

새로운 내복용 살충제 니텐피람 (Nitenpyram)

이재구 / 전북대학교 명예 교수

네오니코티노이드계 살충제(neonicotinoid insecticides)는 그 이름에 표시한 바와 같이 곤충에의 작용 기전과 화학 구조가 옛날부터 사용하여 온 천연물 유래의 살충제인 담배잎속에 들어 있는 니코틴과 비슷하고, 농작물이나 과실 등의 해충을 구제하는데 많이 상용화되고 있는데 과거 30년간에 걸쳐 이미다클로프리드(imidacloprid), 아세타미프ريد(acetamiprid), 지아메톡삼(thiamethoxam), 지아클로프리드(thiacloprid) 등이 개발되었다.

개와 고양이에 있어서 가장 흔히 감염되는 곤충은 고양이벼룩(Ctenocephalides felis)과 개벼룩(C. canis)이다. 이 두 종은 뺨과

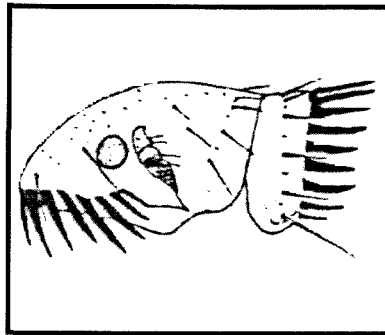


그림 1. 고양이벼룩

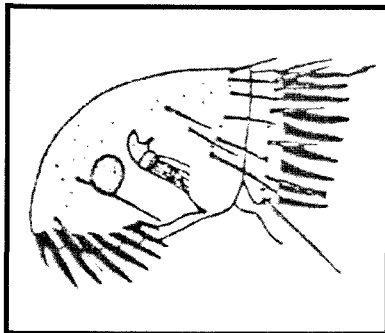


그림 2. 개벼룩

앞가슴에 극줄(ctenidium)이라고 알려진 빗살과 같은 많은 수의 큰 극모가 있는데 그 속(genus)의 특징으로서 8~9개의 극모로 된 뺨극줄이 머리의 장축에 수평으로 놓여 있다.

고양이벼룩의 길이는 수컷 2~2.5mm, 암컷 2~3mm이며, 머리는 가늘고 길며, 앞쪽의 가장자리가 뾰족하다.

뺨극줄의 첫째 번 극모의 길이는 둘째 번의 것보다 거의 같다(그림 1). 개벼룩의 길이는 수컷 1.2~1.8mm, 암컷 1.6~2.0mm이며, 머리는 고양이벼룩의 것보다 가늘고 길지 않으며, 앞쪽의

가장자리가 둥글다. 뺨극줄의 첫째 번 극모의 길이는 둘째 번의 것의 절반 정도 밖에 되지 않는다(그림 2).

벼룩은 완전 변태를 하며 충란, 유충, 번데기, 성충의 4기가 있다. 산란과 유충의 호적 발육 조건은 18~27℃, 70%이상의 습도이며, 이 경우 심지어 13일, 일반적으로 30~70일에 한 생활사를 마치게 되는데 환경 조건에 따라 1년에 이르기도 한다.

고양이벼룩은 24℃에서 20~24일이면 한살이를 마치게 된다. 선충은 그 주위 환경에 알을 낳지만 숙주 동물에게 달라 붙은 다음 24~48시간에 하루에 40~50개씩의 알을 낳으며, 그 대부분은 바로 동물로부터 그 주위 환경으로 떨어지게 된다(Rhee, 1999).

그동안 벼룩에 대한 여러 가지 관리 약제가 소개되었다. 즉, 페닐유도체 유기인제인 펜티온(fenthion) 점적제와 제3세대 피레트로이드제인 퍼메트린(permethrin) 점적제가 개와 고양이의 벼룩에 20여일간에 걸쳐 살충 효과가 지속한다는 보고가 있다. 1990년대 초기에 곤충 성장 조절제/곤충 발육 억제제로서 키틴 합성 억제제인 루펜우론(lufenuron/flufenacur)이 개와 고양이의 경구 적용제로서 소개된 이래 매달 이를 적용함으로써 벼룩의 생활환이 단절되어 이 제품이 벼룩 집단의 증가를 예방하기에 이르렀다.

