

항콕시들통제의 내성 연구동향에 대한 고찰

편집기획실

서 론

콕시들통증(Coccidiosis)은 ① 매우 소량의 오스트들이 감염을 시작할 때

② 이전에 콕시디아 감염노출에 의해 부분면역이 정착되었을 때

③ 경미한 비병원성 콕시디아(Coccidia)균주가 관련되었을 때

④ 예방적인 화학요법제(prophylactic chemotherapy)의 장기 지속적인 저농도 사용에 의해 약제감수성이 변화되었을 때 일어나는 전세계적으로 중요한(universal importance) 가금 질병의 하나이다(McGougald와 Retd, 1991 ; Wieber와 Sluis, 1993).

아이메리아종(Genus)의 원충성 기생충(protozooch parasited)은 장내에서 증식하여 장내의 형태학적인 변화(Morphological alternations) 뿐만 아니라 pH와 미생물총의 구성변화와 관강(Lumen)의 환경변화 및 조직 장해를 일으키므로 사료 소화과정의 장애나 지방, 카로티노이드, 지용성비타민, 각종 광물질 및 아미노산 같은 영양소의 흡수장애, 탈수, 혈액 손실 및 타 질병원에 대한 감수성의 질병의 증가로 성장·번식 장애 및 사료요구율의 증가로 사료의 효율적인 이용의 저하가 초래하게된다(Ruff, 1993).

비록 가금종간의 차이가 있을지라도 콕시들통증의 전반적인 징후는

① 혈액성출혈(Bloody droppings),

② 높은 사망율, ③ 일반적 출혈, ④ 쇠약,

⑤ 사료섭취량의 뚜렷한 감소, ⑥ 설사, ⑦ 산란기에 있어서 계란 생산의 감소 등으로 나타나고 있다. 배설물은 때때로 특징적인 냄새를 발설한다. 콕시들통증에 걸린 닭은 눈을 절반쯤 감

고 움츠리고 앉아 있으며 거칠고 더러운 깃털과 날개가 축 쳐진 모습을 하고 있다. 벼슬과 주둥이 색깔이 바래고(pale) 위축되어 있다.

이러한 콕시들통증은 대처하기 위해서는 ① 위생, 소독의 철저 실시, ② 닭의 관리 환경 개선, ③ 닭을 분변과 접촉금지, ④ 천연적으로 콕시들통에 강한(coccidiosisresistant) 닭의 선발, ⑤ 항콕시들통제의 사용, ⑥ 사료 배합기술, ⑦ 백신접종의 여러가지 가능성이 시도되고 있으며 이중 항콕시들통제의 사용이 가장 널리 보편적으로 행하여지고 있다(Conway, 1993).

현대 육계에 있어 콕시들통증의 방제를 위하여 미국과 EC 국가에서 적어도 10여가지의 서로 다른 약제들이 현재 사용되어지고 있다.<표 1. 2>. 이들 약제들에서 살리노마이신, 모넨신, 라살도시드, 나이카바진, 졸린, 할로후지논, 로베니딘, 마두라마이신, 나라신, 디크라주릴이 포함된다(Edgar, 1993).

현재 세계의 각 지역에서 야외분리 콕시들통 원충에 대한 이들 약제의 감수성 시험이 진행되고 있다. 근년의 시험결과(McGougald, 1981 ; McDougald 등, 1986 ; McDougald 등 1987 ; Bdermik 등, 1989 ; Datae 등, 1989) 아이노포 항콕시들통제에 대한 약제 내성(Drug resistance)이 일부지역에서는 어떠한 약제는 완전히 효과가 없는 정도로까지 증대되고 있으며 약제 사용초기의 양호한 감수성 시험결과와 비교하면 문제는 더욱 더 심각해지고 있다(Ruff, 1993).

따라서 본고에서는 본 주제에 관련된 최근 10년간의 연구진행사항을 정리하여 수의사회원들에게 약제선택의 기초자료로서 제공하고자 한다.

1. 신개발항콕시둑제의 최신 연구동향

(1) 셴두라미신(Poul. Sci, 1992, 1993)에 보고된 시험성적

셴두라미신은 감염된 닭의 모든 중요한 아이메리아속에 대해서 효능을 나타내는 새로운 Pol-yether ionophores로서(Logan 등, 1991; Ricketts 등, 1992) 국내 시판은 되고 있지 않다. 살리노마이신에 비해 셴두라미신은 E. tenella(Johnson 등, 1991)와 E. acervulina(Guyonnet 등, 1991)의 초기발달 단계에 대해서 효능을 나타냈다. EC나 FDA허가(1994년 등재예정)를 획득하지 못한 상태이며 국내판매 허가는 나 있다(사료 톤당 25ppm 사용).

