

## 睡眠劑 및 精神安定劑가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

—特記 Pyroninophilia 顯示細胞所見—

### Experimental Studies on the Influences of the Hypnotics and the Tranquillizers on the Antibody Formation

—Especially in Regard to Pyroninophilic Cells—

서울大學校 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

李在英

#### 目 次

##### I. 緒論

##### II. 實驗材料 및 方法

##### III. 實驗成績

###### 第1節 對照群

第1項 正常家兔群

第2項 食鹽水投與家兔群

第3項 免疫家兔群

###### 第2節 睡眠劑, 精神安定劑投與家兔群

第1項 Barbital sodium 投與群

第2項 Secobarbital sodium 投與群

第3項 Chlorpromazine HCl 投與群

第4項 Chlordiazepoxide HCl 投與群

###### 第3節 睡眠劑, 精神安定劑投與 및 免疫을 兼한 家兔群

第1項 Barbital sod. 投與 및 免疫을 兼한 群

第2項 Secobarbital sod. 投與 및 免疫을 兼  
한 群

第3項 Chlorpromazine HCl 投與 및 免疫을  
兼한 群

第4項 Chlordiazepoxide HCl 投與 및 免疫을  
兼한 群

##### IV. 總括 및 考按

##### V. 結論

文獻 및 寫真附圖

#### I. 緒論

Behring<sup>1)</sup>(1890年)이 抗原 및 抗體反應에 關한 學說을 提起한 以後 抗原性物質의 種類, 抗原의 質的, 量的差異, 抗原投與方法, 免疫動物의 年齡 및 營養狀態等 等이 抗體生產에 미치는 影響에 關한 研究는 例舉하기 어려울 程度로 많으며 또 抗體의 生產部位乃至 細胞에 關하여서도 여러가지 見解가 있는 것도 周知의 事實이다. 特히 이 分野에 있어서 抗體形成部位로서 提唱된 網狀纖內皮細胞系(Reticulo-endothelial System)說에 關해서 Hoffmann<sup>2)</sup>, Von Recklinghausen<sup>3)</sup>, Ponfick<sup>4)</sup> 等은 靜脈內에 注入한 各種生體 染色素가 脾, 肝, 淋巴節, 骨髓等에, 沈着됨을 觀察하고 Aschoff<sup>5)</sup>, Metchnikoff<sup>6)</sup>는 抗體生產이 R.E.S에서 이어난다고 하였다. 그러나 Ehrlich<sup>7), 8)</sup> Coons<sup>9)</sup>는 이 意見에 反對하였으나 Bunting<sup>10)</sup>, Ehrlich, Harris<sup>11)</sup> McMaster<sup>12)</sup> Dougherty<sup>13)</sup> 等은 淋巴球가 抗體를 生產한다는 見解를 主張하였다. 그러나 아직 實驗的 研究結果가 一致하지 않아서 이를 否認하는 學者가 많다.

그런데 現在 널리 알려져 있는 見解로서는 抗體生產과 直接 關聯이 있는 部位 및 細胞가 間葉性組織에서 由來되고 있는 紡織細胞라는 것으로서 이 見解에는 大體的으로 意見이 一致되고 있다.

抗體生產에 對한 形質細胞說을 보면 Unna<sup>14)</sup>, Cajal<sup>15)</sup>, Waldeyer<sup>16)</sup> 等에 依해서 처음으로 形質細胞가 記載되고 Marshalko<sup>17)</sup>에 依하여 形質細胞의 形態學的 特徵이

明白히 된以來 많은業績이 發表되었다.

Bjoerneboe<sup>18)</sup>, Fagraeus<sup>19, 20)</sup>, Ehrlich, Marshall<sup>21)</sup>, Keuning<sup>22)</sup>, Moeschlin<sup>23)</sup>, Thorbecke<sup>24)</sup>, Makinodan<sup>25)</sup>等에 依해 免疫動物에 있어서 脾 및 淋巴節의 抗體含有量이 形質細胞의 出現과 關聯이 있다는 것이 알려지고 形質細胞含有組織을 培養하여 抗體가 生產된다는事實을 分明히 하고 Reiss<sup>26)</sup>, Azar<sup>27, 28)</sup>은 免疫動物淋巴節의 形質細胞가 試驗管內에서 當該抗原을 凝集하는 것을 觀察하고 Azar은 免疫動物의 淋巴組織에 있어서 抗體形成과 並行한다고 理解되고 있는 pyroninophilia呈示細胞所見을 觀察한 結果 典型的形質細胞뿐만 아니라 移行性淋巴球性細胞도 pyroninophilia顆粒을 含有하고 있는 것으로서 이 細胞도 亦是 形質細胞에서와 같은 抗體生產에 關與하고 있다는 것을 알게 되었다. Dixon<sup>29, 30)</sup>도 pyroninophilia를 指標로 하여서 볼때 典型的形質細胞以外에 移行性淋巴球性細胞에서도 抗體가 生產된다는 見解에 賛成하고 있다.

抗體의 生產部位乃至細胞에 關한 多數의 業績中 Fagraeus, Nossal<sup>31, 32, 33)</sup>, Coons<sup>34)</sup>, Dixon等에 依한研究觀察은 重要한 것으로서 Fagraeus는 免疫家兔에서 抗體가 처음으로 나타나는 時期에 脾에서는 크고 未熟한 網狀內皮細胞의 一種인 移行型細胞가 나타나며 이 細胞는 時間이 經過함에 따라 그 形態가 变化하고 原形質은 더욱 強한 好鹽基性을 띠는 所謂 成熟型形質細胞로 变化하여 가는 것으로서 이 時期에 抗體의 生產이 最高潮에 達하여 더욱 時間이 經過되면 典型的인 形質細胞로 变化한다고 하였다. 또 Fagraeus는 脾에 多數의 未熟形質細胞가 나타나는 時期에 脾組織을 切除하여 培養하고 抗原이 占據되는 場所 即 形質細胞系의 細胞가 主로 있는 赤髓에서는 試驗管內에서 抗體가 生產되나 主로 淋巴細胞系로 이루어진 白髓에서는 抗體가 거의 生產되지 아니하는 것을 观察하였다. 또 Nossal는 油滴으로 分離한 個個의 形質細胞에서 抗體가 生產되는事實을 證明하였다. Keuning 및 Van der Slikke<sup>22)</sup>도 Fagraeus의 見解에 賛同하면서 大部分의 抗體가 赤髓에서 生產되나 白髓에서는 少量의 抗體가 生產되는데 지나지 않는다고 하고 이것은 未熟型形質細胞에 基因하리라고 하였다. Coons等은 冷凍組織切片을 抗原으로 處理하여 該當抗原과 融光性抗體를 結合케 하는 融光抗體法을 써서 過免疫狀態에 있는 家兔의 脾赤髓淋巴節의 髓質, 回腸粘膜下, 肝의 門脈系等에 散在하는 形質細胞系에 抗體가 存在함을 證明하고 있다. 그러나 淋巴性細胞에서도 少量의 抗體가 生產되리라는 것을 否認하기가 어렵다고 하였고 Vazquez<sup>35)</sup>도 融光抗體法을 利用하여

抗體를 生產하는 細胞를 觀察하였다.

Dixon은 Coons의 方法을 利用한 組織化學的方法과 Cell transfer technique를 利用하여 Coons의 見解를 支持하고 또 抗體를 生產하는 形質細胞는 淋巴細胞에서 由來하여 核分裂에 依해서가 아니고 Metamorphosis에 依해서 變化한다고 하였다. 其後 Azar는 過免疫狀態에 있는 家兔의 淋巴節脾 및 抗原을 注射한 局所組織에는 pyronin 好染性을 나타내는 淋巴性細胞 및 形質細胞가 增加되며 이는 凝集素 및  $\gamma$ -globulin量의 增加와 平行된다고 하였다.

抗體는 化學的으로 oun蛋白質分子인 globulin이라고 認定되고 있는데  $\gamma$ -globulin은  $\beta$  및  $\alpha$ -globulin 보다 抗體와 密接한 關係가 있으며 分子量은 fibrinogen이나 albumin의 그것과도 完全히 다르며 一旦 血漿細胞內에서 形成되면 R.E.S細胞에 贯藏되었다가 體內에 抗原이 들어오게 되면 分離되어 免疫學的으로 活動形을 가지게 되는 것이다. 特히 이  $\gamma$ -globulin이 形質細胞 혹은 淋巴系細胞에서 生產되는 것이 分明히 되었으며<sup>36, 37, 38, 39)</sup> 動物 및 人間에서 hypergammaglobulinemia 時에는 骨髓系에 廣範圍하고 顯著한 形質細胞의 增殖이 出現하나 agammaglobulinemia時에는 形質細胞가 거의 出現하지 않는 反對現象을 나타내고 있는 것이다. 그러나 現今에 있어서는 免疫動物에 있어서 抗體의 生產部位乃至細胞가 移行型淋巴球性細胞 및 形質細胞라는 것이 各種 實驗結果를 널리 認定되고 있다는 것은 周知의 事實로 되어 있다. 또 이들 細胞는 抗體生產과 關聯하여 pyronin 好染性을 띠고 있다는 것도 分明히 되었고 Tiselius<sup>40)</sup>, Van der Sheer<sup>41)</sup>等에 依하면 抗體와  $\gamma$ -globulin이 相互平行一致된다는 것도 分明히 되었으며 나아가서는 免疫形成乃致 pyroninophilia呈示細胞所見은 여의 條件에 依하여서 影響을 받는다는 것이 알려지게 되었다.

