

同種 및 異種 肝組織 反復注射에 依한 實驗的 肝炎에 關한 研究

A Study on Experimental Hepatitis in Rats, Induced by Repeated Injection
of Homologous and Heterologous Liver Tissue with Adjuvant

서울大學 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

孫 槿 贊

目 次

緒論

實驗材料 및 方法

實驗成績

第1節 肝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(同種) 肝組織浮遊液 單獨注射群

第4項 白鼠(同種) 肝組織—Adjuvant

浮遊液注射群

第5項 家兔(異種) 肝組織—Adjuvant

浮遊液注射群

第6項 白鼠(同種) 心組織—Adjuvant

浮遊液注射群

第7項 家兔(異種) 心組織—Adjuvant

浮遊液注射群

第2節 肝以外 全身各臟器 및 組織의 病理組織學的 所見

總括 및 考按

結論

英文抄錄

參考文獻

寫真附圖

緒論

最近 所謂 自家免疫性疾患(autoimmune disease)에 對한 基礎醫學의 및 臨床的 研究가 活潑히 發展됨에 따라 過去 原因不明이라 일컬려졌던 一聯의 豐은 人體臟器 및 全身疾患의 本態 即 그 原因 및 發生機轉을 一元의 으로 論하려는 傾向이 擡頭되고 所謂 自家免疫(autoimmunity)이란 概念이 漸次 發展되어 가고 있음을 볼 수 있다. 이란 概念의 根據는 個體自身의 組織에 對한 免疫學의 寛容性(immunological tolerance)이 或種의 原因에 依하여 消失됨으로서 個體自身의 組織 또는 그 產生物이 抗原性을 지니게 되거나 感作됨으로서 이에 對한 抗體가 生體內에서 生成되어 一種의 抗原抗體反應을 일으킴으로서 結果의 으로 組織細胞의 損傷乃至 炎性病變을 招來하게 된다는 것이다. 人體 및 實驗動物에서 觀察되는 여러가지 이에 關聯되는 數많은 研究業績이 報告되어 있다. 即, 人體 및 實驗動物에서 그 個體自體의 赤血球가 注入될 때 免疫現象이 일어나지 않음을 일찌기 Ehrlich 및 Morgenroth¹⁾(1900)에 依해 證明된 바 있는데 이를 近來에 와서 Burnet²⁾(1961)는 自家耐性(auto-toleration) 또는 自體認識(self recognition)이라 稱함에 이르렀다.

이러한 自家耐性은 어떤 組織의 生體內 注入 또는 或種의 環境 條件下에서 崩壞하게 되는데 이미 1900年 Metalnikoff³⁾는 海猿에 그 動物自體의 精虫을 注射함으로서 이에 對한 抗體가 生成되며 그 抗體가 그 動物自體의 精虫을 포함 非動化(immobilize)시킴을 觀察하

였고 이때 이 抗體를 自家抗體(auto-antibody)라고 일컬었다.

그후 Uhlenbuth⁶⁸⁾(1903)의 眼球水晶體에서의 實驗이 있었고 人體疾患群中에서 이러한 自家免疫現象을 最初로 認識한 사람은 Donath 및 Landsteiner¹⁷⁾(1904)의 報告로서 發作性 血色素尿症(paroxysmal hemoglobinuria)이 赤血球와 反應하는 溶血素(hemolysin)의 存在에 起因함을 發見하였으며 後日에 溶血素가 赤血球의 自家抗體임이 確認되 되었다.

그후 Hurst³³⁾(1932), Rivers et al.⁶⁰⁾(1933), Ferraro 및 Jervis¹⁹⁾(1940) 等은 實驗의 脳組織食鹽水浮遊液反復注射에 依한 實驗의 過敏性腦脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis)을 그리고 臟器 및 種屬特異性(organ and species specificity)과 關聯된 數 많은 研究業績들이 報告되어 왔다^{5), 16), 24).}

더욱이 Freund^{23), 25)}(1944, 1951)에 依한 Freund型 adjuvant의 發展에 힘입어 어느 一定臟器에 遷延性過敏性反應(delayed hypersensitivity reaction)을 比較的 短時日內에 또一律으로 誘起시킬 수 있게 되었으며 따라서 同種或異種組織에 Freund's adjuvant를 添加注射함으로서 猿, 犬, 家兔, 海猿, 白鼠, 마우스等의 實驗動物에서 腦^{19, 33, 36, 40, 53, 60, 67, 70)}, 章丸^{20, 21)}, 甲狀腺⁷²⁾, 副腎^{14, 65)}, 皮膚^{13, 41)}, 肺^{8, 42, 59)}, 腎³¹⁾, 膀胱⁶¹⁾, 胃^{44, 45)}, 葡萄膜³⁹⁾, 筋肉¹¹⁾, 心^{12, 16, 34, 64)}, 前立腺⁴³⁾, 精囊³²⁾, 副睾丸³⁵⁾ 等의 臟器 및 種屬特異性炎을 發生시키는데 部分적으로 成功하였다. 또 한편 이와 같은 動物의 能動的 免疫過程을 끝지 않고 抗原抗體複合體(antigen-antibody complex)를 直接 實驗動物에 注入함으로서 直時性過敏性反應(immediate type hypersensitivity reaction)에 依한 痘變을 誘起시키는데 成功한 業績도 出現하고 있어서^{27, 49)} 人體各種臟器의 尚今原因不明이라 理解되고 있는 一聯의 疾患群의 本態 即 그 原因 및 發生機轉을 以上의 個體 自家抗原抗體 反應으로 解決力求하는 努力이 繼續되고 있다고 하겠다.

現在 人體疾患中에서 ①血液學의 疾患群으로서는 後天性溶血性貧血(aquired hemolytic anemia), 特發性血小板減少性紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura), 輸血性白血球減少症(transfusion leucopenia) ②組織抗原에 依한 疾患群으로서는 過敏性 脳脊髓炎(allergic 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 ③組織 또는 血清抗原에 依한 疾患群으로서는 全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus), macroglobulinemia, 狼瘡樣肝炎(lupoid hepatitis), 류마티스樣關節炎, Hashimoto氏病 等이 自家免疫疾患으로 理解되고 體系化되어가고 있다^{1).}

肝疾患에 있어 自家免疫學的研究業績을 살펴보면 1942年 Kidd and Friedewald³⁹⁾는 腎, 脾, 其他 臟器에 아울러 肝에 對한 補體結合性抗體(complement fixing antibodies)를 實驗의 으로 家兔血中에서 檢出해 냈으며 Behr 및 Tal¹⁷⁾(1959)는 海猿과 hamster에게 同種肝組織—adjuvant混合浮遊液을 注射하여 特히 그中 幼若海猿에서 比較的 顯著하고도 廣範圍한 肝實質性壞死가 招來됨을 觀察하고 抗原抗體反應의 한 結果로 이러한 痘變이 招來된 것이라고 推測하고 이러한 肝의 痘變이 血中의 自家抗體의 產出보다 더 特異的 反應으로 理解한다고 主張하였다. 이 때 肝實質의 變性 및 內被系細胞의 增殖性反應은 非特異한 所見으로 理解하였다. 또한 Asherson 및 Dumonde (1962, 1963)^{44, 5)}는 異種肝食鹽水浮遊液과 adjuvant混合物을 抗原으로 使用 家兔에 注射하여 補體結合性自家抗體를 血清內에서 檢出 測定하였는데 異種인 白鼠肝組織으로서 이러한 自家抗體가 生產되는 機轉은 아직 不明하나 아마도 胎生期의 抗體形成系에 不適合한 抗原의 過增이 結局 免疫寬容性(immuno tolerance)에 失調를 招來케 하므로서 自家抗體가 生產되는 것이 아닌가 說明하고 있다.

한편 人體의 肝에서 臨床의 으로 또는 病理學의 으로 觀察되는 特히 臟器 및 血清抗原에 依한 自家免疫疾患의 하나이라 理解되는 痘變은 Waldenstrom⁷¹⁾(1950) 및 Kunkel et al.⁴⁷⁾(1951)에 依하여 記述되었는데 이는 여리가지 名稱으로 불려져서 即 慢性活動性肝炎 chronic active hepatitis (Waldenstrom)⁷¹⁾, 狼瘡樣肝炎 lupoid hepatitis (Mackey et al.)⁵⁰⁾, 活動性幼若肝硬變症(active juvenile cirrhosis (Read et al.)²⁶⁾, 形質細胞肝炎 plasma cell hepatitis (Page et al.)²⁶⁾, 潛原性肝硬變症 crypto-genic cirrhosis (Dible)²⁶⁾ 等을 들 수 있다.

Mackey et al.⁵⁰⁾(1956)이 처음 記述한 바 所謂 狼瘡樣肝炎은 若年女性에서 흔히 보며 比較的 높은 γ -globulin值와 反面 낮은 hyperbilirubinemia를 呈示하여 臨床의 으로 關節痛(arthralgia)을 隨伴하고 約 13%에서 自家免疫補體結合反應에 陽性 (1958年 Gajdusek)이고 血中에 L-E細胞出現(55例中 18例)함을 그리고 病理組織學의 所見으로 淋巴球, 形質細胞, 組織球가 主로 門脈腔內에 肝實質에 濲潤함을 보며 reticulum (格子纖維)의 崩潰消滅됨을 觀察하였고 乃終에는 後壞死性肝硬變症(post-necrotic cirrhosis)化 한다고 하였다.

Paronetto (1961)^{55, 56)}는 螢光檢鏡으로 肝細胞形質

內에서 抗體를 觀察하고 이를 自家免疫疾患의 하나로 推定키에 이르렀다. 그러나 Popper(1962, 1966)^{57), 58)}는 위의 疾患을 一種의 後壞死性肝硬變症으로서 理解하여 Cameron 및 Hou (1962)¹¹⁾는 一種의 非閉鎖性인 膽管周圍炎性肝硬變症이라고 說明하는 듯하다.

Gelzayd 및 Kirsmer (1967)²⁰⁾는 數많은 이 疾患에 關한 文獻을 總括檢討하여 自家免疫學의 病因 및 肝內持續性 virus 感染이 모두 그 發病機轉에 有關한다고 理解되나 特히 顯著한 hypergammaglobulinemia, L-E 細胞의 血中出現, 循環性 抗肝性抗體의 檢出, 肝의 單核細胞浸潤像 그리고 副腎皮質 hormone 的 治療的反應과 血清內 immunoglobulin 的 增加等은 自家免疫疾患임을 充分히 說明함이라고 論하고 있다.

