

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

Morphologic Changes of the Lymphnodes Following the Repeated
Injections of the Homologous Homogenized Lymphnodes

서울大學校 醫科大學 痘病學教室
<指導 李濟九 教授>

金相雨

目次

緒論

實驗材料 및 方法

實驗 成績

第一節 淋巴結節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 白鼠淋巴結節組織浮游液單獨注射群(第3群)

第4項 白鼠淋巴結節組織浮游液과 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)

第二節 淋巴結節以外全身各臟器의 病理組織學的 所見

總括 및 考案

結論

英文抄錄, 參考文獻, 寫真附圖

緒論

人體疾患中 炎症 特히 慢性炎症 微生物을 包含한 各種發病因子에 依해서 惹起될 수 있을 뿐만 아니라 最近에 와서는 原因이 不明한 慢性炎症疾患中에는 그 發病이 所謂 自家免疫性機轉(autoimmune mechanism)으로 說明되는 것이 있다는 것이 漸次 알려져 가고 있다.

一般的으로 自家免疫性疾患(autoimmune disease)은 生體의 正常構成成分에 對한 抗體로 因하여 惹起되는 形態의 또는 機能的 損傷의 狀態라고 定義되고 있다. (Mac'kay I. R. & Burnet F. M., 1953)³⁰. 이 自家免疫性疾患의 概念의 根據는 다음과 같다. 即, 個體는 그 生

存을 爲하여 個體自身의 構成成分을 認識하는 能力이 必要한데 이 自體認識(self recognition)能力이 某種의 原因에 의하여 夷失되어 個體自身의 組織에 대한 免疫學的 寬容性(immunological tolerance)이 消失 되므로서 自身의 組織 또는 그 生成物이 抗原性을 가지게 되고 이 抗原에 對하여 生體內에서 形成된 抗體가 上記抗原과 抗原抗體反應을 일으키므로서 結果的으로 組織細胞의 損傷乃至 病變을 惹起시키게 된다는 것이다(Burnet, 1959)⁴¹. 自家免疫性疾患의 概念이 摧頭發展됨에 따라 그間에 關聯된 實驗的 및 臨床的研究業績이 數 많이 報告되어 왔다. 이 分野의 研究의 發端은 먼저 動物實驗에 있어서는 Metolnikoff(1970)³¹에 依하여 開始되었는 바 그는 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 非活動化(immobilize)함을 觀察하고 이 抗體를 自家抗體(autoantibody)라고 命名하였다. 다음으로 人體疾患中에서 最初로 自家免疫現象을 認識하게 된 것은 Donath 및 Landsteiner(1904)³²로서 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 Witebsky (1955),⁵¹ Roitt(1956)³⁴ 等은 처음으로 本症患者에서 Antithyroglobulin agglutinins를 發見하여 本疾患이 自家免疫性에 依한 것이라고 根據를 얻게 하였다.

實驗的 觀察에 있어서는 Hurst (1932),¹⁹ River et al (1935),³³ Ferraro 및 Gervis (1940)¹⁰ 等의 脑組織食鹽水 浮游液 反復注射에 依한 實驗的 過敏性 腦脊髓炎(ex-

perimental allergic encephalomyelitis)을 爲始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, 1957)^{11, 14}에 의한 Freund型 adjuvant의 發展에 힘입어 어느 一定 臟器에 遷延性過敏性反應(delayed hypersensitivity reaction)을 比較的 明瞭하게 誘起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, 마우스의 實驗動物에게 腦^{21, 23, 48, 49} 睾丸^{12, 13} 甲狀腺⁵⁰ 副腎^{8, 39} 皮膚^{7, 26} 肺^{5, 22, 32} 精囊¹⁷ 腎臟¹⁸ 脾臟³⁶ 肝臟^{3, 38} 胃臟^{24, 27} 眼球葡萄膜² 筋肉⁶ 心臟¹⁶ 前立腺²⁵ 副睪丸²⁰ 等에 臟器 및 種族特異性炎을 發生시키는데 部分의으로 成功하였다.

現在까지 人體疾患中 自家免疫性疾患으로 生覺되고 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 可能性이 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), 絲疊體腎炎, 류마チ스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 淋巴結節을 包含한 淋巴系統(lymphatic system)自體의 原發性 自家免疫性疾患으로 認識 또는 考慮되고 있는 것은 아직 별로 알려져 있지 않은 듯 하다.

人體에서 非感染性 慢性炎性 淋巴結節疾患中 적지 않은例에서 發病原因이 不明하며 이와 같은 疾患과 自家免疫性과의 關聯性與否에 關하여 考慮 檢索해볼必要가 있을 것으로 생각된다. 그리고 이 系統의 實驗的 觀察을 例擧하면 다음과 같다. 即 Stastny 들(1962, 63, 65) 41, 42, 43, 44은 렛드에게 同種淋巴球를 靜脈注射하므로서 各種의 同種疾患(Homologous disease) 即 關節, 心臟, 皮膚, 腎臟 等에 一종의 炎性組織反應을 일으켰으며 淋巴結節에서는 淋巴濾胞 및 淋巴球의 消失, 形質細胞樣細胞(plasma cell-like cells) 및 組織球性細胞(histiocytic cells)의 增殖 및 纖維化(fibrosis)등의 組織變化를 觀察하였다. 脾臟에서도 같은 樣相의 變化가 示呈되었다. 한편 Woodruff 들(1963)⁵², Gray 들 (1966)¹⁵ Levey

들(1966)²⁹ Taub 들(1968)⁴⁶은 마우스 또는 렛드에게 抗淋巴球血清(autilymphocytic serum)을 皮下注射하므로서 強力한 免疫抑壓性影響(immunosuppressive effect)을 나타내었고 未梢循環 및 淋巴結節內의 顯著한 淋巴球減少를 觀察하였다.

以上 淋巴結節과 過敏性乃至 自家免疫과의 關聯性에 關한 研究業績을 通覽할때 다른 臟器疾患에 比하여 文獻上 發表가 比較的 稀少한듯 하다.

