

Salmonella Typhi 내독소가 백서 세망내피계에 미치는 형태적 변화에 관한 실험적연구

이화여자대학교 의과대학 임상병리학교실

김 옥 경

= Abstract =

The Study of Morphologic Changes in Reticuloendothelial System of Experimental Rats after Salmonella Typhi Endotoxin Administration

Ok Kyung Kim

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

Salmonella typhus endotoxin, a lipopolysaccharide constituent of the cell walls of gram-negative micro-organism, is a major cause of the local inflammation, systemic symptom, and shock.

It recently has been reported the cytokine including tumor necrosis factor and interleukin I as mediators of inflammation and immunity.

However the mechanism of tissue injury and morphologic change of reticuloendothelial system have not yet been confirmed.

In the present study, it was aimed to clarify the morphologic changes of reticuloendothelial system, spleen, according to experimental duration by endotoxin administration and the antagonized effect of dexamethasone pretreatment.

In summary of this study, the initial light microscopic changes after endotoxin administration were phagocytic activity of histiocytes and congestion at 1 hour, followed by germinal center widening due to proliferation of geminal cell at 6 hrs and sinus histiocytic proliferation with focal necrosis at 12 hrs, and variably increased degree of morphologic changes in longer duration.

Dexamethasone pretreatment of rats suppressed morphologic changes particularly in sinus histiocytic proliferation and local necrosis beginning from 1 hour of experiment.

Electron microscopic findings were confined mainly pyknotic cell, necrotic debris, and degenerative changes such as vacuolization and electron dense bodies after endotoxin administrations as confirmation of light microscopic changes.

서 론

한국에서 장티프스 증후군의 원인으로, 물과 음식을 통해 여름철에 쉽게 감염되어 심한 장염과 식중독을 일으키며 심하면 패혈증의 치명적 결과를 초래하는 *Salmonella typhi* (*S. typhi*)의 내독소는 lipopolysaccharide로 그람음성세균의 세포벽을 구성하고 있다¹⁾.

그람음성패혈증시에 발생하는 속은 세균으로 인한 조직손상보다는 세균에서 유리되는 내독소로 세포벽에 주로 존재하다 세균의 사멸시 유리되며 내독소의 독성은 구성성분중 Lipid A에 의한다고 보고되었다²⁾.

내독소가 생체내에서 손상을 초래하는 기전으로는 세포막의 phospholipase와 혈액응고계 및 보체계 성분을 활성화시켜 혈액응고를 유발하고 세포를 상해하며 미세순환장애를 일으켜 혈류의 변화를 가져온다고 학자들에 의해 연구보고 되기도 하였다³⁻⁵⁾. 최근에는 내독소가 염증반응과 면역반응을 유발하여 조직손상을 가져온다고 하였다. 그 매개체로는 cytokine으로 보고하였는데 특히 tumor necrosis factor(TNF)와 interleukin 1(IL-1)을 통하여 간접적으로 조직의 손상을 초래한다고 하였으나⁶⁾ 아직은 정확한 기전이 알려져 있지 않다.

이러한 내독소는 광범위하게 여러장기에 국소 및 전신적 증상을 유발하나⁷⁻⁹⁾ 세망내피계(Reticuloendothelial system)의 형태적 손상에 관하여서는 아직도 그 기전과 형태적변화에 대한 연구가 미비한 상태이다. 내독소에 의한 조직손상을 예방하기 위한 약물은 아직도 많은 연구단계에 있으나 Dexamethasone^{10,11)}, ebselen¹²⁾, Ly171883¹³⁾ 및 fibronectin¹⁴⁾등으로 시도한 실험보고들이 있다.

이에 저자는 *S. typhi* 내독소에 의한 비장의 세망내피세포의 형태적 변화를 관찰하여 손상기전을 연구하고 Dexamethasone 전처치에 의한 손상의 예방효과를 알기 위해 본실험을 시도하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

실험동물은 체중 250g정도의 백서(sprague Daw-

ley) 40마리를 사용하였으며 실험전 1주일동안 시판 표준사료를 기초사육한후 다음과 같이 실험군을 분류하여 실험하였다.

제 1 군 정상대조군	10마리
제 2 군 실험군	20마리
제 3 군 Dexamethasone 전처치군	10마리

정상대조군(제 1 군)은 생리식염수 1ml를 복강내 투여하였다. 내독소투여군(제 2 군)은 20mg/kg을 각각 복강내로 투여하였고 Dexamethasone 전처치군(제 3 군)은 내독소투여 1시간전에 Dexamethasone 5mg/kg를 복강내 투여하였다. 각군은 실험시작후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간에 실험군은 각각 4마리씩 제 1 군과 제 3 군은 각각 2마리씩 도살하였다.

실험에 사용한 내독소는 *S. typhi* 내독소 0902(Difco Lab, Detroit, Michigan, U.S.A) 100mg vial에 증류수 33ml를 섞어 3mg/ml용액을 만들어 사용하였다. Dexamethasone은 Dexamethasone sodium phosphate 5mg/ml 용액을 사용하였다.

2. 연구방법

1) 광학현미경적 검색

도살즉시 비장조직을 적출하여 10% 중성 포르마린 용액에 고정하여 통상 Hematoxylin-Eosin(H-E) 염색을 시행하여 관찰하였다.

2) 전자현미경적 관찰

전자현미경적 검색을 위하여 도살즉시 비장조직 일부를 1mm³ 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde용액에 고정시켰다. 일차고정된 조직을 4℃에서 1% OsO₄ in phosphate buffer(pH 7.4)용액에 두 시간 재고정후 무수알콜로 탈수하고 Epon 812에 포매하여 glass knife로 400~500Å두께로 세편을 만들어 Uranyl acetate 및 Lead citrate로 염색한후 Hitachi-Hu II-E형 전자현미경으로 관찰하였다.

