



# 항생물질의 최근의 발달

Mark G. Papich, DVM, MS

이 서 히 譯

인재축산업 협동조합, 동물병원장

Diplomate American College of Veterinary Clinic Pharmacology,  
Associate professor of Clinical Pharmacology, College of  
Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh  
North Carolina 27606, U.S.A., phone:919-829-4221; fax:919-829-4465,  
email:mpapich @ Sn1. cvm. ncsu. edu

의학  
강좌

최근 항균치료에 있어서 중요한 변화가 있었다. 10년전에는 사용되지 않았던 수종의 항균약이 이전에 사용됐던 약보다 높은 항균활성을 갖고 있다. 인의의 경우 심각한 면역억제 질병이 출현하고 있을 경우 (예를들어 HIV) 및 병발증의 문제를 갖은 환자의 경우, 활성이 높고 내성발현빈도가 낮은 항균약에 대한 요구가 늘어났다. 탁의 병발증이란, 예를들어 암과 같은 장기 집중치료가 필요한 질병이다. 수의의 경우에도 세균의 약제내성 및 원내감염의 문제가 증가했기 때문에 인체의료에서 발달한 새로운 많은 치료방법도 행하고 있다. 수의용으로서 개발된 새로운 약물도 있다. 여기에서는, 소동물의 항균치료에 공헌하고 있는 극히 최근에 개발된 약제에 한해 기술한다.

## 페니실린유도체

아미노페니실린류(아모키시실린, 암피실린) : 이들 약물은 수의영역에 있어서 새로운 것은 아니지만 소동물의 감염치료에 잘 사용되고 있는 중요한 것이다. 이들 약물의 항균스펙트럼은 페니실린의 종래의 항균스펙트럼에 더하여 그람음성균(예를들어 Enterobacteriaceae)에까지 미치고 있다. 그렇지만 내성이 생기기 쉽다. 신약개발의 덕분에 이들 약물보다 효과적인 유도체가 나오게 됐다.

## ▣ 항슈도모나스페니실린류

### - 카베니실린, 치카루실린, 피페라실린

이들의 약물은 페니실린 혹은 아미노페니실린류 보다 용이하게 외막층을 침투하기 때문에 그람음성균에 대한 높은 항균활성을 갖는다. Pseudomonas aeruginosa 감염증에 주로





사용되어 때로는 타의 그람음성균에서도 사용된다.

혐기성 세균에 대해서도 상당한 효과가 있다. 치카루실린은 카베니실린보다 항균활성이 높기 때문에 임상용으로는 선호한다.

인의용제제(Ticar®, Timentin®)와 마(馬)용제제(자궁내 치료용 Ticillin®)도 있다. 카베니실린과 치카루실린은 고용량으로 투여해야 한다. 치카루실린의 경우에는 4-6시간마다 40~50mg/kg을, 카베니실린의 경우에는 100mg/kg까지 추천용량이다.

### ▣ 항포도구균페니실린류

#### ① 옥사실린, 크록사실린 및 사이크로스실린

이들의 약물은 페니실린의 합성유도체이다. Staphylococcus spp.의 β-락타마아제에 대한 내성의 면에서 중요하다. 그람음성균에 대해서는 항균활성이 낮다. 이들 약물의 사용은 포도구균에 의한 피부 및 연조직의 감염에 국한되어 있다. 크록사실린과 사이크로스실린은 사람에게 있어서 경구투여후의 흡수가 용이하기 때문에 동물에도 응용된다. 크록사실린 경구투여를 행한 연구에서는 식사와 함께 투여하면 크록사실린의 흡수는 현저하게 감소했다.

#### ② β-락타마제 저해제

항균활성을 거의 갖고 있지 않지만 β-락타마제 효소를 저해하는 종류의 약물이다. β-락탐계 항생물질과 병용한다. 이 종류의 원래의 약물은 크라부란산(potassium clavulanate)과 슬박탐이다. 크라부란산 or 부목시실린(Clavamox®)은 아목시실린의 항균스펙트럼이 β-락타마제 산생균에 까지 넓혀지고 있다.

크라부란산부칼실린(Timentim®)은 일부의 내성세균에 대해서 우수한 항균활성을 갖는다.

이것은 큰 수의병원에서 드물게 사용되지만

개인개업의 경우는 사용하지 않고 있다.

### 세파로스포린계 항생물질

타의 β-락탐계 항생물질과 비교해서 세파로스포린류는 Pseudomonas 이외의 포도구균이나 타의 많은 그람음성균에 대해서 유용한 항균활성을 갖는다. 세파로스포린류는 합성된 순에 의해서 제1세대, 제2세대 및 제3세대로 분류된다. 다음의 표가 각 세대별의 약물의 예이다.

