J Vet Clin 19(3) : 333-336(2002)

개에서 초자체내 겐타마이신 주사의 영향

강선미 · 이충호 · 김완희 · 우흥명* · 권오경[1]
서울대학교 수의과대학
*위스콘신 의과대학 외과학

Effects of Intravitreal Gentamicin Injection on the Clinically Normal Canine Eye

Seon-mi Kang, Chung-ho Lee, Wan-hee Kim, Heung-Myong Woo and Oh-Kyeong Kweon[1]

College of Veterinary Medicine, Seoul National University
**Department of Surgery, School of Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI, USA*

Abstract : This experiment was carried out to investigate the optimal dose of intravitreal gentamicin that decreases intraocular pressure effectively and minimizes complications in dog. After inhalation anesthesia, gentamicin was injected intravitreally into the left eyes at doses of 10, 15 and 20 mg with 1 mg dexamethasone, respectively. Sterilized isotonic saline and dexamethasone mixture into the right eyes for control. Six dogs were used in each group. Intraocular pressures were measured using applanation tonometer(Mentor®, Tono-Pen®) until 5 months after injection of gentamicin. Ocular examinations were performed using direct ophthalmoscopy. The ocular volumes of both eyes were measured. Intraocular pressures of eyes injected with 10, 15 and 20 mg of gentamicin were decreased significantly compared with control eyes. Severe corneal opacity and neovascularization occurred in 20 mg treated group. Intraocular hemorrhage was observed in 3 dogs of 20 mg treated group. Ocular volume was significantly decreased($p < 0.05$) in 20 mg treated group, compared with 10 and 15 mg treated group. It is considered that intravitreal gentamicin injection at dose of 10 mg or 15 mg decrease intraocular pressure effectively and minimize complications such as corneal opacity, hyphema and phthisis bulbus.

Key words **:** intravitreal injection, gentamicin, intraocular pressure, complication, dog

서 론

절대 녹내장은 비가역적인 실명, 우안, 노출성 각막염으로 인한 통증 등을 야기하며 외관상으로도 좋지 않다[7]. 절대 녹내장의 치료는 통증 감소로 환축을 편안하게 하고, 안구의 확대를 방지하여 보기에 나쁘지 않고 최소한의 관리만을 유지하는 것을 목적으로 한다. 치료법으로는 안구 적출술, 안내 보철물 장착술, 약물로 인한 모양체 파괴술 등이 개발되어 있다[3].

약물로 인한 모양체 파괴술은 안방수를 생산하는 모양체 상피를 파괴하여 안방수의 생산을 감소 또는 중지시키는 방법으로써 Vainisi 등[8]은 25 mg의 겐타마이신을 만성 녹내장 안의 초자체 내에 주사하여 안압을 낮출 수 있음을 최초로 보고하였다. 겐타마이신의 주사 용량에 대해 Vainisi 등[8]이 25 mg을 제안한 후 Severin[6]은 8-20 (12-15) mg, Martin[4]은 15-30 mg 등을 보고한 바 있다. 그러나 주사 후 안압의 하강 효과와 함께 합병증으로써 각막 혼탁과 혈관화, 수정체 혼탁, 안내 출혈, 안로(ocular phthisis) 등이 발현될 수 있고[5], 약물 주입후 결과를 예측하기 힘들어 환축에의 적용이 제한된다.

이에 본 실험에서는 겐타마이신을 10, 15 및 20 mg의 용량으로 나누어 정상 안의 초자체 내에 투여한 후, 안압 하강 효과를 관찰하고, 각 용량에서의 주사 합병증의 발생 정도를 비교하여 안압을 효과적으로 낮추면서 합병증을 최소화하는 겐타마이신의 용량을 알아보고자 하였다.

[1]Corresponding author.
E-mail : ohkweon@snu.ac.kr

재료 및 방법

실험동물

임상적으로 건강하며 양안에 안질환이 없는 잡종견 21 두 (1.7-4 kg, 1-4년령)를 암수 구별 없이 실험에 사용하였다. 10, 15 및 20 mg군에 각 6두, 대조군에 3두를 배치하였으며, 실험기간 동안 각 개체는 개별 사육되었다. 실험 전 12 시간 이상 절식시켰으며, 물은 자유 급여하였다.

