

피부도포에 의한 Ivermectin 투여가 홀스타인 유우의 혈액화학치에 미치는 영향

김성선 · 김근형 · 고영수 · 김지현 · 강철* · 고덕호* · 이영재 · 이경갑

제주대학교 농과대학 수의학과, 신촌사료(주)*

Effect of Ivermectin on Blood-chemical Value in Holstein Cow

S. S. Kim, G. H. Kim, Y. S. Ko, J. H. Kim, C. Kang*,
D. H. Ko*, Y. J. Lee, K. K. Lee

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture,
Cheju National University and Shin Chon Feed Co.*

ABSTRACT

We examined the changes of blood-chemical values in the Holstein cow of 6 to 10 months old(250~300kg) by pour-on ivermectin(0.5mg/kg of body weight), during five weeks. Forty cows were assigned randomly to four groups. Group I, II, III were administered with Ivermec(Merck Sharp & Dohme Co.), Ivp-2(LG Co.), Ivp-3(LG Co.) respectively, and Group IV(control) was not administered.

The Changes of hematological values were no significant variation. And SDH, GOT, creatinine and BUN levels were not affected by ivermectin. With these results, the ivermectin therapy does not affect any of blood chemical values.

서 론

제주도내에서 사육되는 소는 4월부터 10월까지 방목기 동안 진드기 매개성 질병인 piroplasmosis로 인한 면역저하 결과로 여러 질병 발생의 원인이 되고 있는데, 특히 유우에서는 착유량이 감소되고, 한우에서도 증체량이 감소하는 등 경제적으로 많은 손실을 일으키고 있으며, 그에 따른 대책으로 주기적인 진드기 구제를 위한 외부 기생충 구제가 이루어지고 있다.

외부 기생충 구충제로는 BHC(benzene hexachloride), lindane, toxaphene, endrin, heptachlor, malathione 등이 있으며, 최근에는 내외부 기생충 구제로 ivermectin제제가 좋은 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

Ivermectin이 처음 분리된 후 많은 연구에 의해 화학적 구조 및 약제의 구충 효과에 대한 작용기전이 확인되었고, 특히 장의 내부 기생충인 선충류의 구충효과에 탁월한 것으로 알려져 있으며⁴⁾ 광범위 구충제로 우리 나라에서도 사용되고 있다. Ivermectin은 토양 곰팡이인 *Actinomyces mycelia*와 *Streptomyces avermitilis*로 부터 분리된 avermectin 유도체로서 22, 23 dihydroavermectin B1a($\geq 80\%$)와 22, 23 dihydroavermectin B1b($\leq 20\%$)으로 구성되어 있으며⁶⁾ 광범위 구충 작용을 한다. 이 약제는 현재까지 경구, 피하, 근육으로 투여하는 방법을 사용하고 있으며, 최근에는 피부에 도포하는 방법을 이용함으로써 축산농가 및 낙농가에서 사용하기 쉽게 개발되어 시판 중에 있다.

본 연구에서는 도내 방목하는 홀스타인 유우에서 지금까지 ivermectin을 투여 해왔던 방법과는 달리 피부에 도포하는 ivermectin제제를 치료용량으로 투여한 후 혈액상과 혈청화학치에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

공시 동물

제주도내에서 방목하고 있는 임상적으로 건강한 6~10개월령의 체중 250~300kg인 홀스타인 암소 40두를 공시 동물로 하여, 각각 10두씩 Group I, II, III, IV로 구분하였다. Group I은 Ivermec(Merck Sharp & Dohme Co.), Group II는 Ivp-2(LG Co.), Group III는 Ivp-3(LG Co.)을 각각 흉추에서 요추사이에 체중 kg 당 0.5mg을 피부에 도포하였으며, Group IV는 약물처치를 하지 않은 대조군으로 하였다.

혈액은 약물 투여전, 투여후 1주, 3주, 5주에 경정맥으로 약 15ml 채혈하여 3ml은 EDTA병에, 나머지는 항응고 처리되지 않은 유리튜브에 넣어 응고시킨 다음 3000 rpm으로 10분간 원심분리 후 혈청을 분리해서 -72°C 에 냉동보관하였다.

