

최희연
해마루 동물병원
serene410@hanmail.net

Korean Veterinary Medical Association

Enrofloxacin – associated retinal degeneration

Blind quiet eye는 결막의 혈관화나 충혈과 같이 외부에서 보이는 특별한 염증 소견 없이 시력이 갑자기 소실되는 질환을 통칭하는 용어로 사용된다. 이러한 경우는 개와 고양이, 어떠한 종, 어떠한 성별, 어떠한 나이에서도 가능한 질환이며 망막과 시신경, CNS의 이상으로 발생하게 된다. 보호자가 처음 느끼는 임상증상은 물체에 자꾸 부딪히고, 위축된 듯한 모습을 보이면서 잘 움직이려고 하지 않는 것으로 시작하며 특히 어둡해지기 시작하는 저녁시간 때에 유난히 이러한 모습이 관찰되기도 한다.

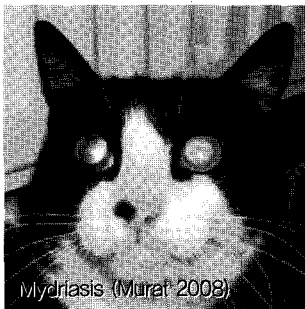
가장 확연하게 걸로 확인할 수 있는 원인으로는 백내장이 있다. 백내장이 성숙단계에 도달하여 렌즈 전체로 진행되는 경우 시력 소실을 유발하게 되며 보호자가 이미 백내장을 인지하고 있는 경우가 대부분이어서 이로 인한 시력소실은 다른 원인에 비해 접근하기가 비교적 용이하다. 렌즈 관련 시력저하의 또 하나의 원인은 노령성 변화로 인해 렌즈의 초점조절 능력의 저하가 발생한 경우이다. 이는 완전한 시력 소실보다는 사람의 경우처럼 가까운 것이 잘 안 보이는 원시(hyperopia)가 유발되는 특징이 있다.

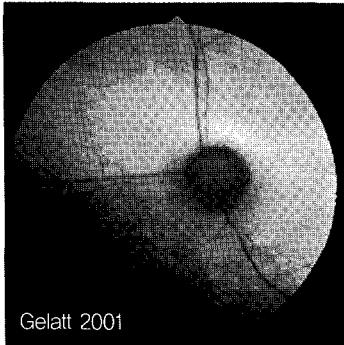
시신경에 이상이 있는 경우는 시신경염, 시신경의 종양, 혹은 반대쪽의 안구 적출 시 과도한 당김으로 인해 시력이 손상된 경우, 육아종성 뇌수막염 중 안구형이 발생한 경우 등을 생각할 수 있다. CNS 문제로는 시신경 교차에서 시각로, 시각방사, 시각 피질에 이르는 어느 부위에 이상이 생겨도 시력에 영향이 미치게 된다.

실제 병원에 오는 blind quiet eye 환자의 원인으로 가장 많이 접하는 것은 망막에 이상이 생긴 경우이다. 그 중 진행성 망막위축증 (Progressive retinal atrophy, PRA), SARD (Sudden acquired retinal degeneration)가 대부분을 차지하며 ivermectin toxicity도 간혹 접할 수 있다. 고양이의 경우 taurine deficiency와 enrofloxacin toxicity로 인한 retinal degeneration(망막 변성)이 보고 되고 있다. 이 중 고양이에서 수의사가 잘 인지하고 있는 경우 충분히 예방이 가능한 enrofloxacin toxicity에 의해 유발되는 retinal degeneration에 대하여 알아보도록 하겠다.

