

진돗개에서 ivermectin의 독성

I. 임상증상과 혈액학적 변화 관찰

이채용 · 오석일 · 이정길

전남대학교 수의과대학
(1997년 8월 18일 접수)

Toxicity of ivermectin in Jindo-dogs

I. Clinical and hematological observation

Chai-yong Lee, Seok-il Oh, Chung-gil Lee

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University
(Received Aug 18, 1997)

Abstract : Ivermectin is a synthetic derivative of the naturally occurring avermectin B_{1a} (22, 23-dihydroavermectin B_{1a}) and B_{1b} (22, 23-dihydroavermectin B_{1b}). It is widely used as anti-parasitic and pesticidal agents because of its remarkably potent and broad spectrum of anti-parasitic activity. Although the drug has shown excellent anthelmintic effects, development of toxicosis in some animals such as the Collie species of dog is well documented. However, no studies have been reported on the toxic effects of the drug in Korean native animals such as the Jindo dog. The toxic effect of ivermectin was evaluated in 25 Jindo dogs divided into five groups which were orally administered with ivermectin at dosage levels of 200µg/kg, 300µg/kg, 600µg/kg and 2,500µg/kg of body weight, respectively. Toxic signs were not observed in the groups receiving 200µg/kg and 300µg/kg B.W. ivermectin. One dog developed mild clinical signs of toxicosis in the group receiving 600µg/kg dosage of ivermectin. In the group with 2,500µg/kg dosage, all dogs developed mild (salivation, drooling, vomiting, mydriasis, and/or confusion) and/or moderate (ataxia and tremors) clinical signs of toxicosis. Hematologic changes were not observed in the groups receiving 200µg/kg, 300µg/kg and 600µg/kg B.W. ivermectin. In the groups receiving 2,500µg/kg B.W., total erythrocyte counts, total and differential leukocyte counts and hemoglobin levels were not affected by drug. Aspartate aminotransferase levels were increased after administration of ivermectin, while serum cholesterol and blood glucose levels were decreased.

Key words : antiparasitic agents, toxic effect, ivermectin, Jindo dog, toxicosis.

서 론

Ivermectin은 80% 이상의 22, 23-dihydroavermectin B_{1a}와 20% 이하의 22, 23-dihydroavermectin B_{1b}로 구성되어 있는 avermectin 유도체로 동물의 내·외부기생충 구제제로 사용되고 있다. 또한 사람에서도 회선사상충 (*Onchocerca volvulus*) 등의 구제제로 사용되고 있다¹. Ivermectin의 기초물질인 avermectin은 *Streptomyces avermitilis*로부터 분리된 macrocyclic lactone disaccharide로 광범위한 구충작용을 나타낸다². 이 약물의 구충 작용기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만 주로 gamma aminobutyric acid(GABA)가 존재하는 신경절에서 GABA의 방출과 수용체에 결합을 증가시킴으로써 구충효과를 나타내는 것으로 알려져 있다^{3,4}. 이 구충작용은 GABA가 신경전달물질로 이용되는 선충³ 및 절족동물 등⁴에 구충효과를 나타내어 개에서는 심장사상충의 예방 및 자충의 치료제로, 소와 돼지에서는 장내 선충류와 폐충 및 진드기 구제제로서 널리 사용되고 있다. 또한 이 제제에 대한 각종 구충효능시험에 대한 많은 보고가 있다⁵⁻¹². 포유동물에서는 GABA가 중추신경계에 분포하고 있어 비교적 이 제제에 대해 안전한 것으로 알려져 있으나 일부의 동물에서는 심각한 중독증을 일으키는 것으로 알려져 있다¹³⁻¹⁹. 특히 Collie종 개에서는 일반적으로 사용되는 치료용량에서도 심한 중독증상을 일으키는 등 ivermectin의 독성이 문제되고 있으며^{13,14,20,21}, 이 외의 개, 고양이, 말 등에서 과량의 약물투여 또는 치료용량 투여후 눈과 신경계에 나타나는 중독증에 대한 많은 보고가 있고^{15-18,23,24}, 어류 및 양서류에도 독성이 문제시 된다¹⁹. 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^{13,15,16,24}. 이러한 독성증상들이 이 약물에 종특이성을 보이는 Collie종 개에서는 권장용량인 200µg/kg의 용량에서도 쉽게 나타나고¹⁴, Beagle종 개에서는 2,500µg/kg 이상의 과용량을 경구투여하였을 때 독성증상이 나타났다고 보고하였다²⁵. Ivermectin 투여후 나타나는 혈액학적 변화에 대한 연구는 드물지만 송아지와 산양 등의 연구결과를 보면 축종별로 차이를 보였다^{26,27}. 외국의 경우 이러한 중독증의 보고와 함께 ivermectin의 안전성 및

