

광견의 소뇌에서 발견한 Negri소체

— 광학 및 전자현미경 소견 —

국군수도병원 병리과, 중앙대학교* 및 서울대학교** 의과대학 병리학 교실

박언섭 · 박용욱* · 유재형* · 송계용* · 지제근**

Negri Bodies in Rabid Dog

— Light and Electron Microscopic Findings —

Eon Sub Park, M.D.* Young Uk Park, M.D.** Jae Hyung Yoo, M.D.**
Kye Yong Song, M.D.** and Je G. Ghi, M.D.**

Department of pathology, Capital Army Forces General Hospital*,
College of Medicine, Chung Ang University**, Seoul National University Children's Hospital***

Rabies is a fatal viral encephalitis to which all mammals, including man are susceptible. This virus, the genus of Rhabdovirus, is usually present in the saliva of infected animals and is transmitted by their bite. As a rule the virus enter the CNS by ascending along peripheral nervous system and extremely variable in extent.

Negri bodies are appear in about 75% of cases. These bodies are eosinophilic, usually rounded inclusions and is located in the cytoplasm of the neurons, most frequently in the pyramidal neurons of the Hippocampus and the Purkinje cells of the cerebellum.

We have experienced a case of canine rabies that showed Negri bodies in the Purkinje cells along with diffuse degenerative encephalitis and perivascular mononuclear cells infiltration. The Negri bodies were best demonstrated by Negri body staining although routine H-E stained was also useful. There inclusion bodies were located exclusively in the cytoplasm, and were found occasionally. Electron microscopic findings of the Negri bodies showed aggregates of bullet-shaped nucleocapsids.

We report a Negri body found in the brain of rabid dog with the light and electron microscopic findings. (Korean J Pathol 1992; 26: 615~619)

Key Words: Negri body, Rabies, Dog, Purkinje cell

서 론

1903년 이태리의 Negri가 광견병에 걸린 동물의 뇌 신경세포내에서 봉입체의 존재를 발견한 이래 이 봉입체는 Negri 또는 Lyssa소체라고 불려지고 있으며, 현재까지도 광견병의 진단에 매우 특징적인 병리조직학적 소견으로 알려져 있다^{1,2)}.

Negri소체는 광견병 중 약 75~80%의 빈도로 발견

되며 주로 중추신경계의 신경세포질에서 관찰된다^{1,3,4)}.

Negri소체의 발견은 광견병의 확진에 매우 중요하나 Negri소체에 대한 전자현미경적 소견은 바이러스 접종으로 광견병을 유발시킨 동물에서 보고⁵⁻⁹⁾되어 있을 뿐 자연적으로 가상바이러스(street virus)에 감염된 광견의 뇌세포에서 전자현미경으로 관찰된 예는 국내외적으로 보고가 없는 실정이다.

최근 저자들은 광견(Rabid dog)으로 의심되어 관찰하던 중 사망한개의 부검에서 전반적 뇌염의 소견외에 소뇌의 신경세포내에서 Negri소체를 관찰하여 광견병이라 진단하고 이에 대한 전자현미경검사를 실시하여 특징적 바이러스 구조물을 관찰하였다.

접 수: 1992년 5월 13일, 게재승인: 1992년 8월 6일
주 소: 서울특별시 용산구 한강로 3가 65-207, 우편번호 140-757
중앙대학교 의과대학 용산병원 해부병리과, 박언섭

게 짊으면서 안절부절하다가 다음날 죽었다.

증 례 보고

강원도 양구에 근무하는 2명의 사병이 그들이 보호하고 있던 강아지에 우측 엄지손과 손등을 물려 본원에 내원하였다. 과거력상 강아지는 2수전에 성체불명의 다른 잡견에 의해 심하게 상처를 입었기에 이들 사병이 보호 관찰 중이었다. 귀찮 10일경에 강아지는 눈물과 침을 많이 흘리면서 공격적인 행동을 보였으며 주위 사람들에게 달려들이 물기도 하였다. 그후 심하

병리학적 소견

개는 죽은후 뇌를 적출하여 본원으로 보내었다. 적출된 뇌는 크기가 8.0×5.5×5.0 cm, 무게는 130 gm이 있으며 외견상 formalin고정후의 절단면에서 강도의 침상출혈과 부종을 보였다(Fig. 1).

