

同種及異種胃粘膜組織의 反復注射에 依한 白鼠胃病變에 關한 實驗的研究*

An Experimental Study on Gastric Lesions in Rats Induced by Repeated Injections
of Homologous and Heterologous Gastric Mucosa with Adjuvant

서울大學校 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

金 勇 一

目 次

緒論

實驗材料 및 方法

實驗成績

第1節 胃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 白鼠胃粘膜 浮遊液 單獨注射群

第4項 白鼠胃粘膜—adjuvant 浮遊液 注射群

第5項 家兔胃粘膜—adjuvant 浮遊液 注射群

※壁細胞의 出現狀況

※肥胖細胞의 出現狀況

第2節 胃以外 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

個體自身의 組織에 對한 免疫學의 寬容性(immunological tolerance)의 消失로 말미암아 自身의 組織 혹은 그 生成物에 對해서 抗原을 만들게 되거나 感作될 수 있다¹⁰는 假說은, 여러 가지 複雜한 刺激에 依한 生體細胞의 損傷과 이에 隨伴된 正常細胞成分의 分解乃至破壞로 因하여 出現하는 物質이 自體組織에 抗原性을 갖고 抗原—抗體系에 加擔함으로서 組織反應이 起起될 수 있다는 一連의 實驗的研究를 土臺로 하여, 病因未詳의 人體慢性炎症의 疾病過程을 理解하는데에 貢獻한 바 적지 않다^{10,11}. 特히 最近 數年동안의 免疫學의 分野의 方法論의 括目할만한 發展과 自家免疫(auto-

immunity) 概念에 對한 基礎醫學的 補遺는 臨床의 觀察과 더불어 實驗的 自家免疫性病變에 相應하는 人體疾患의 本態를 追求코자 하는데에 甚大한 影響을 끼쳤다.

이러한 自家免疫 概念이 人體病理의 여러 面에서 廣範圍하게 考慮됨에 따라, ① 血液學의 疾患群으로서는 後天性 溶血性貧血(acquired hemolytic anemia), 特發性血小板減少性 紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura), 輸血性 白血球減少症(transfusion leukopenia); ② 組織抗原에 依한 疾患群으로서는 過敏性 腦髓炎(alergic encephalomyelitis), 狂犬病豫防接種反應, 過敏性 神經炎, 甲狀腺炎, 造精機能減少症(aspermatogenesis), 眼球葡萄膜炎, 皮膚炎, 關節炎, 副腎炎; 그리고 ③ 組織 혹은 血清抗原에 依한 疾患으로서는 全身性 紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus), macroglobulinemia, 狼瘡樣肝炎(lupoid hepatitis), 异마치스 樣關節炎, Hashimoto氏病들이 現時 自家免疫疾患으로 理解되고 體系化되어 가고 있다^{10,29,35,36,68}. 實驗的 觀察에 있어서는 Brandt⁸等, Hurst³⁷, Rivers⁶⁵의 腦—食鹽水 浮遊液反復注射에 依한 腦病變 發生을 嘴矢로 하여 臟器 및 種屬特異性(organ and species specificity)과 關聯된 數많은 研究業績이 報告, 追加되어 왔다. 更우이 Freund에 依한 Freund型 adjuvant²²의 發展에 힘 입어 特定臟器의 遲延性過敏性反應(delayed hypersensitivity reaction)을 比較的 短時日內에 그리고 均一하게 誘起시킬 수 있게 되었던 바^{29,77}, 同種 혹은 異種組織에 Freund's adjuvant를 添加 反復注射 함으로써 猿, 犬, 家兔, 海猿, マウス, 白鼠等의 實驗動物에게 腦⁸⁶, 肺^{24,25}, 甲狀腺^{88,89}, 副腎^{16,75,76}, 皮膚^{13,47}, 肺^{19,45}, 腎^{26,33}, 膝⁶⁷, 肝^{6,74}, 葡萄膜³, 筋肉¹², 心^{27,72}, 前立腺⁴⁸等의 種屬 및 臟器特異性炎을 發生시키는데 部分의으로 成功하였고, 人體該當臟器의 原因不明疾患의 本態와 發生機轉을 究明코자 하는企圖를 繼續하고 있다.

*本論文의 要旨는 1967년 10月 14日 大韓病理學會 第19次學術大會席上에서 發表되었음.

한便 胃腸管系疾患에 對한 疾因論的研究趨勢에 있어서의 免疫學的 見解는 食物, 藥物 혹은 摄取된 細菌等 外因의 要因과 關聯하여 消化管系 allergy研究에 寄與한 바 적지 않았다^{1, 30, 41, 43, 49}. 그러나 近年에 있어서의 自家抗體의 檢出, 免疫螢光法의 導入, 剖檢材料의 再分析等은 原因不明의 數三胃腸管系疾患을 自家免疫學的 疾病過程으로 理解こじ 하는데에 關聯된 많은 問題點을 解決하였다. 特히 萎縮性胃炎, 惡性貧血, 限局性廈門炎, 潰瘍性結腸炎等을 實驗의 으로 誘起시키려는 努力이 꾸준히 備注되어 왔음에도 不拘하고 尚今 免疫學的 分野의 進展以外에는 成功치 못하고 있으며^{49, 50, 61}, 또 出現可能한 形態學的 所見에 關해서도 現時 韓國 및 歐美文獻上 그 知見을 參照하기 困難하다.

胃에 있어서는 그 生理化學的 機能의 難解點이 山積되어¹⁷ 人體의 慢性萎縮性胃炎, 或은 惡性貧血의 胃病變等의 原因乃至 成因을追求하기가 困難하며, 年齡의 增加, 急性胃炎의 持續, 胃刺戟物의 反復攝取, 酒精 및 藥物의 摄取, 溫度의 變化, 胃內容物停滯, 十二指腸性返流, 內分泌障礙, 循環障礙, 過敏症, 染養障礙, 放射線障碍, 自律神經性影響 等이 그 原因의 要因乃至 補助的 要素로 考慮되고 있으나, 病理組織學의 뒷받침을 못 받고 있다⁵⁵. 그러나 最近 慢性萎縮性胃炎과 惡性貧血患者의 血清에서 胃粘膜 壁細胞(parietal cell) 및 內因性因子(intrinsic factor)에 對한 循環抗體가 各各 證明되고 있을 뿐 아니라^{38, 40}, 自家免疫性疾患으로서의 豐富하고도 充分한 根據를 가지고 있는 甲狀腺炎과 惡性貧血 或은 慢性萎縮性胃炎間의 臨床的 關聯에 對한 認識이 높아져 가고 있으며^{20, 87}, 實際로 甲狀腺機能低下症患者에서의 頻繁한 無酸症의 發生^{38, 40}, Hashimoto氏病에서의 抗一壁細胞抗體(anti-parietal cell antibody)의 出現⁴⁰ 等이 記載되고 있다.

이러한 人體病理學的面에서의 胃炎의 自家免疫性機轉을 確認하기 为하여 Taylor⁷⁹, Wynn Williams⁹¹, Richardson 등⁶⁴은 數三動物에게 同種胃組織抗原을 使用한 實驗의 胃炎을 일으키려고 試圖하였으나, 形態學的 根據를 提示할 수 없다고 言及하거나, 報告하였으며, 또一部學者들은 自家免疫學的方法을 通한 實驗의 胃炎의 誘起可能性에 關하여 悲觀的이라고 示唆하고 있다⁴⁰. 그러나 이들은 胃粘膜의 萎縮과 渗出性炎性病變을 基本的인 組織反應으로 看做하고 이에 主觀點을 두고 있을 뿐 著者가 試圖한 壁細胞消長에 關하여는 全혀 檢索하지 않고 있다. 反面 Smith 등⁷³은 개에게 人體胃液을 精脈注射하므로서 胃液分泌抑制作用을 觀察하였고, Hennes 등³²은 同種或은 異種胃液을 Freund's adjuvant와 함께 皮內注射하므로서 可逆性인 萎縮性胃炎을 誘起하는데 成功하고 있다.

抗原-抗體反應에 依한 細胞損傷의 機轉에 關해서는 尚今 充分히 把握되어 있지 않고 있다⁴⁴. 그러나 이러한 細胞損傷의 結果는 histamine, heparin, serotonin, H-樣物質等 여러 가지 物質을 分泌하는 組織 肥胖細胞에도 影響을 주리라는 것이 推測되어 왔고⁵⁷, 特히 胃腸管에 있어서는 그들의 大量分布와 關聯하여 肥胖細胞의 胃腸管에 對한 作用이 理論的으로 暗示되어 왔다^{44, 57}. Histamine 및 H-樣物質은 胃液分泌와 密接한 關係를 가지고 있으며^{14, 30, 41, 43}, 또한 胃腸管의 即刻性過敏性反應에 主要한 役割을 하고 있을 뿐 아니라⁴⁴, histamine-抵抗性 胃酸過少症(histamine-resistant achlorhydria)에서의 胃所見이 慢性胃炎과 類似하며, 또 histamine이 胃壁細胞에 對한 刺戟中 가장 強한 刺戟이라는 Babkin(1930)의 記述⁴⁴으로 推定하건대, 肥胖細胞와 壁細胞或은 慢性(萎縮性)胃炎과의 相關도充分히 考慮될 수 있을 것이다. 그러나 實驗的自家免疫性胃病變乃至 遲延性過敏症에 있어서의 肥胖細胞의 消長에 關하여는 文獻을 引用하기 困難하다.

이에 著者は 同種及異種胃粘膜組織을 一定期間 反復注射하여 胃의 病理組織의 變化를 誘起시킬 수 있는지 알기 为하여 本實驗을 試圖하였고, 同時に 胃壁細胞와 胃 肥胖細胞의 消長을 追究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 110~130gm의 健康한 雌雄雜種白鼠로서 10日間 一定한 飼料로 條件을 調整하고 첫 3日間은 可能한 細菌性感染을 除去하기 为하여 tetracycline 5mg/日(韓獨藥品株式會社製劑)를 飼料에 混合하여 經口의 으로 投與한 後에 實驗에 使用되었다.

이들 動物을 處置內容에 따라

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: 白鼠胃粘膜浮遊液 單獨注射群

第4群: 白鼠胃粘膜-adjuvant 浮遊液 注射群

第5群: 家兔胃粘膜-adjuvant 浮遊液 注射群

의 5個群으로 大別하여 實驗하였다. 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되었다. 食水는 따로 充分히 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 滷血屠殺되었다.

2. 組織抗原 Pool :

胃粘膜浮遊液: 組織抗原性을 고르게 하기 为하여 10마리의 正常動物胃粘膜組織을 混合하여 組織抗原 Pool

을 만들었다. 即 每週마다 각 10 마리의 白鼠 및 家兔를 屠殺前 24 時間 絶食시킨 後 無菌的 操作으로 胃를 剔出하였다. 残在 胃內容物을 生理的 食鹽水로 洗滌한 後 白鼠에서는 胃腺部粘膜을, 家兔에서는 胃底部粘膜을 剝離하여 Potter-Elvehjem型 Kimax tissue homogenizer에 넣고 一定量의 生理的 食鹽水와 混合하여 1,200 回轉/1分, 3分間 homogenize한 然後에 2回 遠心沈澱시켜 上澄液을 베린 後, 沈澱物과 生理的 食鹽水를 1:1 容積比로 混合하므로서 同種及異種胃粘膜組織 浮遊液에 供하였다.

胃粘膜-Adjuvant 浮遊液: 上記 胃粘膜浮遊液을 注射直前에 Freund's adjuvant 와 1:1 容積比로 混合하여 만들었다.

3. Adjuvant:

Adjuvant로서는 美國 Difco Laboratories 製品인 Freund's Complete Adjuvant를 使用하였고, 그 成分 및 成分은 8.5ml의 Bayol F(liquid petrolatum, U.S.P.), 1.5 ml의 Arlacel A(emulsifying agent) 그리고 5mg의 killed mycobacterium butyricum으로 되어 있으며, 摄氏 4°C에서 保管使用하였다.

