

## 퀴놀론(Quinolones)계 화학요법제의 연구동향

### - 편집기획실 -

#### 서 론

항생물질, 설파제 다음으로 화학요법제로서 80년대 말에서 90년도 초에 들어 퀴놀론계(Quinolones) 화학요법제가 인축분야에서 주목을 집중시키고 있다. 동물약품분야에서도 일분을 중심으로 미국 등 전세계적으로 상당히 많은 신구의 퀴놀론제가 개발, 사용되고 있으며 현재도 많은 퀴놀론계 화합물이 동물용항균제로서 승인되고 있다(그림 1).

퀴놀론계 항균제의 최초의 화합물은 1962년 미국에서 발견된 Nalidixic acid(Sterling Winthrop 사)이다. 날리딕식(Nalidixic acid)제제는 Gram 음성균에 항균작용이 있고 설파제나 항생물질의 내성균에도 유효하지만 체내에서 대부분이 불활화되는 약점을 지니고 있다. 이때문에 비교적 조직이행이 높은 요로질환, 담도 및 장관감염증에 한정해서 사용하였다. 그후 1966년에 제2의 퀴놀론제제로서 옥소린(Oxolinic acid)이 개발되었고 이 제제는 국내에서도 주로 양어용 예방 및 치료제로서 많이 사용되고 있다. 옥소린산의 항균력은 날리딕식산보다 10배이상 강력하지만 체내에서 불활화되기 쉽기 때문에 인체용으로는 사용되지 않고 동물용(소, 돼지, 닭 및 양어용)으로 광범위하게 사용되고 있다.

일본에서는 1967년에 피로미딕산(Piromidic acid)과 1973년에 피페미딕산(Pipemidic acid)의 퀴놀론제제가 개발되어 녹농균이나 날리딕식산 내성균에 유효하기 때문에 요로, 장질환 등과 이비노과 영역에 사용되었으나 종래의 치료범위를 벗어나지 못했다. 이 제제들도 국내에서 제품화되어 시판되었으나 큰 호응을 얻지는 못

했다.

퀴놀론계(피리돈카르복실산계) 항균제는 근년 현저히 진보하여 항균 스펙트럼이 확대됨과 동시에 항균력이 증강하고 기존의 항생물질 내성균에도 유효한 사실 및 우수한 조직이행성을 나타내므로서 각종 감염증의 예방 및 치료에 사용되게 되었다. 퀴놀론계 항균제의 진보과정을 역사적으로 회고하여 보면 크게 3단계로 나눌 수 있다.

최초의 단계는 1962년에서 1969년까지의 단계이다. 이사이 보고된 nalidixic acid, oxolinic acid 및 piromidic acid는 주로 Gram음성균에 항균작용을 나타내고 일부 균종을 제외한 Gram양성균에는 거의 작용하지 않는다.

경구흡수는 양호하지만 체내에서 대사를 받기 쉽다. 그러나 요즘, 장관내 및 담즙중의 항균활성물질 농도는 충분히 높으므로 임상적으로는 요로, 장관, 담도감염증 등의 국소감염증에 사용되어 왔다.

제2의 단계는 1970년에서 1977년까지의 단계이다. 이 기간에 보고된 화합물중 droxacin, tioxacin, rosoxacin, miloxacin 및 plumequine 등은 제1단계 화합물을 능가하지는 못하였지만 cinoxacin과 pipemidic acid는 대사적으로 안정하고 대부분은 미변화체로서 요중에 배설되므로 요로감염증 등에는 보다 저용량으로 유효하다. 현재 국내에서는 plumequine제제가 시판되고 있다(표 1).

더욱 피페라지닐기가 도입된 pipemidic acid는 항균스펙트럼을 녹농균까지 확대함과 동시에 동계통의 약제인 nalidixic acid의 고도 내성균에도 어느 정도의 항균작용을 나타내고 또한 양호한

조직이행 행성을 나타내는 사실에서 유효균종도 높고, 적응증도 이비인후과 영역 감염증까지 확대하게 되었다.

제3단계는 1978년에서 현재까지의 단계이다. 이 기간에 보고된 norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin ciprofloxacin은 기본골격은 다르지만 어느 것이나 퀴놀론의 C<sub>6</sub> 위치에 F기를 갖는 화합물로 항균스펙트럼은 Gram음성균 뿐만 아니라 Gram양성균까지 확대하고 항균력은 이때까지의 동계통 화합물과 비교하여 약 10배 이상 높다. 현재 국내에서는 norfloxacin, enorfloxacin 제제의 약품이 시판되고 있지만 이들은 어느 것이나 대사적으로 안정하고 조직이행성도 양호

하다. 약제에 따라 약간 다르지만 대개 유효균종 및 임상적용의 범위가 넓어, 요로, 장관, 담도, 이비과영역, 호흡기 및 피부감염증 등의 치료에 사용되고 있다. 현재 국내에서 이들 제제는 국내 양계장에서 문제가 되는 대장균증과 C-RD 및 CCRD의 예방 및 치료와 양돈장에서 문제가 되는 *E. coli* 및 호흡기질환의 예방 및 치료에 주로 사용되고 있다. 따라서 본고에서는 퀴놀론화합요법제에 대한 신간논문자료를 정리하여 수의사회원들에게 자료로서 제공하고자 한다.

### 1. 퀴놀론화합요법제의 세대별 분류(인체약품자료의 수정인용)

표 1. Plumequine제제의 비교

항 목	A제제	B제제	C제제
성 분	9-Fluoro-6, 7-dihydro-5-methyl-1-oxo-1H, 5H-benzo[ <i>ij</i> ]quinolizine-2-carboxylic acid	1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-Carboxylic acid	Acid Ethyl Methylene dioxy-6, 7, quinolone-4 Carboxylic-3
세 대 구조 식	퀴놀론 2세대 COOH CH <sub>3</sub> ⊕	퀴놀론 2세대	퀴놀론 1세대(구퀴놀론)
성분상 특징	불소(F)기가 있어 살균력 강화 조직확산· 침투력강화	→불소(F)기가 있지만 Mg에 대한 항균력이 더 강화된 반면 내성 및 잔류문제가 심해져 독일 등 등록되지 않음.	불소(F)기가 없음.
잔류문제 지질용해도 (Liposolubility)	2일 (oxolinic acid의 약 배가 높음)	5일	협범위
항균범위 내성문제 체내흡수율	중 범위 내성 발현율이 거의 없음. 매우 빠름 (2시간 내 유효혈중 농도)	중 범위 + Mg(절대 광범위가 아님) 내성발현율이 거의 없음.	내성 발현율이 가장 높음. 체내 흡수율·확산력이 낮음. 소화기관의 신경증상(구토, 설사, 멀미) 및 광과민성피부염. 연골손상(비글강아지) 중추신경손상(두통 등, 사립)
부 작 용	산란율, 사료섭취량 등에 아무런 영향이 없음.	안전성이 입증되지 않음.	

### 1) 제 1, 2세대 퀴놀론

1962년 Lesher 등에 의해 개발된 nalidixic acid는 1,8-naphthyridine 유도체로서 퀴놀론 항균제 모델 정립의 효시가 되었다.

Nalidixic acid는 생체내에서 빠르게 흡수되어 많은 양이 hydroxynalidixic acid형태로 뇨중 배출되어 요도염을 일으키는 대부분 Gram음성균인 대장균류, 장내세균, pr. mirabilis 등에 우수한 항균력을 나타낸다.