평화현미경소견상 대뇌, 소뇌 및 뇌간에 광범위한 미만성, 비화농성염증이 관찰되었고 울혈, 침상출혈, 혈

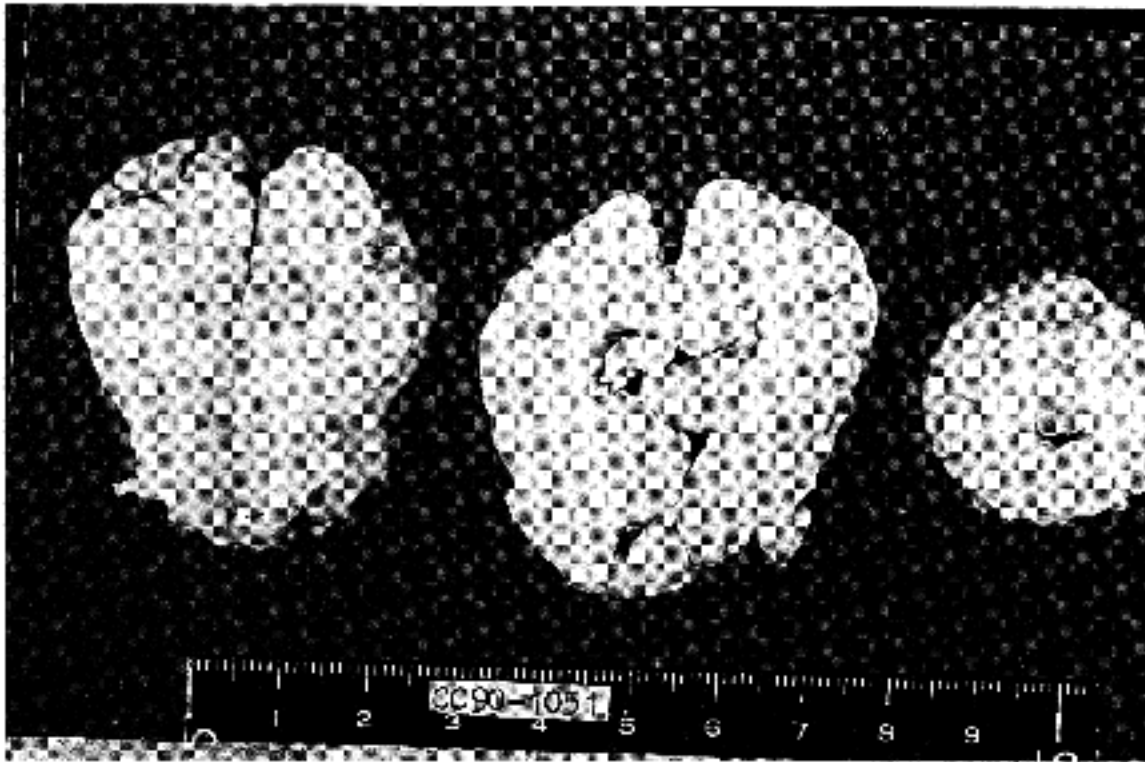


Fig. 1. Cut section of the canine brain, showing mild edema and petechial hemorrhage.

