대한수의사회지 제27권 제1호
J. Korean Vet. Med. Assoc.
Vol. 27, No. 1, January, 1991

소동물의 안질환에 대한 항생요법(2)

유 라 경*

2. 약물투여 경로의 선택

국소점안(topical medication)은 보통 대부분의 경우 천층안검, 결막, 각막 그리고 비루관계 감염시의 치료에 적절하나 때때로 결막하 주사가 요구될 때도 있다.

부속선계(adnexal glandular structure)의 감염시는 전신적인 항생요법이 요구된다. 안구내질환(intraocular disease)의 처치를 위해서 국소점안된 약은 안구의 수양액에 치료적인 유효농도로 도달되기 위해서 각막을 통과해야 하는 것이 필수적이다. 결막하로 주사된 약물은 각막보다 덜한 장벽(barrier)구조로된 공막(sclera)을 통과해야만 한다. 안구내에 적절한 치료적 농도로 약물이 도달하기 위해서는 약물은 모양체 상피의 혈액-수양액장벽(blood-aqueous barrier)을 반드시 통과해야 한다. 이 때에는 전신적인 투여가 추천된다.

안구후부의 감염은 보통 전신적으로 투여된 약에 의해 치료되어지나 항생제가 포함된 안구세정도 하면 좋다.

1) 안구내로 약물도달시 통과해야 되는 장벽들

(1) 각막층(Corneal barrier)

각막은 눈의 전반부(anterior segment)로 약물의 침투시에 접하게 되는 관문이다. 각막은 지질친화성(lipophilic)인 상피층(epithelium)과 소수성(hydrophobic)인 내피층(endothelium) 그리고 이들 두층 사이에 있는 친수성(hydrophilic)인 기질층(stroma)으로 구성되어 있다.

약물은 각막에 도달하기 전에 전각막 눈물약(pre corneal tear film)과 혼합되어져야 하며 지질 그리고 수용성인 약만이 각막을 통과할 수 있다. 만약 각막상피가 손상되었다면 약물의 각막으로의 통과는 증진된다.

(2) 혈액-수양액장벽(Blood-aqueous barrier)

분자량이 적고 지질용해성이며 혈장단백질과 결합하지 않는 약물은 혈액-수양액 장벽을 대부분 효과적으로 통과한다.

모양체 염증은 혈액-수양액 장벽의 효율성을 저하시키기 때문에 그 결과 전신적으로 투여된 약물의 안구내 침투가 증진된다.

(3) 혈액-망막장벽(Blood-retina barrier)

약물은 천층망막혈관총으로 부터 망막에 도달하거나 맥락막(choroid)혈관총의 망막색소상피를 통과하여 망막에 도달한다. 맥락막 혹은 망막의 염증은 이러한 혈관내피의 투과성을 증진시켜 준다.

(4) 국소점안제제들

수용성 국소점안약은 전각막눈물막에 단지 수분동안 치료적 농도로 남아 있을 뿐 안구표면으로 부터 눈물배출계를 통하여 쉽게 배출되어 버린다. 약물의 안구접촉시간을 늘리는 것은 이 수용성 점안액의 잦은 점안과 현탄액(suspension) 혹은 연고제(ointment)의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 약물의 안구접촉시간을 연장하기 위해 특수한 gel이나 약물이 함유된 Contact lense와 같은 고안품이 사용되고 있다.

좀더 보강된 국소점안제제들은 녹농균감염(pseudomonas infection)에 의한 심한 세균성 각막궤양이 있을시나 혹은 약물의 각막침투를 증

* 서울大學校 獸醫大學 大學院生

진시키는데 유용하다. 보강된 국소점안제들은 국소점안제에 주사성제제들을 첨가하여 줌으로써 만들 수 있다. 안과용 목적으로 시판되지 않는 항생제수는 항생제와 인공눈물(artificial tear)을 혼합시킴으로써 만들 수 있다(Baum 1986).

연고제는 연고제가 눈의 전안방(anterior chamber)에 도달할 수 있는 상황에서 사용되어서는 안되는데 이는 연고제 자체가 심한 포도막염을 유발시킬 수 있기 때문이다.

(5) 결막하 주사

안구 결막하 주사는 약물의 안구내 침투를 증진시키고 약물의 안구접촉시간을 연장시켜 준다. 그러나 이러한 경로로 투여된 약은 빠르게 전신적으로 흡수되기 때문에 반감기가 짧다. 결막하로 주사된 약이 전신적인 투여효과로 나타날 수 있으므로 채구가 작은 소형환축에서는 항시 이 점을 염두해 두어야 한다.

