실험적 폐결핵의 단기 화학요법에 관한 연구

경희대학교 부속병원 내과

박 준 하 · 이 찬 세

= Abstract =

A Study of Short Course Chemotherapy for Experimental Pulmonary Tuberculosis

Joon Ha Park M.D. and Chan Sae Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University

An experimental study with 62 guinea-pigs has been carried out to have a critical review of the short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis by Rifampicin(RFP) plus Isoniazide (INH) combined regime and INH single regime.

1) The infection was made by a transtracheal administration of VU 2×10^4 mg of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suspension deep into the lung through a fine polyethylene tube to induce a primary pulmonary tuberculosis.

2) The cultures for *Mycobacterium tuberculosis* became negative without considerable difference between the chemotherapeutic regimens by the end of 9th week of treatment in the delayed treatment group, where it was given from 8 weeks after the infection, and by the end of 5th week in the group of early treatment where it was given from 5 weeks after the infection.

3) The histopathologic changes were similar to the human tuberculosis with typical tubercles consisted of epithelioid cells and caseous necrosis.

There were very little differences in the response of the treatments between each group showing visible calcification from 5 weeks of the treatment.

4) Some of the acid fast bacilli were still visible in the lesions of lungs up to 11~16 weeks of the treatment irrespective of the treatment regimen, but not visible in the other organs.

5) The cumulative mortality rate after the infection without treatment was 60.8% up to 8 weeks.

Although there were significant differences of the body weight and spleen index between the treated and the untreated control group, there were no remarkable differences between each of various treatment groups.

In conclusion, INH single and the INH+RFP combined regime were very effective similarly. However, the AFB were persisted in the lesions of the lungs and the pulmonary pathology unresolved after 16 weeks of the treatment. It should be carefully followed for much longer period for a definite evaluation of the short course chemotherapy.

Since there were some differences in the responses of the treatment between the early and delayed treatment groups, the early diagnosis and treatment should be encouraged even in the short course chemotherapy with more strong drug regime.

I. 서 론

폐결핵 치료는 1945년 이후 Streptomycin (S.M)과 Isonicotinic Acid Hydrazide (INH), Para-Aminosalicylic Acid (PAS) 등을 이용한 화학요법의 발달로 현격한 진보를 하였고 1970년 이후에는 Rifampicin (RFP)의 첨가로 영국 BMRC (British Medical Research Council)의 Fox 등이 치료기간의 단축가능성에 대해서 많은 연구 결과를 발표하였다.^{17,34,35,36)}

최근 1979년 발표된 Fox 논문에 의하면 INH, RFP을 주축으로 하는 강력한 화학요법에 의하면 치료후 객담중 결핵균 음성화가 3개월 내에 이루어 질 수 있고³⁵⁾ 폐결핵의 치료는 6~3개월이면 완결될 수 있으므로 과거에 일반적으로 주장되던 것 같이 화학요법을 13개월까지 계속하는 것은 불필요한 일이라고 주장하였다.³⁴⁾

폐결핵 치료에 있어서 그 치료가 단기에 완결될 수 있기를 바라는 것이 우리의 희망이고 이렇게 됨으로써 경제적, 육체적 및 심리적인 부담을 감소시킬 것은 당연한 일이다. 이러한 문제의 가능성에 대해서 임상적으로 특수집단에 대해서 특수조건하에 실시한 결과를 Fox 이외에도 보고된 것이 있으나^{7,10,15,16,23,24,29,33,38)} 이들은 모두 결핵 환자를 대상으로 한 임상적인 연구 결과이기 때문에 객담검사에서의 균음성화 결과만을 위주로 하였고 병리조직학적 변화에 대한 관찰은 할 수 없었던 것이었다. 또한 화학요법에 있어서도 그 결과를 최대한으로 향상시키기 위한 가장 중요한 조건의 하나인 조기진단, 조기치료에 관한 문제는 여기서 전혀 도외시되었던 것이다. 저자도 이러한 단기요법의 가능성에 많은 기대를 가지고 있으나 그 가능성의 정도를 확인하기 위하여 동물을 사용하여 실험적 폐결핵을 유발시킨 후 비교적 초기에 화학요법을 실시하여 그 치료효과를 세균학적 및 병리조직학적으로 추구하여 본 것이다.

본 연구에 있어서의 중요 안점은 저자가 고안한 방법에 의하여 가능한 한 인체의 폐결핵에 있어서와 비슷하게 폐에 국한된 초감염 결핵을 유발시키고 비교적 초기에 즉 Tuberculin test가 양성되면 곧 치료를 시작하여 주기적으로 그 치료결과를 검토한 것이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

가. 실험동물

생후 8~10주된 체중 350~400gm수준의 Guinea-pig를 사용하였다.

실험에 앞서 5 T.U PPD 피내반응 음성인 동물로서 실험전 1주간 사육 결과 건강동물로 판정된 것을 실험에 사용하였다.

나. 감염균주

표준인형결핵균($H_{37}Rv$)으로서 미국 Trudeau Laboratory로부터 분양받아 $-72^{\circ}C$ 에 보관한 것을 사용전에 Lowenstein-Jensen 배지에 15일간 배양하여 얻은 균집락을 사용하였다.

다. 화학요법제

사용한 화학요법제 중 INH는 유유산염제품을, RFP은 유한양행제품을 사용하였다.

2. 실험방법

가. 감염방법

실험에 제공된 동물은 ether로 마취시킨 후 전정부 피부를 절개하여 기관지를 노출시킨 후 기관지내로 직경 1mm 내경의 poly-ethylene tube를 삽입하여 폐기저부에 도달하도록 하였으며 1ml 튜버클린 검사용 주사기를 연결해서 이 tube를 통해 0.01mg/ml농도의 $H_{37}Rv$ 균액 0.2ml씩 (생균수 2×10^4)을 접종하였다.

여기서 위의 접종균량을 결정하기 위하여 예비실험으로서 0.1mg/ml 및 1mg/ml농도의 균액을 0.2ml씩 각기 6수에 접종하였으나 강한 독력 때문에 대다수가 초기에(5주일 이내) 폐사되고 부검결과 폐 및 간장 비장에 심한 결핵병변을 일으켰다. 그러므로 균량을 감소해서 0.01mg/ml농도 0.2ml를 적정 감염균량으로 결정하였으며 각군에서의 감염 접종균량은 동일한 농도의 동일한 균량으로 실시하였다.

