

甲狀腺切除 및 Thiouracil 投與에 起因한 닭의 出血性 脂肪肝에 관한 病理組織學的 觀察

金 順 福

農村振興廳 家畜衛生研究所

李 且 秀

慶北大學校 農科大學 獸醫學科

緒 論

出血性脂肪肝徵候群은 體重增加¹⁰⁾, 産卵率低下¹⁷⁾, 脂肪肝^{5,10,17)} 및 腹腔內 高度의 脂肪蓄積^{11,15)}을 일으키며, 主로 産卵中의 健康하게 보이는 닭에서 肝臟毛細血管破裂로 因한 腹腔內 出血^{5,16,17)}과 이에 따른 失血로 갑자기 斃死하는 非傳染性疾患이다. 本疾病은 1956年 Couch⁵⁾에 의해 처음으로 脂肪肝徵候群으로 命名되었으며, 最近에 와서 Wolford 및 Polin²⁰⁾에 의해 出血性脂肪肝徵候群으로 改稱되었다. 本疾病의 原因으로는 營養要因,^{2,16,20,21)} 脂肪親和性因子,¹⁾ aflatoxin^{8,18)} 및 遺傳的素因¹⁵⁾ 등이 報告되고 있으나 아직까지 發生機轉에 관해서는 不明한 點이 많은뿐 아니라 意見의 一致를 보지 못하고 있는 實情이다.

著者들은 甲狀腺機能이 本疾病의 發生要因으로 作用할 것이라는 假定下에 産卵鶏와 肉鶏에 人工的으로 甲狀腺機能低下를 일으켜 出血性脂肪肝의 發生을 誘導하였으며 이를 病理組織學的으로 自然發生例와 比較觀察하였던 바 그 結果를 報告코자 한다.

材料 및 方法

供試動物: 國內 某養鷄場의 自然發生例 하이라인種 産卵鶏 15首와 人工發病實驗을 위해 하이라인種 産卵鶏 20首 및 아나種 肉鶏 19首를 實驗動物로 供試하였으며, 供試動物은 飲水와 配合飼料(粗蛋白 19.0%, 粗脂肪 3.0%, 粗纖維 6.0%, 粗灰分 8.0%, 칼슘 0.7%, 磷 0.5%, ME 2,800kcal/kg 이상)를 自由給食시키면서 케이지 飼育하였다.

甲狀腺機能低下誘導: 産卵鶏는 90日令 15首 그리고 肉鶏는 26日令 8首에다 各各 左側甲狀腺을 外科的으로 切除하여 一時的으로 甲狀腺機能低下症을 일으켰으며, 또한 甲狀腺 호르몬의 合成을 抑制하는 thiouracil을 肉鶏 6首에다 每日 마리當 30mg씩 經口投與하여 甲狀腺機能低下를 誘導하였다. 그리고 나머지 産卵鶏 5首와 肉鶏 5首는 對照로써 觀察하였다.

實驗方法: 産卵鶏는 甲狀腺片側切除 3週제에 試驗群

5首와 對照群 2首씩을, 5週제에는 試驗群 5首와 對照群 1首를, 그리고 7週제 殘餘試驗群 5首와 對照群 2首를 各各 剖檢하였으며, 肉鶏는 甲狀腺片側切除 3週제에 試驗群 4首와 對照群 3首를, 그리고 5週제 殘餘試驗群 4首와 對照群 2首를 各各 剖檢하였다. 同時에 thiouracil 給與群 肉鶏도 3週와 5週제에 各各 3首씩 剖檢하여 産卵鶏와 比較檢討하였다.

組織學的檢査를 위하여 自然發生例와 人工實驗例는 모두 病理解剖檢査를 實施한 뒤 肝臟 및 기타 實質臟器를 切取, 10% 中性 포르말린에 固定하여 通常方法에 의한 파라핀 包埋切片을 만들어 hematoxylin-eosin 染色을 實施하는 한편, 肝臟組織은 脂質의 蓄積을 確認하기 위해 凍結切片을 製作하여 Sudan III와 Sudan black B 染色을 行한 뒤 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

