大韓獸醫學會誌(1988) 第28卷 第1號
Korean J. Vet. Res. (1988) Vol. 28, No. 1, pp. 49~58

한국 재래산양에서의 실험적 Trichothecene(T-2) 독소중독증

김 종 수
경상대학교 농과대학 수의학과
(1988. 1. 5 접수)

Experimental Trichothecene(T-2) Toxicosis in Korean Native Goats

Jong-shu Kim
Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongsang National University
(Received Jan. 5, 1988)

Abstract: To investigate the effects of T-2 toxin on the blastogenesis of lymphocytes, pathology, hemogram and blood chemistry in the goat, the korean native goats were treated orally with T-2 toxin for 21 days with a dosage of 0.6mg per kg body weight.

The results were as follows:

1. The total count of leukocytes and lymphocytes decreased significantly from 14 to 21 days after treatment.
2. Myeloid: erythroid ratios increased significantly on days 12 after treatment.
3. Delayed-type hypersensitivity skin reactions to tuberculin were reduced predominantly.
4. T-2 toxin induced prolonged prothrombin time.
5. Mitogenic responses of lymphocytes to both lipopolysaccharide and phytohemagglutinin were significantly depressed on days 7 and 14 after treatment.
6. Treatment of T-2 toxin caused marked depletion of lymphocytes in the thymus, mesenteric lymph node, peyer's patchs and spleen.

서 론

Trichothecene mycotoxin은 아시아, 유럽, 북미와 같은 기후조건을 가진 나라에서 여러 mycotoxin 중 가장 중요한 것으로 간주되고 있다(Hayes와 Schiefer, 1980).

Trichothecenes중의 T-2 toxin은 *Fusarium* spp의 대사물질이며(Patterson 등 1979; Hus 등 1972; Burmeister, 1971), 주요 독성작용은 사람에게서 조혈장기를 상해시켜 alimentary toxic aleukia를 일으키고 동물에서는 fusariotoxicoses와 같은 질병의 원인체로 작용하는 치명적인 mycotoxicoses이다(Lutsky 등, 1978; Lillehoj, 1973). T-2 toxin이 생체에 미치는 영향은 비교적 최근에 확립되었는데 피부괴사는 T-2 toxicosis를 진단하는데 중요한 병변이라고 하였다(Chi 등, 1977; Pier, 1973; Wyatt 등, 1973). 가금류, 돼지, 소 등에서 성장저하, 사료섭취량감소, 구토 등의 증상이 나타났다고 보고되었다. (Hayes와 Schiefer, 1980; Chi 등, 1977; Ellison과 Kotsonis, 1973; Wyatt 등, 1973; Kosuri 등 1970). T-2 toxin에 민감한 동물로서는 말, 돼지와 닭 등을 들 수 있고, 반면 소와 면양은 다소 저항성을 나타낸다고 하는데 이는 반추류의 소화기 구조에 기인한다고 한다(Friend 등, 1983). 그러나 T-2 toxin이 사람이나 동물의 체내에 들어갔을 때 무엇보다도 가장 심한 병변을 나타내는 것은 방사능물질

* 이 논문은 1986년도 자유과제 학술연구조성비에 의하여 수행되었음.

의 효과와 같은 현상으로서 면역장기 손상으로 인하여 면역기능이 감소되어 여러가지 질병에 대한 방어능력이 저하되는 점이다. 즉 임파절, 비장, 흉선 등에서 골수세포의 변성과 감소, DNA와 단백질 합성억제를 볼 수 있는데 이와같은 현상이 사람, 면양, 마우스, 칠면조, 닭, 고양이, 돼지 및 소 등에서 보고되었다(Friend 등, 1983; Buening 등, 1982; Agreloce, 1980; Oldham 등, 1980; Lutsky 등, 1978; Weaver 등, 1978; Richard 등, 1978; Cundliffe 등, 1974). T-2 toxin을 투여한 돼지의 장간막 임파절, 흉선, 비장과 Peyer's patch에서 임파구의 핵농축과 붕괴를 관찰하였으나 골수는 영향을 받지 않았다고 하였다(Weaver 등, 1978). T-2 toxin을 처리한 마우스에서 골수와 임파장기는 심한 병변을 나타내었으나 3주 이후부터는 골수조직은 점차 정상적으로 회복되는 경향을 나타내었고, 임파장기는 계속 상해된 상태를 유지하는 예도 있었다고 한다(Hayes 등, 1980; Hayes와 Schiefer, 1980). T-2 toxin을 투여한 면양에서 임파절과 비장의 괴사, 위축 및 임파여포배중심의 임파구 감소가 나타났으며, 흉선의 위축도 보였다고 한다(Friend 등, 1983). T-2 toxin을 소, 말, 마우스, 토끼, 병아리, 오리, 돼지 및 고양이에 투여하여 위장관계통, 골격근, 심장, 신장과 간장에서 심한 출혈, 충혈 및 백혈구감소를 관찰할 수 있었다고 하였으며, 이는 T-2 toxin이 혈관의 투과성을 증가시키고 혈액의 응고기전에 작용하기 때문인 것으로 풀이되고 있다(Doerr 등, 1981; Lutsky 등, 1978). 동물에서 항원자극에 대한 세포면역반응은 mitogenic stimulation에 의한 임파구의 blastogenesis를 측정하여 알 수 있다(Richard 등, 1978; Rouse와 Baviuk, 1974; Jansan과 Greaves, 1971). T-2 toxin을 투여한 생쥐에서 mitogen에 의한 임파구의 blastogenesis는 대조군에 비하여 현저히 억압되었다고 보고되어 있고(Lafarge 등, 1979), 소에서 면역글로부린 IgM을 감소시킨다고 한다(Mann 등, 1982). 면양에 T-2 toxin을 투여하여 lipopolysaccharide와 concanavalin A에 대한 임파구의 mitogenic responses가 현저히 억압되었다고 하였다(Friend 등, 1983; Larsen, 1979). 가축에서 T-2 toxin의 영향에 대한 연구는 국내에서는 드물고 한 국재래산양에 대한 T-2 toxin의 효과에 대한 보고는 찾을 수 없었다.

