

Ivermectin투여가 고환에 미치는 영향에 관한 병리조직학적 관찰

손정훈 · 이차수

경북대학교 수의과대학
(1995년 3월 27일 접수)

Histopathological changes on the testis by Ivermectin toxicity

Jeong-hoon Son, Cha-soo Lee

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

(Received March 27, 1995)

Abstract : To know the effect of Ivermectin(IVM) toxicity in testis, histopathologic changes as well as clinical signs were observed in experimental animals including dogs by the subcutaneous injection with 3-50mg/kg of IVM.

Clinically, it was observed to have depression and ataxia in all groups whereas tremor and coma in mice, rats and guinea pigs, coma in hamsters and rabbits, and tremor and salivation in dogs were shown. The clinical signs were different by the dosage of IVM, species and individuals in all animals. Susceptibility to IVM was most sensitive in dogs, especially in a Tosa dog and this was susceptible in mice, hamsters and rabbits, guinea pigs and rats in order.

Microscopical observation revealed that the seminiferous tubules of testis had decreased thickness of germinal epithelium due to the necrosis and desquamation of the spermatids and spermatocytes. The progressive pattern by the times of administration showed vacuolar formation between the layer of spermatids and spermatogonia due to the marked necrosis of spermatocytes and the presence of multinucleated giant cells derived from spermatid throughout the seminiferous tubules of testis. Only a layer of spermatogonia, a few spermatogonia, and Sertoli cells were observed with atrophied wavelike basement membrane in the seminiferous tubules of testis. Necrotic germinal cells, sloughed immature spermatids and spermatocytes were present in the lumen of epididymis and ductus deferens. Microscopical observation showed different susceptibility to IVM with clinical observation in which it was also most sensitive in dogs, especially in a Tosa dog and this was susceptible in rabbits and guinea pigs, hamsters, rats and mice in order.

It was considered that IVM affects mainly spermatocyte or spermatid stage in the spermatogenesis and disturbs their developing beyond these stage.

Key words : Ivermectin, testis, histopathology, multinucleated giant cell, Tosa dog

서 론

Ivermectin(IVM)은 Avermectin류의 대표적인 제제로서 토양세균인 *Streptomyces avermitilis*로부터 추출된 avermectin B₁의 합성유도체이며 22,23-dihydroavermectin B_{1a}(≥ 80%)와 22,23-dihydroavermectin B_{1b}(≤ 20%)로 구성된 macrocyclic lactone disaccharide이다^{1,4}.

IVM은 말, 소, 양 및 돼지 등 각종 동물의 내외부 기생충 증 선충류와 절족동물에 탁월한 효과가 있음이 인정되었고¹⁻¹⁰, IVM의 주요 구성성분인 avermectin B₁은 이들 기생충의 신경계통에 작용하여 신경전달 억제성 물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)의 분비를 촉진시켜 신경전달을 차단함으로써 충체를 마비시킨다고 한다^{1,4,11}. 그러나 GABA 매개성 신경전달계가 존재하지 않는 조충, 흡충, 원충, 세균 및 진균에 대해서 IVM은 효과가 없다고 한다^{2,3,11,12}.

IVM은 개에서 심장사상충의 예방제로 사용되어 왔으나⁴, 근래에는 말, 소, 돼지 및 양에서 사용되는 IVM 제제를 투여함으로써 운동실조, 진전과 혼수 등의 신경증상이 개^{4,12,13,14,20}를 비롯한 개구리²¹, 거북이²², 원숭이²³, 고양이^{24,25}와 mouse²⁶에서 발생하고 있으며, 이러한 증상은 대체로 개에서 빈발하며 개 중에서도 특히 Collie종이 IVM에 민감하게 반응한다고 한다^{1,4,13,16,20}. Houston et al¹²은 Collie에서 나타나는 중독증상은 IVM의 blood-brain barrier를 통한 침투가 다른 동물보다 용이함에 기인한다고 하였고, 또한 많은 연구자들은 Collie종의 IVM에 대한 감수성은 성별, 안구의 기형 및 피모 그리고 혈중농도와 무관하다고 보고한 바 있다^{4,13,20,27}. 한편 인간에서 피부사상충의 치료를 위해 IVM을 투여하였던 바 부작용으로 대퇴부와 흉부에 혈중성 종창, 안면부의 퇴색과 혈액응고 지연 등이 보고된 바 있으며^{28,29}, 그 후 몇몇 연구자들은 안면부 또는 사지의 수종, 발열, 소양증, 구진성 피진, 동통 및 임파선염을 보고한 바 있다^{30,32}.

IVM은 단 1회 투여로 각종 동물의 내외부 기생충을 동시에 구충할 수 있고 또한 소량으로 기생충을 사멸시키는 등의 장점이 있어 주사제 뿐만 아니라 사료첨가제까지 개발되어 시험중에 있다³. 그러나 최근에는 면양과 산양에서 IVM 내성기생충이 발견되었고 이들 기생충은 또한 IVM과 유사한 약리작용을 지닌 Milbemycin류에 속하는 Moxidectin과 교차내성을 나타내는 것으로 보고³³된 바 있어 IVM의 투여량의 증가와 지속적인 투여가 불가피한 형편이다.

