

결핵 감염원에 관한 역학적 연구

강종구 · 김창기 · 권영방

충북대학교 수의과대학
(1995년 9월 15일 접수)

Epidemiological study on the infectious agent of tuberculosis

Jong-koo Kang, Chang-ki Kim, Young-bang Kwon

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University
(Received Sep 15, 1995)

Abstract : 1. The sixty raised shepherd and sixty-five inhouse pet dogs in the regions of Daejeon and Cheongju were subjected to investigate the TB infection by means of BCG and X-ray diagnosis. The 5 out of 65 inhouse pet and 7 out of 60 shepherd dogs were observed to be infected with TB, respectively. However, none of Mycobacterium species were detected from lung tissues of 4-slaughtered dogs showing BCG positive reaction.

2. The rats were first inoculated with 0.1ml BCG, and then 0.1ml *M bovis* suspended solution(1×10^6 organisms/0.2ml) 3 weeks later. After 5 months, the animals were killed. The pathohistological results from both groups, TB inoculated and BCG treated groups, were observed on the surface of lung. Furthermore, the severe pathological lesion in the lung was observed in *M bovis* inoculated group compared to BCG treated group.

3. The slight macrophage invasion and granuloma formation in the lung from BCG treated group were observed individually. However, it was confirmed that the lung from *M bovis* treated group was invaded by the macrophages and neutrophils combined with the granuloma formation.

4. When the numbers of the total cells taken from broncho-alveolar fluid in each of mouse from both groups were differentially counted, the number of total cell, neutrophils, and lymphocytes from *M bovis* treated group were significantly increase compared with those of BCG treated group.

5. Although there were nearly no response of the alveolar macrophages to CSF in serum obtained from control group, those from *M bovis* treated group were significantly proliferated.

Key words: BCG, *M bovis*, SD rats, alveolar macrophage, CSF

서 론

결핵의 병변은 석기시대의 사람의 화석속에서 관찰되었고 또한 이집트의 미이라 속에서도 발견되어

지구상에서 인간을 괴롭혀온 가장 오래된 질병으로 알려져 왔다. 결핵은 18~19세기 구미제국에서 사회의 근대화, 공업화와 함께 엄청나게 만연되었으나, 1944년 streptomycin의 발명에 의해 급격히 감소되었다. 그러나 아직도 전세계에는 1년간 900만명 이상

의 결핵환자가 발생하여 이들중 300만명 이상이 사망하고 있는 실정이며, 1990년 우리나라에서 72만 6천명이 결핵환자로 판명되었다. 최근 선진국에서도 환자의 고령화, 각종 난치병에 대하여 steroid 제제 등의 면역억제작용이 있는 약제를 다량 사용함으로써 결핵발병이 증가되고 있다. 특히 최근 구미에서 크게 관심이 되는 것은 AIDS 환자의 결핵이다^{1,2,3,4,5}. AIDS 환자의 결핵은 Kaposi's 폐염 다음으로 높은 발병을 보이고 있으며 결핵균 중에서도 *Mycobacterium avium complex*(MAC), *Mycobacterium kansasii* 등의 비정형 항산균이 문제가 되고 있다.

결핵균은 사람을 숙주로 하는 *Mycobacterium tuberculosis*, 소를 숙주로 하는 *M bovis*, 조류를 숙주로 하는 *M avium*이 있는데 그 중에서 *M tuberculosis*는 원숭이, 개, 고양이, 토끼, guinea pig 등에도 감수성이 있는 것으로 알려져 있다. 동물 중에서 개, 고양이는 *M tuberculosis*, *M bovis*에 감수성이 높지만 *M avium*에는 감수성이 낮다고 한다. *M tuberculosis*와 *M bovis*는 분류에 대하여 많은 논쟁이 있었으나 최근 DNA hybridization에 의한 균분리 방법에 의하여 이들 균주는 *M mircii*, *M africanum*과 함께 동일군종으로 판정되었다.⁶

