacin은 투여후 신속하게 신체의 광범위한 조직에 분포하고, 호흡기에 아주 잘 침투하여, 폐조직내에는 혈장농도의 5배, 기관지점막내에는 혈장농도의 3배, 기관지 점액에는 혈장농도의 1배, 코의 분비물에는 혈장농도의 1/2배에 달한다.⁵⁾

이 연구의 목적은 소의 자연발생 호흡기감염증 치료에 있어서 danofloxacin과 oxytetracycline의 효과를

비교하는데 있다.

재료 및 방법

1991년 11월 8일부터 27일 사이에 중부지역에 위치한 4개 목장에서 호흡기감염증 이환 송아지 108두에 대해 치료실험을 하였으며, 송아지들의 평균체중은 119kg이었다.

실험기간의 최고기온의 평균치는 10.4℃이었으며, 최저기온의 평균치는 -0.4℃이었고, 상대습도의 평균치는 63%이었다.

1991년 9월 초부터 10월 중순까지 유행열이 남쪽으로부터 북쪽으로 전파되었으며 이 연구의 시작은 유행열의 전파가 끝날 때까지 연기되었다.

Holstein 송아지들은 여러 젖소 목장에서부터 수집되어 100~200km를 수송한 것들이었으며, 1개소의 비육장은 자체생산된 송아지를 사용하였다.

호흡기증상 이외의 전신성질환을 나타내는 송아지는 실험에서 제외하였다.

급성폐렴증상을 나타내고, 체온이 40℃ 이상인 송아지만 치료실험에 사용하였다. 송아지 펠렛과 물을 자유채식시켰다.

각 실험동물에 대해 질병 score를 실험 0일에 매겼으며, 각 질병 score의 범주는 Table 1과 같이 규정하였다.

실험동물은 두가지 투여군 중 하나로 임의배치하여 danofloxacin 1.25mg/kg 또는 oxytetracycline 10mg/kg을 1일 1회씩 3일간 또는 5일간 연속 근육주

사하였다. 5일간 연속주사를 하기로 결정하는 기준은 다음과 같았다. 만일 3일간 연속주사 후 24시간에 임상적으로 검사하여 체온이 39.5°C 이상이면 2일간 추가로 주사한다.

치료기간과 최종치료 후 24시간까지 매일 임상적인 검사와 질병 score 및 체온을 조사하여 기록하였다.

Danofloxacin 투여군과 oxytetracycline 투여군에 배치된 동물수는 각각 58두와 50두이었다.

실험 0일에 최초로 투여하기 전에 nasopharyngeal swab을 채취하여 수송용 배지(nutrient broth, tryptic soy broth, PPLO broth)에 접종한 후 24시간 이내에 실험실로 운반하여 세균배양, 동정 및 최소억제농도의 조사 등을 하였다.

Danofloxacin과 oxytetracycline의 *Pasteurella* spp.에 대한 최소억제농도의 검사는 broth dilution method의 micro-adaptation법(Sensititre Susceptibility System, Sensititre Ltd., Crawley, U.K.)으로 실시하였다.

최종투여 후 체온이 39.5°C 미만이고 질병 score가 최초로 조사한 것보다 1점이상 감소한 동물은 치료 반응을 나타내는 것으로 분류하였다.

매일 조사한 체온은 split-plot ANOVA로 분석하였으며 특정일의 두가지 투여군간의 유의성 검정과 동일투여군에 있어서 투여일간의 유의성 검정은 최소 유의차 검정을 실시하였다. danofloxacin과 oxytetracycline 투여군의 투여기간(3일간 : 5일간)과 성공적으로 치료반응을 나타내는 비율은 Fisher's Exact Test(two-tailed)를 이용하여 검정하였다.

결 과

급성폐렴에 걸린 총 108두의 송아지에 대해 치료 실험을 실시하였다. 그중 58두는 danofloxacin을, 나머지 50두는 oxytetracycline을 투여하였다.

3일 연속투여 후 24시간에 danofloxacin 투여군은 86%, oxytetracycline 투여군은 66%가 만족스러운 치료반응을 보였으며, 두가지 투여군간 고도의 유의차를 나타내었다($p < 0.005$, Table 2).

