大韓獸醫學會誌(1988) 第28卷 第2號
Korean J Vet Res(1988) 28(2) : 371~377

Dexamethasone 投與가 토끼 virus性 肝炎 誘起에 미치는 影響

張 聖 準·李 且 秀
慶北大學校 獸醫科大學

(1988 7.30 접수)

Effect of dexamethasone administration on the induction of viral hepatitis in native rabbit

Seong-joon Chang, Cha-soo Lee
College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

(Received July 30, 1988)

Abstract: In order to know the effect of dexamethasone on the induction of the rabbit viral hepatitis, the pathological changes were observed in the native rabbits, 2 to 6 months old in age, that were injected by dexamethasone and liver emulsion of Angora rabbit naturally infected with viral hepatitis.

The results were summarized as follows:

The native rabbits injected by dexamethasone and liver emulsion were infected with viral hepatitis and died between 2 and 7 days after inoculation. Clinical signs and gross lesions were very similar to those of Angora rabbit naturally occurred. In microscopical findings, the hepatic lesions were characterized by peripheral necrosis of the lobules, and peripheral necrosis of the lobules with fatty changes of hepatic cells was occurred in a few cases. Perivascular lymphocytic infiltration in the central nervous system was observed in some cases. The lesions of the other organs were very similar to those of Angora rabbit naturally occurred. On the other hand, the native rabbits that were injected by only liver emulsion of Angora rabbit naturally infected with viral hepatitis were not infected with the disease except very few cases.

Key words: rabbit, viral hepatitis induction, dexamethasone.

緖 論

最近 慶北地方을 비롯한 全國 各地에서 大流行하고 있는 앙고라 토끼의 急性斃死性 疾病은 强한 傳染力을 가지고 集團斃死를 일으키는 疾病으로 國內에서 크게 問題가 되어 왔으며, 李와 朴[1]은 本 疾病의 原因을 追究한 結果 virus에 의한 急性傳染病임을 報告한 바 있었다. 그리고 本 疾病의 主要所見은 肝炎이었고 光學顯微鏡的으로는 肝小葉周邊性壞死를 特徵的으로 나타낸다고 하였으며 同時에 本 疾病을 토끼의 virus性肝炎으로 命名하였다.

本 토끼의 virus性 肝炎을 解決하는데는 우선 무엇보다도 發病試驗이 重要하다고 思料되며 張과 李[2]는 돼지enterovirus 感染實驗에서 dexamethasone을 投與하여 仔豚의 enterovirus感染症을 急速히 誘起시켰다고 하였다.

* 본 연구는 한국과학재단에 의해 일부 지원되었음.

Corticosteroid제제중에서 cortisol, prednisolone 및 dexamethasone이 흔히 使用되며 dexamethasone은 prednisolone에 비하여 强한 免疫抑制 및 抗炎症性作用을 나타낸다고 하였다.[3~8] 그리고 Ward[9]는 corticosteroid 제제 投與時 好中球의 化學走性을 減少시킨다고 하였으며, Thomson과 Furth[10] 및 Fauve와 Pierce-chase[11]는 骨髓로부터 monocyte의 放出을 抑制시킨다고 한 바 있고, North[12]는 monocyte의 移動과 分裂을 抑制시킨다고 하였다. 또한 Claman[13]은 corticosteroid제제의 投與時 淋巴球의 減少와 破壞가 일어나는 등 免疫抑制效果가 顯著하다고 하였고, Cohen과 Claman[14]은 抗體產生의 抑制와 B-lymphocyte의 融解 및 活性이 減少된다고 하였다.

著者는 在來家兎에 있어서 本 肝炎virus의 感受性의 差異가 認定된 바 dexamethasone의 投與에 의한 本疾病의 誘起를 試圖하여 有意할만한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

材料 및 方法

供試材料：virus性 肝炎에 罹患된 앙고라 토끼의 肝을 切除해서 滅菌된 乳鉢에 넣고 生理的食鹽水를 約 10培 稀釋되게 添加한 후 磨碎하여 乳劑를 만들었다. 이 乳劑는 1,000 rpm 5分間 遠心分離하여 上層液을 取하고 이 上層液은 滅菌된 membrane filter(0.2μm)로 濾過시켜 그 濾液을 0.2ml씩 皮下注射하였다.