4. 注射方法 및 量:

實驗動物 背部 및 後頸部를 削毛하고 左右兩側 2個皮內部에 分割하여 1週間隙으로 一定期間 注射하였다.

注射量은 1各實驗群에 따라 相異하나 單獨 注射群(Adjuvant 單獨 및 白鼠胃粘膜浮遊液)에는 [0.15ml/週, 胃粘膜-Adjuvant 浮遊液 注射群에는 0.30ml/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 迅速히 10% formalin 溶液에 固定하고 paraffin 包埋하였으며 5μ內外의 切片을 만들었다. 胃에서는 小彎緣에 平行으로 5個 連續組織片을 切取剝切하였다.

染色法으로서는 ① hematoxylin-eosin 複染色, ② iron hematoxylin-phloxine 染色, ③ Mayer's mucicarmine 染色, ④ toluidine blue 染色, ⑤ periodic acid Schiff 染色, ⑥ Ziehl-Neelson 抗酸菌 染色을 施行하여 鏡檢하였다.

病變의 程度를 表示하기 為한 病理組織學의 判斷基準은

(-): 正常 或은 거의 正常

(±): 焦點性 或은 散在性이며 輕度

(+): 簾蔓性이며 輕度

(++): 中等度

(++): 高度로 表記되었다.

壁細胞의 分布 및 消長을 數의으로 表示하기 為하여

iron hematoxylin-phloxine 染色標本을 主로 使用하였고 粘膜面에 垂直으로 切斷된 小彎部切片을 擇하고 任意의 胃底部에서 10個部位의 10細胞列內에 나타나는 壁細胞의 總數를 計算하였다.

胃組織內에 出現하는 肥胖細胞에 對해서는 小彎部에 沿한 部位의 標本에서 任意의 20 粘膜 및 粘膜下組織視野(43×10 倍) 内에서 觀察되는 正常型 및 擴散型 肥胖細胞의 總數를 計算하였다.

實驗成績

第1節 胃의 病理組織學的 所見

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 胃는 각 6, 9, 12回 注射群 共히 特記 所見을 呈示하지 않았던 바 各動物의 所見을 要約하면 第1表와 같다. 腺部 胃粘膜像은 잘 維持되어 있었으며, 表面上皮의 不規則性, 胃腺構造의 破壞 및 消失, 胃小窩配列細胞(foveolar layer)의 增殖] 或은 胃腺의 腸型化生 等은 全혀 觀察되지 않았고, 壁細胞의 形態에도 特記所見 없었다. 粘膜固有層에서는 淋巴球, 好酸球(및 假好酸球), 境遇에 따라서는 形質細胞의 焦點性浸潤이 9例中 4例에서 觀察되었고, 簾蔓性 輕度以上 例는 1例도 없었다. 粘膜筋層과 粘膜下組織에서도 無視할 程度의 炎性細胞浸潤을呈示하였으며, 淋巴濾胞의 數의 增加는 全혀 認知되지 않았으나 芽中心網狀細胞의 輕微한 增殖이 1例에서 觀察되었다. 濾胞周圍 形質細胞輪은 認知되지 않았다. 粘膜下組織의 焦點性 赤血球遊出과 酒血은 1例에서만 觀察되었으며, 筋層 그리고 扁平上皮粘膜에 特記 所見 없었다.

第2項 Adjuvant 單獨 注射群(第2群)

Freund's complete adjuvant만을 單獨으로 注射한 群에서도 胃의 腺部 및 扁平上皮粘膜에 特記所見 없었던 바 第2表와 같다.

腺部粘膜固有層, 粘膜筋層, 粘膜下組織 그리고 扁平上皮의 粘膜下組織에서 淋巴球, 形質細胞 및 好酸球의 微弱한 焦點性浸潤이 觀察되었던 바, 淋巴球浸潤은 10例中 7例에서, 形質細胞浸潤은 5例, 組織球 및 好酸球浸潤은 각 4例 및 5例에서 觀察되었다. 簾蔓性小圓形細胞浸潤은 1例도 없었다. 好酸球浸潤은 4例에서 散在性輕度, 1例에서 簾蔓性 輕度로 觀察되었고, 浸潤部位 및 強度에 있어서 形質細胞와는 無關하였다. 毛細血管乃至 小靜脈은 輕微하게 擴張되고 赤血球로 充溢되어 있으며, 散在性으로 焦點性 血管周圍 赤血球遊出을呈示하였다. 血管內皮細胞는 多少腫脹되어 있었으나 增殖性 所見은 觀察되지 않았다. 其他 粘膜潰

Table 1. Histo-pathologic findings of stomach in normal control group (Group 1)

Findings	Animal No.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Frequency of injection	6	6	6	9	9	9	12	12	12	
Survival duration (days)	48	48	48	77	77	77	98	98	98	
Epithelial irregularity	—	—	—	—	—	—	±	—	—	
Destruction & disappearance of glands	—	—	±	—	—	—	—	—	—	
Foveolar layer hyperplasia	—	±	—	—	—	—	—	—	—	
Inflammatory cell infiltration	L	—	±	±	—	±	—	±	—	
	P	—	±	±	—	—	—	±	—	
	H	—	—	—	—	±	—	—	—	
	E	±	—	—	±	—	±	±	—	
Atrophic mucosa	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Intestinalization of gastric glands	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Muscularis mucosae thickening	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Edema of mucosa & submucosa	—	±	—	—	—	—	—	—	—	
Congestion of mucosa & submucosa	—	±	—	—	—	—	—	±	—	
Lymphoid follicular hyperplasia	—	—	—	—	—	—	—	±	—	

L: Lymphocytes H: Histiocytes P: Plasma cells E: Eosinophils

Table 2. Histo-pathologic findings of stomach in adjuvant group (Group 2)

Findings	Animal No.									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Frequency of injection	6	6	6	9	9	9	12	12	12	12
Survival duration (days)	64	64	64	77	77	77	98	98	98	98
Epithelial irregularity	—	—	—	—	—	±	—	±	—	—
Destruction & disappearance of glands	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Foveolar layer hyperplasia	—	—	—	—	—	±	—	—	±	—
Inflammatory cell infiltration	L	—	±	—	—	±	±	±	±	±
	P	±	—	±	—	—	±	—	—	±
	H	±	—	±	—	—	±	—	—	±
	E	±	—	—	—	+	±	—	±	—
Atrophic mucosa	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Intestinalization of gastric glands	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—
Muscularis mucosae thickening	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±
Edema of mucosa & submucosa	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±
Congestion of mucosa & submucosa	±	—	—	±	—	—	—	±	—	—
Lymphoid follicular hyperplasia	±	—	—	±	±	—	—	±	—	—

瘍, 壓縮, 胃腺의 腸型化生等은 全例에서 認知되지 않았고, 環細胞의 形態學的 所見에도 特記할 것 없었다. 胃腺配列의 不規則性, 消失, foveole 層의 過形成은 各 2例, 1例, 2例에서 焦點性으로 觀察되었다. 粘膜 및 粘膜下組織內 淋巴濾胞는 輕度로 增大되고 若干 增殖性인 所見을 呈示하였다. 扁平上皮部에도 特記所見 없었다.

第3項 白鼠 胃粘膜浮遊液 單獨 注射群 (第3群)

10例의 白鼠 胃粘膜 浮遊液 單獨注射群에서는 實驗期間 或은 注射回數에 關係없이 肉眼의 및 顯微鏡의 으로 特記所見을 呈하지 않았다 (第3表 參照). 即 粘膜組織은 거의 全例에서 잘 維持되어 있었으며 腺構造의 變化는 3例에서 輕微하게 觀察되었고 散在性이 있다. 粘膜固有層, 粘膜筋層 및 粘膜下組織의 血管周圍에서 는 極히 輕微한 焦點性 淋巴球 및 形質細胞浸潤이 各各 3例 및 4例에서 觀察되었으나, 濾胞性增殖은 1例에서 단 認知되었다. 粘膜 및 粘膜下組織의 酒血 및 浮腫은 散發的으로 各 2例에서 觀察되었으며, 그 程度도 輕微하였다. 그外 各部位에 걸쳐 正常對照群에 比하여 特記所見을 呈示하지 않았다.

第4項 白鼠 胃粘膜-Adjuvant 浮遊液注射群 (第4群)

白鼠 胃粘膜組織 浮遊液과 Freund's complete adjuvant의 混合注射群은 處置回數 및 實驗期間의 延長에 따라漸強되는 腺部粘膜病變을 呈示하였다.

(1) 粘膜: 腺部 胃粘膜은 15例中 12例에서 輕度乃至 中等度의 上皮不規則性, 腺構造의 破壞 및 消失, 胃小窩配列細胞層의 過形成 等을 呈示하였으며 增加된 小圓形細胞浸潤, 浮腫, 酒血, 腸型化生, 淋巴濾胞의 增大, 그리고 粘膜筋層의 肥厚等을 呈示하였다; 即 表面上皮는 圓柱細胞의 크기, 形態 및 核의 變動을 包含한 不規則像을 呈示하였고, 數三部位에서 이들의 重疊化가 觀察되었다. 小窩의 數는 減少되었으나, 長大化되고 歪曲되었고, 症例에 따라서는 扁平化되었으며, 消失部位는 粘液分泌細胞로 占據되어 있었다. 胃腺들의 길이도 矮아지면서 擴張되었으며, 腎構造의 部分의 破壞 및 消失은 10例에서 觀察되었다. 이들의 構成細胞數도 輕度乃至 中等度로 減少되었으며, 特히 環細胞와 主細胞(chief cells)들의 數의 減少가 強하며, 深在部 粘膜에서 顯著하였다. 粘膜萎縮의 所見이 顯著치 않은 4例에서도 深在部 環細胞의 輕微한 數의 減少와 細胞質의 濃縮을 呈示하였다. 粘膜被覆 上皮細胞와 副(mucus-neck) 細胞는 輕微過形成을 呈示하였으나, 粘液分泌能은 正常群과 類似하거나 同一하였다. 그러나 部位에 따라서는 核濃縮과 顆粒性 細胞質을 隨伴한

副細胞의 單一細胞性 壞死도 2例에서 焦點性으로 觀察되었다. 粘膜萎縮은 64日群에서 3例, 77日群에서 4例, 98日群에서 4例 觀察되었고, 이들中 散在性輕度가 7例로서 全陽性例의 2/3를 占하였다. 濫蔓性輕度가 4例였으며, 中等度 胃粘膜萎縮例는 1例도 觀察되지 않았다. 實驗期間과의 關聯은 困難하였다. 98日群中 2例가 濫蔓性輕度로서 正常對照群 胃粘膜두께의 1/5~1/4程度 減少되어 있었다.

炎性細胞浸潤은 淋巴球, 形質細胞 및 移行型 淋巴性細胞(transitional lymphoid cells)를 主로하고 中性球가 混在되었다. 이들은 主로 腎部의 粘膜固有層에서 觀察되었던 바, 輕微한 境遇에는 粘膜上 1/3層과 粘膜基底部乃至 粘膜筋層에 聚集되어 있었다. 그中 淋巴球浸潤은 散在性輕度가 7例, 濫蔓性輕度가 4例, 中等度가 2例였다. 形質細胞浸潤은 散在性輕度가 6例, 濫蔓性輕度가 4例, 中等度가 2例였다. 組織球浸潤은 微弱하였고, 第2群과 類似한 分布像 및 浸潤度를 呈示하였다. 陽性例가 8例였다. 이들의 實驗期間에 따른 差異는 認知하기 困難하였다. 好酸球浸潤은 15例中 散在性輕度가 6例, 濫蔓性輕度가 4例, 中等度가 1例이었고 主로 粘膜固有層과 粘膜筋層에서 觀察되었으며 小圓形細胞浸潤과 粘膜損傷程度와는 無關하였다. 淋巴濾胞形成은 10例에서 切片當 1~2個 觀察되었고, 그中 7例에서는 若干 或은 中等度로 增大되었으며, 芽中心이 顯著하게 보였다. 이들 濾胞周圍에는 2~3層의 成熟乃至 未熟型 形質細胞輪이 5例에서 觀察되었을 뿐 아니라 濾胞構造 내에서도 形質細胞가 混在하고 있었다. 噴食能은 比較的 輕微하였다.