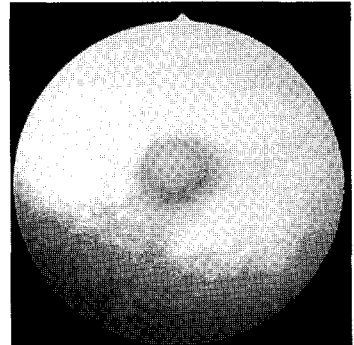
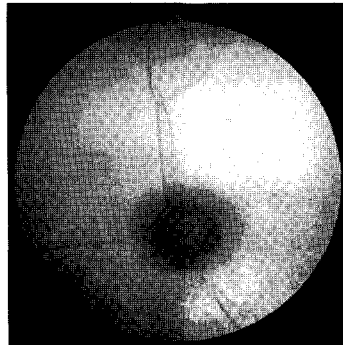
Enrofloxacin은 1990년 이후로 소동물 임상에서 널리 쓰리고 있는 fluoroquinolone계의 약물이다. 이 약물의 광범위한 항생 효과, 효과적인 조직 분포, 적은 독성으로 인해 감염성 질환에서 첫 번째 선택 약물로 널리 사용되기 시작하였다. 처음 이 약물이 소개 되었을 때는 2.5mg/kg 하루 두 번 경구 투약이 권장되었으며 개와 고양이에서 모두 효과적이었다. 1997년 제조사에서는 조금 많은 용량으로 하루 한번 투약하여 높은 혈장 농도를 도달하게 하는 방법으로 guideline을 변화하였으며 5-20mg/kg 하루 한번의 용법으로 그 용량 범위를 늘리게 되었다. 하루 두 번 보다는 하루 한번으로 더 투약이 쉬워지게 되었고 사용이 점차 늘어나면서 때로는 20mg/kg 하루 2회를 투여하는 오류가 늘어나게 되었다. 그러면서 이전에는 보고되지 않았던 부작용들이 보고되기 시작하였으며 특히 고양이에서 시력 소실이 확인되기 시작하였다. 임상증상은 부분적인 시력소실, 일시적인 시력소실 혹은 완전한 시력소실로 나타났다. 이러한 부작용은 소수에서만 발생하였지만 독성의 심각도가 대두됨에 따라 제조사에서는 2000년 7월 이 부작용은 공식적으로 인정하게 되었다. 현재 확인된 바로는 시력 소실은 enrofloxacin에만 국한된 것이 아니라 다른 fluoroquinolone에 의해서도 가능하며 급성으로 발생하며 대부분 비가역적으로 발생하는 retinal degeneration에 의해 발생하는 것으로 밝혀졌다. 불행하게도 출시 전 실시된 동물 안전성 연구에서는 어떠한 안과 문제도 확인되지 않았는데 25mg/kg/day로 30일 동안 투여 받거나 125mg/kg로 5일 동안 투여 받은 고양이에서도 시력소실이 발생하지 않았었다.

Enrofloxacin-induced retinal degeneration에 대하여 Kirk Gelatt 등이 veterinary ophthalmology에 2001년 발표한 17마리 고양이를 분석한 논문에서는 7마리의 암컷 고양이 10마리의 수컷 고양이가 포함되어 있었으며 나이는 3살에서 16살로 다양하게 분포하였다. 약을 투여하게 된 기저 질환은 lymphoma, 췌장염, 외이염, 피부질환, 비뇨기계 감염 등이 있었다. 하루 투여 용량은 4.6mg/kg에서 54mg/kg로 일괄적이지 않았으며 투여 기간은 4일에서 120일, 이 기간 동안 총 축적된 용량은 37mg에서 2580mg로 극심한 다양성을 보이고 있었다. 이 중 가장 적은 용량을 투여 받은 한 개체를 살펴 보면 15세 된 domestic short hair 고양이로 상부 호흡기 질환과 관련하여 4.6mg/kg 용량으로 하루1회 경구 투여를 받았었다. 3-4일이 경과하기 시작하였을 때 산동이 확인되었으며 8일간 투여 후 시력 소실과 함께 동공 빛 반사의 감소, 협박 반사의 소실이 확인되었다. 안저 검사 상에서는 반사판의 빛 반





Gelatt 2001




사가 항진되고 혈관 감쇄(vessel attenuation), 반사판 위의 gold-rust spot이 보였다. 이 예에서 보이는 바대로 가장 먼저 감지되는 이상 증상은 산동이다. 이후 협박 반사의 소실이 보이는데 동공 빛 반사의 감소는 개체에 따라 정상에서 느껴지는 등의 다양한 양상을 보이게 된다. 시력 소실은 보호자에 의해 먼저 발견되는데 물체에 자주 부딪히거나 혼동하는 행동 변화로도 감지가 가능하다. 안 검사 상에서는 안저의 빛 반사의 항진, 혈관직경 및 수의 감소가 확인된다. 모든 고양이에서 보이는 것은 아니지만 때에 따라서는 반사판 부위에 노란 결정처럼 보이는 점이 확인되기도 하며 nontapetum 부위에서의 색소변화도 관찰될 수 있다. 2마리에서 실시한 조직 검사 결과 바깥 핵층과 광 수용체 부위의 광범위한 소실과 망막 색소 상피층의 비후와 증식이 확인되었다. 몇 마리의 경우 시력이 돌아오기도 하였지만 대부분의 경우 retinal degeneration은 남아 있었으며 점차 진행되었다. 이 Gelatt의 연구에서는 앞서 예를 든 고양이를 제외한 17마리 중 16마리 모두가 하루에 5mg/kg 이상 경구 혹은 주사 투여 받았다. 이를 통해 이러한 부작용이 투여 용량이 높고 12세 이상의 고령에서, 그리고 경구가 아닌 정맥 투여에서 위험도가 증가하는 것으로 분석 되었다.

