

肝蛭 및 脾蛭의 化學的 驅除劑에 關한 研究

—Hexachlorophene, Bithionol 및 Dithiazanine iodide의 試驗管内에서의 肝蛭殺蟲効力에 關한 比較實驗—

서울대학교 農科大學

李 昌 業

I 緒 論

肝蛭(*Fasciola hepatica*)은 牛, 山羊, 綿羊, 豚 등의 膽囊 및 膽道에 寄生하는 大形吸虫으로서 世界 各地에 널리 分佈되어 있다¹⁾.

한편 우리나라의 경우는 주로 畜牛에서 그 寄生率이 70~80%로서, 다른 나라 家畜의 肝蛭 寄生率에 比해서 相當히 높은 感染率을 보이고 있다²⁾.

現在 우리나라에서의 牛肝蛭症에 對한 治療劑로 使用되고 있는 것으로서는, Hexachloroethane 製劑, Carbon tetrachloride 製劑 등이 있고, 歐美各國에서는 近來 이런 製劑 外에 Bithionol, Hexachlorophen 등도 使用하고 있다. 그러나, 이 藥物들은 牛肝蛭驅蟲藥으로서의 一長一短이 있어서 아직까지 理想的인 治療藥物로서의 구실을 못하고 있다.

山口 등^{3),4)}은 Dithiazanine iodide를 使用하여 人體肝吸虫에 對한 殺蟲効력을 報告한 바 있다.

著者は 畜牛에 對해서 毒性이 적고, 畜牛肝蛭症에 對한 治療効果가 優秀한 새로운 治療藥物의 究明을 爲해서 山口 등이 人體에 臨床實驗에서 副作用을 거의 볼수 없었다는 Dithiazanine iodide와 近來 歐美各國에서 使用되는 Hexachlorophene 및 Bithionol 등 세가지 藥物을 選擇하였다. 于先 이 實驗에서는 이 藥物들이 牛肝蛭의 運動에 미치는 影響과, 牛肝蛭의 殺蟲効力を 比較 觀察하고자 試驗管内에서의 虫體運動을 Kymograph에 描記시킨 結果를 報告하는 바이다.

II 材料 및 方法

供試虫體: 서울 馬場洞 屠畜場에서 屠殺된 소의 肝臟 膽管에서 採集한 *Fasciola hepatica*를 사용하였다.

人工榮養液: Hedon-Fleig 氏液^{5),6)}을 38°C로 加溫하고 Mansour 氏法⁷⁾에 따라 Hedon-Fleig 氏液 10 ml 當 結晶 Penicillin G 20 萬單位와 Dihydrostreptomycin 10 mg를 添加하였다.

採集한 虫體를 實驗에 供試되기까지 約 3 時間동안 이 人工榮養液內에 使存하였다.

供試藥物: Hexachlorophene, Bithionol 및 Dithiazanine iodide를 Hedon-Fleig 氏液에 各各 0.1%로 溶解시켜 使用하였다.

裝置는 38°C로 溫度가 自動調節이 되는 恒溫水槽內에 Magnus 氏 硝子管을 裝置하고, Hedon-Fleig 氏液 50 ml를 裝置된 管内에 注入시켜 놓았다.

Kymograph의 分當 回轉速度(r.p.m.)는 1.5 cm로 하였다.

虫體保定: 虫體는 Hedon-Fleig 氏 人工榮養液內에 使存하여 둔 것中에서, 外觀上 크기가 비슷하고, 運動이 活潑하여 健全하게 보이는 것만을 골라서 小型 Serrefine 2 個로 虫體의 頭尾兩端을 各各 집어 尾端은 Magnus 管 底邊에 回定시켰고, 頭部쪽은 Kymograph의 描記 lever에 連結시켰다.

藥素供給: 小型電氣모터를 使用하여 管内에 保定되어 있는 虫體가 動搖되지 않게 空氣를 徐徐히 繼續 供給하였다.

藥物投與: 管内에 保定되어 있는 虫體의 伸縮運動이 規則的으로 活潑한 運動을 持續하였을 때에 管壁을 통해서 注入하였다. 藥物의 濃度는 미리 準備해 놓은 0.1%의 세가지 藥物로 虫體가 들어 있는 50 ml의 各榮養液에 各各 10,000:1, 100,000:1, 1,000,000:1 그리고 10,000,000:1 이 되도록 하였다.

