



남 향 미
국립수의과학검역원
namhm@nvrqs.go.kr

Korean Veterinary Medical Association

젖소 유방염에 대한 항생제사용 지침

※ 본 원고의 내용은 2008년에 출판된 "Guide to Antimicrobial Use in Animals (편집자: Luca Guardabassi, Lars B. Jensen, and Hilde Kruse)" 중 유방염 관련 부분을 번역한것입니다.

젖소 유선은 항생제 치료가 곤란한 부위이다. 주사 등 비경구적인 방법으로 투여했을 때 그 항생제가 우유 내로 침투하는 정도, 또는 유선 내로 주입했을 경우 유방전체에 흡수되어 퍼지는 정도는 그 약물의 생체 내에서의 흡수, 확산 및 대사 등 동태학적 (Pharmacokinetic characteristics) 특징에 따라 달라진다.

이러한 약물동태학적인 요소로는 지질에 대한 용해성, 이온화되는 정도, 혈청과 유방 단백질에 결합하는 정도 및 약물의 유형 등이 있다. 젖소에 대한 항생제치료는 우유에 항생제 잔류물을 남기므로 잔류 항생제를 없도록 하는 것이 유방염 치료의 중요한 측면이다.

고려되어야 할 또 다른 측면은 항생제의 화학적 구조와 작용 및 효과 등 약동학 (pharmacodynamics)적인 면이다. 우유가 항생제의 작용을 방해해서는 안 되는데 macrolides, tetracyclines, 및 trimethoprim-sulfonamides는 우유에서 효력이 감소되는 것으로 알려져 있다. 표적이 되는 세균에 대한 최소억제농도 (Minimal inhibitory concentration, MIC)가 낮은 약제를 선정하는 것이, 특히 전신성으로항생제를투여할때는, 더 좋다. 그리고 유선에서는 식균작용이 약화되므로 살균작용이 있는 항생제가 더 좋다.

실험실적으로 항생제 감수성 여부를 확인하는 것이 치료를 위한 전제조건으로 간주되지만 젖소 유방염을 치료할 때 실험실적으로 확인된 효능이 생체 내에서도 효과적이라는 보장은 없다. 유방염 원인균에서의 항생제 내성이 아직 임상적으로 중요한 문제로서 대두되지는 않고 있지만 이 점에 관해서는 지역적으로 차이가 있을 수 있다. 가장 큰 문제는 널리 퍼져있는 포도상구균, 특히 황색포도상구균 (S. aureus)의 penicillin G에 대한 내성이다. Coagulase 음성인 포도상구균 (Coagulase-negative staphylococci, CNS)은 황색포도상구균보다 더 내성이 있고 쉽게 다제내성 (multi-resistance)이 되는 경향이 있다. 유방염을 일으키는 연쇄상구균 (streptococci)은 penicillin G에는 감수성인 상태로 남아 있지만, macrolides와 lincosamides에 대한 내성이 검출되어 왔다. 대장균 군 (coliform) 세균의 항생제 감수성은 다양하다.

유방염에서 항생제를 투여하는 가장 일반적인 경로는 유선 내로 투여하는 것이다. 유선 내 투여의 장점은 고농도의 항생제가 우유에 도달하고 그 약물이 감염된 분방에 직접적으로 주입되기 때문에 항생제의 소비량이 적다. 예를 들어, 전신성으로투여한후우유중의 penicillin G 농도는 유선 내로 직접 투여한 후의 농도에 비해 100배-1000배 가량 더 낮다. 반면, 유선 내 투여의 단점은 유방 전체에 약물이 고르게 분산되지 않고 유두관을 통해 항생제를 주입할 때 오염될 위험이 있다는 점이다. 유선 내 치료의 효능은 유선 내 감염을 일으킨 병원체에 따라서 달라지는데, 연쇄상구균, CNS, 및 *Corynebacterium spp.* 로 인한 유방염의 치료에 대한 반응이 가장 좋은 것으로 나타나고 있다.

