

ICR계 마우스에서 Enrofloxacin과 Colistin 복합제의 단회 경구 및 정맥투여시 급성독성

김민규 · 박승춘^{1*} · 윤효인 · 오태광* · 최양웅**

충남대학교 수의과대학 약리독성학실험실

*한국과학기술원 생명공학연구소

** (주)대성미생물연구소

Acute Toxicity of Enrofloxacin-Colistin Combinations after a Single Oral and Intravenous Administration in ICR Mice

Min Kyu Kim, Seung Chun Park^{*1}, Hyo In Yun, Tae Kwang Oh* and Yang-Woong Choi**

Pharmacol. & Toxicol. Lab., College of Vet. Med., Chungnam National University, P.O. Box 107, Yusong-ku, Taejon 305-606, Korea

*Microbial Enzyme RU, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, KIST, P.O. Box 115, Yusong, Taejon 305-600, Korea

**Research Lab., Dae Sung Microbiologicals Co., Ltd., Kyongki-do 437-764, Korea

(Received April 23, 1998)

(Accepted June 27, 1998)

ABSTRACT: The study was carried out to evaluate the acute toxicity of enrofloxacin-colistin combination via a single oral (p.o.) and intravenous (i.v.) administration in ICR mice. All procedures of the test were performed by the established regulation of Korean National Institute of Safety Research (1994. 4. 14). The maximal dose of oral and intravenous routes was 5,000 mg/kg and 90 mg/kg, consisting with each 6 groups including control of male and female, respectively. As the results, LD₅₀'s of the combinations showed 3,075 mg/kg (♀) and 2,564 mg/kg (♂) after oral administrations, together with 48 mg/kg (♀) and 40 mg/kg (♂) after intravenous administration. These facts indicated that acute toxicity of enrofloxacin-colistin combination were different depending on the administration routes and sexes in ICR mice. In conclusion, the route of enrofloxacin-colistin combination must not choose as i.v. route administration in terms of acute toxicity based on LD₅₀.

Key Words: Enrofloxacin, Colistin, Toxicity, Combination, LD₅₀

I. 서 론

국내 수의 임상에서 동물의 세균 감염증에 대한 치료요법은 단일 항균제에 의한 치료요법 보다는 두 개 이상의 항균제를 복합하여 투여가 이루어지고 있으며, 현재 국내에서 제품화되어 있는 항균제들은 상당 부분이 복합제로 제품화되어 있다. 항균물질의 병용투여에 대한 타당성은 3가지 관점에서 찾을 수 있는데 첫째는 단일 항균물질에 의한 항균범위를 2개의 항균물질을 병용투여 함으로써 항균 범위를 확대시킬 수 있으며, 둘째는 단일 항균물질 농도에 의한 독성을 2개의 항균물질로 병용투여하면 단일 항균제의 투여용량을 줄일

수 있기 때문에 용량에 의한 독성을 낮출 수가 있다. 셋째는 단일 항균물질에 대한 세균의 내성 획득이 두 개 이상의 항균물질을 병용투여하면 세균들이 내성 획득을 어렵게 만들 수 있는 장점이 있다(Jawetz 등, 1950; Roland 등, 1991; Bently 등, 1987; Levison 등, 1990; Diane 등, 1996).

Enrofloxacin은 수의 임상에서 최초로 사용이 승인된 quinolone계 항생물질로써 강력한 살균작용과 넓은 항균범위를 갖고 있다(Wolfson 등, 1985). 또한 약물 동태학적인 측면에서 넓은 조직분포용적을 갖고 있으며, 긴 생물학적 반감기를 갖고 있다. Colistin은 그람음성 세균에 강력하게 작용하는 펩타이드계의 항균물질로 동물의 장내에서 흡수가 되지 않는 것으로 알려져 있다. 전보에서 이들 두 항균물질의 배합비율에 따른 항

¹To whom all correspondence should be addressed.

균작용, 균의 사멸속도 및 내독소 중화능에 대한 연구를 수행하여 두 항균물질의 배합비율을 선정하였다 (Kim 등, 1997; Park 등, 1997; Yun 등, 1997). 따라서 본 시험에서는 enrofloxacin과 colistin의 최적 배합비로 제품화하여 국립안전보건원 규정에 따라 마우스에서 단회 경구 및 정맥 투여한 후 7일 동안 급성독성에 대한 안전성을 평가하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

Enrofloxacin과 colistin의 복합제를 백색의 분말로서 (주)대성미생물연구소에서 제공받아 시험에 사용하였다.

