J Vet Clin 25(2) :115-118 (2008)

Journal of Veterinary Clinics
www.ksvc.or.kr

개의 눈물착색증후군(Tear Staining Syndrome) 치료를 위한 Trimethoprim-Sulfamethoxazole

조연숙* · 김준영 · 정순욱[1]

*스누피동물병원 · 건국대학교 수의과대학

(게재승인: 2008년 4월 2일)

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of Tear Staining Syndrome in Dogs

Youn-Sook Cho*, Joon-Young Kim and Soon-Wuk Jeong[1]

**Snoopy Pet Clinic, Gunpo 435-040, Korea*
College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

Abstract : 22 dogs (31 eyes) that had treated with trimethoprim-sulfamethoxazole for tear staining syndrome at Snoopy Pet Clinic from October 2000 to September 2002 were reviewed. Of the 22 dogs, 12 were female and 10 male. Their mean (± SD) age was 3.5 (± 1.3) years. The breeds of the dogs consisted of Maltese (8 dogs), Shih tzu (6 dogs), Poodle (5 dogs), Yorkshire terrier (2 dogs), and Mixed (1 dog). The dogs received 30 mg/kg trimethoprim-sulfamethoxazole perorally twice daily for two to six weeks. 26 (19 dogs) of the 31 eyes (22 dogs) recovered completely and did not show relapse at 26~30 weeks after treatment. Any complications did not observed. Five eyes of three dogs were not cured. Two eyes (one dogs) of them had not response to medicament and three eyes (two dogs) recurrence but the clinical signs decreased. It was considered that the trimethoprim-sulfamethoxazole was effective for the treatment in dogs with tear staining syndrome.

Key words **:** tear staining syndrome (TSS), dogs, trimethoprim-sulfamethoxazole.

서 론

개에서 눈물착색증후군(tear staining syndrome, TSS)은 지속적인 눈물흘림으로 내안각 주위의 피부와 피모가 암갈색으로 염색된 것으로 그 원인은 아직까지 정확하게 알려져 있지 않다(23).

치료법으로는 수술적인 방법과 약물적 방법이 있고 전자에는 결막누낭문합술 또는 누낭비강문합술처럼 눈물배출을 용이하게 하거나 제 3안검선 절제술 또는 제 3안검선 냉동수술처럼 눈물생산량을 감소시키기 위한 방법들이 속한다. 그러나 이러한 방법들은 술자의 전문적인 기술이 필요하며 수술 후 합병증으로 비점막의 손상, 부비동염, 비출혈, 육아조직 증식으로 눈물배출로의 폐쇄, 건성각결막염, 결막부종 및 충혈, 안검부종 및 탈색, 각막염 등이 발생한다고 보고하고 있다(1,2,19,22,26).

약물적 치료법으로는 경구적으로 tetracycline 을 50 mg/kg 용량으로 1일 1회 투여하거나 metronidazole을 하루에 개체당 100~200 mg 투여하여 약 2주 정도 지나면 개선된다는 보고가 있지만 복용을 중단하면 2~3주 후에 재발하는 단점이 있다(10,11,25).

본 연구는 TSS가 관찰되며 일정 기간 이상의 항생제 투여를 필요로 하는 피부 질환에 이환된 환축에게 경험적으로 Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMS) 를 적용시켜 본 바 피모의 착색 및 악취가 소멸되는 효과가 있는 것으로 판단되어 이를 TSS만을 지닌 내원 환축에게 TMS의 투여량 및 투여기간을 통상적인 치료기간에 준하여 적용시킴으로써 TSS에 대한 TMS의 효과를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

2000년 10월부터 2002년 9월 사이에 산본 스누피 동물병원에 내원한 TSS를 지닌 환축 22두 31안을 대상으로 하였다. 암컷이 12두, 수컷이 10두였으며 평균연령(± 표준편차)은 3.5(± 1.3)년 이었다. 신체검사, 안과검사(육안검사, 검안경검사, 눈물량검사(Schirmer tear test, STT), 안압측정(Schiotz tonometer), 형광염색, 비루관개통성(flushing test)), 혈액검사, 혈청화학검사, 방사선검사 등을 실시하였다. TMS 용량은

[1]Corresponding author.
E-mail : swjeong@konkuk.ac.kr

30 mg/kg을 1일 2회씩 2주에서 6주 동안 경구투여 하였다. 투약은 임상증상(피모착색 및 냄새)이 사라지면 중단하였다. 투약 후 1주 간격으로 6주까지 매주 그리고 투약 종료 후 26~30주경에 육안검사(결막염, 안검내번증, 첩모이상, 누점, 색소침착), 눈물량검사, 비루관 개통성 여부, 부작용 발생 여부 등을 평가하였다.

