

Interferon 및 gamma-globulin이 實驗的 *Pneumocystis carinii* 肺炎의 治療에 미치는 影響

忠南大學校 醫科大學 寄生蟲學教室 및 病理學教室*

辛大煥 · 姜大榮* · 羅榮彥 · 李英河 · 尹建重

요약 : Interferon-gamma(IFN- γ)와 gamma-globulin(γ -globulin)에 의한 *P. carinii* 肺炎의 治療 效果를 기존의 化學療法劑와 비교 평가하고자, BALB/c 마우스를 면역억제하여 *P. carinii* 肺炎을 誘發시킨 후 실험 9주부터 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ; 10~50mg/mouse/day), mouse IFN- γ (5×10^4 units/mouse/day) 및 mouse γ -globulin(20mg/mouse/day)을 3주 동안 투여하여 마우스의 體重 變化, 肺組織 標本의 *P. carinii* 感染 指數, 組織病理學의 所見 및 電子顯微鏡의 所見을 조사하였다. 마우스의 體重 變化는 TMP-SMZ을 단독, 혹은 IFN- γ 나 γ -globulin과 병용 투여시 유의하게 증가되었으나($p < 0.05$), γ -globulin 단독 투여시에는 유의한 차이가 없었다. *P. carinii* 肺炎의 組織病理學의 所見은 TMP-SMZ과 IFN- γ 를 병용 투여시 현저히 호전되었다. *P. carinii* 感染 指數는 TMP-SMZ이나 IFN- γ 투여시 유의하게 減少하였으나, γ -globulin 단독 투여시에는 유의한 차이가 없었다. 電子顯微鏡의 所見은 TMP-SMZ이나 IFN- γ 투여시 *P. carinii*의 trophozoite와 씨스트의 數가 감소하였고, 씨스트는 intracyclic body가 없거나(empty cyst) 1~2개 존재하였다. 실험적 *P. carinii* 肺炎에서 IFN- γ 는 *P. carinii* 씨스트의 數를 감소시키며 TMP-SMZ 과 병용 투여시 그 치료 효과가 有意하게 上昇하였으나, γ -globulin은 *P. carinii* 肺炎에 대한 治療 效果가 없음을 확인하였다.

Key words: *Pneumocystis carinii* pneumonia, interferon-gamma, gamma-globulin, mouse, therapeutic effects

緒 論

*Pneumocystis carinii*는 間質性 肺炎을 일으키는 原因蟲으로 사람 뿐만 아니라 각종 동물에 널리 감염되어 宿主에 機會性 感染을 일으킬 수 있는 人獸共通 寄生蟲이다. 본충에 의한 *P. carinii* 肺炎은 과거에는 주로 未熟兒, 營養失調兒, 先天性 免疫不全兒 등에서 주로 발병하였으나, 근래에는 白血病이나 惡性腫瘍 등의 치료 목적으로 대량의 免疫抑制劑나 抗癌劑를 사용하거나 臟器 移植에 대량의 免疫抑制劑 투여시 본충의 발현이 문제시 되고 있다. 특히 본충이 後天性 免疫缺乏症(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 환자의 60% 이상에서 발병되며, AIDS의 治療 反應에 있어서 重要 指標로 되어 있어 이에 대한 관심이 증가되고 있다(Fauci et al., 1984; DeVita et al., 1987).

副腎皮質호르몬 투여에 의한 *P. carinii* 肺炎의 유발은 Weller(1955)에 의해 최초로 시도된 후 지금까지 여

러 보고가 있고(Sheldon, 1959; Frenkel et al., 1966), 이 肺炎은 인체의 發病 例과 同一한 蟲體 및 組織病理學的 所見을 나타내므로 이를 이용하여 *P. carinii* 肺炎에 대한 많은 연구가 진행되어 있다(Walzer, 1986).

P. carinii 肺炎의 治療는 trimethoprim-sulfamethoxazole이나 pentamidine isethionate과 같은 化學療法劑가 사용 가능한 약제로 되어 있으나(Hughes et al., 1978), AIDS에 의한 *P. carinii* 肺炎시 50~80%에서 약제에 대한 副作用을 나타내므로 이들을 치료제로 계속 사용하기에는 많은 문제점이 있다(Fauci et al., 1976; Wharton et al., 1986). 또한 본충은 숙주의 細胞媒介性 免疫機能의 障礙가 가장 중요한 誘發要因으로 되어 있어(Walzer et al., 1984), 기존의 化學療法劑만으로는 완전한 치료가 될 수 없으며 숙주의 免疫機能을 增加시킬 수 있는 새로운 藥劑 및 治療 方法의 개발이 결실히 요구되고 있다.

分子生物學과 免疫生物學의 발달로 각종 전환들에서 interferon이나 gamma-globulin 등과 같은 生物學的 反應調節 物質(biological response modifier)이 疾病의 病態生理에 중요한 역할을 한다고 알려졌다(Hershman, 1985). 지금까지 생물학적 반응조절 물질은 주로 惡性

* 이 논문은 1990년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구 조성비에 의하여 연구되었음.