이에 著者는 網狀內皮系中 特히 淋巴結節에서도 同種 臟器組織抗原을 投與하므로서 臟器 및 種族特異性 炎性病變이 實質적으로 起起될 수 있으며 또한 이와한 病變이 自家免疫性과 或種의 聯關係이 있을 수 있는가의 與否를 檢索究明하기 위하여 다음과 같은 實驗을 實施하였다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

本實驗에 使用된 動物은 體重 150 gm 內外의 健康한 雄性白鼠(rats)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되었다. 이들 動物은 處置內容에 따라 다음에 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: 白鼠淋巴組織 食鹽水浮游液 單獨注射群

第4群: 白鼠淋巴組織 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하였으며 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

每回, 正常雄性白鼠의 腸間膜淋巴結節을 摘出하여 가위로 細切한 後 生理的食鹽水에 數次洗滌하고 Potter-Elvehjem型 Kimax tissue homogenizer로 磨碎한 然後에 遠心洗滌하여 沈澱物과 生理的食鹽水量 1:2 容積比로 混合하므로서 同種淋巴結節 및 肝組織浮游液을 만들었다.

淋巴結節 및 肝組織浮游液: 上記의 淋巴結節 및 肝組織浮游液에 食鹽水와 同量의 adjuvant(即 組織 1:食鹽水 2: adjuvant 2)를 混合하여 使用하였다. 上記 操作을 모두 無菌의으로 施行되었다.

Table 1.

Schedule of Treatment

Group of Animal	Material injected	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	0.30 ml.	8	7	56
Group 2	Freund's Complete Adjuvant	12	0.12 ml.	8	7	56
Group 3	Homogenized lymphnode of Rat	12	0.18 ml.	8	7	56
Group 4	Homogenized lymphnode of Rat + Freund's Complete Adjuvant	12	0.30 ml.	8	7	56
Group 5	Homogenized liver of Rat + Freund's Complete Adjuvant	12	0.30 ml.	8	7	56

Table 2.

Intensity of Histopathologic Changes of Lymphnodes

Group of Animal	Injected Materials	Number of Animal listed by Intensity of Histopathologic changes				Total Number of Animals
		-	+	++	+++	
Group 1	Normal Saline	7	1	0	0	8
Group 2	Freund's Complete Adjuvant	0	4	6	2	12
Group 3	Homogenized lymphnode of Rat	0	8	3	0	11
Group 4	Homogenized lymphnode of Rat + Adjuvant	0	1	6	5	12
Group 5	Homogenized liver of Rat + Adjuvant	0	1	7	3	11

Histopathologic changes:

(-) ; no changes

(+) ; slight in degree

(++) ; moderate in degree

(++) ; marked in degree

3. Adjuvant

Adjuvant는 美國 Difco Laboratories 製品인 Freund's complete adjuvant로서 그成分 및組成은 8.5 ml의 Bayol F(liquid petrolatum'U.S.P.); 1.5 ml의 Arlacel A(emulsifying agent); 및 5 mg의 killed mycobacterium butyricum으로 되어 있으며 4°C에서 保管될 것이다.

4. 注射方法 및量

實驗動物 腰背部를 削毛消毒하고 每週 1回식 左右側交替로 8回에 亘하여 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 0.3 ml.; adjuvant單獨注射群에는 adjuvant 0.12 ml.; 白鼠淋巴組織單獨注射群에는 淋巴組織 0.06 ml. +生理的食鹽水 0.12=0.18 ml.; 白鼠淋巴組織 또는 肝組織과 adjuvant混合注射群에는 淋巴組織 또는 肝組織各 0.06ml. +生理的食鹽水 0.12ml. +adjuvant 0.12 ml.=0.3 ml. 식을 注射하였다. 動物數, 抗原의 注射量, 注射回數, 注射間隔 및 犠牲日字等을 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(初回注射日부터 56日)

만에 頸動脈切斷에 依하여 屠殺하고剖檢을 實施하여 體內各淋巴結節을 包含한各臟器을 肉眼의으로 觀察한 後 10% formalin溶液에 固定하고 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의 檢查를 實施하였다.

實驗成績

第 1節 : 淋巴結節의 病理組織學의 所見 :

淋巴結節은 主로 皮下注射部位에서 比較的 遠隔部位의 腸間膜淋巴結節을 檢索하였다. 全實驗動物群中에서 比較的 顯著한 組織變化가 觀察된 것은 第 4群이며 各實驗群別 病理學의 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)

生理的食鹽水를 注射한 正常對照群의 淋巴結節은 肉眼의으로 共司 特記할 所見이 觀察되지 않았으며 顯微鏡의으로는 全 8例中 1例에서 輕度의 皮質淋巴濾胞와 體質網狀內皮系의 增殖 및 類洞內의 少數의 巨單核細胞 및 形質細胞의 浸潤을呈示하는 外 特記할 所見이 없다.

Table 3. Histopathologic Changes of Lymphnodes of the Group 1 Animals.

Findings	Animal No.	101	102	103	104	105	106	107	108
Cortex:									
Lymphoid follicles:									
Increase in number	±	—	+	—	±	—	—	—	—
Hyperplasia of germinal center	—	±	+	—	—	±	—	—	±
Medulla:									
Increase in number or infiltration of:									
Small lymphocytes	±	±	+	—	±	±	—	—	±
Large lymphocytes	—	—	±	—	—	±	—	—	—
Reticuloendothelial cells	—	±	+	—	—	±	—	—	±
Histiocytes	—	—	±	—	—	—	—	—	—
Aggregates of histiocytes	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Large mononuclear cells	—	±	+	—	—	—	—	—	+
Plasma cells or plasma cell-like cells	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Eosinophils	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Polymorphonuclears	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thickening of blood vessels	—	—	±	—	—	±	+	—	—

Histopathologic changes:

(—); no changes
(+); moderate in degree
(#); marked in degree

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

第3表 參照).