결 과

TSS를 지닌 31안의 육안검사소견에서 내안각 인대 긴장(8안, 25.8%), 비루관 막힘(7안, 22.6%), 원인불명(6안, 19.4%), 첩모난생(4안, 12.9%), 소개구점(1안, 3.2%) 순으로 나타났다(Table 1).

눈물착색증후군의 임상증상인 피모착색 및 악취는 투여 6주경 21두29안에서 사라진 것이 관찰되었으며, 1두2안에서는 약물에 대한 반응이 없었다. 투여 종료 후 26~30주경 임상증상이 사라졌던 21두 29안중 2두3안에서 재발하여 치료률은 83.9%(26안/31안)로 나타났다(Table 2).

눈물량은 TMS투여 후 평균 3.7 mm감소하였고 비루관 막힘은 투여 전 7안(22.6%)에서 보였던 것이 약물 처치 후 3안(9.7%)에서 나타나 12.9% 정도 감소하였다. 안압은 투약 전후에 큰 차이가 나지 않았다(Table 2).

Table 1. Macroscopic ocular findings in 22 dogs with tear staining syndrome (31 eyes)

Findings	Number of affected eye	%
Tight medial canthal ligament	8	25.8
Obstruction of nasolacrimal duct	7	22.6
Trichiasis	4	12.9
Micropunctum	1	3.2
Unknown	6	19.4

고 찰

본 연구에서 TMS를 투여한 개에서 눈물량(Schirmer tear test, STT)이 18.6 ± 2.3 mm/min으로 투여 전(눈물량, 22.3 ± 3.5 mm/min)보다 분명히 감소되었지만 투여 전 및 투여 후의 눈물량은 모두 정상범위 안에 있는 것으로 나타났다. 개의 정상 눈물량은 21.0 ± 4.2 mm/min, 21.98 ± 4.06 mm/min, 23.90 ± 5.12 mm/min, 18.98 ± 5.28 mm/min, 18.64 ± 4.47 mm/min, 22.6 ± 3.8 mm/min, 21.3 ± 3.8 mm/min로 보고되고 있다(5,12, 14,27). 최근 연구에 의하면 정상견에서 나이가 한 살 더 들 때마다 눈물량은 평균 0.4 mm 유의성 있게 감소하며 오전 10시에 측정한 눈물량은 오후 4시에 측정한 눈물량에 비하여 평균 0.7 mm 유의성 있게 낮은 것으로 나타났다(13). 본 연구에서 환축의 평균나이(± 표준편차)는 3.5(± 1.3)로서 가장 나이가 많은 경우가 4.8살이고 가장 나이가 적은 개가 2.2로서 나이에 따른 이들의 눈물량 차이는 0.9 mm로 본 연구결과에서 나타난 TMS 투여로 감소한 평균 눈물량이 3.7 mm 이므로 나이 차이에 의한 영향을 감안하더라도 TMS 투여로 눈물량이 감소하였다는 판단에는 영향을 그리 미치지 못할 것이라 사료된다. 또한 오전, 오후 눈물량의 측정 차이가 0.7 mm 이므로 이 또한 TMS 투여로 눈물량이 감소했다는 판단에는 영향을 미치지 못할 것이라 사료된다. 개에서 눈물량을 현저하게 감소시킬 수 있는 약제로 sulfasalazine, sulfadiazine, phenazopyridine, trimethoprim 등을 들 수 있으며 일부 개체에서는 장기간의 건성각결막염을 나타내기도 한다고 한다(4,6-8,15,20,21,24). 설파제의 전신투여로 인한 건성각결막염의 발현은 투여 몇 일 후부터 몇 달간 사이에 나타난다고 하였다. 한 논문에서는 건성각결막염의 증상은 항상 sulfonamide 치료 30일안에 발현되며 전신적인 설파제 투여 중단 후에는 눈물량이 정상으로 항상 돌아오지 않아 장기간의 약물치료와 심지어는 이하선관 전이술이 필요할 수 있다고 소개하고 있다. 그러나 다른 문헌에서는 설파제 투여로 발생한 건성각결막염은 가역성이라고 하였다(16). Trimethoprim-sulfadiazine의 전신투여로 건성각결막염의 임상증상은 없이 눈물량이 낮을 수 있다고 보고하고 있다. 그렇지만 체중

Table 2. Clinical signs, tear production and complications before and after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMS)[1] perorally for treatment of tear staining syndrome in 22 dogs (31 eyes)

