

Macrocyclic lactone계 구충제

한성규·류판동

서론(Introduction)

본 자료는 ivermectin 등을 포함한 macrocyclic lactone계 구충제에 대한 작용기전, 조직잔류, 저항성 등에 대한 새로운 자료들을 요약 정리한 종설(Mckellar & Benchaoui J. Vet. Pharmacol. Therap. 19, 331-351, 1996)을 발췌, 번역한 것이다.

Ivermectin은 현재 세계적으로 가장 널리 쓰이고 있는 구충제로서 그만큼 남용의 우려도 높은 약물이다. Macrocyclic lactone계 구충제는 avermectin과 milbemycin류로 나눌 수 있는데 ivermectin, abamectin 등이 전자에 속하고 moxidectin, milbemycin oxime 등이 후자에 속한다. Macrocyclic lactone계 구충제는 흡충류(trematodes)와 촌충류(cestodes)에는 효과가 없으나 광범위한 선충류(nematodes) 및 다양한 가족에서 외부 기생충에는 효과가 아주 좋다. Ivermectin은 1981년 프랑스에서 처음으로 수의 기생충 구충제로서 소개되어 출현 이후 5년동안 16%의 시장점유율을 보였고 1990년에 800만마리의 소에 적용되었다. 또한 avermectin류는 식물에서 곤충과 진드기 박멸에도 효과가 있음이 알려지기 시작하였다. Avermectin은 개에서 심장충(*Dirofilaria immitis*), 말에서 경인대사상충(*O. cervicalis*)에 대한 사상유충(microfilaria) 박멸에 효과가 있음이 알려졌다. 1982년 회선사상충(*O. volvulus*)의 microfilaria에 효과가 있다는 사실이 보고되고 부작용이 적어서 사람에서 선택적으로 사용되었고 유행병

지역에서 광범위 치료제로 사용되었으며 최근 60만명 이상이 ivermectin을 복용하고 있다. Abamectin은 1985년 소에서 주사제 형태로 호주에서 처음 소개되어 200 μ g/kg의 용량으로 사용되었다.

Milbemycin은 1973년에 개발되어 작물보호에 처음으로 이용되었다. Milbemycin D는 개에서 구충효과 뿐만아니라 *D. immitis* 감염에 대한 예방효과가 있고 일본에서는 경구용으로 개에서 1mg/kg의 농도로 쓰여지고 있다. Moxidectin은 1990년 아르헨티나에서 처음으로 시판되었으며 200 μ g/kg으로 양에서는 경구용으로, 소에서는 주사제로 사용되고 있다. Milbemycin oxime은 1990년 이후 개에서 *A. caninum* 감염에 대한 치료제로써 또는 *D. immitis* 감염에 대한 예방제로서 500 μ g/kg의 용량으로 한달에 한번 투여한다. 또한 감수성이 높은 collie종의 고용량 투여시 안전한테 이는 모체약물의 구조변형에 의하여 중추신경계로의 분포가 적어지기 때문일 것으로 예상된다. Doramectin은 1993년 브라질과 남아프리카에서 처음으로 사용되었으며 현재 세계적으로 구충제 연구에 널리 이용되고 있다.

그러나 이들 약물이 만병통치제가 될 수는 없다. 예를 들면 촌충류와 흡충류에 효과가 없으며 *D. canis*, *Cooperia* spp. 등에서는 저항성이 보고되고 *Equine cyathostom*의 경우 hypobiotic early third stages와 같은 기생충의 특이적인 발육단계에서는 감수성이 없을 수도 있다. 그럼에도 불구하고 이들 약물은 최근 20여년간 구충제로서 가장 주목할만한 진보를 보였고 동물과 인류건강 그리고 농업경제에 크게 이바지하였다.

* 서울대학교 수의과대학

작용기전 (Mode of action)

Avermectin과 milbemycin이 효과를 내기 위해서는 기생충 체내로 흡수되어야 한다. 그러나 기생충의 소화기관 발육이 부진하여 약물이 경구로 흡수되기를 기대하기 보다는 transcuticular route로 흡수되도록 하는 것이 중요하다. 따라서 이들 약물은 분자량이 작고 지질용해도가 높아야 한다. Ivermectin은 지질용해도가 높아서 선충에서 transcuticular uptake가 용이하나 *A. suum*의 경우는 예외적으로 cuticle에 collagen matrix를 함유하고 있어 분자량이 적은 지용성 물질보다는 흡수가 늦다. 선충류에서 avermectin의 효과는 species에 따라 다르다. 실험적으로 *C. elegans*에서 강직마비가 오는 시간이 느리고, *A. suum*에서는 강직마비가 나타나지 않는다. Avermectin은 운동성을 억제시키는 농도보다 10~100배 낮은 농도에서 선충의 pharyngeal pumping을 억제하기도 한다.