독성에 대한 많은 연구가 수행되어져 있으나^{10,28-34} 우리나라에서는 ivermectin의 우수한 구충효과 때문에 내·외부기생충 구제제로 수의분야에서 많이 사용되고 있음에도 이 약제에 대한 안전성 및 독성에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 현재 우리나라에서 수행된 ivermectin에 관한 연구는 몇몇의 구충효과 시험³⁵ 및 마우스에서의 중독실험³⁶이 있을 뿐이다. 특히 우리나라의 고유견인 진도개는 야외에서 많이 사육하고 있어 살서제 및 살충제 등에 노출될 기회가 많아 ivermectin에 의한 해를 입을 수 있으나 이에 대한 연구는 이루어져 있지 않다.

이 연구에서는 우리나라의 천연기념물인 진도개에서의 안전성 및 독성을 알아보기 위해 ivermectin을 경구적으로 투여한 다음 나타나는 임상증상과 혈액학적 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 실험견은 임상적으로 건강한 4개월에서 18개월령의 황색의 진도개 25두를 사용하였다. 실험견의 체중은 5~19kg이었으며, 암컷 14두와 수컷 11두였다. 사료는 시판되는 견사료(Cabot meal, 주식회사 진양사료)를 1일 2회 급여하였고, 수도물을 자유로이 마실 수 있도록 하였다.

실험군 편성 및 투약방법 : 실험견 25두를 각각 5두씩 5개군으로 편성하여 실험에 사용하였으며, 투약약물은 1ml에 10mg의 ivermectin이 들어있는 Ivomec(Merck & Co.)을 사용하였다. 5개의 실험군중 4개의 군에 각각 200µg/kg, 300µg/kg, 600µg/kg 및 2,500µg/kg의 ivermectin을 경구적으로 투여하였으며 나머지 정상대조군에는 증류수를 경구적으로 투여하였다.

임상증상 관찰 : Ivermectin을 투여한 다음, 24시간까지는 지속적으로 관찰하여 2시간마다 기록하였고, 임상증상이 사라질 때까지 4시간 간격으로 관찰하여 기록하였으며, 그 후에는 1일 2회 관찰하였다. 관찰항목은 피부와 피모상태, 동공반사, 구토, 설사, 가지점막의 상태, 행동, 기면, 식욕, 직장체온, 맥박, 호흡수, 보행상태, 근진전, 운동실조, 전반적인 건강상태 등이었다.

혈액학적 검사 : 혈액학적 검사는 ivermectin 투여 1주일전과 2일전에 2회 실시하였으며 투여 6시간 후에 검사를 실시하였고 이후에는 1주일 간격으로 실시하였다. 요골쪽피부정맥에서 5~7ml의 혈액을 채취한 다음, 2ml는

EDTA병에, 나머지는 screw cap tube에 넣어 응고시킨 다음, 30분이내에 3,000rpm으로 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 혈액은 Coulter counter(ZF, Coulter Electronics Limited) 및 통상적인 방법을 이용하여 적혈구수, 백혈구수, 적혈구 용적비 및 백혈구 감별계산을 실시하였으며, cyanmethemoglobin법을 이용하여 혈색소량을 측정하였고, 혈청을 이용한 혈액화학치는 spectrophotometer(BTS-310, BioSystem S.A.)를 이용하여 측정하였으며, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, blood urea nitrogen(BUN), glucose, cholesterol, total protein, albumin 분석은 상용화된 kit(BioSystems S.A.)를 이용하였다.

통계처리 : 혈액학적 검사결과의 통계처리는 Students *t*-test를 이용하였다

결 과

Ivermectin의 권장량을 기준으로 용량을 달리하여 경구투여한 다음, 관찰된 임상증상을 Table 1에 나타내었다. 200µg/kg 투여군 및 300µg/kg 투여군에서는 독성의 임상증상을 나타내지 않았으나 600µg/kg 투여군에서는 5두중 1두에서 산동, 유연 및 침울 등의 경미한 증상을 보였고, 2,500µg/kg 투여군에서는 5두 모두 동공산대, 유연, 구토 등의 증상을 보였으며 이중 1두에서는 근진전, 운동실조 등의 중등도의 증상을 나타내었다. 이러한 증상들은 투여후 약 2시간 후부터 나타나기 시작하여 대부분 48시간 이내에 증상이 사라졌다.

