動物醫科學硏究誌 第18卷 第1號
J. Vet. Sci. CNU (2011) 18(1): 1-4

개에서 발생한 이버멕틴 중독증 1례

여동원 · 윤기영[1] · 박정호 · 이왕희 · 송근호 · 박성준*
충남대학교 수의과대학 · 동물의과학연구소, [1]신구대학 자원동물과

A Case of Ivermectin Toxicosis in Dog

Dong-Won Yeo, Ki-Young Yoon[1], Jeong-Ho Park, Wang-Hui Lee,
Kun-Ho Song and Seong-Jun Park*
Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
[1] Department of Animal Science, Shingu College, Seongnam 462-743, Korea

Abstract : A 1-year-old, intact male Jin-do dog with ataxia, hypersalivation and anorexia was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University. Ivermectin toxicosis was diagnosed by the history taking, clinical signs, physical examination and neurological examination. After therapy with intravenous fluid and lipid emulsion administration, the clinical signs were found to have significantly improved.

Key words : ivermectin, toxicosis, dog

서 론

이버멕틴은 80% 이상의 22, 23-dihydroavermectin B1a와 20% 이하의 22, 23-dihydroavermectin B1b로 구성되어 있는 avermectin 유도체로 동물의 내외부기생충 구제제로 사용되고 있다[7]. Ivermectin의 기초물질인 avermectin은 *Streptomyces avermitilis*로부터 분리된 macrocyclic lactone disaccharide로 광범위한 구충작용을 나타낸다[2]. 이 약물의 구충 작용기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만 주로 gamma amino-butyric acid(GABA)가 존재하는 신경절에서 GABA의 방출과 수용체에 결합을 증가시킴으로써 구충효과를 나타내는 것으로 알려져 있다[10]. 이 구충 작용은 GABA가 신경전달물질로 이용되는 선충 및 절족동물 등에 구충효과를 나타내어 개에서는 심장사상충의 예방 및 자충의 치료제로, 소와 돼지에서

*Corresponding author: 042-821-6764, parksj@cnu.ac.kr

는 장내 선충류와 폐충 및 진드기 구제제로서 널리 사용되고 있다[7]. 포유동물에서는 GABA가 중추신경계에 분포하고 있어 비교적 이 제제에 대해 안전한 것으로 알려져 있으나 일부의 동물에서는 심각한 중독증을 일으키는 것으로 알려져 있다[10]. 특히 Collie종 개에서는 일반적으로 사용되는 치료용량에서도 심한 중독증상을 일으키는 등 이버멕틴의 독성이 문제되고 있으며, 이 외의 개, 고양이 등에서 과량의 약물투여 또는 치료용량 투여 후 눈과 신경계에 나타나는 중독증에 대한 많은 보고가 있다[1,4]. 이러한 이버멕틴 중독의 원인은 약물의 과용량 사용 또는 뇌혈관장벽(blood-brain-barrier)의 이상에 의하여 약물이 중추신경계로 과다 유입되거나 잔류하여 발생하는 것으로 여겨진다. 뇌혈관장벽에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 P-glycoprotein의 생산에 관여하는 multidrug resistance gene(MDR1 gene)의 변이, 6주 미만의 자견, 뇌혈관장벽에 영향을 미칠 수 있는 중추신경계 질환을 들 수 있다[10]. 개에서 ivermectin 중독시 나타나는 임상증상으로는 주로 동공산대, 맹목, 근진전, 운동실조, 혼수 및 폐사 등이고 특히 눈과 신경계의 이상이 잘 나타나며, 이외에 축동, 유연, 발열 또는 저체온증, 서맥 등도 나타난다고 보고되어 있다[6].

이버멕틴 중독증의 진단은, 이버멕틴 투여 및 섭취와 관련된 병력 청취와 신체검사, 임상증상의 관찰, 그리고 실험실 검사를 통한 혈중 이버멕틴의 농도 측정과 MDR1 gene 변이 검사 등을 통해 등을 통해 이루어질 수 있다.

치료는 현재까지 알려진 이버멕틴의 해독제가 존재하지 않으므로, 환자의 상태에 따른 보조적 치료가 가장 중요시되고 있다. 심한 발작시 diazepam과 같은 약물의 사용이나, 혼수 상태시 기계적 환기의 적용도 이루어질 수 있다[6]. 보조적 치료로는 탈수의 교정을 위한 정맥내 수액 요법, 이버멕틴의 지질용해성을 이용한 혈관내 지질 유제 요법, 그리고 장간재순환 성질을 이용한 활성탄 요법 등을 이용할 수 있다[3,9]. 또한 보조적 치료의 적용시 개에서의 임상증상은 3-4 주 이내로 완전히 회복되는 등 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있다[6,9].