供試動物 및 實驗方法：Table 1에서 보는 바와 같이 耐病性이 認定된 某1個 在來家兎場의 生後 2個月齡 同腹仔兎 8首를 第1群, 生後 3個月齡 同腹仔兎 8首를 第2群, 生後 4個月齡 同腹仔兎 4首를 第3群 그리고 生後 6個月齡 同腹仔兎 6首를 第4群으로 나누어 供試하였다. 第1群 8首중 4首는 肝乳劑 0.2ml를 皮下接種하고 3일째 dexamethasone(한화제약) 1.0mg을 筋肉注射하였으며 나머지 4首중 2首는 dexamethasone 1.0mg을 3일간 筋肉注射하고 3일째 肝乳劑 0.2ml를 皮下接種하였고 2首는 dexamethasone 1.0mg만을 3일간 筋肉注射하였다. 第2群 8首중 4首는 肝乳劑 0.2ml를 皮下接種하고 同時에 dexamethasone 1.0mg을 筋肉注射하였고 나머지 4首는 肝乳劑 0.2ml만을 皮下接種하였다. 第3群 4首중 2首는 肝乳劑 0.2ml를 皮下接種하고 dexamethasone 1.0mg을 3일간 筋肉注射하였으며 2首는 肝乳劑 0.2ml만을 皮下接種하였다. 그리고 第4群 6首중 2首는 肝乳劑 0.2ml를 皮下接種하고 同時에 dexamethasone 1.0mg을 3일간 筋肉注射하였으며 나머지 2首는 肝乳劑 0.2ml만을 皮下接種하고, 2首는 아무런 處置를 하지 않았다. 實驗은 各 群別로 1.5個月의 間隔을 두고 實施했으며 이들 實驗群은 隔離飼育하면서 토끼전용 飼料를 給與하였고, 每日 臨床症狀을 觀察하였으며 斃死한 토끼는 即時 剖檢하였다. 한편 殘餘 斃死되지 않은 토끼들에 대해서도 一定한 時日經過後 屠殺解體하여 肉眼的으로 病變을 觀察하였다. 그리고 病理組織學的 檢査를 위해 剖檢한 各 臟器들로부터 切取한 材料를 10% 中性 formalin 水溶液에 固定하고 paraffin包埋切片을 만들어 hematoxylin & eosin(H-E) 染色을 實施하여 光學顯微鏡的으로 檢鏡하였다.

結 果

臨床 및 肉眼的 所見：Table 1에서 보는바와 같이 肝乳劑와 dexamethasone을 注射한 例에서는 1首(No. 22)를 除外하고는 接種後 40時間에서부터 斃死되기 始作하여 156時間만에 斃死가 일어났다. 臨床症狀으로는 食慾減退, 沈鬱, 呼吸困難 및 四肢麻痺 또는 痙攣이 觀察되었고, 斃死後, 鼻腔으로 부터 血液性泡沫液이 流出된 例도 3例(No. 9, 11, 21)가 있었으며, 接種後 時日이 經過됨에 따라 削瘦와 皮毛粗剛이 認定되었다. 그러나 肝乳劑만을 注射한 例에서도 3首(No. 13, 15, 23)가 斃死되었으나 2首(No. 13, 15)는 심한 下痢가 있었으며 이들의 病變에 있어서도 差異가 認定되었다.