5일간 치료가 필요했던 동물은 danofloxacin 투여군은 58두중 8두(14%)이었고, oxytetracycline 투여군은 50두중 17두(34%)이었으며, 두 투여군간 유의차를 나타내었다($p < 0.05$).

최종치료 후(3일간 또는 5일간 치료) 24시간에 danofloxacin 투여군의 95%와 oxytetracycline 투여군의 84%가 만족스러운 치료반응을 나타내었으며, 두 투여군간 유의차를 나타내었다($p < 0.05$, Table 3).

두가지 약품은 투여후 공히 신속히 해열작용을 나타내었다. 치료시작전 평균체온은 두군 모두 40.3°C이었으며 초회투여 후 24시간에 danofloxacin 투여군은 39.3°C, oxytetracycline 투여군은 39.5°C로 하강하였다. 그후 체온은 전 실험기간을 통하여, 치료시작 전보다 유의성 있게 낮았다. ($p < 0.001$).

전 치료기간을 통하여 특정 치료일에 두 투여군간 체온의 차이는 유의성이 없었다(Table 4).

5일간 치료가 필요했던 송아지의 체온은 두 투여군에 있어서 공히 완만하게 하강하였으나, 두 투여군 공히 치료시작전의 체온에 비해 유의성 있는 하강을 나타내었다($p < 0.001$). 전 치료기간을 통하여 특정 치료일에 두 투여군간 체온의 차이는 유의성이 없었다(Table 5).

치료시작전 질병 score는 두군이 비슷하였으나 실

Table 1. Clinical Assessment and Definition of Illness Scores

Score	Description	Clinical picture
0	Normal and healthy	No abnormal clinical signs
1	Slightly ill	Mildly abnormal character of respiration with or without other mild clinical signs
2	Moderately ill	Moderately abnormal character of respiration. Noticeable dyspnea, usually combined with some depression, partial anorexia and nasal and/or ocular discharges. Haircoat may be rough.
3	Severely ill	Severely abnormal character of respiration. Pronounced dyspnea combined with depression, partial or complete anorexia and nasal and/or ocular discharges. Haircoat may be rough.
4	Moribund	Animal at the point of death. Mouth breathing may be observed.

험 3일까지 danofloxacin 투여군의 임상적인 차도가 oxytetracycline 투여군에 비해 훨씬 컸다.

치료시작전의 nasopharyngeal swabs으로 부터 *Pasteurella hemolytica* 4개 균주, *Pasteurella multocida* 8개 균주가 분리되었다.

감수성검사 결과 분리된 균주의 대부분이 danofloxacin에 매우 민감하였으며, oxytetracycline에는 덜 민감하였다(Table 6).

Table 2. Response of Pneumonic Calves to Treatment with Danofloxacin or Oxytetracycline for Three Days : all Calves

Treatment	No. of animals	Animals successfully responding*
Danofloxacin	58	50(86% ^a)
Oxytetracycline	50	33(66% ^b)

* : An animal met the response criteria if its rectal temperature had fallen to below 39.5°C and its clinical illness score was less than its value on initial treatment day.

ab : Within column, values not sharing a common letter are highly significantly different(p<0.005).

Table 3. Response of Pneumonic Calves to Treatment with Danofloxacin or Oxytetracycline

Treatment	No. of animals	No. requiring 5 days treatment	Percent making a successful response*
Danofloxacin	58	8 ^a (14%)	95 ^a
Oxytetracycline	50	17 ^b (34%)	84 ^b

* : An animal met the response criteria at 24 hours after final treatment which is either third or fifth treatment.

ab : Within column, values not sharing a common letter are significantly different(p<0.05).

Table 4. Mean Daily Rectal Temperatures During Therapy : All Calves Received Treatment for Either 3 or 5 days

Treatment	No. of animals	Temperature(°C) on day			
		0	1	2	3
Danofloxacin	58	40.3 ^a	39.3 ^{a*}	39.2 ^{a*}	39.0 ^{a*}
Oxytetracycline	50	40.3 ^a	39.5 ^{a*}	39.4 ^{a*}	39.3 ^{a*}

* : Means in a column not sharing a common letter are significantly different.

* : Within a treatment, means with an astrisk are highly significantly different from the day 0 mean(p<0.001).