腫瘍 및 바이러스성 질환의 補助的 治療劑로서 알려져 왔으며(Schijns *et al.*, 1979; Schellenkens, 1989), 최근에는 原蟲性(Jahiel *et al.*, 1970), 細菌性(Hershman *et al.*, 1988) 및 疹菌性(Garner *et al.*, 1989) 질환의 치료에 시도되고 있으나 이를 이용한 *P. carinii* 肺炎에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

본 연구는 副腎皮質호르몬을 투여하여 *P. carinii* 肺炎을 유발시킨 마우스에 interferon-gamma 및 gamma-globulin을 투여하여 이들 生物學的 反應調節 物質에 의한 *P. carinii* 肺炎의 治療 效果를 기존의 化學療法劑와 비교 평가하고, 새로운 治療劑로서의 가능성을 검토하였다.

材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 實驗動物 : 韓國化學研究所에서 분양받은 생후 7~8주된 20 gm 내외의 암컷 BALB/c 마우스 135마리를 사용하였다.

2) 投與藥物 : 免疫抑制劑로 cortisone acetate(Sigma, U.S.A.)를, 生物學的 反應調節 物質로 락티증양연구소에서 실험용으로 제조한 recombinant mouse interferon-gamma(IFN- γ , 제재번호 GI 415)와 mouse gamma-globulin(γ -globulin; Sigma, U.S.A.)을, 化學療法劑로 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ; 증근당)을 사용하였다.

2. 實驗方法

1) *P. carinii* 肺炎의 誘發 : Furuta *et al.*(1985)의 방법에 따라 마우스에 免疫抑制劑인 cortisone acetate를 마리당 2.5 mg씩 매주 2회 8주동안 皮下注射하였으며, 먹이는 제일사료(주) 연구실(대전시 대덕구 대화동 40-36)의 처방에 따라 본 실험실에서 제조한 低蛋白 飼料(단백질 8%)를 공급하였다. 또한 細菌 感染을 방지하기 위하여 食水에 tetracycline(한국 그락소)을 1mg/ml의 농도로 첨가하여 공급하였다.

2) Interferon- γ 및 γ -globulin의 投與量 : *P. carinii* 肺炎을 誘發시킨 마우스의 복강내로 IFN- γ 및 γ -globulin을 5×10^4 , 5×10^2 , 5×10^3 , 5×10^4 , 5×10^5 units 및 5.0, 10.0, 15.0, 20.0 및 25.0mg을 각각 매일 1회씩 1주일 투여한 후 각 용량별 *P. carinii* 感染指數를 조사한 결과 IFN- γ 는 1×10^4 units에서, γ -globulin은 20.0mg에서 가장 적은 *P. carinii* 感染指數를 나타내 이들 용량을 실험동물에 투여하였다.

3) 投藥實驗 : *P. carinii* 肺炎을 誘發시킨 마우스를 실험 9주부터 感染對照群(15마리)과 實驗群(75마리)으로 구분하였다. 感染對照群과 實驗群 모두에 免疫抑制劑를 前과 同一한 方法으로 3주동안 시행하였으며, 동시에 實驗群은 다시 15마리씩 5군으로 분류하여 TMP-SMZ(1일 10~50mg/mouse), INF- γ (1일 5×10^4 units/mouse) 및 γ -globulin(1일 20.0mg/mouse)을 3주동안

투여하였다. 즉 1군은 TMP-SMZ 경구 투여, 2군은 TMP-SMZ 경구 투여 및 IFN- γ 복강내 주사, 3군은 IFN- γ 복강내 주사, 4군은 TMP-SMZ 경구 투여 및 γ -globulin 복강내 주사, 5군은 γ -globulin 복강내 주사를 하였다.

4) 投藥 反應의 評價 : 실험 9주, 10주 및 11주의 마지막 날에 感染對照群과 實驗群의 마우스를 각 군별로 5마리씩 體重을 측정하고 ether 마취하에 죽인 후 肺를 적출하여 조사하였다. 실험기간중 사망한 마우스는 즉시 처리하여 해당 기간의 실험 성적에 포함시켰다.

(1) 마우스의 體重 變化 : 매주 感染對照群과 實驗群의 肺를 적출하기 전 체중을 측정하였다.

(2) 肺組織 標本의 *P. carinii* 感染 指數 : 파라핀 포매한 肺組織을 5 μ m 두께로 잘라 Gomori's methenamine silver 염색하여 Bartlett *et al.*(1988)의 방법에 따라 100배에서 *P. carinii* 씨스트의 數를 계산하여 다음과 같이 感染指數(infectivity score)를 판정하였다.