Avermectin은 선충과 절지류에서 특이적인 전기생리학적, 생화학적 반응을 나타내는데 *A. lumbricoides*에서 5 μ M level에서 억제성 신경전달을 감소시키고 GABA 매개성 기전에 의하여 개재성(interneuron) 신경전달을 억제시킨다. 또한 5 μ M 농도에서 presynaptic GABA 분비를 유도하거나 GABA agonist로서의 기능을 하는 것으로 생각된다. 2 μ M 수준에서 avermectin은 *A. suum*에서 GABA-independent chloride channel을 열고, 놀랍게도 10nM 이상에서는 GABA-gated chloride channel을 억제한다. 절지류(메뚜기, *S. gregaria*)에서 avermectin은 100pM 농도에서 가역적으로 Cl⁻ 전도도를 증가시키는 GABA-sensitive Cl⁻ channel과 비가역적으로 Cl⁻ 전도도를 증가시키는 GABA-insensitive neurone과 상호작용을 한다.

최근 glutamate에 의해서 활성화 되는 채널인 glutamate-gated chloride channel이 절지류에 존재하며 avermectin에 의해 활성화된다는 것이 알려졌다. Avermectin과 milbemycin이 선충에서 효과를 내는 주요한 기전은 glutamate-gated chloride channel을 통한 Cl⁻의 투과도 증가에 의한 것으로 본다. 무척추동물에 avermectin과 milbemycin이 특이적으로 작용하는 이유 중 하나는 약물의 약동학적, 약력학적 특성 때문이다. Ivermectin은 포유류의 뇌에 아주 적게 분포하며 rat

brain에서 avermectin의 특이적인 결합부위에 대한 친화도가 *C. elegans*에 비하여 아주 낮다.

현재까지 glutamate-gated chloride channel은 포유류에서는 보고되지 않았다.

약동학적 특성 (Pharmacokinetics)

Ivermectin이 다양한 동물에서 광범위하게 사용되기 때문에 많은 약동학적 특성과 생체유용성 등이 조사되었다. Avermectin은 아주 큰 분포용적을 가지고 있고 중간, 개체간 변이가 심하며 체내에서 오래 머물고 높은 지질용해도 때문에 특히 지방이나 간장에 널리 분포하고 배설속도가 늦다. Ivermectin의 분포용적 (Volume of Distribution)은 양에서 4.6L/kg, 소에서 1.9L/kg, 개에서 2.4L/kg이다. 아주 유사한 약물인 doramectin의 경우 소에서 분포용적이 아주 작고(비교, 1.7L/kg for doramectin, 2.4L/kg for 22~23 dihydroavermectin B_{1a}) clearance도 낮아서 (0.22ml/min · kg, 0.59ml/min · kg) 상대적으로 area under concentration curve (AUC)는 크다.

사람, 개, 사슴에서 ivermectin의 약동학적 parameter 들은 투여된 농도와 관계가 없으나 moxidectin의 경우는 혈중최고농도(Cmax)의 증가가 서로 다른 농도 투여시 직선적으로 증가하지 않았으며 21일 동안 매일 반복투여시 평형상태(steady-state)에 도달하지 않고 계속적으로 증가하는 saturation kinetics(zero order elimination kinetics)를 보였다. Ivermectin을 수용성 용액에서 micelle을 형성한 형태와 propylglycol과 glycerol을 40:60으로 혼합한 비수용성 용매에 녹인 형태를 피하주사한 후 비교해 보았을 때 생체유용성(bioavailability), 혈중최고농도(plasma peak concentration) 등은 수용성 용액에서 높았으나 약물의 배설반감기는 비수용성 용액형태에서 더 길게 나타났으며(8~13일, 수용성 2일) 흡수속도는 비수용성 형태에서 낮았다. 비수용성 주사제제로 피하주사하는 것이 정맥주사시의 반감기보다 긴 것은 모든 약동학적 parameter를 결정하는 rate limiting step이 흡수과정에 있다는 것을 알 수 있다. 두가지 형태(수용성, 비수용성)를 양에게 경구투여할 경우 ivermectin의 생체유용성, 혈중최고농도, 배설반감기에서 큰 차이를 관찰할

수 없었다. 이는 장내에서 흡수되는 과정은 rate limiting step이 되지 않는다는 것을 암시한다.