結 果

自然發生例: 某養鷄場에서 여름철에 卵産初期의 産卵鶏가 急激한 産卵率低下와 同時에 鷄冠이 창백해지면서 數時間內에 急死하는 例가 發生하였다. 本例를 病理學的 및 微生物學的으로 追求한 바 出血性脂肪肝徵候群으로 診斷되었으며 다음과 같은 所見을 얻었다. 肉眼의 所見에서 腹腔內에 高度의 脂肪蓄積, 肝臟의 黃色調과 脆弱, 肝臟表面의 大凝血塊의 附着과 血腫, 實質內 大小出血이 觀察되었다(그림 1). 病理組織學的의 所見으로는 肝臟에서 高度의 脂肪變化, 出血 및 實質細胞壞死가 認定되었으며(그림 2), 脂肪染色에서 肝細胞質內에 大小不同한 脂肪球들이 多數出現하였다. 또한 脫出한 脂肪球들이 出血部位 및 壞死組織內에 確認되었다.

人工發病例: 表 1에서 보는 바와 같이 左側甲狀腺除去後 3週제에 産卵鶏 5首와 肉鶏 4首에서 모두 脂肪肝을 일으켰고 이들 중에서 産卵鶏 2首와 肉鶏 2首에서 肝臟의 出血이 觀察되었다(그림 3). 그리고 thiouracil 抗與群에서도 3週제 3首中에서 2首가 脂肪肝을 일으켰으며 이 中에서 1首가 肝出血을 보였다. 甲狀腺片側切除後 5週제에서는 3週제에서와 같이 産卵鶏 5首와 肉

Table 1. Effects of Hypothyroidism on Induction of Fatty Liver in Chickens

Macroscopic Finding	Wks after Removal or Adm.	Layer		Broiler		
		Thyroidectomized*	Control	Thyroidectomized	Thiouracil (30mg/day)	Control
Fatty Liver	3	5/5**	0/2	4/4	2/3	0/3
	5	5/5	0/1	4/4	3/3	0/2
	7	2/5	0/2			
Liver Hemorrhages	3	2/5	0/2	2/4	1/3	0/3
	5	4/5	0/1	3/4	2/3	0/2
	7	0/5	0/2			

* Left thyroid gland was removed surgically.

** No. of heads showing pathologic lesions/No. of heads tested.

鷄 4首에서 모두 脂肪肝發生을 볼 수 있었으며 出血은 產卵鷄 4首와 肉鷄 3首에서 觀察되어 3週째보다 많았다. 그리고 thiouracil 投與 5週째에서 역시 肝臟의 脂肪化는 모두 發生하였으며 出血은 3首중 2首에서 確認되었다. 甲狀腺切除 7週째 產卵鷄는 5首中 2首에서 脂肪肝을 볼 수 있었으나 出血은 認定되지 않았다. 그리고 對照群에서는 全例가 肝臟에 거의 病變은 나타나지 않았다.

甲狀腺片側切除群에서는 3週째부터 나머지 右側甲狀腺이 2~3倍 크기의 代償性肥大를 일으켰고 thiouracil 投與群에서는 兩側 모두 2倍程度의 腫大가 일어나 있었다. 甲狀腺의 病理組織學的 檢査에서 甲狀腺切除群이나 thiouracil 投與群은 對照群에 比해 濾胞擴張과 濾胞上皮細胞의 增生이 旺盛하였으며 thiouracil 投與群의 濾胞腔內的 콜로이드 物質은 部分的으로 에오진 染色性이 多少 不良하였다.

本實驗例에서 肝臟의 肉眼의 所見은 黃色을 띠며 脆弱하였고, 肝臟에 出血을 일으킨 例에서는 모두 右葉 壁側莖膜下에서 血腫 乃至 微細한 出血이 觀察되었고 甚한 例에서는 右葉上部나 背面臟側에서도 血腫을 볼 수 있었다(그림 3). 그러나 左葉에서는 全例에서 肉眼의 出血이 認定되지 않았다.

病理組織學的 檢査에서는 肉眼의 出血이 認定되지 않았던 例에서도 實質內에 微細한 出血을 볼 수 있고 出血의 程度도 多樣하였으며 處處에 肝細胞의 變性과 微細한 出血(그림 4), 그리고 出血巢內外의 肝細胞 壞死 등이 觀察되었다(그림 5, 6). 한편 이들 肝細胞 質內에는 限界가 明確하고 大小不同한 球型의 空胞가 出現하였으며(그림 7) 이들 空胞들은 Sudan III와 Sudan black B에 好染性物質로 脂質임이 確認되었다(그림 8).

