

## 생쥐의 *Vibrio vulnificus* 감염의 실험적 연구\*

경희대학교 의과대학 병리학교실

### 양 문 호

#### 서 론

*Vibrio vulnificus*는 Halophilic bacterium으로 *Vibrio species* 중에서는 가장 침입력이 강한 것으로 알려져 있다. 다른 *Vibrio*와는 다르게 높은 패혈증과 치사율을 보인다<sup>1-3)</sup>. 1970년 Roland가<sup>4)</sup> 해수오염에 의한 피부 괴저증과 내독성 쇼크를 보인 *Vibrio vulnificus* 감염증을 처음 기술하였고 국내에서는 1979년 11월에 처음 지방신문에 해안지방에서 원인모를 괴질로 6명이 사망하였다는 기사가 실린후 보사부 역학조사반이 현지조사를 시행하였으나 그 당시 정확한 원인을 규명하지 못하였고, 1980년 국 등<sup>5)</sup>에 의해서 *Vibrio vulnificus*가 증명된 피부괴저증 환자가 처음 기술되었다.

이 균에 의한 대부분의 질환은 임상적으로 크게 일차성 패혈증과 창상감염으로 구분할 수 있는데 일차성 패혈증 환자는 고열, 오한같은 경미한 증상부터 수포성 피부질환, 저혈압, 쇼크까지 다양하게 나타나며 약 46~55%의 사망율을 보인다. 이런 환자들은 보고에 따르면 약 93.3%에서 대부분 간질환, 알콜중독, 심한 당뇨병, hemochromatosis, 만성 신부전증, 조혈이상, 그리고 면역억제제 사용같은 기존 질환을 갖고 있으며 오염된 해산물을 생식한 과거력을 갖고 있다<sup>2, 6-8)</sup>. 창상 감염은 피부에 외상이 있는 사람이 오염된 해수나 해산물에 접촉 후 발생하며 고열이나 통증과 함께 상처 부위의 부종이나 괴사성 염증을 유발하며 사망율은 24%에 이른다. 다른 *Vibrio*종과는 달리 위장관 증상은 거의 나타나

지 않으며 증상이 있더라도 경미한 경우가 많다<sup>2, 9)</sup>.

지금까지 보고된 국내외 문헌의 대부분은 임상적, 역학적, 그리고 세균학적 성상에 관한 연구들이<sup>9-13)</sup> 주종을 이루고 형태학적인 연구 역시 국소적으로 피부에 발생한 경우를 보고한 것<sup>14-16)</sup> 이외에 전신 장기조직에 발생한 병리조직학적 연구는 극히 소수에 그치고 있다<sup>17-19)</sup>.

이에 저자는 생쥐의 간을 사염화탄소로 파괴시킨 후 *Vibrio vulnificus*를 각기 정맥주입, 피하주입, 그리고 구강내 주입하여 패혈증을 유발시킨 후 전신 장기에서 발생한 병리조직학적 변화를 경시적으로 비교관찰하여 *Vibrio vulnificus* 감염의 보다 정확한 기전 및 형태학적 소견을 연구하고자 본 실험을 시행하는 바이다.

#### II. 실험재료 및 방법

##### 1. 실험 동물

생후 6주된 순계 ICR 생쥐(체중 18~20 gm 전후)를 암수 구별없이 사용하였으며 실험조건을 조절하기 위하여 7일 간 제일사료 주식회사 제제 실험동물용 고형사료로 사육하였다.

##### 2. *Vibrio vulnificus*의 분리 및 부유액 제조

1985년 8월 경희대학교 부속병원 피부과에 피부괴저성 병변으로 내원한 환자에서 분리된 *Vibrio vulnificus* 균주(KMCH-1)를 Brain heart infusion agar에서 37°C에서 16~18시간 배양한 후에 생리식염수로 3회 세척하여 만든 균부유액을 Spectrophotometer (Junior II, Coleman Model 6135, U.S.A.)에서 파장 650 nm O. D. 0.85(균수  $1.5 \times 10^8$ /ml)로 조정하여 생리식염수로 희석 사용하였다.

접수: 1991년 1월 8일, 게재승인: 1991년 1월 30일  
주소: 서울시 동대문구 휘경동 1, 우편번호 103-702  
경희대학교 의과대학 병리학교실, 양 문 호

\*본 논문은 문교부 학술연구조성비(1988년도 자유공모과제)의 지원에 의하여 이루어 졌음.

**Table 1.** Death rate and LD50 of mice according to intravenously, subcutaneously, and per OS inoculated dose of *Vibrio vulnificus*.

Route	Inocula						LD50
	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9</sup>	10 <sup>10</sup>	10 <sup>11</sup>	
Intravenously	0/6*	2/6	6/6	6/6	6/6	6/6	1.6 × 10 <sup>7</sup>
Subcutaneously	0/6	0/6	5/6	6/6	6/6	6/6	4.0 × 10 <sup>7</sup>
Per OS	0/8	0/8	2/8	3/8	5/8	7/8	2.5 × 10 <sup>9</sup>

\* No. of dead mice / No. of inoculated mice

**Table 2.** Schedules of experiment

Days	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Exp. Gr I : Challenge <i>Vibrio v.</i>			Sac.		Sac.		Sac.		Sac.		
Exp. Gr II : CC14			Challenge <i>Vibrio v.</i>		Sac.		Sac.		Sac.		Sac.

\* Sac. : Sacrifice

### 3. *Vibrio vulnificus*의 생쥐 LD50 산정

균부유액을 생리식염수로 희석하여 균수 10<sup>6</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>8</sup>, 10<sup>9</sup>, 10<sup>10</sup>, 10<sup>11</sup>으로 희석하여 정맥내로 정맥주입군에서는 주입후 48 시간내에 폐사하는 50% 치사량을, 피하주입군은 경피적으로 균을 주입하여 48시간내에 폐사하는 50% 치사량을, 그리고 경구감염군은 균부유액을 catheter를 이용하여 구강내로 주입후 7일까지의 폐사하는 50% 치사량을 Reed-Muench 방법<sup>20)</sup>으로 계산하여 *Vibrio vulnificus*의 생쥐에서의 LD50을 산정하였다(Table 1).

### 4. 간손상 방법

사염화탄소(CC14)를 Olive유에 4 : 1로 희석한 후, 2개 군으로 나누어 0.05 ml (0.0025 ml/gm) 및 0.1 ml (0.005 ml/gm)을 구강내로 투입하였다.

### 5. *Vibrio vulnificus* 감염

0.1 ml 생리식염수에 해당되는 균수가 포함되도록 희석하여 Tuberculin 주사기를 이용하여 정맥감염군은 생쥐의 꼬리 정맥내로, 피하감염군은 대퇴부 피하에 주입하였고, 경구감염군은 catheter를 이용하여 균부유액을 구강내로 주입하였다(Table 2).

### 6. 실험군 및 생존율 비교군

정맥주입군, 피하주입군 그리고 경구감염군은 각각 사염화탄소를 투여하지 않은 건강한 동물군(실험군 I)과 사염화탄소를 투여하여 간손상을 일으킨 동물군(실험군 II)으로 대별하고, 사염화탄소 투여군은 투여량에 따라 2개 군(0.05 ml 및 0.1 ml)으로 나누었으며 이들을 다시 세균 감염량에 따라 3개 군(1/2 LD50, 1 LD50, 2 LD50)으로 구분하고, 각 군은 다시 실험기간에 따라 2일, 4일, 6일 및 8일의 4개소군으로 나누어 총 30개 군으로 하였다. 각 실험군의 동물수는 8마리 씩으로 하였다. 대조군은 사염화탄소로 간을 손상시키지 않은 건강한 생쥐에 균 대신에 동량의 생리식염수를 투여하였다. 생존율 비교군은 실험군과 동일한 처치하에 생존율을 비교 관찰하였다(Table 3~5).

### 7. 실험동물의 관찰 및 도살

생존율 비교군은 실험시작 시간부터 실험동물의 동태를 주시하여, 사망하는 수를 균주입 후 시간별로 관찰하여 생존율을 비교하고, 실험군은 각 실험군별 계획표에 따라 도살하여, 심장, 뇌, 폐장, 위, 장관, 간장, 비장 그리고 신장등의 장기를 적출, 병리조직학적으로 관찰하였다(Table 2).

Table 3. Experimental groups and their treatment

(No CC14 treatment)

Exp. Group I	Inoculated route			Days after challenge of <i>Vibrio vulnificus</i>	Inoculum size
	IV	SC	PO		
I - 1	8*	8	8	2	0.5 x LD50
2	8	8	8	4	0.5 x LD50
3	8	8	8	6	0.5 x LD50
4	8	8	8	8	0.5 x LD50
I - 5	8	8	8	2	1 x LD50
6	8	8	8	4	1 x LD50
7	8	8	8	6	1 x LD50
8	8	8	8	8	1 x LD50
I - 9	8	8	8	2	2 x LD50
10	8	8	8	4	2 x LD50

\* No. of mice

Table 4. Experimental groups and their treatment

(0.05 ml CC14 treatment)

Exp. Group II	Inoculated route			Days after challenge of <i>Vibrio vulnificus</i>	Inoculum size
	IV	SC	PO		
II - 1 A	8*	8	8	2	0.5 x LD50
2 A	8	8	8	4	0.5 x LD50
3 A	8	8	8	6	0.5 x LD50
4 A	8	8	8	8	0.5 x LD50
II - 5 A	8	8	8	2	1 x LD50
6 A	8	8	8	4	1 x LD50
7 A	8	8	8	6	1 x LD50
8 A	8	8	8	8	1 x LD50
II - 9 A	8	8	8	2	2 x LD50
10 A	8	8	8	4	2 x LD50

\* No. of mice

## 8. 병리조직 표본 제작

각 실험군 및 대조군을 예정일에 도살하여 심장, 뇌, 폐장, 위, 장관, 간장, 비장 그리고 신장등을 적출하여 각 장기마다 2개 썩의 대표적 절편을 10% 중성 포르말린 용액에 즉시 고정하여, 파라핀 포매방법으로 block 을 제작하고 4~6  $\mu$  두께의 조직표본을 Hematoxylin-Eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

## 실험 결과

### 1. 생존율 (Table 6~8)

1) 간손상을 유발하지 않은 실험군(실험군 I) : 사염화탄소로 간손상을 유발하지 않은 건강한 생쥐의 정맥내 주입군에서 *Vibrio vulnificus* LD50의 1/2을 주입시킨 군의 생존율은 실험기간 8일까지 100%, LD50을 주입시킨 군은 34.3%, 그리고 LD50의 2배를 주입시킨 군은 6.3%의 생존율을 보였다. 반면에 피하감염군에서는 각

Table 5. Experimental groups and their treatment

(1.0 ml CC14 treatment)

Exp. Group II	Inoculated route			Days after challenge of <i>Vibrio vulnificus</i>	Inoculum size
	IV	SC	PO		
II - 1 B	8*	8	8	2	0.5 x LD50
2 B	8	8	8	4	0.5 x LD50
3 B	8	8	8	6	0.5 x LD50
4 B	8	8	8	8	0.5 x LD50
II - 5 B	8	8	8	2	1 x LD50
6 B	8	8	8	4	1 x LD50
7 B	8	8	8	6	1 x LD50
8 B	8	8	8	8	1 x LD50
II - 9 B	8	8	8	2	2 x LD50
10 B	8	8	8	4	2 x LD50

\* No. of animal

Table 6. Survival rate with intravenous inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 treatment	Negative			0.05 ml			0.1 ml		
	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2
Inoculation size (x LD50)									
Days after Inoc.									
1	0/32*	1/32	1/16	0/32	6/32	8/16	4/32	6/32	12/16
2	0/32	3/31	8/15	4/32	8/28	4/8	8/28	6/26	3/4
3	0/32	6/28	4/7	6/28	7/20	2/4	8/20	7/20	3/4
4	0/32	10/22	2/3	6/22	4/13	1/2	3/12	5/13	1/1
5	0/32	1/12	0/1	1/16	0/9	0/1	1/9	3/8	
6	0/32	0/11	0/1	1/15	0/9	1/1	0/8	2/5	
7	0/32	0/11	0/1	0/14	0/9		0/8	0/3	
8	0/32	0/11	0/1	0/14	0/9		0/8	0/3	
Accumulative No. of survival (%)	32/32 100	11/32 34.3	1/16 6.3	14/32 43.8	9/32 28.1	0/16 0	8/32 25.0	3/32 9.4	0/16 0

\* No. of dead mice / no. of survived mice

각 100%, 46.9%, 18.8% 그리고 구강내 투여군은 각기 100%, 53.1%, 43.8%의 생존율을 보였다(Table 6).

2) 간손상을 유발시킨 실험군(실험군 II) : 생쥐에 0.05 ml의 사염화탄소를 투여하여 간손상을 일으킨 후, *Vibrio vulnificus* LD50의 1/2을 정맥내로 주입시킨 군은 43.8%, LD50을 주입시킨 군은 28.1%, 그리고 LD50의 2배를 주입시킨 군은 0%의 생존율을 보였다. 피하감염군에서는 각각 59.4%, 40.6%, 12.5%를 보였

고 경구감염군의 생존율은 각기 68.8%, 46.9%, 그리고 18.8%였다. 그리고, 0.1 ml의 사염화탄소 투여군에서 *Vibrio vulnificus* LD50의 1/2을 정맥내로 주입시킨 군은 25.0%, LD50을 주입한 군은 9.4%, 그리고 2배의 LD50을 주입시킨 군은 모두 사망하여 0%의 생존율을 보인 반면 피하감염군은 43.8%, 21.9%, 0%였으며, 경구감염군은 50.0%, 37.5%, 그리고 0%였다 (Table 6).