Ivermectin을 200µg/kg과 300µg/kg을 경구투여한 군에서 투약전·후의 혈액소견은 Table 2~5에 나타내었다. 이 투여용량에서의 혈액치와 혈액화학치의 변화는 유의성이 인정되지 않았다.

600µg/kg을 투여한 군의 투약전·후의 혈액소견은 Table 6과 7에 나타내었다. 혈액치와 혈액화학치에서 유의성

Table 1. Clinical signs of Jindo dogs after oral administration of ivermectin

| Groups | Dosage (µg/kg) | No. of dogs tested | No. without clinical signs | No. with mild signs | No. with moderate signs ** | No. with severe signs *** |
|---------|----------------|--------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| I | 200 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| II | 300 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| III | 600 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| IV | 2,500 | 5 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |

* : salivation and/or drooling, vomiting, mydriasis, confusion, stupor.

** : ataxia and tremors.

*** : severe tremor, seizure-like activity, recumbency, nonresponsiveness, and coma.

Table 2. Hematologic values of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 200µg/kg body weight

| | Individual number | PCV % | Hb g/dl | RBC 10 ⁶ /µl | WBC 10 ³ /µl | Neutrophil % | Lymphocyte % | Monocyte % | Eosinophil % | Basophil % |
|-----------------------|-------------------|-------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|------------|
| After administration | 1 | 58.00 | 19.30 | 8.00 | 10.70 | 47.00 | 35.00 | 5.00 | 13.00 | 0 |
| | 2 | 41.00 | 12.20 | 5.20 | 10.70 | 55.00 | 32.00 | 7.00 | 6.00 | 0 |
| | 3 | 40.50 | 12.60 | 6.00 | 9.30 | 52.00 | 30.00 | 12.00 | 6.00 | 0 |
| | 4 | 40.00 | 18.70 | 6.20 | 6.50 | 65.00 | 21.00 | 10.00 | 4.00 | 0 |
| | 5 | 45.00 | 15.70 | 6.35 | 9.29 | 55.00 | 29.00 | 9.00 | 7.00 | 0 |
| | mean | 44.90 | 15.70 | 6.35 | 9.29 | 54.80 | 29.40 | 8.60 | 7.20 | 0 |
| SE | 3.39 | 1.48 | 0.46 | 0.77 | 2.95 | 2.34 | 1.21 | 1.53 | 0 | |
| Before administration | mean | 43.98 | 14.71 | 6.29 | 11.48 | 51.20 | 35.75 | 6.00 | 7.00 | 0 |
| | SE | 1.38 | 0.93 | 0.34 | 0.70 | 3.54 | 2.72 | 1.22 | 1.78 | 0 |

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Table 3. Serum chemistry of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 200µg/kg body weight

| | Individual number | AST U/L | ALT U/L | BUN mg/dl | Creatinine mg/dl | Cholesterol mg/dl | Glucose mg/dl | TP g/dl | Albumin g/dl | Globulin g/dl | A/G ratio |
|-----------------------|-------------------|---------|---------|-----------|------------------|-------------------|---------------|---------|--------------|---------------|-----------|
| After administration | 1 | 28.11 | 22.69 | 6.85 | 1.01 | 245.30 | 70.10 | 6.85 | 2.60 | 4.25 | 0.61 |
| | 2 | 24.09 | 22.69 | 17.52 | 0.68 | 232.10 | 121.90 | 6.51 | 2.86 | 3.65 | 0.79 |
| | 3 | 43.65 | 20.25 | 8.14 | 0.77 | 120.80 | 117.20 | 5.96 | 3.54 | 2.42 | 1.46 |
| | 4 | 34.22 | 29.68 | 15.31 | 0.70 | 230.60 | 107.10 | 5.27 | 2.93 | 2.34 | 1.25 |
| | 5 | 32.52 | 23.83 | 11.96 | 0.79 | 207.20 | 104.06 | 6.15 | 2.98 | 3.16 | 1.03 |
| | mean | 32.52 | 23.83 | 11.96 | 0.79 | 207.20 | 104.06 | 6.15 | 2.98 | 3.16 | 1.03 |
| | SE | 3.30 | 1.58 | 2.03 | 0.06 | 22.45 | 9.08 | 0.27 | 0.15 | 0.15 | 0.15 |
| Before administration | mean | 41.20 | 24.48 | 18.38 | 0.83 | 260.75 | 89.41 | 6.89 | 2.63 | 4.26 | 0.66 |
| | SE | 4.34 | 3.35 | 1.42 | 0.09 | 23.00 | 7.91 | 0.27 | 0.26 | 0.50 | 0.13 |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

