<원 저>

돼지 쉼코바이러스 2형과 돼지 생식기 호흡기 증후군 바이러스 감염에 따른 림프절 병변에 대한 병리학적 연구

정지열 · 김재훈*

제주대학교 수의과대학, 수의과학연구소

(접수: 2013년 7월 18일, 수정: 2013년 11월 2일, 게재승인: 2013년 11월 8일)

Pathologic studies in lymph nodes of pigs infected with porcine circovirus type 2, porcine reproductive and respiratory syndrome virus

Ji-Youl Jung, Jae-Hoon Kim*

College of Veterinary Medicine and Veterinary Medical Research Institute, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea

(Received: July 18, 2013; Revised: November 2, 2013; Accepted: November 8, 2013)

Abstract : Porcine circovirus type 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) have been suspected to have immunosuppressive effects on pigs. To investigate the correlation between these virus infection and the lesions of lymph nodes including sub-mandibular and inguinal lymph node, 44 pigs (PCV2 single, n = 14; PRRSV single, n = 10; PCV2/PRRSV, n = 14; negative control, n = 6) were examined by histopathology and immunohistochemistry. Histopathologically, granulomatous lymphadenitis characterized by lymphoid depletion with histiocytic cells infiltration was observed in PCV-2 single and PCV-2/PRRSV group. Immunohistochemically, there were significant reduction of B and T lymphocytes in lymph nodes of these groups, while the number of macrophages was increased. In only PRRSV infected group, germinal center hypertrophy and lymphoid necrosis were observed. Immunohistochemically, the number of CD3+ T lymphocytes was slightly increased. Severe lymphocytic depletion in PCV-2 infection-related lymph nodes might be associated with producing immunocompromised state in pig. Comparing with PCV-2 infected group, PRRSV produced minor effects on the changes in immune cell population in the lymph nodes of pigs. PRRSV may increase susceptibility of the disease in pigs by disruption of the first defense lines in target organs, such as the alveolar macrophages in lungs.

Keywords : immunohistochemistry, lymph node, pig, porcine circovirus type 2, porcine reproductive and respiratory syndrome virus

서 론

림프절은 포유류가 가지고 있는 면역기관 중 하나로 광범위하게 분포된 림프관을 따라 위치하고 있다 [8]. 돼지의 림프절은 림프소절(lymphoid follicle)과 속겉질(paracortex)로 구성된 피질과, 여과장치의 역할을 하는 수질로 구분된다. 림프절의 주요 영역별로 림프소절은 주로 B 림프구, 속겉질은 T 림프구로 구성되고 수질부는 탐식기능이 있는 큰포식세포로 구성되어 있다. 이러한 림프절은 생체 내에 들어오거나 또는 생체 내에서 발생한 여러 이물질, 즉 항원이 혈관에 유입되어 전신으로 순환되기 전에 확인하고 면역 반응을 일으키는 중요한 장기이다 [8]. 그러나 림프절의 면역학적 기능

에도 불구하고, 일부 바이러스 또는 세균 등의 병원체들은 숙주의 면역을 억제시키는 역할을 한다. 특히 돼지에서는, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* 와 같은 세균이나 돼지 열병, 오제스키병 바이러스에 감염된 개체에서 면역기능의 이상으로 2차 감염이 빈번하게 발생한다 [17]. 최근 전세계적으로 돼지 농장에서 가장 문제되고 있는 바이러스에는 돼지 쉼코바이러스 2형(Porcine circovirus type 2; PCV2)과 돼지 생식기 호흡기 증후군 바이러스(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus; PRRSV)가 있으며, 이들 바이러스 또한 돼지의 면역계 기능을 억제시키는 것으로 알려져 있다 [1, 5, 7].

