

## Coliform 乳房炎에 관한 研究 : II. Dexamethasone, Iron 및 Transferrin이 乳房炎에 미치는 影響에 관한 病理學的所見

韓斗錫·李且秀\*  
圓光大學校 齒科大學·慶北大學校 農科大學 獸醫學科\*  
(1984. 9. 18 接受)

### Studies on Coliform Mastitis: II. Pathological Findings on the Effects of Dexamethasone, Iron and Transferrin in Mastitis of Lactating Rabbits

Du-seik Han and Cha-soo Lee\*  
Dental College of Won Kwang University · Department of Veterinary Medicine,  
College of Agriculture, Gyeongbuk National University  
(Received September 18, 1984)

**Abstract:** In this study lactating female rabbits and strains of coliforms previously isolated from the cases of acute and chronic mastitis in dairy cattle were employed.

The pathological changes were observed on the mastitis experimentally induced with the coliform strains and the mammary glands after infusions of *E. coli* suspension together with dexamethasone, dextran iron or transferrin were grossly and microscopically observed. From the results reported, the following points are concluded.

In the bacterial suspension-infused groups by *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Ent. aerogenes*, respectively, the affected quarters of udder showed grossly swelling, hyperemia, hemorrhage, focal necrosis and firmness.

The microscopic findings of early stage of the mastitis were appearance of large numbers of heterophils in the glandular lumina and ducts accompanied by degeneration, necrosis and desquamation of epithelial cells and also infiltration of heterophils, hemorrhage and edema in the interstitial tissue and destruction of alveoli. Later, proliferation of fibroblasts, plasma cells, lymphocytes, eosinophils and macrophages appeared in the glandular tissue and with these cells necrotic foci of glandular tissue were surrounded by highly proliferated connective tissue. In addition, granulomatous inflammatory changes could be observed in the glandular tissue from the 7th day after infusion.

The difference of the inflammatory response among the groups did not recognized.

In the groups infused with dexamethasone and *E. coli* suspension the inflammatory response was slighter at the inflammatory change with alveolar destruction and hemorrhage was more rapid and severer than *E. coli* alone.

Also in the groups infused with dextran iron and *E. coli* suspension the inflammatory

change was more rapid and severer than *E. coli* alone and the histological changes were not recognized in the groups infused with dextran iron alone. Reaction of the iron staining was diffusely strong positive within the glandular alveolar lumina in the groups of dextran iron alone, but was slightly positive toward epithelial cells in the groups of dextran iron and *E. coli* infusion.

In the group infused with transferrin and *E. coli* suspension, the inflammatory response was lighter, but the peroxidase activity of the heterophils in the glandular lumina was more or less stronger than *E. coli* alone.

## 緒 論

乳房炎의 原因菌으로서는 *staphylococcus aureus*를 비롯하여 眞菌類에 이르기까지 많은 微生物이 관여되고 있으나<sup>2,3,20,35</sup> Gram 陰性桿菌性 乳房炎이 상당히 높은 發生頻度를 차지하고 있다<sup>22,39</sup>. 또한 *streptococcus agalactiae*가 根絶되고 *staphylococcus aureus*에 의한 乳房炎이 減少된 牛群에서 coliform이 乳房感染症의 主要原因菌임을 指摘한 報告 등<sup>12,19,36</sup>으로 보아 Gram 陰性 桿菌性 乳房炎이 점차 問題視되고 있는 實情이다. 그리고 *Escherichia coli*(*E. coli*)를 비롯한 *Klebsiella pneumoniae*(*K. pneumoniae*), *Enterobacter aerogenes*(*Ent. aerogenes*)가 乳牛의 甚急性, 急性 및 慢性乳房炎을 惹起시켜 乳汁分泌에 상당한 被害를 줄 뿐만 아니라 때로는 急性 全身性感染으로 敗血症 또는 毒血症을 일으켜 斃死를 招來케 한다<sup>32,37</sup>. 이와 같이 急慢性 經過를 취하는 coliform 乳房炎은 乳牛의 畜舍環境이 重要한 感染源으로 作用하고<sup>9,10,23</sup>, 感染經路로는 汚染된 乳頭의 乳管을 통해 일어나기 때문에<sup>10-12</sup> *streptococcus agalactiae*나 *staphylococcus aureus*와 같은 Gram 陰性 菌에 의한 乳房炎豫防에 利用되고 있는 teat dipping法의 적용이 어렵다<sup>6,10,11</sup>. 더우기 우리 나라에서와 같이 放牧場이 좁아 放牧場과 牛舍가 不潔하여 항상 乳頭가 糞便과 接觸할 機會가 많은 實情下에서는 coliform 乳房炎의 豫防과 治療는 어렵다고 본다.

乳房內로 侵入한 細菌의 增殖에 影響을 미치는 要因으로서는 免疫, 喰菌作用 乳汁內의 菌의 抑制 또는 殺菌性蛋白 및 酵素, 乳管內의 keratin性 物質과 一部の hormone 등을 들 수 있다<sup>9,7,13-16</sup>. 한편 Gram 陰性 桿菌의 感染에 基因된 coliform 乳房炎은 分娩後 授乳末期에 비하여 授乳初期에 發病例가 많다고 하며<sup>14,38</sup> 또한 授乳初期의 乳腺과 授乳末期의 乳腺은 coliform 乳房炎에 影響을 미치는 因子의 濃度 및 數에 있어서도 差異가 있다고 한다<sup>15,24</sup>.

이에 著者 등은 乳汁의 急慢性 乳房炎으로부터 分離한 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*를 健康

한 授乳期の 家兔 乳房內에 注入한 後 일어나는 乳腺 組織의 經時的 變化를 觀察한 後 乳房炎에 影響을 미치는 因子들에 依한 乳房組織의 形態學的 變化를 觀察하고자 健康한 授乳期の 家兔(授乳初期 및 授乳末期) 乳房內에 Dexamethasone, dextran iron, transferrin을 各各 *E. coli*와 混合 注入한 後 惹起된 乳腺組織의 形態學的 變化를 光學顯微鏡의 으로 觀察하였던 바 그 結果를 報告하는 바이다.