第2項: Adjuvant 單獨注射群(第2群)

Freund's Complete adjuvant 만을 單獨으로 注射한 群에 있어서는 全 12例中 2例(第 206 및 211番動物)에서 高度로 6例 (第 207, 209, 210 및 212番 動物)에서 中等度로 淋巴結節의 크기가 增大되고, 그 硬度가 增加되었다.

顯微鏡的으로는 上記 2例에서는 高度로 그리고 上記 6例에서는 中等度로 그리고 나머지 4例에서는 輕度로 皮質淋巴濾胞의 過形成(hyperplasia) (數의 增加 및 germinal center의 增大) 網狀內皮細胞系의 增殖, 類洞内外의 形質細胞, 組織球, 大單核細胞, 淋巴球等의 浸潤 및 小, 細動脈壁의 肥厚等이 觀察되었다. 또 鑑別不易な例에서 組織球의 集團의浸潤(aggregation of histiocytes)과 少數例에서 輕度의 好酸球浸潤이 示示되었다. 그러나 全例를 通해서 明白한 肉芽腫性病變은 觀察되지 않았다.(第4表 參照)

第3項: 白鼠淋巴結節組織 浮游液單獨注射群(第3群)

白鼠淋巴結節組織 浮游液만을 單獨注射한 群에 있어서는 全 11例中 3例(第301, 309 및 310番動物)에서 淋巴結節이 內臟的으로 中等度로 增大되고 그 硬度도若干 增加된듯하였다. 그外 特記할 所見이 示示되지 않았다.

顯微鏡的으로는 大體로 adjuvant 單獨注射群에 있어서

의 淋巴結節의 病理組織學의 變化와 같은 樣相의 變化가 上記의 3例에서 中等度로 그리고 나머지 8例에서는 輕度로 示示되었다.

그런데 一般的으로 淋巴結節組織 單獨 注射群에서는 그 病理組織學의 變化가 adjuvant 單獨注射群에 比較하여 그程度에 있어서 相當히 弱한듯 하였다.(第5表 參照)

第3項: 白鼠淋巴結節組織浮游液과 Adjuvant 混合注射群(第4群)

主實驗群인 白鼠淋巴結節組織과 Freund's complete adjuvant의 混合注射群에 있어서는 淋巴結節의 病理組織學의 變化가 거의 全例에서 比較的 顯著하게 示示되었다. 即 全 12例中 1例를 除外한 11例에서 肉眼의 으로相當한 程度의 크기의 增大 및 硬度의 增加를 示示하였다.

顯微鏡的으로는 5例(第401, 405, 408, 410 및 412番 動物)에서 高度로 6例(第403, 404, 406, 407, 409 및 411番 動物)에서 中等度로 그리고 1例(第402番 動物)에서만이 輕度로 病理組織學의 大體로 第3 및 第3群 動物의 淋巴結節에서 觀察되었던 것과 같은 樣相의 變化를 示示하였다. 即 高度乃至는 中等度의 皮質淋巴濾胞의 過形成(附圖 1), 網狀內皮細胞系의 增殖 및 類洞壁의 肥厚(附圖 2), 類洞内外의 顯著한 無數의 形質細胞, 多數의 組織球 및 大單核細胞 그리고 比較的 少數의 淋

Table 4. Histopathologic Changes of Lymphnodes of Group 2 Animals.

Animal No. Findings	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212
Cortex:												
Lymphoid follicles:	+											
Increase in number	+	+	+	±	+	#	#	+	#	#	#	#
Hyperplasia of germinal center	+	±	#	+	#	#	+	±	+	+	#	±
Medulla:												
Increase in number or infiltration of:												
Small lymphocytes	(-)	(-)	-	+	(-)	+	-	±	(-)	(-)	±	±
Large lymphocytes	+	-	+	-	+	#	#	+	#	+	#	+
Reticuloendothelial cells	+	±	-	+	+	#	#	+	#	#	#	#
Histiocytess	+	-	+	-	+	#	#	+	#	#	#	#
Aggregates of histiocytes	-	-	-	-	-	#	+	+	+	-	#	+
Large mononuclear cells	+	+	+	±	#	+	+	±	#	+	#	#
Plasma cells or plasma cell-like cells	+	+	+	±	#	#	#	+	#	#	#	#
Eosinophils	-	±	-	-	±	+	-	-	-	-	+	±
Polymorphonuclears	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thickening of blood vessels	-	-	±	-	±	#	#	-	-	+	+	±

Histopathologic changes: (-): no changes (+): slight in degree (#): moderate in degree (##): marked in degree

Table 5. Histopathologic Changes of Lymphnodes of the Group 3 Animals.

Animal No. Findings	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312
Cortex:												
Lymphoid follicles:												
Increase in number	#	+	±	±	+	±	+	+	#	#	+	
Hyperplasia of germinal center	+	±	-	±	#	+	+	#	#	+	±	
Medulla:												
Increase in number or infiltration of:												
Small lymphocytes	-	±	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Large lymphocytes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reticuloendothelial cells	#	±	+	+	+	+	±	+	#	#	+	+
Histiocytess	#	+	+	+	#	#	+	+	#	#	+	+
Aggregates of histiocytes	#	±	+	±	+	-	-	-	#	#	+	+
Large mononuclear cells	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	±
Plasma cells or plasma cell-like cells	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#
Eosinophils	±	-	-	-	-	-	-	-	#	-	-	-
Polymorphonuclears	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thickening of blood vessels	+	-	+	+	±	±	-	±	+	+	±	-

Histopathologic changes: (-): no changes (#): moderate in degree: (+): slight in degree (##): marked in degree

巴球의 浸潤이 呈示되었다(附圖 3). 그리고 間或 相當數의 好酸球 浸潤을 觀察되었으며 多數例에서 여러 程度의 集團的인 組織球의 浸潤(aggregation of histiocytes)이呈示되었다(附圖 4).一般的으로 體質內의 小淋