투약후 내성균이 생성되며 과량투약시 구토, 현기증, 식욕부진, 두통 등의 부작용이 나타난다. 혈청내의 기전 반감시간이 보통 8시간이다. Nalidixic acid가 더욱 효능이 좋은 퀴놀론 개발로 고전적인 제제로 취급되기는 하지만 최근까지도 미국에서는 개발된 많은 퀴놀론 유도체중, nalidixic acid와 cinoxacin만이 요도염 치료제로 사용이 인정되었다. Nalidixic acid의 골격에 여러 치환체를 붙이거나 이와 구조가 유사한 1,5-, 1,6-, 1,7-naphthyridine 유도체가 많이 합성되고 항균력도 측정되었지만 별로 우수한 제제는 개발되지 않았다.

Nalidixic acid와 구조는 유사하지만 최초로 합성된 퀴놀론 구조를 가진 항균제는 C<sub>6</sub>와 C<sub>7</sub>이 methylenedioxy기로 연결되어 있는 oxolinic acid이다. 이 제제는 1966년 Warner-Lambert에서 개발하였고, 1972년부터 시판에 들어갔다. Oxolinic acid는 요도염을 일으키는 주균들 뿐아니라 다른 Gram음성균에도 넓은 항균력을 갖고 있다. 특히 N. gonorrhoeae와 N. meningitidis엔 뛰어난 효력을 나타낸다.

Pseudomonas나 포도상구균을 제외한 모든 Gram양성균에는 항균력이 전혀 없으나 약하게 나타난다. 비록 oxolinic acid가 nalidixic acid에 비하여 *in vitro* 항균작용이 2~4배 강하지만 혈청내의 농도가 낮고 뇨중 농도가 높아 전신감염증 치료보다는 요도염 치료에만 국한되었다. 또한 중추신경계의 부작용 사례가 증가하므로 사용이 많이 억제되었다. Oxolinic acid의 유사체로 C<sub>5</sub>와 C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>와 C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>과 C<sub>8</sub>을 연결하는 여러 5체 내지 6체 고리화합물이 합성되었지만 그중 metioxate를 제외하곤 좋은 항균력을 가진 제제로 개발되진 못하였다. Metioxate는 C<sub>5</sub>와 C<sub>6</sub> 사이에

thiazole고리로 연결된 퀴놀론으로 생체내에서 가수분해하여 녹농균, 간균, proteus 등 Gram음성균에 좋은 항균력을 보였지만 상품화되지는 않았다.

Piromidic acid는 pyridopyrimidine계 유도체의 대표적 항균제로서 1967년 Dainippon사에 의해 개발되어 1972년부터 시판되었다.

이 제제는 nalidixic acid에 비해 포도상구균을 제외하곤 Gram음성균에 약간 약한 항균력을 나타내며, pseudomonas나 Gram양성균에는 항균력이 없거나 약하게 나타난다. 독성이 적고, 부작용이 덜하여 소아에도 복용시킬 수 있다. 특히 대장균이나 포도상구균에 의한 콩팥감염증에 효과가 있어 요도염 치료뿐 아니라 콩팥, 장내, 담도염증의 치료에도 사용이 가능하다.

1972년 Lilly사에 의해 개발된 cinoxacin은 cinoxacin구조의 대표적 제제로 항균력은 nalidixic acid와 oxolinic acid의 중간 정도이다. 요중 농도가 nalidixic acid에 비해 4~8배 높아 대장균, 간균, 장내세균 등에 의한 요도염 치료에 유효하다.

그밖에 *C. perfringens*, *C. tetani*, *Haemophilus*, sp., *Serratia* sp.를 포함한 대부분의 Gram음성균에 항균범위가 넓다. 하지만 pseudomonas나 Gram양성균엔 항균력이 거의 없다. 내성균이 흔하지 않고 부작용이 적다. 특히 급성, 만성 요도염 치료에 효과적이다.

Miloxacin은 oxolinic acid계의 제제로 1972년 Smitomo사에서 개발하였다. 이 제제는 인플루엔자균, 대장균 등 대부분의 Gram음성균에 항균력이 강하다. 이 제제의 항균력은 oxolinic acid와 비슷하고 nalidixic acid에 비해 8~16배 강하다. 항균범위는 oxolinic acid와 견주어 포도상구균엔 약하고, 혐기성균 등에는 훨씬 강한 효력을 나타내지만 대체로 비슷하다.

Pseudomonas와 고초간균, *C. xerosis*를 제외한 Gram양성균에는 항균력이 약하다. 화농연구균에 의한 감염증에는 항균작용이 약하지만 대장균, 폐렴, 간균, 적변세균, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*에 의한 감염증에는 좋은 치료제가 된다.

제2세대 항균제의 최초 출현인 rosoxacin은 1972년 Sterling사에서 개발되었다. 광범위한 Gr-

am음성간에 대한 항균력뿐 아니라 특히 *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *N. urealyticum*에는 penicillin, ampicillin, tetracycline, spetinomycin보다 뛰어난 *in vitro* 항균작용을 나타내었다. Rosoxacin은 이러한 감염증에 특히 효과적이다.

Pipemidic acid는 1974년 Dainippon과 Roger Bellon사에서 동시에 개발되어 1975년 시판에 들어간 pyridopyrimidine유도체의 대표적 제2세대 항균제이다. 이 제제는 Gram음성균에 넓고 강한 항균력을 갖고 있을뿐 아니라 pseudomonas(MIC 50 µg/ml)에도 우수한 효과를 나타내며 carbenicillin이나 gentamicin 내성균을 포함하여 nalidixic acid 내성균에도 좋은 항균력을 갖고 있다. 독성이 없으며 포도상구균, 대장균, 녹농균, 폐렴간균, *S. typhimurium* 등에 의한 전신감염증, 방광염에 좋은 임상결과를 주었다.

Pipemidic acid는 요중 90% 이상 배출되므로 대장균, 간균, Proteus, 녹농균에 의한 요도염에 좋은 치료효과를 나타낸다. 부작용으로는 위장장애, 드문 경우지만 피부발진 등이 있다.

비슷한 구조로 pyridopyrazine, pyrimidopyridazine 유도체들과 thienopyridine, furopyridine, pyrazolopyridine의 유도체들이 합성되고 항균력이 측정되었지만 좋은 항균제로는 개발되지 못하였다. Thienopyridine유도체중 좋은 항균력을 갖고 있었지만 기존의 제제와 비교하여 떨어지는 결과였다. 그밖에 ofloxacin의 전신인 flumequine도 개발되었다.

플루메퀸은 최근에 개발된 퀴놀론계열의 합성 항균제로서 구조적으로는 날리디산 및 옥소린산과 비슷한 제제로서 플루메퀸은 특히 *E. coli*(대장균)와 *Salmonella*를 포함한 Gram 음성균에 의한 감염에 강한 항균력을 발휘한다. 또한 장내 세균뿐만 아니라 포도상구균 및 Mycoplasma에도 강하게 작용하여 streptomycin, neomycin 및 gentamycin 등과 같이 사용시 상승작용을 나타낸다. 퀴놀론계 화학요법제와 타 항생물질과의 상호작용은 다음과 같다(표 2, 3).

## 2) 제3세대 퀴놀론들

기존 개발된 제1, 2세대 퀴놀론들이 Gram음성균에는 항균작용이 우수하지만, 녹농균이나 Gram양성균에는 약한 항균력을 가지고 있기 때문에

광범위한 항균력을 갖춘 새로운 유도체를 합성하는 연구가 1970년대에 들어 활발히 진행되는 가운데 C<sub>6</sub>에 F기를 C<sub>7</sub>에 piperazinyl기로 치환된 퀴놀론화합물이 항균력도 우수하고 광범위하다는 것이 알려졌다.

