

<증례보고>

흑돼지에서의 선천성 전신 멜라닌증 발생 증례

정예지 · 정지열 · 허지웅 · 백강현 · 이종형 · 이명헌 · 윤순식*

농림축산검역본부 동물질병관리부 질병진단과

(접수: 2015년 1월 9일, 수정: 2015년 5월 4일, 게재승인: 2015년 5월 11일)

Congenital systemic melanosis in a black mongrel pig

Yea-Ji Jeong, Ji-Youl Jung, Ji-Woong Her, Kang-Hyun Baek, Jong-Hyeong Lee,
Myoung-Heon Lee, Soon-Seek Yoon*

Division of Animal Disease Diagnosis, Department of Animal Disease Control and Quarantine,
Animal and Plant Quarantine Agency, Anyang 430-757, Korea

(Received: January 9, 2015; Revised: May 4, 2015; Accepted: May 11, 2015)

Abstract : Four 3-day-old piglets with retarded growth were submitted to the Animal and Plant Quarantine Agency for diagnosis. Necropsy showed that one piglet had black spots ranging from 2 mm to 1 cm in diameter in the cerebellum, lungs, regional lymph nodes, and cecum. Histological findings were consistent with the gross appearance in which melanin pigmentation was observed in the organs mentioned above. Based on Fontana-Masson staining, we diagnosed this animal with systemic melanosis. To the best of our knowledge, this is the first case of systemic melanosis in black breeds of swine in Korea.

Keywords: black pig, Fontana-Masson staining, melanosis, melanin

멜라닌(melanin)은 상피조직에 정상적으로 존재하는 내인성 색소로써, 멜라닌세포 내의 골지체 유래 기관인 멜라노솜(melanosome)에서 생성되며 피부나 털의 색을 결정짓는 역할을 한다 [10, 12]. 또한 눈의 망막과 홍채에도 분포하며, 검은색의 피모를 가진 동물의 뇌 연질막이나 구강 점막에서도 관찰할 수 있다. 멜라닌은 tyrosinase에 의해 진피의 바닥층에 있는 멜라닌세포 세포질의 멜라노솜에서 생산되고, 가지돌기(dendritic process)를 통해 인접한 각질세포로 운반된다 [10, 11]. 상피의 바닥층에서 염증반응이 일어날 경우, 정상적인 멜라노솜 운반에 문제가 생겨서 색소가 세포 밖으로 나온다(pigmentary incontinence) [11].

정상적으로는 멜라닌 색소가 없는 조직에 멜라닌 색소가 존재하는 경우를 멜라닌증(melanosis)이라고 한다 [9]. 멜라닌 침착은 주로 만성적인 상처, 내분비장애, 멜라닌 세포종(melanocytoma) 등에서 관찰된다. 멜라닌 색소는 정상적으로는 멜라닌세포 내의 멜라노솜에 저장되어 있지만, 멜라닌세포 혹은 피부 기저막 세포에 손상이 생기면 세포 밖으로 빠져 나오게 된다 [10]. 멜라닌 색소가 다른 조직으로 운반되

는 기전에 대해서는 여러 의견이 제시되고 있다 [2]. 그중 가장 유력하게 대두하고 있는 기전은 면역반응이나 허혈 등에 의해 멜라닌세포가 파괴될 때 멜라노솜에 함유된 멜라닌 전구체가 방출된다는 것이다. 이 멜라닌 전구체는 혈액 안으로 들어가 혈장에 있는 산화제나 리소솜에 의해 멜라닌으로 변환되고, 대식세포가 이를 탐식하게 된다. 이렇게 멜라닌 색소를 탐식한 대식세포를 멜라닌 탐식세포(melanophage)라고 한다. 멜라닌 탐식세포는 전신으로 이동되고, 국소 조직 내에서 멜라닌과 멜라노솜이 분해되어 나오면 인접조직에 침착한다. 이렇게 조직 내에 멜라닌 색소와 멜라노솜이 존재하는 상태를 멜라닌증이라 한다. 멜라닌 탐식세포에 의해 운반된 멜라닌 색소는 전신에 분포할 수 있으며 폐와 림프절에 가장 많이 관찰된다 [10, 11]. 본 연구에서는 흑돼지에서 나타난 멜라닌증을 확인하여 이를 보고한다.

전라북도 임실군에 있는 돼지 1,000두를 사육하는 농가에서 2014년 1월 초부터 분만 예정 모돈의 유선 발달이 미약하였으며 1복에서는 분만된 9두 중 6두가 포유 불량으로 인해 3~4일경에 폐사하였으며 3복에서는 성장지체를 보였다.

