

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

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

서울대학교 醫科大學 病理學教室

<指導 李 濟 九 教授>

申 鉉 守

目 次

緒 論

實驗材料 및 方法

實驗成績

第1節 心臟의 病理組織學的의 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) 心組織浮遊液 單獨注射群

第4項 白鼠(同種) 心組織-Adjuvant
浮遊液注射群

第5項 家兔(異種) 心組織-Adjuvant
浮遊液注射群

第6項 白鼠(同種) 肝組織-Adjuvant
浮遊液注射群

第7項 家兔(異種) 肝組織-Adjuvant
浮遊液注射群

第2節 心臟以外 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

寫眞附圖

緒 論

人體 및 實驗動物에서 觀察되는 여러가지 炎症 特히 慢性炎이 比較的 毒力이 弱한 病原體에 依하여 惹起될 수 있을뿐 아니라 各種의 複雜한 外的 乃至 內的 要因에 依하여 生體內細胞의 損傷, 變性 및 崩壞로 因해 產出

되는 或種의 慢性刺戟에 依하여서도 發生될 수 있으리 라는 事實은 昔 오래前부터 理解되어 온 이미 잘 알려진 事實이라 하겠다^{1), 14), 31), 32)}.

Pullinger 및 Piere(1942)⁵³⁾는 實驗動物에서 膠原質(Collagen)移植으로 말미암아 發生한 肉芽腫性炎을 觀察하고 이러한 病變은 細菌性原因으로 發生됐음이라고 理解키는 어려운 慢性炎이어서 바로 이러한 一部の 慢性炎에 膠原質의 變質 또는 分解破壞로 因해 產出된 或種의 持續性刺戟이 크게 原因함이라는 것을 立證한 바 있다. 一面 近來에 이르러 個體自身의 組織에 對한 免疫學的 寬容性(Immunological tolerance)이 或種의 原因에 依하여 消失됨으로 因하여 自體組織 或은 그 產出物이 抗原性을 지니게 되거나 感作됨으로서 生體內에 一種의 抗體가 生成되어 結果의으로 組織細胞의 損傷 乃至 炎性病變을 招來케 된다는 概念이 漸次 擡頭發展 되어져 가고 있어 여러가지 生體의 非感染性炎性疾患의 病因을 이러한 概念으로 理解說明하려는 努力이 굳어져 가고 있어서 이에 關聯된 一聯의 人體 및 實驗動物에서 의 研究業績이 多數 報告되어 있다.

Erlich 및 Morgenroth(1900)¹⁸⁾는 人體 및 實驗用 脊推動物에서 그 個體 自體의 赤血球가 注入될 때 免疫現象이 일어나지 않음을 記錄하였고 이런 事實을 近來에 Burnet(1959)⁹⁾는 自家耐性(Auto-toleration) 또는 自體認識(Self Recognition)이라 稱하였다. 이러한 自家耐性은 어떤 組織의 自體內注入에서 또는 어떤 環境條件下에서 崩壞하게 되는데 이때에 慢性炎性病變을 招來함이라고 理解된다. 動物實驗에서 이미 Metalnikoff(1900)⁵⁰⁾는 海溼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 또한 動物自體의 精虫을 非動化(Immobilize)시킴을 觀察하였다.

이때 이 抗體를 自家抗體(Auto-antibody)라고 일컬었다. 그後 Uhlenbuth (1903)⁶⁴⁾에 의한 眼球水晶體에 關한 實驗報告가 있었고 이러한 現變은 人體疾患群中에서 最初로 認識함은 Donath 및 Landsteiner (1904)¹⁷⁾이어서 바로 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로 起因함을 發見하였던 것이다. 後日에 이 溶血素가 自體赤血球의 自家抗體임이 確證케 되었다.

그後 Hurst (1932)³⁵⁾, Rivers et al (1933)⁵⁵⁾, Ferraro 및 Jervis(1940)²⁰⁾ 등은 實驗的으로 腦組織食鹽水浮遊液反復注射에 의한 實驗的 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이 報告되어 왔다.^{16, 25, 29, 30, 68)}.

더욱이 Freund (1944, 1951)^{24, 26)}에 의한 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 一律的으로 誘起시킬 수 있게 되었으며, 同種 또는 異種組織에 Freund's Adjuvant를 添加注射함으로써 猿, 犬, 家兔, 海溟, 白鼠, 마우스 등의 實驗動物에서 腦^{20, 35, 38, 41, 47, 51, 55, 63, 66)}, 辜丸^{21, 22)}, 甲狀腺⁶⁸⁾, 副腎^{13, 61)}, 皮膚^{12, 42)}, 肺臟^{8, 43, 54)}, 精囊³⁴⁾, 腎臟³³⁾ 脾臟⁵⁷⁾, 胃^{45, 46)}, 眼球葡萄膜³⁾, 筋肉¹⁰⁾, 肝臟^{4, 7, 60)}, 前立腺⁴⁴⁾, 副辜丸³⁷⁾ 등의 臟器 및 種屬特性炎을 發生시키는데 部分的으로 成功하였다.

다음에 心疾患에 있어서의 이러한 臟器 및 種屬特異性炎에 關聯된 研究業績을 살펴보면 Davis 및 Gery¹⁵⁾ (1963)가 或種의 心疾患에서 血清內의 心筋抗體를 測定하여 그 病變의 原因일 수 있음을 指摘하고 또한 Ebnfeld et al (1961)¹⁹⁾과 Robinson 및 Brigden(1963)⁵⁶⁾ 등이 患者의 血清에서 亦是 特異한 自家抗體를 檢출내어 報告하고 있음을 본다. 그러나 이러한 血液內 循環性 自家抗體들은 그 모두가 人體心疾患의 發現活性期에 先行하여 出現하기 보다는 오히려 疾患에 뒤따라서 血液內에서 通常 測定된다는 것을 勘案하면 아직껏 그 心疾患의 原因 및 發病機轉으로서의 그 自家抗體의 機能은 分明치 않은데가 많다고 하겠다.

또한 Cavelti (1947)¹¹⁾와 Jaffe 및 Holz (1948)³⁶⁾는 實驗動物에서 同種心組織食鹽水浮遊液을 그리고 Kaplan 및 Graig (1963)⁴⁰⁾와 Asherson 및 Dumonde (1963)⁶⁾는 異種心組織浮遊液을 注射하여 臟器特異性抗體가 形成됨을, 그리고 아울러 心筋內에 特異한 心筋病變이 部分的으로 招來됨을 報告하고 있다. Davies et al (1964)¹⁶⁾는 同種 및 異種心筋組織食鹽水 및 Adjuvant 浮遊液을

使用하여 血中の 自家抗體를 確證하고 아울러 心筋內에 焦點性炎性病變이 形成됨을 觀察하였다고 한다.

오늘날 所謂「過敏性疾患」(Hypersensitivity Diseases)의 範疇는 漸次로 擴大되어 가는 傾向이면서도 아직 이러한 疾患群들의 本態, 即 原因 및 發病機轉이 明確히 알려져 있지않고 있음이 事實이다. 또한 여러 學者들의 많은 動物實驗과 臨床的인 經驗을 通하여 考察하건데 이러한 疾患群의 原因은 單純한 것이 아니라고 생각되며 그 發病機轉도 아직 分明히 理解하기 어려운 것이 많다 하겠다. 다만 오늘날의 大部分의 여러 學者들이 그 見解를 같이 하듯 이러한 過敏性疾患의 發病機轉을 所謂 抗原抗體反應에 그 基盤을 두고 考慮함이 妥當한듯 하다.

이에 著者는 如何든 生體組織成分의 變性乃至 破壞로 因하여 產出되는 或種의 刺戟으로서 一種의 非感染性慢性炎이 發生할 수 있음을 考慮하여 同種 및 異種의 心組織 및 肝組織-Adjuvant 浮遊液을 反復注射하여 所謂 臟器特異性 및 種屬特異性 慢性炎을 實驗的으로 誘起시킬 수 있으며, 또 여기에 나타나는 病變이 果然 上記한 바 遷延性過敏性反應(Delayed Hypersensitivity Reaction)에 의한 自家免疫現象과 或種의 關聯性이 있는 病變인지를 病理組織學的으로 檢索究明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 100~130 gm의 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 限 細菌性感染을 除去키 위해 tetracycline 5 mg/日(韓獨藥品株式會社製劑)를 또한 3회에 걸쳐 驅虫劑 Salmel (柳韓洋行製劑)을 飼料에 混合하여 經口的으로 投與한 後에 實驗에 使用하였다. 이들 實驗動物은 그 處置內容에 따라서 다음과 같은 7個 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)心組織浮遊液單獨注射群
 - 第Ⅳ群 : 白鼠(同種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群
 - 第Ⅴ群 : 家兔(異種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群
 - 第Ⅵ群 : 白鼠(同種)肝組織-Adjuvant 浮遊液注射群
 - 第Ⅶ群 : 家兔(異種)肝組織-Adjuvant 浮遊液注射群
- 動物은 實驗群別로 一定期間 隔離收容하여 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 아올러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)한 다음 1週日後에 頸動脈切斷에 依해 瀉血屠殺하였다. (Table 1a Experimental Animal 參照)

Table 1 a. (Experimental Carditis)
Experimental Animals (male Rats)

| Group of Animal | Number of Animal | Injected Materials | Survival Duration |
|-----------------|------------------|--|-------------------|
| Group I | 6 rats | Control, Normal saline alone | (9 wks) |
| Group II | 10 rats | Adjuvant alone | (") |
| Group III | 5 rats | Homologous (rat) heart tissue alone | (") |
| Group IV | 20 rats | Homologous (rat) heart tissue with adjuvant | (6, 9 and 12 wks) |
| Group V | 13 rats | Heterologous (rabbit) heart tissue with adjuvant | (9 and 12 wks) |
| Group VI | 8 rats | Homologous (rat) liver tissue with adjuvant | (9 wks) |
| Group VII | 6 rats | Heterologous (rabbit) liver tissue with adjuvant | (9 wks) |

Table 1 b. Material and Method

Animal: Rat (110—130 gms.)

