

肝吸蟲感染 白鼠에 있어서 Praziquantel(Embay 8440)의 殺蟲效果에 관한 實驗的 研究

高麗大學校 醫科大學 寄生蟲學敎室 및 熱帶風土病研究所

林 漢 鍾 · 河 正 煥 · 金 洙 鎮

緒 論

肝吸蟲症의 治療에 대하여 오래전부터 많은 學者들에 의하여 여러가지 藥劑로서 試圖하여 왔었다. 卽 antimon製劑인 吐瀉石, stibnal, neostibnal, fuadin 등, 色素劑로서 gentian violet, 四鹽化炭素, 鹽酸 emetine, thymol, chloroquine diphosphate 및 dithiazanine iodide 등을 사용하였지만 그 效果는 一般的으로 認定되지 않았다. 다만 臨床症勢의 輕減과 排卵減少는 보았으나 完全殺蟲은 불가능하였다.

1960年 및 1964年에 Lämmler가 Hetol(1,4-bis-trichloromethylbenzol)이 *Fasciola hepatica* 및 *Dicrocoelium dendriticum*에 대하여 有効藥劑라는 것을 發表한 이래 Yokogawa等(1965 a,b)이 처음으로 Hetol이 肝吸蟲症에 대하여 治療效果가 좋다는 것을 報告하였다. 그 후 여러 사람들에 의하여 追試되었고 完全殺蟲이 可能하였음이 알려졌다.

한편 中國에서는 Hetol과 같은 藥劑라고 생각되는 hexachloroparaxylol을 肝吸蟲感染者에 使用하였고, 蘇聯에서도 같은 藥劑인 chloxyle을 使用하여 *Opisthorchis felinus*感染者에서 높은 治療率을 얻었다고 하였다. 그의 Harinasuta 등(1966)은 泰國에서 *Opisthorchis viverrini*感染者에 Hetol을 使用하여 역시 높은 治療率을 얻었다고 하였다. 그러나 Hetol의 製造元인 西獨의 Hoechst會社에서는 개(犬)에 대하여 Hetol의 毒性試驗을 실시한 바 慢性中毒症으로서 腎臟 및 造血機能에 障礙가 온다고 주장하여 Hetol의 人體使用을 禁止하였다.

그후 Rim (1972, 1975, 1979)은 dehydroemetine, niclofolan (Bayer 9015, Bilevon)을 使用하여 動物實驗 및 臨床試驗을 실시하여 좋은 效果를 얻었다고 하였다. 그러나 이들 藥劑는 一過性이기는 하지만 副作用이 있어 集團治療劑로서 廣範한 適用에 考慮할 것이

있음을 是認하였다.

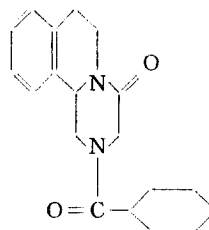
最近 새로 開發된 Isoquinolin-pyrazine 誘導體인 praziquantel (Embay 8440)을 Rim 및 Yoo (1979)가 처음으로 肝吸蟲症 患者에 使用하여 現在까지 알려진 他藥劑와 比較할 수 없을만큼 治療效果가 優秀하였고 또 最少의 副作用으로 肝吸蟲症을 治療할 수 있었다고 報告하였다.

따라서 著者들은 praziquantel의 肝吸蟲 蟲體에 대한 作用을 觀察하고자 實驗的으로 肝吸蟲을 感染시킨 白鼠에 있어서 感染時期別 및 投藥用量에 의한 殺蟲效果 現象을 檢討하였다.

實驗材料 및 方法

1. 使用藥劑

最近 모든 種類의 條蟲類, 住血吸蟲類, 肝 및 肺吸蟲에 대하여 특히 驅蟲效果가 좋다고 알려진 Isoquinolin-pyrazine 誘導體의 新藥劑인 praziquantel(Embay 8440, Biltricide)을 本實驗에서 使用하였다. 本劑는 白色結晶粉末로서 그 化學式은 2-cyclohexylcarbonyl-1, 3, 4, 6, 7, 11-b-hexahydro-2H-pyrazino [2, 1-a] isoquinolin-4-one이고 그 構造式은 다음과 같다.



2. 實驗動物 肝吸蟲 感染方法

感染에 使用한 肝吸蟲 被囊幼蟲은 肝吸蟲症 流行地로 알려진 慶尙南道 金海郡 洛東江下流에서 採取한 自然感染 참봉어(*Pseudorasbora parva*)의 筋肉속에 있는것

을 사용하였다.採取한 *Pseudorasbora parva*를 實驗室內的 水槽中에서 飼育하면서 必要에 따라 新鮮한 魚肉의 小切片을 slide 사이에 넣어 壓平시킨 후 成熟被囊幼蟲을 計算하여 50個內外가 된 魚肉을 24時間 飼料를 주지 않은 白鼠에 直接 먹어 感染시켰다.

3. 實驗動物

實驗動物은 體重 150~200g의 白鼠 130마리를 使用하여 肝吸蟲 被囊幼蟲을 50個 內外씩 經口投與시킨 다음 肝吸蟲 感染時期(發育時期)를 感染 1週부터 8週까지 各週마다 8群으로 나누어 이를 다시 各各 3投藥群과 對照群으로 나누어 各各 白鼠 3~5마리씩을 한 實驗群으로 하였다.

4. 投藥量 및 投藥方法

治療에 使用한 藥劑는 上記한 praziquantel로서 1回 投藥量을 100mg/kg을 基準으로 하였다. 投藥方法은 1日 1回 3日間 投藥(總投藥量 300mg/kg), 1日 3回 1日 投藥(總投藥量 300mg/kg) 및 1日 3回 2日 連日 投藥(總投藥量 600mg/kg)의 3群으로 하였고 對照群과 함께 各各 肝吸蟲 感染白鼠 3~5마리씩을 感染後 第1週부터 第8週까지 每週마다 治療를 開始하여 感染時期에 따르는 治療效果를 檢討하였다.

5. 治療效果 判定法

肝吸蟲의 治療效果 判定에 대하여 一定한 基準은 아직 없었으나 本實驗에서는 治療後 剖檢時 檢出蟲體數(蟲體回收率) 및 蟲體生存如否에 대한 所見, 檢出蟲體所見(肉眼 및 顯微鏡의 所見) 및 治療前後에 있어서의 排卵數의 變動들을 重點으로 하여 各 感染週에 있어서의 各治療群과 對照群을 比較觀察하였다.

各 治療群 및 各 對照群은 治療開始 4週(29日)後에 剖檢하였고 排卵數計算은 感染後 治療 1週日前부터 治療後 4週까지 每週 1回씩 Stoll氏法에 의하여 糞便Igm當 蟲卵數(EPG)를 計算하였고 排卵數가 현저히 減少하였을 때는 Formalin-ether沈澱法에 의하여 蟲卵을 檢出하였다.

剖檢後 蟲體檢出 및 蟲體所見은 다음과 같이 觀察하였다. 卽 우선 白鼠를 屠殺하여 肝臟 및 總輸膽管을 觀察한 후 膽管과 肝臟을 摘出하여 肝外膽管을 切開하고 그 속에 寄生한 蟲體의 有無를 調査한 後 肝臟을 輕하게 壓迫하여 肝內膽管에 寄生한 蟲體를 壓出시키고 그 다음 膽管을 따라 肝內膽管을 切開하여 蟲體를 檢出하였다. 採取한 蟲體는 모두 37°C 生理的食鹽水 속에 넣어 運動, 菲薄化, 蒼白化, 混濁, 萎縮의 有無 등에 대하여 觀察하였다. 그 중 一部 蟲體는 10% formalin 溶液에 壓平固定하여 Semichon's acetocarmine 染色하여 形態學的 觀察을 실시하였다.

實驗成績

1. 檢出蟲體數 및 蟲體回收率

肝吸蟲을 白鼠에 感染시켜 感染 1週부터 8週까지 各 感染週마다 對照群을 包含하여 3投藥群에 各各 praziquantel을 投藥하고 29日만에 屠殺하여 收集한 蟲體의 生·死를 區別하여 計算하고 總收集蟲體數를 各 白鼠에 經口投與한 肝吸蟲 被囊幼蟲數로 除하고 百分率하여 蟲體回收率을 얻었고 그 成績은 Table 1부터 Table 8에서 보는 바와 같다.

感染 1週後(Table 1)에 投藥한 白鼠에 있어서 praziquantel 1×100mg/kg×3日 投藥한 바 3마리 白鼠中 2마리에서 蟲體가 收集되었으며 8.9 및 11.1%의 蟲體回收率을 얻었다. 3×100mg/kg×1日 投藥群에 있어서는 5마리 白鼠中 1마리를 除外하고 4마리에서 蟲體가 發見되었으며, 1.8%에서 30.8%의 蟲體回收率을 보았다. 그중 24.0% 및 30.8%의 比較的 높은 蟲體回收率을 나타낸 白鼠에 있어서 投藥時 藥劑의 一部用量的 流失이 있었다. 白鼠 5마리에 3×100mg/kg×2日 投藥한 바 投藥 29日만에 剖檢한 全白鼠에서 전혀 蟲體를 發見할 수 없었다.