50개의 顯微鏡 視野에서 *P. carinii* 씨스트를 발견하지 못할 경우 0, 10개 이상의 시야에서 1개 발견될 경우 1+, 10개의 시야에서 2~9개 발견될 경우 2+, 매 시야에서 1~10개 발견될 경우 3+, 매 시야에서 11~99개 발견될 경우 4+, 매 시야에 100개 이상 발견될 경우 5+로 판정하였다.

(3) *P. carinii* 肺炎의 組織病理學的 觀察 : 적출한 肺의 일부를 10% 중성 formalin에 固定시킨 후 파라핀 포매한 다음 5 μ m 두께로 잘라 hematoxylin-eosin 염색하여 *P. carinii* 肺炎의 대표적인 소견인 淋巴球의 浸潤, 大食細胞의 增殖, 肺泡 中隔의 擴張, 好酸性 蜂窩狀 泡沫物質(eosinophilic honey combed exudate)의 沈着 정도를 주로 관찰하였다.

(4) 電子顯微鏡의 觀察 : 적출한 肺의 일부는 1.0mm³ 크기로 細切한 후 2.5% glutaraldehyde(pH 7.4, 0.1M phosphate buffered saline, 4°C)에 2시간 前固定하고 동일 PBS로 세척한 다음 1% osmium tetroxide(pH 7.4, 0.1M PBS, 4°C)에 2시간 後固定하였다. 後固定한 조직을 ethanol로 脫水한 다음 epon과 propylene oxide 혼합액에 2시간 진탕시킨 후 epon 812 mixture에 포매하였다. Ultramicrotome(Sorvall MT 5,000, U.S.A.)을 이용 1 μ m 두께로 semithin section을 한 후 toluidine blue 염색하여 관찰 부위를 확인 후 60 nm 두께의 超薄切片을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 Hitachi H-600 透過電子顯微鏡(Japan)으로 가속전압 75KV에서 관찰하였다.

5) 資料 分析 : 感染對照群과 實驗群의 體重 變化는 이원분산분석(two-way ANOVA)을 한 후 각 群별비교는 Newman-Keuls test를 실시하였다. 또한 *P. carinii* 感染指數는 Kruskal-Wallis test를 한 후 유의성이 있는 경우 각 群별 비교는 Wilcoxon rank-sum test를 실시하였다.

實驗成績

1. *P. carinii* 肺炎의 誘發: 마우스에 低蛋白 飼料 및 副腎皮質호르몬을 투여한 결과 실험 16일에 최초로 *P. carinii* 肺炎 사망예가 관찰되었다. 마우스의 體重은 실험 1주에 가장 심한 減少를 보였으며, 실험 8주

Table 1. Changes of body weight and infectivity score of *P. carinii* in mice injected with cortisone acetate(2.5mg twice a week)

Weeks	No. of mice (Died)	Body weight(g) (M.±S.E.**)	Infectivity score* (M.±S.E.)
0	5	21.3±0.4	0.2±0.2
1	5	17.8±0.5	0.4±0.3
2	5(1)	17.1±0.6	0.8±0.4
3	5(1)	16.3±0.5	1.0±0.3
4	5(2)	16.0±0.7	1.8±0.4
5	5	16.4±0.6	2.0±0.4
6	5(1)	16.6±0.5	3.0±0.3
7	5	15.8±0.6	2.8±0.4
8	5(1)	15.5±0.6	3.0±0.3

* Infectivity score of *P. carinii* in high power field (×1,000)

- 0: no *P. carinii* seen in 50 microscopic fields
- 1+: 1 organism in 10 or more fields
- 2+: 1 to 9 organisms in 10 fields
- 3+: 1 to 10 organisms per field
- 4+: 11 to 99 organisms per field
- 5+: greater than 100 organisms per field

** mean±standard error.

Table 2. Changes of body weights after administration of different treatment regimens for 3 weeks on *P. carinii* pneumonia in mice

Group	No. of mice	Treatment regimen	Body weight(g)	
			begin (M.±S.E.*)	end (M.±S.E.)
I.C.**	15	CA***	15.5±0.5	13.6±0.4
1	15	CA, TMP-SMZ****	15.6±0.3	14.3±0.3
2	15	CA, TMP-SMZ, IFN-γ	15.3±0.3	14.5±0.4
3	15	CA, IFN-γ	15.4±0.3	13.9±0.4
4	15	CA, TMP-SMZ, γ-globulin	15.8±0.4	14.1±0.3
5	15	CA, γ-globulin	15.7±0.6	13.5±0.4

* mean±standard error.