결핵진단 방법으로서 Tuberculin 피내반응이 널리 사용되어 왔으나 최근 steroid 제제 및 면역억제제를 다량 사용한 환자에 있어서 Tuberculin 반응이 음성으로 나타나고 또한 AIDS 환자에서 T 림프구의 기능상실에 의해서 결핵균이 감염되어도 Tuberculin 반응이 음성으로 나타나 결핵진단에 큰 혼란을 야기시키고 있다. 그러나 개, 고양이에서는 Tuberculin에 의한 진단은 전혀 효과가 없으며 대신 BCG 생균이 결핵검진에 약간 효과가 있는 것으로 알려져 있는데, BCG(0.1~0.2ml)를 항분주위의 피내에 접종하여 48~72시간 후에 관찰하여 홍반경결이 나타날 때에는 양성으로 판정한다고 알려져 있다. 그러나 사람에게 있어서도 BCG의 효과는 BCG 균주의 차, 접종량의 차, 실험지역에서 비정형 항산균 감염빈도의 차에 따라 2~90%까지 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 최근 BCG균, 나병균에서 분리된 65kd 단백질 반응성 CD4 세포크론이 결핵균을 탐식한 macrophage에 대해 cytotoxic 작용을 갖고 있는 것이 보고되어 항산균 유래의 65kd, 70kd 단백질(hsp)이 새로운 결핵백신으로서 주목받고 있다. 그러나 사람에게 결핵의 전염원이 될 수 있는 개에 있어서 BCG 외에 효과적인 결핵진단법은 아직 확립되어 있지 않으며, BCG에 의한 진단법에는 아직 많은 문제점이 남아 있다.

한편 결핵의 특징은 결핵균에 대한 강한 세포성

면역반응으로 알려져 왔다. 특히 결핵에 있어서 중요한 병변인 육아종은 소상의 만성염증으로 macrophage, 유상피세포 및 림프구, 거세포 등이 모여 증식된 병변이라고 정의하고 있으나 육아종 형성과정에 있어서 폐, 골수 및 기타 여러 장기에 있어서 CFU(colony forming unit)-M, CFU-GM의 동태 및 이것들이 육아종 제어기구에 미치는 영향 등에 관한 보고는 아직 없었다. 최근 결핵균과 같은 Mycobacterium속인 *M lepraemurium*의 만성감염에 있어서 골수적형구 생성에 심한 손상, 혈구생성 증가와 함께 혈청내 높은 M-CSF의 수준이 관찰되었다는 보고⁷가 있어, 결핵감염시에도 혈청내의 M-CSF, GM-CSF 수준과 함께 폐장을 비롯한 여러 장기에 있어서 CFU-GM, CFU-M의 동태에 큰 변화가 있을 것으로 예측되었다.

본 연구에서는 사람에게 결핵의 감염원이 될 수 있는 개의 결핵감염실태를 조사하기 위하여 개의 결핵진단법으로 널리 알려진 BCG 결핵진단법의 정확도를 검색하고, 그 실용성을 판정하기 위하여 BCG 진단법으로 결핵감염이 의심되는 애완견에 대한 X-ray 진단과 함께 도살 부검후 결핵의 감염여부를 균배양 및 병리조직학적 검사를 통하여 판정하였다. 또한 실험동물에 결핵균을 감염시킨 후 감염된 동물의 혈청이 결핵병소에서 가장 중요한 폐장 macrophage의 증식 및 분화에 어떤 영향을 미치는가를 연구함으로써 결핵검진에 이용하고자 하였다.

재료 및 방법

개의 결핵감염 실태조사 : 애완견의 결핵검진 방법은 애완견과 집단으로 사육되고 있는 군견대 세파드 2군(각각 30마리)을 실험군으로 하였다. 결핵검진 방법으로는 BCG(Jap BCG Lab) 0.2ml를 항분주위의 피내에 접종하여 48~72시간 후에 접종부위를 검사하고 홍반과 경결이 0.5mm 이상 나타난 동물을 양성으로 판정한 다음 BCG접종 양성견으로 판정된 애완견에 대해서는 X-ray 촬영을 실시하였다.

X-ray 양성반응견에 관한 객담도말검사는 Ziehl-Neelsen's법 또는 형광법(Auramino stain)으로 검색하며 결핵균의 배양은 Kent & Kubica법에 의거 4% NaOH액에 시료를 전처치한 후 7H10배지(또는 7H11배지)에 접종 배양하였다.

결핵감염이 의심되는 애완견의 부검은 BCG 반응 및 X-ray 검진은 결핵감염이 의심되는 애완견 4마리

를 축주로부터 도태허가를 받아 도살부검하여 균분리를 실시하였고, 육안적으로 병소가 의심되는 모든 폐조직을 10% 중성포르말린에 고정한 후 5 μ m 파란 절편을 제작하여 hematoxylin-cosin 염색을 한 후 다시 Ziehl-Neelsen's 염색을 하여 결핵균의 존재 유무를 관찰하였다.

