

만성 Babesia 감염견에서의 Diminazene Aceturate의 반복투여에 따른 혈액학 및 혈액화학적 변화

황미정 · 이희석 · 이근우
경북대학교 수의과대학

Hematological and Serum Chemical Findings following Repeated Medication of Diminazene Aceturate in Canine Babesiosis

Mi-jeong Hwang, Hee-seok Lee and Keun-woo Lee¹
College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Taegu, 702-701

Abstract : Effects of repeated administration of diminazene aceturate (Hoechst Veterin r GmbH, Germany) that has been introduced as effective compound against Babesiosis and trypanosomiasis were investigated in dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. Adult mongrel dogs of both sexes were inoculated with nonpreserved infected blood and then maintained chronic anemia. A single dose of diminazene aceturate of 7 mg/kg b.w. was administrated intramuscularly on day 0, 1 and 3. Clinical and hematological findings following inoculation and medication were observed and serum biochemical analysis also was monitored. Parasitemia was detected between 3 and 6 days after inoculation. The rate of parasitized erythrocytes in peripheral blood reached the peak on the 13th day and was maintained the percentage of 0.1 to 1.0 until the medication of diminazene aceturate. RBC was significantly ($p<0.01$) decreased on the 3rd day and then kept on decreasing. The lowest value was observed on the 16th day. WBC remained generally within normal ranges. PCV revealed the significant ($p<0.01$) decrease within the range of 24-27% and platelet was significantly ($p<0.05$) decreased during the period. Serum chemical values (ALT, AST, total bilirubin, LDH, BUN, creatinine, total protein, albumin and glucose) were within normal ranges during the experimental period. Serum CPK values were significantly ($p<0.01$) increased on the 3rd day. There was no clinically significant difference in a single dose of diminazene aceturate of 7 mg/kg b.w. But the administration of diminazene aceturate of 14 mg/kg b.w. revealed vomiting and anorexia and one dog died in 30 hours after administration. The administration of 14 mg/kg b.w. resulted in vomiting, salivation, anorexia, tremor of head and involuntary movement and one dog died in 27 hours after administration. WBC, RBC, PCV and Platelet values were no significant difference and hematological findings revealed persistent anemia and thrombocytopenia during chronic anemia after inoculation. AST activity was significantly ($p<0.01$) increased from 3 days after medication and AST activity was on the same trend. Serum CPK activity revealed significant ($p<0.01$) increase within 6 hours after every administration and decreased in 48 hours after administration.

Key words : diminazene aceturate, babesiosis, toxic, thrombocytopenia

서 론

개의 바베시아증은 Piana와 Gallivalerio(1895년)에 의하여 처음 발견되었으며 그중 *Babesia gibsoni* 감염은 1910년 India²⁴에서 최초로 확인된 이래 Ceylon²⁹, Egypt²¹, Hawaii⁴ 및 미국^{2,5} 등지에서 보고된 바 있다. 우리 나라에서는 손(1963년)³²이 경주 지역에서 처음

발견한 이래 많은 발생^{28,34}이 보고되어 있으며 그후 여러 분야에서 많은 연구가 이루어지고 있으며 특히 면역학 관계에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다³³.

개의 바베시아증은 *B. canis*, *B. gibsoni* 및 *B. vogeli*의 3가지 원충에 의하여 발생하는 진드기 매개성 용혈성 질병이며^{8,30}, *B. gibsoni*는 적혈구내에 한 개 또는 그 이상의 trophozoite가 다형태성으로 존재하는^{5,12,30} 소형 babesia(1.1-2×1.2-4 nm)^{14,21,30}로 알려져 있다. 발열, 기면, 식욕 부진, 빈혈, 황달 및 혈색소뇨 등의 임상

¹Corresponding author.

증상을 유발하며^{3,10,14}, 정확한 진단을 위해서는 혈액 도말 표본상의 원충을 확인하거나 direct Coombs' test, IFA test 등이 보고되어 있다.

이러한 개의 babesia증의 치료로서는 diminazene aceturate, pentamidine isethionate, phenamidine isethionate, metronidazol 및 niridazol 등이 효과적이라고 알려져 있으나^{10,13,16}, 그 중 diminazene aceturate가 가장 효과적이라고 보고되고 있다^{6,10}. 개에서 diminazene의 표준 용량은 3.5-7 mg/kg b.w.로 알려져 있으며 가축에서 이러한 표준 치료 용량으로 치료시에는 독성이 거의 나타나지 않는다고 보고되어 있다²⁵. 가축 품종에 따라 diminazene의 독성으로 인하여 폐사가 유발된다고 알려진 용량으로는 개 : 15 mg/kg b.w.²⁰, 30-35 mg/kg b.w.¹¹, 소⁹: 17.5 mg/kg b.w. 및 낙타¹⁵ : 10 mg/kg b.w. 등으로 보고되고 있으며 양²²에서는 7 mg/kg b.w.에서 경미한 중독 증상을 나타낸다고 하였다. 개에서는 진전, 운동 실조, 구토, 경련성 마비, 안구 진탕, 반구 긴장 및 불수의적 운동 등이 과량의 diminazene 투여로 인한 중독 증상으로 보고되어 있으며^{11,20} 이러한 과량 투여된 diminazene은 투여 후 주로 간 및 신장에 분포되며 이외 뇌, 골격근 및 폐 등에 널리 분포되어 수주일간 잔존하는 것으로 알려져 있다²³.

