

## Inosiplex에 의한 세포성 면역반응의 변화

전북대학교 의과대학 미생물학교실

이헌구 · 이정호 · 김학군 · 하대유

= Abstract =

### Modulation of Cellular Immune Response by Inosiplex

Hern-Ku Lee, Jeong-Ho Lee, Hak-Kun Kim and Tai-You Ha

Department of Microbiology and Immunogy, Chonbuk National University Medical School, Korea

This study was performed to assess the effect of inosiplex(ISP) on the resistance of mice *Candida albicans* infection, the migration of chicken leukocytes, the production of leukocyte migration inhibitory factor(LIF), and the cell-mediated immunity(CMI) to lepromin in multibacillary lepromatous leprosy patients.

The treatment with ISP before or on the time of infection with *C. albicans* had no or deliterious effect, and treatment with ISP after infection had no effect on the recovery of *C. albicans* from the kidneys of mice.

The migratory ability of chicken leukocytes and the production of LIF from splenocytes of mice were not affected by ISP treatment. However, ISP decreased the migration of chicken leukocytes *in vitro*, and this decrease was dose-dependent.

The therapy of lepromatous leprosy patients with ISP for 10 or 30 days clearly showed the increase of the significant positive rate of Mitsuda skin test to lepromin. The immune recovery as a result of the therapy was found to be the best in the group of patients treated for 30 days.

This results suggest that ① the effect of ISP in renal candidiasis can vary depending on the time of treatment relative to infection, ② ISP can primarily change the migratory ability of chicken leukocytes but does not affect the production of LIF in mice, and ③ the classical therapy combined with ISP can reinforce or restore the defences of lepromatous leprosy patients against *Mycobacterium leprae*.

**Key Words:** Inosiplex, CMI, Lepra, LIF

### 서 론

Inosiplex는 inosine dimethylaminoisopropanol의 *p*-acetamidobenzoic acid salt로서 조직배양<sup>10)</sup>, 실험 동물<sup>11,12)</sup> 및 사람<sup>13,14)</sup>을 대상으로 한 실험에서 항바이러스효과가 있음이 보고되었으며, Glasky 등<sup>15)</sup>은 바이러스 감염증의 치료에 inosiplex(ISP)의 사용을 권장하고 있다. 최근 Hadden 등<sup>16)</sup>의 ISP가 바이러스를 직접 사멸하는 작용은 없으며 숙주의 방어에 주역을 담당하고 있는 면역반응을 증가시켜 감염에 대한 숙주의 방어력을 증가시킨다고 한 보고를 비롯하여 ISP가 면역반응을 항진시킨다는 보고들<sup>17, 18, 19)</sup>이 축적되고 있다.

Glasky 등<sup>20)</sup>의 ISP가 시험관내 대식세포의 식균

작용을 항진시키며 *Listeria monocytogenes*에 대한 살균을 촉진시킨다는 보고, ISP는 정상 T림파구의 기능을 항진시키며<sup>21)</sup> 면역반응의 efferent arc를 항진시키고<sup>11,12)</sup> Newcastle병 바이러스 및 홍역바이러스의 마우스 감염시 현저히 저하된 세포성 면역반응을 거의 정상으로 회복시키며<sup>17)</sup> BCG에 의하여 저하된 세포성 면역반응 또한 정상수준으로 회복시켰다<sup>18)</sup>는 보고들이 있다. 이와 같은 상기 보고들은 장기간에 걸친 화학요법후에도 치료전과 마찬가지로 lepromin 검사에 음성으로 나타나는 세포성 면역반응의 결손상태가 지속되는 나종형나(lepromatous leprosy)<sup>22)</sup>에 ISP를 면역항제로 사용할 수 있는 가능성을 시사한다. 또한 장기이식시의 steroids 및 면역억제제 투여, 장기이식후 또는 장기간의 항균제 투여시 감염률 및 사망율이 높으며<sup>18, 19, 23)</sup> 암병원에

서 기회감염이 흔하고<sup>3)</sup> 세포성 면역반응과 밀접한 관련이 있는<sup>4, 11, 14, 22, 23, 24)</sup> 칸디다증 등에 임상적으로 ISP를 면역항진제로서 사용할 수 있는 가능성을 시사하고 있다. 그러나 ISP를 칸디다증에 사용한 실험보고는 찾아 볼 수 없었으며 나중형 나환자에 면역능의 회복을 위하여 ISP를 이용한 연구보고는 아주 희소<sup>25)</sup>하다.

