

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*

Experimental Induction of Immunological Adenalitis

서울大學 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

宋運永

緒論

副腎組織의 炎性疾患은 흔히 觀察되는 것은 아니나, 결핵感染率의一般的인 減少趨勢와 더불어 그 檢索頻度가 즐어가는 反面에 原因不明의 Addison 씨病乃至近來 steroid hormone의 過用 또는 濫用에 수반되어 萎縮性副腎病變의 頻度가 증가하고 있는 것 같다.

Addison 씨病中 idiopathic型에 있어서의 副腎의 形態學의 變化에 대해서는 이미 많은 學者들에 의해 多角度로 檢討되어 왔으나^{1~7)}, 이 病變의 原因에 대해서는 아직 不明으로 남아 있다. 그러나 최근 原因未詳의 많은 非感染性慢性炎의 發生機轉을 追究하기 위하여導入된 免疫學의 觀察 특히 自家免疫概念에 입각한 研究開發과 더불어 下記 몇 가지 根據들은 病因이 明確하지 않은 Addison 씨病의 疾病過程을 이해하는데 중요한契機를 제공하였다. 즉

① 原因이 밝혀지지 않은 Addison 씨病患者의 甲狀腺組織에서 오늘날 自家免疫機轉의 關與가 確固해 진 Hashimoto 씨病에서와 같이 淋巴系細胞의 浸潤이 관찰되고^{5, 7, 8)}

② 淋巴細胞性 甲狀腺炎과 Addison 씨病을 동반한 환자 또는 甲狀腺病變이 뚜렷하지 않은 Addison 씨病患者에서 甲狀腺 및 副腎抽出物에 대한 循環抗體가 증명되며⁹⁾

③ 免疫學的方法에 의해서 實驗的으로 guinea pig를 위시한 實驗動物에서 同種免疫性副腎病變을 이르킬 수 있다^{10~15)}.

以上의 所見을 뒷 받침하는 實驗的自家免疫病變의

誘起는 Freund adjuvant technique¹⁶⁾의 사용에 의해서 人體各臟器 및 組織에서 관찰되는 病變과의 關聯性을 可能하게 하였고 本教室의 實驗的自家免疫病에 關한 一連의 研究 및 追試에 의해서 오늘날 腦^{17, 18)}, 脊髓^{19, 20)}, 甲狀腺^{21, 22)}, 皮膚^{23, 24)}, 肺^{25, 26)}, 腎²⁷⁾, 膀胱²⁸⁾, 肝^{29, 30)}, 葡萄膜³¹⁾, 骨骼筋³²⁾, 心^{33, 34)}, 前立腺³⁵⁾, 唾液腺^{36, 37)}等의 種屬 및 臟器特異性炎을 實驗的으로 發生시키는데 部分的으로 成功하였으며, 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 努力의一面을 보여주고 있다.

한편 副腎에 있어서의 萎縮性 또는 慢性炎性疾患에 對한 病因論的研究는 內分泌學分野의 菜蹟의 蓄積에 힘입어 機能的인 面에서 많은 發展을 가져왔음에도 不拘하고 慢性副腎炎의 基本概念 내지 그 免疫學의 關聯性에 關한 限實驗의 段階를 벗어나지 못하고 있을 뿐 아니라 人體疾患과의 關聯을 맷는데 많은 問題點을 內包하고 있다. 또한 實驗的으로 여러 種類의 實驗動物에게 能動的 또는 受動的 免疫方法을 利用하여 臟器特異性을 가진 副腎炎을 유기시키는데 部分적으로 성공하였으나^{15, 41, 44, 48)} 그 組織學의 特性 特司 誘起病變의 部位 및 免疫學의 意義에 關해서는 報告者마다 相異하여 統一된 知見을 얻지 못하고 있다.

따라서 本論文은 實驗的으로 家兔에게 一定期間 同種 및 異種副腎皮質을 反復注射하여 同種免疫學의副腎炎을 誘起시키고 그 病變의 發現過程을 經時的으로 追究하였다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

本實驗에 사용된 動物은 體重 1.5~2.0 kg.의 건강한 雌雄 雜種白色家兔로서 10日間 일정한 飼料로 조건을

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

調整하고 첫 3일間은 가능한 細菌感染을 除去하기 위하여 tetracycline 10mg/日을 사료에 혼합하여 經口의으로 投與한 후에 實驗에 사용되었다.

이들 動物은 處置內容에 따라 아래의 4個群으로 大別하였다.

第1群 同種(家兔)副腎均質液+Adjuvant 注射群

第2群 異種(白鼠)副腎均質液+Adjuvant 注射群

第3群 同種(家兔)副腎均質液 單獨注射群

第4群 Adjuvant 單獨注射群

實驗期間中 全動物은 正規配合飼料(大韓飼料株式會社基本飼料에 mulivita 少量混合)을 同一條件으로 充分히 주어 下記 實驗期間 동안 사육되었고 食水는 수시로 충분히 주었다. 이들 動物은 最終處置 2週日후에 頸動脈切斷에 의해 鴉血屠殺하였다.

2. 組織抗原 pool

副腎組織均質液：組織抗原性을 고르게 하기 위하여 10마리의 정상동물 副腎을 摘出 混合하여 副腎組織抗原 pool을 만들었다. 즉 每週마다 各 10마리의 家兔 및 白鼠를 屠殺前 24시간 絶食시킨 후 無菌的 操作으로 副腎을 摘出하여 주위 組織을 除去하였다. 이 副腎組織을 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/分, 3分間 homogenize 한 후에 2회 遠心沈澱시켜 上澄液을 取り고, 沈澱物과 生理的 食鹽水를 1:1容積比로 混合하므로서 同種 및 異種 副腎組織均質液으로 사용하였다.