근년 우리 나라에서도 개의 *B. gibsoni* 감염으로 약물 투여가 많으며 특히 diminazene aceturate 투여에 의한 중독의 발생도 증가하고 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 babesia 감염 견의 혈액학 및 혈액 화학적 검사를 실시하여 감염에 따른 변화를 측정함과 동시에 반복투여에 따른 중독 증상 출현의 유무와 수반된 혈액학, 혈액 화학적 변화를 관찰하고자 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

신체 검사 및 혈액 검사를 실시하여 건강하다고 판단된 체중 4-5 kg의 암수 잡종 성견 6마리를 사용하였다. 실험견들은 분변 검사를 통한 내·외부 기생충 구제(PAMIRS[®], 중앙 가축 전염병 연구소) 및 예방 접종(DHPPL 종합 vaccine, 한국 미생물)을 실시하였으며 혈액 도말 표본 상에서 *Babesia* 및 혈액 원충성 기생충이 존재하지 않음을 확인하였다. 하루 두 차례 견용 고형 사료(제로니[®], 제일제당)를 급여하였고 사료 및 음수는 자유 급식을 실시하였으며 3주간의 적

용 사육을 실시하였다.

실험적 감염

접종에 사용된 *Babesia gibsoni*는 경북대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원한 자연 감염된 개의 혈액에서 분리하였으며, 혈액 도말 염색 표본을 검경하여 한시야에서 감염 및 정상 적혈구수를 를 이용하여 헤아렸다. 이 과정을 열 번 반복하여 전체 적혈구중 감염된 적혈구의 수를 백분율로 계산하여 *Babesia gibsoni* 감염을 5%의 혈액을 5 ml($2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 의 감염 적혈구)씩 실험견의 요추피정맥에 접종하였다.

감염 기준

접종 후 감염의 판단은 혈액 도말 표본 상에서의 총체의 출현 및 특이적으로 감소된 총적혈구수(RBC)와 혈구 용적(PCV)으로 삼았으며, 임상적인 변화는 높은 감염율에서도 나타나지 않을 수 있으므로 기준으로 삼지 않았다.

약물 투여

Babesia gibsoni 감염은 접종 후 3-6일 사이에 확인되었으며, 일시적인 PCV의 저하 및 감염율의 상승이 나타났으나 그 후 약물 치료를 실시하지 않고 임상적으로 회복되었으며, 감염율 0.1-1.0%, PCV 25% 내외로 약 2개월간 유지시켜 만성 빈혈 상태로 실험에 사용하였다.

약물은 일반적으로 *Babesia gibsoni* 치료에 가장 효과적이라고 알려져 있으며 현재 우리 나라에서 가장 많이 사용되고 있는 diminazene aceturate(Hoechst Veterinär GmbH, Germany)를 사용하였다. 1회 투여량은 7 mg/kg을 근육으로 1일 2회, 2일간 연속 투여 후, 1회 투여 시간을 기준으로 하여 pr, 24 hr, 78 hr으로 재투여하였다.

혈액학적 및 혈액 화학적 검사

혈액학적 및 혈액 화학적 검사는 접종 전과 감염 확인 후 및 diminazene aceturate 투여 후 일정간격으로 체혈하여 실시하였다. 체혈은 요추피정맥을 통하여 실시하였고 원충의 적혈구내 감염을 확인하기 위하여 Giemsa 염색하여 광학 현미경으로 검경하였다.

혈구 용적(PCV), 총적혈구수(RBC) 및 총백혈구수(WBC)는 자동 혈구 분석기(HEMA VET 600[®], CDC Technologies Inc.)로, 혈액 화학적 검사는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT),

lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin, albumin, total protein, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glucose 및 creatine kinase (CK)를 자동 혈액 화학 분석기(Auto Dry Chemistry Analyzer, SPOTCHEM™ SP-4410, KYOTO DAIIICHI KAGAGU CO., LTD.)로 측정하였다.

유의성 검증

모든 실험 결과는 유의성을 검증하기 위하여 Student T-test를 실시하였다.

결 과

<실험적 감염에 따른 변화>

임상 증상

체온은 약간의 상승이 있었으나 간헐열은 나타나지 않았으며 호흡수 및 맥박수는 정상이었다. 접종전 모두 혈구 용적(PCV)의 저하 및 원충 감염율의 상승에 따른 식욕의 감퇴 및 활동력저하를 나타내었으나, 황달 및 혈색소뇨는 관찰되지 않았다. 접종 15-20일에 이러한 증상은 회복되었으나 빈혈 상태(점막의 창백)는 지속되었다.

혈액학적 변화

Babesia gibsoni 접종 후 말초 혈액의 원충은 3-6일 사이에 관찰되었으며 원충 감염율은 접종 10-15일에 증가하였다가 투여 실험에 사용되기 전 40-45일 동안은 낮은 감염율(0.1-1.0%)을 유지하였다.

접종에 따른 혈액학적(총백혈구수, 총적혈구수, 혈구 용적, 혈소판수)인 변화는 Table 1에 표시한 바와 같다.

총백혈구수(WBC)는 전 실험기간동안 유의한 변화를 나타내지 않았다. 총적혈구수(RBC)는 접종 3일째부터 현저한(p<0.01) 감소를 나타내어 15일째의 평균치는 $3.40 \times 10^6/\mu\text{l}$ 으로 $7.52 \pm 0.19 \times 10^6/\mu\text{l}$ 의 실험시작 전 기준치에 비하여 현저한(p<0.01) 감소를 나타내었다. 혈구 용적(PCV) 역시 24-27%로 $42.08 \pm 2.19\%$ 의 기준치에 비하여 현저한(p<0.01) 감소를 나타내었으며, 혈소판수(Platelet)도 접종 3일째부터 유의한(p<0.05) 감소를 나타내기 시작하여 전 실험기간 동안 현저한(p<0.01) 감소를 나타내었다.