(6) 전신적인 투여

모양체상피와 망막색소상피의 혈관-수양액장벽은 전신적으로 주사된 약물의 안구내 침투에 영향을 주며 염증이나 손상시는 이러한 전신적으로 투여된 약물의 안구내 침투를 증진시킨다.

3. 안구와 그 부속기계에 사용되는 항생제

1) 항바이러스 약

수의임상에 사용목적으로 승인된 항바이러스 제제는 없으나 사람용 항바이러스 눈약이 Feline herpesvirus 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다.

Idoxuridine〔Herpid; Boehringer Ingelheim : Kerecid; Allergen〕은 비교적 값이 싼 virostatic 약이다. 그러나 이것은 각막침투성이 좋지 않으며 따라서 단지 천층감염에 유용하다.

Vidarabine〔Vira A; Parke Davis〕은 신약이며 훨씬 값이 비싼 virostatic제제이다. 이 약은 사람에서 idoxuridine에 저항성인 안구herpes궤양에 효과적이다. 그러나 idoxuridine처럼 각막의 침투성이 좋지 않다. Nasisse 등(1986)은 *In vitro*연구에서 항바이러스 약인 acyclovir(Zovirax; Well come)은 feline herpes virus에 대해 vidarabine보다 훨씬 효과가 적음을 보였다. vidarabine은 idoxuridine보다 효과가 적다. 시험된 다른 항바이러스제제중 trifluorothymidine이 가장 효과적임을 보였다. 그러나 불행히도 이 약의 안과용제제는 아직 시판되지 않고 있다. feline herpesvirus에 대한 acyclovir의 효과가 적은 것은 feline virus는 acyclovir를 활성형으로 전환시켜 주는 효소(이 효소는 사람의 herpes virus에서 발견되는 것임)가 부족하다는 것을 제시하고 있다.

2) 항생제

(1) Sulphonamides

Sulphonamide는 많은 Gram양성, Gram음성균에 대해 효과적이다. sulphonamide의 효능은 농(pus)의 존재시나, 다량의 para-aminobenzoic acid를 함유한 분비물에 의해 저해된다. 그리고 국소점안하기전에 결막낭의 세척이 요구된다. 고농도의 제제가 사용되어진다(예, sulfacetamide sodium 30% soln. or 10% ointment).

국소점안용 sulfathiazole과 sulfacetamide가 시판되고 있다. 이 약의 국소점안시 단점은 고양이에서 국소적으로 과감작(local hypersensitivity)과 각막의 상피재생을 지연시킨다는 것이다. 각막의 상피재생을 지연시키는 단점이 있으나 좀더 적은 알갱이로 만들어진 새로운 제제들이 이러한 단점을 없애주고 있다. sodium sulfacetamide는 손상되지 아니한 각막상피층을 가장 잘 통과하는 능력이 있으나 각막이 손상되었을시는 이러한 투과성에 변화를 가져와 모든 sulfonamide가 쉽게 통과될 수 있다. 전신적으로 투여됐을시 sulfonamide는 혈액-수양액장벽을 통과하며 쉽게 모든 안구조직으로 확산되나 신장과 누선조직에 독성을 유발할 수 있다,

(2) Penicillins

Penicillin G와 같은 1세대 penicillin은 주로 Gram양성균에 효과적이다. 많은 penicillin은 *Coagulase positive staphylococci*에 의해 생성되는 penicillinase인 β-lactamase에 의해 효력을 상실한다. penicillin G의 변형인 cloxacillin은 penicillinase에 저항한다.

ampicillin과 amoxycillin과 같은 제2세대 penicillin은 Gram음성균에 대한 활성을 증진시킨 것이며 제1세대보다 훨씬 더 효과적으로 혈액-수양액장벽을 통과한다. 그러나 여전히 몇몇 penicillinase에 대해 감수성이 있다. clavulanic acid는 β-lactamase를 억압하며 amoxycillin과 병용

시에는 그 활성이 몇몇 penicillinase 생성균에게까지 광범위하게 발휘된다. cloxacillin은 국소점안제로써 사용되는 유일한 penicillin이다. 분말성 penicillin G는 국소점안용 수용액제제로 만들기 위해 인공눈물과 혼합되어 질 수 있다. 이러한 약들의 어떤 것도 각막을 효과적으로 침투하지 못한다. 분말성 penicillin, ampicillin과 amxycillin은 결막하로 투여되어져야 할 것이며 전신적으로 주사된 penicillin은 눈의 부속기관의 감염의 치료시에 유용하다.

