

牛白血球癒着缺損症의 臨床, 血液 및 病理組織所見

鄭淳旭, Matthaeus Stöber
독일 하노버 수의과대학 소질병연구소
(1993년 10월 6일 접수)

Clinical, hematological, and pathohistological findings of cattle with bovine leukocyte adhesion deficiency(BLAD)

Soon-wuk Jeong, Matthaeus Stöber
Klinik für Rinderkrankheiten, Tierärztliche Hochschule Hannover, FRG
(Received October 6, 1993)

Abstract : During the period from April 1991 to July 1992 clinical, hematological, and pathohistological findings of Holstein-friesian calves 47 with bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD, immunologically ascertained), which were referred to the clinic for diseases of cattle, veterinary school, Hannover, were described. Most cases show poor body condition, rough and dry in haircoat, salivation, gingivitis, reduction of gingiva and alveolar bone, exposing the incisors'necks, loss of teeth, phlegmonous subcutaneous swellings, ulcerated tongue, recurring fever, coughing, dyspnea, pharyngeal and laryngeal stertor, periodical diarrhea, impaired swallowing, placid and less painsensitive. Relevant laboratory findings are persistent leucocytosis(with more than 30,000 up to 150,000 cells per mm³ of blood), marked neutrophilia(without "shift to the left"), hyperproteinemia, and hypergammaglobulinemia. At post-mortem the carcass of BLAD-affected calves is usually emaciated. All lymphnodes of the respiratory and gastrointestinal tract appear markedly activated(swollen). Lesions in the mouth(gingivitis, defective dentition, pulpitis/alveolar paraodontitis, ulcerated tongue), throat and larynx(inflammation/ulceration), and lungs(pneumonic foci) correspond to the clinical symptoms seen on the living animal. There may be ulcers on the prestomachal mucosa, hyperemia of the intestinal mucosa with hyperplasia of Peyer's patches, ulceration and/or intramural abscesses. The spleen shows follicular hyperplasia. Microscopically, both myeloid and erythropoiesis are markedly activated in the bone marrow : capillaries in many organs show leucocytostasis.

Key words : bovine leukocyte adhesion deficiency, hemogram, pathohistology.

서 론

현재 牛白血球癒着缺損症, Bovine leukocyte adhesion deficiency(BLAD)으로 인정되고 있는 牛顆粒球機能不全症候群(Bovine Granulocytopeny)은 사람의 백혈구 유착결손증, Human leukocyte adhesion deficiency(HL-

AD)와 동일한 것으로서 1983년에 Hagemoser 등¹에 의하여 홀스타인 처녀우 1두에서 처음 보고되었다. 그는 이 환축이 감염에 대한 전신적인 감수성의 증가와 호중구수의 증가는 있었으나 말초염증반응에 대처 못하는 즉, 호중구 기능의 손상이 관찰되었다고 보고하였다. 또한 전자현미경검사서 호중구의 구조는 정상(Chedi-

Table 2. The hematological findings of patients with bovine leukocyte adhesion deficiency

	Mean(min~max)
RBC	6.9(5.6~8.3)×10 ⁶ /μℓ
Hb	9.0(6.7~10.7)g/dℓ
PCV	26.0(20.7~31.1)%
Thrombocyte	768000(671000~950000)/μℓ
WBC	70300(58100~89300)/μℓ
Immature neutrophil	1.9(0~7)%
Segmented neutrophil	72(59~81)%
Eosinophil	1.4(0~6)%
Basophil	0.1(0~2)%
Lymphocyte	20(16~26)%
Monocyte	3.8(0~9)%
Total protein	92.1(81~100)g/ℓ
Albumin	20.8(18.5~27.5)%
a-globulin	14.9(13.1~19.4)%
β-globulin	8.8(6.7~12.1)%
γ-globulin	53.5(48.7~59.4)%
Glutaraldehyde test	2.7(2.0~3.5)minute
Ca	2.22(2.13~2.38)mmol/ℓ
Mg	0.69(0.65~0.74)mmol/ℓ
Inorganic phosphorus	1.98(1.85~2.12)mmol/ℓ
Cl	91.7(91~93)mmol/ℓ
K	4.19(3.79~4.56)mmol/ℓ
Na	138(137~139)mmol/ℓ
Total bilirubin	3.68(1.32~7.20)mmol/ℓ
Aspartat-Aminotransferase	24.8(11~73)U/ℓ
Gamma-Glutamyl-Transferase	19.7(15~34)U/ℓ
Alkaline phosphatase	200(162~252)U/ℓ
Creatinkinase	35(33~39)U/ℓ
Glukose	3.01(2.75~3.18)mmol/ℓ
BUN	2.62(1.30~3.63)mmol/ℓ
Creatinine	62.3(48.9~81.4)mmol/ℓ

