

Adjuvant添加 同種子宮組織 反復注射에 依한 白鼠子宮頸部의 病理組織學的 變化에 關한 研究

Histopathologic Changes of the Uterine Cervix in Albino Rats following the Repeated Injections of the Homologous Homogenized Tissue of the Uterus with Freund's Complete Adjuvant

서울大學 醫科大學 病理學教室

<指導 李濟九 教授>

李珍鎬

目 次

- I. 緒論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗 成績
 - 第1節 子宮頸部의 病理組織學的所見
 - 第1項 正常對照群(第1群)
 - 第2項 Adjuvant單獨注射群(第2群)
 - 第3項 白鼠子宮組織浮游液單獨注射群(第3群)
 - 第4項 白鼠子宮組織浮游液 및 Adjuvant混合注射群(第4群)
 - 第5項 白鼠肝組織浮游液 및 Adjuvant混合注射群(第5群)
 - 第2節 子宮頸部以外全身各臟器의 病理組織學的所見
- IV. 總括 및 考按
- V. 結論

英文抄錄, 參考文獻, 寫真附圖

I. 緒論

오늘날 人體에 있어서 그 原因 및 發病機轉이 究明되어 있지 않은 各種 炎性疾患中 相當數가 過敏性疾患(hypersensitivity diseases)에 屬하는 것으로 理解되고 있으며 그中 一部 慢性炎性疾患中에는 그 發病이 所謂自家免疫性機轉(autoimmune mechanism)으로 說明될 수 있는 것이 있다는 것이 漸次 알려져 가고 있다^{18, 36} 그리하여 自家免疫性疾患(autoimmune diseases)의 範疇도 漸次로 넓어져가는 傾向에 있는듯 하다.

一般的으로 自家免疫性(autoimmunity)은 個體自身의 某組織細胞의 構成成分에 對하여 抗體 即 自家抗體(autoantibody)가 形成되는 것으로서 自家免疫性疾患은 構造 또는 機能的損傷이 免疫形成에 關與되는 細胞(immunologically competent cells)의 作用 또는 個體의 構成成分에 對抗하는 抗體에 依하여 起起되는 狀態라고 定義되고 있다(Hackay 및 Burnet, 1963)³⁰. 自家免疫性의 概念에 關한 Burnet 등의 假說(1959)³¹에 依하면 다음과 같다. 即 原則의 으로 個體는 그 生存을 為하여 個體自身(self)과 非個體自身(not self)의 組織細胞의 構成成分을 分別하여 따라서 自體認識(self recognition)의 能力を 保有하고 있는 것인데 이 自體認識能力이 某種의 原因에 依하여 壓失되어 個體自身의 組織에 對한 免疫學的 寛容性(immunological tolerance)이 消失되므로서 自體의 某組織細胞의 成分에 對하여 一種의 自家抗體가 形成되어 生體內에서 抗原一抗體反應을 일으키므로서 組織의 損傷乃至 病變을 起起시키게 된다는 것이다.

自家免疫性疾患의 概念이 擡頭發展됨에 따라 그間 이에 關聯된 實驗의 및 臨床的研究業績이 數많이 報告되어 왔다. 이 分野의 研究의 發端으로 볼 수 있는 것은 일찌기 Bordet(1898)³²에 依한 實驗的觀察이었다. 即 그는 家兔의 赤血球를 異種動物에 注射하므로서 抗家兔赤血球抗體를 生產하였으며 이 抗(家兔赤血球)血清을 다시 家兔에게 注射하므로서 上記抗體의 影響을 觀察하였다. 다음 Metchnikoff(1900)³³는 海猿에서 自體의 精虫을 注射하므로서 이에 對한 抗體가 生成되고 그것이 自體의 精虫을 非可動化(imobilize)함을 觀察하고

이 抗體를 처음으로 自家抗體(autoantibody)라고 命名하였다. Masugi(1929)³¹는 白鼠腎組織을 家兔에 注射하므로서 얻어진 抗白鼠腎家兔血清을 다시 白鼠에 注射하므로서 白鼠腎臟에 細胞體性腎炎을 일으켰다. 그後 Hurst(1932)¹⁹, River 등(1935)³⁵, Ferraro 및 Gervis(1940)¹⁰ 등의 腦組織 食鹽水 浮游液 反復注射에 依한 實驗의 알리어지性 腦脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis)을 為始하여 臟器 및 種屬 特異性(organ and species specificity)과 關聯된 數 많은 研究實績이 報告되어 왔다. 더욱이 Freund(1944, 1945)^{11, 12}에 依한 Freund型 adjuvant의 開發發展에 힘입어 어느 一定 臟器에 遲延型過敏性反應(delayed hypersensitivity reaction)을 比較的 明瞭하게 誘發시킬 수 있게 되었으며 同種 或은 異種 臟器組織에 Freund 씨 adjuvant를 添加注射하므로서 猿, 犬, 家兔, 海猿, 白鼠, 마우스등의 實驗動物에게 腦^{21, 23, 45, 46}, 睾丸^{13, 14}, 甲狀腺⁴⁷, 副腎^{8, 42}, 皮膚^{5, 16}, 肺^{5, 22, 34}, 精囊¹⁶, 腎臟¹⁷, 膀胱³⁸, 肝臟^{2, 41}, 胃臟^{28, 25}, 眼球葡萄膜¹³, 筋肉⁷, 心臟^{15, 43}, 前立腺²⁷, 副睾丸²⁰, 淋巴腺²⁴, 唾液腺⁴⁰等에 臟器 및 種族特異性炎을 發生시키는데 部分의 으로 成功하였다.

다음으로 人體疾患中에서 最初로 自家免疫 現象을 認識하게 된 것은 Donth 및 Landsteiner(1904)⁹로서 이들은 發作性 血色素尿症(paroxysmal hemoglobinuria)이 本症患者의 赤血球와 反應하는 溶血素(hemolysin)의 存在에 歸因함을 發見하였고 後日 이것이 赤血球에 對한 自家抗體임이 確認되었다. 그리고 最初로 自家免疫性疾患으로 認識된 것은 橋本 씨 甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)으로서 Weitelsky(1955)⁴⁸, Roitt(1956)⁴⁴ 等은 처음으로 本症患者에서 抗사이로글로부린 凝集素(antitrygloglobulin agglutinin)를 發見하여 本疾患이 自家免疫性에 依한 것이라는 根據를 얻게 하였다.¹

現在까지 人體疾患中 自家免疫性疾患으로 생간되고 있는 것은 橋本 씨 疾患(Hashimoto's disease), 全身性紅斑性 狼瘡(systemic lupus erythematosus), 自家免疫性溶血性 貧血症(autoimmune hemolytic anemia), 特異性 血小板減少性 紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura), 류마티스樣關節炎, 病毒感染後性 腦脊髓炎(postviral encephalomyelitis), 自家免疫性副腎炎, 自家免疫性睾丸炎, 自家免疫性 葡萄膜炎(autoimmune uveitis) 등이며 그외에 自家免疫性疾患으로서의 可能성이 考慮되고 있는 것은 結節性 多發性動脈炎(Polyarteritis nodosa), 硬皮症(scleroderma), 皮膚筋炎(dermatomyositis), 細胞體腎炎, 류마티스熱, 「웨게너」 씨 肉芽腫

症(Wegener's granulomatosis), 多發性 硬化症(multiple sclerosis), 腦神經纖維脫鞘性 疾患(demyelinating diseases)등이다.

