

질편모충증 Trichomoniasis

류재숙

한양대학교 의과대학 환경의생물학교실

Jae-Sook Ryu, M.D., Ph.D.

Department of Environmental Biology & Medical
Parasitology, College of Medicine, Hanyang University,
Seoul 133-791, Korea

책임저자 주소: 133-791, 서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 의과대학 환경의생물학교실

Tel: 02-2220-0683, Fax: 02-2281-6519

E-mail: jsryu@hanyang.ac.kr

투고일자: 2010년 6월 10일, 심사일자: 2009년 6월 18일, 게재확정일자: 2009년 6월 24일

Abstract

Vaginal trichomoniasis, caused by *Trichomonas vaginalis*, is the most common sexually transmitted disease. However, despite its high prevalence, the pathogenesis of *T. vaginalis* infection has not been clearly characterized although neutrophil infiltration is considered to be primarily responsible for the cytologic changes associated with this infection. We investigated that trichomonads in the vagina sometime after an acute infection secrete proteins like excretory-secretory product that have a chemotactic effect on neutrophils, and that these neutrophils are further stimulated by *T. vaginalis* to produce chemokines like IL-8 and GRO- α , which further promote neutrophil recruitment and chemotaxis. Thus, neutrophil accumulation is believed to maintain or aggravate inflammation. However, enhanced neutrophil apoptosis induced by live *T. vaginalis* could contribute to resolution of inflam-

mation via anti-inflammatory cytokine produced by human macrophage phagocytosed of apoptotic neutrophils. Macrophages may constitute an important component of host defense against *T. vaginalis* infection, and may be involved in inflammation via production of proinflammatory cytokines and nitric oxide. In the host, *T. vaginalis* uses a capping phenomenon and cleave host immunoglobulins with proteinases as the evasion methods from host immune responses. Recently, we developed a highly sensitive and specific diagnostic polymerase chain reaction (PCR) technique, and found that the method enables the detection of *T. vaginalis* at concentrations as low as 1 cell per PCR mixture.

Key Words: *Trichomonas vaginalis*, Trichomoniasis, Pathogenesis, Neutrophil, Macrophage

서론

질편모충(*Trichomonas vaginalis*)은 인체에 기생하여 질, 전립선, 요도 등에 감염을 일으키는 편모가 있는 원충이다. 질편모충에 의한 감염은 성병을 일으키는 가장 흔한 원인이 되며,¹ 질편모충에 의한 성병감염은 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*)와 임균(*Neisseria gonorrhea*)에 의한 성병 감염율을 합친 것보다 더 높은 감염율을 보인다.² 질편모충에 의한 감염은 매년 전세계적으로 1억 7천만명이 감염된다고 추정되고 있으며 미국에서는 매년 새로운 질편모충증 환자가 800~1,000만명이, 유럽에서는 1,100만명씩 보고되고 있다. 감염율은 지역이나 집단에 따라 차이가 나는데 6.1~32%의 감염율이 보고되고 있으며, 여성에서는 6.4~54%, 남성에서는 1.7~71.7%로 여성뿐만 아니라 남성에서도 높은 감염율을 보이고 있다.³ 국내에서는 부인과 증상을 호소하는 산부인과 환자에서 10.4%의

감염율을 보였다.⁴

질편모충증은 위험성이 낮게 평가되어 왔으나,¹ 임신부가 감염되면 태반 조기박리, 조기출산, 저체중아출산과 관련되며 최근에는 human immunodeficiency virus 전파를 촉진시킨다고 보고되고 있다.⁵⁻⁷

이 논문에서는 질편모충증에 관한 국내 연구자의 논문을 주로 인용하였고 국외의 질편모충증 관련 논문을 일부 종합하여 6개의 주제로 나누어 질편모충의 형태, 질편모충증의 역학, 질편모충증의 발병기전, 질편모충 감염에 대한 숙주의 면역반응, 진단 및 화학요법으로 나누어 정리하였다.⁸

본 론

1. 질편모충의 형태

질편모충은 일반적인 원충의 생활사에 존재하는 시스트(cyst) 형태가 없고 영양형(trophozoite)으로만 존재한다. 영양형의 길이는 23~39 μm 이고(몸통은 8~13 μm , 편모는 8~15 μm), 폭은 5~8 μm 이다. 4개의 전편모가 있고 1개의 후편모는 파동막과 같이 붙어있다. 몸통의 후단으로부터 돌출한 축색(axostyle)은 3~14 μm 길이로 원충의 뼈대 역할을 한다. 파동막(undulating membrane)은 몸통의 2/3까지 내려오는데, 특이한 운동은 도말표본에서 질편모충의 발견에 도움을 준다. nuclear chromatin은 골고루 분포되어있으며, hydrogenosome이 세포질에 분포하는데 특히 축색주변에 많다. 미토콘드리아는 없고 hydrogenosome이 에너지생산과 약제의 활성화에 관여한다. Hydrogenosome은 형태가 둥글고 대사산물로서 수소를 생산한다.⁹

저자는 질편모충 배양배지인 TYM 배지에서 키운 영양형과 환자에서 바로 분리한 신선한 영양형의 모양을 주사전 자현미경으로 비교해보았다. 신선하게 분리한 영양형의 축색과 편모의 길이는 배지에서 오랜기간 배양한 영양형보다 유의하게 길었다(data not shown). 기생충학 교과서에 있는 질편모충의 형태는 배지에서 배양한 형태이므로 질편모충의 그림은 수정되어야 함을 제안한다.