Tissue Emulsion Pool

1. Homogenization of heart or Liver Tissue
2. Washing and Centrifugation
3. 1:1 Tissue-Saline Emulsion
4. 1:1 Tissue Emulsion-Fround's Adj.

Injection Dosis: 0.5 ml. /wk, Subcutaneously.

2) 組織抗原 및 Adjuvant:

A) 心 및 肝組織浮遊液:

組織抗原성을 均等히 하기 위하여 白鼠는 每回 10匹 內外, 家兔는 每回 2~3匹씩 頸動脈切斷에 依하여 瀉血屠殺시켜 無菌의 操作으로 正常動物의 心臟 및 肝臟을 剔出하고 生理的食鹽水로 數次 洗滌하여 얻어진 臟器組織을 칼 및 가위로 亂刀細切한 後 Potter-Ervehjem 型 Kimax glass Tissue Homogenizer에 넣고 大略 組織과 同量比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回可量 遠沈시켜 上澄液을 버리고 그 沈澱物과 生理的 食鹽水를 1:1 容積比로 混合함으로써 同種 또는 異種의 心 및 肝組織浮遊液을 만들어 本實驗에 組織抗原으로 使用하였다.

B) 心 및 肝組織-Adjuvant 浮遊液:

上記의 心 및 肝組織浮遊液을 注射直前에 Freund's Adjuvant와 1:1 容積比로 混合하여 使用하였다.

(Table 1b-material and method 參照)

C) Adjuvant:

使用된 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. U. S. P.), 1.5ml의 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하여 消毒하고 一週間隔으로 每週 一回씩 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하여서 實驗對照群인 生理的食鹽水注射群(第 I 實驗群)에서 그리고 單獨注射群인 Adjuvant 또는 白鼠心組織浮遊液注射群(第 II 및 第 III 實驗群)에서는 0.25 ml/週씩을, 心 또는 肝組織(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 0.5ml/週씩을 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 등을 一括해 보면 다음의 第 1表(Table 1c-Schedule of Injection)와 같다.

4) 病理組織學的 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째에 頸動脈切斷에 依하여 瀉血屠殺하고 그直後 心臟 및 各主要臟器를 摘出하여 肉眼的 觀察을 施行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 5~7 μ 程度의 組織薄切片을 作成하여 Hema-toxylin-Eosin 重復染色을 實施하였다. 特히 心臟은 一定 4個部位에서 切片을 切取하여 薄切標本을 만들어 檢索하였으며 또한 必要에 따라 特殊染色^{2), 52)}으로 van Gieson 染色 및 phosphotungstic acid hematoxylin 染色, 脂肪染色 및 Acid-fast 染色 등을 施行하여 鏡檢에 參考하였다.

鏡檢上에서 檢索된 病理組織學的 病變의 所見程度를 다음의 基準에 依하여 表記토록 하였다.

Table 1c. Schedule of Injection (Experimental Carditis)

| Group of Animal | Injected Materials | Dose of Injection | Frequency of injection | Animal No. | Interval of Injection | Survival duration |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------|------------|-----------------------|-------------------|
| Group I | Normal Saline (Control) | 0.25ml/wk | 9 | 6 | 7 days | 70 days |
| Group II | Freund's Complete Adjuvant | 0.25ml/wk | 9 | 10 | 7 days | 70 days |
| Group III | Rat Heart Tissue | 0.25ml/wk | 9 | 5 | 7 days | 70 days |
| Group IV | Rat Heart Tissue with Adjuvant | 0.5 ml/wk | 6 | 2 | 7 days | 49 days |
| | | | 9 | 6 | | 70 days |
| | | | 12 | 12 | | 91 days |
| | | | | 20 | | |
| Group V | Rabbit Heart Tissue with Adjuvant | 0.5 ml/wk | 9 | 5 | 7 days | 70 days |
| | | | 12 | 8 | | 91 days |
| | | | | | | |
| Group VI | Rat Liver Tissue with Adjuvant | 0.5 ml/wk | 9 | 8 | 7 days | 70 days |
| Group VII | Rabbit Liver Tissue with Adjuvant | 0.5 ml/wk | 9 | 6 | 7 days | 70 days |

Table 2. (Experimental Carditis)
Histopathological changes of Heart

| Animal Groups | Injected material and duration | Animal No. | Severity of Tissue changes | | | | | Total |
|---------------|---------------------------------|------------|----------------------------|---|----|-----|-----|----------|
| | | | 0 | + | ++ | +++ | ### | |
| Group I | Control, normal saline (9 wks) | 6 | | | | | | 0 |
| Group II | Adjuvant (9 wks) | 10 | | 1 | | | | 1 |
| Group III | Rat heart (9 wks) | 5 | | | 2 | | | 2 (40%) |
| Group IV | Rat heart + adjuvant (6 wks) | 2 | | 1 | | | | 1 |
| | | 6 | | | 2 | 3 | 6 | 5 |
| | | 12 | | | 2 | 4 | | 12 |
| | | 20 | | | | | | 18 (90%) |
| Group V | Rabbit heart + adjuvant (9 wks) | 5 | | | | | | 0 |
| | | 8 | | 2 | | | | 2 |
| | | 13 | | | | | | 2 |
| Group VI | Rat liver + adjuvant (9 wks) | 8 | | | | | 0 | |
| Group VII | Rabbit liver + adjuvant (9 wks) | 6 | | | | | 0 | |

- (+) 輕度 (焦點性 또는 散在性)
- (++) 輕度 (瀰蔓性)
- (###) 中等度
- (###) 高度

實驗成績

第1節：心臟의 病理組織學的 所見

全實驗動物群中에서 가장 所見의 程度가 顯著하고 意義있는 心臟의 炎症病變을 呈示함은 第IV群[白鼠(同種)心組織-Adjuvant 浮遊派注射群]이며 그 大部分(90%)에서 病變이 觀察되고 第III群[白鼠(同種)心組織單獨注射群]에서 다음으로 (40%) 炎症病變의 出現을 보이나 그 程度가 輕微하였거나 그 炎症反應이 不充分하다.

第1群(對照群) 및 第VI, VII群에서도 그 全例에서 炎症病變을 觀察키 어렵다.

各實驗群別로 본 成績들을 一括 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 心臟은 9回反復注射하였으나 其中 1例에서 心內膜 및 心筋間質에 輕微한 鬱血을, 그리고 其他 1例에서 그 心筋間質內에 焦點性인 輕度의 淋巴球浸潤을 呈示할 뿐 其他 特記할 所見은 없다. (第3表 參照)

第2項：Adjuvant 單獨注射群(第II群)

Freund's Complete Adjuvant 만을 單獨으로 9回反復注射한 實驗群에 있어서도 一般으로 그 組織所見이 輕微하다. 即 其中 1例에서 心內膜 및 瓣膜에 輕微한 鬱血所見과 血管周圍性인 焦點性淋巴球浸潤 및 瀰蔓性인

Table 3. Histopathologic Findings of Heart in Normal Saline Group (Group I.)
6 male Rats

| | Severity of changes | | | | | Total |
|--------------------------------|---------------------|---|----|-----|-----|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | ### | |
| Endocardium (and Valve) | (9 w/ks) | | | | | |
| Swelling and edema | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Congestion and hemorrhages | | 1 | | | | 1 |
| Vascular change | | | | | | 0 |
| Myocardium | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | |
| Cloudy swelling | | | | | | 0 |
| Degeneration | | | | | | 0 |
| Atrophy & necrosis | | | | | | 0 |
| Interstitium | | | | | | |
| Congestion & hemorrhage | | 1 | | | | 1 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Epicardium | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |

輕度の好酸球浸潤을 觀察하며 其他 2例에서 心筋間質에서 輕度の鬱血 및 血管周圍性 淋巴球 및 單核細胞浸潤을 그리고 心外膜의 焦點性 淋巴球浸潤을 示示하는 以外에 特記할만한 其他所見은 示示되지 않았다. (第 4 表 參照)

第 3 項 : 白鼠(同種)心組織浮遊液單獨注射群(第 II 群)