Table 7. Survival rate with subcutaneous inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 treatment	Negative			0.05 ml			0.1 ml		
	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2
Inoculation size (x LD50)									
Days after Inoc.									
1	0/32*	6/32	6/16	0/32	0/32	4/16	4/32	4/32	8/16
2	0/32	4/26	3/10	3/32	8/32	6/12	6/28	10/28	4/8
3	0/32	3/22	3/7	5/29	5/24	2/6	3/22	7/18	3/4
4	0/32	2/19	1/4	3/24	4/19	1/4	1/19	3/11	1/1
5	0/32	2/17	0/3	2/21	2/15	1/3	4/18	1/8	
6	0/32	0/15	0/3	0/19	0/13	0/2	0/14	0/7	
7	0/32	0/15	0/3	0/14	0/13	0/2	0/14	0/7	
8	0/32	0/15	0/3	0/14	0/13	0/2	0/14	0/7	
Accumulative No. of survival (%)	32/32 100	15/32 46.9	3/16 18.8	19/32 59.4	13/32 40.6	2/16 12.5	14/32 43.8	7/32 21.9	0/16 0

\* No. of dead mice / no. of survived mice

Table 8. Survival rate with oral inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 treatment	Negative			0.05 ml			0.1 ml		
	0.5	1	2	0.5	1	2	0.5	1	2
Inoculation size (x LD50)									
Days after Inoc.									
1	0/32*	0/32	0/16	0/32	0/32	4/16	2/32	4/32	8/16
2	0/32	0/32	4/16	4/32	4/32	5/12	4/30	8/28	4/8
3	0/32	6/32	3/12	3/28	5/28	3/7	6/28	6/20	2/4
4	0/32	6/26	1/9	3/25	8/23	1/4	6/22	2/14	2/2
5	0/32	2/20	1/8	0/22	0/15	0/3	0/16	0/12	
6	0/32	1/18	0/7	0/22	0/15	0/3	0/16	0/12	
7	0/32	0/17	0/7	0/22	0/15	0/3	0/16	0/12	
8	0/32	0/17	0/7	0/22	0/15	0/3	0/16	0/12	
Accumulative No. of survival (%)	32/32 100	17/32 53.1	7/16 43.8	22/32 68.8	15/32 46.9	3/16 18.8	16/32 50.0	12/32 37.5	0/16 0

\* No. of dead mice / no. of survived mice

## 2. 병리조직학적 소견

### 1) 간 조직소견 (Table 9) :

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : *Vibrio vulnificus* 1/2 LD50을 정맥내 주입군은 2일 군부터 67%에서 총혈을 보이기 시작해서 8일 군에서는 거의 전 예

에서 총혈을 보이며, Kupffer cell 증식은 2일군부터 75%에서 그리고 8일째에는 전 예에서 관찰되며, 국소 괴사소견은 8일 군에서는 거의 50% 가까이 관찰되나 융합성 괴사는 보이지 않았다.

LD50 주입군은 2일 군부터 80% 정도에서 부터 총혈 소견이 보이면서 6일군부터는 전 예에서 관찰되며,

**Table 9.** Histopathologic findings of hepatic lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 Tx (mg)	Inoc. Dose (x LD50)	Days after Chall	Histologic findings (N=8)																	
			Congestion			Kupffer Rc			Portal Infla			Focal Nc.			Confluent Nc					
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO			
(-)	0.5	2	5	0	0	6	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		4	6	0	0	6	4	3	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0		
		6	7	3	3	7	4	4	4	1	0	3	3	1	0	0	0	0		
		8	7	5	3	8	3	4	4	0	0	4	2	1	0	0	0	0		
	1	2	7	4	1	8	8	5	8	4	3	8	5	4	0	0	0	0		
		4	7	4	3	8	8	6	8	3	3	8	6	6	0	0	0	0		
		6	8	4	2	8	8	8	8	4	4	8	6	7	0	0	0	0		
		8	8	4	3	8	8	8	8	5	5	8	8	8	0	0	0	0		
	2	2	8	8	8	8	8	8	8	7	7	8	8	8	0	0	0	0		
		4	8	8	8	8	8	8	8	6	6	8	8	8	0	0	0	0		
	0.5	2	7	6	5	8	8	8	8	4	2	8	5	5	4	0	0	0		
		4	8	7	6	8	8	8	8	4	4	8	7	6	4	0	0	0		
6		8	8	7	8	8	8	8	6	5	8	8	6	5	3	0	0			
8		8	8	8	8	8	8	8	7	6	8	8	7	6	1	0	0			
0.05	1	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	0	0	0		
		4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	3	0	0		
		6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	1	1	1		
		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	4	2	2		
2	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	4	4			
	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	6			
0.5	2	8	7	5	8	8	8	6	4	2	8	6	5	7	4	1	1			
	4	8	8	6	8	8	8	8	6	4	8	8	7	7	4	3	3			
	6	8	8	7	8	8	8	8	6	6	8	8	8	8	7	5	5			
	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	8	8	8	8	7	7	7			
0.1	1	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8		
		4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8		
		6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8		
		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8		
2	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8			
	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8			

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

Infla : Inflammation  
 Nc : Necrosis  
 Kupffer Rc : Kupffer cell reaction

Kupffer cell 증식과 문맥간 염증 그리고 부분적인 괴사 소견은 2일 군부터 전 예에서 관찰되었지만 융합성 괴사는 관찰되지 않았다. 2 LD50 주입군에서도 마찬가지로

2일 군부터 총혈, Kupffer cell 증식, 문맥간 염증과 부분적인 괴사소견이 관찰되나 역시 융합성 괴사는 보이지 않았다. 피하감염군이나 경구감염군도 정맥감염군과 같

Table 10. Histopathologic findings of pulmonary lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 Tx (mg)	Inoc. Dose (x LD50)	Days after Chall	Histologic findings (N=8)													
			Congestion			Hemorrhage			Inflammation			Phlebitis				
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO		
(-)	0.5	2	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		6	8	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		8	8	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1	2	8	8	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	8	8	8	4	0	1	1	2	1	0	0	0	0	
		6	8	8	8	5	0	0	4	4	3	1	0	0	0	
		8	8	8	8	7	0	2	4	4	3	1	0	1	1	
	2	2	8	8	8	7	0	2	3	4	3	0	0	0	0	
		8	8	8	8	8	0	1	4	4	3	4	8	1	1	
	0.05	0.5	2	8	8	8	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0
			4	8	8	8	5	0	0	2	1	0	2	0	1	1
			6	8	8	8	6	0	2	2	1	2	2	1	0	0
			8	8	8	8	6	4	3	4	3	2	3	1	2	2
	1	2	8	8	8	5	3	1	2	1	1	2	0	0	0	
		4	8	8	8	6	5	3	4	4	2	3	1	0	0	
6		8	8	8	6	4	4	4	4	3	4	2	0	0		
8		8	8	8	7	4	3	6	6	4	4	2	2	2		
2	2	8	8	8	8	6	4	7	6	5	5	2	1	1		
	4	8	8	8	8	7	8	8	6	6	7	4	0	0		
0.1	0.5	2	8	8	8	4	3	1	6	4	2	5	2	2	2	
		4	8	8	8	5	3	2	6	4	3	5	2	2	2	
		6	8	8	8	6	2	3	7	4	4	6	3	0	0	
		8	8	8	8	7	4	3	8	6	7	7	4	3	3	
1	2	8	8	8	7	5	4	6	3	3	5	3	1	1		
	4	8	8	8	8	4	6	8	5	6	5	4	2	2		
	6	8	8	8	8	6	3	7	4	4	6	3	2	2		
	8	8	8	8	8	8	6	8	6	3	8	3	2	2		
2	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	3	3		
	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	3	3		

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

은 조직학적 소견을 관찰할 수 있었고 병적 소견이 적게 나타나는 것이 차이가 되었다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 정맥내 주입군, 피하감

염군, 그리고 경구감염군 공히 같은 조직학적 소견을 보여주고서 다만, 그 빈도와 정도의 차이는 있었다. 사염화탄소 0.05 ml을 투여한 군에서는 LD50의 용량에 관



제없이 전 예에서 총혈, Kupffer cell 증식, 문맥간 염증 그리고 부분적인 괴사소견이 관찰되었으며 1/2 LD50 투여군에서 2일 군에서 약 반수에서 융합성 괴사가 보이기 시작해서 8일 군에서는 약 80%에서 관찰되었고 LD50 투여군에서는 2일 군부터 2/3 정도에서 융합성 괴사가 관찰되고 8일 군에 가서는 거의 전례에서 나타났다. 2 LD50 군에서는 2일 군부터 전 예에서 융합성 괴사가 관찰되었다.

사염화탄소 0.1 ml을 투여한 군에서는 LD50의 용량에 관계없이 전 예에서 2일 군부터 총혈, Kupffer cell 증식, 문맥간 염증, 부분적 괴사 그리고 융합성 괴사가 관찰되었다.

(3) 대조군 : 모든 예에서 정상 소견을 보여주었다.

2) 폐장 조직소견 (Table 10) :

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : 정맥주입군, 피하감염군 그리고 경구감염군 모두 같은 조직학적 소견이 관찰되었고 그 정도는 정맥주입군에서 가장 빈번히 관찰되었다. *Vibrio vulnificus* LD50의 1/2 주입군은 모든 예에서 정도의 총혈을 보여준 것 외에는 특이 소견이 관찰되지 않았으며, LD50 주입군에서는 모든 예에서 총혈소견, 그리고 2일 군에서부터 약 반수에서 실질내 출혈소견을 보여주었고 4일 군부터는 소수에서 실질내 염증과 정맥염의 소견을 보여주었고 2 LD50 주입군에서는 거의 전 예에서 총혈과 실질내 출혈소견, 그리고 4일 군에서는 약 반수 이상에서 실질내로의 염증세포의 침윤과 정맥염을 관찰할 수 있었다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 정맥주입군, 피하감염군 그리고 경구감염군 모두 같은 소견이 보였고 정맥주입군에서 가장 많이 관찰되었다. 사염화탄소를 0.05 ml 투여군에서는 LD50의 용량에 관계없이 전 예에서 총혈 소견이 관찰되었고 실질내 출혈과 염증반응 그리고 정맥염등은 LD50의 용량에 따라, 그리고 도살한 날짜에 따라 증가하는 추세를 보여주었다.

사염화탄소를 0.1 ml 투여한 군에서는 LD50의 용량에 관계없이 전 예에서 총혈소견이 관찰되었고, 실질내 출혈과 염증반응 그리고 정맥염은 LD50의 용량에 따라 비례하여 증가하였고 특히 LD50 이상을 투여한 군에서는 거의 전 예에서 관찰되었다.

(3) 대조군 : 모든 예에서 특기할 만한 소견이 없었다.

3) 뇌막 및 뇌실질의 조직소견 (Table 11) :

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : *Vibrio vul-*

*nificus* 1/2 LD50 주입군은 모든 경우에서 특기할 만한 소견을 제시하지 않았으나, LD50의 정맥내 주입군의 거의 반수에서 뇌막의 울혈소견과 10~33%에서 뇌막의 염증소견을 보였다. 형태학적으로 4일 군까지는 급성 염증소견이었으나 그 이후로는 만성 염증소견을 보여주었다. 그러나 뇌실질의 병변은 관찰되지 않았다. 2 LD50 주입군은 전 예에서 뇌막의 울혈소견과 함께 4일 군에서는 반수에서 뇌막염의 소견이 관찰되었으나 역시 뇌실질의 병변은 관찰되지 않았다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 3가지의 주입군 모두 같은 조직학적 소견이 관찰되었다. 사염화탄소를 0.05 ml 투여한 군에서는 LD50의 용량에 관계없이 전 예에서 뇌막의 총혈과 약간의 부종이 관찰되었고 1/2 LD50의 2일 군에서는 약 반수에서 뇌막염이 관찰되기 시작해서 2 LD50의 4일 군에서는 거의 80%에서 뇌막염이 관찰되었으나 뇌실질내로의 염증은 2 LD50 주입군에서 극히 소수에서 경한 염증소견이 관찰되었다.

사염화탄소를 0.1 ml 투여한 군에서는 LD50의 용량과는 무관하게 모든 예에서 뇌막의 총혈이 있었고 정도의 차이는 있으나 거의 과반수 이상에서 LD50의 용량에 비례하여 뇌막염이 관찰되었다. 그러나 1/2 LD50을 주입한 군의 4일 군에서부터 소수에서 뇌실질내의 염증세포의 침윤이 관찰되었으며 2 LD50의 4일 군에 가서는 거의 반수에서 뇌염이 관찰되었다.

(3) 대조군 : 모두 정상인 소견이 관찰되었다.

