

## Trimethoprim-sulfamethoxazole이 톡소플라스마 감염 마우스의 혈액상에 미치는 영향

延世大學校 醫科大學 寄生蟲學教室  
趙聖元 · 龍泰淳 · 鄭坪林 · 李根泰

### 서 론

톡소플라스마(*Toxoplasma gondii*)는 인수공통감염증(zoonosis)을 일으키는 병원성 원충의 하나로 포자충류에 속한다. 본 원충이 야생 설치류인 *Ctenodactylus gundi*에서 발견된 이래 가축이나, 조류, 냉혈동물에도 널리 분포되어 있으며(Christiansen and Siim, 1951), 약 5억 이상의 인간에도 감염되어 불현성 또는 현성으로 다양한 임상 증세를 나타내고 있음이 보고되어 있다(Jacobs, 1967).

우리나라에서는 toxoplasmin 피내 반응 성적(Soh *et al.*, 1960)에 의해 처음으로 톡소플라스마의 항체가에 대한 역학적 조사 결과가 보고되었으며, Choi *et al.* (1980)과 Chung *et al.* (1980)은 선천성 톡소플라스마 증의 임상 예를 보고한 바 있다. 또한 최 등(1982)은 latex 응집반응으로 병원에 입원한 일반 환자에 대하여 역학조사를 시행하였고, 정신과 환자에 있어서 톡소플라스마 항체가의 의의에 대한 조사도 시행한 바 있다(최 등, 1983).

본 원충은 어떤 경로이든지 일단 감염되면 반드시 숙주 세포내에서 분열 증식하는 생물학적 성상을 가지고 있으므로 숙주 세포내에 있는 원충에 작용을 미칠 수 있는 치료 약제가 요구된다. 그러나 아직 만족할 만한 치료제는 없으며 일반적으로 pyrimethamine과 sulfadiazine의 병용 요법이 가장 우수한 것으로 알려져 있다(Jyono *et al.*, 1958; Watanabe, 1960). 그러나 이 약제는 치료 도중 풀수 기능의 저하를 초래하는 등 부작용이 많은 단점이 있다(Frenkel and Hitchings, 1957).

따라서 부작용은 심하지 않고 살충 효과는 큰 새로운 약제의 개발이 요구된다. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®)은 이러한 목적으로 개발된 것이며 일반적으로 적정량을 투여했을 경우 풀수나 혈액상에 미치는 영향이 거의 없는 것으로 알려져 왔으나 연구자에 따라서는 항-톡소플라스마 효과가 없는 것으로 보고한 바도 있다. 즉, Norrby *et al.* (1975)과 Nguyen and Stadtsbaeder (1975)는 Bactrim이 우수한

항충효과를 가지고 있음을 보고한 바 있으나 Thiermann *et al.* (1978)은 상반된 결과를 보고하여, Bactrim의 항-톡소플라스마 작용 및 효과는 아직 확실하게 규명되지 않은 상태이다.

이에 본 연구는 1) Bactrim 투여가 톡소플라스마 감염 마우스의 생명연장에 미치는 효과를 비투여 감염군과 비교 관찰하고, 2) 상기 약제의 임계 용량을 결정한 다음, 3) Bactrim 투여가 마우스의 혈액상에 미치는 영향을 pyrimethamine과 sulfadimethoxine 병합투여의 경우와 비교하여 관찰하고자 하였다.

### 재료 및 방법

#### 1. 실험 동물

체중 15~20 g의 웅성 ICR 마우스를 사용하였다.

#### 2. *T. gondii*의 주(strain)

마우스를 재료로 하여 연세대학교 의과대학 기생충학교실에서 *in vivo*로 계대하고 있는 RH주를 사용하였다.

#### 3. 원충 감염

감염된 마우스의 복강액으로부터 채취한 톡소플라스마 영양형을 실험 마우스당  $1 \times 10^6$ 개씩 복강내로 주입하여 감염시켰다.

#### 4. 약제의 투약 실험

Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®) 투여군과 pyrimethamine (Daraprim®) 및 sulfadimethoxine (Sulxin®) 투여군으로 나누었다. 모든 치료 약제는 그 용량을 0.5 ml의 증류수에 용해하여 사용하였고, 감염 마우스에 경구적으로 투여하였다.

(1) Bactrim의 항-톡소플라스마 효과에 대한 실험: 본 약제의 1일 투여량은 각 투여군마다 마리당 6, 12, 24, 48 mg으로 하였으며, 톡소플라스마 감염 후 3일부터 매일 연 7회 경구적으로 투여하였고, 감염 후 30일까지 매일 마우스의 사망 여부를 관찰하였다.

