

## 실험적으로 기니퓰에 유발시킨 렙토스피라병에 대한 미생물학적 및 병리학적 연구\*

서울대학교 의과대학 미생물학교실 및 암연구소 · 충남대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup> ·  
서울대학교 의과대학 병리학교실<sup>2</sup> 및 법의학교실<sup>3</sup>

장우현 · 김익상 · 이우곤 · 박경희 · 이재호<sup>1</sup> · 지제근<sup>2</sup> · 이정빈<sup>3</sup>

== Abstract ==

### Microbiological and Pathological Features of Experimentally Induced Leptospirosis in Guinea Pigs

Woo-Hyun Chang, Ik-Sang Kim, Woo-Kon Lee, Kyung-Hee Park, Jae-Ho Lee<sup>1</sup>,  
Je-Geun Chi<sup>2</sup>, and Jung-Bin Lee<sup>3</sup>

Department of Microbiology and Cancer Research Institute, College of Medicine, Seoul National  
University, Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Nam National University<sup>1</sup>,  
Department of Pathology<sup>2</sup> and Forensic Medicine<sup>3</sup>, College of Medicine, Seoul National University

To understand the pathogenesis of anicteric leptospirosis with severe pulmonary hemorrhage occurred in Korea, the microbiological and pathological features were observed in the experimentally induced leptospirosis in guinea pigs infected with a virulent strain of *Leptospira interrogans* isolated from the patient at Wonju, Korea, and the results are summarized as follows.

1. The main pathological features were widespread hemorrhages, especially affecting lung, skeletal muscles, retroperitoneal and perirenal adipose tissues. The hemorrhages accompanied inflammatory process especially of vasculitic pattern as well as occasional coagulation necrosis in the liver, skeletal muscle, and myocardium. The main inflammatory cells were of plasma cell even in the fairly early stage of the infection.
2. Those pathologic changes were more exaggerated in the inoculation site.
3. Within 144 hours of infection, the longer the infection time, the more antigens were observed in the tissues, and the severer the pathologic changes.
4. Leptospiral antigens were detected at first by indirect immunofluorescent and immunoperoxidase technics. As the infection time extended, the antigens were observed in all of the tissues examined except in the skeletal muscle. The shape of the antigens was spiral or thread-like within 72 hours of infection. As the infection progressed, they became fragmented and granular.
5. Leptospire were detected in the blood within 144 hours of infection by darkfield microscopic examination. Thereafter, none was observed.
6. Antibody to leptospire were detected as early as 72 hours of infection.

In summary, the virulent strain of *L. interrogans* used in this experiment induced widespread hemorrhages with inflammatory reaction especially in lung, skeletal muscles, and retroperitoneal adipose tissue. With these findings, it is suggested that the direct toxic effect of leptospire might play a great role in the pathogenesis of this infection.

**Key Words:** Experimental Leptospirosis, bacteriology, pathology

\* 본 연구는 1985년도 서울대학교 의과대학 기초의학진흥연구소구성비 및 1985년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

## 서 론

렙토스피라병은 범세계적으로 발생하고 있는 인수공통감염질환으로서<sup>1)</sup> 유럽<sup>2), 3), 4)</sup>, 미주<sup>5)</sup>, 호주<sup>6)</sup> 등지에서 많은 인체감염예가 보고되었으며 아시아에서는 월남<sup>7)</sup>, 태국<sup>8)</sup>, 말레이지아<sup>9), 10)</sup>, 대만, 중공<sup>11)</sup>, 일본<sup>12)</sup> 등지에서 많은 환자가 보고되고 있다.

우리나라에서는 1942년에 세끼구찌가<sup>13)</sup> 대구에서 혈청학적으로 증명된 렙토스피라환자를 보고한 이래 1984년 9월까지 환자보고가 없었다. 동물계에서는 지금까지 족제비에서 *L. interrogans*를 분리한 예<sup>14)</sup>, 개와 쥐에서 *L. canicola*를 분리한 예<sup>15), 16)</sup>가 보고되어 있으며 쥐, 소, 돼지, 개등의 혈청에서 *L. interrogans*<sup>3), 4), 17), 18), 19)</sup>에 대한 항체를 증명하여 보고한 예가 있을뿐 인체렙토스피라병의 병원체를 분리배양하고 부검으로 입증한 예는 보고된 바가 없었다.

그러나 1984년 9월 강원도, 충청남도, 전라남도 지방에서 장마후 논에서 작업을했던 사람들 가운데 렙토스피라병으로 의심되는 환자가 다수 발생하였으며 그중 3예에서 *L. interrogans*가 분리됨으로써 국내에서도 렙토스피라병이 발생하고 있음이 입증되었다<sup>4), 7)</sup>.

렙토스피라병은 매우 다양한 임상증상을 나타내는 질환으로서 질병의 양상은 렙토스피라의 혈청형, 침입한 균수 및 환자의 저항력과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다<sup>20), 21)</sup>. 1984년 가을 국내에서 발생한 렙토스피라병은 그 질병양상이 일반적으로 널리 알려진 렙토스피라병의 한 질병형태인 Weil씨병과는 달리 심한 폐출혈을 동반하여 호흡장애를 일으키는 특징을 가지고 있었으며 아직 정확한 통계자료는 보고된 바 없으나 매우 높은 치사율을 지닌 질병형태일 것으로 추정되고 있다<sup>4)</sup>. 국내에서 보고된 렙토스피라병과 유사한 렙토스피라병은 남아프리카공화국<sup>22)</sup>, 스리랑카<sup>23)</sup> 및 중공<sup>24)</sup> 등지에서도 보고된 바 있으며 특히 중공의 중경지방에서 발생하여 보고된 예는 심한 기침과 혈담 및 심근염을 동반하며 임상적으로 심부전 또는 황달등의 증상이 나타나지 않아 전형적인 Weil씨병과는 질병양상이 크게 다른 것으로 추정되었었다<sup>25)</sup>. 그러나 이제까지 발표된 심한 폐출혈을 동반하는 렙토스피라병에 대한 보고는 대부분이 증례보고, 임상소견, 혈청학적 변화 및 치료법에 관한 것으로서 이 질병시에 나타나는 병리조직학적 변화, 면역학적 변화 및 세균의 장기내 분포양상 등에 대해서는 자세한 보고가 없어 폐출혈 동반형은 렙토스피라병의 질병양상 및

질병의 발생기전을 이해하는데는 미흡한 점이 많았다.