## 材料 및 方法

**供試動物**: 本 實驗에 供試된 家兔는 分娩後 授乳期에 있는 2.5~4.0kg의 健康한 在來種 家兔를 使用하였으며, 實驗群과 對照群으로 各各 나누어 供試하였다. 實驗中 飼料과 飲水는 自由攝食케 하였고 實驗群과 對照群과의 飼育條件은 同一하도록 하였다.

**供試菌**: 本 實驗에서 使用한 菌種은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*로서 慶北道內에서 飼育되고 있는 Holstein 乳牛의 急性 또는 慢性乳房炎으로부터 分離한 것으로 이들 菌株를 trypticase soy agar (BBL)에 37°C에서 18時間 培養하여 生理的 食鹽水에 浮游시켜 10<sup>8</sup>CFU/ml의 菌數를 使用하였다.

**實驗方法**: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*의 浮游液 1ml씩을 各 4個群의 家兔의 乳頭를 통해 乳房內에 注入한 後 12時間제부터 15일까지 經時的으로 乳腺組織의 形態學的 變化를 관찰하였다. 供試한 家兔는 總 51頭로서 各群에 7~23頭씩을 使用하였다.

授乳末期의 家兔 10頭에는 dexamethasone sodium phosphate(9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -methylprednisolone 5.0mg/ml 含有, 日盛製藥) 2ml씩을 在側乳頭列의 앞쪽으로 부터 2번과 4번 乳頭를 통해 乳房內에 注入하고 30分後에 *E. coli* 浮游液 1ml씩을 同一乳頭의 同一乳管內로 注入하였다. 右側 乳頭列의 2번과 4번 乳頭에는 *E. coli* 浮游液만을 1ml씩 單獨 注入하여 同一個體에서의 乳腺組織의 變化를 比較觀察하였다. dextran iron(10.0 mg/ml 含有, 科學飼料)은 授乳末期의 家兔 10頭에 0.2ml, 0.5ml씩을 左側 乳頭列의 2번과 4번 乳頭를 通

해 注入한 直後에 *E. coli* 浮游液 1ml씩을 同一乳頭의 乳管內로 注入하고 이들 10頭中 5頭に 對해서는 對照로 右側乳頭列의 2번과 4번乳頭に *E. coli* 浮游液 1ml씩을 單獨 注入하여 同一個體에서 乳腺組織의 變化를 比較觀察하고, 나머지 5頭의 右側乳頭列의 2번과 4번乳頭에는 dextran iron 0.2ml, 0.5ml씩을 單獨 注入하여 또한 同一個體에서의 乳腺組織의 變化를 比較觀察하였다. 또 授乳初期의 家兎 10頭에는 transferrin(U. S. Biochemical corporation) 5mg, 10mg, 15mg, 20mg씩을 左側乳頭列의 2번과 4번乳頭를 통해 各各 注入한 5分後에 *E. coli* 浮游液 1ml씩을 同一乳頭의 同一乳管內로 注入하고 右側線의 2번과 4번에는 *E. coli* 浮游液 1ml씩을 單獨 注入하여 同一個體에서 乳腺組織의 變化를 比較觀察하였다. 以上の 乳腺은 注入後 2時間 乃至 48時間에 乳腺組織을 各各 切取하여 光學顯微鏡의 으로 觀察하는데 使用하였다.

**肉眼的 및 組織學的 檢査:** 위에서와 같이 처리한 乳腺組織을 肉眼的의 으로 觀察하고 10% 中性 formalin으로 固定한 後 daraffin 包埋를 거쳐 切片을 만들어 hematoxylin-eosin染色을 시행하였다. dextran iron을 注入한 乳腺組織은 dextran iron의 所在를 觀察하기 위하여 iron反應<sup>17)</sup>을 行하였다. transferrin을 注入한 乳腺組織의 一部는 組織化學的 檢査를 위하여 10% formalin에 固定한 後 冷凍切片을 만들어 武內 등<sup>8)</sup>의 記載에 따라 Loele氏法과 Drew 및 Engel氏法을 利用한 Peroxidase染色을 실시하였다.

## 結 果

急慢性 乳牛乳房炎에서 分離한 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*의 浮游液만을 乳房內에 注入한 바 모두 注入後 約 12時間을 經過하면서부터 乳腺組織의 腫脹이 認定되기 始作하여 以後 漸進的으로 腫脹과 硬結이 甚해 졌으며, 菌을 注入한 乳頭를 中心으로 乳腺組織의 炎症性 變化가 局所性으로 出現하였다. 이와 같은 乳腺組織의 變化는 時間의 經過에 따라 相異하나 3~5cm 程度의 크기로 出現하였으며 菌의 注入後 約 4日後부터는 크기가 증가되지 않고 硬度가 증가하면서 크기가 減少하는 傾向이었다. 그리고 乳牛의 慢性乳房炎에서 分離한 菌의 注入例에서는 急性乳房炎例에서 分離한 菌의 注入例에 比하여 大體로 炎症의 進行程度가 완만하였으며 炎症性變化가 일어난 乳腺組織의 範圍도 적게 觀察되었다. 한편 授乳末期의 乳房內에 *E. coli*를 注入한 例에서는 注入後 12時間이 經過될 때 乳腺組織에 약간의 腫脹을 觸知할 수 있었으며, 24時間 以後부터는 授乳初期의 乳腺에 比하여 가벼운 炎症의

進行을 볼 수 있었고 약간의 腫脹과 境界 不分明한 硬結部位를 알 수 있었다.

dexamethasone과 *E. coli* 浮游液을 混合 注入한 乳房에서는 *E. coli* 浮游液을 單獨 注入한 乳房에 比하여 24時間이 經過하면서부터 廣範圍한 腫脹部位를 認定할 수 있었다. dextran iron을 單獨 注入한 乳腺組織은 24時間이 經過되어도 健康組織과 의 差異가 認定되지 않았으나 dextran iron과 *E. coli* 浮游液을 混合 注入한 乳房에서는 注入後 4時間째부터 *E. coli* 單獨 注入 乳房에 比하여 甚한 腫脹과 硬結이 현저하였다. 그리고 transferrin과 *E. coli*를 混合 注入한 乳房에서는 *E. coli* 單獨 注入例에 比하여 腫脹과 硬結이 微弱하였으며 漸次 消退하는 傾向이었다.