*Corresponding author

Tel: +82-31-467-1756, Fax: +82-31-467-1780
E-mail: yoonss24@korea.kr

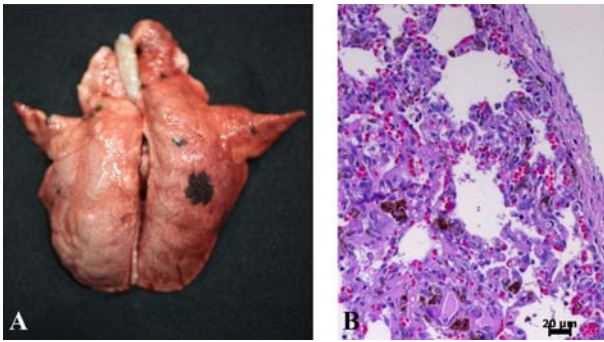


Fig. 1. Lung. (A) Black pigmentation on the surface of the lungs. (B) Melanophages in the alveolar septa. H&E stain. Scale bar = 20 μ m.

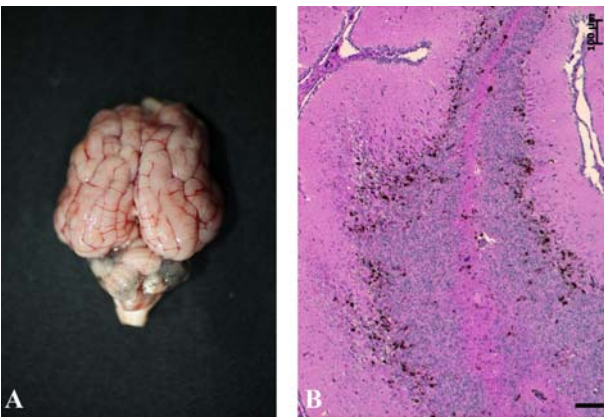


Fig. 2. Cerebellum. (A) Black spots on both sides of cerebellum. (B) The majority of melanin pigments were in the junctional zone of granular cell layer and the purkinje cell layer of the cerebellum. Additionally, there were small amount of melanin deposition in the white matter. H&E stain Scale bar = 100 μ m.

그러나 포유 기간이 지난 이유자돈에서는 임상 증상이 관찰되지 않았다. 유창 돈사에서 일괄 사육하고 있었으며, 성장 지체를 보이는 포유자돈 4마리를 농림축산검역본부 질병진단과에 질병진단을 위해 의뢰하였다.

진단이 의뢰된 돼지들은 3~4일령 흑돼지 포유자돈이었다. 부검 결과 4두 중 1마리에서 폐에 지름 2mm~1cm 가량의 검은 반점이 산재해 있었고(Fig. 1A), 소뇌 양측 표면에도 검은 반점이 존재했으며(Fig. 2A), 맹장 일부에서도 검은 부위가 관찰되었다(Fig. 3A). 맹장 내용물은 정상이었으며, 결장 장간막에 미약한 부종이 관찰되었다. 이 개체를 제외한 다른 포유자돈에서는 결장 장간막 부종만이 관찰되었다.

병리 조직검사를 위해 뇌, 림프절, 소장, 대장, 폐 등의 조직을 채취하고 10% 중성 포르말린에 고정 후 일반적인 조직처리 과정을 통해 4 μ m 두께로 절편하고 H&E 염색을 하였다. 또한 멜라닌 색소를 확인하기 위해 Diagnostic BioSystems(USA)의 전용키트를 사용하여 Fontana-Masson 염색을 하였다. American Master Tech Scientific(USA)의 Melanin bleach kit를 사용하여 표백하고, Aldrich-Sigma

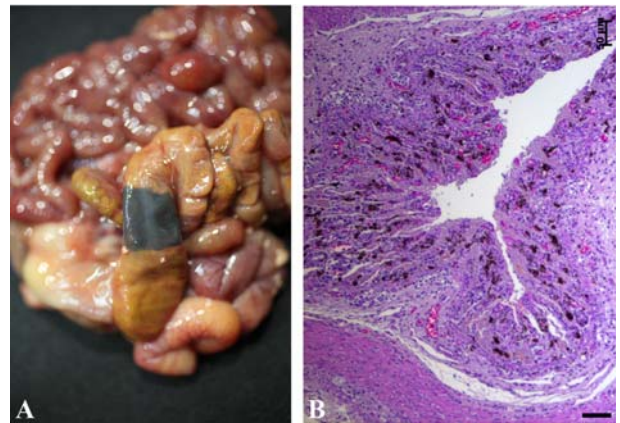


Fig. 3. Cecum. (A) Band-like black discoloration observed in the cecum. (B) Melanin pigments in the macrophage-like cells of the lamina propria. H&E stain Scale bar = 50 μ m.

