

Ivermectin의 임상약리학

류판동 · 최진규 · 이문한

서론

Ivermectin은 *Streptomyces avermectilis*에서 생성된 avermectin B₁ 유도체로 선충류(nematodes)와 절족류(arthropods)에 대한 구충효과가 탁월한 최초의 광범위 구충제이다. Ivermectin은 80년대 초에 개발되어 benzimidazole계 구충제 이후 가장 좋은 약제로 평가되고 있으며 또한 우수한 안전성으로 인하여 국내에서도 현재 대동물 및 소동물 임상에 널리 쓰이고 있다. 약제로는 Ivomec이 소, 돼지를 위한 경구 및 주사용으로, Equivalan이 말을 위한 경구 및 주사용으로, Heartguard가 개를 위한 경구용 제제로 개발되어 있다. 여기서는 이 약물의 작용기전 및 약리학적 성상, 구충효과 및 임상적 이용에 따르는 부작용 등에 대하여 살펴보고자 한다.

작용기전

Gamma aminobutyric acid(GABA)는 척추동물 뿐만 아니라 무척추동물에서 중요한 억제성 신경전달물질로 작용한다. 포유동물의 경우, GABA를 신경전달물질로 이용하는 (GABAergic) 뉴런은 중추신경계에만 존재하나, 선충류나 절족류에서는 말초신경에 존재하며 근육운동에 관련되어 있다. 선충류에서 GABA는 개재신경과 운동신경간의 억제성 신경전달물질로 작용하며, acetylcholine은 흥분성 신경전달물질로 작용한다. 절족류에서는 GABA가 운동신

경과 근육세포사이에서 억제성 신경전달을 매개하며, 흥분성 신경전달은 glutamate에 의해 매개된다. 흥분성 신경전달물질은 연접후막(postsynaptic membrane)에서 Na⁺이온의 유입을 증가시키고, 결과적으로 세포막이 저분극(depolarization)되어 신경 혹은 근육의 흥분성을 증가시킨다(수축반응). 반면에 억제성 신경전달물질인 GABA는 Cl⁻의 유입을 증가시켜 과분극(hyperpolarization)을 유도하기 때문에 흥분성이 감소된다(이완반응). Ivermectin은 이 GABA 수용체에 작용하여 GABA-mediated Cl⁻ 전류를 증가시키며, 연접후 세포막의 과분극을 지속적으로 유도하여 신경전달을 차단하며, 결과적으로 근육의 마비를 가져온다. 결과적으로 선충류와 절족류는 근육마비로 인하여 주요 생리적 기능이 유지되지 못하기 때문에 서서히 죽는 것으로 여겨진다. 이때 근육조직은 수축능력을 가지고 있으나 수축하라는 신경정보가 전달되지 못하기 때문에 기능적인 마비가 온다. Ivermectin이 GABA-mediated Cl⁻ 전류를 증가시키는 기전으로 1) GABA 효능제(agonist)로서의 작용, 2) 연접전 부위에서의 GABA 분비의 증가, 3) GABA와 수용체간의 결합력의 증가 등이 알려져 있다.

Ivermectin의 작용은 비가역적이어서 약효가 오래 유지되는데 이는 GABA 분비가 지속적으로 증가되기 때문인 것으로 여겨지고 있다. 한편 충체를 마비시키는 작용외에도 Ivermectin은 큰진드기(ticks) 등의 경우에는 생식기에 작용하여 산란(egg production)과 탈피(molting)을 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러나 흡충류(trematodes)나 조충류(cestodes)는 GA-

* 서울대학교 수의과대학

BA를 신경전달물질로 사용하지 않으므로 효과가 없다.

약리학적 성질

Ivermectin은 흰색이나 노란색조의 가루로 물에 잘 녹지 않으나($4 \mu/\text{ml}$), propylene glycol, polyethylene glycol, 식물성기름 등에는 녹는다. 한편 Ivermectin은 자외선에 파괴되기 때문에 차광용기에 보관해야 한다. Ivermectin은 경구투여시에도 흡수가 잘 되나 반추수에서는 1위 미생물에 의하여 파괴되기 때문에 경구투여 후에는 총투여용량의 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{3}$ 만 흡수가 된다. 경구투여시의 흡수속도는 피하주사의 경우에 비하여 빠르며, 소에서 3위에 투여한 후 4~5시간에 혈중최고농도에 도달한다. Ivermectin은 여러 조직에 잘 분포하나 뇌척수액에는 거의 분포하지 못한다. Collie종의 개는 다른 동물보다 중추신경계로의 분포량이 많으며 이것이 Ivermectin에 의한 부작용이 잘 나타나는 이유로 여겨지고 있다. Ivermectin은 대부분의 동물에서 간장에서 대사되어 분변을 통하여 체외로 배출된다(95%). 배출반감기는 동물에 따라 다르나 0.5~7일로 Ivermectin의 체외로의 배출이 느리게 일어남을 알 수 있다. 소에서 피하로 Ivermectin을 투여한지 12~14일이 지난 후에도 소화관과 폐에서 기생충, 좀진드기(mange mite) 등에 감염이 안되는 것과, 10~14일 전에 Ivermectin을 투여한 소에서 혈액을 먹고사는 이(lice)나 파리가 죽는 것을 보아도 Ivermectin의 배출이 느리다는 것을 알 수 있다. 조직에 잔류하는 것은 주로 Ivermectin자체이다. 비육우에서 피하주사후 안전휴약기간은 35일로 설정되어 있으며 비육중인 소에서는 사용이 허가되어 있지 않다(미국).

