

## 피부사상균 감염개에서 Ketoconazole 경구투여시의 간독성에 관한 연구

배성수 · 김철호<sup>1</sup> · 김태용<sup>2</sup> · 강정부\*

경상대학교 수의과대학 동물의학연구소

<sup>1</sup>경상남도 축산진흥연구소

<sup>2</sup>농림부 가축방역과

(게재승인: 2005년 5월 27일)

## Hepatotoxicity in treatment of canine dermatophytosis with ketoconazole

Seong-su Bae, Cheol-ho Kim<sup>1</sup>, Tae-yung Kim<sup>2</sup>, Chung-boo Kang\*

College of Veterinary Medicine, The Institute of Animal Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea

<sup>1</sup>Gyeongsangnam-do Livestock Promotion Institute, Jinju 660-985, Korea

<sup>2</sup>Animal Health Division, Ministry of Agriculture and Forestry, Kwacheon 427-719, Korea

(Accepted: May 27, 2005)

**Abstract :** The purpose of this study is to compare hepatotoxicity of each treatment for dermatophytosis; one is the administration of the ketoconazole only and the other, ketoconazole with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate. Have chosen the range of 14-24 months of healthy dogs divided by two groups (group 1 and group 2) for the experiment of which test proved positive in dermatophytosis diagnosis and showed normal reaction in terms of physical examination, blood chemistry and especially of liver function. Group 1 was administrated ketoconazole orally at 10 mg/kg/day and of same dose of ketoconazole with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate for group 2. After administering, we have tested two groups by blood collecting every one week in order to check the differences of hepatotoxicity state through AST, ALT and r-GTP, the barometers of liver function which lasted for 12 weeks. Moreover, tested Indocyanine Green (ICG), known as susceptible gauge of function of excretion before starting the experiment and tested ICG as well after 12 weeks. The experiment of result the value of group 1 in AST, ALT and r-GTP has been highly risen after administering ketoconazole for 10 weeks meanwhile, of group 2 has shown a steady state throughout the whole experiment. For ICG test, we injected 0.5 mg/kg of ICG into a vein for both groups and tested the retention rate at regular interval of 15, 30, 45 minutes. The results of retention rate in two groups were similar to before the drug administration. However, after 12 weeks the retention rate of group 1 has been delayed, on the other hand, retention rate of group 2 were a steady state. In conclusion, the administration of ketoconazole only for a long period of time induced hepatotoxicity where as, the administration of ketoconazole with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate didn't induce hepatotoxicity. Therefore, when doctors prescribes for a dog with dermatophytosis should not administrate ketoconazole itself but with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate and one who has abnormal condition of liver function should not be prescribed ketoconazole treatment. If there is a case needed to prescribe ketoconazole treatment, the regular monitoring should be accompanied by at the same time.

**Key words :** dermatophytosis, ketoconazole, hepatotoxicity, dog

\*Corresponding author: Chung-boo Kang

College of Veterinary Medicine, The Institute of Animal Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea  
[Tel: +82-55-751-5814, Fax: +82-55-751-5803, E-mail: cbkang@gsnu.ac.kr]

## 서 론

현 지구상에는 약150만 여종의 진균이 존재하는 것으로 추정되며 [2], 동물에 있어서 피부사상균증은 1881년 Megnin [23]이 처음 보고, 전세계적으로 발생이 인정되고 있다.

피부사상균증의 발병 원인균으로는 *Microsporum* (*M*) 속, *Tricophyton* (*T*) 속, *Epidermophyton* 속 등이 있으며 개에서 *Microsporum canis*가 대부분을 차지하고 있는 것으로 알려져 있다 [5, 29]. 이들 피부사상균은 사람 및 각종 동물의 피모 및 피부 각질층에 침범하여 염증성 반응을 일으키며 탈모, 인설, 가피 그리고 모낭성 구진과 농포를 가진 전형적인 환상부위를 보이는 피부 감염병의 원인균으로 공중보건학적으로 중요시되고 있다 [24].

