

# trans-1, 4, 5, 6-Tetrahydro-2-(3-hydroxystyryl)-1-methyl pyrimidine(CP-14, 445)의 Trichocephalus trichiura에 대한 구충효과

## Anthelmintic Effect of trans-1, 4, 5, 6-Tetrahydro-2-(3-hydroxystyryl)

### -1-Methylpyrimidine (CP-14, 445) on Trichocephalus trichiurus

서울대학교 의과대학 약리학교실

박찬웅 · 임정규 · 심상정 · 김명석 · 정명희

#### 서론

회충을 비롯한 여러가지 장내 기생충에 대한 구충제는 많은 종류가 알려져 사용되어 왔다. 과거에 사용되었던 많은 구충제들이 대단히 독성이 강하므로써 임상적 이용에 여러문제점을 낳고 있었으나 근년에 이르러 획기적인 발전을 이룩하고 있다. Piperazine의 도입은 요충증 및 회충증의 치료에 기여하였으며 촌충증치료에 Quinacrine의 도입은 치료의학면의 발전을 가져왔다.

이같은 많은 발전에도 불구하고 아직도 편충증, 주혈사상충증 및 주혈흡충증에 대한 구충제의 개발에 성공을 보지 못하고 있었다. Pyrantel도 1966년 Austin에 의하여 가축의 기생충 구충제로서 개발이된 이래 사람의 기생충에도 대단히 효과적이 세계 각국에서 보고되었다<sup>1-8)</sup>. 그러나 역시 편충증에는 별효과를 나타내지 못하였다. 최근 Howes<sup>9)</sup>는 Pyrantel의 meta-oxyphenyl 유도체로서 CP-14, 445 (Fig. 1.)를 얻고 이것이 편충증에 유효할 것으로 추정하여 흰쥐의 실험적 편충증

및 개의 편충 자연감염증에 대한 효과를 보고한바 있다. 저자들은 이것의 임상적 이용의 예비시험으로서 사람의 편충증에 대한 효과를 관찰함과 아울러 이것의 인체에 미치는 영향을 검토코저 본실험을 시행하였다.

#### 실험 방법

##### 1) 실험대상

비교적 중증 편충증을 집단적으로 발견할 수 있는 시내 모정신박약아학원에서 이차에 걸친 검편을 시행하여 EPG 500 이상의 환자를 대상으로 하였다.

##### 2) 실험 절차

각환자는 투약전 약물의 인체에 대한 영향을 검토키 위하여 채혈 및 채뇨를 시행하고 시립형의 CP-14, 445 10 mg/kg의 용량을 일회 경구투여하고 잇다른 삼일간 체변하여 배출된 충체 및 총란을 계산하였다.

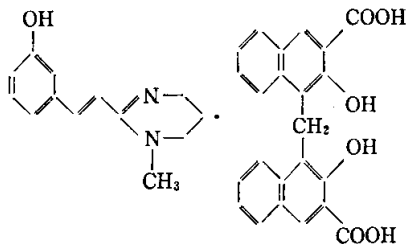
그리고 투약후 제10일과 제22일에 역시 체변 및 채혈 채뇨를 시행하여 검사하였다.

변검사는 투약후 잇다른 삼일간은 변전량을 걸러서 총체를 가려내고 총란의 검사는 Stoll씨 회석총란계산법에 따라 총란수를 계산하였다. 투약후 제10일과 제22일의 변은 역시 Stoll씨 회석총란계산법으로 총란수를 계산하고 혈액은 혈액학 검사로서 적혈구, 혈색소, 백혈구 및 백혈구의 혈구별분포비를 계산하였고 생화학적검사로서 혈청 GOT, GPT, Alkaline phosphatase, BUN, Bilirubin 등을 측정하였으며 소변검사로써 당, pH, 단백질, 혈액 및 현미경적 소견을 검사하였다.

#### 실험 결과

126명의 원아로부터 체변하여 기생충의 종류별로 검토한바 다음표와 같은 분포를 보였으며 이중 편충 감염

Fig. 1. CP 14, 445-16  
trans-1, 4, 5, 6-Tetrahydro-2-(3 hydroxystyryl)-1-methyl pyrimidine Pamoate



\* 본연구는 1973년도 문교부연구조성비의 일부보조로서 수행되었음.

Incidence of intestinal helminth infestation in 126 patients.

	No.†	Percent
Total number of examined	126	
Total number of positive	123	97.6
A. lumbricoides	74	58.7
Hook Worm	1	0.8
T. trichiurus	122	96.8
T. orientalis	8	6.3
E. vermicularis	1	0.8
C. saginata	4	3.1

Table 1. Age, Body weight and Sex distribution in CP-14, 445 treated patients.

