

人體恐水病的病理

Pathology of Human Rabies

—病毒學的으로 確認된 人體恐水病 一症例의 病理學的檢索—

서울大學校 醫科大學 病理學教室

(指導 李 濟 九 教授)

李 聖 洙 · 池 堤 根

序 論

狂犬病으로 알려져 있는 本病은 狂犬, 狂猫, 드물게는 發狂한 野生動物의 咬傷으로 因하여 사람에게 傳染될 수 있는 中樞神經系의 急性病毒性疾患의 一種이다. 本病은 古代로 부터 그 特異한 徵候와 高度의 死亡率로 因하여 歐羅巴는 勿論이거니와 亞細亞에서도 알려져 있었다. 本病은 Democritus에 의해 西紀前 500年頃에 最初로 記載되었다고 하나 그는 犬種에 關한 것이었고, 當時 本病은 犬種에만 局限되는 疾病이라고 생각되었던 것 같다. 그러다가 西紀100年頃 Celsus는 처음으로 사람에 있어서의 恐水病과 犬種에서의 本病과의 關係를 認定하였고, 벌써 西紀200年頃 Galenus는 이를 治療하기 위하여 咬傷部位의 外科의 切除를 施行하였다고 한다. 西紀1804年 Zinke는 狂犬의 唾液으로 因하여 正常犬이 感染될 수 있음을 證明하였다. 그後 西紀1881年 부터 1884年 사이에 Pasteur는 家兔의 中樞神經系에서 本病原體를 追窮하였으며, 「virus」라는 病原體名을 導入하였다. 그後 Negri는 1903年, 本病에 特有한 封入體를 發見記載하였다.

Pasteur로 부터 始作된 本病에 對한 여러가지 豫防法으로 말미암아 本病은 近來에 와서 比較的 稀少한 疾病이 되었다. 예를 들면 諾威, 瑞典等 北歐諸國에서는 西紀 1826年爾來, 英國에서도 最近 數十年間 本病에 對한 症例記載가 없다. 韓國에 있어서 本病은 臨床的으로 間或 觀察되는 模樣이나 本病에 關한 仔細한 病理學的檢索은 極히 稀少하다. 著者들은 檀紀4285年 10月 急性腦炎으로 推測되었으나, 仔細한 病毒學的의 所見으로서 street virus로 因하여 發病하였다고 診斷되었던 恐水病(14歲의 韓國女性)의 一症例를 剖檢하였던 바, 이에 對한 中樞神經系를 包含하는 全身各臟器의 病理解剖學的 病理組織學的의 所見을 觀察하고 이를 記載하는 바이다. 本症例는 不幸이도 入院翌日에 死亡하였으므로 그의 仔細한 理學的檢査와 臨床病理學的의 所見을 가지지 못하게 된 것은 遺憾이라고 생각한다.

症 例 記 載

臨床要約

本症例는 14歲의 韓國女性으로서 檀紀4285年 釜山驛 前路上에서 呻吟하고 있던중 行人의 好意로 釜山市 兒童 慈善病院에 同年 10月 17日 入院되었다. 本患者는 孤兒였으며, 入院當時 昏睡狀態에 있었고, 入院後 約12時間 經過後 死亡하였다. 前病歷 및 現病歷에 關하여는 記述된바 없었다.

剖檢所見

年齡에 比하여 身體는 正常發育하였으나 營養狀態는 不良하였다. 全身皮膚는 甚하게 脫水되었고, 發疹은 觀察되지 않았다. 右左兩側瞳孔은 圓形, 規則性, 同大였으며, 그 直徑은 4mm 였다. 腹膜腔은 約100cc의 黃色漿性液을 包含하였으며 그 漿膜은 散在性點狀出血을 呈示하였다.

壁側胸膜과 肺胸膜의 漿膜은 平滑, 濕潤하였으나, 散在性點狀出血을 呈示하였다. 腸間膜淋巴節은 若干 腫大되어 있었다. 心囊腔은 約20cc의 黃色漿性液을 包含하고 있었으며, 그 漿膜에는 若干의 點狀出血이 觀察되었다.