연구성적

1. 비장의 광학현미경적 소견(Table 1 참조)

통상 H-E 염색소견으로 정상대조군은 특별한 형태적 변화가 관찰되지 않았다.

S. typhi 내독소 투여후의 광학현미경적 소견은

Table 1. Light microscopic findings of spleen : hematoxylin and eosin stain

Findings	Dec. no. of L.F	Efface. of Small ly.	Germinal center widening	Phagocytic activity	White pulp congestion	Sinus histio. prol.	Necrosis with debris	Thrombus in capillary
Group 1.	1	-	-	-	-	-	-	-
Control	6	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	+	-	-	-	-	-
	24	-	+	-	-	±	-	-
	48	-	-	±	+	-	-	-
Group 2.	1	-	-	+	+	-	-	-
Endotoxin	6	-	+	++	++	-	-	-
20mg/kg	12	+	++	+++	+++	+	+	-
	24	+	++	+++	+++	+	+++	+
	48	++	+++	+++	+++	++	+++	-
Group 3.	1	-	-	+	+	-	-	-
Dexa	6	-	-	+	+	±	-	-
5mg/kg +	12	+	+	+	+	+	±	-
Endotoxin	24	+	+	-	+	+	+	-
20mg/kg	48	+	+	+	+	+	-	-

Dec. No. of L.F : Decreased number of lymphoid follicle

Efface of Small ly. : Effacement of small lymphocytic layer.

Sinus histio prol : Sinus histiocytic proliferation,

- : negative ± : trace + : mild ++ : moderate +++ : severe.

림프여포에 소림프구층의 감소 배아중심(Germinal center)의 확장 및 핵분열증가, 식세포의 탐식 작용, white pulp의 울혈, 동(sinus)의 조직구 증식, 그리고 괴사 등이 관찰되었다.

림프여포 수의 감소와 동반한 소림프구층의 소실정도는 실험군에서 12시간만에 관찰되어 48시간에는 중등도로 그정도가 증가 하였으며 제 3 군에서는 제 2 군과 큰차이를 관찰하지 못하였다.

배아중심의 확장과 핵분열수의 증가 정도는 실험 6시간에 정도로 보였고 점차 증가하여 48시간에 고도로 관찰 되었으며 제 3 군에서는 현저히 억제 되어 정도로 관찰되었다.

식세포의 탐식작용과 울혈정도는 실험 1시간부터 정도로 나타나기 시작하여 48시간에는 고도로 관찰되었다. 제 3 군에서 역시 현저히 억제되어 정도의 변화만을 나타냈다.

동의 조직구증식과 국소적 괴사는 실험군에서 12 시간만에 관찰되기 시작하여 시간이 경과할수록 고도로 관찰되었으며 제 3 군에서는 현저히 억제되어 음성 내지는 정도로 나타냈다.

모세혈관의 혈전은 실험군에서 실험14시간에 관

찰되었고 제 3 군에서는 혈전이 보이지 않았다.

이러한 변화들을 시간별로 조직변화를 정리하면 실험군(제 2 군)에서 내독소 투여후 1시간경과후에 배아중심내에 식세포의 작용이 활발해지기 시작하였고 정도의 울혈이 관찰되었으며 6시간 후에는 식작용과 울혈이 증가되면서 배아중심에 핵분열이 관찰되기 시작하였다. 내독소 투여후 12시간에는 림프여포와 소림프구층이 점차 소실되기 시작하면서 red pulp의 동에 조직구의 증식과 작은 국소적 괴사가 나타나기 시작하였다. 내독소 투여후 24시간과 48시간에는 위의 소견들이 그정도가 점차 증가하기 시작하였으며 특히 핵분열증가와 식작용 증가 국소적 괴사가 현저히 증가함을 관찰하였다.

Dexamethasone전처치군은 내독소투여후 시간경과함에는 큰차이 없이 전체적으로 실험군에 비해 비장의 조직변화가 현저히 억제됨을 알수 있었으며 특히 동의 조직구의 증식과 괴사가 현저히 방지됨을 관찰할수 있었다.

2. 비장의 전자현미경적 소견(Table 2 참조)

비장의 전자현미경적 소견으로 정상대조군에서

Table 2. Electron microscopic findings of spleen

Findings		Phagocytic histiocyte	Sinus histiocytic proliferation	Pyknotic cell	Necrotic debris	Electric dense inclusion	Vacuoles
Group 1.	1	-	-	-	-	-	-
Control	6	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-
	24	-	-	-	-	-	-
	48	±	-	-	-	-	-
Group 2.	1	+	-	-	-	-	-
Endotoxin	6	+	-	±	+	+	+
20mg/kg	12	++	+	+	+++	+	+
	24	+++	++	++	+++	+	++
	48	+++	+++	+++	+++	+	++
Group 3.	1	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone	6	+	+	-	-	+	-
5mg/kg +	2	+	±	±	-	-	+
Endotoxin	24	-	-	+	±	±	+
20mg/kg	48	-	-	+	-	-	+

- : negative ± : trace + : mild ++ : moderate +++ : severe.

는 특이한 변화가 관찰되지 않았다.

S. typhi 내독소 투여후 전자현미경 소견은 탐식 조직구의 출현, 동조조직구(sinus histiocyte)의 증식, 핵농축세포와 괴사산물 출현, 변형세포내 붕입체 및 공포 등으로 나눌수 있고 그 도에 따라 음성, 정도, 중등도, 고도로 표시하였다.

탐식조직구와 동조조직구 증식은 내독소 투여후 1 시간에는 보이지 않았으며 투여 6시간에 경도로 시작한 후 시간이 경과 되면서 증가함을 관찰했다.

핵농축세포와 괴사산물의 출현은 내독소 투여후 1시간에는 관찰되지 않고 6시간에 경미하게 보이기 시작하였으며 시간이 경과함에 따라 고도로 관찰되었다.