4) 신장 조직소견 (Table 12) :

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : 모두 같은 조직학적 소견을 보여주었는데 *Vibrio vulnificus* 1/2 LD50 주입군에서는 2일째부터 약 반수에서 실질내 총혈이 관찰되며 6일 군에서는 전예에서 총혈이 관찰되었다. LD50 주입군에서 부터는 모든 예에서 실질내 총혈소견이 관찰되었고 소수에서 약한 염증세포의 침윤이 동반되었다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 사염화탄소를 0.05 ml 투여한 군에서는 LD50의 용량에 관계없이 모든 예에서 총혈이 관찰되었고 LD50의 용량이 높아지고 도살한 날이 늦을수록 실질내로의 염증세포의 침윤이 관찰되어 2 LD50의 4일 군에서는 약 반수 이상에서 염증세포의 침윤을 볼 수가 있었다.

사염화탄소를 0.1 ml 투여한 군에서도 같은 소견이 관찰되었으며 단지 LD50의 양이 늘어나고 도살한 날이 늦



Table 11. Histopathologic findings of brain lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*.

CC14 Tx (mg)	Dose of Inoc. (x LD50)	Ds after challenge	Histologic findings (N=8)									
			Congestion			Meningitis			Encephalitis			
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO	
(-)	0.5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		4	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0
		6	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0
		8	5	3	4	2	1	0	0	0	0	0
	2	2	8	7	7	2	1	1	0	0	0	0
		4	8	8	8	4	1	1	0	0	0	0
	0.05	0.5	2	8	5	6	4	2	1	0	0	0
			4	8	6	6	5	3	3	0	0	0
			6	8	6	6	8	6	5	0	0	0
			8	8	8	6	8	8	4	0	0	0
	1	2	8	7	7	5	4	2	0	0	0	
		4	8	7	7	5	3	4	0	0	0	
6		8	8	7	7	5	5	0	0	0		
8		8	8	8	6	5	5	0	0	0		
2	2	8	8	8	6	6	5	1	0	0		
	4	8	8	8	8	6	4	1	1	0		
0.1	0.5	2	8	8	8	5	3	2	0	0	0	
		4	8	8	8	8	6	4	0	0	0	
		6	8	8	8	8	6	7	1	0	0	
		8	8	8	8	8	7	7	1	1	0	
1	2	8	8	8	5	5	3	0	0	0		
	4	8	8	8	5	4	4	8	0	0		
	6	8	8	8	5	4	3	1	0	1		
	8	8	8	8	7	6	4	2	1	1		
2	2	8	8	8	6	4	5	4	2	1		
	4	8	8	8	8	7	7	5	3	2		

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

을수록 사염화탄소를 0.05 ml 투여군보다 의의있게 염  
 증의 침윤이 많아졌으며 2 LD50의 4일 군에서는 전 예  
 에서 실질내 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

(3) 대조군 : 모든 예에서 정상 조직소견이 관찰되었  
 다.

5) 심장 조직소견 (Table 13) :

Table 12. Histopathologic findings of renal lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 Tx (mg)	Dose of Inoc. (x LD50)	Ds after challenge	Histologic findings (N=8)						
			Congestion			Inflammation			
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	
(-)	0.5	2	4	3	4	0	0	0	
		4	6	4	4	0	0	0	
		6	8	7	7	0	0	0	
		8	8	8	8	0	0	0	
	1	2	8	8	8	0	0	0	
		4	8	8	8	0	0	0	
		6	8	8	8	1	0	0	
		8	8	8	8	1	1	0	
	2	2	8	8	8	1	0	0	
		4	8	8	8	1	1	1	
	0.05	0.5	2	8	8	8	0	0	0
			4	8	8	8	0	0	0
6			8	8	8	0	0	0	
8			8	8	8	1	1	1	
1		2	8	8	8	2	1	1	
		4	8	8	8	3	1	1	
		6	8	8	8	2	1	1	
		8	8	8	8	3	1	1	
2		2	8	8	8	4	3	1	
		4	8	8	8	4	3	2	
0.1		0.5	2	8	8	8	3	2	2
			4	8	8	8	3	3	3
	6		8	8	8	3	3	3	
	8		8	8	8	5	5	3	
	1	2	8	8	8	2	2	2	
		4	8	8	8	4	4	3	
		6	8	8	8	6	5	5	
		8	8	8	8	6	6	6	
	2	2	8	8	8	7	7	7	
		4	8	8	8	0	0	0	

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : *Vibrio vulnificus* 1/2 LD50 주입군은 67~80%에서 충혈을 보인 것 이외에 특이할 만한 소견은 관찰되지 않았으며 LD50

과 2 LD50 주입군에서는 거의 전 에에서 충혈을 보였고 2 LD50의 4일군에서는 소수에서 약간의 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

**Table 13.** Histopathologic findings of cardiac lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CCl <sub>4</sub> Tx (mg)	Dose of Inoc. (x LD <sub>50</sub> )	Ds after challenge	Histologic findings. (N=8)						
			Congestion			Inflammation			
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	
(-)	0.5	2	5	3	3	0	0	0	
		4	5	4	4	0	0	0	
		6	6	3	2	0	0	0	
		8	7	4	3	0	0	0	
	1	2	6	5	3	0	0	0	
		4	7	4	4	0	0	0	
		6	8	6	6	0	0	0	
		8	8	8	8	0	0	0	
	2	2	8	6	6	0	0	0	
		4	8	8	8	1	0	0	
	0.05	0.5	2	8	8	8	1	0	0
			4	8	8	8	1	0	0
6			8	8	8	2	1	0	
8			8	8	8	4	1	1	
1		2	8	8	8	5	4	4	
		4	8	8	8	5	3	2	
		6	8	8	8	6	4	2	
		8	8	8	8	6	5	5	
2		2	8	8	8	7	6	5	
		4	8	8	8	7	6	6	
0.1		0.5	2	8	8	8	4	3	3
			4	8	8	8	5	4	4
	6		8	8	8	5	4	6	
	8		8	8	8	6	6	6	
	1	2	8	8	8	5	4	3	
		4	8	8	8	6	6	6	
		6	8	8	8	7	6	7	
		8	8	8	8	8	8	7	
	2	2	8	8	8	8	8	8	
		4	8	8	8	0	0	0	

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 사염화탄소를 0.05 ml 투여군에서는 LD<sub>50</sub>의 용량에 관계없이 전 예에서 모두 충혈소견이 관찰되었고 1/2 LD<sub>50</sub> 주입군에서는 25~

50%, LD<sub>50</sub> 주입군에서는 67~75%, 그리고 2 LD<sub>50</sub> 주입군에서는 83%에서 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 사염화탄소를 0.1 ml 투여한 군에서는 여기 충혈은 전

**Table 14.** Histopathologic findings of gastrointestinal lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 Tx (mg)	Dose of Inoc. (x LD50)	Ds after challenge	Histologic findings (N=8)									
			Congestion			Erosion			Inflammation			
			IV	SC	PO	IV	SC	PO	IV	SC	PO	
(-)	0.5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		4	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0
6		2	2	2	0	0	0	1	1	1	1	
8		3	2	2	0	0	0	1	1	1	1	
0.05	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		6	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0
		8	5	5	5	0	0	0	1	0	1	1
2	2	5	5	5	0	0	0	1	1	1	1	
	4	7	7	6	0	0	0	2	2	1	1	
0.5	2	4	4	4	0	0	0	1	1	1	1	
	4	5	4	4	0	0	0	1	1	1	1	
	6	5	4	4	0	0	0	4	3	2	2	
	8	7	7	6	0	0	0	3	3	3	3	
0.1	1	2	2	2	2	0	0	0	1	1	1	1
		4	4	5	4	0	0	0	5	3	3	3
		6	5	4	4	0	0	0	3	3	3	3
		8	7	6	7	0	0	0	5	4	4	4
2	2	8	8	8	0	0	0	4	4	3	3	
	4	8	8	8	0	0	0	6	6	6	6	

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

예에서 모두 관찰되었고 염증반응은 1/2 LD50 주입군에서는 50~67%, LD50 주입군은 67~100%, 그리고 2 LD50 주입군에서는 모두 관찰되었다.

(3) 대조군 : 대조군 모두에서 특기할 만한 사항은 없었다.

6) 위·장관 조직소견 (Table 14) :

Table 15. Histopathologic findings of splenic lesions induced by intravenous, subcutaneous and per OS inoculation of *Vibrio vulnificus*

CC14 Tx (mg)	Dose of Inoc. (x LD50)	Ds after challenge	Histologic findings (N=8) Reactive hyperplasia			
			I. V.	S. C.	P. O.	
(-)	0.5	2	6	6	6	
		4	8	8	7	
		6	8	8	8	
		8	8	8	8	
	1	2	7	5	5	
		4	8	7	7	
		6	8	8	8	
		8	8	8	8	
	2	2	8	7	7	
		4	8	8	8	
	0.05	0.5	2	7	6	7
			4	7	7	6
6			8	8	8	
8			8	8	8	
1		2	8	8	8	
		4	8	8	8	
		6	8	8	8	
		8	8	8	8	
2		2	8	8	8	
		4	8	8	8	
0.1		0.5	2	8	8	8
			4	8	8	8
	6		8	8	8	
	8		8	8	8	
	1	2	8	8	8	
		4	8	8	8	
		6	8	8	8	
		8	8	8	8	
	2	2	8	8	8	
		4	8	8	8	

\* IV : Intravenous inoculation  
 SC : Subcutaneous inoculation  
 PO : Per OS inoculation

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : 위, 소장, 대장  
 공히 LD50의 양과 무관하게 특이한 소견은 관찰되지 않  
 았다. 단지 2 LD50 주입군에서 소수에서 장관내 혈관의

총혈소견이 관찰되었다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 사염화탄소를 0.05 ml  
 투여군에서 위에서는 아무런 변화도 관찰되지 않았으나

장관에서는 LD50의 용량에 비례하여 25~90%에서 혈관내 충혈소견을 보였고, 소수에서 장막에 염증세포의 침윤이 관찰되었으나 전 예에서 점막의 미란은 관찰되지 않았다.

사염화탄소를 0.1 ml 투여군에서는 위에서는 아무 변화도 없었고, 장관에서는 1/2 LD50 주입군에서는 50~80%, LD50 주입군에서는 50~90% 그리고 2 LD50 주입군에서는 전 예에서 충혈이 관찰되었고 염종의 침윤은 LD50의 양에 따라 25~78%까지 다양한 분포를 보였으나 역시 전 예에서 점막의 미란은 관찰되지 않았다.

(3) 대조군 : 모든 예에서 특별한 소견은 관찰되지 않았다.

### 7) 비장 조직소견 (Table 15) :

(1) 사염화탄소를 투여하지 않은 군 : 거의 전 예에서 LD50의 양과 무관하게 비장내 white pulp의 반응성 변화를 관찰할 수 있었다.

(2) 사염화탄소를 투여한 군 : 모든 예에서 정도의 차이는 있으나 반응성 변화를 관찰할 수 있었다.

(3) 대조군 : 모든 예에서 특별한 소견은 보이지 않았다.

## 고 찰

*Vibrio vulnificus*는 무포자성으로 다형태성을 나타내고 한 개의 극성편모에 의해 운동을 하며 Lactose를 발효시키고 인체에 기회감염을 일으켜 패혈증의 원인이 되는 그람음성 간균이다<sup>14,21-23</sup>.

인체에 병변을 일으키는 병원성 *Vibrio*종 주로 해수에 서식하는 주요 균종으로는 *V. damsela*, *V. hollisae*, *V. alginolyticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. metchnikovii* 및 *V. vulnificus*가 알려져 있는데 이중 *V. hollisae*와 *V. parahaemolyticus*는 주로 설사를 주증상으로 하는 장관감염증을 일으키며 *V. damsela*는 창상 감염을 일으키고 *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* 그리고 *V. metchnikovii*들은 패혈증이나 균혈증의 원인이 되는 것으로 알려져 있다<sup>1,2,9,16,24-28</sup>.

*Vibrio vulnificus*는 과거 *Vibrio parahaemolyticus*<sup>29,30</sup>, unnamed marine *Vibrio*<sup>31</sup>, Halophilic non-cholera *Vibrio*<sup>32</sup> 또는 Lactose positive *Vibrio* 등<sup>33</sup>으로 기재되어 왔으며, 1971년 Baumann등<sup>34</sup>은

*Beneckea vulnifica*로 부르기를 제외하였으나 1979년 Farmer등<sup>35</sup>이 *Vibrio vulnificus*로 명명할 것을 주장하여 오늘에 이르고 있다.

현재까지 보고되어 있는 *Vibrio vulnificus* 감염은 크게 피부 창상감염과 경구감염으로 대별할 수 있으나<sup>36</sup>, 그러나 해수가 폐장으로 흡입되어 발생한 보고도<sup>37,38</sup> 있다. 피부 창상감염은 외상이 있는 환자가 오염된 해수에 노출되어 감염되고 초기에 피부 부종 및 괴저성 염증병변을 주소로하며 심하면 패혈증을 유발하여 치명적인 결과를 초래할 수 있으며, 경구감염은 오염된 생선이나 어패류등의 해산물을 생식하였을 때 장관내로 들어와 십이지장 점막을 뚫고 들어가 발열, 오한, 구토, 설사, 저혈압등의 식중독 비슷한 증상과 패혈증을 일으킨다 하였다. Waters와 Markowitz가<sup>39</sup> 87예의 *Vibrio vulnificus* 감염을 검색한 결과 51%에서 일차성 패혈증을, 40%에서 연부조직의 감염을 보였다고 하였다.