** I.C.: infected control

*** CA: cortisone acetate

**** TMP-SMZ: trimethoprim-sulfamethoxazole

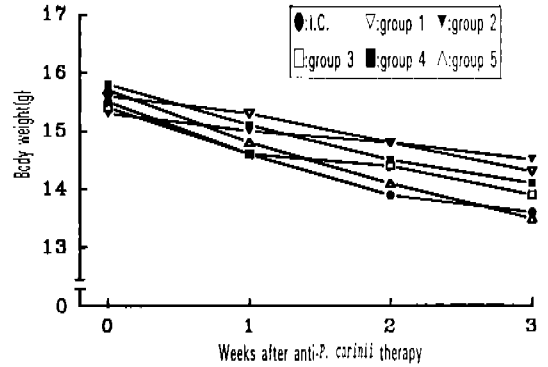


Fig. 1. Changes of body weights of mice after anti-*P. carinii* therapy; each point represents the mean of 5 mice.

NOTE: I.C., infected control; Group 1, administered with trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ); Group 2, administered with TMP-SMZ and mouse interferon-gamma(IFN-γ); Group 3, administered with IFN-γ; Group 4, administered with TMP-SMZ and mouse gamma-globulin(γ-globulin); Group 5, administered with γ-globulin.

에는 처음보다 평균 26.9%의 減少를 보였다. *P. carinii* 씨스트의 感染 指數는 실험 1주까지는 거의 정상이었으나 6주부터는 거의 모든 視野에서 *P. carinii* 씨스트를 발견할 수 있는 3.0이상이었다(Table 1).

2. 마우스의 體重 變化: 感染對照群의 體重은 계속적으로 減少하였으며 實驗群의 體重 變化를 感染對照群과 비교시 1군, 2군 및 4군에서 유의한 차이(p<0.05)를 보여 TMP-SMZ를 단독 혹은 IFN-γ나 γ-globulin과 병용 투여시 體重의 감소가 적었으나, 3군 및 5군에서는 유의한 차이가 없었다. 또한 實驗群을 상호 비교시 1군과 5군, 2군과 5군 및 4군과 5군 사이에서 유의한 차이(p<0.05)를 보였다(Table 2 and Fig. 1).

3. 肺組織 標本の *P. carinii* 感染 指數: 肺組織 標本の *P. carinii* 感染 指數를 感染對照群과 상호 비교시 1군, 2군, 3군 및 4군에서 유의한 차이(p<0.05)를 보여 TMP-SMZ나 IFN-γ 투여시 *P. carinii* 씨스트가 減少되었으나, 5군에서는 유의한 차이가 없어 γ-globulin 단독 투여시에는 씨스트의 뚜렷한 감소가 없었다. 實驗群을 상호 비교시 1군과 5군, 2군과 5군, 3군과 5군 및 4군과 5군에서 유의한 차이가 있었으나(p<0.05) 1군, 2군, 3군 및 4군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

4. *P. carinii* 肺炎의 組織病理學의 所見: 感染對照群에서는 淋巴球의 浸潤, 大食細胞의 增殖, 肺泡 中隔의 擴張, 好酸性 蜂窩狀 泡沫物質의 沈着 등을 관찰시 肺泡의 50% 이상을 침범한 3+를 보였다(Table 3). 實驗群과 感染對照群을 비교시 TMP-SMZ과 IFN-γ를

Table 3. Histopathologic findings of the lungs with *P. carinii* pneumonia in mice after anti-*P. carinii* therapy

Group	Wks after therapy	No. mice (Died)	Infiltration of lymphocytes	Proliferation of macrophages	Thickness of alveolar septum	Foamy exudate
Infected control	0	5	##	##	##	##
	1	5	##	##, ##	##	##
	2	5(1)	##	##, ##	##	##, ##
	3	5(1)	##	##	##	##
1	1	5(1)	##, ##	+~##	##, ##	##
	2	5	##	+, ##	##	+
	3	5	+, ##	+	+, ##	-, +
2	1	5	##	##	##	##
	2	5	##	+, ##	##	+
	3	5	+	+	+, ##	-, +
3	1	5(1)	##	##	##, ##	##
	2	5	##	+, ##	##	+, ##
	3	5	##	+	+, ##	+
4	1	5	##, ##	##	##	##
	2	5	##	+, ##	##	+
	3	5	+, ##	+	##	+
5	1	5	##	##	##	##
	2	5(2)	##	+~##	##, ##	##
	3	5	##	##	##, ##	+, ##

Histopathologic evaluation of *P. carinii* pneumonia

- : negative
- +: minimal, <25% lung involved
- ##: moderate, 25 to 50% lung involved
- ###: severe, >50% lung involved

NOTE: refer to Fig. 1.

병용 투여한 2군에서 淋巴球의 浸潤, 大食細胞의 增殖 및 好酸性 蜂窩狀 泡沫物質의 出現이 감소되었으며, 1군, 3군 및 4군에서는 大食細胞 및 蜂窩狀 泡沫物質의 出現이 감소하였으나, 5군에서는 感染對照群과 유사한 소견을 보였다.

