



# 개와 고양이의 어린동물 과 노령동물 감염시 효과적인 내과 치료법

화이자 Inc. (한국화이자 동물약품(주) 마케팅부 서승원수의사:자료번역)

## 1 안전한 항생제 사용법

### 1) 서론

어린 동물이나 노령동물을 치료하는 것은 힘든 일이다. 사람에서는 이들 두 부류의 환자에게 이용할 수 있는 특정한 약제들이 개발되어 있다. 성숙한 동물보다 어린 동물이나 노령 동물은 감수성이 더 높으며, 특히 감염이 잘 된다. 여러 가지 원인들이 있지만 아래의 내용이 주요 원인이 된다.

**매**우 어린 동물은 면역시스템이 충분히 개발되어 있지 않다. 어린 개와 고양이들은 특히 초유를 통해 어미로부터 수동 면역을 받으며 의존하게 된다. 출생 후 몇 주 동안 모체이행항체가 방어를 한다. 그러나 어린 동물이 충분히 능동 면역을 생성하기 전에 혈액에서 모체항체가 사라지고, 따라서 질병에 민감하게 감염된다. 개와 고양이는 한배에 다양한 개체(새끼)들로 이루어져 있다. 한 배끼리 친밀하게 접촉함으로써, 병원균과 기생충을 쉽게 전달한다. 그리고 그 동물들의 어미들은 불현성 보균자의 역할을 충분히 한다. 어린 강아지나 고양이는 체온을 충분히 조절할 수 없으며, 결과적으로 큰동물보다 어린 동물은 열이나 추위에 더 민감하게 반응한다. 어린 동물은 체표면에 비해 상대적으로 몸무게의 비율이 낮다. 동물의 열생산은 체중에 비례해서 일어나며, 열손실은 체표면에 비례해서 손실된다. 이런 이유 때문에 어린 강아지와 고양이가 불편을 겪게 된다

**노**령 동물은 성숙한 동물에 비해 질병에 대해 감수성이 높는데 신체의 변화에 기인한다. 노령 동물에 대한 연구 결과에서 노령동물은 노폐물을 체내에서 배설하는 능력이 감소된다고 한다. 즉, 배설 기관인 간장, 신장 그리고 폐장 등이 상대적으로 어린 성숙한 동물보다 배설(제거)능력이 떨어진다. 또한 약물 제거 패턴(방식)도 고려되어야 하며, 필요하다면 노령동물에게 권장량을 수정해서 약을 사용해야 한다.

## 2 아목사실린과 클라불라닉 산 합제

### 1) 상승 효과

두 가지의 베타락탐 항생제인 아목사실린과 클라불라닉산의 합제는 전반적으로 항생제 군에서 가장 안전한 것으로 인식되어 있다. 아목사실린과 클라불라닉산의 합성으로 인해 상승작용이 일어난다. 즉, 실제 한 성분을 사용하여 일어난 효과보다 합제를 더 적은 양으로 사용했을 때도 그 효과가 같거나 더 큰 효과가 일어난다. 합제를 만드는 이유는 최선의 효과를 얻기 위해서이며 부수적으로 사용량을 줄일 수 있고 치료 후에 일어날 수 있는 부작용의 위험을 최소화 할 수 있다.

테이블 1은 아목사실린과 클라불라닉산을 함께 사용했을 때 일어난 상승효과와 세균 억제에 필요한 농도(최소 억제 농도, MIC)를 나타낸 도표이다.

