

Toxoplasma 감염 마우스에 있어서 trimethoprim-sulfamethoxazole의 투여 효과

이영하*, 이두용, 신대환

충남대학교 의과대학 기생충학교실

국문초록: *Toxoplasma gondii*의 강독주(RH주) 혹은 약독주(Beverley주)를 마우스에 감염시킴과 동시에 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMZ)을 투여하여 *Toxoplasma* 감염 마우스에 있어서 TMP-SMZ의 감염 예방효과를 마우스의 생존기간과 생존율, 면역혈청학적 반응 및 뇌조직내 씨스트의 수로 평가한 후 감염대조군 및 spiramycin 투여군과 비교하였다. *T. gondii*의 RH주를 감염시킨 마우스(마우스당 1×10^5 개의 tachyzoite를 감염)에 TMP-SMZ를 투여시 마우스의 생존기간은 감염대조군이나 spiramycin 투여군보다 유의하게 증가하였으며($p < 0.01$), TMP-SMZ의 투여량을 증가시킴에 따라 생존기간 및 생존율이 증가하였고 마우스당 24 mg/day 이상 15일간 투여시 100% 생존하였다. *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스(마우스당 10개의 씨스트를 감염)의 혈청내 IgG 및 IgM 항체가는 TMP-SMZ 투여시 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), TMP-SMZ를 마우스당 24 mg/day 이상 투여시 뇌조직내에서 씨스트를 발견할 수 없었다. 그러나 spiramycin 투여군은 감염대조군과 유사한 항체가를 보였으며 감염 후 20일부터 씨스트가 발견되었다. 이상의 성적으로 보아 TMP-SMZ은 *T. gondii*의 강독주나 약독주 감염 마우스에 투여시 감염 예방효과가 있었다.

서 론

*Toxoplasma gondii*는 사람뿐만 아니라 포유동물 및 조류 등에 광범위하게 감염되어 있는 인수공통기생충의 하나로, 본충 감염에 의한 *Toxoplasma*증은 전세계적으로 분포하며 혈청내 항체 측정시 조사 집단에 따라 30~50%에서 양성 반응을 나타낸다(Masur, 1985). 또한 우리나라에서도 전 인구의 1.9~7.2%에서 항체 양성 반응을 나타내며(Choi, 1990), 선천성 *Toxoplasma*증의 임상 예를 보고한 바도 있다(Choi et al., 1980). 특히 본충은 임신부에 있어서 유산과 사산의 원인이 되고 신생아에게 선천성 감염을 일으킬 수 있는 것으로 되어 있으며, 최근에는 장기이식 및 후천성 면역결핍증(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)의 증가와 더불어 본충의 발생이 증가 추세에 있어 이에 대한 연구 및 관심이 증가되고 있다(Luft, 1989).

TMP-SMZ은 trimethoprim과 sulfamethoxazole

의 복합제제로 trimethoprim은 dihydrofolate reductase의 작용을 억제시켜 folic acid가 folinic acid로 되는 과정을 방해하고 sulfamethoxazole은 para-aminobenzoic acid가 folic acid로 전환되는 것을 억제하여 결과적으로 세균이나 원충의 핵산과 단백질 합성에 장애를 가져오는 것으로 알려져 있다(Rubin and Swartz, 1980). *Toxoplasma*와 같이 급속히 성장하는 세포는 dihydrofolate reductase가 다량 요구되며 이러한 효소를 억제시킬시 항균작용을 나타낼 수 있는 약리작용을 이용하여 최근 AIDS 환자에 동합되는 *Toxoplasma*증의 치료에 TMP-SMZ이 많이 사용되고 있다(Canessa et al., 1992; Carr et al., 1992). 지금까지 TMP-SMZ에 의한 *Toxoplasma*증의 치료효과에 대한 연구는 많이 이루어져 왔지만 *Toxoplasma*증의 감염 예방효과에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. 또한 감염 예방효과에 대한 연구의 대부분도 RH주를 이용한 급성 독성 실험이었고(Grossman and Remington, 1979), 무증상 만성감염을 일으키는 약독주를 이용한 연구는 찾아보기 힘들다.