한편 對照로서 3마리의 白鼠에 있어서 感染 36日만에 剖檢한 白鼠 2마리는 82.5% 및 79.3%의 蟲體回收率을 나타내었으나 感染 7日만에 剖檢한 白鼠에 있어서는 아직 蟲體가 幼若狀態이어서 剖檢時 蟲體發見이 매우 困難하여 6.7%의 蟲體回收率을 보였다.

感染 2週後에 投藥한 蟲體回收率을 보면 Table 2에서 보는 바와 같다. 卽 1×100mg/kg×3日 投藥群에 있어서 投藥後 29日만에 3마리의 白鼠中 2마리는 전혀 蟲體가 發見되지 않았으며 1마리의 白鼠에서 11마리의 蟲體가 發見되어 22.0%의 蟲體回收率을 얻었다. 3×100mg/kg×1日 投藥群의 4마리 白鼠에 있어서 3마리는 전혀 蟲體가 發見되지 않았고 1마리의 白鼠에서 死滅된 蟲體가 단 1마리만이 發見되어 1.8%의 蟲體回收率을 나타내었다. 한편 3×100mg/kg×2日 投藥群에 있어서 投藥 29日만에 剖檢한 바 4마리의 全白鼠에서 전혀 蟲體를 發見할 수 없었다. 對照群에 있어서 3마리 白鼠中 感染 43日 만에 剖檢한 白鼠 2마리에서 各各 73.1% 및 60.0%의 蟲體回收率을 얻었다. 그러나 感染 14日만에 剖檢한 白鼠에서는 34.0%의 蟲體回收率을 얻었다.

感染 3週後(21日)에 投藥한 白鼠에 있어서(Table 3) 1×100mg/kg×3日 投藥群에서 白鼠 4마리중 1마리에서는 蟲體가 發見되지 않았고 3마리의 白鼠에서 6.8%

Table 1. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 1 week after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg × day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
017	1 × 100 mg/kg × 3	45	36	29	4	0	4	8.9
019	1 × 100 mg/kg × 3	45	36	29	5	0	5	11.1
020	1 × 100 mg/kg × 3	45	36	29	0	0	0	0
101	3 × 100 mg/kg × 1	57	36	29	1	0	1	1.8
102	3 × 100 mg/kg × 1	57	36	29	4	0	4	7.0
103	3 × 100 mg/kg × 1	50	36	29	9	3	12*	24.0
104	3 × 100 mg/kg × 1	55	36	29	0	0	0	0
105	3 × 100 mg/kg × 1	52	36	29	11	5	16*	30.8
3201	3 × 100 mg/kg × 2	50	36	29	0	0	0	0
3202	3 × 100 mg/kg × 2	50	36	29	0	0	0	0
3203	3 × 100 mg/kg × 2	56	36	29	0	0	0	0
3204	3 × 100 mg/kg × 2	53	36	29	0	0	0	0
016	Control	45	7		3	0	3	6.7
001	Control	57	36		47	0	47	82.5
3 206	Control	53	36		42	0	42	79.3

* At least one dose of drug was missed by technical failure during the medication.

** Worm recovery rate = $\frac{\text{No. of worms recovered}}{\text{No. of metacercariae given}} \times 100$ **Table 2.** Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 2 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg × day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
022	1 × 100 mg/kg × 3	50	43	29	0	0	0	0
023	1 × 100 mg/kg × 3	50	43	29	10	1	11	22.0
024	1 × 100 mg/kg × 3	50	43	29	0	0	0	0
106	3 × 100 mg/kg × 1	56	43	29	0	1	1	1.8
107	3 × 100 mg/kg × 1	56	43	29	0	0	0	0
108	3 × 100 mg/kg × 1	56	43	29	0	0	0	0
109	3 × 100 mg/kg × 1	56	43	29	0	0	0	0
3207	3 × 100 mg/kg × 2	50	43	29	0	0	0	0
3208	3 × 100 mg/kg × 2	50	43	29	0	0	0	0
3209	3 × 100 mg/kg × 2	50	43	29	0	0	0	0
3211	3 × 100 mg/kg × 2	50	43	29	0	0	0	0
021	Control	50	14		17	0	17	34.0
102	Control	52	43		38	0	38	73.1
3212	Control	50	43		30	0	30	60.0

Table 3. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 3 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
026	1×100 mg/kg×3	59	50	29	0	0	0	0
027	1×100 mg/kg×3	59	50	29	11	0	11	18.6
028	1×100 mg/kg×3	59	50	29	2	2	4	6.8
029	1×100 mg/kg×3	48	50	29	7	0	7	14.6
111	3×100 mg/kg×1	55	50	29	0	0	0	0
112	3×100 mg/kg×1	56	50	29	0	0	0	0
113	3×100 mg/kg×1	56	50	29	0	0	0	0
114	3×100 mg/kg×1	53	50	29	2	0	2	3.8
115	3×100 mg/kg×1	57	50	29	0	0	0	0
3213	3×100 mg/kg×2	50	50	29	0	0	0	0
3214	3×100 mg/kg×2	50	50	29	0	0	0	0
3215	3×100 mg/kg×2	50	50	29	0	0	0	0
3216	3×100 mg/kg×2	50	50	29	0	0	0	0
3217	3×100 mg/kg×2	50	50	29	0	0	0	0
025	Control	52	21		16	0	16	30.8
103	Control	50	50		32	0	32	64.0
3218	Control	50	50		38	0	38	76.0

에서 18.6%의 蟲體回收率을 얻었다. 그러나 3×100 mg/kg×1日 投藥群에서 5마리 白鼠중 1마리에서만 2마리의 蟲體가 發見되어 3.8%의 蟲體回收率을 얻었고 3×100mg/kg×2日 投藥群에서는 5마리의 全白鼠에서 전혀 蟲體가 發見되지 않았다. 對照群의 3마리 白鼠中 感染 50日만에 剖檢한 2마리의 白鼠에서는 各各 64.0% 및 76.0%의 蟲體回收率을 나타내었으나 感染 21日만에 剖檢한 1마리의 白鼠에서는 30.8%의 蟲體回收率을 나타내었다.

感染 4週(28日) 後에 投藥한 白鼠에 있어서 (Table 4) 1×100mg/kg×3日 投藥群의 4마리 白鼠에서는 投藥 29日만에 剖檢한 全 全部 蟲體가 發見되었는데 6.8%에서 38.6%의 蟲體回收率을 나타내었고 3×100mg/kg×1日 投藥群에서는 5마리의 白鼠中 1마리에서만 20마리의 蟲體가 發見되어 37.0%의 蟲體回收率을 얻었다. 그러나 이 白鼠는 投藥時 藥劑의 一部用量이 流失되었던 일이 있었다. 3×100mg/kg×2日 投藥群의 5마리 白鼠中 2마리에서 各各 1마리와 2마리의 死滅된 蟲體가 發見되어 各各 2.0% 및 3.8%의 蟲體回收率을 나타내었다. 對照群의 3마리 白鼠中 感染 57日만에 剖檢한 2마리의 白鼠는 各各 40.0% 및 70.4%의 蟲體回

收率을 얻었고 感染 28日만에 剖檢한 白鼠에서는 36.4%의 蟲體回收率을 얻었다.

感染 5週(35日) 後에 投藥한 白鼠에 있어서 (Table 5) 1×100mg/kg×3日 投藥群 3마리의 白鼠中 2마리에서 7.3% 및 29.3%의 蟲體回收率을 各各 얻었고 나머지 1마리의 白鼠에서는 蟲體가 發見되지 않았다.

3×100mg/kg×1日 投藥群의 4마리 白鼠에서는 投藥 後 15日만에 剖檢한 全 全白鼠에서 蟲體가 發見되었고 2.0%에서 13.7%의 蟲體回收率을 나타내었고 死滅된 3마리의 蟲體도 發見되었다. 한편 3×100mg/kg×2日 投藥群에서는 4마리의 白鼠에서 역시 전혀 蟲體가 發見되지 않았다. 對照群에서는 43.1%에서 65.9%의 蟲體回收率을 얻었다.