이에 著者は 生體組織成分 特히 肝組織의 變性乃至細胞分解로 因하여 產生되는 或種의 慢性刺戟에 依하여 肝의 實驗的 非感染性慢性炎이 發生되리라는 考慮下에 同種 및 異種 肝 및 心組織-adjuvant 混合 浮遊液을 相當한 長時間 反復注射함으로써 臟器特異性 및 種屬特異性 實驗的 肝炎을 白鼠에서 誘起시킬 수 있는가의 與否와 아울러 이들의 所見이 果然 上述한 所謂 自家免疫性肝炎의 그들과 病理組織學的으로 或種의 關聯이 있을것인가를 檢索充明코져 다음과 같은 實驗을 實施하였다.

實驗材料 및 方法

1) 實驗動物

本實驗에 使用된 動物은 最初體重 100~130gm의 健康한 雄性 雜種白鼠로서 最初 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 為해 tetracycline (韓獨藥品株式會社製劑) 5 mg/日을 또한 3回에 걸쳐 驅虫劑 Santomel (柳韓洋行製劑)을 飼料에 混合하여 經口의으로 投與한 後에 實驗에 使用되었다. 이들 實驗動物은 그 處置內容에 따라 다음의 7大實驗群으로 나누어 實驗하였다.

第Ⅰ群： 正常對照群(生理的 食鹽水 注射群)

第Ⅱ群： Adjuvant 單獨注射群

第Ⅲ群： 白鼠(同種)肝組織浮遊液 單獨注射群

第Ⅳ群： 白鼠(同種)肝組織-adjuvant 浮遊液注射群

第Ⅴ群： 家兔(異種)肝組織-adjuvant 浮遊液注射群

第Ⅵ群： 白鼠(同種)心組織-adjuvant 浮遊液注射群

第Ⅶ群： 家兔(異種)心組織-adjuvant 浮遊液注射群

動物은 實驗群別로 一定期間 隔離收容 飼育되었으며 實驗期間中 全動物은 大豆, 밀, 魚粉等으로 된 配合飼料(大韓飼料株式會社 基本飼料)에 充分한 粉乳 및 少量의 multivitamin 劑를 同一條件으로 주었고 아울러 食水도

따로 充分히 隨時로 주었다. 이들 實驗動物은 最終處置(6, 9週 및 12週째) 1週日後에 頸動脈切斷에 依하여 鑑血屠殺하였다. (參照 Table 1a—Experimental Animal (male rats))

Table 1a. Experimental Animals (male rats)

Group I	6 rats	Control, normal saline alone	(9 wks)
Group II	10 rats	Adjuvant alone	(//)
Group III	5 rats	Homologous (rat) liver tissue alone	(//)
Group IV	26 rats	Homologous (rat) liver tissue with adjuvant	(6, 9 and 12 wks)
Group V	6 rats	Heterologous (rabbit) liver tissue with adjuvant	(9 wks)
Group VI	20 rats	Homologous (rat) heart tissue with adjuvant	(6, 9 and 12 wks)
Group VII	13 rats	Heterologous (rabbit) heart tissue with adjuvant	(9 and 21 wks)

2) 組織抗原 및 Adjuvant

A) 肝 및 心組織浮遊液

組織抗原性을 均等히 하기 為하여 白鼠는 每回 10匹 内外, 家兔는 每回 2~3匹씩을 頸動脈切斷에 依하여 鑑血屠殺시켜 無菌的 操作으로 正常動物의 肝臟 및 心臟을 剔出하고 生理的食鹽水로 數次 洗滌하여 얻어진 臟器組織을 가위로 細切한 後 Potter-Elvehjem型 Kimax tissue homogenizer에 넣고 大略 組織同量의 生理的食鹽水와 混合하여 1,200回轉/分의 速度로 3分間 homogenize 한 然後에 2回 遠心沈澱시켜 上澄液을 除去하고 그 沈渣物과 生理的食鹽水를 同量比로 混合하므로서 同種 또는 異種의 肝 및 心組織浮遊液을 만들어 本 實驗에 使用하였다.

B) 肝 및 心組織-Adjuvant 浮遊液

上記의 肝 및 心組織浮遊液을 注射直前에 Freund's adjuvant 와 同量으로 混合하여 만들어 使用하였다 (Table 1b—Material and method)

C) Adjuvant

Adjuvant는 美國 Difco Laboratories (Detroit, Michigan) 製品인 Freund's complete adjuvant로서 그 成分 및 組成은 8.5ml의 Bayol F (liquid petrolatum,

Table 1 b. Material and Method

Animal: Rat (100-130 gms.)

Tissue Emulsion Pool:

1. Homogenization of Liver Tissue
2. Washing and Centrifugation
3. 1:1 Tissue-Saline Emulsion
4. 1:1 Tissue Emulsion-Freund's Adjuvant

Injection Dosis: 0.25-0.5 ml./wk., Subcutaneously

U.S.P.), 1.5ml Arlacel A (emulsifying agent) 및 5mg의 killed mycobacterium butyricum으로 되어 있으며 4°C冷暗所에 保存하여 使用하였다.

3) 注射方法 및 量

實驗動物 腰背部 및 後頸部를 削毛消毒하고 每週一回 쪽 一週間隔으로 左右側交替로 一定期間에 걸쳐 皮下注射하였다.

注射量은 各實驗群에 따라 相異하여 對照群인 生理的食鹽水注射群(第Ⅰ實驗群)에서 그리고 單獨注射群(第Ⅱ 및 第Ⅲ實驗群)이 adjuvant 또는 白鼠肝組織 浮遊液注射群에서는 0.25 ml/週 쪽을, 肝 또는 心組織(白鼠 및 家兔)—adjuvant 浮遊液注射群(第Ⅳ, V, VI, VII 實驗群)에서는 各組織—adjuvant 浮遊液을 0.5 ml/週 쪽을 注射하였다. 實驗에 使用된 上記 各實驗群의 動物數, 注射

內容, 注射量, 注射回數, 注射間隔 및 動物犧牲日 等은 다음의 第1表 (Table 1c-Schedule of Injection)로 一括해 볼 수 있다.

4) 病理組織學의 檢索方法

實驗動物은 一定期間 注射 實施後 最終處置 1週日만에 頸動脈切斷에 依해 鴉血屠殺한 直後 肝臟 및 各主要臟器를 摘出하여 肉眼的觀察을 하고, 그 臟器의 一定部位에서 代表的 組織片을 切取하여 迅速히 中性 10% formalin 溶液에 넣어 固定하고 paraffin 包埋하였으며 5μ內外의 組織薄切片을 作成하여 hematoxylin-eosin 重複染色을 實施하였다. 特히 肝은 各葉에서 切片을 1個씩 모두 切取하여 薄切標本으로 하였다. 또한 必要에 따라 特殊染色^{2) 5)}으로 van gieson 染色 또는 phosphotungstic acid hematoxyline (P.T.A.H)染色 그리고 脂肪染色 및 acid-fast 染色 等을 實施하여 鏡檢하였다. 鏡檢上에서 檢索된 組織病變의 程度는 下面의 基準으로 表記되었다.

十 輕度 (焦點性 또는 散在性)

十一 輕度 (瀰漫性)

卅 中等度

卅一 高度

Table 1 c.

Schedule of Injection

Group of animal	Injected materials	Dose of injection	Frequency of injection	Animal No.	Interval of injection	Survival duration
Group I	Normal saline (control)	0.25 ml/wk	9	6	7 days	70 days
Group II	Freund's complete adjuvant	0.25 ml/wk	9	10	7 days	70 days
Group III	Rat liver tissue	0.25 ml/wk	9	5	7 days	70 days
Group IV	Rat liver tissue with adjuvant	0.5 ml/wk	6 9 12	4 8 14 26	7 days 49 days 70 days 91 days	
Group V	Rabbit liver tissue with adjuvant	0.5 ml/wk	9	6	7 days	70 days
Group VI	Rat heart tissue with adjuvant	0.5 ml/wk	6 9 12	2 6 12 20	7 days	49 days 70 days 91 days
Group VII	Rabbit heart tissue with adjuvant	0.5 ml/wk	9 12	5 8 13	7 days	70 days 91 days

實驗成績

第1節 肝의 病理組織學的 所見

全實驗動物群中에서 가장 그 程度가 顯著하고도 意義 있는 肝臟의 炎症所見을 呈示함은 第Ⅳ群[白鼠(同種)肝組織-adjuvant 浮遊液注射群]이며 거의 그 大部分(約 92%)에서 病變이 觀察되었고 第Ⅲ群[白鼠(同種)肝組織浮遊液單獨注射群] 및 第Ⅴ群[家兔(異種)肝組織-adjuvant 浮遊液注射群]에서 둘 다多少 考慮할 만한 炎症의 出現을 보이나 (60% 乃至 67%) 그 程度가 大部分 第Ⅳ群에 比해 훨씬 微弱하거나 不充分하고 그 中 第Ⅲ群에서 그 所見의 程度가多少 더 優勢한듯 하다. 第Ⅰ群(對照群)에서는 全혀 炎性病變을 觀察하기 어려웠고 各 實驗群別의 成績을 要約하여 보면 第2表와 같다.

第1項 正常對照群(第Ⅰ群)

生理的 食鹽水를 注射한 正常對照群의 肝은 9回反復 注射後에도 不拘하고 病理組織學의 으로 아무 特記所見이 없는 바 그 成績은 第3表와 같다. 輕度의 中心靜脈의 擴張(6例中 2例)과 輕微한 洞擴張 및 中心帶性鬱血(6例中 1例)이 部分의 으로 觀察될 罷 肝實質細胞의 變性乃至 壞死 또는 出血은 없으며 星芒細胞反應도 全혀 顯著함이 없다. 被膜下 또는 門脈腔內, 特히 膽管周圍에 輕微한 焦點性 單核球 및 淋巴球浸潤이 1~2例 觀察됐을 따름이며 其他 特記한 所見은 없다.

