



# 토끼의 호흡기 질병

(Respiratory Disease and the Pasteurella Complex)

저자 박 천 식

아크리스동물병원

## HISTORICAL INVESTIGATION

호흡기 질환은 토끼의 이환과 치사의 주요한 원인이다. 파스테렐라증(Pasteurellosis)은 집에서 기르는 토끼에게 영향을 미치는 일차적인 호흡기 질환이다. 1920년대 초, Webster와 Smith는 “토끼 호흡기 감염의 역학”에 대해 연구하였고 *Journal of Experimental Medicine*에 이 주제에 관한 11개의 논문을 출판하였다. *Pasteurella multocida*를 원인체로서 정립한 이 고전적 연구에서 발견되는 점들은 오늘날에도 여전히 적절하며 돌아볼 가치가 있다.

Webster와 Smith는 Rockfeller Institute for Medical Reserch의 연구실 토끼 군체에서 흔했던, 토끼의 상부 호흡기 질환(upper respiratory disease ; USD)을 가리켜 “snuffles”라는 용어를 사용했다. 군체 내 토끼의 약 60%가량이 *P. multocida*의 보균자로 나타났다. 이어지는 실험 과정에서 보균자의 40%가 URD로 발전하였으나, 감염 및 병으로부터의 자발적인 회복은 약 8% 일어났다. 군체로부터 100마리의 토끼를 부검한 결과 58%가 URD를 가진 것으로 나타났다.

*P. multocida*는 URD에 걸린 55마리의 토끼의 콧구멍과 정상 콧구멍을 가진 8마리의 토끼 및 폐렴을 가진 토끼 2%, bacteremia를 가진 토끼 4%에서 분리되었다.

비염을 가진 40마리의 토끼 콧구멍의 조직병리학적 조사에서 35마리가 비갑개에 erosion을 가진 것으로 나타났다. 섬유소성 흉막염(fibrinous pleuritis), 심막염(pericarditis), 농양(abscesses), 폐경화(lung consolidation) 또한 발견되었다.

이염(otitis) media는 종종, 그러나 항상은 아니지만, 이도(ear canal) 깊숙히 사경(torticollis) 또는 화농성 삼출(purulent exudate)과 관련되거나, 비염에서 사례의 절반 가량과 관련되었다. 오직 *P. multocida*만이 질병과 일관되게 관련되었다.

Webster와 Smith는 불특정하게 선택된 77마리의 토끼의 비강을 면봉으로 채취한 것을 모아서 토끼의 호기성 비강 세균총을 연구했고 다음과 같이 확인하였다(빈도순) : *Moraxella catarrhalis*, *P. multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, 다른 그람 음성구간균, 그람양성구균. 5% 토끼 혈액을 첨가한 신선한 혈액한천배지에서 *P. multocida*를 성공적으로 분리했다.



Webster와 Smith는 같은 양으로 다른 경로로 투여된 *P. multocida*와 *B. bronchiseptica*의 다양한 균주로 실험적인 연구를 실행했다. 비강내로 투여한 *B. bronchiseptica*는 증상이 없는 보균 상태에 이어서 일시적인 점액성 콧물을 유발했다. 더 독성이 강한 type D 비점액성 균주는 점액성 균주가 만성적인 감염을 유발하는 데 비해서 좀더 심각한 급성 질환을 유발하거나 치유되는 경향이 있었다. 비강, IV, SC, 고환내로 투여된 한 독성 균주는 지속적으로 흉막폐렴 (pleuropneumonia)과 관계있었다. Webster와 Smith는 다음과 같이 결론을 내렸다. 토끼는 (1) 감염된 토끼와 함께 수용된 토끼는 감염에 저항할 수 있다. (2) 자연적으로 감염이 줄어들 수 있다. (3) 만성적 보균자가 될 수 있다. (4) 급성 질환으로 발전할 수 있다. (5) bacteremia나 pneumonia으로 발전할 수 있다. (6) 만성 질환이 될 수 있다. 병인은 숙주 저항과 *P. multocida* 균주의 독력에 좌우된다.

역학적인 연구는 토끼의 호흡기 질환에 영향을 미치는 요인을 나타냈다. 종에 따른 감수성의 차이가 발견되었고, 봄과 가을에 snuffles의 발병율이 높았다. 실험적으로 온도의 변동에 노출된 토끼는 감염의 전파와 발병이 증가하였다. 건초와 귀리의 기본 사료에 신선한 채소를 첨가하였을 때 채소를 급여받은 토끼들 사이의 감염의 전파가 감소하는 결과가 나타났다.

실험에 사용하기 위한 감염되지 않은 토끼를 얻기 위해, Webster와 Smith는 *P. multocida*가 없는 균체를 만들고 유지하였다. 종축은 기본적으로 snuffles 증상이 없고 비강 채취물 세번에서

*P. multocida* 음성인 중에서 선택되었다. 인간의 출입은 깨끗한 옷과 깨끗한 손에 주의한 사람에게 한정되었다. 방의 온도는 68° F로 유지되었고 케이지는 매일 청소했다. 음식은 언제나 신선했고, 토끼에게 “상당한 양의 개별적인 주의”가 주어졌다.

TABLE 18-1  
NASAL FLORA OF RABBITS IN  
CONVENTIONAL RABBITRIES

Bacteria	Prevalence of infection (%)	
	Rabbitries A and B <sup>†</sup> (n = 135)	Rabbitry C <sup>††</sup> (n = 60)
<i>Neisseria species</i> <sup>†</sup>	70	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	13
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	69	47
<i>Pasteurella multocida</i>	31	28
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	35
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	28
<i>Streptococcus faecalis</i>	—	30
<i>Bacillus species</i>	3	13
Other	—	52

\*Study included does and weanlings.  
†*Neisseria catarrhalis* has been reclassified as *Moraxella catarrhalis*.