이러한 새 퀴놀론의 최초 출현은 1978년 Kyorin사에서 합성한 Norfloxacin이다. norfloxacin은 녹농균을 포함한 Gram음성균 및 양성균에도 강한 항균력을 갖고 있다. 특히 장내세균, 임균, 인플루엔자균 등에 MIC 0.1 µg 이하로 pipemidic acid나 nalidixic acid에 비해 10배이상 강한 작용을 한다. Nalidixic acid 및 기전작용이 베타-락탐, aminoglycoside계의 항생제에 내성을 보이는 균에도 강한 살균작용을 나타낸다.

Norfloxacin은 경구용이지만 임상실험결과 소화기, 호흡기, 비뇨기, 피부 및 연조직 감염증에 치료유효율이 우수한 것으로 나타나며 β-lactamase에 안정할 뿐 아니라 β-lactamase 생성균주에 매우 유효하므로 호흡기감염증, 만성요

표 2. Interactions between Nalidixic Acid and Other Anti-bacterials<sup>a</sup>

Sub-inhibitory concentrations of non-4-quinolones (µg/ml)	99% kill times(min) against <i>E. coli</i> KL 16 with nalidixic acid 50 µg/ml		
	Alone	+Other drug	Change
Streptomycin(2)	153	130	-23
Gentamicin(0.2)	163	116	-47
Kanamycin(0.8)	156	106	-50
Tobramycin(0.4)	191	98	-93
Amikacin(0.4)	168	127	-41
Sisomicin(0.4)	127	72	-55
Netilmicin(0.4)	142	86	-56
Rifampicin(10)	128	252	+124
Tetracycline(0.3)	142	260	+118
Chloramphenicol(1)	141	175	+34
Erythromycin(30)	178	>300	>+122
Clindamycin(10)	172	>240	>+68
Vancomycin(0.4)	154	154	0
Azlocillin(1)	187	187	0
Mezlocillin(0.3)	183	183	0
Ceftazidime(0.03)	201	201	0

<sup>a</sup> The time taken to kill 99% of *E. coli* KL 16 was interpolated from the data shown in Figs. 2.26-2.29, 2.31 and similar experiments.

### 표 3. Interactions between Ciprofloxacin and Other Anti-Bacterials<sup>a</sup>

Sub-inhibitory concentrations of non-4-quinolones ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	99% kill times(min) against <i>E. coli</i> KL 16 with ciprofloxacin concentrations 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$		
	Alone	+Other drug	Change
Streptomycin(2)	168	128	-40
Gentamicin(0.2)	156	128	-28
Kanamycin(0.8)	137	108	-29
Tobramycin(0.4)	194	141	-53
Amikacin(0.4)	117	106	-11
Sisomicin(0.4)	166	85	-81
Netilmicin(0.4)	160	99	-61
Rifampicin(10)	143	146	+3
Tetracycline(0.3)	138	241	+103
Chloramphenicol(1)	128	193	+65
Erythromycin(30)	180	>300	>+120
Clindamycin(10)	200	>240	>+40
Vancomycin(0.4)	154	154	0
Azlocillin(1)	185	185	0
Mezlocillin(0.3)	210	210	0
Ceftazidime(0.03)	210	210	0

<sup>a</sup> The time taken to kill 99% of *E. coli* KL 16 was interpolated from the data shown in Figs. 2.26, 2.27 and 2.29-2.31 and similar experiments.

도감염증에 우수한 효과를 나타내 제3세대 세파로스포린계 항생제와 견줄 수 있다.

투약시 nalidixic acid 등에서 볼 수 있는 중추신경계 부작용은 극히 드물고 식욕부진 등 소화기증상이 대부분이다. 단 norfloxacin은 경구투여시 체내에서 완전히 흡수되지 않고 조직에 나타나는 농도도 다른 퀴놀론제에 비해 낮으므로 내성균이 생성될 확률이 크다. 따라서 전신감염증 치료에는 사용은 절제하여야 하고, 요로감염증이나 농도가 높게 나타나는 전립선염증 치료에 적당하다. 현재 국내 동물약품업체에서는 Norfloxacin을 단독 또는 세파로스포린항생물질과 복합처방하여 호흡기, 소화기, 유방염치료 및 예방에 사용하고 있다.

Norfloxacin과 유사한 구조를 가진 pefloxacin은 1980년에 Roger Bellon사에서 개발하였다. 이 제제는 norfloxacin의 piperazine에 methyl기가 치환된 화합물로 항균범위가 norfloxacin과 비슷

### 표 4. Effects of Quinolones on Purified DNA Gyrase and Living Bacteria

#### Effects of quinolones on purified DNA gyrase :

Inhibit almost all enzymatic activities, including introduction of negative supertwists, catenation decatenation, and unknotting  
Induces double-strand cleavage of DNA by enzyme in the presence of detergent(SDS) and protease, with A subunit left covalently attached to 5' ends of cut DNA

#### Effects of quinolones on living bacteria :

Decrease introduction of negative supertwists into DNA  
Impair decatenation of interlocked DNA circles  
Damage DNA  
Block DNA synthesis  
Impair RNA and protein synthesis (at high drug concentrations)  
Cause cells to filament  
Induce SOS DNA repair system and certain heat shock proteins  
Cause rapid cell death

하다. 항균력도 간균, 장내세균, 녹농균, 인플루엔자균, 임질균 등 Gram음성균에 대해서는 norfloxacin과 비슷하지만 포도상구균이나 폐염간균 등 Gram양성균에는 2~4배 더 강하여 ofloxacin과 견줄 수 있다. 녹농균에는 ceftazidime과 비슷한 항균력을 나타내고 ampicillin, carbenicillin, gentamicin의 내성균에 유효하지만 nalidixic acid내성균에는 약한 항균력을 갖고 있다. 체내에서 흡수력이 뛰어나 전신감염증, 소화기염증, 담도염, 기관지염증, 중이염 등 여러가지 감염증에 우수한 임상결과를 갖고 있다.

특별한 부작용은 알려지지 않고 있다. 같은 해 Daiippon사에서 개발한 1, 8-naphthyridine유도체인 enoxacin *in vitro* 항균력이 pefloxacin과 유사하고 pseudomonas를 포함한 Gram 음성균과 양성균 모두에게 항균범위가 넓다. 포도상구균, 대장균, 폐염간균, 녹농균 등에 의한 감염증에 cephalixin, ampicillin보다 우수한 임상결과를 주고 주사용 gentamicin과 견줄 수 있다.

표 5. Pharmacokinetics of Quinolones

Quinolone	Protein binding (%)	Bioavail ability (%)	Serum halflife (h)	Excretion (%)	
				Urine	Bile/Feces
Ciprofloxacin	30	83	3-4	30-40	15-20
Norfloxacin	15	78	3-4	30-50(20met)	30
Pefloxacin	25	83	8.7	50(50met)	
Flumequine		73	7	10	
Nalidixic acid	90	62	1.5	5(90met)	5
Enoxacin		79	4-6	60	
Pipemidic acid	15-40	93	3-4	80(6met)	25
Ofloxacin	30	85-95	6-7	80-95	3

met. -metabolites

Recalculation of values from serum data from earliest studies has raised t(R. Rangoonvalla, personal communication, 1985)

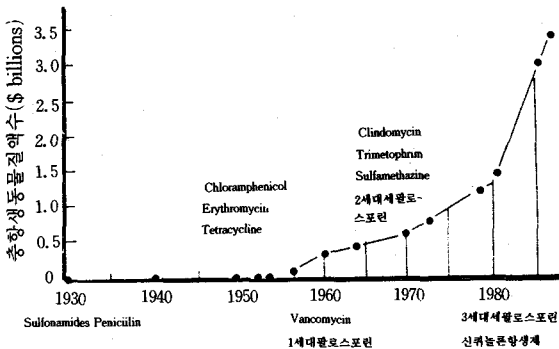


그림 1. 미국에서의 항생제 도입의 연대표.