위에서 言及한 乳腺組織에 對해 박피後 組織을 切取하여 觀察해 본 結果, 菌의 注入後 初期에 있어서는 乳腺組織의 混濁腫脹, 充血 및 出血을 수반하나 時間이 經過됨에 따라 漸次 硬固하고 乳腺組織의 壞死와 水腫이 認定되었으며 4日後부터는 間質이 增殖되기 始作하여 注入後 7日째(사진 1)에는 增殖된 灰白色의 間質이 不規則하고 폭넓게 觀察되었으며 곳곳에 壞死巢와 出血이 散在하였다.

dexamethasone과 *E. coli*를 混合 注入한 乳房에서는 24時間째의 對照例에 比해 심한 出血과 廣範圍한 炎症部位가 觀察되었고(사진 2), dextran iron과 *E. coli*를 混合 注入한 乳房에서도 *E. coli*를 單獨 注入한 對照에 比하여 심한 出血과 炎症의 進行이 신속하다는 것이 認定되었다(사진 3). 그리고 transferrin과 *E. coli*를 注入한 例에서는 *E. coli* 單獨 注入 乳房에 比하여 炎症의 進行이 微弱하고 出血도 弱하였다(사진 4). 한편 dextran iron과 *E. coli* 混合 注入 乳房과 transferrin과 *E. coli* 混合 注入例를 比較해 볼때 注入後 4時間째에 이미 炎症의 進行程度에 差異가 있었다(사진 5).

光學顯微鏡의 所見으로는 乳牛의 急性乳房炎例에서 分離한 菌의 注入例에서는 注入後 24時間째(사진 6)에 腺上皮의 變性和 壞死, 腺胞內에 多數의 好中球(heterophil)와 少數의 脫落上皮細胞로 充滿되기 始作하였고 乳管 및 乳小管內에도 充滿되어 있었으며, 한편 腺葉間 및 腺小葉間 間質內에서는 好中球의 出現과 出血 및 水腫이 觀察되었다. 그리고 注入後 48時間째(사진 7)에는 以上과 같은 所見外에 腺胞의 破壞가 多數 認定되었으며 同時에 큰 腺胞의 出現을 볼 수 있었으며 또한 腺小葉이 安全崩壞로 乳管樣의 形態로 觀察되었다. 이와같은 壞死巢內에서도 多數의 好中球과 壞死된 腺上皮細胞로 充滿되어 있었다. 한편 腺小葉間에는 纖維芽細胞의 增殖과 同時에 腺胞間과 壞死된 腺小葉內에 進入하는 傾

向도 볼 수 있었다. 注入後 72時間째(사진 8~10)부터는 腺小葉間에는 多數의 出血巢와 血栓 및 血管壁의 壞死와 空胞化 그리고 好中球와 少數의 形質細胞, 組織球 및 淋巴球의 浸潤을 볼 수 있었다. 結合組織의 增殖으로 間質이 肥厚해 있었고 壞死된 腺胞의 萎縮을 볼 수 있었으며 好中球外에 纖維芽細胞의 增殖과 少數大喰球의 出現이 認定되었다. 이와 같이 菌의 注入後 時間이 經過됨에 따라 結締織의 增殖이 일어났고 注入後 7日째부터는 壞死된 腺實質이 結締織에 의해 包圍되어 있었다(사진 11). 그리고 이와 같은 結締織內에 好中球, 形質細胞, 組織球의 出現과 淋巴球의 限局性 出現(사진 12)도 觀察되었으며 한편 單核細胞의 出現과 結締織으로 包圍된 肉芽腫樣 炎症性變化(사진 13, 14)가 處處에 觀察되었다. 이상과 같은 炎症性變化가 일어난 주위의 皮下, 筋肉組織內에서도 出血과 水腫, 筋肉的 壞死, 好中球와 單核細胞의 出現을 볼 수 있었다. 注入後 時間이 經過함에 따라 壞死된 腺實質이 結締織에 의해 대부분 대체되었으며 結締織內에는 好酸球, 形質細胞, 淋巴球, macrophage를 同伴하는 肉芽腫樣 炎症性變化가 더욱 顯著하게 觀察되었다(사진 15). 그리고 上記한 바와 같은 所見은 供試한 3個의 菌株間에 따른 器質的變化의 進行過程에 있어서는 크게 差異가 認定되지 않았다.

dexamethasone과 *E. coli*를 混合注入한 後 2時間 및 4時間째에는 腺胞內에 少數의 好中球가 出現하나 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 炎症의 進行이 弱하였다. 그러나 24時間째에는 對照群에 比하여 炎症이 빠르게 進行되어 腺胞의 破壞로 腺小葉內에서는 腺胞를 거의 認定할 수 없었으며 腺小葉間 間質內에 多數의 好中球가 出現하였고 48時間째에는 炎症部位가 계속 擴散되어 가고 있는 것을 觀察할 수 있었다(사진 16).

dextran iron을 單獨注入한 乳房에서는 乳腺組織의 變化를 認定할 수 없었으나 dextran iron과 *E. coli*를 混合注入한 乳房에서는 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 炎症의 進行이 빠르고 甚하게 進行되었다. dextran iron의 所在를 알아보기 위하여 iron 反應을 行한 結果 注入後 24時間째에는 dextran iron 單獨注入 乳房의 腺胞內에서는 iron 反應이 強하게 나타나나 반면에 dextran iron과 *E. coli*를 混合注入한 乳房에서는 腺胞內의 腺細胞側에서만 微弱한 反應이 나타났다.

transferrin과 *E. coli*를 混合注入한 後 24時間째에는 *E. coli* 單獨注入 乳房의 24時間째에 比하여 炎症部位가 限局性으로 나타났다. 腺胞內에 好中球의 出現이 적고 腺上皮細胞의 脫落과 腺胞의 破壞도 弱하였다. 그리고 本 例에서 peroxidase染色을 實施한 바 trans-

ferrin을 注入한 例에서는 好中球內의 細胞質內에서 peroxidase 陽性反應이 *E. coli* 單獨注入 對照乳房에 比하여 多少 強한 傾向을 나타내었다.