Webster와 Smith의 연구 이전에는 *B. bronchiseptica*와 *Staphylococcus aureus*는 토끼에서 URD를 유발하는 것으로 생각되었지만 snuffles는 실험적으로 다른 것을 투여하여 발생시키지 못했었다. 그러나 실험적, 자연적으로 발생한 *B. bronchiseptica*에 대한 노출로 인해 비강, 동, 기관지에 일시적인 유출물이 있었다. 많은 토끼들이 콧구멍에 *B. bronchiseptica*와 *Neisseria (Moraxella)* 종을 모두 가지고 다닌다. 감염의 전파는 한 각 토끼집단별로 다양하지만 pasteurellosis가 유행하는 집단 내에서 토끼의 연령이 증가하면 전파도 증가한다. 토끼에서 *B. bronchiseptica*와 *P. multocida* 감염 사이에는 역의 관계가 있다. 이유기에는 *B. bronchiseptica*에 높은 감염율을 가지는데 비해 성체가 되면 보통 *P. multocida*가 우세하다.

## PASTURELLOSIS

### <Features of Pasteurella multocida>

#### 세균학적 및 배양 특성

##### (Bacterial and Cultural Characteristics)

*P. multocida*는 Pasteurellaceae 족 또는 Hemophilus, Actinobacillus, Pasteurella 종을 포함하는 HAP 그룹에 속하는 그람음성, 양극성, 비운동성, 비협막생산성 구간균이다. *P. multocida*는 혈액 배지와 포도당전분배지에서 자라며 MacConkey 배지에서 자라지 않는다. 일부 균주는 이용된 혈액의 종류에 영향을 받는 배양 특징으로, 혈액영양한천에 신선한 혈액을 요구한다.

콜로니는 말의 혈액이 첨가된 배지에서 크게 자라며 녹색으로 변색을 형성한다. *P. multocida*는 세균학자들이 indole의 냄새로 여기는 특징적인 냄새를 생산한다. 호기적인 환경 또는 5% 이산화탄소의 환경에서 성장이 일어난다. 온도 감수성 또는 이산화탄소 감수성 균주가 존재할 수 있다. 대부분 분리에는, 특히 다른 세균과 섞였을 경우, 혈액한천에 나타나도록 24-48 시간의 배양이 필요하다. 혼합배양 시 2 $\mu$ g/mL의 clinda-mycin이 첨가된 혈액한천을 사용하여 다른 세균을 억제한다. 콜로니는 위로 볼록하며 평탄하지만, 비스듬히 비춘 빛에서 관찰할 때 푸른색에서 녹색을 띤 진주빛으로 색깔이 다양하고, 점액성 외관이 다양할 수 있다. 점액성 균주의 콜로니는 적당한 수일 때 함께 늘어선다. 협막형 A 균주는 큰 협막을 가지며 점액성 콜로니를 생성하며 D형 균주의 콜로니는 진주 빛으로 나타날 수 있다.

토끼에서 분리된 *P. multocida* 균주는 보통 다음과 같은 생화학적 특징을 가진다: oxidase +, catalase +, indole +/-, hydrogen sulfide -, urease -, ornithine decarboxylase +, hexose +, carbohydrate fermentation + for most sugars. 이 특징들은 정상 세균총 일부의 다른 *Pasteurella* 균주로부터 *P. multocida*를 구별하는데 유용하다.

#### 혈청형 (Serotypes)

혈청학적 분류는 A,B,D,E,F 협막형을 규명하기 위한 간접응집반응과 lipopolysaccharide의 16 somatic antigen 결정을 설명하는데 이용된 겔 확산침강체 검사(gel diffusion precipitin test)를 이용하여 이루어졌다. acriflavin flocculation test는 특수하게 협막형 D형 균주에 이용되고, staphylococcal hyaluronidase inhibition test는 A형 균주를 특수하게 저해한다. 이들 검사를 통해 토끼에서 분리되는 주 균주는 A형으로 나타났다. 혈청형은 지역에 따라 다양하나, 미국에서는 A:12와 A:3가 우세하다.

Okerman과 동료들은 Webster와 Smith의 결론에 대해, *P. multocida*의 일부 균주들은 다른 것에 비해 더 병원성이 있다고 실증했다. Bacteremia에 걸린 토끼에서 분리된 협막형 D형은 비염만을 가진 토끼에서 분리된 A형에 비해 특징적으로 쥐에 더 병원성이 있었다. 분리된 Somatic 3형은 12형에 비해 더 병원성이 있었다.

#### 독성 인자 (Virulence Factors)

*P. multocida*의 독성 인자는 부착소, 탐식저항성, 내독소(lipopolysaccharide), 외독소, 철조절 등을



포함한다. *P. multocida*의 일부 균주에 있는 바깥 세포막의 섬모(pili)나 다른 부착 단백질은 콜로니 형성을 촉진한다. A형 균주는 D형 균주에 비해 호흡기 점막에 잘 부착한다. 개체의 침투와 증식은, 대부분 hyaluronic acid로 구성되며 숙주 세포에도 존재하는 헤파에 의해 탐식작용과 혈청 내 활성화된 보체의 살균작용(opsonization)을 저해되기 때문에 일어난다. 일부 D형 균주는 탐식작용에 의해 섭취되더라도 살균 작용에 저항한다. 백혈구독성 효소 역시 생산된다. *P. multocida*의 일부 균주의 성장은 철의 이용도에 의해 조절되며, 대부분의 균주는 철이 부족한 숙주 내의 공간에서 생존을 돕는 철과 결합하는 세포외막 단백질을 생산한다.

내독소는 혈청의 살균작용에의 저항하는 것을 돕고, interleukin- I 과 같은 염증 유발인자의 분비를 촉진시킨다. Bacteremia의 경우, 세포질 내 자유 내독소가 열과 depression을 유발하며 shock으로 이어질 수 있다. *P. multocida*의 일부 균주에 의해 외독소의 성격을 가진 독소가 생산된다. 일부 D형 균주의 피부괴사독소(현재 "*P. multocida* toxin" 라고 명명)는 부착과 점막의 콜로니화를 돕는다. 돼지에서 위축성 비염을 일으키는 독소와 유사한 이 단백질독소는, 토끼의 부비강 위축과도 연관되어 있다. D형과 A형에서 독소가 증명되었으나, 동일한 독소인지는 명확하지 않다. 정제된 *P. multocida* 독소는 토끼에서 pneumonia, pleuritis, lymphoid atrophy, osteoclastic bone resorption을 유발한다.