第2項 Adjuvant 單獨注射群(第Ⅱ群)

Freund's complete adjuvant만을 單獨으로 9回反復 注射한 實驗群에 있어서 그 全例가 中等度乃至 高度의 星芒細胞增殖 및 脂質喰食能을, 그 半數(10例中 5例)에

Table 3. Histopathological Changes of Liver in Normal Saline Group (Group I)
(6 male rats)

	Severity of changes				
	0	+	++	+++	Total
<u>Hepatic cells</u>					
Hydropic degeneration					(9 wks)
Fatty metamorphosis					0
Focal necrosis					0
Bile inspissation					0
Hemosiderin deposition					0
Regenerating cells					0
Focal abscess					0
<u>Vascular channels</u>					
Central vein dilatation	2				2
Sinusoid dilatation & cong.	1				1
Subendothelial hemorrhage					0
<u>Kupffer cell reaction</u>					
Portal spaces					
Bile duct reaction					0
Bile thrombi in duct					0
Mononuclear cell infiltration	1				1
Eosinophilic infiltration					0
Plasma cells infiltration					0
Lymphocyte infiltration	2				2
Polymorphonuclear cells					0
Granulomatous lesions					0
Widening of portal triads					0
Fibrosis & Bridge					0

Table 2. Severity of Histopathological changes of Liver

Animal Groups	Injected material and duration	Animal No.	Severity of changes					Total
			0	+	++	+++	+++	
Group I	Control, normal saline	9 wks.	6					0
Group II	Adjuvant	9 wks.	10	1				1 (10%)
Group III	Rat liver	9 wks.	5		2	1		3 (60%)
Group IV	Rat liver and adjuvant	6 wks. 9 wks. 12 wks. 26	4 8 14 26		2 2 2 6	3 5 7 8	3 8 14 24 (92%)	
Group V	Rabbit liver and adjuvant	9 wks.	6		2	2		4 (67%)
Group VI	Rat heart and adjuvant	6 wks. 9 wks. 12 wks. 20	2 6 12 20		2 3 3 5		0 2 3 5 (25%)	
Group VII	Rabbit heart and adjuvant	9 wks. 12 wks. 13	5 8 13		2 2 4		2 2 4 (30%)	

Table 4. Histopathological Changes of Liver in Adjuvant Group (Group II)
(10 male rats)

	Severity of changes				
	0	+	++	+++	Total
<u>Hepatic cells</u>					(9 wks)
Hydropic degeneration					0
Fatty metamorphosis	1	2	2		5 (50%)
Focal necrosis					0
Bile inspissation					0
Hemosiderin deposition					0
Regenerating cells					0
Focal abscess					0
<u>Vascular channels</u>					
Central vein dilatation	2	1			3
Sinusoid dilatation & cong.		2			2
Subendothelial hemorrhage					0
<u>Kupffer cell reaction</u>	2	5	3		10(100%)
<u>Portal spaces</u>					
Bile duct reaction					0
Bile thrombi in duct					0
Mononuclear cell infiltration	2	2			4
Eosinophilic infiltration					0
Plasma cells infiltration	1				1
Lymphocyte infiltration	3	4			7
Polymorphonuclear cells	0				0
Granulomatous lesion	2				2 (20%)
Widening of portal triads					0
<u>Fibrosis & Bridge</u>					0

서 輕度乃至中等度의 肝實質의 脂肪變性을 그리고 2例에서 特異한 肉芽腫性病變을 門脈間隔 및 被膜下에서 觀察하였으며 小數例에서 輕度의 焦點性乃至瀰漫性의 門脈腔內 小圓形細胞 浸潤과 中心靜脈 및 洞擴張과 輕微한 中心帶性鬱血을 部位에 따라 볼 뿐 其他 特記할 만한 所見은 示呈되지 않았다. 肉芽腫性病變은 中心部에 類上皮細胞(epithelioid cell)層을 두고 그周邊에 多數의 組織球, 形質細胞 및 淋巴球로 된 小圓形細胞浸潤層으로서 構成되어져 있다. 그러나 이 속에서 分明한 中心乾酪性壞死, 桿菌 및 多核巨細胞 等은 觀察되지 않았다. 이러한 比較的典型的 肉芽腫性病變에 가까이 小圓形細胞의 小結節性集塊가 여기저기 散在해 있음을 본다 (第4表 參照).

第3項 白鼠(同種)肝組織浮遊液單獨注射群(第Ⅱ群)

白鼠(同種)肝組織浮遊液 單獨으로 Freund's adjuvant 添加 없이 9回反復注射한 實驗群에서는 그全例에서 輕度

Table 5. Histopathological Changes of Liver in Rat Liver Suspension Group (Group III)
(5 male rats)

	Severity of changes				
	0	+	++	+++	Total
<u>Hepatic cells</u>					(9 wks)
Hydropic degeneration					0
Fatty metamorphosis					0
Focal necrosis					2
Bile inspissation					0
Hemosiderin deposition					0
Regenerating cells	1	1			2
Focal abscess					0
<u>Vascular channels</u>					
Central vein dilatation	2	2			4
Sinusoid dilatation & cong.		2			2
Subendothelial hemorrhage					0
<u>Kupffer cell reaction</u>					2
<u>Portal spaces</u>					
Bile duct reaction					0
Bile thrombi in duct					0
Mononuclear cell infiltration	2				2
Eosinophilic infiltration	2	3			5(100%)
Plasma cells infiltration	2	1			3
Lymphocyte infiltration	1	2			3
Polymorphonuclear cells					0
Granulomatous lesions					0
Widening of portal triads					0
<u>Fibrosis & Bridge</u>					0

乃至中等度의 瀰蔓性 好酸球浸潤을 門脈間隔에서 特히 膽管周圍에 觀察할 수 있으며 그約半數(5例中 2~3例)가 門脈間隙乃至被膜下에 單核細胞, 形質細胞 및 淋巴球等 炎性 小圓形細胞의 小結節狀으로 散在性인 浸潤을 輕度乃至中等度로 示呈하고 있음을 보며, 또한 肝實質內에 輕度의 焦點性壞死 및 輕微한 局所性肝細胞再生像을 2例에서 觀察하였고 大部分例에서(5例中 4例에서) 輕度의 中心靜脈擴張을 그半數에서 微弱한 洞擴張 및 中心帶性鬱血을 示呈할 뿐이다. 星芒細胞의 增殖性反應은 단2例에서 觀察될 뿐 그程度도 輕微하다. (第5表 參照) 이 實驗群에서 觀察되는 여러 所見은 비록 그程度가 比較的 弱하나 肝의 炎性病變으로 理解될 수 있을 程度이다.

第4項 白鼠(同種)肝組織-Adjuvant 浮遊液注射群 (第Ⅳ群)

主實驗群인 白鼠(同種)肝組織-adjuvant 混合注射群은

—孫槿贊：同種 및 異種 肝組織 反復注射에 依한 實驗的 肝炎에 關한 研究—

處置回數 및 實驗期間의 延長에 따라 그 炎性病變은 增強되는 듯 하며 即 6回注射處置한 群에서는 全 4例中 2例만이 輕度의 病變에 머물고 있을 뿐이나 9回處置群에서는 8例中 3例(約 38%)에서, 그리고 最長處置群인 12回注射群에선 14例中 7例(半數)에서 高度의 炎性病變을 觀察함을 본다. (第2表 參照)

一般的으로 이 實驗群의 顯微鏡的 所見은 亦是 adjuvant 單獨注射群 및 肝組織浮遊液 單獨注射群에 있어서의 肝病變과 原則的으로 같은 樣相인 듯 하나 그 程度가 보다 顯著하였으며 特히 門脈間隙 및 被膜下間質에 主로 淋巴球, 多數의 形質細胞, 好酸球 및 巨單核細胞等의 中等度以上의 浸潤이 그 實驗群 全例에서 觀察되어 肝小葉內에 上記 炎性細胞 및 增殖한 星芒細胞로 形成된 小結節性細胞集團(nodular cellular collection)을 보여 또한 濾蔓性인 中等度乃至 高度의 星芒細胞의 增殖 및 脂質喰食能의 亢進을, 그리고 肝小葉實質의 潤濁腫脹, 水滴 및 脂肪變性等의 所見이 全例에서 顯著하

였다. 이러한 所見들은 6回反復注射群에서는 輕微하지만 处置回數 및 實驗期間의 延長에 따라 漸次로 增強되어 12回 反復注射群에서 보다 顯著하고 高度인 듯 하다. 그러나 門脈間隙內膽管性變化 및 膽汁滲漏는 全例에서 觀察되지 않았다. 이들의 特徵的 病變은 慢性 間質性肝炎(chronic interstitial hepatitis)像을 呈示하는 것으로 理解된다.

實驗 6回處置群은 一般으로 그 所見의 程度가 比較的 輕微한 듯 하나 그 全例에서 肝小葉內 潤濁腫脹 및 水滴變性 및 星芒細胞增殖 및 脂質喰食 그리고 門脈間隙의 單核細胞 및 淋巴球 浸潤을 觀察할 수 있으며 그外 所見으로 1例의 輕微한 焦點性 小膿瘍을 肝實質小葉內에서 보았고 本實驗群 半數例에서 輕度의 中心靜脈, 洞擴張 및 雜血을 보았을 뿐이며 9回에서 12回 反復注射群에서는 보다 病變이 複雜하고도 程度가 高度이어서 顯著한 上記 여타 主要所見外에 輕度乃至 中等度의 脂肪變性, hemosiderin沈着, 局所性 肝細胞 壞死 및 再生,

Table 6. Histopathological Changes of Liver in Rat Liver-Adjuvant Suspension Group (Group IV) (4, 8 & 14 male rats)

	Severity of changes																
	0	+	#	##	###	Total	0	+	#	##	###	Total	0	+	#	##	###
<u>Hepatic cells</u>	(6 wks)						(9 wks)						(12 wks)				
Hydropic degeneration	4					4(100%)	1	1	4	2	8(100%)		4	4	6	14(100%)	
Fatty metamorphosis							0		1	2	3		2	3	2		7
Focal necrosis							0		1		1		2	3	1		6
Bile inspissation							0				0		1				1
Hemosiderin deposition							0				0		2	3			5
Regenerating cells							0		1		1		2	3	2	1	8
Focal abscess	1					1					0		1	2	3	1	7
<u>Vascular channels</u>																	
Central vein dilatation	2					2	2				4		4	2	4		10
Sinusoid dilat. & cong.	1	1				2	1	4			5		4	2	4		10
Subendothelial hemorrhage						0			1		1		2				2
<u>Kupffer cell reaction</u>	2	2				4(100%)		2	3	3	8(100%)		2	2	6	4	14(100%)
<u>Portal spaces</u>																	
Bile duct reaction						0			2		2		2	2			4
Bile thrombi in duct						0					0						0
Mononuclear cell infiltrat.	2	2				4		2	2	4	8		1	2	5	6	14(100%)
Eosinophilic infiltration			2	2		4		4	4		8		7	5	2		14(100%)
Plasma cell infiltration	2					2		2	3	3	8		2	5	7		14(100%)
Lymphocyte infiltration	1	1				2		2	1		5		5	1	1		7
Polymorphonuclear cells						0			1	2	3				4		4
Granulomatous lesions						0			1		1		1	3			4
Widening of portal triads	1					1		1	1		2		2	3			5
<u>Fibrosis & Bridge</u>						0		1			1		2	1			3

여러程度의 焦點狀 腫瘍形成等의 所見을 肝小葉實質內에서 그 實驗處置群의 約半數(14例中 5~8例)에서 觀察되어 또한 大部分(10例)에서 輕度乃至 中等度의 小葉內中心靜脈 및 腔擴張과 中心帶性 麻血을 볼 수 있다.

