

# 白鼠에서의 細菌 內毒素에 의한 全身의 SHWARTZMAN 反應의 病理組織學的 研究

## A Histopathologic Study on the Generalized Shwartzman Reaction induced by Bacterial Endotoxin in Rats.

서울대학교 의과대학 내과학교실

(指導: 教授 李文 鎭)

李 弘 揆

### 緒 論

全身의 Shwartzman反應은 細菌 內毒素를 一定한時間間隔으로 2次에 걸쳐 주사할 때, 1次 주사시에는 反應이 거의 없다가, 2次 주사후 심한 出血 및 組織의 壞死가 나타나는 현상을 말하며(Sanarelli, 1924; Shwartzman, 1928; Thomas and Good, 1952), 그 特徵의 病理所見은 腎臟의 兩側 皮質壞死와 血管內의 hyaline thrombi로 알려져 있다. 少量의 大腸菌 內毒素(E. coli endotoxin)를 처음 動物에 靜注하면 특별한 變化가 나타나지 않으나, 8~24時間後 다시 少量을 주사하면 完全한 症候群이 나타난다. 이 Shwartzman反應의 자세한 機轉은 아직 完全히 定立되어 있지 않은 듯 하나, 內毒素가 thrombin을 생성케 하고, 이의 作用으로 생겨난 우선 纖維素가 網狀內被系(reticulo-endothelial system)에서 제거된다. 2次的 內毒素 投與는 이 網狀內被系가 차단된 상황에서 더 爆發的 경과를 취하여 凝血因子的 消耗와 多發性的 纖維素/血小板血栓을 形成하여 組織에 손상을 주게 된다고 생각되고 있다(Lee, 1962; Walsh and Barnhart, 1969).

全身의 Shwartzman反應은 그후 여러 學者들에 의해 人에서 나타나는 汎發性 血管內 凝固(diffuse intravascular coagulation)의 實驗모델로서 생각되어 왔고, (Sharp, 1977) 특히 家兎에서는 凝固因子的 消耗, 多發性 血栓, 組織壞死 및 動物의 死亡 등 汎發性 血管內 凝固의 현상을 일으킴이 인정되었다(McKay and Shapiro, 1958) 물론 이러한 動物實驗의 結果를 人에 바로 적용할 수 있는가는 논란의 대상이 되고 있으나, 動物에서 보는 實驗의 Shwartzman 反應과 유사한 機轉이 人의 汎發性 血管內凝固에서도 일어날 수 있으리라는 점에 대하여는 강력한 증거들이 있다. (Bohle and Krecke, 1959; Sharp, 1977).

動物의 全身의 Shwartzman反應은 주로 예민한 家兎를 이용하여 조사되었으며, 白鼠에서는 Shwartzman反應을 일으키기 어렵거나(Apitz, 1935; Shwartzman, 1937) 일으킬 수 있더라도 늦고 경하며 組織의 變化樣狀도 家兎와 다름이 알려져 있었다(Gronvall and Brunson, 1956; Wong, 1962).

1967년 Sandritter와 Lasch가 白鼠를 대상으로한 細菌 內毒素 쇼크에서의 臟器別 觀察所見은 肺, 肝 및 腸에서 變化가 심하며 副腎에서는 "discrete changes"로 나타나고 있으며, 특히 腦下垂體의 變化를 觀察한 研究는 犬, 토끼, 쥐(rat), 생쥐(mouse), 모르못트, 고양이 등에서도 나타나지 않고 있다.

全身의 Shwartzman反應은 Throtrast의 投與(Lee, 1962)나 cortisone으로 前處置하면(Thomas and Good, 1962; Stafford 등, 1974) 한번의 內毒素 投與에 의해서도 일어나며(準備效果), 흥미로운 것은 임신에서도 이러한 效果가 나타난다는 점이다(Apitz, 1935; Wong, 1962). 임신에서의 準備效果가 나타나는 원인은 미상하며, 女性ホル몬의 作用은 아닌 것으로 報告되고 있다(Phillips 등, 1970).

臨床적으로 汎發性 血管內凝固가 일어나는 경우는 극히 많으며(金, 1978), 그중陰性菌 敗血症(meningococcus, E. coli, Pseudomonas, Klebsiella 등)에서의 그것은 內毒素가 어떤 作用을 하고 있을 것으로 추정되며, 특히 meningococcemia에 의한 兩側 副腎皮質 壞死—Waterhouse-Friderichsen症候群은 全身의 Shwartzman反應의 結果로 오래전부터 해석되고 있다(Ferguson and Chapman, 1948; Bohle and Krecke, 1959). 또한 兩側 腎皮質壞死 및 Sheehan氏 症候群에서는 Shwartzman反應 내지 汎發性 血管內凝固가 그 原因機轉으로 추정되고 있다(Good and Thomas, 1953; Glatthaar, 1962).

國內에서는 汎發性 血管內凝固에 대한 關心이 점차 증가하여 症例報告, 綜說 및 實驗의 發生등이 이미 소

개되고 있으며(김, 1972; 崔동, 1975; 李동, 1977; 김, 1978) 家兎에서의 內毒素 投與効果도 報告되었으나, (李동, 1977) 白鼠에 대한 研究는 아직 없으며, 특히 全身의 Schwartzman反應의 病理組織學的 研究는 없었던 듯 하다.

著者는 첫째 文獻上 그 記錄이 확실치 않은 全身的 Schwartzman反應에서의 腦下垂體 變化를 動物實驗으로 觀察하고, 이때 나타나는 血液學的 變化를 살펴, 임신에서 나타나는 Schwartzman反應의 準備效果가 estrogen등 激素效果에 의하여서인지를 추구하고, 또 이들 反應이 白鼠의 種別差異를 나타내는지를 조사하고자, Fisher 및 Sprague-Dawley種의 임신 혹은 비임신 雌性 白鼠에 大腸菌 內毒素를 0.5~3.0mg씩 1회 내지 24시간

간격으로 2회 投與하는 方法으로 Schwartzman反應을 일으키도록 하여, 그 病理組織學的 所見들을 觀察하여 다음과 같은 成績을 얻어 報告하는 바이다.

### 實驗材料 및 方法

實驗材料: 實驗動物로는 약 150~200gm의 Sprague-Dawley種 및 Fisher種의 雌性 白鼠를 이용하였다. 임신된 白鼠는 合舍하여 3일이 지난 후 雄性 白鼠와 分離觀察하여 임신이 된것을 확인하고, 임신 약 18~20일의 것을 사용하였다. 飼料는 전부 동일한 配合飼料를 사용하였고, 임신된 白鼠는 모두 초임신의 것으로 하였다.

Table 1. Experimental outline of the study, with doses of endotoxin, the number of rats examined and the specific pretreatments.

Group	Subgroup	No. of rats	Doses	Interval	No. of dead	Specific pretreatment
I		3	None			normal female Fisher rats.
II-1	a	3	0.5mg×2	24 hours	0	normal female
	b	3	1.0mg×2		0	Fisher rats
	c	3	3.0mg×2		0	
II-2	a	3	0.5mg×2	24 hours	0	Fisher rats, treated
	b	3	1.0mg×2		0	with 1.0mg of estrogen
	c	2	3.0mg×2		2	weekly, 3 times
II-3	a	3	0.5mg×2	24 hours	0	Fisher rats, treated
	b	3	1.0mg×2		0	with 2.0mg of progesterone
	c	2	3.0mg×2		1	weekly, 3 times
II-4	a	3	0.5mg×2	24 hours	0	Fisher rats, treated
	b	3	1.0mg×2		0	with both estrogen
	c	2	3.0mg×2		1	and progesterone
II-5	a	3	0.3mg×1		1	Pregnant Fisher rats,
	b	3	0.5mg×1		1	at 17~18days of
	c	3	1.0mg×1		3	pregnancy
	d	3	3.0mg×1		3	
III		8	None			cardiac puncture, S-D rats.
IV-1		16	1.0mg×2	24 hours	6*	cardiac puncture, non pregnant S-D rats
IV-2		25	1.0mg×1		8*	cardiac puncture, pregnant S-D rats, at 18~20 days of pregnancy

\*4 out of 6 died within 4 hours and 6 out of 8 died within 4 hours respectively. These animals were excluded for pathologic survey.

E. coli 內毒素는 美國 Difco社의 냉동건조된 E. coli lipopolysaccharide 0127: B<sub>8</sub>을 이용하였으며, 使用시에는 생리적식염수에 희석, 靜脈으로 投與하였다.

estrogen은 Depofemine® (depoestradiol cypionate)를 이용하였고, progesterone으로는 Depoprovera® (medroxy-progesterone)을 이용하였다.

