

개 심장사상충 추출액 투여에 의한 Anaphylactoid Reaction

이지영, 송근호, 권현주, 김명철, 윤효인, 김덕환*

충남대학교 수의과대학
(게재승인: 2003년 8월 6일)

Anaphylactoid Reaction Induced by Administration *Dirofilaria immitis* Extracts

Jee-young Lee, Kun-ho Song, Hyun-ju Kwon, Myung-cheol Kim,
Hyo-in Yun and Duck-hwan Kim*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Accepted: August 6, 2003)

Abstract: This study was performed to clarify the induction possibility of anaphylactoid reactions by the administration with the heartworm extracts, and, if any, to elucidate different virulences in terms of the protein concentrations and sexes of *Dirofilaria immitis*. Twenty three clinically healthy *D. immitis*-free adult dogs were used in the present study. The experimental animals were divided into 5 groups. Group A (5 heads) was administered with an female heartworm extract containing 0.1 g/dl protein concentration. Group B (4 heads) was administered with an male heartworm extract containing 0.1g/dl protein concentration. Group C (5 heads) was administered with an female heartworm extract containing 0.2 g/dl protein concentration. Group D (4 heads) was administered with an male heartworm extract containing 0.2 g/dl protein concentration. Group E (5 heads) was administered with an female heartworm extract containing 0.4 g/dl protein concentration. The changes of clinical symptoms and vital signs (body temperature, heart rate and respiration rate) were examined before and 5 minutes, 15 minutes, 30 minutes, 1 hour, 2 hours and 24 hours after injection with the extracts, respectively. In addition, the changes of hematological values (RBC, PCV and total leukocytes counts), serum chemical values (ALP and CK) were determined. It was considered that heartworm extract could induce anaphylactoid reaction and adult female heartworm extract was more affective than those of adult male heartworm extract in the changes of clinical symptoms, vital signs, hematological values and serum chemical values.

Key words: heartworm, anaphylactoid reaction, clinical symptom, hematology, biochemistry

서 론

개 심장사상충 (*Dirofilaria immitis*)은 고유 숙주인 개를 비롯하여 고양이, 여우, 늑대 및 사슴에도 기생하는 것으로 알려져 있으며, 심장사상충의 자충은 중간 숙주인 모기가 흡혈할 때 모기 체내로 이동하여 감염자충으

로 발육하고, 모기가 다른 숙주를 흡혈함으로써 감염이 이루어지게 된다 [5, 21, 27, 32]. 감염자충이 숙주 체내에 침입하면 피하조직, 근육 및 지방조직 등에서 발육을 계속하여 혈류를 통해 심장으로 이행하게 된다. 그리고 심장사상충의 주 기생부위는 우심실과 폐동맥으로 우심실 운동 장애, 폐동맥압 상승 및 동맥내막염에

* Corresponding author: Duck-hwan Kim

Laboratory of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
Tel: +82-42-821-6756, Fax: +82-42-822-4216, E-mail: dhkim@cnu.ac.kr

기인한 순환장애를 초래한다. 또한 우심실은 순환장애로 인하여 비대되고 울혈성 심부전으로 인한 간종대, 복수, 말초 부종, 기침, 호흡곤란, 빈혈, 혈액소뇨, 식욕 감퇴 및 쇠약 등의 임상증상을 보이게 되고, 때로는 급성 심맥관계 허탈로 갑작스럽게 폐사하기도 한다 [7, 23].

이 질병은 한국과 일본은 물론 동남아시아, 남아메리카 및 아프리카 등 세계적으로 광범위하게 발생하며, 현재는 모기가 서식하고 있는 모든 곳에서 나타나는 질병이다. 심장사상충은 성의 구분없이 모든 품종 및 연령의 개들에게 영향을 미치며, 단모종의 개들, 외부에서 대부분의 시간을 보내는 개들 및 모기가 많은 지역에서 사용되는 개들에게 감염될 위험성이 많다. 또한 어떤 지역에서는, 개에 영향을 미치는 가장 흔한 후천적 심장질환이 심장사상충증 (dirofilariasis)인 경우도 있다 [8].

한편, 심장사상충증의 치료에는 성충 구제를 위해서 melarsomine (Immiticide[®])을 이용하거나 심장 내 성충을 직접적으로 제거하는 외과적 수술 방법이 적용되고 있으며, 자충 구제 및 예방을 위해서는 diethylcarbamazine (DEC), milbemycin D 및 ivermectin 등이 사용되고 있다 [4].

그러나 심장사상충 감염의 치료 및 예방을 위해 투여되는 DEC [2, 3], milbemycin D [16, 28] 및 ivermectin [11]은 투여시 부작용으로 쇼크를 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있는데, DEC의 투여로 유발된 쇼크는 죽은 심장사상충의 자충에 의한 생체내 면역화학적 반응 또는 간정맥 수축과 간종대에 의한 저혈량성 쇼크 [10]에 기인하는 것으로 추정되고 있으나 이러한 쇼크의 발생 기전은 분명하지 않다. 또한 심장사상충 감염견의 수술적인 치료 과정 중 외과적 제거시 심장사상충이 손상을 입었을 때 환견에 쇼크가 임상적으로 발생할 수 있는 것으로 보고된 바 있다 [12].

Hamilton 등 [10]은 심장사상충 감염 및 비 감염견을 대상으로 심장사상충 성충 항원의 정맥 투여 후 혈압이 급격하게 감소하고, 쇼크가 유발된다는 사실을 보고한 바 있으며, 또한 Kitagawa 등 [15]도 죽은 심장사상충이 폐동맥 내로 들어가거나 성충 암컷 심장사상충 체액의 정맥 투여에 의해 폐동맥압이 감소하고, 쇼크가 유발된 사실을 보고하였다. 또한 Kitoh 등 [20]은 심장사상충 감염견에서 심장사상충 추출액으로 유도된 쇼크가 DEC, milbemycin D 및 ivermectin과 같은 약물에 의해 유발된 쇼크와 유사하다고 보고하였다.

개 심장사상충증에 관한 국내 연구를 살펴보면, 송 등 [33]은 대전지역에서 개 심장사상충 감염율이 약 31%임을 보고하였고, 서 등 [31]은 수도권지역의 사육농장의 개 심장사상충 감염율이 약 50% 이상임을 보고

한 바 있다. 이 등 [22]은 ELISA방법을 통한 검사에서 국내 세퍼드견의 심장사상충 감염율이 약 49.8%라고 보고하였다. 또한 김 [14]은 심장사상충증의 방사선학적 변화에 대하여 보고하였고, 박 [24]은 심장사상충 감염에 따른 심장의 초음파상에 대하여 보고하였으며, 그리고 김 [13]은 심장사상충증의 초음파 및 혈액소견 등을 보고한 바 있다. 이와 같이 국내에서는 주로 심장사상충의 감염율에 대한 조사와 진단에 관련된 연구가 주로 이루어져 있다.