혈액 화학적 변화

AST, ALT, Total-bilirubin, LDH, BUN, Creatinine

Total-protein, Albumin 및 Glucose는 실험기간동안 유의한 변화를 나타내지 않았으나 CK는 접종 후 3일째부터 유의한(p<0.05) 증가를 나타내었다(Table 2a, 2b).

<Diminazene Aceturate의 반복 투여에 따른 변화>

임상 증상

투여 실험기간 중 체온, 맥박수 및 호흡수는 정상이었으나 실험 중 폐사한 2두에서는 폐사 직전 약간의 체온 저하가 인정되었다.

Dog 3-6에서 diminazene aceturate의 1차 투여를 기준으로 하여 48-60시간에 구토 증상을 보였으며 3차 투여 후 18시간 이내에 두부의 흔들거림, 보행 이상 등의 신경 증상을 나타내었다. Dog 1에서는 1차 투여 기준 132시간, 3차 투여 기준 54시간에 구토, 유연 및 보행 이상을 보였으며 이러한 증상들은 3차 투여 후 126시간을 전후하여 회복되었다. 이러한 증상을 나타내는 동안 식욕은 저하 및 소실되었으며 원기 소실 및 체중의 감소 또한 병행되었다.

혈액학적 변화

말초 혈액 적혈구의 원충 감염율은 diminazene aceturate 투여 후 0.5% 이하로 감소되었으며 한 마리에서는 원충 감염 적혈구가 관찰되지 않았다.

약물 투여에 따른 혈액학적(총백혈구수, 총적혈구수, 혈구 용적, 혈소판수)인 변화는 Table 3에 표시한 바와 같다.

총백혈구수, 총적혈구수, 혈구 용적 및 혈소판수는 유의성 있는 변화가 없었으며 감염 후 관찰된 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 유지되었다.

혈액 화학적 변화

투여에 따른 혈액 화학적인 변화는 Table 4a, 4b에 표시된 바와 같다.

AST는 기준치 17.13 ± 1.91 IU/L 에 비하여 투여 후 12시간째부터 162.6 ± 146.10 IU/L로 현저한(p<0.01) 증가를 보였으며 1차 투여를 기준으로 하여 48시간째부터는 정상적인 수치로 환원되었으나 3차 투여 후 다시 유의한(p<0.01) 증가를 나타내었으며 3차 투여 54시간째부터 감소하였다.

ALT는 기준치 16.23 ± 2.88 IU/L 에 비하여 투여 12시간째부터 약간의(p<0.01) 증가를 나타내다가 48시간째부터 65.8 ± 42.13 IU/L로 현저한(p<0.01) 증가를 나타내었으며, LDH도 122.97 ± 25.27 IU/L 의 기준치에 비하여 179.6 ± 21.41 IU/L로 약간의(p<0.05)

Table 1. Changes in hematology after challenge.

Test item	Unit	Days													
		Pr	3	7	10	13	16	19	22	26	31	39	46	54	64
WBC	10^3 cells/ μ l	12.44 ± 1.59	9.34** ± 2.75	9.44** ± 1.81	7.50** ± 1.76	9.84** ± 1.60	9.44** ± 2.04	9.64** ± 2.11	8.58* ± 2.43	9.66* ± 2.45	10.20 ± 3.04	10.40* ± 2.62	10.08* ± 2.48	9.86* ± 2.10	8.60** ± 1.30
RBC	10^6 cells/ μ l	7.52 ± 0.19	5.89** ± 0.69	5.81** ± 0.67	5.51** ± 0.54	4.29** ± 0.50	3.40** ± 0.69	3.50** ± 0.76	3.80** ± 0.67	4.19** ± 0.73	4.65** ± 0.55	4.65** ± 0.84	4.46** ± 0.75	4.33** ± 0.87	3.76** ± 0.59
PCV	%	42.08 ± 2.19	34.24** ± 5.18	34.14** ± 5.00	32.18** ± 4.46	25.14** ± 4.24	19.56** ± 4.73	20.48** ± 5.09	23.32** ± 3.85	25.04** ± 4.52	26.92** ± 3.35	27.16** ± 4.69	25.66** ± 4.05	25.14** ± 4.42	21.52** ± 2.35
Platelet	10^3 cells/ μ l	325.73 ± 97.24	190.20* ± 103.41	107.80** ± 79.46	76.00** ± 34.91	49.60** ± 21.73	69.40** ± 33.61	68.40** ± 14.45	71.60** ± 41.45	87.60** ± 26.63	128.80* ± 54.07	107.60** ± 45.00	95.20** ± 47.11	79.40** ± 42.16	88.20** ± 33.61

*, ** : signification difference at <0.05 and <0.01 respectively

Pr : 0-6 days before the challenge

Table 2a. Changes in blood chemical values after challenge.