단 enoxacin은 내성균이 흔하지 않지만 혈청과 조직에 낮은 농도로 나타나며 배출이 빨라, 전신감염증 치료에도 적합하지가 않다.

Ofloxacin은 1982년 Daiichi Seiyaku사에서 개발한 flumquine계열의 퀴놀론제제이다. 이 제제는 다른 퀴놀론에 비하여 경구투여시 특히 흡수성이 뛰어나 pefloxacin과 더불어 *in vitro* 항균력이 낮은 것을 보충할 수 있다. Ofloxacin은 임질균을 포함하여 Gram음성균에 항균력이 뛰어나며 Gram양성균엔 norfloxacin에 견주어 4~16배 우수하다. 녹농균, ampicillin내성 염질균, clindamycin내성 혐기성균, nalidixic acid 내성균에 항균작용이 뛰어나고 특히 포도상구균, 화농연구균, 장내세균, 적변세균, proteus mirabilis 등엔 norfloxacin에 비해 2~7배, pipemidic acid에 견주어 7~50배 더 우수하다. 전반적으로 ofloxacin의 항균력은 norfloxacin과 ciprofloxacin의

1983년 Bayer사에서 개발한 ciprofloxacin은 기

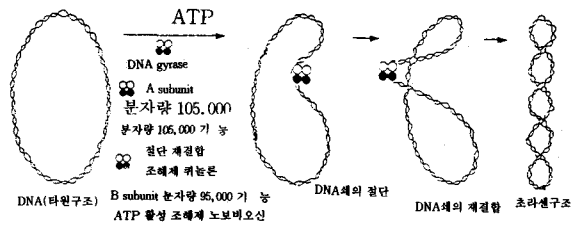


그림 2. 퀴놀론제제가 DNA gyrase에 작용하는 기전.

존 개발된 퀴놀론제제중 가장 우수하고 넓은 항균력을 갖고 있다. Gram음성균에 대한 항균력이 이 제제가 가장 우수하고, 많은 Gram양성균에 대해서는 ofloxacin이나 pefloxacin과 비슷하거나, *S. epidermis*, *S. pneumonie*, *S. faecalis*등에는 뛰어난다.

혐기성 Gram양성균인 파상균 또는 Gram음성균인 유세균에 모두 강한 살균작용을 하는 넓은 항균범위를 갖고 있는 ciprofloxacin은 aminoglycosides, 제3세대 세파로스포린계 항생제 등 다른 경구항생제를 대체할 수 있는 가장 유용하고 강하고 안정한 항균제로 알려지고 있다. pH에 따라 항균력이 변해, 중성 또는 약산성에서 가장 효과적인 ciprofloxacin은 골수염, 전립선염 등과 같은 심한 감염에도 복용시 부작용이 없고, 전신감염증, 호흡기계통, 비뇨기계통 감염증 치료에도 임상결과가 우수하다.

내성균이 흔하지 않지만 최근 pseudomonas 등에서 급격히 내성균이 생성되는 것으로 알려지고 있다. Ciprofloxacin의 또 다른 장점으로서는 현

재까지의 모든 퀴놀론제가 경구용제제 뿐이었으나 ciprofloxacin은 경구용 이외에도 정맥주사 투여가 가능하다는 점을 들 수 있다.

Bayer사는 또한 동물용으로 엔노플록사신을 개발하여 현재 국내에서 호흡기 및 소화기질병의 예방과 치료에 있어서 효과를 나타내고 있다.

이외에도 여러개의 개발중인 퀴놀론이 많지만 판매가 허가되기까지는 아직도 많은 임상실험과 독성검사, 부작용, 내성균생성 등을 조사하여야 하므로 시일을 요한다. 현재 국내에는 많은 퀴놀론계 화학요법제가 허가·시판되고 있으나 업체간의 과다경쟁으로 이들 제제가 너무 만능에 가까운 제제로 과장되는 경우가 왕왕있어 수의사회원 여러분들의 올바른 지도가 요망되고 있다.

## 2. 퀴놀론제제의 작용기전

퀴놀론제제는 작용기전으로 보면 세포벽합성 저해작용이 있는 페니실린과 cephem계 항생물질과 같이 세포에 대한 선택독성이 크고 작용발현 농도와 독성발현농도의 폭이 커서 부작용이 적은 것이 특징이다. 즉, 세균의 supercoiling을 조절하는 산소인 DNA-gyrase 작용을 억제하여 항균작용을 나타낸다. 경구제로서 혈중, 조직중, 체액중에 높은 농도를 유지하고 체내에서의 반감기가 긴 점은 또 하나의 장점이 된다. 현재는 경구제 및 정맥주사제 다른 타입의 경구제 그리고 음수용제를 목표로 한 연구가 추진되고 있다. 적응증에 있어서도 광범위한 예방 및 치료를 목표로 하고 있다.

이러한 일련의 화합물은 대부분이 그 기구에 4-Quinolone환을 갖고 있고 특히 B부분이 항균작용의 발현에는 필요한 구조인 것으로 고려되고 있기 때문에 Pyridoncarboxy acid계 항균제로 고려되고 있다. 퀴놀론제제는 세균의 DNA 복제에 필요한 효소 gyrase에 작용함으로써 DNA-gyrase합성, 증식을 저해하기 때문에 세균살멸작용을 갖는다. 그러나 퀴놀론제제가 Gyrase 효소에 작용하기 위해서는 약제가 세균의 세포핵내에 도달하는 것이 약제의 효력발현의 필수조건이 된다. 또한 플라스미드에 의한 내성의 전달을

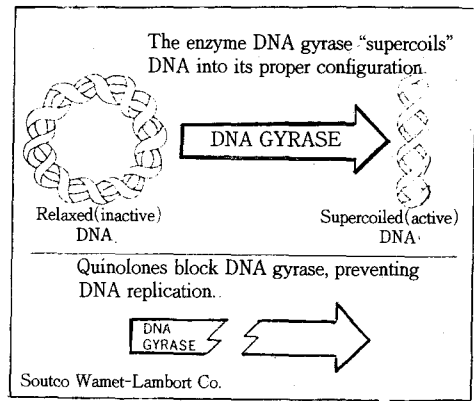


그림 3. 퀴놀론제의 작용기전.

하지 않기 때문에 타제에 비해서 내성이 생기기 곤란한 특징점을 지니고 있다(그림 2~4).

최근 퀴놀론계 화합물의 항균작용의 특징은 Gram음성, 양성균 모두에 미치는 넓은 항균스펙트럼을 갖고 특히 Gram음성균에 대한 항균력이 강하다. 또한 타계통의 항균제와는 교차내성을 나타내지 않는다. 그 작용은 살균적이고 작용기전은 원핵세포에만 존재하는 DNA의 복제, 전사에 필수효소인 DNA gyrase의 저해라고 생각되고 있다. DNA gyrase는 1976년 Gellert에 의해 대장균에서 최초로 발견되었으며 각 2개의 A와 B subunit로 이루어져 있다.