		No. of patient
Age (years)	Under 13	3
	14-20	29
	21-30	28
	Over 31	10
	Total	70
	Mean±S. D.	22.54±8.36
Body weight(kg)	Under 29	7
	30-39	9
	40-49	30
	50-59	19
	60-69	4
	70-79	1
	Total	70
	Mean±S. D.	45.01±10.77
Sex	Male	38
	Female	32
	Total	70

중은 96.8%로서 가장높은 감염율을 보였다. 122명의 편충감염증 환자중 EPG 가 500 이상이 되는 70명을 대

Table 2. Total worms in Stool for three successive post-treatment days.

No. of Worms	No. of case
Under 10	21
11-30	14
31-50	7
51-70	3
71-90	2
91-110	3
Over 110	4
Mean±S. D.	35.02±47.47

상으로 하여 본실험을 시행하였다.

실험대상의 연령, 체중 및 남녀의 분포는 Table 1. 과 같으며 총란수의 정도에 따르는 분포는 Table 5에서와 같다. 즉 실험대상의 연령 분포는 11세에서 57세사이였으며 평균 22.54±8.36세였고 체중은 평균 45.1±10.77 kg 였다. 전대상중 남자가 38명에 여자가 32명이였다. 배출된 총란수는 EPG 1,000-4,999 사이가 가장 많아전체의 65.7%를 보였고 EPG 5,000이상인 경우도 2.9% 있었다.

이상의 EPG 500 이상을 나타낸 70명의 대상에게 경구적으로 CP-14,445를 일회단독투여 하고 연이은 3일간의 대변중에 배출된 총체를 검출한 결과 Table 2에서 보여주는 바와같이 체변된 54명의 대상에서 평균 35.02±47.47마리의 총체를 보았다. 치료후 22일째의 감염음전율은 편충에서 63%를 보인데 반하여 회충중에서는 2.3%에 불과하였다(Table 6).

총란계산법에 의하여 치료전 및 치료후의 총란 감소 경향을 검토한바 Table 7에 보이는 바와 같으며 치료후 제22일의 총란감소율은 Table 8.에서 보는 바와 같이 편충중에서는 91.5%인데 반하여 회충중에서는 제22일째에 14.6%라는 경미한 감소율을 나타내었을 뿐이다.

편충중의 제22일째의 총란수의 분포를 보면 그 대부분인 80.8%가 Grade I에 속하였으며 Grade III의 경우는 한 예도 없었다(Table 5).

전편충증환자를 대상으로 혈액학적 소견과 생화학적 검사 및 소변검사를 시행하였다. Table 3 및 Table 4에 나타난 바와같이 치료전이나 치료후 제10일 및 제22일에서의 혈액학적소견 및 생화학적 검사소견에서 별변화를 보이지 않았다. 소변검사에서도 검사대상 전원에

**Table 3.** Hematological findings in CP-14,445 treated patients.

	Pre-treatment	Post-treatment	
		D+10	D+22
Erythrocytes ( $\times 10,000$ )	468.36 $\pm$ 19.08	473.68 $\pm$ 24.81	474.60 $\pm$ 14.42
Hemoglobin (g%)	13.63 $\pm$ 0.82	13.47 $\pm$ 0.93	13.14 $\pm$ 0.51
Leucocytes	8609.48 $\pm$ 1962.4	8771.7 $\pm$ 1504.0	8103.8 $\pm$ 1213.2
Neutrophil (%)	64.40 $\pm$ 9.89	64.64 $\pm$ 8.31	66.52 $\pm$ 7.62
Lymphocyte (%)	28.43 $\pm$ 9.22	28.21 $\pm$ 7.21	28.88 $\pm$ 7.55
Eosinophil(%)	1.32 $\pm$ 6.48	3.76 $\pm$ 5.19	2.94 $\pm$ 3.12
Monocyte (%)	2.56 $\pm$ 1.53	2.48 $\pm$ 1.75	2.05 $\pm$ 0.93

**Table 4.** Blood Chemistry finding in CP-14,445 treated patients.

	Pre-treatment	Post-treatment	
		D+10	D+22
S-GOT*	17.23 $\pm$ 7.07	21.44 $\pm$ 9.04	22.15 $\pm$ 7.93
S-GPT*	20.67 $\pm$ 5.74	18.25 $\pm$ 6.71	21.67 $\pm$ 10.29
BUN(mg%)	12.59 $\pm$ 4.58	11.50 $\pm$ 2.08	10.9 $\pm$ 2.15
Alkaline Phosphatase**	3.79 $\pm$ 1.72	3.80 $\pm$ 1.71	3.14 $\pm$ 1.37
Bilirubin(mg%) Direct	0.18 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.03
Indirect	0.25 $\pm$ 0.13	0.23 $\pm$ 0.14	0.22 $\pm$ 0.10

\* Sigma Reitman Frankel unit

\*\* Bessey-Lowry unit

**Table 5.** Distribution of E.P.G. of *Trichocephalus trichiurus* by grades before and after 22nd day of CP-14,445 treatment.