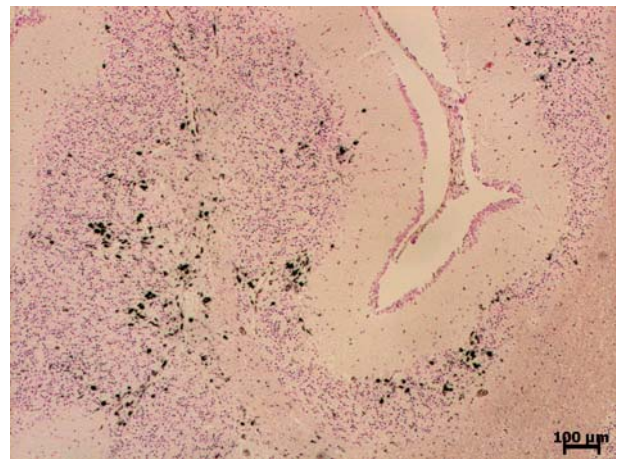


Fig. 4. Cerebellum. Melanin pigments mainly in the granular cell layer of the cerebellum, Fontana-Masson stain. Scale bar = 100 μ m.

(USA)의 Iron stain kit를 사용하여 철 염색을 하였다.

병리조직학적으로 폐의 허파파리 벽을 따라 멜라닌을 탐식한 멜라닌 탐식세포들이 다수 관찰되었다(Fig. 1B). 또한 어두운 갈색이나 흑색의 반점이 소뇌 피질 과립세포층의 기질에 광범위하게 침착되었다(Fig. 2B). 멜라닌 침착은 주로 과립세포층과 조롱박세포층의 경계부위에 많이 되었지만, 일부 부위는 수질에서도 진한 흑색의 무정형의 멜라닌 색소 침착이 관찰되었다. 또한 턱 림프절과 비장의 기질에도 검은색의 멜라닌 색소가 침착되었다. 맹장에서 점막층을 따라 검은색의 가루 같은(powdery) 멜라닌 색소가 대식세포 안에서 관찰되었으며(Fig. 3B), 색소의 짙은 색으로 인하여 핵과 세포질의 관찰이 어려웠다. 또한 맹장 움와의 융합과 위축도 관찰되었으며, 움와 주변에도 짙은 갈색에서 흑색의 색소가 침윤되어 있었다. 색소 침착이 많이 된 점막층에는 약간의 출혈도 관찰되었다. 육안 병변은 관찰되지 않았지만 턱 림프절과 비장에도 검은색의 멜라닌 색소가 소수의 세포에 침착이 되었다. Fontana-Masson 염색 결과 소뇌(Fig. 4), 턱 림

표백, 폐, 맹장에서 멜라닌 색소의 침착을 확인하였고, 표백 결과 멜라닌 색소가 모두 사라진 것을 확인하였다. 또한 비장조직에 철 염색을 한 결과 멜라닌 침착 부위에는 염색되지 않았고, 대식세포로 생각되는 몇몇 세포에서만 헤모시테린이 염색되었다. 이는 정상 범위의 헤모시테린 침착으로 생각하여 본 증례를 멜라닌증으로 진단하였다. 의뢰된 4두에 대한 원인체 및 병리조직 검사 결과 클로스트리디움 감염 때문에 포유자돈에 위축이 발생한 것으로 진단하였다.

멜라닌증은 도축되는 돼지에서 드물게 발견되는 질환으로써, 국소 림프절과 몇몇 복강 장기에서도 병변을 확인할 수 있다 [1]. 1924년에 실시한 연구에서 Caylor 등 [3]은 도축되는 돼지 백만 두 중 멜라닌증을 보이는 돼지는 3마리 이하라고 밝힌 바 있다. 또한 Davis 등 [4]은 전체 돼지의 숫자에서 멜라닌증이 발생하는 돼지의 비율을 3~5% 정도라고 예측하였다.