피부사상균증의 진단방법으로는 Wood's lamp test, 병변부위의 털이나 인설을 15~20% KOH용액 처리하여 15~20분 후에 현미경으로 균사와 포자의 직접검사, Sabouraud's dextrose agar와 Dermatophytes Test Medium (DTM)에서 배양하는 방법들이 주로 사용되고 있다 [8, 24]. 피부사상균증의 치료방법으로는 국소요법과 전신요법 [8]이 있으며, 전신치료제로는 griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, amphotericin B 등이 주로 사용되고 있다. 예로 Griseofulvin의 경우 오래 전부터 개의 피부사상균증 치료로 사용해왔으나 내성예의 문제와 심한 위장관 장애와 같은 부작용이 많아 최근 임상에서는 거의 사용을 하지 않고 있다. Itraconazole의 경우, 효과도 탁월하며 다른 항진균제에 비해 부작용도 작은 것으로 잘 알려져 있으나 아직까진 경제적인 면에서 제한적으로 사용을 하고 있다. 국내 임상에서는 경제성이나 약의 효능을 고려해 볼 때 항진균제로 ketoconazole을 일차적인 선택약물로 많이 사용하고 있는 실정에 있다.

Ketoconazole은 imidazole 유도체로서 진균의 cytochrome P450 효소의 작용을 차단하여 세포막에서 ergosterol의 생합성을 차단함으로써 항진균작용을 나타내는 것으로 알려져 있다 [21, 24].

Ketoconazole은 항진균작용 외에 여러 가지 부작용을 가지고 있다. 구토 설사, 식욕결핍 등과 같은 위장관 장애, 부신과 정소의 스테로이드 신생을 억압, 거대간증, 혈청 간 효소치의 상승 황달과 같은 간독성을 유발할 수도 있는 것으로 알려져 있다 [8, 11, 13, 14, 20, 28].

특히 ketoconazole의 간독성에 대한 연구는 오래전부터 사람이나 동물에서 활발하게 진행되어져 왔으며 1986년 Lake-Bakaar [19], 1991년 Brusko와 Marten [9], 1998년 Findor 등 [12]이 사람의 ketoconazole의 간독성에 대하여, 1999년 Rodriguez 등 [27]은 rat에서, 2003년 Ma

등 [22]은 토끼에서, 2002년 2004년 Masanori Kuroha [16, 17, 18] 등은 개에서 ketoconazole의 간독성에 대한 연구를 보고한 바 있다.

최근 국내의 소동물 임상에서 항진균제로서 ketoconazole의 사용이 많이 증가하고 있으며 간독성을 유발할 수 있다는 가능성이 크지만 그 심각성에 대한 인식이 많이 부족한 것이 사실이다. 간장기능 검사중 개의 임상진단에 응용가능한 것은 매우 다양해 기능별에 따라 분석법을 크게 분류하면 간장의 분비 및 배설기능, 단백질, 지질, 탄수화물, 비타민 및 호르몬대사와 같은 특유의 생화학적 기능, AST, ALT, r-GTP 등과 같은 혈장 또는 혈청효소활성치의 동태에 근거한 방법과 이와 간장생검 및 복강경검사 또는 혈관조영법 또는 Scintigraph법 등으로 나눌 수 있다. 이중에서도 이물배설기능 시험으로 bromsulphoptalein(BSP) 배설시험이 간장 기능저하의 매우 예민한 지표로 알려져 많이 활용되어 왔으나 최근 indocyanine green(ICG) 색소가 BSP에 비해 우수함이 밝혀져 BSP 대신 ICG의 사용이 증가추세에 있다 [1, 3]. ICG는 albumin 및 lipoprotein 과 결합하는 색소로 BSP에 비해 정맥주사후 대부분이 담즙중으로 배설되며, 말초조직에서 흡수되지 않고, 신장으로 배설되지 않으며 장간순환이 없고 장관임파계로 확산(흡수)되지 않아 지속적인 배설을 하며 진통기에도 태반 통과가 이루어지지 않는 장점이 있기 때문에 본 실험에서도 간장기능 검사로 실시하였다 [1].

국내에서도 사람이나 rat에 관한 연구 자료는 많으나 개에서 ketoconazole에 관련된 연구는 많지 않다. 또한 피부사상균에 감염된 개에서 ketoconazole 단독으로 투여 하였을 때와 ketoconazole과 간 보호제인 diphenyldimethyl-dicarboxylate를 병행 투여하였을 경우에 간독성에 대한 비교자료가 없어 [6, 7] 본 실험을 통하여 간 보호제를 같이 투여시 간독성의 예방효과를 비교 분석하여 항진균제 사용에 있어 참고자료로 사용하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 공시동물

본 실험에 사용된 개는 피부사상균증의 병변부위를 가지고 있었고 피부사상균 진단에서 모두 양성을 보인 6마리를 사용하였다. 진단은 Wood's lamp검사, DTM배양검사, 현미경적 검경 순으로 실시하였다. 실험에 사용된 동물은 육안적인 소견, 생체검사 등의 신체검사와 혈액화학검사에서 다른 이상소견은 발견되지 않았고 특히 간 기능에는 문제가 없다고 확인된 개를 사용하였다. 연령은 14-24개월령으로 3두는 수컷, 3두는 암컷이었다.