Test item	Unit	Days													
		Pr	3	7	10	13	16	19	22	26	31	39	46	54	64
GOT	IU/L	14.53 ± 1.89	18.0 ± 6.52	15.6 ± 4.04	20.2 ± 6.10	28.6* ± 10.31	26.4** ± 4.67	18.0* ± 3.46	17.8** ± 2.17	18.0* ± 2.74	18.2 ± 5.54	18.2* ± 3.11	15.0 ± 2.55	14.0 ± 1.22	12.2* ± 0.84
GPT	IU/L	18.80 ± 3.70	21.0 ± 7.18	21.8 ± 7.19	17.2 ± 6.22	35.4 ± 30.68	23.4 ± 19.23	18.0 ± 9.19	16.0 ± 4.74	18.0 ± 8.09	16.4 ± 2.70	16.0 ± 3.32	16.6 ± 3.05	17.6 ± 2.61	12.8* ± 0.84
T-Bil	mg/dl	0.13 ± 0.07	0.1 ± 0.00	0.1 ± 0.05	0.1 ± 0.04	0.1 ± 0.00	0.2 ± 0.08	0.2 ± 0.05	0.1 ± 0.04	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.05	0.1 ± 0.05	0.2 ± 0.05
LDH	IU/L	98.47 ± 5.08	102.2 ± 20.61	147.4 ± 57.54	197.0 ± 102.83	165.6* ± 66.52	167.0 ± 88.52	141.4* ± 59.92	115.0** ± 11.49	107.8* ± 7.95	105.4 ± 5.32	105.8 ± 7.26	102.4 ± 4.04	98.4 ± 3.29	93.0 ± 4.30
CPK	IU/L	127.87 ± 29.70	200.0 ± 96.70	209.0 ± 129.60	353.2* ± 160.73	274.2* ± 162.24	145.6 ± 46.89	212.2 ± 71.31	159.6 ± 44.60	167.4* ± 36.92	164.0 ± 44.12	163.6* ± 32.02	165.8* ± 38.41	201.6* ± 88.39	244.2* ± 147.57

T-Bil : Total Bilirubin

*, ** : signification difference at <0.05 and <0.01 respectively

Pr : 0-6 days before the challenge

Table 2b. Changes in blood chemical values after challenge.

Test item	Unit	Days													
		Pr	3	7	10	13	16	19	22	26	31	39	46	54	64
BUN	mg/dl	16.13 ±3.06	13.0* ±1.58	13.0* ±3.67	14.0* ±2.45	15.2 ±3.96	16.0 ±4.90	15.8 ±3.11	14.4 ±2.61	15.4 ±2.79	13.8 ±1.48	15.0 ±2.45	15.2 ±1.92	15.2 ±1.64	10.8* ±2.59
Creatinine	mg/dl	0.99 ±0.25	1.0 ±0.12	1.0 ±0.11	1.0 ±0.18	0.9 ±0.22	0.8 ±0.20	0.9 ±0.11	1.0 ±0.19	0.9 ±0.14	1.0 ±0.09	0.9 ±0.16	0.9 ±0.15	0.9 ±0.12	0.5*** ±0.11
T-Pro	g/dl	6.44 ±0.50	6.3 ±0.45	6.1 ±0.35	5.7* ±0.24	5.8* ±0.31	6.1 ±0.44	6.1 ±0.46	5.7* ±0.24	6.0 ±0.41	5.8* ±0.26	5.9* ±0.22	6.0* ±0.25	5.9* ±0.22	5.0*** ±0.21
Alb	g/dl	3.21 ±0.43	3.1 ±0.55	3.5*** ±0.44	3.3 ±0.29	3.0 ±0.25	2.7*** ±0.48	2.6*** ±0.46	2.6*** ±0.48	2.6*** ±0.46	2.7*** ±0.49	2.6*** ±0.37	2.6* ±0.22	2.2*** ±0.29	1.9*** ±0.26
Glucose	mg/dl	100.60 ±5.09	105.0*** ±5.39	102.2 ±4.32	104.4 ±7.89	105.6 ±6.07	111.8 ±13.65	110.0* ±11.94	104.4 ±7.89	106.0 ±10.37	106.6 ±5.48	106.2* ±4.87	103.8 ±9.55	99.4 ±6.99	90.6*** ±5.81

T-Pro : Total Protein, Alb : Albumin

*, ** : significant difference at <0.05 and <0.01 respectively

Pr : 0-6 days before the challenge

Table 3. Changes in hematology after administration.

Test item	Unit	Hours													
		Pr	12	24	36	48	60	72	78	84	96	108	132	156	
WBC	10 ³ cells/ μl	10.09 ±2.24	9.98 ±1.38	9.66 ±1.78	10.10 ±2.31	11.36 ±3.81	8.90 ±1.64	8.85 ±3.21	9.13 ±3.05	9.60 ±3.60	8.85 ±3.67	11.25 ±4.99	8.90 ±1.76	8.30 ±2.83	
RBC	10 ⁶ cells/ μl	4.34 ±0.55	4.25 ±1.02	4.02 ±0.85	4.18 ±0.89	4.10 ±0.60	4.46 ±0.92	4.61 ±1.08	4.41 ±0.75	4.44 ±0.82	4.81 ±0.85	4.66 ±0.63	5.19* ±0.24	4.68** ±0.62	
PCV	%	25.24 ±3.36	23.90 ±3.66	22.48 ±3.66	23.26 ±3.53	23.10 ±3.17	26.55 ±7.96	23.28 ±4.04	22.55 ±2.94	22.83 ±3.22	24.98 ±3.21	23.98 ±1.93	26.67 ±1.41	23.90 ±1.41	
Platelet	10 ⁶ cells/ μl	97.80 ±36.92	104.00 ±42.27	95.00 ±39.27	126.40 ±43.37	115.40 ±42.47	134.25 ±43.31	135.75 ±56.72	136.75 ±42.81	141.25 ±33.95	113.25 ±50.64	153.75 ±42.15	186.33* ±25.45	171.50 ±7.78	

*, ** : significant difference at <0.05 and <0.01 respectively

↓ : administration of Diminazene Aceturate

Pr : 1-39 days before the administration

Table 4a. Changes in blood chemical values after administration.

