

# 세팔로스포린계 항생제의 신중사용



**임 숙 경**  
 농림축산검역본부 세균질병과  
 수의연구관  
 imsk0049@korea.kr

## 1. 세팔로스포린계 항생제란?

세팔로스포린계(cephalosporins) 항생제는 독성이 낮아 가장 안전한 약물중의 하나로 알려져 있으며 베타-락탐 환(β-lactam ring)을 가지고 있어 페니실린(penicillin)과 약동학적 특성 등이 유사하다. 그러나 주로 그람양성균에만 효과가 있는 페니실린과는 달리 화학구조의 변형하여 그람음성균에도 효과가 높은 광범위 항균력을 가지고 있다. 항생제의 반감기는 세포테탄(cefotetan)과 세프트리악손(ceftriaxone)을 제외한 대부분의 항생제가 1-2시간으로 짧으며 배출은 대부분 신장을 통해 요로 배출된다.

## 2. 분류

페니실린나제(penicillinase) 산생 포도상구균(staphylo-

cocci)을 치료하기 위해 개발된 세팔로스포린계 항생제는 제1세대부터 4세대까지 개발되었으며 세대간 구분은 각 세대별 효과적인 항균영역에 차이가 있는 것으로 세대가 높아진다고 해서 강력한 항생제를 의미하는 것은 아니다. 세팔로스포린계 항생제는 세대별·접종경로별로 총 7개 그룹으로 분류되며 이 중 동물에서 주로 사용되는 그룹 1부터 그룹 4까지의 항생제에 대해 살펴보고자 한다 (표 1).

### 2-1. 그룹 1: 제1세대 비경구용 세팔로스포린계 항생제

그람양성균에 효과가 높으며 베타-락타마제(β-lactamase) 산생 황색포도상구균, *S. pseudointermedius* 및 일부 베타-락타마제 산생 장내세균에도 중등도의 효과가 있으나 일부 그람음성균(*P. aeruginosa*, *Serratia* spp.)

〈표 1〉 세팔로스포린 항생제의 분류

그룹	특징	항생제
제1세대 그룹 1	- 비경구용 : 포도상구균성 베타-락타마제 내성, 장내세균성 베타-락타마제 감수성, 중등도 활성	cephacetrile, cephaloridine, cephalothin, cephairin, cephalozin
제1세대 그룹 2	- 경구용 : 포도상구균성 베타-락타마제 내성, - 일부 장내세균성 베타-락타마제 내성, 중등도 활성	cefadroxil, cephadrine, cephalixin
제2세대 그룹 3	- 비경구용 : 장내세균성 베타-락타마제 내성, 중등도 활성	cefaclor, cefotetan, cefoxitin, cefuroxime, cefamandole
제3세대 그룹 4	- 비경구용 : 장내세균성 베타-락타마제 내성, 고도활성	cefotaxime, ceftiofur, ceftriaxone, latamoxef
제3세대 그룹 5	- 경구용 : 많은 베타-락타마제 내성, 고도활성	cefalamet, cefixime, cefpodoxime
제3세대 그룹 6	- 비경구용 : 많은 베타-락타마제 내성, <i>P.aeruginosa</i> 활성	cefoperazone, cefovecin, cefsulodin, ceftazime
제4세대 그룹 7	- 비경구용 : 포도상구균성 및 장내세균성, 슈도모나스 베타-락타마제 내성, 고도 활성	cefepime, cequinome, cefpirome

(자료출처: Antimicrobial therapy in veterinary medicine fifth edition)

에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

**〈약동학적 특성〉**

약동학적 특성은 근육 및 피하주사로 접종시 빠르게 흡수되며 세포외로 넓게 잘 퍼지는 특성이 있으나 생물학적·생리학적 막 투과는 약한 것으로 알려져 있다. 약물은 대부분 요에서 빠르게 제거된다.

**〈독성과 부작용〉**

근육주사시에는 동통이 있어 이 경로로는 거의 사용되지 않는다. 열, 발진, 호산구감소증 등의 부작용은 거의 관찰되지 않으나 고농도로 접종시 급성요세관 괴사에 의한 신장 독성이 나타날 수 있다.

