

# Sulfamonomethoxine (SMM) 投與가 家兔의 甲狀腺機能에 미치는 影響

群山實業專門大學 放射線科

李 東 明

## Abstract

### Effect of Sulfamonomethoxine on Thyroid Function of Rabbits

Dong Myoung Lee

Dept. of Radiotechnology, Kun San Junior Vocational College

In order to investigate the effects of sulfamonomethoxine (SMM) on thyroid glands in short term administration as medical dose, a total of twenty albino rabbits (mean body weight 1,750g) were selected at random and allotted to control and experimental group. Rabbits in experiment were administered SMM of 50 mg/kg/day for 30 days, and histopathological changes of thyroid glands and the blood levels for T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> were observed every 5 days. The Results obtained were summarized as follows:

1. The thyroid follicles were decreased or obliterated by highly hypertrophic and hyperplastic epithelial cells and the newly formed small follicles contained scanty colloidal materials. These changes revealed increasing tendency in accordance with the experimental days.
2. The blood levels for T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> of experimental group manifested significantly decreased values than those of control through the experimental term consistently.

Finally, above observations suggest that administration of SMM to animals leads thyroid glands to typical hypofunctional hyperplastic goiter.

## I. 緒 論

近來에 이르러 持續性 Sulfa 劑에 대한 觀心과 治療劑로서의 利用度가 다시 增加되고 있는 實情인데, 이는 抗生物質이 나타내는 여러 가지 副作用과 耐性 細菌의 增加와도 關係가 있지만 Sulfa 劑가 가지고 있

는 投與의 安定性和 害作用이 적다는데에 그 原因이 있다고 생각된다.

그러나, Sulfa 劑를 여러 目的으로 動物에 過量投與 하거나 長期間 投與하는 경우에는 動物의 內分泌器管, 특히 生殖腺, 甲狀腺 등에 일정한 變化를 招來하는 것으로 研究 報告되었다.<sup>1,2)</sup>

最近, 林<sup>3)</sup> 등은 持續性 Sulfa 劑를 治療用量으로 短期間 注射하는 경우 生殖腺의 退行性 變化와 甲狀腺의 增殖性 腫大를 同伴하는 腦下垂體 組織細胞 變化를 病理組織學的으로 研究 報告한 바 있는데, 甲狀腺의 腫大가 甲狀腺 機能亢進狀態인지, 아니면 機能減退狀態인지를 밝히지 않았다.

그러므로, 本 實驗에서는 持續性 Sulfa 劑를 短期間 治療用量으로 投與하는 동안에 體內 基礎代謝에 있어서 重要的 生理的 機能을 擔當하고 있는 甲狀腺에 미치는 影響이 機能抗進像인지, 減退像인지를 糾明하기 위해, 血液 Thyroxine 및 Triiodothyroxine 値와 病理組織學的의 所見에 대한 觀察를 實施하였다.

## II. 材料 및 方法

### 가. 實驗動物

生後 5個月 前後의 體重 약 1,510~2,250 gm 되는 健康한 家兔 20 首를 使用하였다. 飼料로는 pellet 飼料와 新鮮한 牧草를 물과 함께 充分히 供給하면서, 實驗開始 2週 前부터 實驗 飼育舍內에서 基礎飼育하면서, 무작위로 實驗群과 對照群으로 나누어 實驗에 使用하였다.

### 나. 處理內容

韓國 第一藥品株式會社 製品의 Sulfamonomethoxin (이하 SMM으로 略稱함) 注射溶液을 使用하였다. 家兔에 대한 SMM의 標準治療用量은 初回量 100mg/kg 이고, 維持量 40~50mg/kg 이며, 投與間隔은 24 時間이므로 實驗群 家兔에 대해서는 매일 50mg/kg 씩 30 일간 筋肉注射하였으며 對照群에 대하여는 同一用量의 生理的 食鹽水를 筋肉注射하였다.

### 다. 檢査方法

投與開始後 매 5 일마다 兩群 家兔의 耳靜脈에서 血液 1.5~2cc 씩을 採血하여 Radioimmunoassay method에 의해 T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub> Radioimmunoassay kit (ABBOT)를 使用해서  $\gamma$ -counter를 利用하여 血液 Thyroxine (T<sub>4</sub>) 및 Triiodothyroxine (T<sub>3</sub>) 値를 測定하였으며, 兩群에서 一씩 屠殺하여 常法에 의해 甲狀腺의 組織標本을 製作하여 SMM 投藥에 따르는 顯微鏡的 所見을 經視的으로 觀察하였다.