PCV2는 이유 자돈과 육성 초기 자돈에서 점진적인 위축

*Corresponding author

Tel: +82-64-754-3387, Fax: +82-64-702-9920

E-mail: kimjhoon@jejunu.ac.kr

과 호흡기 증상이 특징인 Circoviridae에 속하는 직경 17 nm 단일 가닥의 환상 DNA 바이러스로, 이유 후 전신 소모성 증후군(Postweaning multisystemic wasting syndrome; PMWS)의 주요 원인체로 알려져 있다 [2]. 주요 표적 장기는 폐장과 림프 장기로, 림프 장기의 림프구 소실과 육아종성 염증이 특징적인 병변이다 [2, 3]. 림프절에서 피질부 림프구의 수적인 감소로 인해 수질부가 상대적으로 증가하게 되고, 병증의 말기에는 림프절 내 작동 림프구가 고갈된다. 또한 PMWS에 이환된 돼지의 경우 *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* spp., *Chlamydia* spp.와 같은 기회감염균의 증식이 자주 동반되고 있음이 보고되었다 [18]. 이와 같이 PMWS에 이환된 개체의 경우 림프절의 림프구 소실과 2차적으로 기회감염이 자주 동반된다는 점에 근거하여 PCV2가 면역억제를 유발시킬 수 있음이 제시되었다.

PRRSV는 Arteriviridae에 속하는 단일 가닥의 선상 RNA 바이러스로 임신 모돈에서 임신 말기 유산, 조산, 사산, 미이라화, 허약 자돈 분만 등의 번식장애와 자돈에서 호흡기 이상을 주 증상으로 하는 질병을 일으킨다 [1, 14]. PRRSV에 감염된 이유 자돈의 주요 병변은 PCV2와 유사하게 폐장과 림프 장기에서 나타난다 [6]. PRRSV는 주로 폐포 큰포식세포에 감염되어 이 세포를 손상시킴으로써 폐장의 가장 중요한 방어 기능을 억제시키고, 이로 인하여 다른 병원체에 노출되는 빈도가 증가하게 된다 [6]. 이처럼 본 바이러스는 돼지의 면역기능을 저하시키는 중요한 원인체로 간주되고 있다.

본 연구는 PCV2 및 PRRSV에 감염된 자돈에서 림프절의 병변을 관찰하고, 면역조직화학염색(immunohistochemistry; IHC)을 통하여 각각의 바이러스 감염군에서 림프절을 구성하고 있는 세포의 분포 및 변화상을 비교함으로써 바이러스 감염과 숙주의 면역능과의 연관성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

시료 선정

2005년부터 2008년 4월 사이 제주도 소재 28개 양돈 농장으로부터 의뢰된 5~14주령의 돼지를 선정하였다. 각 개체의 병리조직학적 병변과 미생물검사를 통하여 진단을 하였고, 이들 개체에서 악하 및 서혜림프절 시료에 한하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 실시하였다 [4, 10]. 이 결과와 검사 대상 장기인 림프절의 조직 상태가 가장 좋고, 사후변화가 동반되지 않은 시료를 대상으로 PCV2 단독감염군 14두, PRRSV 단독감염군 10두, 두 바이러스 혼합감염군 14두로 세분하여 총 38두의 림프절을 실험에 공여하였다. 또한 연령대가 비슷하고 외관상 건강하며, 병리검사 및 미생물검사 결과 두 바이러스가 음성인 개체 6두를 음성 대조군으로 추가하여 실험을 실시하였다.

병리조직학적 검사

의뢰된 돼지는 일반적인 절차에 따라 부검을 수행하여 육안 병변을 확인하였고, 악하림프절 및 서혜림프절을 채취한

뒤 10% 중성 완충 포르말린에 고정하였다. 고정된 조직은 통상적인 처리과정에 따라 파라핀 포매하여 3~4 μ m로 절편을 제작한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하였다.