Table 4. Hematologic values of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 300µg/kg body weight

| | Individual number | PCV % | Hb g/dl | RBC 10 ⁶ /µl | WBC 10 ³ /µl | Neutrophil % | Lymphocyte % | Monocyte % | Eosinophil % | Basophil % |
|-----------------------|-------------------|-------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|------------|
| After administration | 1 | 49.50 | 17.30 | 9.00 | 18.20 | 48.00 | 34.00 | 6.00 | 15.50 | 0 |
| | 2 | 49.80 | 17.40 | 8.40 | 11.40 | 52.50 | 26.50 | 8.00 | 13.00 | 0 |
| | 3 | 44.50 | 15.20 | 6.70 | 13.70 | 63.00 | 19.50 | 8.50 | 8.50 | 0 |
| | 4 | 36.00 | 10.60 | 5.40 | 17.30 | 72.00 | 16.00 | 11.00 | 1.00 | 0 |
| | 5 | 34.00 | 11.50 | 5.90 | 13.20 | 44.00 | 38.00 | 10.00 | 8.00 | 0 |
| | mean | 44.68 | 14.49 | 7.43 | 14.61 | 55.38 | 26.25 | 8.25 | 10.38 | 0 |
| | SE | 2.81 | 1.41 | 0.53 | 1.45 | 4.42 | 3.74 | 0.84 | 2.08 | 0 |
| Before administration | mean | 44.70 | 15.64 | 7.83 | 12.11 | 59.63 | 19.37 | 8.50 | 11.25 | 0 |
| | SE | 2.51 | 1.05 | 0.71 | 0.77 | 3.86 | 2.50 | 1.25 | 2.27 | 0 |

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Table 5. Serum chemistry of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 300µg/kg body weight

| | Individual number | AST U/L | ALT U/L | BUN mg/dl | Creatinine mg/dl | Cholesterol mg/dl | Glucose mg/dl | TP g/dl | Albumin g/dl | Globulin g/dl | A/G ratio |
|-----------------------|-------------------|---------|---------|-----------|------------------|-------------------|---------------|---------|--------------|---------------|-----------|
| After administration | 1 | 27.06 | 25.66 | 6.16 | 1.09 | 154.60 | 86.99 | 7.76 | 2.47 | 5.29 | 0.48 |
| | 2 | 24.01 | 24.88 | 6.82 | 0.94 | 164.00 | 100.72 | 7.77 | 2.60 | 5.17 | 0.52 |
| | 3 | 27.06 | 19.38 | 12.31 | 0.91 | 195.40 | 61.37 | 7.25 | 3.53 | 3.73 | 1.39 |
| | 4 | 36.31 | 21.65 | 15.51 | 0.63 | 264.20 | 89.10 | 6.80 | 2.36 | 4.44 | 0.53 |
| | 5 | 41.03 | 29.85 | 20.90 | 0.75 | 316.70 | 95.87 | 6.22 | 2.99 | 3.23 | 0.93 |
| | mean | 29.20 | 23.92 | 10.87 | 0.91 | 201.08 | 92.89 | 7.32 | 2.82 | 4.51 | 0.78 |
| | SE | 2.91 | 1.40 | 2.01 | 0.06 | 22.64 | 3.00 | 0.32 | 0.23 | 0.50 | 0.22 |
| Before administration | mean | 32.04 | 24.53 | 12.79 | 0.85 | 198.16 | 99.10 | 7.70 | 2.85 | 4.85 | 0.61 |
| | SE | 3.29 | 1.63 | 1.74 | 0.05 | 22.64 | 4.96 | 0.21 | 0.15 | 0.23 | 0.07 |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

Table 6. Hematologic values of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 600µg/kg body weight