副腎組織—Adjuvant 均質液：上記 副腎均質液을 注射直前에 Freund's complete 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 사용하였고, 그 成分 및 組成은 8.5ml의 Bayol F (liquid petrolatum, U.S.P.), 1.5ml의 Arlacel(emulsifying agent) 그리고 5mg의 killed mycobacterium butyricum으로 되어 있으며, 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週間隔으로 各4, 7, 10回씩 주사하였다. 注射量은 各 實驗群에 따라 다르나 副腎單獨注射群 또는 Adjuvant 單獨注射群에서는 0.25ml/週式, 副腎—Adjuvant 均質液 注射群에서는 0.5ml/週씩 주사하였다.

5. 組織標本製作 및 判讀基準

屠殺直後 兩側 副腎組織을 4等分하여 신속히 10%

中性 formalin 溶液에 固定하고 paraffin 包埋하였으며 5μ 内外의 連續切片을 만들었다.

染色法으로서는 ① hematoxylin-eosin 複染色, ② P.A.S. 染色, ③ Wilder's reticulum 染色을 시험하여 檢鏡하였다.

副腎病變의 程度를 表示하기 위한 病理組織學의 判斷基準은

(—) : 正常 혹은 거의 正常

(±) : 焦點性 또는 散在性이며 輕度

(+) : 痢蔓性이며 輕度

(++) : 中等度

(++) : 高度로 表記되었다.

實驗成績

1. 各群別 副腎病變의 出現頻度

本實驗方法과 關聯하여 兩側 副腎에 出現하는 病理組織學的 所見은 皮質의 退行性變化와 渗出性病變 그리고 際質의 炎性變化로 要約될 수 있었고, 이들을 期間別로 綜合하면 第1表와 같다.

Table 1. Incidence of Adrenalitis

Group	Treatment	No. of Rabbits with Adrenalitis		
		6 wks	9 wks	12 wks
1	Rabbit Adrenal+Adjuvant	1/3	5/6	8/9
2	Rat Adrenal+Adjuvant	0/2	1/2	0/5
3	Rabbit Adrenal only	0/2	0/2	1/2
4	Adjuvant only	0/2	0/2	0/2

第1群 (家兔 副腎組織抗原+Adjuvant 混合注射群)에서는 18마리중 14例(78%)에서 副腎炎의 諸組織像을 나타내었고 6週群 以前에서는 1例를 除外하고는 뚜렷한 副腎炎乃至 婉縮性所見을 提示하지 않았으나 實驗期間의 延長에 따라 그 病變 出現頻度는 增加하기 始作하여 第9週群에서는 6例中 5例에서 그리고 第12週群에서는 9例中 8例(89%)에서 觀察되었다.

第2群 (白鼠 副腎組織抗原+Adjuvant 混合注射群)에서는 9例中 1例(第9週群)에서 副腎炎의 初期病變(類洞周圍病變—perisinusoidal lesion)으로 잔주되는 所見을 나타내었고 나머지 8例에서는 特記所見을 나타내지 않았다.

第3群 (家兔副腎組織抗原 單獨注射群)에서는 6마리중

1例(第12週群)에서 아주 輕微한 初期 副腎病變을 나타내었다.

第4群 (Adjuvant單獨注射群) 6例 모두에서 炎性 또는 破壊性 病變이 나타나지 않았으나 類洞內皮細胞의 輕微한 增殖을 보였다.

2. 副腎內 病變出現 部位

第1群에서 副腎病變이 出現하였던 14마리의 主要 侵犯部位는 皮質中 束狀帶(zona fasciculata)의 深層部와 網狀帶(zona reticularis)이 있고 球狀帶(zona glomerulosa)에서는 전혀 나타나고 있지 않았으며, 初期病變 出現所見과 關聯해 볼 때 皮質類洞의 發達이 없거나 좋지 않은 部位 即 類洞內皮細胞가 存在하지 않는 部位에서는 上記病變을 觀察할 수 없었다.

또 體質病變이 나타난 動物에서는 皮質病變이 恒常 觀察되었고 主로 皮髓質 境界部에서 가장 顯著하게 나타나고 있었으며 이들의 相當數에서는 皮質細胞의 體質內 迷入 또는 異所性 皮質細胞가 觀察되므로 因하여 皮髓質境界가 分明하지 않았다.

이들 出現病變의 程度도 網狀帶에서 가장 強하였으나 中等度 以上의 病變은 14例中 8例이었고 龍甚한 것은 1例에 不過하였다. 例록 網狀帶에서 뚜렷한 變化를 나타낸 症例라고 하더라도 束狀帶에서 有意한 程度의 病變이 出現하지 않는 例가 4例에 이르렀다.

髓質에서 觀察되는 病變의 程度는 皮質 特히 網狀帶所見에 比例하였으며 體質에서만 獨立的으로 炎性 또는 破壊性 變化를 나타낸 例는 1例도 없었다.

Table 2. Localization of Adrenitis in Group I.

Localization	Degree of Severity			
	Neg	1(+)	2(++)	3(++)
Z. Glomerulosa	18	0	0	0
Z. Fasciculata	8	4	5	1
Z. Reticularis	4	6	7	1
Medulla	4	8	5	1

3. 實驗的 副腎病變의 病理組織學的 所見

第1群 即 同種 副腎組織 抗原과 Freund's adjuvant 를 反復 注射하므로서 副腎炎을 이르킬 수 있었던 例를 包含하여 全 18마리에서 觀察된 所見을 要約하면 第3表와 같다.