門脈間隙內의 好酸球浸潤은 比較的 實驗初期라 理解되는 第6週에서 이미 中等度乃至 高度로 出現함을 보며 時間經過에 따라 그 程度가 增大됨이 似이 그대로 머물거나 多小 減退하는 듯 하다. 腫管의 增殖像은 一般으로 輕微하며 2, 4例를 9週 및 12週 處置群에서 觀察하였을 뿐이며 特徵의 肉芽腫性病變은 被膜下肝小葉內, 門脈周邊部에 散在하며 때로 이들이 瘤合되어 있음을 보았는데 (6, 9回 處置群에서 各 輕度 1例, 12回 處置群에서 中等度 3例 및 輕度 1例) 이들 病理組織學的 所見은 實驗第Ⅱ群에 觀察된 바와 大體로 同一하되, 그 中의 어떤것은 中心部에 壊死樣部를 示하나 多核巨細胞出現도 顯著치 않으며 桢菌도 觀察되지 않는다. 門脈間隙의 間質性纖維增殖은 輕度乃至 中等度로 小數例에서 보이고 進行性인 小葉內 瘢痕樣纖維增殖所見은 大端히 微弱하나 4例에서 觀察되었다(實驗 9週에 1例, 12週에 3例.)

第Ⅳ群의 病理學的 所見을 一括하여 보면 第6表와 같다.

第5項 家兔(異種)肝組織-Adjuvant 浮遊液注射群 (第Ⅴ群)

家兔(異種)肝組織-adjuvant 浮遊液을 9回反復注射한 實驗群에서는 그 所見의 程度가 第Ⅳ群에 比해 훨씬 未達하다 하겠으나, 亦是 輕度乃至 中等度의 慢性間質性肝炎의 所見을 示하고 있다 하겠다. 그 全例에서 門脈間隙 및 被膜下間質에 輕度乃至 中等度의 好酸球浸潤을 보며 焦點性 및 瘢痕性인 輕度의 單核球, 形質細胞, 淋巴球의 浸潤(各 6例中 4例) 및 纖維母細胞增殖으로 因한 門脈間隙의 肥厚像을 본다. 또한 全例에서 輕度乃至 中等度의 肝小葉內 星芒細胞增殖이 觀察되고 上記炎性細胞浸潤과 局所性 星芒細胞增殖은 그 數는 적으나 散在性인 小結節性細胞集團을 본다. 거의 大部分例에서 小葉性 麻血 및 部位에 따라 出血을, 그리고 中心靜脈 및 洞擴張을 觀察할 수 있고, 그 全例에서 輕度乃至 中等度의 肝細胞의 濁濁腫脹 및 水滴變性을 본다. (第7表 參照)

第6項 白鼠(同種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群 (第Ⅵ群)

白鼠(同種)心組織(異臟器組織) 浮遊液에 Freund 씨 complete adjuvant 를 添加反復注射한 實驗群의 第6週

Table 7. Histopathological Changes of Liver in Rabbit Liver-Adjuvant Suspension Group (Group V)
(6 male rats)

	Severity of changes				
	0	+	++	+++	Total
<u>Hepatic cells</u>				(9 wks)	
Hydropic degeneration	1	3	2		6(100%)
Fatty metamorphosis					0
Focal necrosis					0
Bile inspissation					0
Hemosiderin deposition	2				2
Regenerating cells	2				2
Focal abscess					0
<u>Vascular channels</u>					
Central vein dilatation	2	2			4
Sinusoid dilatation & cong.	2				2
Subendothelial hemorrhage	2	2	2		6(100%)
Kupffer cell reaction	2	2	2		6(100%)
<u>Portal spaces</u>					
Bile duct reaction	2				2
Bile thrombi in duct					0
Mononuclear cell infiltration	2	2			4
Eosinophilic infiltration	2		4		6(100%)
Plasma cells infiltration	2	2			4
Lymphocyte infiltration	2	2			4
Polymorphonuclear cells					0
Granulomatous lesions					0
Widening of portal triads	3	1			4
<u>Fibrosis & Bridge</u>					0

9週, 12週에 觀察된 所見中 特異하고도 意義 있다고 理解되는 肝臟의 炎性變化는 全實驗例에서 찾아내기 어렵다. 6回反復注射 實驗群은 그 觀察所見에 特記할 바 없으며 그 所見의 程度가 時間延長에 따라多少 強해지는 듯 하여 最終處置 實驗群인 12回反復注射群에 觀察된 바는 그 全例에서 어느程度 顯著한 星芒細胞의 動員性增殖 및 그 脂質喰食能을, 그 約半數에서 輕微한 門脈間隙內 圓形細胞浸潤 그리고 輕度의 肝細胞의 濁濁腫脹을 示す 뿐 그 外에 特記事項은 없다. (第8表 參照)

第7項 家兔(異種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群 (第Ⅶ群)

家兔(異種)의 心(異臟器)組織浮遊液에 adjuvant 를 添加하여 9回, 12回 反復注射한 實驗群에서는 亦是 第Ⅵ群과 같이 이렇다 할 意義 있는 炎性變化를 肝臟에 形成치 못한듯 하나, 比較的 顯著히 觀察되는 所見은 星芒細

Table 8. Histopathological Changes of Liver in Rat Heart-Adjuvant Suspension Group (Group VII) (2, 6 & 12 male rats)

	Severity of changes															Total		
	0	+	++	#+	#	Total	0	+	++	#+	#	Total	0	+	++	#+	#	
Hepatic cells						(6 wks)						(9 wks)						(12 wks)
Hydropic degeneration						0						0						2
Fatty metamorphosis						0						1						4
Focal necrosis						0						0						0
Bile inspissation						0						0						0
Hemosiderin deposition						0						0						3
Regenerating cells						0						0						0
Focal abscess						0						0						0
Vascular channels																		
Central vein dilatation		1		1			2					2		2				2
Sinusoid dilat. & cong.		2		2			2					2		1	2			3
Subendothelial hemorrhage						0						0						0
Kupffer cell reaction						0						2	3		2	3	3	8
Portal spaces																		
Bile duct reaction						0						0						0
Bile thrombi in duct						0						0						0
Mononuclear cell infilt.		1		1			2					2		2	3			5
Eosinophilic infiltration						0						2		3	3			6
Plasma cell infiltration						0						2		2	3			3
Lymphocyte infiltration		2		2			2	2	2	2	2	4		4	2			6
Polymorphonuclear cells						0						2		2	4			6
Granulomatous lesions						0						0						0
Widening of portal triads						0						0						0
Fibrosis & Bridge						0						0						0

胞의動員性增殖 및 脂質喰食能增加이며 이것은 이 實驗群全例에서 본다. 그發現程度가 9回注射群에서는比較的輕度이나 12回注射群에서는比較的中等乃至高度로서 그時間經過에 따라漸次로增強되는듯하다. 觀察된約半數에서肝臟內門脈間隙部에散在性인輕度의圓形細胞浸潤을보며 그少數例에서肝小葉性質質細胞의濁濁腫脹 및水滴變性 그리고 1例의輕微한局所性焦點性壞死量除外하고는特記所見은없다. (第9表参照)

第2節 肝以外 全身各臟器의 病理組織學的 所見

全實驗群에서肝以外의臟器로서各各心臟, 肺臟, 脾臟, 腎臟, 腦 및 胃腸等의病理組織學的檢索을施行하였던 바 그所見은 다음과 같다.

心臟: 第I群에서는輕度의鬱血外에特記所見이없었으나第II群 및 第III群에서는各2例에서心筋內焦點性인輕度의淋巴球浸潤이呈示되었고第IV群, 第V群에서는各1, 2例서心筋內에班狀의그리고中等度

lymphoid浸潤이觀察되었으며第VI群에서는특히12回反復注射後의心臟을觀察한바 그所見이複雜하고도顯著하여그半數以上에서比較的中等度乃至高度의心臟炎을誘起하고있음을본다. 即心內膜 및瓣膜에瀰漫性인浮腫 및腫脹에아울러中等度乃至高度의血管鬱血, 焦點性乃至班狀의淋巴球, 多核白血球, 組織球, 形質細胞 및好酸球의浸潤像을본다. 또한心筋의間質 및心外膜에도中等度乃至高度의上記炎性細胞들의浸潤이血管周圍性으로있음이觀察되며, 血管鬱血 및局所性出血이心筋에서部位에따라觀察된다. 그러나全例에서肉芽腫性組織變化는觀察되지않는다. 第VI群의3例(13例中)에서亦是心內膜 및瓣膜心筋內間質, 心外膜等에서第VI群에서봄과同一한炎性病變을呈示함을보나그所見의程度는훨씬輕微하다. 그全例에서肉芽腫性組織病變은觀察되지않는다.