Table 4. Histopathologic Findings of Heart in Adjuvant Group (Group II)
10 male Rats

| | Severity of changes | | | | | Total |
|--------------------------------|---------------------|---|----|-----|-----|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | ### | |
| Endocardium (and Valve) | (9 w/ks) | | | | | |
| Swelling and edema | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | 1 | | | 1 |
| Congestion and hemorrhage | | 1 | | | | 1 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Myocardium | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | |
| Cloudy swelling | | | | | | 0 |
| Degeneration | | | | | | 0 |
| Atrophy and necrosis | | | | | | 0 |
| Interstitium | | | | | | |
| Congestion and hemorrhage | | 1 | | | | 1 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 1 | | | 2 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | 2 | | | 2 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Epicardium | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |

白鼠(同種)心組織浮遊液單獨으로 Freund's Complete Adjuvant의 添加없이 9回反復注射한 實驗群에서는 5 例中 2例에서(40%)에서 輕微하나마 炎症反應을 示示하고 있음을 보는데(第 2 表) 即 心內膜 및 瓣膜에서는 輕微한 浮腫樣腫脹 및 鬱血과 中等度の 好酸球 및 形質細胞浸潤 그리고 焦點性 乃至 輕度の 瀰漫性 淋巴球 및 單核細胞浸潤이 觀察되며 心筋의 輕度の 瀰潤

腫脹을 示하며 心筋間質에서는 瀰蔓性 鬱血 및 中等度の 血管周圍性 好酸球浸潤과 輕度の 瀰蔓性 形質細胞浸潤 및 焦點性 淋巴球 및 單核細胞浸潤을 觀察할 수 있다. 心外膜에서도 亦是 血管周圍으로 中等度の 形質細胞 및 好酸球浸潤과 輕度の 淋巴球浸潤을 본다.

其他 例에서는 輕微한 血管性 鬱血 및 焦點性인 淋巴球 및 好酸球集聚가 觀察되기는 하나 特記所見은 없다. (第 5表 參照)

第 4 項 : 白鼠(同種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群 (第 IV 群)

白鼠(同種)心組織浮遊液에 Freund's Complete Adjuvant를 添加 混合하여 反復注射한 實驗群은 處理回數 및 實驗期間의 延長에 따라 그 炎症病變은 漸次로 增強되어 가는 듯하다. 即 6回處置群에서는 輕度の 病變 (2例中 1例)이나 9回處置群에서는 輕度乃至 中等度 (6例中 5例)의 炎症病變을 그리고 12回處置群에서는 12例中 10例에서 中等度乃至 高度의 病變을 그리고 나머지 2例는 輕度の 瀰蔓性 病變을 示하며 全實驗群 20例中 18例(90%)에서 比較的 顯著하고도 分명한 炎症病變을 示하고 있다. (第 2表 參照)

最長處置群인 12回反復注射群에서는 2例의 輕度の 炎症病變을 除外한 10例에서 心內膜 및 心筋間質에서 中等度乃至 高度의 形質細胞, 好酸球, 單核細胞 및 淋巴球의 斑狀浸潤이 觀察되며 中等度以上の 鬱血 및 焦點性出血과 局所性 小膿瘍樣 中性白血球集聚가 部位에 따라 心內膜에서 1例, 心筋間質에서 6例 그리고 心外膜에서 2例 觀察되고 또한 2, 3例에서 部位에 따라 心內外膜 및 心筋間質에서 局所性 斑狀 纖維增殖을 그리고 4例에서 心外膜의 比較的 顯著的한 血管壁肥厚像을 示하고 있다. 此外 所見으로서 大部分例에서 心內膜 및 瓣膜의 輕度の 水腫樣腫脹이 觀察되며 心筋實質細胞는 輕度の 濁濁腫脹 및 變性을, 그리고 2例에서 局所性 筋萎縮 및 壞死를 微弱하게 示함을 보았다. 위의 心內外膜 및 心筋間質에서의 炎症病變은 特異하며 比較的 顯著하고도 分명한 慢性增殖性炎의 하나라고 理解된다. (第 6表 參照)

第 5 項 : 家兔(異種)心組織-Adjuvant 浮遊液注射群(第 V 群)

家兔(異種)心組織-Adjuvant 浮遊液을 9回乃至 12回反復注射한 實驗群에서는 白鼠心臟에서 示되는 所見의 程度가 極히 微弱하여 13例 實驗群中 長期間反復注射한 群中 單 2例에서 輕微한 炎症變化가 出現되었을 뿐이며 이 組織變化는 分명한 心臟의 慢性增殖性炎으로 理解키에는 多少 不充分할 程度라 하겠다. (第 2表)

Table 5. Histopathologic Findings of Heart in Rat Heart-Suspension Group (Group III) 5 male Rats

| | Severity of changes | | | | | Total |
|--------------------------------|---------------------|---|----|-----|------|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | #### | |
| Endocardium (and Valve) | (9 wks) | | | | | |
| Swelling and edema | | 2 | | | | 2 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 2 | | | 3 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | 2 | | | | 2 |
| Plasma cell infiltration | | | | 1 | 1 | 2 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | 2 | 2 |
| Congestion and hemorrhage | | 3 | 2 | | | 5 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Myocardium | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | |
| Cloudy swelling | | 3 | | | | 3 |
| Degeneration | | | | 1 | | 1 |
| Atrophy and necrosis | | | | | | 0 |
| Interstitium | | | | | | |
| Congestion and hemorrhages | | 1 | 3 | | | 4 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 2 | | | | 2 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | 2 | | | | 2 |
| Plasma cell infiltration | | | | 2 | | 2 |
| Eosinophilic infiltration | | 1 | | | 2 | 3 |
| Epicardium | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | 2 | | 2 |
| Plasma cell infiltration | | 1 | | | 1 | 2 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | 2 | 2 |

9回反復注射한 群에서는 心內外膜 및 心筋間質에서 輕微한 鬱血(2例) 및 焦點性 淋巴球浸潤((1~2例)이 觀察될 뿐 特記할 所見없으며 12回反復注射한 群에서는 8例中 2例에서 輕度乃至 中等度の 瀰蔓性 鬱血과 淋巴球 形質細胞浸潤 및 焦點狀의 單核球 好酸球浸潤을 心內膜에서 觀察하고 焦點性 또는 輕度の 斑狀인

Table 6. Histopathologic Findings of Heart in Rat Heart Adjuvant Group (Group IV)
2, 6, and 12 male Rats

| | (6 wks) | | | | | Total | (9 wks) | | | | | Total | (12 wks) | | | | | Total |
|--------------------------------|---------|---|----|-----|--|-------|---------|---|----|-----|---|-------|----------|---|----|-----|----|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | | | 0 | + | ++ | +++ | | | 0 | + | ++ | +++ | | |
| Endocardium (and Valve) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Swelling and edema | | | | | | 0 | | | 2 | 3 | 5 | 2 | 8 | | | | 10 | |
| Fibrosis | | | | | | 0 | 1 | | | | 1 | 2 | | | | | 2 | |
| Lymphocytic infiltration | | 2 | | | | 2 | 3 | 1 | | | 4 | 6 | | 1 | | | 7 | |
| Polymorphonuclear infiltr. | | | | | | 0 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | | 1 | |
| Histiocytic infiltration | | 1 | | | | 1 | | 2 | 3 | 5 | | 2 | 4 | 6 | | | 12 | |
| Plasma tell infiltration | | 1 | | | | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 3 | 2 | 6 | | | 12 | |
| Eosinophilic infiltration | | | | 1 | | 1 | | 3 | 2 | 5 | 8 | 2 | 2 | | | | 12 | |
| Congestion & hemorrhage | | | 2 | | | 2 | 3 | 2 | | 5 | | 3 | 5 | 4 | | | 12 | |
| Vascular changes | | | | | | 0 | | | | 0 | 3 | | 4 | | | | 7 | |
| Myocardium | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cloudy swelling | | 1 | | | | 1 | 2 | | | 2 | 3 | 4 | | | | | 7 | |
| Degeneration | | | | | | 0 | 1 | | | 1 | 6 | 5 | | | | | 11 | |
| Atrophy & necrosis | | | | | | 0 | | | | 0 | | 2 | | | | | 2 | |
| Interstitium | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Congestion & hemorrhage | | 1 | | | | 1 | 3 | 2 | 1 | 6 | 2 | 3 | 4 | 2 | | | 11 | |
| Vascular changes | | | | | | 0 | | | | 0 | 1 | | | | | | 1 | |
| Fibrosis | | | | | | 0 | 1 | | | 1 | 1 | 2 | | | | | 3 | |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 | 3 | | | 3 | 6 | 2 | | | | | 8 | |
| Polymorphonuclear infiltr. | | | | | | 0 | | 1 | | 1 | | 2 | | 4 | | | 6 | |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 | | 2 | 3 | 5 | | 2 | 4 | 6 | | | 12 | |
| Plasma tell infiltration | | 1 | | | | 1 | | 2 | 2 | 5 | | 2 | 7 | 3 | | | 12 | |
| Eosinophilic infiltration | | | 1 | | | 1 | 3 | 1 | | 4 | 1 | 3 | 2 | | | | 6 | |
| Epicardium | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibrosis | | | 1 | | | 1 | | | | 0 | 1 | 1 | | 1 | | | 3 | |
| Vascular changes | | | | | | 0 | | 2 | | 2 | 1 | | 1 | 2 | | | 4 | |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 | 1 | | | 1 | 2 | 6 | | | | | 8 | |
| Polymorphonuclear infiltr. | | 1 | | | | 1 | | 3 | 1 | 4 | | 2 | | | | | 2 | |
| Histiocytic infiltration | | 1 | | | | 1 | | 2 | 2 | 4 | | 1 | 2 | 6 | | | 9 | |
| Plasma tell infiltration | | | 1 | | | 1 | 2 | 1 | | 3 | | 2 | 4 | 6 | | | 12 | |
| Eosinophilic infiltration | | 1 | | | | 1 | | | | 0 | 7 | 4 | 1 | | | | 12 | |

