

이락촌폐흡충에 감염된 흰쥐의 폐 병변에 대한 프라지판텔의 투여 효과*

서울대학교 의과대학 기생충학교실 및 풍토병연구소, 내과학교실*, 법의학교실**, 충남대학교 의과
대학 내과학교실† 및 인제대학교 의과대학 기생충학교실††

이순형 · 김선영† · 한용철* · 이윤성** · 홍성태 · 손운목†† · 채종일

요 약 : 흰쥐에 이락촌폐흡충(*Paragonimus iloktsuenensis*)을 감염시키고 폐흡충증의 특성과 진행 과정을 조사한 다음 praziquantel 투여가 폐 병변에 미치는 효과를 관찰하였다. 이락촌폐흡충 피낭 유충을 흰쥐에 감염시킨 마 전 폐에서 폐장에 병변을 유발하였고 육안적으로 폐 표면으로 돌출하는 출현성 및 결절성 충낭들이 관찰되었으며, 현미경적으로 충낭과 아울러 폐실질 및 폐포 내에 충란에 의한 육아종 형성, 국소적 무기폐 및 염증 반응을 나타내었고, 병변 주위에는 육아조직과 결체조직의 증가가 동반되었다. 이락촌폐흡충 감염 5주 후에 praziquantel을 투여한 마, 3일 후부터 이미 충체가 손상을 받아 퇴행성 변화를 보이기 시작하였고, 그 후로 충체가 점차 사멸, 소실되어 21일 후에는 충체를 찾아볼 수 없었다. 일부 흰쥐에서는 투약 후 14일까지 충체가 살아있는 경우도 관찰되었다. 대부분의 흰쥐에서는 충체가 사멸됨에 따라 폐장의 병변도 회복되기 시작하였는데 충낭의 크기가 줄어들고, 충체가 흡수되며, 주위의 염증 반응과 무기폐 현상도 감소되었고, 산란양이 적어 충란 육아종 형성도 감염 대조군에 비해 경미하였다.

이상의 결과로 볼 때 흰쥐에 이락촌폐흡충을 감염시키면 인체의 폐흡충증과 거의 동일한 병변을 일으키며, praziquantel을 투여하면 1차적으로 충체가 손상, 사멸되면서 2차적으로는 폐 병변이 빠른 시간에 잘 복구되므로 결국 폐흡충증을 치유시키는데에 탁월한 효과가 있음을 알 수 있었다.

Key words: *Paragonimus iloktsuenensis*, rats, lung pathology, praziquantel, worm capsule

서 론

형태학적으로 서로 다른 수식 종이 세계 각국에 알려져있는 폐흡충(lung fluke)은 인체 또는 동물의 폐를 기생부위로 하면서 두꺼운 충낭(worm capsule)을 형성하고, 폐포 확장, 기관지 출혈, 육아종 등을 초래함으로써 폐염(pneumonitis)의 증상 및 경과를 보이는 중요한 흡충류의 하나이다(Yokogawa, 1982). 우리나라에는 현재까지 2종류의 폐흡충이 알려져 있는 바 인체에 기생하여 폐흡충증을 일으키는 *Paragonimus westermani*(이하 폐흡충으로 약함)가 그 하나이며 경상남도 하동이나 부산 하단동 등지의 집쥐에 기생하는 *P. iloktsuenensis*(이락촌폐흡충)가 나머지 하나이다.(Yokogawa *et al.*, 1971; Seo and Koo, 1971). 이락촌폐흡충은 아직 인체 감염이 알려지지 않았으나 인체 폐흡충 연구를 위한 동물 감염 모델로 이용되어 왔다(Seo and Lee, 1973; 배 등, 1976).

인체 폐흡충증(paragonimiasis westermani)의 치료

에는 1970년대 말까지 비치오놀(bithionol)을 제외하면 적당한 약제가 없었다. 더구나 비치오놀도 2주 이상 복용해야 하는 불편이 있고 심한 부작용이 나타나며 치료 실패 해도 흔히 보고되어 있어(David and Michele, 1982; Johnson *et al.*, 1983) 좋은 구충제로 평가받지 못하였다. 그러나 다행히도 최근에 주혈흡충증(schistosomiasis) 치료제로 소개된 프라지판텔(praziquantel)이 폐흡충증에 대해서도 우수한 효과를 나타낸다는 것이 알려지자(임 및 장, 1980; Rim *et al.*, 1981; Soh *et al.*, 1981) 크게 각광을 받게 되었고 최근에는 *P. uterobilateralis* 등 다른 인체 감염 폐흡충 종에 대해서도 우수한 효과가 있음이 입증되고 있다(Udonsi, 1989).

폐흡충 등 흡충류에 대한 praziquantel의 작용은 크게 급격한 충체 근육의 수축과 포피 손상(공포화) 등으로 나눌 수 있고 이로 인하여 충체가 사멸하게 된다(Andrews *et al.*, 1983; Lee *et al.*, 1987). 또한 숙주의 면역 기능이 손상을 받은 충체를 제거하는 기전과 깊은 관계가 있다는 것이 알려져 있다(Mehlhorn *et al.*, 1981; 곡 등, 1982; Harnett, 1988). 그러나 praziquantel 투여 후 숙주의 병소 조직이 얼마나 잘 정상화되는지에 대해서는 주혈흡충 감염(El-Hawey *et*

* 이 연구는 1987년도 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어졌음.

al., 1986), 간흡충 감염(Lee et al., 1987 & 1988)의 경우를 제외하면 그다지 추구된 바 없었다. 즉 폐흡충의 충체가 사멸한다고 해도 이미 생성된 병소인 충낭, 충란 육아종, 폐포 손상 등이 완전히 정상화되는지 또 정상화되기까지 얼마의 기간이 소요되는지에 대하여 전혀 알려진 바가 없는 형편이다.

이 연구는 쥐의 폐흡충인 이락촌폐흡충(*P. iloktsuenensis*)을 실험 모델로 하여 피낭유충을 흰쥐에 실험 감염시킨 다음 praziquantel을 투여하여 치료하였을 때 충체는 물론 주위의 폐 조직 병변이 어떠한 경과를 밟게 되는지를 알기 위하여 육안적 및 병리조직학적 방법으로 관찰한 것이다.

재료 및 방법

1. 피낭유충의 획득

실험에 사용한 이락촌폐흡충의 피낭유충(metacercaria)은 경남 하동군 전도읍을 경유하는 십진강의 한 지류인 횡천강 유역에서 잡은 말뚝게(*Sesarma dehaani*)로부터 획득하였다. 말뚝게는 약 300마리를 실험실로 운반하여 2주 이상 사육하면서 필요할 때마다 몇 마리씩 사용하였다.

피낭유충은 말뚝게의 간(liver)과 아가미(gill)에서 분리하되 간조직을 약 5×5×5mm³의 조각으로 나눈 다음 각 조각을 슬라이드 글라스 2장 사이에 놓고 눌러 편평하게 한 다음 입체 해부현미경 하에서 관찰하였고 피낭유충이 발견되면 뒷쪽 슬라이드 글라스를 살짝 떼어내고 핀(pin)으로 피낭유충을 분리한 다음 흰쥐 감염에 사용하였다. 이들 피낭유충은 현미경 하에서 회선상 장관(convoluted intestine), 흑색 배설낭(excretory bladder), 숙주에 의해 둘러싸인 낭벽(cyst wall)은 있으나 피낭유충 자신이 만든 낭벽이 없는 점 등으로(Seo and Kwak, 1972) 이락촌폐흡충 유충임을 확인한 다음 실험에 사용하였다.

