

납의 免疫毒性에 미치는 人蔘의 影響(II)

II. 細胞性免疫 및 組織學的 檢査

金暉培 · 安榮根 · 金周永 · 文宰奎

圓光大學校 藥學大學

The Effect of Ginseng Petroleum Ether Fraction on Immunosuppressed Mice by Lead acetate (II)

II. Cellular Immune Response and Histological Studies

Hwi Bae Kim, Young Keun Ahn, Joo Young Kim and Jae Kyu Moon

College of Pharmacy, Won Kwang University

ABSTRACT

Experiments were performed to investigate the effect of Panax ginseng petroleum ether fraction on delayed type hypersensitivity, rosette formation, phagocytic activity and histopathological influence in lead acetate treated mice. Lead acetate was administered in the drinking water and ginseng pet. ether fraction was injected i.p..

Mice were sensitized and challenged with sheep red blood cells.

Erythrocyte(E) rosette formation and DTH reaction were significantly depressed in lead acetate treated mice, and those were restored administration of ginseng fraction. Ginseng pet. ether fraction administration did not have any effect on decreased phagocytic activity. Follicular and parafollicular areal destruction of spleen, and destruction of thymus were found in lead acetate exposed-mice. Small dose of ginseng pet. ether fraction (5 mg/kg, 10 mg/kg), administration inhibited those histopathological changes, but large dose (20 mg/kg) didn't.

緒 論

文明이 發達함에 따라서 납 및 鉛化合物의 용도가 점차 增加되어 1920년부터 1970년까지 地球의 北半球에서 自動車 engine에서 tetra ethyl lead로 소비된 납의 量만 무려 5,000,000 ton에 이르러 地表 平均 mile당 120 lbs가 環境汚染物質로 확산되어 環境 위생의 주요한 課題가 되고 있다.^{1,2)}

납의 毒性에 관하여 Rakimova는 多核白血球의 活性을 阻害하여 免疫性을 저하시켰다고 보고하였다.³⁾ Blakley 등은 大食細胞依存 抗原인 緬羊赤血球를 사용하여 납이 免疫反應을 抑制한다는 사실을 발견하였다.⁴⁾ Surcel 등은 低用量的의 납을 41日間 投與時 T淋巴球에 芽球生成 抑制效果를 나타내어 細胞性免疫을 억제한다고 보고하였다.⁵⁾

人蔘은 최근 中國에서는 人蔘七効說 즉 補氣救脫, 益血腹脈, 養心安神, 生津止渴, 補肺定喘, 健脾止

渴, 托毒合瘡이라고 人蔘의 效能을 記述하고 있어 그 藥效의 多元性을 알 수 있다.^{6,7)} Brekman 等은 人蔘의 效果는 adaptogen 效果가 있어서 非特異的의 抵抗力을 亢進시키며 特히 shigella菌의 endotoxin에 의한 赤血球減少를 防止하거나 白血球數를 增加시킨다고 報告한 바 있고⁸⁾ Lee 等은 人蔘의 ether extract가 抗腫瘍效果가 있음을 밝혔고⁹⁾ Hwang 等은 in vitro에서 人蔘의 石油 ether 分割이 白血病細胞毒性이 있음을 報告하였고¹⁰⁾ Kim 等은 5-fluoruracil과 mitomycin C를 人蔘水浸液과 併用投與한 群에 있어서 白血球減少程度가 有意性있게 抑制되었다고 報告하였다.¹¹⁾ Young은 人蔘의 total saponin이 influenza virus에 感染된 mouse에 있어서 natural killer cell activity와 T-cell activity에 影響이 없으며 virus 感作前에 saponin을 處理하였을 때에는 DTH 反應을 抑制한다고 報告하였다.¹²⁾ Jie 等은 人蔘의 免疫修飾效果에 대하여 研究하였던 바 人蔘의 水浸液이 抗體生産을 亢進시켰으며 特히 natural killer cell activity에 顯著的 影響을 미쳤다고 報告하였다.¹³⁾

남의 細胞性免疫抑制作用에 대하여 人蔘의 石油 ether 抽出劑物의 免疫修飾效果가 期待되어 本 實驗에 着手하였던 바 有意한 結果를 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

前報와 同一하였다.¹⁴⁾

2. Lead acetate 溶液의 調劑 및 投與

前報와 同一하였다.¹⁴⁾

3. 人蔘의 石油 ether 分割의 調劑 및 投與

前報와 同一하였다.¹⁴⁾

4. 體重 및 臟器의 重量 計測

大食細胞 活性 測定 직후 體重 및 肝臟, 脾臟의 重量을 測定하였다.