巴球는 主로 形質細胞로 代置되는듯 하였다. 또 多數의 小, 細動脈壁이 그 內皮細胞增殖과 아울러 여려程度의 肥厚 및 內腔의 狹小를 呈示하였다. 그리고 이러한 病理組織學의 變化가相當히 甚한 例에 있어서도 明白히 組

Table 6. Histopathologic changes of Lymphnodes of the Group 4 Animals

Findings \ Animal No.	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412
Cortex												
Lymphoid follicles												
Increase in number	#	+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Hyperplasia of germinal center	#	+	#	#	#	#	#	#	+	+	+	#
Medulla:												
Increase in number or infiltration of:												
Small lymphocytes	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Large lymphocytes	#	+	+	+	#	#	#	#	#	#	+	#
Reticuloendothelial cells	#	+	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#
Histiocytess	#	+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Aggregates of histiocytes	#	±	+	+	#	#	+	#	#	#	+	#
Large mononuclear cells	#	+	+	+	#	#	+	+	+	#	+	#
Plasma cells or plasma cell-like cells	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Eosinophils	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	±
Polymorphonuclears	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thickening of blood vessels	#	-	+	+	#	+	+	+	+	+	-	#

Histopathologic changes:

(-); no changes

(#); moderate in degree

(+); slight in degree

(##); marked in degree

Table 7. Histopathologic Changes of Lymphnodes of the Group 5 Animals

Findings \ Animal No.	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512
Cortex												
Lymphoid follicles;												
Increase in number	#	#	+	+	#	#	+	#	#	+	#	+
Hyperplasia of germinal center	#	+	+	+	#	#	±	#	+	+	+	+
Medulla:												
Increase in number or infiltration of:												
Small lymphocytes	-	--	-	-	-	-	±	±	-	±	-	-
Large lymphocytes	#	+	#	#	#	#	+	#	±	+	#	+
Reticuloendothelial cells	#	#	#	#	#	#	+	#	+	#	#	#
Histiocytess	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#
Aggregates of histiocytes	#	+	+	+	#	#	±	#	±	+	+	+
Large mononuclear cells	#	#	#	#	#	#	+	#	+	#	#	#
Plasma cells or plasma cell-like cells	#	#	#	#	#	#	+	#	+	#	#	#
Eosinophils	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	±
polym orphonuclears	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thickening of blood vessels	#	+	-	-	#	-	-	+	-	±	+	-

* Animal No. 501: Expired during the experiment.

Histopathologic changes:

(-); no changes

(+); slight in degree

(#); moderate in degree

(##); marked in degree

織의 壞死는 觀察되지 않았으면 纖維化(fibrosis)는 極히 少數例에서 輕微하게 呈示되었다(第6表 參照).

上記의 比較的 그 組織變化가 甚한 1例(第408番動物)에서 한 淋巴結節의 皮質內에 한個의 明白한 그 中心部位에 壞死를 나타내는 肉芽腫性 結節病變이 觀察되었다(附圖 5). 이 病變에서 抗酸性 桿菌은 檢出되지 않았다.

第5項 白鼠 肝組織浮游液 및 Adjuvant 混合注射群(第5群)

對照實驗群으로 白鼠肝組織浮游液과 Freund's Complete adjuvant의 混合注射群에 있어서는 全11例中 3例(第502, 505 및 506番動物)에서 高度의, 7例(第503, 504, 506, 509, 510, 511 및 512番動物)에서 中等度의 그리고 단 1例(第507番動物)에서 輕度의 淋巴結節의 病理形態學의 變化를 呈示하였으며 이는 第1群을 除外한 上記 各實驗群의 淋巴結節에서 呈示된 組織變化와 大體로 같은 樣相의 것이었다. 本群에서 呈示된 淋巴結節의 組織變化는 그 程度에 있어서 第4群(主實驗群)보다는 弱하나 第2 및 第3群보다는 強하나이다(第7表 參照).

第2節 淋巴結節以外 全身各臟器의 病理組織學的 所見

全實驗群에서 淋巴結節以外의 臟器로서 각各 心臟, 肺臟, 肝臟, 腎臟, 脾臟 및 腦의 病理解剖組織學의 檢索을 施行하였던 바 肉眼의 으로는 全臟器에서 大體의 으로 特記할 所見이 觀察되지 않았다. 顯微鏡의 所見은 下과 같다.

心臟: 第1群은 大體로 正常이고 第2群은 若干의 心筋層의 雜血을 呈示하는 외에는 別所見이 觀察되지 않았으며 第3群과 第4群에서는 각各 1例에서 中等度乃至輕度의 散在性인 斑狀慢性炎症細胞의 浸潤이 心筋層內에서 觀察되었다. 第5群에서는 亦是 別로 病變이呈示되지 않았다.

肺臟: 第1群에서는 特記할 所見이 없었다. 第2群에서는 2例에서 中等度의 그리고 3例에서 輕度의 雜血, 淋巴球, 形質細胞, 大單核細胞等의 侵潤으로 因한 肺胞壁의 肥厚, 散在性 結節性 肉芽腫性病變 또는 慢性炎症細胞의 小結節性集團, 小細動脈壁의 肥厚等의 組織變化를 呈示하였다.

第3群에서는 1例에서 中等度, 그리고 5例에서 輕度의 같은 樣相의 組織變化를 呈示하였다. 그리고 이와 같은 肺臟에 있어서의 組織變化는 第4群에서는 2例에서 만이 輕度로 呈示되었다. 이 第5群의 2例中 1例는

種의 氣管枝性肺炎의 病變을 나타내었다.

