



# 새로운 항생제 치료에 관해서

김진경 해마루소동물임상의학연구소



**최**근 수의학에서도 여러 항생제에 내성이 있는 세균 감염이 확인되면서 기존에 사용되었던 항생제에 의한 치료 반응이 떨어지고 새로운 항생제가 도입되고 있다.

그러나 항생제 내성을 가진 세균의 출현을 방지하고 항생제에 의한 부작용을 최소화하기 위해 적절한 항생제 사용은 필수적이다.

세균 배양과 항생제 감수성 검사를 기본으로 항생제에 있어서의 약동학(pharmacodynamics)과 약역학(pharmacokinetics)을 바탕으로 항생제 치료에 대해 보다 정확히 접근할 수 있다.

세균에 대한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)와 최고혈장약물농도(peak plasma drug concentration, Cmax)를 비교하는 것은 항생제 선택의 기준이 된다.

또한 MIC가 Cmax에 가까울수록 효과적인 치료를 위해서는 가능한 높은 용량을 사용해야 함을 의미한다.



## 1. 도입

### 1) 항생제의 부작용

항생제는 다른 약물에 비해 비교적 안전한 것으로 알려져 있다. 이는 진핵생물(eukaryotes)의 경우  $\beta$ -lactamase와 vancomycin이 작용하는 세포벽을 가지고 있지 않으며 tetracycline, macrolides, lincosamides, chloramphenicol, aminoglycoside가 작용하는 리보솜 구조가 원핵생물(prokaryotes)과 다르기 때문이다.

또한 원핵생물에서의 fluorinated quinolones가 작용하는 DNA-gyrase나, sulfonamides가 작용하는 엽산합성관련 효소의 경우 진핵생물의 그것보다 수백 또는 수천배의 친화성이 있는 것으로 밝혀져 있기 때문이다.

이와 반대로, colistin, polymyxin B, bacitracin 과 같이 세균의 세포막에 작용하는 항생제는 원핵생물과 포유동물간의 차이가 미약하기 때문에 전신 투약했을 경우 신독성과 같은 부작용이 발생하게 된다.

그러나 다른 항생제에서는 일반적으로 부작용과 관련된 기전이 항생제의 기전을 반영하지는 않는다.

Aminoglycosides 항생제는 신독성이 가장 대표적인 부작용이며 이는 양이온을 띠는 아미노그룹이 음전하를 띠는 신세뇨관 세포에 친화성을 가지기 때문이다. 신세뇨관 세포는 음세포작용(pinocytosis)를 거쳐 aminoglycoside를 세포 내로 끌어들이고 산성을 띠는 용해소체(lysosomes)에 축적된다.

결국, 축적된 용해소체는 파열되고 세포 안으로

aminoglycosides가 유출되면서 세포가 손상된다. 이러한 세포에 대한 독성은 aminoglycosides의 노출기간과 관련이 있으므로 신장에 있어서 축적되었던 aminoglycosides가 세포 밖으로 확산될 수 있는 시간적 여유가 필요하다.

따라서 aminoglycosides의 경우 약물효과를 최대화하기 위해 최고혈장약물농도는 최대화되, 신독성을 최소화하기 위해 최저혈장약물농도는 2ug/ml이하로 유지되도록 해야 하며 일반적으로 하루 1번 정맥주사하는 것이 추천된다.

또한 환자는 충분히 수화된 상태여야 하며 gentamicin 보다 효과적이며 부작용이 적은 amikacin이 보다 추천된다. MIC 수치를 고려하여 투여용량을 결정하며 개의 경우 아침에, 고양이 경우 저녁에 투여하는 것이 좋다.

그리고 NSAIDs나 furosemide와 같은 신독성 유발 약물과 같이 사용하지 않는 것이 좋다. 비뇨기계 감염의 경우 뇨가 보다 알칼리성으로 변하기 때문에 aminoglycosides의 이온화 정도가 감소하고 신세뇨관 세포 내로 흡수되는 것이 줄어들게 되므로 보다 안전한 항생제로 작용할 수 있다.

신질환과 aminoglycosides에만 반응하는 비뇨기계 감염이 동반된 경우에는 신장기능과 최저혈장약물농도의 유지 여부를 모니터링해야 한다.

Fluorinated quinolones(FQs)는 유리연골(hyaline cartilage)의 망간에 킬레이트되어 연골 손상을 일으킬 수 있다. 어린 대형견에서 연골손상의 가능성이 높으며 골관절염, 감염 또는 면역계 질환 상태에 있는 연골도 손상을 받기 쉽다.

