

# 아프라톡신(Aflatoxin) 과

## 터키엑스(Turkey X) 질환



닭의 질병중에 곰팡이성 질병이 중요한 부분을 차지하는 것이 사실이다. 곰팡이성 질병중 *Aspergillus fumigatus*에 의한 질병은 대체로 많이 알려져 있으나 *Aspergillus flavus*에 의해 생산되는 독소인 Aflatoxin에 의한 Turkey X 질환에 대해서 우리나라에서는 깊이 알려져 있지 않다. Aflatoxin과 터키엑스질환에 대하여 건국대학교 윤화중교수의 특별원고를 2회에 나누어 게재하니 양축가뿐만 아니라 수의업계 여러분에게도 많은 참고가 되기를 바란다.

(편집자)

기온이 상승하고 습기가 많은 여름철이 머지 않은 5월을 맞이하여 양계업에 종사하는 여러분에게 또 하나의 피치 못할 괴로운 문제로서 곰팡이로 인한 질병의 발생을 우려치 않을 수 없기에, 본 단을 통하여 우리나라에서 종래부터 발생되어오던 기생성패염을 주증으로 하는 *Aspergillus fumigatus*에 의한 아스페르질러스병외에, 간의 괴사와 증양을 주증(主症)으로 하는 *Aspergillus flavus*에 의하여 생산되는 독소인 Aflatoxin에 관하여, 그 발견과 터키X질환(Turkey Xdisease), 독소에 의한 피해, 독소에 의한 병변, Aflatoxin의 체내에서의 대사, 동물에 미치는 영향, 사료와 식품의 아프라톡신오염문제, 그 예방책 및 최근의 내외 연구동향등을 소개코저 한다.

### 1. Turkey X disease

1960년 "Turkey Xdisease"라는 새로운 질병으로 인하여, 수 개월내에 영국의 동남쪽에 있는 농장에서는 100,000수 이상의 칠면조가 죽었다. 이 질병은 칠면조에 한해서 뿐만 아니라 오리나 평의 병아리에서도 감염되어 많은 손실을 갖어 왔다. 또한 이 질병은 영국 뿐만

윤 화 중

<건국대학교 축산대학부속 가축병원 원장.  
수의학박사>

아니라 케냐나 우간다에서도 발생되었으며, 미국의 캘리포니아에서는 송어와 같은 물고기에서도 간암을 일으킴을 알게 되었다.

### 2. 병인체의 발견

"Turkey Xdisease"의 문제를 해결하는 데는 수의사, 병리학자, 미생물학자, 영양학자, 유기화학자, 물리학자, 분석화학자 및 생화학자 등 수많은 인력과 정교한 최근의 기술, 각종의 색층분석(Chromatography analysis) 역류분포와 흡수법, 형광항체이용법, 핵자석진공법 및 X-선분광학등 많은 종류의 기구가 사용되었다.

Turkey Xdisease의 증후는 식욕이 감퇴되고 활기가 없이 날개를 내려트리는 증상이 일반적으로 가금에서 볼 수 있는 특징이다. 이러한 증상을 나타내는 개체들은 1주일내에 폐사하게 되며, 죽을 때에는 목을 꼬아 머리를 등위로 하고, 다리도 완전히 등뒤쪽으로 하여 후궁반장의 자세를 나타내는 것이 특징이라 할 수 있다. 사후 병리해부소견으로는 간의 출혈과 괴사를 나타내며, 때로는 신장이 종창되는 것을 볼 수 있다. 병리조직학적 소견으로는 간실질세포의 변성과 담즙관상피세포의 광범위한 증식이 나타나는 것이었다. 이러한 소견은 오리나 평의 병아리에서도 비슷하게 나타남을 알게 되었다. 이러한 증상의 질병에서 병원성세균을 분리해 내는 일이나, 동물접종시험을 통한 진단등은 모두 허사였다. 그래

서 독성에 의한 것이라고 믿고 독소의 분리를 시도 했으나 역시 실패하였다.

이 병인체를 규명하기 위하여 다방면으로 조사한 결과 영국의 동남부 지역에만 국한되고, 특히 두개의 사료공장에서 공급되는 농장에서만 본 질병이 발생되는 것을 알고 면밀한 조사를 하였더니, 브라질에서 도입한 땅콩 사료에 그 독성성분이 내포되었음을 알게 되었다. 그 의심되는 땅콩사료에 대하여 집중적인 연구를 수행하였더니, 이 사료로 사육되는 민감한 조류에서 간의 병변이 빨리 발생함을 알게 되었다. 그리하여 그 땅콩사료로 부터 독소를 분리추출해내는데 성공했다. 더욱 정제된 독소를 분리해 내는데는 형광법을 이용하게 되었다.

