

Zn, Cu 및 Linoleic Acid의 給與에 의한 家兔 橫紋筋의 病理組織學的 變化

許敏道·李且秀

慶北大學校 農科大學

緒 論

돼지, 소, 양 등에서의 Mulberry Heart Disease 또는 White Muscle Disease는 Selenium 및 Vitamin E의 缺乏에서 오는 疾病으로 現在까지 알려져 있다. selenium 및 vitamin E의 缺乏에 관한 많은 研究와 報告가 進行되고 있으나 여기에는 많은 疑問點들이 提示되고 있다.

Selenium과 vitamin E는 모든 動物에서의 必須의인 營養素로서 selenium은 無機鹽 또는 有機化合物 形態로 動物體內에 吸收 利用되며 또한 selenium은 動物體 組織에 널리 分布되어 있을 뿐 아니라 飼料를 통한 攝取와 直接的인 連關이 있는 것으로 알려져 있다.^{3,7)} selenium은 1973년에 Rotruck 등²⁰⁾에 의하여 Glutathione Peroxidase (GSH-Px)의 必須的인 構成成分임이 最初로 밝혀졌으며 이 酵素는 細胞代謝時에 發生하는 過酸化水素 및 脂肪過酸化물에 의한 組織의 酸化障害로부터 保護機能을 갖는다고 한다.⁵⁾ vitamin E는 1922년에 Evans 및 Bishop에 의하여 mouse에 對한 不妊防止因子로 記述된 以來 이 方面에 관한 研究가 活潑하게 이루어지고 있으며 動物體內的 要求性은 飼料內 多不飽和脂肪酸과 selenium의 含量에 左右된다고 한다.¹¹⁾ vitamin E의 機能에 관하여 現在까지 알려진 것으로 抗氧化機能으로서의 役割이 가장 重要하다고 하겠으며 組織의 脂質過酸化를 防止함으로써 selenium과 함께 組織의 保護에 必須的인 營養素로 알려져 왔다. 따라서 이들 成分의 缺乏을 소위 selenium-vitamin E deficiency diseases로써 通稱하고 있다.

모든 動物에서의 本 缺乏性 疾病 또는 이들 營養素의 缺乏에서 惹起되는 各種 機能障害들로서는 主로 筋肉과 肝臟에 關連하여 mulberry heart disease, white muscle disease, dietary hepatitis 등이 報告되었고 其他 不妊, 後產停滯, steatitis (yellow fat disease) 등 動物의 種類, 個體 및 飼養條件에 따라 多樣하게 나

타나는 것으로 알려져 있다고¹¹⁾ 하나 준⁴²⁾에 依하면 모든 動物에서 筋變性은 반드시 招來한다고 하는 先人들의 많은 報告들이 있다고 한다. 骨格筋의 病理組織學的인 變化에 對하여 Follis¹⁴⁾는 rat症의 發現이 잘 일어나는 動物로서 家兔, guinea pig, hamster, rat, mouse가 該當하며 特히 草食動物에 顯著하였다고 한다.

近來에 와서 돼지에 mulberry heart disease 또는 white muscle disease의 發生例가 增加하고 있어 여기에는 selenium 및 vitamin E의 直接的인 缺乏外에도 selenium의 機能에 拮抗할 수 있는 어떤 要素가 飼料에 多量으로 混入되거나 또는 多量을 直接攝食할 경우 그리고 多不飽和脂肪酸 또는 魚産物을 飼料에 多量 混入함으로써 selenium 및 vitamin E의 缺乏을 誘發할 것으로 思料되어 著者는 家兔에 市販飼料와 함께 Zn 및 Cu와 多不飽和脂肪酸인 linoleic acid를 單獨 또는 混合하여 給與한 후 心筋, 骨格筋 및 肝臟의 變化를 形態學的으로 觀察하였던 바 그 結果를 報告하는 바이다.

材料 및 方法

供試動物로는 離乳後 10~15日된 700g內外의 健康한 在來種 白色家兔 36首를 對照群을 包含하여 모두 6個群으로 나누어 各各 分離飼育하면서 linoleic acid와 中毒量이 되지않는 範圍內에서 zinc sulfate와 copper sulfate를 14日 乃至 60日間 單獨 또는 混合給與하였다.

第1群에는 linoleic acid가 3%로 含有된 飼料를, 第2群에는 飼料 1kg當 3000mg의 zinc sulfate를, 第3群에는 飼料 1kg當 1500mg의 copper sulfate를 各各 市販飼料에 混合하여 給與하고, 第4群 및 5群에는 第2 및 3群에서와 同量의 zinc sulfate와 copper sulfate에 linoleic acid 3%를 含有하는 飼料를 給與하였으며 第6群은 對照群으로 市販飼料만을 給與하였다.

給與後 每日 臨床症狀을 觀察하고 斃死體 및 必要하다고 認定되는 時期의 個體를 各各 解體하여 心筋, 骨格筋(大腰筋) 및 肝臟을 肉眼的으로 觀察한 다음 組織

學的 檢査를 爲하여 이들 組織을 10% 中性 formalin 液에 固定하여 通常의인 方法에 依하여 paraffin包埋 切片하고 hematoxylin and eosin染色後 鏡檢을 實施 하였다.

