

# 同種 및 異種 皮膚組織의 反復注射에 依한 實驗的 皮膚炎에 關한 研究

## An Experimental Study on Skin Lesions in Rats Induced by Repeated Injections of Homologous and Heterologous Dermal Tissue with Adjuvant

서울대학교 醫科大學 病理學教室

<指導 李 濟 九 教授>

金 燦 玉

### 目 次

#### 緒 論

#### 實驗材料 및 方法

#### 實驗成績

#### 第1節 皮膚의 病理組織學的 所見

##### 第1項 正常對照群

##### 第2項 Adjuvant 單獨注射群

##### 第3項 白鼠 皮膚浮遊液單獨注射群

##### 第4項 白鼠 皮膚 adjuvant 浮遊液注射群

##### 第5項 家兔 皮膚 adjuvant 浮遊液注射群

#### 第2節 皮膚以外 全身各臟器 및 組織의 病理組織學的 所見

#### 總括 및 考按

#### 結 論

#### 參考文獻

#### 英文抄錄

#### 寫真附圖

### 緒 論

最近 數年동안 本教室에서는 原因未詳의 非感染性 慢性炎症疾患의 疾病過程을 究明하기 爲한 研究의 一環으로서 Freund's Adjuvant 에 同種動物의 特定臟器 및 組織浮遊液을 混合 注射하여 各種臟器의 實驗的(自家免疫學的) 病變을 誘起시키므로서 種屬 및 臟器 特異性炎症을 發生시키는데 部分的으로 成功하여 왔다.<sup>1-8)</sup>

이는 Brandt 등<sup>9)</sup> Hurst,<sup>10)</sup> Rivers<sup>11)</sup> 등의 腦-食鹽水 浮遊液 反復注射에 依한 脫鞘性 腦炎 發生을 嚆矢로 하여 臟器 特殊免疫과 關聯된 數 많은 研究業績이 蓄積되어 왔다. 더욱이 Freund<sup>12)</sup>에 依해 開發된 完全 或은 不完全型 Adjuvant 를 組織浮遊液에 添加 注射하므로서

比較的 短時日內에 그리고 均一하게 特定臟器의 遲延性 過敏性 反應을 誘發시킬 수 있게 되었고 猿, 犬, 家兔, 海獺, 마우스, 白鼠 등의 實驗動物에게 腦,<sup>2, 13)</sup> 辜丸,<sup>14, 15)</sup> 甲狀腺<sup>16, 17)</sup>, 胃<sup>4, 18)</sup>, 副腎<sup>7, 19)</sup>, 肺<sup>1, 20)</sup>, 脾<sup>21)</sup>, 肝<sup>5, 22)</sup>, 葡萄膜<sup>23)</sup>, 淋巴節<sup>3)</sup>, 筋肉<sup>24)</sup>, 心<sup>28, 25)</sup>, 子宮<sup>25)</sup>, 前立腺<sup>5)</sup> 등 諸臟器 및 組織의 臟器 및 種屬特異性炎症을 發生시켜 그 各個의 組織學的 所見과 人體疾患을 比較 檢討하게 되었던 것이다.<sup>4, 5)</sup> 이러한 實驗的 自家免疫性 病變에 相應하는 人體疾患의 本態의 理解와 더불어 基本免疫學의 方法論의 括目할 만한 發展에 힘입어 ① 後天性 溶血性貧血, 特發性血小板減少性紫斑病, 輸血性 白血球減少症 등의 血液疾患群, ② 過敏性腦髓炎, 後接種性 或은 後感染性 腦髓炎, 甲狀腺炎, 造精機能減少症, 眼球葡萄膜炎, 皮膚炎, 關節炎, 副腎炎等 組織抗原에 依한 疾患群, 그리고 ③ 류마치스樣關節炎, Hashimoto 氏 甲狀腺炎, 慢性 活動性 肝炎等 組織 或은 血清 抗原에 依한 疾患群들이 現時 自家免疫性疾患으로 理解되고 體系化되어 가고 있다.<sup>20, 27, 30)</sup>

한편 廣範圍한 表面積을 가지므로서 不斷한 物理學的 化學的 生物學的 刺戟等 周圍環境의 變化에 被曝되고 있는 皮膚에 있어서의 免疫學의 研究趨勢는 諸種 엘러지性疾患의 標的臟器로서 研究되어온 것<sup>27)</sup> 以外에 各種 膠原性疾患 特히 全身性紅斑性狼瘡<sup>31, 32)</sup>, 鞏皮症<sup>33, 39)</sup>, 皮膚筋炎等<sup>40, 44)</sup>에 對한 臨床的 免疫學의 研究에 힘입어 剝離性皮膚炎(Exfoliative dermatitis)等 數三 疾患을 自家免疫學의 疾病過程으로 理解 補完하려는 경향이 있다. 特히 皮膚移植에 對한 實驗的 研究<sup>45, 46)</sup>는 皮膚抗原의 免疫學의 特殊性을 보다 明瞭히 하기에 이르렀다. 그러나 皮膚는 여러가지 種類의 相異한 細胞와 膠原, 網狀織, 彈力纖維, 非纖維性 基質等을 包含한 各種의 物質로 構成되어 있다. 뿐만아니라 汗腺, 皮脂腺, 毛囊, 平滑筋等 特殊附屬組織을 包含하고 있어서 他臟

器의 比較의 均一한 抗原性에 比較 同質性 抗原性 獲得의 難點이 介在되므로서 이 分野의 研究는 더욱 遲延되었을 뿐 아니라 나아가서는 이를 抗原中에는 他臟器 或은 組織과 共有하는 것도 있으리라는 可能性 때문에 實驗의 所見判讀에 混線을 招來하여 왔다.<sup>27)</sup> 換言하면 皮膚가 全身性 結締織 또는 血清抗原에 依한 自家免疫性 疾患의 標的臟器의 一環으로 關聯侵犯될 可能性 때문에 非皮膚性 單一組織抗原性機轉으로만 논의되어 왔던 것이다.

이러한 難點속에서도 Wilhelmj 等 (1962)<sup>46)</sup>은 Guinea Pig 를 使用하여 自家皮膚의 生理的食鹽水浮遊液에 Freund Adjuvant 를 添加하여 Voisin 等 (1955)<sup>45)</sup>에 依해 既히 報告된 被拒否皮膚에서의 脫毛症, Scaly dermatosis 等을 再確認하였으나, 그 組織反應이 部分의 으로만 記述되어 있을 뿐 아니라 他臟器와의 關聯性에 關해서는 그 內容을 引容하기 困難하다.

이에 著者는 同種 及 異種皮膚組織-Adjuvant 浮遊液을 反復注射하여 皮膚特殊性 慢性炎을 實驗的으로 誘起시킬 수 있는지 또 出現하는 反應이 遲延性過敏性反應에 依한 自家免疫學的現象과의 關聯性이 있는지의 與否를 病理組織學的으로 檢索究明하기 爲하여 다음과 같은 實驗을 實施하였다.

### 實驗材料 및 方法

#### 1. 實驗動物

本實驗에 使用된 動物은 最初體重 110~130gm 의 健康한 雌雄 白鼠로서 10日間 一定한 飼料로 條件을 調整均一化하고 첫 3日間은 可能한 細菌性 感染을 考慮하여 Tetracycline 5mg/日 (韓獨藥品株式會社製劑)를 飼料에 混合하여 經口的으로 投與하였으며, 皮膚의 外傷有無를 綿密히 檢索한 後에 實驗에 使用하였다.