다른 동물에 있어서 투여형태에 따라 약동학적으로 주목할 만한 차이가 있다. 말의 경우, nasogastric tube를 통한 micelle solution을 투여하였을 때가 경구투여했을 경우보다 생체유용성은 20%정도 증가되었고 효능(efficacy)에는 차이가 없었다. 개에서 chewable form이 tablet form보다 흡수가 잘 되었고 사람에서 40% ethanol에 녹아있는 ivermectin은 tablet이나 capsule 형태보다 생체유용성이 50%정도 증가되었다.

Ivermectin의 배설반감기와 생체유용성의 차이가 양, 말, 소에서의 경구와 피하주사시 나타났는데 양의 경우 경구투여보다 피하주사시 지속적인 혈장농도를 유지할 수 있었다. 주사제 형태의 ivermectin은 약 10일 정도의 기간동안 지속적인 효과를 내기 때문에 재감염 예방에 이용될 수 있다. 또한 외부기생충에 대한 효과는 경구투여보다 피하투여가 유리하다. Ivermectin은 ruminal microflora내에서는 효과가 떨어진다. 양의 경우 intraruminal administration에서의 생체유용성은 intraabomasal에서보다 약 75% 정도 낮게 나타났다. 그리고 *in vitro*, ruminal fluid에서 배양하였더니 점차 효력이 감소되었으며 이러한 결과는 소에서도 관찰이 되었다. 그러므로 피하주사가 intraruminal 투여보다 생체유용성이 높게 나타남을 예상할 수 있다. 이런 차이는 반추류에 국한된 것은 아니다. 돼지의 경우 최대 혈장농도에 도달하는 시간은 피하주사시 2일, 경구투여시 0.5일로 피하주사시 늦게 흡수되었다. 생체유용성은 경구투여시 피하보다 약 59% 낮았다. Moxidectin의 경우 200 μ g/kg을 경구 및 피하투여하고 최고 혈중농도를 측정해본 결과 경구시 6.5ng/ml, 피하시 75ng/ml로 피하주사시 높게 나타났으며 효과도 오래 지속되었다. 경구투여된 동물의 분변에서 얻은 hornfly egg를 배양하여 비교하면 피하주사한 동물의 분변에서 얻은 것보다 더 높은 사망율을 보였다. 이는 경구투여된 약물이 피하투여된 약물보다 흡수가 적게 되었다는 것을 의미하며 모체약물이 변화되지 않고 배설되거나 enterohepatic recycle이 된다는 것을 의미한다.

소에서 ivermectin과 moxidectin은 "pour-on" 형태로 판매되고 doramectin도 개발중이다. 그러나 이렇게

transcutaneous route로 흡수된 약물의 약동학적 정보는 적다. Ivermectin을 pour-on 상태로 500 μ g/kg 농도로 산양에게 적용하였을 때 200 μ g/kg을 경구투여했을 때보다 혈장농도가 낮았고 지속적인 효과는 좋았다.

Ivermectin의 약동학적 성상은 동물간 차이가 많이 있다. 양에서 분포용적은 소에서 보다 더 컸으며 정맥 주사시 배설반감기는 소에서 2.8일 양에서 2.7일로 단위동물(돼지 0.5일, 개 1.8일)에서보다 반추동물에서 길게 나타났다. Red deer의 경우 피하주사시 다른 반추동물에 비해 반감기가 짧았다. 토끼에 400 μ g/kg ivermectin을 피하주사시 다른 동물에 반정도의 농도를 주었을 때보다 AUC가 적었다.

약동학적인 성상에 영향을 미치는 다른 요인으로는 성차, 개체차, 사료형태 등이 있다. 사료형태에 따라 경구투여한 ivermectin의 생체유용성이 다르게 나타났다. Grazing lamb과 housed lamb을 비교해본 결과, AUC의 경우 grazing lamb에서 낮았다. 이는 grazing lamb이 청초를 먹기 때문에 gastrointestinal transit time이 짧아지기 때문일 것으로 여겨진다. Ivermectin은 장내 기생충에 의해서 생체유용성에 영향을 받지 않았다. 기생충에 감염된 양에서 경구와 비경구로 투여했을 경우 생체유용성의 차이는 없었다.