結 果

linoleic acid 3%를 含有한 飼料를 14日 乃至 34日間 單獨給與한 本 實驗群에서는 食慾 및 體重에 있어서 大部分 對照群과 큰 差異가 認定되지 않았고, 6다리中 1 다리만이 多少 體重이 減少하는 傾向이었다. 斃死前 特異한 臨床症狀는 觀察되지 않았으며 斃死는 夜間에 일어났고 下痢痕跡을 볼 수 있었다. 斃死體 및 必要한 時期의 個體로 解體하여 肉眼的으로 觀察한 바 心筋은 灰色으로 混濁하나 充血狀態였고, 骨格筋 特히 大腰筋 및 四肢의 筋肉은 모든 例에서 蒼白하여 灰白色 所見이었으며 肝臟은 充血 所見이었다. 組織學的 所見으로는 骨格筋纖維의 混濁腫脹, 硝子樣變性 甚한 萎縮과 斷裂 및 筋纖維內의 空胞化가 觀察되었다(Fig.2). 한편 筋形質의 融解와 함께 纖維芽細胞의 增殖 및 單核球의 浸潤을 觀察할 수 있었으며(Fig.1), 部位에 따라서는 纖維化로 認定되었다(Fig.4). 心筋에서는 充出血과 硝子樣變性 및 壞死를 볼 수 있었으며 特히 心內膜과 心內膜下를 中心으로한 甚한 壞死와 空胞化가 觀察되었으며 心筋內의 血管에 있어서는 空胞化와 壞死를 觀察할 수 있었다(Fig.3). 한편 肝臟에서의 所見은 充出血 및 中心靜脈의 擴張과 小葉中心性으로 壞死가 顯著하였으며(Fig.5), 單核球 및 好酸球의 浸潤과 小葉周邊性으로 限局性 壞死巢도 認定되었다.

zinc sulfate를 14日 乃至 60日間 單獨給與한 群에서는 食慾이 他 實驗群에 비하여 가장 良好하였으며 體重의 增加도 良好한 傾向이었다. 역시 斃死前 臨床症狀는 거의 觀察할 수 없었으나 한마리만이 後肢의 運動障敝를 나타내었다. 그리고 大部分이 이른 아침에 斃死體로 發見되었다. 肉眼的으로는 心筋의 混濁과 充血이 認定되었고 骨格筋도 灰白色을 띄었으며 肝臟은 充血狀態였다. 組織學的 所見은 骨格筋에서 筋纖維의 硝子樣變性, 混濁腫脹, 甚한 萎縮, 斷裂 및 壞死(Figs.6,7), 纖維芽細胞의 增殖과 單核球의 限局性 浸潤 등이 觀察되었고, 心筋內의 比較的 甚한 充出血과 心內膜의 甚한 空胞化와 壞死가 있었으며(Fig.8), 心外膜下 心筋에서는 硝子樣變性이 出現하였고 壞死部位에는 纖維芽細胞의 增殖, 單核球 및 好酸球의 浸潤과 心筋血管 內皮細胞의 壞死와 周圍結締組織의 增殖 등이 觀察되었다. 肝臟에서는 充出血 및 顯著的한 中心靜脈의 擴張과 小葉中心性 壞死가 觀察되었다.

copper sulfate를 19日 乃至 45日間 單獨給與한 實驗 群도 對照群과 食慾의 差異가 認定되지 않았으며 體重의 增加도 良好한 傾向이었다. 斃死前 臨床症狀는 觀察 되지 않았고 역시 斃死體의 發見도 거의 이른 아침이었다. 肉眼的으로는 zinc sulfate給與群의 所見과 거의 一致하였고, 顯微鏡的 所見으로는 骨格筋纖維의 甚한 混濁腫脹, 硝子樣變性, 萎縮 및 斷裂과 甚한 壞死所見을 보였으며(Figs. 9,10), 筋纖維間에 纖維芽細胞의 限局性 增殖이 觀察되었고 單核球 및 好酸球의 浸潤도 認定되었다. 心筋에서는 充出血과 硝子樣變性, 空胞化, 血管內皮細胞의 空胞化와 單核球의 浸潤 및 纖維芽細胞의 增殖도 觀察되었다(Fig.11). 한편 肝臟의 充出血과 甚한 小葉中心性 壞死, 中心靜脈의 擴張, 小葉週邊性 限局性 壞死 등이 認定되었다.

zinc sulfate와 linoleic acid 그리고 copper sulfate와 linoleic acid의 混合給與群에서는 15日 乃至 60日間 觀察하였으며 臨床的 所見에 있어서 他 實驗群과 큰 差異가 認定되지 않았으며 斃死가 大部分 30日 以內에 일어났고 單獨給與群에 비해 빠른 傾向이었다. 斃死前 臨床症狀는 거의 觀察할 수 없었으며 夜間에 斃死가 主로 일어났다. 肉眼的 所見으로는 骨格筋이 灰白色으로 甚히 退色되어 있었으며 組織學的 所見에서도 單獨給與群에서 認定된 所見과는 달리 骨格筋의 壞死와 同時에 石灰化 그리고 纖維芽細胞의 增殖이 顯著하였다(Figs. 12 ~18).

以上の 光學顯微鏡的 所見에서 linoleic acid를 給與한 群에서는 肝臟의 變化가 他 實驗群에 비하여 甚하였 으며 zinc sulfate를 給與한 群에서는 心臟의 出血이 顯著하였고, copper sulfate를 給與한 群에서는 骨格筋 纖維의 混濁腫脹과 固澀壞死가 甚하였다. 그리고 混合 給與群에서는 骨格筋纖維의 壞死와 纖維芽細胞의 增殖 및 壞死巢의 石灰化가 觀察되었다.

