

*Fibricola seoulensis*에 감염된 흰쥐 소장 병변의 프라지퀀텔 치료 후 변화[†]

서울대학교 의과대학 기생충학교실 및 풍토병연구소, 인제대학교 의과대학 기생충학교실*

이순형 · 김병일 · 홍성태 · 손운목* · 채종일

요 약 : *Fibricola seoulensis*에 감염된 마우스나 흰쥐 소장에는 점막 용모(villi)의 단축, 융합, 둔화 등 퇴행성 변화와 상피층 결손, 위축 등이 초래되며, 선와(crypts)는 증식되는 소견을 보인다. 이러한 병변이 충체를 구충한 후에는 어떻게 치유되는가를 관찰하고자 이 연구를 시행하였다. 즉 흰쥐에 1,000개 석의 피낭유충을 감염시키고 15일 후에 프라지퀀텔을 10 mg/kg씩 투여하여 구충한 다음 투약 후 1, 3, 5, 7, 15, 21 및 28일에 각각 도살하고 조직절편을 만들어 병변을 관찰하였다. 정상 대조군의 소장에는 손가락 모양의 가늘고 긴 용모가 일정하게 배열되어 있었고, 기질에는 병변이 없었다. 용모/선와(V/C) 높이의 비율은 2:1~3:1이었다. 감염 대조군은 심한 용모의 융합, 둔단화, 상피층의 결손, 위축, 기질층의 염증, 부종 등 용모 위축과 선와 증식 소견을 보였다. 프라지퀀텔 투여 후 1일과 3일에는 감염 대조군과 비슷한 정도로 용모의 병변이 보였으나 5일에는 기질층의 변화가 없었고 일부 용모가 회복되기 시작하였고 7일~15일 사이에는 대부분의 점막에서 용모가 정상화되어 가는 소견을 보였다. 구충 3주 후에는 완전히 회복되었다. 이상의 결과는 *F. seoulensis* 감염에 의해 형성된 소장 점막의 병변이 구충제로 성충을 제거한 후 약 3주 이내에 완전히 정상적인 용모의 모습으로 치유될 수 있음을 나타내었다.

Key words: *Fibricola seoulensis*, praziquantel, histopathology, rats, villous atrophy, crypt hyperplasia

서 론

Fibricola seoulensis (Trematoda: Diplostomidae)는 서울에서 포획한 집쥐의 소장에서 처음 발견된 장흡충으로, 이미 알려진 종인 *F. cratera*, *F. texensis*, *F. caballeri* 등과 충체 기관별 계측치, 난황선의 분포, 고환의 형태 등에서 다른 점이 인정되어 new species로 기록되었다(Seo et al., 1964). 그 이후 Seo et al. (1981)이 전국적으로 집쥐를 조사한 결과 충체의 분포가 전국적이며 감염량도 많은 것으로 관찰되었고 이 흡충이 전국적으로 왕성하게 생활사를 이어나가고 있음이 확인된 바 있다. 한편 Seo et al. (1982)은 서울대학교 병원 내과에 입원한 고열을 동반한 설사 환자 1명에서 중 미상의 충란을 관찰하고 bithionol로 구충한 후 배출된 충체를 수집한 바 79마리의 *F. seoulensis* 성충을 확인하였으며 이를 첫 인체 감염례로 보고하였다. 그 이후 인체 감염례는 26례가 추가되어 현재 총 27례가 기록되어 있다(Hong et al., 1984; 홍 등, 1985; Hong et al., 1986). 이 흡충의 생활사는 Seo et al.

(1988)에 의해 완전히 밝혀졌다.