實驗方法：實驗動物은 다음과 같이 分類하였다.

a. Fisher種 白鼠

- I. 正常對照群..... 3
- II. E. coli內毒素 投與群.....45
  - II-1: 對照群..... 9
  - II-2: estrogen前處置群..... 8
  - II-3: progesterone前處置群..... 8
  - II-4: estrogen+progesterone前處置群...8
  - II-5: 임신群.....12

b. Sprague-Dawley種 白鼠

- III. 正常對照群(임신 및 비임신)..... 8
- IV. E. coli內毒素 投與群.....27
  - IV-1: 비임신群.....16
  - IV-2: 임신群.....25

이들 各群의 內毒素 投與量 및 回數, 動物의 死亡 및 前處置 등의 내용을 Table 1.에 요약하였다.

內毒素는 꼬리靜脈을 통하여 bolus로 投與하였고 對象에 따라 24時間後 반복 投與하였다. estrogen 및 progesterone은 各各 1.0 및 2.0mg을 注射器로 定量하여 每週대퇴부에 근육주사하여 3회 投藥後 第4日째에 實驗에 사용토록 하였다.

實驗動物은 마지막 內毒素 投與후 24시간에 도살하였고, 12時間 후 死亡한 것도 病理學的 檢索에 이용하였으나, 1次 주사만으로 死亡하거나, 初期에 死亡한 것은 檢索대상에서 제외하였다.

病理學的 檢索은 肝, 腎, 脾, 肺, 副腎 및 腦下垂體에 대하여 시행하였고, 해당 臟器는 도살 내지 부검후 즉시 切取하여 中性 formalin에 固定한 후, 약 5μ두께로 여러 切片을 만든 후, hematoxylin-eosin染色으로

觀察하였다.

血液學的 檢査는 Sprague-Dawley種 白鼠에서 1mg씩의 E. coli內毒素를, 임신群에서는 1회, 비임신群에서는 24時間 간격으로 2회 投與하고, 各各 30分, 2時間 및 3時間後 또는 2時間 및 3時間後에 心臟穿刺에 의하여 채혈하고, prothrombin time, 部分 thromboplastin 時間(partial thromboplastin time, P.T.T.) 및 血中 纖維素原值를 測定하였다. 이때 血液은 抗凝固劑로서 0.3% E.D.T.A. 0.2cc를 미리 넣은 주사기를 사용하여 채취하고, 잘 흔든 후, 1時間 以內에 prothrombin time은 Quick의 1段階法으로, P.T.T.는 製品會社의 方法에 따라, 纖維素原은 Ware 등의 方法(1947)에 따라 測定하여, prothrombin time은 對照值 時間에 대한 %로서, P.T.T.는 秒로서, 纖維素原은 mg%로서 표시하였다.

實驗成績

Fisher種 白鼠：이 群들 II-1, 2, 3, 4에서의 病理組織學的 所見을 各各 Table 2, 3, 4, 5에 표시하였다. 즉 各各의 臟器에 대하여 血栓形成, 鬱血, 出血, 壞死 및 炎症細胞의 浸潤 등 비교적 全身的 Shwartzman反應을 代表하는 것들로 區分하여, 所見이 暗示의이거나 1/3以下の 比로 나타날 때 1, 2마리 이상에서 나타날 때 +, 심하면서 規則的일 경우 卍로 표시하였다.

正常白鼠에서 아무런 처치를 않고 도살하여 조사한 組織에서는 各臟器에서 非特異的 鬱血이 가끔 觀察된 것 외에 특이한 소견이 없었다. Table 2~5에서 요약된 마와 같이 內毒素를 24時間 간격으로 2회 投與하여 얻은 各臟器別 조직 소견은 瀰漫性으로 나타나는 各臟器의 심한 鬱血, 副腎과 肺의 증등도의 出血 및 때로 觀察되는 肺와 副腎의 壞死 등이었고, estrogen이나 progesterone의 전처치에 의하여 反應이 더 심해지는 증거는 나타나지 않아 이러한 組織變化를 Shwartzman 反應의 結果로 볼 때, estrogen이나 progesterone이 全

Table 2. Pathologic findings of various organs in group II-1

Organ Finding	Pituitary gland			Kidney			Liver			Lung			Adrenal			Intestine			Spleen		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Thrombosis	—	—	—	—	—	±	—	±	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Congestion	+	++	++	+	++	++	+	+	+	++	++	++	+	+	+	—	—	—	+	+	±
Hemorrhage	—	±	+	—	—	—	—	—	+	++	+	—	±	+	—	—	—	—	—	—	±
Necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Infl. cell Infiltration	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 3. Pathologic findings in various organs group II-2

Organ Finding	Pituitary gland			Kidney			Liver			Lung			Adrenal			Intestine			Spleen		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Thrombosis	--	--	±	--	--	±	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	±	--	--	--	--
Congestion	±	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	--	+	+	+
Hemorrhage	--	--	--	--	--	±	--	--	--	±	±	+	+	±	±	--	--	--	--	--	--
Necrosis	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	±	--	--	--	--	--	--	--	--
Infl. cell Infiltration	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 4. pathologic findings in various organs in group II-3.

Organ Finding	Pituitary gland			Kidney			Liver			Lung			Adrenal			Intestine			Spleen		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Thrombosis	±	±	--	±	--	±	+	±	±	--	--	±	--	±	--	--	--	--	--	--	--
Congestion	+	+	+	+	±	+	+	--	+	+	+	+	+	+	--	±	--	--	+	±	+
Homorrhage	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	±	+	±	--	--	--	--	--	--	--	--
Necrosis	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	±	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Infl. cell Infiltration	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 5. pathologic findings of various organs in group II-4

Organ Finding	Pituitary gland			Kidney			Liver			Lung			Adrenal			Intestine			Spleen		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Thrombosis	--	--	--	±	±	--	--	--	--	--	--	--	--	+	--	±	--	--	--	--	--
Congestion	+	+	±	+	+	+	±	±	±	+	+	+	+	+	+	--	--	±	+	+	+
Hemorrhage	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	±	--	--	--	--	--	±	--	±	--
Necrosis	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Infl. cell Infiltration	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 6. pathologic findings of various organs in group II-5.

Finding	Organ	Pituitary gland				Kidney				Liver				Lung				Adrenal				Intestine				Spleen			
		a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
Thrombosis		--	--	--	--	±	--	--	--	±	--	--	--	±	--	±	--	±	--	+	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Congestion		+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	--	±	+	+	+	+	+	+
Hemorrhage		--	--	--	--	--	--	--	--	--	±	±	+	--	--	+	+	+	+	+	+	--	--	--	--	+	--	+	+
Necrosis		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	--	--	--	--	--	--	--	--
Infl. cell Infiltration		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	±	±	--	+	+	±	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

身的 Schwartzman反應에 특이한 영향을 주지 않는다고 생각되었다.

肺에서의 出血은 대부분 肺胞內로의 出血로서 瀰漫性으로 存在하였으나, 때로 限局性으로 나타나기도 하였다. 肝 및 副腎 皮質의 壞死는 불규칙한 凝固壞死樣

狀과 주위의 出血등으로 보아 乏血性原因에 의한 것으로 추정되었다. 血栓은 대개 暗示的인 것으로 경한 것이었으며, 흔히 觀察되지 않았고, Schwartzman 反應의 特徵的인 所見인 腎皮質 絲球體의 纖維素 血栓은 H&E 染色에서나 phosphotungstic-hematoxylin 染色에서도

Table 7. Summary of pathologic findings in endotoxin treated Sprague-Dawley rats(group IV).

	Groups	Findings	Obs/exam.*
IV-1 (Non pregnant rats)	Pit. gland	No specific findings	—
	Kidneys	Mild medullary congestion	1/10
	Liver	Hemorrhagic necrosis, focal-multiple	6/10
	Lungs	Alveolar hemorrhage, focal-diffuse	5/10
	Adrenals	Infarction, cortical mild-severe	4/10
IV-2 (Pregnant rats)	Pit. gland	Focal necrosis	2/11
	Kidneys	Medullary congestion	2/15
	Liver	Hemorrhagic necrosis focal-multiple	9/15
	Lungs	Alveolar hemorrhage focal-diffuse	6/15
	Adrenals	Infarction, cortical mild-severe	6/15

\*Observed/examined.

찾을 수 없었고 기타 장기에서도 동일하였다. 역시 兩側 腎皮質壞死도 발견되지 않았다.