5. 抗原의 調劑 및 免疫

前報와 同一하였다.¹⁴⁾

6. 足蹠腫脹反應 測定 (foot pad swelling test)

遲延型 過敏反應 (delayed type hypersensitivity: 以下 DTH)를 測定하기 위하여 河 等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 1次免疫 4日後에 S-RBC 0.05 ml (1×10^8)을 mouse의 左側 後肢足蹠에 皮內注射하였다. 注射後 一定時間이 經過한 後 腫脹의 두께를 0.01 mm 눈금 microcaliper로 測定하였으며 腫脹程度의 測定에 따른 誤差를 避하기 위하여 2回 測定한 數值를 平均하였다. 判讀의 基準은 Sugimoto 및 河 等의 判讀基準에 따라 24 時間 經過後의 反應을 遲延型過敏反應으로 看做하였다. 足蹠腫脹指數는 다음과 같이 表示하였다.¹⁶⁾

Foot pad swelling index =

$$\frac{\text{腫脹 두께} - \text{正常 두께}}{\text{正常 두께}} \times 100$$

7. 脾臟細胞浮游液의 調劑

脾臟을 mouse로 부터 無菌的으로 摘出하여 minimum essential medium (以下 MEM)에 조심스럽게 분쇄한 후 nylon mesh로 여과하여 死細胞를 제거하였으며 寒冷 MEM으로 4°C에서 3回 遠心洗滌한 후 脾臟細胞가 2×10^7 cell/ml가 되도록 PBS에 浮游하였다. 每實驗때마다 이 檢査는 trypan blue dye exclusion method으로 다음과 같이 하였다. 즉 試驗管에 0.3 ml의 細胞浮游液을 넣은 후 0.1 ml의 trypan blue dye solution을 가하여 5分間 經過後 血球計算板에서 無色 生細胞와 青色으로 染色된 死細胞의 數를 센 후 그 百分率로 計算하였다.¹⁵⁾

8. 脾臟細胞의 rosette 形成細胞 (RFC)의 檢出

脾臟細胞의 rosette 形成細胞의 檢査는 河 等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 실시하였다.¹⁵⁾ 즉 脾臟細胞浮游液 0.25 ml (5×10^6 cell)와 S-RBC 浮游液 0.25 ml (5×10^7 cell)를 試驗管에 넣고 混合

하여 200×g에서 12분간 遠心分離한 후 이 再浮游液 1滴을 血球計算板에 떨어 뜨리고 RFC를 檢鏡觀察하였다. 檢鏡時 脾臟細胞에 S-RBC가 3個以上 부착한 細胞를 RFC로 判定하여 다음 公式에 準하여 계산하였다.¹⁶⁾

$$RFC = \frac{\text{Number of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

9. 大食細胞의 活性檢査

大食細胞의 食食能力을 測定하고자 本實驗에서는 Biozzi 등이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다.¹⁷⁾ 즉 最終 實驗藥物 投與日 2日後에 carbon 즉 rotring ink를 滅菌蒸溜水에 녹인 1% gelatin 液으로 6倍 稀釋하여 懸濁液을 調劑하여 本實驗期間동안 密栓하여 37°C에 保管하였다. 위와 같은 調劑한 colloid狀 炭素懸濁液을 mouse 體重 g당 0.01 ml씩 mouse의 尾靜脈內로 注射하였다. 그 후 mouse의 眼窩後部靜脈血管叢(retro-orbital plexus)을 calibrated heparinized capillary tube (20 μl; microhemocrit)로 穿刺하여 20 μl의 血液을 10分, 20分, 30分 間隔으로 採取하고 採取 血液 sample을 0.1% sodium carbonate(蒸溜水에 溶解한 溶液) 溶液 1 ml가 든 vial에 各各 옮겨서 赤血球가 溶解되도록 잘 混和하였다. 이어서 吸光度를 600 nm에서 測定하고 다음의 公式에 準하여 計算하였다.¹⁸⁾