이러한 경우 glucosamine, chondroitin sulfate, 망간을 포함하는 연골보조제를 처방하는

것이 추천된다.

또한 고용량의 FQs는 간질환자에 있어서 발작 역치를 낮추는 등의 중추신경계 부작용을 일으킬 수 있다. doxycycline, erythromycin처럼 위장관 증상을 일으킬 수도 있으며 이는 식이와 같이 투여함으로써 경감시킬 수 있다.

또 한가지 중요한 FQs의 부작용으로 고양이에서의 망막변성을 들 수 있으며 그 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.

Bayer Animal Health에서는 5mg/kg의 enrofloxacin을 고양이에 투약하였을 때 안전성을 보고하였으며 20mg/kg 로 투여시 6마리 중 1마리가, 50mg/kg 로 투여하였을 경우 6마리 중 모든 고양이에서 망막변성을 관찰할 수 있었다.

이와 같이 enrofloxacin 용량이 증가할수록 망막변성의 가능성이 높아지므로, 일반적으로 고양이에서는 하루 5mg/kg 용량 이하의 용량이 추천되고 있다. 확실치는 않지만 한 연구에 따르면 FQs 치료를 받는 고양이의 망막에 자외선이 작용함에 따라 망막변성이 일어난다는 보고가 있다.

따라서 고양이에서 FQs를 투여하는 경우 밤에 투약하거나 환자를 햇빛으로부터 격리시키는 환경이 필요하다고 할 수 있다.

Sulfonamides의 부작용은 알리지 반응이 대표적이며 이는 이전에 동일한 약물을 처방받았거나 치료 시작 10~14일 후에 나타난다. 체내 모든 장기에 영향을 줄 수 있으며 매우 고용량에서는 엽산 결핍을 일으킬 수도 있다.

Doxycycline은 지난 수년간 사용이 감소하고 있는 항생제 중에 하나이지만 최근에는 상대적으로 감수성이 높아지고 있는 항생제이다.

지용성이므로 음식과 급여하는 것이 좋으며 antmetalloproteinase 활성이 있으므로 항염작용 효과도 가진다. 고양이에서 알약으로 경구 투여할 경우에 국소적인 점막 손상으로 인한 식도 협착이 가능하므로 경구 투약 이후 반드시 물을 급여하여야 한다.

그람음성균으로 인한 패혈증의 경우 특정 항생제를 사용할 경우 내독소가 분비되면서 다발성 장기기능 부전과 같은 내독소성 쇼크가 발생할 수 있다. 내독소혈증을 가장 잘 유발할 수 있는 항생제는 항생제 작용기전과 관련하여  $\beta$ -lactams 이다.

이에 대해 예외적인 것은 imipenem과 meropenem 과 같은 carbapenems계 항생제로써 이러한 항생제는 내독소 분비를 가장 적게 일으킨다.

3,4세대 cephalosporins, aminoglycosides 또한 투여시 내독소 분비가 적은 항생제 중의 하나이다. Fluoroquinolones는 내독소에 부착하여 이를 순환으로부터 제거하는 기능을 가진다.

$\beta$ -lactams를 내독소혈증을 치료하기 위해 사용할 때에는 항생제 병용사용이 추천되며, 먼저 non- $\beta$  lactam를 먼저 투여하고 1시간 후  $\beta$  lactam를 투여하도록 한다.

## 2. 항생제의 병용 치료

### (combination antimicrobial therapy)

#### 1) 지시사항과 금지사항

##### (Indications and Contraindications)

항생제 병용 치료는 세균 감염 치료에 있어 매우 효과적인 방법이다.



예를 들면, 합리적인 항생제 병용 치료는 만성적인 심한 감염의 경우 항생제 효능을 증강시킬 수 있는 가장 효과적인 방법일 수 있다.

다른 기전을 가진 2가지의 항생제에 내성을 일으킬 돌연변이가 발생하려면  $10^{7*} 2$  또는  $10^{14}$  CFU (생균수, colony forming unit)가 필요하기 때문에 항생제 복합 사용은 내성 발생 측면에서 유리하다. 또한 각각의 항생제는 효과가 없어도 병용치료를 효과적인 치료가 될 수 있다. 병용 치료에 대한 지시사항에는 광범위한 항생제 효과를 기대하고자 하는 경우, 여러 종류의 세균이 감염된 경우(호기성 그람양성균과 그람음성균, 또는 호기성균과 혐기성균이 동반감염 되었을 경우), 항생제 내성의 위험성을 감소시키고자 하는 경우, 상대적으로 독성이 있는 항생제의 사용을 최소화하여 부작용의 위험을 줄이고자 하는 경우를 들 수 있다.