따라서 투여량 증가에 따른 각종 동물에 대한 IVM의 감수성과 웅성생식기에 미치는 영향을 알아보기 위하여 IVM을 치료량 내지 과량으로 미성숙한 그리고 성숙한 웅성의 각종 실험동물에 투여한 후 임상적으로 관찰함과 동시에 교환조직을 병리조직학적으로 추구하고 있던 바 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

공시동물 : 모두 웅성으로 N: GP(S) mouse 1개월령 10두와 3-5개월령 36두, Sprague-Dawley rat 1개월령 12두와 3-5개월령 22두, 5개월령의 Golden Hamster 3두와 6개월령의 Hartely guinea pig와 한국재래종 토끼를 각각 3두씩 그리고 13-18개월령의 Tosa개 1두와 잡종개 2두를 각각 공시하였으며, mouse와 rat에 대해서는 각각의 실험군과 대조군으로 나누어 관찰하였다. 이들 실험동물과 실험개에 대해서는 각각 실험동물 전용고형사료(삼양사)와 개 전용고형사료(한국푸리나회사) 및 음수를 자유로이 섭취케 하였다.

공시약품 및 실험동물 : 국내에서 시판중인 돼지용 Ivermectin(Ivomec; 중앙케미칼)을 각종 공시동물에 대해 3-50mg/kg으로 36시간 내지 48시간마다 피하주사한 후, 경시적으로 관찰하면서 독성증상이 나타나는 동물에 한해서는 폐사직전에 부검함과 동시에 필요에 따라 투여횟수별로 차이를 두어 부검하여 실험에 공하였다.

병리조직학적 관찰 : 상기와 같이 행한 공시동물들을 도살해체하여 육안적으로 관찰한 후, 각종 조직을 10% 중성 formalin액에 고정함과 동시에 교환조직에 대해서는 고정제에 의한 인공적 산물을 없애기 위하여 Humason³⁴의 방법에 의거하여 heparin-saline액과 4% paraformaldehyde(0.1M cacodylate buffer, pH 7.4)를 사용하여 관류고정을 실시한 후 Lamb IV와 Chapin³⁵의 방법에 따라 Bouin액으로 고정하거나 또는 10% 중성 formalin액에 고정하여 통상적인 방법에 따라 paraffin 포매절편을 만들어 H-E 염색을 실시한 후 광학현미경적으로 관찰하였다.

결 과

임상적 소견 : Table 1에서 보는 바와 같이 IVM을 18mg/kg으로 48시간마다 투여한 3-5개월령의

mouse 9두에서 임상증상은 2회, 4회, 6회 투여시에 각각 1두씩 침울이 나타났으나 나머지 6두에서는 어떠한 임상증상도 관찰되지 않았다. rat에서는 18회와 24회 투여한 예에서 침울이 관찰되었다. 50mg/kg으로 48시간마다 투여한 1개월령의 mouse 5두에서는 1회 투여 후 전예에서 침울, 운동실조와 진전이 관찰되었으며 그 중 1두는 혼수의 경과를 취하면서 폐사하였다. 33mg/kg으로 36시간마다 투여한 1개월령의 rat에서는 11회 투여 후 3두에서 침울이 나타났으며 그 중 1두에서는 운동실조와 진전이 관찰되었다. 침울증상을 보이는 2두 중 1두는 14회 투여 후 운동실조와 진전이 인정되었으며, 나머지 1두는 15회 투여 후 운동실조와 진전이 나타났다.

동물의 종류에 따른 감수성을 알아보기 위하여 IVM을 33mg/kg으로 36시간마다 투여한 mouse 9두에서는 전예에서 침울, 운동실조와 진전이 8회 투여 이내에서 관찰되었으며, 그 중 1회 투여 후 심한 중독증

상을 나타내는 1두에서는 혼수가 관찰되었다. rat에서는 8회 투여때까지 어떠한 임상증상도 관찰되지 않았으나 9회 투여 후 3두 중 1두에서 침울이 관찰되었고, 증상을 나타내지 않은 2두 중 1두는 13회 투여 후 침울과 운동실조가 나타났으며, 나머지 1두는 15회 투여 후 침울, 운동실조와 진전이 관찰되었다. 그리고 hamster, guinea pig와 토끼에서는 2회 투여 후 전예에서 중독증상이 나타나 guinea pig에서는 3두 중 2두에서 침울, 운동실조와 진전 그리고 1두에서 이들 증상외에 혼수가 관찰되었으며, hamster와 토끼에서는 전예에서 침울과 운동실조 및 혼수가 관찰되었다(Table 2).

개에서는 Table 3에서 보는 바와 같이 IVM을 3mg/kg으로 48시간마다 투여시 2회 투여 후에 도사개에서 침울과 타액분비 및 간헐적인 진전이 나타났으며, 잠중개 2두에서는 6회 투여 후에도 어떠한 증상이 관찰되지 않았으나 9회 투여 후 1두에서 침울, 운동실조, 진전 및 타액분비가 인정되었다.

Table 1. Microscopical changes of testes in the rats and mice treated with IVM

Animal	Age (month)	Number of examined animal	Dosage	Time of treatment and degeneration										Clinical sign	
				1-4	5	6-9	11	14	15	18	24	28-34	52-65		
Mice	3-5	9	18mg/kg /48hrs	- (2)	- (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	depression
	1	5	50mg/kg /48hrs	- (5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	depression ataxia tremor coma
Rats	3-5	5	18mg/kg /48hrs	-	-	-	-	+	+	++	++	++	++	++	depression
	1	6	33mg/kg /36hrs	-	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	depression ataxia tremor