본 증례는 1년령의 수컷 진돗개에서 발생한 이버멕틴 중독증에 의해 발생한 임상증상의 완화를 위해 수액 요법 및 지질 유제 요법을 적용하여, 양호한 치료 반응을 나타내었다고 판단되었기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

병력 및 임상증상

환축은 체중 14 kg, 1년령의 중성화하지 않은 수컷 진돗개로, 10일 전 가출을 한 뒤 5일 후 집에 돌아왔으며, 집에 돌아온 후 몸에 진드기 감염이 확인되었다. 4일 전 지역 병원에서 진드기 구제를 위해 내외부기생충 구제제인 moxidectin, imidocarb (Advocate®, Bayer, Germany)의 도포와 함께, ivermectin(Ivomec®, Merial, France) 피하 주사 처치를 받았다. 처치 1일 후 식욕부진, 유연, 운동실조 등이 발생하여 본 수의과대학 부속 동물병원에 내원하였다.

신체 검사 및 신경계 검사

신체검사상 환축은 body condition score 2/9의 악액질 상태였으며, capillary refilling time이 2초 이상이었고, 과도한 유연을 보였다. 신경계 검사상 망진을 통해 침울한 상태를 확인했으며, 좌측 전후지의 운동실조를 관찰할 수 있었다. 뇌신경 검사상 우측 눈의 위협반응이 다소 감소한 상태였다.

혈액학적 검사

일반혈액 검사에서 적혈구가 8.61 X $10^6/\mu\ell$ (5.5-8.5 X $10^6/\mu\ell$), 혈색소가 18.1 g/dl (10.0-18.1 g/dl)로 경미한 증가를 나타내었으며, 혈청화학 검사상의 칼슘 농도가 12.0 mg/dl (7.7-11.0 mg/dl)로 증가해 있었다. 이어 실시한 전해질 검사상에서 나트륨 이온이 128.6 mEq/L (137-149 mEq/L)로 비교적 낮은 수치를 나타내었다.

치료

종합적인 진단결과 이버멕틴 중독증으로 잠정 진단하였다. 환축의 경과를 관찰하기 위해 입원 후, 보조적 치료로 5% dextrose in normal saline 용액 (중외5%포도당생리식염액, 중외제약, 한국)을 65

ml/kg/day 의 속도로 정맥 투여하였으며, 항생제로 cefazoline(유한세파졸린주사1000mg, 유한양행, 한국) 20 mg/kg 과 간보호제인 tathion(타치온주사, 동아제약, 한국) 1 mg/kg 을 하루 2회 정맥 주사하였다. 또한 쇼크의 예방 목적으로 dexamethasone (디에스덱사메타손주, 동신제약, 한국) 1 mg/kg을 하루 1회 정맥 주사하였다. 치료 6일째, 다소 임상증상이 완화되어 차후 지역병원에서 처치를 받도록 하여 퇴원하였다. 그러나, 치료 16일째에 환축이 식욕부진과 운동실조의 악화를 보여 본원에 재입원하였다. 환축의 몸무게는 12.6 kg 으로 첫 내원시보다 더 줄어들어든 상태였다. 보조적 치료로 기존의 처치에 더하여, 이버멕틴의 지질 친화성을 이용한 정맥내 지질 유제(intravenous lipid emulsion) 투여를 병행하였다. 20% lipid emulsion(리피드엘시티20% 주, 엠지, 한국)을 55 ml/kg/day 의 속도로 2일간 2회 정맥 투여하였다. 치료 22일째에 환축은 활력이 상당히 회복되었으며, 완전치는 않으나 빠른 속도의 보행이 가능할 정도로 운동 능력이 회복되어 지역병원에서 처치를 지속하도록 하여 퇴원하였다. 치료 36일째에 환축은 정상 상태를 회복하여 치료를 종결하였다.