| | Individual number | PCV % | Hb g/dl | RBC 10 ⁶ /µl | WBC 10 ³ /µl | Neutrophil % | Lymphocyte % | Monocyte % | Eosinophil % | Basophil % |
|-----------------------|-------------------|-------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|------------|
| After administration | 1 | 50.80 | 16.90 | 8.50 | 12.70 | 59.00 | 34.00 | 4.50 | 3.00 | 0 |
| | 2 | 49.50 | 16.50 | 8.30 | 10.30 | 67.50 | 19.00 | 6.00 | 7.00 | 0 |
| | 3 | 47.00 | 15.70 | 7.90 | 16.10 | 62.00 | 26.00 | 7.50 | 4.50 | 0 |
| | 4 | 40.80 | 13.60 | 6.80 | 13.20 | 51.00 | 35.00 | 7.50 | 5.50 | 0 |
| | 5 | 40.90 | 13.60 | 6.80 | 10.50 | 59.00 | 24.00 | 3.50 | 13.00 | 0 |
| | mean | 45.78 | 15.26 | 7.64 | 12.52 | 59.70 | 27.60 | 5.80 | 6.50 | 0 |
| | SE | 1.64 | 0.55 | 0.27 | 0.88 | 2.80 | 3.01 | 0.73 | 1.65 | 0 |
| Before administration | mean | 45.16 | 15.06 | 7.53 | 12.11 | 62.20 | 21.30 | 7.30 | 9.50 | 0 |
| | SE | 1.59 | 0.53 | 0.27 | 0.70 | 2.68 | 2.12 | 0.78 | 1.58 | 0 |

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Table 7. Serum chemistry of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 600µg/kg body weight

| | Individual number | AST U/L | ALT U/L | BUN mg/dl | Creatinine mg/dl | Cholesterol mg/dl | Glucose mg/dl | TP g/dl | Albumin g/dl | Globulin g/dl | A/G ratio |
|-----------------------|-------------------|---------|---------|-----------|------------------|-------------------|---------------|---------|--------------|---------------|-----------|
| After administration | 1 | 44.69 | 41.46 | 14.80 | 0.99 | 202.50 | 89.79 | 6.99 | 3.88 | 3.12 | 1.26 |
| | 2 | 49.41 | 44.35 | 10.77 | 0.79 | 202.35 | 83.36 | 6.76 | 3.70 | 3.05 | 1.23 |
| | 3 | 80.93 | 56.39 | 21.24 | 1.16 | 156.55 | 79.86 | 6.98 | 3.74 | 3.46 | 1.02 |
| | 4 | 50.46 | 38.06 | 23.80 | 1.03 | 289.10 | 94.57 | 6.97 | 3.28 | 3.69 | 0.90 |
| | 5 | 70.71 | 61.11 | 13.89 | 0.97 | 263.88 | 90.54 | 7.04 | 3.27 | 3.78 | 0.87 |
| | mean | 59.29 | 48.27 | 16.90 | 0.99 | 229.71 | 87.62 | 6.94 | 3.32 | 3.39 | 0.92 |
| | SE | 5.50 | 4.05 | 1.90 | 0.04 | 18.72 | 2.57 | 0.08 | 0.11 | 0.13 | 0.06 |
| Before administration | mean | 52.23 | 39.93 | 18.62 | 1.11 | 225.85 | 95.54 | 6.96 | 3.13 | 3.64 | 0.92 |
| | SE | 4.35 | 1.72 | 1.61 | 0.05 | 17.73 | 4.19 | 0.17 | 0.11 | 0.15 | 0.06 |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

Table 8. Hematologic values of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 2,500µg/kg body weight

| | Individual number | PCV % | Hb g/dl | RBC 10 ⁶ /µl | WBC 10 ³ /µl | Neutrophil % | Lymphocyte % | Monocyte % | Eosinophil % | Basophil % |
|-----------------------|-------------------|-------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|------------|
| After administration | 1 | 44.80 | 14.90 | 7.20 | 13.60 | 60.00 | 20.50 | 11.50 | 8.00 | 0 |
| | 2 | 49.50 | 16.50 | 8.50 | 9.60 | 53.00 | 27.50 | 8.50 | 11.50 | 0 |
| | 3 | 41.00 | 13.70 | 7.30 | 7.00 | 49.00 | 27.00 | 6.00 | 18.00 | 0 |
| | 4 | 45.80 | 15.30 | 8.30 | 12.30 | 42.50 | 35.50 | 5.50 | 16.00 | 0 |
| | 5 | 41.50 | 13.80 | 6.30 | 8.50 | 62.50 | 20.00 | 6.00 | 8.50 | 0 |
| | mean | 44.89 | 14.96 | 7.31 | 10.55 | 53.89 | 26.00 | 8.33 | 11.78 | 0 |
| | SE | 1.15 | 0.38 | 0.38 | 1.06 | 3.03 | 3.55 | 0.93 | 2.53 | 0 |
| Before administration | mean | 46.35 | 15.45 | 7.81 | 10.98 | 50.30 | 31.50 | 7.30 | 10.90 | 0 |
| | SE | 1.45 | 0.48 | 0.29 | 1.15 | 2.94 | 2.68 | 0.58 | 1.25 | 0 |