2. 질편모충증의 역학

질편모충은 1836년 Donné에 의해 1836년 처음 기술된 이래¹⁰ 사람에게 해를 주지않는 공생원충으로 간주되어왔

다. 그러나 1916년 Hohne는 질에 질편모충이 많이 들어있는 조건을 질편모충증으로 명기하였고 연이어서 질편모충은 병원성 원충으로 채택되었으며 1940년 Trussell 및 Plass¹¹는 질편모충이 20명의 여성 중 9명에서 질염을 일으켰으므로 염증을 일으킨다고 결론지었다. 그러나 질편모충이 감염된 여성의 $\frac{1}{3}$, 감염된 남성의 대부분이 증상을 나타내지 않으므로 중요성은 낮게 평가되어왔다. 최근에는 질편모충이 임신부에서 감염되면 태반 조기박리, 조기출산, 저체중아출산을 포함한 심각한 후유증이 있음이 보고되었으며 남성에서도 요도염, 전립선염, 불임과 연관된다고 알려지면서 보건학적으로 위험성이 알려지고 있다.⁵⁻⁷

감염율은 연구자와 연구대상에 따라 크게 달라진다. 국내에서는 1947년 Na 등¹²이 대한산부인과 학회 학술대회에서 서울에 있는 산부인과의를 방문한 여성의 높은 감염율(17.3%)을 보고한 이래, 1957년 국내 감염율은 42%로 보고되어¹³ 질염의 주요원인으로 간주되었다. 1961년 세브란스 외래환자 1,146명 중 410명이 감염되었으며(35.8%),¹⁴ 1962년 서울대학병원 외래 환자 260명 중 54명(20.8%)에서,¹⁵ 1965년 경남국립마산병원 166명 중 40명의 감염(24.1%)이 보고되었고,¹⁶ 1969년 전남 여수의 성매매여성 241명 중 71명이 감염되어(29.5%) 높은 감염율을 보고하였다.¹⁷ 1970년대에도 높은 감염율이 보고되었는데 대구에서 21.9% (139/638)¹⁸의 감염율, 충남 홍성군과 청양군에서 23.3%의 감염율이 보고되었고,¹⁹ 충남대학교 병원 외래 환자 6,457명 중 600명이 감염되어 9.3%의 감염율이 보고되었다.²⁰ 1980년대 이후에는 감염율에 대한 조사가 많지 않으며 10% 이하의 감염율을 보였는데 1989년 대전에서 7.8% (14/180)의 감염율을 보고되었고,²¹ 강원도에서 7.6% (478/6262),²² 경기도 구리에서 질분비물을 호소하는 177명 중 17명에서 질편모충이 검출되었으나(10.4%), 자궁암 검진자 249명 중 6명(2.4%)이 감염되어 질의 증상 및 징후를 보인 여성에서 더 높은 감염율을 보임을 알수 있었다.⁴

성매매여성은 가정주부에 비하여 높은 감염율을 보일 것으로 예상된다. 1969년 여수와 군산시 성매매여성에서는 29.5% (71/241)¹⁷의 감염율을 보였으며, 대구의 외국 성매매여성 및 국내 성매매여성에서는 35.1% (66/188) 및 53.2% (164/308)의 감염율을 보여 가정주부의 21.9% (139/634)에 비하여 높은 감염율을 보였다.¹⁸ 또한 대전지역 산부인과 외래환자 180명의 감염율은 7.8%에 비하여 성매매여성 217명에서는 18.9%로 높은 감염율을 보이고 있었다.²¹

2004년 국내에서 성매매방지법이 시행된 이후 성매매가 법적으로 금지되었으나 성병은 증가추세이므로 질편모충의 감염율도 증가되었을 것으로 추정된다.

질편모충증의 호발연령은 16~35세로²³ 국내에서도 비슷한 경향을 보여 Kang 등²¹ 및 Lee²⁰는 20~29세 여성에 가장 높다고 하였으며, Chang 및 Choi,¹⁸ Ro¹⁹는 산부인과 외래환자 중에서 30~34세 여성에서 가장 높은 감염율을 보인다고 보고하였다.

국내에서 질편모충에 대한 역학조사, 임상연구는 대부분 여성을 대상으로한 연구로, 남성을 대상으로 한 연구는 드물다. 서울 경희의료원의 남성환자 9,617명 중 0.5%의 감염율이 보고되었고, 충남 조치원 제일병원 10,144명의 외래환자의 소변에서 1.1%의 감염율을 보였다.^{24, 25} 군인을 대상으로 한 감염을 조사에서 별 증상을 보이지 않는 군인의 감염율은 3.4% (33/977)²⁶, 3.3% (16/480)²⁷을 보인 반면, 하부 요로 감염증상을 보인 군인에서는 감염율이 증가하여 7.5%이었으며,²⁷ 그 증상은 요도가려움증(16%), 회음부 불편감(12%), 배뇨장애(12%), 요로분비물(8%) 이었다.²⁷ 국내 군인에서 질편모충은 성병의 중요한 원인으로 생각되었으나 최근 30여년간 군인대상으로 한 감염율조사가 없어 역학 조사가 필요하다.

역학조사에서 비임균성요도염에 걸린 남성에서 질편모충 감염율은 1~68%로 감염율의 편차가 크다.^{28, 29} 개발국가와 국내에서 비임균성요도염은 임균보다 감염율이 더 빨리 증가한다고 보고되었는데 1993년 비임균성요도염 환자 208명 중 14명에서 질편모충이 감염되어 6.7%의 높은 감염율을 보여 계속적인 역학조사 및 관리가 필요하다.³⁰ 한편 남성 감염율을 조사할때에는 민감한 진단법인 PCR법을 이용하여 감염율을 알아보아야 정확한 감염율을 알수있다.

1) 전파방법

질편모충은 성병으로 가장 중요한 전파방법은 성적접촉이다. 성적접촉이외의 다른 방법의 접촉이 전파를 시킬수 있는지에 대해서는 논란이 많다. 저자는 질편모충이 성적접촉이외의 다른 방법에 의한 전파의 가능성을 알아보하고자 질편모충 영양형을 다양한 환경조건에 노출시킨 후 생존율을 조사하였다. 수돗물의 온도를 증가시킴에 따라 질편모충 생존율은 감소하였다. 4℃에서는 30분, 26℃에서 15분 노출에서 영양형의 10% 미만이 생존하며, 45℃ 이상의 높은 온도에서 5분 이내에 사멸하는데, 수영장물이나 세척액

(비누, 표백제)에서도 5분 이내에 사멸하였다. 소변을 통하여 질편모충 영양형이 체외로 나올수 있으므로 소변내의 질편모충 생존율을 알아보고자 건강한 사람 6명의 소변에 영양형을 넣었을 때 24시간 후에 생존율은 10% 미만이었다.