◆ 테이블 1

아목사실린과 클라불라닉 산 각각의 MIC 농도 및 아목사실린과 클라불라닉산 합제에 대한 MIC 농도(저항성있는 병원성 세균\*에 대한 농도)

병 원 체	MIC(ug/ml)		
	아목사실린	클라불라닉 산	아목사실린+클라불라닉 산***
1) 그람 양성균			
Staphylococcus aureus**	256.0 (저항성 있음)	16.0	0.08 - 1.0
2) 그람 음성균			
대장균**	512.0 이상 (저항성 있음)	16.0	5.0 - 10.0
Klebsiella pneumoniae	64.0 (저항성 있음)	32.0	20. - 5.0
Proteus mirabilis**	512.0 이상 (저항성 있음)	32.0	4.0
Enterobacter spp	512.0 (저항성 있음)	32.0	64.0 (저항성 있음)
Pseudomonas aeruginosa	512.0 이상 (저항성 있음)	128.0	512.0 (저항성 있음)

\* Clarke and Zemcov(1984), Fuchs et al(1984), Slocombe et al(1984)과 Brander et al(1991) 의 자료 인용

\*\* 베타 락타마제 생산 균주(아목사실린에 저항성 있는 균주)

\*\*\* 이 MIC 치는 아목사실린의 농도에 대한 비교 자료임.

② 약동학

구강으로 투여하면, 아목사실린과 클라불라닉산은 혈액, 조직액 그리고 피부로 쉽게 전파된다<sup>(7)</sup>. 아목사실린은 위산에 쉽게 파괴되지 않으며, 암피실린보다 쉽게 흡수된다<sup>(4)</sup>. 또한 클라불라닉산은 구강으로 투여시 생체 이용율(90%이상)이 매우 높고 산성조건에서 안전하다.<sup>(4,8)</sup> 이 두 약제는 단백질 결합율이 낮다(25%이하). 아목사실린과 클라불라닉산은 가장 잘 분포가 되는 장액을 포함하여 세포외액에 주로 분포된다. 많이 분포되는 기관은 뇨, 담즙, 간장과 신장<sup>(8)</sup>이다. 아목사실린은 뇨를 통하여 대부분 빨리 제거된다. 개에서 반감기는 1.25시간으로 알려져 있다. 이 반감기는 다른 대부분의 페니실린들보다 길거나 같다.(페니실린 G:0.5시간, 암피실린:1.25시간, 카베니실린:1.25시간-개에서 측정된 결과임)<sup>(4)</sup> 쥐에서 이 두 합제의 급성의 LD<sub>50</sub>량은 구강으로 투여시 5,000mg/kg 이상인 것으로 알려져 있다. (평상시 투여량 : 11.1mg/kg 당)

③ 어린 동물에 사용

베타락탐계 항생제를 수년간 다양하게 사용하여서 광범위한 데이터를 구할 수 있다. 페니실린계는 매우 안전하며 상대적으로 부작용이 매우 적다. 사람에서 가장 일반적인 부작용은 급성의 알러지 반응을 일으킨다.<sup>(4)</sup> 소동물에서 이러한 부작용은 피부에 국한되어 일어나는 것으로 보인다.<sup>(9)</sup> 그러나, 베타락탐계에 의한 알러지 반응은 동물에서는 매우 드물다.<sup>(9)</sup> 각 개체에 있어서 이러한 약제를 실제로 사용하기 전에 알러지 반응이 일어나는지를 판단하기는 어렵다. 따라서 이런 항생제 계통에 처음으로 치료받는 환축을 관찰하는 것이 권장된다. 이 항생제는 어린 강아지와 고양이를 치료하는데 특히 유효하다.

페니실린계는 태반을 거쳐 태아의 혈액순환을 통해 퍼진다는 것을 알아두어야 한다. 하지만 자궁에 염증이 심하거나 과량투여시 이러한 순환이 일어날 수 있다.<sup>(4,10)</sup> 임신한 동물을 치료할 때 반드시 고려해야 하며, 어린 동물의 부모가 페니실린에 알러지 반응이 있었던 경우에는 항상 조심해야 한다.

전신적인 경로로 아목사실린을 투여하면 유방과

우유에서도 발견될 수 있다. 우유에서의 농도는 약 10가지의 요소에 의해 혈장의 농도보다 낮다.<sup>(9)</sup> 그러나 알리지 반응은 아주 극소량에서도 일어날 수 있다.

