

# 마우스에 있어서의 Tyzzer病 感染防禦機構

李 榮 純 · 李 長 洛

서울大學校 獸醫科大學

## 緒 論

Tyzzer病은 마우스<sup>4, 6, 13, 23)</sup>, 랫트<sup>9, 21)</sup>, 토끼<sup>1, 3, 16, 19, 24)</sup>를 비롯한 거의 모든 설치류와 개<sup>15, 17)</sup>, 고양이<sup>11, 12)</sup>, 말<sup>7, 8, 22)</sup>과 같은 家畜, 그리고 영장류<sup>14)</sup>에까지도 자연적 발생이 보고되어 있다.

1917年 Tyzzer<sup>23)</sup>에 의하여 최초로 보고된, Japanese waltzing mice에서의 이 질병은 出血性小腸結腸炎에 의한 심한 下痢를 主症狀으로 하고 있었으며, 剖檢所見으로는 肝의 多發性巢狀壞死가 특징이었다.

최초의 발견자인 Tyzzer는, 肝細胞 및 腸上皮細胞內에서 발견된 桿菌體의 배양에는 성공하지 못했으나, 病理組織學的 所見을 보고, 그것을 病因이라고 생각하여 刻명한 스킷치와 함께 *Bacillus piliformis* N. sp.라고 기재를 했다.

病原體라고 생각되는 *B. piliformis*는 몇몇 학자들에 의하여 배양에 성공했다는 보고가 있었으나<sup>16, 20)</sup>, 아직까지도 追試에 의하여 支持를 받지 못하고 있어서, cell free media의 試驗管內培養은 불가능한 것으로 되어 있다. 그러나 鷄胎에서의 배양을 비롯하여<sup>2)</sup>, 感染肝材料의 宿主體內接種 및 感染組織의 -60°C 이하에서의 保存에 의하여 繼代와 保存은 이루어지고 있다.

Tyzzer病 自然發生例를 비롯하여, 實驗感染例<sup>13, 26)</sup>의 病理組織學的 所見을 관찰하여 보면, 肝細胞, 小腸上皮細胞, 神經細胞, 心筋細胞 등에서, 이 疾病의 原因菌은 細胞內寄生性的 傾向이 매우 강한 것을 알 수 있다. 그리고, 지금까지의 연구결과를 본다면, 金子 등<sup>25)</sup>은 formalin 處理感染肝을 vaccine으로서 마우스에 적용하였는데, 免疫能은 充分히 나타나지 않았다고 했으며, Fujiwara 등<sup>5)</sup>은 formalin 處理를 하지 않은 生感染肝材料(含有菌數를 確認)를 접종하였지만, 마우스에 感染防禦能을 가져오게 하는 능력이 매우 낮았음을 보고하고 있다.

이러한 결과를 본다면, 마우스의 Tyzzer病에 있어서는, 체액성 면역능이 존재한다고 하여도 감염방어능은

매우 약하며, Tyzzer病의 原因菌은 *Listeria*, *Brucella* 등과 같이 細胞內寄生성이 강한 菌으로써, 感染例의 病理組織學的 所見과 아울러 생각해 볼때 이에 대한 感染防禦機構 가운데에는 세포성 면역도 중요한 역할을 할 것이라고 생각된다.

물론, 細菌感染症과 免疫이란 것을 생각할때, 마우스 체내에서는 먼저 非特異的 抵抗性인 것과 特異的 免疫性이 다 같이 활동할 것이지만, 이번의 실험에서는, ① 非特異的 抵抗性의 문제로서, 細網內皮系와 Tyzzer病과의 관계를 실험적으로 조사하였고, ② 細胞內寄生性細菌感染症의 相互間에 抗原的으로는 전혀 관계가 없으면서도 免疫에 의한 交叉感染抵抗性이 認定될 것인지 ③ 그리고 그것은 스위 세포성 면역의 본태로서 T-cell의 存在與否와 관계가 있는가를 연구하였다.