체가 여윈 상태였으며 호흡기와 위장기에 분포하는 입과절의 종장, 구강검사에서 치은염, 치아 결손, 치수염, 궤양화된 혀, 염증 또는 궤양이 형성된 이후두 점막 그리고 폐렴 등이었다. 이와같은 병변은 살아 있는 동안에 관찰하였던 임상증상과 일치하였다. 그외에 제1위 점막의 궤양성 변화, Peyer's patch의 증생을 수반하는 장점막의 충혈, 궤양 그리고 장점막하에 섬유소성의 농양(Fig 4)과 현저한 비장 종대를 관찰하였다. 현미경학적 소견은 골수내의 골수세포 형성과 적혈구 조혈이 현저히 증가하였으며(Fig 5), 종대된 비장의 비수내에 현저한 호중구 침적(Fig 6)과 전 장기의 모세혈관에 백혈구가 증가되어 있었다.

고 찰

牛白血球癒着缺損症은 단일염색체열성유전인자로 전이하는 Holstein friesian종의 소에서만 보여지는 동형접합체성(homozygote) 불치병이다.⁷⁻⁹ 이 질병에 감염된 송아지는 일반적인 치료에 無反應을 나타내고 순환계내의 백혈구(특히 분엽핵구 호중구 증가, 核左方移動이 없음, 호중구 구조 정상)와 감마글로불린의 증가를 특징으로 한다. 이들 백혈구 표면에는 Mac-1(CD11b/C-D18) 표현형이 결여되어 있는데 이 표현형은 당단백질로 되어 있으며 염증상태에서 호중구를 순환계로부터 염증조직으로 이동시키어 혈관내벽에 유착시키는 책임을 지고 있다. 그러므로 이 당단백질의 결여는 호중구를 혈관강 내에만 머물게 하여 혈액에서 분엽 호중구상의 증가를 나타나게 한다. 결과적으로 호중구 기능부전은 BLAD 송아지에서 감염성 질병에 대한 감수성을 증가시킨다.

Table 3. The pathohistological findings of patients with bovine leukocyte adhesion deficiency

Nutritional state :	average(lean)
Oral cavity/prestomach :	chronic ulcerative glossitis, periodontitis, loss of teeth, pulpitis, and osteomyelitis
Gastrointestinal tract :	distal jejunum contain submucosa abscesses in Peyer's patch, acute necrosis in ileum mucosa
Liver :	slightly diffuse infiltration of sinusoid with neutrophil
Bone marrow :	myeloid hyperplasia
Spleen :	moderate splenomegalo, focal capsul calcification, severely infiltration of red pulpe with neutrophil,
Lymphnode :	generalized lymphadenopathy, lymphoid hyperplasia, and histiocytosis
Thymus :	without specific findings
Kidney :	slight interstitial non-purulent nephritis, slight tubal epithelial cell degeneration
Lung :	numerous small hard necrosis with neutrophil, moderate leukocytostasis, bronchiectasis, pneumonia
Others :	multifocal dermatomycosis

현재 미국산 유명한 종모우인 Osborndale Ivanhoe, Penstate Ivanhoe Star와 Carlin-M Ivanhoe Bell이 DNA 검사를 통하여 BLAD-carrier로 판명되어졌다. 특히 Osborndale Ivanhoe의 후손들중 인공수정용 종모우의 약 13%가 carrier(heterozygous)로 나타났다.⁸ 이들 보균우는 호중구 기능에 어떤 손상이 없고 무증상을 나타낸다. BLAD는 지난 10년간 미국산 홀스타인 종을 수입한 나라들 즉, 일본, 독일, 네덜란드, 남아프리카 등의 여러지역에서 발생하고 있다. 그러므로 어린 홀스타인 종모우와 홀스타인 송아지의 혈액, 정액 그리고 조직의 세포를 DNA-polymerase chain reaction(PCR)로 검사하여 이들의 상태를 homozygous(感染牛, 임상증상 발현), heterozygous(carrier, 임상증상 없음)와 homozygous(正常牛)로 구별하여야 한다. 임상증상, 족보분석 및 DNA-PCR을 통하여 확진된 BLAD 감염우 및 보균우는 더 이상 종자 번성을 위해서 사용되어서는 안 된다.