질편모충이 들어있는 질분비물에 의한 접촉은 전파에 역할을 할 것으로 예상되어 먼저 질분비물의 건조시간을 알아보았다. 질분비물을 슬라이드에 떨어뜨리고 4℃, 26℃ 및 30℃에 방치하였을 때 건조시간은 각각 70분, 44분 및 26분이 소요되었다. 또한 완전건조가 일어날때까지 질편모충 생존에는 영향을 주지않는 것으로 조사되었다. 이런 결과는 질편모충으로 오염된 변기 등과 접촉시 감염될 수 있을 것으로 사료된다.³¹ 국내의 경우 1970대 이전에는 화장실이 침실에서 멀리 떨어져있었으며 침실을 같이 사용하는 인원도 많았다. 대부분의 여성들은 야간에 화장실을 이용하는 대신 “요강”을 많이 사용하였는데, 질분비물의 건조에 오랜시간이 소요된다는 사실을 감안할때 오염된 요강은 질편모충 전파에 큰 역할을 하였을 것으로 추측된다.

3. 질편모충증의 발병기전

질편모충의 질 감염시 가장 흔한 증세는 악취나는 질분비물(vaginal discharge)의 증가이다. 질분비물의 양이 늘어나고, 질 주변 성기의 불타는 듯한 느낌, 가려움증, 쓰라림이 주 증상이다. 질 점막은 붉은 반점이 섞인 충혈을 보이거나 정상으로 보일때에도 부분적인 충혈이 동반된다. 또한 잦은 배뇨, 배뇨장애가 있으며 요도감염이 동반되기도 한다.³² 국내의 산부인과 의사들도 위와 비슷한 증상과 징후를 보고하였는데 증가된 질분비물(64.7%), 가려움증(35.3%), 홍반 및 질 점막 부종(17.6%), 성교 통증(5.9%)을 보고하였으며⁴, Lee²⁰는 백색 질분비물(80.5%), 가려움증(34.5%), 냄새(18.7%), 하복부통증(17.7%), 배뇨장애(16.8%), 음부통증(9.3%), 성교통증(6.8%), 혈성분비물(6%)을 증상으로 보고하였다.

1) 질편모충의 병원성에 관련된 요인

철분은 모든 진핵세포의 대사과정 및 DNA합성에 필수적으로 요구된다.³³ 저자는 질편모충의 독력에 철분의 역할을 알아보하고자 정상적인 질편모충 배지인 TYM배지, 철분을 추가한 TYM배지(ferrous sulfate를 넣음)와 철분이 결핍된 TYM배지(2,2'-dipyridyl을 첨가함)에서 질편모충을

배양하고 질편모충에 의한 마우스 피하농양 형성능을 비교하였을 때, 철분결핍 배지에서 배양한 질편모충은 피하농양을 형성하지 못하였고 HeLa 세포에 대한 질편모충의 부착 및 세포독성도 모두 감소하였으나, 철분을 추가로 넣은 배지의 질편모충은 피하농양능, 부착능, 세포독성도 모두 증가하여 철분이 질편모충 독력에 영향을 준다고 보고하였다.³⁴

질편모충증의 증상은 생리 직후 악화되는데 이것은 질의 산도(acidity)가 증가하여 일어난다고 알려져있다.²³ 질편모충이 철분을 얻는 경로는 질점막의 lactoferrin이나 적혈구로부터 철분을 얻는데,^{35, 36} 생리직후에는 질점막의 lactoferrin의 농도가 높아져³⁷ 질편모충의 성장에 필요한 철분을 lactoferrin으로부터 얻기에 가장 좋은 시기가 된다. 철분이 풍부한 조건에서 배양된 질편모충은 세포부착, 세포독성, 단백분해효소활성이 증가하였으므로, 저자는 질편모충증의 생리직후 증상의 악화에는 증가된 질의 산도와 더불어 철분이 풍부한 조건이 관련된다고 주장하였다.³⁴

2) 질편모충증의 발병기전에 관련된 요인

질편모충의 병원성과 관련된 요인으로서는 질편모충이 질상피세포에 부착하는 능력, 숙주세포의 세포독성, 단백분해효소 활성, 마우스에서 피하농양을 형성하는 능력이 포함된다.³⁸⁻⁴¹ Kim 등⁴²은 질편모충 병원성을 알아보기 위하여 세포독성검사를 이용하였다. 12개의 질편모충 분리주를 HeLa, Hep-2, Vero cell에 넣고 세포독성을 측정하고 마우스 피하농양 크기와 비교하여 세포 독성 검사에 적합한 세포를 알아보았다. 기생충 대 HeLa세포의 비율을 1:2로 하고 12시간 반응시켰을 때 병독성인 질편모충 분리주는 HeLa세포를 80% 사멸시키고, 중등도의 병원성을 보이는 분리주는 40~80%를, 낮은 독성의 질편모충은 HeLa세포를 40% 미만을 사멸시켰으므로 질편모충의 병독성을 알아보는 데 HeLa세포를 이용한 세포독성검사는 유용한검사로 보고하였다. Shim 등⁴³은 질편모충분리주의 단백분해효소활성을 측정하고 각각의 병원성과 비교하였다. 질편모충 단백분해효소를 gelatin을 함유한 전기영동에서 5개의 cysteine proteinase 밴드가 관찰되었으며, 질편모충 병원성 및 세포독성과 연관된다고 하였다.