Ivermectin의 혈장단백질과의 결합은 동물에서 밝혀진 바가 없다. 사람에게 있어서 혈장단백질과 약 93% 정도로 강하게 결합하고 질병상태나 영양상태에 따라 결합정도가 달라진다.

소에서 moxidectin을 사용하는데 있어서 특별한 지침은 없지만 avermectin보다 오랜 지속효과를 갖고 있기 때문에 사용이 권장되고 있다. 최근의 보고에 의하면 moxidectin은 적어도 *O. ostertagi*에서 33일 *D. viviparus*에서 29일까지 지속효과를 나타내었다.

제형 및 제제 (Formulation and Dosage Preparations)

Macrocyclic lactone을 안전하고 편리하게 투여하기 위하여 수많은 형태가 개발되었다. 편리하고, 조직자극이 적고, 생체유용성이 그대로 유지되는 것이 좋으며 사료에 첨가되는 형태는 적절하게 섞어서 충분히 섭취될 수 있게 하여야 한다. 지속적으로 전달되는 형

태의 경우 농도를 결정하는데 있어서 표적 기생충에 효능을 나타내도록 정확히 조절해야 하기 때문에 기생충의 life cycle이나 역학 등을 고려하여야 한다. 또한 식육동물에서는 안전휴약기간을 준수해야 한다.

소에서 ivermectin의 투여방법은 transdermal 형태가 일반적인데 주로 isopropyl alcohol을 이용한다. 이런 형태로 500µg/kg의 농도로 적용하는데 피부를 통하여 흡수되기 때문에 소에서 내부기생충에 효과가 좋다. 이런 투여방법을 적용함으로써 다른 주사제형태의 투여시와 비교해볼 때 효과 및 지속시간이 비슷했으며 hornfly의 경우 35일동안 지속효과를 낼 수 있었다. 이는 피부 근처의 ivermectin 농도를 상대적으로 높게 유지하기 때문이다. Moxidectin을 'pour-on' 형태로 투여하는 경우 폐충 및 장내 기생충에 효과가 있으나 아직 세부적인 연구는 진행되지 않았다. 소에서 여러번 투여하는데 시간과 경비가 많이 소비되고 또 방목시 이를 조절하기 어려움이 많아서 서방출형(sustained release form)이 연구되고 있다.

소에서와 같이 양에서도 피하투여를 위한 주사제가 용이하다. 주사제는 혈장 약물농도를 높게 유지할 수 있고 피부로의 침투가 많아 외부기생충 구제에 잇점이 있다. 반면에 경구투여제는 장내 기생충 구제에 잇

점이 있다. Moxidectin은 현재 양에서 경구용 물약으로 유용하게 이용되고 있다. 돼지에서 소에서 처럼 propylene glycol과 glycerol 형태의 물약이 주사제로 이용되고 말에서는 polysorbate 80, glycerol, benzyl alcohol과 phosphate buffer가 함유된 ivermectin micelle을 주사제로 사용하며 개에서는 경구적으로 tablet 형태와 물약 처럼 cellulose를 사용한다. 또한 crystalline과 chewable form도 유용하게 이용된다.

구충범위(Activity Spectra)

Avermectin과 milbemycin은 여러가지 성상으로 존재하고 특성이 조금씩 다르다. 이들 약물은 GABA 매개성 신경전달이 없는 중에서는 효과가 없다. 소에서 avermectin과 milbemycin은 장내 선충류 성충 및 발육 단계의 자충에 아주 효과가 좋으며 피하주사(50µg/kg) 시 폐충인 *D. viviparus*에 대해서도 아주 효과적이다 (Table 1 참조).

절지류에 대한 macrocyclic lactones의 효과는 아주 좋으나 숙주조직에 접촉하거나 흡수정도에 따라 다르다. 그래서 통용되고있는 avermectin과 milbemycin은 모든 warble fly의 기생충 단계 및 sucking lice에 아주

Table 1. Label claims for avermectins and milbemycins licenced for use in cattle in the UK

