

Cortisone 投與가 犬蛔虫感染 마우스에 미치는 影響*

——肝臓肉芽腫의 組織病理學的 所見을 中心으로——

延世大學校 醫科大學 寄生蟲學敎室

李 根 泰

梨花女子大學校 醫科大學 寄生蟲學敎室

閔 弘 基

緒 論

Cortisone 과 prednisolone 은 調節皮質에서 產生分泌되는 호르몬으로서 體內에서 複雜하고 多樣한 生理的作用과 藥理的 效果를 示顯한다. 오늘날 臨床에서 過敏性 或은 病狀의 疾患의 豫後好轉을 爲하여 頻히 愛用되고 있으며 또한 實驗動物에서는 抗炎症性 및 抗免疫性 效果를 나타내는 것으로 알려져 있다.

Kass 및 Finland(1953)는 cortisone 投與로 侵入 感染源에 對한 宿主의 抵抗力이 減弱되고 潛伏 感染源의 活性이 增加되며 炎症性 細胞反應을 遲延된다고 하였다.

Nematospiroides dubius 感染 白鼠(Cross, 1960) 및 *Trichinella spiralis* (Coker, 1955) 感染 mouse 에 各各 cortisone 을, 그리고 *Necator americanus* 感染犬(Miller, 1966)에게 prednisolone 을 投與한 實驗에서 感染 寄生蟲에 對한 宿主의 感受性의 顯著한 增加와 抵抗力의 弱화, 抗體形成 및 炎症性 細胞反應의 抑制, 自然 또는 獲得免疫의 阻止 및 組織內 幼蟲數의 顯著한 增加等 여러가지 變化現象이 招來됨이 明白했다. 또한 Lee(1967)에 의하여 肺吸蟲의 肺內 虫囊形成이 顯著하게 抑制됨이 報告된 바 있다.

한편 犬蛔虫 幼蟲의 侵入으로 生기는 組織學的 變化는 過敏性 肉芽腫 形成(Behrer, 1951)이며 이는 異物에 對한 一般적인 組織反應과는 相異한 것으로 알려져 있다(Smith and Beaver, 1953). Behrer(1951) 및 Brill et al. (1953)은 肝과 肺의 肉芽腫에서 各各 蛔虫類 幼

蟲을 檢出하고 虫體 周圍에 形成된 好酸球性 肉芽腫(cosinophilic granuloma)은 抗原—產生幼蟲의 存在에 起因된 抗原—抗體 反應의 結果에 依한 것이라고 免疫學的으로 說明했으며 最近 Arean 및 Crandall (1971)은 組織內 移行幼蟲으로 轉히 遊離되는 抗原性 物質이 感染宿主를 繼續 刺戟하므로써 血清內 γ -globulin 値와 isohemagglutinin 이 持續的으로 上昇하고 好酸球增多症(cosinophilia)과 諸 臨床症勢가 發顯되는 것이라고 示唆하였다. 이러한 免疫學的 見解는 여러가지의 血清 免疫診斷法(Fellers, 1953; Jung and Pacheco, 1960; Mitchell, 1964) 및 皮內反應(Wiseman and Woodruff, 1968) 등에 依한 抗體 形成 過程의 追試, 究明으로 支持되고 있다.

過去의 여러 報告者들의 結果를 綜合 考慮한 때 幼蟲 侵入에 對한 組織內 炎症性 細胞反應 및 免疫反應 機轉에 依한 肉芽腫의 形成과 抗炎症性 및 抗免疫性 效果를 發顯하는 cortisone 間에는 密接한 關係가 있을 것으로 推定되나 이에 關한 研究 報告가 없는 實情이어서 著者들은 犬蛔虫 感染 mouse 를 使用하여 cortisone 投與로 惹起된 各 臟器內의 移行幼蟲의 分布率 變化와 組織內 特히 肝內 好酸球性 肉芽腫의 形成 및 消長 過程을 消化液 및 組織學的 檢査로 究明하고자 본 實驗에 着手하였다.

材料 및 方法

實驗動物: 寄生蟲에 感染되지 않은 健康한 雌性 albi-no mouse 를 使用하였다.

感染卵子: 生後 3個月된 韓國產 在來種 仔犬의 糞便

* 本 研究은 1973年度 延世大學校 醫科大學 敎授研究費에 依해 이루어진 것이다.

에서採取한 大蛔虫 卵子를 0.5% formalin 溶液內에서 4~5週間 室温에서 培養한 感染期 卵子를 2~3回 물로 洗滌한 後 遠心沈澱하여 集卵하고 含卵子液 0.5cc. 當 約 1,000個의 卵子가 含有되도록 計數 調整하여 使用하였다.

感染方法: 小口徑의 鐵製導管을 連結시킨 1.0cc. 의 tuberculin 注射器를 利用하여 0.5cc. (約 1,000個의 卵子)씩 各 mouse 에 經口의 由로 直接 胃內에 注入 感染시켰다.

Cortisone 投與: Medical Chemicals Corp., Melrose Park 의 Cortisone acetate suspension, sterile, U. S. P. (10cc., 25mg./ml.)를 使用하였으며 0.5mg.을 1日 1回 mouse 의 大腿 上部 內側의 皮下組織內에 左右交代로 注射하였다.

實驗群: 觀察 目的에 따라 다음과 같이 4個群으로 分類하였다.