考 察

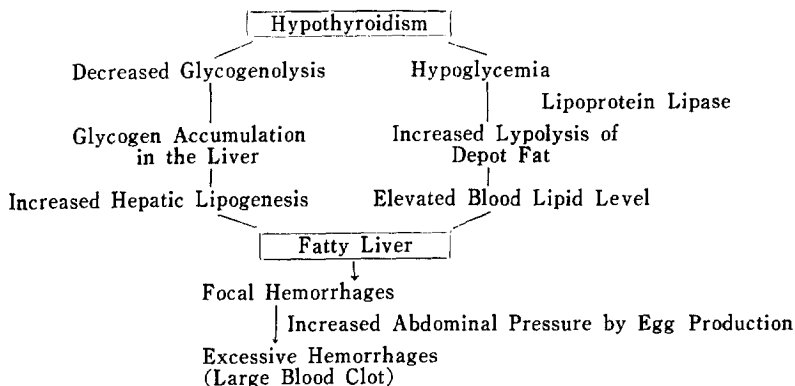
片側甲狀腺을 切除하여 一時的인 甲狀腺機能低下를 일으킨 產卵鷄와 肉鷄에서, 그리고 甲狀腺 호르몬 合成을 抑制하는 藥劑인 thiouracil을 給與한 肉鷄에서 出血性脂肪肝徵候群의 特徵적인 所見인 肝臟의 脂肪化, 腹腔內脂肪蓄積 및 肝出血을 일으킬 수 있었다. 이로써 닭에서 甲狀腺 호르몬의 分泌低下는 肝臟에 脂肪蓄積은 물론 出血性脂肪肝의 原因으로 作用한다는 事實을 알게 되었다. 따라서 甲狀腺 호르몬은 貯藏脂肪을 分解하여 血中遊離脂肪酸를 增加시키는⁴⁾ 反面에, 分泌低下가 일어나면 血中에 cholesterol, phospholipids 및 triglycerides의 增加를 일으키며 필히 肝臟에 脂肪蓄積이 일어나고 同時에 貯藏脂肪의 分解利用障敝가 일어나므로 해서 體內脂肪蓄積과 肥大를 일으킨다⁵⁾는 事實과 또한 肝臟의 여러 가지 重要한 機能中의 하나인 脂肪生成作用(lipogenesis), 即 飲食物中에 炭水化合物含量이 높거나 血糖量이 增加하면 인슐린 分泌가 增加되어 肝臟의 脂肪生成機能을 亢進시켜 주므로 해서 炭水化合物이 α -glycerophosphate와 結合하여 中性脂肪을 形成하며, 特히 닭에서는 다른 哺乳動物과는 달리 肝臟에서 主要 脂肪生成이 일어나기 때문에 肝臟의 代謝能이 매우 높아 產卵期中에는 年間 合成되는 脂肪의 量이 體重과 거의 同一하다고 하는 事實⁴⁾ 등으로 미루어 볼 때, 닭에서는 脂肪肝을 일으키기 쉬운 素因을 가지고 있다고 보겠으며 甲狀腺機能低下는 더욱 狀態를 惡化시킨다고 하겠다.

出血性脂肪肝徵候群은 脂肪肝과 密接한 關係를 가지고 있는 것은 明白한 事實이나, 肝臟의 脂肪化가 일어났다고 해서 모두 出血이 일어나는 것은 아니며 이 實驗例에서도 脂肪肝에서 肉眼의 出血이 認定할 수 있는 出血이 全例에서 일어나지는 않았다. Nesheim 및 Ivy¹⁴⁾,¹⁵⁾는 本病의 自然發生例에서 肝臟의 脂肪成分을 測定