이들 動物을 處置內容에 따라 下記 5個群으로 大別하여 實驗하였다.(第1表 參照)

第1群: 正常對照群(生理的食鹽水注射群)

第2群: Adjuvant 單獨注射群

第3群: 白鼠皮膚浮遊液注射群

第4群: 白鼠皮膚-Adjuvant 浮遊液注射群

第5群: 家兔皮膚-Adjuvant 浮遊液注射群

實驗期間中 全動物은 配合飼料(大韓飼料株式會社 基本飼料에 multivitamin 少量 混合)를 同一條件으로 充分히 주어 一定期間 飼育하였다. 食水는 隨時로 주었다. 이들 動物은 最終處置 2週日後에 頸動脈切斷에 依해 瀉血屠殺되었다.

#### 2. 組織抗原 Pool:

皮膚浮遊液: 注入組織의 抗原性을 均質化하기 爲하여 10마리의 正常動物의 非損傷 背部 및 腹部 眞皮組織을 混合하여 組織抗原 Pool 을 만들었다.

即 每週마다 各 10마리의 白鼠 및 家兔를 屠殺하여 無菌의 操作으로 背部와 腹部皮膚를 削毛後 皮下組織에서 分離하였으며 이들 皮膚片을 Dermatome 을 利用하여 上皮部를 除去剝離하고 眞皮 組織을 獲得하였다. 이들 組織을 Potter-Elvehjem 型 Kimax Tissue Homogenizer 에 넣고 一定量의 生理的 食鹽水와 混合하여 1,200回轉/分, 5分間 homogenize 한 然後에 3回 遠心沈澱시켜 上澄液을 버린後, 沈澱物과 生理的食鹽水를 1:2 容積比로 混合하므로서 同種 皮 異種 皮膚(眞皮) 組織浮遊液으로 使用하였다.

皮膚-Adjuvant 浮遊液: 上記方法으로 만들어진 眞皮 組織浮遊液을 注射直前에 Freund's complete Adjuvant 와 1:1 容積比로 混合하여 만들었다.

#### 3. Adjuvant:

Adjuvant 로서는 美國 Difco Laboratories 製品인 Freund complete Adjuvant 를 使用하였다. 그 成分 및 組成은 8.5ml 의 Bayol F (liquid petrolatum U. S. P.). 1.5ml 의 Arlacel A (Emulsifying agent), 그리고 5ml 의 Killed mycobacterium butyricum 으로 되어 있으며 攝氏 4°에서 保管使用하였다.

#### 4. 注射方法 및 量:

Table 1. Schedule of Treatment

Group	Material Injected	Number of Animal	Dosage Injected	Frequency of Injection	Interval between Each Injection (days)	Duration of Survival (days)
Group 1	Normal saline	5	0.25ml/wk	8	7	80
Group 2	Freund Complete Adjuvant	5	0.25ml/wk	8	7	80
Group 3	Homogenized rat dermis	5	0.25ml/wk	8	7	80
Group 4	Homogenized rat dermis-Adjuvant	25	0.5ml/wk	8	7	80
Group 5	Homogenized rabbit dermis-Adjuvant	10	0.5ml/wk	8	7	80

實驗動物 背部 및 腹部를 削毛하고 左右兩側 2個皮內部에 注射量을 分割하여 1週間隔으로 一定期間 注射하였다. 注射量은 各 實驗群에 따라 相異하나 單獨 注射群(Adjuvant 및 白鼠眞皮浮遊液)에는 0.25ml/週, 眞皮 Adjuvant 浮遊液 注射群에는 0.50ml/週式 注射하였다.

5. 組織標本製作 및 判讀基準 :

屠殺直後 各臟器의 一定部位에서 代表的 組織片을 切取하여 10%中性 Formalin 溶液에 3日間 固定하고 Paraffin 包埋하였으며 5 $\mu$  內外로 薄切하였다. 皮膚組織은 注射部位에서 充分히 떨어진 背部 및 腹部에서 切取하였다.

染色法으로서는 ① Hematoxylin-Eosin 複染色, ② Verhoeff 氏 彈力纖維 染色, ③ Van Gieson, ④ Ziehl-Nelson 抗酸菌染色을 施行하여 鏡檢하였다.

病變의 程度를 表示하기 爲한 病理的組織學的 判斷基準은 下記와 같이 表記되었다.

- (-) : 正常或은 거의 常常
- (+) : 焦點性이며 輕度
- (++) : 中等度
- (+++): 高度

實驗成績

第1節 皮膚의 病理組織學的 所見

全 實驗動物群中에서 가장 顯著하고 意義있는 皮膚病變은 第4群에서 觀察하였으며 그 大部分에서 諸組織學的 所見의 共通性을 呈示하였고, 第3群(白鼠皮膚組織單獨注射群)에서는 非特異性이며 그 程度가 輕微하거나 炎症反應이 不充分하였다.

第1群, 第2群 및 第5群에서는 거의 全例에서 有意한 成績을 얻을 수 없었다. 各群別 病理組織學的 所見을 要約記述하면 다음과 같다.

第1項 正常對照群(第1群)

生理的食鹽水를 注射한 正常對照群의 皮膚는 肉眼的 및 顯微鏡的으로 特記所見을 呈示하지 않았던 바, 全 5例中 1例에서 輕微한 그리고 焦點性인 角質增生이 觀察되었다. 眞皮 特히 上 1/3部에 있어서의 小脈管의 鬱血 및 赤血球遊出은 2例에서 輕度로 나타났으나 血管內皮細胞腫脹乃至 增殖의 所見은 없었다. 特히 이들中 各 1例에서 組織球 및 中性球의 血管周圍浸潤이 있었으나 極히 輕微하고 散在性이었다. 皮下 筋, 脂肪組織 및 皮膚附屬構造等에 特記所見 없었다. (第2表 參照)

第2項 Adjuvant 單獨 注射群(第2群)

Freund's Complete adjuvant 만을 單獨으로 注射한 群에서도 皮膚의 上皮 및 眞皮等에 1例를 除外하고는

Table. 2. Histopathologic Changes of Skin in Saline Injected Control Group

Histologic Findings	Degree of Severity				Number of Animal Affected
	-	+	++	+++	
<b>A. Epidermis</b>					
Atrophy					
Hyperkeratosis	4	1			1
Parakeratosis	5	0			0
Keratoic plugging	5				0
Spongiosis	5				0
Liquefaction degeneration	5				0
<b>B. Dermis</b>					
Edema of collagen	5				0
Sclerosis	5				0
Fragmentation of elastic fiber	5				0
Congestion	3	2			2
Hemorrhage	0				
Lymphocytic infiltration	3	2			2
Histiocytic infiltration	4	1			1
Plasma cell infiltration	5				0
Neutrophilic infiltration	4	1			1
Vasculitis	0				0
<b>C. Others</b>					
Myositis	0				0
Interstitial edema	0				0
Atrophy of hair follicles	0				0
Atrophy of sweat and sebaceous glands	0				0

特記所見 없었던 바 第3表와 같다. 即 全 5例中 1~2例에서 連關性이 없거나 意義를 나타내지 않는 程度로 上皮萎縮과 이에 隨伴되거나 되지 않은 過剩角化, 角栓形成이 관찰되었다. 그러나 眞皮 特히 上 1/3部에서는 毛細血管 및 小靜脈의 鬱血, 淋巴球, 組織球 및 中性球의 血管周圍浸潤이 觀察되었으며, 上皮病變을 呈示한 1例에서는 中等度의 淋巴球涉潤이 線狀으로 觀察되었다. 그러나 膠原纖維 및 그 基質의 變動은 없었다. 毛囊 및 皮脂腺의 萎縮은 淋巴球涉潤이 分明하였던 1例에서 觀

찰 되었으나 皮下 骨骼筋에는 特記所見 없었다.