복막염은 이와 같은 항생제 병용치료의 대표적인 예이다. 병인론상 초기 감염을 유발하는 세균에 대해 효과적인 aminoglycosides, fluorinated quinolones 항생제와 감염후기에 들어 농양을 형성함으로써 감염을 심화시키는 혐기성균에 대해 효과적인 penicillins, metronidazole, clidamycin 항생제를 병합사용한다.

Metronidazole과 gentamicin 또는 ciprofloxacin을 병용사용하는 것은 복부 외상 이후 나타날 수 있는 감염에 대해 효과적인 예방책이라 할 수 있다.

예를 들면 결장직장 수술에 있어 metronidazole 과 ciprofloxacin을 술전에 사용하면 효과적이고, 복강내 감염에 대해 imipenem/cilastin 치료와 동

일한 효과를 나타내게 된다.

또한 이러한 조합은 Crohn's disease 치료에 효과적인 것으로 입증되었다. 병용치료는 항상 여러 항생제를 사용하는 것만을 의미하지는 않는다.

예를 들면, 한 세균을 억제시킴으로써 숙주 방어체계가 다른 종류의 세균을 조절할 수 있도록 도움을 줄 수 있다. 이에 더하여 최근에는 여러 종류의 세균에 광범위한 효과를 가지는 imipenem 과 같은 항생제도 있으므로 이 경우 항생제 병용 치료를 실시하지 않아도 된다.

그러나 독성 있는 항생제를 보다 적은 용량으로 사용하고자 하는 목적으로 병용 치료가 실시되어서는 안된다. 이러한 경우, 독성 있는 항생제가 치료적인 혈중농도로 도달하지 못하게 되어 항생제 내성만 생기는 결과를 낳는다.

한 종류의 항생제를 사용하는 경우보다 항생제 병용 사용시 최소억제농도가 감소하기는 하지만, 부적절하게 감량된 용량을 사용할 경우 병용치료의 효과가 감소하고 내성만 발생하는 것이다.

따라서 항생제 병용치료는 최대한의 효과와 최소한의 내성이 발생하도록 하기 위해 각각의 항생제는 충분한 용량을 사용하면서 항생제 투여 기간을 감소시키는 데 그 목표를 두어야 할 것이다.

그러나 suprainfection, 약물 독성, 고가의 비용, 치료의 불편함이 증가되는 경우에는 항생제 병합사용을 재고할 필요가 있다.

## 2) 항생제 병용 치료의 결과

항생제 병용사용은 목표로 하는 세균과 항생제의 작용기전에 따라 서로를 보완할 수 있도록 합리적으로 실시되어야 한다.

항생제 병용 치료는 여러 실험실 검사를 통해 평가될 수 있으며 바둑판법(checkerboard method)이 가장 대표적이다. 이 방법은 최소억제농도(MIC)의 4~5배 부터 2배의 희석농도에서 측정된다.

항생제는 Muller-Hinton broth에 첨가되고 효능은 부분억제농도(fractional inhibitory concentration, FIC)에 의해 측정된다. FIC는 어떤 항생제가 병용사용되었을 때의 MIC를 단독사용하였을 때의 MIC로 나누어 구한다. 이 방법을 통한 실험실적 효능을 실제 임상에서의 효능으로 확대해석할 수 있는지 여부는 확실치 않다.

자율성(automomy) 또는 무관성(indifference)은 2가지 항생제의 병용 사용시의 효과가 단독사용시의 효과와 크게 다르지 않은 경우를 말한다( $FIC_A + FIC_B = FIC_A$  or  $FIC_B$ ).

부가효과(additive effects)는 2가지 약물의 효과가 각 약물을 단독사용한 효과의 합과 같은 경우를 말한다( $FIC_A + FIC_B = 1.0$ ).

반면 길항작용(antagonism)은 2가지 약물 병합사용의 효과가 부가효과의 경우보다 낮은 경우를 의미한다( $FIC_A + FIC_B > 1.0$ ).

상승작용(synergism)은 2가지 약물의 효과가 부가효과보다 뚜렷하게 상승한 경우를 말한다( $FIC_A + FIC_B < 0.5$ ). 최근 병용치료 평가를 위한 바둑판법의 단점을 보완하기 위해 현재 다른 방법이 개발 중에 있다.