心 및 大動脈: 心の 크기는 正常範圍內에 있었으나, 輕度の 左心室擴張이 觀察되었다. 心筋層은 瀰蔓性中等度の 瀰濁腫脹과 鬱血을 呈示하였으나, 心內膜, 瓣膜, 및 乳頭筋은 異常所見을 呈示하지 않았다. 心外膜에는 散在性點狀出血이 觀察되었다. 顯微鏡的으로 心內膜은 輕微한 單核細胞, 淋巴球의 浸潤外 特記所見을 呈示하지 않았다. 心筋細胞는 中等度の 瀰濁腫脹을 呈示하였으며, 間質에 分布하는 毛細血管은 甚히 擴張되어 있었으며, 部位에 따라서는 心筋細胞質의 basophilic degeneration이 觀察되었다. 心外膜에서 若干의 圓形細胞의 浸潤이 觀察되었으며 點狀出血도 觀察되었다. 大動脈切片은 極히 輕微한 粉瘤性病變을 呈示하였다.

肺: 肺는 正常으로 分葉되었고, 그 全葉에 있어서, 特別히 그 後部에 있어서 輕度の 瀰蔓性鬱血이 觀察되었다.

그러나 肺實質의 硬度는 大體의 正常範圍內에 있었고, 部位에 따라서는 肺氣腫性變化도 觀察되었다. 兩側 肺門에서는 多數의 腫大된 淋巴節들이 觀察되었고, 右 肺尖部에 한개의 石灰化된 結節이 있었다. 顯微鏡의 肺泡間隙과 氣管支周圍組織은 瀰蔓性으로 顯著한 毛細血官의 擴張, 鬱血 및 散在性點狀出血을 呈示하였으며, 單球 및 淋巴球의 中等度の 浸潤, 漿液의 若干의 滲出을 呈示하였다. 肺泡內의 炎性細胞 및 漿液의 滲出은 極히 輕微하였다. 小氣管支들의 粘膜은 特異한 所見을 呈示하지 않았으나, 比較的 큰 氣管支들은 粘膜에 非化膿性滲出性炎性病變을 呈示하였다. 部位에 따라서는 肺泡들은 擴張되어 있거나, 肺泡間隙의 破裂을 呈示하였다. 肺內淋巴濾胞들은 瀰蔓性으로 腫大되었으며 單球, 淋巴球 및 極히 輕微한 中性白血球의 浸潤이 있었으며, 中心芽部와의 境界도 不明瞭하였다. 輕度の 炭粉沈着이 肺組織에서 觀察되었다.

肝 및 膽管系: 肝은 輕度の 腫大와 肝小葉의 中等度の 瀰蔓性鬱血을 呈示하였다. 膽管系에 特記所見 없었다. 顯微鏡의 肝小葉은 類洞의 顯著한 擴張 및 鬱血을 呈示하였으며, 肝細胞들은 中等度の 瀰蔓性腫脹을 呈示하였다. 中心靜脈도 顯著히 擴張되었으며 部位에 따라서는 肝細胞索이 解離되어 있었다. 肝實質의 限局性壞死나 炎性變化는 觀察되지 않았다. 門脈腔은 脈管의 顯著한 鬱血과 輕微한 圓形細胞浸潤外 特記할 所見을 呈示하지 않았다. 膽管 및 膽囊은 死後融解를 呈示하였으나 特記所見을 呈示하는 것 같지는 않았다.

