

개에서 Tiletamine-Zolazepam의 연속투여가 생체에 미치는 영향

박명호 · 서강문* · 장광호**

월성가축병원 · 강원대학교 수의학과*
호암동물병원**
(1997년 3월 30일 접수)

Effects of continuous administration of Tiletamine-zolazepam in dogs

Myeong-ho Park, Kang-moon Seo* , Kwang-ho Jang**

Wul Sung Animal Clinic,
Department of Veterinary Medicine, Kangwon National University*
Ho Am Animal Clinic**
(Received Mar 30, 1997)

Abstract : The effects of continuous administration of tiletamine-zolazepam(T-Z) on the blood, liver and kidney of dogs were evaluated. The drug was repeatedly administered into ten mongrel dogs intramuscularly at dose of 10mg/kg for every seven days.

Hematology(PCV, WBC, RBC, TP, Fibrinogen) and serum chemistry(ALT, AST, BUN, Creatinine) were monitored for 14 days postinjection. No significant changes in PCV values, total RBC counts and plasma total protein values was found. Total WBC counts and fibrinogen values were significantly increased from 2 days to 7 days postinjection. There was no significant change in ALT, AST, BUN and creatinine levels. All animals were euthanized and necropsied at 14 days postinjection. No gross lesion and pathologic lesion was found on liver and kidney in necropsy finding.

Key words : tiletamine-zolazepam, toxicity, dog.

서 론

최근 tiletamine-zolazepam(T-Z)은 소동물 임상가들이 마취제로 많이 사용하는 약물중 하나로 이와 관련된 연구가 많이 진행되어 왔다.

Tiletamine은 phencyclidine, ketamine과 같이 arylcycloalkylamine제에 속하는 해리성 마취제로 ketamine보다 작용시간이 더 길고 강한 진정효과를 나타낸다.¹ Zolazepam은 diazepam, midazolam, chlordiazepoxide와 같은 범주에 속하는 benzodiazepine tranquilizer로 항경련작용과 근이완작용이 있어 tiletamine과 혼합되어 사용되고 있다.¹ 이 두 약물

은 1:1(w/w)로 혼합되어 주사용으로 시중에 상품화되어 Zoletil®(Virbac, France)과 Terazol®(AH Robins, USA)이라는 상품명으로 시판되고 있다.

기존의 개에 대한 T-Z 마취제에 대한 연구로는 용량에 따른 효과^{2,3}, 투여경로에 따른 효과⁴, 기타 다른 제제와 혼합사용하였을 때의 효과⁵, 길항제의 효과⁶⁻⁸에 대한 것으로 심맥관계, 호흡기계 및 혈청화학치의 변화를 조사하는 보고가 주종을 이루었을 뿐, 연속투여시 생체에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바 없다. 단지 실험동물로 토끼를 이용하여 과용량 단회 투여시 미치는 영향에 대해 보고한 것이 있을 뿐이다⁹⁻¹⁰.

소동물임상에 있어서 사람에게 대해 공격성을 지닌 환축을 장기간 치료하거나 마취나 진정을 필요로 하는 처치를 장기간 해야 할 경우 마취제의 선택은 중요하다 하겠다. 이때 무엇보다도 생체에 되도록 부작용을 적게 주면서 원하는 처치나 치료를 완벽히 할 수 있는 마취제를 선택해야 할 것이다. 또한 수의사는 마취제에 대한 특성과 장단점을 잘 알고 있어야 그것을 선택의 기준으로 정할 수 있을 것이다.

이에 본 연구에서는 소동물 임상가들이 많이 사용하는 주사용 마취제중 하나인 T-Z 마취제를 선택하여 실험적으로 1주일간 하루 1회씩 연속 투여한 후, 혈액·혈청학적 검사 및 병리조직학적 검사를 통해 생체에 미치는 영향을 분석하여 T-Z 마취제의 연속 사용 가능성을 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 임상적으로 건강하다고 인정되는 체중 2.7~11.5kg, 연령 1~2세의 잡견 10두를 선정하여 12시간 절식시킨 후 암수 구별없이 본 실험에 공시하였다.

Tiletamine-Zolazepam의 투여 : 모든 실험동물은 T-Z(Zoletil®, Virbac)을 10mg/kg을 매일 오전 1회씩 근육주사로 7일간 연속투여하였다.

혈액채취 및 혈액-혈청화학치 검사 : 혈액채취는 경정맥에서 채취하여 혈액검사용과 혈청검사용으로 나눠 각각 다른 용기에 분주하였으며, 해당 당일 T-Z 마취제를 투여하기 전에 채취하였다.