선천적으로 조직에 광범위하게 멜라닌이 침착되는 경우를 선천성 멜라닌증이라고 하며, 후천성 멜라닌증과 감별하여야 한다 [12]. 선천성 멜라닌증은 출생 시에 관찰되며, 주로 소, 양, 그리고 돼지의 폐와 대동맥에 짙은 갈색에서 흑색의 반점으로 나타난다 [10]. 특히 돼지에서는 Sinclair 품종에서 선천성 멜라닌증이 다수 보고되었으며 하얀색 피모의 돼지에서는 발생하지 않는 것으로 알려졌다 [1]. 어린 개체에서는 색소가 침착된 부위의 경계가 명확하지만, 나이가 들수록 색깔이 희미해지고 넓어지는 경향이 있다. 후천적 멜라닌증은 호주나 스칸디나비아의 목초에 방목하는 양이나 소에서 보고된 바 있으며, 간이 열은 회색에서 검은색으로 변색한다고 하였다. 심하게 진행된 경우에는 간, 림프절, 폐, 신장 피질에서도 멜라닌 침착을 관찰할 수 있다. 이 멜라닌 색소가 어디에서 유래하였는지는 확실히 알려지지 않았으나, 발생 사례에 대한 역학조사 결과 사료 내에 있는 미지의 물질이 리소좀 안에 축적되어 나타나는 것으로 밝혀졌다 [12]. 선천성, 후천성 멜라닌증에서 조직학적으로는 간, 폐, 림프절 내의 대식세포에서 멜라닌 색소가 관찰되지만 기능적인 이상은 관찰되지 않는다고 보고되었다 [10]. 본 증례에서는 환축의 연령이 3~4 일령인 것을 고려하여 선천성 전신 멜라닌증으로 진단하였다.

멜라닌증은 육안으로 리포푸신증(lipofuscinoses)이나 혈철소증(hemosiderosis)과 비슷하게 보인다. 리포푸신은 지질산화 과정에서 분해되지 않고 남은 물질로써 주로 직장, 소장, 그리고 위의 점막에 침착되어 짙은 갈색의 반점으로 관찰된다 [7]. 색소는 주로 대식세포의 핵 주변부에 갈색의 작고 미세한 과립으로 관찰된다 [6]. 간 리소좀 내 리포푸신의 침착은 세포막 지질의 대사 증가, 위축 혹은 노화 때문에 발생한다. 리포푸신은 PAS 염색에서 양성, Fontana-Masson 염색과 철 염색에서는 음성으로 나타나며 항표백(bleaching-resistant)성을 가지므로 표백 과정을 거친 후에도 사라지지 않고 남아있다 [6, 12]. 본 증례는 Fontana-Masson 염색에 양성 반응을 보였으며, 표백 과정 후 멜라닌 색소가 모두 사라져 리포푸신증과 감별할 수 있었다.

혈철소는 대식세포가 헤마틴을 탐식한 후 형성된 철이 세

포 내에 저장된 형태로써, 황금빛을 띠는 황색 또는 갈색의 색소가 대식세포에 침착되어 나타난다 [6]. 하지만 혈철소 침착으로 인해 색조가 변하는 것을 육안으로 확인하는 경우는 드물다 [12]. 이런 혈철소가 조직에 광범위하게 침착되는 것을 혈철소증이라고 하며, Gomori's 염색이나 철염색 시 대식세포 내에서 갈색이나 흑색의 과립을 관찰할 수 있다 [6]. 또한 Prussian blue 염색을 하면 대식세포 내에 혈철소가 침착된 것을 볼 수 있다. 미만성의 혈철소증은 모든 축종에서 자주 관찰되며, 용혈성 빈혈, 구리 결핍성 빈혈, 만성 소모성 질병, 수혈 등에 의해 용혈이 발생하였을 때 나타난다 [12]. 본 증례는 H&E 염색 시, 색소 침착이 황색 또는 갈색의 혈철소보다 더욱 진한 검은색으로 관찰된 점, Fontana-Masson 염색 시 양성을 나타낸 점을 고려하여 혈철소증과 감별하였다. 리포푸신과 혈철소 침착은 육안으로 멜라닌증과 구별하기가 쉽지 않기 때문에 적절한 염색 방법을 선택하여 감별하는 것이 필요하다 [10].