脾: 脾의 크기는 若干 增加되어 있었고, 中等度の 瀰蔓性鬱血이 觀察되었다. 脾의 白髓는 顯著히 觀察되지 않았다. 脾門部에 1×1×1cm 크기의 副脾 1個가 觀察되었으며, 上記와 같은 肉眼의 所見을 呈示하였다. 顯微鏡의 脾類洞의 鬱血, 擴張 및 出血이 特히 顯著하였고, 網狀內皮細胞의 增殖과 單球, 淋巴球 및 極히 輕微한 中性白血球의 浸潤이 赤髓에서 觀察되었다. 脾淋巴濾胞는 大體의 瀰蔓性으로 腫大되었고 그 中心芽部도 腫大되었고, 部位에 따라서는 中心芽部에 壞死를 隨伴하는 纖維素樣物質의 滲出, 蓄積이 觀察되었다. 一般의 赤髓와 白髓와의 境界는 不明瞭하였으며 中心動脈은 擴張되어 있을 뿐 아니라 中等度の 硝子樣變性을 呈示하였고, 內皮細胞의 增殖도 觀察되었다. 脾材에는 特記所見이 觀察되지 않았다.

脾: 脾는 肉眼의 特記所見을 呈示하지 않았으며 脾頭部에 輕度の 死後融解가 觀察되었다. 脾管에 特記所見 없었다. 顯微鏡의 脾에 分布하는 毛細血管의 中等度の 鬱血 및 擴張以外에는 特記所見이 觀察되지 않았다. Langerhan 氏島도 H-E 染色으로 特記所見을 呈示하지 않았다.

副腎: 右左兩副腎의 皮質은 蒼白하였으나, 그 두께는

正常範圍內에 있었다. 副腎髓質은 中等度の 死後融解를 呈示하였다. 顯微鏡의 兩側副腎은 그 皮質 및 髓質의 毛細血管의 瀰蔓性鬱血을 呈示하였으며, 皮質細胞 特히 zona glomerulosa 및 zona fasciculata 의 外層에서 顯著한 退行性病變(瀰蔓性腫脹, hydropic degeneration, 染色性減少等)이 觀察되었다.

腎: 右左兩腎은 輕度の 瀰蔓性腫脹을 呈示하였고, 髓質에 中等度の 鬱血이 觀察되었다. 腎盂粘膜에 若干의 點狀出血이 있었다. 顯微鏡의 絲絨體의 鬱血과 輕度の 細胞增加, 極히 輕微한 炎性細胞의 浸潤이 觀察되었고, 絲絨體의 內皮細胞의 輕微한 增殖도 觀察되었다. 尿管, 特히 曲尿管에서 瀰蔓性腫脹이 觀察되었다. 腎間質에서 鬱血, 若干의 水腫, 輕微한 白血球浸潤이 觀察되었다.

尿管 및 膀胱: 尿管에 特記所見 없었고, 膀胱粘膜에 散在性點狀出血이 觀察되었다. 顯微鏡의 特記所見이 觀察되지 않았다.

生殖系: 兩側卵巢에서는 數個의 發育하는 Graaf 氏 濾胞가 觀察되었고, 卵管 및 子宮에 特記所見 없었다.

骨 및 關節: 脊椎體는 特記所見을 呈示하지 않았다. 關節도 特記所見을 呈示하지 않았다.

胃腸管系: 胃 및 小腸의 粘膜에 散在性點狀出血이 觀察되었고 回腸의 淋巴濾胞가 輕度の 腫大를 呈示하는 外에는 異常所見이 觀察되지 않았다. 顯微鏡의 胃腸管의 粘膜 및 粘膜下組織은 若干의 鬱血 및 水腫, 그리고 炎性細胞의 輕微한 浸潤을 呈示하였다. 小腸에 있어서 Peyer's patches 와 孤立性淋巴濾胞들은 瀰蔓性인 腫脹을 呈示하였고, 網狀內皮細胞의 瀰蔓性增殖, 單球 및 淋巴球의 浸潤도 顯著하였다. Auerbach's plexus 나 Meissner's plexus 에는 特異한 病變이 觀察되지 않았다. 虫垂도 淋巴濾胞의 腫大, 滲出性 및 增殖性炎症病變을 呈示하였다.

甲狀腺: 甲狀腺에서 異常所見은 觀察되지 않았다.