2. 흰쥐 실험 감염 및 투약

서울대학교 실험동물 사육장에서 구입한 흰쥐(wistar) 40마리, 즉 암컷 20마리(체중 135~155g)와 수컷 20마리(체중 160~215g)에 대하여 이락촌폐흡충 피낭유충 각각 10개씩을 경구 감염시켰다. 감염은 마취없이 gavage needle을 흰쥐 위(stomach)까지 삽입한 다음 피낭유충을 주입하는 방법을 이용하였다.

감염된 흰쥐는 암·수 관계없이 무작위로 섞고 크게 praziquantel 투약군(20마리)과 비투약군(20마리)으로 나누었으며 praziquantel 투약군에 대해서는 감염 5주 후 1일 100mg/kg의 용량을 5일간(총 500mg/kg) 투여하였다. Praziquantel(Distocide®, Shinpoong Pharm. Co., Korea)은 소량의 ethanol에 녹인 다음 증류수로 희석, 용액으로 만들어 투입하되 1회 투여 용적은 가능하면 1.5ml 이하가 되도록 하였고 피낭유충 투여시와 같은 방법으로 경구 투여하였다.

Table 1. Number of rats by experimental group

Age of infection + post-treatment days	No. rats		
	Uninfected control	Infected	Infected & treated
0	2	—	—
5 weeks+ 3 days	—	3	3
5 weeks+ 7 days	—	3	3
5 weeks+14 days	—	3	3
5 weeks+21 days	—	3	4
5 weeks+28 days	—	3	4

3. 투약 후 관찰 기간별 실험군 설정

약제 투약군 및 비투약군(대조군)의 흰쥐 총 40마리 중 감염 후 실험 종료까지 약 10주 동안 육안적 및 조직병리학적 폐 소견을 관찰한 것은 총 32마리이었으며 나머지 8마리는 피낭유충 감염 후, 사육 도중, 또는 약제투여 후 사망하였다. 사망 원인에 대해서는 깊이 추구하지 못하였다. 이락촌폐흡충을 감염시키지 않은 흰쥐 2마리를 비감염 대조군으로 사용하였다.

이락촌폐흡충 감염 후 관찰한 32마리의 흰쥐는 비투약군 15마리 및 투약군 17마리로서(Table 1), praziquantel 투여 마지막 날로부터(피낭유충 감염 후 5주) 3일, 7일, 14일, 21일 및 28일째에 같은 감염 기간을 가진 투약군 및 비투약군 흰쥐 각각 3~4마리씩을 경추탈구법(cervical dislocation)으로 희생시키고 폐 조직을 절취하여 병변의 정상화 여부를 관찰하였다.

4. 폐의 병리학적 관찰

실험실에서 같이 사육한 정상 대조군 흰쥐 2마리와 투약군 및 비투약군 흰쥐 폐 전체를 각각 떼어내어 폐의 크기, 색깔, 조직의 정도, 울혈(congestion) 정도, 결절(nodule) 유무 등을 육안으로 먼저 관찰함으로써 투약군에서 병변이 치유되고 있는지를 살펴보았다.

다음은 폐에서 이락촌폐흡충 감염에 의한 병소라고 생각되는 부위를 약 5×5×5mm³ 정도 크기로 흰쥐 개체당 몇 개씩 잘라내어 조직 병리학적으로 관찰하였다. 즉, 이들 폐조직 절편을 10% 중성 포르말린에 담가 고정하고 2~3일 경과한 다음 증류수로 씻고 알코올로 탈수한 다음 파라핀에 포매(embedding)하였다. 포매한 조직을 5~7 μm 두께로 절편을 만든 다음 hematoxylin과 eosin으로 염색한 후 광학현미경으로 촬영하였다.

결 과

1. 육안소견

가. 대조군

실험실에서 같이 사육한 비감염 대조군 흰쥐 2마리의 폐는 일부 충혈이나 반점 이외에 별다른 이상 소견이 관찰되지 않았다(Fig. 1). 한편 이락촌폐흡충 감염

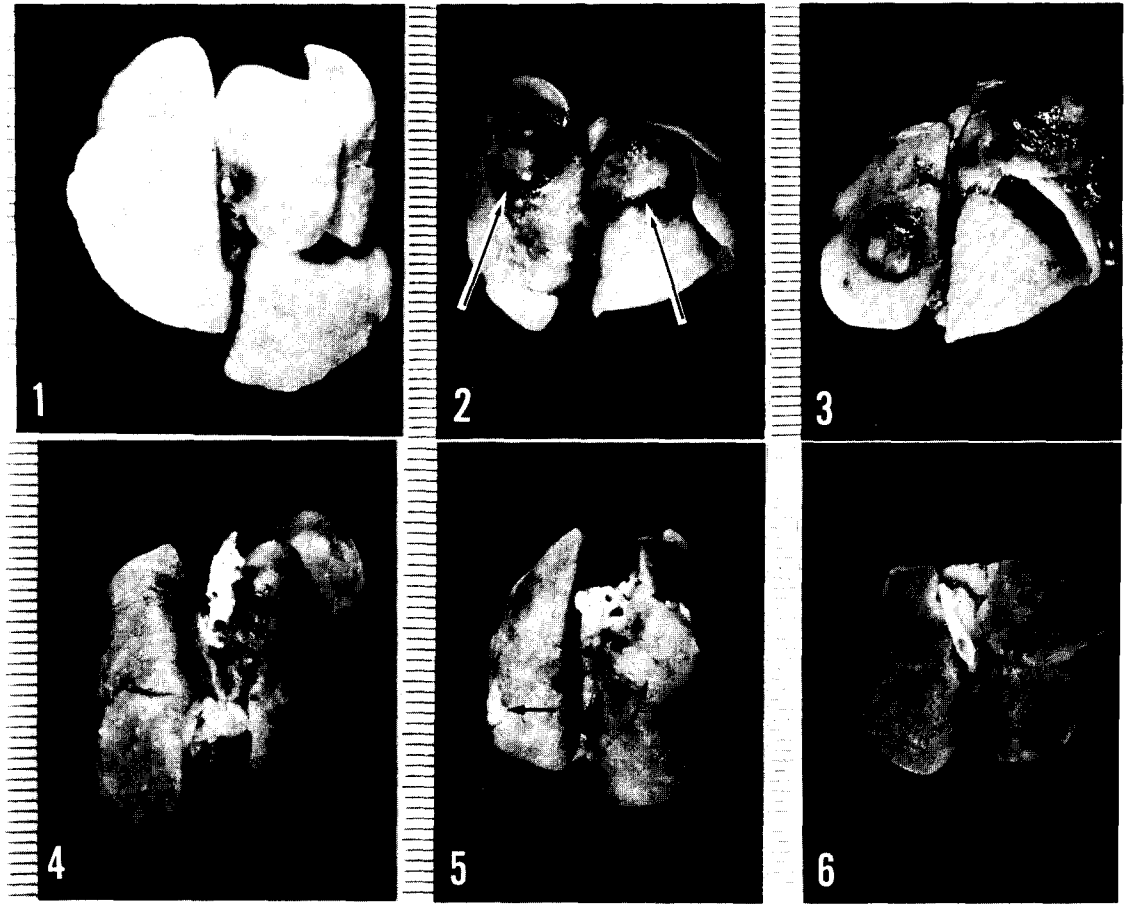


Fig. 1. Gross feature of a normal, uninfected rat lung. Scale: mm. **Fig. 2.** A rat lung infected with *P. iloktsuenensis*, 6 weeks after infection. Untreated control group. Note two large worm capsules (arrows) protruded on to the surface of the lung. **Fig. 3.** Another infected rat lung, 9 weeks after infection, showing persistent worm capsules. **Fig. 4.** A rat lung, 7 days after treatment with praziquantel, which shows a regressing worm capsule (arrow). **Fig. 5.** A rat lung, 21 days after treatment, which shows two old worm capsules in healing process (arrows). **Fig. 6.** A rat lung, 28 days after treatment, showing an almost healed lesion (arrow).