II-5群 즉 임신 白鼠에 內毒素를 단 1회 投與한 경우 그 病理組織學的 所見은 Table 6에서 보는 바와 같이 II群에 비하여 그 變化가 대단히 심하였으며, 主된 病理組織學的 所見은 副腎의 심한 出血凝固性壞死이었고, 本 實驗에서 사용한 E. coli 內毒素의 投與量과 거의 무관하게 나타나는 것 같았다.

이외에 肺 및 肝에 出血 및 鬱血이 심하였으며, 鬱血은 全臟器에서 심하게 觀察되었다. 이 群에서도 全身의 Shwartzman 反應의 特徵의 所見으로 알려진 腎皮質壞死나 纖維素血栓은 觀察 할 수 없었다.

死亡率은 Table 1에 표시한 바 같이 II-5群에서 가장 높았고, II-1, 2, 3, 4群에서 낮았다. 이러한 死亡率은 그 組織學的 變化의 정도와 比例하는 듯한 인상을 얻을 수 있었다. 또한 II群 全體에서, 投與한 內毒素의 量이 0.5mg에서 3mg까지 증가함으로써, 나타나는 組織學的 變化가 점차 심해지는 것을 볼 수 있었다.

Sprague-Dawley種 白鼠：이 群에서의 病變은 基本的으로 Fisher種의 그것과 類似한 듯하였다. 全體의으로 심한 鬱血이 全臟器에 나타났으며, 代表的인 소견은 역시 Fisher種에서와 같이 副腎, 肺 및 肝에서 나타났다 (Table 7).

IV-1群에서 副腎皮質壞死는 40%(4/10)에서 관찰되었고, 역시 울혈과 出血을 동반하였다. 肺에서는 主로 肺胞의 出血이 瀰漫性(때로 局所的)으로 나타났으며 (50%) 肝에서는 局所的인 壞死(60%)와 울혈 및 出血 등이 관찰되었다. 腎臟에서는 輕도의 髓質의 울혈이 있으며 (1/10) 細尿管의 炎症細胞浸潤, 輕도의 壞死내지

上皮細胞의 탈락등이 관찰되었으나, 輕하였으며, 皮質의 壞死나 絲球體內的 纖維素血栓은 거의 관찰되지 않았다. 腦下垂體에서는 울혈외에 특이소견이 없었다.

IV-2群에서의 소견도 IV-1의 소견과 거의 同一하였으나, Table 7에 나타난 바와 같이 肝의 出血—壞死의 發生이 더 흔한 듯 하고, 2마리에서 腦下垂體의 局所的 壞死를 觀察할 수 있었고 때로 細胞融解가 관찰됨이 특이하였다. IV-2群에서 觀察된 各 臟器의 현미경소견은 副圖 1-7에서 보는 바와 같다.

Sprague-Dawley種 白鼠에서 內毒素 1mg을 단독 또는 24시간 간격으로 2회 投與한 후(IV-1 및 IV-2群) 觀察한 血液學的 變動은 Table 8, 9 및 Fig.1과 같았다.

Table 8에서 보는 바와 같이 임신되지 않은 對照白鼠群에서의 prothrombin time은 85~95%, P.T.T.는 25~27초 및 纖維素原은 140~180mg%의 血中值를 나타낸 데 비하여, 內毒素를 1.0mg씩 24時間 간격으로 2회 정맥사주 후 2시간에 prothrombin time은 27~41%로 감소하였고, P.T.T.는 36~37초로 연장되었으나, 纖維素原值에는 별 변동이 없었다. 3시간 후에는 prothrombin time은 27~50%로 2시간치에 비하여 약간 정상화 되는 것 같았으며, P.T.T.도 25~40초로 2시간치에 비하여 회복되는 듯한 경향을 나타내었다. 이때에는 纖維素原值는 별 변동을 나타내지 아니하였다.

임신된 白鼠에 대하여 1mg의 內毒素를 投與하여 30분, 2시간 및 3시간에 測定한 prothrombin time, P.T.T. 및 纖維素原의 血中值는 Table 9, Fig. 2에서 보는 바와 같이 30분에는 특이한 변동이 없었으나, 2~3시간에 약 반수에서 심한 prothrombin time의 감소와 P.T.T.의 연장을 보이고, 심한 저섬유소원혈증을 나타

**Table 8.** Changes in prothrombin time, P.T.T. and plasma fibrinogen after i.v. endotoxin injection in nonpregnant Sprague-Dawley rats(group IV-1)

Group	Case No.	Prothrombin time(%)	P.T.T. (sec.)	Fibrinogen(mg%)
control	1	95	25.5	140
	2	85	25	160
	3	95	26	155
	4	90	27	180
2 hours after endotoxin	5	30	37	178
	6	41	37	178
	7	27	36	150
	8	37	36	158
3 hours after endotoxin	9	41	25	150
	10	41	30	130
	11	27	35	150
	12	41	35	150
	13	50	30	150
	14	30	40	130

**Table 9.** Changes in prothrombin time, P.T.T. and plasma fibrinogen after i.v. endotoxin injection in pregnant Sprague-Dawley rats. (group IV-2)

Group	Case No.	Prothrombin time(%)	P.T.T.(sec.)	Fibrinogen(mg%)
control	1	75	25	180
	2	80	27	155
	3	80	27	135
	4	85	29	138
30 minutes after endotoxin	5	80	22	130
	6	75	28	140
	7	80	26	150
	8	90	26	150
	9	90	28	206
2 hours after endotoxin	10	17	48	30
	11	24	40	122
	12	35	35	55
	13	57	33	150
3 hours after endotoxin	14	35	35	141
	15	80	35	150
	16	40	40	137
	17	62	41	134
	18	24	40	58
	19	19	48	37.5
	20	22	48	58
	21	22	39	58

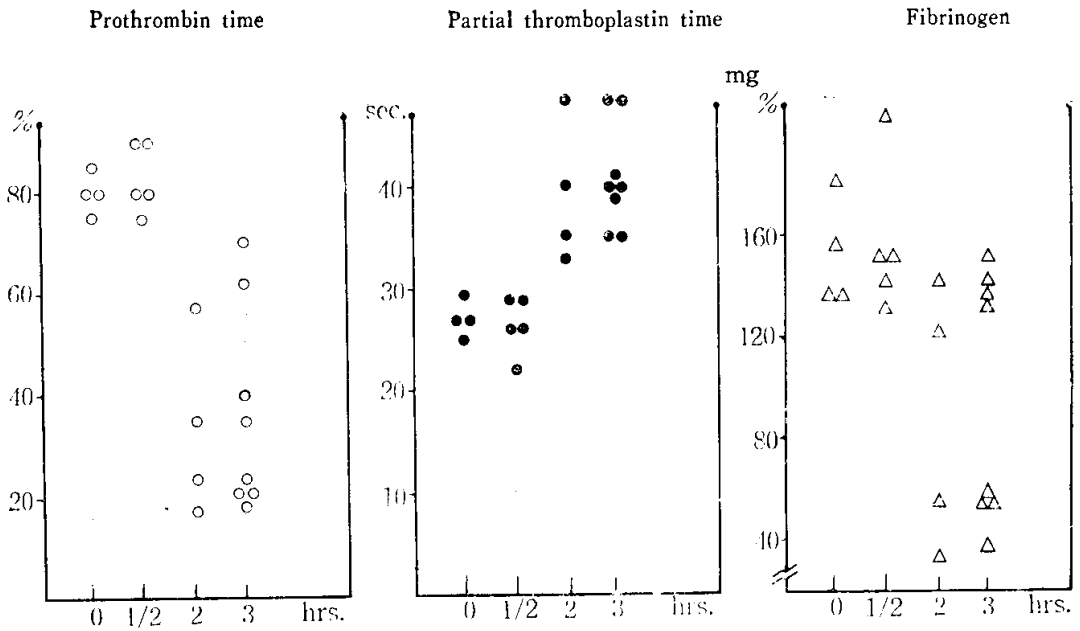


Fig. 1. Serial coagulograms after i.v. endotoxin injection in control and after 30min., 2hrs. and 3hrs. 18~20 days pregnant Sprague-Dawley rats.

