實驗的 珪肺白鼠에 있어서의 各種 抗酸菌의 病原性에 關한 研究

慶北大學校 醫科大學 豫防醫學教室

朴 相 斌 · 李 性 寬

—Abstract—

A Study on the Pathogenicity of Unclassified Mycobacteria in the Experimental Silicosis of Rats

Sang Bin Park, M. D., Sung Kwan Lee, M. D.

Department of Preventive Medicine & Public Health,
School of Medicine, Kyungpook National University

Silicotic lung of rats were prepared by infusion of free silica particles through the trachea and after 2 months, unclassified mycobacteria were inoculated intravenously, and observations were carried out on the weight of whole body and various organs (lung, liver, spleen and kidney), the isolation rate of the organisms from each organs and the pathological change of the lungs.

The results obtained were as follows:

- 1) Although the body weight was reduced, the weight of the lungs, liver and spleen were increased.
- 2) The isolation rates of mycobacteria from each organs showed higher than those of non-silicotic rats.
- 3) The lung showed some pathological change.
- 4) Photochromogen was highest change among them and decreased in order of nonphotochromogen, tubercle bacilli, rapid grower and scotochromogen.

緒 論

珪肺는 직업병중에서 가장 일찍이 알려진 질병중의 하나이며 또한 그 치료에 있어서도 아직 특수한 방법이 없다.

즉 珪肺¹⁻⁴⁾에罹患되면 肺胞自體의 纖維化와 나아가 硝子樣變化가 일어나며 이러한 현상은 병원균의 감염이나 肺 및 心臟의 器質的 變化로 인하여 사망에 까지 이른다. 그 중에서도 특히 結核⁵⁻¹²⁾이 抵抗性的 減少로 쉽

게 發病되며 과거에 감염해서 何等의 異常이 없던 사람도 珪肺가 進行함에 따라 活動化한다든지 停止性 結核의 活動化는 勿論 심지어는 豫防目的으로 使用하는 B. C. G 接種으로서도 病變을 形成함을 報告하고 있다. 卽 일찍이 Gardner⁵⁾는 遊離 silica 를 吸入시킨 guinea pig 에 avirulent tubercle bacillic 를 感染시킨 바 進行性 病變이 惹起된다고 報告하였고 Vorwald¹³⁾는 珪酸粉을 吸入시킨 guinea pig 에 B. C. G 를 接種하였던 바 毒力增加는 없었으나 進行性 結核病變을 形成한다고 報告하였다. 그

外 Theodos⁶⁾, Horail⁷⁾, 赤崎⁸⁾ 등은 臨床의 또는 實驗的으로 觀察한 珪肺結核에 對한 많은 業績을 報告하고 있다. 이들의 大部分의 成績은 珪肺症과 合併한 結核에 對해서 여러 抗結核劑의 效果가 顯著하지 못함을 確認하였다.

珪肺症에 있어서 非定型抗酸菌으로 因한 發病者에 對하여는 Frederik¹⁴⁾, Yamamoto¹⁵⁾, Curruthers¹⁶⁾, Marks¹⁷⁾, Prather¹⁸⁾ 등의 報告가 있으며, 이들은 本菌에 依한 感染이 比較的 珪肺症患者에서 多發함을 報告하고 있다.

以上과 같이 珪肺症이 抗酸菌에 對하여 感受성이 亢進되어 있음에 비추어 現今 사람에게 病原성이 弱하나 漸次 그 臨床의인 報告例가 增加一路에 있으며 問題視되고 있는 一連의 抗酸菌인 非定型抗酸菌에 있어서는 아직 그 發病機轉에 對하여 解明된 바가 없으므로 珪肺에 依한 低抵抗狀態下에서 이들 菌으로 因한 病巢形成 與否를 觀察코져 白鼠에 Silica를 注入하고 一定期間 後에 各種 非定型抗酸菌을 注入하여 實驗 觀察하였다.

實驗材料 및 方法

實驗動物: 體重 250~300 gm 内外의 白鼠를 使用하였다.

實驗群:

抗酸菌 單獨 注入群(以下對照₁): 5마리.

silica 單獨 注入群(以下對照₂): 5마리.

silica 와 photochromogen 注入群(以下實驗群): 3마리.

silica 와 scotochromogen 注入群: 3마리.

silica 와 nonphotochromogen 注入群: 3마리.

silica 와 rapid grower 注入群: 3마리.

silica 와 tubercle bacilli 注入群: 3마리.

實驗材料

silica 粉塵製作: Komeda¹⁹⁾의 方法에 依하여 silicic acid(Sigma 會社製) 2.0 gm 를 mortar 에 2時間 磨碎한 後 이를 蒸溜水에 懸濁해서 約 10時間 放置한 後 上澄

液을 採集 乾燥시켜 이 粉末 20 mg 를 蒸溜水 1 ml 에 懸濁해서 autoclave 에 消毒한 後 使用하였다. 이 方法에 依한 silica 粉塵 크기의 構成은 5 μ 以上이 10%, 2~5 μ 이 60%, 2 μ 以下가 30%이었다.

使用菌株: Runyon으로부터 分讓받은 photochromogen W 33, scotochromogen S 3, nonphotochromogen N 15 rapid grower F 58 및 結核菌 H 114를 使用하였다.

