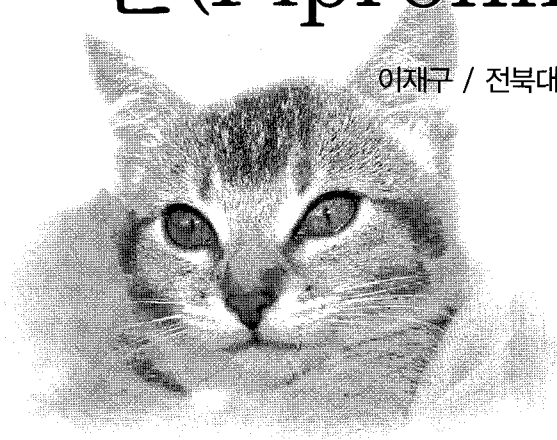


새로운 외부기생충 구제제 피프로닐(Fipronil) (I)

이재구 / 전북대학교 명예교수



페닐피라졸(phenylpyrazole) 유도체인 피프로닐(fipronil)은 메리알(Merial)의 전신인Rhone-Poulenc 농화학사(영국)의 Ongar Research Center의 Edgar Parnell 등에 의하여 1985-87년에 합성, 개발되어 1993년에 시판되기 시작한 살충제이다. 초기에는 곡물, 과일 등 농작물 그리고 골프장 등의 해충을 관리하기 위하여 사용하였으며, 1994년에 동물에 기생하는 절지동물을 치료, 관리하는데 유효하다는 사실이 알려졌다(Hunter et al., 1994).

개, 고양이 등 반려동물의 위생 곤충, 진드기 및 응애 등을 치료, 예방하는 새로운 약제로서 프론트라인(Frontline)이란 이름으로 1996년에 미국에, 2000년에 우리나라에 소개되었으며, 현재 전세계 100여개국에서 사용하고 있다. 최근에 이르러, 영국에서는 공중보건 향상을 위한 살충제로서 5년동안에 걸쳐 잠정적 사용을 승인한 바 있다. 그리고, 미국에 프론트라인 플러스(Frontline Plus)라는 이름으로 피프로닐에 메토프렌(methoprene)과 같은 곤충 성장 조절제를 첨가한 새로운 제품이 소개되어 곤충 등의 충란과 유충까지 관리할 수 있게 되었다.

FIPRONIL

그래서, 2000년도 피프로닐의 생산량이 무려 800톤에 이르렀다고 한다. 이와같이, 많은 양의 피프로닐이 수 많은 종의 해충 구제에 유효하게 사용되고 있으므로 오늘날에 와서는 피프로닐이 환경과 사람의 건강에 미치는 영향에 관한 관심이 대두하게 되었다.

피프로닐은 미세한 백색 또는 백색에 가까운 분말로서 그 분자식은 $C_{12}H_4C_{12}F_6N_4SO$, 분자량은 437.14, 화학명은 (±)-5-amino-1-(2,6-dichloro- α - α - α -trifluoro-p-tolyl)-4-trifluoromethyl-sulfinylpyrazole-3-carbonitrile이다.

메탄올에 잘, 클로로포름에 중등도로 용해되지만, 물에는 거의 용해되지 않으며, 융점은 203-205℃이다. 정상 온도에서는 1년동안 안정하지만 금속 이온이 있으면 그렇지 않다.

태양 광선에 의하여 여러 가지 대사 산물을 만드는데 fipronil-desulfinyl은 매우 안정하여 피프로닐 자체보다 독성이 강력하다.

이 약제의 곤충 등에 있어서 1차적 살충 기전은 주로 gamma-amino butyric acid(GABA) 조절 염소 이온 통로의 폐쇄에 의한다.

