

## 乳牛乳房의 乳房炎에 대한 自然防禦機轉

韓 弘 栗

서울大學校 獸醫科大學

### I. 緒 論

全世界의 酪農產業은 乳房炎이라는 單一疾病으로 막대한 經濟的損失을 입고 있다. 產乳量의 減少, 폐기유량 및 도태율의 증가, 치료비 및 사양관리비의 추가 부담 등에 의한 年間 經濟的 損失額은 현재 미국이 약 20억불을 상회하며 우리나라는 45만두 사육에서 약 200억원으로 추산되고 있다.<sup>66,158)</sup> 오늘날 실시되는 주된 乳房炎豫防管理對策은 위생적인 飼養管理와 예방목적의 抗生藥劑 및 殺菌劑 投與에 크게 의존하며 乾乳期治療는 필수적인 과정으로 인정되었다. 그러나 이러한 방법들은 그 자체만으로는 유방염감염가능성을 배제할수 없을 뿐만아니라 내약성균주의 만연초래, 선천적으로 유방염감수성이 큰 개체가 도태되지 않고 유전계통에 그 形質保存可能性增大, 抗生藥劑에 의한 유방의 自然防禦機能抑制, 抗生藥劑의 남용으로 인한 人類保健上의 有害性초래 및 牛乳와 食肉내의 抗生藥劑잔류에 따른 檢査節次의 強化 등 새로운 문제가 대두되고 있다. 이러한 문제 이외에도 乳牛가 病原性細菌의 바닷물속에서 사는 것과 같게되어 牛群管理, 搾乳器 및 搾乳衛生 등에 엄격한 주의 기울여 個體가 虛弱해지지 않도록 努力을 倍加해야 하는 어려움이 있다. 따라서 기존방법으로는 세균에 대한 노출을 완전히 차단할 수 없기 때문에 乳房自體의 防禦機能을 강화시켜 침입한 병원균의 처리와 乳房內 感染形成을 방지하도록 하는 것이 매우 중요하다. 乳房이 갖는 防禦機轉은 乳頭管이 1次的인 防禦機能을 담당하며

2次的 방어벽은 乳腺內의 각종 분비물로서 lysozyme, lactoperoxidase, thiocyanate-hydrogen peroxidase system, lactoferrin, 各種 補體性分, 여러 형태의 免疫抗體 그리고 白血球 등이 복합적으로 작용하는 방어선이다. 이중 monocytic leukocyte와 polymorphonuclear neutrophilic leukocyte(PMNL)는 貧食作用에 의한 방어기능을 수행한다. 그리고 乳頭管, lactoferrin 및 PMNL의 기능은 비교적 용이하게 강화시킬수 있다. 이 글에서는 이러한 乳房의 自然防禦機能을 理解하는 한편 이들의 기능을 강화시킬수 있는 방법에 관하여 概觀하였다.

### II. 乳房의 各種 防禦機轉

1. 乳頭管(Streak canal) : 乳頭管은 病原體의 乳房內 侵入에 저항하는 第1次的인 방어기능을 수행하며<sup>50,51)</sup> 導管上 構造物로 擴張되었을 때에 평균길이 8.6mm(8~14mm), 직경 1.2mm 정도의 管을 형성하지만<sup>3,31,125)</sup> 非搾乳時에는 상당부분이 폐쇄되어 있다.<sup>188)</sup> 즉 乳頭管의 近位部(乳頭洞과의 경계부)에는 4~8個의 粘膜狀 주름이 여러 方向으로 돌출되어 마치 장미꽃송이 모양을 이룬 Fürstenberg's rosette라는 構造物이 있어 乳頭管內腔을 폐쇄하여 乳頭洞內에 乳汁이 貯留하는 것을 돕는 동시에 上行性感染을 막는 기계적인 장벽으로 작용한다. 또한 이 구조물에는 ubiquitin이라는 陽이온성 polypeptide가 多量含有되어 있어<sup>121)</sup> 이는 細菌細胞와 結合하여 蛋白質의 活性을 상실케 함으로써 滲透壓調節機能을 변화시켜 膨化 및 崩壞作用에 의한 殺菌作用을

나타낸다. 乳頭管上皮는 제일바깥층이 keratin을 다량함유하는 角質層으로 덮혀있고 이들이 脫落되면서 蛋白質을 주축으로 long chain의 脂肪酸을 함유하는 油性的 wax樣物質인 乳頭케라틴을 형성하는데 이것들은 *in vitro*에서 病原菌에 대한 殺菌作用과 靜菌作用을 일으킨다.<sup>11</sup> 유두케라틴 함량은 유방염 感受성과 밀접한 相關性이 있으며 感受性分房은 抵抗性分房에 비하여 케라틴층이 현저히 얇고 치밀하지 못하며 粘膜上皮와 분리되어 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>204)</sup> 또한 抵抗性分房은 케라틴내에 lauric, myristic, palmitoleic acid가 다량함유되어 있는 반면 感受性分房은 stearic, linoleic, oleic acid의 濃도가 높으며<sup>108)</sup>, 저항성이 큰 소에서는 케라틴내의 脂肪酸濃도가 선천적으로 현저히 높아 유전적으로 우수한 혈통을 선택할때 매우 유리한 요인으로 작용한다.

이러한 wax樣物質이 乳頭管의 上皮外層에 새로이 부착하게 되면 乳頭管內腔에 두툼한 나선형주름(fold)이 형성된 것 처럼 보이는데<sup>205)</sup> 이러한 사실로 미루어 유두관이 圓柱括約型(circular sphincter)으로 되어 있다는 종래의 개념은 잘못된 것 같다.

乳頭管 粘膜上皮的 下部組織에는 彈性纖維와 膠原纖維가 풍부할뿐 아니라 交感神經의 지배를 받는 括約筋들이 싸고 있어 搾乳 등으로 인한 神經刺戟에 의해 自律적으로 乳頭가 開閉된다. 따라서 乳頭括約筋을 지배하는 交感神經의 장애는 乳頭管이 擴張되는 乳頭管開存症(patency)을 유발시켜 세균침입이 용이해진다.

위의 사실들로 미루어 유두관의 정상적인 해부학적구조는 이를 통한 上行性感染을 방지하는데 매우 적합하게 조직되어 있다. 그러나 이러한 방어기능에도 불구하고 건유말기에는 감염에 대한 自體抵抗力이 강할지라도 乳房退縮이 시작되는 乾乳初期에는 인위적인 점종실험에서 감염감수성이 매우 높은 것으로 밝혀졌다.<sup>34)</sup> 그 이유는 搾乳를 中斷한 얼마만큼의 時期에는 透過性이 增加되어 있기 때문에 感受성이 높아지며 乾乳中期以後부터 末期까지는 투과성이 감소되고 농축된 케라틴에 의해 細菌의 증식 및 이동이 억제됨에 따라 抵抗성이 커지기 때문으로 여겨진다.

乾乳始作後 經過期日에 따른 乳頭管의 形態 및 크기의 變化는 乾乳後 7일째의 乳頭管直徑 및 橫斷面이 乾乳當日이나 16日 또는 30日째의 것보다 더 큰 것으로 밝혀졌다.<sup>31)</sup> 이러한 사실은 乳房의 退縮初期에는 乳頭管內腔이 일시적으로 擴張되어 感染感受성이 增加하고 退縮後期에는 收縮되어 抵抗性이 增加됨을 암시한다. 乾乳後期에는 乳頭內腔의 收縮外에도 角質化가 進行되어 keratin에 의해 보다 완전하게 폐쇄되며 細菌의 侵入性이 抑制되는 것도 抵抗性增加에 기여한다. 또한 退縮의 進行에 따라 乳頭洞의 粘膜上皮細胞가 進行性變化를 일으켜 microvilli를 상실하게 되는 것도 抵抗性이 증가하는 한 원인이다. 즉 대부분의 乳房炎細菌은 이러한 細胞에 우선적으로 附着하게 되는데(細菌의 附着力이 커질수록 感受성이 커짐) 이러한 microvilli가 감소함으로써 抵抗性이 증가하게 된다.

乳頭管, Fürstenberg's rosette 그리고 乳頭洞의 上皮와 下部結合組織에서 多數의 白血球가 발견되는데<sup>132)</sup> 특히 휠스텐베르그 로제트주위에서 가장 많이 발견되고 乳頭管에서는 濃도가 낮은 것으로 알려졌다. 이미 感染된 分房에서는 이러한 白血球數가 보다 증가하며 退縮期의 分房에서는 減少한다. 上皮組織에 존재하는 macrophages, lymphocytes 그리고 plasma cells은 抗原性物質을 인지하고 免疫反應을 初期誘發시키는 機能을 갖는 것으로 여겨진다.

Schultz 등은 세균학적 실험에서 enterotoxin의 乳頭管 通過程度는 점종시킨 部位의 깊이에 따라<sup>188)</sup>, 그리고 같은 깊이에서는 乳頭的 直徑에 따라<sup>130)</sup> 차이가 있으며, 어떤 乳頭管은 enterotoxin이 쉽게 통과되나 어떤 것은 전혀 通過하지 않는 것으로 나타났다.<sup>189)</sup> 일단 細菌이 乳頭管을 통과하여 침투하게 되면 그 分房乳汁에는 體細胞數가 증가하는데 75두의 실험우군에서 크게 3가지 類型으로 구분되었다. 즉 어떠한 乳頭에서도 enterotoxin 침투에 대한 反應이 나타나지 않는 類型(乳頭管이 과도하게 폐쇄된 牛群), 모든 乳頭에서 反應이 나타나는 類型(乳頭管이 과도하게 開放된 牛群) 그리고 혼합된 反應을 나타내는 中間類型으로 구분된다. 그런데 前者의 두 우군에서는 반복실험을 통해 同一한 結果를 얻

있으나 中間類型에서는 各個의 乳頭로 부터 동일한 결과를 얻을 수 없었다. 이와같은 결과는 乳牛의 血統選擇에서 乳頭管의 侵透性을 근거로 삼을 수 있으며 乳房炎感受性 및 抵抗性的 指標 혹은 細菌侵透에 대한 抵抗性的 尺度로 利用할 수도 있을 것으로 생각된다.

乳頭管은 搾乳後 2時間이 경과할 때까지는 開放된 狀態로 存在하기 때문에 細菌 및 그 毒素의 侵透性도 이 기간중에는 계속 유지되며 시간 경과에 따라 점진적으로 감소하는 경과를 취한다.<sup>19)</sup> Leftcourt의 報告<sup>106)</sup>에 의하면 이 기간중에 乳頭括約筋이 蠕動性收縮을 일으켜 유즙꺼거기의 배출을 억제하는 작용을 함으로써 乳頭管內腔에 정체를 일으킨다. 그러나 보다 중요한 것은 Schultz 등이<sup>168)</sup> 밝힌바와 같이 搾乳後 4時間 정도까지는 乳頭括約筋이 無反應性이기 때문에 착유후 첫 2시간에서 부터 4시간째까지는 細菌侵透가 매우 용이해진다는 사실이다. 따라서 이 기간중에 사료를 급여하게 되면 섭취시간만이라도 기립하고 있게 됨으로써 세균에 오염되는 것을 피할 수 있다.<sup>111)</sup>

2. 體液性 防禦機構(Humoral Defense Mechanisms) : 乳汁中에는 殺菌力을 갖는 다양한 粒子 및 酵素系가 존재하는데 이들은 독립적으로 작용하기도 하고 때로는 白血球와 協力하면서 乳房內細菌 增殖抑制에 중요한 작용을 한다.

1) Lysozyme : lysozyme은 국소에서 합성되거나 혈액으로부터 유리되는 酵素로서 細菌細胞壁의 構成物質인 peptidoglycan의 N-acetylmuramic acid와 N-acetylglucosamine의 연결부간의 B(-4) glycosidic linkage을 깨트리는 加水分解反應을 촉매한다. 따라서 다수의 Gram양성 및 음성세균이 細胞壁과열을 일으켜 溶解되거나 增殖이 抑制된다. 실제로 乳汁<sup>206)</sup> 및 소의 白血球<sup>65)</sup>로부터 정제해낸 lysozyme에 대해 몇몇 Gram양성 및 음성세균이 감수성을 나타내는 것으로 보고되었다. 그러나 불행하게도 소의 조직이나 백혈구 및 體液中的 含有量은 극히 微量이거나 때로는 전혀 없는 경우도 있다.<sup>23, 159, 162)</sup> 정상적인 牛乳汁中的 lysozyme 농도는 약 0.13 $\mu$ g/100ml 정도인데 비하여 사람의 젖에는 이보다 약 3,000배가량 많이 함유되어 있다.<sup>22)</sup> 그러나 炎症狀態의 乳

房乳汁中에는 농도가 증가하는 것으로 나타났다. 선천적으로 乳汁中の 농도가 낮은 소는 乳房炎에 대한 감수성이 높다.

2) Lactoperoxidase/Thiocyanate/Hydrogen peroxide System : lactoperoxidase는 乳腺上皮에서 合成되는데 보통 乳汁中에 2~35mg/ml 가량 언제나 존재하며 thiocyanate는 綠色植物性飼料에 존재하는 前驅物質(약 1~10ppm)로부터 肝에서 合成하기 때문에 동물이 섭취하는 사료에 따라 그 농도가 다르며 hydrogen peroxide(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)는 Streptococci에 의해서 생성되거나(2~4ppm) 내분비선에서 合成되어진다.<sup>168)</sup> 이와같은 酵素系는 Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Str. uberis 및 일부 大腸菌屬細菌의 성장을 억제하는데<sup>168)</sup> 이러한 효과는 이들 모든 효소들의 반응계에서 연쇄적인 상호작용에 의하여 발휘된다. 즉 lactoperoxidase가 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 존재하에 thiocyanate를 hypothiocyanate로 산화시키는데 이는 lactic acid를 產生하는 대부분의 Streptococci의 內膜을 파괴시켜 細胞內容物의 流出과 細菌의 營養攝取障害를 일으킴으로써 細菌增殖을 억제한다.<sup>169)</sup> 그러나 E. coli와 Staphylococcus aureus는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 產生하지 못하기 때문에 외부로부터 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>나 이의 原料로써 포도당 및 glucose oxidase를 공급해 주어야만 한다.<sup>166)</sup> 이러한 酵素系의 活性은 乳汁中에 존재하는 cystine에 의해 억제를 받는데<sup>14)</sup> 반대로 이들의 효과를 강화시키는 것도 가능할 것으로 여겨진다.<sup>166)</sup> 즉 感染乳房에서는 lactoperoxidase와 thiocyanate의 농도가 증가하기 때문에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>源의 외적공급은 상당한 방어효과를 거둘수 있을 것이다. 그러나 이러한 酵素系의 機能을 強化시키는 方案은 아직 미진한 상태이다. 한편 原乳의 저장수명이 이 효소계에 의하여 연장되어 지는바 乳加工業이 낙후된 나라에서 이를 개발적용한다면 상당한 효과가 기대된다.