질편모충 병원성과 연관하여 숙주세포에 기생충의 부착은 감염성립에 필수적이다. 질편모충은 질에 기생시 질분비물의 흐름을 극복하면서 질상피세포에 부착한다. 질편

모충의 질상피세포에 부착에는 많은 요인이 관여하는데 microtubule, microfilament, 4개의 adhesin 및 cysteine proteinase가 관여한다.^{40, 41, 49} 저자는 신선하게 분리된 질상피세포에 질편모충을 30분간 접촉시킨 후 주사전자현미경으로 관찰하였을 때 질편모충은 위축을 내민 아메바형태로 납작해지고 늘어나서 강력하게 부착을 하는 반면, HeLa 세포에 넣은 질편모충은 질편모충 고유의 타원형의 형태를 유지하고 형태학적 변화가 없었으므로 질상피세포에의 부착은 감염성립에 중요한 것으로 확인하였다.⁴⁵ 질편모충과 공동배양한 호중구에 의한 IL-8 생산에 질편모충의 부착능이 필수적으로 요구되는데, 질편모충을 단백분해효소저해제, microtubule, microfilament 및 adhesin저해제로 전처리하였을 때, 호중구에 의한 IL-8생산은 대조군에 비하여 유의하게 감소하여 부착능은 염증반응에도 중요한 역할을 하였다.⁴⁶

4. 질편모충감염에 대한 숙주의 면역반응

질편모충감염의 병인, 병리기전에는 호중구침윤이 면역반응에 일차적으로 중요하다고 알려진 것 이외에 알려진 바가 적다.^{47, 48} 게다가 호중구가 어떻게 감염장소에 동원(recruitment)되어 염증반응에 관여하는지에 대해서도 알려지지 않았다. 다만 증상을 나타내는 질편모충증 환자의 질분비물에서는 leukotriene B₄, IL-8이 측정되었는데 이것이 염증반응에 관여한다고 제안되었으며,^{49, 50} 질편모충 분비물 및 감염된 혈청의 보체는 토끼백혈구에 대한 화학주성효과를 나타냄이 보고되었다.⁵¹ 저자는 호중구에 대한 강력한 화학주성물질인 IL-8 생산이 살아있는 질편모충을 호중구와 반응시켰을 때 크게 증가되며, 살아있는 질편모충을 세포부착에 중요한 요인에 대한 저해제 즉 단백분해효소저해제, microtubule, microfilament 및 adhesin저해제로 전처리하였을 때 IL-8생산이 유의하게 감소되었고, 또한 NF- κ B저해제 및 MAP kinase저해제의 전처리는 IL-8 생산을 유의하게 저하시킴을 관찰하여, 부착능을 보유한 살아있는 질편모충은 NF- κ B, MAP kinase 신호전달체계를 거쳐 IL-8생산을 통하여 호중구를 유인(동원)하는 것으로 해석하였다. 몇몇 연구를 종합하여 저자는 호중구의 동원에는 질편모충의 분비배설물이 호중구의 화학주성을 일으키며⁵¹ 이동된 호중구는 질편모충에 의해 자극되어 IL-8, GRO- α 를 생산하여 더 많은 호중구를 감염장소로 유인함으로써 염증반응의 악화에 기여한다고 주장하였다.⁴⁶

염증에 동원된 호중구의 자멸사는 염증을 해소시키는데 기여한다고 알려져있다. 저자는 질편모충이 감염에 동원된 호중구의 세포자멸사에 미치는 영향을 알아보았다. 살아있는 질편모충을 인체 호중구와 같이 배양하고 Giemsa 염색, annexin V-PI, DiOC₆ 염색으로 측정하였을 때 호중구의 세포자멸사를 증가시킴을 확인하였다. 세포자멸사에 관련된 기전으로는 질편모충은 호중구의 ROS (reactive oxygen species) 생산을 증가시키며 이것이 caspase-3활성의 증가, Bcl-2 family인 Mcl-1의 감소를 통하여 세포자멸사를 일으킨다는 것을 보고하였다.^{52, 53} 한편 질편모충이 감염된 장소에는 살아있는 질편모충이외에 질편모충용출액이 모두 같이 존재할수 있다. 질편모충용출액에 의한 호중구의 세포자멸사를 관찰하였는데, 살아있는 질편모충과는 반대로 질편모충용출액은 호중구의 세포자멸사를 지연시킴을 관찰하여 질편모충이 감염된 장소에서 염증의 지속에 기여하는 것으로 추측되었다.⁵⁴ 자멸사가 일어난 호중구는 괴사가 일어나기 전에 대식세포에 의해 포식되어 염증해소에 도움을 준다고 알려져있다. 저자는 질편모충에 의해 증가된 호중구의 세포자멸사는 인체단핵구에서 유래된 대식세포에 의해 포식되어, 염증성 cytokine 생산을 감소시키고, 항염증성 cytokine 생산의 증가를 확인하여 호중구 자멸사는 염증해소에 기여하는 것으로 제안하였다.⁵⁵

대식세포는 선천면역에서 중요한 역할을 한다. 저자의 연구에서 마우스복강대식세포는 질편모충에 대해 자발적인 세포독성을 보이는데 lymphokine (phytohemagglutinin-stimulated spleen cell)으로 활성화시킨 대식세포는 세포독성을 증가시킴을 관찰하였으며, 특히 rIL-2나 rIFN- γ 로 활성화시킨 대식세포는 질편모충에 대한 세포독성이 증가함을 보고하였다.^{56, 57} 한편 대식세포에서 생산된 NO (nitric oxide) 는 병원체의 사멸에 관여하는 것으로 알려져있는데 저자는 LPS나 rIFN- γ 로 활성화시킨 마우스복강대식세포는 질편모충사멸에 관여하며, NO inhibitor (L-NAME, L-NMMA, arginase)를 처리한 대식세포는 질편모충에 대한 세포독성을 감소시켰으므로, 대식세포는 질편모충에 대한 숙주방어기전에서 중요한 역할을 한다고 보고하였다.⁵⁸ 한편 질편모충에 의한 염증반응에서 대식세포의 역할을 알아보기 위하여 질편모충을 인체 단핵구 유래 대식세포와 반응시켰을 때 IL-1, IL-6, TNF- α 와 같은 염증성 cytokine 및 nitric oxide 생산이 증가되었는데, TNF- α 생산은 NO-dependent NF- κ B 활성을 통하여 증가한다고