粘膜固有層 및 粘膜筋層의 浮腫은 輕微하였고 4例에서만 濫蔓性이었다. 毛細血管 및 小靜脈의 酒血 그리고 焦點性 赤血球遊出은 거의 全例에서 觀察되었으나 7例에서만 濫蔓性이었다. 5例에서는 毛細血管內皮細胞의 肿脹을 呈示하였다. 脈管炎 혹은 血栓은 全例에서 觀察되지 않았다.

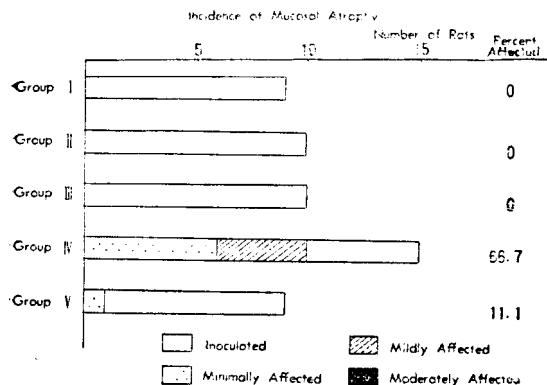
胃腺의 腸型化生은 6例에서 觀察되었다. 即 P.A.S., Mayer's mucicarmine, toluidine blue 染色標本에서 杯狀細胞, Paneth 細胞를 同伴하는 腸型上皮細胞들이 散在性으로 全域에 걸쳐, 特히 幽門部에서 觀察되었으며 粘膜의 比較的 上層部에서 出現하였다. 그러나 囊胞形成例는 1例도 觀察되지 않았다. 이들 腸型化生出現部位는 大體로 小圓形細胞浸潤程度와 一致하였으며, 粘膜萎縮部位에서는 更多 分明하였고 多發性이었다. 그러나 實驗期間의 趨移에 따른 變化의 強度는 確實치 않았다. 粘膜固有層 및 粘膜筋層의 肥厚는 5例에서 輕度로 觀察되었고 殘餘 4例에서는 焦點性 纖維母細胞增殖을 呈示하였다.

Table 3. Histo-pathologic findings of stomach in rat-stomach suspension group (Group 3)

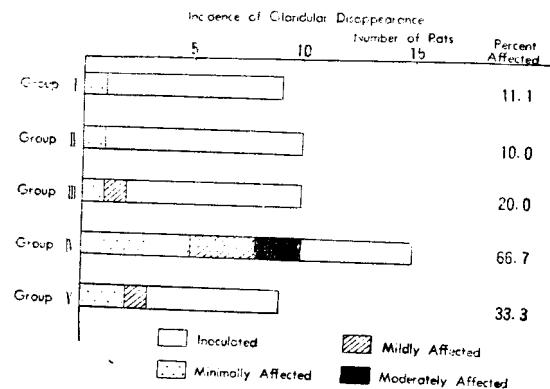
Findings	Animal No.									
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Frequency of injection	6	6	6	9	9	9	12	12	12	12
Survival duration (days)	64	64	64	77	77	77	98	98	98	98
Epithelial irregularity	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—
Destruction & disappearance of glands	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—
Foveolar layer hyperplasia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflammatory cell infiltration	L	±	—	±	±	—	—	±	—	—
	P	—	±	±	±	—	—	—	—	—
	H	—	—	—	—	±	—	—	—	—
	E	±	—	±	—	—	±	—	±	—
Atrophic mucosa	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Intestinalization of gastric glands	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Muscularis mucosae thickening	—	—	±	±	—	—	—	—	—	—
Edema of mucosa & submucosa	—	—	±	—	±	—	—	—	—	—
Congestion of mucosa & submucosa	—	—	—	±	—	—	—	±	—	—
Lymphoid follicular hyperplasia	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—

Table 4. Histo-pathologic findings of stomach in rat-stomach-adjuvant suspension group (Group 4)

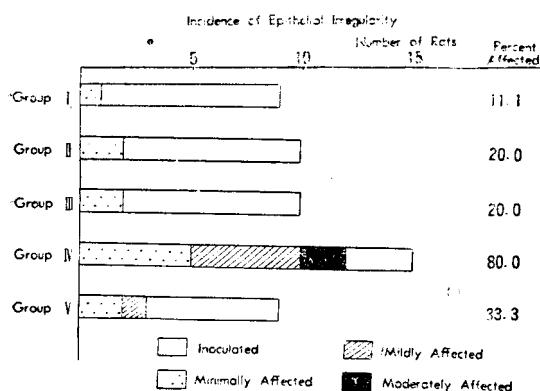
Findings	Animal No.														
	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Frequency of injection	6	6	6	6	6	9	9	9	9	9	12	12	12	12	12
Survival duration (days)	64	64	64	64	64	77	77	77	77	77	98	98	98	98	98
Epithelial irregularity	—	+	+	+	±	—	—	+	±	+	±	±	+	+	±
Destruction & disappearance of glands	—	—	±	±	±	—	—	+	±	+	—	±	+	+	+
Foveolar layer hyperplasia	—	—	+	±	±	—	—	+	—	±	—	+	±	+	+
Inflammatory cell infiltration	L	+	±	+	+	±	±	±	+	—	+	±	±	+	±
	P	±	+	—	±	+	—	±	+	+	—	±	+	±	±
	H	±	±	—	±	±	+	—	—	±	—	±	—	±	—
	E	±	+	+	—	±	±	—	+	±	—	±	+	±	—
Atrophic mucosa	±	+	—	—	±	±	±	+	±	—	+	±	+	—	±
Intestinalization of gastric glands	—	+	—	—	±	—	+	+	±	—	+	—	+	±	—
Muscularis mucosae thickening	—	—	±	±	±	—	—	+	±	+	—	+	+	+	—
Edema of mucosa & submucosa	—	±	+	—	+	—	±	—	—	+	±	±	—	+	—
Congestion of mucosa & submucosa	±	+	+	±	±	+	±	±	—	+	+	±	—	+	±
Lymphoid follicular hyperplasia	±	+	+	±	—	—	+	+	—	+	±	—	+	+	—



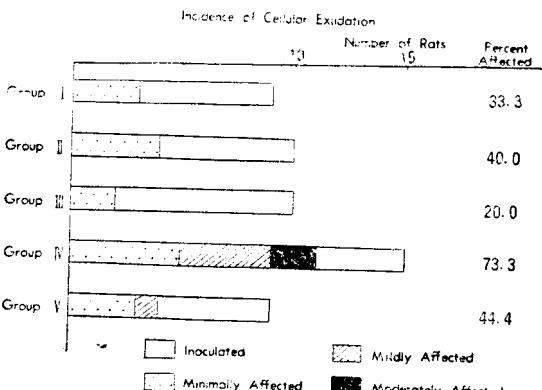
第1—1圖 Incidence of mucosal atrophy



第1—3圖 Incidence of glandular disappearance



第1—2圖 Incidence of epithelial irregularity



第1—4圖 Incidence of cellular exudation

扁平上皮粘膜은 正常範圍의 角化를 呈示하였고, 扁平上皮細胞의 變化는 認知되지 않았다.

(2) 粘膜下組織 : 粘膜下組織은 輕度의 間質性 浮腫, 血管 特히 毛細血管 및 小靜脈의 擴張과 赤血球充溢, 焦點性 血管周圍 赤血球遊出을 呈示하였고, 炎性細胞浸潤은 輕微하였으며, 主로 血管周圍에 聚集되어 있었다. 이들 細胞의 渗出程度는 粘膜의 그것과 大概 一致하였다.

筋層 및 細胞層에 特記所見 없었으나, 4例에서는 細胞層 및 細胞에 沿하여 孤立性 肉芽腫이 觀察되었다(肉芽腫의 所見은 第2節에서 記述될 것임).

第5項 家兔胃粘膜—Adjuvant 浮遊液注射群(第5群)

9마리의 家兔胃粘膜 浮遊液과 adjuvant의 混合注射群中에서 胃粘膜上皮乃至 胃腺의 消失등은 3例를 除外하고는 正常對照群과 類似하였다. 腸型化生은 幽門部의 表在性 粘膜에서 焦點性으로 觀察되었을 뿐이고 粘膜萎縮은 1例에서 觀察되었으나 無視될 程度이었다. 炎性細胞浸潤은 輕微하였고 粘膜固有層, 粘膜筋層 및 粘膜下組織에 聚集되어 있었다. 淋巴球浸潤은 7例에서, 形質細胞浸潤은 3例에서 出現하였고, 好酸球浸潤은 4例에서 輕度로 觀察되었다. 浮腫 및 霽血도 輕微하였으며, 炎性細胞反應과 關連하여 減強되었다. 扁平上皮粘膜에서는 特記所見 없었다. 細胞層에 沿하여 3例에서 肉芽腫이 觀察되었다.

Table 5. Histo-pathologic findings of stomach in rabbit-stomach-abjuvant suspension group (Group 5)

Findings	Animal No.	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Frequency of injection		6	6	6	9	9	9	12	12	12
Survival duration (days)		64	64	64	77	77	77	98	98	98
Epithelial irregularity		—	±	—	—	+	—	—	±	—
Destruction & disappearance of glands		±	—	—	—	+	—	—	±	—
Foveolar layer hyperplasia		—	—	—	—	±	—	—	—	—
Inflammatory cell infiltration	L	±	±	±	—	±	—	+	±	—
	P	±	—	—	—	±	—	±	—	—
	H	—	—	±	—	+	±	—	±	—
	E	+	—	—	—	±	—	—	+	±
Atrophic mucosa		—	—	—	—	±	—	—	—	—
Intestinalization of gastric glands		—	—	—	—	±	—	—	—	—
Muscularis mucosae thickening		—	—	—	—	±	—	—	—	—
Edema of mucosa & submucosa		—	—	±	—	—	±	+	—	—
Congestion of mucosa & submucosa		—	±	+	—	±	—	+	±	—
Lymphoid follicular hyperplasia		—	±	—	—	—	—	±	—	—

※壁細胞의 出現狀況

各群別로 胃底部 粘膜에 (出現) 分布되어 있는 壁細胞의 總數를 計算하고, 그 平均值를 實驗群別로 圖示하면 第 2 圖와 같다; 即 第 1 群의 平均壁細胞總數가 $1,150 \pm 148$ 인데 比하여 第 2 群은 $1,271 \pm 164$, 第 3 群 $1,093 \pm 159$, 第 5 群 $1,335 \pm 185$ 로서 顯著한 數的 變動은 없었으나, 第 4 群에서는 825 ± 207 로서 4例를 除外

하고는 正常對照群 보다 約 1/3 程度의 壁細胞數의 減少를 招來하였다. 特히 粘膜基底部에서의 減少는 보다 顯著하였으며, 胃腺破壞 및 消失程度와 有關係하였고, 主細胞와 共히 減少하였다. 그러나 壁細胞 減少率은 炎性細胞 浸潤度, 腸型化生頻度等과 直線的 關聯을 提示하지 않았고, 萎縮性粘膜의 程度에 比例하는 것 같았으며 98日群에서는 더욱 分明하였다.