淋巴節: 顯微鏡의 淋巴節은 瀰蔓性인 毛細血管의 鬱血과 擴張을 呈示하였으며, 髓質에 淋巴球, 單核細胞 및 小數의 中性白血球의 浸潤을 呈示하였으며, 網狀內皮細胞도 瀰蔓性增殖을 呈示하였다. 淋巴濾胞는 網狀內皮細胞의 增殖, 그리고 中性白血球를 包含하는 炎性細胞의 滲出을 呈示하였다. 中心芽部는 顯著히 觀察되지 않았다.

中樞神經系: 肉眼의 硬腦膜에 特記所見 없었으며, 腦는 若干 腫大되었고, 中等度の 水腫을 呈示하였다. 腦脊髓液은 透明, 無色이었다. 軟腦膜血管들이 中等度の 鬱血을 呈示하였고, Willis 氏動脈環, 前腦動脈, 中腦動脈, 後腦動脈을 包含하는 大血管에는 特記할 所見이 觀察되지 않았다. 切面에서 腦는 灰白質과 白質의 小血管 및 毛細血管들의 中等度の 鬱血과 散在性點狀出血

을 표시하였다. 이러한變化들은 腦底部神經核 或은 腦底에서 特別顯著하였다. 腦組織의 軟化는 肉眼的으로 觀察되지 않았다. 이러한 所見들은 橋, 脚, 延髓, 脊髓頸部, 그리고 小腦에서도 亦是 觀察되었다. 顯微鏡의으로 前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉(Hippocampus) 및 延髓를 包含하는 中樞神經系의 各部位에서 取한 切片들은 程度의 差異를 가진 相似的病變을 顯示하였다. 軟腦膜은 中等度の 鬱血과 淋巴球 및 單球의 輕微한 浸潤을 顯示하였다 腦實質에 있어서 擴張된 血管들, 特別 毛細血管들은 그 Virchow-Robin 腔에 淋巴球 및 單球浸潤(Perivascular cuffing)과 漿液의 滲出을 顯示하였다. 이러한 圓形細胞들의 浸潤은 輕微하나마 腦實質 全般에서도 觀察되었으며, 散在하는 點狀出血도 아울러 觀察되었다. 神經細胞들은 各段階의 退行性病變들(核의 腫脹, 細胞質의 腫脹, chromatolysis, karyorrhexis, pyknosis)을 顯示하였다. 膠細胞들은 瀰蔓性으로 輕微하게 增加되어 있었으며, 膠細胞, 特別 microglia, astrocyte, 및 oligodendroglia 의 限局性增殖 및 浸潤을 隨伴하는 焦點性壞死性病變(glial node)이 散在性으로 觀察되었다. 特別 이러한 病巢에 있어서는 神經纖維의 脫鞘가 顯著하였고, microglial cell 에 依한 neuronophagia 도 觀察되었다. 이러한 microglial cell 은 fat granule cell 보다는 epithelioid cell 의 特徵을 더 많이 顯示하였다. 各部位의 ependymal tissue 는 特記所見을 顯示하지 않았다. 比較的 健康한 神經細胞에서 封入體라고 思惟되는 構造가 觀察되었으며, 이들은 圓形乃至 卵圓形이었으며, 好酸性染色성을 가졌으며, 均等質, 無構造型이었으며, 1個의 神經細胞中에서 1個, 或은 數個씩 觀察되었다. 이들은 大概 神經細胞의 細胞質中에서 觀察되었다. 더 仔細한 觀察을 爲하여 Van Gieson 染色을 한 結果, 明瞭한 封入體를 多數의 神經細胞에서 觀察할 수 있었다.

細菌學的 檢査

剖檢台에서 採取한 脊髓液의 細菌學的 培養의 結果는 陰性이었다. 腦組織의 懸濁液을 白小鼠에 接種하여 14代 繼代한後 美第406檢査室에 그 病毒學的 檢査를 依頼한바 恐水病으로 診斷되었다.