세포변성에 의한 붕입체와 공포는 투여 6시간부터 관찰하여 시간이 경과함에 따라 정도 및 중등도로 증가되었다. 이러한 모든 소견은 Dexamethasone 전처치군에서 기간간 차이는 별로 관찰되지 않았으나 제 2 군보다는 현저히 그도가 경미하게 나타나서 음성으로 관찰되기도 하였다.

이들의 전자현미경적 소견을 실험군별로 변화를 정리해 보면 내독소 투여후 1시간에는 실험군에서도 별다른 변화를 보이지 않다가 투여후 6시간에 식세포의 출현, 동조조직구 증식이 경도로 관찰 되

었고 괴사산물과 붕입체, 공포 등이 또한 정도로 관찰 되었다. 내독소 투여 12시간에는 이러한 변화가 정도에서 중등도로 증가되어 관찰 되다가 내독소투여 24시간과 48시간에는 특히 핵농축세포와 괴사산물이 고도로 다수 관찰 되었다.

Dexamethasone 전처치군에서는 모든 전자 현미경적 소견이 억제되어 음성 내지는 정도로 관찰 되었다.

고 찰

*S. typhi*의 내독소는 리포다당유체(Lipopolysaccharide)로 그람음성균의 세포벽을 구성하고 있으며 인체내 주입되면 국소 및 전신적 증상을 일으키고 때로는 속상태를 초래하여 사망의 원인이 되기도 한다¹⁾. 내독소의 조직손상 기전에 대하여는 그동안 많은 연구가 되어 왔으나 그 주종의 이론은 혈액 응고계 및 보체계의 활성화에 의한 모세혈관의 혈전으로 손상을 초래한다고 했다³⁻⁵⁾. 그러나 최근에는 내독소로 초래되는 염증반응 및 면역반응으로 조직손상이 오며 이때 매개체로 알려진 것은 cytokines라고 하였으며 이중 특히 Tumor necrosis factor alpha(TNF α)와 interleukin 1(IL-1)이 간접적

으로 호중구증가와 림프구감소증을 초래하면서 조직의 손상을 가져온다고 주장하였다⁶⁾. 이를 뒷받침하는 실험적 연구로 TNF가 내독소 투여후 1~2 시간 후에 혈청내 최상을 유지하다 급격히 소실되고 이 TNF는 실험적으로 내독소로 유인되는 증상과 유사한 임상증상을 초래한다고 하여 이 두 물질의 관계를 설명하려 하였다¹¹⁾. 또다른 보고에는 TNF 소량투여로 호중구의 증가와 림프구의 감소를 유발하고¹⁵⁻¹⁷⁾ 중량의 내독소 투여로 장점막 용모의 괴사를 초래하며¹⁸⁾ 내독소 대량투여로 여러장기에 출혈성괴사를 동반한 치명적 속을 일으키기도 한다고 보고하였다¹⁹⁾.

또한 cytokine의 일종인 interleukin 1(IL-1)도 이와 유사하게 호중구증가, 림프구감소, 발열, 그리고 그의 내독소와 유사한 증상을 초래한다고 하였다²⁰⁾.

본실험에서 내독소에 의한 비장의 형태적 변화를 관찰한 결과 림프여포의 소실, 소림프구층의 소실, 울혈, 최종으로 국소적 괴사등이 초래되고 이러한 증상은 cytokine에 의한 조직조건과도 일치하였다. 이들조건은 초반에는 보이지 않다가 투여 12시간부터 관찰되기 시작하였고, 시간이 경과함과 동시에 변화는 증가함을 관찰하였다.

내독소 투여후 배아중심의 확장에 대하여 1990년 Rabinowitz²¹⁾에 의하면 배아중심의 세포는 T세포 의존과정을 갖는다고 하였고 생쥐동물실험에서 cytokine에 의하여 배아중심세포가 현저히 증가됨을 확인 하였다. 그는 또한 면역활성화된 림프선에서 cytokine의 일종인 IL-5에 반응하여 증식하는 세포는 모두 PNA(panning on peanut agglutinin)에 양성을 보이는 B세포들이라고 주장했다.

본실험에서도 배아중심세포의 현저한 증식을 초래하였으며 이러한 변화는 내독소 투여후 6시간부터 경도로 보이기 시작하여 시간이 경과함에 따라 증가함을 관찰했다.

탐식조직구와 동조조직구 증식조건에 관한 보고로는 국소적 혹은 전신적으로 대식세포가 증식하여 식작용이 활발하여지며 따라서 세포질내 핵파편을 갖고 있다고 보고하였고 특히 *S. typhi*에 의해서 비장내 동의 세망내피세포의 현저한 증식을 가져온다고 보고하였다²²⁻²³⁾.

본실험에서도 식작용이 실험1시간부터 경도로

관찰 되었으며 동의 세망내피세포의 증식은 투여후 12시간부터 관찰 되었고 시간이 경과함에 따라 점차 소견이 증가됨을 확인했다.

내독소에 의한 조직손상의 예방으로 가장 많이 연구된것은 Dexamethasone¹¹⁾이다. 이것의 작용기전에 대하여는 Hageman factor와 혈소판 factor 3의 활성화를 방지하여 혈소판과 중성백혈구의 응집을 억제 하고 혈관운동반응을 감소시키며 백혈구의 활성화를 억제하여 염증매개체들의 방출을 감소시킨다고 하였다²⁴⁻²⁵⁾. 또한 억제단백의 합성을 자극해서 세포막의 phospholipase A₂의 활성을 억제하여 arachidonic acid의 방출을 감소시키며²⁵⁾ 부신에서의 리포다당체의 흡수를 증가시킨다고 알려져있다¹⁰⁾. 1990년 Ulich등²⁰⁾에 의하면 Dexamethasone 전처치후 혈청의 TNF치가 내독소만 투여할 때보다 현저하게 때로는 1/3까지도 저하되었다고 하였다. 1991년 Ulich등의 또다른²⁶⁾ 보고에 의하면 내독소를 백서 혈관에 주입한후 1~2시간후에 혈청내 IL-6치가 최고에 달하게 되며 이는 내독소투여후 나타나는 혈청의 TNF와 IL-1에 의하여 발생되는 증상을 억제하려는 negative feed back mechanism을 갖고 있다고 하였다. 이는 또 Dexamethasone 투여로 혈청의 IL-6치를 저하시켰으며 그 결과 말초혈액에 중성구의 증가와 골수증식의 현상을 초래한다고 하였다.