## III. 結 果

매일 SMM을 治療用量인 50mg/kg 씩 投與했을때, 甲狀腺에 미치는 影響을 觀察한 結果는 다음과 같다.

### 가. 組織學的의 所見

實驗群의 甲狀腺 濾胞의 크기는 對照群에 비하여 實驗 제 5 일부터 中等度로 減少되기 始作하였으며, 濾胞 上皮細胞도 輕度로 肥大된 立方上皮型을 보였으며, 濾胞內 Colloid 物質은 染色性이 貧弱하였는데 그 邊緣部는 더욱 蒼백하였다(Fig.1).

實驗 제 10 日에는 甲狀腺濾胞의 크기가 더욱 減少되어 小數의 中型濾胞가 남아 있을 뿐 아니라 完全閉

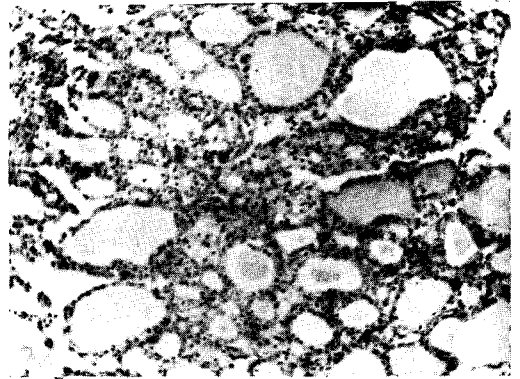


Fig. 1. Thyroid follicles which have diminished amount of faint colloid undergo moderate atrophy, 5th day after treatment. H & E.  $\times 100$ .

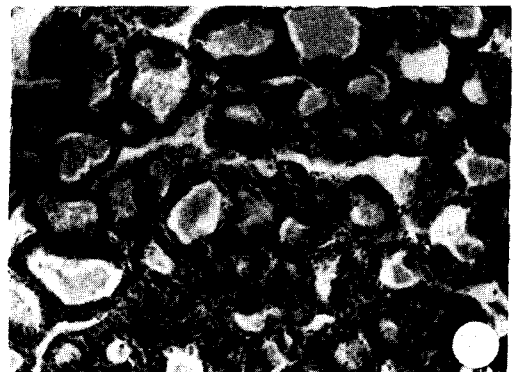


Fig. 2. Thickened follicular walls are composed of multiplied epithelia, 10th day after treatment. H & E.  $\times 100$ .

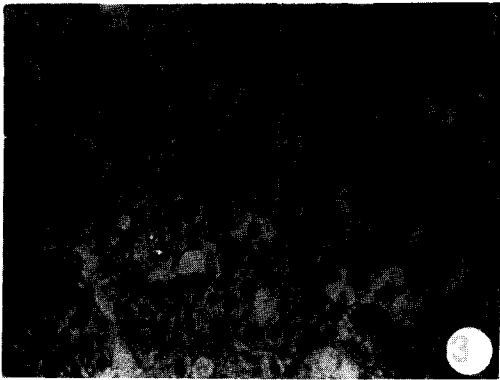


Fig. 3. Thyroid follicles show atrophy or obliteration accompanied with petechial hemorrhages, 25<sup>th</sup> day after treatment,  $\times 400$ .

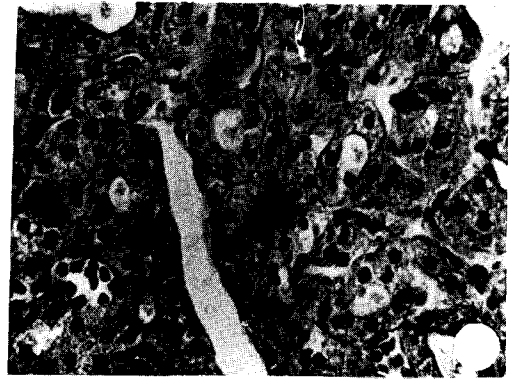


Fig. 4. Hypertrophic epithelial cells reveal cytoplasmic vesicles and coagulative necrosis, 30<sup>th</sup> day after treatment,  $\times 400$ .

