

동물약품의 올바른 사용법

이 문 한*

1. 서 론

“약”이란 생체의 특정 기능을 주되게 변경(증가 혹은 감소)시킴으로써 병적인 상태를 극복하는데 도움을 주는 모든 물질을 의미한다. 뿐만 아니라 생체에 해를 끼칠수 있는 미생물이나 기생충의 활동을 억압하거나 예방하는 작용이 있는 물질 혹은 생체에 유해한 작용을 하는 물질(독성)의 작용을 줄이거나 제거하는 물질도 “약”에 속한다. 약물은 생체 혹은 미생물이나 기생충의 특정기능에만 영향을 주는 것이 아니라 생체의 다른 기능에도 다소간의 영향을 미칠 수 있기 때문에 그 투여량에 따라서는 독성물질로 작용할 수 있다. 또한 약물을 잘못 선정하였거나 생리적인 상태(성별, 임신 여부등)를 고려하지 않은 상태에서 선정된 약물은 부작용을 일으킬 수 있다.

약물을 올바르게 사용하기 위해서는 정확한 진단, 정확한 임상증상의 관찰, 생리적인 상태 등을 복합적으로 고려하여 선정하여야 할 것이다. 일반적으로 약물요법을 원인요법과 대증요법으로 구분하는데 원인이 명확히 규명되었다 하더라도 증상을 완화시킬 목적으로 2종 이상의 약물을 투여하여야 할 경우가 많은 것이다. 고전적인 약물치방법에 따르더라도 주약, 보좌약, 교정약 및 부형제를 복합치방하도록 되어 있다. 최근 다양한 종류의 약물이 개발되어 임상가들에게는 그만큼 약물의 선택 폭이 넓어지기는 하였으나 약물의 성상과 작용에 대한 지식이 이에 미치지 못하면 예기치 않은 부작용이나 약효의 감소 등에 의하여 치료시기를 놓칠 수 있는 가능성 또한 증가하였다. 따라서 이 임상

강습회에서는 약물 개개의 작용이나 물리화학적 특성을 논하기 보다는 약물을 병용하였을 때 생길 수 있는 약물의 상호작용과 생체의 생리상태에 따라서 금기시되는 약물 등에 관하여 개괄적으로 논하기로 한다.

약물을 병용할 때 서로 상호작용을 일으키지 않는다면 투여효과는 각 약물효과의 산술적인 합과 같다(상가작용). 3종의 설파제를 용량을 줄여서 투여하였을때 그 효과에는 변함이 없으나 신장 등에 대한 독성을 줄일 수 있는 경우가 그 좋은 본보기이다. 만약 약물간의 상호작용에 의하여 그 효과가 감소되었을 경우(길항작용) 치료를 지연시킬 수도 있으나 독성물질이나 과량의 약물투여시 수반되는 부작용을 극복하기 위하여 길항약물을 투여할 수도 있을 것이다. 또한 생체의 효소활성에 영향을 주는 물질을 병용하였을 경우 다른 약제의 대사속도에 영향을 미침으로써 간접적으로 약효를 변경시키거나 독성을 유발하는 예(약효변경작용)도 있다. 그러나 잘 선정된 약제를 병용할 경우 개개의 약제를 단독으로 투여하는 것에 비하여 그 효과를 증가시킬 수(상승작용)도 있기 때문에 질병치료에 도움이 되는 방향으로 약제를 선정하여야 할 것이다.

이와같은 약물의 상호작용은 약물간의 직접적인 작용에 의하여 투여한 약물중 하나 이상의 약물의 효력을 감소시킬 수도 있으나(화학적 배합금기), 대개는 생체(혹은 미생물)내에서 약물의 흡수, 체내분배, 수용체 부위에서의 작용, 대사 및 배설과정에서 상호작용을 일으킬 수 있기 때문에 약물 개개의 흡수에서 배설에 이르는 전 단계에 대한 깊은 지식이 있어야 약물에 대한 상호작용을 예견할 수 있게된다(그림 1).