Table 5. Mean Daily Rectal Temperatures During Therapy : Calves Received Treatment for 5 Days

Treatment	No. of animals	Temperature(°C) on day					
		0	1	2	3	4	5
Danofloxacin	17	40.4 ^a	39.7 ^{a*}	39.7 ^{a*}	39.7 ^{a*}	39.5 ^{a*}	39.4 ^{a*}
Oxytetracycline	8	40.5 ^a	39.9 ^{a*}	39.8 ^{a*}	39.8 ^{a*}	39.5 ^{a*}	39.4 ^{a*}

* : Means in a column not sharing a common letter are significantly different.

* : Within a treatment, means with an astrisk are highly significantly different from the day 0 mean(p<0.001).

치료시험기간 중 oxytetracycline을 투여한 일부의 개체에서 주사부위에 통증을 호소하는 것 이외에는 어떤 부작용도 발견되지 않았다.

고 찰

Pasteurella multocida, *Pasteurella hemolytica*, *Mycoplasma* spp., *Hemophilus somnus*, *Corynebacterium pyogenes*, IBR virus 및 Parainfluenza-3 virus 등과 같은 다양한 병원체가 폐렴의 원인으로 알려졌다.

유행열이 이 연구의 기간중, 조사대상동물에 있어서 폐렴의 발생에 영향을 미쳤는지 확실하지만 그럴 가능성은 희박하다.

Pasteurella spp.는 폐렴에 걸린 소의 폐에서 가장 빈번히 분리되는 병원체이다.⁵⁾ 소의 *Pasteurella* 폐렴은 *Pasteurella hemolytica* AI³⁾과 *Pasteurella multocida*⁴⁾를 사용하여 인공적으로 유발시킬 수 있다.

원발성인 병원체의 종류와 상관없이 임상적인 상황에서 폐렴의 치료계획을 세울때 우선 고려되는 것은 항생물질의 선택이다. 이 연구에서는 oxytetracycline이 우리나라에서 장기간 광범위하게 사용되어 왔기 때문에 대조약품으로 사용하였다.

모든 동물의 체온은 두 투여군에 있어서 공히 초회투여 후 신속히 하강했으며, 전 실험기간을 통하여 치료전에 비해 유의성 있게 낮은 체온을 나타내었다.

전 치료기간을 통하여 특정 치료일에 두 투여군간 체온의 차이는 유의성이 없었다. 두 투여군에 있어

Table 6. Range of Minimum Inhibitory Concentration Values for *Pasteurella* spp. (mcg/ml)

Drug	<i>P. hemolytica</i>	<i>P. multocida</i>
Danofloxacin	0.12 ~ 0.50	0.12 ~ 0.50
Oxytetracycline	2.0 ~ 4.0	4.0 ~ 16.0

서 5일간 치료한 동물의 체온은 전체 실험동물(3일 치료동물과 5일 치료동물의 합)에 비해 완만하게 하강하였다.

3일간 치료에 성공적인 치료반응을 보인 동물의 퍼센트와 3일간 또는 5일간 치료에 성공적인 치료반응을 보인 동물의 퍼센트는 danofloxacin 투여군이 oxytetracycline 투여군에 비해 유의성 있게 높았다. 이와 같은 모든 결과는 danofloxacin 투여군이 oxytetracycline 투여군에 비해 완벽한 해열과 임상증상의 차도에 더욱 효과적이라는 것을 제시한다.

이 연구에서 danofloxacin이 호흡기감염증에 더 효과적인 것은 이 항생물질이 *Pasteurella* spp.에 대한 최저억제농도가 낮으며, 투여후 체액에 신속히 분포하고, 폐조직에 높은 농도를 나타내기 때문인 것으로 판단된다.

또한 danofloxacin은 마이코플라스마를 포함해서 광범위한 항균작용을 나타내는 것으로 보고되어 있기 때문에 소의 폐렴에 매우 효과가 높은 특효약이라고 생각된다.

결 론

1991년 11월 8일부터 27일 사이에 중부지역에 위치한 4개 목장에서 평균체중이 119kg인 호흡기감염증 이환 송아지 108두에 대해 치료실험을 하였다.

급성폐렴의 증상을 나타내고, 체온이 40°C 이상인 것을 대상으로 하였다.

각각의 송아지는 danofloxacin 1.25mg/kg 또는 oxytetracycline 10mg/kg을 3일간 연속 근육주사하였다.