肺臟: 第I群 및 第III群에서는各1, 2例에서呈示된輕微한焦點性氣管支炎의所見을除外하고는特記所見

Table 9. Histopathological Changes of Liver in Rabbit Heart-Adjuvant Suspension Group (Group VII)
(5 & 8 male rats)

	Severity of changes												
	0	+	++	#+	##	Total	0	+	++	#+	##	Total	
<u>Hepatic cells</u>			(9 wks)										
Hydropic degeneration						0				2		2	
Fatty metamorphosis						0						0	
Focal necrosis						0				1		1	
Bile inspissation						0						0	
Hemosiderin deposition						0						0	
Regenerating cells						0				1		1	
Focal abscess						0						0	
<u>Vascular channels</u>													
Central vein dilatation	2					2			2	2		4	
Sinusoid dilatation & cong.		1				1			2	2		4	
Subendothelial hemorrhage						0						0	
<u>Kupffer cell reaction</u>		2	3			5(100%)					5	3	8(100%)
<u>Portal spaces</u>												0	
Bile duct reaction						0						0	
Bile thrombi in duct						0						0	
Mononuclear cell infiltration	2	1				3			2	3		5	
Eosinophilic infiltration		2				2			3	2		5	
Plasma cell infiltration	2					2			2			2	
Lymphocyte infiltration	2	3				5			5	3		8(100%)	
Polymorphonuclear cells			2			2			3			3	
Granulomatous lesions						0						0	
Widening of portal triads						0						0	
<u>Fibrosis & Bridge</u>						0						0	

없으며 第 I, IV, V, VI, VII群에서도 각 2~3例에서 小葉性으로 肺胞壁 및 肺胞中隔肥厚 氣管支周圍性 淋巴組織의 增殖을 呈示함을 보았고 第 II 및 IV群의 각각 1例에서 散在性인 小結節性 肉芽腫性結節이 觀察된다.

脾臟：第 I群 및 第 III群에서는 比較的 잘維持된 白髓가 觀察되며 髓索周圍類洞內에는 小數의 形質細胞 및 淋巴球의 散在性聚集이 보일뿐 特記所見 없으며 第 II群 第 IV~VII群은 모두 그 大部分에서 中等度乃至高度의 組織反應을 呈示함을 본다. 即 髓質은 中等度로 膿血을呈示하며 中等度乃至高度의 網狀細胞 및 類洞內被細胞의 增殖을 일으키고 있다. 類洞 및 類洞間隔은 擴張되어 있어 그안에 中等度乃至高度의 淋巴球 形質細胞好酸球 및 巨貪食細胞 또는 細胞浸潤을呈示하고 있다. 淋巴濾胞는 輕度乃至中等度로 增殖을 보이고 全實驗群을 通하여 肉芽腫性 病變은 觀察되지 않는다.

腎臟：第 I群 및 第 III群에서는 皮質 및 髓質에 觀察되

는 輕度의 膿血을 除外하고는 特記所見 없다. Adjuvant가 添加된 第 I, IV, V, VI, VII群에서도 각 1乃至3例에서 小血管周圍性, 焦點性, 小圓形細胞의 聚集을 間質內에서 觀察되고 이中 2例에서 皮質內肉芽腫性病變이 隨伴됨을 보며, 그 中 小數例에서 腎盂粘膜下部에 輕度의 焦點性 小圓形細胞浸潤이 있음을 볼 수 있다.

腎盂移行上皮에 特記所見은 없다.

腦：第 I, II, III, VI, VII群에서 共히 特記所見 없으나 第 IV群 및 第 V群에서 각 1例씩 大腦皮質部에 焦點性膠細胞增殖 및 第 V群 1例에서 腦髓膜下에 肉芽腫性病變을呈示함을 본다. 그 病變中心部에 小膿瘍樣壞死部가 觀察되나 여기서 桿齒를 發見하기 어렵다.

胃腸：全實驗群에서 粘膜下 및 粘膜內 小數의 好酸球浸潤과 小數例의 粘膜下 淋巴組織의 增殖像을 除外하고는 特記할 所見도 없다.

其他 臟器 및 組織에도 特記所見 없다.

總括 및 考按

本實驗을 通하여 얻어진 成績을 要約 總括하여 보면 다음과 같다.

體重 100~130gm 內外의 健康한 雄性白鼠를 實驗動物로 使用하여 이를 7群으로 大別하여 각각 生理的 食鹽水, adjuvant, 正常白鼠肝組織浮遊液, 正常白鼠肝組織-adjuvant 浮遊液, 正常家兔肝組織-adjuvant 浮遊液 및 正常白鼠 및 家兔의 心組織-adjuvant 浮遊液을 皮下組織內에 一定期間 反復注射하였던 바 全實驗動物群中 第Ⅳ群 即 白鼠(同種) 肝(同臟器)組織浮遊液에 adjuvant 를 添加하여 混合 反復注射한 群에 있어서는 그 大部分(約 92%) 例에서 肝에 顯著하고도 意義 있는 炎症性 病變이 觀察되었으며 그 所見의 程度도 處置回數 및 實驗期間의 延長됨에 따라 加重되어 顯著하게呈示되었다. 한편 同種(白鼠) 肝(同臟器)組織單獨注射群(第Ⅲ群) 및 異種(家兔) 肝(同臟器)組織浮遊液에 adjuvant 를 添加하여 混合注射한 群(第Ⅴ群)의 約 半數에서 亦是 原則적으로 同一한 炎性所見을呈示함을 보았으나 그 所見의 程度는 較少 輕微하였고 또한 肝(同臟器)代身異臟器인 心臟의 組織浮遊液(同種 및 異種)과 adjuvant 를 混合注射한 2群(第Ⅵ, Ⅶ群)에서는 모두 炎性所見으로 理解되 어려울 程度의 輕微하고도 不充分한 組織學의 所見을呈示할 뿐 그外 特記할 所見들은 觀察되지 않았다. 第Ⅱ群 即 adjuvant 單獨注射群에서는 adjuvant 自體의 特有한 變化만을 輕微하게呈示할 뿐 肝臟의 炎性病變을 招來함이 없으며 實驗對照群(第Ⅰ群) 即 生理的 食鹽水를 注射한 實驗群에서는 全히 特記할 所見을 觀察치 못하였다.

全 實驗群을 通하여 對照群인 第Ⅰ群 및 第Ⅱ群을 除外한 全 實驗動物은 同一한 操作과 方法으로 同種屬(白鼠) 또는 異種屬(家兔)의 肝(同臟器) 및 心(異臟器)組織浮遊液으로서 抗原을 삼아 反復注射하였는데도 唯獨히 adjuvant 를 添加한 同種屬動物의 肝組織抗原에 對해서만 그 大部分例(92%)에서 顯著하고도 意義 있는 中等度乃至高度의 炎炎症性 變化가 觀察되었다는 事實과 또한 adjuvant 添加 없이 單獨의 同種屬動物의 肝組織抗原에 對해서도 비록 그 所見의 程度는 微弱하지만 그 約 半數에서 炎性病變이 觀察되었다는 것, 그리고 全動物의 全身各臟器 및 組織에서 adjuvant 自體에 依한 組織反應以外에 肝組織抗原에 對한 交叉反應이라 理解되는 充分한 組織學的 根據를 觀察할 수 없었다는 事實은 本 實驗의 成績의 種屬 및 臟器特異性(species and

organ specificity)의 免疫學的 意義를 形態學의 으로 뒷받침 함이라고 理解된다. 한편 adjuvant 를 添加한 同種屬動物의 睾丸組織抗原을 注射한 白鼠 및 海猿의 睾丸에서 生殖細胞의 變性 및 壞死로 因한 造精機能缺如症이招來하였으며^{20, 21)} 또한 同種屬動物의 副腎組織抗原에 adjuvant 를 添加注射한 海猿의 副腎에서 炎炎症性 變化가招來되었고⁶⁶⁾ 同種心筋組織-adjuvant 浮遊液을 注射한 家兔에서 心筋炎이 發生되었¹⁶⁾으면서 이 모두 다 各 實驗들이 其他 全身 臟器에는 아무런 交叉反應이라 理解되는 炎炎症性病變을招來치 않았다는 事實은 本 實驗의 結果와 一致하는 所見이라 하겠으며 더우기 위의 實驗들은 動物血清內에서 어떤 種類의 免疫學的 反應의 產出物을 證明해 냈음을 綜合하여 考察하여 보면 本 實驗에서 觀察된 第Ⅳ群의 白鼠의 肝에 起起된 炎炎症性病變은 大體로 臟器 및 種屬特異性(organ and species specificity) 反應으로招來된 免疫學的 過程에 있어서의 過敏性(allergy) 病變이라 認定され 된다.

一般的으로 免疫學的 過程을 基盤으로 하는 實驗의 過敏性 炎症의 與否를 檢討함에는 所謂 Koch의 假定이 充足되어야 되는 것으로 생각되는데 即

1) 實驗動物 또는 人體의 血清內에서 어떤 種類의 免疫學的 反應이 어느 時期에 證明되어야 하며

2) 組織抗原을 實驗動物에 注射하여 臟器特異性炎을 또는 이에 同一한 痘變을 起起시킬 것이며,

3) 또한 그 起起된 [病變內에서] 抗原-抗體反應이 이를 証明하는 间接 또는 直接方法으로 觀察되어야 한다는 것.

以上의 3要件이 問題가 되는듯 하다.

이中 第1要件과 第3要件을 充足시킬 수 있는 實驗 및 臨床의 觀察은 오래전부터 追窮해 왔고 그 數도 적지 않다고 하겠으며 血清內의 自家 抗體의 檢出도 이미 成功되어 있는 듯 하다^{4, 5, 6, 8, 13, 16, 26, 27, 37, 38, 46, 66)}.

