

Artemisinin의 *Eimeria tenella*에 대한 항콕시듐 효과

오화균 · 윤희정 · 노재욱* · 장두환 · 강영배**

서울대학교 수의과대학 기생충학교실
한국바이엘화학(주) 동물의학연구소*
가축위생연구소**

(1994년 10월 18일 접수)

Anticoccidial effects of artemisinin on the *Eimeria tenella*

Hwa-gyun Oh, Hee-jeong Youn, Jae-wuk Noh*, Du-hwan Jang, Yung-bai Kang**

Dept of Parasitology, College of Vet Medicine, Seoul National University
Bayer Veterinary Medical Research Institute, Bayer Vetchem(Korea)*
Veterinary Research Institute in RDA**

(Received Oct 18, 1994)

Abstract : Artemisinin, a sesquiterpene lactone, is isolated from the leafy portion of the *Artemisia annua* and has been known to be effective against *Plasmodium* species. Since the genera of *Plasmodium* and *Eimeria(E) tenella* are included the same order, Eucoccidiidae, it is presumed that artemisinin may also be effective against *E tenella*.

In order to study the anticoccidial effects of artemisinin, the chickens inoculated with *E tenella* were treated with artemisinin at different concentrations as feed additive and the results were compared to those of non-medicated, infected control (NIC) and non-medicated, non-infected control (NNC) group.

Artemisinin demonstrated anticoccidial effects by showing, compared to NIC group, improved results in all parameters, such as bloody diarrhea, lesion scores, the numbers of excreted oocystis in feces, body weight gain and feed conversion rate. Anticoccidial index (ACI) of artemisinin treated group (5ppm~50ppm) was higher than that of NIC group. Improvements were greatest in the group treated with artemisinin 50ppm with an ACI of 147.6.

These results indicate that artemisinin has anticoccidial effects on the *Eimeria tenella*.

Key words : Artemisinin, *Eimeria tenella*, anticoccidial effects, anticoccidial index

서 론

사람을 포함한 모든 가축과 가금에 감염되는 *Eimeria*속 콕시디아는 특히 닭에 기생하는 종류가 병원성이 높아 양계농가에 커다란 경제적 피해를 가져다 주는

원충성 질병으로써, 이러한 질병은 국내에서도 만연되어 1959년에 5개종(*E tenella*, *E acervulina*, *E maxima*, *E necatrix*, *E mitis*)이 처음으로 이와 문에²² 의해 보고된 후 *E praecox*가 장에²³ 의해, *E brunetti*와 *E mivati*가 최와 이에²⁵ 의해 보고되어 국내에서도 8종의 존재가

인정되고 있다. 닭 콕시듐의 국내 감염 실태는 이와 문이²² 47%를, 최와 이가²⁵ 28.8%를, 김과 장이¹⁹ 82.0%를 보고한 바 있으며 김 등은¹⁸ 66.9%를 보고하였다. 이와 같은 높은 감염률 때문에 항콕시듐제제로 개발이 오래 전부터 활발히 진행되어 왔다. Levine이⁹ sulfanilamide sodium을 항콕시듐제제로 사용한 이후 화학산업의 발전으로 수많은 제제들이 개발되었고 최근에는 polyether ionophorous antibiotics가 가장 널리 사용되고 있다¹¹.

본 연구에서는 현재 쓰이고 있는 항콕시듐제제의 저항원충주 출현등을 고려하여 생약제제로서의 새로운 항콕시듐제제 연구에 목표를 두었으며 생약제제로 *Artemisia(A) annua*(개똥쑥) 유래의 물질인 artemisinin을 사용하였다.

Artemisinin은 *quinaosu*, *qing hau sau*, arteannuin 등으로 불리우며 1972년 중국에서 *A annua*를 개화기에 채취하여 잎과 꽃에서 약 0.01-0.5%를 분리한 뒤 1979년 화학구조가 확정된 물질로 endoperoxide를 지니는 sesquiterpene lactone의 구조를 하고 있으며 약제 내성을 지닌 말라리아에도 대단히 효과적으로 작용하는 물질이다⁷. 말라리아 치료제로 사용되고 있는 artemisinin은 peroxide이지만 매우 안정한 물질로 알려져 있어 이소프로필 알콜과 함께 48시간 환류교반하여도 많은 양의 artemisinin이 변하지 않고 남아 있었다는 보고가 있다²¹. Artemisinin의 독성은 매우 낮아 안전역이 매우 넓으며 기존에 사용되어 온 말라리아 치료제인 chloroquine보다도 훨씬 더 안전하다². Artemisinin은 말라리아 이외에 아메바인 *Naegleria fowleri*에 대해 효과가 있음이 알려졌고⁴ *Schistosoma* sp에 대해서도 연구가 이루어졌다¹⁵. 또한 말라리아와 같은 Apicomplexa문에 속하는 *Toxoplasma gondii*에 대한 연구에서도 효과

가 있음이 알려져 있다¹³.