## 考 察

*E. coli*, *K. pneumoniae*에 依한 乳牛의 甚急性의 斃死例와 急性例에서 好中球의 滲出과 腺胞 및 乳小管 上皮細胞의 變性 壞死, 間質內의 出血, 水腫, 血管의 血栓 및 血管壁의 類纖維素性 膨化 등을 主要所見으로 記載하고 있고, 慢性例에서는 間質의 增生, 淋巴球 및 形質細胞의 滲出, 中等度の 巢狀, 淋巴球 浸潤, 好中球의 浸潤과 肉芽腫形成 등을 報告하고 있다<sup>37)</sup>. 本 實驗에 있어서도 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*를 注入한 家兎 乳腺組織의 炎症性變化가 初期에는 大體의 好中球의 滲出과 間質의 水腫 및 出血 등을 동반하는 急性滲出性炎症이 主要所見이었고, 時間이 經過됨에 따라 間質內에 淋巴球, 形質細胞 및 組織球의 出現과 同時에 間質의 增殖과 腺胞의 萎縮 등이 觀察되었다.

乾 등<sup>37)</sup>은 牛의 臨床型 乳房炎의 病理學的觀察에서 慢性肉芽腫性 腺胞乳管炎이 29例中 15例에서 認定되었고, 이들 肉芽腫性 乳房炎에서는 Gram 陽性菌 또는 陰性菌이 檢出되었으며 *E. coli*가 檢出된 慢性乳房炎 2例에서는 모두 肉芽腫形成을 記載하고 있다. 肉芽腫에 對해서 Thomson<sup>34)</sup>은 一般的으로 慢性炎에서 볼 수 있고 大喰球 및 淋巴球가 他 炎症細胞와 같이 出現해야 한다고 하며 大喰球가 主要成分이라고 하였다. 한편 一般的인 見解로는 大喰球, 類上皮細胞, 巨大細胞 및 結締織으로 構成된다고 하나 많은 大喰球의 出現이 主要素라고 記載하고 있다. 그리고 Cheville<sup>35)</sup>은 肉芽腫性炎은 많은 單核細胞와 大喰球가 主成分을 이루고 類上皮細胞가 出現해야 한다고 하며 肉芽腫은 慢性炎의 暗示이고 壞死와 淋巴球 浸潤 및 纖維化를 동반하는 것이라고 하였다. Robbins 및 Cotran<sup>29)</sup>도 肉芽腫의 診斷에는 纖維芽細胞, 形質細胞 및 好中球 등이 觀察되나 類上皮細胞의 出現을 報告하고 있다. 또한 Adams<sup>11)</sup>의 肉芽腫에 關한 考察을 보면 肉芽腫은 壞死와 淋巴球, 單核細胞 및 形質細胞의 出現으로부터 類上皮細胞 및 巨大細胞를 包含하는 單核大喰細胞의 存在에 이르기까지 多樣하게 記錄되고 있다고 하며 이와 같은 細胞가 出現하는 肉芽腫을 순수肉芽腫이라고 하였고 成熟한 單核大喰細胞의 集積으로 이루어지는 肉芽腫을 複合肉芽腫이라고 하였다. 또한 肉芽腫은 單核大喰細胞의 集積과 活性化가 일어나며 類上皮細胞와 같은 特異한 單核細胞가 出現하지 않는 單純한 慢性炎症과 區

分된다고 하였다. 以上과 같은 肉芽腫에 關한 定義는 매우 어려우나 乾 등<sup>37)</sup>이 報告한 自然發生例의 *E. coli*가 分離된 乳牛 乳房炎에서 觀察된 肉芽腫의 所見과 本 實驗에서 觀察된 肉芽腫性 炎症性所見이 거의 一致하였다.

adrenocorticotrophic hormone(ACTH)는 stress에 對하여 反應하는 腦下垂體의 重要한 hormone이며<sup>25)</sup> ACTH를 乳牛에 投與하면 血液內에 corticosteroid 濃度가 增加하는 것으로 알려져 있다<sup>24,27)</sup>. 血液內에 corticosteroid 濃度가 增加하면 多型核 白血球의 血管壁에 附着하는 能力과 喰菌能은 減少되고<sup>13,18,26)</sup>, 循環 血液內 多型核 白血球數는 增加되며<sup>15,33)</sup> 따라서 結締 織內로의 漏出이 방해되고 抑制된다고 한다<sup>6,25)</sup>. endotoxin에 의한 急性乳房炎, 分娩 및 運動時에는 corticosteroid 濃度가 增加하며 同時에 白血球의 喰菌能力도 減少된다고 한다<sup>15,25)</sup>. 따라서 分娩 stress에 의한 分娩 初期의 乳房炎 發病率은 높다고 한다<sup>14,15)</sup>. 그리고 Fox 및 Heald<sup>13)</sup>는 cortisol의 有效濃度는 白血球의 殺菌能力을 抑制하며 glucocorticoid 濃度가 增加하면 多型核 白血球의 血管附着能力, chemotaxis, 喰菌作用 및 酵素流出 등의 作用을 抑制한다고 하였다. 本 實驗에서 glucocorticoid hormone製劑인 dexamethasone을 注入한 後 初期에는 好中球의 滲出이 微弱한 것은 이 hormone에 依한 多型核 白血球가 乳腺組織의 腺胞內로 滲出이 抑制된 結果라고 볼 수 있으며 時間이 經過함에 따라 炎症反應이 甚하게 惹起된 것은 好中球의 腺胞內 流入 遲延으로 菌의 增殖에 好條件이 되어 菌의 增殖이 急速히 進行되어 일어난 것으로 보며, 따라서 分娩 stress는 coliform 乳房炎을 誘發할 수 있는 要素로 看做된다.

