

한우 종모우의 지방괴사증에 대한 Isoprothiolane 투여효과

이성수 · 임연수 · 정 준 · 장운호 · 박종관 · 박노형 · 원유석 · 김상근*

축협중앙회 개량사업본부 한우개량부
충남대학교 수의과대학*
(1999년 3월 9일 접수)

Effects of Isoprothiolane administration on fat necrosis of Hanwoo (Korean Cattle) sire

Seoung-soo Lee, Yeoun-su Lim, Joon Jeong, Yun-ho Jang, Jong-kwan Park,
No-hyoung Park, You-seog Won, Sang-keun Kim*

Hanwoo Improvement Center, NLCF
*Department of Veterinary Medicine, Chungnam National University**
(Received Mar 9, 1999)

Abstract : The effect of isoprothiolane(di-isopropyl-1,3-dithiolan-2-ylidenemalonate) against fat necrosis in Hanwoo(Korean Cattle) sire was evaluated. The 10 heads of Hanwoo sire suffering from fat necrosis were given 50mg/kg body weight of isoprothiolane(0.2g/kg of Fujix, Japan) orally once a day for 8 weeks. In 30% of these, the size of the necrotic fat masses had decreased significantly 7 months after the administration. Isoprothiolane did not affect on live body weight and semen characteristics. However the sire affected with fat necrosis had higher MCHC(Mean corpuscular hemoglobin concentration) than normal sire in hematologic values 10 weeks after administration. Number of RBC(red blood cell) and PCV(packed cell volume) 10 weeks after administration had been increased than those before administration($p < 0.05$).

The serum concentrations of creatinine, triglyceride, and total cholesterol 10 weeks after administration were higher than those before administration while the concentration of glucose was vice versa. The isoprothiolane may reduce the oxidation of glucose, increase the glucose transfer to lipids, and increase blood supply to necrotic masses. These results indicate that isoprothiolane may be useful as the therapeutic agent against fat necrosis.

Key words : isoprothiolane, Hanwoo(Korean Cattle), fat necrosis.

서 론

한우 종모우에서 종종 발생하고 있는 복부 지방괴사증(abdominal fat necrosis)은 경제적으로 많은 비용을 투자하여 선발하는 종모우에게 매우 위험한 질병으로 대두되고 있다. 지방괴사증이 발현되는 기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않으나¹ 주로 유전적인 요인²과 부적절한 사양관리 즉, 약령시 조사료급여 불충분, 불포화지방산 대비 포화지방산이 많은 사료의 장기간 급여^{3,4} 등에 의해 야기되는 췌장장애로 인한 glucagon과 insulin 대사의 이상⁵ 및 간기능 저하로 인한 지방조직의 변성과 지방세포의 이물질반응 등으로부터 기인되거나 생화학적 이상 즉, 지방대사에서 glyceride의 분해 그리고 지방괴사 조직의 전이과정중에서 호르몬의 이상으로 인한 생화학적 이상 등으로 발생하는 것으로 추정되고 있다⁶. 이 질환에 걸린 소의 병소에는 포화지방산이 상대적으로 많이 있고 다른 지방조직과 지방산의 조성이 다르며 triglyceride(TG)의 함량이 적은 반면 Stearic acid 및 질소 함량의 많은 것으로 보고되고 있다⁷. 또한 이 병에 걸린 소는 장폐색으로 인한 식욕부진, 변비, 설사, 혈변증상이 나타나고³ 드물게는 암소에서 불임을 일으키기도 한다⁸.

일본의 흑모화우 중에서 특이적으로 많이 발생하는 이 질환은 그동안 치료방법 개발을 위한 많은 연구들이 이루어져 왔다. 그 중에는 대두추출 부산물의 하나인 soysterol을 투약하는 방법⁵, 불포화 지방산을 다량 함유하고 Vit E의 함량이 높은 Adlay 혹은 Coix Larchryma-jobi라고 불리우는 식물 추출물을 투여하는 방법⁹ 등이 연구되어 왔으나 이들은 모두 최소한 4개월 이상을 투여하여야 하는 번거로움과 뚜렷한 효과가 없어 최근에는 투약기간이 짧고 투여효과가 뚜렷한 것으로 알려진 Isoprothiolane의 경구투약^{1,2,10,11} 및 식물성 sterol인 phyto-sterol의 투여¹에 관한 연구가 이루어지고 있다.

Shimada *et al*²은 흑모화우에서 Isoprothiolane을 8주간 체중 kg당 50mg씩 경구투여할 경우 지방괴사 조직의 덩어리는 그 정도가 완화되고 그 크기가 점차 작아져 약 68.5%는 투약개시후 12주 정도 경과후 소멸되었고 약 1년 뒤에는 99.5% 이상의 소에서 조직자체가 소멸되는 것으로 보고하였다.

따라서 본 실험은 지방괴사증이 발병된 한우 종모우에 isoprothiolane을 투여하여 지방괴사괴, 체중 및 정액성상의 변화를 살펴보고 혈액학치 및 혈액화학치의 변화를 통한 작용기전의 추정을 통하여 한우 종모우의 지방괴사증에 대한 isoprothiolane의 치료효과를 규명하고자 실시하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 축협중앙회 개량사업본부 한우개량부에 사육중인 종모우 중 지방괴사증에 걸린 10두를 선정하여 공시하였으며 지방괴사괴의 정도에 따라 중중우 5두와 경중우 5두를 각 2개 시험군에 배치하여 단방식 우사에서 사육하였다. 사료급여는 Table 1과 같이 급여하였으며 농후사료는 0~4.0kg, 조사료는 건초를 7.0~13.0kg씩 급여하였다. 사료성분은 AOAC¹² 방법에 준하여 2개월 간격으로 분석한 후 급여하였다.

실험기간 및 투약방법 : Isoprothiolane(Diisopropyl-1,3-dithiolan-2-ylidenemalonate, By Nihon Vohyaku Co., LTD., Tokyo, Japan)을 매일 오전 11~12시에 두당 체중 kg당 50mg/day(Fujix 0.2g)을 '98. 2. 10~'98. 4. 6일 까지 8주간 투약하였으며 실험기간은 투약기간을 포함하여 '98. 2.~8월까지 7개월간 실시하였다.