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

Table 9. Serum chemistry of Jindo dogs before and after oral administration of ivermectin 2,500µg/kg body weight

| | Individual number | AST U/L | ALT U/L | BUN mg/dl | Creatinine mg/dl | Cholesterol mg/dl | Glucose mg/dl | TP g/dl | Albumin g/dl | Globulin g/dl | A/G ratio |
|-----------------------|-------------------|---------|---------|-----------|------------------|-------------------|---------------|---------|--------------|---------------|-----------|
| After administration | 1 | 57.52 | 33.61 | 14.49 | 1.33 | 194.30 | 63.66 | 6.95 | 2.65 | 4.31 | 0.74 |
| | 2 | 41.84 | 39.20 | 14.21 | 1.10 | 144.10 | 74.43 | 6.96 | 3.01 | 3.95 | 0.76 |
| | 3 | 43.56 | 26.54 | 13.01 | 1.14 | 110.50 | 71.54 | 6.89 | 2.52 | 4.37 | 0.59 |
| | 4 | 55.35 | 25.75 | 22.44 | 1.50 | 140.70 | 72.91 | 6.88 | 2.54 | 4.35 | 0.65 |
| | 5 | 45.40 | 30.99 | 13.79 | 1.16 | 175.50 | 61.44 | 7.41 | 3.25 | 4.16 | 0.79 |
| | mean | 48.73 | 31.21 | 15.59 | 1.25 | 153.01 | 68.80 | 7.02 | 2.79 | 4.23 | 0.59 |
| | SE | 2.80 | 1.89 | 1.35 | 0.05 | 12.33 | 2.79 | 0.17 | 0.11 | 0.20 | 0.05 |
| Before administration | mean | 37.53 | 48.51 | 18.47 | 1.15 | 212.45 | 82.94 | 7.72 | 3.03 | 4.69 | 0.67 |
| | SE | 2.69 | 6.85 | 1.75 | 0.06 | 14.46 | 3.89 | 0.30 | 0.10 | 0.30 | 0.05 |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

은 인정되지 않았지만 과립구 감소와 림프구가 증가하는 경향을 보였다. 또한 glucose, globulin치는 감소하는 경향을 보였고, AST와 ALT는 증가하는 경향을 보였다. 2,500µg/kg을 투여한 군의 투약전·후의 혈액소견은 Table 8과 9에 나타내었다. 혈액치에서는 PCV, RBC, WBC가 감소하고, 과립구가 증가한 반면 림프구는 감소하였으나 유의성은 인정되지 않았다. 혈액화학치에서는 AST가 증가하였으며($p < 0.05$), cholesterol과 glucose의 감소가 인정되었다($p < 0.05$).

고 찰

Ivermectin의 독작용에 대한 많은 연구보고가 있는데 개에서 중독시 나타나는 임상증상으로 주로 동공산대, 유연, 맹목, 근진전, 전율, 운동실조, 혼수 및 폐사 등이 고 특히 눈과 신경계에 이상이 잘 나타나며, 이외에 축동, 발열, 저체온증, 서맥 등의 증상도 나타난다고 보고되어 있다^{13,15,16,24}. 이 연구에서도 600µg/kg과 2,500µg/kg을 투여한 군에서 동공산대, 유연, 맹목, 운동실조 등이 나타나 Pulliam *et al*¹³이 보고한 중독증상과 일치한 결과를 보였으며, 2,500µg/kg을 투여한 군에서는 체온이 하강하는 경향을 보여 Hopkins²⁴가 보고한 저체온증과 비슷한 양상을 보였다. 이러한 독성증상은 600µg/kg을 투여한 군에서 1두가 동공산대의 경미한 증상을 보였으며, 2,500µg/kg을 투여한 군에서는 5두 모두가 동공산대, 우둔, 유연 등의 증상을 보였고, 이중 1두는 운동실조를 나타내었다. 이러한 결과는 Beagle종 개에서 2,000µg/kg을 경

구적으로 1회 투여하였을 때 나타나지 않았으며, 2,500µg/kg을 1회 경구투여하였을 때 동공산대가 일어나고, 5,000µg/kg 이상을 경구투여하였을 때 근진전이 발생하였으며, 폐사는 40,000µg/kg 이상에서 발생했다는 Campbell과 Benz의 보고²⁵와 비슷하였으며, 개체차이가 인정되었다. 그리고 200µg/kg과 300µg/kg을 투여한 군에서는 Collie종 개에서와 같이 통상적인 치료용량에서 나타날 수 있는 중독증상이 관찰되지 않아 진도개에서 중독이 없는 것으로 사료되나 ivermectin의 오용이나 남용에 의한 과량투여시의 독작용이 인정되므로 약물사용에 따른 지시사항을 엄격히 지켜야 하겠다.