## 材料 및 方法

**實驗動物**: RES의 blockade effects를 알기 위한 실험에서는 체중이 38<BW<42(g)의 retired ICR-SLC 마우스를 各群 10마리씩을 사용하였다. 交叉感染抵抗性的 여부를 알기 위한 실험에서는 suckling ICR-SLC 마우스를 39마리와 35마리로 크게 2群으로 어미와 함께 나누어 사용하였다. nude 마우스는 위와 같은 방법에 의하여 2群으로(즉, homo와 hetero)나누었으며, 東京大學 醫科學研究所 由來의 것으로서, 이 모든 實驗動物은 SPF의 判定이 내려진 것들이다.

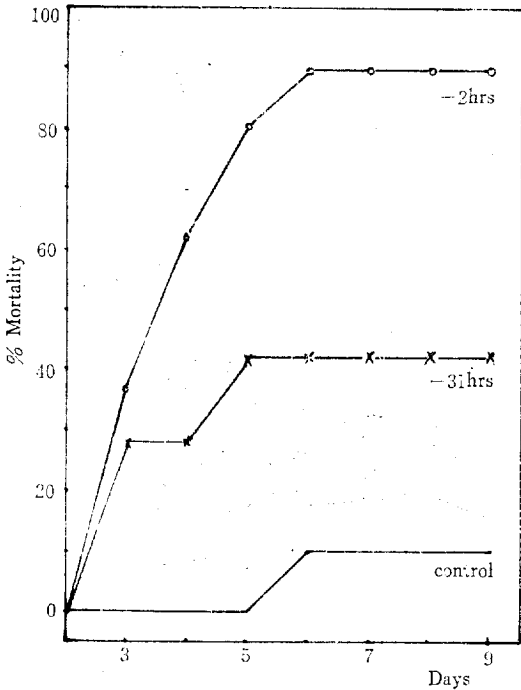
**菌株 및 接種材料作出**: 실험에 사용한 菌株은 고양이 由來菌株(이하 KK라 칭함)로서, 全發病用 마우스群의 作出은 前實驗<sup>26)</sup>과 동일하다. blockade用 carbon particle은 C11/1431a(West Germany)를 사용하였으며, 이 원액의 농도는 150mg/ml이었다. 마우스의 RES를 blockade할 때에 腹腔內로는 全接種量이 0.5ml, 그리고 靜脈內로 注入할 때에는 全接種量을 0.1ml로 하였다. BCG는 北里研究所로부터 구입한 것으로서, 1~2×10<sup>9</sup>/amp을 희석하여 사용하였다.

**페사물의 관찰**: Tyzzer病의 발병시간은 거의 일정하게 나타나므로, 페사물 및 病變의 확인 등은 前實驗<sup>26)</sup>과 동일하다.

이 논문은 1979년도 문교부 학술연구조성비에 의하여 연구된 것임.

## 結 果

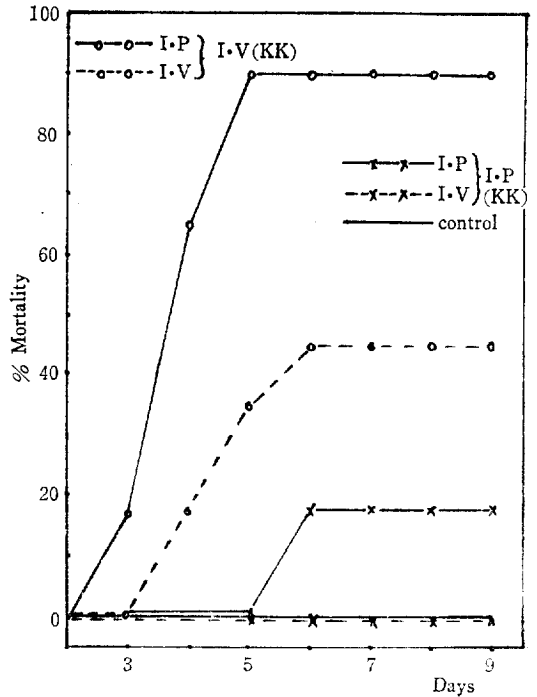
**RES Blockade의 效果**: 이 실험에서는, carbon particle로 RES를 blockade해 놓고 Tyzzer菌을 접종한다면, 그 實驗群은 대조군에 비하여 폐사율이 높아질 것인지를. 그렇다면 그때 blockade를 할수 있는 가장 효과적인 시간은 언제이며, 經路는 어디이며, carbon particle量은 얼마인가를 알아본 것이다.