**공시재료**

실험에 사용된 ketoconazole은 쉐라트팜 코리아사에서 시판되는 상품명 KASZOL을, 간 보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate는 일양약품에서 시판되는 상품명 BIBICELL을 사용하였다. 간기능 검사 이물 배설검사에 사용한 색소제로는 ICG(Sigma Chemical Co. USA)를 사용하였다.

**실험군은 실험 1군과 2군으로 나누어 실시하였다**

(1) 실험 1군 : ketoconazole 10 mg/kg의 1일 1회 경구 투여

실험견 3두에게 ketoconazole을 단독으로 체중 kg당 10 mg 용량으로 1일 1회 경구 투여 하였으며 약물 투여는 오전 사료 급여 후 30분 후에 투약하였으며, 실험기간 중에는 공시된 재료 이외의 다른 약물이나 특별한 음식물은 제공하지 않았다. 공시동물의 내역은 Table 1과 같았다.

(2) 실험 2군 : ketoconazole 10 mg/kg+diphenyl-dimethyl-dicarboxylate 2 mg/kg의 1일 1회 경구 투여

실험견 3두에게 ketoconazole kg당 10 mg과 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 혼합하여 1일 1회 경구 투여 하였으며 약물 투여는 오전 사료 급여 후 30분 후에 투약하였으며, 실험기간 중에는 공시된 재료 이외의 다른 약물이나 특별한 음식물은 제공하지 않았으며, 공시동물의 내역은 Table 1과 같았다.

**실험방법**

(1) 혈중 간 효소활성치의 측정

약물 투여전과 약물 투여후 7일 간격으로 채혈하여 12주간 혈중 간 효소 활성치변화를 측정하였다. 혈액 sample은 모두 한국동물임상연구소(Korea Veterinary Laboratory, Seoul)에 의뢰하여 분석을 하였다. 실험 1군

**Table 1.** Breed, age, sex and body weights of dogs used in the group 1 and 2

Experiment	No.	Age (months)	Sex	Weight (kg)	Breed
Group 1	A	14	F	3.8	Mongrel
	B	18	F	4.8	Mongrel
	C	24	M	4.6	Pomeranian
	D	16	M	5.6	Shih-Tzu
Group 2	E	20	M	4.5	Shih-Tzu
	F	15	F	3.9	Mongrel

M : Male, F : Female

과 실험 2군 모두 채혈은 오전 11시에 경정맥으로 실시하였다.

(2) ICG 배설시험

색소제(간세포의 이물)로는 ICG(Sigma Co. USA)를 사용하였다. 실험 1군과 실험 2군 모두 동일하게 약물 투여전과 12주간 약물 투여가 끝난 후 ICG를 체중 kg당 0.5 mg을 경정맥으로 혈관 주사한 후 15, 30, 45분 후 채혈하여 항응고제 처리한 시험관에 넣어 혼합한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리시켜 상층액을 분리하여 810 nm에서 흡광도를 측정, 반감기 및 정체율은 김 등 [1]의 방법에 준하여 계산하였다.

**결 과**

**공시견에서의 실험전 혈액 화학치**

약물 투여하기 전 실험견들의 혈액 화학 분석 검사 결과는 Table 2와 같았다. 공시된 개들의 AST, ALT, r-GTP 및 ALP 효소 활성치는 정상이었고 이 외 다른 혈액 화학치 결과도 모두 정상범위이었다.

**혈중 AST 효소 활성치의 변화**

Ketoconazole만 처치한 실험 1군과 ketoconazole과 간 보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 동시 투여한 실험 2군에서의 AST 활성치는 Fig. 1과 같았다.