5. 電子顯微鏡的 所見: 感染對照群의 肺組織을 전자현미경으로 관찰시 trophozoite는 매우 형태가 다양하였고 肺胞壁에 주로 분포하였으며, 씨스트는 대부분 圓型으로 그안에 intracystic body를 볼 수 있었고 肺胞內에 주로 분포하였다. 實驗群의 電子顯微鏡的 所見을 感染對照群과 비교시 1군, 2군, 3군 및 4군에서 trophozoite는 현저히 그 數가 減少하였으며 씨스트는 數의 減少와 동시에 intracystic body가 없거나(empty cyst) 1~2개 존재하여 TMP-SMZ이나 IFN- γ 투여시 *P. carinii*의 數가 減少하였다.

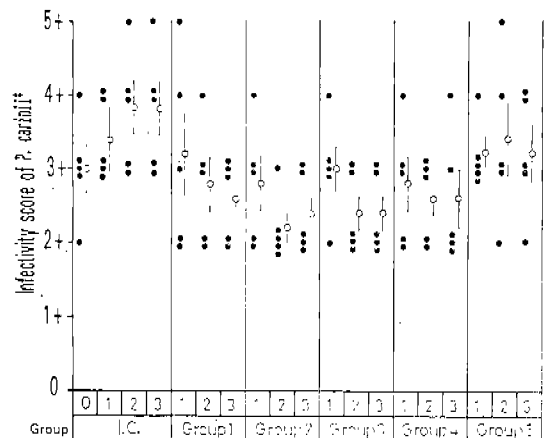


Fig. 2. Changes of infectivity score of *P. carinii* in mice after anti-*P. carinii* therapy; Each bar represents the mean \pm S.E. of 5 mice. * Infectivity score: refer to Table 1. NOTE: refer to Fig. 1.

考 察

*P. carinii*는 순수하게 分離하기 어렵고 培養이 잘 되지 않으므로 본종의 生活史, 新陳代謝, 抗原의 特性 등에 관해 정립된 의견이 없어 이에 대한 연구에는 많은 어려움이 있다. 본종에 의한 *P. carinii* 肺炎는 間質性 肺炎의 일종으로 發病의 特性에 따라 流行型 (혹은 幼兒型) 및 散發型 (혹은 成人型)으로 구분되며, 組織病理學的 所見도 약간의 차이를 나타내 流行型은 形質細胞의 浸潤이 있지만 (Sheldon, 1962; Ivady et al., 1967), 散發型은 形質細胞의 浸潤이 거의 없다 (Dauzier et al., 1956; Hughes, 1975). 副腎皮質호르몬 투여에 의한 *P. carinii* 肺炎는 散發型和 동일한 組織病理學的 所見을 나타낸다고 보고하였으며 (Dauzier et al., 1956; Hughes, 1975; Walzer et al., 1979; 고문사 편집부, 1985), 본 실험에서도 形質細胞는 관찰되지 않았다. 또한 본 실험에서는 1군과 3군은 유사한 조직병리학적 소견을 나타냈으나 2군에서는 현저한 호전을 보였는데 이는 IFN- γ 와 TMP-SMZ를 병용 투여시 治療 效果가 上昇된 것으로 생각되며 이와 같은 상승작용은 Shear et al. (1990)의 보고에서도 볼 수 있다.

P. carinii 肺炎과 營養과의 관계에 대하여 Walzer et al. (1979)은 BALB/c 마우스에 저단백 (단백질 8%) 사료만을 10주 투여시 본증은 발현되지 않았으나, 副腎皮質호르몬과 병용 투여시 모든 例에서 발현되었다고 하였다. 본 실험에서는 Furuta et al. (1985)의 방법에 따라 cortisone acetate와 저단백 사료를 공급한 결과 실험 16일에 *P. carinii* 肺炎으로 마우스가 사망하기 시작하였는데 이는 다른 보고자들과 약간의 차이는 있었으나 모두 실험 3주 이전에 관찰되는 공통점이 있었다 (강 등, 1974; 신 등, 1989).

P. carinii 肺炎의 새로운 치료법으로 trimethothrexate, 免疫 療法, interferon, 免疫調節 物質, lymphokine 및 cytokine, 抗體, 分化誘導物質 등이 연구되고 있으며 (Herberman, 1985), 그중 IFN- γ 는 抗原이나 分裂誘發因子 (mitogen)의 반응에 의하여 T-림프구에서 생성되는 것으로 강력한 免疫 增強 效果가 있다. 본 실험에서 IFN- γ 및 γ -globulin의 適正 投與量을 결정하기 위하여 예비 실험한 결과 IFN- γ 는 投與量의 증가에 따라 *P. carinii*의 感染 指數가 감소하는 경향을 보여 Suzuki et al. (1990)의 보고와 유사하였으나 γ -globulin은 투여 용량별 유의한 차이를 보이지 않았다.