실험적으로 좋은 종속주로 알려진 마우스나 흰쥐(Hong, 1982; Cho et al., 1983; Hong et al., 1983)가 이 흡충에 감염되었을 때 충체의 주요 기생 부위는 십이지장이며, 감염량이 많아지거나 감염 기간이 길어질 경우에는 공장, 회장 등에서도 관찰된다(Hong, 1982). 조직 병리학적으로는 십이지장의 점막층에 심한 퇴행성 변화를 일으키는 것이 알려져 있다. Lee et al. (1985a)은 흰쥐와 마우스를 감염시키고 1일부터 4주까지 장조직을 관찰한 바 1주 후부터 용모의 퇴행성 변화(단축, 확장, 둔단화, 융합), 용모 상피세포의 편평화 및 tribocytic organ 접촉부의 결손 등이 뚜렷하였고, 선와는 증식되어 용모/선와 비율이 정상 3:1에서 1:1로 감소한다고 하였다. 그 외에 용모 기질층의 염증세포 침윤, 부종, 모세혈관 충혈 등이 관찰되었다.

이 흡충 감염시 구충제로는 첫 레에서 bithionol을 사용하였으나, 그 이후의 증례는 모두 프라지퀀텔(praziquantel)을 투여하였고 우수한 충체 배출 및 충란 음전 효과가 확인되었다(Hong et al., 1984; 홍 등, 1985; Hong et al., 1986).

이 흡충에 대한 프라지퀀텔의 살충 작용은 실험동물에서도 증명된 바 있다(Lee et al., 1985b). 이 연구는

[†] 이 연구는 1988년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

*F. seoulensis*에 의해 형성된 소장의 병변이 총체가 치구에 의해 제거된 이후 어떠한 경과를 취하며 치유되는가를 관찰하고자 시행한 것이다.

재료 및 방법

1. 피낭유충의 확보

강원도 홍천산 꽃뱀(*Rhabdophis tigrina lateralis*)을 도살하여 내장과 근육을 분리하고 이를 인공소화하였다. 소화액을 생리식염수로 여러 차례 세척하고 침전물 중에서 이 흡충의 피낭유충을 입체현미경을 통해 관찰하면서 수집하여 곧바로 감염시켰다.

2. 흰쥐 실험감염 및 약제 투여

확보한 피낭유충을 1,000개씩 세어 서울대학교 동물사육장에서 공급받은 Sprague-Dawley계 흰쥐(체중 200~250 g)에 gavage needle을 통해 경구 투여하였다. 흰쥐는 모두 36마리를 감염시켰으며 풍토병원구조사육실에서 사육하였다(Table 1). 감염 후 15일 동안 사육한 다음 프라지퀀텔을 용액으로 만들어 10 mg/kg의 용량으로 1회 경구 투여하였다.

3. 십이지장의 조직표본 작성

구충제 투여 후 1일, 3일, 5일, 7일, 15일, 21일 및 28일에 흰쥐를 각각 도살하고(Table 1), 유문에서 1 cm 및 5 cm의 십이지장 부위를 적출하여, 상부는 장간막을 따라 절개하고 하부는 원형으로 10% 중성 formalin 용액으로 고정하였다. 일정 부위를 파라핀에 포매한 후 7 μm 두께로 절편하고 hematoxylin과 eosin으로 염색 표본을 만든 다음 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 정상 대조군

용모가 가늘고 길며 일정한 길이와 폭을 가지는 배

Table 1. Number of rats used in this study

Day of sacrifice after treatment	No. rats used
Day 1	4
Day 3	4
Day 5	4
Day 7	4
Day 15	4
Day 21	4
Day 28	4
Control (uninfected)	4
Control (untreated)	4
Total	36

* Rats were infected each with 1,000 metacercariae of *F. seoulensis* and treated with praziquantel after 15 days.

열을 유지하였다(Fig. 1). 상피세포의 결손이나 위축이 없고 용모/선와(V/C) 비율은 약 3:1 정도이었다.

2. 감염 대조군

감염 후 15일에 관찰한 십이지장은 매우 심한 병변을 보였다. 용모의 단축, 융합, 둔단화 등이 있고 상대적으로 선와층이 증식하여 V/C 비율이 1:1 또는 그 이하인 개체도 관찰되었다. 상피세포도 위축 또는 결손되어 있었고 용모를 감싸고 있는 총체도 많이 관찰되었다(Fig. 2). 기질층은 모세관이 다소 충혈되고, 호산구 등 염증세포가 침윤되고 부종이 일부에서 관찰되었다. 유문부에서 1 cm 부위와 5 cm 부위에서의 차이는 없었다.