剖檢所見으로 肺는 少數의 出血斑點 또는 充血과 水腫이 있었고, 氣管內에서는 少數例에서 血液性泡沫液의 貯留(No. 9, 11, 21) 또는 氣管粘膜의 充血이 觀察되었으며, 肝臟에서는 少數의 壞死巢가 出現하는 例(No. 12, 17)가 있었으나 瀰漫性으로 壞死가 進行되는 것이 特徵的이었으며 5例(No. 4, 9, 17, 18, 21)에서는 出血巢가 觀察되기도 했다. 그리고 全肝臟組織이 蒼白하고 脆弱하며 堅固性이 減退되었다. 腎臟은 皮質部의 點狀出血과 腫脹 그리고 實質內의 充出血 등이 觀察되었고 膀胱內에는 混濁한 尿 또는 血尿의 高度貯留로 因한 膀胱의 擴張과 多量의 尿殘渣가 觀察되었다. 그리고 脾臟의 充出血과 小腸의 catarrh 및 腦의 充血 등이 觀察되었다.

病理組織學的 所見：肝乳劑와 dexamethasone을 投與한 例는 1例(No. 22)를 除外하고는 肝炎이 일어났으며, 急性으로 經過한 例는 充血이 심하였고, 肝小葉周邊性壞死가 門脈周圍에서 부터 始作하여 中心靜脈을 向해 血流方向으로 進行되었다(Fig 1). 肝細胞의 壞死는 洞樣血管內皮細胞 및 kupffer cell의 壞死가 先行된 後 일어났으며 壞死細胞는 核濃縮, 崩壞 및 消失, 細胞質의 好酸性增加 등이 認定되었고 洞樣血管內에 mononuclear cell과 heterophil이 出現하기도 하였다.

Table 1. Microscopic findings of liver and brain in native rabbits injected by dexamethasone (Dexa.) and liver emulsion of Angora rabbit infected with viral hepatitis

Group/Age (month)	Rabbit no	Treatment	Necropsy after inoculation	Hepatitis	Perivascular cuffing	Remark
Ⅰ/2	1	Dexa. +Liver emulsion	120 hrs	+	+	Died
	2	〃	144 hrs	+	−	〃
	3	〃	156 hrs	+	+	〃
	4	〃	110 hrs	+	−	〃
	5	Liver emulsion after dexa.	72 hrs	+	+	〃
	6	〃	120 hrs	+	−	〃
	7	Dexa.	7 days	−	−	Killed
	8	〃	16 days	−	−	〃
Ⅱ/3	9	Dexa. +Liver emulsion	40 hrs	+	−	Died
	10	〃	40 hrs	+	+	〃
	11	〃	42 hrs	+	−	〃
	12	〃	110 hrs	+	−	〃
	13	Liver emulsion	66 hrs	+	−	Died (Diarrhea)
	14	〃	12 days	−	−	Killed
	15	〃	40 hrs	−	−	Died (Diarrhea)
	16	〃	22 days	−	−	Killed
Ⅲ/4	17	Dexa. +Liver emulsion	43 hrs	+	−	Died
	18	〃	45 hrs	+	−	〃
	19	Liver emulsion	33 days	−	−	Killed
	20	〃	40 days	−	−	〃
Ⅳ/6	21	Dexa. +Liver emulsion	40 hrs	+	+	Died
	22	〃	20 days	−	−	Killed
	23	Liver emulsion	40 hrs	+	−	Died
	24	〃	20 days	−	−	Killed
	25	Not treat	25 days	−	−	〃
	26	〃	30 days	−	−	〃

그리고 時間이 多少 經過한 例(No. 2,3,12)에서는 壞死와 同時에 肝細胞의 脂肪變化를 觀察할 수 있었으며 (Fig 2) 또한 2個月齡 仔兎 2例(No. 2,3)의 肝臟組織에서는 小葉周邊性脂肪變化가 더욱 顯著하였다.

肝乳劑만을 接種한 例에서도 2例(No. 13,23)에서 肝炎을 볼 수 있었다.

