

## 국내에서 발생한 면양의 만성 동중독증 예의 관찰

서일복 · 권오경\* · 김대용<sup>1</sup>  
세명대학교 한의과대학,  
\*서울대학교 수의과대학

### Chronic Ovine Copper Toxicosis in Korea

Il-bok Seo, Oh-Kyeong Kweon\* and Dae-Yong Kim<sup>1</sup>

College of Oriental Medicine, Semyung University, Chechon 390-711, Korea

\*College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744, Korea

**ABSTRACT** : Ten sheeps from one farm had sudden onset of anorexia, jaundice and hemoglobinuria and died within 3 days after showing clinical signs during 3 months period. Postmortom examination was performed on one case and copper concentrations in the liver, kidney and serum of the necropsied animal were analysed. Grossly, the conjunctiva, subcutaneous tissue and abdominal fat were generally icteric. The liver was enlarged with yellowish orange in color. The kidney was enlarged with dark red in color and the urinary bladder was filled with dark red urine. Histopathologically, centrilobular hepatocellular necrosis, neutrophilic infiltration, bile stasis and aggregation of fine granules-laden macrophages in the portal area were noted in the liver. Most of the Bowman's spaces and renal tubules were filled with homogenous eosinophilic fluid. Extramedullary hematopoiesis was noted in the submandibular lymph node. Copper concentrations in serum, liver and kidney of the necropsied animal were 25.0, 2732.8 and 471.3 ppm respectively. Based on the gross and histopathological findings and the high copper concentrations in the organs, this case was diagnosed as chronic copper toxicosis. Possible etiology on this outbreak is also discussed.

**Key words** : sheep, copper, toxicosis

## 서 론

동중독증은 간세포내에 동이 축적되어 야기되는 질환으로 사람, 개, 면양 및 기타 여러 종류의 동물에서 발생되고 있다<sup>2,3,6,7</sup>. 사람에서 발생하는 Wilson's disease 및 Bedlington terrier 품종의 개에서 발생하는 동중독증은 구리대사장애를 초래하는 열성 유전질환으로 발생되며<sup>2,6</sup>, 면양을 제외한 대부분의 동물종에서는 과량의 동을 급성으로 섭취함으로써 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 그러나 면양은 간세포의 동포함능력이 다른 동물이 비해서 월등히 뛰어나 다른 동물에서는 간 손상을 초래하지 않는 정도의 섭취 용량에서도 동중독증이 흔하게 발생된다<sup>7,8</sup>. 면양에서의 동중독증은 만성적인 경과를 취하나 황달, 혈색소뇨 및 급성 간부전 등의 특징적인 임상증상이 급격하게 발현되고 임상증

상의 발현후 수일내에 폐사되는 질환으로 면양의 주요 폐사 원인이 되고 있다<sup>3</sup>.

현재까지 국내에서는 면양의 만성 동중독증이 정식으로 보고된 바 없으나, 최근 10년간 서울대학교 수의과대학 병리학교실에서 행한 부검결과에 의하면 면양의 만성동중독증이 적지 않게 발생됨을 알 수 있다. 이에 저자 등은 서울대학교 수의과대학 병리학 교실에서 면양의 만성동중독증으로 진단된 대표적인 예를 소개하고, 이 질환의 발생원인에 대한 고찰을 통해서 본 질환의 예방에 참고자료를 제공하고자 한다.

## 증 례

### 병력 및 검사방법

경기도 수원시 인근에 위치한 한 목장에서 건초 및 송아지용 배합사료를 급여하여 사육중인 Merino 면양 80마리 중 10마리가 3개월 사이에 식욕부진, 황달 및

<sup>1</sup>Corresponding author.

혈색소뇨의 임상증상을 보이며 발병후 1~3일 사이에 폐사되었다. 폐사된 2년생의 숫컷 면양 1마리를 부검하여 육안검사한 후 간장, 신장, 비장, 악하 림프절, 심장, 방광을 채취하여 10% 중성 포르마린에 고정한 후 통상적인 방법으로 조직절편을 만들어 Hematoxylin-Eosin염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 부검하여 채취한 간장, 신장 및 혈청과 동일 목장내에서 임상증상을 나타내지 않는 5마리의 개체에서 분리한 혈청을 대상으로 동함량을 atomic absorption spectrophotometer를 이용하여 분석하였다.