■ 임상형 유방염

젖소에서 항생제를 사용하게 되는 가장 흔한 원인이 유방염이며 이러한 치료가 공중보건에 영향을 줄 수 있다. 임상형유방염의치료는국가적및국제적항생제신중사용지침을고려해야하며가능한면원인균을표적으로해야한다. 급성 유방염일 경우, 우균에 대한 data와 개인적 경험에 근거하여 치료를 시작해야 한다. 농장에서의 신속한 세균학적 진단은 가장 적절한 항생제의 선정을 용이하게 해준다. 많은 나라에서 신속한 (하룻밤 사이) 진단을 가능하게 해 주는 선택적 진단용 배지의 구입이 가능한데, 이는 소 개체에 대한 결정을 내리는데 있어 중요하다. 각각의 농장에 대한 치료 절차나 약제 선정은 그 농장에 대해 잘 알고 있는 의사에 의해 결정되어야 한다. 농장에서의 유방염 치료를 위한 문서화된 치료절차의 사용을 통해 항생제의 신중한 사용과 사용량의 감소를 촉진할 수 있다. 항생제 잔류물질을 방지하는 절차가 유방염 치료에 있어서 일상적으로 실시되어야 한다. 만일 각 개체의 체세포 수를 알 수 있다면 이를 이용하여, 또는 CMT 결과나 전염성 유방염에 감염된 우군에서는 선택적인 세균의 배양을 통해서 그 젖소의 치료제에 대한 반응을 모니터 할 수 있다.

임상형유방염치료를위해서는유선내주입보다전신적 (비경구적) 경로로 약을 투여하는 것이 더 효과적이라고 알려져 있는데, 이는 항생제가 이론적으로는 전신성으로투여했을때유방조직에침투가더잘되기때문이다. 그러나 전신적으로 투여한 후 항생제가 우유나 유방조직 내에 치료농도로 도달하여 유지되기는 어렵고, 극히 소수의 약제만이 전신성유방염치료제로서적정농도항생제동태학적및약동학적특징을가지고있다 (그림 1 참조). oxytetra-cycline, trimethoprim-sulfonamide 및 ceftiofur 합제 같이 흔히 사용되는 광범위항생제들은 종종 우유 중에서 치료농도로 되지 못하며 결과적으로 임상형유방염의치료에대해다양한효능을보인다. coliform 세균



에 의한 심각한 임상형유방염은예외인데, 이는 아마도 혈액-우유 장벽 (blood-milk barrier)의 침투성이 현저히 증가하거나 균혈증을 퇴치하는 치료효과 때문일 것이다. macrolides 계열은 이상적인 약물동태학적 특징을 갖지만 임상형유방염의전신적치료에사용했을때효과가적은것으로 보고되어왔다. 전신성치료제로사용되는한가지약제가 penicillin G인데, 이 약은 약산성으로서 유선 내로 침투가 잘 안되지만 감수성 균주의 경우 MIC 수치가 매우 낮기 때문에 우유 중에 치료 농도로 도달할 수 있고, 따라서 전신성 penicillin G의 치료 효과가 임상적 시험결과 보고된 바 있다. penethamate는 좀 더 지질친화성인 penicillin G 제제이기 때문에 penicillin G procaine 보다 우유 내로 확산이 더 잘 된다. penicillin과 aminoglycosides 합제는 사용해서는 안 되는데, 이는 이 두 가지 약제의 혼합이 더 좋은 효능을 나타낸다는 과학적인 증거가 없고 aminoglycosides가 오랫동안 지속되는 잔류물을 생성하는 것으로 알려져 있기 때문이다.

치료와 관련한 중요한 임상적 질문은 그 항생제가 우유나 유방조직 내에 축적되는지의 여부이다 (표 1과 2 참조).