베타락탐계의 항생제에 일어나는 알리지 반응은 베타락타마제 효소에 의해 베타락탐핵이 분열해서 일어나는 것으로 추정된다. 이 베타락타마제 효소는 페니실린 산 유도체를 생성하는데 이 유도체는 불활성이며 페니실린 과민반응의 항원 역할을 하는 것으로 추정된다. 따라서 아목사실린과 클라불라닉산 합제는 광범위한 베타락타마제 저해물질인 클라불라닉산이 들어있어 이 합제를 사용할 때 이 과민반응이 적게 일어날 것으로 생각된다.

페니실린계의 또 다른 일부 부작용은 구강으로 투여시 위장관 장애를 일으킨다. 즉 식욕부진, 구토 또는 설사를 일으킨다.<sup>(4)</sup> 그러나 아목사실린을 사용했을 경우에는 설사와 같은 부작용은 동물에서 드물다.<sup>(9)</sup> 이것은 특히 암피실린과 비교해서 흡수가 덜 잘되기 때문인 것으로 추정된다.

위장관 장애를 보인 동물에게 아목사실린과 클라불라닉산 합제를 음식과 투여하면 부작용이 줄어든다. 즉 아목사실린과 클라불라닉산을 음식과 같이 투여하면 위장관 장애를 발생건수와 심각도가 줄어드는게 관찰된다.

마지막으로 페니실린에 대한 청소울(여과울)의 정도를 보면, 대체적으로 성숙한 동물보다 신생

동물에서 상대적으로 낮다.<sup>(10)</sup> 베타락탐 항생제 계통으로 치료한 매우 어린 동물을 관찰하는 것이 중요하다. 많은 연구를 통해 아목사실린과 클라불라닉산을 일반적으로 어린동물에 사용할 목적으로 구강이나 정맥내로 투여했을때, 약동학적 제거 정도를 관찰하였다. 그 결과에서 아목사실린과 클라불라닉산의 약동학적 프로파일은 성숙한 동물과 유사하였다.<sup>(12)</sup>

#### ④ 노령동물에 사용

아목사실린과 클라불라닉산 합제에 대한 안정성에 대한 말은 노령동물에게도 해당된다. 그러나 이 두 합제는 신장기능의 저하가 있을때 사용하지 말아야 하는데, 그 이유는 클라불라닉산보다 제거속도가 더 떨어지기 때문이다(즉 투여량의 60-70%가 변화되지 않은 채로 제거된다). 따라서 상승효과를 위해서는 두 약제를 각기 투여해야 한다. 예를 들면, 아목사실린과 클라불라닉산의 사구체 여과율( $>75\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )에 대한 AUC 비율이 정상인 사람에서는 4.9에서 혈액투석을 하는 환자에서는 14.7로 높아진다.<sup>(12)</sup>

특히, 정상적인 투여량이 지속된다면 아목사실린은 축적되고 독성을 일으킬 수 있다. 신장기능이 저하되었을 때는 사용량을 줄이고, 동물의 치료 반응을 세밀히 조사해야 한다.

그 대안으로 신장기능이 손상된 동물에서는 Doxycycline을 사용하면 좋다.

#### 어린 동물과 노령 동물의 사용 - 적응증 요약

제품/성분	어린개와 고양이	나이든 개와 고양이	임신한 암컷	젖소
아목사실린/ 클라불라닉산 합제의 사용여부	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 신생동물 관찰 요망 (청소울 감소)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 신장기능 저하시 투여량 감소 및 관찰요망됨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 기형유발 안함</li> <li>• 태반을 쉽게 통과못함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 우유로 쉽게 통과 못함</li> </ul>
독서사이클린 사용 여부	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 신생동물 관찰 요망 권장됨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 신장기능의 손상때도 사용가능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 기형유발 안함</li> <li>• 한배에 치아의 염색 위험 적음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사용 가능</li> <li>• 한배의 반응 관찰 요망됨 (우유에 통과됨)</li> </ul>

### ㉓ 항생제 감수성

1994년 8월부터 화이자는 뉴질랜드 한 실험실에서 개에서 일반적인 세균을 분리하여 감수성 검사를 실시하였다. 아목사실린과 클라브라닉산 합제는 특히 다음 세균에 대해 효과가 탁월하였다.