Mycobacterium bovis 접종 흰쥐에 BCG 예방효과 : 흰쥐에 감염실험은 *Mycobacterium bovis*를 인공감염시킨 암컷 Sprague-Dawley(SD) 흰쥐에 BCG에 전처치효과를 *in vivo* 및 *in vitro*에서 검토하기 위하여 200~250g의 흰쥐 암컷 15마리를 각 군당 5마리씩 BCG 진저치균, *M bovis* 단독치균, 비감염대조군의 세 군으로 나누었다. BCG는 *M bovis* 복강접종 3주일 전에 0.1ml를 피내접종하였다.

결핵균은 마리 당 1 $\times 10^8$ /0.2ml를 기관지에 투여하였다. 실험은 결핵균 투여 5개월 후에 전균을 도살하여 육안적 검사와 병리조직학적 검사를 하였다.

감염 흰쥐의 기관지폐포 삼출세포의 분리 및 세포분획측정은 감염 5개월째 각 군당 5마리씩, 합계 15마리의 흰쥐를 ether마취하에서 심장채혈하여 혈청을 분리하였다. 기관지폐포 세정액으로 부터 세포분리는 Robar¹¹⁾의 방법에 따라 수행하였다. 즉, 기관을 무균상태로 절개한 다음, 기관내에 silicon tube(23G)를 넣고 빠지지 않도록 catgut로 잘 결찰한 후에 4 $^{\circ}$ C의 PBS(-) 10ml를 천천히 주입한 후 다시 회수하였다. 이와같은 조작을 5회 정도 반복하여 마리당 약 50ml의 기관지폐포 삼출액을 회수하였다. 이때에 같은 군의 흰쥐로 부터 회수한 삼출액은 pool로 하여 사용하였다. 그후 1,500rpm에서 10분간 원심분리해서 pellet를 회수한 후 잘 분산시킨 다음, 다시 2~3회 원심분리하여 세포를 잘 세정한 후 trypan blue exclusion법에 의해 viability를 확인하고 각 군당 삼출세포의 평균치를 산출하였다. 한편 이들 세포분산액의 일부를 cytopsin에 의하여 도말표본을 제작한 후 Wright-Giemsa 염색하여 differential count를 수행하였다.

폐포 macrophage, 비장 및 골수유핵세포의 분리는 폐포 macrophage로서는 상기 기관지폐포 세정액에서 분리한 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 배양하여 petri dish에 부착된 것을 이용하였다. 비장유핵세포는 비장을 무균상태로 절개한 후 stainless steel mesh에 조심스럽게 문질러서 잘 분산시킨 세포분산액을 1,500rpm에서 10분간 원심분리한 다음, 0.83% NH₄Cl-Tris buffer를 넣어 용혈시킨 후 다시 2회 원심분리하여 배지에 적절한 농도로 분산시킨 것을 이용하였다.

골수유핵세포는 대퇴골을 무균상태로 채취한 후

23G의 주사기로 골수강내에 배지를 주입하여 잘 분산시킨 세포분산액을 1,500rpm에서 10분간 원심분리한 후에 0.83% NH₄Cl-Tris buffer를 넣어 용혈시킨 후 다시 2회 원심분리하여 배지에 적절한 농도로 분산시킨 것을 이용하였다.

폐포 macrophage의 Fc receptor 활성능력측정은 Wright 등¹²⁾의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 신선하게 분리하여 Alsever 용액에 보존한 면양적혈구(SRBC)를 1,500rpm에서 7분간 3회 원심분리하여 잘 씻은 다음, anti-rabbit-sheep RBC-IgG(Capel)항체를 넣어 128배의 농도로 희석한 후에 shaking water bath에서 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시켰다. 그 후 1,500rpm에서 3회 원심분리하여 잘 씻은 적혈구를 anitbody-sensitized SRBC 즉, EA(Erythrocyte-Antibody)로서 이용하였다. 탐식작용은 coverglass에 잘 부착된 1 $\times 10^6$ /100 ℓ 의 EA를 가하여 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시킨 후 0.83% NH₄Cl-Tris buffer를 가하여 탐식되지 않은 적혈구를 용혈시키고 다시 더운 배지로 3회 잘 씻어내었다. 한편 Rosette 형성능력은 EA를 37 $^{\circ}$ C에서 10분간 잘 반응시킨 후에 더운 배지로 3회 잘 씻은 다음, macrophage가 부착된 coverglass를 꺼내어 건조, 고정한 후 Wright-Giemsa 염색을 하여 관찰하였다.