(): Number of killed and died animal

Degree of degeneration: -) no lesion, +) mild, ++) moderate, +++) severe

병리조직학적 소견 : Table 1에서 보는 바와 같이 IVM을 18mg/kg으로 48시간마다 투여한 3-5개월령 mouse에서는 52회와 65회 투여한 2두의 고환내 소수의 곡세정관에서 미성숙한 정자세포의 괴사, 탈락과 부고환관강내에는 유리된 미성숙한 정자세포가 관찰되었다. rat에서는 14회 투여 후 고환내 소수의 곡세정관에서 미성숙한 정자세포의 괴사, 탈락과 부고환관강내

는 정자와 미성숙한 정자세포가 혼재하였고, 18회와 24회 투여한 예에서는 다수의 곡세정관에서 정자세포와 정모세포의 탈락으로 인한 정세포층의 폭의 감소가 관찰되었다. 50mg/kg으로 48시간마다 1회와 3회 투여한 1개월령 mouse의 고환에서는 어떠한 병변도 인정되지 않았으나, 33mg/kg으로 36시간마다 투여한 1개월령의 rat에서는 5회 투여 후 고환내 소수의 곡세

Table 2. Microscopical changes of testes in the mature various animals treated with 33mg/kg/36hrs of IVM

Animal	Number of examined animal	Time of treatment and degeneration								Clinical sign
		1	2	3	5	7	8	9	13-15	
Mice	9	- (1)	- (3)	- (2)	- (1)	- (1)	- (1)			depression ataxia tremor coma
Rats	6	- (1)		+ (1)	+ (1)			++ (1)	+++ (2)	depression ataxia tremor
Hamsters	3		+ (3)							depression ataxia coma
Guinea pigs	3		++ (1, 2)							depression ataxia tremor coma
Rabbits	3		++ (3)							depression ataxia coma

(): Number of killed and died animal

Degree of degeneration: -) no lesion, +) mild, ++) moderate, +++) severe

Table 3. Microscopical changes of testes in the three dogs treated with 3mg/kg/48hrs of IVM

No	Time of treatment and degeneration			Clinical sign	Remark
	2	6	9		
1			+++	depression ataxia tremor salivation	killed
2		+		none	killed
3	++			depression tremor salivation	killed

Degree of degeneration: -) no lesion, +) mild, ++) moderate, +++) severe

No 1, No 2: hybrid dog, No 3: Tosa dog

정관에서 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락이 관찰되었으며 부고환관강내에는 괴사된 세포와 미성숙한 정모세포 및 단핵 또는 이핵의 정자세포가 관찰되었다. 11회 투여한 예에서는 고환내 다수의 곡세정관에서 정세포층의 폭의 감소가 관찰되었고(Fig 1), 부고환관강내에서는 괴사된 다수의 정세포와 미성숙한 정자세포

및 정모세포가 소수로 존재하였다(Fig 2). 이러한 소견이 관찰되는 2두 중 1두의 정관의 관강내에서는 괴사, 탈락된 다수의 정세포와 미성숙한 단핵 및 이핵의 정자세포가 관찰되었다. 15회 투여한 예에서는 병변은 더욱 진행되어 곡세정관 전반에 걸쳐 정세포층의 폭의 감소와 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었으며,

대부분의 곡세정관에는 Sertoli 세포와 단층의 정원세포층만이 잔존하였고 기저막은 심하게 위축되어 있었으며, 부고환관과 정관의 관강내에는 괴사, 탈락된 각종 단계의 미성숙한 정세포가 관찰되었다. 그러나 대조군에서는 곡세정관 전반에 걸쳐 정자가 형성되어 있었고 부고환관과 정관의 관강내에는 정자만이 존재하였다.

IVM을 33mg/kg으로 36시간마다 투여한 각종 공시동물중 mouse의 고환에서는 어떠한 병변도 인정되지 않았으나, rat에서는 3회와 5회 투여한 예에서 고환내 정세포의 미약한 변성 병변이 관찰되었으며, 9회 투여 후에는 정세포층의 폭의 감소가 인정되었다. 13회 투여한 예에서는 고환내 다수의 곡세정관에서 정모세포를 주로하는 정세포의 괴사와 정원세포층과 정자세포층 사이에 공격형성이 인정되었으며 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 출현하였고, 곡세정관의 기저막은 심하게 위축되어 추벽을 나타내었다(Fig 3). 15회 투여한 예에서는 이들 병변은 더욱 진행되어 고환내 곡세정관 전반에 걸쳐 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락은 현저하여 Sertoli 세포와 단층 내지 소수의 정원세포만이 잔존하였으며 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었다(Figs 4, 5). 그리고 13회와 15회 투여예의 부고환관강내에서는 괴사된 정세포만이 관찰되었다. Hamstser, guinea pig와 토끼에서는 2회 투여 후 전예에서 정세포의 변성이 인정되었으며, hamster에서는 전예에서 정자세포와 정모세포의 괴사와 탈락이 관찰되었고, guinea pig에서는 이들 소견외에도 2두에서 정세포층의 폭의 감소가 인정되었으며 그 중 1두에서는 소수의 곡세정관에서 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었다. 토끼에서 이들 병변은 더욱 진행된 소견으로 전예에서 다수의 곡세정관의 정세포층의 폭의 감소가 인정되었으며, 2두에서는 다소 차이는 있었지만 소수의 곡세정관에서 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었고, 그 중 1두의 부고환관강내에서는 미성숙한 정자세포가 유리되어 있었다(Table 2).

IVM을 3mg/kg으로 48시간마다 투여한 개에서는 Table 3에서 보는 바와 같이 2회 투여 후에 도사개의 고환에서 곡세정관 전반에 걸쳐 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락으로 인한 정세포층의 폭의 감소가 관찰되었으나, 6회 투여한 잡종개 1두에서는 소수의 곡세정관에서 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락과 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었다(Figs 6, 7). 그리고 부고환강내에서는 정자와 소수의 미성숙한 정자세포가 혼재하였다. 9회 투여한 잡종개에서는 고환내 곡세정관 전반에 걸쳐 정세포층의 폭의 감소가 현저하였다(Fig 8).

