

# Adjuvant 添加 同種唾液腺組織의 反復注射에 依한 白鼠 唾液腺炎에 關한 實驗的 研究

## An Experimental Study on Sialadenitis in Rats Induced by Repeated Injections of Homologous Salivary Gland with Freund's Complete Adjuvant

서울대학교 醫科大學 病理學教室

<指導 李 濟 九 教授>

徐 廷 翊

### 目 次

#### I. 緒 論

#### II. 實驗材料 및 方法

#### III. 實驗成績

##### 第1節 唾液腺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 白鼠唾液腺組織浮游液單獨注射群(第3群)

###### 第4項 白鼠唾液腺組織浮游液 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 唾液腺以外 全身各臟器의 病理組織學的 所見

#### V. 總括 및 考按

#### V. 結 論

英文抄錄, 參考文獻, 寫眞附圖

### I. 緒 論

人體 病因未詳의 炎性疾患 特히 慢性炎性疾患의 相當數가 現時 自家免疫性疾患의 범주내에서 理解되고 體系化되어가고 있다.<sup>38, 50)</sup>

이러한 自家免疫性(Autoimmunity)의 概念은 Burnet<sup>13)</sup>, 54)의 假說에 依하면, 個體는 그 生存을 爲하여 個體自身의 組織에 對한 自體認識(Self recognition)의 能力을 保有하고 있으며 이 自體認識能力이 某種의 原因에 依하여 喪失되어 個體自身의 組織에 對한 免疫學的 寬容性(immunologic tolerance)이 喪失되므로써 自身의 組織成分에 對하여 抗體가 形成되어 生體內에서 抗原-抗

體反應을 일으키고 그 結果로 組織의 損傷乃至 病變이 惹起된다는 것이다.

人體疾患中 最初로 自家免疫性疾患으로 認識된 것은 橋本氏 甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)으로서, Hek-ton(1927)<sup>35)</sup> 등은 家兔에 同種甲狀腺抽出物을 注射하여 臟器特異性 抗甲狀腺抗體를 證明하였으며 그後 Witebsky(1957)<sup>74)</sup>, Doniach(1957)<sup>21)</sup>, Goudie(1957)<sup>32)</sup>, Roitt(1956)<sup>60)</sup> 등이 本症患者에서 抗사이로글로부린抗體(antithyroglobulin antibody)를 證明하여 本疾患이 自家免疫에 依한 疾患이라는 根據를 얻었다. 이러한 自家免疫의 概念의 普通化와 더불어 數많은 研究業績이 蓄積됨에 따라 現在까지 自家免疫性疾患으로 理解되고 있는 것은

1) 非臟器特異性 類型의 自家免疫性疾患(auto-immune disease of non-organ specific type)으로서 全身性紅斑性狼瘡(Systemic lupus erythematosus), 後天性 溶血性貧血(acquired hemolytic anemia)의 一部例, 特發性 血小板減少性 紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura), 輸血性 白血球減少症(transfusion leukopenia), 류마치스樣關節炎(rheumatoid arthritis),

2) 臟器特異性 類型의 自家免疫性 疾患群으로서는 橋本氏病(Hashimoto's disease), 甲狀腺機能抗進症(thyrototoxicosis), 特發性 아디슨氏病(idiopathic Addison's disease), 狂犬病豫防接種後性 腦脊髓炎(post-Rabies vaccination encephalomyelitis), 그리고

3) 上述한 두 類型의 混合型에 屬하는 疾患群으로서는 쇠그렌氏病(Sjögren's disease), 特發性 潰瘍性 大腸炎(idiopathic ulcerative colitis), 狼瘡樣肝炎(lupoid hepatitis) 등이다.

이러한 研究分野의 開拓은 歷史적으로 Bordet(1898)<sup>9)</sup>

의 抗家兔赤血球抗體에 關한 實驗的 觀察을 發端으로 하여, Hurst(1932)<sup>40)</sup>, River(1935)<sup>58)</sup>, Ferraro 및 Jarvis(1940)<sup>22)</sup> 등의 腦組織—食鹽水浮游液 反復注射에 依한 實驗的 알러지性 腦脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis)等 數 많은 實驗的 觀察에 依하여 이루어졌으며, 더욱이 Freund<sup>23), 24)</sup>에 依한 Freund 型 adjuvant의 發展에 힘입어 特定臟器의 遲延性過敏性反應(delayed hypersensitivity)을 比較的 短時日內에 그리고 均一하게 誘起시킬 수 있게 되었으며, 同種 或은 異種臟器組織에 Freund 氏 adjuvant를 添加注射하므로써 猿, 犬, 家兔, 海溟, 白鼠, 마우스 등의 實驗動物에게 腦<sup>43), 47), 62), 69)</sup> 辜丸<sup>25), 26)</sup> 甲狀腺<sup>72), 73)</sup> 副腎<sup>18), 63), 65)</sup> 肝<sup>5, 62)</sup> 胃<sup>45), 49)</sup> 眼球葡萄膜<sup>2)</sup> 筋肉<sup>16)</sup>, 心臟<sup>29), 64)</sup> 前立腺<sup>51)</sup>, 副辜丸<sup>41)</sup> 淋巴腺<sup>48)</sup> 皮膚<sup>17), 49)</sup> 子宮頸部<sup>53)</sup> 등에 種屬 및 臟器特異性炎을 發生시키는데 部分的으로 成功하였다.

한편 唾液腺의 慢性炎과 關聯하여 Witebsky(1957)<sup>74)</sup>는 쉐그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)때의 唾液腺의 變化가 橋本氏 甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)時的 甲狀腺의 變化와 類似함을 示唆하였으며, Jones(1958)<sup>42)</sup>는 쉐그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)患者에서 沈澱反應으로 淚腺 및 唾液腺에 對한 抗體를 發見하고 쉐그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)의 發顯에 自家免疫機轉이 關與하리라 推定하였다.

Mosbech(1960)<sup>56)</sup>는 慢性顎下腺炎患者의 血清에서 高濃度の 耳下腺 및 顎下腺抽出物에 對한 抗體를 發見하고 橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)이나 쉐그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)과 마찬가지로 慢性唾液腺炎도 自家免疫機轉에 基因하리라 생각했다. 最近에는 Talal(1970)<sup>66)</sup> 등이 쉐그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)患者血清에 IgG, IgM, IgA가 多量生成되고 IgG 및 IgM의 濃도가 唾液腺內의 淋巴細胞 浸潤程度와 併行해서 相關함을 觀察하고 浸潤된 淋巴細胞가 唾液腺內 抗原과 免疫學的 反應을 일으키리라고 하였다. 뿐만 아니라 免疫學的으로 쉐그렌氏症候群은 部分的으로 全身性 紅斑性 狼瘡에 類似하고, 또 部分的으로는 류마치스樣關節炎과의 共通性を 나타내고 있다.<sup>3), 37)</sup> 病理學的으로 侵犯된 組織에서의 組織特異性 自家抗體의 缺如, 高 r-globulin 症 및 抗一核 및 細胞質 特異抗體의 存在等은 所謂 慢性 進行性 肝炎과 共通點을 內包하고 있다.<sup>12)</sup> 그럼에도 不拘하고 病理組織學的으로 實質組織의 萎縮, 變性, 淋巴球浸潤 및 纖維化를 나타내고 있다.<sup>10), 12), 15)</sup> 따라서 만일에 쉐그렌氏 症候群 症例에서 唾液腺에 對한 臟器 特異性 免疫反應이 있다면, 이는 細胞 過敏性(Cellular hypersensitivity)을 通하여 傳

達되는 것으로 考慮하는 學者도 있다.<sup>39), 68)</sup>

實驗的으로는 Beutner(1961 & 1965)<sup>6), 7)</sup> 등이 同種家兔顎下腺浮游液으로 免疫한 家兔血清에서 顎下腺에 對한 抗體를 發見하였고 그 抗體가 抗一顎下腺抗體를 形成하고 있는 家兔와 同時에 他家兔의 顎下腺抽出物과 反應함에 비추어 보아 同種免疫(iso-immunization)에 依한 自家抗體性 抗體(autoantibody nature of antibody)이며 이어서 臟器特異性抗體임을 立證하였다.