폐포 macrophage, 골수 및 비장세포의 colony 자극인자(CSF)에서 반응측정은 결핵감염시 감염동물의 혈청내에 CSF(colony stimulating factor)의 존재를 파악하고 그 혈청내의 CSF가 정상동물의 여러 세포의 분화와 증식에 어떤 영향을 미치는가를 알아보기 위하여, 정상동물로 부터 분리배양한 폐포 macrophage, 골수 및 비장세포를 분리배양한 후 CSF 대신에 감염동물 및 비감염동물의 혈청을 20%의 농도로 첨가하여 macrophage와 neutrophil의 progenitor cell-(CFU-GM)의 반응을 double-layer-semisolid agarose 법으로 검토하였다.

실험방법을 간단히 요약하면 먼저 35ml petri dish에 20% 감염동물의 혈청 또는 FCS와 0.5% FMC Scaplaque agarose가 함유된 RPMI 1640용액 1ml를 base agarose로 분주한 후 다시 건강한 흰쥐로 부터 분리배양한 폐포 macrophage, 골수세포, 비장세포를, 0.3% agarose를 넣은 20% FCS-RPMI 1640 용액에 적절한 수(폐포 macrophage: 1 $\times 10^6$ /ml, 골수세포 1 $\times 10^6$ /ml, 비장세포 1 $\times 10^6$ /ml)로 분주하여 37 $^{\circ}$ C 배양기에서 7일간 배양하여 그 colony 수를 비교하였다.

결 과

1991년 12월부터 1992년 9월까지 청주, 대전을 중심으로 시내외에서 사육되고 있는 애완견 65마리 및 군견단에서 집단사육되고 있는 셰파르 2군(A군:30마리, B군:30마리)의 결핵감염실태를 조사한 결과는 다음과 같다.

또한 BCG 및 X-ray 양성으로 판정되어 결핵감염이 의심되는 애완견 3마리와 군견 1마리를 축주로부터 기증받아 도살부검한 결과, 결핵병소로 의심되는 병소가 2예가 관찰되었으나 그 병소부위에서는 결핵균이 분리되지 않았고, 병소부위를 5 μ m 파라핀 절편하에 hematoxylin-cosin 염색을 수행한 결과, 결핵의 육아중성의 병변이 1례에서 관찰되었으나, Ziehl-Neelsen's 염색을 수행한 결과, 결핵균은 관찰되지 않았다.

결핵균을 인공감염시킨 후 5개월째 도살부검한 흰쥐의 폐장의 육안적 소견으로서는 결핵균 단독투여군과 BCG 전처치군 모두에서 폐장의 표면은 결절, 과립상으로 관찰되었고, 그 정도에 있어서는 결핵균 단독투여군(Fig 1)이 BCG 전처치군(Fig 2)에 비하여 높았다. 병리조직학적으로 BCG 전처치군(Fig 3)의 폐장내에서도 경도의 macrophage의 침윤과 소상의 육아종이 관찰되었으나 *M bovis* 단독처치군(Fig 4)에 있어서는 보다 고도의 macrophage의 침윤, 중등도의 호중구의 침윤 및 육아종의 형성이 확인되었다. 각 흰쥐의 기관지폐포 세정액을 분리하여 총세포수를

각 세포의 분획을 검토한 결과에 있어서, 아래 Table 2에 나타난 바와 같이 비감염 대조군이 기관지폐포 세정액내의 총세포수는 두 처치군 보다 훨씬 낮았으며, *M bovis* 단독처치군의 총세포수는 BCG 전처치군보다 1.5배 높았다. 이 세정액으로부터 폐포 macrophage를 분리배양하여 macrophage의 활성능력을 비교 검토한 결과, BCG 전처치군은 *M bovis* 단독처치군에 비하여 높은 폐장 macrophage의 Fc receptor 활성 즉, rosette 형성능력, 탐식능력이 관찰되었다(Fig 5, 6).

감염동물의 혈청내의 CSF(Colony Stimulating Factor)의 존재유무를 확인한 실험에 있어서 각 세포들의 반응은 Table 3에 나타난 바와 같다.