나. 감염의 확인

감염조작 후 4주부터 매주 tuberculin skin test를 실시하여 양성이 되면 발병된 것으로 인정하고 본 실험을 실시하였다. 그리고 이때에 동물 3마리를 임의로 선택해서 부검해 본 결과 접종부위에 심한 폐결핵 병변을 인정할 수가 있었다.

다. 실험동물의 구분

아래와 같이 감염 8주째 치료를 개시한 지연치료군(A_1, A_2 군)과 감염 5주째 치료를 개시한 조기치료군

(B₁, B₂군) 및 감염만 시키고 치료는 하지 않은 비치로 대조군(C군)으로 각각 구분하였다.

지연치료군(14수)

A₁군(7수) : INH 단독치료군

A₂군(7수) : INH+RFP 병합치료군

조기치료군(10수)

B₁군(5수) : INH 단독치료군

B₂군(5수) : INH+RFP 병합치료군

비치로대조군(5수)

C군

라. 항결핵제 및 투여방법

아래와 같이 치료시 각군에서 사용된 약제와 투여량은 김등^{1,2)}의 방법으로 투여하였다.

A₁군 : INH 10mg/kg body wt./day

A₂군 : INH 10mg/kg body wt. + RFP 10mg/kg body wt./day

B₁군 : INH 10mg/kg body wt./day

B₂군 : INH 10mg/kg body wt. + RFP 10mg/kg body wt./day

별군생리식염수 0.1ml당 치료약제를 1mg 함유농도로 각 약제별로 희석하여서 대략 0.5ml가량을 1ml pipette를 이용 소정량의 약제를 실험동물 구강내에 하루 1회씩 직접 투여하였으며 주입된 전량의 투여 여부를 반드시 확인토록 하였다.

마. 치료효과의 관찰

결핵균에 감염된 실험동물에 대한 치료개시일별, 투여약제별, 투여약제의 단독 또는 병합치료별 치료효과의 차이를 다음과 같은 사항에 의거하여 비교 관찰하였다.

1) 체중변화

모든 실험동물은 실험개시 직전부터 실험목적상 도살처분 또는 실험중 폐사되기까지 매주 1회 체중측정을 실시하였다.

2) 사망률

군집중 후 실험동물의 사망상태를 8주까지 관찰하였다.

3) 비장지수(Root spleen Index)

폐사된 동물(대조군)과 치료개시 후 도살 부검된 동물에서 비장의 무게를 측정하고 다음과 같이 豊原希³⁾의 방식에 의하여 비장지수를 구하였다.

$$\text{비장지수} = \sqrt{\frac{\text{비장무게(gm)}}{\text{체중(gm)}}} \times 100$$

4) 병리조직학적 관찰

치료개시 이후 각군별 치료효과를 관찰하기 위하여 지연치료군(A₁, A₂)은 치료개시 후 5주, 9주, 11주, 16주

에 도살 부검, 조기치료군(B₁, B₂군)은 치료개시 후 5주, 11주에 도살 부검하였으며 비치로 대조군(C군)으로서 사망한 동물에 대해서도 부검을 시행하여 관찰하였다. 부검한 장기는 육안적으로 결핵성 병변을 관찰하고 대표적 장기를 10% 중성 formalin에 고정하였다. 고정된 조직은 paraffin 포매법에 의해 4μ의 절편조직표본을 제작하여 Hematoxylin-Eosin 중복 염색을 시행하여 검경하였다. 또한 Ziehl-Neelsen씨 항산균 염색을 시행하여 결핵각균의 출현여부를 관찰하였다.

5) 세균학적 관찰(폐장내 생균검사)

육안적으로 인정되는 폐병변부를 적출하여 정확히 2gm씩을 가지고 정량배양을 실시해서 Viable count를 했다.

III. 실험성적

1. 감염 후 결핵 사망률

지연치료군 및 대조군 52수 중 치료전에 감염직후 사고사한 1수를 제외한 51수에 있어서 8주까지에 사망한 동물은 31수(60.8%)였다(그림 1). 대조군에서는 감염 12주에 1수, 13주에 1수, 14주, 16주, 17주에 각각 1수씩 사망하여 전원 사망하였다. 치료개시 후에는 지연치료군 중 INH단독치료군(A₁군)에서는 7수 중 1수(감염 후 9주경)에 1수, 2주(감염 후 약 10주경)에 2수, 4주(감염 후 약 12주경)에 1수가 사망하였다. 또한 지연치료군 중 INH+RFP 병합치료군(A₂군)에서는 치료개시후 도살부검시까지 한 예도 사망하지 않았다.

조기치료군 총 10수 중 INH단독치료군(B₁군) 5수와 INH+RFP 병합치료군(B₂군) 5수에서는 감염 후 치료전 5주까지와 치료개시후 도살부검될 때까지 한 예도 사망하지 않았다.

2. 치료효과

가. 체중변화

체중곡선의 변화는 그림 2에 보는 바와 같이 감염후 치료개시까지(치료전) 각군이 모두 점차적으로 체중의 증가를 보이고 치료개시 후 치료군 전부(A₁, A₂, B₁, B₂군)에서도 별차이 없이 지속적인 체중의 증가를 나타냈으나 비치로 대조군(C군)은 현저한 체중감소를 보였 다(그림 2).

나. 비장지수

그림 3에서 보는 바와 같이 각 치료군 사이에는 별 차이를 볼 수 없으나 비치로 대조군과는 현저한 차를

Fig. 1. Cumulative percentage of Tuberculosis mortality after infection without treatment

Fig. 2. Change in body weight after injection.
 ♂ : The time when the treatment began in early treatment group.
 ♀ : The time when the treatment began in late treatment group.
 A₁ : INH single, in late treatment group.
 A₂ : INH+RFP combination, in late treatment group.
 B₁ : INH single, in early treatment group.
 B₂ : INH+RFP combination, in early treatment group.

볼 수 있었다. 工藤 등⁵⁾에 의하면 비장지수의 정상치는 0.41이라고 했는데 비치로 대조군(C군)에서는 감염 12주에 사망한 예에서는 비장지수가 2.43, 13주에 사

망한 예에서는 1.22 14주에는 1.50 16주에는 2.34 및 17주에 사망한 예에서는 1.87이었다(그림 3).