실험 1군에서는 ketoconazole투여 10주령 이후부터 AST치가 크게 상승되었음을 알 수 있었으며 실험 1군의 A의 경우 ketoconazole 투약 후 10주령 후의 AST검사결과에서 88 IU/L를 나타내었고, 12주령 후에는 132IU/

**Table 2.** Serum biochemical values of experimental dogs

	A	B	C	D	E	F	Normal range
AST(IU/L)	18	24	26	24	32	29	20-40
ALT(IU/L)	34	28	18	24	34	18	25-60
r-GTP(IU/L)	6	4	8	4	6	6	1-10
ALP(IU/L)	48	112	68	86	126	56	40-140
BUN(mg/dl)	15.6	21.2	20	18	14	18	10.0-25.0
Cretinine(mg/dl)	0.8	0.4	0.7	1.0	0.6	0.8	0.5-1.0
Albumin(g/dl)	3.2	3.7	3.6	3.2	3.4	3.25	3.0-4.0
Total protein(g/dl)	6.8	6.5	7	6.7	5.8	6.2	5.0-7.1
Bilirubin(mg/dl)	0.4	0.1	0.5	0.2	0.1	0.2	0.0-0.4
Glucose(mg/dl)	88	124	92	98	132	78	125-300
Calcium(mg/dl)	11	10.4	8.9	9.8	10	8.4	7.9-12.2

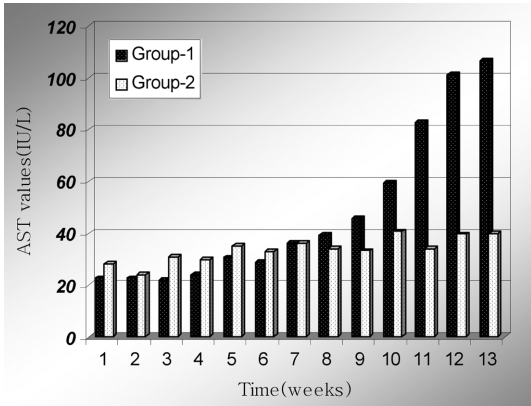


Fig. 1. Comparison of serum AST values in group 1 and 2.

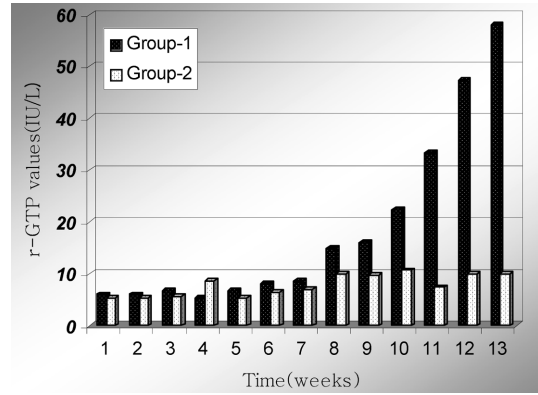


Fig. 3. Comparison of serum r-GTP values in group 1 and 2.

L를 나타내었다. 반면 실험 2군의 D는 10주령 후에 AST치는 28 IU/L를 12주령 후에는 40 IU/L를 나타내었다.

실험 2군에서는 약물처치가 끝난 12주 후에도 AST 효소 활성치의 유의적인 변동은 볼 수 없었다.

**혈중 ALT 효소활성치의 변화 및 임상소견**

Ketoconazole만 처치한 실험 1군과 ketoconazole과 간보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 같이 투여한 실험 2군에서의 ALT 활성치는 Fig. 2와 같았다. 실험 1군의 A의 경우 ketoconazole 투여 4주령째 ALT치가 급격히 상승하기 시작하였으며 다른 개체에 비해 식욕이 조금 떨어지기 시작하였고, 투약 11주령 후 부터는 간헐적인 구토와 설사증상이 나타났었다.

B와 C는 ketoconazole 투여 8주령 이후부터 상승하기 시작하여 투약이 끝난 12주령 이후에는 정상치보다 3배 이상 상승되었으며 식욕이 조금 떨어지는 것 외에는 인지할 만한 임상증상은 보이지 않았다. 반면 간 보호제

인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 같이 투약한 실험 2군의 경우 투약이 끝나고 난 이후의 변화는 나타나지 않았다.

**혈중 r-GTP 효소활성치의 변화**

Ketoconazole만 처치한 실험 1군과 ketoconazole과 간보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 같이 투여한 실험 2군에서의 r-GTP 활성치는 Fig. 3과 같았다. 실험 1군의 A의 경우 ketoconazole 투약 9주령 후에 r-GTP치가 28 IU/L였고, 12주령 후에는 84 IU/L로 크게 상승하였다. 실험 2군의 경우 약물투약전과 투약 후 r-GTP의 효소활성치의 변화는 볼 수 없었다.

**ICG 배설능**

**(1) ICG의 표준곡선**

개에서 ICG 흡수는 810 nm에서 최대흡수 파장을 나타내었고, ICG 농도를 0-1.0 mg/100 ml로 하였을 때의 표준곡선은 직선적이었다(Fig. 4).