感染 6週(42日) 後에 投藥한 白鼠에 있어서 (Table 6) 1×100mg/kg×3日 投藥群에서는 4마리中 3마리 白鼠에서 9.3%에서 25.6%의 蟲體回收率을 나타내었으며 3×100mg/kg×1日 投藥群의 5마리 白鼠中 4마리에서 2.0%~25.0%의 蟲體回收率을 나타내었다. 한편 3×100mg/kg×2日 投藥群에서는 4마리 白鼠中 1마리의 白鼠에서 단 1마리의 死滅된 蟲體가 發見되어 1.9%의 蟲體回收率을 나타내었다. 그리고 對照群의 3마리

Table 4. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 4 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
011	1×100 mg/kg×3	44	57	29	4	0	4	9.1
012	1×100 mg/kg×3	44	57	29	3	0	3	6.8
013	1×100 mg/kg×3	44	57	29	6	0	6	13.6
015	1×100 mg/kg×3	44	57	29	17	0	17	38.6
116	3×100 mg/kg×1	54	57	29	0	0	0	0
117	3×100 mg/kg×1	54	57	29	0	0	0	0
118	3×100 mg/kg×1	54	57	29	0	0	0	0
119	3×100 mg/kg×1	54	57	29	0	0	0	0
120	3×100 mg/kg×1	54	57	29	20	0	20*	37.0
221	3×100 mg/kg×2	49	57	29	0	1	1	2.0
222	3×100 mg/kg×2	49	57	29	0	0	0	0
223	3×100 mg/kg×2	50	57	29	0	0	0	0
224	3×100 mg/kg×2	53	57	29	0	2	2	3.8
225	3×100 mg/kg×2	49	57	29	0	0	0	0
014	Control	44	28		16	0	16	36.4
104	Control	54	57		38	0	38	70.4
226	Control	50	57		20	0	20	40.0

Table 5. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 5 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
037	1×100 mg/kg×3	41	64	29	0	0	0	0
038	1×100 mg/kg×3	41	64	29	2	1	3	7.3
040	1×100 mg/kg×3	41	64	29	12	0	12	29.3
901	3×100 mg/kg×1	50	64	15	1	1	1	2.0
902	3×100 mg/kg×1	51	64	15	6	1	7	13.7
904	3×100 mg/kg×1	50	64	15	4	0	4*	8.0
905	3×100 mg/kg×1	56	64	15	0	2	2	3.6
1231	3×100 mg/kg×2	50	64	29	0	0	0	0
1232	3×100 mg/kg×2	50	64	29	0	0	0	0
1233	3×100 mg/kg×2	50	64	29	0	0	0	0
1234	3×100 mg/kg×2	50	64	29	0	0	0	0
039	Control	41	35		27	0	27	65.9
903	Control	51	64		22	0	22	43.1
1235	Control	50	64		23	0	23	46.0

Table 6. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 6 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
031	1×100 mg/kg×3	43	71	29	4	0	4	9.3
032	1×100 mg/kg×3	43	71	29	11	0	11	25.6
033	1×100 mg/kg×3	43	71	29	7	0	7	16.3
034	1×100 mg/kg×3	43	71	29	0	0	0	0
906	3×100 mg/kg×1	57	71	29	14	0	14*	24.6
907	3×100 mg/kg×1	57	71	29	0	0	0	0
908	3×100 mg/kg×1	52	71	29	13	0	13*	25.0
909	3×100 mg/kg×1	50	71	29	1	0	1	2.0
910	3×100 mg/kg×1	52	71	29	1	0	1	2.0
1111	3×100 mg/kg×2	53	71	29	0	0	0	0
1112	3×100 mg/kg×2	53	71	29	0	0	0	0
1113	3×100 mg/kg×2	53	71	29	0	1	1	1.9
1114	3×100 mg/kg×2	53	71	29	0	0	0	0
035	Control	43	42		28	0	28	65.1
920	Control	57	71		33	0	33	57.9
1115	Control	53	71		25	0	25	47.2

Table 7. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 7 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
042	1×100 mg/kg×3	44	78	29	15	1	16	36.4
043	1×100 mg/kg×3	44	78	29	18	0	18	40.9
044	1×100 mg/kg×3	44	78	29	21	0	21	47.7
911	3×100 mg/kg×1	53	78	29	0	0	0	0
912	3×100 mg/kg×1	53	78	29	0	0	0	0
913	3×100 mg/kg×1	53	78	29	32	0	32*	60.4
915	3×100 mg/kg×1	53	78	29	2	0	2	3.8
1106	3×100 mg/kg×2	54	78	29	0	0	0	0
1107	3×100 mg/kg×2	53	78	29	0	0	0	0
1108	3×100 mg/kg×2	50	78	29	0	0	0	0
1109	3×100 mg/kg×2	54	78	29	0	0	0	0
041	Control	44	49		23	0	23	52.3
914	Control	53	78		30	0	30	56.6
1110	Control	52	78		14	0	14	26.9

Table 8. Results of treatment with praziquantel for the experimentally infected rats with metacercariae of *Clonorchis sinensis* (At 8 weeks after infection)

Rat No.	Doses (mg/kg×day)	No. of metacercariae given	Days from infection to autopsy	Days from 1st day of Tx. to autopsy	No. of worms recovered at autopsy			Worm recovery rate (%)**
					living	dead	total	
046	1×100 mg/kg×3	47	85	29	15	0	15	31.9
047	1×100 mg/kg×3	47	85	29	13	1	14	29.8
048	1×100 mg/kg×3	47	85	29	16	0	16	34.0
049	1×100 mg/kg×3	47	85	29	11	0	11	23.4
916	3×100 mg/kg×1	51	85	29	0	0	0	0
917	3×100 mg/kg×1	56	85	29	0	0	0	0
918	3×100 mg/kg×1	57	85	29	0	0	0	0
919	3×100 mg/kg×1	53	85	29	0	0	0	0
1101	3×100 mg/kg×2	50	85	29	0	0	0	0
1103	3×100 mg/kg×2	50	85	29	0	0	0	0
1104	3×100 mg/kg×2	50	85	29	0	1	1	2.0
1105	3×100 mg/kg×2	50	85	29	0	0	0	0
045	Control	58	56		20	0	20	34.5
921	Control	52	85		28	0	28	53.9
1102	Control	50	85		16	0	16	32.0

白鼠에서 47.2%에서 65.1%의 蟲體回收률을 나타내었다.

感染 7週(49日) 및 感染 8週(56日) 後에 投藥한 白鼠에 있어서(Table 7, 8) 1×100mg/kg×3日 投藥群의 全白鼠에서 蟲體가 發見되어 36.4%에서 47.7%의 蟲體回收률과 23.4%에서 34.0%의 蟲體回收률을 各各 나타내어 26.9%에서 56.6%의 對照群의 蟲體回收률과 別 差異가 없었다. 3×100mg/kg×1日 投藥群에서는 感染 7週後에 投藥한 4마리의 白鼠中 2마리에서 蟲體가 發見되었으나 感染 8週에서는 4마리 白鼠에서 全히 蟲體가 發見되지 않았다. 그리고 3×100mg/kg×2日 投藥群에서 感染 7週에서는 全히 蟲體가 發見되지 않고 感染 8週에서는 4마리의 白鼠中 1마리에서 單 1마리의 死滅된 蟲體가 發見되어 2.0%의 蟲體回收률을 나타내었다.

以上の 成績을 보았을 때 praziquantel 1×100mg/kg×3日(總量 300mg/kg) 投藥群에 있어서는 全般的으로 顯저한 殺蟲效果를 나타내지 않았으나 對照群에 比하여 感染初期(第 4 週까지)는 蟲體回收률이 낮았고 感染 7週 및 8週에서는 對照群의 蟲體回收률과 別 差異를 볼 수 없었다. 그러나 投藥總量이 같은 3×100mg/kg×1日(總量 300mg) 投藥群에 있어서는 全般的으로 感染 1週後 投藥群을 除外하고는 1×100mg/kg×3日 投

藥群보다 蟲體回收률이 낮아 顯저한 殺蟲效果를 보였다.

그리고 3×100mg/kg×2日(總量 600mg/kg) 投藥群에 있어서는 感染 1週부터 8週까지 全實驗群에 있어서 完全한 殺蟲效果를 보여 주었다.

2. 治療群의 排卵數(EPG)의 變動

肝吸蟲感染 1週부터 8週까지 各 感染週마다 投藥한 治療群中 praziquantel 3×100mg/kg×1日 및 2日 投藥群에서 肝吸蟲卵의 排卵數(EPG)의 變動을 觀察하였다. 各 治療群의 排卵數의 檢査는 各 投藥群의 白鼠의 糞便을 投藥 前週부터 投藥 4週後에 剖檢할 때까지 每週 1回씩 Stoll氏 蟲卵計算法에 의하여 白鼠糞便 1g當 肝吸蟲卵數(EPG)를 計算하였다.

Praziquantel 3×100mg/kg 1日 投藥群과 2日 投藥群에 있어서 各 感染週마다의 治療群과 對照群의 排卵數의 變動을 Fig. 1 및 Fig. 2에서 各各 나타내고 있다.