제1세대 약물은 β-락타마아제 양성포도구균을 포함해서 대부분의 그람양성균에 대해서 효과적이다. Enterobacteriaceae의 막에 대해서는 페니실린보다 높은 항균활성을 갖는다.

일반적으로 제2세대 세파로스포린류는 제1세대 약물에 대한 내성을 갖은 많은 그람음성균(예를들면 내성 E. coli, Klebsiella, proteus, Enterobacter)에 대해서 높은 항균활성을 갖지만 그람양성균에 대해서는 제1세대 약물과 같이 항균활성은 높지 않다.

제3세대 세파로스포린류는 대부분의 그람음성균에 대해서 항균활성을 갖는다. 대부분의 제3세대 약물은 고가이기 때문에 수의영역에서는 세푸치오폴(Naxcel®) 이외는 사용하지 않는다. 세푸치오폴은 소에서 사용해 왔는데 최근 말에 대한 사용과 개의 요도관 감염증에 대한 사용이 승인되었다.

세파로스포린계 항생물질

제1세대	제2세대	제3세대
cephalexin	cefamandole	cefoperazone
cephalothin	cefmetazole	cefotaxime
cefadroxil	ceforicid	ceftazidime
cephapirin	ceforanide	ceftizoxime
cefazolon	cefetetan	ceftriaxone
cepharadine	cefoxitin	moxalactam
	cefuroxime	cefixime
	cefaclor	ceftiofur
	cefuroxime axetil	cefepodoxime-proxetil



### 신 $\beta$ -락탐계 항생물질

#### ▣ Imipenem

imipenem은 임상에서 사용되고 있는 유일한 Carbapenem이다. 모든  $\beta$ -락타마제 효소에 대한 내성이 높고 대부분의 그람음성균에 침투가능하다. 원래는 아미노배당체 항생물질과의 다수의 항균제제를 사용해야 하는 심각한 내성세균감염증에 사용되어 왔다. imipenem은 타의  $\beta$ -락탐계항생물질과 비교해서 넓은 항균작용을 가지고 있으며 제3세대 세파로스포린류보다도 넓은 정도이다. imipenem은 신노세관(세자연효소)에서 고도로 대사되어 잠잠적인 독소물질로 된다. Cilastatin이라고 하는 약물은 이들의 효소를 저해하기 때문에 imipenem과 lila-statin을 배합한 primaxin은 신독성을 감소하여 활성형이 높은 요중농도를 달성한다. imipenem은 수의영역에서는 널리 사용하지 않았다. 복수의 약물에 대한 내성을 나타내는 세균감염증에 한해서 사용한다. 그러나 넓은 항균작용을 가지고 있기 때문에 어떤 환축에서도 유효하다. 그러나 아주 고가이다.

#### ▣ carbacephems

경구투여제인 loracarbep(Lorabid)는 새로운  $\beta$ -락탐계 항생물질이다. 구조의 약간의 차이 이외에는 제2세대 세파로스포린류와 유사하다. 이종류의 약물은 수의영역에 있어서는 아직 그렇게 많이 사용하는 사용하고 있지 않다.

### 플로로퀴놀론계 항생물질

퀴놀론계 항균약에는 ciprofloxacin, norfloxacin, malidixic acid, temafloxacin, lomefloxacin, enoxacia 및 en-

rofloxacin이 있지만 enrofloxacin만이 미국에서 승인된 유일한 수의용제제이다. 타의 것도 장래 사용될 수 있을 것으로 기대된다. enrofloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin, norfloxacin 및 lomefloxacin은 플로로퀴놀론계이다(C-6을 불소로치환).

#### ▣ 작용기전

퀴놀론계 항균약은 독특한 작용기전을 갖는다. DNA기라아제 효소를 저해한다. 이 효소는 이 완성폐쇄 DNA를 초 나선형으로 축매한다. 포유류의 효소는 통상의 살균농도에 저항한다. 퀴놀론계 항균약은 시험관 내에서 상당한 살균성이 있다.