면역조직화학적 검사

각 개체의 림프절에서 PCV2 및 PRRSV의 항원의 분포를 확인하고, 바이러스 감염에 따른 림프절에서의 세포학적 변화상을 확인하기 위하여 Envision polymer reagent(Dako, USA) 방법에 준하여 IHC를 수행하였다. 림프절 파라핀 조직을 4~5 μ m 두께로 절편하여 silane 코팅 슬라이드에 부착한 후, 탈파라핀 및 함수과정을 거쳤으며, 조직 내 존재하는 peroxidase를 제거하기 위해 3% H_2O_2 가 첨가된 phosphate buffered saline(PBS, pH 7.2)에 10분간 반응시켰다. 바이러스의 분포를 확인하기 위한 1차 항체로는 rabbit anti-PCV2 antibody(Iowa State University, USA) 및 mouse anti-PRRSV (SDOW17) antibody(South Dakota State University, USA)를 사용하였고, 림프절 내 T림프구, B림프구, 큰포식세포, 수지상세포에 대한 표지자로는 CD3(A0452; Dako), CD79 α (M7051; Dako), lysozyme(A0099; Dako), S-100(Z0311; Dako)를 사용하였다 [19]. 이들 항체를 조직 위에 적하하여 37°C에서 1시간 처리한 다음 2차 항체에 40분간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 PBS 수세를 거친 뒤 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB; Dako)로 발색하였으며, 대조염색은 Mayer hematoxylin (Sigma-Aldrich, USA)으로 염색하였다. 염색이 끝난 조직 슬라이드는 광학현미경으로 관찰하여 바이러스 항원의 분포를 확인하였다. 또한 각 세포의 분포 및 수적 변화를 확인하기 위한 방법으로 Shibahara 등 [19]의 보고를 참고하여 200배 시야에서 림프소절 4부위, 속결질과 수질 각 3부위 등 총 10개 부위를 개체별로 동일하게 선택하여 세포 표지자에 양성인 세포의 수를 세고, 그 평균값을 비교하였다.

결 과

육안검사 결과

육안적으로 PCV2, PRRSV 단독감염군 및 혼합감염군의 림프절은 정상군에 비하여 발적, 종창되어 있었다. 일부 개체에서는 림프절의 단면에 유백색에서 유황색조의 꽃무늬와 같은 부위가 관찰되었다(Fig. 1).

병리조직학적 검사 결과

각 실험군의 림프절에 대한 병리조직학적 검사 결과는 Table 1과 같다. PCV2 단독감염군 및 PCV2와 PRRSV 혼합감염군 개체 림프절의 경우 가장 주된 소견으로 림프구의 소실이 각각 10두(71.4%)에서 관찰되었으며, 그 부위에 조직구 및 다핵거대세포의 침윤을 특징으로 하는 육아종성 림프절염이 각각 12두(85.7%)에서 확인되었다(Fig. 2). 림프절 피질부의 림프소절과 속결질 부위의 림프구는 현저히 소실되고, 수질부에는 조직구의 침윤으로 피질과 수질의 경계가 불

Table 1. Histopathological findings for the lymph nodes of pigs in experimental groups

Microscopic lesions	Groups			
	Control (n = 6)	PCV-2 (n = 14)	PRRSV (n = 10)	PCV2 + PRRSV (n = 14)
No typical lesions	6 (100)*	1 (7.1)	1 (10.0)	0
Lymphoid depletion	0	10 (71.4)	1 (10.0)	10 (71.4)
Histiocytic infiltration	0	9 (64.3)	2 (20.0)	10 (71.4)
Giant cells	0	3 (21.4)	0	2 (14.3)
Intracytoplasmic inclusion body	0	7 (50.0)	0	7 (50.0)
Follicular hypertrophy/hyperplasia	0	3 (21.4)	5 (50.0)	2 (14.3)
Necrotizing lymphadenitis	0	4 (28.6)	1 (10.0)	4 (28.6)
Suppurative lymphadenitis	0	3 (21.4)	3 (30.0)	4 (28.6)

*Number of positive pigs (%)

Fig. 1. The inguinal lymph nodes of PCV2 and PRRSV mixed infected pig are 3 to 5 times larger than normal. **Fig. 3.** PRRSV single infected pig. Germinal center hypertrophy and lymphoid cells necrosis (arrows). H&E stain, ×400. **Fig. 2.** PCV2 single infected pig. Loss of lymphocytes in follicular and interfollicular zones. H&E stain, ×100. **Fig. 4.** PCV2 and PRRSV mixed infected pig. Note coagulative necrosis in the parenchyma of lymph node. H&E stain, ×100.

명확하였다. 침윤된 조직구의 세포질 및 핵 내에는 호염성으로 농염된 포도송이와 같은 PCV2 특이 봉입체가 관찰되었다. PRRSV 단독감염 개체의 림프절에서는 림프소절의 증식 및 비대가 5두(50.0%)에서 특징적으로 관찰되었다. 림프소절 내에 형성된 종자 중심의 림프구들은 괴사되어 핵 붕괴물들이 관찰되었으며(Fig. 3), 이러한 소견은 속결질에서도 확인

되었다. 대조군을 제외한 세 군 모두에서 림프절의 응고괴사 소견을 확인하였고, 분포는 국소성에서부터 광범위한 다발성까지 매우 다양하게 관찰되었다(Fig. 4).