따라서 본 연구는 개 심장사상충증 치료에 참고가 될 기초자료 확립의 일환으로 심장사상충의 추출물 투여에 의한 anaphylactoid reaction의 유발가능성 여부와 심장사상충의 단백질도 및 성별간 발병력의 차이를 구명할 목적으로 임상증상, vital sign (체온, 심박수 및 호흡수), 혈액학치 (적혈구수, PCV 및 총백혈구수), 혈액 화학치 (ALP 및 CK)의 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용한 실험동물은 개 심장사상충에 감염되지 않은 임상적으로 건강한 잡종 성견 23두 (1~3 세령, 체중 3.5~12 kg)로, 각 실험동물은 내부기생충 구제를 위해 구충을 실시하였고, 1주간 예비사육 후 실험에 이용하였다.

실험동물은 심장사상충을 성별 및 단백질도별로 나누어 단백질도 0.1 g/dl의 암컷 개 심장사상충 추출액 (이하 추출액) 투여군 (A군: 5 두), 단백질도 0.1 g/dl의 수컷 추출액 투여군 (B군: 4 두), 단백질도 0.2 g/dl의 암컷 추출액 투여군 (C군: 5 두), 단백질도 0.2 g/dl의 수컷 추출액 투여군 (D군: 4 두) 및 단백질도 0.4 g/dl의 암컷 추출액 투여군 (E군: 5 두)으로 나누어 각각 공시하였다.

2. 심장사상충 추출액의 제조

성충 암컷 및 수컷 심장사상충을 심장사상충 감염견으로부터 각각 채취하였다. 채취된 심장사상충은 멸균 생리식염수로 여러 번 수세한 다음 동결보존하였다가 각각 공시하였다. 동결된 심장사상충은 가위로 세절한 후 액체질소로 급속동결하여 작은 분절로 분쇄하였다. 그 후 멸균 생리식염수로 초음파 homogenizer를 이용하여 마쇄시킨 후 현탁액을 원심분리 (4℃, 7,900 g, 20분간)하여 상청액을 심장사상충 층계의 추출액으로서 각각 이용하였다. 또한 추출액은 함유된 단백질도를 0.1 g/dl, 0.2 g/dl 및 0.4 g/dl로 되도록 각각 조절하여 사용하였다.

3. 각 군의 처치

각 실험군은 실험실시 전 12시간 절식하였으며, 추출액 투여를 위해 요측피정맥에 정맥 카테터를 삽입한 후 실험동물의 체중에 관계없이 추출액을 단백질농도에 따라 2 ml씩 각각 정맥으로 투여하였다. 심장사상충 추출액 투여 전 및 투여 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 24시간 췌에 각각 임상증상 및 vital sign (체온, 심박수 및 호흡수)을 확인하였다.

4. 혈액학치 및 혈액화학치의 측정

추출액 투여에 따른 혈액학치 및 혈액화학치의 변화를 조사하기 위하여 추출액 투여 전, 투여 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 24시간에 각각 경정맥으로부터 채혈하였으며, 혈청은 채혈된 혈액을 실온에서 응고시킨 다음 원심분리 하여 준비하였다.

혈액 내 적혈구 수 및 총 백혈구 수의 측정은 자동혈구계산 (HEMAVET[®], CDC Technologies, Inc.[™], USA)을 이용하였으며, 혈청 내 각종 효소 활성의 측정에는 자동혈액화학측정기 (SM-4000 Plus, B. S. Biochemical Systems, Italy)를 이용하여 각각 측정하였다.

5. 통계분석

본 연구에서 얻어진 결과의 유의성 분석을 위하여는 one-way analysis of variance (ANOVA) 및 Student's *t*-test를 이용하여 각각 검정하였다.

결 과

1. 임상증상

실험동물은 추출액 투여 후 5분 이내에 침울, 기면 및 가시점막의 충혈소견을 보였으며, 일부 동물에서 일시적으로 울음과 발버둥 증상을 나타내었는데, 울음이나 발버둥 및 가시점막의 충혈소견 등은 대체적으로 빠르게 소실되었으며, 대부분의 실험동물은 추출액 투여 후 2시간 이내에 임상증상이 완화되는 경향을 나타내었다.

본 실험에서 얻어진 각 군에서 관찰된 임상증상은 Fig. 1에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에서는 점막창백 및 장연동운동 항진 (5/5예), 침울 및 호흡곤란 (3/5예), 기면, 구토, 배변 및 미약 심음 (2/5예), 배뇨 및 혈변 (1/5예)이 각각 인정되었다. 또한 B군에 있어서는 점막창백 (4/4예)이 인정되었고, 침울, 점막충혈, 장연동운동 항진 및 배변 (2/4예), 기면, 발버둥, 미약 심음, 호흡곤란, 구토, 혈변 및 폐사 (1/4예)가 각각 인정되었다. 그리고 C군에서는 점막창백 및 장연동운동 항진 (5/5예), 기면,

점막충혈 및 호흡곤란 (3/5예), 침울, 발버둥, 울음, 구토, 배변, 배뇨 및 혈변 (2/5예), 미약 심음 및 폐사 (1/5예)가 각각 인정되었다. 한편 D군에서는 점막창백, 장연동운동 항진 및 배변 (3/4예), 침울 및 기면 (2/4예), 점막충혈, 미약 심음, 호흡곤란 및 배뇨 (1/4예)가 각각 인정되었다. 그리고 E군에 있어서는 점막창백 및 장연동운동 항진 (5/5예), 기면, 구토 및 배변 (4/5예), 점막충혈 및 호흡곤란 (3/5예), 배뇨 (2/5예), 침울, 발버둥, 울음, 미약 심음 및 혈변 (1/5예)이 각각 인정되었다.

이들의 소견을 종합적으로 볼 때, 임상증상의 강도면에서 E군> C군> B군> A군> D군의 순으로 점막창백, 장연동운동 항진, 침울, 호흡곤란 및 기면 등의 다양한 증상이 관찰되어 anaphylactoid reaction이 유발되었다.