實驗方法: 道澤²⁰⁾의 方法에 準하여 白鼠를 Ether 麻醉 下에 頸部皮膚를 切開한 後 氣管을 露出시켜 26 gauge 針이 달린 注射器를 氣管內에 挿入하여 白鼠를 半臥位로 하여 마리當 silica 20 mg 를 含有한 液 1 ml 에 空氣 0.5 ml 를 미리 吸引했다가 silica 注入後에 氣管內의 silica 가 完全히 肺內에 注入되도록 하기 위해 空氣를 다시 注入하였다. 注入途中 窒息 死한 것이나 鼻腔으로 silica 가 排出된 動物은 實驗群에서 除外하였다. 菌注入은 silica 注入後 2個月이 지나서 小川培地에서 6週間 培養한 各菌株을 4 mg(濕重量)씩 無菌的으로 mortar 에서 生理食鹽水를 加하면서 磨碎均等化하여 ml 當 4 mg 의 生理食鹽水浮遊液을 만들어서 이를 1000 r.p.m 에서 5 分間 遠沈한 後 마리當 上清液 0.25 ml 를 尾靜脈內에 注入하였다. 注入된 菌數는 大概 10⁶ 前後이었다.

檢査方法: 菌注入 2個月後에 屠殺하였으므로 途中 死亡한 것은 그때 그때 剖檢하였다. 檢査內容은 體重, 肺, 肝, 脾 및 腎臟의 무게를 測定하였고 各臟器에서 菌의 還元培養을 하기 위하여 各各 50 mg 씩 切除하여 磨碎한 後 一定量을 小川培地에 定量培養하였다. 組織變化를 보기 위해 各臟器의 組織標本을 만들어 Haematoxylin-Eosin 染色을 하여 顯微鏡下에 組織變化 有無를 觀察하였다.

實驗成績

1) 體重減少

動物이 病菌의 侵入을 받아 體內에서 繁殖하여 病變을 惹起시킬 경우 體重이 減少되는 것이 普通이다. 本實驗에서 實驗前과 8週間 經過한 實驗後의 體重比較에

Table 1. Changes in body weight of rats

Inoculated with			
	Mycobacteria	Silica	Silica and Mycobacteria
Before	297.3 $\pm$ 20.5(gm)	302.1 $\pm$ 18.3	301.2 $\pm$ 10.1
After	289.2 $\pm$ 8.5	286.5 $\pm$ 12.4	※ 268.8 $\pm$ 12.9
Distribu- tion	300.2 $\pm$ 25 (gm)	4	7 46.6%
	300.2 $\pm$ 25 $\times$ 2	(-) 1	(-) 3 20.6%
	300.2 $\pm$ 25 $\times$ 3		(-) 5 33.3%

※ Statistically significant P<0.05

Table 2. Changes in lung weight of rats at 8 weeks after inoculation with mycobacterium

		Inoculated with			
		None	Mycobacteria	Silica	Silica and Mycobacteria
		2532±41(mg)	2626±44	2702±38	*2974±101
Distribu- tion	2620±110(mg)	5	4	4	6
	2620±110×2			(+) 1	(+) 3
	2620±110×3				(+) 1

※ Statistically significant P<0.05

Table 3. Changes in liver weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with mycobacterium

		Inoculated with			
		None	Mycobacteria	Silica	Silica and Mycobacteria
		10235±212(mg)	10544±247	10489±267	*11390±437
Distribu- tion	10423±501(mg)	5	4	5	5
	10423±501×2		(+) 1		(+) 3
	10423±501×3				(+) 7

* Statistically significant P<0.05

Table 4. Changes in spleen weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with mycobacterium

		Inoculated with			
		None	Mycobacteria	Silica	Silica and Mycobacteria
		685±49(mg)	763±57	703±65	*1225±122
Distribu- tion	719±135(mg)	5	3	5	4
	719±135×2		(+) 2		(+) 4
	719±135×3				(+) 7

* Statistically significant P<0.01

있어서 菌만을 注入한 對照₁이나 silica만을 注入한 對照₂에 있어서는 實驗前後에 있어서 別로 差가 없었으나, 菌과 silica를 함께 注入한 實驗群에 있어서는 有意한 差를 볼 수 있었다.

또한 各動物의 體重의 減少程度에 있어서 對照群에서는 兩쪽 모두 甚한 減少를 別로 볼 수 없었으나 實驗群에 있어서는 그 標準偏差를 넘는 것, 即 顯著한 減少를 일으킨 것이 5마리이나 되었다.(第1表 參照)

2) 各臟器의 重量

大體로 臟器에 病變이 進行되면 該當臟器는 重量의 增加를 이른다. 따라서 本實驗에서 肺, 肝, 脾 및 腎臟등의 各臟器의 무게를 各各 測定하여 正常動物 및 對照群과 實驗群을 比較 觀察하였다.

a. 肺臟의 重量

肺臟의 重量에 있어서 對照群은 正常群에 比하여 若干 增加되었으나 有意한 差는 볼 수 없으며, 實驗群에 있어서는 正常群 및 對照群에 比하여 顯著한 增加(P<0.05)를 볼 수 있었다. 그 分布相에 있어서도 正常群 및 對照群은 모두 正常範圍內에 있으나 實驗群에 있어서는 增加됨을 볼 수 있다. 例數가 적었던 것은 肺臟에 있어서는 自然死한 境遇 肺臟의 充血로 因하여 重量이 增加됨으로 自然死한 例數를 除外하였기 때문이다.(第2表 參照)

b. 肝臟의 重量

肝臟의 重量에 있어서 對照群은 正常群에 比하여 別 差가 없었으나 實驗群에 있어서는 正常群에 比하여 有

Table 5. Changes in kidney weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with mycobacterium