다. 육안적 병변소견

치로군이나 비치로 대조군이나 모두 신장에는 육안적으로 결핵성 병변을 볼 수 없었으나, 폐, 간장, 비장에서는 현저한 차이가 있었다. 그러나 치료군 사이에서는 유의한 차가 없었다. 대조군에서 폐장의 병변은 심한 결핵성 병변을 일으켜 미만성으로 산재된 속립大 정도의 결절과 함께 부분적으로 건락성 괴사성을 보여주었고 간장 및 비장도 심한 종대와 산재성 소결절 및 반점 형성을 볼 수 있었다. 치료군에서는 폐장을 제외한 간장, 비장, 신장에서 육안적으로 뚜렷한 결핵성 병변을 볼 수 없었으며 폐장의 병변 역시 각 치료군 사이에서나 치료기간에 따른 뚜렷한 차이없이 속립大의 결절이 부분적으로 산재해 있거나 건락성 결절이 부분적으로 있었음을 볼 수 있었다(표 I-1,2)

육안적인 소견의 대표적인 것을 보면 별첨 그림 4,5 6,7,8,9,10) 사진부도와 같다.

Fig. 3. Comparison of spleen index

라. 병리조직학적 소견

1) 폐 장

각군 모두가 표 II-1,2 III-1,2에서와 같이 폐장에서 가장 특징적인 조직소견을 보였다. 가장 심한 병변을 보인 군은 비치로 대조군으로서 폐실질의 거의 대부분이 결핵성 폐염의 소견을 보이고 이들은 아직 확실한 결절을 형성하지 않은 단계로부터 결절성병변까지 다양하였다. 결절을 형성하지 않은 병변부위는 유상피세포의 미만성침윤과 여기에 백혈구의 혼합침윤을 보여 소위 삼출성 결핵 병변의 조직 소견을 제시하였다. 이러한 부위에서도 항산균 염색에서 수많은 결핵간균을 볼 수 있었다. 결절성 병변부위는 확실한 결핵결절을

Table I-1. Gross findings of each organ after infection(Control Group)

Expt. Group	Animal No.	Wks after infection	Lung (TB lesion)	Liver	Spleen	Kidney
C	1	13	##	Hepatomegaly with several granularity	Marked Splenomegaly with graywhite mottling	—
	2	14	##	Hepatomegaly with scattered granules	Marked Splenomegaly with gray white mottling, congestion	Congestion
	3	16	##	Hepatomegaly	Marked Splenomegaly with gray white mottling, congestion	—
	4	17	##	Hepatomegaly with nodularity	Marked Splenomegaly with gray white mottling, diffuse miliary granularity	Congestion

○ : No Specific finding

± : Suspicious tubercle formation

÷ : Less than 10 tubercles

#: 10~20 tubercles with lymphnode enlargements and induration, diameter less than 0.3cm

: More than 20 tubercles with large lymphnode enlargements and indurations

Table I-2. Gross findings of each organ after treatment

Expt. Group	Animal No.	Wks. of Treatment	Lung (TBlesion)	Liver	Spleen	Kidney
A ₁	1	9	+	N	N	congestion
	2	11	+	Hepatomegaly	N	congestion
	3	16	+	Hepatomegaly	N	congestion
A ₂	1	9	##	N	N	N
	2	11	±	N	N	N
	3	11	##	Hepatomegaly	N	congestion
	4	16	+	N	N	N
	5	16	+	N	N	N
	6	16	+	N	N	congestion
	7	16	0	N	N	N
B ₁	1	5	+	Slight Hepatomegaly	a few miliary sized nodule	congestion
	2	11	+	N	N	N
	3	11	+	N	N	N
	4	11	+	N	N	N
	5	11	+	N	N	N
B ₂	1	5	##	N	N	congestion
	2	11	+	N	N	N
	3	11	##	N	N	N
	4	11	+	N	N	congestion

N : within normal limit.

형성한 부위으로써 유상피세포로 구성된 육아종을 형성하고 중심부에는 건락괴사병변을 볼 수 있어서 특징적인 결핵결절을 형성하고 있으나 임파구 침윤층이 뚜렷하지 못했고 인체에 있어서의 전형적 결핵 병소에서 보다는 Langhans씨 거대세포의 출현이 적었다. 이러한 소결절들이 폐장 전체에 속립성으로 산재해 있는 것이 특징이었다. 이들의 일부는 기관지 점막을 침범하고 있는 것도 있었다. 따라서 폐실질의 폐포는 심하게 줄어들어 있었고, 부종, 부전확장 및 대상성 기종상 등도 아울러 제시하였다. 각 치료군의 폐장 소견은 비슷하였으며 대조군에 비해서 비교적 결핵결절의 림파구 침윤층이 뚜렷하고 섬유조직 증식이 많았고 또한 치료개시후 5주부터 석회화의 소견을 볼 수 있었는데 9주 이후에는 더욱 뚜렷하였다. 그리고 항산균 염색에서는 치료군은 대조군에 비해 현저한 수의 감소를 볼 수 있었다.

2) 간 장

비치로 대조군에서는 초기 속립성 결핵의 소견과 아울러 간장 전체에 산재해 있는 실질의 괴사 소견이 있었으며 결절형성이 확실치 않은 삼출성 병변으로부터 초기 결절형까지 여러가지로서 폐장의 소견과 유사하였다. 즉 유상피세포의 집중적 침윤과 임파구를 주로 하는 백혈구의 혼합침윤이 주가 되었고 항산균 염색에서 역시 많은 결핵간균의 출현을 볼 수 있었다. 또한 중등도의 울혈과 아울러 Kupffer Cell증식도 관찰되었다. 치료군중 A₂군 및 B₂군의 일부에서는 결핵 병변이 소수이고 대부분은 경한 반응성 침윤소견만을 보였고 항산균 염색에서는 치료군 모두에서 결핵간균을 볼 수 없었다(표 II-1, 2 III-1, 2)

3) 비 장

비치로 대조군에서는 미만성 비장염의 소견과 초기 결절성 결핵 병변을 제시하고 임파여포(white pulp)의 심한 위축, 울혈 및 괴사를 제시하였다. 또한 항산균 염색에서는 많은 결핵간균의 출현을 볼 수 있었다. 치료군에서는 대부분에서 결핵성 병변을 관찰할 수 없었으나 다만 지연치료군 중 INH+RFP 병합치료군(A₂군) 및 조기치료군 중 INH+RFP 병합치료군(B₂군)의 일부에서만 몇개의 결핵결절을 볼 수 있었다. 그러나 항산균 염색에서는 모든 치료군에서 결핵간균을 인정 할 수가 없었다(표 II-1, 2, III-1, 2).