본 연구는 *T. gondii*의 약독주(Beverley주)와 강독주(RH주)를 마우스에 감염시킴과 동시에 TMP-

* 논문접수 1993년 10월 2일, 수정재접수 10월 26일
 * 별책 요청 저자

SMZ를 투여한 후 마우스의 생존기간과 생존율, 면역혈청학적 반응 및 뇌조직내 씨스트 수의 변화를 감염대조군 및 spiramycin 투여군과 비교 평가하여 *T. gondii*의 약독주와 강독주 감염시 TMP-SMZ 투여에 의한 *Toxoplasma*증의 감염 예방효과를 규명하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

1) 실험동물: 생후 6~7주 된 17~20 g의 웅성 BALB/c 마우스를 한국화학연구소로부터 분양받아 동물사육실에서 통상적인 방법으로 사육하여 실험에 사용하였다.

2) *Toxoplasma gondii* 주: *T. gondii*의 강독주인 RH주는 *Toxoplasma* 항원 제조 및 마우스에 감염시켜 생존기간과 생존율의 측정에 사용하였으며, 약독주인 Beverley주는 마우스에 감염시켜 혈청내 항체가 측정 및 뇌조직내 씨스트 수의 조사에 사용하였다.

3) 투여 약제: 화학요법제로 trimethoprim-sulfamethoxazole(Roche, Switzerland)과 spiramycin(근화제약)을 사용하였으며, 약제는 증류수 1 ml에 용해하여 매일 경구적으로 투여하였다.

4) *Toxoplasma* 항원의 제조: *T. gondii* RH주의 tachyzoite를 마우스의 복강내에 감염시킨 3~4일 후 총체가 함유된 복강세액을 얻어 700 × g로 원심하였다. 침사에 생리식염수(0.85% NaCl)를 가하여 만든 부유액을 40% Percoll(Sigma, U.S.A.) 위에 중첩시킨 후 4°C, 4,500 × g로 20분간 원심하여 아래 부분의 *Toxoplasma* 분획을 얻었다. 이 분획을 cellulose powder(CF-11, Whatman)에 통과시킨 후 PBS로 원심세척 후 -70°C에 보관하였다. 녹인 후 homogenizer(Fisher, U.S.A.)와 sonicator(Ultrasonic Processor, U.S.A.)로 처리하고 4°C, 17,500 × g로 30분간 원심하여 그 상층액을 *Toxoplasma* 항원으로 사용하였다. 단백질 농도는 bovine serum albumin을 표준단백으로 Bio-Rad assay kit(Bio-Rad, U.S.A.)를 이용하여 측정하였다.

2. 실험 방법

1) *Toxoplasma gondii*의 감염: 실험동물 중 강독주 감염 마우스는 *T. gondii* RH주의 tachyzoites를 마우스 당 1 × 10⁵개씩 복강내로 감염시켰으며, 약독주 감염 마우스는 *T. gondii* Beverley주의 씨스트를 10개씩 복강내로 감염시켰다.

2) 실험군의 설정: *T. gondii* 감염 마우스는 감염대조군과 약제투여군으로 구분하였으며, 약제투여군은 다시 5개군으로 분류하여 감염 직후부터 감염

후 15일동안 투약하였다. 즉, 제1군은 마우스당 TMP-SMZ를 6 mg/day, 제2군은 TMP-SMZ를 12 mg/day, 제3군은 TMP-SMZ를 24 mg/day, 제4군은 TMP-SMZ를 48 mg/day, 제5군은 마우스당 spiramycin을 20 mg/day 투여하였다. 마우스의 생존기간 측정은 *T. gondii* RH주를 감염시킨 마우스를 대상으로 각 군별로 10마리씩 30일동안 관찰하였으며, 혈청내 항체가 측정 및 뇌조직내 씨스트 수의 조사는 *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스를 대상으로 매 10일마다 각 군별로 5마리씩 5회(50일) 실험하였다.

3) 혈청내 항체가: *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스를 ether 마취하에 심장에서 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 Voller et al.(1976)이 시행한 효소결합면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)에 준하여 혈청내 IgG 및 IgM 항체가를 측정하였다.