		Inoculated with			
		None	Mycobacteria	Silica	Silica and Mycobacteria
Distribution		2488±58(mg)	2510±78	2496±82	2650±72
	2498±106(mg)	5	4	5	7
	2498±106×2		(+) 1		(-) 2 (+) 2
	2498±106×3				(-) 1 (+) 3

Table 6. Isolation from organs of rats inoculated with mycobacterium

Inoculated with		
Rate (%)	Mycobacteria	Silica and Mycobacteria
0~10	2	
11~25	2	2 20.0%
26~50	1	3 20.0%
51~75		6 40.0%
76 or more		3 20.0%

意한 차이가 있으나 한변 對照群에 비하여는 別로 差를 볼 수 없었다. 增加程度에 있어서 正常群 및 對照群은 모두 正常值 範圍內에 있었으나 實驗群에 있어서는 7例에 있어서 顯著한 增加를 볼 수 있었다.(第3表 参照)

c. 脾臟의 重量

脾臟의 重量에 있어서 對照群은 正常群에 비하여 別로 差를 볼 수 없었으나 實驗群에 있어서는 顯著하게 增加 ($P<0.01$)되어 正常群의 約 2倍의 무게로 增加됨을 볼 수 있다. 增加程度의 分布相에 있어서는 菌만을 注入한 對照₁에서는 若干 增加됨을 보였으나 Silica 만을 注入한

對照₂에서는 全然 變化가 없었으며, 이에 비해 實驗群에서는 顯著하게 增加되는 것이 7例, 中等度로 增加된 것이 4例임을 觀察하였다.(第4表 参照)

d. 腎臟의 重量

腎臟의 重量에 있어서는 對照群이나 實驗群에 있어서 正常群과의 別로 差를 볼 수 없었으며 또한 그 分布相에 있어서는 一律의인 增加 또는 減少를 볼 수 없었다.(第5表 参照)

3) 各臟器로부터 細菌의 分離率

各臟器를 50 mg씩 切除하여 mortar에 磨碎한後 여기 에 1.0 ml의 生理食鹽水를 加하여 混合한 後 이것의 0.1 ml를 1%의 小川培地에 注入培養하여 그 菌集落發生 與否를 觀察하였고 發生한 集落菌은 8週後에 判讀하여 그 數를 計算하였다.

a. 菌의 分離率

各臟器別로 各 4個의 培地에 培養한 바 對照群에서는 50%以下에서 分離되었고, 實驗群에서는 50%以上 分離 되는 것이 80%였다. 即 實驗群에 있어서 顯著하게 分離率이 高率임을 觀察하였다(第6表 参照).

b. 菌의 集落數

對照群에 있어서는 80個 培地中에서 菌이 發生된 것

Table 7. Number of colonies from organs of rats inoculated with mycobacterium

Inoculated with					
Mycobacteria				Silica and Mycobacteria	
No. of Colonies	No. of Observed	No. of Positive	%	No. of Observed	No. of Positive %
	80			240	
1~10		4	5.0		22 9.2
11~50		5	6.3		32 13.3
51~100		3	3.9		38 15.8
101 or more		—			50 20.8
Total		12	15.0		142 59.2

Table 8.

Pathological change of lungs

	Inoculated with					
	Mycobacteria		Silica		Silica and Mycobacteria	
	Fibrosis No.	Macrophage No.	Fibrosis No.	Macrophage No.	Fibrosis No. %	Macrophage No. %
negative	2	1	1		2 13.3	
mild	3	2	4	4	5 33.3	4 26.7
moderate		2		1	7 46.6	9 60.0
marked					1 6.7	2 13.3

Table 9. Changes in body weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with unclassified mycobacterium

	300.2± 25 (gm)	300.2 ±25×2	300.2 ±25×3
Photochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(-)1	(-)2
Scotochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria	3		
Nonphotochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(-)2	(-)1
Rapid grower			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(-)2	(-)1
Tubercle bacilli			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(-)2	(-)1

Table 10. Changes in liver weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with unclassified mycobacterium

	10423± 501(mg)	10423 ±501×2	10423 ±501×3
Photochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria			(+)3
Scotochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria	2	(+)1	
Nonphotochromogen			
Mycobacteria		(+)1	
Silica and Mycobacteria	1	(+)1	(+)1
Rapid grower			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria	2		(+)1
Tubercle bacilli			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(+)1	(+)2

이 12個로서 全體의 15%였고 이의 菌數分布相에 있어서 모두가 菌集落數 100個以下이며, 그 中 50個 以下가 3/4을 차지하였다. 이에 비하여 實驗群에 있어서는 240個 培地中 142個 即 59.2%에서 菌이 發育하였고, 菌數 分布에서는 集落數 101個 以上이 1/3를 차지하였으며, 50個 以下는 不過 1/3에서 觀察할 수 있었다. 即 對照 群에서는 菌發生率도 적을 뿐더러 發生菌集落數도 아주 少數임을 볼 수 있다. (第7表 參照)