DNA gyrase는 균의 DNA복제에 필수불가결한 효소로, 환상의 DNA를 전달하여 다른 DNA와 이음, 비틀음과 이완, ATP가수분해 등 supercoiling을 완수하는 효소로 이러한 효소의 불활성화는 chromosome에 이상을 일으키고 균의 분열 증식을 불가능케 하여 살균효과를 나타낸다. 균에 퀴놀론을 작용하면 균이 죽으면서 길이가 증가하기 시작한다.

예를 들어 대장균은 1.8 $\mu$ m에서 5 $\mu$ m로 증가하는데 이것은 균의 DNA가 불활성화 되면서 C-chromosome의 효과적 길이가 증가하는데 기인한다. 특히 퀴놀론은 DNA gyrase의 A subunit에 DNA의 비틀음보다 이완작용때 더 저해를 가한다. Norfloxacin이나 Pefloxacin은 DNA 합성을 방해하는 낮은 농도에서도 Nalidixic acid 등과 달리 균의 RNA와 단백질 합성을 방해하는 특징이 있다. 새로운 퀴놀론제제는 Nalidixic acid와 비교하여 살균에 걸리는 시간도 짧고, 작용

표 6. 동물용 항균제 일람표(鷄用)

(Feeding지, 1992에서 발췌)

군 별	항균물질	Gram 양성균				Gram 음성균						기타		1) 작용 2) 제형 3) 적응증			
		포도상구균	연쇄상구균	돈단독균	클로스트리디움	대장균	프로테우스	크렙실라	살모넬라	파스튜렐라	헤모필러스	녹농균	보테릴라		캠필로박터	마이코플라즈마	우레아플라즈마
P C 계	암피실린	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				1) 살균작용 2) 산제 3) 포도상구균증, 피사성양담, 대장균증
	아목사실린	○	○			○				○	○		○				1) 살균작용 2) 산제 3) 대장균증
A G 계	가나마이신	○				○	○		○	○							1) 살균작용 2) 산제 3) 대장균증
	스펙티노마이신					○			○					○			1) 살균작용 2) 산제 3) 호흡기성 마이코플라즈마병, 대장균증
마 크 로 라 이 드 계	에리스로마이신	○	○	○									○	○			1) 정균작용 2) 산제 3) 전염성코라이차, 호흡기성 마이코플라즈마, 포도상구균증
	스피라마이신	○	○										○	○			1) 정균작용 2) 산제 3) 호흡기성 마이코플라즈마
	타이로신	○	○	○									○	○	○		1) 정균작용 2) 산제 3) 호흡기성 마이코플라즈마
	비고사마이신	○	○											○			1) 정균작용 2) 산제 3) 호흡기성 마이코플라즈마
T C 계	CTC	○	○			○			○	○	○		○		○		1) 정균작용 2) 산제 3) 전염성코라이차, 호흡기성 마이코플라즈마병, 세균성설사증
	OTC		○			○			○	○	○		○		○		1) 정균작용 2) 산제 3) 전염성코라이차, 호흡기성 마이코플라즈마병, 세균성설사증
	독시사이클린	○				○									○		1) 정균작용 2) 산제 3) 호흡기성 마이코플라즈마
화 학 요 법 제	차암페니콜	○	○											○			1) 정균작용 2) 산제 3) 전염성코라이차, 호흡기성 마이코플라즈마
	옥소린산					○	○		○	○							1) 살균작용 2) 산제 3) 파라티푸스, 대장균증
	엔노플록사신	(○)	○	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	○	○	○	○	○		1) 살균작용 2) 약제 3) 호흡기성 마이코플라즈마

주)○-○은 감수성의 강약을 나타내는 것은 아니다.

기전도 차이가 있다.

Cirpofloxacin과 Ofloxacin은 DNA gyrase의 불활성화 뿐만 아니라 살균에 필요한 다른 부수적인 작용도 하는 것으로 알려져 있다. 상세한 작용기전은 아직도 연구중에 있다.

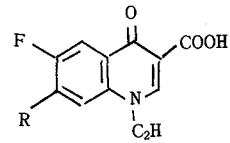
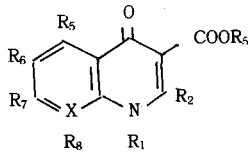
포유동물의 세포에는 균의 DNA gyrase와 비슷한 효소가 작용하지만 이 효소는 supercoiling에 작용하지 않으므로 퀴놀론에 의해 불활성화되지 않는다.

이 작용기전과 관계가 깊다고 생각되지만 퀴놀론계 항균제에는 R 플라스미드에 의한 내성전달이 보이지 않고 또한 R 플라스미드 전달 저해 작용 및 R 플라스미드 탈락작용이 확인되고 있다. 이와같은 성질이 임상적으로 어떤 의의가 있는가는 현재 불분명하고 금후 명확히 되어야 할 점이다.

(1) 흡수

신퀴놀론계 항균제를 성인에 각각 200mg 공복





· 일반구조

Quinolone	Substituents at Position				
	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	X
Nalidixic acid	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		CH <sub>3</sub>	N
Norfloxacin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	-N	NH CH
Ciprofloxacin		H	F	-N	NH CH
Enoxacin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	-N	NH N
Oflloxacin	X <sub>o</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	-N	NCH <sub>3</sub> CH
Pefloxacin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	-N	NCH <sub>3</sub> CH

그림 4. 퀴놀론제제의 기본구조에 대한 도해.

시 사용한 때의 혈중농도를 자료로 하여 그 c<sub>max</sub>와 분배계수와 상관을 보면 분배계수가 가장 높은치인 OFLX의 c<sub>max</sub>는 2.0 μg/ml임에 대해 타제는 1~1.5 μg/ml이고, 혈중농도의 고저는 분배계수에 따라 규정되는 가능성이 나타났다. 또한 c<sub>max</sub>와 AUC를 지표로서 신퀴놀론제의 dose response를 검토하면 어느 약제도 dose response가 보이지만 분배계수가 높은 약제에서는 dose response가 더욱 명료하게 되는 경향이 보이고 분배계수와 흡수성과의 관련성이 시사되었다.

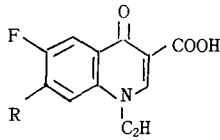
(2) 배설

신퀴놀론제는 신배설형이고 어느 약제도 생체 내에서 안정하므로 종래의 피리돈카르복실산에 비해 그 뇨중 활성물질 농도는 높다. 24시간까지의 뇨중 회수율은 OFLX가 90%로 가장 높은치를 나타내고 타 약제는 40~70%에 분포한다. 이 차이에 대해서는 흡수성, enterohepatic, circulation 생체내에서의 대사율 등이 고려되지만 OFLX의 높은 뇨중회수율은 양호한 흡수성의 생체내에서의 매우 높은 안정성에 의한 것이라고 생각된다.