第Ⅰ群: 對照群

第Ⅱ群: 感染日로부터 20日間 cortisone 投與 實驗群

第Ⅲ群: 感染後 11日에서 20日까지의 10日間 cortisone 投與 實驗群

第Ⅳ群: 感染後 21日에서 40일까지의 20日間 cortisone 投與 實驗群

檢査方法: mouse 를 ether 로 麻醉시켜 屠殺 剥皮한 後 體部는 正中線에 依 二 等分하고 各 臟器도 半分하여 그 半은 移行幼虫의 分布 調査에 使用하였고 나머지 半은 組織學的 檢査에 使用하였다.

移行幼虫의 分布調査: 各 組織을 細切하여 人工胃液 (HCl 7ml.; pepsin 3gm.; saline 1,000cc.)으로 하루밤 處理하고 Baermann apparatus로 集虫한 後 遠心沈澱하여 幼虫을 鏡檢 計數하였다.

組織學的 檢査: 半分된 各 組織을 10% 中性 formalin 溶液으로 固定시킨 後 所定의 脫水過程을 거쳐 硬性 paraffin 에 包埋하고 6 μ . 두께로 連續切片을 만들어 haematoxylin-eosin 染色後 鏡檢하였다.

Table 1. Distribution rates* of *Toxocara canis* larvae in the tissues of infected mice at various periods after infection.

Days	Group	No. of mouse	Total No. of larvae	Distribution rate of <i>Toxocara canis</i> larvae in												
				Neck	F. L.	Thorax	Abd.	H. L.	Carcass	Brain	Lung	Liver	Kidney	Uterus	S. I.	L. I.
1	C **	2	519	—	—	—	—	—	—	—	—	21.4	—	—	29.9	49.1
	E ***	2	446	—	—	—	—	—	—	—	—	11.4	—	—	21.3	67.3
2	C	2	485	—	—	—	—	—	—	—	8.1	51.9	0.6	—	17.8	21.6
	E	2	531	—	—	—	—	—	—	—	6.4	87.4	0.2	0.2	3.7	2.1
3	C	2	403	1.7	1.0	2.2	0.7	1.3	6.9	2.2	38.7	47.9	1.0	—	2.0	1.3
	E	2	328	3.4	3.0	12.8	3.6	2.4	24.2	5.8	22.3	35.4	4.9	0.6	4.0	1.8
5	C	2	221	4.5	12.2	24.9	9.1	6.3	57.0	12.7	9.5	16.7	2.7	—	1.4	—
	E	2	215	5.6	13.0	36.3	6.0	7.9	68.8	10.7	9.8	4.2	4.6	0.5	0.9	0.5
7	C	2	244	1.2	13.9	27.5	11.1	21.3	75.0	13.1	2.5	8.2	0.8	—	0.4	—
	E	2	228	14.8	8.6	26.6	8.6	16.4	75.0	7.0	5.5	7.8	3.9	—	—	0.8
10	C	2	220	4.1	20.9	24.6	6.3	7.3	63.2	24.1	5.0	7.3	—	—	—	0.4
	E	2	238	11.0	23.5	28.6	8.0	7.1	78.2	12.2	2.1	3.8	3.3	—	0.4	—
14	C	2	205	3.6	17.4	21.0	5.9	14.1	62.0	21.3	2.3	13.8	0.6	—	—	—
	E	2	188	6.4	22.3	22.4	5.8	11.2	68.1	20.2	2.6	5.9	3.2	—	—	—
20	C	2	141	16.3	7.1	17.8	7.0	10.6	58.8	27.0	—	13.5	0.7	—	—	—
	E	2	212	11.3	17.0	37.3	4.7	7.6	77.9	16.5	—	4.7	—	—	—	0.9

* Distribution rate— $\frac{\text{No. of larvae recovered from the tissue}}{\text{Total No. of larvae recovered}} \times 100$

** Control group

*** Experimental group

F. L. Fore leg; Abd. Abdominal wall; H. L. Hind leg; S. I. Small intestine; L. I. Large intestine

實驗成績

1) 移行幼虫의 分布調査

對照群과 第Ⅱ群에 檢査日마다 各各 2마리씩의 mouse를 屠殺檢査한 短期觀察成績은 Table 1과 같다.

對照群의 境遇 感染後 24時間에 大腸, 小腸 및 肝에서 49.1%~21.4% 範圍의 幼虫分布率을 보였고 48時間에는 肝內 檢出幼虫數는 增加된 反面 腸에서는 激減되었다. 3日에는 肺에 많은 分布를 보였으나 肝內의 幼虫分布率은 顯著히 減少하기 始作했다. 5日에는 體部 및 腦에의 幼虫의 移行이 增加되어 그 程度 큰 隔差없이 維持되었다.

Cortisone 投與 實驗群(第Ⅱ群)에 있어서는 感染後 24時間에 主로 大腸壁內에 分布되었고 48時間 以後 激減現象을 보인 反面 肝內 幼虫分布率은 87.4%로 最高에 達했다가 3日 以後 顯著히 減少되었고 體部에는 急増된 樣相을 보였으나, 時日의 經過에 따라 腦內 幼虫數가 漸増되었다. 對照群보다 分布率이 높은 體部에서는 主로 胸部와 前肢의 筋肉內에 集中된 傾向을 나타내었다. 全觀察期間을 通하여 對照群에서는 子宮內 移行幼虫을 檢出할 수 없었으나 實驗群에서는 2~5日 사이에 極少數나마 子宮內 移行이 觀察되었다. 總檢出 平均幼虫數는 2日後의 成績을 除外하고는 大體로 對照群에 있어 높았으나 20日後에 있어서는 實驗群의 境遇 顯著히 많은 幼虫이 檢出되었다.