免疫家兔나 敗血症患者等의 肝의 kupffer 씨 細胞에 甚한 好鹽基性 浮腫性 腫脹(basophilic edematous swelling)이 觀察되는 수가 있는데 이와 같은 所見은 아마도 抗體蛋白質增加 即 pentose nucleic acid가 形成되기 때문에 일어나는 現象이 아닌가 보고 있으며 肝炎 및 肝硬變症患者에서 hypergammaglobulinemia가 報告되고 있다.<sup>42, 43)</sup> 이것은 肝細胞破壞 및 壞死에 依한 血清蛋白分解不足 및 利用度 低下에 따르는 變化라고 理解하고 있다.<sup>36)</sup>

일찍이 Aschoff, Metchnikoff等은 R.E.S刺戟 및 填塞에 依하여 抗體生產이 各各亢進 또는 抑制되는 것을 보고 R.E.S가 抗體를 生產하는 細胞라는 見解를 가

진바 있으나 그 뒤에 R.E.S는 直接 그 細胞內에서 抗體를 生産하고 있는 것은 아니라는 것이 알려지게 되었거나와 本教室의 柳<sup>76)</sup>는 R.E.S를 刺戟 또는 填塞할 때 抗體生產이 각각 促進 또는 抑制되는 同時に 脾 및 淋巴節等 淋巴組織에 있어서 pyroninophilia 呈示細胞의 出現이 또 각각 增加 또는 減少되는 것을 觀察함으로써 R.E.S의 機能如何가 抗體生產에 影響을 미친다는 것을 分明히 하고 있다. R.E.S以外에도 從來부터 抗體生產에 影響을 미치는 條件 或은 因子에 關하여 여러 가지로 觀察되여 来으며 物理的 損傷으로 起起되는 變化로서 Taliaferro<sup>44), 45), 46), 77)</sup>는 各種의 X線量을 免疫家兔에 照射하여  $\gamma$ -globulin의 減少와 同時に 抗體生產이 減少抑制됨을 報告하고 Freidberger & Dorner<sup>47)</sup>는 免疫前後에 相當量의 採血을 함으로써 抗體生產이 增強되었다고 하며 Monaco<sup>48)</sup>는 热로 處理한 腸티푸스 症例으로 免疫한 家兔를 低酸素環境에 두므로써 癱集素와 力價가 增強됨을 觀察하고 Hektoen & Carlson<sup>49)</sup>, Hahn & Langer<sup>50)</sup>, Trommsdorf<sup>51)</sup>等은 各各 犬, 家兔에서 「지푸테리아」菌에 對한 癱集素가 鴉血에 依해 增強되었다고 하며 Klinger<sup>52)</sup>, Landau<sup>53)</sup>等은 이러한 事實을 否認하였다.

化學物質에 起因한 免疫形成의 變化도 各物質의 種類에 따라서 各各 特異한 結果들이 觀察되었다. Indian ink 或은 Colloidal iron等을 靜注하여 R.E.S를 填塞하는 方法을 使用하여 Bieling & Isaac<sup>54)</sup>, Meyer<sup>55)</sup>, Jaffe<sup>56)</sup>, Tuft<sup>57)</sup>等은 抑制作用을 나타낸다고 하였고 Walbum 및 其共同研究者<sup>58)</sup>들은 各種 金屬性鹽類 特히 「코발트」, 「망강」, 「베리튬」等을 免疫前에 注射하므로써 抗毒素 및 癱集素의 生產을 增加시키고 또 抗體의 力價가 減少되어가는 時期에 前記 物質을 投與함으로써 다시 抗體의 力價를 增加시킬 수 있다고 하며 McIntosh & Kingsbury<sup>59)</sup>, Horgan<sup>60)</sup>等은 이것을 否認하였다. 또 Steabben<sup>61)</sup>은 寒天「제라전」, 銀 및 鐵의 膠質溶液等을 抗原과 同時に 注射하면 抗體의 力價가 增強되나 一段 抗體가 생긴 後에는 前記 物質을 注射하여도 抗體의 力價가 더 增強되지는 않는다고 하였다. 本教室의 金相仁<sup>62)</sup>은 Acidosis 및 Alkalosis 家兔에 있어서 各各 抗體形成이 抑制 또는 促進되는 傾向이 있음을 Pyroninophilia 呈示細胞出現度에 依하여 分明히 하고 있다. 그리고 또 Alcohol<sup>63)</sup>, 四鹽化炭素<sup>64)</sup>, 抗結核剤<sup>65)</sup>, 抗生物質<sup>66)</sup>, 各種 비타민<sup>67)</sup>, 抗癌剤<sup>68)</sup>, Cortisone & ACTH<sup>69)</sup>等의 投與가 實驗의 免疫形成에 미치는 影響들이 究明되었다. 그러나 化學物質들에 起因한 影響에 關해서는 多數의 研究結果가 各各 獨自의 實驗方法에

依해서 밝혀진 것이므로 一一이 内容을 咏味하여 一定한 體系를 세우기가 困難하다. 그러나 一般的으로 物質의 投與量이 中毒量에 가까워질수록 免疫形成에 미치는 影響은 增大될 것이라고 生覺되고 있는 것이다.

한便 最近에 와서는 數많은 睡眠劑 및 精神安定劑가 治療目的으로 廣範圍하게 使用되고 있는 實情下에서 生體에 미치고 있는 副作用 即 毒性에 關한 實驗의 및 臨床統計는 이루 헤아릴수 없을 程度로 많은 것이 널리 알려져 있는 事實이다. 이 中에서 어떤 藥劑는 治療途中에 있어서 旺盛 알러지 反應을 起起한다고 報告되고 있다. 特히 Secobarbital, Chlorpromazine 等을 多少의 症狀의 程度에 差는 있으나 急性黃色肝萎縮 또는 肝炎, 肝硬變의 初期像을 隨伴하는 肝機能不全을 招來할뿐 아니라 皮膚發疹, 失調, 脫力, 無顆粒細胞症等의 알러지性 變化를 가지고 오는 것이다.

著者는 Stress가 甚한 實情下에 巷間에서 흔히 使用 또는 濫用되고 있는 睡眠劑 精神安定劑를 家兔에게 投與하면 實驗의 免疫形成이 如何한 影響을 받게 되는가를 보기 為하여 抗體形成에 密接한 關係를 갖고 있는 Pyroninophilia 呈示細胞의 出現增減狀況을 觀察하고자 本實驗을 試圖하였다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 實驗材料

實驗動物은 體重 2kg 內外의 雄性家兔를 一定한 飼料로 10日間 飼育하고 健康한 것을 確認한 後에 實驗에 使用하였다.

免疫에는 國立保健院製인 新鮮한 馬血清을 使用하였고 睡眠劑는 Barbital sodium, Secobarbital sodium 을 使用하고 精神安定劑에는 Chlorpromazine hydrochloride, Chlordiazepoxide hydrochloride(Librium)를 使用하였다.

### 實驗方法

實驗動物은 I) 對照群으로

(1) 無處置家兔群

(2) 生理的食鹽水投與家兔群

(3) 免疫家兔群

本實驗群으로는 II) 睡眠劑, 精神安定劑投與家兔群

(1) Barbital sodium 投與家兔群

(2) Secobarbital sodium 投與家兔群

(3) Chlorpromazine hydrochloride 投與家兔群

(4) Chlordiazepoxide hydrochloride 投與家兔群

III) 睡眠劑, 精神安定劑投與 및 免疫을 兼한 家兔群

- (1) Barbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 家兔群
- (2) Secobarbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 家兔群
- (3) Chlorpromazine hydrochloride 投與 및 免疫을 兼한 家兔群
- (4) Chlordiazepoxide hydrochloride 投與 및 免疫을 兼한 家兔群으로 나누어 實驗하였다.

對照群에서 無處置群은 他實驗家兔群과 同一한 條件으로 아무런 處置를 加하지 않고 6週間 飼育한 後 屠殺觀察하였고 生理的食鹽水注射群은 睡眠劑, 精神安定劑를 生理的食鹽水에 희석하는 量과 同量 같은 投與方法으로 體重 kg 當 2ml를 隔日로 兩側 大腿內側皮下에 左右 交代로 注射하고 6週日만에 前記와 같이 屠殺하였다.

免疫群은 切回에는 馬血清을 kg 當 5ml를 耳靜脈에 注射하고 次回부터는 體重 kg 當 2.5ml를 兩側腹部皮下에 左右 交代로 隔日 1回式 3週間 繼續 注射하고 最終免疫翌翌日에 屠殺하였다.

本實驗群에서는 睡眠劑, 精神安定劑의 投與量은 文獻<sup>70, 71, 72, 73, 74)</sup>을 參照하고豫備實驗結果에 따라서 家兔體重 kg 當 Barbital sodium(Sigma Chemical Co., U. S. A.) 100mg, Secobarbital sodium(Eli Lilly Co., U. S. A.) 20mg, Chlorpromazine hydrochloride(瑞西 Dolder 會社製品) 5mg, Chlordiazepoxide hydrochloride(Roche Laboratories, U. S. A.) 6mg 을 각各 生理的食鹽水에 溶解하여 隔日로 兩側大腿內側皮下에 左右 交代로 20回注射하였다. 各種의 睡眠劑, 精神安定劑 投與와 免疫을 兼한 家兔群들에 있어서는 前半 3週間은 各種 睡眠劑, 精神安定劑를 單獨으로 각各 隔日 10回前記와 같이 注射하고 後半 3週間을 各 睡眠劑, 精神安定劑와 免疫을 同時에 前記와 같이 注射하였으며 對照免疫群도 後半同時期에 免疫을 實施하였다.

各群家兔는 瞬間의 으로 大量의 空氣를 靜注하여 屠殺하고 屠殺直後에 脾, 腸間膜淋巴節 및 胸腺組織을 採取하여 銳利한 가위로 各組織마다 比較的 一定한 部位를 擇하여 5個處의 새로운 橫斷面을 내여 각各 數個式의 接觸塗沫標本을 만들고 同一面을 包含시킨 2mm 두께의 組織片을 Carnoy 溶液에 固定하였다.

塗沫標本은 空氣乾燥後 Brachet<sup>75)</sup> 變法에 依한 methyl-green pyronin 染色 및 wright stain을 施行하고 固定한 組織은 paraffin 包埋組織片을 製作한 後 methyl-green pyronin 染色 및 H-E 染色을 하였다. 塗沫標本 및 組織切片을 對照觀察하면서 各組織의 塗沫마다 體質部, 體質과 皮質中間部 및 皮質部에서 각各 1,000個式計 3,000個의 有核細胞를 세는 동안에 觀察되는 pyronin 好染性細胞의 數를 計算하되 細胞의 크기

가 比較的적고 核이 偏在하여 染色體의 分布가 核膜가 까히 있어 所謂 Cart-wheel appearance를 하며 pyronin에 더 強하게 染色되는 Marshalko 型 形質細胞와 其他的 移行型 pyronin 好染性細胞를 區分하였다. 前者를 典型的인 形質細胞라고 하고 後者를 移行型 pyronin 好染性細胞라고 하였다.