感染初期인 感染 1週에서 3週後에 投藥한 治療群에 있어서 위의 어느 投藥群에서나 投藥前에서 投藥 4週後 剖檢時까지 全히 蟲卵을 發見할 수 없었다. 그러나 感染 4週後에서 부터 投藥前에 蟲卵을 發見할 수 있었다. 3×100mg/kg×1日 投藥群에서는 처음 投藥後 1~2週 사이에 急激히 EPG가 減少하였으나 投藥 3週부터 4週까지는 少數의 蟲卵이 계속 發見되고 있었다. 3×

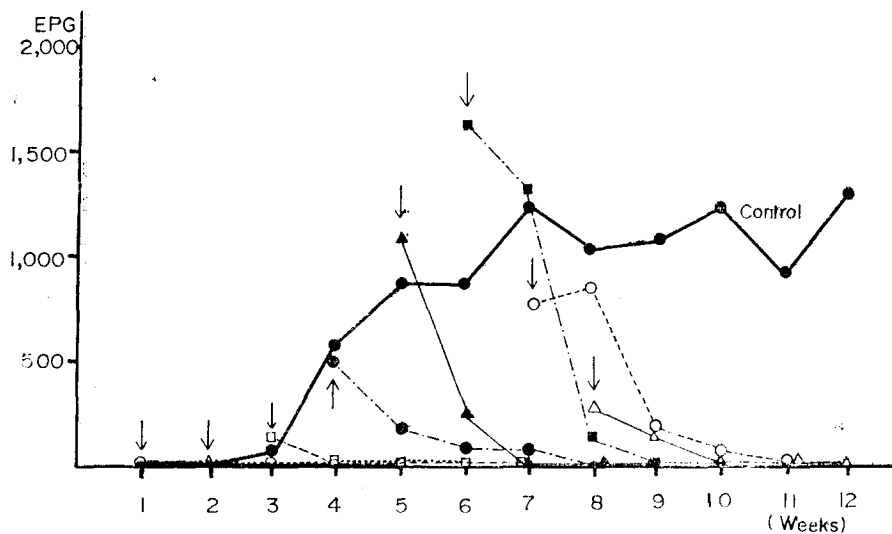


Fig. 1. Changes in mean number of EPG of *C. sinensis* in the experimentally infected rats after praziquantel treatment ($3 \times 100\text{mg/kg} \times 1$ day). ↓: drug medication

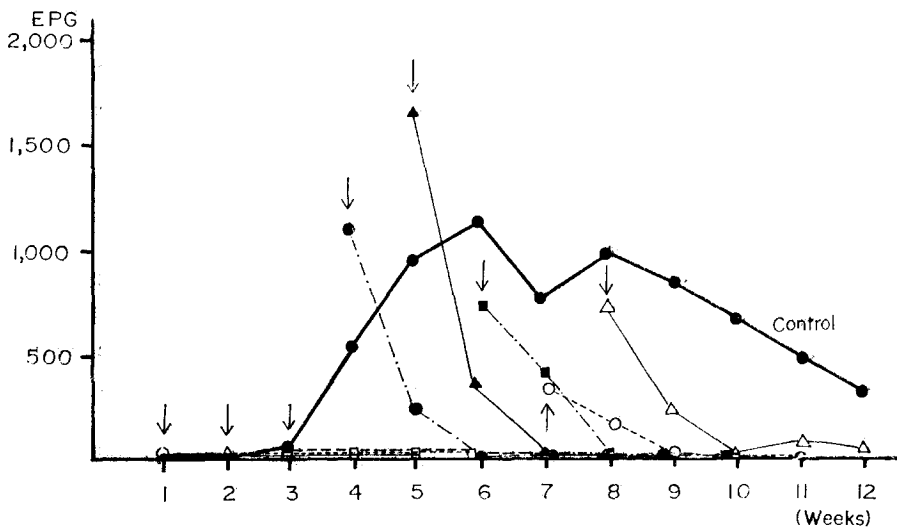


Fig. 2. Changes in mean number of EPG of *C. sinensis* in the experimentally infected rats after praziquantel treatment ($3 \times 100\text{mg/kg} \times 2$ day). ↓: drug medication

100mg/kg×2日 投藥群에 있어서는 어느 感染群에서나 投藥하면 처음 1~2週 사이에 EPG가 급격히 減少하고 投藥 3週에서부터 극히 少數의 蟲卵이 檢出되며 投藥 4週에는 거의 蟲卵을 檢出할 수 없었다. 그러나 各 對照群에 있어서 感染 3週에서 蟲卵이 發見되기 시작하여 感染 6週 및 7週에 EPG가 最高로 높아졌다가 그以後에는 약간씩 減少되는 현상을 보여주고 있었다. 따라서 前項에서의 蟲體回收率에서 보는 바와 같이

各 投藥群에 있어서 EPG의 變動을 보아 殺蟲效果의 過程을 엿볼 수 있었다.

3. 檢出蟲體所見

肝吸蟲感染白鼠에 各治療群에서 投藥 4週後에 剖檢하여 收集한 肝吸蟲을 우선 37°C 生理的食鹽水에 넣어 蟲體의 運動 및 色調의 異常有無를 觀察하고 또 蟲體形狀의 異常, 蟲體의 菲薄化, 蒼白化 및 混濁등을 보여주는 蟲體를 10% formalin에 壓平固定한 後 Semi-

chon's acetocarmine 染色하여 肝吸蟲의 形態學的인 蟲體變化를 觀察하였다.

對照群의 白鼠는 感染 1週부터 12週까지 每週에 해당하는 肝吸蟲 感染白鼠를 2~3마리씩 剖檢하여 여기서 收集한 蟲體의 一部를 10% formalin에 壓平 固定한 後 Semichon's acetocarmine 染色하여 肝吸蟲의 形態를 觀察하였고 모두 形態學的으로 正常임을 確認하였다 (Plate No. 1, 2). $1 \times 100 \text{ mg/kg} \times 3$ 日 投藥群에 있어서 感染 1週에서 4週後에 投藥한 白鼠群에서 얻은 蟲體에서는 肉眼的으로나 顯微鏡의으로 形態學的 異常은 볼 수 없었고 蟲體의 크기는 對照群의 것보다 오히려 큰 蟲體가 많았다. 그러나 感染 5週부터 8週後에 投藥하여 얻은 蟲體는 全般的으로 蟲體의 크기가 正常의 1/2에서 2/3정도 이었고 (Plate No. 3), 口吸盤, 腹吸盤, 腸管 등에는 異常이 보이지 않았으나 辜丸은 內容이 粗雜한 精母細胞가 充實하지 않고 그 分枝는 貧弱하고 가늘고 여기저기 斷切된 것이 보였다. 卵巢도 分葉이 不完全하였고 受精囊은 空虛하고 Mehlis腺도 明瞭하지 않았으나 比較的 卵黃腺은 별 異常을 볼 수 없었다. 그리고 子宮內 蟲卵은 蟲體 (Plate No. 4)에 따라서 充滿된 것과 적어보이는 것 등 여러 모양이었으나 卵殼의 不正形, 大小不同이 뚜렷하며 內容이 비어 있는 異常卵이 많이 보였다. 특히 感染 7週 및 8週後에 投藥하여 얻은 蟲體에 있어서는 子宮의 末端部에서만 蟲卵이 存在하는 것이 많았고 辜丸, 卵巢, 受精囊, 卵黃腺 등의 生殖器官이 현저히 變性 崩壞되고 있었다. 때로는 蟲體後半부에 있어서 모든 生殖器官의 變性崩壞로서 融解 無構造化된 것을 볼 수 있었다.

한편 $3 \times 100 \text{ mg/kg} \times 1$ 日 投藥群에 있어서 感染 1週부터 8週後에 投藥하여 얻은 蟲體는 全般的으로 對照群에서 얻은 正常 肝吸蟲보다 蟲體의 크기가 1/2~2/3 정도로 작고 蟲體後方 1/3部分의 卵巢, 受精囊, Mehlis腺 등이 崩壞하고 辜丸도 變性崩壞가 현저하여 一部 組織이 融解 消失된 것이 보였다. 또 子宮에 있어서도 그 起始部の 破壞像이 현저하고 그 部分의 蟲卵이 현저히 減少 또는 消失되고 있었다. 따라서 大部分의 蟲體는 後半부가 變性崩壞되어 전혀 無構造化像을 보였고 子宮內 蟲卵이 전혀 消失되었거나 子宮末端部に 겨우 少數의 蟲卵이 남아 있는 것도 있었다 (Plate No. 5, 6). 그러나 이와같이 蟲體의 後半부에 심한 崩壞가 있고 無構造化되더라도 卵黃腺이 比較的 健在하고 腺構造나 配列 등이 뚜렷한 것도 있고 또 腺細胞가 萎縮된 것도 보였다.