大蛔虫 幼虫의 移行經路를 窺아 全般적인 幼虫의 増減狀態를 窺하면 實驗群에 있어 보다 急速한 移行이 進行되었고 體部에서는 隔差 있는 分布率을 繼續 維持하는 樣相을 나타내었다.

2) 組織學的 所見

感染後 5日의 肝內 幼虫 周圍에는 何等의 炎症性 細胞의 出現을 볼 수 없었다(Fig. 1). 10日에 이르러 虫體 周圍에 好酸性(eosinophilic) 및 好中性白血球(neutrophilic leucocytes)가 出現되었고 肝細胞의 輕度 變性을 볼 수 있었다. 15日에는 虫體 周圍의 前述兩 細胞의 增加된 浸潤과 그 周圍에 上皮樣細胞(epithelioid cells), 多核性 巨大細胞(multinucleated giant cells) 및 散在性의 淋巴球(lymphocytes)로 構成된 肉芽腫이 正常組織과 限界 分明하게 나타났다. 20日에는 虫體 周圍 細胞에 組織球(histiocytes)가 增加되었으며 그 周圍에는 上皮樣細胞와 多核性 巨大細胞가 同心圓性 層을 이루고 纖維芽細胞(fibroblasts)의 增殖이 보이는 完全한 定

型的인 肉芽腫이 形成되었다. 近接한 血液洞 周圍에도 限局性인 炎症性 細胞 浸潤이 있었다(Fig. 2).

第Ⅱ群에 있어서는 感染日로부터 15日間 cortisone을 投與한 mouse의 肝內 虫體 周圍에는 何等의 炎症性 細胞 浸潤을 볼 수 없었다. 20日間 投與한 肝에서는 輪廓이 極히 不規則하고 限界 不分明한 肉芽腫樣 變化 所兒을 보였으나 出現된 細胞數는 極히 적었고 다만 限局性 炎症性 細胞 浸潤과 輕度の 肝索(liver cord) 解體 現象이 나타났을 뿐이었다(Fig. 3). Cortisone 投與 中斷 5日後에는 再形成된 肉芽腫內에 好酸球(eosinophils), 上皮樣細胞 및 組織球 등이 不規則하게 散在性으로 出現되었고 그 輪廓도 不規則하였다(Fig. 4). Cortisone 投與 中斷 10日後의 肉芽腫內에는 中心部에 壞死性 病變을 보이고 또한 炎症性 細胞 및 肉芽腫 構成 細胞들이 急激히 增加되고 纖維芽細胞들이 出現 混在되어 周圍組織과 限界가 分明해졌다. 20日後(感染後 40日)의 肝에서는 中心部에 好酸球性 膿瘍(eosinophilic abscess)과 肝細胞의 壞死를 동반한 大型 肉芽腫이 近接한 小型 肉芽腫과 融合하고 이들 肉芽腫 周圍와 血液洞 周圍等 廣範圍한 部位에 이르기까지 極甚한 炎症性 細胞의 浸潤이 觀察되었다(Fig. 5).

第Ⅲ群에 있어서는 10日間 cortisone 投與(感染後 20日) 肝에서는 肉芽腫을 볼 수 없었으나 極히 적은 炎症性 細胞와 壞死性 肝細胞의 痕跡이 觀察되었을 뿐이었다(Fig. 6). Cortisone 投與 中斷 5日後에는 虫體 周圍에 少數의 好酸球, 上皮樣細胞 및 多核性 巨大細胞等의 浸潤이 輕度로 나타났을 뿐 定型的인 肉芽腫 形成은 觀察할 수 없었다. 中斷 10日後에는 增加된 多數의 細胞로 形成된 限界 分明한 肉芽腫을 볼 수 있었다. 中斷 15日後에는 中心部の 甚한 壞死性 變化를 동반한 肉芽腫의 形成을 볼 수 있었다(Fig. 7).

第Ⅳ群의 경우 5日間 cortisone 投與(感染後 25日)로 輪廓이 不分明한 肉芽腫의 融解 現象과 構成 細胞의 消失이 完全하였다. 10日間 投與로 肉芽腫은 거의 融解 消失되고 輪廓의 흔적만이 남아 있었다(Fig. 8).

考 察

大蛔虫 感染 對照群의 各 臟器別 移行幼虫의 分布는 過去の 報告者들(Tiner, 1953; Oshima, 1961; 関, 1974)의 成績과 類似하였다. 感染後 24時間에 相當數의 幼虫이 小腸 및 大腸을 通하여 肝에 移行되었고 48時間에는 腸內 幼虫이 肝 및 肺側으로 徐徐히 移行되었다. 即幼虫의 移行經路를 따른 組織內 分布의 増減現象이 實

驗群에 比하여 늦게 나타나았으며 특히 時日의 經過에 따라 體部의 分布率이 減少되었고 總檢出 平均幼虫數도 實驗群에 比하여 顯著的 減少를 보였다.