3) Lactoferrin : lactoferrin은 반추수의 乳汁中에 소량함유되어 있는 iron과 결합하는 일종의 glycoprotein<sup>185, 194)</sup>으로써 주로 分泌機能을 갖은 乳腺上皮細胞에서 분비되며<sup>52)</sup> 일부는 PMNL의 secondary granules에서 유리된다.<sup>63, 195)</sup> bicarbonate 존재하에서 細菌과 경쟁적으로 鐵과 結

습하여 착화합물을 형성하는데 *E. coli*나 *Staphylococci*와 같이 발육과정에鐵을 필요로 하는細菌에 bacteriostatic하다.<sup>195,197)</sup> 연쇄상구균은 발육과정에 소량의 철만을 필요로 하기 때문에 lactoferrin에 의한 靜菌効果는 매우 약하다. 한편 乳汁中에 정상적으로 존재하는 citrate도鐵과 結合력이 強해서<sup>163)</sup> lactoferrin과 경쟁적일 뿐만 아니라鐵을 세균의 細胞膜內으로 운반하는 작용을 함으로써 lactoferrin에 의한 靜菌作用을 방해한다.<sup>5,195,197)</sup> 따라서 이들간의 相關關係는 乳汁內의 大腸菌증식을 억제하는데 있어 매우 중요하다. 즉 泌乳期中의 正常乳汁이나 分娩直後 및 乾乳初期 그리고 初乳生成期の 乳汁中에는 lactoferrin의 농도가 매우 낮은 반면 citrate 농도는 높다.<sup>195,196)</sup> 따라서 이 기간중에는 대장균 증식이 용이하다.<sup>197)</sup> 그러나 乾乳期에 乳腺이 退縮을 일으키거나 乳腺上皮細胞의 分泌機能이 減少되었을 때는 비례적으로 lactoferrin과 bicarbonate 농도가 증가하는 반면 citrate농도는 감소하여 lactoferrin作用이 최대에 이른다.<sup>196)</sup> 이러한 相反關係에 관한 Eberhardt<sup>46)</sup>의 최근연구는 乾乳期증의 시간경과에 따른 新感染狀態는 건유기치료를 받지 않은 212個 分房中 건유후 4주까지 26分房이 감염되었고 이 중 18分房이 건유후 1주일내 그리고 이 중 10分房이 大腸菌에 의한 감염이었으며 분만전 2주동안에 발생된 11個 分房中 9個分房이 분만직전 1주일 사이에 그리고 5個分房이 大腸菌性이었다고 한다. 乾乳初期의 感染을 減少시키기 위한 방법으로 乾乳一週日以內에 colchicine(유즙분비 억제)과 endotoxin(백혈구증가초래) 또는 lectins을 乳房內 注入한 결과 乳腺退縮이 加速化되고 citrate농도감소, lactoferrin농도 및 抗體力價의 증가가 나타났다.<sup>139,196)</sup> 또한 대조군에 비하여 原因菌 分離率이 약 50% 감소하였다. 이는 乾乳初期의 新感染을 예방하는데 있어 乳腺의 早期退縮이 매우 중요함을 암시한다.

Lactoferrin은 immunomodulatory pathway에도 관여하여 이를 活性化시키며<sup>45)</sup> macrophage, lymphocyte, PMNL 등에 밀접하게 관계하여 몇 가지의 매우 중요한 조절기능을 나타낸다. 즉 lactoferrin은 少量이지만 탐식과정중의 PMNL로

부터 유리된다. PMNL이 피탐식체 주위에 원형질막으로 phagosome은 형성하는 과정에 lactoferrin을 함유하는 secondary granule이 그 쪽으로 이동하여 불완전하게 형성된 phagosome내로 자신의 내용물을 배출시킨다. 그 결과 약 90%의 lactoferrin이 세포밖으로 유리된다.<sup>53)</sup> 이렇게 유리된 lactoferrin中 일부는 PMNL표면의 specific receptor에 부착하는데 이때鐵과 結合하여 함께 細胞內部로 들어가서 superoxide(O<sub>2</sub>)와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로부터 殺菌力을 갖는 hydroxyl(-OH)基가 형성되는 것을 도와준다.<sup>2,123)</sup> 다른 일부는 negative feedback effect에 의해 골수에서의 PMNL생성을 억제한다.<sup>15,16)</sup> 또한 lactoferrin은 PMNL의 유착성을 조절하고 PMNL을 염증부위에 물리게 함으로써 炎症反應을 強化시키는 결과를 초래한다.<sup>143)</sup>

4) 乳汁中の 免疫抗體: 乳汁中の 免疫抗體는 1920년대<sup>200)</sup> 이래에 牛乳의 한 構成成分으로 인식되고 있으며 體液性 防禦機構中 가장 탁월한 요소로서 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgA 및 IgM 등 4가지 형태가 있는데 正常乳汁에서는 그 濃度가 1mg/ml 정도로 존재하나 乳腺組織내 脈管의 透過性에 따라 상당한 차이가 있어서 炎症狀態의 乳汁이나 初乳中에는 50mg/ml 정도까지 증가한다. 血清에서 유래된 IgG<sub>1</sub>는 IgG<sub>2</sub>와 함께 乳腺上皮에 의해 선택적으로 운반되어 乳汁中에 分泌되기 때문에 牛乳抗體의 대부분(0.4mg/ml정도)을 차지한다.<sup>135,171)</sup> 乳腺上皮의 선택적인 IgG<sub>1</sub>운반능력은 初乳生成期에 얻어져 初乳中에 최대의 IgG<sub>1</sub>농도(50mg/ml정도)를 유지하며 泌乳期에도 비록 初乳期보다는 현저히 낮지만 계속 유지된다.<sup>83)</sup> 乳腺退縮이 시작될 때에는 이러한 선택적 운반능력이 일시적으로 증가하나<sup>209)</sup> 乳腺退縮이 완전히 이루어지면 거의 상실되는 것으로 밝혀졌다.<sup>211)</sup> 이와같은 乳腺上皮의 선택적인 IgG운반기전에 대하여는 실험실방법을 통해 젖소의 乳腺細胞에 IgG<sub>1</sub>에 대한 結合자리가 있는 것으로 확인되었고<sup>180)</sup> 그 후 Leary 등에 의하여 그 이론적인 바탕이 밝혀졌다.<sup>99)</sup> IgG<sub>2</sub>는 주로 血清에서 유래하며 부분적으로는 局所에서 産生되어 정상유즙에는 약 0.03mg/ml 농도이다.<sup>135)</sup>

IgA와 IgM은 局所部位에서 生成되며 正常乳

젖에는 매우 낮은 농도로 존재하나 乳腺이 感染을 받거나 실험적으로 유방에 항원자극을 가할 때는 증가한다.<sup>97)</sup> 비록 乳汁中の IgA 및 IgM 농도는 낮지만 乳腺上皮와 인접한 基底膜중에는 농도가 높아서 큰 농도경사를 보이는데 그 까닭은 이러한 抗體들이 乳腺上皮와 인접부위에 위치하는 局所에서 原形質細胞로부터 생성되기 때문으로 여겨진다.<sup>211)</sup>

乳汁中에 소량 존재하는 IgG<sub>2</sub> 및 기타 血漿性分들은 농도경사에 따라 수동적인 擴散作用에 의해 유선내로 들어오는데 반해 유선주위에서 생성된 IgA와 IgM은 乳腺上皮細胞의 pinocytotic activity에 의해 선별되어 上皮를 통하여 유즙중으로 운반된다. 최근의 보고로 볼때 IgA의 일부는 혈청으로부터 선택적인 수송경로에 의해 운반되는 것으로 여겨지나 退縮된 乳房의 分泌物중에는 이러한 수송이 이루어지지 않는것 같다.<sup>191)</sup>

免疫抗體의 主機能은 細菌凝集 및 opsonization 作用에 의해 PMNL이나 macrophage가 쉽게 탐식하도록하며 또 細菌이 乳腺上皮細胞 表面에 부착하는 것을 억제하는 작용을 한다.<sup>48)</sup> 즉 抗體와 抗原과 결합하면 항체구조에 형태학적변화가 생기고 補體系가 연쇄적으로 活性化된다. 이때 補體成分중 C<sub>3b</sub>과 같은 탐식촉매기능이 있는 요소가 抗原—補體—抗體의 結合體를 형성하는데 이것이 食細胞의 수용기에 결합되면 탐식기능이 발동되고 溶菌作用이 일어난다. 이러한 補體活性化作用은 유즙중에서 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> 및 IgM에 의하여 일어난다. 특히 IgG<sub>1</sub>은 細菌凝集, 바이러스中和 그리고 抗毒作用이 뛰어난 抗體로써 toxoid로 전신면역을 실시할때 유즙중의 抗毒素力價를 증가시키는데 기여한다.<sup>39)</sup> IgG<sub>2</sub>는 반추수의 PMNL에 親和性이 있으며<sup>114, 212)</sup> 효과적인 opsonizing agent로 작용한다.<sup>213)</sup> IgG<sub>2</sub>의 탐식촉매기능은 유전적으로 IgG<sub>2</sub>가 결핍된 것으로 알려진 danish red cow에서 화농균 감염에 대한 감수성이 증가한다는 사실로 인해 상당한 관심을 끌고 있다.<sup>127)</sup> IgA는 일반적으로 이러한 탐식촉매기능은 없으나 細菌 및 抗原이 上皮細胞에 부착하는 것을 방지하고<sup>227)</sup> 세균증식을 억제하며 毒素中和 및 세균응집을 일으킨다.

Table 1. 면양의 혈청과 유즙내의 면역항체농도

分泌物	免疫抗體濃度(mg/ml)			
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgA	IgM
乳 清	0.70	0.08	0.08	0.03
初乳乳清 <sup>+</sup>	57.5	2.7	4.4	10.1
乾乳期乳腺 <sup>o</sup>	7.09	2.30	1.59	0.24
血 清	17.97	6.30	0.16	1.79

Watson, 1973; + : Bennell and Watson, 1980.

\* : 건유시작후 16일째

Table 2. 면양의 免疫抗體의 機能 및 物理化學의 性質

	免 疫 抗 體			
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgA	IgM
分子 量	154,000	154,000	400,000	1,000,000
補體結合	+	+	-	+
cytophilic for PMNL	-	+	-	-
macrophage	+	-	?	?

Table 3. 면양의 乳房退縮分泌物, 初乳, 正常乳汁에서의 白血球 構成比率(%)

乳房分泌物	白血球의 형태				
	면양수	PMNL	巨細 胞	淋巴球	上 皮 胞
初 乳	4	66.25	24.0	9.6	0.25
乳 汁	3	2.0	84.0	13.0	1.0
退縮初期 (1주일이내)	4	78.5	17.75	6.0	0.75
退縮中期 (3 주 째)	2	2.5	87.5	9.5	0.8

3. 細胞性 防禦機構: 泌乳 및 乾乳期 分泌物중에는 PMNL, macrophage, 淋巴球 그리고 다른 白血球 등과 같은 防禦細胞(體細胞)들이 존재하는데<sup>103, 105)</sup> 이들은 주로 탐식작용, 면역기능 발동 그리고 免疫抗體를 증가시키는 작용 등을 통하여 乳房感染에 대한 第2次 防禦機構로써 역할을 한다.<sup>153)</sup> 이러한 세포들은 유방의 감염여부와 退縮程度에 따라 그 구성 및 농도에 있어 현저한 차이를 보인다(Table 3).

소에서도 위의 표와 비슷한 양상을 보이는 것으로 보고되어 있다.<sup>79, 104)</sup> 泌乳期중의 正常乳汁에서는 macrophage가 주를 이루고 PMNL은 매우 낮은 농도로 존재하지만 유방의 退縮初期나 感染된 乳房에서는 PMNL이 현저히 증가한다. 이

들 방어세포의 농도는 正常乳汁이나 乾乳期 分泌物에서 100,000~300,000/ml 정도이나<sup>112,134,218)</sup> 準臨床型 感染에는 약 700,000/ml 그리고 臨床型 感染時에는 1,000,000/ml를 초과한다. 退縮된 非感染分房의 體細胞數는 1,000,000/ml를 초과하며 乾乳初期나 初乳生成期에는 그 濃度가 감소한다.<sup>80)</sup> 乾乳期の 體細胞數 增加는 아마도 착유중단으로 우유성분이 흡수되어 상대적으로 체세포농도가 증가하기 때문이며 初乳生成期の 감소는 乳汁分泌로 인해 희석되기 때문일 것이다. 非感染乳汁에서는 macrophage가 주를 이루며 淋巴球도 증가하는 반면 PMNL은 감소한다. 특히 乾乳期乳汁이나 初乳에는 B-lymphocyte가 증가하여 正常乳汁에 비하여 높은 IgA 농도를 나타낸다. 한편 완전히 退縮된 乳房에서는 體細胞의 증가로 저항성이 증가되지만 乾乳初期(搾乳末期)나 初乳期에는 乳汁性분에 의하여 白血球의 탐식기능이 방해되어 높은 감수성을 보인다. 그러나 면역기능이 있는 임파구성 세포들이 유선으로 침윤되며 이에 따라 분비되는 抗體의 농도증가가 있다. 또 初乳中에는 抗體의 농도가 각각 IgG<sub>1</sub> 40mg/ml, IgG<sub>2</sub> 30mg/ml, IgA 3mg/ml 그리고 IgM 4.5mg/ml<sup>135)</sup> 정도로 정상유즙보다 높는데 이는 局所原形質細胞로부터 생성된 抗體가 退縮期 및 初乳生成期中에 축적된 때문으로 여겨진다.<sup>18)</sup> 이러한 體細胞들에 대해 구체적으로 알아보겠다.