考 察

Selenium 및 vitamin E 缺乏에 依한 疾病들은 動物種類, 個體 및 飼養條件 등에 따라 病理組織學的 所見이 多様한 뿐 아니라¹⁾ selenium과 拮抗作用이 있는 要素들이 多量으로 飼料內에 混入되었을때 selenium 및 vitamin E의 供給量을 增加시켜야 할 것이라고 하였다.³⁾

本 實驗에서 給與한 Cu와 Zn은 역시 모든 動物體內에 必須的인 營養素로서 알려져 있다고 할지라도 이들 要素의 最少要求量 以上으로 供給 또는 攝取되었을 때 일어날 수 있는 生化學的 및 形態學的 變化에 對한 追 究의 必要性은 切實하다고 하겠다.

Zn이나 Cu를 過給하거나 多量으로 攝取되었을 때 이들 物質에 의한 急性性 中毒所見⁴⁾을 보면 Zn에 의한 急性中毒에서는 嘔吐, 腹痛, 麻痺, 虛脫 등의 臨床所見과 肺氣腫, 腎臟의 點狀出血, 肝의 變性 등을 記述하고 있고 慢性中毒에서는 食慾 및 飼料效率의 減少, 體重增加의 低調, 거친 皮毛, 關節浮腫 등의 臨床所見들과 皮下出血, 貧血, 肝炎, 腸間膜의 充血, 腦室, 淋巴節 및 脾臟의 出血, 脾臟의 纖維化, 關節炎, 腎臟症 등 病理學的 所見들이 報告되고 있으나 많은 量을 投與하여도 中毒은 잘 일어나지 않는다고 하고 있다. 그리고 Cu에 의한 急性中毒에서는 嘔吐, 流涎, 腹痛, 痙攣, 麻痺 등의 臨床所見과 胃腸炎, 實質臟器의 充血 所見과 慢性中毒에서는 黃疸, 血色素血症, 血色素尿, 不全角化症, 毛髮의 軟化, 癢痒症, 皮膚丘疹 등의 臨床所見과 全身黃疸, 肝의 腫大, 黃色調 및 脆弱, 膽囊의 綠褐色 膽汁, 腎臟의 腫大, 出血 및 膽弱, 脾臟의 腫大, 心囊水 增加, 心外膜의 出血, 초콜릿色 血液, 肝細胞의 空胞化 및 壞死, 腎細尿管 및 絲球體細胞의 變性壞死, 脾臟의 破壞, 赤血球 充滿 등의 病理學的 所見들이 알려져 있다. 本實驗에서의 Zn 및 Cu 給與群에서 이와같은 所見들은 거의 觀察되지 않았으며 食慾과 體重에 있어 對照群과 큰 差異를 認定할 수 없었고, 오히려 Zn을 給與한 實驗群에서는 食慾과 體重的 變化가 屠殺解體 및 斃死前까지 良好하였으며 거의 前驅症狀를 觀察할 수 없었다. 따라서 이들 物質로 인한 中毒은 疑心할 수 없었다.

selenium 및 vitamin E의 缺乏으로 發生하는 mulberry heart disease 또는 whithe muscle disease에서 橫紋筋의 所見³²⁾은 肉眼的으로 蒼白하거나 白色을 띠며 顯微鏡的으로는 硝子樣變性, 凝固壞死와 종종 限局性으로 筋纖維의 石灰化도 볼 수 있다고 하며 多數의 筋纖維 또는 全 筋纖維가 連關되었을 때 白色을 나타내거나 매우 蒼白하며 組織學的으로 筋纖維의 再生所見, 大喰球와 淋巴球의 出現, 筋纖維의 消失部位에는 纖維化 所見을 볼 수 있다고 한다. 心筋에 病變이 있다면 前驅症狀 없이 急性으로 斃死하는 것이 通例이며 이러한 心筋은 部分的으로 甚히 蒼白한 所見과 白色을 나타내며 주로 心室壁과 乳頭筋에 자주 出現한다고 알려져 있다. 한편 肝臟은 小葉中心性으로 充血과 壞死 所見을 記述하고 있다.

本實驗의 成績에서 骨格筋의 病理組織學的 所見들은 Ringler 및 Abrams²⁸⁾가 報告한 家兎에서 nutritional muscular dystrophy의 自然發生例와 Wilson 등⁴¹⁾이 報告한 말에서의 筋變性에 관한 自然發生例에서 觀察된 所見과 類似하였을 뿐 아니라 Michel 등²⁵⁾과 Van Vleet 등^{38, 39)}에 依하여 報告된 vitamin E의 缺乏에 依

한 實驗的 發生例에서의 所見, Van Vleet 등이 돼지³⁵⁾ 및 오리³⁶⁾에 Zn 또는 Cu 등을 實驗的으로 給與한 例에서의 心筋 및 骨格筋에 관한 病理組織學的 所見들과도 類似하였으며 selenium 및 vitamin E의 缺乏에서 오는 典型的인 變化였다고 하며 心筋의 壞死, 硝子樣變性, 腫脹, 筋形質의 融解, 纖維芽細胞 및 單核球의 浸潤 그리고 石灰化 등을 記述하고 있으며 本實驗에서도 心筋의 出血 및 壞死, 硝子樣變性, 空胞化, 骨格筋纖維의 硝子樣變性, 腫脹, 壞死 및 筋形質의 融解와 心筋 및 骨格筋에 纖維芽細胞의 增殖 및 單核球 및 好酸球의 浸潤, 骨格筋에 限局性 石灰化 등을 볼 수 있었고 單獨給與群보다 混合給與群에서는 더욱 變化가 甚하였으며 心內膜, 心外膜, 心內膜下에 筋變性이 甚하였다는 點은 本實驗의 모든 例에서와 거의 一致한 所見이었다. 本實驗에서의 心筋은 돼지에서 報告된 mulberry heart disease와 같은 甚한 出血 所見은 觀察할 수 없었으나 心筋의 變性은 甚하였다. Zn을 含有하는 給與群에서는 出血이 比較的 甚한 傾向이었다. 한편 肝臟에서의 所見은 dietary hepatosis에 관한 報告例²⁵⁾에서와 같은 類似한 所見들을 觀察할 수 있었고, linoleic acid를 給與한 實驗群에서 더욱 一致되는 所見이었다.