조사항목 :

지방괴사괴 변화조사 : 투약 전에 1회, 투약후 6개월간은 주 1회 및 이후 2개월간은 월 1회에 걸쳐 오랜 임상경험이 있는 수의사 2명이 직장검사를 실시하여 검사시

Table 1. Feeding program for Hanwoo sire

Body weight	Gain(Kg/day)	Nutrient requirement		In diet	
		CP	TDN	CP	TDN
below 700kg	0.4	0.91	6.70	1.32	6.75
700~800kg	0.0	0.89	6.30	1.27	6.48
over 800kg	0.0	0.96	6.80	1.44	7.32

마다 모형을 그려 지방괴사괴 크기의 변화를 시각적으로 도시한 후 지방괴사괴의 경도를 수치화하여 조사하였다. 지방괴사괴가 대장 둘레를 완전히 감싸고 있는 것을 중증우로 구분하였고 경증우는 지방괴사괴가 대장 부위에 소괴를 형성하는 있는 중모우로 분류하였다.

체중측정 : 체중은 시험개시시와 이후 매 1개월마다 측정하였으며 측정은 오전 10~12시 사이에 실시하였다.

혈액상 분석 : 혈액상의 변화조사를 위하여 매 1주일마다 전 두수에 대하여 직장검사 당일 오전 11:00 채혈하였다. 정상적인 중모우의 혈액상을 알아보기 위하여 시험 개시일에 지방괴사증에 걸리지 않은 중모우 7두로부터 채혈분석하여 대조치로 이용하였다. 혈액화학치(Blood value), 즉, PCV(Packed cell volume), MCH(Mean corpuscular hemoglobin), MCHC(Mean corpuscular hemoglobin concentrates), MCV(Mean corpuscular volume), Hg(Hemoglobin), RBC(Red blood cell), WBC(White blood cell) 및 Platelet 등 8가지는 채혈후 즉시 CELLTAK(MEK-6108, JAPAN)를 이용하여 분석하였으며 혈액화학치(Blood chemical value) 즉, Total protein, TG(Triglyceride), Albumin, Glucose, Creatine, GOT (Glutamic oxaloacetate transaminase), GPT(Glutamate pyruvate transaminase), serum calcium, γ -GGT(γ -glutamyltransferase), BUN(Blood urea nitrogen), LDH(Lactate dehydrogenase) 그리고 Total cholesterol 등 12가지는 24시간동안 실온에서 정치한 후 원심분리(3,000rpm, 10 min)하여 혈청을 분리한 후 SPOTCHEM(SP-4410, JAPAN)을 이용하여 분석하였고 Mg^2 은 유도결합 플라즈마 발광 분광광도계(Inductively Coupled Argon Plasma Atomic Emission Spectrometry (ICAP-AES, Labtam Co., Australia)를 이용하여 분석하였으며 Creatine kinase는 Automatic chemical analyzer(Express 550, Ciba Corning Co., USA)를 이용하여 분석하였다.

정액분석 : 월 2회 이상 채취하여 정액량, 정자농도, 총정자수 등을 측정하였으며 정액량은 채취 직후 정액 채취관의 눈금으로 직접 측정하였고 정자농도는 원정액 0.01ml를 4.99ml sodium citrate가 들어있는 phototube에 넣어 잘 혼합한 후 파장 525nm로 조정된 spectrophotometer (Spectronic 20, Milton Roy Co.)에 넣어 측정하였다.

통계분석 : 통계분석은 SAS¹³의 일반선형모델(GLM)을 이용하여 분석하였고 model식은 다음과 같다.

$$Y_{ijk} = \mu + C_i + Z_j + e_{ijk}$$

여기서 Y_{ijk} = 각 개체형질에 대한 측정치,

μ = 집단의 평균,

C_i = 지방괴사 여부 및 정도의 효과($i = 1, 2, 3$),

Z_j = Isoprothiolane 투여효과($j = 1, 2$),

e_{ijk} = 임의오차이다.

결 과

지방괴사괴의 변화 : Isoprothiolane의 투여에 따른 공시 중모우의 지방괴사괴 변화는 Table 2와 같다. 총 10두 중 중증우 4두에서 증상이 개선되었으며 호전되는 개체 중에서 개선속도는 개체간에 차이가 있었다. 그외의 중모우에서는 직장검사에서 지방괴사괴를 촉진했을 때 연화되는 느낌은 미미하게 느껴지나 뚜렷한 변화는 없었다.

체 중 : 시험기간별 공시축의 체중변화는 Table 3과 같으며 지방괴사 경증 및 중증우 투약전 각각 697.2±40.73kg, 752.0±40.13kg이었던 것이 투약후 7개월에 각각 699.4±39.65kg, 759.4±39.65kg로 투약전후에 뚜렷한 변화를 나타내지 않았다.

정 액 : 1차 채취한 정액의 정액량, 정자농도 및 총정

Table 2. Morphological changes of necrotic tissue masses after administration of isoprothiolane

Changes of masses	No. of cattle		No. of cattle effective 7 months after administration	
	Slight	Heavoir	++	+
Diminution, Separation		2	1	1
Softening, Constriction		2	1	1
No change	5	1		6
Total	5	5	2	2

++ : effective, + : moderately effective, : not effective.