그 몇 년후에 곤충 등의 중추신경계통 조절제인 피프로닐(fipronil), 이미다클로프리드, 셀라멕틴(selamectin)과 같은 국소 적용 점적제가 개발, 소개되었다. 네오니코티노이드계의

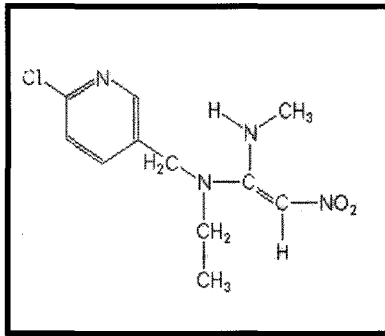


그림 3. 니텐피램의 구조식

새로운 살충제로서 니트로메틸렌/피리딜메틸아민계(nitromethylene/pyridylmethanimine)에 속하는 니텐피램(nitenpyram)은 Takeda Chemical Industries(일본)에서 최초로 발견하였으며, Novartis Animal Health

Inc.(스위스)에서 개와 고양이에게 기생하는 벼룩의 성충을 효과적으로 죽이는 새로운 경구 투여제로서 개발하였다.

이 약제도 벼룩 성충의 중추신경계통에 작용하여 마비시켜 죽이게 된다. 스위스, 독일, 미국, 프랑스, 영국, 캐나다 등지에서는 캡스타(Capstar)라는 이름으로 유통되고 있다.

니텐피램은 담황색 결정성 분말로서 그 분자식은 $C_{11}H_{15}ClN_4O_2$, 분자량은 270.72이며, 화학명은 (E)-N-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-ethyl-N'-methyl-2-nitro-vinylidenediamine이다. 물에 대한 용해도는 840g/l(20℃, pH 7.0)이며, 융점은 83~84℃이다.

1. 작용기전 및 약리약동학적 동태

경구 투여된 니텐피램은 위장관으로부터 신속하게 흡수되어 십수분안에 유효 혈중 농도에 이른다.

최고 혈중 농도(개 4,787±782ng/ml,

고양이 $4,327 \pm 8,656 \text{ ng/ml}$ 에 이르는 시간은 개 1.21 ± 0.65 , 고양이 0.63 ± 0.36 이다.

평균 잔류 시간은 개 4.1 ± 0.5 , 고양이 10.2 ± 1.3 이며, 반감기(시간)는 개 2.8 ± 0.7 , 고양이 7.7 ± 1.1 이다. 주로 오줌을 통하여 배설되며, 분변으로는 개 <3%, 고양이 <6%가 배설된다(Maurer, 1999a; Maurer, 1999b). 일반적으로, 혈중 최고 농도는 30분이내에 이르게 되며(Miller et al., 2001), 반감기는 약 8시간이다(Chatellier, 2001).

네오니코티노이드계통 살충제는 중추신경계에서 곤충-니코틴 아세틸콜린 수용체의 작동 약제(agonist)로서의 역할을 한다.

식물성 살충제인 니코틴은 안전성이나 효율성에서 네오니코티노이드계의 수준 이하이지만 같은 부위에 작용한다. 곤충과 포유동물의 곤충-니코틴 아세틸콜린 수용체의 근본적인 차이점은 네오니코티노이드계에 대한 고도의 선택성에 있다. 이온화된 니코틴은 포유동물의 곤충-니코틴 아세틸콜린 수용체에서 음이온 기질과 결합하지만, 질산화나 시안화화 같이 음전기를 띠도록 처리된 네오니코티노이드계는 곤충의 곤충-니코틴 아세틸콜린 수용체에서 양이온성 아미노산 잔기로 구성된 특수 기질과 반응한다(Tomizawa and Casida, 2003).

니텐피람은 신경연접후막의 곤충-특이 니코틴 아세틸콜린 수용체와 결합, 억제하지만 아세틸콜린에스테라제는 억제하지 않는다. 그래서, 정상적인 신경 전달을 방해함으로써 벼룩을 죽게하며, 반려동물에게는 영향을 미치지 않는다(Yamamoto and

Casida, 1999; Schenker et al., 2001a).

2. 안전성

쥐에 대한 니텐피람의 급성 독성은 낮다.

피부와 눈에 대한 자극제나 피부 감각제가 아니다. 돌연변이원성이나 기형원성도 없다. 쥐의 급성 경구 LD_{50} 은 수컷 $1,680 \text{ mg/kg}$, 암컷 $1,575 \text{ mg/kg}$ 이며, 쥐의 급성 피부 LD_{50} 은 암수 모두 $>2,000 \text{ mg/kg}$ 이다(Schenker et al., 2001a).