Corrected phagocytic index

$$P = \frac{W_B^c}{W_s^a + W_l^b} \times \sqrt[3]{K}$$

W_B^c : 體重

W_s^a : 脾臟의 重量

W_l^b : 肝臟의 重量

K : Phagocytic coefficient(測定濃度の 10倍數를 log로 轉換하고 時間에 대하여 plot한 graph 曲線)

10. 組織學的 檢査

上記 臟器重量 測定을 완료한 즉시 摘出した 肝臟, 脾臟, 胸腺을 10% 中性 formalin으로 固定시키고

脫水過程을 거친 후 paraffine으로 包埋를 하였다. 各臟器의 組織을 3~5 μ 두께로 薄切하여 脫 paraffine을 한 다음 hematoxylin 중염색법에 準하여 hematoxylin-eosin 中염색을 施行하였다. 組織의 染色薄切片을 光學顯微鏡으로 40倍率, 100倍率, 400倍率로 擴大 檢鏡하였다.

實驗結果

Mouse에 있어서 lead acetate의 免疫抑制作用에 대한 人蔘石油 ether 分割의 影響의 實驗結果는 다음과 같다.

1. 遲延型 過敏反應(Delayed type hypersensitivity : 以下 DTH)

DTH 反應의 結果는 Table 1에서 보는 바와 같이 足蹠腫脹의 두께가 正常群이 15.00±1.57 mm, 對照群인 lead acetate 投與群이 9.67±1.00 mm, 人蔘石油 ether 分割 5 mg/kg 投與群이 18.40±1.37 mm, 10 mg/kg 投與群이 20.00±1.64 mm이고, 20 mg/kg 投與群이 12.06±1.10 mm로서 對照群에 比하여 人蔘石油 ether 分割 5 mg/kg 投與群과 10 mg/kg 投與群에서 매우 顯著한 증가를 하여 足蹠腫脹指數(F.P.S.I.)로 보면 正常群이 9.54±

Table 1. Effect of Ginseng Petroleum Ether Fraction on The Delayed Type Hypersensitivity on Immunosuppressed Mice by Lead Acetate

P. Ether Fract. (mg/kg/day, i.p)	Food pad swelling thickness (mm)	FPSI
Normal	15.00 ± 1.57	9.54 ± 0.68
Pb(Ac) ₂	9.67 ± 1.00	6.43 ± 0.26
Pb(Ac) ₂ + 5	18.40 ± 1.37**	10.14 ± 1.09**
Pb(Ac) ₂ + 10	20.00 ± 1.64**	11.19 ± 1.00**
Pb(Ac) ₂ + 20	12.06 ± 1.10	8.40 ± 0.76*

Foot pad swelling was measured after the intradermal challenge of 1×10^8 SRBC/ml.

FRSI = thickness of foot pad (means, after challenge-before challenge thickness)

thickness of foot pad before challenge

At 24hours FPSI was the DTH reaction.

Each value is the mean ± s.e of 8 - 10 mice.

Significant difference from the Pb(Ac)₂ treated group (*, P < 0.05, **, P < 0.01)

0.68, 對照群인 lead acetate 投與群이 6.43 ± 0.26 이었고 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg 投與群이 10.14 ± 1.09 , 10 mg/kg 投與群이 11.19 ± 1.00 , 20 mg/kg 投與群이 8.40 ± 0.76 으로서 對照群에 比하여 모두 顯著하게 증가하였다.

2. 脾臟細胞의 rosette 形成能 (Rosette forming cell : 以下 RFC)

各群에서 觀察한 RFC를 %로 換算한 結果는 Table 2에서 보는 바와 같이 正常群이 11.61 ± 0.70 %이었고 對照群인 lead acetate 投與群이 6.47 ± 0.65 인데 比하여 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg 投與群이 10.50 ± 0.61 %, 10 mg/kg 投與群이 10.83 ± 0.30 %이며 20 mg/kg 投與群이 12.10 ± 0.73 %로서 對照群에 比하여 모두 매우 顯著하게 增加하였다.