본 연구는 Artemisinin이 말라리아에 대해 효과가 인정된 후 artemisinin의 유도체에 대해 많은 연구가 이루어져왔고 이들 유도체에 대한 효능평가도 함께 이루어지고 있는 상황에서 닭 맹장 콕시듐의 artemisinin에 대한 감수성을 확인하기 위하여 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

원충공시주 : 농촌진흥청 가축위생연구소에서 보관하는 *Eimeria tenella*를 분양받아 SPF 닭에 계대하여 증식시킨 후 2% 증크롬산칼리용액(potassium dichromate solution)에 넣어 포자를 형성시킨 후 냉장보관하면서(4℃) 사용하였다.

실험동물 : 한일농원에서 구입한 1일령 육계 아바에이카(ArborAcres)종 병아리를 구입하여 케이지 계사에 사육하면서 실험에 공시하였다.

사료 : 항콕시듐제제가 첨가되지 않은 육용계 초생추 사료를 사용하였으며 이 사료는 건국대학교 부설 건국 사료에 주문 생산한 사료로서 조성 내용은 Table 1과 같다.

관찰사항 : 실험약제의 항콕시듐 효과를 평가하기 위하여 생존율, 혈변도, 병변도, OPG(ocysts per gram), 증체량(상대증체율), 사료요구율 및 항콕시듐지수 등을 조사하였으며 조사방법은 다음과 같다.

① 생존율 : 모든 시험군은 원충접종 1주후까지의 생존율을 각각 조사하였다.

② 혈변도 : 원충접종후 3, 4, 5, 6 및 7일째에 혈변도를 조사하였으며 혈변정도는 증상에 따라 정상분변

Table 1. The formula and chemical composition of the experimental diet

Ingredients	%	Chemical composition	%
Corn, yellow	59.50	Crude protein	17.47
Soybean oil meal	14.00	Calcium	0.92
Corn gluten	4.00	Phosphorus	0.90
Fish meal	4.50	ME*	3127 kcal/kg
Calcium phosphate	1.95		
Vitamin mixture	0.57	*ME: Metabolizable energy	
Wheat bran	11.32		
Others	4.16		
Total	100.0		

은 -, 미약한 혈변은 +, 중증도의 혈변은 ++, 심한 혈변은 +++, 아주 심한 혈변은 ++++로 판정하였다.

③ 병변도 : 원충접종 1주후 각 시험군당 5수씩을 부검하여 맹장의 병변을 조사하였으며 병변도는 오 등³⁾의 방법에 따라 0, 1, 2, 3 및 4로 5단계 평가하였다.

④ OPG(oocysts per gram) : 원충접종후 4일째부터 11일째까지 매일 분변을 채취하여 McMaster EPG chamber를 사용하여 오오시스트 수를 조사하였으며 황산아연부유용액의 비중은 1.18이었다.

⑤ 증체량(상대증체율) : 원충접종 1주후, 2주후에 시험군별로 증체량을 조사하고 무감염-무투약군에 대한 상대증체율을 계산하였다.

⑥ 사료요구율 : 원충접종 1주후, 2주후에 사료섭취량을 종합하고 증체량과 비교하여 사료요구율을 조사하였다.

* 사료요구율 = (사료섭취량/증체량)

⑦ 항록시듬지수 : 항록시듬제 평가를 위해 항록시듬지수를 角田와 石井의¹⁹⁾ 방법을 응용하여 원충접종 1주후에 다음의 식에 의하여 계산하였다.

* 항록시듬지수 = (생존율%+상대증체율%)-(오오시스트지수+장병변지수)

* 상대증체율 = (시험군 증체량/무감염-무투약군 증체량)×100

* 오오시스트지수 = (시험군 오오시스트 수/감염-무투약군 오오시스트 수)×40

* 장병변지수 = 평균 장병변도×10

실험약제 : Artemisinin(C₁₅H₂₂O₅)은 미국의 Aldrich 회사에서 100 mg 단위의 artemisinin(98%)을 구입하여 실험에 사용하였다(Fig 1).