다음 人體에 있어서 女性生殖器系에서 自家免疫性疾患乃至 病變으로 認識 또는 考慮되고 있는 것은 別로 알려져 있지 않은 듯 하다.

婦人科領域疾患中 그 罹患率이 가장 높은 것으로 알려져 있는 子宮頸部炎³⁹ 中 相當數의 慢性 非特異性炎性疾患이 臨床의 으로 治療가 延延되며 그 發病機轉에 있어서 이러한 型의 疾患과 自家免疫性과의 關聯性與否에 關하여 考慮檢索해 볼 必要가 있을 것으로 생각된다. 그런데 女性生殖器 特히 子宮組織과 過敏性乃至 自家免疫性과의 關聯性에 關한 研究業績은 다른 臟器組織의 그것에 比하여 文獻上 찾기 어려운 듯 하다.

이에 著者는 子宮組織 特히 子宮頸部組織에서도 同種 臟器組織抗原을 投與하므로서 臟器 및 種族特異性病變이 實質의 으로 起起될 수 있으며 또한 이러한 病變이 自家免疫性과 或種의 關聯성이 있을 수 있는가의 與否를 檢索究明하기 為하여 다음과 같은 實驗을 實施하였다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 實驗動物

本實驗에 使用된 動物은 體重 200 gm 內外의 健康한 雌性 白鼠(adult female rat)로서 우선 7日間 一定한 飼料로 條件을 調整하고 驅虫劑 Salmet(柳韓洋行製劑)를 2回 飼料에 混合投與한 後에 實驗에 使用하였다. 이들 動物은 處置內容에 따라 다음의 5群으로 區分하였다.

第1群 : 正常對照群 (生理的 食鹽水 注射群)

第2群 : Adjuvant 單獨注射群

第3群 : 白鼠 子宮組織 食鹽水浮游液 單獨注射群

第4群 : 白鼠 子宮組織 食鹽水浮游液 및 Adjuvant 混合注射群

第5群 : 白鼠 肝組織 食鹽水浮游液 및 Adjuvant 混合注射群

實驗期間中 全動物은 實驗群別로 分離收容 飼育되었으며 飼料로서는 밀 옥수수 粉末, 大豆粉末 魚粉등으로 된 混合飼料를 使用하고 隨時로 水分 및 新鮮한 野菜를 주었다.

2. 組織抗原

子宮組織 및 肝組織浮游液 : 每回 體重約 200 gm 內外의 正常雌性 白鼠의 子宮 臟器를 摘出하여 一部 子宮體部가 附着된 子宮頸部組織을 가위로 細切한 後 生理의 食鹽水에 數次洗滌하고 Potter-Elevehjem型 Kimax tissue homogeneizer로 磨碎한 然後에 遠心沈澱하여沈

Table 1.

Schedule of Treatment

group of animal	Injected Material	Number of animal	Dosage of Injection (ml.)	Number of Injection	Interval of Injection (day)	Duration of survival after the first injection (day)
Group 1	Normal Saline	8	0.3	10	7	77~82
Group 2	Freund's Complete Adjuvant	10	0.15	10	7	77~82
Group 3	Homogenized Uterus of Rat	10	0.15	10	7	77~82
Group 4	Homogenized Uterus of Rat with Freund's Complete Adjuvant	14	0.3	10	7	77~82
Group 5	Homogenized Liver of Rat with Freund's Complete Adjuvant	9	0.3	10	7	77~82

浸物과 生理的 食鹽水를 同容積比(1:1)로 混合하므로서 同種子宮組織 및 肝組織(生理的 食鹽水) 浮游液(emulsion)을 만들었다.

組織抗原 : 上記의 組織浮游液에 각각 同容積(1:1)의 adjuvant 를 混合하여 使用하였다. 上記 操作을 모두 無菌의 으로 施行하였다.

3. Adjuvant

Adjuvant 는 美國 Difco Laboratories 製品인 Freund's complete adjuvant 로서 그 成分 및 成分은 8.5ml.의 Bayol F. liquid petrolatum (U. S. P.) 1.5ml.의 Arlacel A (emulsifying agent) 및 5mg.의 Killed mycobacterium butyricum 으로 되어 있으며 4°C에서 保管된 것이다.

4. 注射方法 및 注射量

實驗動物 腰背部를 削毛消毒하고 每週 1회씩 左右側交替로 總 10回 皮下注射하였다. 注射量은 各實驗群에 따라 相異하여 正常對照群에는 生理的 食鹽水 0.3ml. 를 adjuvant 單獨注射群에는 adjuvant 0.15ml. 를 白鼠子宮組織單獨注射群에는 白鼠子宮組織 浮游液 0.15ml. 를 白鼠子宮組織 또는 肝組織과 adjuvant 混合注射群에는 子宮組織 또는 肝組織과 adjuvant 混合浮游液 0.3ml. 씩을

注射하였다. 動物數, 抗原의 注射量, 注射回數, 注射間隔 및 犠牲日字 등을 表示하면 第1表와 같다.

5. 病理組織學의 檢索

實驗動物은 最終注射實施後 7日 乃至 12日(初回注射日부터 77日 乃至 82日)만에 各各 膿塗抹標本法(vaginal smear method)으로 前陽性期(pre-estrus stage)에 該當되는 時期에 頸動脈切斷에 依하여 屠殺하고 剖檢을 實施하여 子宮을 包含한 體內各臟器를 肉眼의 으로 觀察한 後 10% formalin 溶液에 固定하고 各臟器組織의 代表의 部位를 paraffin 包埋한 後 5~7μ의 薄切標本을 作成하고 hematoxylin-eosin 複染色하여 顯微鏡的 檢查를 實施하였다.

