

香魚의 腸胞子蟲症에 대한 푸마지린의 豫防 및 治療

李 宰 求*

이 글은 저자가 "Efficacy of Fumagillin Against *Thelohanellus kitauae* Infection of Israel Carp, *Cyprinus carpio nudus*"란 제목으로 Korean J. Parasit. 31(1)에 게재한 연구논문을 발췌, 번역한 것임을 밝혀둔다.

향어의 장포자충증(*Thelohanellus kitauae* infection)은 1988년 이래 한국에서 향어의 가장 심한 질병중의 하나이다. 장벽에 큰 종류를 형성하는 *T. kitauae*는 잉어의 특이한 원충성 기생충이며, 종류는 7월 초순부터 나타나기 시작, 성숙하여 8, 9월에 붕괴되어 성숙포자를 항문으로 방출하게 된다(Rhee et al., 1990a).

저자는 장포자충증의 예방 및 치료법을 개발하기 위한 기초적 연구의 일환으로 종류의 형성 및 소멸과정과 포자의 생존에 미치는 물리, 화학적 영향에 대하여 이미 보고한 바 있다(Rhee et al., 1990a & b).

*Aspergillus fumigatus*에 의하여 산생되는 푸마지린(fumagillin)은 흔히 어류의 중요한 질병의 원인이 되는 *Sphaerospora renicola*, *Ceratomyxa*, *Mixidium giardi*, *Thelohanellus nicolskii*, *Hoferellus carassii* 및 myxosporean PKX(증식성신장병의 원인체)와 같은 점막포자충류에 효과가 있는 것으로 알려졌다(Molnar et al, 1987; Szekeley et al., 1988; Molnar, Yokoyama et al., 1990; Wishkovsky et al., 1990).

그러나 장포자충증의 치료와 예방에 있어서 푸마지린의 효과에 대해서는 연구, 검토된 바 전혀 없다. 그래서 저자는 향어의 장포자충증의 예방 및 치료에 대한 푸마지린의 가능성(효과)

을 야외실험을 통하여 입증하였다.

소양댐의 호림수산과 옥정호의 현대수산 가두리 양식장에서 1991년 3~5월에 부화시켜 사육하고 있는 13~15개월령의 향어(평균 체중 약 830g 또는 484g)를 실험재료로 사용하여 장포자충증의 치료 및 예방의 두가지 야외실험을 수행하였다.

소양댐의 호림수산에서 중등도로 형성된 종류(포자의 극사탈출율 41.2%)의 치료효과를 조사하기 위하여(치료시험군) 8월 1일에 5×5×1.5m 크기의 가두리 3개를 1군, 2군, 3군으로 설정하고(수온 24~31℃) 그리고 옥정호의 현대수산에서 초기단계의 종류(포자의 극사탈출율 25.4%)에 대한 증대억제효과를 조사하기 위하여(예방시험군) 7월 17일에 역시 5×5×1.5m 크기의 가두리 2개를 1군 및 2군으로 설정하여(수온 25~30℃) 무작위로 각각 향어 약 1,000마리 또는 620마리(전체체중 1,000kg 또는 300kg)씩을 각 가두리에 넣었다.

소양댐의 호림수산에서 중등도로 형성된 종류에 대한 치료효과를 조사하기 위하여 8월 1일부터 fumagillin dicyclohexylamine(DCH) salt(Chinon Pharmaceutical and Chemical Works Ltd., Budapest, Hungary)를 하루에 1군 10.62mg/어체중 830g(사료의 0.15%), 2군 5.3mg/어체중 830g(사료의 0.075%)씩을 30일간 계속 투여하였으며, 3군은 이를 전혀 투여하지 않는 대조군으로 하였다. 일정량의 푸마지린을 매일 어체중의 1% 수준인 10kg의 잉어 육성사료(조단백질 36%, 조지방 2%, 조섬유 4%, 칼슘 1.2% 및 인 0.8%)를 포함한 조희분 1.5%에 혼합한 다음 향어에 투여하였다. 그리고 옥정호의 현대수

* 전북대학교 수의과대학

산에서는 초기단계의 종류에 대한 증대억제효과를 조사하기 위하여 7월 17일부터 45일간에 걸쳐 푸마지린을 하루에 1군은 3.95mg/fish(484g)/day 그리고 2군은 이를 전혀 투여하지 않은 대조군으로 하였다.