즉 皮質에서는 類洞의 雜血 類洞周圍病變 (perisinusoidal lesion), 皮質細胞核의 濃縮 또는 細胞融解, 細

Table 3. Histological Findings of Adrenal in Group 1.

Findings	Severity	Degree of Severity		
	(-)	1(+)	2(++)	3(++)
Congestion	-	12	5	1
Hemorrhage	17	1	-	-
Perisinusoidal lesion	6	7	3	2
Nuclear pyknosis	11	5	2	-
Cytolysis	4	7	2	4
Cytoplasmic eosinophilia	3	14	1	-
Inflammatory cells	4	9	4	1
Focal necrosis	14	3	1	-
Giant cell formation	18	-	-	-
Regenerative nodule	18	-	-	-
Atrophy	15	2	-	-

胞核의 染色性 變化를 主로 하는 所見과 炎性細胞浸潤, 壞死等을 나타내고 있었고 體質에서는 渗出性炎의 所見等으로 要約될 수 있었다. 比較的 初期病變으로 간주되었던 類洞의 雜血(제1도 참조)은 全例에서 觀察되었으나 그중 4例에서는 副腎炎의 根據를 提示할 수 없었고 出血은 단 1例에서만 焦點性으로 보였을 뿐이다.

初期의 焦點性變化인 類洞周圍病變(perisinusoidal lesion)은 類洞基底膜 直外部에 配列된 細胞의 肥厚 및 增殖으로 特徵자위자며 간혹 脈管腔內로 突出되어 있기도 하였다. 이 變化는 病變이 아주 進行된 2例와 無反應例(4例), 都合 6例에서만 出現하지 않았을 뿐이며 나머지 12例에서 輕度~中等度로 觀察되었다. 이들中 病變이 甚했던 2例에서는 炎性細胞의 浸潤을 함께 隨伴하였으나 그 程度는 반드시 炎性細胞反應이나 組織壞死性 變化와 並行 또는 一致되지 않았다.(제 2, 3, 4도 참조)

皮質細胞核의 濃縮은 7例에서 觀察되었으며 主로 焦點性이며 網狀帶나 束狀帶에 輕微하게 나타났으나 細胞融解는 中等度 以上의 炎性變化와 壞死部位 外에서는 찾아 볼 수 없었다.(제5도 참조)

皮質細胞의 染色性의 變動은 15例에서 觀察되었으며 好酸性으로 보였고 皮髓質 境界部에서 뚜렷하였으나 組織處理에 따른 人爲的 變化를 完全히 排除하기는 困難하였다.

炎性細胞 浸潤은 18例中 14例에서 出現하고 있었으며 그 構成細胞는 淋巴球, 形質細胞, 單核球, 中性球 및 好酸球等으로서 實驗期間에 따른 變動을 살펴보면 第4

表와 같다. 即 初期群에서는 主로 中性球 및 好酸球가 主 浸潤細胞이었고 單核球 小淋巴球 및 形質細胞가 輕微하게 混在하고 있음에 反하여 9週群부터는 이들 細胞數는 急激히 減少하고 淋巴球와 形質細胞로 代置되었으며 그 病變도 보다 皮髓質境界部에 가까웠다. 그러나 單核球의 數의 增加는 顯著하지 않았다. (제 7, 8도 참조)

6週群의 1例에서는 中性球 浸潤이 强하였을 뿐 아니라 組織의 破壊性 病變을 兼하여 微小膿瘍에 類似하였고 束狀帶와 網狀帶에 廣範圍하게 퍼져 있었다. (제 5, 6도 참조)

12週群에서 觀察된 病變은 初期 (6~9週)의 焦點性 變化의 融合에 依하여 나타나는 印象이었으며, 初期의 類洞周圍病變에 隣接하여 炎性細胞의 浸潤의 增加에 基因하고 皮質細胞가 이들 間에서 分割하고 있었으나 結

Table 4. Imflammatory cells in Relation to Duration.

Cellular Exudate \ Duration(wks)	6	9	12
Neutrophils	++	+	+
Eosinophils	+++	+	-
Mononuclears	+	+	+
Lymphocytes	+	++	++
Plasma cells	+	++	++

局에는 間質細胞로 代置되고 있었다.

또한 病變의 進行過程은 求心性으로 보였으며 束狀帶中間層부터는 漸次 滑褪되어 갔다. 細胞增殖 및 浸潤細胞의 增加에 수반하여 皮質細胞의 配列에는 程度의 差異를 가지고 不整然性(disorganization)이 일어나고 있었다. 細胞萎縮은 비록 輕微하였으나 단 2例에서만 分明히 나타나고 있었으며 網狀帶나 束狀帶의 深層部에서 더 强하였다. 炎性病變을 同伴하지 않은 萎縮性病變은 本實驗期間中에는 觀察되지 않았다.

再生의 根據가 되는 核分裂, 巨大細胞形成 또는 再生結節은 全例에서 觀察되지 않았다. 皮質의 網狀纖維는 放射狀으로 配列되고 있었으나若干 粗雜하게 보였고 12週群中 1例에서 網狀纖維의 新生을 暗示하는 部位가 觀察되었다.

髓質에서의 變化는 皮髓質境界部를 主로 한 炎性細胞浸潤이었고, 動物에 따라서는 髓質中心靜脈과 關聯性을 가지고 있었으나 血管自體에는 變化가 없었다. (제 7도

참조) Pheochromocyte가 가끔 索狀으로 配列되고 浸潤細胞 때문에 밀려 있기도 하였으나 實質細胞의 壞死는 없었다.