Grade E.P.G.	Grade I 100-999	Grade II 1000-4999	Grade III Over 5000	Total
Pre-treatment				
No. of case	22	46	2	70
Percent	31.4	65.7	2.9	100
Post-treatment				
No. of case	21	5	0	26
Percent	80.8	19.2	0	100

**Table 6.** Negative conversion rate of *T. trichiurus* and *A. lumbricoides* at 22nd post-treatment day by CP-14,445 treatment.

Parasite	No. of patient treated	No. of Patient cured	Percent
<i>T. trichiurus</i>	70	44	63
<i>A. lumbricoides</i>	43	1	2.3

게서 소변의 pH, 당, 및 단백질의 이상소견을 발견할 수 없었으며 치료대상 전원에게서 10mg/kg의 일회 단독투여로서 특기할만한 타각적 및 자각적 증상을 발견할 수 없었다.

### 고 찰

편충은 세계적으로 상당히 많은 감염율을 나타내는 기생충의 하나이다. 그러나 회충, 십이지장충같은 기생충 감염증에 대한 치료제는 상당히 효과적인 것들이 개

**Table 7.** Mean E.P.G. differences of *T. trichiurus* and *A. lumbricoides* by CP-14, 445.

Parasite	<i>T. trichiurus</i>	<i>A. lumbricoides</i>
Pre-treatment		
Mean E.P.G.	2050.27*(70)	10289.23*(43)
S.E.	210.49	2494.07
Post-treatment		
D+1 Mean E.P.G	1928.57(35)	9184.21(19)
S.E.	261.57	1474.43
D+2 Mean E.P.G	983.33(36)	11592.86(14)
S.E.	101.38	6344.86
D+3 Mean E.P.G	823.53(17)	11925.00(12)
S.E.	174.93	4818.21
D+10 Mean E.P.G	150.77(65)	5257.58(33)
S.E.	28.21	1232.94
D+22 Mean E.P.G	240.00(70)	11610.31(43)
S.E.	74.87	3387.31

E.P.G.; egg per gram

S.E.; standard error of mean

\*; average mean E.P.G. of two successive days.

Figures in parenthesis are No. of case studied.

**Table 8.** Egg reduction rate of CP 14,445 on the *Trichocephalus trichiurus* and *Ascaris lumbricoides*

Name of parasites	No. of patients	Total Egg Count /Gm of Feces		Reduction percentage
		Before therapy	After therapy	
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	70	149,800	12,800	91.5
<i>Ascaris lumbricoides</i>	43	463,850	366,100	14.6

발되어 있으나 아직도 편충증에 대한 효과적인 치료제가 알려져 있지 않다.

이것은 편충이 숙주 체내조직에서의 특수한 관계 때문이기도 하거니와 요컨대 효과적인 구충제의 결핍이

무엇보다도 문제가 될 것이며 일부요인으로는 구충효과에 대한 적절한 동물 실험방법이 없었음을 들수 있겠다.

Howes(1972)는 pyrantel의 한 유도체로서 CP-14, 445를 얻고 이것이 편충증에 효과적일것으로 보고 편충증의 동물실험방법으로서 흰쥐에 편충부하시험 및 개에서의 자연감염증에 대한 효과를 검토한바 있다. 실험을 통하여 CP-14, 445는 흰쥐편충증에 대한 효과가 다른 구충제들 예를 들면 pyrantel, dithiazanine, dichlorovos 등에 비하여 훨씬 효과적임을 보고하였으며 개의 편충 자연감염증에도 대단히 효과적임을 지적하고있다.

본실험에서도 CP-14, 445는 사람의 편충증에 대하여 대단히 좋은 효과를 나타내었을 뿐아니라 부작용 및 독성이 거의 없는 효과적인 구충제임을 보여주고 있다 한편 회충증에는 거의 효과를 보이지 않았으며 실험결과 중(Table 7) 회충의 충란감소율이 치료후 제10일에 일시적으로 48.9%를 나타내었으나 실제로 회충은 음전율은 대단히 낮은 점으로 보아 CP-14, 445가 일시적인 static action을 회충에 나타내어 그 충란배출에 영향을 미친것이 아닌가 생각된다.