따라서 본 연구는 국내에서 발생한 심한 폐출혈을 동반하는 렙토스피라병의 질병형태를 이해하는데 도움을 주고자 환자에서 분리한 *L. interrogans*를 실험적으로 기니피에 감염시켜 병리조직학적 특성, 면역학적 변화 및 장기내 세균의 분포상태등을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 균 주

국립보건원에서 1984년 10월 원주기독병원에 입원한 남자환자의 혈액에서 분리한 *L. interrogans* (W-20H)를 EMJH(Ellinghausen McCullough Johnson Harris) 배지에 식균하고 30°C에서 5일간 배양한 후 10mM phosphate buffered saline (PBS, pH 7.2)으로 3회 원침, 세척한 후 기니피 한마리당 각각 2×10<sup>7</sup>씩 복강내, 혈관내, 근육내 또는 심장내로 주사하였다. 균주는 포르말린으로 고정한 인형적혈구수와 균수를 비교하여 측정하는 비교계수법을 사용하여 측정하였다.

### 2. 실험동물

이유후 2주 이내된 몸무게 160~200g의 기니피를 사용하였으며, 실험에 사용된 모든 기니피은 실험 2일전부터 실험종료시까지 동일한 사료를 급식하여 사육하였다. 본 실험에 사용된 26마리중 20마리에 *L. interrogans* (W-20H)를 복강내로 주사하고 감염 24시간부터 감염 356시간까지 일정한 시간 간격으로 기니피를 희생하여 항체역가측정, 렙토스피라의 항원분포, 세균배양 및 병리조직학적 검사를 실시하였다. 특히 감염 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 144시간 각각에 희생된 3마리 기니피중 2마리에서는 각 장기 혈관의 병리학적 변화를 더욱 세밀하게 관찰하기 위하여 장골동맥 분지부를 통하여 생리식염수를 주입하면서 장골정맥을 통하여 혈관내 혈액을 제거하고 4% glutaraldehyde를 주입하여 전신조직을 고정하였다.

### 3. 체온측정

감염 전과 감염후에 24시간 간격으로 오전 9시부터 10시 사이에 항문으로부터 3cm 상방의 직장에서 디지털 온도계(Omron, Model Mc-10)로 체온을 측정하였다.

### 4. 감염된 기니피로부터 렙토스피라의 분리

렘토스피라를 감염시킨 후 각각 일정시간별로 실험으로부터 혈액을 채취하고, 채취한 혈액을 각각 EMJH배지(5ml)와 Fletcher's배지(5ml) 5개에 2~4 방울씩 접종한 뒤 30°C에서 6주간 배양하여 렘토스피라균을 분리하였다. 이때 항응고제로는 헤파린(10 $\mu$ /ml)을 사용하였으며 접종하고 남은 혈액은 600×G에서 10분간 원심하여 혈액내 혈구 성분을 침전시키고 혈장만을 10 $\mu$ l씩 채취하여 암시야현미경으로 검사하여 렘토스피라의 혈액내 존재여부를 확인하였다.

### 5. 혈청내 항체역가

도살시 채취한 기니피의 혈액을 실온에서 30분간 응고시킨 후 4°C에서 12시간 방치하고 원심분리하여 혈청을 얻었으며, 이 혈청을 56°C에서 30분간 비동화시킨 후 microagglutination법으로 agglutination 50을 측정하여 항체역가를 검사하였다.

### 6. 조직 및 장기의 병리학적 검사

렘토스피라를 감염시킨 기니피를 일정 시간별로 희생시킨 후 뇌, 폐, 간, 심장, 비장, 신장, 위장관, 전신근육, 피하조직 및 지방조직의 병리학적 변화를 육안적으로 관찰하였으며 육안적 관찰이 끝난 장기 및 조직은 앞서 기술한 바와 같이 혈관을 통해 전신조직을 고정하고 10% 포르말린용액에 넣어 재차 고정한 후 Hematoxylin Eosin 염색을 하여 현미경적 조직변화를 관찰하였다. 또한 장기 및 조직내에서 렘토스피라를 증명하기 위하여 일부 조직에 대해서는 Warthin-Starry 염색을 실시하였다.

### 7. 조직내의 렘토스피라 항원분포

렘토스피라를 감염시킨 후 기니피로부터 일정 시간별로 뇌, 폐, 간, 심장, 신장, 비장, 부신, 위장관과 육안적으로 병변이 관찰된 부위 및 그 주위의 근육조직을 적출하여 저온냉동고(-50°C)에 보관한 후 15일내에 각 조직의 냉동절편을 만들고(4~6 $\mu$ m thick), 간접형광항체법(IFA)과 면역효소 측정법으로 각 조직내 렘토스피라 항원의 분포상태를 검사하였다. 이때 사용된 1차항체는 *L. interrogans*(W-20H)를 가토에 면역하여 얻은 가토항렘토스피라혈청(역가, 1:51, 200)을 1:500으로 희석하여 사용하였으며, 2차항체는 fluorescein conjugated IgG fraction goat anti-rabbit immunoglobulins, IgA+IgG+IgM(Cooper Biomedical)과 peroxidase conjugated IgG fraction goat anti-rabbit immunoglobulins, IgA+IgG+IgM(Cooper Biomedical)을 각각 1:40으로 희석하여 사용하였다.

## 성 적

### 1. 체온, 체중 및 활동성 변화

#### 1). 체온변화

정상 기니피 28마리의 체온은 38.8 $\pm$ 0.32°C(P value <0.05)였으며 *L. interrogans*(W-20H)의 감염후 24시간에는 20마리중 1마리가 40°C를 나타냄으로서 유의한 체온상승이 관찰되었다. 감염후 48시간에는 16마리중 2마리의 체온이 39.5°C로서 체온상승을 보였으며 나머지는 39.0°C~39.4°C로서 감염전에 비해 다소 체온이 상승했다. 감염후 96시간에는 14마리중 12마리의 체온이 39.4°C~40.7°C로 절정에 도달하였다가 점차 회복되어 감염 144시간에는 거의 정상으로 돌아왔다(Fig. 1). 감염후 120시간에는 1마리가 사망하였으며 다른 1마리는 33.4°C로 심한 체온강하를 보인후 1시간내에 사망하였다.

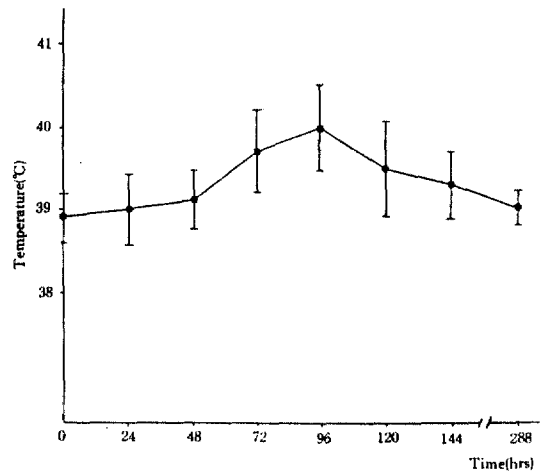


Fig. 1. Body temperature of guinea pigs infected with *L. interrogans* intraperitoneally.

#### 2). 체중 및 활동성 변화

체중감소는 감염후 96시간부터 현저하였으며 대부분 감염전보다 10g~20g의 체중이 감소하였다. 체중감소는 감염후 196시간까지 계속되어 이때는 대부분 20g~40g의 체중감소를 보였다.