* 서울대학교 수의과대학

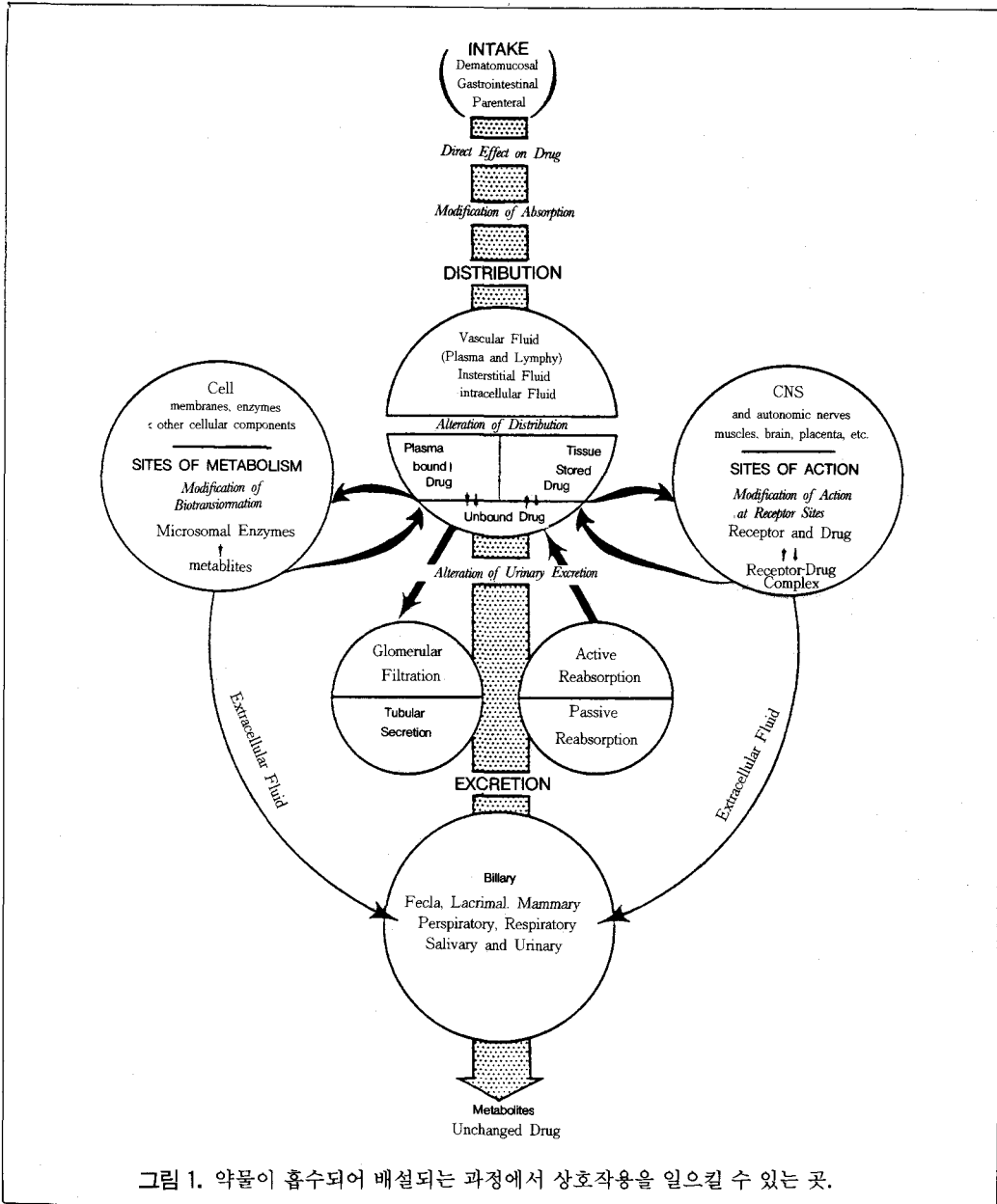


그림 1. 약물이 흡수되어 배설되는 과정에서 상호작용을 일으킬 수 있는 곳.

따라서 여기서는 약물의 흡수에서 배설에 이르는 각 단계에서 생길 수 있는 약물의 상호작용, 물리화학적 배합금지, 항균성 물질의 상호작용 및 생리학적 투약금지 등에 대하여 논의하기로 한다.

2. 약동력학과 연관된 상호작용

1) 흡수과정에서의 상호작용

2종류 이상의 약물을 경구적으로 투여할 경우 장

관의 기능을 변화시키거나 위장에서의 물질이동에 영향을 주거나 다른 약물의 물리화학적 성상을 변화시킴으로써 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 즉, 위장의 운동, 비타민류를 포함한 영양소의 합성에 관여하는 장내 미생물의 억제, 장내용물의 pH에 대한 영향, 불용성 화합물의 형성, 장내용물의 삼투압에 대한 영향 등에 의하여 다른 약물의 흡수를 증가 혹은 감소시킨다(표 1). 만약 동일한 세포막 투과기전에 의하여 장점막을 통해 이동하는 물질인 경우 서로의 흡수를 방해한다.

표 1. 위장을 통한 흡수과정에서의 상호작용을 일으킬 수 있는 약물

Acetazolamide(Diamox)	Cyclamates
Acidifying agents	Dietary fats and oils
Alkalinizing agents	EDTA(edetates)
Aluminum salts	Foods
Antacids	Iron salts
Antidiarrheal medications	Magnesium salts
Bile and bile salts	Milk
Bismuth salts	Mineral oil
Caicium salts	Neomycin
Cathartics	Polysorbate
Cholestyramine(Cuemid, Questran)	Purgatives
Chymotrypsin(oral)	Sodium bicarbonate
Citric acid	Sorbitol
Complexing agents	Strontium salts

다수의 약물은 aluminum, barium, calcium, strontium 등과 결합되어(chelation) 장에서의 흡수가 지연된다. 특히 tetracycline류의 경우 제산제중의 aluminum hydroxide, aluminum phosphate, calcium carbonate, magnesia유, sodium bicarbonate, 치즈, 우유, 요구를 등에 의하여 흡수가 지연된다.