Ricketts 등(1992)은 diglycosylated fermentation ionophore UK-58, 852의 semisynthetic analog인 semduramicin(AVIAX™)의 21~31ppm의 첨가는 Salinomycin 60ppm과 동등한 광범위 항균 범위의 항콕시둑 효능을 나타냈다고 보고하였다.

kula 등(1992)은 셴두라미신(25ppm), 살리노마이신(66ppm), 및 모넨신(160ppm)이 사료를 통해 21일령에 E. acervulina(2×10^5), E. maxima(2×10^4), E. tenella(2×10^4) 오시스트 혼합충란을 가지고 접종한 개개이 육계에 대한 콕시둑 방제에 미치는 효능을 조사하였다. 육계전기와 후기사료는 록사손(50ppm)과 BMD(55ppm)이 포함되도록 설계되었다. 시험결과 아이노포항콕시둑제 처리구간에 증체 및 사료 효율에 있어서 유의성이 발견되지 않았다. 그러나 셴두라미신 사료 첨가구는 E. acervulina, E. maxima, E. tenella 접종계군에서 증체 및 사료효율을 향상시켰으며 처리 7일후에 소장상·중부 및 맹장에서 콕시둑병변을 보다 효과적으로 예방하였다고 보고하였다.

Akram 등(1993)은 0~42 일령까지 암·수 각각 900마리씩의 육계에 록사손(45.4ppm)이나 B-MC(50ppm) 외에도 셴두라미신(22.7ppm), 살리노마이신(66ppm) 및 모넨신(100ppm)이 첨가된 사료를 급여하였다. 셴두라미신을 급여받은 육계는 살리노마이신을 급여 받은 육계에 비해서 증체가 유의성 있게 훨씬 높았으나 모넨신과는 유의성 있는 차이를 나타내지 못했다. 처리구간

에 사료요구율과 사망율에 있어서는 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 암컷육계에서 셴두라미신을 살리노마이신에 비해 다리, 날개, 가슴 rack 및 장 무게를 유의성 있게 증가시켰으나 이러한 차이는 모넨신과는 유의성 있는 차이를 나타내지 못했다. 본 연구결과 성장중인 육계에서 사용되는 항콕시둑제는 일부 도체량(carass yield) 측정항목에 영향을 미칠수도 있다는 것을 예시하였다고 보고하였다.

Guyonnet 등(1992)은 빠빠다리케이지에서 사육되는 육계에 3.5×10^4 오시스트의 E. tenella를 접종한 후에 25ppm의 셴두라미신을(화이자사 공식권장량) 투약하여 증체, 혈장카로터 노이드, Hematocrit, 장상해정도(lesion score)를 조사하였다. 본 연구결과 셴두라미신 25ppm 투약구는 72시간동안 최적의 항콕시둑효능을 나타내 증체, 사료요구율, 혈당카로티노이드, Hematocrit 치가 향상되었으며 장상해 정도도 감염 무투약구와 비교할 때 셴두라미신 투약구는 병변의 중도(severity)에 있어서 유의성 있는 감소를 나타냈다고 보고하였다.

이러한 시험보고는 서로다른 단계의 E. tenella, E. acervulina에 대하여 셴두라미신을 투약하여 효능을 입증한 Logna 등(1991), Mc Kenzie 등(1991), Guyonnet 등(1991), Johnson 등(1991)과 Conway 등(1992)의 시험결과와 일치하고 있다.

(2) 디크라주릴(국내 시험성적)

① 실험실 시험

김(1993)은 18일령 된 육계를 12수씩 4군으로 나누고 표 3에서와 같이 무투약 사료 또는 Diclazuril(1ppm) 또는 Monensin(110 ppm) 투약사료를 급여하였다. 20일령 때 2개 육계농장에서 수집한 E. tenella 원충을 접종하였다. 27일령까지 폐사율, 증체량, 사료효율, 콕시둑 병변정도 및 분변중 원충수를 조사하였다.

감염-무투약군에서는 33%의 폐사율을 나타낼 정도의 심한 감염상태에서도 Diclazuril 투약군에서는 폐사가 없었음은 물론 증체율에서도 거의 영향을 받지 않았으며, 원충 배출수도 무시할 정도였다. 한편 비교약제로 사용한 Monensin 투약군에서는 무감염-무투약군에 비하여 현저한

<표 1> FDA 등록 항콕시듐제

항콕시듐제	FDA 최초승인 년 도	사용농도 (ppm)	대상가축	휴약기간
암프롤리움		125~250	육계, 산란계, 칠면조	-
암프롤리움		125~250	육계	-
에토파베이트		4		
부퀴노레이트		82.5~110	육계, 육성계, 종계, 산란계	-
클로피돌(Coyden)	1968	125 or 250	육계, 칠면조	도살전 5일
데코퀴네이트(Decos)	1970	30	육계	-
할로후지논(Stenrol)	1987	3	육계	도살전 4일
라살로시드(Avatec)	1976	75~125	육계	도살전 5일
마두라마이신(Cygro)	1989	5 or 6	육계	도살전 5일
모넨신(Coban)	1971	99~121	육계	.
나라신(Monteban)	1988	30~50	육계	.
나이카바진(Nicarb)	1955	30~50		
나이카바진		125	육계	도살전 4일
로베니딘(Cycostat)	1972	33	육계	도살전 5일
살리노마이신(Bio-Cox)	1983	44~66	육계	.
셀파디메톡신		125	육계	도살전 5일
오르메코프림		75		
조렌		125	육계, 칠면조	
나라신+나이카바진(Maxiban)	1989	54~90	육계, 칠면조	도살전 5일

증체량 감소가 있었으며 병변정도 및 원충수에서 中等度의 콕시듐증을 겪은 것으로 나타났다.

