

# 신개발 동물약품의 연구동향 (上)

## 편집기획실

### 서 론

지난 수년간 천연 또는 합성호르몬(BST 및 PST), 영양소 재분배제( $\beta$ -agonist), 생균제, 콕시듐제, 항생제 및 화학요법제들이 A사료첨가 및 주사에 의해 성장촉진 및 질병예방의 목적으로 사용되기 위해 연구중이거나 판매를 목전에 두고 있다. 이들 제제들을 세계시장에 공급하려고 하는 다국적기업들은 이들 제제의 연구를 위해 지속적으로 매년 많은 비용을 투자하면서 FDA의 승인을 허가받기 위해 세계 각국의 여러 환경조건하에서 사양시험을 실시하면서 자료를 계속 수집하고 있다. 또한 이러한 시험자료의 축적을 위해 대학과 신제품을 개발하는 회사의 개발연구부서, 연구원간의 긴밀한 산학협동이 이루어지고 있으며 국내에서도 이러한 동향에 동참하고 있다.

그러나 아직도 이들 신제품제제들은 인간 및 가축에 미치는 영향과 실제 제품사용시 소비자에게 돌아올 이익에 대해 일부 의혹이 제기되고 있기 때문에 이러한 문제가 해소될 때까지 일부 신개발제제들은 FDA 허가가 일시적으로 보류되고 있다. 특히 유전자 재조합된 성장호르몬은 미국과 EC 국가간에 정치적인 문제까지 안고 있어 허가를 더욱 지연 시키고 있다. 이러한 상황을 고려하여 신개발제제를 생산하고 있는 회사들은 자사의 개발제품이 체내에 흡수되지 않아 잔류될 염려가 없고 소비자의 건강에 미치는 해로운 영향을 미칠 가능성이 매우 적고 경제적으로 다방면에서 소비자들을 위한 실제의 이익은 크다는 것을 입증하기 위해 세계 각국에서 발간되는 학회지 및 국제잡지 등에 자사 제품에

관련된 논문들을 계속 발표하고 있다. 따라서 본고에서는 동물약품업체에 종사하는 수의사 회원들을 위해 최신 논문을 수집 정리하여 신개발 제품의 연구동향을 소개함으로써 이해를 돕고자 한다.

### 1. 항콕시듐제제

Granot 등(1991)은 육계에 있어 피부강도에 대한 halofuginone의 억제기전을 밝히기 위해 생체와 시험관실험을 하였다. 7주간의 사양시험에서 halofuginone을 사료 kg당 0, 1.5, 3 그리고 6mg을 첨가하였다. 최고농도의 halofuginone이 함유된 사료를 섭취한 닭에서만 7주령 체중과 사료효율이 영향을 받았다. 그러나 피부의 collagen 농도가 약의 첨가수준이 증가함에 따라 감소하면서 피부의 裂傷은 증가 되었다. 연구자들은 섬유아세포(fibroblast)를 이용하여 시험관실험을 실시하였다.  $10^{-11}$  molar의 낮은 농도의 halofuginone은 labeled proline이 collagenase可消化 단백질과 결합하는 것을 억제하였으나 collagenase非可消化단백질과 결합하는 데는 영향이 없었다고 하였다. 시험관 실험결과는 halofuginone이 피부섬유아세포에 의한 collagen합성을 억제한다는 것을 시사한다.

Wiernusz와 Teeter(1991)는 환경기온이 주기적으로 변하는 스트레스하에서 수육계의 성장율, 사료효율, 생존율에 대한 narasin-nicarbazine복합제의 효과를 검증하기 위해 부화후 4주령부터 7주령사이에 실험을 실시하였다. 약제복합은 체중증가에는 영향이 없었으나 사료전환율은 대조구가 0.29, 약제투여구가 0.21로 감소되었으며 생존율은 대조구가 87.5%이고 약제투여구가 69.8%로 감소되었다. Nicarbazine콕시듐제제에 nara-

sin을 복합시켰을 때 강한 heat-stress를 받는 닭에 있어 nicarbazin사용시 야기되는 해로운 영향을 감소시키지 못하였다.

Izat 등(1991)은 암수 육계의 가공특성 및 부분육 생산에 대한 여러가지 항콕시딴제제의 효과를 조사하였다. 체중, 사료효율, 폐사율에 있어서 항콕시딴제제의 차이는 없었다. Salinomycin을 사료 kg당 60mg을 급여한 암수 모두에 있어서 냉장부계의 %로 표시한 가슴수율이 halofuginone을 처리한 것보다 유의하게 높았으나 monensin을 급여한 것보다는 높지 않았다. 3mg의 halofuginone이 함유된 사료를 급여한 육계수컷은 salinomycin을 급여한 것보다 다리의 무게가 유의하게 무거웠지만 monensin을 급여한 것보다는 무겁지 않았다. Salinomycin을 급여한 육계가 monensin이나 halofuginone을 급여한 것보다 냉장기간동안 물의 흡수율이 유의하게 높았다. 이러한 결과는 육성기의 육계에 사용하는 항콕시딴제제가 도체수율母數에 어느정도 영향을 미칠 수 있음을 말해준다.

Cabel과 Waldroup(1991)은 Large White 칠면조의 생산성에 대한 각기 다른 콕시딴제제의 효과를 연구하였다. 여러가지 항콕시딴제를 8주간 또는 육성기부터 출하시(암컷 16주, 수컷 20주)까지 칠면조에게 급여했을 때의 효과를 검토하였다. 몇몇 항콕시딴제를 처리한 구들은 8주간의 사양시험후 암수 모두에서 다른 처리구들보다 체중이 유의하게 낮았다. 그러나 항콕시딴제의 투여중지후 거의 모든 처리구에서 보상성장 이 이루어졌다. 칠면조에게 8주령까지 항콕시딴제를 급여시 16주령 암컷의 체중에는 영향이 있었지만 20주령의 수컷에는 영향이 없었다.

