

망내계가 각종 비특이적 반응성 간염의 유발에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 병리학교실

서재홍* · 전호종

서론

비특이적 반응성 간염은 여러 가지 간의 질병에 의한 이차적인 간손상 병변을 총칭하는 것으로서 1957년 Popper와 Schaffner에 의해서 처음 명명되었고¹⁾ 특히 복막내 심한 감염²⁻⁴⁾ 장티푸스와 같은 균혈증 상태⁵⁻¹²⁾ 만성염증성 장질환인 궤양성 장염¹¹⁻¹⁷⁾과 크론씨병¹⁸⁻¹⁹⁾ 위 천공환자²⁰⁻²¹⁾ 등 각종 내외과적인 질환에 수반되어 관찰되는 비교적 흔한 질환이다.

그러나 아직까지도 비특이적인 반응성 간염의 병인에 대해서는 정설이 없이 균혈증과 같은 직접적인 세균 감염²²⁻²⁵⁾이나 내독소(endotoxin)²⁵⁻²⁷⁾, 속(shock)²⁸⁻³⁰⁾, 또는 고열³¹⁾ 등으로 인해서 생긴 간내 미세 순환 부전, 등이 학자에 따라 주장되고 있고 병의 발생에 있어 정상 세포의 역할이 강조되고 있으나 비특이적 반응성 간염의 병인은 유발 병변의 다양성 만큼이나 이견이 구구하여 일률적으로 논하기는 어려울 것 같다.

Methylcellulose는 망내계 세포에 의해서 대사가 잘 안되는 고분자 중합체로서 이를 반복 주입시 망내계 세포는 심한 증식을 일으켜 망내계 기능을 항진시킨다고 알려져 있고³²⁻³⁶⁾, 각종 질환에 대한 망내계의 역할을 검색하는데 널리 사용되고 있다³³⁻³⁴⁾.

망내계의 기능은 각종 물질대사나 조혈, 면역³⁵⁻⁴²⁾ 등 과도 밀접한 관련이 있으나 이 물질의 탐식작용이 주기 능으로서³⁴⁻³⁷⁾ 특히 간의 정상세포나 비장 및 장막의 망내계 세포가 균혈증이나 복강내 제반 병변에 대한 일차적인 방어선을 구축함은 주지의 사실이다.

이에 저자는 비특이적 반응성 간염의 병태생리를 추구하는 일환으로서 망내계 기능변조가 비특이적인 반응성

간염의 형성에 미치는 영향을 관찰하고자 Methylcellulose투여, 비장적출 등으로 망내계 기능 변조를 일으킨 백서에 대장균투여, 위천공, 회장결찰 등으로 비특이적 반응성 간염을 유발하였을 때의 간기능검사와 간의 형태적 변화를 비교 관찰하여 유의한 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

재료 및 실험군

실험동물은 일정 기간 동일 조건에서 사육한 체중 160g~190g의 Sprague Dawley계 백서 200마리였다.

실험군은 비특이적 반응성 간염의 유발방법에 따라 대장균 투여군, 위 천공군 및 회장 결찰군으로 크게 구분하였으며 각 군은 다시 비장 적출후 Methylcellulose(이하 Mc로 약기) 투여군, 비장 적출 후 Mc 투여군으로 구분 하여 총 12개 실험군으로 세분하였다.

실험방법

가) 비장 적출과 생리 식염수 및 Mc투여 :

a) 비장적출군 : Ether 마취 후 전상복부를 70% 알콜로 소독한 후 3cm의 정중선 절개를 시행하여 비장을 적출 하였다. 모든 비장 적출 백서는 일주일간의 수술조작 회복기를 준 후 각종 처치를 시행하였다.

b) 대조군(생리 식염수 투여군) : 체중 100g당 1ml의 생리적 식염수를 48시간 간격으로 복강내 투여 하였다.

c) Mc투여군 : 체중 100g당 1ml의 생리적 식염수에 희석하여 48시간 간격으로 2회 복강내 투여 하였다.

나) 유발방법(최종 생리적 식염수 및 Mc투여 후 48시간에 시행하였다) :

a) 대장균 투여군 : 대장균 ATCC25,922를 10^9 /ml

* 본 논문은 1984년 10월 기초의학 연합 학술대회에서 발표하였음.

가 되도록 생리 식염수로 희석하여 체중 100 g당 1 ml를 복강내 주입하였다.

b) 위 천공군 : Ether 마취 후 전상복부를 70% 알콜로 소독한 후 3 cm의 정중선 절개를 시행하여 위전 유문부를 직경 0.4 cm정도 절개하였다.

c) 회장 결찰군 : Ether 마취후 우하복부 정중부 절개를 시행하여 회장 중단부를 2.0 black silk로 결찰하였다.

다) 간기능 검사 : 각 실험 백서에 대한 간기능 검사는 해당 처치가 끝난 24시간에 경정맥에서 혈액 1.5 ml 정도를 채취한 후 Abbott VP를 이용하여 다음과 같은 간기능 검사를 실시하였다.

AST(aspartate aminotransferase)와 ALT(alanine aminotransferase)는 Abbott사의 optimized UV-Kinetic를 이용한 A-Gent SGPT Kit를 사용하여 동사의 방법대로 측정하였다⁴³⁻⁴⁵. ALP(Alkaline Phosphatase)는 Abbott사에서 나온 A-Gent ALP Kit를 동일방법대로 사용하였다⁴⁴⁻⁴⁶.