해본 결과 약 68%에 달한다고 하였으며 이 정도의 높은 지방을 함유하는 지방간이라 할지라도何等의 출혈이認定됨이 없이正常經過하는 닭도 있음을 이미觀察한 바 있고, 高에너지飼料 過量給與의 單一條件만으로 지방간은 일으킬 수 있으나 肝出血은 일어나지 않는다는 것이 一般의인 見解이며, ^{3,6,13} Ivy 및 Nesheim ¹²⁾은 지방간에서 出血의 進行을 다른 要因이 作用하는 것 같다고 暗示한 바 있다. 이와 같이 飼料나 環境要因에 起因하는 肝臟의 脂肪變化는 어느 程度 生理的인 限界範圍內에서 이루어질 것으로 豫想되며 그 以上の 脂肪蓄積을 위해서는 다른 因子의 複合作用이 이루어지지 않으면 안될 것으로 思料되며 이러한 條件下에서 出血이 隨伴되리라 推測된다. 따라서 著者들은 甲狀腺片側切除와 thiouracil 投與로 thyroxin缺乏症을 일으킨 닭에서 觀察된 脂肪간과 肝出血의 所見으로 미루어볼 때, 產卵鷄에 多發하는 出血性脂肪肝徵候群의 發生은, 高에너지飼料의 過量攝取, 케이지 飼育의 運動不足에서 오는 에너지 消耗低下 및 脂肪生成이 活潑하게 일어나는 產卵鷄肝臟의 生理的인 特性 등의 要因들 外에 夏節의 甲狀腺機能低下로 因한 thyroxin 缺乏症^{7,10)}이

本群의 重要한 原因으로 作用한다고 생각하는 바이다. 甲狀腺의 機能은 高溫環境에서 低下되며,⁷⁾ 鴨히 여름철에는 겨울철에 비해 thyroxin 分泌量이 切半으로 떨어진다¹⁰⁾고 하는 報告 등은 本病이 主로 여름철에만 多發한다는 事實과 結付시켜 생각해 볼 때 本病의 發生과 甲狀腺 호르몬과는 密接한 相關關係가 있다는 著者들의 意見을 뒷받침해주고 있으며, 甲狀腺機能低下가 脂肪간을 일으키는 機轉을 Text-figure 1과 같이 생각할 수 있다. 甲狀腺機能低下가 일어나면 肝臟에서 解糖作用을 抑制시켜 糖原浸潤을 일으키며 따라서 脂肪生成作用이 促進되어 肝臟의 脂肪化를 誘發시키는 한편, 低血糖症의 刺戟으로 困한 lipoprotein lipase의 活性增加로 過量的 貯藏脂肪이 動員되어 血中脂質含量이 높아지므로 해서 肝臟의 脂肪蓄積을 加重시킨다. Abott 및 Couch¹⁾는 本病의 發生이 脂肪親和性因子와 密接한 關係가 있다고 主張하고 있으나, Wolford 및 Polin²²⁾은 飼料에 da inositol, lecithin, choline 및 Vitamin 등을 添加하였으나 出血性脂肪肝의 發生에는 별다른 影響을 주지 못했다고 報告하였다.

本病의 自然發生例와 人工實驗例에서 觀察된 脂肪蓄



Text-figure 1. Relationship between hypothyroidism and fatty liver-hemorrhagic syndrome

積像은 著者 등²³⁾이 마우스에서 cortisone과 epinephrine을 投與하여 일으켜 脂肪간이 小葉中心性인데 反해 本例에서는 肝小葉全盤에 걸쳐 蓄積된 것이 特徵이었으며, 肝臟의 脂肪合成을 促進시키는 insulin을 주사하여 일으켜 脂肪간²³⁾과 有似한 蓄積像을 보였다. 따라서 出血性脂肪肝徵候群에서 나타나는 肝臟의 脂肪蓄積像으로 미루어 이는 肝臟의 脂肪生成作用이 增加되어 일어났다는 것을 알 수 있다.

本病에서 觀察되는 肝出血은 脂肪球로 充滿된 肝細胞가 血管을 壓迫함에 따른 破裂 또는 肝細胞의 變性에 其困한 血管의 損傷으로 推測되고, 또한 出血部位의 肝細胞壞死가 自然發生例에서 甚한 反面에 人工發

生例에서는 輕微하게 觀察되는 것은 出血에 따른 二次的인 變化로 보며 實驗例에서는 出血이 輕微거나 出血後 經過한 時間이 짧았기 때문에 壞死가 많이 일어나지 않은 것으로 생각된다. 그리고 自然發生例에서는 壞死組織內 多數의 脂肪球들이 Sudan 染色에서 確認되었으며 이는 肝細胞壞死로 困해 細胞質 밖으로 脫出된 脂肪球로 推定되며, 壞死가 輕微한 이 實驗例에서는 이러한 現象을 볼 수 없었다. 또한 脂肪간에서 出血이 일어나 長時間經過하게 되면 그 部位의 肝實質壞死를 일으키고 다시 壞死組織은 더욱 出血을 加重시키는 것 같으며, 產卵期에 達한 產卵鷄의 경우는 產卵時 일어나는 腹壓增加로 肝臟에 壓迫이 加해져서 血管破裂을

더욱 促進시켜 結局에 가서는 腹腔內失血로 因해 斃死 하는 것으로 思料된다.