transferrin은 1943년에 血液內에서 처음 發見된 iron binding protein으로서 腸管에서 吸收한 食餌性 鐵分을 鐵分이 必要로 하는 各 臟器에 전달하는 것으로 알려져 있다<sup>5,30,31)</sup>. 한편 乳汁內에서 發見된 iron binding protein은 lactoferrin이라 하며<sup>10)</sup>, 이것은 多型核 白血球의 特殊顆粒에서 由來된 것이라고 한다<sup>4,18)</sup>. 그리고 乳汁內에는 transferrin과 lactoferrin이 同時에 出現한다고 하며<sup>21)</sup> 乳腺上皮細胞, 肝臟, 脾臟, 淋巴球, 骨髓 및 腸粘膜에서도 合成하는 것으로 알려져 있다<sup>30)</sup>. 이와 같은 機能과 起源을 갖는 transferrin과 lactoferrin은 乳房內에 侵入한 細菌의 增殖에 必要로 하는 鐵分을 chelating함으로써 細菌의 增殖을 抑制한다고 하며, 한편 殺菌作用도 있다고 한다<sup>9,21,28,33)</sup>. 本 實驗에서도 transferrin과 *E. coli*를 混合注入한 乳腺組織에서 炎症進行이 遲延되고, 炎症이 消退하는 機轉

에 對해서는 위의 報告와 一致한다고 하겠다.

Smith 및 Schanbacher<sup>33)</sup>는 試驗管內에서 apolactoferrin 0.02mg/ml는 coliform의 成長을 抑制하고, 20 mg/ml는 殺菌劑로서 作用한다고 하였다. 이와 같이 細菌增殖의 어느 段階에 있어서 鐵分을 必要로 하는지에 關하여서는 아직 明白히 알려져 있지 않지만 Kirkpatrick 등<sup>20)</sup>에 의하면 DNA를 複製하는데 必要로 한다고 하며, 鐵分을 除去한 培地의 實驗에서 鐵分과 *E. coli*를 混合注入한 後에 炎症進行이 빠르고 炎症이 甚하게 나타난 所見은 *E. coli*의 增殖에 必要한 鐵分을 充分히 供給한 結果라고 思料되었으며, transferrin과 *E. coli*를 混合注入한 後 炎症進行過程의 遲延과 炎症의 消退現象은 *E. coli*의 增殖에 必要로 하는 鐵分을 transferrin이 chelating함으로써 나타난 結果로 思料되었다. 그러나 transferrin이나 lactoferrin이 微生物의 增殖을 抑制하여 乳腺上皮를 保護하기 위해서는 乳汁內의 鐵分濃度, lactoferrin의 鐵分과의 結合能力 및 transferrin의 應用 등에 對해서 具體적으로 追後 더 追究되어야 할 問題라고 思料되었다.

lactoferrin과 peroxidase는 多型核 白血球의 細胞質內에 있는 顆粒에서 나타나는 것으로 報告되고 있으며<sup>18)</sup>, Baggiolini 등<sup>41)</sup>은 家兔의 乳腺組織에 出現하는 好中球의 特殊顆粒에서 lactoferrin이 發見된다고 報告하였다.

本 實驗에서 transferrin을 注入한 乳腺組織에 出現한 好中球의 細胞質內에서 peroxidase 陽性反應이 *E. coli* 單獨注入 對照 乳房에 比하여 多少 強하게 나타난 것은 transferrin을 貧乏한 細胞質內의 特殊顆粒에 해당되는 것으로 추측되었다.

## 結 論

乳牛 乳房炎中 *E. coli*를 비롯한 Gram 陰性桿菌性 coliform 乳房炎의 病理學的 所見을 알아보기 위하여 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*를 授乳期의 家兔 乳房內에 注入한 後 일어나는 乳腺組織의 經時的 變化와 dexamethasone, dextran iron, transferrin을 各各 *E. coli*와 混合注入한 後 惹起된 乳腺組織의 病理學的 變化를 觀察하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ent. aerogenes*菌의 浮游液을 注入한 群에서는 肉眼的으로 乳房의 腫脹, 充血 및 出血, 또한 限局性 壞死巢와 硬結이 있었다. 組織學的으로는 初期에 腺胞와 乳管內에 好中球의 多數出現과 腺細胞의 變性, 壞死 및 脫落, 間質內에 好中球 浸潤, 出血 및 水腫이 觀察되었다. 時間이 經過됨에

따라 纖維芽細胞의 增殖과 形質細胞, 淋巴球, 好酸球 및 大食球의 出現이 있었으며 동시에 이들 細胞成分들 로 構成된 限局性 壞死巢가 觀察되었고 肉芽腫性 變化 가 認定되었다. 이상과 같은 所見은 菌種에 따라 큰 差異는 認定되지 않았다.

dexamethasone과 *E. coli*를 混合注入한 後 初期에 는 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 腺胞內에 少數의 好中球가 出現하고 炎症의 進行이 弱하였으나 점차 腺胞의 破壞와 出血이 일어났었다.

dextran iron을 單獨注入한 例에서는 乳腺組織의 變化를 認定할 수 없었으나 dextran iron과 *E. coli*를 混合注入한 例에서는 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 炎