마취방법

Acepromazine maleate(세다젝트®, 삼우화학공업(주))로 전마취한 후 thiopental sodium(치오닐®, 대한약품공업(주))으로 유도마취하여 isoflurane(에어레인®, 일성신약(주))으로 마취를 유지하였다. 술전 항생제는 ampicillin(펜부룩®, 삼양화학(주))과 enrofloxacin(바이트릴®, 한국 바이엘(주))을 투여하였다.

주사방법

좌측 안에 주사하여 대조안인 우측 안과 비교하였다. 먼저 0.5% povidone iodine용액으로 결막낭을 세척한 후, 개안기

를 장착하였다. 배측 안구 결막을 치가 달린 포셉으로 잡아 안구를 고정한 후, 각결막 연접부로부터 6-8 mm 떨어진 배측 안구 결막에 23-G 1-inch의 hypodermic needle을 수정체 후방을 손상시키지 않도록 시신경 유두를 향해 1-1.5 cm 자입하였다. 바늘이 안구 내에서 움직이지 않도록 주의하면서 전안방 천자를 실시한 후 gentamicin sulfate(50 mg/ml, 겐타마이신 주®, 대성미생물연구소) 10, 15 및 20 mg을 각각 dexamethasone disodium phosphate(5 mg/ml, 인산덱사메타손나트륨 주®, 신일제약(주)) 1 mg과 혼합하여 주사하였다. 각 군의 혼합 주사액을 동량으로 만들기 위해서 멸균생리식염수를 혼합하였으며 주사량은 0.6 ml로 하였다.

초자체내 주사 직후는 통증때문에 점안이 어려우므로 dexamethasone 2 mg을 결막하 주사하였다. 주사 다음날부터 gentamicin sulfate(참황산겐타마이신®, 참제약(주))와 prednisolone acetate(옵타란®, 참제약(주)) 점안제를 각각 하루 5-6회 30일간 점안하였다.

검사 항목

안압의 측정. 안압의 일변화를 고려하여 일률적으로 오후 5시에 측정하였다. Applanation tonometer(Mentor®, Tono-Pen®)를 이용하였으며, 이때 안압을 측정하기 전에 proparacaine hydrochloride(Alcaine®, Alcon-Couvreur)를 점안하여 각막 통증으로 인한 안압의 상승을 최소화하였다. 주사후 1일, 2일, 4일 째, 이후 1주 간격으로 4주째까지 그리고 마지막으로 5개월째 측정하였다.

각막 변화 지수. 각막 혼탁과 혈관화에 대하여 다음과 같은 기준으로 지수화하였다.

0 : 투명하고 신생 혈관 없음
1 : 미약한 혼탁과 신생 혈관(각막 직경의 1/3 이하)
2 : 중등도의 혼탁과 신생 혈관(각막 직경의 1/3-2/3)
3 : 심각한 미만성의 혼탁과 신생 혈관
(각막 직경의 2/3 이상).

결막 변화 지수. 결막 충혈과 부종 상태를 다음과 같은 기준으로 지수화하였다.

0 : 충혈과 부종 없음
1 : 부종 없는 미약한 충혈
2 : 미약한 충혈과 부종
3 : 중등도의 충혈과 부종
4 : 심각한 충혈과 부종

유루 지수. 유루 정도를 다음과 같은 기준으로 지수화하였다.

0 : 유루 없음, 1 : 미약, 2 : 중등도, 3 : 심각

안내 변화. 안내 출혈, 수정체 혼탁을 관찰하였다. 각막의 혼탁으로 인해 안내 구조의 관찰이 어려울 때 안 초음파를 실시하였다. 안 초음파는 7 MHz electronic sector probe (SSA-260A/CE, Toshiba, Japan)를 이용하여 B mode로 관찰하였다.

안로의 정도. 안구의 부피를 측정하여 실험안의 부피 감소율로써 안로의 정도를 표현하였다. 관찰 기간이 끝난 실험견을 안락사한 후 양안을 적출하여 메스실린더를 이용하여 양안의 부피를 측정하였다. 이후 다음과 같은 공식을 이용하여 실험안인 좌측안의 대조안에 대한 상대적인 부피 감소율(%)을 산출하였다.

$$\text{부피 감소율 (\%)} = \frac{[\text{대조안의 부피(ml)} - \text{실험안의 부피(ml)}]}{\text{대조안의 부피(ml)}} \times 100$$

통계처리

각 측정 항목에 대해 Kruskal-Wallis test를 실시하여 그 유의성을 알아보았으며, 유의적인 차이를 보이는 항목에 대해 Dunnett's *t*-test를 실시하여 군간 비교하였다.