結 論

甲狀腺片側切除 또는 thiouracil을 投與한 鷄에서 5週 內에 出血性脂肪肝을 觀察하였으며, 甲狀腺片側切除한

鷄에서는 脂肪肝이 全例에서 그리고 出血性脂肪肝은 3週째보다 5週째에 더 많이 發生하였으며, thiouracil을 給與한 肉鷄에서도 脂肪肝과 出血性脂肪肝이 觀察 되었으나 甲狀腺切除群에 비해 낮은 率로 出現하였다. 따라서 甲狀腺機能低下는 出血性脂肪肝徵候群의 重要な 原因으로 作用할 수 있다고 思料되었다.

Legends for Figures

Fig. 1. Hemorrhagic fatty liver in natural case.

Arrows indicate hemorrhagic areas.

Fig. 2. Fatty change, hemorrhage and parenchymal necrosis of the liver in natural case. H-E. $\times 140$.

Fig. 3. Hemorrhagic fatty liver of thyroidectomized chicken. Arrow indicates hematoma on the visceral surface.

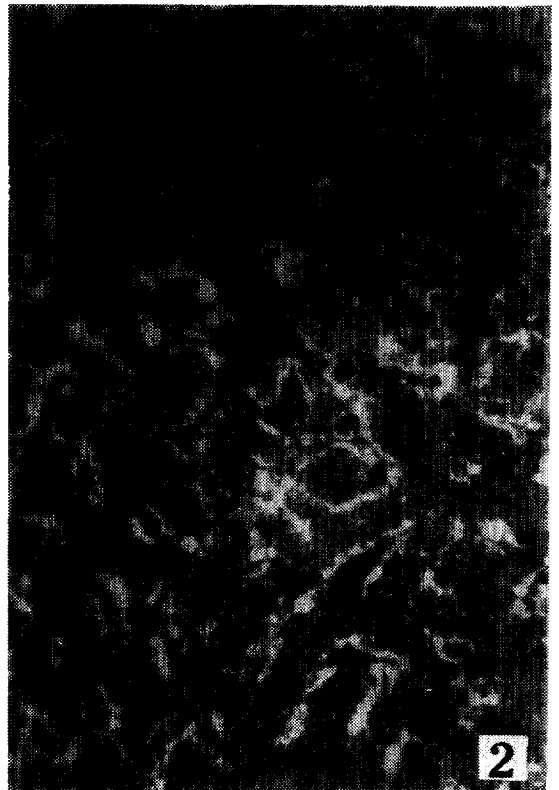
Fig. 4. Degeneration of hepatocytes and minute hemorrhage of the liver in thyroidectomized chicken. H-E. $\times 140$.