또한 amphetamine을 sodium bicarbonate와 병용하면 위산을 중화시켜 amphetamine의 흡수를 촉진시키기도 한다. 그러나 산성을 띄는 약물은 주로 위를 통하여 흡수되는데 중조와 같이 투여하면 흡수가 지연될 수 있다.

무기물질이 장을 통하여 흡수될 때에는 무기물질 상호간에 운반단백질에 대하여 경쟁하기 때문에 흡수를 상호방해하기도 한다. 즉, Mo, Zn, Fe, Ca 등은 Cu의 흡수를, Cu는 Mo과 Zn의 흡수를, 황은 Se의 흡수를 Fe은 Zn의 흡수를, Ca은 Zn의 흡수를 방해하고, Cd와 Zn은 상호간의 흡수를 방해한다. 그리고 식물체중에 존재하는 phytic acid와 oxalic acid는 Ca, Zn, Mg 등의 2가 양이온과 불용성 착염(chelation)을 형성함으로써 흡수를 방해한다.

비타민 B₁인 thiamine을 파괴하는 물질인 thiaminase가 반추위내의 정상 미생물총, 낱생선 및 조개류의 hemin, 고사리 등에 존재하거나 생성되어 비타민 B₁ 결핍증을 유발하기도 하며 항콕시디움제인 amprolium은 기생충체내로의 thiamine흡수를 방해함으로써 구충효과를 보이는데 가축에서의 thi-

amine흡수를 방해하기도 한다. 따라서 thiamine의 과량투여는 구충효과를 감소시키고 amprolium의 과량투여는 가축으로 하여금 비타민 B₁ 결핍증을 유발할 수 있다.

난백중의 avidin이라는 물질은 B군 비타민의 일종인 biotin과 결합함으로써 이의 흡수를 지연시키며 독성물질에 의하여 경구 중독되었을 경우 흡수를 지연시키기 위하여 활성관과 같은 흡착제, 카올린, 우유 등과 같은 피복제, 구토제, 설사약 등을 투여하기도 한다.

2) 체내 분배과정에서의 상호작용

약물이 체내에서 분배될 때 즉, 체내에서의 이동, 혈장 단백질과의 결합 혹은 재분포과정에서 상호작용을 일으킬 수 있다(표 2). 이 중에서 중요한 것은 단백질과의 결합에 대한 약물의 상호작용이다.

표 2. 약물의 혈장단백질과의 결합력을 낮추어 주는 약물

Acetaminophen	Mefenamic acid
p-Aminobenzoic acid	Nalidixic acid
Aspirin	Oxyphenbutazone
Barbiturates	Phenylbutazone
Chloral hydrate	Salicylates(aspirin. etc.)
Cyclophosphamiae	Sulfipyrazone
Diphenylhydantoin (Dilantin)	Sulfonamides
Ethacrynic acid	Tranquilizers
Indomethacin	Triiodothyronine

대부분의 약물은 체외액중에서 일부는 단백질과 결합된 상태와 단백질과 결합되지 않은 유리형의 약물로 존재한다. 유리형의 약물만 세포내로 이동할 수 있고 그 수용기와 결합하여 약효를 나타낼 수 있다. 그러나 유리형의 약물은 신장을 통하여 쉽게 배설될 수 있다. 세포내로의 이동, 대사 혹은 배설 등의 원인에 의하여 체외액중의 유리형 약물 농도가 감소되면 결합형의 약물이 유리되어 유리형의 약물로 된다.

대부분의 약물은 약전해질이며 산성 혹은 염기성을 띄기때문에 산성인 것은 대체로 혈장albumin과 결합하며 염기성인 것은 globulin과 결합되어 혈액중에서 운반된다. Probenecid 혹은 salicylate와 설파제와 같은 산성인 것끼리 병용하면 설파제의

albumin과의 결합을 억제하여 유리형 설파제의 농도를 높임으로써 약효는 증가시키나 보다 빨리 오줌중으로 배설된다.

3) 수용기 부위에서의 상호작용

약물은 체내의 작용장기(effector)에 이행되면 그곳의 수용기와 결합하여 약효를 나타낸다. 이와같이 수용기와 결합하여 약효를 나타내는 물질을 agonist라 한다. 또한 체내에 존재하는 생화학적 활성물질 즉, 호르몬 신경전달물질, 각종 영양물질 및 그 대사산물들도 고유한 수용기가 있어서 그 수용기와 결합함으로써 생체의 생리기능을 조절한다. 약물에 대한 수용기는 따로 있는 것이 아니라 체내의 생리학적 활성물질의 수용기에 작용함으로써 생체기능을 조절한다. 따라서 약물은 다만 생체가 갖는 기능을 증진, 감소 혹은 변경시킬 뿐이지 그 고유한 효력을 창출하는 것은 아니다.

약물 혹은 생리학적 활성물질의 수용기에 대한 결합을 방해함으로써 그 작용을 차단하는 물질을 길항물질(antagonist)이라 한다.