본 실험에서 정맥감염의 LD50은  $1.6 \times 10^7$  cells/ml로 경구감염시 LD50인  $2.5 \times 10^9$  cells/ml와 피부감염을 시켰을 때인 LD50인  $4 \times 10^7$  cells/ml보다 높았다. 1978년 Poole과 Oliver는<sup>22</sup> Lactose positive vibrio로 동물실험을 한 결과 생쥐내에 균  $10^6$ 을 피하주사시 심한 부종을 보이고 조직괴사에 빠졌지만 구강내로 주입시에는 어떠한 증상도 보이지 않았다고 하였는데 이런 LD50의 용량의 차이는 사용된 균주 독력의 차이나 생쥐의 숙주 방어능의 차이에서 기인한 결과로 생각된다.

장내감염인 경우 대부분 간문맥을 통하여 간의 세망내 피계로 관류되어 탐식되거나, 해독작용이 일어나기 때문에 더 많은 세균이 들어오면 감염이 되며 또, 피하 감염인 경우도 국소병변에서 증식된 다량의 세균 및 독소가 혈관으로 들어가 패혈증을 일으킬 수는 있으나 정맥 주입시 보다는 더 많은 양을 요한다. 따라서 간에 심한 기존의 병변이 있으면 비교적 적은 세균이 들어와도 심한 전신병변을 유발할 수 있으며, 동일한 양의 세균이라면 더 심한 패혈증이 나타나 치사율이 높게 나타날 것으로 생각된다<sup>2,16,40,41</sup>.

본 실험에서 건강한 생쥐에 1/2 LD50에 해당하는 균을 정맥주입한 군은 100% 생존하였으나 LD50의 2배 주입군은 6.3%의 생존율을 보였다. 이는 감염균수에 따라 발병이나 치사율에 큰 차이가 있음을 보여 주었고, 기존 질환이 없는 건강한 생쥐라도 감염균 수가 많으면 동일한 병변이나 경과를 취한다는 것을 시사한다고 하겠

으며, 또 건강한 사람에서도 발병한 예도 보고되어 있다<sup>37,42</sup>. 생쥐의 간을 0.05 ml의 사염화탄소를 투여하여 간손상을 일으켰을 때 정맥주입시킨 균의 생존율은 1/2 LD50 주입군에서는 43.8%, LD50 주입군은 28.1%, 그리고 2 LD50 주입군은 0%로, 경구감염 시킨 경우의 생존율인 68.8%, 46.9%, 18.8%와 피하감염 시킨 경우의 생존율인 59.4%, 40.6%, 12.5% 보다 적은 비율을 볼 수 있었다. 그리고 1.0 ml의 사염화탄소를 투여한 경우의 생존율은 1/2 LD50 주입군에서는 25.0%, LD50 주입군 9.4% 그리고 2 LD50 주입군에서는 0%로써 경구감염을 시킨 생존율인 50.0%, 37.5%, 0% 그리고 피하감염시킨 경우 생존율인 43.8%, 21.9%, 0% 보다 적은 생존율을 보여주었다.

이는 간손상을 받은 생쥐가 건강한 생쥐보다 적은 수의 *Vibrio*균에 감염될 수 있고, 동일한 세균이라도 간손상의 정도에 따라 치사율이 높음을 보여주는 것으로 이는 기존 간질환이 있는 사람이 쉽게 감염될 수 있고 치사율이 높다고 보고한 내용과 일치한다고 하겠다<sup>2,25,26</sup>. 그러나 주목할 점은 건강한 생쥐라도 감염균 수가 많으면 간손상이 있는 생쥐와 동일하게 감염이 유발된다는 사실이다. 또한 사망예의 대부분이 감염후 1일 부터 5일내에 사망하였으며, 특히 간손상은 2~3일 사이에 가장 많이 사망하여 조기 패혈증 내지 독혈증으로 사망한 것임을 알 수 있었고, 이는 사람의 경우에서 감염후 평균 73시간에 사망한 보고에<sup>15</sup>)와 같이 조직 패혈증 및 독혈증이 감염 초기의 사망의 원인이라 생각한다.

실험의 결과로 나온 각 장기의 병리조직학적 소견을 종합하여 보면 정맥주입군, 피하주입군 그리고 경구감염군 모두 같은 소견을 관찰할 수 있었고 다만 그 정도의 차이는 있어 정맥주입군에서 가장 많이 관찰되며 경구감염군이 제일 적었다. 간에서 울혈, Kupffer 세포증식, 간세포괴사 및 패혈성 염증, 문맥간조직 염증등을 관찰할 수 있었는데 울혈은 쇼크의 소견에도 포함시킬 수 있으며 기타 소견들은 모두 패혈증의 병변들이며, 세망내피계의 반응이 동시에 일어나고 있음을 보여주었다. 세균의 감염없이 사염화탄소만 투여한 동물의 간은 간소엽 중심성 간세포 지방변화 및 변성을 보일 뿐으로 *Vibrio* 감염에 의한 패혈증 소견과는 구분할 수 있었다.

폐장의 소견은 울혈 및 패혈성 염증이 주가 되고 심한 예는 출혈을 동반하고 있어 쇼크에 해당하는 소견과 패혈증의 소견으로 해석할 수 있었다. 패혈성 염증이 감염

24시간 이후에 사망한 예부터 더욱 분명한 점은 지금까지 보고된 인체감염예의 패혈증 증세 발현시간 관계와 유사하다 하겠다<sup>2,30,36,37,43</sup>).

뇌막 및 뇌실질은 건강한 생쥐에서도 LD50 감염군부터 화농성 염증이 유발되었고 사염화탄소를 0.05 ml 투여한 균의 2 LD50 감염군에서부터 소수에서 뇌실질의 염증도 동반되었다. 형태학적인 특징은 4일군까지는 중성구 침윤과 충혈을 주로 하는 급성 화농성 염증소견이고 그 이후에는 신경교세포의 증식과 림프구 침윤을 주로 하는 만성 염증소견이었다. 지금까지 단지 소수에서만 뇌막뇌염이 보고되어<sup>44,45</sup>) 있을 뿐인데 본 실험에서는 뇌막뇌염의 유발을 분명히 볼 수 있어 인체에 *Vibrio vulnificus* 감염시에도 일어날 수 있는 가능성을 제시한다고 하겠다.

신장은 대부분에서 충혈소견을 보여 쇼크의 소견에 부합되었고 패혈성 염증소견은 타장기에 비해 그 정도가 약하였다. 이는 신장조직의 항세균성 기전에 기인되는 것으로 추측된다. 심장의 소견은 울혈 및 패혈성 염증을 주 소견으로 하였으며 혈전형성도 심한 예에서는 관찰되어 역시 쇼크와 패혈증 소견으로 간주되었으며 이는 인체에서 발병한 급성 심근염 보고에와 유사하였다<sup>42</sup>).

위장관 소견은 거의 대부분 예에서 체양, 괴사 등 심한 병변은 볼 수 없었고, 간손상균의 소장 및 대장조직에서 *Vibrio vulnificus* LD50 및 2 LD50 주입군에서만 충혈 및 경미한 염증이 관찰될 뿐이었다. 비장의 소견도 정도의 차이는 있었으나 대부분 예가 심한 반응성 변화를 제시하여 패혈증 및 독혈증에 대한 반응으로 해석될 수 있었다.

*Vibrio vulnificus* 감염의 발생기전은 아직 확실히 규명되지는 못하였지만 지금까지 보고된 감염예에는 몇 가지 공통점이 있는데, 기존 질환으로 특히 간경화증, 만성 알콜중독증의 간질환, 심한 당뇨병 환자등의 면역학적 방어기전이 감소된 사람이 많으며, 발생 연령군도 40세 이상이 대부분이며 계절별 발생분포도 7월에서 9월까지 여름에 많으며 모두가 오염된 해산물을 먹든지 오염된 해수에 피부창상 부위가 노출되어 발생한 점이다<sup>1,2,30,38</sup>).

Poole과 Oliver<sup>22</sup>) 그리고 Bowdre등<sup>46</sup>)이 인체의 발생례와 비슷한 감염의 생쥐의 표본을 만들었는데 그들에 의하면 높은 농도의 균을 주입하면 높은 수에서 균혈증이 일어나서 혈관내액의 혈관외 유출, 심혈관 장애를 일



으며 사망에 이른다 하였다. 이러한 점을 고려해서 Blake 등<sup>12)</sup>은 *Vibrio vulnificus* 패혈증은 숙주의 방어 기전 결함에 의하여 발생된다고 하였으나, 다른 연구자들은 기존질환이 없는 건강한 사람에게 발생한 예를 보고 하여<sup>15,42)</sup> 본 실험의 결과와 종합해 볼 때, 기존질환의 유무가 발병의 절대적인 조건이 되지 못한다고 보아야겠다.

그러나 기존질환이 있는 경우에는 건강한 사람보다 쉽게, 그리고 더 적은 감염균수로도 발병되는 것은 사실이며, 그 이유에 대해서는 Wright 등<sup>47)</sup>은 간세포가 사염화탄소에 의해 파괴된 생쥐에서 혈청내 철의 농도가 증가하며, 균의 LD50을 상당히 낮추주었고 또한 철이 보강된 혈청내에서 *Vibrio vulnificus*의 증식이 훨씬 더 왕성했다고 보고하여 간의 장애에 의해 철의 대사장애가 있을 때 잘 생긴다고 하였고 DeMeo 등<sup>26)</sup>은 간경화증 환자의 혈청내에는 백혈구 화학주향성 억제인자가 있다고 하였으며, Conn은<sup>25)</sup> 간의 세망 내피세포의 탐식능력이 저하되고 문맥혈류의 우회로 세균 및 내독소가 직접 전신 순환혈류로 유입될 수 있다고 하였다. 또 Zide 등<sup>30)</sup>과 Craig 등<sup>48)</sup>은 용혈소에 의한 파종성 혈관내 응고증에 기인할 것이라는 의견을 보고한 바 있다.

*Vibrio vulnificus*가 패혈증과 창상감염을 일으키는 putative virulence factor로는 본 균이 생산하는 세포외성 cytolysin<sup>49,50)</sup>, protease<sup>51)</sup>, phospholipase<sup>52)</sup>, siderophores<sup>53)</sup>, protective antigen 활성을 가진 항식균성 표면항원<sup>54,55)</sup>, capsular material<sup>56)</sup> 이라는 연구들이 있다. 또한 *Vibrio vulnificus*가 다른 *Vibrio*와 달리 패혈증을 잘 일으키는 이유는 본 균이 사람의 혈청살균력에 비교적 내성이기 때문이라는 설<sup>57)</sup>과 본 균이 혈청보체 활성화작용이 낮기 때문이라는 보고<sup>58)</sup>가 있다.

이상의 고찰을 요약하면 *Vibrio vulnificus* 감염은 개체의 방어기전, 기존질환의 유무, 감염균수, 감염경로 등 여러가지 복합적 인자가 작용하리라 생각되나, 본 실험결과에서 제시된 바와 같이 건강한 동물에서도 감염균수가 많으면 동일한 감염이 유발될 수 있다는 점을 유의하여야 하겠다.

## 결 론

이에 저자는 생쥐의 간장을 사염화탄소로 파괴시킨 후 *Vibrio vulnificus*균을 정맥내 주입, 피하주입 그리고

경구투입하여 패혈증을 실험적으로 야기시킨 후, 전신 장기에 발생하는 형태학적인 변화는 경시적으로 추구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 생쥐에서 *Vibrio vulnificus* 정맥주사시 LD50은  $1.6 \times 10^7$ 이었고, 피하주사시 LD50은  $4 \times 10^7$ , 그리고 경구감염의 LD50은  $2.5 \times 10^9$ 이었다.

2) 사염화탄소로 간장을 파괴시키지 않은 생쥐에서 *Vibrio vulnificus* LD50의 1/2 투여군은 100% 모두 생존하였으나, 2 LD50 주입군은 정맥주사시 8.3%의 생존율을, 피하주사시 18.8%, 그리고 경구감염시는 43.8%의 생존율을 보였다.

3) 사염화탄소를 0.05 ml 투여한 생쥐중 *Vibrio vulnificus* 1/2 LD50을 정맥내 투여군은 43.8%, LD50 주입군은 28.1%, 그리고 2 LD50 주입군은 0%의 생존율을 보여 피하감염시의 59.4%, 40.6%, 12.5% 그리고 경구감염시의 68.8%, 46.8%, 18.8%보다 높은 사망율을 보였다. 그리고 정맥내로 균을 주입한 경우 사염화탄소를 0.1 ml 투여군의 생존율은 각각 25.0%, 9.4%, 0%를 보여 피하감염시의 43.8%, 21.9%, 0%와 경구감염시의 50.0%, 37.5%, 0%보다 높은 사망율을 나타내었고 간손상후 현저한 생존율의 감소를 보이는 것을 알 수 있었다.

4) 병리조직학적 소견은 공히 같았으며 정맥주입, 피하감염, 경구감염의 순으로 그 정도가 심하였다.