效果判定: 投與한 藥物의 作用이 虫體運動樣相에 미치는 것을 Kymograph에 描記시켜서 나타난 曲線을 세 가지로 區分하여 效果를 判定하였다.

興奮運動: 投藥하기 前보다 虫體의 伸縮運動 回數가 增加되었을 때, 振幅이 넓어졌을 때, 그리고 虫體가 收縮되어 曲線이 위로 올라갔을 때.

運動抑制: 投藥하기 前보다 運動回數가 줄어 들었을 때, 振幅이 좁아졌을 때, 그리고 虫體가 伸張되어 曲線이 밑으로 내려갔을 때.

運動停止(殺虫效果) : 虫體運動으로 생기는 振幅의 描記가 消失되었을 때를 基準하였다.

III 實驗成績

그림 1은 藥物을 投與하지 않고 Hedon-Fleig 榮養液에서만 肝蛭의 伸縮運動을 120分 동안 Kymograph에 描記시킨 것이다. 이 그림은 虫體運動이 藥物에 依해서 이르는 運動變化樣相과 比較된다.

藥物의 各濃度가 虫體運動에 미친 成績은 다음과 같다.

A. 10,000 : 1 溶液에서는 세가지 藥物이 모두 殺虫效力이 있었다(표 1, 그림 II).

Hexachlorophene의 경우는 投藥直時부터 虫體가 收縮되어 曲線이 위로 올라가고, 振幅이 줄어들기 始作되어 投藥한지 5分만에 虫體가 收縮된채 運動이 停止되었다.

Bithionol의 경우는 投藥直後로 虫體의 運動回數는 增加되고 振幅은 若干 줄어들었다. 投藥後 5分부터는 虫體가 더욱 收縮되어서 曲線은 위로 올라갔으며 振幅은 줄어졌다. 投藥後 10分만에 虫體가 收縮된채 運動이 停止되었다(그림 5).

Dithiazanine iodide의 경우는 投藥直時부터 運動回數가 若干 줄어 들었고, 振幅은 若干 줄어들었다. 投藥한지 5分부터는 차차 虫體運動이 抑制당하여서 投藥한지 15分後부터는 振幅이 顯著하게 줄어들기 始作하여 35分만에 運動이 停止되었다. 運動이 停止된 때의 虫體의 收縮狀態는 Hexachlorophen과 Bithionol의 경우는 曲線이 위로 올라가 扁平것에 反해서, 이 藥物의 경우는 虫體運動이 停止되었을 때 若干 밑으로 처진 曲線을 나타내었다(그림 8).

B. 100,000 : 1 溶液에서는, Dithiazanine iodide의 경우를 除外하고, Hexachlorophen과 Bithionol은 10,000 : 1에서보다 虫體의 運動이 停止될 때까지의 時間이 若干 延長되었다(표 2, 그림 II).

Hexachlorophene의 경우는 虫體의 運動變化樣相은 投藥直後부터 虫體의 伸縮運動이 抑制당하여서 振幅이 줄어지고, 運動回數도 줄어들었고 이러한 狀態가 15分間 繼續되었다가, 그 後부터는 더욱 收縮이 強해져서 20分만에 運動이 停止되었다(그림 2).

Bithionol의 경우는 投藥直後부터 5分間 虫體의 運動 振幅은 別로 變動있었고, 運動回數가 若干 增加된 興奮 運動을 보였다. 그 後부터는 漸次的으로 振幅이 줄어들고, 20分부터는 曲線이 위로 올라가서 不規則한 運動을 繼續하다가 30分만에 運動이 停止되었다(그림 6).

Dithiazanine iodide의 경우는 投藥直後부터 曲線이 위

로 올라갔으며, 振幅은 投藥前보다 約 2倍가량 넓어지고, 活潑한 虫體의 伸縮運動이 約 20分間 繼續되는 興奮 運動을 보였다. 그 後부터는 漸次的으로 振幅이 줄어들기 始作하여 投藥前과 거의 비슷한 넓이의 振幅으로 60分間 持續하다가 그 後부터는 若干 밑으로 처진 曲線이 120分까지 繼續되었다(그림 9).

C. 1,000,000 : 1 溶液에서는, Dithiazanine iodide를 除外하고는 모두 虫體運動을 停止시켰다(표 3).

Hexachlorophene의 경우는 投藥後에 運動回數와 振幅이 別로 變動있어 約 15分間 繼續되었다. 그 後부터는 虫體運動의 不規則으로 振幅의 變動과 運動回數의 變動이 40分까지 持續되었다가 차차 振幅이 줄어들어 50分만에 虫體가 中程度로 收縮된 채 運動이 停止되었다(그림 3).