투약하기 시작한 다음날부터 1~1.5개월간에 걸쳐 각 군의 폐사어를 계수하여 누적폐사율을 구하였다. 그리고 투약개시후부터 적당한 간격을 두고 경시적으로 어체를 부검하여 장관내에 형성된 용기부 또는 종류의 존재여부를 확인하였다. 검출된 모든 용기부 또는 종류는 크기를 마이크로미터로 측정한 다음 포자의 생사여부를 규명하기 위하여 이에 5% KOH를 처리하여 포자의 극사탈출율을 조사하고 조직절편을 만들어 병리조직학적 소견을 관찰하여 푸마지린의 치료 및 예방효과를 판정하였다(Rhee et al 1990a).

푸마지린이 장포자충증의 누적폐사율에 미치는 영향

항어의 여러단계의 장포자충증에 푸마지린을 투여한 바 치료 및 예방시험군 모두 누적폐사율은 대조군에 비하여 의의있게 감소하였으나 약제농도의 차이에 따른 변화는 인정되지 않았다. 그리고 예방시험군에 있어서는 폐사어가 전혀 발견되지 않았다(표 1 및 2). 폐사된 항어에서 여러 크기의 많은 수의 종류가 발견되었다. 한편 이 약제의 부작용은 인정되지 않았다.

푸마지린이 포자의 극사탈출율에 미치는 영향
 푸마지린을 투여한 장포자충증 항어에 있어서 포자의 극사탈출율은 치료 및 예방시험군 모두 대조군에 비하여 의의있게 감소하였다. 한편 이 약제의 농도에 따른 극사탈출의 차이는 인정되지 않았다(표 3 및 4).

푸마지린이 종류의 육안 및 조직학적 소견에 미치는 영향

치료시험군에 있어서 투약전인 7월 31일에 부검한 항어의 대부분 예의 장점막에서 콩알에서 메추리알 크기(4~25mm직경)의 크고 작은 대황적색의 종류를 다수 발견하였다. 이들 종류는 조직학적으로 장의 장막하직에서 점막고유층까지의 사이에 형성되었으며 하나의 관상영양형의 다채로운 크기와 모양을 지니고 있고 횡단면들로 꼭 차 있다. 이 횡단면안에는 작은 종류는 미성숙포자, 큰 종류는 성숙포자로 차 있다. 횡단면사이의 간질에는 과립상유주세포가 많이 분포하며 거대한 종류에서는 신생모세혈관도 역시 인정된다.

투약후 15일(8월 15일)-제 1군(10.62mg/fish/day)에서 7.6×10.4mm 크기의 많은 수의 구형종류를 장점막으로부터 발견하였다. 대부분 종류의 중앙부에서 평균직경 3.5mm의 원형 함물부를 하나씩 인정할 수 있다. 대부분의 예에서 관상영양형의 횡단면을 이미 발견할 수 없으

표 1. 푸마지린이 항어의 증등도 장포자충증의 누적폐사율에 미치는 영향

군	(약용량/어체*/일)	추정검사수	폐사어수	누적폐사율(%)
1군(10.62mg)		1,200**	93	7.9
2군(5.3mg)		1,200**	91	7.7
대조군(무투약)		1,200**	442	37.6

* 평균어체중 830g ** 검사하기 위하여 총수에서 27마리가 제외되었음.

표 2. 푸마지린이 항어의 초기 장포자충증의 누적폐사율에 미치는 영향

(투약기간 : 7월 17일부터 8월 31일까지)

군	(약용량/어체*/일)	추정검사수	폐사어수	누적폐사율(%)
시험군(3.95mg)		620**	0	0
대조군(무투약)		620**	226	38.3

* 평균어체중 484g ** 검사하기 위하여 총수에서 30마리가 제외되었음.

표 3. 푸마지린이 향어의 중등도 장포자충증 종류의 극사탈출율에 미치는 영향 (단위: %)

군	투약전	투약후 일수					
		15	21	30	38	69	107
1군	41.2	21.4	15.7	15.2	14.9	13.5	12.5
2군	41.2	24.5	16.8	16.9	15.2	11.8	14.3
대조군	41.2	46.8	58.0	50.7	38.2	35.5	34.3

표 4. 푸마지린이 향어의 초기 장포자충증 종류의 극사탈출율에 미치는 영향 (단위: %)

군	투약전	투약후 일수						
		7	17	24	29	36	43	50
실험군	25.4	13.5	20.3	28.8	27.2	26.7	22.5	16.0
대조군	25.4	31.8	35.7	39.2	58.7	52.4	46.7	42.0