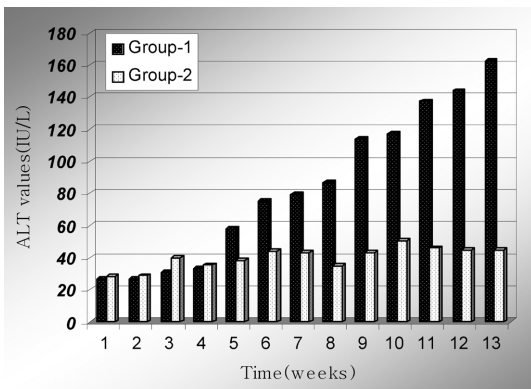


Fig. 2. Comparison of serum ALT values in group 1 and 2.

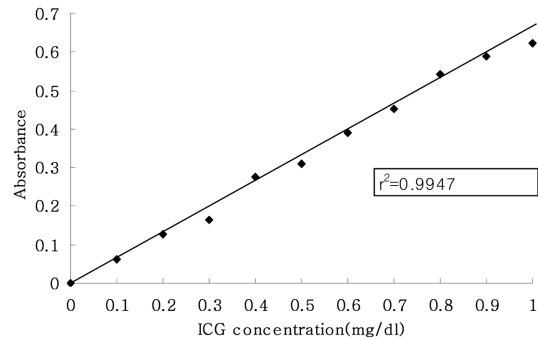


Fig. 4. Standard curve for determination of ICG plasma clearance.

**Table 3.** Retention rates of ICG before experiment in group 1 and 2

Group		15 <sup>a</sup>	30	45
1	A	26.8%	9.9%	4.2%
	B	24.0%	8.4%	2.8%
	C	24.0%	10.3%	4.6%
2	D	22.6%	10.3%	4.2%
	E	25.4%	9.9%	2.8%
	F	21.0%	9.7%	2.8%

a: Minutes

(2) 실험 1군과 2군에서의 ICG 배설능

실험 1군과 실험 2군에서 약물 투여하기전 ICG농도를 0.5 mg/kg으로 하여 투여 후 15, 30, 45분 후의 소실 곡선은 다 같이 투여 후 15분에서 최초로 투여농도의 1/2 이하로 감소, 30분에서는 거의 대부분이 소실되어 45분에서는 극미량의 존재만을 확인할 수 있었다. 반감기는 평균 6.78분이었고 정체율은 Table 3과 같이 투여후 45분에서는 5% 이내였다. 시간당 정체율은 Table 3과 같이 나타났으며, 개체간 차이는 있으나 실험 1군과 실험 2군 모두 거의 비슷한 양상을 나타내었다.

(3) 약물투여 12주 후 ICG 배설능

실험 1군과 실험 2군에서 약물투여가 끝난 12주 후의 ICG 농도를 0.5 mg/kg으로 정맥주사 후 15, 30, 45분 후 실험 1군에서의 반감기는 평균 14.2±1.8분이었다. 소실 곡선에서 실험 1군에서 감소는 하였으나 15분에서 1/3 이하의 감소를, 30분에서 1/2 정도의 감소를, 45분에서는 70% 전후의 감소를 보인 반면, 실험 2군에서는 약물 투여전의 결과와 차이가 없는 약물 투여전과 같은 패턴을 보였고 정체율은 Table 4와 같이 실험 1군에서는 ICG 투여 후 15분에서 40% 이상의, 30분에서 30% 전후의, 45분에서도 16%이상의 정체율을 보였다. 실험 2

**Table 4.** Retention rates of ICG after experiment in group 1 and 2

Group		15 <sup>a</sup>	30	45
1	A	56.5%	38.1%	24.0%
	B	42.4%	31.1%	17.6%
	C	43.8%	29.7%	16.2%
2	D	29.7%	12.7%	4.7%
	E	25.4%	9.9%	4.2%
	F	24.0%	11.3%	2.8%

a: Minutes

군에서는 약물 투여전의 결과와 같았다.

**고 찰**

개의 피부질환의 원인으로서는 외상, 기생충감염, 세균 감염, 진균감염, 및 내분비장애 등이 알려져 있다. 이들 중 진균성 피부병의 주요 원인 균인 피부사상균은 자연 환경 및 건강한 동물의 피모에 많이 오염되어 있을 뿐만 아니라 인수공통의 감염성 우려 때문에 공중보건상으로도 중요시 되고 있다 [29].