면역조직화학 검사 결과

조직 내 PCV2 및 PRRSV 항원분포 조사: PCV2 및

Fig. 5. Number of positive cells in lymph nodes of each pig group by immunohistochemistry. CD3 positive T lymphocytes (A), CD79 α positive B lymphocytes (B), lysozyme positive macrophages (C), and S-100 positive dendritic cells (D).

Fig. 6. CD79 α positive B cells. Control pig (A) and PCV2 and PRRSV mixed infected pig (B). Immunohistochemistry (IHC), $\times 200$.

PRRSV 특이 항체를 이용하여 림프절 내 항원의 분포를 조사한 결과, 두 바이러스 모두 림프절 내에 침윤된 조직구의 세포질에서 강한 양성 반응을 나타내었다. PCV2의 경우 조직구뿐만 아니라, 다핵거대세포의 세포질에서도 강한 양성 반응을 확인할 수 있었다.

림프절의 세포학적 변화상 조사: 각 실험군의 림프절에서 CD3, CD79 α , lysozyme, S-100 항체를 이용하여 IHC를 수행하여 양성인 세포의 수를 비교하였다(Fig. 5). T림프구의 경우 세 군 모두 정상군과 비교하여 유의성 있는 차이는 없

Fig. 7. Lysozyme positive macrophages. Control pig (A) and PCV2 and PRRSV mixed infected pig (B). IHC, $\times 200$ (A); $\times 400$ (B).

었으나, PCV2 단독감염군, 혼합감염군에서는 정상군에 비해 다소 감소하는 반면 PRRSV 단독감염군에서는 속결질의 림프구가 증가하는 경향을 나타내었다. B림프구는 세 군 모두 정상군에 비해 감소하였고, 특히 PCV2 단독감염군과 혼합감염군에서 유의성 있게 감소하고 있음을 나타내었다(Fig. 6). 반면, 큰포식세포는 세 군 모두 정상군과 비교하여 증가하였고, 특히 PCV2 단독감염군에서 현저히 증가하였다. 림프절 내 침윤된 다핵거대세포의 세포질에서도 lysozyme 양성반응을 관찰할 수 있었다(Fig. 7). 수지상세포는 정상군에 비해

세 군 모두 유의성 있게 감소되는 양상을 보였으나, 바이러스에 감염된 세 군간에서의 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 PCV2와 PRRSV에 감염된 돼지에서 림프절의 반응을 관찰하고, 림프절을 구성하고 있는 세포의 변화상을 확인하여 바이러스 감염에 따른 숙주의 면역력과의 관련성을 알아보고자 하였다. PCV2 단독감염군과 PCV2/PRRSV 혼합감염군에서는 림프절의 림프소절과 속결질에 미만성으로 현저한 림프구 소실과 함께, 피질 및 수질부에 조직구와 다수의 다핵거대세포의 침윤이 관찰되었다. 반면 PRRSV 단독감염군에서는 항원에 대한 림프절의 반응으로 B와 T림프구 영역이 증가하는 소견을 나타내었다. 이러한 결과는 두 바이러스 모두 돼지의 면역을 억제시키는 바이러스이기는 하지만 면역기능에 영향을 끼치는 림프절에서의 병변은 다르며, 이에 따른 숙주의 면역능과 림프절과의 상관성이 두 바이러스가 서로 다른 것으로 생각된다.