즉 정상동물로 부터 분리한 폐포 macrophage, 비장세포, 골수의 macrophage progenitor cell(전구세포)들은 정상동물의 혈청을 CSF로 사용한 경우에는 거의 반응하지 않았지만(Fig 7) 감염동물의 혈청을 CSF로 사용한 경우에는 macrophage의 전구세포들이 뚜렷하게 증식됨이 밝혀졌다. 특히 감염동물의 혈청을 첨가한 폐포 macrophage는 골수 또는 비장세포보다도 현저하게 콜로니 수가 증가되어 있는 것이 관찰되었다(Fig 8). 그러나 BCG를 전처치한 동물의 혈청을 첨가한 경우에는 *M bovis* 단독처치군 보다 콜로니수가 다소 감소되어 있는 것이 관찰되었다.

Table 1. Result of tuberculosis infection of pet dogs detected by BCG skin test and chest X-ray diagnosis

	Number of pet dog	Positive reaction by BCG skin test	Positive reaction by chest X-ray	Isolation of T.B. organism from killed dogs
Indoor	65	5	4	—
Sephard A group	30	4	1	—
Sephard B group	30	3	—	—

Table 2. Bronchoalveolar cells analysis

Characteristics	<i>M bovis</i> treated group	BCG pretreated group	Control group
Total cell yield.($\times 10^6$)	1.7 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	1.1 \pm 0.3
Viability, ^a	95.8 \pm 0.5	96.1 \pm 0.7	96.9 \pm 0.5
Macrophage*	84.3 \pm 2.1	89.2 \pm 3.1	92.8 \pm 1.7
Lymphocyte*	6.9 \pm 0.7	7.2 \pm 0.6	4.7 \pm 0.7
Neutrophil*	8.7 \pm 0.9	4.8 \pm 0.7	2.1 \pm 0.3

* Differential counts(% of total cells). Each value represents the mean of five cell preparations \pm SEM.

Table 3. Comparison of colony forming ability *in vitro* of various cells to serum isolated from rats infected with *M bovis*

Types of serum	Cell types		
	Alveolar macrophage	Spleen nucleated cell	Bone marrow nucleated cell
Infected serum(<i>M bovis</i> only)	++	—	—
Infected serum(BCG pretreated)	+	—	—
Un-infected serum	±	—	—

Intensity of cell proliferation: —, negative; ±, very weak; +, weak; ++, moderate.

고 찰

한때 망국병이라고까지 불리우던 결핵은 이제는 대다수의 국민들에게 잊혀져가는 전염병으로 알려지고 있다. 그러나 결핵은 1990년 현재, 우리나라의 5세 이상의 인구에서 X-ray상 활동성 폐결핵 추정환자수는 60명에 1명꼴인 72만 7천명이나 되며 이 가운데 도말배양균 양성 전염성환자도 9만 5천명이나 되므로 아직도 결핵은 국민건강을 위협하는 중요한 질병으로 남아 있다. 결핵의 근절이 힘든 이유로서는 첫째 감염되어도 95% 이상은 발병되지 않고 있다가 개체의 저항력이 감소할 때 균의 새로운 증식에 의해 발병되며, 두번째 결핵은 사람과 동물 사이에 전염하는 인수공통전염병이기 때문이다. 결핵의 퇴치사업으로 보건복지부에서는 결핵검진과 예방치료에 힘쓰고 있으며 농림수산부에서는 젖소에 대하여 정기적 검진을 실시하여 양성감염우를 살처분하고 있으나 전염원이 될 수 있는 개에 관하여서는 결핵검진과 그 방지대책이 전혀 고려되지 않고 있다. 애완건의 사육이 증대됨에 따라 애완건에 대한 결핵검진과 예방대책이 앞으로 강구되어야 할 것으로 사료된다.