기니피의 활동은 감염후 72시간부터 현저히 감소하여 소음 및 접촉자극에 대해 반응을 보이지 않았으나 곧 회복되어 감염후 144시간에는 대부분의 기니피가 접촉자극에 대해 반응을 보였다.

### 2. 병리학적 소견

#### 1). 육안적 소견

*L. interrogans*(W-20H)로 감염시킨 기니피의 각 장기 및 조직의 육안적 소견은 출혈이었으며 그 정도 및 출혈시기는 장기에 따라 차이를 보였다.

감염 24시간에는 폐에서 직경 1mm이내의 점상 출혈이 드문드문 관찰되었으며(Fig. 3), 후복벽지방 및 신장주위의 지방조직, 횡격막 및 후복막골격근에서 약간의 출혈이 관찰되었다. 간은 울혈소견을 보였다.

감염 72시간에서 폐는 감염 24시간의 소견에 비해 점상출혈의 수가 많아지고 크기도 커졌으나 직경은 2mm미만이었다(Fig. 4). 복부근육에는 미만성 출혈이 있었고 복부의 피하조직에는 점상출혈이 중등도로 관찰되었다. 횡격막 및 후복막골격근의 출혈은 감염 24시간의 소견보다 심해지고, 심근(특히 좌, 우심방) 및 하지의 대퇴부 근육에서도 1~2mm 정도의 점상출혈이 있었다. 후복벽 지방조직 및 신장주위 지방조직의 출혈도 감염 24시간의 소견에 비해 심해졌다.

개체에 따라 약간의 차이는 있으나 감염 120시간 또는 감염 144시간에 전신의 출혈소견은 절성에 달하였다. 즉 폐에서는 0.3~1.5cm의 점상 및 반상출혈이 있고(Fig. 5), 심근(Fig. 6), 장간막, 위장관의 점막 및 장막(Fig. 7), 부신, 신장에서도 점상출혈이 관찰되었다. 근육에 나타나는 출혈은 후복막골격근, 늑간근, 횡격막근, 하지근육 및 복벽근에서 특히 심하였으며 측두근(Fig. 8) 및 저작근에서도 출혈이 관찰되었다. 후복막골격근의 출혈과 함께 그 주위의 후복벽 지방조직 및 신장주위 지방조직의 출혈도 매우 심하였다(Fig. 9).

감염 288시간 이후에는 각 장기나 조직에서 관찰되었던 출혈소견은 찾아볼 수 없었으며 폐에서는 표면에서 凹형으로 움푹 들어간 암갈색의 경결절이 관찰되었다. 이러한 폐의 경결절형성 소견은 감염후 356시간에도 관찰되었다(Fig. 10).

## 2) 병리조직학적 소견

육안적으로 출혈이 관찰된 장기뿐만 아니라 그외의 장기에서도 조직소견을 관찰할 수 있었다. 중요한 병리조직학적 소견은 출혈과 함께 나타나는 염증소견, 특히 혈관벽 및 혈관주위의 염증세포 침윤이었다.

**폐:** 감염 24시간에는 미약한 폐포내 출혈이 초점성으로 관찰되고 특히 소동맥이나 소정맥같은 소혈관 주위에서 흔히 관찰되었다. 출혈이 있는 부위의 폐포중격에는 호산구 및 약간의 단핵구 침윤으로 이루어지는 염증반응으로는 폐포중격이 정상보다 두꺼워졌다. 출혈점 사이의 조직은 정상과 거의 감별할 수 없을 정도의 미흡한 호중구 침윤이 관찰되

었다.

감염 72시간에는 출혈점은 감염 24시간의 소견보다 더 커지고 염증반응도 감염 24시간보다 더 강해지면서 염증세포도 주로 형질세포 및 미성숙형질세포이었고 약간의 호산구, 임파구 및 대단핵구가 혼재하였다. 출혈점 사이의 조직에도 염증소견이 관찰되었다.

감염 120시간 및 144시간에는 출혈소견은 훨씬 심해져 출혈부위가 커지고 부위에 따라서는 미만성 출혈과 유사하기도 하였으나 그 주위에서 소출혈점이 관찰되는 것으로 보아 초점성 출혈이 점점 커지고 많아져서 주위의 출혈점과 만나 미만성 출혈처럼 보이는 것으로 이해되었다. 또한 염증반응도 출혈부위와 출혈주위의 폐조직을 감별할 수 없을 정도로 미만성으로 나타났으며 염증세포는 형질세포, 대단핵구 및 미성숙형질세포이었다(Fig. 11, 12).

감염 288시간 및 356시간에는 섬유모세포증식, 모세혈관증식, 대단핵구, 형질세포 및 임파구의 침윤이 결정성으로 나타나 염증후의 회복과정에서 육아조직을 보는 듯한 소견을 보였으며 주위의 폐조직은 거의 정상과 차이가 없었다.

**심장:** 감염 24시간에는 심장근 및 심실부 심의막의 출혈이 미약하게 관찰되었으며 심의막의 소동맥 주위로 염증세포 침윤을 볼 수 있었다. 이때 염증세포 구성은 대단핵구, 형질세포, 임파구 및 호산구가 비슷한 비율을 이루었다. 감염시간이 경과함에 따라 출혈 및 염증반응은 심장 전부위로 확산되어 감염 120~144시간에는 심방근, 심실근, 중격근에서 전반적으로 출혈이 관찰되었으며 염증반응도 소동맥 주위뿐만 아니라 심근섬유 사이에서도 형질세포, 임파구, 대단핵구를 주성분으로 하는 염증세포가 초점성으로 관찰되었으며 동물에 따라 판막에서도 염증세포 침윤을 볼 수 있었다.

감염 288시간 및 356시간에는 심근의 출혈은 거의 인지할 수 없었으나 심의막의 혈관주위 형질세포 침윤은 경하지만 그대로 남아 있었다.

**간:** 감염 24시간에는 초점성 간세포괴사 및 소실이 간조직 전반에 걸쳐 관찰되고 간세포가 소실된 자리는 대단핵구, 호산구 및 호중구 침윤으로 대체되는 소견을 볼 수 있었으며, 문맥정맥 주위와 중심정맥 주위의 염증반응이 현저하였다. 특히 문맥부의 염증세포 침윤이 현저하여 문맥부가 넓어져 있었다. Kupffer세포의 활성화도는 별로 심하지 않았으며 울혈은 중등도였다.

감염시간이 연장됨에 따라 Kupffer세포의 활성화도가 증가하고 초점성 간세포 소실 및 염증세포 침윤이 심해져서 감염 120시간 내지 감염 144시간에 절

장에 달했다. 또한 염증세포도 호산구 및 호중구의 구성비가 줄고 형질세포가 많아졌다(Fig. 14).

