

小腸의 病態生理에 關한 知見

5. 下痢發症機轉

鄭 雲 翼

(家畜衛生研究所)

林 昌 亨

(서울대학교 獸医科大学)

머리말

사람, 動物을 莫論하고 臨床上 下痢症狀를 遭遇할 機會는 많다. 下痢의 概念은 糞便의 水分含量增大와 排便回數의 增加인 바 水分含量의 程度는 Buchner에 依하면 便秘便은 75%, 正常便 80%, 粥狀便 82~85%, 液狀便 90%라고 한다. 이와 같이 大量의 水分이 排便過程에서 損失되고 보면 自然히 生体内的 電解質도 逸失하게 마련이다. 따라서 水分 및 電解質代謝 異常으로 脫水, acidosis가 惹起되어 發育障害와 斃死까지 招來한다.

그러므로 各種 疾患에서 나타나는 下痢의 原因과 그 發症機轉을 明確히 把握하는 것이 鑑別診斷과 治療 및 予防對策을 講求하는데 매우 重要하다.

下痢의 原因

疾病으로서나 一般症狀의 하나로서나 下痢의 發症病理는 다음 세가지의 要因이 있다.

가) 腸蠕動의 亢進에 따라 內容物通過가 促進됨으로써 充分한 水分을 吸收할 수 없다.

나) 腸粘膜의 器質的變化 및 機能的變化的 異常으로 水分吸收能이 減退된다.

다) 腸粘膜의 透過性亢進과 腺細胞로 부터의 分泌過多로 水分, 消化液, 粘液 등이 過剩分泌되고 있다.

以上の 3要因이 原因에 따라 單獨 또는 複合의 相乘하여 下痢를 일으키는데 大部分의 경우 後者の 例가 많이 發生하고 있다. 이런 事例들을 消化管自體의 器質的인 變化뿐만 아니라 消化管 以外의 機能的障害 特히 自律神經系의 異常과도 密接한 關係가 있다.

下痢의 原因에 따라 下痢症을 分類하여 보면 原發部位에 依해 小腸性, 大腸性下痢症, 病因에 따라 感染性 또는 非感染性 下痢症 그리고 機能性 및 器質性下痢症이 있고, 病態에 의해서 急性, 慢性下痢症 등 여러가지 分類가 있다.

여기에 송아지下痢症을 病因別로 分類하여 그 發生病理를 表 1에 整理하였다.

家畜의 正常 排便回數

下痢도 排便의 一種이다. 어느 때는 腸內毒素의 排除手段이기도 하다. 下痢는 前述한 바와 같이 腸管에서의 糞便排泄이 자주 일어난다는 事實이다. 이 變化는 個體의 腸管의 習性和 集團全體의 標準度量과 깊은 關係가 있는 것이다. 排便反射의 刺戟은 直腸의 伸長에 依하여 肛門部에 있는 知覺神經末端에 傳達되고 있다.

即, 外側의 肛門括約筋은 隨意性으로 調節하고 있고 外陰部神經의 知覺 및 運動神經에 支配되고 있다.

한편 結腸과 直腸은 骨盤神經의 遠心性和 求
心性線維에 依하여 規制되고 있고 肛門括約筋
의 中樞는 脊髓의 腰部 後方에 依置하고 있으며
그 以上の 高位中樞는 第4 腦室床에 位置하고

있다.

下痢時에는 大腸粘膜炎의 興奮이 亢進되며 內
容物이 少量일지라도 強한 收縮이 일어나서 直
腸의 蠕動運動에 依해 直腸縱走筋의 收縮으로

表 1. 下痢症의 分類와 그 發生病理

-
- I. 感染性下痢症
1. Virus性 下痢症
 - 가. 病因: Rota, Corona, Adeno, BVD, 其他
 - 나. 發生病理: 腸粘膜炎의 障害에 依한 水分吸收不全과 分泌亢進 및 腸蠕動亢進에 依함.
 2. 細菌性 下痢症
 - 가. 病因: *E. Coli*, *Salmonella* 菌, *Clostridium* 菌 等.
 - 나. 發生病理: 大腸菌 Enterotoxin에 依한 分泌 腸蠕動亢進, 增殖된 大腸菌에 依해 胆汁酸鹽分解로 脂肪吸
收不全
Salmonella 菌: 小腸粘膜炎障害로 吸收不全, 分泌亢進, 腸蠕動亢進, Bilirubin이 腸內를 急速히 通過.
Clostridium 菌: 毒素에 依한 腸粘膜炎壞死.
 3. 原虫性 下痢症
 - 가. 病因: *Coccidium* 等
 - 나. 發生病理: 腸粘膜炎壞死
 4. 寄生虫性 下痢症
 - 가. 病因: *Ostertagien*, *Cooperia* 等
 - 나. 發生病理: 機械的刺戟에 依한 腸蠕動亢進.
- II. 非感染性 下痢症
1. 消化不良性下痢症
 - 1) 醱酵性下痢症
 - 가. 病因: 不消化炭水化合物의 過剩攝取, 消化酵素分泌障害.
 - 나. 發生病理: 炭水化合物의 消化不良에 依한 醱酵産物의 刺戟으로 腸蠕動亢進과 透過壓 上昇에 依한 吸收不全
 - 2) 腐敗性下痢症
 - 가. 病因: 不消化蛋白質의 過剩攝取, 消化酵素分泌障害.
 - 나. 發生病理: 蛋白質의 消化不良에 依한 醱酵産物의 刺戟으로 腸蠕動亢進과 透過壓 上昇에 依한 吸收不全
 - 3) 脂肪性下痢症
 - 가. 病因: 脂肪消化不良
 - 나. 發生病理: 脂肪消化酵素, 胆汁分泌不足, 細菌異常增殖.
 - 4) 食餌性下痢症
 - 가. 病因: 不規則給飼, 飲水
 - 나. 發生病理: 腸蠕動異常.
 2. 胃性 下痢症
 - 가. 病因: 第1-4胃의 機能的, 器質的障害 (Rumen acidosis, Rumen alkalosis, 胃粘膜炎糜爛, 潰瘍, 變位 等)
 - 나. 發生病理: 內容物 通過時間 異常
 3. 神經性下痢症
 - 가. 病因: 環境, 飼育, 飼養管理失宜
 - 나. 發生病理: Stress로 速走神經興奮, 腸蠕動亢進, 消化酵素 分泌異常.
- III. 其他
1. 不良飼料 (곰팡이汚染飼料)攝取
 2. 給與飼料의 急激한 變動
 3. 全身性疾患의 一般症狀
 4. 實質臟器障害의 一般症狀
-