이와 같이 生殖器官 등에 극심한 障礙가 여러가지 程度로 있으나 어느 것이든 若干의 運動이 認定되어 生

存蟲體로 간주되었다. 死滅한 蟲體는 非薄化 또는 蒼白化되어 있고 전혀 無構造로서 混濁黃色塊으로 나타나 標本製作이 不可能한 것이 대부분이었다. 따라서 $3 \times 100 \text{ mg/kg} \times 2$ 日 投藥群에 있어서는 蟲體回收가 거의 없었으며 몇마리의 蟲體가 剖檢時 發見되었으나 모두 死滅蟲體로서 전혀 蟲體의 形態學的 檢討가 不可能하였다.

考 察

本實驗에서 使用된 藥劑인 praziquantel (Embay 8440)은 西獨의 Merck 會社와 Bayer會社에서 共同으로 研究開發한 것이다. Praziquantel은 動物實驗에 의하여 여러가지 種類의 條蟲類에 대하여 높은 驅蟲效果를 나타낸바 Thomas等 (1977 a, b; 1978 a, b)에 의하여 알려졌다. 또 praziquantel은 吸蟲類中 住血吸蟲類에 대하여도 實驗動物에 있어서 특히 높은 治療效果를 나타내었다고 하였다 (Pellegrino *et al.*, 1977; Webbe & James, 1977; James *et al.*, 1977). Gönnert 및 Andrews (1977)에 의하면 마우스에 있어서 praziquantel의 總投藥量이 $200 \sim 1,000 \text{ mg/kg}$ 와 *Mastomys*와 hamster에 대하여 $100 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 를 投藥하면 적어도 95%以上の 住血吸蟲의 蟲體減少率을 얻을 수 있다고 하였다. 그리고 praziquantel을 單回投藥하는 것보다 3회 혹은 그 이상 分服方法이 더 좋은 治療效果를 나타낸다고 하였다. 그리고 마우스의 *Schistosoma mansoni*에 있어서 praziquantel의 效果는 他 藥劑에서 보여주던 住血吸蟲의 strain이나 宿主의 性別, 感染強度 및 感染年齡에 따르는 영향을 받지 않는다고 하였다.

本實驗에 있어서 praziquantel을 肝吸蟲 感染白鼠에 100 mg/kg 의 用量으로 1日 1回 3日間 連用 (總量 300 mg/kg)한 投藥群과 100 mg/kg 씩 1日 3回 (總量 300 mg/kg) 投藥한 마 4週後에 剖檢하여 收集한 肝吸蟲의 蟲體回收率이 後者に 있어서 確實히 낮아 殺蟲效果가 높았음을 알았다.

특히 praziquantel 100 mg/kg 을 1日 3回 2日間 계속 投藥한 投藥群 (總量 600 mg/kg)에 있어서는 感染 1週에서 8週사이의 投藥群 全例에서 完全殺蟲된 것을 보였다. 따라서 praziquantel은 肝吸蟲의 感染年齡에 따르는 영향을 받지 않은 것으로 思料되었다.

그러나 Koyama (1967)는 肝吸蟲 成熟蟲體에 대하여는 Hetol $100 \text{ mg/kg} \times 5$ 日을 白鼠에 投藥하여 完全治療가 얻어졌지만 感染直後의 幼蟲에서는 2.8倍量, 또 感染 1週日後의 幼蟲에서는 4倍量에 達하여야 영향을 받는다고 하였다. 感染直後 幼蟲 및 1週日 幼蟲에 대한

藥劑의 治療效果에 대하여 Ryoji(1927)는 stibnal 및 鹽酸emetine을 使用하여 家兔에 있어서 感染後 1日내 지 7日後부터 治療를 試圖하였지만 stibnal에서는 成蟲에 대한 有効量의 2倍量에서는 전혀 無効하였고 8倍量을 投藥하여 若干의 效果를 인정하였고 鹽酸 emetine으로 成蟲에 대한 有効量의 3倍量의 注射로서는 檢出 蟲體數는 不變이었지만 蟲體의 形態의 萎縮이 현저하여 發育抑制가 된 것을 보았다고 報告하였다. Koyama도 肝吸蟲 感染 白鼠에 대한 治療效果에 대하여는 明白히 蟲體의 發育抑制 특히 生殖器官에 있는 辜丸, 卵巢의 發育分化의 遲延을 認定하였고 檢出蟲體數는 1週日 幼蟲에 있어서 對照에 比하여 明白히 적어 殺蟲效果가 認定되었다고 하였다.

本實驗에서는 praziquantel 100mg/kg 單回 3日間 投藥群에 있어서는 全般的으로 현저한 殺蟲效果를 나타내지 않았으나 對照群에 比하여 感染初期(感染 4週)까지는 蟲體 回收率이 낮았으나 感染 7週 및 8週에서는 對照群의 蟲體 回收率과 別差異를 볼 수 없었다. 그러나 剖檢後 얻은 蟲體의 形態의 變化를 보면 感染 1週에서 4週後에 投藥하여 얻은 蟲體에서는 肉眼의으로나 顯微鏡의으로 形態學的 異常은 볼 수 없었고, 蟲體의 크기는 오히려 對照群의 것보다 큰 蟲體가 많았다.

그러나 感染 5週부터 8週에 投藥하여 얻은 蟲體는 全般的으로 蟲體의 크기가 正常의 1/2에서 2/3정도이었다. 그리고 口吸盤, 腹吸盤, 腸管等에는 異狀이 보이지 않았으나, 辜丸, 卵巢, 受精囊 등 生殖器官에 異常을 볼 수 있었고 특히 感染 7週 및 8週後에 投藥하여 얻은 蟲體에 있어서는 子宮의 末端部에서만 蟲卵이 存在하는 것이 많았다. 그러나 praziquantel $3 \times 100\text{mg/kg} \times 1$ 日用量으로 投藥한 治療群에서는 全般的으로 感染 1週後 投藥群을 除外하고는 $1 \times 100\text{mg/kg} \times 3$ 日 投藥群보다 蟲體回收率이 훨씬 낮아 殺蟲效果가 높게 나타났다.

그리고 形態學的 變化를 보면 正常 肝吸蟲보다 蟲體의 크기가 1/2~2/3정도로 작고 大部分의 蟲體는 後半部가 變性崩壞되어 전혀 無構造像을 보였고 子宮內 蟲卵이 전혀 消失되었거나 子宮末端部에 겨우 少數의 蟲卵이 남아 있는 것도 있었다. 한편 praziquantel $3 \times 100\text{mg/kg}$ 을 2日間 계속 投藥한 治療群에 있어서는 蟲體回收가 거의 없었으며 몇마리의 蟲體가 剖檢時 發見되었으나 모두 死滅蟲體로써 전혀 蟲體의 形態學的 檢討가 不可能하였다.

以上の 所見을 보았을때 praziquantel은 成熟蟲體의 變化에 있어서 Hetol에서와 비슷한 殺蟲效果 및 形態學的 變化를 나타냈을 뿐만 아니라 幼蟲期の 蟲體에 대

하여도 높은 殺蟲效果를 보여 주었다.

本實驗에 있어서 praziquantel $1 \times 100\text{mg/kg}$ 을 3日間 投藥한 白鼠中 感染 1週부터 4週後의 投藥群에서 얻은 蟲體는 形態學的 異常은 볼 수 없었고, 오히려 蟲體의 크기가 對照群의 것보다 큰 蟲體를 얻은 것은 興味 있는 事實이다. 이것은 praziquantel이 幼蟲期の 肝吸蟲에 대하여 殺蟲 效果를 나타내어 大部分의 幼蟲을 死滅시켰으나 少數의 生存蟲體는 生活力이 恢復되어 生殖器官이 正常發育 혹은 再生增殖하고 對照群에서보다 少數의 蟲體가 白鼠 肝膽管內에서 發育하는 關係로 對照群에서 얻은 蟲體보다 그 크기가 더욱 클것으로 思料된다.