大腦에서는 肝乳劑와 dexamethasone을 投與한 5例(No. 1,3,5,10,21)에서 血管周圍에 淋巴球의 浸潤을 볼 수 있었고(Fig 3), 肝乳劑만을 注射한 例에서도 1例(No. 23)에서 腦炎所見이 認定되었다. 腎臟은 實質內의 充出血과 少數의 淋巴球의 浸潤 그리고 細尿管의 壞死와 細尿管腔內의 好酸性物質의 貯留 등이 觀察되었다(Fig 4). 鼻腔內에 血液性泡沫液의 流出이 일어난 例(No. 9,11,21)에서는 氣管 및 氣管支粘膜의 充出血과 肺의 出血을 볼 수 있었으나 其他例에서는 肺의 充出血과 水腫이 觀察되었으며(Fig 5), 肺胞壁內에 少數의 淋巴球浸潤을 볼 수 있었다. 心臟에 있어서는 血管周圍 및 筋細胞間에 少數의 淋巴球浸潤이 있었으며 心筋의 限局性壞死와 出血이 認定되기도 하였다. 脾臟은 大部分 充血 및 出血의 所見이었으며(Fig 6), 膀胱은 粘膜上皮細胞의 空胞化와 脫落이 觀察되었다. 그리고 小腸粘膜의 catarrh 및 副腎皮質內의 出血을 觀察할 수 있었다.

考 察

本 實驗에서 自然發生例의 앙고라토끼 肝乳劑와 dexamethasone을 投與한 家兎는 全例에서 肝炎이 일어났고 이들의 病理學的所見은 李와 朴[1]이 報告한 所見과 一致하였으며 따라서 dexamethasone投與에 의해 앙고라토끼 virus性 肝炎을 耐病性이 認定된 在來家兎에서 誘起시킬 수 있다고 思料되었다. 그러나 肝乳劑만을 投與한 例에서도 2例에서 肝炎을 觀察할 수 있었으나 이 家兎는 多少 本 疾病에 대한 感受性이 있었던 것으로 본다.

Corticosteroid제제가 免疫系에 미치는 影響에 대해서 Cowan과 Sorenscn[15] 및 Claman et al[16]은 corticosteroid製劑를 投與하였을 때 胸腺內細胞가 破壞되어 胸腺의 무게가 減少된다고 하였고, Batra와 Schrek[17] 및 Burton et al[18]은 corticosteroid製劑의 低濃度下에서도 胸腺細胞는 顯著히 損傷받는다고 하였으며 또한 淋巴球減少症을 일으킨다고 하였다. Bjornboe et al[19]은 cortisone을 投與한 토끼에서 抗體産生이 抑制된다고 報告하였고, Baxter와 Forsham[20]은 corticosteroid製劑는 細胞性免疫 및 macrophage의 機能을 抑制시킨다고 하였다. 以上과 같은 事實로 미루어 볼 때 dexamethasone은 免疫系에 미치는 影響이 크다고 보며 同時에 本 virus性 肝炎을 誘起시키는데 좋은 因子가 될 수 있다고 본다.

本 實驗例의 肝臟에서 肝小葉周邊性壞死와 洞樣血管內皮細胞 및 kupffer cell의 壞死 그리고 少數의 mononuclear cell의 浸潤 등은 李와 朴[1]이 報告한 所見과 一致하였으나 다만 肝細胞의 脂肪化가 少數例에서 觀察된 것이 相異하였다. 이와같은 肝臟의 脂肪化는 dexamethasone에 의한 脂肪酸의 酸化抑制와 virus增殖에 따른 細胞의 機能減退 등에 의해 일어났다고 思料되며, Conney[21]는 corticosteroid製劑를 投與하였을때 肝細胞質內 脂肪蓄積을 增加시켰다고 하는 事實은 dexamethasone의 投與는 免疫系뿐만 아니라 肝細胞의 脂肪化에도 影響을 미치는 것으로 看做되었다.