Toxoplasma 항원을 0.05 M carbonate-bicarbonate buffer(pH 9.6)로 단백질 농도가 10 µg/ml 되도록 희석하여 96 well microplate(Titertek, U.S.A.)의 각 well에 100 µl씩 분주한 후 4°C로 하룻밤 반응시켰다. PBS/tween 20으로 3회 세척 후 0.1% BSA/PBS/tween 20으로 마우스 혈청을 IgG 측정용은 1:100, IgM 측정용은 1:50 희석시킨 다음 100 µl씩 분주 후 실온에서 2시간 반응시켰다. PBS/tween 20으로 3회 세척 후 0.1% BSA/PBS/tween 20으로 1:1000 희석시킨 horseradish peroxidase conjugated goat anti-mouse IgG와 IgM(Sigma, U.S.A.)을 각각 150 µl씩 분주하여 실온에서 2시간 반응시켰다. PBS/tween 20으로 3회, 증류수로 2회 세척 후 o-phenylenediamine 기질액 150 µl씩 분주하였으며 20분 후 8N H₂SO₄를 25 µl씩 넣어 반응을 정지시켰다. 흡광도는 automatic ELISA reader(microline 182 plus, Okidata Co., Japan)를 이용하여 492 nm에서 측정하였다.

4) 면역조직화학적 방법에 의한 *T. gondii* 씨스트의 조사: *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스의 뇌조직내 씨스트를 peroxidase-anti-peroxidase(PAP) 법으로 조사하였다.

마우스 뇌조직의 중앙부분 관상절단면(coronal section plane)을 조사하였다. 파라핀을 제거한 다음 1.5% methanolic hydrogen peroxide로 20분 반응시킨 후 정상 goat serum을 반응시켰다. PBS로 세척 후 mouse anti-*Toxoplasma* antiserum으로 반응시킨 다음 goat anti-mouse immunoglobulin으로 30분 반응시켰다. PBS로 세척, peroxidase mouse antiperoxidase로 반응시킨 다음 diaminobenzidine으로 발색시킨 후 탈수 봉입하여 뇌조직내 *T. gondii*의 씨스트 수를 계산하였다.

5) Percoll에 의한 *T. gondii* 씨스트의 분리: *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스의 뇌조직 내 씨스트를 Cornelissen *et al.*(1981)의 방법에 따라 분리하였다. 적출한 마우스 뇌조직에 PBS(pH 7.2)를 첨가한 후 homogenizer로 완전히 마쇄시켰다. 뇌조직 현탁액과 45% Percoll을 완전히 혼합시킨 후 4°C, 27.138 × g로 20분 원심하였다. 원심 후 중간층을 얻어 PBS로 3회 원심세척 후 분리된 *T. gondii*의 씨스트 수를 계산하였다.

6) 통계 처리: 실험 성적은 평균 표준편차(Mean ± S.D.)로 표시하였고 유의성 검정은 T-test를 이용하였으며, 유의수준은 p < 0.05로 하였다.

실험성적

1. 마우스의 생존기간 및 생존율

*T. gondii*의 RH주를 감염시키고 약제를 투여하지 않은 감염대조군의 평균 생존기간은 6.5 ± 0.9일이었으며 감염 후 5일부터 죽기 시작하여 8일까지 모두 죽었으나, TMP-SMZ이나 spiramycin을 15일간 투여한 약제투여군의 생존기간은 감염대조군에 비해 모두 유의하게 증가하였다(p < 0.01). TMP-SMZ 투여군은 약제의 투여량을 증가시킴에 따라 평균 생존기간 및 생존율이 증가하여 3군과 4군은 100% 생존율을 나타냈으며, 1군과 3군 및 1군과 4군 사이에 유의한 차이를 보였다. Spiramycin 투여군의 평균 생존기간은 15.6 ± 10.9일, 생존율은 30.0%로 TMP-SMZ 투여군보다 유의하게 감소하였다(p < 0.05)(Table 1 및 Fig. 1).

2. 혈청내 항체가

1) Immunoglobulin G 항체가: *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 감염대조군의 혈청내 IgG 항체는 감염 10일 이후부터 증가하여 감염 후 50일에는 1.94 ± 0.32의 흡광도를 나타냈다.