Circoviridae 속에 속하는 바이러스로는 chicken anemia virus, beak and feather disease virus와 PCV2가 있다 [5]. Chicken anemia virus는 골수의 혈구모세포(hemocytoblast)와 흉선의 T림프구 전구세포에 감염되고, beak and feather disease virus는 큰포식세포에 감염되어 두 바이러스 모두 조류에서 흉선이나 파브리시우스 낭과 같은 림프 장기의 위축을 일으킨다 [21]. PCV2는 1990년대 후반에 알려진 바이러스로 전 연령의 돼지에서 서로 다른 임상형으로 감염되지만, 특히 이유 자돈에서 림프구의 소실과 호흡기 이상을 주 증으로 하는 PMWS의 원인체로 주목받고 있다 [2, 3]. PMWS에 이환된 개체에서 림프 장기의 주된 병변은 림프구의 소실과 육아종성 염증이다. 이와 관련하여, 최근 연구자들은 PCV2에 감염된 돼지의 림프절과 말초혈액에서 IHC 및 유세포분석(flow cytometry)을 통하여 B 및 T림프구의 현저한 소실과 수지상세포의 감소를 보고하였다 [5]. 또한 림프절 병변에서 IHC 및 제자리부합법(*in situ hybridization*)을 활용하여 PCV2 항원의 분포를 검사한 결과, 주로 조직 내 침윤되어 있는 큰포식세포 및 항원제시세포에 감염된다는 사실을 확인하였다. 더욱이 조직 내 감염된 PCV2 항원의 양이 많을수록 병변의 정도가 심하다는 것을 보고하였다. 본 연구에서도 PCV2 감염이 입증된 림프절에 한하여 CD3, CD79 α , lysozyme 및 S-100와 같은 세포 표지자를 사용하여 IHC를 수행하였고, 양성인 세포의 수적인 변화를 비교하였다. 큰포식세포를 제외한 B 및 T림프구와 수지상세포는 모두 정상군에 비하여 감소하였으며, 특히 B림프구가 가장 현저한 감소를 보였고 일부 개체에서는 B림프구가 전혀 나타나지 않는 경우도 있었다. B림프구가 현저히 소실된 부위에서는 lysozyme에 양성반응을 보이는 큰포식세포와 다핵거대세포의 비율이 높게 나타났다.

PCV2 감염 시 나타나는 림프구의 소실은 T림프구 보다는 B림프구의 영향이 큰 것으로 알려져 있다. 일반적으로 바이

러스에 의해 림프구가 소실되는 기전으로는 바이러스에 의한 직접적인 세포변성 효과, 면역반응의 과활성화에 따른 림프구 소진, 조절 유전자 산물에 따른 면역억제 현상 등이 제시되고 있다 [22]. 이와 관련하여 PCV2 감염과 림프구 감소의 상관관계를 밝히기 위한 다양한 연구가 진행 중에 있다. 2000년 Shibahara 등 [19]은 PMWS에 이환된 개체에서 B림프구의 감소는 바이러스에 감염된 세포의 자멸사(apoptosis)와 관련이 있다고 하였으나, 이후 Resendes 등 [13]은 림프구의 감소가 심한 개체에서 오히려 세포자멸사 소견이 적게 관찰된다는 결과를 확인한 바 있다. 또한 Mandrioli 등 [12]은 림프절에서 림프구의 소실은 세포의 증식능(proliferation)의 감소와 연관된다는 점에 초점을 두었고, 세포자멸사 소견은 PCV2 감염군이 정상군에 비해 적게 나타나 림프구가 소실되는 기전과는 큰 상관관계가 없음을 보고하였다. 그러나, 최근 Lin 등 [11]은 조직 내 바이러스 항원의 양이 많고 병변이 심할수록 림프구의 자멸사 소견이 많이 나타난다는 연구결과를 발표하였다. 따라서 아직까지도 PCV2 감염으로 인한 림프구 소실의 기전은 명확하게 밝혀지지 않아 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 실험에서 B림프구뿐만 아니라, T림프구도 일정 정도 감소하는 결과를 나타내었다. Darwich 등 [5]과 Segalés 등 [16]은 CD4+, CD8+ 표지자를 사용하여 PCV2 감염에 따른 조직 T림프구와 세포독성 T세포의 변화를 관찰한 결과, CD4+ T림프구는 현저히 저하되는 반면, CD8+ T림프구는 약간 감소한다는 결과를 보고하였다. 그러나 일부 실험에서 말초혈액을 대상으로 세포의 변화상을 관찰하였을 때, CD4+ T림프구는 PCV2 감염에 관계없이 위축된 돼지 개체에서 감소되는 소견을 나타내었고, CD8+세포는 PCV2에 감염된 개체에서 감소하는 경향을 보여 PCV2와 관련되는 세포는 CD8+ T림프구인 것으로 보고하였다 [5]. 본 실험에서는 T림프구에 대한 범 표지자인 CD3를 사용하였기 때문에 각각의 T림프구 변화상을 확인할 수는 없었지만, 정상군에 비해 림프소절과 속결질 두 영역 모두에서 T림프구가 감소되는 소견을 확인하였다. PCV2에 감염된 개체의 림프절에서 림프구의 소실 이외에 주된 소견으로 조직구의 침윤을 확인할 수 있었다. Lysozyme 항체를 사용하여 침윤된 조직구가 큰포식세포 유래임을 입증하였고, 이 세포의 분포는 PCV2 항원이 위치하는 부위와도 대체로 일치하였다. 또한 다핵거대세포의 세포질에서도 lysozyme 양성을 보여 이 세포의 기원이 큰포식세포인 것으로 확인되었다.

