

小腸의 病態生理에 關한 知見

6. Virus性 腸管感染症의 組織像

鄭 雲 翼

(家畜衛生研究所)

林 昌 亨

(서울대학교 獸醫科大學)

머리말

家畜에 있어서 消化器疾病은 呼吸器疾病과 더불어 頻發하여 養畜家에 多大한 被害를 주고 있다. 消化器疾病의 原因은 virus, 細菌 등에 의한 微生物의 感染, 原虫 등에 의한 消化器內寄生虫의 寄生, 그리고 不良飼料의 給與, 氣候 및 環境의 急變 등 매우 多様하며, 이들 要因이 單獨 或은 複合의으로 作用하고 있다.

이들가운데 가장 重視되는 疾病原因은 virus와 細菌에 의한 感染인데, 近來 診斷技術의 發展에 따라 여러가지 virus性 腸管感染症이 發見되고 있고, 實際로 野外에서 이들 感染症에 의한 家畜疾病이 多發하고 있어 世界各國이 이들의 豫防에 대하여 많은 研究를 進行中에 있다.

家畜의 virus性 腸管感染症은 돼지에 있어서는 主로 Corona virus屬인 傳染性胃腸炎virus, Porcine Epidemic Diarrhea (PED) virus 등과 Rota virus가 重要하고, 그외에 Enterovirus, Adenovirus 등의 感染도 있으며, 最近에는 Astrovirus, Carcinovirus 등에 의한 感染症의 發生報告도 되고 있다. 소에서는 Pestivirus (Bovine Viral Diarrhea의 原因virus)나 Rota virus 등의 感染症이 많다. 以上の virus들은 主로 腸管上皮細胞를 標的細胞로 하고 있는 것이 特徵이다.

腸管의 吸收上皮細胞가 存在하고 있는 絨毛

에 構造的變化가 생기면 小腸의 消化吸收機能에 異常을 招來하기 마련이다. 그러므로 絨毛의 構造的變化를 惹起시키는 virus들의 動態와 이를 받아들인 吸收上皮細胞의 反應을 追究하는 것은 virus性 腸管感染症의 診斷과 豫防에 매우 重要하다. 따라서 本文에서는 virus性 腸管感染症의 病理像을 考察하고자 한다.

小腸粘膜炎의 組織像의 特徵

小腸은 吸收機能의 效率을 높이기 위하여 그 形態分化가 腸管의 內腔쪽으로 일어난다.

小腸管의 첫번째 形態分化의 特徵은 內腔을 향하여 輪狀皺壁(Plicae Circulares)이 多數 存在하고 있는 點이다. 皺壁은 粘膜炎과 粘膜炎下組織으로 構成되어 있는데 그 높이는 約 10mm 정도 된다. 이것이 12指腸起始部에는 없고(胃幽門部에서 5cm 거리까지) 12指腸末端部에서 부터 空腸上部까지가 가장 發達하고 있으며, 回腸으로 향할 수록 그 크기와 數가 減少되어 回腸의 上半部에 이르면 거의 보이지 않는다. 이 小腸皺壁은 一定한 길이의 小腸管의 內腔表面積을 擴大하여 주는 役割을 하며, 同時에 食物糜汁의 腸管内 滯留를 長期化시켜 消化液의 配合와 그 作用時間의 延長을 통하여 消化吸收機能의 效率을 높이는 것이다.

두번째의 形態變化로서는 粘膜炎에 無數히 存在하고 있는 指狀突起 即 腸絨毛인데, 이들은

前述한 輪狀皺壁과 같이 小腸의 粘膜 表面積을 增大시키는 役割을 한다. 이로 말미암아 絨毛의 境遇 粘膜表面積이 40 倍나 增加하고 있다. 腸絨毛의 높이는 0.5~1.5mm이며, 크기는 小腸 中에서 12 脂腸과 空腸上部의 것이 가장 클뿐만 아니라 그 分布密度도 1mm² 當 40 余個로 높다. 이런 것이 回腸으로 내려갈수록 크기도 작아지고 分布密度도 낮아진다. 이와같은 絨毛의 크기와 分布密度는 絨毛內 平滑筋纖維, 粘膜筋板 및 筋層內 平滑筋纖維의 收縮에 따라 變化된다.