채취일시는 마취제 투여전 및 투여 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7일째 및 처음 투여한 날로부터 11 및 14일째로 하였다. 혈액검사는 PCV, 총적혈구수, 총백혈구수,

총혈장단백질 및 섬유소원을 측정하였으며, 혈청화학성분검사로 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), blood urea nitrogen(BUN) 및 creatinine을 자동혈액화학분석기(550 express®, 영인과학)를 이용하여 측정하였다.

간과 신장의 병리학적 검사 : T-Z 마취제 주사 시작일로부터 14일째에 모든 실험동물을 포화 magnesium sulfate를 정맥주사하여 안락사시켜 육안검사를 실시한 후 10% phosphate buffered formalin에 간 및 신장 조직을 일부 채취하여 24시간 고정된 후 병리조직 표본을 제작하였다.

병리조직은 일반적인 Hematoxylin & Eosin 염색방법에 준해 염색한 후 검경하에서 조직변화를 관찰하였다.

통 계 : T-Z 마취제 투여전의 혈액, 혈청화학치를 기준으로 경시적인 변화를 t-test로 검정하였다.

결 과

PCV의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 PCV의 변화는 Fig 1과 같다. 마취제 투여전 42.6±6.2%, 투여 1, 3, 5 및 7일째에 각각 42.4±6.6%, 41.5±8.1%, 42.1±7.4% 및 40.7±6.5%로 유의성 있는 변화가 없었으나, 11 및 14일째에 37.6±7.3% 및 37.0±7.3%로 감소하는 경향을 보였지만 통계상 유의성 있는 차이는 아니었다.

적혈구수의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 적혈구수의 변화는 Fig 1과 같다. 마취제 투여전 486±

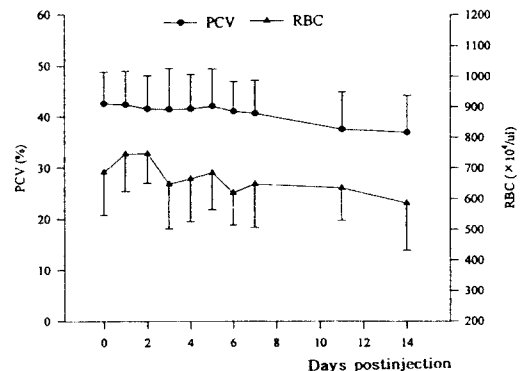


Fig 1. Changes in PCV value and RBC count following continuous administration of tiletamine-zolazepam in dogs.

140만/μl, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 746±122만/μl, 648±146만/μl, 684±120만/μl, 648±142만/μl, 및 586±155만/μl로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

백혈구수의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 백혈구수의 변화는 Fig 2와 같다. 마취제 투여전 12625±

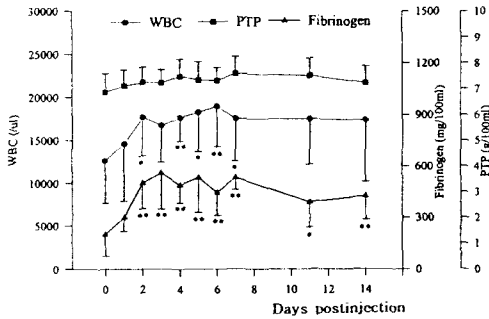


Fig 2. Changes in WBC count, plasma total protein(PTP) and fibrinogen following continuous administration of tiletamine-zolazepam in dogs(*: p < 0.05, **: p < 0.01).

4966/μl, 투여 1일째에는 14625±6729/μl 로 유의성 있는 변화가 없었으나, 투여 2일째에 17705±4551/μl(p < 0.05), 4일째에 17678±2764/μl(p < 0.01), 6일째에 18983±4716/μl(p, 0.01) 및 7일째에 17544±4961/μl(p < 0.05)로 유의성 있는 증가를 나타내었으며, 투여 11 및 14일째에도 각각 17500±5319/μl 및 17375±7195/μl로 증가된 양상을 보이고 있었으나 통계상 유의성 있는 변화를 나타내지는 않았다.

혈장단백질농도의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 혈장단백질농도의 변화는 Fig 2와 같다. 마취제 투여 전 6.9±0.7g/dl, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 7.1±0.6g/dl, 7.2±0.5g/dl, 7.3±0.7 g/dl, 7.6±0.7g/dl 및 7.2±0.7g/dl로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

섬유소원의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 섬유소원의 변화는 Fig 2와 같다. 마취제 투여전 200±125mg/dl, 투여 1일째에는 300±82mg/dl 로 유의성 있는 변화가 없었으나, 투여 2일째에 500±149mg/dl, 3일째에 560±211mg/dl, 5일째에 533±206mg/dl, 7일째에 533±71mg/dl 및 14일째에 425±139mg/dl로 유의성 있는 증가양상을 나타내었다(p < 0.01).