考 按

恐水病은 極히 輕微한 非化膿性 滲出性 軟腦膜炎을 隨伴하는 一種의 瀰蔓性 非化膿性 腦脊髓膜炎의 病理學的 所見을 顯示한다고 할 것이다. 그러나 이를 日本 B型 腦膜炎의 神經病理學的 諸所見과 比較하여 다음과 같은 差異點을 들 수 있을것 같다. 即, 軟腦膜炎의 病變이 本病에서 훨씬 輕微하다는것, 神經細胞의 退行性病變에 있어서 比較的 그 強度가 弱하다는것, 瀰蔓性인 gliosis 도

本病에서는 弱하다는것, glial node 의 크기도 日本 B型 腦膜炎에 比하면 매우 작고 廣汎하게 分布되지 않았다는것, perivascular cuffing 을 包含하는 炎性細胞滲出도 弱하다는것, 脫鞘의 程度와 그 分布도 微弱하다는것 등이라고 하겠다. 淋巴節, 脾의 白髓 및 赤髓, 胃腸管의 淋巴組織등을 包含하는 網狀內皮組織系의 瀰蔓性 增殖性 組織反應이 特別顯著하였다. 一般的으로 淋巴濾胞는 瀰蔓性으로 腫大되었고 그中心芽部도 腫大되었으나 部位에 따라서는 淋巴濾胞 및 그 中心芽部의 萎縮도 觀察되었다. 이러한 組織反應은 類洞의 擴張 및 毛細血管의 鬱血, 그리고 單球, 淋巴球 및 少數의 中性白血球의 浸潤을 隨伴하였으며 이러한 網狀內皮組織系의 反應은 日本 B型 腦膜炎의 所見과 質의으로 區別할 수 없을 程度로 類似하였다. 全身各臟器도 注目할만 한 所見을 顯示함은 興味있는 事實로서 心, 肺, 肝, 脾, 副腎, 胃腸管系, 淋巴節等에 急性全身性鬱血이 觀察되었다. 特別 肺에 있어서는 單球, 淋巴球, 若干의 中性白血球의 浸潤을 同伴하는 顯著한 非化膿性 間質性肺炎의 所見이 觀察되었고, 比較的 큰 氣管支에서는 急性滲出性「카타루」炎性病變이 顯著하였다. 副腎皮質細胞에도 特別 그 外層에 있어서 退行性病變이 顯著하였다.

結 論

病毒學的으로 確認된 人體恐水病의 一症例에 關한 病理解剖學的 病理組織學的 檢査結果를 記載하였다. 系統 病理學的 所見을 要約하면 다음과 같다.

大腦, 小腦, 腦幹, 및 脊髓, 그리고 全軟腦膜은 瀰蔓性 滲出性 非化膿性 炎을 顯示하였고 神經纖維의 廣汎한 髓鞘脫失이 顯著하였으며 鬱血, 點狀出血, 炎性細胞 特別 單核細胞 및 淋巴球의 浸潤, 膠細胞의 增加, 膠結節 등이 特徵의이었다.

神經細胞들의 退行性病變과 아울러 Negri 體라고 思惟되는 封入體의 構造가 觀察되었다. 上記한 神經病理學的 諸所見은 其他種의 病毒性腦脊髓膜炎에 있어서의 諸所見과 質의으로 매우 恰似한 것이라고 생각되나 日本 B型 腦膜炎의 諸所見에 比하여 比較的으로 弱한것이라고 理解된다. 本患者의 腦組織의 10%食鹽水懸濁液을 白小鼠의 腦에 接種하고 14代 繼代한바 그 神經病理學的 所見은 本患者에 있어서의 所見과 質의으로 極히 類似하였다. 濁濁腫脹을 隨伴하는 極히 輕微한 急性間質性心筋炎, 中等度の 急性間質性肺炎, 肝의 鬱血 및 濁濁腫脹, 全身淋巴節 및 淋巴組織의 急性增殖性炎, 全身의 鬱血 및 散在性點狀出血, 淋巴組織의 增殖을 隨伴하는 急性脾炎, 副腎皮質 特別 zona glomerulosa 및 zona fasciculata 의 外層의 細胞들의 退行性病變, 腎의 輕度の 濁濁腫脹이 觀察되었다. 本症例은 우리 나라에서 처음으로 報告되는 人體恐水病의 剖檢例이라고 思惟된다.