실험설계 : 18일령의 병아리를 시험군당 7수씩 2반

복하여 5개군으로 나누고 무감염-무투약군(NNC군), 감염-무투약군(NIC군) 및 감염-투약군으로 배치하였다. 원충의 감염은 실험이 시작되는 21일령때 포자형성된 원충을 수당 90,000개씩 경구접종하였으며 투약군은 실험개시 3일전부터 artemisinin을 50 ppm (artemisinin 50 ppm medicated, infected group: Ar50군), 10 ppm(artemisinin 10 ppm medicated, infected group: Ar10군) 및 5 ppm(Artemisinin 5 ppm medicated, infected group: Ar5군) 수준으로 사료첨가 형태로 급여하였다. 음수는 실험 전기간 동안 자유급여하였다.

결 과

생존율 : 원충접종후 1주간에 걸친 생존율은 NIC군과 Ar5군이 92.9%였고 나머지 군은 모두 100.0%를 나타냈다(Table 2).

혈변도, 병변도, OPG(oocysts per gram) : 혈변도는 NNC군에서는 보이지 않았으며 NIC군에서는 원충접종 3일후부터 혈변이 보이다가 6일후에는 가장 심한 혈변을 보였고 이후 감소하였다. Ar50군과 Ar10군은 원충접종 5일후에 혈변이 나타났으며 6일후에는 약간 심한 혈변을 보였고 Ar5군은 접종 4일후부터 혈변을 보이다가 6일후에는 Ar50군, Ar10군과 비슷한 정도의 혈변을 나타냈으며 이후 Ar50, Ar10 및 Ar5군 모두 혈변이 감소하다가 사라졌다. Ar50, Ar10 및 Ar5군은 NIC군에 비해 혈변의 출현시기도 늦었으며 혈변의 정도도 낮게 나타났다(Table 2). 병변도는 NIC군에서는 평균 3.5를, Ar50군, Ar10군 및 Ar5군은 NIC군에 비

Table 2. Effects of the oral administration of Artemisinin on the pathogenicity of *Eimeria tenella*

Group	Bloody feces at days post inoculation							Lesion score	Survival rate(%)
	2	3	4	5	6	7	8		
NNC	-	-	-	-	-	-	-	0.0±0.0	100.0
NIC	-	+	+	+++	++++	+	-	3.5±1.0	92.9
Ar50	-	-	-	++	+++	+	-	2.3±0.8	100.0
Ar10	-	-	-	+++	+++	+	-	2.0±0.0	100.0
Ar5	-	-	+	++	+++	+	-	2.1±1.1	92.9

NNC : non-medicated, non-infected control group.

NIC : non-medicated, infected control group.

Ar50 : Artemisinin 50 ppm medicated, infected group.

Ar10 : Artemisinin 10 ppm medicated, infected group.

Ar 5 : Artemisinin 5 ppm medicated, infected group.

-: normal, +: mild, ++: moderate, +++: severe, ++++: very severe.

해 1.2~1.5 정도의 낮은 병변도를 나타냈다(Table 2). 분변내 원충 배설은 모든 원충 감염군에서 원충집종 6일후부터 배설되기 시작하였으며 감염 7일후에 최고 치에 도달한 후 감소하기 시작하였다. NIC군에 비해 Ar50군, Ar10군 및 Ar5군에서의 오오시스트 배설 감소율은 각각 42.0%, 16.5% 및 14.1%를 나타냈다(Fig 2).

증체량(상대증체율), 사료요구율 ; 증체량은 원충집종 1주후와 2주후에 각각 NNC군이 384.1g, 792.4g을, NIC군이 330.0g, 753.2g을 나타냈으며 Ar50군은 389.6g, 960.0g을, Ar10군은 374.7g, 882.3g을, Ar5군은 356.4g, 808.3g을 나타냈다. Ar50군과 Ar10군은 NIC군에 비해 접종 1주후와 2주후에 증체량이 유의성 있게(p < 0.05) 높았으며 Ar5군도 높게 나타났다. 또한 2주후의 artemisinin 투약군의 증체량은 NNC군보다도 더 높았다(Table 3). 상대증체율 역시 원충집종 1주후와 2주후에

각각 NIC군에서는 85.9, 95.1을 나타냈고 Ar50군에서는 101.4, 121.2를, Ar10군에서는 97.6, 111.3을, Ar5군에서는 92.8, 102.0을 나타냈다. Artemisinin을 투약한 군은 접종 1주후와 2주후에서 모두 NIC군보다 상대증체율이 높았으며 접종 2주후의 상대증체율은 NNC군보다도 더 높았다(Table 3).