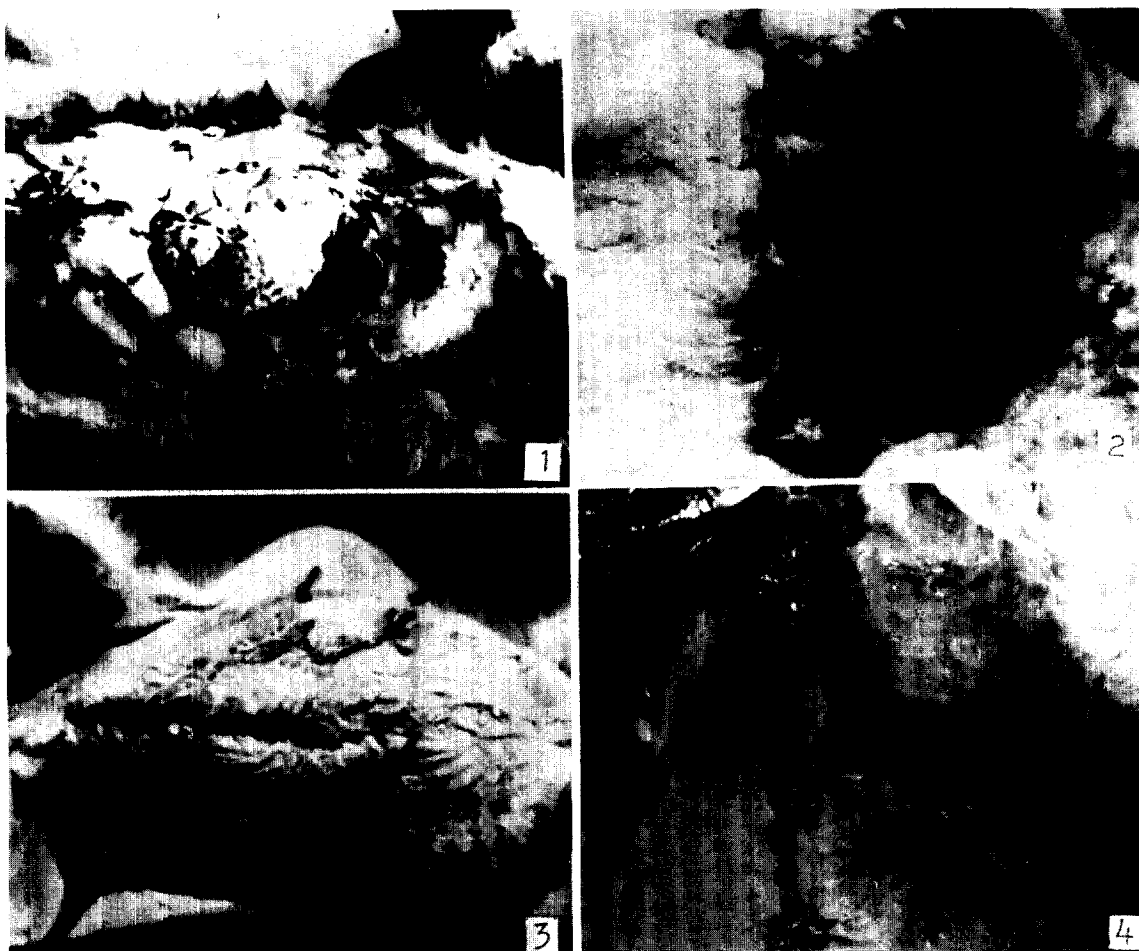
症의 進行이 빠르고 甚하게 나타났으며, iron反應의 結果는 dextran iron 單獨注入 乳房의 腺胞內에서는 反應이 強하게 나타나나 dextran iron과 *E. coli*를 混合注入한 乳房에서는 腺胞內의 腺細胞側에서만 微弱하게 反應이 나타났었다.

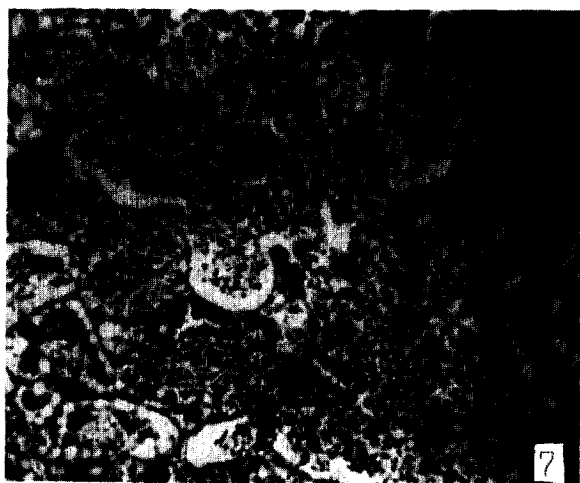
transferrin과 *E. coli*를 混合注入한 群에서는 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 炎症部位가 限局性으로 弱하게 나타났으며 腺胞內의 好中球의 出現이 적고 腺上皮細胞의 脫落과 腺胞의 破壞도 微弱하였다. 그리고 transferrin을 注入한 乳房에서는 好中球의 細胞質內에서 peroxidase陽性 反應이 *E. coli* 單獨注入 乳房에 比하여 多少 強한 傾向을 나타내었다.

