

Sulfamonomethoxine 이 개의 甲狀腺에 미치는 影響

李 浩 一 · 林 秉 武 · 李 聖 熙

全北大學校 農科大學 獸醫學科

緒 論

甲狀腺은 thyroid hormone 과 thyrocalcitonine 을分泌하여 物質代謝는 물론 發育成長, 知能發達 및 生殖器官과 神經系에도 영향을 미치는 중요한 內分泌腺인데, 沃素를 비롯한 數種의 化學物質은 이를 일정량 攝取하였을 때, 또는 다른 內分泌腺을 剔出함에 따라서 그 構造的 및 機序上的 變化가 招來되므로 이에 대한 많은 研究가 행하여져 왔다. 2, 4, 6, 15)

그 동안 人類 및 家畜의 질병치료와 예방에 사용되어 오던 抗生物質에 대하여 病原微生物의 抵抗性이 가일층증가일로에 있을뿐 아니라 각종 抗生劑의 副作用이 문제됨에 따라서 현대 의학의 관심은 sulfa 劑의 治療效果面으로 轉換되는 傾向이며 특히 持續性 sulfa 劑의 개발은 질병치료와 예방에 크게 貢獻하고 있는 바이다.⁹⁾

그런데 Randal 등³⁾이 1959년 sulfadimethoxine(SDM)으로 실험한 결과와 Oshima 등¹²⁾이 1963년 新 sulfa 劑인 4-methoxy-6-sulfanilamidopyrimidine (DS-36)으로 실험한 결과에 의하면 단순한 甲狀腺腫大 및 重量增加를 指摘한바 있는데, 이는 甲狀腺이 動物體의 정상 生理作用에 미치는 중요한 여러가지 機能을 고려할 때 큰 의의가 있다고 생각된다. 著者 등은 健康한 仔犬에 장기간 sulfamonomethoxine 을 매일 치료량의 2배씩 투여하여 甲狀腺에 나타나는 變化를 관찰하였기에 報告하는 바이다.

材料 및 方法

생후 40일 전후의 체중 1940(1,870~2,010)g 되는 正常 雜種 仔犬 12마리 (우 6, ♂ 6)를 사용하였으며 실험 개시 10일 전부터 일정한 환경조건하에서 사육하던 서 기생충 감염 개체에 대하여는 驅虫劑를 투여하였다. 개는 실험군과 대조군에 각각 6마리씩 배정하여 실험군에 대하여는 sulfamonomethoxine (日本 第一製藥株式會社 製品)을 매일 50 mg/kg씩 單回 筋肉注射하였으며 대조군에도 同量의 生理的食鹽水를 주사하였다. 每 3週마다 兩群의 體重을 測定하였으며 兩群에서 무작위로 1마리씩 선정 도살하여 甲狀腺의 重量測定과 肉眼的 變化를 관찰한 후 Bouin 溶液에 固定하여 常法에 의한 hematoxylin-eosin 染色을 하여 鏡檢하였다.

結 果

sulfamonomethoxine 을 실험군의 각 개체에 대하여 매일 50 mg/kg씩 주사하면서 每 3週마다 대조군과 실험군의 체중 및 甲狀腺 重量을 測定하여 比較한 바 第 1 表에서와 같이 體重增加는 실험군이 대조군보다 낮은 傾向이었으며 甲狀腺 重量은 실험군이 대조군에 비해 현저한 增量을 보였다.

甲狀腺의 肉眼的 所見: 실험 시작 후 제 3주에 관찰하였던 실험군의 예에서 크기 및 重量이 대조군의 예보다 증가되었으나 다른 變化는 인정할 수 없었으며

Table 1. Effect of Sulfamonomethoxine on Body and Thyroid Weight*

Weeks after Treatment		0	3	6	9	12	15
Body Weight (g)	Control	1920 (1860~2050)	3630 (3540~3770)	4740 (4700~4820)	6190 (6040~6300)	7760 (7620~7900)	8960
	Experiment	1960 (1850~2040)	2820 (2790~2970)	3490 (3410~3560)	4110 (4080~4240)	4940 (4900~4980)	5410
Thyroid Weight(mg)	Control	310	540	610	770	840	980
	Experiment	—	1020	3230	3170	5950	7720

* Ranges and average values. Figures without ranges are single determinations.