결 론

1991년 4월부터 1992년 7월 사이에 독일 하노버 수의과대학 소질병연구소에 입원되어 면역학적 방법에 의해 BLAD 환축으로 진단된 Holstein-friesian 47두의 임상, 혈액 및 병리조직 소견은 다음과 같다.

임상소견은 생후 2주에서 8개월 사이에 다발하여 치은염, 치아노출, 치아결손, 궤양화된 혀와 불량한 발육 상태 등을 나타냈고 혈액학적 소견은 백혈구증다증 특히 핵좌방이동을 수반하지 않은 분엽 호중구의 증가, 고단백혈증과 glutaraldehyde test에서 혈액응고시간이 단축되는 고감마글로블린혈증 등을 보였다. 병리학적 소견은 제1위 점막의 궤양성 변화, peyer's patch의 증생, 장점막하에 섬유소성의 농양과 비장 종대를, 조직학적 소견은 골수내의 골수세포 형성과 적혈구 조혈의 증가와 종대된 비장의 비수내에 호중구 침적을 나타냈다.

참 고 문 헌

1. Hagemoser WA, Roth JA, Lofstedt J, et al. Granulocytopeny in a Holstein heifer. *J Amer Vet Med Ass* 1983 ; 183 : 1093~1094.
2. Takahashi K, Mizagawa K, Abe S, et al. Bovine granulocytopeny syndrome of Holstein-friesian calves and heifers. *Jpn J Vet Sci* 1987 ; 49 : 733~736.
3. Kehrl ME, Schmalstieg F, Anderson DC, et al. Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome : Identification of deficiency of the Mac-1(CD11/CD18) glycoprotein. *Am J Vet Res* 1990 ; 51 : 1826~1836.
4. Todd RF III, Freyer DR. The CD11/CD18 leukocyte glycoprotein deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988 ; 2 : 13~28.
5. Giger U, boxer LA, Simpson PJ, et al. Deficiency of leukocyte surface glycoproteins Mol. LFA-1, and Leu M5 in a dog with recurrent bacterial infections : an animal model. *Blood* 1987 ; 69 : 1622~1630.
6. Schlote D, Hadam M, Stöber M, et al. Immunological characterization of a case of bovine leukocyte adhesion deficiency(BLAD). *22 Ann Meet Ges Immunol, Lübeck-Travemünde* 1991.
7. Gilbert RO. Clinical manifestations of bovine leukocyte adhesion deficiency : A newly-recognized, inherited disease of Holstein-friesian cattle. *XVII World Buiatrics Congress* 199 ; Vol.2 : 79~83.
8. Kehrl ME, Dale JR, Shuster E, et al. Leukocyte adhesion deficiency among Holstein cattle. *Cornell Vet* 1992 ; 82 : 103~109.
9. Stöber M, Kuczka A, Pohlenz J. Bovine leukozyten-adhäsions-defizienz(BLAD=Hagemoser-Takahashi-Syndrome) : Kliniche, Pathologisch-anatomische und -histologische Befunde. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1991 ; 98 : 441~476.

Legends for figures

- Fig 1. Exposing the incisors'necks following retraction of gingiva and marked marginal reddening of the gums around incisors.
- Fig 2. The teeth findings in maxilla : lack of right 1st molar and exposing the neck and root of another teeth.
- Fig 3. The refractory ulcers of the tongue.
- Fig 4. The pathological findings in jejunum mucosa : ulceration and intramural abscesses on the intestinal mucosa with hyperplasia of Peyer's patch.
- Fig 5. The histological findings in bone marrow : hyperplasia of myelo and erythropoiesis(H. & E. × 500).
- Fig 6. The histological findings in spleen : infiltration of neutrophil in red pulp(H.& E. × 500).

