

Sulfadimethoxine(SDM) 投與 家兔의 卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體에 관한 病理學的 研究

林 秉 武

全北大學校 農科大學 獸醫學科

緒 論

抗生物質의 여러가지 副作用과 이에 대한 각종 耐性 微生物의 증가로, 이것에 대신해서 오늘날 sulfa 劑에 대한 관심이 보다 커지고 있다. 더우기 동물 疾病의 豫防이나 治療의 경우에는 편의성과 경제성을 勘案해야 되기 때문에 이러한 장점을 겸한 持續性 sulfa 劑는 다량으로 더욱 광범하게 사용되고 있는 실정이다. 그러나 이와 같은 sulfa 劑를 여러가지 목적으로 동물에 投與하는 경우 동물 內分泌器官에 如何한 影響을 미치는가를 보고한 예는 비교적 稀貴하다.

Sulfa 劑가 生殖器官에 미치는 影響에 대해서는, Bankowski⁴⁾가 產卵鷄에 sulfamerazine 과 sulfamethazine 을 각각 飼料(0.5%)나 飲水(0.2%)에 混合하여 6日과 3日씩 給與한 바 產卵減少를 나타내었다는 報告를 하였는데 이 경우 sulfamethazine 이 더욱 顯著的한 產卵減少를 일으킨 것으로 指摘하였고, Delaplane⁴⁹⁾은 sulfaquinolaxline 을 飼料에 0.033% 給與한 바 產卵 및 孵化率에 變化를 인정하지 못했으나, 0.05%씩 계속 給與하면 產卵障礙가 오며 間歇的으로 給與하면 異常이 오지 않는다고 하였다. 한편 P'an⁵⁰⁾은 sulfamerazine 을 장기 投與한 바 雄性 禿禿의 生殖器 重量이 減少되었다고 하였으며, Rogers⁶⁴⁾는 sulfaguanidine 을 飼料의 0.5%씩 給與한 바 性慾減退를 보고한 바 있다. 또한 林 등⁸¹⁾은 닭에 sulfamonomethoxine 을 매일 25mg/kg 씩 12 週間 投與하였던 바, 第 2 週부터 4 週까지 顯著的한 精巢 萎縮과 精子形成障礙를 指摘한 바 있다.

Sulfa 劑의 甲狀腺에 대한 研究로는, P'an⁵⁰⁾이 sulfamethazine 을 飼料에 0.2%씩 長期給與한 바 甲狀腺이 增殖되었음을 보고했고, Roepke 등⁶²⁾은 개에 sulfamethoxypyridozine 을 매일 40~500 mg/kg 씩 2~30 週間 投與한 바, 過量으로 長期投與한 예에서만 甲狀腺 充血 및 肥大를 인정할 수 있었다고 하였다.

大島 등⁸⁰⁾은 4-methoxy-6-sulfanilamidopyridine(D

S-36)을 생쥐에 매일 400 mg/kg 씩 投與할 때 甲狀腺의 重量增加가 있었다고 報告하였다. 또한 林 등⁸⁰⁾은 개에 sulfamonomethoxine 을 매일 50 mg/kg 씩 (치료량의 2倍) 15 週間 投與한 실험에서 3 週以後부터 goiter 소견을 관찰하였음을 보고한 바 있다.

그러나 動物體內 각 內分泌器官의 平衡과 機能調節을 總括해 주고 있는 腦下垂體에 sulfa 劑가 미치는 影響에 관한 研究는 찾아 볼 수 없었다. 일반적으로 腦下垂體에 或種의 促進刺戟이나 抑制刺戟이 주어지는 경우에 일정한 자극을 받는 腺葉細胞群과 有關된 표적기관에 機能亢進像이나 機能減退像이 나타나게 되고 이에 따라 그 臟器의 肥大나 萎縮이 同伴되기도 하며, 반대로 혹종의 抑制 및 促進刺戟이 卵巢나 甲狀腺과 같은 표적기관에 一次的으로 가해졌을 경우 feed back action 에 의해 腦下垂體에 相應하는 變化가 오는 것으로 익히 알려져 있기 때문에^{8, 9, 14, 20, 28, 39, 52, 55, 63, 68, 70, 75)} sulfa 劑가 卵巢와 甲狀腺에 미치는 影響을 究明함에 있어서 腦下垂體와 聯關的으로 관찰하는 실험이 더욱 合理的인 방법으로 생각된다. 그런데 生殖器의 機能과 甲狀腺의 機能과의 相互關係에 대해서는 다수의 研究報告가 있으나 아직 일정한 結論을 얻지 못하고 있는 실정이다.^{28, 40-42, 45, 48, 70, 72, 74, 75, 82-84)}

현재까지 醫藥界에 알려져 있는 바로는, sulfa 劑가 인간 및 동물체에 미치는 有害作用이 주로 短期間에 過多量을 投與하는 경우와 치료용량을 長期間 慢性的으로 投與하는 경우 발생하는 실험보고 및 臨床例가 그 대부분이었다^{37, 61, 67, 65)}. 그러나 著者 등이 실시한 2 回の 豫備的인 實驗結果는 持續性 sulfa 劑를 비록 治療量 혹은 治療量의 2 倍用量을 投與한 경우에도 實驗初期부터 精巢 및 甲狀腺에 至大한 影響을 마치고 있음이 立證되었다^{80, 81)}. 그러므로 著者는 sulfa 劑가 一般 臨床學의 면에서 治療 用量으로 혹은 疾病豫防을 목적으로 短期間(5 週以內) 사용될 때, 동물체에 미치는 影響을 究明하기 위한 기초적 研究의 一環으로 家兔에 매일 sulfadimethoxin 을 治療量씩 短期間 投與하면서

卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體에 미치는 영향과 아울러 投與 中止後 正常으로 回復되는 動態를 每週마다 病理學的으로 관찰하는 한편 本藥劑가 腦下垂體와 卵巢 및 甲狀腺에 有害刺戟으로 작용하는 機轉을 추구하기 위해서 本實驗을 實施하였다.

材料 및 方法

實驗動物 : 全北大學校 農科大學 動物飼育場에서 飼育한 生後 6個月 前後의 體重 1,362(1,348~1,384)g 되는 健全한 雌性 家兔 90首를 사용하였다. 飼料로는 配合 飼料와 新鮮한 牧草를 공급하면서 실험 개시 2週前부터 實驗飼育舍內에서 基礎飼育하였다.

Sulfadimethoxine(SDM)과 그 投與量 : 日本 第一製藥株式會社 製品의 SDM 注射用液을 사용하였다⁸⁰⁾. 家兔에 대한 SDM의 標準治療用量은 初回量 100 mg/kg 이고 維持量 40~50 mg/kg 이며 投與間隔은 24시간 이므로^{37,85)}, 實驗群 家兔에 대해서는 매일 50 mg/kg 씩 筋肉注射하였다.

處理內容 : 實驗動物은 對照群과 實驗群에 각각 45首씩 配置하여 處理하였다.

1) **對照群** : 實驗群에 投與하는 SDM 注射量과 동일한 용량의 生理的食鹽水를 家兔의 大腿部에 매일 注射하면서 시간경과에 따르는 變化를 관찰하기 위해 1週부터 9週까지 매주마다 發情期에 있지 않는 家兔^{13,48,74)} 5首씩을 放血로 致死케 하여 病理學的 檢索을 하였다.

2) **實驗群** : SDM 注射液을 매일 50 mg/kg 씩 5週間 家兔의 大腿部에 注射하면서, 그리고 그 5週 以後부터 4週間은 投藥을 않은채 계속 飼育하면서, 1週부터 9週까지 매주마다 對照群과 同一한 方法으로 5首씩을 放血로 致死케 하여, 매일 標準治療量의 SDM 投與가 家兔에 미치는 영향과 5週間의 投藥終了後 正常으로 回復되는 樣相을 病理學的으로 檢索하였다.

重量測定 및 病理學的 檢査方法 : 체중은 매 1주마다 오전 12시 中食給與前에 1首씩 上血天秤으로 g 單位까지 秤量하였으며, 放血後 即時 解體하여 卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體를 剔出하였고 化學天秤으로 각각 mg 單位까지 秤量하였다. 한편 이들 臟器에 대한 外觀 및 剖面의 肉眼的 所見을 관찰한 후 10% 中性 formalin 水溶液에 즉시 固定하였으며 그 일부는 Bouin 液에 固定하였다.

組織標本製作에 있어서는 剔出한 臟器의 斷面積이 가장 넓도록 약 2 mm 두께의 組織片을 切取하였으며, paraffin 包埋 후 3.5~7 μm 두께의 切片을 작성하였고 全例에 대하여 hematoxylin-eosin 複染色(以下 HE 염

색으로 略함)을 실시하였다. 腦下垂體에 대하여는 필요에 따라 periodic acid-Schiff 法에 의한 染色(以下 PAS 염색으로 略함^{17,43,44,57)} 혹은 aldehyde-fuchsin 染色(以下 AF 염색으로 略함^{17,33,38,58)}을 실시하였으며, 卵巢는 crystate microtome (-25°C)을 이용하여 5 μm 切片을 작성하여 Sudan III 染色^{17,44)}을 시행하여 檢鏡하였다.

腦下垂體의 各種 腺細胞에 대한 百分比 算定은 武藤의 方法⁸⁰⁾에 의하여 1邊 5 mm의 正方形 모형을 顯微鏡의 對眼 lens에 부착하여 腦下垂體腺葉(中間葉은 除外)의 中心部, 中間部 및 周邊部에서 無作為로 각각 5個所씩 선정하여 그 數를 計算하였다. 또한 thyrotroph는 AH 染色에 陽性反應을 보이므로 PAS 染色時 陽性反應을 보이는 細胞의 比率에서 AF 染色에 의해 陽性反應을 보인 細胞의 比率를 빼어 gonadotroph의 比率로 推定하였다.^{11,23,27,47,48,57,59,65)}

結 果

매일 SDM을 治療用量인 50 mg/kg 씩 投與했을 때 卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體에 미치는 영향과 投藥終了後 正常으로 回復되는 樣相을 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 體重 推移(第1表)

실험 第1週의 對照群과 實驗群의 平均 體重은 각각 1,360±191 g 과 1,364±171 g 으로 거의 類似한 數値를 보였는데 對照群은 全實驗期間을 통하여 緩慢하게 증가하여 제 9週에 1,523±172 g 이었으며 실험군 역시 SDM 投與期間과 投藥終了後 回復期間에 관계없이 緩慢한 增加趨勢를 보여 第9週에 1,491±214 g 을 나타내었고 兩群間에 有意性은 인정할 수 없었다.

II. 卵巢(第1表, 第2表)

第1週

肉眼的의 所見 : 卵巢의 外觀은 큰 變化를 인정할 수 없었으나 실험군의 卵巢가 淡黃赤色으로 對照群보다 진한 色調를 보였으며 兩群 다 같이 直徑 1 mm 정도의 成熟卵胞가 다수 散在하고 있었다. 對照群과 實驗群의 平均 卵巢重量은 각각 167.2±30.6 mg 과 165.7±27.4 mg 으로 類似한 數値이었다.