	Ivermectin 200µg/kg sc	Ivermectin 500µg/kg pour-on	Ivermectin 1.72g bolus	Abamectin 200µg/kg sc	Doramectin 200µg/kg sc	Moxidectin 200µg/kg sc
Nematodes						
Gastrointestinal Trichostrongyloids and strongyloids	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lung trichostrongyloids (<i>Dictyocaulus viviparus</i>)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Eye spiruroids(<i>thelazia spp.</i>)	Y				Y	Y
Arthropods						
Warble(<i>Hypoderma spp.</i> , <i>Dermatobia hominis</i>)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Sucking lice-Anoplurans	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mites(<i>Sarcoptes spp.</i> , <i>Psoroptes spp.</i>)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Aid in the control of biting lice (<i>Damalnia bovis</i>)	Y		Y		Y	Y
Mites(<i>Choniopetes spp.</i>)	Y	Y	Y			Y
Horn flies(<i>Haematobia irritans</i>)		Y				

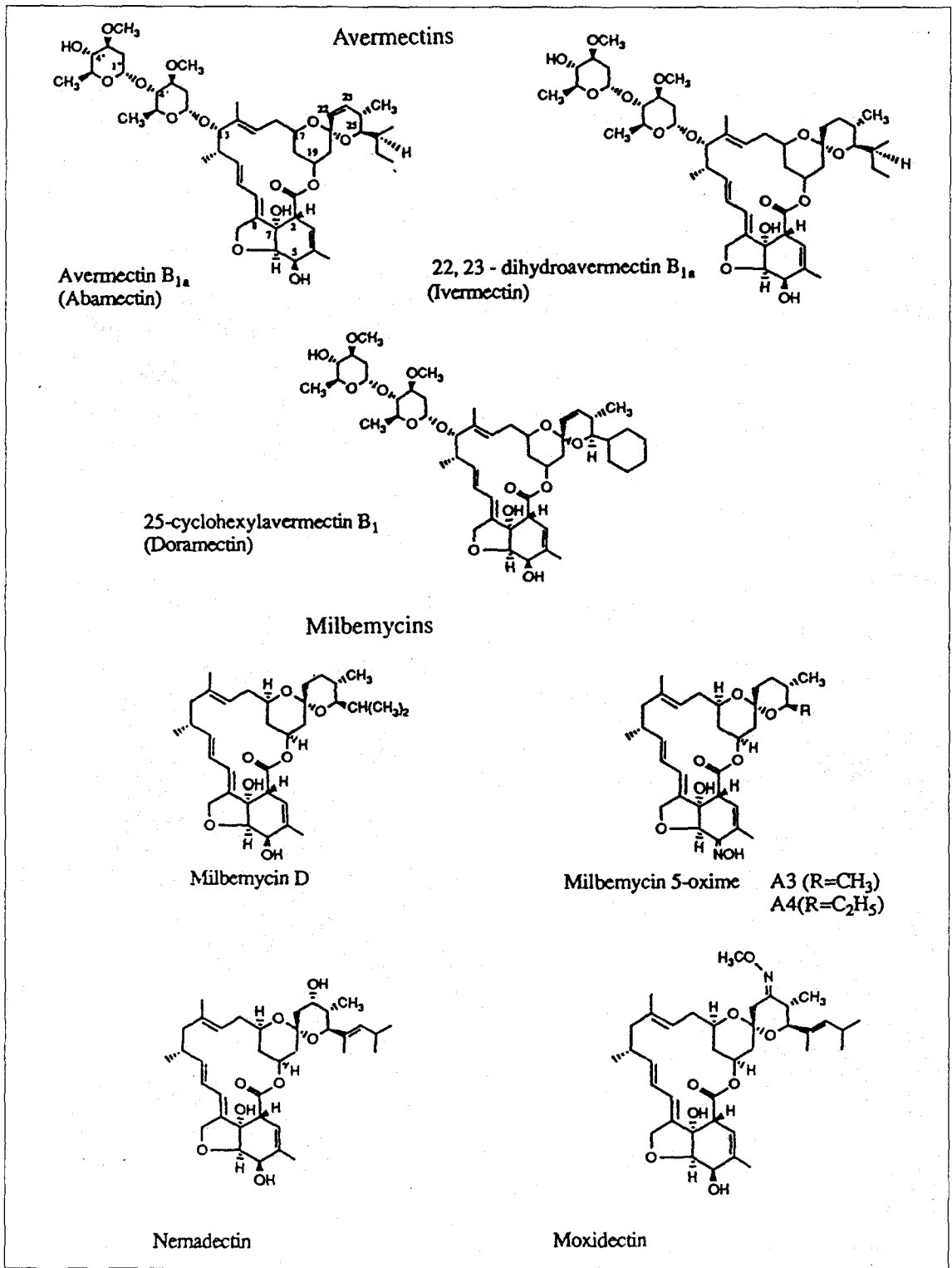


Fig 1. Structural relationship of avermectins and milbemycins.