감염 288시간 및 356시간에는 문맥부에 미약한 임파구 침윤이 남아있고 경한 초점성 임파구 침윤과 Kupffer세포의 활성도가 남아 있었다.

감염 24시간에 1마리, 72시간에 1마리, 120시간에 1마리 및 144시간에 1마리에서 응고피사의 결절이 관찰되어(Fig. 15), 응고피사 소견과 감염시간과는 직접적인 관련이 없었고 혈관염의 소견에 비추어 볼 때 빈혈성 응고피사로 이해되었다. 간조직에서는 출혈소견을 관찰할 수 없었다.

신 장: 신장의 조직변화는 신장주위의 지방조직 변화, 신우주위의 지방조직 변화와 신조직 자체의 변화로 대별할 수 있었다.

신조직 자체의 변화는 신간질조직의 초점성 염증세포 침윤으로 특히 소동맥 및 정맥주위에서 현저했다(Fig. 16). 염증세포는 감염 24시간에는 형질세포, 미성숙 형질세포, 호산구, 호중구였으나 감염시간이 경과됨에 따라 형질세포의 비율이 많아지며 염증반응도 감염 120~144시간까지 점차 심해졌다.

신우주위의 지방조직도 신장주위 지방조직의 조직변화와 유사하였다. 감염 288시간 및 356시간에는 거의 정상조직과 유사하였으나 신간질조직 신장피막 및 신장 주위조직에서 미약한 초점성 형질세포 및 임파구 침윤이 관찰되었다.

후복벽 지방조직: 후복벽 지방조직의 감염시간별 조직변화 소견은 신장주위 지방조직의 소견과 유사하였다.

횡격막 및 골격근육: 횡격막 조직은 감염 24시간에 경미한 출혈과 장막 및 근육섬유 사이의 혈관주위에서 관찰되는 경한 염증세포 침윤으로 염증세포 구성은 단핵구, 형질세포, 호중구, 호산구가 혼재해 있었다. 감염시간이 경과함에 따라 감염 120~144시간까지 출혈이 점점 심해지고 장막 및 장막하조직, 근육섬유 사이의 염증반응이 심해지며 형질세포의 구성비도 점점 늘어났다. 감염 72~144시간에는 근육섬유의 피사와 피사가 일어난 근육섬유에 단핵구와 형질세포를 주축으로 한 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 감염 288시간에는 염증세포 침윤이 미약하게 남아 있었으며 출혈은 없었고, 감염 356시간에는 정상과 비슷하였다.

후복막골격근은 감염 24시간에는 경미한 출혈 및 약한 혈관주위의 염증세포 침윤을 나타냈으며 염증세포의 구성은 다른 조직에서와 마찬가지로 형질세포, 단핵구, 호중구 및 호산구의 혼합형이었다. 감염경과에 따라 출혈 및 염증반응이 점점 심해져 감염 120~144시간에 제일 심했으며(Fig. 17), 감염 72시간부터 염증세포 침윤을 동반한 초점성의 근육섬유 피사가 관찰되었다.

뇌: 감염 24시간에서 144시간까지 뇌막에 경미한 형질세포 및 단핵구 호중구의 침윤이 초점성으로 관찰되었으며 특히 혈관주위에서 현저하고 뇌실벽의 상의세포층 바로 밑에도 초점성으로 대단핵구의 침윤이 미약하게 관찰되었다. 뇌막과 뇌실벽의 염증세포 침윤은 시간에 관계없이 실험동물에 따라 거의 무시할 수 있는 정도에서 경한 정도까지 개체에 따라 다르게 나타났다.

총 20마리중 감염 144시간에 도달한 1마리에서 맥락층의 혈관주위로 중등도의 형질세포 및 임파구의 침윤이 관찰되었으며 이 경우 상의세포층적 하부의 대단핵구 침윤도 다른 실험동물의 소견보다 훨씬 강했다.

뇌실질에는 특이할 소견이 없었으며 감염 288시간 및 356시간에는 거의 정상 조직소견과 유사하였다.

고 환: 감염후 24시간, 114시간, 356시간에 도살한 동물에서 각각 1마리씩 3마리에서 고환을 검사하였다. 감염 24시간에는 백막, 고환중격정세관 사이의 결합조직에 있는 혈관주위로 호산구를 주축으로 하고 호중구와 형질세포가 혼재하는 염증세포의 침윤이 경도로 관찰되었으며 감염 144시간 및 356시간에는 백막의 혈관주위에 경미한 형질세포의 침윤이 관찰되었다.

비 장: 감염초기에는 비장의 유통에 호산구, 호중구, 형질세포가 거의 비슷한 비율로 구성된 염증세포 침윤과 울혈이 관찰되었으며 감염시간이 경과함에 따라 형질세포의 비율이 증가하였다.

### 3. 세균학적 검사

감염 24시간후부터 감염 144시간내에 채취한 모든 혈액에서 균배양법 및 암시야현미경 검경법으로 렘토스피라를 증명할 수 있었으며, 암시야현미경으

Table 1. Identification of leptospira from infected guinea pigs

Method	Time after inoculation(hrs)						
	24	72	96	120	144	288	576
Darkfield microscopy	+	+	+	+	+	-	-
Culture(EMJH)	+	+	+	+	+	-	-

Table 2. Distribution and morphological changes of leptospira during infection

Times after.		Organs and morphology of leptospira																										
Infection (hrs)		Lung			Liver			Kidney			Heart			Spleen			Adrenal			Brain			Muscle					
I*	F**	G***	I	F	G	I	F	G	I	F	G	I	F	G	I	F	G	I	F	G	I	F	G	I	F	G		
24	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
72	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
96	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
120	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
144	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
288	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
356	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

I\*: intact leptospiral form; F\*\*: fragmented form; G\*\*\*: granular form; +: 1 to 10/100 HPF (×970); ++: 10 to 20/100 HPF; +++: 20 to 50/100 HPF; ++++: over 50/100 HPF

로 검경시 감염 24시간에 채취한 혈액에서는 평 1 마리/100HPF 빈도로 렙토스피라가 관찰되었으  
 감염 72시간 및 144시간에 채취한 혈액에서는 각 5 마리/100HPF, 1 마리/100HPF 빈도로 렙토스  
 라가 관찰되었다(Table 1).

4. 장기내 렙토스피라의 분포

간접형광항체법 및 간접면역화학검사법으로 장기에서 렙토스피라의 분포 및 형태를 관찰한  
 과, 감염 기니피의 뇌, 간, 폐, 신장, 부신 및 장에서 렙토스피라의 존재를 증명할 수 있었다(ble 2).

감염후 가장 먼저 렙토스피라가 관찰된 장기 간으로서 감염 24시간 후에 렙토스피라가 확인되  
 으며, 이때 그 형태는 완전한 형태의 렙토스피 모양을 지니고 있었고 각각 독립된 상태로 존재  
 였으며 군집형상은 관찰할 수 없었다(Fig. 18).