Ivermectin 투여용량의 차이에 따른 혈액 및 혈액화학치의 변화를 관찰한 결과 200µg/kg, 300µg/kg, 600µg/kg을 투여한 군에서는 투약전·후의 변화가 인정되지 않았으며, 2,500µg/kg을 투여한 군에서는 AST의 증가($p < 0.05$)와 cholesterol과 glucose의 감소($p < 0.05$)가 인정되었다. 백혈구 감별계산의 변화를 관찰해본 결과 200µg/kg과 2,500µg/kg을 투여한 군에서는 림프구 감소와 과립구의 증가라는 일치된 결과를 보였으나 300µg/kg과 600µg/kg 투여군에서는 상반된 결과를 보였다. 이 결과는 송아지에서 ivermectin 투여시 백혈구는 일시적으로 증가하였으나 적혈구수, 혈액소량, 총단백의 변화는 없었다는 보고²⁶와 산양에서 피하주사 하였을 때 투여 1일후 serum cholesterol, ALT, AST, alkaline phosphatase는 증가하였으나 혈액소량, 백혈구수와 적혈구수와 변화는 없었다는 보고²⁷들과 차이가 있었다. 이는 축종간의 차이로 여겨지나 생체내 약물대사에 따른 약물동태와 관련하여 더

많은 연구가 수행되어야 하겠다.

결 론

이 연구에서는 우리나라의 천연기념물인 진돗개에 ivermectin을 투여한 후 Collie종에서와 같은 특이성이 있는지와 안전성 및 독성을 알아보려 임상적으로 건강한 4개월에서 18개월령의 황색의 진돗개 암컷 14두와 수컷 11두 총 25두를 5개군으로 나누어 ivermectin을 각 군에 200 μ g/kg, 300 μ g/kg, 600 μ g/kg 및 2,500 μ g/kg을 경구 투여하였으며, 대조군에는 종류수를 투여한 다음, 나타난 임상증상 및 혈액학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

200 μ g/kg과 300 μ g/kg을 투여한 군에서는 독성증상을 나타내지 않았고, 600 μ g/kg을 투여한 군에서 1두와 2, 500 μ g/kg을 투여한 군에서 5두 모두에서 동공산대, 유연, 구토, 우둔, 침울 등의 경미한 독성증상이 나타났다. 이중 2,500 μ g/kg을 투여한 군 중 1두는 근진전과 경미한 운동실조 등 중등도의 독성증상을 나타내었다.

Ivermectin을 투여전·후한 혈액학적 소견으로 200 μ g/kg을 투여한 군과 300 μ g/kg을 투여한 군에서의 변화는 인정되지 않았다. 그리고 임상적으로 1두에서 독성증상이 나타난 600 μ g/kg 투여군에서는 총백혈구수가 약간 증가하면서 림프구가 증가하는 경향을 나타냈으나 유의성은 인정되지 않았다. 2,500 μ g/kg을 투여한 군에서는 림프구가 감소한 반면 단구와 과립구는 증가하는 경향을 보였다. 또한 AST의 증가와 cholesterol과 glucose의 감소가 각각 인정되었다($p < 0.05$).

이상의 임상 및 혈액학적 소견을 종합하여 보면 ivermectin을 권장량으로 사용할 때는 독성작용이 인정되지 않았으나 오용과 남용에 따른 과용량을 사용하였을 때는 독성작용이 인정되므로 이 약제의 사용에 따른 지시사항을 엄격히 지켜야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Campbell WC. Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans. *Ann Rev Microbiol*, 45:445-474, 1991.
2. Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221: 823-828, 1983.
3. Kass IS, Wang CC, Walrond JP, et al. Avermectin B_{1a}, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. *Proc Natl Acad Sci*, USA. 77:6211-6215, 1980.
4. Fritz LC, Wang CC, Gorio A. Avermectin B_{1a} irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance. *Proc Natl Acad Sci*, USA. 76:2062, 1979.
5. Blagburn BL, Swango LJ, Hendrix CM, et al. Comparative efficacies of ivermectin, febantel, fenbendazole and mebendazole against helminth parasites of gray foxes. *Am Vet Med Assoc*, 189:1084-1085, 1986.
6. Blagburn BL, Hendrix CM, Lindsay DS, et al. Anthelmintic efficacy of ivermectin in naturally parasitized cats. *Am J Vet Res*, 48:670-672, 1987.
7. 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*, 53:608-612, 1992.
8. Foreyt WJ. Safety and efficacy of ivermectin against ear mites (*Octodectes cynotis*) in ranch foxes. *J Am Vet Med Assoc*, 198:96-98, 1991.
9. Kerline RL, East IJ. The survival and fecundity of buffalo flies after treatment of cattle with three anthelmintics. *Aust Vet J*, 69:283-285, 1992.
10. Latcher J, Glade M. Efficacy of ivermectin as an anthelmintic in leopard frogs. *J Am Vet Med Assoc*, 200: 537-538, 1992.
11. Medleau L, Ristic Z. Treating chronic refractory demodicosis in dogs. *Vet Med*, 775-777, 1994.
12. Rodriguez JM, Perez M. Use of ivermectin against a heavy *Ixodes ricinus* infestation in a cat. *Vet Rec*, 135: 140, 1994.
13. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, et al. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*, 33-40, 1985.
14. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, et al. Clinical observation in Collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res*, 48:684-685, 1987.

