

抗結核劑投與가 免疫形成에 미치는

影響에 關한 實驗的 研究*

—特に Pyroninophilia 呈示細胞所見—

Experimental Studies on the Influences of Antituberculous Agents Ingestion on the Antibody Formation in the Rabbit

—Especially in Regard to Pyronophilic Cells—

서울大學校 醫科大學 痘病學教室

<指導 李濟九 教授>

李鍾贊

目 次

I. 緒論

II. 實驗材料 및 方法

III. 實驗成績

第1節 對照實驗

- 第1項 無處置正常對照家兔群
- 第2項 生理的食鹽水注射對照家兔群
- 第3項 免疫家兔群
- 第4項 少量의 抗結核劑投與家兔群
- 第5項 大量의 抗結核劑投與家兔群

第2節 本實驗群

- 第1項 少量의 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔群
- 第2項 大量의 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔群

IV. 總括 및 考按

V. 結論

英文抄錄 · 參考文獻

I. 緒論

일찍부터 抗體의 生產部位乃至 細胞에 關하여 紗狀組織內皮細胞系統說, 淋巴球說, 形質細胞說 또는 移行型淋巴球細胞 및 形質細胞說等 見解가 있는 것은 周知되고 있는 바와 같으며 이 問題를 더욱이 分明히 하고자 많은 實驗과 研究觀察이 行하여 지고 있다.

現在 널리 알려져 있는 바와 같이 抗體生産과 直接關聯이 있는 部位 및 細胞가 間葉性組織에서 由來되고 있는 紡織細胞라는 見解에는 大體의으로 意見이 一致되고

있다. Metchnikoff⁶⁾, Aschoff⁷⁾ 및 Sabin⁸⁾은 抗體生産이 R.E.S.에서 이루어진다고 하였고 8, 9, 11, 12), 많은 學者는 抗體生産이 旺盛하게 일어나게 되면 Kuffer cell等의 R.E.S. cells에 特히 Azo-dye에 好染되는 抗體 및 遊離된 globules가 激增하는데 Kuffer cell의 原形質과 mitochondria가 이에 重要한役割을 한다고 報告하였고⁵⁾. 最近에는 fluorescence 및 isotope 諸方法에서도 R.E.S. cells에서 antigen-antibody complex를 證明해내고 있다.

또敗血症患者나 免疫性家兔等의 肝에 Kupffer's cells는 顯著한 basophilic swelling이 觀察되는데 이와 같은變化는 아마도 抗體蛋白質增加即 pentose nucleic acid가 形成되기 때문이라고 理解하고 있다^{13, 14, 15, 16)}.

또肝炎, 肝硬變症時의 또는 特異性 抗體가 發見되는 것으로 미루어 보아서 Kupffer's cell에서 形成된다고 하는 抗體의 性質 및 特異性의 部分의인 趨向性에 對하여서는 차츰 分明히 되어 가는 것 같다^{17, 18, 19, 20)}.

그러나 Ehlich^{21, 22)}, Coons^{23, 24)}는 R.E.S. 細胞에서 抗體生産이 이루어진다는 說에 對하여서는 反對하였다. Bunting²⁵⁾, Dougherty²⁶⁾, Harris²⁷⁾, Mamaster²⁸⁾, Ehlich^{21, 22)}, 等은 淋巴球가 抗體를 生產한다고 主張하였다. 그러나 淋巴球와 抗體와의 關係에 對한 實驗的 研究結果는 一致하지 아니하는 點도 있어서一部 學者는 淋巴球가 그 細胞質 안에서 抗體를 生產한다고 하나 大部分의 學者는 이를 否認하고 있는 實情이다. 다만 淋巴球의 機能은 毛細管壁을 鑿고 나와 結締織 안에서 뚜렷한 運動性을 指發하여 淋巴球自體가 形質細胞 및 單核球乃至 大食細胞로 發育한다는 點 및 淋巴球가 脂肪溶解酵素를 含有하고 있는 事實은 거의 確實視되고 있다^{1, 2, 3, 10)}. 이런 說明으로 미루어 보아서 R.E.S. cells 또는 淋巴球가 抗體生産部位乃至 細胞로서의 支持를 받기에는 直

* 本論文의 要旨는 1965年 10月16日 第17次 大韓病理學會에서 發表하였다.

接的이며 確固한 根據가 없는 薄弱한 것이라고 生覺되고 있으며 特히 R.E.S. cell 또는 淋巴球以外 다른 細胞가 더욱 重要하게 抗體生產에 關與하고 있는 것이 오늘날의 大部分의 學者들의 見解가 아님가 한다¹⁾.

이에 對하여서 特히 Renn²⁹⁾, Azar³⁰⁾, Huebschmann³¹⁾ 이 抗體를 生產하는 細胞가 形質細胞라고 主張을 한 以來 Thorbeck³²⁾, Makinodan³³⁾, Moeschlin³⁴⁾, Keuning³⁵⁾, Marshall³⁶⁾, Bjoernehoe³⁷⁾, Fagraeus³⁸⁾, Ehlich^{21, 22)}, etc. 依하여서 免疫動物에 있어서 肝 및 淋巴節의 抗體含有量이 形質細胞의 出現과 關聯이 있다고 하였으며 形質細胞含有組織을 培養하여 抗體가 生產된다는 事實을 더욱 分明히 하고 있을 뿐만 아니라, Reiss³⁹⁾, Azar¹⁰⁾은 免疫動物 淋巴節의 形質細胞가 試驗管內에서 當該 抗原을 凝集하는 것을 報告하였고 Coons⁴¹⁾도 組織免疫學的方法에 依하여서 形質細胞의 抗體生產을 證明하고 있다. 그뿐만 아니라 Azar¹⁰⁾은 免疫動物의 淋巴腺에 分布散在하고 있는 淋巴組織에 있어서 抗體形成과 並行한다고理解되고 있는 pyroninophilia 顯示細胞 所見을 觀察한結果多少 程度의 差異는 있으나 이 境遇에 移行性 淋巴球性細胞도 亦是 形質細胞에서와 같은 抗體生產에 關係하고 있다는 것을 알았다. 亦是 Dixon^{42, 43)}도 pyroninophilia 를 指標로 하여서 形質細胞뿐만이 아니고 移行型 淋巴球性細胞에서도 抗體가 生產된다는 見解에 對하여서 賛同하고 있는 것이다.

또 抗體는 化學의 으로 큰 蛋白質分子인 globulin 이라고 認定되고 있는데 gamma globulin 은 他 β 및 α globulin 보다 抗體와 密接한 關聯性이 있으며 特히 이 gamma globulin 은 形質細胞 或은 淋巴球에서 生產되는 것이 分明히 되었으며^{1, 2, 3, 5)} 動物 및 人間에서는 hyper gamma globulinemia 時에는 骨髓系에 廣範性이고 顯著한 形質細胞의 增殖이 出現하나 agamma globulinemia 時에는 形質細胞가 全然 出現하지 않는 反對現象을 나타내고 있는 것으로 보아 抗體生產과 形質細胞에 直接의 인 連關係를 더욱 確固히 하는 根據라고 본다^{1, 2, 3, 5)}.

Azar¹⁰⁾의 實驗報告에 依하면 免疫動物에 있어서 抗原刺激量의 增減 如何에 따라서 pyroninophilia 顯示細胞, 凝集反應 및 γ -globulin量이 相互平行의 關係에 있다는 것이 分明히 되었다. 따라서 오늘날에 있어서는 免疫動物에 있어서 抗體의 生產部位乃至 細胞가 移行型 淋巴球性細胞 및 形質細胞라는 것이 各種 實驗結果로서 널리 認定되고 있다는 것이 周知되고 있는 事實이다. 또 이들 細胞는 抗體生產과 關聯하여 pyronin 好染性을 띠고 있다는 것도 分明히 되었고 Tiselius, van der Sheer¹⁵⁾에 依하여 抗體와 γ -globulin의 相互平行一致된다는 것도 分明히 되었으며 나아가서는 免疫形成 pyroninophilia乃至 顯示細胞所見은 여러 條件에 依하여서 影響을 받는

다는 것이 漸次의 으로 알려지게 되었다. 일찍부터 Aschoff⁵⁰⁾, Metchschnikoff⁵¹⁾ 等은 R.E.S. 刺戟 및 壓塞에 依하여서 抗體生產이 각각 先進 또는 抑制됨을 보고 R.E.S. 가 抗體를 生產하는 細胞라는 見解를 가지게 되었고. 그後 다시 R.E.S.를 刺戟 또는 壓塞할 때 抗體生產이 각각 促進 또는 抑制되는 同時に 肝 및 淋巴節 等淋巴組織에 있어서 pyroninophilia 顯示細胞의 出現이 또 각각 增加 또는 減小되는 것을 觀察하므로써 R.E.S.의 機能如何가 抗體生產에 영향을 미친다는 것을 分明히 하고 있다.