실험 시작 제 4주에 自然死했던 예에서도 3주 例의 甲狀腺과 同様の 變化를 인정하였는데 10 ml의 淡黃色 腹水を 관찰하였다.

第6週에 관찰한 실험군의 例는 대조군 및 3주 실험군 例에 비해 현저한 甲狀腺腫大를 나타냈으며 皮膜下와 實質內에 分布된 血管이 中等度로 充血되었고 剖面은 褐色이었으며 多肉性으로 腫脹되었다.

第9週의 실험군 例는 甲狀腺의 크기가 제 6주 실험군 例와 비슷하나 充血이 더욱 현저하였으며 剖面은 赤褐色을 보였고 左葉은 處處에서 1~4 mm의 出血點을 보였는데 右葉 역시 소수의 出血斑이 관찰되었다.

第12週의 실험군 例에서는 甲狀腺이 대조군이나 제 9주 실험군 例에 비하여 더욱 고도로 腫大되었는데 兩葉에 點狀出血點이 다소 관찰되었으며 充血도 현저하였고 皮膜下의 實質은 赤褐色 色調가 더욱 심하였다.

第15週의 실험군 例는 제12주 실험군 例보다 甲狀腺이 腫大되었으나 出血點은 인정할 수 없었으며 剖面은 多肉性이 消失되었고 黃褐色을 띠었다.

顯微鏡的 所見: 실험 시작 후 제 3주에 관찰한 실험군 例의 甲狀腺은 濾胞의 크기가 대조군에 비해 현저하게 萎縮되었고 濾胞內의 colloid 물질은 염색성이 빈약하며 均等質이 아닌 顆粒狀을 보이거나 액포가 다스 간에 관찰되었다. 세포질이 풍부하며 다소 키가 크고 腫大된 立方形의 腺上皮細胞는 中等度로 增殖되었고 濾胞內腔에 접한 腺上皮細胞의 세포질은 突出되거나 鋸齒狀을 나타내었다. 腺內에 分布된 혈관들은 고도로 充血되었다 (第1圖 및 第2圖).

第4週에 自然死했던 例의 甲狀腺은 제 3주 실험군 例와 類似한 所見이었으나 濾胞內에 colloid 물질이 없었으며 濾胞上皮는 더욱 키가 높으며 變性壞死를 보이는 上皮도 多數 관찰되었다.

第6週 실험군 例의 甲狀腺은 여포의 크기가 현저하게 萎縮되었으며 增殖된 新生上皮細胞集團이 濾胞內에 乳頭狀으로 突出되어 있거나 이를 완전 閉鎖하였으며 殘餘 不定形 濾胞腔內에서도 colloid 물질은 인정할 수 없었다. 腺上皮細胞는 腫大된 圓柱狀으로 染色성이 빈약하며 核은 基部에 위치하였고 濾胞內腔側 세포질에 특히 顆粒狀 構造가 현저하였다(第3圖).

第9週 실험군 例의 甲狀腺 濾胞는 제 6주 例보다 더욱 심하여 대부분 增殖肥厚된 腺細胞로 充填되었으며 소수 殘留된 濾胞 역시 管狀 혹은 萎縮된 부정형으로 濾胞內에서 소량의 顆粒物質, 腺上皮細胞 變性物 및 血液成分만이 발견될 뿐 colloid 물질은 전혀 인정할 수 없었다. 腺上皮는 혼탁 腫脹 및 空胞變性이 현저하

며 處處에 각 단계의 壞死過程을 보이는 腫脹된 細胞들이 있었고 역시 變性된 세포질이 網狀構造로 eosin 에 濃染되어 있었다. 出血은 濾胞內와 間質內에 미만성으로 광범하게 인정되었으며 血管 역시 고도로 充血되었다. 間質結合組織은 고도로 增殖된 腺上皮中에 網目狀으로 떨어져 가고 있었으며 梁材모양으로 皮膜과 連結되기도 하였다. 皮膜은 고도로 水腫性이며 皮膜下에도 出血點이 있었다. 新生 增殖된 腺上皮細胞集團內에는 소형 濾胞들이 新生되었으나 colloid 물질은 들어있지 않았었다(第4圖).