저자는 ISP가 면역반응의 efferent arc를 항진시키며 특히 바이러스 혹은 BCG 감염에 의하여 저하된 면역반응을 정상수준으로 회복시켰다는 상기 보고들을 바탕으로 ISP를 면역능이 저하된 개체에 사용할 수 있는지를 알아보기 위하여 ① ISP가 *Candida albicans*에 대한 마우스의 저항에 미치는 효과를 구명하고자 감염마우스의 신장으로부터 *C. albicans*의 수를 측정하였고, ② ISP가 세포성 면역반응을 측정하는 parameter로 흔히 사용되는 백혈구유주저지능에 미치는 경향 및 유주저지인자의 생산능에 미치는 효과를 평가하였으며, ③ ISP가 나중형 나환자에 있어서 lepromin에 대한 피부반응으로 나타나는 세포성 면역반응에 미치는 효과를 측정하여 흥미있는 결과를 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

ISP가 *C. albicans* 감염에 대한 마우스의 저항에 미치는 영향을 구명하기 위한 실험에는 8~10주된 체중 20g내외의 C57BL/6 마우스를, 백혈구유주능 및 유주저지인자의 생산능에 미치는 효과를 밝히기 위한 실험에는 체중 1kg내외의 래그혼계 탐 및 상기 마우스를 사용하였다. 실험동물은 선별시 외견상 건강하였으며, 수도수와 인공사료를 주고 가능한 stress를 받지 않도록 사육하였다.

### 2. 환 자

경기도 안양에 위치한 대한나협회 병원에 입원한 나환자증 병역상 Mitsuda 검사에 음성인 지원자 13명을 대상으로 하였다. 실험시 환자들은 ISP 복용군(대조군), ISP 10일 복용군 및 30일 복용군으로 나누어 치료하였는데 ISP 30일 복용군에 속하는 환자중 1명은 기존의 결절성홍반나(erythema nodosum leprosum: ENL)반응이 심해져 제외시켰다. 모든 환자들은 ISP의 복용에 관계없이 항나균제 치료를 받았다.

### 3. 약제 및 투여

Inosiplex (ISP, Newport Pharmaceuticals, International Inc., California)는 phosphate buffered saline(PBS, pH 7.2)에 용해시켜서 사용하였다. ISP가 *C. albicans* 감염에 대한 마우스의 저항에 미치는 효과를 구명하기 위한 실험에서는 *C. albicans* 감염 전 3, 2 및 1일에, 감염 전 1일과 감염과 동시 및 감염 후 1일에, 그리고 감염 후 1, 2 및 3일에 ISP (200mg/kg)을 마우스의 복강내 주사하였다. ISP가 백혈구유주저지 및 유주저지인자의 생산능에 미치는 효과를 구명하기 위한 실험에서는 ISP (200mg/kg/일)를 탐에 1일, 2일 혹은 3일간 근육주사하거나 마우스를 면양적혈구(SRBC)로 면역하기 전 4일간 복강내 주사하였다.

### 4. 진균 및 감염

실험에 사용한 *C. albicans*는 미국 Montana 주립 대학교의 M. G. Rinaldi 교수로부터 분양받는 것으로 Sabouroud dextrose 사면배지에 제대 보존중인 것을 사용전에 마우스에 통과시킨 후 Sabouroud dextrose 액체배지에 24시간, 37°C에 배양하여 멸균된 생리적 식염수로 3회 원심세척하였다. 이를 실험군 혹은 대조군 마우스에 마우스당  $4.5 \times 10^4$  CFU 씩 정맥주사하여 감염시켰다.

### 5. 진균의 검출

*C. albicans* 감염 후 제 4 및 8일에 마우스를 희생시키고 좌우측 신장을 무균적으로 저출한 후 난본에 넣어 잘 마취하고 이를 멸균된 생리적 식염수로 세척하여 검사하였다. 각 회색액 0.25ml을 Sabouroud dextrose 평판배지에 고루 퍼지게 접종하고 48시간 37°C에 배양하여 나타난 집락수를 측정하여 신장 gram 당 진균수를 계산하였다.

### 6. 항원 및 감작

항원은 자성면양의 경정맥으로부터 채혈하여 동량의 Alsever액(pH 6.1)을 가하고 4°C에 보존중인 SRBC를 사용하였다. 항원 감작은 보존 2주일 이내의 것을 사용직전에 PBS로 3회 원심세척한 후 하등<sup>26)</sup> 및 Reed 등<sup>27)</sup>이 기술한 방법을 다소 수정하여 실시하였다. 간단히 하면, 10% SRBC 부유액을 만들어 그 0.1ml을 마우스에 복강내 주입하였다.

### 7. 백혈구유주시험

Billino 등<sup>28)</sup> 및 문등<sup>29)</sup>이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다. 탐으로부터 헤파린이 들어있는 주사기로 정맥혈을 채혈하여 80×g로 10분간 원심한 후 백혈구 층을 조심스럽게 수집하였