IVM은 탁월한 구충효과가 인정되어 임상적으로 널리 사용되고 있으나 근래에는 인간을 비롯한 각종 동물에 투여함으로써 부작용이 유발되고 있다^{4,12,13,14,26,28,32}. 개구리(wild *Rana pipiens*)에서는 2mg/kg 근육주사시 주사부위의 종창, 마비 및 혼수가 나타나면서 폐사하나 20mg/kg 피하주사시는 안전하며²¹, 거북이(red-footed tortoise)에서는 0.4mg/kg 근육주사시 마비와 폐사가 관찰되었다고 한다²². 그리고 원숭이(Macaca mulatta)에서는 0.2mg/kg 피하주사시 운동실조가 나타났고²³, 고양이에서는 1mg/kg 투여시 산동, 운동실조, 진전 및 혼수가 관찰되었으며^{24,25}, CD-1 mouse에서는 18mg/kg 투여시 부작용이 없으나 56mg/kg 투여시 48시간내에 중독증상을 나타내면서 모두 폐사하는 것으로 보고된 바 있다²⁶. 본 실험에서 1개월령 mouse에서 IVM을 50mg/kg/48hrs 1회 투여시 침울, 진전, 운동실조와 혼수 그리고 폐사가 인정되었으나 18mg/kg/48hrs 투여한 3-5개월령 mouse에서는 투여초기에만 9두중 3두가 침울하였다. 이러한 결과는 Shoop et al²⁶이 CD-1 mouse에서 보고한 것과 대체로 유사하였다. 그리고 각종 공시동물에서 IVM의 투여량, 동물의 종류, 개체에 따라 임상증상의 발현유무와 증상에 차이가 있는 것이 인정되었다.

한편, 개에서 중독증상은 투여량과 품종 및 개체에 따라 달라 English sheep-type 개에서 0.15mg/kg 경구투여시 과호흡, 운동실조, 축동과 타액분비가 인정되었으며¹², Doberman pinscher에서는 2.9mg/kg 경구투여시 산동, 탈수, 진전과 지각파민이 나타났고¹⁵, Canadian-american white shepherd에서는 0.22mg/kg 투여시 독성증상이 관찰되었다고 한다¹⁶. Beagle에서는 2.5mg/kg으로 경구투여시 산동, 5mg/kg 투여시 진전, 10mg/kg 투여시 진전과 운동실조가 관찰되었으며 40mg/kg 투여시 폐사하였다고 한다¹³. IVM에 가장 민감하다고 알려진 Collie에 대해서는 0.12mg/kg 경구투여시 침울, 산동, 운동실조와 타액분비가 관찰되었고¹⁷, 0.2mg/kg 피하주사시에는 이들 증상외에도 혼수가 나타났으며¹⁸ 동일한 용량으로 경구투여시에는 폐사한 예도 있었다고 한다¹⁹. Paul et al²⁰은 0.1, 0.2, 0.6, 2.5mg/kg으로 경구투여시 같은 Collie종이라도 증상발현, 증상의 지속시간과 증상의 정도가 각각 달리 나타났었다고 보고한 바 있다. 본 실험에서도 개에서는 IVM을 3mg/kg/48hrs 2회 투여시에 도사개에서 침울, 타액분비와 진전이 관찰되었으나 잡종개에서는 2두 중 1두에서 9회 투

여 후에 침울, 운동실조, 진전과 타액분비가 관찰된 점으로 미루어 개의 품종과 개체에 따라 임상증상의 발현유무와 증상이 각각 달리 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 개를 포함한 각종 공시동물에서 IVM에 대한 감수성은 개가 가장 높았고 개 중에서도 도사개가 특히 민감하였으며 mouse, hamster와 토끼, guinea pig, rat 순으로 감수성의 차이가 인정되었다.

한편, Campbell et al²은 성숙한 포유동물에는 blood-brain barrier가 존재하므로 IVM은 무해하다고 보고한 바 있으나, Pulliam et al¹³은 IVM을 투여시 신경증상을 나타내는 Collie개에서 각종 조직의 IVM농도를 측정하였던 바, 간과 혈장보다 뇌와 척수에서 IVM의 농도가 2배로 많이 검출되었다고 하였다. 그러나 中井 등³⁰은 IVM 투여 후 중독증상을 나타내지 않은 Collie개의 뇌와 척수에서 혈장과 같은 농도의 IVM을 검출한 바 있으며, Lankas et al³⁷은 IVM을 음수로 급여한 rat에서 태어난 신생자의 뇌에서 IVM을 검출한 바 있다. 이러한 결과에 대해서 Keisler et al¹¹은 인간을 비롯한 대부분의 포유류는 출생전에 blood-brain barrier가 완전히 형성되어 IVM의 뇌내 이동을 차단하나 어린 rat와 Collie개에서는 blood-brain barrier가 출생 후에도 완전히 형성되지 않기 때문이라고 하였다. 이상의 보고들로 미루어 볼 때 IVM의 중독증상은 뇌의 IVM검출 유무와 관계가 없는 것으로 사료되며 본 실험에서 개를 포함한 각종 공시동물에서 나타난 IVM의 감수성은 IVM의 생체내 대사에 차이가 있다는 다른 연구자들의 보고^{4,38-43}와 거의 일치된다고 할 수 있으나 여기에 대해서는 앞으로 계속 연구가 되어야 할 것으로 본다.