사료요구율은 원충집종 1주후와 2주후에 각각 NNC군에서 1.857, 2.159를, NIC군에서는 2.305, 2.233을 나타냈으며 Ar50군은 1.932, 1.733을, Ar10군은 1.896, 1.743을, Ar5군은 2.024, 2.045를 나타냈다. Artemisinin을 투약한 군은 접종 1주후와 2주후에서 모두 NIC군보다 사료요구율이 더 낮았으며 원충 집종 2주후의 사료요구율은 NNC군보다도 더 낮았다 (Table 4).

Table 3. Effects of the oral administration of Artemisinin on the body weight gain and relative body weight gain after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Body weight gain(g)		Relative body weight gain(%)	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
NNC	384.1±49.5	792.4± 79.7	100.0	100.0
NIC	330.0±48.1 ^a	753.2± 83.6 ^a	85.9	95.1
Ar50	389.6±76.6 ^b	960.0±157.0 ^b	101.4	121.2
Ar10	374.7±49.2 ^b	882.3± 92.2 ^b	97.6	111.3
Ar5	356.4±59.1	808.3± 93.5	92.8	102.0

NNC : non-medicated, non-infected control group.
 NIC : non-medicated, infected control group.
 Ar50 : Artemisinin 50 ppm medicated, infected group.
 Ar10 : Artemisinin 10 ppm medicated, infected group.
 Ar 5 : Artemisinin 5 ppm medicated, infected group.
 -: normal, +: mild, ++: moderate, +++: severe, ++++: very severe.

Table 4. Effects of the oral administration of Artemisinin on the feed intake and feed conversion rate after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Feed intake(g)		Feed conversion rate	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
NNC	713.4	1710.8	1.857	2.159
NIC	760.7	1682.8	2.305	2.233
Ar50	752.4	1663.6	1.932	1.733
Ar10	710.6	1537.9	1.896	1.743
Ar5	721.2	1653.2	2.024	2.045

NNC : non-medicated, non-infected control group.
 NIC : non-medicated, infected control group.
 Ar50 : Artemisinin 50 ppm medicated, infected group.
 Ar10 : Artemisinin 10 ppm medicated, infected group.
 Ar 5 : Artemisinin 5 ppm medicated, infected group.
 -: normal, +: mild, ++: moderate, +++: severe, ++++: very severe.

항록시듬지수 : NNC군이 200.0, NIC군이 103.8을 나타냈으며 Ar50군이 147.6, Ar10군이 137.8, Ar5군이 125.1을 나타냈다. Artemisinin을 투약한 군은 NIC군보다 항록시듬지수가 21.3-43.8 더 높게 나타났다 (Table 5).

Table 5. Effects of the oral administration of Artemisinin on the anticoccidial index after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Anti-coccidial index
NNC	200.0
NIC	103.8
Ar50	147.6
Ar10	137.8
Ar5	125.1

NNC : non-medicated, non-infected control group.
 NIC : non-medicated, infected control group.
 Ar50 : Artemisinin 50 ppm medicated, infected group.
 Ar10 : Artemisinin 10 ppm medicated, infected group.
 Ar5 : Artemisinin 5 ppm medicated, infected group.

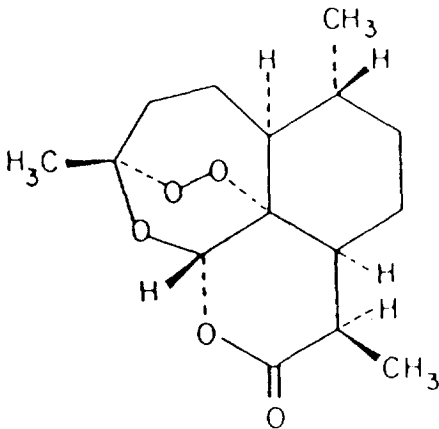


Fig 1. The structure of Artemisinin

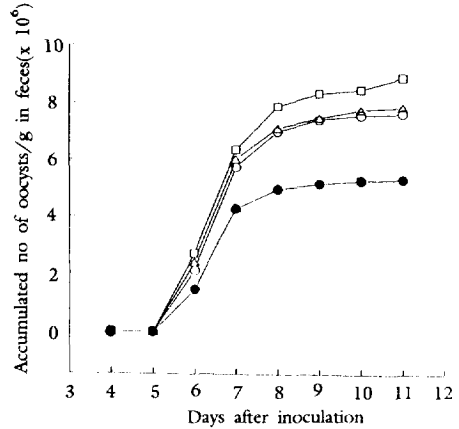


Fig 2. Effects of the oral administration of Artemisinin on the excretion of oocysts in feces after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*.