본실험에서도 Dexamethasone은 내독소 투여후 나타나는 변화를 현저히 억제하였으며 특히 식세포의 작용, sinus의 세망내피세포의 증식, 국소적 괴사를 현저하게 억제하여 변화의 정도를 감소시킴을 확인할 수 있었다.

내독소 투여후 전자현미경적 조건은 비장조직변화의 광학현미경조건을 확인시켰으며 특히 핵농축세포와 괴사산물이 잘관찰되어 투여후 6시간부터 경미하게 보이기 시작하였으며 붕입체와 공포 등의 세포변성과정도 투여후 1시간에는 보이지 않던것이 투여 6시간에 경도로 관찰되었다. 이들 소견은 시간이 경과함에 따라 중등도로 증가되었으며 Dexamethasone 투여후에는 억제된 변화를 관찰하였다.

결 론

장티프스 증후군의 원인균인 *S. typhi* 내독소가

백서비장의 세망내피계에 미치는 형태적 변화를 연구함으로써 손상기전을 파악하고자 체중 250g 정도의 백서(Sprague-Dawley)에 *S. typhi* 내독소를 투여하고, Dexamethasone 전처치로 손상에 대한 예방효과를 연구하였다. 적출한 비장조직은 광학 및 전자현미경적 검색을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) *S. typhi* 내독소 투여후 광학현미경적 소견으로 식세포의 탐식작용과 율혈이 가장 최초로 실험 1시간부터 경도로 관찰되었고 시간이 경과함에 따라 고도로 증가됐다.

2) 배아중심 세포의 증식으로 확장되고 핵분열수가 증가됨은 실험 6시간에 경도로 관찰 된뒤 시간경과함에 따라 고도로 증가하였다.

3) 비장의 red pulp등에 조직구증식과 국소적 괴사는 실험 12시간부터 관찰되었고 시간경과함에 따라 고도로 증가되었다.

4) Dexamethasone 전처치군에서는 비장의 변화가 전체적으로 억제되었으나 특히 조직구증식과 국소적괴사에서 현저한 억제를 나타냈다.

5) *S. typhi* 내독소 투여후 전자현미경 소견으로는 모든 광학현미경적 소견을 확인할수 있었으며 핵농축세포와 괴사산물이 실험 6시간부터 관찰되었으며 시간이 경과하면서 고도로 관찰되었다. 특히 세포변성으로 붕입체 공포가 세포질내에 실험 6시간부터 관찰되었으며 시간이 경과하면서 중등도로 관찰되었다.

이상의 결과를 종합하여 보면 내독소 투여후 최초(1시간)의 변화는 식세포출혈과 율혈이었고 실험 6시간에 배아중심세포의 증식이 시작되었으며 실험 12시간에 조직구의 증식과 국소적 괴사가 관찰되기 시작해서 시간이 경과하면서 모든 변화는 그 정도가 증가하였으며 이에 반하여 Dexamethasone 전처치군에서는 모든 변화가 억제되어 특히 조직구증식과 국소적 괴사가 현저히 억제된 변화를 가져왔다.

References

1) Shubin H, Weil M, Nishijima H : *Clinical features associated with gram-negative bacteria. In Urbaschek B, Urbaschek R, Meter E, ets. Gram-Negative Bacterial Infections and mode of Endotoxins actions : Pathophy-*

siologic, Immunologic, and Clinical Aspects. Heidelberg, Springer Verlag 1975 : 411

2) Morrison DC, Ulevitch RJ : *The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. Am J Pathol 1978 ; 93(2) : 527-617*

3) Liu MS, Ghosh S, Yang Y : *Change in membrane lipid fluidity induced by phospholipase A activation : A mechanism of endotoxin shock. Life Sci 1983 ; 33 : 1995-2002*

4) Lüderitz T, Roth A, Schade U, Rietschel ET : *Leukotriene C4 formation in peritoneal macrophages of endotoxin sensitive and low responder mouse strains. J Immunopharmacol 1986 : (Suppl)6 : 204*

5) Mannel DN, Northoff H, Bauss F, Falk W : *Tumor necrosis factor : A cytokine involved intoxin effects of endotoxin. Rev infect Dis 1987 ; 9 Suppl 5 : S602-606*

6) Cybulsky ME, Chan MK, Movat HZ : *Acute inflammation and microthrombosis induced by endotoxin, IL-1 and TNF and their implication in gram-negative infection. Lab Invest 1988 ; 58 : 365-378*

7) Young RSK, Bui T, Yagel SK : *Effects of steroidal and nonsteroidal antiinflammatory agents in neonatal endotoxemia. Circ Shock 1984 ; 13 : 161-169*

8) Brigham KL, Meyrick B : *Endotoxin and injury. Am Rew Respir Dis 1986 ; 133 : 913-927*

9) Schaub RG, Oschoa R, Simmons CA, Lincoln KL : *Renal microthrombosis following endotoxin infusion may be mediated by lipoxygenase products. Circ Shock 1987 ; 21 : 261-270*

10) Munford RS, Dietschy JM : *Effects of specific antibodies, hormones and lipoproteins on bacterial lipopolysaccharides injected into the rat. J Infect Dis 1985 ; 152 : 172-184*