흰쥐의 폐는 감염기간에 따라 다음과 같이 뚜렷한 폐흡충증의 육안적 소견을 보이고 있었다(Figs. 2 & 3).

1) 감염 5주군: 모두 3마리를 감염시킨 후 5주(+3일) 만에 도살하여 관찰하였다. 한 마리는 폐 좌엽 중앙과 우중엽에 표면으로 돌출된 직경 약 1.5cm의 초콜렛색 출혈성 결절이 관찰되고 다른 두 마리는 우엽과 좌엽에 각각 1개씩 같은 병변이 있었다.

2) 감염 6주군: 감염 6주에 도살한 흰쥐 중 한 마리는 우중엽에 직경 2cm 정도 되는 결절 하나가, 두번째 쥐에서는 좌엽, 우엽에 각각 1.5cm 정도의 결절 1개씩이(Fig. 2), 세번째 쥐에서는 직경 1.5cm의 결절이 좌엽에 2개, 우하엽에 1개 관찰되며 폐 표면에는 출혈 부위가 관찰되었다.

3) 감염 7주군: 흰쥐 1마리에서는 3개의 결절이 표

면에 돌출되어 있었는데 좌엽의 하나는 커서 직경이 2cm 가까이 되나, 우엽의 다른 2개는 돌출은 심하지 않고 출혈이 심한 결절로서 직경이 1~1.5cm 정도이었다. 두번째 쥐의 폐에서는 타원형 결절이 좌엽 중앙부를 가로 지른 형태로 관찰되었고 세번째 쥐에서는 출혈성 결절은 보이지 않고 직경 1~2mm의 흰색 반점만이 관찰되었다.

4) 감염 8주군: 3마리의 흰쥐 중에서 2마리에서만 이락촌폐흡충 감염에 의한 결절이 관찰되었다. 각각 1개씩의 병변이 한 마리에서는 좌엽에 다른 한 마리에서는 우엽에 있었고 직경이 약 1.5cm 정도이었다.

5) 감염 9주군: 실험에 사용한 3마리 모두에서 폐흡충의 특징적 병변인 출혈성 결절이 관찰되었다. 한 마리에서는 좌엽에 1개, 우엽에 3개 등 4개의 병변이 있

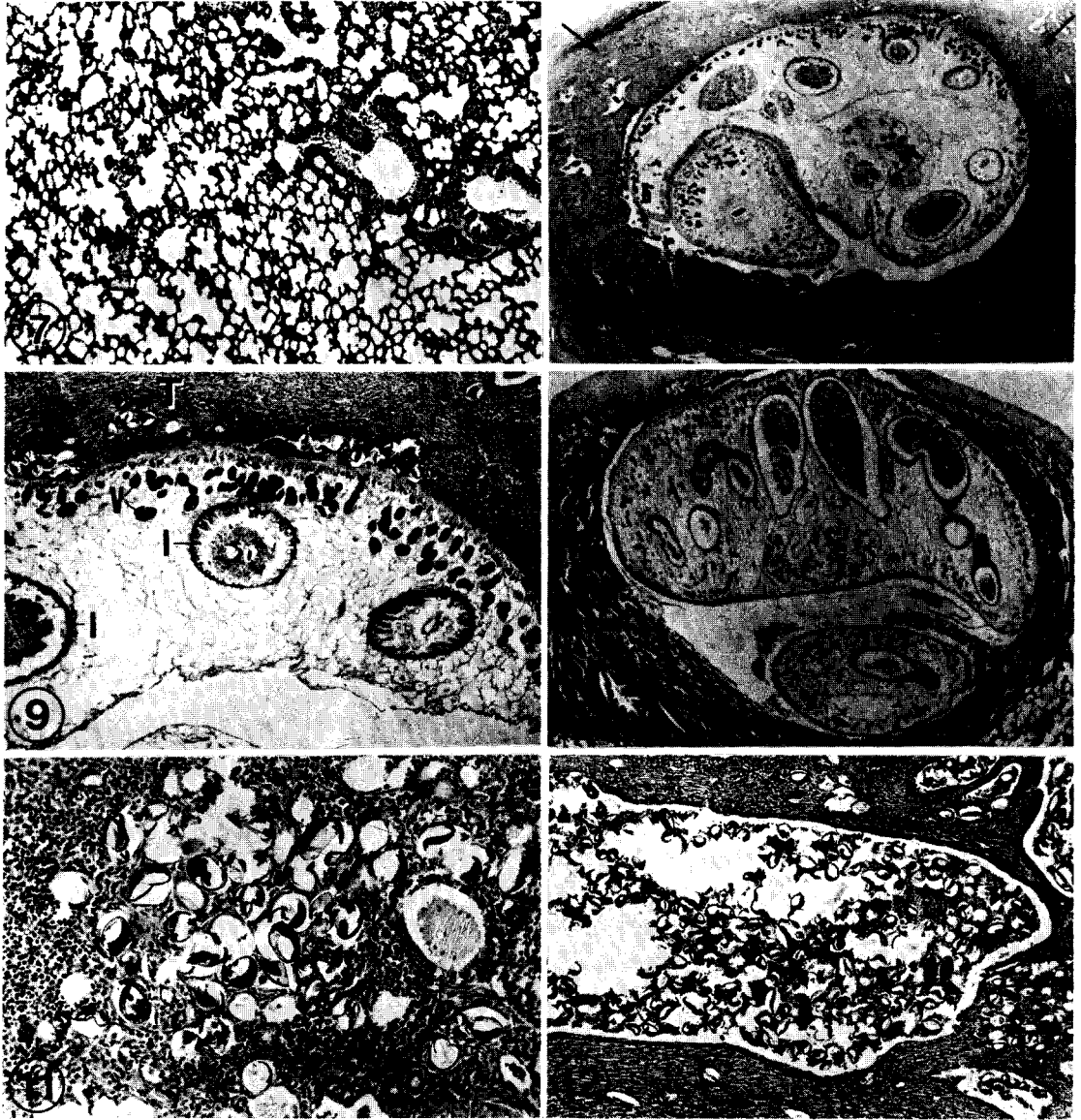


Fig. 7. Section of a normal rat lung showing no abnormality except slight congestion. $\times 100$. **Fig. 8.** Section of a rat lung infected with *P. iloktsuenensis*, 5 weeks after infection. Untreated control group. Note 2 worms surrounded by a big worm capsule (arrows). $\times 40$. **Fig. 9.** Magnification of Fig. 8 showing worm tegument (T), vitelline follicles (V) and intestines (I). Eggs are also seen outside of the worm being embedded in the worm capsule. $\times 100$. **Fig. 10.** A 7-week post-infection group, untreated, showing two worms in a fibrotic worm capsule. $\times 40$. **Fig. 11.** The same rat as in Fig. 10, other part, showing an egg granuloma where many aggregated eggs and infiltration of inflammatory cells are seen. $\times 200$. **Fig. 12.** A 8-week post-infection group, untreated, showing numerous eggs around a worm capsule. $\times 100$.

있고(Fig. 3), 두번 째 쥐의 폐에는 좌엽 중앙부 중격 부분에 2개, 우엽에 1개 등 3개가 세번 째 쥐에서는 우엽에 1개의 병변이 있었다.

나. Praziquantel 치료군

1) 치료 후 3일군: 감염 5주째에 praziquantel을 투

여하고 3일 후 도살한 쥐 3마리의 폐에서는 흰색 반점과 폐흡충 감염에 의한 흉낭 등이 관찰되었다. 한 마리는 기타 특기할 만한 소견이 없었으나 두번 째 쥐는 우엽 중앙부에 황색의 병변이 있었고, 세번 째 쥐에서는 좌엽에 수포가 있었다.