肝臟: 第1群에서는 特記할 所見이 없었다. 第2群에서는 2例에서 中等度, 8例에서 輕度, 第3群에서는 6例에서 輕度, 第4群에서는 2例에서 中等度, 6例에서 輕度, 그리고 白鼠肝組織浮游液과 adjuvant 混合注射群인 第5群에서는 5例에서 中等度, 6例에서 輕度의 肝實質의 雜血, 門脈間隔內의 淋巴球, 形質細胞 및 大單核細胞等의 浸潤, 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 類洞內皮細胞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 7例, 第3群에서 6例, 第4群에서 7例, 그리고 第5群에서 5例에서 輕度乃至中等度의 線狀體雜血, 細胞增殖이 觀察되며 間或 小斑狀의 間質內 淋巴球形質細胞 및 大單核細胞의 浸潤이呈示되었다.

脾臟: 第1群에서는 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 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로 過形成을 일으키고 있으며 斑狀으로 擴張된 類洞內 및 類洞間隙內에는 淋巴球, 形質細胞, 大單核細胞 및 組織球等의 浸潤을呈示하였다. 그리고 間或(第2群에서 2例, 3群에서 3例, 5群에서 1例) 體質內 斑狀 또는 小結節狀으로 組織球의 集團이 觀察되었다.

腦: 第1群에서는 特記할 所見이 없었다. 第2群에서 3例, 第3群에서 2例, 第4群에서 5例, 第5群에서 2例에서 輕度乃至中等度의 軟腦膜 및 腦實質內 雜血, 血管周圍性 小圓形細胞浸潤(perivascular cuffing), 濡蔓性神經膠細胞增殖 및 神經膠細胞小結節(glial nodule)等 脳組織變化가 觀察되었다.

總括 및 考案

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 正常雄性 白鼠를 實驗動物로 삼아 이를 5群으로 区分하고 主實驗群(第4群)에게는 同種 腸間膜 淋巴結節組織과 Freund's complete adjuvant 混合浮游液을, 그리고 對照群계에는 각各 生理的 食鹽水(第1群), Freund's complete adjuvant(第2群), 同種 腸間膜 淋巴結節組織浮游液(第3群) 및 同種 肝組織과 Freund's complete adjuvant 混合浮游液(第5群)을 白鼠 腰背部皮下에 1週日 間隔으로 8回씩 反復 注射하여 最終 注射后 7日만에 動物을 屠殺하고 主로 腸間膜 淋巴結節을 病理組織學的

으로 檢索하였던바 實驗成績項에서 記述한바와 같이 主實驗群인 第4群에서 比較的 顯著한 淋巴結節의 組織變化가 觀察되었다. 即 皮質淋巴濾胞의 數的增加, germinal center의 擴大, 體質 網狀細胞 및 類洞內皮細胞의 增殖, 類洞內外의 多數의 形質細胞, 相當數의 大單核細胞 및 淋巴球, 小數의 好酸球 및 中性白血球, 그리고 集團의 肉芽腫性 病變이 全12例中 5例에서 高度로, 6例에서 中等度로, 그리고 單 1例에서만이 輕度로 示示되었다. 다음對照群들中에서 生理的 食鹽水만을 注射한 第1群에서는 全8例中 1例에서만이 輕度의 皮質淋巴濾胞과 體質網狀內皮系의 增殖이 示示되었을뿐 大體로 意義가 있을 程度의 病理組織學的 所見이 觀察되지 않았다. Adjuvant 單獨注射群인 第2群에 있어서는 全12例中 2例에서 中等度의, 그리고 4例에서 輕度의, 大體로 質의으로 主實驗群(第4群)에서 示示되었던 것과 같은 樣相의 病理組織學的 變化가 觀察되었다. 다음 同種 淋巴結節浮游液 單獨注射群인 第3群에 있어서는 全11例中 3例에서 中等度의, 그리고 8例에서 輕度의, 亦是 上記와 같은 樣相의 病理組織學的 變化가 觀察되었다. 이어한 所見은 淋巴結節代身 同種 肝組織과 Freunds complete adjuvant 混合注射한 第5群에 있어서도 全11例中 3例에서 高度, 7例에서 中等度 그리고 1例에서 輕度로 示示되었다. 即 全實驗群을 通해서 觀察하진데 生理的 食鹽水만을 注射한 第1群을 除外한 第 2, 3, 4 및 5群에서 病理組織學의 으로는 質의로 大體로 같은 樣相의 一種의 增殖性炎性組織變化가 腸間膜 淋巴結節에서 觀察되었다. 그러나 그 病理組織學的 變化의 程度에 있어서 各實驗群사이에는 相當한 差異가 있음을 알 수 있다(第2表 參照). 即 組織變化의 程度順位를 보면 全實驗群中 가장 顯著한것이 主實驗인 第4群이며 그다음이 第5群 그리고 第2群 및 第3群의 順序이다. 淋巴結節의 其他 各臟器組織에 있어서는 生理食鹽水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의으로는 같은 樣相의 病理組織學的 變化가 观察되었다. 即 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 小, 細動脈壁의 肥厚等이 示示되었으며 肝臟에서는 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 示示되었다.

이 肝臟의 組織變化는 特히 淋巴結節 代身 同種組織 adjuvant 混合浮游液을 注射한 第5群에서 顯著하였으며 全11例中 5例에서 中等度 그리고 6例에서 輕度의 組織變化를 示示하였다.

이 5群에서 中等度의, 肝組織變化를 일으킨 例中에서는 上記의 組織所見外에 肝小葉內에 組織球 大單核細胞形質細胞 및 淋巴球等으로 形成되는 小結節性 肉芽腫性病變도 观察되었다. 其他 心臟에는 第3群 및 第4群의 각 1例에서 心筋內에 中等度乃至輕度의 慢性炎性細胞의 浸潤이 示示되었다. 脾臟은 第1群을 除外한 全實驗群中各數例에서 較度乃至 中等度의 過形成 組織反應을 示示하였고 腦에 있어서는 亦是 第1群을 除外한 全實驗群中數例에서 輕度乃至 中等度의 軟腦膜 및 腦實質內의 麻血, 血管周圍性 또는 小結節性 小圓形細胞浸潤 및 神經膠細胞 增殖이 观察되었다.