Pathology of Human Rabies

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

Sung-Soo Lee, M.D. and Je-Gun Chi, M.D.

Resume

Pathologic-anatomic and pathologic-histologic studies were made on one autopsy case of human rabies which was virologically examined and confirmed at the U.S. 406 Medical General Laboratory. The following observation and conclusion were made.

The heart showed marked capillary congestion and minimal interstitial infiltration of lymphocytes and large mononuclears along with cloudy swelling of heart muscle cells. The lungs showed moderate interstitial pneumonitis that probably was superimposed by secondary bacterial infection. The liver showed marked sinusoidal and capillary congestion accompanied by cloudy swelling of liver cells. The spleen showed acute splenitis with diffuse proliferation of reticulo-endothelial cells in the red and white pulp. The adrenal glands showed degenerative changes in cortical cells especially in cells of zona glomerulosa and in those of outer layer of zona fasciculata, along with capillary and sinusoidal congestion. The kidneys showed slight interstitial cellular infiltration and cloudy swelling of tubular epithelial cells, particularly of convoluted tubules. Lymph nodes showed non-suppurative inflammatory reaction with marked proliferation of reticulo-endothelial cells. Lymphatic tissues in the intestinal wall revealed very similar histological changes to those of the lymph nodes and splenic lymphoid follicles.

Neuropathological changes were characterized by diffuse exudative, non-suppurative inflammation of the cerebrum, cerebellum, brain stem, spinal cord and leptomeninges, in pan-encephalo-myelic pattern with different degree of severity. Vascular congestion, edema, petechial hemorrhages and perivascular cuffing by lymphocytes and large mononuclears were observed. Degenerative changes in nerve cells, including cytoplasmic and nuclear swelling,

shrinkage of cytoplasm and nucleus, chromatolysis of varying severity, karyorrhexis etc. were observed. Large or focal areas of necrosis or demyelination were observed, that were usually characterized by localized infiltration of inflammatory cells including microglia, large mononuclears and lymphocytes, and by some increase of astrocytes and oligodendroglia. Aside from these glial nodes in the grey and white matter, there were also observed diffuse but slight increase of glia cells and infiltration of lymphocyte, and large mononuclears. In relatively less damaged nerve cells, Negri bodies or Negri body-like structures were observed. These intracellular inclusions were spherical or ovoid, eosinophilic, homogeneous and amorphous, usually intracytoplasmic, counted one or more in one nerve cell, and were prominently observed in the temporal lobes (or hippocampal gyri). Minimal but definite exudative cerebro-spinal leptomeningitis was characterized by infiltration of lymphocytes and large mononuclears.

Neuropathological changes in this case of human rabies appeared to have included almost identical neuropathological changes previously described. Authors assume anatomical changes in the viscera including the central nervous system in human rabies appear to be very similar qualitatively to those of other types of viral encephalomyelitides including that of Japanese type B, although they were quantitatively less severe as compared to those of the Japanese type B encephalitis.

Neuropathological changes observed in brains of albino mice, inoculated with 10% saline suspension of brain tissue of this patient and then successively for 14 generations, were very similar qualitatively to those in the patient.