2) 치료 후 7일군: 감염 연령 6주군으로서 세 마리 모두에서 병변이 관찰되었고, 출혈이 심하지 않고 주위 조직에 비해 돌출도 심하지 않았다. 두 마리에서는 2개씩의 병변이, 1마리에서는 병변 1개가 있었다(Fig. 4).

3) 치료 후 14일군: 세 마리 중 1마리에서 흰 반점만이 관찰되었고, 2마리에서는 좌엽 또는 우엽에 각각 1개씩의 병변이 아직 관찰되었으나 돌출이나 출혈이 뚜렷하지 않았다.

4) 치료 후 21일군: 4마리의 쥐 중 2마리에서만 병변의 흔적을 관찰할 수 있었다. 하나는 좌엽 상부와 우엽 중앙부에 폐혹층 결절이 있었으나 외부로 돌출이 심하지 않고 출혈과 조직 괴사에 의해 번색된 것만 관찰되었다(Fig. 5). 다른 한 마리 쥐에서는 좌엽 중앙에 병변 1개가 있었고 직경은 1cm 내외이었다.

5) 치료 후 4주군: 4마리 중 3마리에서 각각 1개씩의 병변이 있었다. 돌출되지 않고 조직 괴사에 의해 생긴 흔적이 직경 0.7cm 내외로 관찰되었다(Fig. 6).

2. 병리 조직학적 소견

가. 대조군

정상 비감염 대조군의 폐에서는 미약한 정도의 울혈 외에 특기할 만한 소견을 발견할 수 없었다(Fig. 7). 그러나 비투약(감염) 대조군은 다음과 같은 특징적인 병리 조직 소견을 보였다(Figs. 8-12).

1) 감염 5주군: 감염 5주(+3일)만에 도살하여 관찰한 쥐의 폐에는 커다란 충낭(worm capsule)들이 형성되어 있었다. 두 마리의 충체가 이미 성충이 되어 있었고(Fig. 8), 표피 및 내부 기관이 정상적인 형태를 유지하고 있었으며 충체 주위에 충란이 흩어져 있었다(Fig. 9). 충체 주위의 충낭벽(wall of capsule)에는 염증세포, 육아조직(granulation tissue)과 교원질(collagen)이 증가하고 일부 남은 폐포의 상피세포가 약간 증식되어 있었다. 주위의 폐포(alveoli)와 소기관지(bronchiole)가 충낭에 밀려 국소적으로 무기폐(atelectasis)가 형성된 곳도 관찰되고 국소적인 염증세포 침윤과 부종 등이 있었다.

2) 감염 6주군: 충낭 내에 두 마리의 성충이 있었고 표피와 내부 기관의 구조가 모두 정상이었다. 충란이 충체 주변은 물론 소기관지 및 폐포에서도 관찰되었다. 성충 주위의 육아조직과 교원질이 증가하여 충낭을 형성하였고 상피세포도 약간 증식하였다. 인근 조직에서 역시 국소적 무기폐 및 폐염 소견과 교원질 증가가 관찰되었다.

3) 감염 7주군: 심한 섬유소 침착으로 충낭이 두껍게 형성되었고 충낭 내의 성충은 온전한 구조를 보이고 있었다(Fig. 10). 이에 따라 주위 폐포의 무기폐 현상이 심해지고 폐염 반응도 심하게 관찰되었다. 충체 표피의 대부분이 충낭과 직접 접촉하고 있으면서 충낭 내에 충란이 섞인 괴사 조직이 있었다. 충란이 충낭벽은 물론 인근 폐포 간질 조직에 많이 박혀 있고(Fig. 11) 주위에 염증반응이 심하게 초래되어 있었다.

4) 감염 8주군: 충낭 내의 성충은 정상 구조를 갖고 있었고, 충체 주변에 많은 괴사된 조직이 충란과 뒤섞여 충체를 싸고 있었으며 충란과 괴사 조직이 주변의 소기관지, 폐포 및 간질 조직 내에 퍼져 있고 주위에는 섬유화까지 관찰되었다(Fig. 12). 충낭벽은 두꺼워지고 섬유소의 양도 증가하였다. 국소 부위의 무기폐 및 폐염 반응도 관찰되었다.

5) 감염 9주군: 아직 충낭 내의 충체가 잘 살아 있어 구조는 정상이었으며, 충낭이 크게 늘어나 충체와 충낭 사이에 빈 공간이 넓게 형성되어 있었다. 충란과 괴사 조직이 충체 주변은 물론 주위 폐포에 차 있고 충낭벽에 육아 조직과 교원질의 증가도 뚜렷하였다. 충체의 장관 내에서도 괴사된 조직과 충란이 관찰되고 있었다. 이상의 결과를 Table 2에 요약하였다.

나. Praziquantel 투약군

1) 투약 후 3일군: 감염 5주에 praziquantel을 투여하고 3일만에 관찰한 군에서 이미 충체 조직의 심한 손상이 관찰되었다. 표피(tegument)가 특징적인 구조를 잃고 파괴되어 있었으며 대부분의 기관도 일부 흔적 이외에는 확인하기 어려운 상태에 있었다(Fig. 14).

Table 2. Histopathological findings of the rat lung infected with *P. iloktsuenensis*

Findings	Age of infection*(week)				
	5	6	7	8	9
Worm	intact	intact	intact	intact	intact
Eggs	many around worm	many around worm	many in alveoli	many in alveoli with fibrosis	many in alveoli with fibrosis
Local pneumonia	++	++	###	++	++
Epithelial proliferation	+	+	±	—	±
Granulation tissue	++	++	±	+	++
Local atelectasis	++	+	###	++	###
Collagenation	+	++	—	±	++

*Each group consisted of 3 rats.

특히 숙주 조직과 충체와의 경계부를 명확하게 구별하기 어려운 부위가 많았다. 전체적으로 병소의 윤곽은 유지되고 있었으나, 충체가 초자양 변성(hyaline degeneration)이 되어 충체인지 알아보기 어려운 상태도 관찰되었다. 한 충체는 완전히 괴사되어 오직 표피의 일부만이 남아 있어 죽은 충체임을 암시하였고 그 주위에 많은 충란이 아직 정상 구조를 유지하고 있었다. 충낭 벽에는 염증세포가 많이 관찰되었고, 이들이 죽은 충체를 점차 탐식, 침범하여 들어가고 있었다. 괴사되고 있는 충체를 둘러싼 충낭 벽에는 갈색 색소를 함유한 거식세포(macrophage)가 많이 섞여 있었고, 낭벽 내에 충란이 무더기를 이룬 부분에서 더욱 많이 관찰되었다. 이 갈색소는 충체에서 비롯된 난황으로 생각된다. 충낭 주위의 소기관지를 덮고 있는 상피세포에도 pyknosis가 있고 주위에는 염증반응이 있었다. 또 낭벽에는 지방질을 함유한 거식세포(macrophage)도 관찰되었다. 두 마리 중 한 마리에서는 무기폐(local atelectasis)의 소견이 거의 소실되었다. 이상의 소견을 Table 3에 정리하였다.

2) 투약 후 1주군: 감염 5주에 praziquantel을 투여하고 1주 후 관찰한 세 마리의 쥐 중 두 마리에서는 충체가 사멸하였으나(Fig. 15) 한 마리에서는 충체가 온전한 구조를 유지하고 있어 이 쥐는 치료에 실패하였음을 알 수 있었다. 충체가 생존한 쥐의 조직 반응은 비투약 대조군의 것과 비슷하였다. 충체가 사멸한 폐 조직은 육아조직이 다소 감소하고 교원질(collagen)은 증가하였고(Fig. 18), 주위 조직 내로 난황 물질이 퍼져 나와 있었다. 주위 폐포의 atelectasis와 염증 반응은 거의 보이지 않았다(Tale 3).