1) 多核白血球(PMNL): 성숙되어 分葉核을 가진 好中球인 PMNL은 細胞質內에 glycogen 및 殺菌力을 갖는 顆粒들을 광범위하게 함유하고 있다. 특히 다른 동물에서 PMNL은 2가지 형태의 顆粒만을 갖고 있으나 반추수의 PMNL은 3가지 형태의 서로 다른 과립을 함유하고 있다. azurophilic顆粒(1차 과립)과 specific顆粒(2차 과립)은 他動物과 같으나 3次顆粒은 매우 중요하여 다른 과립보다 크고 치밀하며 숫적인 면에서 훨씬 많이 존재한다. 이 3次顆粒은 2次顆粒과 마찬가지로 lactoferrin을 갖고 있으나 azurophilic顆粒이 갖는 성분은 갖고 있지 않다. 대신 陽이온성이 강한 蛋白質을 갖고 있는데 이는 酸素독립성의 강한 殺菌力을 갖는 독특한 방어기구로 작용한다.<sup>19)</sup> 이러한 PMNL은 macrophage와 함께

유즙중에 존재하는 주된 식세포로<sup>204)</sup> 정상유즙이나 완전히 퇴축된 乳腺의 분비물중에는 전체 체세포의 8% 이하로 低濃度이지만<sup>103,105)</sup> 初乳나 退縮初期의 分泌物중에는 40~80% 정도로 증가하며<sup>103,105)</sup> 감염시에는 염증정도에 따라 50~100%를 차지하게 된다.<sup>134,158)</sup> 感染時에 PMNL이 증가하는 것은 細菌性抗原 자극이나 손상된 分泌細胞 및 白血球에서 유리되는 酵素와 lymphokine 등의 자극에 의해 血液으로 부터 신속히 유방내로 유입되기 때문인 것으로 여겨진다. PMNL은 골수에서 생성되며 생성기간이 약 10~14일 정도이며 성숙된 PMNL은 골수의 造血機構를 떠나 血管上皮細胞 間隔의 이동통로를 통하여<sup>107)</sup> 脈管洞으로 들어가 血流를 따라 순환하게 된다. 血流에서의 PMNL수명은 매우 짧아 半減期가 약 8.9시간 정도이다.<sup>19)</sup> 혈류를 따라 순환하던 PMNL은 血管內皮細胞 間隔을 통해 유출되어 조직속으로 들어가서 탐식기능을 발휘하게 된다. 血流中의 PMNL은 다음의 기능을 발휘하나 乳汁中에서는 그 기능이 弱化되는 것으로 밝혀졌다. ① 탐식작용, ② 염증성 물질의 유리를 초래하여 急性炎症反應을 強化시킴<sup>54)</sup>, ③ 자신의 세포구성 물질의 작용을 통해 抗原에 대한 免疫反應을 조절<sup>205)</sup>, ④ Ia항원 유전인자의 존재하여 항원을 항체에 제공해줌으로써 면역반응을 유발시킴<sup>137)</sup>, ⑤ 급성염증시 혈관의 투과성을 증가시킴<sup>72)</sup>, ⑥ lactoferrin 分泌를 통하여 顆粒細胞의 생성을 조절한다.<sup>16)</sup> PMNL의 細菌 및 異物에 대한 탐식작용이 PMNL 본래의 기능인가에 대해서 많은 논의가 있으나 여하튼 PMNL에 의한 탐식과정에 대하여 알아볼 필요가 있다.

탐식작용은 탐식되는 세균의 표면에 있는 配位子(ligand)들이 식세포의 원형질막에 존재하는 specific receptor에 부착됨으로써 시작되는데 일단 부착되면 食細胞가 자신의 膜으로 목표물을 포획하여 空胞(vacuole)을 형성하여 세균을 섭취하게 된다. 이때 형성된 空胞를 食食胞(phagosome)이라 한다.<sup>59,502)</sup> 이 과정에서 食細胞顆粒이 食食胞와 융합하여 lysosomal enzyme을 탐식포내로 분비한다.<sup>202)</sup> 食細胞는 細胞膜의 受容體에 자극을 받거나 섭취를 진행하는 중에 대사성 파열을 일으켜 酵素原子團을 유리시키는

데<sup>224)</sup> 이러한 산소원자단은 myeloperoxidase의 할로젠화합물과 협력하여 食細胞가 殺菌作用을 일으키는데 중요한 역할을 한다.<sup>202)</sup>

가. PMNL의 탐식작용에 영향을 미치는 因子

(1) Chemotaxis(化學走性) : PMNL은 炎症部位에서 방출되는 chemotactic agent을 향하여 이동하는 특이한 行動樣狀을 보이는데 이러한 성질을 chemotaxis이라하며 이러한 이동에 의해 탐식 및 살균작용을 발휘하게 된다. PMNL의 chemotaxis 및 탐식작용은 자신의 原形質膜에 위치하는 specific receptor에 의해 조절을 받는데 사람의 PMNL에서 이러한 chemotactic receptor로써 C<sub>5a</sub>에 대한 수용체<sup>226)</sup> leukotrienes 수용체 등<sup>56)</sup>이 확인되었다. C<sub>5a</sub>는 補體性分이고 leukotriene은 多價不飽化脂肪酸인 arachidonic acid에서 유래하는 生體活性이 큰 化合物群이다.<sup>55)</sup> agarose chemotaxis assay 기법으로 소의 PMNL에 대한 chemotaxis를 연구한 결과<sup>21,57)</sup> 他動物과는 달리 새끼로부터 소의 PMNL에 대한 화학유도물질이 유리되지 않으며 또는 chemotactic peptide인 formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(FMLP)에 대한 수용체도 부족한 것으로 밝혀졌다. FMLP peptiders는 *E. coli*로부터 유리되는 chemotactic peptides와 매우 유사한 물질이다.<sup>186)</sup> 한편 lipopolysaccharide는 소의 PMNL에 대해 산만한 이동을 억제하며 淋巴球로 하여금 白血球抑制物質(leukocyte inhibiting factor : IF)의 생성 및 분비를 일으키게 한다.<sup>89)</sup>

(a) Chemotaxis의 強化 : macrophage는 PMNL의 기능을 보충하는 反應體系를 作動시키는 열쇠구실을 한다. 즉 macrophage에 의해 arachidonic acid가 活性化되고 이에 따라 chemotactic agent인 PGF<sub>2</sub>α와 leukotriene B<sub>4</sub>가 유리되는데<sup>160,207)</sup> leukotriene B<sub>4</sub>는 PGF<sub>2</sub>α와 마찬가지로 모세혈관의 透過性を 증가시키기 때문에 PMNL의 流入을 훨씬 용이하게 한다.<sup>44,93)</sup> macrophage는 다른 chemotactic agent인 補體成分의 유리에도 관여한다.<sup>218)</sup> 즉 macrophage의 蛋白分解酵素(protease)에 의해 C<sub>5a</sub>의 생성 및 모세혈관의 투과성 증가가 일어나게 된다.<sup>35)</sup> 細菌의 endotoxin도 補體를 活性化시켜 C<sub>5a</sub>를 유리시킨다.<sup>203)</sup> 그 결과 macrophage는 모세혈관투과성을 증가시

키고 O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, -OH基와 같은 有害性 酸素代謝物質을 유리시킨다.

(2) 免疫抗體 : PMNL의 原形質膜 表面에는 탐식작용에 영향을 미치는 많은 受容體들이 존재하는데 반추수의 PMNL에서 확인된 수용체로는 IgG<sub>2</sub>, IgM 그리고 補體性分에 대한 것들이 있다.<sup>58,70,91,106)</sup> 소의 IgM抗體는 *E. coli* 및 *St. aureus*에 대해 강한 opsonic action을 보인다.<sup>231)</sup> 그러나 IgG<sub>1</sub>은 비록 소의 macrophage에서 그 수용체가 확인<sup>114)</sup>되었지만 IgG<sub>1</sub>이 이 수용체에 결합하는 탐식작용에는 별다른 영향을 끼치지 않는 것으로 여겨진다. 사람의 PMNL에서는 IgA에 대한 수용체가 확인되었는데 이는 IgG<sub>2</sub>-Fc에 대한 수용체 바로 주위에 위치하기 때문에 二重體(dimer)인 IgA가 자신의 수용체와 결합하게 되면 인접한 IgG<sub>2</sub>-Fc 受容體와 IgG<sub>2</sub>의 結合이 방해받게 된다.<sup>231)</sup> 따라서 IgG<sub>2</sub>에 의한 탐식촉매작용이 약해지며 또한 IgG<sub>2</sub>와 IgA의 複合體가 PMNL의 Fc受容體에 結合되어도 탐식작용이 억제받게 된다.

(3) Fibronectins : PMNL에는 fibronectin에 대한 受容體가 존재하는 것으로 확인되었다.<sup>165)</sup> fibronectin은 주요 糖蛋白質(glycoprotein)群과 밀접한 관계가 있는 化合物로 두가지 형태가 있다.

첫째는 soluble form으로 이는 opsonic α-2로도 알려졌으며 혈장 및 임파액에 존재하는데 異物除去作用의 일차적인 因子로 작용한다.

두번째는 insoluble form으로 細胞外 基質部의 negative collagene과 관계하여 PMNL의 附着力을 강화시킨다.<sup>88)</sup>

(4) 기타 : 이외에도 PMNL에는 leukotriene에 대한 受容體가 있어서 食作用에 영향을 미치는데<sup>64,92)</sup> 이에 관하여는 앞에서 간단히 설명하였다. casein도 PMNL에 非特異的으로 結合하여 食作用에 관여하는 여러 receptor을 차단한다.<sup>178)</sup> 그 결과 食食機能이 억제당한다.

나. 食食機能을 強化시키는 因子

(1) 免疫性物質 : 젖소의 PMNL에 의한 食食 및 殺菌作用에는 많은 요소들이 작용한다. IgG<sub>2</sub>와 IgM class의 specific opsonin과 補體性分인 C<sub>3b</sub>는 탐식기능을 강화시키는데 *in vitro*에서 면

역혈청이나 乳清을 가해주었을때 탐식기능이 증가한다.<sup>62)</sup> 그러나 IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>1</sub>, IgA 그리고 IgM 등 여러 면역항체가 동시에 존재할 때에는 이들의 상호 농도관계에 따라 다양한 정도의 탐식기능 약화가 일어났다. 착유 3년 이상된 49두의 비유우로 부터 채취한 脫脂乳를 시료로한 실험에서 食作用에 대해 IgM이 가장 중요한 역할을 하며 다음은 IgG<sub>2</sub>가 관여하는 것으로 보고되었다.<sup>119)</sup>

(2) 포도당 : Naidu와 Newbould<sup>126)</sup>는 乳汁中 PMNL은 血液에서 보다 glycogen 含量이 38% 정도 적다는 사실을 알아냈는데 이러한 사실은 炎症部位에는 PMNL의 함량이 증가한다는 보고와 서로 모순된다.<sup>173)</sup> 그러나 *St. aureus*와 乳汁에서 분리한 PMNL이 들어있는 배지에 glucose를 가해준 결과 탐식기능이 증가하였다.<sup>131)</sup>

(3) Selenium : selenium은 반추수의 PMNL이 갖는 食作用과 殺菌力を 강화시키는 것으로 보고되었는데<sup>4,10,63)</sup> 이는 selenium이 glutathione peroxidase(selenium을 함유하는 효소)와 상호작용하여 세포내의 과도한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 제거함으로써 PMNL의 자가붕괴를 방지하기 때문이다. 泌乳中の 젖소에서는 selenium섭취가 결핍되기 쉬운데<sup>199)</sup> 이러한 소는 충분히 섭취하는 소와 비해 新感染率이 훨씬 높다.

(4) Vitamin A : vitamin A 결핍은 reticuloendothelial system의 기능 및 탐식작용의 손상을 초래한다.<sup>140)</sup> 乾乳初期에 비타민 A와 β-carotene을 첨가한 사료를 급여한 젖소에서는 乳汁中の 體細胞數가 감소하며 새로운 유방감염 발생도 감소한다.<sup>173,180)</sup>

(5) Mineral : 鐵<sup>123)</sup>, 아연<sup>6)</sup> 그리고 구리 등<sup>82)</sup>도 PMNL의 殺菌력을 증가시킨다. 사료를 통하여 아연을 공급받는 유우에서는 공급받지 못하는 소보다 體細胞數와 乳房炎 發生率이 감소한다.<sup>87)</sup>

(6) 기타 : 이외에도 interferon<sup>16)</sup>이나 Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup> 및 Co<sup>++</sup>등의 二價陽이온들도 PMNL의 탐식기능 및 살균력을 강화시킨다.<sup>201)</sup> 기생충구제제인 levamisole은 소의 PMNL에 대해서는 그러한 능력이 없으나<sup>78)</sup> 사람 PMNL에 대해서는 탐식기능을 강화시킨다고 한다.<sup>6)</sup>

#### 다. 食食機能 抑制因子

抗生物質<sup>235)</sup> 및 corticosteroids<sup>156)</sup>는 소의 PMNL의 탐식작용을 억제하는 것으로 알려졌다. tiamulin, nitrofurantoin, rifampin, chloramphenicol, amikacin, gentamicin, tetracycline, novobiocin, penicillin 등은 탐식기능을 감소시킨다. 흥미있는 사실은 동일계통의 항생물질중에서도 동등한 약효를 나타내면서 탐식기능에 억압되지 않는 제제의 선택이다. 예를들면 gentamicin과 amikacin sulfate는 다같이 aminoglycoside 계통이면서 약의 효과는 동등하나 후자는 탐식억제작용이 없다.<sup>44-1)</sup> 따라서 앞으로 유방염 치료를 위한 항생물질 선택에 있어 감수성과 함께 숙주의 방어기능에 끼치는 약제의 효과 등에 관한 보다 많은 정보가 요구된다. PMNL의 기능에 관한 실험실적 연구에서 유증중의 PMNL은 혈액중의 PMNL에 비해 탐식기능이 약한 것으로 보고되었는데<sup>8,47,90,150,164,116,176,178)</sup> 이는 乳汁中の 脂肪顆粒과 casein 등에 의해 방해받기 때문이다. 즉 乳汁中の PMNL이 細菌貪食에 앞서 이미 casein miceller<sup>176)</sup>나 脂肪顆粒 등<sup>150)</sup>을 먼저 탐식함으로써 이미 포식상태인 PMNL이 세균을 탐식하지 못하기 때문이다.<sup>150,177)</sup> 뿐만아니라 casein이 PMNL표면에 부착하게 되면 PMNL의 活性이 상실되고<sup>177)</sup> 原形質膜의 공간이 감소하며<sup>149)</sup> 脫顆粒이 일어나 세포질내에 과립수가 감소하여 殺菌력도 감소된다.<sup>150,167,177,179)</sup> 泌乳期 乳房内の PMNL을 전자현미경으로 관찰한 결과 혈액중의 PMNL에 비해 細胞膜의 윤곽이 膨滿되어 만곡이 적은 것으로 나타났는데<sup>153)</sup> 이는 PMNL이 카제인이나 지방구를 탐식하여 그 phagosome들이 세포질막에 봉입물 상태로 들어있기 때문이다. 그 결과 세포의 표면적이 감소하고 이렇게 肥大된 PMNL은 탐식 및 살균능력이 감소하게 된다.<sup>150,177,179)</sup> 또 카제인은 *in vitro*에서 lysosomal enzyme의 殺菌력을 억제한다.<sup>177,179)</sup> 그러나 Jain은 乳腺內에서의 PMNL작용에 관한 연구에서 炎症時 血管에서 곧 동원된 신선한 PMNL은 카제인이나 지방구를 탐식하지 않은 상태이기 때문에 이와같은 신선한 PMNL이 신속하게 보충된다면 細菌除去 效果가 충분히 기대된다고 주장했다.<sup>74)</sup> 이미 退縮된 乳房 혹은 退縮期乳房의 乳汁中에 존재하는 PMNL은 혈액과 비교할때



속적인 면에서 증가를 보이지는 않지만 기능면에서 *in vitro*에서 강한 탐식력을 나타낸다.<sup>218)</sup> 그러나 중요한 것은 위에서 열거한 많은 탐식억제 요인에도 불구하고 乳房内の PMNL은 細菌에 대해 중요한 방어기능을 발휘한다는 사실이다.