이 부위의 축적은 원인에 따라 달라질 수 있는데, 연쇄상구균은 milk compartment 내에 머무르는 것으로 알려져 있지만 황색포도상구균은 유방조직을 침투하여 심부감염을 일으킨다. 전신성치료가확실히유리한단한가지유형의유방염은황색포도상구균에의한유방염일것이다. coliform 세균으로 인한 심각한 유방염에서는 균혈증을 치료하기 위해 항생제를 비경구적으로 투여하도록 권장되어왔다. 비록 coliform 유방염에 대한 항생제 치료효과는 의문시되어 왔지만, 전신성항생제치료는유방에세균이많이자라고있는심각한E. coli 유방염의 경우에는 효과가 있을 수 있는데, enrofloxacin, ceftiofur 및 cefquinome의 경우 실험적 또는 임상적 시험에서 효과를 보여주었다. 심한 coliform 유방염에 걸린 소에 살균작용이 있는 항생제를 투여하면 대량의 endotoxin 방출을 야기한다는 증거는 없다.

임상형유방염을치료할때는협범위 (narrow-spectrum)의 항생제를 사용하는 것이 좋다. 연쇄상구균이나 페니실린에 감수성이 있는 포도상구균에 의한 유방염을 치료하기 위한 첫번째 약제로 선택되는 항생제는 베타락탐 항생제, 특히 penicillin G이다.

제 3 또는 제 4세대 세팔로스포린 계열 같은 광범위항생제는 유방염 치료를 위한 최초의 약제로 선택이 되어서는 안된다. 그로 인해 광범위 베타락탐 내성균의 출현이 증가될 수 있기 때문이다. 황색포도상구균으로 인한 임상형유방염에대해서는전신성치료가권장되며, 심한 coliform 유방염의 경우에는 전신성및유선내치료를병행하는것이더좋다. 표준 치료 지속기간이 너무 짧은 것이

유방염 치료시 치유율이 낮은 한가지 중요한 이유일 것이다. 치료기간의 연장 (연장이 아니라 사실은 그것이 적절한 치료기간임)이 치유율을 개선하므로 황색포도상구균이나 *Streptococcus uberis* 로 인한 유방염은 일반적으로 통상적인 치료 지속기간보다 더 연장되어야 한다. 임상형 유방염은 최소한 3일 동안은 치료가 되어야 하고 이 권장 치료기간은 대부분의 라벨에 표시된 권장 기간보다는 더 긴 것이다. 다시 말해서 모든 유방염 치료는 과학적 연구결과로 알려진 각각의 약제의 효능과 치료 기간에 근거를 두고 실시되어야 한다.

■ 준임상형 유방염

준임상형 유방염을 항생제로 치료하는 것은 일반적으로 비유기간 중에는 치료비용이 많이 들고 효과는 낮아서 경제적이지 못하다. 수 많은 준임상형 유방염을 대상으로 미국에서 실시한 한 연구에서, 전반적인 세균학적 치유율이 항생제 치료를 했을 때 75%였고 치료를 하지 않았을 경우에는 68%였다. 이러한 미미한 차이의 치유율도 연쇄상구균에 의한 유방염의 경우에만 해당하고 황색포도상구균에 의한 유방염에서는 항생제 치료를 한 경우와 치료를 하지 않은 경우가 동일했다. 준임상형 유방염의 치료는 다른 예방조치가 취해지지 않는 한 그 우군내의 유방염 발생률에 영향을 주지 않을 것이다. 높은 체세포 수에 근거한 젖소의 치료에 대한 연구들은 우유 생산에 영향을 아무런 영향을 주지 못했음을 보여주었다.


황색포도상구균이나 *Streptococcus agalactiae* 같은 매우 전염성이 높은 세균들로 인한 문제가 있는 우군에서는 준임상형 유방염에 대한 치료가 권장된다.

■ 건유기 치료

건유기 중의 모든 젖소에 대한 치료가 지난 수 십년 동안 실시되어 왔는데 이러한 치료는 많은 수의 준임상형 감염을 치료하고 건유초기의 새로운 감염을 예방하고자 하는 두 가지 목적이 있다. 전면적인 건유기 치료는 많은 국가에서 유방염 통제에 있어 주춧돌 중의 하나로서 작용한다. 전면적인 건유기 치료의 실시는 최근에 의문시 되었는데, 이는 건유기 중에 우군의 집합유 (bulk tank milk)의 체세포 수가 현저하게 감소되고 유방염의 주된 원인체가 전염성 세균에서 환경성 세균으로 변화하기 때문이다.