한국재래산양에 T-2 toxin을 투여하여 T-2 toxin이 임파구의 blastogenesis에 미치는 영향을 추구코저 하며, 아울러 그에 따른 혈액학적, 병리학적 변화를 관찰하여 특정질병에 대한 진단 및 예방에 응용할 수 있는 기초자료를 마련하고자 본 실험을 착수하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 체중이 4.5~5.0kg 되는 한국재래산양 8마리를 구입하여 내외기생충을 구제하고 건강하다고 인정되는 것을 사용하였다.

Toxin: T-2 toxin(3-hydroxy-4, 15-diacetoxy-8-[3-methylbutyryloxy]-12, 13-epoxy-$\triangle^9$-trichothecene) (Sigma)를 propylene glycol에 용해하여 사용하였다.

실험군과 독물투여 : 처리군은 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6mg이 투여될 수 있도록 propylene glycol에 녹여서 캡슐에 넣어 3주간 경구 투여하였으며, 대조군은 propylene glycol만 400μl를 캡슐에 넣어 3주간 경구 투여하였다.

혈액검사 : 각 처리군에 대하여 적혈구와 백혈구총수, 백혈구백분비계산, 헤모글로빈(cyanmethemoglobin 법), 혈구용적비(microhematocrit 법), 총혈장 단백질양(refractometric 법)을 측정하였다.

Myeloid: Erythroid(M:E) ratio; 독물양은 Burrells와 Wells(1977) 그리고 Rouse와 Babiuk(1974)의 방법에 따랐다(Text Fig. 1, 2, 3).

시약 : 시약은 Histopaque, 인산완충용액(PBS), 헤파린, ammonium chloride, trypan blue, wright stain 등은 Sigma사 제품을, ^{3}H-thymidine은 Amersha사 제품을, 방사능 측정을 위한 liquid scintillation fluid는 New England Nuclear사 제품을 사용하였다.

세포배양액 : 배양으로는 l-glutamine, potassium chloride와 larginine이 함유된 RPMI-1640(Sigma)을 사용하였으며 이에 10% fetal bovine serum(FBS)(Sigma)와 penicillin(100IU/ml), kanamycin(100IU/ml), sodium bicarbonate(2.0g/L)을 첨가하여 pH 7.8로 조절하고 millipore filter(0.22μm)로 여과하여 2~4°C에서 보관하면서 사용하였다.

임파구의 분리 : 기니피그를 ether로 마취한 후 멸균주사기로 혈액 10ml를 채취하여 헤파린이 들어있는 시험관에 옮겨 조심스히게 흔든다음 PBS 14ml를 추가하여 혼합하고 이러한 희석혈액 8ml를 3.0ml의 histopaque이 들어 있는 시험관(3개)에 옮긴후 400g에서 30분간 원심분리하였다. 상층액을 버리고 mononuclear cell층을 다른 시험관에 옮겨 0.87% ammonium chloride 10ml를 가하여 적혈구를 파괴하였다. 실온에서 약 5분간 방치한 후 250g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 버리고 임파구층에 7.0ml의 PBS를 가하여 원심분리하는 과정을 4회 반복하였다. 최종원심분리 후 상층액을 버리고 임파구층에 0.5ml의 PBS를 가하여 임파구를 하나의 시험관에 합하였다. 분리된 임파구는

도말하여 Wright 염색, 백혈구 감별계산으로 임파구가 90% 이상임을 확인하고 1% trypan blue 한 방울을 떨어뜨려 생체 염색을 하였다.

임파구 배양 : 배양배지 ml당 임파구가 1×10^6이 되게 희석한 후 세포배양 시험관에 1ml씩 분주하고 concanavalin A 혹은 lipopolysaccharide를 6.5μg씩 가하고 37°C 탄산가스 부란기(5% CO_2+95% 공기)에서 48시간 배양하고 동일한 조건에서 ^{3}H-thymidine을 1μm씩 추가하여 18시간 배양하였다.