2) 巨大細胞(Macrophage) : macrophage는 泌乳期の 非感染分房 乳汁中에 존재하는 白血球의 대다수(70%이상)를 차지하며 乾乳初期나 初乳期에는 상대적 농도가 감소하지만 전반적으로 乳汁內 白血球의 상당한 부분을 구성하는 중요한 세포이다.<sup>98)</sup> 이 세포는 1844년 Donne에 의해 泡沫狀의 세포(form cell)로 처음 확인되었으며 1969년에 이르러 巨大細胞로 인정<sup>101)</sup>되었다. 巨大細胞는 體內에서 세균에 대한 최초의 細胞反應을 담당하는데<sup>80)</sup> 탐식, 살균작용 및 세포성면역의 촉진 및 보조 그리고 淋巴球反應을 조절하는 등의 기능을 나타낸다. 또 반추수 세포의 세포배양시 혈액임파구의 유사분열 증식을 강화시키는 작용이 있는 것으로 알려졌다.<sup>147)</sup> 退縮進行期 및 泌乳期の 乳腺巨大細胞는 다량의 탐식된 脂肪球를 내포하고 있으며<sup>101,103)</sup> 산양의 경우는 IgG<sub>2</sub>의 Fc에 대한 receptor를<sup>118)</sup>, 소의 乳腺巨大細胞는 IgG<sub>1</sub> 및 IgG<sub>2</sub>에 대한 Fc receptor를 각각 함유하며<sup>174)</sup> 乳腺內에서 탐식기능을 발휘한다. 면양에서 免疫抗體와 防禦細胞사이의 相關關係를 보면 巨大細胞에 대해서는 IgG<sub>1</sub>만이 cytophilic attachment을 하는데<sup>232)</sup> 이와는 대조적으로 PMNL에 대한 cytophilic reaction은 IgG<sub>2</sub>에만 한정된다.<sup>212)</sup> 소의 alveolar macrophage는 IgG<sub>1</sub> 및 IgG<sub>2</sub>에 대한 Fc-receptor를 모두 갖고 있지만 탐식자극 효과는 IgG<sub>1</sub>이 훨씬 강하다.<sup>71)</sup> 이에 반해 소의 PMNL은 양에서와 마찬가지로 IgG<sub>2</sub>에 의해서는 탐식작용이 강화되지만 IgG<sub>1</sub>에 의해서는 자극을 받지 못한다. alveolar macrophage가 細胞免疫에 관여하는 것은 세균의 抗原을 淋巴球에 전달해 주기 때문이며 淋巴球反應을 강화시키는 것은 mitogen을 전달해 줌으로써 발휘된다.<sup>124,147)</sup>

3) 淋巴球 : lymphocyte는 비유기 전반에 걸쳐 乳汁內 白血球의 약 10% 정도를 차지하는데, 비유중인 정상 유즙에서는 이 중 약 45%가 T-cell이고 B-cell은 약 20% 가량되지만<sup>33)</sup> 그 비

율은 個體에 따라 상당한 차이가 있다.<sup>147)</sup>

양, 소 등 몇몇 동물은 乳汁內 淋巴球가 비유기나 건유기 공히 antigen 및 mitogen에 반응을 일으키는 것으로 보고되었으며<sup>32,79,117,147,187,194)</sup> 사람에서는 mitogen의 자극에 의해 lymphokine, chemotactic factor 그리고 interferon 등을 생산하는 것으로 알려졌다.<sup>84)</sup> 면양의 退縮期乳腺에서는 임파구가 乳腺上皮 및 小乳管과 인접한 부위의 조직에 강한 침윤을 한다.<sup>100)</sup> 이러한 乳腺組織을 immunofluorescent staining으로 관찰한 결과 乾乳를 시작할때 抗原을 주입하지 않은 分房에서는 조직에 침윤된 임파구의 극소수만이 immunoglobulin을 함유하고 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>102)</sup> 이는 면역이 형성되지 않은 퇴축기 유선조직에 침윤된 임파구가 대부분 T-cell이거나 미성숙한 B-cell임을 나타낸다. 임파구의 주기능은 면역학적기억(immunological memory)을 유지하고 이를 再生시키는 것이다.

乳腺內에서는 自然感染이나 抗原의 局所注入에 따른 淋巴球 感作이 牛乳나 初乳중에 존재하는  $\beta_2$ -microglobulin이나 lactoferrin 등에 의하여 완화될 수가 있다.<sup>60)</sup>  $\beta_2$ -microglobulin은 乳汁이나 다른 生體內液中에 독립적으로 존재하는 細胞表面 蛋白質으로써 G-계통의 免疫蛋白質의 一部와 形態學的으로 유사하며 MH(major histocompatibility) 抗原과 結合한다.<sup>128)</sup> 최근에는 lactoferrin이 MHC(major histocompatibility complex)의 일종인 Ia抗原과 상호반응하여 myelopoiesis를 조절한다는 사실이 밝혀졌으며<sup>17)</sup> 이들 3가지 요소( $\beta_2$ -microglobulin, lactoferrin, MHC-Ia)들의 상호반응은 유선내에서의 면역반응 발동에 중요한 관여를 하는것 같다. 즉 유방이 자연감염에서 회복된 후에도 면역성 방어기능을 획득하지 못하는 것은  $\beta_2$ -microglobulin과 lactoferrin이 면역반응에 대해 변조효과(modulating effects)를 일으키기 때문인 것으로 여겨진다. 면역반응이 발동되기 위해서는 抗原이 Ia因子와 함께 감수성 있는 T-cell에 부착되어야하며<sup>206)</sup> 또한 免疫反應中에 T-cell이 活性化되기 위해서는 Interleukin 1과 같은 cytokine물질에 의해 자극이 동시에 가해져야 한다.<sup>142)</sup> Interleukin 1은 *in vitro*에서 PMNL에 대한 chemotactic agents로 작용하며<sup>182)</sup>

그 결과 急性炎症 部位에서 細胞流入의 중요한 調節媒體로 작용한다.<sup>29)</sup> 최근의 연구에서 表皮細胞와 같은 몇가지 細胞들이 interleukin 1의 活性을 일으키는 것으로 확인되었는데<sup>181)</sup> 이러한 사실로 인해 乳腺의 表皮에서 유래하는 上皮細胞로부터 T-cell의 活性 및 急性炎症을 일으키는 물질이 합성될 수 있을 가능성에 대해 관심이 고조되고 있다. 또한 乳腺上皮細胞가 Ia를 배출한다는 주장<sup>285)</sup>도 타당성이 있는 것으로 여겨진다.

임파구는 유방에서 매우 중요한 방어기능을 발휘한다. T-cell은 lymphokines을 생성하여 細胞性免疫反應을 담당한다. 즉 lymphokines이 PMNL 및 巨大細胞에 대한 chemotactic action과 白血球의 殺菌作用을 자극한다. 熱處理하여 사멸시킨 포도상구균을 유방내 주입하면 세균의 細胞壁 抗原과 감수성 있는 임파구가 결합함으로써 임파구 감작을 일으킨다.<sup>204)</sup>

이러한 상태에서 다시 세균에 노출될 때는 細胞性免疫이 發動하게 되어 lymphokine이 유리되고 그 결과 phagocyte가 감염부위에 집중 및 고정된다. B-cell은 細菌抗原과의 접촉이 용이한 乳腺上皮에 존재하며 抗原과 접촉하게 되면 感作되어 있는 계열세포(clone)의 증식 및 原形質細胞의 성숙을 일으킨다. 乳汁內 淋巴球은 antigen 및 mitogen 자극에 대해 반응할 뿐아니라 한 소의 임파구를 다른 소에게 주입할 때 정상적인 임파구 전달반응(normal lymphocyte transfer reaction)을 일으킨다.<sup>147)</sup> 결론적으로 T-cell과 B-cell은 抗原에 의해 감작되면 그 감수성이 지속되며 또다시 노출될 때는 보다 강력한 반응을 일으킨다.

4) 其他의 細胞性免疫 : 乳房에는 乳腺上皮細胞에 의한 탐식기능이 존재하는데 이러한 기능이 細胞性防禦機構로 작용할 것으로 여겨진다. 牛乳房은 일상적인 착유가 완료되면 分泌性 上皮細胞가 구조적인 변화를 일으키는데 이 과정에 細細質에 lysosomes이 출현하여 分泌細胞가 생산한 물질들을 탐식하는데 관여하는 것 같다.<sup>98,198)</sup> 마우스에서 행한 실험에서 살아있는 세균을 주입한지 5시간 정도 경과하자 分泌細胞에 의한 세균탐식이 확인되었다. 이렇게 섭취된 세

균은 감염후 약 1주일 정도에 걸쳐 退行性變化를 입게 되는데 이 과정에 分泌細胞의 酵素가 관여한다.<sup>24)</sup> 그러나 이와같은 上皮細胞에 의한 탐식작용이 乳房內에서 방어기능으로 작용하는지 아니면 乳房炎의 病因으로 작용하는지는 확실치 않다.

4. 乳房炎症에 따른 防禦機構의 變化 : 泌乳期 乳房은 자극에 感受性이 크기 때문에 항원자극이나 감염시에 급격한 반응을 일으켜 乳汁中에 PMNL 및 體液性防禦機構들이 신속히 동원된다.<sup>74)</sup> 소에서 다량의 endotoxin(500 $\mu$ g)을 비유기 유방에 주입한 결과 신속한 유선내 PMNL침윤을 일으켜<sup>144)</sup> 주입후 2시간내에 PMNL농도가 현저히 증가하였으며 정상치보다 높은 농도로 24시간 이상 유지되었다.<sup>75)</sup>

그러나 소에서 乳房感染에 따른 다른 세포들의 乳房內 反應力學에 관하여는 이렇다할 연구가 이루어지지 않고 있다. 소의 乳腺에 위와같은 자극을 가했을 때는 PMNL반응 외에도 血漿蛋白質에 대한 透過性的 증가가 일어나는데 그 결과 乳汁內 白血球數 增加와 동시에 血清蛋白質인 albumin이 증가한다.<sup>20)</sup> 또한 免疫蛋白質도 비슷한 시기에 증가를 보인다.<sup>144)</sup> 양에서는 急性炎症시 IgG<sub>1</sub>의 유즙내 이동능력이 감소하는 것으로 관찰되었는데<sup>37,83)</sup> 이러한 현상이 소에서도 확인됨으로써<sup>61,144)</sup> 분명한 사실로 인정된다. 炎症時에는 乳房內 脈管支持 構造物의 투과성증가로 인해 유방임파액의 흐름이 증가하게 된다.<sup>94,109)</sup> 그 결과 組織液으로부터 IgG<sub>2</sub>, IgA 그리고 IgM 등이 受動的擴散에 의해 乳腺內腔으로 이동하는 것이 증가되어 상대적으로 IgG<sub>1</sub>의 선택적운반이 감소하는 것으로 여겨진다. 그러나 이러한 血管透過性的 變化가 반드시 세포의 이동을 유발시키는 것은 아니다. Jain 등은 유방에 5mg의 histamine을 주입한 결과 血清중의 白血球濃度는 증가하지 않고 serum albumin의 농도만이 증가하는 사실을 확인했다.<sup>73)</sup> 炎症에 의한 유방혈관 및 조직의 투과성증가가 PMNL의 유선침투에 관여하는지에 대해서는 알려진바 없다. PMNL은 細胞親和性 免疫抗體에 대한 강한 운반능력(piggy backing-자신에 부착시켜서 운반함)이 있어서 이를 유즙으로 이동시키는데 중요한 역할을

한다. 그러나 이러한 抗體移動은 유즙으로 분비되는 PMNL의 수와 PMNL의 표면에 있는 Fc-receptor에 대한 自由抗體(uncomplexed antibody)의 結合親和性에 따라 좌우된다.

乾乳期 乳房感染에 있어서의 細胞 및 體液性防禦機構에 관하여는 泌乳期에 비하여 자세한 연구가 이루어지지 않고 있다. 체액 및 세포성 방어기구의 상호작용은 유선의 방어기능에 있어 결정적인 역할을 하지만 非感染乳房에서는 제한된 농도의 방어기구만이 존재한다. 최근의 연구에서 면역항체가 비록 血清에서 배양된 세균과는 광범위하게 결합하지만 면양의 乳汁이나 初乳(면양이 면역되어 있는 되지 않았든 간에)중에서는 opsonin과 포도상구균의 결합이 제한적으로 이루어지는 것으로 나타났다.<sup>221)</sup> 이러한 결과로 볼 때 유즙중에는 抗體 및 opsonin의 농도가 매우 낮아서 炎症性으로 혈관의 透過性이 증가되고 이러한 免疫物質들이 流入되어 들어오기 전에는 유선에서의 탐식작용에 의한 細菌除去機能은 微弱할 것으로 여겨진다. 한편 유즙에 존재하는 opsonin 이외의 성분(non-opsonic constituents)중에는 포도상구균과 결합하여 세균표면의 opsonin 결합부위를 차단시키는 물질이 있는 것 같다. 炎症反應이 일어나기 전에는 유즙내 PMNL 농도가 낮을 뿐 아니라 대부분이 乳汁性分(예, 지방구, 카제인 등)을 탐식하고 있는 상태이다.