以上の 骨格筋, 心筋 및 肝臟의 所見들은 selenium 및 vitamin E의 缺乏에서 오는 所見들과 거의 一致된 바, 多量의 Cu, Zn 및 linoleic acid를 市販飼料에 混合給與함으로써 家兎에서도 selenium 및 vitamin E의 不足을 誘發하였음을 暗示하고 있다.

Underwood³³⁾는 Ag, Cu 또는 Zn의 含量이 높은 飼料에는 selenium의 要求性도 따라서 높아질 것이라고 하였으며 닭에서 Zn와 Cu가 selenium 및 vitamin E의 缺乏을 誘發할 수 있다고 하고, rat⁴⁰⁾에서도 selenium의 含量이 낮은 飼料에 Zn을 添加하였을 때 缺乏을 한층 더 甚化시켰다고 한다. Ag, Cu, Fe 또는 Cd와 selenium間的 相互作用으로 中毒을 防止할 수 있다고 하는 것은^{17, 19, 20, 33)} selenium과 이들 要素間에 拮抗作用이 있음을 暗示하고 있다.

Ammermann 등¹⁾에 依하면 Zn, Cu 등과 같은 要素들은 飼料에 多量添加할 可能性에 관하여 報告한 바 있으며 또한 Zn은 皮膚疾患 및 關節炎의 治療, 腐蹄病의 豫防, 돼지의 不全角化症의 豫防, 傷處治療促進, 心臟血管系 疾病의 豫防 등에 使用될 수 있으며^{6, 7, 9, 15)} 이들 物質을 過用하거나 過然的인 攝取가 可能하며, Cu는 돼지에서 成長促進劑로서 高濃도로 使用할 可能性이 높다 하겠으며 이와 같은 要因에 의해 selenium 및 vitamin E 缺乏을 間接的으로 惹起할 수 있는 條件이 될 수 있다는 것을 暗示하고 있다.³⁶⁾

Jensen²¹⁾에 의하면 닭의 飼料內에 selenium을 添加하지 않았을 때 Zn을 飼料에 2000ppm만큼 添加하면 muscular dystrophy가 25%發生하였으며, 3000ppm에서는 80%의 發生率을 나타내었다고 報告하고 있고 Van Vleet에 의하면 오히려 Zn의 給與로 selenium 및 vitamin E 缺乏을 일으킬 수 있는 最少量은 飼料 1kg當 3000mg이라고 하였으며, 6000mg에서도 發生하였으나 斃死率이 높았다고 한다.

이들 所見으로 미루어 볼 때 本 實驗의 家兎에서 使用한 Zn의 量은 中毒에 對한 疑心은 줄일 수 있었고 selenium 및 vitamin E의 缺乏을 招來할 수 있었다고 思料되었다.

한편 Cu는 8000 ppm含有飼料를 給與한 結果 닭에서 muscular dystrophy의 發生이 增加하였으며 1600ppm에서 顯著히 增加하여 88%의 發生率을 나타내었다고 한다.²¹⁾ Van Vleet에 의하면²⁴⁾ 오리에서 selenium 및 vitamin E 缺乏을 일으킬 수 있는 Cu의 最少量은 飼料 1kg當 500mg이며 1000~1500mg에서 selenium 및 vitamin E 缺乏症의 發生이 높았다고 한다.

本 實驗에서의 Cu給與群은 食欲과 體重에 있어 對照群에 比하여 큰 變化를 볼 수 없었을 뿐 아니라 心筋 및 骨格筋의 變性は 아주 甚하게 나타났으며 單純한 Cu中毒에 對한 疑心은 없다고 보며 또한 selenium 및 vitamin E 缺乏의 發現으로 思料되었다.

한편 本 實驗群에서 使用한 linoleic acid는 酸化에 不安定한 多不飽和脂肪酸의 一種으로 vitamin E의 枯竭을 招來할 수 있는 物質으로써 給與하였으며 Dennis 등²⁵⁾ 및 Ringler 등²⁶⁾의 自然發生例과 一致하였을 뿐 아니라 selenium 및 vitamin E 缺乏症所見과도 一致하였으므로 linoleic acid는 vitamin E缺乏을 惹起하는 物質임을 알 수 있었다.

zinc sulfate와 linoleic acid 및 copper sulfate와 linoleic acid를 混合給與한 群에서는 臨床적으로 單獨給與群과 큰 差異를 認定할 수 없었으나 他 實驗群에 比하여 짧은 期間內에 心筋 및 骨格筋의 甚한 變성과 壞死 및 纖維芽細胞의 顯著한 增殖所見 등은 selenium 및 vitamin E의 缺乏現狀이 더욱 빨리 進行되었다는 것으로 看做되었다.