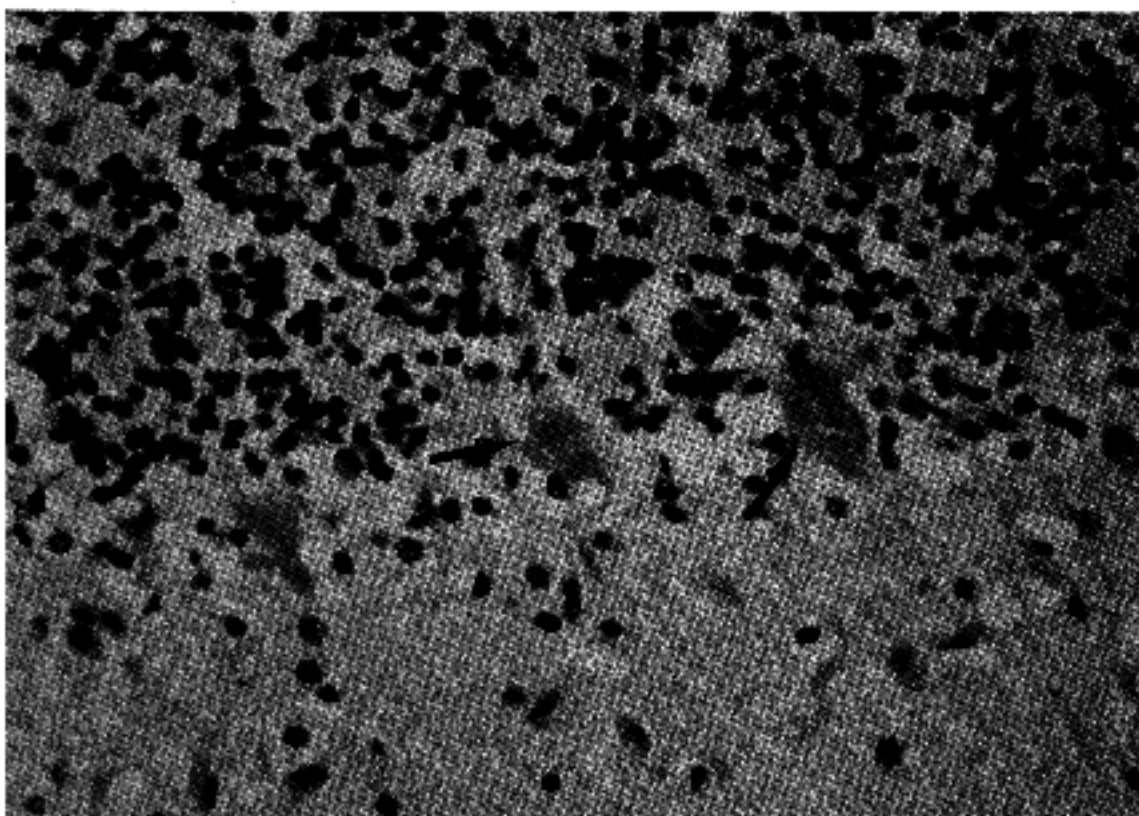


Fig. 2. Eosinophilic cytoplasmic inclusions(arrows) are present in Purkinje cells.

관주위와 뇌실실에 단핵세포의 침윤과 교세포의 증가가 특징적이었다. 이러한 뇌염의 소견은 부위에 따른 차이가 별로 없었으며 해마나 소뇌에 특히 심하지는 않았다. 봉입체를 찾기 위하여 대뇌, 소뇌 및 뇌간에서 여러절편을 조사하였으나 소뇌 이외에서는 발견되지 않았다. 이 봉입체는 H&E염색상 호산성인 둥근모양체로서 소뇌의 Purkinje 세포의 세포질에서 관찰되었다 (Fig. 2).

또한 Negri소체를 관찰하기 위한 특수염색을 시행한 결과 이들 봉입체는 더욱 뚜렷이 관찰되었다(Fig.

3). 봉입체는 비교적 건강하게 유지된 Purkinje 세포의 핵주위에서 관찰되었는데 둥글거나 난원형으로 그 크기는 6 μ m이었다.