2. 시험계 및 사육환경

시험동물은 충남대학교 수의과대학 약리독성학 실험실내 항온 항습 조절 장치가 부착된 사육실에서 실시하였으며, 사육온도는 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 $50 \pm 6\%$, 환기 속도 11-13회/시간, 명암 조절은 12 시간, 조도는 300~500 lux의 조건을 유지시켰다. 시험 동물은 청정 구역에서 생산된 SPF(특정병원체 부재) ICR계 마우스를 (주)삼육실험동물연구소에서 분양 받아 실험동물용 폴리카보네이트 사육상자(220 W×270 L×125 H)에 10마리씩 넣어 사육하였다. 1 주일의 순화 사육기간 동안에 일반 증상 관찰을 시행하여 정상적으로 확인된 동물만 시험에 공시하였다. 사료는 제일사료(주)의 실험동물사료를 구입하여 마우스에 자유로이 공급하였으며, 음수는 수돗물을 자유롭게 섭취시켰다.

3. 군 분리 및 투여용량의 설정

7일간의 순화 기간 중 건강하다고 인정된 시험 동물에 대하여 무작위 법으로 군 분리를 실시하였으며, 시험 동물의 개체 식별은 picric acid를 이용하여 표시하였다. 투여용량의 설정은 예비 시험 결과를 토대로 정하였다. 그 결과 경구 투여의 경우 최대 투여 용량군을 5,000 mg/kg로 하고 공비를 1.5로 두었으며 최저용량군은 987 mg/kg이었다. 시험군은 총 6개군으로 5개 용량군과 대조군을 설정하였다. 정맥 투여를 실시한 경우에는 최대 투여용량을 90 mg/kg로 하고 경구 투여와 마찬가지로 공비를 1.5로 하여 최저용량군은 17.8 mg/kg로 역시 5개 용량군과 대조군으로 설정하여 실험하

였다.

4. 시험 물질 조제 및 투여

시험 물질은 시험 당일 시험물질 500 g을 취하여 증류수 1000 ml에 용해시킨 후 각 시험군에 맞는 농도로 희석하였으며, 시험용액의 투여부피는 마우스의 체중 g당 0.01 ml로 경구용 존데를 이용하여 1회 경구투여하였다. 정맥투여는 1 ml 주사기를 이용하여 마우스의 미정맥에 투여하였다. 투여용량의 설정은 경구, 정맥 투여 모두 투여 직전의 체중을 측정하여 산정하였다.

5. 관찰 항목

1) 일반 증상 및 사망 동물의 관찰

모든 실험 동물에 대하여 임상증상 관찰 및 사망 동물 수는 투여 직후부터 6시간 동안 매 시간 관찰하였으며, 투여 익일부터 7일까지 1일 1회 동물의 일반 상태의 변화, 중독증상 및 사망 유무를 관찰하였다.

2) 체중 측정

시험에 사용된 모든 실험 동물에 대하여 시험 물질 투여 직전, 투여후 1일 1회 7일간 체중을 측정하였다.

3) 반수치사량(LD₅₀)의 측정

LD₅₀치 및 95% 신뢰 한계는 7일간의 누적사망률로부터 Litchfield and Wilcoxon법에 따라 산출하였다.

4) 부검

시험종료시 실험 동물의 체중을 측정한 후 diethyl ether로 마취하고 설하동맥 및 복부대동맥을 절단하여 치사시킨 다음 외관 및 내부 장기의 이상 유무를 상세히 관찰하였다.

6. 통계학적 해석

통계학적 처리는 Student의 t-test를 이용하였으며 P < 0.05, P < 0.01의 수준으로 대조군과 시험 물질 투여군을 비교하였다.

III. 결과 및 고찰

Enrofloxacin-colistin 복합제를 ICR계 마우스에 1회 경구 및 정맥 투여하였을 때의 사망 예, 임상증상, 체중 변화, 사료 및 음수 소모량, 장기 중량의 변화, LD₅₀을

측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 사망동물에 및 임상증상

Enrofloxacin-colistin 복합제를 약 4주령의 ICR 마우스 각 10마리로 구성된 각 시험군에서 최고용량을 경구투여시 5,000 mg/kg 그리고 정맥주사시 90 mg/kg으로 하여 공비 1.5에 의해 구해진 암·수 5용량군에 투여하여 1주일간의 관찰한 사망예를 Table 1(경구투여) 및 Table 2(정맥주사)에 나타내었다.