림바球, 形質細胞, 單核球 및 好酸球浸潤을 心筋間質 및 心外膜에서 血管周圍性으로 呈示할 뿐 其他 特記할 所 見은 없다. (第7表 參照)

第6項：白鼠(同種)肝組織-Adjuvant 浮遊液 注射 群(第Ⅶ群)

白鼠(同種)肝組織(異臟器)浮遊液에 Freund's Complete Adjuvant를 添加 混合하여 9回 反復注射한 實驗 群에서는 그 全例에서 特異하고도 意義가 있다고 生覺 되는 炎症病變은 呈示되지 않았다. (第2表) 約 半數에 있어서 內外心膜 및 心筋間質에서 輕微한 鬱血과

焦點狀 림바球 및 好酸球集羣을 呈示할 뿐 特記할 所 見은 없었다. (第8表 參照)

第7項：家兔(異種)肝組織-Adjuvant 浮遊液 注射 群(第Ⅶ群)

家兔(異種)의 肝(異臟器)組織浮遊液에 Adjuvant를 添加하여 9回 反復注射한 實驗群에서는 亦是 第Ⅶ群과 같이 白鼠心膜에서는 意義있는 炎症變化가 形成되지 못한 듯하다. (第2表)

그 約 半數에 있어서 心筋間質 및 心內外膜에서 輕微한 鬱血을, 그리고 1, 2例에서 같은 部位에 輕度の

Table 7. Histopathologic Findings of Heart in Rabbit Heart-Adjuvant Group (Group V)
5 and 8 male Rats

| | Severity of changes | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|---|----|-----|-------|----------|---|----|-----|-------|--|
| | 0 | + | ++ | +++ | Total | 0 | + | ++ | +++ | Total | |
| Endocardium (and Valve) | (9 wks) | | | | | (12 wks) | | | | | |
| Swelling and edema | | | | | 0 | 1 | 1 | | | 2 | |
| Fibrosis | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | 1 | 2 | | 1 | | 3 | |
| Polymorphonuclear inflt. | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Histiocytic infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Plasma cell infiltration | | | | | 0 | 1 | | 1 | | 2 | |
| Eosinophilic infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Congestion & hemorrhage | | 2 | | | 2 | 3 | | 1 | | 4 | |
| Vascular change | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Myocardium | | | | | | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | | | | | | |
| Cloudy swelling | | 1 | | | 1 | 2 | | | | 2 | |
| Degeneration | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Atrophy & necrosis | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Interstitium | | | | | | | | | | | |
| Congestion & hemorrhage | | 2 | | | 2 | 3 | 1 | | | 4 | |
| Vascular change | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Fibrosis | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 1 | | 2 | 1 | 2 | | | 3 | |
| Polymorphonuclear inflt. | | | | | 0 | 1 | | | | 1 | |
| Histiocytic infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Plasma cell infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Eosinophilic infiltration | | | | | 0 | 2 | 1 | | | 3 | |
| Epicardium | | | | | | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Vascular changes | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | 1 | 2 | | | | 2 | |
| Polymorphonuclear inflt. | | | | | 0 | | | | | 0 | |
| Histiocytic infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Plasma cell infiltration | | | | | 0 | 2 | | | | 2 | |
| Eosinophilic infiltration | | | | | 0 | 1 | | | | 1 | |

焦點狀 淋巴球浸潤 및 集聚形成이 觀察될 所 特記할 所 見은 없었다. (第9表 參照)

第2節: 心以外 全身 各臟器의 病理組織學의 研究
全 實驗群에서 心臟以外의 臟器로서 各各 肺臟, 肝臟, 腎臟, 脾臟, 腦 및 胃腸等의 病理組織學의 檢索을 施行 하였던 바 그 所見은 다음과 같다.

肺臟: 第I群 및 第III群에서는 各1例에서 焦點性이 고도 輕微한 氣管支周圍性炎의 所見을 나타낼 所 見은 特記할 所見이 없으며 第II群 및 第IV~第VII群에서

도 各各 2~3例에서 小葉性 肺胞壁 및 肺胞中隔肥厚와 氣管支周圍性 淋巴組織의 增殖像을 呈示하였으며 特히 第II群에서는 1例에서 輕微한 胸膜下 및 氣管支周圍性인 炎性細胞의 聚集을 나타내었으나 特記할 肉芽腫性 結節은 觀察되지 않는다.

肝臟: 第I群인 正常對照群과 第III群에서는 各各 2例에서 輕微한 中心帶鬱血을 呈示하는 以外 特記所見은 없으나 第II, IV, V群에서는 中等度 乃至 高度의 星芒細胞의 動員性增殖과 輕한 脂質貪食能 그리고 IV群 및 V

Table 8. Histopathologic Findings of Heart in Rat Liver-Adjuvant Group (Group V) 8 male Rats

| | Severity of changes | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---|----|-----|------|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | #### | Total |
| (9 wks) | | | | | | |
| Endocardium (and Valve) | | | | | | |
| Swelling and edema | | 1 | | | | 1 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 1 | | | 2 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Congestion and hemorrhage | | 2 | 1 | 1 | | 4 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Myocardium | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | |
| Cloudy swelling | | 1 | | | | 1 |
| Degeneration | | | | | | 0 |
| Atrophy and necrosis | | | | | | 0 |
| Interstitium | | | | | | |
| Congestion and hemorrhages | | 3 | 1 | | | 4 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 2 | 1 | | 4 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Epicardium | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | | | | 1 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |

Table 9. Histopathologic Findings of Heart in Rabbit Liver Adjuvant Group (Group VI) 6 male Rats

| | Severity of changes | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---|----|-----|------|-------|
| | 0 | + | ++ | +++ | #### | Total |
| (9 wks) | | | | | | |
| Endocardium (and Valve) | | | | | | |
| Swelling and edema | | 1 | | | | 1 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | | 1 | | | 1 |
| Polymorphonuclear infilt. | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Congestion and hemorrhage | | 3 | | | | 3 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Myocardium | | | | | | |
| Cardiac muscle | | | | | | |
| Cloudy swelling | | | | | | 0 |
| Degeneration | | | | | | 0 |
| Atrophy and necrosis | | | | | | 0 |
| Interstitium | | | | | | |
| Congestion and hemorrhages | | 2 | 1 | 1 | | 4 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | 1 | 1 | | | 2 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasma cell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |
| Epicardium | | | | | | |
| Fibrosis | | | | | | 0 |
| Vascular changes | | | | | | 0 |
| Lymphocytic infiltration | | | 2 | | | 2 |
| Polymorphonuclear infiltration | | | | | | 0 |
| Histiocytic infiltration | | | | | | 0 |
| Plasmacell infiltration | | | | | | 0 |
| Eosinophilic infiltration | | | | | | 0 |

群 各 1例에서 被膜下 或은 門脈間隙內 間質에 特異한 肉芽腫性病變이 觀察되었다. 그 中心部에 乾酪樣壞死를 呈示하나 여기서 桿菌 및 多様巨大細胞의 出現은 認知하기 어렵다. 門脈間隙 特히 膽管周圍에는 輕微한 淋巴球形質細胞 및 少數의 單核細胞의 浸潤을 呈示하며 中心靜脈 및 中心帶의 鬱血을 同伴하고 其中, 1例에서는

輕度の 焦點性 壞死가 肝實質小葉內에서 觀察된다. 그 外 實質細胞에는 特記所見이 없다.

第VI群에서는 顯著하고도 複雜한 여러 顯微鏡의 所見이 觀察되었는데 그 全例에서 特히 門脈間隙 및 肝被膜下에 中等度 乃至 高度의 淋巴球, 形質細胞, 好酸球 및 巨單核細胞等의 浸潤이 觀察되며 肝小葉內에 이들 炎性

細胞와 增殖된 星芒細胞로 形成된 小結節性 細胞集團 (Nodular Cellulor Collection)을 보며 또한 星芒細胞의 瀰漫性인 中等度乃至 高度의 增殖 및 脂質貪食像을 그리고 肝小葉實質細胞의 濁濁腫脹 및 水滴變性を 觀察하였고 그 約 半數에서 脂肪變性이 있었다. 그러나 門脈間隙內 膽管 및 實質內 膽性毛細管의 膽汁滯溜는 觀察되지 않았다.