4) 신 장

비치로 대조군에서는 피질 및 수질에 작은 삼출성내지 초기 결절성 병변이 산재해 있었는데, 폐장, 간장 및 비장에 비해서 그 수가 적었고 조직반응도 경하였다. 그리고 괴사소견은 거의 볼 수 없었다. 항산균 염

색에서 결핵간균의 출현 역시도 타 장기에 비해 적었다. 치료군에서는 대체로 결핵병변을 볼 수 없었으나 지연치료군 중 INH+RFP 병합치료군(A₂군)의 일부에서와 조기치료군 중 INH 단독치료군(B₁군)의 일부와 INH+RFP 병합치료군(B₂군)의 일부에서 소수의 작은 결핵병소를 볼 수 있었다. 그러나 항산균 염색에서는 모든 치료군에서 결핵간균의 출현을 볼 수 없었다(표 II-1, 2, III-1, 2).

마. 세균학적 소견

폐장내 생균수를 보면 표 IV-1, 2에서와 같이 대조군과 치료군 사이에는 현저한 차이가 있음을 알 수 있다. 비치로 대조군(C군)에서는 감염 12주에 사망한 경우 1.7×10^4 으로 가장 많았고 17주에 사망한 경우에는 1.3×10^3 으로 약간 감소된 것을 볼 수 있었다. 치료군에서는 지연치료군 중 INH단독치료군(A₁군)에서 치료개시 후 5주에 $1. \times 10^4$ 으로 가장 많았으나 9주부터는 음성으로 되었고 INH+RFP 병합치료군(A₂군)에서는 치료개시 후 9주에는 6×10^{-1} 으로 적은 수를 보여주었고 11주에는 음성으로 되었다. 조기치료군 중 INH 단독치료군(B₁군)에서는 치료개시 후 5주부터 음성으로 되었고 INH+RFP 병합치료군(B₂군)에서는 치료개시

Table II-1. Microscopic findings of each organ after infection(Control Group)

Expt. Group	Animal No.	Wks after infection	Tuberculous lesion			
			Lung	Liver	Spleen	Kidney
C	1	13	4+	4+	4+	3+
	2	14	4+	4+	4+	2+
	3	16	1+	3+	3+	3+
	4	17	4+	4+	4+	2+

— : no definite tuberculous lesion

1+ : a few exudative lesions without distinct tubercle

2+ : a few tubercles on 100×field

3+ : several tubercles on 100×field

4+ : numerous tubercles with caseation and cavity on 100×field

후 5주에서 10/ml으로 극히 적은 생균수를 보였고 11주에는 모두음성으로 되었다.

IV. 고 찰

동물에 있어서 실험적 폐결핵을 유발시키는 방법으

Tabel II-2. Microscopic findings of each organ after treatment(Experimental groups)

Expt. Group	Animal No.	Wks of treatment	Tuberculous lesion			
			Lung	Liver	Spleen	Ki-
A ₁	1	9	4+	—	—	—
	2	11	4+	—	—	—
	3	16	3+	—	—	—
A ₂	1	9	3+	3+	2+	2+
	2	11	3+	—	—	—
	3	11	3+	1+	—	2+
	4	16	3+ ¹	2+	2+	2+
	5	16	4+	—	—	—
	6	16	4+	—	—	—
	7	16	—	—	—	—
B ₁	1	5	4+	3+	2+	—
	2	11	—	—	—	—
	3	11	—	—	—	—
	4	11	4+	—	—	—
	5	11	4+	—	—	2+
B ₂	1	5	4+	2+	—	—
	2	11	4+	—	—	—
	3	11	4+	2+	—	2+
	4	11	4+	2+	—	2+

Tabel III-1. Acid Fast Bacilli in pathologic tissue

Expt Group	Animal No.	Wks after infection	Lung	Liver	Spleen	Ki-dney
C	1	13	3+	2+	2+	2+
	2	14	4+	3+	3+	3+
	3	16	4+	3+	3+	3+
	4	17	3+	3+	2+	2+

— : NO Acid fast bacillus
 ± : below 20 on 400×field
 1+ : 20-50 on 400 ×field
 2+ : 60-150 on 400 field
 3+ : 160-400 on 400×field
 4+ : numerous

로는 주로 복강내, 정맥내 또는 피하 혹은 근육내 집중병 등이 있고 사람에게 있어서의 자연감염과 유사한 방법으로는 흡입감염법도 있다.^{3,4,23)} 특별한 방법으로는 Dickinson등^{11),2)}이 대퇴부 근육내로 접종시키는 방법을 사용하였고 豊原希一⁶⁾ 0.01mg/ml농도의 균액 0.5ml(0.005mg)을 복벽부위 피하에 접종하여 기니

Tabel III-2. Acid fast Bacilli in pathologic tissues

Expt. Group	Animal No.	Wks of treatment	Lung	Liver	Spleen	Ki-dney
A ₁	1	9	±	—	—	—
	2	11	1+	—	—	—
	3	16	±	—	—	—
A ₂	1	9	+	—	—	—
	2	11	±	—	—	—
	3	11	±	—	—	—
	4	16	±	—	—	—
	5	16	±	—	—	—
	6	16	±	—	—	—
	7	16	1-	—	—	—
B ₁	1	5	2+	—	—	—
	2	11	—	—	—	—
	3	11	—	—	—	—
	4	11	±	—	—	—
	5	11	±	—	—	—
B ₂	1	5	2+	—	—	—
	2	11	±	—	—	—
	3	11	2±	—	—	—
	4	11	±	—	—	—

Tabel IV-1. Viable Counts of Tubercle bacilli in lungs (Control Group)