^{3}H-thymidine activity의 측정 : 배양후 적당량의 PBS를 더하여 250g에서 10분간 원심분리한 후 상층액은 버리고 1% FBS가 첨가된 PBS 1ml를 가하였다. 얼음물에서 ice-cold 10% TCA 1ml를 추가하여 핵산을 침전시킨 다음 진공흡입기를 이용하여 여과자(Whatman GF/A)에 임파구를 모았다. uptake되지 않은 동위원소를 제거하기 위하여 ice-cold 5% TCA로 몇차례 세척하고 100% 메탄올로 세척하였다. 여과지를 계측 vial에 넣고 건조(56°C, 5시간)한 다음 liquid scintillation fluid 10ml를 가하여 3회반복 계측(Bechman LS-700)하였다. 성적은 CPM±SE로 표시하였다.

병리학적 검사 : 독물투여 후 22일에 동물을 살처분하여 부검하고 병변재료는 탈수, 파라핀절편제작, hematoxylin과 eosin 염색하여 현미경 관찰하였다.

Prothrombin time test: prothrombin time test는 Sigma(No. T 0263) 방법(1987)에 따랐다.

Delayed hypersensitivity reactions: Freund's complete adjuvant(Sigma, H37Ra. ATC(25177)) 0.5ml에 mammalian tuberculin 0.5ml을 유화시켜 두곳에 근육주사하였다. 감작후 21일에 미근부에 tuberculin 0.1ml을 주사하고, 반대편에는 0.15M NaCl이 0.1ml을 주사하였다. 주사후 4시간과 24시간에 반응부위의 크기를 calipers로 측정하였다(Panangala 등, 1986; Giambrone 등, 1978).

통계처리 : 본 실험에서 얻은 성적의 통계처리는 Basic 언어로 작성된 statistic program package anova one-way를 이용하여 실시하였다.

결 과

임상증상 : 처리군은 대조군에 비해 심한 설사를 나타내었고 다소의 체중감소가 있었으나 유의성은 인정되지 않았다.

혈액학적 소견 : 처리군의 적혈구수, 헤모글로빈, 혈구용적비와 총혈장단백질 함량은 대조군에 비해 변화가 없었다(Table 1). T-2 toxin으로 처리한 한국재래산양에서 총백혈구수는 대조군에 비해 독물투여 14일째 현저히 감소하였다(Table 2). 백혈구 백분비 계산에서 나타난 임파구수는 처리 14일째 부터 현저하게 감소하였고, 호중구는 증가하는 경향을 나타내었다(Table 2).

혈청효소치 : T-2 toxin을 투여한 한국재래산양에서는 SDH, AST, ALP와 creatinin level은 투여기간을 통하여 유의성 있는 변화를 볼 수 없었다(Table 3).

M:E ratio: T-2 toxin이 한국재래산양의 골수에 미치는 영향은 독물투여 후 12일째에 M:E ratio가 현저히 증가하는 것으로 나타났다(Table 4).

Delayed hypersensitivity test: T-2 toxin. delayed hypersensitivity skin reaction에 현저한 영향을 주는 것으로 나타났다(Table 5).

Prothrombin Time: 처리군의 prothrombin clotting time은 대조군에 비하여 독물투여 7일부터 현저하게 지연되었다(Table 6).

면역장기의 중량측정 : 면역장기 중량은 처리군에서 대조군에 비하여 전반적으로 장기중량 변화가 낮았으나 흉선과 비장에서 더욱 현저한 차이를 보였다(Table 7).

Mitogen assay 성적 : T-2 toxin으로 처리한 한국재

Table 1. Mean Values of Blood Determinations of Korean Native Goats Treated with T-2 Toxin(Mean±SE)

	Group	Base line	Days after treatment		
			7	14	21
Erythrocyte	Control	1.25±0.52	1.25±0.21	1.03±0.24	1.25±0.33
(10^6/μl)	0.6mg/kg	1.21±0.31	1.24±0.43	1.31±0.51	1.29±0.41
Hemoglobin	Control	12.5±0.3	11.5±0.1	10.7±0.3	11.8±0.2
(g/dl)	0.6mg/kg	11.5±0.2	9.4±0.2	9.8±0.3	10.4±0.4
Packed cell	Control	30.1±0.5	31.4±0.6	28.4±0.2	30.6±0.3
Volume(%)	0.6mg/kg	31.3±0.4	31.8±0.3	30.5±0.2	29.5±0.4
Total	Control	6.9±0.48	7.3±0.41	6.1±0.37	6.3±0.42
Protein(g/dl)	0.6mg/kg	7.4±0.36	6.6±0.38	6.8±0.4	7.5±0.39

Table 2. Mean Values of Leukocytes of the Korean Native Goat Treated with T-2 Toxin(Mean±SE)