4) 病理組織學의 所見

典型的인 珪肺에 있어서는 細胞膜 및 末梢氣管支壁의 纖維化相을 볼 수 있고 또한 甚하면 結節形成까지 볼 수 있다고 報告되어 있으나 本實驗에서는 注入量이 少量인 데다가 時日이 그다지 길지 않아, 이러한 甚한 病變을 볼 수 없었다. 對照群에 있어서 菌만을 注入한 對照1이나 silica 만을 注入한 對照2는 肺에서 모두 輕度の 纖維化

및 喰食細胞의 放出을 觀察할 수 있었고 silica 注入 群은 菌만을 注入한 對照1에 비해 若干 游出程度가 높음을 觀察하였다. 實驗群에 있어서는 前兩者에 비해 纖維化나 喰食細胞의 放出이 더욱 甚함을 觀察할 수 있었다. (第8表, 寫眞附圖 參照)

各菌株別 所見

1) 體重減少

photochromogen에서는 對照群이 正常範圍內인데 비하여 實驗群에서는 3例中 2例가 顯著하게 減少되었고 scotochromogen은 實驗群의 全例가 正常範圍內에 있었으며 nonphotochromogen, rapid grower, 및 結核菌 接種群에 있어서는 各各 1例가 顯著하게 減少되었고, 2例는 若干 減少됨을 보았다. (第9表 參照)

2) 各臟器의 重量

肺臟은 例數가 적어서 比較하기 困難하여 除外하였으

며 가장 病變과 關係있는 肝 및 脾臟의 重量增加를 觀察하였다.

a. 肝臟의 重量

photochromogen 은 全例가 顯著한 增加를 하였고 sco-tochromogen 은 1例가 若干 增加되었을 뿐, 殘餘動物은 正常範圍內였으며 nonphotochromogen 에서는 1例가 若干 增加되었고 1例는 顯著히 增加되었으며 rapid grower 에서는 2例가 正常 範圍內이며 1例는 顯著히 增加되었고 結核菌接種群에서는 1例는 若干 增加되었고 2例는 顯著히 增加되었다. (第10表 参照)

b. 脾臟의 重量

photochromogen 에서는 菌만 注入한 對照 1 에서는 若干 增加되었고 實驗群 3例는 全例가 顯著히 增加되었다. scotochromogen 에서는 1例가 若干 增加되었고, 2例는 正常 範圍內였으며 nonphotochromogen 에서는 對照群에서 若干 增加되었고 實驗群에서는 1例가 若干 增加되었고 2例가 顯著히 增加되었다. rapid grower 에서는 實驗群에서 2例가 若干 增加되었고, 1例가 顯著히 增加되었으며 人型結核菌에서는 1例는 若干 增加되었고 2例는 顯著히 增加되었다. (第11表 参照)

3) 細菌의 分離率

a. 菌의 分離率

photochromogen 에서는 對照群이 25% 以下였는데 比하여 實驗群에서는 51% 以上이었고, 76% 以上이 2例였다. scotochromogen 은 實驗群 모두가 25% 以下였으며 nonphotochromogen 에서는 對照群이 50% 以下이고 實驗群은

Table 11. Changes in spleen weight of rats at 5~8 weeks after inoculation with unclassified mycobacterium

	719±135 (mg)	719±135 ×2	719±135 ×3
Photochromogen			
Mycobacteria		(+)1	
Silica and Mycobacteria			(+)3
Scotochromogen			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria	2	(+)1	
Nonphotochromogen			
Mycobacteria		(+)1	
Silica and Mycobacteria		(+)1	(+)2
Rapid grower			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(+)2	(+)1
Tubercle bacilli			
Mycobacteria	1		
Silica and Mycobacteria		(+)1	(+)2

모두 51% 以上이었다. rapid grower 는 對照群이 10% 以下였으나 實驗群은 50% 以下였으며, 結核菌은 對照群이 50% 以下였고 實驗群에서는 3例가 51%~75% 사이였다. (第12表 参照)

b. 菌의 集落數

photochromogen 에서는 對照群에서 50個以內였으며, 實驗群에서는 100個以上이 50%를 차지하고 있다. scotoch-

Table 12. Isolation rate of mycobacteria from organs of rats at 5~8 weeks after inoculation with unclassified mycobacterium

Rate (%)	0~10	11~25	26~50	51~75	76 or more
Photochromogen					
Mycobacteria		1			
Silica and Mycobacteria				1	2
Scotochromogen					
Mycobacteria	1				
Silica and Mycobacteria		3			
Nonphotochromogen					
Mycobacteria			1		
Silica and Mycobacteria				2	1
Rapid grower					
Mycobacteria	1				
Silica and Mycobacteria			3		
Tubercle bacilli					
Mycobacteria			1		
Silica and Mycobacteria				3	

Table 13. Number of colonies of mycobacterium from organs of rats inoculated with unclassified mycobacterium

No. of colonies	1—10	11—50	51—100	101 or more
Photochromogen				
Mycobacteria	1	3		
Silica and Mycobacteria	1	6	12	19
Scotochromogen				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria	4	4		
Nonphotochromogen				
Mycobacteria	1	3	2	
Silica and Mycobacteria	4	9	6	17
Rapid grower				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria	7	6	8	1
Tubercle bacilli				
Mycobacteria	3	2		
Silica and Mycobacteria	6	7	12	7

