

닭의 Virus 淋巴腫의 病理發生論

—淋巴性白血病과 Marek病에 대한 研究概觀—

金 宇 鎬

江原大學校 理工大學

諸 言

1908年 Denmark의 醫師인 Ellermann과 獸醫師인 Bang의 두 사람은 닭의 白血病(leukemia)이 無細胞濾液에 의해서 傳達되며 또한 virus에 의해서 惹起된다는 것을 처음으로 밝혔다¹⁾. 3年後인 1911年 Rous는 濾過性病原體인 virus에 의해서 닭의 肉腫(sarcoma)이 惹起된다는 것을 報告하였다²⁾. 그러나 그 時節 白血病의 腫瘍의 性狀에 관한 疑問과 다른 動物에서의 腫瘍(tumor)이 virus에 의해서 惹起된다는 것을 나타내는 어려움이 腫瘍原性(oncogenesis)의 virus說을 나쁜 評判적으로 몰고 가게 만들었다. 따라서 닭의 新生物(neoplasm)은 여러 研究者들에게는 生物學的寄異로 여겨졌던 것이다.

腫瘍의 virus說에 관한 興味는 점차로 哺乳動物에서 發見되는 virus 惹起腫瘍의 例로 되돌아서게 되었으며 더구나 virus 腫瘍學의 再誕生은 사람에게도 virus는 腫瘍을 惹起할 것이라는 可能性의 證據를 提供한 Burkitt 淋巴腫과 Epstein-Barr virus(EBV)^{3,4)}의 發見을 時點으로 하여 시작되었다. 닭에서는 또다른 狀況이 일어났다. 즉 白血病 및 固形腫瘍(solid tumor)은 養鷄產業에 있어 經濟的인 큰 損失을 입히며 또한 傳染性的인 疾病으로 發見된다는 것이 오랫동안 걸쳐 確認되었다. 지난 50年間 이들 病症의 病因學的인 相關關係와 그것들을 制御하기 위한 方策에 관한 研究는 큰 進展을 보았으므로 本稿에서 그 動向을 概觀하고자 하는 것이다.

두 가지 明白히 相異한 淋巴腫性的인 疾病이 野外的인 家禽에서 發生한다. 즉 RNA 腫瘍 virus(ornconavirus)에 의해서 일어나는 淋巴性白血病(lymphoid leukosis)과 DNA virus인 herpesvirus의 一種에 의해서 일어나는 Marek病이 그것이다⁵⁾. 이들은 닭의 가장 흔한 腫瘍疾病으로서, 1971年 Marek病에 대한 豫防接種法이

出現되기 前까지는 Marek病이 commercial 鷄群에 있어 가장 普遍的인 斃死原因이 되었었다. 豫防接種施行前 美國에서의 鷄群斃死率의 約80%까지가 Marek病에 起因하였으며 屠鷄場에서 檢査된 모든 食用肉鷄(broiler)의 約1.6%가 淋巴腫을 發生하므로서 廢棄處分되었다⁶⁾. 英聯邦에서는 1971~73년에 걸쳐 51個 產卵鷄群이 調査되었던바 斃死率의 10.6%가 Marek病에 起因한 것이며 1.4%가 淋巴性白血病에 起因하였다는 것이다⁶²⁾.

淋巴性白血病(Lymphoid Leukosis; LL)

닭의 淋巴性腫瘍의 한 가지인 淋巴性白血病(LL)은 오랫동안 臟器型淋巴腫症(visceral lymphomatosis)이라는 名稱下에 Marek病(MD)의 淋巴腫(lymphoma)과 病理學的으로 混同되어 왔으며, 이것은 이들 두 가지의 病因學的으로 明白히 相異한 疾病으로 確認하는 問題를 더욱 어렵게 하였었다. LL의 病因은 닭의 白血病/肉腫群(leukosis/sarcoma group)에 속하는 RNA 腫瘍 virus의 一種이다⁷⁾. 白血病(leukosis 또는 leukemia)이란 “急性 또는 慢性疾病으로서……組織과 때로 血中에 白血球의 數가 異常적으로 增加하는 것이 特徵이다”⁸⁾. LL에서는 白血球中, 淋巴球의 數가 增加하는 것이다. 4~8週수 사이의 感受性닭이 LL virus에 感染되면 Fabricius(F)囊의 濾胞에 있는 正常淋巴樣細胞들은 癌化淋巴球로 轉形된다. F囊濾胞는 腫瘍細胞가 增殖되어 充滿되며 性成熟期에 이르던 腫瘍細胞는 臟器로 轉移되어 腫瘍을 形成하므로 濾死에 이르게 된다. 그러나 大部分의 닭에서 免疫系的인 다스림은 이들 逆行的인 歸結을 阻止할 수 있다⁹⁾.

鷄群에서의 濾死原因으로서 F囊依存性淋巴樣細胞의 腫瘍인 LL은 MD보다 덜 重要하지만 LL에 의한 散發的인 損失은 大部分의 鷄群에서 發生하며 때로 어떤 鷄群에서는 甚한 損失을 입히는 수가 있다.

病因: LL을惹起하는 virus는 現在 적어도 7個亞群(A~G)으로 나누어져 있다. 多分히 E亞群을 除外하고 (現在로서는 證據가 없음) 亞群 virus들은 適合한 條件下에서는 LL을 產生한다.

Virus源 宿主에의 暴露量 및 經路, 年令, 品種, 性(수컷보다 암컷이 더욱 感受性이 있음), 宿主의 免疫狀態 등이 virus-宿主의 相互關係의 結果를 決定짓는데 重要하다. 이 相互關係는 LL로 誘導되며 덜 혼하기는 하지만 다른 여러가지 種類의 新生物 또는 增殖性過程의 한 가지로도 誘導된다. 가장 혼하고 重要한 傳播經路는 卵을 통하여 어미로부터 새끼로 퍼지는 것이다(圖1의 1段階). 어미를 통하여 얻어지는 受動抗體는 宿主의 感染을 防止 또는 遲延시키거나, 或은 標的細胞(target cell)의 感染을 遲延시킨다(圖1의 2段階). 그러나 한번 virus가 LL을 위한 標的細胞(F囊)에 感染하면 그 virus에 對應하는 抗體 또는 細胞性免疫應答은 LL腫瘍의 發生으로 誘導되는 連鎖經路에 거의 또는 全然 影響을 미치지 못한다. 닭이 幼雛時에 感染되어(標的細胞가 癌化轉形에 대해서 感受性이 있을 때) 持續的으로 높은 virus血症(viremia)이 되면(모든 標的細胞가 多量의 virus로 感染되었을 때) LL에 가장 걸리기 쉽다.

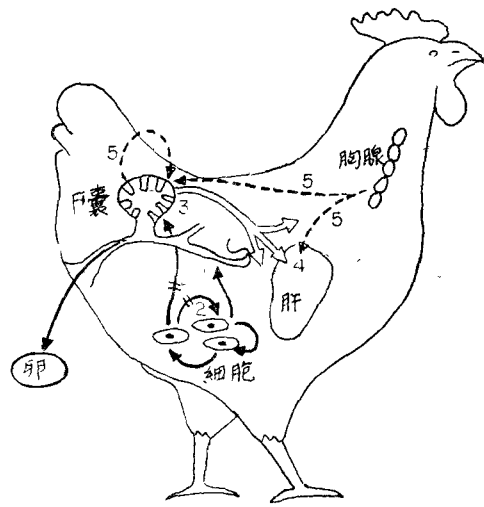
未成熟鷄의 感染이 擴散되고 感染後 腫瘍의 發生에 抗virus 抗體가 影響을 미치지 못하기 때문에 LL virus나 抗體에 대한 virus學的 또는 血清學的 檢査가 LL인 닭에 淋巴性腫瘍이 생겼느냐 안생겼느냐를 決定짓는데 도움을 주지 못한다. 또한 MD도 널리 퍼져 있기 때문에 MD virus나 抗體에 대한 檢査는 도움이 되지 못한다. 다만 隔離飼育되어 特定病原體가 없는 SPF(specific pathogen-free) 鷄群만이 LL 및 MD virus나 抗體의 研究가 鑑別診斷에 有用하게 利用될 수 있다.

事實 LL virus는 細胞의 癌化轉形(neoplastic transformation) 또는 다른 어떤 病的效果를 產生함이 없이 感染鷄의 大部分의 組織에 널리 增殖한다. 이 virus는 또한 明白한 細胞變性效果(CPE)의 產生없이 培養된 鷄胎兒纖維芽細胞(CEF)에서 增殖한다. 그러나 이 virus는 F囊淋巴球를 腫瘍細胞로 轉形시키는 能力을 지니고 있다.

病理發生:

(1) 病理~Calnek⁹⁾는 白血病 virus로 感染된 4~10週後 脾, 心, 睪丸, 肝 및 其他臟器의 一時的淋巴增殖性病變을 觀察하였다. 이들 病變은 淋巴樣細胞의 集塊巢로 이루어져 있으며 多分히 炎症性인 것으로 LL의 診斷에 도움이 되지 못한다.

1日令時 LL virus로 感染되면 4~8週 사이에 腫瘍性



- 1 先天性感染, 卵代傳播
- ⇨ 2 原發性增殖 (母體移行抗體)
- ⇨ 3 B細胞의 癌化轉形
- ⇨ 4 臟器로의 轉移 (腫瘍)
- ⇨ 5 免疫應答強化 및 細胞毒性抗體細胞毒性

圖1. 淋巴性白血病(LL)의 病理發生 모델.