대체로 수용기는 세포성분중의 단백질(주로 효소) 및 핵산 등의 거대분자이며 agonist가 그 수용기와 결합하여 생체의 반응(약효)을 일으키기 위해서는 화학적 입체구조가 결합하기에 적합하여야 한다. 길항물질의 경우는 화학적 입체구조가 수용기와 결합할 수는 있으나 그 결합이 불완전하여 생체의 반응은 일으키지 못하면서도 agonist와의 결합을 방해하여 그 작용을 차단한다.

중추신경 흥분약(amphetamine, caffeine, methamphetamine, picrotoxin, strychnine 등)과 중추신경 억제약(barbiturates, chloral hydrate, paraaldehyde 등), 근이완제(homatropine 등)과 부교감신경 흥분약(carbachol, pilocarpine 등), 교감신경 흥분약(ephedrine 등)과 교감신경 차단약(phentolamine 등), 콜린에스터라제 활성 억제약(유기인제제 농약, physostigmine, neostigmine, edrophonium 등)과 부교감신경 차단약(atropine, scopolamine 등)은 길항작용이 있는 대표적인 본보기이다. 즉, picrotoxin은 barbiturate계 마취제의 해독약으로 사용하며 유기인제제 중독시 atropine을 해독약으로 쓴다. Strychnine 중독시는 barbiturate계 마취제를 해독약으로 사용한다.

4) 대사성 상호작용

대부분의 약물은 체내에서 효소에 의하여 대사되면 그 대사산물은 약효를 상실하며 쉽게 체외로 배설된다. 약물대사에 관여하는 효소계는 그 종류가 다양하며 분포되어 있는 장기도 많다. 그러나 간장의 과립체중에는 약물대사에 관여하는 효소가 집중되어 있다. 진통제, 마취제, 항경련제, 항히스타민제, 소염제, 호르몬, 저혈당제, 최면약, 살충제, 진정제, 정신안정제류에 속하는 약물중에는 간장의 과립체중의 효소활성을 증진시켜(효소유도) 자신뿐만 아니라 다른 약물의 대사를 촉진시킨다(표 3). Phenobarbital의 경우 약 60여종의 약물(digitoxin, diphenhydrantoin, griseofulvin, glucocorticoids 등)의 대사를 항진시킴으로써 혈중농도 및

표 3. 효소유도 작용이 있는 약물

Alcohol(ethanol)	Insecticides, halogenated
Aldrin	Lindane
Aminopyrine	Methoxyflurane(Penthrane)†
Amobarbital (Amytal)	Methylphenylethylhydantoin
Androstenedione	(Mesantoin)
Anticonvulsants	Nicotine
Antihistamines	Nikethamide(Coramine)
Barbiturates	Nitrous oxide
Bemegride(Megimide)	Oxidized sterols(cholesterol,
Benzene	dihydrocholesterol, or
Butabarbital(Butisol)	ergosterol)
Chloral hydrate	Pentobarbital(Nembutal)
Chlordane	Pesticides
Chlordiazepoxide(Librium)	Phenacetin
Chlorinated hydrocarbons	Phenobarbital
Chlorinated insecticides	Phenylbutazone(Butazolidin)
Chlorpromazine(Thorazine)	Prednisolone
Cortisone	Prednisone(Deltasone, Delta)
DDT	Probenecid(Benemid)
Dieldrin	Promazine(Sparine)
Diphenhydramine(Benadryl)	Secobarbital(Seconal)
Diphenylhydantoin(Dilantin)	Sedatives and hypnotics
Fructose	Smoking(cigarettes, etc.)
Griseofulvin(Fulvicin, Grifulvin)	Steroids
Grisactin, etc.)	Stilbestrol
Haloperidol(Haldol)	Testosterone and its derivatives
Heptabarbital(Medomin)	Triflupromazine(Vesprin)
Hexobarbital(Sombucaps)	Urethane

약효지속시간을 단축시킨다.

약물대사에 관여하는 효소계가 따로 있는 것이 아니라 생리적 물질의 대사에 관여하는 효소계가 약물을 대사시키기 때문에 효소유도를 야기하는 약물에 의하여 체내에 미량 존재하는 물질 즉, 스테로이드호르몬의 대사가 항진되어 내분비 장애를 일으킬 수도 있다.

약물이나 독물중에는 그 대사산물이 약효 혹은 독성을 보이는 것이 있기 때문에 (parathion, malathion, chloral hydrate, carbon tetrachloride 등) 효소유도에 의하여 독성이 증가될 가능성도 있다.

약물중에는 효소활성을 억제하는 것도 있다(표 4). Chloramphenicol은 간장의 과립체중의 효소계 활성을 억제하는 작용이 있기 때문에 barbiturate계 약물과 함께 투여할 경우 마취시간을 연장시키며 독성이 증가된다.