Enrofloxacin-colistin 복합제를 경구 투여하여 사망된 동물의 경우 대부분 투여 1일 이내에 관찰되었으며 투여 이틀까지의 사망동물수는 1주일간 누적 사망동물수와 동일하였다. 급성정맥투여 독성시험에서 용량 설정은 예비시험에서 100 mg/kg 이상의 투여군에서 모든 동물이 치사하였기 때문에 최고용량군을 90 mg/kg으로 하였다. 그러나 90 mg/kg 최고용량군에서도 암·수 모두 3시간 이내에 전 동물이 사망함에 따라 본 제의 정맥주사의 독성은 매우 큼을 확인할 수 있었다. 한편 60 mg/kg 투여군에서 암·수 각각 6, 8마리, 40 mg/kg에서 암·수 각각 4, 5마리가 3시간 이내에 사망하였

다. 그러나 26.7 mg/kg에서는 암컷에서 사망예가 없었으며, 수컷에서는 2마리가 3시간 이내에 사망하였다. 암·수 모두에서 최저용량군인 17.8 mg/kg에서는 한 마리의 사망에도 관찰되지 않았다(Table 2). 본 시험물질의 경우 정맥주사가 경구 투여보다 독성이 크게 나타난 사실은 본 시험물질의 투여 경로 설정시에 주요한 단서를 제공하는 것으로서 경구투여가 추천된다 하겠다. 시험물질을 투여군이 대조군에 비하여 사망된 동물을 제외하고는 임상증상의 변화는 관찰되지 않았다(Table 3, 4).

2. 반수치사량(LD₅₀) 측정

Enrofloxacin-colistin 복합제를 경구 및 정맥 투여한 후 관찰된 사망 동물수를 이용하여 Litchfield & Wilcoxon법에 의해 구한 LD₅₀과 95% 신뢰한계는 다음과 같다. 즉 본 제의 경구투여시의 LD₅₀은 수컷이 2,564 mg/kg이었고 암컷은 3,075 mg/kg으로 나타났으며, 정맥투여에 있어서는 수컷에서는 40 mg/kg 그리고 암컷에서는 48 mg/kg이었다(Table 5). 이들 LD₅₀의 95% 신뢰한계는 경구투여의 경우 수컷이 1,888~3,480 mg/kg,

Table 1. Survivals in ICR mice orally treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment								Final survivals	
		0	1	2	3	4	5	6	7		
Male	Control ^a	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	987	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	1,481	10/10	8/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10
	2,222	10/10	8/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10
	3,333	10/10	5/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10
	5,000	10/10	3/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10
Female	Control ^a	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	987	10/10	10/10	0/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	1,481	10/10	9/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10
	2,222	10/10	10/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10
	3,333	10/10	5/10	3/10	3/10	3/10	3/10	3/10	3/10	3/10	3/10
	5,000	10/10	4/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the tested drug.

Table 2. Survivals in ICR mouse intravenously treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment								Final survivals	
		0	1	2	3	4	5	6	7		
Male	Control ^a	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	17.8	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	26.7	10/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10	8/10
	40	10/10	5/10	5/10	5/10	5/10	5/10	5/10	5/10	5/10	5/10
	60	10/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10
	90	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	Control ^a	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	17.8	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	26.7	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
	40	10/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10
	60	10/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10
	90	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the experimented drug.

Table 3. Clinical signs in ICR mouse intravenously treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Hours after treatment						Days after treatment						
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Male	Control ^a	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	17.8	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Female	Control ^a	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	17.8	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26.7	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Control^a: Saline adjusted to the same pH of the experimented drug.
^bND: Not detected.

Table 4. Clinical signs in ICR mouse orally treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Hours after treatment						Days after treatment						
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Male	^a Control	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	987	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,481	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,222	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3,333	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5,000	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Female	^a Control	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	987	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,481	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,222	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3,333	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5,000	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the experimented drug.
^bND: Not detected.