(2) Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군의 혈액상 비교:

앞의 관찰 기록에 근거하여 Bactrim의 1일 투여 용량을 마리당 24 mg(trimethoprim, 4 mg; sulfamethoxa-

**Table 1.** Effect of Bactrim in mice infected intraperitoneally with  $1 \times 10^5$  *T. gondii* trophozoites\*

Groups	Drugs	Daily doses (mg/mouse)	No. of mice	Average survival time (Days±S.E.)	Survival rate(%) at 30 days after infection
I	Bactrim	6	14	21.7±1.81**	28.6
II	Bactrim	12	15	24.4±1.21**	33.3
III	Bactrim	24	12	29.4±0.39**	83.3
IV	Bactrim	48	14	30.0**	100
V	Control (normal)		15	30.0	100
VI	Control (infected & untreated)		15	6.2±0.17	0

\*Daily administered *per os* for 7 days, started at 3 days after infection

Bactrim=Trimethoprim+sulfamethoxazole (1:5)

\*\* $p < 0.05$

zole, 20 mg)으로 정하였다. Daraprim과 Sulxin의 1일 마리당 용량은 *崔 등(1985)*의 논문에서 적정 용량으로 인정한 Daraprim 0.25mg 및 Sulxin 1.0 mg으로 하였다. 각 약제 투여군은 상기 용량을 톡소플라스마 감염 후 3일째부터 매일 한 번씩 실험 종료 하루전인 약제 투여 후 24일까지 총 25일간 경구적으로 투여하였다.

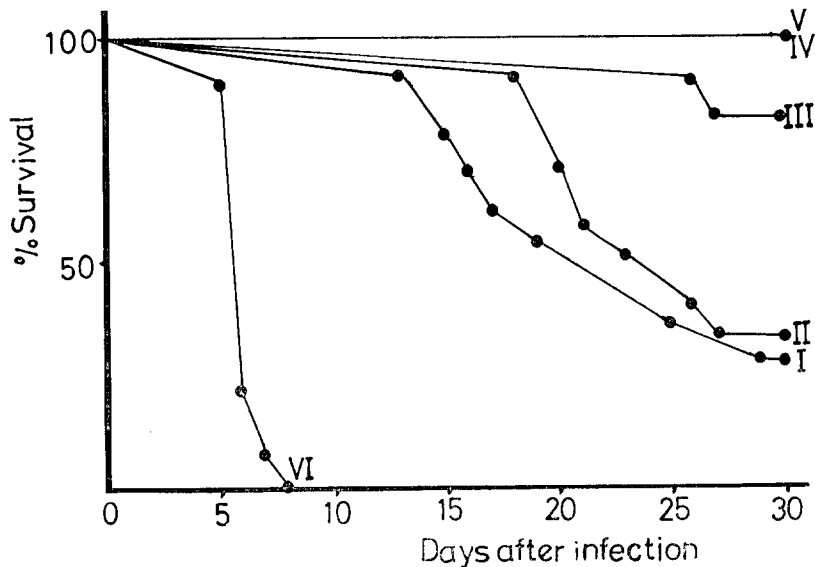
마우스의 혈액 소전을 알기 위하여 각 실험 마우스에 Seconal® (1 mg)을 복강내로 주사하여 마취한 후 심장 채혈하여 Coulter counter (Coulter electronic Ltd., Model 880)로 적혈구, 백혈구, 혈소판수와 혈색소치를 측정하여 상호 비교하였다. 약제 투여군은 투여를 시작한 후 1, 3, 4, 11, 18, 25일 째에 채혈하였

고, 톡소플라스마 감염 대조군은 감염 후 1, 3, 4, 6일 째에 채혈하였다.

## 결 과

### 1. Bactrim의 항-톡소플라스마 효과

톡소플라스마 영양형  $1 \times 10^5$ 개를 감염시킨 마우스 각 15마리로 구성된 각 실험군에 경구적으로 Bactrim을 투여하였고 실험도중 흡인으로 사망한 마우스는 제외하였다. 제 I군은 실험 마우스당 6 mg(trimethoprim, 1 mg; sulfamethoxazole, 5 mg), 제 II군은 12 mg, 제 III군은 24 mg, 제 IV군은 48 mg씩 약제를 투여하였다.



**Fig. 1.** Cumulative survival rate (%) curve in control and experimental mice groups infected intraperitoneally with  $1 \times 10^5$  trophozoites of *T. gondii* and administered with Bactrim for 7 days.

I: 6 mg of Bactrim/mouse/day, II: 12 mg, III: 24 mg, IV: 48 mg, V: Control (normal), and VI: Control (infected & untreated)

**Table 2.** Hematologic findings in mice infected with *T. gondii* and daily administered *per os* with anti-*Toxoplasma* drugs for 25 days following 3 days after infection

Groups	No. of mice	W.B.C. ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	R.B.C. ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	Hemoglobin (gm/dl) (Mean $\pm$ S.E.)	Platelet ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)
Bactrim*	46	7.4 $\pm$ 0.40	6.5 $\pm$ 0.18	12.2 $\pm$ 0.14	456.0 $\pm$ 14.50
Daraprim+Sulxin**	45	6.2 $\pm$ 0.40	6.2 $\pm$ 0.15	12.1 $\pm$ 0.24	420.0 $\pm$ 12.69
Control (infected & untreated)	23	4.6 $\pm$ 0.32	6.6 $\pm$ 0.21	11.5 $\pm$ 0.25	423.8 $\pm$ 31.02
Control (normal)	17	5.5 $\pm$ 0.53	7.5 $\pm$ 0.28	12.9 $\pm$ 0.37	486.0 $\pm$ 23.03