토끼 이외의 동물에서 *P. multocida* 내의 항생제 저항 plasmids가 발견되었다. 그러나 토끼에서

분리된 *P. multocida*의 14 분리물의 plasmid 특성과는, 체내 혈청형, 독소 생산성, 섬모의 유무, 항생제 내성, 생화학적 특성, 질병 등에서 공통적인 관계를 전혀 보이지 않았다.

### 항생제 감수성 (Antibiotic Sensitivities)

토끼에서 분리된 *P. multocida*의 42 분리의 항생제 감수성은 다음과 같다: chloramphenicol, erythromycin, novobiocin, oxytetracycline, penicillin G, nitrofurazone, nitrofurantoin에는 100% 감수성이었다. sulfonamide와 streptomycin에는 대부분 저항성이었고, lincomycin과 clindamycin에는 모두 저항성이었다. 나의 실험실에서 토끼의 *P. multocida*의 네 균주가 erythromycin에 저항했고 penicillin G에 약간 혹은 중간 정도의 감수성을 가졌으며, 몇몇 fluoroquinolones와 cephalosporin을 포함한 16 항생제에 감수성을 나타냈다. 나의 실험에서 대부분의 5% sheep blood를 가한 Mueller-Hinton 배지에서 검사한 *P. multocida* 분리물은 chloramphenicol, ciprofloxacin, enrofloxacin, gentamicin, penicillin G, tetracycline, trimethoprim-sulfa에 감수성이 있다.

### <임상 병리적 표현>

#### (Clinical and Pathologic Manifestations)

토끼의 pasteurellosis의 임상적인 표현은 URD(rhinitis(비염)), sinusitis(부비동염), conjunctivitis(결막염), lacrimal duct infection), otitis, pleuropneumonia, bacteremia, 피하조직 또는 내장, 뼈, 관절, 생식기 피하 조직의 농양 등을 포함한다.

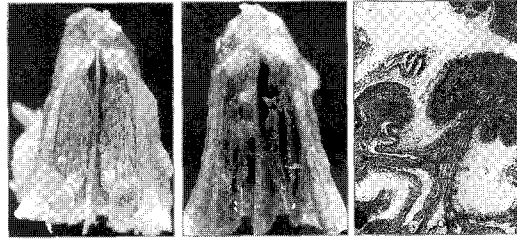
**상부 호흡기 질환 (Upper Respiratory Disease)**

토끼의 URD(snuffles)은 일차적으로 *P. multocida*에 의해 일어난다. 그러나 축진인자들이 병원성에 영향을 미친다. Rhinitis와 sinusitis는 pasteurellosis의 가장 흔한 형태이다. *P. multocida*와 연관된 전형적인 흰색 또는 노란색을 띠는 점액화농성 삼출물에 앞서 장액성 콧물이 있다.

삼출물은 콧구멍 주위의 털에 붙는데, 이는 토끼가 앞발로 앞발의 중앙 쪽으로 얼굴을 grooming하기 때문에 젖어서 엉기며 마르면 노란빛의 회색이 된다. 감염된 토끼는 종종 들을 수 있게 울리는 소리를 내며, 콧구멍에서 강한 삼출물을 분출하는 발작적인 재채기를 한다. Conjunctivitis는 종종 URD의 증세가 된다. Nasal lacrimal duct의 감염은 conjunctiva로 퍼질 수 있다. 삼출물이 duct를 막아 과도한 눈물과 변색, 탈모증(alopecia), 농피증(pyoderma)이 유발된다.

기관과 콧구멍의 청진으로 상부 호흡기관의 삼출액으로 인한 수포음(rales)과 덜컹이는 소리(rattles)를 알 수 있다. 이러한 호흡 소리의 근원지를 반드시 알아내어 폐에서 나는 수포음이 잘못 해석되지 않게 한다. 부비동이나 중이의 잠복감염이 있는 토끼에서 rhinitis의 증세는 잠잠하거나 사라질 수 있다. 급성 질환에서 회복되거나 감염이 사라질 수 있으나, 만성 감염에서 자발적으로 회복되기는 어렵다.

콧구멍의 급성 감염은 점막의 edema와 hyperdermia를 수반한다. 만성 감염은 점막의 erosion과 비갑개의 위축을 수반한다. (Figure 18-1)



❖ FIGURE 18-1

A. Nasal bone을 제거한 New Zealand white rabbit의 정상적인 상악비갑개(maxilloturbinate)의 frontal section. 조직은 중성으로 완충된 10% formalin으로 고정되었다.

B. 코가 *P. multocida*에 감염된 New Zealand white rabbit의 maxilloturbinate의 frontal section. 충혈, 점액화농성 삼출, 비갑개의 위축이 나타난다.

C. 코가 *P. multocida*에 감염된 New Zealand white rabbit의 현미경 사진. 뼈의 뚜렷한 염증성 침윤, blunting, erosion이 비갑개 위축 증기의 특징을 나타낸다 (hematoxylin & eosin stain x375).

**이염 (Otitis)**

Eustachial tube를 통해 코의 감염이 중이로 번지게 된다. 대부분 otitis를 나타내는 토끼는 rhinitis 또한 나타내지만, 일부는 중이가 감염된 채로 있어도 코의 감염은 치유되기도 한다. Otitis는 대부분 증세가 없거나, 내이로 감염이 확산되면 사경(torticollis), 안구진탕증(nystagmus), 운동실조(ataxia)가 일어날 수 있다. 고막이 파열되면 감염이 외이로 확산된다. 이도 깊숙히 왁스가 축적된 것처럼 보이는 것은 마른 삼출물로, 제거시 그 아래에 전형적인 하얀 화농성 삼출액이 나타난다. 바닥의 삼출물은 부드러운