며, 많은 유리포자와 그 전체가 병소내에 균등하게 산재한다. 또한 포자의 잔체를 지니고 있거나 또는 이를 지니고 있지 않은 작은 공포의 집단이 인정되며, 이는 과립상유주세포와 수 많은 림프구로 둘러싸여 있다. 원형합물부가 형성되지 않는 예에 있어서 성숙포자와 그 잔체를 포함하고 있는 크고 작은 횡단면의 종류안에서 인정된다. 중증 장포자충증에 의하여 사료를 섭취하지 않는 예에 있어서 17.5×23.0mm 평균크기의 종류에서 원형합물부는 인정되지 않았지만 일반적으로 수 많은 횡단면이 발견된다. 제2군(5.3mg/fish/day)에 있어서 종류의 육안 및 조직학적 소견의 변화는 전자와 매우 비슷하다.

한편 대조군에서 수 많은 평균크기 10.5×12.1mm의 다형태성 종류를 장점막에서 발견하였는데 그 내부는 횡단면으로 차 있다. 50×150~50×350μm 크기의 약 600개의 횡단면이 관찰되는데 그 속에서 성숙포자와 그 잔체가 인정된다. 횡단면사이의 간질에는 과립상유주세포와 림프구가 침윤되었으며 결합조직이 중등도로 증식되었다.

투약후 30일(8월 30일)-제 1군에 있어서 종류의 크기는 5~15(8.3)×5.5-25(10.8)mm, 난원형합물부의 평균직경은 4mm이다. 대부분의 경우에 있어서 장의 근육층이 완전히 파열되어 종류가 장막층까지 약간 돌출되었다. 횡단면은 일반적으로 인정되지 않지만 성숙포자와 과립상유주세포가 널리 분포되어 있으며 또한 림프구가 종류의 처처에서 광범위하게 인정된다. 소성결합조직은 중등도로 증식되었다. 점막상피세포는

전혀 관찰되지 않았다. 제2군에 있어서 육안 및 조직학적 소견의 변화는 제1군의 것과 매우 유사하다. 이에 반하여 대조군의 종류의 소견은 무투약후 15일의 것과 비슷하다.

투약후 69일(10월 8일)-제1군에서 직경 6~10mm의 종류를 장점막으로부터 발견하였다. 종류의 일부는 장막층으로 돌출되었으며 종류의 정점은 파멸되었다. 크고 작은 횡단면의 흔적이 관찰되며 그 속에서 약간의 성숙포자, 그 잔체 작은 공포가 인정된다. 역시 약간의 유리포자와 작은 공포가 흔적밖에 존재하고 과립상유주세포와 림프구가 흔적주위에 고도로 침윤하고, 흔적 속에는 결합조직이 증식하였다. 장점막상피세포는 변성되었고 부분적으로 탈락되었다. 제2군에 있어서 직경 약 2mm의 돌출부가 장점막에서 그리고 그 할면의 점막하직에서 같은 크기의 육아조직이 관찰되었다. 그 밖의 소견은 제1군의 것과 비슷하다.

대조군에 있어서 대황백색-핑크색을 띠고 있는 종류의 크기는 15~20/20~32mm이다. 그 할면의 경도는 유연하며, 거기에서 대량의 백색 농양양 물질이 유출된다. 수 많은 횡단면의 모양과 크기는 다채로우며 그 밖의 소견은 전자의 것과 매우 비슷하다.

투약후 107일(11월 15일)-제1군에서 직경 약 2mm의 백색돌출부를 장점막으로부터 관찰하였으며, 그 할면에는 직경 약 1mm의 원형 육아조직이 인정되었다. 375~450×500~625μm 크기의 공포의 집단이 인정되었는데 그 내부에 약간의 포자가 잔존하고 있다. 병소내에 소성결합조직

이 균일하게 증식되어 있으며 과립상유주세포와 림프구가 고도로 침윤되었다. 장점막상피세포는 탈락되었다. 제2군에서 직경 3~4mm의 원형 백색병소가 인정된다. 소성결합조직이 12.5~750×225~2375 μm 크기의 대형 횡단면에 함입되었으며 그 속에서 약간의 성숙포자, 그 잔체 그리고 작은 공포를 관찰할 수 있다.