#### ▣ 항균스펙트럼

enrofloxacin 및 ciprofloxacin과 같은 퀴놀론계 항균약은 대부분의 세균에 대한 항균활성이 뛰어나다. 아미노배당체 및 세파로스포린계 항생물질의 내성을 포함해서 Enterobacteriaceae계에도 효과적이다. 더욱 Pseudomonas aeruginasa에도 효과가 있다. 기타 Pasteurella spp. 와 methicillin 내성 포도구균을 포함한 포도구균에도 항균활성을 갖는다. 연쇄상구균에 대해서는 항균활성의 변동이 보이며 장내구균에 대해서는 그다지 항균활성이 없다. 내성은 염색체변이로 일어나기 때문에 DNA기라아제 효소의 변형이 관여하고 있을 것이다. 퀴놀론계 항균약은 세포내에 침투하며, Brucella, Legionella, Chlamydia, Mycoplasma 및 Mycobacterium(Mycobacteria에 대한 항균활성은 일정치않다). 시험관내에서는 Rickettsia에 대해서 뛰어난 항균활성을 갖는다. Actinomyces 및 mocardia의 경우 MIC가 2.0mcg/ml이하에서는 감수성이 없다. 혐기성세균에 대한 항균활성은 좋아진다.





## ▣ 약물동태

대부분의 동물종에 있어서 분포용은 1.0L/kg 넘는다. 퀴놀론계항균약은 거의 모든 조직으로 널리 분포한다. 폐, 신장, 간장, 근육, 심장 및 장관에 있어서의 농도는 치료중의 혈장중 약물농도와 같거나 혹은 그 이상이다. 담즙과 요중의 농도는 몇배 높다. 소실경로는 주로 신장(세뇨관 분비)이다. 많은 동물종에 있어서의 반감기는 약2-3시간이다. 약물은 1일에 8-12시간마다의 투여간격의 투여로 조직액중에 길게 잔존한다. 대부분의 플로로퀴놀론계 항생물질은 반추류이외에서는 경구투여로 잘 흡수 된다.

## ▣ 임상적사용

enrofloxacin과 ciprofloxacin은 그람음성균에 의한 연조직감염증, 골수염 및 요관감염증에 사용한다. 플로로퀴놀론계 항생물질은 설치류, 토끼, 조류, 충류의 감염증에 잘 사용된다.

**부작용** : 사람의 경우 ciprofloxacin은 토끼구토, 하리, 복통, 정신착란과 두통을 일으키지만 발생빈도는 희소하다. 착란 및 환각과 같은 CNS계 부작용은 enrofloxacin을 복용한사람(수의사)으로부터 보고되고 있다. 발작발현빈도의 증가가 enrofloxacin을 투여한 개에 대해서 보고되었는데 부작용기전은 아직 명확하지 않다. 전간환축에 사용할 때는 주의가 필요하다.

고농도(개에서 30~60mg/kg/일)에서는 실험동물에 있어서 관절연골에 대한 부작용(발달성관절장해)이 일어난다. 발달성 관절장해이기 때문에 어린 개와 말에 대한 투여는 피해야한다. 이와같은 부작용은 고양이에서는 볼 수 없다. 임신동물에 대한 투여는 주의해야 한다.

## 마크로라이드계 항생물질 아자라이드계 크린다마이신 및 린코마이신

마크로라이드계에는 에리스로마이신, 타이로신, 칠미코신 및 치아무린이 있다. 크린다마이신과 린코마이신은 화학구조에서는 마크로라이드계는 아니지만 항균작용과 치료특성이 유사하기 때문에 여기에서는 함께 논한다. 아자라이드계는 마크로라이드계와 밀접한 관계가 있다. 수의영역에서 사용하고 있는 유일한 것이 azithromycin이다.

이들의 약물은 리보솜의 50S 분획에 결합해서 페루치드쇄의 성장에 필요한 전위반응을 저해한다. 대부분의 세균에 대해서 정균작용을 보이지만 때로는 살균작용도 보인다. 이계통의 약물은 그람양성균에 효과적이다. pasteurella가 있는 종류이외의 그람음성균에 있어서는 효과가 없다.

감수성세균으로서는 포도구균(Staph. aureus), 연쇄구균, Campylobacter jejuni, clostridium spp, Rhodococcus equi(C. equi), Mycoplasma pneumoniae 및 Chlamydia가 있다.

크린다마이신, 린코마이신 및 azithromycin의 특별한 예외에 대해서는 다음에 기술한다.

크린다마이신은 모든 혐기성세균에 대해서 뛰어난 항균활성을 갖는다. Toxoplasma gondii에 대해서도 활성을 갖는다. 문헌에 의하면 Nycoplacma에 대해서도 항균활성을 갖기 때문에 이 균에 대한 제1선택약이라고 말하고 있다.

에리스로마이신의 빈번한 사용은 반복폭로에 의한 내성균발현의 염려가 있기 때문에 제한해야 한다. 에리스로마이신, 타이마크로라이드계 및 린코마이신 사이에서는 교차내성의 가능성이 있다.