3) 투약 후 2주군: 감염 5주에 투약하고 2주 후 관찰한 흰쥐 3마리 중 1마리에서는 충체가 온전하게 살아있었고(Fig. 13), 또 1마리에서는 죽은 충체가 관찰되었으며(Fig. 16), 세 번째 쥐에서는 충체는 전혀 없고 충란만 섬유소에 싸여 있었다. 충체가 구조를 온전하게 유지하고 있는 병변은 대조군과 유사하였고 충체 주위에 괴사 조직과 많은 충란이 관찰되었다. 특히 충

낭 벽(wall of worm capsule)이 충체 표피와 마주 닿고 있는 부위에는 호산구를 비롯하여 염증세포가 많이 모여 있는데도 불구하고 아직 표피는 정상적인 구조를 유지하고 있었다(Fig. 17). 이에 비해 충체가 약제에 의해 사멸된 부위는 정상적인 간질 조직(parenchyme)의 구조가 없어지고 eosin으로 염색되는 적색 등질성 덩어리(homogenous material)로 변하고 흡반과 난황만이 혼적으로 관찰되었다(Fig. 16). 충체 표피 구조가 없어지고 충체 표면이 충낭 내면과 같은 형태로 심한 굴곡을 보였다. 충체 주위 조직에는 교원질의 증가가 뚜렷하였고 상피세포의 증식도 뚜렷하였다. 대조군에서 보이던 atelectasis와 폐엽 소견은 거의 소실되었다. 충낭 벽의 충란도 훼손되어 난각이 뚜렷하지 않은 것들이 관찰되며 난황으로 보이는 갈색 과립이 거식세포의 세포질 내에 관찰되는 경우도 있었다. 충체가 완전히 소실된 쥐의 폐 조직에서도 충체의 흔적으로 보이는 부위에 충란과 섬유소 증가가 확인되어 치료에 의한 조직변화로 인정할 수 있었다(Table 3).

4) 투약 후 3주군: 관찰한 4마리의 쥐에서 모두 충체가 보이지 않고 섬유 결절(fibrotic nodule) 속에 충란이 뒤섞인 소견만 관찰되었다. 결절의 크기가 대조군에 비해 크게 줄어들었고 주위는 정상적인 폐포의 조직으로 싸여 있었다. 변형된 충란이 많고 난각만 남은 것도 관찰되었다. 염증세포도 일부 있었고 난황으로 생각되는 갈색 과립이 조직 내에 박혀 있었으며 특히 충란 근처에 많이 모여 있었다. Atelectasis가 한 마리에서는 미약하게 있었으나 다른 하나에서는 보이지 않았다(Table 3).

5) 투약 후 4주군: 감염 5주에 praziquantel을 투여하고 4주간 사육한 쥐의 폐에서도 일부 충체의 흔적이 관찰되었다. 극히 일부 남아있는 충체도 완전히 괴사되어 있었고 주변에 염증세포와 충란이 둘러싸고 있었다(Fig. 19). 충체와 염증세포 사이에 섬유화 층이 가늘게 충체를 싸고 있어 충체의 일부가 보존된 것으로 추측된다(Fig. 20). 아직 충낭의 구조가 유지되고 있는 부위도 있었으나 충체의 형체는 거의 소실되었다(Fig.

Table 3. Post-treatment histopathological findings of the rat lung infected with *P. iloktsuenensis*

Findings	Period after treatment				
	3 days	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Worm	degenerate	degenerate or intact	degenerate or intact	absent	absent or degenerate
Eggs	many	many	a few	a few	a few
Local pneumonia	++	+	±	+	±
Epithelial proliferation	###	##	##	±	±
Granulation tissue	++	+	+	—	±
Local atelectasis	±	±	±	±	±
Collagenation	++	##	##	##	##