第2群 및 第3群중 각 1例에서 나타난 副腎病變은 第1群의 類洞周圍病變에 極히 類似하였으나 炎性反應은 미약하였으며 萎縮性 또는 破壊性 病變도 없었다.

4. 其他組織의 病理組織學的 所見

脾: Adjuvant가 混合되었거나 單獨注射한 第 1, 2, 4群 家兔에서는 赤髓의 骨血, 靜脈洞配列細胞 및 網狀細胞의 增殖과 肥厚를 나타내었고 貪喰機能도亢進되어 있었으며 靜脈洞內에는 多數의 形質細胞, 淋巴球들로 차 있었다. 淋巴濾胞도 約半數에서 肿大되고 芽中心도增殖性이나 肉芽腫은 없었다. 第3群에서는 特記所見이 없었다.

肝: 第 1, 2, 4群에서는 中等度의 kupffer 細胞增殖과 輕微한 脂質喰食 그리고 2例에서 肉芽腫이 보였고, 門脈腔에는 輕微한 淋巴球, 形質細胞 및 組織球의 浸潤이 있었으나 實質細胞의 壞死等은 없었다. 第3群에서는 類洞骨血以外에 特記所見은 없었다.

淋巴腺: 脾와 비슷하여, 第 1, 2, 4群에서는 輕度乃至中等度의 網狀細胞 및 靜脈洞配列細胞의 增殖이 보였고 이들 靜脈洞內에서는 多數의 組織球, 形質細胞가 보였다. 細織球의 細胞質은 若干 泡性이며 脂質을 含有하고 있었으나 肉芽腫은 없었다.

甲狀腺: 全群에서 甲狀腺濾胞는 正常 크기였고 膜質樣物質 嘰食細胞 出現은 없었으며 間質性 淋巴系細胞浸潤 또는 oxyphilic cell의 增殖은 없었다.

關節: 第 1, 2, 4群에서는 結締組織의 增加, 浮腫, 炎性細胞浸潤을 나타내었고 主로 淋巴球와 形質細胞의 浸潤을 보였으나 各群間에 特異한 變化는 없었다.

腦: 大腦 및 小腦에서도 脱鞘現象을 포함한 特記所見을 나타내지 않았다.

總括 및 考按

同種家兔의 副腎組織抗原을 Freund complete adjuvant와 混合하여 家兔에게 反復注射하므로서 出現하는 病變(第1群)은 副腎에 局限하였고 炎性 및 退行性 病變에 依한 深部皮髓質의 不整然性으로 特徵을 수 있었는데 反하여, 白鼠副腎組織抗原 注射群에서는 1例를除外하고는 그 病變이 非特異性이며 第1群과 같은 強한 組織像을 나타내지 않았다. 이러한 所見은 本 實驗方法에 依한 副腎病變이 種屬 및 臟器特異性(species and organ specificity)의 免疫學의 意義를 形態學의 으로 暗示하고 있는 것으로서 이들 副腎炎이 非感染性이며 免

疫學的으로 competent 한 同種 副腎細胞 抗原에 依한 進行性 病變임을 示唆하고 있다.

第1群에 出現하는 主要病理組織學의 變化는 初期의 焦點性인 皮質類洞周圍病變과 實驗期間의 延長에 따른 이들의 融合과 炎性細胞의 浸潤, 皮質細胞의 消失 또는 萎縮, 染色性的 變化(cytoplasmic acidophilia) 등으로서 Colover 等¹⁰이 지적한 바와 같이 副腎實質의 炎性細胞 浸潤과 破壞를 反映하고 있 있으며 주로 深部 東狀帶와 網狀帶에서 관찰되고 있었다. 그러나 Waksman¹¹이 기재한 壞死는 中性球浸潤을 主로 한 初期病變中 1例에서만 관찰되었을 뿐이며 非炎性 組織壊死가 先行되었다는 근거는 없었다. 즉 皮質細胞의 變性乃至 退行性變化는 炎性細胞 浸潤에 의한 組織의 不整然性 配列과 局所貧血에 의한 損傷이라고理解하는 것이 보다 妥當하다고 생각되었다. 이러한 所見은 Peterson³⁸에 의한 實驗적 일련지性 腦炎例에서 脱鞘(demyelination)가 脈管損傷에 2次의으로 수반되는 것이라는 示唆와 符合된다. 人體¹⁻⁷ 및 實驗動物³⁹에서 實質細胞의 壞死에 수반하여 再生所見이 관찰되고 網狀構造의 亂れ가 일어난다고 하였으나 本 實驗群에서는 核分裂, 多核細胞 또는 再生結節形成의 근거가 없었으며 이는 組織損傷이 徐徐히 진행되고 輕微하여 또 實驗期間이 짧았다는 데 部分的理由가 있었을 것이다.

第1群 18例中 78%에서만 副腎의 有意한 損傷所見이 觀察되었던 것은 5週群 3例와 9週群 6例中 각 2, 1例에서副腎炎이 出現하지 않았던 데에 基因하며 第12週群에서는 9例中 단 1例에서만 非特異性 變化를 나타내므로서 實驗期間의 延長에 따른 出現頻度의 增加를 充분히 암시하겠고, 또 本 實驗動物이 雜種이라는 점과 同種 組織抗原 pool을 使用한 點을 감안한다면 同系 純種動物을 使用할 때 그 病變의 頻度 및 強度가 本 實驗成績을 上廻할 것임은 당연한 귀추라고理解되었다.