급성 경구 안전성을 규명하기 위하여 7~8개월령 고양이와 7개월령 개(비글)를 각각 3군($n=6$)으로 나누어 한 군은 10개씩의 정제(니텐피람 11.4 mg 함유)를 14일간에 걸쳐 매일 한 번 경구 투여하고(단, 체중 $>25 \text{ lbs}$ 의 개는 10개씩의 니텐피람 57 mg 함유 정제), 또 한 군은 권장량(개; 체중에 따라 $2 \sim 10 \text{ lbs}$ 45 mg , $11 \sim 20 \text{ lbs}$ 90 mg , $21 \sim 45 \text{ lbs}$ 204.9 mg , $46 \sim 90 \text{ lbs}$ 409.8 mg , 고양이; 체중에 따라 $2 \sim 6 \text{ lbs}$ 90 mg , $7 \sim 15 \text{ lbs}$ 204.9 mg)의 곤충 발육 억제제인 프로그램(Program)이라는 이름으로 유통되고 있는 루펜우론을 단 한번 투여한 다음 앞의 정제 10개씩을 매일 한 번 경구 투여하였다.

또, 다른 한 군은 약제를 투여하지 않고 감자 자루로 혀의 뒷쪽을 자극하였다. 투약후 아침 저녁으로 임상 검사 그리고 -7, 0, 7, 그리고 14일에 체중을 측정하였다.

-7 그리고 14일에는 혈액학, 혈액화학 및 요 검사, 시험이 끝난 다음 개와 고양이를

희생시켜 부검과 병리조직학적 검사를 수행하였다. 모든 개와 고양이는 시험이 끝날 때까지 건강 상태를 유지하였으며, 부작용도 인정할 수 없었다. 그러므로, 7~8개월령 고양이와 7개월령 개에게 매일 한 번 권장량의 10배의 니텐피랩을 14일간에 걸쳐 단독 또는 루펜우론과 병용, 경구 투여하여도 부작용이 나타나지 않는다고 하겠다. 누적 독성을 규명하기 위하여 4주령의 젓먹이 고양이새끼와 젓먹이 강아지를 각각 3군(n=12)으로 나누어 한 군은 1개의 정제(니텐피랩 11.4mg), 또 한 군은 3개의 정제(니텐피랩 11.4mg)를 하루에 한 번 42일간에 걸쳐 경구 투여하였으며, 또 다른 한 군은 대조군으로 배치하였다. 매일 아침 저녁으로 임상 검사, 그리고 시험 시작과 끝 날에 안과 및 신체 검사를 실시하였다. 시험 끝 날에 혈액학, 혈액화학, 요, 병리조직학적 검사와 부검을 실시하였다.

모든 고양이새끼와 강아지는 시험 끝 날까지 건강 상태를 유지하였으며 부작용도 인정할 수 없었다. 대조군에 비하여 3배 투여군이 적혈구내의 하인즈소체(Heinz body)의 수가 증가하였으나 그 밖에 모든 값은 정상 범위에 내이었으며 이 증가는 기형이나 임상 증상과는 상관 관계가 없다. 그러므로, 매일 한 번 1배와 3배의 니텐피랩의 6주간의 경구 투여는 4주령의 고양이새끼와 강아지라도 부작용이 나타나지 않는다고 하겠다.

니텐피랩의 누적 독성과 투약 용량의 상관 관계를 규명하기 위하여 8주령의 고양이와 개를 각각 4군(n=12)으로 나누어 1배(체중

<25lbs; 1×11.4mg 정제 또는 체중 >25lbs; 1×57mg 정제), 3배(체중 <25lbs; 3×11.4mg 정제 또는 체중 >25lbs; 3×57mg 정제), 5배(체중 <25lbs; 5×11.4mg 정제 또는 체중 >25lbs; 5×57mg 정제)의 니텐피랩을 매일 한 번 6개월간 경구 투여하고 나머지 한 군은 대조군으로 배치하였다. 대조군에 비하여 약제 투여군 모두 적혈구내의 하인즈소체의 수가 증가하였는데 그 밖에 모든 값은 정상 범위이내이었으며, 이 증가는 기형과 임상 증상과는 무관하다. 그리고, 안과 검사에서도 이상을 발견할 수 없었다. 결론적으로, 8주령의 고양이와 개에게 매일 한 번 권장량의 1배, 3배, 5배의 니텐피랩을 6개월간 경구 투여하여도 임상 증상과 부작용이 나타나지 않는다고 하겠다. 니텐피랩의 번식 독성에 미치는 영향을 규명하기 위하여 72마리(수컷 18, 암컷 54)의 성숙 고양이와 2세령이상의 60마리(암수 30마리씩)의 개를 1배군(체중 <25lbs; 1×11.4mg 정제 또는 체중 >25lbs; 1×57mg 정제), 3배군(체중 <25lbs; 3×11.42mg 정제 또는 체중 >25lbs; 3×57mg 정제), 대조군으로 나누어 매일 한 번 니텐피랩 또는 위약을 9개월간에 걸쳐 경구 투여하였다.