參 考 文 獻

- 1) Anderson, W.A.D.: Pathology, pp. 308-309, 3rd Ed., C.V. Mosby Co., 1957.
- 2) Berntsen, C.A., Jr. and Stevenson, L.D.: Human Rabies, Personal Communication, and J. of Neuropath. and Exper. Neurol., 12:169-185, 1953.
- 3) Rivers, T.M.: Viral and rickettsial infections of man, pp.267-299, 2nd Ed., J.B. Lippincott Co., 1952

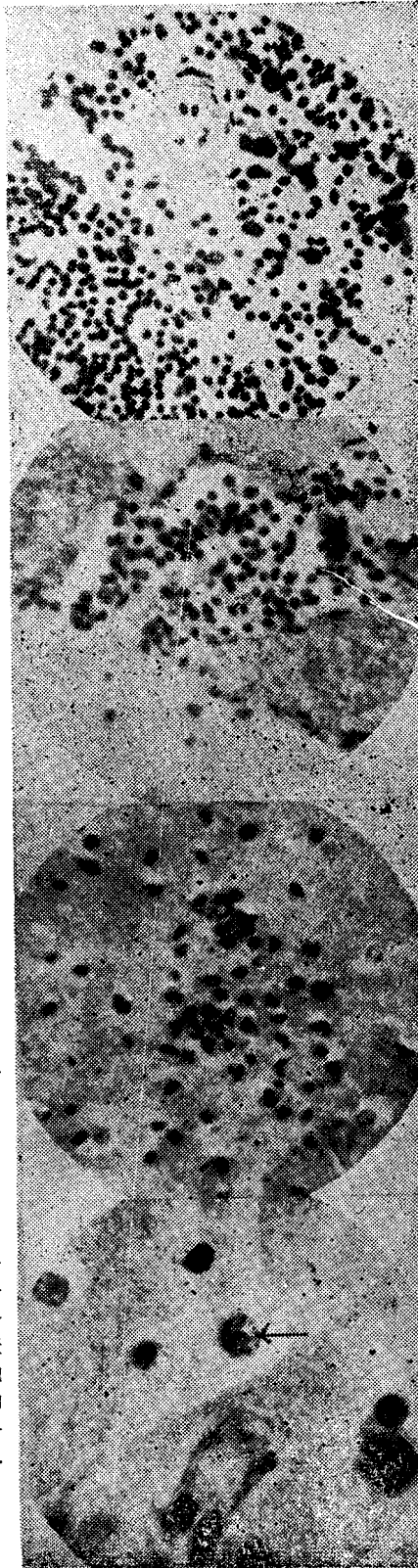


◇ [圖1] 肺
胞間隙과 氣
管支周圍組織
의 鬱血 및 炎
性細胞浸潤. H & E

◇ [圖3]; 副
腎皮質細胞,
특히 glomer-
ular zone 과
fasciculate
zone 의 外層
에서 退行性
病變이 觀察
된다. H & E.

◇ [圖5]; 腦
實質에 있어
서 毛細血管
의 鬱血과 그
Virchow Ro-
bin 腔에 單
球 및 淋巴球
浸潤이 觀察
된다 (Periva-
scular cu-
ffing). H & E.

◇ [圖7]; Hip-
pocamal gy-
ri 中에 있는
比較的 健康
한 神經細胞
의 細胞質內
에 있는 Neg-
ri 體(←표).
H & E, ca.
980×



◇ [圖2]; 脾
白髓의 中心
芽部에서 網
狀內皮細胞의
彌蔓性 增殖
과 單球 및
淋巴球浸潤이
觀察되며, 그
中心動脈은 硝
子樣變性 및
內皮細胞의 增
殖을 顯示한
다. H & E.

◇ [圖4]; 軟
腦膜은 鬱血,
單球 및 淋巴
球의 浸潤을
顯示한다.
H & E.

◇ [圖6]; 膠
細胞들, 특히
microglia 와
單球의 增殖
浸潤을 隨伴
하는 腦의 焦
點性壞死性病
變(glial no-
de). H & E.

◇ [圖8]; 神
經細胞의 核
內에 있는 封
入體라고 思
惟되는 構造
(←표)와 神
經細胞周圍의
水腫이 觀察
된다. H & E,
ca, 980×