고 찰

이번 이버멕틴 중독 증례에서는 기존의 보조적 치료에 더하여, 최근 증례 보고에 이용된 정맥내 지질 유제 투여를 병행하였다[3,5]. 정맥내 지질 유제 투여의 작용기전은 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 정맥내로의 지질의 투여로 인해 지질성분을 함유한 뇌 등의 조직으로부터 약물이 분리되어, 새로이 생성된 정맥내 공간의 지질분획으로의 방출을 통해, 조직내의 약물의 잔류를 막는 것으로 여겨지고 있다[3]. 적용 방법으로 최근 발표된 두 증례 보고에 따르면, 20% 멸균 지질 용액 1.5-2 ml/kg를 정맥내로 10분간 일시 주사(bolus injection) 후, 이어 0.25 ml/kg/min의 속도로 1시간 투여를 실시한다. 두 증례 모두, 중독증 초기에 지질 투여 요법이 실시되었으며, 기존의 보조적 치료만을 실시할 경우 환축의 임상증상 회복이 3-4 주 걸리는 것에 비하여[6,9], 지질 투여 요법 적용 2일 후에 거의 정상의 상태를 회복한 것으로 보고되었다[3,5]. 이번 증례에서는 정맥내 지질 투여 요법이 사용된 기존의 두 보고에 비해, 회복시간의 단축은 이루어지지 않았는데, 이는 요법의 적용이 임상증상 발현 후 2주가 지난 시점에서 사용되었고, 또한 사용된 지질 유제의 총량이 앞선 두 증례에 비해 비교적 적은 양이었기 때문이라고 생각된다. 차후 본원에 이버멕틴 중독 증례 발생시에는 이 요법의 조기 적용이 필요하다고 생각된다.

개에서 이버멕틴 중독증을 예방하기 위해서는 용량 용법을 반드시 준수해야한다. 다만, Collie 종과 같이 P-glycoprotein 생성에 관여하는 MDR1 유전자 변이가 의심되는 개에 대해서는 변이 검사를 먼저 실시 후에 사용이 필요하다고 생각된다[8,9]. P-glycoprotein pump는 뇌, 장, 간, 신장, 부신 등의 세포막에 존재하는 단백질로서, 이는 세포막을 통과한 이버멕틴과 같은 약물을 기질로 하여, ATP를 소모하여 기질을 세포밖으로 방출하는 역할을 한다[8]. 따라서, 이를 생성하는데 관여하는 MDR1 유전자 변이가 있을 경우, 중추신경계로 유입된 이버멕틴의 방출이 어려워, 치료용량의 이버멕틴 투여에도 개에서 신경증상이 발현될 수 있다. 또한 주목할 점은, P-glycoprotein pump의 기질이 이버멕틴 뿐만 아니라 널리 쓰이고 있는 다른 약물도 포함한다는 것이다. 그 종류에는 항종양제인 doxorubicin, vincristine, vinblastine, actinomycin D, 아편유사제(opioid)인 loperamide, butorphanol, 심장약물인 digoxin, diltiazem, verapamil, 면역억제제인 cyclosporine, tacrolimus, 기타 ivermectin을 포함한 avermectin 유도체 등을 들 수 있다[8]. 유전자 변이를 지닌 환축의 경우, 이러한 약물들의 사용시 용량의 조절이 필요한데, 이를 위해서도 MDR1 유전자 검사가 필요하다고 생각한다.

결 론

식욕부진, 유연, 운동실조를 주증상으로 1년령의 중성화하지 않은 수컷 진돗개가 본 수의과대학 부속 동물병원에 내원하였다. 병력, 임상증상, 신체검사 및 신경계검사를 통해 이버멕틴 중독증으로 잠

정 진단하였다. 이버멕틴 중독증의 개선을 위해 정맥내 수액 요법 등의 보조적 치료에 더하여 정맥내 지질 유제 투여를 병행하였다. 치료 결과 신경증상을 포함한 임상증상 개선 효과를 나타내었다.

참고문헌

1. Blagburn BL, Hendrix CM, Lindsay DS et al. Anthelmintic efficacy of ivermectin in naturally parasitized cats. Am J Vet Res 1987; 48:670-672.
2. Campbell WC, Fisher MH, Stapely EO et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. Science 1983; 221:823-828.
3. Clarke DL, Lee JA, Murphy LA et al. Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border collie. J Am Vet Med Assoc 2011; 239:1328-1333.
4. Clark JN, Pulliam JD, Daurio CP. Safety study of a beef-based chewable tablet formulation of ivermectin and pyrantel pamoate in growing dogs, pups, and breeding dogs. Am J Vet Res 1992; 53:608-612.
5. Crandell DE, Weinberg GL. Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipis. J Vet Emerg Crit Care 2009; 19:181-186.
6. Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 Collies. J Vet Internern Med 2002; 16:89-94.
7. Lee CY, Oh SI, Lee CG. Toxicity of ivermectin in Jindo-dogs. Korean J Vet Res 1997; 37(4): 855-862.
8. Mealey KL. Adverse drug reactions in Herding-breed Dogs: The role of P-Glycoprotein. Compendinum 2006;23-33.
9. Plumb D. Plumb's Veterinary pocket drug handbook. 6th ed. Oxford: Blackwell, 2008; 508-512.
10. Wolstenholme AJ, Rogers AT. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. Parasitology 2005; 131:85-95.