PRRS는 1987년 미국에서 처음 발생하여 임신 모돈에서 번식장애를 일으키고 이유 또는 육성돈에서 호흡기 증상을 보이는 질병으로 알려져 있다 [1, 14]. 이후 PRRSV는 1991년 네덜란드에서 처음 분리되었고 현재까지 거의 전 세계적으로 돼지 농장에 광범위하게 감염되어 있다. PRRSV는 일반적으로 호흡기계를 통해 감염이 일어나고 바이러스 혈증을 거쳐 전 장기에 파급된다 [14]. 내부 실질장기의 병변으로는 심근염, 뇌염, 간질성 신염, 맥관염 등이 나타날 수 있으며, 바이러스 항원이 주로 분포하는 세포는 각 장기의

큰포식세포·단핵세포 계열인 것으로 확인되었다 [6]. 그러나 바이러스 감염에 따른 가장 두드러진 병변은 폐장에서의 간질성 폐렴이다. 폐장은 바이러스의 출입 통로일 뿐만 아니라, 폐장의 폐포 큰포식세포는 바이러스의 1차 표적세포로서 폐장의 가장 중요한 방어 기전의 기능이 정상적으로 작동하지 못하게 되어 병변을 형성하게 된다 [20]. 또한 방어 기전의 손상으로 인하여 PRRSV의 단독감염보다는 2차 감염이 주로 동반되는 특징을 가지고 있다.

본 실험에서는 PRRSV 감염 시 면역계의 중요 장기인 림프절에서 나타나는 변화상을 관찰하고자 하였다. 이 바이러스에 감염된 돼지에서는 육안적으로 림프절의 크기가 증가하고, 병리조직학적 병변으로 림프소절이 증식 또는 비대되는 특징을 나타낸다 [6, 7, 14]. 림프소절의 비대는 B림프구의 활성화를 의미하며, 이때 나타날 수 있는 소견으로 과증식된 림프구를 제어하기 위하여 큰포식세포가 B림프구를 탐식하는 별하늘상(starry-sky effect)이 나타난다 [8]. 또한 종자중심을 구성하는 림프구는 괴사되고, 다핵세포의 침윤과 함께 다낭포성 변성이 보고되기도 하였다 [15]. 세포 수준에서 림프절의 병리조직학적 소견을 관찰하였을 때 B림프구 영역뿐만 아니라, CD8+ T림프구의 증가를 나타내어 속결질 영역 또한 증가함을 보고하였다 [7, 9]. 본 실험에서도 PRRSV에 단독감염된 10두 중 5두(50%)에서 림프소절의 증식과 비대 소견을 나타내었다. 또한 각 세포에 대한 변화를 살펴본 결과, T림프구 영역은 정상군에 비해 증가함을 확인하였다. 그러나 B림프구 영역인 림프소절의 직경은 정상군에 비해 넓게 관찰되는 반면(data not shown) CD79α에 양성을 나타내는 B림프구는 적게 관찰되었다. 이러한 결과는 림프소절에 분포한 B림프구가 괴사 또는 큰포식세포에 탐식되는 소견을 보이는 것과 일정 정도 연관성이 있을 것으로 사료된다. 반면 PRRSV 단독감염 군에서는 큰포식세포가 정상군에 비하여 다소 증가하기는 하지만, PCV2 감염군에 비해서는 증가의 폭이 크지 않았다.

