

*Mycobacterium bovis*에 의한 소 및 사슴 결핵의 폐 병리조직학적 소견 비교연구

진영화* · 노인순 · 이경현 · 이경우 · 조윤상 · 주이석

국립수의과학검역원
(게재승인: 2008년 5월 29일)

Comparative studies of histopathologic pulmonary lesion of cattle and deer tuberculosis by *Mycobacterium bovis*

Young Hwa Jean*, In Soon Roh, Kyung Hyun Lee, Kyung Woo Lee, Yoon Sang Cho, Yi Seok Joo

National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-824, Korea
(Accepted: May 29, 2008)

Abstract : Comparative studies of histopathologic lesions from 23 purified protein derivative (PPD) positive cattle, 21 slaughter cattle found with tuberculosis, and 11 tuberculosis-positive elk (*Cervus elaphus*) were performed. PPD positive cattle did not show specific histopathologic lesions in all 23 heads that were no visible lesion reactor. Slaughter cattle found with tuberculosis revealed microscopically classical granulomatous lesion (tubercle) with central caseous necrosis surrounded by mantle of epithelioid cells and Langhan's giant cells capsuled by connective tissue in lung. Elk was noted with some different lesion patterns with classical granulomatous lesion and suppurative abscesses that was composed of fibrin, degenerated cells without having connective tissue. In addition, many Langhan's giant cells infiltration in alveoli at peripheral lesion were observed in some cases of classical granulomatous lesion and suppurative abscesses.

Keywords : *Mycobacterium bovis*, tuberculosis, cattle, elk, granulomatous lesion

서 론

결핵은 *Mycobacterium(M.)* 속 균의 감염에 의해 전신 장기에 결핵결절을 형성하는 만성소모성 질환으로 사람을 포함한 모든 동물에서 발생하는 인수공통전염병으로 국내에서는 *M. bovis*의 의한 젖소 결핵은 오랜 기간에 걸친 근절정책으로 많이 감소하였다 [1]. 근래에는 도축우에서 발견된 결핵 예 [3], 결핵환자로부터 *M. tuberculosis*가 감염되어 발생한 개의 결핵 예 [2], 집단사육시설에서 *M. bovis*의 감염에 의한 사슴결핵 예 [10], 먹이로 준 생닭으로부터 *M. avium*의 감염에 의한 호랑이 결핵 예 [7]와 야생동물사육시설에서 발생한 원앙이 [5] 및 흰기러기의 [4] 결핵 예가 보고된 바 있다.

*M. bovis*에 의한 소결핵의 조직병리소견은 중심부의

건락괴사와 부분적인 mineralization이 있으며, 그 주위를 상피모양세포(epithelioid cell)와 Langhan's giant cell의 침윤이 있고 변연부에 림프구 등 염증세포를 포함한 결합조직에 의해 둘러싼 결핵성 육아종(tubercle)이 특징적인 병변이다 [3, 6]. *M. bovis*에 의한 사슴결핵의 조직병리소견은 소결핵의 조직병리소견과 유사하나 일부에서 비특이적인 다수의 Langhan's giant cell의 침윤, 침습성이 강한 육아종성 염증 또는 화농성 농양소견, 적은 결합조직의 형성, 소수의 Langhan's giant cell의 침윤과 같은 차이점이 보고되었다 [6, 10, 12].

본 연구의 목적은 PPD 양성우와 도축우에서 발생한 결핵 예에 대한 폐조직 병리소견과 사슴에서 발생한 결핵 예의 폐조직 병리소견을 비교하여 병변의 차이점을 확인하는 것이다.