IVM의 투여가 각종 동물의 생식기능에 미치는 영향에 관해서 웅성에서는 정자의 수적 변동과 형태이상 그리고 자성에서는 수태율과 배란율 등에 관한 연구가 수행된 바 있다^{37,44-48}. 자성에서는 IVM을 투여한 인간과 rat에서 신생자의 치사율이 무처치군에 비해 증가하였으며^{37,38}, 웅성에서는 Collie개에 IVM을 경구투여시 고환에서 어떠한 병변도 관찰되지 않았으나¹³, Beagle개에서는 고환내 소수 곡세정관에서 정자정체와 정세포 탈락 및 다형핵 거대세포가 관찰되었지만 이들 소견은 무처치군에서도 나타나므로 IVM은 정자발생에 어떠한 영향도 미치지 않는다고 보고된 바 있다⁴⁵. 그러나 본 실험에서는 투여횟수가 증가함에 따라 Daurio et al⁴⁶이 기술한 바와 같은 고환내 정세포의 변성 병변이 더욱 진행되어 곡세정관 전반에 걸쳐서 관찰되었던 바 IVM은 정자발생에 영향을 미치는 것으로 사료되었다.

고환의 정자형성에 영향을 미치는 인자로는 국소성

및 전신성 감염과 영양결핍, 순환장애, 열, 독성식품의 섭취, 호르몬과 노화 그리고 화학독 등이 있다. Jubb et al⁴⁹과 Creasy와 Foster⁵⁰는 1차 정모세포에서 정자세포로의 분열단계의 정세포가 독성물질에 가장 감수성이 높고, 정세포의 변성 중 정자세포의 상해가 가장 쉽게 관찰된다고 하였다. 화학독이 고환내 각종 단계의 정세포에 미치는 영향으로는 카드뮴은 혈관내피세포에 손상을 주어 혈전과 고환의 괴사를 유발하며, amphotericin B(Fungizone)는 Sertoli 세포로부터 정자의 방출을 차단하고, gentamicin은 정세포의 감수분열을 차단하여 1차 정모세포의 수적 증가를 유발시킨다. 유기수은은 정모세포와 정자세포의 아미노산 흡수를 차단시키며, nitrofurantoin은 초기에 정세포에 영향을 미쳐 1차 정모세포 이후로의 정세포발생을 차단한다. dinitropyrrole은 정원세포에는 영향을 미치지 않으나 정모세포와 정자세포에 영향을 미치며, adriamycin, busulfan, procarbazine, cyclophosphamide는 정원세포단계에서 정세포발생을 정지시키고, EGME나 EGEE는 분열중인 정모세포에 손상을 준다고 한다^{49,50}. 또한 고환의 변성시 나타나는 거대세포의 종류에는 다형핵 거대세포와 단핵 거대세포가 있으며, 단핵 거대세포는 정모세포 유래이나 다형핵 거대세포는 정자세포의 융합에 기인된다고 한다^{49,50}. 본 실험에서도 투여초기에 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락이 인정되었고, 투여횟수가 증가함에 따라 병변은 더욱 진행되어 정세포층의 폭의 감소와 정모세포의 현저한 괴사로 인한 정원세포층과 정자세포층 사이에 공격이 형성됨과 동시에 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었다. 본 실험에서 다형핵 거대세포는 33mg/kg으로 투여한 rat와 guinea pig 및 토끼에서 관찰되었고, 개에서는 3mg/kg으로 투여시 이들 거대세포가 나타났으므로 고환내 정세포에 대한 IVM의 감수성은 공시동물 중 개가 가장 높았으며 개 중에서도 도사개가 특히 민감하였다. 그리고 토끼와 guinea pig, hamster, rat, mouse 순으로 감수성의 차이가 인정되었으며, IVM은 정자발생 단계 중 주로 정모세포나 정자세포에 영향을 미쳐 정자발생에 장애를 초래하는 것으로 사료되었다.

Jubb et al⁴⁹과 Creasy와 Foster⁵⁰는 변성된 고환내 곡세정관의 정세포의 재생은 정원세포의 존재유무에 달려있다고 하였으며, 본 실험에서 병변이 심한 고환의 곡세정관에서 정원세포가 존재하였던 점으로 미루어 IVM의 투여 중지지 정상적인 정자발생이 일어날 것으로 사료되었으며, 또한 IVM을 투여 후 중독증상을 나타내는 Collie개에서 고환에 병변이 존재하지 않았고¹³,

중독증상을 나타내지 않은 Beagle개에서 고환내 정세포의 미약한 변성을 관찰할 수 있었다는 보고⁴⁶와 본 실험에서 중독증상이 나타난 mouse에서는 고환내 어떠한 병변이 관찰되지 않았고 중독증상을 나타내지 않은 개에서 고환의 변성이 있는 것으로 보아 신경증상과 고환의 병변은 무관한 것으로 사료되었다.