고양이에서 대조군과 투약군을 비교한 지수로 나타낸 출산 생존율, F1 생존율, 수정률, 이유율 등으로 번식 능력을 평가하였다. 개에서도 대조군과 투약군을 비교하기 위하여 생식선 기능, 발정 주기, 교미 활동, 수태율, 임신 기간, 비유 능력, 새끼의 성장 및 발육 상태, 이유 상황 등을 관찰하였다.

그 결과, 고양이와 개에서 약제 투여에 기인한 번식 능력(지수)과 정자 형성에 대한 영향은 없었다.

고양이에서 중심성 전피질부 백내장이 대조군의 한 수컷의 오른쪽 눈과 3배 투여군의 두 암컷의 양쪽 눈에서 관찰되었다. 신생 고양이새끼는 약제 투여에 의한 눈의 변화를 포함한 어떠한 증상도 인정되지 않았다.

또한, 6개월간의 약제 경구 투여가 눈에 미치는 영향에 대하여 규명하기 위하여 7~8개월령 암컷 고양이에 권장량의 5배(체중 <25lbs; 5×11.4mg 정제 또는 체중 >25lbs; 5×57mg 정제)의 약제를 매일 한 번 경구 투여한 바 눈이 변화한 어떠한 증거도 인정할 수 없었다.

개와 신생 강아지에서 약제 투여에 의한 어떠한 영향도 미치지 않았다. 구개열이 1배군의 한 강아지와 3배군의 두 강아지에서 관찰되었는데 강아지의 혈족 계통과 번식 집단의 구개열 발생을 고려한다면 이 기형은 약제 투여와 관련이 없다고 생각한다.

결론적으로, 고양이에 있어서 약제 투여전에 임상 검사를 실시하지 않았기 때문에 백내장의 원인을 규명할 수 없겠으나 개와 고양이에 있어서 권장 용량의 1배와 3배의 니텐피람의 하루에 한 번 9개월간에 걸친 경구 투여는 양친과 신생자 독성의 그 밖에 어떠한 증상도 일으키지 않는다고 하겠다.

고양이새끼와 강아지에 매일 권장 용량의 5배의 니텐피람을 14일간 하루에 한 번 경구 투여하고 카르바릴(carbaryl) 분제(6주령이

상의 고양이새끼와 강아지에 한 번 적용), 피프로닐 분무제(8주령이상의 고양이새끼와 강아지에 한 번 적용), 피프로닐 점적제(10주령 이상의 강아지에 한 번 적용), 사이티오에이트(cythioate) 정제(12주령이상의 강아지에 3일 마다 한 번 적용), 이미다클로프리드 점적제(16주령이상의 고양이새끼와 강아지에 한 번 적용), 살충 상승제 첨가 피레트린(pyrethrins with insecticidal synergist; 6주령이상의 고양이새끼와 강아지에 매주 한 번 적용) 등의 살충제와 함께 병용하여도 부작용이 전혀 인정되지 않는다(Witte and Luempert, 2001).

3. 살충 효과

1) 실험실내 시험

니텐피람의 살충 효과를 실험실내에서 규명하기 위하여 6개월령(14.1~35.2lbs) 54마리의 개(비글)를 6군(n=9)으로 나누어 자가 벼룩복제 케이지(simulated home environment)에서 사육하여 벼룩에 감염된 것을 확인한 다음 니텐피람은 체중 2~25lbs 11.4mg, 25.1~125lbs 57.0mg, 루펜우론은 전술한 바와 같이 권장량을 니텐피람 단독 또는 루펜우론과 함께 투여하였다. 루펜우론은 0, 30, 58일에 투여하였다. 최초 약제 투여후 14일째부터 1주일 마다 63일째까지 개에서 벼룩을 회수, 계수하였다. 그 결과 니텐피람 단독 또는 루펜우론과의 병용 투여에 있어서 니텐피람을 1주일에 두 번 투여한 군들은

벼룩 수가 14일째후부터 90% 또는 그 이상 감소하였는데 1주일에 한 번 투여한 군들은 21일째후부터 90% 또는 그 이상 감소하였다.