5) 배설과정에서의 상호작용

약물의 종류에 따라 차이는 있으나 약물이 배설될 때 일부는 대사산물의 형태로, 나머지는 활성형

표 4. 효소활성억제작용이 있는 약물

pAminosalicylic acid(PAS)	Insecticides(fluorophosphates)
Anabolic agents(Dianabol, Durabolin, Maxibolin, Metandren, NeoHombrol, Nilevar, Oretan-M, etc.)	Isocarboxazid(Marplan), MAO inhibitors(Eutonyl, Furoxone, Marioan, Matulane, Nardil, niamid, Pamate, etc.)
Androgens	Methandrostenolone(Dianabol)
Anticholinesterases(Floropryl, Humorsol, Mytelase, Phospholine, Prostigmin, etc.)	Mushrooms(<i>Coprinus atramentarius</i>)
Anticoagulants(coumarins)	Nitrofurans
Antidiabetics, oral(Diabinese, Dymelor, Orinase, Tolinase, etc.)	Oral anticoagulants(Coumadin, Dicumarol, Panwarfin, Sintrom, etc.)
Bishydroxycoumarin(Dicumarol)	Pheneizine(Nardil)
Calcium carbimide(cyanamide, citrated, [Dipsan, Temposil])	Prednisolone(Hydeltra, Meticortelone, Sterane, etc.)
Carbon disulfide	Procarbazine(Matulane)
Chloramphenicol (Chloromycetin)	Prochlorperazine(Compazine)
Chiondiazepoxide(Librium)	Quinacrine(Atabrine)
Chlorpromazine(Thorazine)	Steroids(anabolics, estrogens, etc.)
Estrogens	Sulfaphenazole(Orisul)
Furazolidone(Furoxone)	d-Thyroxine

의 형태로 배설된다. 이들 약물이 배설되는 경로는 오줌, 땀, 침, 땀, 눈물, 젖, 호흡기 및 담즙 등이 있으나 약물의 상호작용에 크게 영향을 미치는 것은 오줌을 통한 배설경로이다.

약물이 신장을 통하여 배설 혹은 재흡수되는 과정 즉, 사구체에서의 여과, 신세뇨관에서의 분비 및 신세뇨관을 통한 재흡수과정에서 약물의 상호작용이 일어날 수 있다(표 5).

표 5. 신장을 통한 약물의 배설에 영향을 줄 수 있는 약물

Acetazolamide(Diamox)	Fatty acids
Acidifying agents	Fruit juices(cranberry, orange, etc.)
Alcohol	Phenybutazone(Butazolidin)
Alkalinizing agents	Potassium citrate
pAminohippuric acid(PAHA)	Probenecid(Benemid)
pAminosalicylic acid(PAS)	Sodium acetate
Ammonium chloride	Sodium acid phosphate
Ammonium nitrate	Sodium bicarbonate
Ascorbic acid	Sodium citrate
Calcium chloride	Sodium lactate
Diuretics(Diamox, Diuril, etc.)	Thiazides

대체로 강심제 및 이뇨제는 오줌을 통하여 보다 빨리 약물을 배설시키고 산성인 약물은 오줌을 알칼리화시키는 약물(acetazolamide, potassium citrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium citrate, sodium lactate, thiazides 등)과 병용할 때 그리고 염기성인 약물은 오줌을 산성화시키는 약물(ammonium chloride, ammonium nitrate, calcium chloride 등)과 병용할 때 약물의 오줌에 대한 용해도를 증가시키므로써 배설을 증가시키고 신장에서의 재흡수를 억제함으로써 약물의 배설이 증가된다. 그 결과는 생체에 대하여 유의할 수도 해로울 수도 있다. 즉, amphetamine 과량투여시 ammonium chloride는 배설증가제로 이용될 수 있다. sodium bicarbonate는 aspirin, barbiturate, 설파제 등 약산성 전해질인 약물의 과량투여시 해독제로 이용된다. Methenamin은 신장에서 대사되어 개미산을 생성하여 오줌의 pH를 낮추고, 개미산은 설파제와 결합하여 쉽게 침전되는 불용성 물질을 생성하기 때문에 이들 약물을 병용할 경우 뇨결석증을 일으키기 쉽다.

3. 물리화학적 배합금기 및 직접작용에 의한 상호작용

Protamine은 강한 염기성을 띤 분자량이 작은 단백질인데 heparin과 같은 강한 산성을 띤는 약물과 결합함으로써 후자의 약효를 감소시킨다.

대부분의 화학적 길항약물은 중독의 해독제로서 이용된다. 즉, CaEDTA·2Na은 납과의 친화력이 크기 때문에 납중독시 응용되고, EDTA·2Na은 칼슘과의 결합력이 크기 때문에 체내에서의 칼슘 이용을 줄임으로써 digitalis에 의한 cardiac arrhythmia의 치료에 응용된다. penicillamine은 구리의 중독에, deferoxamine은 철분의 중독에, dimercaprol (BAL)은 비소, 수은 및 금 중독의 해독제로 이용된다.

Tetracycline 류, aminoglycoside 계, erythromycin 등의 macrolide계 항생물질 등은 칼슘과의 결합력이 크기 때문에 외과수술시 마취제 혹은 근이완제와 함께 병용하면 호흡근과 심장기능의 마비를 야기할 수 있다. 이와같은 마비증상은 칼슘제제와 연수홍분제(doxapram 등)를 투여함으로써 극복할 수 있다.