Bithionol의 경우는 投藥後 20分까지는 運動回數가 若干 늘어났었고, 그 後부터 차차 運動이 抑制당해서 虫體는 伸張狀態를 보였다. 50分 後부터는 더욱 運動이 抑制되어서 振幅이 줄어들었고 虫體는, 더욱 伸張된 채 80分만에 運動이 停止되었다(그림 7).

Dithiazanine iodide는 投藥直後부터 振幅이 큰 虫體의 興奮 運動을 나타내었고, 120分이 經過되기까지 活潑한 虫體運動을 볼 수 있었다(그림 10).

D. 10,000,000 : 1 溶液에서는 Hexachlorophene은 10分만에 虫體運動을 停止시켰다. Bithionol은 15分만에 虫體運動을 停止시켰다. Dithiazanine iodide는 30分만에 虫體運動을 停止시켰다.

Hexachlorophene의 投藥後 5分間 虫體는 若干의 興奮性 運動을 持續하다가 漸次的으로 運動이 抑制당하기 始作하여 100分만에 虫體는 中程度로 收縮된채 運動이 停止되었다(그림 4).

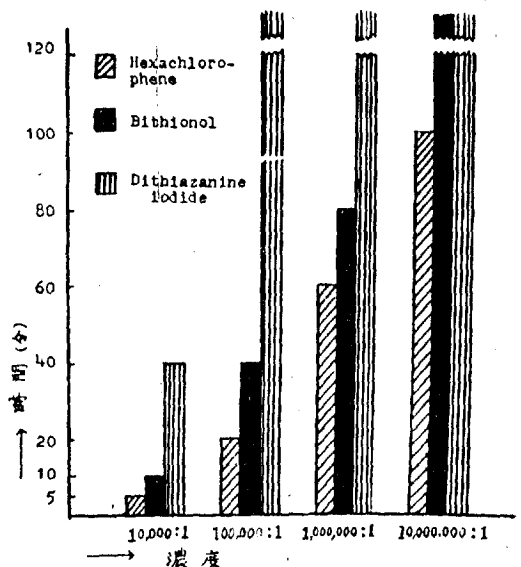


그림 II. 藥物의 各濃度가 肝蛭運動停止에 미치는 效果

表 1. 10,000 : 1 溶液의 各藥物이 肝蛭運動에 미치는 効果

時間(分) / 藥物	投直藥後	3	5	10	20	30	40	50	80	100	120
Hexachlorophene	+	±	-								
Bithionol	+	+	±	-							
Dithiazanine iodide	卄	卄	卄	卄	+	±	-				

卄 : 興奮運動 卄 : 興奮後에 正常가까운 運動 + : 若干의 運動抑制 ± : 顯著한 運動抑制
 - : 運動停止(殺虫)

表 2. 100,000 : 1 溶液의 各藥物이 肝蛭運動에 미치는 効果

時間(分) / 藥物	投直藥後	3	5	10	20	30	40	50	80	100	120
Hexachlorophene	+	+	±	±	-						
Bithionol	卄	卄	卄	+	±	-					
Dithiazanine iodide	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	+	+	+

表 3. 1,000,000 : 1 溶液의 各藥物이 肝蛭運動에 미치는 効果

時間(分) / 藥物	投直藥後	3	5	10	20	30	40	50	80	100	120
Hexachlorophene	卄	卄	卄	卄	+	+	±	-			
Bithionol	卄	卄	卄	卄	卄	+	+	±	-		
Dithiazanine iodide	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄

表 4. 10,000,000 : 1 溶液의 各藥物이 肝蛭運動에 미치는 効果

時間(分) / 藥物	投直藥後	3	5	10	20	30	40	50	80	100	120
Hexachlorophene	卄	卄	卄	+	+	+	+	+	±	-	
Bithionol	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄
Dithiazanine iodide	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄	卄

Bithionol 과 Dithiazanine iodide 는 投藥直後 3~5 分間 若干의 興奮運動을 보였을 뿐이고, 120 分이 經過되도록 運動樣相에 別로 變動이 없었다(표 4).