그 의심되었던 땅콩은 40년 이상 묵은 것으로서 곰팡이의 일종인 *Aspergillus flavus*가 그 곳에서 발육하여 사멸한 후에는 Aflatoxin이란 독소를 생산하여 잔류되어 있었음이 밝혀지게 되었다.

### 1) Aflatoxin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, 및 G<sub>2</sub>의 분리

독소는 화학분석법에 의하여 어렵게 추출되었으나, 많은 연구자들이 색층분석에 의해서 그 증명이 확인 되었다.

1962년에 Neshitt팀은 색층분석법에 의하여 그 Rf치가 0.7과 0.6의 두점인 것을 발견했으며 그 색이 Blue-violet형광물질인 것과 Rf치가 그 보다 더 낮은 부위에서 발견되는 green형광물질을 얻게 되었다. 편의상 이러한 물질들을 Aflatoxin B와 G라고 각각 칭하게 되었다.

그후 Smith와 Mc.Kernan같은 학자들에 의하여 Aflatoxin B (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)는 다시 Aflatoxin B<sub>1</sub> (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)과 B<sub>2</sub>(C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>)로 분리하고, Aflatoxin G(C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>)는 다시 Aflatoxin G<sub>1</sub>(C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>)과 G<sub>2</sub>(C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>)로 분리하게 되었다. 이러한 발견이 이루어진 이래 단시간에 Turkey Xdisease를 일으키는 화학물질의 분리 동정, 특징 및 합성등이 이루어졌다. 최근 천연산물의 화학분야에서 이러한 연구는 대성공의 하나로 각광을 받게 되었다.

### 2) Aflatoxin M<sub>1</sub>과 M<sub>2</sub>

Aflatoxin이 함유된 사료를 급여하였을 경우에, 유우의 젖이나 체조직에도 그 독소가 존재하는가를 판정하려는 연구에서, Allcroft와 Carnaghan은 오리를 실험동물로 사용했을 때 Aflatoxin에 의해 야기되는 것과 비슷한 병변을 일으키는 독성물질이 Aflatoxin을 투여한 실험동물인 소의 젖에서 분비되는 사실을 발견하였다. 이 독소를 「Milk toxin」이라고 하고 그 독소는 청자색의 형광물질로 Rf치가 Aflatoxin보다 낮으나, *Aspergillus flavus*를 땅콩에 배양하여 추출해낸 독소와 동일한 것을 알게 되었다. Allcroft는 Aflatoxin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, 및 G<sub>2</sub>를 혼합해서 1회 투여한 면양의 간 신장 및 오줌에서 동일한 독소를 발견한뒤에 약 2시간후에 그 면양은 폐사되었으며, 미량이지만 그 독소가 젖에도 배설되었으므로 이 독소를 Aflatoxin M이라고 칭하게 되고, 일반적인 응용면에서 이 독소는 대단히 중요하게 취급되었다.

반복되는 실험에서, Aflatoxin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, 및 G<sub>2</sub>를 혼합하여 투여한 면양에서, 48시간동안 오줌을 수집하여 Aflatoxin M을 분리하고 이 Aflatoxin M을 다시 청색인 Aflatoxin M<sub>1</sub>과 자색이며 Rf치가 약간 낮은 Aflatoxin M<sub>2</sub>의 두가지 성분으로 분리하는데 성공하였다. 하나의 뚜렷한 대조적인 점은 Aflatoxin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, 및 G<sub>2</sub>는 구산의 색층분석에 의해서만 분리되나, Aflatoxin M<sub>1</sub>과 M<sub>2</sub>는 구산의 색층분석으로는 분리되지 않고, Paper Chromatography에 의해서 분리된다는 점이다.

### 3) Aflatoxin B<sub>2a</sub>와 G<sub>2a</sub>

계속적인 Aflatoxin의 분리시험에서, *Aspergillus flavus*의 배양물에서 Aflatoxin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, 및 G<sub>2</sub>외에 또 다른 청색과 녹색의 형광물질이 발견되었다. 이 물질들은 Aflatoxin B<sub>2</sub>와 G<sub>2</sub>의 유도체로 선택적인 화학적 반응을 나타내는 물질들로 Aflatoxin B<sub>2a</sub>와 G<sub>2a</sub>로 명명되었다. 그러나 이렇게 최근에 발견된 독소들은 반복된 실험결과 가장 민감한 오리병아리에 대해서도 무독(無毒)함이 입증되었다. 이러한 독소들은 Aflatoxin B<sub>1</sub>의 60~100배의 양으로도 실험군(實驗群)과 대조군(對照群)사