*Corresponding author: Young Hwa Jean
National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-824, Korea
[Tel: +82-31-467-187, Fax: +82-31-467-1868, E-mail: jean@nvrqs.go.kr]

재료 및 방법

전국 각 시도에서 결핵 검진한 purified protein derivative(PPD) 양성 젓소 23두와 한우 및 젓소 비육우의 도축 시 결핵병변이 관찰된 21두와 사슴사육농장에서 호흡기 증상이나 식욕부진 등을 보이다가 폐사 또는 도태한 사슴 중 결핵병변이 의심되는 11두의 폐 또는 주변 림프절을 채취하여 검사하였다. 일부는 조직검사를 위해 고정하고 일부는 PCR 검사를 위해 생조직으로 채취하였으며 이중 사슴 1두는 생조직이 없어 PCR 검사를 수행하지 못하였다. 채취한 조직은 중성 포르말린에 고정 후 일반적인 조직처리과정을 거쳐 hematoxyline & eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하였고, 결핵균은 Ziehl-Neelsen acid-fast 염색하여 관찰하였다. 감별진단을 위해 Gram 염색과 periodic acid schiff(PAS) 염색을 실시하였다. 총 55두 중 54두에 대하여 *M. bovis* 균을 검출하기 위해 김 등 [10]의 방법에 준해서 PCR 검사를 실시하였다.

결 과

PPD 양성축의 조직병리소견

PPD 양성축 23두의 폐와 주변 림프절의 조직검사 결과 결핵병변으로 추정되는 소견은 없었으며 Ziehl-Neelsen acid-fast 염색에서도 acid-fast bacilli는 관찰되지 않았다(Table 1). 그러나 PCR 검사결과 23두 중 21두에서 *M. bovis*의 유전자가 검출되어 PPD 양성결핵우는 모두 무병소 양성우임을 알 수 있었다. Gram 염색이나 PAS 염색에서 균은 관찰되지 않았다.

도축우 결핵의 조직병리소견

도축 시 결핵결절로 의심되는 폐병변이 관찰된 21두에서는 전형적인 결핵병변이 관찰되었다(Table 1). 조직병리소견은 대부분의 병변은 둥글거나 타원형이고 간혹 다형태성인 것도 있었다. 중심부는 건락괴사되고 mineralization은 괴사부위의 중앙 또는 여기저기에 흩어져 있기도 하였다. 괴사된 주위에는 상피모양세포와

Langhan's giant cell의 침윤이 있고 림프구 및 형질세포 등을 포함한 결합조직이 둘러싼 전형적인 육아종성 병변이었다(Figs. 1 and 2). 일부 예에서는 Langhan's giant cell이 관찰되지 않는 예도 있었다. 이들 병소는 하나로 존재하거나 두개 또는 그 이상으로 융합되어 관찰되기도 하였다. 상피모양세포의 침윤은 21두 중 20두에서 관찰되었으나 Ziehl-Neelsen acid-fast 염색에서 acid-fast bacilli가 관찰된 것은 9에 였고 세포질내 균수도 적었다. 반면 PCR 검사결과는 21두 중 20두에서 결핵균 유전자가 확인되었다. Gram 염색이나 PAS 염색에서 균은 관찰되지 않았다.

사슴결핵의 조직병리소견

사슴결핵의 폐조직 병리소견은 소결핵의 조직병리소견과 달리 다양하였다(Table 1). 첫째는 소의 결핵결절과 같은 전형적인 결핵병변으로 6두에서 관찰되었다. 중심부의 건락괴사와 부분적인 mineralization이 있고 그

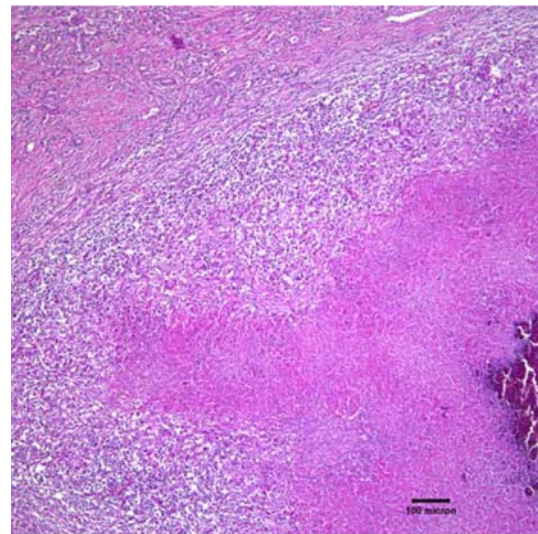


Fig. 1. Typical tuberculosis by *Mycobacterium bovis*, lung. Caseous necrosis with central mineralization, peripheral connective tissue with a few Langhan's giant cells. H&E stain. Bar = 100 μ m.