Table 3. Changes of body weight after administration of isoprothiolane (unit : kg)

Mo. after administration	Group	(unit : kg)	
		Slight sire n = 5	Heavior sire n = 5
		P = 0.99	P = 0.99
0		697.2±40.73	752.0±40.13
1		700.2±40.17	757.6±40.17
2		683.6±37.22	754.4±39.84
3		691.2±36.84	751.2±36.84
4		694.6±37.02	753.4±37.02
5		704.8±39.99	761.8±39.99
6		701.2±40.72	774.6±40.72

자수는 투약전후에 Table 4와 같이 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 2차 정액량은 경중우, 중중우 모두 정액량이 감소하는 경향을 보였고 특히 투약전 중중우에서 5.7ml이었던 것이 투약후 1개월에 3.7ml로 급격히 감소하였지만(p < 0.05) 경중우, 중중우 모두 투약후 2개월부터 점차

회복되기 시작하여 투약후 4개월에 정상적인 정액량을 보였다. 정자농도는 경중우는 투약후 1개월에 14.6~18.6($\times 10^6$ /ml)이었던 것이 12.7~15.5($\times 10^6$ /ml)로 감소하였고 중중우는 오히려 15.8~18.6($\times 10^6$ /ml)이었던 것이 17.0~19.6($\times 10^6$ /ml)로 증가하는 경향을 보였다가 투약후 2개월부터는 감소하여 경중우, 중중우 모두 투약후 7개월까지 회복되지 못하였다. 총정자수는 경중우, 중중우에서 80.1~124.1($\times 10^6$ /ml)이었던 것이 투약후 1개월에 50.2~83.1($\times 10^6$ /ml)로 감소하여 투약후 2개월부터 회복되기 시작하였지만 정상적인 상태까지는 회복되지 않았으나 뚜렷한 차이는 나타내지 않았다.

혈액상 :

혈액학치 : 혈액학치는 Table 5와 같으며 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC)가 정상종모우 28.5±5.07% 이었으나 지방괴사우의 중중우에서 47.5±5.99%로 높게 나타났다(p < 0.05). 그러나 다른 혈액학치에서는 정상종모우와 지방괴사우간의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

백혈구수는 투약전후에 경중우, 중중우 모두 뚜렷한 변화를 나타내지 않았고 12.4~18.5($\times 10^3$ /ul)개를 나타내었으며 적혈구수도 투약전 경중우, 중중우 모두 4.5~4.6

Table 4. Changes of semen characteristics after administration of isoprothiolane

Item	Group	n	Before administration	after administration							P	
				1Mo.	2Mo.	3Mo.	4Mo.	5Mo.	6Mo.	7Mo.		
semen vol. (ml)	1st.	Slight	5	6.8±0.61	5.2±0.54	5.4±0.54	5.7±0.54	6.3±0.54	6.8±0.61	6.6±0.86	6.4±0.86	0.38
		Heavior	5	6.0±0.57 ^{ab}	4.3±0.57 ^b	4.8±0.57 ^{ab}	6.0±0.57 ^{ab}	6.3±0.57 ^a	6.5±0.57 ^a	6.5±0.74 ^a	6.7±0.74 ^a	< 0.10
	2nd.	Slight	5	5.4±0.48 ^{ab}	3.9±0.43 ^b	4.6±0.43 ^{ab}	4.6±0.43 ^{ab}	5.9±0.43 ^a	6.0±0.48 ^a	5.1±0.68 ^{ab}	4.9±0.67 ^{ab}	< 0.05
		Heavior	5	5.7±0.54 ^{ab}	3.7±0.54 ^c	4.0±0.55 ^{bc}	5.9±0.40 ^{bc}	6.4±0.56 ^a	6.3±0.39 ^a	6.1±0.76 ^a	5.9±0.94 ^a	< 0.01
semen con ($\times 10^8$ /ml)	1st.	Slight	5	18.6±2.30	15.5±2.06	15.2±2.06	15.1±2.06	16.8±2.06	14.7±2.30	14.4±3.25	15.3±3.25	0.93
		Heavior	5	18.0±1.15 ^{ab}	19.6±1.15 ^a	17.4±1.15 ^{ab}	16.2±1.15 ^{abc}	14.3±1.15 ^{bc}	14.7±1.15 ^{bc}	13.1±1.49 ^c	14.6±1.49 ^{bc}	< 0.05
	2nd.	Slight	5	14.6±2.40	12.7±2.15	16.0±2.15	12.8±2.15	14.5±2.15	11.3±2.40	11.2±3.39	13.2±3.39	0.85
		Heavior	5	15.8±1.52 ^{ab}	17.0±1.52 ^{ab}	14.6±1.52 ^{ab}	17.7±1.57 ^a	13.6±1.52 ^{ab}	12.2±1.52 ^b	12.1±1.96 ^b	12.8±1.96 ^{ab}	0.13
sperm count ($\times 10^8$)	1st.	Slight	5	124.1±16.43	79.3±14.70	81.8±14.70	88.0±14.7	104.2±14.70	96.8±16.43	94.2±23.24	99.0±23.24	0.58
		Heavior	5	107.7±11.63	83.1±11.63	84.5±11.63	99.2±11.63	92.1±11.63	94.9±11.63	85.2±15.02	95.6±15.02	0.83
	2nd.	Slight	5	80.1±14.49	50.2±12.96	74.6±12.96	57.4±12.96	84.8±12.96	68.7±14.49	56.1±20.49	68.9±20.49	0.60
		Heavior	5	89.8±11.83 ^{ab}	61.6±11.83 ^b	56.0±11.83 ^b	104.3±11.83 ^a	87.5±11.83 ^{ab}	79.4±11.83 ^{ab}	73.7±15.27 ^{ab}	77.1±15.27 ^{ab}	0.15

^{a,b,c} Different superscripts within each row are different(p < 0.05).

Table 5. Changes of hematologic values after administration of isoprothiolane

Item	Normal sire n = 7	Slight Sire		Heavior Sire		P
		Before administration n = 5	10 weeks after administration n = 5	Before administration n = 5	10 weeks after administration n = 5	
WBC($10^3/\mu\text{l}$)	15.0±5.77	12.4±7.63	12.4±7.64	18.5±8.82	18.5±8.82	0.97
RBC($10^6/\mu\text{l}$)	5.1±0.51 ^{bc}	4.6±0.61 ^c	6.7±0.61 ^{ab}	4.5±0.61 ^c	7.0±0.61 ^a	< 0.05
Platelet($10^3/\mu\text{l}$)	216.7±27.52	193.8±32.57	263.2±32.57	203.4±32.57	212.8±32.57	0.62
MCV(fL)	48.9±1.48	51.4±1.76	50.0±1.76	50.8±1.76	48.0±1.76	0.63
MCHC(%)	28.5±5.07 ^b	36.3±5.99 ^{ab}	32.5±5.99 ^{ab}	47.5±5.99 ^a	32.8±5.99 ^{ab}	0.21
MCH(pg)	13.9±3.15 ^a	19.0±3.73 ^a	16.3±3.73 ^a	25.3±3.73 ^a	15.7±3.73 ^a	0.23
PCV(%)	24.7±2.13 ^b	23.5±2.52 ^b	33.7±2.52 ^a	21.8±2.52 ^b	33.4±2.52 ^a	< 0.05
Hemoglobin(g/dl)	7.1±0.93 ^b	8.3±1.10 ^{ab}	10.9±1.10 ^a	9.4±1.10 ^{ab}	11.0±1.10 ^a	< 0.10

^{ab} Different superscripts within each row are different (p < 0.05).

* WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, MCV; Mean corpuscular volume, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, PCV: Packed cell volume.

($\times 10^6/\mu\text{l}$)개로 정상종모우 5.1($\times 10^6/\mu\text{l}$)개보다 다소 낮게 나타났으나 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그러나 투약 후 10주에 투약전보다 경중우, 중중우 모두 6.7~7.0($\times 10^6/\mu\text{l}$)개로 증가하여(p < 0.05) 정상종모우보다 중중우에서는 높게 나타났고(p < 0.05) 경중우도 높은 경향이 나타났다. 혈소판(Platelet)수는 경중우, 중중우 모두 투약 전에 다소 적었으나 투약후 증가하는 경향을 나타내었다. 그리고 혈소판수는 193.8~263.2($\times 10^3/\mu\text{l}$)개로 나타났다.

평균 적혈구 용적(MCV)은 지방괴사우가 48.0~51.4fL로 정상종모우(48.9fL)와 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC)는 정상종모우가 28.5±5.07% 이었으나 지방괴사우의 중중우에서 47.5±5.99%로 높게 나타났지만(p < 0.05) 이를 제외한 지방괴사우의 평균 적혈구 혈색소 농도는 32.5~36.3%로 나타났다. 평균 적혈구 혈색소량(MCH)는 지방괴사우들이(15.7~25.3pg) 정상종모우(13.9pg) 보다 다소 높게 나타났지만 뚜렷한 차이는 나타내지 않았다. 혈구용적비(PCV)는 지방괴사우 모두 투약 전에는 정상종모우와 비슷한 수치를 나타내었으나 투약후 10주에는 높게 나타났다(p < 0.05). 혈색소 함유량(Hb)는 혈구 용적비와 비슷한 경향을 나타내어 투약 전에는 정상종모우와 비슷한 수치를 나타내었으나 투약후 10주에 높게 나타났다(p < 0.05).

혈액화학치 : 혈액화학치에서는 혈청 칼슘의 13종에서 Table 6과 같이 정상종모우와 지방괴사우간의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

총단백질은 지방괴사우가 투약전후 모두 7.1~8.3(g/dl)로 정상종모우의 7.9(g/dl)와 비슷하였고 투약전후에도 뚜렷한 변화를 나타내지 않았으며 알부민도 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 크레아티닌은 투약 전에는 1.5~1.6(mg/dl)로 정상종모우 1.6(mg/dl)와 비슷하였으나 투약후 10주에 경중우는 2.0(mg/dl)로 높아졌으며(p < 0.05) 중중우도 1.7(mg/dl)로 높아지는 경향을 보였다. 혈액 뇨질소(BUN)는 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

혈청 칼슘은 정상우가 11.0(mg/dl)이고 지방괴사우가 투약전, 후에 10.9~11.2(mg/dl)를 나타내어 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전, 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았으며 마그네슘도 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

콜레스테롤은 투약전 지방괴사우가 46.4~51.0(mg/dl)로 정상종모우의 48.7(mg/dl)와 비슷하였으나 투약후 10주에 경중우에서 60.0(mg/dl)로 증가하였으며(p < 0.05) 중중우도 57.8(mg/dl)로 증가하는 경향을 나타내었다. 트리

Table 6. Changes of biochemical values after administration of isoprothiolane

Item	Normal sire N = 7	Slight Sire		Heavior Sire		P
		Before administration N = 5	10 weeks after administration N = 5	Before administration N = 5	10 weeks after administration N = 5	
Serum calcium(mg/dl)	11.0±0.26	11.1±0.37	11.2±0.37	10.9±0.37	10.9±0.37	0.98
Creatinine(mg/dl)	1.6±0.09 ^a	1.6±0.12 ^a	2.0±0.12 ^b	1.5±0.12 ^a	1.7±0.12 ^{ab}	< 0.10
GPT(IU/L)	11.6±1.21 ^{ab}	10.6±17.1 ^b	14.8±1.71 ^{ab}	12.6±1.71 ^{ab}	16.0±1.71 ^a	0.15
LDH	1690.0±102.8	1653.0±145.3	1632.4±145.3	1729.0±145.3	1748.2±145.3	0.98
TG(mg/dl)	20.8±0.61 ^b	21.2±0.87 ^b	22.0±0.87 ^{ab}	20.4±0.87 ^b	24.0±0.87 ^a	< 0.05
GOT(IU/L)	51.7±4.31	49.0±6.10	65.8±6.10	54.4±6.10	66.8±6.10	0.12
Total protein(g/dl)	7.9±0.46	7.4±0.66	7.5±0.66	8.3±0.66	7.1±0.66	0.72
Albumin(g/dl)	3.5±0.22	3.5±0.31	3.5±0.31	3.5±0.31	3.3±0.31	0.99
Magnesium(mg/l)	12.6±1.04	12.8±1.48	15.3±0.94	12.3±1.48	14.5±0.94	0.27
Total cholesterol(mg/dl)	48.7±2.36 ^{bc}	46.4±3.34 ^c	60.0±3.34 ^a	51.0±3.34 ^{abc}	57.8±3.34 ^{ab}	< 0.05
Glucose(mg/dl)	56.3±3.00 ^a	60.4±4.25 ^a	22.6±4.25 ^b	52.2±4.25 ^a	20.6±4.25 ^b	< 0.01
GGT(IU/L)	24.3±6.45	24.5±7.89	30.8±4.99	24.0±11.27	37.6±4.99	0.46
Creatine kinase(U/l)	7.9±0.37 ^{ab}	7.5±0.52 ^b	8.5±0.33 ^{ab}	8.3±0.52 ^{ab}	9.1±0.33 ^a	0.11
BUN(mg/dl)	11.1±0.62	10.4±0.87	9.8±0.87	11.8±0.87	12.4±0.87	0.25

글리세라이드는 투약전 지방괴사우와 정상종모우가 각각 20.4~21.2(mg/dl)와 20.8(mg/dl)로 비슷하였으며 투약 후 10주에 중증우는 24.0(mg/dl)로 높아졌으며(p < 0.05) 경증우도 22.0(mg/dl)으로 다소 높아지는 경향을 보였다.