Cabel 등(1991)은 칠면조에게 현장에서 분리한 혼합 *Eimeria*종을 접종한 후 여러종류의 항콕시딴제 효과를 비교하기 위해 두개의 실험을 실시하였다. 칠면조병아리에게 아포가 형성된 콕시딴난모세포를 접종시킨지 10일후 병아리의 체중을 측정하고 장의 병소의 정도를 검사하기 위해 희생시켰다.

Halofuginone(3mg/kg)과 monensin(60 또는 100mg/kg)을 급여한 병아리는 체중이 유지되었고 장의 병소정도가 감소되었다. 시험한 모든

항콕시딴제가 난모세포의 배설수를 감소시켰지만 halofuginone을 급여한 병아리가 난모세포를 가장 적게 생산하였다. 항콕시딴제간에는 효율의 차이가 있었으며 최근에 승인된 것들이 콕시딴으로 부터의 보호효과가 가장 높은 경향이 있었다.

Epstein 등(1991)은 가금에서 콕시딴제제 및 구충제로 사용되는 dibutyltin dilaurate(일반적으로 butynorate라고 알려져 있음)의 검사방법을 개발하였다. 연구자들은 미국내의 어린칠면조들에서 dibutyltin잔유물 발생을 검사하기 위해 1988년 1월부터 1990년 1월까지 2년간 통계에 기초하여 무작위추출조사를 수행하기 위해 이 검사방법을 사용하였다. 이 방법은 postcolumn morphing광유도체를 사용하는 HPLC방법이다. 칠면조를 많이 생산하는 25개주에서 수집한 샘플에 기초한 2년간의 검사에서 8%가 양성반응을 나타냈으며 양성반응을 나타낸 샘플의 90%가 5개주에 집중되어 있었다.

McDougald 등(1991)은 Diclazuril의 효용성에 대해 실험실 시험을 실시한 결과 0.5ppm의 Diclazuril의 첨가는 여러가지 *Eimeria*종에 대해서 거의 완전한 효용을 나타냈다고 보고하였다. Diclazuril의 첨가는 Lesion scores와 Dropping scores는 Diclazuril의 첨가로 유의성있게 감소되었다. 1.0ppm의 Diclazuril의 닭에 기생하는 6종의 *Coccidia*에 의해서 야기되는 콕시딴증을 최고로 방지하였다(표 1~6). McDougald 등(1991)의 또다른 연구에서 42~49일령의 육계에 대해 Diclazuril의 효용성을 연구하였다. 6번시험에서 사망율은 무투약대조군에서 평균 12.9%이었다. Diclazuril 0.5, 1.0, 1.5ppm의 첨가처리는 콕시딴 사망율을 거의 제로로 감소시켰다. 49일령에 최종 증체율과 사료효율은 향상되었다. 1.5ppm에서 닭에 해로운 영향을 미치지 않는다는 것이 관찰되었다(표 7~10).

蜂順孝政 등(1991)은 새로 개발된 항콕시딴제 Diclazuril제를 사용하여 육계양계장에서의 야외 시험과 당농장으로부터 분리된 *E. tenella*의 약제 감수성 시험을 실시하여 다음과 같은 성적을 얻었다. (일본수의사회지에서 발췌)

① 오시스트는 0.125ppm 첨가군에서는 소수배

표 1. Lesion Scores for Each Part of Intestine 7 Days after Exposure to Coccidiosis. Summary of Six Floorpen Experiments with Diclazuril in Broilers (Avian. Dis. 1990에서 발췌)

Part of intestine	Treatment (ppm)	Average lesion scores/bird in each experiment						Cross-trial mean
		1	2	3	4	5	6	
Upper	Unmedicated	2.42	2.38	2.39	2.46	2.88	2.58	2.50
	Diclazuril(0.5)	0.13	0	1.13	1.08	0	0	0.39 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0.21	0	1.08	1.17	0	0.04	0.42 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0.04	0	1.33	1.00	0	0	0.40 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	1.63	1.58	1.38	1.34	1.33	-	1.45 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	0.08	-	1.08	-	-	-	0.58 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	-	1.00	-	0.92	-	1.17	1.03 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	-	-	-	-	0.79	1.17	0.98 <sup>B</sup>
Mid	Unmedicated	2.13	2.08	1.54	2.04	3.38	2.42	2.26
	Diclazuril(0.5)	1.17	0.25	1.25	1.54	2.96	1.17	1.39 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0.75	0.04	0.96	1.58	2.79	1.00	1.19 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0.92	0.21	0.96	0.83	2.83	0.88	1.10 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	1.42	1.29	1.13	0.79	0.96	-	1.12 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	0.04	-	0.96	-	-	-	0.50 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	-	1.00	-	0.46	-	1.13	0.86 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	-	-	-	-	1.21	0.33	0.77 <sup>B</sup>
Lower	Unmedicated	1.29	1.33	0.33	0.67	0	2.13	1.23
	Diclazuril(0.5)	0	0	0.21	0.08	0	0	0.05 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0	0.04	0	0.21	0	0	0.04 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0	0	0.04	0.17	0	0	0.03 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	0.54	0	0.08	0.13	0.21	-	0.17 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	0.08	-	0.08	-	-	-	0.08 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	-	0	-	0.21	-	0.29	0.25 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	-	-	-	-	0.17	0	0.09 <sup>B</sup>
Cecal	Unmedicated	2.96	2.29	1.96	2.50	3.33	3.83	2.81
	Diclazuril(0.5)	0	0.04	0	0.33	0.04	0	0.07 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0	0	0	0.04	0	0	0.01 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0	0	0.04	0.25	0	0	0.05 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	2.92	1.63	1.54	1.29	2.42	-	1.96 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	0.04	-	0.13	-	-	-	0.09 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	0	0.79	-	0.54	-	2.25	1.19 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	0	-	-	-	1.50	0.21	0.86 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if treatment was not represented in all experiments.