**Fig. 1.** Mortality of mice blocked with carbon particles (about 2.6mg/body) 2 or 31 hrs before inoculating Tyzzer's organisms ( $9 \times 10^6$ ).

**시간**: 그림 1에서 보는 바와 같이, Tyzzer 菌接種 2시간 前에 blockade를 했을 때는 폐사율이 90%, 31시간 前일 때는 40%, 대조군은 10%로서, 2시간 前이 가장 높은 폐사율을 나타냈다.

**경로**: 그림 2에서 보는 바와 같이 菌接種은 靜脈內 (I.V.)로 하는 것이 높은 폐사율을 나타내며, blockade를 하는 經路는 靜脈內보다도 腹腔內 (I.P.)로의 것이 훨씬 효과적이었다. 즉, I.P.로 blockade하고 나서 I.V.로 菌接種한 群은 90%의 폐사율, I.V.로 blockade하고, I.V.로 菌接種한 群은 45%의 폐사율, 그리고, I.P.로 blockade를 하고난 후 I.P.로 菌接種한 群은 20%의 폐사율, I.V.로 blockade를 하고난 후에 I.P.로 菌接種한 群은 대조군과 같은 0%의 폐사율을 나타냈다.



**Fig. 2.** Mortality of mice blocked with carbon particles (about 2.6mg/body) by I.P. or I.V. route 2 hrs before inoculating Tyzzer's organisms (KK,  $8 \times 10^6$ ) by I.P. or I.V. route.

**Carbon Particle의 양**: 그림 3에서 보는 바와 같이, carbon particle의 量이 0.5mg/body일 때에는 I.P.로 blockade 하고나서 I.V.로 菌接種한 群은 35%의 폐사율, I.V.로 blockade하고나서 I.V.로 菌接種한 群은 10%의 폐사율, 그밖의 群은 대조군과 함께 폐사율이 0%였다. 그림 4는 carbon particle의 量이 3mg/body의 경우인데 I.P.로 blockade하고난 후 I.V.로 菌接種한 群이 80%의 폐사율, I.V.로 blockade하고 나서 I.V.로 菌接種한 群은 50%의 폐사율, 그리고 대조군의 폐사율이 10%였으며, 그밖의 群은 폐사율이 0%였다. 그림 5는 carbon particle의 量이 15mg/body의 경우로서, I.V.로 blockade하고 I.V.로 菌接種한 群의 폐사율이 100%, I.P.로 blockade하고 나서 I.V.로 菌接種한 群은 89%의 폐사율을 나타냈으며, I.V.로 blockade하고나서 I.P.로 菌接種한 群의 폐사율이 67%, I.P.로 blockade하고 I.P.로 菌接種한 群은 10%의 폐사율을 그리고 대조군은 20%의 폐사율을 나타냈다.

**BCG에 의한 免疫性交叉感染抵抗性**: 그림 6에서 보는 바와 같이, BCG로 미리 感作시켜 놓은 實驗群은 Tyzzer菌接種後에, 그 生殘率이 80%로, 대조군의 17%에 비하여 훨씬 높았다. 그리고 막대 그래프로 나