□-□: non-medicated and infected control group.
 △-△: Artemisinin 5 ppm medicated and infected group.
 ○-○: Artemisinin 10 ppm medicated and infected group.
 ●-●: Artemisinin 50 ppm medicated and infected group.

고 찰

본 실험은 artemisinin의 항록시듬 효과 유무를 조사하기 위해 *E. tenella*를 경구감염시킨 병아리에 artemisinin을 사료첨가의 형태로 artemisinin 5 ppm(Ar5군), 10 ppm(Ar10군) 및 50 ppm(Ar50군) 등으로 나누어 투약하여 생존율, 병변도, OPG(oocysts per gram), 증체량(상대증체율), 사료요구율 및 항록시듬지수 등을 무감염-무투약군(NNC군) 및 *E. tenella*를 경구감염시킨 감염-무투약군(NIC군)과 최초로 비교 관찰하였다. Artemisinin의 사료첨가 수준은 항록시듬제제들 중 생물질에서 유래한 halofuginone의 사료첨가 수준인 3 ppm과 일반적으로 많이 쓰이는 salinomycin의 사료첨가 수준인 60 ppm을 기준으로 하였다.

생존율은 Ar5군과 NNC군에서 92.9%를, 나머지군에서는 100.0%를 보여 원충접종이 폐사를 Ar5군과 NIC군을 제외하고는 일으키지 못하였다. 혈변은 NIC군이 원충접종 3일후부터 혈변이 출현하였고 6일후에 최고

로 심한 혈변을 보인 반면 Ar군은 NIC군보다 늦은 원충접종 4일후부터, Ar10군, Ar50군은 원충접종 5일후부터 혈변이 출현하였고 그 정도도 미약하였다. 병변도는 NIC군에서 평균 3.5를, Ar5군에서 평균 2.1을, Ar20군에서 평균 2.0을, Ar50군에서 2.3을 나타내 artemisinin 투약군 사이에는 유의적인 차이가 나지 않았으나 NIC군에 비해 낮은 병변도를 나타내 artemisinin도 원충의 병원성 발현을 억제하는 것으로 사료된다. 오오시스트의 배설은 artemisinin 투약군이 NIC군에 비하여 Ar5군이 14.1%, Ar10군이 16.55%, Ar50군이 42.0%의 감소율을 보여 artemisinin이 원충의 발현 억제 능력이 있는 것으로 사료되며 농도별 차도 나타났다.

증체량은 Ar50군과 Ar10군이 원충감염 1주후, 2주후에서 NIC군보다 유의성 있게 높은 증체량을 나타냈고 Ar5군도 NIC군보다 높은 증체량을 나타내 *E tenella*를 억제하는 것으로 생각되며 원충감염 2주후에는 NNC군보다도 artemisinin 투약군의 증체량이 높았다. 특히 artemisinin의 농도에 비례해서 증체에 미치는 영향도 증가하는 것으로 나타났다. 장 등²⁴은 maduramicin, salinomycin 및 monensin 등의 항콕시듐 효능과 증체에 미치는 영향에 대해 연구해서 원충감염 1주후에서 maduramicin 투약군에서 무감염대조군에 비해 6.0%, 2주후에 5.2%의 증체를 개선 효과를 보고하였다. 본 실험에서는 원충감염 1주후에 Ar50군에서 1.4%의 증체를 개선 효과를 나타냈으며 2주후에 Ar5군에서 2.0%, Ar10군에서 11.3%, Ar50군에서 21.15%의 증체를 개선 효과를 나타냈다. 사료요구율 또한 증체량과 같은 결과를 얻었으며 artemisinin의 투약군은 모두 NIC군에 비해 증체 및 사료요구율에서 개선 효과를 나타냈다. Battery type의 콕시듐 감염실험에서는 분변내 원충배설이 끝난뒤(*E tenella*의 경우에는 원충감염 7일후부터) 보상성 증체가 이루어지나 본 실험에서는 원충감염 2주후 투약군에서의 증체 및 사료요구율이 NIC군과 NNC군보다 좋은 것으로 나타나 artemisinin이 증체 및 사료요구율의 개선효과를 보여주는 것으로 생각된다.