(3) Cephalosporin

Penicillin처럼 cephalosporin은 Gram음성균보다 Gram양성균에 대해 훨씬 효과적이다. 다수가 세균의 β-lactamase에 감수성이 있다. 제3세대 cephalosporin이 개발됐으며 Gram음성균에 대한 활성이 증진됐고 β-lactamase에 대한 저항성이 증가되었다. 이 약은 혈액-수양액장벽을 잘 통과한다. cephalonium은 국소점안용으로 사용될 수 있으며 다른 cephalosporin은 전신적으로 투여되어져야 할 것이다.

(4) Aminoglycosides

Streptomycin, neomycin, framycetin, gentamicin 그리고 tobramycin 등이 이에 포함된다. 이러한 약들은 중등정도에서 부터 광범위까지 활성을 갖고 있으며 Gram음성균의 감염치료에 유용하다.

전신적으로 투여시 신장독성(nephrotoxic) 혹은 귀독성(ototoxic)이 있다. streptomycin은 다른 aminoglycoside보다 몇몇 눈에 중요한 Gram음성세균의 감염에 대해 효과가 적다. 그리고 이 약에 대한 세균의 내성이 빨리 발현된다. neomycin, framycetin, gentamicin 그리고 tobramycin은 모두 광범위활성을 갖는다. gentamycin sulfate는 penicillin에 저항적인 몇몇 *Staphylococcus* 그리고 *Pseumonas, E. coli, Proteus*를 포함한 Gram양성 그리고 Gram음성균에 효과적이다. 그러나 많은 β-hemolytic *Streptococcus*균주는 이 약에 저항한다. 국소점안 혹은 결막하주사로써 투여시 신체가 잘 내약하며 정상적 그리고 염증이 있는 눈에 침투할 수 있는 능력이 있다. gentamycin은 결막하로 주사시(10㎎) 치료적 농도로 사람눈의 수양액에 침투한다. 이러한 방식으로 수의임상에 사용은 만족할만한 결과를 낳는다. 녹농균의 감염에 따른 심한 궤양성 각막염시에 치료를 시작하기 위해 5~10㎎이 결막하로 주사되어 진다.

Gentamycin과 tobramycin은 특히 녹농균에 의한 궤양의 치료에 유용하다. gentamycin에 저항하는 녹농균이 보고되어 있으며 이러한 저항균주는 종종 tobramycin에는 감수성이 남아있다 (Gorden and Cunningham 1982). neomycin, gentamicin, framycetin, tobramycin이 국소점안제로 유용하나 이들 모두는 각막을 잘 침투하지 못한다. 결막하주사는 안구내 침투를 더 용이하게 하나 자극(irritation)을 유발한다. 이러한 결막하 투여 경로로의 빈번한 사용은 소형견에서 독성을 유발할 정도로 충분한 양의 전신적인 흡수결과를 낳는다. 그러나 점안뿐 아니라 결막하로 주사된 gentamicin, tobramycin은 녹농균에 의한 심층성각막궤양의 치료에 효과가 있다. 전신적 경로의 투여는 안구내 침투가 불량하고 잠재적인 독성유발위험 때문에 거의 사용되지 않는다.

* : Gentocin(50㎎/㎖)(shering, kenil worth)

(5) Chloramphenicol

Chloramphenicol은 광범위 활성을 갖는 정균제(bacteriostatic)이다. 이 약은 많은 Gram양성, Gram음성, rickettsia, spirochaetes 그리고 chlamydia에 대해 효과가 있다. 몇몇 녹농균종은 이 약에 저항한다.

chloramphenicol은 각막을 잘 침투하며 쉽게 혈액-수양액장벽을 통과한다고 일반적으로 여겨지고 있다. 그러나 Leopold 등(1950)은 시판되고 있는 제제에 쓰여진 petrolatum을 기초로한 종류의 chloramphenicol은 손상받지 않은 각막(intact cornea)에 대한 침투력이 불량함을 보였다. Ointment base로써 Hydrous wool fat와 propylene glycol사용제제는 좀더 낳은 각막침투력을 갖는다. 손상된 각막은 시험된 모든 국소점안제의 침투력을 증가시켰다. 결막하로 주사됐을때 여러제제들의 형(type)은 안구내로의 침투력에 영향을 준다. sodium succinate salt 수용액은 침투력이 불량하나 propylene glycol을 기초로한 제제는 안구내 높은 농도를 유지하였다 (Bleeker와 Mass(1955), Mcpherson 등(1968).