Table 1. Microscopic evaluation of cattle and elk tuberculosis

Histopathologic lesions	PPD positive cattle (n = 23)	Slaughter cattle (n = 21)	elk (n = 11)
Caseous necrosis	0	21	6
Suppurative abscess	0	0	5
Langhan's giant cell in connective tissue	0	19	5
Langhan's giant cell in alveoli	0	0	4
Encapsulated connective tissue	0	21	6
Ziehl-Neelsen acid-fast bacilli	0	9	8

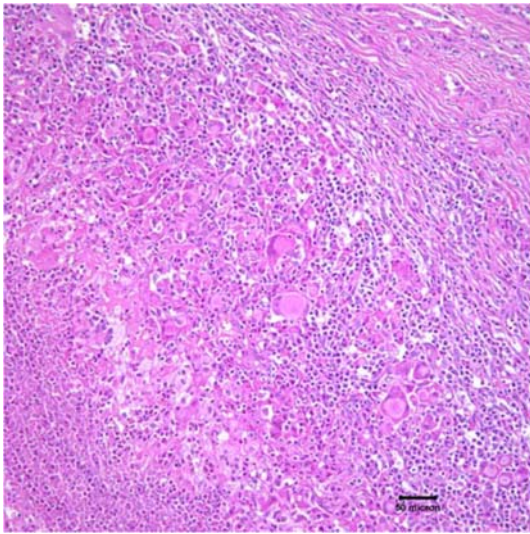


Fig. 2. Bovine tuberculosis, lung. Peripheral infiltration with epithelioid macrophages, lymphocytes, plasma cells and many Langhan's giant cells. H&E stain. Bar = 50 μ m.

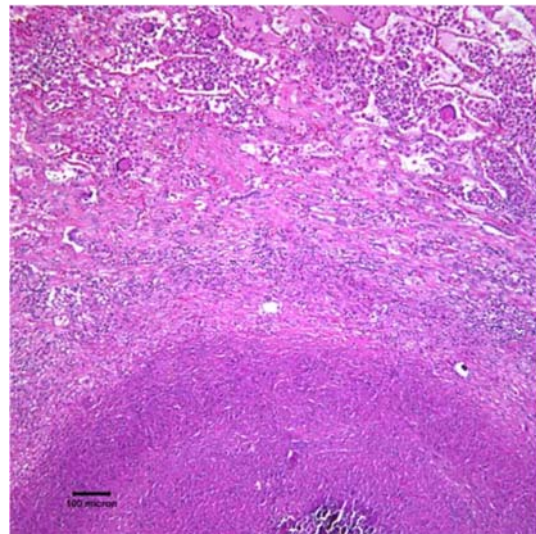


Fig. 4. Elk tuberculosis, lung. Caseous necrosis with central mineralization, peripheral connective tissue, epithelioid macrophages, lymphocytes, plasma cells and many Langhan's giant cells in alveoli. H&E stain. Bar = 100 μ m.

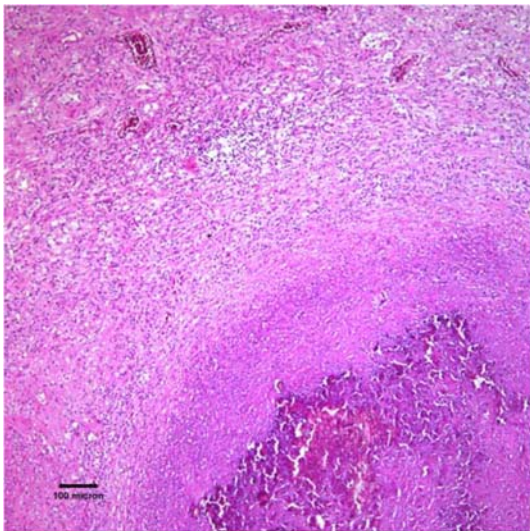


Fig. 3. Elk tuberculosis by *Mycobacterium bovis*, lung. Caseous necrosis with central mineralization, peripheral connective tissue, epithelioid macrophages, lymphocytes and plasma cells, but no Langhan's giant cells. H&E stain. Bar = 100 μ m.