III. 實驗 成績

第1節 子宮頸部의 病理學的 所見 :

全實驗動物群中에서 比較的 顯著한 組織變化가 觀察된 것은 子宮組織과 Adjuvant 混合浮游液을 注射한 第4群이며 各實驗群別 病理學的 所見 成績을 要約 表示하면 第2表와 같다.

第1項 : 正常對照群(第1群)

Table 2.

Intensity of Histopathologic Changes of Lymphnodes

Group of Animal	Injected Material	Number of Animal Listed by Intensity of Histopathologic Changes				Total Number of Animals
		-	+	++	+++	
Group 1	Normal Saline solution	5	3	0	0	8
Group 2	Freund's Complete Adjuvant	5	4	1	0	10
Group 3	Homogenized Uterus of Rat	3	5	2	0	10
Group 4	Homogenized uterus of Rat with adjuvant	2	6	4	2	14
Group 5	Homogenized Liver of Rat with Adjuvant	3	4	2	0	9

Histopathologic Changes:

(-) ; no significant changes
(+) ; slight in degree
(++) ; moderate in degree

(+) ; slight in degree
(++) ; marked in degree

Table 3. Histopathologic Changes of the Uterine Cervix of the Group 1 Animals.

Findings	Animal No.	101	102	103	104	105	106	107	108
Exocervix									
Covering epithelia									
Cellular infiltration and alterations	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Lamina Propria									
Congestion	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Cellular infiltration									
Polymorphonuclears	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Lymphocytes	±	±	±	—	—	+	—	—	—
Plasma Cells	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Eosinophils	+	±	+	—	—	+	—	—	±
Large mononuclears	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Endocervix									
Covering epithelia									
Cellular infiltration and alterations	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Lamina Propria									
Congestion	—	±	±	—	—	+	—	±	—
Cellular infiltration									
Polymorphonuclears	—	—	—	—	—	±	—	—	—
Lymphocytes	+	+	+	—	—	+	—	—	—
Plasma cells	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eosinophils	+	±	+	—	—	+	±	—	—
Large mononuclears	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glandular alterations	—	—	—	—	—	±	—	—	—

Histopathologic changes:

(—), (±): no significant changes
(+): moderate in degree

(+) : slight in degree

(++) : marked in degree

生理的 食鹽水를 注射한 正常對照群(第1群)의 子宮頸部에는 肉眼的으로 共히 特記할 所見이 觀察되지 않았다.

顯微鏡的으로는 全8例中 3例(第101, 103 및 105番動物)에 있어서 主로 好酸球가 輕度로 그리고 極少數의 淋巴球가 內子宮頸部(endocervix) 및 外子宮頸部(exocervix)의 lamina propria에 散在해 있음을 볼 수 있었다. 그中 1例(第105番動物)에서는 內子宮頸部의 被覆上皮내에 極少數의 中性白血球 浸潤이呈示되었다. 其他 特記할 所見이 없었다. 그리고 全8例中 5例에서는 別所見이 觀察되지 않았다(第3表参照).

第2項 : Adjuvant單獨注射群(第2群)

Freund's complete adjuvant만을 單獨으로 注射한 第2群에 있어서도 全例에서 子宮頸部에는 肉眼的으로 特記할 所見이 觀察되지 않았다.

顯微鏡的으로는 全10例中 1例(第206番動物)에서 中等度로 그리고 4例(第203, 205, 207 및 210番動物)에서 輕度로 大體로 第1群에서呈示되었던 것과 實의으로 같은 樣相의 組織學的所見이 觀察되었다. 그中 上記

1例에서는 比較的 顯著한 變化가 觀察되었는데 即 內外子宮頸部의 被覆上皮에는 各各 輕度 및 中等度의 中性白血球 浸潤을 그리고 內外子宮頸部粘膜의 lamina propria에는 各各 中等度 및 輕度의 主로 好酸球의 浸潤이 觀察되었으며 輕度의 雜血이呈示되었다. 其他 特異한 病理組織學的 變化는 觀察되지 않았다. 그리고 全10例中 5例에서는 別所見이呈示되지 않았다(第4表参照).

第3項 : 白鼠子宮組織浮游液單獨注射群(第3群)

白鼠子宮組織 生理食鹽水 浮游液을 單獨注射한 第3群에 있어서도 全例에서 子宮頸部에서 肉眼的으로 特別한 所見이 觀察되지 않았다.

顯微鏡的으로는 大體로 adjuvant單獨注射群에 있어 서의 子宮頸部에서 觀察되었던 所見과 같은 樣相의 病理組織學的 變化가 全10例中 2例(第303, 및 308番動物)에서 中等度로 그리고 5例(第301, 302, 305, 306 및 307番動物)에서 輕度로呈示되었다.

上記例中 中等度의 病理組織學的 變化를呈示하였던 第303番動物에 있어서는 그 變化的 程度, 分布 및 樣相이 大體로 第2群의 第206番動物에서의 變化와 同一하

Table 4. Histopathologic Changes of the Uterine Cervix of the Group 2 Animals

Findings	Animal No.	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210
Exocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations		—	+	—	—	—	++	—	—	—	—
Lamina propria											
Congestion		—	—	+	—	—	+	—	—	—	—
Cellular infiltration											
Polymorphonuclears		—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
Lymphocytes		—	—	±	—	±	±	±	—	—	±
Plasma cells		—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
Eosinophils		±	+	+	±	+	+	±	—	+	±
Large mononuclears		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Endocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations		—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Lamina propria											
Congestion		—	—	±	—	—	+	+	—	—	—
Cellular infiltration											
Polymorphonuclears		—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
Lymphocytes		—	—	+	—	±	±	±	—	—	—
Plasma cells		—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
Eosinophils		±	±	+	—	+	++	+	—	—	+
Large mononuclears		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glandular alterations		—	—	—	—	—	±	—	—	—	—

Histopathologic changes;

(—), (+); no significant changes
(+); slight in degree
++; moderate in degree

(+); slight in degree
++; marked in degree

Table 5. Histopathologic Changes of the Uterine Cervix of the Group 3 Animals.