혈청 AST 활성치의 변화 : T-Z의 연속투여에 따

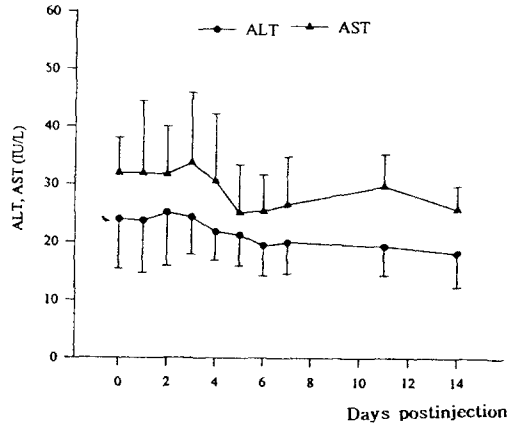


Fig 3. Changes in alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) following continuous administration of tiletamine-zolazepam in dogs.

른 혈청 AST 활성치의 변화는 Fig 3과 같다. 마취제 투여전 31.9±6.1IU/l, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 31.8±12.6IU/l, 33.7±12.2IU/, 25.1±8.3IU/l, 26.5±8.3IU/l 및 25.8±4.0IU/l로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

혈청 ALT 활성치의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 혈청 ALT 활성치의 변화는 Fig 3과 같다. 마취제 투여전 23.9±8.5IU/l, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 23.7±9.0IU/l, 24.3±6.4IU/, 21.2±5.3IU/l, 20.0±5.4IU/l 및 18.2±5.8IU/l로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

혈청 BUN 활성치의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른

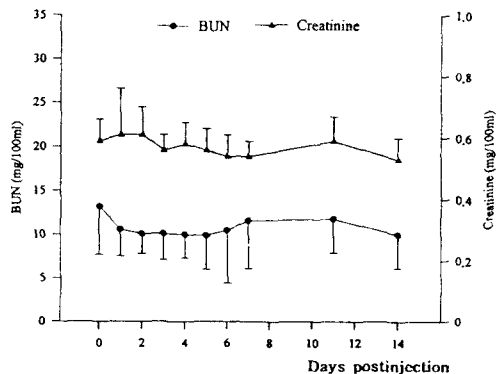


Fig 4. Changes in blood urea nitrogen(BUN) and creatinine following continuous administration of tiletamine-zolazepam in dogs.

혈청 BUN 활성치의 변화는 Fig 4와 같다. 마취제 투여전 13.2±5.5mg/dl, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 10.6±3.1mg/dl, 10.1±3.0mg/dl, 9.9±3.9mg/dl, 11.6±5.6mg/dl 및 10.0±3.9mg/dl로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

혈청 creatinine 활성치의 변화 : T-Z의 연속투여에 따른 혈청 creatinine 활성치의 변화는 Fig 4와 같다. 마취제 투여전 0.59±0.07mg/dl, 투여 1, 3, 5, 7 및 14일째에 각각 0.61±0.15mg/dl, 0.56±0.05mg/dl, 0.56±0.07mg/dl, 0.54±0.05mg/dl 및 0.53±0.07mg/dl로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

간과 신장의 병리조직 변화 : T-Z 마취제 주사 시작일로부터 14일째에 안락사시켜 간 및 신장을 채취하여 병리학적 변화를 관찰한 결과, 육안적 및 현미경적 소견 모두 특이한 변화양상을 보이지 않았다.

고 찰

Tiletamine-zolazepam(T-Z) 마취제는 개^{3,6,8,9,11}나 고양이^{8,12} 뿐만 아니라 랫드¹³, gerbil¹⁴, ferret¹⁵, 원숭이^{16,17} 및 기타 야생동물¹⁶에서도 비교적 안전하고 진정효과가 우수한 진정제라고 보고되고 있다. 단, 토끼에서는 아주 약한 진정효과만 있고 신독성이 있는 것으로 보고되고 있다^{9,10}.