變化가 F囊에 처음으로 觀察된다(圖1의 3段階)^{21,60)}. 萬若 닭이 그 後에 感染되면 언제 細胞가 癌化轉形되는가에 관해서는 잘 알려져 있지 못하다. 그러나 斃死率이 virus의 遲延되는 것과 거의 같은 期間 동안 遲滯되는 것으로 미루어 癌化變化는 感染時期와 關係없이 感染後 4~8週 사이에 가장 잘 觀察된다. 16週가 되어도 感受性이 높은 닭에서는 F囊濾胞에 癌化變化가 觀察될 수 있다. 生後 初期의 F囊의 外科的切除가 LL의 發生을 防止시키므로 이 病은 F囊依存性淋巴樣細胞系의 腫瘍으로 밝혀졌다^{15,45)}.

가장 初期의 變化는 F囊의 皮質 또는 髓質의 어느 한쪽 또는 兩쪽 모두에서 觀察될 수 있다. 그것들은 正常的인 濾胞에 이웃하여 正常보다 若干 淋 淋芽球群으로 이루어져 있다.

實驗的으로 惹起된 LL에 있어서 原發性增殖은 매우 혼한 것으로 이것은 多分히 高接種量과 多發同調癌化轉形의 高確率 때문일 것이다. 感受性鷄雛의 實驗的接種은 흔히 腫瘍의 高頻度發生을 誘導한다. 野外에서 낮은 量의 virus 에도 더욱 혼히 感染되는 닭에서는 原發性腫瘍增殖이 덜 혼한 傾向을 띤다. F囊의 어느 濾胞에서

든지 細胞는 癌化轉形될 수 있으며 한 個 또는 몇몇의 濾胞에서 시작된다. 初段階에서 濾胞間組織은 浸潤되지 않는다. 腫瘍細胞가 增殖됨과 더불어 浸潤된 濾胞는 커지며 皮質과 髓質間的 區分이 喪失될 수 있고, 하늘에 벌이 박힌 것처럼 보이게 하는 몇몇 大食細胞와 더불어 全體가 腫瘍細胞로 이루어진다. 腫瘍化濾胞는 커지며 닭이 約 12~16週令될 때까지 이웃의 正常 F囊을 바꾸어 놓으며 直徑이 數 3mm되는 F囊의 腫瘍은 肉眼로 觀察된다. 특히 初段階에 F囊濾胞에서의 細胞와 比較할때 그 크기와 成熟度에 있어 놀란만치 一定하다. 腫瘍細胞는 모두 正常濾胞에 있는 가장 큰 淋巴芽球만치 크거나 또는 若干 더 크며 때로 有系分裂中인 것도 있다. 靜止細胞는 區分이 確實치 않은 細胞質膜과 Pyronin 好性的 豊富한 RNA를 含有하면서 靑靑 鹽基好性인 細胞質을 지닌다. 腫瘍細胞는 核의 가장자리가 있고 chromatin塊가 주이며 한 個 또는 그 以上の 뚜렷한 酸性好性核小體가 들어있는 커다란 小胞性核을 지닌다. 제대로 固定된 組織에서는 마치 어떤 다른 virus病에서 보이는 核內封入體에 類似한 核小體가 明確히 나타난다. 主勢를 이루는 細胞는 淋巴球前驅細胞이거나 또는 淋巴球發生系에서의 未成熟細胞로 考慮되며 淋巴芽球血球芽細胞 또는 細網淋巴球로 引用된다. 器官塗抹標本과 特殊染色의 利用은 正常細胞로부터의 腫瘍細胞의 識別에 도움이 된다⁷³⁾. 電子顯微鏡法은 腫瘍細胞가 덩어리로 된 豊富한 細胞質內 ribosome과 거치른 細網內皮系의 흐트러진 가닥들을 含有하고 있음을 밝혀주고 있다. 때로 virus 粒子가 腫瘍細胞膜에서 出芽하는 것이 觀察되나 細胞結合性的 virion이 非腫瘍性細胞型에서 더욱 많다¹⁴⁾.

性成熟期에 이르면 正常鷄의 F囊은 가장 迅速히 退化되어가며 癌化轉形된 淋巴芽球는 濾胞壁을 더트리고 쏟아져나와 血流로 들어가서 臟器中 특히 肝, 脾, 腎 및 生殖腺으로 轉移(metastasis)하며 (圖1의 4段階) 分명한 白血病이 持續된다. 臟器의 腫瘍은 그 起源이 病巢의이거나 多數中心의이다. 肉眼의 檢査에서 彌漫性으로 浸潤된 것처럼 보이는 器管이라 할지라도 顯微鏡의 樣相은 融合病巢의 한가지임을 알 수 있다. 腫瘍細胞가 增殖할 때 그들은 흔히 代置되는 것으로 그들 사이에 浸潤되는 것보다는 오히려 그 器管의 細胞를 壓着한다. 肝의 結節은 흔히 洞性的 內皮細胞의 遺物이라고 볼 수 있는 纖維芽細胞樣細胞의 피로 둘러 쌓여 있다²¹⁾. 이와 같은 피로 區分되어 있는 淋巴芽球의 類似한 病巢는 腫瘍이 進展된 F囊에서 觀察된다. 닭에서 腫瘍을 構成하는 細胞는 언제나 같은 外觀을 지니나 닭에 따라 그 크기나 모양이 若干씩 다를수 있다. 때로 더욱 慢性的으

로 보이는 예에서 그것은 相當히 進展된 纖維症이거나 때로 大, 中, 小淋巴球로 된 친척히 자라는 腫瘍으로 浸潤되어 있다. 이것은 多分히 異物인 腫瘍塊에 대한 宿主-免疫應答일 것이다. 成熟된 形質細胞가 가끔 腫瘍結節周圍에 分布되어 있는 수가 있다.

進展된 外部病症은 特異적이 못된다. 벼슬은 蒼白하고 오글어늘거나 때로 紫藍症狀態를 나타낸다. 닭은 때로 食欲이 缺乏되고 瘦瘠해져서 매우 弱하게 된다. 때로 腹部는 膨大되고 털은 尿酸鹽이나 膽汁色素로 點點히 더럽혀져 있다. 彌漫性 또는 結節性腫瘍이 있는 肝, F囊 또는 腎은 膨大되어 있어 腹部觸診으로 感知될 수 있으며 F囊의 腫瘍은 總排泄腔의 觸診으로 感知될 수 있다. 腫瘍은 오랫동안 進行되나 한번 臨床症狀이 發現되기 始作하면 그 經過는 매우 迅速하다. 한 鷄群에서 14週令前에 LL로 죽는 닭은 드물며 가장 높은 斃死率은 約20週令(性成熟期)에 있게 되나 斃死는 鷄群이 飼育되는 限 持續된다.

(2) 免疫~LL의 淋巴芽細胞(lymphoblast)의 몇 가지 特性이 Cooper 등¹⁴⁾에 의해서 報告되었다. 즉 그 位置하는 곳에 關係없이 사실 상 모든 淋巴腫細胞는 表面全體로 小斑으로 確認할 수 있는 表面 IgM을 지닌다. 變化的인 量的 細胞質性 IgM도 檢出될 수 있다. 때로 얇게 染色된 形質細胞薄片도 腫瘍結節周圍에서 散見될 수 있는 IgM을 含有한다. 이들 細胞는 多分히 腫瘍의 抗原의 刺戟에 感應된 正常形質細胞일 것이다. 腫瘍細胞는 特徵적으로 多量的 細胞質內 IgM을 缺如한다. 擴散된 淋巴腫을 지니는 닭에서는 高濃度의 血清 IgM이 觀察된다. IgM에는 高分子量의 것(pentamer)과 低分子量의 것(monomer)의 두 가지가 있으며, 이 두 가지는 電氣泳動的으로 異質적인 것이다¹⁴⁾. 이와 같은 異質性은 한 個 以上の 淋巴濾胞가 癌化轉形되는 것으로 이루어 LL腫瘍은 그 起源에 있어 多分히 多clone性이며 單一 clone性이 아님을 示唆한다. LL인 닭은 人·및 緬羊赤血球에 대해서 凝集素를 지니나 腸티푸스菌(*Sal. typhi*)의 flagella 抗原에 대해서는 그렇지 못하다는 것이 觀察되고 있다.

以上과 같은 所見들은 LL이 IgM 段階의 分化에서의 B細胞腫瘍임을 確信시켜준다. 닭의 F囊淋巴球는 IgM 產生에서부터 IgG 產生으로의 順序에서 成熟하는 것으로 알려져 있으며 또한 白血病 virus는 IgM 으로부터 IgG 遺傳子發現으로의 switch를 遮斷시킴으로써 그 淋巴腫發生效果를 發揮한다고 推定되고 있다. 이와 같은 成熟過程의 抑壓은 또한 B細胞가 形質細胞로 成熟하는 것을 失敗함으로써도 隨伴된다.

腫瘍形成過程에서 影響을 미치는 것은 體液性 또는

細胞性免疫이나 그렇지 않으면 兩쪽 모두이나에 관해서 若干의 論爭이 있다³⁶⁾. LL發生의 各種段階에서의 體液性免疫應答의 抑壓이 많은 研究者들에 의해서 報告되었다³⁷⁾. 즉 幼雛가 多分히 活性的인 virus血症을 지닐 4週令에서 抗體應答의 抑壓은 14週令 및 22週令時의 F囊細胞의 癌化轉形 및 腫瘍擴散의 段階가 되는 時期를 包括하는 것이다. 免疫學的缺損은 F囊腫瘍이 退化하는 닭에서보다도 病症이 進展되는 닭에서 더욱 뚜렷하다. 體液性免疫에 미치는 影響에 比較하여 LL virus에 의한 感染은 細胞性免疫에 대해서 持續的인 影響을 미치지 못한다. 특히 LL을 擴散하는데 敏感한 한 닭品種에서 LL virus 感染은 GVH(移殖片對宿主)反應을 抑壓한다는 證據가 있기는 하다³⁸⁾. 이 抑壓된 反應은 腫瘍細胞를 排除하고자 하는 細胞性免疫機轉을 自然的으로 다스리는 能力을 反映하는 것일 것이다. LL로 죽는 닭은 그 병을 일으키는 白血病 virus에 대한 抗體를 지니거나 또는 지니지 않는다.