鎖된 것도 發見되었다. 濾胞內 Colloid 物質은 더욱 減少되어 小量의 顆粒物質만이 殘存하고 있었으며, 濾胞上皮細胞는 더욱 肥大된 立方上皮型으로 重層配列되었는데 高度의 細胞分裂像을 나타내었고, 濾胞間의 毛細血管도 中等度로 充血되어 있었다(Fig.2).

實驗 제 15 일부터는 甲狀腺濾胞腔이 가일층 縮小되거나 完全閉鎖되었고, 濾胞上皮細胞는 肥大된 多角型 혹은 圓型細胞로 不規則의인 索狀配列을 보이거나 集塊狀 增殖을 보였는데, 細胞質內에는 大小 空胞가 多數 出現하였으며, 여러 곳에서 凝固壞死와 出血斑을 나타냈다. 한편, 肥大한 濾胞上皮로 圍繞된 小形의 新生 濾胞들이 多數 發見되었는데 典型的인 Colloid 物質은 들어있지 않고 小量의 顆粒物質만 發見되었는데, 이와 같은 變化像은 實驗日數가 계속됨에 따라 더욱 增加되는 樣相이었다(Fig. 3,4).

#### 나. 血液 T<sub>4</sub> 及 T<sub>3</sub> 值의 變化

對照群 家兔의 血液 T<sub>4</sub> 의 含量 平均値는 全實驗期間 동안 12~14  $\mu\text{g}$  水準을 維持하였다.

그러나, SMM을 治療用量으로 每日 投與하였던 實驗群의 家兔에서는 血液 T<sub>4</sub> 의 含量 平均値가 實驗始作 제 5 일에 11 $\mu$ , 제 10 일에는 10 $\mu\text{g}$ , 제 15 일에는 7 $\mu\text{g}$ , 제 20 일에는 8 $\mu\text{g}$ , 제 25 일에는 10 $\mu\text{g}$ , 그리고 제 30 일에는 6 $\mu\text{g}$ 을 나타내 減量에 있어서 實驗期間에 따르는 多少의 差異가 있기는 하나 實驗 제 5 일부터 全實驗期間 동안 對照群보다는 顯著하게 減少된 血液 T<sub>4</sub> 值를 일정 水準으로 維持하는 狀態임을 나타냈다(Fig.5).

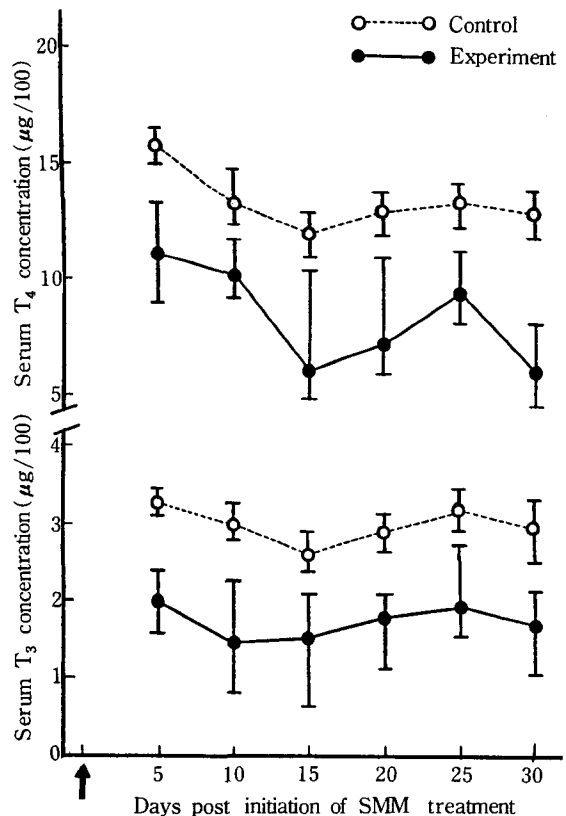


Fig. 5. Changes of T<sub>4</sub>(thyroxine) and T<sub>3</sub> (triiodothyronine) in rabbits given SMM 50mg/kg/day. Each symbol denotes the mean value obtained from 10 animals, and the bars demonstrate the range of individual variations.