Table 2. Label claims for ivermectin in different animal species in the UK

200µg/kg po, sc	200µg/kg po	200µg/kg po 100µg/kg po x 7 days (2 ppm)	200µg/kg po
Sheep	Goats	Pigs	Horses
Gastrointestinal nematodes	Gastrointestinal nematodes	Gastrointestinal nematodes	Gastrointestinal nematodes
Hemonchus contortus	Hemonchus contortus	Ascaris suum	Trichostrongylus axei
Ostertagia spp.	Ostertagia circumcincta	Hyostroglylus rubidus	Habronema muscae
Trichostrongylus spp.	Trichostrongylus colubriformis	Oesophagostomum spp.	Strongyloides westeri
Cooperia spp.	Nematodirus spathiger	Strongyloides ransomi***	Strongylus vulgaris
Nematodirus spp.*	Strongylus patillosus		Strongylus dentatus
Strongyloides papillosus	Oesophagostomum columbianum		Strongylus equinus
Oesophagostomum spp.	Chabertia ovina		Cyathostome spp.
Chabertia ovina			Oxyuris equi
			Parascaris equorum
Lung nematodes	Lung nematodes	Lung nematodes	Lung nematodes
Dictyocaulus filaria	Dictyocaulus filaria	Metastrongylus spp.	Dictyocaulus arnfieldi
Protostrongylus rufescens			
Nasal bots		Lice	Gastric bots
Oestrus ovis		Haematopinus suis	Gastrophilus spp.
Mites		Mites	Mites
Psoroptes ovis**		Sarcoptes scabici var suis	

* : Oral administration, ** : Two injectios at 7-days interval, *** : Injection

효과가 좋다.

소에서 ivermectin을 비경구적으로 투여할 경우 며칠동안 구충효과를 발휘하지만 경구적으로 투여하면 그 효과는 경감된다. 양과 산양에서 ivermectin은 병원성 장내 선충류에, 돼지에서 장내 기생충, 폐 기생충, 외부기생충에 대하여 효과가 좋다(Table 2참조).

Ivermectin을 경구투여시 200µg/kg *P. equorum*의 성체 및 3기자충에 효과가 좋다. 그러나 말에서 장내 4기자충에서의 효과는 변화가 심하다.

개에서 avermectin과 milbemycin은 심장사상충(*D. immitis*)의 예방차원에서 부분적으로 사용한다. 이들 약물은 개의 선충류(*T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *A. brasiliensis*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*)에 효과가 좋다. 그러나 일부 collie 종에서는 avermectin에 대한 감수성이 높아 이 약물이 광범위한 효과를 나타내는 농도에서 독성을 나타낸다. 개에서 ivermectin은 처음 모기에 노출되고 마지막 노출이후 1달까지 월 6µg/kg의

농도로 사용된다. 4기자충과 microfilaria에는 효과가 있으나 성체 *D. immitis*에는 효과가 없다. Milbemycin oxime도 심장충 예방을 위해 경구적으로 500µg/kg씩 한달간격으로 투여하는데 이 농도에서 십이지장충(*A. caninum*)에 대한 치료효과도 있으며 avermectin sensitive collie종에서도 비교적 안전하다.

설명서 외 사용(Extralabel use of Macrocylic lactones)

약물사용에 있어서 제조업자들에 의해 적용되는 동물이나 농도 등이 명시된다. 그러나 명시되어 있지 않은 동물과 명시된 농도와 다르게 사용하는데, ivermectin의 경우 개와 고양이에 있어서 200~400µg/kg의 농도로 단일 또는 반복투여시 외부기생충에 대한 효과가 아주 좋았다. 개에서 demodicosis 치료를 위하여 7개월 동안 매일 600µg/kg의 ivermectin을 사용하거나

3개월동안 매일 milbemyxin oxime 600 μ g/kg이 사용된다. 이런 처치를 위해서는 비용이 많이 들고 항상 성공적이라는 보장도 없을 뿐더러 고통도로 반복투여함으로써 이로 인한 위험성도 따른다.

토끼에서 귀에 기생하는 이를 박멸하기 위하여 400 μ g/kg을 피하주사한 결과 아주 효과가 좋았다. 이런 결과는 단일처치는 체내(13일), 귀(9일) 피부에서 오래 지속되는 ivermectin을 주었을 때 진드기를 제거하는데 효과적이었다.