Freund's 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을 增強시키고 網狀內皮細胞系를 하여금 抗體生產을 促進시키는데 有으며 近來 過免疫(hyperimmunization) 또는 過敏性 疾患의 實驗的 生成에 比較的 널리 使用되고 있는 것이다.

그런데 Freund's complete adjuvant를 注射하므로서 起起될 수 있는 各種의 組織學의 變化에 關하여 Laufer et al (1959)⁵², Steiner et al (1960)⁵² 및 Rupp et al (1960)⁵³ 등이 研究報告한 바에 依하면 全體的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 腎絲球體, 心筋 및 小, 細動脈壁에도 增殖性 또는 渗出性 炎性, 組織變化를 示示하였다 한다. Steiner 등에 依하여는 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's adjuvant를 使用時에는 그 組織變化分析 檢討에 細心한 評價가 必要하다고 警告한바 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 淋巴結節을 為始하여 各臟器에 示示된 組織變化는 各臟器組織에 따라 差異가 있겠으나 적어도 部分의 으로는 Freund's complete adjuvant 投與에 對한 組織反應으로理解될 수 있다. 그러나 1) 同 adjuvant를 全체 投與치 않은 第3群에서도 質의으로는 같은 樣相의 病理組織學의 變化가 观察되었으며 2) 同一한 條件下에서 同一한 操作으로 同量의 adjuvant를 添加 注射한 第4群과 第5群의 淋巴結節에서 나타난 病變을 比較할 때 主實驗群인 第4群에서의 病變이 對照群인 第5群의 것보다 顯著하였고 또한 3) 淋巴結節代身 肝組織浮游液과 adjuvant 混合注射群인 第5群에서는 다른 實驗群에 比해서 가장 肝臟의 組織變化가 顯著하였다는 事實을 미루어 볼 때 淋巴結節組織單獨注射群인 第3群 및 淋巴結節組織浮游液에 Freund's complete adjuvant 添加注射한

主實驗群인 第4群에서 出現된 組織變化는 單純히 adjuvant의 作用에 依하여 發顯된 것이 아니고 部分的으로는 投與된 淋巴結節組織에 依하여 發顯된 것이라고 理解된다. 그러나 上記의 第3群 및 特히 第4群에 있어서 淋巴結節에 出示된 組織變化는 大體로 過形成 및 增殖性, 炎性, 組織變化로서 病理組織學의 으로는 第2 및 第5群의 對照群의 淋巴結節에서 出示되었던 組織變化와 比較할 때 그 程度에는 差異가 있으나 質의 으로는 같은 樣相의 것으로 明白한 臟器特異性이 있다고 認定하기는 困難한 것으로 생각된다. 따라서 이 淋巴結節에서 出示되는 組織變化는 淋巴組織 自體抗原에 依한 所謂 臟器特異性 過敏性 組織變化라고 生覺하기 보다는 이는 淋巴結節이 網狀內皮系의 一員으로서의 非特異性 組織反應으로 考慮하는 것이 妥當한 듯 하다.

結論

健康한 白鼠를 實驗對象으로 하여 同種淋巴結節 및 肝組織을 單獨으로 또는 이에 Freund 씨 Complete adjuvant를 添加하여 각각 一定期間 皮下에 反復注射한 後淋巴結節 및 全身各臟器組織에 나타나는 病理組織學의變化를 視察하고 分析檢討하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 主實驗群 即 同種淋巴結節組織과 adjuvant混合注射群에서 比較的 顯著한 lymphnode의 組織變化가 觀察되었다. 即 皮質淋巴濾胞 및 體質網狀內皮細胞의 增殖, 類洞內外의 形質細胞, 組織球, 大單核細胞 및 淋巴球들의 浸潤, 小, 細動脈壁의 肥厚等의 一種의 增殖性 炎性變化가 全 12例中 5例에서 高度로 6例에서 中等度로, 그리고 1例에서 輕度로 出示되었다.

2. Adjuvant 單獨注射群에서는 1과 怡依한 lymphnode의 變化가 全 12例中 2例에서 高度로 6例에서 中等度로 그리고 4例에서 輕度로 出示되었다.

3. 淋巴組織單獨注射群에서는 同樣의 lymphnode의 組織變化가 全 11例中 3例에서 中等度로 그리고 8例에서 輕度로 出示되었다.

4. 淋巴結節組織代身 肝組織과 adjuvant混合注射群에서는 亦是 同樣의 lymphnode의 組織變化가 全 11例中 3例에서 高度로 7例에서 中等度로 그리고 1例에서 輕度로 出示되어 主實驗群의 lymphnode의 組織變化에 比하면 大體로 그 程度가 낮은 反面에 肝臟에서는 門脈間隔 및 肝小葉內의 慢性滲出性炎의 組織像이 顯著하게 出示되었다.

5. 淋巴結節外의 各臟器組織所見으로서는 adjuvant自體에 依한 痘變으로 認定되는 網狀內皮細胞系의 增殖 및 小圓形細胞의 浸潤이 肺臟 및 肝臟에 比較的 顯著하

게 그리고 脾或 腎臟, 脾臟, 心筋, 腦等에서 輕度로 觀察되었다.

6. 以上에 實驗成績에 依하여 同種淋巴結節組織에 adjuvant를 添加하여 反復注射한 動物에 있어서는 lymphnode外의 臟器組織에도 輕微하나마 病理組織學의變化가 起起되나 lymphnode에서는 特히 顯著하게 慢性炎性變化가 起起됨을 認定할 수 있다. 그러나 이 경우에 lymphnode에서 出示되는 組織變化는 lymphnode自體抗原에 依한 所謂 臟器特異性 免疫學의 組織變化라고 認定하기는 困難하며 이는 lymphnode의 網狀內皮系의 組織反應으로 考慮하는 것이 妥當한 듯 하다.

(本論文을 맛음에 있어 始終懇切히 指導 校閱하여 주신 恩師 李濟九教授께 深甚한 感謝를 드립니다.)