癌化轉形된 많은 細胞로 차이는 濾胞가 大部分의 닭에서 觀察된다 하더라도 轉移 및 斃死는 그리 흔하지 않다. 病症進行의 阻止는 多分히 免疫學的介入에 依據할 것이다(圖1의 5段階), 따라서 退化되어 가는 腫瘍內部나 周圍에서 正常淋巴樣細胞의 存在가 期待되는 것이다. 腫瘍의 進展으로 죽은 닭은 腫瘍抗原에 대한 體液性 或은 細胞性免疫應答을 缺如하거나 또는 免疫應答이 遮斷抗體(blocking antibody)或은 suppressor T細胞 때문에 無力하게 되었기 때문일 것이다.

(3) 標的細胞~白血病 virus가 標的淋巴樣細胞에서의 變化를 遂行하는 方途에 관해서는 별로 알려져 있지 못하다. virus 粒子가 腫瘍細胞內에서 無數한 것으로 미루어 어떤 形態의 直接的인 virus-細胞의 相互作用이 가장 있을지하며 例컨대 Rous 肉腫 virus(RSV)와 같은 다른 鳥類 RNA 腫瘍 virus(avian oncornaviruses)는 感染細胞의 genome 속으로 插入된 provirus DNA의 媒介로서 複製되고 宿主細胞의 行動을 修飾하는 것으로 보인다⁷⁹⁾. 이 provirus는 核酸雜種形成(nucleic acid hybridization)反應에 의해서 宿主細胞 DNA에 相補的으로 配列되는 virus 核酸의 證明에 의해서 檢索될 수 있다. 이 研究는 正常非感染鷄의 細胞에서도 있을 수 있는 非腫瘍原性內在性白血病 virus의 配列의 存在에 의해서 매우 複雜化되어 있다. 몇몇 研究는 半數體宿主細胞 genome當 內在性 virus 類似配列의 少數複寫를 나타내고 있다. 外在性 LL virus RNA와 LL 腫瘍細胞 DNA 間의 雜種形成研究는 內在性 virus 配列의 複寫數의 增加와 또한 正常鷄細胞 DNA에서 發見되지 않는 配列의 添加를 示顯하고 있다. 이들 附加的

配列은 外在性 virus genome의 18%를 包含하며 多分히 轉形된 遺傳子를 含有하는 淋巴腫細胞 속으로 插入된 새로운 配列의 測定^{14,34)}은 이 融合이 Ig 產生을 調節하는 遺傳子를 干涉하는 것으로 推定된다.

한편 cyclophosphamide의 等級量으로 施行된 最近의 實驗의 LL에 대한 標的細胞의 性狀에 관해서 빛을 던져주고 있다⁵⁹⁾. cyclophosphamide의 量을 增加시키고 더불어 첫째로 LL을 產生시키는 能力이 喪失되고 다음 特異抗原에 대한 抗體產生能力 그리고 마침내 Ig 產生能力이 喪失된다. 따라서 LL의 標的細胞는 Ig 或은 抗體產生을 위한 幹細胞가 아니고 어떤 範圍로 分化된 한 가지인 IgM 產生細胞일 것이라는 것이다¹⁴⁾. 또한 癌化轉形된 細胞는 IgM 產生에서 IgG 및 IgA 產生細胞로 더욱 成熟되어 가는 것이 不可能하다¹⁴⁾는 것이다.

孵化後 4個月에 이르기까지의 어느 時期에 F囊을 切除하거나 corticosteroid 或은 cyclophosphamide의 使用 그리고 傳染性囊症(IRD) virus의 感染⁵⁹⁾에 의해서도 LL을 防止할 수 있는 것으로 미루어 癌化轉形은 確實히 다만 F囊의 微環境에서만 일어나는 것이다. 性成熟期에 轉移에 의해서 腫瘍細胞가 體部の 다른 器管으로 퍼질 때가 되면 F囊의 退化가 일어난다.

疫學: LL virus는 現在 두 範疇로 區分된다. 즉 感染性粒子로서 傳達되는 外在性(exogenous) virus와 非感染狀態에서 宿主의 遺傳子처럼 傳達되는 內在性(endogenous) virus (RAV-O)가 그것이다^{16,78)}.

外在性 virus는 닭에서 닭으로 水平的(horizontal) 또는 卵을 통해서 垂直的(vertically) 傳播되는 感染性 virus이다. 現在 7個의 亞群으로 區分되는 이들 virus 중 A亞群 virus가 가장 흔히 野外에 蔓延되어 있다. 亞群 virus들은 宿主域과 抗原性을 決定짓는 virus의 外殼(coat)性狀을 서로 달리하고 있다. 接觸에 의해서 이루어진 感染은 血清 중에 virus 中和抗體의 出現이 뒤따르나 卵을 통해서 얻어진 感染(卵繼代傳染, 介卵感染)은 免疫學的寬容(immunological tolerance)으로 特性지워지며 또한 높은 水準의 virus血症을 이르게 된다. 後者の 경우의 닭은 다분히 virus의 F囊細胞로의 甚한 暴露 때문에 淋巴性白血病으로 더 많이 斃死되기 쉽다. 耐過한 닭은 感染을 正常的으로 그들 後代에 傳達시키나 感染後 免疫된 닭에 의한 介卵傳達는 더욱 散發的으로 일어난다.

內在性 virus는 數年前 닭에서 처음으로 報告되었지만⁷⁸⁾ 그와 같은 證據가 蓄積되기 數年前 明白히 正常的인 鷄細胞가 흔히 白血病 virus의 存在와 關聯된 抗原 또는 다른 性狀들이 含有되어 있다는 것이 밝혀졌다 例컨대 正常鷄細胞가 白血病 virus 群의 群特異抗原

(group-specific antigen)을 함유한다. 그러나 感染性 virus는 이들 細胞에서 檢索되지 못한다. 이들 細胞는 X-線, 化學的變異誘起物質 또는 發癌物質(carcinogen)로의 處理에 의해서 感染性 virus를 遊離하게끔 誘導될 수 있다. 이들 遊離放된 virus는 內在性 virus를 構成하며 새로운 亞群인 E에 屬한다. 의 內在性 virus의 發現은 닭의 相異한 遺傳子型(genotype)에 따라 달라지는 것으로 各種程度의 抗原性 및 helper(助力者)virus의 發現을 통하여 다만 宿主細胞 DNA에서의 virus 核酸配列의 存在에서부터 感染性 virus의 自然的인 放出에 까지 이른다. 內在性 virus의 發現을 制禦하며 아울러 또한 外在性 E亞群 virus에 의한 感染에 대한 細胞의 感受性을 制禦하는 多數의 宿主遺傳子가 確認되었다^{17,35}.

內在性 virus의 著明한 樣相은 그 腫瘍原性의 缺如이다. Neiman 등³⁴에 의한 研究는 그 virus가 癌化轉形을 위한 核酸配列을 缺如하는 것으로 推定하고 있다. 그러던 內在性 virus는 어느 곳에서 왔으며 細胞內에서의 그 機能은 무엇인가? 알려져 있는 事實은 그것이 어떤 有用한 機能을 갖는 것으로 推定케 한다. 그 한 가지 可能性은 病原性白血病 virus의 非腫瘍原性變異株이며 反對로 다른 것은 非腫瘍原性內在性 virus로부터 進化된 腫瘍原性白血病 virus라는 것이다. 한 가지 훌륭한 發見은 모든 鷄細胞가 “sarc”라고 命名된 癌化轉形을 위한 virus 遺傳子를 지니고 있다는 것이다⁷⁶. 이와 같이 正常鷄는 非腫瘍原性 virus와 肉種樣癌化轉形の 두 가지를 위한 遺傳子를 지니는 것으로 보인다. 正常的으로 그들의 機能과 發現은 細胞內에서 서로 떨어져 存在하는 것으로 보인다. 適切한 遺傳的再配列에 의해서 그들의 機能은 腫瘍原性 virus를 產生하게끔 結合될 것이다. 그러던 어느 곳에서 이와 같은 遺傳情報가 오는 것일까? Temin⁷⁷은, 內在性 virus가 正常細胞構成分으로부터 進化되었으며 또한 마찬가지로 “sarc”도 多分히 細胞分裂과 關聯되는 正常宿主遺傳子일 것이라는 觀點을 披歷하고 있다.

이와 같이 腫瘍(新生物)을 說明할 수 있는 腫瘍virus와는 떨어져 現今의 研究는 腫瘍 virus를 說明할 수 있는 腫瘍 쪽으로 引導되고 있는 것 같이 보인다.

制禦 및 豫防接種: 淋巴性白血病에 대한 vaccine은 아직 開發되지 못하고 있으며 virus 抗原에 대해서 免疫學的寬容이 成立하는 垂直傳播感染에 對應하는 virus vaccine이 可能한가 어떤가 하는 것도 疑心스럽다. 可能性은 LL의 腫瘍特異抗原에 根底한 vaccine의 開發이며 이와 같은 抗原은 鷄胎兒內에서 發現되지 않을 것이며 따라서 免疫學的寬容으로도 引導되지 않을 것으로

推定된다. 現在 LL은 主로 育種家에 의해서 遺傳的인 抵抗性鷄品種을 選出하는 方法에 의해서 制禦되고 있다.