이들 副腎炎의 出現部位는 特異하여 그 病變이 皮質에서는 東狀帶와 網狀帶에 局限하였고 球狀帶에서 全혀 觀察되지 않았던 點은, 初期病變이 皮質類洞周圍細胞의 增殖으로부터 시작된다는 事實과 더불어 考按해 볼 때, 本 病變은 脈管系 또는 網內系의 發育이 없는 곳에서는 出現하지 않으며 따라서 東狀帶에서도 lithoral cell이 풍부한 深層部과 網狀帶에서 관찰되는 것으로 看做되었다. Steiner¹⁵等은 이러한 類洞의 存在以外에 皮質細胞中 P.A.S.陽性 顆粒이 存在하는 즉 活潑한 分泌機能을 가진 部位에서 유사한 炎性變化가 흔히 관찰된다고 強調하였다. 오늘날 人體 副腎에서도 東狀帶와 網狀帶가 機能의으로 貯藏과 分泌의 差異에 不過하며

酵素系의 分布의 相違性이 이를 뒷받침 하고 있는 점을 생각하면 顆粒의 出現部位가 深層部에 풍부하게 관찰되는 것도 타당할 것이다. 또한 初期病變의 進行方向은 求心性인 傾向을 띠었으며 이는 放射狀으로 配列된 類洞構造와의 關聯性을 暗示할 뿐만 아니라 網狀帶와 深層部 東狀帶에서 lithoral cell이 보다 풍부하게 分布하고 있으며 球狀帶에는 存在하지 않는 事實로도 立證될 수 있다.

副腎 體質에서도 皮質病變을 나타낸 全例에서 炎性化가 나타나고 있으며 組織壊死性變化는 거의 欲는 代身에 皮質에서와 同一하거나 極히 類似한 炎性細胞成分의 침윤을 보였다. 이들은 約半數에서 體質의 中心靜脈 주위에서 나타나고 있었으나 皮髓質境界部에서 더욱 浸潤程度가 強하였다. 이러한 皮質 및 體質病變이 同時에 出現하는 것에 對해서 여러가지 合目的的인 發生機轉이 고려되고 있으나, 첫째로 皮質細胞가 異所性으로 副腎體質內에서 觀察되고 있으며 따라서 約 1/4例에서는 皮質 및 體質의 組織變化間의 分明한 境界를 보일 수가 없었다. 둘째로 體質病變이 單獨으로 出現한例는 한例에서도 없었을 뿐 아니라 體質病變의 強度가 皮質變化에 대개並行하고 있었음은 組織抗原 pool製作時 體質組織이 同時に 包含注入 되므로 體質組織抗原에 의한 病變으로도 理解될 수 있다.

換言해서 解剖學的, 機能的 그리고 胎生學의으로서로 다를 皮質과 體質이 相異한 抗原性을 가지고 있다는 근거를 土臺로 副腎組織全部를 抗原으로 하여 副腎炎이 發生할 때 그 病變이 兩者를 침범하고 있음을 크게 놀라울 일이 아닐 것이다.

白鼠 副腎組織抗原과 adjuvant를 混合 注射한 實驗(第2群)中 1例에서 焦點性이지만 第1群과 類似한 所見을 나타내었던 理由로서 白鼠 副腎組織도 家兔의 特殊組織에서 免疫學의으로 competent한 細胞의 增殖을 招來할 可能性을一方 示唆하기도 하였으나 12週群에서는 1例도 없었음으로 인하여 組織抗原의 非特異性 反應을 完全히 排除하기가 곤란하였다. 實驗의 副腎炎을 誘起하는데 있어서의 種屬間의 差異點에 관해서는 이미 자세히 報告되어 있으며^{13, 14} Barnett 等¹⁴도 家兔自體의 副腎을 注射하였을 때에도 家兔에서 副腎病變을 유기하는데 失敗하였으나 異種副腎(guinea pig)으로서는 쉽게 病變을 얻을 수 있다고 하였다. 즉 이러한 結果는 特異性 臟器 침범효과에도 불구하고 異種抗原을 가진 特殊構成成分의 強度가 이를 나타낸다 생각되고 있다.

家兔組織抗原만을 注射한 第3群中 1例에서도 輕微한 焦點性 副腎炎이 보였으나 남여지에서 特記所見을 나타내지 않았던 것은 adjuvant가 가진 抗原刺戟의 促進能

力이 缺如되었음을 反映해 주고 있으며 實驗期間의 延長에 따라 그 頻度도 增加되리라고 생각되었다. 그러나 Burnet⁴⁰가 提議한 바와 같이 大量의 組織抗原이 循環系를 통하여 비교적 짧은期間동안에 걸쳐 投與되므로서 免疫學的으로도 Competent 한 細胞의 分化 또는 破壞을 抑制시켰을 可能性도 否定하기는 困難하였다.

이러한 實驗的(免疫學的) 副腎炎을 誘起시키는 細胞의 起源에 關해서는 많은 論難이 있으나 Hoenig 等⁴¹은 白鼠의 實驗的 알레르기性 副腎炎의 初期病變을 電子顯微鏡의 으로 觀察하였던 바, 多數의 淋巴球가 類洞 内腔에서 관찰되고 類洞壁과 皮質細胞사이로 濡潤하여 皮質細胞에 損傷을 이르렀다고 하였다. 즉 濡潤 淋巴球가 인접 細胞膜의 融解와 microvilli의 肿脹을 초래하므로서 細胞毒性 効果를 나타낸다는 現象^{42, 43}과 機械的 壓迫⁴⁴에 依해서 이들 皮質細胞의 退行性 變化를 가져오는 것으로도 理解될 수 있다. 더욱이 副腎組織으로 免疫된 動物의 淋巴球를 注入하므로서 passive transfer를 성공시킨 사실^{11, 44}등은 上記 所見을 더욱 補完하고 있다.