피프로닐의 구조식

1. 작용기전 및 약리약동학적 동태 (Mechanism of Action and Pharmacokinetics)

GABA는 무척추동물과 척추동물(뇌)의 한

억제성 신경전달물질이다. 곤충체내에서 GABA는 중추신경의 근신경 접합부에서 주요 억제인자로서 작용한다. GABA 수용체는 피프로닐의 표적 부위이므로 피프로닐이 GABA 수용체와 결합하여 염소 이온 통로를 차단하여 신경을 흥분시켜 곤충을 죽이게 된다. 그래서, 피프로닐이 동물에 기생하는 벼룩이나 진드기 등과 곡물 등의 토양 및 발엽식물 곤충의 관리에 매우 효과적으로 이용되고 있다.

피프로닐은 이베르멕틴계의 외부 기생충 구제제와 달리 동물에 투여하면 표피, 피지선, 털에 분포하므로 벼룩 등이 동물에 접촉하는 순간 곤충 등의 키틴질인 외골격을 통하여 그 체내에 이행하므로 그 효과가 더욱 빨리 나타난다.

피프로닐의 작용 기전은 곤충에 대한 전기생리학적 분석시험과 결합분석시험 등의 종합적인 방법으로 확인된다. 집파리 유충의 신경계통을 사용한 간단한 전기생리학적 분석시험에서 피프로닐은 신경계통에 흥분을 유발시키며, GABA에 의하여 일어나는 차단을 역전시킬 수 있다. 또한, GABA 수용체 결합분석시험에서 피프로닐은 곤충의 GABA 수용체가 쥐의 것에 비하여 뚜렷하고도 강력한 친화력이 인정되므로 곤충에만 선택적으로 독성을 나타낸다. 이들 실험으로 미루어 보아 피프로닐은 곤충의 GABA 수용체의 억제인자로서 작용한다는 것을 시사한다(Gant et al., 1996).

피부에 있어서 피프로닐의 분포를 조사하기 위하여 ^{14}C -fipronil을 개와 고양이의 피부에

점적제로서 국소 적용한 다음 자가조직방사선법을 이용하여 경시적으로 피부의 여러 조직에서 방사능을 정량 분석하였다.

비글(개)과 유리피안 캣(고양이)의 목 뒷부분에 털을 깎지 않은 채 ¹⁴C-fipronil을 도포하였다. 도포한 부위와 그 부위로부터 멀리 떨어진 허리 부위에서 피부 생검(5mm²)을 실시하였다. 개와 고양이 모두 재료의 채취 시간과 부위에 관계없이 방사능 성분의 분포는 거의 일치하였다. 방사능은 피부 각피층, 표피층, 모-피지복합체(pilo-sebaceous units)에 널리 분포하였다.

모-피지복합체에서 ¹⁴C-fipronil은 특히 피지선과 털을 둘러싼 상피세포층에 분포하였다. 방사능은 치료후 2개월까지 도포 부위와 허리 부위의 모간에서도 발견되었다. 그러나, 진피와 피하조직에서는 방사능이 전혀(거의) 검출되지 않았다. 이는 ¹⁴C-fipronil이 피지선에 저장되었다가 포상관을 통하여 서서히 분비되며 피하와 지방층에는 이행하지 않는다는 것을 시사한다. 허리 부위에서 방사능이 검출된 것은 도포 부위로부터 방사표시물질이 기계적 이동에 의한다는 것이 분명하다.

이러한 현상은 피프로닐이 털과 피부를 덮고 있는 피지를 타고 수동적 확산에 의하여 유주하기 때문이라고 생각된다. 또한, 모든 진피에서 의미있는 방사능이 검출되지 않은 것은 표피의 기저세포가 그 확산을 방지하는 장벽의 역할을 한다고 지적할 수 있다. 피부 조직과 털에서 방사능이 오랫동안 유지되는 것은 개와

고양이에서 국소 적용후 피프로닐의 활성 기간과 일치한다(Birckel et al., 1996).