일반적으로 사용되는 항생제성 항콕시듐제제들은 체내 유해세균들의 억제로 증체를 개선효과를 나타내는 것으로 알려져 있으나 artemisinin은 세균에 대한 억제 능력이 없는 것으로 보고되고⁸ 있어 차후로 무감염 무투약군에 대한 투약효과를 수행하여 이 부분에 대한 입증에 필요할 것으로 사료된다. 본 실험에서 항콕시듐지수(anticoccidial index, ACI)는 角田와 石井¹⁶의 방법을 이용하여 평가하였다. 원충감염 1주후에 NIC군에서

103.8을, Ar5군에서 125.1을, Ar10군에서 137.8을 나타냈고 Ar50에서 가장 높은 147.6을 나타냈다. Artemisinin 투약군은 NIC군보다 21.3~43.8 높은 항콕시듐지수를 나타냈으며 이는 항콕시듐 효과에 대한 종합적인 지표를 나타내는 것으로 artemisinin이 닭 맹장 콕시듐에 대한 억제능력을 가지고 있는 것으로 생각되며, 차후로 현재 상업적으로 사용되고 있는 항콕시듐제제들과 비교실험을 수행함으로써 실용성이 입증될 것으로 사료된다.

Klayman et al⁸은 artemisinin을 두 종류의 *Plasmodium(P) falciparum*에 대하여 chloroquine과 비교실험을 하여 우수한 효과를 보고하였으며 Milhous et al¹²도 잘 알려진 malaria 치료제와 artemisinin을 비교실험하여 이들보다 빠르고 우수한 효과를 나타냈다고 보고하였다. 또한 Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group¹⁴은 *P berghei*를 mice에 감염시킨 후 mice 체중 kg당 artemisinin 50 mg 을 경구로 3일간 투약하여 기생체를 제거하는데 성공하였다고 보고하였으며 *P vivax*와 *P falciparum*이 3:1의 비율로 감염된 malaria 환자 2,099명을 artemisinin으로 부작용없이 임상적인 치료를 모두 하였다고 했다. Ou-Yang et al¹³은 artemisinin과 artemisinin의 유도체를 malaria와 같은 Apicomplexa문에 속하는 *Toxoplasma(T) gondii*에 대해 생체외에서 성장 억제 실험을 하여 artemisinin을 0.4µg/ml 수준으로 5일 동안 투약하여 *T gondii*를 완전히 억제하였고 *T gondii*의 배양세포인 human fibroblast에는 독성을 나타내지 않았다고 보고하였다. Cooke et al⁴은 artemisinin과 artemisinin의 유도체인 dihydroqinghaosu를 아메바성 수막뇌염(amebic meningoencephalitis)의 원인체인 *Naegleria fowleri*에 적용하여, 말라리아를 유발하는 주요 기생체중의 하나인 *P falciparum*에 대한 효과에는 미치지 못하였지만 artemisinin의 약동학적인 면과 독성이 거의 없는 것으로 아메바성 수막뇌염의 유효한 치료제로서 유용할 것이라고 보고하였다. Shuhua와 Catto¹⁵는 생체내와 생체외에서 artemisinin의 유도체인 artemether를 혈액내 흡충인 *Schistosoma mansoni*에 적용하여 조직병리학적으로 조사한 결과 artemether를 100µg/ml의 수준으로 투약할 때 생체내에서 기생체의 길이가 정상적인 기생체에 비하여 평균 30%와 50%의 감소율을 나타냈다고 하였으며 생식기관에 대해서도 영향을 미친다고 보고하였다. 노²⁰는 *E tenella*와 같은 아목에 속하는 *Cryptosporidium(C) parvum*에 감염된 마우스에 대하여 *Artemisia annua*의 추출액을 음수의 형태로 만들어 투약한 결과 조직내에서의 오오시스트 발현 억제효과가

81.6~83.2%로 *C parvum*을 치료하고 예방하는데 사용될 수 있다고 보고하였다.