Expt Group	No. of animals	Wks after infection	Viable units from the lungs
C	1	12	1.7×10^4
	1	13	3.65×10^3
	1	14	2.96×10^3
	1	16	3.05×10^3
	1	17	1.3×10^3

픽의 폐결핵을 유발시키는 방법을 사용한 것도 있다. 저자는 간단하고 확실성이 있으며 폐에 초감염을 일으키는 경로가 인체흡입감염의 발생기전과 유사한 방법으로, 기관절개를 하여 Polyethylene tube를 폐기저부에 도달하도록 삽입한 후 이것을 통해 0.01mg/ml 농도의 균액 0.2ml씩을 접종하여서 기니픽의 폐결핵을 유발시켜 본 연구에 사용하였다. 동물의 실험적 폐결핵을 일으키는데 있어 본 방법은 확실성이 있고 특별히 어려운 기술이나 시설 및 기기가 필요치 않으므로 좋은 방법이라고 생각되나 접종균량에 있어서는 본 실험에서 사용한 0.01mg/ml농도의 균액 0.2ml보다

Table IV-2. Viable Counts of Tubercle bacilli in lungs after treatment

Expt Group	Wks of animals	Wks of treatment	Viable units from the lungs
A ₁	1	1	2.21×10^3
	2	2	1.2×10^2 , 1.8×10^4
	1	5	1.5×10^4
	1	9	—
	1	11	—
	1	16	—
A ₂	1	5	excluded due to mixed infection
	1	9	6×10^{-1}
	2	11	—
	4	16	—
B ₁	1	5	—
	4	11	—
B ₂	1	5	10
	3	11	—

는 소량으로 해서 좀 더 경미한 병변을 발생시켜 연구해 볼 수도 있다고 생각된다.

과거에 실시 보고된 화학요법제의 효과판정을 위한 동물실험에 있어서는 각기 그 감염방법과 동물의 종류 치료개시 시기 등이 모두 저자의 실험과 다르기 때문에 그 결과들을 직접 비교하기는 곤란하지만 이러한 조건들을 무시하고 대체적인 검토를 해보면 다음과 같다.

우선 1956년 McCune 등²⁶⁾이 마우스를 사용하여 INH+PZA(pyrazinamide) 병합요법으로 3개월에 균음성화가 이루어질 수 있다고 발표함으로써 처음으로 폐결핵의 단기 화학요법의 가능성을 제시하였다. 그러나 치료 중단 후 3개월에 동물의 $\frac{1}{3}$ 이 재발되었다고 함으로써 이는 명백한 균음성이란도 결핵균이 잠복상태에서 계속적으로 잔존하고 있다는 것을 의미한다고 하겠다.²⁰⁾ 그후 RFP이 소개된 1967년 Grumbach 및 Rist는¹⁹⁾ 실험적 마우스 결핵증에서 INH+RFP 병합치료로서 4개월에 치유(균음성화)되었다고 하여 이는 주로 마우스나 기니픽을 사용하여 RFP 단독 혹은 병합치료의 효과에 대한 평가를 위해 시도한 실험 중의 최초의 것이라고 하였다.³⁵⁾ 저자의 실험에서는 비치료 대조군과 치료군 사이에 체중 변화, 비장지수, 병리조직학적 변화 및 폐장내생균수 등은 비교적 뚜렷한 차이를 볼 수 있으나 각 치료군 사이에는 유의한 차이는 볼 수 없었다. 폐장내 생균수에 있어서는 자연치료군

(A₁, A₂군)과 조기치료군 (B₁, B₂군) 중 INH 단독치료 또는 INH+RFP 병합치료에서 치료효과는 뚜렷한 차이없이 모두 우수하였다. 이는 Dickinson 및 Mitchison 등^{12,14)}이 밝힌 바와 같이 in vitro에서 INH와 RFP의 단독 또는 병합치료에서 뚜렷한 차이가 없고 양자 사이에 협동살균작용이 없다고 주장한 바와 비슷하다고도 볼 수 있다. 그러나 RFP가 INH보다 우수하고 단독요법보다는 병합요법이 더 우수한 효과를 나타낸다는 주장을 한 보고도 많다^{8,9,11,12,14,18,21,30,31,32)} 일례를 들면 Grumbach(1967, 1969) 등^{8,19)}은 중증마우스 결핵증 치료에서 RFP단독으로 4개월 치료 후 폐장이나 비장에서 대부분이 균음성화를 보여주었고 INH와 병합치료시는 100%에서 균음성화를 보여준다고 하였으며 이 병합요법이 간헐요법에서도 가장 효과적이라고 주장하였다. 또한 Lorian(1969) 등³²⁾은 in vitro에서 RFP가 M. tuberculosis나 Atypical Mycobacteria에 대해서도 감수성이 가장 우수하다고 하였고 Batten(1969, 1970)⁸⁾은 4개월간 단독 혹은 병합치료 후 2~3개월간 다량의 Cortisone을 주었음에도 불구하고 치료 3개월 후에도 폐장이나 비장에서 균음성화가 되었다고 하였다. Dickinson(1970, 1979) 등^{11,14)}도 기니픽에서 4개월 치료 후 INH보다 살균력이 더 강하며 INH와 비교할 때 특히 장장에서 치료의 효과가 더 우수하다고 하였다. RFP 내성 출현율은 Tsukamura(1962) 등²⁹⁾이 Rifa-mycin S.V에 대해서 그리고 Grumbach(1967) 등¹⁹⁾이 RFP에 대해서 이미 강조했듯이 강독균인 Wild strains에 대해서 낮은 내성 출현율을 보인다고 하였고 Lorian 등³²⁾도 in vitro에서 비교적 낮은 내성 출현율을 보인다고 하여 RFP가 결핵치료에 임상적으로 유용하게 사용할 수 있다고 주장하였다. Grosset(1978)은²⁰⁾ 마우스결핵증에서 INH+RFP 병합치료가 4~6개월에 100%로 균음성화를 보였고 치료 중지 후 6개월에는 20%의 재발율을 보이거나 9개월간 치료한 후에는 6개월에 균재발이 없었다고 RFP 병용의 효과를 주장하였다. Dickinson 및 Mitchison 등^{12,13)}도 기니픽을 이용한 중증결핵증 치료에서 11주 동안 INH 단독 또는 INH+RFP 병합치료로 비장이나 폐장에서의 생균수를 보면 10^8 으로 같았으나 치료 중지 후 3개월에 생균수를 보면 INH 단독치료에서는 10^5 으로 증가되나 INH+RFP 병합치료군에서는 10^3 으로 계속해서 변화가 없다고 하고 RFP가 첨가된 처방이 적어도 2개월간 균재발을 지연시켰다고 하였다.