압력으로 짜낼 수 있으며, 이경(otoscope)으로 그 근원지를 찾을 수 있다. 토끼가 외부 기생충이 없는데도 귀의 바닥을 과도하게 긁으면 otitis로 간주한다. Skull의 dorsoventral 방사선 사진은 otitis media 진단을 돕는다. 삼출물로 인한 연조직의 혼탁화가 증가하는 것이 bulla에서 보일 수 있으며 뼈가 두꺼워짐이 보인다 (Fig. 18-2). 정상적으로 Tympanic bullae는 벽이 얇고 좁다.

chart 01-1208번 임상예

❖ FIGURE 18-2

A. 정상적인 tympanic bullae를 보이는 Dutch rabbit의 두개골 방사선 사진.

B. Tympanic bullae의 뼈가 두꺼워지고 중이와 외이에 삼출물로 인한 불투명도를 보이는 New Zealand black rabbit의 두개골 방사선 사진.

균혈증 (Bacteremia)

더 병원성이 강한 *P. multocida*의 균종은 혈액성으로 퍼지며, fever와 급사 등의 급성 일반 질환을 유발한다. 병리학적 검사로 congestion, petechiation, 내장기관을 따라 미세한 abscesses를 발견할 수 있다. Pleuropneumonia는 혈액적 확산의 또다른 결과이다.

폐렴, 흉막염, 심막염

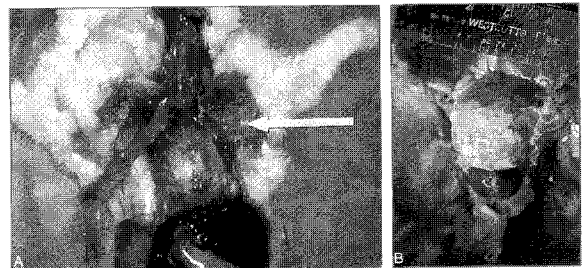
(Pneumonia, Pleuritis, Pericarditis)

흉부의 만성적인 감염은 감염의 급성 단계 이후 오랫동안 발견되지 않으며, 폐나 심장의 주위나 내부에 abscesses가 늘어나며 pleuropneu-

monia나 pericarditis의 형태로 나타난다(Fig 18-3). Anorexia, 체중감소, depression, 빠른 피로감이 일반적인 증세이지만, 토끼에서는 *P. multocida* 감염에 의한 하부 호흡기 질환으로 의심될 수 있다. 지속적인 영향시 dyspnea가 일어난다.

청진으로 경화 또는 농양화로 인해 lung sound가 나지 않는 흉강의 위치를 알 수 있다. 폐의 수포음은 상부 호흡기의 것과 반드시 구분되어야 한다. 방사선 사진은 관련된 범위를 진단하는데 도움이 된다. 토끼는 종종 놀랄만큼 최소의 기능을 하는 폐를 가지고 있어도 거의 정상적으로 나타난다. (임상예 - 01-1192)

병리적으로, 흉강의 pasteurellosis는 기도와 장막 표면의 섬유화농성 삼출물의 존재가 특징이다. Neutrophil(heterophil로도 불림)이 일차적인 염증 세포이지만 macrophge와 erythrocyte도 있을 수 있다. Lymphocytic peribronchial and perivascular cuffing(수구양연형성)도 일어난다.



❖ FIGURE 18-3

A. 섬유소성 흉막염(fibrinous pleuritis)(화살표)을 보이는 New Zealand white rabbit의 부검. *P. multocida*가 분리되었다.

B. New Zealand rabbit의 흉강을 채우고 있는 덩이러진 abscess. *P. multocida*가 분리되었다.

**농양과 생식기 감염 (Abscesses and Genital Infections)**

토끼의 피하조직, 안구후부 조직(retrobulbar tissues), 내부장기의 농양은 *P. multocida*에 의해 빈번하게 일어난다. 이런 농양은 잘 둘러싸여 있고, 방수되지 않는 두꺼운 흰색 삼출물을 포함하며 천천히 확대된다. 상악의 abscess와 hock joint의 감염은 흔하다. 주의점: 토끼의 abscess는 원인이 없어 보이는 경향이 있고, 항상 *P. multocida*에 의해 유발되는 것은 아니다. 예를 들어, 나는 위에서 설명한 대로 나타난 abscess의 순수 배양에서 다음과 같은 세균을 배양했다: mandibular abscess에서 *Pseudomonas aeruginosa*, pericardial abscess에서 *S. aureus*, joint abscess에서 Enterococcus 종. 이는 원인의 증명과 항생제 감수성에 있어 중요하며, 원인이 *P. multocida*에 의한 것이 아님을 추정할 수 있다.

**<전염과 발병> (Transmission and Pathogenesis)**

**감염의 전파 (Spread of Infection)**

*P. multocida*는 급성으로 감염된 토끼의 aerosol, 직접적인 접촉 또는 매개물에 의해 전염된다. 생식기 감염으로 교미에 의한 전염도 일어나며, 암컷이 생식기 감염일 경우 새끼가 출산시 감염될 수 있다. 그러나 새끼는 일반적으로 몇 주간 감염되지 않은 채로 있고, 나이와 노출이 증가하면서 감염의 이환이 증가한다.

*P. multocida*는 코나 상처를 통해 숙주에 일차적으로 침입한다. 만일 숙주가 감염에 저항하지 못하면 세균은 코에서 콜로니를 형성하거나 코의 삼출물 생성을 유발한다. 토끼가 감염의

준임상적 보균자이므로 잠복기를 정의하기는 어렵다. 그러나 실험적인 연구에서, *P. multocida*를 비강내로 접종한 뒤 1-2주 후에 rhinitis가 일어났다. 일단 비도로 들어가면 감염은 인접한 조직(paranasal sinuses, nasolacrimal duct, 결막, eustachian tube, 중이, 기관, 기관지, 폐)으로 퍼진다. 중이, 폐, 내부장기에 도달하는 감염에는 혈액성 전과도 유효하다.