Table 14. Fibrotic changes of lung of rats inoculated with unclassified mycobacterium

	Negative	Mild	Moderate	Marked
Photochromogen				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria			1	2
Scotochromogen				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria		2	1	
Nonphotochromogen				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria			3	
Rapid grower				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria		2	1	
Tubercle bacilli				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria			3	

romogen에서는 對照群에서나 實驗群 모두 50個 以下로서 別로 差異를 볼 수 없었다. nonphotochromogen에서는 對照群에서 모두 100個以下 發生함을 보았고, 實驗群에서는 101個以上이 約 47%를 차지하고 있으며 rapid grower에서는 實驗群에서 50個以下가 더 많다. 結核菌에서는 對照群이 모두 50個以下이며 實驗群에서는 51個以上이 約 60%를 차지하고 있다. (第13表 參照)

4) 肺臟의 病理組織學的 所見

肺臟에 있어서의 變化는 纖維性變化가 photochromogen

에 있어서는 對照群이 輕한 程度였는데 비해 實驗群에서는 中等度가 1例, 甚한 程度가 2例로서 顯著한 變化를 보였고 scotochromogen에서는 輕度の 變化를 보였으며 nonphotochromogen과 結核菌에서는 對照群이 輕한 程度였고 實驗에서는 3例 모두 中等度였다. rapid grower에서는 scotochromogen과 類似한 程度の 變化를 보였다. (第14表, 寫眞附圖 參照)

喰食細胞游出은 nonphotochromogen과 結核菌에서는 若干 顯著하였고 다음은 photochromogen였고, scoto-

Table 15. Infiltration of macrophages in lungs of rats inoculated with unclassified mycobacterium

	Negative	Mild	Moderate	Marked
Photochromogen				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria		1	2	
Scotochromogen				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria		2	1	
Nonphotochromogen				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria			2	1
Rapid grower				
Mycobacteria		1		
Silica and Mycobacteria	1	1	1	
Tubercle bacilli				
Mycobacteria	1			
Silica and Mycobacteria		1	1	1

chromogen 과 rapid grower 에서는 輕度의 游出을 볼 수 있었다. (第15表, 寫眞附圖 参照)

考 察

珪肺成因의 要素로서는 粉塵中 珪酸粉塵의 濃度와 構成粉塵의 크기 그리고 露出된 期間과 關係가 있다. 即 遊離珪酸의 含量과 粉塵의 크기가 1~5 μ 사이가 많을 수록 그리고 露出期間이 길수록 그 發生率이 높다. 大體로 金屬鑛山의 鑛夫들은 5~10年以上되면 典型的인 珪肺症이 發生한다. 道澤²⁰⁾은 珪酸粉 1~3 μ 인 粉塵 78 mg 를 氣管內에 注入한 後 8週日에 있어서의 肺의 病理學的 所見은 肺胞內에 Silica 를 喰食한 喰食細胞가 散在하고 肺胞壁은 纖維芽細胞의 增殖으로 肥厚되고 氣管支末梢週邊의 肺胞는 增殖한 纖維芽細胞로 充滿되어 이들 數個가 融合하여 結節을 形成한다고 報告하였다.

本實驗에 있어서는 珪酸의 크기가 이들보다 多少 큰 데다가 量이 이들의 1/4인 20mg 의 少量인 關係로 上記와 같은 變化를 볼 수 없었으나 肺胞壁內에 喰食細胞의 游出과 輕度의 纖維化組織의 出現을 觀察할 수 있었다. 그리고 珪肺症과 肺結核과의 合併은 臨床적으로 일찌기 鑛夫들에 있어서 거의 80%가 結核症과 合併症을 이르기며 또한 死因의 大部分이 이로 因함을 Evers,²¹⁾ Theodos⁶⁾, 瀨良²²⁾, 中村²³⁾ 등이 報告한 바 있다. 實驗의으로는 Gradner⁵⁾가 guinea pig 에 遊離珪酸粉塵을 吸入시킨 後 avirulent tubercle bacilli 를 感染시킨 바 進行性 結核症이 惹起됨을 發表하였을 뿐만 아니라 Vorwald¹³⁾는 guinea pig 에 B. C. G. 를 接種하여도