5) 간장은 Kupffer 세포증식, 피사 및 문맥간격의 염증을 나타내고, 폐장은 울혈, 출혈, 패혈성염증 및 혈관염등을 나타냈으며, 뇌막염 소견을 보였는데 이들 병변은 간손상 정도와 주입균수가 많을수록 더 빈번하게 나타났다.

6) 신장과 심장은 울혈 및 염증성 반응을 보였으며 그 정도는 간손상 정도 및 주입균의 증가에 따라 더 빈번하게 나타났다. 위장관은 대부분 특이 소견을 보이지 않았고 비장은 거의 모든 예에서 반응성 변화를 보였다.

이상의 결과를 종합하면 생쥐에 있어 *Vibrio vulnificus*의 정맥내 주입, 피하주입 그리고 경구감염의 순으로 사망율이 높아지며 또 간손상 정도에 따라 사망율이 높아지고, 각 장기의 병변의 차이는 났으나, 간손상이 없어도 주입균의 양에 따라 전신감염을 유발시킬 수 있으며, 각 장기에 발생하는 병변은 패혈성 염증 및 내독소에 의하고, 감염초기에 대부분 사망하는 것은 주로 내독소에 기인되리라 생각하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC: Disease caused by a marine *Vibrio*. *N Eng J Med* 300:1-5, 1979
- 2) Blake PA, Weaver RE, Hollis DG: Diseases of humans (other than cholera) caused by *Vibrio*. *Annu Rev Microbiol* 34:341-367, 1980
- 3) Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, Janowski HT, Baldy LM, Gunn RA: Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections: Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 109:318-323, 1988
- 4) Roland FP: Leg gangrene and endotoxic shock due to *Vibrio parahaemolyticus* an infection acquired in New England coastal waters. *N Eng J Med* 282:1306, 1970
- 5) 국연근, 전인기, 김영표 : Case of diagnosis 3예, 제 32차 대한피부과학회 춘계학술대회 초록집 p 16, 1980
- 6) Bonner JR, Coker AS, Berryman CR: Spectrum of *Vibrio* infection in a gulf coast community. *Ann Intern Med* 99:464-469, 1983
- 7) Johnston JM, Becker SF, McFarland LM: *Vibrio vulnificus*: Man and the sea. *JAMA* 253:2850-2853, 1985
- 8) Tacket CO, Brenner F, Blake PA: Clinical features and an epidemiologic study of *Vibrio vulnificus* infections. *J Infect Dis* 149:558-561, 1984
- 9) 김동립, 박석돈 : 백서 부강 비만세포의 *Vibrio vulnificus*에 의한 histamine 유리효과. 대한의학협회지 33:194-198, 1990
- 10) 하대유, 김문중, 박영민, 이현구 : 한국 연안해수 및 어류에 있어서의 *Vibrio vulnificus* 분포와 분리균의 생물학적 특성. 대한미생물학회지 23:35-49, 1988
- 11) Hoffman TJ, Nelson B, Darouiche R, Rosen T: *Vibrio vulnificus* septicemia. *Arch Intern Med* 148:1825-1827, 1988
- 12) Jordan JH, Flynn T: *Vibrio sepsis* in a cirrhotic patient. *South Med J* 82:799-800, 1989
- 13) Reichelt TL, Baumann P, Baumann L: Study of genetic relationships among marine species of the Genus *Beneckea* and *Photobacterium* by means of *in vitro* DNA/DNA hybridization. *Arch Microbiol* 11:101-120, 1976
- 14) 구정순, 김대원, 한규섭, 석종성, 박명희, 김상인 : Lactose fermenting *Vibrio* (*Vibrio vulnificus*) 패혈증 5예. 대한병리학회지 16:463-469, 1982
- 15) 김영표, 전인기, 이재준 : *Vibrio vulnificus* 감염증. 대한의학협회지 28:773-780, 1985
- 16) Park SD, Sohn HS, Moon HB, Na YH, Kim YP: *Vibrio vulnificus* gangrene. *J Korean Med Assoc* 28:681-691, 1985
- 17) 윤도준, 장환일, 양문호 : 생쥐의 *Vibrio vulnificus* 패혈증 및 이에 병발되는 뇌막뇌염에 관한 실험적 연구. 경희의학지 4:237-257, 1988
- 18) 최중용, 윤충, 양문호 : 생쥐의 *Vibrio vulnificus* 장내감염에 관한 실험적 연구. 경희의학지 3:433-454, 1987
- 19) 한을남, 허충립, 양문호 : 실험적으로 유발한 *Vibrio vulnificus* 감염에 관한 병리조직학적 연구. 경희의대 논문집 12:205-227, 1987
- 20) Reed LJ, Muench H: A simple methods of estimating fifty percent end points. *Am J Hyg* 27:493-497, 1938
- 21) Hollis DG, Weaver RE, Baker CN, Thornsberry C: Halophilic vibrio species isolated from blood cultures. *J Clin Microbiol* 3:425-431, 1976
- 22) Poole MD, Oliver JD: Experimental pathogenicity and mortality in ligated ileal loop studies of the newly reported halophilic lactose-positive *Vibrio* species. *Infect Immun* 20:126-129, 1978
- 23) Von Graevenitz A, Carrington GC: Halophilic vibrio from extraintestinal lesions in man. *Infection* 1:54-57, 1973
- 24) 박영민, 황희성, 홍준의, 하대유 : *Vibrio damsela* 감염에 의한 Hematocrit치의 변화. 대한미생물학회지 23:179-184, 1988
- 25) Conn HO: Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms: A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 60:568-580, 1964
- 26) DeMeo AN, Andersen BR: Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *N Eng J Med* 286:735-740, 1972
- 27) Love M, Teebken-Fisher D, Hose JE, Farmer III JJ, Hichmann FW, Fanning GR: *Vibrio damsela*, a marine bacterium, caused skin ulcers on the damselfish *Chromis functicpinnis*. *Science* 214:1139-1140, 1981
- 28) Morris JG Jr, Wilson R, Hollis DG, et al: Illness caused by *Vibrio damsela* and *Vibrio hollisae*. *Lancet* 1:1294, 1982
- 29) Weaver RE, Ehrenkranz SM: *Vibrio parahaemolyticus* septicemia. *Arch Intern Med* 135:197,

- 1975
- 30) Zide N, Davis J, Ehrenkranz NJ: *Fulminating Vibrio parahaemolyticus septicemia: A syndrome of erythema multiforme, hemolytic anemia and hypotension. Arch Intern Med 133:479-481, 1974*
  - 31) Fernandez CR, Pankey GA: *Tissue invasion by unnamed marine Vibrio. JAMA 233:1173-1176, 1975*
  - 32) Thornsteinsson SB, Minuth JM, Musher DM: *Clinical manifestations of halophilic non-cholera vibrio infections. Lancet 2:1283-1284, 1974*
  - 33) Mertens A, Nagler J, Hansen W, Gepts-Friedenrich E: *Halophilic lactose positive vibrio in a case of fatal septicemia. J Clin Microbiol 9:233-235, 1979*
  - 34) Baumann P, Baumann L, Reichelt JL: *Toxonomy of marine bacteria: Beneckea parahaemolyticus and Beneckea alginolytica. J Bacteriol 113:1144-1155, 1973*
  - 35) Farmer JJ: *Vibrio (Beneckea) vulnificus, the bacterium associated with septicemia and the sea. Lancet 2:903, 1979*
  - 36) Wickboldt LG, Sanders CV: *Vibrio vulnificus infection: Case report and update since 1970. J Am Acad Dermatol 9:243-251, 1983*
  - 37) Kelly MT, Avery PM: *Lactose positive Vibrio in seawater: A case of pneumonia and septicemia in a drowning victim. J Clin Microbiol 11:278-280, 1980*
  - 38) Oliver JD, Wamer RA, Cleland DR: *Distribution of Vibrio vulnificus and other lactose fermenting Vibrios in the marine environment. Appl Environ Microbiol 45:985-998, 1983*
  - 39) Waters B, Markowitz SM: *Grand rounds: Infections due to halophilic Vibrio. Va Med 112:33-37, 1985 (Cited from reference 11)*
  - 40) Castillo LE, Winslow DL, Pankey GA: *Wound infection and septic shock due to Vibrio vulnificus. Am J Trop Med Hyg 30:844-848, 1980*
  - 41) Chong YS, Park MY, Lee SY: *Vibrio vulnificus septicemia in a patient with liver cirrhosis. Yonsei Med J 23:146-152, 1982*
  - 42) Kelly MT, McCormick WF: *Acute bacterial myositis caused by Vibrio vulnificus. JAMA 246:72-73, 1981*
  - 43) Ryan WJ: *Marine vibrios associated with superficial septic lesions. J Clin Pathol 29:1014-1015, 1976*
  - 44) Ferrington ER, Rand CH Jr, Mewborn A: *Non-cholera Vibrio septicemia and meningoencephalitis. Ann Intern Med 81:401, 1974*
  - 45) Prats G, Mirelis B, Pericas R, Vergen G: *Non-cholera Vibrio septicemia and meningoencephalitis. Ann Intern Med 82:848-849, 1975*
  - 46) Bowdre JH, Poole MD, Oliver JD: *Edema and hemoconcentration in mice experimentally infected with Vibrio vulnificus. Infect Immun 32:1193-1199, 1981*
  - 47) Wright AC, Simpson LM, Oliver JD: *Role of iron in the pathogenesis of Vibrio vulnificus infection. Infect Immun 34:503-507, 1981*
  - 48) Craig DB, Stevensons DL: *Halophilic Vibrio species. South Med J 73:1285-1287, 1980*
  - 49) Gray LD, Kreger AS: *Putrifaction and characterization of an extracellular cytotoxin produced by Vibrio vulnificus. Infect Immun 48:62-72, 1985*
  - 50) Kreger AS, Lockwood D: *Detection of extracellular toxins produced by Vibrio vulnificus. Infect Immun 33:583-590, 1981*
  - 51) Kothary MH, Kreger AS: *Production and partial characterization of an elastolytic protease of Vibrio vulnificus. Infect Immun 50:534-539, 1985*
  - 52) Testa J, Danied LW, Kreger AS: *Extracellular phospholipase A2 and lysophospholipase produced by Vibrio vulnificus. Infect Immun 45:458-463, 1984*
  - 53) Simpson LM, Oliver JD: *Siderophore production by Vibrio vulnificus. Infect Immun 41:644-649, 1983*
  - 54) Kreger AS, Dechatelet L, Shirley P: *Interaction of Vibrio vulnificus with human polymorphonuclear lymphocyte: Association of virulence with resistance to phagocytosis. J Infect Dis 144:244-248, 1981*
  - 55) Kreger AS, Gray LD, Testa J: *Protection of mice against Vibrio vulnificus disease by vaccination with surface antigen preparations and anti-surface antigen antisera. Infect Immun 45:537-543, 1984*
  - 56) Yoshida S, Ogawa M, Mizaguchi Y: *Relation of capsular materials and colony opacity to virulence of Vibrio vulnificus. Infect Immun 47:446-451, 1985*
  - 57) Carruthers MM, Kabat WJ: *Vibrio vulnificus (lactose-positive Vibrio) and Vibrio parahaemolyticus differ in their susceptibilities to human serum. Infect Immun 32:964-966, 1981*
  - 58) Tamplin ML, Specter S, Rodrick GE, Friedman H: *Differential complement activation and susceptibility to human serum bactericidal action by Vibrio species. Infect Immun 42:1187-1190, 1983*

— Abstract —

## An Experimental Study of *Vibrio vulnificus* Infection in Mice

Moon Ho Yang, M.D.

*Department of Pathology, School of Medicine,  
Kyung Hee University*

An experimental study of *Vibrio vulnificus* infection has been performed with the intravenous, subcutaneous and oral inoculation of *Vibrio vulnificus* into ICR mice.

The results are as follows:

- 1) The LD50 of the intravenous, subcutaneous and oral inoculation of *Vibrio vulnificus* were  $1.6 \times 10^7$  cells/ml,  $4.0 \times 10^7$  cells/ml, and  $2.5 \times 10^9$  cells/ml, respectively.
- 2) In the experimental group without treatment with CC14, the survival rates for intravenous inoculation were 100% (1/2 LD50), 39.1% (LD50), and 8.3% (2 LD50). The survival rates for subcutaneous inoculation groups were 100% (1/2 LD50), 46.9% (LD50), and 18.8% (2 LD50). And the survival rates for oral inoculation

groups were 100% (1/2 LD50), 53.1% (LD50), and 43.8% (2 LD50).

- 3) In those treated with CC14 0.05 ml, the survival rates for intravenous inoculation groups were 43.8% (1/2 LD50), 29.1% (LD50), 0% (2 LD50). The survival rates for subcutaneous inoculation groups were 59.4% (1/2 LD50), 40.6% (LD50), and 9.4% (2 LD50). The survival rates for oral inoculation groups were 68.8% (1/2 LD50), 46.9% (LD50), and 18.8% (2 LD50). In those treated with CC14 0.1 ml, the survival rates for intravenous inoculation groups were 25.0% (1/2 LD50), 10.4% (LD50), and 0% (2 LD50). The survival rates for subcutaneous inoculation groups were 43.8% (1/2 LD50), 21.9% (LD50), 0% (2 LD50). The survival rates for oral inoculation groups were 50.0% (1/2 LD50), 37.5% (LD50), and 0% (2 LD50).