### 육안소견

결막과 전신피하조직 및 지방조직은 황색조로 변색되어 있었다. 간장은 담황색조로 변색되고 종대되어 있었다. 신장은 암갈색조로 변색되고 종대되어 있었으며 방광내에는 암갈색의 뇨가 차 있었다.

### 병리조직학적 소견

검사한 장기중 간장, 신장 및 악하 림프절에서 뚜렷한 변화가 관찰되었다. 간장에서는 대부분의 간세포가 과립상의 세포질을 지니며 종대되어 있었고, 부위에 따라서는 중정도의 지방침착이 있었다. 종대된 간세포들 사이에는 독립적으로 괴사되어 가는 간세포가 빈번하게 관찰되었다. 특히 중심정맥 주위의 간세포는

현저히 종대되면서 대부분이 괴사되어 있었으며 괴사 부위에 많은 수의 호중구의 침윤이 동반되어 있었다 (Fig 1). 때때로 비교적 정상 구조를 하고 있는 간세포

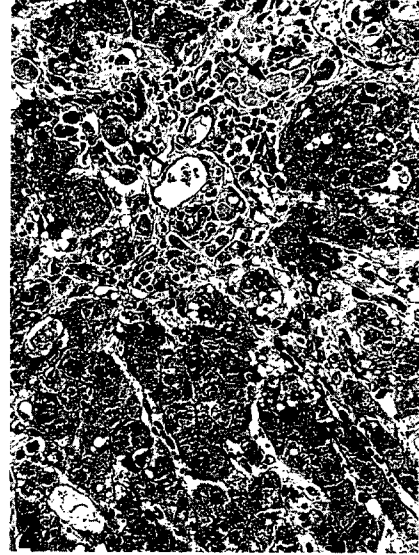


Fig 2. The liver of necropsied sheep showing mild bile ductular hyperplasia and aggregation of fine granules-laden macrophages (arrows) in portal stroma. H & E stain,  $\times 200$ .

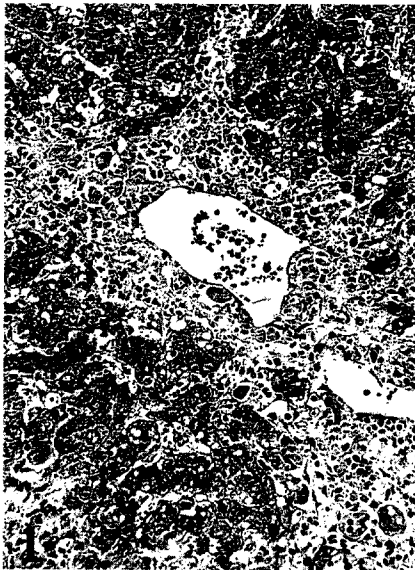


Fig 1. The liver of necropsied sheep showing centrilobular necrosis, infiltration of neutrophils and granular cytopasms of hepatocytes. H & E stain,  $\times 200$ .

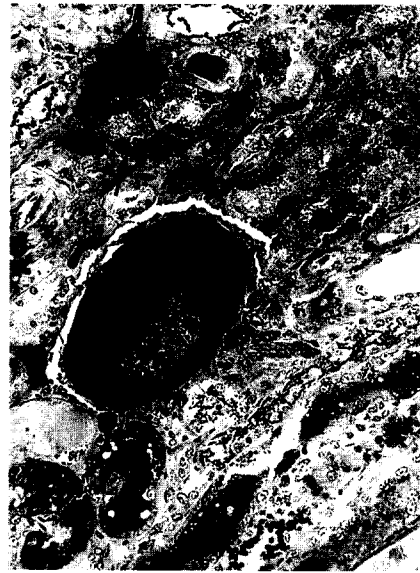
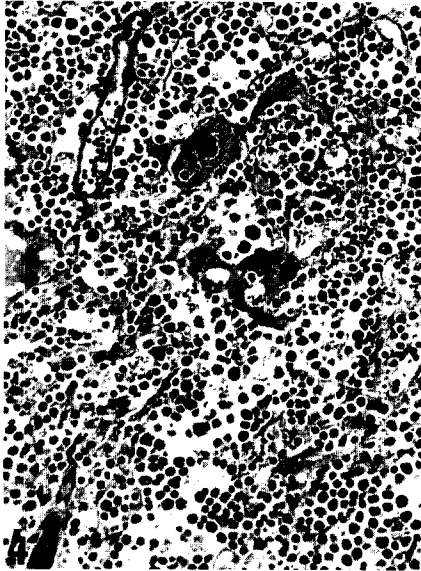