또 本教室의 柳命唯⁴⁹⁾는 酒汁을 投與하였고 金晶淳¹⁸⁾은 長期間에 걸쳐서 alcohol을 投與하였든 結果 家兔에 있어서 抗體生產이 각각 促進 또는 抑制되는 同時に 生化學的 血清蛋白分析에 있어서도 total protein 및 γ -globulin의 增減像이 있다고 보고하였으며 金周完¹⁶⁾은 大少量 X-線照射 實施한 免疫家兔에도 亦是 抗體生產이 각각 促進 또는 抑制된다는 事實을 分明히 하고 있는데 이와 같은 實驗은 Fagraeus¹⁹⁾가 實施한 非抗原性物質인 dextran, ovalbumin 等을 使用하여서 抗體生成의 增減을 보았고 Taliferro^{50, 51, 52, 53)}은 各種의 X-線量을 免疫家兔에 照射하여 γ globulin의 減小와 同時に 抗體生產이 減小 抑制됨을 보았든 結果가 大體의 으로 類似한 結果라고 볼 수가 있다.

한便 最近에 와서는 數 많은 抗生物質 및 抗結核劑가 治療目的으로 廣範廣하게 使用되고 있는 實情下에서 生體에 미치고 있는 副作用 即 毒性에 關한 實驗的 및 臨床統計는 이루 헤아릴 수 없을 程度로 많은 것은 널리 알려져 있는 事實이다. 이 中에서도 抗結核劑는 治療途中에 있어서 嗜吐 암려지反應이 있다고 報告되고 있다. 特히 SM (Streptomycin)은 第8腦神經에 對한 毒性이 第一重要한 副作用의 하나라고 하겠으나 小數例에 있어서는 治療初期에 發熱, 發疹, 全身違和, 筋肉痛, 頭痛, 莎麻疹等의 암려지性 反應을 나타내는 것이고 PAS (para-aminosalicylic acid), PZA (pyrazinamide) 等은 多少의 症狀의 程度에 差는 있으나 肝炎 및 肝臟脂肪濁을 隨伴하는 肝機能不全을 招來할뿐 아니라 皮膚發疹, 全身倦怠感, 關節痛, 知覺鈍麻等의 암려지性 變化를 가지고 오는 것이다. 또 Hanson, Jucker은 amithiozone (4 acetyl amino benzaldehyde thiosemicarbazone) 抗結核劑를 120mg 以上 長期 投與한 結果 肝臟에甚한 fatty metamorphosis와 B. S.P. retention을 觀察하였다고 報告하였으며 Howell, Randolph⁵⁴⁾ 및 Falk⁵⁵⁾도 亦是 isonized or isonicotinic acid 을 大量 投與하여서 肝炎을 招來한 例를 報告하고 있다. 그리고 肝과 抗體와의 關係를 觀察하여 본증 大體의 으로 肝細胞破壞 및 壞死가 있는 境遇에는 血清蛋白分解不足 및 其 利用度低下에 따라서 血清蛋白의 濟度로 增加하

는 것을 보게 되는데 實際 肝硬變症 및 virus 性 肝炎患者에서 hyperglobulinemia를 旺旺 臨床検査에서 經驗하는 것으로 보아서 肝機能如何도 直接的은 아니라도 하겠으나 다만 間接的으로는 抗體와 不可分의 連關係이 있다고 생각된다^{1,2,3,5)}.

이와같이 體抗生產이 各種 條件 또는 因子에 依하여서 영향을 받는 것이 漸次的으로 分明히 되고 있는 此際에 本人은 特히 抗結核剤의 長期間 大量 投與가 馬血清注射에 依한 實驗의 免疫形成에 어떠한 영향을 미치는가를 pyroninophilia 顯示 細胞所見이 淋巴節, 脾, 胸腺 및 骨髓에 걸쳐서 如何히 出現하고 있는가를 究明하기 為하여 Major drug인 抗結核剤 即 SM (Streptomycin) PAS (para-aninophilie) 및 INH (Isoniazide, Isoniatic acid hydrazid)을 각각 混合投與하여 實驗을 實施하고 興味있는 結果를 얻었기에 此에 報告하고자 한다.

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗動物로 生後 5~10個月된 體重 2 kg 內外의 健康한 雄性 家兔를 選擇하여 數日間 飼育하여 异常 없는 것을 確認한 다음에 實驗에 使用하였다. 實驗動物은 對照로서 無處置正常家兔群, 生理的 食鹽水注射家兔群, 單純免疫家兔群 및 單純抗結核剤 少量 또는 大量投與家兔群으로 각己 區分하고 本實驗에서는 少量 및 大量抗結核剤投與를 하는 同時に 馬血清을 使用하여 免疫을 兼行 實施하는 家兔群 等으로 區分하여 pyroninophilia 顯示細胞出現狀況을 觀察하였다.

2) 對照實驗에 있어서는 馬血清免疫에 있어서와 同一한 方法 및 同量의 生理食鹽水를 7週間 注射하였다. 또 對照群에 있어서의 無處置群 即 正常家兔에 對하여서는 何等의 操作을 加하지 않고 觀察하였다.

3) 免疫家兔群에 있어서는 抗原으로서 馬血清을 使用하고 그 初日初回 注射量은 體重 kg 當 5 cc를 耳介靜脈에 注射하고 次回부터는 體重 kg 當 2.5 cc를 左右腹部 및 下肢 内側皮下에 交代로 注射하였으며 每週 連 3日間 1日1回式 連續注射하였다.

4) 抗結核剤投與에 있어서는 major drug인 SM, PAS 및 INH의 三種의 抗結核剤를 注射 및 經口投與로서 一時에 投與하였다. 抗結核剤 投與 用量에 對하여서는 諸學者들의 多寡는 見解가 있는 것이나 本人은 主로 實驗動物의 體重을 重點的으로 規準삼아 投與하였다. 따라서 家兔體重 2 kg 內外이므로 SM 100~200mg 1日에 3回, PAS 33 mg 1日에 3回, INH 16mg~20mg 1日에 3回가 가장 좋은 治療量으로 볼 수 있다.

A) 少量抗結核剤投與 實驗에서는 上述한 諸條件를 具備한 抗結核剤 SM 50~100mg 1週 2回式 乃 3回式, PAS 20 mg 1週 3回式, INH 10mg 1週 3回式 抗原注射와

同一日에 間隔的으로 投與하여 最高 7週間 繼續 施行하였다.

B) 大量抗結核剤 投與家兔實驗에 있어서는 亦是 上述한 諸條件를 具備하고 있는 抗結核剤 即 SM 300~400mg 1週 2回式, PAS 50~60mg 1週 2回式, INH 30~40mg 1週 2回式을 每週 抗原注射 時日에 間隔的으로 注射하면서 特히 過量 投與에 依한 毒性 및 副作用에 有無를 調査하면서 7週間 繼續施行하였다.

5) 各 實驗動物은 各己 該當條件이 完了되는 動物順位에 따라서 차례로 單殺하고 脾, 淋巴節, 胸腺, 骨髓 및 心, 肺, 肝, 腎, 副腎, 筋肉 等을 摘出하고 檢索한 나머지 脾, 淋巴節, 胸腺, 骨髓의 一定한 部位에서 紙織片을 採取하여 10% formalin液에 固定하고 paraffin 包埋組織을 製한 다음 H-E 染色을 施行하고 아울러 unnappenheim methylgreen-pyronin染色을 加하고 pyroninophilia 顯示細胞出現狀況을 觀察하였다.

III. 實驗成績

本 實驗의 全課程을 通하여서 脾 및 淋巴節에서 觀察되고 있는 pyroninophilia 顯示細胞出現狀況을 形態學의 으로 區分하여 보면 大略 다음과 같다.

1) 核이 一般的으로 胞狀, 圓形 및 卵形 또는 分葉狀을 이루고 數個의 核小體를 所有하고 있으면서 pyronin에 好染되는 顆粒狀原形質을 갖이고 있는 細胞를 未熟網狀細胞 (primitive reticulum cell) 이라고 生覺된다.

2) 核이 小圓形 또는 卵圓形으로서 小胞狀을 呈하여 1~2個의 核小體를 가지고 있고 原形質에 pyronin이 強하게 好染되면서 顆粒狀 또는 空胞狀을 呈하는 그 크기 및 形態로 보아 淋巴母細胞에 屬하는 細胞들이라고 생각된다.

3) 核이 (2)項에서 說明한 것 보다若干 크고 小胞狀을 呈하면서 不規則한 塊狀核染色을 가지면서 核小體를 가지고 있지 않고 原形質은 比較的 豐富한 便으로서 때로는 空胞狀을 呈하는 細胞로서 이것은 核의 크기 原形質量 및 全體細胞의 크기 等으로 보아 未熟한 淋巴球라고 생각되는 것이다.

4) 이것은 細胞의 크기로 보아 (3)項에서 說明한 細胞의 것과 大同類似한 點이 있으나 核染色質이 核緣에 配列되어 있는 傾向을 가지고 있는 細胞로서 未熟型形質細胞라고 생각된다.

5) 이것은 核이 比較的 작고 核染色質이 放射狀을呈하고 細胞中心部를 떠나 偏在하고 原形質이 比較的 豐富하여 pyronin에 極히 好染되는 傾向에다 車輪 및 clock faced樣을 하고 있는 空胞狀 等을 呈示하는 것으로 보아其特有性은 形質細胞에 屬하는 것이라고 생각된다.

6) 濃染되는 染色質을 가진 小圓形核을 가지고 있는

比較的 작은 細胞로써 pyronin에 濃染되는 狹少한 原形質을 所有하고 있는 細胞 이는 其 크기 및 形態로 보아 淋巴球인 것이다.