TMP-SMZ 투여군은 감염대조군보다 낮은 항체가를 보였으나(p < 0.01), spiramycin 투여군은 감염대조군과 유사한 항체가를 보였다. 또한 약제투여군을 상호 비교시 TMP-SMZ 투여군과 spiramycin 투여군 사이에는 유의한 차이를 나타냈으나(p < 0.05), TMP-SMZ 투여군 상호간에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

2) Immunoglobulin M 항체가: *T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 감염대조군의 혈청내 IgM 항체는 감염 10일에 0.88 ± 0.09로 가장 높았으며 그 이후에는 감소하였다. 감염대조군과 비교시 TMP-SMZ 투여군은 유의하게 감소하였으나(p < 0.05), spiramycin 투여군은 유의한 차이가 없었다. 또한 약제투여군을 상호 비교시 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

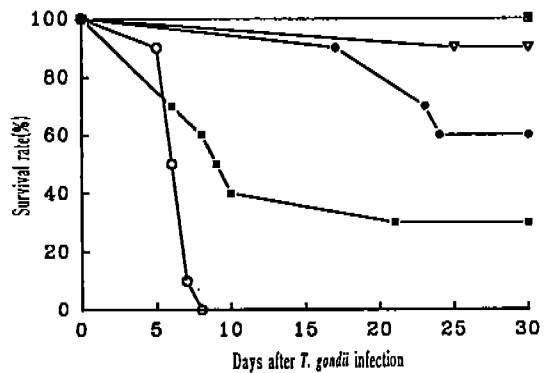


Fig. 1. Survival rates of mice infected intraperitoneally with 1 × 10⁵ tachyzoites of *T. gondii*. There were 10 mice in each group. Symbol: ○, infected control; ●, group 1; ▽, group 2; ▼, group 3; □, group 4; ■, group 5.

Table 1. Mean survival days of mice infected intraperitoneally with 1 × 10⁵ tachyzoites of *T. gondii*

Group	No. of mice	Drug ^{a)}	Daily dose (mg/mouse)	Survival day (mean ± S.D.)	Survival rate ^{b)} %
I.C. ^{c)}	10	-	-	6.5 ± 0.9	0
1	10	TMP-SMZ ^{d)}	6	27.6 ± 4.6	60
2	10	TMP-SMZ	12	29.5 ± 1.6	90
3	10	TMP-SMZ	24	30.0 ± 0.0	100
4	10	TMP-SMZ	48	30.0 ± 0.0	100
5	10	Spiramycin	20	15.6 ± 10.9	30

a) All drugs were administered orally for 15 days, started immediately after infection.

b) Number of survivor at 30 days after infection/Number challenged

c) I.C.: infected control

d) TMP-SMZ: trimethoprim-sulfamethoxazole (1:5)

3. 면역조직화학적 방법에 의한 *T. gondii* 씨스트의 조사

*T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 마우스의 뇌조직내 씨스트를 PAP법으로 관찰한 결과 감염대조군은 감염 후 20일부터 마우스 뇌조직 표본당 1~5개(평균 2.6~3.4개)의 씨스트가 발견되었다. 약제투여군 중 TMP-SMZ를 마우스 당 6 mg/day 투여한 1군의 일부 및 spiramycin을 투여한 5군의 일부에서 씨스트가 발견되었으나, TMP-SMZ를 마우스당 12 mg/day 이상 투여한 2군, 3군 및 4군에서는 발견되지 않았다(Table 2 및 Fig. 4).

4. Percoll에 의한 *T. gondii* 씨스트의 분리

*T. gondii*의 Beverley주를 감염시킨 감염대조군의 뇌조직내 씨스트는 감염 후 20일부터 검출되기 시작하였으며 마우스당 씨스트 수는 116~795개(평

균 313~452개) 범위였다. 약제투여군 중 TMP-SMZ를 마우스당 12 mg/day 이하 투여한 1군과 2군의 일부 및 spiramycin 투여군의 일부에서 *Toxoplasma* 씨스트가 분리되었으나, TMP-SMZ를 마우스당 24 mg/day 이상 투여한 3군 및 4군에서는 분리되지 않았다. 약제투여군은 감염대조군에 비해 유의하게 감소하였으며, TMP-SMZ의 투여량을 증가시키에 따라 씨스트의 수가 감소되었다(Table 3 및 Fig. 5).