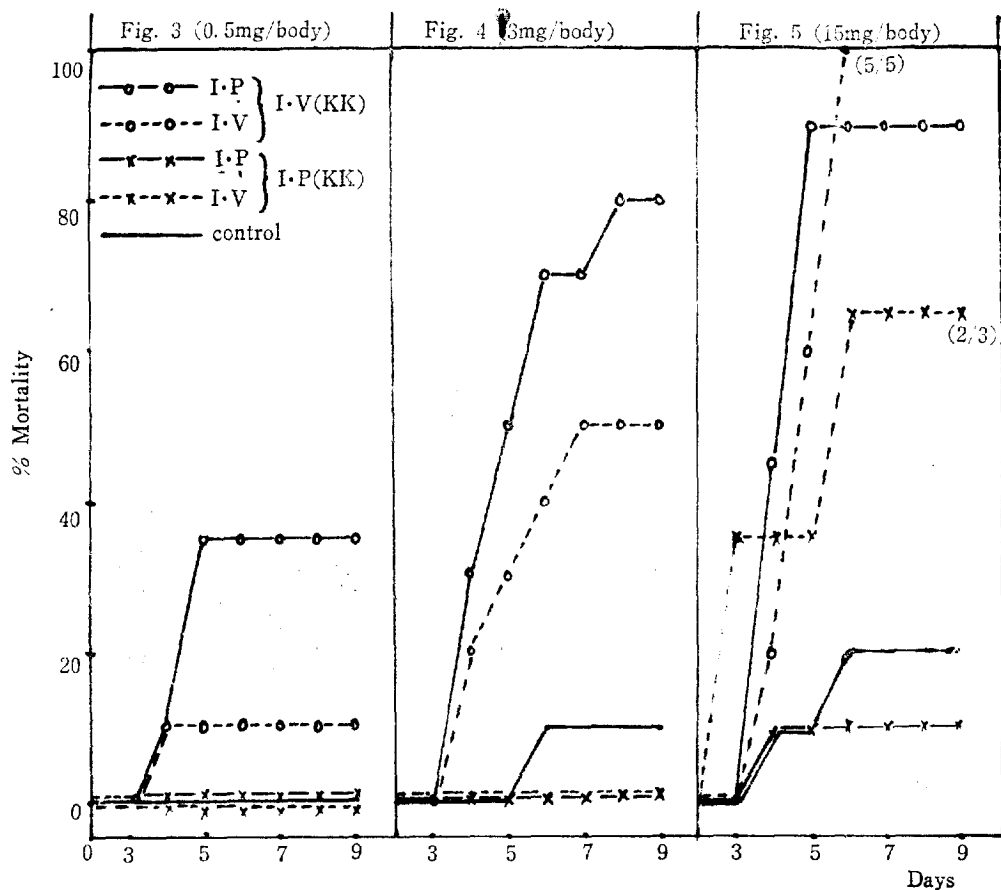


Fig. 3~5. Mortality of mice blocked with carbon particles (0.5mg, 3mg, 15mg/body) by I. P. or I. V. route 2 hrs before inoculating Tyzzer's organisms (KK,  $6\sim 7 \times 10^8$ ) by I.V. or I.P. route.

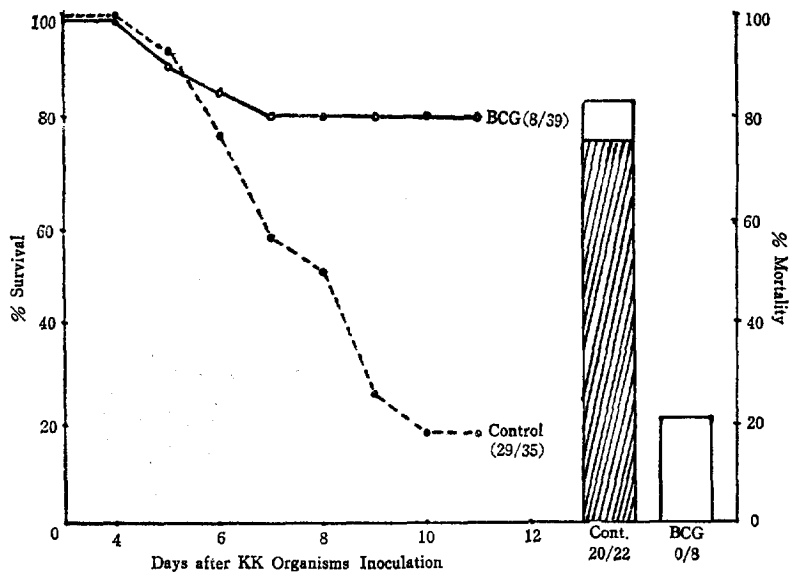


Fig. 6. Survival of mice receiving BCG ( $3 \times 10^8$ ) or PBS 6 days prior to I.P. inoculation with KK organism (Left) and occurrence of myocardial necrosis (Right).

타던 것은 폐사 마우스에 있어서의 심장에서의 病變發生을 관찰한 것으로, 처음부터 BCG의 感作을 받지 않은 대조군에서 폐사한 22마리의 마우스 가운데 심장에 病變을 나타낸 것이 20마리로 91%였으며, BCG로 感作 시켜 놓은 實驗群에서는 전혀 심장의 病變을 발견할 수 없었다.