전신적으로 주사된 고양이에서 양(dose)과 관련된 골수억압(marrow depression)이 보고된 적

이 있다. chloramphenicol은 aminoglycoside와 길항적(antagonistic)이다.

경구적으로 투여됐을때 chloramphemicol은 쉽게 흡수되어지고 천천히 배출되며 혈액-수양액 장벽을 쉽게 통과한다. 또한 국소점안시는 손상받지 않은 각막상피층을 침투한다. 경구적으로 사용시 용량은 75~100㎎/pound을 하루에 2번 나누어 먹인다.

(6) Tetracycline

Tetracycline은 광범위 정균제이나 몇몇 *Staphylococci*, 녹농균, *Proteus*균종은 저항적이다. 이러한 약은 어떤 경로를 통하더라도 눈에 잘 침투하지 못한다. tetracycline과 chlortetracycline은 국소점안제로써 유용하다. 이들은 feline chlamydia 그리고 mycoplasmal conjuntivitis의 치료에 유용하다. feline chlamydial치료를 위해서는 또한 전신적인 투여가 요망된다. tetracycline은 성장중인 이빨을 변색시키는 원인이 되며 이러한 약은 임신중이거나 어린동물에 사용은 피해야 한다.

(7) Polypeptide 항생제

Polymixin B와 bacitracin이 이 종류에 포함된다. polymixin B는 녹농균과 *E. coli*에 대해 활성이 있다. 다른 항생제와 복합되어 사용되고 있으나 각막 침투력은 불량하다. 국소점안용 bacitracin은 천층에 감염된 Gram양성균에 효과적이나 각막침투력은 불량하다. 결막하 주사시 이는 자극(irritation)적이며 전신적 주사시는 신장독성(nephrotoxic)이 있다. 몇몇 시판되는 제제에 다른 항생제와 복합되어 있다.

(8) Nitrofurans

Nitrofurazone은 시판되는 안과용 복합항생제제에 포함되어 있다. 이 약은 많은 Gram양성, Gram음성균에 대해 활성이 있다.

(9) Gramicidin

Gramicidin은 많은 Gram양성균중 특히 *Streptococci*에 활성이 있으며 *Staphylococci*에 대해서는 효과가 적다. 광범위 항생효과를 내기 위해 다른 항생제제와 병용하여 사용한다. 전신적으로 투여되면 신장독성이 있다.

3) 몇몇 활성제제들과 복합되어 사용되는 국소점안용 항생제

몇몇 국소점안제들은 corticosteroid를 포함하고 있다. 각막궤양이 있는 환축에서는 국소적으로 corticosteroid를 사용해서는 안된다. corticosteroid는 각막의 상피재생을 저해하며 감각과민반응억제, 자극물질에 대한 눈의 반응을 억제, 감염으로 인한 염증진행의 억제, 각막의 혈관신생억제, 각막내 fibroblastic activity를 줄여주고 면역억제효과 등의 장·단점을 갖고 있으나 적절하게 사용시는 매우 유용하며 다루기 힘든 각막 그리고 안구내 염증진행을 억제시킬 수 있다.

국소마취제가 몇몇 국소점안제에 포함되어져 있다. 이러한 제제들은 각막궤양의 치료에 사용되어서는 안되는데 왜냐하면 각막의 상피재생을 방해하기 때문이다. 사실 각막의 손상은 이러한 국소점안제들의 장기간의 투여결과 일 수 있다.

4) 항곰팡이제제

곰팡이가 원인이 되는 질병이 증가추세에 있다. 이러한 것은 항생제와 steroid제의 남용 때문이다. 항생제는 정상세균총을 억압시킴으로써 곰팡이의 성장을 가속시키는 반면 steroid제는 숙주의 항염증과 면역반응을 방해함으로써 또한 곰팡이의 증식을 용이하게 한다.

안검의 피부사상균증은 가장 흔한 눈의 곰팡이 감염원인이 되며 감염된 개체들은 griseofulvin의 전신적 투여에 의해 아마도 가장 잘 치료되어질 것이다.