따라서 감염시 새로운 PMNL 및 opsonin이 유선조직으로 유입되는 비율이 감염경과에 상당한 영향을 미칠 것이다. 즉 炎症初期에는 血管을 擴張시켜 PMNL 및 opsonin의 이동을 용이하게 함으로써 유방의 방어기구와 細菌毒性和의 경쟁을 숙주에게 유리한 방향으로 전개시킬 것으로 가정할 수 있다. 이러한 개념이 다음의 몇몇 보고에 의해 지지를 받고 있다. Schalm 등은 인위적인 감염실험에서 細胞反應을 지연시켜준 결과 연쇄상구균의 생존 및 慢性感染이 유발되었다고 보고했으며<sup>184)</sup> 보다 최근에는 Hill에 의해 실험적으로 감염시킨 대장균성 유방염의 病症程度가 PMNL의 유선내 동원비율 및 opsonin活性에 따라 다른 것으로 보고되었다.<sup>69)</sup> 이러한 이유들로 인해 최근에는 감염에 따른 PMNL의 反應力學이 免疫反應에 어떻게 영향을 미치는가에 관한 연

구가 진행되고 있다.

### Ⅲ. 각종 乳房 自然 防禦機構의 強化對策

乳房炎에 대한 乳房自體의 방어기능을 강화시키기 위한 노력은 크게 2가지 방향으로 진행되고 있다. 즉 방어범위가 넓은 細胞性防禦機構를 강화시키는 非特異的인 強化와 특정대상에만 작용하는 免疫抗體와 같은 기구를 豫防接種 등을 통해 강화시키는 特異的인 強化로 구분할 수가 있다.

1. 非特異的強化(Non-Specific Enhancement): 乳房防禦力의 非特異的強化는 특별한 病原體를 고려하지 않고 모든 방어기구들을 전반적으로 강화시키는 포괄적인 개념이다. 이러한 개념은 乳腺의 感染이나 原因菌이 매우 광범위하기 때문에 매우 바람직한 對策으로 여겨진다. 이 강화방법에는 IMD(or AIMD)법과 乳房退縮을 加速화시키는 方法이 특히 주목되고 있다.

1) 乳房內 器具設置(Intramammary Device : IMD or Abraded Polyethylene Intramammary Device : AIMD) : 많은 白血球가 乳頭管, Fürstenberg's rosette 그리고 乳頭洞上皮層이나 그 下部結合組織에서 발견되는데 그중에서도 Fürstenberg's rosette에 고농도로 白血球가 물려 있으며 乳頭管內에는 가장 농도가 낮다. 非感染時보다 感染分房에 더 많은 수의 백혈구가 농축되어 있으나 退縮期分房에는 극소수만이 존재한다. 이들 上皮層內에 巨大細胞와 白血球 및 原形質細胞가 물려있는 것은 아마도 抗原性物質을 감지하는 기능과 免疫反應을 발동하는 어떤 기전이 있음을 암시한다. 乾乳始作後 21일까지의 退縮初期乳腺에서는 이러한 lymphoid cell의 감소가 일어나고 감염감수성이 높다. 따라서 이러한 유방은 乳頭末端部를 자극하여 세포성방어기구를 강화시키면 세균의 침입방지에 효과가 있을 것이다. 이러한 개념을 바탕으로 최근에 AIMD(IMD) 기법이 개발되었는데 이는 폴리에틸렌구슬의 표면을 거칠게 처리하여 주위조직을 자극할 수 있도록 고안된 고리형태의 장치(AIMD : abraded polyethylen intramammary device)를 유선동에 장치하여 탐식기능을 자극하는 방법이다. 즉 세균침입 경로에서 가장 가까운 부위인 乳

腺洞內에 AIMD를 장치함으로써 유선동내의 젖젖줄기나 최종 젖줄기에 지속적인 백혈구 증가를 초래한다. 야외실험에서 인위적인 유방감염형성이 훨씬 어려워지는 것으로 나타났다.<sup>183,184)</sup> 泌乳期の 유방에 AIMD를 장치했을 때는 백혈구 농도가 약 2배 증가하며 乳腺洞에 미약한 慢性炎症狀態를 유발하여 血清蛋白의 누출이 증가되어 serum albumin과 IgG<sub>2</sub>치가 현저히 증가한다.<sup>155)</sup> 그러나 이러한 반응은 乳腺洞部位에 한정되어 乳房全體의 乳汁性分에는 變化를 일으키지 않아야 한다. 실제로 AIMD를 장치한 결과 최종 젖줄기중의 體細胞數는 900,000/ml로 증가하였지만 全體乳汁에는 경미한 증가만이 있었다. 그리고 인위적인 *E. coli*, *Str. uberis*, *St. aureus* 감염을 60~70%가량 감소시켰다.

최근 이스라엘에서 AIMD에 관한 야외실험이 대대적으로 실시되었다.<sup>235)</sup> 즉 13개의 우군에 3,660두의 freisian dairy cow를 선정하여 1/2의 실험군에 AIMD를 장치하고 비교하였던바 장치군에서는 164례의 임상형유방염이 발생한데 반해 비장치군에서는 366례가 발생하였다. 그리고 이중 41예만이 중증감염을 보였으나 비장치군에서는 197예이었으며 약 17%가 *E. coli* 감염성으로 나타났다. 이 실험의 의미는 AIMD법으로 유방방어기구가 강화되고 유방염발생 역제가 가능하다는 점이다. 그러나 종전의 보고와는 달리 AIMD장치 분방은 현저한 產乳量減少가 일어난다고 보고하였다.<sup>77)</sup>

2) 乳房退縮의 加速化 : 젖소의 乳腺은 乾乳始作後 약 20일까지의 乳腺退縮이 활발한 시기에 감염감수성이 가장 크다.<sup>43,149)</sup> Smith는 anti-mitotic compound인 colchicine을 유방내에 주입하거나 건유를 시작할 때 *E. coli* endotoxin 또는 lectins를 주입함으로써 유방퇴축을 활발하게 가속화시킬 수 있다고 보고하였다.<sup>138,139)</sup> 따라서 이와 같은 처치는 감수성이 큰 기간의 단축과 食細胞 및 免疫抗體의 增加와 citrate對 lactoferrin의 分子比率 減少效果를 얻을 수 있다.<sup>139)</sup>

3) 食細胞의 殺菌力 強化 : 抗生劑가 들어있는 작은 액체방울에 지방피막을 씌운 liposome을 이용하여 食細胞의 殺菌力을 강화시킬 수 있다. 즉 식세포가 liposome을 탐식하면 liposome내의 항

생제가 phagolysosome내로 유리되어 殺菌作用을 일으킨다.<sup>38)</sup> 실제로 liposome은 食細胞내에서 *Brucella abortus*<sup>38)</sup> 및 *St. aureus*<sup>49)</sup>에 대한 살균력을 강화시키는 것으로 나타났으며 현재 이러한 성질을 이용하여 유방염 예방 및 치료에 적용실험이 진행중이다.

4) PMNL의 食食能力에 따른 個體의 유전적 선발 : 감염에 따른 PMNL의 유증내 침투정도, 탐식작용에 대한 유증의 영향 그리고 PMNL의 탐식능력 등은 個體에 따라 차이가 있다.<sup>151,152)</sup> 최근의 연구결과 젖소의 PMNL에 대한 16種의 다른 monoclonal antibody가 확인되었는데 이는 젖소의 PMNL에 16個의 다른 亞種(subpopulation)이 존재하는 것을 의미한다.<sup>133)</sup> 현재 Beltsville에 있는 연구소(Milk Secretion and Mastitis Lab.)에서 PMNL의 亞種에 따른 탐식 및 화학주성차이에 관한 연구가 진행중이다. 만일 여기에서 우수한 능력을 갖는 PMNL을 동정할 수 있다면 그러한 PMNL을 갖는 개체는 감염저항성이 클 것이므로 이를 유전적인 형질선발의 근거로 삼을 수 있을 것이다. 그런데 최근에 人醫에서 우수한 능력을 갖는 PMNL의 동정에 성공한 보고가 있다.<sup>68)</sup>

## 2. 特異的 防禦機構의 強化

1) 豫防接種 : 금세기초 부터 산양, 면양, 유우 등에서 유방염 면역획득에 관한 연구가 계속되어 왔다. 대부분의 초기연구는 自家免疫에 관심을 두었으나 면역효과는 기대할 수 없었다. 1940년부터 1960년대까지는 豫防接種研究가 보다 과학적으로 시도되었다.<sup>41)</sup> 그러나 그 결과는 유방염 면역효과는 매우 어려운 것으로 결론되었다.<sup>120)</sup> 즉 유방내에서는 다음과 같은 특이사항이 면역획득에 장애물로 작용하기 때문이다.

① 乳汁中에는 食細胞, 淋巴球, 補體 그리고 抗體와 같은 면역에 기여하는 방어요소들이 상대적으로 부족하다. ② 乳汁中の 乳脂肪 및 카제인은 PMNL의 탐식효율을 감소시킨다. ③ 乳腺分泌上皮層의 表面이 너무 넓기 때문에 면역감시기구가 담당하는 감시구역이 지나치게 광대하다.<sup>172)</sup> ④ 乳汁이 細菌發育의 뛰어난 培地로 작용한다. ⑤ 乳房炎을 일으키는 原因菌이 너무나 다양하다. 이들 요인들은 적절한 유방염 백신의

개발 및 면역획득을 극히 어렵게 한다. 따라서 乳腺內 免疫機轉에 관한 상세한 이해와 원인에 관한 구체적인 연구가 절실히 요구된다.

接種法에는 全身免疫法과 局所免疫法이 있으며 몇가지 긍정적인 효과들이 밝혀지고 있다. 즉 *St. aureus*는 항생제 치료반응이 불량하기 때문에 백신예방책이 광범위하게 연구되고 있는데 이는 新感染을 방지할 수는 없으나 臨床型 乳房炎으로 惡化되는 것을 억제하고 病症程度를 완화시킬 수 있다. 그 이유는 백신 接種으로 血清內 抗體濃度는 증가하지만 乳汁內 抗體濃度는 염증으로 인해 乳腺上皮細胞와 血管內皮細胞의 透過性이 증가된 후에야 증가되기 때문이다. 포도상구균의 백신을 접종한 결과 *St. aureus*의 一部 菌株에 노출되었을 때 감염저항성이 증가하고 臨床型 癰疽가 감소하는 것으로 나타났다.<sup>193)</sup> 또한 Pankey 등<sup>161)</sup>은 2가지 백신을 접종한 후 연속되는 3회의 비유주기에 걸쳐 產乳量, 體細胞數 그리고 新感染率 등을 대조군과 비교발표했다. 즉, protein A를 乳房上 淋巴節部位에 皮下接種하고 상품화된 bacterin을 근육주사한 결과 감염율에는 차이가 없었으나 일단 감염이 되었을 때 치료효율이 뚜렷이 증가하며( $p \leq 0.01$ ) 임상형 유방염의 발생도 크게 감소하는 것으로 나타났다.

위의 사실들을 종합해 볼 때 慢性乳房炎이 地方性으로 만연하는 우군에 豫防接種을 실시하면 重症감염발생을 감소시키고 자발적 치유를 증가시키는 효과가 기대되나 예방접종을 보편화하는 것은 原因菌의 種類 및 毒性이 다양하고 또 乳汁으로 유리되는 抗體力價가 낮기 때문에 큰 의의가 없을 것 같다.

#### 가. 局所免疫(Local Immunisation)

免疫機能을 上皮表面에 局所的으로 형성시킨다는 개념은 1927년 Besredka<sup>7)</sup>에 의해 최초로 실험되었다. Besredka는 사멸시킨 *Shigella*菌을 口腔을 통해 주입한 결과 腸內에서의 抗體反應이 全身免疫때 보다 뛰어났다고 보고하였다. 그러나 乳房에서의 局所免疫反應에 관해서는 이로부터 수년이 지난뒤에야 확실한 근거를 얻게 되었다.<sup>97)</sup>

1960년 말에서 70년 초사이에 Lascelles Laboratory에서 반추수 유방의 국소면역에 관한 결

정적인 자료를 발표했다. 즉 乳腺細胞에서 *Bruceella abortus* 사균백신, *Salmonella typhi* 사균백신, *Salmonella flagellin*(flagella 항원백신), *St. aureus* 사균백신 그리고 Staphylococcal  $\alpha$ -hemolysin 등에 대한 항체가 생성되는 것으로 보고하였다.<sup>95,112,113)</sup> 그후 乳腺의 국소적인 抗體生成에 관한 細胞學的 기본이론이 전개되었고<sup>102)</sup> 국소에서 생성된 항체는 대부분 IgA계통임을 알아냈다.<sup>96)</sup> 局所免疫을 통한 유선방어 기능의 증가는 抗原을 乳腺退縮 進行期나 乾乳期 또는 急性炎症의 初期단계에 주입하는 것이 바람직하며 그 이유는 비유기주입은 착유행위에 의해 기대하는 면역효과를 얻을 수 없기 때문이다.<sup>97)</sup>

한편 Outteridge와 Lascelles(1967)<sup>145)</sup>은 無毒化시킨 포도상구균성  $\alpha$ -hemolysin toroid를 건유기의 면양유방에 접종한 결과 다음 비유기 동안 포도상구균성  $\alpha$ -hemolysin은 물론이고  $\alpha$ -hemolysin을 생성하는 *St. aureus* 균주에 대해서도 상당한 방어효과를 갖는다고 보고했다. 또한 산양<sup>42)</sup> 및 젖소<sup>170)</sup>에서도 임신 중의 건유기유방에 사멸시킨 연쇄상구균을 주입한 결과 분만후 비유기에 연쇄상구균 감염을 방어할 수 있는 충분한 면역이 형성되었다고 하였다. 이는 Gram양성 세균성 유방염을 방지하는 데는 국소면역을 형성시키는 것이 효과적임을 암시한다. 젖소에서는 분만전에 *E. coli* 백신을 유방내로 주입하면 분만후 비유기 유선에 충분한 국소항체가 생성되는 것으로 보고 되었다.<sup>229,230)</sup>

그외에도 *St. aureus* 백신<sup>151)</sup>을 주입한 결과 非感染分房의 Fürstenberg's rosette 및 遠位乳頭洞粘膜層에 原形質細胞농도가 증가하였으며 *St. aureus* 감염을 받았을 때는 非接種分房에 비해 淋巴球 침윤이 현저히 증가하였으며 포도상구균 백신에 대한 반응을 강화시키는 것으로 나타났다.