말미암아 直腸은 短縮되고 同時에 直腸内圧도 周期的으로 上昇함으로 肛門括約筋을 弛緩시켜 下痢가 일어난다.

一般的으로 牛에 있어서 牛舍内에 飼育中인 것은 8~12回/日이고 放牧中인 것은 16回/日 以上이다. 馬에서는 大体로 牛와 비슷하다. 泌乳中의 乳牛는 濃厚飼料의 多給에 따라 12~24 回/日이다. 한편 犬, 고양이 등 肉食獸에서는 1~3回이고 炭水化物飼料를 攝取한 것은 이 以上の 回數를 나타내고 있다.

攝取한 飼料의 胃腸内 滯留時間을 牛에서는 2~4日, 馬에서는 1~4日이 標準이고 豚, 犬, 고양이 등의 單胃動物에서는 消化器管内 滯留는 約 12~36時間이다.

腸蠕動減退, 兩後肢의 麻痺 또는 腹痛이 있을 때는 蠕動이 減少하여 排便回數도 減少된다. 反對로 蠕動運動이 亢進되는 病因이 存在하게 되면 排便回數는 增加하게 마련이다. 그런데 消化管内 通過速度가 增加하였는데도 不拘하고 感染時의 下痢때는 腸管의 運動障害가 隨拌되고 있다.

下痢의 強度

下痢의 強度 即 下痢液量(D)은 飼料의 水分含量(W), 消化液 및 電解質液分泌量(V) 등을 합친 것에서 腸管의 水分吸收量(R)를 除한 것으로 다음과 같은 公式이 成立된다.

表 2. 下痢便의 病理性狀

1. 臭氣	가. 腐敗臭強함 : 腐敗性下痢, 重症下痢
	나. 腐敗臭弱함 : 哺乳中下痢(乳酸臭)
	다. 酸臭強함 : 酸酵性下痢
2. 色調	가. 白-灰白-黃色 : 脂肪便 大腸菌性下痢
	나. 淡黃-淡紅 : 酸酵性下痢
	다. 淡灰黃色 : 消化不良便, virus性下痢
	라. 綠色便 : Salmonella性下痢
	마. 暗色便 : 腐敗性下痢, virus性下痢
3. 形狀	가. 水樣性下痢 : 急性感染性下痢
	나. 泥狀-軟便 : 其他下痢
4. 混入物	가. 血液 : 組織障害性(virus, 細菌, 原虫) 部位, 經過에 따라 色調가 赤色-暗黑色 胃, 小腸-黑色便 大腸以下-赤色便
	나. 泡沫 : 酸酵性下痢
	다. 粘液 : 炎性이 大腸까지 波及
	라. 消化残渣 : 消化不良便(消化程度, 障害部位에 따라 差異)

$$D = (W + V) - R$$

따라서 W+V가 增加하면 할 수록 또는 R가 減少할수록 下痢가 甚하게 나타난다. 感染性下痢 特히 Enterotoxine일때는 V가 增加하고 있다.

그리고 腸管의 水分吸收量(R)減少度는 腸管上皮細胞傷害度(E), 腸管吸收面積減少度(F), 腸管内攪 運動減退度(K), 絨毛運動減退度(Z), 腸蠕動運動亢進度(P) 등과 比例한다.

表 3. 正常便과 下痢便의 水分 및 電解質

區 分	正常-下痢 송아지頭數	便 中 排 泄		
		正 常	下 痢	增 加
總 量	7-5	5.9±1.0	129.8±33.3	22.0X
水 分 %	7-8	72.8±2.8	94.1±0.5	21.3%
水 分	7-5	4.3±1.0	122.1±33.3	28.4X
Na	7-5	9.5±2.5	258.5±68.6	27.2X
K	7-5	5.6±1.4	97.8±45.7	17.5X
Cl	7-5	7.6±2.7	282.9±109.8	37.2X
Ca	2-2	5.4±3.5	130.8±14.3	24.2X
Mg	2-2	0.41±0.35	16.4±0.74	40.0X

体重 1kg当 日量(g).....(平均值±標準誤差)

電解質 mg/kg/日.....(平均值±標準誤差)

下痢便의 病理性狀

下痢便의 病理性狀은 給與飼料의 種類에 따라 差異가 있으며, 消化器病變 및 輕重과 内容物의 通過所要時間에 따라 性狀이 變化된다.

糞便은 消化管을 通過한 것이므로 下痢便에 나타나는 肉眼의 所見은 消化器官 그 自体의 機能狀態와 疾病을 指標할 수 있는 것이라고 할 수 있다. 表2에 下痢症의 初期便을 中心으로 그 性狀의 差異에 依한 病因의 鑑別診斷上의 概略的인 区分을 表示하였다.