그러나 最近 androgen 同族體인 mibolerone의 投與가 LL腫瘍의 產生을 防止한다는 報告가 있다⁶⁴. 즉 닭의 生後 첫 7週間에 低水準으로 含有된 mibolerone(17β-hydroxy-7a, 17-dimethylestr-4-en-3-one) 飼料를 먹임으로써 RAV-2 및 野外的 LL virus에 의해서 惹起되는 닭의 LL腫瘍의 產生이 防止되었다는 것이다. 結果的으로 mibolerone은 LL virus의 感染 cycle을 妨害함이 없이 LL 腫瘍發生을 防止한다는 것이다. Androgen을 使用하여 LL을 防止하는 實驗은 前에도 施行된 바 있다⁸⁵.

또한 cyclophosphamide는 F囊의 淋巴要素를 破壞함으로써 體液性免疫을 破棄케 하여 LL의 發生을 防止하나 cyclophosphamide로 處置된 닭에 F囊細胞로 移送하면 다시 LL의 癌化轉形標的細胞가 되었다는 報告⁸⁹도 있다.

Marek病(Marek's Disease; MD)

病理發生論 및 그 主要樣相: Marek病은 herpes-virus의 一種에 의해서 惹起되며 腫瘍(癌)性 및 炎症性의 病變을 보이는 複雜하고 變化的인 病理的樣相을 나타낸다^{3,32,42}. 닭은 Marek病 herpesvirus (MDV)의 淋巴樣組織에의 感染에 뒤이어 炎症性反應이 일어났다가 回復되는 수도 있다. 그러나 MDV의 感染이 持續되어 神經 및 臟器組織에서의 淋巴腫形成을 招來하는 T細胞의 癌化轉形으로 引導된다. 그 淋巴腫은 炎症性과 더불어 腫瘍性構成分을 含有한다. 神經纖維에서의 어떤 變化的인 淋巴腫性浸潤에 대한 2次的인 것으로 보인다 原發性的인 細胞媒介脫髓가 일어나며 이것은 淋巴增殖性變化와는 獨立的인 것으로 보인다³⁷.

Marek病에는 두 가지 主要臨床發現型이 確認되고 있다. 오랫동안 確認되어 오던 定型(classical form)은 主로 神經病變性的인 病症으로서 Marek(1907)³¹에 의해서 처음으로 記載되었으며, “急性白血病”이라는 名稱으로 1957年 처음 報告되었으나² 뒤이어 Marek病的인 한 病型으로 確認된⁵ 急性型(acute form)은 더욱 뚜렷한 白血病性的인 病症으로 發現한다. 第3의 臨床徵候인 “一時性麻痺”(transient paralysis)도 MDV의 感染에 의해서 나타나는 것으로 考慮되고 있으나²⁶ 淋巴腫形成이 主徵이 아니므로 本稿에서는 論議의 對象外로 한다.

이들 두 가지 Marek病的인 臨床型(定型 및 急性型)間에 있어 病理學的인 根本的인 差異는 없으며 그 差異는 種類에서보다도 오히려 程度에 있는 것으로 兩型間의 明

感染後の週數

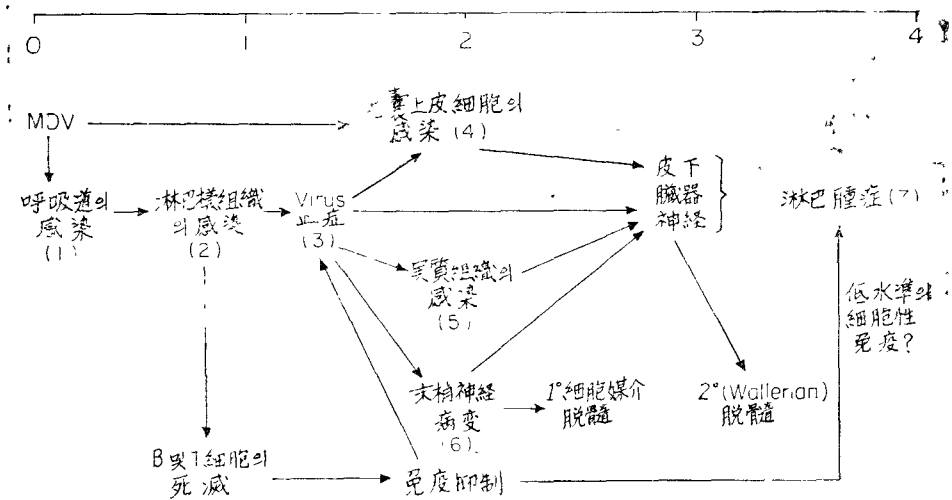


圖 2. 強毒 MDV株로 感染된 感受性幼雛 (移行抗體無)에서의 Marek病的 病理發生.

白한 區分은 不可能한 것이다. 圖2는 Marek病的 移行抗體가 없는 遺傳的 感受性 鷄雛의 初生時 MDV의 強毒株로 感染된 후의 病症經過를 圖示한 것이다. 勿論 그와 같은 典型的인 Marek病的 起病性에 影響을 미치는 因子는 多數 알려져 있다. 따라서 本稿에서는 Marek病的 病症發生 및 經過에 있어서의 主要樣相과 起病性에 影響을 미치는 因子들에 關해서 若干 詳細히 說明하고자 한다.

(1) 呼吸道感染: 自然狀態下에서 Marek病感染은 흔히 鷄舍의 羽毛, 비듬, 먼지로부터 由來된 感染物質의 吸入에 의해서 이루어진다. virus 抗原은 이미 暴露 24時間後의 初期에 肺에서 檢索될 수 있지만 첫週 동안 肺에서의 virus의 複製는 低率일 것으로 본다. 그러므로 肺組織에서의 virus의 複製는 多分히 必須的인 것이 못되며 肺는 主로 virus의 侵入門戶役割을 擔當할 것이다¹⁾.

(2) 淋巴樣組織의 感染: 急性細胞融解性感染이 淋巴樣組織 특히 F囊, 胸腺 및 脾臟에서 發生한다. 그 感染은 3日에서 明白해지며 5~7日에 virus複製는 最高에 達하고 2週가 經過되면 消散된다. 感染은 豊富한 virus 抗原과 細胞結合性(非細胞遊離)感染性 virus가 存在하는 限局性産生性型으로 된다^{1,40)}. 組織學的으로 淋巴球 및 細網細胞의 顯著한 融解와 數 많은 核內封入體가 觀察된다. 主로 細網細胞內에서 未成熟 virus 粒子가 電子顯微鏡下에서 觀察되는 것으로 미루어 이 細胞가 virus의 最初의 標的細胞(target cell)로 되는 것으로 보인다¹⁹⁾. virus의 感染은 이들 器管에서 急性 및 亞急性의 炎症反應을 惹起하는 것으로 顆粒球의 浸潤과 細網細胞 및

大食細胞(macrophage)의 增加가 있게 된다. F囊 및 胸腺에서의 이들 變化는 F囊淋巴濾胞 및 胸腺皮質의 甚한 退化를 隨伴하여 이들 器管의 正味重量를 減小시키게 된다. 脾臟에서는 退行性淋巴樣病變은 일어 나지 않으며 炎症性病變은 重量의 增大를 招來한다. 이들 病變은 消散되며 2週에 이르러 淋巴樣器管의 正常的構造는 거의 恢復된다. 그러나 若干의 殘餘淋巴樣退化가 F囊 및 胸腺에 남게 되며 淋巴樣過形成이 脾臟에 存在하게 된다. 病變이 消散되는 것과 같은 初期事件들은 非腫瘍原性的인 다른 virus에 의한 急性細胞融解性感染에 後續하는 것과 類似하며 또한 腫瘍原性 virus들도 물에 박힌 反應을 刺戟할 수 있음을 보여준다고 본다. 淋巴樣器管에서 維持되고 있는 損傷은 적어도 部分的으로는 Marek病 病鷄에서 觀察되는 免疫抑制效果⁶¹⁾ 때문인 것으로 보이며, 이것은 多分히 뒤이은 淋巴腫의 發生에 重要한 것으로 생각된다.

實驗條件下에서는 이 最初의 急性細胞融解性感染에서 斃死가 일어날 수 있으나 野外에서는 이와 같은 것이 確認되지 못하고 있으며 이것은 이와 같은 急性인 影響의 形成이 드물게 일어나는데 必要한 環境의 複合 때문일 것이다.

(3) Virus 血症: 感染後 일찍이 18時間만에 白血球軟層(buffy coat)과 血漿에서 沈降抗原의 陽性을 볼 수 있지만 血液에서의 細胞結合性感染性은 5日만에 일어난다¹⁾. virus 血症은 8日에서 最高에 達하며 virus 血症은 主로 淋巴樣組織의 感染結果인 것으로 이것은 다른 組織으로의 MDV의 傳播手段이 되는 것이다.

(4) 毛囊上皮細胞의 感染: 毛囊上皮細胞(FFE)의 全

全적인 産生性(productive) 및 持續(persistent) 感染은 1~2週 사이에 始作된다. 즉 感染性 virus는 이 部位로부터 放出되어 環境汚染의 主源泉을 이룬다. virus 抗原 및 核內封入體가 FFE의 角質 및 中間層에 흔히 있게 되며 影響을 받은 細胞는 混濁腫脹, 水腫性的 變性病變으로 進行된다^{27,51}. FFE의 感染은 毛囊周圍의 淋巴樣組織의 蓄積 및 增殖과 關聯된다. 이것은 脉管周圍의 淋巴樣集塊로서 일어나며 어떤 닭에서는 이것이 增殖, 癒合되어 浸潤性으로 되며 皮下淋巴腫樣塊로 된다²⁸.