다. 그후 Medium 199(GIBCO Laboratories)로 500 ×g에서 10분간 2회 세척하고 ml당 8×10<sup>7</sup> 세포가 되도록 조절하였다. 이를 70μl 미세시험관에 채워놓고 Seal-ease(Clay Adams)로 그 한 끝을 봉하여 500×g로 10분간 원심한 후 세포가 들어있지 않은 부분을 제거하고 세포가 들어있는 부분만을 chamber(15×10mm)에 넣어 고정하였다. 그후 각 chamber에 우태아혈청이 5% 함유된 Medium 199를 1.5ml씩 분주하고 여기에 여러 농도의 ISP를 가하거나 가하지 않고, 혹은 ISP를 투여하고 SRBC에 감염된 마우스의 비장세포(3×10<sup>8</sup> 세포/ml)에 SRBC(10<sup>7</sup> 세포/0.1ml)를 가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub>하에서 40시간 배혈구유주저지인자(LIF)를 유도한 후 그 상층액을 농축 닭 배혈구가 들어있는 chamber에 첨가하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>하에서 20시간 방치하여 유주대를 측면기(planimeter)로 측정하였다. 이때 한 시료마다 3개 이상의 미세시험관을 사용하였다. 유주억제율은 다음 공식에 따라서 계산하였다.

$$\text{Migration inhibition(\%)} = \left(1 - \frac{\text{Area of migration with LIF}}{\text{Area of migration with conditioned medium}}\right) \times 100$$

## 8. Lepromin 검사

나환자에 대한 Mitsuda 반응검사는 ISP투여가 끝난 익일에 lepromin(1.6×10<sup>8</sup> bacillus/ml) 0.1ml을 상지에 피내주사하고 30일후에 나타난 피부경결의 횡 및 종직경을 측정하여 실시하였다. 피부반응의 정도에 대한 판정은 양직경이 3mm 미만이면 -, 3~5mm이면 +1, 6~10mm이면 +2, 그리고 10mm 이상이면 +3로 하였다.

## 실험성적

### 1. ISP가 감염마우스의 신장으로부터 *C. albicans* 검출에 미치는 영향

ISP가 신장의 칸디다증에 미치는 영향을 구명하기 위하여 ISP처리마우스 및 대조마우스를 4.5×10<sup>4</sup> CFU의 *C. albicans*로 감염시키고 감염후 4일 또는 8일에 좌우측 신장을 저출하여 *C. albicans*의 수를 측정하였다. 그 결과 그림 1과 같이 감염후 4일에는 *C. albicans* 감염전에 ISP를 투여받은 군(A)에서는 대조군(D)에 비하여 더 많은 *C. albicans*가 검출되었으며, 감염전후(B군) 및 감염후(C군) ISP를 투여받은 군에서는 대조군(D군)과 대동소이하였다. 그러나 감염후 8일에 신장으로부터 분리된 *C. albicans*는 A군 및 B군에서 대조군에 비하여 각각 약 100배 및 10배 많았으나 C군의 경우

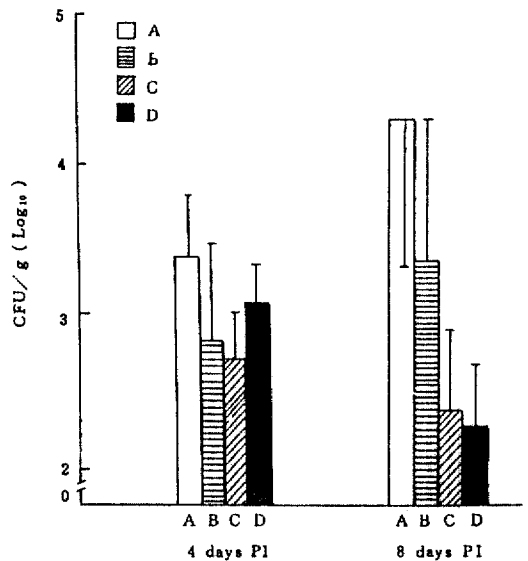


Fig. 1. Effect of inosiplex(ISP) on recovery of *Candida albicans* from kidney of C57BL/6 mice which were treated ip with 3 doses of ISP(200mg/kg/day) on day -3, -2, -1(Group A) -1, 0, +1(Group B) or +1, +2, +3(Group C) and infected on day 0 with 4.5×10<sup>4</sup> viable units of *Candida albicans*. At 4 and 8 days postinfection(PI), three to four mice per group were sacrificed and the number of organisms per gram was determined by colony forming units(CFU). Solid column, ISP-untreated control mice(Group D). Each column and each bar represents the mean ±SD respectively.

Table 1. *In vitro* effect of inosiplex on the migration of normal chicken leukocytes

Inosiplex-treatment (μg/ml) <sup>a</sup>	Migration area (mm <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
0	6.37±2.6
1	4.15±1.8
5	2.88±1.6
10	2.06±1.9
20	2.04±1.5

a. Indicated concentration of inosiplex were added into migration chambers when migration of normal chicken leukocytes were assayed without leukocyte migration inhibitory factor.

b. Mean±SE from 4-5 samples.

대조군과 차이가 없었다.