下痢便의 生化學的 性狀

1~3日齡의 新生犢牛 8頭를 試驗牛로 하고 그중 3頭는 自然發症의 下痢, 2두는 糖(2g/kg體重)을 1日 2回 投與한 송아지의 下痢, 3두는 下痢症으로 斃死된 腸管에서 採取한 内容物을 經口投與하여 發症케 한 下痢便 등을 가지고 便의 生化學的 性狀을 分析한 Lewis의 成績을 보면 表3과 같고 또한 TGE virus의 實驗的 下痢便을 感染仔豚의 分析한 試驗成績을 보면 表4와 같다.

이들 두 成績에서 보면 송아지나 자돈에 있어서 下痢時에 水分排泄이 많아 수송아지에 있어서는 21.3%가 增加하고 TGE感染仔豚에서는 30배에 達하는 大量의 水分을 排泄하고 있다.

또한 各種電解質도 損失되고 있는데 Na는 송아지에서 27배, 돼지에서는 45배, K의 損失에 있어서는 송아지에서 17.5배, 돼지에서는 46배라는 莫大한 量을 排泄하고 있다.

表4. TGE Virus感染豚의 下痢便性狀

区 分	对 照	TGE感染群
試驗仔豚數	6	6
飼料攝取量(g/日)	160	94
排 便 (1日)		
水 分 (g)	1.3	40.7
N (g)	0.03	0.56
Na (mg)	1.1	49.8
K (mg)	5.0	231.1

表5. Corona Virus感染犢牛의 体液變化

	正 常	下 痢	變化率(%)
體重(kg)	33.1±1.8	29.5±2.2	-10.9±1.4
生体水分	85.8±0.8	79.7±2.0	- 5.6±3.2
細胞外液	23.8±0.9	14.4±1.0	-35.4±16.4
血 漿	6.4±0.1	4.1±0.6	-40.0±8.0
細胞內液	62.0±1.0	64.0±2.3	+ 9.5±3.8
筋肉水分	79.2±0.1	79.7±0.2	+ 0.6±0.2

下痢에 따른 動物體의 變化

下痢가 發症하게 되면 水分과 各種電解質이 腸管에서 流出되어 나간다. 이 損失로 動物體 內에서도 여러가지 變化가 일어난다.

Corona virus感染犢牛에 나타난 所見을 보면 表5와 같이 莫大한 水分損失이 생긴다. 이 損失은 主로 細胞外液의 喪失인 것이다(35%). 特히 血漿水分은 40%의 減少를 일으키고 있다.

이와 反對로 細胞內液은 9.5%, 筋肉水分은 0.6%로 增加하는 傾向을 보여주고 있다. 이 時期의 송아지의 筋肉量은 體重의 36.5% 이므로 水分損失로 因한 全體重의 減少는 10.9% 程度로 低下되는 셈이다.

血漿水分量의 低下, 細胞內液의 增加, 血漿蛋白質量의 增加는 腸管으로 부터의 水分脫出에 依한 것이라고 直接的으로 생각할 수 있으나 血漿蛋白質의 增加는 消化管에서 蛋白質의 逸失의 結果로서 Energy의 不足이 생겨 이를 補充하기 위한 蛋白質의 異化作用에 起因된 것이라고 생각하여야 할 것이다. 血漿水分量의 減少에 따

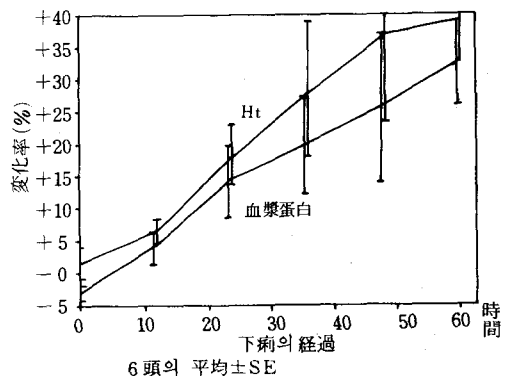


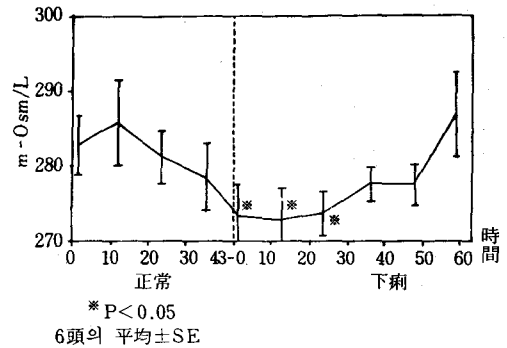
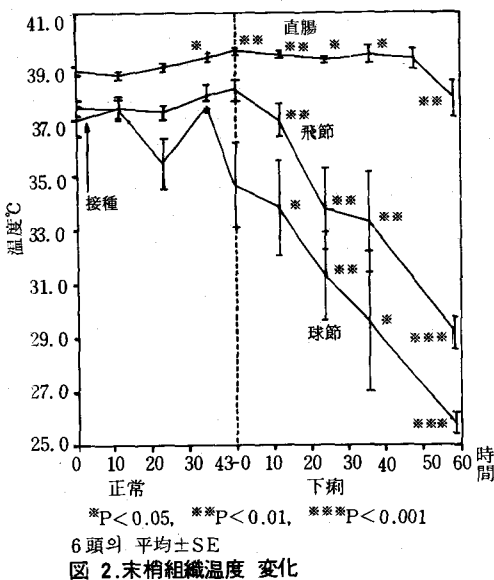
圖 1. 下痢時의 Ht와 血漿蛋白質(PP)

은 血球容積(Ht)值의 增加는 血液量의 減少를 意味하는 것이어서 血行動態上 shock로 進展될 可能性이 있음을 念頭에 두어야 할 것이다.