개의 피부사상균증의 주요 원인균은 *Microsporum canis*, *Microsporum gypsum*, *Tricophyton mentagrophytes* 등이 있으며 *M canis*가 70%, *M gypsum*이 20%, *T mentagrophytus*가 10%를 차지하는 것으로 알려져 있다 [8, 29].

피부사상균증의 전신치료제로는 griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, terbinafine, fluconazole 등이 있으며 griseofulvin은 위장관 장애가 심하고 [10, 24], 내성율이 높기에 최근에는 임상에서 거의 사용을 하지 않고 있으며, itraconazole, terbinafine 등은 효과는 좋으나 가격면에서 제한적으로 사용하고 있는 실정이다. 본 실험에 사용된 ketoconazole은 1981년 미국에서 소개된 이후 동물에서도 항진균제로 많이 사용하고 있지만 항진균 효과 외에 부작용도 지적되고 있다 [24, 25]. 1996년 Rodriguez 등 [26]은 rat의 간세포 배양을 통한 ketoconazole의 간독성에 관한 연구에서 ketoconazole의 대사과정에서 만들어지는 주요 대사산물인 *N*-deacetyl ketoconazole이 flavin containing monooxygenase에 의하여 대사과정에서 간 독성을 유발하는 것으로 보고한 바 있다.

Ma 등 [22]은 rabbit의 ketoconazole 간독성과 약물동태에 관한 보고에서 kg 당 40, 80, 160 mg의 ketoconazole을 투여 후 시간대별 혈중 ketoconazole 농도를 측정할 결과 세포학적인 변화나 간 효소활성 변화를 볼때 간 독성은 약물에 노출된 양에 가장 밀접한 관련이 있다고 보고하였으며, 본 실험에서도 동일하게 장시간 ketoconazole에 노출된 실험군에서 간독성이 심하게 유발됨을 확인할 수 있었다. Kuroha 등 [17]은 개의 hepatic microsome 내에서 ketoconazole의 cytochrome P-450 효소의 대사활성에 대한 억제효과에 관한 연구에서 ketoconazole이 cytochrom P-450 효소의 대사활성을 억제하여 간 손상을 유발하게 되며 임상에 적용시 개에서 cyclosporin, dexamethasone, midazolam, verapamil을 ketoconazole과 함께 적용하게 되면 반대 효과를 나타낸다고 보고하였다. 본 실험에서는 이러한 약물은 사용하지 않았지만 ketoconazole과 이러한 약물을 같이 사용하였을 경우 간독성에 관한 임상적 연구 또한 필요할 것

으로 생각된다.

본 실험에서 간 보호제로 사용된 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate는 오미자의 성분 중에서 독 물질에 의한 간 손상을 방지할 수 있는 [2] Schizandrin C의 합성 유도체 [4]로, 약물 대사효소의 유도증가작용, 세포막 안정성 증가작용과 알콜이나 세포독성물질에 의한 반응성 산소 대사물 제거효과 등이 있으며, 간 손상으로 상승된 혈청 transaminase억제효과, 만성 간 질환 에서 상승된 혈청 ALT치를 뚜렷이 감소시키는 것으로 보고하였다. 본 실험에서도 실험 2군의 경우 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate의 효과(영향)에 의하여 간 손상이 유발되지 않는 것으로 판단되었다.

간세포의 이물 배설기능을 평가하기 위하여 사용한 ICG 색소제는 혈중에서 albumin 및 lipoprotein과 결합하여 대부분이 담즙중으로 배설되며 [10, 27], 말초조직에서 흡수되지 않고, 신장으로 배설되지 않을 뿐 더러, 장 간순환이 없고 간장 임파계로 확산되지 않아 직접적인 배설을 하며 진통기에도 태반통과가 이루어지지 않는 장점 때문에 간장 기능저하의 매우 예민한 지표로 많이 활용되고 있으나 [15, 30] 국내에서는 크게 활용되지 않고 있다.

개에서 1992년 김 등 [1]이 사염화탄소 투여 후 ICG 배설 시험을 실시한 결과 ICG의 배설율은 감소, 반감기는 길어지고 정체율은 증가하여 개에서도 ICG 배설 검사가 간 기능 검사로 활용될 수 있음이 입증한 바 있다.