### 2. ISP에 의한 시험관내 닭백혈구의 유주억제 여러 농도의 ISP를 chamber에 가하여 ISP의 농

Table 2. *In vivo* effect of inosiplex on the migration ability of leukocytes in chicken

Time of inosiplex treatment <sup>a</sup>	% migration of control <sup>b</sup>
-1D	95.5±4.2
-2D, -1D	100.1±8.9
-3D, -2D, -1D	99.8±6.4

a. Inosiplex(200mg/kg/day) was administered ip on the day relative to the time of migration assay(Day 0).  
 b. (Migration area in the treated/Migration area in untreated contro)×100. Data are expressed as mean +SE.

도에 따른 백혈구의 유주능을 측정한 결과는 표 1와 같다. 즉 ISP의 배양액내 농도가 높을수록 닭백혈구의 유주가 현저히 억제되었다.

### 3. ISP의 생체내투여가 닭백혈구의 유주능에 미치는 영향

ISP를 1일간, 2일간 혹은 투여한 다음 닭백혈구의 유주능을 시험관내에서 측정하여 이를 약제의 투여기간별로 비교하였던 바 그 결과는 표 2와 같다. 즉 ISP를 투여받은 닭백혈구의 유주능은 대조군의 그것에 비하여 차이가 없었을 뿐만 아니라 투여기간에 차이도 나타나지 않았다.

### 4. ISP가 백혈구 유주저지인자(LIF)의 생산에 미치는 영향

마우스에 SRBC로 면역과 동시, 1일후 2일에 ISP를 투여하고 면역 6일후에 비장세포를 얻어 이를 항원의 자극하에 배양하여 LIF의 생산을 유도한 후 그 배양상청액을 chamber에 가하여 닭백혈구의 유주저지시험을 실시하였다. 그 결과 표 3와 같이 ISP투여군과 대조군간의 차이는 관찰되지 않았다.

Table 3. Effect of inosiplex on the production of leukocyte migration inhibitory factor(LIF) of spleen cells from mice immunized with sheep red blood cells(SRBC)

Cells from mice treated with <sup>a</sup>	Migration area (mm <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
Saline-control	2.7±1.1
Inosiplex-treated	2.4±0.7

a. C57BL/6mice immunized with SRBC(10<sup>7</sup> cells/mouse) were treated ip with inosiplex(200mg/kg) on day 0, +1 and +2 of SRBC immunization.

b. Chicken peripheral leukocytes were used as target cells, and incubated at 37°C for 20hr in the presence of LIF.

Data are expressed as mean±SE from 4-5 samples.

### 5. ISP가 나종형 나환자의 Mitsuda 반응에 미치는 영향

ISP투여가 나환자에 있어서 피부경결로 발현되는 lepromin에 대한 Mitsuda 반응에 미치는 효과를 알아보기 위하여 ISP(6kg/day)를 10일간 혹은 30일간 복용케한 후 복용을 마친 익일에 lepromin을 피내주사하고 30일후에 Mitsuda 반응을 측정하였다. 그 결과 표 4와 같이 대조군에 비하여 10일 복용군에서는 3명이 30일 복용군에서는 4명이 lepromin에 대한 Mitsuda 반응이 양전되었다. 그러나 그 양성도는 모두 +1이었다.

### 고 안

*C. albicans*는 호흡기계, 소화기계 및 여성 생식기계 점막의 정상총으로서 암의 화학요법이나 기타 원인으로 면역능의 장애 특히 세포성 면역반응(CMI)이 장애되었을 때 국소 및 전신감염을 일으키며<sup>11, 14, 15, 16, 17</sup> 면역억제제의 사용시 신장칸디다증이 병합한다<sup>18, 19, 20</sup>고 한다. Lee 등<sup>21</sup>은 silica로 처리한 nude 마우스와 그의 정상 littermate를 *C. albicans*로 감염시켰을 때 모든 마우스의 비장과 간으로부터 배양된 CFU 수는 유사하였으나 신장에서는 그 CFU 수에 차이가 있었다고 보고하였으며, Culter 등<sup>22</sup>도 정상 마우스와 선천성흉선결핍 nude 마우스의 급성전신성 칸디다증을 비교 연구하고 nude 마우스와 정상 마우스의 비장 및 간으로부터 검출된 *C. albicans*의 CFU 수는 유의한 차이가 없었으나 신장으로부터 검출된 CFU 수는 현저한 차이가 있었다고 보고하였는데 Winner 등<sup>23</sup>은 이와 같이 신장칸디다증이 현저한 이유는 *C. albicans*의 신장친화성에 기인할 것이라고 보고하였다. 본 실험에서 ISP를 전처리하였을 때 신장으로부터 검출된 *C. albicans*는 시간이 경과함에 따라 현저히 증가되었으나 감염과 동시 혹은 감염시에 ISP를 투여한 군에서는 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 그러나 *C. albicans*를

Table 4. Results of Mitsuda skin test in lepromatous leprosy patients treated with inosiplex