肝吸蟲卵의 糞便內에 出現되는 時期에 대하여 Faust 및 Khaw(1927)는 고양이에서 感染後 14日내지 18日이라고 하였고 Kobayashi(1912)는 guinea pig, 家兔에서 26日째라고 하였다. Tsai(1966)는 白鼠 25마리에 대하여 糞便內 排卵開始의 時期를 觀察한 바 感染後 17日부터 26日까지, 全例에서 蟲卵이 檢出되어 그 平均은 26.2日이었다고 하였다. 本實驗에 있어서 感染 1週에서 3週後에 praziquantel 100mg/kg 1日 3回 投藥된 治療群에 있어서 어느 投藥群에서나 投藥前에서 投藥 4週後 剖檢時까지 전혀 蟲卵을 發見할 수 없었다. 그러나 感染 4週後에 投藥한 治療群에 있어서는 投藥後 1~2週 사이에 急激히 EPG가 減少하였고 投藥 3週부터 4週에 極히 少數의 蟲卵이 계속 發見되던가 전혀 蟲卵이 發見되지 않았다. Yokogawa 등 (1965 a, b)은 Hetol 投藥直後에 있어서 一時的으로 排卵의 增加를 보았고 Chung 등 (1965)은 hexachloroparaxylyl로써, Nagamoto (1958)는 鹽酸 chloroquine, Faust 및 Khaw (1927)는 gentian violet에서도 同一한 傾向을 보았다고 하였다. 그러나 Koyama(1967)는 Hetol의 白鼠治療에서 投藥直後 急激한 EPG 增加는 그렇게 현저하지 않았다고 하였다.

白鼠의 肝吸蟲에 대한 感受性에 대하여는 Kobayashi (1912)는 肝吸蟲의 白鼠體內에서 發育은 현저히 遲延된다고 하였다. Seo(1958)는 白鼠體內에 있어서의 肝吸蟲의 產卵能力 및 發育을 研究하고 白鼠宿主內에서의 產卵은 相當히 變動이 있으나 保有蟲體數가 20~30마리 程度일 때가 比較的 安定되어 있다고 하였다. Wykoff (1958)는 家兔, guinea pig 및 白鼠에 대한 肝吸蟲 感染實驗에서 10個부터 1,000個 사이의 被囊幼蟲을 投與한바 平均蟲體回收率이 家兔에서 35%, guinea pig에서 32%, 白鼠에서 6%이었다고 말하고 小動物일수록 感染回收率이 不良하다고 指摘하였다. Yoshimura(1965)등은 肝吸蟲 被囊幼蟲을 50個씩 白鼠에 投與

한 후 2日부터 100日 사이에剖檢하여回收한蟲體의回收率이 16.0%였다고 하였다. 그리고 Tsai(1966) 및 Koyama(1967) 등은白鼠에서肝吸蟲의回收率이 각각 30%, 26.2%이라고 하였다. Yokogawa(1965 a)는動物肝吸蟲症의治療實驗에多數의白鼠를使用하여檢討한바白鼠는肝吸蟲에 대하여 잘感染되어被囊幼蟲 30個씩을投與하여 1/3이成蟲으로 된다고 하여肝吸蟲治療實驗에好適한動物이라고指摘한바있었다.本實驗에 있어서肝吸蟲被囊幼蟲을 50個内外를對照群 24마리의白鼠에投與하여感染 1週부터 12週 사이에剖檢하여 얻은蟲體回收率은 51.8%의 높은率을 보였다.

以上에서 보는 바와 같이 praziquantel은肝吸蟲感染白鼠에投藥하여剖檢後蟲體回收率과檢出蟲體의所見과 아울러白鼠糞便內의排卵數의變化등으로綜合하여檢討한바確實히殺蟲作用이 있음이認定되었고,過去 어떤藥劑로서實驗하여 얻은成績보다도 더 높은殺蟲效果를 나타내었다. Rim 등(1975)은 disophenol, tremad, dithiazanine iodide, niridazole, dehydroemetine-late-release tablets, hexachlorophene, Hetol, niclofolan 등을實驗의으로肝吸蟲을感染시킨家兎에여러가지用量으로投藥함으로써 그殺蟲效果를比較하였다. 그結果上記 모든藥劑는 그用量을 높임으로써漸進적으로 그殺蟲力이 높아졌다고 하였다. 그러나充分한用量으로潛在의인毒性이 높아질수록殺蟲效果는 더욱 높았다. 가장 높은殺蟲效果를 나타낸藥劑 및用量은 Hetol 50~100mg/kg을 5~10日連用, Hexachlorophene 20mg/kg 10~15日連用, dithiazanine iodide 50mg/kg 6日, tremad 200mg/kg 10日, dehydroemetine 10mg/kg 10日, 그리고 30mg/kg의 disophenol單回投藥 및 8mg/kg의 niclofolan單回投藥時였다. 그러나 25mg/kg의 niridazole 10日間投藥은比較的 낮은殺蟲效果를 보였다. 특히 niclofolan에 있어서實驗의으로肝吸蟲을感染시킨家兎와白鼠에 사용하였을 때完全殺蟲效果를 얻는데 그用量이 달랐다(Rim 및 Lee, 1979). 即家兎에 있어서는 niclofolan 6.0mg/kg 10日間投藥하여야 하지만白鼠에 있어서는 niclofolan 2.0mg/kg을 4日投藥하여完全殺蟲이可能하였다. 以上 여러藥劑들은實驗動物에 있어지나臨床的適用에 있어서 모두毒作用을 나타내었으나 praziquantel은 전혀毒作用을 나타내지 않았다. Mürmann 등(1976)은各種動物에서 praziquantel의毒性實驗을 실시하여 좋은耐性을 보였고, Leopold 등(1978)은 36名의健康人에 대하여 praziquantel을 1×50mg/kg, 3×10mg/kg 및 3×25mg/kg의用量으로投藥하고血

液像, 臨床生化學, 尿檢査, EEG를 포함한여러가지臨床生理學的檢査등을細密히檢討한바아무런異常을發見하지 못하였다.

Praziquantel의 pharmacokinetics에 관한動物實驗은 많은사람들에 의하여研究되었다(Andrews, 1976; Steiner *et al.*, 1976a, b; Diekman & Bühring, 1976). 即 praziquantel은腸管으로부터 아주 빠른速度로吸收된다는事實을 알게 되었다. 또 praziquantel은經口投藥後 5~60分에末梢血液에서最高濃度로 나타났으며門脈血에 있어서의濃度가末梢血液에서보다 더 높았다고 하였다. 그리고白鼠나마우스에 있어서 praziquantel이最高濃度로 나타나는臟器는肝에서觀察되었고 그곳에서 praziquantel이變形된다고 하였다. 그리고變形되지 않은成分이尿, 膽汁, 혹은糞便으로排出되지 않았다고 하였다. Praziquantel은排泄에 있어서急速한過程을 밟으며經口投藥後大部分의投與量은 24時間內에尿로排泄되었다고 하였다. 또 비록白鼠에 대하여每日 계속하여 praziquantel을投藥하여도特殊臟器內에蓄積되는일이 관찰되지 않았다고 하였다.

한편 Andrews 및 Frank(1977)는白鼠에 *Schistosoma mansoni*를感染시켜亞慢性感染症을 일으킨 후 praziquantel로治療한바肝機能檢査 및血液像이 놀랄만큼急速히正常으로復歸되었다고 하였고 James 등(1977)은 *S. haematobium*에感染된 baboon과 *S. japonicum*에感染된원숭이에 있어서病巢部의細胞反應 및纖維組織增殖이 praziquantel治療後急速히消失되었다는 것을組織病理學的으로認定하였다.

住血吸蟲類以外他吸蟲類에 대한 praziquantel의效果를 보면 Eckert 및 Wolff (1977)는羊에寄生하고 있는 *Dicrocoelium dendriticum*에 대하여 praziquantel 50mg/kg의單回投藥으로 95%의蟲卵減少率을 얻었다. Gönner 및 Andrews(1977)에 의하면 *Isthmiophora melis*를實驗的으로感染시킨쥐에 praziquantel 50~100mg/kg의單回投藥으로治療가 되었다고 하였다. 그러나羊이나白鼠에實驗的으로感染시킨成熟 *Fasciola hepatica*나마우스에寄生시킨未熟한 *F. hepatica*에 대하여는 praziquantel이 효과가 없다고 하였다.

한편 Rim 등(1978)은 *Metagonimus yokogawai*에感染된患者 20例에 praziquantel 10mg/kg 및 50例에 대하여 20mg/kg單回投藥한바 85% 및 88.0%의治療率을 얻었다. 그러나 다른 10例에 대하여 praziquantel 20mg/kg을 2日 계속投藥한바 100%의治療率을 얻었다. 또 Rim 및 Yoo(1979)는肝吸蟲症患者 35例에 praziquantel을 3×25mg/kg×1日投藥하여 99.7%의

蟲卵 減少率과 85.7%의 治療率을 얻었고, 15例의 患者에게 $3 \times 25\text{mg/kg} \times 2\text{日}$ 投藥한 바 蟲卵減少率 및 治療率이 共히 100%이었다고 하였다. 그리고 Rim 및 Chang (1980)은 50例의 肺吸蟲症患者에 대하여 praziquantel을 $3 \times 25\text{mg/kg}$ 1日, 2日 및 3日間 投藥하였던 바 各各 71.4%, 89.5% 및 100%의 治療率을 얻었다고 하였다.