以上 pyroninophilia 呈示細胞는 形態學의 으로 大略 区分하여 보았는데 이중 形質細胞와 같은 特有한 所見을 가지고 있는 細胞以外는 實際上述한 各種 細胞를 明白히 区分하기가 極히 困難함으로 本人은 azar 方法에 依하여 檢鏡視野에 出現하는 모든 pyroninophilia 呈示細胞의 出現狀況을 (±) : 極히 輕微하나 어떤 例에서는 觀察되는 境遇 (+) : (輕度의 出現)(++) : (中等度의 出現)(++) : (高度의 出現) 等으로 区分하여 表示하였다.

第1節 對照實驗

第1項 無處置 正常對照家兔群 (正常家兔) : 何等의 操作을 加하지 않은 2kg 内外의 正常家兔에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現이 어떤 한가를 보기 为해서 3匹에 對해서 이것을 觀察하였는데 其 結果 脾, 淋巴節 및 骨髓에서는 極히 輕하기는 하였으나 觀察하였고 胸腺에서는 거의 出現하지 않았다(第1表).

第1表 正常家兔에 있어서의 pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況

動物番號	Pyroninophilia 呈示細胞現狀				肝所見 炎症及變性變化
	腸間膜 淋巴節	脾	胸腺	骨髓	
無處置群	(+)	(±)	(-)	(-)	(-)
	(±)	(+)	(±)	(±)	(-)
	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

第2項 生理的 食水鹽注射對照家兔群

免疫을 實施하는데 使用한 血清量에 該當한 量의 生理的 食鹽水를 같은 方法으로 3匹의 家兔에 注射하였던 바 pyronin 好染性細胞의 出現狀況은 正常家兔에서 觀察되는 것과 거의 類似하게 脾 및 淋巴節 骨髓에서는 淋巴濱胞 및 髓洞에 걸쳐 淋巴球 및 形質細胞라고 理解되는 細胞가 出現할 程度이다. 亦是 胸腺組織에 있어서는 觀察되지 않았다(第2表).

第2表 生理的食鹽水注射家兔의 pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況

動物番號	Pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況			
	腸間膜淋巴節	脾	胸腺	骨髓
生理食鹽水 注射家兔群	(+)	(+)	(-)	(+)
	(±)	(+)	(±)	(±)
	(-)	(+)	(-)	(-)

第3項 免疫家兔群

實驗方法 第3項에서 言及한 바와 같은 方法에 依하여 馬血清으로 4週間免疫을 實施한 家兔 4匹에 있어서의

pyroninophilia 呈示細胞의 出現狀況을 觀察하였던 바 脾에 있어서는 淋巴濱胞周邊 및 髓索에 걸쳐서 各型의 pyroninophilia 呈示細胞들이 中等度로 觀察되며 특히 血管周圍에서 集團의 으로 보이는 境遇도 있었다.

그리고 脾洞內에는 間或 數個의 pyroninophilia 呈示細胞가 集結되어 있는 것을 볼 수가 있었다. 淋巴節에 있어서는 一般的으로 髓質에 걸쳐서 各種의 pyroninophilia 呈示細胞가 中等度로 出現하고 있는데 이때에는 形質細胞보다 移行型 淋巴性細胞의 出現이 強하였다. 亦是 血管周邊 및 淋巴洞內에서 pyroninophilia 呈示細胞들이 集團의 으로 觀察되었다. 皮質에서는 髓質에서 보다 弱한 程度이나 間或은 未熟型 淋巴球性細胞가 觀察되었다. 大體으로 脾에 出現하는 pyroninophilia 呈示細胞의 出現度가 淋巴節에 그보다 強한 傾向을 呈示하고 있는 骨髓에 있어서의 pyroninophilia 呈示細胞는 그리 強한 程度로 觀察되지 않았으나 若干의 淋巴球 및 形質細胞等의 pyroninophilia 呈示細胞가 觀察되는데 主로 髓洞에서 散在分布하고 있었다. 第5週에서 觀察되는 脾, 淋巴節, 骨髓에 걸친 pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況은 免疫實驗이 長久히 持續되는 時, 即 6週, 7週에 까지 이르면 더욱 顯著한 傾向을 呈示하며 特히 移行性 淋巴球性細胞 出現이 減少하는 反面에 形質細胞 出現이 增加하는 現象을 나타낸다(第3表).

第3表 免疫家兔의 pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況

期 間	動物番號	Pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況			
		腸間膜淋巴節	脾	胸腺	骨髓
馬血清免疫 第4週群	1	(+)	(+)	(-)	(+)
	2	(+)	(+)	(±)	(+)
	3	(+)	(+)	(±)	(-)
	4	(+)	(+)	(-)	(+)
馬血清免疫 第5週群	5	(+)	(+)	(-)	(+)
	6	(+)	(+)	(-)	(+)
	7	(+)	(+)	(+)	(-)
	8	(+)	(+)	(±)	(+)
馬血清免疫 第6週群	9	(+)	(+)	(-)	(±)
	10	(+)	(+)	(-)	(+)
	11	(+)	(+)	(-)	(+)
	12	(+)	(+)	(-)	(-)
馬血清免疫 第7週群	13	(+)	(+)	(±)	(+)
	14	(+)	(+)	(±)	(-)
	15	(+)	(+)	(+)	(-)
	16	(+)	(+)	(+)	(-)

第4項 少量抗結核劑投與家兔群

無處置家兔群에 對하여 實驗方法 4의 A) 項에서와 같

은 방법으로 1주에 2회씩 간隔으로 7주간 항결핵제 即 SM, PAS 및 INH를 投與하였으며 4주간 항결핵제 投與 4匹, 5주간 항결핵제 投與 3匹, 7주간 항결핵제 投與 4匹에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現狀況을 觀察하였다.

其結果 淋巴節, 脾에 있어서는 第4回週에 少數의 pyronin 好染性細胞가 出現하는데 第5週 및 第7週例에서는 이것이 增加하는 傾向이 있고 形質細胞 보다 淋巴球性細胞가 優勢한 分布狀況을 示하고 있다. 또 骨髓에 있어서도 類似한 分布狀況을 示하며 投與時日이持續됨에 따라 增加하는 傾向을 보이고 있다.

胸腺에 있어서는 거의 없거나 또는 아주 稀少한 程度이었다(第4表).

第4表 少量結核劑投與家兔에 있어서의 pyroninophilia 顯示細胞出現狀況

期間	動物番號	Pyroninophilia 顯示細胞出現狀況			
		腸間膜 淋巴節	脾	胸腺	骨髓
第4週	17	(+)	(+)	(-)	(-)
	18	(+)	(+)	(-)	(-)
	19	(-)	(-)	(-)	(±)
	20	(+)	(-)	(-)	(+)
第5週	21	(+)	(+)	(±)	(±)
	22	(+)	(+)	(-)	(-)
	23	(+)	(+)	(-)	(-)
第6週	24	(+)	(+)	(±)	(-)
	25	(+)	(+)	(-)	(-)
	26	(+)	(+)	(-)	(+)
第7週	27	(+)	(+)	(-)	(+)
	28	(+)	(+)	(-)	(-)
	29	(+)	(+)	(+)	(+)
	30	(+)	(+)	(-)	(+)

第5項 大量抗結核劑 投與家兔群

無處置正常家兔에 對하여 實驗方法 4의 B) 項에서와 같은 方法으로 1週日에 2回式 간隔으로 7주간 항결핵제 即 SM, PAS, INH를 投與하였으며 4주간 항결핵제 投與 4匹, 5주간 항결핵제 投與 3匹, 7주간 항결핵제 投與 3匹에 있어서의 pyroninophilia 顯示細胞의 出現狀況을 觀察하였다.

그結果 淋巴節 및 脾에 있어서는 少量抗結核劑 投與群에 있어서 보다 오히려 一般的으로 pyroninophilia 顯示細胞가 髓索部位에서 많이 出現하는 傾向이 있는데 抗結核劑投與時日이 오래持續될 수록 移行型 淋巴球性細胞出現 보다 形質細胞出現이 支配的인 分布狀況을 顯示한다.

骨髓에 있어서의 pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況도 脾에 그들과 類似한 所見을 顯示하고 있다. 胸腺에서는

거의 없거나 또는 稀少한 程度이었다.

그러나 脾 및 淋巴組織에서 出現하고 있는 pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況은 單純 家兔群에 그것보다는 弱한 程度이었다(第5表).

第5表 大量 抗結核劑投與家兔에 있어서의 pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況

期間	動物番號	Pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況			
		腸間膜 淋巴節	脾	胸腺	骨髓
第4週	31	(-)	(-)	(-)	(+)
	32	(-)	(-)	(-)	(-)
	33	(±)	(±)	(-)	(±)
	34	(+)	(+)	(-)	(-)
第5週	35	(±)	(-)	(-)	(±)
	36	(±)	(±)	(±)	(+)
	37	(±)	(-)	(-)	(-)
第6週	38	(±)	(±)	(-)	(-)
	39	(-)	(±)	(±)	(±)
	40	(±)	(-)	(+)	(-)
第7週	41	(±)	(±)	(±)	(±)
	42	(±)	(±)	(-)	(-)
	43	(-)	(+)	(-)	(±)

第2節 本實驗群

第1項 少量의 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔群

對照實驗第4項에서와 같은 方法으로 抗結核劑를 投與하는 동시에 免疫을 實施한 家兔의 4週間 3匹, 5週間 3匹, 6週間 3匹, 7週間 3匹에 있어서의 pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況을 觀察하였다.