IV 考 察

1960 年에 Sharaf 等⁽⁴⁾은 牛肝蛭의 効率的인 驅劑藥의 究明을 爲해서 抗아미아藥(Quinine Sulfate, Quinacrine 및 Anodiaquine) 등으로 牛肝蛭의 殺虫効力을 觀察하기 爲하여, 試驗管 內에서의 虫體運動에 미치는 影響을 Kymograph 에 描記시킨 結果, 牛肝蛭의 運動抑制作用이

가장 強하였든 Quinine Sulfate 의 경우 2,500 : 1 에서 겨우 虫體運動을 抑制시켰고, 보다 낮은 濃度에서는 虫體의 興奮運動만을 이르렀다고 報告하였고, 1949 年에는 Chance 및 Mansour⁽⁵⁾ 등은 現在까지 牛肝蛭症治療藥으로 使用되고 있는 Hexachloroethane 으로 試驗管 內에서의 虫體의 殺虫効力이 5,000 : 1 의 溶液에서 運動을 停止시켰고, 20,000 : 1 에서는 虫體의 興奮運動만을 보였다고 報告하였다.

本實驗에서 使用한 Hexachlorophene, Bithionol 및 Dithiazanine iodide 의 牛肝蛭의 試驗管 內에서의 殺虫効力

은 各各 比較하여 보면 Hexachlorophene 의 경우 10,000 : 1 濃度에서 5 分만에, 100,000 : 1 에서 20 分만에, 1,000,000 : 1 에서 50 分만에, 그리고 10,000,000 : 1 에서 100 分만에 各各 肝蛭의 運動은 停止시켰다. 試驗管內에 있어서의 殺虫効力은 Hexachloroethane 이나 抗마라리아藥의 殺虫効力에 比較시 越等하게 優秀함으로 比較가 되지 않는다. Bithionol 이나 Dithiazanine iodide 의 殺虫効力에 比較해서도 強한 殺虫作用이 있었다. 그러나 1959 年 Dorsman^(10,11) 및 Federmann 等⁽¹²⁾에 依하면 Hexachlorophene 은 牛肝蛭의 驅虫作用에서는 効力이 顯著하나, 毒性으로 因한 副作用이 甚한 것으로 報告하였고, 金 等⁽¹³⁾은 人體의 肝吸虫症治療에 適用하였으나 亦是 驅虫効力은 卓越하나 副作用이 甚한 것으로 알려졌다. 또 Dorsman 의 報告에 依하면 體重 kg 當 40 mg 을 牛에 投與하였더니 斃死되었다고 한다.

Bithionol 의 경우는 10,000 : 1 에서 10 分만에, 100,000 : 1 에서 30 分만에, 1,000,000 : 1 에서 80 分만에 虫體 運動을 停止시켰고, 10,000,000 : 1 에서는 最初 5 分間만에 若干의 興奮運動을 보였다. Bithionol 의 殺虫効力은 Hexachlorophene 에 比較시 作用은 弱하나, 副作用이 治療量에서는 거의 없었다고 上野 等⁽¹⁴⁾이 報告하였다. 이 報告에 依하면 體重 kg 當 35 mg 을 投與하였더니 88 %의 驅虫效果를 보았다고 하였고, 50 mg 以上을 投與하였을 때는 輕度の 下痢과 食欲減退가 있었다고 報告하였다.

Dithiazanine iodide 의 경우는 10,000 : 1 에서 50 分만에 虫體運動을 停止시켰고, 外의 낮은 濃度에서는 描記時間이 120 分이 經過되도록 運動停止를 볼 수 없었고, 興奮運動만을 持續시켰다. Dithiazanine iodide 는 Hexachlorophene 이나 Bithionol 에 比較시 殺虫作用이 弱하였다. 그러나 副作用이나 毒性이 없는 것으로 알려져 있다. 山口 等⁽¹⁵⁾의 人體에 對한 集團治療成績에 對한 報告에 依하면, 個體當 1 日量 1500 mg(30 錠)을 5 日間 連用하였더니 排出虫卵의 陰轉을 보이고, 自覺症의 副作用은 없었다고 한다. Dithiazanine iodide 는 本 比較實驗 藥物中에서 殺虫効力이 가장 弱하지만, 從來에 驅虫劑로 使用되고 있는 Hexachloroethane 의 殺虫効力에 比較해서

는 約 2 倍 以上 그리고 抗마라리아藥에 比較해서는 4 倍 以上의 強한 殺虫効力을 가지고 있는 셈이 된다.