설이 인정되었지만 0.25, 0.5 및 1ppm군에서는 배설이 인정되지 않았다. 그러나 약제대조군인 Salinomycin 50ppm 첨가군에서는 14일령부터 오시스트 배설이 시작되고 54일령의 출하시까지

지속되었다.

② 54일령의 맹장내 오시스트검사에서는 0.125ppm군에서 6수중 1수가 양성이었지만 수치가 낮기 때문에 OPG로서는 산출되지 않았고 또한

표 2. Summary of Total Lesion Scores, 7 or 14 days Postexposure, in Six Floor-pen Experiments Designed to Test the Anticoccidial Efficacy of Diclazuril in Broilers

Days post-exposure	Treatment (ppm)	Average total lesion scores/bird in each trial						Cross-trial mean
		1	2	3	4	5	6	
7	Unmedicated	8.79	8.08	6.13	7.67	11.71	10.46	8.81
	Diclazuril(0.5)	1.29	0.29	2.58	3.04	3.00	1.17	1.90 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0.96	0.08	2.04	3.00	2.79	1.04	1.65 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0.96	0.21	2.38	2.25	2.83	0.88	1.58 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	6.50	4.50	3.13	3.58	2.42	-	4.03 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	1.17	-	2.25	-	-	-	1.71 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	-	2.79	-	2.13	-	4.83	3.25 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	-	-	-	-	3.67	1.71	2.69 <sup>B</sup>
14	Unmedicated	5.75	4.25	4.82	4.30	8.667	5.38	5.53
	Diclazuril(0.5)	0.46	0.42	1.19	2.27	1.458	1.21	1.17 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.0)	0.46	0.54	1.54	1.90	1.125	0.75	1.05 <sup>A</sup>
	Diclazuril(1.5)	0.17	0	1.48	1.36	0.792	0.38	0.70 <sup>A</sup>
	Monensin(110)	2.38	4.50	3.21	2.92	4.125	-	3.43 <sup>B</sup>
	Halofuginone(3)	0.46	-	2.00	-	-	-	1.23 <sup>B</sup>
	Salinomycin(66)	-	2.79	-	2.54	-	2.54	2.62 <sup>B</sup>
	Lasalocid(100)	-	-	-	-	2.625	1.38	2.01 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if not represented in all experiments.

타공시약군에서는 음성이었다.

③ 0.125ppm 첨가군으로부터 분리된 오시스트에 대해서 포자형성을 관찰한 경우 그 농도에 대해서 공시약제는 포자형성을 저해하는 작용이 있는 것이 인정되었다.

④ 분리된 *E. tenella*을 예방하기 위한 사료첨가물로서 사용되고 있는 7종의 약제에 대해서 실험실내에서 효력의 비교 시험을 실시한 경우 7종의 약제를 사용한 시험군으로부터 모두 맹장으로부터 오시스트가 검출되었지만 공시약군(0.5ppm)은 오시스트 배설이 음성으로 우수한 항콕시딴 효과가 인정되었다.

Vanparijs 등(1989)은 Hisex 1,020마리와 Hubbard 1,000마리의 육계를 가지고 실시한 시험에서 사료내 Diclazuril 1ppm의 첨가는 어떠한 부작용을 나타내지 않고 우수한 항콕시딴효과를 나타냈다고 보고하였다.

Ricketts 등(1992)은 Portmicin의 methyl analog인 CP-84,657 및 Septamycin methoxy analog인 CP-82,009(Septamycin, Pfizer사)의 4~5ppm 첨

가는 Battery trial에서 광범위항균범위의 항콕시딴 효능을 나타냈고 이것은 기존의 아이노포콕시딴제 효능과 동일한 것이 발견되었다고 보고하였다(표 11~14). 5ppm의 CP 82,009 첨가는 Maduramycin과 Salinomycin과 같은 기존의 항콕시딴제와 동등정도의 능력을 나타내었으나 6ppm이상의 첨가는 Salinomycin이나 Maduramycin에 비해 증체율과 사료효율이 저하되는 현상이 나타났다고 보고하였다(표 16).

Ricketts 등(1992)은 diglycosylated fermentation ionophore UK-58,852의 semisynthetic analog인 semduramicin(AVIAX<sup>TM</sup>)의 21~31ppm의 첨가는 Salinomycin 60ppm과 동등의 광범위항균범위의 항콕시딴 효능을 나타냈다고 보고하였다(표 17).

톨트라쥬릴은 독일 바이엘에서 개발된 트리아지논계 항콕시딴제로서 기존의 항콕시딴제와는 전혀 다른 새로운 제제이다.

톨트라쥬릴은 각종 시험결과 닭에서 문제시되는 *E. tenella*, *E. necatrix* 등 모든 콕시딴에 작용하

### 표 3. Average Weight of Broilers at 24 Days of Age(7 days after exposure to coccidiosis)

Treatment (ppm)	Average weight/bird(kg) for each trial						Cross-trial mean
	1	2	3	4	5	6	
Unmedicated	0.761	0.900	0.783	0.683	0.488	0.681	0.716
Diclazuril(0.5)	0.845	0.953	0.799	0.827	0.543	0.789	0.792 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.0)	0.849	0.964	0.818	0.839	0.562	0.794	0.804 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.5)	0.854	0.954	0.825	0.772	0.571	0.809	0.797 <sup>A</sup>
Monensin(100)	0.724	0.916	—	—	0.552	—	0.731 <sup>B</sup>
Halofuginone(3)	0.850	—	—	—	—	—	0.850 <sup>B</sup>
Salinomycin(66)	—	0.947	—	—	—	0.757	0.852 <sup>B</sup>
Lasalocid(100)	—	—	—	—	0.612	0.807	0.710 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from the unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if not represented in all experiments.