3. 투약 후 1일군

총체는 보이지 않았으며 점막 용모의 병변은 매우 심하게 진행되어 단축, 융합, 확장, 상피세포의 위축, 결손 등이 모두 관찰되었다. 기질층의 염증세포 침윤과 울혈, 부종도 있었다(Fig. 3).

4. 투약 후 3일군

용모의 단축, 융합, 둔단화 등이 심한 정도로 지속적으로 관찰되고 상피세포의 결손이나 위축 등도 관찰되었다. 기질층에 호산구 등 염증세포가 일부에서 관찰되었으나 부종, 충혈 등은 별로 눈에 띄지 않았다. V/C 비율은 약 1:1 정도를 유지하였다. 유문부에서 1 cm 부위가 5 cm 부위보다 다소 심한 수준이었다.

5. 투약 후 5일군

한 개체에서 유문부 1 cm와 5 cm 부위의 차이는 인정할 수 없었으나 같은 부위에서도 단축되고 융합된 용모와 가늘고 비교적 길어진 용모가 일부 섞여서 관찰되었다(Fig. 4). 기질층의 변화는 별로 관찰되지 않았다. V/C 비율은 1.5:1~2:1의 수준으로서 점막의 용모가 다소 회복되기 시작한 것으로 보인다.

6. 투약 후 7일군

총체는 보이지 않았고 용모의 길이는 다소 길어졌으나 융합된 것들이 아직도 절반 이상 관찰되었다. 정상적인 모양의 용모가 투약 후 5일군에 비하여 조금 늘어나 있었다. 기질층의 변화는 없었다. V/C 비율이 약 2:1 정도를 유지하였다.