(5) 其他實質組織의 感染: 淋巴樣組織의 急性感染 동안 뒤이어 다른 組織들은 흔히 낮은 程度의 限局性 MDV産生感染의 證據를 나타내는 것으로 細胞融解와 때로 核內封入體의 存在로 特性지워진다. 이와 같은 것은 腎, 脾, 前胃, 肝, 心 및 副腎에서 觀察된다^{10,40,53}.

(6) 末梢神經病變: 末梢神經의 腫大 및 癱痺를 일으키는 細胞性浸潤은 Marek病的 가장 뚜렷한 症狀의 한 가지이다. 그와 같은 病變發生의 性狀이나 刺戟에 관한 知識은 아직도 限定되어 있다. 神經浸潤에는 두 가지 主型이 있다. 즉 淋巴增殖性病變(Lymphoproliferative lesion)으로서, 그것은 다른 組織에 存在하는 淋巴腫에 極히 類似한 新生物로 考慮되는 型과, 炎症性病變(inflammatory lesion)으로서 主로 小淋巴球과 形質細胞로 이루어지며 때로 神經纖維間浮腫이 있는 散在性浸潤狀態의 型이다. Payne 등이 使用하는 分類法^{39,42,59}에 따르면 淋巴增殖性型은 A-type로 命名되고 있으며 炎症性型은 浮腫의 存否에 따라 B-type 또는 C-type로 命名되고 있다. 다른 分類法도 提案되고 있다^{20,52}. 末梢神經의 初期病變은 組織學的으로 이미 10日頃에서부터 檢索될 수 있으며 小 및 中淋巴球, 芽細胞, 活性化된 細胞網細胞 및 所謂 "MD細胞"로서 浸潤되어있는 것이 觀察된다. 이것은 神經이 더욱 甚하게 浸潤될 때까지 進展되는 A-type 病變의 始初인 것이다. Marek病的 淋巴腫에서와 마찬가지로 浸潤된 細胞는 少數의 B細胞와 더불어 主로 T細胞이다⁴¹. MD細胞는 virus 感染退行性 淋巴芽球樣細胞로 생각되고 있다⁷⁹. 淋巴樣細胞의 神經으로의 移住에 대한 刺戟에 관해서는 아직 잘 알려져 있지 못하다. 浸潤에 앞선 初期의 Schwann 細胞退化에 관한 豫備의 證據가 있으며⁴² 이것은 主로 Schwann 細胞의 非産生性感染에 의하거나 또는 MDV 感染의 初期에 있어서 産生되는 非感染性毒性因子에 의하는 것으로 推定되고 있다. 그러면 virus 抗原 또는 細胞性抗原은 感染되었던 또는 正常이거나 間에 神經 속으로 다른 淋巴球들을 誘引하여 淋巴增殖過程이 始作되게 된다.

脫髓는 Marek病 神經病理의 한 樣相이나 이것의 細

胞浸潤에 대한 正確한 相關關係는 確實히 밝혀지지 못하고 있다. Marek病에 있어서의 一次的 細胞媒介脫髓의 發生이 報告되었으⁶⁰ 이것은 Schwann 細胞損傷과 自身の 髓鞘에 대한 닭의 感作으로부터 惹起되는 事件일 可能性이 있다⁴², 더구나 淋巴腫性浸潤의 結果로서 軸索突起(axon)의 壓縮은 二次적인 Wallerian 退化로 引導될 것이라는 證據가 있다^{50,53}.

(7) 淋巴腫症(Lymphomatosis): 多病巢性淋巴樣增殖은 感染後 一週日째 되는 初期에 이미 始作되어 繼續 進展되므로 더욱 明白하게 되며 3週에서부터 致命的인 肉限的 淋巴腫症으로 進行된다. 흔히 病變部位는 生殖腺, 肝, 腎, 脾, 心, 前胃 및 骨格筋이다⁵⁶. 濾胞間淋巴腫症이 F囊에서 일어날 수가 있다. 細胞學的으로 淋巴腫은 A型神經病變에서의 浸潤에 類似하며 淋巴樣細胞가 主이나 小淋巴球가 主인가 芽細胞가 主인가 하는 分別은 變化的이다. 淋巴腫細胞는 混合由來의 것으로 約75%는 T細胞이며 나머지 大部分은 B細胞이다⁴³. 이것은 F囊依存性 淋巴樣系(B細胞)의 除去가 淋巴腫의 形成을 妨害하지 못하는 것으로서도 알 수 있다. 血管外膜細胞의 局所的增殖이 또한 淋巴腫形成에 關與한다고 推定되는 證據가 있다^{25,66}. 淋巴腫形成을 위한 刺戟에 관해서는 아직도 未知이다.

많은 淋巴腫細胞는 非産生的으로 MDV에 感染되어 있을 것으로 考慮되고 있다. 細胞가 感染되고 virus DNA가 그 細胞 속에서 檢索되지만 virus 抗原이나 virion(完全한 virus 粒子)은 거이 또는 全然 産生되지 않는다³³. 이들 細胞는 幼雛에 대해서 感染성이 있으며 적은 比率의 이들 細胞는 組織培養細胞에 細胞變性的 plague를 産生한다. 核酸再結合實驗은 적어지 一定比率의 腫瘍細胞가 virus 遺傳物質을 지닌다는 것을 나타내었다. 각각 相異한 닭의 腫瘍에서의 細胞當 MDV genome equivalent의 數는 22~80이며, genome equivalent가 한 닭에서의 相異한 腫瘍間的 類似하다는 것은 각각의 닭에서의 어떤 一定한 virus-細胞相互關係를 뜻하는 것이다. 淋巴芽球樣株化細胞系에서의 DNA로의 雜種形成實驗은 淋巴腫에서보다도 높은 數(54~130)를 나타내는 傾向의 genome equivalent 數를 보여주고 있다.

最近 免疫螢光法에 의한 MATSA라고 이름붙인 腫瘍特異表面抗原이 적은 比率의 淋巴腫細胞에서와 Marek病 淋巴腫由來의 淋巴芽球樣株化細胞系(lymphoblastoid cell line)의 모든 培養細胞에서 檢出되었^{49,55}. 이와 같은 結果는 Marek病 淋巴腫이 T 및 B細胞가 混合되어 MATSA를 지니거나 지니지 않은 細胞로 複雜하게 이루어져 있음을 나타내며 淋巴芽球樣株化細胞系는 T

細胞起源의 것으로 MDV genome을 지니고 있으므로 生體內에서 惹起되는 淋巴腫의 新生物(腫瘍) 淋巴樣細胞成分일 것으로 믿어지고 있다. 이들 淋巴腫에 存在하는 B細胞와 多分히 若干의 T細胞는 癌化轉形된 細胞의 腫瘍特異抗原에 대해서와 多分히 存在하는 어떤 virus 抗原에 대해서 感應하는 免疫學的反應細胞로 믿어진다⁴²⁾. 接種된 vaccine에 의한 作用機轉은 MATSA 免疫이 MD 防禦에 있어 重要的 役割을 할 것이라고 主張하는 研究者⁶⁷⁾가 있는가 하면 MD의 豫防接種에 의한 免疫은 腫瘍特異抗原보다도 오히려 virus 特異抗原에 의해서 媒介되는 것으로 推定하는 研究者²²⁾도 있다.

癌化轉形된 T細胞와 MATSA에 對應해서 指令된 宿主免疫監視機轉(host immunosurveillance mechanism)을 表現하는 것으로 보이는 轉形되지 않은 B, 및 T細胞로 構成되어 있을 것으로 보고 있다. Powell⁶⁸⁾은 淋巴芽球樣株化細胞系에 대해서 反應하는 淋巴腫에서의 細胞毒性淋巴球을 檢出하였다. 그러므로 淋巴腫은 腫瘍性 T細胞에 대한 免疫系에 의한 非成功的인 싸움의 場을 나타내는 것일 것이다.

淋巴腫發生過程은 大部分의 例에서 T細胞數의 中等度增加와 B細胞數의 減少를 나타내는 것과 같이 血液像에 있어서의 變化로 反映된다. 白血病鳥類에서 T細胞는 主로 淋巴球의 增加에 關與한다⁴³⁾.

起病性에 影響을 미치는 因子: MD에 대한 닭의 自然抵抗現象은 移行抗體, 遺傳的抵抗性, 年齡抵抗性 및 自然免疫操作의 4가지 範疇를 들 수 있다⁶⁴⁾. 自然狀態下에서 이들 抵抗形態는 多分히 複雜한 相互關係를 통해서 일체히 作用할 것이다. 그機轉은 잘 理解되어 있지 못하지만 體液性免疫(移行抗體), 細胞性免疫 및 多分히 다른 機轉이 包含될 것이다.

(1) 移行抗體: MDV에 對應하는 受動的으로 獲得된 移行抗體(maternal antibody)는 感染과 virus의 初期傳播를 妨害하는 것으로 보이며 淋巴樣組織의 初期急性細胞融解性感染을 顯著히 抑壓한다⁴⁰⁾. 따라서 淋巴腫發生에 있어 어떤 뒤이은 若干의 影響이 있게 된다. 즉 斃死率의 低下, 斃死의 遲延, 實質的潛伏期의 延長 및 淋巴腫形成의 減少가 있게 되나 強病原性의 virus 株로 感染되었을 때는 이들 影響이 훨씬 가벼워지는 傾向이 있다. 關與하는 機轉은 아직 明白하지 못하나 細胞親和性抗體가 關與할 것으로 推定되고 있다⁶⁾. virus 增殖量을 減小시킴으로서 移行抗體는 腫瘍拒絕反應에 關與하는 免疫監視機轉을 損傷으로부터 保護하거나 또는 virus에 의한 淋巴樣癌化轉形의 頻度를 減少시킬 것이다.