肝小葉內에서 1例의 焦點性 壞死와 1例의 門脈間隙 周圍性 肉芽腫性病變을 觀察한다.

腎臟: 第1 및 Ⅲ群에서는 皮質 및 髓質의 輕微한 鬱血을 示하는 것 外에는 特記할 所見이 없다. Adjuvant가 添加되어진 第Ⅱ群 및 第Ⅳ~Ⅶ群에서는 間質에서 少數例의 小血管周圍性 小圓形細胞浸潤을 觀察하였으며, 또한 腎盂粘膜下部에 輕度의 焦點性圓形細胞浸潤을 觀察하였을 뿐 其他 特記所見은 없다.

脾臟: 第Ⅰ群 및 第Ⅲ群에서는 比較的 잘 維持된 白髓가 觀察되며 단지 髓索周圍類同內에 少數의 圓形細胞 集聚가 보일 뿐 其他 特記所見은 없으며 第Ⅱ群 및 第Ⅳ~Ⅶ群에서는 그 大部分例에서 中等度의 髓質內 髓血과 中等度乃至 高度의 網狀細胞 및 類洞內被細胞의 增殖을 보며 類洞 및 類洞間隙은 擴張되어져 여기에 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 組織球浸潤이 觀察된다. 淋巴濾胞는 輕度乃至 中等度의 過形成(hyperplasia)을 보이나 全實驗群을 통하여 肉芽腫性病變은 觀察되지 않는다.

腦: 第Ⅰ~Ⅲ群 및 第Ⅵ, Ⅶ群에서 特記所見은 없으나 第Ⅳ群 및 第Ⅴ群에서 各 2.1例의 焦點性膠細胞增殖 및 1例의 輕微한 炎性細胞의 血管周圍性浸潤을 示하고 그 中 第Ⅳ群의 1例는 數個部位에서 膠細胞結節(gliar nodule)을 그리고 腦髓膜下 肉芽腫性病變을 觀察하는데 脫髓鞘 및 神經細胞變性은 觀察되지 않는다.

胃腸管: 全實驗群에서 粘膜 및 粘膜下의 少數好酸球浸潤을 示하며 또한 粘膜下 淋巴組織의 增殖을 若干例에서 觀察하나 其他 所見은 없다.

其外 臟器 및 組織에는 特記所見은 觀察되지 않는다.

總括 및 考按

本實驗을 통하여 얻어진 成績을 要約總括하여 보면 다음과 같다.

體重 100~130gm 內외의 健康한 雄性白鼠를 實驗動物로 使用하여 이를 7群으로 나누고 各各 生理的 食鹽水(第Ⅰ群) Adjuvant(第Ⅱ群) 正常白鼠心組織浮遊液(第Ⅲ群) 正常白鼠心組織-Adjuvant 浮遊液(第Ⅳ群) 正常家兔心組織-Adjuvant 浮遊液(第Ⅴ群) 및 正常白鼠及 家

兔의 肝組織-Adjuvant 浮遊液(第Ⅵ, Ⅶ群)을 皮下組織內에 一定期間 反復注射 하였던바 全實驗動物群中 第Ⅳ群 即 白鼠(同種) 心(同臟器)組織浮遊液에 Adjuvant를 添加하여 混合 反復注射한 群에 있어서는 그 大部分例(90%)에서 心臟에 顯著하고도 意義있는 炎性性病變을 示示하였으며 그 病變의 程度는 處置回數 및 實驗期間의 延長됨에 따라 顯著히 加重하여 짐을 본다. 한편 同種(白鼠) 心(同臟器)組織 單獨注射群(第Ⅲ群)의 相當數(40%)에서 白鼠心臟에 原則의 上으로 위와 同一한 炎性所見을 示示하나 그 病變의 程度는 比較的 輕微하였으며 또한 Adjuvant 單獨注射群(第Ⅱ群)과 家兔(異種) 心組織(同臟器) 浮遊液 注射群(第Ⅴ群)은 보다 輕微한 所見을 그 少數例(1~2例)에서 보이나 分明한 炎性病變으로 理解키는 不充分하다 하겠다. 正常對照群인 生理的 食鹽水(第Ⅰ群)를 注射한 實驗群과 心組織代身 白鼠(同種) 및 家兔(異種)의 肝臟(異種臟器)의 組織浮遊液과 Adjuvant를 混合하여 注射한 實驗群에서는 別로 特記할 所見이 觀察되지 않았다. 心臟以外 全身 各臟器組織所見으로서 Adjuvant 自體에 依한 特有한 病變이라 理解되는 網狀內被系細胞系의 增殖 및 小圓形細胞浸潤이 肺臟, 脾臟, 肝臟, 腎臟 등에서 輕度로 觀察되며 輕度의 肉芽腫性病變을 肝臟 및 腦에서 觀察하였다.

全實驗群을 통하여 實驗對照群인 第Ⅰ群 및 第Ⅱ群을 除外하고는 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 心(同臟器) 및 肝(異臟器)組織浮遊液을 抗原으로 삼아 反復注射하였는데도 唯獨 Adjuvant를 添加한 同種 心(同臟器)抗原에 對해서만 그 大部分(90%)에서 顯著하고도 意義있는 中等度以上의 炎性性 變化가 心臟에서 觀察되었다는 事實과 또한 Adjuvant 添加없이 單獨의 同種 心(同臟器)組織抗原에 對해서도 비록 그 所見의 程度는 微弱하지만 그 近半數(40%)에서 炎性病變을 心臟에서 觀察하였다는 事實 그리고 全動物의 全身 各臟器 및 組織에서 Adjuvant 自體로 惹起됨이라 理解되는 特有한 組織反應外에 心組織抗原에 對한 交叉反應(Cross reaction)이라 理解되는 充分한 組織學的 所見의 根據가 觀察되지 않는다는 事實들은 모두 本實驗의 成績이 種屬 및 臟器特異性(Species and Organ Specificity)의 免疫學的 意義를 形態學的으로 補強하여 주는 바라고 生覺된다. 한편 Adjuvant를 添加한 同種의 辜丸組織抗原을 注射한 白鼠 및 海溟의 辜丸에서 生殖細胞의 變性乃至 壞死 그리고 이로 因한 造精機能缺如症이 招來되었다는 것^{21), 22)} 또한 同種副腎組織抗原에 Adjuvant를 添加注射한 海溟의 副腎에서 炎性性變化가 나타났고⁶²⁾ 이 各實驗에서

모두 其他 全身臟器에는 아무런 交叉反應이라 理解되는 炎症性病變을 갖지 않았다는 事實은 本實驗의 成績結果와 大體로 一致하는 것이라 하겠으며 더욱이 위의 實驗들은 動物血清에서 어떤 種類의 免疫學的 反應의 所產物 即 抗體를 證明해냈다는 事實을 綜合하여 考察하여 보건데 本實驗에서 觀察된 第Ⅳ群의 白鼠의 心臟에 惹起된 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(hypersensitivity) 病變이라 理解된다.

一般的으로 免疫學的 過程을 基盤으로 하는 實驗의 過敏性 炎인지 아닌지의 與否는 그를 檢討함에 있어 所謂 Koch의 假定을 充足시켜야 한다고 생각되어 지는데 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 이와 同一한 病變을 惹起시켜야 하며 또한 3) 그 惹起된 病變內에서 抗原抗體反應이 이루어졌음이 間接 또는 直接方法으로서 證明되어야 한다. 이 中 第1要件과 第3要件을 充足시킬만한 實驗 및 臨床의 觀察은 오래前부터 追求해왔고 그 數도 적지않다고 하겠으며, 血清內의 自家抗體의 檢出도 이미 成功되어 있는듯 하다^{4), 5), 6), 8), 12), 15), 16), 27), 28), 39), 40), 47), 62)}. 近來에 이르러서 第2要件에 關하여 數많은 實驗의 研究業績이 發表되어 있어 即 實驗의 過敏性 腦脊髓炎^{20), 35), 41), 51), 55), 63), 66)}, 辜丸炎^{21), 22)}, 葡萄膜炎³⁾, 腎炎³³⁾, 肺炎^{43), 54)}, 副腎炎^{13), 61), 62)}, 筋炎¹¹⁾, 前立腺炎⁴⁴⁾ 皮膚炎^{12), 42)}, 心筋炎^{10), 15), 16), 30), 36)}, 肝炎^{6), 60)}, 脾臟炎⁵⁷⁾, 胃炎^{45), 46)}, 副辜丸炎³⁷⁾, 精囊炎³⁴⁾, 甲狀腺炎⁷²⁾等 그 記載가 많다고 하겠다.