암컷이 2,359~4,007 mg/kg로 나타났다(Table 5). 본 제의 투여 경로별 LD₅₀은 매우 큰 차이를 나타내었다. 두 항균물질의 투여 경로별 LD₅₀의 차이는 Merck Index에 의해서도 확인이 되었는데 enrofloxacin의 mice에 있어서의 LD₅₀은 경구의 경우 수컷이 5,000 mg/kg 이상, 암컷이 4,336 mg/kg에 비하여 정맥주사의 경우 200 mg/kg 이하로서 적어도 수컷에서 25배 이상 그리고 암컷에서 21.7배 이상의 차이를 보여주고 있다. 한편 colistin의 독성은 유럽약품평가기관(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) 산하의 동물약품위원회(Committee for Veterinary Medicinal Products)가 조사한 바에 의하면 경구 LD₅₀은 452~

1,366 mg/kg로 보고하고 있으며 정맥주사의 경우 숫자는 명시되지 않았으나 경구투여에 비해 높은 독성을 나타낸다고 하였다. 어쨌든 두 항균물질의 배합제의 LD₅₀은 아직까지 보고된 바가 없으나 본 시험 결과로서 평가하여 보면 적어도 정맥주사의 경우 항균효과뿐 아니라 LD₅₀에 대해서도 상호작용을 미치고 있는 것으로 생각되었다. 그러나 본 제의 경구독성은 매우 낮음을 확인하였으며 임상적용시 투여경로로 경구가 적절한 것으로 생각되었다.

3. 체중 측정

독성시험에 사용한 시험물질의 투여군과 대조군에서 각각 처치물질을 투여한 후 7일 동안 생존동물의 체중 변화를 관찰하였는 바, 경구투여와 정맥투여군에 있어서 암·수 모두 대조군에 비해 유의성 있는 체중 변화는 인정되지 않았으며, 한편 시험물질 투여군 상호간 즉 경구 및 정맥투여군 사이에 있어서도 체중 변화는 관찰되지 아니하였다(Table 6, 7).

Table 5. Acute toxicity of enrofloxacin-colistin combination in ICR mice

	Oral (mg/kg)		I.V. (mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
LD ₅₀	2,564	3,075	40	48
Log (LD ₅₀)	3.41	3.49	1.60	1.68
95% C.L.	1,888~3,480	2,359~4,007	28.4~56.4	35.6~64.0

Table 6. Body weights in ICR mice orally treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment							
			0	1	2	3	4	5	6	7
Male	Control ^a	Mean	25.78	25.90	26.01	26.21	26.46	26.75	26.96	27.17
		SD	2.82	2.84	2.85	2.95	3.04	3.10	3.17	3.22
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	987	Mean	25.52	25.52	25.69	25.84	26.01	26.23	26.54	26.76
		SD	3.40	3.38	3.39	3.44	3.45	3.47	3.47	3.50
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	1,481	Mean	23.04	22.29	22.59	22.74	22.83	22.93	23.13	23.30
		SD	2.43	1.97	1.94	1.98	1.92	1.96	1.99	2.03
		(n)	10	8	7	7	7	7	7	7
	2,222	Mean	4.98	25.25	25.74	25.87	25.96	26.16	26.24	26.54
		SD	2.54	2.50	2.30	2.31	2.27	2.30	2.36	2.42
		(n)	10	8	7	7	7	7	7	7
	3,333	Mean	23.82	24.96	26.95	27.00	27.10	27.35	27.45	27.58
		SD	2.80	2.70	-	-	-	-	-	-
		(n)	10	5	2	2	2	2	2	2
5,000	Mean	21.61	23.40	23.95	24.00	24.10	24.22	24.35	24.60	
	SD	3.66	0.94	-	-	-	-	-	-	
	(n)	10	3	2	2	2	2	2	2	
Female	Control ^a	Mean	21.53	21.67	21.85	22.11	22.30	22.62	22.90	23.25
		SD	3.20	3.31	3.30	3.37	3.44	3.44	3.52	3.56
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	987	Mean	23.17	23.19	23.34	23.67	23.99	24.24	24.53	25.00
		SD	1.17	1.17	1.19	1.30	1.32	1.33	1.34	1.38
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	1,481	Mean	22.55	22.46	22.11	22.28	22.48	22.69	22.93	23.24
		SD	1.71	1.81	1.15	1.23	1.25	1.24	1.29	1.33
		(n)	10	9	8	8	8	8	8	8
	2,222	Mean	24.00	23.96	24.20	24.31	24.46	24.64	24.82	25.09
		SD	1.80	1.82	1.77	1.82	1.84	1.86	1.88	1.95
		(n)	10	10	9	9	9	9	9	9
	3,333	Mean	22.39	22.33	22.80	22.93	23.00	23.13	23.30	23.50
		SD	0.76	0.94	0.80	0.82	0.78	0.82	0.83	0.83
		(n)	10	5	3	3	3	3	3	3
5,000	Mean	23.28	24.58	26.10	26.15	26.25	26.30	26.45	26.60	
	SD	3.08	3.23	-	-	-	-	-	-	
	(n)	10	4	2	2	2	2	2	2	

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the tested drug.