P. carinii 폐염 모델에 있어서 藥物 投與에 의한 治療 效果의 평가는 크게 두 가지 방법이 있어, 실험 동물에 부신피질 호르몬을 투여하여 *P. carinii* 肺炎을 誘發시킨 후 약제의 반응을 평가하는 방법과 細胞 培養에 의한 방법으로 나누어진다. 전자는 주로 肺의 組織病理學的 變化 및 본종의 씨스트를 계산하여 평가하는 방법이고 후자는 藥劑의 作用 기전 및 상호 작용과

지도 볼 수 있는 장점이 있다 (Cushion et al., 1985). Walzer et al. (1979)은 마우스를 대상으로 여러가지 藥劑 및 用量으로 면역억제제 *P. carinii* 肺炎의 정도는 體重과 유의한 상관 관계를 보인다고 하였다. 본 실험에서 實驗群의 體重은 感染對照群에 비해 1군, 2군 및 4군에서 유의하게 증가하여 TMP-SMZ 투여시 증상의 호전이 있는 것으로 이는 Hughes et al. (1974)의 성적과 일치하였으나, 3군 및 5군에서는 유의한 체중 증가를 보이지 않았는데 이는 IFN- γ 나 γ -globulin 단독 투여시에는 *P. carinii* 肺炎의 증상호전에 별다른 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

*P. carinii*에 대한 IFN- γ 의 효과에 대하여 Pesanti (1991)는 IFN- γ 가 大食細胞를 활성화시켜 종세포를 죽인다고 하였으며, Bonagura et al. (1989)은 반복적인 *P. carinii* 肺炎 환자에 IFN- γ 투여시 自然 殺細胞의 활성을 증가시켜 *P. carinii*의 번식을 억제시킨다고 하였다. 본 실험에서도 *P. carinii* 感染 指數는 1군, 2군, 3군 및 4군에서 유의한 감소를 보여 TMP-SMZ이나 IFN- γ 투여시 *P. carinii*의 수를 減少시켜 앞의 보고들이 입증되었다. 또한 Shear et al. (1990)은 부신피질 호르몬을 투여하여 *P. carinii* 폐염을 發症시킨 쥐에 IFN- γ 를 1주일에 3회 200,000 units씩 2주 투여시 *P. carinii* 씨스트의 현저한 減少와 生存 期間의 延長이 있었으며, TMP-SMZ과 병용 투여시 上昇 效果가 있다고 하여 본 실험의 성적과 유사하였다.

Gamma-globulin은 免疫 殺菌作用, 免疫 食菌作用, 毒素 中和作用, 바이러스 感染 防禦作用 등이 있어 先天性 免疫低不症이나 바이러스 감염 이외에 後天的 要因으로 인한 免疫 機能의 異狀, 암 환자나 장기 이식 때 免疫抑制劑를 다량 투여한 경우 등에 보조적 수단으로 광범위하게 사용되고 있다 (Krugman, 1963). 본 실험에서 γ -globulin 단독 투여시 유의한 治療 效果가 없었으며 TMP-SMZ과 병용 투여시에도 유의한 上昇 效果를 보이지 않아 Hughes et al. (1973) 및 Burke (1976)의 보고와 유사하였다. 그러나 Kurimoto et al. (1987)은 cyclophosphamide를 투여하여 면역억제시킨 마우스에 γ -globulin 투여시 感染 豫防 效果가 있었으며, Matthes et al. (1988)은 AIDS환자에서 γ -globulin과 zidovudine을 병용 투여시 현저한 臨床 症狀의 好轉이 있었다고 하여 γ -globulin이 특정 약제와 어떠한 작용이 있는지는 앞으로 연구되어야 할 과제이다.

전자현미경으로 부신피질호르몬 투여에 의한 *P. carinii* 폐염의 發症 과정을 관찰시 투약 4주에 *P. carinii*가 type 1 肺胞細胞에 부착하며, 투약 7주부터 type 1 肺胞細胞의 변성이 일어나 肺胞-毛細血管 透過度 및 血液의 가스 성상을 변화시키고 기관지 폐포내 surfactant phospholipid를 감소시키는 순으로 일어난다고 하였다 (Yoneda and Walzer, 1981). 본 실험에서 感染對照群을 관찰시 type 1 肺胞細胞는 變成되었고, type 2 肺胞細胞는 커져있었으며 形質細胞는 발견되지

않아 Halsleton *et al.*(1981) 및 Yoneda and Walzer (1981)의 보고와 유사하였다. 또한 *P. carinii*의 trophozoite와 씨스트의 數는 1군, 2군, 3군 및 4군에서 감소를 보여 TMP-SMZ이나 IFN- γ 을 투여시 *P. carinii*의 증식이 억제되었는데 이는 Campbell(1972)의 보고와도 일치하였다.