				Days after treatment		
		Group	Base line	7	14	21
	Total WBC	Control	15,800±810	16,600±840	11,850±790	10,700±840
		0.6mg/kg	16,075±720	8.100±830	7,850±820*	7,700±760*
	Lymphocytes	Control	61.2±0.8	61.0±0.7	37.0±0.9	48.0±0.6
Differential		0.6mg/kg	63.5±0.6	55.0±0.8	33.5±1.2*	53.0±0.8
Leukocytes	Neutrophils	Control	23.4±0.8	26.0±0.9	57.0±0.7	34.0±0.8
Count(%)		0.6mg/kg	29.0±0.7	33.5±0.5	61.0±0.9*	35.5±0.6
	Eosinophils	Contrl	2.7±1.1	3.0±0.9	1.0±1.1	8.0±0.9
		0.6mg/kg	3.0±0.9	2.5±0.8	1.5±0.7	—
	Monocytes	control	3.5±2.9	10.0±1.7	5.0±1.7	10.0±1.8
		0.6mg/kg	4.5±3.0	9.0±1.1	4.0±2.6	11.5±3.2

* : ($p<0.05$)

Table 3. Mean Serum SDH, AST, ALP and Creatinine Activity of the Korean Native Goats Treated with T-2 Toxin(Mean±SE)

		Days after treatment			
	Group	Base line	7	14	21
SDH	Control	19.2±3.6	17.2±2.9	2.2±3.7	20.1±3.5
(μ/L)	0.6mg/kg	20.6±3.1	21.0±3.4	15.4±3.1	23.2±4.1
AST	Control	78.2±12	42.5±9	120.0±27	72.0±13
(IU/L)	0.6mg/kg	101 ±24	94.1±17	48.2±11	134 ±29
ALP	Control	13.0±1.2	16.6±1.4	12.9±0.9	9.6±0.6
(K-A)Unit/dl	0.6mg/kg	28.1±1.7	13.7±1.1	15.6±1.1	51.9±1.9
Creatinine	Control	0.73±0.06	0.83±0.09	0.89±0.14	0.87±0.17
(mg/dl)	0.6mg/kg	0.78±0.07	0.76±0.05	0.96±0.04	0.86±0.08

Table 4. Myeloid: Erythroid Ration of the Bone Marrow of the Korean Native Goats Treated with T-2 Toxin(Mean±SE)

Toxin dose/kg body weight/day	Days after treatment		
	−1	12	22
0.6mg	0.62±0.3	1.25±0.7*	0.67±0.5
Control	0.61±0.2	0.73±0.4	0.59±0.1

* : ($p<0.05$)

Table 5. Delayed Hypersensitivity Reactions in the Korean Native Goats Receiving T-2 Toxin (0.6mg/kg)

Group	Mean ratio of thickness(test/control)±SD
0.6mg/kg	1.9±0.4*
Control	2.8±0.3

* : ($p<0.05$)

래산양 임파구의 phytohemagglutinin에 대한 *in vitro* mitogenic는 21일째에 급격히 억제되는 경향을 보였다 (Text Fig. 1). lipopolysaccharide에 대한 *in vitro* mitogenic response는 처리군에서 독물투여 후 14일째에 급격히 억제되어 14일 이후부터는 점차 회복되는 경향을 나타내었다(Text Fig. 2).

육안적 소견 : 처리군은 대조군에 비하여 흉선, 비장, 임파절 등의 위축을 나타내었다. 전처리군의 소장에서는 충혈과 카탈성장염을 나타내었고, 콕시듐이 감염되어 있었다.

조직학적 소견 :

흉선 : 임파구의 감소가 특징적인 병변이 었는데 그

Table 6. Effect of T-2 Toxin on the Prothrombin Time(Sec) in the Goats(Mean±SD)

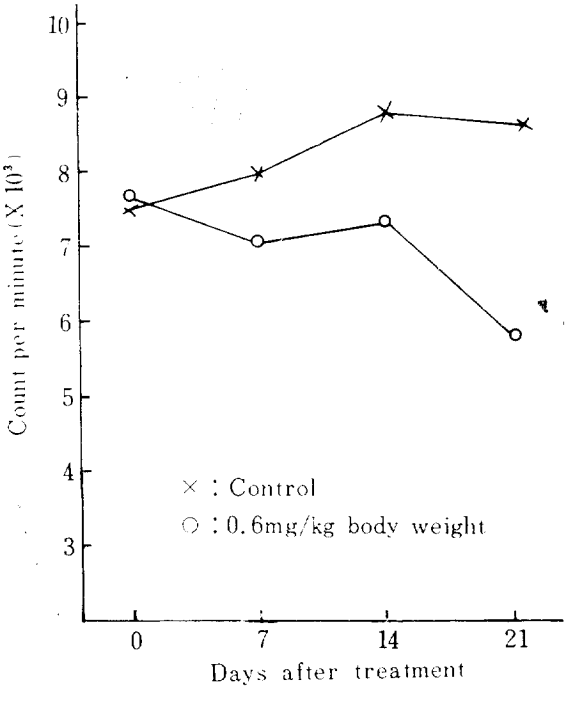
Group	Base line	Days after treatment		
		7	14	21
Control	18.46±0.2	16.27±1.4	18.69±0.7	19.21±0.4
0.6mg/kg	16.01±0.6	56.24±2.2*	64.85±2.3**	90.37±3.8**