近來에 이르러 第2要件에 關하여 數많은 實驗的研究業績이 發表되어 있어 即 實驗의 過敏性 腦脊髓炎^{19, 33, 36, 40, 53, 60, 67, 70), 睾丸炎^{20, 21), 葡萄膜炎^{33), 腎炎^{31), 肺炎^{42, 59), 副腎炎^{14, 65, 66), 筋炎^{10), 前立腺炎^{43), 皮膚炎^{13, 41), 心筋炎^{12, 16, 29, 34), 肝炎^{7), 脾臟炎^{61), 胃炎^{44, 45), 副睾丸炎^{35), 精囊炎^{32), 甲状腺炎^{72) 等 二記載가 많다 하겠다.}}}}}}}}}}}}}}}}

本 實驗에서 觀察된 바 Freund's complete adjuvant 를 單獨으로 注射한 第Ⅱ群에서의 所見은 ① 網狀內被系의 輕度乃至中等度의 增殖性 變化와 輕度의 小圓形細胞浸潤을 그리고 ② 注射한 局所 即 皮下組織에 壞死 및 異物反應性炎症變化를 包含하여 肺, 肝, 腎, 脳 等에 나타

나는 肉芽腫性病變形成等을 크게 들 수 있는데 여기의 肉芽腫性病變은 Freund's complete adjuvant 중의 liquid petrodatum 과 mycobacterium兩者가 다 같이 關與함에서 發生되리라 理解되어 Freund^{23, 25)}의 成績에一致하는 바로서 組織浮遊液에 adjuvant를 添加한 實驗群들中에서도 위의 adjuvant自體에 依한 所見들을 組織學的檢索에서 容易하게 觀察할 수 있었다.

上記의 網狀內被系의 增殖所見은 亦是 adjuvant에 依해 起起되며⁶³⁾ 이는 抗體形成을 더욱 促進시키는 形態學的 根據를 주는 바라 하겠다.

한편 adjuvant의 添加 없이 肝組織浮遊液單獨으로 投與한 實驗群(第Ⅲ群)에서는 上述한 바와 같이 그 約半數에서 比較的 輕微한 炎性變化를 가져옴을 觀察하였는데 이 경우 특히 好酸球의 浸潤이 보다 他群에 比해 強한듯 하며, 또한 實驗初期부터 그 出現이 顯著하였고 實驗經過에 따라 보다 더 減增되지는 않는듯 하다. 이 러한 好酸球浸潤의 所見은 過敏性(allergy)病變을 暗示함이라 하겠다.

Heyman et al.³¹⁾는 adjuvant를 添加한 白鼠腎臟抽出物을 注射한 白鼠에서는 腎病變이 發生되었음에도 adjuvant를 添加하지 않은 腎臟抽出物만을 注射한 白鼠에서는 위의 腎病變이 發生되지 않았음을 觀察하였고 Colover 및 Glynn(1958)¹⁴⁾ 과 Steiner et al.(1960)⁶⁶⁾ 等은 海猿의 副腎에서 Behr 및 Tal(1959)⁷⁷⁾은 海猿의 肝臟에서 각각 同一한 것을 觀察하였고 Freund(1953)^{23, 25)}는 組織抗原만의 注射로는 病變을 일으키기에 不充分하고 adjuvant의 協同作用이 없으면 組織抗原만의 注射는 病變을 일으키기에 抗原機能이 充分치 못할 것이라고 主張하였다. 그러나 組織抗原單獨注射가 長期間에 걸쳐 反復投與되면 炎性病變을 일으킬 수 있음을 River et al.(1933)⁶⁰⁾의 實驗에서 볼 수 있는데 即 30~100回의 反復注射로 8例中 2例에서 腦脊髓炎을 發生시켰던 것이다. 即 正常的으로는 比較的 抗原性이 弱한 組織抗原이 adjuvant의 添加로 強한 抗原性을呈示하던가 또는 抗原性이 弱했던 組織抗原이 均一하여지고 反應의 持續性을 保持함으로서 보다 活潑해지고 따라서 抗體形成이 促進됨이라 理解케 된다.

本實驗 第Ⅳ群 即 同種肝組織浮遊液에 adjuvant添加 反復 注射한 實驗群에서 觀察된 實驗的肝炎의 그 主要病理學的 組織病變은 肝臟의 門脈間隔 및 被膜下間質內 또는 그 周邊肝實質小葉內에 形質細胞, 好酸球, 巨單核細胞 및 淋巴球의 浸潤 [그리고 局所性 星芒細胞增殖과 이들 浸潤性 細胞와 같이 形成된 散在性 小結節性 聚集等]에서 이는 所謂 慢性間質性肝炎의 하나로 理解케

하는 所見이다. 때로 肝實質內에 焦點性壞死 및 輕微한 瘢痕樣纖維增殖을呈示하고 小數의 肉芽腫性炎症變化가 觀察되었다.

Behr 및 Tal(1959)⁷⁷⁾는 實驗的으로 海猿 및 hamster에 同種肝組織浮遊液에 adjuvant를 添加하여 廣範圍한 肝壞死를 起起함을 觀察하였으며 특히 이 實驗群은 幼若한 海猿에서 더 顯著한 成績을 보았다는 것이다. 本實驗은 雄性의 比較的 成熟한 白鼠를 使用하였기에 위의 成績結果와 比較하기 어려우나 程度의 差異은 肝實質內에 壞死巢가 觀察됨은一致되는 所見이라 하겠다. Asherson 및 Dumonde(1962, 1964)^{44, 65)}는 家兔에 同種(家兔) 및 異種(白鼠)肝組織浮遊液에 adjuvant를 添加混合注射하여 肝臟에 對한 自家抗體(auto-antibody)가 血液內에 增加함을 觀察하였다.

한편 人體에서 Waldenstrom(1950)⁷¹⁾ 및 Kunkel et al.(1951)⁴⁷⁾는 臨床的으로나 또는 臨床生化學的으로 全然 壞死性肝硬變症과는 相異하며 主로 褊은女性에서만 發現되는 一種의 慢性肝炎性病變을 記述하였고 그 病理組織學的 所見이 肝細胞의 焦點性壞死와 亞急性乃至 慢性炎症細胞浸潤病變을 갖는 一種의 後壞死性肝硬變症으로 理解하였다. 그후 이 러한 病變은 慢性活性肝炎(Waldenstrom)⁷¹⁾, 狼瘡樣肝炎(Mackay et al.)⁵⁰⁾, 活性 若年肝硬變症(Read)²⁶⁾, 女性에서 全身症狀을 招來하는 後壞死性肝硬變症(Bartholomen)²⁶⁾, 若年者의 慢性肝疾患(Wilcox et al.)²⁶⁾, 形質細胞肝炎(Page)²⁶⁾, 潛在性肝硬變症(Dible)²⁶⁾, 慢性活性“狼瘡樣”肝炎(MacLachlan et al.)²⁶⁾이라고 불려 있는데 臨床的으로 一종의 膜原性疾患이라 理解되는 諸所見인 再歸性熱, 黃疸, 身氣衰弱 및 無月經 그리고 때로 多發性關節痛, 關節炎, 心囊炎 및 肝脾腫大等으로 特徵치워지며 臨床檢查所見으로 hypergammaglobulinemia, L-E細胞 및 血液內 抗肝抗體等의 檢出을 들 수 있다. 이 러한 肝疾患의 病理組織學的 特徵으로 보면 焦點上의 壞死巢를 肝實質에서 散在性으로 觀察하며 門脈間隔 및 그 周圍에 形質細胞, 淋巴球 및 巨單核球의 浸潤함이 보통이며 肝內 脂管의 變化는 顯著치 않으며 肝實質의 壞死 및 破壞로 因하여 여러 程度의 纖維性增殖, 格子細胞의 減退 및 肝細胞의 結節狀再生像을 後壞死性 瘢痕으로 起起케 한다고 하여 生檢上에서 膽汁滲漏는 發見되지 않으며 있더라도 輕微한 편이라고 하며 肝脂肪變性은 輕微하게 觀察되기도 한다고 記錄하고 있는데^{26, 57, 58)} 이 러한 所謂 狼瘡樣肝炎은 緒論에서도 이미 記述한 바¹²⁾와 같이 大體로 自家免疫反應으로 因해 形成함이라 理解되고 있는 病變이다.

위의記述한 여러 病理組織學的 所見은 本實驗의 第Ⅳ群에서 觀察된 慢性 過敏性 肝炎에 比較的一致하는 所見이라 생각되어진다.

以上의 實驗에 依하여 同種肝組織浮遊液에 adjuvant 를 添加하여 反復注射하여서 白鼠에 實驗的 肝炎을 惹起시킬 수 있으며 이의 肝病變은 非感染性 炎症反應의 하나로서 自家免疫性 機轉이 直接 또는 間接으로 關與됨으로서 惹起되리라고 理解되는 所謂 臟器 및 種屬特異性인 慢性過敏性 肝炎인듯 하다.

結論

健康한 雄性白鼠에게 同種 및 異種肝組織 및 心組織을 單獨 또는 adjuvant 와 混合하여 一定期間 皮下組織에 反復注射하여 肝 및 全身各臟器組織에 病理組織學의 變化를 觀察하고 檢討하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 全實驗群中 同種肝組織浮遊液에 adjuvant 를 混合注射한 實驗群의 大部分(約 92%)에서 比較的 顯著하고 意義있는 肝臟의 炎症所見을 呈示하였으며 그 所見의 程度는 處置回數 및 實驗期間의 延長됨에 따라 加重되는듯 하다.

2) 肝臟에서 觀察된 特徵의인 主要 炎性病變은 肝의 門脈間隙 및 被膜下 間質內 또는 그 周邊 肝實質小葉내에 形質細胞, 好酸球, 巨單核細胞 및 淋巴球의 浸潤, 그리고 局所性 星芒細胞增殖斗 散在性 小結節性圓形細胞聚集等이며 이는 所謂 慢性間質性 肝炎의 하나이라 理解케 하는 所見들이라 하겠다. 때로 肝實質내에 焦點性壞死 및 輕微한 瘢痕樣纖維增殖을 呈示하고 小數의 肉芽腫性炎症變化가 觀察된다.

3) 同種 肝組織單獨注射群 및 異種肝組織浮遊液—adjuvant 混合注射群의 約 半數에서 위와 原則의으로 同一한 炎性所見을 呈示함을 보나 그 所見의 程度는 輕微하였고 肝臟代身 異種臟器인 心組織浮遊液과 adjuvant 를 混合注射한 群들에서는 炎性所見이라 理解키는 어려울 程度의 不充分하며 輕微한 所見들을 呈示하였다. Adjuvant 單獨注射群에서는 adjuvant 自體의 特有한 變化만을 輕微하게 呈示하는 것 外에 別로 特記할 所見은 觀察되지 않았다.