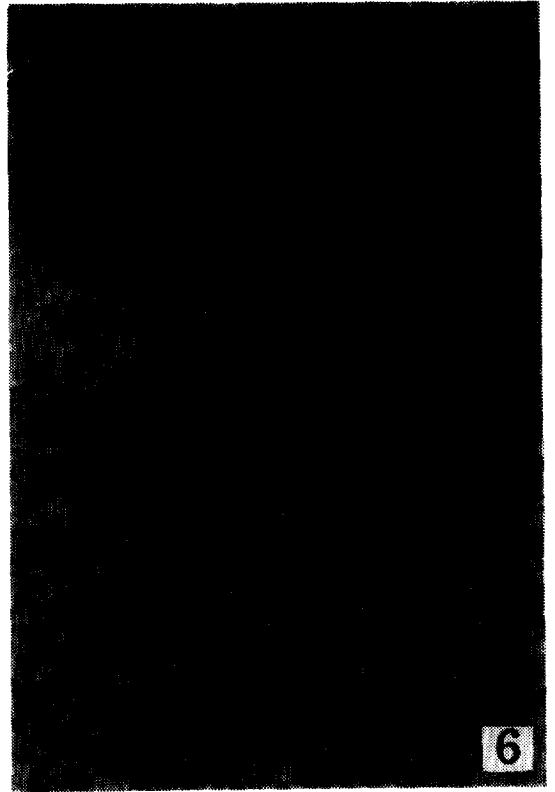
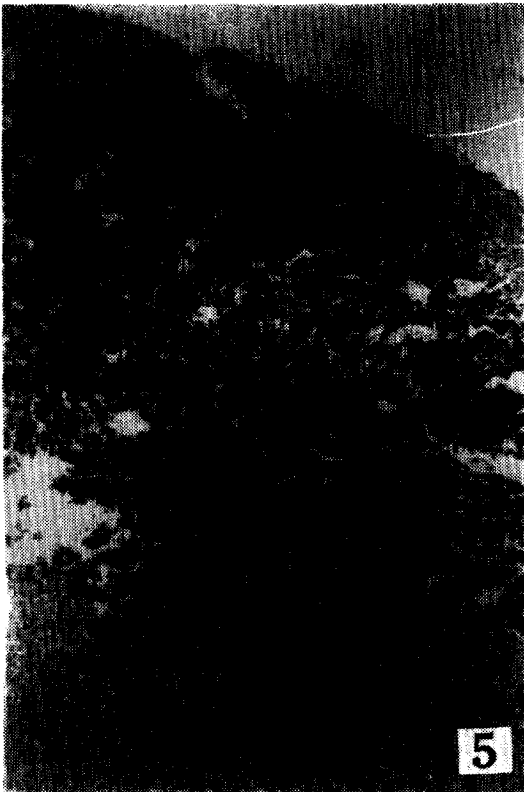
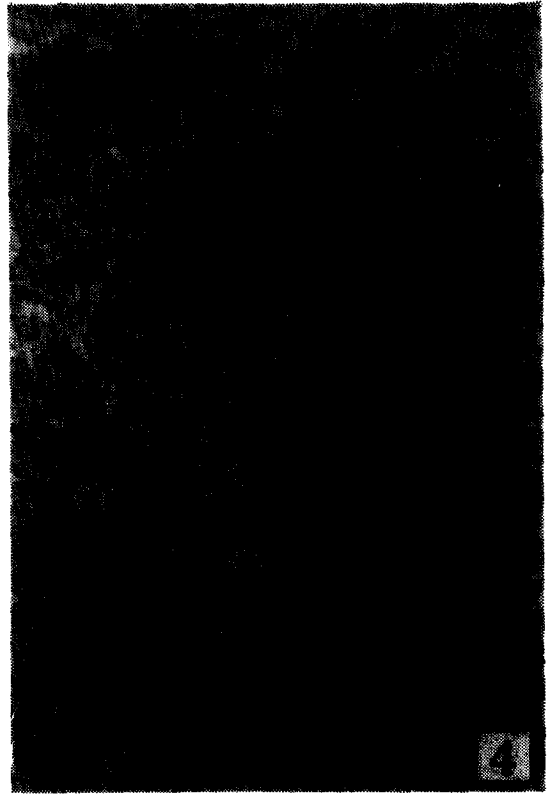
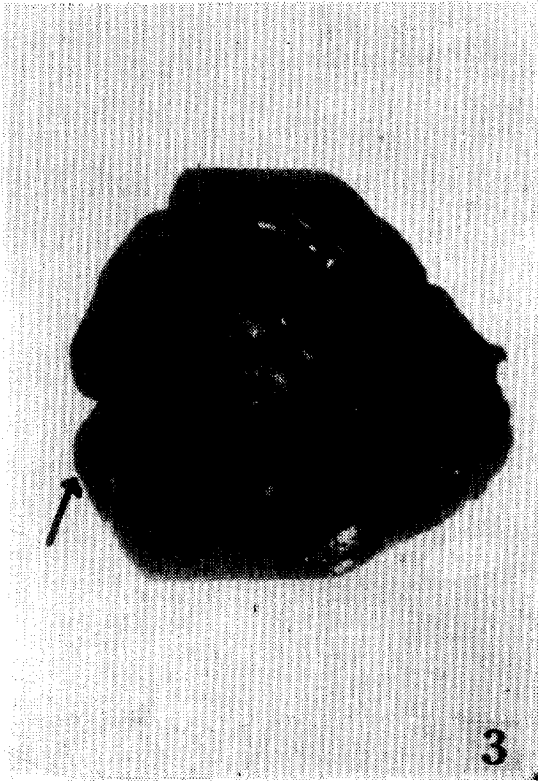
Fig. 5. Necrotic hepatocytes in the massive hemorrhage are seen in thyroidectomized chicken. H-E. $\times 350$.