Fig 3. The kidney of necropsied sheep showing retention of homogenous eosinophilic fluid in Bowman's capsule and renal tubules. Hyaline droplets (arrow) were present in the renal tubular epithelia. H & E stain,  $\times 200$ .



**Fig 4.** The submandibular lymph node of the necropsied sheep showing prominent extramedullary hematopoiesis. H & E stain, ×200.

들 사이에 국소적으로 호중구가 작은 결절을 이루면서 침윤되어 있었다. 또한 많은 부위에서 담색관내에 담즙 색소가 저류되어 있었다. 문맥관(portal canal) 주변에서는 가벼운 담관증식과 섬유아세포의 증식이 있었으며 과립을 함유한 대식구의 침윤이 현저하였다(Fig 2). 신장에서는 대부분의 보우만씨 낭 및 세뇨관은 균질한 호산성의 물질이 저류되어 현저히 확장되어 있었으며 세뇨관 상피세포질내에는 다양한 크기의 초자적이 차 있었다(Fig 3). 악하 림프절에는 현저한 골수의 조혈현상(extramedullary hematopoiesis)이 관찰되었다(Fig 4). 기타의 장기에서는 특이할 만한 병변이 인지되지 않았다.

**혈청 및 장기내 동함량**

혈청, 간장 및 신장의 동함량은 Table 1과 같다

**고 찰**

포유동물에서 간장은 동대사의 중심적인 역할을 담당한다. 장관에서 흡수된 동은 간세포로 들어가 ceruloplasmin이 된후 혈류순환되거나, superoxide dismutase 등과 같은 효소의 합성에 이용되거나, 간세포내에 저장되거나, 담즙을 통해서 배설된다<sup>1</sup>. 간세포내에서의 동의 저장은 대부분이 용해소체내에서 이루어지며 과도한 양의 동이 유입될시 용해소체가 증식되어 여분의 동을 처리하게 된다<sup>8</sup>.

**Table 1.** Copper concentrations(ppm in dry weight) in serum, liver and kidney

Sample	Necropsied sheep	Sheeps showing no clinical signs within same flock
Serum	25.0	13.5±4.1
Liver	2732.8	-
Kidney	471.3	-

- : not examined

면양은 다른 동물에 비해서 간세포의 동 흡수능이 높은 반면 저장된 동의 담즙을 통한 배설능이 현저히 낮아 다른 동물에서는 무해한 용량의 동 섭취로 인해서도 만성 동중독증에 민감한 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 일반적으로 면양에서 간장내 동 함량이 200~300 ppm농도까지는 간세포의 손상이 초래되지 않으나 그 이상이 되면 용해소체의 막손상이 초래되고 이어서 용해소체에서 유리된 효소의 작용으로 세포질소기관이 손상되어 간세포의 고사(apoptosis)가 증가된다. 그러나 간장의 동 함량이 1000 ppm이상일지라도 간세포의 재생이 활발하여 손상된 간세포에서 유리되는 동을 포획할 수 있다면 임상증상을 나타내지는 않는다<sup>7</sup>. 이렇게 간세포내 동이 지속적으로 축적되거나 임상증상을 나타내지 않는 단계를 만성 동중독증의 용혈전기(prehemolytic stage)라 한다. 동의 과도한 축적으로 인한 간세포의 손상과 보상적인 간세포의 재생사이의 균형이 무너져 손상된 간세포에서 혈류로 유리되는 동이 순환 적혈구 막손상을 초래할 정도로 증가되면 혈관내 용혈이 발생된다. 이러한 용혈현상은 간세포의 손상을 더욱 촉진시켜 갑작스런 용혈, 황달 및 간부전 상태를 초래하며 이러한 단계를 만성 동중독증의 용혈기(hemolytic crisis)라 한다<sup>4,5,7</sup>.