또 Waterhouse(1963)<sup>70)</sup>가 海溟에서 同種唾液腺組織을 注射하여 局所性 唾液腺炎을 惹起하는데 部分的으로 成功하였으나 意義있는 病變을 實驗的으로 惹起시키는데 成功한 例는 없는 듯 하다.

이에 著者는 唾液腺組織에서도 同種臟器組織抗原을 抗與하므로써 臟器 및 種族特異病變이 實質的으로 惹起될 수 있으며 또한 이러한 病變이 自家免疫性과 或種의 關聯性이 있는가의 與否를 究明하기 爲하여 本 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 200gm 內外的 健康한 雌雄雜種白鼠로서 우선 7日間 一定한 飼料로 條件을 調査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 唾液腺組織—食鹽水浮游液 單獨注射群

第4群: 白鼠 唾液腺組織—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 配合飼料(大韓飼料株式會社 基本飼料에 multivita 少量混合)를 同一條件으로 充分히 주어 分離收容 飼育하였다. 食水는 隨時로 充分히 주어 었다.

이들 動物은 最終處置 2週日後에 頸動脈切斷에 依해 瀉血 屠殺되었다.

### 2. 組織抗原

唾液腺組織 및 肝組織浮游液: 每回 正常 白鼠의 唾液腺을 摘出하여 가위로 細切한 後 生理的 食鹽水에 數次 洗滌하여 Potter-Elevehjem 型 Kimax tissue homogenizer에 넣고 一定量의 生理的 食鹽水와 混合하여 1,200 回轉/分, 3分間 磨碎한 然後에 2回遠心深沈시켜 上澄液

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 Salivary Gland of Rat	10	0.15	10	7	77~82
Group 4	Homogenized Salivary Gland of Rat with Freund's complete Adjuvant.	15	0.3	10	7	77~82
Group 5	Homogenized Liver of Rat with Freund's complete Adjuvant	10	0.3	10	7	77~82

을 버린 後, 沈澱物과 生理的 食鹽水를 1:1 容積比로 混合하므로써 同種唾液腺組織 및 肝 或은 唾液腺組織 生理的 食鹽水 浮游液을 만들었다.

組織抗原: 上記의 組織浮游液을 注射直前에 Freund's complete adjuvant 와 1:1 容積比로 混合하여 만들었다.

### 3. Adjuvant :

Adjuvant 로서는 美國 Difco Laboratories 製品인 Freund's Complete Adjuvant 를 使用하였고, 그 成分 및 組成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°C 에서 保管 使用하였다.

### 4. 注射方法 및 注射量

實驗動物 腰背部를 削毛消毒하고 每週 1回씩 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, 白鼠唾液腺組織單獨注射群에는 白鼠唾液腺 組織 浮游液 0.15ml, 白鼠唾液腺組織 또는 肝組織과 adjuvant 混合注射群에서 唾液腺組織 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 犧牲日字等을 表示하면 第1表와 같다.

### 5. 病理學的 檢索

屠殺直後 部檢을 實施하여 唾液腺을 包含한 體內 各臟器를 肉眼的으로 觀察한 後 各臟器의 一定部位에서 代表的 組織片을 切取하여 迅速히 10% Formalin 溶液에 固定하였다. 이들은 paraffin 包埋한 後 5 $\mu$  內外로 薄切하고 hematoxylin-eosin 複染色한 然後 顯微鏡의 檢査를 實施하였다.

病變의 程度를 表示하기 爲한 病理組織學的 判斷基準은:

(-): 正常 範圍內

(±): 極히 輕微

(+): 焦點性 或은 散在性이며 輕微

(++): 比較的 瀰漫性이며 中等度

(+++): 高度로 表記되었다.

## III. 實驗成績

### 第1節 唾液腺의 病理組織學的 所見

全實驗動物群中에서 가장 顯著하고 意義있는 炎性病變은 白鼠唾液腺組織—Adjuvant 浮游液注射群(第4群)에서 觀察되었다. 즉 그 大部分의 動物에서 唾液腺病變이 比較的 瀰蔓性으로 그리고 選擇의 由로 觀察된데 反하여 白鼠唾液腺組織單獨注射群(第3群)에서는 炎症病變이 焦點性이거나 微弱하였다. 正常對照群(第1群), adjuvant 單獨注射群(第2群) 및 白鼠肝組織—Adjuvant 浮游液 注射群(第5群)에서는 全例에서 意義있는 炎性反應이 觀察되지 않았다. 各實驗群別로 本 成績들을 一括要約하여보면 第2表와 같다.

#### 第1項: 正常對照群(第1群)

生理的 食鹽水를 注射한 正常對照群의 唾液腺은 共通의 由로 特記所見을 呈示하지 않았으며 그 所見을 要約하면 第3表와 같다. 即 全 8例에서 小胞(acini)의 萎縮 및 變性이나 導管의 擴張等은 全히 觀察되지 않았고, 間質內에 纖維組織의 增殖도 없었다. 輕度の 鬱血이 2例의 粘液腺, 5例의 漿液腺에서 認知되었고 極少數의 淋巴球 浸潤이 3例의 漿液腺에, 中性白血球浸潤이 1例의 漿液腺 偽性好酸球浸潤이 各 1例의 粘液腺 및 漿液腺에 主로 葉間性으로 觀察되었으나 淋巴濾胞形成은 없었다.

#### 第2項: Adjuvant 單獨注射群(第2群)

Freund's complete adjuvant 만을 單獨으로 注射한 第2群에서도 唾液腺에 特記所見이 없었던 바 그 所見은 第4表와 같다.

**Table 2.** Intensity of Histopathologic Findings of Salivary Glands.

Group of Animals	Material Injected	Number of Animal Listed by intensity of Histopathologic Findings										Total Number of animals
		Mucous gland					Serous gland					
		-	±	+	++	≡	-	±	+	++	≡	
Group 1	Normal saline solution	8					7	1				8
Group 2	Freund's complete adjuvant	10					4	4	2			10
Group 3	Homogenized salivary gland of rat.	4	2	4				1	6	3		10
Group 4	Homogenized salivary gland of rat with adjuvant	3	3	9				1	6	7	1	15
Group 5	Homogenized liver of rat with adjuvant	8	1	1			1	3	6			10

**Table 3.** Histopathologic findings of salivary gland in group 1 animals.

	Mucous gland					Serous gland				
	-	±	+	++	≡	-	±	+	++	≡
<b>Acini</b>										
Atrophy and degeneration	8					8				
Inspissated secretion in acini	8					8				
<b>Excretory duct</b>										
Duct ectasia	8					8				
Inspissated secretion in duct	7	1				8				
Periductal fibrosis	8					8				
<b>Interstitium</b>										
Congestion and edema	6	2				3	4	1		
<b>Cellular infiltration</b>										
Polymorphonuclears	8					7	1			
Lymphocytes	8					5	3			
Plasma cells	8					8				
Pseudo-eosinophils	7	1				7	1			
Histocytes	8					8				
Lymphoid Follicles	8					8				
Stromal fibrosis	8					8				

粘液腺에서는 輕度の 鬱血外에 特記할 所見이 없었으나 漿液腺에서는 全 10例中 8例가 輕微하거나 輕度の 鬱血과 葉間性 淋巴球 및 偽性好酸球의 微弱한 焦點性 浸潤이 觀察되었다. 淋巴球浸潤은 10例中 5例, 偽性好酸球浸潤은 3例에서 認知되었다. 小胞(acini)의 萎縮이나 變性は 觀察되지 않았고 5例의 漿液腺組織은 輕微하고 散在性인 導管擴張을 呈示하였으며 그中 2例에 極少量의 濃縮된 分泌物을 含有하고 있었다.