Findings	Animal No.	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310
Exocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations		±	—	+	—	—	—	—	+	—	—
Lamina propria											
Congestion		—	—	+	—	—	±	±	+	—	—
Cellular infiltration				±	—	—	—	—	±	—	—
Polymorphonuclear											
Lymphocytes		—	—	±	—	±	—	—	±	—	—
Plasma cells		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eosinophils		+	±	±	—	±	±	±	+	±	±
Large mononuclears		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Endocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations		+	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Lamina propria											
Congestion		—	+	+	+	+	—	+	+	+	—
Cellular infiltration				±	—	±	—	—	±	—	—
Polymorphonuclears											
Lymphocytes		+	±	+	—	±	—	—	+	—	—
Plasma cells		—	—	+	—	±	—	—	±	—	—
Eosinophils		+	+	+	—	+	+	+	+	+	±
Large mononuclears		—	—	±	—	—	—	—	±	—	—
Glandular alteration		—	—	±	—	—	—	—	—	—	—

Histopathologic changes :

(—), (±); no significant changes
(+); Slight in degree
++; moderate in degree

(+); Slight in degree
++; marked in degree

였다.

其他 3例에 있어서는 別所見이 觀察되지 않았다.

第4項：白鼠子宮組織 및 Adjuvant 混合浮游液 注射群(第4群)

主實驗群인 子宮組織과 Freund 씨 complete adjuvant混合浮游液을 注射한 群(第4群)에 있어서는 肉眼的으로 全14例中 2例(第406 및 408番動物)에서 子宮頸部의 輕度乃至 中等度의 腫脹, 粘膜의 中等度의 充血 및 部分的으로 輕度의 糜爛(erotion)을 呈示하였다. 其他 12例에서는 肉眼的으로 特記할 所見이 觀察되지 않았다.

顯微鏡의 으로는 上記 2例(第406 및 408番動物)에서 高度로, 4例(第 402 403, 405 및 409番動物)에서 中等度로 그리고 6例(第 401, 404, 407, 410, 411, 및 413番動物)에서 輕度로 病理組織學의 으로 大體로 第2 및 第3群 動物의 子宮頸部에서 觀察되었던 것과 質의으로 같은 樣相의 變化를 呈示하였다. 但 上記의 高度의 病理組織學의 變化를 呈示하였던 2例에서는 苦干 相異한 樣相의 組織像도 아울러 觀察되었다.

即 먼저 外子宮頸部에 있어서는 被覆扁平上皮는 部位에 따라 輕度乃至 中等度의 中性 白血球의 浸潤과 더불어 上皮細胞의 壞死와 扁平上皮脫落(desquamation)

이 보이며 lamina propria는 輕度의 充血과 中等度의 好酸球浸潤, 輕度의 中性白血球, 淋巴球 및 形質細胞의 浸潤이 觀察되었다.(附圖 1 및 2 參照)

다음 内子宮 頸部에 있어서는 大體로 上記의 外子宮 頸部에서 呈示되었던 것과 같은 樣相의 病理組織學의 變化가 觀察되었으나 特히 lamina propria에 있어서의 變化는 그 程度가 前者에 比해서 더 甚하였다. 即 被覆圓柱上皮는 處處에 輕度乃至 中等度의 中性 白血球 浸潤과 더불어 上皮細胞의 壞死를 呈示하였으며 上皮下間隙(Subendothelial spaces) 및 lamina propria에는 比較的 調密하게 散在해 있고 多數의 形質細胞 및 中性白血球가 觀察되었다. 大單核球 및 組織球는 比較的 그 數가 稀少하였다.

이러한 炎性細胞 特히 好酸球의 浸潤은 比較的 廣範 因하여 흔히 筋肉層에 이르는 深部層까지 波及되어 있음을 볼수 있었다. 子宮頸部腺은 顯著하게 增殖 또는 破壊되어 있지 않으나 比較的 炎性細胞의 浸潤이 甚한 部位에서는 腺上皮細胞는 腫脹을 일으키고 있었으며 部位에 따라서는 腺內腔 및 腺上成內에 中性白血球의 浸潤이 呈示되었다. 間質細胞는 大體로 苦干의 增殖과 腫脹을 나타내고 있는듯 하였다. 그리고 間質은 輕度의

Table 6. Histopathologic changes of the Uterine Cervix of the Group 4 Animals

Animal No.	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415
Findings															
Exocervix															
Covering epithelia	-	+	-	-	-	++	-	+	+	-	±	-	±	-	-
Cellular infiltration and alteration															
Lamina propria	-	±	-	-	-	+	-	+	±	-	-	-	-	-	-
Congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cellular infiltration	-	-	-	-	-	+	-	+	±	-	±	-	±	-	-
Polymorphonuclear	-	-	-	-	-	+	-	+	±	-	±	-	±	-	-
Lymphocytes	-	±	±	-	±	+	-	±	±	-	±	-	±	-	-
Plasma cells	-	±	-	±	±	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophils	±	+	+	-	+	++	±	++	+	±	+	-	±	-	-
Large mononuclears	-	-	±	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Endocervix															
Covering epithilia	-	±	±	-	±	++	-	+	±	-	±	-	-	-	-
Cellular infiltration and alteration	-	±	±	-	±	++	-	+	±	-	±	-	-	-	-
Lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestion	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-
Cellular infiltration	-	±	±	-	±	+	-	+	±	-	±	-	±	-	-
Polymorphonuclears	-	±	±	-	±	+	-	+	±	-	±	-	±	-	-
Lymphocytes	±	+	±	-	+	++	-	±	+	+	+	-	+	-	-
Plasma cells	-	±	±	-	±	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophils	+	++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	-	+	-	-
Large mononuclears	-	±	±	-	+	+	-	+	±	-	-	-	-	-	-
Glandular alteration	-	-	±	-	-	+	-	+	±	-	-	-	-	-	-

Histopatholgic changes :

(-), (±); no significant changes
(+); slight in degree
(++) ; moderate in degree

※ Animal No. 415 expired during the experiment

(+); slight in degree

(++) ; marked in degree

Table 7. Histopathologic changes of the Uterine Cervix of the Group 5. Animals.

Findings	animal No.	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510※
Exocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations	—	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Lamina propria	—	±	—	—	—	±	—	—	—	—	—
Congestion	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cellular infiltration											
Polymorphonuclears	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lymphocytes	—	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—
Plasma cells	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eosinophils	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	±
Large mononuclears	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Endocervix											
Covering epithelia											
Cellular infiltration and alterations	—	+	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Lamina propria	—	+	—	+	+	—	+	—	—	—	—
Congestion	—	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
Cellular infiltration											
Polymorphonuclears	—	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Lymphocytes	—	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Plasma cells	—	±	—	±	±	—	—	—	—	—	—
Eosinophils	—	++	+	++	+	+	+	+	—	—	±
Large mononuclears	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glandular alteration	—	±	—	±	—	—	—	—	—	—	—

※ Histopathologic Changes:
 (—), (±); no significant changes
 (+); slight in degree
 (++) ; moderate in degree

※ Animal No. 510 expired during the experiment
 (—); slight in degree
 (+); marked in degree

充血을呈示하였다. (第6表, 附圖 3, 4 및 5参照).