결 론

Ivermectin(IVM) 투여가 고환에 미치는 영향을 알아보기 위하여 개를 포함한 각종 실험동물에 IVM을 3~50mg/kg으로 36시간 내지 48시간마다 투여한 후 임상적으로 관찰함과 동시에 고환조직을 병리조직학적으로 추구하고 있던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

임상적 소견으로는 전실험예에서 침울과 운동실조가 나타났으며 이외에도 mouse, rat, guinea pig에서는 진전과 혼수 그리고 hamster와 토끼에서는 혼수가, 한편 개에서는 진전 및 타액분비가 관찰되었다. 이들 증상은 IVM의 투여량과 동물의 종류 및 개체에 따라 차이가 있었으며, IVM에 대한 감수성은 개가 가장 높았고 개

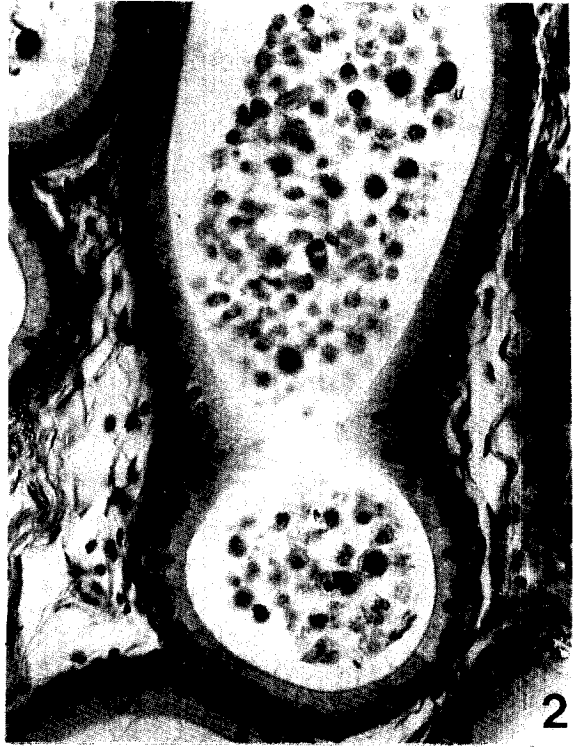
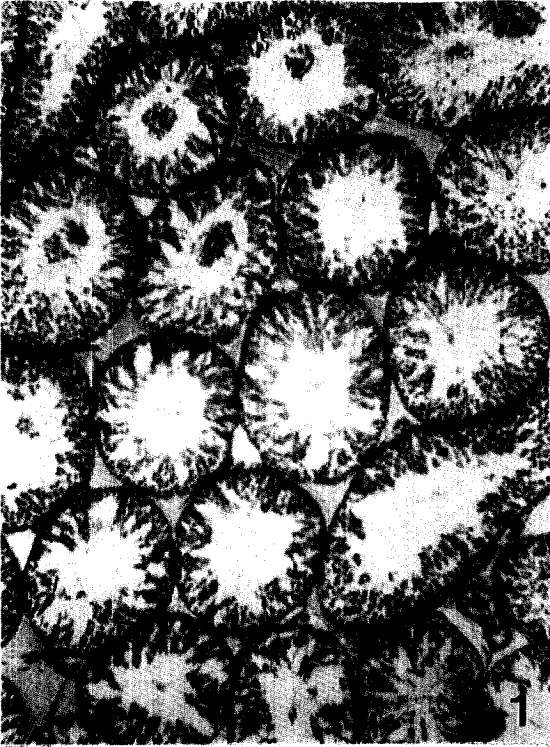
중에서도 도사개가 특히 민감하였으며 mouse, hamster와 토끼, guinea pig, rat 순으로 감수성의 차이가 인정되었다.

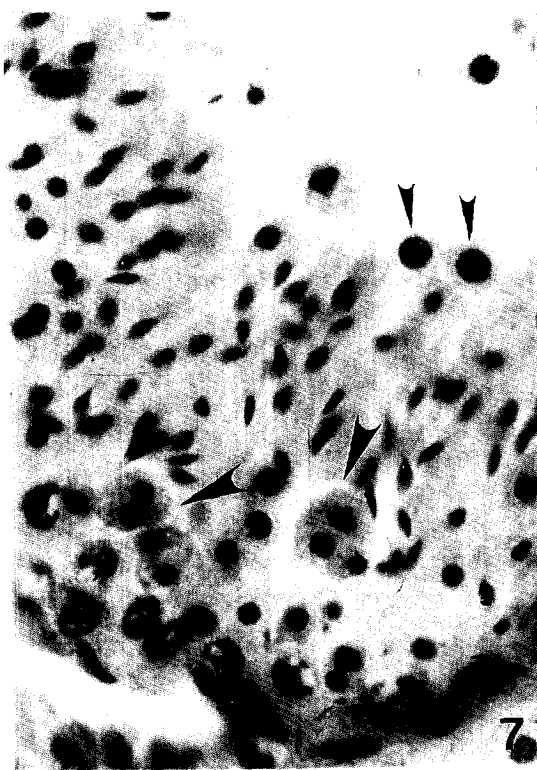
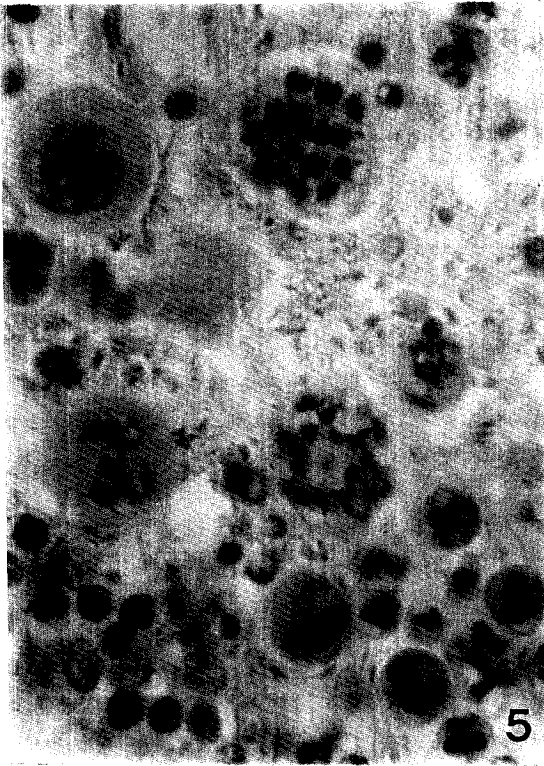
병리조직학적 소견으로는 정자세포와 정모세포의 괴사, 탈락으로 인한 정세포층의 폭의 감소가 관찰되었다. 투여횟수가 증가함에 따라 이들 병변은 더욱 진행되어 고환내 곡세정관 전반에 걸쳐 정모세포의 현저한 괴사로 인한 정원세포층과 정자세포층 사이에 공격의 형성과 Sertoli 세포와 단층 또는 소수의 정원세포만이 잔존하였고, 정자세포 유래의 다형핵 거대세포가 관찰되었으며 곡세정관의 기저막은 추벽양으로 위축되어 있었다. 그리고 부고환과 정관의 관강내에는 괴사된 정세포와 미성숙한 정자세포 및 정모세포가 유리되어 있었다. IVM에 대한 고환내 정세포의 감수성 역시 개가 가장 민감하였고 개 중에서도 도사개가 특히 예민하였으며 토끼와 guinea pig, hamster, rat, mouse 순으로 감수성의 차이가 인정되었다.