흔히 수액요법을 실시할 때 항균성 물질이나 비타민류를 섞어서 수액하는 경우가 흔하다. 이때 수액의 구성성분, 비타민류 및 항균성 물질간의 상호작용에 의하여 불용성 침전물이 형성되어 혈관을 막거나 특정 성분이 파괴되는 등의 상호반응을 일으킬 수 있다. 대개의 약제는 pH가 다를 때 쉽게 파괴될 수 있고, 수액중의 무기물질과 반응하여 침전물을 형성할 수 있다(표 6).

또한 항생물질의 경우 서로 섞거나 동시에 정맥 주사할 경우 상호불활화를 일으킬 수 있는데 methicillin과 kanamycin 및 tetracycline 류, carbenicillin과 kanamycin 및 gentamycin간에서 볼 수 있다.

독성물질의 중독시 약물의 물리화학적 상호작용을 이용하여 흡수를 저지시키거나 체내에서의 노출을 감소시키기도 한다. 즉, 부식성이 있는 산이나 알칼리에 대하여는 우유, 난백 등의 단백질을 투여하거나 약알칼리(magnesium oxide) 혹은 약산(식초산)을 각각 투여하여 중화시킬 수 있다. 중금속 중독시 전신적 해독제로는 착염화 물질인 BAL이 As, Pb, Hg의 중독에, penicillamine이 Cu와 As의 중독에, Ca·2NaEDTA이 Pb의 중독에 치료제로 쓰인다. oxalate가 다량 함유된 목초에 의한 중독에는 Ca제제를 투여하여야 한다.

표 6. 수액내에서의 항균제의 배합금지

항균제	부적합한 수액
Amphotericin B	Normal sodium chloride injection
Cephalothin sodium	Lactated Ringer's calcium gluconate, calcium chloride
Chloramphenicol sodium succinate	Vitamin B complex with vitamin C
Chlortetracycline hydrochloride	Lactated Ringer's calcium chloride, sodium bicarbonate
Erythromycin lactobionate	Vitamin B complex with vitamin C
Kanamycin sulfate	Dextrose pH 3.5-6.5
Methicillin sodium	Normal sodium chloride injection or dextrose with pH less than 7.0
Nitrofurantoin sodium	Vitamin B complex with vitamin C, lactated Ringer's
Oxytetracycline hydrochloride	Lactated Ringer's, sodium bicarbonate
Penicillin G potassium	Vitamin B complex with vitamin C
Penicillins	Dextrose or sucrose with pH 8.0 or greater
Sulfadiazine sodiumine	Ionosol and other polyionic solutions
Sulfisoxazole diolamine	Travert No. 4, Sherman's electrolyte No. 48
Tetracycline hydrochloride	Lactated Ringer's, sodium bicarbonate

4. 생리적 투여금지

Corticosteroid류는 소염목적으로 항균성 물질과 흔히 병용하는 호르몬류이다. 이 호르몬은 면역억제작용이 있기 때문에 일정기간의 투여에 의하여 회복기미가 보이지 않을 때는 투여를 중지하여야 한다. 그리고 Corticosteroid중에서 cortisone, prednisone, hydrocortisone, prednisolone, isoflupredone, de-

xamethasone, triamcinolone, flumethasone 등은 혈장 progesterone 농도를 급격히 떨어뜨리고 태반에서의 estrogen 합성을 증가시켜 oxytocin에 대한 자궁의 감수성을 증가시킴으로써 유산을 일으킨다. Corticosteroid중에는 betamethasone, flucinolone, cortisol 등은 이와같은 작용이 덜하며 소에 비하여 돼지와 개에서는 자궁수축작용이 약한 것으로 알려져 있다.

일반적으로 소동물은 약물을 대사시키는데 관여하는 효소의 활성이 낮기 때문에 약물의 대사가 늦어지기 마련이다. 따라서 성숙한 동물에 사용하는 단위체중당 용량보다 더 낮은 용량을 투여하여야 한다.

5. 항균성 물질의 상호작용

1928년 영국의 Alexander Fleming이 penicillin을 발견하여 1940년대 초에 미국에서 대량생산에 성공하고 이어서 임상시험이 실시되던 당시에는 세균에 의한 감염성 질병의 치료에 획기적인 전기가 마

련되는 것으로 생각하였다. 이후 streptomycin 등의 다른 항생물질이 발견되고 이어서 chloramphenicol, 설파제 등의 합성이 성공되면서 다양한 종류에 남용 혹은 오용됨에 따라 복잡한 양상의 내성균이 출현되어 감염성 질병의 치료에 새로운 약제의 개발이 요구되었다. 뿐만 아니라 축산식품 등에 잔류하는 항균성 물질의 인체에 대한 위해성이 대두되면서 공중보건상 심각한 문제를 야기하고 있다.