퀴놀론계 약물의 담즙내 농도는 측정대상 종레마다 차이가 크고 일정한 경향을 나타내지 않지만 어느 약제도 5~10 μg/ml(200mg 경구)의 농도를 얻을 수 있으므로 담즙내 이행은 양호

R	Designation	
	Norfloxacin	
	2 oxo-norfloxacin	
	Aminoethyl-aminonorfloxacin	
	Acetylaminoethyl-aminonorfloxacin	
	N-acetyl-norfloxacin	
	N-formyl-norfloxacin	
	Aminonorfloxacin	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538P	0.78 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMX 696B	0.78 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	3.1 0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519	1.56 0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519 RARI	1.56 0.39
<i>Lactobacillus casei</i>	ATCC 7469	12.5 0.39
<i>Streptococcus faecium</i>	ATCC 8043	0.78 0.39
<i>Streptococcus bovis</i>	A5169	6.2 1.56
<i>Streptococcus agalaciae</i>	CMX 508	3.1 0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	EES61	3.1 0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	930	3.1 0.39
<i>Escherichia coli</i>	JUHL	0.1 0.1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13048	0.2 0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8045	0.1 0.05
<i>Providencia stuartii</i>	CMX 640	1.56 0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BMH10	0.2 0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A5007	0.39 0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/WT	0.39 0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/61	0.1 0.02
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2961	12.5 1.56
<i>Acinetobacter sp.</i>	CMX 669	6.2 0.39

그림 5. Norfloxacin 및 그 유사체와 MIC(μg/ml)치의 비교



R	Designation
	Pefloxacin
	N-oxide-pefloxacin
	Norfloxacin
	2 oxo-norfloxacin
	2 oxo-pefloxacin

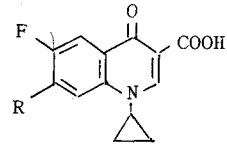
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538P	0.2	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMX 696B	0.2	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	0.39	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519	0.39	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519 RARI	0.78	0.2
<i>Lactobacillus casei</i>	ATCC 7469	25.0	1.56
<i>Streptococcus faecium</i>	ATCC 8043	1.56	0.2
<i>Streptococcus bovis</i>	A5169	12.5	1.56
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CMX 508	6.2	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	EES61	6.2	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	930	6.2	0.39
<i>Escherichia coli</i>	JUHL	0.2	0.05
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13048	0.2	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8045	0.1	0.05
<i>Providencia stuartii</i>	CMX 640	3.1	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BMH10	0.78	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A5007	0.78	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/WT	1.56	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/61	0.39	0.05
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2961	6.2	3.1
<i>Acinetobacter</i> sp.	CMX 669	0.78	0.05

그림 6. Pefloxacin 및 그 유사체와 MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )치의 비교

하다고 해도 좋다(표 5).

### (3) 체액중 농도

퀴놀론계 약물의 체액중 농도는 객담, 전립선



R	Designation
	Ciprofloxacin
	Aminoethyl-aminociprofloxacin
	Ciprofloxacin-N-sulfonate
	2 oxo-ciprofloxacin
	N-formyl-ciprofloxacin

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538P	0.2	0.02
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMX 696B	0.2	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	0.78	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519	0.2	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3519 RARI	0.39	0.05
<i>Lactobacillus casei</i>	ATCC 7469	3.1	0.78
<i>Streptococcus faecium</i>	ATCC 8043	0.39	0.1
<i>Streptococcus bovis</i>	A5169	1.56	0.1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CMX 508	0.39	0.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	EES61	0.39	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	930	0.39	0.1
<i>Escherichia coli</i>	JUHL	0.01	0.005
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13048	0.05	0.01
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8045	0.01	0.005
<i>Providencia stuartii</i>	CMX 640	0.39	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BMH10	0.1	0.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A5007	0.1	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/WT	0.05	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	K799/61	0.01	0.005
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2961	3.1	0.39
<i>Acinetobacter</i> sp.	CMX 669	0.78	0.05

그림 7. Ciprofloxacin 및 그 유사체와 MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )치의 비교

액중 농도에 대해 검토하였다. 항균제의 체액중 농도는 측정대상 증례의 병기, 병행, 채취시기, 방법 등의 차에 따라 현저히 변동하므로 평가하기 어렵지만 신퀴놀론제의 객담중 농도는 어느

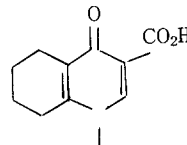
약제라도 높고, 그 대 혈중 농도비는 0.1~0.5이고 전립선액중 농도비도 1~2로서 양자 모두 양호한 이행율이다.

이 성적은  $\beta$ -lactam제와 비교하면 확실히 높고  $\beta$ -lactam제의 낮은 친유성을 고려하면 퀴놀론계 약의 양호한 이행성은 그것의 적당한 친유성에 의한 것이라고 추정된다.

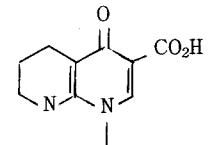
(4) 체내분포

랫트에 있어서 뇌, 폐, 간, 신 등 중요 장기내 농도의 최고혈중 농도에 대한 비율 즉, 장기내 농도/혈중농도비는 신퀴놀론계 모두 뇌를 제외하면 1이상이고 간·신내 농도가 압도적으로 높고 폐내이행성도 양호하지만 각 약제의 분배계수와 장기이행성과의 상관을 보면 분배계수가 큰 약제일수록 뇌내 이행율이 높은 경향이 있다.

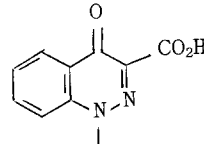
폐내 이행은 분배계수와 관계없고 거의 동등한 것이 특징적이었다. 이 성적은 신퀴놀론제는 조직내 이행이 양호하여도 분배계수가 일정이상으로 되면 뇌내 이행율이 증대할 가능성을 시사하는 것이고 임상사용에 관련한 사항으로서 주



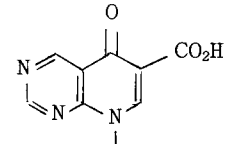
quinoline carboxylic acid



naphthyridine carboxylic acid



cinnoline carboxylic acid



pyrido-pyrimidine carboxylic acid

그림 8. Quinolone 환시스텨.

목된다.

현재는 기존의 제제들보다 강한 항균력과 보다 높은 조직내 이행성을 갖는 화합물의 검색 특히 6위와 7위 및 1위의 R기를 치환하는 화학적 조작의 연구가 정력적으로 진행되고 있다. 따라서 이러한 제제들에 대한 연구동향을 전문가들이 신속히 소개하는 일이 절실히 요망되고 있다.

표 7. The *in vitro* Activity of Older Quinolones<sup>a</sup>

Organism	Compound	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>100</sub>
<i>Enterobacteria</i>	Nalidixic acid	4	128	>128
	Cinoxacin			
	Flumequine			
	Pipemidic acid	2-4	8-32	32 to >128
	Oxolonic acid			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nalidixic acid	64	>128	>128
	Cinoxacin	>128	>128	>128
	Flumequine			
	Pipemidic acid	4-16	8-64	32 to >128
	Oxolinic acid			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nalidixic acid			
	Pipemidic acid	64	64 to >128	128 to >128
	Cinoxacin			
<i>Streptococci</i>	Nalidixic acid			
	Cinoxacin			
	Pipemidic acid	>128	>128	>128
	Oxolinic acid			

<sup>a</sup> Based on Shannon and Phillips(1985).