대조군에 있어서 종류는 성숙포자의 압력에 의하여 그 정점이 파열되었다. 종류는 완숙한 석류모양으로 보이며 횡단면은 파열에 기인하여 융합되었거나 그 흔적만이 남아있거나 또는 그 흔적조차 남아있지 않다. 고도로 변성된 관상영양형의 약간의 횡단면은 과중생결합조직으로 대체되었으며 극히 소수의 성숙세포와 무수의 림프구 그리고 과립상유주세포가 치유기전을 취하고 있는 병소의 횡단면 내외로부터 발견된다.

예방시험군에 있어서 투약전인 7월 16일에 부검한 향어의 대부분 예의 장점막에서 양귀비씨에 여드름 크기(1~4.1mm 직경)의 팽윤되지 않은 작은 병소 또는 작은 팽윤부를 발견하였다. 이 팽윤부의 파라핀 절편에서 하나의 관상영양형의 수 많은 횡단면을 극소수의 성숙포자와 더불어 관찰하였다.

투약후 7일(7월 23일)-대부분의 향어는 장점막에 약 1mm의 작은 대황백색 융기부 또는 직경 4~6mm의 원형이나 구형종류를 지니고 있는데 그 중앙부에서 하나씩의 점상 함몰부를 인정할 수 있다. 파라핀 절편에서 성숙포자가 분포되어 있는 수많은 평균 187.5×262.4 μm 크기의 횡단면을 관찰할 수 있다. 이 횡단면은 과립상유주세포와 림프구로 둘러싸여 있다.

투약후 17일(8월 2일)-대부분의 향어의 장점막에서 직경 2~3mm의 중앙 함몰부를 지니고 있는 작은 대황백색 종류를 인정할 수 있다. 대부분의 경우 횡단면이 이미 소실되었으나 수 많은 유리포자가 그 흔적안에 균등하게 분포한다.

투약후 24일(8월 9일)-대부분의 향어의 장점막에서 중앙 함몰부를 지니고 있는 평균직경 2.61mm의 작은 대황백색 종류를 인정할 수 있다. 관상영양형의 벽을 관찰할 수 없다. 이 종류는 약간의 신생 선상결합조직, 약간의 성숙포자와 그 잔체, 과립상유주세포 그리고 림프구로 차

있다. 이에 반하여 대조군의 평균크기 1.76×2.21cm의 구상종류는 색조가 적 및 백색이고 경도가 견고하다. 평균크기 296.3×436.2 μm의 횡단면은 성숙포자로 딱 차 있으며, 과립상유주세포와 림프구가 횡단면사이의 간질에 침식되었다.

투약후 29일(8월 14일)-중앙 함몰부를 지니고 있는 평균크기 2.86×2.86mm의 구형 백색 종류 내에서 성숙포자가 인정되지 않는다. 그리고 과립상유주세포와 림프구가 병소에서 관찰된다. 한편 대조군에서 평균크기 2.17×2.39cm의 핑크색-적색을 띠고 있는 구형종류가 발견된다.

투약후 43일(8월 28일)-대황백색의 매우 작은 종류의 조직학적 소견은 병소에 성숙포자가 산재하고 있는 것을 제외하고는 29일째의 소견과 동일하다. 대조군에서 정점이 파열된 평균크기 2.27×2.73cm인 백색 및 적색 구형종류의 경도는 유연하거나 견고하다. 성숙포자는 횡단면에 딱 차 있으며 횡단면의 벽은 부분적으로 파열되었으며 포자가 평균크기 271.7×463.4 μm의 횡단면 안팎에서 인정된다. 또한 결합조직은 횡단면 안과 밖의 간질에 고도로 침윤되어 있다. 과립상유주세포와 림프구는 횡단면벽의 주변부와 횡단면사이의 간질에서 인정된다.

위의 데이터는 향어에 자연적으로 발생하는 장포자충증에 대한 푸마지린의 예방 및 치료효과를 첫번째로 시험한 것이다. 위의 데이터는 푸마지린을 사료에 배합하여 사용하는 것이 이 질병을 감소시키는데 가장 효과적이라는 것을 지적하여 준다. 그리고 광학현미경으로 포자에 대한 살충효과, 관상영양형의 파괴 및 다수의 작은 공포형성이 관찰되었다. 또한 향어의 누적 폐사율과 포자의 생존율도 조사하였다.