Penicillin이 임상적으로 사용되면서 내성유발이 문제시 되자 PcG가 갖는 결점 즉, 위산에 의하여 파괴되기 때문에 경구투여가 불가능하다는 사실, penicillinase에 의하여 파괴됨으로써 저항을 획득하게 된다는 사실 그리고 균체가 생성하는 항균범위가 G^+ 균에 국한한다는 사실 등을 극복하기 위하여 ampicillin 등의 광범위 항생제가 개발되었으나 역시 penicillinase에 의하여 파괴되는 결함이 있고, penicillinase에 의하여 파괴되지 않고 또 경구투여가 가능한 oxacillin 등이 개발되었으나 항균범위가 좁으며 *Pseudomonas*와 *Klebsiella* 등에까지 유효한 carbenicillin 등이 개발되었으나 penicillinase에 의하여 파

표 7. 페니실린계 항생제의 위산 및 Penicillinase에 대한 저항성과 항균범위

Compound	Effect via oral route	Resists Penicillinase	Preferred antibacterial spectrum
Narrow-spectrum penicillins			Gram-positive
Penicillin G	Poor to irregular	No	
Penicillin V	Yes	No	
Antistaphylococcal penicillins			Penicillin G-resistant, <i>S. aureus</i>
Oxacillin	Yes	Yes	
Cloxacillin	Yes	Yes	
Didoxacillin	Yes	Yes	
Nafcillin	Variable	Yes	
Methicillin	No	Yes	
Broad-spectrum penicillins			Gram-positive and gram-negative organisms
Ampicillin	Yes	No	
Amoxicillin	Yes	No	
Hetacillin	Yes	No	
Antipseudomonal penicillins			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> and others, i.e., <i>Klebsiella</i>
Carbenicillin	No	No	
Carbenicillin indanyl	Yes	No	
Ticarcillin	No	No	
Azlocillin	No	No	
Mezlocillin	No	No	

괴되며 아울러 경구투여할 수 없는 단점이 있다(표 7).

이와같이 항균범위가 넓으면서 내성균 형성이 없으며 경구 및 비경구투여가 가능한 이상적인 항균성 물질을 아직 개발되어져 있지 않다. 따라서 항균성 물질을 병용함으로써 이와같은 단점을 보완하기 위한 연구가 꾸준히 계속되고 있으나 아직도 만족할만한 약물조합은 그렇게 많이 발굴하지 못한 실정이다.

화학요법의 효과를 높이기 위해서는 원인균이 분리동정되어야 하고 약제감수성(내성)여부를 파악하여야 할 것이며 항균성 물질의 상호작용(상승 및 길항작용)을 이해하기 위해서는 각 항균성 물질의 항균작용기전과 항균범위를 이해해야 할 것이다.

세포벽합성을 억제하는 항균성 물질 : 살균작용

1. 페니실린류 : 표 7 참조.
2. Cephalosporin 계 : cephaloridine, cephalixin, cephaloglycin, cephadrine, cephalothin, cefazolin, cephalirin(광범위).
3. Bacitracin(G^+), vancomycin(G^+).

· 세포막합성을 억제하는 항균성 물질 : 살균작용.

1. Polymyxin 계 : polymyxin B(G^-), colistin(G^-).
2. Novobiocin(G^+ , *Proteus*, *Pseudomonas*, *Pasteurella multocida*).
3. Nystatin, amphotericin B(항진균제).
4. Aminoglycoside계 : streptomycin, dihydrostreptomycin, gentamycin, kanamycin, neomycin, tobramycin, sisomicin, amikacin(G^-), spectinomycin(G^+).

· 단백질합성을 억제하는 항균성 물질 : 정균작용.

1. Tetracyclin 계 : oxytetracycline, tetracycline, chlortetracycline, demethylchlortetracycline, doxycycline, methacycline, minocycline(광범위).
2. Chloramphenicol류 : chloramphenicol, thiamphenicol(광범위).
3. Macrolide계 : erythromycin(G^+), thlosin(G^+), oleandomycin(G^+), troleandomycin(G^+).
4. Lincosamine계 : lincomycin, clindamycin(G

·).

5. Aminoglycoside계 : 세포막 단백질합성 억제.

· 핵산합성을 억제하는 항균성 물질 : 살균작용.

1. Quinolone계 : nalidixic acid(G^+), oxalonic acid(G^-), danofloxacin(광범위), norfloxacin(광범위), ciprofloxacin(광범위), pefloxacin(광범위).
2. Rifampin계 : rifampin, rifamycin B(광범위).
3. Griseofulvin : 항진균약.

· 중간대사장애를 일으키는 항균성 물질 : 정균용

1. Nitrofurane계 : nitrofurantoin, nitrofurazone, furazolidone(광범위).
2. Sulfonamide계 : sulfamethazine, sulfamerazine, sulfathiazine, sulfathiazole, sulfadimethoxine, sulfamonomethoxine(스스로 합성한 엽산만을 이용하는 균).
3. Diaminopyrimidine계 : trimethoprim, O-methoprim(스스로 합성한 엽산만을 이용하는 균).