전자현미경 소견상 Purkinje 세포의 세포질 내에는 잘 발달된 골기체와 많은 수의 미토콘드리아, 내형질세망, 그리고 풍부한 리보솜을 관찰할 수 있었다. 또한 근질성의 전자밀도가 높은 기질이 세포질의 한 부분을 차지하고 있었으며 이 근질성의 기질내에 크기가 비슷하며, 단환모양을 보이는 질은 구조물들이 많이 관찰되었다(Fig. 4).

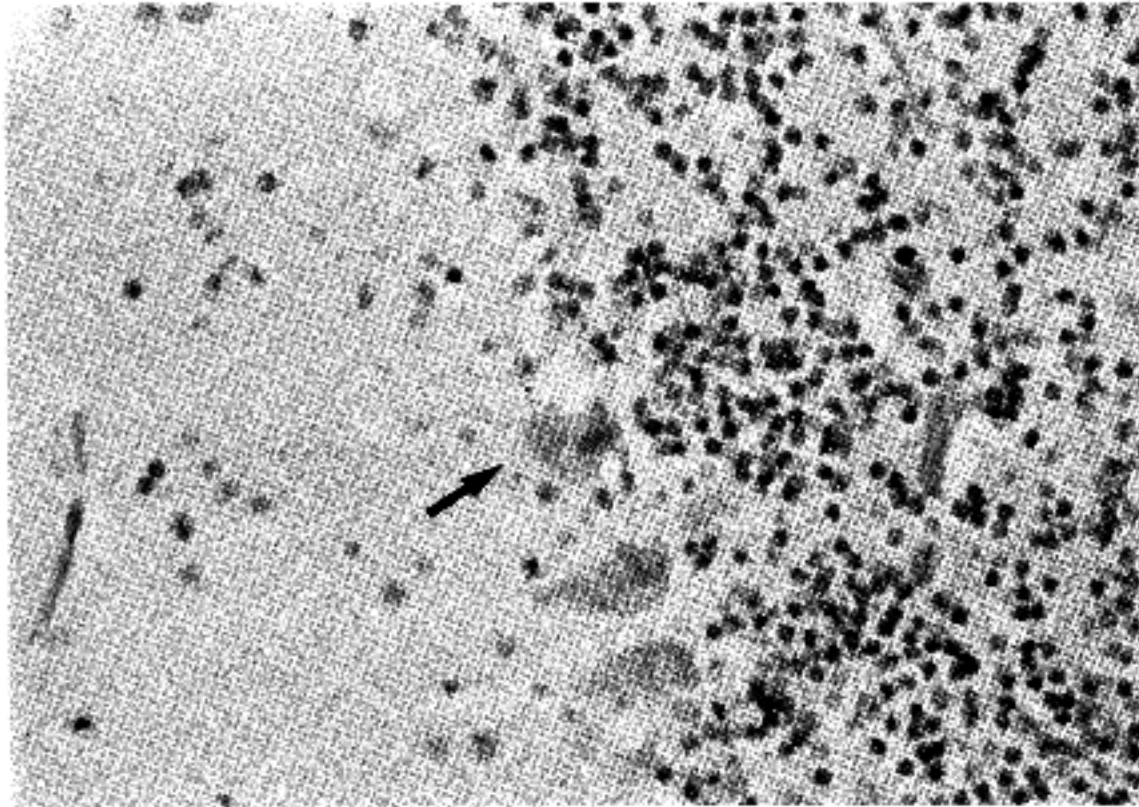


Fig. 3. Negri body stain shows prominent rounded inclusion (arrow). (Massignani-Malferrari method)