**〈임상응용〉**

그룹 1 항생제는 사람이나 소동물(개와 고양이)에서 주로 수술부위의 2차 감염을 예방하기 위해 사용된다. 소동물에서는 제1세대 비경구용 세팔로스포린은 경구용 세팔로스포린을 투여하기 전에 조직에 고농도로 유지하기 위해 사용된다. 그람 음성 장내세균 감염증 치료시에는 항균효과를 예측할 수 없기 때문에 항생제감수성검사를 실시하지 않았을 때는 사용을 권장하지 않는다. 소에서는 그람 음성 구균에 의한 건유기 유방염 치료에 사용된다.

**2-2. 그룹 2: 제1세대 경구용 세팔로스포린계 항생제**

제1세대 경구용 세팔로스포린계 항생제 특성은 그룹1 비경구용 항생제와 비슷하며 베타-락타마제를 산생하는 황색포도상구균을 포함하여 그람 양성균에 활성이 높다.

**〈약리학적 특성〉**

경구투여시 단위동물(말 제외)에서 광범위하고 빠르게 흡수되나 말과 반추류에서는 대체로 흡수는 약하다. 세포외액에서는 광범위하게 분포하지만 생물학적 막을 통과하는 것은 약하다. 반감기는 1시간 이내로 짧으며 혈장단백질과의 결합능은 낮다.

**〈독성과 부작용〉**

비교적 안전하며 알리지, 과민성 쇼크는 드물다. 그러나 단위동물에서 구토와 설사 증세가 나타날 수도 있다.

**〈임상적 응용〉**

포도상구균, 연쇄상구균, 장내세균, 일부 혐기성세균의 감염증에 유용하다. 개에서 황색포도상구균에 의한 만성농피증과 감수성세균에 의한 요도감염과 피부감염 외에도 농양, 상처감염에 사용된다. 세팔렉신(cephalexin)은 K. pneumoniae에 의한 요도감염에 유용하다.

**2-3. 그룹 3: 제2세대 비경구용 세팔로스포린계 항생제**

제2세대 비경구용 세팔로스포린계 항생제는 광범위 베타-락타마제에 안정하기 때문에 항균범위가 넓으며 그람 양성균에 중등도의 효과가 있다.

**〈항균효과〉**

항균력은 세파졸린(cefazolin)이나 제1세대 세팔로스포린계 항생제보다 그람 음성 장내세균과 Serriatia에서는 항균범위가 넓고 항균력도 높으나 그람 양성균에 대한 활성은 낮다. 세포식틴(cefoxitin)은 그람 음성균에서는 약물 침투가 상대적으로 낮지만 그람 음성 혐기성균인 B. fragilis의 베타-락타마제에 안정하여 효과가 높다.

**2-4. 그룹 4: 제3세대 비경구용 세팔로스포린계 항생제**

제3세대 비경구용 세팔로스포린계 항생제는 다양한 베타-락타마제에 대한 내성을 가지고 있어 광범위한 항균력을 가지고 있다. 특히 대부분의 장내세균 및 연쇄상구균에도 효능이 높으며 포도상구균은 중등도 감수성을 나타내나 장구균에는 내성을 나타낸다.

**〈약리학적 특성〉**

경구접종으로는 잘 흡수 되지 않으나 근육이나 피하접종 후 빠르게 흡수된다. 대부분 항생제의 반감기는 1-2시간으로 짧으나 세프트리아손은 8시간으로 하루에 두 번만 투여해도 되는 장점이 있다. 세포액에서 조직으로 분포하는 것은 빠르나 생물학적 세포막을 통과하는 것은 어렵다. 세프티오퍼 염산염(hydrochloride) 형태는 세프티오퍼 염(sodium) 형태보다 안정하며 두 약물 모두 제1차 대사체인 desfuroylcefctiofur로 빠르게 대사되며 약물동력학적 특성은 비슷하다. 결정성 유리산(crystalline free acid) 형태는 점종경로, 동물종에 따라 점종빈도를 96-120시간 감소시킬 수 있다.

**〈독성과 부작용〉**

독성과 부작용은 다른 그룹과 유사하나 신장 독성은 낮다.

사람에서는 그룹 4와 그룹 6에 속하는 항생제 사용으로 *Cl. difficile* 설사증이 증가하는 것으로 알려져 있으며 자돈에서도 *Cl. difficile* 설사증의 증가가 세팔로스포린계 항생제 사용과 연관이 있다는 설이 있다. 그 외 세프티오퍼 투여로 인한 피부반응으로는 소에서 털이 빠지고 소양증이 보고되었다.