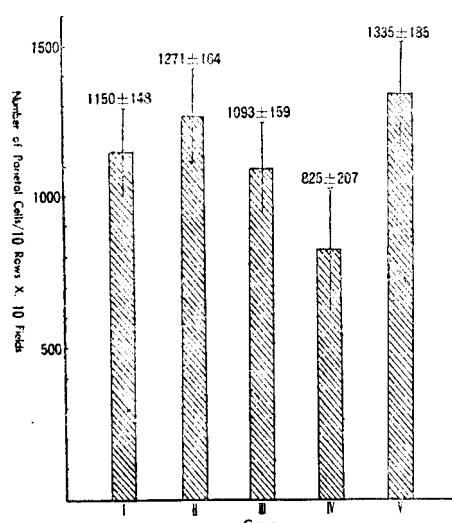


Fig. 2. Number of parietal cells in stomach mucosa

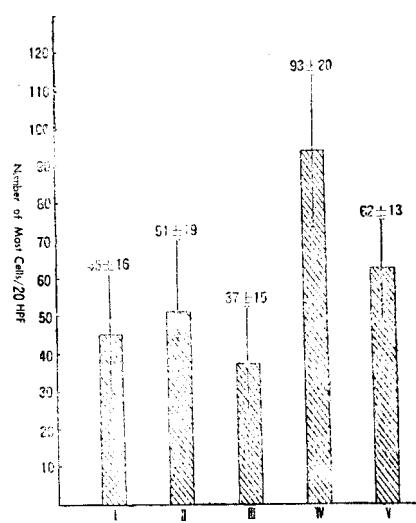


Fig. 3. Distribution of mast cells in stomach tissue

單一個의 壁細胞들은 形態學的으로도 萎縮되고 eosin 및 phloxine에 深染되었으며, 核도 濃縮状이었다. 周圍 主細胞 및 副細胞와의 界界는 더욱 分明하였다.

※肥脛細胞 出現狀況

第1, 2, 3, 4, 5群에서 觀察된 各群別 肥脛細胞出現頻度의 平均值를 圖示하면 第3圖와 같다. 即 第1群에서 觀察되는 肥脛細胞/20 HPF가 45 ± 16 , 第2群: 51 ± 19 , 第3群: 37 ± 15 , 第4群: 93 ± 20 , 第5群: 62 ± 13 으로서 第4群을 除外한 各群에서 有意한 變動值을 示す하지 않았다. 第4群에서는 個別差가多少 他群에 比하여 甚하지만 第1群의 約 2倍로 增加되었으며 特히 粘膜下組織에서 顯著하였다. 粘膜 固有層에서는 오히려 減少되었고 이는 15例中 8例에서 分明하였다.

第2節 胃以外 全身各臟器 및 組織의 病理組織學的所見

皮膚: 正常對照群(第1群) 및 白鼠胃粘膜浮遊液注射群(第3群)에서는 각 1例(第3番, 8番)에서 注射部位를 中心으로 하여 蜂窩性炎의 所見을 示す하였다. 多核性 白血球浸潤, 化膿性壞死, 纖維母細胞의 輕微한增殖과 微弱한 小圓形細胞浸潤을 隨伴하였다. Gram染色에서 共히 Gram陽性 球菌聚落이 觀察되었던 바 注射部位의 2次性感染으로 考慮되었다.

Adjuvant單獨注射群(第2群), 白鼠胃粘膜—adjuvant浮遊液注射群(第4群), 家兔胃粘膜—adjuvant浮遊液注射群(第5群)의 約 1/4例에서는 注射 1~2日後부터 注射部位를 中心으로 하여 皮下組織에 游離하는 小結節이 생기기始作하였고, 이들의 界界는 分明하여 了으며, 2週前後하여 上皮의 滲漏을 示す하였다. 顯微鏡的으로는 程度의 差異를 가지고 注射部位 皮內 및 皮下組織에 脂肪空胞의 聚合, 脂質含有大喰食細胞의 浸潤과 异物型巨大細胞의 出現, 焦點性壞死, 그리고 多數의融合性傾向을 示す하는 非乾酪性 肉芽腫들이 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의 非乾酪性壞死를 示す症例가 觀察되었다. 邊緣部는 淋巴球, 形質細胞 및 纖維母細胞로 둘러 쌓여 있다. 注射部位以外의 皮膚엔 全群에 걸쳐 特記所見 없었다.

心: 第1群 및 第3群에서는 特記所見 없었으나, 第2群, 第4群, 第5群에서는 각 2, 3, 1例에서 心筋에 焦點性心筋炎의 所見이 觀察되었고, 各群의 約 2/5例에서는 輕微한 心筋間質結合織의 增殖을 示す하였다. 肉芽腫은 全혀 認知되지 않았다.

肺: 第1群 및 第3群에서는 각 1例에서의 輕微한 焦點性氣管支炎의 所見을 除外하고는 特記所見 없었

다. 第2, 4, 5群에서는 肉眼의 으로兩側 胸膜下肺實質에 1~2mm大的 黃白色結節이 約半數에서 觀察되었고 3例에서는 瀰漫性硬度亢進 灰褐色部를 示す하였다. 顯微鏡의 으로 이를 肺組織에는 多數의 散在된 肉芽腫性結節이 觀察되었고, 3例에서는 小葉性으로 肺胞壁 및 肺胞中隔肥厚를 示す하였으며, 間質性纖維化, 小圓形細胞浸潤과 霽血에 基因하였다. 約 2/3例에서는 氣管支周圍淋巴組織의 范圍增殖을 示す하였고 芽中心을 形成한 例도 觀察되었다. 焦點性急性氣管支炎은 2例에서만 觀察되었다.

肝: 正常對照群 및 第3群에서는 2例에서의 輕微한 中心帶 霽血以外 特記所見 없었으나, 第2, 4, 5群에서는 中等度 혹은 高度의 星芒細胞增殖과 輕微한 脂質貪食能, 그리고 約 1/3例에서 被膜下 혹은 門脈腔內肉芽腫이 觀察되었다. 門脈腔特히 膽管周圍에서는 輕微한 淋巴球, 形質細胞 및 組織球의 浸潤을 示す하였다. 中心靜脈 및 中心帶의 霽血를 同伴하였고, 1例에서는 焦點性壞死가 觀察되었다. 그外 實質細胞에는 特記所見 없었다.

脾: 第1群 및 3群에서는 正常大의 脾를 示す였고, 比較的 잘維持된 白髓가 觀察되었으며, 體索周圍類洞內에는 少數의 形質細胞가 散在性으로 聚集되어 있었다. 第2, 4, 5群에서는 各群間의 顯著한 差異를 示하지 않으면서 거의 全例에서 范圍增殖을 示す하였다. 脾構造는 大體로 잘維持되어 있었으나, 赤髓의 霽血, 類洞配列細胞 및 網狀細胞의 增殖과 肥厚가 觀察되었고 貪食能도 亢進되어 있었다. 類洞內에는 多數의 形質細胞, 淋巴球 및 移行型淋巴性細胞, 그리고 脂質含有組織球이 充滿되어 있었다. 淋巴濾胞은 約 1/3例에서 輕度乃至中等度로 肿大되고 芽中心도 增殖性이었다. 肉芽腫性所見은 觀察되지 않았다.

腎: 第1, 3群에서兩側腎에 特記所見 없었다. Adjuvant가 含有된 第2, 4, 5群에서는 각 2, 3, 2例에서 焦點性, 間質性, 小圓形細胞의 聚集이 小血管周圍에서 觀察되었고, 肉芽腫은 約 1/5例에서 認知되었다. 級膜底基底膜의 肥厚 혹은 增殖性炎의 所見은 第2, 4群에서各 1例로 觀察되었다. 腎盂移行上皮에 特記所見 없었으나, 少數例에서는 粘膜下部의 焦點性小圓形細胞浸潤이 觀察되었다.

食道, 小腸, 虫垂 및 大腸: 全實驗群에 걸쳐 粘膜 및 粘膜下組織內의 極히 輕微한 焦點性小圓形細胞 및 好酸球의 浸潤以外에 特記所見 없었다. 但 第2, 4, 5群에서는 粘膜下淋巴組織의 增殖과 이를 둘러싼 形質細胞輪이 觀察되었고, 이는 虫垂에서도 類似하였다. 粘膜損傷의 根據는 全혀 觀察되지 않았다.

淋巴節: 第1群과 第3群에서는 極히 輕微한 類洞內形質細胞의 聚集以外에 特記所見 없었으나, 第2, 4, 5群

에서는 전例에 걸쳐서 輕度乃至中等度의 網狀細胞 및 類洞配列細胞의 增殖이 觀察되었고, 類洞內에서는 多數의 細胞群, 形質細胞, 移行型 淋巴性細胞 및 淋巴球가 观察되었다. 細胞群은 少少泡性이었고 脂質을 含有하고 있었으나, 肉芽腫性病變은 观察하기 困難하였다.

副腎: 第 1 群, 第 3 群에서는 特記所見 없었다. 第 2, 4, 5 群에서는 각각 5 例, 1 例, 3 例에서 작은 肉芽腫이 观察되었고, 體質部의 膜血도 約 1/2 例에서 있었으며, 類洞配列細胞는 少少腫脹되었다. 皮質部는 정상 두께이었으며 炎性或은 退行性病變은 观察되지 않았다.

甲狀腺: 第 4 群을 除外한 實驗群에서는 特記所見 없었다; 即 白鼠胃粘膜—adjuvant 併行群에서는 15 例中 2 例에서 甲狀腺濾泡의 焦點性破壞와 被膜下組織 및 濾泡周圍에 散在性 小圓形細胞 및 細胞群浸潤을 示овал고, 膜質量도若干 減少되었다.

腦: 第 1 群, 2 群 및 3 群에서 特記所見 없었으나 第 4, 5 群에서는 각 1 例에서 大腦皮質部의 焦點性膠細胞增殖이 观察되었고 그中 5 群例는 數個部位에서 膜結節을 形成하였으나 炎性細胞의 血管周圍浸潤, 脱髓鞘 및 神經細胞의 變性等은 观察되지 않았다.

關節: 第 2, 4, 5 群에서는 4 例, 2 例, 4 例에서 關節의 增殖性炎性所見을 示овал하였다. 足趾關節에서 取한 切片들은 結締組織의 增殖, 浮腫 및 炎性細胞浸潤을 示овал하였다. 滑膜 및 骨膜周圍에서는 纖維母細胞의 增殖과 肉芽組織形成이 观察되었고, 淋巴球, 形質細胞 및 細胞群의 浸潤과 輕微한 浮腫을 隨伴하고 있었다. 滑膜被覆細胞는 部分으로 脫落되거나, 分明해 졌고 肉芽組織으로 代置된 部分도 观察되었다.

其他 臟器 및 細胞에는 特記所見 없었다.

總括 및 考按

本實驗을 通하여, 白鼠胃粘膜—adjuvant 漂遊液注射群(第 4 群)에서 观察된 胃粘膜 壁細胞의 有意한 數的減少와 腹部胃粘膜의 輕微한 萎縮은, 附隨된 肥胖細胞數值의 變動과 他群에 比하여 增加된 渗出性炎性病變과 더불어 白鼠胃粘膜抗原에 依한 白鼠의 非感染性胃病變임을 提示하고 있다. 同時に 白鼠胃粘膜漂遊液注射群(第 3 群)과 家兔胃粘膜—adjuvant 漂遊液注射群(第 5 群)에서는 大體로 正常對照群(第 1 群)乃至 adjuvant 單獨注射群(第 2 群)과 類似하거나 同質의인 胃粘膜所見을 示овал고 있으며, 全實驗群을 通하여 甲狀腺을 除外한 全身各臟器 및 細胞에서 adjuvant 自體에 依한 細胞反應以外에 胃粘膜에 對한 交叉反應의 充分한 細胞學的根據을 观察할 수가 없다. 이와 같은 諸所見은 種屬 및 臟器特異性(species & organ specificity)의

免疫學的意義를 形態學的으로 強調하고 있다.