結 論

Dexamethasone이 在來家兎의 virus性 肝炎 誘起에 미치는 影響을 알아 보기 위하여 耐病性이 認定된 某 1個 養兎場의 2~6個月齡의 家兎에 virus性 肝炎에 罹患된 앙고라토끼의 肝乳劑와 dexamethasone을 投與한 후 發病兎의 病理學的 所見을 追究하였던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

Dexamethasone과 肝乳劑를 投與한 家兎는 거의 全例에서 本 疾病에 罹患되어 接種後 2~7日만에 斃死가 일어났으며 臨床 및 肉眼的 病變은 앙고라토끼의 自然發生例와 거의 一致하였다.

病理組織學的 所見에 있어서는 肝小葉周邊性壞死가 일어났으며 少數例에서 肝細胞의 脂肪化를 同伴하는 肝小葉周邊性壞死를 觀察할 수 있었다. 그리고 中樞神經系의 血管周圍 淋巴球浸潤은 少數例에서 認定되었으며 其他 臟器의 組織學的 所見은 앙고라토끼의 自然發生例와 거의 類似하였다. 한편 罹患兎의 肝乳劑만을 投與한 家兎는 極少數例를 除外하고는 本病發生이 거의 認定되지 않았다.

Legends for figures

(The liver emulsion is originated from the Angora rabbit infected with viral hepatitis)

Fig 1. Liver of native rabbit (No. 5) injected by dexamethasone and liver emulsion. Peripheral necrosis of the lobules is evident. H-E. X50.

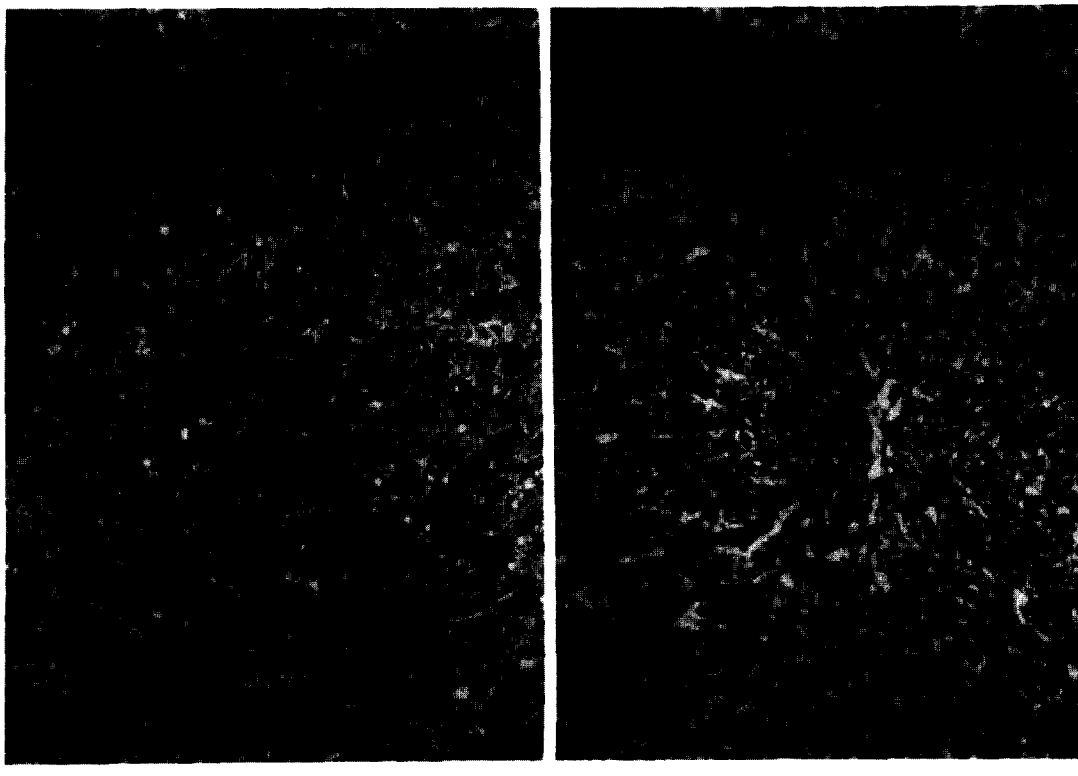
Fig 2. Liver of native rabbit (No. 12) injected by dexamethasone and liver emulsion. Fatty change is seen in the hepatic cells. H-E. X50.

