

어린 동물에서의 항생제 사용

이 소 영 서울대학교 수의과대학 약리학교실

1. 서 론

어린동물(neonate)과 성숙동물(adult)에서 약물 반응의 정도와 기간은 약물의 생체이용률(bioavailability)과 약동학적 성격의 차이로 인해 다르게 나타난다. 일반적으로 어린동물로 분류되는 기간은 태어나서 한 달 정도이지만, 이는 동물의 종(species)에 따라 다르다. 말은 1~2주, 소, 양, 돼지는 8주, 개는 10~12주를 어린동물로 분류한다.

신생동물에서 약물 투여 시 약물-수용체의 결합에 의한 약력학적반응(pharmacodynamic response)은 성숙동물과 다르지 않다. 약물효과의 정도는 작용부위에서의 약물 농도에 의하여 결정되는데 이 약물농도는 약물의 투여용량, 약물의 투여 간격, 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설과 같은 약동학적 성격에 의하여 다르게 나타난다.

2. 어린동물에서 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 성격

어린동물로 분류되는 기간에는 약물의 약동학적 성격이 다르게 나타난다. 일반적으로 어린동물에서는,

i) 성숙동물에 비해 소화기관으로의 약물 흡수가 증가 된다. 초유에 있는 항체가 생후 24시간 동안 소화기관을 통해 빠르게 흡수 되는 데, 이 때 소화기관의 상피세포는 투과성이 매우 높다. 따라서 소화기관으로의 약물 흡수가 성숙동물에 비하여 많아질 수 있다. 예를 들어 어린 말에서 amoxicillin의 systemic availability는 30~50%이며, 성숙한 말에서는 5~15% 정도이다.

ii) 알부민과 같은 혈장단백질의 양이 적어 약물이 혈장단백질과 결합하는 비율이 적다. 일반적으로 저알부민혈증(hypoalbuminaemia)이 어린동물에서 나타나며, 이는 돼지에서 더 심하다. 항생제 중 혈장 단백질과의 결합이 많은 약물은 cloxacillin, nafcillin, cefazolin, cefoperazone, ceftriaxone, doxycycline, erythromycin, clindamycin, ketoconazole 등이 있다.

iii) 지방 및 수분함량이 달라서 지용성 약물 및 수용성 약물의 분포양상이 다르다. 다음은 태어난 지 1일 후와 1주 후에 enrofloxacin의 약동학적 parameter들을 조사한 결과이다. 표1에서 나타난 것 처럼 enrofloxacin (2.5 mg/kg 정맥주사)의 분포용적과 청소율은 생후 1일 후와 1주후를 비교했을 때 1일 후 일 때가 적다. Enrofloxacin은 지질친화도가 높은 약물로 fat-to-fluid ratio의 변화에 기인한 것으로 생각된다.

표 1. enrofloxacin의 약동학적 parameter 생후 1일 vs 생후 1주

Pharmacokinetic parameter	Age of calves		Statistical significance
	1 day	1 week	
Enrofloxacin			
$V_d (ss)$ (L/kg)	1.81 ± 0.10 (1.54–2.01)	2.28 ± 0.14 (1.88–2.52)	$P=0.035$
Cl_B (L/h·kg)	0.19 ± 0.03 (0.14–0.28)	0.39 ± 0.06 (0.31–0.56)	$P=0.021$
$t_{1/2}$ (h)	6.61 ± 1.12 (4.28–9.36)	4.87 ± 0.68 (3.13–6.43)	NS
Ciprofloxacin			
t_{max} (h)	15.0 ± 3.0 (12–24)	2.8 ± 0.8 (1–4)	$P=0.007$
C_{max} (mg/L)	0.087 ± 0.017 (0.07–0.14)	0.142 ± 0.005 (0.13–0.15)	$P=0.023$

iv) 약물의 뇌-혈관 장벽의 투과도가 높다.

일반적으로 aminoglycoside, penicillin, 1세대, 2세대 cephalosporin 계 항생제는 뇌-혈관 장벽을 잘 투과하지 못한다. 그러나 태어난 직후에는 뇌-혈관 장벽은 완벽하지 못하기 때문에 태어난 직후에는 약물이 뇌-혈관 장벽을 통과할 가능성이 있다.

v) 약물의 대사능력이 낮다. 대부분의 동물에서 약물 대사체계의 발달은 생후 3~4주에 일어나고, 8~12주에 성숙동물의 수준과 비슷해진다. 표 1에서 enrofloxacin에서 ciprofloxacin으로의 대사가 생 후 1일째에서는 현저히 낮은 것을 알 수 있는 데, 이는 N-dealkylation반응의 차이로 인한 것으로 생각된다.

vi) 약물의 배설이 늦어져 반감기가 길게 나타난다.

약물의 신장배설은 사구체여과(glomerular filtration), 신세뇨관배설(active, carrier-mediated tubular secretion) 과정을 통해 일어나는데 이 경로는 모두 태어날 때는 완벽하지 못하다. 사구체여과율은 소의 경우 2일, 양, 돼지의 경우에는 2~4일이 지나면 성숙동물과 비슷한 수준으로 되며, 개에서는 14일 후에나 성숙동물과 비슷한 정도로 된다.