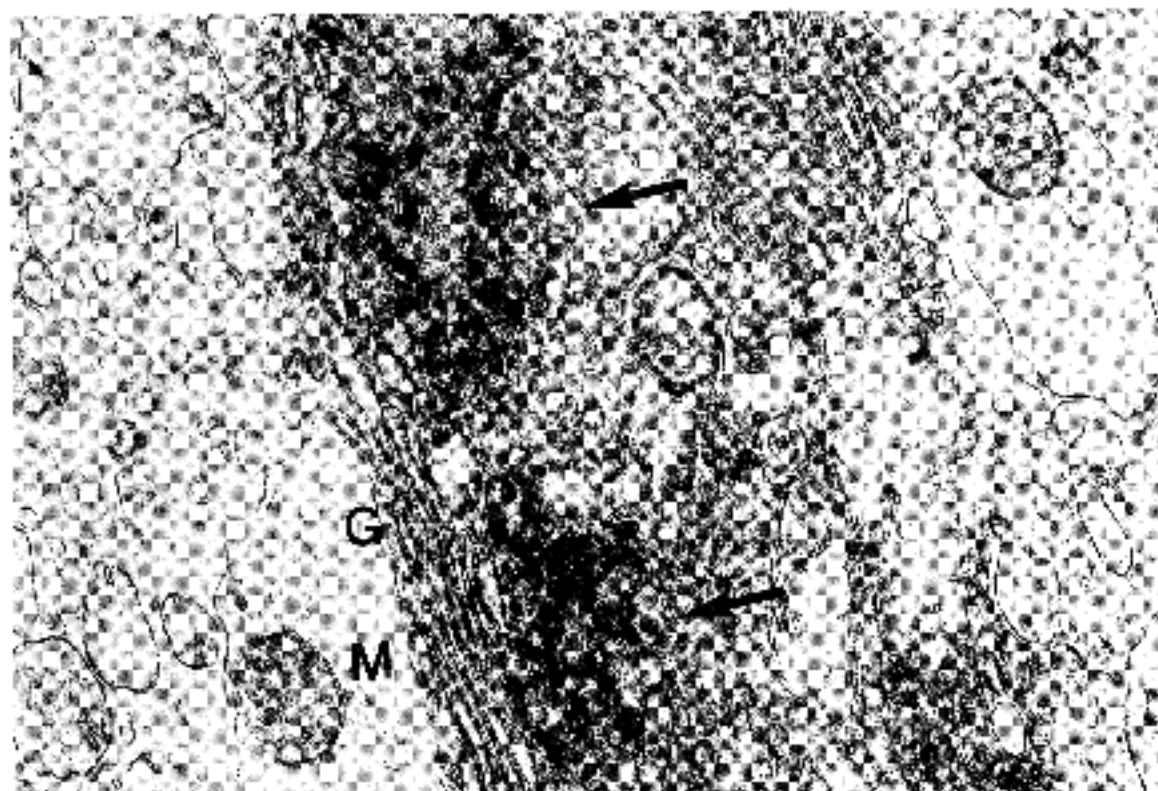


Fig. 4. Two electron dense areas which contain some elongated particles are seen within the cytoplasm of a nerve cell (arrows). M, mitochondria; G, golgi complex(magnification $\times 26,000$)