T-Z 마취제의 약력학적 기전이나 독성에 대한 것은 다른 같은 계열의 약제처럼 자세히 알려져 있지 않다¹⁸. Tiletamine의 약동학적 기전은 ketamine과 비슷하나 그 강도나 작용시간은 가장 강한 phencyclidine과 가장 약한 ketamine 중간정도라고 알려져 있다¹. Tiletamine의 대사는 개에서 혈장내 반감기가 1.2시간이고 고양이에서는 혈장내 반감기가 2~4시간인데, 이 중 5~10%가 뇨중에서 발견되고, 담즙에서 일부 검출되며, 변에서는 검출되지 않는다고 한다¹. Zolazepam의 대사는 개에서 혈장내 반감기가 4~5시간인데, Beagle 犬에서 약 2.9~8.7%가 뇨중에서, 1%가 변에서 검출되었다고 한다¹. 사람에서 benzodiazepine 제제는 간에서 대사되고, 대사산물은 여러 다른 조직으로 재분포하며, 이 제제의 부작용은 극히 적은 것으로 알려져 있다¹⁹. Plumb¹⁸은 개에서 T-Z 마취제는 4% 이하가 뇨중으로 배출된다고 하였다.

Doerning *et al*⁹은 뉴질랜드 백색토끼를 이용하여

tiletamine 32mg/kg, 7.5mg/kg 및 zolazepam 32mg/kg를 단회 주사한 후 7일간 BUN과 serum creatinine을 측정 한 결과 tiletamine 높은 용량(32mg/kg)을 투여한 모든 개체에서 주사후 3일째부터 이 두항목의 수치가 높아져 1주일내내 계속 증가되는 양상을 보였으나 낮은 용량(7.5mg/kg)의 tiletamine을 주사한 군이나 zolazepam을 주사한 군에서는 거의 변화가 없었다고 하였다. 7일째 모두 부검하여 조직학적 소견을 조사한 결과, tiletamine 높은 용량을 투여한 모든 개체에서는 심한 신세뇨관 피사를 나타내었고, 낮은 용량을 투여한 4마리중 3마리에서 경미한 신증을 보였으나 zolazepam을 투여한 개체에서는 비정상적인 조직소견을 발견할 수 없었다고 하였다. 이상의 결과로 Doerning *et al*⁹은 토끼에서 T-Z에 의한 신장독성은 tiletamine에 기인한다고 보고하였다.

본 실험에서는 1주일간 정상용량을 1일 1회씩 연속투여했을 때 총백혈구수 및 섬유소원의 증가를 나타냈을 뿐 기타 다른 혈액학적, 혈청학적 및 조직병리학적 검사에서는 정상범위내에 있었다. Brammer *et al*¹⁰은 토끼에서 높은 용량의 T-Z 마취제를 단회 투여한 후 혈액, 혈청학적 검사를 시행한 후 1주일간 검사한 결과 BUN, creatinine 증가이외에 총백혈구수, 총적혈구수, 혈청단백질, PCV는 변화가 없었다고 하여 본 실험과는 상이한 결과를 나타내었다. 이러한 차이는 중간 차이와 T-Z 마취제의 용량 및 투여횟수의 차이라고 사료된다. 개에서도 높은 용량의 T-Z를 단회 투여했을 때 토끼에서와 같이 신독성을 나타내는지에 대해서는 앞으로 더 연구해야 할 것이다.

본 실험에서 총백혈구수와 섬유소원이 증가하였는데, 이것은 마취제의 연속투여로 생체 면역기능의 저하에 따른 생체 어느 부위에서 염증이 발생하였기 때문이라고 추측된다. 일반적으로 마취제는 생체의 면역기능을 떨어뜨리는 것으로 알려져 있는데 특히 마취는 세포성 면역반응중 T 림프구의 기능에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다²⁰⁻²². 저자 등⁶의 기존 T-Z 길항제실험에서 T-Z 투여에 따른 림프구 유약능의 변화를 관찰한 결과 마취제 투여후 1시간째부터 유의성 있게 감소하기 시작하다가 5시간이 경과한 후에 투여전의 상태로 회복되었다. 물론 본 실험에서도 투여 1일째에는 정상범위에 있었으나, 연속투여 2일째부터 총백혈구치와 섬유소원이 증가된 것으로

보아 축적효과가 있지 않으나 생각된다. 앞으로 T-Z 연속투여에 따른 면역기능의 변화에 대해 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

이상의 결과로 보아 T-Z 마취제의 연속투여는 실질장기에 별다른 부작용을 나타내지 않는 것으로 보아 소동물임상에서 마취를 연속해야 할 필요성이 있을 경우 선택될 수 있는 하나의 마취제라고 판단된다. 그러나 생체의 방어기전이 저하되는 것으로 추정되므로 항생제나 면역증강제를 병용하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