* : ($p<0.05$) ** : ($p<0.01$)

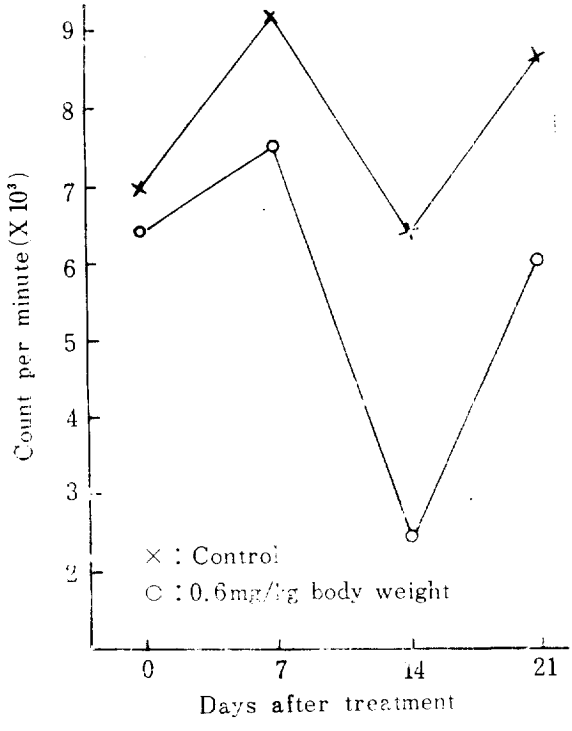
Table 7. Weight in Grams of the Selected Lymphoid Organs and Organ Indices(Mean±SD)

Group	Liver	Thymus	Spleen	Mesenteric lymph node
Control	134.9±8.12	32.18±3.26	14.26±3.26	23.64±4.8
0.6mg/kg	112.1±7.21	14.34±4.3*	10.37±2.8*	11.33±3.7*

* : ($p<0.05$)



Text Fig. 1. *In vitro* mitogenic response of the lymphocytes to phytohemagglutinin in korean native goats treated with T-2 toxin



Text Fig. 2. *In vitro* mitogenic response of the lymphocytes to lipopolysaccharide in the korean native goats treated with T-2 toxin

정도는 개체에 따라서 차이가 있었다. 임파구 감소는 피질부에서 두드러지게 나타났으며, 수질부에서 임파구 감소로 인하여 피질부와 수질부의 경계가 불명확한 예도 있었다.

임파절 : 각 임파절의 수질부에서 세망세포의 종창과 세포붕괴물을 탐식한 대식구의 증식이 관찰되었고 피질부에서 수질부에 이르기까지 임파구의 붕괴, 임파양조직의 위축과 더불어 확장성의 지방침윤이 일어나서 거의 대부분의 실질을 대치하고 있는 예도 있었다. 임파소절의 수질부와 그 주변의 피질부에서 충혈과 세망세포의 증식, 종창, 임파구 핵농축과 핵붕괴상 및 임파구의 감소가 두드러져 있었다(Fig. 1, 2).

소장 : T-2 toxin 투여군에서 소장의 임파소절은 세망세포의 종창과 증식이 있어 임파구의 감소가 있었으

며 임파구의 핵 농축과 핵 붕괴상 및 붕괴 핵을 탐식한 대식구를 볼 수 있었다. 또한 점막과 crypt cells의 괴사가 관찰되었다. 소장의 충혈과 융모상피세포의 탈락이 현저하고 융모의 위축이 인정되는 예도 있었다.

비장 : 비소절은 다소 위축되어 세망세포의 종창과 증식이 나타나 있었고, 중심부는 임파구의 감소가 현저하여 임파구의 핵 붕괴상이 확인되었다(Fig. 3). 적수에서는 비동의 현저한 확장이 관찰되었다.

골수 : 골수조직은 세포의 분포밀도가 희박하고 골수세포의 핵 농축, 핵 붕괴가 관찰되었고 농염된 작은 원형 핵을 갖는 세포로서 구성되어 있었다(Fig. 4).

고 찰

Bamburg(1968) 등이 처음으로 T-2 toxin을 분리한 후 여기에 대한 연구가 수행되기 시작하였다. Trichothecenes중 식품과 곡류에서 자연적으로 발생하는 것은 T-2 toxin, nivalenol, diacetylnivalenol, diacetoxyscirpenol 뿐이다. 이중 T-2 toxin은 흔히 분리되고 가장 강력한 독소로서(Petrie 등 1977; Ueno 등 1973) 곡류가 성장하고 있는 동안과 오랜 저장기 혹은 조리과정에서 파괴되지 않고 사람이나 동물이 섭취했을 경우 위산에서 1시간 정도 안정하며, 소장에서 쉽게 흡수되어 체내에 확산된다(Ellison과 Kotsonis, 1974), 확산된 독소는 특정조직에 축적되지는 않지만 근육, 간장, 신장에 보다 많은 양이 함유되게 된다(Ishii 등 1971).