第6表 少量抗結核劑 投與 및 免疫 兼行 家兔의 pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況

期間	動物番號	Pyroninophilia 顯示細胞 出現狀況			
		腸間膜 淋巴節	脾	胸腺	骨髓
第4週	44	(+)	(+)	(-)	(+)
	45	(+)	(+)	(-)	(±)
	46	(±)	(±)	(-)	(+)
第5週	47	(+)	(+)	(-)	(-)
	48	(+)	(±)	(-)	(-)
	49	(+)	(±)	(-)	(-)
第6週	50	(±)	(±)	(-)	(+)
	51	(+)	(±)	(±)	(±)
	52	(+)	(±)	(+)	(±)
第7週	53	(+)	(+)	(+)	(±)
	54	(+)	(+)	(±)	(+)
	55	(+)	(+)	(±)	(+)

其結果 淋巴節에 있어서는 髓索에 걸쳐서 特히 pyroninophilia 呈示細胞, 即 移行型 淋巴球性 細胞가 形質細胞 보다 強하게 보이고 있었다. 그러나 드물게는 皮質濾胞 周邊部位에도 觀察되고 있었다. 脾에 있어서는 淋巴濾胞, 脾洞, 脾索部位 等에서 pyroninophilia 呈示細胞가 觀察되었고 骨髓에 있어서도 投與時日이 經過됨에 따라 pyroninophilia 呈示細胞의 增加率을 表示하고 있다. 胸腺에서는 다른 實驗群의 所見과 別다른 바가 없이 pyroninophilia 呈示細胞가 稀少 또는 全然없었다.

이 結果로 보아서 少量抗結核劑 投與를 兼行한 免疫家兔의 pyroninophilia 呈示細胞의 出現狀況은 單純免疫家兔群에 그것 보다 强하게 出現하는 것이다(第6表).

第2項 大量의 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔群

對照實驗 第5項에서와 꼭같은 方法으로 抗結核劑를 投與하는 同時に 免疫을 實施한 家兔의 4週間 3匹, 5週間 4匹, 6週間 3匹, 7週間 3匹에 있어서의 pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況을 觀察하였다.

其結果 淋巴節 및 脾에 있어서는 淋巴濾胞, 淋巴洞, 脾洞에 걸쳐서 pyronin 好染性 細胞가 出現하고 있으나一般的으로 單純免疫家兔群의 그것에 比하여서 輕度이었으며 主로 形質細胞가 移行型 淋巴球性 細胞보다 强하게 出現하고 있었다.

骨髓에 있어서도 脾와多少類似한 所見이었으며 投與時日이 持續됨에 따라서 形質細胞가 增加하는 傾向을 보이고 있었다. 胸腺은 亦是 pyroninophilia가 稀少 또는 全然 觀察되지 않은 狀態이었다(第7表).

따라서 以上의 結果로 보아 大量 抗結核劑 投與를 兼

第7表 大量抗結核劑 投與 및 免疫 兼行家兔의 pyroninophilia 呈示 細胞 出現狀況

期 間	動物 番號	Pyroninophilia 呈示細胞 出現狀況			
		腸間膜 淋巴節	脾	胸腺	骨髓
第 4 週	56	(±)	(-)	(-)	(+)
	57	(-)	(+)	(±)	(+)
	58	(±)	(+)	(±)	(±)
第 5 週	59	(±)	(±)	(-)	(+)
	60	(+)	(±)	(-)	(-)
	61	(+)	(-)	(-)	(±)
	62	(±)	(-)	(-)	(+)
第 6 週	63	(-)	(-)	(-)	(-)
	64	(±)	(-)	(-)	(-)
	65	(±)	(+)	(-)	(+)
第 7 週	66	(-)	(±)	(±)	(±)
	67	(±)	(±)	(-)	(-)
	68	(+)	(±)	(±)	(-)

行한 免疫家兔의 pyroninophilia 呈示細胞出現狀況은 單純免疫家兔群에 그것 보다 減少 抑制하는 것이다.

IV. 總括 및 考按

Behring²¹⁾가 抗原 및 抗體 反應을 提唱한 以來 抗體의 生產部位 乃至 細胞에 關하여서는 여려 가지 見解가 있았던 것이며 現在까지 更多 分明히 하고자 많은 實驗이 있는 것도 周知의 事實이나 現在까지의 見解로서는 間葉性組織에서 由來되는 細胞라는 것이 大部分 알려지고 있는 諸學者들의 見解라고 하겠다.

間葉性組織細胞中에서는 R.E.S. cell 및 淋巴球細胞가 從來의 抗體生產部位라는 見解와는 달리 移行性 淋巴球와 形質細胞가 主抗體 生產部位라는 것이다. Azar^{10),} Coons^{11),} Good¹²⁾ 및 Kolouch¹³⁾는 家兔에 對한 連續的 抗原刺激으로 pyronin 好染性을 나타내는 淋巴球性 細胞 및 形質細胞가 각 淋巴組織에 顯著히 增加 出現한다는 것은 報告하였으며 Good^{12),} Kolouch¹³⁾, 等은 抗原에 依한一次免疫에 依하여서 脾에 걸쳐서 輕度의 形質細胞의 增加 出現을 나타내고 再次免疫에 依하여 一層 더 甚한 形質細胞의 增加 出現을 보았고 Marshal^{14),} Hanks^{15),} Coons^{11),} Azar¹⁰⁾은 脾 뿐 아니라 淋巴節에 있어서도 같은 淋巴細胞性 및 形質細胞 反應을 보았다고 하였다.

이와같은 것은 엘러지反應에 있어서도 같은 結果로서 異種蛋白으로 感作을 實施할 때에 主 엘러지變化는 初感作과 後 1週日 및 2週日 初에 있어서 잘 出現한다. 連續의로 感作을 反復할 수록 初感作에 因한 엘러지反應보다 強度의 엘러지反應이 觀察된다고 報告되고 있다^{1,2,3)}. 本人이 實施한 馬血清注射 免疫家兔에서도 淋巴節에서 免疫 第4週에는 比較的 輕度의 pyronin 好染色性 移行型 淋巴球性 細胞와 間或 形質細胞가 나타났고 第5週, 第6週, 第7週에 이르러 漸次의로 顯著히 兩者の 出現狀況이 增強됨을 볼 수가 있다.

脾에서는 免疫 第4週 및 第5週에서의 pyronin 好染性細胞의 出現은 아주 輕度이나 第6週에서는 顯著하며 第7週에서는 더욱 甚하였다. 그런데 이들 細胞는 淋巴濾胞周邊部, 髓索, 髓洞, 血管周圍 및 淋巴濾胞 特히 二三小節에서 出現한다. 그리고 大體의로 보아서 脾와 淋巴節에 있어서의 pyronin 好染性細胞의 出現度는 거의 비슷하나 淋巴節에서 輕하게 增加 出現하고 있다. 또 本人의 實施한 實驗에 있어서도 胸腺組織에 있어서는 免疫例에 있어서 形質細胞 및 移行型 淋巴球性 細胞의 出現은 거의 없거나 있어도 아주 稀有 할 程度이며 이와 같은 事實은 Harris^{24),} Azar²⁵⁾가 實施한 免疫動物의 胸腺에서 抗體를 觀察乃至 發見을 못하였다는 報告와 大體의로 一致하는 見解라고 보겠다.

緒論에서 論及한 것과 같이 抗體生產에 影響을 미치는

條件乃至 因子에 對하여서는 各種의 實驗結果가 報告되고 있는 것이며 그 나아에서도 最近에 와서는 抗結核剤의 長期間 持續的 療法 自體가 人體 各部分에 미치는 影響 및 그 엘리지性 變化에 對하여서는 各種實驗 및 實際臨床統計報告가 無數히 있는 것도 또한 周知의 事實이다.

抗結核剤 即 SM (Streptomycin)은 經口의으로 投與하면 血中이나 尿中에는 極少量이 나타날뿐이며 投與量의 72%~100%는 大便으로 排泄된다. 그러나 靜脈內或은 筋肉內로 注射하면 1~2時間에 最高 血中濃度에 到達하여 漸次 濃度가 떨어져 7~8시간이면 大部分이 排泄된다.

即 1g의 SM을 筋肉或은 靜脈內로 注射하면 1~2時間에 最高 血中濃度인 50~60mcg/ml에 達한다. 注射後 12時間이면 血中濃度는 極히 微量이지만 1日 1g을 每日 注射時는 蓄積作用으로 單回注射 보다는 훨씬 높은 程度의濃度를 維持한다.

單回 注射後 化學의으로 測定해 보면 注射量의 60~90%가 2時間內에 尿中에 排泄되며 나머지 10~40%는 腸汁을 通하여서 便中에 排泄되든가 或은 化學의으로 다른 物質로 化하게 된다.

또 SM은 大體의으로 細胞外 體液에 分布하는 것이라고 하였으나 少量은 腦膜으로 가게 된다.勿論 炎症이 있을 때에는 腦膜에도 高濃度로 分布할 수도 있다.