**숙주 반응 (Host Response)**

대부분의 Pasteurellaceae는 점막의 공생유기체이나, 면역부전 또는 숙주의 스트레스 상태에서는 발병할 가능성을 보인다. 그러므로 영양, 기후, 관리 및 집단의 변화는, 부수적인 감염과 물리화학적 상처로서 질병을 유발할 수 있다. 점막이 ammonia나 희석된 acetic acid에 노출되면 토끼의 *P. multocida* 감염의 감수성이 증가하며, 스트레스나 hydrocortisone 처리는 병원성을 증가시켰다. Pasteurellosis가 널리 퍼지게 되면 fever는 neutrophil 반응을 향상시키고 생존이 증가하게 된다.

*P. multocida*에 대한 체액성 면역반응의 방어적인 역할은 아직 확실하지 않다. 면역형성은 일부 심각한 질환을 방어하지만 감염을 막지는 않는다. *P. multocida*의 항원에 대한 항체 또는 다른 세균의 교차반응 항원은 opsonization과 탐식작용을 향상시킬 수 있다. *P. multocida*와 다른 그람음성세균, 특히 *Pasteurella*, *Yersinia*, *Moraxella* 종에서 일반적인 epitopes(항원 결정기 말도)가 일어난다.

*P. multocida*에 대한 Ig G의 혈청은 생체 내,



시험관 내에서 살균적이지 않다. 만성적이고 심각하게 감염된 토끼는 대개 *P. multocida*에 대해 높은 IgG titer를 가진다. 또한, 분비 면역 반응 (Ig A)은 전파를 제한하는 기능을 하지만 코의 감염을 막지는 않는다. *P. multocida* 감염의 세포성 면역의 방어적인 기능은 아직 많이 연구되지 않았지만, T lymphocyte 기능의 저하로 인해 감염된 토끼의 심각한 질환이 일어났다.

Electrophoresis와 immunoblotting에 의해 *P. multocida*의 단백질 유형과 면역원성 epitopes를 조사한 결과, 몇몇 단백질이 감염된 토끼에서 지속적으로 인식되었다. 일부 균력(독력)과 관련된 항원이 알려졌다. 이들은 subunit vaccine에 이용할 수 있다.

<Diagnosis>

Isolation of Bacteria

토끼의 rhinitis, conjunctivitis, 호흡 저하, torticollis, abscess는 pasteurellosis로 여길 수 있지만, 원인적인 진단은 임상증세에만 바탕하여 내릴 수 없다. 혈액분석이 추천되지만, 심각한 pasteurellosis에서도 혈액치가 항상 감염을 나타내지는 않는다. 감염 조직에서 원인체를 분리해 내는 것은 항생제 사용 이전에 배양이 요구된다. 일단 항생제 치료가 시작되면 세균은 없어지지 않는다면 희박해지며 생체내에서 자라기 힘들다. 세균의 병원체가 코에 존재하는지 규명하기 위해서, rhinitis의 경우나 *P. multocida*의 screening에서 No. 4 calcium alginate swab 1-4cm를 양쪽의 nasal septum을 따라 코로 삽입한다(코의 감염은 한쪽만 일어날 수 있다).

Nasopharynx는 *P. multocida*를 발견하기에 더 낫지만 다루기 힘들다. 코의 거의 순수한 배양에는 rhinitis를 유발하는 병원체가 존재하지만, 혼합 배양에서 코의 상주세균총에 대해 다중적 감수성 시험은 필요없다(Table 18-1).

TABLE 18-1  
NASAL FLORA OF RABBITS IN CONVENTIONAL RABBTRIES

Bacteria	Prevalence of Infection (%)	
	Rabbitries A and B <sup>†</sup> (n = 135)	Rabbitry C <sup>†2</sup> (n = 80)
<i>Neisseria</i> species†	70	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	13
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	69	47
<i>Pasteurella multocida</i>	31	28
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	35
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	28
<i>Streptococcus faecalis</i>	—	30
<i>Bacillus</i> species	3	13
Other	—	52

\*Study included does and weanlings.  
†*Neisseria catarrhalis* has been reclassified as *Moraxella catarrhalis*.

다양한 이유로, *P. multocida*는 가끔 발견하기 어려우며, 하나 이상의 시도가 제외되기 이전에 행해져야 한다. 성공률을 최대화하기 위해서, 감염된 조직의 swab을 혈액한천배지에 직접 또는 짧은 시간 내에 접종해야 한다. 천천히 자라는 *P. multocida* 집락을 가장 잘 보기 위해서 적어도 48시간 이상을 배양해야 한다. 몇몇 균주는 5% 이산화탄소에서 더 잘 자라며, 일부는 토끼의 코와 비슷한 온도 범위인 34-35 (93.2-95.0° F)에서 더 잘 자란다. 배양을 위해 abscess에서 swab sample을 모을 때에는 swab을 capsule의 안쪽 벽에 대해 삽입하는데, 이는 abscess의 중앙에는 종종 균이 없기 때문이다.

Serodiagnosis(혈청학적 진단)

*P. multocida*에 감염된 토끼가 항체를 만들지만 대개 감염된 채로 남아 있기 때문에 혈청학적



시험이 내부감염 또는 준임상적 보균자를 찾는 데 도움이 된다. ELISA는 *P. multocida*에 대한 immunoglobulin을 찾기 위해 개발되었다. ELISA는 토끼 군에서 *P. multocida* 감염을 찾는 데 유효하다. 시험자는 이들 시험의 한계를 이해하고 결과를 잘못 해석해서는 안된다.

*P. multocida*에 대한 높은 항체는 만성 감염과 연관되어 있다. 감염의 매우 초기에는 시험으로 항체를 찾을 수 없는데, 이는 항체 titer가 실질적으로 나타나는데 2-3주가 소요되기 때문이다. 8주령 이전의 토끼의 항체는 모체로부터 얻어진다. 정상세균총일수도 있는 세균에 대한 항체가 든 혈청은, 시험에서 낮은 수치로 반응하며 잘못된 양성 판정을 낸다. 면역저하로 항체가 감소하고 잘못된 음성반응이 나타난다. 만일 혈청 샘플이 낮은 수치로 반응하면, 3주 후에 두번째 샘플로 시험하는 것이 항체가의 증가(감염 초기), 감소(모체이항항체 또는 감염이 사라짐), 동일하게 남아 있음(그다지 병원성이 아닌 세균과 관계된 감염 때문일 수 있다)을 판정하는데 도움이 된다. 물론 이상적인 시험은 *P. multocida*에 특이한 것과 모든 균주에 존재하는 antigenic epitope(항원 결정기 밀도)를 찾는 것이다.