### Explanation of figures

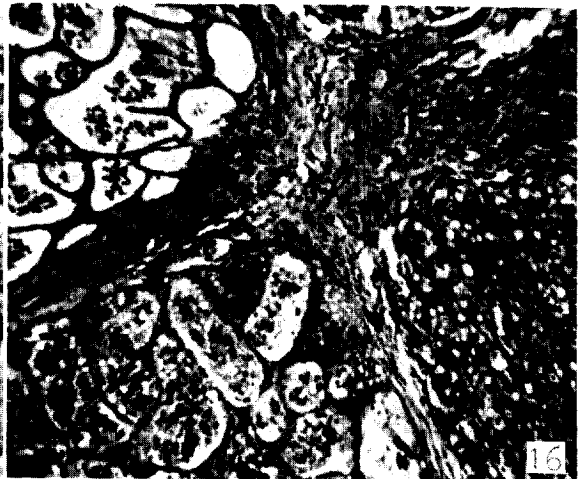
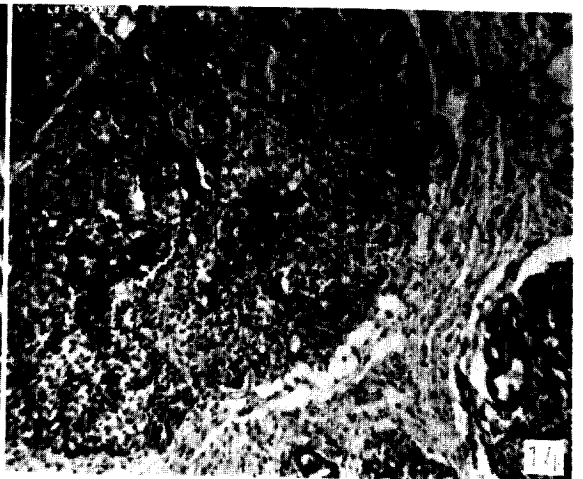
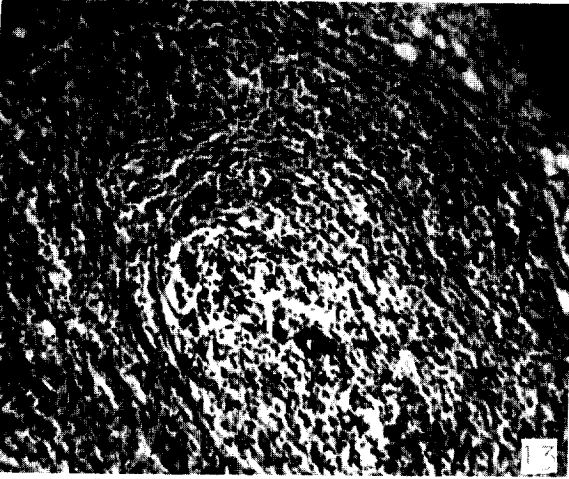
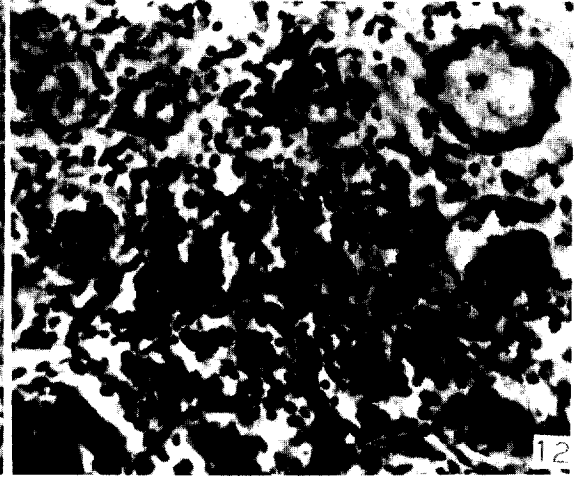
- photo. 1.** Macroscopical appearance of the mammary gland on the 7th days after intramammary infusion of *E. coli* suspension.
- photo. 2.** Macroscopical appearance of the mammary gland at 24 hours after intramammary infusion of *E. coli* suspension and dexamethasone. More extensive inflammation with severe hemorrhage is observed in the mammary gland.
- photo. 3.** Macroscopical appearances of the mammary gland at 4 hours(lower left arrow) and 24 hours (lower right arrow) after intramammary infusion of dexamethasone and *E. coli* suspension, and at 4 hours(upper left arrow) and 24 hours(upper right arrow) after intramammary infusion of *E. coli* suspension alone. Severe inflammatory changes are observed at the lower mammary gland as compared with the upper.
- photo. 4.** Macroscopical appearances of the mammary gland at 24 hours after intramammary infusion of transferrin and *E. coli* suspension(right arrow), and *E. coli* suspension alone(left arrow). The inflammatory changes in the right mammary gland are lightly observed as compared with the left.
- photo. 5.** Macroscopical appearances of the mammary gland at 4 hours after intramammary infusions of transferrin and *E. coli* suspension(left arrow), and dextran iron and *E. coli* suspension(right arrow). The inflammatory changes in the right mammary gland are severer than the left.
- photo. 6.** Glandular tissue at 24 hours after infusion of *E. coli* suspension. Numerous heterophils, hemorrhages and severe edema in the interlobular connective tissue are observed. H-E. × 33.
- photo. 7.** Glandular tissue at 48 hours after infusion. of *E. coli* suspension. Destruction of alveolar tissue, desquamation of alveolar epithelial cells and heterophils in the alveolar lumina are seen. H-E. × 33.
- photo. 8.** Glandular tissue at 72 hours after infusion of *E. coli* suspension. Edema and hemorrhage in the interlobular connective tissue and destructions of alveolar tissue are observed. H-E. × 33.
- photo. 9.** Glandular tissue at 72 hours after infusion of *K. pneumoniae* suspension. Edema and hemorrhages in the interlobular connective tissue, and necrotic alveolar tissue are seen. H-E. × 33.
- Photo. 10.** Glandular tissue at 72 hours after infusion of *Ent. aerogenes* suspension. Destruction of alveolar tissue and edema are seen. H-E. × 33.
- Photo. 11.** Glandular tissue on the 7th days after infusion *E. coli* suspension. Necrotic glandular tissue is surrounded by the proliferated connective tissue. H-E. × 33.

- Photo. 12.** Glandular tissue on 7th days after infusion of *E. coli* suspension. Mononuclear cells with focal in filtration of lymphocytes are observed. H-E.  $\times 132$ .
- Photo. 13.** Glandular tissue on 10th days after infusion of *K. pneumoniae* suspension. Granulomatous inflammatory change is seen. H-E.  $\times 33$ .
- Photo. 14.** Glandular tissue on the 12th days after infusion of *Ent. aerogenes* suspension. Small necrotic foci are surrounded by the mononuclear cells with the substituted connective tissues. H-E.  $\times 33$ .
- Photo. 15.** Glandular tissue on the 15th days after infusion of *E. coli* suspension. Granulomatous inflammatory change is seen. H-E.  $\times 26$ .
- Photo. 16.** Glandular tissue at 48 hours after infusion of dexamethasone and *E. coli* suspension. Inflammatory region extending successively are observed. H-E.  $\times 67$ .