이상과 같이 반추수의 유방에 항원을 주입하면 국소면역이 형성되는데 몇가지 기전으로 방어기능을 나타낸다.

① 면양<sup>113)</sup> 및 젖소<sup>62)</sup>에 *St. aureus* 사균백신을 접종하면 opsonising antibody가 증가하는데 이들이 巨大細胞와 PMNL과 협력하여 감염발생을 억제하고 감염정도를 완화시킨다.

② 無毒化된 포도상구균  $\alpha$ -용혈독소가 들어 있는 백신을 주입했을 때는 유즙중에 抗 $\alpha$ -용혈독소가 증가한다.<sup>113)</sup>

③ 국소면역시 *St. aureus*가 분비하는 것으로 추측되는 炎症抑制物質에 대한 抗體形成이 자극을 받는 것으로 여겨지는데<sup>45-1)</sup> 이로 인해 염증억제 물질이 中和됨으로써 정상적인 好中球 (PMNL)反應이 가능하게 되어 숙주에게 유리하게 작용한다.

④ 젖소<sup>204)</sup>와 면양<sup>27, 29)</sup>에 *St. aureus* 사균백신으로 국소면역을 형성시키면 살아있는 포도상구균이 유방으로 침투했을 때 면역기구가 PMNL의 유입을 증가시키는 기폭제로 작용한다.

⑤ 국소에서 생성된 抗體는 *St. aureus* 및 다른 부착성 병원균이 유선상피세포에 부착하는 것을 방해하는 것으로 여겨지나 아직 이에 관한 확실한 보고가 없다. 그러나 이와같은 免疫效果에도 불구하고 局所免疫法을 牛乳産業에 적용하는 데는 아래와 같은 문제점이 있다.

① 최대의 유방내 방어효과를 얻기 위해서는 다량의 *St. aureus* 사균백신을 주입해야 하는데 이로 인해 接種直後의 泌乳期에 產乳量이 감소한다.<sup>219)</sup> 아마도 백신성분의 자극으로 인해 乳腺分泌組織이 손상되기 때문으로 여겨진다.

② 乾乳期中에 抗原을 주입하면 乳頭管 및 Fürstenberg's rosette 部位의 캐라틴膜과 같은 固有의 物理的인 防禦機構가 파괴된다.

③ 抗原을 乳房內注入할 때는 환경오염, 세균감염이나 乳頭 및 乳腺의 物理的인 損傷을 피하기 위해서 주의와 고도의 기술이 요구된다.

이러한 문제점들은 면역학적 자극을 乳頭末端 部位에 국한시켜서 乳腺組織의 外傷을 극소화시키고 또 免疫機能을 細菌侵入經路(乳頭管部位)에 집중시켜 줌으로써 어느정도 극복할 수 있을 것으로 여겨진다.

#### 나. 全身免疫(Systemic Immunisation)

일반백신을 皮下나 筋肉으로 접종하여 반추수의 유방염에 대한 전신면역을 획득하려는 많은 연구가 있었다. 死菌細胞<sup>39)</sup>, 細胞壁의 停滯物質<sup>192)</sup>, 톡소이드<sup>122)</sup>, 사멸시킨 세균의 톡소이드 물질 등<sup>11)</sup>을 adjuvant와 함께 또는 독자적으로 사용하여 끊임없는 연구가 시도되어 왔다. 그러

나 일부를 제외하고는 전반적으로 만족스런 결과를 얻을 수 없었다. 반추수에서 clostridium백신이나 *Brucella abortus* strain 19와 같은 다른 세균백신을 전신적으로 접종할 때는 뛰어난 성공을 보이는데 반해 乳房炎 백신을 전신적으로 접종할 경우 방어력 획득에 실패하는 것은 blood-milk barrier에 의해 抗體移動이 차단되어 단지 소량의 순환항체만이 유즙으로 이동되기 때문이다.<sup>97)</sup> 그외에도 다른 중요한 장애요인이 있을 것으로 여겨지나 확실히 밝혀지지 않았다. 그러나 *St. aureus* 생균백신을 면양<sup>13)</sup> 및 산양<sup>40)</sup>에 각각 피하접종하여 면역획득에 성공한 두 보고 예가 있어 상당한 관심을 끌고 있다. 이 경우 모두 *St. aureus* 생균을 乳房內로 감염시킬 때 면역된 개체에서는 높은 저항성을 나타냈다. 최근에 면양에서 *St. aureus* 생균백신에 의한 방어작용이 확인되었는데<sup>215)</sup> *St. aureus* 생균백신은 다량의 IgG<sub>2</sub> 抗體生成을 자극하는데 이 항체는 PMNL에 細胞親和性을 갖기 때문에 *in vitro*에서 IgG<sub>2</sub>가 *St. aureus*에 대한 PMNL의 특이적 탐식능력을 강화시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>212, 213)</sup>

한편 포도상구균 생균백신은 IgG<sub>2</sub>생성을 크게 자극하는 반면<sup>85, 86)</sup> 사균백신은 oil adjuvant와 함께 투여할 때 IgG<sub>1</sub>생성을 자극한다.<sup>86, 234)</sup> 따라서 *St. aureus*의 사균백신이 포도상구균성 유방염에 대한 예방기능이 약한 것은 탐식촉매기능에 의해 방어작용을 증대하는 항체인 IgG群의 亞種에 대해 충분한 량의 생성을 자극하지 못하기 때문이다. 최근의 연구에서 비유 이전의 면양에 이중균주인 포도상구균을 감염시켰을 때 PMNL 반응을 강화시키는 기능은 사균백신보다 生菌백신이 우수한 것으로 보고하였다.<sup>27)</sup> 따라서 生菌백신을 접종할 경우 감염을 받으면 수시간내에 유즙중에 다량의 PMNL이 출현하게 되는데 이러한 세포들은 細胞親和性 IgG<sub>2</sub>抗體에 의해 무장되어 포도상구균에 대한 탐식능력이 강화된 상태이다. 그러나 반대로 포도상구균 생균백신이 乳房炎源性 *St. aureus*속의 다양한 균주에 대해 방어기능이 있는가는 분명히 밝혀지지 않았다. 하지만 최근의 실험에서 면양 및 처너우에서 同種 및 異種菌株를 인위적으로 접종시킨 결과 고무적인 결과를 얻었다.<sup>218, 222, 235)</sup>

오랜 연구에서 生體內에서의 병원균의 代謝 및 抗原의特性은 실험실의 표준배지에서와는 상당한 차이가 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>5)</sup> 임상형 유증에서 분리한 *St. aureus*는 실험배지에서 배양된 같은 속의 포도상구균에 비하여 毒性이 강하며 대개는 탐식작용에 방어력을 갖는 피막(anti-phagocytic capsule) 혹은 pseudo-capsule을 형성하여 탐식작용에 저항성을 나타낸다.<sup>136, 235, 222)</sup> 이러한 사실을 통해 *St. aureus*의 생균백신이 보다 효과적인 방어력을 형성할 수 있는 결과를 설명할 수 있다. 즉 실험실 배지에서 성장한 세균이나 사균백신은 anti-phagocytic capsular antigen에 대한 면역원성(immunogenic quantities)이 없기 때문에 이러한 백신에 의해 생성된 항체는 방어력을 갖춘 항원(생체내에서 증식된 *St. aureus*와 같은)에 직접적인 방어작용을 나타내지 못한다. 반대로 生體內에서 증식된 포도상구균 生菌백신은 capsular antigen이 존재하기 때문에 生體內에서 抗體形成을 자극한다. 그러나 주목할 만한 것은 비록 生體內에서 증식했다라도 사멸시킨 *St. aureus*는 방어적 면역반응을 자극하지 못한다는 사실이다. 결과적으로 死菌백신은 숙주에게 필수적인 방어력을 자극할 수 있는 抗原이 들어 있다하더라도 충분한 특이적 IgG<sub>2</sub> 抗體의 생성을 자극하지 못한다.<sup>116)</sup> *St. aureus* 生菌백신의 또 다른 장점은 높은 수준의 抗毒素(anti-toxin)生成을 자극하는 것으로 여겨지는데<sup>41)</sup> 이러한 것을 뒷받침 할만한 확실한 증거가 밝혀지지 않고 있다. 우유 및 양유산업에 유방염백신을 적용하기 위해서는 예방접종에 대한 protocol를 중요시 해야 한다. 즉, 接種部位, 방어력의 지속기간 그리고 부작용 등의 문제점이 해결되어야 한다. 이러한 사실과 관련하여 乳房上淋巴節로 통하는 淋巴排液路 주위의 피하조직에 백신을 접종하면 유증내 항체농도가 증가한다는 사실이 밝혀졌다.<sup>25, 141)</sup>

이와같은 현상이 일어나는 근본적인 기전은 밝혀지지 않았지만 아마도 이러한 부위에 면역을 형성시키면 特異抗體에 감수성이 있는 세포들이 淋巴節內에 일시적으로 억류되거나 혹은 임파절 내에서 증식하여 새로운 감염시 抗原과 직면하면 신속한 반응(8분이내)을 일으켜서 다량의 特異

抗體를 생성하기 때문인 것으로 짐작된다.<sup>223)</sup> 이러한 抗體들은 임파계를 따라 혈류중으로 이동하여 거기서 독립된 分子狀態로 炎症部上皮를 통과하여 혹은 IgG<sub>2</sub>와 같이 혈관밖에 존재하는 PMNL에 細胞親和性附着을 일으키는 등의 방법을 통해 乳腺內腔으로 들어간다.

설치류, 돼지 그리고 사람에서 백신을 구강접촉할때 乳腺에서 상당한 수준의 IgA매개면역이 나타난다는 분명한 증거가 보고되었다.<sup>54, 157, 175)</sup> 이러한 자료들에 의해 粘膜炎免疫(common mucosal immunologic system) 개념이 도입되었는데 이는 抗原을 腸內로 주입하면 IgA合成能力을 부여받은 임파구가 Payer's patches를 떠나 위장관은 물론이고 호흡기도, 비뇨생식기관, 유선 등의 粘膜炎上皮로 이동하여 그곳에서 抗體生成을 유발시킴을 의미한다.<sup>115)</sup> 반추수에서는 유방의 퇴축기중에 IgA와 IgM을 생성하는 前驅細胞가 乳腺內로 이동하는 현상이 일어나긴 하지만<sup>100, 214)</sup> 현재까지 밝혀진 근거로는 腸內로 抗原을 주입할때 이에 따라 유선내에서 IgA매개에 의한 국소면역이 형성되지는 않는 것으로 본다.<sup>25)</sup> 이러한 모순은 아마도 種差異에 의한 것으로 간주된다. 즉 산양, 면양, 젖소에서 乳腺內 特異免疫은 거의 IgG에 의존하는 반면(특히 IgG<sub>1</sub>이 혈액에서 乳汁이나 初乳로 선택적으로 운반됨에 따라) 실제로 이들 동물들의 유증중에 존재하는 免疫抗體는 거의 IgA계통이다.<sup>217)</sup>

#### IV. 結 論

이상에서 乳房自體의 乳房炎에 대한 自然防禦機構轉에 관하여 알아 보았다.

본문에서 언급한 광범위한 연구의 궁극적인 목표는 유우의 저항력을 높일 수 있는 대책을 마련하기 위한 것으로서 지난 수십년간의 연구결과와 반추수 유선의 防禦機構에 대한 이해가 급격히 향상됨으로써 이를 바탕으로 새로운 乳房炎 豫防對策의 개발이 기대된다. 미래에는 anti-phagocytic antigen에 대한 면역원성을 갖춘 백신의 개발과 이를 adjuvant와 함께 접종하여 IgG<sub>2</sub>와 같은 特異抗體의 合成을 촉진시킴으로써 탐식기능을 강화시키는 것이 가능할 것으로 여겨진다. 또한 乳腺에서의 細胞性免疫의 重

要性和 抗體와 食細胞의 相關關係 등이 밝혀짐으로써 細菌感染에 따른 炎症反應을 加速化시켜 食細胞 및 抗體의 動員을 촉진시키기 위한 기폭제로 백신접종법을 적용하는 방법도 개발될 수 있을 것이다. 그 외에도 乳頭粘膜炎에 巨大細胞, 淋巴球, 原形質細胞 등이 존재한다는 사실이 밝혀짐으로써 이들 세포에 抗原性物質을 제공해줌으로써 免疫反應을 발동시키는 방법도 가능할 것으로 사료되며 乳頭管, lactoferrin 그리고 白血球의 食食作用 등에 의해 방어기능을 인위적으로 강화시킬수도 있다.

個體에 따라 異物質이 乳頭管을 침투하는데 상당한 차이가 있는 것으로 알려졌는데 이런 사실을 근거로 선천적으로 유방염에 저항성이 높은 개체를 선발할 수 있으며 유즙내의 lactoferrin 과 citrate 비율을 인위적으로 조절할 수 있게 됨으로써 대장균성 유방염의 억제도 가능하게 되었다. 白血球의 탐식 및 살균력도 몇가지 기전을 통해 강화시킬수 있는데 사료에 selenium, 비타민 A, 아연 등을 적절히 공급하면 탐식효율이 증가되어 감염을 감소시킬 수 있으며 선천적인 백혈구의 능력을 바탕으로 저항성이 큰 개체를 선발할 수도 있다. 乳腺洞에 AIMD를 장치하여 局所에 PMNL을 보강시키는 방법도 유용하나 아직 보다 많은 연구가 요구된다.

앞에서 언급한 각종 방어기구의 強化對策을 적절히 개발하여 독자적으로 혹은 他方法과 병용해서 적용하면 우유생산량의 증가 및 乳房炎으로 인한 경제적 손실을 감소시킬 수 있을 것으로 思料된다.