第5項: 白鼠子宮組織 및 Adjuvant 混合浮游液注射群(第5群).

對照實驗群으로 白鼠肝組織과 Freund 씨 Complete adjuvant 의 混合浮游液을 注射한 第5群에 있어시는 全例 共히 肉眼의으로는 特記할 所見이 觀察되지 않았다.

顯微鏡의으로는 全9例中 2例(第502, 및 504番動物)에서 中等度의 그리고 4例(第503, 505, 506 및 507番動物)에서 輕度의 病理組織學의 變化를呈示하였으며 이 變化는 前記 特히 第2 및 第3 實驗群에서 觀察되었던 組織變化와 大體로 같은 樣相의 것이었다.

全 9例中 3例에서는 特記할 所見이 觀察되지 않았다.
 (第7表參照)

第2節 子宮頸部以外 全身 各臟器의 病理組織學的 所見

全 實驗群에서 子宮頸部以外의 臟器로서 各各 心臟, 肺臟, 肝臟, 脾臟 및 腎臟의 病理解剖組織學의 檢索을施行하였던바 肉眼의으로는 全臟器에서 大體로 特記할 所見이 觀察되지 않았다.

心臟: 第一群은 大體로 正常이고 其他 全群에서는 그大多數에서 輕度의 鬱血을呈示하였으며 第2群에서 2例,

第3群에서 1例, 第4群에서 3例 그리고 第5群에서 2例에서 輕度의 主로 淋巴球 그리고 少數의 形質細胞의 斑狀浸潤이 心筋層內 間質處處에서 觀察되었다.

肺臟: 第1群에서는 特記할 所見이 없었다. 第2群에서는 3例에서 中等度의 그리고 亦是 3例에서 輕度의 鬱血, 淋巴球, 形質細胞 大單核細胞等의 浸潤으로 因한 肺胞壁의肥厚, 그 中心이 흔히 壞死를 나타내는 肉芽腫性病變 또는 慢性 炎症細胞의 小結節性集團, 小動脈壁의肥厚等의 組織變化等이 觀察되었다. 第3群에서는 1例에서 中等度 그리고 2例에서 輕度로, 第4群에서는 3例에서 中等度 그리고 5例에서 輕度로, 第5群에서는 2例에서 中等度 그리고 4例에서 輕度로, 大體로 第2群에서의 病理組織學의 變化와 같은 樣相의 所見이 觀察되었다.

肝臟: 第1群에서는 特記할 所見이 없었다. 第2群에서는 2例에서 中等度, 6例에서 輕度, 第3群에서는 1例에서 中等度 5例에서 輕度, 第4群에서는 3例에서 中等度 6例에서 輕度, 그리고 白鼠肝組織—adjuvant 混合浮游液注射群인 第5群에서는 5例에서 中等度, 4例에서 輕度의 肝實質의 鬱血, 門脈間隙內에의 多數의 淋巴球, 相當數의 形質細胞 및 大單核細胞等의 浸潤, 處處의 肝小葉內의 組織球, 大單核細胞, 形質細胞 및 淋巴球등으로形成되는 小結節性肉芽腫性病變 및 類洞 内皮細胞

의 增殖等의 病理組織學의 變化가 觀察되었다.

腎臟 : 第1群에서는 大體로 特記할 所見이 없었다. 第2群에서는, 6例, 第3群에서는 4例, 第4群에서는 8例 그리고 5群에서는 5例에서 輕度의 腎絲球體의 細胞性的增殖 또는 雜血이 觀察되어 間質內에는 輕度乃至中等度의 雜血과 間或小斑狀의 淋巴球, 形質細胞 및 大單核球의 浸潤이呈示되었다.

脾臟 : 第1群에서는 實質에서 輕度의 雜血外에는 特記할 所見이 없었다. 第2, 3, 4 및 5群에서는 거의 全例에서 輕度乃至中等度의 增殖性組織反應을呈示하였다. 即 體質은 輕度乃至中等度의 雜血을呈示하였으며 淋巴濾胞, 網狀內皮細胞系는 여러 程度의 過形成을 일으키고 있으며 處處의 斑狀으로, 擴張된 類洞間隙內에는 淋巴球, 形質細胞, 大單核球등의 浸潤을呈示하였다.

IV. 總括 및 考按

本實驗을 通하여 觀察된 各種의 實驗成績을 總括要約하면 다음과 같다.

即 正常의 成熟된 雌性 白鼠를 實驗動物을 삼아 이를 5群으로 區分하고 主實驗群(第4群)에게는 同種 子宮組織과 Freund 씨 对照群에게는 각各 生理的 食鹽水(第1群), Freund 씨 complete adjuvant(第2群), 同種子宮組織 浮游液(第3群) 및 同種肝組織과 Freund 씨 complete adjuvant 混合浮游液(第5群)을 白鼠腰背部 皮下에 1週間隙으로 10回씩 反復注射하여 最終注射後 7日乃至12日만에 動物을 屠殺하고 主로 子宮頸部를 病理學의 으로 檢索하였던바 實驗成績項에서 記述한 바와 같이 主實驗群인 第4群에서 比較的 顯著한 子宮頸部의 病理組織學의 變化가 觀察되었다. 即 主로 内外子宮頸部의 lamina propria에서 好酸球를 為主로하는 小圓形細胞의 浸潤이呈示되었다.

그러나 淋巴球 特히 形質細胞의 出現은 好酸球에 比하면 比較的 少數이었고 大單核細胞 및 組織球의 浸潤은 大體로 稀少하였다. 또한 高度의 組織變化와 間或中等度의 變化를 일으켰던 例에 있어서는 内外子宮頸部의 각各 圓柱 및 平扁被覆上皮의 輕度乃至中等度의 斑狀의 中性 白血球의 浸潤을 隨伴한 壞死도呈示되었다. 그리고 全例에서 肉芽腫性 病變은 觀察되지 않았으며 各種血管壁의 變化도 意義가 있을 程度는 아니었다.

病理組織學의 程度順位를 보면 全實驗群中 가장 顯著한 것이 主實驗群인 第4群(全 14例中 高度의 變化는 2例, 中等度 4例, 輕度 6例)이며 그 다음은 第3群(全 10例中 中等度의 變化 2例, 輕度 5例) 및 第5群(全 9例中 中等度의 變化 2例, 輕度 4例)이나 第3群과 第5

群은 그 變化的 程度가 거의 같으며 第2群(全 10例中 中等度의 變化 1例, 輕度 4例)은若干 낮은 듯하다(第2表 參照).