\*Bactrim: 24 mg/mouse/day

\*\*Daraprim=pyrimethamine: 0.25 mg/mouse/day

Sulxin=sulfadimethoxine: 1.0 mg/mouse/day

제 I 군의 평균 생존 일수는 21.7일이었고 감염 후 30 일까지는 28.6%의 평균 생존율을 보였다. 제 II, III, IV 군의 평균 생존 일수와 생존율도 투약 용량을 늘려감에 따라 더 길어지는 것을 볼 수 있었고, 모든 실험군은 비투약 대조군에 비하여 평균 생존일수와 평균 생존율에 있어 유의한 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). 이로써 Bactrim은 우수한 항-톡소플라스마 약제임이 인정되었다(Table 1 및 Fig. 1).

**2. Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군의 혈액상 비교**

1) 백혈구의 수:

Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서 모두 평균 백혈구수는 정상 대조군보다 증가하였고( $p < 0.05$ ), 톡소플라스마 감염 대조군에서는 정상 대조군보다 감소하였다( $p < 0.05$ ). 또한 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서의 백혈구수는 Bactrim 투여군에 비하여 더욱 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Table 2).

2) 적혈구의 수:

적혈구의 수는 약제를 투여한 두 군과 톡소플라스마 감염 대조군에서 모두 정상 대조군보다 감소하였다( $p < 0.05$ ). 또한 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군의 적혈구수는 Bactrim 투여군에 비하여 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) (Table 2).

3) 혈색소치:

혈색소치는 약제를 투여한 두 군과 톡소플라스마 감염 대조군에서 모두 정상 대조군에 비하여 감소하였다

( $p < 0.05$ ). 그러나 Daraprim 및 Sulxin 병합투여군과 Bactrim 투여군 사이에는 유의한 차이를 볼 수 없었다 (Table 2).

4) 혈소판의 수:

혈소판의 수는 약제를 투여한 두 군과 톡소플라스마 감염 대조군에서 모두 정상 대조군에 비하여 감소하였으며( $p < 0.05$ ), Daraprim 및 Sulxin 병합투여군에서의 혈소판 수는 Bactrim 투여군에 비하여 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) (Table 2).

**3. 톡소플라스마 감염 비투약 감염대조군의 혈액상 변화**

감염 후 사망(평균 6.2일)까지 백혈구 수, 적혈구 수, 혈색소 치에는 변동이 없었으나 혈소판 수는 감염 후기에 유의한 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) (Table 3).

**4. Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군의 혈액상 변화**

1) 백혈구 수의 변화:

백혈구의 수는 투약 시작 후 3, 4, 18일째까지는 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군이 Bactrim 투여군에 비해 감소하는 경향을 보였으나, 25일 제에는 Bactrim 투여군보다 증가하는 경향을 보였다(Table 4, 5 및 Fig. 2).

2) 적혈구 수의 변화:

적혈구의 수는 투약 시작 후 11일째에는 Bactrim 투여군에서 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군보다 감소하였다. 그러나 18, 25일 제에는 Daraprim 및 Sulxin

**Table 3.** Changes of white blood cells (W.B.C.), red blood cells (R.B.C.), hemoglobin and platelet counts in mice infected intraperitoneally with  $1 \times 10^5$  trophozoites of *T. gondii* and untreated

Days after Infection	No. of mice	W.B.C. ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	R.B.C. ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	Hemoglobin (gm/dl) (Mean $\pm$ S.E.)	Platelet ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)
1	5	4.9 $\pm$ 0.38	6.6 $\pm$ 0.22	11.3 $\pm$ 0.36	448.0 $\pm$ 52.36
3	5	3.8 $\pm$ 0.42	6.6 $\pm$ 0.29	11.7 $\pm$ 0.10	561.0 $\pm$ 22.25
4	8	4.1 $\pm$ 0.41	6.6 $\pm$ 0.48	11.6 $\pm$ 0.44	385.0 $\pm$ 63.96
6	5	5.8 $\pm$ 1.04	6.6 $\pm$ 0.57	11.2 $\pm$ 0.92	325.4 $\pm$ 41.85