보고하였다.⁵⁹

한편 질 점막에 기생하는 질편모충에 대한 면역반응을 알아보고자 저자는 마우스피하로 질편모충을 감염시키고 지연과민반응 (delayed type hypersensitivity)반응을 발바닥에서 관찰하고, 마우스비장세포 배발생반응(blastogenic response)을 측정하였는데 감염 7주에 질편모충에 대한 지연과민반응 및 배발생반응이 모두 크게 증가하였으며, 혈청내 항체도 1주부터 8주까지 계속 증가하여 질편모충감염시 체액성면역반응과 세포매개성면역반응이 모두 활성화된다고 보고하였다.⁶⁰

1) 질편모충의 면역회피기전

원충감염에서 원충이 숙주의 면역계를 벗어나는 기전으로는 기생장소를 면역계의 공격으로부터 보호되는 장소에 두거나, 표면항원의 변이를 일으키거나, 표면항원을 탈락시키거나, 숙주면역계를 파괴시키는 방법이 알려졌다.⁶¹ 질편모충증 환자의 혈청과 질분비물에 특이항체의 증가가 보고되었다.⁶² 저자는 질편모충 항원에 결합한 항체를 제거하는 capping 현상을 형광현미경으로 관찰하여, 항체에 의해 유도된 표면항원 조절(modulation)을 질편모충의 숙주면역계를 벗어나는 방법으로 제시하였다.⁶³ 또한 저자는 살아있는 질편모충은 사람 secretory IgA, 혈청IgA 및 IgG를 분해하는데 배양온도 및 질편모충 수를 증가시키면 면역글로불린의 분해가 증가된다고 하였으며,⁶⁴ 특히 질편모충에서 분리된 60 kDa의 cysteine proteinase는 사람 IgA와 IgG를 분해함을 확인하여 숙주면역을 벗어나는데 기여한다고 보고하였다.⁶⁵

5. 진단

질분비물의 습식도말검사는 질편모충의 진단에 널리 사용되는데, 빠르고 경제적이거나 민감도가 낮다. 질편모충증의 진단에 ELISA의 유용성을 알아보고자 질편모충증 환자와 건강한 사람에서 혈청내 IgG 및 IgM을 ELISA로 측정하였다. 질편모충 1개의 분리주로 항원을 만들었을 때 민감도와 특이도는 70% 및 96.7%이었으나, 6개의 분리주의 질편모충을 항원으로 사용하였을 때 민감도가 95%로 증가되어, 질편모충 진단을 위한 ELISA항원 제작시 여러 개의 분리주를 사용하는 것이 유용하다고 보고하였다.^{66, 67} Yoon 등⁶⁸은 면역형광법을 질편모충증 진단에 적용하였을 때 민감도는 87.1%, 특이도는 100%이었으며,⁶⁸ Kim 등⁶⁹은 질

편모충 진단에 ELISA, 면역형광법, TIA (thin-layer immunoassay)를 비교하였는데 ELISA와 면역형광법이 유용하다고 하였다.

이와같이 질편모충증의 진단에는 습식도말검사, 배양법, Papanicolaou smear, 혈청학적검사가 사용된다. 습식도말검사는 빨리 할수있지만 mL당 10^3 이상의 살아있는 원충이 있어야 검출되며, 배양법은 특별배지가 필요하며 2~5일이 소요된다. 한편 Papanicolaou smear의 정확한 판독에는 능숙한 관찰자가 요구되는 단점이 있다. 최근 분자생물학적방법이 기생충증의 진단에 시도되고 있는데 그 중 PCR은 DNA단편의 증식으로 민감도가 높아 진단에 적용되고 있다. 저자는 Paces 등⁷⁰에 의해 클론된 질편모충의 반복적인 서열에 기초한 primer를 이용하여 PCR진단법을 개발하였는데, 1개의 질편모충이 있을때에도 진단이 되는 민감도와 특이도가 높은 방법으로, 질편모충의 검출이 어려운 남성질편모충증의 진단에 유용할 것으로 생각된다.⁴

6. 화학요법(chemotherapy)

Metronidazole과 5-nitroimidazole은 혐기성 원충과 세균 감염의 치료에 효과적으로 알려져 있다. 여러 연구자들은 metronidazole과 5-nitroimidazole 유도체인 tinidazole, ornidazole, secnidazole을 질편모충증 치료에 적용하였다. Choi⁷¹는 metronidazole의 일반적 복용법(250 mg을 하루 3회, 7일간 복용)을 tinidazole의 2 g 단회 복용과 비교하였을 때 metronidazole 치료효과는 90%인 반면 tinidazole 치료효과는 97%로 치료효과가 좋았다. 질편모충에 의한 질염에 ornidazole을 사용하였을때 임상증상의 호전과 영양형이 사라졌다고 하였으며,^{72, 73} 단백질합성 및 효소활성을 감소시키는 형태학적변화(polyribosome이 single ribosome으로 분해되고, 세포질 기질이 증가됨)를 관찰하였다.⁷⁴ 또한 secnidazole 2 g 단회요법은 치료율이 96.8%로 치료 2~3일 후에 증상이 사라졌다.⁷⁵

Metronidazole은 WHO에 의해 매우 효과적인 치료약제로 인정되고 있으나, 높은 농도로 장기간 투여되면 백서에서 암을 유발시킬수 있고 세균에서 돌연변이유발이 높아지므로 미국 CDC에 의해 첫번째로 권장되는 약은 아니다.^{76, 77} 최근 metronidazole에 내성을 보이는 질편모충이 증가되고 있으며,⁷⁸ 저자는 국내에서 metronidazole내성 질편모충을 3예 보고하였다. 또한 metronidazole은 부작용(근시, 신경증, 알레르기성피부염)이 많아⁷⁹ 질편모충에 대한