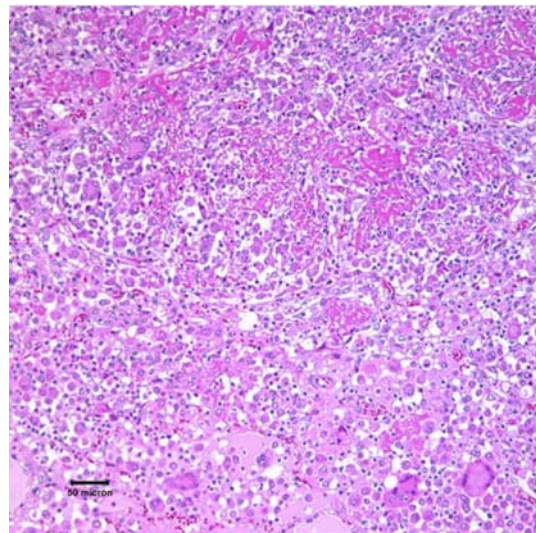


Fig. 5. Elk tuberculosis, lung. Suppurative abscess composed of fibrin, degenerated leukocytes, epithelioid macrophages and Langhan's giant cells in alveoli. H&E stain. Bar = 50 μ m.

주위를 상피모양세포, 림프구, 형질세포 등의 염증세포가 침윤된 결합조직으로 둘러싸여 있는 육아종성 염증으로 Langhan's giant cell의 침윤은 매우 적었다(Fig. 3). 둘째는 중심부의 건락괴사와 부분적인 mineralization과 그 주위에는 염증세포가 침윤된 결합조직으로 둘러싸여

있는 육아종성 염증은 첫째와 유사한 결핵병변을 형성하나 결절주위의 폐포강 내에 Langhan's giant cell과 대식구의 침윤이 많았다(Fig. 4). 셋째는 결합조직의 형성이 매우 약하거나 없는 화농성 농양병변이 폐포벽과 기관지내에 형성되었다. 중심부는 변형된 백혈구 및 단핵

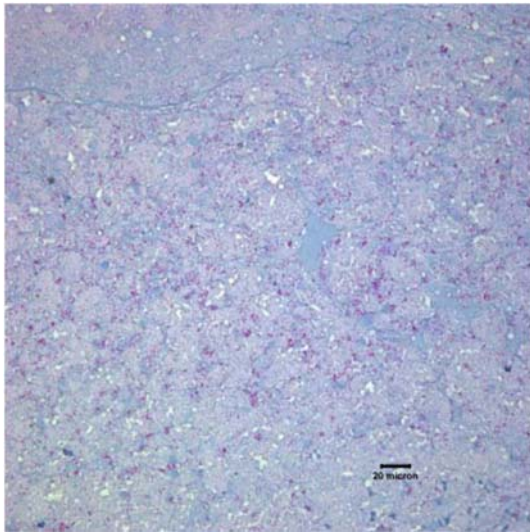


Fig. 6. Elk tuberculosis, lung. Numerous acid-fast bacilli in the inflammatory cells. Acid-fast stain. Bar = 20 μ m.

구와 섬유소로 이루어진 화농성 농양소견을 보이며 주변 폐포강 내에는 대식구와 림프구 및 형질세포가 침윤되어 있으나 결합조직의 형성은 거의 없었고 Langhan's giant cell의 침윤이 매우 적은 소견을 나타내었다. 넷째는 셋째와 유사한 화농성 농양병변을 형성하며 주위의 폐포강 내에 Langhan's giant cell과 대식구가 매우 많이 침윤된 소견을 보였다(Fig. 5). 사슴에서 관찰되는 Langhan's giant cell은 육아종성 염증 및 화농성 농양주위의 폐포강 내에서 매우 많이 침윤되고 크기와 모양도 다양하였다. Ziehl-Neelsen acid-fast 염색결과 11두 중 8두에서 acid-fast bacilli가 관찰되었는데 소에서 보다 훨씬 많은 수의 균이 관찰되었고(Fig. 6), PCR검사 결과도 생조직이 없었던 1두를 제외한 10두 모두에서 *M. bovis* 유전자가 검출되었다. Gram 염색이나 PAS 염색에서 균은 관찰되지 않았다.