組織內에서의 selenium과 vitamin E의 分布^{2, 18, 30, 31)}와 함께 生化學的 機能에 관한 研究는 最近에 活潑하게 追究되고 있으며 특히 selenium은 抗氧化酵素로 알려진 Glutathione Peroxidase (GSH-Px)의 必須的인 構成成分이 밝혀졌고 이 酵素는 細胞의 細胞質內에 大部分이 存在하면서 또 다른 抗氧化物質인 vitamin E와 함께 細胞의 膜性構造物에 對한 過酸化로부터의 傷

害作用을 防止한다고 알려졌으며^{5, 18)} 最近에 GSH-Px는 두가지 型態가 存在한다고 報告하였는데,⁵⁾ selenium을 必要로 하는 selenium依存性 GSH-Px와 selenium과 關連없는 selenium非依存性 GSH-Px이며 selenium의 含量이 낮은 飼料를 給與한 動物은 selenium의 體內濃度와 組織에서의 selenium依存性 GSH-Px의 活性이 낮아질 것이라는 報告가 있으며,²²⁾ rabbit,²³⁾ rat,³⁾ mouse²⁴⁾의 心臟에는 selenium依存性 GSH-Px만 存在하는 것으로 밝혀져 있으며 더구나 이들 動物의 心臟과 肝臟에서는 過酸化物的 除去機能을 가진 또 다른 酸素인 catalase 및 superoxide dismutase가 훨씬 적다고 한다. 그러므로 이들 動物에서의 心臟과 肝臟은 過酸化에 依한 組織의 損傷이 클 것이라고 報告하고 있다.¹⁰⁾ 따라서 心筋, 骨格筋 및 肝臟과 特別 關係가 있을 것으로 思料되었다. 한편 vitamin E는 生化學的으로 여러 가지에 關聯하고 있으나 주로 抗氧化劑의 機能으로서 알려져 있다. 이 vitamin도 多不飽和脂肪酸의 酸化防止에 寄與하며 最少限 두가지 抗氧化機能을 갖는 것으로 알려져 있으며,²⁶⁾ 하나는 多不飽和脂肪酸의 酸化를 防止하는 것과 또 다른 하나의 機能은 過酸化時에 이미 發生한 해로운 遊離基를 吸收함으로써 이들 遊離基에 의한 다른 物質의 過酸化를 防止하는 것이다. 細胞內에서 脂質過酸化로 因한 被害가 큰 部位로서는 生化學的 膜性構造物들로서 物히 mitochondria와 microsome의 膜은 相對적으로 많은 量의 不飽和脂肪酸을 含有하는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 이 脂肪酸의 過酸化率은 phospholipid에 있는 脂肪酸의 二重結合數와 直接 連關이 있으며 phospholipid內에 多不飽和脂肪酸의 濃도가 높은 膜性構造物은 脂質過酸化時에 發生하는 遊離基에 의하여 細胞의 損傷이 이루어지며 이와같은 遊離基에 依한 破壞가 가장 쉬운 것은 아미노산들이며 sulfhydryl enzyme은 脂肪過酸化에 依한 不活性化가 쉬운 것으로 알려져 있다.²⁷⁾

한편 selenium과 여러가지 微量要素들간의 相互作用에 관한 研究에서 Hill¹⁷⁾은 Cu의 selenium中毒豫防에 관한 機轉은 確實하지 않으나 selenium과 腸管內에서 比較的 無害한 化合物을 形成할 것이라는 假設이 있어 왔다고 하였으며 Zn과 Cu는 單純히 selenium의 缺乏에만 連關된 것이 아니라 體內의 다른 生化學的 反應들을 攪亂시킬 것이며 이들 要素는 selenium과 反應하여 害가 적은 化合物로 轉換될 뿐 아니라 吸收도 방해할 것이라고 하였고, 이들 化合物의 形成은 胃腸管內 또는 組織에서 合成되어 selenium吸收의 減少 또는 selenoprotein合成에 利用性的 減少를 提示하였다.^{18, 21)} 以上の 機轉에서 vitamin E와 selenium은 多不飽和脂肪酸

과 Zn 및 Cu가 細胞代謝에 많은 關係가 있을 것이라고 思料되었다.

結 論

近來에 와서 폐지에서 mulberry heart disease 또는 white musale disease의 發生例가 增加하고 있는 實情이나, 이는 selenium 및 vitamin E의 直接的인 缺乏外에 어떤 他物質에 의해서도 本 要素의 缺乏을 招來할 것으로 思料되어 成兎에 linoleic acid, zinc sulfate 및 copper sulfate를 各各 單獨 및 混合給與한 후 心筋, 骨格筋 및 肝臟의 變化를 病理組織學的으로 觀察하였든 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

骨格筋에서는 筋纖維의 混濁腫脹, 硝子樣變性, 萎縮, 斷裂 및 壞死, 纖維芽細胞의 增殖과 單核球의 浸潤을 觀察할 수 있었고, linoleic acid와 zinc sulfate 그리고 linoleic acid와 copper sulfate給與群에서는 筋纖維의 壞死와 同時에 石灰化가 일어나고 있었다.

心筋內의 充出血과 硝子樣變性, 空胞化 및 壞死를 觀察할 수 있었으며, 한편 肝臟에서는 實質內의 充出血과 肝細胞의 空胞화와 壞死 및 小葉中心性 壞死와 中心靜脈의 擴張이 觀察되었다.

以上과 같은 所見은 各 實驗群사이에 顯著한 差異는 認定되지 않았다.

Legends for Figures

Fig. 1-5. Linoleic acid-fed group.

Fig. 6-8. Zn-fed group.

Fig. 9-11. Cu-fed group.

Fig. 12-14. Group fed Zn with linoleic acid.

Fig. 15-18. Group fed Cu with linoleic acid.