따라서 praziquantel은 肝吸蟲에 대한 治療藥劑中에서 가장 有望한 藥劑일 뿐만 아니라 다른 여러가지 種類의 吸蟲類에 대하여도 가장 有效한 藥劑로서 알려져 있다. 그러나 各 吸蟲類에 대하여 그 殺蟲作用의 機轉에 대하여는 아직 잘 알려져 있지 않다. Thomas 및 Andrews(1977)에 의하면 praziquantel은 寄生蟲의 含水炭素 代謝에 關與할 것이라고 하였으나 앞으로 이 方面의 研究가 더욱 要緊된다.

結 論

肝吸蟲 被囊幼蟲 50個 内外를 白鼠에 經口投與하여 感染 1週부터 8週까지 各週마다 各 發育期の 肝吸蟲에 대하여 praziquantel의 殺蟲效果를 實驗적으로 檢討하였다.

Praziquantel $1 \times 100\text{mg/kg} \times 3\text{日}$ 投藥하고 4週 後에 剖檢하여 肝膽管內에 檢出된 蟲體回收率은 感染初期에 있어서 對照群에 比하여 낮았으나 感染 7週 및 8週에 있어서는 對照群과 別差異는 볼 수 없었다. 이때 檢出된 蟲體의 形態의 變化에 있어서 感染初期에는 對照群의 것과 別差異 없이 正常蟲體이었으나 感染 7週 및 8週된 蟲體에 있어서는 이미 蟲體의 辜丸, 貯精囊 및 卵巢 등의 生殖器官에 形態의 變化를 볼 수 있었다.

Praziquantel $3 \times 100\text{mg/kg} \times 1\text{日}$ 投藥群에 있어서 얻은 蟲體回收率은 全般的으로 全發育期에 걸쳐 對照群의 것과 比較하여 현저히 낮은 率을 보였고 蟲體의 크기도 對照群의 것과 비교하면 작았다. 그리고 全感染期에 있어서 辜丸, 貯精囊, 卵巢, Mehlis腺, 卵黃腺 및 子宮 등의 生殖器官에 심한 形態의 變化가 있었으며 檢出된 死滅蟲體는 變性崩壞되어 融解 無構造化되었다. 投藥前後에 있어서 排卵數의 變動을 보면 投藥後 처음 2週間에는 급격히 減少되었으나 投藥 3週 및 4週後에 있어서는 아직 少數의 蟲卵이 排出되고 있었다.

한편 $3 \times 100\text{mg/kg} \times 2\text{日}$ 投藥群에 있어서 投藥 4週後에 剖檢한 바 生存蟲體는 전혀 發見된 바 없었고 檢出된 死滅蟲體는 이미 變性崩壞되어 形態學的 觀察은 불가능하였다. 投藥前後에 있어서 排卵數의 變動은 投藥後 처음 2週사이에는 급격히 減少하였고 投藥 4週後에는

대부분의 白鼠에 있어서 蟲卵이 發見되지 않았으나 集卵法에 있어서 極少數의 蟲卵이 發見되었을 뿐이었다.

이상의 성적으로 보아 本實驗에 있어서 praziquantel은 白鼠에 感染된 肝吸蟲에 대하여 強力한 殺蟲效果를 나타내었으며 各發育期에 있어서의 殺蟲效果는 아무런 差異를 나타내지 않았다.

參 考 文 獻

- Andrews, P. (1976) Pharmacokinetic studies with Droncit in animals using a biological assay. *Vet. Med. Nachr.*, 5:154-165.
- Andrews, P. and Frank, G. (1977) Test for liver damage and haematologic changes in healthy and schistosome infected mice after treatment with praziquantel. (cited from Gönner & Andrews)
- Chung, H.L., Hsü, C.P., Ts'ao, W.C., K'o, H.Y., Kuo, C.H., Hsü, H.C., Li, P.S., Cheng, S., Chang, H.Y., Yuan, C.T., and Chang, Y.C. (1965) Hexachloroparaxyol in the treatment of *Clonorchis sinensis* in animals and man. *Chinese Med. J. (Peking)*, 84:232-247.
- Diekmann, H.W., and Bühring, K.U. (1976) The fate of praziquantel in the organism III. Metabolism in rat, Beagle dog and rhesus monkey. *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*, 1:107-112.
- Eckert, J. and Wolff, K. (1977) The effect of Droncit against the lancet fluke *Dicrocoelium dendriticum* in sheep. *Vet. Parasit.*
- Faust, F.C. and Khaw, O.K. (1927) Studies on Clonorchiasis. *Am. J. Hyg. Monograph* No. 8.
- Gönner, R., and Andrews, P. (1977) Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. *Z. Parasitenk.*, 52:129-150.
- Harinasuta, C., Bunnag, D., Wiriyawit, P., and Petchklah, S. (1966) The treatment of opisthorchiasis viverrini with 1,4 bis trichloromethylbenzol (Hetol). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90: 690.
- James, C., Webbe, G. and Nelson, G.S. (1977) The susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium* in the baboon (*Papio anubis*) and of *S. japonicum* in the vervet monkey (*Cercopithecus aethiops*). *Z. Parasitenk.*, 52:179-194.
- Kobayashi, H. (1912) Study on clonorchiasis. (in

- Japanese) *Saikingaku Zasshi*, 202:597.
- Koyama, H. (1967) Studies on experimental chemotherapy of *Clonorchis sinensis* in rats with 1,4-bis-trichloromethylbenzol, especially on the effects of the drug on immature worms. *Jap. J. Parasit.*, 16: 344-368. (in Japanese)
- Lämmle, G. (1960) Chemotherapeutische Untersuchungen mit Hetol, einem neuen, hochwirksamen Leberegelmittel. *Dtsch. tierärztl. Wschr.*, 97:408-413.
- Lämmle, G. (1964) Die experimentelle chemotherapie der Trematoden Infektion und ihre Problematik. *Z. Tropen Med. Parasitol.*, 15:95-123, 164-199, 337-368.
- Leopold, G., Ungethüm, W., Groll, E., Diekmann, H.W., Nowak, H., and Wegner, D.H.G. (1978) Clinical pharmacology in the normal volunteers of praziquantel, a new drug against Schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *European J. Clin. Pharmacol.*, 14:281-291.
- Mürman, P., Eberstein, M.V., and Froberg, H. (1976) Zur Vertraglichkeit von Droncit. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse. *Vet. Med. Nachr.*, 5:142-153.
- Nagamoto, T. (1958) Treatment of clonorchiasis with Resochin. *Kurume Igaku Zasshi*, 21:1167. (in Japanese)
- Pellegrino, J., Lima-Costa, F.F., Carlos, M.A., Mello, R.T. (1977) Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni XIII. Activity of praziquantel, an isoquinoline-pyrazino derivative on mice, hamsters and cebus monkeys. *Z. Parasitenk.*, 52:151-168.
- Rim, H.J. (1972) Chemotherapy on trematode infections excluding schistosomiasis. Proceedings the 10th SEAMEO-TROPMED Seminar, 67-76.
- Rim, H.J. (1975) Studies on the chemotherapy of trematode infections in Korea. *Korea Univ. Med. J.*, 12:425-457. (in Korean)
- Rim, H.J., Chang, D.S., Hyun, I., Song, S.D. (1975) Effectiveness of anthelmintic drugs against *Clonorchis sinensis* infection of rabbits. *Korean J. Parasit.*, 13:123-132.
- Rim, H.J. and Chang, Y.S. (1980) Chemotherapeutic effect of niclofolan and praziquantel in the treatment of Paragonimiasis. *Korean Univ. Med. J.*, 17: 113-128. (in Korean)
- Rim, H.J., Chu, D.S., Lee, J.S., Joo, K.H. and Won, C.Y. (1978) Anthelmintic effects of various drugs against metagonimiasis. *Korean J. Parasit.*, 16:117-122. (in Korean)
- Rim, H.J. and Lee, S.I. (1979) Chemotherapeutic effect of niclofolan (Bayer 9015, Bilevon) in the treatment of *Clonorchis sinensis*. *Korea Univ. Med. J.*, 16:167-182.
- Rim, H.J. and Yoo, K.S. (1979) Chemotherapeutic effect of praziquantel (Embay 8440) in the treatment of *Clonorchis sinensis*. *Korea Univ. Med. J.*, 16:459-470.
- Ryoji, S. (1927) Therapeutische Studien über die Clonorchiasis. Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit des Stibnals auf Kaninchen clonorchiasis, sowie die therapeutische Wirkung des Emetin hydrochloricum, Melysin, und Yatren. (in Japanese) *Okayama Igakkai Zasshi*, 39:1657.
- Seo, B.S. (1958) Studies on the egg laying capacity and development of *Clonorchis sinensis* in albino rats. *Seoul Univ. J. Nat. Sci.*, 7:1-15.
- Steiner, R., Garbe, A., Diekmann, H.W., Nowak, H. (1976a) The fate of praziquantel in the organism. I. Pharmacokinetics in animals. *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*, 1:85-96.
- Steiner, R. and Garbe, A. (1976b) The fate of praziquantel in the organism II. Distribution in rats. *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*, 1:97-106.
- Thomas, H. (1977) Experimental results with praziquantel (Embay 8440) in cestodiasis and cysticercosis. *Boletin Chileno de Parasitologia*, 32(1&2)2 6. (in Spanish)
- Thomas, H. and Andrews, P. (1977) Praziquantel, a new cestocide. *Pestic. Sci.*, 556-560.
- Thomas, H., and Gönner, R. (1977) The effect of praziquantel against cestodes in animals. *Z. Parasitenk.*, 52:117-127.
- Thomas, H., and Gönner, R. (1978a) The efficacy of praziquantel against cestodes in cats, dogs and sheep. *Research Vet. Sci.*, 24:20-25.
- Thomas, H. and Gönner, R. (1978b) Zur Wirksamkeit von praziquantel bei der experimenteller Cys-