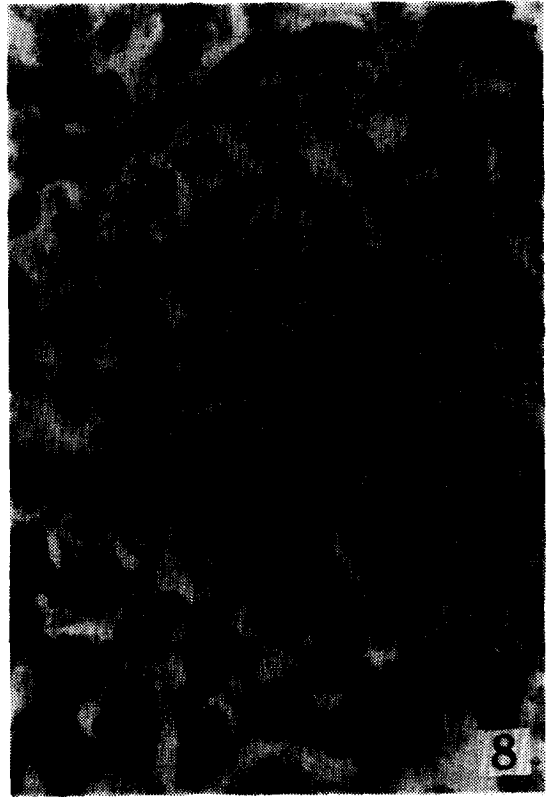
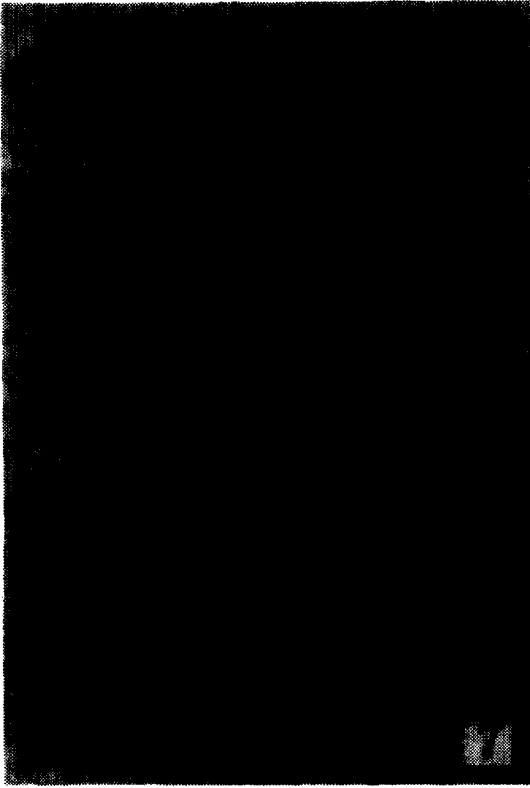
Fig. 6. Necrotic hepatocytes around the hemorrhagic area are seen in the liver of thiouracil-administrated chicken. H-E. $\times 140$.

Fig. 7. Fatty change of the liver in thyroidectomized chicken. H-E. $\times 140$.

Fig. 8. Large numbers of lipid droplets are seen in the hepatic cells of thyroidectomized chicken. Sudan black B. $\times 140$.