SM이나 DHSM (Dihydrostreptomycin)의 무엇보다 가장重要な 副作用은 第8腦神經에 對한 毒性이다.

前庭神經障礙의 速한 例는 24時間內에 빽은 例에서는 8週以後에 오는 수도 있으나 大既은 3~4週에 나타난다. SM治療時에 나타나는 耳鳴은 그것이 聽力障礙의 前兆일때가 많은 것으로서 그 外에 흔히 볼 수 있는 合併症은 顔面, 口唇, 齒齦等의 知覺障礙가 일어날 수 있겠으나 危險한 程度의 障碍는 아니다.

다음 SM과 DHSM의 엘리지反應도 또한 重要的 合併症의 하나인데 이것은 主로 治療初期에 나타나며 發熱, 發疹, 全身倦怠, 筋肉痛, 頭痛, 脊髓疹等의 症狀을 나타낸다. 그러나 이러한 엘리지反應의 症狀은 藥物을 中止하면 1~2日後에는 없어진다.

또 PAS (Paraamino salicylic acid)는 胃腸에서 迅速히 吸收되며 其速度는 같은 患者에서도 때에 따라서 同一치 않다.

또한 使用하는 藥劑의 種類에 따라서 顯著한 差異가 있는데 即 液體로 投與하면 吸收가 빨라서 2時間內에 血中 最高濃度에 達하며 6~8時間後에는 大部分이 排泄된다. 그러나 錠劑로 投與했을 때에는 其吸收는 大端히 느려서 血中 最高濃度는 少少 얇은 便이나 相當히 오랜時間동안 血液內에 滯留하게 된다. PAS는 投與量의 約

25~60%가 代謝 過程에 있어서 acetyl化 誘導體로 變化한다. 그러나 이러한 acetyl化 PAS는 抗結核作用이 없으며 遊離 PAS만이 抗結核作用이 있다.

그리고 PAS는 體液과 組織內에 廣範하게 分布되는 傾向이 있으며 各臟器에는 血中濃度와 同時に 或은 其以上の濃度로構成되는데 特히 腎臟, 腎臟 및 脾臟에 가장 高濃度로 나타난다. PAS는 迅速히 尿中으로 排泄되어 大便으로도相當히 排泄된다.

尿를 通한 排泄의濃度는 製劑의 投與狀態에 따라 差異가 있는 것이다. 即 靜脈內로 注射했을 때에 第一型리 排泄되며 그 다음 經口의으로는 液體形으로 投與했을 때가 錠劑보다 빠르다.

經口의으로 投與하면 PAS의 約 50%가 2時間內에 排泄되며 4~5時間後에는 約 75%가 排泄된다. PAS의 가장 흔한 副作用은 消化器系에 對한 毒性이다.

이러한 副作用은 元來 消化器 疾患 或은 老人에게서 더욱 흔히 出現한다. PAS로 因한 胃腸障礙는 他種類의 PAS 即 sodium PAS, calcium PAS, potassium PAS 或은 aluminum PAS 等으로 交替함으로서 有効할 때가 많으며 糖衣錠(Enteric coat)이 좋을 때도 있다. 또한 PAS의 過敏症도 不快한 副作用의 하나이다. 이러한 過敏症은 흔히 오는 것이 아니고 SM과 같이 比較的 治療開始以後에 早速한 時日에 出現하고 이 過敏症이 있게 되면 原因不明의 高熱이 있게 되는데 이런 原因不明의 高熱이 發見되면 PAS에 對한 過敏症이 아닌가 하고 為先은 疑心하여야 하는 것이다. 다음의 重要的 反應은 무엇보다 PAS投與로 因한 엘리지 反應인데 主로 皮膚發疹이 나타나며 이어서 全身倦怠感, 關節痛, 知覺鈍麻等이 온다. PAS의 長期 投與時 副作用으로는 또 肝臟炎 및 黃疸等이 나타날 수도 있고 또 PAS의 抗甲狀腺作用으로 甲狀腺腫이 나타나는 수가 있는데 이것은 藥物의 投與를 中止하면 잘恢復되는 것으로 보아서 甚한 重症合併症이라고는 생각되지 않는다.

그리고 INH (Isoniazide, Isoniatic acid hydrazid)는 經口의으로 投與하기가 容易하고 腸管內에 吸收도 잘 되며 또 非經口의 投與도 可能한 것이다. INH는 經口의으로 投與하면 1~6時間後에는 血液 ml中에 1.3~3.4mcg의濃度에 到達하여 同時に 肺膜液과 腦脊髓液內에도 잘 移行하여 身體各組織에 널리 分布되는 傾向이 있다.

한便 結核性 腦膜炎 患者에게는 INH를 投與하면 血液內보다 腦脊髓內에서 더 높은濃度로 나타난다는 것이 證明되었는데 이는 正常 腦膜에 比하여 腦膜炎時에는 脂肪膜의 透過性이亢進되기 때문이라고 生覺한다. 經口의으로 投與한 INH의 相當量은 生物學의으로 抗結核作用이 없는 誘導體로 變化한다.

이러한 事實은 臨床의으로 큰 意義를 가지고 있으며

INH가 여러 가지 種類의 代謝物로 變化하는 中에서도 가장 代表的인 것은 INH의 acetyl化 誘導體로서 이 acethyl化的 程度는 個人에 따라서 큰 差異가 있으며 例를 들어서 어떤 사람에서는 投與한 INH量의 單只 1%가 遊離 INH로 尿中 排泄되는데 反하여 어떤 사람에서는 投與量의 35% 或은 그 以上의 遊離 INH로 尿中 排泄되는 수도 있다.

以上과 같이 INH의 代謝는 個人에 따라서 큰 差異가 있어서 各個人은 여러 形態의 代謝型으로 分類할 수가 있는데 少量의 遊離 INH를 尿中 排泄하는 사람은 遊離 INH의 血中 濃度는 얕아서 그 抗結核性은 적다고 말 할 수가 있으며 反面에 多量의 遊離 INH를 排泄하는 사람은 其血中濃度도 높아서 抗結核性이 많다고 볼 수가 있는 것이다.

따라서 體重 每 kg當 4 gm의 INH를 投與한 後 6時間에 血中濃度가 0.4mcg/ml 或은 其以下인 사람을 rapid inactivator 라고, 0.8mcg/ml 或은 그 以上인 사람을 slow inactivator 라 하며, 其中間에 있는 사람을 Intermediate inactivator 라고 規定을 하고 이런 分類法은 實際 結核治療面에서 臨床的으로 使用하고 있는 病院도 있는데 大體로 rapid inactivator에 屬하는 患者는 INH 治療에서 좋은 效果를 나타내고 있지 않는 反面에 slow inactivator에 屬하는 患者는 좋은 效果가 있는 것이라고 생각한다.

以上的 說明에서와 같이 INH 投與가 抗結核性이 없는 誘導體로 變化한다는 重要한 事實은 이 INH의 用量을 患者 個個人의 代謝 程度에 따라서 投與하지 않으면 治療目的을 充分히 發揮할 수가 없다는 結論을 가지는 것이다.

現在 使用되고 있는 各種 抗結核劑中 INH는 가장 效果가 強한 藥이나 其 副作用은 가장 輕한 抗結核劑로서 取扱되고 있는 것이다. 역시 副作用은 輕하다고 하겠으나 其副作用은 大體의으로 過敏症과 毒作用의 두 가지로 分類 할 수가 있다.

INH의 過敏症은 아주 稀少例에서 報告되고 있는 것이며 脫感作으로서 其症狀이 中止되나 過敏症이 있는例에서 主症狀은 皮膚瘙痒, 發疹等이라고 할 수가 있다. 毒性으로서는 神經系統에 關한 것이 가장 많은 것이고 神經系統中에서는 特히 末稍神經系에 對한 障害가 가장甚한 것이다. 即 INH 投與에 依한 末稍神經系의 障害로서로 手指, 足指의 灼熱感, 疼痛, 知覺鈍麻 및 深部腱反射는亢進 및 消失되는 等의 各種 症狀이 隨伴하는 것이다. 이런 神經系 末稍症狀은 主로 pyridoxin缺乏에 關係된다고 理解되며 따라서 INH 長期 投與例에서는 pyridoxin兼用을 하면 末稍神經의 各種 中毒症狀이 消褪할 수 있다는 것이다. 其外에 記憶力減退, 神經過敏, 不安, thrombocytopenia, agranulocytosis, 黃疸, 肝炎, 關節의

腫脹 및 疼痛等이 報告되고 있으나 頻度는 아주 極少數이다.

以上과 같이 INH의 副作用은 多樣으로 出現하나 其頻度는 極少數이기 때문에 INH投與에 依한 副作用 때문에 INH投與를 中止한다는 例는 아주 稀有한 境遇라고 보겠으나 INH投與量이 長期間으로 增加하게 되면 那한 其副作用도 甚하여지고 다른 樣相으로 出現한다는 것이다. 한便 Randolph⁵¹, Hanson⁵², Jucher⁵³, Halk⁵⁴은 各種 動物 實驗으로서 長期 INH 및 amithiozone (4 acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone)을 投與하여 增量함으로서 肝臟에 있어서는 toxic hepatitis, fatty metamorphosis 및 高度의 BSP retention이 發生하여 hematopoietic dysfuntion도 있다고 報告하고 있다.