### 표 4. Average Weight of Broilers at 42 Days of Age(at the time of drug withdrawal)

Treatment (ppm)	Average weight(kg) of broilers in each trial						Cross-trial mean
	1	2	3	4	5	6	
Unmedicated	1.745	1.762	1.761	1.679	1.415	1.321	1.614
Diclazuril(0.5)	1.800	1.822	1.868	1.819	1.557	1.530	1.733 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.0)	1.817	1.826	1.899	1.825	1.575	1.546	1.748 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.5)	1.817	1.825	1.842	1.838	1.596	1.585	1.750 <sup>A</sup>
Monensin(100)	1.687	1.778	1.884	1.802	1.527	—	1.736 <sup>B</sup>
Halofuginone(3)	1.799	—	1.870	—	—	—	1.834 <sup>B</sup>
Salinomycin(66)	—	1.817	—	1.746	—	1.524	1.696 <sup>B</sup>
Lasalocid(100)	—	—	—	—	1.644	1.568	1.606 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from the unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if not included in all experiments.

### 표 5. Average Feed Conversion(adjusted) in Broilers at 42 Days of Age

Treatment (ppm)	Average feed conversion in each experiment						Cross-trial mean
	1	2	3	4	5	6	
Unmedicated	2.10	1.89	1.93	1.91	2.09	1.99	1.99
Diclazuril(0.5)	1.89	1.83	1.84	1.83	1.89	1.83	1.85 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.0)	1.88	1.82	1.82	1.83	1.88	1.79	1.84 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.5)	1.88	1.82	1.85	1.83	1.85	1.77	1.83 <sup>A</sup>
Monensin(100)	1.95	1.89	1.85	1.87	1.92	—	1.896 <sup>B</sup>
Halofuginone(3)	1.91	—	1.88	—	—	—	1.900 <sup>B</sup>
Salinomycin(66)	—	1.88	—	1.87	—	1.87	1.870 <sup>B</sup>
Lasalocid(100)	—	—	—	—	1.87	1.81	1.840 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from the unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if not included in all experiments.

며 특히 다른 계열의 항콕시듐제에 감수성이 낮은 준임상형 콕시듐증의 원인이 되는 *E. maxima* *E. acervulina*에도 뛰어난 살멸효과를 발휘한다.

또한 닭뿐만 아니라 칠면조 등 조류, 포유류의 콕시듐 그리고 독소플라스마 등 원충에는 좋은 효능을 발휘한다. 이 제제의 작용기전은 콕시디

### ¶ 6. Average Feed Conversion Adjusted in Broilers at 49 Days of Age

Treatment (ppm)	Average feed conversion in each treatment						Cross-trial mean
	1	2	3	4	5	6	
Unmedicated	2.26	2.05	2.11	2.04	2.14	2.04	2.102
Diclazuril(0.5)	1.99	1.99	2.02	1.97	1.90	1.97	1.973 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.0)	1.98	1.96	2.01	1.97	1.91	1.95	1.963 <sup>A</sup>
Diclazuril(1.5)	1.98	1.96	2.05	1.99	1.90	1.93	1.969 <sup>A</sup>
Monensin(100)	2.03	2.04	2.02	2.00	1.86	—	1.990 <sup>B</sup>
Halofuginone(3)	1.99	—	2.05	—	—	—	2.020 <sup>B</sup>
Salinomycin(66)	—	1.99	—	1.99	—	1.98	1.990 <sup>B</sup>
Lasalocid(100)	—	—	—	—	1.901	1.95	1.926 <sup>B</sup>

<sup>A</sup>Significantly different from the unmedicated control at  $p < 0.001$ .

<sup>B</sup>Means were not included in statistical analysis if not represented in all experiments.

### ¶ 7. Lesion Scores of Broiler Chicks Inoculated with Individual or Mixed Species of Coccidia and Treated with Diclazuril

Treatment	<i>Eimeria</i> species						Mixed inoculum (7 tests) <sup>A</sup>
	<i>acer-</i>		<i>tenella</i> (14 tests) <sup>A</sup>	<i>necatrix</i> (4 tests) <sup>A</sup>	<i>maxima</i> (11 tests) <sup>A</sup>	<i>mitis/ mivati</i> (6 tests) <sup>A</sup>	
	<i>vulnina</i> (10 tests) <sup>A</sup>	<i>brunetti</i> (5 tests) <sup>A</sup>					
Unmedicated uninoculated	0	0	0	0	0	0	0
Unmedicated inoculated	3.65	3.07	3.35	2.31	3.55	3.47	13.58
Diclazuril, 0.5 ppm <sup>B</sup>	0.24	0.83	0.13	0.41	2.66	0.49	1.46
Diclazuril, 1.0 ppm <sup>B</sup>	0.05 <sup>C</sup>	0.55 <sup>C</sup>	0.08	0.32	2.51	0.11 <sup>C</sup>	0.92
Diclazuril, 1.5 ppm <sup>B</sup>	0 <sup>D</sup>	0.56 <sup>C</sup>	0.07	0.18	2.39	0.10 <sup>C</sup>	0.88

<sup>A</sup> Each treatment was replicated in four cages of 10 birds each in each test. A different isolate was used in each test.

<sup>B</sup> All values are significantly lower than those for unmedicated, inoculated controls ( $p < 0.001$ ).

<sup>C</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.05$ ).

<sup>D</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.01$ ).

### ¶ 8. Droppings Scores of Chicks Inoculated with Individual Species of Coccidia and Given Various Levels of Diclazuril in the Feed

Treatment	<i>Eimeria</i> species						Mixed inoculum (7 tests) <sup>A</sup>
	<i>acer-</i>		<i>tenella</i> (14 tests) <sup>A</sup>	<i>necatrix</i> (4 tests) <sup>A</sup>	<i>maxima</i> (11 tests) <sup>A</sup>	<i>mitis/ mivati</i> (6 tests) <sup>A</sup>	
	<i>vulnina</i> (10 tests) <sup>A</sup>	<i>brunetti</i> (5 tests) <sup>A</sup>					
Unmedicated uninoculated	0	0	0	0	0	0	0
Unmedicated inoculated	3.23	3.40	3.45	2.72	3.65	3.42	3.89
Diclazuril, 0.5 ppm <sup>B</sup>	0.54	1.03	0.29	0.28	1.97	0.46	0.59
Diclazuril, 1.0 ppm <sup>B</sup>	0.19 <sup>C</sup>	0.60	0.03 <sup>D</sup>	0	1.67	0.21	0.43
Diclazuril, 1.5 ppm <sup>B</sup>	0.08 <sup>C</sup>	0.20 <sup>D</sup>	0.01 <sup>D</sup>	0	1.35 <sup>DE</sup>	0.10	0.41

<sup>A</sup> Each treatment was replicated in four cages of 10 birds for each test. A different isolate was used in each test.