Table 2. Effect of Ginseng Petroleum Ether Fraction on Rosette Forming Cell on Immunosuppressed Mice by Lead Acetate

P. Ether Fract. (mg/kg/day, i.p)	RFC (%)
Normal	11.61 ± 0.70
Pb(Ac) ₂	6.47 ± 0.65
Pb(Ac) ₂ + 5	$10.50 \pm 0.61^{**}$
Pb(Ac) ₂ + 10	$10.83 \pm 0.30^{**}$
Pb(Ac) ₂ + 20	$12.10 \pm 0.73^{**}$

Mice were challenged with 1×10^8 SRBC/ml 4 days after sensitization.

On day 5, RFC were assayed.

$$\text{RFC (\%)} = \frac{\text{No. of Rosette forming cells}}{\text{Total cell counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

Each value is the mean \pm s.e. of 8 - 10 mice.

Significant difference from the Pb(Ac)₂ treated group (*, P < 0.05, **, P < 0.01)

3. 大食細胞의 活性 檢査所見

大食細胞의 食食能力을 測定하여 phagocytic index로 換算한 結果는 Table 3에서 보는 바와 같이 正常群은 3.36 ± 0.13 이었고 對照群인 lead acetate 投與群이 3.37 ± 0.27 이었으며 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg 投與群이 3.77 ± 0.30 , 10 mg/

Table 3. Effect of Ginseng Petroleum Ether Fraction on the Phagocyte Activity on Immunosuppressed Mice by Lead Acetate

P. Ether Fract. (mg/kg/day, i.p)	Phagocytic index
Normal	3.66 ± 0.13
Pb(Ac) ₂	3.37 ± 0.27
Pb(Ac) ₂ + 5	3.77 ± 0.30
Pb(Ac) ₂ + 10	3.64 ± 0.25
Pb(Ac) ₂ + 20	3.18 ± 0.30

Phagocytic index is a constant obtained from a formula relating the cube root of K to the ratio of body weight to the weight of the liver and spleen.

Each value is the mean \pm s.e. of 8 - 10 mice.

Significant difference from the Pb(Ac)₂ treated group (*, P < 0.05, **, P < 0.01)

kg 投與群이 3.64 ± 0.25 , 20 mg/kg 投與群이 3.18 ± 0.30 로서 對照群에 比하여 5 mg/kg 投與群과 10 mg/kg 投與群에서 약간 증가하였으나 有意性이 있는 結果는 보이지 않았다.

4. 組織學的 檢査所見

Table 4에서 보는 바와 같이 各臟器의 組織學的 檢査結果를 觀察하였다.

正常群에서는 脾臟, 胸腺, 肝臟, 組織의 變化는 觀察되지 않았다 (Fig. 11). lead acetate 投與群(對照群)에서 脾臟의 follicular area가 壞死하여 細胞核의 殘有物이 觀察되었으며 (Fig. 1, Fig. 2) 虛血性壞死도 觀察되었다. parafollicular area에서도 局所의 壞死가 觀察되었다. 또한 急性炎症細胞의 浸潤도 나타났다 (Fig. 1). 特히 局所의 壞死는 無定形好酸性을 나타내었다 (Fig. 2).

人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg/day 投與群에서는 脾臟의 follicular area와 parafollicular area에서 lead acetate 投與群(對照群)에 比해 比較的 損傷이 드물었고 點狀壞死와 細胞核의 壞死殘有物이 發見되고, 虛血性壞死는 發見되지 않았다.

人蔘石油 ether 分劃 10 mg/kg/day 投與群의 脾臟에서는 lead acetate 投與群, 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg/day 投與群에 比하여 follicular area, parafollicular area의 損傷은 보다 적게 觀察되었으며, 특히 lead acetate 投與群에서 나타났던 虛血性

Table 4. Histological Findings on Spleen, Thymus, and Liver Treated by Ginseng Petroleum Ether Fraction on Immunosuppressed Mice by Lead Acetate

	Ginseng Petroleum Ether Fract. (mg/kg/day, i.p)				
	Normal	Pb(Ac) ₂	Pb(Ac) ₂ + 5	Pb(Ac) ₂ + 10	Pb(Ac) ₂ + 20
Spleen					
Destruction on					
follicular area	-	++	+	±	+++
parafollicular area	-	++	+	±	+++
ischemic necrosis	-	++	-	-	±
Thymus					
Destruction	-	+	±	-	+++
Liver					
inflammatory cell infiltration	+	+	+	±	+++
ischemic necrosis	-	++	-	-	±

absent -, minimal +, moderate ++, severe +++

壞死는 觀察되지 않았고 lead acetate 投與群의 parafollicular area에서 보였던 細胞核崩壞는 거의 觀察되지 않았다. 그러나 部分的인 浮腫이 약간 觀察되었다(Fig. 6).