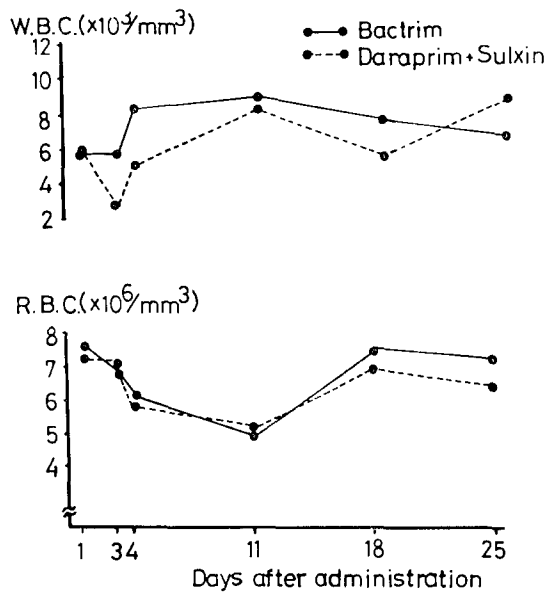
**Table 4.** Changes of W.B.C., R.B.C., hemoglobin and platelet counts in mice infected with *T. gondii* and daily administered *per os* with Bactrim for 25 days following 3 days after infection (24 mg/mouse/day)

Days after administration	No. of mice	W.B.C. ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	R.B.C. ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	Hemoglobin (gm/dl) (Mean $\pm$ S.E.)	Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)
1	5	5.7 $\pm$ 1.24	7.7 $\pm$ 0.32	12.8 $\pm$ 0.48	440.2 $\pm$ 34.43
3	5	5.7 $\pm$ 2.00	6.8 $\pm$ 0.23	11.7 $\pm$ 0.37	490.6 $\pm$ 31.59
4	10	8.3 $\pm$ 0.94	6.0 $\pm$ 0.22	12.5 $\pm$ 0.33	509.4 $\pm$ 18.48
11	10	8.9 $\pm$ 1.39	4.9 $\pm$ 0.18	12.2 $\pm$ 0.29	455.0 $\pm$ 37.60
18	9	7.4 $\pm$ 0.99	7.4 $\pm$ 0.03	11.9 $\pm$ 0.24	394.0 $\pm$ 39.70
25	7	6.3 $\pm$ 0.62	7.0 $\pm$ 0.31	11.9 $\pm$ 0.28	449.0 $\pm$ 36.22

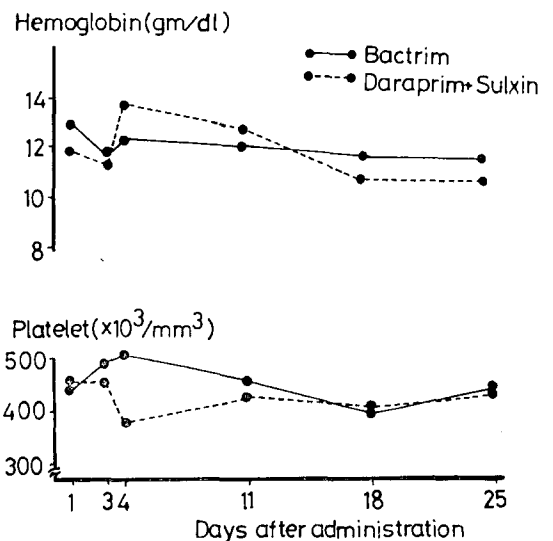
**Table 5.** Changes of W.B.C., R.B.C., hemoglobin and platelet counts in mice infected with *T. gondii* and daily administered *per os* with Daraprim and Sulxin\* for 25 days following 3 days after infection

Days after administration	No. of mice	W.B.C. ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	R.B.C. ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)	Hemoglobin (gm/dl) (Mean $\pm$ S.E.)	Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Mean $\pm$ S.E.)
1	4	5.9 $\pm$ 0.68	7.3 $\pm$ 0.19	11.9 $\pm$ 0.11	454.7 $\pm$ 36.53
3	4	2.7 $\pm$ 0.49	7.1 $\pm$ 0.55	11.5 $\pm$ 1.0	457.2 $\pm$ 61.25
4	10	5.0 $\pm$ 0.72	5.7 $\pm$ 0.29	13.8 $\pm$ 0.37	374.0 $\pm$ 27.08
11	9	8.1 $\pm$ 0.58	5.2 $\pm$ 0.28	12.8 $\pm$ 0.41	431.0 $\pm$ 20.29
18	10	5.4 $\pm$ 0.49	6.8 $\pm$ 0.18	11.0 $\pm$ 0.21	400.8 $\pm$ 23.49
25	8	8.5 $\pm$ 1.15	6.4 $\pm$ 0.16	11.1 $\pm$ 0.43	454.8 $\pm$ 6.61

\*Daraprim: 0.25 mg/mouse/day  
Sulxin: 1.0 mg/mouse/day



**Fig. 2.** Changes of W.B.C. and R.B.C. counts in mice infected with *T. gondii* and administered with Bactrim or Daraprim+Sulxin.



**Fig. 3.** Changes of hemoglobin and platelet counts in mice infected with *T. gondii* and administered with Bactrim or Daraprim+Sulxin.

병합 투여군에서 Bactrim 투여군보다 감소하는 경향을 보였다(Table 4, 5 및 Fig. 2).