결 과

겐타마이신 주사의 안압 하강 효과

겐타마이신 투여후 1일부터 5개월째까지 모든 실험군이 대조군에 비해 유의적으로 안압이 하강하였다($p<0.05$). 각 실험군간에는 안압 하강 정도에 차이가 없었다.

겐타마이신 주사 합병증 발현

생리식염수를 주사한 대조군은 관찰 기간 내내 주사후 합병증을 나타내지 않은 반면, 겐타마이신을 초자체내 주사한 실험군은 다음과 같은 합병증을 나타내었다.

각막 혼탁과 혈관화. 10, 15 mg군에 비해 20 mg군에서 관찰 기간 내내 유의적으로 각막 혼탁과 혈관화 지수가 높았다($p<0.05$). 10 mg과 15 mg군의 각막 혼탁과 혈관화 지수는 14일째까지 유사하였으나 14일 이후에는 10 mg군에서 감소하는 경향을 보였다. 20 mg군의 각막 혼탁과 혈관화 지수는 14일 최고 수치를 나타낸 후 5개월까지 감소하지 않고 유지되었다.

결막 충혈과 부종. 겐타마이신 초자체내 주사 후 관찰 기간 내내 20 mg군이 10 mg과 15 mg군에 비해 결막 충혈과 부종 지수가 높은 경향을 보였다. 14일째에 10 mg군의 결막 충혈과 부종 지수가 15 mg과 20 mg군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다($p<0.05$).

유루의 정도. 20 mg군의 유루 지수가 관찰 기간 내내 10 mg과 15 mg군에 비해 높게 나타났으며 특히 3주와 4주 째에는 유의적인 차이를 보였다($p<0.05$). 10 mg과 15 mg군의 유루 지수는 관찰 기간 동안 비슷한 추이를 보였다.

안로의 정도. 겐타마이신 주사후 5개월째 안구의 부피는 모든 실험군에서 감소되었다. 특히 20 mg군이 10 mg과 15 mg군에 비해 유의적으로 부피 감소율이 크게 나타났다($p<0.05$).

안내 출혈. 관찰 기간 동안 20 mg군에서만 6안 중 3안에서 안내 출혈이 발생하였다. 2안은 각각 주사후 22, 40일에 1회, 1안에서는 38, 70, 90일에 3회의 안내 출혈이 발생하였다.

수정체 혼탁. 주사후 수정체 혼탁의 발생, 소실, 혼탁 정도는 각 군, 개체에 따른 상관관계가 발견되지 않았다.

고 찰

이번 실험에 사용한 겐타마이신의 주사 용량은 Severin[6]이 제안한 8-20 mg을 참고로 하여 10, 15 및 20 mg으로 하였다. 모든 주사 용량에서 전 관찰 기간에 걸쳐 대조군에 비해 유의적으로 안압이 하강되었는데 이는 안내 주입된 겐타마이신이 안방수를 생성하는 모양체 세포를 선택적으로 파괴하여 안방수의 생산을 감소 또는 중지시키기 때문이다. 이때 각 실험군간 안압의 비교에 있어서는 유의적인 차이가 없었으므로 겐타마이신의 용량에 따라 안압의 하강 정도가 달라지지는 않는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 Vainisi 등[8]이 최초로 제안했던 25 mg이나 Martin[4]이 보고했던 15-30 mg에 비해 낮은 용량의 겐타마이신을 초자체내 주입하더라도 비슷한 수준의 안압 하강 효과를 기대할 수 있음을 의미한다.

각막 혼탁과 혈관화, 결막 부종과 충혈, 유루 증가 등의 주사 합병증은 관찰 기간 내내 20 mg군이 10 mg 및 15 mg 군에 비해 심각한 양상을 보였다. 관찰 기간 동안 안내 출혈을 보인 경우는 총 3안이었는데 모두 20 mg을 투여한 실험안이었으며, 그 중 1안에서는 3회에 걸쳐 안내 출혈이 발생하였다. 주사 후 염증 반응에 기인한 포도막의 약화에 의한 출혈로 여겨지며, 실제 녹내장 안은 만성 고안압의 지속에 의한 안내 구조의 약화로 인해 안내 출혈의 빈도가 더욱 높아질 수 있는 가능성이 있다[3]. 이상의 결과로 보아 겐타마이신의 용량 20 mg을 기점으로 안내 염증 반응이 심화되는 것으로 사료되며, 이는 20 mg 용량 이상의 겐타마이신을 주입하였을 때 유의적인 차이로 안압이 하강한다는 Gelatt 및 Brooks[3]의 보고와도 수치적인 연관성을 지닌다.