参 考 文 献

1. Abbott, W.W and Couch, J.R.: Fatty liver syndrome. Proc. Distillers Feed Research Council (1971) 23:27.
2. Akiba, Y., Horigane, A. and Matsumoto, T.: Effects of feed intake and force-feeding on liver lipid accumulation in laying japanese quails. Jap. J. Zootech. Sci (1978) 49(1):54.
3. Barton, T.L.: Fatty liver studies in laying hens. Ph.D. thesis, Michigan State University, East Lansing, Michigan (1967).
4. Bondy, P.K. and Rosenberg, L.E.: Duncan's diseases of metabolism. 7 ed., W.B Saunder Co., philadelphia (1974) P. 419.
5. Couch, J.R.: Fatty livers in laying hens—a condition which may occur as a result of increased strain. Feedstuffs (1956) 28:46.
6. Duke, M.J., Ringer, R.k. and Wolford, J.H.: Failure of plasma protein level to indicate developing fatty liver in chickens. Poultry Sci. (1968) 47:1098.
7. Glick, B., Griffin, J. and Von Tienboven, A.: The effects of environment on reproductive characters and endocrine organs of New Hampshire chinchens. Poultry Sci. (1959) 33:1078.
8. Guyton, A.C.: Textbook of medical physiology. 5 ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia (1976) P. 1009.
9. Hamilton, P.B. and Garlich, J.D.: Aflatoxin as a possible cause of fatty liver syndrome in laying hens. Poultry Sci. (1971) 50:800.
10. Hofstad, M.S., Calnek, B.W., Helmboldt, C.F., Reid, W.M. and Yoder, H.W.: Diseases of poultry. 7 ed., Iowa State Univ. Press (1978) p. 887.
11. Hungerford, T.G.: Diseases of Poultry. 4 ed., Argus and Robertson, Sydney (1969) P. 424.
12. Ivy, C.A. and Nesheim, M.C.: Factors influencing the liver fat content of laying hens. Poultry Sci. (1973) 52:281.
13. Jensen, L.S., Falen, L. and Chang, C.H.: Effect

- of distillers dried grain with solubles on reproduction and liver fat accumulation in laying hens. *Poultry Sci.* (1974) 53:586.
14. Nesheim, M.C. and Ivy, C.A.: Factors influencing liver fat deposition in laying hens. *Proc. Cornell Nutr. Conf.* (1970) P. 43.
 15. Nesheim, M.C., Ivy, C.A. and Norvell, M.J.: Some observations of fatty livers in laying hens. *Proc. Cornell Nutr. Conf.* (1969) P. 36.
 16. Polin, D. and Wolford, J.H.: Various types of diets, sources of energy, and positive energy balance in the induction of fatty liver hemorrhagic syndrome. *Poultry Sci.* (1976) 55:325.
 17. Ringer, R.K. and Sheppard, C.C.: Report of fatty liver syndrome in a Michigan caged layer operation. *Quart. But. Michigan Agr. Exp. Sta.* (1963) 45:426.
 18. Sims, W.M., Jr., Kelly, D.C. and Sanford, P.E.: A study of aflatoxicosis in laying hens. *Poultry Sci.* (197) 49:1082.
 19. Turner, C.W.: Effect of age and season on the thyroxin secretion rate of White Leghorn hens. *Poultry Sic.* (1948) 27:146.
 20. Wolford, J.H. and Polin, D.: Lipid accumulation and hemorrhage in livers of laying chickens. A study on fatty liver hemorrhagic syndrome (FLHS). *Poultry Sci.* (1972) 51:1707.
 21. Wolford, J.H. and Polin, D.: Induced fatty liver-hemorrhagic syndrome (FLHS) and accumulation of hepatic lipid in forced-fed laying chickens. *Poultry Sci.* (1974) 53:65.
 22. Wolford, J.H. and Polin, D.: Effect of inositol on induced fatty liver-hemorrhagic syndrome in laying chickens. *Poultry Sci.* (1975) 54:981.
 23. 金順福, 李且秀: Epinephrine, Cortisone 및 Insulin 이 마우스 肝臟의 脂肪蓄積에 미치는 影響. 大韓獸醫學會誌 (1079) 19:23.

Histopathological Observations on Hemorrhagic Fatty Liver in Chicken Induced by Thyroidectomy or Thiouracil Administration

Soon Bok Kim, D.V.M., M.S.

Institute of Veterinary Research, Office of Rural Development

Cha Soo Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

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

Abstract

In the chickens removed the left thyroid gland or administrated with thiouracil, fatty liver (FL) and fatty liver-hemorrhagic syndrome (FLHS) were induced within five weeks after treatment. FL was observed in all of the thyroidectomized layer and broiler hens, and the occurrence of FLHS was higher in rate at the fifth week than that at the third week after removal. FL and FLHS were observed in the thiouracil-administrated broiler hens, but the rate of incidence was appeared to be lower in the thiouracil-administrated hens than in the thyroidectomized chickens. It was suggested that hypothyroidism could be an important factor inducing FLHS.