Test item	Unit	Hours												
		↓ Pr	12	24	↓	36	48	60	72	78	↓	84	96	108
GOT	IU/L	17.13	162.6*	122.0*	262.2**	145.6**	123.8*	49.0*	32.0	140.3*	198.3*	172.3	75.3	29.5
		± 1.91	± 146.10	± 76.33	± 92.26	± 69.65	± 64.97	± 22.11	± 24.99	± 79.21	± 133.28	± 199.33	± 45.54	± 21.92
GPT	IU/L	16.23	24.6	32.8	50.2**	65.8*	59.0**	56.8**	51.5**	61.5*	77.8**	86.5*	91.7*	113.0
		± 2.88	± 15.45	± 22.39	± 12.30	± 42.13	± 4.83	± 4.27	± 9.26	± 27.14	± 16.94	± 32.40	± 45.36	± 48.08
T-Bilirubin	mg/dl	0.16	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
		± 0.04	± 0.09	± 0.08	± 0.07	± 0.04	± 0.10	± 0.05	± 0.05	± 0.05	± 0.08	± 0.05	± 0.10	± 0.10
LDH	IU/L	122.97	99.8	179.6*	165.6*	151.0	125.0	112.5	100.5	177.5**	162.8*	145.8	124.3	108.0
		± 25.27	± 2.59	± 21.41	± 22.71	± 29.03	± 11.97	± 12.01	± 6.56	± 26.10	± 18.73	± 23.64	± 10.97	± 8.49
CPK	IU/L	175.17	386.0*	1298.0**	1674.0**	1149.2**	1036.5*	381.8	312.3	1467.5*	1325.0*	1385.5**	467.3	133.0
		± 31.88	± 206.57	± 475.82	± 702.43	± 373.78	± 715.27	± 238.08	± 267.05	± 1015.4	± 833.90	± 597.87	± 602.75	± 79.20

*, ** : signification difference at <0.05 and <0.01 respectively
 ↓ : administration of Diminazene Aceturate
 Pr : 1-39 days before the administration

Table 4b. Changes in blood chemical values after administration

Test item	Unit	Hours												
		↓ Pr	12	24	↓	36	48	60	72	78	↓	84	96	108
BUN	IU/L	14.23	12.8	10.8*	15.8	11.6*	17.8	18.3	17.3	15.8	17.8	18.0	19.7	20.0
		± 1.41	± 4.09	± 2.59	± 3.56	± 2.30	± 4.50	± 3.86	± 5.25	± 5.91	± 7.46	± 7.35	± 6.43	± 8.49
Creatinine	IU/L	0.84	0.6*	1.0	0.6*	0.9	0.7*	0.7	0.7*	0.5*	0.7*	0.8*	0.8	0.8
		± 0.09	± 0.13	± 0.23	± 0.07	± 0.15	± 0.17	± 0.05	± 0.10	± 0.08	± 0.10	± 0.06	± 0.15	± 0.07
T-Protein	mg/dl	5.62	4.2**	5.8	4.6**	5.9	6.0**	5.8**	5.7	4.1**	5.8	6.0**	5.7	5.7
		± 0.25	± 0.39	± 0.72	± 0.35	± 0.82	± 0.31	± 0.41	± 0.45	± 0.14	± 0.21	± 0.67	± 0.29	± 0.14
Albumin	IU/L	2.44	2.1*	2.8**	2.2	2.7*	2.8*	2.9**	2.8*	1.9**	3.0**	2.9**	3.0**	2.5
		± 0.32	± 0.36	± 0.21	± 0.22	± 0.43	± 0.22	± 0.24	± 0.31	± 0.36	± 0.31	± 0.29	± 0.17	± 0.92
Glucose	IU/L	103.90	91.2*	90.6**	87.0**	110.6	85.5**	96.5	88.5**	87.0**	101.3	96.5	84.0	130.0
		± 6.47	± 8.81	± 3.05	± 6.89	± 39.03	± 14.48	± 12.90	± 2.65	± 15.17	± 3.10	± 1.91	± 11.27	± 73.54

*, ** : signification difference at <0.05 and <0.01 respectively
 ↓ : administration of Diminazene Aceturate
 Pr : 1-39 days before the administration

증가가 있었으나 투여 36시간째부터 기준치로 환원되었으며 정상 범위 내에서의 변화가 인정되었다.

Total-protein 및 Albumin은 투여 후 각각 4.1-4.6 g/dl, 1.9-2.1 g/dl로 12시간째에 일시적인 현저한(p<0.01) 감소가 있었지만 곧 정상 범위로 회복하였다.

Glucose는 103.90±6.47 mg/dl의 기준치에 비하여 약간의(p<0.05) 감소가 있었으나 정상 범위에서의 감소였다.

기준치 175.17±31.88 IU/L의 CK는 투여 12시간째 386.0 IU/L부터 최고 1674.0 IU/L까지의 현저한(p<0.01) 증가를 나타내었으며 1차 투여를 기준으로 하여 48시간째부터 감소하였고 3차 투여 후 다시 최고 1467.5 IU/L로 증가하였으나 54시간째부터 감소를 나타내었다.

BUN, Creatinine, Total-bilirubin은 유의한 변화를 나타내지 않았다.

고 찰

우리 나라에서 발생하는 개의 babesia감염증의 원인체는 대부분이 *Babesia gibsoni*로 알려져 있으며^{24,28,34} 발열, 침울, 식욕 부진 및 빈혈 등이 일반적인 증상^{3,10,14}으로 알려져 있다. 이들 중 발열은 일시적인 악화와 경감을 반복하는 간헐열이 특징³으로 이는 원충 감염율과의 관련성이 없는 것으로 알려져 있으며^{3,21}, 본 연구에서도 역시 실험 전기간 동안 경미한 발열이 인정되었으나 원충 감염율과의 관계는 없는 것으로 나타났다.