〈임상응용〉

그룹4에 속하는 항생제는 생명을 위협하는 그람음성 장내세균총에 의한 중증 감염 치료를 위해 보존되어야 한다. 본 항생제를 중증의 질병치료, 항생제감수성검사결과에서 대체제가 없는 경우에만 사용하도록 하는 권장하고 있으나 동물에서는 첫 번째 선택약제로 사용하는 사례가 증가하고 있다. 미국 FDA에서는 항생제내성 증가로 이 약물을 extra-label 사용을 금지하고 있다. 사람에서는 주로 대장균과 *K. pneumoniae*에 의한 수막염 치료제로 사용되며 호중

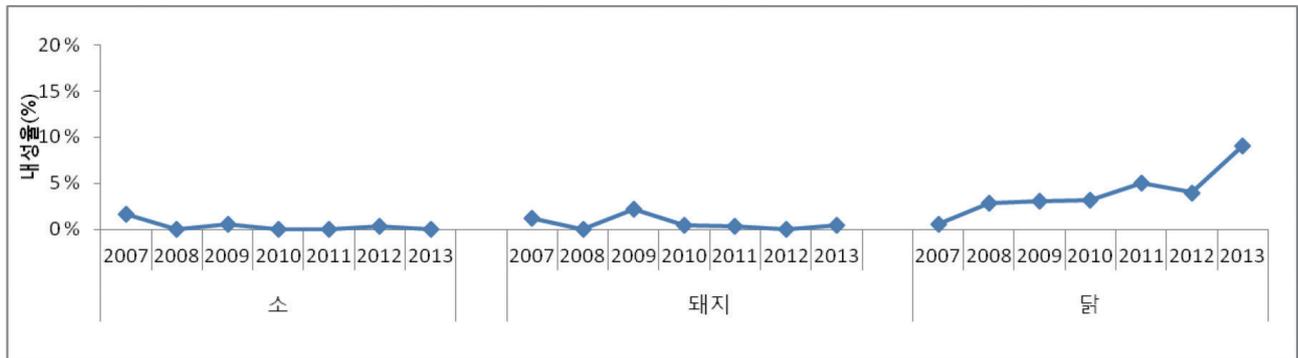
구감소증과 같이 면역력이 저하된 사람에서 다제내성 세균이 감염된 경우 아미노글루코사이드계(aminoglycosides) 항생제와 병용치료를 권장한다. 그룹4 항생제는 장내세균총에 의한 패혈증, 중증의 골 및 관절 감염, 하부호흡기계 감염, 복부내 감염에 사용된다. 일반적으로 세팔로스포린계 항생제는 그람음성 혐기성 세균에는 효과가 낮은 것이 단점이나 세프티오퍼는 혐기성 세균에도 효능이 높다.

〈동물에서 사용〉

• 소, 양, 염소

세프티오퍼 염과 세프티오퍼 염산염은 우유에서 제거 시간이 거의 없고 낮은 농도로 사용되기 때문에 소 급성 폐렴에 광범위하게 사용되고 있다. 그룹4 항생제의 효능은 sulbactam-ampicillin, sulfonamide와 동등한 것으로 보고되고 있다. 또한 대장균성 유방염에 효과가 있는 것으로

그림 1. 국내 정상가축 유래 대장균의 세프티오퍼 내성 경향



(자료출처: "축산 항생제내성균 감시체계 구축" 사업 보고서)

〈표 2〉 세팔로스포린 항생제 국내 판매량

항생제 계열	항생제 성분	중요도*		연도별사용량(Kg)				
		WHO	OIE	2009년	2010년	2011년	2012년도	2013년
제1세대	Cefadroxil	HIA	VCIA	0	0	0	0	0
	Cephalexin	HIA	VCIA	813	740	846	845	656
	Cephazolin sodium	HIA	VCIA	100	78	18	74	60
제3세대	Ceftiofur	CIA	VCIA	2,230	4,119	4,743	6,784	7,308
제4세대	Cefoperazone	CIA	VCIA	0	0	0	0	0
	Cefquinome	CIA	VCIA	20	43	43	56	41
합계				3,163	4,980	5,650	7,759	8,065

(자료출처: 한국동물약품협회)

\* HIA: highly important antimicrobials; CIA: critically important antimicrobials; VCIA: veterinary critically important antimicrobials