### III. 實驗成績

#### 第1節 對照群成績

##### 第1項 正常家兔群(第1表)

아무런 處置를 加하지 않았던 正常家兔에 있어서도 少數이기는 하나 脾와 淋巴節에서 pyronin 好染性細胞의 出現을 볼 수 있으며 胸腺에 있어서는 原則적으로 pyronin 好染性細胞가 出現하지 않았음으로 表에서除外하였다.

Table 1. Number of pyroninophilic cells\* observed in normal group of animals.

Rabbit No.	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
1	3	5	2	2
2	0	4	2	0
3	2	3	1	2
M±S. D.	1.7±1.5	4±1.0	1.7±0.6	1.3±1.2
SP:LY	5.7±2.1		3.0±1.0	

TP: Transitional pyroninophilic cells

MP: Mature plasma cells

SP: Spleen M: Mean value

Ly: Lymphnode S. D.: Standard deviation

\* Number of pyroninophilic cells are those per 3,000 of nucleated cells calculated in the spleen and lymphnode of animal.

##### 第2項 生理的食鹽水投與家兔群(第2表)

食鹽水만을 投與하였던 家兔群에 있어서는 無處置群에 比하여多少 많은 數가 出現하며 移行型 pyronin 好染性細胞와 典型的形質細胞사이의 出現度는 移行型 pyronin 好染性細胞數가若干 많고 脾와 淋巴節사이에는 淋巴節에서의 出現이多少 高은 傾向을 나타내고 있으나 大同小異하다.

##### 第3項 免疫家兔群(第3表)

免疫處置만을 實施한 家兔群에 있어서의 pyronin 好染性細胞出現度는 前記의 各 對照群 및 睡眠劑, 精神安

Table 2. Number of pyroninophilic cells observed in saline-injected group of animals

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
4	12	3	12	9
5	6	2	7	8
6	16	12	14	13
7	8	4	5	5
8	15	10	11	10
M±S. D.	11.4 ±5.0	6.2±4.5	9.8±3.7	9.0±2.9
SP:Ly	17.6±8.6		18.8±6.5	

定劑單獨群에 比하면 顯著히 增加되어 있으며 移行型 pyronin 好染性細胞의 出現度가 典型的形質細胞의 그것 보다 強한 것은 睡眠劑, 精神安定劑 單獨群과 類似하고 그다지 顯著하지는 않으나 脾에서의 出現이 淋巴節보다 높다.

Table 3. Number of pyroninophilic cells observed in horse serum-immunized group of animals.

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
9	59	23	47	19
10	62	27	52	27
11	64	15	46	16
12	57	25	56	20
13	42	34	50	21
M±S. D.	56.8 ±8.7	24.8 ±6.9	50.2 ±4.0	20.6 ±4.0
SP:Ly	81.6±4.8		70.8±6.9	

## 第2節 睡眠劑, 精神安定劑 投與家兔群

### 第1項 Barbital sodium 投與群(第4表)

Barbital sodium 만을 投與한 家兔群에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 無處置 혹은 食鹽水 投與群보다 높고 Chlordiazepoxide hydrochloride 보다는 낮으나 他睡眠劑, 精神安定劑, 投與群보다는 높고

Table 4. Number of pyroninophilic cells observed in barbital sodium-injected group of animals.

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
14	38	18	32	11
15	42	22	20	10
16	19	9	35	17
17	31	12	30	9
18	37	10	26	13
M±S. D.	33.4±6.9	14.2±5.6	28.6±5.8	12.0±2.0
SP:Ly	47.6±13.7		40.6±8.0	

免疫을 實施한 家兔群보다는 顯著히 낮은 數值를 보인다.

### 第2項 Secobarbital sodium 投與群(第5表)

Secobarbital sodium 만을 投與한 家兔群에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 正常對照群 혹은 食鹽水 投與群보다는 높으나 他睡眠劑, 精神安定劑만을 投與한 家兔群에 比하면 가장 낮다. 그러나 移行型 pyronin 好染性細胞와 典型的形質細胞와의 또 脾와 淋巴節에 나타나는 pyronin 好染性細胞의 出現比率은 類似하다.

Table 5. Number of pyroninophilic cells observed in secobarbital sodium-injected group of animals.

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
19	22	11	17	9
20	13	16	11	15
21	26	7	20	12
22	32	13	25	7
23	20	14	14	13
M±S. D.	22.6±7.0	12.2±3.4	17.4±5.4	11.2±3.2
SP:Ly	34.8±6.0		28.6±3.1	

### 第3項 Chlorpromazine HCl 投與群(第6表)

Chlorpromazine HCl 만을 投與한 家兔群에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 secobarbital sodium 投與群보다는 若干 높으나 他 睡眠劑, 精神安定劑만을 投與한 家兔群보다는 낮다.

**Table 6.** Number of pyroninophilic cells observed in chlorpromazine HCl-injected group of animals.

Rabbit No.	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
24	32	7	21	13
25	28	9	17	15
26	17	13	12	16
27	21	12	13	9
28	26	11	28	8
M±S. D.	24.8±5.8	10.4±2.4	18.2±6.5	12.2±3.6
SP:Ly	35.2±3.6		30.4±5.5	

#### 第4項 Chlor diazepoxide HCl 投與群(第7表)

Chlordiazepoxide HCl 만을 投與한 家兔群에서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 睡眠劑, 精神安定劑만을 投與한 家兔群中에서 가장 높다.

**Table 7.** Number of pyroninophilic cells observed in chlordiazepoxide HCl-injected group of animals.

Rabbit No.	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
29	20	32	34	26
30	32	24	21	11
31	44	12	24	12
32	42	22	25	12
33	38	11	30	16
M±S. D.	35.2±9.7	20.2±8.8	26.8±5.1	15.4±6.2
S : Ly	55.4±5.6		42.2±11.2	

#### 第3節 睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 家兔群

#### 第1項 Barbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 家兔群(第8表)

此家兔群에서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 chlor diazepoxide HCl 投與 및 免疫을 兼한 家兔群에서 보다는相當히 낮은 數値를 보이나 他睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 家兔群보다 높다.

**Table 8.** Number of pyroninophilic cells observed in barbital sodium-injected and horse serum-immunized group of animals.

Rabbit No.	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
34	77	41	58	35
35	63	48	67	37
36	80	27	49	48
37	76	39	74	33
38	73	36	75	29
M±S. D.	73.8±6.5	38.2±7.7	64.4±11.1	36.4±7.1
SP:Ly	112.0±4.5		101.0±5.8	

**Table 9.** Number of pyroninophilic cells observed in secobarbital sodium-injected and horse serum-immunized group of animals.

Rabbit No.	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
39	48	34	57	32
40	75	29	53	44
41	62	28	68	23
42	59	46	41	30
43	67	31	60	28
M±S. D.	62.2±9.9	33.6±7.3	55.8±9.9	31.4±7.6
SP:Ly	95.8±9.2		87.2±9.7	

#### 第2項 Secobarbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 家兔群(第9表)

此群에서의 pyronin 好染性細胞의 出現은 睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 家兔群中 가장 낮은 數

值를 보이고 免疫반을 實施한 對照群보다는 많다.

第3項 Chlorpromazine HCl投與 및 免疫을 兼한 家兔群(第10表)

此群에서의 pyronin 好染性細胞의 出現은 secobarbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 家兔群보다 若干 높은 數値를 보이나 他睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 家兔群보다는 낮다.

Table 10. Number of pyroninophilic cells observed in chlorpromazine HCl-injected and horse serum-immunized group of animals

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
44	68	37	45	34
45	78	38	57	35
46	57	50	73	28
47	61	28	64	30
48	75	44	63	49
M±S. D.	67.8±9.1	39.4±8.2	60.4±10.7	35.2±8.2
SP:Ly	107.2±11.8		95.6±12.5	

Table 11. Number of pyroninophilic cells observed in chlordiazepoxide HCl-injected and horse serum-immunized group of animals.

Rabbit No	Spleen		Lymphnode	
	TP	MP	TP	MP
49	86	47	51	48
50	74	62	67	37
51	95	40	73	31
52	78	55	58	46
53	80	58	57	42
M±S. D.	82.6±8.2	52.4±8.9	61.2±8.7	40.8±2.7
SP:Ly	135.0±2.11		102.0±6.9	

第4項 Chlordiazepoxide HCl投與 및 免疫을 兼한 家兔群(第11表)

此群에서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 모든 實驗群보다 가장 높은 數値를 보인다.

各 實驗群에서의 全 pyronin 好染性細胞數의 出現은 睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫併行群에서 가장 強하고 다음은 免疫(對照)群, 睡眠劑 및 精神安定劑單獨群, 食鹽水投與群, 正常群의 順位로 減弱되고 脾와 淋巴節사이의 出現度는 食鹽水投與群을 除外한 모든 實驗群에서 脾에서의 出現이 淋巴節보다 높고 正常群을 除外한 모든 實驗群에서 移行型 pyronin 好染性細胞가 典型的形質細胞보다 많이 나타난다.

#### IV. 總括 및 考按

Behring 이 抗原 및 抗體反應을 提唱한 以來 抗體의 生產部位乃至細胞에 關하여서는 여러가지 見解가 있었고 現在까지 더욱 分明히 하고자 많은 實驗이 報告되어 왔다. 抗體生產에 關與되는 細胞는 間葉性組織에서 由來되는 것이라는 것에 對해서는 大多數學者들의 見解를 같이하고 있는 것으로 보겠다. 特히 從來 主張되어 왔던 間葉性組織中의 R.E.S. 細胞 및 淋巴球細胞가 抗體生產部位라는 見解와는 달리 移行型淋巴性細胞와 形質細胞가 主抗體生產細胞라는 것이다. Azar<sup>28)</sup>, Coons<sup>29)</sup>, Kolonch<sup>79)</sup> 等은 家兔에 對한 連續的 抗原刺戟으로 pyroninophilia 呈示細胞를 가지는 淋巴性細胞 및 形質細胞가 각淋巴組織에 顯著히 增加出現한다는 것을 報告하였고 Marschall<sup>21)</sup>, Azar<sup>28)</sup>, Coons<sup>29)</sup> 等도 脾와 淋巴節에 있어서도 같은 淋巴性細胞 및 形質細胞反應을 보았다고 하였다.

또  $\gamma$ -globulin 即 抗體가 形質細胞에서 形成되는 것 이 分明히 되었으며 hyper gammaglobulinemia 時에는 骨髓系, 脾, 淋巴節에 顯著한 形質細胞의 增殖이 出現하나 agammaglobulinemia 時에는 形質細胞가 全혀 出現치 않거나 減少出現하고 있는 것이다.