(2) 遺傳的構成: 相異한 遺傳型的 닭 사이의 反應差異는 疾病發生, 相異한 組織間的 淋巴腫의 分布, 病型

(抵抗性鷄에서는 더욱 神經性型이며 덜 臟器性型인 것 등) 및 病變型(抵抗性鷄의 神經에서는 더욱 炎症性이며 덜 淋巴增殖性인 病變)에 影響을 미치게 된다. 抵抗性鷄雛에서의 virus 血症 및 組織中の virus 水準은 感染後 1週와 같은 初期에 있어서도 感受性鷄雛에서보다 더욱 낮으며 그와 같이 낮은 virus 水準은 高度의 virus 中和抗體와 聯關된다^{12, 68)}. 抵抗性鷄에서 淋巴增殖性病變이 發生하지 못하는 것⁶⁸⁾은 낮은 virus 水準이 淋巴球의 癌化轉形을 減少시킬 것으로 推定된다. 抵抗性鷄에서의 免疫抑壓의 缺如는 形成된 어떤 腫瘍細胞의 拒否를 이루게 하면서 有効한 免疫監視를 維持하는데 있어 또한 重要할 것이다.

Marek病 淋巴腫은 抵抗性品種의 無移行抗體鷄雛의 初生時感染에 의해서 惹起될 수 있으나 成鷄에서 惹起되지 않는 것은 遺傳的抵抗이 年齡抵抗性과 關聯된다고 본다¹¹⁾. 抗體의 存在下에서 感染過程은 多分히 免疫學的抵抗機轉이 有効하게 發現되게끔 하기 위해서 抑制되어 있는 것으로 보인다.

(3) 年齡抵抗性: 遺傳的抵抗性과 마찬가지로 年齡抵抗性은 같은 品種의 幼雛에서 發生하는 것보다도 virus 血症의 低水準과 高水準의 virus 中和抗體와 關聯되어 있다. Sharma 등⁷⁰⁾은 年齡抵抗性과 關聯되는 發生된 病變의 退化를 觀察하고 있으며, 이 觀點에서 年齡抵抗性은 遺傳的抵抗性과 相異하다. 年齡抵抗性이 F 囊切除에 의해서 影響되지 않으나 胸腺切除나 放射線照射에 의해서 減少되는 것은 細胞性免疫이 關與되는 것을 推定케 한다^{69, 71)}.

(4) Virus 株: 感受性鷄에 接種되었을 때 어떤 virus 株는 急性型 Marek病을, 다른 株는 定型 Marek病을 惹起하나 또다른 株는 臨床病症을 나타내지 않는다. 非病原性 virus 株는 淋巴樣組織의 初期感染이 遂行^{74, 75)}되기는 하지만 닭에서 強病原性 virus 株보다도 더욱 低水準으로 發育한다⁴⁶⁾. 낮은 病原性 virus 株로 感染된 닭의 F 囊切除가 淋巴腫形成을 促進하는 것⁷⁴⁾은 적어도 그와 같은 virus 株들이 宿主反應 때문에 正常的으로는 表現되지 않는 癌化轉形特性을 지니는 것으로 推定케 한다. 이와 같은 抵抗性이 事前 또는 事後 癌化轉形의 것인가에 대해서는 아직도 不明하다.

疫學: Marek病은 高度로 傳染性이 있으며 그 virus는 全的으로 닭에서 닭으로 水平傳播하는 것으로 白血病과는 달리 어미로부터 子孫(後代)에게 先天的으로 傳播되지 않는다. 이 virus는 다만 毛囊上皮組織에서 感染性的 細胞遊離 virus를 產生하게끔 複製된다. 感染鷄에서 排出되는 털부스러기나 비듬은 高度의 感染성을 지니며 鷄舍에서 여러달 동안 그 感染성이 維持될 수

있다. 그와 같은物質은 다른 닭에 의해서 容易한게 吸入되어 感染이 成立되게 된다.^{3,84)}

MDV의 感染이 Marek病的 臨床症勢로까지 引導되느냐의 如否를 決定짓는 데에는 3가지 因子가 특히 重要하다. 즉 virus株, 宿主의 遺傳的構成 및 宿主의 日齡이 그것들이며 이것들에 관해서는 이미 앞의 “起病성에 影響을 미치는 因子”項에서 論하였다. 事實 野外에서의 Marek病 virus는 高度로 腫瘍原性이 있는 것에서부터 非病原性的 것에 이르기까지 多様하다. 病原性 virus株는 非病原性 virus株에 比해서 더 높은 稀釋에서도 鷄體에서 增殖하는 것은 轉化 T細胞의 比較効能이 virus株의 差異에 依據하는 것으로 推定되고 있다. 이와 같이 相異한 virus株는 家禽集團에서 흔히 混合感染으로 널리 퍼져있다. 相異한 virus株의 相互作用은 野外에서의 서로 다른 家禽集團에서의 臨床症狀發現에 있어 重要한 役割을 하며 또한 非病原性 virus株로의 닭의 事前感染은 病原性 virus株에 對應하는 自然免疫操作을 附與한 것이라는 證據가 蓄積되고 있다.

Marek病에 대한 遺傳的抵抗性은 그 機轉이 아직 不明하나 잘 確認되고 있다. 이와 같은 抵抗性은 感受性이거나 또는 抵抗性鷄系統으로부터의 組織培養細胞들이 다 같이 MDV를 잘 複製하는 것으로 미루어 一般的인 細胞水準이기 보다는 個體水準에 의하는 것으로 보인다. 이미 前述한 바와 같이 遺傳的抵抗性이 F囊切除術(bursectomy)에 의해서도 變更되지 않는 것은 體液性抗體가 媒介者가 아니고 細胞性免疫이 強力한 候補일 것으로 推定된다. 最近에 發現된 抵抗性과 B血液型系의 어떤 對立遺傳子의 存在와의 聯關은 mouse에서의 H-2系나 또는 사람에서의 HLA系와의 相似性을 推定케 한다.⁸⁰⁾ 年齡抵抗性은 初生時 胸腺切除術(thymectomy)에 의해서 없어지나 反對로 初生時 F囊切除는 아무런 影響을 미치지 못하는 것은 T細胞依存免疫監視가 重要한 因子임을 推定케 한다.

制禦 및 豫防接種: 近來 MD에 대한 化學的豫防藥劑의 研究가 報告^{13,72)}되고 있다. 즉 置換 benzimidazole (AUS)가 virus의 複製를 防止하지는 못하나 腫瘍發生을 部分的으로 防止한다는 것이다. 또한 MD의 感染時期를 前後하여 statolon 및 外來 interferon을 投與함으로써 若干의 成功을 거두었다는 것이다.⁸⁰⁾

疑心의 餘地없이 MD研究에서의 偉大한 成就是 이 病에 대한 生virus vaccine의 成功的인 開發과 아울러 그 商品化이다.^{3,54)} 豫防接種은 現在 全世界의 으로 利用되고 있으며, MD의 發生은 80%以上 感少되었다. 例컨대 美國에서의 broiler 屠體廢棄處分은 1970년에 1.6%에서 1975년에는 0.3%로 떨어졌다.⁵⁵⁾ 가장 흔히 使用

되는 vaccine은 七面鳥 生 herpesvirus(HVT)製劑로서 이것은 1日齡의 腹腔內 또는 筋肉內에 接種된다. 이 virus는 鷄雛나 七面鳥에 대해서 모두 非病原性이며 抗原的으로 MDV에 매우 類似하다. 이 vaccine은 MDV에 의한 重感染(dual infection)을 막지는 못하지만 淋巴腫形成을 阻止하며, 따라서 豫防接種이 施行되고 다시 攻擊된 닭은 生涯를 통해서 HVT와 MDV를 함께 지니게 된다(持續感染), F囊切除에 의해서 B細胞系가 매우 抑壓된 닭은 如前히 豫防接種될 수 있는 것으로 (不活化 MD特異抗原⁴⁴⁾) 이것은 앞에서도 數次 言及한 바와 같이 體液性免疫이 必須的이 아님을 나타내는 것이다. virus 혹은 腫瘍特異抗原의 어느 것에 對應하는 細胞性免疫이 強力한 候補로 登場하고 있다.

最近의 研究는 純化된 HVT 및 感染細胞細胞膜의 免疫效果를 報告²⁴⁾하고 있으며 또한 死滅시킨 virus vaccine도 免疫을 惹起한다는 것이 밝혀졌고 virus 感染組織培養細胞의 形質膜²³⁾ 또는 抽出物²⁹⁾ 또는 glutaraldehyde로 不活化된 MD 由來淋巴芽球樣株化細胞⁴⁷⁾가 抗 virus와 抗腫瘍性的의 두 가지 明白한 機轉에 의해서 有效하다는 것도 밝혀졌다.⁴²⁾ 그와 같은 實驗的 vaccine들은 安全性을 理由로 virus 核酸이 반드시 排除되어야 하기는 하지만 사람에서의 腫瘍 vaccine을 위한 model을 提供하고 있는 것이다.