루펜우론만을 투여한 군은 35일째후부터 벼룩이 >90% 감소하였다. 이들 결과는 bolded text에서 >90%의 유효성이 인정되었다(DeLeon, 2003). 결론적으로, 개에게 니텐피랩을 단독 투여 또는 루펜우론과 함께 병용하면 루펜우론만을 사용하였을 때보다 벼룩의 성충을 보다 많이 죽이며, 니텐피랩을 1주일에 두 번 투여하면 한 번 투여하였을 때보다 벼룩의 성충을 더욱 빨리 죽일 수 있다.

성숙 고양이 6마리에게 암수 30쌍씩의 고양이벼룩을 니텐피랩 경구 투여전 3일에 각각 감염시켜 이 약제의 살충 효과 시험을 수행하였다. 체중 1~11kg의 고양이에게 니텐피랩(1 11.4mg 함유 정제)을 단 한번 투여하면 치료후 24시간까지 고양이벼룩 성충에 100%의 치료 효과가 있으며, 성충의 감소율은 24~48시간 사이에 98.6%, 48~72시간 사이에 5%이었다. 비투여 대조군에 비하여 투약군의 동물로부터 수집한 총란의 감소율은 처음 48시간 97%, 48~72시간 95.2%이었다. 치료후 5시간에 걸쳐, 핏킴, 물음, 핏킴, 잡아당김 등이 현저하게 증가하였고, 7시간까지 물음과 핏킴이 지속하였다(Rust et al., 2003). 결과적으로, 니텐피랩은 치료후 48시간까지 숙주로부터 벼룩 성충을 배제시키기 위한 효과적인 기전을 수행한다고 하겠다.

니텐피랩으로 치료한 다음 때때로 가려움

증상이 나타나는 것은 이 약제와 직접적인 관련이 없으며, 이 약제의 벼룩에 대한 영향의 결과인데 그 감염 정도에 따른다. 가려움증의 지속 기간은 개체에 따라 매우 다르지만 이의 발현은 치료직후 죽은 벼룩의 수와 밀접한 관련이 있다(Mahoney et al., 2001). 니텐피랩 치료 고양이에게서 충분히 흡혈한 벼룩은 흥분하여 다리를 벌벌 떨고 숙주의 털에 붙어 있을 수 없게 되어 15~30분에 떨어지기 시작하며(Mahony et al., 2001), 그 85.9%가 6시간후에 떨어진다(Dobson et al., 2000).

2) 야외 임상시험

실제, 임상적 야외 조건에서 개와 고양이에게 있어서 벼룩을 신속하게 제거하기 위한 니텐피랩의 용량, 루펜우론과 함께 병용하였을 때 동물의 내용성 그리고 독성 평가 등을 확립하기 위하여 미국 8개주의 11곳의 동물병원에서 치료 시험을 수행하였다. 손가락으로 동물의 털을 양쪽으로 가르고 살아 있는 벼룩이 퍼져 있는 것을 확인한 294마리의 개(1개월령에서 10세령이상의 체중 1~57kg)와 296마리의 고양이(1개월령에서 10세령이상의 체중 1~11kg)를 니텐피랩 단독 투여군(제1군), 권장량의 루펜우론 정제(개) 또는 현탁액(고양이)과 함께 병용 투여군(제2군) 그리고 위약 투여군(제3군)의 세 군으로 나누었다.

이 중에서 273마리의 개와 265마리의 고양이만 끝까지 치료 시험을 마쳤다. 작은 정제(니텐피랩 11.4mg 함유)는 체중 1~11kg의 개와 고양이, 큰 정제(니텐피랩 57mg 함유)는

체중 11~57kg의 개에게 매일 1정씩 14일간 경구 투여하였다. 약제의 효능은 약제 투여후 4~6시간에 죽거나 빈사 상태의 벼룩과 살아 있는 벼룩을 비교하여 판정하였다.

개에 있어서 제1군과 제2군의 약제 투여후 6시간의 제1차 검사의 평균 벼룩 사망률은 각각 96.2%와 95.4%, 약제 투여후 7~14일의 제2차 검사의 것도 비슷하여 각각 95.7%와 96.1%이었다. 그리고, 고양이에 있어서 제1차 검사의 것은 각각 94.1%와 94.2%, 제2차 검사의 것도 비슷하여 각각 97.5%와 97.3%이었다.

이에 반하여 제3군은 고양이와 개에 있어서 대부분의 벼룩이 살아 있는 상태이었다. 개와 고양이에 있어서 제1군과 제2군 사이에는 통계적 유의성이 없는데 이는 짧은 시험 기간에 의한 것이며, 니텐피람과 루펜우론을 함께 안전하게 병용할 수 있다는 사실이 증명된 셈이다. 그러나, 약제 투여군과 위약 투여군 사이에는 고도의 유의성이 인정되었다 ($p=0.001$). 이 치료 시험을 수행하는 동안에 전체 111례의 정상 범위내의 임상적 발현이 있었는데 75례는 약제 투여와 무관하며, 나머지 36례는 인과 관계가 확립되지 않았다.