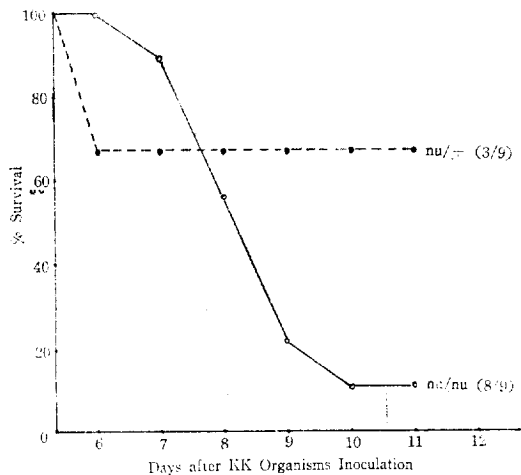


Fig. 7. Survival of nu/+ or nu/nu mice receiving BCG ( $3 \times 10^8$ ) 7 days prior to I.P. inoculation with KK organism ( $7 \sim 9 \times 10^8$ ).

胸腺由來 淋巴球의 關與: 그림 7에서 보는 바와 같이, nude/+ (hetero)群은 전체 9마리 중에서 3마리가 폐사하여 生殘率은 67%, nude/nude (homo)群은 9마리 중에서 8마리가 폐사하여 生殘率은 11%였다.

### 考 察

細菌의 침입을 받은 宿主는 生體側의 非特異的인 여러 因子들에 의하여 感染이 防禦된다. 그 중에서도 RES의 phagocytosis는 중요한 防禦手段으로 알려져 있는데 이 實驗에서는 菌接種 2時間前에 RES를 blockade 하는 것이 가장 효과적인 것으로 나타났다. 反面에, 31시간 前에 blockade한 群은 그 生殘率이 2배나 되었는데, 이는 RES의 回復이라고도 생각될 수 있겠다. 그리고 그림 2에서 보는 바와 같이, I.P.로 carbon particle을 注入하여 RES를 blockade한 群이 I.V.의 經路를 막은 群보다 효과적이었다는 사실은 다음과 같이 해석할 수가 있다. 즉, I.V.로 carbon particle을 注入하면, 腎臟을 통하여 상당히 빠른 속도로 carbon particle이 배출되어 버리기 때문에, 肝臟에 있는 Kupffer's cell이나 骨髓靜脈洞의 細網內皮라든가, 淋巴管과 脾臟의 髓索에 存在하는 細網細胞, 그리고 體腔內의 組織球 등을 完全히 blockade 할 수가 없기 때문이라고 보는

것이다. 反面에, I.P.로 注入했을 경우에는, 腹腔이라는 하나의 커다란 淋巴管을 통하여 體內의 全淋巴系는 말할 것도 없이, 그밖의 生體 곳곳에 存在하는 細網細胞와 細網內皮를 完全하게 blockade한다고 생각할 수 있겠다. 끝으로,  $38 < BW < 42$ (g)의 마우스에서 腹腔內로 RES를 blockade할 때에는 그 量이 그림 3, 그림 4에서 보는 바와 같이, 0.5mg/body는 너무 적은 量이며, 3mg/body가 가장 적합하였다. 그림 5의 결과에서, 15mg/body는 靜脈內注入量으로서는 너무 많기 때문에 實驗에 임하기도 前에 大部分이 폐사되었음을 알 수 있다. 이상과 같은 결과를 볼때, 성숙 마우스에서 Tyzzer 菌을 接種하기 2時間前에 腹腔內로 3mg/body의 carbon particle을 注入하는 것이 RES의 blockade에는 가장 효과적이었다.