또한, 약동학적 동태를 조사하기 위하여 10% w/v 피프로닐 점적제를 개에 1ml/10kg, 고양이에 0.5ml/10kg(두 군데)을 도포한 다음 56일까지 고성능 액체크로마토그래피를 이용하여 혈장과 털에서 그 동태를 경시적으로 관찰하였다. 모든 개의 혈장에서 검출되는데 그 농도는 매우 다채로워 정량 한계이하부터 피프로닐 75ng/ml, RM1602(설펀 대사산물) 259ng/ml까지이다. 소수의 고양이에서는 매우 낮은 수준(약 30ng/ml)의 피프로닐이 1일부터 56일까지 검출되는데 RM1602는 전혀 검출되지 않는다.

한편, 털에서는 높은 농도의 피프로닐이 개와 고양이에서 56일까지 검출된다.

도포 부위에서 개 1일째 평균 4,950 μ g/g, 56일째 28.9 μ g/g, 고양이 1일째 평균 10,564 μ g/g, 56일째 54.8 μ g/g로서 시일이 경과됨에 따라 점점 감소하였다. 말초 부위에서 1일째는 개와 고양이 모두 높은 농도가 역시 검출되는데 56일째의 평균 농도는 개 1.34-7.36 g/g, 고양이 0.46-1.56 μ g/g이다. RM1602도 1일-56일째까지 도포 부위(개 및 고양이)와 말초 부위(개)에서 검출된다. RM1602와 피프로닐의 농도사이의 비율(차이)은 개 약 3%, 고양이 1-7%인데 이는 활성 성분의 불순물로서 3% 정도의 RM1602의 존재와 털 주위에 피프로닐보다 RM1602가 오랫동안 잔류한다는 것으로 설명할 수 있을 것이다.

그리고, 피부에서 피프로닐의 분포를 조사하기 위하여 비글에 ^{14}C -fipronil 점적제를 국소 적용하여 자가조직방사선법을 이용하여 피부의 여러 조직에서 방사능을 정량하였다. 방사능은 특히 표재성 피부, 모-피지선복합체, 털 주위에서 그리고 치료후 56일에 도포 부위와 허리 부위의 모간에서도 검출된다.

이는 피지선내의 방사능 물질의 축적과 포상관을 통한 성분의 완만한 방출로 설명할 수 있다. 허리 부위에서 7-56일까지 방사능이 검출된 것은 털과 피부를 통하여 피지의 피동적 확산에 의한 도포 부위로부터 방사표시물질의 이전을 분명히 증명하는 것이다. 진피에서는 의미있는 방사능이 검출되지 않았다.

결론적으로, 피프로닐의 피부를 통한 흡수력은 낮으며, 국소 적용에 따른 피프로닐의 이행과 고양이와 개 털의 높은 농도의 유지는 진드기와 벼룩 등에 대한 지속적인 살충 효력을 보증하는 것이다(Weil et al., 1997).

2. 안전성(Safety)

피프로닐은 벼룩, 진드기, 응애 등의 무척추동물의 중추신경계에만 강력하게 작용하므로 개, 고양이, 사람에게에는 안전하다고 한다.

사람에 있어서 이를테면, 뜨겁거나 찬 자극을 받았을 때에 그 자극이 언제까지나 지속되는게 아니라 시간이 흐름에 따라 자연스럽게 없어진다. 이것은 그 자극이 뇌의 중추신경 세포에 전달되므로써 염소 이온이 GABA 수용체 통로

를 거쳐 세포에 들어가 그 자극을 소멸시키기 때문이다. 그러나, 무척추동물에 있어서는 GABA 수용체의 구조가 척추동물의 것과 다르므로 피프로닐이 GABA 수용체와 결합하여 염소 이온의 통로를 막아버림으로써 정상적인 신경 활성이 붕괴되어 흥분 상태가 안정되지 않아 결국 급속하게 죽게된다.

즉, 피프로닐의 효력은 무척추동물 숙주의 GABA 수용체에는 매우 선택적이지만 포유동물 숙주에는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는다.