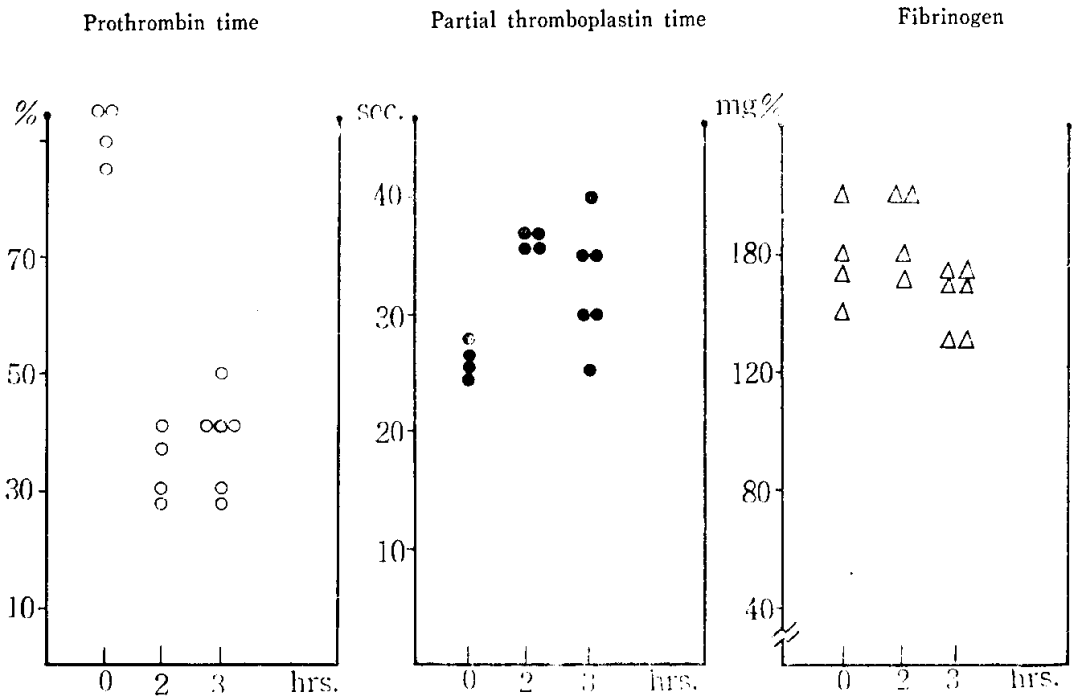


Fig. 2. Serial coagulograms after i.v. endotoxin injection in control and after 2 to 3 hours. Normal Sprague-Dawley rats.

념을 관찰할 수 있었다.

### 考 按

Sanarelli(1924)와 Schwartzman(1928)에 의하여 처음 全身의 Schwartzman反應(Sanarelli-Schwartzman反應)이 記述된 후, 이 현상에 관하여 많은 研究가 있었다. 細菌內毒素를 適當한 時間 間격으로 2회 投與하면 1회 投與時에는 조직변화가 거의 없다가 2회 投與後에는 特徵的인 病理學的 所見(Thomas and Good, 1952) 즉 腎臟의 兩側 皮質壞死와 纖維素 血栓이 나타나게 된다.

이러한 特徵的 變化가 나타나는 原因은 대개 McKay 등(1958)의 주장과 같이 血液凝固因子の 活性化로써 起因되며, 組織病變은 根本的으로 栓塞性的인 것으로서 섬유소와 血小板의 덩어리가 小血管을 막기 때문에 밀어지고 있다.

최근 Sharp(1977)가 요약한 內毒素가 血液凝固에 미치는 영향을 보면,

1) 內毒素는 factor XII를 直接 또는 kinin내지 補體系의 活性化를 통한 間接的인 機轉으로 活性化시킬 수 있고,

2) 內毒素는 비록 사람의 血小板을 凝集시키는 능력은 없으나, 血小板膜을 손상시키고, 5 hydroxytryptamine(serotonin)과 adenine nucleoside 및 血小板 第3因子를 유리하여, 血小板을 어느정도 活性化시킬 수 있으며,

3) 白血球가 없는 動物에서는 內毒素의 効果가 나타나지 않음으로 보아, 白血球가 血液凝固因子を 유리하지는 않으나, 內毒素의 運搬體가 되거나, 複合體로써 광범위한 內被細胞의 손상 또는 血液凝固機轉의 活性化를 일으키는데 白血球가 관여하리라 생각되고 있고,

4) 內毒素가 直接 fibrin monomer에 作用하여 微小血栓(microthrombi)을 만들고, 이것은 heparin으로 抑制되지 않아, 汎發性 血管內凝固과 같은 현상을 일으킨다고 한다.

Lee(1962)에 의하면 全身의 Schwartzman反應에서는, 보통 內毒素의 作用으로 생긴 fibrin이 體內的인 방어기구인 網狀內被系에 의하여 쉽게 除去되어 계속되는 反應을 일으키지 않는데 비하여, 1회의 內毒素 주사에 의하여 생긴 fibrin등으로 網狀內被系가 遮斷된 후, 2次 內毒素가 體內에 들어가면 血管內凝固機轉이 活性化되어 fibrin이 생기고, 또 계속 血中에 오래 지속하며, 이것이 纖維素/血小板 덩어리를 이루어 最終 循環(terminal vascular bed)에 沈着되어 組織損傷을 초래

한다고 한다. 물론 이 경우 二次性 섬유소 溶解機轉은 前記한 바와 같이 內毒素에 의하여 抑制되고 있다. 한편 Gaynor등(1970)은 E. coli內毒素를 家兎에 投與하면 內被細胞가 血中으로 脫落하여 순환하게 되며, 白血球 및 血小板의 各各적 減少가 생기고, 大動脈에서 內被細胞의 直接的인 損傷이 관찰되는 사실등으로 보아, 內毒素에 의한 內被細胞에의 直接的인 損傷이 全身의 Schwartzman反應의 原因으로 중요하다고 지적하였다.

이러한 機轉에 의하여 全身의 Schwartzman反應에서, 汎發性 血管內凝固의 全現象을 觀察할 수 있어서 汎發性 血管內凝固를 이해하는 動物實驗 모델로 광범위하게 조사되었다. (McKay and Shapiro, 1958)

사람에서의 汎發性 血管內凝固는 광범위한 臨床狀態에서 凝固因子の 消耗과 血小板의 減少를 가져오면서, 血液凝固機構와 섬유소용해계의 變化를 일으키는 症候群으로 要約된다. 이의 診斷은 대개 低血小板血症, prothrombin time 및 P.T.T.의 延長 및 低纖維素血症이 있는 出血性 傾向의 경우, 가능하며 특히 Fi점사와 thrombin time 및 euglobin lysis time 등이 해당하는 소견을 나타내면 확실히 할 수 있다. (Colman 등, 1972).

1957년 McKay와 Shapiro가 행한 家兎에서의 內毒素에 의한 全身의 Schwartzman反應에서의 血液凝固學的인 變化를 보면, 血小板, 白血球의 감소와 二次性 섬유소용해는 各各적인 變化를 나타내, 凝固時間, 血中 섬유소원 및 prothrombin time 등은 4時間후에 최저치에 도달하였다.

著者の 성적은 種(species)의 차이와 白鼠에서 Shwartzman反應이 일어나기 어렵다는 점등으로 直接 비교하기 어려우나, prothrombin time 및 P.T.T.가 비임신群에서 2~3시간후 감소하고, 섬유소원치는 變化가 없는 것으로 나타나 이때 代價된 汎發性 血管內凝固가 일어나 있었을 가능성을 암시하며, 특히 임신群에서는 약 만수에서 심한 prothrombin time, P.T.T. 및 섬유소원의 減少를 2~3시간에 나타난 점은 汎發性 血管內凝固가 진행되고 있음을 나타내는 증거라고 하겠다. Phillips등(1968)이 白鼠에서 內毒素投與 24시간후 profibrinolysin 血中値가 낮아짐을 관찰하여, 先行한 汎發性 血管內凝固機轉이 있었음을 암시한 것은 著者の 成績과 부합하며, 本 實驗에서 비록 全身의 Shwartzman反應에 특이한 腎皮質壞死와 纖維素血栓이 없었음에도 불구하고, 觀察된 病理組織學的 所見이 全身의 Schwartzman反應의 結果라고 해석하는데 강력한 증거라고 할 수 있었다.



全身의 Schwartzman反應이 나타나는 것은 實驗動物에 따라 다르며, 家兎는 극히 예민한데 비하여 白鼠에서는 잘 일어나지 않거나(Apitz, 1935; Stafford 등, 1974) 網狀內被系가 遮斷된 경우(Gronvall and Brunson, 1956) 지속적인 內毒素의 投與(Shoendorf 등, 1971) 및 임신에서만(Wong, 1962) 나타난다고 한다.