PRRSV는 체내에 감염된 후 숙주에 오랜 기간 지속 감염되는 것으로 알려져 있다 [1, 6]. 감염된 돼지의 체내에 장기간 존재하고 있는 바이러스가 지속적으로 배출되어 농장 전체에 바이러스를 확산시키게 된다. PRRSV의 지속 감염과 면역억제와의 상관관계를 규명하기 위한 많은 연구가 진행되었으며, 본 바이러스의 지속감염 현상은 세포매개성 면역이 정상적으로 이루어지지 않는 것과 관련이 있을 것으로 제시되고 있다 [9]. 혈액 또는 장기 내에 PRRSV가 존재할 때, CD8+ T림프구의 증가를 나타낸 장기에서는 바이러스가 제거된 반면, 이 세포의 활성이 적은 장기에서는 바이러스에 의한 병변이 나타났다 [9]. PRRSV를 실험 감염시켰을 때 말초혈액에서 림프구 변화상을 살펴보면 CD4+ T림프구는 감소하고, CD8+ T림프구의 수는 증가하여 CD4+/CD8+ 비율이 감소되는 결과를 나타내었다 [1, 20]. 이러한 말초 림프구의 변화상을 설명하기 위하여 바이러스가 직접 CD4+ T림프구의 소실을 가져오거나, CD8+ T림프구에 대한 분열촉진 인자를 가지고 있을 것이라는 가설이 제기되었다. 그러나 *in*

*vitro*에서 말초혈액 백혈구에 PRRSV를 직접 감염시켰을 때 세포의 구성 변화 및 증식소견은 관찰할 수 없었다 [20]. 이와 같은 림프구의 변화를 일으키는 것은 PRRSV의 직접적인 영향보다는 조력 T림프구 및 사이토카인과 같은 중간 매개자의 역할이 필요한 것으로 보고되고 있다 [1].

본 연구에서는 PCV2와 PRRSV가 감염된 돼지의 림프절 병변을 병리조직학적 및 면역조직화학염색을 통하여 검사하였다. PCV2에 감염된 돼지에서는 림프절 내 면역기능을 담당하는 림프구의 고갈로 인하여 림프절이 정상적인 기능을 수행하지 못하기 때문에 개체의 면역저하 현상이 유발되고 있는 것으로 사료된다. 그러나 PRRSV에 감염된 돼지에서는, 일반적인 항원 자극에 의한 림프절의 B와 T림프구 영역이 증가하는 양상을 보이는 경우와 거의 유사한 병변이 가장 주된 변화상으로 확인되었다. 돼지에서 PRRSV 감염으로 인한 개체의 면역억제 현상을 림프절 병변만을 토대로 설명하기에는 큰 무리가 있는 상황이다. 그러나 폐장에서 PRRSV가 표적세포인 큰 포식세포를 손상시켜 폐장의 방어 기전을 약화시키는 것과 유사하게, 림프절에서도 T림프구나 큰포식세포와 같은 세포성 면역을 담당하는 방어 기관을 약화시킴으로써 면역억제를 유발할 가능성이 높은 것으로 사료된다.

References

1. Albina E, Piriou L, Hutet E, Cariolet R, L'Hospitalier R. Immune responses in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Vet Immunol Immunopathol* 1998, **61**, 49-66.
2. Allan GM, Ellis JA. Porcine circoviruses: a review. *J Vet Diagn Invest* 2000, **12**, 3-14.
3. Balasch M, Segalés J, Rosell C, Domingo M, Mankertz A, Urniza A, Plana-Durán J. Experimental inoculation of conventional pigs with tissue homogenates from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome. *J Comp Pathol* 1999, **121**, 139-148.
4. Christopher-Hennings J, Nelson EA, Nelson JK, Hines RJ, Swenson SL, Hill HT, Zimmerman JJ, Katz JB, Yaeger MJ, Chase CCL, Benfield DA. Detection of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in boar semen by PCR. *J Clin Microbiol* 1995, **33**, 1730-1734.
5. Darwich L, Segalés J, Domingo M, Mateu E. Changes in CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ CD8⁺, and immunoglobulin M-positive peripheral blood mononuclear cells of postweaning multisystemic wasting syndrome-affected pigs and age-matched uninfected wasted and healthy pigs correlate with lesions and porcine circovirus type 2 load in lymphoid tissues. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002, **9**, 236-242.
6. Duan X, Nauwynck HJ, Pensaert MB. Virus quantification and identification of cellular targets in the lungs and lymphoid tissues of pigs at different time intervals after inoculation with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Vet Microbiol* 1997, **56**, 9-19.
7. Kawashima K, Narita M, Yamada S. Changes in macrophage and lymphocyte subpopulations of lymphoid tissues from pigs infected with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Vet Immunol*