근위세뇨관에서의 세뇨관배설(proximal tubular secretion) 과정은 반추류 및 돼지의 경우 2주 후 개에서는 6주 후에 성숙동물과 비슷한 수준이 된다.

다음의 표는 어린동물에서 보일 수 있는 생리학적 차이점 및 이로 인한 임상적인 차이점을 정리한 표이다.

성숙동물과 비교 시 생리학적 차이점 및 결과	임상적으로 나타날 수 있는 반응
gastric emptying이 늦어지고 연동운동이 불규칙	흡수가 지연되고 혈중 약물농도가 낮아짐 therapeutic failure : 약물용량을 증가시켜야 할 수 있음
장관의 투과도 증가	경구흡수율이 증가될 수 있고 혈중 약물 농도 높아짐 약물 독성 보일 수 있음
Gastric pH의 증가	acid-labile 약물의 위장관로의 흡수가 증가되고 혈중 약물농도 높아짐 약물 독성 보일 수 있음
국소로 적용된 약물의 흡수 증가	혈중 약물농도 높아짐 국소로 사용된 약물의 독성 나타날 수 있음
세포 외액 양의 증가	약물의 분포용적 커지고, 혈중 약물 농도 낮아짐, 약물의 반감기는 길어질 수 있음 therapeutic failure : 약물의 용량을 늘이거나 및 투여간격을 늘여주어야 함
혈장단백질 농도의 감소	혈장단백질과 결합하고 있는 약물의 농도가 감소하게 되어 혈장단백질과 결합하고 있지 않는 active한 약물의 농도가 증가됨 약물의 독성이 나타날 수 있고 약물의 축적현상이 보일 수 있음
체내 지방량의 감소	지용성 약물의 혈중 농도가 높아질 수 있음 지방에 잘 분포하는 약물의 경우 독성이 보일 수 있음

3. 약물의 선택 및 투여

어린동물에서 항생제 선택에 있어서 고려해야 할 점은 크게 두 가지가 있는데, 첫 번째는 생리학 발달 정도이고 두 번째는 면역 상태이다. 일반적으로 어린동물을 치료하기 위한 항생제 선택에 있어서 살균작용(bactericidal)을 나타내고 안전역이 넓은 항생제가 좋다. 이에 속하는 항생제는 penicillin계, cephalosporin계, clavulanic acid와 amoxycillin/ ticarcillin의

combination, 설파제와 trimethoprim combination이 있다. Gentamicin 또는 amikacin과 같은 aminoglycoside계 항생제는 신장독성 및 내이독성으로 인해 특별한 경우가 아니면 사용하지 않는 것이 좋다. 소화기로의 약물 흡수에 대한 편차는 비경구약물투여방법(parenteral)으로 약물을 투여하여 줄일 수 있다. 비경구약물투여방법 중 IV infusion or slow IV injection 방법이 어린동물에서 권고되고 있다. 연령에 따른 약물 대사 능력 및 배설능력의 차이로 인해 약물투여 간격 결정이 쉽지 않다. 따라서 특히 생후 3일 동안 및 신생동물에서는 약물 투여간격을 길게 결정하는 것이 비교적 안전하다.

근육 주사 시 특히 고양이 개, 돼지에서 tissue damage 위험이 있어서 주의를 기울여야 한다. 또한 amoxicillin을 투여하였을 때 소에서 혈중 약물 농도를 분석해 본 결과 (7 mg/kg으로 투여) 몸무게가 적은 동물에서 amoxicillin의 양이 더 많이 검출되었다. 또한 이러한 경향은 몸집이 적은 동물에서도 나타나고 있다 (Fig 1, Fig 2)

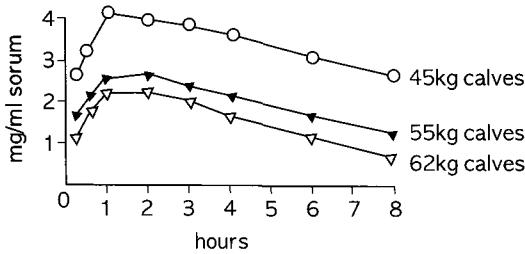


Fig 1. Amoxicillin (100 mg/ml)을 7 mg/kg BW로 근육주사 하였을 때 소의 체중에 따라 다르게 나타나는 amoxicillin의 bioavailability양상

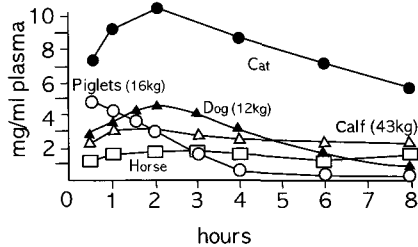


Fig 2. Amoxicillin (100 mg/ml)을 7 mg/kg BW로 근육주사 하였을 때 동물 종에 따라 다르게 나타나는 amoxicillin의 bioavailability양상