Wong (1962)은 임신된 白鼠에서 Schwartzman反應을 일으킨 바 26%에서 腎皮質壞死를, 47%에서 腎絲球體의 纖維素 침착을 관찰할 수 있었다고 하였다. 著者は Wong과 거의 同一한 實驗에서 Fisher種 및 Sprague-Dawley種 白鼠에서 이러한 特徵的 Schwartzman反應의 病理組織學的 所見을 발견하지 못하여 큰 차이를 보였다.

그러나 최근 Bergstein 등(1945)은 임신된 白鼠에서 內毒素을 投與한 후 4時間후에는 19마리중 16마리에서 絲球體의 纖維素가 관찰되었으나, 24시간 후에는 12마리중 2마리에서만 纖維素가 있었고, 48시간 후에는 12마리중 한 마리에서도 纖維素가 관찰되지 않고 腎의 病變은 없었다고 보고하였고, 이것은 白鼠에서의 섬유소 용해 活性이 腎絲球體에서 훨씬 높기 때문이라고 하였다.

著者が 腎臟에서 아무런 所見을 얻지 못한 것은 本實驗에서 腎組織을 검사한 시간이 대개 12시간 이후이었던 데 있었던 것 같으며, 이미 생긴 纖維素血拴이 강한 섬유소 溶解機轉에 의하여 제거되었다고 생각할 수 있다.

한편 Fisher種 및 Sprague-Dawley種에서의 內毒素投與에 의한 特徵的 全體의 組織變化는 鬱血이 심하며 副腎, 肝, 肺 등의 順으로 出血 및 壞死가 나타난 것이었으며, 특히 임신群에서 種(strain)의 차이없이 심하였던 것이다.

Fisher種의 임신群에서는 特徵적으로 副腎의 壞死가 規則적으로 나타났고 肺와 肝에서 각각 瀰漫性 내지 限局性으로, 특히 肝에서는 central vein을 中心으로 出血, 壞死가 관찰되었다. 이러한 組織變化는 역시 腎皮質壞死나 纖維素血拴이 관찰되지 않음에도 불구하고 Schwartzman反應이 作用하였으리라 생각되었다. 또한 Wong의 實驗結果를 세밀히 관찰하면, Sprague-Dawley種의 임신白鼠에 0.5~3.0mg의 E. coli lipopolysaccharide 0127:B8을 投與하여 34마리중 3마리에서 副腎皮質壞死, 10마리에서 出血을 기록하고 있으며, 이 경우 壞死가 있을 때에는 꼭 纖維素血拴이 관찰되었으며, 반대로 腎皮質壞死 내지 纖維素血拴과 副腎壞死는 항상 동반하지는 않고 있다.

著者の 成績에서 腎皮質壞死나 腎의 纖維素血拴이 觀察되지 않았음에도 불구하고 副腎壞死가 심하였음은 Sprague-Dawley種에 대한 實驗에서도 同一한 점으로 보아 種의 특수성으로 해석하기는 어려운 듯 하다. 副腎의 出血 내지 壞死가 있을 경우, 副腎의 血拴이 가끔 관찰된 점이나, 壞死의 樣狀이 乏血性的 것임으로 보아, 著者が 관찰한 副腎의 變化가 Wong이 주장하듯이 全身的 Schwartzman反應의 結果 나타난 小血拴에 의한 二次的인 것으로 해석할 수 있을 것 같다. 즉 Fisher種에 대한 內毒素 投與實驗은 白鼠에서의 全身的 Schwartzman反應의 主病變이 副腎에 나타남을 本實驗은 말하고 있다고 결론지을 수 있다. 한편 Sprague-Dawley種에서도 腎에서의 變化는 髓質의 경한 鬱血이 관찰된 외에 皮質壞死와 纖維素血拴이 관찰되지 않았고, 肝, 肺 및 副腎의 出血 및 壞死가 관찰되었으며, 특히 副腎의 壞死는 기타 장기에 비하여 광범위하고 심한 점이 인상적이었다. 이러한 소견에서 비임신群과 임신群에서 큰 차이를 나타내지 않은 점이 Fisher種의 결과와 다른 것이었으나, Shoendorf 등(1971)이 Schwartzman反應의 감수성이 여름에 강하고 겨울에 둔감하다는 사실을 기록한 것을 감안하면, Fisher種에 대한 實驗이 겨울에, Sprague-Dawley種에 대한 實驗이 여름에 진행되었기 때문에, 이미 감수성이 예민한 임신群에서 보다 둔감한 反應을 나타낼 비임신群에서 더 큰 차이를 나타낸 결과로 해석될 수 있다.

一般的으로 全身的 Schwartzman反應이 우선 準備的(preparative)量을 1次 投與하고, 誘因性(provocative)量을 다시 投與할 때 나타나는 사실을 볼 때, 임신된 白鼠에서의 심한 組織變化는 임신이 全身的 Schwartzman反應에 대한 感受性を 증진시킨다는 Wong(1962)과 Apitz(1935)의 관찰들과 일치하였다.

白鼠에서의 임신중 生理的 estrogen 및 progesterone의 生成量은 各各 0.5 $\mu$ g-day 및 5mg/day 정도로 알려져 있다(Kim and Kalkhoff, 1975; Yoshinega 등, 1969) 本 研究에서 estrogen을 1mg씩 매주 投與한 것은 임신에 대비할 정도로 충분한 것이나, progesterone의 量은 약간 적은 듯 하다. 주로 estrogen계제인 경구피임제가 血拴性 疾患의 頻度を 높이고(Inman and Vessey, 1968) 임신이 Schwartzman反應의 감수성을 증진시키는 점에 착안한, 女性호르몬의 Schwartzman反應에 관한 效果의 研究 成績은 이러한 女性호르몬이 全身的 Schwartzman反應의 감수성을 증진시키지 않음을 보여주었고(Bohle and Krecke, 1959), 著者도 그 組織變化가 estrogen을 投與하지 않은 白鼠에서와 유사하여, 同一한 결론을 얻

을 수 있었다. Bohle과 Krecke(1959)는 임신의 影響을 태반에서 thromboplastin樣 物質이 血中으로 계속 流出되어 網狀內被系를 遮斷하기 때문이라고 해석하고 있다.

이번 研究에서 인은 各 臟器別 病理組織學的變化는 主로 感受性이 증진된 白鼠에서 나타나는 副腎皮質壞死로 要約할 수 있다. 이러한 副腎皮質壞死는 이미 家兎의 全身의 Schwartzman反應에서도 기술되고 있으며 (Ferguson and Chapman, 1948; Jones and Loring, 1951; Margaretten and McAdams, 1958) 사람에서 보는 meningococemia에서 나타나는 Waterhouse-Friderichsen 症候群과 동일한 것으로 추정되고 있다. 또한 Bohle와 Krecke(1959)는 meningococemia 및 產科例들을 중심으로 사람의 Schwartzman反應樣 現象을 관찰하면서, meningococemia外에서도 副腎壞死를 관찰하고 있다.

한편 本 研究에서 腦下垂體는 대부분 특이한 소견을 보이지 않았고, 단지 妊娠된 Sprague-Dawley種 白鼠에서만 細胞融解와 限局性 壞死를 나타내었다. 사람에서 보는 Sheehan症候群의 發生機轉에 汎發性血管內凝固 내지 Schwartzman反應이 관여하리라는 추정이 많고, 腦下垂體의 해부학적 여건으로 보아, Sheehan이 주장한 바와 같이 動脈의 경련에 의한 壞死가 일어나기 어려운 점에서, 本實驗에서 腦下垂體에 경도이나마 세포용해와 壞死가 일어남을 觀察한 것은 Schwartzman反應 내지 汎發性 血管內凝固機轉이 이 症候群의 發生에 어떤 原因을 제공하리라는 示唆(Bohle and Krecke, 1959; Gold and Librach, 1957)를 뒷받침하는 것으로 믿어진다.

Sheehan症候群이 Schwartzman反應에 의해 發生하고 이때 副腎의 壞死가 나타날 수 있으면, Sheehan症候群에서의 病變은 腦下垂體에 局限되는 것이 아니며, 副腎의 變化 내지 腎皮質壞死등과 同伴되어 나타날 가능성이 있으며, 이 가능성은 앞으로 조사될 가치가 있으리라 여겨진다. 또한 臨床的으로 汎發性 血管內凝固 내지 Schwartzman反應을 일으키는 것으로 믿어지는 疾患에서 steroid치료는 동반될 수 있는 副腎皮質壞死를 치료하는데 重要한 역할을 하리라고 믿으며, 실제 그 陰性菌 敗血症에서 이제까지 非特異的 療法으로 생각되는 steroid療法이 때로 特異的 治療가 될 가능성을 제시한다고 하겠다.