實驗群에 있어서는 感染後 24時間에 對照群과는 달리 大多數(67.3%)의 幼虫이 大腸壁에서 檢出되었으나 48時間까지의 急速한 移行으로 肝內 幼虫分布가 87.4%의 最高率에 이른 後 3日부터 激減되었고 이들은 肺를 거쳐 體部와 腦로 移行하여 體部內 幼虫分布率은 對照群보다 높았고 時日 經過에도 不拘하고 큰 變動없이 持續되었으므로 總檢出 平均幼虫數에 있어서도 20일에 있어 顯著的 많았다.

이러한 組織內 幼虫의 増減現象이 急變하고 體部 筋肉內에 높은 分布率 및 20일의 많은 檢出幼虫數는 cortisone 投與가 炎症性 細胞反應을 阻止하여 幼虫의 非動化가 잘 이루어지지 않고(Weinstein, 1955) 獲得免疫의 發顯을 抑制하고(Coker, 1955) 抵抗力을 顯著히 減弱시켜 感染幼虫의 移行을 보다 容易하게 進行시키며 組織內 長期 蟄居와 宿主의 虫體負荷가 增加된다(Mathies, 1961)는 過去의 觀察과 合致되는 樣相이라 본다. 또한 感染後 32時間까지는 主로 小腸壁에서 많은 幼虫이 檢出되었으나 그以後에는 全히 檢出되지 않았다는 Burren(1968)의 報告와 비슷한 結果를 보인 本實驗의 對照群과는 相異하게 大多數의 幼虫이 大腸壁을 通過하여 移行하는 樣相은 cortisone 投與가 mouse의 腸上皮細胞의 mucopolysaccharide 合成을 變化시켜 宿主의 虫體負荷樣相에 變動을 招來한다는 Mathies(1961)의 示唆와 相通되는 現象이라고 思料된다.

Dobson(1964)은 雌性 mouse의 estrogen을 感染源에 對한 宿主의 抵抗力을 增加시키는 效果가 顯著하였다고 報告한 바 있으나 cortisone 投與로 그 效果가 減弱 消失됨을 Kien(1974)이 實驗하였던 바 對照群에서는 觀察期間中 子宮內의 幼虫移行이 觀察되지 않았으나 實驗群에서는 子宮內의 幼虫出現을 볼 수 있었던 그의 觀察成績을 立證하였다.

李(1968)는 cortisone 投與로 肝티스토마 感染 家兔의 血清內 γ -globulin 値의 上昇이나 A/G 比의 減少現象이 나타나지 않아 이는 免疫產生 阻止效果에 起因된 結果라고 免疫學的 見地에서 考察한 바 있다.

過去의 報告와 本實驗 結果에 依하면 cortisone 投與가 侵入 寄生虫에 對한 非免疫 mouse의 獲得免疫 產生 機轉을 遲延시키며 炎症性 細胞反應을 抑制하여 結果적으로 宿主의 感受性을 增加시키는 反面 抵抗力은 低下시켜 招來된 宿主-寄生虫 關係의 變動現象이라고 평가한다.

大蛔虫 幼虫에 依한 病變의 組織學的 根本 性狀은 異常過敏組織反應의 한 形態인 過敏性 肉芽腫(Allergic granuloma)의 形成이라고 Behrer(1951)가 급급한 바 있거니와 Arcan 및 Crandall(1971)에 依하면 感染後 5~10日 사이에 幼虫의 주위에는 好酸性 및 好中性 顆粒細胞와 巨大噬細胞(macrophages), 上皮樣細胞, 多核性 巨大細胞 등으로 肉芽腫이 形成되고 그 周圍에 纖維芽細胞, 形質細胞(plasma cells) 및 淋巴球 또는 肥滿細胞(mast cells) 등이 介在된다. 萬一 組織의 反應이 急速히 進行될 境遇에는 이 期間內에 幼虫은 이미 死滅 變性的의 보다 甚하면 好酸球性 膿瘍이 形成된다고 하였다.

本 觀察에서는 對照群의 境遇 感染後 10일에 이르러 肉芽腫 形成의 初期所見이, 15일에 中等度の 進行이, 그리고 20일에는 定型的인 肉芽腫 形成이 觀察되었고 虫體의 壞死性 變化나 好酸球性 膿瘍과 같은 急進의 特異 變化는 없었다.

많은 蠕虫類 感染에서 이러한 肉芽腫의 形成을 比較 觀察한 Beaver(1969)는 幼虫의 組織內 長期生存을 爲한 反應으로 肉芽腫이 形成되며 異物에 對한 一般的인 組織反應現象과는 相異하다 하였고 또한 大蛔虫에 對한 細胞反應도 他 線虫類 幼虫에 對한 것과 類似하나 大蛔虫 幼虫에 있어 보다 頑強하고 生存期間도 보다 長히 最少限 2年間을 肉芽腫內에서 感染能力을 保有한 채 生存 可能하였다고 報告(Beaver, 1956)하였으되 Arcan 및 Crandall(1971)은 이런 組織學的 病變은 實驗動物에서와 마찬가지로 人體에 있어서도 여러 臟器에서 顯著的 肉芽腫의 所見이 觀察된다 하였고 肝生檢에 依한 大蛔虫 幼虫의 檢出(Beaver et al., 1952)을 비롯한 수 많은 症例報告(Zuelzer and Apt, 1949; Mercer et al., 1950; Behrer, 1951; Brill et al., 1953; Van Thiel, 1960; Wilder, 1950; Ashton, 1960; Friedman and Hervada, 1960)가 있으며 Brill et al. (1953)과 Dent et al. (1956)은 人體剖檢에 依한 여러 臟器內 肉芽腫의 組織 病理學的 所見을 提示하였다.