이상의 결과에서 IVM은 정자발생단계 중 주로 정모세포나 정자세포에 영향을 미쳐 정자발생에 장애를 초래하는 것으로 사료되었다.

Legends for figures

- Fig 1. Decrease of thickness of germinal epithelium and loss of many germinal cells are seen in the seminiferous tubules of testis of 1 month old rat subcutaneously injected 11 times with 33mg/kg/36hrs of IVM. H&E, $\times 33$.
- Fig 2. Lots of necrotic germinal cells are observed in the lumen of epididymis of 1 month old rat subcutaneously injected 11 times with 33mg/kg/36hrs of IVM. H&E, $\times 132$.
- Fig 3. Vacuolar formation (small arrows), multinucleated giant cell (large arrow) and wavelike basement membrane are observed in the seminiferous tubules of testis of 3 months old rat subcutaneously injected 13 times with 33mg/kg/36hrs of IVM. H&E, $\times 132$.
- Fig 4. Spermatogonia (small arrows) and Sertoli cells (large arrows) are degenerated and decreased in number. 5 months old rat subcutaneously injected 15 times with 33mg/kg/36hrs of IVM. H&E, $\times 268$.
- Fig 5. Many multinucleated giant cells are observed in the seminiferous tubules of testis of 5 months old rat subcutaneously injected 15 times with 33mg/kg/36hrs of IVM. H&E, $\times 268$.
- Fig 6. Necrotic spermatocytes (arrows) in the seminiferous tubules of testis of 18 months old Tosa dog subcutaneously injected 2 times with 3mg/kg/48hrs of IVM. H&E, $\times 268$.
- Fig 7. Desquamation of germinal cells (small arrows), and multinucleated giant cells (large arrows) in the seminiferous tubules of testis of 13 months old hybrid dog subcutaneously injected 6 times with 3mg/kg/48hrs of IVM. H&E, $\times 268$.
- Fig 8. Decrease of thickness of germinal epithelium and loss of many germinal cells are seen in the seminiferous tubules of testis of 18 months hybrid dog subcutaneously injected 9 times with 3mg/kg/48hrs of IVM. H&E, $\times 132$.