이상의 성적으로 보아 IFN- γ 는 *P. carinii* 씨스트 수를 감소시켜 TPM-SMZ 단독 투여시와 유사한 *P. carinii* 感染指數와 組織病理學의 所見을 보였으며, TMP-SMZ과 병용 투여시 그 치료 효과가 有意하게上昇하였다. IFN- γ 의 이와 같은 治療效果가 단순한 抗炎作用의 결과인지 혹은 免疫增強의 결과인지에 대하여는 좀더 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

강명희 · 김명희 · 김경란(1974) 흰쥐 폐내 *Pneumocystis carinii* 감염(예보). 이화의학회지, 7:27-35.
 고문사 편집부(1985) 병리조직 아틀라스, 초판. pp. 71-72. 고문사, 서울.
 신대환 · 이영하 · 나영언(1989) 프레드니솔론 투여에 의한 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*)성 간질성 폐염에 대한 실험적 연구. 기생충학잡지, 27:101-108.
 Allegra, C.J., Kovacs, J.A., Drake, J.C., Swan, J.C., Chabner, B.A. and Masur, H.(1987) Activity of antifolates against *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase and identification of a potent new agent. *J. Exp. Med.*, 165:926-931.
 Bartlett, M.S., Fishman, J.A., Queener, S.F., Durkin, M.M., Jay, M.A. and Smith, J.W.(1988) New rat model of *Pneumocystis carinii* infection. *J. Clin. Microbiol.*, 26:1100-1102.
 Bonagura, V.R., Cunningham-Rundles, S., Edwards, B.L., Ilowite, N.T., Wedgwood, J.F. and Valacer, D.J.(1989) Common variable hypogammaglobulinemia, recurrent *Pneumocystis carinii* pneumonia on intravenous gamma-globulin therapy, and natural killer deficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 51:216-231.
 Burke, B.A. (1976) *Pneumocystis carinii* infection: Diagnosis and pathogenesis. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 43:151-154.
 Campbell, W.G.(1972) Ultrastructure of *Pneumocystis* in human lung. *Arch. Pathol.*, 93:312-324.
 Cushion, M.T., Stanforth, D., Ruffolo, J.J., Linke, M.J. and Walzer, P.D.(1985) An *in vitro* system of testing the susceptibility of *Pneumocystis carinii* to antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28:796-801.
 Dautzier, G., Willis, T. and Barnett, R.N. (1956)

Pneumocystis carinii in an infant. *Am. J. Clin. Pathol.*, 26:787-793.
 DeVita, V.T., Broder, S., Fauci, A.S., Kovacs, J.A. and Chabner, B.A. (1987) Developmental therapeutics in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 106:568-581.
 Fauci, A.S., Dale, D.C. and Balow, J.E. (1976) Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med.*, 84:304-315.
 Fauci, A.S., Macher, A.M., Lingo, D.M., Lane, H.C., Rook, A.H., Masur, H. and Gelman, E.P. (1984) Acquired immunodeficiency syndrome: Epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.*, 100:92-106.
 Frenkel, J.K., Good, J.T. and Schultz, J.A. (1966) Latent *Pneumocystis* infection of rats, relapse, and chemotherapy. *Lab. Invest.*, 15:1559-1577.
 Furuta, T., Ueda, K., Fujiwara, K. and Yamanouchi, K. (1985) Cellular and humoral immune responses of mice subclinically infected with *P. carinii*. *Infect. Immun.*, 44:544-548.
 Garner, R.E., Kuruganti, U., Czarnicki, C.W., Chiu, H.H. and Domer, J.E. (1989) *In vivo* immune response to *Candida albicans* modified by treatment with recombinant murine gamma interferon. *Infect. Immun.*, 57:1800-1808.
 Halsleton, P.S., Curry, A. and Rankin, E.M.(1981) *Pneumocystis carinii* pneumonia: A light microscopic and ultrastructural study. *J. Clin. Pathol.*, 34:1138-1146.
 Herberman, R.B.(1985) Design of clinical trials with biological response modifiers. *Cancer Treat. Rep.*, 69:1161-1164.
 Hershman, M.J., Polk Jr, H.C., Pietsch, J.D., Kuftinec, D. and Sonnenfeld, G.(1988) Modulation of *Klebsiella pneumoniae* infection of mice by interferon- γ . *Clin. Exp. Immunol.*, 72:406-409.
 Hughes, W.T., Kim, M.K. and Price, R.A.,(1973) Attempts at prophylaxis for murine *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Curr. Ther. Clin. Exp.*, 15: 581-587.
 Hughes, W.T., McNabb, P.C., Makres, T.D. and Feldman, S.(1974) Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5:289-293.
 Hughes, W.T.(1975) Current status of laboratory diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit.*