이상실험을 종합해 볼때 CP-14, 445는 거의 독성 및 부작용을 나타내지 않는 편충증에 대한 특수 구충효과를 나타내는 약제로서 앞으로의 임상적이용에 기대를 가져볼 수있는 구충제라고 생각된다.

## 결 론

Pyrantel의 유도체의 하나인 CP-14, 445의 사람편충증에 대한 효과 및 부작용과 독성검토를 시행하였다.

70명의 편충증환자에게 10mg/kg의 CP-14, 445를 일회 단독투여한 결과는 다음과 같다.

1) CP-14, 445는 편충 *T. trichiurus* 감염증에 대하여 63%의 음전율을 보였으며 치료후 제22일째의 충란감소율은 91.5%였다.

2) 회충증에 대하여는 CP-14, 445 10mg/kg 일회 단독투여로서 별 효과를 보지 못하였다.

3) 전대상환자는 CP-14, 445 10mg/kg 투여에 잘 견디었으며 특기할만한 자각적, 타각적증상을 나타내지 않았다.

4) 혈액학적조건, 생화학적조건 및 소변검사조건에서도 치료전, 후의 차이를 발견할수 없었다.

(본 실험수행에 많은 협조를 주신 한국화이자 주식회사에 감사 합니다)

## ABSTRACT

### **Anthelmintic effect of trans-1,4,5,6-Tetrahydro-2-(3-hydroxystyryl)-1-methylpyrimidine(CP-14,445) on *Trichocephalus trichiurus***

*Department of Pharmacology, College of Medicine  
Seoul National University*

CP-14,445, one of pyrimidine derivative, has been expected to be a potent antiwhipworm agent for *Trichocephalus trichiurus*, and its activity in human infestation, its side effect, and safety through preliminary trial is the subject of the present study.

In 70 case of *Trichocephalus trichiurus* infestation one single oral dose of 10mg/kg of CP-14,445 as a syrup formulation, produced following results.

CP-14,445 showed negative conversion rate of 63% for *T. trichiurus* but its egg reduction rate at 22nd post-treatment day was 91.5%.

For the Ascariasis, no effect was observed with one single oral dose of 10mg/kg.

In all tested cases, one single oral dose of 10 mg/kg of CP-14,445 was well tolerated and there was no detectable objective and/or subjective side effect.

Blood chemistry, blood film and urinalysis were taken in all patients and CP-14,445 was so safe as to reveal that no difference was observed between pre- and post-treatment with one single oral dose of 10mg/kg of CP-14,445.

## REFERENCES

1. Austin, W.C. et al. (1971) *Pyrantel pamoate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. Nature*, 212:1273-1274.
2. Bell, W.J. and G.C. Gould (1971) *Preliminary report on pyrantel pamoate in the treatment of human hook worm infection. East African Med. J.* 48(4); 134-151.
3. Campos, R. (1969) *Combantrin (Pyrantel pamoate) in the treatment of human ascariasis. (cited from Pfizer Korea Ltd. materials)*
4. Cervoni, W.A. and J. Oliver-Conzalez (1971) *Clinical evaluation Pyrantel Pamoate in helminthiasis. Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 20; 589-591.
5. Hsieh, H.C. and F.R. Chen (1970) *Evaluation of anthelmintic activity of pyrantel pamoate (Combantrin) against Ascariasis and Hookworm. Chin. J. Micro.*, 3; 126-131.
6. Kobayashi, A. et al., (1970) *Anthelmintic effect of Pyrantel pamoate(Combantrin) against ascariasis. Jap. J. Parasit.*, 12;296-300.
7. Rim, H.J. and J.K. Lim (1972) *Treatment of enterobiasis and ascariasis with Combantrin(Pyrantel pamoate). Trans Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66;170-175.
8. Seo, B.S. et al. (1972) *Masstreatment of Ascariis and Hookworm infections with Pyrantel pamoate (Combantrin). Kor. Cent. J. Med.* 23; 579-584.
9. Howes, H.L. Jr. (1972) *trans-1,4,5,6-Tetrahydro-2-(3-hydroxystyryl)-1-methyl pyrimidine CP-14,445), A new antiwhipworm agent Proc. Soc Exper. Biol. Med.*, 139; 394-398.