세 번째의 形態分化로서는 腸絨毛의 基部에 있는 上皮의 管狀陷入部 即 腸陰窩(Intestinal Crypt 또는 Lieberkuhn's gland)인데, 크기는 0.4mm 정도이며 絨毛와 絨毛사이에 位置하고 있다. 이 部位의 上皮細胞는 Mitotic activity가 旺盛한 未分化 幼若細胞로서 絨毛의 尖端部를 향하여 移動하면서 吸收上皮로 分化, 成熟하며 그 機能은 絨毛尖端에서 終了하고 死滅脫落 한다. 이 完熟한 吸收上皮의 更新은 2~4 日間에 이루어진다.

解剖學的 病變

哺乳犢牛나 新生仔豚에 있어서 脫水症狀은 매우 顯著하게 나타난다. 甚한 胃腸症狀(嘔吐와

설사)에도 불구하고, 消化管의 肉眼的 病變은 比較的 가볍다.

胃에서는 主로 橫隔膜部의 粘膜下組織에 出血斑이 있고, 2 週齡以上の 仔豚에서는 潰瘍도 볼 수 있다. 普通 胃內에는 凝固乳(Caseous Curd)가 充滿되어 있다. 小腸은 固形物이 적은 多量의 漿液性內容物이 들어있는 가벼운 Catarrh 性炎症이 보일 정도이다. 그 腸壁은 輪狀皺壁構造가 消失되어 壁이 弛緩되고 얇아져서 透明하게 보이나, 小腸內容物은 진한 糜汁이 含有된 粘液性이 아니다. 小腸粘膜을 食鹽水나 Phosphate-Buffered Saline(PBS)으로 가볍게 洗滌한 다음, 解剖顯微鏡下에서 粘膜面을 擴大해보면 絨毛脫落이 觀察된다. 腸間膜淋巴節에는 乳糜가 전혀없다.

組織病變

Corona, Rota 或은 Adeno virus 등에 感染된 小腸粘膜의 組織變化는 粘膜絨毛 上皮細胞의 形態變化가 가장 特徵的으로, 이 變化는 12 脂腸下端部, 空腸, 그리고 廻腸起始部에 이르는 部位에 局限해서 出現하며, 病變程度는 virus의 種類와 感染量, 그리고 細菌의 混合感染 등에 의해 若干의 差異가 있다(그림 1).

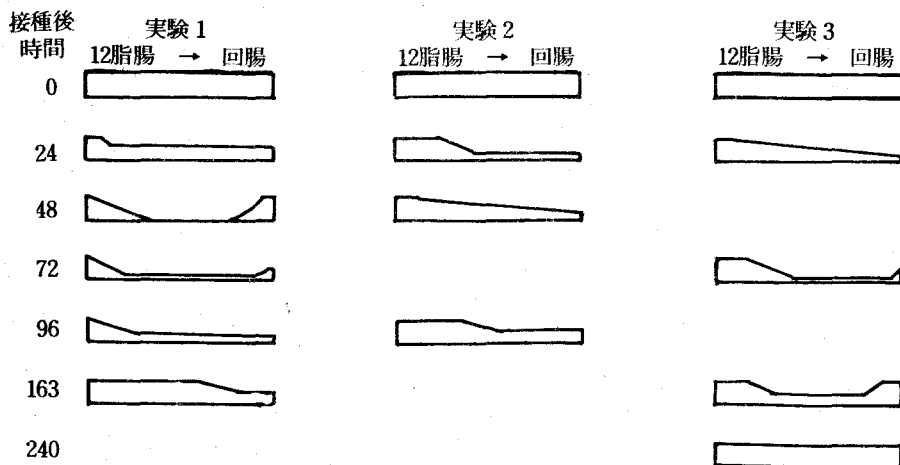


그림 1. Rota virus 感染後 小腸 各部位別 腸絨毛의 크기 변화

이들 virus 감염에 의한 小腸粘膜炎의 基本的變化는 絨毛上皮의 空胞化와 Microvilli의 破壞 그리고 核濃縮에 이은 上皮細胞의 壞死 및 脫落이며, 結局 이로 인해 絨毛가 短縮된다. 이러한 基本變化들은 大部分 漿液性, Catanh 性炎症을 隨伴하게 된다. 이들 virus를 感染시킨 無菌豚 小腸에서는 前述한 基本變化 以外에 浮腫, 出血 등의 血液循環障礙도 나타나고 있다.