Ivermectin이 흡수가 빨리됨에도 불구하고 감수성이 있는 기생충을 모두 죽이기까지는 상당한 기간이 걸린다. 즉, 소에서 Psorptic mite는 Ivermectin 투여후 9일까지 살아 있고, 개의 혈액에서 사상충의 자충(microfilaria)이 모두 사라지는 데는 2~3주가 걸리며, 말의 동맥에서 말원충(strongylus vulgaris)의

유충이 완전히 제거되기까지 5~6주가 걸린다. 이렇게 시간이 걸리는 이유는 죽은 유충이 탐식세포에 의해 제거되는데 시간이 걸리기 때문이기도 하지만, 유충이 서서히 죽는 데에도 원인이 있다. 한 연구에서는 투여후 14일에는 대부분의 유충이 살아 있고 단지 14%만이 비정상적이나 5주후에는 99%의 유충이 죽었음을 보고하였다.

구충효과 및 용법

말, 소, 돼지 등에서 각종 선충류와 절족류에 의한 내외부 감염증에 대한 구충제로 쓰인다. 개에서는 부작용때문에 심장사상충의 예방목적으로만 허가되었다.

1. 말

경구용 제제(1.87%)를 $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1회 투여한 경우, 감수성 있는 선충류에 대해 95~100%의 구충효과가 있다. 그러나 Parascaris의 이행중인 유충이나 눈의 기생충에 대해서는 구충효과가 낮은 것으로 알려져 있다.

2. 소

1%의 용액을 피하주사한다($200 \mu\text{g}/\text{kg}$). 감수성이 있는 대다수의 선충류, 절족류에는 99% 이상의 구충효과가 있으나 *Hebetianus*와 *Trichuris* spp, *Couperia* spp 등에는 일정한 효과가 없다. 진드기(tick)의 경우, Ivermectin은 산란이나 변태를 억제한다. 최근에는 Clorsulon(간질 치료제)를 경구로 $7\text{mg}/\text{kg}$ 와 Ivermectin을 피하로 $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 을 소(beef cow)에게 투여하여 구충효과가 좋았다는 보고도 있다. 우리나라에 수입된 제품중에도 Closulon과 Ivermectin의 합제가 있다. 양이나 염소의 경우, 0.08%의 용액으로($200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 농도) 약욕을 시키면 감수성이 있는 기생충의 99%를 구충하는 것으로 알려져 있다. 피하주사도 효과가 좋으며, 비육우에서 안전휴약기간은 주사후 35일, 경구투여후에는 24일이다(미국).

3. 돼지

피하주사용 제제가 있으며, 0.3mg/kg(SQ)이 권장된다. 주사후 안전휴약기간은 18일이다(미국).

4. 개

개는 품종과 나이에 따라 약효와 부작용에 많은 차이가 있다. 미국에서는 심장사상충의 예방용으로만 제품화되어 있다(6 μ g/kg. 경구용 알약). 소와 돼지용 Ivermectin(10mg/ml)은 필요한 경우 propylene glycol로 희석하여 개의 용량에 맞게 경구투여 할 수 있다.

심장사상충의 예방목적으로는 6 μ g/kg 용량으로 한달에 1회 경구투여한다. 심장사상충의 성충에 대하여는 구충효과가 없기 때문에 완치를 위해서는 성충에 작용하는 구충제를 병용해야 한다. 이때는 성충에 대한 약제를 먼저 투여하고 2주일 후에 심장사상충의 유충을 구제할 수 있는 Ivermectin을 투여하는 것이 보다 효과적이다. 내외부 기생충구제를 목적으로 사용할 경우, 200 μ g/kg의 용량을 사용할 수는 있으나 collie 종에서는 사용하지 말아야 한다. 콜리에서는 그 용량이 60 μ g/kg까지는 안전한 것으로 알려져 있다. Microfilaricide로서는 0.05mg/kg을 투여하며 만일 부작용(의기소침, 동공이완, 운동실조, 구토, 설사, 쇼크) 등이 관찰되면 수액과 corticosteroids로 치료한다.

실험적으로 200 μ g/kg을 일회 투여한 결과 개와 고양이의 scabies, otodectes 감염에 효과가 있다는 보고가 있다. 또 소 주사용 Ivermectin을 개와 고양이에게 300 μ g/kg의 용량으로 1주일에 1회, 3주간 투여하였을 때 Cheyletiellosis에 매우 효과적인 것으로 나타났다. 도베르만 핀셔의 경우에 3.5mg/kg을 주입하였을 때 미약한 부작용이 생겼으나 collie종의 경우는 0.12mg/kg을 주입시 심한 부작용이 보고되었다.