면양의 만성 동중독증의 용혈전기에서는, 간효소치의 상승, 간생검조직의 병리조직학적 소견, 간생검조직내의 동함량 분석으로 진단할 수 있다. 용혈기에서는 갑작스런 황달, 혈색소뇨, 식욕부진 등의 전형적인 임상증상과 methemoglobinemia 및 간효소치의 상승 등의 혈액학적 소견, 급성 괴사성간염 및 동을 함유한 대식구의 침윤 등의 특징적인 병리조직학적 소견, 그리고 간장 및 신장에서의 동 함량 분석을 통해서 진단할 수 있다<sup>4,5,7</sup>. 특히 면양은 개체에 따라서 간장내 동 함량에 많은 차이를 나타낼 수 있으므로 신장내 동 함량 분석은 결정적인 진단의 근거가 된다. 본 관찰 예에서도 용혈기에서 관찰되는 임상증상, 병리조직학적 소견, 간장 및 신장내 동함량 분석이 많은 연구자의 자연발생예 또는 실험예에서의 관찰과 대부분이 일치되어 쉽게 진단할 수 있었다. 그러나 용혈전기에서는 임상증상이 나타나지 않기에 진단목적으로 혈액학적

및 병리학적 검사를 수행하는 것이 용이하지 않기에 용혈전기의 개체를 확인하기란 기대하기가 어렵다. 또한 임상증상을 나타내기 시작한 개체는 증상 발현 후 급성 경과를 지니며 폐사되기에 본 질환은 그 예방이 무엇보다도 중요하다.

일반적인 사육환경에서 면양의 만성 동중독증은 1) 동이 과량으로 함유된 사료 또는 목초를 섭취하여, 2) molybdenum의 함량이 매우 낮은 사료 또는 목초를 섭취하여, 3) 또는 간세포의 독성을 초래하는 물질을 섭취하여 발생될 수 있다<sup>7</sup>.

국내에서의 면양 사육농가는 그 규모가 매우 영세하여 방목에 의하기 보다는 건초와 배합사료를 제공하면서 사육하고 있으며, 배합사료도 면양용으로 시판되는 것이 없어 송아지용 배합사료를 사용하고 있는 실정이다. 미국의 NRC의 자료에 의하면 면양용 배합사료의 경우 권장 동함량을 7~11 ppm으로, 최대내성용량을 25 ppm으로 하고 있고<sup>9</sup>, 송아지용 배합사료의 경우 권장 동함량을 10 ppm으로, 최대내성용량을 100 ppm으로 하고 있다<sup>10</sup>. 또한 송아지용 배합사료의 경우 molybdenum 독성으로 인해서 사료내 molybdenum을 첨가하지 말 것을 권장하고 있다<sup>10</sup>. 그러나 면양용 배합사료에는 최소 molybdenum을 0.5 ppm 이상, 최대 10 ppm이하로 첨가할 것을 권장하고 있다<sup>9</sup>. Molybdenum은 장관과 간장에서 충분한 황산염의 존재하에 동과 결합하여 동을 생물학적으로 불활성 시킴으로서 간세포로 동이 유입되는 것을 억제하기에 면양의 만성 동중독증의 예방 및 치료에 이용되고 있다<sup>12</sup>. 또한 면양이 섭취하는 사료중 molybdenum의 농도가 1 ppm 이하로 매우 낮은 경우 사료의 동함량이 8~11 ppm인 경우에도 만성 동중독증이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>11</sup>.