人蔘石油 ether 分劃 20 mg/kg/day 投與群의 脾臟에서는 follicular area, parafollicular area가 모두 全體의으로 심한 壞死를 일으켰음을 발견할 수 있었으며(Fig. 7, Fig. 5), follicular area에서 壞死部位가 核崩壞物質이 集合되어 있는 큰 空胞細胞와 함께 있음이 觀察되었다(Fig. 7). parafollicular area에서는 虛血性壞死가 많이 觀察되었고(Fig 8) 浮腫 및 炎症細胞가 觀察되었다(Fig. 9).

胸腺의 變化는 正常群에서는 全無하였고, lead acetate 投與群(對照群)에서는 細胞變性を 發見할 수 있었고, 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg/day 投與群에서는 細胞變性が 擴散되어서, 壞死, 形質細胞의 浸潤이 觀察되었다(Fig. 12). 人蔘石油 ether 分劃 10 mg/kg/day 投與群에서는 特記할만한 組織上의 變化는 觀察되지 않았다(Fig. 13). 그러나 人蔘石油 ether 分劃 20 mg/kg/day 投與群에서는 胸腺의 組織變性が 심하게 觀察되었다. 細胞核의 崩壞, 細胞核의 溶融, 形質細胞의 浸潤 등이 광범위하게 擴散되어서 명백하게 觀察되었다.

肝臟의 組織變化는 正常이 없었고 對照群(lead

acetate 投與群)에서는 肝細胞의 虛血性壞死가 觀察되었으나(Fig. 15) 人蔘石油 ether 分劃 5 mg/kg/day 投與群과 10 mg/kg/day 投與群에서는 虛血性壞死가 發見되지 않았고, 炎症細胞의 浸潤은 人蔘石油 ether 分劃 20 mg/kg/day 投與群에서 심하게 나타났으며 正常壞死도 觀察되었다(Fig. 16).

考 察

납의 免疫毒性은 Hambach 等の 報告에 의하면 胸腺依存性 抗原인 S-RBC에 의하여 抗體生産이 低下된다고 하였다.¹⁹⁾

細胞性免疫을 觀察하기 위한 反應인 遲延形過敏反應은 感作淋沱球에 의한 lymphokine 等の 化學的 因子의 遊離에 의하여 成立되며 특히 大食細胞가 깊이 관여하는 것으로 알려져 있는 바^{20,21)} 本實驗에서는 납의 投與에 의하여 細胞性免疫이 顯著하게 低下되었으나 人蔘石油 ether 分劃投與에 의하여 DTH 價가 全面的으로 增加하였고, 20 mg/kg 投與群에서 낮은 數値를 나타내어 人蔘石油 ether 分劃 投與量이 5 mg/kg, 10 mg/kg일 때에는 免疫修飾機能을 강화시켰으나 20 mg/kg일 때에는 人蔘石油 ether 分劃의 量에 따른 毒性的 發顯이라고 생각된다.

脾臟細胞의 rosette 形成은 T-cell 및 大食細胞가

모두 rosette를 형성할 수 있으나 대부분이 T-cell 이다.¹⁵⁾ 본 실험에서는 rosette 형성이 납의 투여에 의하여顯著하게低下하였으나人蔘石油 ether 分割의 투여에 의하여 rosette 形成能이增加한 것으로 보아 T-cell의 機能을 선택적으로 자극하였을 가능성과 S-RBC와 結合할 수 있는 淋巴球膜에 人蔘石油 ether 分割物이 作用한 것으로 思料된다.

大食細胞의 活性은 抗原에 의한 免疫能의 發顯 및 interleukine의 分泌에 重要한 役割을 하며 그 食能을 網狀織內皮系에 影響을 끼치는가를 測定하는 重要한 指標로서 이용되고 있다.¹⁹⁾ 본 실험에서는 對照群이 正常群에 比하여 약간 減少하여 Blakley의 報告와 거의 一致하였으며⁴⁾ 人蔘石油 ether 分割이 大食細胞의 活性을 增加시켰으나 對照群에 比하여 有意性은 없는 것으로 미루어 大食細胞 活性 回復作用이 있는 것으로 思料된다.