第12週 실험군 例의 甲狀腺 濾胞는 제 9주 例와 同一하여 역시 增殖肥厚된 腺細胞로 充填되었고 殘餘 濾胞는 管狀 또는 萎縮된 不定形으로 濾胞內腔에 colloid 물질 대신 소량의 細胞變性物이 網狀으로 남아 있을 뿐이었다. 腺上皮는 일반적으로 細胞質의 染色성이 극히 不良하며 空胞變性이 현저하였고 網目狀 혹은 액포상의 세포질 윤곽만을 보이는 腺細胞도 다수 관찰되었으며 壞死되지 않아 殘存해 있는 대부분의 腺細胞는 고도로 腫大된 立方形 혹은 圓柱形이었다. 新生濾胞는 마치 空胞 혹은 小胞狀으로 무수히 存在하였으나 colloid 물질은 전혀 인정치 못하였다(第5圖). 出血은 주로 濾胞內에 限定되며 血管 역시 고도로 充血되었다. 間質結合組織도 處處에서 增殖되었으며 皮膜도 水腫性으로 肥厚되었다.

第15週 실험군 例의 甲狀腺은 濾胞 및 腺細胞의 變化狀이 제12주 例와 類似하였으나 腺細胞는 더욱 腫大되며 變性壞死가 현저하였고 增殖된 腺細胞間에는 小濾胞와 毛細血管이 더욱 많이 分布되었다.

考 察

Marine¹⁰⁾은 1907년에 모든 哺乳類의 甲狀腺이 組織學的으로 큰 차이가 없다고 했으며 후에 그는¹¹⁾ 甲狀腺의 顯微鏡的 單位인 個個 濾胞는 魚類로부터 人類에 이르기까지 모든 동물들의 것이 거의 비슷하다고 언급하였다. 한편 개의 甲狀腺에 대하여 組織學的인 소견과 重量을 조사한 바 年齡에 따라서 다르다는 것을 보고하였는데¹²⁾ Gilmore⁵⁾는 개가 생후 16주까지는 均一한 方法으로 濾胞의 크기를 增加시키지만 16주 이후에는 대부분의 濾胞 直徑이 이와 同一하다고 하였고 Haensly 등⁷⁾은 개의 一生을 통해 관찰할 때 생후 1日부터 8주 까지가 9주이후 15년까지보다 甲狀腺 總重量 增加率이 높다고 보고하였다. 역시 본실험에서 대조군 甲狀腺의 組織學的 소견은 他動物 및 人類의 것과 類似했으며

실험시작 이후 시일이 경과됨에 따라 甲状腺 중량은 증가했지만 濾胞 및 腺上皮細胞는 대조군 各例間에 현저한 相異點이 없었고 단지 생후 1주 및 1개월된 개의 甲状腺과 比較하면 組織學的으로 差異點이 많았다.

Sulfa 劑의 諸種 害作用을 究明하기 위해 Roepke 등¹⁴⁾은 개에 sulfamethoxypyridazine(SMP)를 40~50 mg/kg/day 씩 2~33주간 장기 복용시켰던바 肝臟 및 腎臟에 損傷이 올뿐 아니라 antithyroid action의 可能性도 示唆하였으며 Randal¹⁵⁾은 SDM 투여 실험동물에서, 그리고 Oshima¹²⁾는 4-methoxy-6-sulfanilamidopyrimidine(DS-36)으로 50, 100, 200 및 400 mg/kg/day 씩 각 실험군에 투여한 바 400 mg 투여군에서만 甲状腺의 重量增加를 보고한 바 있는데 著者 등은 개에 대해 sulfamonomethoxine의 투여량이 50 mg/kg/day 이고 維持량이 25 mg 인것을 감안하여 上記 研究者들의 sulfa 劑 實驗用量보다 극히 낮은 量을 투여하면서 실험한 개에서 더욱 현저한 甲状腺 腫大를 초래한 것은 sulfa 劑의 종류나 개의 品種 혹은 年齡等이 甲状腺에 미치는 影響의 差異를 가져온 것으로 推測된다.

Goiter란 甲状腺이 非炎症性, 非腫瘍性으로 腫大되는 것을 칭하며 육안적으로 역시 腫大되어 多肉性이고 일반적으로 硬度가 견고해지며(colloid goiter時는 spongy 모양) 赤褐色 色調를 띤다고 한다.