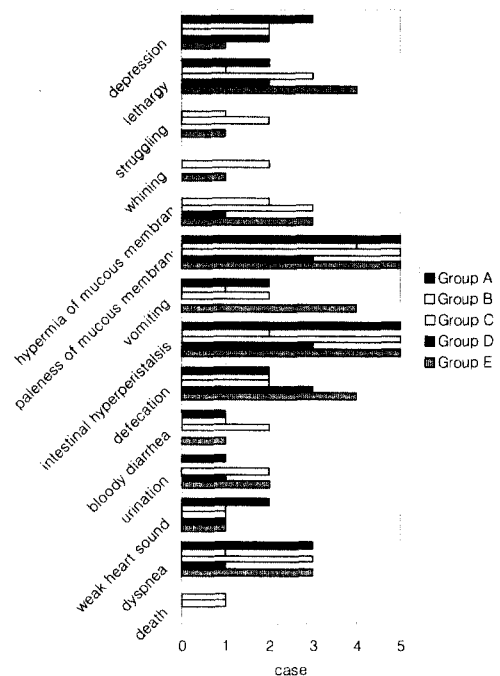


Fig. 1. Clinical signs observed in dogs with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

2. 체온의 변화

체온 (°C)의 변화는 Fig. 2에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에서는 추출액 투여 후 5분 (38.9±0.2)에 투여 전 (38.7±0.3)에 비하여 약간 증가하였다가 이후 30분 (38.4±1.0)까지 감소하는 경향을 나타내었으며, 이후 24시간 (38.6±0.4)까지 유사한 수준을 유지하였다. 또한 B군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (38.9±0.2)에 투여 전 (38.7±0.2)에 비하여 약간 증가하였다가 투여 후 2시

간 (37.7 ± 1.8)까지 계속 감소하는 추세를 나타낸 다음, 이후 증가하여 24시간 (38.5 ± 0.3)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 한편 C군에서는 A군과 유사한 변화 경향을 나타내었는데, 추출액 투여 후 5분 (39.2 ± 0.3)에 투여 전 (39.0 ± 0.4)에 비하여 약간 증가하였다가, 투여 후 2시간 (38.5 ± 1.2)까지 계속 감소하는 추세를 나타내었으며, 이후 약간 증가하여 24시간 (38.8 ± 0.4)에 투여 전 수준으로 회복되었다. 또한 D군에 있어서는 투여 후 5분에 (39.1 ± 0.3)에 투여 전 (38.9 ± 0.3)에 비하여 증가하였다가 약간 감소하는 경향을 보였으나 1시간 (39.2 ± 0.4)까지 다시 증가하는 추세를 나타내다가 이후 감소하여 24시간 (38.6 ± 0.4)에 투여 전과 유사한 수준으로 회복하였다. 그리고 E군에서는 투여 전 (38.6 ± 0.4)에 비하여 5분 (38.8 ± 0.4)에 증가하였다가 이후 증감의 변화를 반복하여 24시간 (38.6 ± 0.6)에 투여 전 수준으로 회복하였다.

군간에서의 차이를 보면 B군 및 D군에서 추출액 투여 후 15분 ($p < 0.05$)에 단백질농도에 따른 군간 유의성을 나타내었으나, 성별에 따른 체온의 변화는 군간 유의성이 인정되지 않았다.

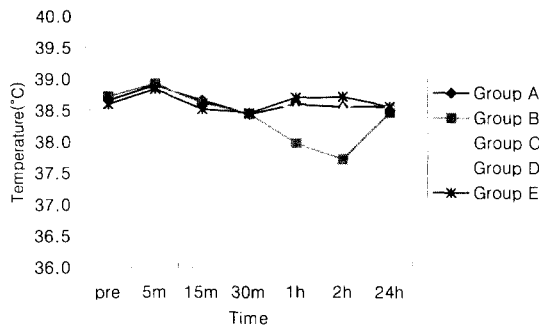


Fig. 2. The changes of the body temperature in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

3. 심박수의 변화

심박수 (회/분)의 변화는 Fig. 3에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에 있어서 추출액 투여 후 5분 (96.6 ± 27.2)에 투여 전 (111.6 ± 16.2)에 비하여 감소하였다가 1시간 (132.0 ± 49.5)까지 증가하는 추세를 나타낸 다음, 이후 감소하여 24시간 (105.0 ± 17.8)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 또한 B군에서는 추출액 투여 후 5분 (135.3 ± 76.8)에 투여 전 (100.5 ± 15.0)에 비하여 증가하였다가 이후 계속 감소하여 24시간 (99.7 ± 22.1)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 후 15분

(97.4 ± 35.2)까지 투여 전 (115.8 ± 12.5)에 비하여 감소하였다가 이후 1시간 (124.0 ± 34.8)까지 증가하는 추세를 나타내었으며, 이후 약간 감소하여 24시간 (106.5 ± 15.8)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 또한 D군에서는 투여 후 15분 (86.0 ± 20.2)까지 투여 전 (112.5 ± 16.5)에 비하여 감소하였다가 이후 24시간 (132.8 ± 23.0)까지 계속 증가하는 추세를 나타내었다. 그리고 E군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (119.4 ± 45.5)에 투여 전 (113.4 ± 21.0)에 비하여 약간 상승하였으나, 이후 뚜렷한 변화 양상을 보이지 않고 증감의 변화를 반복하였다.

그러나 추출액 단백질농도 및 성별에 따른 심박수의 변화는 군간의 유의성이 인정되지 않았다.

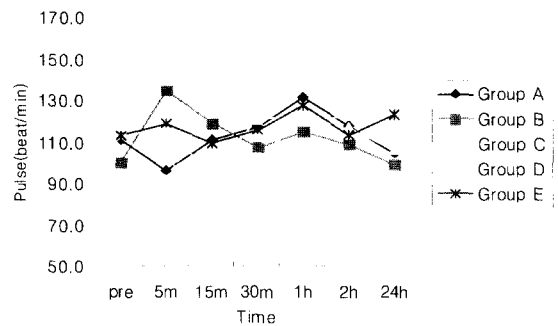


Fig. 3. The changes of the pulse rates in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

4. 호흡수의 변화

호흡수 (회/분)의 변화는 Fig. 4에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에 있어서는 추출액 투여 전 (19.4 ± 6.8)에 비하여 투여 후 5분 (31.6 ± 13.9)에 증가하였다가 이후 2시간 (15.2 ± 5.6)까지 계속 감소하는 추세를 나타내었으며, 이후 약간 증가하여 24시간 (18.4 ± 9.9)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 또한 B군에서는 A군과 유사한 경향을 나타내었는데, 추출액 투여 후 5분 (33.8 ± 13.3)에 투여 전 (19.5 ± 5.7)에 비하여 증가하였다가, 1시간 (15.0 ± 3.5)까지 계속 감소하는 추세를 나타내었으나, 이후 약간 증가하여 24시간 (20.0 ± 5.0)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 후 15분 (37.6 ± 32.8)까지 투여 전 (24.0 ± 9.5)에 비하여 크게 증가하였다가 이후 계속 감소하는 추세를 나타내어 24시간 (28.3 ± 10.1)에 투여 전과 유사한 수준으로 회복하였다. 또한 D군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (32.3 ± 16.5)에 투여 전 (23.3 ± 5.1)에 비하여 약간 증가하였다가 15분 (22.5 ± 5.7)에 다시 감소하여 24시간 (22.8 ± 3.2)까지 큰 변화가 나타나지 않았다. 그리고 E군에서는 추

출액 투여 전 (17.8 ± 4.8)에 비하여 투여 후 5분 (27.4 ± 14.0)에 크게 증가하였다가 이후 완만하게 감소하는 경향을 나타내어 24시간 (19.4 ± 4.6)에 투여 전 수준으로 회복하였다.