### 參 考 文 獻

1. Adams, E.W. and Richard, C.G.: Am. J. Vet. Res. (1963) 24:122.
2. Ambruso, D.R. and Johnston, R.B.: J. Clin. Invest. (1981) 67:352.
3. Arnold, J.P.: J. Am. Vet. Med. Ass. (1950) 116:112.
4. Aziz, E.S., Klesius, P.H. and Frandsen, J.C.: Am. J. Vet. Res. (1984) 45:1751.
5. Beining, P.R. and Kennedy, E.R.: J. Bact. (1963) 85:732.
6. Beisel, W.R.: Alan R. Liss, Inc., New York. (1982) p.203.
7. Besredka, A.: Trans. Plotz, H. Balliere, London, Printer Waverly Press, Baltimore. (1927).
8. Birkland, T.P. and Eberhart, R.J.: J. Dairy Sci. (1982) 65 (suppl. 1): 165.
9. Bishop, J.G., Schanbacher, F.L., Ferguson, L. C. and Smith, K.L.: Infect. Immun. (1976) 6:289.
10. Boyne, R. and Arthur, J.R.: J. Comp. Path. (1981) 91:271.
11. Bracewell, C.D. and Pattison, I.H.: J. Comp. Path. (1958) 68:121.
12. Breau, W.C. and Oliver, S.P.: Am. J. Vet. Res. (1985) 46:816.
13. Bridre, J.: Bull. Soc. Cent. Med. Vet. (1907) 61:500.
14. Brown, R.W. and Kelson, M.N.: Am. J. Vet. Res. (1979) 40:250.
15. Broxmeyer, H.E., Smithyman, A., Eger, R.R., Myers, P.A. and de Sousa, M.: J. Exp. Med., (1978) 48:1052.
16. Broxmeyer, H.E., Ralph, P., Bognacki, J., Kincade, P.W. and de Sousa, M.: J. Immunol. (1980) 125:903.
17. Broxmeyer, H.E.: J. Clin. Invest. (1982) 69: 632.
18. Campbell, B., Porter, R.M. and Peterson, W. E.: Nature (1950) 111:913.
19. Carlson, G.P. and Kaneko, J.J.: Am. J. Vet. Res. (1975) 36:421.
20. Carroll, E.J., Schalm, O.W. and Lasmanis, J.: J. Dairy Sci. (1963) 46:1236.
21. Carroll, E.J., Mueller, R. and Panico, L.: Am. J. Vet. Med. (1982) 43:1661.
22. Chandan, R.C., Shaani, K.M. and Holly, R.G.: Nature (1964) 204:76.
23. Chandan, R.C., Parry, R.M. and Shahani, K. M.: J. Dairy Sci. (1968) 51:606.
24. Chandler, R.L., Smith, K. and Turfrey, B.A.: J. Comp. Path. (1980) 90:385.
25. Chang, C.C., Winter, A.J. and Norcross, N. L.: Infect. Immun. (1981) 31:650.
26. 趙明來, 韓弘栗: 서울大學校 獸醫大論文集 (1981) 6:93.



27. Colditz, I.G. and Watson, D.L.: *Res. Vet. Sci.* (1982a) 33:146.
28. Colditz, I.G. and Watson, D.L.: *Microbiol. Immunol.* (1982b) 26:1171.
29. Colditz, I.G. and Movat, H.Z.: *J. Immunol.* (1984) 133:2169.
30. Colditz, I.G. and Watson, D.L.: *Aust. Vet. J.* (1985) 62:145.
31. Comalli, M.P., Eberhart, R.J., Griel, L.C., *et al.*: *Am. J. Vet. Res.* (1984) 45:2236.
32. Concha, C., Holmberg, O. and Morein, B.: *J. Dairy Res.* (1980) 47:305.
33. Concha, C., Holmberg, O. and Morein, B.: In Butier, J.E. ed. *The ruminant immune system.* New York, Plenum Press (1981) p.806.
34. Cousins, C.L., Higgs, T.M., Jackson, E.R., *et al.*: *J. Dairy Res.* (1980) 47:11.
35. Craven, N.: *Res. Vet. Sci.* (1983) 35:310.
36. Dalquist, S.P. and Chew, B.P.: *J. Dairy Sci.* (1985) 68:191.
37. Darton, P.J. and McDowell, G.H.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1980) 58:149.
38. Dees, C., Fountain, M.W., Taylor, J.R. and Schultz, R.D.: *Vet. Immun. Immunopath.* (1985) 8:171.
39. Derbyshire, J.B.: *J. Comp. Path.* (1960) 70:222.
40. Derbyshire, J.B.: *Res. Vet. Sci.* (1961) 2:112.
41. Derbyshire, J.B.: *Vet. Bull.* (1962) 32:1.
42. Derbyshire, J.B. and Smith, G.S.: *Res. Vet. Sci.* (1969) 10:559.
43. Dodd, F.H., Westgarth, D.R. and Griffin, T.K.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170:1124.
44. Dohlen, S.E., Bjork, J., Hedgvist, P., Arfors, K.E., Hammarstrom, S., Lindgren, J.A. and Samuelsson, B.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1981) 78:3887.
- 44-1. Dulin, A.M., Paape, M.J. and Ziv, G.: *J. Dairy Sci.* (1984) 67:170.
45. Duncan, R.L. and McArthur, W.P.: *Cell. Immunol.* (1981) 63:308.
- 45-1. Easmon, C.S.F., Hamilton, I. and Glynn, A.A.: *Br. J. Exp. Pathol.* (1973) 54:638.
46. Eberhart, R.J.: N.M.C., Louisville, Kentucky (1982) p.101.
47. Eshelman, J.E., Eberhart, R.J. and Scholz, R.W.: *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42:738.
48. Feinstein, A. and Hobart, M.J.: *Nature(Lond)* (1969) 223:950.
49. Fountain, M.W., Dees, C. and Schultz, R.D.: *Curr. Microbiol.* (1981) 6:373.
50. Frost, A.J.: *Infect. Immun.* (1975) 12:1154.
51. Frost, A.J., Wanasinghe, D.D. and Woolcock, J.B.: *Infect. Immun.* (1977) 15:245.
52. Gennaro, R., Schneider, C., De Nicola, G., Cian, F. and Romero, D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1978) 157:342.
53. Gennaro, R., Dewald, B., Horisberger, U., Gubler, H.U. and Baggiolini, M.: *J. Cell Biol.* (1983) 96:1651.
54. Goetzl, E.J.: *Immunol.* (1980) 40:709.
55. Goetzl, E.J.: *Fed. Proc.* (1983) 42:3128.
56. Goldman, D.W. and Goetzl, E.J.: *J. Immunol.* (1982) 129:1600.
57. Gray, G.D., Knight, K.A., Nelson, R.D. and Herron, M.J.: *Am. J. Vet. Med.* (1982) 43:757.
58. Grewal, A.S., Rouse, B.T. and Babiuk, L.A.: *Intern. Arch. All. Appl. Immunol.* (1978) 56:289.
59. Griffin, F.M., Griffin, J.A., Leider, J.E. and Silverstein, S.C.: *J. Exp. Med.*, (1975) 142:1262.
60. Groves, M.L. and Greenberg, R.: *J. Dairy Sci.* (1982) 65:317.
61. Guidry, A.J., Paape, M.J. and Pearson, R.E.: *Am. J. Vet. Res.* (1980a) 41:751.
62. Guidry, A.J., Paape, M.J., Pearson, R.E. and Williams, W.F.: *J. Vet. Res.* (1980b) 41:1427.
63. Gyang, E.O., Stevens, J. B., Olson, W.G., Tsitsamis, S.D. and Vsenik, E.A.: *Am. J. Vet. Res.* (1984) 45:175.
64. Hafstron, I., Palmblad, J., Malmsten, C.L., Radmark, O. and Samuelsson, B.: *Fed. Exp. Biol. Sci.* (1981) 130:146.
65. Hakakberenji, S.M. and Jain, N.C.: *J. Dairy Sci.* (1983) 66:1377.
66. 韓弘栗, 金正瑾: *農村經濟* (1983) 6:41.
67. Harmon, R.J. and Newbould, F.H.: *Am. J. Vet. Res.* (1980) 41:1603.

68. Harvath, L. and Leonard, E.J. : *Infect. Immun.* (1982) 36:443.
69. Hill, A.W. : *Res. Vet. Sci.* (1981) 31:107.
70. Howard, C.J., Taylor, G. and Brownlie, J. : *Res. Vet. Sci.* (1980) 29:128.
71. Howard, C.J., Gourlay, R.N. and Taylor, G. : *Adv. Exp. Med. Biol.* (1981) 137:711.
72. Issekutz, A.C., Movat, K.W. and Movat, H. Z. : *Clin. Exp. Immunol.* (1980) 41:505.
73. Jain, N.C., Schalm, O.W., Carroll, E.J. and Lasmanis, J. : *Am. J. Vet. Res.* (1972) 33:1137.
74. Jain, N.C. : *Theriogenol.* (1976) 6:153.
75. Jain, N.C., Schalm, O.W. and Lasmanis, J. : *Am. J. Vet Res.* (1978) 39:1662.
76. Jarstrand, C. and Einhorn, S. : *Cancer Immuno. Immunother.* (1983) 16:123.
77. Jaster, E.H., Smith, A.R. and Mcpherrow, T. A. : *J. Dairy Sci.* (1982) 65(suppl. 1):175.
78. Jayappa, H.G. and Loken, K.I. : *Am. J. Vet. Res.* (1982) 43:2138.
79. Jensen, D.L. : PhD Thesis. The Pennsylvania state Univ. (1977).
80. Jensen, D.L. and Eberhart, R.F. : *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36:619.
81. Johnston, L.A. and Chew, B.P. : *J. Dairy Sci.* (1984) 67:1832.
82. Jones, D.G. and Suttle, N.F. : *Res. Vet. Sci.* (1981) 31:151.
83. Kackenzie, D.D.S. and Lascelles, A.K. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1968) 46:285.
84. Keller, M.A., Kidd, R.M., Bryson, Y.S., Turner, J.L. and Carter, J. : *Immunol.* (1981) 32:632.
85. Kennedy, J.W., Watson, D.L. and Bennell, M.A. : *Vet. Immunol. Immunopathol.* (1981) 2:367.
86. Kennedy, J.W. and Watson, D.L. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1982) 60:643.
87. Kincaid, R.L., Hodgson, A.S., Riley, R.E. and Cronrath, J.D. : *J. Dairy Sci.* (1984) 67 (suppl.1):103.
88. Kleinman, H.K., Klebe, R.J. and Martin, G. R. : *J. Cell Biol.* (1981) 88:473.
89. Klesius, P.H., Chambers, W.H. and Schultz, R.D. : *Vet. Immunol. Immunopathol.* (1984) 7:239.
90. Kohl, S., Pickering, L.K., Cleary, T.G., Steinmetz, K.D. and Loo, L.S. : *J. Infect. Dis.* (1980) 142:884.
91. Korhonen, H.J. and Reiter, B. : *Acta. Microbiol. Polonica.* (1983) 32:53.
92. Kreisle, R.A. and Parker, C.W. : *J. Exp. Med.* (1983) 157:628.
93. Kuehl, F.A. and Eggar, R.W. : *Science* (1980) 210:978.
94. Lascelles, A.K. : *Br. J. Exp. Pathol.* (1962) 43:627.
95. Lascelles, A.K., Outteridge, P.M. and Mackenzie, D.D.S. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1966) 44:169.
96. Lascelles, A.K. and McDowell, G.H. : *Immunol.* (1970) 19:613.
97. Lascelles, A.K. and McDowell, G.H. : *Transplant Rev.* (1974) 19:170.
98. Lascelles, A.K. and Lee, C.S. : In *Lactation* Vol. IV. ed. Larson, Academic Press (1978).
99. Leary, H.L., Larson, B.L. and Nelson, D.R. : *Vet. Immunol. Immunopathol.* (1982) 3:509.
100. Lee, C.S. and Lascelles, A.K. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1969) 47:613.
101. Lee, C.S., McDowell, G.H. and Lascelles, A. K. : *Res. Vet. Sci.* (1969) 10:34.
102. Lee, C.S. and Lascelles, A.K. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1970) 48:525.
103. Lee, C.S. and Outteridge, P.M. : *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1976) 54:43.
104. Lee, C.S., Wooding, F.B.P. and Kemp, P. : *J. Dairy Sci.* (1980) 47:39.
105. Lee, C.S. and Outteridge, P.M. : *J. Dairy Res.* (1981) 48:225.
106. Leftcourt, A.M. : *Am. J. Physiol.* (1982) 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11): R181.
107. Lichtman, M.A. : Alan R. Liss, Inc., New York (1977) p.53.
108. Lojda, B., Stavikova, M. and Zakova, M. : *Proc. Cort. Resistance Factors Genetic Aspects Mastitis Control* (1980) p.242.
109. Mackenzie, D.D.S., Outteridge, P.M. and Lascelles, A.K. : *Aust. J. Exp. Biol. Med.*