대체로 살균작용이 있는 항균성 물질끼리 병용할 때에는 상승효과를 얻을 수 있으나 살균작용이 있는 것과 정균작용이 있는 것을 병용할 경우에는 전자의 항균작용이 감소하거나 양자 모두의 항균작용이 감소되는 결과를 보인다. 그러나 정균작용이 있는 것끼리 병용할 때에는 상가작용을 보인다. 즉, penicillin류와 aminoglycoside계 항균성 물질(penicillin과 streptomycin, carbenicillin과 gentamycin 등)을 병용하면 항균범위도 넓어지고 아울러 균체에 대하여 상승적 항균작용을 보인다. 그리고 설파제와 trimethoprim을 병용하게 되면 균체의 엽산합성을 단계별로 연속적으로 차단함으로써 상승효과를 나타낸다. 진균류에 대해서는 amphotericin B와 rifampin 혹은 tetracyclin류를 병용할 때 상승효과를 보인다. Clavulanic acid는 β -lactamase의 활성을 억제함으로써 penicillin이나 cephalosporin의 파괴를 방지함으로써 그리고 probenecid는 신세뇨관을 통한 분비를 억제함으로써 β -lactam계(penicillin 및 cephalosporin)의 작용을 증가시킨다. 그러나 penicillin과 chloramphenicol, penicillin과 tetracyclin류, erythromycin과 tetracyclin류, aminoglycoside계와 tetracycline 혹은 chloramphenicol을 병용하면 길항작용이 있다.

설파제의 독성을 줄이기 위하여 삼중설파제를 사용하기도 하는데 만약 요로감염증에 쓰이는 methenamine과 설파제를 병용하게 되면 emthenamine의 대사산물인 formaldehyde가 오줌의 pH를 낮춤으로써 설파제의 신장독성을 증가(결석)시킨다.

Lincomycin과 spectinomycin을 병용하면 각 약제의 단독투여 혹은 tylosin 단독투여한 것에 비하여 상승효과를 보이며 colistin과 erythromycin, chloramphenicol, bacitracin, penicillin, tetracyclin, novobiocin, trimethoprim 등과 병용하면 돼지에서 분리된 17종의 병원성 균에 대하여 상승효과를 보이는 것으로 보고되어 있다. 그리고 소동물에 대하여 novobiocin 혹은 tylosin과 tetracyclin류를 병용하여 경구투여하면 상승효과를 보이며 tylosin과 sulfamethazine합제는 돼지의 위축성 비염, 돼지 하리 및 폐염의 발병율을 낮추는 것으로 보고되어 있다. *E. coli*에 의한 송아지 설사병에 있어서는 nalidixic acid와 neomycin이 병용되기도 하며 penicillin과 fasicid acid의 병용 그리고 rifampicin과 nalidixic acid의 병용은 내성균 출현을 줄임으로써 상승효과를 보인다.

많은 균이 다양한 종류의 내성을 획득하고 있기 때문에 약제선택에 어려움이 많다. 따라서 내성을 줄이기 위해서는 잘 선정된 약제를 충분한 양으로 3~4일간 치료하여 효과가 없으면 곧 다른 약제로 대체하여야 한다. 내성기전은 대개 항균성 물질을 파괴하는 효소를 생산하거나 약제의 침투를 막거

나 혹은 대상약제에 의하여 차단된 대사경로를 우회하는 대사경로를 찾는 방법 등에 의한다. 따라서 어떤 약제에 저항성을 획득한 균을 구조가 비슷한 같은 group내의 약제에 대해서도 내성을 갖는다. 즉, sulfamethazine에 내성을 갖는 균은 다른 설파제에도 내성을 가지며 penicillin G에 내성을 획득한 균은 다른 종류의 penicillin(penicillinase 저항균 예외)과 cephalosporine류에도 저항한다. 이와같은 원리는 tetracycline류, aminoglycoside류 그리고 macrolide류에도 공히 적용된다. 따라서 약제를 교체할 때 같은 group에 속하는 것은 배제하여야 옳다.

한편 저항균에 대하여 권장되는 약제가 있다. 즉, penicillin에 대하여 내성을 획득한 균에 대하여는 macrolide계 및 penicillinase저항성 penicillin이, penicillin과 erythromycin에 내성을 갖는 균에 대하여는 lincomycin과 clindamycin이 추천되고 있다. 대부분의 항균성 물질이 내성균을 유발하나 bacitracin, nitrofurane, lincomycin, quinolone계는 비교적 내성균 출현빈도가 낮은 것으로 알려져 있다.

항균성 물질을 사용함에 있어서 약제를 선정할 때에는 증상에 따라서 금기되는 약이 있다. 즉, 간장질환이나 신장질환이 있는 환축에 대하여 위의 장기에 독성이 있는 약물을 사용하여서는 아니될 것이다. 또한 축산물중에 잔류하지 않도록 안전휴약기간을 축주에게 알려주는 것도 임상수의사의 임무중 하나일 것이다.

사무실 이전

대한수의사회 고문변호사

朴 商 祺 변호사

이전장소 : 서울 서초구 서초동 1716-10
(중앙빌딩 3층 302호)

전화 : 594-6124, 6125