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus intermedius
- Streptococcus spp
- Escherichia coli

또한 Proteus mirabilis에 대해서도 매우 효과적이다. 그러나 독시사이클린은 감수성 검사를 하지 않고서 Proteus mirabilis 감염 치료에 권장되지 않는다.

요약하면, 그람양성 세균인 Staphylococcus intermedius와 Streptococcus spp에 대해서는 100% 효과가 있으며 독시사이클린은 약90% 정도 감수성이 있다. (테이블2 참조)

대장균에 대한 결과 역시 매우 좋다. 그렇지만 그람음성 세균에 대한 효과는 다소 떨어지지만 효과가 우수하며, 이러한 병원균 감염시 항생제 감수성 검사가 먼저 권장된다. 그럼에도 불구하고 대장균에 대해서는 평균적으로 아목사실린과 클라브라닉산 합제가 세파렉신보다 효과가 우수하며 독시사이클린은 암피실린 단일제제보다 효과가 우수하다.

#### ◆ 테이블 2

개에서 분리한 세균에 대한 시험관내 감수성검사(94년 8월 - 97년 10월 실시) <13>

	분리한 세균수	아목사실린+클라브라닉산	독시사이클린
Staphylococcus intermedius	726	100.0%	89.26%
Streptococcus spp	463	100.0%	93.95%
Escherichia coli	581	95.7%	88.81%
Proteus mirabilis	325	97.2%	2.15%
Other isolates	247	87.0%	87.45%

### 참 고 문 헌

- ① Schach von Wittenau et al.-The disposition of doxycycline by man and dog-Chemotherapy, 16, 217-228, 1971
- ② Shaw DH et al-pharmacologic activity of doxycycline-JAVMA, 189, 7, 808-810, 1986
- ③ Aronson al-Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines-JAVMA, 176, 10(2), 1061-1068, 1980
- ④ Adams RH(ed)-Veterinary Pharmacology and therapeutics, 7<sup>th</sup> edition-Iowa state university press, Ames, IOWA, USA, 1995
- ⑤ Michel G et al-Serum kinetics of doxycycline polyphosphate in dogs-Eur J drug Metab Pharmacokinet, 1979, 1, pp 43-48
- ⑥ Riond JL, Vaden SL and Rivier JE-Comparative pharmacokinetics of doxycycline in cats and dogs-J.vet.Pharmacol. Therap., 13, pp415-424, 1990

- ⑦ Bywater RJ, Palmer GH, Buswell JF and Stanton A-Clavulanate-potentiated amoxycillin: activity in vitro and bioavailability in the dog-Vet. Record, 116, pp 33-36, 1985
- ⑧ Aucoin D-Target, the antimicrobial reference guide to effective treatment, 1st edition-North American compendiums inc., Port Huron, MI, USA, Hensall, Ontario, Canada, 1993
- ⑨ Brander GC et al.-Veterinary applied pharmacology and therapeutics, 5<sup>th</sup> edition-Bailliere Tindall, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, 1991
- ⑩ Fraser CM, Bergeron JA, Mays A and Aiello SE (eds)-The Merck veterinary manual, 7<sup>th</sup> edition-Merck and co. Inc, Rahway, NJ, USA, 1991
- ⑪ Vibramycin monograph-European management center, medial department, Brussels, 1975
- ⑫ Todd PA and Benfield P-Amoxycillin/Clavulanic acid, an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use-Drugs, 39(2), pp 264-307, 1990
- ⑬ Auckland veterinary diagnostics Ltd, 47 Mt Eden road, PO Box 8444, Symonds street, Auckland, New Zealand