Group	Inosiplex(6gm/day)	Name of patients	Age	Sex	Mitsuda skin test <sup>a</sup>	
					Induration(mm)	Reaction
A	None	JK Kim	44	Male	4 × 3	+
		SC Song	58	Male	2 × 2	-
		PC Oh	51	Male	3 × 2	-
		CO Kim	47	Female	3 × 3	+
B	10days	CK Choi	55	Male	5 × 5	+
		SN Chung	42	Male	2 × 6	-
		CN Cho	45	Female	3 × 3	+
		KN Park	52	Male	4 × 3	+
C <sup>b</sup>	30days	HS Park	58	Male	5 × 5	+
		KH Kang	50	Male	4 × 5	+
		SS Kim	43	Female	3 × 5	+
		TJ Hong	57	Female	3 × 3	+

- a. Mitsuda skin test was performed by the intradermal injection of lepromin in a volume of 0.1ml( $1.6 \times 10^7$  *Mycobacterium leprae/ml*), and read after 30 days.  
 b. The pre-existing erythema nodosum leprosum(ENL) reaction of one patient of this group was exaggerated by inosiplex administration. Therefore the patient was not included in this study.

마우스에 감염시킨 후에 ISP를 투여받은 군에서 감염전에 ISP를 투여받은 군에 비하여 현저한 감소를 보인 결과(Fig. 1참조)는 ISP가 면역반응의 efferent arc를 항진시킨다는 Glasky 등<sup>33)</sup> 및 이<sup>34)</sup>의 보고, ISP를 바이러스병의 예방 목적으로 사용하였을 때 유효한 결과를 얻지 못하였다는 보고<sup>35, 36, 37)</sup>와 어느정도 일치함을 시사한다. 그러나 ISP처리 마우스의 신장으로부터 검출된 *C. albicans*의 CFU수가 대조군의 그것보다 오히려 증가 혹은 대동소이하게 나타난 결과는 신장 칸디다증시 ISP가 면역항진제로서 유효하지 않거나 *C. albicans*가 Winner 등<sup>38)</sup>의 보고처럼 신장친화성을 가짐을 시사한다고 사료되었다.

세포성의존성과민반응은 감작 T림프구에 의하여 매개되며<sup>39, 40)</sup> 이들 세포는 세포-세포 상호작용을 조절하는 lymphokines이라는 물질을 생산한다<sup>41, 42)</sup>. Lymphokines 가운데 대식세포유주저지인자(MIF)는 만성염증부로부터 대식세포의 유주를 지정시켜 숙주일기생체간의 상호작용에 관여한다<sup>43)</sup>. 따라서 대식세포유주저지반응은 사람이나 동물에서 세포성 면역반응을 평가하는 척도로 많이 이용되고 있다<sup>44, 45)</sup>. 본 실험에서 ISP가 시험관내에서 닭 백혈구의 유주능에 미치는 영향, ISP의 생체내 투여가 백혈구유주에 미치는 경향 및 ISP가 SRBC감작 마우스의 림프구에 있어서 동일 항원의 존재하에 유주저지인자의 생산능에 미치는 영향을 평가하였던 바 ISP는 LIF의 비존재하에서 표적세포(닭백혈구)의

유주를 현저하게 억제하였으나(Table 1참조) 생체내 투여시 닭백혈구의 유주능이나(Table 2참조) 유주저지인자의 생산능에는(Table 3참조) 전혀 영향을 미치지 않았다. 저자의 이러한 결과만으로는 백혈구유주저지인 관련된 ISP의 면역항진기전은 알 수 없었으나 Hambor 등<sup>36)</sup>의 대식세포유주저지인자의 생산능은 저지인자의 생산세포수, 세포의 저지인자의 생산능, 생산된 저지인자의 활성등에 따라 좌우될 수 있다는 보고를 참작할 때보다 폭넓은 연구가 이루어져야 하리라고 사료되었다.

Mycobacteria에 의한 감염증에서 볼 수 있는 무반응(anergy)은 개체가 이 세균의 증식을 억제하는 능력을 상실한 상태로 이러한 현상은 특히 많은 세균에 감염된 나종형 나(multibacillary lepromatous leprosy) 환자에서 특징적으로 관찰된다. 이러한 환자에서는 장시간에 걸친 화학요법 후에도 치료전과 마찬가지로 lepromin 검사에 음성으로 나타나는 세포성 면역반응의 결손상태가 지속된다<sup>46)</sup>. 나종형 나 환자의 면역학적 무반응상태를 개선함으로써 나균에 대한 효과적인 치료를 위하여 transfer factor<sup>47, 48)</sup>, 동종이인지형 백혈구의 다량주입<sup>49)</sup>, 홍선이식<sup>50)</sup>, *M. leprae*와 BCG의 혼합접종<sup>51)</sup>의 saprophytic mycobacterium 주사<sup>52)</sup> 등이 이용되어 lepromin 검사에서 일반적으로 양성반응을 얻었으며, 이<sup>53)</sup>는 BCG 감염 마우스에서 저하된 면역반응이 ISP투여에 의하여 거의 정상으로 회복되었다고 보고한 바 있다. 본 실험에서 ISP를 10일 혹은 30일간 복용한 군에