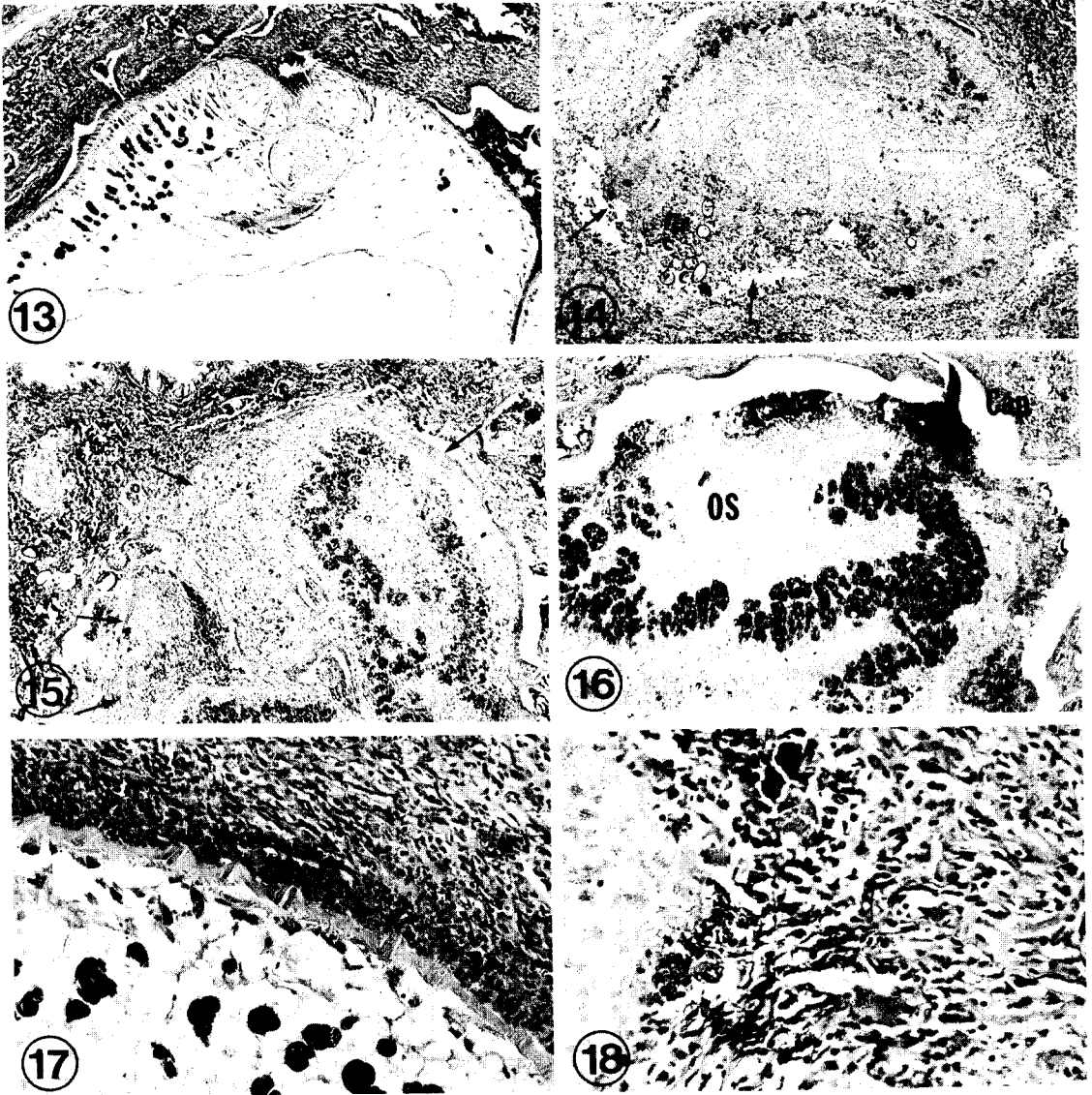


Fig. 13. Section of a rat lung infected with *P. iloktsuenensis*, praziquantel treatment group, 14 days after the treatment. In this rat host, the worm is still alive in spite of drug administration. $\times 100$. **Fig. 14.** Another praziquantel treatment group showing a remarkably destroyed worms (arrows) but still with a sucker, 3 days after the treatment. $\times 100$. **Fig. 15.** A praziquantel-treated rat lung, 7 days after the treatment. The worm (arrows) is in its autolyzing process showing its dark vitelline material. $\times 100$. **Fig. 16.** Another treatment group, 14 days after the treatment. The worm (OS: oral sucker) inside the worm capsule (Cap) is autolyzing or mummifying. $\times 100$. **Fig. 17.** Another rat of the same group as in Fig. 16, showing a living parasite (*P. iloktsuenensis*) retaining its intact tegument and spines, though they are surrounded by the host cells such as eosinophils and histiocytes. $\times 200$. **Fig. 18.** A treatment group, rat lung 7 days after the treatment. Note increased collagen fibers in the wall of the worm capsule. $\times 200$.

21). 다른 1마리의 쥐에서는 극히 소수의 충란과 약간의 염증세포, 난황 함유 세포, 다소의 섬유소 등이 거의 정상화된 폐조직 가운데에 남아 있었으나 전체적으

로는 폐흡충증이 거의 치유된 모습을 보이고 있었다 (Fig. 22) (Table 3).

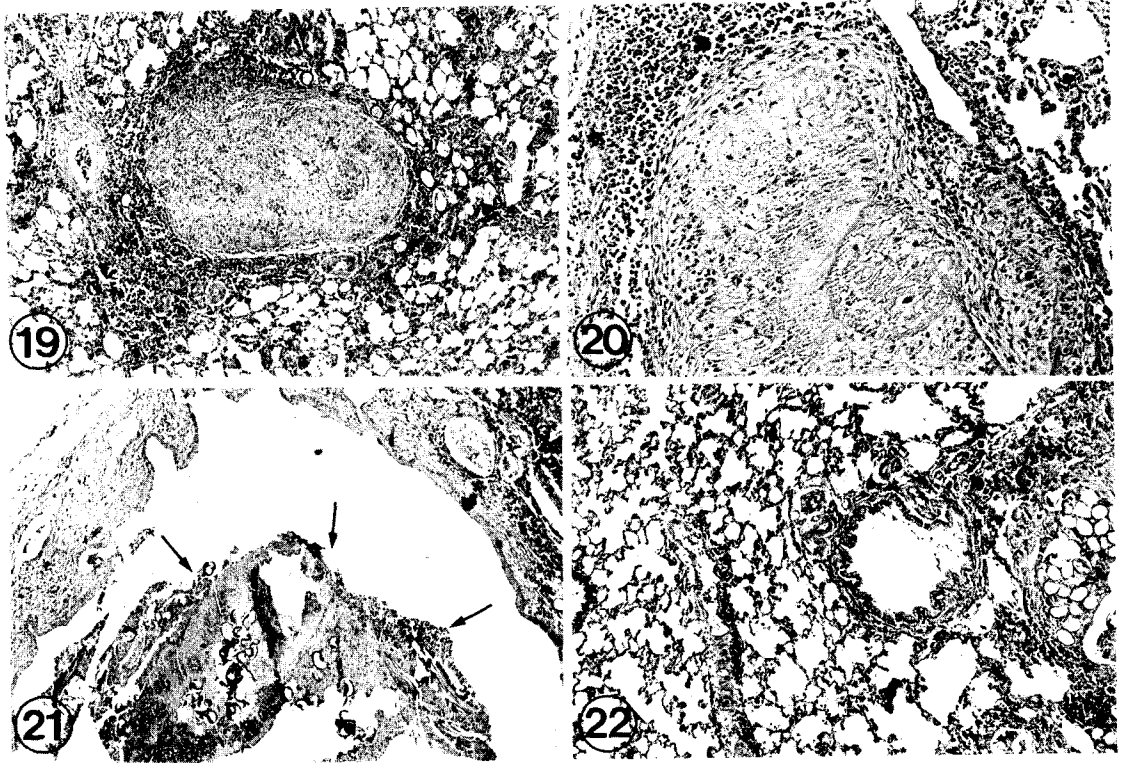


Fig. 19. A rat lung showing a worm capsule of *P. iloktsuenensis* that has remarkably regressed in size, 28 days after praziquantel treatment. A dead worm is seen to be absorbed by the surrounding host tissue cells. $\times 100$. **Fig. 20.** Magnification of other portion of the same rat lung as in Fig. 19, showing a degenerating worm and invading host cells into the worm tegument. $\times 200$. **Fig. 21.** A rat lung of praziquantel-treated group, 28 days after the treatment. A dead worm (arrows) has been entirely mummified and is only retaining egg shells. $\times 100$. **Fig. 22.** Another portion of the same group as in Fig. 21, showing normalized lung tissue (left side) and a healing worm capsule with two small egg granuloma (right side). $\times 100$.

고 찰

배 등(1976)이 보고한 바에 의하면 이락촌폐흡충은 감염 후 4주에 폐에 나타나며 이 때 충체 주위에 결핵적 증식, 주위 조직 및 폐포의 출혈, 농물질의 증가, 형질세포 및 단핵구 침윤 등 염증세포의 증가가 관찰되고 일부 충체가 충란을 산출하기 시작했으나 충란 육아종을 형성하지는 않았다고 하였다. 그러나 감염 7주에는 충낭이 완전히 형성되었고 많은 형질세포의 침윤이 있었으며, 감염 10주에는 기관지 주위의 림프조직이 발달하였다고 한다. 또 감염 14주에는 충체 일부가 괴사되며 거식세포(macrophage)가 침윤하고 충란 육아종이 많이 관찰되었다고 하였다.

이번 연구에서 관찰한 기간인 감염 5주부터 9주까지 4주 간의 병변은 배 등(1976)이 기술한 폐 병변 소견과 거의 같은 양상을 보였다. 다만 감염 5주에 이미 충낭이 완성되었고 6주 때부터 충란이 여러 폐포로 퍼져

있으면서 충란 육아종이 관찰된 점은 다른 점이였다. 또한 충낭 내면 일부에 있는 폐포 상피세포가 증식한 점, 극소 무기폐(atelectasis), 폐염 등은 추가되는 소견이라 할 수 있겠다. 이러한 이락촌폐흡충 감염시 관찰되는 폐의 병변은 인체에 기생하는 폐흡충(*P. westermani*)에서 관찰되는 소견(Diaconita & Goldis, 1964; Yokogawa, 1982)과 기본적으로 같은 양상으로 두 종류의 흡충이 숙주만 다를 뿐 포유동물의 폐에 대한 병원성 및 병인 작용은 거의 같은 것으로 판단된다.