또한, 對照群 家兔의 血液  $T_3$ 의 含量 平均値에 있어서도 全實驗期間을 통하여  $2.8 \mu\text{g}$  水準을 持續적으로 維持하였는데, 實驗群 家兔에서는 血液  $T_3$ 의 平均値가 實驗始作 제 5일에  $2.0 \mu\text{g}$ , 제 10일에는  $1.5 \mu\text{g}$ , 제 15일에는  $1.4 \mu\text{g}$ , 제 20일에는  $1.8 \mu\text{g}$ , 제 25일에는  $2.0 \mu\text{g}$ , 제 30일에는  $1.5 \mu\text{g}$ 으로 實驗始作 제 5일부터 全實驗期間동안 거의 類似한 程度의 顯著한 減少値를 보였다(Fig.5).

#### IV. 考 察

動物의 甲狀腺은 Thyroxine과 Thyrocalcitonine을 分泌하여 體內 物質代謝를 管掌함은 물론 發育成長, 知能發達, 生殖器官과 神經系에도 影響을 미치는 內分泌器官으로, 體内外의 여러 가지 要因에 따라 그 機能 및 構造狀의 變化가 比較的 銳敏하게 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>4-7)</sup>

그런데, Sulfa劑의 投與가 甲狀腺에 미치는 影響을 研究 報告했던 例를 考察해보면, Roepke<sup>8)</sup>는 개에 SMP를 매일  $40 \sim 50 \text{mg/kg}$ 씩  $2 \sim 30$  週間 投與한 實驗에서 長期 投與時에는 甲狀腺 肥大가 發生함을 報告했고, 大島<sup>9)</sup> 등은 DS-36을  $400 \text{mg/kg}$ 씩 매일 생쥐에 投與한 결과 甲狀腺 重量 增加가 일어난다고 報告하였다.

한편, 林<sup>3)</sup> 등은 개에 SMM을 매일  $50 \text{mg/kg}$ 씩 15 週間 投與하여 高度의 甲狀腺 腫大를 報告한 후, 다시 林<sup>3)</sup>은 SDM을 家兔에 治療用量으로 比較的 短期間인 5 週間 投與한 實驗에서 Sulfa劑를 過量 投與하거나 長期 投與한 이들의 報告와 一致한 甲狀腺 腫大를 報告 했는데, 이러한 甲狀腺 腫大와 組織學的 變化狀은 實驗 終了後  $3 \sim 4$  週까지는 減退 消失되어 甲狀腺은 元상태로 復歸됨을 報告하였다.

各種 抗甲狀腺劑에 의한 goiter 시와<sup>10-13)</sup> TSH 處理<sup>14)</sup> 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의 肥大와 增殖이 일어나며 역시 細胞質內에 大小空胞가 形成된다고 하였다. 또한 濾胞는 萎縮 閉鎖되며 colloid 物質의 減少와 染色性이 貧弱해지고 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 出이나 Thyroxine 劑製의 處理 및 기타의 原因으로 甲狀腺 機能이 減退時<sup>15-21)</sup>에는 이와 정반대의 變化가 일어나는 것으로 알려져

있다.

그러나 本 實驗에서 全實驗群의 家兔 甲狀腺에 대한 一定期間別 組織學的 觀察에서 볼 수 있었던 典型的인 Hyperplastic goiter의 所見과 더불어 實驗 제 5일부터 30일까지 實驗群의 血液  $T_4$ 와  $T_3$ 值가 對照群에 비해 一定水準으로 減少値를 持續적으로 維持한 것을 考慮할 때 SMM을 治療用量으로 動物에 投與할 지라도 甲狀腺의 機能 減退를 招來하므로 弱화된 甲狀腺 機能을 補償하기 위해 甲狀腺 組織은 代償적으로 增殖 肥大하는 것으로 생각된다.

이상과 같이, Sulfa劑가 甲狀腺의 形態에 미치는 影響을 研究한 이전의 報告와 SMM 投與實驗에 의한 本 研究結果에서 밝혀진 甲狀腺 機能 減退像을 總括해 볼때 사람이나 動物에 Sulfa劑를 投與하는 경우에는 甲狀腺 機能 減退를 補完하는 試圖가 並行되는 것이 바람직한 것으로 思慮된다.