組織學的의 所見 : 對照群의 卵巢에서는 生理的으로 일어나는 原始卵胞의 退縮과 成長卵胞의 閉鎖가 他動物種에서와 같이 일정하게 進行되고 있음을 관찰하였다

Table 1. Effect of Sulfadimethoxine on Weights of Ovary, Thyroid, Hypophysis, and Body
Mean±SD

Item	Group	Weeks after Initiation of Treatment					Weeks after Last Treatment			
		1	2	3	4	5	1	2	3	4
Ovary Weight(mg)	Cont.	167.2 ± 30.6	166.7 ± 31.7	172.8 ± 21.6	173.6 ± 28.1	177.3 ± 19.6	176.7 ± 36.2	179.7 ± 30.2	182.4 ± 36.2	180.9 ± 27.4
	Exp.	165.7 ± 27.4	151.2 ± 35.6	143.5 ± 26.3*	136.5 ± 31.2**	136.1 ± 26.8**	142.5 ± 32.7*	158.5 ± 37.1	167.6 ± 27.6	176.6 ± 28.8
Thyroid Weight(mg)	Cont.	121.4 ± 22.6	121.8 ± 28.2	127.6 ± 25.3	129.5 ± 28.6	133.7 ± 25.3	138.0 ± 36.5	143.2 ± 29.3	141.4 ± 24.7	145.6 ± 27.5
	Exp.	148.2 ± 23.4*	177.4 ± 42.7*	226.6 ± 51.2**	244.9 ± 54.1**	252.6 ± 48.2**	217.6 ± 41.8*	188.4 ± 42.2	157.6 ± 27.5	152.3 ± 29.8
Hypophysis Weight(mg)	Cont.	24.3 ± 4.2	26.5 ± 3.7	24.5 ± 2.9	27.6 ± 3.3	24.6 ± 4.3	25.8 ± 5.0	26.9 ± 3.4	24.9 ± 4.5	28.2 ± 3.7
	Exp.	26.6 ± 3.6	27.6 ± 5.2	25.3 ± 4.1	27.8 ± 4.7	24.8 ± 4.1	27.5 ± 3.9	28.4 ± 5.2	25.8 ± 2.7	27.4 ± 3.1
Body Weight(g)	Cont.	1360 ± 191	1380 ± 132	1397 ± 154	1398 ± 196	1414 ± 214	1432 ± 152	1475 ± 192	1484 ± 216	1523 ± 172
	Exp.	1364 ± 171	1367 ± 119	1374 ± 179	1370 ± 171	1396 ± 212	1413 ± 146	1457 ± 223	1440 ± 291	1491 ± 214

Significant(** p<0.01 * p<0.05) change from control rabbits at the same week.

Table 2. Histopathological Findings of Ovary Following SDM Administration

Tissue Changes			Weeks after								
			Initiation of Treatment					the Last Treatment			
			1	2	3	4	5	1	2	3	4
Primary Follicle	Follicular Cell	Atrophy	±	±	+	+	+	+	+	±	-
		Necrosis	-	±	+	+	+	+	+	±	-
	Oocyte	Atrophy	±	+	+	+	+	+	+	±	±
		Autolysis	±	+	+	+	+	+	±	±	-
	Involution		±	+	+	+	+	+	±	±	-
Growing Follicle	Follicular Cell	Atrophy	±	±	+	+	+	+	+	±	±
		Disintegration	±	±	+	+	+	+	+	±	-
		Necrosis	-	±	+	+	+	+	+	-	-
	Oocyte	Atrophy	+	+	+	+	+	+	+	±	-
		Necrosis	±	+	+	+	+	+	±	-	
	Reduction of Liquor Folliculi		+	+	+	+	+	+	±	-	
	Atresia		±	+	+	+	+	+	±	-	
Mature Follicle	Follicular Cell	Atrophy	±	±	+	+	+	+	+	±	-
		Disintegration	+	+	+	+	+	+	+	±	±
		Necrosis	±	+	+	+	+	+	±	+	
	Oocyte	Atrophy	±	+	+	+	+	+	±	±	
		Necrosis	-	±	+	+	+	+	±	-	
	Theca Interna Cell	Atrophy	±	±	+	+	+	+	±	-	
		Depletion of Lipid	-	±	+	+	+	+	±	-	
	Reduction of Liquor Folliculi		±	+	+	+	+	+	±	-	
	Atresia		±	+	+	+	+	+	±	-	
Stroma	Interstitial Cell (Sudanophilic)	Atrophy	±	+	+	+	+	+	±	-	
		Depletion of Lipid	+	+	+	+	+	+	±	-	

The degree of histopathologic changes: - : Within normal limits. ± : Minimal in degree.

+ : Slight in degree. ++: Moderate in degree. +++: Markbd in degree.

Table 3. Relative Percentagent of Different Cell Types in Adenohypophysis Following SDM Administration

Staining Method	Cell Type Group	Weeks after Initiation of Treatment					Weeks after the Last Treatment			
		1	2	3	4	5	1	2	3	4
Hematoxylin and Eosin	Acidophil	Cont. 40.0	38.5	40.4	39.2	38.8	37.5	39.5	41.3	38.7
	Exp.	38.4	37.4	39.5	40.1	38.3	38.9	37.9	39.2	38.5
PAS	Basophil	Cont. 17.2	20.8	20.6	18.7	21.1	20.3	19.1	18.8	17.6
	Exp.	22.4	27.0	28.1	27.6	28.8	27.2	24.6	20.5	19.4
Aldehyde-Fuchsin	Chromophobe	Cont. 42.8	40.7	39.0	42.1	40.1	42.2	41.4	39.9	43.7
	Exp.	39.2	35.6	33.4	32.3	32.9	33.9	37.5	40.3	42.1
PAS	Positive Cell	Cont. 19.2	20.5	22.1	20.5	19.3	20.9	18.8	18.5	19.4
	Exp.	24.7	25.4	27.7	28.2	27.6	25.6	21.3	22.8	21.2
Gonadotroph	Thyrotroph	Cont. 6.3	7.5	7.8	6.6	7.8	7.2	5.9	6.4	6.9
	Exp.	8.2	9.6	9.2	9.8	10.5	10.1	9.5	8.7	7.2
Gonadotroph	Thyrotroph	Cont. 12.9	13.0	14.3	13.9	11.5	13.7	12.9	12.1	12.5
	Exp.	16.5	15.8	18.5	18.4	17.1	15.5	11.8	14.1	14.0

Cont. = Control; Exp. = Experiment.

(第1圖). 그러나 실험군에서는 原始卵胞의 卵母細胞가 보다 많이 融解되어 卵胞의 退縮樣相이 輕微하게 증가되었고 역시 成長卵胞와 成熟卵胞에서도 卵胞細胞가 다소 萎縮되고 配列像도 崩壞되었으며 卵母細胞도 萎縮되거나 壞死되었을 뿐 아니라 卵胞液도 減退하여 卵胞閉鎖가 대조군보다 다소 進행된 소견이었다. 한편 對照群의 間質內 好 sudan 細胞는 肥滿된 多角形이었으나(第2圖), 實驗群例는 약간 萎縮되었고 輕度의 好 sudan 顆粒 減少를 보였다. 血管系는 中等度로 充血되어 있었다.

第2週

肉眼의所見: 第1週의 卵巢와 동일한 所見을 보였는데 實驗群의 色調 역시 減退하여 對照群과 類似하였다. 平均 卵巢重量은 對照群이 166.7±31.7 mg 이었는데 實驗群은 151.2±35.6 mg 으로 第1週例나 對照群例에 비교하여 相當한 減소를 나타내었다.

組織學의所見: 原始卵胞의 卵胞細胞의 輕微한 萎縮壞死를 보였으나 卵母細胞의 萎縮變性 壞死는 더욱 進행되었으며 대부분의 卵母細胞에서 大形 脂肪滴의 出現으로 核은 壓迫偏在되어 있음을 관찰하였다. 成長卵胞에서도 卵胞細胞의 變性壞死는 輕微하였으나 卵母細胞의 萎縮壞사가 第1週보다 輕度로 증가되었으며 卵胞液도 역시 減少되었는데 대부분의 閉鎖體는 卵胞腔內에 細胞性殘餘物이 전혀 없는 空洞狀을 보였으며 eosin 에 濃染되는 均質性物質 만이 중앙부에 集塊狀으로 殘存하고 있었다(第3圖). 成熟卵胞는 卵胞細胞의 配列狀崩壞와 壞사가 輕度로 증가되었고 卵胞液도 더욱 減少되었으며 卵胞膜이 불규칙적으로 陷沒되기도

하여 역시 卵胞閉鎖가 輕度로 증가되었다. 充血은 소실되었고 間質內의 好 sudan 性間質細胞는 더욱 萎縮되었으며 역시 好 sudan 顆粒의 감퇴를 관찰하였다.

第3週

肉眼의所見: 實驗群의 卵巢는 對照群例의 卵圓形에 비해 더욱 長橢圓形이었으며 成熟卵胞의 數가 減소되었고 비교적 蒼白한 色調를 보였다. 平均 卵巢重量도 對照群이 172.8±21.6 mg 으로 증가한 데 반해 實驗群은 143.5±26.3 mg 으로 有意性있는 減소를 나타내었다

組織學의所見: 原始卵胞의 卵胞細胞는 萎縮壞사가 前例보다 증가되었으며 卵母細胞 역시 더욱 萎縮되어 顆粒狀으로 보이거나 融解되어 空洞狀으로 보였고 殘存하는 대부분의 卵母細胞內에는 前例와 같이 大形 脂肪滴이 占有하고 있었다. 成長卵胞의 卵胞細胞도 萎縮壞사가 더욱 進행되어 配列狀이 불규칙하였으며 卵母細胞의 萎縮壞사도 더욱 進행되었고 卵胞液도 減少하여 hematoxylin 에 網目狀으로 染色되었다. 前例의 閉鎖體內 eosin 性均質性物質은 더욱 萎縮되어 染色性이 감퇴하였다. 成熟卵胞는 前例와 類似하였는데 卵胞膜內層細胞는 對照群의 sudan 顆粒을 풍부하게 가진 多角形에 比하여(第2圖) 萎縮이 현저한 多角形으로 細胞質內의 好 sudan 顆粒도 소량으로 감퇴되었고 卵胞液 역시 소량만이 남아 있었다. 間質은 水腫性이며 好 sudan 性間質細胞는 더욱 萎縮되어 突起가 많은 星狀細胞로 보였으며 好 sudan 顆粒은 染色性이 貧弱하였다(第4圖).

第4週

肉眼의所見: 實驗群의 卵巢는 前週 例보다 더욱 長

橢圓形으로 萎縮되었으며 成熟卵胞도 그 크기와 數가 더욱 減退되어 蒼白한 色調를 보였다. 平均 卵巢重量은 對照群이 173.6±28.1 mg 으로 증가된데 반해 實驗群은 136.5±31.2 mg 으로 高度의 有意性있는 減少를 나타내었다.

組織學的所見：原始卵胞의 退縮像은 前週例와 類似하였다. 그러나 成長卵胞는 卵胞細胞의 配列像崩壞와 萎縮壞死가 더욱 進행되었으며 卵母細胞의 萎縮壞死도 고도로 증가되었고 卵胞液도 極少量만 남아 卵胞退縮이 高度임을 관찰할 수 있었다. 成熟卵胞에서도 卵胞細胞의 配列像 崩壞와 萎縮壞死가 前週例보다 심하며 卵母細胞 역시 萎縮 壞死가 더욱 현저하였다. 卵胞膜의 內層細胞는 고도로 萎縮되어 伸長된 纖維芽細胞 모양을 보였으며 好 sudan 顆粒도 더욱 감퇴를 보였고 역시 卵胞液도 더욱 감소되어 閉鎖像은 前週例보다 더 심하였다. 間質은 高度로 水腫性이며 好 sudan 細胞의 萎縮도 前週例보다 더욱 현저하였다(第5圖)

第5週

肉眼的所見：前週例와 類似한 形態와 色調를 보였으며 平均 卵巢重量도 對照群이 177.3±19.6 mg 으로 증가하였으나 실험군은 136.1±26.8 mg 으로 역시 고도의 有意性있는 減소를 나타내었다.