第 4 群에서 观察된 胃粘膜所見은 第 4 表에 記載된 바와 같이 腹部上皮의 不規則性, 腺構造의 破壞 및 消失, 胃小窩配列上皮 細胞層의 二次的過形成, 增加된 炎性細胞浸潤, 淋巴濾泡의 增大, 胃腺의 腸型化生, 粘膜筋層의 纖維化, 그리고 輕微한 萎縮性粘膜等으로 特徵지워질 수 있으며, 人體胃疾患 特히 慢性表在性胃炎, 萎縮性胃炎, 或은 惡性貧血에 隨伴된 胃炎의 初期所見^{31, 55, 61, 62, 80, 85, 90, 91)}과 類似하거나, 移行型인 病變을 示овал로서 報告된 免疫學的觀察^{2, 5, 15, 18, 21, 32, 40, 42, 43, 60, 71, 80)}과 더불어 胃粘膜或은 그構成 細胞成分에 依한 自家免疫學의 機轉을 暗示한다고 思料된다. 그러나 Taylor⁵⁹, Wynn Williams⁹¹, Richardson⁶⁴은 著者와 비슷한 方法으로 實驗的胃炎을 誘起코져 하였으나 失敗하고 있으며, 胃組織抗原에 依한 實驗的胃炎의 誘起可能性에 優疑를 表明하고 있다. 그들은 實驗的胃病變의 基本的判斷基準을 粘膜萎縮과 炎性細胞浸潤에 두고 있으며 따라서 正常의으로 胃腸管壁에 많이 存在하는 淋巴球 및 形質細胞 密度와 特記할만한 差異가 없고 粘膜두께에도 強烈한 變動이 없다고 報告하고 있다. 그러나 그들이 考按한 바와 같이 實驗期間이 짧았고, 또 抗原注射量 및 方法이 適當치 못함으로서 失敗했을 뿐지 모른다는 可能性에 對한一部學者들^{68, 81}의 示唆 및 本實驗에서 試圖된 胃酸分泌機能의 形態學的標의이 되는 壁細胞의 變動을 观察치 못한 것, 그리고 抗原pooling이 不充分하거나 고르지 못한 것 等이 部分의으로 失敗의 要因이 되지 않았는가 思料된다. 著者の 實驗成績에서 記述된 바와 같이 胃底部所見이 強하였던 것은 적어도 本實驗方法과 關聯하여 壁細胞의 有意性을 傍證하고 있다. 即 第 2 圖에서 要約比較된 바와 같이 第 4 群에서는 平均 壁細胞總數가 正常對照群보다 約 1/3 內外의 數의 減少를 나타내고 있으며, 이는 特히 深在部에서 顯著하여 萎縮細胞像을 示овал하고 있음에 反하여 第 2, 3, 5 群에서는 數三例를 除外하고는 正常對照群과 同等한 數值를 나타내고 있다. 따라서 이러한 所見은 本實驗群에서 粘膜萎縮性所見이 極히 微弱하였던 것과 더불어 考慮해 볼 때에, 免疫學的意味로서의 實驗的胃炎의 初期所見으로서 壁細胞數의 減少가 粘膜萎縮에 先行하며, 相當期間이 經過된 뒤에 粘膜萎縮을 隨伴하는 것이라고 推定될 수도 있다. 이를 뒷받침하는 根據로서 人體惡性貧血患者의 胃生檢粘膜과 同種胃粘膜抗原注射에 依한 實驗動物의 胃粘膜에 對한 免疫螢光研究報告^{5, 18, 29, 60, 80}를 들 수 있는 바이들의 胃壁細胞內에서 粘膜萎縮 出現前에 螢光抗體가 观察되고 있다⁸⁵.

한便 本實驗에서 觀察된 第 4 群의 粘膜損傷度는 比較的 輕微하나 高率이며, 他群에 比해 多少 進行된 或은 強한 圓柱上皮의 不規則像과 脫落, 胃小窩의 長大化와 屈曲性, 粘液分泌細胞의 代償性增殖, 胃腺의 部分의 破壞 및 消失, 主細胞의 數의 減少, 浮腫 및 麻血 그리고 粘膜筋層의 肥厚等을 隨伴하고 있다. 이는 慢性表在性胃炎乃至 萎縮性胃炎에서 흔히 觀察되는 所見이며, 그 病變의 輕重은 全實驗動物이 單一株가 아닌 것과 感受性의 個別差에 部分의으로 起因하였으리라 推定된다.

炎性細胞浸潤의 程度, 浸潤細胞의 種類 및 浸潤部位等은 動物에 따라 多少 相異하였으나, 淋巴球, 形質細胞, 移行型淋巴性細胞, 好酸球, 中性球 및 組織球等이 粘膜固有層 特히 上 1/3 部와 基底部에서 主로 觀察된 例가 5 例, 濾蔓性例가 3 例이었고, 萎縮性粘膜에 濾蔓性小圓形 細胞 浸潤例는 3 例로서, 이들 間의 相關關係를 追究하기 困難하였으나, 98 日群에서는 보다 強한 所見을 呈示하였다. 그러나 第 1 群과 3 群에서도 輕微한 散在性 淋巴球 및 形質細胞 浸潤이 觀察되기 때문에 炎性細胞 浸潤의 程度를 本實驗의 形態學의 特徵으로 看做하기 困難하다. 第 4 群의 陽性 炎性細胞 浸潤例에서의 粘膜損傷度, 環細胞數의 減少를 炎性細胞浸潤과 關聯시켜 볼 때 環細胞總數와 炎性反應과는 오히려 關係가 적고 粘膜損傷과는 部分의으로 時差性을 가지고 觀察되고 있음은 人體 慢性表在性胃炎이 慢性萎縮性胃炎에 先行되는 경우가 많다는 Wood 等⁵⁰의 報告와 相應되는 所見이라고 하겠다. 要컨대 本實驗에서의 淋巴球 및 形質細胞浸潤은 正常對照群에서도 觀察되는 既存炎性細胞의 數의 增加로 看做하는 것이 妥當한 見解라고 생각되며, 環細胞의 消失 粘膜萎縮等의 諸所見에 比해서 渗出性炎으로서의 特徵을 갖추지 못하는 것은 免疫學의 胃炎의 特異反應이라고 생각될 수도 있다. 이와 비슷한 所見을 나타내는 膽器特異性炎으로 睾丸을 들 수 있는 바, 29 例의 同種睾丸抗原 注射 例中 19 例에서 여러가지 程度의 造精機能의 低下를 呈示하였으되 극히 進行된 數三例를 除外하고는 精細管 (seminiferous tubule) 間 間質組織의 炎性反應은 隨伴되지 않았다는 Freund²⁵의 報告가 있다. 如何든 渗出性 炎性 組織反應은 免疫에 關聯된 胃炎에서는 單獨의으로 그 意味를 附加하기 困難한 것 같다. 好酸球의 浸潤亦是 非特異性이며, adjuvant 含有群 (第 2, 4, 5 群)에서多少 增加되어 있다. 實際 胃腸管壁에서의 好酸球 및 肥胖細胞가 過敏性反應에 關與된다는 報告^{30, 40}와 더불어 好酸球浸潤의 意義를 考慮할 수 있겠으나 正常對照群과의 差異를 認知하기 困難하다.

胃腺配列細胞의 破壞와 消失에 隨伴하여 比較的 表

在性粘膜 胃腺의 腸型化生이 第 4 群의 54%에서 焦點性으로 觀察되었으며, 他群에 比하여 高率의 發生頻度를 呈示하고 있다. 이는 胃粘膜에 加해진 不斷한 損傷에 뒤따른 修復機轉의 變調에 基因하는 하나의 發現樣式이라고 볼 수 있으며, 上皮細胞의 再生能力의 變調에 隨伴되는 後天의 化生의 一種이라고 하는 主張^{55, 58, 59, 61, 62}과 一致된다. 人體에 있어서도 慢性萎縮性胃炎, 隨伴性胃炎에서 高率로 觀察되고 있는 바^{58, 59}, 慢性刺戟에 對한 單純한 發現이라는 點以外에 一次的意義는 欲는 듯하다.

本實驗에서 觀察된 肥胖細胞의 出現狀況은 第 3 圖에서 要約圖示된 바와 같이 第 2 群, 第 5 群에서는 第 1 群보다 輕微한 增加를 보이고 있으나 第 4 群에서는 正常對照群보다 2 倍로 增加되므로 本實驗方法에 依한 免疫學의 或은 過敏性 胃病變과 肥胖細胞數值의 變動間에 어떤 關聯이 있음을 暗示하고 있다. 肥胖細胞에 關한 豐은 實驗的研究를 通하여, 正常 白鼠 胃組織에는 豐은 肥胖細胞가 分布되고 있으며^{44, 53}, 胃肥脾細胞가 內因性 histamine의 主要 供給源인지에 關해서는 分明치 않으나 histamine은 胃壁細胞의 特異性 刺戟源으로서 作用하며¹⁷ 胃底部의 胃酸分泌部位와 粘膜histamine量과의 사이에는 密接한 關係가 있다³⁰. 한편 histamine은 모든 過敏性反應의 誘發에 重要한 役割을 하거나 關聯되고 있으며, 豐富한 histamine의貯藏 및迅速한 供給源으로서 肥胖細胞의 重要性이 높이 評價되고 있다⁴⁴. 뿐만 아니라 肥胖細胞는 持續性인 組織壞死 혹은 退行性乃至 增殖性病變等의 諸組織損傷을 隨伴하는 慢性炎 때는 增加하고, 이는 allergy 때 더욱 그리하다는 McCutcheon의 示唆⁴⁴와, 淋巴球의 形質細胞의 局所性 浸潤을 招來하는 數三 持續性 炎性 要因들도 또한 肥胖細胞의 數를 增加시킨다⁴⁴는 事實들은 本實驗群中 組織損傷이 強한 第 4 群에서의 肥胖細胞 增加에 妥當한 理由를 附加시켜주고 있다. 換言해서 第 4 群에서의 肥胖細胞의 有意한 數의 增加는 本實驗의 胃炎의 諸般 組織學의 變化와 本態를 部分의으로 補完시켜 주고 있으며, 따라서 酸分泌細胞라고 믿어지는 環細胞의 變動에 따른 肥胖細胞의 消長은 充分히 本實驗에서 考慮될 수 있고, histamine分泌源인 肥胖細胞의 增加는 環細胞消失로 인한 胃酸寡少를 補償하려는 機轉으로理解될 수 있으며, 또 人體萎縮性胃炎에서 histamine抵抗性胃酸減少症(achlorhydria)이 觀察되고 있음⁷⁹이 環細胞消失을 暗示하고 이것이 肥胖細胞의 自然增加의 部分의 要因이 될 수 있을 것이다. 그러나 自家免疫學의 分野에 있어서는 肥胖細胞-histamine 關係가 分明치 않은 以上 環細胞와의 關係를 그 以上 推定기는 困難하다.

以上의 본 實驗成績을 土臺로 하여 實驗的 慢性胃炎이 自家免疫學의 機轉에 起因한다는 結論을 正當화 시킬 수 있는 根據로서 免疫學的面에 있어서의 Koch의 假定이 設定 滿足되어야 하며, 따라서

첫째, 人體慢性萎縮性胃炎乃至 惡性貧血患者의 血清內에서 어떤 種類의 免疫學的 反應이 모든 症例의 어느 時期에 證明되어야 하고,

둘째, 純粹胃組織抗原을 實驗動物에 注射하여 人體의 疾患과 類似하거나 同一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.