서 대조군에 비하여 lepromin 검사에서 양성으로서 전화가 많이 일어났으며 특히 30일 복용군에서 더욱 좋은 결과를 보였다(Table 4 참조). 이러한 결과는 Saint-Andre 등<sup>41)</sup>의 보고와 일치하는 성적으로서 임상적으로 전통적인 항나균제와 ISP의 병합요법이 가능하며 또는 ISP가 개체의 면역능을 항진시켜줄 수 시사한다. 또한 Hadden 등<sup>42)</sup>의 ISP가 시험관내에서 대식세포의 식균작용을 항진시키고 *Listeria monocytogenes*의 살균을 촉진시켰다는 보고, 하등<sup>43)</sup>의 ISP가 마우스에서 Newcastle 병 바이러스나 홍역바이러스의 감염에 의하여 저하된 면역반응을 정상수준으로 회복시켰다는 보고 및 이<sup>44)</sup>의 마우스에서 BCG 감염에 의하여 저하되었던 면역반응이 ISP 투여에 의하여 거의 정상으로 회복되었다는 보고, 그리고 lepromatous leprosy에 있어서 suppressor cell의 nonfunctioning보다는 mycobacterium leprae에 대한 면역반응을 음성쪽으로 조절하는 대식세포가 중요한 역할을 한다는 보고<sup>45, 46, 47)</sup>를 참작할 때 앞으로 나환자에 있어서의 무반응상태를 면역요법으로 개선하기 위한 많은 연구가 수행되어야 하리라 하고 사료된다.

이상의 본 실험에서 신장으로부터 검출된 *C. albicans*는 ISP를 전투여하였을 때 대조에 비하여 많았으며 후투여하였을 때 대조와 대동소이하여 ISP는 신장 칸디다증에 있어서 유효한 면역항진제로 작용하지 않으며, ISP는 닭백혈구의 유주를 직접적으로 억제하나 마우스에 있어서 백혈구유주저지인자(LIF)의 생산에는 영향을 미치지 않았고, ISP를 복용한 나중형 나환자, 특히 30일 복용군에서 현저한 양성전화를 나타내 면역능이 저하된 환자에 ISP를 면역반응제로서 사용할 수 있는 가능성을 시사하였으며, 앞으로 ISP를 보다 효과적으로 임상에 이용하기 위하여 광범위한 연구가 이루어져야 한다고 사료되었다.

## 결 론

저자는 항바이러스 및 면역항생제로 알려진 inosiplex(ISP)가 *C. albicans*에 대한 마우스의 저항, 시험관내 닭 백혈구유주능, 생체내 생산능 등에 미치는 영향, 그리고 나중형 나환자에 있어서 lepromin에 대한 피부반응으로 나타나는 세포성 면역반응에 미치는 영향을 시험하였다.

*C. albicans*를 마우스에 감염시키기전 혹은 감염과 동시에 ISP를 투여하였을 때 신장으로부터 분리된 진균의 수는 증가하는 경향을 보였으나, 감염후에 투여하였을 때는 대조군과 대동소이하었다.

ISP는 시험관내에서 닭 백혈구의 유주능을 억제시켰으며 그 억제정도는 투여량에 비례하였다. 그러나 ISP를 생체내 투여시 닭 백혈구유주능 및 마우스 비장세포로부터 유주저지인자의 생산에는 영향을 미치지 않았다.

나중형 나환자에 있어서 ISP(6gram/day)를 10일 혹은 30일 복용한 군에서는 lepromin에 대한 피부반응이 현저하게 양성으로 전화되었으며 그 비율은 30일 복용군에서 더 높았다.

이러한 결과들은 ① 마우스에 있어서 신장 칸디다증에 미치는 ISP의 영향은 *C. albicans* 감염에 따른 ISP의 투여시기에 따라 다를 수 있고, ② ISP는 닭 백혈구의 유주능을 직접적으로 억제하나 마우스의 비장세포로부터의 유주저지인자의 생산에는 영향을 미치지 않으며, ③ ISP는 나중형 나환자의 저하된 면역능을 항진시켜 줄 수 있음을 시사한다.

## 참 고 문 헌

- 1) 하대유, 이현구: Inosiplex가 세포성 및 체액성 면역반응에 미치는 영향. 대한미생물학회지, 16: 57, 1981.
- 2) 이현구: 면역조절제가 BCG 감염동물의 세포성 면역반응에 미치는 영향, 전복의대논문집, 7-1: 1, 1983.
- 3) 하대유: 비만세포, 결핍 마우스의 면역반응 잠재력과 기생충 구제. 전복의대논문집, 8: 289, 1984.
- 4) 하대유, 이정호: 인삼에 관한 세균학 및 면역학적연구. 제 3보 인삼이 마우스의 면역반응에 미치는 영향. 대한면역학회지, 1: 45, 1979.
- 5) 문무창, 정현택, 서치장, 하대유: 폐결핵의 면역학적 spectrum. 대한면역학회지, 6: 43, 1984.
- 6) Bellanti JA and Utz JP: Mechanisms of immunity to fungal disease. In immunology III., Edited by Bellanti, J.A., W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 323-329, 1985.
- 7) Billino W and Salemo AS: Chicken buffy coat leukocyte(BCL) as indicator cell for human leukocyte migration inhibitory factor (LIF). *J. Immunol. Methods.* 43: 277, 1981.
- 8) Birdi TJ, Salgame PR and Antia NH: The role of macrophages in leprosy as studied by protein synthesis of macrophages from resistant and susceptible hosts-a mouse and human study. *Lepr. India.*, 51: 23, 1979.
- 9) Bullock WE, Ho MF and Chen MJ: Studies