부작용 및 중독증

포유류에서 GABAergic 신경은 중추신경계에만

분포하고 있고, Ivermectin은 blood-brain barrier를 잘 통과하지 못하기 때문에, 일반적으로 포유류에 대한 부작용은 별로 없는 것으로 알려져 있다. 중독 증상은 대개 치료용량(200 μ g/kg)의 10배 이상의 용량에서 나타난다.

말의 경우는 경구투여시 1.2mg/kg이면 어떤 부작용도 없었으며, 2mg/kg 투여시 운동실조, 침울, 시각장애 등이 나타났다. 소의 경우는 경구로 2mg/kg 투여시 아무런 부작용이 없었으나 4mg/kg(약육), 8mg/kg(SC) 투여시에 운동실조, 무반응 드물게는 황와, 죽는 경우도 발생하였다. 개는 품종에 따라 그 부작용과 약효의 차이가 심하나 어느 실험에 의하면 경구투여시 2.5mg/kg : 동공이완, 5mg/kg : 진전(tremor), 10mg/kg : 운동실조(ataxia), 40mg/kg : 폐사 등의 용량별 중독증이 알려져 있다. 그러나 콜리(collies) 품종에서는 Ivermectin이 blood-brain barrier를 잘 통과하여 부작용이 심한 것으로 알려져 있다. 또한 collies종과 유사한 개아 Shetland sheepdog에서도 Ivermectin의 사용이 금지시된다.

말에서는 경미한 부작용이 대부분이지만 Onchocerca microrfilariae의 죽은 유충에 의한 과민반응으로 인한 주사부위의 부종(swelling)과 복부부종(ventral edema) 등이 있다. 이러한 부작용은 glucocorticoids를 1~2일 전에 전처치하면 예방할 수 있다. 개의 경우 심한 마이크로필라리아 감염증이 있는 경우 Ivermectin 투여후 구토, 반응실조가 관찰되었다. 소에서 이행중인 *Hypoderma* spp. 유충이 식도와 척수에서 죽어 염증반응을 유발하여 송아지가 죽는 경우도 있다. 심장사상충에 감염된 개에 Ivermectin을 투여하여 나타나는 부작용의 증상으로는 식욕결핍, 침울, 구토, 발열 등이 있다. 개에서의 과민반응은 부형제로 쓰인 polysorbate 80과 관련이 있는 것으로 알려졌으며, 지금은 polysorbate 함유제제는 생산되지 않고 있다.

Ivermectin은 diazepam과 같은 GABA의 작용을 강화시키는 약물과 함께 사용해서는 안된다. 또 3개월령 이하의 어린 개의 경우 어떤 종에서든지 독성이 나타나기 때문에 Ivermectin을 투여해서는 안된다.

다. 3개월령이 새끼동물을 가진 어미에게는 모유에 Ivermectin이 이행됨으로 사용하지 않는 것이 좋다. Ivermectin에 의한 독성은 picrotoxin의 정맥주사에 의해 완화될 수 있다.

개(beagles), 소, 말, 돼지에서 Ivermectin 투여시 수태, 분만 등 생식기계에는 해로운 영향이 없는 것으로 알려져 있다.

결론

위에서 살펴본 바와 같이 Ivermectin은 수의임상에서 매우 유용한 구충제임에 틀림이 없다. 그러나 널리 사용하는 만큼 부작용의 사례도 증가하고 있다. 최근 필자들이 접한 5건의 Ivermectin에 의한 부작용의 사례를 보면, 모두 개에서 일어났으며, 그 증독의 증상으로 볼 때 과량투여가 주원인임을 짐작케 한다. 따라서 대동물용으로 나온 Ivermectin을 소동물의 내외부 기생충을 구제할 목적으로 propylene glycol, polyethylene glycol, 식물성기름 등으로 희석하여 경구투여하는 경우와 blood-brain barrier가 충

분히 성숙하지 않은 어린 동물에 투여하는 경우에는 특별한 주의가 요청된다.

참고문헌

1. Campbell WC, Fincer MH. and Stapley EO.(1983) : Ivermectin : a potent new antiparasitic agent. Science. 221 : 823~828.
2. Campbell WC. and Benz GW.(1984) : Ivermectin : a review of efficacy and safety. J. Vet. Pharmacol. Ther. 7 : 1~16.
3. Cooper JR, Bloom FE. and Roth RH.(1991) : Gamma aminobutyric acid. In : The pharmacological basis of neuropharmacology 6th ed. Oxford University Press, New York, pp. 133~146.
4. Plumb DC.(1991) : Ivermectin. In : Veterinary drug handbook. PharmaVet Publishing, St. Paul, pp. 402~406.

수의 해부학

김무강 · 김중섭 · 김창기 · 류시운 · 백영기 · 신태균 · 양홍현 ·
윤여성 · 이성준 · 이인세 · 이홍식 · 임정택 · 장병준 엮음

4×6배판 992페이지 정문각 발행(713-0423)