Adjuvant 注射部位의 脂質性 肉芽腫形成은 注射 1~2 日後부터 注射部를 中心으로 하여 皮下組織에 漸大性小 結節이 出現하기 시작하였고, 이들의 境界는 分明하여 졌으며, 2週 前後하여 上皮의 潰瘍을 顯示하였다. 顯微 鏡의으로는 程度의 差異를 가지고 注射部 眞皮 및 皮下 組織內에 脂肪空胞의 聚合, 脂質含有大喰食細胞의 浸潤 과 異物型 巨大細胞의 出現, 焦點性壞死, 그리고 多數

의 融合性傾向을 顯示하는 非乾酪性肉芽腫들이 全例에 서 觀察되었다. 이들 肉芽腫들은 多數의 大單核細胞와 少數의 Langhans 巨大細胞 및 脂質含有大喰食細胞로 構成되어 있었고, 中心部の 非乾酪性壞死를 顯示한 症 例도 觀察되었다. 邊緣部에 淋巴球, 形質細胞 및 纖維 母細胞로 둘러 쌓여 있었다. 2例에서는 注射部位以外의 皮膚에서 散在性으로 脂肪肉芽腫이 觀察되었다. (第3表 參照)

**Table. 3.** Histopathologic Changes of Skin in Adjuvant-Injected Control Group.

Histologic Findings	Degree of Severity				Number of Animal Affected
	-	+	++	+++	
<b>A. Epidermis</b>					
Atrophy	4	1			1
Hyperkeratosis	3	2			2
Parakeratosis	5				0
Keratotic pluggings	4	1			1
Spongiosis	5				0
Liquefaction degeneration	5				0
<b>B. Dermis</b>					
Edema of collagen	4	1			1
Sclerosis	5				0
Fragmentation of elastic fibers	5				0
Congestion	3	2			2
Hemorrhage	5				0
Lymphocytic infiltration	3	1	1		2
Histiocytic infiltration	4	1			1
Plasma cell infiltration	5				0
Neutrophilic infiltration	4	1			1
Vasculitis	5				0
<b>C. Others</b>					
Myositis	5				0
Interstitial edema	5				0
Atrophy of hair follicles	4	1			1
Atrophy of sweat & sebaceous glands	4	1			1
Lipid granulomas	0	4	1		5

**第3項 白鼠 眞皮 浮遊液 單獨注射群(第3群)**

5例의 白鼠 眞皮浮遊液單獨注射群에서는 實驗期間 或은 注射回數에 關係없이 顯微鏡의 및 肉眼的으로 特記 所見을 漏하지 않았다. 即 上皮病變은 1例에서 觀察한 角質增生을 除外하고는 全無하였음에 反하여, 眞皮病變은 5例中 1例에서 輕微한 上部浮腫, 血管周圍의 淋巴球 및 中性球浸潤과 2例에서 鬱血을 顯示하므로서 特異性 慢性 乃至 活動性 皮膚炎을 顯示하였으며, 실험기간 中의 細菌性 感染으로 看做되었다. 그中 淋巴球浸潤을 隨 伴한 症例에서는 皮下筋肉間質의 浮腫이 散在性으로 觀 察되었다. (第4表 參照)

**第4項 白鼠眞皮浮遊液-Adjuvant 注射群(第4群)**

主實驗群인 白鼠眞皮浮遊液과 Freund's complete adjuvant의 混合注射群은 他群에 比하여 比較的 明瞭 하고 進行된 皮膚所見을 顯示하였다.

(1) 上皮: 上皮萎縮은 全 25例中 22例에서 觀察되었 고 中等度以上의 比較的 瀰蔓性型은 8例이었다. 이들의 大多數는 rete ridge의 短大 乃至 扁平化를 隨伴하였으 며 角質增生을 나타내었다. 特히 後者は 背部 皮膚 組 織에서 分明하였고 그 1/3例 (8例)에서 角質栓形成이 觀察되었으나 Vitamin 欠乏性 上皮所見과는 相異하였다 顆粒層은 잘 維持되어 있었으며 異常色素沈着等은 없었 다. 드물게 觀察된 것은 細胞間浮腫(spongiosis)이었으 나 水泡形成은 없었다. 上述한 諸上皮病變을 具備한 例 은 4例에 不過하였다. 液化變性은 微弱하였고 또한 2例 에서만 觀察되었다.

(2) 眞皮: 上皮에 比해 眞皮病變은 一般的으로 더 進 行되고 瀰蔓性이었다. 膠原 特히 上部眞皮의 結締織은 全例에서 浮腫을 顯示하였고 6例를 除外하고는 輕微하 였다. 이들은 上皮基底部直下에서 더욱 分明하였으며 背部와 腹部皮膚에서의 差異點을 찾을 수 없었다. 이浮 腫으로 因하여 皮膚附屬器管 및 血管周圍間隙의 分離, 膠原의 腫脹도 있었다. 10例에서는 本實驗群의 特徵的 인 所見의 하나로 理解되었던 眞皮纖維化 或은 硬化가 觀察되었다. 그中 8例에서는 輕微하고 斑點狀으로 出現 하는데 反해 2例에서는 全層의 眞皮를 侵犯하며 前趾近

**Table 4.** Histopathologic Changes of Skin in Homogenized Rat Dermis Injected Group (Group 3)

Histologic Findings	Degree of Severity				Number of Animal Affected
	-	+	++	###	
<b>A. Epidermis</b>					
Atrophy	5				0
Hyperkeratosis	4	1			1
Parakeratosis	5				0
Keratotic pluggings	5				0
Spongiosis	5				0
Liquefaction degeneration	5				0
<b>B. Dermis</b>					
Edema of collagen	4	1			1
Sclerosis	5				0
Fragmentation of elastic fibers	5				0
Congestion	3	2			2
Lymphocytic infiltration	4	1			1
Histiocytic infiltration	5				0
Plasma cell infiltration	5				0
Neutrophils	4	1			1
Vasculitis	5				0
<b>C. Others</b>					
Myositis	5				0
Interstitial edema	4	1			1
Atrophy of hair follicles	5				0
Atrophy of sweat & sebaceous glands	5				0
Lipid granulomas	5				0

**Table 5.** Histopathologic Changes of skin in Homogenized rat dermis Adjuvant Injected Group (Group 4)

Histologic Findings	Degree of Severity				Number of Animal Affected
	-	+	++	###	
<b>A. Epidermis</b>					
Atrophy	3	14	6	2	22
Hyperkeratosis	10	18	11	5	24
Parakeratosis	18	12	0	0	12
Keratotic pluggings	17	8	0	0	8
Spongiosis	20	5	0	0	5
Liquefaction degeneration	23	2	0	0	
<b>B. Dermis</b>					
Edema of collagen	0	19	5	1	25
Sclerosis	15	8	2	0	10
Fragmentation of elastic fibers	1	18	8	3	24
Congestion	2	18	5	0	23
Lymphocytic infiltration	2	15	5	3	23
Histiocytic infiltration	4	11	8	2	21
Plasma cell infiltration	7	13	3	2	18
Neutrophilic infiltration	13	4	4	4	12
Vasculitis	20	3	2	0	5
<b>C. Others</b>					
Myositis	19	4	2	0	6
Interstitial edema	10	8	7	0	15
Atrophy of hair follicles	14	8	3	0	11
Atrophy of sweat & sebaceous glands	17	6	2	0	8
Lipid granulomas	0	2	16	4	25