- ticercose und Hydatidose. *Z. Parasitenk.*, 55:165-179.
- Tsai, C.S. (1966) Experimental studies of *Clonorchis sinensis* in albino-rats. *Jap. J. Parasit.*, 15:246. (in Japanese)
- Yokogawa, M., Koyama, H., Yoshimura, H., Tsai, C.S. (1965a) Chemotherapy of *Clonorchis sinensis* infection. I. Chemotherapy with 1,4-bis-trichloromethyl benzol (Hetol) for animal infected experimentally with *Clonorchis sinensis*. *Jap. J. Parasit.*, 14:233-242.
- Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K., Nomoto, T., Matsumoto, M., Koyama, M., Yoshida, R., Fukuchi, S., Hiratsuka, A., and Kitamura, M. (1965b) Chemotherapy of *Clonorchis sinensis*. II. Clinical observations on the treatment of Clonorchiasis patients with 1,4-bis-trichloromethyl-benzol. *Jap. J. Parasit.*, 14:526-533.
- Yoshimura, H., Araki, K. & Tsai, C.S. (1965) Physiological study of *Clonorchis sinensis* I. On the development of the liver fluke in the rats. *Jap. J. Parasit.*, 14:437. (in Japanese)
- Webbe, G. and James, C. (1977) A comparison of the susceptibility to praziquantel of *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* and *S. matthei* in hamsters. *Z. Parasitenk.*, 52:169-177.
- Wykoff, D.E. (1958) Studies on *Clonorchis sinensis* III. The host parasite relations in the rabbit and observation on the relative susceptibility of certain laboratory host. *J. Parasitol.*, 44:461-466.

EXPLANATION OF PLATE

1. Normal adult worm of *Clonorchis sinensis* from rat at 10 weeks after infection. $\times 10$
2. High power view of No. 1. Note normal ovary, seminal receptacle and a part of the anterior testis. $\times 40$
3. The adult worm recovered from rat received praziquantel $1 \times 100 \text{ mg/kg} \times 3$ days; treatment begun on the 6th week after infection; 29 days after the first day of treatment. Note a slight retardation of the development of the worm. $\times 10$
4. High power view of the adult worm recovered from rat with same condition of No. 3. Note a slight vacuolization or atrophy in the ovary, seminal receptacle and partly anterior testis. $\times 40$
5. The adult worm recovered from rat received praziquantel $3 \times 100 \text{ mg/kg} \times 1$ day; treatment begun on the 6th week after infection; 29 days after the first day of treatment. Note the disappearance or destruction of the ovary, seminal receptacle, testes, and vitelline glands, as well as uterus being almost empty. $\times 10$
6. High power view of the adult worm recovered from rat with same condition of No 5. Note the disappearance or destruction of the ovary, seminal receptacle, and partly anterior testis. $\times 40$

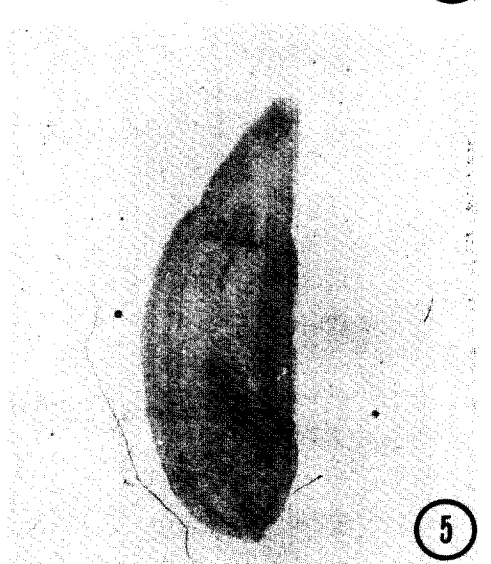
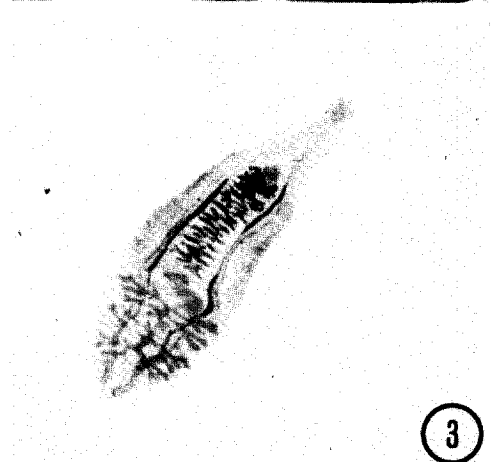
=Abstract=

Experimental study on the therapeutic effect of praziquantel(Embay 8440) in rats experimentally infected with *Clonorchis sinensis*

Han-Jong Rim, Joung-Hwan Ha and Soo-Jin Kim

Department of Parasitology and Institute for Tropical Endemic Diseases,
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Experimentally infected rats with 50 metacercariae of *Clonorchis sinensis* each were treated orally with different dosages of praziquantel. About 100 rats were divided into 8 groups in each developmental week after infection (from the first to 8th week after infection) and 24 rats served as un-



treated controls.

In each developmental week after infection, about 15 rats divided into 4 groups including control group (3 to 5 rats) were used to determine for the curative activity of praziquantel against *C. sinensis*. The experimentally infected rats in each developmental weeks after infection received praziquantel 1×100 mg/kg \times 3 days, 3×100 mg/kg \times 1 day and 3×100 mg/kg \times 2 days.

The effects of the drug were evaluated by the worm recovery rates, morphological changes of the worms and the number of eggs per gram of feces (EPG) after treatment. The feces of individual rats were collected once in a week at one week before and 4 weeks after treatment, and the number of *Clonorchis* eggs were examined by Stoll's egg counting method. The necropsy was performed on 4 weeks after treatment. The liver and the bile ducts were examined immediately after the dissection, and all of the worms recovered from the liver immersed in warm saline solution in a small petri dish in order to observe the motility of individual worms. After that, all worms obtained from the treated and untreated control rats were fixed in 10% formalin solution. The whole mount specimens were prepared by Semichon's acetocarmine stain for the study of morphological changes.

In the treatment with dosage of 1×100 mg/kg for 3 consecutive days, relatively low worm recovery rates were shown in the early stages of infection than those of control groups. However there was no differences of the worm recovery rates between the later stages of infection (7 to 8 weeks after infection) and control groups. In the early stages of infection, the worms recovered in the bile ducts of each treated rats showed morphologically intact as normal control groups, however in the later stages of infection the worms showed damage of their reproductive organs such as testes, seminal receptacle and ovary etc.

In the treatment with dosage of 3×100 mg/kg \times 1 day, the recovery rates of the worms in all developmental weeks after infection were considerably low and some growth inhibition of the worms were also noted. The worms recovered from the bile ducts in all developmental stages were seriously damaged in their reproductive organs, such as testes, seminal receptacle, ovary, Mehlis' gland, uterus and vitelline glands etc. The hyaline degenerations were also observed on the parenchymal tissues in the dead worms. The mean EPG values in this group were markedly reduced at the first 2 weeks after treatment. However the low values of EPG were generally noted at the 3rd to 4th week after treatment.

On the other hand, in the treatment with dosage of 3×100 mg/kg \times 2 days, no more the living worm was recovered in all developmental stages of *Clonorchis*. The dead worms recovered from the bile ducts were so seriously damaged that the morphological changes could not be observed. The mean EPG values in this group were markedly reduced during the first 2 weeks after treatment. At the 3rd week after treatment EPG value became negative in the most of all treated groups. No more the *Clonorchis* eggs were detected at the 4th week after infection, but only a very small numbers of eggs were found by the concentration method.

From the above results, it is obvious that praziquantel exhibits a high degree of activity against *Clonorchis sinensis* in the rats, with no apparent differences in the efficacy against each developmental stage.