- Rev. Clin. Lab. Sci.*, 6:145-170.
- Hughes, W.T., Feldman, S., Chaudhary, C.C., Ossi, M.J., Cox, F. and Sanyal, S.K. (1978) Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Pediatr.*, 92:285-291.
- Ivady, G., Paldy, L., Koltay, M., Toth, G. and Kovacs, Z. (1967) *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet*, 1:616-617.
- Jahiel, R.I., Vilcek, J. and Nussenzweig, R.S. (1970) Exogenous interferon protects mice against *Plasmodium berghei* malaria. *Nature*, 227:1350-1351.
- Krugman, S. (1963) The clinical use of gamma globulin. *New Eng. J. Med.*, 269:195-201.
- Kurimoto, T., Yoneyama, H., Sato, K. and Okachi, R. (1987) Combined effects of astromycin and human-globulin prepared for intravenous use. *Jpn. J. Antibiot.*, 40:303-310.
- Matthes, J., Walker, L.A., Watson, J.G. and Bird, A.G. (1988) AIDS encephalopathy with response to treatment. *Arch. Dis. Child.*, 63:545-547.
- Pesanti, E.L. (1991) Interaction of cytokines and alveolar cells with *Pneumocystis carinii* *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, 163:611-616.
- Schellekens, H. (1989) Animal models in interferon research: Some current trends. *Experientia*, 45: 558-562.
- Schijns, V.E.C., Borman, T.H., Schellekens, H. and Horzinek, M.C. (1979) Antiviral activity of recombinant rat interferon gamma in immunologically improved and immunosuppressed rat. *J. Gen. Virol.*, 69:1979-1985.
- Shear, H.L., Valladares, G. and Narachi, M.A. (1990) Enhanced treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in rats with interferon-gamma and reduced doses of trimethoprim/sulfamethoxazole. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 3:943-948.
- Sheldon, W.H. (1959) Experimental pulmonary *Pneumocystis carinii* infection in rabbits. *J. Exp. Med.*, 110:147-169.
- Sheldon, W.H. (1962) Pulmonary *Pneumocystis carinii* infection. *J. Pediatr.*, 61:780-791.
- Suzuki, Y., Conley, F.K. and Remington, J.S. (1990) Treatment of toxoplasmic encephalitis in mice with recombinant gamma interferon. *Infect. Immun.*, 58:3050-3055.
- Walzer, P.D., Powell, R.D. and Yoneda, K. (1979) Experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia in different strains of cortisonized mice. *Infect. Immun.*, 24:939-947.
- Walzer, P.D., Labine, M., Remington, T.J. and Cushion, M.T. (1984) Lymphocyte changes during chronic administration of and withdrawal from corticosteroids: Relation to *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Immunol.*, 133:2502-2508.
- Walzer, P.D. (1986) Experimental models in antimicrobial chemotherapy, Vol. 3. pp. 185-201. Academic Press, Orlando, Fla.
- Weller, R. (1955) Zur Erzeugung von Pneumocystosen in Tierversuch. *Z. Kinderheilk.*, 76:366-378.
- Wharton, J.M., Coleman, D.L., Wafsy, C.B., Luce, J.M., Blumenfeld, W., Hadley, W.K., Ingram-Drake, L., Volberding, P.A. and Hopewell, P.C. (1986) Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 105:37-44.
- Yoneda, K. and Walzer, P.D. (1981) Mechanism of pulmonary alveolar injury in experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Br. J. Exp. Pathol.*, 62:339-346.

=Abstract=

**Study on the therapeutic effects of interferon and gamma-globulin
in experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia**

Dae-Whan Shin, Dae-Young Kang*, Young-Ha Lee,
Young-Eun Na and Keon-Jung Yun

Department of Parasitology and Pathology, College of Medicine,
Chungnam National University, Taejon 301-131, Korea*

This study was performed to observe the therapeutic effects of interferon-gamma(IFN- γ) and gamma-globulin(γ -globulin) in experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia of immune suppressed mice. After 9 weeks, trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ; 10~50 mg/mouse/day), mouse IFN- γ (5×10^4 units/mouse/day) and mouse γ -globulin(20 mg/mouse/day) were administered to the mice for 3 weeks by the experimental group. The therapeutic efficacy was evaluated by body weights, histopathologic and electron microscopic findings of the lungs, and number of *P. carinii* cysts by Gomori's methenamine silver stain. Body weights of the mice were significantly increased in the group of combination therapy of TMP-SMZ with IFN- γ or γ -globulin, and in the group of TMP-SMZ treatment($p < 0.05$), however, little effect was found in the group of γ -globulin alone. Histopathologic findings of *P. carinii* pneumonia were much improved in the group of combination therapy of TMP-SMZ with IFN- γ . Treatment with either TMP-SMZ or IFN- γ significantly reduced the number of cysts in the *P. carinii* pneumonia, but γ -globulin alone was ineffective. In electron microscopic findings of *P. carinii* pneumonia, the number of trophozoites and cysts were reduced by treatment with either TMP-SMZ or IFN- γ , and most of the cysts were empty or containing one or two intracystic bodies. The present results suggested, that combination therapy of TMP-SMZ with IFN- γ had synergistic effects in treatment of *P. carinii* pneumonia in experimental mice.

[Korean J. Parasit., 30(3):219-226, September 1992]