**第3項 白鼠 唾液腺浮游液單獨注射群(第3群)**

白鼠 唾液腺浮游液單獨으로 Freund's complete adjuvant의 添加없이 注射한 實驗群은 全 10例中 6例에서 極히 輕微하거나 焦點性인 粘液腺의 炎性反應을 呈示하고

比較的 瀰蔓性이고 中等度の 漿液性 炎性反應을 보이고 있고 漿液腺의 炎性反應이 粘液腺의 炎性反應보다 多少 더 甚함을 보이고 있었다.(第5表 參照)

(1) 粘液腺: 比較的 輕度の 炎性反應을 呈示하고 있으며 그 所見은 第5表와 같다.

即 10例中 2例가 焦點性 輕度內外의 小胞萎縮 및 變性所見을 呈示하고 있으며 小葉導管擴張은 4例에서 焦點性 輕度 및 輕微하게 觀察되었다.

小葉導管周圍纖維化는 觀察되지 않았으나 1例에서는 數三의 擴張된 小葉導管이 濃縮된 分泌物을 含有하고 있었다.

間質性鬱血 및 浮腫은 4例에서 輕微하게 觀察되었다.

**Table 4.** Histopathologic findings of salivary gland in group 2 animals

	Mucous gland					Serous gland				
	-	±	+	++	###	-	±	+	++	###
Acini										
Atrophy and degeneration	10					10				
Inspissated secretion in acini	10					10				
Excretory duct										
Duct ectasia	10					5	3	2		
Inspissated secretion in duct	10					8	1	1		
Periductal fibrosis	10					10				
Interstitium										
Congestion and edema	8	2				2	1	7		
Cellular infiltration										
Polymorphonuclears	10					10				
Lymphocytes	10					5	5			
Plasma cells	10					10				
Pseudo-eosinophils	10					7	2	1		
Histiocytes	10					10				
Lymphoid follicles	10					10				
Stromal fibrosis	10					10				

**Table 5.** Histopathologic findings of salivary gland in group 3 animals

	Mucous gland					Serous gland				
	-	+	+	++	###	-	±	+	++	###
Acini										
Atrophy and degeneration	8	1	1				2	5	3	
Inspissated secretion in acini	10					10				
Excretory duct										
Duct ectasia	6	1	3			1	1	7	1	
Inspissated secretion in duct	9		1			10				
periductal fibrosis	10					10				
Interstitium										
Congestion and edema	6	1	3				2	7	1	
Cellular infiltration										
Polymorphonuclears	10					7	3			
Lymphocytes	4	2	4					6	4	
Plasma cells	9	1				3	4	3		
Pseudo-eosinophils	7		3			2	2	6		
Histiocytes	9	1				2	5	3		
Lymphoid follicles	10					9		1		
Stromal fibrosis	10					10				

炎症細胞, 主로 淋巴球 및 偽性好酸球의 浸潤은 擴張된 導管, 萎縮된 小胞 및 小靜脈周圍에서 觀察되었던 바, 1~4例에서 輕度の 淋巴球 形質細胞, 組織球 및 偽性好酸球浸潤을 顯示하였다.

(2) 漿液腺: 大體로 輕度乃至 中等度の 炎症變化를 顯示하고 있었다.

全 10例中 3例에서 比較的 瀰蔓性的 小胞萎縮 및 變性이 觀察되었으며 2例 및 5例가 各各 輕微 및 輕度の 小胞萎縮 및 變性을 顯示하였으나 萎縮된 小胞內에 濃縮된 分泌物는 觀察되지 않았다.

小葉 및 葉間導管의 擴張은 比較的 輕微하였으며 1例가 比較的 瀰蔓性 中等度の 導管擴張을 顯示하였다. 鬱血 및 浮腫은 全例에서 觀察되었으나 거의 全例에서 輕微하였다.

한편 葉間, 擴張된 導管, 萎縮 或은 變性된 小胞 및 小血管周圍에 中等度の 炎症細胞浸潤이 觀察되었던 바, 4例에서 比較的 瀰蔓性 中等度の 淋巴球 浸潤이 관찰되었으며 잔여 例中에서 形質細胞, 偽性好酸球 그리고 組織球 浸潤等이 경도 미만에서 觀察되었다. 比較的 瀰蔓性이며 中等度の 淋巴球浸潤을 나타낸 4例中 1例만이 淋巴瀰胞를 顯示하였으나 間質纖維化는 單 1例에서도 觀察되지 않았다.

第4項 白鼠 唾液腺 — Adjuvant 浮游液注射群(第4群)

白鼠唾液腺組織浮游液에 Freund's Complete Adjuvant 를 添加混合하여 反復注射한 實驗群은 白鼠唾液腺組織浮游液單獨注射群에 比하여 增強된 炎症反應 및 小包萎縮을 顯示하고 있다. 即 全 15例中 11例에서는 粘液腺에 漿液腺에서는 全例에 比하여 強弱의 差異를 가지고 炎症反應이 認知되었다. (第2表 參照)

(1) 粘液腺: 炎症細胞浸潤은 第3群에 比하여 輕度로 增強되어 있다. 即 小葉間, 小胞間, 導管 및 小血管周圍에 主로 淋巴球의 浸潤이 觀察되었던 바 그 所見은 第6表와 같다. 全 15例中 13例에서 輕度の 焦點性乃至 瀰蔓性 淋巴球浸潤이 觀察되었으나 淋巴瀰胞形成은 觀察되지 않았다. 組織球浸潤은 輕微하고 中性白血球 및 形質細胞 偽性好酸球浸潤等도 各 3例미만에서 輕微하게 觀察되었다. 鬱血 및 浮腫은 全例에서 認知되었으나 13例에서 輕度이었다. 한편 小胞 및 導管의 變化도 白鼠唾液腺浮游液單獨注射群에 比하여 輕度로 增強되어 있었다. 即 2例에서는 비록 敗在性이나 主로 擴張된 導管周圍 및 炎症細胞 浸潤이 比較的 顯著한 部位에 沿하여 小胞(acini)의 크기가 작아지며 그 內腔이 擴張되고 粘液分泌細胞의 融合 或은 解離를 顯示하였고, 1例에서 極히 輕微한 小胞萎縮 및 變性을 同伴하였다.

全 15例中 1例가 葉間, 小葉 및 線狀導管(Striate duct)

Table 6. Histopathologic findings of salivary gland in group 4 animals.

	Mucous gland					Serous gland.				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
Acini										
Atrophy and degeneration.	12	1	2				1	9	5	
Inspissated secretion in acini	15					13		2		
Excretory duct										
Duct ectasia	7	3	4	1		1		5	8	1
Inspissated secretion in duct	14		1			6		8	1	
Periductal fibrosis.	15					13	2			
Interstitium										
Congestion and edema		1	13	1				4	9	2
Cellular infiltration.										
Polymorphonuclears	12	2	1			9	2	4		
Lymphocytes	2	4	9				1	6	7	1
Plasma cells.	13	2				3	6	6		
Pseudo-eosinophils	14	1				2	5	8		
Histiocytes.	11	1	3			3	3	9		
Lymphoid follicles	15					14		1		
Stromal fibrosis	15					14	1			

의 比較的 瀰蔓性 中等度の 擴張을 보이고 그 內腔에 濃縮된 分泌物을 含有하고 있었다. 擴張된 導管被覆上皮는 中等度로 평평하게 되어 있었으나, 壞死, 筋上皮性化生(myoepithelial metaplasia) 或은 增殖은 認知되지 않았다.