이와같은 것은 알러지反應에 있어서도 같은 結果가招來되는 것으로서 異種蛋白으로 感作을 實施할 때에 主알러지 變化는 初感作後 1週日 및 第2週日初에 있어서 잘 出現한다. 또 連續的으로 感作을 反復할수록 初感作에 因한 알러지反應보다도 強度의 알러지反應이 觀察된다고 報告되고 있다.<sup>81, 87, 38, 39)</sup>

溫度가 抗體形成에 미치는 影響에 關하여 Bisset<sup>82)</sup> 는 캐구리를 8°C에 두었을 때 抗體形成이 이어나지 않으나 이를 20°C에 옮기므로써 곧 抗體形成이 始作되었고 다시 8°C에 옮기므로써 抗體形成이停止되었다는 實驗을 하였고 Ipsen<sup>83)</sup>은 白鼠에서 類似한 結論을 報告하였다.

形質細胞의 由來에 關하여서는 여러가지 見解가 있었던 關係로 金<sup>62)</sup>이 그의 實驗에서 pyronin 好染性을 나타내는 未成熟細胞를 移行型淋巴性細胞라고 한 것과는 달리 本人도 孟<sup>67)</sup>, 朴<sup>68)</sup>이 表現한 것과 같이 移行型 pyronin 好染性細胞라고 하여 典型的形質細胞와 區分하였다.

實驗結果에 있어서 對照群인 無處置正常兔群에서 少數의 pyronin 好染性細胞가 出現하고 食鹽水投與群에서 是多少 많은 pyronin 好染性細胞가 出現하나 金<sup>62)</sup>, 朴<sup>68)</sup>等의 報告를 參照하면 若干 낮은 數值이고 大體의 으로는 大同小異하다.

馬血清注射免疫家兔群에 있어서는 食鹽水만을 投與한 群에 比하여 顯著히 多數의 pyronin 好染性細胞가 出現하는 것은 抗原投與로 因한當然한 結果이며 淋巴節에서 보다 脾에서 좀더 많은 pyronin 好染性細胞가 出現하는 傾向을 보이고 또 移行型이 더 많이 나타남은 Azar<sup>28)</sup>, 柳<sup>76)</sup>, 金<sup>62)</sup>, 朴<sup>68)</sup>等의 成績과 一致되는 傾向이라 하겠다.

pyronin 好染性細胞의 總數를 같은 方法으로 實驗한 金<sup>62)</sup>, 朴<sup>68)</sup>의 免疫單獨群과 比較하면 若干 낮은 傾向을 보이나 이는 免疫期間 및 抗原投與量이 적은 것과 아울러 本實驗을 多節에 實施한 關係라고 생각된다.

各實驗群에서 모두 胸腺에서는 pyronin 好染性細胞의 出現을 觀察할 수 有음은 Harris<sup>11)</sup>, 柳<sup>76)</sup>, 金<sup>62)</sup>等이 實施한 免疫動物의 胸腺에서 抗體를 觀察乃至 發見을 못하였다는 報告와 大體의 으로 一致되는 傾向이라 하겠다.

本實驗에서 使用한 各睡眠劑, 精神安定劑의 特性에 對한 考按에 앞서 먼저 抗體形成에 미치는 各種 非抗原性物質의 影響에 關한 研究들을 살펴보면 Walbum<sup>58)</sup>等은 各種 金屬性鹽類 特히 「망강」「코발트」「베리튬」等을 免疫前에 注射하여 抗毒素 혹은 凝集의 生產이 增加됨을 報告하였으나 McIntosh<sup>59)</sup> 等과 Horgan<sup>60)</sup>은 이를 否認하였다.

1926年 Glenny<sup>64)</sup>는 alum precipitated toxoid(APT)를 用して diphtheria 와 tetanus toxoid의 抗原性을 높였고 그 後에도 많은 物質들에 對하여 이와 같은 adjuvant로서의 作用이 研究되었다.

少量의 稀釋 alcohol 및 多量의 強度 alcohol,<sup>63)</sup> 四鹽化炭素의 少量과 大量<sup>64)</sup>, 抗結核劑의 少量과 大量<sup>65)</sup>等의 投與量 免疫과 併行하는 實驗에서 각각 量의 差異가 抗體形成을 促進 또는 抑制함과 同時に 形質細胞出現의 增減을 報告하고 있다.

睡眠劑 Barbiturates 는 皮質에는 作用하지 않고 腦幹性中樞神經을 抑制하여 睡眠으로 引導하는 藥劑로써 其

作用이 微弱하면 鎮靜劑로 移行되고 增強되면 麻醉藥으로 有効하다.

Fitch 와 Tatum<sup>65)</sup>은 最初로 Barbiturates를 短時間睡眠劑와 長時間睡眠劑로 分類하고 Swanson 과 Fry<sup>66)</sup>는 犬에 各種 Barbiturates의 單回의 麻醉量을 經口的으로 投與하여 作用時間を 測定하였는데 Barbital sodium은 48時間後에 Secobarbital sodium은 12時間後에 各其 症狀이 消失되었다고 報告하였다.

呼吸循環系 新陳代謝에는 普通用量으로 써는 障害가 없지만 過量인 境遇에는 呼吸中樞, 血管中樞를 強力히 抑制하여 血壓下降 또는 呼吸停止를 招來한다. 中毒時의 死因은 呼吸麻痺이고 心臟에 對해서는 毒性은 적다. 또한 新陳代謝도 低下되고 一時의 過血糖(hyperglycemia)을 일으킨다. Barbital sodium은 其置換群이 5.5의 位置에서 酸化에 對하여 抵抗하기 때문에 其 85%假量이 肝臟에서 代謝過程을 거치지 않고 尿中으로 排泄한다. 그러나 Secobarbital sodium은 主로 肝臟에서 酵素系作用으로 代謝酸化分解한다. Dorfman 과 Goldbaum<sup>67)</sup>은 Secobial sodium의 30%에서 肝損傷을 볼 수 있다고 報告하였다. 內服時에는 主로 小腸上部에서吸收하고 直腸으로 注入하여도 잘吸收한다. 體內分布는 脂質溶解性 蛋白結合力, Ion 化力 等으로 左右되고 脳內에 特히 濃厚하게 모이는 事實은 없다. 脂溶性이 強한 Thiopental 等은 相當量이 脂肪組織 또는 筋肉等에도 들어가 그것이 徐徐히 遊離되기 때문에 中樞作用이 끝난 後에도 意外에도 體內에 多量의 藥物이 殘存하여 그것이 再注射에 蕁積作用을 일으킬 危險性이 있다. 急性中毒症狀은 昏睡, 呼吸抑制 血壓下降, 體溫下降, 皮膚는 冷해지고, cyanosis 諸反射의 消失等이 이러난다. 慢性中毒은 稀少하나 連用함으로써嗜眠, 思考力減退, 複視, 失調, 脱力, 皮膚發疹等을 招來한다. 睡眠劑만을 投與한 家兔群에 對한 實驗成績은 Barbital sodium 와 Secobarbital sodium에서는 程度의 差는 있으나 모두 無處置對照群 및 食鹽水投與群 보다는 많은 Pyronin 好染性細胞가 出現하고 免疫對照群에 比하면 顯著히 낮다. 各種 睡眠劑投與와 免疫을 併行한 實驗群은 免疫對照群에 比하면相當히 높다. 睡眠劑單獨投與群에서 無處置群과 食鹽水投與群보다 Pyronin 好染性 細胞의 出現이 높은 것은 睡眠劑의 副作用으로써 過血糖肝毒作用, 過敏狀態等에 基因하리라고 料思된다.

Barbiturates의 過敏症은 아주 稀少한 例에서 報告되고 있는 것이며 脫感作으로서 其症狀이 中止되는 것이고 主症狀은 皮膚發疹이라고 할수 있다. 肝毒作用으로 써는 Secobarbital sodium의 肝損傷을 볼 수 있으려 이

는 急性黃色肝萎縮을 招來하는데 肝組織이 傷하는 急性肝臟病에서는 血漿아미노酸이 增加上昇하는데 이와 같은 現象은 肝에서 脱아미노化가 안되기 때문이라고 理解된다. Barbiturates의 過血糖現象은 一時的으로 일어나는 症狀으로써 糖尿病患者의 境遇 血漿아미노酸濃度가 增加上昇하는 것을 旺旺 볼수 있는데 이 過血糖時에도 血漿아미노酸濃度가 增加한다고 생각할 수 있고 肝臟은 血液에서 아미노酸을 取하여서 血漿蛋白質을 形成하는데 이 血漿蛋白質은 fibrinogen, albumin 과 globulin 等의 여러 成分으로構成된다. 이中  $\gamma$ -globulin은 主로 血漿細胞 即 淋巴性細胞 및 形質細胞形成에 關與한다고 생각되며 또 病理組織學의 各種異物이 存在하는 周圍組織에서 흔히 多數의 形質細胞의 出現을 觀察할 수 있는 點 其他 睡眠劑가 生體에 미치는 複雜한 生化學作用等이 關與한 結果 pyronin 好染性細胞가 增加되었다고 理解된다.

이들 中에서도 Barbital sodium가 肝毒作用이 있는 Secobarbital sodium 보다 其單獨群에 있어서나 또는 免疫併行群에서 Pyronin 好染性細胞의 出現度가 優勢하게 나타난다. 各睡眠劑의 家兔에 對한 投與量은 薄은 文獻을 參照하였으며 特히 Butler<sup>88)</sup>가 精神病患者에게 phenobarbital을 長期間 持續해서 服用시킨데 結果 한 血漿濃度 1日 排出比率測定數値를 考慮하여 投與用量選擇에 留意하였다.

1959年 國際精神醫學會에서 自律神經系統에 作用해서 이것을 調整하는 것을 精神遮斷劑(neuroleptics) 中樞神經 全般에 作用해서 精神에 安定을 가져오는 것을 精神安定劑(tranquilizers)로 부르기도 했지만 WHO는 phenothiazine(代表藥 chlorpromazine HCl)을 強力安定劑(Major tranquilizers), Benzodiazepine(代表藥 chlordiazepoxide HCl)을 緩和安定劑(Minor tranquilizers)라고 부르기로 提案했다.