11) Waage A : *Production and clearance of tumor necrosis factor in rats exposed to endotoxin and dexamethasone. Cl Immunol Immunopathol 1987 ; 45(3) : 348-355*

12) Wendel A, Tiegs G, Werner C : *Evidence for the involvement of a reperfusion injury in galactosamine/endotoxin-induced hepatitis in mice. Biochem Pharmacol 1987 ; 36 : 2637-2639*

13) Fleisch JH, Rinkema IJ, Haisch KD, Swansin-Bean D, Goodson T, Ho PP, Marshall WS : *LT 171883, 1-<2-hydroxy-3-propyl-4-<4-(1H-tetrazol-5-yl) butoxy >phenyl>entanone, an orally active leukotriene D4 antagonist. J Pharmacol Exp Therapeut 1985 ; 223 : 148-157*

- 14) Emerson TE : *Effects of purified fibronectin alone and combined with immunoglobulin G or antithrombin-III on survival during gram-negative peritonitis or endotoxemia in rats. J Trauma* 1987 : 27(11) : 1261-1266
- 15) Ulich TR, del Castillo J, Keys M, Granger GA, Ni RX : *Kinetics and mechanisms of recombinant human IL-1 and TNF α -induced changes in circulating numbers of neutrophils and lymphocytes. J Immunol* 1987 : 139 : 3406-3415
- 16) Ulich TR, del Castillo J, Ni RX, Bikhazi N, Calvin L : *Mechanisms of tumor necrosis factor alpha-induced lymphopenia, neutropenia, and biphasic neutrophilia : A study of lymphocyte recirculation and hematologic interactions of TNF α with endogenous mediators of leukocyte trafficking. J Leuk Biol* 1989 : 45 : 155-167
- 17) Ulich TR, del Castillo J, Ni RX, Bikhazi N : *Hematologic interactions of endotoxin, TNF α , IL-1, and adrenal hormones and the hematologic effects of TNF in Corynebacterium parvum-primed rats. J Leuk Biol* 1989 : 45 : 546-557
- 18) Remick DC, Kunkel RJ, Lamick JV, Kunkel SL : *Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. Lab Invest* 1987 : 56 : 583-590
- 19) Tracy KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark JW, Hariri RJ, Fahey TJ, Zentella A, Albert JD, Shires GT, Cerami A : *Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science* 1986 : 234-470
- 20) Ulich TR, Guo K, Irwin B, Remick DG, Davatelis GN : *Endotoxin-induced cytokine Gene Expression in vivo. A J Pathology* 1990 : 137(5) : 1173-1185
- 21) Rabinowitz JL, Tsiagbe VK, Nicknam MH, Thorbeke CJ : *Germinal center cells are a major IL-5-responsive B cell population in peripheral lymph nodes engaged in the immune response. J Immunol* 1990 : 145(8) : 244-247
- 22) Rout WR : *Pathophysiology of salmonella diarrhea in the rhesus monkey : Intestinal transport, morphological, and bacteriological studies. Gastroenterology* 1974 : 67 : 59-64
- 23) Mandal BK, Mani V : *Colonic involvement in salmonellosis. Lancet* 1976 : 1 : 887-892
- 24) Heine KJ, Shallcross Jr JC, Trachtenberg LS, Gallard RB, Polk Jr HC : *A reassessment of the influence of steroids on neutrophil phagocytosis. Am Surg* 1983 : 49 : 221-224
- 25) Olson NC, Brown TT : *Dexamethasone-induced attenuation of cardiopulmonary dysfunction in endotoxemic calves. Am J Vet Res* 1986 : 42 : 2187-2192
- 26) Ulich TR, Guo K, Remick D, Castillo J, Yin S : *Endotoxin-induced cytokine gene expression in vivo. J Immunol* 1991 : 146(7) : 2316-2323

□ List of Figures □

- Fig. 1. Effacement of small lymphocytic layer(H & E, Group 2, 12hrs, ×200).
- Fig. 2. Widening of germinal center with cellular proliferation(H & E; Group 2, 48hrs, ×100).
- Fig. 3. Increased phagocytic histiocytes at germinal center(H & E, Group 2, 6hrs, ×400).
- Fig. 4. Early sinus histiocytic proliferation(H & E, Group 2, 12hrs, ×200).
- Fig. 5. Marked sinus histiocytic proliferation(H & E, Group 2, 48hrs, ×200).
- Fig. 6. Focal necrosis with necrotic debris(H & E, Group 2, 24hrs, ×100).
- Fig. 7. Numerous necrotic debris(H & E, Group 2, 24hrs, ×400).
- Fig. 8. Perifollicular fibrosis(H & E, Group 2, 48hrs, ×100).
- Fig. 9. Well preserved lymphocytes and histiocytes(EM, Group 1, 1hrs, ×8000).
- Fig. 10. Two inclusion bodies and cytoplasmic vacuoles with a mature plasma cell(EM, Group 2, 6hrs, ×8000)
- Fig. 11. Fragmented nucleus and pyknotic cell(EM, Group 2, 12hrs, ×8000).
- Fig. 12. Two degenerated cell with cytoplasmic vacuoles(EM, Group 2, 24hrs, ×16000).
- Fig. 13. Congestion & haemorrhage with disruption of sinus wall(EM, Group 2, 24hrs, ×8000).
- Fig. 14. Vacuolated histiocyte with pyknotic nucleus in degenerated cells(EM, Group 2, 48hrs, ×1600).