過去의 實驗의 觀察 報告에 따르면 宿主組織內 肉芽腫 形成은 幼虫 自體의 生存에 有益한 反應現象이라 하겠으나 Arcan 및 Crandall (1971)이 指摘한 바와 같이 이러한 反應은 終局的으로는 幼虫의 死亡, 破壞 및 腐敗를 招來시키고 幼虫의 石灰化後 纖維性 組織에 依하여 融解되고 完全히 吸收된다.

近年에 大蛔虫에 對한 獲得抵抗力이 實驗動物에서 提示되었는데 Fernando(1968)는 humoral factor가 侵入 幼虫을 非動化시키고 炎症性 細胞反應에 보다 敏感하지

도록 助長하는 主要 役割을 한다고 하였다. 또한 Acan 및 Crandall (1971)은 幼虫에서 產生 遊離되는 抗原性 物質이 感染宿主를 繼續 刺戟한다 하였고 Zurier 및 Weissmann (1973)은 이렇게 함으로써 免疫反應에 있어서 가장 重要な 機能인 巨噬細胞의 噬菌現象(phagocytosis)을 發顯 持續시킬 수 있다고 免疫學的 見地에서 說明하였다. 이러한 現象들은 免疫 mouse에 있어서의 보다 높은 precipitin titer (Hendricks, 1950), 人體에서 感染 2週以内に 檢出된 大蛔虫에 對한 抗體(Mitchell, 1964), 感染宿主의 血清 γ -globulin 및 isohemagglutinin의 持續적인 增加(Acan and Crandall, 1971) 또는 實驗動物에서 血液內 好酸球의 增加 以前에 나타나는 皮內反應의 陽轉(Wiseman and Woodruff, 1968) 등 여러 血清免疫診斷의 結果가 잘 뒷받침해 주고 있다고 생각한다.

感染日로부터 20日間 cortisone 投與 實驗群에서 感染後 15일의 肝內 虫體 周圍에서 何等の 細胞反應을 볼 수 없었으나 20일에는 極히 輕微한 變化만을 보이고 있어 對照群에서 同一 期間에 보였던 所見과는 判別하였다. 이러한 顯著的 差異는 cortisone 投與가 幼虫 侵入 局所에의 炎症性 細胞의 遊走와 浸潤을 阻止하여 免疫反應의 發顯에 重要な 噬菌現象이 抑制되어 招來된 結果라고 思料된다.

Cortisone 中斷 5日後부터 細胞 浸潤이 再現되었고 10日後에는 限界 分명한 肉芽腫이, 20日後에는 病巢의 融合, 好酸球性 膿瘍의 形成 및 近接된 血液洞 周邊까지의 廣範圍한 細胞 浸潤等 極甚한 變化가 觀察되었던 바 이는 cortisone 投與 中斷 5日以内に cortisone의 效果가 減弱 또는 消失됨으로써 炎症性 細胞反應과 免疫反應機轉의 發顯이 10日 以内に 뒤따라 나타난 結果라고 思料되며 cortisone의 少量 投與는 오히려 細胞反應을 刺戟하여 進行이 促進된다는 Zurier and Weissmann (1973)의 報告와 如히 宿主體內에 減弱 殘留되었던 cortisone의 影響으로 極甚한 變化가 招來된 것이라 생각된다.

第Ⅲ群의 境遇 感染後 10일까지에는 對照群에서와 같은 程度의 虫體 周圍 組織의 變化 過程이 推定되나 10日間 cortisone 投與로 病巢의 痕跡만이 觀察되었고 中斷 5日後에 少數의 細胞가 出現되었으며 10日後에 限界 分명한 肉芽腫 形成을, 그리고 15日後에는 肉芽腫 中心部의 壞死性 變化를 各各 볼 수 있어 亦是 第Ⅱ群에서와 같은 中斷後의 促進된 細胞反應의 結果라고 思料되나 病變의 程度는 훨씬 輕微하였다.

Trichinosis 患者에 對한 cortisone 早期投與는 宿主 內 成虫의 長期 蟄居 및 宿主筋肉內 幼虫負荷의 顯著

한 增加等 不利한 結果가 나타났었는 Coker(1955)의 經驗을 考慮할 때 本 實驗에서 cortisone 投與 中斷後 나타나는 虫體 周圍 組織의 病變의 比較는 大端히 興味로우며 또한 投與時期와 量의 適切한 決定에 注意를 喚起시키는 重要的 所見을 提示하고 있는 것이라 생각한다.

第Ⅳ群의 境遇 感染後 20일까지에는 對照群에서와 같은 定型의인 肉芽腫 形成이 推定되나 5日間 cortisone 投與(感染後 25日)로 病巢는 融解되고 輪廓은 不分明하였으며 10日間 投與로 病巢의 痕跡만이 觀察될 程度로 著명한 效果를 나타내었다.