15. Handrick MK, Bunch SE, Komegay JN. Ivermectin toxicosis in two Australian shepherds. *J Am Vet Med Assoc*, 206:1147-1152, 1995.
16. Houston DM, Parent J, Matushek KJ. Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 191:78-80, 1987.
17. Karns PA, Luther DG. A survey of adverse effects associated with ivermectin use in Louisiana horses. *J Am Vet Med Assoc*, 185:782-783, 1984.
18. Lewis DT, Merchant SR, Neer TM. Ivermectin toxicosis in a kitten. *J Am Vet Med Assoc*, 205:584-586, 1994.
19. Johnson SC, Kent ML, Whitaker DJ, et al. Toxicity and pathological effects of orally administered ivermectin in Atlantic, chinook, and coho salmon and steelhead trout. *Dis Aquatic Organ*, 17:107-112, 1993.
20. Ryan WG, Jones PH. Ivermectin use in Collie dogs. *Vet Res*, 125:425, 1989.
21. Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL. Ivermectin plasma concentration in Collies sensitive to ivermectin-induced toxicosis. *Am J Vet Res*, 50:769-770, 1989.
22. Smith RA, Stronski EJ, Beck BE. Death of a rough Collie exposed to an ivermectin-based paste. *Can Vet J*, 31:221, 1990.
23. Frischke H, Hunt L. Suspected ivermectin toxicity in kittens. *Can Vet J*, 32:245, 1991.
24. Hopkins KD, Marcella KL, Strecker AE. Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 197:93-94, 1990.
25. Campbell WC, Bertz GW. Ivermectin: A review of efficacy and safety. *J Vet Pharmacol Therap*. 7:1-16, 1984.
26. Bezborodkin AN. Effect of anthelmintics on the dynamics of some indices in the blood of calves. *Veterinarnaya-Nauka-Proizvodstvu*, 28:127-130, 190.
27. Roy AP, Chakraborty AK, Mandal TK, et al. Effect of consecutive administration of ivermectin on haematological and certain enzyme activities of goat. *Indian Vet Med J*. 16:225-227, 1992.
28. Costa JL, Diazgranados. Ivermectin for spasticity in spinal-cord injury. *Lancet*, 343(8899):739, 1994.
29. Daurio CP, Gilman MR, Puliam JD, et al. Reproductive evaluation of male Beagle and the safety of ivermectin. *Am J Vet Res*, 48:1755-1760, 1987.
30. Holter P, Strong L, Wall R, et al. Effects of ivermectin on pastureland ecology. *Vet Rec*, 135:211-212, 1994.
31. Hsu WH, Wellborn SG, Schaffer CB. The safety of ivermectin. *Compend Conti Educ Pract Vet*, 11:584-588, 1989.
32. Mabey D. Ivermectin and onchocercal optic nerve lesions. *Lancet*, 341(8838):153-154, 1993.
33. Paul AJ, Tranquilli WJ, Todd KS, et al. Evaluating the safety of administering high doses of a chewable ivermectin tablet to Collies. *Vet Med*, 86:623-625, 1991.
34. Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, et al. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *J Am Vet Med Assoc*. 199:457-460, 1991.
35. 강영배, 위성환, 김동훈 등. 국내 사육우에 있어서의 간질 및 주요 기생선충류에 대한 Ivomec-F의 구충 효과. *한국수의공중보건학회지*, 12:53-61, 1988.
36. 이채용, 위성기, 이정길. Ivermectin을 경구투여한 마우스의 임상병리학적 관찰. *한국수의공중보건학회지*, 18:279-286, 1994.