이에 하등의 뚜렷한 성장차이를 나타내지 않았으며, Aflatoxin의 증독으로 인한 특이한 병변도 나타내지 않았다. 이러한 Aflatoxin B<sub>2a</sub>와 G<sub>2a</sub>의 독소들은 독성을 직접적으로 나타내지는 않으나, Aflatoxin B<sub>1</sub>과 G<sub>1</sub>의 독성을 더욱 강하게 해주는 보조적인 역할을 하는 것으로 알려졌다.

#### 4) Aspertoxin

Smith등의 연구에서, 규산의 박층색소분석법에 의하여 *Aspergillus flavus*의 배양물에서 얻어진 5종의 형광물질중 하나인 Aspertoxin이 오리병아리에 투여되었을때 간에서 병변을 야기시키는 것을 또한 발견하였다. 이 독소는 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>로 Aspertoxin)이라 부르게 되었다.

### 3. Aflatoxin의 각종 동물에 대한 독성

#### 1) 급성독성 및 아급성독성

Aflatoxin의 급성독성이나 만성독성에 관해서는 실험동물로 랫트, 마우스, 모르모트, 개고양이, 토끼, 원숭이 및 햄스타등과, 가금및 가축으로는 닭, 칠면조, 오리, 돼지, 면양, 양 및 소등의 광범위한 동물들을 연구에 사용할 수 있다. 그 중에서도 특히 오리병아리는 감수성이 가장 높아서 Aflatoxin검정용의 실험동물중 대표적으로 사용되며, Aflatoxin M과 Aflatoxin M의 대사연구를 위해서는 면양과 우유등도 중요한 실험동물로 이용된다. 만일 가축이 Aflatoxin으로 오염된 사료로 사육되었을 경우 가축자체의 피해는 말할 것도 없으며, 가식(可食)부분인 근육이나 장기, 그리고 유즙이나 계란등에 Aflatoxin이 이행될 위험성등을 생각하지 않을 수 없게 되었다.

각종동물에 공통적으로 나타나는 것은 Aflatoxin의 투여로 나타나는 간장의 장애이며, 그 정도는 동물의 종류에 따라 다르다. 또한 Aflatoxin에 대한 감수성은 연령, 성별 및 영양조건등에 의해서도 다르며, 일반적으로 저단백질사료와 같이 영양조건이 나쁜 사육군(飼育群)의 경우가 폐사율이 더욱 높은 경향

을 나타냈다. 유약한 동물들은 성숙동물보다 감수성이 높으며 숫놈이 암놈보다 감수성이 더 높았다. 그러나 임신말기의 암놈은 오히려 감수성이 높은 것으로 알려졌다.

간장장애의 병변은 여러단계의 정도로 나타났으나, 그 기본적인 양상은 투여량의 다소에 관계없이 간피사와 담관상피세포의 과형성(過形成)을 나타내는 것이있으며, 때로는 신장의 장애를 수반하는 경우도 있었다.

#### (가) 오리병아리에서의 병변

1일령 오리병아리를 Aflatoxin을 위한 실험동물로 가장 많이 사용하는데, 그 이유는 최초 영국에서 TurkeyXdisease를 발견될 당시 오리병아리의 피해도 상당히 많이 보고되었다. 오리병아리가 실험동물로 이용된 동기는 그 치사독소가 소량일 뿐만 아니라 간장의 특징적인 퇴행성변화가 나타남으로 Aflatoxin의 생물학적 실험동물로 선택된 것이다. 즉 오리병아리는 Aflatoxin에 대하여 고도의 감수성을 가지고 있을뿐만 아니라 투여직후에 유발되는 담관의 이상증식인 두가지 현상때문이다. 이러한 담관의 이상증식이 Aflatoxin만을 투여하여 나타나는 현상만은 아니나 Aflatoxin을 투여할 경우에도 특이하게 나타남으로 Aflatoxin의 존재를 나타내는 지표로 특이한 것이다. 동물이나 인간에서, 담관의 과형성(過形成)은 간경변증, 압박성위축 및 급성간위축등의 많은 병리학적조건의 경우에 간피사나 섬유조직의 증식을 수반하게 된다. 많은 발암성 또는 비발암성독소도 간에서 담관의 증식을 일으키는 것으로 알려졌다. 간장에 이러한 병변을 이끄는 좋은 예의 하나로는 사염화탄소를 들 수 있다. 담관과형성은 간실질세포의 증식을 방해하며, 결국 간삭의 위축이나 간기능장애를 최종적으로 일으키게 된다.