그리고 추출액 단백질농도 및 성별에 따른 호흡수의 변화는 군간 유의성이 인정되지 않았다.

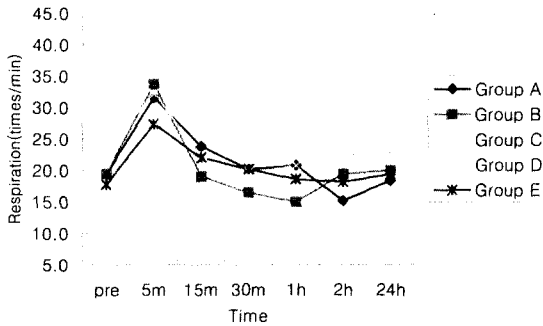


Fig. 4. The changes of the respiration rates in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

5. 적혈구 수의 변화

적혈구 수 ($10^6/\mu\text{l}$)의 변화는 Fig. 5에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에서는 추출액 투여 후 5분 (6.0 ± 0.6)에 투여 전 (5.4 ± 0.5)에 비하여 증가하였다가 1시간 (5.4 ± 1.1)에 투여 전 수준으로 서서히 감소하는 추세를 나타내었고, 24시간 (5.7 ± 0.5)에는 투여 전보다 다소 증가하여 관찰되었다. 또한 B군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (6.6 ± 0.8)에 투여 전 (6.0 ± 1.0)에 비하여 증가하였다가 1시간 (6.1 ± 0.7)까지 서서히 감소하는 추세를 나타내었으며, 24시간 (6.0 ± 0.6)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (7.5 ± 1.3)에 투여 전 (6.8 ± 0.9)에 비하여 크게 증가하였다가 30분 (6.6 ± 0.9)까지 계속 감소하는 추세를 나타낸 다음, 이후 증가하여 24시간 (6.7 ± 0.9)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 또한 D군에서는 추출액 투여 후 5분 (7.2 ± 1.5)에 투여 전 (6.8 ± 1.8)에 비하여 약간 증가하였다가 이후 2시간 (6.2 ± 1.3)까지 계속 감소하는 경향을 보였으며, 이후 24시간 (7.3 ± 0.5)에 크게 증가하여 나타났. 그리고 E군에 있어서는 추출액 투여 전 (6.3 ± 0.8)에 비하여 투여 후 5분 (6.5 ± 1.0)에 약간 증가하였다가 이후 감소하여 15분 (6.2 ± 0.5)부터 뚜렷한 변화 양상을 보이지 않았다.

그리고 추출액 단백질농도 및 성별에 따른 적혈구 수의 변화에는 군간 유의성이 인정되지 않았다.

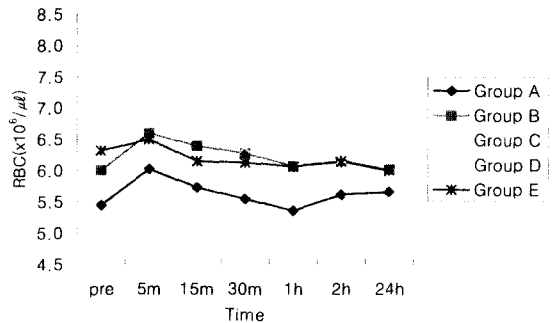


Fig. 5. The changes of the RBC counts in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

6. 적혈구 용적의 변화

적혈구 용적 (%)의 변화는 Fig. 6에 나타낸 바와 같다. 즉, A군에 있어서 추출액 투여 전 (36.9 ± 3.4)에 비하여 투여 후 5분 (41.4 ± 5.1)에 다소 증가하였다가 투여 후 1시간 (35.8 ± 8.1)까지 서서히 감소하는 추세를 나타낸 다음, 이후 증가하여 24시간 (37.6 ± 5.8)에 투여 전 수준으로 회복하였다. 또한 B군에서는 추출액 투여 전 (40.8 ± 5.6)에 비하여 투여 후 5분 (45.2 ± 4.4)에 약간 증가하였다가 1시간 (41.1 ± 3.7)까지 서서히 감소하는 추세를 나타내었으며 이후 24시간 (41.2 ± 3.3)까지 유사한 수준을 유지하였다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (48.1 ± 7.7)에 투여 전 (42.6 ± 3.7)에 비하여 크게 증가하였다가 이후 30분 (42.1 ± 5.8)까지 감소하여 이후 24시간 (42.5 ± 4.0)까지 유사한 수준을 유지하였다. 또한 D군에서는 추출액 투여 후 5분 (46.3 ± 9.7)에 투여 전 (43.2 ± 12.0)에 비하여 약간 증가하였다가 이후 30분 (39.7 ± 11.2)까지 감소하였으며, 이후 증감의 변화를 반복하여 24시간 (43.5 ± 1.4)에 투여 전 수준으로 회복하였다.

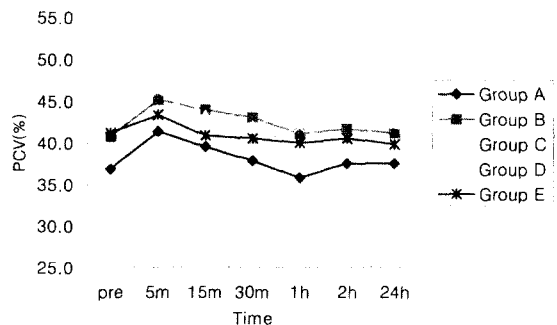


Fig. 6. The changes of the packed cell volume (PCV) in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

그리고 E군에 있어서는 추출액 투여 전 (41.2 ± 4.9)에 비하여 투여 후 5분 (43.4 ± 5.9)에 약간 증가하였다가 이후 서서히 감소하여 24시간 (39.9 ± 4.2)까지 뚜렷한 변화 경향을 나타내지 않았다.

그리고 추출액 단백질농도 및 성별에 따른 적혈구 용적의 변화는 군간 유의성이 인정되지 않았다.