位部와 前頭部에서 斑狀으로 觀察되었다. 膠原의 配列像은 大概가 上皮方向에 平行하였으나 1例에서는 縱行性傾向을 띠었다. 3例에서는 膠原纖維의 腫脹으로 因하여 肥厚性癢痕에 類似하였다. 彈力纖維의 斷切現象은 大概 斑狀이었으며 거의 全例에서 觀察되었으나 眞皮纖維化와는 並行하지 않았다. 그러나 後者가 進行性인 경우에는 斷切은 보다 廣範圍하고 吸收 消失된 症例(1例)도 觀察되었다. 血管의 擴張 및 鬱血은 非特異性所見으

로 看做되었으나 5例에서는 血管內皮細胞의 腫脹이 認知되었으며 赤血球遊出이 輕微하게 있었다. 炎性細胞의 滲出現象은 거의 大多數例에서 程度의 差異를 가지고 出現하고 있고 主細胞成分은 淋巴球, 組織球 및 形質細胞이었으며 中性球或은 偽中性球의 浸潤도 散在되어 있었다. 이들의 浸潤部位는 上部眞皮의 血管周圍性分布이었으나, 眞皮纖維化症例에서는 上皮直下에 聚集되는 傾向을 顯示하였다. 이들 細胞浸潤은 單細胞性이라기

보다 대개 混在型이었고 皮膚器官周圍에서는 오히려 輕微하였다. 中性球浸潤은 上皮潰瘍症例에 隨伴된 것이 4例, 本實驗과는 關聯이 없이 二次의 細菌性 毛囊炎에 隨伴된 것이 4例이었으며 殘餘 4例에서는 輕微하였고 他 炎性細胞에 同伴하였다. 血管炎의 所見은 5例에서 觀察되었으며 上述한 바와 같이 內皮細胞의 腫脹과 淋巴球 및 中性球의 浸潤을 呈示하였으나, 纖維素樣壞死 或은 血栓의 所見은 없었다. 中 2例에서는 血管周圍 炎의 波及으로 思慮되었다.

**Table 6.** Histopathologic Changes of Skin in Homogenized Rabbit Dermis Adjuvant Injection Group (Group 5)

Histologic Findings	Degree of Severity				Number of Animal Affected
	—	+	++	+++	
<b>A. Epidermis</b>					
Atrophy		9	1		1
Hyperkeratosis		8	2		2
Parakeratosis		10			0
Keratoic pluggings		8	2		2
Spongiosis		10			0
Liquefaction degeneration		10			0
<b>B. Dermis</b>					
Edema of collagen		7	3		3
Sclerosis		10			0
Fragmentation of elastic fibers		9	1		1
Congestion		6	4		4
Lymphocytic infiltration		7	3		3
Histiocytic infiltration		7	3		3
Plasma cell infiltration		9	1		1
Neutrophilic infiltration		9	1		1
Vasculitis		10			0
<b>C. Others</b>					
Myositis		10			0
Interstitial edema		9	1		1
Atrophy of hair follicles		8	2		2
Atrophy of sweat & sebaceous glands		9	1		1
Lipid granulomas		0	9	1	10

3) 其他: 興味로웠던 所見은 6例에서 觀察된 筋肉炎으로서, 間質組織을 따라 浸潤되어 있는 組織球, 淋巴球 및 形質細胞에 依하여 周圍筋纖維의 焦點性變性이 나타났다. 4例에서는 輕微하였으며 2例에서는 斑狀浸潤이면서 眞皮의 炎性細胞浸潤과 並行되는 所見을 呈示하였다. 그러나 間質纖維化乃至 筋細胞의 顯著한 萎縮은 없었다. 15例에서는 炎性反應이 없었으나 間質性浮腫이 있었다. 毛囊 및 汗腺, 皮脂腺의 萎縮은 眞皮硬化症에 隨伴된 症例가 많았으나 大概 輕微하였으며 毛囊周圍炎은 3例에서 觀察되었다. Adjuvant 肉芽腫의 皮內 播腫은 全無하였으나 第2群에서 指摘된 組織學的所見이 더욱 進行性이었고 中央部壞死가 顯著하였으며 表皮潰瘍을 隨伴하였다. (第5表 參照)

**第5項 家兔眞皮浮遊液-Adjuvant 注射群(第5群)**

10마리의 同 實驗群에서 焦點性 非特異性 慢性皮膚炎이 觀察된 2例를 除外하고는 第2群과 類似하였다. 即 上皮病變은 2例에서 輕微한 角質增生 및 角質栓形成이 觀察되었고 中 1例에서 焦點性 上皮萎縮을 나타내었다. 한편 眞皮에서는 10例中 3例에서 上部膠原의 浮腫이 있었으나 纖維化의 所見은 全無하였고 彈力纖維의 斷切은 1例에서 觀察되었다. 炎性反應은 1/3例에서만 輕微하게 있었으며 淋巴球 및 組織球의 血管周圍性 浸潤이 形質細胞와 混在되어 있었다. 이에 隨伴된 血管鬱血은 大概 輕微하며 內皮變化或은 血管炎을 隨伴하지 않았다. 筋肉炎症例은 없었으나, 1例에서 間質性浮腫이 認知되었다. (第6表 參照)

**第2節 皮膚以外 全身各臟器의 病理組織學的 所見**

心: 第1群과 第3群에서는 異常所見이 없었으나 第5群에서는 各 1例에서 心筋間質의 輕微한 浮腫과 焦點性 單核細胞의 浸潤이 觀察되었고, 實質細胞의 破壞는 認知되지 않았다. 本實驗群인 第4群中 2例에서는 焦點性 間質性 單核細胞浸潤以外에 心筋細胞의 斷絶 및 單細胞性 脫落(fall-out)을 隨伴하였다.

肺: 第1,3群에서는 全例에 特記所見 없었다. 그러나 第2,4,5群에서는 各 2,5,1例에서 肺胞壁의 輕微한 鬱血과 中隔의 胞厚를 나타내었으며, 이들 所見은 特히 胸膜下 肺實質에 散在된 肉芽腫周圍에서 더욱 分明하였다. 炎性細胞浸潤은 輕微하였으나 主로 氣管支周圍에 局限되었고 淋巴組織은 中等度の 增殖을 나타내었다. 其外 肺胞壁纖維化의 所見은 없었다.

肝: 第1群 및 第3群에서는 各 1例에서 肝小葉 中心帶類洞의 擴張과 赤血球의 充溢을 呈示하였다. 그러나 第2,4,5群中 約 2/3例에서는 中等及以上の 星芒細胞의 增殖과 輕한 脂質喰食能이 觀察되었고 中 1/2例에서는 肝 Glisson 被膜下 및 肝小葉間 門脈腔內에 肺에서와

同一組織像의 肉芽腫이 觀察되었다. 門脈腔內 炎症細胞 浸潤은 主로 血管周圍에서 觀察되었고 淋巴球와 組織球가 主構成細胞이었으나 드물게는 形質細胞도 觀察되었다. 實質細胞에는 特記所見 없었다.

**脾：**第 1, 3 兩群에서 脾는 正常大이었고 白髓는 比較的 잘 維持되어 있었다. 髓索을 沿하여 少數의 形質細胞가 觀察되었다. 急性脾炎의 根據는 없었다. 第 2, 4, 5 群等 Adjuvant 含有群에서는 比較的 類似한 組織反應과 程度를 나타내었다. 即 脾의 形態學的 構造는 잘 維持되어 있음에도 不拘하고 淋巴濾胞의 增殖 濾胞芽中心內 核分裂의 增加 濾胞周圍의 中型 淋巴球의 集結, 赤髓의 鬱血, 類洞配列細胞 및 網狀細胞의 增殖 및 肥厚가 거의 全例에서 觀察되었으며 形質細胞의 數도 增加되었다. 比로 肉芽腫은 없었으나 脂質含有 喰食球는 多數 觀察되었다. 脾中心動脈의 肥厚는 없었다.