Artemisinin의 효과를 증진시키기 위하여 화학구조를 변형시킨 유도체에 대한 연구가 많이 이루어져 있으며 유도체중 deoxy 형태는 항말라리아 작용이 없는 것으로 알려져 있다⁷. Artemisinin에 sodium borohydride로 환원반응을 하면 peroxide기를 가지는 dihydroqinghaosu가 생성되며 이들은 artemisinin보다 항말라리아 작용이 우수한 것으로 보고되어 있다⁷. Brossi et al¹은 dihydroqinghaosu를 etherification시킨 arteether를 malaria 환자에게 투약하여 좋은 효과를 얻었다고 하였으며 Lin et al¹⁰은 dihydroartemisinin으로부터 artelinic acid 유도체를 얻어 실험한 결과, artemisinin보다 더 좋은 효과를 얻었다고 보고하였다. 이들 유도체 이외에도 artesunate, artemether 등의 유도체들도 연구가 되었으며 본래의 물질인 artemisinin보다 malaria에 대하여 더 우수한 효과를 지닌 것으로 알려져 있어 앞으로 이들 유도체들의 항록시듬 효과에 대한 연구가 기대된다.

Artemisinin의 독성은 거의 없는 것으로 알려져 있으며 Klayman⁷은 실험적인 반수 치사량이 마우스에서는 경구투약시 4228mg/kg, 근육내 주사시 3840mg/kg을 나타냈다고 하였으며 개에서는 근육내로 400mg/kg으로 주사시에 주사후 15분뒤에 경련이 있었으나 30분뒤에 사라졌다고 하였다. 랫드에게 600mg/kg의 높은 수준으로 7일간 계속 투약시에도 간, 비장, 폐 및 신장에서 약간의 변화를 보일 뿐 병리학적인 변화는 보이지 않았다고 하였다. 또한 임신한 랫드에서도 임신 초기에 LD₅₀의 1/25에 해당하는 양의 artemisinin을 투약하였는데도 정상적인 새끼를 출산하였다고 하였다.

중약대사전에는¹⁷ artemisinin이 말라리아에 대하여 원충의 적혈구내 번식체 막 구조에 작용하여 이들의 탐식막, 균막 및 미토콘드리아에 영향을 주고 그 다음 핵막과 소포체에 작용하여 원충에 영양공급을 차단한다고 하였으며 Klayman⁷은 *P berghei*에 감염된 mice에 artemisinin을 경구투약하고 전자현미경으로 관찰하여 artemisinin 투약 8시간 후에 trophozoites의 형태가 변했으며 12~14시간 후에는 핵막과 미토콘드리아의 종창을 볼 수 있었으며 20~24시간 후에는 내부구조가 심하게 퇴화됨을 관찰하였다고 보고하였다. Dutta et al⁶은 원숭이 말라리아인 *P cynomolgi* B에 감염된 rhesus monkey에 artemisinin을 근육내 5mg/kg 수준으로 투약한 후 모기에게 흡혈시키고 모기체내에서 gametocyte를 조사한 결과, 모기의 감염능력이 완전히 상실되었다고 하였고 sporontocidal action은 없는 것으로 보고하였다.

또한 Dutta et al⁶은 이러한 모기를 SEM(scanning electron microscope)으로 관찰하여 gametocyte에 효과를 나타냄을 재확인하였다. 본 실험에서는 artemisinin 50 ppm을 투약한 군이 NIC군에 비하여 원충 감염 6일후부터 오오시스트 배설이 감소하여 감염 7일째에는 급격한 차이를 보여 원충의 생활상으로, 발육후기인 gametocyte나 zygote 단계에 효과를 발휘하는 것으로 생각되나 이 부분에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

본 실험의 artemisinin이 *E tenella*에 감염된 닭에서 항록시듬 효과가 있음을 보이는 최초의 실험적 결과로서 이들 약제에 대한 추후의 연구에 기초자료가 될 것으로 믿는다. 특히, 증체에 미치는 영향은 매우 유의성이 있는 것으로 사료된다. 아울러 이 약물들의 작용기전, 그리고 본 실험에서 사용된 것보다 높은 농도에서의 이 약물의 효과 등에 대하여 더 많은 연구가 되어야 할 것으로 여겨진다.

결 론

Artemisinin이 닭 맹장 콕시듬의 원인체인 *Eimeria tenella*에 미치는 항록시듬 효과를 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생존율은 차이가 없었으나 혈변도에 있어서는 감염-무투약군에 비해 감염-artemisinin 투약군이 혈변의 출현이 늦고 미약하였으며 병변도 또한 낮게 나타났다. 특히 오오시스트 감소율이 감염-artemisinin 5 ppm, artemisinin 10 ppm 및 artemisinin 50 ppm 투약군에서 각각 14.15%, 16.5% 및 42.0%를 나타냈다.

2. 증체량과 상대증체율은 감염-무투약군에 비해 감염-artemisinin 투약군이 유의성 있게 높게 나타났으며 원충집중 2주후에는 무감염-무투약군 보다도 높았다. 사료요구율은 감염-무투약군에 비해 감염-artemisinin 투약군이 낮게 나타났으며 원충집중 2주후에는 무감염-무투약군 보다도 낮았다.