子宮頸部外의 其他各臟器에 있어서는 生理的 食鹽水만을 注射한 第1群을 除外한 全實驗群에서 그 組織變化의 程度에는多少 差異가 있었으나 質의 으로는 같은 樣相의 病理組織學의 變化가 觀察되었다. 即 主要變化가 觀察된 臟器는 肺臟 및 肝臟이며 肺臟에서는 淋巴球, 形質細胞, 大單核細胞등의 浸潤으로 因한 肺胞壁 및 間質의肥厚, 그리고 處處에 上記 炎性細胞등으로構成되는 間或 그 中央部에 壞死를 隨伴하는 肉芽腫性 結節性病變이 觀察되었다.

肝臟에서도 亦是 上記 炎性細胞等의 浸潤으로 門脈間隙이 擴張되어 있고多少의 類洞內 Kupffer 씨 細胞의增殖이呈示되었다.

이 肝臟의 組織變化는 特히 子宮組織代身 同種肝組織 및 adjuvant 混合浮游液을 注射한 第5群에서 顯著하였으며 全 9例中 5例에서 中等度 그를고 4例에서 輕度의 上記 病理組織學의 變化가 觀察되었으며 特히 이 實驗群에서는 上記變化外에 肝實質內處處에 淋巴球, 形質細胞 및 大單核細胞등으로 이루어진 小肉芽腫性 結節性病度이 觀察되었다.

Freund 씨 Complete adjuvant 使用의 由來는 免疫學의 見地에서 比較的 抗原性이 弱한 組織抗原의 抗原能(cantigenicity)을 增強시키고 網狀內皮細胞系로 하여 금抗體生產을 促進시키는데 있는것으로 推測되고 있으며 近來 過免疫(hyperimmunization) 또는 過敏性疾患의 實驗的生成에 比較的 달리 使用되고 있는 것이다. 그런데 Freund 氏 Complete adjuvant를 注射하므로서 起起될 수 있는 各種의 組織學의 變化에 關하여 Laufer 등(1953)²⁹, Steiner 등(1960)⁴⁴ 및 Rupp 등(1960)⁵³등이 研究報告한 바에 依하면 全體의 으로 網狀內皮細胞系의 過形成을 招來하여 이런 現象은 特히 肝臟, 肺臟, 脾臟등에 顯著하였으며 其他 肾絲球體, 心筋 및 小細動脈壁에도 增殖性 또는 渗出性 組織變化를呈示하였다 한다. Steiner 등에 依하면 때로는 肉芽腫이 發見된다고 報告하면서 過敏性疾患에 關한 實驗的研究에 Freund 씨 adjuvant를 使用시에는 그 組織變化 分析檢討에 細心한 評價가 必要하다고 警告한 바 있다. 이와 같은 事實을 考慮에 넣고 本實驗結果를 綜合 檢討하여 보면 生理的 食鹽水만을 注射한 第1群을 除外한 全實驗群에서 子宮頸部를 為始하여 各臟器에呈示된 組織變化는 各臟器組織에 따라 差異는 있겠으나 적어도 部分의 으로는 Freund 씨 complete adjuvant 投與에 對한 組織反應으

로理解될 수 있다. 그러나

1) 同 adjuvant 를 全혀 投與치 않은 第3群에서도 質의으로는 같은 樣相의 病理組織學의 變化가 觀察되었으며 2) 同一한 條件下에서同一한 操作으로 同量의 adjuvant 를 添加 注射한 第4群과 第5群의 子宮頸部에서 나타난 變化를 比較할때 主實驗群인 第4群에서의 病變이 對照群인 第5群의 것보다 顯著하였다. 또한 3) 子宮組織代身 肝組織浮游液과 adjuvant 混合 注射群인 第5群에서는 다른 實驗에 比하여 가장 肝臟의 組織變化가 顯著하였다는 事實을 미루어 볼때 子宮組織浮游液에 Freund 씨 complete adjuvant 를 添加 注射한 主實驗群인 第4群의 子宮頸部에 出現된 組織變化는 質의으로는 投與된 子宮組織에 依하여 發顯된 것이라고理解된다. 그러나 이 子宮頸部에서 呈示된 組織變化는 實驗群別로 그 程度의 差異는 있으나 病理組織學의 으로 大體로 같은 樣相의 變化이었고 또한 이 變化는 慢性乃至는 亞急性的 非特異性 渗出性 炎性變化로理解되는 組織變化로서明白한 臟器特異性(Organ specificity)이 있다고 認定되기 어려운 것으로 생각된다.

即 子宮頸部는 臟器特異性이 比較的 顯著치 않은 臟器이며 따라서 이 部位의 炎性病變에 있어서의 自家免疫性機轉의 關與性 如否은 實驗의 으로 證明하기 容易치 않은 것으로理解된다.

V. 結論

健康한 白鼠를 實驗對象으로 하여 同種子宮組織 및 肝組織을 單獨으로 또한 이에 Freund 씨 complete adjuvant 를 添加하여 각각 一定期間 皮下에 反復注射한 後子宮頸部 및 全身各臟器組織에 나타나는 病理組織學의 變化를 觀察하고 分析檢討하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 主實驗群 即 同種子宮組織에 Freund 씨 complete adjuvant 를 添加한 浮游液注射群에서 比較的 顯著한 子宮頸部의 病理組織學의 變化가 觀察되었다. 即 内外子宮頸部에서 主로 Lamina propria에 多數의 好酸球, 比較的 少數의 淋巴球 및 形質細胞의 渗潤이 全 14例中 2例에서 高度로 4例에서 中等度, 그리고 6例에서 輕度로 觀察되었다. 一般的으로 上記 組織變化는 外子宮頸部보다 內子宮頸部에 있어서 더욱 顯著하였다.

2. Adjuvant 單獨 注射群에서는 1 과 病理組織學의 으로 大體로 같은 樣相의 變化가 全 10例中 1例에서 中等度로 그리고 4例에서 輕度로呈示되었다.

3. 子宮組織單獨注射群에서도 同樣의 子宮頸部 變化가 全 10例中 2例에서 中等度로, 그리고 5例에서 輕度로

呈示되었다.