그러나 血漿蛋白濃度는 송아지의 個體間 變化의 幅이 넓어 平均値를 가지고 變化狀態를 볼 때 그다지 重大한 意味가 있다고 보기 어렵다 (圖 1). 그러나 血漿蛋白, Ht值의 上昇과 體重減少사이에는 負의 相間關係가 있으므로 輸液療法로 脫水를 矯正하면 持續的인 下痢症을 改善할 수 있을 것이다.

消化管에서의 脫水로 血液量減少가 惹起되는데 이로 因하여 末梢血管의 收縮과 局所的인 貧血이 일어난다. 이 結果 代謝活性이 低下되어 末梢組織의 溫度가 下降한다(圖 2). 飛節(繫關節)과 球節(跗關節)部の 皮溫이 低下되고 死戰期에는 環境溫度에 近似하게 된다. 末梢血管收縮은 血壓을 維持하여 實質器官에 血液이 順行토록 하기 위한 措置이다. 末梢組織의 皮溫이 下降하여도 直腸溫은 死戰期까지 增加하는데 正常以下로 急速히 下降하게 되면 斃死期에 이르렀다는 것을 意味하는 것이다.

血漿의 浸透壓은 下痢發症前的 潛伏期때 부터 減少하기 시작한다. 이어서 急激히 增加한



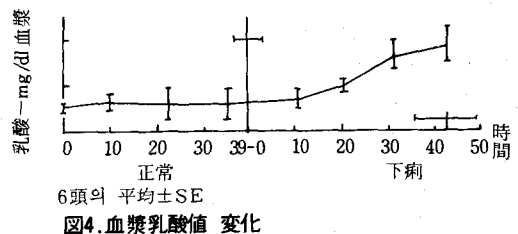
다. 死戰期의 上昇을 除外하고 下痢經過中에는 明白한 低下가 繼續되고 있다(圖 3).

細胞外液의 浸透壓減少는 細胞外液이 細胞內와 腸管腔으로 水分移動의 增加를 促進하는 役割을 하여 重症下痢, 部分的인 細胞內液量의 增加, 細胞外液의 損失 등을 意味하는 것이다.

血漿浸透壓의 明確한 增加는 斃死直前의 송아지에 出現한다.

그리고 末梢血液의 酸素壓低下와 乳酸產生 및 末梢循環 特히 腎臟의 血流量減少에 依하여 血中尿素態窒素의 增加 등이 出現하게 되는데 이 現象을 血漿乳酸量으로 觀察하여 보면 圖 4와 같다.

電解質의 腸管內에서의 脫出과 乳酸量 增加는 Acidosis를 일으키게 한다. Acidosis가 일어나는 제일의 原因은 下痢便을 통한 重曹의 喪失인 것이다. 腸內有機物에서 腸內微生物의 醱酵로 乳酸이 生成되어 吸收됨으로 Acidosis가 일어난다는 思考方式이 있는데 小腸의 吸收上皮細胞에 virus感染이 있으면 機能的으로 輸送能이 極端的으로 低下되는 事實로 보아 凝問視



하지 않을 수 없다. 오히려 吸收되지 않은 有機營養物은 細菌增殖의 좋은 基質로 利用될 것이다. virus性下痢일 때 12脂腸과 回腸內的 細菌數增加가 認定되는 事例가 많은 事實로도 알 수 있다.

Acidosis의 제 2의 原因으로서는 脫水에 依한 腎機能低下로 腎의 水素Ion排泄이 減少되는데 있다. 한편 乳酸量上昇은 血液量減少와 末梢血管收縮에 依한 酸素圧欠乏의 結果이며 乳酸의 利用減少는 普通 肝臟損傷이 없는데도 筋肉性adolorase (ALD), Hydroxybutylate hydrogedenase (HBD), Creatine phosphotinase (CPK) 등의 活性이 上昇하는 것으로 보아 心筋과 骨格筋의 損傷때문일 것이다. 細胞內 Acidosis로 發展하게 되면 肝臟의 酸化還元能의 變化로 乳酸의 利用이 限定될 可能性도 있다. 還元된 Nicotinamide adenine nucleotide (NAD)의 增加는 H⁺와 마찬가지로 乳酸의 bilirubin酸代謝를 減少시킨다. 이 現象은 乳酸이 포도당으로 轉換하는데 重要하다.

下痢에 따른 細胞外液의 Acidosis는 또한 細胞內Acidosis를 誘發한다. 細胞內 pH低下는 血中pH와 平行하는데 그 理由는 細胞內H⁺의 産生增加와 細胞內로의 H⁺의 移動때문이다. 細胞內H⁺濃도가 增加한 結果로 Ion性 荷電Balance를 維持하기 위하여 K⁺이든가 Na⁺가 細胞外로 移動하고 그리고 Cl⁻의 細胞內로의 移動이 增加하게 마련이다. 血漿, 筋肉細胞內的 Cl⁻濃度의 變化는 송아지下痢症에서는 觀察되지 않고 있으나 ³⁶Cl 分布의 增加가 있다는 報告를 생각할 때의 變化가 体内的 어느 細胞에서 일어나고 있음을 알 수 있다.

下痢하는 송아지에 있어서는 血漿中の Na濃度가 徐徐히 減少하지만 때로는 高Na血症이 瀕死期의 激甚한 脫水症例에서 나타나기도 한다. 組織의 緩衝效果는 大部分이 細胞外로 移動하는 K⁺의 增加에 起因하는 것이다 (圖 5).