7. 총 백혈구 수의 변화

총 백혈구 수 ($\times 10^3/\mu l$)의 변화는 Fig. 7에 나타난 바와 같다. 즉, A군에 있어서는 추출액 투여 전 (11.2 ± 3.6)에 비하여 투여 후 5분 (2.2 ± 1.0)에 크게 감소하였다가 투여 후 2시간 (11.5 ± 3.4)까지 계속 증가하는 추세를 나타내었으나, 24시간 (10.2 ± 3.2)에 약간 감소하였다. 또한 B군에 있어서는 추출액 투여 전 (10.7 ± 2.6)에 비하여 투여 후 5분 (4.5 ± 2.3)에 크게 감소하였다가 투여 후 2시간 (10.3 ± 4.8)까지 계속 증가하는 추세를 나타내었고, 24시간 (9.5 ± 4.6)에 약간 감소하여 나타났다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (3.5 ± 1.8)에 투여 전 (13.0 ± 2.1)에 비하여 크게 감소하였으며, 2시간 (13.1 ± 3.4)까지 계속 증가하는 추세를 나타낸 다음, 이후 약간 감소하여 24시간 (12.1 ± 2.6)에 투여 전과 유사한 수준으로 회복하였다. 또한 D군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (7.4 ± 3.2)에 투여 전 (16.7 ± 2.0)에 비하여 크게 감소하였다가 15분 (13.3 ± 1.7)에 크게 증가하여 이후 24시간 (16.5 ± 2.9)까지 서서히 증가하는 추세를 나타내었다. 그리고 E군에서는 추출액 투여 전 (14.6 ± 3.7)에 비하여 투여 후 5분 (2.4 ± 0.9)에 크게 감소하였다가 24시간 (15.1 ± 3.8)까지 계속 증가하는 추세를 나타내었다.

총 백혈구 수의 변화에서 암컷 추출액 투여군 사이에서는 단백질농도에 따른 군간 유의성이 인정되지 않았으나 B군 및 D군에서 추출액 투여 후 15분 ($p < 0.01$), 30분

($p < 0.01$) 및 1시간 ($p < 0.01$)에 각각 단백질농도에 따른 군간 유의성이 인정되었다. 또한 C군 및 D군에서 추출액 투여 후 15분 ($p < 0.05$), 30분 ($p < 0.05$) 및 1시간 ($p < 0.05$)에 각각 성별에 따른 군간 유의성이 인정되었다.

8. 혈청 ALP 활성의 변화

혈청 ALP (IU/l)활성의 변화는 Fig. 8에 나타난 바와 같다. A군에 있어서 추출액 투여 전 (112.8 ± 46.9)에 비하여 투여 후 1시간 (151.2 ± 47.2)까지 계속 증가하는 추세를 나타내다가, 2시간 (134.2 ± 38.2)에 일시적으로 감소하는 경향을 나타내었으나 이후 24시간 (166.2 ± 64.2)에 증가하는 경향을 나타내었다. 또한 B군에서는 추출액 투여 전 (118.0 ± 82.8)에 비하여 투여 후 2시간 (211.5 ± 190.7)까지 계속 증가하는 추세를 나타낸 다음, 이후 24시간 (133.0 ± 55.8)에 감소하는 경향을 나타내었다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 전 (125.6 ± 28.9)에 비하여 투여 후 30분 (152.2 ± 31.3)까지 약간 증가하였다가 투여 후 24시간 (132.8 ± 60.4)까지 서서히 감소하는 경향을 나타내었다. 또한 D군에 있어서는 추출액 투여 후 5분 (121.8 ± 71.1)에 투여 전 (82.0 ± 39.7)에 비하여 증가하였다가 이후 30분 (99.3 ± 29.9)까지 약간 감소하여 24시간 (103.0 ± 35.1)까지 큰 변화 경향을 나타내지 않았다. 그리고 E군에서는 추출액 투여 전 (70.0 ± 31.2)에 비하여 투여 후 24시간 (143.6 ± 42.4)까지 지속적으로 증가하는 경향을 나타내었다.

그리고 혈청 ALP 활성의 변화에서 군간의 차이를 보면 A군, C군 및 E군에서 추출액 투여 후 5분 ($p < 0.05$)에 각각 단백질농도에 따른 군간 유의성이 인정되었다. 또한 C군 및 D군에서 투여 후 30분 ($p < 0.05$)에는 성별에 따른 군간 유의성이 인정되었다.

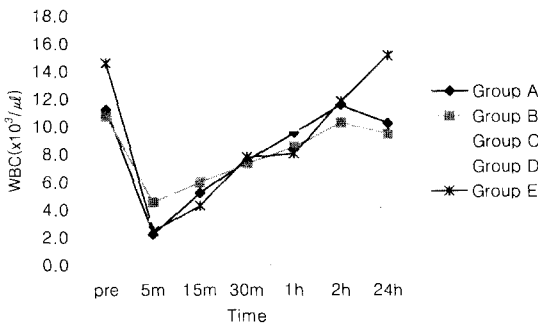


Fig. 7. The changes of the WBC counts in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

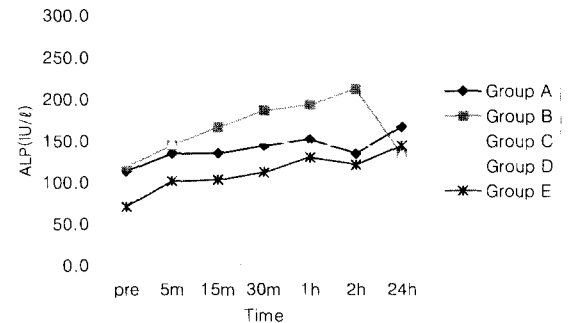


Fig. 8. The changes of the ALP in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

9. 혈청 CK 활성의 변화

혈청 CK (IU/l) 활성의 변화는 Fig. 9에 나타난 바와 같다. 즉, A군에서는 추출액 투여에 따른 뚜렷한 변화 경향을 나타내지 않았다. 또한 B군에 있어서는 추출액 투여 전 (72.8 ± 38.2)에 비하여 투여 후 15분 (126.0 ± 52.9)까지 점차적으로 증가하였다가, 이후 추출액 투여 후 1시간 (98.0 ± 52.9)까지 감소하는 경향을 나타내었으며, 2시간 (168.8 ± 174.5)에 다시 크게 증가하였다가 24시간 (112.7 ± 68.9)에 감소하는 경향을 나타내었다. 한편 C군에 있어서는 추출액 투여 전 (165.0 ± 100.9)에 비하여 투여 후 1시간 (240.6 ± 242.1)까지 계속 증가하는 경향을 나타내었다가, 이후 감소하여 24시간 (158.3 ± 78.7)에 투여 전 수준을 회복하였다. 또한 D군에 있어서는 B군과 유사한 변화 경향을 나타내었는데, 추출액 투여 전 (68.5 ± 37.2)에 비하여 투여 후 15분 (128.5 ± 166.5)까지 계속 증가하였다가 이후 1시간 (106.8 ± 123.1)까지 감소하는 경향을 나타내었으며 2시간 (180.0 ± 246.1)에 크게 증가하였다가 24시간 (108.0 ± 89.4)에 감소하는 경향을 나타내었다. 그리고 E군에서는 추출액 투여 전 (64.6 ± 25.2)에 비하여 투여 후 1시간 (180.0 ± 86.2)까지 지속적으로 증가하는 추세를 나타내었으며, 이후 24시간 (130.0 ± 74.7)까지 약간 감소하는 경향을 나타내었다.