임상적으로 특히 단기화학요법에 있어서 RFP의 병용의 중요성은 많이 주장되고 있으며 INH+RFP 병합요법에 의해서 Jindani²²⁾는 2개월에 64%의 균음성

화가 가능했고 Dubra¹⁵⁾와 Mary 등²⁴⁾은 5개월에 100%가 Fox³⁴⁾는 6개월에 95%, 9개월에 100% 균음성화가 가능하였다고 했다. 저자의 실험결과에 의하면 폐장 내의 생균수의 변동에 있어서는 INH 단독 또는 INH + RFP 병합치료군이나 별차이 없이 우수한 효과를 보였다. 그러나 지연치료군과 조기치료군을 비교해 보면 지연치료군은 대부분이 치료 9주에서야 균음성화가 된 데 비하여 조기치료군에서는 거의가 5주에서 균음성화가 이루어졌다. 이러한 결과로 보면 조기발견, 조기치료가 강력한 약제의 병용과 더불어 대단히 중요한 인자라고 할 수 있을 것 같다고 하겠다. 그러나 여기서 INH+RFP 병합치료가 INH단독치료보다 뚜렷하게 차이를 내지 않은데 대한 이유로서는 INH나 RFP가 각기 다 강력한 항결핵제이므로 그 하나 하나가 감수성균에 있어서 조건이 좋을 때는 균음성화를 100% 가까이 낼 수 있으므로 두가지 약제를 병합 사용해도 그 결과는 언제나 비슷하게 우수할 수밖에 없다고 하겠다. 그러나 결핵균체의 여러부위 또는 각기 다른 대사과정에 대하여 작용을 하도록 하고 또한 각기 약제에 대한 자연 내성균의 존재 가능성 때문에 임상에서는 우리들은 병합요법을 실시하지 않을 수 없지만 이 자연 내성균의 존재 가능성이라는 것은 극히 소수이므로 이에 차이가 이러한 실험결과에서 쉽게 인정될 수 없는 것은 당연한 일이라고도 할 수 있다.

본 실험에 있어서 지연치료군에서는 16주 후, 조기치료군에서는 11주 후 최종판정 때에 균배양은 모두 음성이 되었지만 폐조직 내에는 아직도 항산균이 소수 관찰되었는데 이것은 화학요법에 의하여 사망된 결핵균이라고 인정해야 될지 그렇지 않으면 당분간 휴지상태(Dormant)로 잠재해 있는 소위 잔존균(Persister)으로서 후에 다시 활동할 수 있는 균인지를 현 단계에서는 판정할 수 없다.

또 치료 후 지연치료군에서는 16주에, 조기치료군에서는 11주에 검사한 결과에서 병리조직적인 결핵병변이 상당히 잔존해 있는 것은 실혹이 단계에서도 결핵균은 화학요법에 의해서 사멸되었다고 하여도 이러한 병변조직의 회복은 상당한 기간이 요구된다는 것을 짐작할 수가 있다. 이러한 문제들을 더욱 확실히 하기 위해서는 좀더 긴 관찰기간이 요구된다고 하겠지만 하여간 본 연구 결과로 보면 사람의 폐결핵 치료를 다루는 임상에 있어서 최근에 주장되고 있는³⁴⁾ 단기 화학요법의 치료 계속기간이 대체로 6~9개월 정도로 완결될 수 있다고 하지만 이것은 객담검사에 있어서 균배양 결과만을 위주로 한 것이므로 병변 자체의 회복까지를 고려할 때에는 물론 병변의 회복이 화학요법제에

직접적인 효과에 의하는 것은 아니지만, 좀 더 긴 관찰기간이 필요한 것 같이 생각된다. 더구나 사람의 결핵치료에 있어서는 동물실험에 있어서와 같이 초기에 치료를 개시하기 어려우므로 그 치료효과의 발현도 그만큼 감소 또는 지연될 수 있는 가능성을 생각하지 않을 수 없을 것이다.

V. 결 론

폐결핵 치료에 있어서 Rifampicin(RFP)을 포함한 단기화학요법의 가능성을 알기 위해 총 62마리의 기니픽에 실험적 폐결핵을 유발시켜 16주까지 관찰한 실험 결과에 있어서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 기니픽의 기관지를 절개한 후 polyethylene tube를 통해 H₃₇Rv균액(Viable unit 2×10^4)을 접종시켜 인체 폐결핵과 유사한 초감염결핵을 유발시킬 수 있었다.
 2. 감염후 8주에 치료를 개시한 지연치료군은 치료개시후 9주에 감염후 5주에 치료를 개시한 조기 치료군은 치료개시 후 5주에 균음성화가 가능했다.
 3. 병리조직학적으로는 유상피세포 증식에 의한 육아종형성(결핵결절)을 보이고 특징적인 전락괴사를 제시하여 인체 결핵병소와 비슷하였다. 치료군과 비치료군 사이에는 뚜렷한 차이가 있었으나 육안적으로나 현미경적으로나 폐병변에 있어서 치료기간에 따른 변화는 지연치료군과 조기치료군 사이에서 또는 각치료군 사이에 별로 유의한 차이가 없었으며 치료개시 후 5주 이후부터 석회화변화가 관찰되었다.
 4. 조직검사에서 항산성균은 치료개시 후 11~16주가 되면 INH 단독이나 INH+RFP 병합치료군이나 다 같이 폐장에서만 소수관찰되었고, 기타 장독에서는 거의 관찰되지 않았다.
 5. 전반적인 화학요법의 효과는 INH 단기요법이나 INH+RFP 병합요법이나 비슷하게 별 차이 없이 우수하였다.
 6. 감염후 치료개시 전 8주까지에 사망한 동물은 전체 감염동물의 60.8%였고 체중변화 및 비장지수는 비치료 대조군과 치료군 사이에서 현저한 차이를 보였으나 치료군 사이에는 유의한 차이가 없었다.
- 본 실험결과를 종합하면 전반적인 화학요법의 효과는 INH 단독요법이나 INH+RFP 병합요법이나 비슷하게 우수하였으나 잔존균이나 병변의 회복에 관한 문제는 좀더 장기간의 관찰이 요구되며 조기 치료군과 지연치료군 사이에 치료 반응의 차이로 보아서 폐결핵

단기화학요법 실시에 있어서도 역시 조기진단 및 조기 치료에 관한 고려가 있어야 할 것이라고 생각된다.