살균작용의 항생제의 경우 MIC와 최소살균농도(minimum bactericidal concentration, MBC)가 유사하므로 바둑판법이 적용되지만, 정균제의 경우 MIC와 MBC가 유사하지 않으므로 killing

curve methodology가 평가에 이용된다.

길항적 병용(antagonistic combination), chloramphenicol, tetracyclines, erythromycin 과 같은 정균(bacteriostatic)작용의 항생제는 리보솜을 억제하므로 단백질 합성과 관련된 기전을 통한 살균작용의 항생제와 병용하여서는 안된다.

$\beta$  lactams의 살균작용은 지속적이고 활발한 세포 성장에 의존하며 세포벽이 분해되고 합성되는 과정을 통해  $\beta$  lactams가 세포벽에 결합된다.

그러나 정균제에 의해 리보솜 활성이 저하되면 세포는 빠른 성장을 하지 못하고  $\beta$  lactams의 효과가 경감되는 것이다.

예외적으로 Streptococcus pneumonia와 같은 세균에서는 앞서의 길항 작용이 나타나지 않는 것으로 보고되고 있으며 따라서 모든 종류의 세균에서 위의 길항작용이 관찰되는 것은 아니다. Fluorinated quinolones 또는 aminoglycosides 와 정균제 간의 길항작용도 밝혀져 있다.

길항작용은 또한 같은 작용 부위를 가지는 2가지 항생제가 사용되었을 경우 이 작용 부위에 대한 경쟁으로 인해 나타날 수 있다.

macrolides, lincosamides, chloramphenicol 과 같은 항생제는 리보솜의 50s subunit을 목표로 하는 항생제로 병용 사용시 길항작용이 나타나며 나아가 동시에 내성이 생기게 된다. 또한  $\beta$ -lactamase 생산을 유도하는 물질을 포함하는  $\beta$  lactam (selective cephalosporins, 특히 cefoxitin) 과 다른  $\beta$  lactam의 병합사용은 길항작용을 나타낸다.

화학적 길항작용(chemical antagonism). 2가지 이상의 항생제 사용시 나타날 수 있으며



aminoglycosides 또는 fluorinated quinolones 와 같은 약염기성 약물과 penicillins과 같은 약산 성 약물이 병합된 경우에 화학적인 불활화가 나타날 수 있다.

실제 임상에서는 화학적 길항작용이 치료농도 내에서는 잘 나타나지 않지만 하루 1번 고농도로 주사하게 되는 aminoglycosides와 fluorinated quinolones 은 이러한 화학적 길항작용을 고려해야 한다.

또한 신장 기능이 비정상적인 경우에 신장을 통한 약물 배출이 잘 되지 않으므로 혈중농도가 높아져 화학적 길항작용의 소인이 될 수 있다.

인의에서는 aminoglycosides의 농도를 측정하여 이와 같은 화학적 불활화에 대한 모니터링을 실시하기도 한다. 실제 임상적으로 이러한 화학적 길항작용은 크게 문제되지 않지만 고용량의 정맥 주사를 실시하는 항생제의 경우 이를 간과해서는 안된다.

따라서 화학적 길항작용이 없음이 충분히 입증된 경우를 제외하고는 한 개의 주사기 안이나 수액라인에 서로 다른 항생제를 섞는 일이 없도록 유의해야 한다.

부가적 병용치료(Additive combinations). 일반적으로 같은 기전을 나타내는 항생제는 부가효과를 나타낸다.

예를 들면 chloramphenicol과 clindamycin은 리보솜의 50s subunit에 작용하여 서로 길항작용을 나타내지만 tetracycline은 30s subunit에 작용하여 앞의 두 약물과 병합사용시 부가효과를 나타내게 된다.

상승적 병용치료(Synergistic combinations).

상승작용에 대한 4가지 기전은 다음과 같다.

1. sulfonamide와 trimethoprim의 병합사용과 같이 세균의 엽산합성이라는 공통 과정 중 각각 다른 효소에 작용하여 효과를 나타내는 것
2. penicillin과 vancomycin과 같이 세포벽 합성 과정 중 서로 다른 작용을 나타내는 것
3. clavulanic acid와 amoxicillin과 같이 항생제를 분해하는 효소를 억제하는 것
4.  $\beta$  lactams와 aminoglycosides와 같이 세포벽을 통한 항생제의 유입을 촉진시키는 것. aminoglycosides 단독으로는 세포벽 통과를 하지 못하지만  $\beta$  lactam에 의해 세포벽을 통과하게 되면서 효과가 급증함이 밝혀져 있다.