- of immune mechanisms in leprosy. *J. Lab. Clin. Med.*, **75**: 863, 1970.
- 10) Chang TW and Weinstein L: Antiviral activity of isoprinosine in vitro and in vivo. *Am. J. Med. Sci.*, **265**: 143, 1973.
  - 11) Church JA and Schlegel RJ: Immune deficiency disorders. In *Immunology III.*, Edited by Bellanti, J.A., W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 471, 1985.
  - 12) Convit J, Aranzazu N and Ulrich M: Immunological changes observed in intermediate and lepromatous patients and Mitsuda negative contacts after the inoculation of a mixture of *M. leprae* and BCG. *Clin. Exp. Immunol.*, **36**: 214, 1979.
  - 13) Convit J, Aranzazu N, Ulrich M, Aragon M E, Alvarado J, Zuniga M, Reyeso O and Tellez S: Immunotherapy of leprosy. 6th IMML-EP Scientific Working Group Meeting, WHO. Geneva. 1982.
  - 14) Corbel MJ and Eades SM: The relative susceptibility of Newzealand black and CBA mice to infection with opportunistic fungal pathogens. *Sabouraudia*, **14**: 17, 1976.
  - 15) Cutler, JE: Acute systemic candidiasis in normal and congenitally thymic-deficient(nude) mice. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **19**:121, 1976.
  - 16) David JR: Delayed hypersensitivity in vitro: It's mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **56**: 72, 1966.
  - 17) David JR, Remold HG, Liu DY, Weiser WY and David RA: Lymphokines and macrophages. *Cell. Immunol.*, **82**: 75, 1983.
  - 18) Eichhoff T: Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc.*, **5**: 1233, 1973.
  - 19) Folb PI and Tronure IR: Immunological aspects of candida infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. *Lancet*, **2**: 1112, 1970.
  - 20) George M and Vaughan JH: In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**: 514, 1962.
  - 21) Glasky AJ, Friebertshaler GE, Holzer JD, Settineri RA and Ginsber T: The role of cell-mediated immunity in the therapeutic action of isoprinosine on viral disease processes. *Pror. 9th Internat. Soc. Chemother.*, **6**: 235, 1975.
  - 22) Glasky AJ, et al: Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency, a molecular defect edited by meuwissen, p. 157, Academic Press New York, 1975.
  - 23) Hadden, J. W, Lopez C, O'Reilly RJ and Hadden EM: Levamisole and inosiplex; Antiviral agents with immunopotentiating action. *Ann. NY Acad. Sci.*, **284**: 139, 1977.
  - 24) Hadden JW, England A, Sadlik JR and Hadden EM: The comparative effects of isoprinosine, levamisole muramyl dipeptide and SM 1213 on lymphocyte and macrophage proliferation and activation in vitro. *Int. J. Immunopharm.*, **1**: 17, 1979.
  - 25) Hadden, JW, Hadden EM and Coffey RG: Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation. *Infect. Immun.*, **13**: 38, 1976.
  - 26) Hambor JE, Fleck L and Stevenson JR: Impairment of macrophage migration inhibitory factor synthesis and macrophage migration in protein-malnourished mice. *Cell. Immunol.*, **81**: 306, 1983.
  - 27) Han SH, Tsai LC, Hu SC and Loo ST: Conversion of reactions to lepromin in patients with lepromatous leprosy by the transfer factor. *Chung Hua. Min. Kuo. Wei. Sheng. Wu. Chi. Mien. I. Hsueh. Tsa Chih.*, **13**(1): 1, 1980.
  - 28) Hastings RC, Morales MJ, Shannon EJ and Jacobson RR: Preliminary results on the safety and efficacy of transfer factor in leprosy. *Int. J. Lepr.* **44**: 275, 1976.
  - 29) Hastings RC and Job CK: Reversal reactions in lepromatous leprosy following transfer factor therapy. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, **27**: 995, 1978.
  - 30) Hutter RV and Collins HS: The occurrence of opportunistic infections in a cancer hospital. *Lab. Invest.*, **11**: 1035, 1962.
  - 31) Kimura H, Pickard A and Wilson DB: Analysis of T cell populations that induce and mediate specific resistance to graft-virus-host disease in rats. *J. Exp. Med.*, **160**: 652, 1984.