本實驗에서 觀察된바 Freund's complete Adjuvant를 單獨으로 注射한 群 및 Adjuvant를 組織抗原에 添加한 모든 群의 特히 Adjuvant의 特有한 所見이라 理解된은 ① 網狀內被系의 輕度乃至 中等度の 增殖性變化와 輕度의 小圓形細胞 即 形質細胞 및 淋巴球浸潤과 ② 注射한 局所 即 皮下組織에 壞死 및 異物反應性炎症所見을 爲始하여 肝臟, 腦 등에 나타나는 肉芽腫性 病變을 들 수 있는데 여기의 肉芽腫性病變은 Freund's Complete Adjuvant 中의 Liquid petrolatum과 Mycobacterium 兩者가 다같이 關與하여서 形成됨이라고 理解되며 이러한 所見은 Freund^{25), 27)}의 成績에 一致하는 바이나, 그 所見은 Freund의 例보다 多少 弱한듯 하며 上記의 網狀內被細胞系의 增殖性 所見 및 形質細胞, 淋巴球浸潤像은 亦是 Adjuvant에 依해 惹起되는 것으로 생각되며⁵⁹⁾ 이는 抗體形成을 더욱 促進시키는 形態學的 根據

라 하겠다.

Heyman et al³³⁾은 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)¹³⁾과 Steiner et al (1960)⁶²⁾ 등은 海溟의 副腎에서, Bebar 및 Tal (1959)⁷⁾은 海溟의 肝臟에서 各各 同一한 것을 觀察하였고 Freund (1953)^{21), 22)}는 組織抗原만의 注射로는 病變을 일으키지 않으며 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되던 炎症性病變을 일으킬 수 있음을 River et al (1933)⁵⁵⁾은 報告하였으며 30~100회의 反復注射로서 8例中 2例에서 腦脊髓炎을 發生시켰다고 한다. 即 이는 正常的으로는 比較的 抗原성이 없던 組織抗原이 Adjuvant의 添加로 抗原성을 獲得케 됨으로서 보다 活潑한 抗體形成이 促進됨이라 理解된다.

本實驗 第Ⅳ群 即 同種心組織液에 Adjuvant를 添加 混合하여 反復注射한 實驗群에서는 그 主要炎症病變의 組織學的 所見이 心內外膜 및 心筋間質內에서 即 心壁全體部位에서 觀察되었으며 中等度乃至 高度의 形質細胞, 好酸球, 單核細胞 및 淋巴球의 浸潤이 主로 小血管周圍性으로 觀察되며 部位에 따라 輕度乃至 中等度の 局所性 心筋變性 및 鬱血과 浮腫을 呈示하고 있어서 이는 一種의 特異한 所謂 心臟의 慢性增殖性炎의 하나라고 理解케 되는 所見들이다.

Cavelti (1947)¹¹⁾는 白鼠와 家兔의 同種心筋組織, 結締組織 혹은 骨骼筋의 食鹽水浮遊液과 殺菌된 Streptococcus를 使用하여 反復注射하여 이 組織에 對한 自家抗體(Auto-antibody)를 證明하고 그 自家抗體에 依한 病變으로 生覺되는 心臟瓣膜, 結締組織, 心筋 및 心囊에 淋巴球, 單核球, 形質細胞 및 小數의 多核白血球 등의 浸潤과 增殖 등을 惹起시켰으므로 류-마티스性熱에서 보는듯한 組織變化를 觀察하였다고 報告하였고 Jaffe 및 Holz (1948)²⁶⁾는 同種心筋組織의 食鹽水浮遊液을 反復注射하므로써 實驗性 過敏性心筋炎을 發生시키는데 成功하였다.

Kaplan (1958)³⁹⁾은 自家心筋抗體를 家兔에서 發生시켰고 Gery 및 Davis (1961)^{29), 30)} 등은 同種心筋組織을 抗原으로 使用 心筋形質內에서 心筋抗體를 觀察하여 Kaplan의 成績을 再確認하였고 Asherson 및 Dumonde (1963)⁵⁾도 白鼠心筋組織을 抗原으로 使用하여 家兔에 反復注射하여 여러程度의 心筋炎을 觀察하였는데 主病

變은 心筋의 變性, 壞死 및 淋巴球 및 組織浸潤과 血管 周圍性變化였다고 한다.

Davies et al (1964)¹⁶⁾은 同種心筋組織과 異種心筋組織을 抗原으로 使用하여 血中の 心筋抗體를 確認하고 上記한 바와 같은 免疫學的 病變을 心臟에서 觀察하였는데 이는 同種 혹은 異種心筋組織이 特定된 組織이나 臟器에만 反應할 수 있는 抗體를 生成할 수 있는 抗原 所謂 臟器特異抗原(Organ Specific antigen)으로 作用하는데 歸因함이라 하였다.

이와 같은 여러 所見 및 實驗成績과 本實驗의 成績을 比較컨데 一致하는 바가 있다고 하겠다.

一般으로 抗原抗體의 結合으로 發生되는 反應은 主로 두가지 方向으로 出現되는데 그 하나는 血清學的 反應이고 또 하나는 生物學的 反應이다. 卽血清學的 反應은 免疫反應의 特徵을 量子的 見地에서 檢出하거나 또는 抗體의 定量等に 利用되고 있다¹⁷⁾.

한편 生物學的 反應은 血清學的 反應이 뚜렷하지 않거나 또는 抗體의 檢出이 不可能할 때 個體에 發生되는 生物學的 反應의 特色을 土臺로 抗體의 存在를 間接的으로 決定할 수 있어 各種의 免疫學的 反應을 基盤으로 한 疾患의 病因論의 解得에 많이 利用되고 있다. 이와 같이 抗原-抗體의 結合으로서 招來되는 反應이 個體에 有利하게 作用할 때 우리는 이를 免疫이라고 말하며 이와 反對로 有害하게 作用할 때 우리는 이를 過敏性 反應이라고 부른다. 過敏性 反應은 흔히 크게 2種으로 分類하는데 그 하나는 Immediate type 이고 다른 하나는 Delayed type 이다. Arthus 現象, Anaphylactic Shock 등은 Immediate type 의 좋은 例로서 이는 그 發生이 急速度로 出現되고, 抗體가 循環血液에서 檢出되며 主로 血管 및 膠原質을 浸害하여 血清을 使用한 受動接種에 可能하고 Histamin, Serotonin 이 遊離된다는 등 特徵을 갖고 있다.

이와 反面에 Delayed type 에 있어서는 그 例를 Tuberculin allergy, 細菌性過敏性, 藥物過敏症, 臟器移植의 拒否現象에서 나타나는 allergy 등에서 볼 수 있는데 그 發生이 遲延되고 抗體는 主로 細胞에 密着하여 있는 關係로 血清內에서 그 檢出이 不可能하며 어떤 組織이든 지 다 侵犯할 수 있으며 受動接種은 반듯이 細胞를 使用하여야만 可能하며 Histamin, Serotonin의 遊離는 없다는 特色을 가지고 있다.

本 實驗에서 다같이 臟器나 組織에 浮遊液 또는 抽出液을 使用하여 發生시킨 實驗의 疾患은 Delayed type (遲延型)의 過敏現象에 起因함은 여러學者에 依해서 이미 證明되었으며 이때 血液中에서 檢出된 抗體는 이때

出現된 病變과는 無關하며 이들 動物은 Tuberculin 型의 皮下反應을 나타내는 것이 알려져 있다. 더욱이 오늘날 이와 같은 疾病에 罹患된 動物의 淋巴球를 使用한 受動接種에 成功하였음은 本實驗과 같은 臟器特異性의 過敏性疾患이 遲延型 過敏性反應에 속함을 더욱 確認해주는 事實이라 生覺된다.

以上の 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의 心炎을 惹起시킬 수 있으며 이러한 心臟의 病變은 非感染性 炎症反應의 하나로서 變性 또는 破壞된 心組織이 自家抗原이 되는 自家免疫性機轉에 依한 所謂 臟器 및 種屬特異性인 遲延型의 慢性過敏性 心炎인듯 하다.

結 論

健康한 雄性白鼠에게 同種及 異種心組織 및 肝組織을 單獨 또는 Adjuvant 와 混合하여 一定期間 皮下組織에 反復注射하여서 心臟 및 全身各臟器組織에 病理組織學的 變化를 觀察하고 檢討하였던바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 全實驗群中 同種 心組織-adjuvant 浮遊液注射群의 大部分例(90%)에서 比較的 顯著하고 意義있는 心臟의 炎症病變을 呈示함을 보며 그 病變의 程度는 處置回數 및 實驗期間이 延長됨에 따라 加重되어 가는듯 하다.

2) 心臟에서 觀察된 特徵的인 主要炎症病變은 心內外膜 및 心筋間質內에서 모두 觀察되며 中等度乃至 高度의 形質細胞, 好酸球, 單核細胞 및 淋巴球의 浸潤이 主로 血管周圍性으로 觀察되고 아울러 部位에 따라 輕度乃至 中等度の 局所性 心筋變性과 鬱血 및 浮腫을 呈示하며 이는 一種의 所謂 心臟의 慢性增殖性炎의 하나라 理解되는 所見이라 하겠다.

3) 同種心組織單獨注射群의 相當數(40%)에서 위와 原則的으로 同一한 炎性所見을 呈示함을 보나 그 病變의 程度는 輕微하며 Adjuvant 單獨注射群과 異種心組織 Adjuvant 浮遊液注射群에 있어서는 그 小數에서 同一한 輕微한 所見을 보이거나 分明한 炎性病變으로 理解키는 不充分하고 生理的 食鹽水注射群 및 心臟代身 異種臟器인 肝臟의 組織浮遊液과 Adjuvant 를 混合하여 注射한 群에서는 別로 特記할 所見이 觀察되지 않는다.