組織學的所見：顯微鏡의 所見은 대부분 前週例와 類似하였는데 正常 혹은 閉鎖中에 있는 成長卵胞와 成熟卵胞의 수가 前週例보다 비교적 감소되었다(第6圖)

第6週(投藥終了後 1週)

肉眼的所見：卵巢의 形態는 前週例와 類似하였으나 色調는 對照群例와 동일하였다. 平均 卵巢重量은 對照群이 176.7±36.2 mg 이었는데 實驗群은 142.5±32.7 mg 으로 역시 有意性있는 減少値를 보였지만 前週例보다 증가하였다.

組織學的所見：原始卵胞는 卵胞細胞와 卵母細胞의 萎縮 및 大形脂肪滴의 出現 등 退行性變化가 현저히 줄어들어 前週까지 증가되던 卵胞退縮像이 減退되다가 多數의 正常 原始卵胞가 皮質部에 散在되었다. 한편 成長卵胞와 成熟卵胞의 閉鎖像은 前例들보다 감퇴되지 않았으나 卵胞腔內에서 eosin 에 微弱하게 染色되는 卵胞液이 再出現함을 관찰할 수 있었으며 고도로 萎縮되었던 卵胞膜의 內層細胞와 間質內好 sudan 性間質細胞가 다소 정상의 크기로 回復되고 있었다. 間質內의 血管은 輕度로 充血되었다(第7圖).

第7週(投藥終了後 2週)

肉眼的所見：實驗群의 卵巢形態는 對照群과 類似한 卵圓形을 보였으며 成熟卵胞가 皮質部의 處處에서 多數 발견되었다. 平均 卵巢重量은 對照群이 179.2±30.6 mg 이었는데 實驗群은 158.5±37.1 mg 으로 크게 增量되었으며 兩群間의 有意性을 일정치 못하였다.

組織學的所見：原始卵胞의 退行性變化는 더욱 감퇴되어 輕微한 卵胞退縮像만 발견할 수 있었으며 皮質의 表在部에서 正常原始卵胞들의 활발한 再生像을 관찰할 수 있었다. 前週까지 계속되던 成長卵胞와 成熟卵胞의 閉鎖像은 비로소 7週에 와서 弱화되었다. 卵胞細胞의 配列像 崩壞나 萎縮壞死의 程度가 현저하게 감퇴하였으며 卵母細胞의 萎縮壞死도 더욱 감소되었고 eosin 에 染濃되는 卵胞液이 다량으로 증가되었다. 卵胞膜의 內層細胞와 間質內好 sudan 性細胞는 거의 정상의 크기로 回復되었으며 sudan 顆粒도 增加되었다.

第8週(投藥終了後 3週)

肉眼的所見：卵巢의 形態와 色調 및 成熟卵胞의 分布에 있어서 對照群과 實驗群間의 差異를 인정할 수 없었다. 平均 卵巢重量에 있어서도 對照群은 182.4±36.2 mg 이며 實驗群은 167.6±27.6 mg 으로 다같이 前週例보다 증가되었다.

組織學的所見：原始卵胞에서 卵胞細胞는 다소 萎縮된 것도 있으나 壞死는 거의 없었고 卵母細胞 역시 輕度로 萎縮되거나 融解되어 消失되기도 하여 卵胞의 退縮像이 비교적 輕微하였다. 成長卵胞에서는 諸種의 退行性變化가 더욱 감퇴되어 正常 卵巢의 生理的 閉鎖以上の 顯微鏡의 所見을 관찰하지 못하였는데 卵胞膜內層細胞와 間質의 好 sudan 性間質細胞內에 sudan 顆粒도 풍부하게 再出現하였다(第8圖).

第9週(投藥終了後 4週)

肉眼的所見：일반적인 肉眼的所見은 前週例와 同一하였으며 平均 卵巢重量도 對照群이 180.9±27.4 mg 이었는데 實驗群도 176.6±28.8 mg 으로 크게 增量되어 兩群間에 僅少한 差異를 나타내었다.

組織學的所見：前週例까지 남아 있었던 各卵胞의 退行性變化는 더욱 감퇴되어 일반 對照群例와 類似하게 보였다.

Ⅲ. 甲狀腺(第1表)

第1週

肉眼的所見：實驗群의 甲狀腺은 輕度로 充血되었고 對照群보다 다소 진한 赤褐色을 보였으나 形態上的 차이는 인정할 수 없었다. 平均 甲狀腺重量은 對照群이 121.4±22.6 mg 이었는데 實驗群은 148.2±23.4 mg 으

로 有意性있는 증가를 보였다.

組織學的所見: 實驗群의 甲狀腺濾胞는 對照群例에 比하여 대부분 腫기 감소되었는데 處處에 大形濾胞가 그대로 남아 있기도 하였다. 濾胞內의 colloid 物質은 eosin 에 染色性이 貧弱하였으며 微細顆粒狀으로 남아 있는 곳도 있었고 周邊腔胞를 다수 관찰할 수 있었다. 濾胞上皮細胞는 輕度로 肥大된 立方上皮形으로 細胞質에는 腔胞가 많았고 染色性이 貧弱하며 역시 활발한 細胞分裂像을 나타내었다. 濾胞間에 存在하는 毛細血管은 輕度로 充血되었다(第9圖).

第2週

肉眼的所見: 甲狀腺의 色調는 前週例와 類似하였는데 다소 濕潤해 보였으며 銳利하던 邊緣部는 肥大되어 더욱 圓味를 보였다. 平均 甲狀腺重量도 對照群이 121.8 ± 28.2 mg 이었으나 實驗群은 177.4 ± 42.7 mg 으로 현저한 有意性있는 증가를 보였는데 역시 各個體間의 重量差가 비교적 甚하였다.

組織學的所見: 甲狀腺濾胞는 前週例보다 더욱 감소되었으며 소수의 中型濾胞가 남아 있었다. 濾胞內의 colloid 物質은 더욱 감퇴되어 소량의 微細顆粒만이 殘存하였고 周邊空胞는 인정할 수 없었다. 濾胞上皮細胞는 더욱 肥大된 立方上皮形으로 細胞中心部는 大形空胞들이 다수 占有하고 있어 核은 壓迫된 多角形으로 보였으며 細胞分裂像도 활발하여 組織學的으로 甲狀腺機能亢進像이 명확하였다. 濾胞間의 毛細血管과 靜脈 및 動脈은 中等度로 充血되었으며 불규칙적으로 擴大된 毛細血管도 다수 발견되었다.

第3週

肉眼的所見: 甲狀腺은 더욱 充血이 甚하여 진한 赤色을 보였고 肥大된 卵圓形으로 濕潤해 보였다. 平均 甲狀腺重量은 對照群이 127.6 ± 25.3 mg 이었는데 實驗群은 226.6 ± 51.2 mg 으로 高度의 有意性있는 증가를 보였으며 역시 各個體間의 甲狀腺重量差가 甚하였다.

組織學的所見: 大多數의 甲狀腺濾胞는 加一層 萎縮되거나 完全히 閉鎖되었고 腺上皮細胞가 濾胞腔內에 乳頭狀으로 突出增殖되기도 하였으며 殘存하던 소수의 囊胞狀 大形濾胞도 불규칙적으로 萎縮되었다. 역시 colloid 물질은 소량의 微細顆粒으로 남아 있었다. 前週例처럼 肥大된 立方形의 濾胞上皮細胞는 處處에서 壞死되어 細胞殘滓物만이 網目狀으로 남아 肥大性消耗像이 明確하였다. 濾胞間의 毛細血管은 高度로 充血되었으며 散發的으로 出血을 일으켰다(第10圖).

第4週

肉眼的所見: 甲狀腺의 色調와 形態는 대체적으로 前

週例와 類似하였으나 더욱 肥大되었다. 平均 甲狀腺重量도 對照群이 129.5 ± 28.6 mg 이었는데 實驗群은 244.9 ± 54.1 mg 으로 高度로 有意性있는 증가를 보였으며 역시 各個體間의 甲狀腺重量差가 甚하였다.

組織學的所見: 대체적으로 變化는 前週例와 類似하였는데 毛細血管의 充血은 다소 감퇴되었다.

第5週

肉眼的所見: 甲狀腺의 色調와 形態는 대체적으로 前週例와 類似하였다. 平均 甲狀腺重量도 對照群이 133.7 ± 25.3 mg 이었으며 實驗群은 252.6 ± 48.2 mg 으로 高度의 有意性있는 증가를 보였으며 역시 各個體間의 甲狀腺重量差가 甚하였다.

組織學的所見: 대체적으로 病變은 前週例와 似類하였으나 濾胞上皮細胞의 肥大와 壞死는 더욱 현저하였다(第11圖)

第6週(投藥終了後 1週)

肉眼的所見: 甲狀腺의 色調는 前週例에 比하여 퇴조되었으며 약간 乾燥해 보였고 形態는 다소 萎縮된 長橢圓形이었다. 平均 甲狀腺重量은 對照群이 138.0 ± 36.5 mg 이었으나 實驗群은 217.6 ± 41.8 mg 으로 有意性있는 增加值를 보였지만 前週例에 比較하여 顯著한 減少值를 나타내었다.

組織學的所見: 萎縮閉鎖되었던 甲狀腺濾胞로부터 大小濾胞腔이 新生되었으며 殘存하던 소수의 大形濾胞도 더욱 확대되었다. 또한 新生濾胞腔內에 colloid 物質이 顆粒狀으로 증가되었으며 역시 染色性도 증가되었다. 濾胞上皮細胞는 그 일부가 細胞質內에 大形空胞를 가졌거나 더욱 증가된 壞死所見을 나타내었고 일부는 다소 萎縮되었으며, 또한 일부는 亢進된 細胞增殖像을 보이기도 하여 甲狀腺은 各部位에 따라서 一致한 所見을 관찰할 수 없었다. 充血은 계속되었으나 出血點은 발견하지 못하였다.

第7週(投藥終了後 2週)

肉眼的所見: 甲狀腺의 色調나 形態는 前週例와 類似하였는데 더욱 萎縮되어 銳利한 邊緣을 나타내었다. 平均 甲狀腺重量도 對照群은 143.2 ± 29.3 mg 으로 增加趨勢를 보였는데 實驗群은 188.4 ± 42.2 mg 으로 더욱 감소되었고 兩群間의 有意性을 인정치 못하였다.

組織學的所見: 大小의 甲狀腺濾胞는 前週例보다 크기와 수가 더욱 증가되었으며 濾胞腔 역시 비교적 圓形을 이루었다. eosin 에 微弱하게 染色되는 均質性 物質이 濾胞腔周邊部로부터 再出現하여 周邊空胞가 형성되는 것을 관찰할 수 있었다. 濾胞上皮 細胞는 더욱 낮은 立方形으로 細胞質은 colloid 에 濃染되어 顆粒狀

構造를 이루었으며 세포질內에 出現하던 大小空胞는 減退되었으나 壞死는 계속되었다. 어떤 濾胞腔內에는 壞死된 細胞殘滓物이 不規則하게 남아 있었다. 散發的으로 毛細血管充血이 계속되고 있었다.

第 8 週(投藥終了後 3 週)

肉眼의 所見: 甲狀腺은 大體的으로 前週例와 類似하였다. 平均 甲狀腺重量은 對照群이 141.4 ± 24.7 mg 이었는데 實驗群은 157.6 ± 27.5 mg 으로 前週例보다 현저히 감소되었으며 兩群間의 有意性을 인정할 수 없었다.

組織學의 所見: 甲狀腺濾胞는 더욱 확대되어 對照群의 濾胞와 같은 크기의 濾胞가 다수 발견되었고 濾胞內의 colloid 物質도 증가되었다. 濾胞의 上皮細胞는 前週例보다 낮은 立方形을 나타냈으며 正常의 크기로 되돌아 가는 樣相이었는데 細胞質은 染色性이 弱하였 으며 일부 上皮細胞는 萎縮되고 壞死를 일으켰다. 處處에서 한 濾胞의 全上皮細胞가 壞死하여 液化되어서 그 濾胞는 崩壞되었으며 이런 부위에서는 小出血이 일 어났음을 관찰할 수 있었다(第12圖).