푸마지린의 작용기전은 아직 알려지지 않았다. 미포자충류에 있어서 Hartwing and Przelecka(1971)는 *Nasua apis*의 DNA합성을, Jaronski(1972)는 *Octosporea muscaedomesticae*의 RNA합성을 각각 억제한다고 보고하였다. Yokoyama et al(1990)은 금붕어(*Carassius auratus*)에서 점액포자충류인 *Hoferellus carassii*의 발육억제작용보다는 살충작용이 있다고 하였다. 저자가 수행한 이 연구에 의하여 치료후 초기에 영양형의 파괴 및 포자의 생존율의 저하 또는 사멸을 확인하였다.

이것은 장포자충의 활동을 정지시키는 것 보다는 이를 죽이는 것으로 추정할 수 있다.

이 약품의 투여기간과 효과는 감염단계에 의존하는 것 같다. 예방시험군에서 7월 초순에 이원충에 감염되었지만 외관상 정상으로 보이는 향어는 질병진행이 완벽하게 방지되었고 푸마지린(1개월동안 어체중 484g당 3.95mg을 매일 투여함)치료에 따라 폐사어는 전혀 없었다. 이 질병의 증상이 심히 나타난 어류는 완벽하게 치료되지 않았다.

푸마지린의 독성은 Sitja and Alvarez(1989)에 의하여 보고되었다. 즉, *Sphaerospora testicularis*에 감염된 농성어(*Dicentrarchus labrax*)를 푸마지린으로 치료하였을 때 부작용이 인정되었다. Wishkovsky et al(1990)은 무지개송어(*Oncorhynchus mykiss*)에다 사료 Kg당 0.5 그리고 1.0g의 푸마지린을 각각 혼합하여 투여한 후 4주에 부작용이 인정되었다고 한다. 비장과 신장은 고농도 투여에서 크기가 현저하게 작아졌다. 조직학적 소견은 전 및 후 신장과 비장의 림프조직에서 간질성 조혈조직의 감소를 인정하였다. 이에 반하여 Kano et al(1982)과 Yokoyama et al(1990)은 금붕어와 일본뱀장어(*Anguilla japonica*)에서 각각 부작용을 전혀 발견하지 못하였다. 저자가 수행한 이 연구는 이들의 연구결과와 일치하였으며 이는 아마도 약용량이 낮았기 때문이 아닌가 생각된다.

요컨대 푸마지린은 장포자충에 대한 살충효과가 현저하며 이 원충이 계절적 발육을 하는 것을 감안하여 질병 발생전(7월 초순)에 1개월동안 매일 어체중 500g당 3.95mg을 경구투여하는 것이 가장 효과적인 것으로 생각된다.

향어의 장포자충증을 예방, 치료하기 위한 일환으로 푸마지린의 효과시험을 야외에서 수행하였다. 실험 1(치료)에서는 장포자충증의 종류가 중등도로 형성된 향어(평균체중 830g)를 3군으로 나누어 가두리에 사육하였다. 하루에 처음 군은 10.62mg, 두번째 군은 5.3mg의 푸마지린을 8월 1일부터 한달동안 사료에 혼합하여 투여하였으며 세번째 군은 대조로 하였다. 실험 2(예방)에서는 장포자충증이 초기상태인 향어(평균체중 484g)를 2군으로 나누어 가두리에 사육하였다. 처음 군에는 하루에 3.95mg의 푸마지린을 7월 17일부터 45일동안 역시 사료에 혼합하여 투여하였으며 다음 군은 대조로 하였다.

두 실험에서 향어의 누적사망율과 포자의 극사탈출율은 약제농도의 차이에 관계없이 대조군에 비하여 모두 유의있게 감소하였다. 약제에 의한 부작용은 전혀 없었으며 특히 실험 2(예방)에서 폐사어는 전혀 없었다.

약제 투여후 실험 1의 15일째와 실험 2의 7일째에 대부분 종류의 중앙부에 하나의 난원형 또는 작은 점 비슷한 함몰부가 형성되었으며, 실험 1의 15일째와 실험 2의 17일째에는 관상영양형의 횡단면이 전혀 인정되지 않았다. 실험 2의 24일째와 실험 1의 30일째에 있어서 종류의 조직학적 소견은 치유과정을 취하고 있었으며, 실험 2의 경우 24일이후에는 종류의 크기가 대조에 비하여 모두 현저하게 작았다.

이상의 실험결과로 미루어보아 장포자충증을 예방, 치료하기 위하여 종류가 형성되기전인 7월 상순에 체중 500g 향어에 매일 3.95mg의 푸마지린을 한달동안 경구투여하는 것이 가장 효과적이라고 하겠다.