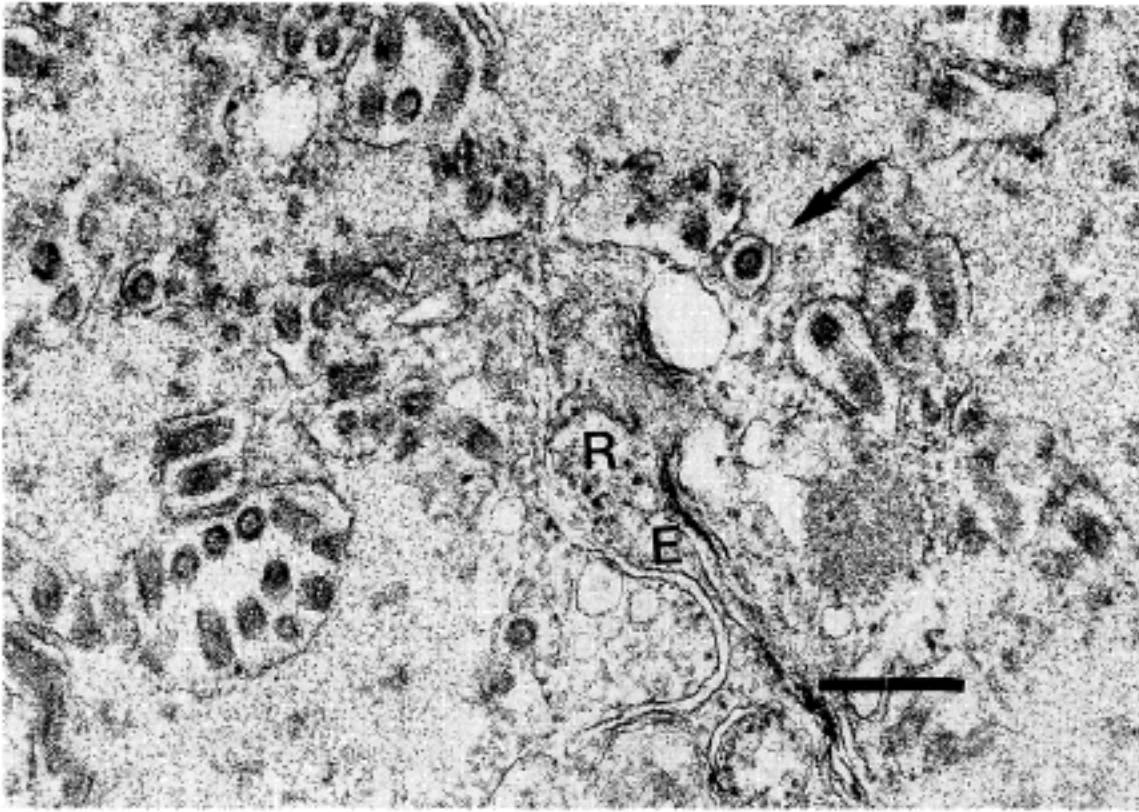


Fig. 5. The profiles of the elongated particles are reminiscent of bullet. Most particles show the double structure with the central core(arrow). E, endoplasmic reticulum; R, ribosome (magnification $\times 56,000$ Bar is 0.3 μ)

고배율 소견상 세포질내의 균질성 기질은 미세한 사상체의 균집으로 구성 되었으며 이들 속에 여러 방향으로 절단된 바이러스 입자들을 관찰할 수 있었다. 이들 대부분의 바이러스 입자들은 이중막을 가지면서 대부분 내부에 중심체를 함유하고 있었다. 이들 입자의 크기는 어림잡아 장경이 110~120 μ m였다(Fig. 5).

고 찰

Rabies 바이러스는 단선의 리보핵산을 가지면서 형태학적으로는 탄환 또는 막대모양을 보이는 Rhabdoviridae군에 속하는 바이러스이다^{3,4,9}. 이 질환은 모든 온혈동물에 감염될 수 있으나 그 중에서 특히 개에서의 발생이 가장 많고 그 밖에 소, 말, 고양이등의 가축과 여우, 늑대등의 야생동물에서 발생된다¹⁰.

사람에 있어서의 Rabies감염은 90% 이상이 타액선 내에 바이러스를 함유하고 있는 광견에 물림으로서 발생하게 된다^{1,2}. 광견병에 걸려 죽은 동물의 타액선에서는 바이러스의 검출율이 50~90% 정도이며 이 빈도는 야생동물에서 더욱 높다^{1,3,4}.

Rabies virus에 의한 중추신경계의 발병과정은 Murphy등¹¹에 의하면 교상부위에 바이러스가 침투되면 주변부위의 근육세 내에서 바이러스가 증식하고 이어 주위의 말초신경계로 들어와서 신경섬유를 타고 올라와 2주에서 2개월 정도면 중추신경계에 도달한다고 하였다.