第 9 週(投藥終了後 4 週)

肉眼의 所見: 甲狀腺의 形態나 色調는 對照群의 것과 類似하였다. 平均 甲狀腺重量도 對照群이 145.6 ± 27.5 mg 이었는데 實驗群은 152.3 ± 29.8 mg 으로 감소되어 兩群間의 差가 비교적 작아졌다.

組織學의 所見: 甲狀腺의 濾胞는 대다수가 크기에 있어서 對照群程度였으나 處處에서 비교적 작은 濾胞의 集團이 발견되었다. 濾胞의 colloid 物質 역시 染色性이 對照群에 비해 弱하며 小形濾胞內에는 顆粒狀으로 혹은 소량만이 들어 있었다. 濾胞의 上皮는 낮은 立方 上皮形이었지만 對照群에 비해 약간 큰 편이었으며 萎縮壞死되는 濾胞上皮的 數는 현저하게 減少되었다. 充血 역시 完全 消失되었다.

IV. 腦下垂體(第 1 表, 第 3 表)

第 1 週

肉眼의 所見: 對照群과 實驗群間에 腦下垂體의 形態 및 色調上의 차이를 발견할 수 없었으나 兩群 다 같이 各個體마다 비교적 多樣한 形態를 보였다. 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 各各 24.3 ± 4.2 mg 과 26.6 ± 3.6 mg 이었다.

組織學의 所見: 兩群의 腦下垂體腺에서 일반적인 細胞配列像은 各樣 크기의 무수히 많은 血管 사이에 實質細胞들이 cord 狀 또는 分離群狀으로 配列되었는데 acidophil은 兩群 다 같이 細胞質內에 eosin에 濃染

되는 顆粒을 풍부하게 가지고 있었다. 보다 큰 圓形 basophil인 gonadotroph는 隆起部와 前葉의 周邊部 그리고 中間葉周圍에 더욱 많이 분포되었으며 細胞質內에 斑點狀의 鹽基性顆粒을 가지는 특별한 basophil도 中間葉周圍에서 소수 발견되었고 中間葉에는 PAS 및 AF에 陽性反應을 보이는 多角形 또는 圓柱形의 鹽基性細胞만이 結合組織 纖維網目 속에 配列되어 있었다. 또한 前葉에는 3種 細胞가 均等配列을 이루었으나 邊緣部에는 chromophobe가 비교적 많았었고 前葉中心部에는 보다 작은 多角形 basophil인 thyrotroph가 많이 있었다. 對照群例의 basophil은 HE 染色에서 灰靑色을 띄었는데 일부 細胞는 소형 空胞를 가졌으며 實驗群例에서는 染色性이 弱한 細胞質內에 小形空胞가 더욱 많아졌고 細胞도 肥大되었다. 더욱이 PAS 및 AF 染色時에 陽性反應을 보이는 顆粒物質의 減退를 관찰할 수 있었다. 腺葉의 各種 腺細胞 分布比率는 HE와 PAS 染色에 의하여 實驗群의 basophil이 다소 증가를 보였으며 PAS 및 AF 染色의 結果와 이의 比較推定에 의하면 thyrotroph와 gonadotroph가 각각 약간의 增加 趨勢를 보였다(第13圖, 第14圖).

第 2 週

肉眼의 所見: 前週例와 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 各各 26.5 ± 3.7 mg 과 27.6 ± 5.2 mg 으로 兩群 다 같이 前週例보다 다속 증가되었다.

組織學의 所見: 處處에 毛細血管이 확장되었으며 대체적으로 腺上皮細胞의 分裂像이 활발하였고 chromophobe가 비교적 많이 분포되어 있었던 前葉의 邊緣部에도 basophil이 더욱 증가되었다. Basophil은 均一하게 肥大되었고 大小空胞가 증가되며 顆粒은 현저히 減少되었다. HE 및 PAS 染色에서 basophil은 前週보다 더욱 상승된 증가비율을 유지하였으며 chromophobe는 상대적으로 감소되었다. 역시 thyrotroph와 gonadotroph도 前週例와 비슷한 증가추세를 보였는데 thyrotroph도 肥大되었기 때문에 크기나 형태만으로는 gonadotroph와 구별할 수가 없었다.

第 3 週

肉眼의 所見: 대체적으로 前週例와 類似하였는데 實驗群例는 淡赤黃色調를 띄었으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 各各 24.5 ± 2.9 mg 과 25.3 ± 4.1 mg 으로 前週例보다 감소되었다.

組織學의 所見: 腺上皮細胞는 활발한 分裂像을 나타내었고 불규칙하게 일부 acidophil은 肥大되었다. 毛細血管은 高度로 擴大되었는데 前葉의 일부 sinusoid

내에는 PAS 陽性反應을 보이는 血漿成分만이 들어 있었으며 下垂體腔內의 colloid 物質은 染色性이 증가되었다. basophil은 染色性과 細胞의 比率이 前週의 例와 類似하였으며 역시 chromophobe는 상대적 감소를 보였다. thyrotroph와 gonadotroph도 前週例보다 다소 높은 上昇値를 나타내었다(第15圖).

第4週

肉眼的所見: 대체적으로 前週例와 類似하였으며 腦下垂體重量은 27.6±3.3 mg과 27.8±4.7 mg으로 前週例보다 兩群 같이 다소 증가되었다.

組織學的所見: 주로 隆起部와 前葉 邊緣部에서 basophil이 고도로 分裂하여 各細胞는 비교적 緻密하게 配列되었으며 多數의 basophil은 細胞膜의 顆粒消失과 染色性衰弱을 보일 뿐만 아니라 細胞質이 崩壞擴散되어 肥大性消耗像을 명확히 관찰할 수 있었다. 血管系의 充血은 계속되었으나 sinusoid內에 존재하던 血漿成分의 PAS 陽性反應은 감소되었다. basophil 및 thyrotroph와 gonadotroph는 前週例와 같은 정도의 上昇値를 유지하였다(第16圖).

第5週

肉眼的所見: 대체적으로 前週例와 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 각각 24.6±4.3 mg과 24.8±4.1 mg으로 前週例보다 兩群 다 같이 감소되었다.

組織學的所見: 血管系의 充血은 계속되었으며 sinusoid는 더욱 확대되었으나 sinusoid內 血漿成分의 PAS 陽性反應은 微弱하였고 實質組織은 中等度로 水腫像을 나타냈다. 대다수의 basophil은 大形 및 小形 空胞로 占有되어 核은 萎縮되거나 偏在되었고 染色性이 빈약한 細胞質은 網目像으로 남아 있었다. 한편 basophil의 細胞分裂도 활발하였으며 역시 肥大性消耗像도 前週例처럼 明確히 관찰되었다. basophil 및 thyrotroph와 gonadotroph는 前週例와 같은 정도의 上昇値를 유지하였다(第17圖).

第6週(投藥終了後 1週)

肉眼的所見: 대체적으로 前週例와 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 각각 25.8±5.0 mg과 27.5±3.9 mg으로 實驗群例는 前週例보다 약간 增加되었다.

組織學的所見: 血管系의 充血과 實質組織의 水腫은 前週例와 같은 程度를 계속 나타내었다. 그러나 대다수의 basophil은 大形空胞가 消失되고 細胞의 크기도 다소 감소되었는데 細胞의 分裂像과 일부 細胞의 肥大性消失像은 前週例와 同一하게 인정되었다. 소수

acidophil은 肥大되었으며 小形空胞도 가지고 있었다. basophil과 thyrotroph는 前週例와 類似한 上昇値를 보였으나 gonadotroph는 다소 감소된 傾向이었다.

第7週(投藥終了後 2週)

肉眼的所見: 前週까지 계속되었던 實驗群 例의 淡赤黃色調는 減退되어 對照群例와 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 각각 26.9±3.4 mg과 28.4±5.2 mg이었다.

組織學的所見: 前週까지 持續되던 充血과 水腫은 顯著하게 減退되었으나 細胞分裂像은 약간 減退되었다. basophil의 크기도 더욱 正常으로 回復되었으며 細胞質內의 微細顆粒도 輕度로 再出現하는 傾向이었으나 小形空胞는 보다 많이 함유하고 있었다. 前週까지 계속되던 basophil의 上昇値는 顯著히 減少되었으나 thyrotroph는 前週와 類似하였으며 gonadotroph는 더욱 감소되어 對照群의 細胞數와 類似하였다.

第8週(投藥終了後 3週)

肉眼的所見: 前週例와 대체적으로 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 각각 24.9±4.5 mg과 25.8±2.7 mg으로 前週例보다 감소되었다.

組織學的所見: 處處에서 acidophil은 肥大되기도 하였으나 細胞分裂像은 高度로 減退되었다. basophil은 對照群의 것과 비슷한 크기를 가졌으며 空胞 역시 대부분 消失되었고 細胞質內 顆粒物質은 顯著하게 增加되었다. basophil수도 正常 對照群과 거의 비슷하였으며 thyrotroph와 gonadotroph 역시 對照群과 큰 차이가 없었다(第18圖).

第9週(投藥終了後 4週)

肉眼的所見: 前週例와 대체적으로 類似하였으며 平均 腦下垂體重量은 對照群과 實驗群이 각각 28.2±3.7 mg과 27.4±3.1 mg으로 前週例보다 增加되었다.

組織學的所見: 前葉의 邊緣部에 增加되었던 basophil이 顯著하게 減退되었으므로 邊緣部에는 對照群例와 같이 대다수의 chromophobe가 배열되어 있었고 大體的으로 所見은 對照群과 거의 同一하였다.

考 察

일반적으로 動物體內의 諸種 內分泌器官은 間腦—腦下垂體를 매개로 하여 그 平衡狀態를 유지함으로써 正常生理的機能의 調節이 이루어지는 것으로 널리 알려져 있다.^{8,14,20,72} 더욱이 腦下垂體에 機能 및 構造狀의 異變이 일어나는 경우 이와 밀접한 關聯性을 지닌 해당 內分泌器官에 相應하는 變化가 必然的으로 誘發되

며,^{15,63,77)} 반대로 卵巢나 甲狀腺과 같은 표적기관에 機能障礙가 생기는 경우 feed 'back action'에 의하여 腦下垂體의 해당 細胞에 相應하는 變化가 일어나는 것으로 믿고 있다.^{26,52,65,76)} 그러나 生殖腺과 甲狀腺의 상호관계에 대하여는 異論이 많아, 甲狀腺의 摘出이나 goitrogen 投與時 生殖腺에 영향을 미치지 않는다는 報告와,^{40,45,84)} 반대로 生殖腺의 機能이 亢進되거나 減退된다는 報告가 있으며,^{2,10,12,42,54,75,84)} 甲狀腺機能亢進時 生殖腺機能도 亢進된다는 報告도 있다.^{7,41,69,70)} 또한 生殖腺의 去勢가 甲狀腺機能에 영향을 안 미친다는 報告와,^{28,55)} 영향을 미친다는 報告 등,^{82,83)} 일치된 結論을 얻지 못하고 있는데 이는 實驗動物의 種類, 性, 年齡, 實驗方法 및 期間 등에 따라 차이가 생기는 것으로 추측되어 지며, 本實驗에서 實驗 第1週부터 卵巢와 甲狀腺이 동일하게 시간적 差異가 없는 상당한 有害刺戟을 받았던 所見으로 미루어 보아, SDM이 이상 두 臟器에 대하여 同時에 직접적으로 영향을 미친 결과로 생각된다.