**腎：**第 1, 3群에서 兩側腎 共히 特記所見을 顯示하지 않았다. 그러나 Adjuvant 含有群(第 2, 4, 5群)에서는 組織浮遊液의 混合에 相關없이 各 1乃至 3例에서 焦點性이며 主로 間質性 小圓形 細胞의 浸潤이 있었고 血管周圍性이었다. 肉芽腫은 第 2群에서 1例, 第 4群에서는 4例 第 5群에서는 2例가 觀察되었다. 絲球體 基底膜이나 mesangium의 肥厚 或은 細胞成分의 增加는 없었다. 間質內 血管 및 細尿管은 잘 維持되어 있었다.

**食道：**粘膜 粘膜下組織 筋層에 特記所見이 없었으며 纖維化는 全無하였다.

**副腎：**第 1, 3群에서 特記所見 없었다. 殘餘群에서는 거의 全例에서 類洞의 充血 및 內皮細胞의 腫脹이 觀察되었으나 輕微하였고 皮質細胞의 變化는 없었다. 第 4 群中 2例에서 肉芽腫이 觀察되었다.

**腦：**第 2群中 1例에서 그리고 第 4群과 第 5群中 3例에서 各各 大腦皮質部의 焦點性 膠細胞 增殖과 微細한 膠結節이 觀察되었다. 그러나 炎症細胞의 血管周圍浸潤, 脫髓鞘 或은 神經細胞의 變性等은 없었다.

**關節：**第 2, 4, 5群 動物中 各 3例, 5例, 2例에서 滑膜의 增殖性炎症所見을 顯示하였다. 足趾에서 取한 切片들은 結締組織의 增殖, 浮腫 및 單核球性細胞浸潤을 隨伴하였으나 形質細胞浸潤은 極히 微弱하였다.

### 總括 및 考按

本實驗을 通하여, 白鼠眞皮-Adjuvant 浮遊液 注射群(第 4群)에서 觀察된 眞皮의 滲出性 및 硬化性病變은 이에 隨伴된 上皮萎縮, 角化異常과 共히 白鼠眞皮抗原에 依한 白鼠의 非感染性 慢性皮膚炎 임을 提示하고 있다. 이에 反하여 眞皮單獨注射群(第 3群) 및 家兔眞皮 Adjuvant 浮遊液注射(第 5群)들은 一般的으로 正常對

照群(第 1群) 및 Adjuvant 單獨注射群(第 2群)에 類似하거나 同質的인 皮膚所見을 顯示하므로써 本實驗의 種屬特異性을 暗示하며, 그리고 全 實驗群을 通하여 數個部位結締織以外 全身各臟器 및 組織에서는 Adjuvant 自體에 對한 反應以外 免疫學的 交叉反應의 充分한 病理組織學的 根據를 觀察할 수가 없으므로써 臟器特異性의 免疫學的意義를 窺받치고 있다.

主實驗群(第 4群)의 主要 病理學的所見은 크게 두가지로 要約될 수가 있다. 即 25例의 3/5 (15例)에서의 慢性滲出性炎症病變과 2/5(9例)…… 觀察된 眞皮硬化性病變으로서, 移行型에 該當하는 所見은 2例에서 觀察되었다. 前者 即 滲出性 炎症所見의 경우 이들은 人體에서 頻繁히 觀察되는 慢性非特異性皮膚炎과 同質的인 變化이기도 하나<sup>47)</sup> 筋變化的 存在와 더불어 皮膚筋炎 或은 鞏皮症의 早期所見<sup>48)</sup>에 類似하였으며 後者의 경우 肥厚性 膠原들의 濃縮 및 纖維化와 이에 隨伴된 炎症反應 및 上皮變化는 晚期 鞏皮症에 類似하므로써 既히 研究되어 온 諸 免疫學的觀察과 더불어 上述한 病變은 眞皮 或은 그 構成組織成分에 依한 自家免疫學的 病變의 發生機轉을 暗示한다고 思料된다. 比로 皮膚의 主要機能의 하나로서의 生體保護機轉 때문에 받는 無數한 外部的인 刺戟이 Adjuvant의 補助的 役割에 힘입어 慢性皮膚炎을 誘起시킬 수도 있겠으나 第 3群에서 觀察된 所見은 散發的 上皮 및 眞皮의 變化로서 그 免疫學的 意者를 形態學으로 示唆할 수는 없다. 1例의 炎症變化를 自然發生的인 自家免疫病變으로 理解할 수 있는 根據는 Wilhelmj等<sup>45)</sup>에 依한 實驗에서도 暗示되고 있다. 即 그들은 自家免疫에 關한 一連의 實驗研究中 大量的의 adjuvant를 注射받은 動物의 一部에서, 比로 皮膚浮遊液이 含有되어 있지 않은 경우에도 自家免疫反應이 出現하는 것을 觀察하였다. 이러한 事實은 充分한 量의 Adjuvant 存在만으로서 餘外的 外因性 抗原의 投與이든 自家抗原性 局所皮膚抗原을 生成시킬 수 있음을 暗示할 수 있겠다. 同時에 Boyden(1964)<sup>49)</sup>에 依해 指摘된 바와 같이 皮膚는 自家抗原의 唯一한 源泉이 아니고 이들 抗原과 關聯되는 自然發生的인 自家免疫狀態를 推定하였으며 皮膚損傷에 對한 正常炎症反應도 이에 加擔하리라고 示唆하여 著者의 意見과 비슷한 結論을 내리고 있다.

皮膚의 數三 慢性炎症이 自家感作에 依하여 誘起될 수 있으리라는 可能性은 1921年 whitfield에 依하여 처음 言及되었으나 皮膚의 自家抗原性에 對한 信憑性이 있는 實驗的 研究는 Voisen & Mauer(1955)<sup>45)</sup>에 依해 이루어 졌다. 그들은 Freund's complete adjuvant에 同種

皮膚浮遊液을 섞어注射된動物에게皮膚同種移植을 하였을 때拒否現象이 더욱促進되는 것을報告하였다. 拒否現象自體보다도移植된動物에脫毛症等을包含한斑狀의 Scaly dermatosis를記述하였으며, 또顯微鏡的으로同種移植拒否現象과 거의區別이不可能한反應에依하여自家移植片을拒否하는現象을觀察하였다.

또한 Chytilova & Kulhanek (1960)<sup>51)</sup> 동도家兔皮膚에對한自家感作的實驗의誘起에成功하였다. 이事實은人體에서拒否現象을 일으킨3例의自家皮膚移植에 있어서拒否된移植片의反應은同種皮膚移植의拒否現象과類似한組織像을呈示하며,皮膚에對한循環抗體가各例에서證明되었으나移植片이成功的으로 "take"된個體의血清에서는循環抗體를檢出하지 못하였다. 이러한結果에影響을 받아 Wilhelmj 等 (1962)<sup>46)</sup>은皮膚抗原과 Freund's Adjuvant를混合皮內注射하여實驗動物인 Guinea pig를 미리免疫시키고同一皮膚抗原을再注射하므로써皮膚抗原에對한過敏現象을證明하였다. 이러한皮膚反應檢査에依한結果以外에도 그들은免疫된動物이局所脫毛症을隨伴하는甚한皮膚病變을觀察하였으며 Voison 等 (1955)<sup>45)</sup>에依해報告된所見에類似함을示唆하였다. 그러나著者の實驗例中에는3例에서만이中等度の毛囊萎縮이觀察되었으며肉眼的으로脫毛現象을呈示하지 않았던點은 아마도實驗期間이比較的 짧고 또雜種白鼠를使用하였던 것에部分的으로 그理由가 있으리라思料되었으며, 또8例에서輕微하나마毛囊萎縮이皮膚의眞皮硬化에隨伴된點이 이를補完하고 있다. 한편 Wilhelmj 等<sup>46)</sup>의實驗例에서는部位에 따라相異한抗原特殊性을가짐을暗示하였다. 即實驗動物의背部에서採取한皮膚組織으로免疫시켰을 때脫毛 및 Dermatitis가背部側에서 가장甚하고,腹部皮膚를抗原材料로使用한 경우에는 그病變이腋窩部 鼠蹊部 四足趾 上端部に局限되는 것을觀察하였으나, 著者の實驗中第4群에施行한類似한方法은 이를 뒷받침하지 못하고病變의部位나 그程度에有意한差異를 내지 못하였다.