감염 72시간후에는 간, 폐, 신장, 부신 및 뇌 질에서 렙토스피라가 관찰되었으며 특히 간에서 감염 24시간에 비해 균수의 증가가 현저하였다.  
 장에서도 많은 양의 렙토스피라가 관찰되었으며 장에서의 렙토스피라분포는 간에서와는 달리 특  
 부위에 균이 군집해 있는 형태로 관찰되었고(Fig. 20), 이때 간 및 신장에서 관찰되는 렙토스피라  
 형태는 대부분이 완전한 모양을 지니고 있었으나 부 과립상으로 존재하는 균체도 관찰되었다. 부  
 및 뇌실질에서도 렙토스피라가 관찰되었으나 균 는 간 또는 신장에 비해 아주 적었다.

96시간에는 비장에서도 렙토스피라가 관찰되었  
 며 간, 폐, 신장, 부신에서는 감염 72시간에 비 렙토스피라의 양이 증가하고, 과립상으로 관찰되  
 렙토스피라의 양 또한 증가되었으며 독립적으로 재하는 균과 분절된 것이 많이 관찰되었다.

감염 120시간 및 144시간에는 뇌를 제외한 모 장기에서 관찰된 렙토스피라가 대부분 과립상의  
 태를 지니고 있었으며 분절상이 훨씬 증가하였 (Fig. 19, 20, 21). 뇌실질에서 관찰되는 렙토스피  
 는 완전한 균의 모양을 지니고 있었다.

감염 288시간 이후에는 모든 장기에서 렙토스  
 라가 관찰되지 않았다.

근육 및 심장에서는 감염시간에 관계없이 전  
 험균에서 렙토스피라를 관찰할 수 없었다.

한편 육안적 및 병리조직학적 소견이 관찰된  
 변부위에서 Warthin-Starry 염색으로도 흔히 렙토  
 피라를 관찰할 수 있었다(Fig. 22).

5. 감염 기니피 혈액내 항체역가

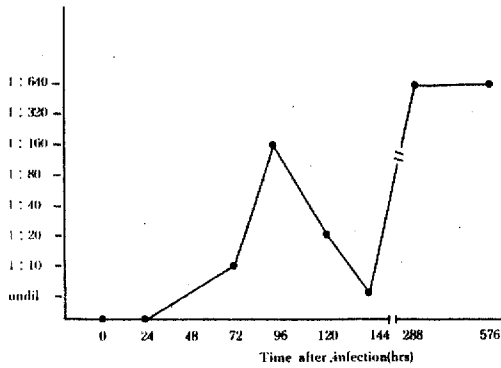


Fig. 2. Anti-leptospiral antibody titer during infection.

렙토스피라 집종직전 및 감염 24시간후에 채취한 혈액에서는 렙토스피라에 대한 항체가 측정되지 않으나 감염 72시간, 96시간, 120시간, 144시간, 180시간 및 576시간 후에 채취한 혈액에서는 각각 1:10, 1:160, 1:20, 1:0, 1:640 및 1:640의 항체역가가 측정되었다(Fig. 2).

## 고 찰

렙토스피라병은 인수공통감염 질환으로 일반적으로 발열, 근육통, 간종대, 황달, 설사, 출혈 및 복통 등의 증상이 자주 관찰된다고 보고되고 있으나 임상질병형태는 매우 다양하여 아직도 정확한 질병형태의 분류가 이루어져 있지 않다<sup>23)</sup>. 그러나 168예의 인체 렙토스피라 발생예를 분석한, Wang 등<sup>24)</sup>의 보고에 의하면 렙토스피라병은 대체로 황달을 동반하는 질병형태와 황달은 동반하지 않으면서 기침, 혈담 및 심근염을 가져오는 질병형태로 구분할 수 있다고 추정된다. 1984년 9월 국내에서 발생한 일부의 렙토스피라병도 그 임상증세가 일반적인 것으로 널리 알려진 렙토스피라병의 한 질병형태인 Weil씨병과는 달리 혈담 및 폐출혈을 주증상으로 하여 이 질병의 진단에 많은 어려움을 겪어왔다. 이와 같은 렙토스피라병의 질병양상을 이해하고자 국내에서 발생한 환자로부터 분리된 *L. interrogans*를 기니피에 집중하여 병리학적 및 미생물학적 검색을 실시하였다.

관찰되는 병리소견은 인체에서와 같이 출혈현상이었으며 이 출혈은 폐근육 이외에 간, 신장 및 대부분의 신체조직에서 광범위하게 관찰되어 본 실험에 사용된 렙토스피라균은 주로 전신출혈을 유발하는 성질이 있음을 알 수 있었다. 특히 폐에서는 감염 24시간에 이미 점상출혈이 관찰되었으며 감염시간이 경과함에 따라 출혈의 정도가 급격히 심화되

어 감염 144시간에는 자반성출혈 형태로 발전하였다. 이는 인체 렙토스피라 질병에 X-선 검사상 폐침윤이 미세과립상, 망상 또는 융합된 결절상으로 나타나며 그 양상의 변화가 매우 급격한 임상소견<sup>25)</sup>과 부합되는 소견이다. 감염 144시간에 관찰된 폐의 출혈정도는 매우 심하여 때로 폐출혈을 주증상으로 하는 렙토스피라병에 질식이 환자의 직접사인이 될 수 있을 것으로 추정되었다. 근육의 출혈도 감염 초기에 군주사부위와 하지 근육에서 특히 자주 관찰되어 렙토스피라병에 흔히 관찰되는 하지근육통도 출혈현상과 관계가 있을 것으로 추정되었다.

지동<sup>26)</sup>은 인체렙토스피라증 부검예에서 본 연구결과와 근본적으로 유사한 병리조직학적 소견을 보고하였다. 즉 인체의 폐와 골격근에서 육안적으로 관찰되는 출혈 및 현미경적으로는 출혈과 더불어 혈관염을 동반하는 염증반응으로 비교적 감염 초기에 형성세포의 침윤이 풍부하다고 지적하고 있다. 최동<sup>27)</sup>도 인체렙토스피라증의 부검예를 보고하였는데 그 주요소견은 심방의 출혈과 심의막염, 신수질출혈, 뇌하수체 전엽의 응고괴사, 폐출혈 및 중성다핵백혈구 침윤이었다. 최동의 예는 염증반응이 심하지 않으며 극히 일부장기에만 국한되어 있고 폐의 염증세포 침윤도 사망전의 이차감염으로 해석하고 있다. 따라서 본 실험이나 지동의 인체 예에서 관찰되는 비교적 광범위한 조직이나 기관을 침범하는 염증반응과는 그 양상이 다른것 같으며 특히 심방출혈, 신수질출혈, 뇌하수체 전엽의 괴사는 유행성출혈열에서 특징적으로 관찰되는 병리조직학적 소견이며, 본 실험에서는 신수질 출혈이나 뇌하수체 전엽의 괴사는 전혀 관찰되지 않았다.