### 参 考 文 献

1. Adams, D.O. : The granulomatous inflammatory response. A review. *Am. J. Pathol.* (1976) 84 : 164.
2. Anderson, J.C. : The epidemiology and pathogenesis of experimental Staphylococcal and coliform mastitis in the mouse. *Br. Vet. J.* (1979) 135 : 163.
3. Anderson, J.C. and Chandler, R.L. : Experimental Staphylococcal mastitis in the mouse: Histological, ultrastructural and bacteriological changes caused by a virulent strain of Staphylococcus aureus. *J. Comp. Path.* (1975) 85 : 499.
4. Baggiolini, M., Duve, C.D., Masson, P.L. and Heremans, J.F. : Association of lactoferrin with specific granules in rabbit heterophil leucocytes. *J. Exp. Med.* (1970) 131 : 559.
5. Bowman, W.C. and Rand, M.J. : Textbook of pharmacology, 2nd. ed., Blackwell Sci. Pub. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. (1980) 21 : 30.
6. Carroll, E.J. : Environmental factors in bovine mastitis. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170 : 1143.
7. Chandler, R.L., Lepper, A.W.D. and Wilcox, J. : Ultrastructural observations on the bovine teat duct. *J. Comp. Path.* (1969) 79 : 315.
8. Cheville, N.F. : Cell pathology. Iowa state Univ. Press, Ames, Iowa. (1976) p.180.
9. Dehart, Dorothea. A., Natzke, R.P. and Oltenuacu, P.A. : Effect of coliform challenge at milking time on new udder infections. *J. Dairy Sci.* (1976) 59 : 1124.
10. Eberhart, R.J. : Coliform mastitis. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170 : 1160.
11. Eberhart, R.J. and Buckalew, J.M. : Evaluation of a hygiene and dry period therapy program for mastitis control. *J. Dairy Sci.* (1972) 55 : 1683.
12. Eberhart, R.J., Natzke, R.P. and Newbould, F.H.S. : Coliform mastitis: A review. *J. Dairy Sci.* (1979) 62 : 1.
13. Fox, L.K. and Heald, C.W. : Effect of cortisol on the bactericidal function of the bovine milk neutrophil in vitro. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 1933.
14. Guidry, A.J., Paape, M.J. and Pearson, R.E. : Effects of parturition and lactation on blood and milk cell concentration, corticosteroids, and neutrophil phagocytosis in the cow. *Am. J. Vet. Res.* (1976) 37 : 1195.
15. Gwazdawskas, F.C., Paape, M.J., Peery, D. A. and McGilliard, M.L. : Plasma glucocorticoid and circulating blood leucocyte responses in cattle after sequential intramuscular injections of ACTH. *Am. J. Vet. Res.* (1980) 41 : 1052.
16. Harmon, J., Schanbacher, F.L. and Ferguson, L.C. : Concentration of lactoferrin in milk of normal lactating cows and changes occurring during mastitis. *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36 : 1001.
17. Humason, G.L. : Animal tissue technique. W. H. Freeman and company. San francisco. (1962) p.233.
18. Jain, N.C. : Neutrophil leukocytes and inflammation of the bovine mammary gland. *Theriogenology.* (1976) 6 : 153.
19. Jasper, D.E., Dellinger, J.D. and Bushnell, R.B. : Herd studies on coliform mastitis. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1975) 166 : 778.
20. Kirkpatrick, C.H., Rich, R.R. and Schade, A.L. : Inhibition of growth of candida albicans by iron-unsaturated lactoferrin: Relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Infect.* (1971) 124 : 539.
21. Masson, P.L. and Heremans, J.F. : Lactoferrin in milk from different species. *Comp. Biochem. Physiol.* (1971) 39 : 119.
22. McDonald, T.J., McDonald, J.S. and Rose, D.L. : Aerobic Gram-negative Rods isolated from bovine udder infections. *Am. J. Vet. Res.* (1970) 31 : 1937.
23. Newman, Louis E. and Kowalski, J.J. : Fresh sawdust bedding A possible source of krebsiella organisms. *Am. J. Vet. Res.* (1973) 34 : 979.
24. Paape, M.J., Carroll, W., Kral, A.J., Miller, R.H. and Desjardins, C. : Corticosteroids, circulating leukocytes, and erythrocytes in cattle: Diurnal changes and effects of bacteriologic

- status, stage of lactation, and milk yield on response to adrenocorticotrophin. *Am. J. Vet. Res.* (1974) 35 : 355.
25. Paape, M.J., Desjardins, C., Guidry, M.J., Miller, R.H. and Smith, V.R. : Response of plasma corticosteroids and circulating leukocytes in cattle following intravenous infection of different doses of adrenocorticotrophin. *Am. J. Vet. Res.* (1977) 38 : 1345.
26. Paape, M.J., Gwazdauskas, F.C., Guidry, A. J. and Weinland, B.T. : Concentrations of corticosteroids, leukocytes, and immunoglobulins in blood and milk after administration of ACTH to lactating dairy cattle: Effects on phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Am. J. Res.* (1981) 42 : 2081.
27. Paape, M.S., Rhynes, W.F., Miller, R.H. and Pike, T.L. : Effect of dose and route of adrenocorticotrophin and hydrocortisone administration on plasma corticoid. *J. Dairy Sci.* (1974) 57 : 613.
28. Reiter, B., Brock, J.H. and Steel, E.D. : Inhibition of *Escherichia coli* by bovine colostrum and post-colostral milk. II. The bacteriostatic effect of lactoferrin on a serum susceptible and serum resistant strain of *E. coli*. *Immunology.* (1975) 28 : 83.
29. Robbins, S.L. and Cotran, R.S. : Pathologic basis of disease. 2nd ed., W.B. Saunders company, Philadelphia, (1979) p.84.
30. Schalm, O.W., Jain, N.C. and Carroll, E.J. : Veterinary hematology. 3rd ed., Lea & Febiger. Philadelphia, (1975) p.608.
31. Schanbacher, F.C. and Smith, K.L. : Formation and role of unusual whey proteins and enzymes: Relation to mammary function. *J. Dairy Sci.* (1975) 58 : 1048.
32. Said, A.H. : Experimental coliform mastitis in rabbits: A biochemical and histopathological study. *Zbl. Vet. Med.* (1968) 387.
33. Smith, K.L. and Schanbacher, F.L. : Lactoferrin as a factor of resistance to infection of the bovine mammary gland. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170 : 1224.
34. Thomson, R.G. : General Veterinary Pathology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. (1978) p.194.
35. Trautwein, G.W. and Helmboldt, C.F. : Mastitis in mink due to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1966) 149 : 924.
36. Ward, G.E. and Sebnnya, T.K. : Somatic and capsular factors of coliform which affect resistance to bovine serum bactericidal activity. *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42 : 1937.
37. 乾純夫, 久米常夫, 平棟孝志, 村瀬信雄 : 牛の臨床型乳房炎の病理學的觀察. 家畜衛試研究報告 (1979) 78 : 25.
38. 武内忠男, 清水信夫, 小川和朗 : 酵素組織化學. 朝創書店, 東京 (1967) p.176.
39. 函城悦司, 蓬萊英造, 入谷晋市, 相崎守, 久米常夫 : 乳牛の壞疽性乳房炎に關する研究. 日本獸醫學會誌 (1980) 33 : 485.