4. 子宮組織代身 肝組織에 Freund 씨 Complete adjuvant 를 添加한 浮游液에서는 亦是 同樣의 子宮頸部組織 變化가 全 9例中 2例에서 中等度로, 그리고 4例에서 輕度로呈示되어 主實驗群의 子宮頸部의 組織變化에 比하면 大體로 그 程度가 낮은 反面에 肝臟에서는 門脈間隙 및 肝小葉내에 慢性 渗出性炎의 組織變化가 顯著하게呈示되었다.

5. 子宮頸部外의 各臟器組織所見으로서는 部分의 으로 adjuvant 自體 또는 組織과 adjuvant의 混合物에 依한 病變으로 考慮될 수 있는 網狀內皮細胞系의 增殖 및 小圓形細胞의 渗潤이 肺臟 및 肝臟에 比較的 顯著하게 그리고 間或 腎臟, 脾臟, 心筋等에서 輕度로 觀察되었다.

6. 以上의 實驗成績에 依하여 同種子宮組織에 Freund 씨 Complete adjuvant 를 添加하여 反復注射한 動物에 있어서는 子宮頸部外의 臟器組織에도 輕微하나마 病理組織學의 變化가 蒼起된다.

그러나 子宮頸部에서는 比較的 顯著하게 慢性 또는 亞急性的 炎性變化가 蒼起됨을 認定할 수 있다. 이 경우에 子宮頸部에서呈示되는 組織變化는 子宮頸部 組織抗原에 依한 所謂 臟器特異性 免疫學의 組織變化라고 確定하기는 不充分하다고 하겠으나 어느 程度의 意義를 示唆하는 것이라고理解된다.

(本論文을 뱃음에 있어 始終 指導校閱하여 주신 恩師 李濟九 教授께 深甚한 感謝를 드리며 아울러 本實驗에 積極協助 하여주신 病理學教室 諸位에게 謝意를 表합니다)

ABSTRACT

Histopathologic Changes of the Uterine Cervix in Albino Rats following the Repeated Injections of the Homologous Homogenized tissue of the Uterus with Freund's Complete Adjuvant.

Jin Ho Lee, M.D. and Chae Koo Lee, M.D.

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

In order to clarify the nature and significance of the so-called autoimmune diseases the histopathologic

changes of the uterine cervix of the rats following the repeated injections of the homologous homogenized tissue of the uterus with or without Freund's complete adjuvant, were studied.

The results were as follows:

1. The uterine cervix of the rats received repeated injections of the homologous homogenized tissue of the uterine cervix with Freund's complete adjuvant revealed relatively marked changes, namely, infiltration of many eosinophils, some lymphocytes and plasma cells, and few large mononuclear cells mainly in lamina propria of both endocervix and exocervix of the uterus. And the similar but milder changes were also observed in the uterine cervix of the rats received the homogenized tissue of the uterus or Freund's complete adjuvant only.

2. The repeated injections of the homogenized liver were followed not only by the marked infiltration of lymphocytes, some plasma cells and large mononuclear cells mainly in the portal spaces but also by mild changes which are similar to those described in 1) in the uterine cervix.

3. The above results led the authors to conclude that the histopathologic changes of the uterine cervix following the repeated injections of the homologous homogenized tissue of the uterus appear to suggest some significance to a certain extent, although these are not remarkable and definit, as a organ specific immunologic tissue changes.

REFERENCES

1. Aroanson, S. B., and Zweigert, P.: *Immunologic testing in homoimmune uveitis in the guinea pig.*, Am. J. Ophthal., 51:326, 1961.
2. Behr, A. [., and Tal, C.: *Experimental liver-necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant.* J. Path. Bact. 77:591, 1959.
3. Bordet: *Cited by Hopps H. C., in W. A. D. Anderson's Pathology*, Mosby Co., St. Louis, U. S. A., 5th ed., pp 370, 1966.
4. Burnet, F. M.: *The new approach to immunology.* New England J. Med., 264:24, 1961.
5. Burrell, R. G., Wallace, J. P., and Andrews, C. E.: *Lung antibodies in patients with pulmonary disease.* Am. Rev. Resp. Dis. 89:697, 1964.
6. Chytiolova, M., and Kuhlhanek, V.: *Skin autoantibodies and unsuccessful auto-transplantation following immunization with freez-dried homologous skin.* Plast Reconst. Surg. 26:109, 1960.
7. 崔丙昊: 同種 및 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.
8. Colover J., and Glynn, L. E.: *Experimental isoimmune adrenitis.*, Immunol., 1:172, 1958.
9. Donath, G., and Landsteiner, K.: *Über paroxysmale Haemo-globinurie.* Muensch. Med. Wochschr., 51:1950, 1904.
10. Ferraro, A., and Jervis, G. A.: *Experimental disseminated encephalomyelitis in the monkey.* Arch. Neurol. and Psychiat. 43:195, 1940.
11. Freund, J., and Bontano, M. V.: *The effect of paraffin oil, Lanolinlike substances and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheria toxoid and bact. typhosum.* J. Immunol., 48:325, 1944.
12. Freund, J.: *Sensitization with organ specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response.* J. Allerg., 28:1829, 1957.
13. 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.
14. Freund, J., Lipton, M. M., and Thompson, G. E.: *Impairment of spermatogenesis in the rat after cutaneous injection of testicular suspension with complete adjuvant.* Proc. Soc. Exp. Biol., & Med. 87:408, 1954.
15. Gery, I., and Davies, A. M.: *Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart.* J. Immunol. 87:357, 1961.
16. 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 9:7-20, 1968.
17. Heyman, W. D., Hackel, D. B., Harward, S., Wilson, S. G., and 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.
18. Hopps, H. C. : Hypersensitivity diseases. W. A. D. Anderson; Pathology, 5th ed., Mosby Co., Saint Louis, U. S. A., pp 370-373, 1966.
19. 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.
20. 朱石基：同種 및 異種 副睾丸組織 反復注射에 依한 實驗的 副睾丸炎에 關한 研究. 大韓泌尿學會誌 9: 1-18, 1968.
21. Kabt, 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.
22. 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: 301-316, 1968.
23. 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. 特司 血液腦關과의 關係 中央醫學 17:51, 1969.
24. 金相雨：同種 淋巴組織 및 Adjuvant 反復注射白鼠의 淋巴結節 病變에 關한 病理組織學的研究. 서울의대잡지. 11:49-60, 1970.
25. 金勇一：同種 및 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. 서울의대잡지 8:21-40, 1967.
26. 金燦玉：同種 및 異種 皮膚組織의 反復注射에 依한 實驗的 皮膚炎에 關한 研究. 서울의대잡지. 12:61-82, 1971.
27. 金泰珍：同種 및 異種 前立腺組織 反復注射에 依한 實驗的 前立腺炎에 關한 研究. 大韓泌尿器學會誌. 7:61, 1966.
28. Kirsener, J. B., and Glodgrabe, M. B. : Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. *Gastroenterology* 38:536, 1960.
29. Laufer, A., Tal, C., and Behar, A. J. : Effect of adjuvant (Freund's type) and it's components on the organs of various animal species. *Brit. J. Exp. Path.* 40:1, 1959.
30. Mackay, I. R., and Burnet, F. M. : Autoimmune Disease, Charles C. Thomas Co. Springfield, Illinois, 1963.
31. Masugi, M. : Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. *Beitr. Path. Anat.*, 92:429, 1934.
32. Metalnikoff, S. : Etudes sur la spermatoxine, Anu. Instr. Pasteur, 14:577, 1900.
33. Pupp, 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.
34. Rheins, M. S., and Burrell, M. S. : Further studies on antitissue substances in tuberculous rabbits. *Am. Rev. Resp. Dis.* 81:23, 1960.
35. Rivers, T. M., and Schwentker, F. F. : Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkey. *J. Exp. Med.* 61:689, 1935.
36. Robbins, S. L. : Autoimmune diseases and Those of possible autoimmune origin. S. L. Robbins; Pathology, 3rd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia. London, pp 250-269, 1967.
37. Roitt, I. M., Doniach, D., Campbell, P. N., and Hudson, R. V. : Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, 2:820, 1956.
38. Rose, N. R., Metzger, R. S., and Witebsky, E. : Studies on organ specificity. XI. Isoantigens of rabbit pancreas. *J. Immunol.* 85:575, 1960.
39. 서울 대학교 의과대학 부속병원 : 연보, 제 6 호 pp. 116, 1969.
40. 徐廷翊 : Adjuvant 添加 同種 唾液組織反復注射에 依한 白鼠唾液腺의 病理組織學의 變化에 關한 研究. 大韓病理學會 第21次 學術大會抄錄集, 1969.
41. 孫槿贊 : 同種 및 異種 肝組織肝組織의 反復注射에 依한 實驗的 肝炎에 關한 研究. 서울의대잡지, 10: 75, 1969.
42. 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.
43. 申鉉守 : 同種 및 異種 心組織 反復注射에 依한 實驗的 心炎에 關한 研究. 서울의대잡지 10:31, 1969.
44. Steiner, J. W., Langer, B. and Schatz, D. L. : Local and Systemic Effects of Freund's adjuvant and its fractions. *Arch. Path.*, 70:424, 1960.