② 육계 농장시험

셔틀(Shuttle) 프로그램을 사용하는 농장으로 전기에는 모두 Maxiban(Nicarbazin 40/narasin 40) 투약 사료를 급이하고 후기에는 Diclazuril처리군(1ppm)과 Monensin 처리군(110 ppm)으로 구분하여 시험하였다. 후기사료 교체는 23일령부터 27일령 사이에 점진적으로 실시하였다. 1주 간격으로 입추된 2계군을 대상으로 시험하였으며, 첫번째 입추계군은 Diclazuril 2계사, Monensin 1계사씩 그리고 두번째 입추계군은 약제 별로 각기 한 계사씩 시험군으로 배치하였다.

두 시험계군 모두 전염성 코라이자, 전염성 낭병(IBD) 및 대장균증 등으로 비교적 높은 폐사율을 경험하였으며, 2차 입추계군에서는 더욱 심하였다. 콕시듐 원충 검사 및 병변조사에 의하여 2차 계군에서는 콕시듐 감염이 없었음을 확인할 수 있었으며, 1차 계군에서만 미약한 콕시듐증이 발병하였다. 종합적인 브로일러 생산 지수는 Monesion 투약군에 비하여 Diclazuril 투약군이 4 내지 13point 높은 지수를 보여 주었다.

2. 항콕시듐에 내성 연구동향

닭 콕시듐병도 다른 일반질병과 같이 개체별로 치료하고 취급하던 방법에서 벗어나 Cyanamid 회사가 1920년에 셀파제를 항콕시듐제로 사용한 이후 1950~1960년대에 여러 종류의 항콕시듐 사료 첨가제가 개발되어 사용되고 또 소멸되어 갔다. (Long 182 ; McLoughin 1984). 1970년대에 접어들면서 항생물질과 발효산업 분야에서 polyether ionophorous antibiotics가 개발됨으로써 모넨신(Coban, Elancoban, Momelan), 살리노마이신(Bio-Cox, Coxistac, Sacox, Usten), 마두라마이신(Cygro), 라살로시드(Avatec) 및 나라신(Monteban)같은 항콕시듐제들이 오랜기간동안 세계적으로 집약적인 사용후에도 이들 약제의 효용성을 유지하고 있다(장 등, 1985 ; McDogald, 1986). 아이노포항콕시듐제들은 독성 및 중요한 부작용을 가지고 있을지라도 육계에서 발생하는 주요 콕시듐증의 예방을 위해 필수적이며 이러한 경향은 신아이노포 항콕시듐제의 개발(샘두라미신, 마두라마이신, 나라신+나이카바진 및 마두라마이신+나이카바진 합제 Gromax)과 함께 앞으로도 계속지속될 전망이다.

〈표 2〉 EC에서 지정된 사료첨가용 항콕시듬제

	품 명	사용농도 (ppm)	대상가축	규제사항
Annex I	암프톨리움	62.5~125	가금	산란개시후 사용금지 도살전 최저 3일간 휴약
	암프톨리움	66.5~133	칠면조, 꿩	"
	에토파베이트	62.5~125	가금	"
	조렌	100~200	칠면조	사란개시후 사용금지 도살전 최저 6일간 휴약
	디메트리다졸	120~150	꿩	사란개시후 사용금지 도살전 최저 5일간 휴약
	메칠클로로핀돌	125	육계, 꿩	도살전 최저 3일간 휴약 도살전 최저 3일간 휴약
	데코퀴네이트	125~200	토끼	산란개시후 사용금지 도살전 최저 3일간 휴약
	모넨신	20~40	육계	도살전 최저 3일간 휴약 말에는 급여하지 말것
		100~125	육계	"
		100~120	육성계	"
		90~100	칠면조	"
	로베니딘	30~36	육계, 칠면조	도살전 최저 5일간 휴약
		50~66	토끼	"
	로니다졸	60~90	칠면조	"
	이프로니다졸	50~85	칠면조	산란개시후 사용금지 도살전 최저 5일간 휴약 도살전 최저 5일간 휴약
	메칠클로로핀돌	110	칠면조	도살전 최저 5일간 휴약
	메틸벤조케이트 (100 : 8.35)			
아프리노시드	60	육계, 육성계	"	
라살로시드	75~125	육계, 육성계	"	
할로후지논	2~3	육계, 칠면조	"	
나라신	60~70	육계	도살전 최저 5일간 휴약 말에는 급여하지 말것	
살리노마이신	75	육계	"	
Annex II	나이카바진	100~125	육 계	도살전 최저 9일간 휴약
	메칠클로로핀돌	110	칠면조	도살전 최저 5일간 휴약
	메칠벤조케이트 (100 : 8.35)			
	니프솔	75		마시거나 피부접촉을 피할 것
	디클라주릴 (Clinacox)	1	육계	도살전 최저 5일간 휴약

이다.

그러나 아이노포항콕시듬제의 집약적인 사용은 아이노포항콕시듬제에 대한 감수성을 감소시켜 많은 콕시디아 분리주는 수년전 분리되었던 것 보다 훨씬 떨어지는 감수성을 나타내고 있다.