抗結核劑인 major drug 即 SM, PAS 및 INH는 長期間 投與함으로서 免疫機轉에 影響을 미친다고 생각되는 데에는 肝脾 血液 및 消化臟器等의 諸臟器가 關與하겠으나 그 中에서도 特히 肝 및 肝臟이 關與할 것이라는 見解가 有力視되며 肝自體가 直接的인 것 보다는 間接的으로 免疫體形成과 密接한 關係가 있다고 하는 諸學者の 見解는 本緒論에서 論及한 것과 같은 것이고 特히 抗結核劑의 少量 및 治療量으로서는 其副作用은 極히 稀少한 것이라고 하겠으나 增量 및 長期 持續的 投與로서는 各種의 副作用이 廣範圍하게 出現하는 것이나 其中에서도 肝損傷이 主變化로서 出現한다는 報告가 있다^{51, 55, 56}.

따라서 抗結核劑의 長期 投與等으로서 免疫體形成과 不可 分離에 關係에 있는 肝의 損傷을 惹起케 되면 免疫體生產의 增減이 招來하리라고 생각되는 것이다.

本人은 이러한 事實에 特히 留意하여 抗結核劑를 大量 또는 少量 長期間 投與함으로서 免疫家兔에서 未熟型 淋巴性細胞 及至 形質細胞等 pyronin 好染性細胞의 出現狀況이 어떠한 影響을 받는가를 觀察하여 보았는데 少量의 抗結核劑를 投與한 家兔의 淋巴節에 있어서는 第4週에서 極히 輕度의 pyronin 好染性細胞의 出現을 보이며 第5週 및 第6週群에 있어서는 中等度로 增加 出現을 示하고 있으며 第7週에서는 一層 더 增加하여 時日經過됨에 따라 增加 出現하는 傾向이 있었다.

이때에는 典型的인 形質細胞보다 移行性 淋巴球性細胞가 顯著하게 出現하고 細胞의 第7週間에서만 散在的으로 觀察할 程度이다. 脾에 있어서는 正常家兔或은 生理的食鹽水注射家兔에 있어서와 거의 같은 程度의 輕度의 pyronin 好染性細胞의 出現을 보이는 것으로서 亦是 第4週부터 第7週에 이르기까지 漸次 時日이 經過됨에 따라 增加 出現하는 傾向을 볼 수 있었다. 胸腺에서의 pyronin 好染性細胞는 아주 稀少하거나 出現을 보지 못하였다.

그러나 大量의 抗結核劑 投與 家兔群에 있어서는 淋

巴節에서는 少量 投與 家兔群에서 보다 輕度의 pyronin 好染性 細胞의 出現을 보이고 있었으며 이때 移行型 淋巴性 細胞는 稀少하였고 오히려 典型的 形質細胞가 大多數를 占有하고 있었다.

脾에 있어서도 少量投與時에는 달리 比較的 少數의 pyronin 好染性 細胞의 出現을 보이며 淋巴球性 細胞보다는 典型的 形質 細胞가 多數 보인다.

胸腺에서는 거의 없거나 아주稀少하였다. 以上과 같이 抗結核劑 投與에 依하여 淋巴節 및 脾組織의 好染性 細胞의 出現에 增強을 나타내고 있는 것이다.

그러나 pyroninophilia 呈示 細胞가 出現하는데 對한 說明은 許多하여서 免疫性 疾患以外에 各種 疾患 및 境遇에서도 觀察되는 것으로 보아 現在에 있어서 其出現機轉에 對하여서는 一定한 說明이 없는 것도 事實인 것이다. 即 Dixon 및 Warren⁶⁰⁾은 P³² 内服 mouse에서, Seymour Glagov⁶¹⁾ 및 Hans Popper⁶¹⁾은 肝硬度症에서, Gilbert⁶²⁾은 膽腫瘍大鼠에서 그리고 Fitch⁶³⁾, Azar¹⁰⁾은 惡性 淋巴腫 및 淋巴性 白血病等에서 脾 및 淋巴節에서 pyroninophilia 呈示 細胞를 觀察하였다고 報告하고 있다.

그리고 抗體를 生產하는 細胞가 pyroninophilia 呈示 細胞라고 하는 見解가一般的으로 公認되고 있는데 이것은 特히 抗體 生產이 增加하는 境遇에 增殖하기 때문이라고는 理解하겠으나 無抗體 血清蛋白合成의 境遇에도 pyronin 好染性 細胞의 增加 出現을 나타내는 것임으로 반드시 pyronin 好染性 細胞 增減이 免疫體 增減과一致하는 것라고는 할 수 없는 것은 既知의 事實이다. 또 組織學의 으로 pyroninophilia を呈示하는 것이 免疫體 生產과 同一視할 수 있느냐 하는 問題는 重要한 問題라고 보겠는데 細胞의 原形質이 pyronin에 親和好染되는 것은 ribo nucleic acid의 濃縮增加 如何를 意味하는 것이라고 보겠으며 RNA(ribo nucleic acid)가 存在한다는 것은 蛋白合成의 立證이라고 할 수 있다.

勿論 合成되는 蛋白質이 반드시 抗體를 構成하는 γ -globulin 만이라고는 할 수 없겠으나 pyroninophilia 呈示 細胞 出現과 抗體 生產乃至 γ -globulin 量이 大體의 으로 並行한다고 볼 수가 있다.

이와 같은 事實은 本教室의 金晶淳 實驗⁴⁷⁾에 있어서도 各種 免疫 實驗家兔에 있어서의 脾 및 淋巴組織에 出現하는 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現度를 觀察하는 한便 血清蛋白質量 γ -globulin 值 및 precipitin titer를 測定比較한 바와 precipitin Titer의 增減과 γ -globulin 值 또는 蛋白質量과 平行 比例할뿐 아니라 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現度와도 大體의 으로 並行 狀況을 報告한 것으로 보아서 特別한 疾患 및 境遇를 除外하고서는 抗體生産과 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現狀況은 並行한

다고 하는 結과와 거의一致하는 所見이라고 보겠는데 이러한 實驗的 根據로써 pyroninophilia 呈示 細胞는 抗體生産의 增減을 表示할 수 있는 指標의 一個이라고 認定할 수 있는 見解들이다.

또 抗結核劑와 特히 免疫形成과의 相關 關係를 보기為한 本人의 實驗에서 小量의 抗結核劑 長期投與와 免疫의 兼行한 家兔에서의 pyronin 好染性 細胞의 出現狀況을 觀察한 바 淋巴節 및 脾에 있어서는 大體의 으로 典型的 形質細胞보다 移行型 淋巴球性 細胞 出現이 強度이었고 薰索部位에서 第一顯著했으며 本實驗群에서 取扱된 淋巴節은 全實驗 家兔中 第一強度의 未熟網狀 細胞의 出現이 觀察되었으며 特히 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現狀況程度가 單純免疫 家兔와 單純 抗結核劑 投與家兔群에서 보다 一層 強度를 表示하고 있었다.

이것에 比하여서 大量 抗結核劑와 兼行한 家兔群에서의 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現狀況은 單純 抗結核劑 投與 家兔에 比하여서 그 出現狀況이 輕하게 增加하나 單純免疫 家兔群에 比하면 아주 弱하게 出現하고 있음을 뿐더러 이때에는 移行性 淋巴球 出現狀況은 輕度이었고 大體의 으로 形質細胞가 強하게 觀察되었다.

結果의 으로 보건대 少量 抗結核劑 投與는 免疫 家兔의 淋巴節 및 脾에 있어서의 pyroninophilia 呈示 細胞의 出現이 大體의 으로 增強되어 이때 典型的 形質細胞보다 移行型 淋巴球性 細胞가 強度이었으나 大量 抗結核劑 投與時는 免疫動物의 pyroninophilia 呈示 細胞가 減少되고 이때에는 典型的 形質 細胞 出現이 移行性 淋巴球性 細胞보다 強하게 出現하고 있다.

換言하면 少量 抗結核劑 投與例에서는 pyroninophilia 呈示 細胞가 增加를 보이는데 이것은 免疫體 形成이 促進하는 것이라고 보겠고 이에 反하여 大量 抗結核劑 投與例에서는 pyroninophilia 呈示 細胞의 減少出現, 即 免疫體形成이 抑制乃至 減退하는 것이 아닌가 생각한다.

다시 말하면 少量 抗結核劑 投與 家兔 血清內에는 免疫體 形成 및 pyroninophilia 呈示 細胞를 增強 促進시키는 因子가 含有되어 있고 大量 抗結核劑 投與 家兔 血清內에는 이것을 抑制減少 시키는 因子가 있는 것이 아닌가 생각된다.

이와 같은 事實은 本教室의 柳命圭⁴⁸⁾ 實驗에서도 分明한 點으로서 特히 R.E.S 刺載吳 嘴塞 家兔 血清 注射의 結果에서도 抗體生産의 促進 및 抑制因子가 血清內에 있다고 考慮한 것으로 보아 大體의 으로 本人의 實驗 結果가一致하는 所見이라고 보겠다.