(2) 漿液腺: 白鼠唾液腺組織浮游液單獨注射群에 比하여 輕度로 增加된 炎症反應 및 唾液腺實質組織의 萎縮을 呈示하고 있으며 그 所見은 第6表와 같다.

全般的으로 比較的 顯著한 淋巴球, 偽性好酸球 및 組織球를 主로 하는 炎症細胞의 浸潤을 主要所見으로 하며, 炎症細胞浸潤의 程度와 實質의 萎縮 및 變性과 鬱血 및 浮腫의 程度는 相互比例하는 樣狀을 보여주고 있다. 炎症細胞는 主로 怒張된 血管 및 擴張된 導管周圍와 萎縮性 小胞間에서 觀察되었던 바, 8例에서 中等度以上の 瀰蔓性 淋巴球浸潤을 呈示하였으나 淋巴濾胞形成은 單一例에서 관찰되었고 殘餘 7例에서는 比較的 輕微한 淋巴球浸潤이 觀察되었다. 組織球浸潤은 12例에서 主로 導管 및 腫脹된 血管周圍에서 觀察되었으나 前者細胞에 比하여 그 浸潤程度는 弱하였다. 形質細胞浸潤은 6例에서 極히 微弱하였고 大部分의 경우 淋巴球와 混在되어 있다. 6例에서 관찰된 焦點性 中性白血球浸潤은 主로 血管周圍 浮腫性間質組織에서 認知되었다. 鬱血 및 浮腫의 程度는 大概 炎症反應에 比例하는 듯 하

며 11例에서 中等度 以上이었고 高度의 鬱血 및 浮腫을 나타낸 1例에서는 局所性 血管內皮 腫脹이 呈示되었다. 小胞萎縮 및 變性은 全例에서 輕度 乃至 比較的 瀰蔓性 中等度로 觀察되어 1例를 除外하고는 比較的 輕度以上の 變性 및 萎縮이 主로 炎症細胞浸潤部位에서 나타났으며 그 程度도 炎症細胞浸潤의 程度와 大體로 比例하였다. 一般的으로 炎症細胞浸潤部位의 小胞는 그 크기가 작아지고 個個細胞의 높이가 낮아지며 內腔이 擴大되고 2列에서 濃縮된 分泌物을 含有하고 있었다. 萎縮된 小胞에서는 Zymogen 顆粒(Zymogen granule)이 減少되거나 消失되었으며 處處에서는 細胞質內에 大小不一定한 脂肪小胞가 出現하였다. 이러한 唾液腺小胞의 萎縮 및 變性外에 葉間, 小葉間 및 線狀導管(Striate duct)의 擴張이 觀察되었던 바, 9例에서 比較的 瀰蔓性, 中等度以上の 導管擴張을 수반하였고 8例에서는 그 內腔에서 濃縮된 分泌物이 認知되었다. 그러나 導管周圍의 纖維化는 微弱하여 單只 2例에서만 極히 輕微한 導管周圍纖維化가 觀察되고 線狀導管(Striate duct)의 筋上皮性化生(myoepithelial metaplasia)은 全無하였다.

第5項 白鼠 肝組織—Adjuvant 浮游液注射群 (第5群)

全 10例의 白鼠肝組織浮游液과 adjuvant의 混合注射群의 所見은 淋巴球浸潤 및 漿液腺의 萎縮 및 變性을

Table 7. Histopathologic findings of salivary gland in group 5 animals.

	Mucous gland					Serous gland				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
Acini										
Atrophy and degeneration	10					3	2	5		
Inspissated secretion in acini	10					10				
Excretory duct										
Duct ectasia	10					1	3	6		
Inspissated secretion in duct	10					10				
Periductal fibrosis.	10					10				
Interstitium										
Congestion and edema	7	3				1	3	6		
Cellular infiltration										
Polyomorphonuclears.	10					7	2	1		
Lymphocytes.	8	1	1				1	8	1	
Plasma cells	10					6	2	2		
Pseudo-eosinophils	9		1			1	3	6		
Histiocytes	10					5	5			
Lymphoid follicles	10					10				
Stromal fibrosis	10					10				

除外하고는 第2群(adjuvant 單獨注射群)과 類似하였으며 그 所見을 要約하면 第2表 및 第7表와 같다. 小胞萎縮 및 變性은 6例에서 輕度로 觀察되었고 導管擴張도 同數로 認知되었다. 淋巴球浸潤은 9例에서 輕度乃至 中等度로, 偽性好酸球浸潤은 6例, 形質細胞浸潤은 2例, 中性白血球浸潤은 1例에서 焦點性 輕度로 觀察되었다. 浮腫 및 鬱血도 輕度였으며 炎性細胞浸潤과 關聯하여 漸強되는 듯 하였다.

淋巴濾胞形成이나 間質內纖維化는 없었다.

## 第2節 唾液腺以外 全身各臟器 및 組織의 病理組織學的 所見

心: 第1群에서는 輕度の 鬱血外에 特記할 所見이 없었으며, 第2群, 第3群, 第4群 및 第5群에서는 各各 2例, 1例, 2例 및 2例의 心筋層內 間質에서 輕度の 焦點性 淋巴球 및 組織球의 浸潤이 觀察되었다. 肉芽腫은 認知되지 않았다.

肺: 第1群 및 第3群에서는 各 1例 및 2例에서의 輕微한 焦點性氣管支炎의 所見을 除外하고는 特記所見이 없었다. 第2, 4, 5群에서는 各 6例, 9例 및 5例에서 氣管支周圍淋巴組織의 甚한 增殖을 顯示하였고, 第2, 4, 5群에서 各 3例, 6例 및 2例에서 芽中心形成이 觀察되었다. 焦點性 急性 氣管支炎은 第4群中 1例에서 觀察되었다. 第4群中 5例에서 小葉性으로 肺胞壁 및 肺胞中隔肥厚를 顯示하였다. 第2群 및 第5群에서도 各 4例, 3例에서 第4群과 類似한 所見이 觀察되었고 其他 多數의 散在된 肉芽腫性 結節이 第2, 4, 5群 肺組織에 散在하였으나 各實驗群別 程度의 差異는 認知되지 않았다.

肝: 正常對照群 및 唾液腺組織浮游單獨注射群에서는 各 3例, 4例에서 輕度の 中心帶鬱血만을 나타내었다.

한편 第2, 4, 5群에서는 中等度の 星芒細胞增殖과 輕微한 脂質喰食能, 그리고 約 1/5例에서 被膜下 或은 門脈腔內 肉芽腫이 觀察되었다. 門脈腔에는 輕微한 淋巴球, 形質細胞 및 組織球의 浸潤을 示하였으며 第4群中 1例에서의 極히 輕微한 焦點性 脂肪變性以外에는 肝實質細胞에 特記할 變化가 없었다.

脾: 第1群 및 第3群에서는 輕度の 鬱血外에는 特記할 所見이 觀察되지 않았으며 第2, 4, 5群에서는 거의 全例에서 淋巴濾胞가 輕度乃至 中等度로 分明해지고 芽中心도 增殖性이었다. 赤髓는 輕度乃至 中等度로 鬱血을 顯示하고 類洞配列細胞 및 網狀細胞의 增殖이 觀察되었으며 類洞內에는 多數의 淋巴球, 形質細胞, 드물게는 脂肪含有組織球等의 浸潤이 관찰되었다.