1953년에 처음으로 harwood와 Stunz가 항콕시듬제의 장기 투여로 인한 E. tenella의 내성주(耐性株) 출현에 관한 증거를 제시한 이래 각종 항

콕시듬제의 내약성(耐藥性, tolerance), 내성(耐性, resistance), 내지 교차내성(交叉耐性 cross r-esistance) 등에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다(Cuckler와 Malanga, 1955 ; Ball, 1966 ; Joyner, 1970 ; Joyner와 Norton, 1970 ; McLoughlin, 1970 ; Jeffers, 1974, 1976 ; Jeffers와 Bentley, 1980 ; Oikawa 등, 1974 ; 角田와 石井, 1981 ; 岩ヶ谷와 有可, 1983).

따라서 현재까지 보급된 항콕시듬제의 대부분

은 이들 병원성이 강한 *E. tenella* 및 *E. necatrix* 를 억제 또는 사멸할 목적으로 집중적이고도 비중 높게 개발되어 왔다. 그럼에도 불구하고 이와같이 높은 감염률을 보이고 있는 것은 항콕시들통제의 계속적인 투여로 내성이 발생한 결과일 것이라고 장과 조(1980)에 의하여 시사된 바 있고 또한 최와 이(1983)는 본 병의 효과적인 치료 및 예방대책을 수립하기 위하여서는 필히 약제 내성에 대한 종합검토가 이루어져야 한다고 강조한 바 있다.

아이노포항콕시들통제(모넨신, 라살로시드, 살리노마이신, 나라신, 마두라마이신)의 새로운 도입으로 이들 제제가 오랫동안 광범위하게 사용되었음에도 불구하고 강력한 효능을 유지하였기 때문에 내성문제는 그 중요성을 상실하였다. 실험실에서 아이노포항콕시들통제에 대한 내성을 진전시키려는 여러가지 시도는 실패하였다. (Mitrovic과 Schildknecht, 1975 ; chapnan, 1976 ; J-

effers, 1981) 칠면조에서 *E. Meleagrimitis* 종이 투약하에서 4번 계대(passage) 후에 모넨신에 대하여 내성을 획득하는 것이 발견되었을 뿐이다 (Jefferes와 Bentley, 1980). Chapman(1984)은 모넨신은 투약받은 닭에서 *E. tenella*를 16번 계대 후에 모넨신에 대해서 부분적인 내성을 나타냈다고 보고하였다.

비슷한 작용기전을 공유하고 있는 화합물(Compounds)은 상호교차내성(Cross-resistance)을 공유할 수 있다. 아이노포 항콕시들통제들은 거의 같은 작용기전을 가지는 것으로 믿어지고 있으며 대부분의 연구자들은 이들 제제간에 상호교차내성이 일어난다는 것으로 고려하고 있다. Jefferes(1989), Jeffers(1984), Stallbaumer와 Daisy(1988) 및 Bedrnik 등(1989)은 모넨신, 살리노마이신 및 나라신간에 내성을 공유하고 있다고 지적하였으나 라살로시드 및 마두라마이신과 기준 1가이노포 항콕시들통제와의 상호 교차내성(McD-

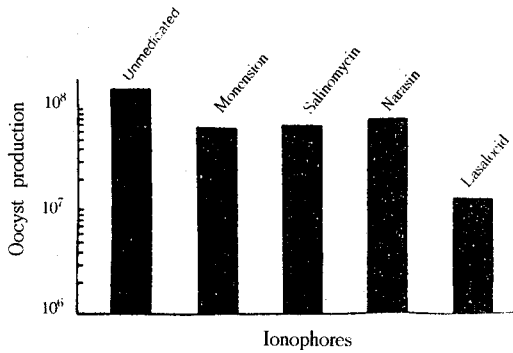
<표 3> Diclazuril의 국내 분리 맹장콕시들통 원충에 대한 효과

시험군	마릿수	폐사율 (%)	증체량		병변 정도	원충수(OPG)		항콕시들통 지수
			g	(%)		(×1000)	(%)	
무감염-무투약	12	0	433 ^a	(100)	0.0	0	(10)	200
감염-무투약	12	33	298 ^c	(69)	4.0	4,206	(100)	118
Diclazuril(1)	12	0	413 ^{ab}	(95)	0.0	9	(0.2)	197
Monensin(110)	12	0	358 ^{bc}	(83)	1.4	712	(16.9)	171

<표 4.> 육계 농장에서의 Didazuril 효과시험

시험회수 콕시들통제 프로그램	1		2	
	Maxiban- Diclazuril	Maxiban- Monensin	Maxiban- Diclazuril	Maxiban- Monensin
사육수수	12,360	4,640	7,000	7,500
사육일수	45.5	44.9	47.0	46.7
폐사율(%)	9.1	10.9	21.1	32.7
병변정도 : 4주령	0	0	0	0
6주령	0	0.1	0	0
원충수 : 3, 4, 5주령	0	0	0	0
6주령	300	2,650	0	0
7주령	0	1,690	0	0
출하체중(g)	1,841	1,777	1,807	1,741
사료효율	2.289	2,295	2,468	2,674
생산지수	181	177	155	142

$$\text{생산지수} = \{(\text{총 출하체중, kg})^2 \times 100 / (\text{사육일수} \times \text{출하수수} \times \text{총 사료 섭취량(kg)})\}$$



<그림> The effect of various ionophores upon oocyst production after inoculation of chickens with a line of *Eimeria tenella* that is resistant to monensin.

ougald 등, 1987 ; Raether 등, 1989)은 일부 인정되고 있다고 하였다. 라살로시드는 모넨신에 내성을 나타내는 종을 통제할 수 있으나(Bednick 등, 1989 ; Weppelman 등, 1977) 모넨신에 내성을 나타내는 *E. tenella* 분리주(Isolates)는 또한 라살로시드가 덜 사용되고 있을지라도 라살로시드에 또한 내성을 나타내었다고 보고하였다.(Chapman과 Shirley, 1989 ; Ruff 등, 1985 ; Raether와 paeffgen, 1989).