혈당은 지방괴사우가 투약 전에 52.2~60.4(mg/dl)로 정상종모우와 56.3(mg/dl)과 비슷하였으며 투약후 10주에 지방괴사 경증우 및 중증우에서 각각 22.6 및 20.6(mg/dl)로 급격한 감소를 나타내었다(p < 0.05).

γ-GGT, GPT, GOT 및 Creatine kinase는 투약전 지방괴사우와 정상종모우에서 서로 비슷하였으며 투약후 10주에 지방괴사 경증우 및 중증우 모두 투약후 10주에 다소 높아지는 경향을 나타내었다. LDH는 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

Isoprothiolane의 투여에 의해 공시종모우 총10두중 중증우 4두에서 증상이 개선되었으며 호전되는 개체 중에서 개선속도는 개체간에 차이가 있는 것으로 나타났다. 지방괴사피 크기의 현저한 감소는 2두에서 뚜렷하게 나타났으며 그외의 종모우에서는 직장검사에서 지방괴사피를 촉진했을 때 연화되는 느낌은 미미하게 느껴지나 뚜렷한 변화는 없었다. 특히 뚜렷한 치료효과를 나타낸 2두는 장내강이 심하게 압박되어 있어 연변이었으나 장기능의 개선으로 분변도 정상으로 회복되었다. 따라서 Shimada *et al*²이 흑모화우에서 Isoprothiolane을 8주간 체중 kg당 50mg씩 경구투여하여 약 68.5%에서 투약후 12주에 지방괴사피의 경도가 연화되고 크기가 점차 작아져 소멸되었다는 보고와는 다소간의 차이를 나타내었다.

지방괴사 경증 및 중증우의 체중은 투약전과 후에 뚜렷한 변화를 나타내지 않아 isoprothiolane이 체중의 급격한 변화를 일으킬 만큼 치료속도가 빠르지 않으며 지방조직분해 효과를 서서히 나타내는 것으로 사료된다.

고 찰

1차 채취한 정액의 정액량, 정자농도 및 총정자수는 투약전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 2차 정액량은 경중우, 증중우 모두 정액량이 감소하는 경향을 보였고 특히 투약전 증중우에서 5.7ml이었던 것이 투약후 1개월에 3.7ml로 급격히 감소하였지만($p < 0.05$) 경중우, 증중우 모두 투약후 2개월부터 점차 회복되기 시작하여 투약후 4개월에 정상적인 정액량을 보였다. 정자농도는 경중우는 투약후 감소하였고 증중우는 오히려 증가하는 경향을 보였다가 투약후 2개월부터는 감소하여 경중우, 증중우 모두 투약후 7개월까지 회복되지 못하였다. 총정자수는 경중우, 증중우에서 투약후 감소하여 투약후 2개월부터 회복되기 시작하였지만 정상적인 상태까지는 회복되지 않았으나 뚜렷한 차이는 나타내지 않았다. 따라서 isoprothiolane은 투약 초기에만 다소 증모우의 정액생산(造精)능력을 감소시키지만 일시적인 영향으로 여겨지며 뚜렷한 영향은 미치지 않는 것으로 사료된다.

평균 적혈구 혈색소 농도가 정상증모우 $28.5 \pm 5.07\%$ 이었으나 지방괴사우의 증중우에서 $47.5 \pm 5.99\%$ 로 높게 나타났는데($p < 0.05$) 이는 용혈성 빈혈일 경우 나타나는 현상으로 극히 나타나기 힘든 현상이다. 그러나 다른 혈액화학치에서는 정상증모우와 지방괴사우간의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

백혈구수는 투약전과 후에 경중우 및 증중우에서 $12.4 \sim 18.5(\times 10^3/\text{ul})$ 개를 나타내어 뚜렷한 변화를 나타내지 않았고 Schalm¹⁴이 Hereford에서 $3.20 \sim 17.8(\times 10^3/\text{ul})$ 개를, Angus에서 $5.05 \sim 20.10(\times 10^3/\text{ul})$ 개를 보였다는 보고와 비슷한 결과를 나타내었으나 Hereford에서 Greatorex¹⁵의 $9.1 \pm 1.4(\times 10^3/\text{ul})$, 및 Benjamin¹⁶의 $9.094(\times 10^3/\text{ul})$ 개 보고와 비교할 때 큰 차이가 있었다. 적혈구수는 투약전 경중우 및 증중우에서 정상증모우보다 다소 낮게 나타났으나 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그러나 투약후 10주에 투약 전보다 경중우, 증중우 모두 $6.7 \sim 7.0(\times 10^6/\text{ul})$ 개로 증가하여($p < 0.05$) 정상증모우보다 증중우에서는 높게 나타났고($p < 0.05$) 경중우도 높은 경향이 나타났다. 정¹⁷이 한우 2~6년령의 수소에서 6.5, 암소 $6.13(\times 10^6/\text{ul})$ 개로 보고한 바 있으며 Swenson¹⁸의 6~8($\times 10^6/\text{ul})$ 개, Holman¹⁹의 $6.43 \sim 8.04(\times 10^6/\text{ul})$ 개와 비교할 때 유사한 수준이었다. 혈소판수는 경중우 및 증중우 모두 투약 전에 다소 적었으나 투약후 증가하는 경향을 나타내었다. 한우에 대한 보고된 수치가 없어 정확한 비교는 어렵지만 Greatorex¹⁵는 송아지의 혈소판수가 $152 \sim 1,229(\times 10^3/\text{ul})$ 개로 보고하

여 증모우의 혈소판수가 $193.8 \sim 263.2(\times 10^3/\text{ul})$ 개로 나타나 정상범위내에 있는 것으로 나타났으나 Greatorex²⁰가 성우에서 $74 \sim 740(\times 10^3/\text{ul})$ 개로 보고한 것보다는 적은 수치였다.