本實驗의 結果를 總括하여 본 세가지 藥物의 試驗管內에서의 殺虫効力 및 虫體運動抑制作用의 効力順位는 Hexachlorophene, Bithionol 그리고 Dithiazanine iodide 가 된다. 이 세가지 藥物도 作用에 一長一短이 있어 効力이 強하면 副作用도 甚하게 일어나서 効力과 副作用이 正比例되는 感이 있다. 그래서 比較的 効力은 弱하지만 副作用이 없는 Dithiazanine iodide 에 對한 好感도 있으나, Hexachlorophene 과의 殺虫効力의 懸隔한 強弱의 差가 있으므로 本人은 Hexachlorophene 에 對해서 毒性과 副作用을 除去하고, 殺虫 및 驅虫効力을 維持하게끔 새로운 誘導體를 合成 또는 發見함으로써, 牛肝蛭症의 理想的인 治療藥物을 究明코져 努力하고자 한다.

V 結 論

Hexachlorophene, Bithionol 및 Dithiazanine iodide 를 使用하여, 試驗管內에서의 牛肝蛭의 運動 및 殺虫效果의 程度를 Kymograph 에 描記시킨 結果는 다음과 같다.

1) 10,000 : 1 의 濃度에서 Hexachlorophene 은 5 分內에, Bithionol 은 10 分內에, 그리고 Dithiazanine iodide 는 40 分內에 殺虫效果를 보였다.

2) 100,000 : 1 의 濃度에서 Hexachlorophene 은 20 分內에, Bithionol 은 30 分內에 殺虫效果를 보였고, Dithiazanine iodide 는 120 分이 經過되도록 虫體의 興奮運動만을 보였다.

3) 1,000,000 : 1 의 濃度에서 Hexachlorophene 은 50 分內에, Bithionol 은 80 分內에 殺虫效果를 보였고, Dithiazanine iodide 는 120 分이 經過되도록 虫體의 興奮運動만을 보였다.

4) 10,000,000 : 1 의 濃度에서 Hexachlorophene 만이 100 分內에 殺虫效果를 보였고 Bithionol 및 Dithiazanine iodide 는 120 分이 經過되도록 興奮運動만을 보였다.

撰筆함에 있어서 本研究은 1965 年度 서울大學校 大學院 研究費의 補助로 이루어졌으며, 本研究을 始終指導鞭撻하여 주신 慶北大學校 醫科大學 金鍾石教授에 아울러 深甚한 謝意를 表하는 바이다.

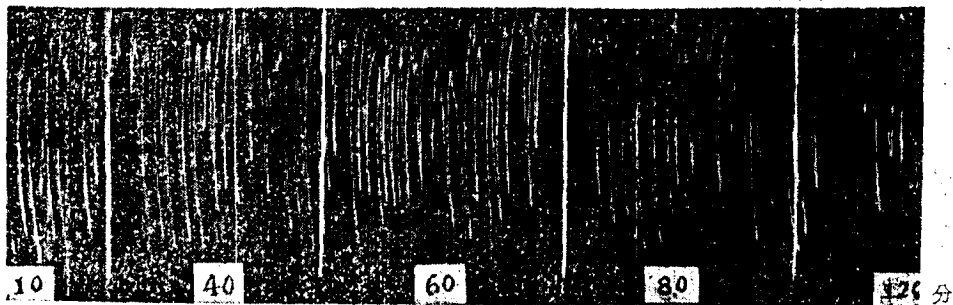
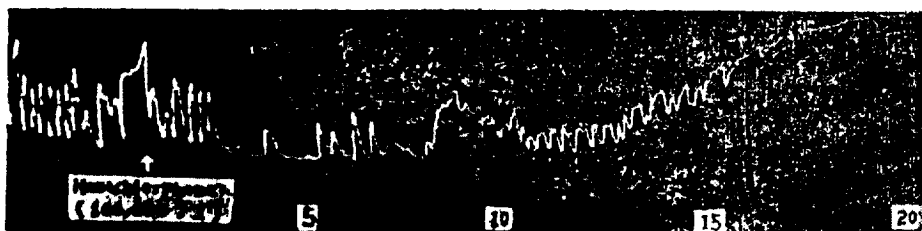