- Immunopathol 1999, **71**, 257-262.
8. **Kissane JM, Anderson WAD.** Anderson's pathology. 8th ed. pp.1284-1289, Mosby, St. Louis, 1985.
 9. **Lamontagne L, Pagé C, Larochelle R, Magar R.** Porcine reproductive and respiratory syndrome virus persistence in blood, spleen, lymph nodes, and tonsils of experimentally infected pigs depends on the level of CD8high T cells. *Viral Immunol* 2003, **16**, 395-406.
 10. **Larochelle R, Antaya M, Morin M, Magar R.** Typing of porcine circovirus in clinical specimens by multiplex PCR. *J Virol Methods* 1999, **80**, 69-75.
 11. **Lin CM, Jeng CR, Hsiao SH, Liu JP, Chang CC, Chiou MT, Tsai YC, Chia MY, Pang VF.** Immunopathological characterization of porcine circovirus type 2 infection-associated follicular changes in inguinal lymph nodes using high-throughput tissue microarray. *Vet Microbiol* 2011, **149**, 72-84.
 12. **Mandrioli L, Sarli G, Panarese S, Baldoni S, Marcato PS.** Apoptosis and proliferative activity in lymph node reaction in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet Immunol Immunopathol* 2004, **97**, 25-37.
 13. **Resendes AR, Majó N, Segalés J, Mateu E, Calsamiglia M, Domingo M.** Apoptosis in lymphoid organs of pigs naturally infected by porcine circovirus type 2. *J Gen Virol* 2004, **85**, 2837-2844.
 14. **Rossow KD.** Porcine reproductive and respiratory syndrome. *Vet Pathol* 1998, **35**, 1-20.
 15. **Rossow KD, Morrison RB, Goyal SM, Singh GS, Collins JE.** Lymph node lesions in neonatal pigs congenitally exposed to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Vet Diagn Invest* 1994, **6**, 368-371.
 16. **Segalés J, Alonso F, Rosell C, Pastor J, Chianini F, Campos E, López-Fuertes L, Quintana J, Rodríguez-Arriola G, Calsamiglia M, Pujols J, Domínguez J, Domingo M.** Changes in peripheral blood leukocyte populations in pigs with natural postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet Immunol Immunopathol* 2001, **81**, 37-44.
 17. **Segalés J, Domingo M, Chianini F, Majó N, Domínguez J, Darwich L, Mateu E.** Immunosuppression in postweaning multisystemic wasting syndrome affected pigs. *Vet Microbiol* 2004, **98**, 151-158.
 18. **Segalés J, Domingo M, Collell M, Jensen HE, Blanco JL.** Pulmonary aspergillosis in a post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) affected pig. *Pig J* 2003, **52**, 41-47.
 19. **Shibahara T, Sato K, Ishikawa Y, Kadota K.** Porcine circovirus induces B lymphocyte depletion in pigs with wasting disease syndrome. *J Vet Med Sci* 2000, **62**, 1125-1131.
 20. **Shimizu M, Yamada S, Kawashima K, Ohashi S, Shimizu S, Ogawa T.** Changes of lymphocyte subpopulations in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *Vet Immunol Immunopathol* 1996, **50**, 19-27.
 21. **Todd D.** Circoviruses: immunosuppressive threats to avian species: a review. *Avian Pathol* 2000, **29**, 373-394.
 22. **Tompkins MB, Bull ME, Dow JL, Ball JM, Collisson EW, Winslow BJ, Phadke AP, Vahlenkamp TW, Tompkins WA.** Feline immunodeficiency virus infection is characterized by B7⁺CTLA4⁺ T cell apoptosis. *J Infect Dis* 2002, **185**, 1077-1093.