각막의 곰팡이감염(keratomycosis)은 처음 궤양시발부위로 부터 각막의 기질(stroma)속으로 퍼진다. 이러한 감염시는 각막을 침투할 수 있는 약이 요구되는데 불행하게도 많은 항곰팡이제제들은 각막을 잘 침투하지 못한다. 이러한 경우 각막절제술이 추천되는데 이는 감염부위을 제거하고 배양을 위한 시료를 제공해 주며 국소점안제가 감염부위로 도달하는데 도움을 주기 때문이다. nystatin과 miconazole은 국소점안용으로 시판되는 유일한 항곰팡이제제들이다. 그러나 nystatin제제는 corticosteroid가 포함되어 있기 때문에 곰팡이성궤양의 치료에 사용되어서는 안된다. 많은 항곰팡이 약들은 전신적으로 투여됐을 때는 독성이 있다.

(1) Nystatin

Nystatin은 특히 효모(yeast)에 대해 광범위 활

성작용을 갖고 있다. 이 약은 전신적으로 투여됐을 때는 독성이 있다.

(2) Amphotericin B

Amphotericin B는 광범위 항곰팡이 활성을 갖고 있다. 이 약은 blastomyces, coccidioides, histoplasma 그리고 cryptococcus에 의한 전신적인 감염의 치료에 선택되는 약이다. *In vitro*시험에서 각막의 Candida와 Asperogillus감염시에 또한 퍽 효과적임을 보였다. 전신적으로 투여됐을시 혈액-수양액장벽을 잘 통과하지 못하며 또한 국소적으로 점안시에도 정상인 각막은 침투하지 못한다. 1~5mg/mℓ의 수용액이 국소점안용으로 추천된다.

(3) Miconazole

Miconazole은 곰팡이와 몇몇 Gram양성균에 활성이 있다. 사람의 전신적 곰팡이 감염증의 치료를 위해서는 정맥용수용성 제제가 이용된다. 이 수용성제제의 국소적 그리고 전신적 사용시 그에 따른 부작용과 효능은 수의임상에서는 아직 알려져 있지 않다.

(4) Natamycin

새로운 Polyene계 항생제인 natamycin은 이 group의 약중에서 가장 자극성이 적고 독성이 적은 약이다. 이것은 Cadida, Fusarium, Aspergillus 그리고 안구의 다른 곰팡이 감염에 대해 효과가 있다. natamycin은 최근에 안과용으로의 사용이 승인되었으며 5% 현탄액 혹은 1% 연고제로써 이용되고 있다. 이것은 천층곰팡이성 각막질환의 국소적 처치를 위해 선택되어지는 약이다. 다른 polyene제제와 마찬가지로 이것은 각막 침투가 불량하며 각막의 심층감염의 치료에는 효과적이지 못하다. 이 약의 항곰팡이 작용은 감수성 있는 곰팡이의 세포막을 융해시킴으로써 그 작용을 발휘하는 것 같다.

(5) 항콕시디움제제

Toxoplasmosis는 개와 고양이에서 포도막염을 일으키는 원인이 된다. 이것의 감염은 어떤 환축에서는 눈에만 국한되어지나 반면 다른 환축에서는 전신적으로 감염이 된다. 일반적으로 전신적인 치료가 sulphadiazine에 pyrimethamine이 복합된 제제를 사용함으로써 이루어 진다. pyrimethamine은 매일 0.35~1.5mg/kg으로 주어지며 이들 복합제가 투여되는 동안에 folinic acid의 보충이 필요하다.

4. 결 론

안질환시 효과적인 치료를 전개할려면 정확한 진단이 요구된다. 감염의 원인이 되는 미생물은 반드시 확인되야 하며 또한 이들 미생물에 대한 약의 감수성시험이 이루어져야 한다.

약물이 치료적 농도로서 감염부위에 도달하여 충분한 시간동안 남아 있을 수 있는 능력이 없는한 미생물에 감수성 있는 그 약물의 투여는 소용이 없다.

약의 침투능력과 조직장벽(tissue barrier)을 통과할 수 있는 약의 능력에 영향을 주는 요인들에 대한 사전지식은 안질환시 효과적인 치료제의 선택에 있어 매우 중요하다.

Petersen Jones, S.M. and Bedford, P.G.C. : Ocular antimicrobial therapy in small animal practice. Journal of small animal practice, 30 : 550~578(1989)를 번역한 것임.