그림 1) Hedon-Flieg 氏 人工培養液內에서의 肝蛭運動



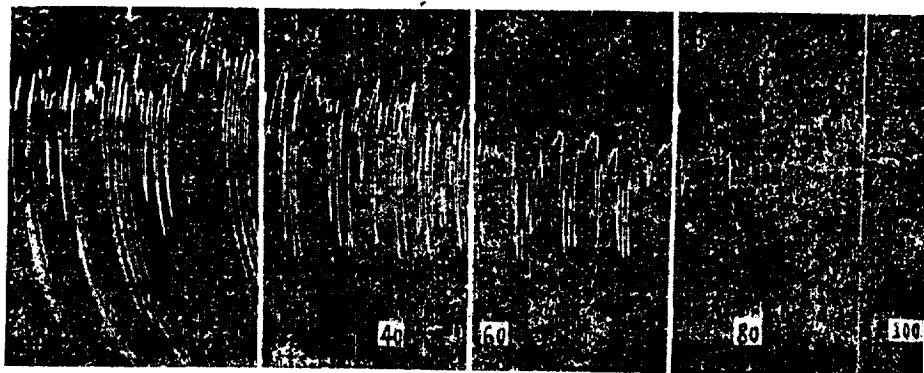
分

그림 2) 100,000 : 1 의 Hexachlorophene 溶液内에서의 肝蛭運動.



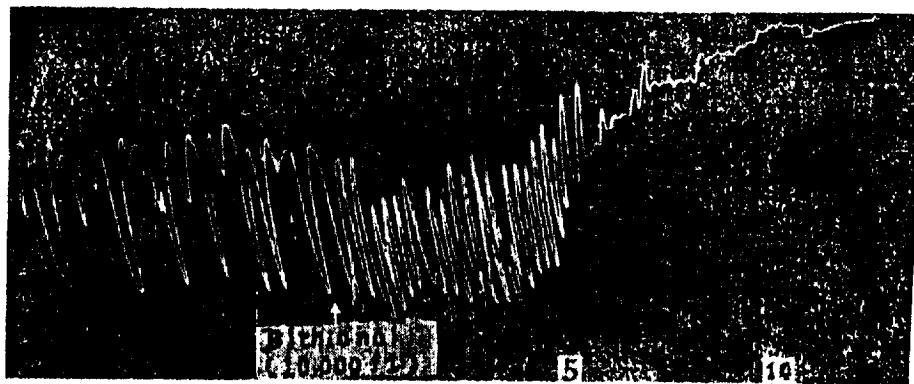
分

그림 3) 1,000,000 : 1 의 Hexachlorophene 溶液内에서의 肝蛭運動.



分

그림 4) 10,000,000 : 1 의 Hex.chlorophene 溶液内에서의 肝蛭運動.



分

그림 5) 10,000 : 1 의 Bithionol 溶液内에서의 肝蛭運動.

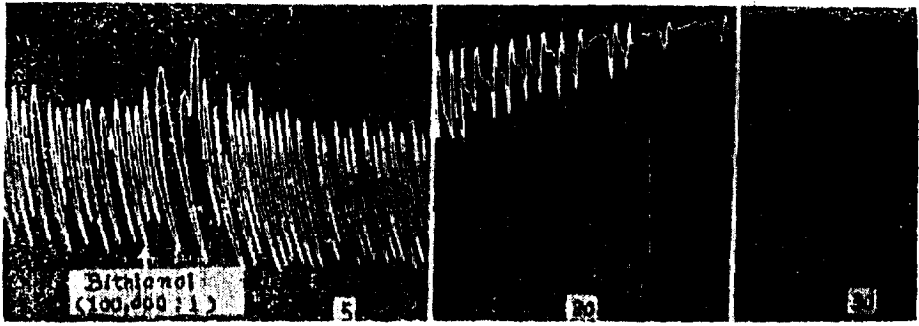


그림 6) 100,000 : 1의 Bithional 溶液內에서의 肝蛭運動.

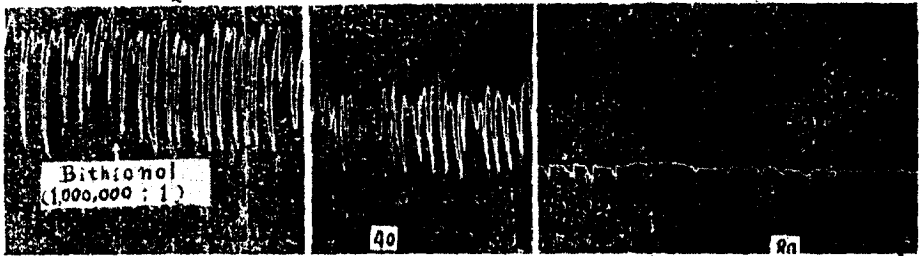


그림 7) 1,000,000 : 1의 Bithional 溶液內에서의 肝蛭運動.