45. 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.
46. Waksman, B. H., and Adams, R. D. : *A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig and rabbit.* *Am. J. Path.*, 41:135, 1962.
47. Witebsky, E., and 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.
48. Witebsky, E., Rose, N. R., Terplan, K., Paine, J. R., and Egan, R. W. : *Chronic thyroiditis and auto-immunization,* *J. A. M. A.*, 1439, 1957.

Legends for Figures

Fig. 1. The uterine exocervix of Group 4 animal shows a heavy infiltration chiefly of eosinophils in subepithelial portion of lamina propria with marked infiltration of polymorphonuclear leukocytes in partly necrotized squamous epithelium. H-E Stain. X 125.

Fig. 2. The high power of Fig. 1. The exocervix shows infiltration of polymorphonuclear leukocytes in partly destroyed squamous epithelium. H-E Stain, X 470.

Fig. 3. The uterine endocervix of the Group 4. animal shows marked diffuse cellular infiltrate in the lamina propria, composed chiefly of eosinophils, some of lymphocytes and plasma cells. Some cervical glands on the left upper part of the figure are partly destroyed with cellular infiltrates. H-E Stain X 125.

Fig. 4. The ligh power of Fig. 3. The endocervix shows a collection of lymphocytes and some plasma cells in subepithelial portion of lamina propria. A few polymorphonuclear leukocytes are seen in partly altered covering columnar epithelium. H-E Stain. X 470.

Fig. 5. The high power of Fig 3. Lamina propria of the endocervix shows a marked diffuse infiltration of numerous eosinophils with some lymphocytes and plasma cells. The cervical glands are partly infiltrated with inflammatory cells. H-E Stain. X 470.

Fig. 6. The liver of Group 5 animal shows a widend portal space with heavily infiltrated lymphocytes, some plasma cells and large mononuclear cells. H-E Stain. X 125.

論文寫真附圖



Fig. 1



Fig. 2

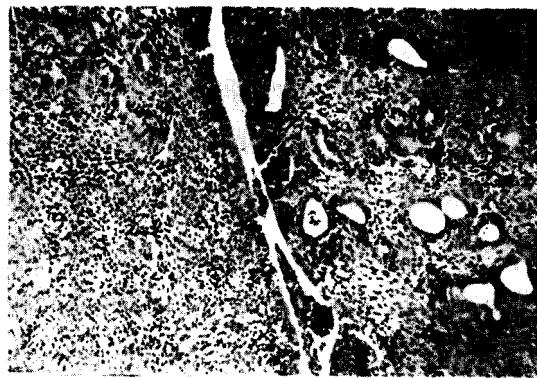


Fig. 3

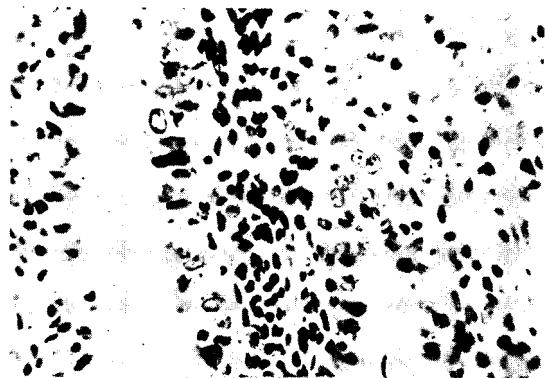


Fig. 4

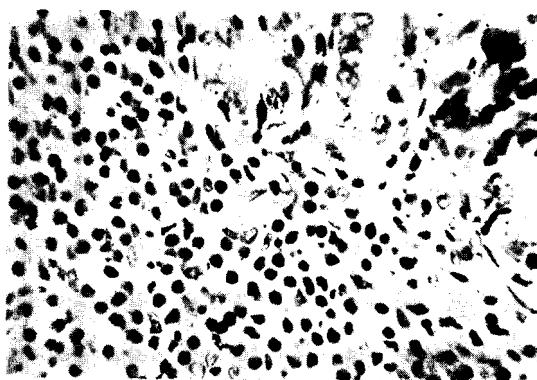


Fig. 5



Fig. 6