腎: 第1群 및 第3群에서는 小數例에서의 腎盂粘膜下部的 焦點性 小圓形細胞浸潤外에는 特記할 所見이 없

었다. 第2, 4, 5群中 各各 3, 3, 2例에서 焦點性, 間質性 小圓形細胞의 緊集이 小血管周圍에서 觀察되었고, 第2群 및 第4群中 各 1例 및 2例가 絲毯體基底膜의 肥厚 或은 增殖性炎의 所見을 顯示하였다. 小數例에서 腎盂粘膜下組織에 焦點性 淋巴球浸潤이 顯示되었다.

腦: 第1群 및 第3群에서는 輕度の 鬱血外에 特自한 所見이 없었으나 第2, 4, 5群에서는 各 2例, 3例 및 2例에서 大腦皮質部의 焦點性 膠細胞增殖이 觀察되었으나 脫髓鞘 및 神經細胞의 變性은 顯示되지 않았다.

## IV. 總括 및 考按

本實驗을 通하여, 白鼠唾液腺—adjuvant 浮游液注射群(第4群)에서 觀察된 唾液腺實質의 有意한 萎縮 및 變性은 同時에 施行된 他實驗群에 比하여 增加된 滲出性乃至 增殖性炎性病變을 顯示할 뿐 아니라 白鼠唾液腺抗原에 依한 白鼠의 非感染性唾液腺病變을 提示하고 있다. 한편 白鼠唾液腺浮游液單獨注射群(第3群)은 大體로 第4群과 類似하나 比較的 弱한 病變을 顯示하고 있으며 白鼠肝組織 adjuvant 浮游液注射群(第5群)에서는 大體로 adjuvant 單獨注射群(第2群)과 類似하거나 同質的인 唾液腺所見을 顯示하고 있다. 即 第4群에서는 3群에 比하여 adjuvant의 添加에 依한 增強된 組織反應을 顯示하고 있다.

第4群에서 觀察된 唾液腺의 所見이 比較的 弱한 炎性病變을 顯示하나 大體的으로 唾液腺小胞의 萎縮 및 變性, 萎縮性 小胞內의 濃縮된 分泌物의 出現, 導管擴張 및 濃縮된 分泌物의 鬱滯, 淋巴球를 主로한 炎性細胞의 焦點性 或은 瀰蔓性浸潤, 淋巴濾胞形成 및 輕微한 導管周圍纖維化로 要約할 수 있다.

主實驗群(第4群)의 唾液腺 所見은 人體 唾液腺疾患 特히 쇠그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)患者의 唾液腺病變과 部分的으로 類似하거나, 移行型인 病變을 顯示하고 있다. 觀察된 病變의 輕重은 全實驗動物이 單一株가 아닌 것과 感受性的 個別差에 部分的으로 起因하였으리라 推定된다. 粘液腺에 比하여 漿液腺에서 더 顯著한 炎症反應을 보인 것은 Waterhouse<sup>70)</sup>의 同種唾液腺組織—adjuvant 浮游液反復注射에 依한 局所性 唾液腺炎形成實驗에서의 所見과 類似함을 보이고 있다.

一般的으로 쇠그렌氏症候群(Sjögren's syndrome)은 臨床的으로 大部分 30歲 以下에서, 主로 女子에서 觀察되는 慢性疾患으로 淚腺 및 唾液腺分泌減少에 基因하는 症狀 및 류마치즈樣關節炎(Rheumatoid arthritis)을 主症狀으로 한다.<sup>12) 37)</sup> 本症候群은 미쿠리츠氏病(Mikulicz's disease), 펠티氏症候群(Felty's syndrome), 多發



性動脈炎(polyarteritis), 多發性紅斑性狼瘡(lupus erythematosus disseminatus), 紫斑病(purpura), hypergammaglobulinemia of Waldenström, 鞏皮症(scleroderma), 및 橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis) 등에 隨伴하거나 或은 相關이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3), 11), 12), 28), 31), 34), 37), 55),</sup>

한편 橋本氏甲狀腺炎의 自家免疫性成因이 確立됨에 따라 自家免疫의 概念은 쉐그렌氏症候群에도 導入되었다. 即 Jones(1958)<sup>42)</sup>의 쉐그렌氏症候群患者에서의 抗-唾液腺抗體의 證明을 嚆矢로 하여, 이어서 抗-核抗體(anticular antibody), 沈澱抗體 및 antigammaglobulin factor가 證明되었다.<sup>1), 12)</sup> 自家抗體가 그 起源 臟器或은 組織에 作用하여 組織損傷을 일으키는 이미 알려져 있으며, 海溼에서 精虫浮遊液으로 免疫함으로써 無精虫症이,<sup>25)</sup> 원숭이에 腦組織浮遊液反復注射로 腦脊髓炎이 誘起됨은 이 事實을 뒷 받침하고 있다.<sup>58)</sup>

Beutner 등<sup>7)</sup>은 家兎에서 唾液腺浮遊液注射로 自家抗體를 形成할 수 있음을 證明하였고, 한편 Waterhouse<sup>70)</sup>는 唾液腺浮遊液을 海溼에 注射하여 局所性 唾液腺炎을 誘起하는데 部分的으로 成功하였다.

以上の 實驗의 및 臨床的 事實에 비추어 보아 本實驗에서 觀察된 焦點性 乃至 比較的 瀰蔓性 唾液腺炎의 所見은 抗唾液腺自家抗體가 唾液腺組織損傷을 誘發할 수 있다는 實驗的 根據를 提示하는 것으로 推定된다.

Doniach<sup>20)</sup> 등과 Williams<sup>71)</sup>는 橋本氏甲狀腺炎과 쉐그렌氏症候群의 唾液腺病變이 相互類似한 所見을 呈示한다고 報告한 바 있다. 橋本氏甲狀腺炎뿐만 아니라 局所性 甲狀腺炎에서도 自家抗體가 證明되었고,<sup>8), 21)</sup> Greene<sup>33)</sup>은 局所性甲狀腺炎이 瀰蔓性 甲狀腺炎으로 移行하는 證佐를 觀察報告한 바 있다.

한편 焦點性 唾液腺病變은 쉐그렌氏症候群患者에서 비교적 드물게는 觀察된 이미 周知의 事實이고 Cardel(1945)<sup>15)</sup> 및 Kitamura(1970)<sup>46)</sup> 등은 初期의 쉐그렌氏症候群에서 比較的 局所性 唾液腺病變이 觀察됨을 報告한 바 있다.

以上の 事實에 비추어 볼때 本實驗에서 觀察된 一聯의 焦點性 唾液腺炎의 所見은 瀰蔓性 唾液腺炎으로의 移行型 或은 初期病變이라고 推定된다.

第2群 및 第5群에서 各各 2例 및 6例에서 輕度の 導管擴張이 觀察되었다. Bark(1968)<sup>4)</sup> 등은 人體唾液腺 免疫에 先行하여 導管擴張이 先行될 可能性이 있음을 提示한 바 있으나 이의 免疫學的 意義는 더 追究되어야 하리라 생각된다.