재래산양에 T-2 toxin을 3주간 경구적으로 투여한 결과 성장장애, 설사를 주증으로 하는 임상증상이 나타났다. 또한 백혈구, 임파구수 등의 감소가 두드러졌고 골수세포의 변성과 감소, 장간막 임파절, 비장, Peyer's patch에서 임파구의 감소로 인한 임파장기의 위축 등을 특징으로 하는 방사능 효과와 같은 병변이 나타났다. T-2 toxin의 투여에 의하여 T cell 및 B cell mitogen의 lymphocyte blastogenesis가 억제되는 경향을 보여 이 독소가 재래산양에서 면역반응에 영향을 주는 것으로 추측되었다. 이러한 상태에서 감염이 일어나면 동물은 더 심한 상해를 입을 것으로 예상된다. 이상과 같은 T-2 toxin의 강한 독성작용을 고려해 볼 때 사료 및 식품에서 발생하는 T-2 toxin의 오염은 심각한 문제로 대두된다.

본 실험에서 T-2 toxin 처리군에서 총백혈구수의 감소가 관찰되었다. T-2 toxin에 의한 총백혈구수의 감소는 송아지, 돼지, 흰쥐, 소, 기니픽, 고양이에서 보고 되었다(Friend 등, 1983; Patterson 등, 1979; 김 1985). 위의 보고와 본 실험결과는 백혈구수가 감소하는 시기는 동물의 종에 따라 약간의 차이는 있으나 백혈구 감소현상은 일치하였다. 특히 면양에서의 보고는 1주일에서 감소하다가 2주부터 회복한다고 하였는데 본 실험에서는 2주부터 감소하기 시작하여 3주까지 계속 감소하고 있어 한국재래산양에서 백혈구수의 감소가 더 심하게 나타나는 경향을 보였다.

본 실험에서 T-2 toxin을 투여한 군에서 일정기간에 임파구수가 감소하였는데 생쥐, 고양이, 면양, 기니픽에서도 이와 유사한 성적이 보고되었다(Friend 등, 1983; Hayes 등, 1980; Hayes와 Schiefer, 1980; Lutsky 등, 1978; 김 1985).

본 실험에서 T-2 toxin은 혈액응고 시간을 지연시켰는데 이는 혈액응고에 관련되는 Ⅴ, Ⅶ, Ⅹ 및 fibrinogen 인자의 영향을 받은 것이라 추측되며 이러한 성적은 다른 보고와 일치하였다(Patterson 등, 1979; Hsu 등, 1972).

한국재래산양에서 T-2 toxin의 투여로 SDH, AST, ALP과 creatinin은 영향을 받지않아 간장, 심장, 근육 등의 실질 장기에서 두드러진 상해가 없는 것으로 집작되었다. 병아리, 산란계, 면양, 기니픽에서도 본 실험과 같은 경향을 나타내었다(Friend 등, 1983; Chi 등, 1977; 김 1985).

본 실험에서 가장 특징적인 소견은 T-2 toxin이 세포성 면역에 현저한 영향을 준다는 것이다. 즉 T-2 toxin에 의하여 mitogen 자극에 대한 lymphocyte의 blastogenesis가 억제되는 것과 지연성 피부과민반응을 측정함으로써 알 수 있었다. LPS와 PHA 자극으로 lymphocyte의 blastogenesis가 7일과 14일부터 각각 억제되었고, LPS에 대한 임파구반응은 14일째부터 회복되는 경향을 보였고 PHA에 대한 임파구반응은 21일 이후부터 회복되는 것으로 보아 B cell과 T cell의 blastogenesis가 영향을 받는 것으로 추측되었고, T-2 toxin에 대하여 T cell의 기능이 더 영향을 받는 것으로 생각되었다. 이와 같은 성적은 면양, 소, 생쥐, 기니픽에서의 실험성적과 일치되었다(Friend 등, 1983; Buening 등, 1982; Lafarge 등, 1979; 김, 1985). 또한 콕시듐 감염방어에서 세포성 면역이 주 역할을 하는 것으로 밝혀져 있는데(Giambrone 등 1978), 본 실험에서 대조군에 비하여 T-2 toxin 처리군에서 심한 콕시듐감염을 볼 수 있어 T-2 toxin이 콕시듐 감염방어에 영향을 미치는 것으로 추측되었다. Rose(1975)의 보고에서도 이와 유사한 경향을 알 수 있었다. 그러나 면양에서는 T-2 toxin의 투여로 콕시듐 감염에 영향을 주지 않았다고 하였다(Friend 등, 1983).

한국재래산양에서 T-2 toxin은 임파장기에서 특징적

인 병변을 초래하였다. 특히 흉선, 장간막 임파절, peyer's patch 및 비장에서 현저한 임파양 세포의 상해와 소실이 관찰되었다. T-2 toxin에 의한 임파양 세포의 감소는 마우스, 돼지, 면양, 기니픽 등의 동물에서 보고되어 있고(Hayes 등, 1980; 김, 1985), 닭에서는 흉선에서 이것이 관찰되었다고 한다(Richard 등, 1978).