개에 있어서 결핵진단방법으로서 BCG 검진이 가장 효과적인 것으로 알려져 있으나 본인의 역학조사 결과 BCG 접종시 양성으로 판정되고 X-ray 검사에서도 결핵결절이 의심되는 도살부검 3례의 애완건중 어느 예의 폐장병소에서도 결핵균은 발견되지 않았다. 이러한 결과는 먼저 개에 있어서 BCG의 검진방법의 정확도에 의문을 제기할 수도 있는 결과이지만 BCG의 효과는 균의 종류, 접종균량에 따라 2~90%까지 다양하다는 보고가 있으므로 본인이 사용한 균주의 종류 및 역가에 관한 의문을 배제할 수 없을 것이다. 또한 개는 사람의 결핵에 대하여 감수성이 있으며 결핵에 감염된 개는 아무런 증상을 나타내지 않으면서 다시 사람에게 결핵균을 전파한다고 알려져 있다. 이러한 사실은 애완건은 결핵에 감염된 후 곧 치유되어 버려서 결핵균이 폐장내에 잔존하지 않고 잔존하더라도 항산성균이 폐조직내에서 세포벽이 없는 상태 또는 파괴된 상태로 남아있기 때문에 균배양 또는 병리조직학적 검사에서도 균이 발견되지 않았다는 사실을 추정할 수 있다. 또한 도살부검한 개의 축주의 가족역을 조사한 결과 3례에 있어서 가족중 결핵을 앓았던 병력이 있거나 현재 증증인 환자라는 사실과 군견으로서 집단사육되고 있는 세파트 1군중 BCG 양성으로 판정된 군견 1례에 있어서 군견병이 증증결핵으로 후송을 갖

다는 사실이다. 본인이 조사한 옥내사육견 70마리 중 6마리가 결핵에 감염되어 있었고, 옥외사육견 150마리 중에서는 결핵에 감염된 것이 관찰되지 않았다는 사실로서 BCG 양성반응은 실내사육견 또는 군견과 같이 사람과 접촉기회가 높은 동물에서 관찰되는 것을 알 수 있다. 이러한 결과로부터 BCG 양성반응을 나타낸 애완건이 전부 결핵감염건이라고는 할 수 없으나 결핵에 감염된 개는 반드시 BCG에 양성반응을 나타낸다고 추정할 수 있을 것이다. 따라서 결핵감염환자가 기르고 있는 애완건의 대대적인 결핵감염 실태조사와 BCG 반응 양성견에 대한 축주의 결핵감염실태조사가 병행되어야 할 것이다.

결핵균을 인공감염시킨 흰쥐에 BCG의 효과는 BCG의 전처치한 흰쥐에서는 결핵의 병소를 완전히 억제하지는 않으나 결핵의 표적장기인 폐포 macrophage에 대하여 높은 활성을 유지시켜 결핵병소를 억제한다는 것이 밝혀졌다. 또한 결핵감염시 감염동물의 혈청내의 CSF(Colony Stimulating Factor)의 존재가 확인되었다. 즉, 정상동물로부터 분리한 폐포 macrophage, 비장세포, 골수의 macrophage progenitor cell(전구세포)들은 정상동물의 혈청을 CSF로 사용한 경우에는 거의 반응하지 않았지만 감염동물의 혈청을 CSF로 사용한 경우에는 macrophage의 전구세포들이 뚜렷하게 증식됨이 밝혀졌다. 또한 BCG로 전처치한 혈청을 첨가시에 결핵균단독부여군보다 CFU-GM 콜로니수가 다소 감소되었다. 이러한 결과는 BCG 전처치에 의해 CFU-GM의 증식과 분화가 억제되고 결국에는 폐포 macrophage의 집락으로 형성되는 육아종형성이 억제되므로 결핵병소가 감소되는 것으로 사료되었다. 특히 감염동물의 혈청을 첨가한 폐포 macrophage는 골수 또는 비장세포보다도 현저하게 콜로니 수가 증가되어 있는 것이 관찰되어 결핵병변에 있어 중요한 병변의 하나인 육아종 형성에 다량 침윤되는 macrophage는 골수 또는 비장에서 유래된 것이라기 보다는 폐장 자체에 있는 폐장 macrophage에서 유래 증식된 것으로 사료되었다.

결 론

실내사육 애완건 65마리와 군견대에서 집단사육하고 있는 세파트 2군(합 60마리)에 대하여 BCG를 사용하여 결핵감염여부를 검진한 결과, 125마리중 BCG 양성반응은 12마리였고, X-ray 소견상 양성반응은 5마리였으나 부검결과 결핵균은 어느 예에서도