<sup>B</sup> All values are significantly lower than those for unmedicated, inoculated controls ( $p < 0.001$ ).

<sup>C</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.05$ ).

<sup>D</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.01$ ).

<sup>E</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.05$ ).

표 9. Weight Gain of Broiler Chicks Inoculated with Individual or Mixed Species of Coccidia and Treated with Various Levels of Diclazuril

Treatment	Weight gain(g) of birds inoculated with each <i>Eimeria</i> species						
	<i>acer-</i>			<i>mitis/</i>			Mixed inoculum
	<i>vulina</i>	<i>brunetti</i>	<i>tenella</i>	<i>necatrix</i>	<i>maxima</i>	<i>mixati</i>	
(10 tests) <sup>A</sup>	(5 tests) <sup>A</sup>	(14 tests) <sup>A</sup>	(4 tests) <sup>A</sup>	(11 tests) <sup>A</sup>	(6 tests) <sup>A</sup>	(7 tests) <sup>A</sup>	
Unmedicated uninoculated	195	177	207	166	214	228	142
Unmedicated inoculated	138	90	143	142	140	119	65
Diclazuril, 0.5 ppm <sup>B</sup>	188 <sup>B</sup>	145 <sup>C</sup>	196 <sup>B</sup>	177 <sup>C</sup>	185 <sup>B</sup>	198 <sup>B</sup>	119 <sup>B</sup>
Diclazuril, 1.0 ppm <sup>B</sup>	189	156	202	188	187	203	134
Diclazuril, 1.5 ppm <sup>B</sup>	195	161	206 <sup>D</sup>	194	192	207	135

<sup>A</sup> Each treatment was replicated in four cages of 10 birds each in each test. A different isolate was used in each test.

<sup>B</sup> All values are significantly lower than those for unmedicated, inoculated controls at  $p < 0.001$ .

<sup>C</sup> Significantly improved over unmedicated controls at  $p < 0.01$ .

<sup>D</sup> Significantly improved over 0.5 ppm diclazuril ( $p < 0.05$ ).

표 10. Effects of Diclazuril on Mortality from Coccidiosis : Overall Effects in 57 Tests with Single or Mixed Species of *Eimeria*

Species	No. of tests <sup>A</sup>	Total birds per treatment	% Coccidiosis mortality			
			Unmedicated inoculated	Diclazuril		
				0.5 ppm	1.0 ppm	1.5 ppm
<i>E. acervulina</i>	10	400	1.25	0.00	0.00	0.00
<i>E. brunetti</i>	5	200	8.50	0.00	0.00	0.00
<i>E. maxima</i>	11	440	0.00	0.00	0.00	0.00
<i>E. mitis/mixati</i>	6	240	0.83	0.00	0.00	0.00
<i>E. necatrix</i>	4	160	1.88	0.00	0.00	0.00
<i>E. tenella</i>	14	560	15.54	0.18	0.00	0.00
Mixed species	7	280	25.00	0.00	0.00	0.00

<sup>A</sup> Each test consisted of four replications of each treatment in cages of 10 birds. A different isolate was used in each test.

아의 모든 세포내 기생단계에 작용하여 살록시듬 작용(Coccidiocidal)을 나타낸다.

아이노포계열 항생제들이 심한 감염증보다 비교적 중정도의 감염증에 좀더 효과적인 반면 톨트라주릴(toltrazuril)제제는 심한 감염증에도 좋은 효능을 발휘한다. 톨트라주릴은 25ppm(체중 kg당 6~8mg) 농도로 2일간 치료가 권장되며 닭의 면역형성을 저해하지 않는다. 또한 사료 및 음수섭취에도 전혀 영향을 주지 않고 닭의 성장 및 사료효율에 나쁜 영향을 주지 않는다. 안전성에 있어서 이 제제는 높은 안전범위(권장용량의 10배 투여시도 문제없음)가 넓다. 또한 톨트라주릴은 현재 사용하고 있는 모든 사료첨가제 및 치료제들과 병용시 문제가 없으며, 서로 다

른 작용기전을 가져 사료첨가용 항록시듬제와 상승작용이 있다.

Vertommen 등(1990)은 5연속 육계후기동안에 간헐투여하는 육계농가에서 육계농가에 대한 T. oltrazuril의 효용성을 연구하였다. 효용성은 무투약대조군 사료와 Nicarbazine-Salinomycin shuttle 과 비교하였다. Toltrazuril은 *Eimeria* 감염을 수주간 지연시켰다. Toltrazuril에 대한 일부 내성은 특정 *Eimeria*종에서 발견되었다.