혈액 검사

적혈구수(red blood cell, RBC)와 백혈구수(white blood cell, WBC)는 Coulter counter(T-890, USA)로 검사하였고, 적혈구 용적(packed cell volume, PCV)은 standard manual methods로 측정하였으며, 섬유소원(fibrinogen, Fib)은 Scham methods에 준하여, 총단백량(total protein, T.P)은 Refractometer(AO spencer, USA)를 이용하여 측정하였다.

혈청을 이용한 혈액 화학치 중 sorbitol dehydronase(SDH)는 Gerlach변법으로 측정하였고¹²⁾, glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), creatinine, blood urea nitrogen(BUN)의 측정은 상품화된 kit(영동kit)를 이용하여 spectrophotometer로 측정하였다.

통계처리

혈액학적 및 혈청화학적 검사 결과의 통계 처리는 t-test를 하였다.

결 과

Ivermectin의 사용권장량을 피부 도포한 후 시간경과에 따른 군간 혈액상의 변화는 Table 1에 나타내었다. RBC의 수는 모든 군에서 투여 후 1주에서 3주까지 증가하였고 5주에

는 약간 감소 경향을 보였는데, Group II와 Group III에서 투여하기 전보다 투여 후 3주에 유의성있게 증가하였다(p<0.05). 약물 처치를 하지 않은 Group IV에서도 투여하기 전 보다 투여 후 1주, 3주에 각각 유의하게 증가하였다 (p<0.05). PCV는 Group I에서만 투여 후 3주에 유의하게 증가하였고(p<0.05) 다른 군에서는 유의한 변화가 없었다.

WBC, fibrinogen, total protein은 각 군에서 투여 후 1주, 3주, 5주사이에 유의성 있는 변화가 없었다.

Table 1. Changes of Hematological Values in Holstein Cows by pour-on Ivermectin(0.5 mg/kg body weight).

	Group	RBC($10^4/\mu\text{l}$)	WBC(/ μl)	PCV(%)	Fib(mg/dl)	T.P(g/dl)
Before administration	I	367±81 ^m	12140±4369	25±3 ^D	350±118	7.5±0.5
	II	383±94 ^A	13750±4278	26±5	360±178	7.7±0.5
	III	433±96 ^B	12410±4536	29±4	210±74	7.9±0.7
	IV	391±92 ^C	12070±3536	27±4	310±88	7.3±0.9
After administration 1 week	I	391±88	13370±3538	24±2	600±483	7.3±0.6
	II	406±92	12460±3204	26±4	410±404	7.5±0.5
	III	461±91	12680±2227	28±2	320±175	7.7±0.7
	IV	409±93 ^c	12460±2718	26±4	320±220	7.2±0.6
After administration 3 week	I	419±65	11190±5100	26±3 ^d	270±142	7.5±0.5
	II	414±83 ^a	12360±3575	26±5	450±196	7.6±0.5
	III	480±92 ^b	10890±4028	29±4	290±120	7.9±0.7
	VI	438±64 ^c	12227±5458	27±4	380±169	7.4±0.8
After administration 5 week	I	446±63	15850±3731	26±1	340±96	7.2±0.5
	II	381±51	12560±2883	25±3	340±89	7.8±0.5
	III	471±99	14060±3167	28±4	180±45	7.7±0.6
	VI	389±93	11440±2018	25±4	240±55	8.0±0.8

m: Mean±SD, A:a, B:b, C:c, D:d; Means are significantly different(p>0.05)

Ivermectin을 투여후 혈청화학치에 대한 변화는 Table 2에 나타내었다. SDH, GOT, creati-

nine, BUN은 각 그룹에서 투여 전과 투여 후 1주, 3주, 5주에 유의성 있는 변화가 없었다.

Table 2. Changes of Serum Chemistry in Holstein Cows by pour-on Ivermectin(0.5mg/kg body weight).