본 연구 실험에 있어서 결핵협회 연구원의 기술적 협력과 시설사용의 편의를 도모해 주신데 대하여 충심으로 사의를 표합니다.

참 고 문 헌

1. 김성진, 김용현, 윤우근 : 마우스 성핵증에 있어서의 INH의 치료방식에 관한 실험. 결핵 및 호흡기 질환, 19 : 53-79, 1965.
2. 김성진, 김상재 : 항결핵제 Rifampicin에 관한 기초적 연구. 결핵연구원 연구논문집, p.201-217, 1976.
3. 豊原希一 : 結核菌の臨床細菌學, 結核豫防會出版, p.234, 1970.
4. 柳澤謙, 橋本達一郎 : 實驗的 結核症(日本結核全書別冊), 金原出版株式會社, p.298-300, 1957.
5. 工藤賢治, 大里敏雄 : 結核動物實驗法の再檢討, kekkaku, 43(2) : 41, 1968.
6. 豊原希一 : モルモット實驗結核症に對する Rifampicin의抗結核作用について, Kekkaku, 45(11) : 375-378, 1970.
7. J.H. Angel et al : Short-course Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. Bulletin of the IUAT, LI, No. 1, Tome 1, 1976.
8. John Batten : Rifampicin in the treatment of experimental tuberculosis in mice: Sterilization of Tubercle bacilli in the tissues. Tubercle, 51; 95-99, 1970.
9. G. Canetti, M. Le Lirzin, G. Proven, N. Rist and F. Grumbach : Some comparative aspects of Rifampicin and Isoniazid. Tubercle 49:367, 1968.
10. A. Corradin, et al : Intermittent short course treatment of pulmonary tuberculosis; Preliminary report. Bulletin of the IUAT, Vol. LI, No. 1, Tome 1, 1976.
11. J.M. Dickinson and D.A. Mitchison : Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. Tubercle, 51:82, 1970.
12. J.M. Dickins and D.A. Mitchison : Bactericidal activity in vitro and in the guinea-pig of Isoniazid, Rifampicin and Ethambutol. Tubercle, 57:251-258, 1976.
13. J.M. Dickinson and D.A. Mitchison : Experimental investigations of Bacteriological mechanisms in short-course chemotherapy. Bulletin of the IUAT (XXIIIrd International Tuberculosis Conference), p.79~85, 1976.
14. D.A. Mitchin : Basic mechanisms of chemotherapy. Chest, 76:6,771, 1979.
15. F.A. Dubra : Short-course treatment with two drugs, Isoniazid plus Rifampicin for six months: A controlled clinical trial with two treatment regimens. Bulletin of the IUAT, Vol. LI, No. 1, Tome 1, 1976.
16. A.K. Dutt, et al : Experience with short-course largely intermittent treatment of tuberculosis in Arkansas. Bulletin of the IUAT, Vol. LI, No. 1, 1976.
17. East African/BMRC : Controlled clinical trial of five short-course(4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. The Lancet, August 12, 1978.
18. F. Grumbach, G. Canetti and M. Le Lirzin : Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis, with emphasis on late results. Tubercle, 50: 280, 1969.
19. Grumbach, F. and Rist, N. : Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine, dévivé de la rifampicine S.V. Revue de Tuberculose et de pneumologie, 31, 749, 1967.
20. Jacques Grosset : The sterilizing value of Rifampicin and Pyrazinamide in experimental short-course chemotherapy. Tubercle 59 : 287, 1978.
21. Havel, A. et al : Rifampicin experimental investigations on mice. Antibiotics and chemotherapy, 16; 406, 1970.
22. A. Jindani(Nairobi, Kenya) : Short-course(6-month) treatment of pulmonary tuberculosis. (Second East african/BMRC study). Bulletin of the IUAT, Vol. LI, No. 1, Tome 1, 1976.
23. B. Kreis et al : Two three-month treatment Regimens for pulmonary tuberculosis. Bulletin of the IUAT, Vol. LI, No. 1, Tome 1

- 1976.
24. Mary W, Long et al : U.S. public Health Service Cooperative trial of three Rifampin-Isoniazid Regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 119: 879. 1979.
25. Clara M. McKee, Geoffrey Rake, R. Donn timer ann W.P. Jambor : The use of the mouse in a standardized test for anti-tuberculous activity of compounds of natural or synthetic origin. I. Choice and standardization of culture. *Am. Rev. Tuberculosis*, 60:90-108, 1949.
26. McCune, R.M., Tompsett, R., McDermott, W. : The fate of *Mycobacterium tuberculosis* in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. the conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *Journal of Experimental Medicine*, 104, 763, 1956.
27. The Research Committee of the Tuberculosis Association of India : Short-Term Chemotherapy of pulmonary tuberculosis; A controlled trial. *Bulletin of the IUAT* Vol. LI, No. 1, Tome 1, 1976.
28. M.A. Soltys : Tubercle Bacillus and Laboratory methods in tuberculosis. The Williams and Wilkins Co, p. 53, 1952.
29. Tsukamura, M. and Tsukamura, S. : Antituberculous action of rifamycin S.V. In vitro and in vivo studies. *J. Antibiotic*, Tokyo, 15, 276, 1962.
30. Verbist, L., and Gyselen, A. : Antituberculous activity of Rifampicin in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 98:923, 1968.
31. Verbist, L. : Rifampicin activity in vitro and established tuberculosis in mice. *Acta Tuberculosea et Pneumologia Belgica*, 60:397. 1969.
32. Victor Lorian and Maxwell Finland : In vitro effect of Rifampicin on *Mycobacteria*. *Applied Microbiology*, 17:2, p.202-207 1969,.
33. R. Viswanathan : Third report on short-term chemotherapy of Tuberculosis. *Bulletin of the IUAT*, Vol. 54, No. 1, March 1979.
34. Wallace Fox : The current status of short-course chemotherapy. *Tubercle*. 60, 177-190, 1979.
35. Wallace Fox and D.A. Mitchison : Short-course Chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, Vol. 111:325, 1975.
36. Wallace Fox and A.J. Nunn : The cost of antituberculous drug regimens, *Am. Rev. Resp. Dis.*, Vol. 120 1799.
37. G.P. Youmans and A.S. Youmans : The relation between the size of the infecting dose of tubercle bacilli and the survival time of mice. *Am. Rev. Tuberculosis*, 64:534-40, 1951.
38. M. Zierski : Short-course daily and intermittent regimens in original treatment of pulmonary tuberculosis. (Co-operative controlled clinical study). *Bulletin of the IUAT*, Vol. 54. No. 5, March 1979.