병리조직학적 소견은 출혈과 염증소견 혈관염 및 혈관주위염이 특징적이었다. 간, 비장 및 심장에서 관찰된 응고괴사는 혈관염에 합병된 혈관손상이 국소적 저산소증을 초래하여 야기된 것으로 사료된다. Areen 등<sup>15)</sup>도 렙토스피라병의 조직변화를 세포내 사립체의 저산소성 손상과 연관시키고 있다. 특히 심장에서 심근 및 유두근에서 흔히 응고괴사가 관찰되어 심근괴사도 때로 환자의 사인이 될 수 있을 것으로 추정되었다.

형광항체법, 면역효소측정법 또는 Warthin-Starry 염색법으로 각 조직 및 장기에서 렙토스피라균 분포를 분석한 결과에서 본 실험에 사용된 렙토스피라는 감염 24시간이내에 간에 상당수가 침범하며, 감염 72시간내에 뇌실질을 비롯한 전신장기에 침범함을 알 수 있었다.

형광항체법, 면역효소측정법 및 Warthin-Starry 염색법으로 관찰한 렙토스피라의 형태변화를 보면

감염 72시간내에 관찰되는 렘토스피라는 완전한 형태의 렘토스피라 모양을 지니고 있었으나 감염시간이 경과함에 따라 점차 렘토스피라 형태에 변화가 나타나고, 감염 144시간 이후가 되면 대부분의 렘토스피라가 과립상의 형태를 지니고 있었다. 이러한 형태변화는 감염 72시간 후에 이미 혈액내에 렘토스피라에 대한 항체가 나타나며 감염 144시간내에 사망하지 않았던 기니피들은 모두 정상으로 회복된 점으로 미루어 보아 거식세포에 의해 조직내에 침투한 렘토스피라균이 식균, 용해되어가는 과정 또는 렘토스피라에 대한 항체에 의해 렘토스피라균이 파괴되어가는 과정인 것으로 추정되었다. 감염 144시간까지는 혈액내에서 암시야현미경법 및 EMJH배지와 Fletcher's 배지를 사용한 균배양방법으로 균을 증명할 수 있었으나 감염 144시간 후에는 균을 분리할 수 없었던 점도 혈액내 항체의 출현과 밀접한 관련이 있다고 여겨진다.

질병경과중 렘토스피라에 대한 혈중 항체역가의 변화를 보면 감염 72시간에 렘토스피라균에 대한 항체역가가 1:10으로 나타나 비교적 질병 초기부터 항체가 생성됨을 알 수 있었다. 감염 96시간에는 항체역가가 1:160으로 증가하였으나 감염 120시간, 감염 144시간에는 항체역가가 각각 1:20 및 1:10으로 감소하고 감염 288시간 및 356시간에는 모두 항체역가가 1:640으로 증가하였다. 감염 120시간 및 144시간의 항체역가 감소현상은 감염 96시간부터 각 장기내에서 간접면역형광법 또는 면역효소측정법으로 관찰된 렘토스피라가 완전한 형태에서 분절상 또는 과립형태로 변화하기 시작하여 감염 144시간에는 대부분의 렘토스피라가 과립상으로 변화하는 현상과 관련이 있을 것으로 추측되었다. 즉, 생산되는 항체가 생산속도에 비해 월등하게 빠른 속도로 항원과 반응하여 렘토스피라(항원)의 형태 변화가 일어나고 항체는 혈액내에서 제거되었을 가능성이 있다. 더욱이 혈액의 암시야현미경 검사에서 감염 144후에는 균이 관찰되지 않은 실험결과는 상기 가능성을 강력히 뒷받침하고 있다. 그러나 면역반응은 때로 개체에 따라 커다란 차이를 보일 수 있으므로 이와 같은 항체역가 감소현상은 개체반응에 따른 결과일 가능성도 배제할 수는 없었다.

렘토스피라병에서 주로 관찰되는 심한 출혈의 발생기전에 대해서는 대체로 혈관벽의 손상이 주 원인인 것으로 믿어지고 있으나<sup>14, 20, 21</sup> 혈관벽 손상의 발생기전에 대해서는 아직까지 심립된 근거가 없는 형편이다.

Arean 등<sup>14</sup>은 렘토스피라 배양 상정액에서는 혈관벽 손상을 유발하는 체외독소를 증명할 수 없었

으나 렘토스피라를 감염시킨 기니피의 간 또는 신장 추출물에서 출혈을 유발시키는 물질을 관찰하고 이 물질이 체외 독소로서 혈관벽 손상에 중요한 역할을 할 것으로 보고한 바 있으며, Miller 등<sup>20</sup>은 햄스터에 렘토스피라를 감염시키고 시간별로 폐에서 관찰되는 렘토스피라의 수와 폐에서 관찰되는 출혈정도와의 상관관계를 비교해 본 결과 감염 2시간부터 96시간까지 폐에서 분리되는 렘토스피라의 수적변화는 거의 없으나 동시간 내의 폐출혈 정도는 시간 경과에 따라 크게 증가함을 관찰하고 렘토스피라병 때 발생하는 출혈의 원인은 렘토스피라균의 직접독성에 의한 폐출혈 발생의 가능성 보다는 렘토스피라가 생산하는 체외독소가 중요한 작용을 한다고 보고하여 폐출혈에 있어서의 체외독소의 역할을 강조한 바 있다.

한편 Higgins 등<sup>22</sup>은 전신적인 출혈을 유발하는 렘토스피라균주를 기니피에 접종하고 말초혈액에서 혈소판수, 프로트롬빈 시간, 트롬빈 시간, 응고시간 및 Factor V, Factor VIII 및 섬유소 분해산물의 농도등을 측정한 결과 파종성 혈관내 혈액응고증의 중요한 지수의 하나인 혈소판수 감소가 관찰되었으며 프로트롬빈 시간, 트롬빈시간, 응고시간의 현저한 지연과 Factor V감소, Factor VIII감소 및 섬유소 분해산물이 증명되어 렘토스피라병에서의 출혈의 원인은 파종성 혈관내 혈액응고증일 것으로 추정된 바 있다. Wang<sup>23</sup> 등은 중공의 중경지방과 광동지방에서 발생한 인체 렘토스피라병 예를 종합 분석한 결과, 렘토스피라병은 임상적 질병양상에 따라 크게 황달형 및 비황달형으로 구분할 수 있다고 보고하고, 폐출혈 이외의 출혈현상은 간기능 저하와 관련된 혈액응고 기전의 이상과 관계가 있으니 폐출혈은 비황달형의 출혈기전과 유사할 것으로 추측하였다. 비황달형 렘토스피라병 때에는 간과파괴 심하지 않고 혈소판수, 출혈시간 및 혈액응고 시간이 정상인 점과 혈담이 질병초기에 발생하며 출혈성 폐렴증상이 나타나는 조직부위에서 많은 수의 렘토스피라균이 관찰되는 점을 종합하여 폐출혈의 원인을 렘토스피라의 직접독성에 의한 것으로 추정한 바 있다.