Table 7. Body weights in ICR mice intravenous treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment							
			0	1	2	3	4	5	6	7
Male	Control ^a	Mean	25.79	25.81	26.01	26.18	26.35	26.66	27.01	27.47
		SD	2.42	2.42	2.46	2.47	2.49	2.50	2.51	2.54
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	17.8	Mean	31.91	31.97	32.13	32.41	32.72	32.99	33.31	33.73
		SD	1.95	2.00	2.0	2.03	2.04	2.04	2.05	2.05
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	26.7	Mean	30.16	29.45	29.55	29.73	29.88	30.04	30.25	26.81
		SD	2.83	2.63	2.66	2.67	2.67	2.67	2.68	2.71
		(n)	10	8	8	8	8	8	8	8
	40	Mean	22.37	23.48	23.46	23.50	23.64	23.84	24.06	24.34
		SD	2.36	1.76	1.81	1.76	1.80	1.82	1.82	1.82
		(n)	10	5	5	5	5	5	5	5
	60	Mean	25.67	26.95	27.00	27.05	27.25	27.25	27.40	27.60
		SD	2.99	-	-	-	-	-	-	-
		(n)	10	2	2	2	2	2	2	2
90	Mean	23.54	-	-	-	-	-	-	-	
	SD	3.19	-	-	-	-	-	-	-	
	(n)	10	0	0	0	0	0	0	0	
Female	Control ^a	Mean	23.11	23.19	23.32	23.50	23.71	23.96	24.25	24.62
		SD	1.69	1.09	1.75	1.75	1.78	1.84	1.88	1.96
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	17.8	Mean	23.25	23.27	23.35	23.48	23.66	23.87	24.04	24.33
		SD	1.06	1.09	1.11	1.15	1.13	1.15	1.16	1.17
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	26.7	Mean	22.95	22.89	22.96	23.06	23.20	23.41	23.65	23.96
		SD	1.45	1.44	1.45	1.41	1.44	1.44	1.51	1.57
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10
	40	Mean	22.95	22.95	22.98	23.17	23.37	23.57	23.78	24.08
		SD	1.13	1.48	1.53	1.63	1.70	1.77	1.83	1.83
		(n)	10	6	6	6	6	6	6	6
	60	Mean	23.00	23.03	22.98	23.13	23.30	23.58	23.78	24.03
		SD	1.24	1.14	1.18	1.19	1.16	1.15	1.07	1.11
		(n)	10	4	4	4	4	4	4	4
90	Mean	22.66	-	-	-	-	-	-	-	
	SD	1.75	-	-	-	-	-	-	-	
	(n)	10	0	0	0	0	0	0	0	

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the tested drug.

Table 8. Incidence of necropsy findings in ICR mice orally treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex Organ Dosage (mg/kg)	Male						Female					
	Control ^a	987	1,481	2,222	3,333	5,000	Control ^a	987	1,481	2,222	3,333	5,000
No. of mice	10	10	7	7	2	2	10	10	8	9	3	2
Adrenal Gl. L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Spleen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(Ovary) R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the tested drug.

Table 9. Incidence of necropsy findings in ICR mice intravenously treated with enrofloxacin-colistin combination

Sex Organ Dosage (mg/kg)	Male						Female					
	Control ^a	17.8	26.7	40	60	90	Control ^a	17.8	26.7	40	60	90
No. of mice	10	10	8	5	2	0	10	10	10	6	4	0
Adrenal Gl. L	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
R	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Brain	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Heart	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Liver	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Kidney	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Lung Hemorrhage	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Spleen	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Testis L	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
(ovary) R	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
Stomach	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-

^aControl: Saline adjusted to the same pH of the tested drug.