傳染性胃腸炎의 原因 virus인 Corona virus를 感染시킨 돼지의 12脂腸, 空腸 및 回腸에 出現하는 組織變化를 感染經過에 따라 觀察해 보면, 感染初期에는 絨毛를 被覆하고 있는 円柱 上皮細胞의 變性과 Microvilli의 消失에 뒤따라 絨毛에서의 이들 上皮가 剝離됨으로서 局所的인 微細潰瘍(microulceration)이 생긴다. 이때의 上皮細胞의 電子顯微鏡의 所見은 Microvilli, Mitochondria 및 Endoplasmic Reticulum 등에 變性이 있고, 細胞質의 小胞体内에 多數의 virus particle들을 볼 수 있다. 그후 이 病變이 進行함에 따라 絨毛尖端部가 壞死되어 脫落되어 나감으로 絨毛의 短縮은 더욱 深化된다(그림 2, 3).

Adeno virus 感染時에는 이 時期에 上皮細胞 内に 封入체가 出現한다. 感染經過가 더욱 進展되면 固有層에 円形細胞浸潤이 나타나고, 中期에는 感染初期에 円柱 上皮細胞가 剝離된 部



그림 2. 仔豚의 小腸, 左: 正常, 右: 絨毛의 萎縮, 不規則한 立方 上皮의 被覆 및 腸陰窩의 擴張所見 (TGE 感染)

位에 腸陰窩에서 再生, 移動되어 나온 Microvilli이 없는 扁平 或은 立方 上皮細胞로 代替되는데, Adeno virus 感染 때는 이들 細胞에서도 封入체가 觀察된다. 이 細胞代替部位에는 Goblet cell 形成이 없다. 感染末期의 絨毛에서는 再生되어 나온 成熟 円柱 上皮細胞로 完全히 被覆되고 있으나, 絨毛의 短縮은 아직 修復되지 않고 있다.

이들 virus에 感染된 小腸粘膜炎은 絨毛의 上皮細胞變化와는 對照的으로 Crypt cell에 아무런 病變이 없는 것이 또 다른 特徵의 하나이며, 다만 變性壞死된 絨毛 上皮細胞를 代替하고자하는 補償的發育으로 Crypt cell의 旺盛한 增殖을 볼 수 있다.

이와는 달리 Parvo virus는 crypt cell에 親和性이 있어 그곳에서 virus가 增殖, 複製를 하기 때문에 Crypt cell은 空胞變性에 이어 腸 內腔으로 脫落함으로써, Crypt cell이 吸收 上皮로의 成熟이 不可能하게 되므로 絨毛는 短縮되어 진다.

絨毛의 短縮現象은 Corona, Rota, Adeno,



그림 3. 腸絨毛 上皮細胞의 Microvilli 사이에 散在하고 있는 virus particles (화살표)

Parvo virus 감염 등에서 同一한 性格을 지니고 나타나는 것이나, 短縮強度에는 다소간 差異가 있다. 傳染性胃腸炎일 때가 가장 甚하고 다음이 Rota virus로서 絨毛正常의 3分の 1程度가 短縮되며, 가장 弱하게 나타나는 것이 Adeno virus이다. 反面 Parvo virus에 感染된 것은 crypt cell 破壞로 絨毛가 거의 消失되고 만다(그림 4).

絨毛가 短縮된 Lieberkühn's 陰窩들은 Mitotic figure가 增加하고 腸腺이 增殖하여 crypt의 길이가 增大된다. 이것은 Corona virus인 傳染性胃腸炎에 感染時 Villus Crypt比(V/C比)가 正常豚에서 平均 7.5(800/110 μ /m)인데 비해 1.1(180/160 μ /m)로 나타났고, Adeno virus의 境遇 回腸에서 V/C比가 正常時 5.0~5.7인데 비해 感染時 3.2~3.8로 測定되어, Corona virus가 더 甚한 絨毛短縮을 일으킴을 確實히 뒷받침하고 있다(그림 5).