4) 心臟以外 全身 各臟器組織所見으로서는 Adjuvant 自體에 依한 特有한 病變이라 理解되는 輕度の 網狀內被細胞系의 增殖 및 小圓形細胞浸潤이 肺臟, 脾臟, 肝臟, 腎臟 등에서 呈示되며 肝臟 및 腦에서 輕度の 肉芽腫性病變이 觀察된다.

5) 以上の 實驗에 依하여 同種心組織浮遊液에 Adju-

vant를 添加하여 反復注射하여서 白鼠에 實驗의 心炎을 惹起시킬 수 있으며 이러한 心臟의 病變은 非感染性炎症反應의 하나로서 心組織이 自家抗原이 되는 自家免疫性機轉에 依한 所謂 臟器 및 種屬特異性的 慢性過敏性 心炎의 變化인 듯 하다. 그리하여 그 原因이 不明한 某種의 心炎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.

<本 論文을 覽음에 있어 始終 懇曲히 指導 校閱하여 주신 李 濟九 教授님, 李尙國 副教授님께 深甚한 感謝를 드리며 아울러 咸毅根 助教授外 病理學教室 諸賢의 助言과 協調에 謝意를 表합니다.>

ABSTRACT

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

Hyon-Soo Shin, M. D. M. D.
and Chae-Koo Lee, M. D.

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

It is well known that dead or damaged tissue acts as an irritant to the individual and induce an inflammatory lesions, but the mechanism concerning to it is yet unknown.

A study on experimental carditis in male rats induced by repeated injections of homologous (rat) and heterologous (rabbit) heart or liver suspension with or without Freund's complete adjuvant is made as an attempt to produce immunological inflammatory lesion of heart and clarify the nature and significance of this type of lesion as a morphological viewpoint, concerning to a certain chronic disorder of human heart. The results obtained are follows:

1) In the animal group in which homologous heart tissue suspension with adjuvant injected repeatedly, marked histopathological changes, namely, chronic interstitial myocarditis with endocarditis and or epicarditis are observed in the most cases (90%). The lesions consist of a moderate to marked infiltration of lymphocytes, plasma cells, mononuclear cells and

eosinophiles, especially around the blood vessels in interstitium of the myocardium extend to the endocardium and or epicardium, focal in addition a slight to moderate degree of degeneration, necrosis and diffuse edema of muscle fibers are observed in areas.

2) Without adjuvant, the group in which homologous heart suspension only injected repeatedly, showed mild inflammatory changes in 40% of them.

3) The hearts of two animal groups in which heterologous heart tissue suspension with adjuvant or adjuvant only is injected repeatedly, show slight changes of the similar type, but for lesser degree as compared with two preceding groups.

4) While the hearts of the animals group which received liver suspension (instead of heart suspension) with adjuvant, show no inflammatory changes.

5) In other organ tissues, there observed some hyperplasia of reticuloendothelial system, which is considered as the adjuvant effect, and some small lymphoid cell infiltration especially in the lungs, spleen, liver and kidneys and only in the brain and liver, a few non-caseous granulomatous lesions are noted. otherwise, no other particular changes are noted.

6) The above results obtained by this experimentation led the author to the conclusion, which says; Tissue components of the heart might be rendered antigenic by some unknown reasons, and participate directly or indirectly to the pathogenesis and disease process of some chronic inflammatory cardiac lesions through immunological mechanism, i.e. autoimmunity.

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 Technics, 3rd ed., 1968.*
3. Aronson, S.B. & Zweigert, P.: *Immunologic testing in Homoimmune uveitis in the guinea pig. Am J. Ophthol., 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.,*

- 43:12-20, 1962.
5. Asherson, G. L., & Dumonde, D. C. : *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. Immunology* 7:1, 1964.
 7. Behr, A. J. & Tal, C. : *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.* 80:697-706, 1964.
 9. Burnet, F. M. : *The New Approach to immunology. New England J. Med.*, 264:24, 1961.
 10. Cavelti, P. A. : *Studies on Pathogenesis of Rheumatic fever: II. Cardiac lesion in Rat by Means of Autoantibodies to Heart and Connective tissue Arch. Path.*, 44:13, 1947.
 11. 崔丙昊 : 同種 및 異種筋肉과 Adjuvant 反復注射로 인한 家兔組織變化에 關한 研究. 中央醫學 4:475, 1963.
 12. Chytilova, M. & Kuhlhanek, V. : *Skin Autoantibodies and Unsuccessful auto-transplantation following immunization with freeze-dried homologous skin. Plastic Reconst. Surg.*, 26:109, 1960.
 13. Colover, J. & Glynn, L. E. : *Experimental isoimmune adrenitis Immunology*, L:172, 1958.
 14. Crowle, A. J. : *Delayed hypersensitivity in health and disease. Charls C. Thomas, Spring field, 1962.*
 15. Davies, A. M., and Gery, I. : *Auto-immunity in Heart Disease. Biochemical Clin.* 1:19, 1963.
 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. Dornath G. and Landsteiner, K. : *Über Paroxysmale Haemoglobinurie. Muench. Med. Wochschr*, 51:1950, 1094.
 18. Ehrlich, P. and Morgenroth, J. : *Über Haemolysis Berl. Klin. Wochschr* 37:453, 1900.
 19. Ehrenfeld, E. N. : Gery, J.; and Davies, A. M. : *Specific Antibodies in Heart Disease, Lancet* 1: 1138, 1961.
 20. Ferraro, A. and Jervis, G. A. : *Experimental disseminated encephalomyelitis in the Monkey. Arch. Neurol. and Psychiat.* 433:195, 1940.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Freund, J. and McDermott, K. : *Sensitization to horse serum by means of adjuvant. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 49:548, 1942.
 24. Freund, J. and Bontano, M. V. : *The effect of paraffin oil, lanolin-like substances and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheria toxoid and bact. typhosum. J. Immunol.*, 58:325, 1944.
 25. Freund, J., *Sensitiation with organ specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response, J. Allerg.* 28:1829, 1957.
 26. Freund J., : *Effect of paraffin oil and mycobacteria on antibody formation and sensitization. Review. Am. J. Clin. Path.*, 21:645, 1951.
 27. Gelzayd E. R. & Kirsmer: *J. B. Immunological aspects of chronic active hepatitis in young people; A Critical review of the recent literature The Am. J. of the Medical. Sci.* 253:98-109, No. 1, 1967.
 28. Germuth, Jr. and Mckinnon, GIE. *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 Hopkin's Hop.*, 101:13, 1957.
 29. Gery, I. & Davies, A. M. : *Organ specificity of the heart. I. Animal immunization with heterologous heart. J. Immunol.*, 85:351, 1961.
 30. Gery, I. and Davies, A. M. : *Organ specificity of the heart. II., Immunization of rabbit with homologous heart. J. Immunol.* 87:357, 1961,

31. Gould, S.E. : *Pathology of the heart, 1st ed.* Charles C. Thomas, 1953.
32. Glynn, L.E., & Holborow, E.J. : *Auto-immunity and disease.* Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1955.
33. Heyman, W.D., Hackel, D.B., Hackel, D.B., Harward, S., Wilson, S.G. & Hunter, J.L.P. : *Production of nephrotic syndrom in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions.* Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 100:660, 1959.
34. 許格：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.
35. Hurst, E.W. : *The effect of injection normal brain emulsions into rabbits, with special reference to the etiology of the paralytic accident of antirabic treatment.* J. Hyg., 32:33, 1932.
36. Jaffe, R., and Holz, E. : *Experimental allergic myocarditis.* Exp. Med. Surg. 6:189, 1948.
37. 朱石基：同種 및 異種副辜丸組織反復注射에 依한 實驗的 副辜丸炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌 9:2, 1-18, 1968.
38. Kabat, E.A., Wolf, A. and Bezer, A.E. : *Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue and adjuvant.* Science, 104:352-363, 1946.
39. 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.
40. Kaplan, M.H., and Craig, J.M. : *Immunologic studies of Heart tissue: V. Cardiac lesions in rabbits in rabbits associated with auto-antibodies to heart induced by immunisation with heterologous heart.* J. Immunol., 90:725, 1963.
41. 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. —특히 血液腦關과의 關係— 大韓神經外科學會, 1968年 學術大會抄錄集.
42. 金燦玉：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. 大韓病理會, 第19次 學術大會抄錄集 1967.
43. 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, 301-316, 1968.
44. 金泰鎮：同種 및 異種前立腺組織反復注射에 依한 實驗的 前立腺炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌 7:61, 1966.
45. 金勇一：同種 及 異種 胃粘膜組織의 反復注射에 依한 白鼠病變에 關한 實驗的 研究. 서울의대잡지 8권 3호, 1967.
46. Kiresener, J.B. & Glodgrabe, M. & : *Hyper-sensitivity, autoimmunity and the digestive tract.* Gastroenterology, 38:536 1960.
47. Kopeloff, L.M., and Kopeloff, N. : *The production of Antibrain Antibodies in the Monkey.* J. Immunol. 48:297, 1944.
48. Laufer A., Rosenmann, N. and Davies A.M. : *Spontaneous and Experimental Myocarditis. The effect of Freund's Adjuvant on the Heart and other organ.* The Brit. J. of Exp. Path. 47:6, 605-611, 1966.
49. 李尙國：可溶性抗原-抗體複合의 注射에 依한 骨骼 筋皮膚 및 皮下組織의 病理組織學的 變化. 서울大學 校論文集(醫藥系) 第19輯, 1968.
50. Metalinikoff, S. : *Etudes sur La spermatoxine.* Ann. Instr. Pasteru, 14: 577, 1900.
51. Morrison, F., L.R. : *Disseminated Encephalomyelitis Experimentally produced by the Use of Homologous Antigen.* Arch. Neurol., and Psychist., 58:391, 1947.
52. 緒方知三郎：病理組織顯微鏡標本の作り方 手ほどき. 11th ed 南山堂, 東京, 1957.
53. Pullinger and Piere: *Chronic inflammation due to implanted collagen.* J. Path. & Bact. 54:341, 1942.
54. Rheins, M.S. and Burrell, M.S. : *Further-studies on antitissue substances in tuberculous rabbits.* Amer. Rev. Res. Dis. 81:23, 1960.
55. River, T.M. and Schwentker, F.F. : *Encephalomyelitis accompaied by myelin destruction experimentally produced in monkeys.* J. Exp. Med., 61: 689, 1935.
56. Robinson, J.F. and Brigden, W. : *Immunological Studies in Post-cardiotomy Syndrome.* Brit. Med. J. 2:706, 1963.
57. Rose, N.R. Metzgar, R.S. and Witebsky, E. : *Studies on organ specificity. XI. Isoantigens of rabbit pancreas.* J. Immunol., 85:575-587, 1960.