Praziquantel이 폐흡충(*P. westermani*) 감염증 치료에 효과적이라는 사실은 인체 감염례에 대한 투약(임 및 장, 1980; Rim *et al.*, 1981; Soh *et al.*, 1981; Pearson and Guerrant, 1983; Pachucki *et al.*, 1984; Benjapong *et al.*, 1984; Johnson *et al.*, 1985), 실험동물 투약(Yokogawa *et al.*, 1980), 시험관내 약제 작용(Lee *et al.*, 1986) 등의 연구에서 이미 밝혀진 바 있다. Praziquantel에 노출된 흡충이 받는 영향으로는 약제 접촉 즉시 일어나는 충체 수축과 이어서 충체 표피

(tegument)에 많은 공포(bleb, vesicle)가 생겨 밖으로 더지고, 안으로는 실질조직(parenchyme)으로까지 침투되어 충체가 사멸한다고 한다(Andrews *et al.*, 1983). 폐흡충(*P. westermani*)의 경우는 표피가 두꺼워 praziquantel의 살충효과가 비교가 낮다고 평가되었으나 (Mehlhorn *et al.*, 1983), 곡 등(1982)은 폐흡충의 표피가 두꺼운 것은 인정되나 복흡판에서 후방 부위의 피구 분포가 비교적 적은 부위에서 충체 표피가 완전 박탈되며 공포가 생겨 더진 표피의 결손부위를 숙주의 조직구, 과립구, 호산구 등 염증세포가 파고 들어가 충체를 사멸시킬 수 있으므로 살충 효과가 좋다고 하였다. 이런 변화는 본 실험의 이락촌폐흡충에서도 관찰되었으며, 이 및 채(1985), Lee *et al.* (1986)은 표피 뿐만 아니라 충체의 장관, 난소, 고환 및 기타 실질조직에도 광범위한 공포화, 변형 등이 있으며 전자현미경적 관찰에서도 표피의 심한 공포화, 감각유두의 변형, 또는 섬모 소실 등이 있어 우수한 효과가 인정된다고 하였다.

이락촌폐흡충에 대한 praziquantel의 약효에 대해서는 아직까지 따로 연구된 바 없으나 *P. westermani*에 대한 효과로 미루어 보아 약효가 우수할 것으로 예측되어 왔다. 이 예측이 이번 실험을 통하여 확인되었다. 즉 투약 종료 후 3일에 이미 충체가 사멸하여 변성되기 시작하고 그 이후에는 계속 변성 또는 소실과정 중에 있었다. 투약 후 3일부터 육안적으로 병변의 크기가 줄어들고 특히 결절의 외부 돌출정도가 크게 감소하였다. 투약 후 4주에도 육안적으로 다소 조직 괴사 및 출혈의 반흔이 남아 있어 아직도 병소를 인식할 수는 있었으나 크기가 극히 작아진 섬유소성 결절로 변해 있었다. 이러한 현상은 충체가 살아 있으면 지속적인 조직의 괴사, 염증세포 침윤, 농물질을 증가, 충체 배설물의 증가 등에 의해 충낭 내부가 꼭 차서 내부 압력이 높아지고 이에 따라 충낭이 팽배되나, 충체가 사멸하면서 치유 과정이 시작되고 내부의 압력 증가 요인이 점차 없어져 결절 자체가 육안적으로 작아지는 것으로 설명할 수 있겠다.

그러나 조직학적 관찰에서 나타난 바와 같이 투약 후 1주와 2주에도 일부 온전하게 살아 있는 충체가 관찰되어 praziquantel 100mg/kg씩 5일간 총 500mg/kg 투여가 흰쥐에 감염된 이락촌폐흡충에 대하여 100% 살충효과를 나타내지는 못하였다. Yokogawa *et al.* (1980)도 *P. ohirai*에 감염된 흰쥐에 동량의 praziquantel을 투여하고 5주 후에 부검한 결과 80%의 효과만 있다고 보고한 바 있다.

충체에 대한 약제의 작용은 경구 투여의 경우 약제가 장내에서 흡수되고 혈액 내에 일정한 농도를 유지하면서 조직 내로 확산되어야 효과를 나타낸다. 그러나 실제로 생체에 투여하는 경우에는 praziquantel의 흡수, 대사, 배설 등 약역학적 특성이 숙주 종류마다 다르고 또 개체마다 차이가 날 수 있다.

즉, 이런 과정을 거치는 동안 약제가 대사 또는 변형되어 살충 효과를 가져올 유효 농도의 약제가 충체에 도달하지 못하거나(이 및 채, 1985), 특히 폐흡충의 경우에는 약제가 충낭과 괴사 조직 및 농물질을 통과, 경유하여 충체에 도달해야 하는 어려운 점 등이 고려되어야 한다. 따라서 이번 실험에서 투약 후 1주와 2주 실험군 흰쥐 각각 1마리에서 살아있는 충체가 관찰되었으나, 그 이외의 흰쥐에서는 투약 후 3일부터 충체가 사멸되어 투약 1주 후에는 거의 모든 충체가 변성되어 형체가 없어진 바, 이락촌폐흡충에 대하여 praziquantel의 살충작용은 매우 뚜렷하다고 할 수 있겠다.

충체가 죽은 후에는 내부 장기나 실질조직이 급속히 변성되나 표피와 흡반이 그 구조를 알아볼 수 있을 만큼 비교적 오랫동안 유지되었고, 무엇보다 가장 오래(4주 이상) 유지되는 것은 충란과 난황소였다. 충란은 낭벽이나 그 주위 조직에 퍼져 장기간 육아종을 형성하며 난황 또한 충체 또는 숙주 조직에서 단시간 내에 분해되지 않고 장시간 동안 관찰되었다. 그러므로 충체가 사멸된 후 폐포나 소기관지에 남아 있는 충란이 어떤 상황하에 체외로 배출될 경우도 생길 수 있겠다. 즉 현재까지 폐흡충증 치료 여부 판단에서 유일한 근거로 사용되던 충란 배출 여부는 비록 치료 후 충란이 관찰되었다 하더라도 충체가 이미 사멸한 경우도 있어 충란 관찰과 충체의 생사가 반드시 일치하는 것은 아니라고 할 수 있겠다. 그러나 이런 경우의 충란 배출은 양이 적을 뿐만 아니라 일정하게 배출되지 않을 것이므로 반복하여 검사하면 감별할 수 있을 것이다. 또한 분해되지 않고 계속 관찰되는 난황이 그 자체 단독으로 병원성이 있는지는 확실하지 않다. 그러나 거식세포의 세포질 내에 포식된 상태이므로 숙주에게 더 이상의 문제를 일으키지는 않을 것으로 보인다.

투약 후 보다 더 장기간에 걸쳐 관찰하면 4주까지 남아있던 충란 육아종, 교원질 증식, 상피 세포층 증식, 국소적 무기폐, 염증 등이 어떻게 더 호전되는가를 살펴 볼 수도 있을 것이다. 과연 폐흡충증에 의해 생긴 병소가 완전히 정상 조직으로 회복되는지, 반흔 조직이나 석회화 등 다른 조직으로 치유되는지는 더 추후해야 할 과제라 생각된다.

참 고 문 헌

Andrews, P., Thomas, H., Pohlke, R. and Seubert, J. (1983) Praziquantel. *Med. Res. Rev.*, 3:147-200.

배종화·서병설·이순형 (1976) 이락촌폐흡충에 관한 연구 V. 백서 숙주의 조직반응. 기생충학잡지, 14: 1-9.