#### V. 結 論

SMM을 短期間 治療用量으로 投與할 때에 動物의 甲狀腺에 미치는 影響을 研究하고자, 家兔 20首를 對照群과 實驗群으로 나누어서 實驗群에 매일 SMM  $50 \text{mg/kg}$ 씩을 30일간 注射하면서 매 5일마다 甲狀腺의 病理組織學的 所見과 血液  $T_4$  및  $T_3$ 值를 觀察하였던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 甲狀腺濾胞 上皮細胞는 高度로 肥大와 增殖을 보였으며 既存濾胞는 萎縮閉鎖되었고 新生된 小型濾胞內에는 colloid 物質이 거의 消失되었는데, 이러한 變化는 實驗期間이 持續될수록 增加되는 傾向이었다.
2. 實驗群의 血液內  $T_4$ 와  $T_3$ 含量은 全實驗期間동안 對照群의 것보다 顯著하게 減少된 狀態를 維持하였다.

이상의 實驗 結果를 比較檢討해볼 때, SMM 投與 動物의 甲狀腺은 典型的인 Hypofunctional hyperplastic goiter 狀態임을 알 수 있었다.

#### 參 考 文 獻

1. 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 p.59, 1957.
2. 高森乙松: 實驗的甲狀腺에關する研究, II. ナタネ

- かず給與による家鶏, 家兎甲状腺腫, 日本獣醫學會誌, 23:287, 1960.
3. Rim, B.M: Pathological studies on ovaries, thyroid glands and hypophyses of rabbits following administration of sulfadimethoxine. *Korean J. Vet. Res.*, 16(1): 77, 1976.
  4. Groot, L.J.: Current views on formation of thyroid hormones. *New Engl. J. Med.*, 272: 243, 1965.
  5. Gurling, K.J., Baron, D.N. and Radley, S.E.J.: Thyroid adenomas and thyrotoxicosis in patients with hypopituitarism following hypophysectomy. *J. Clin. Endocrinol.*, 19: 717, 1959.
  6. Haensly, W.E., Jermier, J.A. and Getty, R.: Age changes in the weight to the thyroid gland of the dog from birth to senescence. *J. Geront.*, 19: 54, 1964.
  7. 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.*, 88: 747, 1969.
  8. Roepke, R.R., Maren, T.H. and Mayer, E.: Experimental investigations of sulfamethoxypyridazine. *Acad. Sci.*, 69: 457, 1957.
  9. Rim, B.M. and Lee, H.I.: The effect of sulfamonomethoxine on thyroid gland of the dog. *Korean J. Vet. Res.*, 13(2): 141, 1973.
  10. Acevido, R., Schwegert, P.B., Pearson, P.B., and Dehlberg, F.I.: Effect of feeding thiouracil to swine on the rate of gain and weight of the thyroid gland. *J. Animal Sci.*, 7: 214, 1948.
  11. Andrews, F.N. and Bohnen, B.B.: Influence of thiouracil and stilbestrol on growth, fattening, and feed efficiency in broilers. *Poultry Sci.* 26: 447, 1953.
  12. Folis, R.H.: Thyroiditis resulting from administration of excess iodine to hamsters with hyperlastic goiters. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 102: 425, 1959.
  13. Glock, G.E.: Effects of the administration of thiouracil to dogs. *J. Endocrinol.*, 6: 6, 1949.
  14. Puntriano, G. and Meites, J.: The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. *Endocrinol.* 48: 217, 1951.
  15. Blaxter, K.L., Reineke, E.P., and Peterson, W.E.: The role of thyroidal materials and of synthetic goitrogens in animal production and appraisal of their use. *J. Ani. Sci.*, 8: 307, 1949.
  16. Chu, J.P.: Influence of the thyroid gland on pituitary gonadotrophic activity in the rabbit. *Endocrinol.* 34: 90, 1944.
  17. 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 testicles. *J. Path. Bact.*, 47: 525, 1938.
  18. Farquhar, M.G. and Rinehart, J.F.: Cytological alterations in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscope study. *Endocrinol.*, 55: 857, 1954.
  19. Grant, K.B.: Gonadal function and thyroid activity. *Am. J. Physiol.*, 191: 70, 1956.
  20. Grant, K.B.: The hypothalamus and the thyroidal gland. *Brit. Med. Bull.*, 16: 165, 1960.
  21. 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.*, 30: 229, 1969.