면양에서는 T-2 toxin에 의하여 peyer's patches의 임파구 감소를 보지 못하고 콕시듐의 방어에 영향을 주지 않아(Friend 등, 1983) 한국재래산양이 면양에 비하여 T-2 toxin에 감수성이 높다는 것을 짐작케 하였다. 이와 같은 병변이 T-2 toxin에 의하여 mitogenic response가 억제된다는 것과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 한국재래산양에서 T-2 toxin은 골수세포의 저형성을 일으키는 것으로 나타나서 기니픽, 면양, 생쥐, 흰쥐, 고양이에서의 보고와 일치되었다(Friend 등, 1983; Hayes 등, 1980; Lutsky 등, 1978; 김, 1985).

결 론

한국 재래산양에 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6mg을 3주 동안 경구투여하고 혈액학적 및 병리학적 변화와 임파구의 blastogenesis를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총백혈구 및 임파구수는 처리군에서 14일째 부터 21일째까지 현저히 감소하였다($p<0.05$).

2. 골수의 myeloid: erythroid ratio는 독소투여 12일째에 현저하게 증가하였다.

3. T-2 toxin은 산양의 delayed hypersensitivity skin reaction에 현저한 영향을 미쳤다.

4. T-2 toxin은 산양의 혈액응고 시간의 지연을 초래하였다.

5. T-2 toxin의 처리에 의하여 LPS와 PHA에 대한 임파구의 blastogenesis는 대조군에 비하여 처리후 7일과 14일째에 현저히 억제되었다.

6. T-2 toxin의 처리에 의하여 흉선, 장간막 임파절, peyer's patch 및 비장에서 현저한 임파양세포의 소실을 나타내었다.

Legends for Figures

Fig. 1. The mesenteric lymph node of the korean native goat treated with T-2 toxin shows lymphoid cell depletion(arrow). Hematoxylin and eosin(H-E)stain, ×100.

Fig. 2. Higher magnification of Fig. 2. shows prominence of reticular cells and pyknosis and karyorrhexis of lymphoid cells. H-E stain, ×200.

Fig. 3. The spleen of the korean native goat treated with T-2 toxin shows lymphoid cell depletion(arrow) with prominence of reticular cells in splenic corpuscle. H-E stain, ×400.

Fig. 4. The bone marrow of the korean native goat treated with T-2 toxin is found to be hypocellular by degenerating cells. H-E stain, ×100.

1

2

3

4

참 고 문 헌

Agreloce, S. (1980) Synthesis of DNA in human fibroblasts treated with T-2 toxin and HT-2 toxin (the trichothecene metabolites of Fusarium species) and the effects of hydroxyurea, Toxicol. Lett., 5 : 155~160,

Bamburge, J.R., Riggs, N.V. and Strong, F.M. (1968) The structures of toxins from two strains of *Fusarium tricinctum*. Tetrahedrom, 24 : 3329~3336.

Buening, G.M., Mann, D.D., Hook, B. and Osweiler, G.D. (1982) The effects of T-2 toxin on the bovine immune system: Cellular factors, Vet. Immunol. Immunopathol., 3 : 411~417.

Burmeister, H.R. (1971) T-2 toxin production by *Fusarium tricinctum* on solid substrate, Appl. Microbiol., 21 : 739~742.

Burrells, C. and Wells, P.W. (1977) *In vitro* stimulation of ovine lymphocytes by various mitogens. Res. Vet. Sci., 23 : 84~86.

Chi, M.S., Mirocha, C.J., Kurtz, H.J., Weaver, G., Bates, F., Shimoda, W. and Burmeister, H.R. (1977) Acute toxicity of T-2 toxin in broiler chicks and laying hens, Poultry Science, 56 : 103~116.

Cundiffe, E., Cannon, M. and Davies, J. (1974) Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins(H-He La cells/yeast/polyribosomes/peptidyl transferase activity/initiation), Proc. Nat. Acad. Sci., 71 : 30~34.

Doerr, J.A., Hamilton, P.B. and Burmeister, H.R. (1981) T-2 toxicosis and blood coagulation in young chickens, Toxicol. Appl. Pharmacol., 60 : 157~162.

Ellison, R.A. and Kotsonis, F.N. (1973) T-2 toxin as an emetic factor in mouldy corn, Appl. Microbiol., 26 : 540~543.

Friend, S.O.P., Hancock, D.S., Schiefer, H.B. and Babiuk, L.A. (1983) Experimental T-2 toxicosis in sheep, Can. J. Comp. Med., 47 : 291~297.

Giambrone, J.J., Ewert, R.D., Wyatt, C. and Eidson, S. (1978) Effect of aflatoxin on the humoral and cell-mediated immune systems of the chicken, Am. J. Vet. Res., 39 : 305~308.

Hayes, M.A., Bellamy, J.E.C. and Schiefer, H.B. (1980) Subacute toxicity of dietary T-2 toxin in mice: Morphological and hematological effects, Can. J. Comp. Med., 44 : 219~228.