실험적 접종시 감염이 인정되기까지의 잠복기는 아무런 보존 방법을 사용하지 않은 2-4%의 원충 감염율을 나타낸 혈액을 2.5-5.0 ml 접종 시에 평균 4일로³, 0.1%이하의 감염율을 나타낸 혈액 5-10 ml 접종 시에는 21-34일로 보고되어 있으며¹², 본 실험의 결과에서도 5%의 원충 감염율을 나타낸 혈액 5 ml의 접종 시 3-6일 후부터 감염적혈구가 관찰된 바 이는 Botros 등³의 보고와 일치하는 결과라 하겠다.

Adachi와 Makimura¹, Tizard²¹ 및 Schalm²⁷ 등은 Babesia 감염견에서 PCV, RBC 및 혈소판의 수가 현저히 저하된다고 보고하였으며 특히 이러한 변화는 비장 적출견에서 현저하다고 한 바 본 실험의 결과에서도 접종 3일째부터 유의한 변화가 인정되기 시작하여 16일째에는 가장 낮은 수치를 나타낸 바 여러 연구자들의 보고와 일치하는 결과로 생각된다.

혈소판수의 저하는 전 실험기간 동안 유의하게

(p<0.05 혹은 p<0.01) 나타났으며 자연 감염예인 John 등¹⁷ 및 Edward 등⁶과 같은 결과를 나타내었다.

혈액 화학적인 변화로서 Botros²⁵와 Farwell 등¹⁰은 T-Bilirubin 및 LDH의 활성치가 증가된다고 보고하였으나 본 실험 결과 유의한 변화는 인정되지 않았으며 다만 CK 활성치만이 유의한 증가를 나타내었다.

Diminazene aceturate는 전세계에서 babesia증과 trypanosoma증의 치료에 널리 사용되고 있으며 치료 효과 또한 높게 나타나지만^{6,7,17,19,31} 사람의 *B. microti* 감염시 환급성인 대칭성 다발성 신경염(reversible symmetrical polyneuritis, Laundry-Guillain-Barre Syndrome)이 유발된 바²⁶ 아직 몇몇 나라에서는 사용이 규제되고 있다^{10,32}.

*B. gibsoni*감염증은 diminazene aceturate, pentamidine isethionate, phenamidine isethionate, metronidazol, niridazol 등의 약물로 치료되어 왔으며^{10,13,16} 그중 diminazene aceturate의 효과가 다른 약물보다 뛰어난 것으로 알려져 있다^{6,10}. 이러한 약물들은 질병의 임상 경로를 중단시키거나 전환시키는 데는 효과적이었으나 혈액 중 *B. gibsoni* 원충의 완전 구제에는 미흡하여 대부분의 예에서 재발이 나타난다고 알려져 있다¹⁶. 즉, metronidazol, niridazol 등의 약물은 효과는 있으나 점진적이며 여전히 원충이 혈액 내에서 발견되고¹⁶, pentamidine isethionate, phenamidine isethionate도 효과는 전자보다는 빠르지만 역시 완전 구제는 어렵다고 알려져 있다^{10,13}. 또한 효과가 가장 빠르며 뛰어나다고 보고된 diminazene aceturate도 투여 후 임상적인 상태는 호전되나 치료시작 후 79-93일까지 총체가 출현하며¹⁶ 치료 후 1-4주 동안의 검사에서는 총체가 나타나지 않다가 몇 달 후에 다시 나타나는 등¹⁰ 총체를 완전히 제거하지는 못하는 것으로 보고되고 있다¹⁸. 본 실험에서도 투여 전 낮은 원충 감염율(0.1-1.0%)과 3회 반복 투여(1회 투여량 : 7 mg/kg b.w.)에도 불구하고 실험견 중 1두를 제외하고는 낮은 원충 감염율(0.1-0.5%)이 지속되었다.

*Babesia*의 종류에 따라서 치료 효과에도 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 즉, *B. gibsoni*는 *B. bovis*, *B. equi* 등의 다른 소형종과 함께 *B. canis*, *B. bigemina*, *B. caballi* 등의 대형종 보다 치료 약제(babecides)에 대한 반응율이 낮고 또한 trypan blue나 몇 종의 arsenicals에 *B. gibsoni*는 반응하지 않는 것으로 알려져 있다^{18,21,29}.

James 등¹⁶은 Diminazene aceturate를 표준 용량으로 치료했을 경우 중독 증상은 거의 나타나지 않으나^{6,17,25}

체중 kg당 7 mg의 용량으로 단일 투여시에는 점진적 쇠약, 운동 실조, 과민 반응, 근육 진전 및 명령이나 시각적 반응에 대한 반응 상실 등의 부작용이 나타났으며 이러한 부작용은 1-2주에 걸쳐 서서히 소실되었다고 보고하였다. 본 실험에서는 7 mg/kg b.w.의 diminazene aceturate을 1일 1회, 2일간 연속 투여 후 다시 1회 투여 시간을 기준으로 78시간 후 3회째 투여한 결과 1회 투여시에는 James 등¹⁶의 보고와는 달리 유의한 임상 증상의 변화를 보이지 않았으나 2회 투여 후에는 구토, 유연, 원기 소실 및 식욕 부진이 3두에서 관찰되었으며 1 예에서는 2회 투여 후 36시간에 폐사를, 다른 1 예에서는 2회 투여시에는 변화를 나타내지 않았으나 3회 투여 후 구토, 심한 유연 및 불수의적인 뛰는 행동을 나타내었다. Losos와 Crockett²⁰도 15 mg/kg b.w.의 단일 투여 후 36시간째에 2두 중 1두의 폐사 예를 보고하였고 본 실험에서 관찰된 증상과 유사한 불수의적인 뛰는 행동 및 경련성 마비, 반궁 긴장 및 안구 진탕 등의 증상이 수반된다고 하였으나 본 실험에서는 이러한 마비성 경련 및 진전은 관찰되지 않았다. 양에서는 7 mg/kg b.w.의 투여로 인한 식욕부진 및 가려움증 등의 증상을 나타내었으며²², 낙타에서는 10 mg/kg b.w.의 용량을 3-4일 간격으로 반복 투여한 결과 1회 투여시 각각 과민증, 진전, 가려움증 호소, 잦은 배뇨 및 배변, 발한 및 유연 등을 나타내었고 2회 투여시에는 불안 간대성 경련, 황와 및 1위 내용 액의 토출 등의 임상 증상이 관찰되었다고 하였다¹⁵. 따라서 낙타가 다른 동물에 비하여 diminazene aceturate에 민감한 반응을 나타낸다 하겠다.