선택적인 건유우 치료 (즉 유선내 감염이 있는 젖소의 확인과 치료)는 젖소에서 일상적으로 사용되는 항생제를 줄이기 위한 방법으로 점점 더 많이 이용되고 있다. 체세포 수, CMT 결과 또는 전



기 전도성과 같은 현재 사용 가능한 유선내 감염에 대한 스크리닝 검사법을 적절한 민감도 및 특이도를 가진 검사법이 되도록 개선하면 우균에 대한 선택적인 건유기 치료를 일상적인 권장사항으로 만들 수 있을 것이다. CNS, *Corynebacterium bovis* 등 소위 minor pathogens라고 하는 세균에 의해 감염된 젖소를 치료하는 것은 경제적이지 못하다. 건유기 치료에 대해서는 항생제의 전신성투여가 권장되어왔으나 이러한 방법이 더 효과가 있음을 뒷받침할만한 과학적인 증거는 제시된 적이 없다. 새로운 감염을 예방하기 위해 유두관 내부를 밀봉하는 것은 건유기 중에 유선내 신감염 예방을 위한 무항생제적 대체치료로서 좋은 방법인 것으로 나타났다. 어떤 국가들에서는, 분만 전의 유선내 항생제 치료가 처녀우에서 유방염을 예방하는 수단으로 소개되어 왔는데, 이는 신중한 항생제 사용법이라고 간주될 수 없다. 더욱이, 이러한 방법으로 얻어지는 효과에 대해서는 명확하지 않은 상태이다. 

〈 표 1. 임상형유방염의 원인체별 항생제 치료 표적 부위 〉

Pathogens	Milk/ducts	Udder tissue	Cow
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	-	-
Other streptococci	+++	+	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++	-
Coagulase negative staphylococci	+++	-	-
Coliforms	+	-	+++

〈 표 2. 임상형유방염의 원인체별 항생제 치료를 위한 권장사항. 표에 제시한 약제의 구입 여부는 국가마다 다를 수 있음 〉

Microorganism	Species	Drug of choice	Alternative	Comments
Streptococci	<i>S. agalactiae</i> <i>S. dysgalactiae</i> <i>S. uberis</i>	Penicillin G		유선내 투여 권장
	Enterococci	감수성검사 결과에 따른 것		세균학적 치유는 예후불량
Staphylococci β-Lactamase -	<i>S. aureus</i> CNS	Penicillin G		<i>S. aureus</i> 유방염시 combination 치료
Staphylococci β-Lactamase+	<i>S. aureus</i> CNS	No antimicro- bials	Cloxacillin Macrolides Lincosamides	유선내 and/or 전신성치 료는 사용하는 약제에 따라 달라짐 cloxacillin은 Methicillin-내성 <i>S. aureus</i> 에 대한 선택
Coliforms	<i>E. coli</i>	No antimicro- bials	Fluoroquinolones Cephalosporins	심각한 유방염과 분만기 중에 필요한 항생제