니텐피람은 벼룩 감염을 치료할 수 있으며, 루펜우론과 함께 병용하여도 동물에게 내용성이 있으며 충란, 유충기에 있어서 생활환을 단절시킬 수 있다. 곤충 성장 조절제/곤충 발육 억제제와 살성충제를 함께 병용하면 여러 작용 기전에 의하여 벼룩의 생활환의 여러 기에 영향을 미치게 하므로 저항에 대한 선택을 감소시켜서 저항성 벼룩의 발현력을 지연시

킬 수 있을 것이다(Schenker et al., 2001b).

루펜우론의 정확한 살충 기전은 알 수 없으나 벼룩의 외골격인 키틴질의 형성을 저지하지만, 성충은 죽일 수 없으며, 번데기는 이 약제에 저항한다. 암컷 성충이 이 약제를 혈액을 거쳐 섭식하게 되면 충란이 죽게 되므로 충란이 다음 기로 발육을 하지 않는다. 니텐피람과 함께 루펜우론을 매일 환제나 액제 또는 주사용 서방제(6개월간)로 사용하면 주위 환경의 벼룩을 관리함으로써 벼룩의 생활환을 단절시킨다.

또한, 영국의 9개 동물병원에서 벼룩에 자연 감염된 123마리의 고양이와 88마리의 개를 약제 투여군과 위약 투여군으로 나누어 니텐피람의 임상 치료시험을 수행하였다.

동물로부터 처음 벼룩이 떨어진 시간은 치료후 30분~5시간 사이이며, 6시간후에는 살아 있거나, 빈사 상태이거나 또는 죽은 것을 판정할 수 있어 생존율을 구할 수 있다.

치료후 30분부터 숙주로부터 벼룩이 떨어지기 시작하여 2시간후에는 81%의 약제 투여군의 동물로부터 약간의 벼룩이 떨어졌다.

6시간후 약제의 효력은 개 96.7%, 고양이 95.2%이었으며, 벼룩의 탈락률은 위약 투여군의 1.8%에 비하여 약제 투여군은 85.9%에 이르렀다. 이 시험을 수행하는 동안 약제의 부작용은 인정되지 않았다(Dobson et al., 2000).

3) 피프로닐 저항 벼룩 주에 대한 효능

피프로닐 저항 벼룩 주에 대한 살충 효과를

규명하기 위하여 고양이를 6개군(n=6)으로 나누어 100마리씩의 벼룩을 -1, 7, 14, 21 및 28일에 감염시켰는데 제3군은 -1일에만 감염시켰다. 제1-4군은 야외 채집 피프로닐 저항 벼룩 주, 제5 및 6군은 피프로닐 감수성 벼룩 주를 감염시켰다. 제1군은 피프로닐 분무제, 제2군은 피프로닐 점적제, 제3군은 니텐피램으로 치료하였으며, 제4군은 비치료 대조군으로 배치하였다. 제5군은 피프로닐 점적제, 제6군은 비치료 대조군으로 배치하였다. 한편, 최후 감염후 48시간(30일)에 피프로닐 치료에서 살아 남은 제1 및 2군의 저항 주에 감염된 고양이로부터 채집한 벼룩을 다른 고양이에게 감염시켜 니텐피램으로 치료한 다음 24시간에 빗질하여 벼룩을 계수하였다.

약용량은 -1일의 고양이의 체중에 따라 권장량을 투여하였다.

피프로닐 점적제는 감수성 주에 효과가 있었다(제5군). 즉, 그 효과는 처음 벼룩 감염 후 24시간 91.3%, 48시간 100%에 이르렀으며, 28일의 최후 감염까지 계속 100%를 유지하였다(단, 28일의 24시간후의 96.3% 제외). 저항 주 감염 고양이에 피프로닐 점적제를 투여한 제2군의 벼룩의 사망률은 최초 감염 후 24 및 48시간에 각각 68.5와 98.8%이었으며, 90%이상의 효과는 7 및 14일의 감염후 24 및 48시간에 나타났다. 21 및 28일의 감염후 24시간의 사망률은 각각 67.3과 32.6%, 48시간은 각각 80.9와 48%이었다.