以上으로 大蛔虫 幼虫의 侵入에 依한 mouse 肝內 肉芽腫 形成過程에 미치는 cortisone의 效果는 分明하게 示顯되었던 바 投與 5日以内に 強力하게 發顯되었고 10日間 使用으로 病變은 거의 消失狀態까지 이르렀으나 20日間の 投與로도 完全한 治癒는 達成할 수 없었다. 投與의 中斷 結果 5日以内に 그 效果는 顯著히 減弱되어 病變의 急速한 再進展이 惹起되었으며 10일까지에는 限界 分明한 肉芽腫의 再形成이 結果되었는데 그 病變은 보다 激甚한 狀態를 보였다. 특히 第Ⅱ群에 있어 中斷後의 病變은 보다 急進의하였고 激烈한 傾向을 보였다.

Cortisone의 投與는 모든 實驗群에 있어 顯著的 肉芽腫 形成 阻止 및 肉芽腫 融解 效果를 나타내고 있으나 虫體 自體에는 미치는 못하고 있음을 보아 或種의 驅虫劑 同時 使用에 依한 肉芽腫 形成의 追試는 本 實驗 結果와 함께 意義있으리라 思料된다.

結 論

大蛔虫 幼虫 感染 mouse에 있어서의 cortisone 投與가 宿主內 虫體負荷와 肝內 肉芽腫 形成 過程에 미치는 影響을 究明하고자 對照群과 3個 實驗群에게 相異한 條件下에서 追試한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 組織內 總 檢出 平均幼虫數는 短期觀察에서 初期에는 對照群에 있어 若干 많았으나 20일에는 오히려 實驗群에서 越等히 많았고 大多數의 幼虫이 大腸壁를 侵入하여 보다 빠른 臟器內 移行을 보였고 體部內 分布率이 보다 높게 持續되었다.
2. 對照群에 있어 感染後 10일에 肝內 虫體 周圍에 炎症性 細胞反應이 나타났고 15일에는 中等度의 그리고 20일엔 定型의인 完全한 肉芽腫이 形成되었다.
3. 實驗群에 있어서의 cortisone 投與는 宿主內 炎症性 細胞反應 및 獲得免疫 發顯過程을 抑制하여 肉芽腫 形成을 阻止하고 이미 形成된 肉芽腫을 融解 吸收하는 效果가 顯著하나 投與의 中斷은 보다 急進의이며 激烈한 病理組織學的 所見을 보였다.

以上の實驗結果로 미루어 보아 cortisone 投與는 犬蛔虫 感染 및 肉芽腫 形成에 對한 mouse 體内の 炎症性反應의 阻止 및 免疫反應의 抑制 效果가 顯著하였으며 感染 期間, cortisone の 投與 時期, 期間 및 量은 本病變의 豫後를 決定하는 重要한 要因이 된다고 생각한다.

(本 研究進行에 있어 助言해 주신 蘇漢卓, 崔嶠峻教授님과 도와주신 任敦一先生께 感謝드립니다.)

REFERENCES

- Arean, V. M. and Crandall, C. A. (1971). Toxocariasis; Pathology of protozoal and helminthic diseases with clinical correlation. Williams & Wilkins Co. Baltimore, 808-842.
- Ashton, N. (1960). Larval granulomatosis of the retina due to *Toxocara*. Brit. J. Ophthal., 44:129.
- Beaver, P., Snyder, H., Carrera, G., Dent, J. and Lafferty, J. (1952). Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. Report of three cases. Pediatrics, 9:7-19.
- Beaver, P. (1956). Parasitological reviews, Larval migrans. Exp. Parasit., 5:587-621.
- Beaver, P. (1969). The nature of visceral larva migrans. J. Parasit., 55:3-12.
- Behrer, M. (1951). Hypereosinophilia with eosinophilic granuloma of the liver associated with *Ascariis* infection. J. Parasit., 33:635-640.
- Brill, R., Churg, J. and Beaver, P. (1953). Allergic granulomatosis associated with visceral larva migrans; Case report with autopsy findings of *Toxocara* infection in a child. Amer. J. Clin. Pathol., 23:1203-1215.
- Burren, C. H. (1968). Experimental Toxocariasis, I. Some observation on the histopathology of the migration of *Toxocara canis* larvae in the mouse. Z. f. Parasitenk., 30:152-161.
- Coker, C. M. (1955). Effects of cortisone on *Trichinella spiralis* infections in non-immunized mice. J. Parasit., 41:498-504.
- Cross, J. H. (1960). The natural resistance of the white rat to *Nematospiroides dubius* and the effect of cortisone on this resistance. J. Parasit., 46:175-185.
- Dent, J., Nichols, R., Beaver, P. and Carrera, G. (1956). Visceral larva migrans with a case report. Amer. J. Pathol., 32:777-803.
- Dobson, C. (1964). Host endocrine interactions with nematode infections. I. Effects of sex, gonadectomy and thyroidectomy on experimental infections in lambs. Exp. Parasit., 15:200-215.
- Fellers, F. (1953). Agglutination studies in visceral larva migrans. Amer. J. Dis. Child., 86:767.
- Fernando, S. T. (1968). Immunological response of rabbits to *Toxocara canis* infection. Parasitology, 58:91.
- Friedman, S. and Hervada, A. R. (1960). Severe myocarditis with recovery in a child with visceral larva migrans. J. Pediat., 56:91-96.
- Hendricks, J. R. (1950). The relationship between precipitin titer and number of *Trichinella spiralis* in the intestinal tract of mice following test infections. J. Immunol., 64:173-177.
- Jung R. C. and Pacheco, G. (1960). Use of a hemagglutination test in visceral larva migrans. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 9:185.
- Kass, E. H. and Finland, M. (1953). Adrenocortical hormones in infection and immunity. Ann. Rev. Micro., 7:361-388.
- 李龍圭(1968). Cortisone 投與가 肺터스트마 感染宿主와 虫體에 미치는 影響. 延世醫大論文集, 1:110-123.
- 李章錫(1967). 吸虫類感染에 미치는 各種物質의 影響에 關한 實驗의 研究, 第2篇. 各種物質이 肺터스트마 感染犬에 미치는 影響에 對한 寄生虫學의 및 病理學의 觀察. 가톨릭大學 醫學部 論文集, 12:119.
- Mathies, A. W. (1961). Certain aspects of the host parasite relationship of *Aspiculuris tetraptera*, a mouse pinworm. III. Effect of cortisone. J. Parasit., 10:244-248.
- Mercer, P., Lund, H., Bloomfield, R. and Caldwell, R. (1950). Larval ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations. Amer. J. Dis. Child., 80:46-58.
- Miller, T. A. (1966). The effect of a synthetic corticosteroid upon the susceptibility of dogs to infection with human hookworm, *Necator americanus*. J. Parasit., 52:225-230.
- 閔弘基(1974). Mouse 에 있어서의 犬蛔虫幼虫의 胎內感