#### (1) Ionophores와 Tiamulin과의 병용시 독성에 대한 연구동향

Ionophores(이온운반체)는  $Na^+$ 과 같은 일부 알칼리 금속성 양이온(Alkali metallic cations)을 세포막을 가로질러 이동시킨다. Ionophores는 항

㉟ 11. Lesion Scores in Battery Efficacy Trials of the Ionophore CP-84,657 Against Five Species of *Coccidia*<sup>1,2</sup>

Treatment	<i>Eimeria tenella</i>		<i>Eimeria acervulina</i>		<i>Eimeria maxima</i>		<i>Eimeria brunetti</i>		<i>Eimeria necatrix</i>	
	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4	Trial 5	Trial 6	Trial 7	Trial 8	Trial 9	Trial 10
Uninoculated, unmedicated	.00 <sup>d</sup>	.00 <sup>b</sup>	.00 <sup>d</sup>	.00 <sup>b</sup>	.00 <sup>e</sup>	.00 <sup>c</sup>	.00 <sup>d</sup>	.00 <sup>d</sup>	.00 <sup>e</sup>	.00 <sup>b</sup>
Inoculated, unmedicated	3.76 <sup>a</sup>	3.83 <sup>a</sup>	3.29 <sup>a</sup>	3.38 <sup>a</sup>	2.90 <sup>a</sup>	3.47 <sup>a</sup>	2.83 <sup>a</sup>	3.80 <sup>a</sup>	3.51 <sup>a</sup>	3.77 <sup>a</sup>
CP-84,657										
2 ppm	2.68 <sup>b</sup>	...	1.77 <sup>b</sup>	...	1.63 <sup>b</sup>	...	1.90 <sup>b</sup>	...	.40 <sup>b</sup>	...
3 ppm	.80 <sup>c</sup>	...	.80 <sup>c</sup>	...	1.13 <sup>c</sup>	...	1.50 <sup>b</sup>	...	.03 <sup>c</sup>	...
4 ppm	.27 <sup>cd</sup>	.30 <sup>b</sup>	.30 <sup>d</sup>	.17 <sup>b</sup>	1.07 <sup>c</sup>	.43 <sup>bc</sup>	.76 <sup>c</sup>	.76 <sup>b</sup>	.00 <sup>e</sup>	.20 <sup>b</sup>
5 ppm	.07 <sup>d</sup>	.27 <sup>b</sup>	.03 <sup>d</sup>	.17 <sup>b</sup>	.80 <sup>cd</sup>	.54 <sup>bc</sup>	.63 <sup>c</sup>	.60 <sup>bc</sup>	.00 <sup>e</sup>	.04 <sup>b</sup>
6 ppm	...	.00 <sup>b</sup>	...	.00 <sup>b</sup>	...	.70 <sup>b</sup>	...	.47 <sup>bcd</sup>	...	.17 <sup>b</sup>
7 ppm	...	.00 <sup>b</sup>	...	.00 <sup>b</sup>	...	.27 <sup>bc</sup>	...	.13 <sup>cd</sup>	...	.21 <sup>b</sup>
Maduramicin, 5 ppm	.03 <sup>d</sup>	.00 <sup>b</sup>	.00 <sup>d</sup>	.10 <sup>b</sup>	.62 <sup>d</sup>	.58 <sup>b</sup>	.47 <sup>c</sup>	.48 <sup>bcd</sup>	.00 <sup>e</sup>	.03 <sup>b</sup>
Salinomycin, 60 ppm	.37 <sup>cd</sup>	.23 <sup>b</sup>	.10 <sup>d</sup>	.07 <sup>b</sup>	.57 <sup>d</sup>	.31 <sup>bc</sup>	.60 <sup>c</sup>	.37 <sup>bcd</sup>	.03 <sup>c</sup>	.13 <sup>b</sup>

<sup>a-e</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly ( $p \geq .05$ ).

<sup>1</sup>Values are mean of 30 birds per trial. Coccidiosis-related mortality was recorded as follows: Trial 1, 4 birds; Trial 2, 1 bird; Trial 3, none; Trial 4, 2 birds; Trials 5 through 8, none; Trial 9, 4 birds; and Trial 10, 1 bird; all were in the inoculated, unmedicated groups.

<sup>2</sup>Lesion scores were obtained as described previously (Ricketts *et al.*, 1992b).

㉟ 12. Weight Gains in Battery Efficacy Trials of the Ionophore CP-84,657 Against Five Species of *Coccidia*<sup>1</sup>

Treatment	<i>Eimeria tenella</i>		<i>Eimeria acervulina</i>		<i>Eimeria maxima</i>		<i>Eimeria brunetti</i>		<i>Eimeria necatrix</i>	
	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4	Trial 5	Trial 6	Trial 7	Trial 8	Trial 9	Trial 10
Uninoculated, unmedicated	247.0 <sup>a</sup>	238.5 <sup>a</sup>	246.2 <sup>a</sup>	225.6 <sup>ab</sup>	249.1 <sup>a</sup>	233.8 <sup>ab</sup>	228.8 <sup>a</sup>	245.5 <sup>a</sup>	232.8 <sup>a</sup>	245.0 <sup>a</sup>
Inoculated, unmedicated	194.8 <sup>b</sup>	191.2 <sup>c</sup>	146.1 <sup>c</sup>	133.9 <sup>c</sup>	111.8 <sup>c</sup>	118.5 <sup>c</sup>	136.3 <sup>b</sup>	116.3 <sup>b</sup>	160.5 <sup>b</sup>	184.7 <sup>d</sup>
CP-84,657										
2 ppm	237.1 <sup>a</sup>	...	219.4 <sup>b</sup>	...	202.2 <sup>b</sup>	...	221.5 <sup>a</sup>	...	231.1 <sup>a</sup>	...
3 ppm	251.3 <sup>a</sup>	...	234.8 <sup>ab</sup>	...	217.5 <sup>b</sup>	...	224.9 <sup>a</sup>	...	237.1 <sup>a</sup>	...
4 ppm	258.2 <sup>a</sup>	221.2 <sup>ab</sup>	239.8 <sup>a</sup>	223.9 <sup>ab</sup>	211.1 <sup>b</sup>	221.3 <sup>ab</sup>	227.4 <sup>a</sup>	241.6 <sup>a</sup>	231.7 <sup>a</sup>	232.8 <sup>bc</sup>
5 ppm	250.9 <sup>a</sup>	220.6 <sup>ab</sup>	243.9 <sup>a</sup>	224.5 <sup>ab</sup>	235.1 <sup>a</sup>	218.0 <sup>b</sup>	236.6 <sup>a</sup>	233.8 <sup>a</sup>	237.0 <sup>a</sup>	238.4 <sup>ab</sup>
6 ppm	...	234.0 <sup>a</sup>	...	215.7 <sup>b</sup>	...	219.0 <sup>b</sup>	...	233.1 <sup>a</sup>	...	231.6 <sup>bc</sup>
7 ppm	...	205.2 <sup>bc</sup>	...	214.4 <sup>b</sup>	...	222.4 <sup>ab</sup>	...	230.9 <sup>a</sup>	...	226.4 <sup>c</sup>
Maduramicin, 5 ppm	254.2 <sup>a</sup>	238.7 <sup>a</sup>	249.0 <sup>a</sup>	237.8 <sup>a</sup>	252.3 <sup>a</sup>	237.4 <sup>a</sup>	288.7 <sup>a</sup>	239.0 <sup>a</sup>	240.0 <sup>a</sup>	236.5 <sup>abc</sup>
Salinomycin, 60 ppm	246.0 <sup>a</sup>	224.2 <sup>ab</sup>	244.4 <sup>a</sup>	223.5 <sup>ab</sup>	243.4 <sup>a</sup>	220.8 <sup>ab</sup>	226.1 <sup>a</sup>	238.4 <sup>a</sup>	235.3 <sup>a</sup>	234.1 <sup>abc</sup>