以上에서 論述한 바와 같이 抗結核劑 投與는 適當量 即 治療量으로서는 比較的 큰 副作用은 오늘날 없을 것이라고 생각이 되겠으나 長期間 持續的 投與로서는 抗體生産을 增加 시키는 傾向이 있는 것이며 더욱 大量으로

增加 投與され 되면 抗體生產은 도리히 抑制한다는 것을 알 수 있다.

V. 結論

免疫家兎(馬血清注射)의 肺 및 淋巴結節에 있어서의 pyronin 好染性 細胞 出現이 抗結核劑의 [特續的인] 投與에 依하여 如何한 影響을 받는 가를 實驗觀察하고 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 免疫注射(馬血清使用) 및 少量의 抗結核劑를 兼行한 家兎에 있어서는 淋巴節 및 肺에 있어서의 pyroninophilia 展示 細胞의 出現狀況이 單純 免疫家兎에서의 그 것보다 增加되는 傾向이 있다. 即 少量의 抗結核劑 投與는 免疫體 形成을 增強시킨다고 理解된다.

2) 免疫注射(馬血清使用) 및 大量 抗結核劑 投與를 兼行한 家兎에 있어서는 淋巴節 및 肺에 있어서의 pyronin 好染性 細胞의 出現狀況이 單純 免疫 家兎에서 보다 減少되는 傾向이 있다. 即 大量 抗結核劑 投與는 免疫體 形成을 도리히 輕減시킨다고 理解된다.

3) 少量 抗結核劑 投與와 免疫注射(馬血清使用)를 兼行한 家兎의 淋巴節 및 肺에 나타나는 pyronin 好染性 細胞 出現 增加에 있어서는 移行性 淋巴球性 細胞의 出現이 移型的 形質細胞보다 優勢하고 大量 抗結核劑 投與와 免疫注射를 兼行한 家의 境淋巴節 및 肺에 나타나는 pyroninophilia 展示 細胞의 出現이 輕減되는 境遇에는 典型 形質細胞 出現이 淋巴球性 細胞 보다 優한 勢傾向을 보였다.

4) 以上의 實驗成績에 依하여

少量의 抗結核劑의 特續投與는 馬血清 注射에 依한 實驗의 免疫形成에 對하여 促進的 影響을 미치고 이에 反하여 大量의 抗結核劑의 持續的 投與는 馬血清 注射에 依한 實驗의 免疫形成에 對하여 도리히 抑制的 影響을 미치는 것임을 알 수 있다.

(謹筆함에 있어서 指導와 校閱을 하여 주신 李濟九 教授께 深甚한 敬意를 表하며 同時に 여러가지로 教示를 해 주신 白承龍教授와 많은 協助를 하여 주신 教室諸先生께 深謝를 드리는 바랍니다.)

ABSTRACT

Studies on the Influence of Antituberculous Agents Ingestion on the Antibody Formation in the Rabbits

—Especially in Regard to Pyroninophilic Cells—

Chong Chan Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine

Seoul National University, Seoul, Korea

(Directed by Prof. Chae Koo Lee, M.D.)

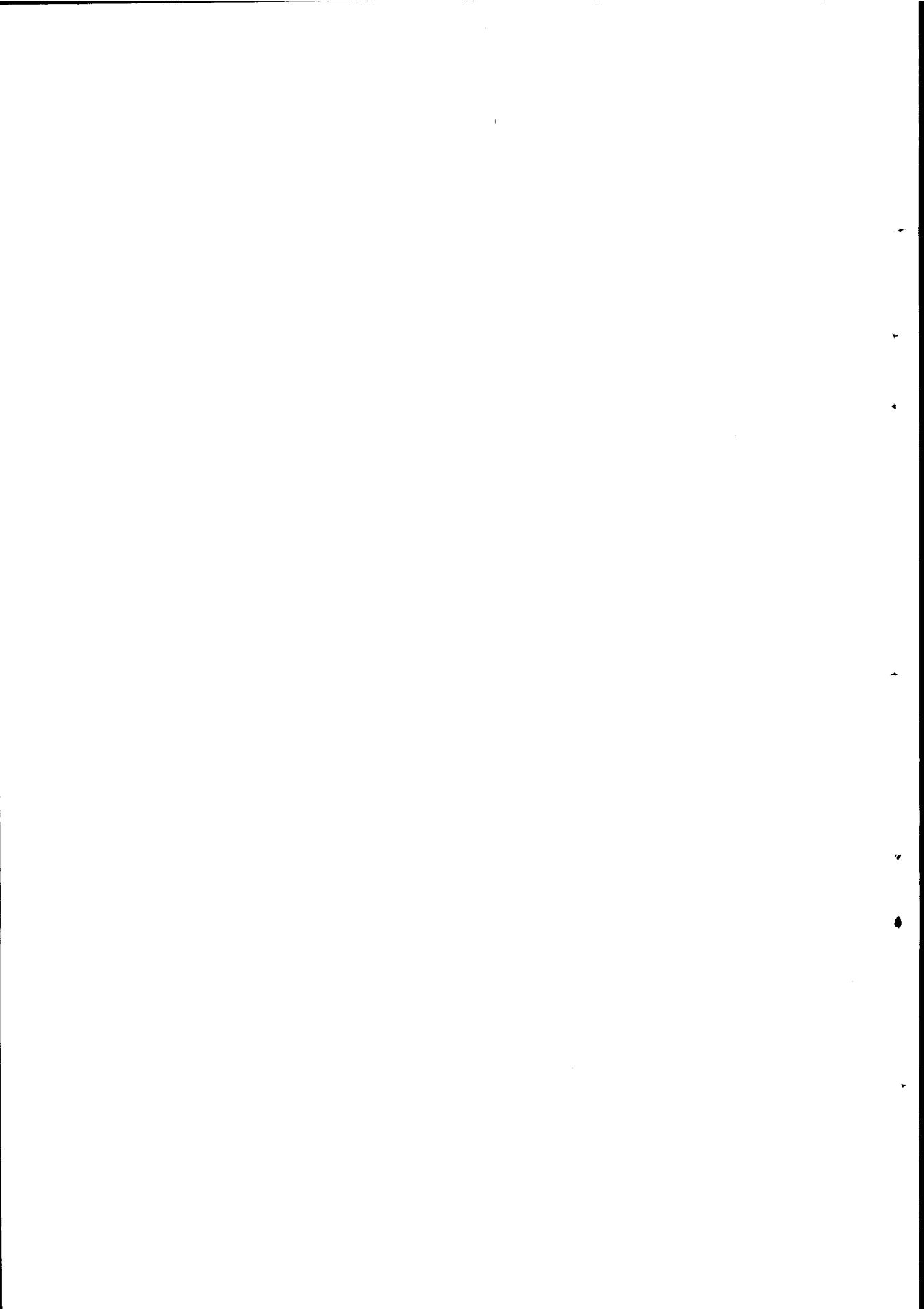
In the rabbits immunized with horse serum and ingested with small or large doses of antituberculous agents (SM., PAS, and INH,) Concurrently, the appearance of pyroninophilic cells in the lymphnodes and spleen was studied, and the following results were obtained.

- 1) The lymphnodes and the spleen of the immunized and concurrently ingested rabbits with small doses of antituberculous drug revealed more pronounced rise in the number of pyroninophilic cells than simply immunized. This changes would be indicated small doses of antituberculous drug ingestion enhancing antibody formation.
- 2) The spleen and the lymphnodes of immunized and concurrently ingested rabbits with large doses of antituberculous drug showed decrease in the number of pyroninophilic cells than the simply immunized. This changes indicates large doses of antituberculous drug ingestion impair antibody formation conclusively.
- 3) The spleen and lymphnodes of the rabbits which are immunized and mean while injected with the serum from rabbits which were ingested small doses of antituberculous drug showed more promoting rising in number of pyroninophilic cells than the simply immunized rabbits.
- 4) The spleen and lymphnodes of the rabbits which were immunized and mean while injected with the serum from rabbits which were ingested large doses of antituberculous drug showed inhibiting decrease in number of pyroninophilic cells than the simply immunized rabbits.
- 5) According to previous studies it is seen that the serum of small doses ingested antituberculous drug rabbits contain on active producing factor which promotes the appearance of pyroninophilic cells in the spleen and lymphnodes of the immunized rabbits, and that the serum of large doses ingested antituberculous drug rabbits contain on active producing factor which inhibits the appearance of the pyroninophilic cells.

REFERENCES

- 1) Boyd: *Text book of pathology*.
- 2) Robbinson: *Text book of pathology*, 1959.