### 結 論

著者は 細菌內毒素 投與에 의하여 나타나는 全身의 Schwartzman反應을 조사하기 위하여 Fisher 및 Sprague-Dawley種 白鼠 各 48마리 및 35마리에 대하여 E.coli lipopolysaccharide 0127:B<sub>8</sub>을 0.3~3.0mg, 1회 또는 24시간 간격으로 2회 白鼠에 투여하고, 各 臟器의 病理組織學的 所見을 觀察하였으며, Sprague-Dawley種에서는 prothrombin time, 部分 thromboplastin 時間 및 纖維素原의 血中值를 測定하여 다음의 成績을 얻었다.

1. 白鼠의 全身의 Schwartzman反應에서 나타나는 主所見은 副腎皮質壞死이었고, 肝 및 肺에서도 出血 및 壞死가 觀察되었다.

2. 白鼠에서의 內毒素에 의한 Schwartzman反應은 妊娠群에서 증진되어 있었으며, estrogen의 투여에 의하여 正常 白鼠의 組織反應을 증진시킬 수 없었다.

3. 白鼠의 種 사이의 차이는, Fisher種 및 Sprague-Dawley種 사이에서는 發見되지 않았다.

4. 白鼠의 腎臟에서 大腸菌 內毒素 투여 24시간후 Schwartzman反應의 特異的인 皮質壞死 내지 纖維素 血栓은 觀察되지 않았다.

5. Sprague-Dawley種 妊娠白鼠에서 內毒素의 투여에 의하여 腦下垂體의 限局的인 細胞 용해 또는 壞死가 나타남을 관찰할 수 있었다.

6. 妊娠 Sprague-Dawley種 白鼠에서, 內毒素 투여 후 prothrombin time, 部分 thromboplastin 時間 및 血中 纖維素原 値는 심한 減少를 나타내어, 汎發性 血管內凝固와 비슷한 양상을 보였고, 非妊娠群에서는 중등도의 部分 thromboplastin 時間의 연장만이 관찰되어, 妊娠時에 비하여 경한 反應을 나타내었다.

이상의 결과 白鼠에서의 全身의 Schwartzman反應은 家兎와 달리 그 特徵的 變化가 腎臟에 있지 않으며, 副腎이 가장 심하고 肝 및 肺에 중등도의 變化를 보이며 初期에 汎發性 血管內凝固가 일어남을 추정할 수 있었다. 副腎의 變化 및 腦下垂體의 壞死는 사람에서의 Waterhouse-Friderichsen症候群 및 Sheehan症候群과 全身의 Schwartzman反應과의 관계를 암시하였다.

<이 研究을 완성하는 동안 Fisher種 白鼠를 제공하고 또 도와주신 원자력병원 尹鏞求先生님 및 교실원과 病理組織을 해석하는데 도움을 주신 서울大學校 醫科大學 病理學敎室 金勇一敎授님, 池堤根敎授님, 강신광, 박성희양선생님, 動物實驗室 김남수씨 및 血液檢査를 도와 준 臨床病理科의 정양에게 감사드린다. 그러나 무엇보다

다도 이 論文을 完成토록 힘과 지혜를 주신 恩師 李文鎬教授님과 高昌舜教授님께 깊이 감사드리는 바이다.

## ABSTRACT

### A histopathologic study on the generalized Schwartzman reaction induced by bacterial endotoxin in rats

Hong Kyu Lee

Department of Internal Medicine, College of  
Medicine, Seoul National University  
(Director Prof. Munho Lee, M.D., Ph.D.)

To study the generalized Schwartzman reaction induced by endotoxin injection in the rats, 48 Fisher and 35 Sprague-Dawley strain rats were observed for their histopathologic findings of the tissues, 12~24 hours later the i.v. *E. coli* lipopolysaccharide 0127: B<sub>8</sub> (0.3~3.0mg single or twice 24 hours apart) bolus injection. In the Sprague-Dawley rats, prothrombin time, partial thromboplastin time and plasma fibrinogen levels were determined after endotoxin injections in the blood obtained by the cardiac puncture.

Following were the results:

1. Main histopathologic findings observed in this particular study were those of adrenal cortical infarction/necrosis, focal necrosis and/or diffuse or focal hemorrhage of the liver and lungs.

2. Schwartzman reaction of the rats was more enhanced in the pregnant rats than the nonpregnant rats, and estrogen pretreatment failed to enhance the reaction.

3. There were no differences between the Fisher and Sprague-Dawley rats in their generalized Schwartzman reactions induced by endotoxin.

4. It was unable to detect the characteristic findings of the generalized Schwartzman reaction, bilateral cortical necrosis of the kidneys and the fibrin thrombi in these rats, although substantial evidence suggested the presence of the generalized Schwartzman reaction.

5. In two pregnant Sprague-Dawley rats, treated with endotoxin, focal pituitary necrosis was observed.

6. 2~3 hours later the endotoxin injection, prothrombin time, partial thromboplastin time and plasma fibrinogen levels were prolonged or decreased marke-

dly in the pregnant Sprague-Dawley rats, suggesting the picture of diffuse intravascular coagulation, but the prothrombin time and partial thromboplastin time were moderately prolonged in the nonpregnant rats and the plasma fibrinogen levels were not altered in these rats.

These results suggest that the main feature of the generalized Schwartzman reaction in the rats, especially in the susceptible pregnant rats, were adrenal cortical infarction, focal or diffuse hemorrhagic necrosis of the liver and the lungs, sparing the kidneys, where characteristic findings usually occur in other animals. Associated coagulation abnormalities in this reaction suggest the presence of disseminated intravascular coagulation.

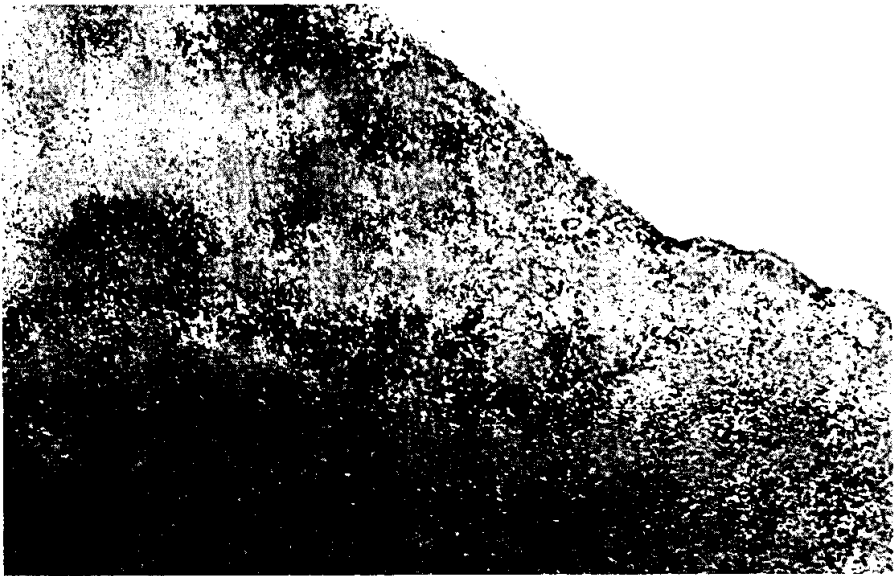
Adrenal cortical necrosis and the alterations of the pituitary gland observed in this experiment suggest the possible implication of the generalized Schwartzman reaction in the Waterhouse-Friderichsen syndrome in man and probably in the Sheehan's syndrome.