實際 이들 第1要件과 第3要件을 充足시킬 수 있는 實驗 및 臨床的 觀察은 적지 아니하며, 人體 惡性貧血患者의 血清中에서 胃壁細胞 및 內因性因子(intrinsic factor)에 對한 抗體가 高率로 檢出되고 있다⁴⁰. 即 Irvine 等³⁹은 治療 및 非治療 惡性貧血患者 41名中 75%의 血清이 人體胃體部 粘膜 食鹽水抽出液에 對해서 補體結合反應을 일으키고 있음을 報告하였고, 同時に 幽門部胃, 空腸, 結腸 그리고 肝抽出液은 이 反應에서 抗原으로서는 非活性임을 觀察하였다. 이리한 所見은 또한 Taylor 等⁸², Markson 等⁵⁶에 依해서 確認되었던 바, 그들은 惡性貧血患者의 각각 60% 및 42%에서 胃體部粘膜에서 由來된 抗原에 對한 陽性補體結合反應을 觀察하였다. Taylor 等⁸²은 追加로 O型血液人體胃粘膜의 冷凍切片의 抗體攝取를 檢索하기 為하여 免疫學的 螢光法을 導入하였고, 惡性貧血患者 血清의 86%에서 胃壁細胞의 細胞質과 特異性으로 明白하게 反應하는 抗體를 가지고 있다는 興味있는 所見을 얻었다. 또한 Irvine 等³⁹은 補體結合反應과 免疫螢光法이 同一한 抗體를 檢出하는 것이며, 後者가 前者보다 더 鏡敏하다고 示唆함으로써 同一抗體에 對한 方法論의 差異뿐임을 示唆하였다.

한便 intrinsic factor (以後 I.F.로 略함)와 抗 I.F. 抗體에 關한 研究도 活潑히 進行되어 惡性貧血의 免疫學의 發生機轉에 大きな 财獻하고 있다. 即 Schwartz⁷⁰과 Taylor⁸²는 惡性貧血患者 血清中에 vitamin B₁₂ 및 hog I.F.를 抑制하는 性狀이 있음을 發見하였고, 同年 Taylor & Morton⁷⁹은 人體 및 hog I.F. 製劑와 Freund's adjuvant를 섞어서 만든 浮遊液을 家兔에 注射하여 I.F.의 生物學的 活性度를 中和시킬 수 있는 抗血清을 成시킨 바 있다. 그들은 또한 同一한 方法으로 얻은 抗一豚 I.F. 抗血清이 人體 I.F. 活性度를 中和할 수 있음을 發見하였다. 이兩者的 研究를 通하여 I.F.活性度가 既히 正常 혹은 免疫乳 血清으로 處理된 I.F. 製劑와 함께 投與된 Co⁶⁰-labeled vitamine B₁₂의 排泄를 測定함으로써 assay 되었다⁷³. 이리한 結果는 Lowenstein⁵⁴,

等에 依하여 確認되었으며, 電氣泳動에 依해 γ -globulin fraction에 나타남을 觀察하였다. 그後 家兔 및 人體에 外因性 I.F.를 投與함으로써 I.F.와 結合하고 이를 非活性화하는 抗體를 形成할 수 있다는 實驗的 根據가 알려지고, Taylor⁷⁹는 이것이 I.F.와 反應하는 自家抗體의 存在 때문이라고 暗示하였다. Ardeman 等²은 惡性貧血患者에 57%에서 I.F.에 對한 抗體를 證明하였고 이들이 7S γ -globulin fraction에 存在함을 觀察하였다.

如何든 惡性貧血乃至 萎縮性 胃炎患者의 血清內에 存在하는 壁細胞에 對한 自家抗體와 I.F.에 對한 自家抗體相互間의 關聯性이 分明히 알려져 있지는 않으나 現在까지의 研究로 보아 이들은 서로 다른 抗體이며, 이 두가지 抗體検查에 對한 각각의 結果가 严格히 平行되고 있지는 않다⁴⁰. 따라서 어떤 血清에서는 抗-I.F. 抗體를 가지고 있고 다른 血清에서는 抗-壁細胞抗體를 가지고 있다. Taylor는 그後 이를 綜合檢討하고 壁細胞抗體의 出現이 正常의으로 抗 I.F. 抗體形成에 先行한다고 示唆하였다. 또한 惡性貧血에 있어서 免疫反應에 關與하는 兩抗原은 局所 胃粘膜病變이 進行됨에 따라 共히 消失되기 때문에 長期間에 걸친 疾病過程에서 萎縮性粘膜이 再生되지 않는限 自家抗體生產이 結果의으로 漸次消失되는 것이 推測되고 있다³⁹. 그러나 Taylor 等⁸²은 血清學的 陰性例가 有意한 値에 이르는 데는 長期間이 所要된다고 確定하기 困難하다고 示唆함으로써 적어도 몇몇 例에서의 自家抗體의 存在는 더妥當性 있는 說明을 要하고 있다. 實際 人體에 있어서의 持續된 抗體形成에 對한 刺激은, 어떤 機轉으로 發生한 無酸性胃에서 損傷없이 吸收되는 細菌性 或은 其他 外因性刺激이라고 생각된다. 萬一 그러한 外因性抗原이 그 抗原性狀으로 보아 I.F. 或은 壁細胞抗原에 有關한 hapten을 가지고 있다고 한다면 持續性 自家抗體形成이 可能하리라고 假定될 수도 있다^{29, 68}.

第2要件에 關해서는 上述한 바와 같이 尚今 實驗的 胃炎의 誘起에 對해서는 失望의 의기는 하나, Hennes等³²의 同種乃至 異種胃液과 adjuvant 投與實驗으로 觀察된 可逆性 胃炎과 本實驗에서 觀察된 壁細胞의 數의 減少를 土臺로 하여 胃粘膜의 純粹抗原의 分離獲得, 胃酸測定과 肥胖細胞 出現 및 histamin定量이 形態學的 所見을 補強해 주리라 思料된다.

한便 生體에 있어서 自家免疫에 關與하는 抗原-抗體系의 反應이' 如何한 機轉으로 特殊組織損傷을 招來하는지에 關하여는 尚今 統一된 知見을 얻기 困難하다. 그러나 試驗管內에서 形成된 抗原-抗體複合體가 그 抗原의 特異性에 無關하게 注射된 部位에 即刻性過敏症所見乃至 Arthus 現象을 誘起시키는 것으로 보이⁵².

循環 抗一壁細胞 抗體 或은 抗—I.F. 抗體가 生成 或은 吸收된 抗原과 胃에서 結合하므로서 胃特異性 反應을 招來하는 것이라고 推定될 수 있으며, 이에 關해서는 앞으로 實驗的으로 確認되어야 할 것이다. 그리고 各種 循環抗體 關價와 組織學의 變化는 一致되지 않고 있으므로, 自家免疫의 基本의 機轉을 理解하는데 있어서는 이들의 本體에 對한 研究도 早速히 이루어져야 할 것이다.

白鼠胃組織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 第 5 群과 質的 및 量的으로 大概 一致하고 있으며, 小腸 및 大腸을 包含한 腸管系에도 特異性 變化를 認知하기 困難하다. 이는 Nairn 等⁶⁰⁾에 依해서 적어도 白鼠에서는 免疫螢光法에 依해서 胃腸管系抗原相互間의 交叉反應이 일어나지 않는다고 報告된 것과 一致하는 所見이다. 그러나 15 例中 2 例에서 焦點性甲狀腺炎의 所見이 觀察된 바, 그病變의 發生率이 낮고 輕微한 變化이기는 하나, 人體甲狀腺疾患에서 胃組織에 對한 抗體가 高率로 觀察되며, 또 惡性貧血患者의剖檢例에서 焦點性甲狀腺炎이相當數 發見되고 있음을 감안할 때에, 本實驗에서의 甲狀腺炎은 部分의으로 胃組織抗原의 甲狀腺에 對한 交叉反應을 嘗示하고 있는 듯 하다. 即 甲狀腺機能低下症患者에서 無酸症發生이 頻繁하고²⁹⁾, Tudhope⁶³⁾는 73 名의 甲狀腺機能低下症例中 9 例가 惡性貧血例였고, 52 名의 檢查例中 7 例가 惡性貧血의 臨床的 所見없이 血中 vitamin B₁₂의 甚한 缺乏를 보였다고 記述하고 있다. 同時に Williams 等⁸⁷⁾은 5 年間에 걸친 剖檢例에서 檢索된 甲狀腺切片의 觀察을 通하여 焦點性甲狀腺炎의 存在와 惡性貧血의 診斷間에는 分明한 關聯性이 있음을 指摘하였다. 이는 Basthenie⁴⁾의 初期報告를 뒷받침하고 있다. 또 I.F. 缺乏에 依한 vitamin B₁₂ 缺乏과 原發性 甲狀腺機能低下症間의 關聯性에 對한 理由를 論議하는데 있어서, Tudhope 等은 胃粘膜과 甲狀腺은 胎生學의 關聯性과 沃度濃縮能의 部分의 共通性 때문이라고 主張하고 있다^{83, 84)}. 이 提議는 甲狀腺과 胃粘膜을 破壞하는 共通된 因子가 存在할 수 있음을 想定케 하고 있다. 한便 惡性貧血患者의 胃粘膜變化의 本態는 경우에 따라서는 自家免疫性 甲狀腺疾患에 있어서의 胃粘膜所見과 類似하다는 것도 示唆되고 있다. 如斯한 諸根據를 基盤으로 하여, 本實驗에서 觀察된 甲狀腺炎은 더욱 더 追試되어야 할 것이다.

Adjuvant의 組織反應: 第 2 群, 第 4 群 및 第 5 群動物들의 全身 各臟器에 出現한 病理組織學의 變化는 1) 皮膚, 肺, 腎, 肝, 副腎, 淋巴節 等에 나타나는 非乾酪性 肉芽腫形成과 2) 網狀內皮系의 甚한 增殖性 變化와 免疫關與細胞의 浸潤等을 들 수 있다. 肉芽腫性

病變들은 Freund's complete adjuvant 中의 liquid petro-latum과 mycobacterium 兩者가 共히 關與하는 所見으로서, 注射方法에 따라 出現頻度가 相異하나⁶³⁾ 他報告者 所見^{23, 51, 77)} 보다 顯著하였다. 網內系의 所見 亦是 adjuvant에 依해 誘起되며⁶⁰⁾, 網內系細胞의 增殖 및 淋巴球, 形質細胞 그리고 移行型 淋巴性細胞⁴⁶⁾의 存在는 同種胃粘膜에 對한 抗體形成을 更よ促進시키는 例證이라고 推定된다.

腎에 있어서의 級毛體基底膜의 肥厚가 第 2, 4 群의 各 1 例에서 觀察된 點은 Heymann 等³³⁾의 腎組織을 利用한 實驗에서, adjuvant 注射만으로도 類似한 所見을 일으킨다고 記載되어 있으며, 따라서 本實驗서에의 胃粘膜組織抗原의 添加與否에 影響을 받지 않은 것으로 思料된다. 第 2, 4, 5 群에서 觀察된 焦點性 心筋炎은 adjuvant 自體의 注射에 依해서 出現한 病變이며, 交叉反應으로서의 各群間의 有意한 差異를 示하지 않고 있다. 이는 abjuvant에 依해서 自然發生의 心筋炎이 abjuvant 注射後에 發生될 수 있음이 記載되므로서 補強되고 있다.

또한 abjuvant에 依한 組織反應으로 關節의 增殖性炎이 第 2, 4, 5 群에서 觀察되었던 바, 이는 既に Pearson⁶³⁾의 實驗에서 仔細히 檢索된 바 있다.

以上에서 著者들이 施行한 方法은 胃粘膜組織에 對한 多은 臨床의, 免疫學的研究를 基盤으로 하여 慢性胃炎, 或은 慢性萎縮性胃炎을 實驗의으로 誘起시키는데 部分의으로 關與한다고 思料되며, 胃腸管을 通하여 吸收되는 外因의 要素의 壁細胞에 對한 hapten으로서의 補助的 作用이 粘膜變化를 更よ 分明히 하리라고 推定된다. 따라서 長期間에 걸친 壁細胞 및 肥胖細胞의 變動과 胃液分泌能에 關한 繼續的인 觀察은 慢性胃炎乃至 慢性萎縮性胃炎의 疾病過程을 理解하는데 重要한 役割을 하리라고 思料된다.

結論

健康한 白鼠에게 同種及 異種 胃粘膜組織을 adjuvant와 混合하여 一定期間 皮內에 注射하고, 胃粘膜 및 全身 各臟器組織에 出現하는 病理組織學의 變化를 觀察하고 分析 檢討하였던 바 다음과 같은 몇 가지 結論을 얻었다.