顯微鏡的으로는 각각 정도가 다른 細胞의 增殖 充血 및 脈管의 增加, 濾胞內 出血 낮은 立方形의 腺上皮細胞가 腫大되고 키가 큰 立方形이나 圓柱形으로 變하며 細胞質은 顆粒狀으로 染色性이 不良하다고 한다. 또한 濾胞는 增殖된 細胞 때문에 萎縮閉鎖되며 colloid 물질은 染色性異狀을 보이며 量이 減少되거나 消失되고 新生濾胞가 增殖된 腺上皮間에 나타나며 후기에 가서는 甲状腺의 消耗性 萎縮을 초래하며 광범한 腺上皮細胞의 變性壞死와 纖維化를 보게 된다고 하였다^{8,15)}.

그런데 실험시작 제 3주 실험군 예는 대조군 예에 비해 甲状腺 重量이 2배나 되며 제 4주에 自然死한 예도 비슷한 重量增加를 보였던 바 이미 濾胞는 萎縮되기 始作하였고 濾胞內 colloid 물질은 染色不良等 甲状腺 機能亢進狀을 나타냈으며 腺上皮細胞 역시 腫大되며 키가 높아졌고 增殖性變化를 일으켜 처음으로 goiter의 本態를 나타내고 있었는데 제 4주에 自然死했던 예도 濾胞內에 colloid 물질이 전무하며 腺上皮細胞의 變性壞死가 상당량 인정된 것은 變性의 原因에 어느정도 관계가 되는지 의심케 한다.

제 6주 실험군 예는 甲状腺이 더욱 腫脹되어 역시 充血되었고 제 9주 및 제 12주 실험군 예도 각각의 대

조군 예에 비해 4배와 7배로 腫脹되며 處處에서 出血點이 발견된 것과 腺組織이 赤褐色을 띤 點은 goiter의 變化가 더욱 극심함을 입증하며 이에 반해 제 15주 실험군 예의 甲状腺이 더욱 腫大는 되었으나 出血點이 消失되고 黃褐色 色調를 보임은 goiter 性變化가 消耗性減退段階임을 暗示해 준다. 組織學的 소견 역시 실험기간이 경과 할수록 濾胞의 萎縮閉鎖와 腺上皮細胞의 腫大 및 圓柱形化가 심해졌고 역시 각 단계의 變性壞死가 인정되며 全甲状腺組織이 미만성으로 增殖性變化를 일으킨 點은 마치 甲状腺腫瘍과도 類似한 組織소견이었으며 역시 제 6주 및 제 12주 예의 甲状腺濾胞內外에 광범한 出血點을 보인 것은 고도의 hyperplastic goiter 狀態를 입증하고 있다. 또한 제 12주 및 제 15주 예에서 間質結合組織이 網狀으로 增殖하며 腺上皮細胞의 變性壞死가 일층 증가된 것은 육안적 소견과 동일하게 고도로 增殖되었던 腺組織이 消耗되는 段階임을 暗示해 준다. 역시 제 6주 이후 모든 실험군 예의 甲状腺에서 기존 濾胞 및 新生小濾胞內에 colloid 물질이 전무한 點과 腺上皮的 變化狀은 본 실험군이 甲状腺 機能亢進狀態였음을 증명하고 있다.

가축에 goiter를 일으키는 가장 보편적인 goitrogenic substances로는 역시 沃素를 지목하고 있는데 그 외에도 phenothiazine, thiourea와 thionamid, aminoheterocyclic compound 및 substituted phenol 등이 있으며 이러한 물질이 들어 있는 식물로는 cabbage, brussels sprout, turnip, swede, rape, kale, chou moellier, kohlrabi, rutabaga 및 mustard 등이 있다. 그러나 본 실험의 결과는 sulfamonomethoxine도 개에 대해서 고도로 goitrogenic 함을 충분히 입증해 주기 때문에 본 sulfa 劑는 물론 기타 sulfa 劑에 대하여도 비교실험이 시행된 후에 이런 문제점에 대하여 충분히 검토한 다음 개에 장기 투여함이 좋을 것이며 나아가서는 각종 실험동물 및 인체실험에서도 같은 결과가 초래되는지 더욱 광범하고도 면밀한 연구가 있어야 될 것으로 思料된다.