그 이후에 제조사에서도 위험성 평가를 위한 실시하였고 32마리의 6개월에서 8개월 령의 고양이를 대상으로 0mg, 5mg, 20mg, 50mg을 21일 동안 경구 투여 하여 비교 분석 하였을 때 5mg/kg를 사용한 고양이에서는 어떠한 이상도 보이지 않았으나 20mg을 투여한 고양이는 retinal degeneration과 함께 ERG검사에서도 시력 소실 소견을 보였으며 이를 공식적으로 발표 하게 되었다. 그러나 아직 노령 고양이나 간 대사 기능이 저하된 환자에서도 5mg/kg가 안전한 지 여부에 대한 결과는 나오지 않은 상태이다. 이와 더불어 수의학에서 사용되고 있는 다른 fluoroquinolone에 대한 연구도 진행 되었는데, 국내에서는 널리 이용되고 있지 않은 약물이나 orbifloxacin은

45mg/kg, 75mg/kg에서 (권장 용량 2.5-7.5mg/kg 하루1회 경구) 망막의 변화가 관찰되었다. 또 다른 제제인 Marbofloxacin에서는 권장용량의 20배까지 투여 하였으나 변화가 관찰되지 않았으나 제조사에서는 retinal degeneration에 대한 권고문을 게시하고 있는 상태이다.

이러한 변성이 나타나는 기전을 밝히기 위해 여러가지 실험이 이루어지고 있다. Ciprofloxacin 과ofloxacin을 토끼 초자체에 직접 주사한 뒤 확인한 결과 망막의 색소층과 광 수용체에 직접 손상을 주는 것이 확인되었다. 또한 신장에서 배출되는 양을 줄여 fluoroquinolone계통 약물의 혈중 농도를 높게 유지 시키는 역할을 하는 probenecid, furosemide, cimetidine과 병용하여 사용하였을 때 위험도가 증가함이 확인되었다. Albino mice에서 실시한 실험에서는 ultraviolet A (UVA) light (315-400nm)과 함께 노출되는 경우는 1회의 quinolone 투여 만으로도 망막 변성을 유발 시킴이 확인되었고 이 망막을 검사 한 결과 광수용체의 변성과 바깥 핵층의 파괴가 일어났다. 이 실험에서는 많은 용량이 투여될 수록, 강한 햇빛에 노출될수록 실제 조직의 변성 정도가 심해짐을 확인하였다.

아직까지는 변성을 유발하는 정확한 원인이 밝혀지지는 않았으나 지금까지의 실험 결과들을 종합하여 보면 규정 보다 많은 용량을 경구 투여가 아닌 정맥 투여로 나이가 많은 고양이에 투여 하였을 때 위험도가 증가하는 것으로 확인되었다. 그러므로 fluoroquinolone계통의 약물을 고양이에서 사용할 때는 매일 정기적으로 안검사를 실시하여 산동이 발생하는 지 여부를 확인하여야 한다. 산동이 발생한 즉시 약물을 중단하는 것이 비가역적으로 발생하는 retinal degeneration으로 시력이 손상되는 것을 방지하는 길이 될 것이다. 또한 강한 UVA 빛과 신장에서의 배출을 방해하는 약물과의 혼합은 그 위험도를 높이므로 주의하여야 할 것이다. 

〈참고문헌〉

1. Gelatt KN et al, Enrofloxacin associated retinal degeneration in cats, *Vet Ophthalmol* 2001;4:99-106
2. Wiebe et al, Fluoroquinolone induced retinal degeneration in cats *JAVMA* 2002;221:1568-1572
3. Murat et al, Retinal degeneration due to enrofloxacin intoxication in a cat *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2008;32(5):403-406