以上의 本 實驗成績을 土臺로 하여 實驗的 副腎炎이 自家 免疫學의 機轉에 기인한다는 결론을 正當화시킬 수 있는 根據로서 免疫學的 面에 있어서의 所謂 Witebsky^{21, 22}의 假說을 滿足시키지 않으면 안 될 것이다. 즉

① 人體 患者 (Addison 씨病) 的 血清內에서 體溫下에서 活性을 띤 循環抗體가 證明되어야 하며,

② 이 抗體를 生成할 수 있는 特殊抗原이 分離되어야 하고,

③ 實驗動物에서 同一抗原에 對한 抗體가 生成되어야 하며,

④ 그 實驗動物에서 나타난 病理學의 變化가 人體에서 보는 것과 同一하거나 類似해야 한다.

實際 第1 및 4要件 즉 人體 副腎損傷의 疾病過程에 관여하는 自家免疫學의 機轉의 根據로서는 現在 滿足할 만한 研究 成果를 가지고 있지 못하다⁴⁵. 所謂 Addison 씨病의 idiopathic type(cytotoxic contraction)가 形態學的으로 上述한 實驗的所見과 部分的으로 類似性을 나타내고 있지만 確定的인 根據가 없다. 대부분의 종례에서 萎縮性 副腎이외에도 再生性 結節등을 보이고 있음에 反he 實驗的 副腎病變에서는 이들 再生의 조작학적 소견을 缺如하고 있다. 그러나 Friedman⁴⁶의 4例報告에서 심한 皮質破壞가 있으며, 이것을 初期病變으로 간주할 때 病變의 慢性化에 따라 소위 細胞毒性 萎縮(cytotoxic contraction)을 초래할 것이라고 그는 믿고 있다. 또 本 實驗中 12週經過 동물에서 보이는 淋巴

球, 形質細胞 및 單核細胞의 濡潤등은 Kovacs(1928)³³의 人體副腎檢索例에서 지적된 炎性所見과 大量의 類似點을 가지고 있다.

Addison 씨 病의 自家免疫學의 反應에 對한 血清學的 根據는 조작학적 변화에 비해 보다 강하다. Anderson 等³⁹은 Addison 씨 病患者 10名中 2名의 血清에서 人體副腎 抽出物에 對한 补體結合抗體를 證明하였고 Blizzard 等⁴⁷은 Addison 씨病 患者 30 名中 1名에서 副腎皮質抗原에 對한 抗體를 間接螢光抗體法으로 관찰하였으며 그中 14例에서 抗體가 皮質全般에서 證明되었으나 남아지 2例에서는 束狀帶에 局限하였다. 뿐만 아니라 Cushing 씨 症候群이나 virilizing hyperplasia 15例 全部에서는 閱性이 있다고 報告하였다.

한편 第 2, 3 要件을 만족시킬 수 있는 實驗成績은 계속 보고되고 있으며⁴⁸, Barnet⁴⁹, Andrade 等⁵⁰은 免疫螢光法에 依해서 副腎皮質의 모든 層에 있는 細胞에 對하여 抗副腎抗體가 結合하는 것을 증명하였을 뿐 아니라 Witebsky 等⁵¹은 自家抗原으로 免疫된 動物에서 自家抗體를 證明하였고 Milgrom 等⁵²은 副腎으로 家兔를 면역시키면서 臟器 特異 抗體가 소 體質抽出物과 보다 強하게 反應하는 것을 보았다.

以上的 實驗病理學의 및 免疫學的研究를 基盤으로 하여 著者가 施行한 方法이 慢性 非感染性 副腎炎 乃至 初期 萎縮性 副腎病變을 實驗的으로 誘起시키는데 部分的으로 관여한다고 理解되었으며 實驗期間의 延長에 따라 그 病變이 他 臟器 特有의 自家免疫病變과의 共通性을 나타낸다고 생각된다.

結論

健康한 白色 家兔에게 同種 및 異種 副腎組織 抗原을 Freund's complete adjuvant 와 混合하여 反復注射하고 副腎 및 全身 各 臟器에 出現하는 病理組織學의 變化를 觀察 分析하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 同種 副腎組織抗原에 adjuvant를 混合 注射한 群에서 臟器 및 種屬 特異性인 副腎炎이 觀察되었으나, 白鼠 副腎을 抗原注射한 群에서는 1例를 除外하고는 그 病變이 非特異性이었다.

2. 實驗의 同種副腎炎은 炎性 및 退行性病變에 依하여 特徵지워지는 副腎組織의 原發性變化로서, 그 侵犯部位도 深部 皮質과 體質에 局限되었고, 皮質 球狀帶는 全체 侵犯되지 않았으며 類洞構造乃至 類洞 配列細胞有無와 密接한 關係를 나타내었다.

3. 同種 副腎炎의 主要 病變은 初期의 焦點性 皮質類洞周圍變化와 實驗期間의 延長에 따른 初期病變의 融合

과 炎性細胞浸潤의 增加, 그리고 2次의인 皮質細胞의 消失과 萎縮等으로 要約되었으며 求心性인 傾向을 띠었다.

4. 副腎-髓質炎은 皮髓質-境界部를 주로 침범하였으며 异所性 皮質細胞의 存在外 組織抗原內 髓質成分의 混在를 暗示하였다.

5. 副腎內 抗原 抗體結合部位로서 類洞 基底膜과 皮質細胞間 組織이 考慮되었고 2次의인 炎性 反應에 依하여 皮質細胞의 退行性 變化가 隨伴한다고 理解되었다.