고찰

*T. gondii*는 일단 감염이 되면 숙주세포 내에서 분열 증식하는 특성을 가지고 있으므로 *Toxoplasma* 종의 치료시에는 숙주세포 내에 있는 원충에 작용을 미칠 수 있는 약제가 요구된다. *Toxoplasma*종의

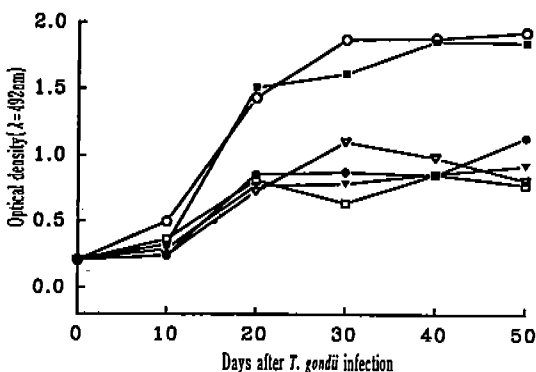


Fig. 2. Serum IgG antibody titers of mice infected intraperitoneally with 10 cysts of *T. gondii*. The results are expressed as mean of 5 mice.

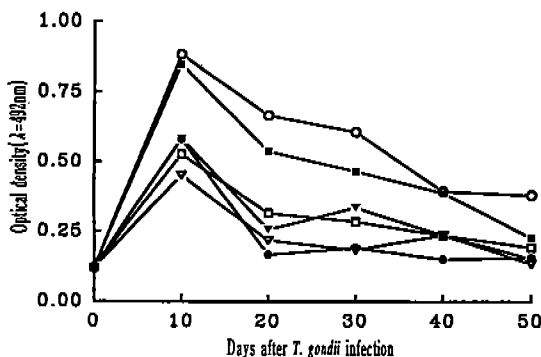


Fig. 3. Serum IgM antibody titers of mice infected intraperitoneally with 10 cysts of *T. gondii*. The results are expressed as mean of 5 mice.

Table 2. No. of cysts identified by peroxidase anti-peroxidase method in the brain of mice infected intraperitoneally with 10 cysts of *T. gondii*

Group	Duration of <i>T. gondii</i> infection				
	10 days	20 days	30 days	40 days	50 days
I.C.	—	2.6 ± 0.9 ^{a)} (1~3)	2.6 ± 0.5 (2~3)	3.4 ± 0.9 (3~5)	2.8 ± 1.3 (2~5)
1	—	1.0 ± 1.0 (0~2)	0.6 ± 0.9 (0~1)	0.8 ± 0.8 (0~2)	1.0 ± 1.0 (0~2)
2	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—
5	—	1.4 ± 0.9 (0~2)	1.2 ± 0.8 (0~2)	0.8 ± 0.4 (0~1)	1.2 ± 0.3 (0~1)

^{a)}Mean ± standard deviation (range)

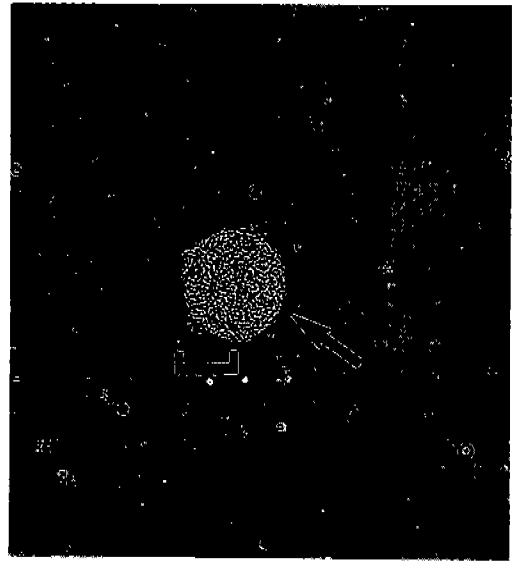


Fig. 4. *Toxoplasma* cysts in the mouse brain parenchyma by PAP method. Bar equals 20 μ m. **Fig. 5.** *Toxoplasma* cyst purified by density-gradient centrifugation on Percoll. Bar equals 20 μ m.