- 4) Liver, lungs, meninges and brain, kidneys, heart, gastrointestinal tract and spleen showed septic inflammatory findings. Their degree of inflammation were different according to the severity of hepatic damage and the inoculum size.

---

**Key Words:** *Vibrio vulnificus* infection, Histopathologic findings, Experiment



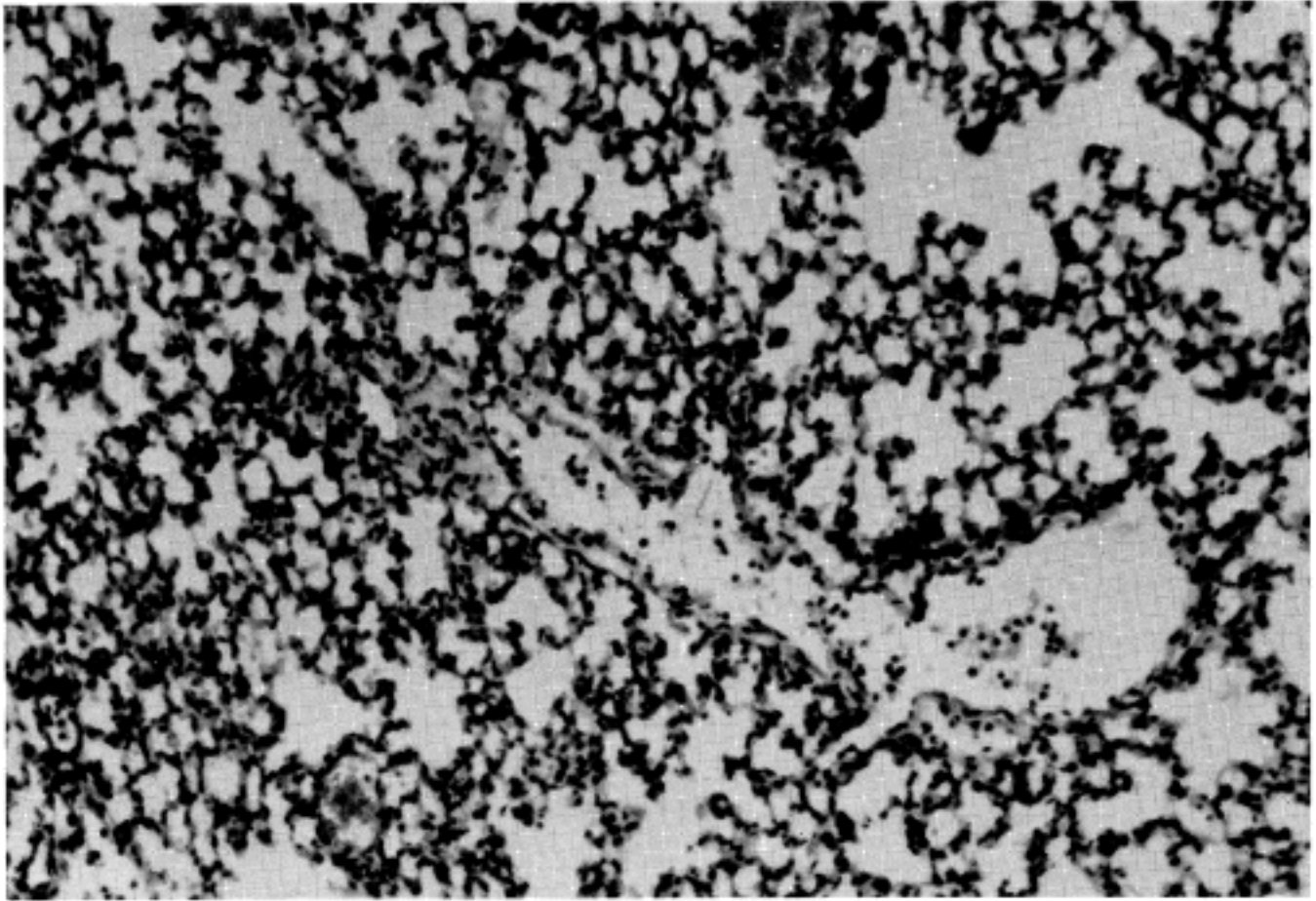


Fig. 1. Lung, CC14 (-), 1/2 LD50, P.O., 2 days, showing no specific change.

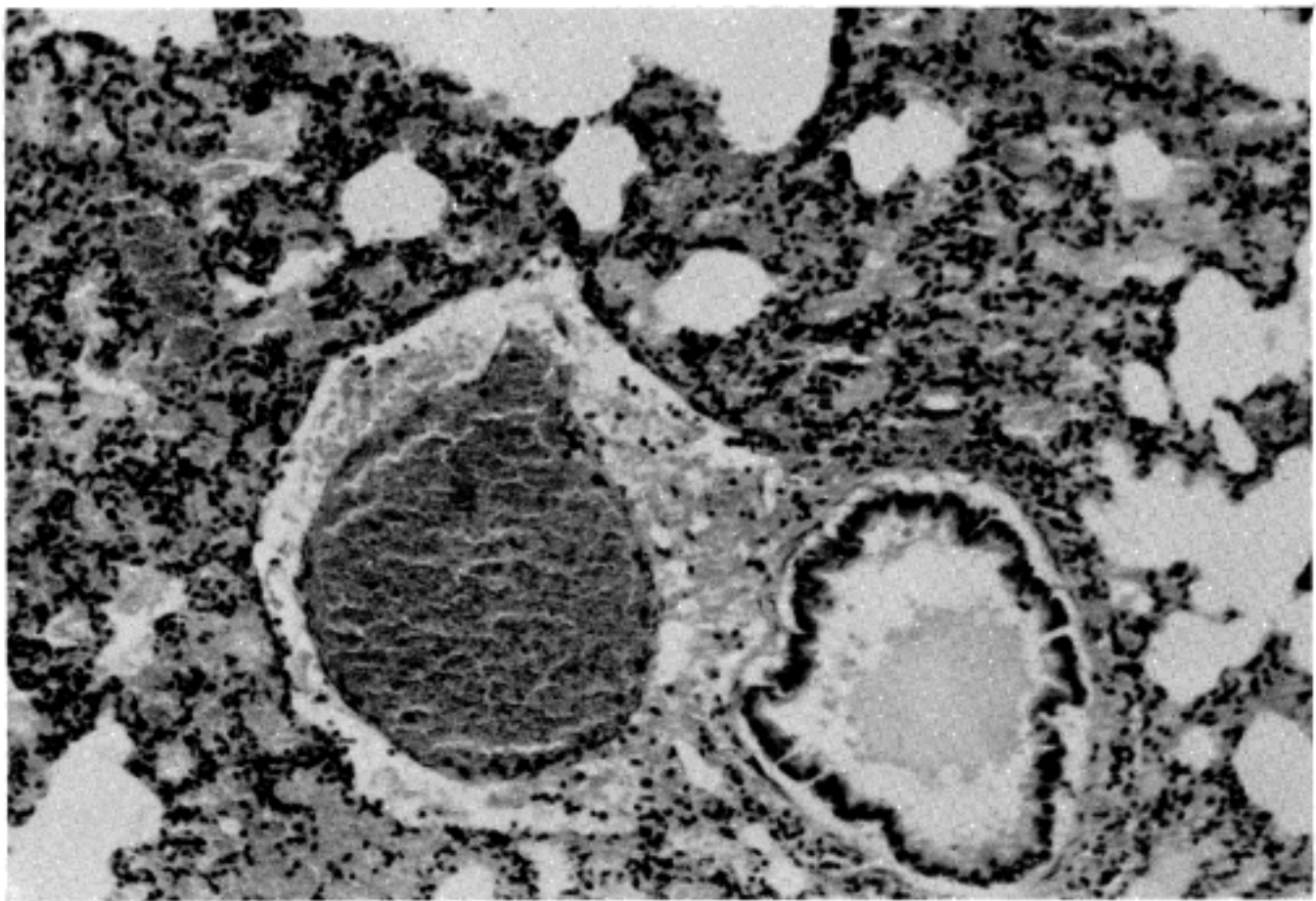


Fig. 2. Lung, CC14 (-), 2 LD50, I.V., 4 days, showing emphysematous change with diffuse congestion and hemorrhage.

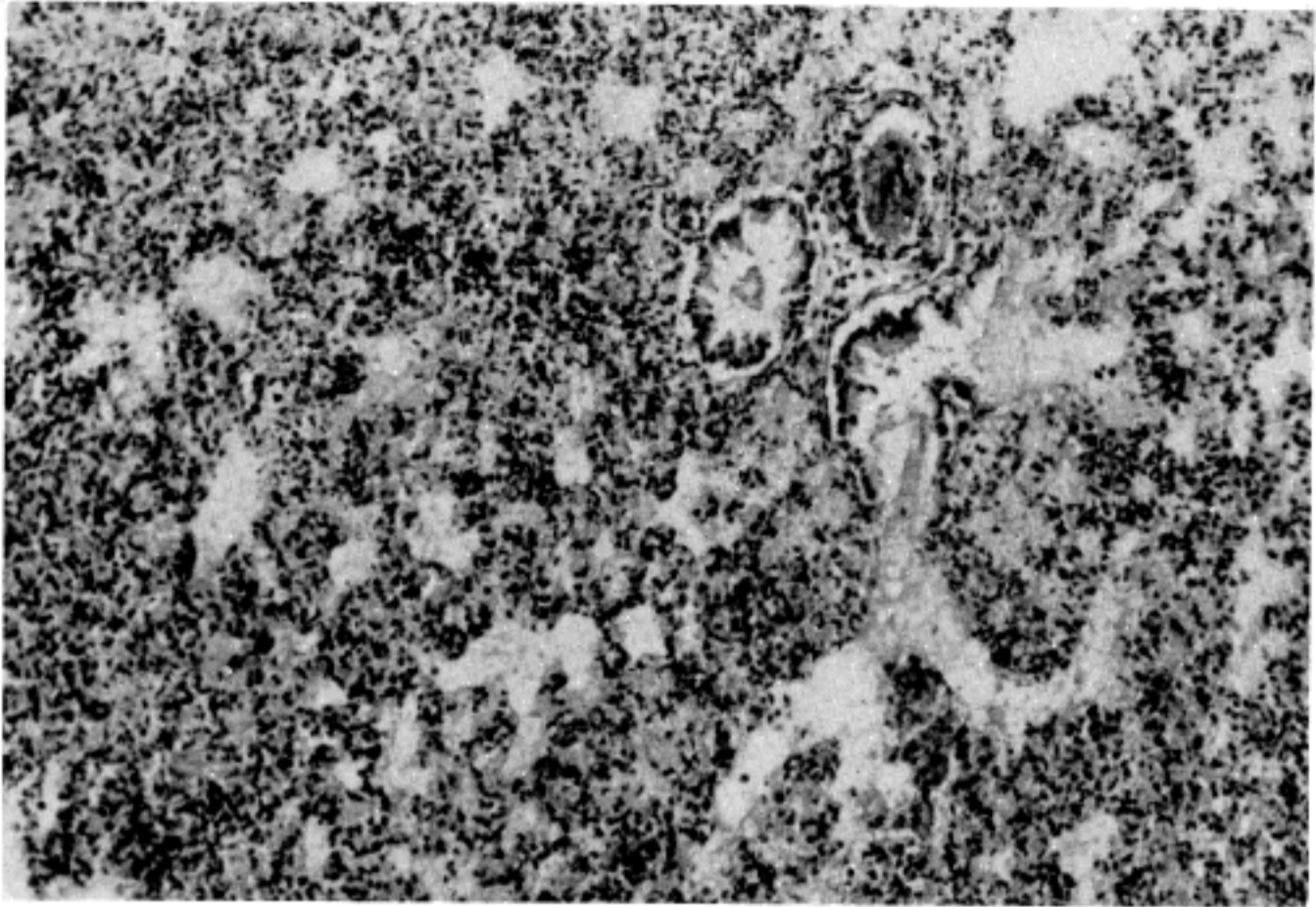


Fig. 3. Lung CC14 0.05 ml, 1/2 LD50, S.C., 4 days, showing pneumonic consolidation.