*P. multocida*에 대한 혈청항체의 관계를 보여준다. 해석은 역학적, 실험적 연구를 바탕으로 했다. 0.6 이상으로 광학적으로 밀집한 것은 양성으로 읽고, 0.3 이하인 것은 음성으로 읽는다. 값이 0.3에서 0.6 사이의 경우 첫번째 샘플로부터 3주 후의 두번째 샘플이 요구되며, 두 샘플이 동시에 비교된다. 세균 배양으로부터의 정보는 이용이 불가능하다. 100마리의 토끼 중에서 35마리는 두번째 혈청 샘플을 사용했다.

35 샘플중 22개의 광학적 밀도가 첫번째 샘플의 0.1(변화없음)내였고, 5개는 0.1 이상(양성으로 변화), 8개는 0.1 이하(이 토끼들은 항생제로 처리되었다)이었다. 이와같이 애완토끼가 모두 *P. multocida*에 대한 항체를 가지거나 보균자인 것은 아니다. 이들 혈청샘플에서 높은 광학밀도를 나타내는 토끼는 URD의 증세를 가지고 있었고, 일부 URD 증세를 나타내는 토끼는 낮은 광학밀도를 가지거나 *P. multocida* 이외의 세균에 감염되었을 수도 있었다. 토끼가 호흡저하를 일으키거나 중이 감염이 추정될 때, 세균학적 또는 혈청학적 조사 외에는 방사선 사진이 진단과 예후를 보조할 수 있다.

Age (yr)	Optical Density (sera diluted 1:100)*									
	<0.3†		0.3-0.5		0.6†-1.0		>1.0		Total	
	n‡	URD	n	URD	n	URD	n	URD	n	URD
<1	21	2	7	3	4	0	3	3	35	5
>1	20	5	23	7	13	6	9	8	65	26
Total	41	7	30	10	17	6	12	11	100	31
% with URD	17		33		35		92		31	

\*Positive control serum reads above 1.5; negative control about 0.03.  
 †Optical density < 0.3 considered negative.  
 ‡Optical density >= 0.6 considered positive.  
 §n = number tested.  
 ||Number with nasal and/or ocular discharge (upper respiratory tract disease).

Table 18-2에서 100마리의 토끼에서 URD 증세의

Signs	Upper:	Lower:			
	Nasal/ocular discharge; matted fur on face, forepaws; sneezing, snoring	Anorexia, depression, fever, fatigue, dyspnea, cyanosis			
Auscultation	Rhinitis/Sinusitis: Nasopharyngeal rales	Bronchopneumonia: Pulmonary rales; patchy absence of respiratory sounds	Pleuritis: Friction sounds; exaggerated heart sounds	Pulmonary edema: Wheezing and fluid sounds	
Radiographic Findings	Nasal turbinates/sinuses: Opacity—exudate - Opacity atrophy	↑ Peribronchial opacity; pulmonary consolidation	Effusion line; thoracic masses	Generalized ↑ in pulmonary opacity	

<Treatment and Control>

Antibiotics

*P. multocida*에 대한 다양한 항생제의 표과를



규명하는 연구는 일반적으로 만성질환을 가진 토끼로 이루어졌다. 7-14일 간의 치료 동안 임상적인 증세의 해소, 또는 증지를 보였으나 감염을 없애는데 실패하거나 치료가 중단되었을 경우 다시 나타났다. 14일간 enrofloxacin(5mg/kg SC q12h)로 치료한 8마리의 토끼 중 7마리에서 감염이 사라졌다. *P. multocida*의 독성 균주가 접종된 후 48시간동안 음수로(50-100mg/L) 급여된 enrofloxacin은 매일 섭취된 양이 5mg/kg 이상일 때에 토끼의 bacteremia를 막았다. 나는 연장된 기간(2-3개월) enrofloxacin(5-10mg/kg PO q12h) 또는 chloramphenicol(50mg/kg PO q12h)로 처리된 일부 pasteurellosis의 심한 만성 사례에서 성공을 거두었다. 질병의 증세가 사라지고 antibody titer가 감소되었다. 일부 축주들은 애완 토끼의 건강을 증진시키고 수명을 연장하기 위해 오랜기간 항생제를 사용하길 바란다. 보조적인 치료로 ciprofloxacin 안구점정(Ciloxan, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX) 또는 gentamicin 안구 점정 등의 항생제를 코, 이도, conjunctival sac에 점적하거나, 분무한다. 필요할 경우, lacrimal duct를 씻어내고 농양을 외과적으로 제거하거나 절개하여 표면절제해야 한다. 항생제의 선택은 시험관내 감수성에만 기초하지 말고 토끼의 장내 세균총의 감수성에도 기초해야 한다. 장의 대사부전은 치명적인 enterocolitis나 enterotoxemia를 초래할 수 있다. 이러한 부작용을 적게 가져오는 항생제로는 trimethoprim-sulfa, fluoroquinolones, chloramphenicol, tetracycline 등이 있다. 토끼에 어떠한 항생제를 사용하건 지켜보아야 한다. Anorexia, diarrhea, 비정상적인 변이 발생하면 항생제 사용을

중지하고 다른 약물을 선택한다.

## Control

*Pasteurella*가 없는 토끼군이 처음 Webster에 의해 정립되었다. Webster의 방법은 오늘날에도 여전히 사용되며 “barrier housing”으로 여겨진다. *Pasteurella-free rabbits*는 세균학 및 혈청학적 검사로 선택되며 알려지지 않거나 감염된 상태의 토끼로부터 격리된다. 감염된 토끼에서 감염되지 않은 토끼로의 물품과 관리자의 이동은 금지된다. 새끼의 Cerarean derivation과 양육을 *Pasteurella-free* 어미군에 넣는 것은 *Pasteurella-free colony*를 만드는 또다른 방법이다. 이유 초기에 감염된 어미에 항생제를 사용하거나 사용하지 않음으로 *Pasteurella-free*의 새끼를 얻을 수 있다.