본 실험결과, 감염 초기에 각 장기에 출혈이 나타나고 면역형광항체법 및 면역효소측정법 조직검사에서 관찰되는 렘토스피라의 수가 폐출혈의 정도와 정량적으로 비례하여 증가하는 현상은 Wang 등<sup>23</sup>이 감염 초기의 출혈을 균의 직접독성 작용에 기인할 것이라고 추측한 근거였고, 감염 경로에 따른 조직소견의 변화를 관찰하기 위하여 심장, 하부근육 및 혈관내로 균을 접종한 보조실험에서 내



장기의 소견은 복강내 점종균과 유사하나 집중부위에서 심한 출혈이 나타나는 소견은 렘토스피라병 초기의 출혈현상이 균의 직접독성작용과 깊은 관계가 있음을 암시하고 있다.

초점성으로 간세포 괴사와 간조직의 응고괴사가 수반되는 소견은 이와 같은 간 손상이 진행되고 심화될 경우 속발되는 혈액응고 기전의 이상에 의한 출혈의 가능성은 배제할 수는 없으나 본 실험에서는 심한 간 괴사는 관찰되지 않았다.

모든 실험군에서 주로 폐출혈 근육출혈 및 후복벽 및 신장주위 지방출혈이 나타나고 감염 경로를 달리한 보조실험에서도 유사한 출혈현상이 관찰되는 점으로 보아 본 실험에 사용한 렘토스피라균은 폐, 근육 및 후복벽 지방조직에 대한 장기 및 조직 선택성이 있을 것으로 사료된다.

### 결 론

1984년 10월 국내에서 발생한 폐출혈 동반형 렘토스피라병의 질병양상을 이해하기 위하여 환자에서 분리한 *L. interrogans*(W-20H)를 기니피에 주사하고 병리학 및 세균학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 병리학적 소견은 폐, 골격근 특히 횡격막 및 상하지 근육, 후복벽 및 신장주위 지방조직의 출혈과 혈관벽의 염증을 주로하는 염증반응으로 때때로 간, 골격근, 심근의 응고괴사가 수반되었고, 비교적 감염 초기부터 형질세포가 염증세포의 주성분을 이루었다.

2. 출혈 및 염증반응은 폐, 골격근, 지방조직의에도 균점종 부위에서 아주 심했다.

3. 감염시간 경과에 따른 출혈 및 염증반응의 정도변화는 해당조직내에 분포하는 균수와 거의 비례하였다.

4. 감염후 균은 제일 먼저 간에서 완전한 형태로 관찰되었으나, 감염시간이 경과됨에 따라 전신조직에 분포되었고, 그 형태도 분절상 및 과립상으로 변했다.

5. 암시야 검경상 감염 24시간부터 혈액에서 균이 관찰되었으나 감염 144시간 후에는 관찰되지 않았다.

6. 혈액내 렘토스피라균의 항체는 감염후 72시간에 나타나 그 역가가 점점 증가하나, 감염 120시간 및 144시간에는 항체역가가 감소하고 감염 288시간 이후는 높은 항체역가를 유지했다.

이상의 소견을 종합하면 본 실험에 사용된 렘토스피라균은 감염 초기에 폐, 골격근, 후복막 지방

조직에 출혈 및 염증반응을 유발하며, 이와같은 변화는 균의 직접적인 독성작용에 의한 것으로 추정되었다.

### 참 고 문 헌

- 1) 김정순, 이주원, 오대규, 인선동, 이용호, 주우현: 폐렴양질환(유행성 폐출혈열)의 원인구명을 위한 역학적 연구. 대한의학협회지, 28: 77, 1985.
- 2) 권혁준, 권삼옥, 남궁성준, 김진민, 한민희, 신계철, 최경훈, 심영학: 폐렴양질환 - 제 3보 - 임상고찰 (1979~1982). 대한의학협회지, 28: 171, 1985.
- 3) 석호봉, 김배정, 이현수, 서익수: 돼지 렘토스피라 속균에 대한 혈청학적 및 균분리조사연구. 73 시험연구보고서(가축위생연구소) 49, 1973.
- 4) 석호봉, 이현수, 김배정: 젓소 렘토스피라 균의 혈청학적연구. 72 시험연구보고서(가축위생연구소) 33, 1972.
- 5) 이기풍: Canine leptospirosis에 관한 병리조직학적 연구. 수의학, 6: 1083, 1962.
- 6) 이정삼, 김성권, 윤성철, 최강원, 한용철, 지제근, 김삼윤: An autopsy case of leptospirosis in Korea. J. Kor. Med. Assoc., 28: 373, 1985.
- 7) 조민기, 백승복, 오희복, 송철: 한국에서 유행한 Leptospirosis의 세균학적 연구. 한국역학회지, 24: 16, 1984.
- 8) 최인준, 김태조, 진소영, 신계철, 최미관, 최경훈, 심영학: 급성폐출혈열(폐렴양질환) 1. Leptospirosis로 확인된 1부검에. 대한의학협회지, 28: 1, 19 362, 1985.
- 9) 高木逸磨, 京城ニ於ケル菌獸, 鼠咬症並ニ黃疸出血性「スピロヘータ」病原体保有率ニ就テ, 朝鮮醫學會잡지, 28: 1, 1920.
- 10) 關口伊勢松, 慶尚北道ニ於ケル「レプトスピラ」病ニ就テ, 細菌學雜誌(日本)552: 164, 1942.
- 11) 森守, 文獻ニ見ル戰後日本, レプトスピラ病發生狀況, 第23回 레プトスピ라 ミンポジウム(静岡)昭和 61年 3月 26日
- 12) Andreani E, Tolar F and Farina R: Experimental infection in sheep with *Leptospira interrogans serotype hardjo*. Brit. Vet. J. 139: 165, 1983.
- 13) Alexander AD, Evans LB, Toussaint AJ, Marchwicki RH and McCrumb FR Jr: Leptospirosis in Malaya II. Antigenic analysis of