Fig. 1. Proliferation of fibroblasts, infiltration of mononuclear cells with disruption and hyaline degeneration of skeletal muscle fibers are seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 2. Severe vacuolization with necrosis of cardiac muscle fiber is seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 3. Necrosis and vacuolization around blood vessel of the myocardium are observed. H-E, $\times 278$.

Fig. 4. Fibrosis with hyaline degeneration of skeletal muscle fibers is seen. H-E, $\times 68$.

Fig. 5. Congested centrilobular necrosis with dilatation of central vein and sinusoid of liver is seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 6. Hyaline degeneration with cloudy swelling of skeletal muscle fibers is seen. H-E, $\times 68$.

Fig. 7. Fragmentation and atrophy of skeletal muscle fibers are observed. H-E, $\times 68$.

Fig. 8. Necrosis with vacuolization around blood vessel of the myocardium is seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 9. Focal necrosis of skeletal muscle fibers is observed. H-E, $\times 68$.

Fig. 10. Hyaline degeneration with fragmentation of skeletal muscle fibers is seen. H-E, $\times 68$.

Fig. 11. Hyaline degeneration with vacuolization around blood vessel of the myocardium is seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 12. Focal calcification with hyaline degeneration of skeletal muscle fibers is observed. H-E, $\times 68$.

Fig. 13. High-power magnification of Fig. 12. Calcification with hyaline degeneration of skeletal muscle fibers is seen. H-E, $\times 278$.

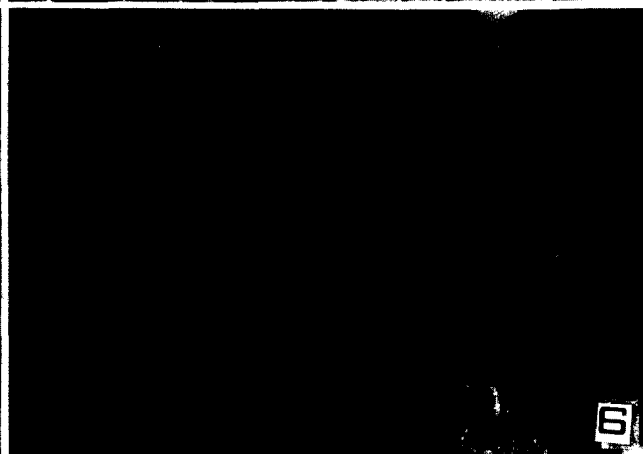
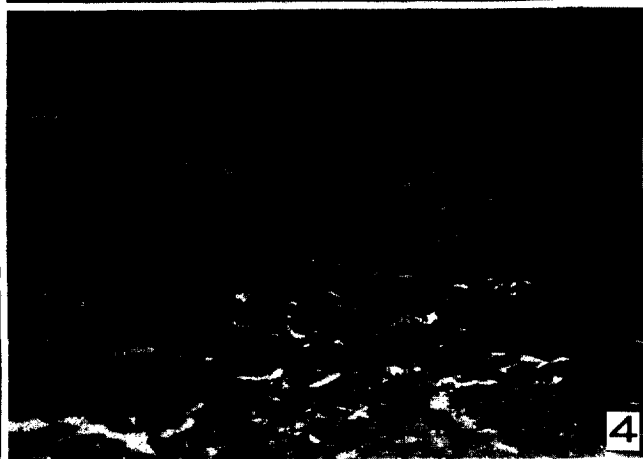
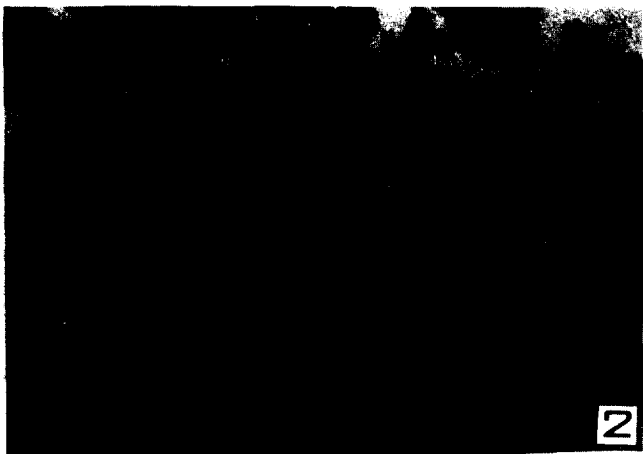
Fig. 14. Severe centrilobular necrosis with congested central vein of liver is observed. H-E, $\times 68$.

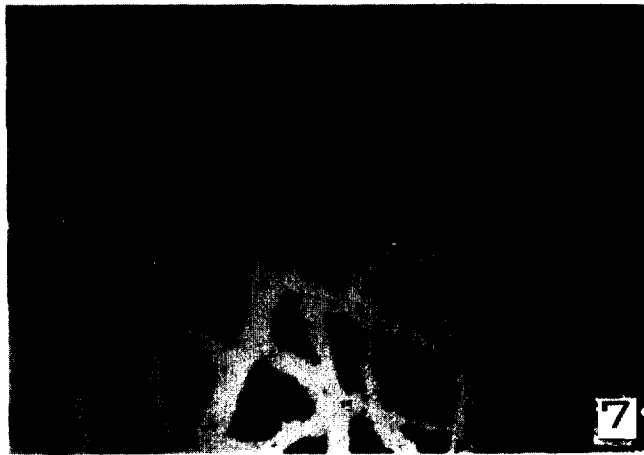
Fig. 15. Proliferation of fibroblasts, infiltration of mononuclear cells with disruption and hyaline degeneration of skeletal muscle fibers are observed. H-E, $\times 278$.