3일간 연속 근육주사한 후 24시간에 체온이 39.5°C 이상인 개체는 2일간 추가로 치료를 하였다.

Danofloxacin을 3일간 또는 5일간 투여하는 것이

oxytetracycline을 투여하는 것보다 송아지 폐렴의 치료에 더욱 효과적이었다.

3일간 치료했을 때 danofloxacin 투여군 58두중 86%와 oxytetracycline 투여군 50두중 66%가 성공적인 치료반응을 나타내었으며 치료약품간 고도의 유의차를 나타내었다.

Danofloxacin은 oxytetracycline보다 발열과 임상증상의 신속하고 완벽한 완화에 더욱 효과적이었다.

*Pasteurella hemolytica*와 *Pasteurella multocida*에 대한 danofloxacin의 최소억제농도는 공히 0.12~0.50mcg/ml이었으며, oxytetracycline의 최소억제농도는 각각 2.0~4.0과 4.0~16.0mcg/ml이었다.

단지 oxytetracycline을 주사한 송아지가 국소적인 통증을 호소하는 것을 제외하면 두가지 약품의 경우 모두 치료기간에 부작용을 나타내지 않았다.

참 고 문 헌

1. Chappel, L.R.: Chemistry and pharmacodynamics of danofloxacin. Proceedings of symposium on Antibacterial Therapy of Bovine Respiratory Disease. August 15, 1990, Salvador, Brazil.
2. Friis, C.: Danofloxacin in calves: pharmacokinetics and penetration into the respiratory tract tissue. Proceedings of Symposium on Antibacterial Therapy of Bovine Respiratory Disease. August 15, 1990, Salvador, Brazil.
3. Gibbs, H.A., Allan, E.M., Wiseman, A. and Selman, I.E.: Experimental reproduction of bovine pneumonic pasteurellosis. Res. in Vet. Sci.(1984)37 : 154~166.
4. Gourlay, R.N., Thomas, L.H. and Wyld, S.G.: Experimental *Pasteurella multocida* pneumonia in calves. Res. Vet. Sci.(1989)47 : 185~189.
5. Hjerpe, C.A.: The bovine respiratory disease complex. in Current Veterinary Therapy Food animal Practice. 2nd ed. edited by Howard, J.L., W.B. Saunders, Philadelphia. (1986) pp. 670~680.
6. McGuirk, P.R., Jefson, M.R., Shryock, T.R. and Schaaf, T.K.: Proceedings of 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sept. 17~20, 1989, Houston, TX.

Efficacy of Danofloxacin Against Bovine Respiratory Disease in Comparison with Oxytetracycline

Chang-Woo Lee, D.V.M., M.S. Ph.D., **Bonn-Won Kim** D.V.M., M.S., **Cheol-Kyu Kim*** D.V.M., M.S., and **Yong-Woong Jo**** D.V.M., M.S. Ph.D.

College of Veterinary Medicine, Seoul National University
National Institute of Safety Research*
Pfizer Korea**

Abstract

A total of 108 Holstein calves with an average body weight of 119kg was studied in 4 farms in middle region of South Korea in late Autumn from November 8 to 27, 1991. Individuals were selected for treatment when they exhibited acute signs of pneumonia and had a rectal temperature of $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Each animal received intramuscularly either danofloxacin at 1.25mg/kg once daily or oxytetracycline at 10mg/kg once daily for three consecutive days. The individuals which had a rectal temperature of $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ at 24 hours after the third treatment received two further treatments. Treatment for three or five days with danofloxacin was very efficacious and superior to oxytetracycline in the treatment of calve pneumonia. Eighty-six per cent of 58 danofloxacin treated calves and sixty-six per cent of 50 oxytetracycline treated calves responded successfully to treatment for three days and the difference between treatment groups was highly significant. Danofloxacin was more efficacious than oxytetracycline in rapid and complete control of pyrexia and in resolution of clinical signs. The minimum inhibitory concentration of danofloxacin for *Pasteurella hemolytica* and *Pasteurella multocida* was equally 0.12~0.50 mcg/ml while that of oxytetracycline for *Pasteurella hemolytica* and *Pasteurella multocida* was 2.0~4.0 and 4.0~16.0mcg/ml, respectively.

During the treatment period side effect was not found in all animals of both treatment groups except some animals receiving oxytetracycline showed pain at the site of injection.