그림 2. 정상가축 유래 대장균의 세프티오퍼 내성 비교



(자료출처: 덴마크(DANMAP 2013), 캐나다(CIPARS 2011), 일본 (JVARM 2007), 한국(축산 항생제내성균 감시체계 구축 2013))

알려져 있으며 중증인 경우 본 항생제 투여로 폐사나 도태를 감소시킬 수 있다. 세프티오퍼 염과 세프티오퍼 염산염은 소의 급성 괴저간균증 치료에 효과가 있으며 미국에서는 분만 후 자궁염 치료에 허가되어 사용되고 있다. 그러나 페니실린도 세프티오퍼에 비해 동등 또는 그 이상의 효과가 있으며 항균범위가 좁고 내성 발현도 더 적게 나타나고 있어 페니실린이 더 현명한 선택일 수 있다. 그 외 송아지에서는 살모넬라증, 렙토스피라 감염증에도 사용된다. 세프티오퍼 결정성 유리산은 호흡기 질병(*H. somni*, *M. haemolytica*, *P. multocida*) 및 괴저성 지간 감염증에도 사용되며 감수성세균에 의한 감염일 경우에는 3-5일내에 치료 반응이 나타난다.

• 돼지

세프티오퍼 염은 *P. multocida*와 베타-락타마제 산생 호흡기 세균(*Actinobacillus* spp., *H. parasuis*, *S. suis*)에 유용하며 *S. Choleraesuis* 감염증 및 신생 대장균증 치료에 사용된다.

• 닭

닭에서 세프티오퍼는 대장균증 예방 및 관리를 위해 1일령 병아리에 피하접종 또는 종란에 접종된다. 이로 인해 육계에서 내성균 출현하고 가축접촉, 축산물 등을 통해 사람에게 내성균이 전달되어 사람에서 심각한 문제를 야기할 수 있으며 또한 내성유전자를 다른 병원성 세균으로 전달할 수 있어 닭에서 그룹 4 항생제의 과다 사용은 공중보건학적으로 문제가 될 수 있다.

〈항생제내성〉

그룹 4 항생제 내성은 AmpC 베타-락타마제 과량 생산, 그 외 다양한 베타-락타마제에 의해 획득된다. 최근에 세프티오퍼와 세프트리악손에 내성을 나타낸 살모넬라균(*S. Newport*, *S. Typhimurium*)이 보고되었으며 이들 내성균은 다른 항생제(ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, tetracycline, sulfamethoxazole)에도 내성을 나타내고 있어 치료제 선택의 제한으로 질병 치료에 어려움이 많다. 제3세대 세팔로스포린계 항생제 내성은 공중보건학적으로 매우 중요하기 때문에 식용동물에서 항생제 사용 관리가 매우 중요하다.

3. 국내·외 세팔로스포린계 항생제 사용 및 내성 현황

3-1. 세팔로스포린계 항생제 사용 현황

국내 동물용의약품으로 허가된 세팔로스포린계 항생제는 제1세대부터 4세대까지 총 13종이 허가되었으며 이 중 4종이 판매되는 것으로 나타났다. 한국동물약품협회에서 최근 5년(2009-2013년)간 국내 판매량을 조사한 결과(추정치), 2009년까지는 2-3톤 내외로 사용되다가 2010년부터는 약 5톤, '13년에는 약 8톤으로 점차 증가추세를 나타내었다. 항생제별로는 제3세대 세팔로스포린계 항생제인 세프티오퍼가 전체 판매량의 70-90%를 차지하였다(표 2).

3-2. 제3세대 세팔로스포린계 항생제 내성 현황

농림축산검역본부에서 14개 시·도 시험소 및 보건환경연

구원과 추진하고 있는 “축산 항생제 내성균 감시체계 구축” 사업에서 가축의 지표세균에 대해 제3세대 세팔로스포린계 항생제 내성 추이를 조사한 결과 소와 돼지는 5% 이내로 낮았다. 그러나 닭에서는 2012년까지는 5%이내를 유지하다가 2013년 약 10%를 나타내어 점차 증가 추세를 나타내었다(그림 1). 국내의 내성률을 외국의 국가 항생제내성 모니터링 결과와 비교해 본 결과, 소에서는 외국과 유사하게 내성이 관찰되지 않았으나, 닭과 돼지의 내성률은 캐나다에 비해서는 낮았지만 덴마크와 일본에 다소 높게 나타났다(그림 2).