	Group	SDH(IU/L)	GOT(IU/L)	Creatinine(mg/dl)	BUN(mg/dl)
Before administration	I	7.73±2.79	43.30±3.98	1.18±0.19	11.08±1.65
	II	8.31±0.95	43.31±3.87	1.15±0.16	9.35±1.39
	III	7.81±1.60	35.29±2.93	1.23±0.19	11.24±3.55
	VI	7.24±1.19	40.15±6.59	1.38±0.13	11.34±1.43
After administration 1 week	I	8.58±1.57	41.66±4.15	1.22±0.12	12.84±1.63
	II	8.01±1.47	41.14±5.41	1.20±0.17	12.09±2.65
	III	7.82±1.17	40.80±7.63	1.21±0.23	12.59±3.09
	VI	7.22±1.59	40.32±8.22	1.34±0.18	13.78±1.31
After administration 3 week	I	9.02±3.49	41.66±5.38	1.24±0.20	11.36±1.55
	II	8.33±2.09	39.51±5.48	1.21±0.11	10.00±1.82
	III	9.85±3.36	37.12±3.67	1.28±0.12	10.94±2.83
	VI	7.65±2.18	43.39±4.57	1.41±0.19	11.96±1.07
After administration 5 week	I	9.10±3.92	42.82±2.83	1.14±0.18	10.98±0.72
	II	8.13±0.83	39.40±5.31	1.23±0.16	10.24±1.55
	III	9.96±1.52	39.46±3.57	1.29±0.05	12.54±1.34
	VI	6.78±2.23	42.45±3.99	1.30±0.21	11.26±0.97

고 찰

Ivermectin은 사람, 개, 고양이, 말, 소, 양 및 돼지에 기생하는 내·외부 기생충에 대하여 효과적이며¹¹⁾, 특히 반추류와 돼지에서 ivermectin은 선충류와 폐충 등의 내부기생충과 진드기 등의 외부 기생충 구제제로 이용되고 있으며, 개에서는 *Dirofilaria immitis*의 예방 및 자충의 치료제로 이용되고 있다²⁾. Ivermectin의 작용은 신경전달 억제 물질인 gamma-aminobutyric acid(GABA)의 방출을 방해하여 충체를 마비시켜 구충작용을 나타내며, 일부동물에서는 숙주인 척추동물에 영향을 미치기도 한다. 개, 고양이, 말, 어류, 양서

류 등에서 중독증상이 나타난다는 보고가 있으며^{8, 9, 10)}, 송아지와 산양 등에서는 축종별로 혈액화학적 차이를 보인다고 하였다^{5, 12)}.

본 실험에서 ivermectin의 치료 용량을 피부에 도포한 결과 RBC의 수는 증가하는 양상이었는데, 전체 실험군에서 최저치는 $367 \pm 81 \times 10^4/\mu$, 최고치는 $480 \pm 92 \times 10^4/\mu$ 이었다. 이러한 결과는 문 등³⁾이 Holstein 암소의 혈액상에 대하여 보고한 최저치에도 못 미치는 결과로서 실험이 수행된 계절과 제주지역에 다발하는 진드기 매개성 질병과 깊은 관련이 있을 것으로 사료되고, RBC의 수는 모든군에서 약물 투여전 보다 투여 후 1주, 3주에 증가하는 경향이었는데 이는 약물 투여로 인한 진드기

구제 효과와 계절적인 영향으로 사료된다.

문 등³⁾에 의하면 적혈구용적의 변동한계는 26.0~38.0%, 평균치는 $30.2 \pm 0.53\%$ 이었으나, 본 연구에서는 적혈구용적이 이보다 다소 낮은 경향이었는데 이것은 진드기 매개 질병인 piroplasmosis로 인한 적혈구의 파괴 때문이라고 생각된다.

또한 문 등³⁾의 보고에 의하면 국내 holstein 암소에서 총백혈구수의 변동한계는 $6.30 \sim 13.60 \times 10^3/\mu$ 이고, 평균치는 $10.04 \pm 346.5 \times 10^3/\mu$ 이었는데, 본 실험에서도 대조군을 포함한 모든 군에서 이와 유사한 결과를 나타내었다. 그리고 진드기에서 ivermectin으로 실시한 연구에 의하면 권장량에서는 백혈구의 변화가 없었으나 $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 군에서 과립구가 감소하고 임파구가 증가하였으며 $2500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 군에서는 총백혈구가 감소하고 과립구가 증가하는 반면 임파구가 감소하였다는 보고가 있었는데²⁾, 본 실험에서 검사한 총 백혈구의 수는 각 군에서 실험 전과 실험 후 백혈구 수는 거의 변동이 없었다.

섭요소원은 모든 군에서 일관성 없는 변동을 보였는데 대조군에서도 마찬가지로 결과를 보여서 약제에 의한 영향이 아니라, 개체간 환경적 영향에 따른 생리적 변동이라고 보아진다.