Chlorpromazine HCl는 強한 鎮靜作用, 抗幻覺, 抗妄想作用이 있으며 精神分裂症, 躁病에 나타나는 精神病症狀에 有效하며 動物에서 駐化作用을 나타내며 嘴吐를 抑制하고 交感神經을 遮斷하는 特徵이 있고 大量應用에는 骨骼筋의 痙縮 또는 parkinson病과 같은 錐體外路系症狀을 起起하는 수가 있다. 睡眠은 Barbiturates와 달리 諸種의 知覺刺戟에 依하여 容易하게 覺醒되어 增量하여도 깊은 睡眠에 들어가지 않는다.

Chlorpromazine HCl는 内服, 注射時 잘 吸收되어 胃腸에서吸收된 約 60% 以上이 門脈系를 經由하여 肝에서 膽汁內로 排泄하여 그것이 다시 腸에서吸收되어 同一한 經路를 循環한다. 그리고 内服時에는 全身에

퍼지는 藥量이 注射時보다 적어진다. 血中濃度는 内服後 約2時間에서 最高에 達하여 約 6時間維持된다.

膽汁內排泄은 内服後 約 4시간에서 最大로 되며 吸收後 신속히 全身組織에 分布하여一般的으로 肺臟, 肝臟脾臟, 腎臟, 副腎에 高濃度로 나타나며 腦內各部에는 大腦皮質보다도 視床, 視床下部, 橋, 小腦에 比較的濃度가 높다.<sup>78) 80)</sup>

Chlorpromazine HCl의 主要한 代謝經路는 3과 7의 位置에서 hydroxylation이 생겨서 glucuron酸을 抱合하여 다음은 Sulfoxide<sup>89)</sup>의 形成을 한다. 代謝物의 約折半이 尿中에 남아지는 黢便中으로 排泄된다. 그리고 排泄은相當히 느린다. 또한 肝에서는 脱 methyl化가 일어나서 어떤 種類의 phenothiazine類는 脱 methyl化에 依해서 imipramine과 같은 化合物를 形成한다. desmethylpromazine, desmethyltrifluoropromazine<sup>90)</sup>이 其例들이다. chlorpromazine HCl는 從來의 鎮靜劑, 睡眠劑에 比較하면 安全한 藥物이지만 連用하므로써 여러가지 副作用을 일으킨다. 黰疽은 治療開始後 2~4週間 사이에 2~4%<sup>91), 92)</sup> 假量 發生한다. 肝의 病變으로써는 膽汁鬱滯를 同伴하는 輕度의 炎症性病變이 많지만 肝實質障害를 일으키는 急性肝炎 때로는 肝硬變의 初期像을 呈하는 것도 있다. 이것들의 病變은 알러지性反應<sup>93)</sup>이라고 生覺되며 用量에는 關係가 없다. chlorpromazine HCl는 膽汁을 粘稠化시키는 作用이 있어 이것이 黰疽發生에 關係가 있는 것 같으며 水分을 大量攝取하면 其發現在이 減少된다. 다음의 副作用으로써는 無顆粒細胞症<sup>94)</sup>이 있는데 藥物을 中止하면 完全히 回復하는 것으로 보아 一種의 알러지 反應이라고 보고 있다. 皮膚反應으로써는 尋麻疹, 皮膚炎을 chorpromazine HCl 連用患者의 約 5%에서 볼 수 있으며 普通 投與開始後 1~5週사이에 發現하며 藥物中止에 依하여 消失된다. 色素沈着異常은 chlorpromazine HCl을 大量連用할 때 紫外線에 照射된 皮膚部位는 青白色的 色素가 沈着하는 수가 있는데 角膜 또는 水晶體에 色素가 沈着하면 視力障害<sup>95)</sup>를 호소한다. 錐體外路系症狀<sup>96)</sup>은 chlorpromazine HCl의 大量連用에 依해서 高率로 出現하는데 3~6個月間의 連用으로써 約 40%의 患者에서 볼 수 있으며 特히 phenothiazine類의 側鎖에 piperazine이 있는 誘導體에서 이作用이 強하다. 症狀으로써는 長時間正坐不能症, parkinson病 같은 症狀이 많고 이것은 女子가 男子보다 2倍假量 많고 變換運動障害의 型은 發生이 적으나 이것은 男子에게 많다.

緩和精神安定劑是一名抗不安藥(antianxiety drugs)라고도 부르고 benzodiazepine의 代表藥 chlordiazep-

oxide HCl는 不安 또는 緊張을 主로 하는 神經症症狀을 抑制하는데 其作用은 紓和하고 強力安定劑에서 보는 自律神經遮斷作用 또는 錐體外路系症狀을 일으키는 일은 없고 筋弛緩, 抗痙攣作用이 있으며 動物에는 睡眠, 鎮靜 또는 運動失調를 일으키지 않는 少量으로써 特有한 飼化作用<sup>97)</sup>이 있고 鼠, 犬에 있어서는 食慾을 增進한다. 그리고 睡眠作用은 弱하다.<sup>98, 99)</sup>

Chlordiazepoxide HCl는 内服後 數分이 되면 血中에 나타나 血中濃度가 約 2時間後에 最高에 達하고 其 効果는 鼠에서 約 48時間, 人體에서는 其以上 維持된다. 内服時 迅速히 腸에서 吸收되어 一部는 胃腸에서 分泌되어 다시 腸에서 再吸收되고 一部는 粪便으로 排泄된다. 이 藥은 大規模로 鼠나 人體에서 代謝過程을 經由하여 鼠에서 主로 鹽基性代謝物로 人體에서는 酸性代謝物로 尿中에 排泄된다.

Chlordiazepoxide HCl는 紓和한 藥物로써 普通 治療量으로써는 副作用을 일으키는 일은 없지만 連用하므로써 醉生感, 失調, 脱力 嘔吐가 나타나며 皮膚發疹<sup>100)</sup>, 無顆粒細胞症<sup>101)</sup>의 副作用等을 報告하고 있다.

以上 Chlorpromazine HCl, Chlordiazepoxide HCl를 長期間 投與함으로서 免疫機轉에 影響을 미친다고 생각되는데 肝臟, 脾臟, 淋巴節 및 血液等의 諸臟器가 關與하였으리라 推測되고 其中에서도 Chlorpromazine HCl은 알러지性 反應으로 나타난 急性肝炎 또는 肝硬變症의 初期像의 症狀은 肝臟自體가 直接的인 것 보다 間接적으로 免疫形成과 密接한 關係가 있다고 하는 諸學者の 見解는 本緒論에서 言及한 것과 같은 것이고 特히 精神安定劑의 普通用量으로서는 其 副作用은 極히 稀少한 것이라고 하겠으나 長期持續的 投與로서는 各種의 副作用이 廣範圍하게 나타나는 것이다. 그리고 Chlordiazepoxide HCl의 알러지性 反應인 皮膚發疹, 無顆粒細胞症等도 免疫體形成의 增減을 招來하리라고 생각되는 것이다.

精神安定劑의 實驗成績은 Chlorpromazine HCl, Chlordiazepoxide HCl 單獨投與群은 모두 無處置群 및 食鹽水投與群보다 pyronin 好染性細胞의 出現이 強하고 免疫반응을 實施한 對照群보다는 其 出現度가 顯著히 낮다 Chlordiazepoxide HCl 單獨投與群은 睡眠劑, 精神安定劑, 單獨投與群中에서 가장 높은 數値를 나타낸다. Chlorpromazine HCl, Chlordiazepoxide HCl 投與 및 免疫을 兼한 實驗群은 免疫對照群보다 pyronin 好染性細胞의 出現이相當히 높고 Chlordiazepoxide HCl 投與 및 免疫을 兼한 群이 睡眠劑, 精神安定劑 投與 및 免疫을 兼한 群中에서 가장 強한 數値를 示す한다. 各 實驗

群을 通하여 脾臟에서 pyronin 好染性細胞의 出現度가 淋巴節 보다 強하고 程度의 差異는 있으나 移行型 pyronin 好染性細胞가 典型的形質細胞보다 強하게 出現함은 睡眠劑의 投與成績과 免疫과의 相關關係가 大體의 으로 一致하는 所見이라고 보겠다.

pyronin 好染性細胞가 出現하는데 對한 說明은 許多 하여서 免疫性疾患以外에 各種 疾患 및 境遇에서도 觀察되는 것으로 보아 現在에 있어서 其 出現機轉에 對하여서는 一定한 說明이 없는 것도 事實인 것이다.

即 Warren<sup>102)</sup>은 p<sup>32</sup>을 内服시킨 mouse에서 Glagov 및 Popper<sup>103)</sup>는 肝硬變症에서, Gilbert<sup>104)</sup>는 脂囊腫瘍大鼠에서 그리고 Fitch<sup>105)</sup>, Azar<sup>28)</sup>等은 惡性淋巴腫 및 淋巴性白血病等에서 脾臟 및 淋巴節에서 pyroninophilia呈示細胞를 觀察하였다고 報告하고 있다. 그리고 抗體를 生產하는 細胞가 pyronin 好染性細胞라고 하는 見解가一般的으로 公認되고 있는데 이것은 特히 抗體生產이 增加하는 境遇에 增殖하기 때문이라고 理解하겠으나 無抗體血清蛋白合成의 境遇에도 pyronin 好染性細胞의 增加出現을 나타낼 수 있는 것임으로 반드시 pyronin 好染性細胞增減이 免疫體增減과 一致하는 것이라고는 할수 없는 것은 既知의 事實이다. 또 組織學의 으로 pyronin 好染性을呈示하는 것이 免疫體生產과 同一視할 수 있느냐하는 問題는 重要한 問題라고 보겠는데 細胞의 原形質이 pyronin에 親和好染되는 것은 ribonucleic acid의 濃縮增加如何를 意味하는 것이라고 보겠으며 RNA가 存在한다는 것은 蛋白合成의 立證이라고 할 수 있다.勿論 合成되는 蛋白質이 반드시 抗體를 構成하는  $\gamma$ -globulin만이라고 할 수 없겠으나 pyronin 好染性細胞出現이 抗體生產과 並行할 時에는  $\gamma$ -globulin의 參與를 생각할 수 있는 問題이다. 이와 같은 事實은 金<sup>63)</sup>의 實驗에서 pyronin 好染性細胞의 出現度, 血清蛋白質量  $\gamma$ -globulin值 및 precipitin titer를 測定比較한 바 precipitin titer의 增減과  $\gamma$ -globulin值 또는 蛋白質pyronin 好染性細胞의 出現度가 大體의 으로 並行한다는 成績을 보아서도 特別한 疾患 및 境遇를 除外하고서는 pyronin 好染性細胞는 抗體生產의 增減을 表示할 수 있는 細胞라고 認定할 수 있는 見解들이다.

