



서 지 민
· 해마루 동물병원
· jmvel@hanmail.net

Moxidectin toxicosis

도입

Moxidectin은 macrocyclic lactone 외부기생충제로 수의학에서 심장사상충과 대동물 내부기생충 예방을 위해 사용되고 있습니다. 외국에서 개에서의 moxidectin 중독은 말에서 사용되는 moxidectin제제를 섭취함으로써 발생된 case가 보고되고 있고 본원에서는 보호자가 외용제를 경구제로 오인하여 중독증상을 보여 내원하는 경우가 대부분이었습니다.

임상증상은 구토, 운동실조, 진전(tremor), 발작, 심한 경우엔 호흡마비를 보이는 경우도 있습니다. 호흡마비를 보이는 환자에서 최근 치료 방법에 영양과 환기(ventilator)를 포함한 대증치료가 포함됩니다.

서론

Moxidectin, milbemycin, ivermectin, avermectin은 macrocyclic lactones의 기생충제입니다. Macrocyclic lactones은 nematode의 신경과 인두근육세포의 glutamate-gated chloride에 결합하여 이 채널을 비가역적으로 느리게 열리게 합니다.

이로 인해 신경 또는 근육세포의 과분극 또는 탈분극을 오래 유지시킵니다. 기생충은 빠르게 마비되고 먹을 수 없게 되어 죽게 됩니다.

포유류에서의 신경 독성은 중추 신경계 내의 postsynaptic gamma-aminobutyric acid(GABA) gated chloride에 결합하여 과분극과 신경의 자극 전달 방해를 일으킵니다.

P-glycoprotein(뇌혈관장벽의 모세관내피세포에 위치한 큰 transmembrane transporter protein)은 뇌 안쪽으로의 ivermectin의 침투를 제한하여 치료용량에서 신경독성을 일으키지 못하게 합니다.

콜리종은 P-gp encoding gene에서 homozygous exonic deletion(삭제)으로 인해 P-gp transporter의 결손이 나타나기 때문에 ivermectin의 신경독성 효과에 민감하게 반응을 나타냅니다. Moxidectin은 이런 품종에서 ivermectin보다 더 넓은 안전력을 갖는다고 보고되어 있지만 콜리종에서 심한 독성을 나타냈다는 보고가 있습니다. Ivermectin에 민감한 콜리종에서 임상증상없이 투여될 수 있는 moxidectin의 경구용량은 90 μ g/kg입니다. 비글에서는 1년 동안 1130 μ g/kg/day로 투여된 후에도 무증상을 보였다고 합니다. Moxidectin과 ivermectin과 관련된 임상증상은 구토, 운동실조, 진행성 무력(weakness), 진전(tremor), 발작입니다.

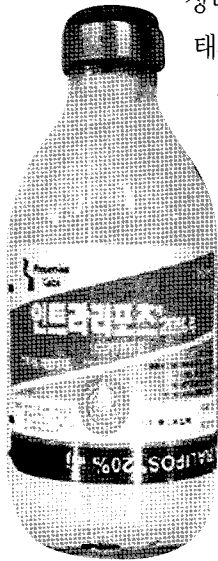
Moxidectin의 혈중 peak time은 섭취 후 2.0 \pm 1.0시간이고 개에서의 반감기는 25.9일입니다. 임상증상 경과는 섭취한 양과 관련되며 일반적으로 수일에서 수주에 걸쳐 회복됩니다.

GABA antagonist인 picrotoxin이 ivermectin 중독의 증례에서 회복을 촉진하였다고 하지만 발작을 갑자기 일으켰다고 합니다.

결과적으로 picrotoxin의 사용은 추천되지 않습니다. cholinesterase억제제인 physostigmine은 일시적으로 증상을 개선시키지만 ivermectin의 직접적인 길항제가 아니며 부작용으로 유연, 유루, 배뇨, 배변, 발작을 일으킬 수 있습니다. 진전과 과흥분을 조절하기 위해 Benzodiazepine이 사용되지만 사실상 GABA항진 효과 때문에 지시되지 않을 수 있습니다. 하지만 본원에서나 다른 증례에서도 진전과 발작 조절을 위해 benzodiazepine을 사용하였을 때 신경증상 조절이 가능하였습니다.

증례

최근 moxidectin을 함유한 외용제를 귓병 약으로 오인하여 먹인 뒤 3시간 뒤에 몸을 떠는 증상을 보여 내원한 환자가 있었습니다. 내원 당시 유연, 근진전, 운동실조를 보여서 수액처치와 함께 diazepam bolus투여로 진전, 근경련 조절을 시작하였습니다. 그러나 diazepam 투여 당시에만 근진전이 없어지고 다시 근진전을 보여 diazepam CRI를 실시하였습니다. 대략 moxidectin섭취 후 24시간 정도 지나서부터 근진전이 감소되면서 의식도 회복되는 양상을 보였으나 여전히 운동실조는 남아 있었습니다. 대략 48시간 이후에는 전지에 힘을 주고 기립하였으나 원래부터 후지



상태가 좋지 않아 완전히 기립하는 것은 확인하지 못하였습니다. 전반적인 상태와 추가 신경증상이 없어서 퇴원하였습니다.