	Before treatment	After treatment		Cure rate[2]
		At 2~6 weeks	At 26~30 weeks	
Hair staining, Maloder (eye)	31 (22 dogs)	2 (1 dog)[3]	5 (3 dogs)[4]	83.9%
Schirmer tear test value (mm/min)	22.3 ± 3.5	18.6 ± 2.3	-	-
Obstruction of Nasolacrimal duct (eye)	7 (22.6%)	3 (9.7%)	-	-
Intraocular pressure (mmHg)	22.3 ± 3.5	21.7 ± 3.5	-	-
Complications	-	None	-	-

[1] TMS, 30 mg/kg perorally twice daily for 2 to 6 weeks; [2]Cure rate, 26 eyes of 19 dogs/31 eyes of 22 dogs; [3]the eyes did not response to the TMS; [4]three of five eyes cured at 2~6 weeks but relapsed at 26~30 weeks after treatment

12 kg이하의 소형견에서는 전신적으로 투여된 설파제에 더욱 민감하여 33두 중 5두(15.2%)에서 건성각결막염의 임상증상이 나타났다고 한다(4). 하지만 이러한 복합증은 본 연구에서는 나타나지 않았다. 앞에서 언급한 건성각결막염의 합병증이 발생할 수 있다고 발표한 기존의 문헌에서 사용한 설파제는 sulfadiazine이고 본 연구에서 사용한 것은 sulfamethoxazole이다. 두 약은 적응증과 효과가 동일하지만 전자는 개, 고양이, 말에서 비경구적 및 경구적으로 사용하도록 허가 받은 것이고 후자는 사람에서 사용하는 약으로 구강으로 투여하며 많은 수의사들이 경제적인 이유로 사용하고 있다(16). 말에서 sulfadiazine 투여 후에 눈물량에는 변화가 없다고 발표하였는데 이는 육식동물 및 잡식동물에 비하여 초식동물에서는 설파제가 더 빨리 배출되기 때문이라고 한다(17).

사람의 경우 Trimethoprim-sulfamethoxazole 160~800 mg을 하루 세 번 복용한 AIDS 환자가 2주 후 우유빛 피부, 하얀 머리, 하얀 홍채로 변해 마치 albino같은 상태가 되었다고 하며 이러한 TMS의 탈색소 기전에 대하여는 설명할 수 없지만 탈자가면역 같은 기전을 포함하여 melanocyte system을 약하게 만드는 때문인 것으로 추측하고 있다(9).

눈물착색증후군을 보이는 환축의 시술 전 눈물량은 평균 22.3 mm/min로 이는 기존에 보고된 개의 정상 눈물량 범위와 비교하면 앞에서 언급한 것처럼 정상범위 안에 있다고 말할 수 있다. 한 보고에 의하면 눈물흘림을 지닌 푸들과 눈물흘림이 없는 푸들에서 눈물량에 차이가 없다고 하였다(3). 다른 문헌에서는 눈물흘림을 지닌 개의 97%가 각막상피병증(corneal epitheliopathy)를 가지고 있으며 눈물흘림이 없는 개의 55%가 각막상피증을 지닌 것으로 소개하고 있어 각막상피증과 눈물흘림의 관련 가능성을 암시하고 있다. 그러나 각막상피증을 지닌 개의 눈물량은 각막상피증이 없는 개의 것보다 낮다고도 하였다(18).

본 연구에서 TSS를 보이는 31안중 22.6%인 7안에서 비루관막힘이 관찰되었다. 하지만 치료 전 비루관막힘을 지닌 눈에서 치료가 된 뒤에도 비루관막힘이 3안에서 여전히 존재하는 것으로 나타났다. 또한 투약 후에 감소된 눈물량이 정상범위에 있었다. 이러한 결과들을 고려한다면 TSS의 원인으로 생각하고 있는 비루관막힘이나 눈물과잉생산보다는 다른 원인이 존재할 수도 있다는 가능성을 보여 이를 규명하는 연구가 앞으로 더욱 필요할 것이라 생각한다. 또한 앞으로 많은 개체수를 대상으로 1년 이상의 장기간 추적조사가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