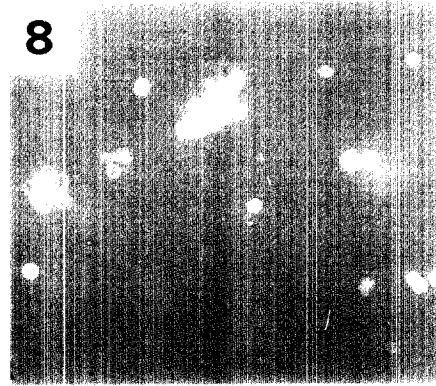
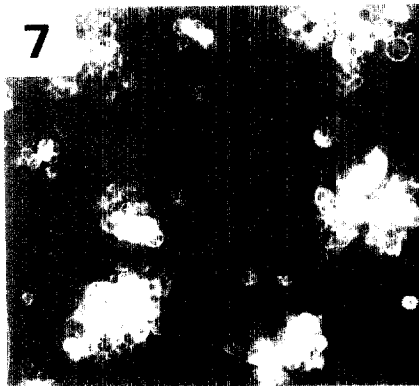
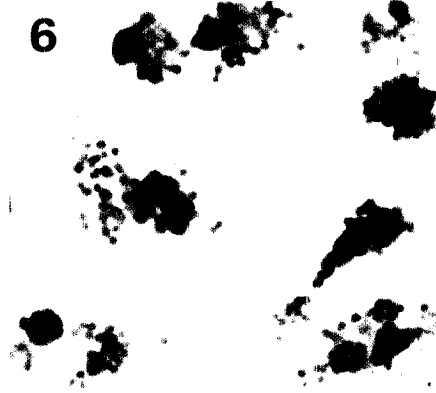
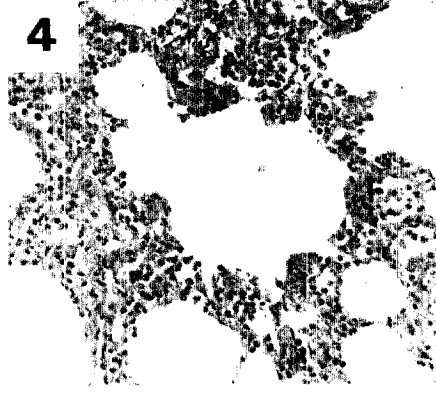
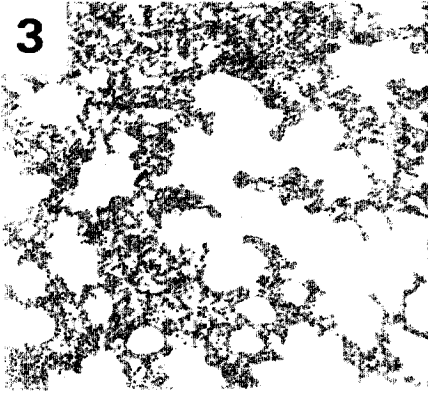
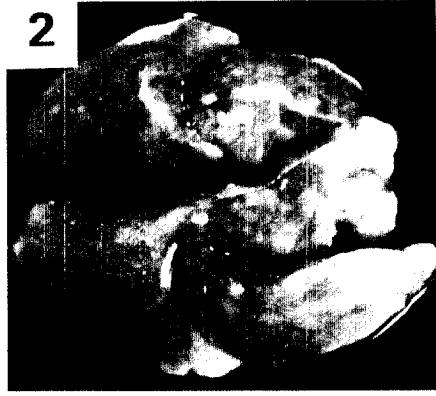
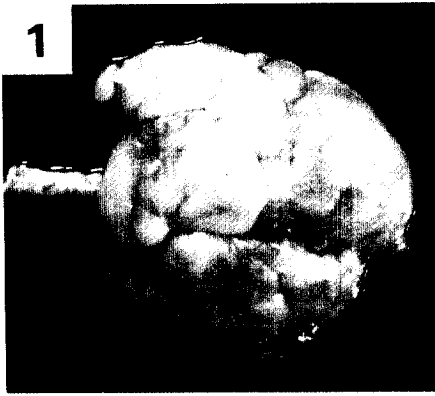
분리되지 않았으며 병리조직학적 검사에서도 결핵균은 검출되지 않았다.