**약물동태** : 이 부류의 약물은 간장에서 상당한 부분이 대사된다. 요관감염증의 치료에 필요한 높은 요중농도는 달성할 수 없다. 조직에 널리 분포한다. 에리스로마이신, 크린다마이신 및 azithromycin의 백혈구에 농축하는 특성은 일부의 감염증에 있어서 보탬이 되는 일이다.



**임상적사용** : 소동물에 있어서는 에리스로마이신 크린다마이신 및 린코마이신을 농피증, 골수염과 연조직의 감염에 사용한다.

혐기성 세균에 의한 감염에 대해서도 유용하지만 어떤세균에 있어서는 내성빈도가 높다. 신약:이 부류의 가장 새로운 약물은 aqithromycin (Zithromax<sup>®</sup>)과 clarithromycin(Biaxin<sup>®</sup>)이다. 이들은 인체의료에서 쓰이고 있지만 수의영역에서는 경험이 적다. 특정의 조직에 농축하지만 특히 백혈구에 농축한다. 다형핵구와 대식구에 있어서의 aqithromycin의 농도는 혈장중 농도의 200배로 상승한다. 이들의 세포는 염증 혹은 감염조직에 집중하기 때문에 감염부위의 높은 약물의 농도를 나타낸다. 이들 약물이 인간에서 기대되는 특성은 AIDS와 관련한 마이코플라즈마 감염증과 같은 감염증일 것이다.

**부작용과 독성** : 에리스로마이신의 경구투여에 의한 일반적인 부작용은 구토와 토출이다. 이 부작용의 기전은 에리스로마이신에 의한 상부위장관의 특이적인 코린작용성 신경흥분에 의한 것이다.

에리스로마이신은 마이크로솜 효소를 저해하지만 수의의 영역에서는 중요하지 않다. 에리스로마이신의 근육내 투여에서는 고도의 통증을 보인다. 이 균의 항생물질에서 특히 린코마이신과 크린다마이신과 같은약물은 결장내에서 세균의 증식(특히 clostridirm difficile)과 관련되고 있다. 중도의 하리가 사람, 토끼, 반추류, 말에서 보고 되고 있다. 린코마이신 사용에 의한 사람의 위막성 대장염, 실험동물의 사망(몰못트)과 소와 양의 중도의 장염이 보고되고 있다.

### 아미노배당체 항생물질

아미노배당체 항생물질에는 겐타마이신, 토부라마이신, 카나마이신, 사이클론 스트렙토마이신, 네치루마이신, 아미카인 및 네오마이신이 있다. 뛰어난 항생물질이지만 부작용

이 강하기 때문에 그 가치가 떨어지고 있다. 패혈증과 같은 심각한 그람음성균 감염증에 쓰이고 있다. 외이 혹은 눈이감염에서는 국소적으로 사용된다.

Enterobacteriaceae와 Pseudomonas를 포함한 대부분의 그람음성균에 대해서 효과가 있다. 내성이 야기되지만 포도구균에 대해서도 어느정도 효과가 있다.  $\beta$ -락탐계 항생물질과 병용하면 보다 효과적이다.

신독성이 아미노배당체 항생물질의 치료에 있어서 제일 심각한 문제다. 그 독성은 신근 위요세관의 세포로서 중도이다. 그것은 약물이 요세관에서 능동적으로 흡수되기 때문이다. 탈수되어 있는 동물, 전해질평형실조(Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)의 동물 혹은 신질환을 갖는 동물에 있어서는 건강한 동물보다 부작용의 위험이 높다.

감수성의 면에서는 아미카인(Amiglyde<sup>®</sup>, Ami-kin<sup>®</sup>)이 호감이가는 아미노배당체 항생물질이다.

아미카신은 내성세균에 대해서 높은 항균활성을 갖는다. 그것은 겐타마이신과 같은 타의 아미노배당체 항생물질보다 내성을 일으키는 세균효소에 대한 감수성이 낮기 때문이다. 이와같은 이유로 이 계가 타의 약물과 비교해서 넓은 항균작용을 갖는 것으로 생각된다. 그러나 임상치료에 있어서 이 약물의 사용은 이점이 없으며, 부작용에 관해서도 이점이 없다.

아미노배당체항생물질의 투여: 아미노배당체 계는 농도 의존성의 항생물질이다.

항균작용은 MIC이상의 유지시간보다 감염부위의 고농도(고농도 : MIC의 비율)에 의존한다. 이와같은 이유로 임상에서는 매일 소량의 빈번한 투여보다 매일 1회의 고용량(예를들어 겐타마이신의 경우 6.6mg/kg 및 아미카인의 경우 20mg/kg)을 투여한다. 이와같은 투여계획은 투여간격의 말기의 농도를 현저하게 저하시키기 때문에 신독성의 위험을 감소시킬 수 있다.