- 染에 對한 cortisone 의 影響. 韓國生活科學研究院論叢, 13:127-136.
- Mitchell, J.R. (1964). Detection of *Toxocara canis* antibodies with the fluorescent antibody technique. Proc. Soc. Exp. Biol. med., 117:267-270.
- Oshima, T. (1961). Standardization of techniques for infecting mice with *Toxocara canis* and observation on the normal migration routes of the larvae. J. Parasit., 47:652-656.
- Smith, M.H.D. and Beaver, P. (1953). Persistence and distribution of *Toxocara* larvae in the tissues of children and mice. Pediatrics, 12:491-496.
- Tiner, J. (1953). The migration, distribution in the brain, and growth of *Ascarid* larvae in rodents. J. Inf. Dis., 92:105-113.
- Van Thiel, P.H. (1960). Comments on a case of *Toxocara* infection in the Netherlands. Trop. Georg. Med., 12:67-70.
- Weinstein, P.P. (1955). The effect of cortisone on the immune response of the white rat to *Nippostrongylus muris*. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 4: 61-74.
- Wilder, H.C. (1950). Nematode endophthalmitis. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Nov.-Dec.: 99-109.
- Wiseman, R.A. and Woodruff, A.W. (1968). Toxocariasis in Britain as revealed by the skin sensitivity test. Brit. Med. J., 1:677.
- Zuelzer, W.W. and Apt, L. (1949). Disseminated visceral lesions associated with extreme eosinophilia. Amer. J. Dis. Child., 78:153-181.
- Zurier, R.B. and Weissmann, G. (1973). Anti-immunologic and anti-inflammatory effects of steroid therapy. Med. Clin. North Amer., 57: 1295-1307.

== Abstract ==

Experimental Study on the Effect of Cortisone in Mice infected with *Toxocara canis*:
Histopathological Findings of Granuloma in the Liver

Keun-Tae Lee

Department of Parasitology, College of Medicine, Yonsei University

Hong-Ki Min

Department of Parasitology, College of Medicine, Ewha Womans University

The present study was carried out to examine the effect of "Cortisone" on the worm burden migrated in the organs, and granulomatous change in the liver of mice infected with *Toxocara canis* eggs. Daily doses of 0.5mg. "Cortisone" was administrated subcutaneously to *Toxocara*-infected mice with different schedule.

The results are summarized as follows;

1. More number of *Toxocara* larvae migrated into the muscle tissue, especially into the carcass through the wall of the large intestine and higher distribution rate and longer persistence of worms were also recognized in the carcass of the experimental group than in the control.
2. Cortisone administration resulted the inhibition of granuloma formation, as well as the resolution of granuloma in the liver. However, the discontinuation of the administration induced the recurrence of heavier grade of inflammation. In non-cortisone treated group (control), cellular infiltration appeared around the worms in the liver on the 10th day of the infection, and typical granulomatosis was followed on the 20th day.

As in above results, it is considered cortisone has remarkable anti-inflammatory and immunosuppressive effects in mice infected with *T. canis*, but histopathological changes on the granuloma formation might be related closely with the duration of *Toxocara* infection, dosage, duration and timing of cortisone administration.