이와 같은 맥락에서, 피프로닐 분무제(제1군)의 경우 최초 감염후 24 및 48시간의

사망률은 각각 61.5와 98.5%, 7일의 효과는 90%이상이었으나 14일은 각각 74.6과 83.3%, 21일은 각각 40.2와 61.4%, 28일은 각각 31.8과 29.7%로서 점점 떨어졌다.

니텐피램 투여군(제3군)은 감염후 24 및 48시간에 저항 주에 100%의 효과가 인정되었다. 또한, 감염(28일)후 피프로닐 점적제 및 분무제 투여후 살아 남은 벼룩에 대한 니텐피램의 효과도 100%이었다(제 1 및 2군). 비치료 대조군에 있어서는 감수성 주에 감염된 고양이(제6군)로부터 평균 76.1%, 저항 주에 감염된 고양이(제4군)로부터 평균 84.8%의 살아 남은 벼룩을 회수하였다(Schenker et al., 2001c). 결론적으로, 니텐피램은 피프로닐 저항 벼룩 주의 치료에 100%의 효과가 있다고 하겠다.

4) 약효의 비교 평가

니텐피램 정제(11.4mg 또는 57mg), 피프로닐 점적제(9.7 w/w) 및 이미다클로프리드 점적제(9.1% w/w)의 벼룩을 죽이는 속도를 비교하기 위하여 개를 4군(n=9)으로 나누어 2일에 100마리씩의 절식 벼룩을 감염시키고 난 다음 0일에 권장량의 약제들을 투여하고 나머지 9마리는 비투약 대조군으로 배치하였다.

이미다클로프리드, 피프로닐 및 니텐피램의 치료후 4시간의 벼룩 구제율은 각각 78.39%, 36.86%, 100%, 치료후 12시간은 각각 100%, 90.09%, 100% 그리고 치료후 24시간은 모두 100%이었다(Dryden et al., 2001). 결론적으로, 벼룩을 죽이는 속도가 빠른 순서

는 니텐피람, 이미다클로프리드, 피프로닐이라고 하겠다. 그리고, 한 군에 8마리씩의 개와 고양이를 각각 배치하여 치료 1일전에 100마리씩의 절식 고양이벼룩을 감염시켜 치료후 3시간에 4마리로부터, 8시간에 나머지 4마리로부터 벼룩을 채집하여 5종의 살충제에 대한 성충의 살충률과 그 속도를 조사하였다.

한 군의 개와 한 군의 고양이는 비투여 대조군으로 배치하였다. 고양이에 있어서 사이티오에이트 치료군은 3시간에 62.4%, 8시간에 97.4%의 살충 효과가 있었다. 같은 시간대에 이미다클로프리드는 26.9%와 82.8%이었는데 반하여 피프로닐은 24.3%와 62.6%이었다. 개에 있어서 셀라멕틴의 살충 효과는 3시간에 39.7%, 8시간에 74.4%, 같은 시간대에 이미다클로프리드는 22.2%와 95.7%, 피프로닐은 35.9%와 46.5%이었다.

니텐피람의 효과는 3시간에 고양이 100%, 개 99.1%, 8시간에 개와 고양이 모두 100%이었다(Schenker et al., 2003; Rhee, 2004). 결론적으로, 약제들의 살충 효력이 가장 빠르게 나타난 것은 니텐피람이고 그 다음 사이티오에이트, 셀라멕틴, 피프로닐, 이미다클로프리드의 순이라고 하겠다.

5. 결론

네오니코티노이드계 살충제인 내복용 니텐피람은 작용 기전과 화학적 구조가 니코틴과 비슷하여 농작물과 과수 등의 해충을 구제하는데 상용화되고 있으며, 벼룩의 곤충-특이 니코틴 아세틸콜린 수용체와 결합, 억제함

으로써 벼룩을 죽이게 된다. 4주령이상, 체중 1kg이상의 강아지, 개 그리고 고양이새끼, 고양이에 있어서 니텐피람을 체중 1kg당 1mg의 최소 용량을 경구 투여하면 벼룩의 성충을 안전하고 신속하게 효과적으로 구제할 수 있다.

포유동물에 대한 급성 독성은 쥐의 급성 경구 LD₅₀ >1,500mg, 급성 피부 LD₅₀ >2,000mg으로서 낮으며, 임신이나 비유충의 암컷과 번식용 수컷에도 안전하게 적용할 수 있다. 돌연변이원성이나 기형원성도 없다.

또한, 구충제, 항생제, 코르티코스테로이드제, 백신 등과 함께 병용할 수 있다.