以上の本實驗成績을土台로 하여實驗的皮膚炎이自家免疫學的機轉에起因한다는結論을正當化시키기 위해서는免疫學的面에서의 Koch의假定이說定滿足되어야 하며, 따라서

첫째,人體慢性皮膚炎患者의血清內에或種의免疫學的反應이 모든症例의 어느時期에出現해야 하고

둘째,純粹皮膚抗原을實驗動物에注射하여人體의疾患과類似한病變을誘起시켜야 하며,

셋째, 그病變內에서抗原—抗體反應을觀察해야 할 것이다.

第1要件에關한研究는前述한 바와같이 Chytilove 等 (1962)<sup>51)</sup>의皮膚移植檢索例에서循環抗體가證明되고, 또 Parish (1960)<sup>50)</sup>는여러가지種類의皮膚疾患을 가진 돼지 303例에對한血清學的檢査를施行하고 그中6例에서는皮膚抽出物로被覆된 tanned RBC의陽性凝集反應을觀察하였다. 또 Walker & Benditt (1943)<sup>35)</sup>는鞏皮症患者에서  $\gamma$ -globulin 上昇이 있음을觀察하였으며, Farmer 等 (1960)<sup>53)</sup> Tuffanelli 等 (1961)<sup>54)</sup>의血清學的異常所見의重要性에對한考察以外에도 Clark 等 (1971)<sup>55)</sup>은419例의鞏皮症과 27例의鞏皮症性筋炎에關한臨床的的研究中에서 26%가  $\gamma$ -globulin의增加, Rheumatoid factor 出現, L-E 現象의頻發等을 나타낸다고 하므로써血清學的意義는局所性이든全身性疾患이든存在하는 것으로思料된다.

第2要件에關해서는本實驗群에서滲出性 및 硬化性皮膚炎의所見을提示하므로써大多數의原因不明의皮膚炎이그러하듯非特異性炎과鞏皮症의所見에類似하거나一致되며 이는 Wilhelmj 等 (1962)<sup>46)</sup>에서觀察되고示唆所見에依해充分히補完되고 있다. 病變이均一한樣相을呈示하지 못한理由는眞皮組織의多樣한組織에依한注射된組織抗原의均質性的缺如에依存한 것으로考慮된다.

또하나考慮되어야 할事實은同一眞皮性組織이라 할지라도膠原, Polysaccharide, 網狀 및 彈力纖維의含有에依한影響이라 하겠다. Heller 等 (1959, 1960, 1963)<sup>59), 58)</sup>은結締織可溶性抽出物에對한特殊免疫反應을 얻었는데成功하였다. 즉 그들은螢光抗體法에依해서抗體沈着은膠原에局限되지 않고網狀纖維에서도觀察되나兩者는化學的으로 거의同一하기 때문에問題視되지 않으리라고解釋하였다. 그러나彈力纖維는上記沈着과 달라서交叉反應을 나타내지 않음을追加하였다. 그에反해서 Watson 等 (1954)<sup>59)</sup>은獲得된抗體가膠原에特殊性을 가지며他蛋白質이나 Polysaccharide에依한抗原製劑過程中的混在의結果가아님을強調하였다.

셋째要件에關해서는尙今相異한論議가進行되므로써統一된知見을參照키困難하나 적어도 Heller 等의實驗에依한螢光抗體檢出이 이를支援하고 있다.

#### ※ 白鼠 眞皮組織과의交叉反應

第4群에서 나타나는全身各臟器 및 組織反應은第2群 및 5群과質的 및 量的으로金 (1967)<sup>4)</sup>에서 관찰된 소견과大概一致하고 있으며臨床的으로期待되는食道肝, 心等에서의滲出性或은纖維化性病變은 거의觀察되지 않았고 또出現한病理組織學的所見도 Adjuvant 肉芽腫或은 이에關聯된變化로理解되었다.



但興味로웠던事實은 Adjuvant 注射部位의 壞死, 表皮脫落 및 二次의 細菌感染의 程度가 尤甚하였고 또 그 部位에서 頻繁히 觀察되는 脈管炎은 李 (1968)에 依해 指摘된 바와 같이 即刻性 過敏症 乃至 Arthus 現象의 誘起를 暗示하였다.

## 結 論

原因未詳의 慢性 皮膚炎性疾患의 發生機轉을 理解하기 위하여 白鼠에게 同種 및 異種 皮膚眞皮組織 浮遊液을 adjuvant 와 混合하여 一定期間皮內에 注射하고 遠隔皮膚 및 全身各臟器에 出現하는 變化를 病理組織學的으로 觀察 分析하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 全實驗群中 比較的 分明하고 意義있는 皮膚變化가 同種 眞皮-Adjuvant 浮遊液 注射群에서 觀察되었다.
2. 同種眞皮組織浮遊液과 Freund's Complete Adjuvant 混合液 注射群에서 觀察된 主要病理組織學的의 所見으로서는 表皮의 角化增生, 角化不全, 角質栓形性, 萎縮 및 焦點性 液化變性이었고 眞皮에서는 膠原纖維의 浮腫, 結締織의 增殖, 彈力纖維斷切, 單核細胞 淋巴球 및 形質細胞의 浸潤, 皮下組織의 脈管炎 및 間質性筋炎 등이 觀察되었다.
3. 上述한 所見을 綜合하면 部分的으로 人體 鞏皮症, 皮膚筋炎等 一連의 膠原疾患의 皮膚所見과 類似하였다.
4. 同種眞皮組織과 Adjuvant 混合注射群에서는 注射部位의 보다 甚한 肉芽種病變 및 壞死를 呈하였으며 Arthus 現象을 疑心케 하는 所見이 觀察되었다.
5. 白鼠全身 各臟器 및 組織과의 交叉反應은 認知되지 않았다.
6. 白鼠 眞皮 浮遊液 單獨注射群 및 家兔 眞皮-Adjuvant 浮遊液注射群에서는 皮膚病變에 全無하거나 非特異性이었다.
7. Adjuvant 含有液 注射群들에서는 共通的으로 皮膚, 肺, 肝, 腎, 副腎, 淋巴節等에 同質의인 非乾酪性 肉芽腫形成과 網狀內皮系統의 甚한 增殖 및 淋巴球와 形質細胞의 浸潤을 呈示하였다.

以上の 實驗結果는 人體에서 觀察되는 原因不明의 慢性皮膚炎 내지 鞏皮症, 皮膚筋炎等 一連의 膠原疾患의 發生機轉을 理解하는데 있어서, 眞皮性組織抗原의 部分的 或은 間接的 免疫學的 關與를 推測케 하는 것이라고 생각된다.