그리고 혈청 CK 활성의 변화에서 군간의 차이를 보면 A군, C군 및 E군에서 추출액 투여 후 5분 ($p < 0.05$) 및 1시간 ($p < 0.01$)에 각각 단백질농도에 따른 군간 유의성이 인정되었으나 성별에 따른 군간 유의성은 인정되지 않았다.

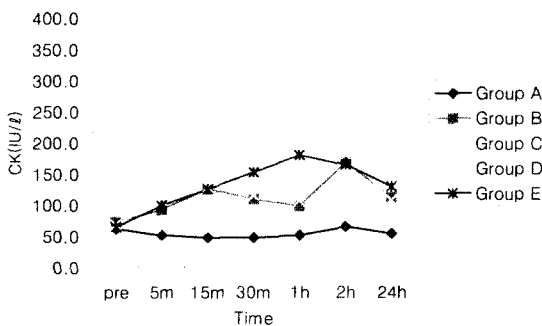


Fig. 9. The changes of the CK activities in groups with anaphylactoid reaction induced by heartworm extract injection.

고 찰

동물이 어떤 항원에 노출될 경우, 동물 체내에서는

그 항원에 대한 특이적인 면역 감응상태가 이루어지는데, 이러한 반응이 동물에 유해할 경우를 과민상태라 부르며, 임상적으로 allergy가 여기에 속한다 [1].

과민반응 (hypersensitivity reaction)은 관련되는 면역 반응에 의해 제1형, 제2형, 제3형, 제4형의 4종류로 분류된다. 제1형 과민반응은 항원에 대하여 생산된 IgE가 비만세포 및 호염기구의 표면에 결합한 후, 동일 항원에 재차 노출될 때 비만세포의 탈과립을 유도하여 염증의 약리적인 매개물질을 방출하는 과민반응이다. 제2형은 세포에 항체가 결합된 후 항체의존성 세포독성에 관련하는 형으로서, 신생자축의 용혈성 질병, 약물과민증, 자가면역성 용혈성 빈혈 및 면역매개성 혈소판 감소증 등의 질병이 이 범주에 속한다. 제3형은 항원-항체 복합물이 형성되어 순환 중에 유리상태로 존재하거나 모세혈관상, 기저막 또는 여러 조직에 미세 침착물로서 존재하는 형이다. 제4형은 T세포군의 감작이 특징적인 것으로서, 항원에 재감작될 때 항원자극 부위에 림프구 및 단구의 유입을 촉진하는 형인데, 이 반응이 24~72시간 후에 일어나기 때문에 지연형 과민반응으로 불린다 [6].

이와 같은 과민반응이 돌발적이고 임상적으로 심한 증상을 나타낼 경우 아나필락시스 (anaphylaxis)라고 하는데 경우에 따라 anaphylactic shock를 초래할 수 있다. Anaphylaxis는 급성, 전신성 제1형 과민반응에 속하는 것으로서, allergen이 감작된 동물의 혈액순환 중에 유입된 후 즉시 발생하며, 비만세포 또는 호염기구 고정 IgE 항체에 항원이 결합하면 화학적 매개물질을 유리하여, anaphylactic shock 또는 담마진 반응을 나타낸다. Anaphylactoid reaction은 임상적으로 anaphylaxis와 유사하지만 항체반응을 통하여 매개되지 않고 특정 물질이 직접적으로 비만세포에 작용하여 매개물질의 방출을 야기하거나 또는 보체의 활성화를 통한 anaphylatoxin의 형성에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다 [26].

심기능, 혈관 내 혈액량 및 혈관 저항성은 각각 정상적인 순환에 있어 매우 중요한 요소이며, 이러한 요소 중 한가지 이상에서 문제가 발생할 경우 순환을 유지하기 위한 노력으로 다른 구성요소의 보상적인 변화가 일어나게 되는데, 이러한 이상의 결과로 생기는 혈액동력학적 및 세포학적 변화로 쇼크가 발생하게 된다. 쇼크가 진행함에 따라 조직으로 운송되는 산소와 물질들은 세포의 유지와 복구를 위해 필요로 하는 에너지 요구량에 미치지 못하게 되므로 결국 모든 형태의 쇼크에서 기관의 기능부전이 일어나게 되고 종국에는 폐사의 결과를 가져온다 [1, 25].

Boreham 등 [3]은 심장사상충 감염견에서 예방을 위

한 DEC의 투여 시 자충이나 성충으로부터 간정맥 수축이나 교감신경의 개입을 유도하는 물질이 유리되어 쇼크 반응이 나타나는 것으로 추정하였다. 또한 Sasaki 등 [28, 30]도 심장사상충 예방약인 milbemycin D을 심장사상충 감염견 및 비감염견에게 투여하였을 때 말초 혈액 내 자충을 지니고 있는 감염견에서 일어나는 쇼크와 유사한 반응이 일어남으로 죽은 자충이 쇼크를 유발시키는 것으로 판단하였다. 그리고 심장사상충 감염견의 수술적인 치료 과정 중 손상을 입었을 때 발생하는 쇼크도 심장사상충의 체액이나 자궁 내 자충, 충란이 순환중으로 유리되면서 발생하는 것으로 보았다 [12]. 한편 Kitoh 등 [17]은 심장사상충 추출물 내에 함유된 비만세포 탈과립 물질에 의하여 유리된 히스타민이 심장사상충 추출물에 의한 쇼크의 발현에 관여하며, 또한 쇼크 발생에 히스타민 이외에 간정맥을 수축시킬 수 있는 물질도 포함되는 것으로 시사하였다.