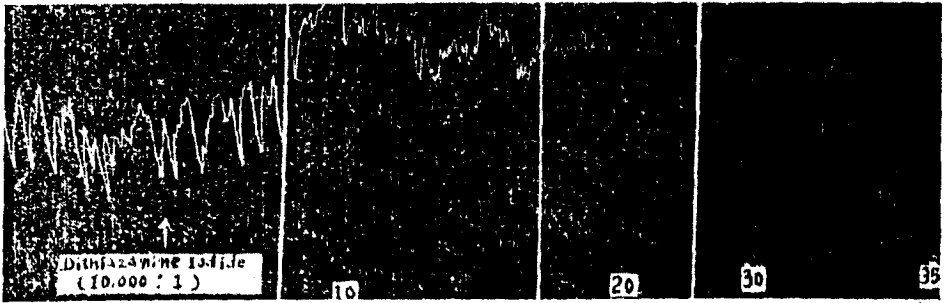


그림 8) 10,000 : 1의 Dithiazanine iodide 溶液內에서의 肝蛭運動.

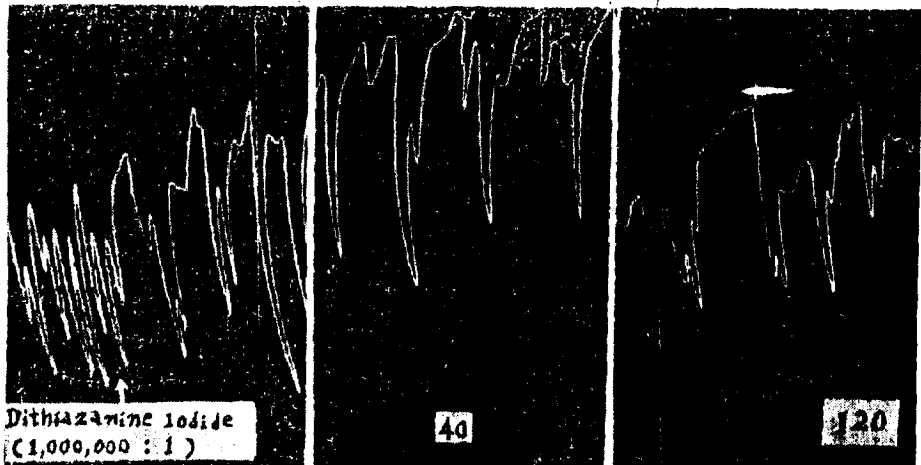


그림 9) 100,000 : 1의 Dithiazanine Iodide 溶液內에서의 肝蛭運動.

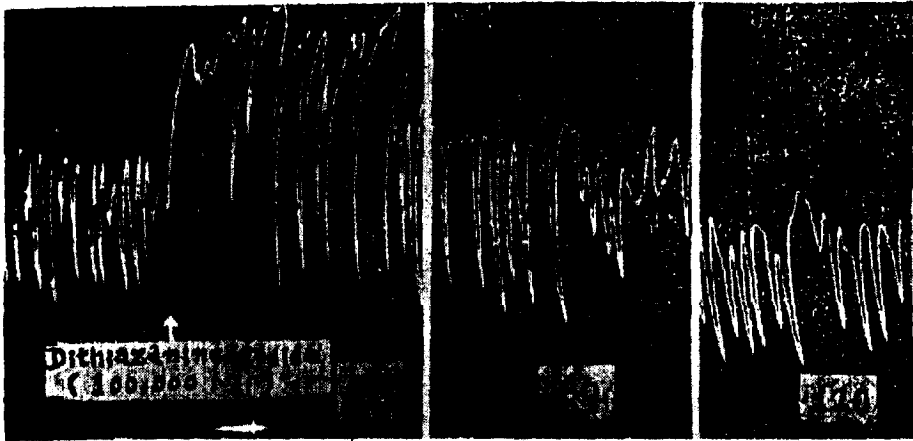


그림 10) 1,000,000:1 의 Dithiazanine iodide 溶液內에서의 肝蛭運動.