細菌感染症과 免疫의 關係는 위에서 말한 宿主側의 非特異的의 抵抗性과 함께 特異的의 免疫이 있으며, 또한 이 特異的의 免疫은 다시 體液性인 것과 細胞性인 것으로 나누어지고 있다. 서론에서도 잠깐 언급했지만, 金子 등<sup>25)</sup>과 Fujiwara 등<sup>5)</sup>의 實驗例를 종합하여 보면, Tyzzer病에 있어서는, formalin 處理 感染肝片의 Vaccine이나, 生感染肝材料의 接種에 의한, 소위 일반적 세균감염증에서 볼수 있는 體液性免疫能은 存在한다 하여도, 感染防禦에는 그 역할이 매우 미미함을 알 수 있다. 그림 6에서, Tyzzer病의 원인균과는 抗原的으로 전혀 관계가 없는 BCG로 免疫시킨 實驗群의 生殘率이 대조군의 17%에 비하여 4배가 넘는 80%에 이른 것을 볼 수 있다. 이것으로 우리는 細胞內寄生性細菌感染症의 相互間에 免疫에 의한 交叉感染抵抗性을 認定할 수가 있다.

그리고 그림 7에서 보는 바와 같이, nude/+ 마우스의 生殘率이 67%로 nude/nude 마우스의 11%보다 월등하게 높았다는 사실은, nude/nude 마우스가 先天的으로 T-cell의 發生과 分化가 缺乏되어 있기 때문에 macrophage의 活性을 上昇시켜 주는 T-cell 由來의 活性因子가 遊離되지 않았기 때문이라고 생각된다.

끝으로, 그림 6에 나타난 바와 같이, BCG로서 免疫處理를 받지 않은 대조군의 폐사례에서는, 李<sup>26)</sup>의 실험례에서와 마찬가지로, Tyzzer病에서 관찰할 수 있는 특이한 심장의 病變의 發生율이 91%에 달했으나, BCG로 免疫시킨 實驗群에서 폐사한 마우스에서는 한 마리도 심장의 病變을 발견할 수가 없었다. 宿主體內에 이와 같이 細胞性免疫能이 强할때 왜 심장에 病變을 나타내지 못하는가는 매우 흥미있는 사실이라고 생각된다.

### 結 論

1. 성숙 ICR-SLC 마우스에서 carbon particle로 RES

를 blockade하면, Tyzzer菌接種에 의한 Tyzzer病的 發生率이 높아지는데, 이때 가장 효과적인 blockade의 시간은 菌接種 2시간 전이며, 經路는 腹腔內이고, carbon particle의 量은 3mg/body이었다.

2. Tyzzer菌接種 6日前에 BCG( $3 \times 10^8$ )로 免疫시킨 suckling ICR-SLC 마우스의 實驗群은 生殘率이 대조군의 17%인데 비하여 80%나 되었다.

3. Tyzzer菌接種 7日前에 BCG( $3 \times 10^8$ )로 免疫을 시킨 nude/nude와 nude/+ 마우스의 生殘율의 비교에서 前者인 先天的 胸腺缺損 마우스群의 生存率은 11%였으며, 後者는 67%였다.