여기에 더하여 細胞內H⁺의 增加는 細胞의 代

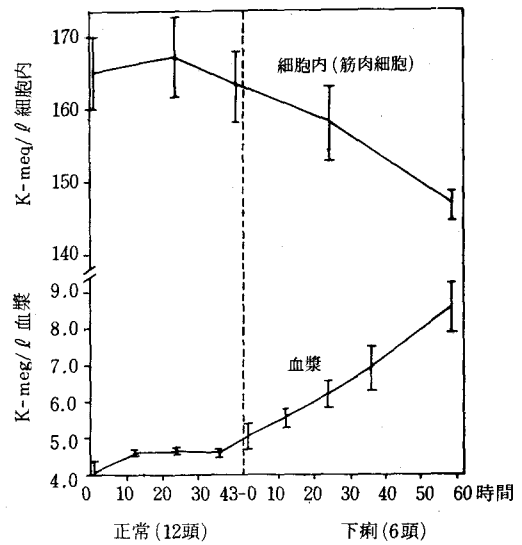


圖 5. 下痢時의 K濃度 變化

射機能을 抑制하므로 細胞外液속으로 K⁺의 大量의 湧出이 일어난다.

正常細胞內的 K⁺濃度は 167±4mEq/l 이며 正常血漿中濃度は 4.6±0.1mEq/l 이다. 이 關係는 圖 6에서 보는 바와 같이 細胞內濃도와 血漿中濃度の 比率는 正常에서는 36이고 瀕死期에서는 17로 正常의 50%以上 減少하고 있다.

K⁺는 体内에서 가장 大量으로 存在하는 Ion이며 Mg²⁺와 더불어 細胞內 陽Ion의 主体이다. K⁺는 細胞內濃도가 높고 一定量은 蛋白과 結合하고 있으며 其他 磷酸根, Glycogen 등의 細胞內 構成物質과 結合하고 있다. 이 K는 浸透圧効

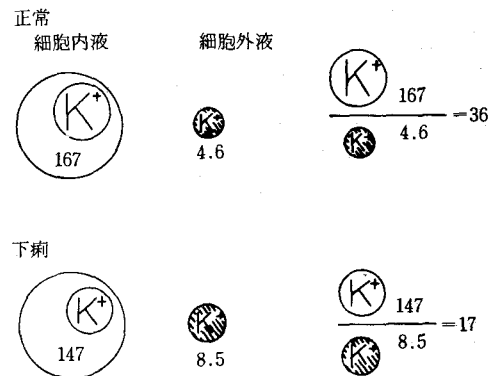


圖 6. 細胞內K濃度/細胞外液濃度

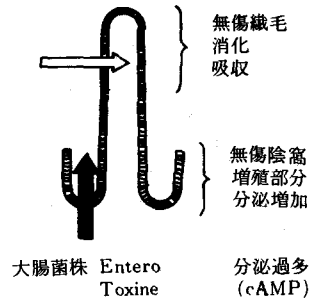
果가 없다. Ion化한 K^+ 가 細胞内外의 浸透压을 正常的으로 維持하기 위하여 細胞内液속에 存在하고 있다. 이 細胞内 K^+ 가 消失되면 水分 및 이와 結合된 蛋白과 Glycogen도 同時에 消失하게 된다.

細胞外液속의 K^+ 濃度の 上昇으로 말미암아 心拍數가 減少된다. 血漿속 K^+ 濃도가 1.0mEq/l 增加할 때마다 8 ± 2 /分の 心拍數가 減少되고 있다. 그리고 心電圖에서 P波와 T波의 倒立, T波의 尖銳化가 생겨 終來에는 P波가 消失된다. 이 때 不整脈이 나타나 結局은 心不全으로 斃死하게 된다.

腸管内 水分增加의 原因

1~3週齡의 송아지에 있어 唾液, 胃液, 脾液, 胆汁, 腸分泌液 等の 消化液이 小腸内로 分泌되는 量은 約 6l/時이다. 그리고 胃腸管으로 부터 吸收되는 水分量은 每日 血液量의 數倍量이 된다. 이와 같은 液体의 흐름은 두가지 方向에서 일어나고 있으며(Bidirectional flux) 擴散은 上皮細胞間 接合部의 小孔(Pore)을 通하여 이루어지고 있다. 正常的으로는 水分과 電解質의 持續的인 流出, 流入이 腸粘膜에서 行해지고 있는데 分泌性的인 流出(血液에서 腸管腔으로)과 同時에 吸收性的인 流入(腸管에서 血液속으로)이 일어난다. 正常時에는 勿論, 流入量이 流出量을 超過하게 마련이다. 그러나 炎症時에는 小孔의 口徑이 增大되고 靜水圧이 增加하므로 血液에서 腸管腔으로 흐르는 圧勾配가 低下되므로 流出量이 增加하게 된다. 例를 들면 病原性大腸菌 感染時에 Enterotoxine에 依하여 腸絨毛上皮의 分泌量이 增加하고 吸收能을 停止 내지 抑制되고 있다. 腸粘膜陰窩(Crypt)에서의 分泌增加는 細胞의 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)의 增加에 起因된 것이다(圖 7).

그런데 各種의 virus感染例를 觀察하여 보면 腸管絨毛上皮의 侵襲部位가 相異하다(圖 8).



大腸菌株 Enterotoxine 分泌過多 (cAMP)
圖 7. Enterotoxine에 의한 Crypt分泌增大

돼지의 TGE에서는 絨毛의 大半을 侵犯하고 송아지의 Rota virus, 哺乳Mouse의 Rota virus는 上部의 成熟한 絨毛上皮를 攻擊하며 고양이 Parvo virus는 陰窩部의 增殖中에 있는 未成熟上皮를 侵犯한다.

이 點을 腸管絨毛上皮의 再生과 깊은 關係가 있다. 再生不良性的인 陰窩가 侵犯을 當하면 絨毛性的인 吸收上皮에로의 成熟置換이 困難하게 되어 絨毛의 萎縮과 脱落으로 終末에는 腸粘膜은 虛脱하게 된다. 이 時期에 機能低下로 因한 吸收不全으로 營養失調가 된다. 고양이의 汎白血球減少症에서는 陰窩의 再生不良때문에 腸粘膜 再生은 成熟貓일지라도 매우 至難하여 再生速度가 大端히 援慢하다.