<sup>a-e</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly ( $p \geq .05$ ).

<sup>1</sup>Values are the mean of 30 birds per trial minus mortality. Coccidiosis-related mortality was recorded as follows: Trial 1, 4 birds; Trial 2, 1 bird; Trial 3, none; Trial 4, 2 birds; Trials 5 through 8, none; Trial 9, 4 birds; and Trial 10, 1 bird; all were in the inoculated, unmedicated groups.

콕시듐과 항세균적 활력을 지니고 있고 이들 그룹은 육계와 반추동물사료에 광범위하게 첨가되고 있다. Ionophores는 Na<sup>+</sup>을 세포내로 이동할 수 있는 능력때문에 콕시듐 살균적효과(Coccidi-

ocidal)를 나타낸다.

Ionophores 독성수준은 K의 방출을 야기하고 Ca를 세포(특히 Myocytes)로 유입하여 세포죽음을 초래케한다. 독성의 징후는 세포밖(Extrac-

표 13. 49-Day Floorpen Growth Trials of the Ionophore CP-84,657

(Poultry.sci.1992에서 발췌)

Treatment	Trial 1		Trial 2	
	Weight gain	Feed efficiency	Weight gain	Feed efficiency
	(kg)	(kg : kg)	(kg)	(kg : kg)
Unmedicated	2.307 <sup>a</sup>	2.111 <sup>bcd</sup>	2.476 <sup>ab</sup>	2.149 <sup>bc</sup>
CP-84,657				
3 ppm	2.273 <sup>a</sup>	2.144 <sup>abc</sup>	...	...
4 ppm	2.260 <sup>a</sup>	2.116 <sup>bcd</sup>	2.488 <sup>a</sup>	2.131 <sup>c</sup>
5 ppm	2.103 <sup>b</sup>	2.195 <sup>a</sup>	2.374 <sup>b</sup>	2.170 <sup>bc</sup>
6 ppm	2.043 <sup>b</sup>	2.165 <sup>ab</sup>	2.254 <sup>c</sup>	2.215 <sup>ab</sup>
7 ppm	...	...	2.109 <sup>d</sup>	2.248 <sup>a</sup>
Maduramicin, 5 ppm	2.261 <sup>a</sup>	2.099 <sup>cd</sup>	2.528 <sup>a</sup>	2.139 <sup>c</sup>
Salinomycin, 60 ppm	2.289 <sup>a</sup>	2.058 <sup>d</sup>	2.521 <sup>a</sup>	2.099 <sup>c</sup>

<sup>a-d</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly (p ≥ .05).

표 14. Battery Efficacy Trials of the Ionophore CP-82,009 Against *Eimeria tenella*, *Eimeria aceroulina*, *Eimeria maxima*, and *Eimeria necatrix*<sup>1</sup>

Treatment	<i>E. tenella</i> <sup>2</sup>		<i>E. aceroulina</i> <sup>3</sup>		<i>E. maxima</i> <sup>2</sup>		<i>E. necatrix</i> <sup>4</sup>	
	Lesion score <sup>5</sup>	Weight gain	Lesion score <sup>5</sup>	Weight gain	Lesion score <sup>5</sup>	Weight gain	Lesion score <sup>5</sup>	Weight gain
		(g)		(g)		(g)		(g)
Uninoculated, unmedicated	.00 <sup>b</sup>	220.0 <sup>abc</sup>	.00 <sup>c</sup>	232.6 <sup>a</sup>	.00 <sup>c</sup>	231.7 <sup>a</sup>	.00 <sup>b</sup>	208.3 <sup>ab</sup>
Inoculated, unmedicated	3.24 <sup>a</sup>	201.5 <sup>c</sup>	3.55 <sup>a</sup>	120.3 <sup>c</sup>	3.30 <sup>a</sup>	108.6 <sup>c</sup>	3.45 <sup>a</sup>	132.3 <sup>c</sup>
CP-82,009								
4 ppm	.00 <sup>b</sup>	234.9 <sup>a</sup>	.36 <sup>b</sup>	220.4 <sup>ab</sup>	.47 <sup>bc</sup>	222.8 <sup>ab</sup>	.07 <sup>b</sup>	214.3 <sup>ab</sup>
5 ppm	.10 <sup>b</sup>	229.1 <sup>ab</sup>	.14 <sup>ab</sup>	221.1 <sup>ab</sup>	.44 <sup>bc</sup>	236.3 <sup>a</sup>	.00 <sup>b</sup>	214.5 <sup>ab</sup>
6 ppm	.10 <sup>b</sup>	211.1 <sup>bc</sup>	.00 <sup>c</sup>	206.2 <sup>b</sup>	.27 <sup>bc</sup>	225.8 <sup>a</sup>	.00 <sup>b</sup>	211.8 <sup>ab</sup>
7 ppm	.07 <sup>b</sup>	220.6 <sup>ab</sup>	.10 <sup>ab</sup>	211.4 <sup>b</sup>	.27 <sup>bc</sup>	209.5 <sup>b</sup>	.00 <sup>b</sup>	202.7 <sup>b</sup>
Maduramicin, 5 ppm	.10 <sup>b</sup>	236.5 <sup>a</sup>	.10 <sup>ab</sup>	220.2 <sup>ab</sup>	.53 <sup>b</sup>	232.2 <sup>a</sup>	.00 <sup>b</sup>	211.5 <sup>ab</sup>
Salinomycin, 60 ppm	.07 <sup>b</sup>	222.2 <sup>a</sup>	.17 <sup>ab</sup>	221.4 <sup>ab</sup>	.50 <sup>bc</sup>	224.2 <sup>a</sup>	.00 <sup>b</sup>	217.3 <sup>a</sup>