- 3) Anderson: *Pathology*, 1957.
- 4) Maximow and Boom: *Histology*, 1957.
- 5) *Structure of liver*, Hans popper, 1959
- 6) Mtchinikoff; E. Zool: Aug 14, 1880.
- 7) Aschoff: *Ergelma Imm., Med. and Kinderh* 26-1, 1924.
- 8) Sabin: *Exp. Med.* 70, 1939.
- 9) Fields, M. and Libby, R. L. *J.Imm.* 69; 581, 1952.
- 10) Coons, A.H. and Kaplan, M.H.: *J. Exp. Med.* 91; 1, 1950.
- 11) Crampton C.F. and Havrowitz, F.: *Scince*. 112; 300, 1950.
- 12) Warren S. and Dixon, F.: *Am. J. M. So*, 216; 136, 1948.
- 13) Ehrlich, W.E. Drahkin, P.L. and Formans, C.: *J. Exp. Med.* 90; 157, 1949.
- 14) Fagraeus, A.: *Acta Med. Scandinav.*, 130; Suppl. 204, 1948.
- 15) Harris, T.N. and Harris, S.: *J. Exp. Med.*, 90; 16, 1949.
- 16) Szanto, P.B. and popper, H.: *Am. J. Clin. Path. in preparation*; *A.M.A. Arch. Path. H*; 409; 1951, *Ball. Internat. AM. Mus.*, 28; 119, 1943.
- 17) Eichman, P.L. Miller, R. W. and Havens, W.P.Jr.: *J. Imm.* 79; 21, 1953.
- 18) Havens, W.P. Jr. Shaffer, J.M. and Hoppe, C. J. Tr: *J. Imm.*, 67; 347, 1951.
- 19) Sborov, V.M. and Sutherland, D.H.: *Gastroenterology*, 15; 598, 1951.
- 20) Eaton, M.D., Murphy, W.D. and Hanford, V. L.: *J. Exper. Med.*, 119; 539, 1944.
- 21) Ehlich, et al.: *J. Exp. Med.*, 90; 157, 1949.
- 22) Ehlich, et al.: *J. Exp. Med.*, 76; 535, 1942.
- 23) Ehlich, et al.: *J. Exp. Med.*, 93; 173, 1951.
- 24) Coons, et al.: *J. Exp. Med.*, Coons, et al.: *Annals of the New York academy of Scince Vol. 59. Art. 5*, 5, 1951.
- 25) Bunting; Wisconsin: *Med. J.* 24; 315, 1925.
- 26) Dougherty, T. F.: *Proc. Soc. Exp. Biol., Med.*
- 27) Harris, et al.: *Am. J. Med.*, 20; 414, 1956.
- 28) Mac Master, et al.: *J. Exp. Med.*, 61; 783, 1935.
- 29) Renn, P.: *Zneggel Beitr*, 53; 1, 1912.
- 30) Azar, H.A.: *Am. J. Med.*, 23; 239-249, 1957.
- 31) Huebschnian: *Path. Gesells.h.*, 16; 110, 1913.
- 32) Thorbecke, et al.: *J. Imm.*, 170; 129, 1953.
- 33) Makinodan: *J. Imm.*, 72; 45, 1954.
- 34) Moeschlin, et al.: *Schwiz Med., Wchnscher*, 81; 1951.
- 35) Kenning, et al.: *J. Lab. clin. Med.*, 36; 117, 1950.
- 36) Marshall, et al.: *Brit. J. Exp. Path.*, 31; 157, 1950.
- 37) Bjernehoe: *Acta. Path. et Microbio., Scandinav.*, 20; 645, 1943.
- 38) Fagreus: *J. Imm.*, 53; 1948.
- 39) Reiss, et al.: *Proc. Exp. Biol. & Med.*, 74; 732, 1950.
- 40) Azar, P.A.: *Arch. path.*, 70; 23-43, 1960.
- 41) Ceons, et al.: *J Exp. Med.* 93; 173, 1951.
- 42) Dixon, et al.: *arch. path.*, 67; 649-659, 1959.
- J. Imm.*, 73-56, 1957.
- J. Exp. red.*, 102; 379, 1958.
- 43) Dixon F. J. et al.: *J. Imm.*, 63; 693, 1952.
- 44) Tiselius, et al.: *J. Exp. Med.*, 69; 119, 1939,
- 45) Vander Sheer, et al.: *J. Imm.*, 41, 201, 1941.
- 46) 金周完: 綜合醫學 第8卷 第12號 1963.
- 47) 金喆淳: 綜合醫學 第7卷 第1號 1962.
- 48) 柳命珪: 綜合醫學 第7卷 第1號 1962.
- 49) Fagraeus, A.: *Acta Med., Scandinav. (Supp)* 204; 1 122, 1948.
- 50) Taliaferro, W. H. Simmons, E.L.: *J. Infect. Dis.*, 77; 158, -176, 1945.
- 51) Taliaferro, W. H.: *J. Infect. Dis.*, 87; 201-209, 1950. *J. Imm.*, 66; 181, 1951.
- 52) Taliaferro, W.H. S. Cannon, P.R.: *J. Infect. Dis.*, 5972-125, 1936.
- 53) Taliaferro, W.H.: *Amm. Rev. Microbio.*, 3; 195-149, 1949.
- 54) Randolph, H. and Joseph, S.: *J. A. M. A.*, 152; 38, 1953.
- 55) Falk, A. Zieve, L. Tueker, W.B. and Hanson, M.: *Am. Rev. Tuberc.*, 94; 159, 1951.
- 56) Good: *J. Neuro-patho & Exp. Neuro.*, 9; 78, 1950.
- 57) Kolonch, et al.: *J. Lab. & clin. Med.* 32; 749, 1947.
- 58) Hanks: *Current concepts of Host parasite: relationship*, pp 78-103.
- 59) Warren, S. L. & Whipple, G.H.: *J. Exp. Med.*, 38; 713-723, 1923.
- 60) Seymour Glagon, Geoffrey Kent, M. D. and Hans Pupper: *A.M.A. Arch. Path.*, 67; 9-18, 1959.
- 62) Fitch, F.W., Barker, P. Sonles, K. H. and Wissler, R. W.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 42; 598, 1953,
- 63) Pavlin, A.: *Compt. rend. Soc. de. biol.*, 92; 572-573, 1925.
- 64) Leidenfrost, H.: *Ztrchr. Roentgen K.* 12; 186- 191, 1910



> 李鍾贊 論文 寫眞 附圖 <

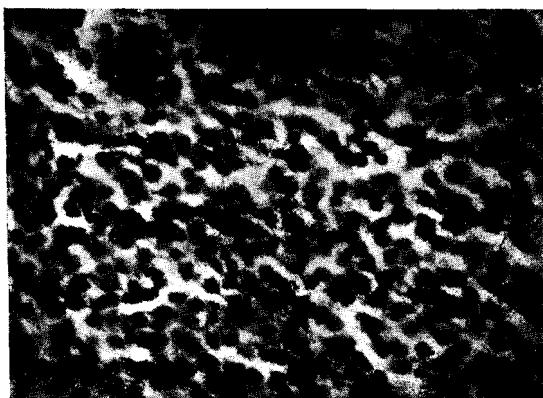


Fig. 1. 單純免疫家兔淋巴節 Methylgreen pyronin 染色 $\times 200$.



Fig. 2. 單純免疫家兔脾 Methylgreen pyronin 染色 $\times 200$.

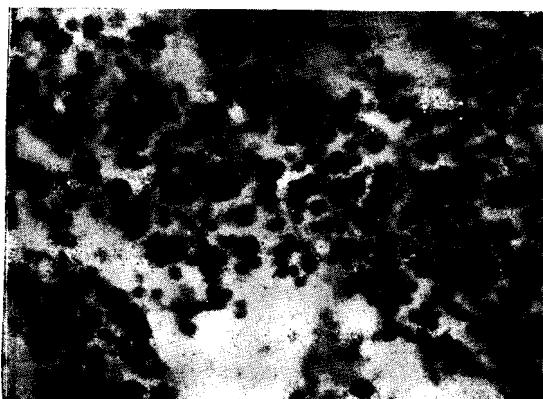


Fig. 3. 少量 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔淋巴節. Methylgreen 染色 $\times 200$.



Fig. 4. 少量 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔脾 Methylgreen pyronin 染色 $\times 200$.

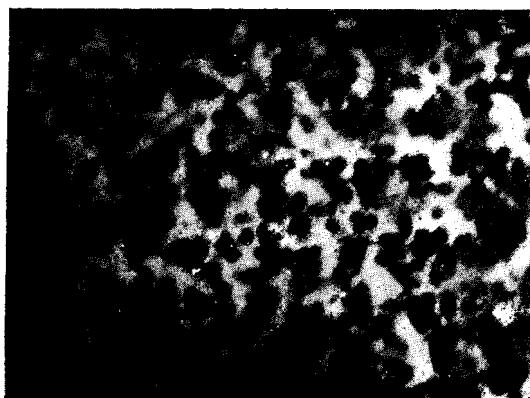


Fig. 5. 大量 抗結核劑投與에 免疫을 兼行한 家兔淋巴節. Methylgreen pyronin 染色 $\times 200$.

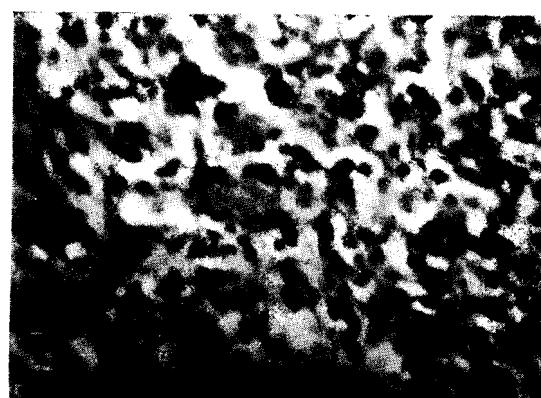


Fig. 6. 大量 抗結核劑 投與에 免疫을 兼行한 家兔脾 Methylgreen pyronin 染色 $\times 200$.