- Sq. (1966) 44:181.
110. Madel, A.J.: *Vet. Rec.* (1981) 109:362.
  111. McDonald, J.S.: *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36:1241.
  112. McDowell, G.H. and Lascelles, A.K.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1969) 47:669.
  113. McDowell, G.H. and Lascelles, A.K.: *Res. Vet. Sci.* (1971) 12:258.
  114. McGuire, T.C., Musoke, A.J. and Kurtti, T.: *Immunol.* (1979) 38:249.
  115. McDermott, M.R. and Bienestock, J.: *J. Immunol.* (1979) 122:1892.
  116. Measurement, D.J.: *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36:1737.
  117. Merilarinen, V., Mayra, A., Korhonen, H. and Antila, M.: *Meijeriteit Aikak.* (1979) 37:45.
  118. Micusan, V.V. and Borduas, A.G.: *Immunol.* (1977) 32:373.
  119. Miller, R.H., Guidry, A.J., Paape, M.J., Dulin, A.M. and Fulton, L.A.: *Vet. Immunol. Immunopathol.* (1985).
  120. Miller, W.T. and Heishman, J.Q.: *Am. J. Vet. Res.* (1943) 4:318.
  121. Milne, J.R.: XVI Annual Meeting of the National Mastitis Council Louisville, Kentucky (1977) p.19.
  122. Minett, F.C.: *J. Comp. Path.* (1939) 52:167.
  123. Moore, L.L. and Humbert, J.R.: *Pediatr. Res.* (1984) 18:789.
  124. Mori, A. and Hayward, A.R.: *Clin. Immunol. Immunopath.* (1982) 23:94.
  125. Murphy, J.D. and Stuart, O.M.: *Cornell Vet.* (1955) 45:112.
  126. Naidu, T.G. and Newbould, F.H.S.: *J. Comp. Med.* (1973) 37:47.
  127. Nansen, P.: *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B.* (1972) 80:49.
  128. Nathenson, S.G., Uehara, H., Ewenstein, B.M., Kindt, T.J. and Coligan, J.E.: *Ann. Rev. Biochem.* (1981) 50:1025.
  129. Neave, F.K., Dodd, F.H. and Henriques, E.: *J. Dairy Res.*, (1950) 17:37.
  130. Newbould, F.H.S. and Neave, F.K.: *J. Dairy Res.* (1965) 32:171.
  131. Newbould, F.H.S.: *J. Comp. Med.* (1970) 34:261.
  132. Nickerson, : *Am. J. Vet. Res.* (1983) 44:1433.
  133. Nickerson, S.C., Shapiro, R.P., Guidry, A.J., Srikumaram, S. and Goldsby, R.A.: *J. Dairy Sci.* (1983) 66:1547.
  134. Nickerson, S.C.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1985) 187:41.
  135. Norcross, N.L.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170:1228.
  136. Norcross, N.L. and Opdebeek, J.P.: *Vet. Microbiol.* (1983) 8:397.
  137. Okuda, K., Toni, K., Ishigatosubo, Y., Yokota, S. and David, C.: *Transplant.* (1980) 30:368.
  138. Oliver, S.P. and Smith, K.L.: *J. Dairy Sci.* (1982a) 65:204.
  139. Oliver, S.P. and Smith, K.L.: *J. Dairy Sci.* (1982b) 65:801.
  140. Ongsakul, M., Sirisinha, S. and Lamb, A.J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1985) 178:204.
  141. Opdebeek, J.P. and Norcross, N.L.: *Am. J. Vet. Res.* (1982) 43:1770.
  142. Oppenheim, J.J. and Geary, I.: *Immunol. Today* (1982) 3:113.
  143. Osesa, R., Yang, H.H., Baehner, R.L. and Boxer, L.A.: *Blood* (1981) 57:939.
  144. Ost, M., Guidry, A.J. and Shainline, W.E.: *J. Dairy Sci.* (1978) 61(suppl):159.
  145. Outteridge, P.M. and Lascelles, A.K.: *Res. Vet. Sci.* (1967) 81:313.
  146. Outteridge, P.M., Osebold, J.W. and Zee, Y.C.: *J. reticuloendothel. Soc.* (1971) 10:440.
  147. Outteridge, P.M. and Lee, C.S.: *Adv. Exp. Med. Biol.* (1981) 137:513.
  148. Outteridge, P.M. and Lee, C.S.: In: Butler, J.E. ed. *The ruminant Immune System*. New York, Plenum Press (1981) p.513.
  149. Paape, M.J. and Wergin, W.P.: *Feder. Proc.* (1977) 36:1201.
  150. Paape, M.J. and Guidry, A.J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1977) 155:588.
  151. Paape, M.J., Pearson, R.E. and Schultze, W.D.: *Am. J. Vet. Res.* (1978) 39:1907.
  152. Paape, M.J., Pearson, R.E., Wergin, W.P.

- and Guidry, A.J.: *J. Dairy Sci.* (1979) 60:53.
153. Paape, M.J., Wergin, W.P., Guidry, A.J. and Pearson, R.E.: *J. Dairy Sci.* (1979) 62:135.
  154. Paape, M.J., Wergin, W.P., Guiry, A.J. and Schultze W.D.: *Adv. Exp. Med. Biol.* (1981) 137:555.
  155. Paape, M.J., Schultze, W.D., Guidry, A.J., Kortum, W.M. and Weinland, B.J.: *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42:774.
  156. Paape, M.J., Gwazdauskas, F.C., Guidry, A. J. and Weinland, B.T.: *Am. J. Vet. Res.* (1981) 42:2081.
  157. Paape, M.J. and Cortett, M.J.: *Am. J. Vet. Res.* (1984) 45:1572.
  158. Paape, M.J.: *Bovine Proc.* (1986) 8:70.
  159. Padgett, G.A. and Hirsch, J.G.: *J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1967) 45:569.
  160. Palmer, R.M.J., Stepney, R.J. and Higgs, G.A.: *Prostaglandins.* (1980) 20:4111.
  161. Pankey, J.W., Boddie, N.T., Watts, J.L., *et al.*: *J. Dairy Sci.* (1985) 68:726.
  162. Pavlovskl, P.E., Cherkasov, I.A. and Chikina, N.S.: *Prikl. Biokem. Mikrobiol.* (1976) 12:134.
  163. Peaker, M. and Linzell, J.L.: *Nature(Lond.)* (1975) 253:464.
  164. Pickering, L.K., Cleary, T.G., Kohl, S. and Getz, S.: *J. Infect. Dis.* (1980) 142:685.
  165. Pommier, C.G., O'Shea, J., Chused, T., Yancey, K., Frank, M.M., Takahaski, T. and Brown, E.J.: *J. Exp. Med.* (1984) 141.
  166. Reiter, B. and Bramley, A.J.: *I.D.F. Bulletin Document* (1975) 86:210.
  167. Reinits, D.M., Paape, M.J. and Mather, I.H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Sci.* (1982) 170: 281.
  168. Reiter, B.: In skinner, F.A.: Hugo, W.B. ed: *Inhibition and Inactivation of Vegetative Microbes.* New York Academic Press (1976) p.31.
  169. Reither, B.: *J. Dairy Sci.* (1978) 45:185.
  170. Ribeiro, J.L., Reis, R., Figueiredo, J.B. and Orrellasantos, P.: *Dairy Sci. Abstr.* (1971) 35:185.
  171. Richards, C.B. and Marrack, J.R.: *Protides Biol. Fluids.* (1963) 10:154.
  172. Richardson, K.C.: *J. Endocrin.* (1953) 9:170.
  173. Robinson, J.M., Karnovsky, M.L. and Karnovsky, M.J.: *J. Cell Biol.* (1982) 95:933.
  174. Rossi, C.R. and Kiesel, G.R.: *Am. J. Vet. Res.* (1977) 38:1023.
  175. Roux, M.E. McWilliams, M., Phillips-Quaglianta, J.M., Weisz-carrigton, P. and Lamm, M.E.: *J. Exp. Med.* (1977) 146:1311.
  176. Russell, M.W. and Reiter, B.: *J. reticuloendothel. Soc.* (1975) 18:1.
  177. Russell, M.W., Brooker, B.E. and Reiter, B.: *Res. Vet. Sci.* (1976) 20:30.
  178. Russell, M.W., Brooker, B.E. and Reifer, B.: *Res. Vet. Sci.* (1976) 20:30.
  179. Russell, M.W., Brooker, B.E. and Reiter, B.: *J. Comp. Path.* (1977) 87:43.
  180. Sasaki, M., Larson, B.L. and Nelson, D.R.: *Biochem. Biophys. Acta.* (1977) 497:160.
  181. Sauder, D.N., Carter, C., Katz, S.I. and Oppenheim, J.J.: *J. Invest. Dermatol.* (1982) 79:43.
  182. Sauder, D.N., Mounessa, Katz, S.I., Dinarello, C.A. and Gallin, J.I.: *J. Immunol.* (1984) 132:828.
  183. Schalm, O.W., Lasmanis, J. and Carroll, E. J.: *Am. J. Vet. Res.* (1964a) 25:83.
  184. Schalm, O.W., Lasmanis, J. and Carroll, E.J.: *Am. J. Vet. Res.* (1964b) 27:1537.
  185. Schanbacher, F.L. and Smith, K.L.: *J. Dairy Sci.* (1975) 58:1048.
  186. Schiffmann, E., Coreoran, B.A. and Wahl, S.M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1975) 72:1059.
  187. Schore, C.E., Osburn, B.I., Jasper, D.E. and Tyler, D.E.: *Vet. Immunol. Immunopath.* (19 81) 2:361.
  188. Schultze, W.D., Thompson, P.D. and Bright, S.C.: *Am. J. Vet. Res.* (1978) 39:785.
  189. Schultze, W.D.: *Am. J. Vet. Med.* (1981) 42:1993.
  190. Schultze, W.D. and Bright, S.C.: *Am. J. Vet. Res.* (1983) 44:2373.
  191. Sheldrake, R.F., Husband, A.J., Watson, D.L. and Cripps, A.W.: *J. Immunol.* (1984) 132:363.

192. Singleton, L., Ross, G.W., Stedman, R.A. and Chanter, K.V.: *J. Comp. Path.* (1967) 77:279.
193. Slanetz, L.W., Bartley, C.H. and Allen, F. E.: *Am. J. Vet. Res.* (1963) 24:923.
194. Smith, J.W. and Schuttz, R.D.: *Cell Immunol.* (1977) 29:165.
195. Smith, K.L. and Schanbacher, F.L.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* (1977) 170:1224.
196. Smith, K.L. and Oliver, S.P.: In: Butler, J. E., ed. *The ruminant immune system.* New York, Plenum Press (1981) p.535.
197. Smith, K.L. and Todhunter, D.A.: In *Proc. Annu. Meet. Natl. Mastitis Council.* (1982) p.87.
198. Smith, K.L., Henry, K. and Todhunter, D. A.: *Proc. Am. Dairy Sci. Ass.* (1982) p.170.
199. Smith, L.A. Harrison, J.H., Hancock, D.D., Todhunter, D.A. and Conrad, H.R.: *J. Dairy Sci.* (1984) 67:1293.
200. Smith, T., Orcutt, M.L. and Little, R.B.: *J. Exp. Med.* (1923) 37:153.
201. Stossel, T.P.: *J. Cell Biol.* (1973) 58:346.
202. Stossel, T.P.: *N. Eng. J. Med.* (1974) 290:774.
203. Snyderman, R., Gewurz, H. and Mergenhagen, S.E.: *J. Exp. Med.* (1968) 128:259.
204. Targowski, S.P. and Berman, D.T.: *Am. J. Vet. Res.* (1975) 36:1561.
205. Tchorzewski, H., Czernicki, J., Sulowska, Z., Rzetelski, B. and Paczensaiak, J.: *Immunol. Lett.* (1980) 1:311.
206. Vakil, J.R., Chandan, R.C., Parry, R.M. and Shanani, K.M.: *J. Dairy Sci.* (1969) 52: 1192.
207. Valone, F.H., Franklin, M., Sun, F.F. and Goetzl, E.J.: *Cenular Immunol.* (1980) 54:390.
208. Van Der Merwe, N.J.: *J. South African Vet. Ass.* (1985) March: 13.
209. Watson, D.L., Brandon, M.R. and Lascelles, A.K.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1972) 50:535.
210. Watson, D.L.: PhD Thesis, Univ. of Sydney (1973).
211. Watson, D.L. and Lascelles, A.K.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1973) 57:247.
212. Watson, D.L.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1975a) 53:527.
213. Watson, D.L.: *Res. Vet. Sci.* (1975b) 19:288.
214. Watson, D.L. and Lascelles, A.K.: *Res. Vet. Sci.* (1975) 18:182.
215. Watson, D.L. and Lee, C.G.: *Aust. Vet. J.* (1978) 54:374.
216. Watson, D.L. and Prideaux, J.A.: *Microbiol. Immunol.* (1979) 23:543.
217. Watson, D.L.: *Aust. J. Biol. Sci.* (1980) 33: 403.
218. Watson, D.L. and Kennedy, J.W.: *Aust. Vet. J.* (1981) 57:309.
219. Watson, D.L.: *Adv. Exp. Med. Biol.* (1981) 137:579.
220. Watson, D.L.: *Res. Vet. Sci.* (1982) 32:311.
221. Watson, D.L. and Colditz, I.G.: *J. Dairy Sci.* (1983) 66:1384.
222. Watson, D.L.: *J. Dairy Sci.* (1984a).
223. Watson, D.L.: *Inflamm.* (1984b) 8:241.
224. Weissmann, G., Smolen, J.E. and Hoffstein, S.: *J. Invest. Dermatol.* (1978) 71:95.
225. Whaley, K.: *J. Exp. Med.* (1986) 151:501.
226. Williams, L.T., Snyderman, R., Pike, M.C. and Kekowitz, R.J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1977) 74:1204.
227. Williams, R.C. and Gibbons, R.J.: *Science* (1972) 177:697.
228. Wiman, K., Curman, B., Forsum, U., Klarreskog, K., Malmnasjenlund, U., Rask, L., Tragardh, L. and Peterson, P.A.: *Nature* (1978) 276:711.
229. Wilson, M.R.: *Immunol.* (1972) 23:947.
230. Wilson, M.R., Duncan, J.R., Heistand, F. *et al.*: *Immunol.* (1972) 23:313.
231. Wilton, J.M.A.: *Immunol.* (1978) 34:423.
232. Yasmeen, D.: *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* (1981) 59:297.
233. Yoder, M.C., Douglas, S.D., Gerdes, J., Kline, J. and Polin, R.A.: *J. Pediatr.* (1983) 102:777.
234. Yokomizo, Y. and Isayama, Y.: *Microbiol. Immunol.* (1978) 22:1.
235. Ziv, G., Paape, M.J. and Schultze, W.P.: *J. Dairy Sci.* (1985) 68(Suppl.1):193.

## **Immunophysiological Defense Mechanism of the Bovine Udder on Mastitis: A Review**

Hong-Ryul Han, D. V. M., M. P. H., Ph. D.

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

### **Abstract**

This paper reviews the mechanisms effecting host defense in the mammary gland and assesses their possible in preventing of bovine mastitis. The streak canal is the first line of defense against invading mastitis pathogens, providing a physical barrier and antibacterial substances. The milk leukocytes are a second defense line by ingesting pathogens breached the streak canal by multiplication, physical passage, and propulsion during milking. Leukocytosis in milk and enhancement of the phagocytic defense mechanisms of the udder were accomplished by inserting intramammary devices. Milk antibodies serum derived and synthesized in mammary tissue aggregate and opsonise bacteria, agglutinate and neutralise toxins, and inhibit binding of bacteria to epithelial surfaces. Vaccination generally has been unsuccessful because protection is not absolute, but immunization is useful in controlling specific pathogens. Immunostimulant to enhance locally the protective nature of antibody-producing plasma cells concentrated in internal teat end tissue may be effective in reducing the occurrence of infection, but ineffective in preventing intramammary infections.