1. 全實驗群中 比較的 分明하고 意義 있는 胃粘膜 變化가 白鼠 胃粘膜—adjuvant 浮遊液 注射群에서 觀察되었다.
2. 그 主要所見은 壁細胞의 有意한 數의 減少와 輕微한 萎縮性粘膜, 肥胖細胞 出現分布의 變動, 그리고 增加된 渗出性 炎性變化이었다.
3. 胃底部 壁細胞의 減少는 炎性細胞浸潤과 關聯理

解키 困難하였으나, 萎縮性粘膜과는 部分的으로 有關하였다.

4. 肥胖細胞는 長期 實驗群에서 數的 增加를 보이고 紅細胞는 減少를 나타내었다.

5. 其他 胃粘膜所見으로서 輕微한 上皮의 不規則性, 腺構造의 破壞 및 消失, 粘液分泌細胞의 過形成, 浮腫, 霽血, 淋巴濾泡의 增大, 胃腺의 腸型化生, 粘膜筋層의 纖維化 等이 觀察되었고 扁平上皮粘膜部에는 特記所見이 없었다.

6. 粘膜固有層, 粘膜筋層 및 粘膜下組織에서는 淋巴球, 形質細胞, 移行型 淋巴性細胞, 組織球 및 好酸球等으로 構成된 炎性細胞浸潤을 示하였다.

7. 白鼠 胃粘膜 浮遊液 單獨注射群 및 家兔 胃粘膜 adjuvant 浮遊液 注射群에서는 胃粘膜變化가 分明치 않았다.

8. 白鼠 胃粘膜—adjuvant 浮遊液 注射群中 2例에서 焦點性 甲狀腺炎의 所見이 觀察되었다.

9. Adjuvant 含有群에서는 皮膚, 肺, 肝, 腎, 副腎, 淋巴節에 同質의 非乾酪性 肉芽腫形成과 網狀內皮系統의 甚한 増殖 및 淋巴球斗形質細胞의 浸潤을 示하였다.

以上의 諸所見은 同種 胃粘膜組織 抗原에 依한 非感染性 胃病變으로서, 人體에서 觀察되는 慢性胃炎乃至慢性 萎縮性 胃炎의 疾病過程을 理解하는데 免疫學的 機轉이 部分的으로 或은 間接的으로 關與하리라고 思料되었다.

(本論文을 맛음에 있어 始終 懇切한 指導와 校閱을 하여 주신 恩師 李濟九教授께 深甚한 感謝를 드리며, 아울러 病理學教室 여러분의 助言과 協助에 謝意를 드립니다.)

ABSTRACT

An Experimental Study on Gastric Lesions in Rats Induced by Repeated Injections of Homologous and Heterologous Gastric Mucosa with Adjuvant

Yong-II Kim, M.D. and Chae-Koo Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

An experimental study on gastric lesions in rats induced by repeated injections of homologous and heterologous gastric mucosal suspension with Freund's complete adjuvant is made, as an attempt to produce immunological gastritic changes and clarify the nature and significance of this type of lesion as a morphological viewpoint, concerning to a certain human chronic gastric disorders.

Followings are the results:

1. A reliable pathologic alteration of gastric mucosa is only observed in the group of animals that were injected with rat gastric mucosal suspension with adjuvant. Ten from fifteen animals reveal apparent and significant decrease in number of parietal cells, slight atrophic mucosa, and increased number of mast cells, aside from enhanced exudative inflammatory reaction in the glandular portion of the gastric mucosa.

2. Even though are present difficulty to correlate decreased parietal cell population with inflammatory reaction, there are some evidences to suggest disappearance of parietal cell being followed by atrophic mucosa, at least in long term group.

3. Mild to moderate increase in number of mast cells is observed, particularly in animals having considerable decrease in population of parietal cells.

4. Aside from the above alterations, are encountered irregularity of epithelia, destruction of gastric glands, hyperplasia of foveolar layer, edema, congestion, active lymphoid follicles with plasmocytic zone, intestinalization, and fibrosis of muscularis mucosae. Squamous epithelial mucosa is devoid of any recognizable alteration.

5. There are observed mild focal thyroiditis in 2 from 15 animals, having notable decrease in population of parietal cells.

6. Two characteristic systemic changes were observed in groups of animals received either adjuvant alone or with tissue suspensions; the one is non-caseous granuloma formation in the injected site of skin, lungs, liver, kidneys, adrenals and lymphnodes; the another is marked hyperplasia of reticuloendothelial cells of spleen, lymph nodes, bone marrow, and liver, with enhanced infiltration of plasma cells and lymphocytes.

From the above morphologic features, the experimental gastric lesions presently described show many similarities to those of chronic gastritis and/or chronic atrophic gastritis, and it is suggested that an immunological process may be concerned in one of the pathogenic pathway of human chronic atrophic gastritis.

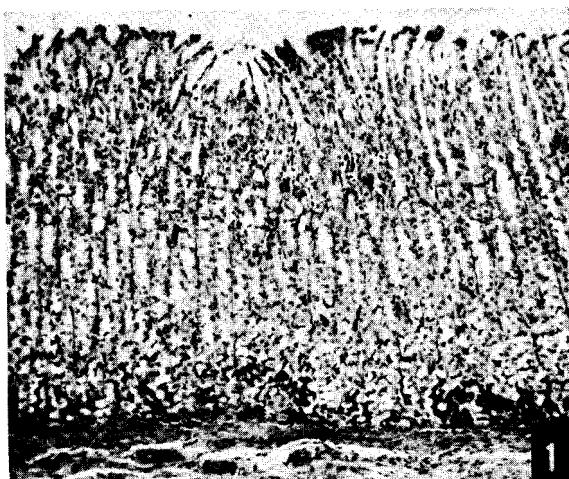
REFERENCES

- 1) Afendulis, T.: Die allergische-hypergische Gastritis. Tierexperimentelle Untersuchungen. Ztschr. Ges. Exper. Med., 104: 167, 1938.

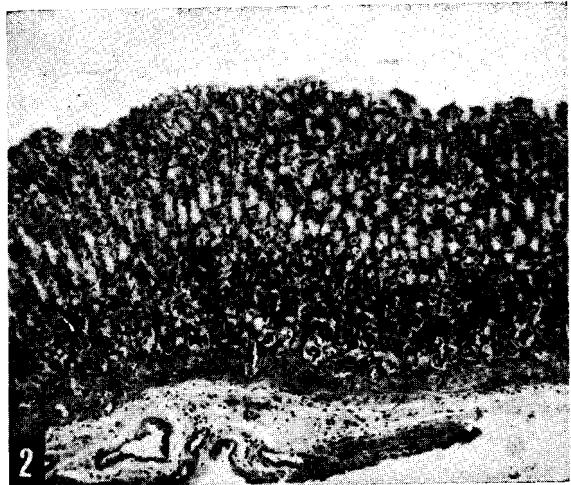
- 2) Ardeman, S. & Chanarin, I.: A method for the assay of human gastric intrinsic factor and the detection and titration of antibodies against intrinsic factor. *Lancet*, *ii: 1350*, 1963.
- 3) Aronson, S.B. & Zweigert, P.: Immunological testing in homoimmune uveitis in the guinea pig. *Am. J. Ophthalm.*, *51:329*, 1961.
- 4) Basthenie, P.: Contribution à l'etiologie du myxoedeme spontané de l'adulte. *Bull. Acad. Med. Belg.*, *9:179*, 1944, cited by Glynn & Holborow.
- 5) Bauer, R., Roitt, I. M. & Doniach, D.: Characterization of the human gastric parietal cell autoantigen. *Immunology*, *8:62*, 1965.
- 6) Behar, A.J. & Tal, C.: Experimental liver necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant. *J. Path. Bact.*, *77:591*, 1959.
- 7) Bensley, R. R.: The gastric gland. In: Speical cytology. vol. 1, edited by Cowdry, E. V., 2nd ed., Hafner Publishing Co., 1963.
- 8) Brandt, R., Guth, H. & Müller, R.: Zur Frage der Organspezifität von lipoid Antikörpern. *Klin. Wochenschr. Berl.*, *5:665*, 1926.
- 9) Burnet, F. M.: The new approach to immunology. *New England J. Med.*, *264:24*, 1961.
- 10) ——: Autoimmune disease-experimental and clinical. *Proc. Roy. Soc. Med.*, *55:619*, 1962.
- 11) Cavelti, P.A.: Auto-immunologic disease. *J. Allergy*, *26:95*, 1955.
- 12) 崔丙昊：同種 및 異種筋肉에 Adjuvant 의 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.
- 13) Chytilova, M. & Kulhanek, V.: Skin auto-antibodies and unsuccessful autotransplantation following immunization with freeze-dried homologous skin. *Plastic Reconstr. Surg.*, *26:109*, 1960.
- 14) Code, C.F.: Histamine, edited by Wolstenholme, G.E.W. & C' Connor, Little, Brown & Co., 1956.
- 15) Coghill, N. F., Doniach, D., Roitt, I. M., Mollin, D.L. & Wynn Williams, A.: Autoantibodies in simple atrophic gastritis. *Gut*, *6:48*, 1965.
- 16) Colover, J. & Glynn, L.E.: Experimental iso-immune adrenitis. *Immunology*, *1:172*, 1958.
- 17) Conway, E. J.: The biochemistry of gastric acid secretion. Charles C. Thomas. Springfield, Ill., 1953.
- 18) Crabbe, P. A. & Heremans, A. F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastro-intestinal tract. *Gastroenterology*, *51:305*, 1966.
- 19) Crowle, A. J.: Delayed hypersensitivity in health and disease. Charles C. Thomas, Springfield, 1962.
- 20) Doniach, D., Roitt, I. M. & Taylor, K.B.: Autoimmunity phenomena in pernicious anemia. Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus. *Brit. M. J.*, *i: 1374*, 1963.
- 21) Fisher, J. M. & Taylor, K. B.: A comparison of autoimmune phenomena in pernicious anemia in chronic atrophic gastritis. *New England J. Med.*, *272:499*, 1965.
- 22) Freund, J. & McDermott, K.: Sensitization to horse serum by means of adjuvant. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, *49:548*, 1942.
- 23) ——: Effect of paraffin oil and mycobacteria on antibody formation and sensitization. *Review. Am. J. Clin. Path.*, *21:645*, 1951.
- 24) ——, Lipton, M. M. & Thompson, G.E.: Aspermatogenesis in the guinea pigs induced by testicular tissue and adjuvants. *J. Exp. Med.*, *97:711*, 1953.
- 25) ——, 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.
- 26) Frick, E.: Nephritis durch Nierenautoantikörper. *Ztschr. Immunitätsforsch.*, *107:411*, 1950.
- 27) Gery, I. & Davies, A.M.: Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart. *J. Immunol.*, *87:357*, 1961.
- 28) Glynn, L.E., Holborow, E.J. & Johnson, G.D.: The distribution of blood group substances in human gastric and duodenal mucosa. *Lancet*, *ii: 1083*, 1957.
- 29) ——, & Holborow, E. J.: Autoimmunity and Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
- 30) Goldgraber, M.B. & Kirsner, J.B.: The histopathology of the experimental hypersensitive state in the gastrointestinal tract. *Arch. Int. Med.*, *102: 134*, 1958.
- 31) Graham, R.M., & Rheault, M. H.: Characteristic changes in epithelial cells in pernicious anemia. *J. Lab. Clin. Med.*, *43:235*, 1954.
- 32) Hennes, A. R., Sevelius, T., Joel. W., Woods, A.H. & Wolf, S.: Atrophic gastritis in dogs. *Arch. Path.*, *73:281*, 1962.