### 3-3. 캐나다 닭에서 세프티오퍼 자발적 금지에 따른 내성 변화

정상가축에서 분리한 대장균의 제3세대 세팔로스포린계 항생제 내성률이 위에서 살펴본 바와 같이 캐나다는 다른 나라에 비해 높았으며 특히 닭에서 높게 나타났다. 이러한 높은 내성률은 살모넬라균에서도 유사하게 관찰되었다. 2003년 캐나다 국가 항생제내성 모니터링 결과 퀘벡(Quebec)의 도계장 닭과 사람에서 분리된 Salmonella Heidelberg에서 세프티오퍼의 내성이 높게 나타났다. S. Heidelberg는 북아메리카의 사람에서 세 번째로 많이 보고되는 혈청형이며 사람에서 병원성이 높은 것으로 알려져 있다. 동물에서 세프티오퍼의 사용으로 사람에서 살모넬라증의 치료에 주로 사용되는 제3세대 세팔로스포린계 항생제인 세프트리악손의 감수성이 감소함으로써 임신부나 어린이에서 항생제의 선택에 한계가 있을 수 있어 공중보건학적으로 매우 중요하다. 항생제내성의 증가 원인을 분석한 결과, 캐나다에서는 닭에서 대장균의 감염예방 및 관리를 위해 부화육계에 젠타마이신(gentamicin)을 사용해왔으나 2003년부터 젠타마이신 사용할 수 없게 됨에 따라 세프티오퍼로 대체해서 사용한 결과로 추정했다. 문제를 해결하기 위해 퀘벡의 모든 육계 부화장에서는 2005년 2월까지 세프티오퍼 사용을 자발적으로 금지하였다. 그 결과 도계장 닭에서 분리한 대장균 및 S. Heidelberg 뿐만 아니라 사람의 S. Heidelberg에서 세프티오퍼 내성이 급격하게 낮아진 것을 확인하였다

세팔로스포린계 항생제는 항균범위가 넓고 안전하기 때문에 사람에서 가장 사용이 많은 항생제 중의 하나이다. 특히 제3&4세대 세팔로스포린계 항생제는 세계보건기구(WHO)의 항생제 중요도 목록에서 최우선적으로 관리가 필요한 그

룹으로 지정되어 있으며, 사람에서 특히 어린이에서 대장균 및 살모넬라 감염증 치료에 사용할 수 있는 유일한 항생제이다. 또한 세팔로스포린계 항생제는 동물보건기구(OIE)에서 조사한 동물용 항생제 중요도 목록에서도 가장 중요한 그룹인 VCIA(veterinary critically important antimicrobials)에 속하는 것으로 사람 및 수의에서 매우 중요한 항생제이다.

국내 가축의 세프티오퍼 항생제 내성은 캐나다에 비해서는 낮지만 다른 선진국에 비해서는 높은 수준이며 세프티오퍼 사용이 최근 증가되고 있어 국내에서도 항생제 사용에 대한 관리가 무엇보다도 필요하다. 제3세대 세팔로스포린계 항생제 내성 관리는 다양한 접근 방법이 필요하나 캐나다 사례를 볼 때 사용 관리가 매우 중요할 것으로 생각된다. 따라서 항생제를 사용하는 축주 및 항생제를 처방하는 수의사는 가축에서 항생제 투여가 필요한지, 제3세대 세팔로스포린계 항생제를 대신해서 사용할 수 있는 대체 항생제가 있는지를 우선 고려하고, 항생제감수성검사를 통해서 효능이 확인이 된 경우에만 사용하는 등의 신중사용 원칙을 지키는 것이 필요하다. 축산에서 이러한 노력은 항생제 효능을 오랫동안 유지하여 효과적인 가축질병 치료와 더불어 항생제 내성 발현을 억제함으로써 공중보건 위험성도 줄여 나갈 수 있을 것으로 생각된다. ♡

### 참고 문헌

1. John F. Prescott. Antimicrobial therapy in veterinary medicine – Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. Fifth edition, p153-173. 2013. Wiley Blackwell.
2. Public Health Agency of Canada. Salmonella Heidelberg-ceftiofur-related resistance in human and retail chicken isolates. [http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/pdf/heidelberg\\_e.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/pdf/heidelberg_e.pdf).
3. OIE. 2007. OIE list of antimicrobials of veterinary importance.
4. WHO. 2011. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine-3rd revision. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance.
5. 농림축산검역본부. “축산 항생제내성균 감시체계 구축” 보고서 - 2007-2013