이와 같은 기전은 sulfonamides와  $\beta$  lactams의 병용시에도 나타난다.

### 3. 새로운 항생제

새로운 항생제가 광범위하게 사용되면서 일부에서는 이러한 신약에도 내성을 가진 세균(e.g. vancomycin-resistant Staphylococcus or Enterococcus)이 나타나고 있다. 이러한 신약에는 streptogramins(e.g., quinupristin), oxazolidinones(linezolid), telithromycin과 새로운 fluorinated quinolones가 있다. 좁은 작용범위, 불편한 투여경로, 안전성 평가 미흡 등으로 아직 수의에서는 광범위하게 사용되지 못하고 있다.

여러 종류의 veterinary fluorinated quinolones(FQ)가 판매되고 있으며 작용 범위는 유사하지만 세균에 따라 감수성에는 조금씩 차이가 있다. 그 중 enrofloxacin의 용량 범위가 5~20mg/kg sid 로 가장 넓다.

ciprofloxacin의 생체 이용률은 개의 경우 30%, 고양이의 경우 20%로 매우 다양하므로 경구투여 시에 매우 유의해야 한다.

비록 그람음성균의 경우 ciprofloxacin이 enrofloxacin 보다 강력하게 작용하지만 enrofloxacin은 ciprofloxacin으로 바뀌며 생체 활성이 50~100%에 이른다. 동일한 생체활성을 위해 ciprofloxacin의 용량은 enrofloxacin의 3 배까지 투여하는 것이 필요하다.

그 외 orbifloxacin, dufloxacin은 효과가 미약하며 내성이 생기기 쉽다.

Carbapenem beta lactams에는 imipenem과 meropenem이 속한다. 모두 광범위한 작용범위를 나타내며 상대적으로 낮은 MIC에서 효과를 보이고  $\beta$ -lactamase에도 저항하는 것으로 알려져 있다.  $\beta$  lactams계 중에 내독소혈증의 위험이 가장 낮으며 IV, SC, IM이 가능하다. 비용이 다소 비싼 단점이 있다. Cephalosporins는 작용효과와  $\beta$ -lactamase에 대한 저항 등을 바탕으로 4가지 세대와 7가지 그룹으로 분류된다.

Cefpodoxime은 3세대, 5그룹으로 분류되는 항생제로 최근 수의학에서 Staphylococcus intermedius pyoderma의 치료에 사용되고 있다. 이 항생제는 그람 음성균과 혐기성을 제외한 그람 양성균에 효과적이다. 용량은 5~10mg/kg sid 또는 bid 이다.

Azithromycin macrolides 로써 erythromycin 과 유사한 작용범위를 가지나 다수의 그람음성균에도 효과가 있다.

또한 탐식 백혈구에 고농도로 축적되어 세포내 미생물에 대해 효과적으로 작용할 뿐만 아니라 감

염 부위에 효과적으로 분포한다는 장점이 있다.

개와 특히 고양이에서 반감기가 긴 장점이 있어 개에서는 하루 1번, 고양이에서는 2일에 1번 또는 일주일에 2번의 투약으로 충분한 효과가 있다.

또한 Mycoplasma (최근 Haemobartonella 로 재분류됨) 에 대해서도 효능이 있는 것으로 밝혀져 있다. 한번 사용한 항생제는 10일 이내 사용해야 하며 일부 면역조절기능을 가지고 있어 유아의 cystic fibrosis에서 폐기능 호전과 관련되는 것으로 보고되어 있다.

또한 Pseudomonas의 호흡상피세포에의 부착능을 저하시키므로 이러한 호흡기 감염증에서 병합 치료에 반드시 포함시켜야 한다. 일반적인 고양이 용량은 2~3일 마다 5~10mg/kg 로 알려져 있지만 Haemobartonellosis의 경우 하루 2번 15mg/kg 까지 사용할 수 있으며 고양이에서의 안전역이 넓음을 알 수 있다.

#### 4. 요약

각각의 항생제의 기전 및 부작용을 잘 알고 최대의 치료효과와 최소의 부작용이 나타날 수 있도록 노력해야 함은 물론, 다른 항생제와의 합리적인 조합을 통해 치료하기 어려운 세균감염증에 있어서의 치료 효율을 높여야 하겠다.

또한 imipenem, cefpodoxime, azithromycin 과 같은 새로운 항생제를 정확하게 도입하여 multiple-drug resistant bacteria에 대한 치료를 실시할 수 있으므로 앞으로 더 많은 신약에 대한 관심을 가지고 이를 임상에 적용하도록 노력해야 하겠다. 