ABSTRACTS

Morphologic Changes of the Lymphnodes Following the Repeated Injections of the Homologous Homogenized Lymphnodes

Sang Woo Kim, M. D. and Chae Koo Lee, M. D.

Department of Pathology, College of Medicine
Seoul National University

In order to clarify the nature and significance of the so-called autoimmune diseases, the morphologic changes of the lymphnodes of the rats following the repeated injections of the homologous homogenized lymphnodes with or without Freund's adjuvant, were studied.

The results were as follows:

1. The mesenteric lymphnodes of the rats received repeated injections of the homologous homogenized lymphnodes and Freund's adjuvant revealed rather marked changes, namely, proliferation of the reticuloendothelial cells in the cortex and medulla, aggregation of histiocytes, collections or infiltration of lymphocytes, large mononuclear cells and plasma cells in intra- or inter-sinusoidal spaces, and thickening of the small blood vessels, while the similar but milder changes were also observed in the lymphnodes of the rats received thehomogenized lymphnodes or 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 mononuclears mainly in the portal spaces but also by mild proliferative changes in the mesenteric lymphnodes.

3. The above results led the authors to conclude that the lymphnodal changes following the repeated injections of the homologous homogenized lymphnodes should rather be interpreted as a partial phenomenon of the reactive changes of the reticuloendothelial system than as the so called organ specific immunological changes.

REFERENCES

1. Anderson, W.D.: *Textbook of pathology.* 5th ed., Mosby Co. 1966.
2. Aronson, S. B., and Zweigert, P.: *Immunologic testing in homoimmune uveitis in the guinea pig.* Am. J. Ophthal. 51:329, 1961.
3. Behr, A. J., and Tal, C.: *Experimental liver necrosis produced by the injection of homologous whole liver with adjuvant.* J. Path. Bact. 77:591, 1959.
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. 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.
7. Chytilova, M., and Kuhlhanek, V.: *Skin auto-antibodies and unsuccessful auto-transplantation following immunization with freeze-dried homologous skin.* Plastic Reconst. Surg. 26:109, 1960.
8. Colover, J., and Glynn, L. E.: *Experimental isoimmune adrenitis.* Innumol. 1:172, 1958.
9. Donath, G., and Landsteiner, K.: *Über paroxysmale haemoglobinurie.* Muench. Med. Wochscher. 51:1950, 1904.
10. Farraro, 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, Lanolin-like substances and killed tubercle bacilli on immunization with diphtheria toxoid and bact. typhosum.* J. Immunol. 48:325, 1944.
12. 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.
13. 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.
14. Freund, J.: *Sensitization with organ Specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response.* J. Allerg., 28:1829, 1957.
15. Gray, J. G., Monaco, A. P., Wood, M. L., and Russell, P. S.: *Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. I. In vitro and in vivo properties.* J. Immunol. 96:27, 1966.
16. Gery, I., and Davies, A. M.: *Organ specificity of the heart. II. Immunization of rabbit with homologous heart.* J. Immunol. 87:357, 1961.
17. 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 9:3, 7-20, 1968.
18. 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.
19. Hurst, E. W.: *The effect 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 9:2, 1-18, 1968.
21. Kabat, E. A., Wolf, A., and Bezer, A. E.: *Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of brain tissue and adjuvant.* Science. 104:352-363, 1960.
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 15:4, 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 一特に 血液脳關과의 關

- 係一 中央醫學 17:51, 1969.
24. 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, 8권 3호, 1967.
25. 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. 大韓泌尿學會誌 7: 61, 1966.
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. 大韓病理學會 第19次 學術大會 抄錄集. 1967.
27. Kirsener, J.B., and Glodgrabe, M.B.: Hypersensitivity, autoimmunity and the digestive tract. *Gastroenterology*. 38:536, 1960.
28. 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.
29. Levey, R. H., and Medawar, P.B.: Some experiments on the action of antilymphoid antisera. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 129:164, 1966.
30. Mackay, I. R., and Burnet, F.M.: Autoimmune Disease, Springfield, Illinois, CharlesC Thomas, 1963.
31. Metalnikoff, S.: Etudes sur la spermatoxine. *Anu. Instr. Pasteur*, 14:577, 1900.
32. Rheins, M.S., and Burrell, M.S.: Further studies on antitissue substances in tuberculous rabbits. *An. Rev. Resp. Dis.* 81:23, 1960.
33. Rivers, T.M., and Schwentker, F.F.: Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkey. *J. Exp. Med.* 61:689, 1935.
34. Roitt, I.M., Doniach, D., Campbell, P.N., and Hudson, R.V.: Auto-antibodies in Hashimoto's disease(lymphadenoid goiter). *Lancet*. 2:820, 1956.
35. Rott, I.M., and Doniach, D.: Human autoimmune thyroiditis; serological studies. *Lancet*. 2:1027, 1958.
36. Rose, N.R., Metzger, R.S., and Witebsky, E.: Studies on organ specificity. XI. Isoantigens of rabbit pancreas. *J. Immunol.* 85:575, 1960.
37. Rupp, 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.
38. 孫槿贊：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.
39. 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.
40. 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.
41. Stastny, P., and Ziff, M.: Homologous disease in the adult rat, A model for autoimmune disease. *Fed. Proc.* 21:42, 1962.
42. Stastny, P., Stembridge, V.A., and Ziff, M.: Homologous diseases in adult rat, A model for autoimmune disease. *Arthritis and Rheumat.* 6:64, 1963.
43. Stastny, P., Stembridge V.A., and Ziff, M.: Homologous disease in the adult rat, A model for autoimmune disease, I. General feature and cutaneous lesions. *J. Exp. Med.* 118:635, 1963.
44. Stastny, P., Stembridge, V.A., Vischer, T., and Ziff, M.: Homologous disease in the adult rat, A model for autoimmune disease. II. Findings in joints, heart, and other tissue. *J. Exp. Med.* 122:681, 1965.
45. Steiner, J.W., Langer, B. and Schatz, D.L.: Local and Systemic Effects of Freund's adjuvant and it's fractions. *Arch. Path.*, 70:424, 1960.
46. Taub, R.N., and Lance, E.M.: Histopathological effects in mice of heterologous antilymphocyte serum. *J. Exp. Med.* 128:1281, 1968.
47. Taub, R.N., Kantz, A.R., and Dresser, D.W.: The effect of localized injection of adjuvant material on the draining lymph node. *Immunol.* 18: 171, 1970.
48. Thomas, L., Paterson, P.Y., and Smithwick, B.: Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with homologous brain extract. I. Studies on the role of a circulation of the condition in dog. *J. Exp. Med.* 92:133, 1950.
49. 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.