니텐피람은 위장으로부터 신속하게 흡수되어 30분이내에 혈중최고농도에 이르게 되며 반감기는 약 8시간이다. 주로 오줌을 통하여 배설되며, 분변으로 개 <3%, 고양이 <6%가 배설된다. 약제 투여후 30분에 벼룩이 죽기 시작하여 개 3~4시간, 고양이 6시간에 거의 100%의 성충의 살충 효과가 있으며 24시간 지속한다. 이 약제는 지금까지 알려진 살충제중에서 가장 빨리 벼룩을 죽인다.

또한, 피프로닐 저항 벼룩의 구제에도 효과가 있다. 그러나, 니텐피람은 반려동물이나 그 주위 환경의 충란, 유충, 번데기를 죽일 수 없다. 그러므로, 충란이나 유충을 관리하기 위해서는 권장량의 곤충 성장 조절제/곤충 발육 억제제와 함께 병용하여야 한다.

Author,s E-mail: jkcrhee@hanmail.net



참 / 고 / 문 / 헌

- 1) Rhee JK. 1999. Advanced Veterinary Parasitology(Revised edition). pp. 300-304, Daehan Textbook Publishing Company, Seoul.
- 2) Maurer MP. 1999a. Pharmacokinetics of nitenpyram in dogs. Solving Flea Problems in Minutes ? 24th WSAVA Congress.
- 3) Maurer MP. 1999b. Pharmacokinetics of nitenpyram in cats. Solving Flea Problems in Minutes ? 24th WSAVA Congress.
- 4) Miller PF, Peters BA, Hort CA. 2001. A field study to evaluate integrated flea control using lufenuron and nitenpyram compared to imidacloprid used alone. Aust Vet Pract, 31:60-66.
- 5) Chatellier K. 2001. Nitenpyram. Comp Cont Ed Pract Vet, 23(N8):748-749.
- 6) Tomizawa M, Casida JE. 2003. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. Annu Rev Entomol, 48:339-64.
- 7) Yamamoto I and Casida JE. 1999. Discovery of a new systemic insecticide, nitenpyram, and its insecticidal properties, Nicotinoid Insecticides and the Nicotine Aacetylcholine Receptor. pp. 127-148, Springer Verlag, Tokyo.
- 8) Schenker R, Tinembart O, Barnett SH, Witte ST. 2001a. A brief introduction to nitenpyram: A new systemic flea adulticide for cats and dogs. Clin Advances, 23(3A):4-6.
- 9) Witte ST and Luempert LG. 2001. Laboratory safety studies of nitenpyram tablets for the rapid removal of fleas on cats and dogs. Clin Advance, 23(3A):7-11.
- 10) DeLeon AP. 2003. Program(lufenuron) Flavor Tablets and Capstar(nitenpyram) Tablets in Flea Management System. Freedom of Information Summary, Novartis Animal Health US, Inc., NADA 141-205:5-7.
- 11) Rust MK, Waggoner MM, Hinkle NC, Stansfield D, Barnett S. 2003. Efficacy and longevity of nitenpyram against adult cat fleas(Siphonaptera: Pulicidae). J Med Entomol, 40(5):678-81.
- 12) Mahoney R, Tinembart O, Schenker R. 2001. Flea-related itching in cats and dogs after treatment with nitenpyram. Comp Cont Ed Pract Vet, 23:20-23.
- 13) Dobson P, Tinembart O, Fisch RD, Junquera P. 2000. Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. Vet Record, 147(25):709-713.
- 14) Schenker R, Luempert LG, Barnett SH. 2001b. Efficacy of nitenpyram against fleas on dogs and cats in a clinical field study. Clin Advances, 23(3A):12-15.
- 15) Schenker R, Humbert-Droz E, Moyses EW, Yerly B. 2001c. Efficacy of nitenpyram against a flea strain with resistance to fipronil. Clin Advances, 23(3A):16-19.
- 16) Dryden MW, McCoy CM, Payne PA. 2001. Speed of flea kill with nitenpyram tablets compared to imidacloprid spot on and fipronil spot on in dogs. Clin Advances, 23(3A):24-27.
- 17) Schenker R, Tinembart O, Humbert-Droz E, Cavaliero T, Yerly B. 2003. Comparative speed of kill between nitenpyram, fipronil, imidacloprid, selamectin and cythioate against adult Ctenocephalides felis(Bouche) on cats and dogs. Vet Parasitol, 112(3):249-54.
- 17) Rhee JK. 2004. New phenylpyrazole ectoparasiticide, Fipronil. J Korean Vet Med Asso, 40(7):625-633.