TSS를 지닌 소형 성견 22두 31안에 TMS 30 mg/kg을 경구로 하루 2회, 2~6주간 투여한 후 26~30주경 관찰하였을 때 19두 26안에서 눈물착색증후군의 임상증상인 피모착색 및 악취가 사라졌고 부작용은 없었다. 나머지 3두 5안은 치료되지 않았다. TMS는 TSS의 치료약제로 사용 가능할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 공인주, 서강문, 한정희. 개에서 제3안검선 냉동수술이 눈물생산량 및 조직학적 변화에 미치는 영향. 한국임상수의학회지 2000; 17: 121-128.
2. 서강문, 권오경, 남치주. Tear staining syndrome이 있는 poodle에서 누낭비강개구술의 효과. 한국임상수의학회지 1995; 12: 186-193.
3. 서강문, 남치주. Tear staining syndrome이 있는 poodle에서 눈물생산, 비루관 개통성 및 굴곡도. 대한수의학회지 1995; 35: 383-390.
4. Berger SL, Scagliotti RH, Lund EM. A quantitative study of the effects of tribrissen on canine tear production. J Am Animal Hosp Assoc 1995; 31: 236–241.
5. Brown MH, Galland JC, Davidson HJ, Brightman AH. The phenol red thread tear test in dogs. Vet Comp Ophthalmol 1996; 6: 274-277.
6. Bryan GM, Slatter DH. Keratoconjunctivitis sicca induced by phenazopyridine in dogs. Arch Ophthalmol 1973; 90: 310–311.
7. Collins BK, Moore CP, Hagee JH. Sulfonamide-associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. J Am Vet Med Assoc 1986; 189: 924–926.
8. Djehl KJ, Roberts SM. Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulfonamide therapy: 16 cases (1980–90). Progress in Vet Comp Ophthalmol 1991; 1: 276–282.
9. Esperanza MR, Carmen O, Luis C, Inmacula M, Encarna M, Angeles R, Carmen C, Virgilio N, Esperaza J. Generalized depigmentation follow sulfamide-induced drug eruption. Dermatol 2000: 252-254.
10. Filipek ME, Rubin LF. Effect of metronidazole in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 1977; 13: 339-341.
11. Gale VG. Use of metronidazole in treating in the dog. Vet Rec 1976; 98: 14.
12. Gelatt KN, Peiffer RL, Erickson JL, Gum GG. Evaluation of tear formation in the dog, using a modification of the Schirmer tear test. J Am Vet Med Assoc 1975; 166: 368–370.
13. Hartley C, Williams DL, Adams VJ. Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. Vet Ophthalmol 2006; 9: 53-57.
14. Hirsh SG, Kaswan RL. A comparative study of Schirmer tear test strips in dogs. Vet Comp Ophthalmol 1995; 5: 215–217.
15. Morgan RV, Bachrach A Jr. Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs. J Am Vet Med Assoc 1982; 180: 432–434.
16. Plumb DC. Sulfadiazine/Trimethoprim, Sulfamethoxazole/Trimethoprim. In: Veterinary drug handbook. 4th ed. Iowa: Iowa State Press. 2002: 762-766.
17. Rothschild CM, Sellon DC, Bryan GM, Gay JM, Hines MT. Effects of trimethoprim-sulfadiazine on tear production and the fluctuations of Schirmer tear test values in horses. Vet Ophthalmol 2004; 7: 385-390.
18. Saito A, Kotani T. Tear production in dogs with epiphora and corneal epitheliopathy. Vet Ophthalmol 1999; 2: 173-178.
19. Saito A, Tuduki A. Evaluation of effect of the modified medial canthoplasty (mmc) on corneal epitheliopathy of a shih-tzu dog by the lacrimal flow observation. Vet ophthalmol 2004; 7: 442.
20. Samson J, Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. J Small Anim Pract 1985; 26: 121–131.

21. Sanson J, Barnett KC, Long RD. Keratoconjunctivitis sicca in the dog associated with the administration of salicylazosulphapyridine (sulphasalazine). Vet Rec 1985; 116: 391–393.
22. Scotti S, Klein A, Vanore M, Hidalgo A, Fayolle P, Moissonnier P. A new surgical method for the control of the epiphora in dogs: modified parotid duct transposition. J Small Anim Prac 2007; 48: 279-282.
23. Slatter D. Ocular pharmacology and therapeutics. In: Fundamentals of veterinary ophthalmology, 3rd ed. Phildelphia: WB Saunders. 2001: 245-254.
24. Sutton DJ, Roach NJE. Keratoconjunctivitis sicca associated with potentiated sulfonamides. Vet Rec 1988; 122: 262.
25. Thun R, Abraham RS, Helper LC. Effect of tetracycline on tear production in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 1975; 11: 802-804.
26. Weverberg F, Honegger N. A new surgical approach to treat epiphora in dogs and cats: dacryocystorhinostomy with topically applied Mitomycine-C associated with eyelid correction. Vet Ophthalmol 2006; 9: 427.
27. Wyman M, Gilger B, Mueller P, Noris K. Clinical evaluation of a new Schirmer tear test in the dog. Vet Comp Ophthalmol 1995; 5: 211–214.