최신수의학 문헌정보



돼지 골수세포가 파골세포와 골아세포로 분화하는데 *Pasteurella multocida* 독소가 미치는 영향

(Effects of *Pasteurella multocida* toxin on porcine bone marrow cell differentiation into osteoclasts and osteoblasts. Gwaltney, S.M. etc, Veterinary Pathology, 1997, 34 (9):421-430)

*Pasteurella multocida* toxin (PMT) 이 돼지 파골세포(osteoclast)와 골아세포(osteoblast)의 분화에 미치는 영향을 vitro에서 세포배양법을 이용하여 연구하였다. 비타민 D를 첨가하여 배양시 분리된 돼지 골수세포들은 파골세포의 특징적인 성상을 가진 다핵세포를 형성하였다. 배양하는 동안 골수세포에 비타민 D와 PMT를 넣어준 결과 대조군보다 골수세포가 숫적으로 증가하였고 일찍 출현하였다. PMT처리된 세포에서의 초여과 배지도 마찬가지로 파골세포의 숫자를 증가시켰다. 이것은 수용성 매개물이 PMT의 작용에 포함되어 있음을 제안하는 것이다. 세포배양시 형광처리된 PMT를 넣어 주었을 때 형광물질이 파골세포 또는 파골세포 전구세포와 다른 작고 둥근 세포의 세포질에서 발견되었다. 돼지 골수세포 배양시 dexamethasone, ascorbic acid, glycerol-phosphate를 첨가하였을 때 다층의 광물화된 세포 소집합체를 형성하는 골아세포로 분화하였다. 골아세포를 배양할 때 낮은 농도의 PMT를 첨가한 결과 세포의 성장이 지연되었고 세포소집합체의 형성이 줄어들었으며 광물화도가 아주 적게 생성되거나 없어졌다. 높은 농도로 PMT를 첨가하였을 경우는 세포붕괴가 증가하였고 세포의 성장은 매우 불량하였으며 세포소집합체의 형성이 없었다. 이것을 종합한 결과 PMT가 파골세포수의 증가와 골아세포 유래 골형성의 지연에 의해 비중격의 위축을 유도하는 것으로 제안하였다. 파골세포 분화와 성장에 대한 PMT의 영향은 전구파골세포에 직접적으로 미치는 것이 아니라 골수 간질세포의 수용성 매개물의 분비에 변화를 주는 것이다. 위축성 비염은 돼지에서 비중격의 위축과 코의 기형을 일으키는 것으로 경제적 피해가 큰 흔한 질병이다. *Pasteurella multocida*에 의해 생성되는 demonecrotic toxin (PMT)이 비중격에 손상을 주는 것으로 알려졌다며 그 작용기전은 파골세포의 자극, 골세포(osteocyte)의 용해와 골아세포의 괴사와 변성으로 제안되었다. 그러나 각각의 골세포(bone cell)에 대한 PMT의 영향에 대해서는 연구가 미비한 상태이다. 그러나 최근에는 vitro에서 돼지 파골세포의 배양 자체가 매우 급속히 발달함에 따라 (특히 돼지 장골 유래의 골수에서 다핵 거대세포를 꺼내서 사용함)구체적인 연구가 진행되고 있는 상태이다. 이 거대세포는 calcitonin 수용체를 가지고 있고 파골세포의 기능을 가지고 있으며 tartareresistant acid phosphatase에 염색되는 특징을 가지고 있다. 이와 같은 세포배양법을 이용하면 vitro에서 PMT의 작용기전 및 돼지의 위축성 비염에서 PMT의 역할을 규명하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다. (수의과학연구소 해외전염병과 우계형)