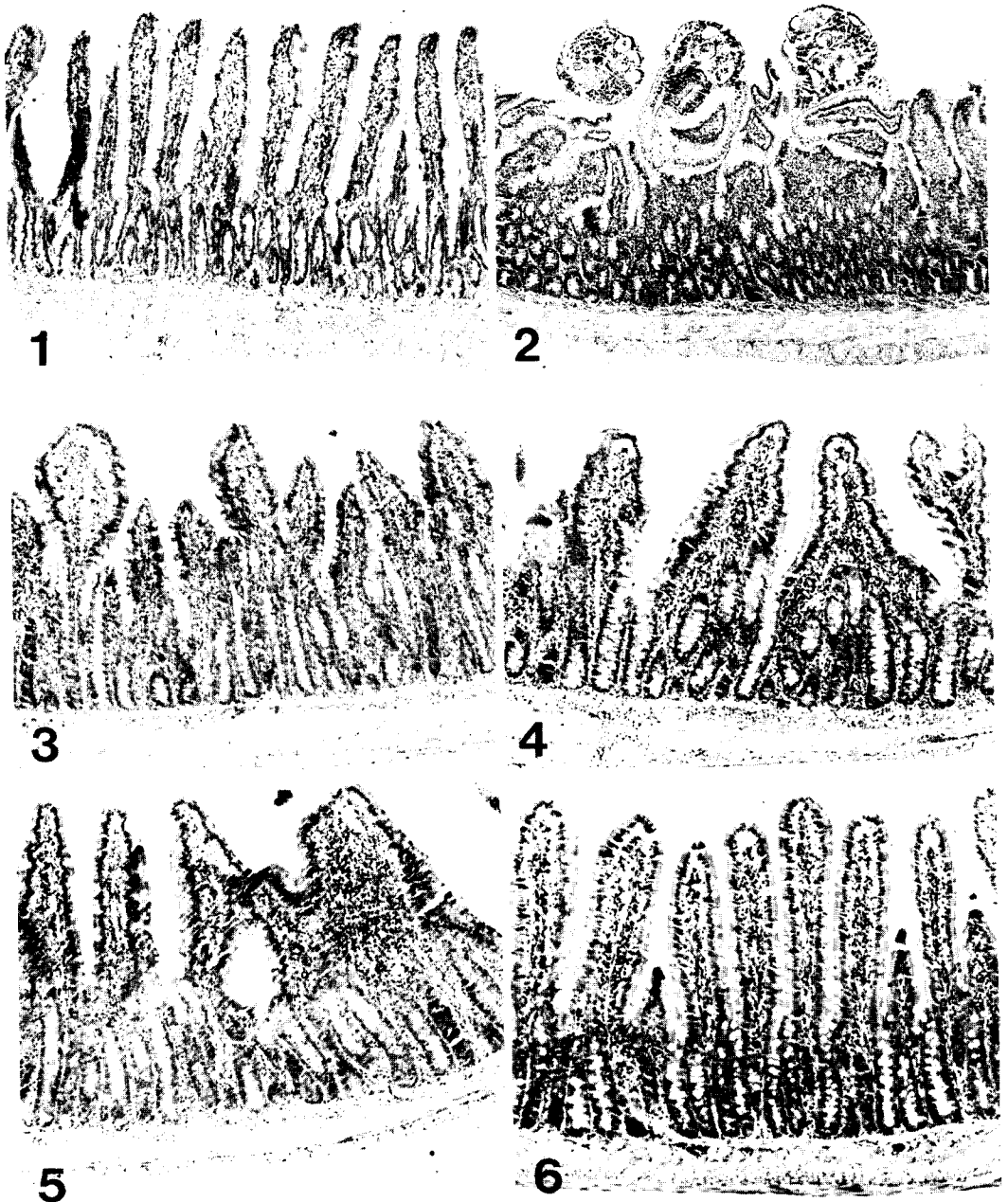
7. 투약 후 15일군

용모의 모양과 배열이 거의 일정하고 일부 융합된 것이 있었으나, 소수에 그쳤다. 병변이 약간 남은 것으로 관찰되었다(Fig. 5).

8. 투약 후 21일 및 28일군

용모의 길이, 폭, 모양이 가늘고 길며 배열이 일정하여 대조군의 그것과 같았다(Fig. 6). V/C 비율이 2:1 이상으로 증가하여 정상으로 회복한 것을 인정할 수 있었다.

이상의 소견을 종합하면 *Fibricola* 감염에 의해 형성된 흰쥐 십이지장의 병변은 구충 후 5일에서부터 조금씩 회복되기 시작하며 이 때에 이미 기질층의 변화는 없었고, 용모의 퇴행성 소견이 회복되기 시작하여 구



- Fig. 1.** Section of the duodenum of a control (uninfected) rat, showing well arranged villi and crypts with their normal shape. $\times 48$.
- Fig. 2.** Section of the duodenum of an infected control rat, showing remarkably destroyed mucosa with severely deformed villi and hyperplastic crypts due to *F. seoulensis* infection. $\times 40$.
- Fig. 3.** Duodenal section of 1 day post-treatment group. $\times 48$.
- Fig. 4.** Duodenal section of 5 day post-treatment group. $\times 48$.
- Fig. 5.** Duodenal section of 15 day post-treatment group, showing villi and crypts restoring their normal configurations. $\times 48$.
- Fig. 6.** Duodenal section of 28 day post-treatment group, revealing nearly normalized villi and crypts with high V/C ratio. $\times 56$.

Table 2. Histopathological findings of the duodenum of albino rats infected with *F. seoulensis* and changing patterns after treatment with praziquantel

Findings of mucosa	Group by days after treatment								
	C*	IC**	1	3	5	7	15	21	28
Villi									
Shortening	—	##	##	##	##	+	+	—	—
Thickening	—	##	##	##	##	+	±	—	—
Blunting	—	##	##	+	+	±	±	—	—
Fusion	—	##	##	##	+	+	±	—	—
Epithelial erosion	—	##	+	+	±	+	—	—	—
Epithelial compression	—	##	+	+	±	—	—	—	—
Stroma									
Cell infiltration	±	##	+	+	+	##	±	±	—
Edema	—	+	+	+	+	±	±	±	—
Vascular congestion	—	+	+	±	—	—	—	—	—
Microhemorrhage	—	+	±	±	—	—	—	—	—
V/C ratio	3	1	1	1	1.5	1.5	2	3	3

*C: Uninfected control

**IC: Infected control

충 후 7일에서 15일 사이에는 거의 정상화되는 것으로 판단된다. 이러한 회복 과정의 소견을 Table 2에 요약하였다.