Table 3. No. of cysts purified by density-gradient centrifugation on Percoll in mice infected intraperitoneally with 10 cysts of *T. gondii*

Group	Duration of <i>T. gondii</i> infection				
	10 days	20 days	30 days	40 days	50 days
I.C.	—	452 \pm 198 ^{a)} (284~795)	313 \pm 172 (116~580)	329 \pm 122 (120~420)	376 \pm 205 (129~660)
1	—	62 \pm 51 (0~142)	55 \pm 44 (0~122)	50 \pm 61 (0~170)	58 \pm 61 (0~190)
2	—	8 \pm 9 (0~21)	5 \pm 7 (0~16)	8 \pm 8 (0~18)	8 \pm 9 (0~24)
3	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—
5	—	45 \pm 19 (28~73)	45 \pm 34 (0~92)	31 \pm 32 (0~64)	43 \pm 43 (0~98)

^{a)}Mean \pm standard deviation (range)

치료제로 과거에는 pyrimethamine과 sulfadiazine의 병용 투여, clindamycin이나 spiramycin 등을 단독 또는 sulfa제와 병용 투여 등이 주로 사용되어 왔다. 그러나 pyrimethamine과 sulfadiazine의 병용 요법은 골수 기능의 저하를 초래하는 등 많은 부작용을 일으키는 단점이 있으며 (Haverkos, 1987), spiramycin은 특별한 부작용은 없으나 치료 효과가 현저히 낮은 것으로 보고되고 있어 (Chang and Pechère, 1988), 최근에는 이에 대한 대체 약제로 부작용이 현저히 낮으며 치료효과가 우수한 TMP-SMZ이 많이 사용되고 있다 (Norrby et

al., 1975; Nguyen and Stadtsbaeder, 1983; Canessa et al., 1992; Carr et al., 1992). 그러나 Thiermann et al. (1978)은 *T. gondii*에 대한 살충 효과에 있어서 TMP-SMZ 단독 투여보다 pyrimethamine과 sulfadiazine의 병용 투여시 더 우수한 치료효과를 나타냈다고 하여 이에 대한 많은 연구가 요구된다. 본 실험에서 *T. gondii*의 RH주를 마우스당 1×10^5 개 주입하였는데 이는 약제에 의한 *T. gondii*의 증식억제 및 살충효과를 평가하는데 충분한 감염량이었다 (Chang and Pechère, 1987). 실험 결과 마우스의 생존기간 및 생존율은 TMP-

SMZ 투여량에 비례하여 증가하였으며, 마우스당 24 mg/day 이상 투여시는 100% 모두 생존하여 TMP-SMZ이 *T. gondii*의 강독주 감염시 감염 예방 효과가 있음을 알 수 있었다.

사람을 포함한 중간 숙주에 감염되어 있는 *T. gondii*의 대부분은 약독주로 이들은 혈액내 출현도 적고 조직내 침범 수도 적으며 잔류 기간도 비교적 짧아 그 병원성도 경미하다. 본 실험에서 *T. gondii*의 약독주인 Beverley주를 감염시킨 후 약독주의 감염 예방효과를 평가한 결과 감염 후 20일부터 감염 대조군, TMP-SMZ을 마우스 당 12 mg/day 이하 투여군의 일부 및 spiramycin 투여군의 일부에서 씨스트가 관찰되었는데 이는 감염 후 7~10일부터 bradyzoites가 출현하기 시작하여 완전한 씨스트의 형성에는 3주 정도 소요된다고 한 Lainson(1958)의 보고와 일치하였다. 약독주 감염 마우스의 뇌조직내 씨스트 수는 TMP-SMZ의 투여량 증가에 따라 감소하였으며 마우스당 24 mg/day 이상 투여시 PAP법이나 density-gradient centrifugation법 모두에서 씨스트가 검출되지 않아 TMP-SMZ이 *T. gondii*의 강독주와 마찬가지로 약독주에 대한 감염 예방효과도 있음을 알 수 있었다. 뇌조직내 씨스트는 감염 후 20일에 가장 많이 분리되었으며 그후는 약간 감소하였는데 이는 감염 후 20일째에 존재하였던 유약형 씨스트의 일부가 그후 계속 성장하지 못하고 죽은 것으로 생각된다. TMP-SMZ을 마우스당 12 mg/day 투여군은 실험 방법에 따라 씨스트의 검출율에 차이가 있었는데 이는 density-gradient centrifugation법은 뇌조직 전체를 조사하는 반면 PAP법은 뇌조직의 한 단면만을 조사함으로써 인한 실험 방법상의 차이로 생각된다. Spiramycin 투여군의 생존 기간은 감염대조군에 비해 유의하게 증가하였으나 감염 후 30일에 감염 마우스의 30%만이 생존하였다. 또한 약독주 감염 마우스에 있어 spiramycin투여군의 *Toxoplasma*증 감염 예방효과는 TMP-SMZ을 마우스당 12 mg/day 투여군과 유사한 씨스트 분리 성적을 나타냈다. 이는 spiramycin이 *T. gondii*의 강독주와 약독주에 대한 증식 억제 효과는 인정되나 살충효과는 미약한 것을 의미하는 것으로 Nguyen and Stadtsbaeder(1983) 및 Chang and Pechère(1988)의 성적과도 일치하였다.