(本 論文을 맺음에 있어 始終 간곡한 指導와 校閱을 하여주시신 李濟九教授께 深甚한 感謝를 드리며, 아울러 病理學敎室 여러분의 助言과 協助에 謝意를 表합니다)

## Authors' Resume

### An Experimental Study on Skin Lesions in Rats Induced by Repeated Injections of Homologous and Heterologous Dermal Tissue with Adjuvant

Chan Ok Kim, M. D. and Chae Koo Lee, M. D.

(Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University)

An experimental study on dermatopathologic changes in albino rats induced by repeated injections of homologous and heterologous dermal tissue with Freund's complete adjuvant is carried out, as an attempt to produce immunologically related chronic dermatitis and to clarify the nature and significance of this type of lesion in morphological viewpoint.

Followings are the results:

1. A reliable pathologic alterations of skin is only observed in the group of animals that were injected with homogenized rat dermal suspension with adjuvant.
2. Major histopathologic changes of epidermis present hyperkeratosis, parakeratosis, keratotic pluggings, atrophy, and focal fraying and disruption of the basement membrane and a rare liquefaction. In the dermis are moderate degree of sclerosis, aggregates of mixed inflammatory cells, especially around small vasculatures, subepidermal edema and focal vasculitis. Interstitial myositis is another association. These forms of changes are able to divide the lesions in two groups: cellular exudative and dermal sclerotic.
3. The cellular exudative from is of a chronic non-specific dermatitis similar to that of human disorder, and the dermal sclerotic variety resembles scleroderma and/or dermatomyositis.
4. Adjuvant granulomas and their necroses are more extensive in the same group of animals, and often suggestive Arthus phenomenon is manifest near the site of injection.
5. Systemic tissue alteration is not apparent in relation to immunological cross reaction with dermal

collagen, except for the presence of adjuvant reaction.

From the above morphologic features, the experimental dermatitis presently described exhibits many similarities to those of chronic dermatitis of unknown etiology and/or to scleroderma-dermatomyositis line, and it is suggested that an immunological process may anticipate in one of the pathogenic pathway of human chronic dermatitis.

### REFERENCES

- 1) 金教英 : 同種肺組織 및 Adjuvant 反復注射家兔의 肺病變에 關한 病理組織學的研究. 中央醫學 15: 301, 1968.
- 2) 金炳駿 : 同種 及 異種腦組織反復注射에 依한 實驗的 腦脊髓炎에 關한 研究 中央醫學 17:51, 1969.
- 3) 金相雨 : 同種淋巴組織 및 Adjuvant 反復注射白鼠의 淋巴節結節病變에 關한 病理組織學的研究. 서울의대잡지 11:49, 1970.
- 4) 金勇一 : 同種 및 異種胃粘膜組織의 反復注射에 依한 白鼠胃病變에 關한 實驗的研究. 서울의대잡지 8:21, 1967.
- 5) 金泰鎮 : 同種 및 異種前立腺組織反復注射에 依한 實驗的前立腺炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌, 7: 61, 1966.
- 6) 孫槿贊 : 同種 및 異種肝組織의 反復注射에 依한 實驗的 肝炎에 關한 研究. 서울醫大雜誌 10:75, 1969.
- 7) 宋運永 : 同種 및 異種副腎組織의 反復注射에 依한 實驗的 副腎炎에 關한 研究. 大韓病理學會 第 次學術大會 抄錄集 1967.
- 8) 申鉉守 : 同種 및 異種心組織反復注射에 依한 實驗的 心炎에 關한 研究. 서울의대잡지 10:31, 1969.
- 9) Brandt, R., Guth, H. & Mueller, R. : Zur Frage der Organspezifität von lipoid Antikoerpern. Klin. Wchnschr. Berl., 5:665, 1926.
- 10) Hurst, E. W. : The effect of injection of normal brain emulsions into rabbits, with special reference to the etiology of the paralytic accidents of anti-rabic treatment. J. Hyg., 82:33, 1932.
- 11) Rivers, T. M. & Schwentker, F. F. : Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. J. Exp. Med., 61:689, 1935.
- 12) Freund, J. & McDermott, K. : Sensitization to horse serum by means of adjuvant. Proc. Exp. Biol. & Med., 49:548, 1942.
- 13) Waksman, B. H. & Adams, R. D. : A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig and rabbit. Am. J. Path., 41:135, 1962.
- 14) Freund, J., Lipton, M. M. & Thompson, G. E. : Aspermatogenesis in the guinea pigs induced by testicular tissue and adjuvants. J. Exp. Med., 97:711, 1953.
- 15) Freund, J., Lipton, M. M. & Thompson, G. E. : Impairment of spermatogenesis in the rat after cutaneous injection of testicular suspension with complete adjuvants. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 87-408, 1954.
- 16) Witebsky, E. & Rose, N. R. : Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. J. Immunol. 79:408, 1956.
- 17) Witebsky, E. & Rose, N. R. : Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extract. J. Immunol., 76:417, 1956.
- 18) Taylor, K. B. : Inhibition of Intrinsic factor by 106, pernicious anemia sera. Lancet, ii:1959.
- 19) Colover, J. & Glynn, : Experimental iso-immune adrenitis. Immunology, 1:172, 1958.
- 20) Growle, V. J. : Delayed hypersensitivity in health and diseases. Charls C. Thomas, Springfield, 1962.
- 21) Ross, N. R. : Metzgar, R. S. & Witebsky, E. : Studies on organ specificity. XI. Isoantigens of rabbit pancreas. J. Immunol., 85:775, 1960.
- 22) Behar, A. J. & TAL, C. : Experimental liver necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant. J. Path. Bact., 77: 591, 1959.
- 23) Aronson, S. B. & Zweigert, P. : Immunological testing in homoimmune uveitis in the guinea pig. Am. J. Ophthal., 51:329, 1961.
- 24) 崔丙昊 : 同種 및 異種筋肉斗 Adjuvant 反復注射로 因한 家兔 筋肉組織變化에 關한 研究. 中央醫學 4:495, 1963.
- 25) Gery, I. & Davies, A. M. : Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart. J. Immunol., 87:537, 1961.