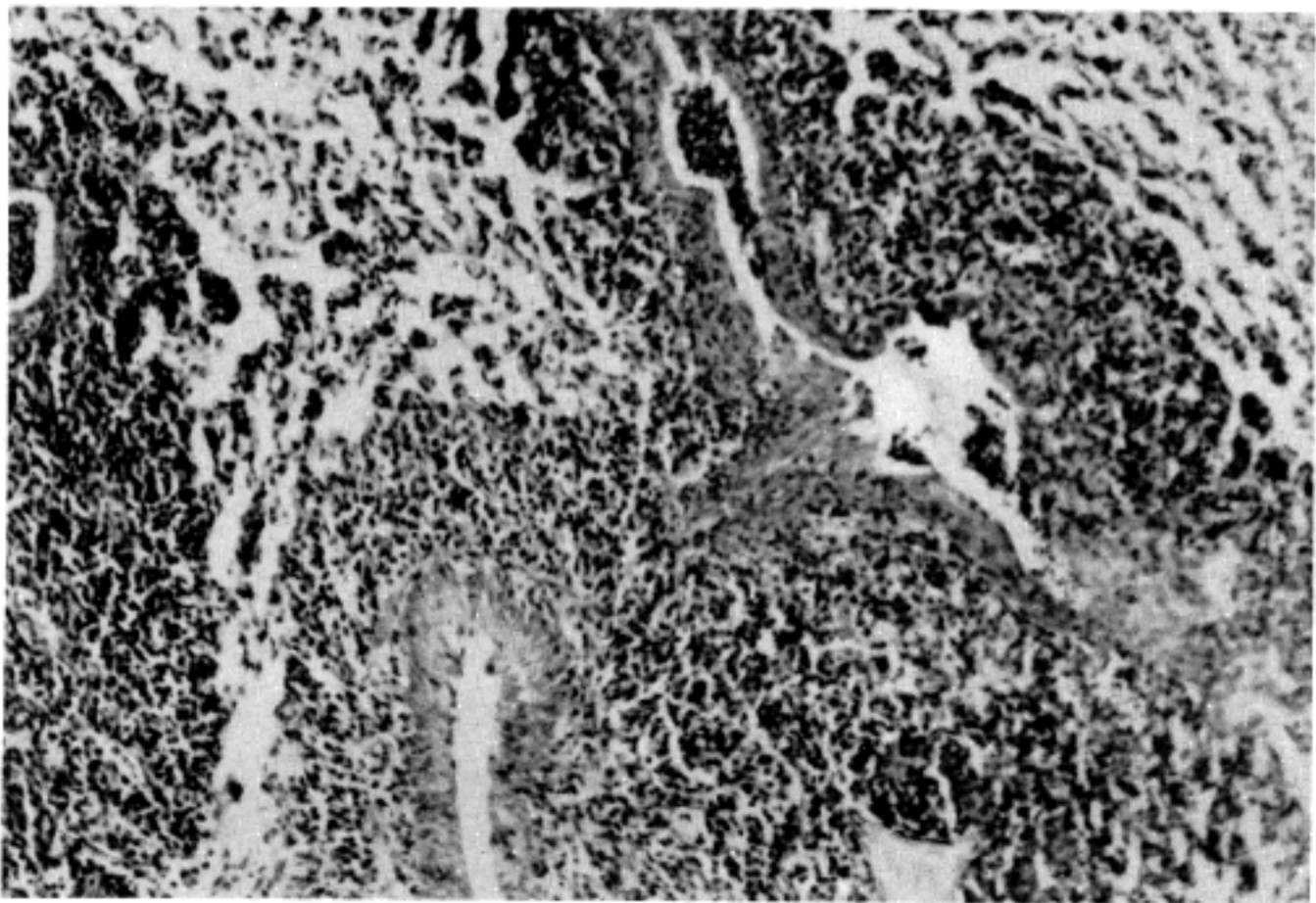
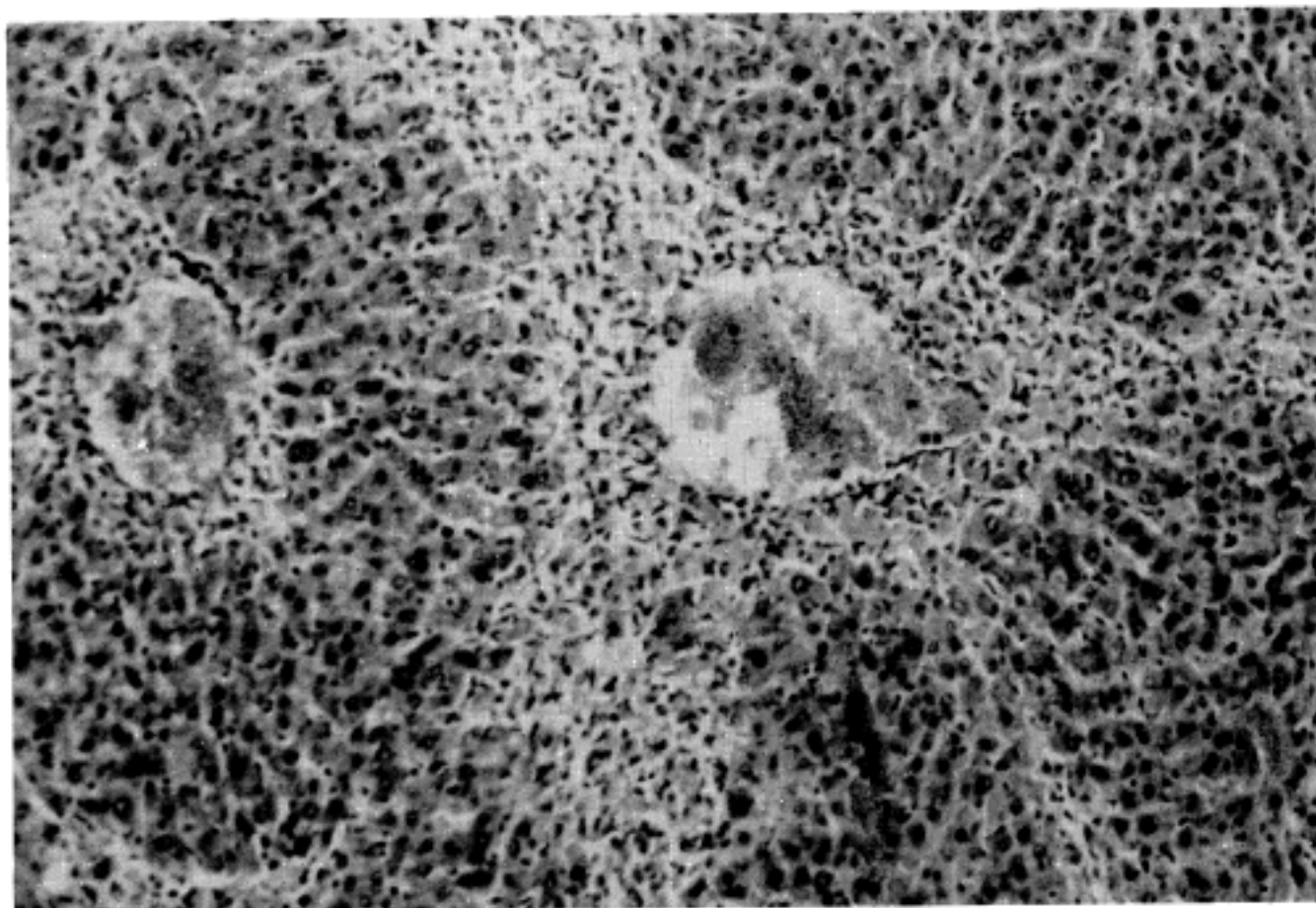
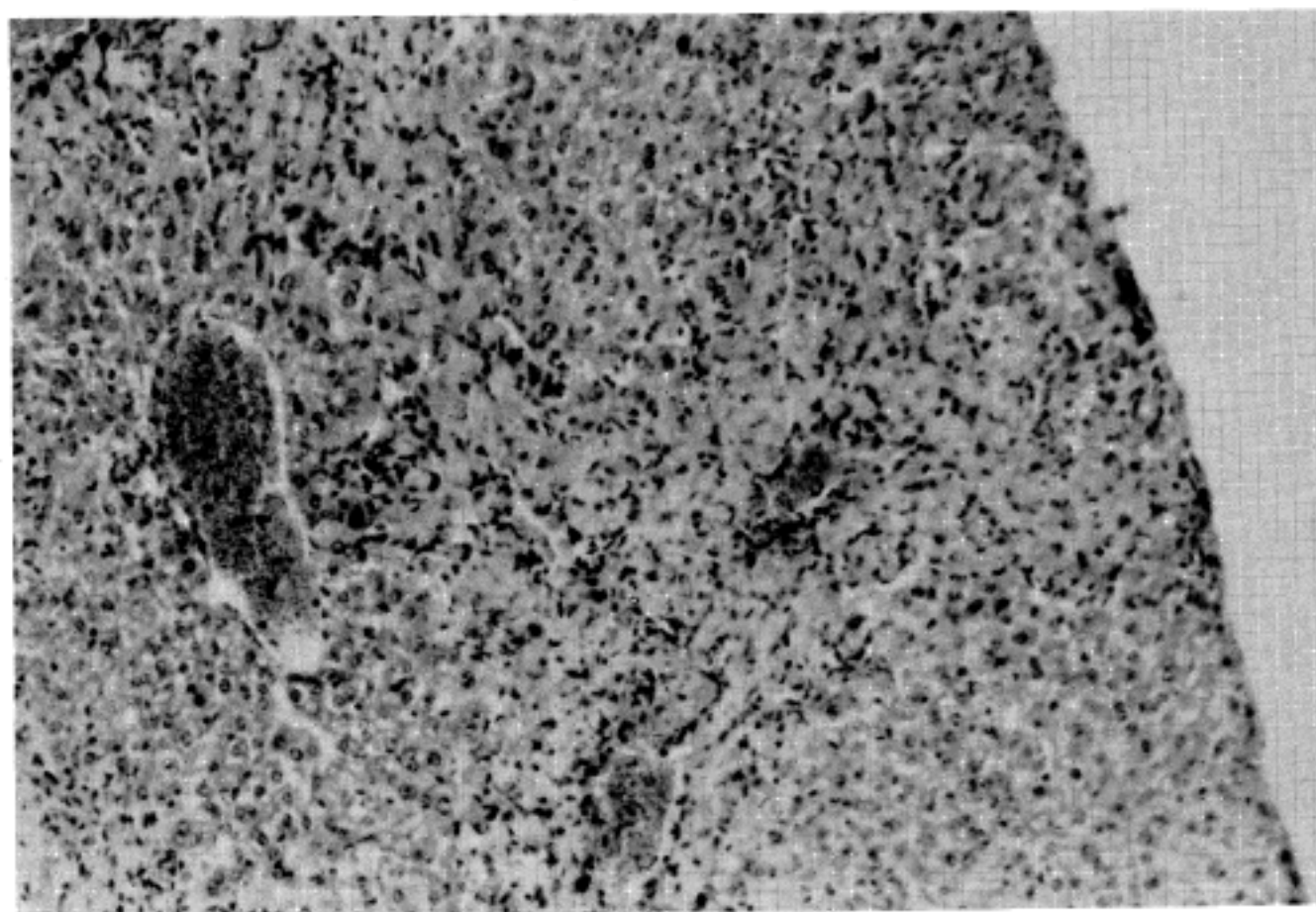


Fig. 4. Lung, CC14 0.1 ml, 2 LD50, I.V., 4 days, showing septic inflammation and abscess formation.





**Fig. 5.** Liver, CC14 0.05 ml, LD50, S.C., 6 days, showing confluent necrosis with septic inflammation.



**Fig. 6.** Liver, CC14 0.1 ml, 2 LD50, I.V., 2 days, showing confluent necrosis.



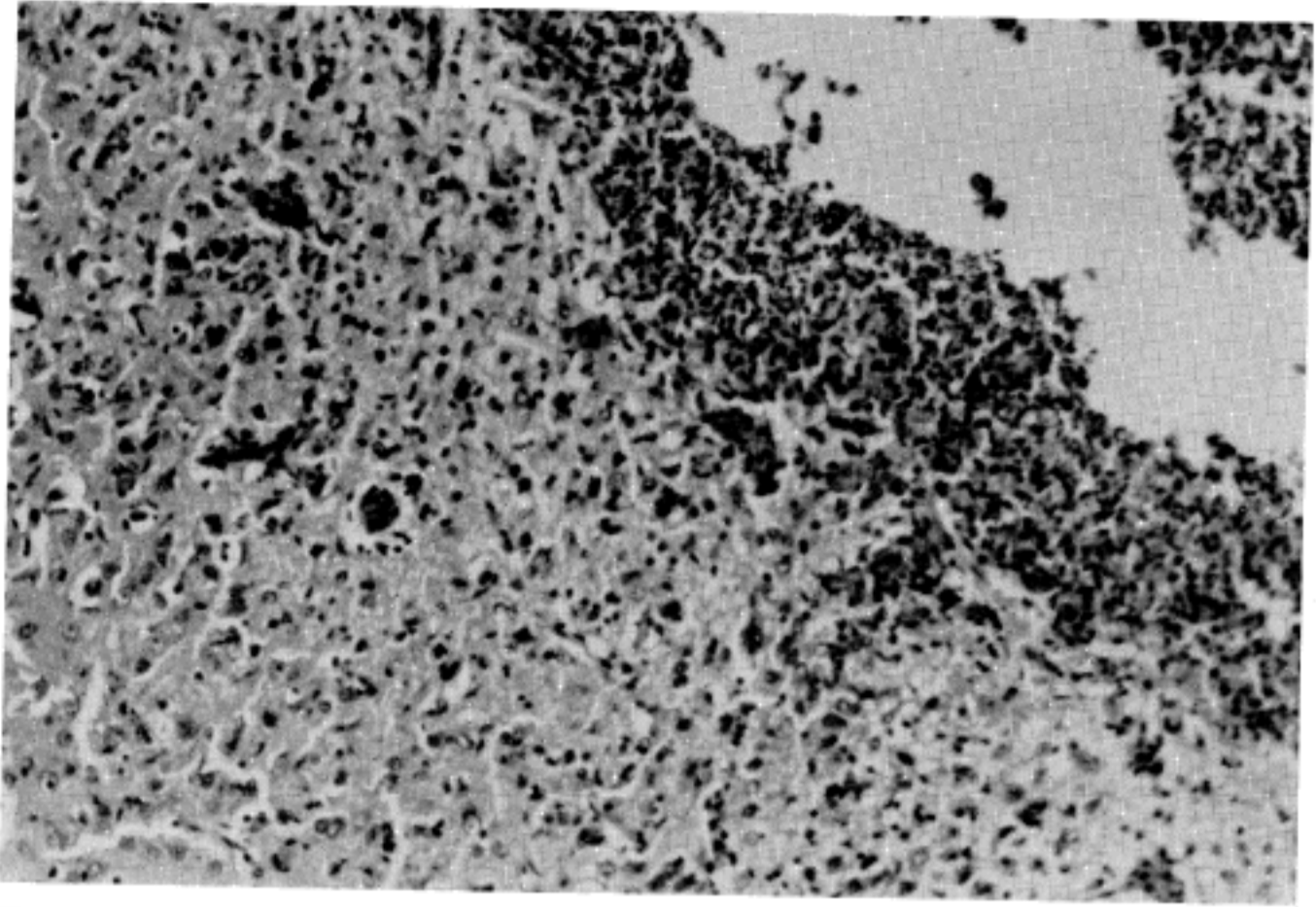


Fig. 7. Brain, CC14 0.05 ml, 2 LD50, P.O., 4 days, showing acute suppurative leptomeningitis.