본 실험에서도 ketoconazole 단독 투여 군에서 약물 투여전과 약물 투여가 끝난 12주 후의 ICG 배설검사 결과 ICG의 소실량은 약물투여가 끝난 후 현저하게 감소되어 있었고, 정체율은 증가되어 김 등 [1]의 연구 결과보다 반감기는 길고 정체율은 높게 나타났으나 간 보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 함께 투여한 군에서는 ICG배설검사 결과 약물 투여 전과 약물투여가 끝난 12주 후에도 이상이 나타나지 않았다.

이상의 결과로 볼 때 피부사상균증을 가진 개를 ketoconazole을 단독으로 장기간 투약하게 되면 간독성이 유발됨을 알 수 있었으며, 간 보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 동시 투여 하게 되면 간 손상이 유발되지 않음을 알 수 있었다. 하지만 이번 실험의 경우, 임상 소견에서도 전혀 이상이 없고, 간기능 이상이 전혀 없으며, 연령이 비슷한 개를 선발하다 보니 실험에 사용된 개체수에 제한이 있어 연령별, 종별, 성별에 대한 연관성은 확인할 수 없어 보다 많은 개체수를 통한 유의성 검증이 필요하리라 생각된다.

피부사상균증이나 다른 진균 감염증 등 치료약물로 ketoconazole 경구요법의 장기 적용시에는 본 결과를 통해 나타난 바와 같이 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate와

같은 간보호제와의 병용투여가 바람직 한 것으로 판단 된다.

## 결 론

본 실험을 통하여 개에서 피부사상균증의 치료를 위하여 ketoconazole을 단독으로 10 mg/kg/day로 투약하였을 때와 동량의 ketoconazole과 간 보호제로 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 같이 투여하여 혈중 효소 활성변화와 ICG 배설검사에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

- (1) 실험 1군에서 AST 수치는 실험기간이 길어짐에 따라 증가하는 경향을 보인 반면, 실험 2군에서는 변화가 없었다.
- (2) 실험 1군의 ALT 수치는 4주째 부터 증가하기 시작하여 12주까지 높게 나타난 반면, 실험 2군은 투약 후 12주까지 커다란 변화를 보이지 않았다.
- (3) 실험 1군의 r-GTP 수치는 9주째부터 증가하기 시작하여 12주까지 지속한 반면, 실험 2군의 수치는 12주까지 정상범위 내에 있었다.
- (4) 실험 1군에서 약물 투여가 끝난 12주 후 ICG를 0.5 mg/kg으로 투여하였을 때 15분, 30분, 45분 후의 혈중 정체율은 많이 증가되고 반감기가 길어진 반면, 실험 2군에서 혈중 정체율 및 반감기는 실험 전과 실험 후에도 변화가 나타나지 않았다.

이상과 같은 결과에서 ketoconazole단독으로 장기간 투여 시 혈중효소 활성 변화와 ICG 배설검사에서 효소 활성의 증가와 ICG의 혈중정체율의 증가는 간 독성이 유발되었음을 나타내며, 간 보호제인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate를 병용 투여시에는 간독성이 유발되지 않은 것으로 판단되었다.

이상의 결과, Ketoconazole을 개의 피부사상균증 치료를 위한 경구적용시에는 간 보호제와의 병용투여가 권장되며, 장기간 치료가 필요한 경우엔 주기적인 모니터링을 통하여 간 기능 손상여부를 확인하고, 약물 투여를 시작하기 전 간기능에 대한 평가가 선행되어야 할 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. 김철호, 최일관, 손민수, 김진구, 강정부. 개에서의 indocyanine green 배설시험 및 혈장효소 활성치의 변화. 대한수의학회지 1992, 32, 671-675.
2. 김형식, 이수택, 김대근, 안득수, 안형식. 만성 간질환에 대한 Diphenyl-dimethyl-dicarboxylate의 안전성 및 효과. 대한간학회지 1996, 2, 54-60.
3. 이성엽, 이창우. 한국흑염소에 있어서 Indocyanine Green 배설시험. 한국임상수의학회지 1987, 4, 29-37.