세계보건기구(WHO)는 피프로닐을 제2급 중등도 위험성 살충제로 분류하였으며, 실험동물에 대한 독성은 중등도로서 급성 경구 LD50은 쥐 97mg/kg, 마우스 91mg/kg이다. 쥐에 있어서, 경구나 흡입 경로에 의한 급성 독성은 중등도이며, 24시간후의 피부 흡수율은 1%이하이므로 독성은 낮다고 생각된다.

그러나, 집토끼에 대한 피부 독성은 중등도이다. 광변성 MB46513(fipronil-desulfinyl)은 여러 가지 인자에 의하여 피프로닐 자체보다 포유동물에 대한 급성 독성이 높은 것 같으며, 특히 어류의 지방 조직에 축적된다는 증거가 있다(WHO, 1998; Tingle et al., 2003).

정상적으로는 사용하지 않는 많은 양을 투여한 쥐의 만성 독성 실험에서 수컷은 300ppm(12.68mg/kg/day) 그리고 암컷은 16.75mg/kg/day의 수준에서 발암성이 있으므로, 갑상선-뇌하수체 상태에서 파괴와 관련이 있는 갑상선암의 원인이 된다(Hurley,

Hill and Whiting, 1998). 그러나, 마우스의 암컷에 30ppm 수준으로 투여하였을 때에는 발암성이 없다. 300ppm 수준이 들어 있는 사료를 계속적으로 급여한 쥐의 95.4%가 독성 증상, 한 배 새끼 수 감소, 체중 감소, 교미 회수 감소, 수정 지수 저하, 출산후 새끼 생존율 및 수태후 생존율 저하 등 생식 장애, 그리고 발육 장애 등과 관련이 있다(New Pesticide Fact Sheet, 1996).

조류의 급성 LD₅₀은 종에 따라 매우 다채로워 메추라기(Bobwhite quail)는 11.3mg/kg로서 독성이 강하지만, 참새(1,120mg/kg), 청둥오리(2,150mg/kg)는 비교적 해가 없다. 꿀벌에 대한 독성은 매우 강하며(LD₅₀=0.004 μ g/bee), 도마뱀도 30 μ g/a.i./g bw이다.

어류에 대한 독성도 종에 따라 다채로워 Lethal Concentration(LC)₅₀은 아프리카틸아 피아(Oreochromis niloticus) 42 μ g/l, Bluegill sunfish 85 μ g/l로서 매우 강하고, 무지개송어 248 μ g/l, 유럽잉어 430 μ g/l로서 강하다. 무지개송어 치어는 0.0066ppm보다 높은 농도에서는 그 발육에 영향을 미친다.

그리고, 넓은 범위의 수서 무척추동물에도 독성이 있어 새우류와 그 밖에 갑각류, 조개류에 매우 고도의 독성이 있다(Tingle et al., 2003).

미국 뉴욕주 환경보존국에서는 프론트라인 점적제를 다루는 노동자에게는 중대한 노출 위험이 없다는 결정을 내렸지만 1996년에는 분무제 처치에 기인한 사람에의 노출에 대하여 관심이 증가됨으로써 분무제의 등록을 거부

하기에 이르렀다.

애완동물 관리사나 임상수의사는 하루에 20마리의 큰 개에게 분무제를 적용할 때에 흡입이나 피부 흡수를 통하여 만성 노출의 위험에 처할 수 있을 것이라고 생각된다.

프론트라인 1.34ml(피프로닐 9.8%)을 벼룩과 진드기를 구제하기 위하여 장갑을 끼고 5분간 국소 적용한 다음 장갑의 피프로닐 잔류량을 조사한 바 1일 후에는 589.3+/-205.7ppm의 높은 수준이 검출되었는데 5주후에는 전혀 검출되지 않았다.

이와같은 오염에 반복 노출되면 사람에의 건강 위험 가능성이 있다는 시사도 있다(Jennings et al., 2002).

피프로닐의 점적제, 분무제가 개, 고양이 등의 숙주에게 안전하게 사용할 수 있다는 연구 결과는 많이 보고되었는데 중요한 것을 소개하면 다음과 같다.