- 110 leptospiral strains and other serological studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 6: 871, 1957.
- 14) Arean VM: Studies on the pathogenesis of leptospirosis. II. Clinico-pathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral infection. *Lab. Invest.* 11: 273, 1962.
  - 15) Arean VM: The pathologic anatomy and pathogenesis of a fatal human leptospirosis. *Amer. J. Path.*, 40: 393, 1962.
  - 16) Arean VM, Sarasin G and Green JH: The pathogenesis of leptospirosis: Toxin production by *Leptospira icterohemorrhagiae*. *Amer. J. Vet. Res* 25: 836, 1964.
  - 17) Berman SJ, Tshai C, Holmes K, Fresh JW and Watten RH: Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. *Ann. Int. Med.*, 79: 167, 1973.
  - 18) CDC News: *J. Infect. Dis.*, 140: 1020, 1979.
  - 19) Chung H, Chiu F, Wu H, How T and Kuan C: Leptospirosis: A clinical and statistical study of 182 cases. *Chin. Med. J.*, 77: 207, 1958.
  - 20) De Brito T, Bohm GM and Yasuda PH: Vascular damage in acute experimental leptospirosis of guinea pig. *J. Path.* 128: 177, 1979.
  - 21) Doherty RL: A clinical study of leptospirosis in North Queensland. *Aust. Ann. Med.* 4: 53, 1955.
  - 22) Higgins R and Cousineau G: The pathogenesis of leptospirosis I. Hemorrhages in experimental leptospirosis in guinea pigs. *Can. J. Comp. Med.* 41: 174, 1977.
  - 23) Joklik WK, Willett HP and Amos DB: *Treponema, Borrelia, and Leptospira*, 721, Zinsser Microbiology, 18th ed., Appleton-century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1984.
  - 24) Jin RK and Nishimura NI: Microscopic leptospira agglutination test in rats. *Report of Tai-gu Medical School*, 2: 87, 1940.
  - 25) McCrumb RF R, Jr Stochard JL, Robinson CR, Turner LH, Levis DG, Mamaisey CW, Kelleher MF, Gleiser CA and Smadel JE: Leptospirosis in Malaya I. sporadic cases among military and civilian personnel. *Am. J. Trop. Med and Hyg.* 6: 238, 1957.
  - 26) Miller NG, Allen JE and Wilson RB: The pathogenesis of hemorrhage in the lung of the hamster during acute leptospirosis. *Med. Microbiol. Immunol.* 160: 269, 1974.
  - 27) Misao T, Hiroyoshi S, Katuta K, Nishihara Y, Kobayashi Y, Kuwashima K and Aso M: Canicola fever in Japan. *Amer. Hyg. J.* 63: 294, 1956.
  - 28) Research needs in Leptospirosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 47: 113, 1972.
  - 29) Romachandran S and Perera MVF: Cardiac and pulmonary involvement leptospirosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* 71: 56, 1977.
  - 30) Ryu E and Suh IS: The leptospiral agglutination of Korean dogs and wild rats by employing filter paper and rapid microscopic agglutination test. *Int. J. Zool.* 1: 25, 1974.
  - 31) Seiler HE, Norval J and Coghlan JD: Leptospirosis in piggery workers. *Nature (London)*, 177: 1042, 1956.
  - 32) Sitprijia V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boo pucknavig V and Boonpucknavig S: Pathogenesis of renal disease in Leptospirosis: *Clinical and Kidney Intern.* 17: 827, 1980.
  - 33) Turner LH: Leptospirosis. *Brit. Med. J.* 25: 231, 1969.
  - 34) Wang C, John L, Chang T, Cheng W, Luo M and Hung A: Studies on anicteric leptospirosis I. clinical manifestations and antibiotic therapy. *Chin. Med. J.* 84: 283, 1965.
  - 35) Zaltzman M, Kallenlooch JM, Goss GD, Lewis, Zwi S and Gear JHS: Adult respiratory distress syndrome in Leptospirosis. *Brit. Med. J.* 283: 519, 1981.
  - 36) The isolation of *Leptospira* from Korean rodents 406 MGL professional Report, pp 155, 1951.

## LEGEND FOR FIGURES

**Fig. 3.** Lung, 24 hours after infection. Note sparsely scattered pin-point petechial hemorrhages (arrow).

**Fig. 4.** Lung, 72 hours after infection. Petechial hemorrhages become larger and increase in number comparing to those of 24-hour infection (Fig. 3).

**Fig. 5.** Lung, 144 hours after infection. Most of lung tissue is affected by numerous petechial or ecchymotic hemorrhages. Note adjacent tissue to the hemorrhage, appearing normal.

**Fig. 6.** Heart and lung, 120 hours after infection. In addition to the pulmonary hemorrhage, epicardium reveals the similar hemorrhages to the lung.

**Fig. 7.** Stomach, liver, intestine, omentum and abdominal muscle, 144 hours after infection. Note extensive serosal hemorrhage of stomach as well as mild petechial hemorrhage in serosa of intestine, omental fat and abdominal wall.

**Fig. 8.** Scalp muscle, 144 hours after infection, exhibiting marked hemorrhage.

**Fig. 9.** Kidney, psoas muscle and retroperitoneum, 144 hours after infection. Hemorrhage of retroperitoneal fatty tissue is extensive, accompanying petechial hemorrhage in perirenal fatty tissue and psoas muscle.

**Fig. 10.** Lung, 356 hours after infection. Note depressed and nodular scarring with dark reddish brown discoloration.

**Fig. 11.** Lung, 120 hours after infection. Note well circumscribed nodular appearance of hemorrhage.

**Fig. 12.** Lung, 120 hours after infection (same case as Fig. 11). A small vein shows focal perivascular infiltration of plasma cells and some lymphocytes. Alveolar septae are partly thickened by the same infiltrates as the perivascular ones.

**Fig. 13.** Papillary muscle of heart, 120 hours after intracardiac infection. Papillary muscle undergoes central coagulation necrosis (arrow).

**Fig. 14.** Liver, 120 hours after infection. Hepatocytes near the central vein fell out and are replaced by the inflammatory infiltrate of plasma cells and lymphocytes. Adjacent tissue shows marked kupffer cell mobilization.

**Fig. 15.** Liver, 120 hours after infection. Coagulation necrosis is seen in the center, surrounded by inflammatory cells.

**Fig. 16.** Kidney, 144 hours after infection. Note focal interstitial inflammatory reaction, especially around small veins.

**Fig. 17.** Skeletal muscle, 120 hours after infection. Marked hemorrhage (arrow) accompanies severe perivascular infiltration of inflammatory cells.

**Fig. 18.** Immunoperoxidase staining of liver, 24 hours after infection. A spiral leptospire is seen.

**Fig. 19.** Immunoperoxidase staining of liver, 144 hours after infection. Leptospiral antigens are clumped and fragmented.

**Fig. 20.** Immunofluorescent staining of kidney, 72 hours after infection. Contrast to the scattered pattern in liver leptospores are clustered.

**Fig. 21.** Immunofluorescent staining of liver, 144 hours after infection. Fluorescent material is clumped and granular, suggesting deterioration and fragmentation of leptospores.

**Fig. 22.** Warthin-Starry staining of pulmonary arteriole, 120 hours after infection. A spiral and thread-like material is seen in the muscle wall (arrow).

》논문사진부도《

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

》논문사진부도《

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

》논문사진부도《

**Fig. 15.**

**Fig. 16.**

**Fig. 17.**

**Fig. 18.**

》논문사진부도《

Fig. 19.

Fig. 20.

Fig. 21.

Fig. 22.