고 찰

국내에서 젓소는 매년 결핵 검진을 계속하기 때문에 결핵균에 감염되어도 결핵병변을 형성하기 이전에 검출되어 도태되므로 PPD 양성축에서 결핵 병변을 관찰하기는 어려운 것으로 사료된다 [1]. 본 연구에서도 PPD 양성축의 폐와 주변 림프절을 검사한 결과 모두 결핵병소가 없는 무병소 양성우로 확인되었다. *M. bovis*에 의한 결핵 결절은 건락괴사, mineralization, 상피모양세포, 백혈구, 다핵거세포 및 결합조직의 침윤이 특징적인 병리조직소견으로 국내 발생 소결핵 예의 조직병리소견도

대부분 이와 같은 결핵 병변을 보고하고 있다 [3]. 본 연구에서도 도축우의 결핵 병변은 중심부의 건락괴사, 부분적인 mineralization, 변형된 백혈구와 상피모양세포 및 결합조직의 형성이 많았으나 Langhan's giant cell의 침윤은 적었고 acid-fast bacilli의 검출도 매우 적은 특징을 보였다.

*M. bovis*에 의해 발생한 사슴결핵도 소결핵과 유사한 병변을 보이나 [9, 11] 근래에 발생하는 사슴결핵에서는 소결핵과는 다른 병변이 보고되고 있다. 김 등 [10]은 사슴에서 발생한 결핵병변이 결합조직의 형성이 적은 중심부의 괴사, mineralization, 염증세포의 침윤이 많고 다핵거세포가 적다고 보고하였고, Clifton-Hadley [8]는 사슴결핵에서 육아종성 염증 예와 결합조직의 형성이 미약한 예로 구분하였다. 소와 사슴결핵의 조직병리소견을 비교한 예를 보면 소는 전형적인 육아종성 염증소견을 보이나 사슴에서는 화농병소에서 육아종성 염증소견 등 다양한 조직병리소견을 보이며 결합조직과 Langhan's giant cell의 침윤이 적고 화농성 농양 예가 많다고 한 반면 다른 연구자는 괴사는 적고 결합조직형성도 적으나 Langhan's giant cell의 침윤은 많다고 하였다 [6, 12]. 본 연구에서 사슴의 결핵병변은 육아종성 염증소견과 화농성 농양소견으로 구분할 수 있었으며 또한 괴사나 농양주위의 폐포강 내에서 giant cell의 침윤이 매우 많고 크기와 모양이 다양한 예가 있는가 하면 Langhan's giant cell의 침윤이 거의 없는 예도 관찰되어 사슴결핵의 조직소견이 특이함을 알 수 있었다. 결핵의 조직병리소견은 축종에 따라 다르다고 하기도 하고 특히 사슴에서는 품종과 개체에 따라 병변이 다양하다고 보고되었다 [6, 10, 12]. 본 연구결과도 개체간의 차이에 의해 병변이 다를 것으로 사료되어 사슴결핵에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

Acid-fast bacilli의 검출은 PPD 양성축, 도축우 결핵과 사슴결핵에서 매우 다양하였다. PPD 양성축이나 도축우 결핵병변에서는 매우 낮은 비율로 검출된 반면 사슴결핵 병변에서는 높은 비율로 검출되었다. 또한 일부개체에서는 Langhan's giant cell이나 상피모양세포의 침윤이 적은데도 acid-fast bacilli의 검출이 많은 예도 있었고 반대로 Langhan's giant cell이나 상피모양세포의 침윤이 많은데도 acid-fast bacilli가 검출되지 않는 예도 있어 사슴결핵병변의 병리소견이 다양함을 알 수 있다. 이는 육아종 형성 즉, 염증세포 및 결합조직층에 의한 피낭화(encapsulation)가 균의 증식 및 전파를 제한하는 역할을 하며, 면역세포에 의한 싸이토키인 발현 또한 균의 국소화에 관여한다는 보고 [13]와 같이 사슴의 결핵병변에 다수의 균이 관찰되는 것은 소결핵의 경우 전형적인 육아종을 형성하는데 반해 사슴결핵에서는 염증세포 및