結 論

sulfamonomethoxine이 동물의 甲状腺에 미치는 影響을 研究하고자 平均 體重 1940 g 되는 雜種仔犬 12마리를 對照群과 實驗群으로 나누어 實驗群에는 每日 sulfamonomethoxine 50 mg/kg을 注射하면서 15週間 관찰한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 體重은 比較的 緩慢하게 增加되었으나 甲状腺의 重量은 高度로 增加되었다.

2. 甲狀腺 濾胞의 크기는 實驗期間에 比例하여 萎縮 閉鎖되는 소견이었으며 濾胞內의 colloid 물질은 인정할 수 없었다.

3. 腺上皮細胞는 變性壞死가 顯著하며 新生腺上皮細胞

는 腫大된 立方形 혹은 圓柱形으로 全甲狀腺에서 弥漫性으로 增殖, 새로운 小形濾胞를 形成하여 典型的인 hyperplastic goiter 소견을 보였다.

Legends for Figures

Figures are of sections stained with hematoxylin and eosin.

Fig. 1. Normal thyroid gland of the control dog 3rd week after treatment. $\times 400$.

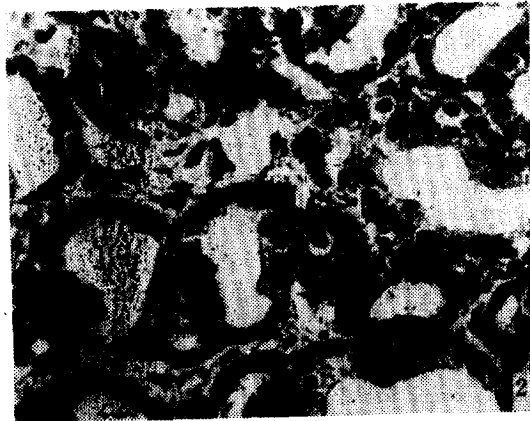
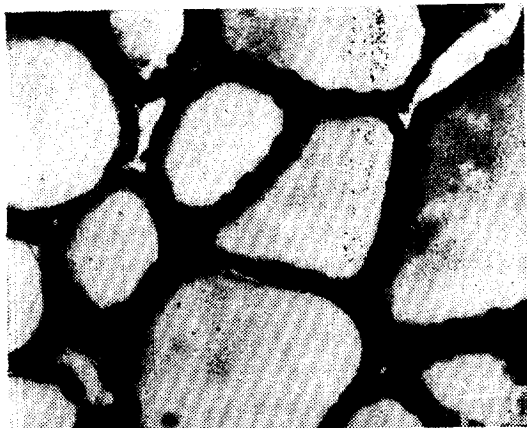
Fig. 2. Thyroid follicles undergo moderate atrophy and their epithelia show hypertrophy and hyperplasia of the experimental dog 3rd week after treatment. $\times 400$.

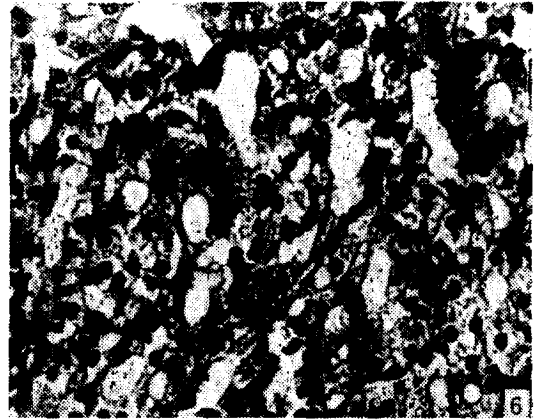
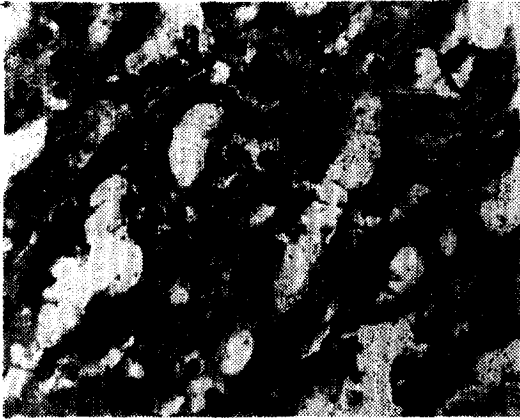
Fig. 3. Hypertrophic columnar epithelia invade into follicles and colloid substance is not found in the experimental dog 6th week after treatment. $\times 400$.