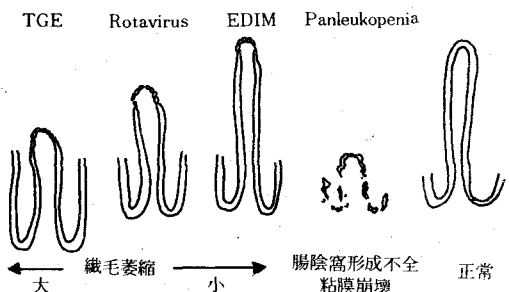


그림 4. Virus別 腸絨毛의 短縮強度의 差異

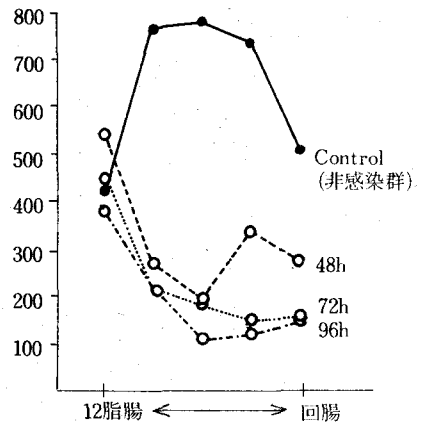


그림 5. 돼지 傳染性胃腸炎 virus 感染에 따른 小腸各部位의 時間別 絨毛길이의 變化

이 설사를 일으키는 virus들에 의해 나타나는 組織變化는 連續繼代細胞培養法을 利用하여 原來의 virus 性格이 변한 그 變異 virus를 感染시키면 그 組織變化像 역시 변하게 된다. 傳染性胃腸炎의 變異 virus 感染豚에 있어서는 virus가 絨毛上皮細胞를 攻擊하지 않고 곧바로 上皮細胞를 通過하여 粘膜固有層에 浸入, 增殖하고 있음이 螢光抗体追蹟으로 證明되었는데, 이 때 吸收上皮細胞들은 正常的으로 吸收機能을 營爲하고 있어 絨毛의 短縮現象이 나타나지 않고 있음은 매우 注目할만한 事實이다.

組織化學的 所見

絨毛病變을 組織化學的으로 檢討하여 보면, 正常的인 吸收上皮細胞가 Crypt cell에서 移行 成熟되어 나오고 있음을 組織化學的으로도 糾明되어 있다. 腸陰窩에 있는 未分化細胞 에는 Ribonucleo protien(RNP)을 大量 含有하고 있어 이로 인하여 Crypt cell이 Cytoplasmic basophilia를 나타내고 있다. 또한 이 細胞內에는 많은 量의 free ribosome이 原形質內에 끌고루 퍼져 있다. 이 細胞들은 吸收上皮로 成熟함에 따라 Endoplasmic reticulum의 膜이 커지고, 여기에 ribosome이 들어 붙게 된다. 그로 인해 Cytoplasmic basophilia는 점차 없어져가고 그 代身 Cytoplasmic acidophilia 狀態로 되어 간다. 그런데 virus 感染絨毛에서는 그와같은 Cytoplasmic basophilia에서 acidophilia로의 Turn-over(轉換)가 잘되지 않는다.

한편 吸收上皮細胞內의 酵素分布狀態를 보면 alkaline phosphatase는 上皮의 apical border에 약간 있고, acid phosphatase는 apical cytoplasm에 있으며, ATP-ase와 succinic dehydrogenase는 cytoplasm 全体에 彌滿性으로 存在하나, 主로 cytoplasm의 基底部에 많이 含有하고 있다. 이런 所見이 Corona, Rota, Parvo virus 등에 感染되어 短縮된 絨毛에서는 이들 酵素가 減少되며, 特히 絨毛와 腸陰窩連

接部位에서 더욱 甚하게 나타나고 있다.

이 酵素分布變動으로 말미암아 virus 感染絨毛를 組織化學적으로 3 區分할 수 있다. 即, 1. 增大된 腸陰窩部分, 2. 未分化細胞에서 成熟移動 중인 上皮層, 3. 絨毛尖端에 있는 變異 吸收 上皮細胞層인데 이곳은 機能的 欠陷이 있는 上皮細胞層이다(그림 7).

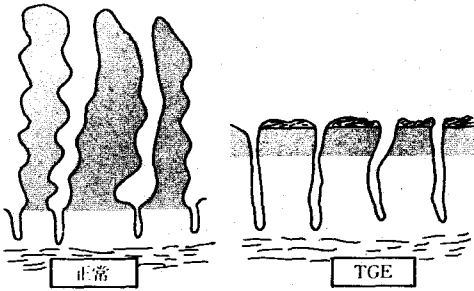


그림 7. 回腸 粘膜 내부 別位 組織化學的 特徵 所見
1. 腸陰窩部, 2. 吸水 纖維 上皮部, 3. 變異 上皮部

Crypt cell은 Corona와 Rota virus 感染時는 正常이나 Parvo virus 때는 Enzyme activity가 顯著하게 減少되고 있다.