以上의 所見은 同種 副腎組織抗原에 依한 臟器 및 種屬 特異性 非感染性 副腎炎으로서 人體에서 觀察되는 Addison 씨 病 또는 慢性 副腎炎의 疾病過程을 理解하는데 있어서 免疫學的 機轉이 部分的으로 關與한다는 事實을 示唆하였다.

ABSTRACT

Experimental Induction of Immunological Adrenalitis

—A Histopathologic Study on Response to Repeated Injections of Homologous and Heterologous Adrenal Tissue Antigen with Adjuvant in Rabbits—

Woon Young Song, M.D. and
Chae Koo Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine
Seoul National University

Immunological adrenal injury was produced in rabbits by repeated injections of pooled homologous and heterologous adrenal tissue homogenates respectively, incorporated into Freund's complete adjuvant, to elucidate the histopathologic features and determine the mechanisms of adrenal cell damage.

1. Various degree of widespread adrenal lesions were found in 14 of 18 animals receiving homologous tissue antigen and to a lesser extent in one out of 9 animals injected with heterologous pooled antigen.

2. Those adrenal lesions were characterized by progressive alteration of both inflammatory and retrogressive changes in the deeper cortex and medulla; the earlier changes consisted of perisinusoidal cellular hyperplasia in the deeper layer of cortex, and appeared on the 6th week following the

first injection, with subsequent confluence of such lesions by prolongation of experimental duration.

3. Major histologic changes included earlier focal perisinusoidal lithoral cell proliferation followed by mononuclear cell aggregations, but soon with intense inflammatory process, cytoplasmic eosinophilia, nuclear pyknosis and cytolysis in the later group.

4. The adrenal cortex illustrated selective localization of such lesions in the deeper portion of zona fasciculata and reticularis, being most extensive in the cortico-medullary junction. No lesions were found in either zona glomerulosa or outer fasciculata; such a selective involvement was probably attributable to the development of sinusoidal structures and lithoral cells.

5. Medullary changes, though mainly affecting cortico-medullary junction, were always associated with deeper cortical lesions, and none of those animals disclosed isolated medullary involvement. It was anticipated that ectopic cells as well as simultaneous administration of medullary tissue antigen might play a significant role.

REFERENCES

1. Brenner, O.: *Addison's disease with atrophy of the cortex of the suprarenals*, Quart. J. Med., 22:121, 1928.
2. Friedman, N.B.: *The pathology of the adrenal gland in Addison's disease with special reference to adrenocortical contraction*, Endocrinology, 42:181, 1948.
3. Kovacs, W.: *Zur Nebennierenpathologie*, Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 79:213, 1928.
4. Omelskyj, E.: *Zur Nebennierenpathologie*, Virchows Arch. path. Anat., 271:377, 1929.
5. Roessle, R.: *Ueber gleichzeitige Addisonische und Basedowsche Erkrankung*. Verhandl. deutsch. path. Ges., 172:20, 1914.
6. Saphir, O. and Binswanger, H.F.: *Suprarenal cortical insufficiency and cytotoxic contraction of the suprarenals*. J.A.M.A. 95:1007, 1930.
7. Wells, H.G.: *Addison's disease with selective destruction of the suprarenal cortex ("Suprarenal cortex atrophy")*, Arch. Path. 10:499, 1930.
8. Sloper, J.C.: *The pathology of the thyroid in Addison's disease*. J. Path. Bact., 66:53, 1953.
9. Anderson, J.R., Goudie, R.B., Gray, K.G. and Timbury, G.C.: *Auto-antibodies in Addison's*