## REFERENCES

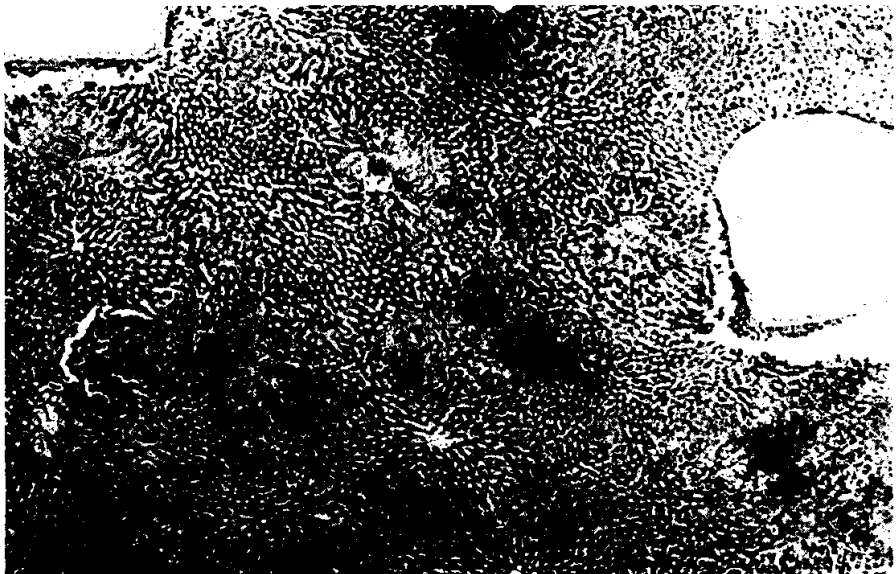
- 김경석 : 범발성 혈관내 응혈. 大韓內科學會雜誌, 15:1, 1972.  
金吉英 : 血管內凝固症候群의 最新知見. 大韓血液學會雜誌, 12:97, 1977.  
金東洵 : 범발성 혈관내 응고증, 대한내과학회잡지, 21:724, 1978.  
李朋九, 崔麟坡, 金東式 : 持續的 *Endotoxin* 注入이 家兔에 미치는 影響에 關한 研究. 연세의대 논문집, 10:89, 1977.  
趙漢翊 : 瀰漫性 血管內 凝固亢進에 關한 研究. 서울의대잡지, 13:185, 1972.  
崔康元, 金柄國, 崔震守, 趙京三, 李正相, 李文鎬, 崔玲姬, 金相仁, 李正彬 : 汎發性 血管內 凝固症의 臨床의 觀察. 大韓內科學會雜誌, 18:128, 1975.  
Apitz, K.: *Studies of the generalized Schwartzman phenomenon. J. Immunol.*, 29:255, 1935.  
Bergstein, J.M., J.R. Hoyer. and A.F. Michael Jr.: *Glomerular fibrinolytic activity following endotoxin-induced glomerular fibrin deposition in the pregnant rat. Amer. J. Path.* 75:195, 1974.  
Bohle, A. and H.J. Krecke: *Über das Sanarelli-Shwa*

- rtzman-Phänomen (Sog. generalisierte Shwartzman-Phänomen) des Menschen. *Klin. Wochenschr.*, 37:803, 1959.
- Colman, R.W., S.J. Robboy, and J.D. Minna: *Disseminated intravascular coagulation. (D.I.C.) An approach. Amer. J. Med.*, 52:679, 1972.
- Ferguson, J.H. and O.D. Chapman: *Fulminating meningococcal infections and the so-called Waterhouse-Friderichsen syndrome. Amer. J. Path.*, 24:763, 1948.
- Gaynor, E., C. Bouvier and T.H. Spaet: *Vascular lesions: possible pathogenetic basis of the generalized Shwartzman reaction. Science*, 170:986, 1970.
- Glatthaar, E.: *Zur Frage der Beziehung zwischen geburtshilflicher Koagulopathie und postparturaler Hypophosphovorderlappennekrose. Geburts Frauenheilk.*, 22:1242, 1962.
- Gold, E.M., and S. Librach: *Sheehan's syndrome following proved and treated afibrinogenemia. A case report. Amer. J. Obst. Gynec.*, 74:190, 1957.
- Good, R.A. and L. Thomas: *Studies on the generalized Shwartzman reaction. J. Exp. Med.*, 97:781, 1953.
- Gronvall, J.A., and J.G. Brunson: *The generalized Shwartzman reaction in rats, A.M.A. Arch. Path.*, 62:324, 1956.
- Inman, W.H., and M.P. Vessey: *Oral contraceptives and prophylaxis of thromboembolism. Brit. Med. J.*, 2:193, 1968.
- Jones, D.B., and W.E. Loring: *Glomerular thrombosis. Amer. J. Path.*, 27:841, 1951.
- Kim, H.J. and R.E. Kalkhoff: *Sex steroid influence on triglyceride metabolism. J. Clin. Invest.*, 56:888, 1975.
- Lee, L.: *Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction. J. Exp. Med.*, 115:1065, 1962.
- Margaretten, W., and A.J. McAdams: *An appraisal of fulminant meningococemia with reference to the Shwartzman phenomenon. Amer. J. Med.*, 25:868, 1958.
- McKay, D.G., W. Margaretten and I. Csavossy: *An electronmicroscopic study of the effects of bacterial endotoxin on the blood vessels. Lab. Invest.*, 15:1815, 1966.
- McKay, D.G. and S.S. Shapiro: *Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. 1. In vivo (generalized Shwartzman reaction) J. Exp. Med.*, 107:353, 1958.
- Phillips, L.L., W. Margaretten and D.G. McKay: *Changes in the fibrinolytic enzyme system following intravascular coagulation induced by thrombin and endotoxin. Amer. J. Obst. Gynec.*, 100:319, 1968.
- Phillips, L.L., F.J. Calhoun and H.B. Soloway: *Failure of mestranol alone or with norethynodrel to prepare for the generalized Shwartzman reaction in rats. Amer. J. Obst. Gyn.*, 107:210, 1970.
- Sanarelli, G.: *Ann. Inst. Pasteur.*, 38:11, 1924 (Cited from Ref. 7)
- Sandritter, W. and H.G. Lasch: *Pathologic aspects of shock. in "Methods and Achievements in Experimental Pathology" ed. Bajusz, E. and Jasmin, G. vol. 3 pp. 86 S. Krager, Basel & New York 1967.*
- Sharp, A.A.: *Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Brit. Med. Bull.* 33:265, 1977.
- Shoendorf, H.T., M. Rosenberg and F.K. Roller: *Endotoxin induced disseminated intravascular coagulation in nonpregnant rats. Amer. J. Path.* 65:51, 1971.
- Shwartzman, G.: *A new phenomenon of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 25:560, 1928.
- Shwartzman, G.: *Phenomenon of Local Tissue Reactivity. New York, 1937: Paul B Hoeber, Inc., pp. 139.*
- Stafford, B.T., S.I. Rapaport and S.M.C. Shen: *The effects of infusion of thrombin or endotoxin in rabbits treated with cortisone. Thromb. Diath. Haemorrh. (Stuttg)* 34:159, 1974.
- Stetson, C.A. Jr.: *Studies on mechanism of Shwartzman phenomena, certain factors involved in production of local hemorrhagic necrosis. J. Exp. Med.* 93:489, 1951.
- Thomas, L. and R.A. Good: *Studies on the generalized Shwartzman reaction. 1. General observation concerning the phenomenon. J. Exp. Med.* 96:605, 1952.
- Thomas, L. and R.A. Good: *The effects of cortisone on the Shwartzman reaction. The production of lesions*

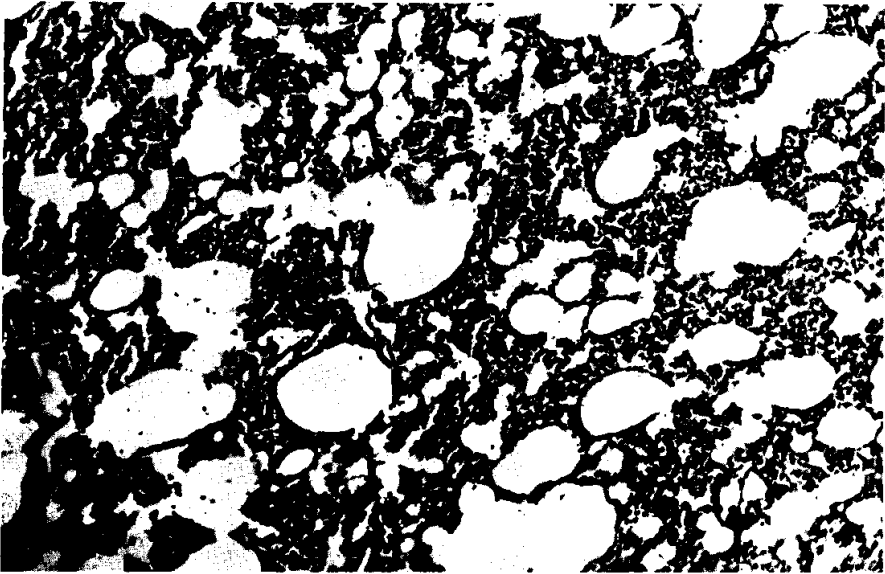
- resembling the dermal and generalized Shwartzman reaction by a single injection of bacterial toxin in cortisone treated rabbits. J. Exp. Med.* 95:409, 1962.
- Walsh, R.T. and M.I. Barnhart: *Clearance of coagulation and fibrinolysis products by the reticuloendothelial system. Thromb. Diath. Haemorrh. (Stutig) suppl. no. 36, pp. 83, 1969.*
- Ware, A.G., M.M. Guest and W.H. Seegeas: *Fibrinogen: With special reference to its preparation and certain properties of the product. Arch. Biochem. Biophys.* 13:231, 1947.
- Wong, T.C.: *A Study on the generalized Shwartzman reaction in pregnant rats induced by bacterial endotoxin. Amer. J. Obst. Gyn.* 84:786, 1962.
- Yoshinega, K., R. Hawkins and J.F. Stocker: *Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the estrus cycle and pregnancy. Endocrinology* 85:103, 1969.