애완동물상점에서 구할 수 있는 토끼들은 *Pasteurella-free colony*로 볼 수 없다. 그래서 상점에서 구한 토끼는 *P. multocida* 감염을 시험하고 검사해야 하며, 감염시에는 항생제로 치료해야 한다. 질병이 만성화 되기 전에 어린 토끼에서는 감염의 치료가 쉽다. 만일 rhinitis가 심하고 재채기로 삼출물이 배출될 경우에는 감염된 토끼를 다른 토끼들로부터 격리시키고, 감염된 삼출물이 매개체에 의해 전파되지 않도록 주의한다. 토끼의 만성적인 pasteurellosis는 급성 감염에 비해 덜 흔하게 전파된다. 가끔, 감염되지 않은 토끼와 가까이 지냈던 감염된 토끼가 세균을 전염시키지 않기도 한다. *P. multocida*에 효과적인 살균제로는 5.25% sodium hypochlorite의 10% 수용액, 2% chlorhexidine diacetate의 1 oz/gal, 20% benzalkonium chloride의 2mL/gal 등이

있으나 70% alcohol은 해당하지 않는다. 숙주 감염의 전파를 통제하는 데에는 적절한 영양, 스트레스와 평균기온변화의 방지, 환기와 항생제 치료와 같은 좋은 사육 노력이 필요하다.

**Vaccines**

토끼의 pasteurellosis의 예방에 유효한 vaccine은 아직까지 없다. 다음의 vaccine 조합제가 검토되었으며 시도에서 코의 감염을 막지 못했다: heat 또는 formalin으로 죽인 bacteria; potassium thiocyanate 추출물; streptomycin-dependent strain과 같은 살아 있으나 균력이 없는 균주. *P. multocida*의 균력과 항원 antigenic epitope에 대한 숙주 반응에 바탕한 새로운 방법이 고려 중이다.

**OTHER INFECTIOUS CAUSES OF RESPIRATORY DISEASE**

**<Bacteria>**

***Bordetella bronchiseptica***

*B. bronchiseptica*는 토끼의 기도내 상주세균이다. 감염의 전파는 나이와 함께 증가하고 콧구멍과 기관지가 모두 콜로니화된다. 호흡기 질환은 보통 *B. bronchiseptica* 감염과 관계가 없다. 실험적으로 *B. bronchiseptica*를 비강내로 접종하였을 때 수유 또는 이유기의 토끼에서 심각한 콧물, 기관지폐렴(bronchopneumonia), pleuritis가 일어났다.

*B. bronchiseptica*는 기니아픽, 개, 고양이, 돼지에서 병원성이 있다. 섬모가 달린 점막에 부착하여 호흡기의 청소작용에 저항하고, ciliostasis를 유발하며 macrophage의 부착과 탐식작용을

감소시킨다. 세포독성 *B. bronchiseptica*는 독소생산성 *P. multocida*에 의해 colonization이 증가한다. 그래서 *B. bronchiseptica*는 *P. multocida* 감염에서 copathogen 또는 병을 유발하는 인자로 여겨진다. 더욱 병원성인 *B. bronchiseptica*의 균주가 존재할 수 있다. 예를 들어, 계대 교배한 토끼 군체 내의 URD 조사는 *P. multocida*가 없었지만, 콧구멍은 일반적으로 사용되는 일부 항생제에 저항하는 *B. bronchiseptica*에 의해 콜로니화되었다. 이런 사례에서 *B. bronchiseptica*에 대해 선택적인 항생제 치료가 필요하다는 것을 알 수 있다.

***Staphylococcus aureus***

*S. aureus*는 흔히 건강한 토끼와 병에 걸린 토끼 모두의 콧구멍에서 분리된다. 이는 아마도 점막의 화농성 염증을 증가시키는 이차적인 매체이다. *P. multocida* 감염과 함께, 병원성은 숙주 감수성과 균력에 좌우된다. *S. aureus*는 토끼의 Ig G의 Fc portion에 결합하는 protein A뿐만 아니라 neutrophil에 치명적인 독소를 생산한다. 그러므로 숙주의 살균작용 기전이 차단된다.

Staphylococcosis가 퍼지면 섬유성 pneumonia 또는 폐나 심장에 abscesses가 초래된다. *S. aureus*에 의해 생긴 abscesses는`에 의한 것과 유사하게 나타난다. *S. aureus*는 흔히 *P. multocida*에 비해 생체 내에서 항생제의 다양성에 저항한다. 그러므로 배양 및 감수성 검사가 권장되지만, 접근이 어려운 위치에 abscess가 존재할 수 있다.

배양 표본의 획득이 불가능할 경우 토끼의 항생제로 chloramphenicol, enrofloxacin, 또는 trimethoprim-sulfa 복합제가 선택된다.



## Pasteurella Species

*P. multocida* 이외의 *Pasteurella* 종은 토끼의 비부 표본의 세균학적인 실험에서 종종 보고된다. 순수한 배양에 유기체가 존재하지 않고 임상적인 질환과 관련되지 않았을 경우, 이는 병원체라기 보다는 공생에 가깝다.

## Moraxella catarrhalis

이 유기체는 예전에 *Micrococcus*, *Neisseria*, *Branhamella catarrhalis*라고 알려졌으며, 토끼의 비강내 상주세균종의 일종으로 잘 알려져 있다. *B. bronchiseptica*처럼, 가끔 rhinitis나 conjunctivitis의 임상적인 사례에서 분리된다. 순수 배양에서 분리된 경우에는, 건강하지 못한 점막이 질병에 걸릴 기회를 제공한다고 추측할 수 있다. 그러나 임상적인 질환이 없을 경우, 콧구멍에서 *M. catarrhalis*를 제거하기 위해 항생제 치료를 할 필요가 없다.