3) 혈색소치의 변화:

혈색소치는 투약 시작 후 1, 18, 25일 때에는 Daraprim 및 Sulxin 투여군이 Bactrim 투여군보다 감소하였다. 그러나 투약 4, 11일 때에는 Bactrim 투여군의 혈색소치는 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군보다 감소하였다(Table 4, 5 및 Fig. 3).

4) 혈소판 수의 변화:

혈소판 수는 투약 시작 후 4일 때에 Bactrim 투여군에서 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에 비하여 현저히 감소하였다(Table 4, 5 및 Fig. 3).

고 찰

톡소플라스마(*T. gondii*)는 범세계적으로 분포되어 있는 조적 기생원충으로 인체에 감염되면 불현성으로 지나게 되기도 하나 때로는 맥락망막염(chorioretinitis), 수막뇌염(meningoencephalitis), 수두증(hydrocephaly), 소두증(microcephaly), 정신발달장애(mental retardation) 등의 증세를 수반할 수도 있다(Brown and Neva, 1983). 특히 면역억제제를 투여한 경우에 불현성으로 있던 감염 톡소플라스마가 증식되어 현증을 유발할 위험도 있으며, 선천성 감염도 큰 문제가 되고 있어 이에 대한 관리가 요구되고 있다(Chung *et al.*, 1975).

Soh *et al.* (1975)은 서울 시내 수개 병원으로부터 환자의 혈액을 채취하여 간접형광항체법으로 검사한 결과 토순(cleft palate) 환자와 정신분열증 환자에서 고율의 양성율(9.6~28.4%)을 보았다고 보고한 바 있어 우리나라에도 본 원충에 의한 인체 감염이 상당수 있음을 알 수 있다. 이에 따라 톡소플라스마증에 대한 적절한 치료제의 선택과 아울러 투여 용량 및 부작용에 대한 검토가 절실히 요구된다.

현재 항-톡소플라스마 효과가 인정되고 또 실험중인 약제는 여러 가지가 있으나 임상에서 널리 쓰여지는 방법은 pyrimethamine (Daraprim®)과 sulfadiazine 병합투여(Frenkel and Hitchings, 1957; Jyono *et al.*, 1958; Watanabe, 1960; Niedmann *et al.*, 1963; Thiermann *et al.*, 1978)를 들 수 있고 clindamycin, spiramycin 등을 단독 또는 sulfa제와 혼합 투여할 때 항-톡소플라스마 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Tabbara and O'connor, 1980; Lakhanpal *et al.*, 1983; Nguyen and Stadtsbaeder, 1983).

그러나 Daraprim과 sulfa제 병용의 경우 톡소플라스마증에 대한 치료효과는 우수하나 재발의 가능성도 있으며 또한 부작용이 문제시 되고 있다. 즉 투약에 의한 골수 기능장애로 혈소판감소(thrombocytopenia), 백혈구감소(leukopenia) 등이 올 수 있어서 이는 약제를 장기투여해야 하는 절과 톡소플라스마증이 골수기능이나 면역기능이 저하된 환자에서 높은 감염율을 보이는 점

을 고려할 때 투약 자체가 문제시 되고 있다(Frenkel and Hitchings, 1957; Abell and Holland, 1969). 한편 trimethoprim과 sulfamethoxazole의 혼합제제인 Bactrim이 항-톡소플라스마 효과가 있음이 보고된 바 있으나(Norrby *et al.*, 1975; Thiermann *et al.*, 1978), 아직까지 치료약제로서의 유용성은 충분히 검토되어 있지 못하다. 즉 Norrby *et al.* (1975)은 임파성 톡소플라스마증 6예와 선천성 맥락망막염 1예를 대상으로 trimethoprim과 sulfamethoxazole제제를 투여하였던 바 만족할 만한 치료 효과를 얻었음을 보고하면서 대체 약제로서의 가능성을 시사하였으나, 치료 효과면에서 pyrimethamine 투여가 오히려 우수함을 보고한 예도 있다(Thiermann *et al.*, 1978).

본 실험에서 관찰한 Bactrim 투약후의 마우스 생존율을 보면 투여량과 비례하여 그 생존율이 상승하였고 최저 투약 용량(6 mg/일)에서도 생존기간이 연장됨으로서 본 약제의 항-톡소플라스마 효과가 우수함이 인정되었다. Sander and Midtvedt(1970)는 trimethoprim 단독 투여시 항-톡소플라스마 효과가 없다고 보고한 바 있어 본 실험 결과와 상이한 점이 있으나 이는 약제 투여 용량의 차이와 sulfa제의 약효 상승작용(synergistic effect)의 차이 때문으로 생각된다.

약제의 치료 효과를 비교하는데에 특히 문제가 되는 것은 부작용이다. Pyrimethamine의 장기 투여는 골수기능의 장애를 가져올 수 있으며, 최근에 시도되고 있는 clindamycin의 투여는 pseudomembranous colitis가 올 수 있고(Barlett *et al.*, 1978), spiramycin은 특기할 만한 부작용은 없으나 치료 효과가 현저히 낮은 것으로 보고되고 있다(Nguyen and Stadtsbaeder, 1983).