睡眠劑, 精神安定劑와 免疫形成의 相關關係를 보면 睡眠劑, 精神安定劑의 單獨投與群은 모두 免疫對照群에 比하여 pyronin 好染性細胞의 出現이 顯著히 낮으나 正常群 또는 食鹽水投與群에 比較하면 Chlordiazepoxide HCl, Barbital sodium, Chlorpromazine HCl, 그리고 Secobarbital sodium의 順位로 出現이 強하고 睡眠劑, 精神安定劑投與 및 免疫을 兼한 實驗群에 있어서는 모

두睡眠劑, 精神安定劑單獨投與群 또 免疫對照群에 比하여 一層 強하며 其 pyronin 好染性細胞의 出現度는睡眠劑, 精神安定劑의 單獨投與群과 같이 Chlordiazepoxide HCl 投與 및 免疫을 兼한 群, Barbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 群, Chlorpromazine HCl 投與 및 免疫을 兼한 群 그리고 Secobarbital sodium 投與 및 免疫을 兼한 群의 順位로 增強된다. 따라서 睡眠劑, 精神安定劑의 普通 用度의 投與에서는 免疫體形成이 促進되어 pyronin 好染性細胞가 強하게 出現하는 것으로 理解된다.

일직이 Cooper 와 Brodie<sup>106)</sup>는 家兔의 肝臟에서 hexobarbital (Evipal)가 homogenates로 酸化되는 過程을 觀察하고 또한 Short-acting barbiturates를 chloroform 으로 肝臟을 損傷시키거나 또는 hepectomize 한 動物에 服用시켜 其 合成物의 作用이 延長하는 實事實을 明示하여 肝臟이 其 新陳代謝에 있어서 重要한役割을 하는 것을 觀察하고 種族이 다른 各動物 實驗에서 Barbiturate 代謝의 比率에 있어서 넓은 變動을 觀察하고 이 代謝의 差異는 肝臟의 酶素作用이 關聯性이 있다고 證明하였다. 即 白鼠는 hexobarbital 100 mg/kg 의注射後 單只 數分間의 睡眠을 取하였지만 犬에서는 同量注射後 約 5時間 睡眠했다. 白鼠의 肝 microsomes의 酶素作用(mcg/gm/hr)은 約 600인데 犬의 그 것은 約 36이다.<sup>107)</sup>

本 教室의 朴<sup>68)</sup>은 抗癌劑의 動物實驗에서 其 毒性이 弱할 수록 더 多은 pyronin 好染性細胞가 出現하는 傾向을 示唆하였고 또 李<sup>69)</sup>는 少量의 抗結核剤長期投與 및 免疫을 兼한 實驗群에서 單純免疫群 또는 單純抗結核剤投與群보다 一層 pyronin 好染性細胞의 出現이 強하였다는 成績, 梁<sup>64)</sup>의 少量의 四鹽化炭素投與 및 免疫을 兼한 實驗成績, 金<sup>63)</sup>의 少量의 稀釋 alcohol 繼續投與 및 免疫을 兼한 實驗成績等과 大體로 一致하는 所見이라고 보겠다.

以上에서 論述한바와 같이 睡眠劑, 精神安定劑投與는 普通用量으로는 pyronin 好染性細胞의 數의 增減에 크다란 影響을 미치지는 않으나 若干의 數的增加를 나타내었다.

## V. 結論

實驗的으로 家兔에 各種睡眠劑, 精神安定劑를 持續的으로 投與하거나 또는 免疫을 併行 實施하고 脾 및 淋巴節에 나타나는 pyronin 好染性細胞의 出現狀況을 觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) 睡眠劑 또는 精神安定劑 投與家兔에 있어서는 그

脾 및 淋巴節에 나타나는 pyronin 好染性細胞의 出現度가 正常家兔의 그것에 比하여 모두 增強된다. 그리고 그 程度는 Chlordiazepoxide HCl 投與家兔에서 가장 强하고 Barbital sodium, Chlorpromazine HCl, Secobarbital sodium의 順位로 減弱된다.

2) 睡眠劑 또는 精神安定劑投與 및 免疫注射를 併行한 家兔에 있어서는 그 脾 및 淋巴節에 나타나는 pyronin 好染性細胞의 出現度가 單純免疫家兔의 그것보다 모두 增強된다. 그 程度는 Chlordiazepoxide HCl 投與 및 免疫注射를 併行한 家兔에서 가장 强하고 그 順位는 免疫을 兼하지 않은 睡眠劑, 精神安定劑 單獨投與家兔에서와 같으며 Secobarbital sodium 投與 및 免疫注射量 併行한 家兔는 免疫만을 施行한 家兔와 大同小異하다.

3) 本 實驗中 各群家兔의 胸腺組織에서는 原則의으로 pyronin 好染性細胞가 出現하지 않는다.

4) 以上의 結果를 綜合하면 各種 睡眠劑 및 精神安定劑投與는 程度의 差異는 있으나 實驗의 免疫形成에 對하여 促進의으로 作用하며 그 程度는 Chlordiazepoxide HCl, Barbital sodium, Chlorpromazine HCl, Secobarbital sodium의 順位로 强하다.

(擷筆함에 있어서 指導와 校閱을 하여 주신 李濟九教授께 深甚한 敬意를 表하며 아울러 教示를 해주신 金相仁副教授, 教室諸先生 및 技術員들의 勞苦에 感謝한다.)

## ABSTRACT

Experimental Studies on the Influences of the Hypnotics and the Tranquilizers on the Antibody Formation in Rabbits

Especially in Regard to Pyroninophilic Cells

Jae Young Lee, M.D.

Dept. of Pathology, College of Medicine, Seoul National University  
(Directed by Prof. Dr. Lee, Chae Koo)

Experimental studies were performed to observe the influences of the hypnotics and tranquilizers on the immune response in rabbits. Repeated subcutaneous injections of the hypnotics or tranquilizers for six weeks and immunization with horse serum for the last three weeks were performed on every other day during the whole period of the experiment. The number of pyroninophilic cells in the spleen, mesenteric lymphnodes and thymus were counted as an

indication of antibody formation.

The following results and conclusions were obtained.

1. The injections of the hypnotics and tranquilizers show an increased number of pyroninophilic cells in the spleens and lymphnodes. The degree of this increase is highest in the Chlordiazepoxide HCl treated group, and follows Barbital sodium, Chlorpromazine HCl and Secobarbital sodium treated groups in decreasing order.

2. The injections of the hypnotics and tranquilizers with horse serum immunization show remarkable increase of the pyroninophilic cells in the spleens and lymphnodes. This effect is most conspicuous in the Chlordiazepoxide HCl and Barbital sodium treated group, less conspicuous in the Chlorpromazine HCl and Secobarbital sodium treated group.

3. It may be concluded that the hypnotics and tranquilizers have stimulative effects on the experimental antibody formation and the degree of this stimulative effects is conspicuous in Chlordiazepoxide HCl, Barbital sodium, Chlorpromazine HCl and Secobarbital sodium in decreasing order.

4. The pyroninophilic cells in the thymus are negligible in number in all experimental groups of rabbits,

## REFERENCES

- 1) Coons, A. H., Leduc, E. H. and Connolly, J. M.: *Leukocytes involved in antibody formation. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 59, Art. 5, p. 951-955, 1955.*
- 2) Hoffmann, F. A. and von Recklinghausen, F.: *Zbl. Med. Wiss., 31:481, 1867.*
- 3) von Recklinghausen, F.: *Ueber Eiter und Bindegewebskoerperchen. Virchows Arch., 28:157, 1863.*
- 4) Ponfick: *Virchows Arch., 48:1, 1869 quoted from Seoul Uni. Jour. Med. & Phar. Series (C), 14:3, 1963.*
- 5) Aschoff, L.: *Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen. Vderhandl. d. deutsch. Path. Gesellsch., 16:107, 1913. Das reticulo-endotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 26:1, 1924. Morphologie des reticuloendothelialen Systems. In Handb. d. Krankh. d. Blutes u. blutikd. Organe, herausg. von A. Schnittenhelm. Pt. 2:473, Berl. Julius Springer, 1925.*
- 6) Metschnikoff, E.: *Lecons sur la pathologie comparee de l'inflammation, Paris: Musson, 1892.*
- 7) Ehrlich, W. E. and Harris, T. N.: *The formation of antibodies in the popliteal lymphnode in rabbit. J. Exp. Med., 76:335, 1942.*
- 8) Ehrlich, W. E., Drankin, D. L. and Forman, C.: *Nuclei acids and the production of antibody by plasmacells. J. Exp. Med., 90:157-168, 1949.*
- 9) Coons, A. H., Leduc, E. H. and Kaplan, M. H.: *Localization of antigen in tissue cells. J. Exp. Med., 93:173-188, 1951.*
- 10) Bunting, C. H. and Huston, J.: *Fate of the lymphocyte. J. Exp. Med., 33:593-600, 1921.*
- 11) Harris, T. N., Grimm, E. and Ehrlich, W. E.: *The role of the lymphocyte in antibody formation. J. Exp. Med., 81:73, 1945, Ibid., 83:373 and 84:157, 1946. J. Biol. Chem., 179:369, 1949. J. Exp. Med., 90:169, 1949, Ibid., 100:269, 1954,*
- 12) McMaster and Hudack, S. S.: *The formation of agglutinins within lymphnodes. J. Exp. Med., 61:783, 1935, Ibid., 66:73, 1937.*
- 13) Dougherty, T. F.: *Cited from J. Korean Mod. Med., 4:75, 1966.*
- 14) Unna, P.: *Plasmazellen ins besondere beim Lupus. Monatshedte f. Prakt. Dermato., 12:296, 1891.*
- 15) Cajal, R. Y.: *Manual de anatomia pathological. general, ed. K. Bareceloma, 1890.*
- 16) Waldeyer, W.: *Uebere Bindegewebzellen. Arch. f. mikr. Anat., 11:176, 1875.*
- 17) von Marschalko, Th.: *Uebere die sog. Plasma zellen, ein Beitrag zur Kenntnis der entzündlichen Infiltrationzellen. Arch. f. Dermato. u. Syphilis, 30, 1895.*
- 18) Bjorneboe, M., Gormsen, H. and Lundquist, F.: *Experimental studies on the role of plasma cells as antibody producers. Acta Path. et Microbiol. Scandinav., 20:649-692, 1943.*
- 19) Fagraeus, A.: *Antibody production in relation to the development of plasma cells in vivo and in vitro experiments. Acta Med. Scandinav. supp. 204:3, 1948.*
- 20) Fagraeus, A.: *The plasm cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro. J. Immunol., 58:1-13, 1948.*
- 21) Marschall, A. H. E.: *Reaction of the reticular tissues to antigens. Brit. J. Exp. Path., 31: 157-174, 1950.*
- 22) Keuning, F. J. and van der Slikke, L. B.: *The role of immature plasma cells, lymphoblasts and*