- disease. *Lancet*, i:1123, 1957.
10. Colover, J., and Glynn, L.E.: *Experimental iso-immune adrenalitis*. *Immunology*, 1:172, 1958.
 11. Levine, S., and Wenk, E.J.: *The production and passive transfer of allergic adrenalitis*. *Am. J. Path.*, 52:41, 1968.
 12. Levine, S., and Hoenig, E.M.: *Induced localization of allergic adrenalitis and encephalomyelitis at sites of thermal injury*. *J. Immunol.*, 11:1310, 1968.
 13. Witebsky, E., and Milgom, F.: *Immunological studies on adrenal glands. II. Immunization with adrenals of the same species*. *Immunology*, 5:67, 1962.
 14. Barnett, E.V., Dumonde, D.C., and Glynn, L.E.: *Induction of autoimmunity to adrenal gland*. *Immunology*, 6:382, 1963.
 15. Steiner, J.W., Langer, B., Schatz, D.L., and Volpe, R.: *Experimental immunologic adrenal injury*. *J. Exp. Med.*, 112:187, 1960.
 16. Freund, J., and McDermott, K.: *Sensitization to horse serum by means of adjuvants*. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 49:548, 1942.
 17. Waksman, B.H., and 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.
 18. 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.
 19. Freund, J., Lipton, M.M., and Thompson, G.E.: *Aspermatogenesis in the guinea pigs induced by testicular tissue and adjuvants*. *J. Exp. Med.* 97:711, 1953.
 20. Fruend, J., Lipton, M.M., and 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.
 21. Witebsky, E., and Rose, N.R.: *Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit*. *J. Immunol.*, 76:408, 1956.
 22. Witebsky, E., and 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.
 23. Chytilova, M., and Kulhanek, V.: *Skin auto-antibodies and unsuccessful autotransplantation following immunization with freeze-dried homologous skin*. *Plastic Reconstr. Surg.*, 26:109, 1960.
 24. 金榮玉: 同種及異種皮膚組織의 反復注射에 依한 實驗的 皮膚炎에 關한 研究. 서울의대잡지 12:61, 1971.
 25. Growle, A.J.: *Delayed hypersensitivity in health and disease*. Charles C. Thomas, Springfield, 1962.
 26. 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 15:4, 1968.
 27. Frick, E.: *Nephritis durch Nierennautoantikörper*. *Ztschr. Immunitätsforsch.*, 107:411, 1950.
 28. Rose, N.R., Metzgar, R.S., and Witebsky, E.: *Studies on organ specificity. I. Isoantigens of rabbit pancreas*. *J. Immunol.*, 85:575, 1960.
 29. Behar, A.J., and Tal, C.: *Experimental liver necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant*. *J. Path. Bact.*, 77:591, 1959.
 30. 孫權贊: 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. 서울의대 잡지 10:75, 1969.
 31. Aronson, S.B., and Zweigert, P.: *Immunological testing in homoimmune uveitis in the guinea pig*. *Am. J. Ophthalm.*, 5:329, 1961.
 32. 崔丙昊: 同種 및 異種筋肉과 Adjuvant 反復注射로 依한 家兔組織變化에 關한 研究. 中央醫學 4:495, 1963.
 33. Gery, I., and Davies, A.M.: *Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart*. *J. Immunol.*, 87:357, 1961.
 34. 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. 서울의대 잡지 10:31, 1969.
 35. 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. 大韓泌尿器學會雜誌 7:61, 1966.
 36. 徐延翊: *Adjuvant 添加 同種唾液腺組織의 反復注射에 依한 白鼠唾液腺炎에 關한 實驗的研究*. 서울의대 잡지 12:243, 1971.
 37. Waterhouse, J.P.: *Focal adenitis in salivary and lacrimal glands*. *Proc. Med.*, 56:911, 1963.
 38. Peterson, P.Y.: *Organ-specific tissue adjuvant emulsions*. In Lawrence, H.S., editor: *Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*, Paul B. Hoeber, New York, 1959.
 39. Hoerr, N.: *The cells of the suprarenal cortex in the guinea pig. Their reaction to injury and their replacement*. *Am. J. Anat.*, 8:139, 1931.
 40. Burnet, F.M.: *The clonal selection theory of*

- acquired immunity.* Vanderbilt University Press, Nashville, 1959.
41. Hoenig, E. M., Hirano, A., Levine, S., and Ghatak, N. R.: *The early development and fine structure of allergic adrenalitis.* Lab. Invest., 22:198, 1970.
 42. Ioachim, H. L.: *Emperipolesis of lymphoid cells in mixed cultures.* Lab. Invest., 14:1784, 1965.
 43. Wilson, D. B.: *The reaction of immunologically activated lymphoid cells against homologous target tissue cells in vitro.* J. Cell. Physiol., 62:273, 1963.
 44. Werdelin, O.: *The origin, nature and specificity of mononuclear cells in experimental autoimmune inflammations.* Acta Path. et Microbiol. Scandinav., Section A. Suppl. No. 232, 1972.
 45. Glynn, L. E. and Holborow E. J.: *Autoimmunity and disease.* Blackwell, Oxford, 1965.
 46. Blizzard R. M., Chandler, R. W., Kyle, M. A. and Hung, W.: *The incidence of adrenal antibodies in Addison's disease.* Lancet, ii:901, 1962.
 47. Andrada, J. A., Skelton, F. R., Andrada, E. C., Milgrom, F. and Witebsky, E.: *Experimental autoimmune adrenalitis in rats.* Lab. Invest., 19:460, 1968.
 48. Milgrom, F. and Witebsky, E.: *Autoantibodies and autoimmune diseases.* J. A. M. A., 181:706, 1962.
 49. Werdelin, O. and Boehme, D. H.: *Immunization of BSVS mice with heterologous and homologous adrenal gland.* Immunology, 16:205, 1969.

Legends for Figures

- Fig. 1.** Rabbit adrenal cortex, Group 1-9 wks. Cortical sinuses are engorged with red blood cells in the deep fascicular layer. Cortical cells remain intact. H-E, X 120.
- Fig. 2.** Rabbit adrenal cortex. Group 1-9 wks., showing perisinusoidal lesions in the zona fasciculata, with features of mild lithoral cell hyperplasia and rare lymphocytic infiltration. H-E, X 540.
- Fig. 3.** Rabbit adrenal cortex, Group 2-9 wks., showing similar perisinusoidal lesion and focal cytolysis of cortical cells. H-E, X 540.
- Fig. 4.** Rabbit adrenal cortex, Group 1-9 wks. There are multifocal and more advanced perisinusoidal lesions accompanied by lymphocytic infiltration and focal nuclear pyknosis of cortical cells in the zona fesciulata. H-E, X 120.
- Fig. 5.** Rabbit adrenal cortex, Group 1-12 wks., showing massiva parenchymal necrosis of deeper zona fasciculata and raticulasis. (c. capsule) H-E, X 120.
- Fig. 6.** Rabbit adrenal cortex, Group 1-12 wks., showing severe inflammatory cell infiltration and multifocal necrosis mainly affecting cortico-medullary junction. H-E, X 120.
- Fig. 7.** Rabbit adrenal cortex, Group 1-12 wks., showing lymphocytic and plasma cell infiltration in both medullary tissue and zona reticularis and patchy cortical cell cytolysis in the left lower portion. (MV: medullary vein). H-E, X 120.
- Fig. 8.** Rabbit adrenal cortex near the cortico-medullary junction, Group 1-12 wks. Cortical cell fallout Accompanies lymphocytic and mononuclear cell infiltration as with increased cytoplasmic eosinophilia. Nuclear loss is scattered. H-E, X 540.