50. 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.
51. Witebsky, E., Rose, N.R., Terplan, K., Paine, J.R., and Egan, R.W.: *Chronic thyroiditis and auto-immunization.* *J. A.M.A.* 164:1439, 1957.
52. Woodruff, M.F.A., and Anderson, N.F.: *Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats.* *Nature.* 200:702, 1963.

Legends for Figures

- Fig. 1** The mesenterial lymphnode of Group 4 animal shows a remarkable hyperplasia of cortical lymphoid follicles. They are markedly increased in number and their germinal centers are significantly enlarged in size. H. & E. stain, $\times 125$.
- Fig. 2.** The mesenterial lymphnode of Group 4 animal shows a considerable degree of reticuloendothelial hyperplasia in medulla and massive mononuclear and small round cell infiltration intra- and inter-sinusoidal spaces. H. & E. stain $\times 125$.
- Fig. 3.** The high power of Fig. 2. Inter- and intra-sinusoidal spaces of the lymphnode are almost completely replaced mainly with plasma cells or plasma cell-like cells and with many large mononuclear cells, histiocytes and relatively few small lymphocytes. H. & E. stain, $\times 540$.
- Fig. 4.** The mesenterial lymphnode of Group 4 animal shows patchy aggregation of histiocytes in medullary and cortical spaces. H. & E. stain, $\times 125$.
- Fig. 5.** The mesenterial lymphnode of Group 4 animal shows a glanulomatous nodules in paracortical area of the node. The lesion consists peripheral zone of small round cells, middle zone of epithelioid or histiocytic cells and central minute necrosis. No acid-fast bacilli are observed. H. & E. stain, $\times 125$.
- Fig. 6.** The liver of Group 5 animal shows a widened portal space which is heavily infiltrated with lymphocytes, plasma cells, large mononuclear cells and histiocytes. H. & E. stain, $\times 540$.

>金相雨 論文 寫真 附圖<



Fig. 1

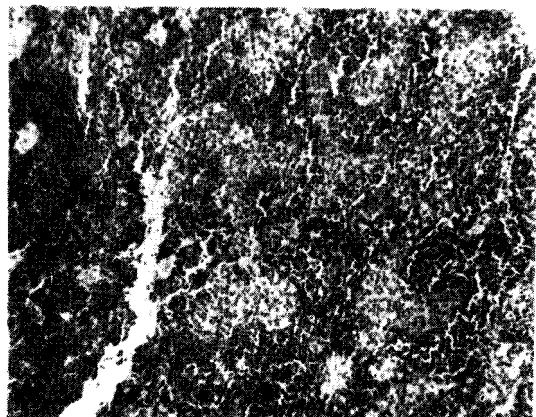


Fig. 2

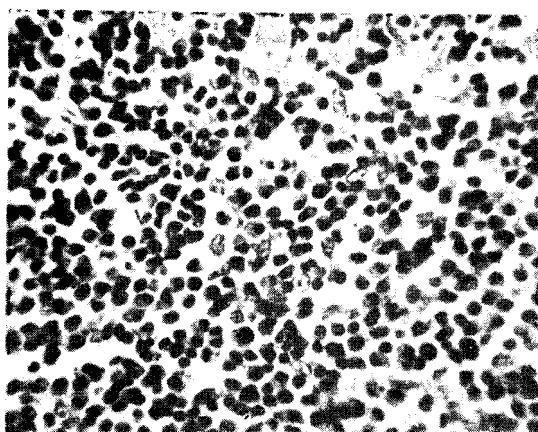


Fig. 3

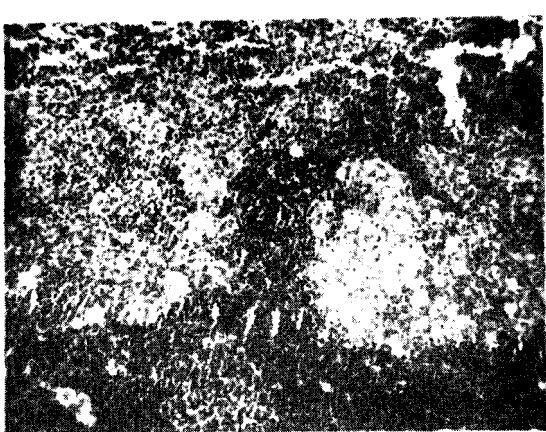


Fig. 4



Fig. 5

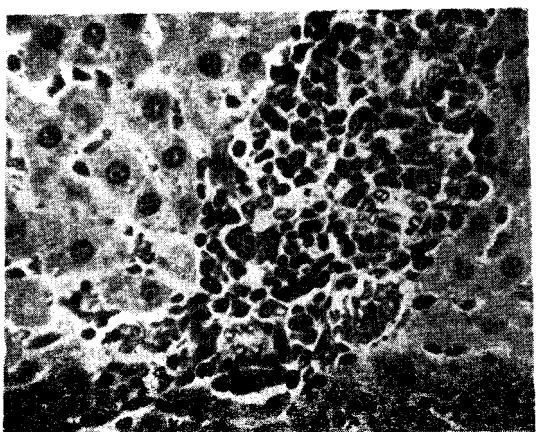


Fig. 6