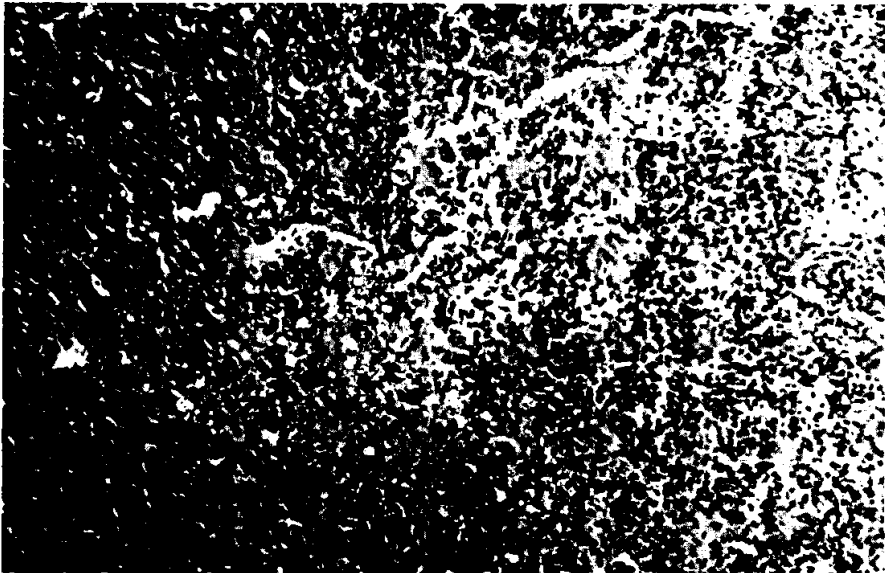
**Plate 1.** Massive adrenocortical infarction with peripheral rim of hemorrhage. (H&E,  $\times 40$ )



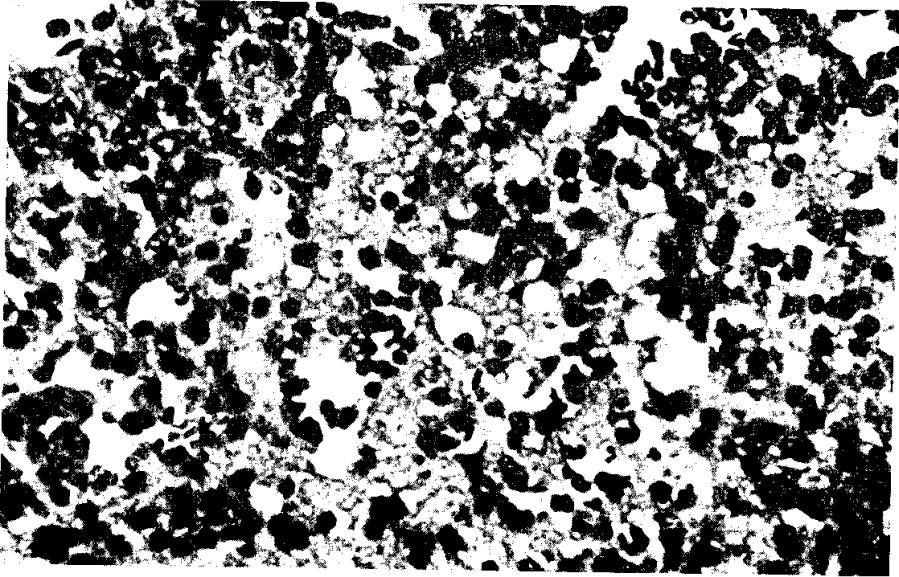
**Plate 2.** Multiple hemorrhagic necrosis of hepatic parenchyma with haphazard distribution. (H&E,  $\times 40$ )



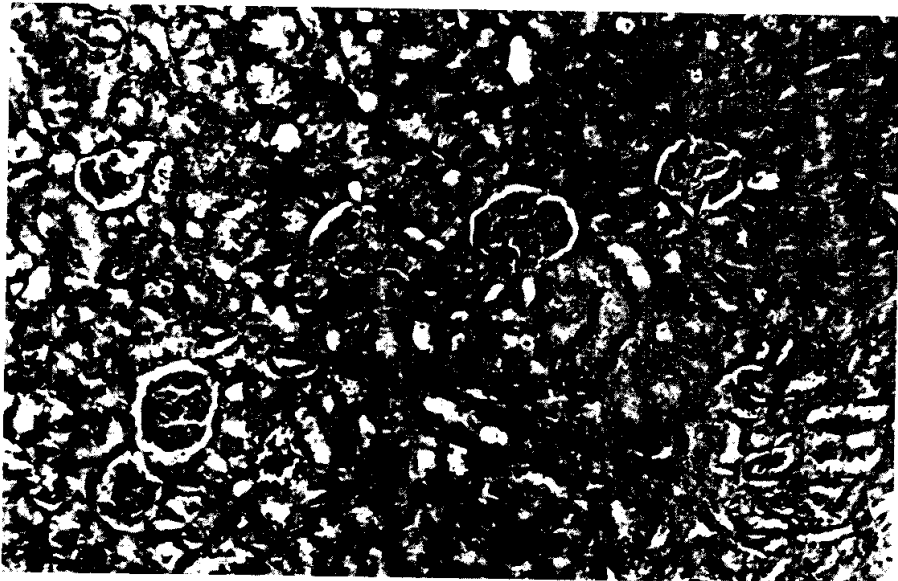
**Plate 3.** Mild alveolar hemorrhage with spared spaces of the lung. (H&E,  $\times 40$ )



**Plate 4.** Mild focal necrosis of pituitary gland. (H&E,  $\times 100$ )

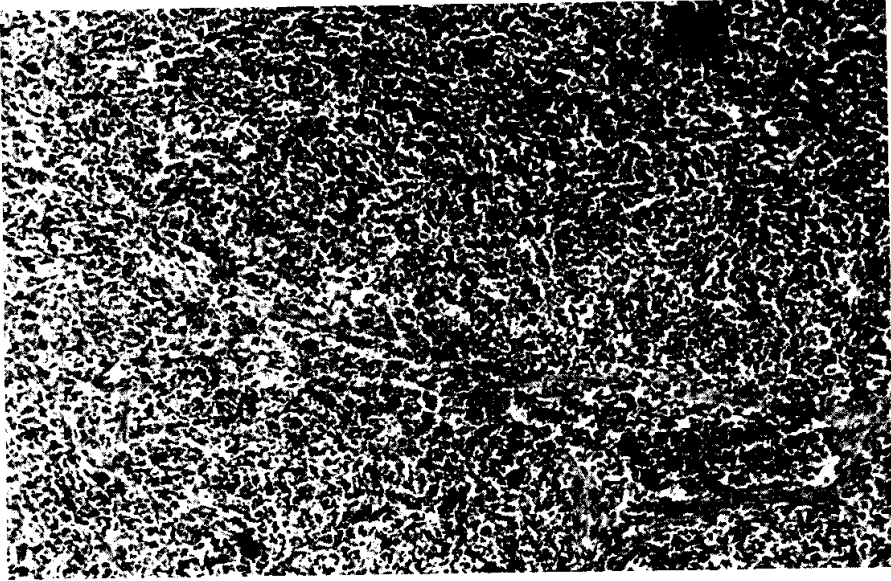


**Plate 5.** Detailed view of pituitary necrosis, showing ballooning degeneration and necrosis. (H&E,  $\times 400$ )



**Plate 6.** Relatively well preserved renal parenchyme. (H&E,  $\times 40$ )





**Plate 7.** Mild sinusoidal congestion of splenic pulp with preservation of white pulp.(H&E,  $\times 40$ )