또한 본 실험에서 납에 의하여 脾臟의 重量이 減少하였으며, 組織學的으로도 follicular 및 parafollicular area의 심한 變性を 觀察하였으나 人蔘石油 ether 分割 5 mg/kg 投與群 및 10 mg/kg 投與群에서는 正常群에 近似한 脾臟重量과 組織學的所見을 나타냈으나 20 mg/kg 投與群에서는 組織學的으로도 심한 損傷이 觀察되었다. 胸腺에서도 이와 類似的한 結果가 나타나서 人蔘石油 ether 分割 5 mg/kg, 10 mg/kg 投與群에서는 胸腺의 重量과 組織學的所見이 正常群에 가깝게 나타났으나 20 mg/kg 投與群에서는 오히려 심한 損傷이 觀察되어 人蔘石油 ether 分割의 作用은 用量에 따라 反應의 差가 있었으며 免疫機能 亢進作用 및 免疫關係臟器의 保護作用은 5 mg/kg, 10 mg/kg 投與群에서는 顯著하였으나 20 mg/kg 投與群에서는 오히려 有害하게 作用하였음을 볼 수 있었다.

結 論

Mouse에 있어서 납의 細胞性 免疫毒性에 미치는 人蔘의 石油 ether 分割의 影響은 다음과 같다.

1. 납에 의하여 低下된 自然형과민반응 및 rosette 形成細胞는 人蔘의 石油 ether 分割의 投與에 의하

여 回復되었다.

2. 납에 의해 低下된 大食細胞의 活性에는 有意한 影響이 없었다.

3. 납에 의한 脾臟 및 胸선 조직의 손상은 人蔘의 石油 ether 分割 5 mg/kg, 10 mg/kg 投與에 의하여 抑制되었으나 20 mg/kg 投與에 의해서는 影響이 없었다.

參 考 文 獻

1. Bazell, R.Z. (1971), Lead poisoning-Zoo animals may be the first victims. *Science*, **173**, 130~131.
2. Venogopal, B. & Luckey, T.D. (1978), *Metal toxicity in mammals-2*. N.Y. Plenum Press Co., 185.
3. Hawkins, R., (1979), Lead-weighty problem. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **17**, 171~174.
4. Rakimova, M.J. (1968). Phagocytic activity of human RMN cells: Decrease in lead intoxication. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* **12**, 39.
5. Blakley, B.R., & Archer, D.L. (1981). The effect of lead acetate on the immune response in mice. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* **61**, 18~26.
6. Surcel, D., Ossian, A., Anca, Z., Ramboiu, S., & Abraham A. (1983). Effects of Pb+Zn simultaneous exposure on cell-mediated immune function. *Supurenelementsposium*, K.M.U. Leipzig. F.S.U. Jena, 349~354.
7. Hong, Sa Ack, & Cho, Hang Yong. (1974). Pharmacological actions of Ginseng. *Korean Ginseng Science Symposium*, Korean Soc. Of Pharmacognosy, 113~139.
8. Hahn, Dug Ryong, (1974). Physiological Actions of Ginseng. *Korean Ginseng Symposium*, Korean Soc. of Pharmacognosy, 141~168.
9. Brekhman, I.I., & Dardymov, I.V., (1969). *Ann. Rev. Pharmacol.* **9**, 419.
10. Lee, K.D., & Huemer, R.P. (1971). Antitumoral Activity of Panax Ginseng Extracts. *Japan J. Pharmacol.* **21**, 229~302.
11. Hwang, W. I., & Oh, S.K. (1984). A study on the anticancer activities of lipid soluble Ginseng extract and Ginseng saponin derivatives against some cancer cells. *Korean J. Ginseng*