항체의 형성은 B-림프구가 항원 자극을 받아 형질세포로 분화되어 생산되는 것으로 *T. gondii* 감염에 있어서 항체는 초기에 별다른 방어적 역할을 하지 못하지만 만생기에 있어서는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Brinkmann et al., 1987). 본 실험에서 spiramycin 투여군의 혈청내 IgG 및 IgM 항체가는 감염대조군과 비교시 유의한 차이를 보이지 않았으나, TMP-SMZ 투여시는 유의하게 감소하였다. 이는 spiramycin 투여시는 *T. gondii*의 감염

이 성립되어 IgG 및 IgM 항체가가 감염대조군과 유사하게 상승하였으나 TMP-SMZ 투여시는 *T. gondii*의 감염이 성립되지 않았기 때문에 항체가의 상승이 미약하거나(Nguyen and Stadtsbaeder, 1983), 약제 투여로 인해 *Toxoplasma*-specific T 세포의 활성화를 촉진시켜 비효율적인 자가반응 항체 (autoreactive antibody)의 생산을 감소시켰기 때문에 생각된다(Brinkmann et al., 1987). 이와같은 성적은 *T. gondii* 감염 마우스에 cyclosporine 투여시 시험관내 혹은 생체내에서 모두 항-*Toxoplasma* 작용을 나타냈으며, 동시에 IgG와 IgM 항체가가 유의하게 감소되었다는 McCabe et al.(1986)의 보고, 및 spiramycin 투여시는 감염군과 유사한 항체가를 나타냈으나 TMP-SMZ 투여시 항체가의 상승이 없었다는 Nguyen and Stadtsbaeder(1983)의 보고와 유사하였다. 또한 본 실험에서 IgM 항체가는 감염 후 10일에 가장 높았으며 IgG 항체가는 감염 후 10일 이후부터 계속적으로 증가하는 값을 나타내, IgM은 감염 후 7일부터 검출되기 시작하여 감염 후 14일에 최고에 달했으며 IgG는 감염 후 2주부터 검출되기 시작했다는 Brinkmann et al.(1987)의 보고와 유사하였다.

이상에서와 같이 TMP-SMZ에 의한 *Toxoplasma* 증의 감염 예방효과는 spiramycin보다 우수하였다. 또한 TMP-SMZ을 충분량 투여시 *T. gondii*의 강독주를 감염시킨 마우스의 생존기간을 유의하게 증가시켰으며, 약독주를 감염시킨 마우스의 혈청내 항체가 및 뇌조직내 씨스트의 수를 유의하게 감소시켜 TMP-SMZ이 *T. gondii*의 강독주와 약독주 감염 마우스 모두에 감염 예방효과가 있었다.

참고문헌

Brinkmann V, Remington JS, Sharma SD (1987) Protective immunity in toxoplasmosis: correlation between antibody response, brain cyst formation, T-cell activation, and survival in normal and B-cell-deficient mice bearing the H-2^k haplotype. *Infect Immun* **55**: 990-994.

Canessa A, Del Bone V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A (1992) Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **11**: 125-130.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al (1992) Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* **117**: 106-111.