참 고 문 헌

1. Roberson EL. Antinematodal drugs. In: Veterinary pharmacology and therapeutics edited by Booth NH, McDonald LE. 6th ed. Iowa: Iowa State Univ Press, 1988; 916-918.
2. Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, et al. Ivermectin; A potent new antiparasitic agent. *Sci* 1983; 221: 823-828.
3. 대한수의사회. Avermectin류 내외부 구충제에 대한 최신 연구 동향. *대한수의사회지* 1994; 30: 365-376.
4. Lovell RA. Ivermectin and piperazine toxicosis in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Ani Prac* 1990; 20: 453-468.
5. Craig TM, Kunde JM. Controlled evaluation of ivermectin in Shetland ponies. *Am J Vet Res* 1981; 421: 1422-1424.
6. Wright FC, Guillot FS. Infestation potential of *Psoroptes ovis*(Hering) from cattle injected with ivermectin. *Am J Vet Res* 1984; 45: 228-229.
7. Grzywiński L, Poznański W, Jasek S, et al. Ekonomiczne efekty zwalczania pasożytów zewnętrznych świn. *Medycyna Weterynaryjna* 1990; 46: 253-255.
8. Curtis KS, Brooks DL. Eradication of earmites from naturally infested conventional research rabbits using ivermectin. *Lab Ani Sci* 1990; 40: 406-408.
9. Zajac AM, Hansen JM, Whittier WD, et al. The effect of parasite control on fertility in beef heifers. *Vet Parasitol* 1991; 40: 281-291.
10. Liu WD, Peng M, Cai JZ, et al. Anthelmintic efficacy and toxicity of albendazole and ivermectin in yaks. *Chin J Vet Sci Technol* 1991; 21: 44-46.
11. Keisler DH, Bettencourt CMV, Moffatt RJ. Effects of ivermectin on reproductive functions in ewes. *J Anim Sci* 1993; 71: 2293-2296.
12. Houston DM, Parent J, Matushek KJ. Ivermectin toxicosis in a dog. *JAVMA* 1987; 191: 78-80.
13. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, et al. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med* 1985; 80: 33-40.
14. Easby SM. Ivermectin in the dog. *Vet Rec* 1984; 14: 15.
15. Hopkins KD, Marcella KL, Strecker AE. Ivermectin toxicosis in a dog. *JAVMA* 1990; 197: 93-94.
16. Nap AMP, Geuke GHM, Kooistra HS, et al. Ivermectin poisoning in a dog; The use of ivermectin in companion animals. *Tijdschr-Diergeneesk* 1992; 117: 38-40.
17. Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ, et al. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies, *JAVMA* 1991; 199: 457-460.
18. Sivine F, Plume C, Ansay M. Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs? *Vet Rec* 1985; 16: 195-196.
19. Paul AJ, Tranquilli WJ, Todd KJ, et al. Evaluating the safety of administering high doses of a chewable ivermectin tablet to Collies. *Vet Med* 1991; 86: 623-625.
20. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, et al. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987; 48: 684-685.
21. Letcher J, Glade M. Efficacy of ivermectin as an anthelmintic in leopard frogs. *JAVMA* 1992; 200: 537-538.
22. Teare JA, Bush M. Toxicity and efficacy of ivermectin in chelonians. *JAVMA* 1983; 183: 1195-1197.
23. Iliff-sizemore SA, Partlow MR, Kelley ST. Ivermectin toxicology in a rhesus macaque. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 530-532.
24. Frischke H, Hunt L. Suspected ivermectin toxicity in kittens. *Can Vet J* 1991; 32: 245.
25. Houston DM. Extra-label use of drugs. *JAVMA* 1985; 187: 671.
26. Shoop WL, Haines HW, Eary CH, et al. Acute toxicity of paraherquamide and its potential as an anthelmintic. *Am J Vet Res* 1992; 53: 2032-2034.
27. Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL. Ivermectin plasma concentrations in Collies sensitive to ivermectin-induced toxicosis. *Am J Vet Res* 1989; 50: 769-770.
28. Homeida MMA, Bagi IA, Ghalib HW, et al. Prolongation of prothrombin time with ivermectin. *Lancet* 1988; 1: 1346-1347.
29. Witworth JA, Hay CR, McVicolos AM, et al.

- Coagulation abnormalities and ivermectin. *Ann Trop Med Parasitol* 1992; 86: 301-305.
30. Somo RM, Ngosso A, Dinga JS, et al. A community-based trial of ivermectin for onchocerciasis control in the forest of southwestern Cameroon; Clinical and parasitologic findings after three treatments. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 9-13.
 31. Burnhan GM. Adverse reactions to ivermectin treatment for onchocerciasis; Result of a placebo-controlled, double-blind trial in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 313-317.
 32. Ali BH, Bashir AA. Ivermectin in human filariasis; A mini-review. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 110-113.
 33. Shoop WL. Resistance to avermectins and milbemycins. *Vet Rec* 1992; 20: 563.
 34. Humason GL. Animal tissue techniques. San Francisco: WH Freeman Co, 1962; 22-23.
 35. Lamp IV JC, Chapin RE. Experimental models of male reproductive toxicology. In: Thomas JA, et al. ed. *Endocrine Toxicology*. New York: Raven Press, 1985; 98-102.
 36. 中井正博, 河村 正, 松岡信男 等. コリーにおける ivermectin の安全性の評価. *日獣會誌* 1990; 43: 360-366.
 37. Lankas GR, Minsker DH, Robertson RT. Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. *Fd Chem Toxic* 1989; 27: 523-529.
 38. Chiu SHL, Sestokas E, Taub R, et al. Metabolic disposition of ivermectin in swine. *J Agric Food Chem* 1990; 38: 2079-2085.
 39. Prabhu SV, Wehner TA, Tway PC. Determination of ivermectin levels in swine tissues at the parts per billion level by liquid chromatography with fluorescence detection. *J Agric Food Chem* 1991; 39: 1468-1471.
 40. Scott EW, Kinabo LD, McKellar QA. Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13: 432-435.
 41. Scott EW, McKellar QA. The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Vet Res Commun* 1992; 16: 139-146.
 42. McKellar QA, Midgley DM, Galbraith EA, et al. Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. *Vet Rec* 1992; 130: 71-73.
 43. Taylor SM, Mallon TR, Blanchflower WJ, et al. Effects of diet on plasma concentrations of oral anthelmintics for cattle and sheep. *Vet Rec* 1992; 130: 264-268.
 44. Ferreira SR, Lima JD, Ferrieira WM, et al. Uso de ivermectin em Coelhas reprodutrizes. *Arq Bras Med Vet Zoot* 1989; 41: 527-533.
 45. Daurio CP, Gilman MR, Pulliam JD, et al. Reproductive evaluation of male Beagles and the safety of ivermectin. *Am J Vet Res* 1987; 48: 1755-1760.
 46. Fischerleitner F, Berger B. Beeinflusst ivermectin die samenqualität des ebers? *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 1990; 77: 407-411.
 47. Pacque M, Munoz B, Poetschke G, et al. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community based distribution. *Lancet* 1990; 336: 1486-1489.
 48. Doumbo O, Soula G, Kodio B, et al. Ivermectine et grossesses en traitement de masse au Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 1992; 85: 247-251.
 49. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. Pathology of domestic animals(vol 3). 3rd ed. New York: Academic Press, 1985; 428-432.
 50. Creasy DM, Foster PMD. Male reproductive system. In: Handbook of toxicologic pathology edited by Haschek WM, Rousseaux CG. New York: Academic Press, 1991; 860-873.