고 찰

*Fibricola seoulensis*에 감염된 흰쥐 소장장의 병변은 Lee *et al.* (1985a)이 관찰한 것과 동일한 소견이었다. 그러나 병변의 정도는 더 심한 것으로 관찰되었는데 그것은 먼저 실험보다 감염량이 훨씬 많았기 때문에 나타난 현상으로 보인다. 또한 감염 7일에 뚜렷하게 병변이 나타나 15일이면 병변이 가장 심하게 진행되는 시기에 있기도 하다.

이러한 소장 점막의 퇴행성 변화는 요꼬가와흡충에 감염된 흰쥐(Chai, 1979), 고양이(Lee *et al.*, 1981), 개(Kang *et al.*, 1983) 등에서 관찰된 것과 같은 양상이었다. Soulsby(1976)는 병원체가 무엇이든 기생충 감염증에서 관찰되는 소장의 기능적 및 형태학적 변화는 비특이적인 반응으로서 공통된 몇 가지의 형태 중 하나로 나타난다 하였다. 기생충 감염 뿐 아니라 독성 물질에 대하여도 같은 소견을 보인다(Symons, 1976).

장의 점막 상피세포는 정상적으로 끊임없이 선와에서 형성되어 탈락해 나가는 용모의 표면을 대체한다. 쥐같은 설치류에서는 상피세포의 순환이 2~3일의 짧은 기간에 일어나므로(Eastwood, 1977), 소장의 점막층에 형성된 병변은 원인이 제거되면 빠른 기간에 치유될 것으로 예상된다. 이번 실험의 결과를 보면 *Fibricola*에 중감염된 경우 완전 정상화되기까지 2~3주의 기간이 소요되며 잔존 병변은 없다고 판단된다. 치료 후 3일까지는 병변이 잔존하고 5일부터 일부에서

정상적인 형태의 용모가 관찰되기 시작하므로 3일 정도의 주기로 대체되는 상피세포의 재생능력과 일치하는 소견이다. 이러한 병변이 나타나는 기전을 노 등(1984)은 요꼬가와흡충을 이용하여 충체에 의해서 정상적인 세포순환 또는 대체속도를 초과하는 상피세포의 탈락에 의해 상피세포의 결핍이 초래되어 일어난다고 설명하였다. 따라서 용모층에 퇴행성 병변이 생길 때 선와층은 증식이 일어나게 된다. 이 결과로 보면 *F. seoulensis*에 감염된 흰쥐에서는 병원체가 제거되었을 경우, 용모 상피세포의 완전 재생에는 약 2주 이상의 기간이 소요되는 셈이다.

그러나 기질층의 염증변화는 5일경에 소실되어 더 빠른 회복을 관찰할 수 있었다. 이는 병변의 정도도 그리 심하지 않았고, 상피세포의 재생이 극소적인 현상으로 세포의 충분한 생산이 뒷받침되어야 하는데 비하여, 염증은 혈액순환에 의해 수일 내에 소실될 수 있는 병변이기 때문으로 해석함이 옳을 것이다. 같은 점막의 상피세포층이라 하더라도 병변의 종류 즉 위축과 증식이 치유 과정에서 서로 같지는 않은 것 같다. 담관의 상피층에는 간흡충이 감염될 경우 심한 선종 증식이 일어난다. 이 병변은 치료 후 12주가 지나야 완전하지는 않지만 어느 정도 치유가 되므로, 증식된 병변은 치유에 장기간의 시간을 요한다고 한다(Lee *et al.*, 1987). 담관과 장관이 다르고 원인 충체가 다르므로 일률적인 비교에는 무리가 따르겠지만, 단순히 기간만을 비교하면 치료 후에 *Fibricola*에 의한 장 점막의 퇴행성 병변이 간흡충의 병변보다 훨씬 빨리 정상으로 회복된다고 할 수 있겠다.