Fig. 16. Scattered focal calcification with cloudy swelling of skeletal muscle fibers is observed. H-E, $\times 68$.

Fig. 17. High-power magnification of Fig. 16. Focal calcification with cloudy swelling is seen. H-E, $\times 278$.

Fig. 18. Proliferation of fibroblasts with severe necrosis and vacuolization of the myocardium is observed. H-E, $\times 278$.





7



8



9



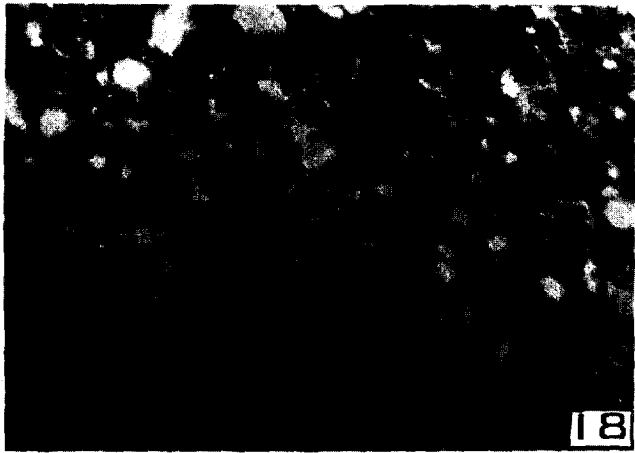
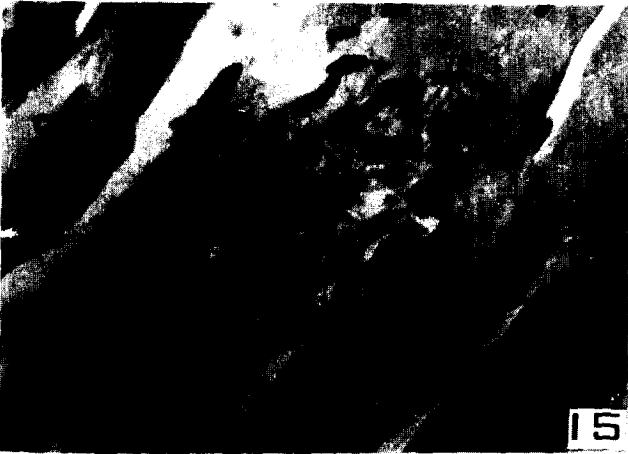
10



11



12



参 考 文 献

1. Ammerman, C.B., Miller, S.M., Fick, K.R. and Hansard II, S.L.: Contaminating elements in mineral supplements and their potential toxicity, a review., *J. Anim. Sci.* (1977) 44 : 485.
2. Backall, K.A. and Scholz, R.W.: Reference values for a field test to estimate inadequate glutathione peroxidase activity and selenium status in the blood of cattle. *Am. J. Vet. Res.* (1979) 40:738.
3. Burk, R.F.: Selenium in nutrition. *World Rev. Nutr. Diet.* (1978) 30 : 88.
4. Clark, E.G.C. and Clark, M.L.: *Veterinary Toxicology.* Bailliere Tindall. (1975) p. 57.
5. Combs, G.F., Noguchi, T. and Scott, M.L.: Mechanisms of action of selenium and vitamin E in protection of biological membranes. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2090.
6. Cross, R.F. and Parker, C.F.: Oral administration of zinc sulfate for control of ovine foot rot. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1981) 704-705.
7. Cross, R.F. and Parker, C.F.: Zinc sulfate foot bath for control of ovine foot rot. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1981) 178:707.
8. Dennis, J.M. and Alexander, R.M.: Nutritional myopathy in a cat. *Vet. Rec.* (1982) 111 : 195.
9. Dorn, C.R., Pierce, J.O., Chase, G.R. and Phillips, P.E.: Environmental contamination by lead, cadmium, zinc, and copper in new lead-producing area. (1975) 9 : 159.
10. Doroshov, J.H., Locker, G.Y. and Mayers, C. E.: The enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alteration produced by doxorubicin. *J. Clin. Invest.* (1980) 65 : 128.
11. Edwin, E.E., Diplock, A.T., Bunya, J. and Green, J.: Studies on vitamin E, 6. The distribution of vitamin E in the rat and the effect of alphatocopherol and dietary selenium of ubiquione and ubichromenol in tissues. *Biochem. J.* (1961) 79 : 91.
12. Evans, H.M. and Burr, G.O.: The antisterility vitamin fat soluble E. *Memoir University of California.* (1927) 8 : 1.
13. Fleischer, S. and Ronser, G.: Lipids of subcellular particles. *J. Am. Oil Chem. Soc.* (1965) 42 : 588.
14. Follis, R.H.: Deficiency disease. Thomas, Springfield. (1975) p.29.
15. Gunson, D.E., Kowalczyk, D.F., Shoop, C. R. and Ramberg, C.F.: Environmental zinc and cadmium pollution associated with nephrocalcinosis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1982) 180 : 295.
16. Hill, C.H.: Interrelationships of selenium with other trace elements. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2096.
17. Hill, C.H.: Reversal of selenium toxicity in chicks by mercury, copper, and cadmium. *J. Nutr.* (1974) 104 : 593.
18. Hoekstra, V.B.: Biochemical function of selenium and its relation to vitamin E. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2083.
19. Howell, G.O. and Hill, C.H.: Biological interaction of selenium with other elements in chicks. *Environ. Health Perspect.* (1978) 25 : 147.
20. Jensen, L.S.: Modification of a selenium toxicity in chicks by dietary silver and copper. *J. Nutr.* (1975) 105 : 769.
21. Jensen, L.S.: Precipitation of a selenium deficiency by high dietary levels of copper and zinc. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1975) 149 : 113.
22. Lawrence, R.A. and Burk, R.F.: Species, tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity. *J. Nutr.* (1978) 108 : 211.
23. Lee, Y.H., Luyman, D.K. and Bell, R.R.: Selenium-dependent and non selenium-dependent glutathione peroxidase activity in rabbit tissue. *Nutr. Rep. Int.* (1979) 20 : 573.
24. Locker, G.Y., Doroshov, J.H. and Baldinger, J.C.: The relationship between dietary tocopherol and glutathione peroxidase activity in murine cardiac tissue. *Nutr. Rep. Int.* (1979) 19 : 671.