Enterotoxine 作用

Gram陰性菌의 細胞壁의 構成成分인 Lipopolysaccharide(LPS)의 Lipid A에 依하여 Enterotoxine shock가 惹起된다는 것은 近年 잘 알려진 事實이다.

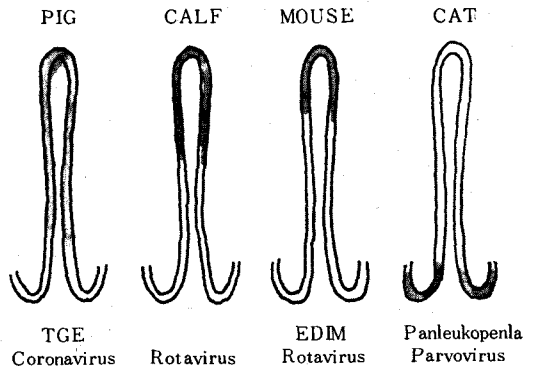


圖 8. 各種virus의 腸絨毛上皮의 侵襲部位

下痢由來 K 88, K 99, K 987의 抗原(Protein)을 지닌 大腸菌이 產生하는 Enterotoxine에는 60°C, 30分間 加熱에 失活하는 易熱性毒素(LT)와 100°C 30分間 加熱에서 安定하고 있는 耐熱性毒素(ST)의 2種이 있는데 이 Enterotoxine의 作用機序는 다음과 같이 이루어진다.

即, First messenger인 Enterotoxine이 腸絨毛의 吸收上皮細胞膜의 構成分인 Ganglioside (GM₁)를 Receptor로 삼아 이와 結合하여 細胞膜속에 存在하는 Adenyl cyclase를 活性化시켜 ATP에서 cyclic AMP를 產生토록 한다. 이 cAMP가 second messenger가 되어 細胞内の 各種酵素를 차례로 活性化시켜 最後에는 電解質代謝 및 Energy代謝를 調節한다. 따라서 電解質의 能動輸送에 있어 Na⁺가 吸收阻害와 Cl⁻의 分泌亢進이 일어나 水分이 腸管腔으로 向하여 分泌增加하게 되는 것이다 (圖9).

한편 Na⁺, K⁺의 能動輸送은 Na K-ATPase에 依한다. 即 Na pump이다. 細胞内の Na⁺의 流出과 細胞外液의 K⁺의 取入하는 比率은 3 : 2이며 이 사이에 ATP가 1mol의 ADP와 無機磷酸으로 된다. 그런데 송아지의 Corona na virus感染時에 나타나는 Na K-ATPase상태를 보면 圖10에서 보는 바와 같이 Na K-ATPase는 거의 영향을 받지 않으나 空腸과 回腸에 있어 ATPase는 著明하게 活性低下가 되고 있음을 알수 있다. 이 理由는 ATPase는 絨毛의 邊緣에 存在하고 있고 Na K-ATPase는 絨毛上皮細胞膜의 基底와 細胞膜側面부의 內側

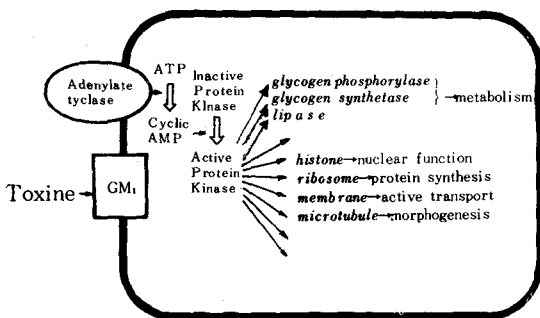


圖9. Enterotoxine의 作用機轉

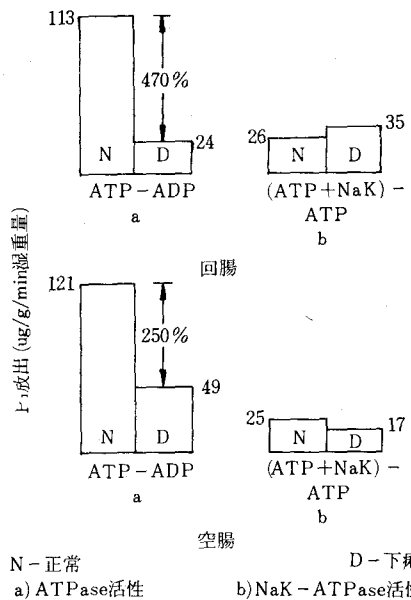
에 存在하고 있으므로 絨毛의 尖端邊緣部가 侵犯을 받으면 ATPase의 無機磷酸의 放出이 있으나 ADP로의 轉換은 抑制되기 때문이다.

細胞性shock은 末梢循環不全으로 局所의 酸素壓低下, 血流의 粘性增加, Acidosis 其他, 等이 原因이 되어 汎發性 血管內凝固(DIC)가 發生하기 쉽고 同時에 消費性凝固障害도 생겨 線維素溶解現象이 出現한다.

下痢와 Prostaglandine

Enterotoxine이 Prostaglandine (PG)을 遊離케 한다고 한다. *E. Coli* enterotoxine을 家兔에 靜注하면 그 小腸에서 PG遊離가 增加하는데 对照인 正常家兔小腸에서는 PG遊離가 없다. 急性胃腸炎 潰瘍性大腸炎에 있어서도 有意性인 補體의 活性上昇이 있는 點으로 보아 PG遊離에는 어느 補體成分의 介在가 必要한 것으로 생각된다.

PGE 化合物은 腸管輸送狀筋의 緊張을 低下시키고 從走筋의 緊張을 增進시킨다고 報告되었는데 이 現象이 下痢發生과 微妙한 關係를 지니고 있는 것으로 생각된다.