Weppelman 등(1975 b)은 라살로시드는 모넨

신이나 나라신에 의하여 억제되지 않은(strains)에 대하여 유효하였으나 Ryley(1980)와 Ruff 등(1985)은 모넨신에 의하여 억제되지 않은 *E. tenella* 종은 또한 라살로시드에 의해서도 억제가 되지 않는다고 보고하였다.

Raether와 paeffgen(1989)은 마두라마이신과 타 1가아이노포 항콕시들통제간의 상호교차 내성을 보고하였으나 McDougald 등(1987)은 마두라마이신이 아이노포 항콕시들통제에 부분적으로 내성을 나타내는 종에 대해서 모넨신이나 나라신보다도 보다 효과적이었다고 보고하였다.

오랫동안 육계에 있어 콕시들통제의 예방적 통제(prophylactic control)는 콕시디아(coccidia)가 신허콕시들통제에 대해서 급속히 내성진전시키는 능력에 의해 복잡하게 되어왔다. 야외에서 콕시디아에 대한 내성문제는 합성항콕시들통제(Synthetic anticoccidials)의 대부분에 있어서 보고되었다(Jeffers, 1974 ; Mathis와 McDougald, 1982 ; Chapman, 1983 ; Braunius 등, 1984). 그러나 이들 약제에 대한 완전한 내성(Resistance)은 항콕시들통제 투약(Medication)하에서 콕시디아의 반복계대(Repeated passage)에 의해 실험실에서 성공적으로 유도되어질 수 있다(McLoughlin과 chute, 1975 ; Chapman, 1978).

Chapman(1989)은 마두라마이신은 *E. tenella*의

<표 5> 국내 분리 콕시들통 원충주에 대한 콕시들통 제제별 항콕시들통지수(김, 1993)

제제	사용농도 (ppm)	조사 원충주 수	항콕시들통 지수(A·C·I)			원충주 번호	
			최고	최저	평균	최고	최저
무투약 대조	0	12	115	0	64	2	4
Halofuginone	3	11	161	71	122	13	9
Lasalocid	90	12	166	84	143	2	9
Maduramicin	5	12	168	91	129	2	11
Monensin	100	12	143	-39	99	2	11
Narasin	70	12	146	64	117	8	11
Nicarbazin	125	12	191	129	173	12	11
Robenidine	33	13	195	74	159	2	9
Salinomycin	60	13	170	48	121	2	3
Diclazuril	1	3	192	167	183	13	11
Maxiban	40/40	3	165	118	147	13	11

* 분리주 1~10번은 1992년에, 11~13번은 1993년에 분리한 것임 : Diclazuril과 Maxiban은 1993년 분리주에 대해서만 조사

항콕시들통 지수 = (% 상대증체율 + % 생존율) - (병변지수 - 원충지수)
상대증체율 : 무감염-무투약군 대비 증체율

원충 지수 : (조사군 원충수/감염-무투약군 원충수) × 40
병변 지수 : 병변정도(0~4) × 10

〈표 6〉 영국 야외 분리 콕시듐 원충에 대한 항콕시디움 제제들의 항콕시듐 지수 비교

분리원충	항콕시듐 지수(A. C. I.)					
	감염 부투약구	디클라주릴	나이카바진 나라신	마두라 마이신	나라신	살리노 마이신
PL	-9	195 S	188 S	99 R	52 R	75 R
BR	38	197 S	177 S	159PR	100 R	108 R
BU	71	195 S	179 S	160 S	92 R	66 R
OK	6	209 S	130PR	90 R	43 R	28 R
FI	9	200 S	144PR	85 R	45 R	21 R
RO	12	207 S	152PR	127PR	4 R	4 R
LE	30	207 S	147PR	75 R	35 R	-14 R
GA	15	192 S	122PR	75 R	13 R	7 R
OB	10	196 S	140PR	122PR	13 R	22 R
MW	55	190 S	175 S	154PR	73 R	131 R
BD	58	195 S	164 S	96 R	4 R	-14 R
DO	7	200 S	107 R	86 R	19 R	21 R
PA	7	190 S	77 R	63 R	-6 R	-4 R
US	17	196 S	108 R	163 S	66 R	-21 R
RL	4	196 S	153 R	122PR	0 R	41 R
X	22a	193 d	144 c	112 b	37 a	31 a

자료출처 : Dr. Chapman, Houghton 연구소 가축위생 연구소 U. K. 제 5차 세계 콕시디움 학술대회, Oct. 1989.

야외 분리주에 대해서 살리노마이신보다 효과적이었으나 E. acervulina의 야외분리주에 대해서는 살리노마이신이 가장 유효한 약제이었다고 보고하였다(kawazoe와 Chapman, 미발표자료).