Fig. 4. Hemorrhage and increased interstitial connective tissue are shown in the abnormal architecture of the thyroid of the experimental dog 9th week after treatment. $\times 100$.

Fig. 5. Hypertrophic epithelia show chromophobic cytoplasm, vacuolar degeneration, and necrosis which displays reticular net work of the cytoplasm in the experimental dog 12th week after treatment. $\times 400$.

Fig. 6. New follicles and capillary beds are visible in the epithelial mass and colloid substance is not found in the experimental dog 15th week after treatment. $\times 400$.





参 考 文 献

1. Abbott, C. and Prendergrast, J.: Histological variations in animal thyroid in western Canada. *Canad. Med. Ass. J.* 1934. 31 : 465.
2. Bloom, W. and Fawcett, D.W.: *A Textbook of histology.* 9th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
3. Cooper, E. R. A.: *The histology of the more important human endocrine organs.* Oxbord Med. Pub., 1925.
4. Dickson, W.M.: *Dukes' physiology of domestic animals.* 8th ed. Comstock Pub. Ass., 1970. p.1303.
5. Gilmore, J.W., Venzke, W.G. and Foust, H. L.: Growth changes in body organs. Part II. Growth changes in the thyroid of the normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1940. 1 : 66.
6. Habel, R.E. and Biberstein, E. L.: *The histology of domestic animals.* 3rd ed. Comstock Pub. Ass. New York, 1960.
7. Haensly, W.E., Jermier, J. A. and Getty, R.: Age changes in the weight of the thyroid gland of the dog from birth to senescence. *J. Geront.* 1964. 19 : 54.
8. Jubb, K.V.F. and Kennedy, P. C.: *Pathology of domestic animals.* 2nd ed. Academic Press, New York, 1970.
9. Lee, S. H., Usui, K. and Hataya, M.: Kinetic studies on sulfamonomethoxine in the dog. *J. Jap. Vet. Med. Ass.*, 1971. 24 : 401.
10. Marine, D.: On the occurrence and physiological nature of glandular hyperplasia of the thyroid (dog and sheep) together with remarks on important clinical problems. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1932. 18 : 359.
11. Marine, D.: The thyroid and thymus. *Cowdry's special cytology.* 1932. p. 799.
12. Oshima, K. M., Lyuhara, M. and Shait, K.: Fundamental studies on 4-Methoxy-6-Sulfanilamidopyrimidine (DS-36). 2. Toxicity, Blood concentration, and Excretion. *Daimeton Bulletin.*, 1963. 2 : 17.
13. Randall, L.O., Bagdon, R. E., and Engelberg, R.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1959. 1 : 28.
14. Roepke, R.R., Maren, T.H and Mayer, E.: Experimental investigation of sulfamethoxypyridazine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957. 96 : 457.
15. Williams, R.H.: *Textbook of endocrinology.* 4th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.

The Effect of Sulfamonomethoxine on Thyroid Gland of the Dog

Ho Il Lee, D.V.M., Byung Moo Rim, D.V.M., M.S. and Sung Hee Lee, D.V.M., Ph.D.

*Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture
Jeonbug National University*

Abstract

In order to investigate the effect of sulfamonomethoxine on the thyroid gland, healthy mongrel dogs were selected at random. The body weights of these animals ranged between 1850 and 2050g at the beginning of the experiment. The 12 dogs used in this work were allotted to groups of two. Dogs in one group served as controls and the others were administered sulfamonomethoxine of 50 mg/kg/day for 15 weeks.

The results obtained in this work were summerized as follows:

1. Mean body weights of experimental dogs revealed a slow increasing tendency but weights of thyroid glands were increased highly.
2. Thyroid follicles were atrophied significantly in accordance with experimental term and their colloidal substance was not found on stained sections.
3. It indicated the appearance of typical hyperplastic goiter. New follicular epithelial cells which were changed into hypertrophic cuboidal and columnar in type showed degeneration and necrosis, and those cells multiplied difusely and made new small follicles.