이렇게 담관의 과형성을 오리병아리에서 일으키는데 필요한 Aflatoxin B<sub>1</sub>의 최소량은 0.04mg/kg(약 2μg/1마리, 체중 50g)이다. 1회투여한 Aflatoxin양으로 담관의 과형성이 최고에 달하게 되며, 투여후 3일이 지나면 간실질세포의 수복(재생)에 의하여 병변은 없어지게 된다.

오리병아리에 대한 급성치사효과의 관정은 독소투여 후 보통 72시간 이내에 시작되어서 경과가 완전히 끝나기까지는 6~7일간의 관찰을 요하게 된다. 이미 설명한 바와 같이 Aflatoxin으로 폐사한 오리병아리의 자세는 특이해서, 주둥이가 등위로 가며, 목을 활과 같이 틀고, 다리를 뒷쪽으로 뻗어 후궁반장의 자세로 죽게 된다.

다음 표 1에서는 각종 Aflatoxin의 오리병아리에 대한 급성독성을 나타내 주고 있다.

〈표 1〉

Aflatoxin	LD <sub>50</sub> (半치사량)
B <sub>1</sub>	0, 364
B <sub>2</sub>	1, 696
G <sub>1</sub>	0, 784
G <sub>2</sub>	3, 440

(나) 랫트(실험동물의 일종인 큰쥐)

랫트의 급성독성에 관하여 보고된 소견을 정의하면, 가장 특징적인 변화는 간의 문맥주변부의 실질세포피사, 담관의 세포증식, 간실질세포의 미약한 수복현상, 또는 경우에 따라 이러한 독성의 결과로 암종형성등의 발생도 관찰된다. 랫트에서의 Aflatoxin B<sub>1</sub>의 발암작용은 DNA와의 결합력에 의해서 유기되는 것으로 생각된다. 이러한 결합력은 Actinomycin D의 특징에 유사하나, 치사량의 Actinomycin D를 랫트에 투여해도 간실질세포의 변화는 나타나지 않았다.

(다) 원숭이

원숭이에 매일 500 $\mu$ 씩 18일간 투여하고, 그 후부터는 1mg씩 연속투여한 경우 32~34일 후에 폐사하여 병리학적 관찰을 한바 지방간의 증상을 나타내고, 담관세포의 증식 및 간장의 문맥에 있는 섬유조직이 증식되었음을 확인할 수 있었다. 사료중에 5ppm농도의 Aflatoxin을 첨가해서 사육했을때는 간세포의 장애가 나타났으나, 1.8ppm을 투여한 군에서는 3년이상 생존한 보고도 있다. 이 원숭이 가운데 1마리에서는 간경변증이 나타나고, 다른 한마리에서는 간실질세포핵의 크기에 변화가 나타난 것을 관찰할 수 있었다.

(라) 소

사료중에 2ppm의 Aflatoxin이 함유된 사료로 소를 사육하면서 매월 1회씩 간장에 관한 생체조직검사를 시행하면서, 4개월후에 도살해서 병리검사를 행한 실험소견에서 진행성담관세포의 증식, 결합조직의 증식 및 소엽중심부의 퇴행성 변화등이 관찰되었다. 11주 후에 도살된 다른 소의 간에서는, 간소엽의 모양이 완전히 변화되어 버리고, 결합조직이 소엽전체에 증가 되었으며, 많은 중심정맥이 부분적이거나 완전히 섬유 조직으로 대체되어 기능을 발휘하지 못할 정도로 피사되어 있었다고 한다. 또한 소엽전체에 걸쳐 간실질세포가 결합조직에 둘러싸여 고립당하고, 작은 유사담관이 분포되었으며, 간실질세포의 약한 피사와 문정맥주위의 간실질세포가 분리되어 여러 가지 이상적인 현상을 나타냈다. 육우 및 유우에 다량의 Aflatoxin을 투여했을 때, 그 독소가 생산물로 이행된다는 점도 또한 정밀한 실험에 의해 입증되었다.

(마) 면양

면양은 Aflatoxin에 대하여 가장 저항력이 강한 동물인 것 같다. 저농도의 Aflatoxin을 투여해서는 병적변화가 나타나지 않았다. 1회에 3~4mg씩 매주 2회씩 4~6주간 연속투여해야 그 영향으로 인한 병변이 나타나는 것으로 보고되어 있으나, 그에 대해서 상세한 병리학적 관찰은 없다.