본원에서는 아직 사용해 보지는 않았으나 moxidectin 중독시 lipid용제를 사용할 경우 회복을 단축시켰다고 보고가 있어서 소개하려고 합니다. (외국에서는 Intralipid®, 국내 인트라리포즈® 20% soybean oil(lipid)은 PPN에 빈번히 사용되는 제제입니다. Moxidectin 중독시 lipid제제의 사용은 사람에서 bupivacaine의 대사 효과를 조사하는 연구로부터 유래되었습니다.

독성용량의 bupivacaine을 빠르게 투여한 후 lipid를 투여하면 심전도 파형과 혈압이 빠르게 정상으로 회복하여 생존률이 극적으로 개선된다고 합니다. 반면 대조군은 적극적인 소생술에도 결국 사망하였다고 합니다.

국소마취제 중독의 치료를 위해 사용되는 lipid의 기전은 완전히 밝혀진 것은 아닙니다. 호기성 대사시, 지방산은 심근세포가 산화적 대사를 하기 위한 주요 연료입니다. Bupivacaine은 미토콘드리아의 지방산 대사를 위한 주요 효소인 carnitine acylcarnitine translocase를 억제합니다.

Bupivacaine 중독시 lipid의 투여로 세포 내 지방산을 충분히 증가시켜 carnitine acylcarnitine translocase의 억제를 극복하게 한다고 제시되고 있습니다.

다른 가설은 lipid sink 기전으로, 독성작용을 일으키는 약물을 영향받은 조직으로부터 제거하여 lipid를 투여함으로써 만들어진 혈장 lipid 구획으로 분배시킨다는 것입니다.

이러한 가설은 lipid에 잘 녹는 약물 중독에서 lipid 사용으로 중독을 성공적으로 치료한 최근 사례들을 통해 지지되고 있습니다. Bupivacaine의 lipid/aqueous partition coefficient는 $\log P3.64$ 이며 moxidectin은 $\log P4.1$ 로 더 지용성입니다.

따라서, lipid투여로 큰 lipidpool이 만들어지고 신경세포로 부터의 독소가 lipid가 풍부한 혈장으로 제거된 후 결국 몸 밖으로 배설됩니다.

Moxidectin 중독을 위한 lipid 투여는 입증되지 않았습니다. 그래서 사람의 bupivacaine 중독을 위한 치료용량에 근거하여 처음에는 1.5ml/kg를 bolus투여한 뒤 필요하면 0.25ml/kg/min으로 30~60분 동안 CRI합니다.

개선은 보이지만 심각한 임상증상이 남아 있거나 보호자의 경제적 부담으로 안락사를 해야 할 가능성이 높을 때 0.5ml/kg/min 속도로 30분간 두번째 용량을 투여합니다.

Veterinary emergency and Critical Care 2009;19(2):181-186

16주령의 3.2kg Jack Russell Terrier가 말용 moxidectin에 노출되고 45분 후 구토, 운동실조, 진전을 보여 인근병원에 내원하였습니다. diazepam, glycopyrrolate, 수액처치를 받고 발작 양상은 소실되었으나 coma상태가 되어 moxidectin에 노출되고 5시간 정도 후에 3차 병원에 의뢰되었습니다.

내원 후 양압호흡, 수액처치, activated charcoal투여를 실시하고 노출 후 10시간 정도에 20% soybean oil을 2ml/kg bolus(총 6.5ml) 투여하고 4ml/kg/h 속도로 4시간 동안 투여하였습니다. (lipid를 빠르게 투여했을 때의 부작용을 염두하여 1시간 동안 투여할 양을 4시간에 걸쳐서 투여함) 2시간 후에는 호흡개선으로 양압 호흡을 중단할 수 있었고 수시간에 걸쳐 가벼운 반사는 돌아 왔으나 발작같은 근경련이 지속되어 두번째 lipid를 30분 내에 좀 더 빠르게 투여하였습니다. 이후 흉와자세를 취하고 스스로 보행이 가능하게 되어 두번째 lipid투여 후 6시간(노출 후 32시간)째에서는 모든 신경증상이 회복되었습니다.

이 증례는 다른 중독 증례들에 비해 빠르고 완벽하게 신경증상과 호흡 양상이 회복되어서 moxidectin 중독에서 soybean oil의 사용이 효과적임을 보여주고 있습니다.

그러나 아직 수의에서 PPN시 사용되는 양보다 많은 양을 한꺼번에 투여했을 때의 안전성 평가가 부족하고 중독시 사용되는 용량 평가도 실시되어 있으므로 이 증례처럼 투여 속도를 느리게 하는 것도 방법인 듯 합니다. 