3. 항록시듬지수는 감염-무투약군에 비해 감염-artemisinin 5 ppm, artemisinin 10 ppm 및 artemisinin 50 ppm 투약군에서 각각 21.3, 34.0 및 43.8 더 높았다.

참 고 문 헌

1. Brossi A, Venugopalan B, Group LD, et al. Ar-

- teether, a new antimalarial drug, synthesis and antimalarial properties. *J Med Chem* 1988; 31: 645-650.
2. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials. *J Trad Chin Med* 1982;2: 31.
 3. Conway DP. Poultry coccidiosis-diagnostic and testing procedures. *Pfizer International Ind New York* 1979; 31-33.
 4. Cooke DW, Lallinger GJ, Durack DT. In vitro sensitivity of *Neogleria fowleri* to Qinghaosu and Dihydroqinghaosu. *J Parasitol* 1987; 73: 411-413.
 5. Dutta GP, Bajpai R, Vishwakarma RA. Artemisinin(qinghaosu)-a new gametocytocidal drug for malaria. *Chemothe* 1989; 35: 200-207.
 6. Dutta GP, Mohan A, Tripathi R. Study of the gametocytocidal/sporontocidal action of qinghaosu(artemisinin) by electron microscopy. *J Parasitol* 1990; 76:849-852.
 7. Klayman DL. Qinghaosu(Artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science* 1985;228: 1049-1055.
 8. Klayman DL, Lin AJ, Acton N, et al. Isolation of artemisinin(qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States. *J Nat Prod* 1984; 47: 715-717.
 9. Levine PP. The effects of sulfanilamide on the course of experimental avian coccidiosis. *Cornell Vet* 1939; 29: 309.
 10. Lin AJ, Klayman DL, Milhous WK. Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. *J Med Chem* 1987; 30: 2147-2150.
 11. Long PL. The biology of coccidia. *University Park Press, Baltimore* 1982; 375-414.
 12. Milhous WK, Klayman DL, Lambros C. XI International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Calgary, Alberta, Canada, 20 September, 1984.
 13. Ou-Yang K, Krug EC, Marr JJ, et al. Inhibition of growth of *Toxoplasma gondii* by Qinghaosu and Derivatives. *Antimicro Agents Chemothe* 1990; 34: 1961-1965.
 14. Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group, *Chin Med J* 1979; 92: 811.
 15. Shuhua X, Catto BA. In vitro and in vivo studies of the effects of Artemether on *Schistosoma mansoni*. *Antimicro Agents Chemothe* 1989; 33: 1557-1562.
 16. 角田 清, 石井俊雄. コクシジウム検査法. 鶏病研究會 1971.
 17. 中藥大辭典. 소학판권. 상해과학기술출판사 1985; 112-113.
 18. 김기석, 윤희정, 최상호 등. 닭 콕시듐 방제에 관한 연구. 가축위생연구소, 시험사업보고서 1985; 248-258.
 19. 김병기, 장두환. 국내육계농장의 콕시디아 오오시스트 오염 실태에 관한 연구. 서울대학교 수의대 논문집 1985; 155-167.
 20. 노재욱. 흰생쥐 유래 크립토스포리듐의 병원성 및 몇가지 약제의 항크립토스포리듐 효과. 서울대학교 대학원 1993; 27-28.
 21. 오화균, 윤희정, 노재욱 등. *Artemisia annua* 추출액의 *Eimeria tenella*에 대한 항콕시듐효과. 1995; 35(1): .
 22. 이강노. 천연물 연구에서의 Peroxide 성분. 생약학회지 1991; 145-155.
 23. 이병도, 문주상. 닭 콕시듐의 지역적 분포. 가축위생연구소, 연구보고 1959; 6: 33-39.
 24. 장두환. 가축과 가금의 콕시디아 조사. 대한수의학회지 1972; 12: 185-189.
 25. 장두환, 조영웅, 윤희정. 폴리에틸계 항생제인 Maduramicin ammonium, Salinomycin sodium 및 Monensin sodium이 육계에 있어 항콕시듐 효과와 증체에 미치는 영향에 관한 연구. 가금지 1985; 12: 127-134.
 26. 최상호, 이원창. 국내 육계의 coccidia 감염에 관한 역학적 조사 연구. 한국수의공중보건학회지 1983; 7: 141-152.