- lymphocytes in the formation of antibodies, as established in tissue culture experiments.* *J. Lab. Clin. Med.*, 36:167. 1950.
- 23) Moeshlin, S., Pelaez, T.R. and Hugentobler, F.: *Schweiz med. Wochschr.*, 81:1247, 1951.
  - 24) Thorbecke, G.J. and Keuning, F.J.: *Antibody formation in vitro by haemopoietic organs after subcutaneous and intravenous immunization.* *J. Immunol.*, 70:129-134, 1953.
  - 25) Makinodan, T., Ruth, R.F. and Wolfe, H.R.: *Precipitin production in chickens, 6. Site of antibody production.* *J. Immunol.*, 72:45-51, 1954.
  - 26) Reiss, E., Mertens, E. and Ehrlich, W.E.: *Agglutination of bacteria by lymphoid cells in vitro.* *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 74:732-735, 1950.
  - 27) Azar, H.A., Hill, W.T. and Osserman, E.F.: *Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma-type serum proteins.* *Am. J. Med.*, 23:239-249, 1957.
  - 28) Azar, H.A.: *Pyronin affinity of the cytoplasma of lymphoid cells and thymocytes.* *Arch. Path.*, 70:28-43, 1960.
  - 29) Dixon, F.J. and Roberts, J.C., Jr.: *The transfer of lymphnode cells in the study of the immune response to foreign proteins.* *J. Exp. Med.*, 102:379, 1955.
  - 30) Dixon, F.J., Roberts, J.C., Jr. and Weighle, W. C.: *Antibody-producing lymphnode cells and peritoneal exudate cells.* *A.M.A. Arch.*, 64:324, 1957.
  - 31) Nossal, G.J.V. and Lederberg, J.: *Antibody production by single cell.* *Nature*, 181:1419-1420, 1958.
  - 32) Nossal, G.J.V.: *Antibody production by single cell.* *Brit. J. Exp. Path.*, 39:544-551, 1958.
  - 33) Nossal, G.J.V.: *Antibody production by single cell, 4. Further studies on multiple immunized animals.* *Brit. J. Exp. Path.*, 41:89-96, 1960.
  - 34) Coons, A.H., Leduc, E.H. and Connolly, J.M.: *Studies on antibody production, 1. A method for the Histochemical Demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit.* *J. Exp. Med.*, 102:49-61, 1955.
  - 35) Vazquez, J.J.: *Antibody or gammaglobulin forming cells, as observed by the fluorescent antibody techniques.* *Lab. Inv.*, 10:1110, 1961.
  - 36) Popper, H. and Schaffner, F.: *Structure and Function of Liver.* *McCraw-Hill Book Company, Inc. New York*, 1957.
  - 37) Robbins, S.L.: *Pathology 3rd ed.*, *W.B. Saunders Company, Philadelphia*. 1967.
  - 38) Anderson, W.A.D.: *Pathology. 5th ed.*, *The C.V. Mosby Co., Saint Louis*, 1966.
  - 39) Boyd, W.: *A Textbook of Pathology. 7th ed.*, *Lea & Febiger, Philadelphia*, 1961.
  - 40) Tiselius, A. and Kabat, E.A.: *An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.* *J. Exp. Med.*, 69:119-131, 1939.
  - 41) van der Scheer, J., Lagsdin, J.B. and Wyckoff, R.G.: *Electrophoretic and ultracentrifugal analysis of antipneumococcal horse sera.* *J. Immunol.*, 41:209-223, 1941.
  - 42) Popper, H., de la Huerga, H., steigmann, F. and Slodki, M.: *Turbidmetric gamma globulin determination in hepatobiliary diseases.* *J. Lab. Clin. Med.*, 35:391-402, 1950.
  - 43) Franklin, M., Bean, W.B., Paul, W.D., Routh, J.I., de la Huerga, J. and Popper, H.: *Electrophoretic studies in liver disease. 1. Comparison of serum and plasma electrophoretic patterns in liver disease, with special reference to fibrinogen and gamma globulin patterns.* *J. Clin. Invest.*, 30:718-728, 1951. 2. *Gamma globulin in chronic liver disease.* *Ibid.*, 30:729-737, 1951.
  - 44) Taliaferro, W.H. and Cannon, P.R.: *J. Infect. Dis.*, 59:72-125, 1936.
  - 45) Taliaferro, W.H. and Taliaferro, L.G.: *Effect of irradiation of hemolysin decline.* *J. Infect. Dis.*, 87:201-209, 1950.
  - 46) Taliaferro, W.H., Taliaferro, L.G. and Simmons, E.L.: *Increased parasitemia in chicken malaria (*Plasmodium Gallinaceum* and *Plasmodium Lophurae*) following X-irradiation.* *J. Infect. Dis.*, 77:158-176, 1945.
  - 47) Freidberger, E. and Dormer: *Zbl. Bakt.*, 38:544, 1905 referred from Topley and Wilson's principles of Bacteriology and Immunity, 2:1101-1224, 1946.
  - 48) Monaco, B.: *Ann. Igiene(sper.)*, 49:725, 1939.
  - 49) Hecktoen et Carson: *J. Infect. Dis.*, 32, 1910.
  - 50) Hahn, M. und Langer, H.: *Ueber das Verhalten der Immunkörper bei taeglich wiederholter Blutentziehung.* *Z. Immun-forsch.*, 26:199-212, 1917.

- 51) Trommsdorf, R.: *Z. Immun-forsch.*, 32:379, 1912.
- 52) Klinger, R.: *Z. Immun-forsch.*, 27:532, 1918.
- 53) Landau, H.: *Z. Hyg. Infekt. Kr.*, 86:260, 1918.
- 54) Bieling, R. und Isaac, S.: *Z. Ges. Exp. Med.*, 25:1, 1922, *Ibid.*, 26:251.
- 55) Meyer, H.: *Z. Hyg. Infekt. Kr.*, 106:124, 1926.
- 56) Jaffe, R.H.: *The reticulo-endothelial system in immunity*. *Physiol. Rev.*, 11:277-327, 1931.
- 57) Tuft, L.: *The effect of reticulo-endothelial cell blockade upon antibody formation in rabbits*. *J. Immunol.*, 27:63-80, 1934.
- 58) Walbum, L.E. und Berthelsen, K.: *Die Bedeutung der Metallsalze fur die Wirkung der Blutlipasen*. *Z. Immun-forsch.*, 42:467-476, 1925.
- 59) McIntosh, J. and Kingsbury, A.N.: *Brit. J. Exp. Path.*, 5:18, 1924.
- 60) Horgan, E.S.: *Brit. J. Exp. Path.*, 6:108., 1925.
- 61) Steabben, D.B.: *Brit. J. Exp. Path.*, 6:1, 1925.
- 62) 金相仁: 酸鹽基平衡失調가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 서울大學論文集, 醫藥編 Vol. 14, Nov., 1963.
- 63) 金喆淳: *Alcohol* 投與가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 綜合醫學, 第9卷, 第2號, 1964.
- 64) 梁萬奎: 肝臟損傷이 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 現代醫學, 第4卷, 第1號, 1966.
- 65) 李鍾贊: 抗結核劑投與가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 서울의대잡지, 제8권, 제2호, 1967.
- 66) 嚴商殷: *Antibiotics* 가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 서울의대잡지, 제7권, 제1호, 1966.
- 67) 孟元吉: 各種비타민이 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 中央醫學, 第13卷, 第2號, 1967.
- 68) 朴世郁: 抗癌劑가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 大韓病理學會誌, 第1卷, 第1號, 1967.
- 69) 朴淑鉉: *Cortisone* 및 *ACTH* 가 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 大韓病理學會誌, 第2卷, 第1號, 1968.
- 70) Stecher, P.G.: *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 7th ed., published by Merck & Co. Inc. Rahway, N.J., 1960.
- 71) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharm. Basis of Therap.*, 4th ed., The Macmillan Co., New York, 1971.
- 72) Krantz, J.C. and Carr, C.J.: *The pharm.* *Principles of Medical practice*, 7th ed., The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1969.
- 73) Dipalma, J.R.: *Drill's Pharm. in Medicine*, 3rd ed., McGraw-Hill Book Co., New York, 1965.
- 74) Miller, A.B.: *Physicians' Desk Reference*, 22nd ed., published by Medical Economics, Inc., a subsidiary of Chapman-Reinhold, Inc., Oradell, N.J., 1968.
- 75) Brachet, J.: *The nuclei acids. Chemistry and Biology* edited by E. Chargaff and J.N. Davidson Vol. 2 P. 519, Academic Press, Inc., New York, 1955.
- 76) 柳命珪: RES刺戟 및 填塞이 免疫形成에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 綜合醫學, 第7卷, 第1號, 1962.
- 77) Taliaferro, W.H.: *The cellular basis of immunity*. *Ann. Rev. Microbiol.*, 3:159-194, 1949.
- 78) Walkenstein, S.S. and Seifter, J.: *Fate, distribution and excretion of S35 promazine*. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 125:283-286, 1959.
- 79) Kolouch, R.A.G. and Campbell, B.: *The reticulo-endothelial origin of the bone marrow plasma cells in hypersensitive states*. *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1947.
- 80) Wechsler, M.B. and Roizin, L.: *Tissue levels of chlorpromazine in experimental animals*. *J. ment. Sci.*, 106:1501-1505, 1960.
- 81) Jordan: *Textbook of Bacteriology*, 1949.
- 82) Bisset, K.A.: *Path. Bact.*, 60:87, 1948 referred from *Biological factors in the production of antibodies in Florey's General Pathology*.
- 83) Ipsen, J., Jr.: *The effect of environmental temperature on the immune response of mice to tetanus toxoid*. *J. Immunol.*, 69:273-283, 1952.
- 84) Glenny, A.T., Butle, G.A.H. and Stevens, M.F.: *J. Path. Bact.*, 34: 267 referred from *Florey's General Pathology*, Saunders co., 1959.
- 85) Fitch, R.H. and Tatum, A.L.: *The duration of action of the barbituric acid hypnotics as a basis of classification*. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 44:325-335, 1932.
- 86) Swanson, E.E. and Fry, W.E.: *Pharmacology of barbiturates*. *J. Am. Pharm. A.*, 29:509, 1940.
- 87) Dorfman, A. and Goldbaum, L.R.: *Detoxification of barbiturates*. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 90:330-337, 1947.
- 88) Butler, T.C., Mahaffee, C. and Waddell, W.J.: *Phenobarbital, studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules*. *J. Pharm.*