1) 프론트라인 점적제

(Frontline Spot-On)

피프로닐의 급성 경구 투여 약제내성을 규명하기 위하여 Arnaud and Consalvi(1997a)는 평균 체중 4.33kg, 평균 11.09개월령 8마리의 고양이를 두 군으로 나누어 3마리에 kg당 320mg의 피프로닐 분말을 젤라틴 캡슐에 넣어서 사료와 함께 투여하였으며, 나머지 5마리는 약제 비투여 대조군으로 배치하였다.

실험전 6일부터 실험후 6일까지 매일 체중과 사료 섭취량을 측정하였으며, 신경 증상과

소화기 장애를 조사하기 위하여 임상증상도 관찰하였다. 양군사이에서 차이는 인정할 수 없었으며 독성 증상도 관찰되지 않았다.

다만, 한 고양이에서 투여후 3-7시간에 구토가 관찰되었으나, kg당 320mg의 피프로닐은 잘 내과하였다고 하였다.

또, 8개월령의 8마리의 강아지를 사용하여 피프로닐의 급성 경구 투여 약제내성 실험을 수행하였다. 즉, 3마리에 kg당 160mg, 3마리에 kg당 320mg, 그리고 2마리에 kg당 640mg의 피프로닐을 한번에 경구 투여한 바 임상적 변화와 폐사례도 없었다. 다만, 사료 섭취량과 체중의 정도의 감소를 보이는 예들만 있었다. 피프로닐 투여후부터 24시간에 걸쳐 정도의 소화기 장애도 관찰되었다. 그러나, 이 연구로 미루어 보아 약제의 경구 투여 치사량은 kg당 640mg 이상이라는 것이 증명되었다고 하겠다. 그리고, 프론트라인 점적제(100ml중 피프로닐 10g 함유)의 경구 투여 약제내성을 규명하기 위하여 평균 12.6개월령, 평균 체중 4.33 kg의 6마리의 고양이를 두 군으로 나누어 한 군은 약제 0.5ml, 다른 대조군은 위약 0.5ml를 활아먹게하였다.

그 후 3일째에 두 군을 합치고나서 약제 0.25ml를 각 앞다리의 위쪽 표면에 발라서 활게한 다음 9시간에 걸쳐 증상을 관찰하였다.

이와 비슷하게 평균 13.9개월령, 평균 체중 15.3kg의 4마리의 개를 두 군으로 나누어 2마리에는 약제를 2마리에는 위약을 적용하였다. 7일째에 두 군을 합치고 매분 약제 0.2ml를

권장량보다 높은 약용량인 kg당 0.133ml가 될 때까지 개의 혀에 발라주었다.

고양이에서 약제를 적용할 때마다 약제에서 나쁜 냄새가 풍겨서 행동하는 것처럼 적용 부위를 핥기시작하였다. 침흘림, 씹음, 머리와 다리의 흔들 등의 일반 증상과 혀 핥음과 같은 증상은 국소 장애를 뜻한다.

개도 치료하는 동안 씹음, 침흘림, 입술 핥음이 나타났으며, 이들은 입의 국소적 불안에 의한다. 개, 고양이에 있어서 약제 또는 위약의 경구 투여 기간 및 후의 증상은 비슷하였는데 이는 이들 영향이 약제의 부형제에 의한다는 것이라고 생각된다. 결론적으로, 점적 상태에서는 주성분(피프로닐)의 경구적 흡수는 개 또는 고양이의 부작용의 원인이 될 수 없다는 것을 알 수 있다.

한편, Arnaud and Consalvi(1997b)는 프론트라인 점적제의 국소적 적용의 안전성을 규명하기 위하여 10주령 강아지 40마리를 5군으로 나누어 3군에는 kg당 피프로닐 13.3mg, 39.9mg, 66.5mg(최고 기획량의 1배, 3배, 5배)을 포함한 프론트라인 점적제를 적용하였으며, 한 군은 무처리군 또 다른 한 군은 5배군에 상당하는 부형제 대조군으로 배치하였다. 28일마다 약제 또는 부형제를 6번에 걸쳐 적용하였다.