새로운 약제가 필요하다. Metronidazole은 환산에 의해 질편모충에 들어가서 hydrogenosome에서 one-electron reduction에 의해 활성화되어 cytotoxic nitro-radical anion으로 활성화된다. 저자는 hydrogenosomal 효소에 작용하는 sodium nitrite와 다른 nitrosyl complexes (sodium nitroprusside, Roussin's black salt)를 metronidazole-민감 분리주와 metronidazole-내성 분리주에 적용하였을 때 질편모충의 성장을 저해하였고, 약제민감주와 약제내성주에 비슷한 세포독성을 보였다.^{80, 81} 한편 질편모충을 철분이 결핍된 배지에서 배양하였을 때 질편모충의 독력이 감소되고 성장이 저해되었으므로 iron-chelator인 2,2'-dipyridyl의 질편모충 저해효과를 알아보고자 질염을 일으키는 세종류의 병원체인 질편모충, 칸디다 알비칸스, *Gardnerella vaginalis*에 2,2'-dipyridyl을 적용시키고 시중에서 판매되고있는 4개의 질정제(ornidazole, clotrimazole, povidone-Iodine, and Cenacert[®] (methylbenzethonium chloride mixed with 9-aminoacrydine undecylenate and hydrochloric acid N-myristyl-3-hydroxy butyl amine))와 비교하였을 때 2,2'-dipyridyl은 세종류의 병원체의 사멸을 유도하였는데 그 정도는 clotrimazole과 유사하였다.⁸² 최근 다양한 약초가 질편모충을 사멸시킨다고 보고되었는데 *Sophorae radix*가 400 µg/mL에서 항질편모충효과가 있다고 보고되었으며,⁸³ 이외에 여러 약초가 질편모충의 성장을 방해하거나 사멸시켰다.⁸⁴⁻⁸⁷ 인류보건을 위협하는 질편모충의 높은 감염률 및 metronidazole내성 질편모충의 증가는 약제개발을 촉구하고 있다.

결론

질편모충은 성병의 가장 흔한 원인으로 그 중요성이 낮게 평가되고 있다. 국내에서 감염률은 여성에서 7~10%, 남성에서 1~2%로 추정된다. 질편모충에 의한 염증부위에서 호중구가 많이 관찰된다. 질편모충증에서의 호중구의 역할을 알아보고자 살아있는 질편모충을 호중구와 반응시켰을 때 IL-8 생산을 증가시켜 호중구의 화학주성을 유도한다. 살아있는 질편모충은 호중구의 세포자멸사를 증가시키며, 자멸사가 일어난 호중구는 인체 대식세포에 의해 포식되고 항염증 cytokine생산을 증가시켜 염증의 해소에 기여한다. 질편모충증의 진단에 민감도가 높은 PCR검사는 여성뿐만

아니라 남성에서 진단율을 높인다. 질편모충증의 치료에 효과적인 metronidazole은 최근 약제내성 질편모충의 증가로 새로운 약제 개발이 필요하다.

References

1. Soper D. Trichomoniasis: Under control or undercontrolled?, Am J Obstet Gynecol 2004;190:281-90.
2. McClelland RS. *Trichomonas vaginalis* infection: can we afford to do nothing? J Infect Dis 2008;197:487-9.
3. Johnston VJ, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. Curr Opin Infect Dis 2008;21:56-64.
4. Ryu JS, Chung HL, Min DY, Cho YH, Ro YS, Kim SR. Diagnosis of trichomoniasis by polymerase chain reaction. Yonsei Med J 1999;40:56-60.
5. Minkoff H, Grune baum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings MC, Clark WL, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984;150:965-72.
6. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomonas vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1016-23.
7. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, Goeman JB, Batter FV, Alary M, Heyward WL, Ryder RW, Piot P. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. AIDS 1993;7:95-102.
8. Ryu JS, Min DY. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis in the Republic of Korea. Korean J Parasitol 2006;2:101-16.
9. Müller M. The hydrogenosome. In *The Eukaryotic Cell* (Gooday G, Trinci AP, Lloyd D). Symposia of the Society for General Microbiology, 1980, 127-142, Cambridge University Press, UK.
10. Donné MA. Animacules observes dans les matieres purulentes et le produit des secretions des organes genitaux de l'home et de la femme, C R Acad Sci 1836; 3:385-6.
11. Trussell RE, Plass ED. The pathogenicity and physiology of a pure culture of *Trichomonas vaginalis*. Am J Obstet Gynecol 1940;40:883-90.
12. Na KY. Incidence of *Trichomonas vaginalis* among Korean women. 1947 Annual Meeting of Korean Society of Obstetrics and Gynecology held in Seoul.
13. Shin HS, Kim YC. Clinical observations on trichomonad vaginitis among Korean women. J Korean Med Assoc 1957;2:282-3.
14. Soh CT, Lee KT, Shin EW, Kang TC. Incidence of parasites in Seoul area based on an examination of the severance hospital out-patients. Yonsei Med J 1961;2:31-41.
15. Kim YC. Incidence of *Trichomonas vaginalis* and *Candida* in vagina of women, using saline-glucose diagnostic medium. Korean J Obstet Gynecol 1962;5:203-8.
16. Chae FJ. Investigation of *Trichomonas vaginalis*. Korean J Obstet Gynecol 1965;8:153-5.
17. Chung PR, Lee BH, Lee JH, Chun HB, Kim YH. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* in vagina of the prostitutes at Yosu and Kunsan, Korea. J Rural Health 1969;3:283-7.
18. Chang SS, Choi DW. Demonstration of *Trichomonas vaginalis* in Taegu, Korea. Kyungpook Univ Med J 1976; 17:76-81.
19. Ro HT. Clinical manifestation of trichomoniasis and candidiasis. Chungnam Med J 1977;4:217-25.
20. Lee HD. Vaginal infections of *Trichomonas* and fungus. Chungnam Med J 1977;4:158-162.
21. Kang MS, Lee YH, Na YE, Shin DW. Studies on *Trichomonas vaginalis* infection in out-patients and prostitutes at Daejeon Area. Chungnam Med J 1989;16:50-5.
22. Choi KS, Kwon JY, Uh Y, Koo JS, Cha DS, Kim MC. Prevalence of vaginal *Trichomonas vaginalis* in Kangwon Area. Korean J Obstet Gynecol 1996;39:1273-8.
23. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. *Trichomonas vaginalis*. In *Clinical Parasitology* (9th ed), 1985, 49-51, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.