4. 이현주, 최준혁, 최형철, 하정희. Thioacetamide 유발 급성 간 손상에 대한 Diphenyl dimethyl dicarboxylate의 효과. 대한내과학회지 1998, **54**, 804-903.
5. 장화석, 문영찬, 이상원, 김휘율, 김태중. 개에서 분리한 진균의 동정과 PCR을 이용한 진단. 한국임상수의학회지 2004, **21**, 35-44.
6. 주진숙. 실험쥐의 피부사상균증 및 분리균의 항진균제에 대한 감수성. 경북대학교 석사논문. 1998.
7. 최원필, 윤성용, 송동준, 이춘식, 김영은, 박철정. *Microsporum canis*에 의한 개의 피부사상균증 및 개, 고양이의 피부사상균의 보균현황. 대한수의학회지 1993, **33**, 235-239.
8. **Birchard SJ, Sherding RG.** Saunders Manual of Small Animal Practice. 2nd Edition. pp. 141-145, 317-323, Saunders Philadelphia, 1999.
9. **Brusko CS, Marten JT.** Ketoconazole hepatotoxicity in a patient treated for environmental illness and systemic candidiasis. DICP, Ann Pharmacother 1991, **25**, 1321-1325.
10. **Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF.** Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: A controlled cohort study. Hepatology 1997, **25**, 103-107.
11. **Donna WA, Danny W.** Use of ketoconazole in treatment of dermatophytosis in a dog. J Am Vet Med Assoc 1987, **190**, 1433-1434.
12. **Findor JA, Sorda JA, Igartua ER, Avaginina A.** Ketoconazole induced liver damage. Medicina (B Aires) 1998, **58**, 277-281.
13. **Karen AM.** Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: Review of published studies. Vet Derma 2004, **15**, 99-107.
14. **Kenneth AA, Koseph T, Giselle H.** Blastomycosis in dogs: 115 cases(1980-1995). J Am Vet Med Assoc 1998, **213**, 658-663.
15. **Ketter SG, Wiegand BD, Rapaport E.** Hepatic uptake and Biliary excretion of indocyanine green and its use in estimation of hepatic blood flow in dogs. Am J Physiol 1960, **199**, 481-489.
16. **Kuroha M, Kayaba H, Kishimoto S, Khalil WF, Shimoda M, Kokue E.** Effect of oral Ketoconazole on first-pass effect of nifedipine after oral administration in dogs. J Pharm Sci 2002, **91**, 868-873.
17. **Kuroha M, Shiral Y, Shimoda M.** Multiple oral dosing of ketoconazole influences pharmacokinetics of quinidine after intravenous and oral administration in beagle dogs. J Vet Pharmacol Therap 2004, **27**, 355-359.
18. **Kuroha M, Yoji K, Minoru S, Eiichi K.** *In vitro* characterization of the inhibitory effects of ketoconazole on metabolic activities of cytochrome P-450 in canine hepatic microsomes. Am J Vet Res 2002, **63**, 900-905.
19. **Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S.** Hepatic reaction associated with ketoconazole in the United Kingdom. Br Med J 1987, **294**, 419-422.
20. **Lewis JH, Zimmerman HJ, Bendon GD, Ishak KG.** Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. Gastroenterology 1984, **86**, 503-513.
21. **Maertens JA.** History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 2004, **10**, 1-10.
22. **Ma YM, Ma ZQ, YAO JS, SUN RY.** Hepatotoxicity and toxicokinetics of ketoconazole in rabbits. Acta Pharmacol Sin 2003, **24**, 778-782.
23. **Megnin P.** Nouvelle maladie parasitaire de la peau chez un coq. Compt Rend Soc Biol 1881, **33**, 404.
24. **Miller WH, Scott DW, Griffin CE.** Small animal dermatology. 5th ed. pp. 316-372, Saunders Philadelphia, 1995.
25. **Rosario C.** Generalized *Microsporum canis* dermatophytosis in six Yorkshire terrier dogs. Vet Derma 2004, **15**, 181-187.
26. **Rodriguez RJ, Acosta D. Jr.** N-Deacetyl ketoconazole induced hepatotoxicity in a primary culture system of rat hepatocytes. Toxicology 1996, **117**, 123-131.
27. **Rodriguez RJ, Proteau PJ, Marquez BL, Hetherington CL, Buckholz CJ, O'Connell KL.** Flavin containing monooxygenase mediated metabolism of N-Deacetyl ketoconazole by rat hepatic microsomes. Am Soc Pharma & Experi Thera 1999, **27**, 880-886.
28. **Stricker BH, Blok AP, Bronkhorst FB, Van Parys GE, Desmet VJ.** Ketoconazole-Associated hepatic injury a clinicopathological study of 55 cases. J Hepato 1986, **3**, 399-406.
29. **Weiss R, Weber A.** Cultural demonstration of dermatophytosis in pets with skin lesions. Praktische Tierurzl 1983, **64**, 827-830.
30. **Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JL.** Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Proc Soc Exp Biol Med 1958, **99**, 11-19.