표 8. 신퀴놀론제제의 *in vitro* 항균력 비교(MIC<sub>90</sub> in  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>3</sup>

Organism	Nalidixic					
	acid	Ciprofloxacin	Enoxacin	Norfloxacin	Ofoxacin	Pefloxacin
Gram-negative aerobes	8(4-128)	0.03(0.015-0.06)	0.5(0.25-1)	0.125(0.06-0.5)	0.125(0.06-0.25)	0.125(0.125-0.25)
<i>E. coli</i>	8(1-128)	0.125(0.06-0.25)	0.5	0.25(0.125-1)	0.25	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	32(4-128)	0.125(0.03-0.5)	0.5(0.25-4)	0.5(0.125-2)	0.5(0.125-1)	0.5(0.25-1)
<i>Enterobacter</i> spp.	8(4 to >256)	1(0.25-2)	2(0.5-4)	1(0.5-8)	1(0.125-0.5)	0.5
<i>Citrobacter</i> spp.	>128(16 to >256)	1(0.25-2)	2(0.5-4)	1(0.5-8)	1(0.25-2)	1(0.25-2)
<i>S. Marcescens</i>	4	0.03(0.015-0.06)	0.125	0.06(0.03-0.125)	0.125(0.06-0.125)	0.125
<i>Shigella</i> spp.	8(4-8)	0.015( $\leq$ 0.015-0.03)	0.25(0.125-0.25)	0.125(0.06-0.125)	0.125(0.06-0.125)	0.125(0.06-0.25)
<i>P. mirabilis</i>	16(4-32)	0.06(0.03-0.125)	0.5(0.25-1)	0.25(0.125-0.5)	0.25(0.25-0.5)	0.5(0.25-1)
<i>Proteus</i> spp. (indole+)	8(4-16)	0.06	0.25(0.25-0.5)	0.125(0.06-0.125)	0.25	0.25
<i>M. morganii</i>	8(2-8)	0.05(0.015-0.03)	0.25(0.25-0.5)	0.125(0.03-0.25)	0.125(0.125-0.25)	0.25(0.25-0.5)
<i>P. aeruginosa</i>	$\geq$ 128	0.5(0.25-1)	4(2-8)	2(0.06-8)	4(2-4)	4(2-8)
<i>H. influenzae</i>	1(1-2)	0.015(0.015-0.03)	0.125(0.06-0.25)	0.06(0.03-0.125)	0.03(0.03-0.06)	0.06(0.03-0.06)
<i>L. pneumophila</i>	NA	(0.03-0.125)	NA	(0.125-0.5)	NA	NA
<i>N. gonorrhoeae</i>	1(1-2)	$\leq$ 0.015	0.03(0.015-0.06)	0.06(0.015-0.125)	0.03(0.015-0.06)	0.06(0.03-0.06)
<i>N. meningitidis</i>	2	0.004	0.06	0.03	0.015	0.03
Gram-negative anaerobes						
<i>B. fragilis</i>	128(64-256)	8(4-32)	32(16-128)	64(16to>128)	4(4-8)	16(8-16)
<i>Bacteroides</i> spp.	256	16(16-32)	32(32-64)	128(128-256)	NA	NA
Gram-positive aerobes						
<i>S. aureus</i> (MS)	$\geq$ 128(32 to 128)	0.5(0.25-1)	2(1-4)	2(1-4)	0.5(0.25-1)	0.5(0.125-1)
<i>S. aureus</i> (MR)	>64(32-128)	0.5(0.5-1)	2	2	0.5(0.25-0.5)	1(0.5-1)
<i>S. epidermidis</i>	>64(64-128)	0.25(0.125-0.5)	1	2(1-4)	0.5(0.25-1)	1(0.5-2)
<i>S. pneumoniae</i>	$\geq$ 128(64 to $\geq$ 256)	1(0.5-2)	16	16(4-16)	2(1-2)	8(8-16)
<i>S. pyogenes</i>	$\geq$ 128	1(0.5-2)	8(8-16)	16(8-32)	4	8
<i>S. agalactiae</i>	>128(128-512)	1(0.5-2)	16(16-32)	16(8-32)	2(1-4)	16
<i>Enterococcus</i>	>128(64 to >128)	2(0.5-2)	8(8-16)	8(4-32)	2(2-4)	4
Gram-positive anaerobes						
<i>Peptococcus</i>	256	2	8	8	4	NA
<i>Peptostreptococcus</i>	$\geq$ 64	1(0.5-8)	8	4(2-4)	2	NA
<i>Clostridium</i> spp.	$\geq$ 256	16(8-32)	32(32-64)	64(32-128)	16(8-16)	NA

### 3. 새로운 퀴놀론(New Quinolones)제제의 등장

세계적으로 항균제의 개발은 1980년대 초반까지  $\beta$ -lactam계 항생물질을 중심으로 이루어졌으나 이후에는 새로운 quinolone유도체의 개발에 연구가 집중되고 있다. 이것은  $\beta$ -lactam계 항생물질이 내성이 쉽게 생긴다는 것과 광범위 항균

력을 지닌 새로운 항생물질 개발에 난점을 안고 있는 반면에 quinolone계 화학요법제는 종래의 Gram양성균에서 Gram음성균까지 약효가 보장되면서도 다른 항생물질보다 우수한 항균활성을 나타내고 항생물질내성균에도 유효하다는 장점을 지니고 있기 때문인 것으로 생각된다(표 6).

1978년에 6-Fluorinated piperazynal quinolones

표 9. Bacteriostatic and Bactericidal Potencies of 4-quinolones<sup>a</sup>

4-Quinolone	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Most-bactericidal concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Time taken to cause 90% loss of viability at the most-bactericidal concentration (min)
Ciprofloxacin	0.004	0.15	19
Ofloxacin	0.03	0.9	19
Norfloxacin	0.04	1.5	52
Oxolinic acid	0.2	9	58
Rosoxacin	0.2	15	51
Flumequine	0.4	15	53
Pipemidic acid	0.75	50	59
Cinoxacin	3	90	44
Nalidixic acid	3	90	62
Piromidic acid	7.5	300	92

의 일종인 노플록사신(Norfloxacin)제제를 비롯한 신퀴놀론제제가 발표되었다. 이 화합물은 퀴놀론환의 제6위에 불소를 갖고 그 항균력은 날리디식산의 100배이상 강하고 항균범위도 확대되어 Gram 양성 및 음성균에 유효하였다. 그 외에 대사면에서도 안정해서 조직내 이행성이 좋기 때문에 종래의 퀴놀론제제가 사용되었던 국소 감염증의 분야로부터 전신감염증으로 적용이 넓어지게 되었다.

이 화합물에 이어서 다수의 퀴놀론제제가 개발되고 있지만 이러한 6위에 불소가 들어있는 화합물을 종래의 퀴놀론제제와 구별해서 신퀴놀론제제라고 부르고 있다.

신퀴놀론제제는 Enterobacteriaceae 외에 다른 Gram-Negative 호기성균(예 : Norfloxacin)과 Gram-Positive 호기성균(예 : Ciprofloxacin, Ofloxacin & Difloxacin) 및 가장 최근에 혐기성균(예 : C-I-934, PD127-39)에 이르기까지 항균력은 광범위하게 강화시켰다.

이와같이 우수한 성질을 갖는 항균제는 종래의 화학요법제로서는 충분한 효과를 보이지 않는 일이 많은 가축, 가금의 질병에 응용이 되는 것은 당연하기 때문에 외국의 유력 동물약품 제조업체에서는 수년간에 걸쳐서 동물용 신퀴놀론제제의 연구개발을 진행시키고 있다(그림 4~6).

그러나 사람의 치료영역에 있어서 신퀴놀론제제의 사용경험은 수년에 지나지 않으며 또한 해명되지 않은 부분도 상당히 남아있다. 현재는 종래의 약제에 대해 내성을 갖는 병원체가 증가되고 있기 때문에 이러한 치료에 신퀴놀론제제가 남용되지 않도록 유의할 필요가 있다.

Quinolone의 구조활성관계는 기본구조 그림 7과 관련하여 다음과 같이 요약할 수 있다.

① 1위치에의 치환은 항균활성에 매우 중요하고, ciprofloxacin을 제외하고는 거의 모든 화합물이 이 위치에 ethyl기를 가진다. ciprofloxacin은 대신에 cyclopropane환을 가지는데 이 환은 공간적으로 ethyl기와 유사하다.

② 2위치에의 변형은 드물고, 단지 이 위치에 NO원자를 가지는 cinoxacin이 성공한 예이다.

③ 3위치에는 COOH가, 4위치에는 ketone기를 반드시 가져야 하며, 그밖에 이 위치에 다른 기가 치환되면 활성을 잃게 된다.