한편 MD의 免疫性狀에 관해서는 若干의 進展이 있기는 하나 아직도 充分히 理解되어 있지 못하다. 닭에서 T細胞系를 除去하는데의 有效한 方法의 缺如 및 細胞性免疫檢索을 위한 有效한 方法의 缺如는 그 進展을 가로막고 있다. 그러나 MD에서의 抗virus性 및 抗腫瘍性細胞免疫의 研究를 위한 새로 開發된 術法의 廣範圍한 應用, 移植可能的인 MD淋巴腫瘍의 使用 및 免疫의 移送을 研究하기 위한 淋巴樣細胞 및 器官移植의 利用 등은 앞으로의 더 많은 知識에의 接近方法을 提供할 것이며 또한 MD制禦의 새로운 길로 引導하게 될 것이다.³⁸⁾

結 言

닭의 淋巴腫에 관한 거의 모든 研究는 두 가지 혼한 닭病을 制禦하기 위한 經濟的인 必要에 의해서 刺戟되었다. 그러나 이들 疾病이 사람을 包含한 다른 動物種에서 淋巴腫發生論을 위한 몇 가지 病理學的 및 疫學的 model⁸⁷⁾을 提供한 이래 이와 같은 研究의 發見들은 廣範圍한 生化學的興味를 끌게 되었다. 動物 model로서 닭은 사람 또는 다른 哺乳動物에서 正確한 病理學的的相對者를 가지고 있지 않기 때문에 닭은 virus 淋巴腫發生의 原理를 解明하는데 있어 매우 重要한 것이다.

参 考 文 献

1. Adldinger, H. K. and Calnek, B. W.: Pathogenesis of Marek's disease: Early distribution of virus and viral antigens in infected chickens. *J. Nat. Cancer Inst.* 50 : 1287—1298, 1973.
2. Benton, W. J. and Cover, M. S.: The increased incidence of visceral lymphomatosis in broiler and replacement birds. *Avian Dis.* 1 : 320—327, 1957.
3. Biggs, P. M.: Marek's disease. In "The Herpesviruses". Ed. A. S. Kaplan. Academic Press, N. Y., pp. 557—594, 1973.
4. Biggs, P. M.: Marek's disease and avian leukosis. *Experpta Medica, International Congress Series No. 350, Vol. 2, Chemical and viral oncogenesis.* p. 166—174, 1974.
5. Biggs, P. M., Purchase, H. G., Bee, B. R. and Dalton, P. J.: Preliminary report on acute Marek's disease (fowl paralysis) in Great Britain. *Vet. Rec.* 77 : 1339—1340, 1965.
6. Burgoyne, G. H. and Witter, R. L.: Effect of passively transferred immunoglobulins on Marek's disease. *Avian Dis.* 17 : 824—837, 1973.
7. Burkitt, D. P.: Epidemiology of Burkitt's lymphoma, infections mononucleosis and nasopharyngeal carcinoma: The trail to a virus—a review. In "Oncogenesis and Herpesviruses". Ed. P. M. Biggs, G. de-The and L. N. Payne. IA RC No. 2, Lyon pp. 345—348, 1972.
8. Burmester, B. R.: The prevention of lymphoid leukosis with androgens. *Poult. Sci.* 48 : 401—408, 1969.
9. Calnek, B. W.: Lesions in young chickens induced by lymphoid leukosis. *Avian Dis.* 12 : 104—111, 1968.
10. Calnek, B. W.: Effects of passive antibody on early pathogenesis of Marek's disease. *Inf. & Immun.* 6 : 193—198, 1972.
11. Calnek, B. W.: Influence of age at exposure on the pathogenesis of Marek's disease. *J. Nat. Cancer Inst.* 51 : 929—939, 1973.
12. Calnek, B. W. and Hitchner, S. B.: Localization of viral antigen in chickens infected with Marek's disease herpesvirus. *J. Nat. Cancer Inst.* 43 : 935—949, 1969.
13. Chang, T. S.: The effect of AUS on Marek's disease. *Poult. Sci.* 59 : 2009—2013, 1973.
14. Cooper, M. D., Purchase, H. G., Bockman, D. E. and Gathings, W. E.: Studies on the nature of the abnormality of B cell differentiation in avian lymphoid leukosis: Production of heterogeneous IgM by tumor cells. *J. Immunol.* 113 : 1210—1222, 1974.
15. Cooper, M. D., Payne, L. N., Dent, P. B., Burmester, B. R. and Good, R. A.: Pathogenesis of avian lymphoid leukosis. *J. Nat. Cancer Inst.* 41 : 373—389, 1968.
16. Crittenden, L. B.: The epidemiology of avian lymphoid leukosis. *Cancer Res.* 36 : 570—573, 1976.
17. Crittenden, L. B. and Robinson, H. L.: Genetic control of endogenous avian tumor virus expression. *Bibliotheca Haematologica.* 43 : 146—150, 1976.
18. Ellermann, V. and Bang, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Centralblatt für Bacteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1 Originale.* 46 : 595, 1908.
19. Frazier, J. A.: Ultrastructure of lymphoid tissue from chicks infected with Marek's disease virus. *J. Nat. Cancer Inst.* 52 : 829—837, 1974.
20. Fujimoto, H., Nakagawa, M., Okada, K., Okada, M. and Matsukawa, K.: Pathological studies of Marek's disease. I. The histopathology on field cases in Japan. *Jap. J. Vet. Res.* 19 : 7—26, 1971.
21. Gross, M. A., Burmester, B. R. and Walter, W. G.: Pathogenicity of a viral strain (RPL12) causing avian visceral lymphomatosis and related neoplasms. I. Nature of the lesions. *J. Nat. Cancer Inst.* 22 : 83—101, 1959.
22. Kaaden, O. R.: Marek's disease virus induced antigen in relation to immunity. *Avian Pathol.* 6 : 219—225, 1975.
23. Kaaden, O. R. and Dietzschold, B.: Alteration of immunological specificity of plasma membranes from cells infected with Marek's disease and turkey herpesviruses. *J. Gen. Virol.* 25 : 1—10, 1974.
24. Kaaden, O. R., Dietzschold, B. and Uebersc-

- har, S. : Vaccination against Marek's disease: Immunizing effect of purified turkey herpes virus and cellular membranes from infected cells. *Med. Microbiol. Immunol.* 159 : 261—269, 1974.
25. Kardevan, K., Thakur, H. N., Masztis, Sz. and Toth, B. : Studies on the pathogenesis and epizootiology of Marek's disease. II. Examinations of the histogenesis of Marek's disease. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 28 . 234—240, 1973.
 26. Kenzy, S. G., Cho, B. R. and Kim, Y. : Oncogenic Marek's disease herpesvirus in avian encephalitis (Temporary paralysis). *J. Nat. Cancer Inst.* 51 : 977—982, 1973.
 27. Lapen, R. F., Piper, R. C. and Kenzy, S. G. : Cutaneous changes associated with Marek's disease in chickens. *J. Nat. Cancer Inst.* 45 : 941—950, 1970.
 28. Lapen, R. F., Kenzy, S. G., Piper, R. C. and Sharma, J. M. : Pathogenesis of cutaneous Marek's disease in chickens. *J. Nat. Cancer Inst.* 47 : 389—399, 1971.
 29. Lesnik, F. and Ross, L. J. N. : Immunization against Marek's disease using Marek's disease virus-specific antigens free from infectious virus. *Int. J. Cancer* 16 : 153—163, 1975.
 30. Longenecker, B. M., Pazderka, F., Gavora, J. S., Spencer, J. L. and Ruth, R. F. : In vivo assay for Marek's disease virus and turkey herpesvirus. *Inf. & Immun.* 11 : 922—931, 1975.
 31. Marek, J. : Multiple Nervenentzündung bei Hühnen. *Dt. tierarztl. Wschr.* 15 : 417—421, 1907.
 32. Nazerian, K. : Marek's disease: A neoplastic disease of chickens caused by a herpesvirus. *Adv. Cancer Res.* 17 : 279—292, 1973.
 33. Nazerian, K., Lindahl, T., Klein, G. and Lee, L. F. : Deoxyribonucleic acid of Marek's disease virus in virus induced tumors. *J. Virol.* 12 : 841—846, 1973.
 34. Neiman, P. E., Wright, S. E. and Purchase, H. G. : Studies of the interrelationship of chicken leukosis virus and host cell genomes by RNA-DNA hybridization. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 39 : 875—884, 1974.
 35. Pani, P. K. : Genetics of resistance of fowl to infection by RNA tumor viruses. *Proc. Royal Soc. Med.* 69 : 43—48, 1976.
 36. Payne, L. N. : Immunosuppressive effects of avian oncogenic viruses. *Proc. Royal Soc. Med.* 63 : 16—19, 1970.
 37. Payne, L. N. : The pathogenesis of Marek's disease. In "Differential Diagnosis of Avian lymphoid Leukosis and Marek's disease". Ed. L. N. Payne., C. E. C. Pub. EUR 5494 e, Luxembourg. 1976, pp. 31—53.
 38. Payne, L. N. : Nature of immunity to Marek's disease. *Estratto da "La Clinica Veterinaria."* 101 : 223—228, 1978.
 39. Payne, L. N. and Biggs, P. M. : Studies on Marek's disease. II. Pathogenesis. *J. Nat. Cancer Inst.* 39 : 281—301, 1967.
 40. Payne, L. N. and Rannie, M. : Pathogenesis of Marek's disease in chicks with and without maternal antibody. *J. Nat. Cancer Inst.* 51 : 1559—1573, 1973.
 41. Payne, L. N. and Rennie, M. : The proportions of B and T lymphocytes in lymphomas, peripheral nerves and lymphoid organs in Marek's disease. *Avian Pathol.* 5 : 147—154, 1976.
 42. Payne, L. N., Prazier, J. A. and Powell, P. C. : Pathogenesis of Marek's disease. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 16 : 59—154. 1976.
 43. Payne, L. N., Powell, P. C. and Rennie, M. : Response of B and T lymphocytes and other blood leukocytes in chickens with Marek's disease. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 39 : 817—826, 1974.
 44. Payne, L. N., Powell, P. C., Rannie, M. C. and Ross, L. J. N. : Vaccination of bursectomised chicken with inactivated Marek's disease virus-specific antigens. *Avian Pathol.* 7 : 427—432, 1978.
 45. Peterson, R. D. A., Purchase, H. G., Burmester, B. R., Cooper, M. D. and Good, R. A. : Relationships among visceral lymphomatosis, bursa of Fabricius, and bursa-dependent lymphoid tissue of the chicken. *J. Nat. Cancer Inst.* 36 : 585—598, 1966.
 46. Phillips, P. A. and Biggs, P. M. : Course of infection in tissues of susceptible chickens after