본 실험에서는 pyrimethamine과 sulfa제제의 병합 투여가 혈액학적인 이상을 가져온다는 점을 고려하여 Bactrim과 Daraprim 및 Sulxin 병합 제제를 자기 다른 군의 마우스에 투여하고 그 혈액학적 양상을 관찰 비교하였다. 두 약제의 투여 용량을 결정함에 있어서 Daraprim과 Sulxin의 용량은 崔 등(1985)의 논문에서 인정한 일제용량에 따라 매일 Daraprim은 마우스당 0.25 mg, Sulxin은 1.0 mg을 경구로 투여하였으며, Bactrim의 용량은 본 실험에서 생존율의 현격한 차이를 가져온 24 mg을 일일 용량으로 정하였다.

톡소플라스마만 감염시켰을 때에는 감염후 약 9일 정도면 모든 마우스가 사망하였는데 생존 기간중의 혈소판 수 변동을 제외하고는 혈액소견상 큰 변동을 볼 수 없었다. 이는 톡소플라스마에 감염된 실험 마우스들의 사인(死因)이 골수기능의 저하와는 관련이 없다는 것을 보여주고 있다고 사료되었다.

Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군은 Bactrim 투여군에 비하여 백혈구 수, 적혈구 수, 헤모글로빈치, 혈소판 수 모두에서 그 수치가 유의하게 저하되었음을 관찰할 수 있었다. 이는 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서 골수 기능의 장애가 보다 심하게 나타남을 보

여주는 것으로 Bactrim이 대체 약제로서 권장될 수 있음을 알 수 있다. 그러나 실험군의 크기가 작고 투여 기간이 짧았으며 혈액검사가 1주일 간격으로 반복되어 실험 도중 사망한 마우스의 혈액 소견은 실험결과에 나타나지 못하였으므로 충분한 혈액상의 변화를 살피기에는 본 실험에서 다소 미흡한 점은 있었다. 또한 통계적으로 유의한 차이가 났다 하더라도 모든 수치가 거의 정상범위에서 벗어나지 않았으므로 임상적으로 차이가 있다고 보기는 어려웠다.

실험 초기의 혈액상은 독소플라스마가 아직 치료되지 못한 폐이므로 독소플라스마 원충 감염 자체와 투약에 의한 영향이 함께 반영되었을 것으로 생각되나 두 약제가 모두 독소플라스마의 급성증식기에 매우 효과적인 약제이고 특히 Bactrim의 경우는 7일간만 투약했을 때에도 높은 생존율을 보인 점으로 미루어 계속 투약하였을 경우 혈액상의 변동은 후기로 갈수록 거의 약제에 의한 영향으로 사료되었다.

한편 백혈구 수의 양상은 적혈구 수나 혈색소치가 감소하고 있는 약제 투여 3, 4일 후에 오히려 증가하다가 후기로 갈수록 감소하는 것을 보여 주고 있다. 이는 비투약 감염 대조군에서는 그 수치가 떨어지는 것으로 보아 독소플라스마 원충이 약제에 영향을 많이 받고 있는 시기에 오히려 백혈구 수가 증가되는 경향을 보인 바 그 기전에 관한 해석은 어려우나 더욱 추시하여 볼 필요성이 있는 것으로 사료되었다.

Bactrim의 약리기전은 세균이나 원충의 엽산(folic acid) 대사에 장애를 주는 것으로 알려져 있다(Bushby and Hitchings, 1968; Wormser and Keusch, 1979; Rubin and Swartz, 1980). 즉, trimethoprim은 dihydrofolate reductase의 작용을 억제시켜 folic acid가 folinic acid로 되는 과정을 방해하고 sulfamethoxazole은 para-aminobenzoic acid가 folic acid로 되는 것을 억제하여 결과적으로 원충 내의 핵산과 단백질 합성에 장애를 가져오는 것으로 해석된다. 특히 trimethoprim은 세균의 dihydrofolate reductase에 보다 선택적으로 작용함으로써 더욱 항균 작용이 강하게 나타날 수 있다고 한다.

Pyrimethamine의 약리 기전은 trimethoprim과 매우 유사하나 일반적으로 pyrimethamine은 투약 용량에 비례하여 골수 기능 장애가 오는 것으로 알려져 있고 trimethoprim의 경우는 알코올 중독자나 임신부 혹은 엽산 대사에 이상을 가져오는 약물의 치료를 받고 있던 환자와 같이 이미 엽산대사에 이상을 가지고 있는 경우 외에는 부작용이 거의 없는 것으로 알려져 있다.