또한 Smith등¹²이 가상바이러스(Street-Virus)로 동물실험을 시행한 결과 면역억제상태시 사망률이 높은 것을 관찰하고 근육 세포내에서 증식후 말초신경으로

의 방출에 면역학적인 요인이 관여할 것이라고 추정하였다.

그러나 어떤 경우에는 신경내의 어느 부위에서 수년간 동면상태로 있다가 다른 종류의 바이러스 감염이나 Stress등에 의하여 광견바이러스가 재활성 되어 병 발될 수도 있다².

중추 신경계내에서의 병변의 비특이적인 심한부종, 출혈, 혈관주위와 실질에 단핵세포 침윤, 교세포의 증가등을 관찰할 수 있으며 특징적으로 신경세포질내에 Negri소체를 형성한다.

Negri소체는 H-E염색상 호산성의 구조물로서 대부분 세포질내에서 투명물에 의하여 둘러싸여있다. 이 소체는 원형 또는 타원형이지만 수상돌기에 출현시에는 길쭉한 모양으로도 나타난다¹³⁻¹⁵.

이 봉입체는 광견병의 특징적인 병리소견으로 75~80%의 빈도에서 중추신경계의 신경세포에서 관찰 된다^{3,4}. 또한 중추신경계 중에서도 개에서는 측두엽의 해마부위, 가축에서는 소뇌에 Purkingj cell에서만 전형적인 Negri소체를 관찰할 수 있었다.

광견의 뇌검색시 광학 현미경상에서 Negri소체와 감별해야 하는것은 개홍역(Canine distemper)과 간염(Canine hepatitis)의 뇌조직에서 발견되는 봉입체의 경우이다. 그러나 개의 간염시에는 봉입체가 혈관내피 세포에 존재하며 이 경우에는 모세혈관벽의 파열로 인하여 미세출혈이 동반된다. 또한 개홍역시에는 대부분의 봉입체가 교세포에 존재하며 신경세포에서 보일경우 거의 다 핵 내에 봉입체를 형성한다⁴. 이와 같이 Negri소체는 고아견병의 진단에 특징적인 병리소견이지만 광견병의 20~30%에서는 나타나지 않는다^{3,4}. 따

라서 광견병으로 의심되는 경우 진단에 가장 특이적인 검사는 형광항체법으로서 이 방법은 측두엽의 암몬각(Ammon's horn)을 신선상태에서 채취 후 바이러스에 특이적으로 반응하는 항체와 반응시켜 형광유무를 관찰하는 것이다^{1,16,17)}. Negri소체의 전자현미경 소견은 감염된 세포질내에 전자밀도가 높은 균질성의 기질로서 나타나며 여기에 바이러스 입자가 대부분 존재한다^{5,13,18,19)}. 이 세포질내 전자밀도가 높은 기질에 대해서는 바이러스 복제를 필요한 물질로 보는 견해와 또는 바이러스에 대한 신경세포내에 반응으로 나타난 물질이라는 두가지 주장이 있으나 어떤 종류의 광견병 바이러스 주(strain)에서는 봉입체를 형성하지 않는 점으로 보아 이 기질은 바이러스 복제에 필수불가결한 물질은 아니라고 생각되고 있다^{4,5,11)}. 그러나 현재로서는 그 중요성에 관하여 아직 정확히 알려져 있지 않고 있다^{4,11,13)}.

이와같은 광견병은 자연계의 동물분포와 그 생태학적 역학관계가 매우 중요하게 연루되어 있고 사람에게 있어서 동물에 물렸을 경우 물은 동물을 검사하기 전에 환자가 실제로 감염되었는지의 여부를 확인하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 광견병에 걸린 것이 확실한 동물에 노출되었을 경우 가장 좋은 방법은 상처부위를 깨끗이 소독하고 세계보건기구(W.H.O) 광견병 전문위원회에서 마련한 치료지침²⁰⁾을 따르는 것이 최선이라 하겠다.