Sulfa 劑를 과량 또는 장기간 投與하는 경우에는 腎臟, 肝臟, 脾臟, 肺臟 등에 病變을 동반하는 體重減少가 일어나지만,^{37,62,85,86,89)} 治療用量을 단기간 投與하는 경우에는 對照群과 같은 정도 또는 그 이상의 體重增加를 가져오는 것으로 알려져 있다.^{81,86,90)} 本實驗에서도 全實驗期間中 對照群과 유사한 增加趨勢를 보인 것은 이러한 관점에서 볼 때에 당연한 결과로 생각된다. 또한 P'an⁵⁰⁾은 sulfamerazine 을 長期投與하여 雄性 흰쥐의 生殖器重量이 減少하였다고 報告했으며, 林 등⁸¹⁾도 닭에 sulfamonomethoxine 을 12週間 投與時 第2週부터 4週까지 精巢重量의 減少를 報告하였는데, 本實驗에서도 實驗 第3週부터 6週까지 有意性 있는 卵巢重量의 減少를 보이고 있다. 또한 Roepke⁶²⁾는 개에 SMP 를 매일 40~500 mg/kg 씩 2~30週間 投與하였던 바 장기 투여한 예에서는 甲狀腺 肥大를 報告했고, 大島 등⁹⁰⁾은 DS-36을 400 mg/kg 씩 매일 생쥐에 投與한 바 甲狀腺重量의 增加가 일어났다고 報告했으며, 林 등⁸⁰⁾은 개에 sulfamonomethoxine 을 매일 50 mg/kg 씩 15週間投與하여 역시 고도의 甲狀腺重量의 增加를 報告하였다. 本實驗結果 역시 第1週부터 6週까지 有意性 있는 甲狀腺重量의 增加를 보여 SDM 을 治療用量으로 비교적 短期間인 5週間 投與하였어도 sulfa 劑를 過量 投與하거나 長期投與한 이들의 보고와 일치한 결과를 얻게 되었다.

家兔의 性成熟期는 出産後 5.5~8.5개월로 原始卵胞가 排卵直前의 成熟卵胞로 成長하는 데는 10여일이

소요되며 역시 性週期가 짧은 多胎動物이기 때문에 正常生理의 狀態에서도 각 단계의 濾胞가 비교적 많이 閉鎖되는 것으로 알려져 있다.^{13,48)} 本實驗에서 사용한 家兔는 生後 6개월의 平均體重 1,362 g 인 것으로 體成熟이 덜된 것을 사용하였는데, 그 이유는 性成熟과 體成熟이 완료되기까지 사육하는 경우 대부분 임의로 自然交尾가 이루어져 卵巢의 重量과 組織的構造가 크게 달라지기 때문에 이러한 결점을 排除하기 위해서였다. 本實驗에 사용한 家兔中 性成熟이 덜된 數例를 제외하고는 모두 肉眼的으로나 顯微鏡的으로 卵巢에 成熟한 卵胞를 다수 보유하고 있었다.

實驗群의 卵巢에서는 實驗 第1週부터 각 發育段階에 있는 卵胞와 成熟卵胞의 閉鎖像이 對照群例보다 비교적 다수 발견되었으며, 卵母細胞와 卵胞細胞의 退行性變化도 더욱 명확하게 관찰할 수 있었다. 특히 類上皮細胞로도 불리워지는 肥滿한 卵圓形의 卵胞膜 內層細胞는 estrogen 을 產出하여 주위 毛細血管이나 卵胞液 內로 分泌하는 것으로 알려져 있는데,^{8,71,78)} SDM 투여 기간에 따라 이 細胞가 심하게 萎縮되었으며 역시 steroid 物質로 여겨지는 sudan 顆粒이 減退된 것은 卵胞液의 減退와 더불어 卵巢의 全體의인 機能障礙와 밀접한 關聯性을 증명한다고 말할 수 있다. 또한 哺乳類의 卵巢의 間質內에 집단적으로 들어 있는 肥滿된 多角形의 好 Sudan 性間質細胞는 마치 黃體細胞와도 유사하며 lipid 物質을 많이 함유하고 있는데 齧齒類動物에서는 卵胞 hormone 도 分泌하는 것으로 보여지며 특히 齧齒類에서 發達되어 있는 細胞이다.^{8,71)} 그런데 本實驗群의 好 Sudan 性間質細胞 역시 SDM 투여기간에 따르는 萎縮과 Sudan 顆粒의 減退를 나타내었다.

이상과 같이 SDM 투여에 기인하여 일어나는 卵巢의 諸種 基質의인 退行性變化는 Bankowski⁴⁾가 sulfamerazine 과 sulfamethazine 을 飼料(0.5%)와 飲水(0.2%)에 混用하여 닭의 產卵減少를 일으켰다는 보고와, Delaplane¹⁸⁾이 sulfaquinoxaline 을 사료에 0.05%씩 계속 급여할 때만 닭의 產卵減少를 가져온다는 報告, 즉 雌性 生殖器的 機能減退像에 대한 일단의 原因究明이 될 수도 있다고 보며, 林 등⁸¹⁾이 닭에 sulfamonomethoxine 을 治療用量으로 투여하여 第2週부터 4週까지 精子形成障礙를 組織學的으로 관찰한 報告와 종합하여 볼때, 지속성 sulfa 劑는 동물의 生殖器官에 基質的인 退行性變化를 일으키는 물질임을 알 수 있다.

動物의 甲狀腺은 thyroxine 과 thyrocalcitonine 을 分泌하여 物質代謝는 물론 發育成長, 知能發達, 生殖器官과 神經系에도 영향을 미치는 內分泌器官으로 身

體内外의 여러가지 조건에 따라 그 機能 및 構造狀의 變化가 비교적 예민하게 일어난다고 한다.^{30,31,39,68,73,91)} 그런데 Gilmore 등²⁵⁾은 모든 哺乳類의 갑상선의 기능구조가 類似하다고 하였으며, Haensly³²⁾는 개의 甲狀腺이 年齡에 따라 重量이 증가됨을 보고하였다. 또한 高森⁹²⁾은 正常 家兎의 甲狀腺重量을 平均 135.1 mg 이라 하였는데 이는 本實驗 對照群의 平均 甲狀腺重量과 類似한 수치이었으며, 家兎의 甲狀腺은 대체적으로 다른 哺乳類의 것과 類似하였으나 그 증량이 체중이나 年齡과 相關關係가 적고 個體差가 비교적 심하였다. 間質에 脂肪組織이 비교적 발달되고 網狀纖維가 소량분포되어 일한 組織標本 製作時 濾胞間에 分離가 잘 일어났다.

각종 抗甲狀腺劑에 의한 goiter 時^{1-3,9,23,26,39,51,61,72)} 와 TSH 處理⁶⁹⁾ 또는 或種의 原因에 의한 甲狀腺機能亢進時에는 甲狀腺濾胞의 上皮細胞 肥大와 增殖이 일어나며 역시 細胞質內에 大小空泡가 形成되고 ergastoplasm 과 Golgi 體도 增大되며 濾胞腔內로 microvilli가 증가된다고 알려져 있다.³⁰⁾ 또한 濾胞는 萎縮 閉鎖되며 colloid 物質의 減少와 染色性貧弱을 보이고 充血과 出血도 일어나지만, 濾胞 上皮細胞의 增殖과 肥大 때문에 甲狀腺의 腫大가 일어난다고 한다. 그러나 腦下垂體의 剔出이나,^{14,63,76,77)} thyroxine 劑製 處理,^{1,72)} 및 或種의 原因에 기인하는 甲狀腺機能減退時에는^{52,84)} 이와 正반대의 變化가 일어나는 것으로 알려져 있다. 그런데 각종 sulfa 劑가 甲狀腺에 미치는 영향을 관찰했던 前記의 여러 보고^{21,62,80,90)}와 本實驗의 結果를 綜合해 볼 때에 sulfa 劑의 甲狀腺에 대한 작용은 前者의 範疇에 들어감을 알 수 있다.

또한 正常 對照群 家兎의 濾胞 上皮細胞는 낮은 立方形으로 대부분의 濾胞內에는 eosin 에 鮮明하게 혹은 약하게 染色되는 colloid 物質을 포함하고 있다. 그런데 實驗群에서는 第1週부터 濾胞 上皮細胞가 腫大된 立方形으로 細胞質內에는 大小 分泌顆粒이 형성되며 細胞質은 顆粒狀을 보이거나 網目狀으로 남아 있었다. 濾胞의 上皮細胞는 增殖이 활발하여 濾胞腔內에 乳頭狀으로 突出되어 濾胞는 萎縮 閉鎖되기도 하였는데 대체적으로 上皮細胞의 크기가 2~3배까지도 커지며 이와 같이 消耗性肥大를 일으킨 細胞는 漸進적으로 壞死되었다. 또한 濾胞間의 毛細血管도 고도로 充血되며 處處에서 出血도 일으며 全 甲狀腺은 組織學的으로 高도의 機能亢進像을 나타내었다. 한편 甲狀腺의 非炎症性 非腫瘍性腫大를 總合하여 包括적으로 goiter 라 稱하고 있는데, 本實驗에서 甲狀腺의 以上과 같은 病理組織學的의 所規을 綜合해 볼 때 典型的인 hyperplastic goi-

ter 로 생각된다.

Salazar⁶⁵⁾는 家兎(체중 2.5~3.5 kg)의 平均 腦下垂體重量을 30 mg 으로 보고했는데, 이는 本實驗例보다 다소 높은 수치로서 역시 체중이 1 kg 이상 작은 것과 有關한 것으로 추정된다. 甲狀腺剔出時 腦下垂體의 重量이 增加된다고 하는데^{52,75)}, 全實驗期間中 實驗群이 對照群보다 약간 높은 腦下垂體의 重量値를 보였지만 統計學的意義는 없었고, 역시 매주마다 불규칙하게 兩群의 腦下垂體重量이 증감된 것은 각 개체의 差異가 비교적 큰 메서 기인하는 것으로 생각되며, 또한 SDM 이 卵巢와 甲狀腺에 미치는 有害刺戟이 腦下垂體의 細胞性變化를 초래하는 정도 이상으로는 작용하지 않은 결과로 추측된다.

Barnes⁸⁾는 電子顯微鏡으로 생쥐의 腦下垂體에서, Purves 및 Griesbach⁵⁹⁾는 特殊染色으로 개의 腦下垂體에서 각각 5종의 腺細胞를 區分하였는데, 한편 Goldberg 및 Chaikoff²⁷⁾는 特殊染色으로 개의 腦下垂體에서, Nakane⁴⁷⁾는 電子顯微鏡으로 쥐의 腦下垂體에서 각각 6종의 腺細胞가 있다고 보고하였다. Yamaguchi 등⁷³⁾은 特殊染色에 의하여 돼지의 腦下垂體에서 7종의 腺細胞를 보고하였으며, Salazar⁶⁵⁾는 特殊染色에 의하여 電子顯微鏡으로 5종의 腺細胞만을 區別할 수 있었다고 하였다. 그러나 이들을 포함한 많은 研究者들의 보고는 腦下垂體의 各細胞區分에 있어서 異見과 混同 이 있기 때문에 家兎의 각종 腦下垂體細胞를 명확하게 구별하는 데는 아직껏 많은 문제점이 있는 것 같다. 本實驗에서 HE, PAS, AF 染色을 실시하여 腦下垂體의 各種細胞를 비교관찰하였을 때, basophil, 과 acidophil 그리고 chromophobe 의 구별이 가능하였는데, basophil 은 HE 染色時 비교적 灰靑色을 보여 다른 동물의 basophil 과 차이가 있었고, PAS 및 AF 染色에서 陽性反應을 보이는 細胞들은 染色顆粒이 명확하게 나타났으나 實驗期間이 경과함에 따라 顆粒이 減退되므로 各細胞의 識別에 細心한 주의가 필요하였다. 家兎에서도 PAS 및 AF 染色法과 형태학적인 차이에 의해서, 비교적 형태가 크며 圓形을 지닌 gonadotroph 와 형태가 작고 多角形이며 AF 染色에 陽性反應을 보이는 thyrotroph 가 구별될 수 있는 점은 각 동물에서 많은 研究者들이 보고한 점과 동일하였다.^{5,22,34,49,52,65)}