25. Michel, R.L., Whitehair, C.K. and Keahey, K.K.: Dietary hepatic necrosis associated with selenium-vitamin E deficiency in swine. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1969) 155 : 50.
26. Reed, P.B.: Nutrition. West Publishing Co., New York, Los Angeles, San Francisco. (1980) p. 306.
27. Riis, R.C., Sheffy, B.E., Loew, E., Kern, T.J. and Smith, J.S.: Vitamin E deficiency retinopathy in dogs. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 74.
28. Ringler, D.H. and Abrams, G.D.: Nutritional muscular dystrophy and neonatal mortality in a rabbit breeding colony. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1970) 157 : 1928.
29. Rotruck, T.T., Pope, A.L., Ganther, H.E., Swanson, A.B., Haferman, D.C. and Hoekstra, W.G.: Selenium: biochemical role as component of glutathione peroxidase. *Science.* (1973) 179 : 588.
30. Scholz, R.W. and Hutchinson, L.J.: Distribution of glutathione peroxidase activity and selenium in the blood of dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* (1979) 40 : 245.
31. Scholz, R.W., Cook, L.S. and Todhunter, D. A.: Distribution of selenium-dependent and non selenium-dependent glutathione peroxidase activity in tissue of young cattle. (1981) 42 : 1724.
32. Smith, H.A., Jones, T.C. and Hunt, R.D.: *Veterinary pathology*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia. (1972) p.992
33. Underwood, E.J.: Trace elements in human and animal nutrition, 4th ed., Academic Press Inc., New York. (1977) p.56.
34. Van Vleet, J.F.: Amounts of twelve elements required to induce selenium-vitamin E deficiency in ducklings *Am. J. Vet. Res.* (1982) 43 : 851.
35. Van Vleet, J.F., Boon, G.D. and Ferrans, V. J.: Induction of lesions of selenium-vitamin E deficiency in weanling swine fed silver, cobalt, tellurium, zinc, cadmium, and vanadium. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 489.
36. Van Vleet, J.F., Boon, G.T. and Ferrans, V.J.: Induction of lesions of selenium-vitamin E deficiency in ducklings fed silver, copper, cobalt, tellurium, cadmium, or zinc: protection by selenium or vitamin E supplements. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 1206.
37. Van Vleet, J.F.: Current knowledge of selenium-vitamin E deficiency in domestic animals. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1980) 176 : 321.
38. Van Vleet, J.F., Ferrans, V.J. and Ruth, G. R.: Ultrastructural alterations in nutritional cardiomyopathy of selenium-vitamin E deficient swine. I. Fiber lesions. *Lab. Invest.* (1977) 37 : 188.
39. Van Vleet, J.F., Ferrans, V.J. and Ruth, G. R.: Ultrastructural alterations in nutritional cardiomyopathy of selenium-vitamin E deficient swine. II. Vascular lesions. *Lab. Invest.* (1977) 37 : 201.
40. Whanger, P.D. and Weswig, P.H. : Influence of 19 elements on development of liver necrosis in selenium and vitamin E deficient rats. *Nur. Rep. Int.* (1978) 18 : 421.
41. Wilson, T.M., Morrison, H.A., Palmer G.G. and van Dreumel, A.A.: Myodegeneration and suspected selenium/vitamin E deficiency in horses. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1976) 169 : 213.
42. 全容赫: Vitamin E 投與가 마우스 諸組織에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 1. 骨格筋組織에 關한 組織學的 觀察. *高醫大誌* (1973) 10 : 543.

Histopathological Changes on the Striated Muscle of Rabbits Fed Zinc, Copper and Linoleic Acid

Min-Do Hu, D.V.M., M.S. and Cha-Soo Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

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

Abstract

The present study was undertaken to observe the histopathological changes on the cardiac and skeletal muscles, and liver of rabbits fed a commercial ration, either alone or with supplements of Zinc (3,000 mg/kg. of diet, as sulfate), Copper (1,500mg/kg. of diet, as sulfate), Linoleic acid (3% of diet), Zinc with Linoleic acid and Copper with Linoleic acid.

In the skeletal muscle, light microscopic changes observed were cloudy swelling, hyaline degeneration, atrophy, fragmentation and coagulative necrosis of muscle fibers, and proliferation of fibroblasts and infiltration of mononuclear cells. Especially, in rabbits fed with supplements of Zinc with Linoleic acid and Copper with Linoleic acid, calcification with muscle fibers progressing to necrosis were often observed.

In the myocardium, loss of muscle fibers with necrosis and vacuolization, hyaline degeneration, hemorrhage and congestion were observed. In the liver, congestion and necrosis of hepatocytes, and centrilobular necrosis were observed.

Differences of histological changes among the experimental groups was not marked.