겐타마이신의 초자체내 주사법은 안방수의 생산을 감소시켜 안압을 유지하는 다른 치료 방법과 마찬가지로 수정체, 각막, 그물소주의 정상적인 영양공급을 차단하여 정상 대사활동을 방해하게 되며, 이들 구조의 항상성을 파괴함으로써[1,2] 각막 혼탁이나 수정체 혼탁 등의 합병증을 발현할 수 있다. 이런 합병증은 또한 정상 대사의 장애와 더불어 안내 주입된 겐타마이신의 세포 파괴 과정 중 발생하는 안내의 염증에 기인하기도 한다. 지속적인 염증과 안방수 생성의 중지로 인해 결국 정상안에 비해 안구가 작아지는 안로가 형성되기도 한다[5].

안구의 부피를 측정하였을 때 모든 용량의 실험군에서 실험안은 대조안에 비해 부피가 감소하였다. 그러나 10 mg 및 15 mg군에 비해 20 mg군에서 유의적으로($p < 0.05$) 부피 감소율(35.3±17.0%)이 높게 나타났다. 또한 15 mg군(17.7 ± 21.8%)이 10 mg군(11.3±4.2%)에 비해 부피 감소율이 높은 경향을 보였다. 따라서 안로의 발생은 어느 정도 용량에 비례하여 나타나는 것으로 여겨지며, 이는 주사 전 심한 우안

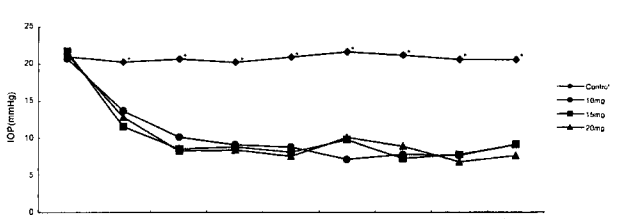

Fig 1. Intraocular pressure after intravitreal gentamicin injection.*Significant differences were observed among control and experimental groups($p < 0.05$).

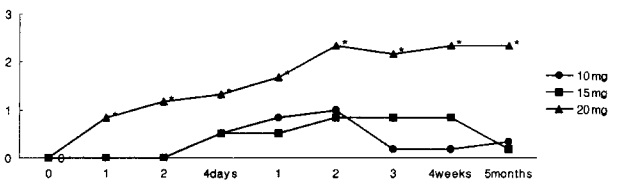

Fig 2. Scores of corneal opacity and neovascularization after gentamicin injection. *Significant differences were observed among 20 mg group and another groups($p < 0.05$).

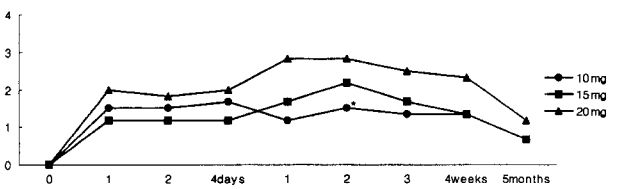

Fig 3. Scores of conjunctival hyperemia and chemosis after intravitreal gentamicin injection. *Significantl difference was observed among 10 mg group and another groups 2 weeks after intravitreal injection($p < 0.05$).

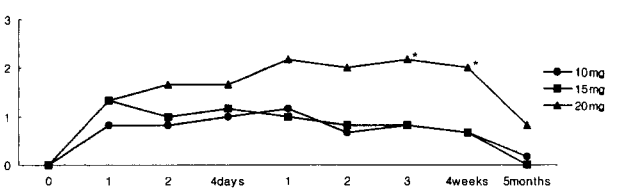

Fig 4. Scores of ocular discharge after intravitreal gentamicin injection. *Significant difference were observed among 20 mg group and another groups 3 and 4 weeks after intravitreal injection($p < 0.05$).