Legends for Figures

- Fig. 4 :** Multiple miliary sized tubercles are seen on the surface of the lung, liver, and spleen. (C-23-9-5)
- Fig. 5 :** Multiple miliary sized tubercles are seen with marked splenomegaly. (C-23-9-5)
- Fig. 6 :** Multiple miliary sized and a few conglomerated tubercles are seen on the both lungs. (C-22-10-11)
- Fig. 7 :** Multiple miliary sized and a few conglomerated tubercles are seen on the both lungs. (C-23-9-5)
- Fig. 8 :** Several miliary sized and a few large tubercles are seen. (EI-1-12-10)
- Fig. 9 :** Marked hepatomegaly with diffusely scattered miliary sized tubercles are seen. (C-22-10-11)
- Fig. 10 :** Mild hepatomegaly are noted with smooth surface without grossly recognizable tubercle. (IR-13-12-10)
- Fig. 11 :** A section from lung shows granulomatous lesion, composed of epitheloid cells with lymphocytes. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 12 :** The AFB staining of the lung shows numerous bacilli. (AFB staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 13 :** A section from liver shows same granulomatous lesion, composed of epitheloid cells, a few Langhans' giant cells and some lymphocytes. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 14 :** The AFB staining of the liver shows scattered bacilli. (AFB staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 15 :** A section from spleen shows early granulomatous lesion composed of epitheloid cells, a Langhans' giant cell and lymphocytes. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 16 :** The AFB staining of the spleen shows numerous bacilli. (AFB staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 17 :** A section from kidney shows early granulomatous lesion, composed of epitheloid cell and lymphocytes. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (C-2-9-5)
- Fig. 18 :** The AFB staining shows frequent bacilli. (AFB staining, X400) (C-23-9-5)
- Fig. 19 :** A section from lung shows a large granuloma, composed of epitheloid cells with peripheral lymphocytic zone and central calcification. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (IR-13-12-10)
- Fig. 20 :** The AFB staining shows a few bacilli. (AFB staining, X400) (IR-13-12-10)
- Fig. 21 :** A section from lung shows same granulomatous lesion as IR(A₂) group. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (I-6-9-28)
- Fig. 22 :** The AFB staining shows small number of bacilli. (AFB staining, X400) (I-6-9-28)
- Fig. 23 :** A section from lung shows same granulomatous lesion as IR(A₂) and I(A₁) group. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (EI-512-10)
- Fig. 24 :** The AFB staining, shows small number of bacilli. (AFB staining, X400) (EI-5-12-10)
- Fig. 25 :** A section from lung shows same granulomatous lesion as IR(A₂), I(A₁) and EI(B₁) group. (Hematoxylin-Eosin staining, X400) (EIR-9-11-1)
- Fig. 26 :** The AFB staining shows small number of bacilli. (AFB staining, X400) (EIR-9-11-1)

Fig.4. Autopsy finding. Control group, 13 wks
(C-23-9-5)

Fig.5. Autopsy finding. Control group, 13 wks
(C-23-9-5)

- 박준하 논문 사진부도 ② -

Fig.6. Both Lungs.
Control group,
17 wks.
(C-22-10-11)

Fig.7. Both Lungs.
Control group,
13 wks.
(C-23-9-5)

Fig.8. Both Lungs.
B₁ group,
11 wks after
treatment.
(EI-1-12-10)

Fig.9. Liver, Control group, 17 wks.
(C-22-10-11)

Fig.10. Liver, A₂ group, 16 wks
after treatment.
(IR-13-12-10)

Fig.11. Lung, Hematoxylin-Eosin staining, X400. Control group, 13 wks. (C-23-9-5)

Fig.12. Lung, AFB staining, X400. Control group, 13 wks. (C-23-9-5)

Fig.13. Liver, Hematoxylin-Eosin staining, X400. Control group, 13 wks. (C-23-9-5)

Fig.14. Liver, AFB staining, X400. Control group, 13 wks. (C-23-9-5)

Fig. 15. Spleen, Hematoxylin-Eosin staining, X400 Control group. (C-23-9-5)

Fig. 16. Spleen, AFB staining, X400 Control group. (C-23-9-5)

Fig. 17. Kidney, Hematoxylin-Eosin staining, X400. Control. (C-23-9-5)

Fig. 18. Kidney, AFB staining, X400 Control group. (C-23-9-5)

Fig.19. Lung, Hematoxylin-Eosin staining, X400. A₂ group, 16 wks after treatment. (IR-13-12-10)

Fig.20. Lung, AFB staining, X 400. A₂ group. (IR-13-12-10)

Fig.21. Lung, Hematoxylin-Eosin staining, X400. A₁ group, 9 wks after treatment. (I-6-9-28)

Fig.22. Lung, AFB staining, X400. A₁ group. (I-6-9-28)

Fig.23. Lung, Hematoxylin-Eosin staining, X400, B₁ group, 11 wks after treatment. (EI-5-12-10)

Fig.24. Lung, AFB staining, X400. B₁ group. (EI-5-12-10)

Fig.25. Lung, Hematoxylin-Eosin staining, X400. B₂ group, 5 wks after treatment. (EIR-9-11-1)

Fig.26. Lung, AFB staining, X400. B₂ group. (EIR-9-11-1)