이와 비슷한 연구를 같은 실험 설계로 12주령의 고양이에서도 수행하였다. 즉, 3개의 처리군은 체중 kg당 25mg, 75mg, 125mg의 피프로닐을 적용하였다. 세목별 임상검사,

피부반응, 직장은, 체중, 사료 및 물 섭취량, 혈액 및 생화학치 등을 측정하였다. 치료에 기인한 적용 부위 그리고 연구 기간 또는 부검 소견으로서 병리조직학적 소견 등의 변화는 없었으며, 일반적 건강 상태나 행동의 입장에서 치료에 따른 전신적 반응의 증상도 없었다.

또한, 폐사례도 없었다. 그러므로, 프론트라인 점적제는 기획량의 5배까지 고양이나 개의 피부에 한달에 한번씩 6개월간 계속적으로 부작용 없이 적용할 수 있다고 결론을 내릴 수 있겠다.

1) 프론트라인 점적제

(Frontline Spot-On)

피프로닐 0.25% w/v 용액(프론트라인 분무제)의 안전성을 규명하기 위하여 Consalvi et al.(1997)은 3개월령의 강아지와 6주령의 고양이 새끼의 벼룩을, 5주령 강아지의 진드기를 관리하는데 기계적 펌프를 이용하여 표준 권장량의 배수로 반복 분무하였다.

24마리의 강아지를 4군으로 나누어 한 군은 비처리 대조군으로 나머지 3군은 표준 권장량의 1배, 3배, 5배를 28일마다 8번에 걸쳐 적용하였다. 시험기간에 특히 피부를 포함한 철저한 임상검사, 혈액 및 생화학적 검사 그리고 시험 종료후에 피부 생검과 조직학적 검사를 실시한 바 처리군과 대조군사이에서 차이점은 인정되지 않았으며, 이는 곧 개에 과량의 약제를 반복 적용하여도 안전하다는 것이 인정된 셈이다.

고양이새끼에도 이와같은 시험 설계로 비슷한 실험을 수행한 바 역시 처리군과 대조군사이에서 차이점은 인정할 수 없었으며, 이는 고양이새끼에서도 좋은 안전성이 인정된 셈이다. 보충 실험으로서 89마리의 2-38일령 강아지를 사용하여 8배 새끼 41마리는 비처리 대조군으로, 9배 새끼 48마리는 표준 권장량의 2배를 28일 간격으로 적용하였다.

처음 처리후 하루동안 약간의 눈곱과 비듬이 생기는 것을 제외하고는 양군사이에 있어서 임상 및 피부 검사에서 아무런 차이점도 인정되지 않았다. 한편, 프랑스에서 개와 고양이에게 적어도 3백만번에 걸쳐 프론트라인 분무제를 적용하여 그 후 1년동안 약물 각성 조사를 수행하여 약제의 안전성을 확인하였다.

이 연구는 프랑스 국립수의약품독성연구센터에 보고된 약제 부작용의 인과 관계를 규명한 것이다. 83례는 응급 및 보고 의무례(개 34, 고양이 37, 사람 8, 기타 4)로 기록되었으며, 약제의 부작용과 알려진 약리학적 및 독성학적 특징사이에 있는 양립성인 것으로서 반응이 없는 예는 의양성으로 분류하였다.

14례는 약제가 원인으로 작용할 가능성이 있지만 의양성으로 분류할 수 있는 충분한 근거가 없는 것을 가능성으로 분류하였다.

이러한 결과는 부작용의 발생은 약제를 1/200,000보다 낮은 수준으로 희석하였을 때 관련성이 있다는 것을 지적한다고 결론을 내렸다. 그러나, 안전성에 관한 주장은 나라에 따라 약간의 차이가 있다고 하겠다. **개** **스**