4) 肝臟以外 全身各臟器의 組織所見으로서는 肺臟, 脾臟, 腎臟, 腦等에서 adjuvant 自體에 依한 病變으로 認定되는 網狀內被細胞系의 增殖 및 小圓形細胞浸潤 및 肉芽腫性病變이 輕度로 觀察되었다.

5) 以上의 實驗에 依하여 同種肝組織浮遊液에 adjuvant 를 添加하여 反復注射함으로서 白鼠에 實驗的 肝炎

을 惹起시킬 수 있으며 이의 肝病變은 非感染性炎症反應의 하나로서 肝組織細胞 또는 그 成分이 自家抗原이 되는 自家免疫性 機轉에 依한 慢性過敏性 肝炎의 變化인듯 하다. 그리하여 그 原因이 不明한 某種의 慢性肝炎은 그 發病에 있어서 이러한 自家免疫性 機轉이 直接 또는 間接으로 關與될 수 있으리라는 可能性을 示唆하는 것이라고 볼 수 있다.

ABSTRACT

A Study on Experimental Hepatitis in Rats, Induced by Repeated Injection of Homologous and Heterologous Liver Tissue with Adjuvant

Keun Chan Sohn, M.D.

and Chae Koo Lee, M.D.

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

A number of chronic inflammatory lesions of unknown etiology in man have recently been understood by the mechanism of so called autoimmune disease and a series of experimental study using animals have been extensively undertaken to reproduce the lesions.

A study on experimental hepatitis in male rats induced by "repeated injections of homologous (rat) and heterologous (rabbit) liver or heart tissue suspension with Freund's complete adjuvant is made as an attempt to produce immunological inflammatory lesion of liver and clarify the nature and significance of this type of lesion as a morphological view point, concerning to a certain human chronic hepatic disorder, the results obtained are as follows:

1) In the animal groups in which homologous liver tissue suspension with adjuvant injected repeatedly, considerably marked histopathological changes, namely chronic interstitial hepatitis with focal necrosis were observed in the most cases (about 92%). The lesions consist of scattered focal necrosis of liver cells and infiltration of plasma cells, lymphocytes and histiocytes and occasionally of eosinophiles in the portal spaces, associated with occasional mild fatty metamorphosis and focal fibrosis.

2) Without adjuvant, the group in which homolo-

gous liver tissue suspension only injected repeatedly showed mild focal inflammatory changes in 50% of them.

3) The livers of the animal group in which heterologous liver tissue suspension with adjuvant injected repeatedly showed slight changes of the similar type, but in far lesser degree as compared with former two groups.

4) The livers of the group which received Fruend's complete adjuvant only also showed some marked proliferation of kupffer cells and some small round cells infiltration with a few non-caseous granulomas.

5) The livers of the animal group which received heart suspension (instead of liver suspension) with Fruend's complete adjuvant showed no significant inflammatory changes.

6) In other organ tissues, except some small round cell infiltration, especially in the lung, spleen and kidney and hyperplasia of some reticuloendothelial system which is considered as the adjuvant effect, no other particular changes were noted. Only, in the brain, kidney and lungs, a few non-caseous granulomatous lesions were noted.

7) The above results obtained by this experimentation led the author to the conclusion, which says: The hepatic lesions induced in this experiment might be considered as a chronic hypersensitivity inflammatory changes; And, in some chronic inflammatory liver diseases, the components of their own hepatic tissue cells might be rendered antigenic by some unknown reasons, and participates directly or indirectly to their pathogenesis and disease process through immunological mechanism, i.e. autoimmunity. And from the above morphologic features, the experimental hepatic lesion presently described showed many similarities to those of active chronic hepatitis in man, so called "Lupoid hepatitis".

REFERENCES

1. Anderson, W.D.: *Textbook of Pathology*, 5th ed., Mosby Co., 1966.
2. Armed Forces Inst. of Pathology: *Manual of Histologic and Special Staining Technica*, 3rd ed., 1968.
3. Aronson, S.B., & Zweigert, P.: *Immunologic testing in Homoinimmune uveitis in the guinea pig*. *Am. J. Ophthal.*, 51:329, 1961.
4. Asherson, G.L., & Dumonde, D.G.: *Characterization of autoantibodies produced in the rabbit by the injection of rat liver*. *Brit. J. Exp. Path.*, 43:12, 1962.
5. Asherson, G.L. & Dumonde, D.G.: *Antibody production in Rabbits. II. Organs Specific Auto-antibody in Rabbits injected with Rat tissue*. *Immunology*, 6:19, 1963.
6. Asherson, G.L. & Dumonde, D.G.: *Auto-antibody production in Rabbits. V. Comparison of the auto-antibody response, after the injection of rat and rabbit liver and brain*. *Immuunology*, 7:1, 1964.
7. Behr, A.J. & Tal, G.: *Experimental Liver necrosis produced by the injection of Homologous whole liver with adjuvant*. *J. Path. Bact.*, 77:591, 1959.
8. Bunell, R.G., Wallace, J.P. & Andrews, C.E.: *Lung antibodies in patients with pulmonary disease*. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 80:697, 1964.
9. Burnet, F.M.: *The new approach to immunology*. *New England J. Med.*, 264:24, 1961.
10. 崔丙昊: 同種及異種筋肉과 Adjuvant 反復注射로 因한 家兔組織變化에 關한 研究. 中央醫學, 4:495, 1963.
11. Cameron & Hou (1962): (Cited by Gelzayed et al. 26))
12. Cavelti, P.A.: *Studies on Pathogenesis of Rheumatic fever: II. Cardiac lesion produced in Rat by Means of Autoantibodies to Heart and Connective tissue*. *Arch. Path.*, 44:13, 1947.
13. Chytileva, M. & Kuhlhanek, V.: *Skin autoantibodies and unsuccessful auto-transplantation following immunization with freeze-dried homologous skin*. *Plastic Reconst. Surg.*, 26:109, 1960.
14. Colover, J. & Glynn, L.E.: *Experimental isoimmune adrenitis*. *Immunology*, 1:172, 1958.
15. Crowle, A.J.: *Delayed hypersensitivity in health and disease*. Charles C. Thomas, Publishers, Springfield, 1962.
16. Davies, A.M., Laufer A., Gery I. and Rosenmann, E.: *Organ Specificity of the Heart: III. Circulating Antibodies and immuno-pathological*

- lesions in experimental animals. Arch. Path., 78:369, 1964.*
17. Donath G. and Landsteiner, K.: *Über Paroxysmale Haemo-globinurie. Muench. Med. Wochschr., 51: 1950, 1904.*
18. Ehrlich, P. and Morgenroth, J.: *Über Haemolysin. Berl. Klin. Wochschr., 37:453, 1900.*
19. Ferraro, A. and Jervis, G. A.: *Experimental disseminated encephalomyelitis in the Monkey. Arch. Neurol. and Psychiat., 43:195, 1940.*
20. Freund, 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. Freund, J., Lipton, M. M. and Thompson G. E.: *Aspermatogenesis in the guinea pigs induced by testicular tissue and adjuvant. J. Exp. Med., 97: 711, 1953.*
22. Freund, J. and McDermott, K.: *Sensitization to horse serum by means of adjuvant. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 49:548, 1942.*
23. Freund, J. and Bontano, M. V.: *The effect of paraffin oil, lanolin-like substance and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheria toxoid and bact. typhosum. J. Immuno., 48:325, 1944.*
24. Freund, J.: *Sensitization with organ specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response. J. Allerg., 28:1829, 1957.*
25. Freund, J.: *Effect of paraffin oil and mycobacteria on antibody formation and sensitization. -Review. Am. J. Clin. Path., 21:645, 1951.*
26. Gelzayd E. R. & Kirsmer, J. B.: *Immunological aspects of chronic active hepatitis in young people; A critical review of the recent literatures. Am. J. Med. Scien., 253:98, 1967.*
27. Germuth, F. G. Jr. and McKinnon, G. E.: *Studies on the biological properties of antigen-antibody complexes. I. Anaphylactic shock induced by soluble antigen-antibody complexes in unsensitized normal guinea pigs. Bull. Johns Hopkins Hosp., 101:13, 1957.*
28. Gery, I. & Davies, A. M.: *Organ specificity of the heart. I. Animal immunization with heterologous heart. J. Immunol., 85:351, 1961.*
29. Gery, I. and Davies, A. M.: *Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart. J. Immunol., 87:357, 1961.*
30. Glynn, L. E., & Holborow, E. J.: *Auto-immunity and disease. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1955.*
31. Heyman, W. D., Hackel, D. B., Harward, S., Wilson, S. G. & Hunter, J. L. P.: *Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 100: 660, 1959.*
32. 許榕：同種 및 異種精囊組織反復注射에 依한 實驗的 精囊炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌, 9:3 7-20, 1968.
33. Hurst, E. W.: *The effect of injection of normal brain emulsions into rabbits, with special reference to the etiology of the paralytic accident of antirabic treatment. J. Hyg., 32:33, 1932.*
34. Jaffe, R., and Holz, E.: *Experimental allergic myocarditis. Exp. Med. Surg., 6:189, 1948.*
35. 朱石基：同種 및 異種副睾丸組織反復注射에 依한 實驗의 副睾丸炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌, 9:2 1-18, 1968.
36. Kabat, E. A., Wolf, A. & Bezer, A. E.: *Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue and adjuvant. Science, 104:352, 1946.*
37. Kaplan, M. H.: *Immunological studies of heart tissue. I. Production in rabbits of antibodies reactive with an autologous myocardial antigen following immunization with heterologous heart tissue. J. Immunol., 80:254, 1958.*
38. Kaplan, M. H., and Graig, J. M.: *Immunologic studies of heart tissue: VI. Cardiac lesions in rabbits associated with auto-antibodies to heart induced by immunization with heterologous heart. J. Immuno., 90:725, 1963.*
39. Kidd, J. G. and Friedewald, W. F.: *J. Exp. Med., 76:543, 1943. (Cited by Gelzayd et al.²⁶⁾*
40. 金炳駿：同種及 異種腦組織反復注射에 依한 實驗의 腦脊髓炎에 關한 研究. 特司 血液腦關과의 關係. 中央醫學, 17:51, 1969.