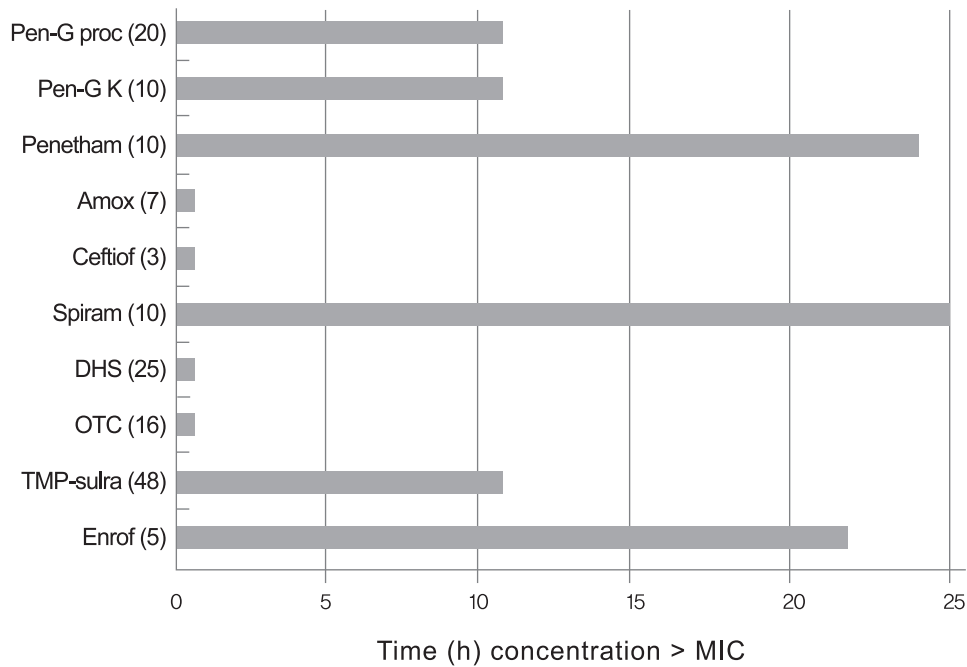


그림 1. 흔히 사용되는 몇가지 항생제의 전신투여시 우유 중의 농도 지속시간 (비경구적 투여 용량은 항생제 옆 괄호안에 mg/kg으로 표시됨). 농도는 정상우유에서의 농도를 나타냄. 유방염일 경우에는 이 농도에 영향을 미칠 수 있으므로 염기 (예. macrolides)의 농도는 감소되고 산 (예. β -lactams)은 증가된다. 이 표에 표시된 농도는 총 농도이므로 이 점을 주의해서 해석해야 한다. 결합되지 않은 상태로 자유롭게 존재하는 약물만이 세균에 작용한다. 이 표에 나타난 데이터는 여러 개의 출처로부터 모은 것이다.

< 참고문헌 >

Wenz, J.R., Barrington, G.M., Garry, F. Betal., 2001. Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc. 219:976-981.

Smith, G.W., Constable, P.D., and Morin, D.E. 2001. Ability of hematologic and serum biochemical variables to differentiate Gram-negative and Gram-positive mastitis in dairy cows. J. Vet. Intern. Med. 15:394-400.



Korean Veterinary Medical Association

Sordillo, L. 2005. Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Livestock Prod. Sci.* 98:89-99.

Constable, P.D., and Morin, D.e. 2002. Use of antimicrobial susceptibility testing of bacterial pathogens isolated from the milk of dairy cows with clinical mastitis to predict response to treatment with cephalosporin and oxytetracycline. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221:103-108.

Pitkala, A., Haveri, M., Pyorala, S., Myllys, V. and Hnokanen-Buzalski, T. 2004. Bovine mastitis in Finland 2001-prevalence, distribution of bacteria and antimicrobial resistance. *J. Dairy Sci.* 87:2433-2441.

Morin, D.E., Shanks, R.D., and McCoy, G.C. 1998. Comparison of antibiotic administration in conjunction with supportive measures versus supportive measures alone for treatment of dairy cows with clinical mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213:676-684.

Erskine, R.J., and Barlett, P.C. 1996. Intramuscular administration of ceftiofur sodium versus intramammary infusion of penicillin/novobiocin for treatment of *streptococcus agalactiae* mastitis in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 208:258-260.

Erskin, R.J., Barlett, P.C., VanLente, J.L. and Phipps, C.R. 2002. Efficacy of systemic ceftiofur for severe clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85:2571-2575.

Taponen, S., Jantunen, A., Pyorala, E., and ., Pyorala, S. 2003. Efficacy of targeted 5-day parenteral and intramammary treatment of clinical bovine *Staphylococcus aureus* mastitis caused by penicillin-susceptible or penicillin-resistant bacterial isolate. *Acta Vet. Scand.* 44:53-62.