研究者 또는 동물의 종류에 따라서 腦下垂體의 腺細胞 分布 區分과 分布率이 다르게 알려져 있는데,^{5,8,24,33,34,38,39,47,57,58)} 武藤⁵⁸⁾는 쥐의 腦下垂體에서 gonadotroph 가 腺葉의 全般에 분포되지만 특히 中間葉의 周圍와 前葉의 중앙부에 분포된다 하였고, 各細胞의 비

率は acidophil 40.9%, basophil 17.0%, chromophobe 42.1%로 보고하였으며, Yamaguchi⁷³⁾는 돼지의 腦下垂體에서 LH 및 FSH 細胞가 前葉에 분포되지만 특히 隆起部에 많고 TSH 細胞는 隆起部에만 局限되어 있는데, 各細胞의 比率는 STH 細胞 20~25%, prolactin 細胞 14~20%, TSH 細胞 4~8%, LH 細胞 7~11%, FSH 細胞 9~14%, gamma 細胞 31~36%로 보고 하였다. 한편 Salazar⁶⁵⁾는 家兎의 腦下垂體에서 gonadotroph가 隆起部와 中間葉의 周圍에 많이 분포되었다고 하였는데, 本實驗의 兩群 腦下垂體에서 acidophil은 前葉의 中央部와 中間部를 위주로 하여 前葉 전체에 분포되었으며, gonadotroph는 隆起部와 中間葉의 周圍 그리고 前葉의 周邊部에 많이 분포하였고, thyrotroph는 前葉의 中央部에 많이 분포되었다. 또한 chromophobe는 前葉의 邊緣部를 위주로 하여 분포되었다. Barnes⁵⁾가 電子顯微鏡下에서 모든 chromophobe가 각종 染色顆粒을 微量 가지고 있는 것을 본 후 光學顯微鏡下에서 染色顆粒을 識別하지 못하여 chromophobe로 잘못 分類하는 것으로 생각되어 왔는데, 本實驗에서도 실험경과에 따라 前葉의 邊緣部에 basophil이 증가한 사실과 腺細胞의 比率에 있어서 basophil이 증가되면서 chromophobe가 상대적으로 감소된 점은 chromophobe가 腦下垂體機能 여하에 따라 他種 腺細胞로 轉換되는 潛在性을 가진 細胞群이라는 추측을 가지게 한다. 本實驗에서는 兩群의 acidophil이 40% 수준을 유지하였고, HE 및 PAS 染色에 의하면 basophil은 對照群이 20% 수준을 유지하였는데 實驗群은 第1週부터 增加趨勢를 보여 卵巢와 甲狀腺의 機能障碍를 補償하려는 腦下垂體腺細胞의 數의 變化像을 나타냈다.

Farquhar 및 Rinehart²²⁾와 Salazar⁶⁵⁾는 gonadotroph가 血管에 連接하여 위치한다고 하였으나, 本實驗에서는 gonadotroph가 血管周圍에도 많이 위치하고 있지만 孤立되어 있는 것도 다수 관찰한 수 있었고, 血管周圍에 위치하는 acidophil이나 chromophobe도 있었다 斑點狀 무늬를 지닌 대형 basophil은 Salazar⁶⁵⁾의 報告와 類似한 배열을 보였었고, 中間葉에만 존재하는 basophil은 melanin 細胞刺戟 hormone 만을 분비하는 特殊細胞로 알려져 있기 때문에^{8,72)} 本實驗에서는 관찰 대상에 넣지 않았다. 또한 Farquhar²²⁾는 甲狀腺 剔出時 分泌顆粒物質이 毛細血管이나 靜脈洞周圍組織腔에서 발견된다고 하였는데, 著者의 관찰에서는 血管壁 혹은 間質網狀纖維의 染色性 때문에 인정한 수 없었고 染色標本에서는 血漿도 陽性反應을 보였다.

여러가지 原因에 기인하여 腦下垂體의 機能이 充進

되는 경우에는 일반적으로 腺細胞가 增殖肥大되며 細胞質內에 大小空胞의 形成과 染色顆粒物質의 감퇴가 일어난다고 한다.^{22,24,26,38,55,57,65,73,87,88)} 그런데 本實驗 群例에 있어서 實驗 第1週부터 basophil 즉 gonadotroph와 thyrotroph는 增殖肥大되며 大小空胞의 出現과 染色顆粒의 減退를 보인 것은 卵巢와 甲狀腺에 가해지는 SDM의 有害刺戟에 相應하는 腦下垂體의 機能 充進像임을 입증해 주고 있다. 그러나, 甲狀腺 剔出時 나타나는 thyroidectomy cell과 生殖腺 去勢時 出現하는 castration cell^{12,22,52,55,57,88)}의 특징적인 細胞形狀을 찾아 볼 수 없었는데, 이는 thyrotroph와 gonadotroph가 다 같이 비교적 보다 낮은 機能 充進狀態였음을 암시해 주는 것으로 역시 Golgi體의 陰影狀인 signet ring도 출현하지 않았다.

Soliman 및 Reineke⁶⁹⁾는 環境溫度가 甲狀腺과 生殖腺에 영향을 미친다고 하였으며, Eleftheriou 및 Zarrow²¹⁾는 甲狀腺機能이 冬季에 充進되고 夏季에 감퇴된다고 보고하였고, Riddle⁶⁰⁾은 秋冬季에 甲狀腺의 크기가 증가하나 生殖腺은 감퇴된다고 보고했다. Dempsey 및 Searles¹⁹⁾는 高溫處理時 甲狀腺機能이 低下되며, 몇몇 內外泌器官에 영향을 미친다고 했으며, 林 등⁷⁰⁾은 高溫處理時 甲狀腺重量의 減少를 보고했다. 또한 Puntriano 및 Meites⁵⁶⁾는 明暗이 甲狀腺機能에 영향을 준다고 했으며, Grant 등²⁹⁾은 低溫處理가 甲狀腺機能을 充進시킨다고 하였으나, 반대로 Johnson 등³⁶⁾은 高溫處理가 甲狀腺機能을 充進시킨다고 하였고, 林 등⁷⁸⁾은 寒冷處理가 家兎의 卵巢에 고도의 害作用을 미치는 것으로 보고 하였다. 이상의 報告들은 동물의 內分泌器官이 季節 및 溫度 그리고 明暗 등 環境條件의 영향을 크게 받는다는 증거가 되는데, 本實驗은 春秋 季에 溫度나 明暗의 變化가 적은 實驗飼育室內에서 실시되었으므로 環境條件의 큰 영향은 받지 않은 것으로 생각된다. 그러나 이상의 內分泌器官과 有害刺戟 또는 環境條件과의 諸關係를 유기적으로 연구하기 위해서는 필연적으로 副腎에 대한 관찰이 併行되어야 할 것으로 생각되는데, 副腎과 甲狀腺 또는 副腎과 生殖腺 관계 및 家兎 腦下垂體의 ACTH 分泌細胞에 대한 同定에 있어서 일치된 研究結果를 얻지 못하고, 있으며^{16,35,46,53,72,76,77)} 앞으로 SDM이 각 內分泌器官에 미치는 영향을 究明함에 있어서는 副腎의 관찰도 併行하여야 할 것으로 생각된다.

이상과 같이 本實驗에서 SDM을 治療用量으로 家兎에 5週間投與하였을 때 卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體에 일어난 退行性變化와 代償性變化像은 實驗期間에 따라서

漸進적으로 증가되어 終局에는 상당한 基質的病變을 관찰할 수 있었다. 그러나 SDM 投與 終了後 第1週 (實驗 第6週)까지 이러한 變化像이 지속되었지만, 정상으로 回復되는 樣相도 나타내기 시작하며 投與終了後 第3, 4週(實驗 第8, 9週)에는 거의 정상으로 완전 回復되는 所見을 나타내었다. 그러므로 SDM을 治療用量으로 投與하여 卵巢, 甲狀腺 및 腦下垂體에 발생하는 基質的病變은 永久的이 아니고 一過性으로 나타나는 變化로 思料된다.

結 論

Sulfadimethoxine (SDM)을 短期間 治療用量으로 投與할 때 動物의 卵巢와 甲狀腺 및 腦下垂體에 미치는 影響을 연구하고자 雌性白色家兔 90마리를 對照群과 實驗群으로 나누어, 實驗群에 매일 SDM 50 mg/kg 씩을 筋肉注射하면서 5週間을, 그 후 4週間은 投藥을 中斷한 채(總 9週間) 매주마다 病理學的으로 관찰하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 全實驗期間에 兩群의 體重은 같은 정도의 緩慢한 增加趨勢를 나타내었는데 實驗群의 平均 卵巢重量은 第3週부터 第6週까지 有意性있는 減少를 보였으며 實驗群의 平均 甲狀腺重量은 第1週부터 第6週까지의 有意性 있는 增加를 나타내었고, 兩群의 平均 腦下垂體重量은 매주마다 각각 불규칙하게 增減되었다.

2. 卵巢內 각 단계의 다수 卵胞가 卵母細胞의 萎縮과 壞死 그리고 卵胞細胞의 配列崩壞 및 萎縮 壞死를 동반하는 卵胞閉鎖像을 보였는데 역시 卵胞液도 減少되었고 卵胞膜의 內層細胞와 間質內 好Sudan 性間質細胞의 萎縮과 이들 細胞內의 好sudan 顆粒의 감소를 관찰하였다. 이러한 變化는 第1週부터 증가되어 第3, 4, 5, 6週에 가장 顕著하였으며 第8, 9週에는 정상으로 回復되는 樣相을 나타냈다.

3. 甲狀腺의 濾胞上皮細胞는 고도로 增殖肥大되어

立方形 혹은 圓柱形을 보였으며, 細胞質內에 大小空胞를 가졌고 그 일부는 壞死를 나타내었다. 濾胞는 萎縮閉鎖되었거나 소형의 新生濾胞를 形成하였으며, 濾胞內 colloid 物質은 減退消失되었고, 濾胞間의 血管은 고도로 充出血되어 典型的인 hyperplastic goiter의 組織所見을 나타내었다. 이러한 變化는 第1週부터 第6週까지 지속되었는데, 第9週에는 정상으로 回復되는 樣相을 나타냈다.

4. 腦下垂體腺葉의 各種細胞數比率는 basophil 즉 thyrotroph와 gonadotroph가 증가되었으나 chromophobe는 감소되었다. Basophil의 細胞質內 HE, PAS 및 AF 染色顆粒이 감소되었고 大小空胞가 증가되었으며 역시 고도의 肥大와 增殖像을 관찰하였는데, 이와 같은 變化는 第1週부터 증가되어 第6週까지 지속되었으며, 第8, 9週에는 정상으로 回復되는 樣相을 나타냈다.

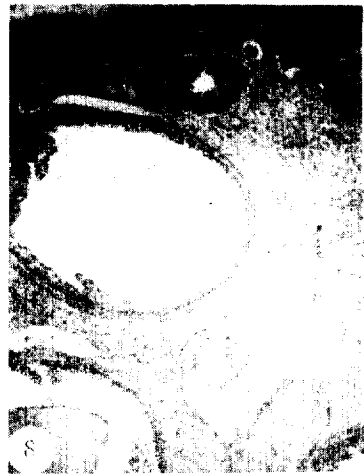
이상의 實驗結果와 같이 SDM 投與時 第1週부터 腦下垂體의 thyrotroph와 gonadotroph가 組織學的으로 機能亢進像을 보였는데도 卵巢와 甲狀腺에서 機能障礙와 退行性變化 및 代償性變化의 所見을 관찰하게 된 것은, SDM이 두 臟器에 대하여 직접적으로 有害作用을 미치는 것으로 생각되며, 이들 세 臟器에 일어났던 變化는 모두 一過性的 것이었다.