본 실험 결과 과량 투여에 따른 여러 중독 증상이 관찰된 바 이러한 결과를 상술한 연구자들의 보고와 대체로 일치하는 결과라 하겠다.

Losos와 Crockett²⁰는 diminazene aceturate 투여로 인한 혈액 화학적 변화는 인정되지 않는다고 하였으나 본 실험결과 AST 및 ALT 활성치는 유의한 증가를 나타낸 바 이러한 결과가 diminazene aceturate의 투여로 인한 결과인지 또는 *Babesia gibsoni* 감염에 따른 이차적인 변화인지에 관하여는 좀 더 연구되어야 할 문제로 생각된다. 그러나 CK 치의 현저한 증가에 관하여서는 아직 보고된 바 없으므로 비교 해석하기는 곤란하다 하겠으나 diminazene aceturate 주사시의 극심한 통증 또는 중독 증상에 수반된 보행 이상 및 불수의적인 뛰는 행동에 기인된 일시적인 근육의 손상에 기인된 것으로 추측할 수 있겠다.

결론

근년 우리 나라에서도 *B. gibsoni* 감염에 의한 경제적 손실 및 이에 따른 자가 치료가 증가되면서 여기에 수반된 diminazene aceturate 중독의 발생도 증가하고 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 babesia 감염견의 혈액학 및 혈액 화학적 검사를 실시하여 감염에 따른 변화를 측정함과 동시에 반복 투여에 따른 중독 증상 출현의 유무와 수반된 혈액학, 혈액 화학적 변화를 관찰하고자 실험을 실시하였다.

접종에 사용된 *Babesia gibsoni*는 자연 감염된 개의 혈액에서 분리하였으며 감염을 5%의 혈액을 5 ml($2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 의 감염적혈구)씩 실험견의 요측피정맥을 이용하여 접종하였다. 투여를 위해서 감염율 0.1-1.0%, PCV 25% 내외로 약 2개월간 유지시켜 만성 빈혈 상태로 실험에 사용하였다. 약물은 일반적으로 *Babesia gibsoni*치료에 가장 효과적이라고 알려져 있으며 현재 우리 나라에서 가장 많이 사용되고 있는 Diminazene aceturate를 사용했다. 1회 투여량은 7 mg/kg of b.w. I.M.으로 이틀간 2회 연속 투여 후, 1회 투여 시간을 기준으로 하여 78시간째 재투여 하였다.

1. *Babesia gibsoni* 접종 후 말초혈액의 원충은 3-6일 사이에 관찰되었으며 원충 감염율은 접종 10-15일에 증가했다가 투여실험에 사용되기 전 40-45일 동안은 낮은 감염율(0.1-1.0%)을 유지하였다

2. 총적혈구수(RBC)는 접종 3일째부터 현저한($p < 0.01$) 감소를 나타내어 15일째의 평균치는 $3.40 \times 10^6/\mu\text{l}$ 으로 $7.52 \pm 0.19 \times 10^6/\mu\text{l}$ 의 실험 시작 전 기준치에 비하여 현저한($p < 0.01$) 감소를 나타내었다.

3. 혈구 용적(PCV) 역시 $24-27\%$ 로 $42.08 \pm 2.19\%$ 의 기준치에 비하여 현저한($p < 0.01$) 감소를 나타내었으며, 혈소판수(Platelet)도 접종 3일째부터 유의한($p < 0.05$) 감소를 나타내기 시작하여 전 실험기간 동안 현저한($p < 0.01$) 감소를 나타내었다.

4. 혈액 화학치는 실험 기간 동안 유의한 변화를 나타내지 않았으나 CPK는 접종 후 3일째부터 유의한($p < 0.05$) 증가를 나타내었다

5. Diminazene Aceturate의 1차 투여를 기준으로 하여 48-60시간에 구토 증상을 보였으며 3차 투여 후 18시간 이내에 두부의 흔들거림, 보행 이상 등의 신경 증상을 나타내었다.

6. 총백혈구수, 총적혈구수, 혈구 용적 및 혈소판수는 유의한 변화가 없었으며 감염 후 관찰된 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증이 유지되었다.

7. AST는 기준치 17.13 ± 1.91 IU/L에 비하여 투여 후 12시간째부터 162.6 ± 146.10 IU/L로 현저한($p < 0.01$) 증가를 보였고, AST는 기준치 17.13 ± 1.91 IU/L에 비하여 투여 12시간째부터 약간의($p < 0.01$) 증가를 나타내다가 48째부터 65.8 ± 42.13 IU/L로 현저한($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. CPK는 투여 12시간째 386.0 IU/L부터 최고 1674.0 IU/L까지의 현저한($p < 0.01$) 증가를 보였다.