살리노마이신, 나라신, 모넨신 및 라살로시드가 모넨신에 내성을 나타내는 E. tenella 계열의 오시스트생산에 미치는 영향은 그림1에 나타내었다(Chapman, 1993). 시험결과 라살로시드 투여계군에서 오시스트 생산이 가장 적었을지라도 상당수의 오시스트가 4제제에 발견되었다는 것은 내성을 공유하고 있다는 것을 예시하고 있다고 보고하였다.

그러므로 신 항콕시듐제(셈두라미신, Diclazuril)는 기존의 항콕시듐제에 내성을 나타내는 종을 통제할 수 있는 효능을 유지하는 것이 중요하다.

콕시듐증의 방제는 면역예방제(Immunoprophylaxis) 같은 대체제가 실질적으로 이용될 수 있을때까지 항콕시듐예방약제 의존하게 될 것이다. 기존의 항콕시듐제에 대한 내성이 계속 진전됨

에 따라 기존이 항콕시듐제를 대체할 신항콕시듐제가 계속 개발되었거나 개발중에 있다. 따라서 기존의약제를 최대한 유효하게 사용할 수 있는 전략을 고안하는 것이 대단히 중요하다.

3. 콕시듐증 역학 및 항콕시듐제의 평가

닭 coccidiosis에 관한 주요 역학조사에 의하면 미국의 경우 Kennett 등(1969)은 Eimeria 종별 검출률이 20%~93%였음을 보고하였고, Jeffers (1974)는 미국의 주요 육계산업지역들의 육계농장 총 1,308개를 48개월에 걸쳐 coccidia 오염률 조사를 한 결과 1,166개 농장이 양성으로 나와 89.1%의 오염률과 종별 검출률은 0.4%~90.6%로 보고하였다. 일본에서는 中元(1983)가 1973년부터 1982년까지 10년간 닭콕시듐의 oocyst 양성을 조사한 바에 따르면 1974년부터 1978년까지는 최저 53.3%로부터 최고 74.9%의 양성률을 보인 반면 1979년부터 1982년까지는 최저 25.7%로부터 최고 33.1%의 양성률을 보였다. Oikawa 등은 1974년 춘·하별 oocyst 검출률을 73.2%

및 76.6%로 보고한데 반하여 中元는 1983년에 춘·추별 oocyst 검출률을 27.9% 및 28.8%로 보고한 바 있다.

국내에서 닭콕시듬에 관한 연구는 1959년 이와 문에 의하여 Eimeria 5개종이 처음으로 분리 동정된 이래 장(1972), 최와 이(1983) 등에 의하여 3개종이 추가 동정됨으로써 E. hagani를 제외한 8개종의 존재가 확인되었다.

닭콕시듬 감염률 및 종별 검출률은 이와 문(1959)의 47% 및 4%~14%, 최와 이(1983)의 28.8% 및 18.2%~100.0% 그리고 김과 장(1985)의 82.0% 및 1.1'~13.7%가 보고되고 있다. 김 등(1985)은 전국에 걸친 556개 육계농장을 대상으로 실시한 콕시듬 오염 조사결과 66.9%의 오염률을 경험한 바 있다.

닭의 coccidiosis는 양계산업에 막대한 피해를 끼치고 있기 때문에 본종의 치료 및 예방에 대한 연구가 오래전부터 활발하게 전개되어 왔다. Levine(1939)은 추백리(雛白痢)를 치료할 목적으로 sulfa제를 사용하다가 항콕시듬 효과가 있음을 처음으로 경험함으로써 본병치료에 획기적인 계기를 마련하였다. 그후 오늘날에 이르기까지 비소화합물을 위시하여 여러가지 화합물, 유도체 및 복합체 등 1,000여종이 넘는 항콕시듬제가 개발되어 왔으며 최근에는 약 25종의 항콕시듬제가 사용되고 있으며 polyether ionophorous antibiotics가 가장 널리 이용되고 있다(Reid, 1975; Reid 등, 1984; Braunius, 1985).

모든 약제들은 효능, 부작용, 경제성 등 여러 측면에서 볼 때 다소의 차이는 있으나 극복하여야 할 문제점들을 내포하고 있으며 한 약제의 장기사용은 필연적으로 약제에 대한 병원체의 감수성에 변화를 유발하게 된다. 따라서 외국에 있어서는 이러한 제반문제들을 감안하여 닭의 항콕시듬제에 대한 효능의 평가, 평가방법의 개선 및 새로운 개발(morrison 등, 1961, 1979; Reid 등, 1969a, b; Reid, 1970; Long, 1970; Brewer와 Kowalski, 1970; Hodgson, 1970; Johnson과 Reid, 1970; Morehouse와 Baron, 1970; Shumard와 Callender, 1970; Barwick 등 1970)과 평가결과의 분석 (Basson, 1970; Edgar, 1970; Tumlin, 1970; Reid와 Johnson, 1974)등에 대한 연구가 광범위하게 수행되고 있다.