絨毛短縮의 特異性

Corona, Rota, Adeno 및 Parvo virus 感染 小腸의 組織所見의 特徵은 絨毛短縮現象으로 나타나고 있다. 이 絨毛短縮現象이 發現 하는데는 小腸粘膜 組織構造로 보아 다음 네가지 類型的 要件이 必要하다.

- ① Crypt cell의 Mitotic index 減少,
- ② Crypt cell의 絨毛尖端部로의 移動하면서 이루어지는 分化成熟能의 障害,
- ③ 絨毛尖端에 있는 吸收 上皮細胞의 過剩脫落,
- ④ 絨毛固有層內 充, 出血, 浮腫 등의 循環 障害 등이다.

以上の 要件에 있어 Corona, Rota, Adeno virus 感染일 때는 3項의 要件에 主로 起因되고, Parvo virus 感染일 때는 1項의 要件에 起因된 것으로 看做되고 있다.

그런데 絨毛短縮現象은 virus 以外에 다른 因

子에 의해서도 惹起되고 있다. 即 사람의 Nutritional Malabsorption Syndrome, Neomycin의 經口投藥時, 放射線照射와 Aminopterin 같은 細胞分裂抑制劑投與 등으로 絨毛短縮 現象이 出現하고 있으며, Mouse의 Salmonellosis 에 서도 이 現象이 出現한다는 報告가 있으나, 家畜에 있어서는 아직 이런 報告가 없다.

그러나, virus 感染絨毛를 觀察時에는 電子顯微鏡적으로 感染 上皮細胞內 Mitochondria 과 Endoplasmic Reticulum의 cisterna에 virus particle들이 存在하고, 光學顯微鏡下 에서는 Inclusion body를 觀察할 수 있어 組織學的 鑑別이 可能하다.

맺는말

小腸粘膜絨毛의 形態學的分化를 考察하고 이 絨毛에 親和性이 있는 Enterogenic virus 와 Host cell間 出現하는 細胞反應을 究明한 바, Enterocyte의 變性脫落 및 Migration 障害 등의 要因으로 絨毛短縮現象이 惹起된다는 事實이 밝혀졌으며, 이 絨毛短縮의 強度는 viral diarrhea의 強度와 一致하고 있다.

〈參考文獻〉

1. Abel, J. H., Phillips, R. W. and Lewis, L. D. : Intestinal mucosa enzymatic and histochemical changes during infectious diarrhea in calves, Digest. Dis., 17 : 423-429, 1972.
2. Storz, J., Doughri, A. M. and Hajer, I. : Corona viral morphogenesis and ultrastructural changes in intestinal infections of calves, J. A. V. M. A., 173 : 633-635, 1978.
3. Frederick, G. H., Bohl, E. H. and Gross, R. F. : Pathogenicity of an attenuated strain of transmissible gastroenteritis virus for newborn pigs, Am. Vet. Res. 37 : 165-169, 1976.
4. Hooper, B. E. and Haelterman, E. O. : Lesions of the gastrointestinal tract of pigs infected with transmissible gastroenteritis, Can. J. Comp. Med., 33 : 29-36, 1969.
5. Itakura, C. and Carlson, H. C. : Electron microscopic findings of cells with inclusion bodies in experimental