또한 독소플라스마 치료는 장기간의 약제 투여가 요구되므로 부작용이 적으면서도 투약효과가 우수한 약제가 필요하다. Bactrim은 본 실험으로 미루어 비교적 항-독소플라스마 효과가 좋으면서도 골수기능에 대한 장애가 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여와 비교하여 경미한 것으로 관찰되어 앞으로 급성 독소플라스마증의

치료에 이용될 수 있는 가능성을 지닌 것으로 사료된다.

## 결론

Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®)을 독소플라스마의 영양형을 감염시킨 마우스에 투여하고 숙주의 생명 연장에 미치는 효과와 혈액상에 미치는 영향을 비투약 감염대조군과 pyrimethamine(Daraprim®) 및 sulfadimethoxine (Sulxin®) 병합 투여군과 비교 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Bactrim을 감염 마우스에 투여하였을 경우 비투약 대조군에 비해 유의하게 투약 효과가 있음을 볼 수 있었으며, 특히 그 용량을 마우스당 1일 24 mg으로 7일간 투약했을 때에는 감염 30일 후 그 생존율이 83.3%이었고, 1일 48 mg으로 투약했을 때에는 정상 대조군과 마찬가지로 100%의 생존율을 보였다.

2. 백혈구 수는 Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서 독소플라스마 감염 대조군에 비하여 오히려 증가하였으나, Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서의 백혈구 수는 Bactrim 투여군에 비하여 현저히 감소되었다.

3. 적혈구 수는 독소플라스마 감염 대조군, Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서 일반적으로 정상 대조군에 비하여 감소되었으나, Daraprim과 Sulxin 병합 투여군의 적혈구 수는 Bactrim 투여군에 비하여 더욱 감소되었다.

4. 혈색소치는 독소플라스마 감염 대조군, Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군 모두에서 정상대조군에 비하여 감소하였으며, Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군 사이에는 차이가 없었다.

5. 혈소판 수는 독소플라스마 감염 대조군, Bactrim 투여군과 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군 모두 정상 대조군에 비하여 감소하였으며, Daraprim 및 Sulxin 병합 투여군에서의 혈소판 수는 Bactrim 투여군에 비하여 더욱 감소되었다.

6. 독소플라스마 감염 대조군에서 감염 초기에 비하여 감염 후기에 혈소판 수가 감소하였으나, 백혈구 수, 적혈구 수 및 혈색소치에 있어서는 차이를 볼 수 없었다.

이상의 결과로 보아 Bactrim은 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여와 마찬가지로 우수한 항-독소플라스마 효과를 보였으며, 숙주의 조절 기능 장애가 Daraprim 및 Sulxin 병합 투여의 경우보다 경미함을 알 수 있었다.

## 참고 문헌

Abell, C. and Holland, P. (1969) Acute toxoplasmosis complicating leukemia. *Am. J. Dis. Child*, 118: 782-787.