이러한 치유의 전제조건으로는 원인 충체의 완전한 제거가 필수적이다. 그러한 의미에서 *Fibricola*의 구충

에 프라지칸텐은 매우 우수한 것으로 평가할 수 있다.

Lee *et al.* (1985b)이 마우스의 *Fibricola* 감염에서 그 약효를 입증한 바 있고 실제로 인체 감염례도 프라지칸텐으로 치료하였다(Hong *et al.*, 1984 & 1986). 이번 실험에서 10 mg/kg 용량의 프라지칸텐 단회 투여 이후에 단 한마리의 총체도 관찰되지 않았다. 이것은 총체가 장관 내에 감염되어 있으므로 쉽게 체외로 배출될 수 있는 때문으로 생각되며 따라서 병변도 빨리 치유될 수 있었다고 판단된다.

앞으로 형태학적인 치유와 기능적인 회복이 일치하는가, 감염량의 다소와 어느 정도 차이를 보이는가, 동물 숙주간의 차이는 없는가, 다른 장내 선충이나 흡충의 감염과는 어떻게 다를 것인가 하는 점들이 더 추구해 볼 만하다 하겠다.

참 고 문 헌

- Chai, J.Y. (1979) Study on *Metagonimus yokogawai* (Katsurada, 1912) in Korea V. Intestinal pathology in experimentally infected albino rats. *Seoul J. Med.*, 20(2):104-117.
- Cho, S.Y., Cho, B.H. and Kang, S.Y. (1983) Trematodes parasites of Korean terrestrial snakes. *Chung-Ang J. Med.*, 8(1):13-29.
- Eastwood, G. S. (1977) Gastrointestinal epithelial renewal. *Gastroenterology*, 72:962-975.
- 홍성중 · 채종인 · 이순형 · 서병설 · 김석인 (1985) 배의 생식에 의한 *Fibricola seoulensis* 및 *Sparganum*의 동시감염 1례 및 praziquantel 투여 후의 추적관찰. 기생충학잡지, 23(2):362-363(학회초록).
- Hong, S.J., Lee, S.H., Seo, B.S., Hong, S.T. and Chai, J.Y. (1983) Studies on intestinal trematodes in Korea IX. Recovery rate and development of *Fibricola seoulensis* in experimental animals. *Korean J. Parasit.*, 21(2):224-233.
- Hong, S.T. (1982) Studies on intestinal trematodes in Korea VII. Growth, development and recovery of *Fibricola seoulensis* from experimentally infected rats and mice. *Korean J. Parasit.*, 20(2):112-121.
- Hong, S.T., Chai, J.Y. and Lee, S.H. (1986) Ten human cases of *Fibricola seoulensis* infection and mixed one with *Stellantchasmus falcatus* and *Metagonimus*. *Korean J. Parasit.*, 24(1):94-96.
- Hong, S.T., Cho, T.K., Hong, S.J., Chai, J.Y., Lee, S.H. and Seo, B.S. (1984) Fifteen human cases of *Fibricola seoulensis* infection in Korea. *Korean J. Parasit.*, 22(1):61-65.
- Kang, S.Y., Cho, S.Y., Chai, J.Y., Lee, J.B. and Jang, D.H. (1983) A study on intestinal lesions of experimentally reinfected dogs with *Metagonimus yokogawai*. *Korean J. Parasit.*, 21(1):58-73.
- Lee, J.B., Chi, J.G., Lee, S.K. and Cho, S.Y. (1981) Study on the pathology of metagonimiasis in experimentally infected cat intestine. *Korean J. Parasit.*, 19(2):109-129.
- Lee, S.H., Chai, J.Y. and Seo, B.S. (1985b) Studies on intestinal trematodes in Korea XVIII. Effect of praziquantel in the treatment of *Fibricola seoulensis* infection in albino rats. *Korean J. Parasit.*, 23(1):41-46.
- Lee, S.H., Hong, S.T., Kim, C.S., Sohn, W.M., Chai, J.Y. and Lee, Y.S. (1987) Histopathological changes of the liver after praziquantel treatment in *Clonorchis sinensis* infected rabbits. *Korean J. Parasit.*, 25(2):110-122.
- Lee, S.H., Yoo, B.H., Hong, S.T., Chai, J.Y., Seo, B.S. and Chi, J.G. (1985a) A histopathological study on the intestine of mice and rats experimentally infected by *Fibricola seoulensis*. *Korean J. Parasit.*, 23(1):58-72.
- 노일현 · 김석일 · 강신영 · 조승열 (1984) 요꼬가와흡충 감염에 의한 초기 장병변의 발생기전 관찰. 중앙의대지, 9(1):67-77.
- Seo, B.S., Cho, S.Y., Hong, S.T., Hong, S.J. and Lee, S.H. (1981) Studies on parasitic helminths of Korea V. Survey on intestinal trematodes of house rats. *Korean J. Parasit.*, 19(2):131-136.
- Seo, B.S., Lee, S.H., Chai, J.Y., Hong, S.J. and Hong, S.T. (1988) The life cycle and larval development of *Fibricola seoulensis* (Trematoda: Diplostomatidae). *Korean J. Parasit.*, 26(3):179-188.
- Seo, B.S., Lee, S.H., Hong, S.T., Hong, S.J., Kim, C.Y. and Lee, H.Y. (1982) Studies on intestinal trematodes in Korea V. A human case infected by *Fibricola seoulensis* (Trematoda: Diplostomatidae). *Korean J. Parasit.*, 20(2):93-99.
- Seo, B.S., Rim, H.J. and Lee, C.W. (1964) Studies on the parasitic helminths of Korea I. Trematodes of rodents. *Korean J. Parasit.*, 2(1):20-26.
- Soulsby, E.J.L. (1976) Determinants of parasitism: Factors in pathogenesis. In Pathophysiology of parasitic infection (ed. Soulsby, E.J.L.). Academic Press, N.Y.
- Symons, L.E.A. (1976) Malabsorption. In Pathophysiology of parasitic infection (ed. Soulsby, E.J.L.). Academic Press, N.Y.