- hemorrhagic enteritis of turkeys, *Can. J. Com. Pathol.*, 39 : 299-304, 1975.
6. Kahn, D. E. : Pathogenesis of feline panleukopenia, *J. A. V. M. A.*, 163 : 628-630, 1981.
 7. Keenan, K. P., Jarvis, H. R., Marchwicki, R. H., et al : Intestinal infection of neonatal dogs with canine coronavirus 1-7; Studies by virologic, histologic, histochemical and immunofluorescent techniques, *Am. J. Vet. Res.*, 37 : 247-256, 1976.
 8. Kent, T. H. and Moon, H. W. : The comparative pathogenesis of some enteric diseases, *Vet. Pathol.*, 110 : 414-469, 1973.
 9. Mebus, C. A. : Pathogenesis of coronavirus infection in calves, *J. A. V. M. A.*, 173 : 631-632, 1981.
 10. Middleton, P. J. : Pathogenesis of rotaviral infection, *J. A. V. M. A.*, 173 : 544-547, 1978.
 11. Moon, H. W., Normal, J. O. and Lambert, G. : Age dependent resistance to transmissible gastroenteritis of swine (TGE). I. Clinical signs and some mucosal dimensions in small intestine, *Can. J. Comp. Med.*, 37 : 157-166, 1973.
 12. Moon, H. W. : Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea; A review, *J. A. V. M. A.*, 172 : 443-448, 1978.
 13. Okaniwa, A. and Maeda, M. : Histopathology of transmissible gastroenteritis in experimentally infected newborn piglets, *Natl. Inst. Ani. Heal. Quar.*, 5 : 190-201, 1965.
 14. Olson, D. P., Waxler, G. L. and Robert, A. W. : Small intestinal lesions of transmissible gastroenteritis in gnotobiotic pigs; A scanning electron microscopic study, *Am. J. Vet. Res.*, 34 : 1234-1245, 1973.
 15. Padykura, H. A. : Recent functional interpretation of intestine morphology, *Fed. Proc.*, 21 : 873-879, 1962.
 16. Pensaert, M., Haelterman, E. O. and Burnstein, T. : Transmissible gastroenteritis of swine; virus-intestinal cell interactions. I. Immunofluorescence, histopathology and virus production in the small intestine through the small intestine through the course of infection, *Arch. Virusforsch.*, 31 : 321-334, 1970.
 17. Sheddock, J. A., Koestner, A. and Kasza, L. : Lesions of porcine adenoviral infection in germfree and pathogenfree pigs, *Pathol. Vet.*, 4 : 537-552, 1967.
 18. Shepherd, R. W., Butler, D. G., DCutz, E., et al : The mucosal lesion in viral enteritis, *Gastroenterology*, 76 : 770-777, 1979.
 19. Sharpe, H. B. A. and Jessett, G. D. W. : Experimental infections with 2 strains of porcine adenovirus, *J. Comp. Pathol.*, 77 : 45-50, 1967.
 20. Takeuchi, A., Binn, L. N., Jarvis, H. R., et al : Electron microscopy study of experimental enteric infection in neonatal dogs with a canine coronavirus, *Lab. Invest.* 34 : 539-549, 1979.
 21. Thake, D. C. : Jejunal epithelium transmissible gastroenteritis of swine, *Am. J. Pathol.*, 149-158, 1868.
 22. Theil, K. W., Bohl, E. H., Cross, R. E., Kohler, E. M. and Anger, A. G. : Pathogenesis of porcine rotaviral infection in experimentally inoculated gnotobiotic pigs, *Am. J. Vet. Res.*, 39 : 213-220, 1978.
 23. Trapp, A. L., Sanger, V. L. and Stalnaker, E. : Lesions of the small intestinal mucosa in transmissible gastroenteritis infected germfree pigs, *Am. J. Vet. Res.*, 27 : 1695-1705, 1966.
 24. Toofanian, F. and Targowski, S. P. : Morphogenesis of rabbit small intestinal mucosa, *J. Am. Vet. Res.*, 42 : 2213-2219, 1982.
 25. Wood, R. N. : Transmissible gastroenteritis and epidemic diarrhea of pigs, *Br. Vet. J.*, 135 : 305-314, 1979.
 26. Woods, R. O., Chevillat, N. F. and Gallagher, J. E. : Lesions in small intestine of newborn pigs inoculated with porcine, feline and canine coronaviruses, *Am. J. Vet. Res.*, 42 : 1163-1169, 1981.
 27. Koole, G. N. and Crough, C. F. : Naturally occurring and experimentally induced rotaviral infections of domestic and laboratory animals, *J. A. V. M. A.*, 173 : 522-526, 1978.
 28. Wright, N. G., Thompson, H. and Cornwell, H. J. C. : Canine adenovirus pneumonia, *Res. Vet. Sci.*, 12 : 162-167, 1971.
 29. 鄭雲翼, 林昌亨 : 小腸의 病態生理에 關한 知見 : 1. 腸管의 形態學的考察; *大韓獸醫師會誌*, 15 : 335-340, 1979.