Deer calves에서 피하로 200 μ g/kg을 적용하였을 때 *D. viviparus*에 효과가 좋다. 소에서 추천된 용량의 두 배를 red deer의 장내 선충감염과 폐충에 대한 치료목적으로 사용한다. 이처럼 많은 species에서 extralabel use는 ivermectin의 효능에 있어서 안전성, 효능, 소량 사용, 인간외의 표적동물 등에 대한 공식적인 증거에 기인한다. 조류에서도 ivermectin을 사용할 수 있고 안전역(safety margin)도 넓다. 어류(연어)에서는 경구치료농도인 200 μ g/kg의 두배용량에서 독성을 나타낼 정도로 안전역이 좁다. 파충류(reptile)에서 ivermectin에 대한 tolerance는 중간 차이가 크다. 특히 뱀에서 tolerance가 나타나고 거북류에서는 감수성이 있었다.

구충제에 대한 내성(Resistance)

Macrocyclic lactone에 대한 저항성이 있는 선충류가 많이 보고되고 있다. 양, 산양에서 많이 보고되고 소에서 *Cooperia* spp.가 ivermectin에 대해 저항성을 보였으나 말에서 ivermectin에 대한 저항성 있는 기생충은 보고된 바 없다. 돼지에서는 ivermectin에 대한 저항성이 실험적으로만 관찰되었다.

Moxidectin은 양에서 ivermectin에 저항성이 있는 선충을 제거하는데 효과가 있음이 밝혀지면서 사용되었다. 그러나 ivermectin에 대해 저항성을 갖는 기생충이 곧 milbemyxin에 대한 저항성도 가질 것이라는 주장이 나오고 있다. Moxidectin은 일부 장내 선충류에 있어서 ivermectin보다 더 강력한 효력을 나타내지만 작용양상은 비슷하다. Moxidectin과 ivermectin은 *O. circumcincta*와 *T. colubriformis*에서 추천된 용량보다 훨씬 낮은 농도에서 효과를 나타내었다.

저항성에 기인하는 가장 큰 요인은 빈번한 투여이

다. 저항성을 갖는 유전인자의 출현 및 유효농도 이하에 오래 노출되는 것도 또한 중요한 요인이 된다. 예를 들면 Warble fly와 같은 특이적인 기생충을 제거하기 위하여 낮은 농도의 avermectin을 사용하게 되는데 이때 선충이 계속해서 낮은 농도에 노출되고 이로 인해 저항성을 갖는 선충이 나타날 수 있다.

부작용, 적용동물, 안전성, 환경안전성 (Toxicology, Target animal, Safety)

Avermectin과 milbemyxin이 포유류에서 독성을 발휘하는 절대적인 경구용량은 상용되는 농도인 mg/kg 범위의 약 10배 정도이다. 다른 치료목적의 xenobiotic와 비교해볼 때 결코 높은 용량은 아니다. Avermectin은 쥐의 대뇌피질 synaptosome으로부터 내인성 GABA 분비를 초래하고 또한 avermectin의 특이적 결합부위가 GABA 또는 GABA 유사체에 의하여 억제된다는 것이 쥐의 뇌세포막에서 규명되었다. GABA는 포유류에서는 중추신경계에 국한된 억제성 신경전달물질이다. Avermectin이 독성을 나타낼 정도의 농도로 투여되었을 때 신경독성을 나타낼 가능성이 아주 높다. 그러나 이들 약물이 포유류에 비하여 기생충에 선택성이 높아서 glutamate-gated chloride channel을 자극하는데 낮은 농도가 요구된다. Macrocyclic lactones은 BBB(blood brain barrier) 때문에 중추신경계에 도달하는데 제한을 받지만 고농도(EC50 2 μ M)에서는 척추동물의 뇌에서 GABA 분비를 자극할 수 있다.

급성독성의 증상은 포유류에서 ataxia, tremor, depression 이후 recumbency, death를 초래하는 신경독성을 나타낸다. 쥐에서 ptosis(상안검거근의 마비로 인한 안검하수), 말에서 산동(mydriasis)과 시력장애 등이 보고되었다. 개에서 collic종은 10~2500 μ g/kg 농도에서 감수성이 나타나고 뇌에서 avermectin의 분포가 많기 때문에 치료목적으로 낮은 농도인 6 μ g/kg의 ivermectin을 사용한다. 모체에 ivermectin 투여후 신생아가 모유를 통해서 받은 ivermectin의 농도는 3~4 μ g/kg 이었고 어떤 독성도 나타나지 않았다.