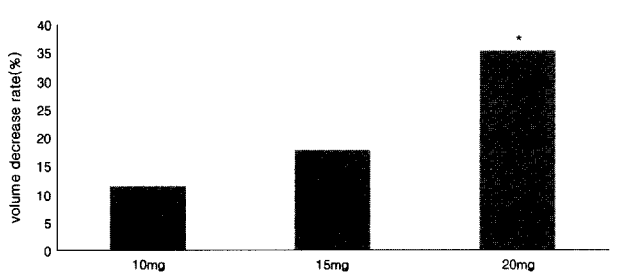

Fig 5. Volume decrease rates(%) of experimental eyes compared with contralateral eyes 5 months after gentamicin injection. *Significant difference was observed among 20 mg group and another groups($p < 0.05$).

과 병태생리적인 변화를 보이는 녹내장안에 대하여 겐타마이신의 용량을 높여 주사할 수 있음을 나타내는 결과라 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 10, 15 mg의 겐타마이신을 주사하는 것은 만성 녹내장의 안압을 낮추어 안구의 크기를 감소시키고, 각막 백탁이나 안로의 발생을 최소화할 수 있는 효과적인 방법이라고 사료된다. 그러나 본 실험이 정상안에 적용한 것임을 감안할 때 녹내장안에의 적용에 있어서는 이전의 병태생리적 변화 정도에 따라 안압의 감소폭이 달라질 수 있으며 때에 따라서는 반복 주사를 해야하는 번거로움이 있을 수도 있다. 그러나 이런 조건은 어떤 용량에서도 해당되는 것일 수 있다고 사료되며 환축의 통증 감소와 미용적인 측면에서 볼 때 초회 주사시 10, 15 mg을 적용하는 것이 타당하다고 사료된다.

결 론

개의 정상안에 10, 15 및 20 mg의 겐타마이신을 초자체내 주사하였을 때 안압의 하강 효과와 합병증의 발생 양상은 다음과 같다.

주사후 5개월 째까지의 안압을 멸균 생리 식염수를 주사한 대조군의 안압과 비교하였을 때 10, 15 및 20 mg의 모든 실험군에서 안압이 유의적으로 하강하였다($p<0.05$). 그러나 안압의 하강 정도에 있어 실험군간 유의적인 차이는 없었다.

주사 합병증의 발현에 있어 20 mg을 주사한 군이 10 mg 및 15 mg군에 비해 유의적으로 심한 각막 혼탁과 혈관화를 보였다($p<0.05$). 또한 관찰 기간 동안 안내 출혈이 3안에서 발생하였으며 모두 20 mg군에서 발생하였다.

안로 발생 여부를 조사하기 위해 안구의 부피를 측정하였을 때 모든 주사 용량에서 실험안이 대조안에 비해 부피가 감소하였으나 10 mg 및 15 mg군에 비해 20 mg군에서 유의적으로($p<0.05$) 부피 감소율(35.3±17.0%)이 높게 나타났다.

이상의 결과로 볼 때 10 mg 혹은 15 mg의 겐타마이신을 주사하는 것은 만성 녹내장의 안압을 낮추면서 각막 백탁이나 안로의 발생을 최소화할 수 있는 효과적인 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bito L. Glaucoma: a physiologic perspective with Darwinian overtones. J Glauc 1992; 1: 193-205.
2. Caprioli J. The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Adler's physiology of the eye, 9th ed. St Louis: Mosby Year Book, Inc. 1992: 228-247.
3. Gelatt KN and Brooks DE. The Canine Glaucomas. In: Veterinary Ophthalmology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Co. 1999: 701-749.
4. Martin CL. Glaucoma. In: Veterinary Ophthalmology Notes. 1995: 253-280.
5. Moller I, Cook CS, Peiffer RL, Nasisse MP and Harling DE. Indications for and complications of pharmacological ablation of the ciliary body for the treatment of chronic glaucoma in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 1986; 22: 319-326.
6. Severin GA. Glaucoma. In: Severin's Veterinary Ophthalmology Notes, 3rd ed. DesignPointe Communications Inc. 1995: 453-470.
7. Slatter DH. Glaucoma. In: Fundamentals of veterinary ophthalmology, 3rd ed. W.B. Saunders, Co. 2001: 350-378.
8. Vainisi SJ, Schmidt GM, West CS and Vernot J. Intraocular gentamicin for the control of endophthalmitis and glaucoma in animals. Trans Am Coll Vet Ophthalmol 1983; 14: 134.