평균 적혈구 용적은 지방괴사우와 정상증모우간의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았고 정¹⁷이 2~6년령의 한우에서 $53.8(42.5 \sim 62.2)\text{fl}$ 로 보고한 결과와 비슷한 결과를 나타내었고 Reid *et al*²¹의 50.95fl 로 보고한 결과와도 차이가 없었다. 평균 적혈구 혈색소 농도는 정상증모우가 $28.5 \pm 5.07\%$ 이었으나 지방괴사우의 증중우에서 $47.5 \pm 5.99\%$ 로 높게 나타났지만($p < 0.05$) 이를 제외한 지방괴사우의 평균 적혈구 혈색소 농도는 $32.5 \sim 36.3\%$ 로 나타나 정¹⁷이 2~6년령의 한우에서 $30.9 \sim 31.4\%$ 로 보고한 결과와 비슷한 결과를 나타내었다. 또한 Schalm¹⁴이 Jersey에서 $28.2 \sim 34.0\%$, Holman¹⁹이 Ayrshire에서 $30.0 \sim 34.3\%$ 로 보고한 결과와도 비슷한 수치였다. 평균 적혈구 혈색소량은 지방괴사우가 정상증모우보다 다소 높게 나타났지만 뚜렷한 차이는 나타내지 않았다. 지방괴사우의 평균 적혈구 혈색소량은 정¹⁷의 $17.1 \pm 0.112\text{pg}$ (수소, 2~6년령)와 $17.6 \pm 0.113\text{pg}$ (암소 2~6년령)로 보고한 결과와 비슷한 결과를 나타내었으며 Schalm¹⁴이 4~6년령의 Jersey에서 14.20pg 로 보고한 수치보다는 다소 높았다. 혈구용적비는 혈색소 함유량과 같이 출생시에는 비교적 높으나 갓난 송아지가 초유를 먹기 시작하면 혈장이 희석되므로 점차로 낮아지며 품종간의 차이가 있다고 하였다^{19,20}. 지방괴사우 모두 투약 전에는 정상증모우와 비슷한 수치를 나타내었으나 투약후 10주에는 높게 나타났다($p < 0.05$). 정¹⁷의 $34.9 \pm 0.47\%$ (한우 수소, 2~6년), $32.9 \pm 0.32\%$ (한우 암소, 2~6년)치와 비교할 때 투약 전에는 다소 낮다가 투약 후에 거의 유사한 수준으로 회복되었다. 혈색소 함유량은 혈구 용적비와 비슷한 경향을 나타내어 투약 전에는 정상증모우와 비슷한 수치를 나타내었으나 투약후 10주에 높게 나타났다($p < 0.05$). Holman¹⁹의 $11.9 \sim 10.4\text{g/dl}$, Schalm¹⁴의 $11.30 \sim 11.20(\text{Holstein}, 3 \sim 6\text{년})\text{g/dl}$, 정¹⁷의 $11.07 \pm 0.143\text{g/dl}$ (한우 수소, 2~6년), $10.745 \pm 0.034\text{g/dl}$ (한우 암소, 2~6년) 등의 결과와 비교할 때 정상적 범위의 수준이었다.

그리고 Isoprothiolane 투여후 10주에 적혈구수 및 혈구용적비 지방괴사우에서 모두 증가하였는데 Isoprothiolane이 조혈(造血)작용에 도움을 주는 것으로 사료된다.

혈액화학치에서는 혈청 칼슘의 13종에서 정상증모우와 지방괴사우간의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

총단백질은 지방괴사우가 투약 전과 후에 정상종모우와 비슷하였으며 투약 전과 후에 뚜렷한 변화를 나타내지 않아 Oka *et al*¹⁰이 화우에서의 보고와 東條²² 및 大谷²³의 흑모화우 지방괴사우와 정상우간의 차이가 없었다는 결과와 일치하였다. 알부민은 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않아 東條²²의 흑모화우에서 지방괴사우의 3.75(g/dl)로 정상우의 3.55(g/dl)보다 높았다($p < 0.05$)는 보고와 차이를 나타내었다. 크레아티닌은 투약 전에는 정상종모우와 비슷하였으나 투약후 10주에 경증우는 정상종모우보다 높아졌으며($p < 0.05$) 중증우도 높아지는 경향을 보였다. 혈액 뇨질소는 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않아 東條²²의 흑모화우 지방괴사우와 정상우간의 차이가 없었다는 결과와 일치하였다.

혈청 칼슘은 정상종모우가 11.0(mg/dl)이고 지방괴사우가 투약전과 후에 10.9~11.2(mg/dl)를 나타내어 藤等²⁴은 흑모화우 정상우의 4.7(mg/dl)보다 지방괴사우가 투약전과 후에 5.0~5.1(mg/dl)로 높았다($p < 0.001$)고 한 보고와 다른 결과를 나타내었다. 마그네슘은 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다.