Quinolone계 항생제는 수의임상에서 많이 쓰이는 항생제이다. 그러나, quinolone계 항생제는 연골형성이 되는 시기에 있어서 좋지 않은 효과를 나타내는 것으로, 개, 영장류등에서 보고되고 있다. 왜 quinolone계 항생제가 연골손상을 일으키는 지에 대해서는 정확히 알려져 있지 않다. 현재까지의 자료에 의하여, 연골세포(chondrocyte)에 quinolone 작용하여 부작용을 나타낸다는 보고가 있으며, quinolone이 관절 연골 기질(intracellular matrix of joint cartilage) 합성을 방해하는 것으로 보고하고 있다. 따라서 quinolone계 항생제는 어린동물에서 사용을 제한해야

하는 것이 좋다. 또한 enrofloxacin을 태어난 직후와 생후 1주일이 된 소에게 투여하였을 때 분포용적, 청소율이 태어난 직후 소에서 적게 나타나는 것으로 보아 어린 동물에 enrofloxacin을 투여해야 하는 경우에 약물의 체내 축적에 대한 분석을 하여 약물의 투여용량 및 투여간격을 조절해야 할 것이다 (Fig 3).

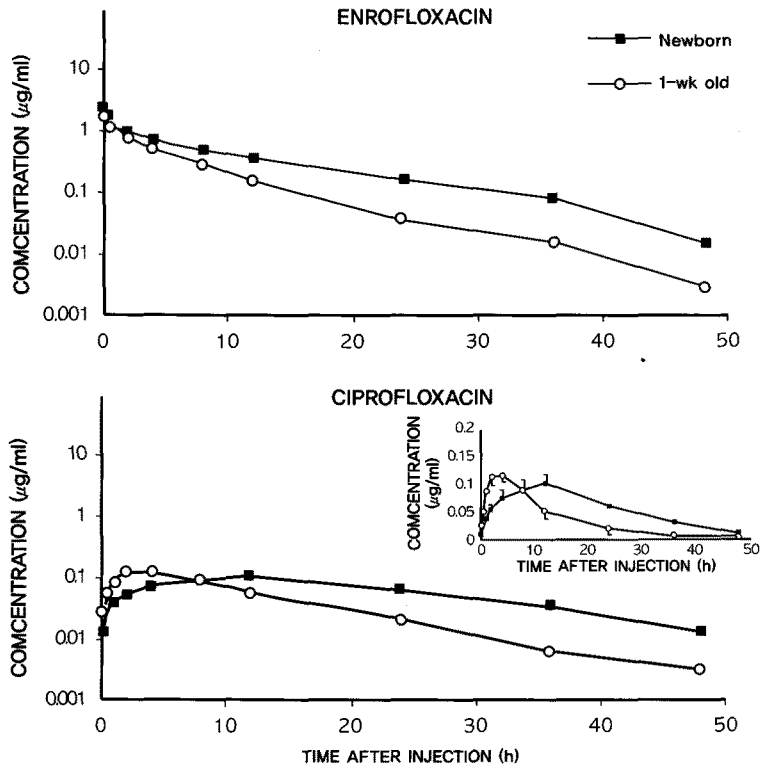



Fig 3. Enrofloxacin과 enrolloxacin의 대사산물인 ciprofloxacin의 약물-농도 곡선. (신생동물(newborn) vs 생후 1주)

이외에도, trimethoprim-sulfonamide를 어린 동물에서 고용량으로 오랜 기간 투여하게 되면 갑상선 기능 저하증이 나타날 수 있다는 보고가 있다. 또한 tetracycline계 약물은 7세 이하 소아에서 성장저해, 치아 변색 등의 문제로 약물을 처방 하지 않는 것이 좋다고 알려져 있다. 

참고문헌

Baggot JD. The bioavailability and disposition of antimicrobial agents in neonatal animals. The physiological basis of veterinary clinical pharmacology. Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 252-66

Boothe DM. Factors affecting drug disposition and extrapolation of dosing regimens. Small animal clinical pharmacology and therapeutics. W.B.Saunders co.; 2001. P. 18-40

Brumbaugh GW. Neonatal adjustments. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003;19(3):551-6.

Davenport CL, Boston RC, Richardson DW. Effects of enrofloxacin and magnesium deficiency on matrix metabolism in equine articular cartilage. Am J Vet Res 2001;62(2):160-6.

Kaartinen L, Pyorala S, Moilanen M, Räsänen S. Pharmacokinetics of enrofloxacin in newborn and one-week-old calves. J Vet Pharmacol Ther 1997;20(6):479-82.

Seelig DM, Whittmore JC, Lappin MR, Myers AM, Avery PR. Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. J Am Vet Med Assoc 2008;232(8):1181-5.

Wilcke JR. Clinical pharmacology of antimicrobial drugs for the treatment of septic neonatal calves. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1991;7(3):695-711.