<sup>a-c</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly (p ≥ .05).

<sup>1</sup>Values are mean of 30 birds in a single trial for each species.

<sup>2</sup>Coccidiosis-related mortality was recorded for two birds in the inoculated, unmedicated group.

<sup>3</sup>No coccidiosis-related mortality was recorded.

<sup>4</sup>Coccidiosis-related mortality was recorded for eight birds in the inoculated, unmedicated group.

<sup>5</sup>Lesion scores were obtained as described previously (Ricketts *et al.*, 1992b).

ellular)의 K이 높고 세포내(Intracellular)Ca이 높은 것과 관련이 있다. Ionophore 독성은 가축종과 연령에 따라 변한다. 성계 특히 칠면조는 육계보다 더 감수성이 있다(Halvorson 등, 1982) (표 18, 19).

1가의 Ionophores가(Salinomycin, Monensin, Naracin) 30ppm 이상의 Tiamulin과 병용시 Ionophore독성이 발현된다는 것은 이미 잘 알려진 사

실이다. Salinomycin과 Monensin과의 불병용성(Incompatibility)때문에 (Frigg 등, 1983; Miller 등, 1986)닭, 칠면조 및 돼지에 있어서 Tiamulin hydrogen fumarate은 시장이 커지면서 1가의 Ionophores와 예방수준인 사료 kg당 33mg 이상은 병용이 권장되지 않았다. 그러나 최근들어 Tiamulin은 1가의 Ionophores와 병용이 어렵다는 고정관념이 깨지고 있는 경향을 보이고 있다. Tia-

mulin을 현재 예방수준으로 권장되고 있는 33ppm 수준이하로 기존의 1가 Ionophores 권장수준과 함께 병용급여하면 1가 Ionophores만 급여시보다 돼지나 닭에 있어서 증체율과 사료효율이 향상되는 것이 IPVS proceedings에서 계속 발표되고 있다(Stipkovits 등, 1990 ; Kavanagh, 1992). 그러나 2가 Ionophore인 Maduramycin, L-asalocid 및 2,6-dichloro-&-(4-Chlorophenyl)-4-[4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-yl] benzeneacetonitrile의 구조식을 가진 Diclazuril은 tiamulin과의 병용시 어떠한 문제도 발생하지 않는 것으로 보고되고 있다(Ricketts 등, 1992)(표 20, 21).

표 15. 21-Day Battery Growth Trial of the Ionophore CP-84,657

Treatment	Weight gain (g)	Feed efficiency (g : g)
Unmedicated	637.7 <sup>a</sup>	1.598 <sup>a</sup>
CP-84,657		
4 ppm	635.1 <sup>a</sup>	1.496 <sup>c</sup>
5 ppm	619.0 <sup>ab</sup>	1.532 <sup>bc</sup>
6 ppm	593.5 <sup>c</sup>	1.520 <sup>c</sup>
7 ppm	598.3 <sup>bc</sup>	1.577 <sup>ab</sup>
Maduramicin, 5 ppm	635.5 <sup>a</sup>	1.494 <sup>c</sup>
Salinomycin, 60 ppm	618.9 <sup>ab</sup>	1.505 <sup>c</sup>

<sup>a-c</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly ( $p \geq .05$ ).

표 16. 21-Day Battery Growth Trials of the Ionophore CP-82,009

Treatment	Trial 1		Trial 2	
	Weight gain (g)	Feed efficiency (g : g)	Weight gain (g)	Feed efficiency (g : g)
Unmedicated	646.9 <sup>a</sup>	1.498 <sup>cd</sup>	614.0 <sup>ab</sup>	1.557 <sup>b</sup>
CP-82,009				
4 ppm	646.0 <sup>a</sup>	1.496 <sup>cd</sup>	618.6 <sup>a</sup>	1.524 <sup>b</sup>
5 ppm	...	...	608.3 <sup>ab</sup>	1.506 <sup>b</sup>
6 ppm	632.5 <sup>a</sup>	1.479 <sup>d</sup>	595.3 <sup>ab</sup>	1.511 <sup>b</sup>
7 ppm	...	...	575.4 <sup>b</sup>	1.561 <sup>b</sup>
8 ppm	558.1 <sup>b</sup>	1.573 <sup>c</sup>	507.3 <sup>c</sup>	1.644 <sup>a</sup>
10 ppm	461.0 <sup>c</sup>	1.708 <sup>b</sup>	...	...
12 ppm	328.7 <sup>d</sup>	1.904 <sup>a</sup>	...	...
Maduramicin, 5 ppm	644.6 <sup>a</sup>	1.487 <sup>cd</sup>	611.5 <sup>ab</sup>	1.519 <sup>b</sup>
Salinomycin, 60 ppm	625.9 <sup>a</sup>	1.535 <sup>cd</sup>	613.8 <sup>ab</sup>	1.510 <sup>b</sup>

<sup>a-d</sup>Values within a column with no common superscripts differ significantly ( $p \geq .05$ ).