*Mycobacterium(M) bovis*를 인공감염시킨 흰쥐에 있어서 BCG의 전 처치효과를 *in vivo* 및 *in vitro*에서 검토하였다. 흰쥐들은 BCG 전처치군, *M bovis* 단독처치군, 비감염대조군의 세군으로 나누었다. BCG는 *M bovis* 복강접종 3주일전에 0.1ml를 피내접종하였다. 결핵균 투여 5개월 후에 전균을 도살하여 육안적 검사와 병리조직학적 검사를 하였다. 병리조직학적으로 BCG 전처치군의 폐장내에서는 경도의 macrophage의 침윤과 육아종 형성이 관찰되었으나 *M bovis* 단독처치군에 있어서는 폐포강 내에서 보다 많은 macrophage의 침윤 및 중등도의 육아종의 형성이 확인되었다. 각 동물의 기관지폐포 세정액을 분리하여 그 속의 총세포수와 각 세포의 분획을 검토하였다. 비감염대조군의 기관지폐포 세정액내의 총세포

수는 두 처치군보다 훨씬 낮았으며 *M bovis* 단독처치군의 총세포수는 BCG 전처치군 보다 1.5배나 높았다. 이 세정액으로 부터 폐포 macrophage를 분리 배양하여 macrophage의 활성능력을 관찰하였다. BCG 전처치군에서는 *M bovis* 단독처치군에 비하여 높은 Fc receptor 활성 즉, rosette 형성능력, 탐식능력이 관찰되었다. 또한 *M bovis* 단독처치군으로 부터 분리한 혈청을 비감염 흰쥐에서 분리배양한 폐상 macrophage, 비장세포, 골수유핵세포에 CSF 대용으로 *in vitro*에서 첨가할 경우, 비장세포 및 골수세포는 colony가 형성되지 않으나 폐포 macrophage는 증식하여 colony를 형성하였다. 이런 결과로서 결핵중증감염시 감염동물의 혈청내에는 폐포 macrophage를 분열증식시키는 colony 자극인자가 출현하는 것으로 사료되었다.

Legends for figures

- Fig 1. Gross appearance of lung from *Mycobacterium bovis(M bovis)* only treated rat.
The shows the various nodules on the various lobes.
- Fig 2. Gross appearance of the lung from BCG pretreated rat.
The appeared lesions were not observed.
- Fig 3. Microscopic appearance of lung from BCG pretreated rat.
The nonspecific granulation tissue was not appeared. H&E. $\times 200$.
- Fig 4. Microscopic appearance of lung from *M bovis* treated rat.
The nonspecific granulation tissue and the infiltration of alveolar macrophages were marked. H&E. $\times 200$.
- Fig 5. Alveolar macrophages isolated from *M bovis* only treated rats.
The low rosette formation was observed as compared with that of the BCG pretreated rats. Wright-Giemsa. $\times 200$.
- Fig 6. Alveolar macrophages isolated from BCG pretreated rats.
Note exaggerated rosette formation of immunoglobulin-coated sheep erythrocytes. Wright-Giemsa. $\times 200$.
- Fig 7. Colony morphology of alveolar macrophages cultured for 7 days with serum isolated from *M bovis* only infected rats.
Note exaggerated colony formation of alveolar macrophages. $\times 200$.
- Fig 8. Colony morphology of alveolar macrophage cultured for 7 days with serum isolated from normal rats.
The colony formation of alveolar macrophages was not observed. $\times 200$.



참 고 문 헌

1. Centers for disease control. Tuberculosis, final data United States, 1986. *Morbid Mortal Weekly Rep* 1988; 36: 817~820.
 2. Chiodini RJ, Herbert V, Walter T, Coutu JA. Spheroplastic phase of Mycobacteria isolated from patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 357~363.
 3. Horsburgh CR, Mason III UG, Farhi DC, Iseman MD. Disseminated infection with Mycobacterium avium-intracellular infection. *Medicine(Baltimore)* 1985; 64: 36~48.
 4. Imaeda T. Deoxyribonucleic acid relatedness among selected strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium africanum*. *Int J Syst Bacteriol* 1985; 35: 147~150.
 5. Kim CK. Investigation for infected tuberculosis of pet dogs on Cheongju area. *Jour Agr Sci, Chungbuk Nat'l Univ* 1989; 7: 126~135.
 6. Mackaness GB, Blanden RV. Cellular immunity. *Prog Allergy* 1967; 11: 89~97.
 7. Miller JW, et al. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979; 1: 1176~1178.
 8. National Bureau of Statistics Economic Planning Board Republic of Korea. Annual report on the cause of death statistics(based on vital registration). 1989.
 9. Ottenhoff THM, et al. The recombinant 65-KD heat shock protein of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin/*M tuberculosis* is a target molecule for CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes that lyse human monocytes. *J Exp Med* 1988; 168: 1947~1952.
-