- exposure to strains of Marek's disease virus and turkey herpesvirus. *J. Nat. Cancer Inst.* 49 : 1367—1373, 1972.
47. Powell, P. C. : Immunity to Marek's disease induced by glutaraldehyde-treated cells of Marek's disease lymphoblastoid cell lines. *Nature* 257 : 684—685, 1975.
 48. Powell, P. C. : Studies on Marek's disease lymphoma-derived cell lines. *Bibliotheca Haematologica*. 43 : 348—350, 1976.
 49. Powell, P. C., Payne, L. N., Frazier, J. A. and Rennie, M. : T lymphoblastoid cell lines from Marek's disease lymphomas. *Nature (Lond.)*. 251 : 79—80, 1974.
 50. Prineas, J. W. and Wright, R. G. : The fine structure of peripheral nerve lesions in a virus-induced demyelinating disease on fowl (Marek's disease). *Lab. Invest.* 26 : 548—557, 1972.
 51. Purchase, H. G. : Virus-specific immunofluorescent and precipitin antigens and cell-free virus in the tissues of birds infected with Marek's disease. *Cancer Res.* 30 : 1898—1908, 1970.
 52. Purchase, H. G. : Progress in the control of Marek's disease. *Am. J. Vet. Res.* 36 : 587—590, 1975.
 53. Purchase, H. G. : The pathogenesis of lymphoid leukosis. In "Differential Diagnosis of Avian Lymphoid Leukosis and Marek's Disease". Ed. L. N. Payne, C.E.C. Pub. EUR 5494 e, Luxembourg. 1976, pp. 55—65.
 54. Purchase, H. G. : Prevention of Marek's disease: A review. *Cancer Res.* 36 : 696—700, 1976
 55. Purchase, H. G. : Unpublished data.
 56. Purchase, H. G. and Biggs, P. M. : Characterization of five isolates of Marek's disease. *Res. Vet. Sci.* 8 : 440—449, 1967.
 57. Purchase, H. G. and Burmester B. R. : The leukosis/sarcoma group. In "Diseases of Poultry". Eds. M. S. Hofstad, B. W. Calnek, C. F. Helmboldt, W. M. Reid, H. W. Yoder, Jr. 6th ed. Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa. pp. 502—568, 1972.
 58. Purchase, H. G. and Cheville, N. F. : Infectious bursal agent of chickens reduces the incidence of lymphoid leukosis. *Avian Pathol.* 4 : 239—245, 1975.
 59. Purchase, H. G. and Gilmour, D. G. : Lymphoid leukosis in chickens chemically bursa-tomized and subsequently inoculated with bursa cells. *J. Nat. Cancer Inst.* 55 : 851—855, 1975.
 60. Purchase, H. G. and Sharma, J. M. : The differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease. *Am. Assoc. of Avian Pathologists, Continuing Education Program. Slide Study Set 3.* pp. 14.
 61. Purchase, H. G., Chubb, R. C. and Biggs, P. M. : Effect of lymphoid leukosis and Marek's disease on the immunological responsiveness of the chicken. *J. Nat. Cancer Inst.* 40 : 583—592, 1968.
 62. Randall, C. J., Blandford, T. B., Borland, E. D., Brooksbank, N. H., Hall, S. A., Hebert, C. N. and Richards, S. R. : *Avian Pathol.* 6:149, 1977.
 63. Ratz, F., Szekey, A. and Vanyi, A. : Studies on the histopathologic changes of acute Marek's disease. *Acta Vet. hung.* 22 : 349—361, 1972.
 64. Romero, C. H., Purchase, H. G., Frank, F., Crittenden, L. B. and Chang, T. S. : The prevention of natural and experimental avian lymphoid leukosis with the androgen analogue mibolerone. *Avian Pathol.* 7 : 87—103, 1978.
 65. Rous, P. : A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.* 13 : 397—411, 1911.
 66. Sevoian, M. and Chamberlain, D. M. : Avian lymphomatosis. IV. Pathogenesis. *Avian Dis.* 8 : 281—310, 1964.
 67. Sharma, J. M. : Role of tumor antigen in vaccine protection in Marek's disease. *Avian Immunol.* Ed. A. A. Benedict. p. 345—353, 1977.
 68. Sharma, J. M. and Stone, H. A. : Genetic resistance to Marek's disease. Delineation of the response of genetically resistant chickens to Marek's disease virus infection. *Avian Dis.* 16 : 894—906, 1972.
 69. Sharma, J. M. and Witter, R. L. : The effect of B-cell immunosuppression on age-related resistance of chickens to Marek's disease. *Cancer Res.* 35 : 711—717, 1975.
 70. Sharma, J. M., Witter, R. L. and Burmester,

- B. R. : Pathogenesis of Marek's disease in old chickens; Lesion regression as the basis for age-related resistance. *Infect. & Immunity*. 8 : 715—724, 1973.
71. Sharma, J. M., Witter, R. L. and Purchase, H. G. : Absence of age-resistance in neonatally thymectomised chickens as evidence for cell-mediated immune surveillance in Marek's disease. *Nature*, (Lond.). 253 : 477—479, 1975.
 72. Shen, T. Y., Johnston, D. B. R., Jensen, N. P., Ruyle, W. V., Friedman, J. T., Fordice, M. W., Mcpherson, J. F., Boswell, K. H., Maag, T. A., Burg, R. W., Pellegrino, R. M., Jewell, M. E., Morris, C. A., Easterbrooks, H. L. and Skelly, B. J. : New chemoprophylactic agents for Marek's disease. 162nd Nat. Meet. Am. Chem. Soc., Wash D. C., Sept. 12—17, Abstract No. 44, 1971.
 73. Siccardi, F. J. and Burmester, B. R. : The differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease. U. S. Dept of Agr., ARS, Tech. Bull. No. 1412, U. S. Govt. Printing Office, Wash. D. C. 20402. pp. 25, 1970.
 74. Smith M. W. and Calnek, B. W. : High-virulence Marek's disease virus infection in chickens previously infected with low-virulence virus. *J. Nat. Cancer Inst.* 52 : 1595—1603, 1974.
 75. Smith, M. W. and Calnek, B. W. : Comparative features of low-virulence and high-virulence Marek's disease infections. *Avian Path.* 3 : 229—246, 1974.
 76. Stehelin, D., Varmus, H. E., Bishop, J. M. and Vogt, P. K. : DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* (Lond.). 260 : 170—173, 1976.
 77. Temin, H. M. : The DNA provirus hypothesis. *Science* 192 : 1075—1080, 1976.
 78. Tooze, J. : The molecular biology of tumor viruses. Cold Spring Harbor Lab. Quant. Biol., N. Y. (Chapt. II). 1973.
 79. Ubertini, T. and Calnek, B. W. : Marek's disease herpesvirus peripheral nerve lesions. *J. Nat. Cancer Inst.* 45 : 507—514, 1970.
 80. Vengris, V. E. and Mare, C. J. : Protection of chickens against Marek's disease virus JM-V strain with statolon and exogenous interferon. *Avian Dis.* 17 : 758—767, 1973.
 81. Webster's Seventh New Collegiate Dictionary. G. C. Merriam Co., Springfield, Mass. pp. 1223, 1970.
 82. Wight, P. A. L. : Variations in peripheral nerve histopathology in fowl paralysis. *J. Comp. Path.* 72 : 40—48, 1962.
 83. Wight, P. A. L. : The ultrastructure of sciatic nerves affected by fowl paralysis (Marek's disease). *J. Comp. Path.* 79 : 563—570, 1969.
 84. Witter, R. L. : Natural mechanisms of controlling lymphotropic herpesvirus infection (Marek's disease) in the chicken. *Cancer Res.* 36 : 681—687, 1976.
 85. Witter, R. L., Stephens, E. A., Sharma, J. M. and Nazerian, K. : Demonstration of a tumor-associated surface antigen in Marek's disease. *J. Immunol.* 115 : 177—183, 1975.
 86. 金宇鎬 : Epstein-Barr Virus (EBV)와 사람의 腫瘍, 大韓바이러스學會誌 6 : 39—49, 1976.
 87. 金鎬宇 : 닭의 白血病과 마렉病-B 및 T細胞淋巴性 腫瘍의 모델系. 大韓獸醫師會誌 12(1) : 39—52. 1976.

A Review on Viral Lymphomagenesis (Lymphoid Leukosis and Marek's Disease) in the Domestic Fowl

Uh-Ho Kim, D. V. M., Ph. D.

*Department of Biology, College of Science & Engineering
Gangweon National University*

Abstract

Two diotinot lymphomatous diseases occur in the field in domestic fowl: Lymphoid leukosis, which is caused by an oncornavirus and Marek's disease, which is caused by a herpesvirus. They are the most common neoplastic diseases of the chicken, and Marek's disease, before the advent of vaccination in 1971, was the commonest cause of mortality in commercial fowl.

Nearly all of the research work on the avian lymphomas has been stimulated by the industrial need to control two common diseases of fowl. The findings however are of wider biomedical interest, since these diseases provide several pathological and epidemiological models for lymphomagenesis in other species, including man. As models, fowls are of most importance in illuminating the principles of viral lymphomagenesis, for they have no exact pathological counterparts in man or other mammals.

In this paper, I shall attempt to review the recent works on pathogenesis of lymphoid leukosis and Marek's disease in detail and other aspects only briefly.