모체독성을 나타낼 정도로 높은 용량의 ivermectin은 투여한 결과 mouse와 rat에서 cleft palate, rabbit에서 clubbed forepaw 등의 embryotoxicity를 나타내었다. 소,

양, 말, 돼지에서 임신시 치료농도의 두배를 일반적으로 투여하였을 때 ivermectin은 embryotoxicity를 나타내지 않았고 표적 동물종에서 부작용을 나타내지 않았다. Ames test, mutagenesis assay, DNA synthesis test 등 genotoxic studies에서 ivermectin은 genotoxicity를 나타내지 않았다. Abamectin을 이용한 rat와 mouse에서 2년에 걸친 carcinogenecity 연구에서도 carcinogenic potential이 없었다.

소에 기생하는 warble fly의 초기 발육 단계인 *H. bovis*, *H. lineatum* 등이 이주하여 spinal canal과 oesophagus에 각각 거주한다. 이 부위에서 기생충이 약물의 공격을 받아 죽을 경우 spinal canal내의 출혈과 부전마비(paresis)를 일으키거나 oedematous oesophagitis와 bloat를 일으킬 수 있다. 그러나 이런 빈도는 매우 낮고(0.0001%) 이런 현상은 기생충이 기거하는 부위로부터 이들 부위로 이주하는 시기에는 약물처치를 하지 않음으로써 피할 수 있다. 말에서 *O. cervicalis microfilariae* 치료기간에 transient, ventral, subcutaneous oedema가 일어날 수 있다. 개에서는 치료기간에 *D. immitis* circulatin, vomiting, salivation, diarrhea, melaena, death도 발견되었다. 사람의 *O. volvulus*의 치료에 있어서 pruritus, edema, rash, fever, 두통, lymphadenopathy, lymph node tenderness, arthralgia, myalgia 등이 microfilariae가 죽을 때 과민반응으로 일어날 수 있으나 그 정도는 아주 미약하다.

Ivermectin을 처치한 동물의 분변이 처치하지 않은 소의 분변보다 천천히 degradation 된다. 동물의 건강을 위해 쓰여진 avermectin에 의하여 변이 부식되는 속도를 감소시키고, 또한 ivermectin의 활성이 남아있는 분변에 의하여 생태계 독성을 나타낼 수 있다. Degradation(대사되어 다른 대사산물로 되어 활성이 떨어

어짐)의 정도는 매우 중요한 의미를 갖는다. 왜내하면 degradates는 모체약물보다 독성이 적고 ivermectin은 토양에 결합하여 토양의 organism을 유용하지 못하게 하기 때문이다. Ivermectin의 경우 토양에서 반감기는 겨울에는 91~217일, 여름에 7~14일이다.

Ivermectin을 주사제나 'pour-on'형태로 적용하면 분변의 degradation 정도에 영향을 미치지 않았으나 40µg/kg/day로 intra-ruminal bolus를 처치한 동물의 분변은 100일 동안 degradation이 거의 일어나지 않았다. 이는 분변을 부식시키는 미생물이나 곤충들의 제거에 의한 것으로 보인다. 그래서 다른 투여방법을 고안한 다든지 약물을 처치하지 않은 동물의 분변을 회석하는 방법을 이용하는 것이 바람직하다. 일부 지역에서는 표적 기생충이 감수성이 있는 stage에서만 사용함으로써 분변을 degradation시키는 곤충에 대한 영향을 줄이고자 하였다. 그래서 호주의 남서부에서는 9월과 11월 사이에서는 dung beetle(*P. binodis*)의 breeding 시기이기 때문에 abamectin을 투여하지 않을 것을 권유한다. 어떤 경우에는 처치된 동물의 분변에서의 insecticidal properties가 nuisance flies(*H. irritans*, *S. calcitrans*, *Musca* spp.)를 제거하는 면에서 유리할 수도 있다.

결론(Conclusion)

이상에서 살펴본 바와 같이 ivermectin, avermectin과 같은 macrocyclic lactone은 수의분야 구충제로서 중요성이 매우 높다. 이러한 자료를 토대로 약물에 대한 이해와 안전휴약기간의 준수, 아울러 이러한 약물을 생산하는 경우에도 새로운 제형의 개발 필요성을 다시 한번 확인시켜 주고 있다.