=Abstract=

Observation of mucosal pathology after praziquantel treatment in experimental *Fibricola seoulensis* infection in rats

Soon-Hyung Lee, Beyong Il Kim, Sung-Tae Hong,
Woon-Mok Sohn* and Jong-Yil Chai

*Department of Parasitology and Institute of Endemic Diseases, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul 110-460, and Department of Parasitology*,
College of Medicine, Inje University, Busan 614-112, Korea*

It is well known that the duodenum of mice or rats infected with *Fibricola seoulensis* shows atrophy of villi (shortening, blunting, widening, fusion) and hyperplasia of crypts. This study was performed to observe healing process of these pathological changes after deworming with anthelmintic treatment. Albino rats infected each with 1,000 metacercariae of *F. seoulensis* were treated with single dose of 10 mg/kg praziquantel on day 15 post-infection. On day 1, 3, 5, 7, 15, 21 and 28 after the treatment, they were sacrificed and their duodenums were histopathologically studied.

Control (uninfected) rats showed their normal finger-like projections of duodenal villi and well arranged crypts. In comparison, untreated (infected) controls revealed severe mucosal changes characteristic of villous atrophy and crypt hyperplasia in their duodenum. The damaged duodenal mucosa was found to restore its normal morphology after praziquantel treatment; until day 3 post-treatment the mucosa was severely atrophied; on day 5 long and slender villi sometimes appeared among the fused and stout ones; after day 15 the villi were in their normalizing process.

From this experiment, it was shown that the mucosal changes in the duodenum of rats caused by *F. seoulensis* infection were completely reversible in 21~28 days after anthelmintic treatment.