進行性 結核病變을 形成한다고 報告하였다. 即 珪肺症에서는 抗酸菌인 結核菌에 對하여 顯著하게 抵抗力이 減少됨을 證明하였다. 한便 最近 15年以來²⁴⁻⁴⁰⁾ 結核菌以外 非定型抗酸菌으로 因한 肺結核 類似疾患의 報告가 頻繁하나 그 發病機轉에 對하여는 아직 未解決 狀態로서 學說이 區區하다. 即 莫然하게 人體의 抵抗力이 弱화되었을 때 惹起되는 것으로 推測하고 있다. 따라서 著者는 人體의 抵抗力이 減少되는 條件은 여러가지 있겠지만 그중에서도 抗酸菌에 對하여 가장 抵抗狀態가 弱한 것이 珪肺症임을 着眼하여 珪肺動物에게 非定型抗酸菌을 感染시킴으로서 이 菌으로 因한 發病機轉의 一部를 究明코져 한 것이다. 上記한 바와 같이 大量的 珪酸의 注入으로서는 그 自體만으로도 結節을 形成하는 變化가 惹起됨에 비추어 少量 注入으로서 輕度의 珪肺狀態下에서 實驗하는 것이 珪肺動物과 對照動物間의 差가 많은 것을 推測하여 20mg 를 注入하여 實驗하였다. 各種 檢査中 體重減少⁴¹⁻⁴⁴⁾는 實驗前後의 比較에서 對照群에서는 全然 差異가 없었으나 實驗群에서는 感染된 菌의 增殖으로 因한 體重減少가 큰 때문이라고 生覺된다. 內臟重量⁴¹⁻⁴⁵⁾에 있어서는 大體로 病變이 進行함에 따라 各臟器의 重量이 增加하는 것으로서 特別 動物에 따라 臟器別 重量增加에 差가 있다. 即 mouse 에서는 肺臟의 重量 guinea pig 에서는 脾臟의 重量增加와 全體重에 對한 比가 疾患重篤度와 有關하다고 發表하고 있다. 白鼠에 對하여는 一定한 說이 없으나 本成績에 依하면 肺, 肝, 및 脾臟의 細菌學的^{46, 47)} 및 病理組織學的 所見^{11, 19, 48, 49)}과 比例하여 重量이 增加됨을 觀

察하였다. 「또한 佐竹¹²⁾은 石英粉塵과 非定型抗酸菌을 同時 靜脈內에 注入하여 菌의 繁殖狀態를 觀察한 成績에서 肺內生菌數가 注入後 4週日에 最高에 達하고 各種抗酸菌中 photochromogen 과 人型 結核菌에 있어서 菌增加가 가장 왕성하고 Scotochromogen 이나 Nonphotochromogen 등은 對照群에 比해서 別로 差異가 없었다고 報告하고 있다. 그러나 이 實驗에서는 珪酸粉塵을 靜脈內로 注入하였으므로 自然的인 珪肺形成과는 多少 差異가 있으리라 생각된다.」 특히 肝臟과 脾臟에 있어서는 이것이 가장 一致되나 肺臟에 있어서는 自然死일 경우 充血로 因하여 顯著한 體量增加가 일어나 引用하기 困難하다. 各菌株別로는 人體에 對하여 一般的으로 病原性を 일으키는 것이 photochromogen 과 nonphotochromogen 이 大部分이고 scotochromogen 이나 rapid grower 는 廣義⁵⁰⁾에 있어서 非定型抗酸菌에 包含되나 人體에 病原性を 일으키는 것은 極히 稀少하다. 本實驗에 있어서도 非定型抗酸菌中 photochromogen 이 體重減少에서나 各臟器의 重量增加, 菌의 分離率, 菌의 集落數 및 病理組織學的 病變이 가장 甚하였고 다음이 nonphotochromogen 으로서 이는 人型結核菌群과 거의 同一하였으며 scotochromogen 이 가장 病變이 弱했으며 rapid grower 는 그 中間에 位置하였다. 그러나 大體적으로 rapid grower 는 雜菌性이 많은 것으로서 病原성이 적은 것이 普通이나 이곳에 使用한 것이 mycobacterium fortuitum 로서 人體皮膚에 病原性を 일으키는 菌인 關係로 이와같은 成績이 나타나리라고 生覺된다.

따라서 이들 非定型抗酸菌은 珪肺症의 有無에 따라 病變의 程度가 다르며 珪酸을 注入한 實驗群이 對照群에 比하여 顯著하게 病變이 甚함으로 本菌이 人體에서의 發病機轉의 一部를 說明할 수 있으며 그리고 菌株別로는 사람에게 病原성이 比較的 높은 photochromogen 과 nonphotochromogen 이 本實驗動物에서도 顯著한 病變을 나타내고 있다. 그러나 本實驗이 더욱 長期間, 또한 量에 있어서 더 階段的 그리고 菌注入에 있어서 各種 方法에 依해서 앞으로 더욱 追求되어야 할 問題들이다.

結 論

實驗으로 珪酸을 注入한 白鼠에게 非定型抗酸菌을 注入하여 菌만을 注入한 群과 比較한 바 珪酸注入群에 있어서 顯著한 體重減少, 各臟器의 重量增加, 菌의 높은 分離率 및 組織學的 變化를 나타냈다. 菌株別로는 photochromogen 이 가장 變化가 甚하였고 다음은 結核菌과 nonphotochromogen 이며 가장 變化가 輕한 것은 scotochromogen 이었다.