N - 正常
a) ATPase活性 b) NaK-ATPase活性

圖10. 回腸과 空腸의 ATPase 및 Na, K-ATPase活性 (1分間當의 Pi放出ug/g)

絶食犬에 PGE₂의 Methyl analog를 注入하면 小腸運動이 增進되고 終末에는 下痢便을 排泄한다고 한다.

Mouse에 PGE₁을 經口投與하면 下痢便이 나온다. 사람에게도 PGE₁, PGF化合物를 經口的, 經空腸, 非經口的으로 投與하면 腹痛을 隨伴한 下痢便이 出現하는데 이 原因은 水分과 Ion의 腸管内移動이 直接的原因이라고 한다. PGE의 小腸内灌流로서 水分, Na, K, Cl, 重曹 등의 分泌增加하는 事實이 實證되고 있으며 少数例이지만 포도당의 吸收도 減少된다. PGE₂의 methyl analog로서 犬과 Rat의 小腸内에 大量의 液体蓄積“Enteropooling”을 形成시킬수 있다는 成績도 報告된 바 있다.

vibrio cholera患者의 下痢便의 酸性脂肪抽出物 속에서 平滑筋收縮을 일으키는 PG樣物質을 分離 同定한 報告도 있다. 따라서 이 PG作用에 對한 拮抗藥物의 研究도 活潑히 進行中이다.

그런데 感染性下痢에 있어서는 腸管運動의 阻害도 無視할 수 없다. 下痢症의 病初에는 Enterotoxine產生이 PG遊離를 促進하고 水分分泌를 促進시키나 下痢의 盛期에서는 오히려 PG生産이 低下되고 있다. 그러나 直腸興奮이 높아져서 下痢便이 排出하는 것인지는 아직 明確히 解明되지 않고 있다.

PG의 作用은 腸粘膜의 Adeny cyclase를 刺戟하여 細胞内の cAMP를 增加시켜 腸管内로의 分泌效果를 增幅한다는 事實은 사람을 包含한 各種動物에서 立證되고 있다. 또한 이 事實은 vibrio cholera toxine, 其他 細菌性毒素의 *in vitro* 實驗에서도 立證되고 있다.

下痢와 Membrane digestion

食物의 消化 및 加水分解는 1次的으로 管腔内 (luminal phase)에서 이루어지고 여기서 分解된 消化中間代謝物인 Disaccharide와 Dipeptide는 管腔内の Brush border zone으로 移動해 간다. 그리하여 空腸, 回腸의 吸收上皮細

胞의 刷子緣(Brush border)의 外表에 局在하고 있는 2糖類分解酵素의 作用으로 加水分解되어 Amino酸, 포도당 등의 Monomer로 된 다음 細胞膜의 移送機構에 依하여 細胞内로 들어감으로써 Microvilli表面은 消化 및 吸收機能이 完了하는 것이다.

그런데 virus, Enterotoxine에 공격을 받은 Microvilli의 brush border는 membrane digestion障害로 酵素作用이 低活性 또는 不活하게 됨으로 乳糖같은 糖質의 分解吸收가 不良(Malabsorption)하여 腸管腔内圧이 高調로 되어 2次的인 下痢가 發症하게 된다.

맺는말

獸醫學領域에 있어서 下痢發症機轉 究明은 病原과 宿主, 小腸 및 大腸生理의 變數, 腸管의 病理像 등 아직도 解決하여야 할 未開拓의 難題가 많으나 現在까지의 先人들이 研究한 成績을 整理하여 下痢發症機轉을 病態生理學的 立場에서 考察하였다.

下痢發症機轉을 理解하므로써 下痢症의 治療 및 予防에 있어 原因을 把握하고 予測되는 病原에 對하여 免疫処置, 抗生物質의 應用, 그리고 水分 및 電解質의 補充 등의 方法論이 自生的으로 確立되는 것이다.

《參考文獻》

1. Abel, J. H., Phillips, R. W. and Lewis, L. D. : Intestinal Mucosae Enzyme and Histochemical Changes during Infectious Diarrhea in Calves. Am. J. Digest. Disease, 17, 423-429, 1972.
2. Bennet, A., : Cholera and Prostaglandins, Nature, 231, 536, 1971.
3. Binder, H. J. and Donowitz, M. : Clinical Trends and Topics-A New Look at Laxative Action, Gastroenterology, 69, 1001-1005, 1975.
4. Bramble, M. G. and Record, C. O. : Drug Induce Gastrointestinal Disease, Drugs, 15, 451-463, 1978.
5. Bywater R. J. : Some Effects of Escherichia Coli Enterotoxin of Net Fluid, Glucose and Electrolyte Transfer in Calf Small Intestine, J. Comp Path. 80, 565-573, 1970.