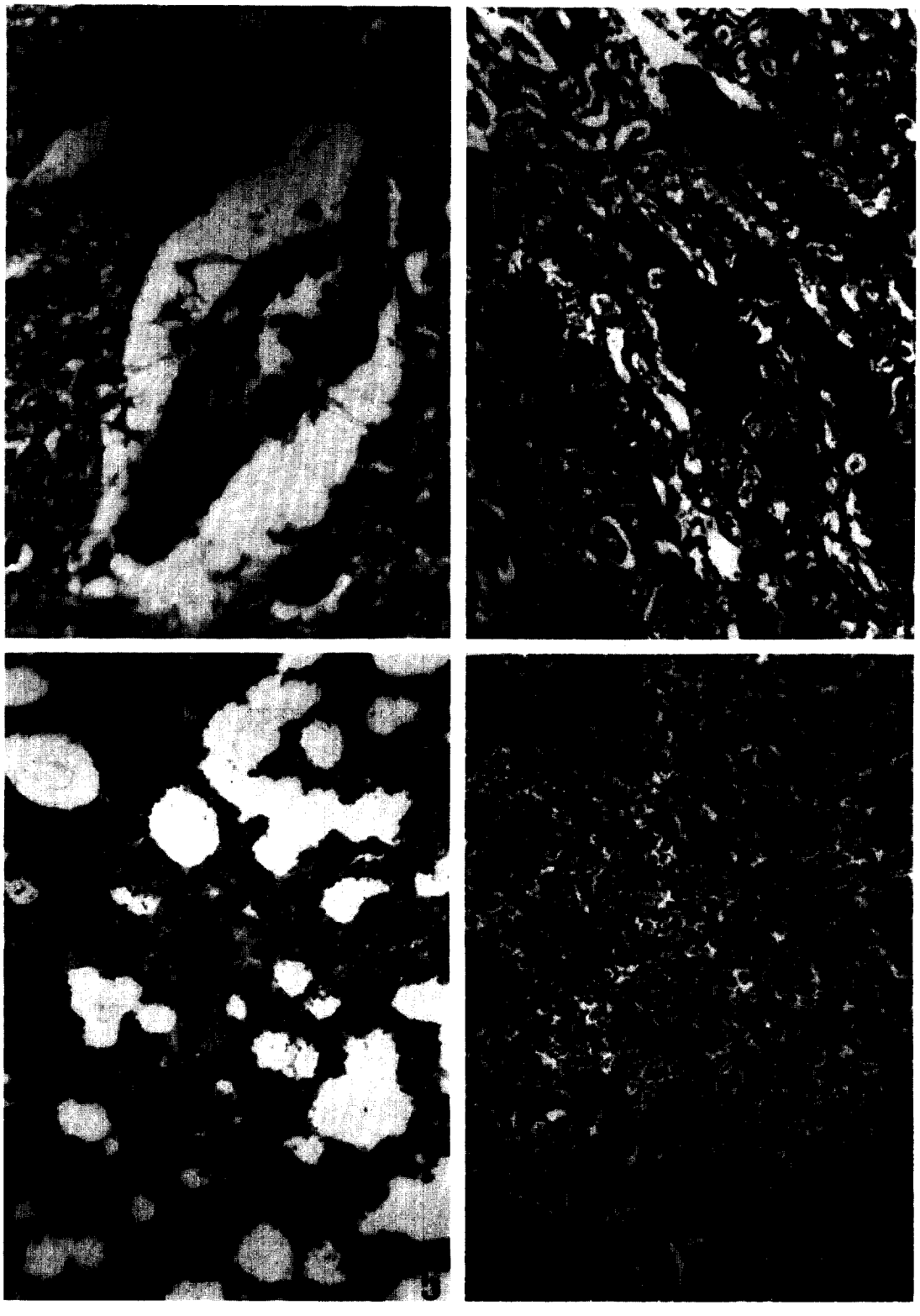
Fig 3. Brain of native rabbit (No. 10) injected dexamethasone and liver emulsion. Perivascular cuffing with dilated Virchow-Robin space is seen. H-E. X200.