4. 육안적 해부소견

시험물질 투여에 의하여 사망한 모든 실험동물은 즉시 부검하여 본제에 의해 일어날 수 있는 육안적 해부소견을 관찰하였다. 경구투여의 최고용량군에서는 약물의 과다 투여로 인한 소화관 전체에 흡수되지 않은 약물이 과량 존재함을 확인할 수 있었으나 특이한 병리학적 소견은 인정되지 않았다. 한편 시험물질 투여가 종료된 모든 동물을 대상으로 부검을 실시하였는 바 경구투여군의 수컷 저용량군 및 암컷 고용량군의 각 1예에서 폐의 부분적 점상 출혈이 관찰되었으나 용량에 비례하여 나타나는 해부소견이라고 인정되지 않았다(Table 8). 정맥투여군의 모든 시험동물에서는 특이할 만한 해부소견은 관찰되지 않았다(Table 9).

IV. 결 론

동물의 세균 감염증 치료를 위한 새로운 제제인 enrofloxacin-colistin 복합제를 약 4주령의 ICR계 마우스 각 10마리로 구성된 시험군에서 경구투여시의 최고

투여용량을 5,000 mg/kg 그리고 정맥주사시의 그것은 90 mg/kg으로 하여 공비 1.5에 의해 구해진 암·수 5개 용량군에 단회 투여하여 7일 동안 사망예를 관찰한 결과 경구투여 후 암, 수 모두에서 최저용량군인 987 mg/kg에서는 한 마리의 사망예도 관찰되지 않았다. 급성정맥투여는 암, 수 모두에서 최저용량군인 17.8 mg/kg에서 역시 한 마리의 사망예도 관찰되지 않았다. Enrofloxacin-colistin 복합제를 경구 및 정맥투여한 후 관찰된 사망동물 수를 이용하여 LD₅₀을 구하였다. 정맥투여에 있어서는 수컷에서 40 mg/kg 그리고 암컷에서 48 mg/kg이었다. 경구투여의 경우 수컷이 2,564 mg/kg, 암컷이 3,075 mg/kg로 나타났다. 위의 결과를 종합시 본제의 투여경로는 정맥투여보다는 경구투여가 독성이 매우 낮음을 확인하였으며 임상적용시 투여경로 경구가 적절한 것으로 생각되었다.

참고문헌

국립안전보건원 (1994): 예규 제 94-4호; 의약품 등의 독성시험 기준.

- Bently, O.E. and Cummis, J.M. (1987): Efficacy of sulbactam, a beta-lactamase inhibitor, combined with ampicillin in the therapy of ampicillin-resistant pneumonic pasteurellosis in feedlot calves. *Can. Vet. J.*, **28**, 591-599.
- Diane, M.C. and Michael, J.R. (1996): Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strains of *pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemotherap.*, **40**, 677-683.
- Jawetz, E., Gunnison, J.B. and Colman, V.R. (1950): The combined action of penicillin with streptomycin or chromycetin on enterococci in vitro. *Science*, **111**, 254-256.
- Kim, M.Q., Yun, H.I. and Park, S.C. (1997): Killing rate curve and antibacterial activity against various pathogenic bacteria in the presence of enrofloxacin and colistin. *Korean J. Vet. Clin. Med.*, **14**, 215-222.
- Levison, M.E., Mangura, C.T. Lober, B., Abrutyn, E., Pesanti, E.L., Levy, R.S., MacGregor, R.R. and Schwartz, A.R. (1990): Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Annual International Medicine*. **98**, 466-471.
- Park, S.C., Kim, M.Q., Yun, H.I. and Oh, T.K. (1997): Interaction of enrofloxacin-colistin combination and LPS-neutralization of the different antibiotic classes in vitro. *Korean J. Toxicol.*, **13**, 111-116.
- Roland, L.E., Bigen, Q.I., Hua, S.U., Nicole, L.Z., Patrice, C. and Jean D. (1991): Effects of complexes of beta-lactams, daptomycin, gentamycin, and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. *Antimicrob. Agents Chemotherap.*, **35**, 92-98.
- Wolfson, J.S. and Hopper, D.C. 1985. The fluoroquinolone; structure, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemotherap.*, **37**, 1393-1399.
- Yun, H.I., Kim, M.Q., Park, S.C., Jang, B.S., Lee, R.K. and Choi, Y.W. (1997): Subacute toxicity of enrofloxacin-colistin complex(Enroco) in mouse. *J Vet Sci CNU*, **5**, 29-39.