국내에서 면양의 만성 동중독증이 발생된 농장 중 사양관리를 확인할 수 있었던 세 곳의 농장이 모두 건초와 함께 송아지용 배합사료를 급여하고 있었다. 이들 농장의 건초내 그리고 송아지용 배합사료내 실제의 동 및 몰리브덴의 함량을 측정하지는 못하였지만, 국내에서 생산되는 송아지용 배합사료의 동함량이 일반적으로 25 ppm정도임을 고려할 때, 면양에는 최대내성용량에 가까운 동이 첨가되고 몰리브덴의 함량이 미량이거나 또는 결핍된 송아지용 사료를 면양에게 장기간 급여한 것이 국내에서의 면양의 만성동중독증의 대부분의 원인일 것으로 추정되어 진다.

## 결 론

Merino 품종인 면양 80두를 사육하는 농장에서

10마리가 갑작스런 식욕결핍, 황달 및 혈색소뇨를 보이며 증상발현 후 1~3일 사이에 폐사되어 그 원인을 확인하고자 폐사된 2년생의 숫컷 면양 1마리를 부검하고, 채취한 혈청, 간장 및 신장내의 동함량을 분석하였다.

육안적으로 사체의 가지점막, 피하조직, 복강 지방조직을 비롯한 전신 장기가 황색조로 변색되어 있었으며 신장은 암적색조로 종대되고 방광내에는 암갈색의 노가 저류되어 있었다. 병리조직학적으로 간장에서는 간세포의 중심정맥주위성 괴사, 호중구의 침윤, 담즙정체 및 간문맥관 간질에 미세한 괴립을 함유한 대식구의 침윤이 관찰되었다. 신장에서는 사구체낭 및 세뇨관내 균질한 초자 물질이 차있었다. 림프절에서는 골수의 조혈현상이 관찰되었다. 혈청, 간장 및 신장내 동함량은 각각 25.0, 2732.8, 471.3 ppm 이었다.

이상의 결과로 본 폐사 예를 면양의 만성동중독증으로 진단하였다.

또한 국내에서 본 질환은 동의 함량이 높고 몰리브덴의 함량이 미량이거나 결핍된 송아지용 배합사료를 면양에게 장기간 급여한 것이 원인이 되어 발생되었으리라 추정하였다.

## 참 고 문 헌

1. Evans GW. Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol Rev* 1973; 53: 535-570.
2. Frommer DJ. Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut* 1974; 15: 125-129.
3. Humphreys DJ. A review of recent trends in animal poisoning. *Br Vet J* 1978; 134: 128-145.
4. Ishmael J, Gopinath C, Howell J McC. Experimental chronic copper toxicity in sheep : Histological and histochemical changes during the development of lesions in the liver. *Res Vet Sci* 1971; 12: 358-366.
5. Ishmael J, Gopinath C, Howell J McC. Experimental chronic copper toxicity in sheep : Biochemical and haematological studies during the development of lesions in the liver. *Res Vet Sci* 1972; 13: 22-29.
6. Johnson GF, Sternlieb I, Twedt DC, Grushoff PS, Scheinberg IH. Inheritance of the copper toxicosis of Bedlington terriers. *Am J Vet Res* 1980; 41: 1865-1866.
7. Kelly WR. The liver and biliary system. In: *Pathology of domestic animals*, 4th ed. San Diego: Academic Press. 1992: 398-400.
8. Kumaratilake JS, Howell J McC. Lysosomes in the pathogenesis of liver injury in chronic copper poisoned sheep : An ultrastructural and morphometric study. *J Comp Path* 1989; 100: 381-390.

9. National Research Council. Minerals. In : Nutrient requirements of sheep, 6th ed. Washington D.C.: National Academy Press. 1985: 17-18.
10. National Research Council. Minerals. In : Nutrient requirements of beef cattle, 7th ed. Washington D.C.: National Academy Press. 1996: 54-55.
11. Pope AL. A review of recent mineral research with sheep. *J Anim Sci* 1971; 33: 1332-1345.
12. Suttle NF. Field AC. The effects of dietary supplements of thiomolybdates on copper and molybdenum metabolism in sheep. *J Comp Pathol* 1983; 93: 379-387.