항콕시듬제의 효능을 평가하는 방법에는 여러 가지가 있으나 그중 항콕시듬지수(Anticoccidial Index, ACI)를 이용하는 방법이 가장 널리 적용되고 있다. 이는 Morrison 등(1961)에 의하여 고안된 평가방법으로 생존율, 증체율, 병변치(lesion score), oocyst치(oocyst score) 및 분변치(fecal score) 등 5가지의 지표로 가지고 평가하는 것이나 Jeffers(1974, 1976)는 생존율, 증체율 그리고 dropping pan score의 3가지 지표로 가지고 하는 방법과 생존율, 증체율 그리고 맹장 병변치(cecal lesion score)를 지표로 삼아 평가하기도 하였다. 角田와 石井(1971)는 Morrison 등(1961)이 고안한 ACI를 보완 개선하여 상대증체율, 생존율, 병변지수(lesion index) 및 oocyst지수(oocyst index)등 4가지의 지표로 가지고 평가하는 방법으로 개량하였다. 국내에 있어서의 닭 항콕시듬제에 대한 효능평가시험은 한 등(1972, 1976)의 시도 아래 장 등(1982) 및 장 등(1983)에 의해 이루어진 바 있다. 이들은 항콕시듬제의 평가에 있어서 증체량, 사료섭취량, 사료효율 및 폐사율을 기본으로 하고 병변치(lesion score)와 분변 중의 oocyst 수효만을 각각 비교하는 것으로 ACI에 의한 평가방법을 사용하지는 않았다(조영웅 박사 학위논문에서 발췌, 1986. 7월)

최적 성장특성을 가진 콕시듬 무감염 건강계군의 A. C. I.는 200이며, 항콕시듬제의 A. C. I.가 180이상이면 우수, 160~180이면 보통, 160이하이면 불량으로 평가된다.

표 5는 서울대학교 수의과학연구소에서 김선중교수가 1992~93년 국내 브로일러 계군에서 분리한 콕시듬 원충 13주에 대한 항콕시듬 제제들의 효과를 조사한 성적이다. 이 조사에 사용된 모든 분리주들은 E. tenella와 E. acervulina가 섞인 재료들이었다. 1993년에 분리한 3주에 대하여서만 조사한 2개 약제(Diclazuril, Maxiban)를 제외하고 대부분의 분리주에 대하여 조사된 8개 약제 중 Nicarbazine만이 일관되게 높은 항콕시듬 지수를 보여주고 있다.

1955년 Nicarbazine이 사용되기 시작한 이래 지금까지 40여년이 경과하였음에도 불구하고 이 제제의 항콕시듬 효과는 전 세계적으로 인정받고 있다. 그러나 이 제제는 열 스트레스를 일으

키는 부작용 때문에 그 사용이 대부분 전기사료에 국한되고 기온이 높은 계절에는 사용에 제약을 받고 있다. 뿐만 아니라 산란계나 종계용 사료에 이 제제가 혼입될 때는 생산성이나 난질에 미치는 영향이 심대하기 때문에 우수한 약효에도 불구하고 적지 않은 사료공장에서 사용을 기피하는 경향까지 나타나고 있다.

Nicarbazin 다음으로 평균 항콕시듦 지수가 높은 Robenidine의 경우 1980년대 중반까지 국내에서 사용하다가 내성문제로 수년동안 사용이 중단되었다가 1992년 중반부터 다시 사용되고 있는 제제이다. 장기간의 사용 중단으로 대부분의 분리주들에 대하여 높은 항콕시듦 지수를 보이고 있으나 어떤 분리주에 대하여서는 아주 불량한 성적을 보여주고 있다. 이는 이 제제의 특성이 단 한번 사용한 후에도 내성이 발현될 수 있다는 점을 입증하는 것으로 여겨진다. 외국의 연구결과를 표 6과 같다. 외국의 경우도 아이노포의 장기간에 걸친 집약적인 사용으로 항콕시듦제수(A.C.I)가 과거(80년 이전)비해 현저히 낮아진 것을 볼 수 있다.

4. 셔틀프로그램의 전략적 사용

콕시디아의 항콕시듦약제에 대한 내성은 육계 산업에 심각한 경제적 문제를 부과하고 있다. (McDougald, 1981 ; Chapman, 1985) 셔틀 및 로테이션 프로그램(Shuttle and Rotation Program)은 항콕시듦 약제의 수명 연장의 대안책에 대한 요구 증가의 한 해답으로 간주되어질 수 있다. 서로 다르고 비관련인 약제로의 교체(Switch)는 감염율을 보다 효과적으로 통제함으로써 육계의 준입상적 콕시듦증을 감소시킬 수 있다 (Raether와 Dost, 1986). 그러나 이러한 프로그램이 약제내성을 지연시킬 수 있는 능력은 아직도 논란의 대상이 되고 있다. (McLoughlin과 Chute, 1975 ; Chapman, 1982 ; McDougald, 1982 ; Papparella 등, 1985). 셔틀 프로그램에서 A 항콕시듦제로부터 B 항콕시듦제로 전환하는 동안 약제가 과소투약(Underdosed)(Braunius, 1982)이나 불완전한 효능(Vahl, 1985)으로 혼합돼 콕시디아의 약제내성을 더 빨리 진전시킬지도 있는 가능성이 있다.