□ 김옥경사진부도 ① □

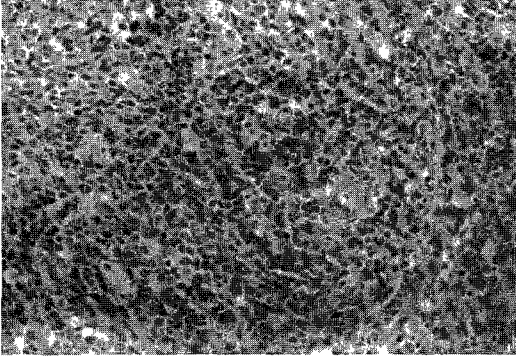


Fig. 1. (H & E, Group 2, 12hrs, $\times 200$)

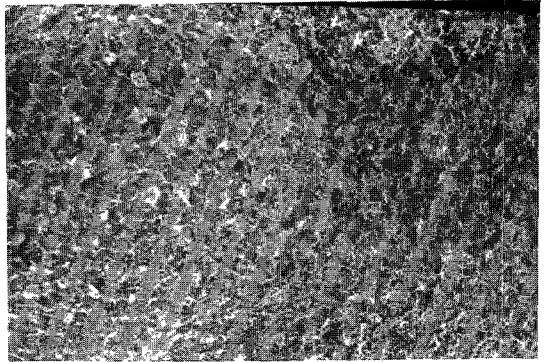


Fig. 2. (H & E, Group 2, 48hrs, $\times 100$)

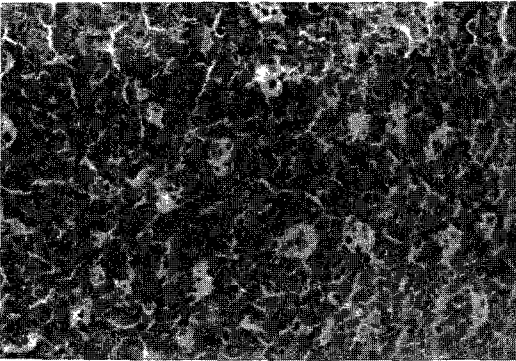


Fig. 3. (H & E, Group 2, 6hrs, $\times 400$)

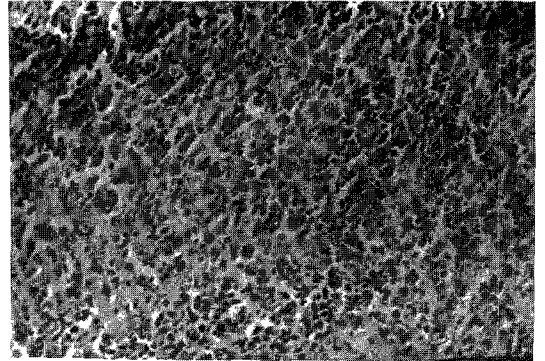


Fig. 4. (H & E, Group 2, 12hrs, $\times 200$)

□ 김옥경 사진부도 ② □

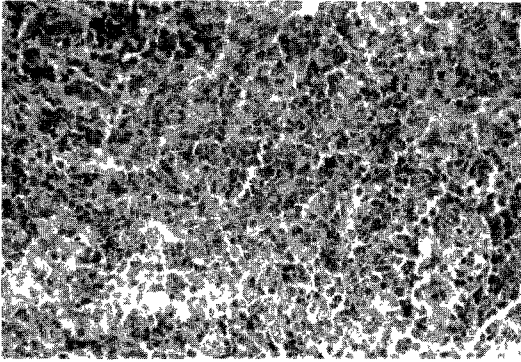


Fig. 5. (H & E, Group 2, 48hrs, $\times 200$)

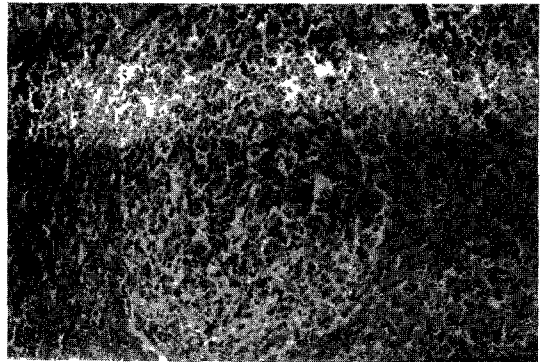


Fig. 6. (H & E, Group 2, 24hrs, $\times 100$)

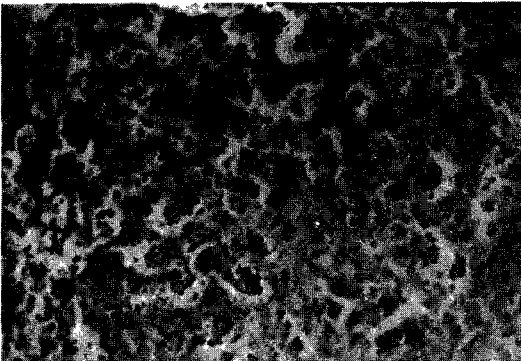


Fig. 7. (H & E, Group 2, 24hrs, $\times 400$)

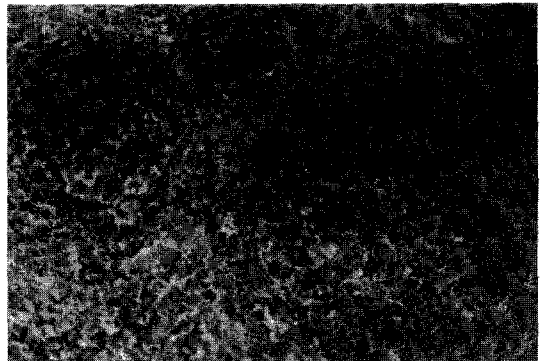


Fig. 8. (H & E, Group 2, 48hrs, $\times 100$)