멜라닌증의 진단 중 가장 중요한 것은 악성 흑색종(malignant melanoma)과의 감별이다. 악성 흑색종의 경우, 조직검사에서 검게 염색되는 중앙성 멜라닌세포가 관찰되며, 높은 유사분열 정도(mitotic rate)를 보인다 [6]. 또한 흑색종의 크기가 증가하면서 괴사와 궤양을 동반하기도 한다. 악성 흑색종 사례의 70% 이상에서 인접 림프절로의 전이가 관찰되며, 혈액 혹은 림프를 거쳐 다른 장기까지 전이된다 [5]. 그중 가장 자주 발생하는 장기는 폐, 간, 살 림프절이다 [3, 10]. 조직학적 병변은 흑색종의 양상에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 병변은 경계가 뚜렷한 짙은 색소 침착형일 수도 있고, 악성의 양상을 띠는 amelanotic melanoma로 나타날 수도 있다. 부검 시 육안으로 멜라닌증과 악성 흑색종을 감별하는 방법은 종괴를 짚은 휴지나 여과지에 문지르는 것이다. 짚은 휴지에 잉크 같은 검은색의 얼룩이 생기면 악성 흑색종으로 잠정적으로 판단할 수 있다 [1]. 또한 악성 흑색종의 경우, 멜라닌 전구체의 과도한 생성으로 인해 혈액 중에 멜라닌 전구체가 급격히 많아지면 사구체를 통과하여 소변으로 배출되고, 소변이 빛과 공기에 노출되면 색이 검게 변하는 멜라닌뇨(melanuria)가 관찰되기도 한다 [8, 11]. 100%의 민감도를 보이는 것은 아니나, Melan A 마커를 사용하여 면역염색을 시행해서 악성 흑색종을 확진하는 방법도 있다 [12]. 본 증례에서는 조직소견에서 멜라닌세포, 병변 주위의 궤양과 괴사 소견이 관찰되지 않았고, 유사분열도 관찰되지 않아 흑색종과 감별하였다. 이렇듯 멜라닌증의 정확한 감별 진단을 위해서는 환축의 병력을 잘 파악하고, 조직학적 특징을 꼼꼼하게 확인하며, 적절한 면역염색과 특수염색을 시행하는 것이 중요하다 [1].

전라북도 임실군의 농장에서 의뢰한 포유자돈은 폐와 맹장에서 멜라닌 색소를 함유한 대식세포가 다수 관찰되었고, 소뇌와 턱 림프절의 기질에도 멜라닌 색소가 다량 발견되었다. 육안 소견, 병리조직학적 소견, 특수염색 결과를 종합하여 본 증례를 선천적 전신 멜라닌증으로 진단하였으며, 이를 국내 흑돼지에서 처음 진단된 멜라닌증으로 보고한다.

References

1. **Bundza A, Feltmate TE.** Melanocytic cutaneous lesions and melanotic regional lymph nodes in slaughter swine. *Can J Vet Res* 1990, **54**, 301-304.
2. **Böhm M, Schiller M, Nashan D, Stadler R, Luger TA, Metze D.** Diffuse melanosis arising from metastatic melanoma: pathogenetic function of elevated melanocyte peptide growth factors. *J Am Acad Dermatol* 2001, **44**, 747-754.
3. **Caylor HD, Schlotthauer CF.** Melano-epitheliomas of swine: transplantation and cultural experiments. *Arch Pathol Lab Med* 1926, **2**, 343-351.
4. **Davis CL, Leeper RB, Shelton JE.** Neoplasms encountered in federally inspected establishments in Denver, Colorado. *J Am Vet Med Assoc* 1933, **83**, 229-237.
5. **Grossi AB, Hyttel P, Jensen HE, Leifsson PS.** Porcine melanotic cutaneous lesions and lymph nodes: immunohistochemical differentiation of melanocytes and melanophages. *Vet Pathol* 2014, **52**, 83-91.
6. **Jin B, Zaidi SY, Hollowell M, Hollowell C, Saleh H.** A unique case of urinary bladder simple melanosis: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2009, **4**, 24.
7. **Kim SY, Choung RS, Kwon BS, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim Hj, Lee SW, Choi JH.** Small bowel pseudo-melanosis associated with oral iron therapy. *J Korean Med Sci* 2013, **28**, 1103-1106.
8. **Klaus MV, Shah F.** Generalized melanosis caused by melanoma of the rectum. *J Am Acad Dermatol* 1996, **35**, 295-297.
9. **Klein-Szanto A, Bradl M, Porter S, Mintz B.** Melanosis and associated tumors in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88**, 169-173.
10. **Myers R, McGavin MD.** Endogenous pigments. In: McGavin MG, Zachary JF (eds.). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th ed. pp. 51-53, Mosby, St. Louis, 2007.
11. **Sebaratnam DF, Venugopal SS, Frew JW, McMillan JR, Finkelstein ER, Martin LK, Murrell DF.** Diffuse melanosis cutis: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013, **68**, 482-488.
12. **Stalker M, Hayes M.** Pigmentation. In: Maxie MG (ed.). *Jubb, Kennedy, And Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. pp. 307-308, Saunders, Edinburgh, 2007.