(바) 돼지

3개월령의 어린돼지 8마리에 1일 0.9mg의 Aflatoxin B<sub>1</sub>을 투여하면서 사육하다가 곧 1일 1.75mg씩 3년간 사육하고, 그 후 1일 1.0mg씩 2년간을 사육하여 총계 5년간의 사육시험을 했다. 그 결과 3년반의 시험에서 간암 1두, 4년급 5년째의 돼지에서 코에 종양이 발생된 것들이 각각 1두씩 발견되었다

2) Aflatoxin의 발암성

생물에서 Aflatoxin이 유기시키는 가장 중요한 활성으로는 어류, 조류 및 포유류등의 광범위한 동물에서 암을 발생시킬 수 있다는 점이다.

랫트를 대상으로한 Aflatoxin의 발암성을 추

구한 보고가 많이 발표되었다. 이러한 보고에 의하면, 주로 간장에서 종양이 형성되는 것으로 되어 있으나, 간장이외의 장기인 신장, 폐장, 악하선, 간엽조직, 뇌, 임파, 피부, 뇌하수체, 부신피질, 유선, 고환 및 자궁등에서도 종양이 발생된다고 발표되었다.

랫트에서, 암을 일으키는 Aflatoxin의 양은 0.015ppm(15 $\mu$ g/kg사료)으로, 1일의 Aflatoxin B<sub>1</sub> 섭취량을 환산하면, 1일 평균사료섭취량 10g에 0.15 $\mu$ g/1일이고, 큰놈의 경우 20g의 사료를 섭취한다면 0.3 $\mu$ g/1일의 양으로 100% 암을 발생시킨 점으로 보아, 이러한 투여량은 다른 발암물질의 투여량에 비해서 수천분의 1에 해당하는 극미량인 것이다.

최근 Butler씨의 연구보고에 의하면, Aflatoxin B<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, 및 B<sub>2</sub>의 랫트에 대한 발암성의 비교실험에서는 급수중에 Aflatoxin을 1 $\mu$ g/ml ~ 3 $\mu$ g/ml의 농도로 투여한 결과 Aflatoxin B<sub>1</sub>의 투여군에서는 20주일 후에 약 90%이상의 실험동물에서 암이 발생되었으며, Aflatoxin G<sub>1</sub>과 B<sub>2</sub>를 투여한 실험군에서는 10주일 후에 실험동물의 약 50%정도가 암이 발생되었다. 이실험에서, 흥미있었던 하나의 사실은 자웅

의 구별없이 간암은 발생하는데, 신장의 종양은 숫놈에서만 발생되었다는 점이다. 그러나 Aflatoxin B<sub>2</sub>는 20 $\mu$ g/1일로 10주일간(총독량 1mg) 투여된 후에도 간장과 신장에서 전체종양의 발생을 발견할 수 없었다는 점이다.

최근에는 수산분야에서도 Aflatoxin은 양식종어의 간종양과 깊은 관계를 가지고 있다는 사실을 알게되어 큰 문제로 주목을 끌게 되었다. 송어에서는 간종양이 이탈리아와 프랑스에서 옛날에 자연발생한 사실도 보고되었다. 1960년도 Aflatoxin이 발견되자 이 독소를 사료에 0.3~0.5mg/kg을 투여한 결과 증독성병변으로 급성인 출혈성괴사가 간장에서 나타났다. 연어에서는 5~10mg/kg, 폐기에서는 10~15mg/kg으로 병변이 발생하는 것으로 알려졌다. 또한 주위의 환경조건도 중요해서 연령, 성별, 사육수온(飼育水溫) 및 투여방법등에 의해서도 상당한 변동이 나타날 수 있다.

Aflatoxin이 첨가된 사료로 장기간(2~3년) 사육실험을 해본 결과 독소 투여량과 간암발생율과의 사이에 명확한 용량반응곡선이 성립됨을 알게 되었다. (계속)



## 三正農苑 (70일雛)

清淨環境에서 完璧하게 飼養管理된 有名品種을 宅의 양계장까지 안전하게 輸送.

有名品種—하이섹스, 바브콕, 세이바  
 育成方法—初生雛時 샷갯평사 中雛時 노천케이지  
 防疫計劃—계절적인 표준접종계획준수  
 發育度—品種別표준체중보증  
 輸送—수송상자,

계약사육접수중

三正農苑

代表 李 晤 炯

京畿道廣州郡五浦面陽筏 1里261

연락처: 양지가축약국 56-1938

성 약 원 55-3177