소에 있어 간에서 합성되는²⁵ 콜레스테롤은 투약전 지방괴사우와 정상종모우간의 비슷하여 Oka *et al*¹⁰이 화우에서 지방괴사우가 88.6(mg/dl)으로 정상우의 120.5(mg/dl)로 낮았다는 보고와 東條²²의 흑모화우에서 지방괴사우가 113.7(mg/dl)로 정상우의 149.3(mg/dl)보다 낮았다($p < 0.05$)는 보고와 다른 결과를 보였다. 그러나 투약후 10주에 경증우에서 증가하였으며($p < 0.05$) 중증우도 증가하는 경향을 나타내어 Oka *et al*¹⁰이 화우에서 투약후 97.3(mg/dl)로 회복되어 정상우의 120.5(mg/dl)와 차이를 나타내지 않았다는 보고와 大谷²³의 흑모화우에서 88.4(mg/dl)에서 129.4(mg/dl)로 회복되었다는 보고와 일치하는 결과였다. Stuedemann *et al*²⁶은 반추가축의 콜레스테롤은 간에서 합성되므로²⁵ 지방괴사우에서 간기능 저하로 낮은 혈청 콜레스테롤 농도를 나타낸다고 하였다. 트리글리세라이드는 투약전 지방괴사우와 정상종모우간의 비슷하여 東條²²의 흑모화우 지방괴사우가 정상우보다 다소 낮았으나 뚜렷한 차이가 없었다는 보고와 일치하였으며 투약후 10주에 중증우는 높아졌으며($p < 0.05$) 경증우도 다소 높아지는 경향을 보여 Oka *et al*¹⁰이 화우

에서 지방괴사우가 20.4(mg/dl)로 정상우 15.2(mg/dl)보다 높았다가($p < 0.05$) 투약후 8주에 16.6(mg/dl)로 정상우와 비슷한 농도로 낮아졌다는 결과와 大谷²³의 흑모화우에서 투약후 2개월 후에 낮았었다는 결과와는 차이를 보였다.

혈당은 지방괴사우가 투약 전에는 정상종모우와 비슷하여 東條²²의 흑모화우에서 지방괴사우 64.9(mg/dl)로 정상우 59.4(mg/dl)보다 높았다는($p < 0.05$)는 보고와 차이를 나타내었고 투약후 10주에 지방괴사우 경증우, 중증우 모두 급격한 감소를 나타내었다($p < 0.05$).

γ -GGT는 투약전 지방괴사우가 정상종모우와 비슷하였으며 투약후 10주에 지방괴사우가 다소 높아지는 경향을 보였으나 뚜렷하지는 않았다. GPT는 투약 전에는 정상종모우와 비슷하였으며 경증우 및 중증우 모두 투약후 10주에 다소 높아지는 경향을 나타내었다. LDH는 정상종모우와 지방괴사우간 및 투약전과 후에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. GOT는 투약전 지방괴사우와 정상종모우간에 비슷하였으며 투약후 10주에 지방괴사우가 다소 높아지는 경향을 보였으나 뚜렷하지는 않았다. 이러한 결과는 東條²²의 흑모화우에서 지방괴사우와 정상우간의 차이를 나타내지 않았다는 보고와 일치하는 결과였다. Creatine kinase는 투약전 지방괴사우와 정상종모우 간에 비슷하였으며 투약후 10주에 지방괴사우가 다소 높아지는 경향을 보였으나 뚜렷하지는 않았다.

Motoi *et al*⁵은 지방괴사우는 아미노산의 농도변화에 대한 체장원성 호르몬의 합성분비가 비정상적이었다고 하였으며 Lavau *et al*²⁷은 고지방사료를 급여한 쥐에서 인슐린에 의한 혈당대사가 억제되어 산화되어진다고 하였으며 Richardson과 Czech²⁸은 이러한 혈당대사 억제가 acetyl CoA carboxylase 및 fatty acid synthetase의 활성이 감소하기 때문인 것으로 보고하였다. Katamoto *et al*¹은 고지방사료를 급여한 쥐에서 phytosterol 혹은 Isoprothiolane을 급여시 지방세포가 더 많은 트리글리세라이드를 축적할 수 있고 지방분해가 활발해지고 또한 지방세포막의 인지질의 지방산 조성을 불포화지방산으로 바뀐다고 하였다.

소의 경우 농후사료를 과다급여하고 조사료를 부족하게 급여시 지방괴사가 유발되고 미생물에 의해 제1위내 생성되는 휘발성 지방산중 유산(lactic acid)이 증가하여 제1위액의 수소이온농도(pH) 감소로 제1위 과산증(rumen acidosis)을 일으킨다³. 이로 인하여 제1위내의 미생물의

활성이 저하되고 타액의 분비 및 제1위 운동의 억제로 소화장애 및 이상발효가 나타나 급성 고창증, 급만성 위염 및 제1위 각화부전증 등의 소화기 질병을 야기하게 된다. 제1위 점막의 염증 및 궤양의 형성은 소화관내의 상재균총인 괴사간균(*Fusobacterium necrophorum*)이 위점막 속으로 침입하여 문맥을 경유하여 간세포에 작용하여 간농양(liver abscess)을 유발시켜 간기능장애를 일으킨다²⁹. 본 시험에 공시된 종모우들은 농립부에서 고시한 검정요령에 의거 당대검정시 충분한 유전능력을 나타내도록 하기 위하여 농후사료 및 조사료를 무제한 급여하여 사양관리되어진 소들로 4~10세이다.

따라서 지방괴사우는 체장의 내분비기능 장애에 따른 지방대사의 비정상성⁵ 및 간기능 저하로 인한 지방대사의 장애⁶로 인하여 발생하는 것으로 사료되며 isoprothiolane의 작용기전은 불명확하지만 본 실험에서 Isoprothiolane 투약후 지방괴사우에서 총콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 크레아티닌이 증가하고 혈당이 낮아지는 결과가 나타나 isoprothiolane이 혈당의 산화를 감소시켜 지질로의 전환을 증가시키고 적혈구의 수의 증가로 지방괴사피로의 혈액공급이 증가하여 지방괴사우에 대한 치료효과가 나타나는 것으로 사료된다.