참고문헌

- Adachi K and Makimura S, Changes in anti-erythrocyte membrane antibody level of dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. J Vet Med Sci 1992; 54(6): 1221-1223.
- Anderson JF, Magnarelli LA, Donner CS et al, Canine Babesia to North America. Sci 1979; 204: 1431-1432.
- Botros BAM, Moch RW and Barsoum IS, Some observations of experimentally induced infection of dogs with *Babesia gibsoni*. Am J Vet Res 1975; 36(3): 293-296.
- Colgrove DJ, Canine babesiosis in Hawaii. JAVMA 1976; 168: 591-592.
- Conrad P, Thomford J, Yamane I et al, Hemolytic anemia caused Babesia gibsoni infection in dogs. JAVMA 1991; 199(5): 601-605.
- Edward BB, John BM, Peter MW, Michael GL, Charles WQJ and Mary JP, Babesiosis in the greyhound. JAVMA 1983; 182(9): 978-982.
- Egbe-Nwiyi TN and Antia RE, The effect of trypanocidal drug treatment on the haematological changes in *Trypanosoma brucei brucei* infected splenectomised dogs. Vet Parasito 1993; 50: 23-33.
- Ewing SA, Method of reproduction of *Babesia canis* in erythrocytes. Am T Vet Res 1965; 26: 727-733.
- Fairclough R, Observation on the use of berenil against trypanosomiasis of cattle in Kenya. Vet Rec 1963; 75: 1107-1112.
- Farwell GE, LeGrand EK and Cobb CC, Clinical observations on *Babesia gibsoni* and *Babesia canis* infections in dogs. JAVMA 1982; 180(5): 507-511.
- Fussganger R and Bauer F, ein neues Chemotherapeuticum in der Veterinarmedizin. Medizin und Chemie 1958; 6: 504.
- Groves MG and Dennis GL, *Babesia gibsoni*. Field and Laboratory studies of Canine Infections Exp Parasitol 1972; 31: 153-159.
- Groves MG and Vanniasingham JA, Treatment of *Babesia gibsoni* infections with phenamidin isethionate. Vet Rec 1970; 86: 8-10.
- Groves MG and Yap LF, *Babesia gibsoni* in a dog. JAVMA 1968; 153(6): 689-694.
- Homcida AM, El Amin EA, Adam and Mahmoud MM, Toxicity of diminazene aceturate(berenil) to camels. J Comp Path 1981; 91: 355-360.
- James LF, Michael DR, Ronald CF and Yutaka F, Babesia gibsoni: Chemotherapy in dogs. Am J Vet Res 1972; 33(6): 1109-1114.
- John WH, Joseph T and John CL, Babesiosis in a litter of pups. JAVMA 1988; 192(12): 1751-1752.
- Kuttler KL, Pharmacotherapeutics of drugs used in treatment of anaplasmosis and babesiosis. JAVMA 1980; 176(10): 1103-1108.
- Lewis GE and Huxsoll DL, Canine babesiosis in Current veterinary therapy VI. Philadelphia WS Saunders Co 1976; 1330-1336.
- Losos GJ and Crockett E, Toxicity of berenil in the dog. Vet Rec 1969; 85: 196.
- Maronpot RR, Guindy E, Preliminary study of babesia gibsoni Patton in wild carnivores and domesticated dogs in Egypt. Am J Vet Res 1970; 31: 797-799.
- Miterna ES, Comparative studies of the effects of quinurium sulfate and diminazene diacetate in sheep. Vet Hum Toxicol 1985; 27(6): 539-542.
- Onyeyili PA and Anika SM, Diminazene aceturate residues in the tissues of healthy, *Trypanosoma congolense* and *Trypanosoma brucei brucei* infected dogs. Br Vet J 1991; 147(2): 155-162.
- Patton WS, Preliminary report on a new piroplasma (*Piroplasma gibsoni*, sp nov) found in the blood of the Hounds of the Madras Hunt and subsequently discovered in the blood of the Jackal (*Canis aureus*). Bull Soc Pathol Exot 1910; 3: 274-281.
- Peregrine AS and Mamman M, Pharmacology of diminazene: a review. Acta Trop 1993; 54(3-4): 185-203.
- Ruebus TK II, Rubin RH and Wolpow ER et al, Neurological complications following the treatment of human *Babesia microti* infection with diminazene aceturate. Am J Trop Med Hyg 1979; 28: 184-189.
- Schalm OW, Jain NC and Carrol EJ, Veterinary hematology. 3rd ed Lea and febiger Philadelphia 1975.
- Scott MV, Fowler JL, Ruff MD, *Babesia gibsoni* (Patton, 1910) infections in Korea. JAVMA 1971; 159: 1122-1123.
- Sencviratna P, Piroplasmiasis in a dogs in Ceylon, preliminary note in chemotherapeutic treatment in B. gibsoni infections with paludrine hydrochloride. Ceylon Vet T 1953; 1: 95-98.
- Soulsby EJJ, Helminth, arthropods and protozoa of domesticated animal. 7th ed London Bailli re Tindall 1982; 723-728.
- Tizard I, Veterinary Immunology. An Introduction 3rd ed W B Saunders Philadelphia 1987.

32. 손제영, 한국에서 발생한 Canine Babesiosis에 관한 연구, 제1보 경주지방에서의 Canine Babesiosis 발생보고. Kyungpook Univ Theses Coll 1963; 6: 169-175.
33. 채준석, 인동철, 이주복 : 개의 *Babesia gibsoni* 감염 예방에 관한 연구. 한국임상수의학회지 1990; 7(1): 21-31.
34. 최상태, 최희인, 성재기 등, 사냥개에서의 *Babesia gibsoni* 감염. 한국임상수의학회지 1987; 4: 61-67.