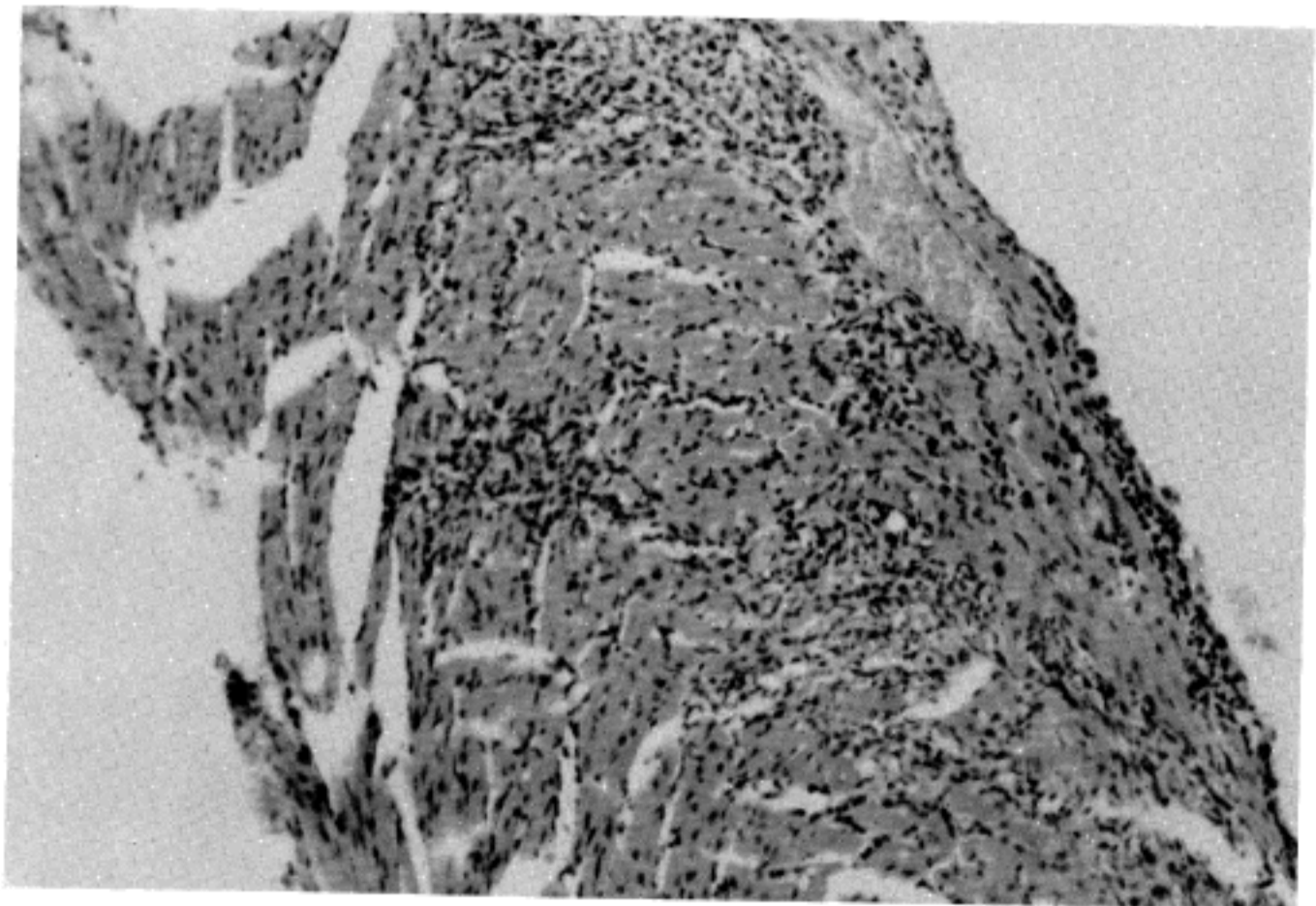


Fig. 8. Heart, CC14 0.05 ml, 2 LD50, I.V., 4 days, showing acute and suppurative myositis.

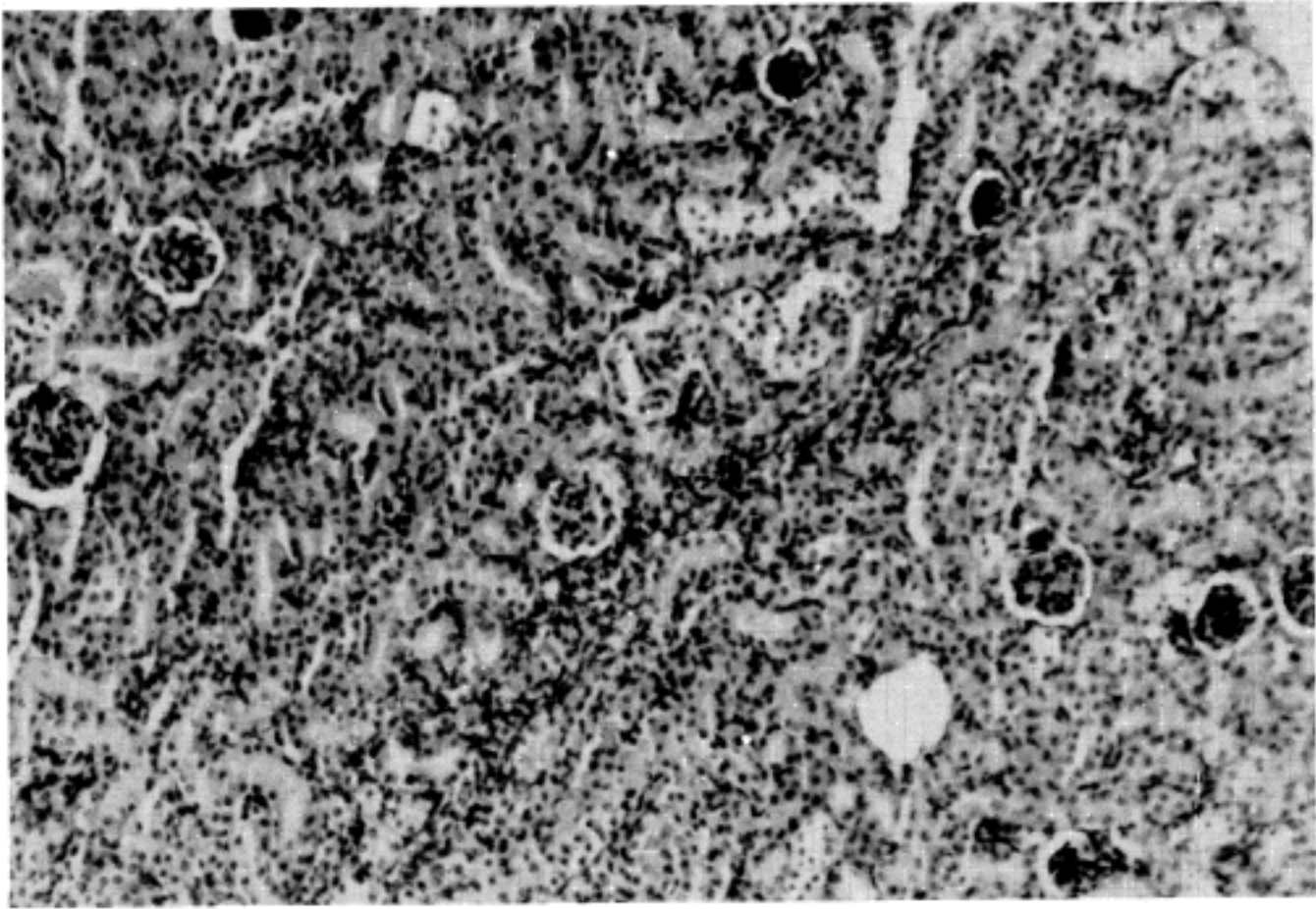


Fig. 9. Kidney, CC14 0.1 ml, LD50, I.V., 2 days, showing acute interstitial nephritis.

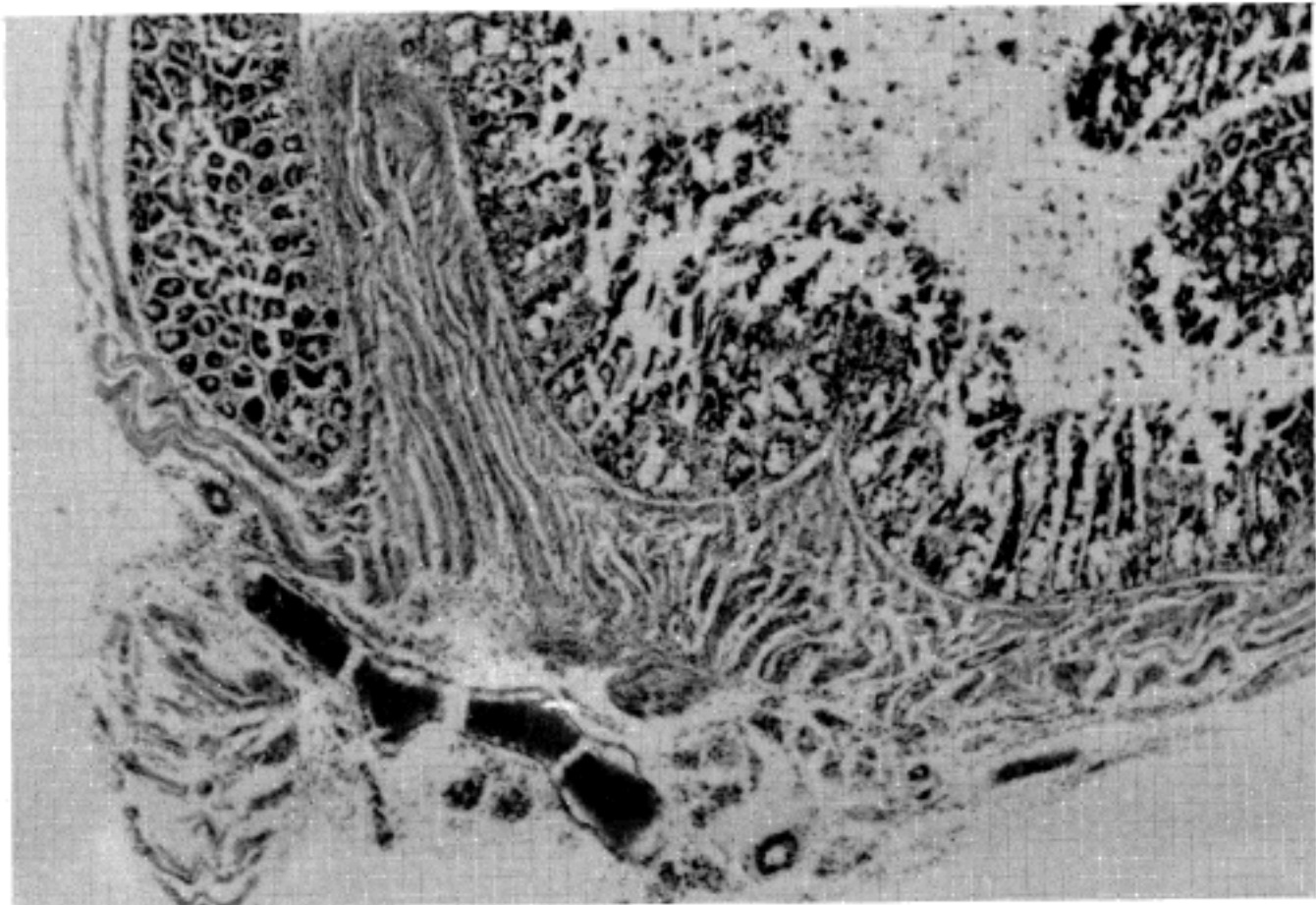


Fig. 10. Colon, CC14 0.1 ml, 2 LD50, I.V., 2 days, showing acute inflammation with peritonitis.