6. Bywater, R. J. : Some Effects of *Escherichia coli* Enterotoxin on Unidirectional Fluxes of Water and Sodium in Calf Thiry-Vella Loops, *Res. Vet. Sci.*, 14, 35-41, 1973.
7. Fisher, E. W. and Martinez, L. A. : Aspect of Body Fluid Dynamics of Neonatal Calf diarrhea, *Res. Vet. sci.*, 20, 302-305, 1976.
8. Fordtran, S. J. : Speculation on the Pathogenesis of diarrhea, *Fed. Proc.*, 20, 1405-1414, 1967.
9. Guerraut, R. L. and Carpenter, C. C. J., : Diarrheagenic Effects of Volume Expansion : Intestinal Fluid Stimulation without Mucosal Adenyl Cyclase Stimulation, *John Hopkins Med. J.*, 136, 209-211, 1975.
10. Harris, D. W., Swan, C. H. J. and Smith, P. R. : Venous Prostaglandin-like Activity in Diarrheal States, *Gut*, 19, 1057-1058, 1978.
11. Jacoby, H. I., Marshall, C. H., : Antagonism of Cholera Enterotoxin by Anti-inflammatory Agents in the Rat, *Nature*, 225, 163-65, 1972.
12. Jeejeebhoy, K. N. : Definition and Mechanisms of Diarrhea, *Can. Med. Assoc. J.* 116, 737-739, 1977.
13. Kantor, h. S., Tao, P., Kiefer, H. C. : Kinetics Evidence for the Presence of Two Prostaglandin Receptor Sites Regulating the Activity of Intestinal Adenylate Cyclase Sensitive to *Escherichia coli* Enterotoxin, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 71, 1317-1321, 1974.
14. Kelly, W. R. : *Veterinary Clinical Diagnosis*, Bailliere Tindall, London, 1977.
15. Lewis, L. D. and Phillips R. W. : Water and Electrolyte Losses in Neonatal Calves with Acute Diarrhea, A Complete Balance Study, *Corn. Vet.* 62, 596-607, 1972.
16. Lewis L. D., and Phillips R. W. : Diarrheic Induce Changes in Intracellular and Extracellular Ion Concentrations in Neonatal Calves, *Ann. Rech. Veter.*, 4, 99-111, 1973.
17. Lewis, L. D. and Phillips, R. W. : Pathophysiologic Changes due to Coronavirus-Induced Diarrhea in the Calf, *JAVMA.*, 173, 636-542, 1978.
18. Lopez, F. A., Phillips, R. W., Lewis L. D. : Plasma Corticoid Changes during Diarrhea in Neonatal Calves, *Am. J. Vet. Res.* 36, 1245-1247, 1975.
19. Matuchausky C. and Coutor, S. : The Role of Prostaglandins in the Study of Intestinal water and Electrolyte Transport in Man, *Biomedicine*, 28, 143-148, 1978.
20. Mebus, C. A., Stair, E. L., Underdoh, N. R., and Twishaus, M. J., : Pathology of Neonatal Calf Diarrhea Induce by a Reo-Like Virus, *Vet. Path.* 8, 490-505, 1971.
21. Mebus, C. A., Stair, E. L., Rhodes. M. B., Twiehaus, M. M. J., : Pathology of Neonatal Calf Diarrhea Induce by a Coronavirus like Agent, *Vet. Path.*, 10, 45-64, 1973.
22. Moon, H. W., Nielsens, N. O., Kramer, T. T. : Experimental Enteric Colibacillosis of the Newborn Pig : Histopathology of the Small Intestine and Changes in Plasma Electrolytes *Am. J. Vet. Res.* 31, 103-112, 1970.
23. Moon, H. W. : Mechanism in the Pathogenesis of Diarrhea, *JAVMA*, 443-448, 1978.
24. Okpako, D. T., : Prostaglandins and Cholera : The Occurrence of Prostaglandin-like Smooth Muscle Contracting Substances in Cholera Diarrhea, *Prostaglandin*, 10, 769-777, 1975.
25. Osaka M., Fujita T. and Yanatori, Y. : On the Possible Role of Intestinal Hormones as the Diarrhoeagenic Messenger in Cholera. *Virchows Arch. B. Cell Path.* 18, 287-296, 1975.
26. Phillips, R. W. and Lewis, L. D. : Viral Induced Changes in Intestinal Transport and Resultant Body Fluid Alterations in Neonatal Calves, *Ann. Rech. Veter.*, 4, 87-98, 1973.
27. Rebhun, W., Differential Diagnosis and Treatment of Bovine Abdominal Distention and the Acute Bovine Abdomen, *Corn. Vet.* 68, Supple, 7, 255-260, 1978.
28. Ruckebusch, Y. and Bueno, L. : Electrical Activity of the Ovine Jejunum and Changes due to Disturbance, *Digest. Disease*, 20, 1027-1034, 1975.
29. Schedl, H. P. : Water and Electrolyte Transport, *Med Clin, North Am.* 58, 1429-1448, 1974.
30. Tennant, B. Harrold, D., Reina-Guerra, M. Physiologic and Metabolic Factors in the Pathogenesis of Neonatal Enteric Infections in Calves, *JAVMA.*, 161, 993-1006.
31. Thornton, J. R. and English, P. B., : Body water of Calves : Change in Distribution with Diarrhea, *Br. Vet. J.* 134, 445-453, 1977.
32. Turnberg, L. A. : Intestinal Transport of Salt and Water, *Clin. Sci. Molec. Med.* 54, 337-348, 1978.
33. 金崎士朗 : Gram陰性菌の細胞表層とEnterotoxin. *日本細菌学雑誌.* 29 : 817-825, 1974.
34. 大稿誠 : 下痢とエンテロトキシン, *感染症.* 9 : 81-88, 1979.
35. 横田 健 : 細菌における cAMP の生理作用, *日本細菌学雑誌.* 35 : 83-85, 1980.
36. 鄭雲翼 : 牛糞의 病理所見과 診斷價值 : *大韓獸醫師會誌.* 13 : 245-248, 1977.
37. 鄭雲翼, 林昌亨, 權宗国 : 小腸의 病態生理에 關한 知見. 2. 消化 및 吸收, *大韓獸醫師會誌.* 15 : 397-402, 1979.
38. 梁日錫, 林昌亨, 鄭雲翼 : 小腸의 病態生理에 關한 知見. 3. 물과 전해질. *大韓獸醫師會誌.* 15 : 563-570, 1979.
39. 金鳳煥 : 돼지의 病原性大腸菌症. *韓國獸醫公衆保健 學會誌.* 2 : 80-100, 1978.
40. 尹用德 : 仔猪由來大腸菌의 予防藥開發에 關한 研究. *家畜衛生研究所報告.* 50-98, 1982.