VI. 參 考 文 獻

- 1) 板垣四郎, 久米精治 共著: 家畜寄生蟲病學. 6版, 朝倉書店, 東京, 1963.
- 2) 尹快炳: 畜牛 liver fluke 의 試驗管内에 있어서의 各種藥物에 對한 抵抗에 關한 研究. 獸醫界, 2: 138, 1953.
- 3) 山口富雄, 高木一孝, 篠藤滿亮: Dithiazanine iodide (스미레)錠による肝吸虫症의 治療 (5) Dithiazanine iodide 의 虫體對に對する作用と胆汁からの證明. 寄生蟲學雜誌, 10: 597, 1961.
- 4) 山口富雄, 上原清史, 篠藤滿亮, 峯田春敏: Dithiazanine iodide (스미레)錠による肝吸虫症의 治療 (6) 高等學校生徒に對集團治療成績. 寄生蟲學雜誌, 10: 705, 1961.
- 5) Dukes, H.H.: *The Physiology of Domestic Animals*. 6th ed., Comstock Publishing Company, Inc., Ithaca, New York, 1947.
- 6) Dawes, B.: *Maintenance in vitro of Fasciola hepatica*. Nature, 174: 4431, 1954.
- 7) Mansour, T.E.: *Studies on the Carbohydrate metabolism of the liver fluke Fasciola hepatica*. Biochem. Biophys. Acta., 34: 2, 1959.
- 8) Sharaf, A., Haiba, M. H., and Shihata, I. M.: *In vitro studies on the effect of antimalarial drugs on fasciola Worms in Buffaloes, Cattle and Sheep*. Am. J. Vet. Res., 21: 18, 1960.
- 9) Chance, M.R.A., and Mansour, T.E.: *A Kymographic study of the action of drugs the liver fluke (Fasciola hepatica)*. Brit. Jour. Pharmacol. and Chemother., 4: 7, 1949.
- 10) Dorsman, W.: *Tijdschr. Diergeneek*. 84, 100, 1959.
- 11) Dorsman, W.: *Pro. XVIIth Int. Vet. Cong. Madrid*. 2, 609, 1959.
- 12) Federmann, M., Elberfeld, W. and Kacemier, K.: *Dtsch Tierarztl. Wschr.* 66, 521, 1959.
- 13) 金鐘石, 金蓮映, 金和雄, 朴永春: *Hexachlorophene, Hexachlorophene N-Ethyl Pyridine Salt 및 Hexachlorophene piperazine salt 의 肝吸虫症의 實驗效果*. 大韓醫學協會誌, 7: 855, 1954.
- 14) 上野 計, 渡邊昇哉, 藤田壽吉: 肝蛭驅虫藥に關する研究 II. Bithionol による牛肝蛭の驅虫效果について. 日本獸醫學會誌, 13: 151, 1960.

Studies on Chemotherapeutics for *Fasciola hepatica* and *Eurytrema pancreaticum*

—The Vermicidal Effects of Hexachlorophene, Bithionol and Dithiazanine Iodide on *Fasciola hepatica* in Vitro—

Chang Eop Lee

College of Agriculture, Seoul University

SUMMARY

Hexachlorophene, Bithionol and Dithiazanine iodide were used to examine the vermicidal effect on *Fasciola hepatica* in vitro. A kymographic study was performed to investigate the motility of *Fasciola hepatica* under the influence of these drugs.

Following conclusions were made:

1) With 10,000 : 1 solution; exhibited the vermicidal effect on *Fasciola hepatica*, Hexachlorophene in 5 minutes, Bithionol in 10 minutes, and Dithiazanine iodide in 40 minutes, respectively.

2) With 100,000 : 1 solution; exhibited the vermicidal effect on *Fasciola hepatica*, Hexachlorophene in 20 minutes and Bithionol in 30 minutes. In the case of Dithiazanine iodide the stimulation upon the fluke continued for 120 minutes.

3) With 1,000,000 : 1 solution; exhibited the vermicidal effect on *Fasciola hepatica*, Hexachlorophene in 50 minutes and Bithionol in 80 minutes. In the case of Dithiazanine iodide the stimulation upon the fluke continued for 120 minutes.

4) With 10,000,000 : 1 solution; the only Hexachlorophene showed the vermicidal effect on *Fasciola hepatica*. In the case of Bithionol and Dithiazanine iodide the slight stimulation upon the fluke continued for 120 minutes.