Hamet(1986)은 육계전기기간동안 화학요법제(C-

hemicals)의 사용은 8~10개월후에 이 약제의 효용성의 완전한 손실을 유도할 수 있다고 보고하였다. 이처럼 화학요법제 효능이 급속히 감퇴되는 것은 실험실 시험에서 확인되었다. 정상적인 양으로 한번 계대한 후에 실험실 E. acervulina PA₃종(Strains)의 오시스트는 Arprinocid, Halofuginone, Clopidol, Methylbenzoquate, Robenidine 같은 화학요법제에 내성을 나타냈다. 따라서 오랜기간동안 같은 항콕시듦 약제를 사용하는 Straight program은 콕시듦증이 육계 농가에서 증가되는 것을 방지하지 못한다고 결론지었다.

그리고 Chapman(1990)은 약제의 농도를 감소시키는 것은 닭에게 비용과 독성을 감소시키는 잇점을 가지고 있으나 약제 농도를 낮추는 것은 항콕시듦제의 권장수준에 내성을 나타내는 콕시듦 기생충은 약제의 농도를 증가시킴으로써 억제되어질 수도 있다(Chapman, 1985, 1986a). 그러나 약제농도를 증가시키는 것은 단기간에 유용할 수 있으나 어떤 경우에 대부분의 화합물은 닭에게 독성에 가까운 수준에서 사용될 수 있기 때문에 실질적이 되지 못할 수 있다.

장래에 콕시듦증을 통제하기 위해서는 ① 콕시듦 백신의 사용(실험실에서는 성공을 거두고 있지만 실제 야외상황에서는 실험실에서의 효과의 문시되는 경우가 있어 아직은 평가를 내리기 힘들다). ② 오래된 화학요법제(할로후지논, 로베니딘)의 사용증가, ③ 2제제 혼합제품(나라신+나이카바진, 마두라마이신+나이카바진)개발, ④ 신아이노포 항콕시듦제의 사용(셀두라미신, 알보리신), ⑤ 비아이노포 화학요법제의 사용(Diclazuril)에 의존하지 않을 수 없다. 아이노포 및 화학요법제의 전략적 사용으로 콕시듦증의 통제를 극대화하여 콕시듦증 피해를 최소화하기 위해서는 ① 적시에 올바른 항콕시듦 제제를 선택하여야 하며, ② 내성의 발달을 지연시키거나 최소화하여야 한다. 내성을 방지하거나 지연시키기 위해서는 ① 셔틀프로그램의 철저 실시, ② 모든 가용한 항콕시듦 제제의 효율적인 사용 ③ 아이노포항콕시듦제와 작용기전이 서로 다른 화학요법제(Diclazuril, 할로후지논)간의 정기적인 교체사용 ④ 휴약기간의 연장설정(예 : Diclazuril 경우 셔틀프로그램시 육계 후기에 6개월 사용후에 6개월 휴약을 실시하는 프로그램의 권장)하

고 전기간 사용시(Full program)에는 연속 4개월 이상 사용하고 6개월간 휴약하는 전략적 프로그램의 권장이 추천되고 있다.(Braem, 1993).

결 론

최근 10년간 기존의 아이노포 항콕시듐제 및 화학요법제에 대한 내성의 논문을 종합, 분석하여 항콕시듐제의 약제수명을 연장시키고 내성의 발현을 최대한 지연시킬 수 있는 서틀프로그램의 개발자료로서 현장에서 활용되어질 수 있도록 하여야 한다. 현재는 국내 다수 사료공장의 경우처럼 기존 항콕시듐제의 내성이 심각하게 제기되고 있다는 것을 이미 자각하면서도 무리한 약제선정(A살리노마이신→B살리노마이신, 살리노마이신→모넨신이나 나라신)을 하는 등의 서틀 프로그램의 원칙을 무색케하는 현재의 관행은 완전히 바뀌어져야 한다. 이러한 관행이 최소한 모넨신이나 살리노마이신→라살로시드 및 마두라마이신 또는 Diclazuril, 할로후지논 같은 화학요법제로 교체 사용하는 의식의 완전 전환과 휴약기간의 설정을 분명히 지키지 않는다면 국내에서 항콕시듐제의 수명은 내성의 급속한 진전으로 인해 단축될 수 밖에 없는 운명을

맞이할 수 밖에 없다는 것이 Chapman(1993), McDougal(1991, 1992), Braem(1993), Ruff(1992)의 연구결과에 의해 분명하게 밝혀지고 있다.

기존 아이노포 항콕시듐제(모넨신, 살리노마이신, 라살로시드, 아직은 타1가아이노포 항콕시듐제에 비해 내성 발현이 느린것으로 보고되고 있는 마두라마이신)간에는 상호교차내성이 있다는 것이 인정되고 있기 때문에 이를 극복하기 위한 전략적 프로그램의 개발이 반드시 선행되어야 할 중요한 과제가 되고 있다. 따라서 최신의 논문을 근거(90년대 이후)로한 항콕시듐제의 내성발생 상황에 대한 전문가들의 깊이 있는 자료제시가 반드시 이루어져 업계나 일선현장에서 종사하는 수의사들이 이를 근거로 항콕시듐약제를 추천할 수 있도록 하여야 한다. 내성 발현율이 높은 것으로 보고되는 약제가 지금까지의 관행에 의해 계속 원칙을 무시한 채 사용됨으로써 더 이상 항콕시듐약제의 내성발현이 증가되지 않도록 항콕시듐제의 서틀프로그램의 개혁은 지금부터라도 진행시켜나가야 한다는 것을 강조드리면서 본고를 마친다.