결 론

본 연구는 한우 종모우에서 종종 발생하고 있는 복부 지방괴사증(abdominal fat necrosis)의 치료를 위하여 일본 화우에서 치료효과가 있다고 보고된 isoprothiolane을 지방괴사증을 앓고 있는 한우 종모우 10두를 중증우 5두, 경증우 5두로 시험구에 공시하여 체중 kg당 50mg씩 8주간 경구투여하여 지방괴사피, 체중, 정액성상 및 혈액치와 혈액화학치의 변화를 조사하여 isoprothiolane의 작용기전 추정과 치료효과를 규명하고자 실시하였다. 시험우 10두중 중증우 4두에서 증상이 개선되었으며 개체간의 호전되는 속도가 다르게 나타났다. 체중 및 정액성상은 isoprothiolane 투여전·후에 뚜렷한 변화를 나타내지 않았다. 혈액치에서 지방괴사우는 적혈구수와 혈구용적비가 투약전보다 투약후 10주에 증가하였으며($p < 0.05$) 특히 혈구용적비는 정상우보다도 높게 나타났다. 혈액화학치에서는 크레아틴, 트리글리세라이드, 총콜레스테롤 농도에서 투약전 보다 투약후 10주에 높아지는 경향을 나타내었고 혈당은 투약전보다 투약후 10주에 낮은

농도를 나타내었다. 따라서 isoprothiolane은 혈당의 산화를 감소시켜 지질로의 전환을 촉진하고 적혈구의 증가로 지방괴사피로의 혈액공급량이 증가하여 지방괴사 치료효과를 나타내는 것으로 추정되어 Isoprothiolane은 한우에서 지방괴사 치료약으로 이용가능하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Katamoto H, Kurihara S, Shimada Y. Effects of Isoprothiolane and Phytosterol on Lipogenesis and Lipolysis in Adipocytes from Rats of Dietary Fat Necrosis. *Jpn J Vet Sci*, 52(6):1189-1197, 1990.
2. Shimada Y, Katamoto H, Ishida S, et al. Therapeutic effect of Isoprothiolane on bovine fat necrosis. *Jpn J Vet Sci*, 50(5):1017-1024, 1988.
3. Shimada Y, Morinaga H. Studies on bovine fat necrosis. I. Epizootiological observation on adiponecrosis. *J Jpn Vet Med Assoc*, 30:584-588, 1977.
4. Katamoto H, Kurihara S, Shimada Y. Effects of isoprothiolane and phytosterol on serum lipids and adipose tissue of rats given saturated fat diet. *Jpn J Vet Sci*, 51(1):119-127, 1989.
5. Motoi Y, Kinno S, Minamino K, et al. Treatment and clinicobiochemical observations of cows affected with fat necrosis. *Jpn J Vet Sci*, 46(3):281-289, 1984.
6. Vitovec J, Proks C, Valvoda V. Lipomatosis(fat necrosis) in cattle and pigs. *J Comp Path*, 85(1):53-59, 1975.
7. Shimbayashi K, Shoya S, Motoi Y, et al. Biochemical analysis and pathological observation on abdominal fat necrosis in cows. *Bull Natl Inst Anim Health*, 86:17-24, 1983.
8. Bridge PS, Spratling FR. Bovine lipomatosis. *Vet Rec*, 74:1357-1362, 1962.
9. Shimada Y. Studies on fat necrosis in cattle. 3. Hematological findings. *J Jpn Vet Med Assoc*, 32:210-216, 1979.
10. Oka A, Yamasaki T, Shibatani M, et al. Efficacy of isoprothiolane for the treatment of fat necrosis in cattle. *Brit Vet J*, 144:507-514, 1988.
11. Katamoto H, Aoki M, Shimada Y, et al. Lipoprotein lipase activity of postheparin plasma in Japanese black

- cattle affected with fat necrosis. *Brit Vet J*, 152(3): 339-345, 1996.
12. AOAC. Official methods of analysis, 15th Ed. Assoc Official Analytical Chemists, Washington, DC, 1990.
 13. SAS/STAT User's guide. release 6.03 edition SAS institute Inc., Cary. NC, USA, 1988.
 14. Schalm OW. In *Veterinary hematology*. Lea & Febiger, Philadelphia : 181, 1961.
 15. Greatorex JC. Observations on the haematology of calves and various breeds of adult dairy cattle. *Brit Vet J*, 113:29-33, 1957.
 16. Benjamin MM. Blood cytology of shipping fever in beef cattle. *Am J Vet Med Ass*, 123:209-214, 1953.
 17. 정창국. 한우성우의 혈액학치 및 혈액화학치에 관한 연구. 제1보 한우성우의 혈액학치에 관한 연구. 대한수의학회지, 5:61-96, 1965.
 18. Swenson MJ, Goetsch DD, Underbjerg GKL. Effects of dietary trace minerals, excess calcium, and various roughages on the hemogram, tissues and estrous cycle of hereford heifers. *Am J Vet Res*, 23:803-808, 1962.
 19. Holman HH. Changes associated with age in the blood picture of calves and heifers. *Brit Vet J*, 112:91-96, 1956.
 20. Greatorex JC. Studies on the haematology of calves from birth to one year of age. *Brit Vet J*, 110:120-126, 1954.
 21. Reid JT, Ward GM, Salisbury RL. Mineral metabolism studies in dairy cattle. IV. Effects of mineral supplementation of the prepartal diet upon the composition of the blood cows and their calves at parturition. *J Nutrition*, 36:75-81, 1948.
 22. 東條博之. 繁殖用黒毛和種の脂肪壊死症治療試験. 獸醫畜産新報, 798:13-22, 1988.
 23. 大谷健, 向島辛司, 和田研一. 牛の脂肪壊死症治療試験. 獸醫畜産新報, 798:27-31, 1988.
 24. 藤滋, 山本三男, 紫田照志, 西田秀美 等. イソプロチオウソ製劑による牛脂肪壊死症の治療果と血清生化學的變動. 家畜診療, 326:37-43, 1990.
 25. Bell AW. In *Lipids Metabolism in Ruminants Animals*, ed, WW. Christie, Pergamon Press. Oxford:363, 1981.
 26. Stuedemann JA, Rumsey TS, Bond J, et al. Association of blood cholesterol with occurrence of fat necrosis in cows and tall fescue summer toxicosis in steers. *Am J Vet Res*, 46(9):1990-1995, 1985.
 27. Lavau M, Fried SK, Susini C, et al. Mechanism of insulin resistance in adipocytes of rats fed a high-fat diet. *J Lipid Res*, 20:8-16, 1979.
 28. Richardson DK, Czech MP. Primary role of decreased fatty acid synthesis in insulin resistance of large rat adipocytes. *Am J Physiol*, 234:E182-E189, 1978.
 29. Morrow DA. Fat cow syndrome. *J Dairy Sci*, 59:1625-1629, 1975.