### 參 考 文 獻

1. Allen, A.M., Ganaway, J.R., Moore, T.D. and Kinard, R.F.: Tyzzer's disease syndrome in laboratory rabbits. Am. J. Path. (1965) 46:859.
2. Craigie, J.: *Bacillus piliformis* (Tyzzer) and Tyzzer's disease of the laboratory mouse. II. mouse pathogenicity of *B. piliformis* grown in embryonated eggs. Proc. Roy. Soc. Edinburgh. Sec. B. (Biol.) (1966) 165:31.
3. Cutlip, R.C., Antower, W.C., Beall, C.W. and Matthews, P.J.: An epizootic of Tyzzer's disease in rabbits. Lab. Anim. Sci. (1971) 21:356.
4. Francis, R.A.: Tyzzer's disease in laboratory animals. J. Inst. Tech. (1970) 21:167.
5. Fujiwara, K., Kurashina, H., Maejima, Y., Takagaki, Y. and Naiki, M.: Actively induced immune resistance to experimental Tyzzer's disease of mice. Jap. J. Exp. Med. (1965) 35:259.
6. Gard, S.: *Bacillus piliformis* infection in mice and its prevention. Acta Path. Microbil. Scand. Suppl. (1944) 54:123.
7. Hall, W.C. and Van Kruiningen, H.J.: Tyzzer's disease in a horse. J. Am. Vet. Med. Ass. (1974) 164:1187.
8. Harrington, D.D.: *Bacillus piliformis* infection (Tyzzer's disease) in two foals. J. Am. Vet. Med. Ass. (1976) 168:58.
9. Jonas, A.M., Percy, D.H. and Craft, J.: Tyzzer's disease in the rat. Arch. Path. (1970) 90:516.
10. Kanazawa, K. and Imai, A.: Pure culture of the pathogenic agent of Tyzzer's disease of mice. Nature (1959) 184:1810.
11. Kovatch, R.M. and Zebarth, G.: Naturally occurring Tyzzer's disease in a cat. J. Am. Vet. Med. Ass. (1973) 162:136.
12. Kubokawa, K., Kubo, M., Takasaki, Y., Ohgiso, Y., Sato, K., Lee, Y.S., Goto, N., Takahashi, R. and Fujiwara, K.: Two cases of felise Tyzzer's disease. Jap. J. Exp. Med. (1973) 43:413.
13. Lee, Y.S., Hirose, H., Ohgiso, Y., Goto, N., Takahashi, R. and Fujiwara, K.: Myocardopathy in rabbits experimentally infected with the Tyzzer's organism. Jap. J. Exp. Med. (1976) 46:371.
14. Niven, J.S.F.: Tyzzer's disease in laboratory animals. Z. Versuchstierkd. (1968) 10:168.
15. Poonacha, K.B. and Smith, H.L.: Naturally occurring Tyzzer's disease as a complication of distemper and mycotic pneumonia in a dog. J. Am. Vet. Med. Ass. (1976) 169:419.
16. Prescott, J.F.: Tyzzer's disease in rabbits in Britain. Vet. Rec. (1977) 100:285.
17. Qureshi, S.R., Carlton, W.W. and Olander, H.J.: Tyzzer's disease in a dog. J. Am. Vet. Med. Ass. (1976) 168:602.
18. Rights, F.L., Jakson, E.B. and Samadel, J.E.: Observations on Tyzzer's disease of mice. Am. J. Path. (1947) 23:627.
19. Savage, N.L. and Sheldon, W.G.: An epizootic of diarrhea in a rabbit colony. Pathology and bacteriology. Can. J. Comp. Med. (1973) 37:313.
20. Simon, P.C.: Isolation of *Bacillus piliformis* from rabbits. Can. Vet. J. (1977) 18:46.
21. Stedham, M.A. and Bucci, T.J.: Tyzzer's disease in the rat. Lab. Invest. (1969) 20:604.
22. Swerczek, T.W., Crowe, M.W., Prickett, M.E. and Bryans, J.T.: Focal bacterial hepatitis in foals: Preliminary report. Mod. Vet. Pract. (1973) 54:66.
23. Tyzzer, E.E.: A fatal disease of the Japanese waltzing mouse caused by a spore-bearing bacillus (*Bacillus piliformis* N. sp.) J. Med. Res. (1917) 37:307.
24. Van Kruiningen, H.J. and Blodgett, S.B.: Tyzzer's disease in a Connecticut rabbitry. J. Am. Vet. Med. Ass. (1971) 158:1206.
25. 金子順一, 藤田 浩, 松山繁夫, 小島 博, 淺倉晴彌,

中村義治, 兒玉篤明: Tyzzer氏病の經驗. 實驗動物 (1960) 9:148.

26. 李榮純: 고양이 由來 Tyzzer病菌에 의한 實驗的心筋炎. 大韓獸學會誌 (1979) 19:135.

## Protection Mechanism of Infection Against Tyzzer's Disease

Yong Soon Lee, D.V.M., M.S., Ph.D. and Jang Nak Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

*College of Veterinary Medicine, Seoul National University*

### Abstract

1. In adult ICR-SLC mice, significant increase in the occurrence of the Tyzzer's disease was noted when the reticuloendothelial system was blockaded with the carbon particles. The most suitable blockading time was 2 hours before inoculating Tyzzer's organisms, the route was intraperitoneal and the dose was 3mg/body.
2. Survival rate of the experimental group ICR-SLC suckling mice receiving BCG ( $3 \times 10^8$ ) 6 days prior to intraperitoneal inoculation of Tyzzer's organisms was 80 percent, but the control group was 17%.
3. In comparing the survival rate of the nude/nude mice with the nude/+ mice, the former congenitally thymus deficient mice are 11 percent, but the latter are 67 percent.