24. Chu JK, Chang MC, Chung SB, Cho MJ. Urinary tract infection with *Trichomonas vaginalis* in men. Korean Centr J Med 1974; 26: 325-30.
25. Chu JP, Ki NS, Lee JH. A study of *Trichomonas vaginalis* infection rate by urinalysis. Chonbuk Univ Med J 1990;14:39-43.
26. Joo CY, Choi DW. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in Korean military personnel. Korean J Parasitol 1980; 18:247-52.
27. Kim SG. Observation on trichomoniasis in the lower urinary tract in the male. Korean J Urol 1977;18:41-6.
28. Lee HY, Joo KW. *Trichomonas vaginalis* as cause of nongonococcal urethritis. Korean Centr J Med 1961;1: 575-82.
29. Krieger JN. Urologic aspects of trichomoniasis. J Invest Urol 1982;18:411-7.
30. Jeong EC, Kim JH, Ro YS, Lee CW. Urine culture and serologic test for diagnosis of trichomoniasis in male patients with nongonococcal urethritis. Korean J Dermatol 1993;31:47-57.
31. Ryu JS, Lee MH, Park H, Kang JH, Min DY. Survival of *Trichomonas vaginalis* exposed on various environmental conditions. Infect Chemother 2002;33:373-9.
32. Markell EK, John DT, Krotoski WA. *Trichomonas vaginalis*. In *Markell and Voge's Medical Parasitology*. (8th ed) 1999, 64-8, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
33. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. Am J Med Sci 1999;318:213-29.
34. Ryu JS, Choi HK, Min DY, Ha SE, Ahn MH. Effect of iron on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. J Parasitol 2001;87:457-60.
35. Peterson KM, Alderete JF. Iron uptake and increased intracellular enzyme activity follow lactoferrin binding by *Trichomonas vaginalis* receptors. J Exp Med 1984; 160:1261-71.
36. Leher MW, Arroyo R, Alderete JF. Specific erythrocyte binding is an additional nutrient acquisition system for *Trichomonas vaginalis*. J Exp Med 1990;171:2165-70.
37. Cohen MS, Britigan BE, French M, Bean K. Preliminary observation on lactoferrin secretion in human vaginal mucus: Variation during the menstrual cycle, evidence of hormonal regulation, and implications for infection with *Neisseria gonorrhoeae*. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1122-5.
38. Alderete JF, Pearlman E. Pathogenic *Trichomonas vaginalis* cytotoxicity to cell culture monolayers. Br J Vener Dis 1984;60:99-105.
39. Alderete JF, Garza GE. Specific nature of *Trichomonas vaginalis* parasitism of host cell surfaces. Infect Immun 1985;50:701-8.
40. Alderete JF, Leher MW, Arroyo R. The mechanisms and molecules involved in cytoadherence and pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*. Parasitol Today 1995;11:70-4.
41. Krieger JN, Ravdin JI, Rein MF. Contact-dependent cytopathogenic mechanism of *Trichomonas vaginalis*. Infect Immun 1985;50:778-86.
42. Kim DW, Kim JJ, Lee KT. Cytotoxicity of *Trichomonas vaginalis* to the monolayers of tissue cell lines. Yonsei J Med Sci 1987;20:41-55.
43. Shim YK, Park KH, Chung PR, Im KI. Proteinase activity in the isolates of *Trichomonas vaginalis* according to their pathogenicity. Korean J Parasitol 1993;31:117-27.
44. Mendoza-Lopez MR, Becerril-Garcia C, Fattel-Facenda LV, Avila-Gonzalez L, Ruiz-Tachiquin ME, Ortega-Lopez J, Arroyo R. CP30, a cysteine proteinase involved in *Trichomonas vaginalis* cytoadherence. Infect Immun 2000;68:4907-12.
45. Kim SR, Ryu JS. Scanning electron microscopic observation of *Trichomonas vaginalis* contacted with human vaginal epithelial cells. Korean J Electron Microscopy 2001;31:235-44.
46. Ryu JS, Kang JH, Jung SY, Shin MH, Kim JM, Park H, Min DY. Production of interleukin-8 by human neutrophils stimulated with *Trichomonas vaginalis*. Infect Immun 2004;72:1326-32.
47. Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis*: Reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. J Infect Dis 1993;141:137-43.