第2群, 第3群, 第4群, 第5群動物들의 全身各臟器

에 出現한 病理組織學的 變化는 1) 肺 및 肝에 出現하는 非乾酪性 肉芽腫形成, 2) 網內系細胞의 甚한 增殖性 變化와 免疫關與細胞의 浸潤 및 3) 腎에 있어서의 絲毬體 基底膜의 肥厚等이다. 肉芽腫性 病變들은 Freund's complete adjuvant 中の liquid petrolatum 과 mycobacterium 兩者가 共히 關與하는 所見이며,<sup>24)</sup> 網內系細胞의 增殖亦是 adjuvant에 依해 誘起된다.<sup>48), 49)</sup> 腎에 있어서의 絲毬體基底膜의 肥厚는 第2群 및 第4群에서 各 1例 및 2例에서 觀察되었으며 이는 Heyman<sup>36)</sup> 등의 腎組織을 利用한 實驗에서 adjuvant 注射만으로도 類似한 所見을 일으킨다고 記載되어 있으며, 따라서 本實驗에서의 唾液腺組織抗原의 添加與否에 影響을 받지 않는 것으로 思料된다.

第2, 3, 4, 5群에서 觀察된 焦點性 心筋炎은 adjuvant 自體의 注射에 依해서 出現한 病變이며, 交叉反應으로서의 各群間의 有意한 差異를 呈示하지 않고 있다.

以上の 全實驗을 通하여 全身各臟器 및 組織에서 adjuvant 自體에 依한 組織反應以外에 唾液腺組織에 對한 交叉反應의 有意한 病理組織學的 根據를 觀察할 수 없으며 이러한 諸所見은 唾液腺炎에 있어서 臟器特異性(Organ Specificity)의 免疫學的 意義를 形態學的으로 補強하고 있다고 推定된다. 以上에서 論述한바 所見은 唾液腺病變에 對한 많은 臨床的, 免疫學的 研究를 基盤으로 하여 慢性唾液腺炎의 病因을 免疫學的으로 理解하는데 部分的으로 寄與하리라 思料된다.

## V. 結 論

健康한 白鼠를 實驗對象으로 하여 同種唾液腺組織 및 肝組織을 單獨으로 또한 이에 Freund's Complete Adjuvant를 添加하여 各各 一定期間 皮下에 反復注射한 後 唾液腺 및 全身各臟器組織에 出現하는 病理組織學的 變化를 觀察하고 分析 檢討하였던 바 다음과 같은 몇가지 結論을 얻었다.

1. 全實驗群中 比較的 分明하고 意義있는 唾液腺炎이 白鼠唾液腺—adjuvant 浮遊液注射群에서 觀察되었으며 粘液腺보다 漿液腺에서 더 顯著하였다.

2. 主要所見은 唾液腺小胞의 萎縮 및 變性, 導管擴張 및 導管内 濃縮된 分泌物含入, 淋巴球, 形質細胞 및 偽性 好酸球等 炎性細胞浸潤 및 淋巴濾胞의 出現이었으며 이들 病變은 대개의 경우 경미하였다. 炎性細胞浸潤程度와 小胞萎縮 및 變性과 導管擴張의 程度는 大體로 比例하여 나타난다.

3. 白鼠唾液腺浮遊液單獨注射群에서는 1에서 보다 弱한 炎性所見을 呈示하였다.

4. 白鼠肝組織—Adjuvant 浮遊液 및 Adjuvant 單獨注射群에서는 有意한 唾液腺炎의 所見이 觀察되지 않았다.

5. Adjuvant 含有群에서는 肺 및 肝에 非乾酪性 肉芽腫形成, 全身各臟器의 網狀內皮系統의 甚한 增殖 및 焦點性 淋巴球와 形質細胞의 浸潤을 顯示하였다.

以上の 諸所見은 同種唾液腺組織抗原에 依한 非感染性이며 臟器特異性唾液腺炎으로서 人體에서 觀察되는 쇼그렌氏症候群의 唾液腺病變 乃至 慢性唾液腺炎의 疾病過程을 理解하는데 免疫學的 機轉이 關與하리라 思料되었다.

(論문을 맺음에 있어 恩師 李濟九教授께 深甚한 感謝를 드리며, 아울러 病理學教室 여러분의 助言과 協助에 謝意를 드립니다.)

## ABSTRACT

### An Experimental Study on Sialadenitis in Rats Induced by Repeated Injections of Homologous Salivary Gland with Freund's Complete Adjuvant

Jung-Ik Suh, M. D. and Chae-Koo, Lee, M. D.

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

A study of experimental sialadenitis was carried out by means of repeated injections of homologous salivary gland suspension with Freund's complete adjuvant in rats, as an attempt to produce immune-related sialadenitis and to clarify the nature of this type of lesion, in relation to Sjögren's syndrome and certain chronic non-specific sialadenitis.

The results were as follows:

1. A significant inflammatory change of salivary gland was observed in the group of animals for which homologous salivary gland suspension with Freund's complete adjuvant was injected. Significant sialadenitis was evident in 9 mucous glands and 14 serous glands of 15 animals, respectively. The major histologic alterations included atrophy and degeneration of acini with occasional intraluminal inspissation of secretory substance, duct ectasia with or without stagnation of inspissated secretion, and focal or diffuse infiltration of lymphocytes, pseudo-eosinophils, plasma

cells and histiocytes with a rare lymphoid follicle formation, the latter assuming roughly correlated with severity of the formers.

2. Less apparent inflammatory change was demonstrated in the animal groups for which salivary gland suspension was given alone than those added with Freund's complete adjuvant.

3. The other animal groups exhibited no significant sialadenitis or evidence of cross-reaction in other organs.

4. Two types of changes were observed in groups of animals received either adjuvant alone or with tissue suspension, the one is non-caseating granuloma formation in the injected site of skin, lung and liver; the another is marked hyperplasia of reticuloendothelial cells of spleen, lungs, and liver with enhanced infiltration of plasma cells and lymphocytes.

From the above histopathologic findings, the experimental sialadenitis presently described shows many similarity to those of Sjögren's syndrome and/or certain chronic non-specific sialadenitis, and it is assumed that an immunological process may be considered as one of the pathogenetic pathways of Sjögren's syndrome or certain chronic sialadenitis.

## REFERENCES

1. Anderson, J.R., Gray, K.G., Beck, J.S. and Kinner, W.F.: *autoantibodies in Sjögren's disease*. *Lancet* 2:456, 1961.
2. Aroanson, S.B. and Zweigert, P.: *Immunologic testing in homoimmune uveitis in the guinea pig*, *Am. J. Ophthal.*, 51:326, 1961.
3. Bain, G.O.: *The pathology of Mikulicz's-Sjögren disease in relation to disseminated lupus erythematosus: A review of the autopsy findings and presentation of a case*. *Canad. Med. Ass. J.* 82: 143, 1960.
4. Back, C.J. and Perzik, S.L.: *Mikulicz's disease, sialoangiectasis, and autoimmunity based upon a study of parotid lesions*. *Am. J. Clin. Path.* 49: 683-689, 1968.
5. Behar, A.J. and Tal., C.: *Experimental liver necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant*. *J. Path. Bact.*, 77:

- 591, 1959.
6. Beutner, E. H., Djanian, A. Y., Geckler R. C. and Witebsky, E. : *Serologic Studies to Rabbit Antibodies to Rabbit Submaxillary Glands. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 107:486-491, 1961.
  7. Beutner, E. H., Genco, R., Djanian, A. Y. and Witebsky, E. : *Studies on Immune Responses of Rabbits Submaxillary Antigens. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 11:893-898, 1965.
  8. Blizzard, R. M., Hamwi, G. J., Skillman, T. G. and Wheeler, W. E. : *Thyroglobulin Antibodies in Multiple Thyroid Diseases. New. Engl. J. Med.* 260:117-121, 1959.
  9. Bordet: Cited by Hopps, H. C. in W. A. D. Anderson's *Pathology*, C. V. Mosby Co. pp. 370, 1966.
  10. Boyd, W. : In Boyd, W. (ed): *Textbook of Pathology*, ed 7. Philadelphia: Lea & Febiger, Publishers, 1961, Chap 25, pp. 711-712.
  11. Buchanan, W. W. Crooks, J., Alexander, W. D., Koutras, D. A., Wayne, E. J. and Gray, K. G. : *Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. Lancet* 1:245, 1961.
  12. Bunim, J. J. : *Clinical, Pathologic, and Serologic Studies in Sjögren's Syndrome. Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. Ann. Int. Med.* 61:509-523, 1964.
  13. Burnet, F. M. : *The new approach to immunology, New. Engl. J. Med.* 264:24, 1961.
  14. Burnet, F. M. : *Autoimmune disease-experimental and clinical. Proc. Roy. Soc. Med.*, 55:619, 1962.
  15. Cardel, B. S. and Gurling, K. J. : *Observations on the Pathology of Sjögren's Syndrome. J. Path. Bact.* 68:137-146, 1954.
  16. 崔丙昊 : 同種 및 異種筋肉斗 Adjuvant 反復注射로 인한 家兔組變變化에 關한 研究. 中央醫學 4:495, 1963
  17. Chytilova, M. & Kulhanek, V. : *Skin auto-antibodies and unsuccessful antotransplantation following immunization with freeze-dries homologous skin. Plastic reconstr. Surg.*, 26:109, 1960.
  18. Colover, J. and Glynn, L. E. : *Experimental iso-immune adrenitis, Immunol.* 1:172, 1958.
  19. Crowle, A. J. : *Delayed hypersensitivity in health and disease. Charls C. Thomas, Springfield, 1962.*
  20. Doniach, D. and Roitt, I. M. : *Auto-immunity in Hashimoto's disease and Its implications. J. Clin. Endocrinol.* 17:1294-1304, 1957.
  21. Doniach, D., and Vaughan, H. R. : *Observations on the diagnostic and biochemical aspects of lymphadenoid goitre, Brit. M.J.* 1:672, 1957.
  22. Ferraro, A. and Jervis, G. A. : *Experimental disseminated encephalomyelitis in the monkey. Arch. Neurol. & Psychiat.* 43:195, 1950.
  23. Freund, J. : *Sensitization with organ specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response. J. Allerg.*, 28:1829, 1957.
  24. Freund, J. and Bontano, M. V. : *The effect of paraffin oil, Lanolinlike substances and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheria toxoid and bact. typosum, J. Immunol.* 48:825, 1944.
  25. Freund, J., Lipton, M. M. and Thomson, G. E. : *Aspermatogenesis in the guinea pigs induced by testicular tissue and adjuvants. J. Exp. Med.* 97:711, 1953.
  26. Freund, J., Lipton, M. M. & 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.
  27. Freund, J. and McDermott, K. : *Sensitization to horse serum by means of adjuvant. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 49:548, 1942.
  28. Fitcher, P. H. : *Enlargement and round cell infiltration of the salivary glands associated with systemic disease. Bull. Hopkins Hosp.* 105:97, 1959.
  29. Gery, I. & Davies, A. M. : *Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart. J. Immunol.*, 87:357, 1961.
  30. Glynn, L. E. and Holborow, E. J. : *Autoimmunity and Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.*
  31. Gorlin, R. J. and Boyle, P. E. : *Lips, mouth, teeth, salivary glands, and neck. W. A. D. Anderson: Pathology ed 5th C. V. Mosby Co., pp. 826-827,*

- 1967.
32. Goudie, R.B. : Anderson, J.R., Gray, K.G., Clark D.H., Murray, I.P.C., and McNichol, G.P. : *Recipin tents in thyroid disease*, *Lancet*. 2:976-979, 1957.
  33. Greene, R. : *Hypothyroidism after thyroidectomy (letter)*, *Lancet* 2:1156, 1956.
  34. Heaton, J.M. : *Thyroiditis associated with Sjögren's Syndrome*, *Brit. Med. J.* 1:466, 1959.
  35. Hekton, L., Fox, H., and Schulhof, K. : *Specificity in the precipitin reaction of thyroglobulin*, *J. Infect. Dis.* 40:641-646, 1927.
  36. Heymann, W.D., Hackel, D.B. Harwood, S., Wilson, S.G. and Hunter, J.L.P. : *Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions*. *Proc. Soc. Exp. Biol & Med.* 100:660, 1959.
  37. Hollander, J.L. : *Arthritis and Allied Conditions ed 7th. Lee and Febiger. pp. 201-202, 1969.*
  38. Hopps, H.C. : *Hypersensitivity diseases. W. A. D. Anderson: Pathology, ed 5th, C.V. Mosby Co. Saint Louis, pp. 370-373, 1966.*
  39. Humphery, J.H. and White, R.G. : *Immology for Students of Medicine. ed 3. F. A. Davis co. pp. 600-670, 1970.*
  40. Hurst, F.W. : *The effect of injection of normal brain emulsion into rabbits, with special reference to the etiology of the paralytic accident of antirabic treatment. J. Hyg., 32:33, 1932.*
  41. 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 9:1-18, 1968.
  42. Jones, B.R. : *Sjögren's Syndrome-antioimmunization*, *Lancet* 2:773, 1958.
  43. 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.
  44. Kessler, H.S. : *A laboratory Model for Sjögren's Syndrome. Am. J. Path.* 53:671, 1968.
  45. Kirsener, J.B. and Glodgrabe, M.B. : *Hypersensitivity, Autoimmunity and the digestive tract. Gastroenterol.* 38:536, 1960.
  46. Kitamura, T., Kanda, T., Ishikawa, T. and Shimizu, T. : *Parotid gland of Sjogren's Syndrome. Arch. Otolaryngol*, 91:64-70, 1970.
  47. 金炳駿 : 同種 및 異種腦組織 反復注射에 依한 實驗的 腦脊髓炎에 關한 研究. 中央醫學 17:51, 1969.
  48. 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 究研. 서울醫大雜誌 11:49-70, 1970.
  49. 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. 서울醫大雜誌 8:21-40, 1967
  50. 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. 서울醫大雜誌 12:61-82, 1971.
  51. 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.
  52. 李相國 : 可溶性 抗原-抗體複合體의 注射에 依한 骨骼筋, 皮膚 및 皮下組織의 病理組織學的 變化. 서울大學校 論文集 19:1, 1968.
  53. 李珍鎬 : 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 서울醫大雜誌 12:41, 1971.
  54. Mackey, I.R. and Burnet, F.M. : *Autoimmune Disease, Charles C. Thomas Co. Springfield, Illinois, 1963.*
  55. Morgan, W.S. : *The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. New. Eng. J. Med.* 251:5, 1954.
  56. Mosbech, J. and Kristensen, H.P.P. : *Chronic Sialadenitis caused by autoimmunization. Acta. Medica Scandinavica.* 168:148-150, 1960.
  57. Owen, C.A. : *A Review of "Auto-Immunization" in Hashimoto's Disease J. Clin. Endocrinol.* 18: 1015-1023, 1958.
  58. Rivers, T.M. and Schwentker, F.F. : *Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkey, J. Exp. Med.* 61:689, 1967.
  59. Robbins, S.L. : *Autoimmune diseases and Those of possible autoimmune origin. S.L. Robbins: Pathology, ed. 3rd., W.B. Saunders Co. pp. 250-269, 1967.*
  60. Roitt, I.M., Doniach, D., Campbell, P.N. and Hudson, R.V. : *Autoantibodies in Hashimoto's*