결합조직층에 의한 피낭화가 적게 형성되는 것과 관련성이 있을 것으로 사료된다. 또한 아직도 잘 알려져 있지 않은 사슴결핵의 육아종 형성 기전과 면역세포의 역할에 대한 연구가 많이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

PPD양성우 23두와 도축시 발견된 한우 및 젓소 비육 결핵우 21두 및 사슴결핵 11두에 대한 조직병리소견 비교연구 결과는 다음과 같다. PPD양성우 23두는 모두 결핵병변이 없는 무병소 양성우로 확인되었다. 도축시 발견된 결핵우 21두에서는 육아종성 염증을 보이는 전형적인 결핵병변을 보였다. 사슴결핵병변은 다양하게 관찰되었다. 전형적인 육아종성 염증병변을 보이며 Langhan's giant cell의 침윤이 거의 없는 예와 병변부 주위의 폐포강 내에 Langhan's giant cell의 침윤이 많은 예, 병변주위에 결합조직의 형성이 없이 섬유소와 괴사 세포들로 구성된 화농성 농양병변을 보이며 Langhan's giant cell의 침윤이 거의 없는 예 및 병변부 주위의 폐포강 내에 Langhan's giant cell의 침윤이 많은 예로 구분되었다.

참고문헌

1. 국정희, 심함섭, 고태오, 우종태, 조중현, 박유순. 경기지역의 우결핵 발생에 관한 역학적 고찰(1987-1996). 한국가축위생학회지 1998, **21**, 1-12.
2. 박응복, 김대용, 손용성, 서일복, 김재훈, 최철순, 이창우. 결핵 환자로부터 이환된 개 결핵의 발생보고. 한국수의공중보건학회지 1996, **20**, 135-140.
3. 변현섭, 이현주, 이상명, 한성태, 광학구, 최해연, 조윤상, 안병우. 도축한우에서 발견된 결핵병. 한국가축위생학회지 2007, **30** (부록 2호), 407-414.

4. 이지영, 김규태, 유치호, 김종혁, 조성환, 류영수, 김태중, 서정향. 병리소견과 조직염색을 통한 흰기러기의 조류결핵과 aspergillosis의 진단. 대한수의학회지 2007, **47**, 443-447.
5. 이혁수, 김대용, 진영화, 김대훈, 신남식, 이기환. 원양이에서의 결핵 발생 증례보고. 한국수의병리학회지 1999, **1**, 51-54.
6. Caswell JL, Williams KJ. Respiratory system. In: Maxie MG (ed.). Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 5th ed. Vol. 2. pp. 606-610, Saunders, Edinburgh, 2007.
7. Cho HS, Kim YH, Park NY. Disseminated mycobacteriosis due to *Mycobacterium avium* in captive Bengal tiger (*Panthera tigris*). J Vet Diagn Invest 2006, **18**, 312-314.
8. Clifton-Hadley RS, Wilesmith JW. Tuberculosis in deer: a review. Vet Rec 1991, **129**, 5-12.
9. Dodd K. Tuberculosis in free-living deer. Vet Rec 1984, **115**, 592-593.
10. Kim JH, Sohn HJ, Kang KI, Kim WI, An JS, Jean YH. *Mycobacterium bovis* infection in a farmed elk in Korea. J Vet Sci 2002, **3**, 163-166.
11. Mirsky ML, Morton D, Piehl JW, Gelberg H. *Mycobacterium bovis* infection in a captive herd of sika deer. J Am Vet Med Assoc 1992, **200**, 1540-1542.
12. Rhyan JC, Saari DA. A comparative study of the histopathologic features of bovine tuberculosis in cattle, fallow deer (*Dama dama*), sika deer (*Cervus nippon*), and red deer and elk (*Cervus elaphus*). Vet Pathol 1995, **32**, 215-220.
13. Ulrichs T, Kaufmann SHE. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. J Pathol 2006, **208**, 261-269.