요 약

저자들은 가상바이러스에 감염되었다고 의심되어 관찰하던 중 심한분비물과 공격적 발작을 취하다가 사망한 개의 뇌조직에서 전반적인 미만성 뇌염의 소견과 더불어 소뇌에서 Negri소체를 관찰하여 광견병으로 확인한 한 증례를 기술하였다. Negri소체는 소뇌의 Purkinje 세포에서만 관찰되었으며 둥근 호산성의 세포질내 봉입체로 관찰되었다. 소뇌의 전자현미경 검사 결과 특징적 탄환 모양의 nucleocapsid 구조를 가지는 rabies virus를 확인할 수 있었으며 이는 가상바이러스에 감염된 개에서 드물게 기술되어 있어 간단한 문헌고찰을 하였다.

참 고 문 헌

1) Gillespie JH, Timony JF. *The Rhabdoviridae. In: Hagan and Bruner's infectious disease of domestic animals, 8th ed. New York: Cornell University Press, 1986: 832-45.*
 2) Hubbert WT. *Disease transmitted from animals to*

man, 6th ed. Springfield, Illinois: Chares C, Thomas Publisher, 1975: 871-6.
 3) Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Melnick JL, Roiz man B, Shope RE. *Virology, 1st ed. New York: Raven Press, 1985: 1133-55.*
 4) Carlyle T, Hunt J. *Veterinary Pathology, 5th ed. Philadelphia: Lee & Febiger, 1983: 456-64.*
 5) Vernon SK, Neurath AR, Rubin BA. *Electron microscopic studies on the structure of rabies virus. J Ultrastruct Res 1972; 41: 29-42.*
 6) Charlton KM, Casey GA. *Experimental rabies in skunks. Lab Invest 1979; 41: 36-44.*
 7) Iwasaki Y, Wiktor TJ, DB M, Koprowski H. *Early events of rabies virus replication in tissue cultures. Lab Invest 1973; 28: 142-8.*
 8) Iwasaki Y, Clark HF, DV M. *Cell to cell transmission of virus in the central nervous system. Lab Invest 1975; 33: 391-9.*
 9) Soko F, Stancek D, Koprowski H. *Structural proteins of rabies virus infection development in fox salivary gland. Am J Pathol 1969; 54: 215-73.*
 10) 형성해, 원봉래, 이규명. 랑견의 교상에 의한 광견병 발생례. 대한수의학회지 1962; 2: 1-3.
 11) Murphy FA, Harrison AK, Winn WC, Bauer SP. *Comparative pathogenesis of rabies like viruses: Viral infection and transmitted from inoculation site to the central nervous system. Lab Invest 1973; 28: 361-76.*
 12) Smith JS, McClelland CL, Reid FL, Baer GM. *Dual role of the immune response in street rabies in street rabies virus infection of mice. Infect Immun 1982; 35: 213-21.*
 13) Miamoto K, Matsumoto S. *The nature of the Negri body. J Cell Biol 1965; 27: 677-82.*
 14) Bahmanyar M, Noorsarehi S, Fayaz A, Mohamed M. *Light microscopical diagnosis of rabies. Lancet Feb 1978; 11: 302-3.*
 15) 이성수, 지제근. 공수병의 병리. 서울의대 잡지 1960; 1: 101-6.
 16) Mitchell FE, Monlux WS. *Diagnosis and incidence of rabies in a selected group of domestic cast. Am J Ver Res 1962; 23: 435-42.*
 17) McQueen JL, Lewis AL. *Rabies diagnosis by fluorescent antibody. Am J Public Health 1960; 50: 1743-52.*
 18) Hottle GA. *Electron microscopu of rabies inclusion bodies. Proc Soc Exp Biol Ny 1951; 77: 721-3.*
 19) Matsumoto S. *Electro-microscope studies of rabies virus in mouse brain. J Cell Biol 1963; 17: 505-9.*
 20) WHO: *WHO expert committe on rabies, technical report series. Geneva, Swithzerland 1984; 709: 1-100.*