- 33) Heymann, W.D., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G. & Hunter, J. L. P.: Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 100:660, 1959.
- 34) Holborow, E. J., Asherson, G. L. & Wigley, R.: Autoantibody production in rabbits. VI. The production of autoantibodies against rabbit gastric, ileal and colonic mucosa. Immunology, 6:551, 1963.
- 35) Hopps, H.C.: Hypersensitivity diseases, In: Pathology, edited by Anderson, W. A. D., vol. 1, 5th ed., The C. V. Mosby Co., 1966.
- 36) Humphrey, J. H. & White, R. G.: Immunology for students of Medicine. 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
- 37) Hurst, E. W.: The effect of injection of normal brain emulsions into rabbits, with special reference to the etiology of the paralytic accidents of antirabic treatment. J. Hyg., 32:33, 1932.
- 38) Irvine, W. J., Davies, S. H., Delamore, I. W., & Wynn Williams, A.: Immunological relationship between pernicious anemia and thyroid disease. Brit. Med. J., ii: 454, 1962.
- 39) —: Gastric antibodies studied by fluorescent microscopy. Quart. J. Exp. Physiol., 48:427, 1963.
- 40) —: Immunological aspects of pernicious anemia. In: Autoimmunity -A symposium of the 5th congress of the international academy of pathology, edited by Baldwin, R. W. & Humphrey, J.H., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
- 41) Jahiel, R. and Krakauer, J.: Local hypersensitivity of the rabbit stomach. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79:54, 1952.
- 42) Jefferies, G. H., Hoskins, D. W. & Sleisinger, M.H.: Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia. J. Clin. Invest., 41: 1106, 1962.
- 43) Karsner, H. T.: Schwartzman phenomenon in the rabbit stomach. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 29: 319, 1931.
- 44) Kelsall, M. A. & Crabb, E. D.: Lymphocytes and mast cells. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1959.
- 45) 金教英, 李濟九: 同種 肺組織의 反復注射에 依한 實驗的 肺炎에 關한 研究. 大韓病理學會 第19次 學術大會 抄錄集, 1967.
- 46) 金相仁: 個人的 交信.
- 47) 金榮玉, 李濟九: 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. 大韓病理學會 第19次 學術大會 抄錄集, 1967.
- 48) 金泰珍: 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. 大韓泌尿器科學會 雜誌, 7:61, 1966.
- 49) Kirsner, J. B. & Glodgraber, M. B.: Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. Gastroenterology, 38:536, 1960.
- 50) Koffler, D., Minkowitz, S., Rothman, N. & Garlock, G.: Immunocytochemical studies in ulcerative colitis, and regional ileitis. Am. J. Path., 41:733, 1962.
- 51) Laufer, A., Tal, C. & Behar, A.J.: Effect of adjuvant (Freund's type) and its components on the organs of various animal species. A comparative study. Brit. J. Exp. Path., 40:1, 1959.
- 52) 李尚國: 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의 變化. 서 울大學校 論文集, 醫藥系 第19輯 (印刷中)
- 53) Lindholm, S.: Mast cells in the wall of the alimentary canal. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl., 132:1, 1959.
- 54) Lowenstein, L., Cooper, B. A., Brunton, L., & Gartha, S.: An immunological basis for acquired resistance to oral administration of hog intrinsic factor and vitamin B₁₂ in pernicious anemia. J. Clin. Invest., 40: 1956, 1961.
- 55) Magnus, H. A.: Observations on the presence of intestinal epithelium in the gastric mucosa. J. Path. Bact., 44:389, 1937.
- 56) Markson, J. L. & Moore, J. M.: Autoimmunity in pernicious anemia and iron deficiency anemia. Lancet, ii: 1240, 1962.
- 57) Michels, N.A.: Handbook of hematology, edited by Downey, H., vol. 1, Paul H. Hoeber, Inc., New York, 1938.
- 58) Morson, B. C.: Intestinal metaplasia of the gastric mucosa. Brit. J. Cancer., 9:365, 1955.
- 59) Moskowicz, L.: Zur Histologie des ulkusbereiten Magens. Arch. Klin. Chir., 122:444, 1923.
- 60) Nairn, R. C., Fothergill, J. E., McEntegart, M. G. & Porteous, I.B.: Gastro-intestinal-specific antigen: an immunohistological and serological study. Brit. Med. J., i:1788, 1962.
- 61) Palmer, E. D.: Histology of the normal gastric

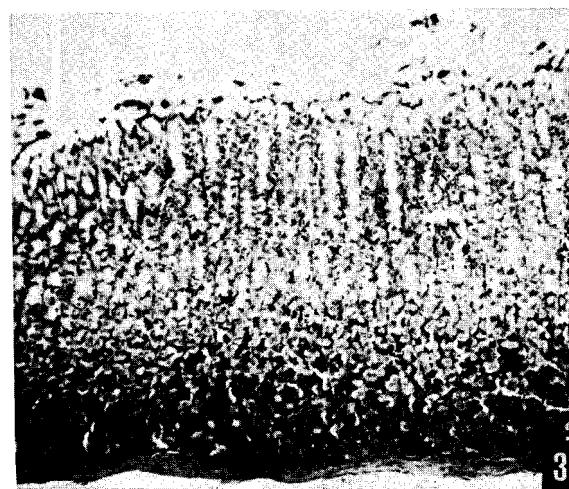
» 金勇一論文寫眞附圖① «



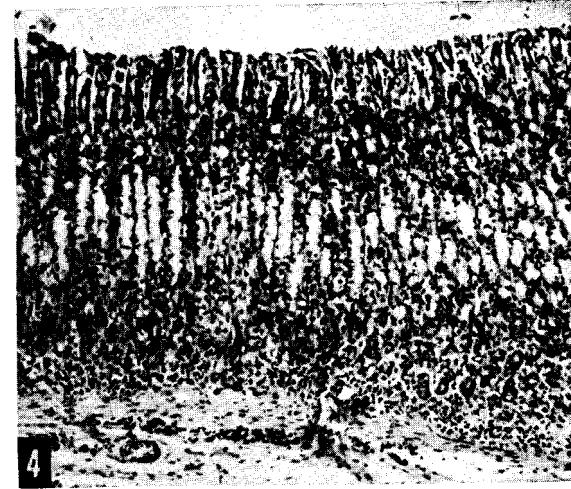
1



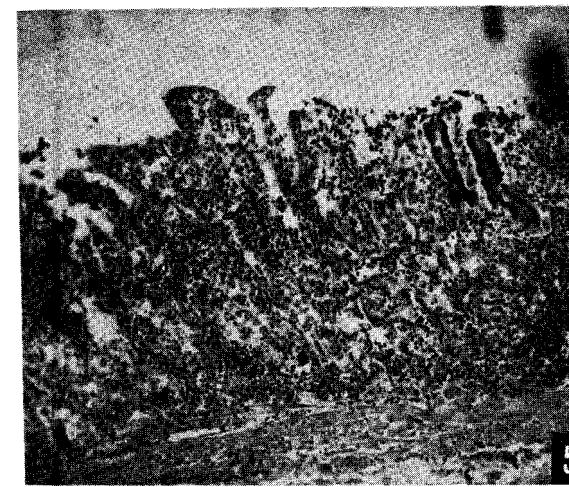
2



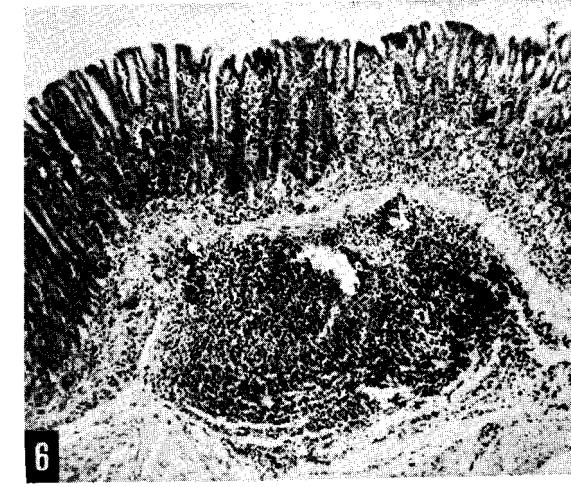
3



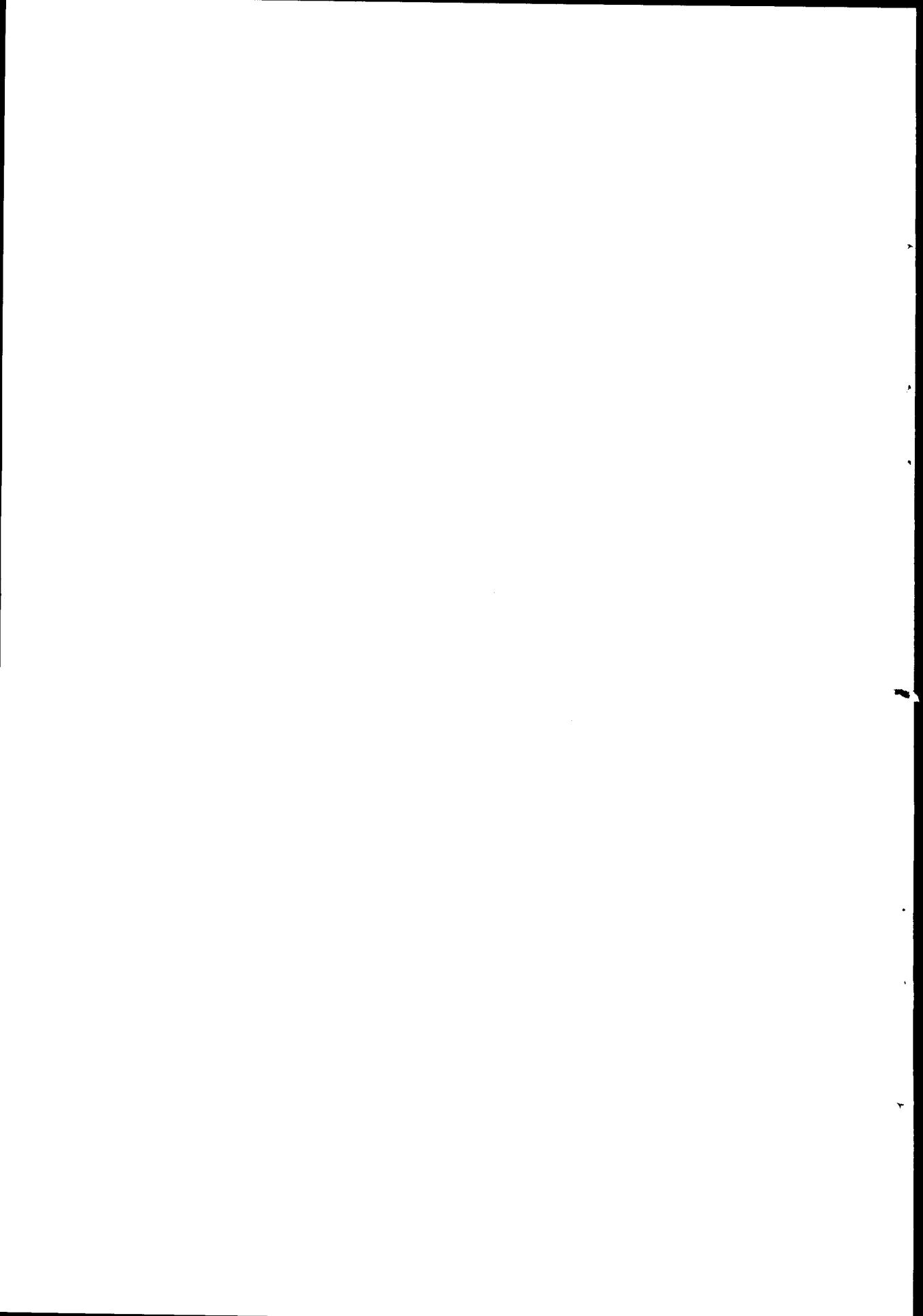
4



5



6



» 金勇一 論文寫眞附圖 ② «