Fig 4. Kidney of native rabbit (No. 21) injected dexamethasone and liver emulsion. Glomeruli are hemorrhagic or hyperemia, and tubules contain eosinophlic materials. H-E. X50.

Fig 5. Lung of native rabbit (No. 9) injected dexamethasone and liver emulsion. Hemorrhage and edema are evident. H-E. X50.

Fig 6. Spleen of native rabbit (No. 21) injected dexamethasone and liver emulsion. Hyperemia and hemorrhage are seen. H-E. X50.





參 考 文 獻

1. 李且秀, 朴淸圭. 앙고라토끼의 急性斃死疾病의 病因學的 硏究. 所謂 토끼의 바이러스性 急死病. 大韓獸醫學會誌 1987;27:277~290.
2. Chang SM, Lee CS. Effect of dexamethasone on porcine enterovirus infection in pigs. *Korean J Vet Res* 1986;26:301~305.
3. McDonald LE. Hormones influencing methabolism. In: Booth NH, McDonald LE, ed. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed. Ames: Iowa State University Press, 1986;553~592.
4. Haynes Jr RC, Murad F. Adrenocorticotrophic hormone. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co, 1987;1459~1489.
5. Rose LI, Saccar C. Choosing corticosteroid preparation. *Am Fam Physician* 1978;17:198~204.
6. Lesesne HR, Fallen HJ. Treatment of liver disease with corticosteroids. *Med Clin N Amer* 1973;57:1191~1201.
7. Claman HN. How corticosteroids work. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:145~151.
8. Fenkel JK, Havenhill MA. The corticoid sensivity of golden hamsters, rats and mice: effects of dose, time and route of administration. *Lab Invest* 1963;12:1204~1220.
9. Ward PA. The chemosuppression of chemotaxis. *J Exp Med* 1966;124:209~225.
10. Thompson J, Van Furth R. The effect of glucocorticosteroids on the kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1970;131:429~442.
11. Fauve RH, Pierce-Chase CH. Comparative effects of corticosteroids on host resistance to infection in relation to chemical structure. *J Exp Med* 1967;125~807~821.
12. North RJ. The action of cortisone acetate on cell-mediated immunity to infection: suppression of host cell proliferation and alteration of cellular composition of infective foci. *J Exp Med* 1971;134:1485~1500.
13. Claman HN. Corticosteroids on lymphoid cells. *N Engl J Med* 1972;287:388~397.
14. Cohen JJ, Claman HN. Thymus-marrow immunocompetence. V. Hydrocortisone-resistant cells and processes in the hemolytic antibody response of mice. *J Exp Med* 1971;133:1026~1034.
15. Cowan WK, Sorenson GD. Electron microscopic observations of acute thymic involution produced by hydrocortisone. *Lab Invest* 1964;13:353~370.
16. Claman HN, Moorhead JW, Benner WH. Corticosteroids and lymphoid cells in vitro. I. Hydrocortisone lysis of human, guinea pig and mouse thymus cells. *J Lab Med* 1971;78:499~507.
17. Batra KV, Schrek R. Effect of age and species on sensitivity of lymphocyte to prednisolone and phytohemagglutin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967;125:871~874.
18. Burton AF, Storr JM, Dunn WL. Cytolytic action of corticosteroids on thymus and lymphoma cells in vitro. *Can J Biochem* 1967;45:289~297.
19. Bjornboe M, Fischel EE, Stoerk HC. The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. *J Exp Med* 1951;93:37~48.
20. Baxter JD, Forsham PH. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 1972;53:573~589.
21. Conney AH. Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967;19:317~366.