Kitoh 등 [20]은 심장사상충 추출액 투여 후 많은 실험동물이 기면과 점막 충혈, 빈호흡, 구토 등의 임상증상을 나타내었고, 또한 심장사상충 추출물을 통해 유발된 쇼크가 심장사상충 예방약을 투여하였을 경우 나타나는 부작용과 유사하다고 보고하였다. 본 실험에서도 이와 유사한 임상증상이 관찰되었는데, 추출액 투여 후 5분 이내에 대다수의 실험동물이 침울 내지는 기면증상을 보였으며 일부 실험동물에서 점막충혈과 발바등, 울음 등의 증상을 나타내었다. 이후 실험동물은 가시점막의 창백, 호흡곤란, 구토, 장연동운동의 항진, 배변 및 배뇨 등의 증상을 나타내었는데, 수컷 추출액 투여군은 일시적인 침울 증상을 보인 반면, 암컷 추출액 투여군에서는 농도가 높을수록 침울보다는 기면증상을 보였다. 본 실험에서 관찰된 임상증상에 대하여 발생기전은 확실히 밝힐 수 없었으나 anaphylactoid reaction에 기인된 것으로 추정되는데, 앞으로 기전을 밝히기 위한 더욱 자세한 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

Vital sign의 변화에 있어서, 체온 및 호흡수가 추출액 투여 후 5분에 일시적으로 상승한 원인은 정확히 알 수 없으나 다양한 심박수 변화와 더불어 쇼크에 대한 개체의 보상적인 변화에 기인한 것으로 추정된다 [19, 25].

추출액 투여 후 관찰된 혈액학적 및 혈청화학치의 변화는 심장사상충 감염견에서 DEC이나 milbemycin D [30]와 같은 약물을 투여하였을 경우 유발되는 쇼크와 유사하였으며, 심장사상충 추출액 투여 후 적혈구 수치의 증가 및 혈청화학치의 증가에 대한 Kitoh 등 [20]의 보고와 상당부분 일치하였다. 또한 혈액의 변화에서 적혈구 수 및 PCV의 증가는 간접적으로 맥관 투과성의 증가에 기인한 혈액의 농축에 기인된 것으로 생각된다 [20].

또한 본 실험에서 백혈구 수가 추출액 주입 후 현저하게 감소하였다가 회복되는 경향을 나타내었는데 이와 같은 소견은 anaphylactoid reaction에서와 유사하였다 [9]. 이러한 백혈구 수의 변화는 암컷 추출액 투여군이 수컷 추출액 투여군에 비하여 유의성 있게 감소하는 것으로 나타났는데, 그 이유에 대하여는 본 연구에서 밝힐 수 없었으나 앞으로 더욱 자세한 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

혈청화학치의 변화 중 ALP의 활성의 증가는 간세포의 손상과 간세포막의 투과성의 변화에 의한 것으로 판단된다 [3, 28, 29]. 또한 Kitoh 등은 추출액 투여에 의한 쇼크 유발 후 심전도 [19] 및 병리학적 검사 [18] 결과 심근 허혈 및 심근 섬유화의 초자화를 관찰하였음을 각각 보고하였는데, 본 실험에서 관찰된 creatine kinase (CK)의 증가는 이러한 심근손상과 관련한 것으로 추정된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 심장사상충 추출액 투여로 anaphylactoid reaction 유발이 가능하였고, 또한 암컷 추출액이 수컷 추출액보다 임상증상, 혈액상 및 혈청화학치의 변화에 미치는 영향이 더 큰 것으로 추정되었다.

결 론

본 연구는 개 심장사상충의 추출물 투여에 의한 anaphylactoid reaction의 유발가능성 여부와 심장사상충의 단백질 농도 및 성별간 발병력의 차이를 구명할 목적으로 수행되었다. 심장사상충에 감염되지 않은 임상적으로 건강한 성견 23두를 대상으로 단백질 농도 0.1 g/dl의 암컷 개 심장사상충 추출액 투여군 (A군: 5 두), 단백질 농도 0.1 g/dl의 수컷 추출액 투여군 (B군: 5 두), 단백질 농도 0.2 g/dl의 암컷 추출액 투여군 (C군: 5 두) 단백질 농도 0.2 g/dl의 수컷 추출액 투여군 (D군: 4 두) 및 단백질 농도 0.4 g/dl의 암컷 추출액 투여군 (E군: 4 두)으로 구분하여 각각 공시하였다. 추출액 투여 전과 투여 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간 및 24시간째에 각각 임상증상과 vital sign (체온, 심박수 및 호흡수)의 변화를 측정하였다. 또한 혈액학적 (적혈구 수, PCV 및 총 백혈구 수)의 변화, 혈청화학치 (ALP 및 CK)의 변화를 각각 조사하였다. 본 연구에서 얻어진 결과는 다음과 같다.

1. 임상증상에 있어서는 강도면으로 볼 때, E군 > C군 > B군 > A군 > D군의 순으로 점막창백, 장연동운동 항진, 침울, 호흡곤란 및 기면 등의 다양한 증상이 관찰되어 anaphylactoid reaction이 유발되었다.
2. 체온, 심박수 및 호흡수의 변화에서, 체온은 B군과 D군간에 추출액 단백질 농도에 따른 유의성 있는 차이가

인정되었으나, 심박수 및 호흡수는 추출액 단백질도 및 심장사상충 성별간 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다.

3. RBC 및 PCV는 추출액 단백질도 및 심장사상충 성별간 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다.

4. 총 백혈구수의 변화에서는 추출액 투여 후 15분, 30분 및 1시간제에 각각 C군 및 D군에서 심장사상충 성별에 따른 군간 유의성 ($p<0.05$)이 인정되었으며, B군 및 D군에서 추출액 단백질도에 따른 군간 유의성 ($p<0.01$)이 인정되었다.

5. 혈청화학치의 변화에서는, 혈청 ALP 활성의 변화는 추출액 투여 후 30분제에 C군 및 D군에서 심장사상충 성별에 따른 군간 유의성 ($p<0.05$)이 인정되었고, CK는 추출액 투여 후 5분 및 1시간제에 각각 A군, C군 및 E군에서 추출액 단백질도에 따른 군간 유의성 ($p<0.05$)이 인정되었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 추출액 투여로 anaphylactoid reaction 이 유발되었고, 특히 암컷 추출액이 수컷 추출액보다 임상증상, 혈액상 및 혈액화학치의 변화에 미치는 영향이 더 큰 것으로 추정되었다.