- Sci.* 8, (2), 153~166.
11. Kim, K.J., & Kim, H.S. (1982). Effects of Panax ginseng on the side effects of anticancer agent. *Chungnam Medical Journal*, 9, (2), 37~44.
 12. Yeung, H.W. (1980). Effect of Ginseng on the immune responses to influenza virus infection in mice. *Proc. of the International Ginseng Symposium* (Korea, Sept. 8~10). 245~249.
 13. Jie, Y.H., Cammisuli, S., & Baggiolini, M. (1984). Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C. A. Meyer in the mouse. *Agents and Actions*, 15, 3/4, 386~391.
 14. Hwi Bae Kim, et al. (1985). The Effect of Ginseng Petroleum Ether Fraction on Immunosuppressed Mice by Lead acetate. *J. Korea Env. Toxcol.* 1, (1~2).
 - 15) Ha, T.Y., Lee, H.K., & Song, Y.K. (1981). Modulation of immune response by Cimetidine. *J. Kor. Soc. Microbiol.* 16, 49~55.
 16. Kim, K.Y., & Ha, T.Y. (1979). Effect of Cyclophosphamide Administration after stimulation with Phytohemagglutinin on immune response in mice. *J. Kor. Soc. Microbiol.* 14, 1, 71~77.
 17. Biozzi, G., Benacerraf, B., Stiffel, C., & Halpern, B.N. (1954). Etude quantitative de l'activite granulopexique du systeme reticulo-endothelial chez la souris. *C.R. Soc. Biol. Paris.* 148, 431.
 18. Kim, J.H. (1983). Immunobiological studies in mice treated with chemical carcinogen 3-Methylcholanthrene. *Dept. of Vet. Med. Jeonbuk Natl. Univ. Graduate School.*
 19. Hambach, A., Stiller-Winkler, R., Oberbarnscheidt, J., und Ewers, U. (1983). Sind suppressor-T-zellen die primaren ziellen der immunotoxischen wirkungen von blei?. *Zbl. Bakt. Hyg., 1. Abt. Orig. B.* 178, 316~328.
 20. Sugimoto, Kojima, A.M., Yaginuma, K. and Gashira, Y.E. Cell mediated and humoral immunity in mice. *Jpm. J. Med. Sci. Biol.*, 28, 23, 1975.
 21. Back, J.F., and Dardenne, M. Antigen recognition by T lymphocytes. *Cell Immunol.* 3, 1, 1972.

LEGENDS OF PLATES

Key for Abbreviation

- F : Follicular area in spleen
PF : Parafollicular area in spleen
N : Necrosis
IN : Ischemic necrosis
ISI : Ischemic necrosis with infiltrations of inflammatory cells
SN : Spotty necrosis in liver

- Fig. 1.** Prominent necrotic areas are evident in spleen. control group, H & E, $\times 100$
Fig. 2. Paracortical area of spleen reveal localized necrotic area. control group, H & E, $\times 100$
Fig. 3. Photomicrograph show acute inflammatory cell infiltration, especially neutrophils in paracortical area of spleen. control group, H & E, $\times 400$
Fig. 4. Characteristic spotty necrosis and karyorrhexis of follicular areas in spleen. 5 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 100$
Fig. 5. High power magnification of ischemic necrosis of spleen, disclosing amorphous, homogenous and eosinophilic area. 5 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 6. Parafollicular areas are edematous and show a few karyorrhexis without ischemic necrosis. 10 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 7. Also noted area is follicular area. Cellular necrotic areas show large vacuolations with collections of karyorrhetic, hyperchromic materials (Δ). 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether group, H & E, $\times 400$
Fig. 8. High magnification of splenic ischemic necrosis in parafollicular area. 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 9. Parafollicular areas are edematous and show a few of acute and chronic inflammatory cell infiltrations in spleen. 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 10. High magnifications of extensive necrosis in spleen. 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether group, H & E, $\times 100$
Fig. 11. Well preserved thymic structures. Follicular and parafollicular area show no pathological alterations. natural group, H & E, $\times 40$
Fig. 12. Photomicrograph reveal diffused cellular degenerations, necrosis and plasma cell infiltrations in thymus. (\Rightarrow) 5 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 13. No characteristic destructions show in thymus. 10 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 14. High power magnification of thymus destructions. Karyorrhexis and karyolysis are evident. Also noted are plasma cell infiltrations. (\Rightarrow) 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$
Fig. 15. Characteristic ischemic necrosis of hepatocyte. control group, H & E, $\times 400$
Fig. 16. Spotty necrosis, consisting of neutrophils, lymphocytes and plasma cells are evident (Δ) in liver. 20 mg/kg/day Ginseng petroleum ether fraction group, H & E, $\times 400$