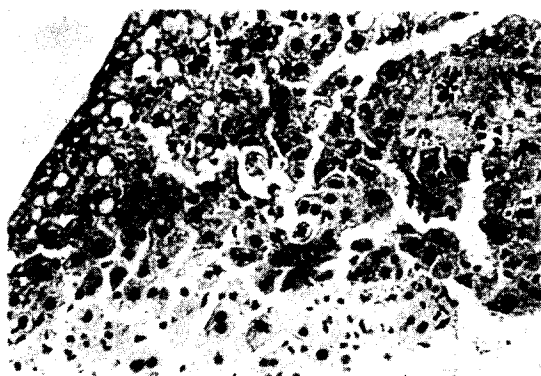


Fig. 1. No inflammatory response around larva in the mouse liver, control, 5th day after infection, $\times 400$

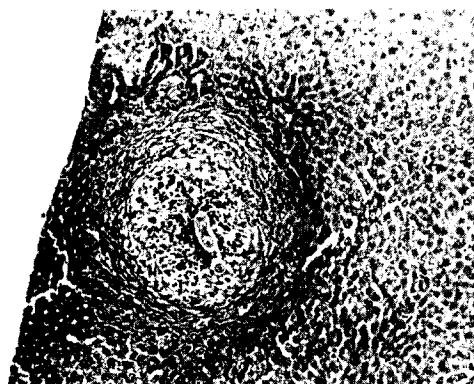


Fig. 2. A typical granuloma, control, 20th day after infection, $\times 100$

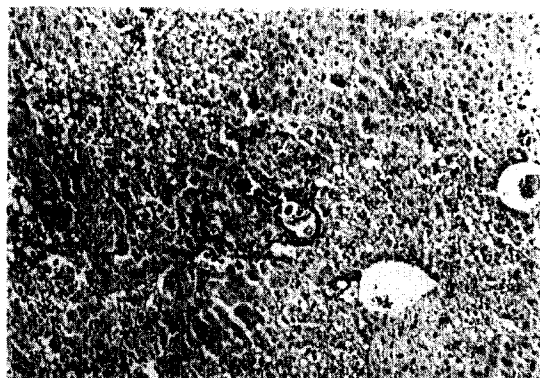


Fig. 3. Resolved granuloma with localized cellular response, Group II, Cortisone treatment for 20 days since the day of infection, $\times 100$

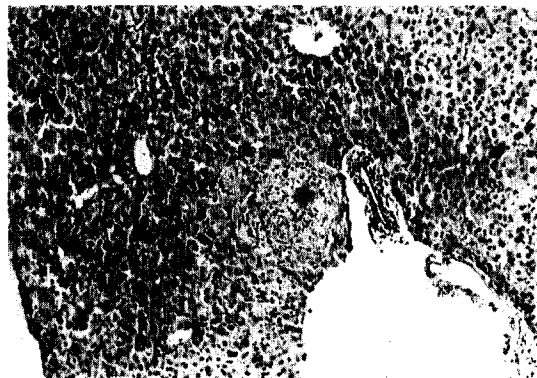


Fig. 4. Recurred granuloma, Group II, 5th day after discontinuation of cortisone treatment, $\times 100$

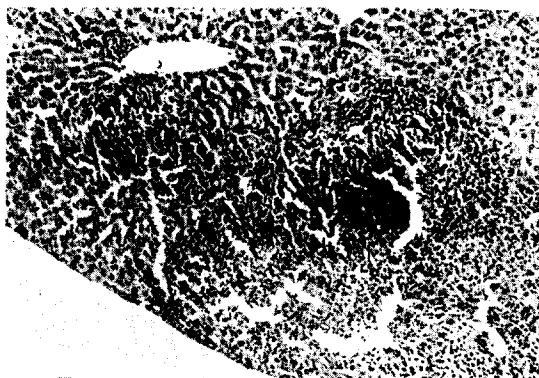


Fig. 5. Confluent granulomas with eosinophilic abscess and extensive cellular infiltration. Group II. 20th day after discontinuation of cortisone treatment, $\times 100$

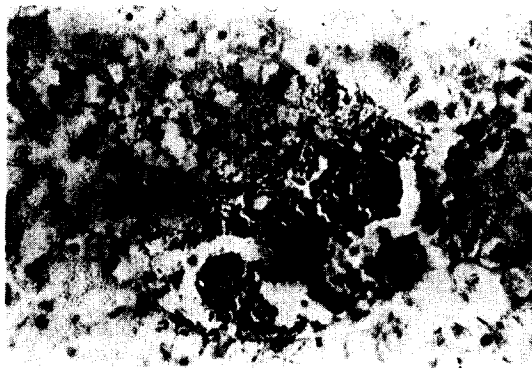


Fig. 6. Moderately resolved granuloma with central necrosis. Group III, cortisone treatment for 10 days since 11th day after infection, $\times 400$



Fig. 7. Granuloma with central eosinophilic abscess and necrosis. Group III. 15th day after discontinuation of cortisone treatment, $\times 100$

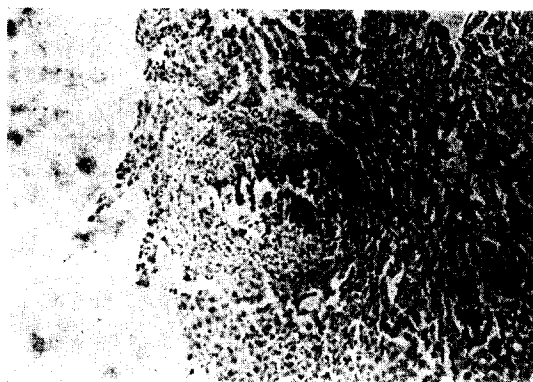


Fig. 8. Resolving granuloma with central necrosis. Group IV, cortisone treatment for 5 days since 21st day after infection, $\times 100$