□ 김옥경사진부도 ③ □

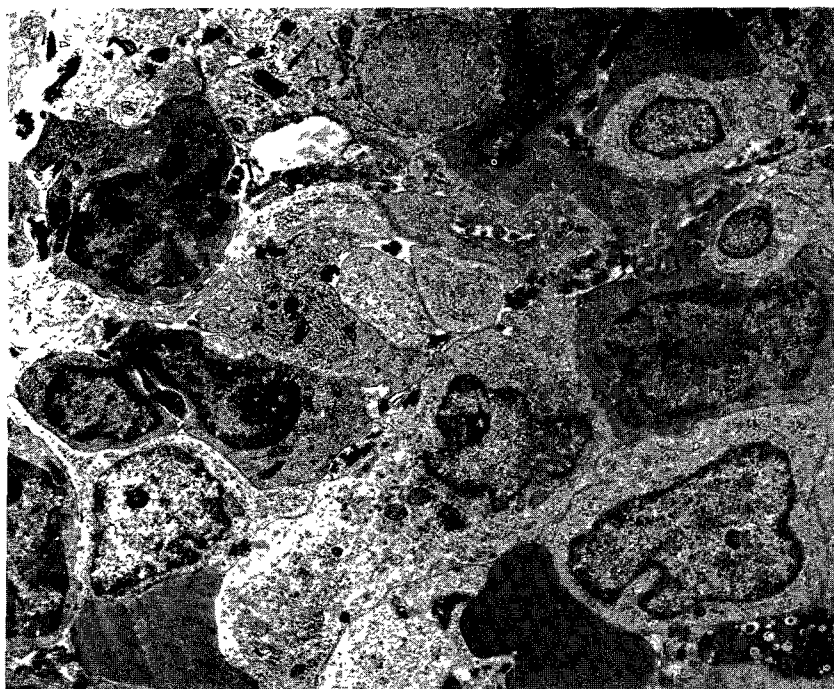


Fig. 9. (EM, Group 1, 1hrs, $\times 8000$)

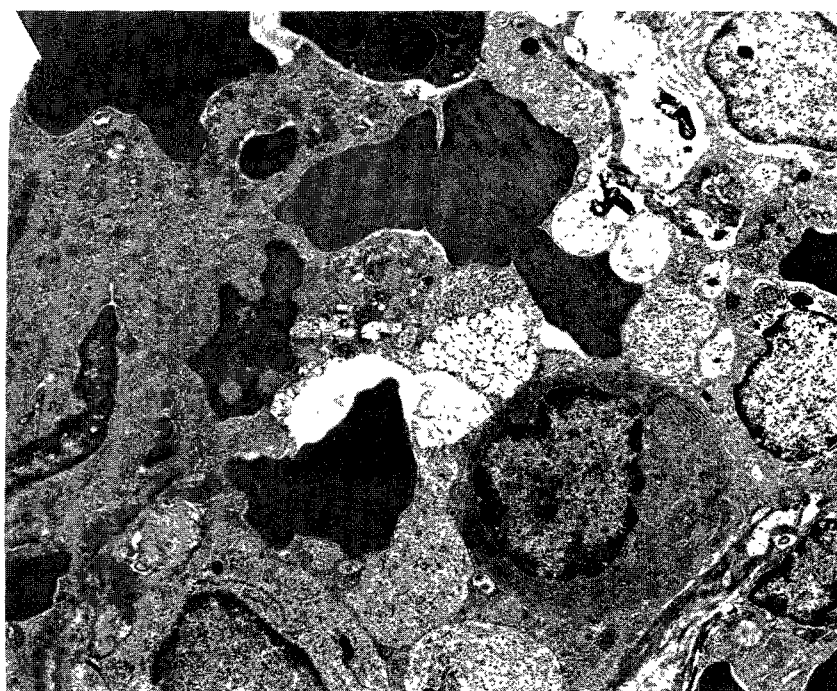


Fig. 10. (EM, Group 2, 6hrs, $\times 8000$)

□ 김옥경사진부도 ④ □

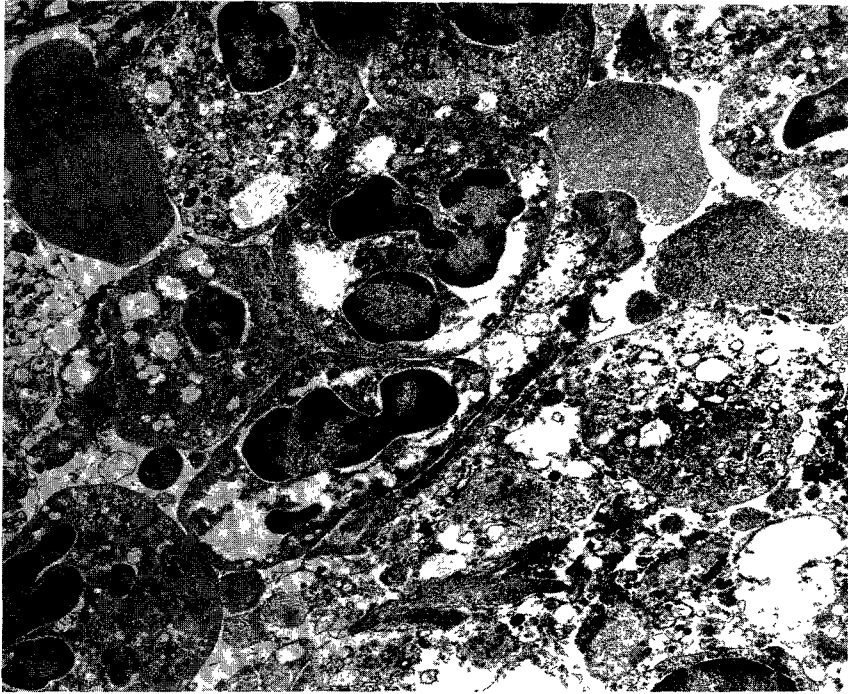


Fig. 11. (EM, Group 2, 12hrs, $\times 8000$)