- Barlett, J.G., Chang, T.W., Gurwith, M., Gorbach, S.L. and Onderdonk, A.B. (1978) Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N. Engl. J. Med.*, **298**:531-534.
- Brown, H.W. and Neva, F.A. (1983) Basic Clinical Parasitology (5th ed.). Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 47-51.
- Bushby, S.R.M. and Hitchings, G.H. (1968) Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Brit. J. Pharmacol.*, **33**:72-90.
- Choi, J.S., Choi, C.S. and Soh, C.T. (1980) Isolation of *Toxoplasma gondii* from congenital and acquired chorioretinitis cases. *Yonsei Rep. Trop. Med.*, **11** (1):39-42.
- 崔鎮瑞·鄭坪林·蘇鎮璋(1985) Pyrimethamine이 톡소플라스마증에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 연세의대논문집, **18**(1):340-354.
- 崔源永·劉載乙·金雲奎(1982) 성모병원 일반환자에 대한 間接 latex 凝集反應에 의한 *Toxoplasma* 抗體價. 기생충학잡지, **20**(1):33-37.
- 최원영·유재을·정창생·박강규·조성남(1983) 정신과 환자에 있어서 *Toxoplasma* 항체가의 의의. 기생충학잡지, **21**(2):281-285.
- Christiansen, M. and Siim, J.C. (1951) Toxoplasmosis in hares in Denmark. *Lancet*: 1, 201-1, 203.
- Chung, K.S., Namgung, R., Chung, K.S., Yun, D.J. and Soh, C.T. (1980) Congenital toxoplasmosis. *Yonsei Med. J.*, **21**(1):62-71.
- Chung, P.R., Chang, J.K. and Soh, C.T. (1975) Effect of cortisone on the phagocytic activity of peritoneal macrophage and pseudocyst formation of *Toxoplasma gondii* in mouse. *Yonsei Rep. Trop. Med.*, **6**(1):31-36.
- Frenkel, J.K. and Hitchings, G.H. (1957) Relative reversal by vitamins (*p*-aminobenzoic, folic, and folinic acids) of the effects of sulfadiazine and pyrimethamine on *Toxoplasma*, mouse and man. *Antib. and Chemo.*, **VII**(12):630-638.
- Jacobs, L. (1967) *Toxoplasma* and toxoplasmosis. *Adv. Parasitol.*, **5**:1-45.
- Jyono, K., Iwami, I., Toda, N. and Izutani, T. (1958) Experiments of the efficacy of drugs against *Toxoplasma gondii* in mice (1). *J. Osaka City Med. Cent.*, **7**(8):19-23.
- Lakhanpal, V., Schocket, S.S. and Nirankari, V.S. (1983) Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am. J. Ophthalmol.*, **95**:605-613.
- Nguyen, B.T. and Stadtsbaeder, S. (1975) *In vitro* activity of cotrimoxazole on the intracellular multiplication of *Toxoplasma gondii*. *Pathol. Europ.*, **10**(4):307-315.
- Nguyen, B.T. and Stadtsbaeder, S. (1983) Comparative effects of cotrimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole), pyrimethamine-sulphadiazine and spiramycin during avirulent infection with *Toxoplasma gondii* (Beverley strain) in mice. *Brit. J. Pharmacol.*, **79**:923-928.
- Niedmann, G., Thiermann, E. and Neghme, A. (1963) Toxoplasmosis en Chile Estado actual de los estudios clinicos y epidemiologicos. *Bol. Chil. de Parasit.*, **18**(4):86-91.
- Norrby, R., Eilard, T., Svedhem, A. and Lycke, E. (1975) Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulphamethoxazole. *Scand. J. Infect. Dis.*, **7**:72-75.
- Rubin, R.H. and Swartz, M.N. (1980) Drug therapy, trimethoprim-sulfamethoxazole. *N. Engl. J. Med.*, **303**(8):426-431.
- Sander, J. and Midtvedt, T. (1970) The effect of trimethoprim on acute experimental toxoplasmosis in mice. *Acta Path. Microbiol. Scand.* (Section B), **78**:664-668.
- Soh, C.T., Lee, S.J. and Ahn, Y.G. (1960) Latent infection by *Toxoplasma gondii* in Korea. *Yonsei Med. J.*, **1**:52-54.
- Soh, C.T., Chung, P.R., Chung, S.O. and Lew, J.D. (1975) Serological observation of *Toxoplasma* antibody among neurologically and physically deficient group in the Seoul areas of Korea. *Yonsei Rep. Trop. Med.*, **6**(1):23-30.
- Tabbara, K.F. and O'connor, G.R. (1980) Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmol.* **87**:129-134.
- Thiermann, E., Apt, W., Atlas, A., Lorca, M. and Olguin, J. (1978) A comparative study of some combined treatment regimens in acute toxoplasmosis in mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **27**(4):747-750.
- Watanabe, Y. (1960) Studies on the therapeutic agents for human toxoplasmosis, especially about anti-toxoplasmic activity. *J. Osaka City Med. Cent.*, **9**(6):209-225.
- Wormser, G.P. and Keusch, G.T. (1979) Trimethoprim-sulfamethoxazole in the United States. *Ann. Int. Med.*, **91**:420-429.

=Abstract=

**Chemotherapeutic Efficacy of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Bactrim®)  
in Experimental Murine Toxoplasmosis**

Sung-Won Cho, Tai-Soon Yong, Pyung-Rim Chung and Keun-Tae Lee  
*Department of Parasitology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul 120, Korea*

The chemotherapeutic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®) in mice experimentally infected with *Toxoplasma gondii* was evaluated. The average survival days and survival rate of mice infected intraperitoneally with  $1 \times 10^5$  trophozoites and treated with Bactrim® were compared with those of untreated group. The hematologic findings of blood samples of experimental mice were observed for comparison of side effects between Bactrim® and pyrimethamine (Daraprim®), the latter of which has been one of the favorable drugs for the treatment of toxoplasmosis.

The results are summarized as follows:

1. Bactrim® showed a strong evidence of potent anti-*Toxoplasma* activity. The survival rate of mice administered with 24 mg of Bactrim® per mouse per day for 7 days, was 83.3%, and the rate was increased to 100% in mice administered with two-fold concentrated dose of the drug.

2. The average numbers of white blood cells (W.B.C.) in the mouse groups treated with Bactrim® or Daraprim® were more increased than those only infected with *T. gondii*. The mice treated with Daraprim®, however, showed remarkably decreased numbers of W.B.C. as compared with those treated with Bactrim®.

3. The average numbers of red blood cells (R.B.C.) and platelets both in the drug-treated and untreated *T. gondii*-infected mice were decreased as compared with normal mice. The numbers of R.B.C. in Daraprim®-treated mice, however, were more decreased than in Bactrim®-treated mice.

4. The average levels of hemoglobin both in the drug-treated and untreated *T. gondii*-infected mice were decreased, compared with normal mice. But there was no difference in the levels of hemoglobin between Bactrim®- and Daraprim®-treated groups.

In conclusion, trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim®) was proven to be effective and safe for the treatment of murine toxoplasmosis. The efficacy was comparable with pyrimethamine (Daraprim®), but bone marrow depression was less severe with Bactrim® treatment.