- 32) Koestler TP, Kirsh R, Kline T, Rieman D, Greig R and Poste G: Production of  $C_1$  as a marker of lymphokine-mediated macrophage activation. *Cell. Immunol.*, **87**: 1, 1984.
- 33) Kirkpatrick CH, Rich PR and Bennet JE: Chronic mucocutaneous candidiasis: Model building in cellular immunity. *Am. Intern. Med.*, **74**: 955, 1971.
- 34) Lee KW and Balish E: Systemic candidiasis in silica-treated arthymic and euthymic mice. *Infect. Immun.*, **41**: 902, 1983.
- 35) Lehner T: Immunologic aspects of oral diseases. In clinical aspects of immunology, 3rd ed. Edited by Gell, P.G.H., Coombs, P.R.A. and Lachman, P.J., Blackwell Scientific Publ, Oxford. pp. 1387-1427, 1975.
- 36) Lim SD, Fusaro R and Good RA: Leprosy VI; The treatment of leprosy patients with intravenous infusions of leukocytes from normal persons. *Clin. Immunobiol. Immunopathol.*, **1**: 122, 1972.
- 37) Longley S, Dunning RL and Waldman RH: Effect of isoprinosine against challenge With A(H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) Hong Kong influenza virus in volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **3**: 4506, 1973.
- 38) Mackanes GB: The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity in vivo. *J. Exp. Med.*, **129**: 373, 1969.
- 39) Muldoon RL, Menzy L and Jaeson GG: Effect of isoprinosine against influenza and some other viruses causing respiratory diseases. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **2**: 224, 1972.
- 40) Nath I, van Rood JJ, Mehra NK and Vaidya MC: Natural suppressor cells in human leprosy. The role of hla-D identical peripheral lymphoproliferative responses. *Clin. Exp. Immunol.*, **42**: 203, 1980.
- 41) Nath I: Mechanisms underlying unresponsiveness to *M. leprae* the role of suppressor T cells and adherent cells in human leprosy. 6th IMMLEP Scientific Working Group Meeting WHO. Geneva. 1982.
- 42) Oppenheim JJ: In "cellular function in immunity and inflammation"(J.J. Oppenheim, D.L. Rosenstreich, and M. Potter, eds). pp. 259-282, Elsevier North-Holland, New York, 1981.
- 43) Pachute DM, Togo Y and Horniex RB, et al: Evaluation of isoprinosine in experimental human rhinovirus infection. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **5**: 403, 1974.
- 44) Reed ND, Crowle PK and Ha TY: Use of mast cell-deficient mice to study host parasite relationships. In immune-deficient animals. B. Sordat, ed., Karger, Basel, p. 184, 1984.
- 45) Rifkind D, Marchioro TL, Schneck SA and Hill, RB: Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy. *Am. J. Med.*, **43**: 28, 1967.
- 46) Saint-Andre P, Ferracci P, Ridel PR, Baquillon G and Boucher P: The use of immunomodulator, isoprinosine, in the treatment of multibacillary leprosy. *Acta Leprologica*, **113**: 86, 1982.
- 47) Saha K, Dutta RN, Dutta AK and Mohan TK: Reversal reaction in patients with lepromatous leprosy after transplantation of human fetal thymic grafts. *Vox. Sang.*, **35**: 81, 1978.
- 48) Salgame PR, Birdi TJ, Mahadevan PR and Antia NH: Role of macrophages in defective CMI in lepromatous leprosy. I. Factors affecting protein synthesis and lymphocyte transformation. *Int. J. Lepr.*, **48**: 171, 1980.
- 49) Soto AJ, Hall TS and Reed SE: Trial of the antiviral action of isoprinosine against rhinovirus infection of volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **3**: 332, 1973.
- 50) Talwar GP: Concluding comments on development of a vaccine against leprosy. *Lepr. India.*, **50**: 597, 1978.
- 51) Thor DE, Jureziz RE, Veach SR, Miller E and Sheldon D: Cell migration inhibition factor released by antigen from human peripheral lymphocytes. *Nature*, **219**: 755, 1968.
- 52) Turk JL and Bryceson: Immunological phenomena in leprosy and related diseases. *Adv. Immunol.*, **13**: 209, 1971.
- 53) Touraine JL: Symposium on new trends in human immunology and cancer immunotherapy. Montpellier, France, 1980.
- 54) Valdimarsson H, Higgs JM, Wells RS, Holt PJJ, Yamamura M and Hobbs JR: Immune abnormalities associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Cell. Immunol.*, **6**: 348,



1973.

- 55) Waldman, R.H. and Gangaly, R.: Therapeutic efficacy of inosiplex (isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. NY Acad. Sci.*, **284**: 153, 1977.
- 56) Winner HI and Hurley R: *Candida albicans*,

pp. 204, Little, Brown and Co., Boston, 1984.

- 57) Wybran J, Govaerts A and Appelboom T: Inosiplex a stimulating agent for normal human T cells and human leukocytes. *J. Immunol.*, **121**: 1184, 1978.