- and Exp. Ther.*, 3:425-435, 1954.
- 89) Huang, C. L. and Kurland, A. A.: *A quantitative study of chlorpromazine and its sulfoxides in the urine of psychotic patients*. *Am. J. Psychiat.*, 118:428-437, 1961.
  - 90) Bickel, M. H., Sulser, F. and Brodie, B. B.: *Conversion of tranquilizers to antidepressants by removal of one N-methyl group*. *Life Sci.*, 4:247-253, 1963.
  - 91) Shay, H. and Siplet, H.: *Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention: special reference to serum alkaline phosphatase and glutamic oxalacetic transaminase*. *Gastroenterology*, 32:571-591, 1957.
  - 92) Ayd, F. J., Jr.: *A critical appraisal of chlordiazepoxide*. *J. Neuropsychiat.*, 3:177-180, 1962.
  - 93) Hollister, L. E.: *Allergy to chlorpromazine manifested by jaundice*. *Am. J. Med.*, 23:870-879, 1957.
  - 94) Hollister, L. E., Caffey, E. M., Jr. and Klett, C. J.: *Abnormal symptoms, signs and laboratory tests during treatment with phenothiazine derivatives*. *Clin. Pharm. Ther.*, 1:284-293, 1960.
  - 95) Zelickson, A. S. and Zeller, H. C.: *A new and unusual reaction to chlorpromazine*. *J. Am. Med. Ass.*, 188:394-396, 1964.
  - 96) Ayd, F. J., Jr.: *A survey of drug-induced extrapyramidal reactions*. *J. Am. Med. Ass.*, 175:1054-1060, 1961.
  - 97) Randall, L. O.: *Pharmacology of chlordiazepoxide (LIBRIUM)*. *Dis. Nerv. Syst.*, 22:7-15, 1961.
  - 98) Symposium of newer antidepressant and other psychotherapeutic drugs. *Dis. Nerv. Syst. Supp.* 2, 21:3-60, 1960.
  - 99) Symposium on chlordiazepoxide. *Dis. Nerv. Syst. Supp.* 2, 22:1-70, 1961.
  - 100) Miller, A. B.: *Physicians' Desk Reference*, p. 990, 22nd edition, 1968 referred from *J. A. M. A.*, 174:1242, 1960.
  - 101) Miller, A. B.: *Physicians' Desk Reference*, p. 990, 22nd edition, 1968 referred from *J. A. M. A.*, 174:1863, 1960.
  - 102) Warren, S. L., MacMillan, J. C. and Dixon, F. J.: *Effects of internal irradiation of mice with P<sup>32</sup> on Spleen, Lymphnodes, Thymus and Bone Marrow*. *Radiology*, 55:375-388, 1950.
  - 103) Glagov, S., Kent, G. and Popper, H.: *Relation of splenic and lymphnode changes to hypergammaglobulinemia in cirrhosis*. *A. M. A. Arch. Path.*, 67:9-18, 1959.
  - 104) Gilbert, H. F.: *A. M. A. Arch. Path.*, 70:3, 1960.
  - 105) Fitch, F. W., Barker, P., Soules, K. H. and Wissler, R. W.: *A study of antigen localization and degradation and the histologic reaction in the spleen of normal, X-ray irradiated, and spleen-shielded rats*. *J. Lab. Clin. Med.*, 42:598-620, 1953.
  - 106) Cooper, J. R. and Brodie, B. B.: *The enzymatic metabolism of hexobarbital*. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 114:409-417, 1955.
  - 107) Cooper, J. R. and Brodie, B. B.: *Enzymatic oxidation of barbiturates*. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 120:75-83, 1957.

#### Legends for Figures

- Fig. 1.** An imprint of the lymphnode from an immunized rabbit showing pyroninophilic cells, methyl-green pyronin stain. X 450.
- Fig. 2.** An imprint of the spleen from an immunized rabbit showing considerable numbers of pyroninophilic cells, methyl-green pyronin stain. X 200.
- Fig. 3.** An imprint of the lymphnode from an immunized and Chlordiazepoxide HCl treated rabbit showing marked increase of pyroninophilic cells, methyl-green pyronin stain. X 200.
- Fig. 4.** An imprint of the lymphnode from an immunized and Barbital sodium treated rabbit showing less prominent increase of pyroninophilic cells, methyl-green pyronin stain. X 200.
- Fig. 5.** An imprint of the spleen from an immunized and Secobarbital sodium treated rabbit showing less remarkable increase of pyroninophilic cells, methyl-green pyronin stain. X 200.
- Fig. 6.** An imprint of the spleen from an immunized and Chlorpromazine HCl treated rabbit showing intensive pyroninophilia, methyl-green pyronin stain. X 1000.

> 李 在 英 論 文 寫 真 附 圖 <

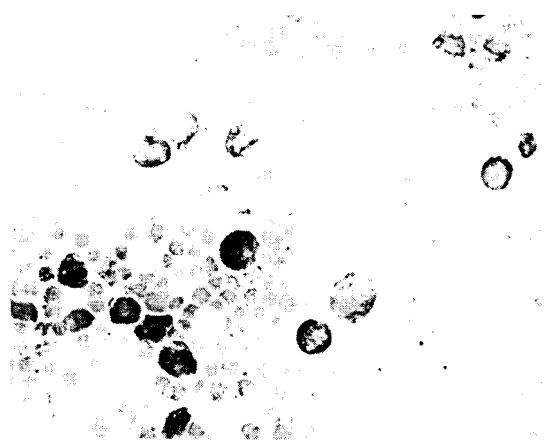


Fig. 1.

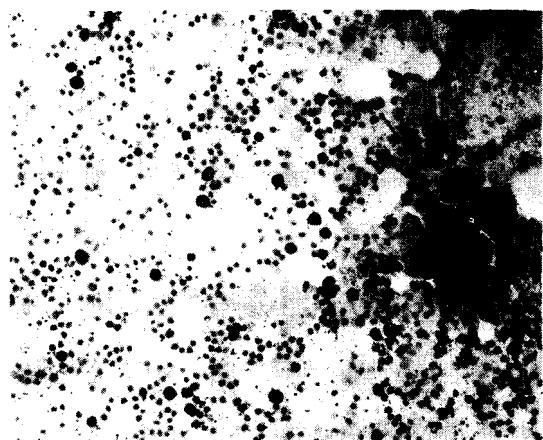


Fig. 2.

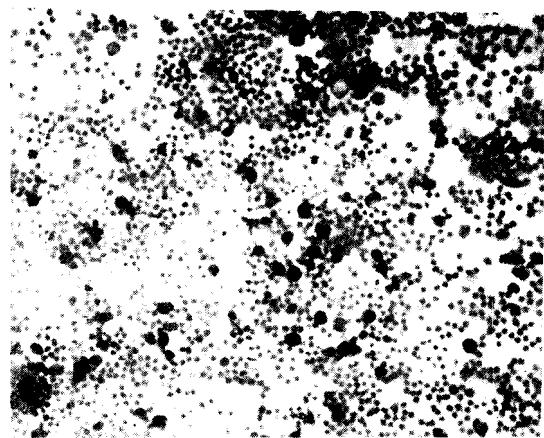


Fig. 3.

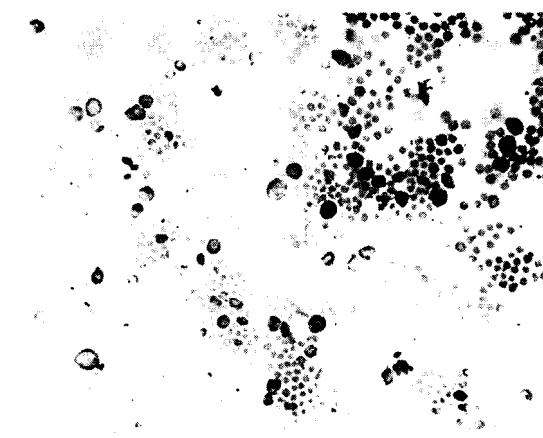


Fig. 4.

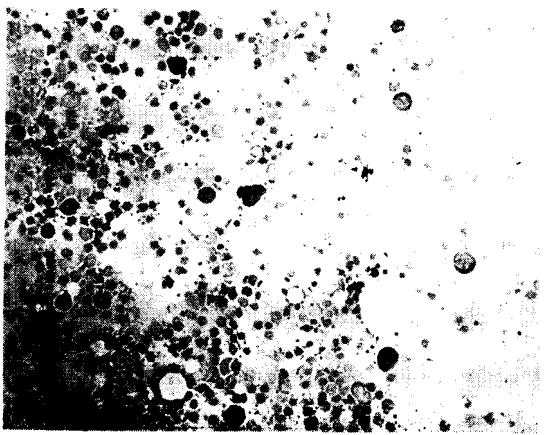


Fig. 5.

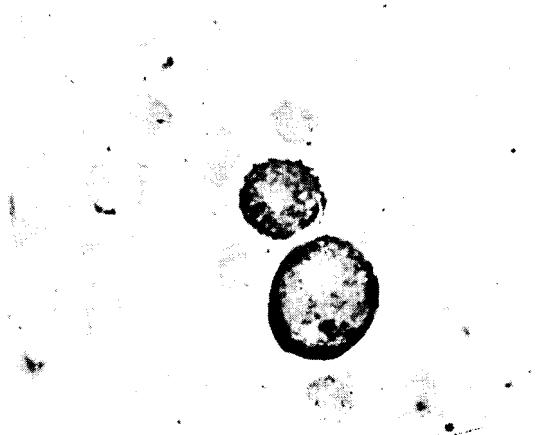


Fig. 6.