Chang HR, Pechère JCF (1988) Activity of spiramycin against *Toxoplasma gondii* in vitro, in experimental infections and human infection. *J Antimicrob Chemother* **22**(suppl): 87-92.

Choi JS, Choi CS, Soh CT (1980) Isolation of

- Toxoplasma gondii* from congenital and acquired chorioretinitis cases. *Yonsei Rep Trop Med* **11**: 39-42.
- Choi WY (1990) Diagnosis and epidemiology of toxoplasmosis in Korea. *Korean J Parasit* **28** (suppl): 41-44.
- Cornelissen AWCA, Overdulve JP, Hoenderboom JM (1981) Separation of *Isospora* (*Toxoplasma*) *gondii* cysts and cystozoites from brain tissue by continuous density-gradient centrifugation. *Parasitology* **83**: 103-108.
- Grossman PL, Remington JS (1979) The effect of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* *in vitro* and *in vivo*. *Am J Trop Med Hyg* **28**: 445-455.
- Haverkos HW (1987) Assessment of therapy for toxoplasmic encephalitis. Toxoplasmic encephalitis study group. *Am J Med* **82**: 907-914.
- Lainson R (1958) Observations on the development and nature of pseudocyst and cysts of *Toxoplasma gondii*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* **52**: 396-407.
- Luft BJ (1989) *Toxoplasma gondii*. In the parasitic infections in the compromised host (ed. Walzer PD, Genta RM) p179-279 Marcel Dekker, New York.
- Masur H (1985) Toxoplasmosis. In Cecil textbook of medicine (ed. Wyngaarden J, Smith S) p1792-1795 WB Saunders, Philadelphia.
- McCabe RE, Luft BJ, Remington JS (1986) The effects of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* *in vivo* and *in vitro*. *Transplantation* **41**: 611-615.
- Nguyen BT, Stadtsbaeder S (1983) Comparative effects of cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole), pyrimethamine-sulphadiazine and spiramycin during avirulent infection with *Toxoplasma gondii* (Beverly strain) in mice. *Brit J Pharmacol* **79**: 923-928.
- Norrby R, Eilard T, Svedhem A, Lycke E (1975) Treatment of toxoplasmosis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Scand J Infect Dis* **7**: 72-75.
- Rubin RH, Swartz MN (1980) Drug therapy, trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* **303**: 426-431.
- Thiermann E, Apt W, Atlas A, Lorca M, Olguin J (1978) A comparative study of some combined treatment regimens in acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg* **27**: 747-750.
- Voller A, Bidwell DE, Bartlett A (1976) Enzyme immunoassays in diagnostic medicine, theory and practice. *Bull WHO* **53**: 55-66.

=Abstract=

Prophylactic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Toxoplasma*-infected mice

Young-Ha Lee*, Doo-Yong Lee, and Dae-Whan Shin

Department of Parasitology, College of Medicine Chungnam National University Daejeon 301-131, Korea

This study was performed to evaluate the prophylactic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) in mice experimentally infected with virulent RH strain and avirulent Beverley strain of *T. gondii*. The mice infected with 1×10^5 tachyzoites were used in the measurement of mean survival days, and the mice infected with 10 cysts were used in the titrations of specific antibodies and enumeration of brain cysts. Mean survival days of mice were significantly increased in mice treated with TMP-SMZ as compared with spiramycin-treated and untreated control group. Mean survival days and survival rates of mice were increased according to the increment of dosages, and TMP-SMZ protected 100% of mice after fifteen daily dose of 24 mg/mouse or more administered orally. *Toxoplasma*-specific serum IgG and IgM antibody titers were significantly lower in mice treated with TMP-SMZ than those of spiramycin-treated and untreated control group. *Toxoplasma* cysts were not found in mice treated with TMP-SMZ at a dose of 24 mg/mouse or more per day, but the group of spiramycin treatment and untreated controls were found in the brain from 20 days after infection. The present results revealed that TMP-SMZ can be used as a prophylactic agent against murine toxoplasmosis after intraperitoneally challenges with the virulent or avirulent strain of *T. gondii*.

Key words: Prophylactic effects, trimethoprim-sulfamethoxazole, toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, mice

[Korean J. Parasit., 31(4): 363-370, December 1993]

*Corresponding author