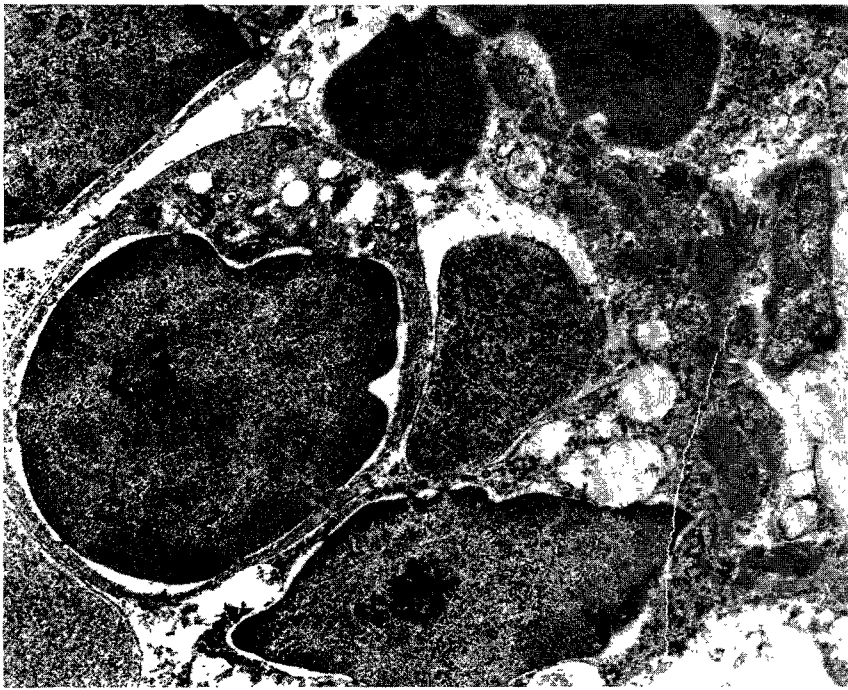


Fig. 12. (EM, Group 2, 24hrs, $\times 16000$)

□ 김옥경사진부도 ⑤ □

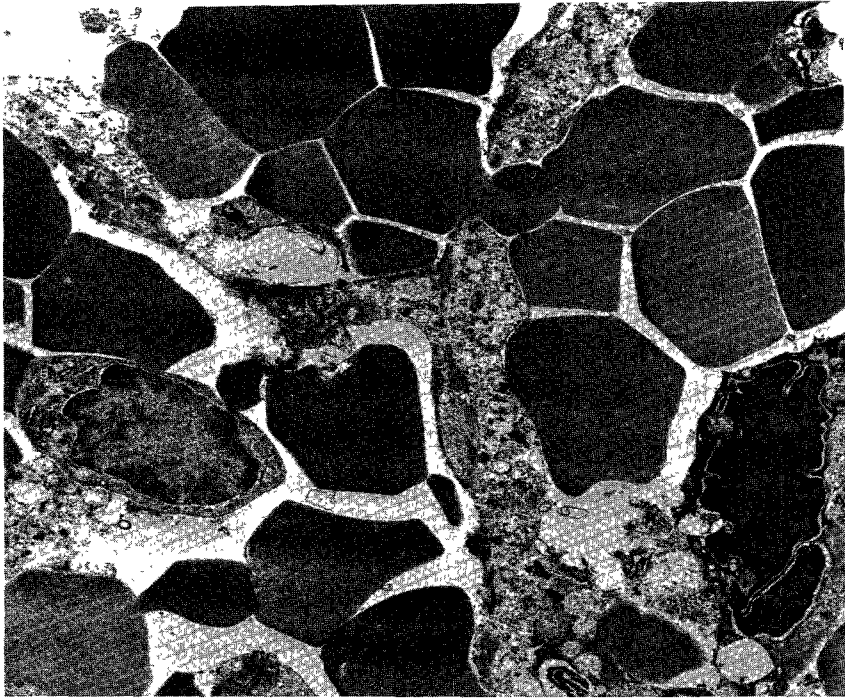


Fig. 13. (EM, Group 2, 24hrs, $\times 8000$)

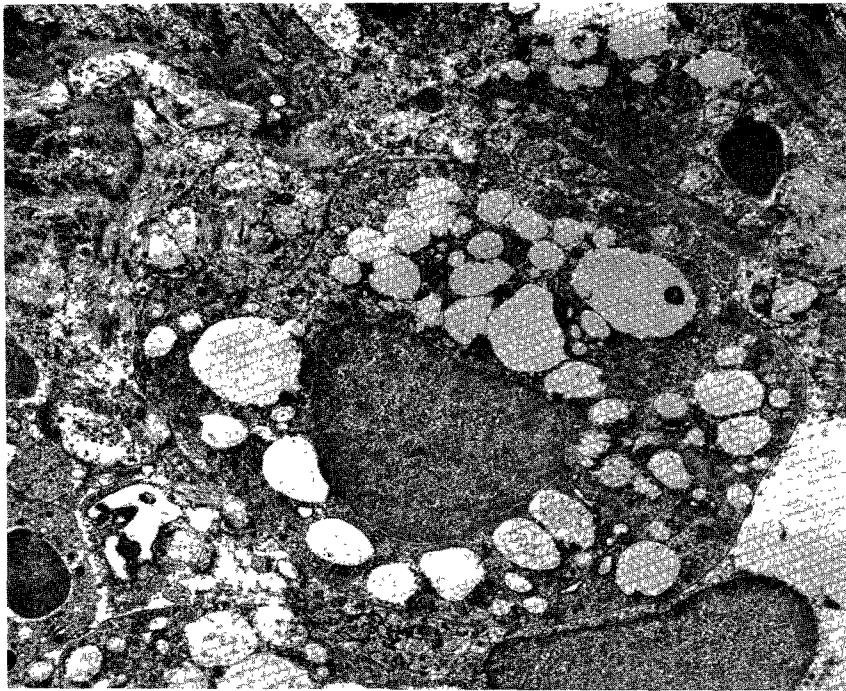


Fig. 14. (EM, Group 2, 48hrs, $\times 1600$)