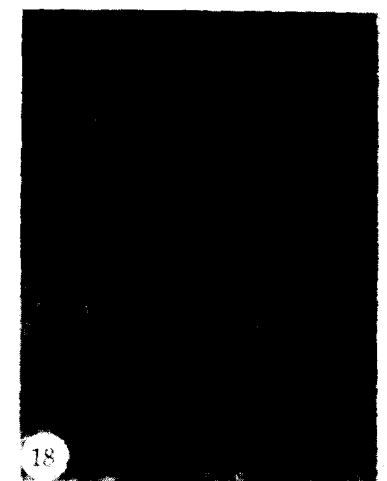
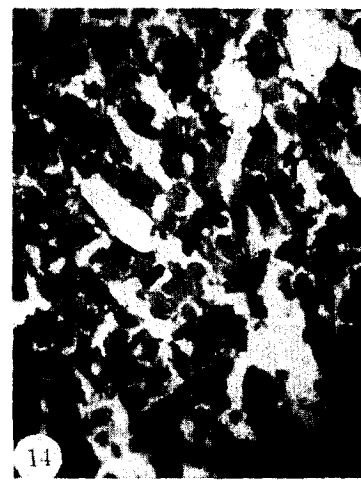
謝辭: 本研究을 수행함에 있어서 始終 指導해 주신 서울大學校 獸醫科大學 林昌亨博士님께 衷心으로 感謝를 드립니다. 한편 校閱 指導해 주신 本大學敎授 白泳基博士님과 李宰求博士님께 深甚한 謝意를 표하며, 멀리 美國에서 적극 협조해 주신 金鍾益學兄과 本大學 助敎授 李浩一 先生님, 助敎 崔仁赫先生, 專任獸醫師 李相坤先生, 大學院生 李相福君 그리고 全北家畜保健所 韓斗錫研究士의 協助에 깊이 감사드립니다.

附記: 本 研究는 1975年度 文敎部 學術研究助成費의 一部補助에 의하여 이루어 졌음.

Legends for Figures

- Fig. 1.** Normal ovary of control rabbit shows many primary and growing follicles, some of which (arrows) undergo the process of physiological atresia. H&E. $\times 40$.
- Fig. 2.** Mature follicle of control rabbit shows vacant cavity of follicle (F), sudanophilic ovoid cells of theca interna (I), fusiform cells of theca externa (E), and sudanophilic interstitial cells (S). H & Sudan III. $\times 400$.
- Fig. 3.** A few primary follicles (left) have oocytes occupied with fat droplets, and three growing follicles (right) reveal follicular atresia. Second week after treatment. H&E. $\times 100$.
- Fig. 4.** Mature follicle shows thin ovoid cells of theca interna (I) and small stellate cells (S) in edematous stroma with minimum sudanophilic granules, while follicular cells (C) lie massively. Third week after treatment. H&E. $\times 400$.
- Fig. 5.** A few primary follicles, old atretic follicles composed of homogenous material (arrows), and growing (G) and mature (A) atretic follicles are shown. Fourth week after treatment. H&E. $\times 40$.
- Fig. 6.** Disintegrated follicular cells and diminished liquor folliculi suggest atresia of the follicles but some primary follicles show normal appearance. Fifth week after treatment. H&E. $\times 40$.
- Fig. 7.** A growing follicle and numerous primary follicles are shown in the cortex in which some of the primary follicles (arrow) show the process of atresia. Sixth week after treatment. H&E. $\times 40$.
- Fig. 8.** Various follicles show their normal histological architecture, and large amount of liquor folliculi is stained with eosin. Eighth week after treatment. H&E. $\times 40$.
- Fig. 9.** Thyroid follicles which have small amount of granular colloid material undergo moderate atrophy and their epithelia show hyperplasia. First week after treatment. H&E. $\times 100$.
- Fig. 10.** Thyroid follicles show atrophy or obliteration accompanied with petechial hemorrhages, and their epithelia reveal vacuolar cytoplasm and focal necrosis. Third week after treatment. H&E. $\times 400$.
- Fig. 11.** Hypertrophic epithelial cells show fine cytoplasmic vesicles and coagulative necrosis. Fifth week after treatment. H&E. $\times 400$.
- Fig. 12.** Many follicles containing colloid material show low cuboidal epithelia. Those appearances indicate normal architecture of healthy thyroid. Eighth week after treatment. H&E. $\times 100$.
- Fig. 13.** Medium-sized basophils (B) show dense-staining granules and a few vacuoles in the cytoplasm, and 3 types of glandular cells are distributed around sinusoid (S) of adenohypophysis in control rabbit. H&E. $\times 1,000$.
- Fig. 14.** Polygonal basophils are stained densely with PAS and reticular fiber reveals PAS positive reaction in the pars distalis in control rabbit. H&PAS. $\times 400$.
- Fig. 15.** Hypertrophic basophils (B) show diminished PAS granules while capillary walls reveal positive reaction. Third week after treatment. H&PAS. $\times 1,000$.
- Fig. 16.** Basophils show active mitotic figures in the pars distalis. Fourth week after treatment. H&E. $\times 400$.
- Fig. 17.** Hypertrophic basophils (B) show, vacuolization and degranulation of cytoplasm the so-called hypochromatic degeneration; but acidophils (A) and chromophobes (C) are present in normal status in the pars distalis. Fifth week after treatment. H&E. $\times 1,000$.
- Fig. 18.** Small thyrotrophs reappear as typical small polygonal form containing AF granules in the center of pars distalis. Eighth week after treatment. AF. $\times 400$.





参 考 文 献

1. Acevido, R., Schwegert, P.B., Pearson, P.B. and Dahlberg, F.I.: Effect of feeding thiouracil to swine on the rate of gain and weight of the thyroid gland. *J. Animal Sci.* (1948) 7 : 214.
2. Andrews, F.N. and Bohnen, B.B.: Influence of thiouracil and stilbestrol on growth, fattening, and feed efficiency in broilers. *Poultry Sci.* (1953) 26 : 447.
3. Baker, H.J. and Lindsey, J.R.: Equine goiter due to excess dietary Iodide. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1968) 153 : 1618.
4. Bankowski, R.A.: A decrease in egg production following sulfamerazine and sulfamethazine medication. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1948) 113 : 49.
5. Barnes, B.G.: Electron microscope studies on the secretory cytology of the mouse anterior pituitary. *Endocrinol.* (1962) 71 : 618.
6. Bensen, W.: Beitrag zur kenntniss der organveränderung nach schildüsen exstirpation bei kaninchen. *Arch. Path. Anat.* (1902) 170 : 229.
7. Blaxter, K.L., Reineke, E.P., Crampton, E.W. and Petersen, W.E.: The role of thyroidal materials and of synthetic goitrogens in animal production and appraisal of their practical use. *J. Ani. Sci.* (1949) 8 : 307.
8. Bloom, W. and Fawcett, D.W.: A textbook of histology. 9 ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia and London (1968) p. 428.
9. Boyd, W.: Pathology. 7 ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1961) p. 896.
10. Brooks, J.R., Ross, C.V. and Turner, C.W.: Effect of thyroidectomy on reproductive performance of ewes and semen quality of rams. *J. Animal Sci.* (1964) 23 : 54.
11. Catchpole, H.R.: Distribution of glycoprotein hormones in the anterior pituitary gland of the rat. *J. Endocrinol.* (1949) 6 : 218.
12. Chu, J.P.: Influence of the thyroid gland on pituitary gonadotrophic activity in the rabbit. *Endocrinol.* (1944) 34 : 90.
13. Cole, H.H. and Cupps, P.T.: Reproduction in domestic animals. 2 ed., Academic Press, New York and London (1972) p. 8.
14. Croole, A.C. and Gilmour, J.R.: A description of the effect of hypophysectomy on the growing rat, with the resulting histological changes in the adrenal and thyroid glands and the testes. *J. Path. Bact.* (1938) 47 : 525.
15. Cupps, P.T., Laben, R.C. and Mead, S.W.: Histology of the pituitaries, adrenals, ovaries, and uteri of dairy cattle associated with different reproductive conditions. *J. Dairy Sci.* (1956) 39 : 155.
16. Dangelo, S.A. and Grodin, J.M.: Experimental hyperthyroidism and adrenocortical function in the rat. *Endocrinol.* (1964) 74 : 509.
17. Davenport, H.A.: Histological and histochemical technics. W.B. Saunders Co., Philadelphia and London (1966) p.138.
18. Delaplane, J.P.: The role of the sulfonamides in the prevention and control of the respiratory diseases of chickens. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1949) 115 : 40.
19. Dempsey, F.W. and Searles, H.F.: Environmental modification of certain endocrine phenomena. *Endocrinol.* (1943) 32 : 119.
20. Dorfmann, R.I.: Methods in hormone research. 2 ed., Academic Press, New York and London (1969) p. 62.
21. Eleftheriou, B.E. and Zarrow, M.X.: Seasonal variation in thyroid gland activity in deer mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1962) 110 : 128.
22. Farquhar, M.G. and Rinehart, J.F.: Cytological alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscope study. *Endocrinol.* (1954) 55 : 857.
23. Follis, R.H.: Thyroiditis resulting from administration of excess iodine to hamsters with hyperplastic goiters. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (1959) 102 : 425.
24. Gardell, C.: Histopathologie de l'adénohypophyse bovine. *Informations Vétérinaires* (1972) 14 : 40.
25. Gilmore, J.W., Venzke, W.G. and Foust, H.L.: Growth changes in body organs. Part II. Gro-

- with changes in the thyroid of the normal dog. *Am. J. Vet. Res.* (1940) 1 : 66.
26. Glock, G.E.: Effects of the administration of thiouracil to dogs. *J. Endocrinol.* (1949) 6 : 6.
 27. Goldberg, R.G. and Chaikoff, I.L.: On the occurrence of six cell types in the dog anterior pituitary. *Anat. Rec.* (1952) 112 : 265.
 28. Grant, K.B.: Gonadal function and thyroid activity. *Am. J. Physiol.* (1956) 191 : 70.
 29. Grant, K.B.: The hypothalamus and the thyroid gland. *Brit. Med. Bull.* (1960) 16 : 165.
 30. Groot, L.J.: Current views on formation of thyroid hormones. *New Engl. J. Med.* (1965) 272 : 243.
 31. Gurling, K.J., Baron, D.N. and Radley, S.E.J.: Thyroid adenomas and thyrotoxicosis in patients with hypopituitarism following hypophysectomy. *J. Clin. Endocrinol.* (1959) 19 : 717.
 32. 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.
 33. Halmi, N.S.: Two types of basophils in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance. *Endocrinol.* (1950) 47 : 289.
 34. Halmi, N.S.: Two types of basophils in the rat pituitary: "Thyrotrophs" and "Gonadotrophs" vs. Beta and Delta cells. *Endocrinol.* (1952) 50 : 140.
 35. Halmi, N.S. and Barker, S.B.: Histo-physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid. *Endocrinol.* (1952) 51 : 127.
 36. Johnson, H.D., Ward, M.W. and Kibler, H.H.: Heat and aging effects on thyroid function of male rats. *J. Appl. Physiol.* (1966) 21 : 689.
 37. Jones, L.M.: *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 3 ed., Oxford & IBH Pub. Co., Calcutta and New Delhi (1969) p. 458.
 38. Jubb, K.V. and McEntee, K.: Observations on the bovine pituitary gland. II. Architecture and cytology with special reference to basophil cell function. *Cornell Vet.* (1955) 45 : 593.
 39. Jubb, K.V.F. and Kennedy, P.C.: *Pathology of domestic animals.* 2 ed., Academic Press, New York and London (1970) p. 407.
 40. Krichesky, B.: The influence of thyroidectomy on the period of gestation in the rabbit. *Am. J. Physiol.* (1936) 126 : 234.
 41. Kunde, M.M., Carlson, A.J. and Proud, T.: I. The ovary in experimental hypo- and hyperthyroidism. II. The influence of experimental hyperthyroidism on gestation. *Am. J. Physiol.* (1929) 88 : 747.
 42. Leathen, J.H.: Influence of thiouracil on reproduction in the rat and on organ histology of offspring. *Anat. Rec.* (1951) 109 : 318.
 43. McManus, J.F.A.: Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Tech.* (1948) 23 : 99.
 44. McManus, J.F.A. and Mowry, R.W.: *Staining methods histological and histochemical.* Harper & Row, New York and London (1964) p. 65.
 45. Meites, J. and Chandraseker, B.: Effect of thyroid status on response of the gonads to pregnant mare's serum in two different species. *J. Ani. Sc.* (1948) 7 : 542.
 46. Meites, J. and Nicoll, C.S.: Adenohypophysis: Prolactin. *Ann. Rev. Physiol.* (1966) 28 : 57.
 47. Nakane, P.K.: Classification of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry. *J. Histochem. Cytochem.* (1970) 18 : 9.
 48. Nalbandov, A.V.: *Reproductive physiology.* 2ed., W.H. Freeman and Co., San Francisco and London (1964) p. 19.
 49. Paget, G.E. and Eccleston, E.: Simultaneous specific demonstration of thyrotroph, gonadotroph and acidophil cell in the anterior hypophysis. *Stain Tech.* (1960) 35 : 119.
 50. P'an, S.Y.: Effect of sulfamethazine on the testes and accessory glands of normal and hypophysectomized rats. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* (1948) 68 : 488.
 51. Paris, J., McConahey, W.M., Owen, C.A., Woolner, L.B. and Bahn, R.C.: Iodide goiter. *J. Clin. Endocrinol.* (1960) 20 : 57.
 52. Parker, H.R.: Relationship between the thyroid and adrenal glands of newborn dairy calves:

- Histopathologic considerations. *Am. J. Vet. Res.* (1968) 29 : 47.
53. Paschkis, K.E., Epstein, D.E., Cantarow, A. and Friedler, G.: Influence of adrenal hormones on thyroid function in the hypophysectomized rat. *J. Clin. Endocrinol.* (1952) 12 : 939.
 54. Peterson, R.R., Webster, R.C., Rayner, B. and Young, W.C.: The thyroid and reproductive performance in the adult female guinea pig. *Endocrinol.* (1952) 51 : 594.
 55. Pipes, G.W., Bauman, T.R., Brooks, J.R., Comrost, J.E. and Turner, C.W.: Effect of season sex and breed on the thyroxine secretion rate of beef cattle and a comparison with dairy cattle. *J. Animal Sci.* (1963) 22 : 476.
 56. Puntriano, G. and Meites, J.: The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. *Endocrinol.* (1951) 48 : 217.
 57. Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary studied by McManushotchkiss staining for glycoprotein. *Endocrinol.* (1951) 49 : 244.
 58. Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: The significance of the gomori staining of the basophilis of the rat pituitary. *Endocrinol.* (1951) 49 : 652.
 59. Purves, H.D. and Griesbach, W.E.: A study on the cytology of the adenohipophysis of the dog. *J. Endocrinol.* (1957) 14 : 361.
 60. Riddle, O.: Studies on thyroid. *Endocrinol.* (1927) 11 : 161.
 61. Robbins, S.L.: Pathology. 3 ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia and London (1970) p. 1103.
 62. Roepke, R.R., Maren, T.H. and Mayer, E.: Experimental investigations of sulfamethoxypyridazine. *Acad. Sci.* (1957) 69 : 457.
 63. Roesel, O.E. and Neher, G.M.: Experimental hypopituitarism in swine: Observation on clinical signs, growth, and weights of organs. *Am. J. Vet. Res.* (1968) 29 : 1221.
 64. Rogers, P.V.: Partial sterilization caused by feeding sulfaguandime to rats. *Am. J. Physiol.* (1952) 169 : 111.
 65. Salazar, H.: The pars distalis of the female rabbit hypophysis: An electron microscopic study. *Anat. Rec.* (1963) 147 : 469.
 66. Shively, J.M., Phemister, R.D. and Epling, G. P.: Fine structure of thyroid epithelium of young dogs treated with thyrotropin. *Am. J. Vet. Res.* (1969) 30 : 229.
 67. Smith, H.A., Jones, T.C. and Hunt, R.D.: Veterinary pathology. 4 ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1972) p. 1299.
 68. Sodeman, W.A. and Sodeman, W.A.: Pathologic physiology. 4 ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia and London (1967) p. 67.
 69. Soliman, F.A. and Reineke, E.P.: Influence of variation in environmental temperature and thyroid status on sexual function in young female mice. *Am. J. Physiol.* (1952) 168 : 400.
 70. Soliman, F.A. and Reineke, E.P.: Changes in uptake of radioactive iodine by the thyroid of the rat during the estrous cycle. *Am. J. Physiol.* (1954) 178 : 89.
 71. Trautmann, A., Habel, R.E. and Biberstein, E. L.: The histology of domestic animals. Comstock Pub. Ass., Ithaca, New York (1960) p. 137.
 72. Williams, R.H.: Textbook of endocrinology. 4 ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia and London (1968) p. 27.
 73. Yamaguchi, T., Hoshino, T. and Tamate, H.: Functional morphology of the anterior pituitary gland.; I. The cell types and distribution in the anterior pituitary gland of pigs of different sexes and ages. *Tohoku J. Agr. Res.* (1973) 24 : 41.
 74. Zarrow, M.X., Yochim, J.M. and McCarthy, J.L.: Experimental endocrinology. 3 ed., Academic Press, New York and London (1968)p.225.
 75. Zeckwer, I.T.: The adrenals and gonads of rats following thyroidectomy considered in relation to pituitary histology. *Am. J. Physiol.* (1938) 121 : 224.
 76. 李揆丞 : 흰쥐의 하수체 적출이 갑상선, 부신 및 생식선에 미치는 영향에 관한 연구. 忠南大學院論文集 (1971) 10 : 55.
 77. 李揆丞, 鄭英彩, 金榮默 : 放射性 沃度(I^{131})大量投與에 의한 甲状腺機能變化와 이에 따른 副腎, 腦下垂體 및 性週期에 미치는 影響. 韓國畜產學會誌 (1968) 10 : 17.

78. 林秉武, 李芳煥, 尹永憲: 寒冷狀態의 家兔卵巢에 關한 病理學的研究. 全北大學校論文集 (1966) 7: 219.
79. 林秉武, 李相坤: 高溫이 家兔甲狀腺에 미치는 影響. 大韓獸醫學會誌 (1975) 15: 251.
80. 林秉武, 李浩一, 李聖熙: Sulfamonomethoxine 이 개의 甲狀腺에 미치는 影響. 大韓獸醫學會誌 (1973) 13: 141.
81. 林秉武, 李浩一, 韓斗錫: Sulfamonomethoxine 이 닭의 精巢에 미치는 影響. 全北大學校農大論文集. (1975) 6: 67.
82. 鄭英彩: 키니핀의 生殖腺剔出이 甲狀腺, 腦下垂體 및 副腎에 미치는 影響에 關한 研究. 忠南大學校論文集 (1966) 5: 51.
83. 鄭英彩: 家兔의 生殖腺剔出이 甲狀腺, 腦下垂體 및 副腎에 미치는 影響에 關한 研究. 忠南大學校論文集 (1966) 5: 102.
84. 趙忠鎬: 雌性家兔의 甲狀腺 機能이 生殖器官, 腦下垂體 및 副腎에 미치는 影響에 關한 研究. 原子力研究論文集 (1968) 8: 31.
85. 傍土和彦: サルファ劑의 基礎知識. 日本動物藥事協會, 東京 (1970) p. 2.
86. 水谷 昭, 高橋直身, 堤 可厚: ニワトリにおける Sulfamonomethoxine의 毒性에 關する臨床的および 組織學的觀察. 日本獸醫學會誌 (1959) 30(學舍號): 54.
87. 村野裕: 白鼠腦下垂體의 組織化學的研究. 日本內分泌學會雜誌 (1954) 30: 190.
88. 武藤靖夫: 去勢 Testosterone 投與 雄性 랫트 下垂體前葉細胞의 變化. 日本組織學記錄 (1959) 19: 351.
89. 大島康夫, 笠原 明, 小島 浩: 新サルファ劑 Sulfadimethoxine 의 基礎的研究. 綜合醫學 (1959) 17: 881.
90. 大島康夫, 笠原 明, 柴田 丸: 新サルファ劑 4-Methoxy-6-Sulfanilamidopyrimidine (DS-36) 에 關する 基礎的研究. 第 2 報: 毒性 血中濃度および 排泄について. タイメトン文獻集 (1963) 2: 15.
91. 澁澤喜守雄, 伊東俊夫, 小林英司: 甲狀腺의 生理. 協同醫書出版社, 東京 (1957) p. 59.
92. 高森乙松: 實驗的甲狀腺에 關する 研究. II. ナタネ かず給與による家鷄, 家兔甲狀腺腫. 日本獸醫學會誌 (1960) 23: 287.

Pathological Studies on Ovaries, Thyroid Glands and Hypophyses of Rabbits Following Administration of Sulfadimethoxine

Byung Moo Rim, D.V.M., M.S.

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Jeonbuk National University

Abstract

In order to investigate the effects and acting mechanism on ovaries, thyroid glands and hypophyses of rabbits in short term administration of sulfadimethoxine (SDM) as medical dose, a total of 90 virgin albino rabbits (mean body weight, 1,362g) were selected at random and allotted to two groups.

Rabbits in one group served as controls and the others were administered SDM of 50 mg/kg/day for 5 weeks, and then reared without medication for 4 weeks. Pathological changes of the three organs were observed each week for 9 weeks and the results obtained were summarized as follows:

1. Mean body weights of both groups manifested slow increasing tendency but mean hypophysis weights fluctuated throughout the experimental term. Mean ovary weights of experiments were decreased significantly from the 3rd to 6th week but mean thyroid weights of experiments were increased significantly from the 1st to 6th week compared with those of controls.

2. Many ovarian follicles of each developing stage showed follicular atresia accompanying

atrophy or necrosis of oocytes and of disintegrated follicular cells. Theca interna cells and sudanophilic interstitial cells showed atrophy and diminished sudanophilic granules and also liquor folliculi were diminished. These changes increased from the 1st week, remaining so for 5 weeks and returned to normal status in the 8th or 9th week.

3. The thyroid gland showed a typical hyperplastic goiter. Hypertrophic and hyperplastic epithelia follicular manifested cuboidal or columnar form showing tiny or small vacuoles in cytoplasm. The follicles showed atrophy and decreasing colloidal materials. Necrotic and regenerative changes were also present. The interfollicular vessels showed congestion and hemorrhage. These changes increased from the 1st week, remaining so for 5 weeks and returned to normal status in the 9th week.

4. The rates of differential cell counts of hypophyses revealed increase of basophils (gonadotrophs and thyrotrophs) and decrease of chromophobes. Basophils which had diminished granules stainable with HE, PAS and AF revealed hypertrophy, hyperplasia, and increasing of tiny or small vacuoles in cytoplasm. These changes increased from the 1st week, remaining so for 5 weeks and returned to normal status in the 8th or 9th week.

As summarized above histologically, administration of (SDM led thyrotrophs and gonadotrophs of pituitary glands to hyperactivity but revealed retrogressive and compensatory changes with functional disturbance in ovaries and thyroid glands. These changes were transitional and attributed to direct actions of the drugs on the ovaries and thyroid glands.