이 등⁴⁾의 보고에 의하면 ivermectin을 경구 투여한 마우스의 병리조직학적 관찰에서 투여 농도와 상관없이 간장에서 간세포의 변성, 괴사 및 재생이 다양하게 관찰되었고 신장에서는 사구체의 울혈과 요세관의 신증이 나타났다고 하였다. 진드기에 대한 ivermectin의 독성 실험 연구에서 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$, $300 \mu\text{g}/\text{kg}$, $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 군의 GOT, creatinine, BUN 등 혈청화학치의 변화가 없었다고 하였고²⁾, 본 실험의 혈청화학치에서도 SDH, GOT, creatinine과 BUN의 검사결과가 대조군을 포함한

모든 군에서 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

본 실험 결과를 종합하여 보면 ivermectin의 권장량 투여는 holstein 암소에서 혈액화학치에 영향을 주지 않는 것으로 사료된다.

결론

본 실험에서는 내외부 기생충 구제제인 ivermectin을 투여하여 동물에 미치는 영향을 혈액화학치를 통하여 알아보려고 제주도내에서 방목하고있는 임상적으로 건강한 6~10개월령의 체중 250~300kg인 홀스타인 유우 40두를 각각 10두씩 네 그룹으로 나누어서 Group I은 ivermec(Merck Sharp & Dohme Co.)을, Group II는 Ivp-2(LG Co.)를, Group III은 Ivp-3(LG Co.)을 흉추에서 요추사이에 체중 kg당 0.5mg을 피부에 도포하였고, Group IV는 약물처치를 하지 않은 대조군으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

RBC는 각 군에서 1주, 3주 후에 증가하다가 5주에는 약간 감소하는 경향이였으며, Group II, III 및 IV군에서는 투여 후 3주에 유의성있게 증가하였다($p < 0.05$). PCV는 Group I에서만 투여 후 3주에 유의성있게 증가하였다($p < 0.05$).

WBC, total protein, fibrinogen은 투여 전과 투여 후에 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. 혈청화학치인 SDH, GOT, creatinine, BUN 투여 후 1주, 3주, 5주에 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

참고문헌

1. 徐明得. 1986. 反芻獸의 内部寄生蟲에 대한 Abendazole과 ivermectin의 驅逐 果. 대한수 의학회지 26:321~327.
2. 이채용, 오석일, 이정길. 1997. 진돗개에서 ivermectin의 독성. I. 임상증상과 혈액학적 변화 관찰. 대한수의학회지 37:855~861.
3. 文熙哲, 崔熙仁, 鄭昌國 1974. Hostein 암소의 血液像에 관하여. Korean J. Vet. Res 14:9~15.
4. 이채용, 위성기, 이정길. 1994. Ivermectin을 經口投與한 마우스의 臨床病理學的 관찰. Kor. J. Vet. Publ. Hlth, 18:279~286
5. Bezborodkin AN. 1990. Effect of antihelmintics on the dynamics of some indicies in the blood of calves. Veterinarnaya-Nauka-Proizvodstvu, 28:127~130
6. Campbel, WC, Benz, 1984. Ivermectin:A review of efficacy and safety. J Vet Pharmacol Ther 7: 1~16.
7. Clark JN, Pulliam, JD and Daurio, CP. 1992. Safety study of a beefbased chewable tablet formulation of ivermectin and pyratel pamoate in growing dogs, pups, and breeding adult dogs. Am J Vet Res 53:608.
8. Hadrick MK et al. 1995. Ivermectin toxicosis in two Australian Shepherds JAVMA 206: 1147~1150.
9. Johnson SC, Kent ML, Whitaker DJ et al. 1993. Toxicity and pathological effects of orally administered ivermectin in Atlantic, chinook, and coho salmon and steelhead trout. Dis Aquatic Organ, 17:107~112.
10. Kams PA, Luther DG. 1984. A survey of adverse effects associated with ivermectin use in Louisiana horses. J Am Vet Med Assoc. 185:782~783.
11. Paul, AJ and Tranquilli, W. 1989. Current veterinery therapy. 10th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, p.140
12. Gerlach, U. 1965. : Methods of enzymatic analysis. Academic Press, Inc. New York p.761