- Disease, Lancet.* 2:820-821, 1956.
61. Rose, N.R. and Taylor, K.B. : *The autoimmune diseases. Med. Clin. North. Am.*, 49:1975, 1966.
  62. 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. 서울醫大雜誌, 10:75, 1969
  63. 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, 1967.
  64. 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. 서울醫大雜誌 10:31, 1969.
  65. Steiner, J.W., Lange, B., Schatz, D.L. and Volge, R. : *Experimental adrenal injury: a response to injections of autologous and homologous adrenal antigens in adjuvant. J. Exp. Med.*, 112:187, 1960.
  66. Talal, N., Asofsky, R., and Lightbody, P. : *Immunoglobulin Synthesis by Salivary Gland Lymphoid cells in Sjögren's Syndrome. J. Clin. Invest.* 49-54, 1970.
  67. Thomas, L., Paterson, P.Y. and Smithwick, B. : *Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with homologous brain extract. I Studies on the role of a circulating antibody in the production of the condition in dog. J. Exp. Med.*, 92:133, 1950.
  68. Vaughan, J.H., Barnett, E.V., and Leddy, J.P. : *Immunologic and Pathogenetic Concepts in Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Hemolytic Anemia. New. Engl. J. Med.* 275:1426-1431, 1966.
  69. 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.
  70. Waterhouse, J.P. : *Focal Adenitis in Salivary and Lacrimal Glands. Proc. Royal Soc. Med.* 56:911-918, 1963.
  71. Williams, E.D. and Doniach, I. : *The Post-mortem Incidence of Facial Thyroiditis. J. Path. Bact.* 83:255-264, 1962.
  72. Witebsky, E. and Rose, N.R. : *Studies on Organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. J. Immunol.*, 76:408, 1956.
  73. Witebsky, E. and Rose, N.R. : *Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands following active immunization with rabbit thyroid extract. J. Immunol.*, 76:417, 1956.
  74. Witebsky, E., Rose, N.R., Terplan, K., Paine, J.R. and Egan, R.W. : *Chronic thyroiditis and auto-immunization, J. A. M. A.* 165:149, 1957.

### LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Salivary gland of group 4 animal, showing extreme ectasia of the duct with periductal lymphocytic and plasma cell cuffing. H. & E.  $\times 120$ .
- Fig. 2.** Salivary gland of group 4 animal, showing heavy infiltration of lymphocytes, histiocytes and plasma cells in the periductal area with lymphoid follicle formation. H. & E.  $\times 120$ .
- Fig. 3.** Salivary gland of group 4 animal, showing heavy infiltration of lymphocytes and histiocytes between the atrophic acini. H. & E.  $\times 120$ .
- Fig. 4.** High power view of salivary gland of group 4 animal, showing marked atrophy of acini accompanying infiltration of lymphocytes, plasma cells and histiocytes. H. & F.  $\times 430$ .
- Fig. 5.** Salivary gland of group 4 animal. There are heavy infiltration of lymphocytes, plasma cells and histiocytes around the extremely atrophic acini. H. & E.  $\times 430$ .
- Fig. 6.** Salivary gland of group 3 animal, exhibiting mildly atrophic acini with focal lymphocytic infiltration. H. & E.  $\times 430$ .

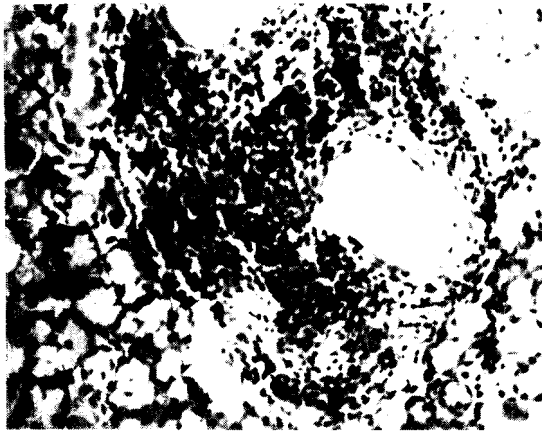


Fig. 1

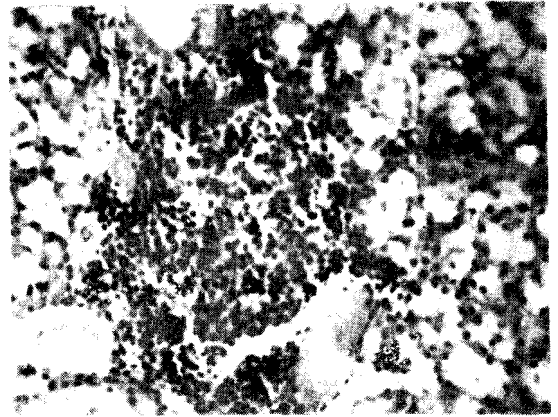


Fig. 2

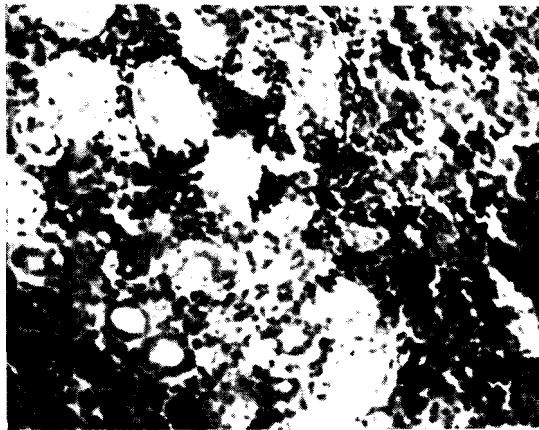


Fig. 3

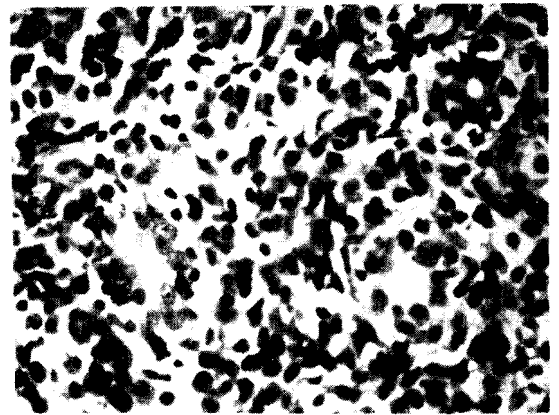


Fig. 4

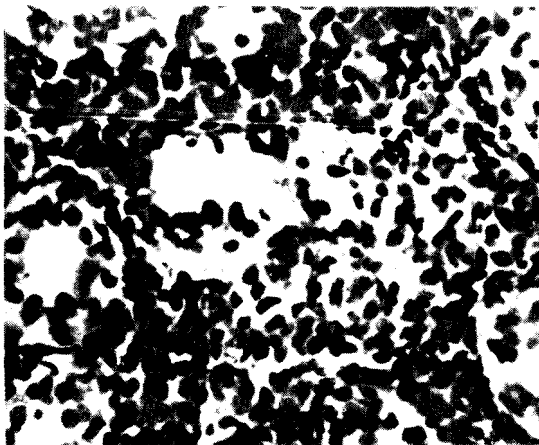


Fig. 5

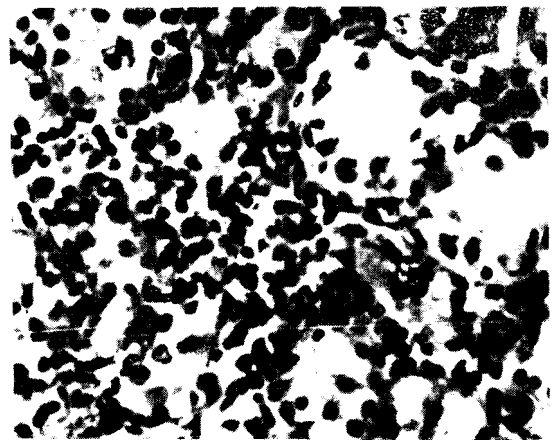


Fig. 6