## Other Bacterial Agents

토끼에서 Pneumonia를 유발하는 다른 세균성 물질로는 *Mycobacterium bovis*, *M. avium*, *M. tuberculosis*, *Francisella tularensis*, *Moraxella bovis*, *Pseudomonas aeruginosa* 등이 있다. Tularemia는 집에서 기르는 토끼에서는 드물다. *P. aeruginosa*는 septicemia와 pneumonia 외에도 *P. multocida*에 의한 것과 유사한 abscesses를 유발할 수 있다. Cilia와 연관된 호흡기의 bacillus는 설치류의 기도의 섬모상피세포가 멍치게 되며 만성 호흡기 질환을 유발한다. 토끼에서도 이런 것이 일어나지만, ciliated respiratory bacillus는 단지 섬모 상피의 경미한 hyperplasia와 염증성 침투가

촉진될 뿐이다.

## Mycoplasma/Chlamydia

*Mycoplasma pulmonis*는 URD의 증세를 보이는 토끼의 nasopharynx에서 분리되었다. 토끼에서의 표본은 *P. multocida*를 위해 배양되지 않았다. 토끼는 감염원이 될 수 있는 쥐와 매우 가까이 수용되었다. *M. pulmonis*는 쥐에서 만성적인 호흡기 질환을 유발하지만 토끼에서의 병원성은 조사되지 않았다. *Mycoplasma* 종의 분리에는 특수한 배지와 방법이 필요하고 이들 유기체에 대한 상례적인 검사는 배제한다. 1986년에 나는 호흡기 질환이 유행하고 있는 4개의 상업적인 토끼 사육장에서 52마리의 토끼 nasopharynx와 폐에서 *Mycoplasma* 종을 분리하는 것을 시도했다. *Mycoplasma* 종은 발견되지 않았다(출판되지 않은 연구).

*Chlamydia* 종은 pneumonia에 걸린 집토끼의 폐에서 분리되었다. 실험용 토끼의 기관으로 세균이 접종되었을 때 경미한 interstitial pneumonia가 유발된다.

## Viruses

토끼의 호흡기 질환의 바이러스는 많이 연구되지 않았다. 기도에서 병원소로의 가치가 없거나 불충분하게 보도되었다.

*Myxoma virus*는 연장된 사례에서 콧물, 눈물과 dyspnea를 유발한다. 그러나 호흡기 질환은 myxomatosis을 증명하는 것은 아니며 일반적인 질환, edema, tumor 없이 일어나는 경향이 있다.

*Herpesvirus*는 호흡기 질환이 있는 유러피언 토끼의 콧구멍에서 발견되었다. 토끼는 설치류

에서 호흡기 질환을 유발하는 paramyxovirus인 Sendai virus에 항체를 만든다. 그러나 실험적인 접종으로 토끼에서 병을 유발하지는 못했다.

Coronavirus는 흉막의 삼출성 질환(pleural effusion disease)/infectious cardiomyopathy와 함께 관계되었다. 1960년대에 스칸디나비아에서 일어난 토끼의 질환은 *Treponema pallidum*을 번지게 했다. 아직까지 실험적인 환경 밖에서의 질환의 사례는 보고되지 않았으나, *T. pallidum*에 감염된 고환 세포 부유물의 오염원이 될 수 있다. Virus의 목표물은 심장이었다. 임상증세는 일반적인 급성 바이러스혈증(viremia)이며 생존개체들에서 심근염(myocarditis), 울혈성 심장 장애(congestive heart failure)를 보인다.

**NONINFECTIOUS RESPIRATORY DISEASE**

**면역학적 원인 (Immunologic Causes)**

토끼에서 알러지원(allergen)에 노출되어 유발되는 비염과 만성 기관지염이 일어난다. 알러지원이 규명되지 못하고 토끼의 환경에서 제거되면, 염증을 감소시키고 조절하는 데에 corticosteroids 또는 antihistamines가 이용된다. Pasteurellosis 또는 다른 병원체에 의한 감염을 반드시 배제되어야 한다. 만성 *P. multocida*에 감염된 토끼에 지속적으로 corticosteroids를 사용하는 것은 금기시 된다.

**종양성 질환 (Neoplastic Disease)**

어린 토끼와 다자란 토끼 모두에서 흉선종(thymomas)이 가끔 보인다. 이 tumor는 림프 유래성 또는 상피 유래성 모두가 될 수 있다. 임상증세는 빈호흡(tachypnea)과 보통 내지

심각한 무호흡(dyspnea)을 포함한다. 양쪽의 안구돌출증(exophthalmos)이 가끔 관찰되며, 덩어리로 인하여 심장으로 혈관이 돌아오는 것이 방해될 수 있다. 방사선 사진으로 심장의 앞쪽에서 둥글고 부드러운 조직 불투명체를 확인할 수 있다. Thymoma를 위한 치료는 없다.

**순환계 질환 (Cardiovascular Disease)**

간질조직, 폐포, 기관지의 액체가 저류되는 pulmonary edema가 순관계 이상과 함께 일어난다. 토끼에서 얼마나 자주 pulmonary edema가 일어나는지는 알려지지 않았으나, 아마도 3-4 상당히 흔할 것이다. 애완 토끼에서 심장질환과 동맥경화증이 많은데 이는 수명이 연장되었기 때문이다.(보통 10년 이상). 감염성 과정과의 차이를 위해서는 일반적인 천명(wheezing sound)의 청진, 방사선학적 평가, 혈액검사 등이 필요하다. Pulmonary edema가 굳어지면 이노제와 기관지확장제로 처치한다.

**외상성 원인 (Traumatic Causes)**

외상성 기관염은 흡입마취를 위한 기관내 삽입에 의해 일어날 수 있다. Halothane에 3-4 시간 유지된 토끼는 심각한 괴사성 기관염, submucosal edema, Sheridan cuffed 기관내 삽입 튜브의 끝이 닿은 기관의 mucosal erosion 등으로 발전했다. 토끼의 가스 마취 실시에는 부드럽고 유연한 실리콘 기관 삽입 튜브 또는 얼굴 마스크를 사용하도록 한다.

오줌에서 형성된 과도한 암모니아나 담배 연기 등의 흡입성 화학물질에 노출되면 기도에 자극을 받는다. 이러한 노출은 점막의 감염을 유발할 수 있다 