Hayes, M.A. and Schiefer, H.B. (1980) Subacute toxicity of dietary T-2 toxin in mice: Influence of protein nutrition, Can. J. Comp. Med., 44 : 202~218.

Hsu, I.C., Smalley, E.B., Strong, F.M. and Ribelin, W.E. (1972) Identification of T-2 toxin in mouldy corn associated with a lethal toxicosis in dairy cattle, Appl. Microbiol., 24 : 684~690.

Ishii, K., Sakai, K., Ueno, Y., Tsunoda, H. and Enomoto, M. (1971) Solaniol, a toxic metabolite of Fusarium sdlani, Appl. Microbiol., 22 : 718~720.

Janossy, G. and Greaves, M.F. (1971) Lymphocyte activation. I. Response of T and B lymphocytes to phytomitogens, Clin. Exp. Immunol., 9 : 483~498.

Kosuri, N.R., Grove, M.D., Yates, S.G., Tallent, W.H., Ellis, J.J., Wolf, I.A. and Nichols, R.E. (1970) Response of cattle to mycotoxins of Fusarium tricinctum isolated from corn and fescue, J. Am. Vet. Med. Ass., 157 : 938~940.

Lafarge, F.C., Lespinats, G., Lafont, P., Loisiller, F., Mousset, S., Rosenstein, Y. and Fraysinet, C. (1979) Immuno-suppressive effects of Fusarium extracts and Trichothecenes: Blastogenic response of murine splenic and thymic cells to mitogens, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 160 : 302~311.

Larsen, H.J. (1979) A whole blood method for measuring mitogen induced transformation of sheep lymphocytes, Res. Vet. Sci., 27 : 334~338.

Lillehoj, E.G. (1973) Feed sources and conditions conducive to production of aflatoxin, ochiatoxin, Fusarium toxins and zearalenone, J.A.V.M.A., 163 : 1281~1284.

Lutsky, I., Mor, N., Yagen, B. and Joffe, A.Z. (1978) The role of T-2 toxin in experimental

alimentary toxic aleukia: A toxicity study in cats, Toxic. Appl. Pharmac., 43 : 111~124.

Mann, D.D., Buening, G.M., Hook, B.S. and Osweiler, G.D. (1982) Effect of T-2 toxin on the bovine immune system: Humoral factors, Infect. Immunol., 36 : 1249~1252.

Oldham, J.W., Allred, L.E., Milo, G.E., Kindig, O. and Capen, C.C. (1980) The toxicological evaluation of the mycotoxins T-2 and T-2 tetraol using normal human fibroblasts *In vitro*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 52 : 159~168.

Panangala, V.S., Giambron, J.J., Diener, U.I., Davis, N.D., Hoerr, F.J., Mitra, A. and Schultz, R.D. (1986) Effects of aflatoxin on the growth performance and immune responses of weanling swine. Am. J. Vet. Res., 47 : 2062~2067.

Patterson, D.S.P., Matthews, J.G., Shreeve, B.J., Roberts, B.A., McDonald, S.M. and Hayes, A.W. (1979) The failure of trichothecene mycotoxins and whole culture of Furasium tricinctum to cause experimental haemorrhagic syndromes in calves and pigs. Vet. Rec., 105 : 252~255.

Petrie, L., Robb, J. and Stewart, A.F. (1977) The identification of T-2 toxin and its association with a haemorrhagic syndrome in cattle, Vet. Rec., 101 : 326.

Pier, A.C. (1973) An overview of the mycotoxicoses of domestic animals. J.A.V.M.A., 163 : 1259~1261.

Pichard, J.L., Cysewski, S.J., Pier, A.C. and Booth, G.D. (1978) Comparison of effects of dietary T-2 toxin on growth, immunogenic organs, abtibody formation and pathologic changes in turkeys and chickens, Am. J. Vet. Res., 39 : 1674~1679.

Rose, M.E. (1975) Immunity, in Hammond, D.M., Long, P.L. (ed): The coccidia. Baltimore, University Park Press, pp. 243~295.

Rouse, B.T. and Baviuk, L.A. (1974) Host defense mechanisms against infections bovine rhinotracheitis virus. II. Inhibition of viral plague formation by immune peripheral blood lymphocytes, Cellular Immunology, 17 : 43~56.

Ueno, Y., Sato, N., Ishii, K., Sakai, K., Tsunoda, H. and Enomoto, M. (1973) Biological and chemical detection of trichothecene mycotoxins of Fusarium species, Appl. Microbiol., 25 : 699~704.

Weaver, G.A., Kurtz, H.J., Bates, F.Y., Chi, M.S., Mirocha, C.J., Behrens, J.C. and Robinson, T.S. (1978) Acute and chronic toxicity of T-2 mycotoxin in swine, Vet. Rec., 103 : 531~535.

Wyatt, R.D., Hamilton, P.B. and Burmeister, H.R. (1973) The effects of T-2 toxin in broiler chickens, Poult. Sci., 52 : 1853~1859.

김종수(1985) 기니픽에서의 실험적 Trichothecene(T-2) 독소 중독증. 서울대학교 대학원 수의학박사 논문.