58. Rose, N. R., Taylor, K. B.: *The auto-immune diseases. Med. Clin. North. Am.* 49:675, 1966.
59. Rupp, J. C., Moore, R. D. and Schoenberg, M. D.: *Stimulation of the reticulo-endothelial system in the rabbit by Freund's Adjuvant. Arch. Path.,* 70: 43-49, 1960.
60. 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. 大韓病理學會誌 第19次 學術大會抄錄集, 1967.
61. 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.
62. 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.* 112:187-201, 1960.
63. 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.
64. Uhlenbuth, P.: *Zur Lehre von der Unterscheidung vorsclisedener Eiweissarten Mit Hilfe Spezifische Sera. Fastebr. gohurst. v. Robert Koch, Jena,* 49-74, 1903.
65. Waksman, B. H.: *Auto-immunization and the lesions of auto-immunity. Medicine,* 41:93, 1962.
66. Waksman, B. H. & Adams, R. D.: *A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalitis in the guinea pig and rabbit. Am. J. Path.,* 41:135, 1962.
67. Waldenstrom J.: *Krh. Sonderband* 15,8, 1950.
68. Wilebsky, 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 Carditis)

- Fig. 1** The epicardium of the heart from the animal of group IV in which rat heart Freund's adjuvant were injected shows marked infiltration of lymphocytes, plasma cells, mononuclear cells and a few eosinophiles, especially around the small blood vessels. H-E stain, x 125.
- Fig. 2** The myocardium of the heart from the animal of group IV shows degeneration and necrosis of muscle, surrounding diffuse infiltration of lymphocytes, plasma cells and large mononuclear cells. H-E stain, x 125.
- Fig. 3** The valvular endocardium of the heart from the animal of group IV shows focal endothelial and fibroblastic proliferation with slight infialtration of lymphocytes, plasma cells and a few large mononuclear cells. H-E stain, x100.
- Fig. 4** The heart of group IV shows interstitial infiltration of mononuclear cell, lymphocytes and plasma cells and a few eosinophiles in the myocardium. H-E, stain x 400.
- Fig. 5** The liver of the animal of group I in which only Freund's adjuvant was injected shows a focal granulomatous lesion, composed mainly of epitheloid cells surrounded by a few lymphoid cells. Slight degree of Kupffur cell reaction is noted. H-E, x 125.
- Fig. 6** The liver of group IV shows two dilated central veins and surrounding distended sinusoids. The Kupffur cell reaction is moderate in degree. There are focal slight infiltration of plasmacells, mononuclear cells, lymphocytes and a few eosinophiles in the portal space (right low. H-E stain, x 125.

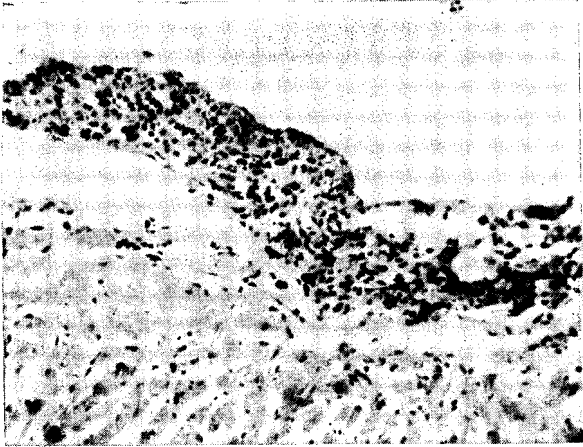


Fig. 1



Fig. 2

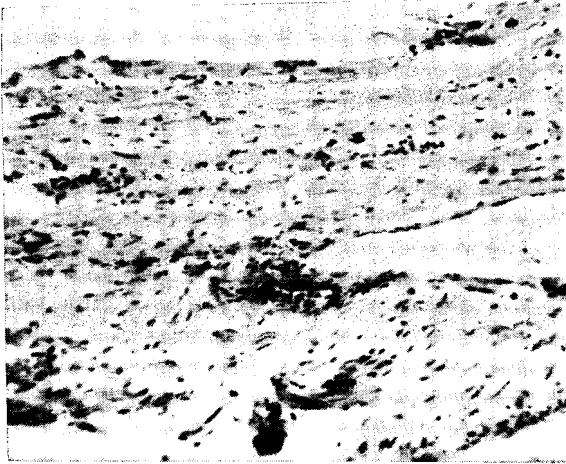


Fig. 3

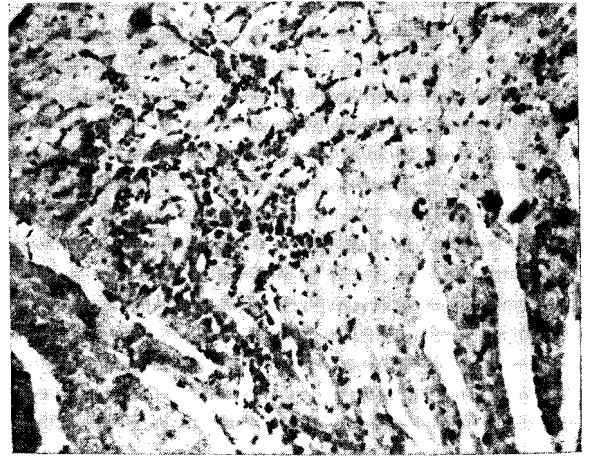


Fig. 4

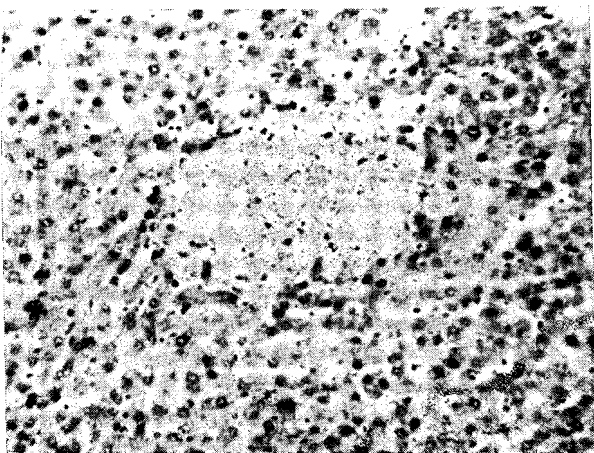


Fig. 5

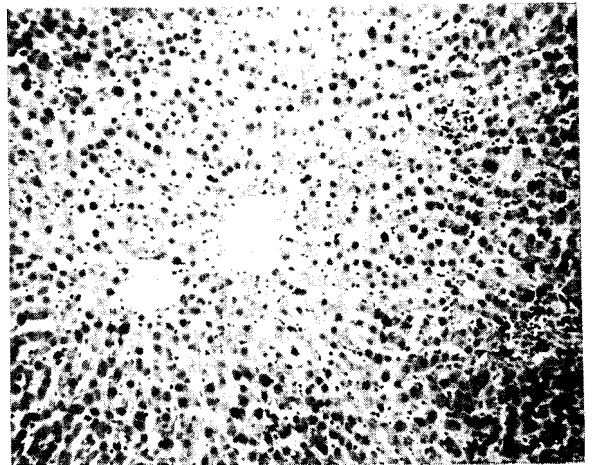


Fig. 6