41. 金燦玉： 同種及異種皮膚組織反復注射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.
42. 金教英： 同種 肺組織 및 *adjuvant* 反復注射家兔의 肺病變에 關한 病理組織學的研究. 中央醫學, 15: 301, 1968.
43. 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. 大韓泌尿學會誌, 7: 61, 1966.
44. 金勇一： 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. 서울의대 잡지, 8권3호, 1967.
45. Kirsener, J. B. & Glodgrabe, M. B.: *Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. Gastroenterology*, 38:536, 1960.
46. Kopeloff, L. M., and Kopeloff, N.: *The production of Antibrain Antibodies in the Monkey. J. Immunol.*, 48:297, 1944.
47. Kunkel et al.: *Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. J. Clin. Invest.*, 30:654, 1951.
48. Laufer, A., Rosenmann, N. and Davies, A. M.: *Spontaneous and experimental myocarditis; The effect of Freund's adjuvant on the heart and other organs. Brit. J. Exp. Path.*, 47:6, 605, 1966.
49. 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. 서울大學校 論文集(醫藥系) 第19輯, 1968.
50. Mackay, I. R., Taft, L. I. & Cowling, D. C.: *Lancet* 2, 1323, 1956. (Cited by Gelzayd et al.²⁶⁾)
51. Metalnikoff, S.: *Etudes sur la spermatoxine. Anu. Instr. Pasteur*, 14:577, 1900.
52. Moon, V. H.: *Experimental Cirrhosis in relation to human Cirrhosis. Arch. Path.*, 18:381, 1934.
53. Morrison, F. L. R.: *Disseminated Encephalomyelitis -Experimentally produced by the Use of Homologous Antigen. Arch. Neurol., and Psychiatr.*, 58:391, 1947.
54. 緒方知三郎： 病理組織顯微鏡標本の作り方手ほど. 11th ed., 南山堂, 東京, 1957.
55. Paronetto, F.: *Immunochemical studies in Schistosomiasis. Am. J. Path.*, 39:589, 1961.
56. Paronetto, F.: *Immunological reaction of serum of patients with hepatic structures. Proc. Soc. Exp. Biol & Med.*, 106:216, 1961.
57. Popper, H.: *Gastro-enterology*, 50:444, 1966. (Cited by Gelzayd et al.²⁶⁾)
58. Popper, H. & Schaffner, F.: *Liver, structure and function. McGraw Hill*, 1957.
59. Rheins, M. S. and Burrell, M. S.: *Further studies on antitissue substances in tuberculous rabbits. Amer. Rev. Res. Dis.*, 81:23, 1960.
60. Rivers, T. M. and Schwentker, F. F.: *Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. J. Ext. Med.*, 61:689, 1935.
61. Rose, N. R., Metzgar, R. S. and Witebsky, E.: *Studies on organ specificity. IX. Isoantigens of rabbit pancreas. J. Immunol.*, 85:575, 1960.
62. Rose, N. R., Taylor, K. B.: *The auto-immune diseases. Med. Clin. North. Am.*, 49:675, 1966.
63. Rupp, J. C., Moore, R. D. and Schoenberg, M. D.: *Stimulation of the reticuloendothelial system in the rabbit by Freund's adjuvant. Arch. Path.*, 70:43, 1960.
64. 申鉉守： 同種 및 異種心組織의 反復注射에 依한 實驗的心炎에 關한 研究. 大韓病理學會 第19次學術大會抄錄集, 1967.
65. 宋運永： 同種 및 異種副腎組織의 反復注射에 依한 實驗的 副腎炎에 關한 研究. 大韓病理學會 第19次學術大會抄錄集, 1967.
66. Steiner, J. W., Langer, B. and Schatz, D. L.: *Experimental adrenal injury: A response to injections of autologous and homologous adrenal antigen in adjuvant. J. Exp. Med.*, 112:187, 1960.
67. Thomas, L., Paterson, P. Y. and Smithwick, B.: *Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with homologous brain extract. I. Studies on the role of a circulating antibody in the production of the condition in dog. J. Exp. Med.*, 92:133, 1950.
68. Uhlenbuth, P.: *Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten Mit Hilfe Spezifische Seren. Fastebr. Gohurst. v. Robert Koch, Jena*, 49-74, 1903.
69. Waksman, B. H.: *Auto-immunization and the*

—K.C. Sohn; A Study on Experimental Hepatitis in Rats, Induced by Repeated Injection—

- lesions of autoimmunity. Medicine, 41:93, 1962.*
70. Waksman, B. H. & Adams, R. D.: *A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig and rabbit. Am. J. Path., 41:135, 1962.*
71. Waldenstrom, J.: *Krh. Sonderband 15:8, 1959.*
- Cited by Gelzayd et al.²⁶⁾.*
72. Witebsky, E., & Rose, N. R.: *Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extract. J. Immunol., 76:417, 1956.*

LEGENDS FOR FIGURES (EXPERIMENTAL HEPATITIS)

- Fig. 1.** The liver of an animal of group IV shows marked infiltration of plasma cells, lymphocytes, mononuclear cells and a few eosinophiles, especially in the portal spaces. A large granulomatous lesions are seen in the capsule. H-E stain, $\times 125$.
- Fig. 2.** The subcapsular portion of the liver of an animal of group IV shows a large granulomatous lesion with central area of necrosis and surrounding cellular zone composed of plasma cells, lymphocytes and a few eosinophiles. H-E stain, $\times 125$.
- Fig. 3.** The liver of an animal of group IV shows a focal hepatic necrosis with peripheral proliferation of fibroblasts, intermixed with lymphocytes. Surrounding hepatic parenchymal tissue shows moderate hydropic degeneration. H-E stain, $\times 125$.
- Fig. 4.** The liver of an animal of group II shows two nodular granulomatous lesions, consisting mainly of epitheloid cells with diffuse kupffer cell reaction in slight degree. H-E stain, $\times 125$.
- Fig. 5.** The liver of an animal of group IV shows a large dilated central vein and surrounding distended sinusoids with marked proliferating kupffer cells. The hepatic cells show slight to moderate hydropic degeneration. There is a typical nodular cellular collection. H-E stain, $\times 125$.
- Fig. 6.** The liver of an animal of group V shows moderate reaction of kupffer cells and focal infiltration of small round cells, predominantly of eosinophiles in the portal spaces. H-E stain, $\times 125$.

>> 孫權贊 論文 寫真 附圖 <<



Fig. 1

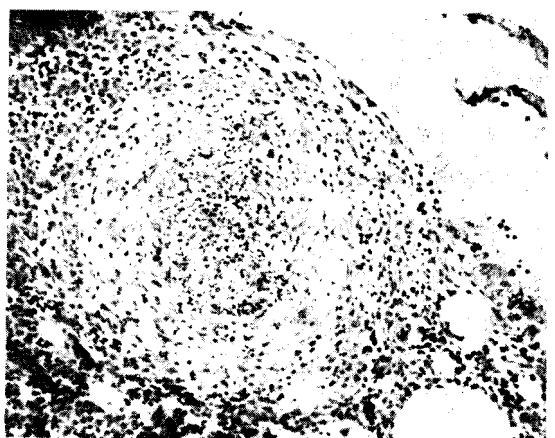


Fig. 2

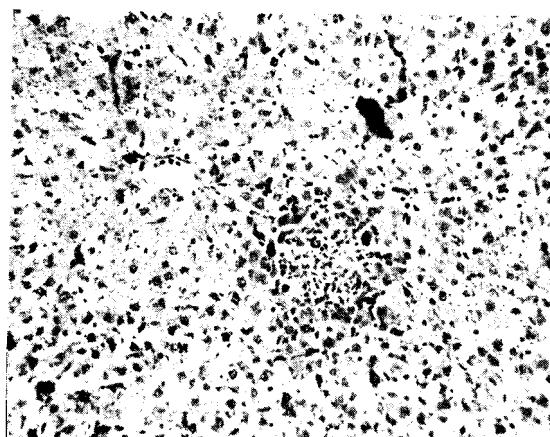


Fig. 3

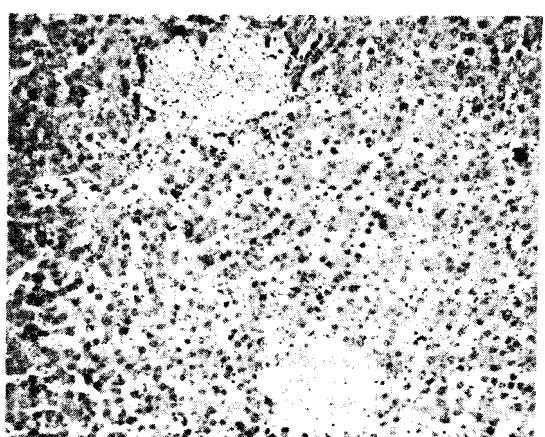


Fig. 4

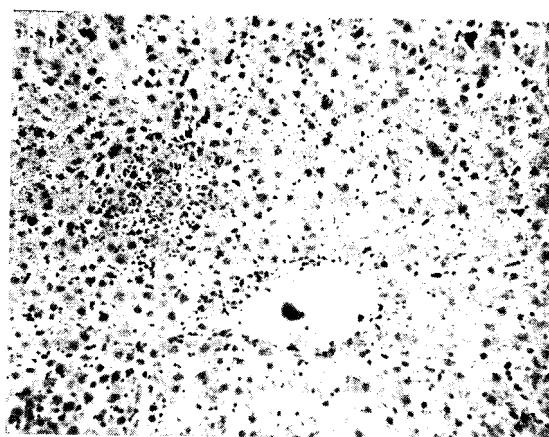


Fig. 5

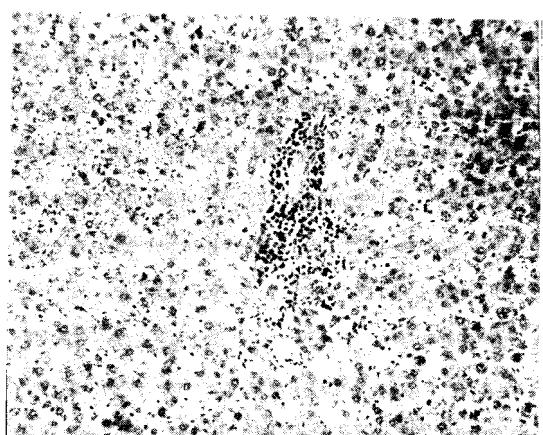


Fig. 6