- 26) 李珍鎬：出版中
- 27) Glynn, & Holborow, E. J. : *Autoimmunity and Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.*
- 28) Hopps, H. C. : *Hypersensitivity diseases, In: Pathology, edited by Anderson, W. A. D., vol. 1, 5th ed., The C. V. Mosby Co., 1966.*
- 29) Humphrey, J.H. & White, J.H. & White, R. G. : *Immunology for students of Medicine. 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.*
- 30) Rose, N.R. & Taylor, K.B. : *The autoimmune diseases. Med. Clin. North Am., 49:1975, 1966.*
- 31) Asherson, G.H. : *Antibodies against nuclear and cytoplasmic constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases. Brit. J. exp. Path. 40:209, 1959.*
- 32) Beck, J.S. : *Variations in the morphological patterns of autoimmune nuclear fluorescence. Lancet i: 1203, 1961.*
- 33) Fishar, E.R. & Rodnan, G.P. : *Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis: an electron microscopic, histochemical and immunohistochemical study. Artch. Rheum. 3:536, 1960.*
- 34) Orahona, M.L. & Albano, O. : *Systemic progressive sclerosis (or visceral scleroderma). Review of literature and report of cases. Acta med. scand. 160, suppl. 333, 1958.*
- 35) Walker, S.A. & Benditt, E.P. : *An electrophoretic study of the serum proteins in scleroderma. Proc. Soc. exp. biol. Med., N.Y. 67:504, 1948.*
- 36) Kellgren J.H. & Ball, J. : *Clinical significance of the rheumatoid serum factor. Brit. Med. J. i, 523, 1959.*
- 37) Spencer, S.K and Winkelmann, R.K. *Immunoglobulin in scleroderma. Mayo Clinic Proceeding, 46: 108, 1971.*
- 38) Arnold, H.L. & Tilden, I.L. : *Fatal scleroderma with L.E. phenomenon. Report of a case. Arch. Dermat. 76: 427, 1959.*
- 39) Stastny, P., Stenbridge, V.A. & Ziff, M. : *Homologous diseases in the adult rat, a model for autoimmune disease. I. General features and cutaneous lesions. J. Exp. Med. 118:635, 1963.*
- 40) Bardawil, W.A., Toy, B.L., Galins N, & Bayles T.B. : *Disseminated lupus erythematosus, scleroderma and dermatomyositis as manifestations of sensitisation to D.N.A. protein. I. An immunohistochemical approach. Amer. J. Path. 34: 607, 1958.*
- 41) Grace, J.T. Jr. & Dao, T.L. : *Dermatomyositis in cancer. A possible etiological mechanism. Cancer, 12:648, 1959.*
- 42) Curtis, A.C., Heckaman, J.H. & Wheel, A. H. : *Study of the autoimmune reaction in dermatomyositis. J. Amer. Med. Ass. 178, 571, 1961.*
- 43) Rundle, L.G. & Sparks, F.P. : *Thymoma and dermatomyositis. A disease entity. Arch. Path. 75:276, 1963.*
- 44) Shelly, W.B. & Hurley, H.J. : *An unusual autoimmune syndrome: Erythema annulare centrifugum, generalized pigmentation and breast hypertrophy. Arch. Derm. 81:889, 1960.*
- 45) Voisen, G. & Maurer, P. : *Rejection of autografts after immunization with skin. Sem. Hop. Paris 31:1909, 1955.*
- 46) Wilhelmj, C.M. Jr., Kierland, R.R. & Owen, C. A. Jr. : *Production of hypersensitivity to skin in animals. Arch. Derm. 85:191, 1962.*
- 47) Lever, W.F. : *Histopathology of the skin. 4th ed., Lippincott co., 1968.*
- 48) Winkelmann, R.K. : *Classification and pathogenesis of scleroderma. Mayo Clinic Proceedings. 46:83, 1971.*
- 49) Royden S.V. : *Autoimmunity and inflammation. Natur (Lond.) 201, 200, 196 1964.*
- 50) Whitfield A. : *Some points on the aetiology of skin disease. Lecture II. Lancet ii' 122, 1921.*
- 51) Chytilova, M. & Kulhanek, V. : *Skin auto-antibodies and unsuccessful autotransplantation following immunization with freeze-dried homologous skin. Plastic Reconstr. Surg. 26:106, 1960.*
- 52) Parish W.E., *Autosensitization to skin. In Progress in the Biological Sciences in relation to Dermatology, p. 259, Ed. Rook A. Cambridge University Press, 1960.*
- 53) Farmer, R.G., Gifford, R.W. Jr., & Hines,

- E. A. Jr. : *Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. A study of 271 cases. Circulation* 21:1088, 1960.
- 54) Tuffanelli, D. L., and Winkelmann, R. K. : *Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch. Derm.* 84:359, 1961.
- 55) Clark, J. A., Winkelmann, R. K., and Ward, L. E. : *Serologic alterations in scleroderma and sclerodermatomy ositis. Mayo Clinic Proceedings* 46:104, 1971.
- 56) Heller P., Yakulis V. J. & Zimmerman H. G. : *Antigenicity of connective tissue extracts. Proc. Soc. exp. Med. N. Y.* 101, 509, 1959.
- 57) Heller P. & Yakulis V. J. : *Antigenicity of connective tissue extracts, II. Stimulation of auto- and iso-antibodies by heterologous antigen. Proc. Soc. exp. biol. Med., N. Y.* 104, 560, 1960.
- 58) Heller P. & Yanklis V. J. : *Auto-antigenicity of connective tissue extracts. Soc. exp. biol. Med., N. Y.* 112, 1064, 1963.
- 59) Watson, R. F., Rothbard, S. & Vanamee, P. : *The antigenicity of rat collagen, J. exp. Med.* 99:535, 1954.
- 60) 李尙國 : 可溶性抗原—抗體複合體의 注射에 依한 骨骼筋 皮膚 및 皮下組織의 病理組織學的變化. 서울대학교 論文集 醫藥系 第19輯. 1968.

---

#### Legend for Figures

- Fig. 1.** Skin from abdominal wall. Group 4.  
There is only minimal inflammatory cell infiltration in the upper dermis as well as subepidermal edema. H-E,  $\times 100$ .
- Fig. 2:** Skin from groin. Group 4.  
Epidermis is slightly spongiotic and mild diffuse mononuclear cell infiltration is apparent. H-E,  $\times 100$ .
- Fig. 3:** skin from back. Group 4.  
Hyperkeratosis, atrophy of epidermis and localized dermal sclerosis are seen. H-E,  $\times 100$ .
- Fig. 4:** Skin from flank. Group 4.  
Dermal sclerosis is more advanced, and mild cellular infiltration is mostly confined to upper dermis. H-E,  $\times 100$ .
- Fig. 5:** Skin from abdominal wall. Group 4.  
Besides hyperkeratosis and keratotic pluggings are perivascular collection of mixed inflammatory cells. H-E,  $\times 100$ .
- Fig. 6:** Subcutaneous tissue from back. Group 4.  
The inflammatory cells infiltrate around intermuscular spaces where focal vasculitis is demonstrable. H-E,  $\times 100$ .

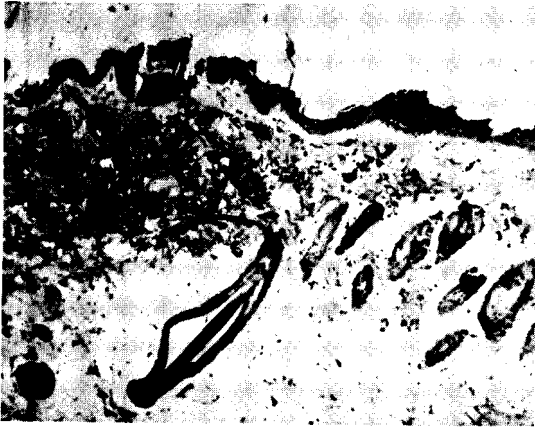


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

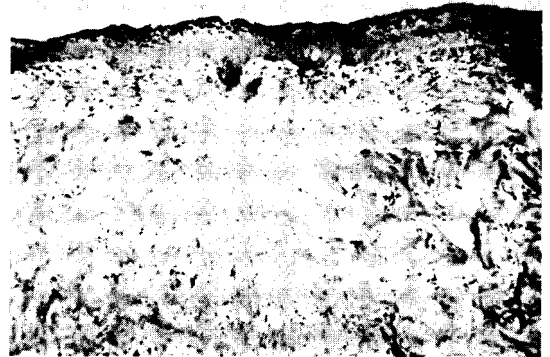


Fig. 4



Fig. 5

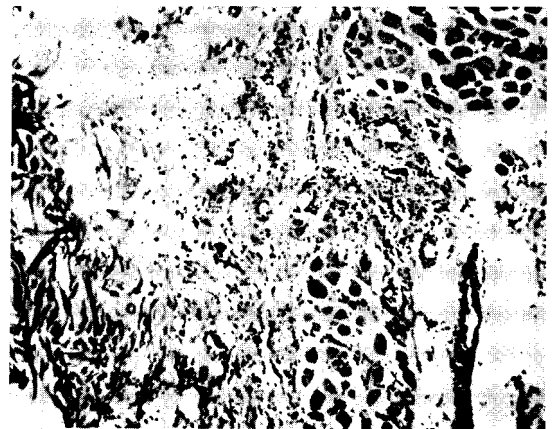


Fig. 6