④ B환은 필수적인데 그 이유는 A환만의 화합물은 불활성이기 때문이다.

⑤ B환은 A환보다 더 래디컬적으로 변화할 수 있는데 변화해도 계속 활성을 유지한다.

⑥ 5위치에의 관능기치환은 가능하고 이 위치에 NH<sub>2</sub>기의 도입은 흡수와 조직내이행을 증대시키나 항균활성을 유의할 정도로 증대시키지는 않았다.

⑦ 6, 7, 8위치의 변화는 초기의 quinolone과 비교하여 작용면에서 가장 큰 증대를 가져왔다. 예로 nalidixic acid는 약동력학적(흡수와 조직내 이행)으로 뒤떨어지고 중추신경계의 부작용 빈도가 높는데 6위치에 F원자의 도입은 항균활성에 놀랄만한 증거를 가져왔다. 한편 다른 할로겐원자의 도입은 성공하지 못했다.

⑧ 7위치에 기본기 도입은 중요한데 특히 piperazine환은 매우 활성적인 분자로서 중추신경계의 독성을 증가시키지 않으면서 조직내투과성을 증대시켜 생체내 활성을 높였다.

⑨ 8위치에의 O원자 도입은 Gram양성균과 혐기성균에 대한 효과를 증진시키고 그밖에 달리 항균작용에 영향을 주지 않는다. 이 변형의 예로 ofloxacin을 들 수 있다.

Quinolone계 항생물질의 4-quinolone이라는 용어는 Smith에 의해 제안되었고 이외에 여러가지 다른 환시스템이 연구되었다(그림 8). ciprofloxacin, norfloxacin, pefloxacin은 quinoline계이고 enoxacin과 nalidixic acid는 naphthyridine계 dloxacin은 cinnoline계이다. pyrido-pyrimidine계에는 piromidic acid와 pipemidic acid를 들 수 있고 flumequine과 ofloxacin은 보다 복잡한 구조이다.

#### 4. 퀴놀론제제의 항균력 비교

현재 외국의 우수한 동물약품 제조업체들은 새로운 동물용 퀴놀론제제의 연구개발을 활발하게 진행하고 있다(표 7~9). 일본의 경우 1987년 이래 일본수의축산대학의 고교(高橋)에 의해서 ofloxacin의 마이코플라즈마, 갈리셉티쿰을 위시한 가축유래의 9균종에 대한 감수성시험이 실시돼 Ofloxacin의 MIC치는 0.05~1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 타화학요법제에 비해서 대단히 높은 항균력을 지닌 것으로 보고되었다.

1988년에는 Esafloxacin(AT-2468 : 대일본제약)이 보고되어 닭의 주요병원균(포도상구균, 대장균, 살모넬라, 헤모필러스, 마이코플라즈마 등)에 0.025~0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MIC치를 나타내고 병아리의 실험감염 방어효과는 독시사이클린, 타이로신, 암피실린, 치암페니콜보다 수배 또는 수십배의 강한 항균력을 지니는 것이 증명되었다.

또한 1991년 일본에서 합성된 AT-4526(일반명미정 : 대일본제약)이 광범위한 항균범위를 갖고 있고 Gram음성 및 양성균, 마이코플라즈마를 포함한 돼지 및 소의 병원균에 강한 항균력을 갖고 있어 경구투여 및 근육주사시에 우수한 감염 방어효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다. 그리고 AT-4526제를 돼지 및 소에 투여한 경우의 약물동태에 대해서도 보고되었다. 본제제는 체내에서 빠르게 흡수되며 조직으로의 이행이 좋고 또한 활성을 보지한체로 오줌중으로 배설되는 일이 분명해지고 있다. AT-4526제제는 용해성이 좋기 때문에 각종의 체형, 투여방법이 가능하며 식용동물의 감염증 치료제로서 승인이 기대되고 있다.

미국의 경우에 있어서도 화이자사를 비롯한 다수의 다국적기업이 퀴놀론제제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

## 결 언

지금까지 퀴놀론계 항생물질의 연구동향에 대해서 최근의 논문 및 신간자료를 중심으로 고찰해 보았다. 근년 새로운 퀴놀론제제 항균제의 개발과 임상적인 사용에 대해서 많은 관심이 모아지고 있으며 이 약제에는 norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin, amifloxacin, difloxacin 및 현재 개발중에 있는 화합물의 다수가 포함된다. 퀴놀론제제로 상품화된 제제들은 날리딕식산과 옥소린산의 유도체로서 *in vitro* 항균범위의 영역이 보다 강력하고 광범위하며 내성세균의 발생이 기존의 제제들보다 덜 발생하는 것이 입증되고 있어 전축종에 걸쳐서 적용범위가 확대되고 있다.

지금까지 발생된 퀴놀론제제의 작용기전 및 내성문제에 대한 축적된 많은 정보에도 불구하고 퀴놀론제제간의 정확한 분자상호작용, DNA gyrase와 DNA 및 퀴놀론제제에 의해서 유도되는 세포내 DNA 피해의 분자작용기전 등에 대해서는 규명되어져야 할 과제들이 많이 남아 있다.

퀴놀론제제는 현재 국내에서 호흡기 및 대장균감염증에 대해서 우수한 항균효과를 나타내고

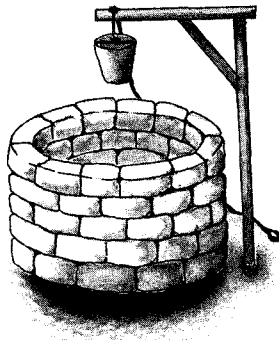
있다. 그러나 일부 후발 퀴놀론제제 제조업체나 수입완제품 판매업자들이 원가문제 및 경쟁심리 때문에 선발의 퀴놀론제제 제조업체에서 권장하는 용량 미만으로 권장하고 자료는 100% 용량 사용시의 우수한 임상효과 성적을 제시하고 있는 오류를 범하고 있다. 이때문에 벌써부터 간간히 내성문제가 대두되고 사용자들이 피해를 당하는 사례가 속출하고 있어 주의가 요망되고 있다.

본고에서 강조하고 싶은 것은 퀴놀론제제는 최후의 방어선이라고까지 말할 수도 있는 약제라고해도 과언이 아닌데 영리추구에만 눈이 어

두워 퀴놀론제제 같은 약제까지도 내성이 생기게하여 제 발등 제가 짚는 행동을 하면 수의사 및 사용자들이 최후에 쓸 수 있는 약제가 과연 무엇이고 이로 인해서 생기는 피해는 누가 책임질 것이냐에 대해서 우리 모두가 신중히 생각해 보자는 것이다.

또한 퀴놀론제제가 연구되고 시판된지도 오랜 기간이 경과되었으나 국내의 수의약리학 교재에 퀴놀론제제가 기록조차 되지 않은 것은 전문가들의 각성을 촉구하고 있다는 사실을 기억하시고 이 제제에 대한 신정보의 제공에 최선을 다해야 한다.

## “Veterinarian Oath”



“철학이 있는 수의사”

어딘가에 우물이 있기에  
사막이 아름답다고,  
가슴 밑바닥으로 흐르는  
물소리를 듣습니다

목마른 자에게 물을 건네듯 쓰러진 소에게  
서칼세를 주사하고 나는 생명의 고귀함과 함께  
내가 수의사임을 자랑스럽게 느낍니다.



수의사의 권위와 품위를 존중하는  
주식 **과 학 축 산**  
회사  
수신지부당 080-023-2361  
전화서비스