參 考 文 獻

- 1) Policard, A. and Collet, A.: *Toxic and fibrosing action of submicroscopic particles of amorphous silica*, A.M.A. Arch. Indust. Hyg., 9:389, 1954.
- 2) Schepers, G. W. H., Durkan, T. M., Delahaut, A. B., Greedong, F. T. and Redlin, N. S.: *The Biological action of degussa submicron amorphous silica dust*, A.M.A. Arch. Indust. Hyg., 16: 125, 1957.
- 3) Nagelschmidt, G., Nelson, E. S., King, E. J. and Yoganathan, M.: *The Recovery of Quartz and minerals from the lung of rats* A.M.A. Arch. Indust. Hyg., 16:188, 1957.
- 4) Englebrecht, F. M., Yoganathan, M., King, E. J. and Nagelschmidt, G.: *Fibrosis and Collagen in rat's lungs produced by etched and unetched free silica dusts*, A.M.A., Arch. Indust. Hyg., 17: 287, 1958.
- 5) Gardner, L. U.: *The history of the RI strain of tubercle bacillus*, Amer. Rev. Tuberc., 25:577, 1932.
- 6) Theodos, P. A. and Gardon, B.: *Tuberculosis in Anthracosilicosis*, Amer. Rev. Tuberc., 65:74, 1952.
- 7) 寶來善次: 塵肺結核의 實驗的研究(日文), 胸部疾患 6:646, 1962.
- 8) 赤崎兼義: 珪肺 특히 그 病理發生 및 이와 肺結核과의 關係(日文), 新瀉醫學雜誌, 10:839, 1954.
- 9) 梶田昭: 珪肺와 結核(日文), 日本臨床結核, 8:538, 1950.
- 10) 千葉保之: 塵肺結核陰影의 讀影(日文), 塵肺, 79, 1965.
- 11) 佐野辰雄: 珪肺와 結核과의 關係: 病理所見과 臨床觀察(日文), 勞動科學, 30:499, 1954.
- 12) 佐竹央行: 生體內에서의 結核菌의 增殖 및 結核進展에 미치는 粉塵의 影響에 對하여 (日文), 結核, 38:389, 1963.
- 13) Vorwald, A. J., Dworski, M., Pratt, D. C. and Delahaut, A. B.: *B. C. G. Vaccination in silicosis*, Amer. Rev. Tuberc., 62:455, 1950.
- 14) Frederick B.: *Pulmonary disease due to atypical tubercle bacilli* Amer. Rev. Resp. Dis., 80:738,

- 1959.
- 15) Yamanoto, M., Sudo, K., Taga, M. and Hiisino, S.: *A study of disease caused by atypical mycobacteria in Japan. Amer. Rev. Resp.*, 96:779, 1967.
- 16) Curruthers, K. J. M., and Edwards F. G. B.: *Atypical mycobacteria in western Australia, Amer. Rev. Resp. Dis.*, 91:887, 1965.
- 17) Marks, J. and Trollope, D.K.: *A study of the "anonymous mycobacteria" 1. Introduction: Colonial characteristics and morphology, Growth rates, biochemical test. Tuberculosis*, 41:51, 1960.
- 18) Prather, E.C., Bond, J.O., Hartwig, E.C. and Dunker, F.D.: *Preliminary Report: Epidemiology infections due to the atypical acid fast bacilli, Disease of the chest*, 39:1, 1961.
- 19) Komeda, H.: *Studies on experimental silicotuberculosis resulting from per-tracheal interpulmonary vinyl tube injection of tubercle bacilli and free silica particles, J. Nara Medical Ass.*, 17:474, 1966.
- 20) 道澤常裕: 經氣管内注入에 의한 實驗의 珪肺症의 研究 (日文), 奈良醫學雜誌, 15:23, 1964.
- 21) Evers, R.H.: *Recent Experience in the treatment of silicotuberculosis, Dis. Chest*, 32:323, 1957.
- 22) 瀨良好澄, 田中昂, 横山邦彦, 小川善弘: 肺結核에 對한 化學療法의 効果 (日文), 産業醫學, 1:332, 1959.
- 23) 中林隆, 瀧澤敬夫, 大西清治, 中込泉, 阿部彰, 定方正一, 鴨原勇次郎, 田中丸治夫, 尾形英雄: 珪肺結核의 內科의 療法 (日文), 結核, 33:192, 1958.
- 24) Buhler, V.B. and Pollak, A.: *Human infection with atypical acid fast organisms. Report of two cases with pathologic finding, Am. J. Clin. Path.*, 23:363, 1953.
- 25) Baldwin, E.R.: *Nonpathogenic acid-fast bacilli. I. A case of chronic pneumonitis associated with a nonpathogenic acid-fast bacillus, Am. Rev. Tuberc.*, 46:756, 1942.
- 26) Feldaman, W.H., Davies, R., Moses, H.E., and Andberg, W.: *An unusual mycobacterium. Isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration, Am. Rev. Tuberc.*, 48:82, 1943.
- 27) Yong, R.D.: *Pulmonary disease simulating tuberculosis and caused by chromogenic acid-fast bacilli, Lancet*, 10:750, 1955.
- 28) Engback, H.C., Friis, T. and Ohlsen, A.S.: *A case of lung disease caused by an atypical acid-fast organism, Acta Tuberc. Scand.*, 34:145, 1955.
- 29) Wolinsky, E., Smith, M.M., Mitchell, R.S. and steenken, W. Jr.: *Atypical chromogenic mycobacteria associated with pulmonary disease. Including a report of three cases, Am. Rev. Tuberc.*, 75:1880, 1957.
- 30) Prissick, F.H. and Masson, A.M.: *Yellow-pigmented pathogenic mycobacteria from cervical lymphadenitis, Canad J. Microbiol.*, 3:91, 1957.
- 31) Beck, F.: *Pulmonary disease due to atypical tubercle bacilli, Am. Rev. Resp. Dis.*, 80:738, 1959.
- 32) Lewis, A.G., Jr., Lasche, E.M., Armstrong, A.L., and Dunbar, F.P.: *A clinical study of the chronic lung disease due to nonphotochromogenic acid-fast bacilli, Ann. Int. Med.*, 53:273, 1960.
- 33) Sula, L., Stott, H., Kubin, M., and Kiaer J.: *A study of mycobacteria isolated from cervical lymphglands of African patients in Kenya, Bull. Wld. Hlth. Org.*, 23:613, 1960.
- 34) Marsden, H.S. and Hyde, W.A.: *Anonymous mycobacteria in cervical adenitis, Lancet, Fed.*: 249, 1962.
- 35) Dross, I.C., Abbatiello, A.A., Jenney, F.S. and Cohen, A.C.: *Pulmonary infection due to M. fortuitum, Am. Rev. Resp. Dis.*, 89:923, 1964.
- 36) Pfuetze, K.H., Reimann, A.F., G.S., and Lester, W.: *Photochromogenic mycobacterial pulmonary disease, Am. Rev. Resp. Dis.*, 92:470, 1965.
- 37) Singer, E.: *Bone marrow cultures in patients infected with anonymous mycobacteria, Tubercle*, 46:40, 1965.
- 38) Cedwin, M.C.: *Infection of knee joint by Mycobacterium kansasii, J. A. M. A.*, 194:200, 1965.
- 39) Corpe, R.F., Runyon, E.H., and Lester, W.: *Status of disease to unclassified mycobacteria, A statement of the subcommittee on unclassified*