48. Graves A, Gardner WA. Pathogenicity of *Trichomonas vaginalis*. Clin Obstet Gynecol 1993;36:145-52.
49. Shaio MF, Lin PR, Liu JY, Yang KD. Monocyte-derived interleukin-8 involved in the recruitment of neutrophils induced by *Trichomonas vaginalis* infection. J Infect Dis 1994;170:1638-40.
50. Shaio MF, Lin PR. Leukotriene B4 levels in the vaginal discharges from cases of trichomoniasis. Ann Trop Med Parasitol 1995;89:85-8.
51. Park KJ, Ryu JS, Min DY, Lee KT. Leukocyte chemotaxis to *Trichomonas vaginalis*. Yonsei J Med Sci 1984; 17:77-88.
52. Kang JH, Song HO, Ryu JS, Shin MH, Kim JM, Cho YS, Alderete JF, Ahn MH, Min DY. *Trichomonas vaginalis* promotes apoptosis of human neutrophils by activating caspase-3 and reducing Mcl-1 expression. Parasite Immunol 2006;28:439-46.
53. Song HO, Shin MH, Ahn MH, Min DY, Kim YS, Ryu JS. *Trichomonas vaginalis* : Reactive oxygen species mediates caspase-3 dependent apoptosis of human neutrophils. Exp Parasitol 2008;118:59-65.
54. Song HO, Lim YS, Moon SJ, Ahn MH, Ryu JS. Delayed human neutrophil apoptosis by *Trichomonas vaginalis* lysate. Korean J Parasitol 2010;48:1-7.
55. Ahn MH, Song HO, Ryu JS. *Trichomonas vaginalis*-induced neutrophil apoptosis causes anti-inflammatory cytokine production by human monocyte-derived macrophages. Parasite Immunol 2008;30:410-6.
56. Ryu JS, Ahn MH, Min DY. Cytotoxicity of resident and lymphokine-activated mouse peritoneal macrophage against *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1990;28:85-9.
57. Yoon K, Ryu JS, Min DY. Cytotoxicity of lymphokine activated peritoneal macrophages against *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1991;29:381-8.
58. Park GC, Ryu JS, Min DY. The role of nitric oxide as an effector of macrophage-mediated cytotoxicity against *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1997;35:189-195.
59. Han IH, Goo SY, Park SJ, Hwang SJ, Kim YS, Yang MS, Ahn MH, Ryu JS. Proinflammatory cytokine and nitric oxide production by human macrophages stimulated with *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 2009;47:205-12.
60. Shin SJ, Ryu JS, Shin MH, Ahn MH, Min DY. Cell-mediated immune response in mice experimentally immunized with *Trichomonas vaginalis*. J Hanyang Med Coll 1990;10:237-44.
61. Cohen S. Survival of parasites in the immunocompetent host. In *Immunology of parasitic infection* (Cohen S and Warren KS). 1982, 138-61, Blackwell Scientific publications, Oxford, UK.
62. Alderete JF. Enzyme linked immunosorbent assay for detecting antibody to *Trichomonas vaginalis*: Use of whole cells and aqueous extract as antigen. Br J Vener Dis 1984;60:164-70.
63. Ryu JS, Shin MH, Min DY. Antibody induced capping of surface antigens in *Trichomonas vaginalis*. Yonsei Rep Trop Med 1992;23:27-31.
64. Min DY, Ryu JS, Park SY, Shin MH, Cho WY. Degradation of human immunoglobulins and cytotoxicity on HeLa cells by live *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1997;35:39-46.
65. Min DY, Hyun KH, Ryu JS, Ahn MH, Cho MH. Degradations of human immunoglobulins and hemoglobin by a 60 kDa cysteine proteinase of *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1998;36:261-8.
66. Yi MR, Shin MH, Leem MH, Ryu JS, Ahn MH, Min DY. Detection of IgG and IgM antibodies with ELISA technique in human trichomoniasis. Korean J Parasitol 1990; 28:25-30.
67. Ryu JS, Yoon K, Ha SE, Min DY, Ahn MH. Comparison of three *Trichomonas* antigens for the detection of IgG antibody in serum. Korean J Clin Microbiol 2000;3:62-8.
68. Yoon K, Kim KM, Ahn MH, Min DY, Cha DS. Detection of IgG and IgM antibodies with immunofluorescent antibody technique in human trichomoniasis. Korean J Parasitol 1987;25:7-12.
69. Kim JK, Kim JJ, Im KI, Lee KT. Comparative study on

- immunodiagnostic methods in *Trichomonas vaginalis* infection. Yonsei J Med Sci 1983;16:106-15.
70. Paces J, Urbankova V, Urbanek P. Cloning and characterization of a repetitive DNA sequence specific for *Trichomonas vaginalis*. Mol Biochem Parasitol 1992;54: 247-56.
71. Choi C. Clinical analysis of *Trichomonas vaginalis* vaginitis; a comparison of metronidazole and tinidazole therapy. Chonnam Med J 1976;13:209-17.
72. Cho KM, Lee KS, Chang JK, Soh CT. Chemotherapeutic evaluation of Tiberol (Ro7-0207) in *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, and *Trichomonas vaginalis* infections using double blind trial method versus metronidazole. Yonsei Rep Trop Med 1976;7:77-87.
73. Ko ST, Kim DH, Chung SO. One day treatment of *Trichomonas vaginitis* with 1gm of ornidazole ("Tiberol"). Korean J Obstet Gynecol 1976;19:855-9.
74. Soh CT, Lim CK, Chung PR, Chang JK. Effects of "Ornidazole", nitroimidazole compound, on the micromorphology of *Trichomonas vaginalis*. Yonsei Rep Trop Med 1988;19:3-11.
75. You KS, Kim BI, Han GT, Kim JH, Lee JM, Lee JK, Lee HY. A clinical study of secnidazole on the *Trichomonas* vaginitis with one day therapy. Korean J Obstet Gynecol 1985;28:114-7.
76. Legator MS, Connor TH, Stoeckel M. Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of human and mice. Science 1975;188:118-9.
77. Rosenkranz HS, Speck WT. Mutagenicity of metronidazole: activation by mammalian liver microsomes. Biochem Biophys Res Commun 1975;66:520-5.
78. Sobel JD, Nagappan V, Nyirjesy P. Metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis - an emerging problem. New Eng J Med 1999;341:292-3.
79. Moldwin RM. Sexually transmitted protozoal infection: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. Urol Clin North Am 1992;19:93-101.
80. Ryu JS, Lloyd D. Cell cytotoxicity of sodium nitrite, sodium nitroprusside and Roussin's black salt against *Trichomonas vaginalis*. FEMS Microbiol Letter 1995; 130:183-8.
81. Ryu JS, Park JW, Min DY. Effect of sodium nitrite on *Trichomonas vaginalis*. Korean J Parasitol 1995;33: 349-56.
82. Ryu JS, Min DY, Kim MC, Kim NS, Shin MH. In vitro activities of 2,2'-dipyridyl against *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, and *Gardnerella vaginalis*. J Microbiol Biotechnol 2001;11:124-30.
83. Park CU, Lee GM, Kim YC, Ryu JS, Kim TK, Kim JH, Kim MK, Song HC, Park H. Antitrichomonas activity of herb-medicine generally used in Dong-Eui-Bo-Kham. Korean J Oriental Physiol Pathol 2005;19:191-5.
84. Kim DJ, Cho YJ, Chu JP. In vitro effect of Kalopanax-saponin A on the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis*. Infect Chemother 2003;35:446-53.
85. Choi WG, Cho YJ, Chu JP. In vitro effect of *Sophora flavescens* on the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* Donne. Infect Chemother 2002;34:248-54.
86. Park WS, Jung Y, Chu JP. Growth inhibitory effects of various herbal extracts on metronidazole resistant strain of *Trichomonas vaginalis*. Infect Chemother 2004;36: 97-104.
87. Ryang YS, Im JA, Kim I, Cho YK, Sung HJ, Park JY, Min DY, Ha JY. Antiparasitic effects of a herb extract from *Gentiana scabra* var *buergeri* on *Trichomonas vaginalis*. J Biomed Lab Sci 2001;7:53-8.