Benjapong, W., Naeypatimanond, S., Benjapong, K., Thumaruksa, C., Ruttarasarn, S. and Jaronvesa-

- ma, N. (1984) Studies on paragonimiasis: Treatment with mebendazole, emetine with mebendazole and praziquantel. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.*, 15(3):354-359.
- 곡화성 · 김수진 · 임한중(1982) Praziquantel이 폐흡충에 미치는 영향에 관한 전자현미경적 연구. 고려의대논문집, 19:617-630.
- David, L.C. and Michele, B. (1982) Relapse of *Paragonimus westermani* lung infection after bithionol therapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 31:71-74.
- Diaconita, G.H. and Goldis, G.H. (1964) Investigation on pathomorphology and pathogenesis of pulmonary paragonimiasis. *Acta Tubercul. Scand.*, 44:51-75.
- El-Hawey, A.M., Hassan, I., El-Ibiary, S. and Massoud, A.M. (1986) Histopathological changes in experimental schistosomiasis mansoni before and after praziquantel therapy. *J. Egyptian Soc. Parasit.*, 16(1):117-126.
- Harnett, W. (1988) The anthelmintic action of praziquantel. *Parasit. Today*, 4(5):144-146.
- Johnson, R.J., Dunning, S.B., Minshew, B.H. and Jong, E.C. (1983) Successful praziquantel treatment of paragonimiasis following bithionol failure. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 32(6):1300-1311.
- Johnson, R.J., Jong, E.C., Dunning, S.B., Carberry, W.L. and Minshew, B.H. (1985) *Paragonimus*: diagnosis and the use of praziquantel in treatment. *Rev. Inf. Dis.*, 7:200-206.
- 이순형 · 채종일(1985) 흡충류 및 조충류 치료에 있어서의 praziquantel. 대한화학요법학회지, 3:95-118.
- Lee, S.H., Chai, J.Y., Yang, E.C., Yun, C.K., Hong, S.T. and Lee, J.B. (1988) Observation of liver pathology after praziquantel treatment in experimental *Clonorchis sinensis* infection in guinea pigs. *Seoul J. Med.*, 29(3):253-262.
- Lee, S.H., Hong, S.T., Kim, C.S., Sohn, W.M., Chai, J.Y. and Lee, Y.S. (1987) Histopathological changes of the liver after praziquantel treatment in *Clonorchis sinensis* infected rabbits. *Korean J. Parasit.*, 25:110-122.
- Lee, S.H., Park, H.J., Hong, S.J., Chai, J.Y. and Hong, S.T. (1987) *In vitro* effect of praziquantel on *Paragonimus westermani* by light and scanning electron microscopic observation. *Korean J. Parasit.*, 25(1):24-36.
- Mehlhorn, H., Becker, B., Andrews, P., Thomas, H. and Frenkel, J.K. (1981) *In vivo* and *in vitro* experiments on the effects of praziquantel on *Schistosoma mansoni*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31:544-555.
- Mehlhorn, H., Kojima, S., Rim, H.J., Ruenwongsa, P., Andrews, P., Thomas, H. and Bunnag, B. (1983) Ultrastructural investigation on the effects of praziquantel on human trematodes from Asia: *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus yokogawai*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus westermani* and *Schistosoma japonicum*. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 33:91-98.
- Pachucki, C.T., Levandowski, R.A., Brown, V.A., Sonnenkalb, B. H. and Vruno, M.J. (1984) American paragonimiasis treated with praziquantel. *New Eng. J. Med.*, 311(9):582-583.
- Pearson, R.D. and Guerrant, R.L. (1983) Praziquantel: a major advance in anthelmintic therapy. *Ann. Intern. Med.*, 99(2):195-198.
- 임한중 · 장유신(1980) 폐흡충에 대한 Niclofolan 및 Praziquantel의 치료효과에 관한 연구. 고려의대논문집, 17:113-128.
- Rim, H.J., Chang, Y.S., Lee, J.S., Joo, K.H., Suh, W.H. and Tsuji, M. (1981) Clinical evaluation of praziquantel(Embay 8440: Biltricide) in the treatment of *Paragonimus westermani*. *Korean J. Parasit.*, 19:27-37.
- Seo, B.S. and Koo, B.Y. (1971) Studies on the lungfluke *Paragonimus iloktsuenensis* Chen, 1940. I. On the occurrence of *P. iloktsuenensis* in the natural final hosts at the Nakdong and Sumjin River deltas in Korea. *Seoul J. Med.*, 12:31-43.
- Seo, B.S. and Kwak J.W. (1972) Studies on the lungfluke, *Paragonimus iloktsuenensis*. II. On the metacercaria, the second intermediate hosts and the development in mice. *Seoul J. Med.*, 13:221-233.
- Seo, B.S. and Lee, W.J. (1973) Studies on the lungfluke, *Paragonimus iloktsuenensis*. III. Migration, development and egg production in albino rats. *Seoul J. Med.*, 14:131-141.
- Soh, C.T., Ahn, Y.K., Bae, K.H. and Park, C.Y. (1981) Praziquantel in the treatment of paragonimiasis. *Yonsei Rep. Trop. Med.*, 12:22-32.
- Udonsi, J.K. (1989) Clinical field trials of praziquantel in pulmonary paragonimiasis due to *Paragonimus uterobilateralis* in endemic populations of the Igwun Basin, Nigeria. *Trop. Med. Parasit.*, 40:65-68.
- Yokogawa, M. (1982) Paragonimiasis. In CRC Handbook Series in Zoonoses. (Section C) Parasitic Zoonoses, Vol. III, 123-142. CRC Press, Boca Raton, Florida.

Yokogawa, M., Araki, K., Koyama, H., Seo, B.S.,
Lee, S.H. and Cho, S.Y. (1971) On the lung
flake, *Paragonimus iloktsuenensis* Chen, 1940 in
Korea. *Jpn. J. Parasitol.*, **20**:215-221.
Yokogawa, M., Nimura, M., Hata, H., Kobayashi,

M., Tokita, K. and Tazaki, T. (1980) Efficacy of
praziquantel against *Clonorchis* and *Paragonimus*
infections in rats and dogs. *Jpn. J. Parasitol.*, **29**
(6):515-522.

=Abstract=

Effect of praziquantel treatment on pulmonary lesions of rats infected with *Paragonimus iloktsuenensis*

Soon-Hyung Lee, Sun-Young Kim[†], Yong Chol Han*, Yoon Seong Lee**, Sung-Tae Hong, Woon-Mok Sohn^{††} and Jong-Yil Chai

*Department of Parasitology and Institute of Endemic Diseases, Department of Internal Medicine**, *Department of Legal Medicine***, *College of Medicine, Seoul National University, Seoul 110-460*, *Department of Internal Medicine[†], College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon 301-764*, and *Department of Parasitology^{††}, College of Medicine, Inje University, Busan 614-112, Korea*

An experimental pathological study was performed to observe the effect of praziquantel treatment on the pulmonary lesions of the rat lung fluke, *Paragonimus iloktsuenensis*. The metacercariae were obtained from the freshwater crab, *Sesarma dehaani*, and 40 rats (wistar) were fed each with 10 metacercariae. On 20 rats praziquantel treatment (100mg/kg/day×5 days) was done at 5 weeks after the infection while remaining 20 rats were kept untreated for use as controls. The drug-treated rats and the untreated ones were sacrificed 3, 7, 14, 21 or 28 days later for the observation of lung pathology.

The rats infected with *P. iloktsuenensis* showed remarkable pulmonary changes; gross features of hemorrhagic and nodular worm capsules protruded on to the surface of the lung, and histologically local atelectasis, inflammatory cell infiltration, and egg granuloma around the worm capsules each containing one or two worms. Praziquantel treatment of the rats was shown to be highly effective in killing the worms and to lead them to degenerate, as early as in 3 days post-treatment. Almost all worms in the lung were dead and absorbed by the host cells in 21 days post-treatment, except a few living ones seen in a rat of 14-day post-treatment group. In most of the rats treated the pulmonary lesions showed the signs of resolution; regression of worm capsules with mummification of worms, decrease of inflammatory cell infiltration, improvement in the degree of atelectasis, and decreases in the frequency and size of the egg granuloma.

From the results it is concluded that praziquantel is highly effective for the treatment of rat *P. iloktsuenensis* infection in the lung, not only by its direct killing effect of the worms but also due to the excellent resolution capacity of the pulmonary tissues.