- mycobacteria of the committee on therapy. Am. Rev. Resp. Dis.*, 87:459, 1963.
- 40) Wayne, L. G.: *Two varieties of Mycobacterium kansasii with different clinical significance. Am. Rev. Resp. Dis.*, 86:651, 1963.
- 41) 寺井武雄, 永管德子, 山鼎英彦: 實驗的 *mause* 結核症에 있어서 致死因子에 關한 考察 (日文), 結核, 39:166, 1964.
- 42) 小川辰次, 足立達, 林江久忠, 大谷豐子, 室城小枝子: 非定型抗酸菌에 關한 研究, 寺井株의 *mause* 에 對한 接種實驗 (日文), 結核, 40:85, 1965.
- 43) 占部薰, 齊藤肇, 田坂博位: 鳥型菌 및 非定型抗酸菌 Group III Battey 菌의 家兎에 對한 病原性 (日文), 結核, 42:511, 1967.
- 44) 丹羽季夫, 秋山武久: 患者에서 分離한 非定型抗酸菌에 依한 *mause* 感染症에 關한 研究 (日文), 結核 43:173, 1968.
- 45) 岩崎龍郎, 續木正大, 青木正和, 工藤賢治, 空矯豐穗: 38年 및 39年 結核實態調査에서 分離한 人型結核菌의 毒力에 關한 研究: *mause* 에 對한 毒力과 *guinea pig* 에 對한 毒力の 比較 (日文), 結核, 40:395, 1965.
- 46) 松本光雄, 永田彰, 間瀬南: 非定型抗酸菌의 *mause* 에 對한 病原性에 關하여 (日文), 結核, 38:404, 1963.
- 47) 安藤正幸: 미리 傷害한 組織에 있어서의 非定型抗酸菌에 關한 研究 (日文), 結核, 41:127, 1966.
- 48) Brieger, H. and Gross, P.: *On the theory of silicosis, Arch. Environ. Health*, 14:301, 1967.
- 49) Gross, P. and de Treville R. T. P.: *Experimental "acute silicosis" Arch. Environ. Health*, 17:720, 1968.
- 50) 占部薰, 松尾吉泰, 齊藤肇, 三戸昭: 日本에 있어서의 非定型抗酸菌의 侵潤相에 關한 研究 (日文), 日新醫學, 48:587, 1961.

Explanation of Figures (I)

Fig. 1. Normal lung tissue (100 $\times$).

Fig. 2. Mild degree of macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion (100 $\times$).

Fig. 3. Marked lymphoid hyperplasia with mild fibrotic change in the lung, 8 weeks after photochromogen inoculation (100 $\times$).

Fig. 4. Marked fibrotic change with moderate macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion and photochromogen inoculation (100 $\times$).

Fig. 5. Mild fibrotic change in the lung, 8 weeks after nonphotochromogen inoculation (100 $\times$).

Fig. 6. Moderate fibrotic change with moderate macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion and nonphotochromogen inoculation (100 $\times$).

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Explanation of Figures (II)

- Fig. 7.** Mild fibrotic change with lymphoid hyperplasia in the lung, 8 weeks after tubercle bacilli inoculation (100 $\times$).
- Fig. 8.** Moderate fibrotic change with moderate macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion and tubercle bacilli inoculation (100 $\times$).
- Fig. 9.** Mild macrophage infiltration in the alveolar spaces, 8 weeks after rapid grower inoculation (100 $\times$).
- Fig. 10.** Mild fibrotic change with moderate macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion and rapid grower inoculation (100 $\times$).
- Fig. 11.** Mild edema and congestion without fibrosis or macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after scotochromogen inoculation (100 $\times$).
- Fig. 12.** Mild fibrotic change with mild macrophage infiltration in the lung, 8 weeks after silica infusion and scotochromogen inoculation. (100 $\times$).

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12