개에서 tiletamine-zolazepam(T-Z)을 7일간 연속투여한 후 생체에 미치는 영향을 알아보기로 자 혈액·혈청 화학치검사(PCV, 적혈구수, 백혈구수, 혈장단백질, 섬유소원, ALT, AST, BUN, Creatinine) 및 병리학검사를 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

혈액 검사결과 백혈구수와 섬유소원이 T-Z 마취제 주사 2일째부터 7일째까지 공히 유의성 있게 증가하였으며, 이 중 섬유소원은 14일째까지 계속 유의성 있는 증가상태를 유지하였다. 그러나 PCV, 적혈구수, 혈장단백질은 전 실험기간 동안 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

혈청화학치 검사결과 ALT, AST, BUN 및 Creatinine 모두 전 실험기간동안 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. 병리학적 검사결과 육안검사와 조직검사에서도 모두 간 및 신장조직의 특이한 변화를 관찰할 수 없었다.

이상의 결과로 보아 T-Z 마취제는 실질장기에 별다른 부작용을 일으키지 않으므로 소동물임상에서 마취제를 연속투여해야 할 필요성이 있을 경우 사용 가능할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ, *et al.* Telazol - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 16:383-418, 1993.
2. Donaldson LL, McGrath CJ, Tracy CH. Testing low doses of intravenous Telazol® in canine practice. *Vet Med*, 84:1202-1207, 1989.
3. 남치주, 서강문, 윤정희. 개에서의 tiletamine-zolazepam 마취의 임상경험. 한국임상수의학회지, 10: 215-220, 1993.
4. Tracy CH, Short CE, Clark BC. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Terazol®. *Vet Med*, 83:104-111, 1988.
5. Sanders E, Short CE, Keegan R, *et al.* Measuring how dogs respond to Terazol-xylazine combinations. *Vet Med*, 84:222-227, 1989.
6. 박명호, 김명철. 개에서 tiletamine-zolazepam 마취에 대한 doxapram과 yohimbine의 길항효과. 한국임상수의학회지, 12:11-30, 1995.
7. Hatch RC, Clark JD, Jernigan AD, *et al.* Searching for a safe, effective antagonist to Telazol® overdose. *Vet Med*, 83:112-117, 1988.
8. Bednarski RM, Muir WW, Tracy CH. The effects of tolazoline, doxapram, and Ro 15-1788 on the depressant action of Terazol®. *Vet Med*, 84:1016-1022, 1989.
9. Doerning BJ, Brammer DW, Chrisp CE, *et al.* Nephrotoxicity of tiletamine in New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci*, 42:267-269, 1992.
10. Brammer DW, Doerning BJ, Chrisp CE, *et al.* Anesthetic and nephrotoxic effects of Telazol® in New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci*, 41:432-435, 1991.
11. Codner EC, Lessard P, McGrath CJ. Effect of tiletamine/zolazepam sedation on intradermal allergy testing in atopic dogs. *JAVMA*, 201:1857-1860, 1992.
12. Bree MM, Park JS, Moser JH, *et al.* Effect of flea collars on Terazol(CI-744) anesthesia in cats. *VM/SAC*, 72:869-870, 1977.
13. Silverman J, Huhndorf M, Balk M, *et al.* Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. *Lab Anim Sci*, 33: 457-460, 1983.
14. Hrapkiewicz KL, Stein S, Smiler KL. A new anesthetic agent for use in the gerbil. *Lab Anim Sci*, 39:338-341, 1989.
15. Payton AJ, Pick JR. Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for ferrets.

- Lab Anim Sci*, 39:243-246, 1989.
16. Schobert E. Telazol[®] use in wild and exotic animals. *Vet Med*, 82:1080-1088, 1987.
 17. Booker JL, Erickson HH, Fitzpatrick EL. Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res*, 43:671-675, 1982.
 18. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 2nd ed, Iowa State University Press, Ames, Iowa:672-674, 1995.
 19. Rall TW. Hypnotics and sedatives; ethanol. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, *et al.* *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed, Pergamon Press, New York. 346-358, 1991.
 20. 연성찬, 권오경, 남치주. 개에서 propionyl promazine 과 ketamine HCl의 투여 및 대퇴골두절단술이 림파구 유약화능에 미치는 영향. *한국임상수의학회지*, 10:47-54, 1993.
 21. Bruce DL. Halothane inhibition of phytohemagglutinin induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology*, 36:201-205, 1972.
 22. Formeister JF, MacDermott RP, Wickline D, *et al.* Alteration of lymphocyte function due to anesthesia : *in vivo* and *in vitro* suppression of mitogen-induced blastogenesis by sodium pentobarbital. *Surgery*, 87:573-580, 1980.
-