참고문헌

- Aiello, S. E. The Merck Veterinary Manual, pp. 571-588. 8th ed. Merck & Co., Philadelphia, 1998.
- Atwell, R. B. and Boreham, P. F. L. Adverse drug reaction in the treatment of filarial parasites: clinical reactions to diethylcarbamazine therapy in dogs infected with *Dirofilaria immitis* in Australia. J. Small. Anim. Pract. 1983, **24**, 695-701.
- Boreham, P. F. L. and Atwell, R. B. Adverse drug reaction in the treatment of filarial parasites: haematological, biochemical, immunological and pharmacological changes in *Dirofilaria immitis* infected dogs treated with diethylcarbamazine. Int. J. Parasitol. 1983, **13**(6), 547-556.
- Campbell, W. C. Efficacy of the avermectins against filarial parasites: a short review. Vet. Res. Commun. 1982, **5**, 251-262.
- Ciferri, F. Human pulmonary dirofilariasis in the United States: a critical review. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1982, **31**, 302-308.
- Elliot, F. E. Immunologic mechanisms in allergic disease. Pediatric Clinics of North America 1972, **19**(2), 373-386.
- Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. Textbook of Veterinary Internal Medicine. pp. 937-963. 5th ed. W.B Saunders Co., Philadelphia, 2000.
- Eyster, G. E., Garber, C. E. and Probst, M. Cardiac disorders. In: Textbook of Small Animal Surgery. pp. 856-889. 2nd ed. W.B Saunders Co., Philadelphia, 1993.
- Halonen, M. and Pinckard, R. N. Intravascular effects of IgE antibody upon basophils, neutrophils, platelet and blood coagulation in the rabbit. J. Immunol. 1975, **115**, 519-524.
- Hamilton, R. G., Wagner, E., April, M., Winkelstein, J. A., Sobotka, A. K., Bleeker, E. and Adkinson, N. F. Jr. *Dirofilaria immitis*: diethylcarbamazine-induced anaphylactoid reactions in infected dogs. Exp. Parasitol. 1986, **61**, 405-420.
- Jackson, R. F. and Seymour, W. G. Efficacy of avermectins against microfilariae of *Dirofilaria immitis*. In: Morgan, H. C., Otto, G. F., Jackson, R. F. In Proceedings of the Heartworm Symposium '80. Edwardsville, pp. 131-136. Veterinary Medicine Publishing Co., Kan, 1981.
- Kihara, S., Kihara, T. and Kajiwara, T. Influence of intrauterine *Dirofilaria* eggs injected intravenously into dogs. J. Jpn. Vet. Med. Assoc. 1981, **34**, 471-477.
- Kim, M. C., Kim, J. M. and Kim, D. H. Two cases of dirofilariasis in dogs. Korean. J. Vet. Clin. Med. 1999, **16**(1), 235-238.
- Kim, S. K. Radiographic evaluation of canine heartworm disease. Korean. J. Vet. Clin. Med. 1995, **12**(2), 265-275.
- Kitagawa, H., Sasaki, Y. and Ishihara, K. Heartworm migration toward right atrium following artificial pulmonary arterial embolism or injection of heartworm body fluid. Jpn. J. Vet. Sci. 1990, **52**, 591-599.
- Kitagawa, H., Sasaki, Y., Kumasaka, J., Mikami, C., Kitoh, K. and Kusano, K. Clinical and laboratory changes after administration of milbemycin oxime in heartworm-free and heartworm-infected dogs. Am. J. Vet. Res. 1993, **54**(4), 520-526.
- Kitoh, K., Katoh, H., Kitagawa, H., Nagase, M., Sasaki, N. and Sasaki, Y. Role of histamine in heartworm extract-induced shock in dogs. Am. J. Vet. Res. 2001, **62**, 770-774.
- Kitoh, K., Kitagawa, H. and Sasaki, Y. Pathologic findings in dogs with shock induced by intravenous administration of heartworm extract. Am. J. Vet. Res. 1998, **59**(11), 1417-1422.

19. **Kitoh, K., Mikami, C., Kitagawa, H. and Sasaki, Y.** Hemodynamic alterations in dogs with shock induced by intravenous injection of heartworm extract. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, **63(2)**, 179-182.
20. **Kitoh, K., Watoh, K., Chaya, K., Kitagawa, H. and Sasaki, Y.** Clinical, hematologic, and biochemical findings in dogs after induction of shock by injection of heartworm extract. *Am. J. Vet. Res.* 1994, **55(11)**, 1535-1541.
21. **Kume, S.** Canine heartworm disease; The Current Knowledge, Bradley, R. E., pp. 39-44. University of Florida Press, Gainesville, 1970.
22. **Lee, S. E.** The survey of canine dirofilariasis and differential diagnosis of microfilaria. A Thesis for Degree of Master of Vet. Med., pp. 7-13. Chungnam National University, 2002.
23. **Nelson, R. W. and Couto, C. G.** Small Animal Internal Medicine. pp. 162-179, 2nd ed. Mosby, St Louis, 1998.
24. **Park, I. C.** Echocardiographical findings of heartworm disease with paradoxical septum motion and caval syndrome in a pug dog. *J. Vet. Clin.* 2001, **18(3)**, 297-303.
25. **Rice, V.** Shock. A clinical syndrome. Part 1: definition, etiology, and pathophysiology. *Crit. Care Nurse.* 1981, **1(3)**, 44-50.
26. **Ring, J. and Behrendt, H.** Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Clin. Rev. Allerg. Immu.* 1999, **17**, 387-399.
27. **Roncalli, R. A., Yamane, Y. and Nagata, T.** Prevalence of *Dirofilaria immitis* in cats in Japan. *Vet. Parasitol.* 1998, **75**, 81-89.
28. **Sasaki, Y., Kitagawa, H. and Ishihara, K.** Clinical application of milbemycin D as a prophylactic agent against *Dirofilaria immitis* infection in dogs: clinical findings in dogs with shock-like reaction. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1986, **48**, 1207-1214.
29. **Sasaki, Y., Kitagawa, H., Ishihara, K. and Mori, M.** Clinical application of milbemycin D as a prophylactic agent against *Dirofilaria immitis* infection in dogs: pathological findings following administration. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1988, **50(5)**, 977-984.
30. **Sasaki, Y., Kitagawa, H., Okachi, H., Kajita, Y. and Ishihara, K.** Clinical application of milbemycin D as a prophylactic agent against *Dirofilaria immitis* infection in dogs: reactions in uninfected and infected dogs. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1986, **48(3)**, 579-586.
31. **Seo, Y. W., Shin, S. S. and Kim, J. T.** Occurrence of canine heartworm disease on three breeding farms in the vicinity of Seoul, Korea. *Korean J. Vet. Res.* 2001, **41**, 79-83.
32. **Shah, M. K.** Human pulmonary dirofilariasis: review of the literature. *South Med. J.* 1999, **92(3)**, 276-279.
33. **Song, K. H.** The prevalence of canine heartworm disease in the Daejeon area. A Thesis for Degree of Doctor of Philosophy in Vet. Med., pp. 19-37. Chungnam National University, 2001.