라) 조직학적 관찰 : 채혈 직후 모든 실험 백서는 도살하여 간 조직을 절취. 10% 중성 formalin에 고정하고 탈수과정을 거친 후 파라핀 포매하여 hematoxylin and eosin(H & E)염색과 PAS, Gram 염색을 실시하였다.

마) 전자 현미경적 관찰 : 백서 간 조직을 1 mm³ 크기의 절편으로 만든 후 2.5% glutaraldehyde용액에 전 고정, Millonig법⁴⁷에 따라 만든 2% OSO₄ 용액으로 중복 고정하여 ethanol 계열하에서 탈수하고 Propylene oxide를 침수시킨 다음 epon에 포매하였다. 이 epon

block를 1 μm으로 박절하고 toluidine blue로 염색하여 병변이 있는 특정 부위를 선택하여 LKB-microtome으로 초박절편을 만들어 Reynold법⁴⁸에 의한 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색을 하였으며 JEM-100 CXII형 전자 현미경으로 가속전압 80 kv하에서 검경하였다.

실 험 성 적

1. 간 기능 검사

가) AST 검사 성적(표 1 및 도 A) : a) 대장균 투여군 : 대조군 즉 생리 식염수 투여군의 활성은 253.2 ± 13.6(U/L)이고 비장 적출군은 254.0 ± 15.0이나 비장 적출후 Mc 투여군은 182.3 ± 11.7(U/L), Mc 투여군은 172.6 ± 11.1(U/L), Mc 투여군은 17.6 ± 11.1(U/L)로 대조군의 활성에 비해서 현저히 감소하였다(P < 0.05).

b) 회장 결찰군 : 대조군의 활성인 284.8 ± 21.3(U/L) 비하여 비장 적출군 227.0 ± 24.3 비장 적출후 Mc 투여군 217.0 ± 19.6, Mc 투여군 247.0 ± 26.0으로서 대조군의 활성에 비해 다른 실험군들이 유의한 감소를 보였다(P < 0.05).

나) ALT 검사 성적(표 2 및 도 B) :

a) 대장균 투여군 : 대조군의 활성이 75.0 ± 8.1인데 비하여 비장 적출군은 124.0 ± 11.3으로서 현저하게 증가 하였으며 Mc 투여군과 비장 적출후 Mc 투여 군은 각각 54.5 ± 7.1, 42.5 ± 5.5로 활성이 감소하였다(P < 0.05).

Table 1. Comparison of AST enzyme activity (U/L) in various experimental subgroups in *E. coli* treated, stomach perforated, and ileum ligated rats, respectively. (n=8)

Group	Subgroup	I (M±SD)	II (M±SD)	III (M±SD)	IV (M±SD)
<i>E. coli</i>		253.2 ± 13.60	254.0 ± 15.04	172.6 ± 11.09	182.3 ± 11.68
	Stomach perforation	315.5 ± 45.80	275.0 ± 20.22	275.0 ± 24.27	245.5 ± 30.85
	Ileum ligation	284.8 ± 21.27	227.0 ± 24.25	247.0 ± 26.02	217.0 ± 19.62

I : Saline (control)

II : Splenectomy + Saline

III : Methylcellulose

IV : Splenectomy + Methylcellulose

*Statistically significant, VS subgroup I, P < 0.05.

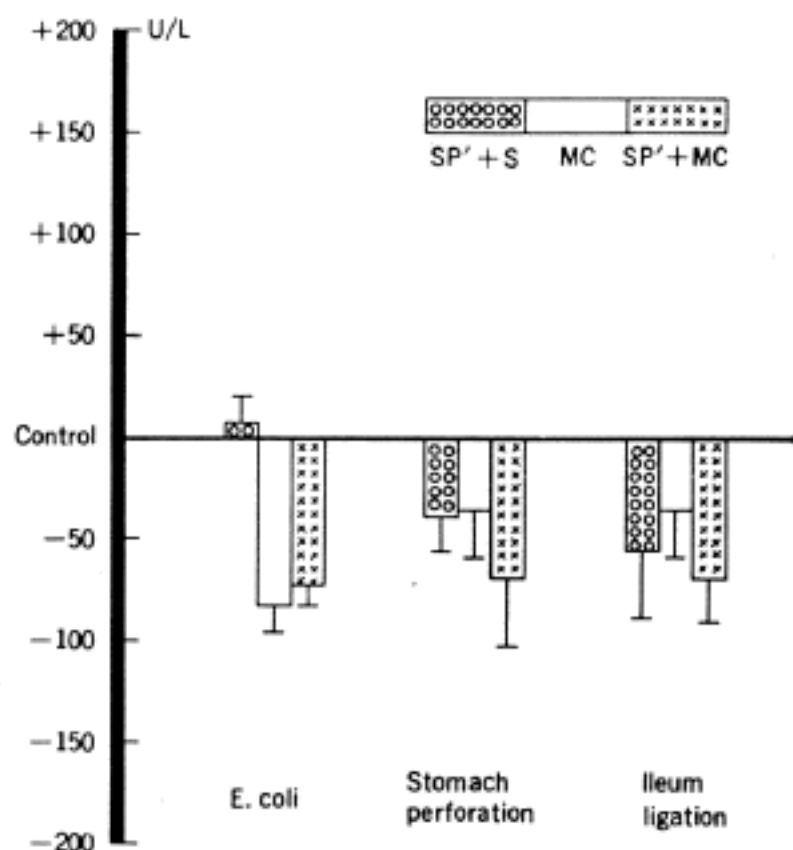


Fig. A. Increased or decreased AST enzyme activities (U/L) to ones of saline only treated control rats in various experimental groups.
 • Each bar indicates one standard deviation

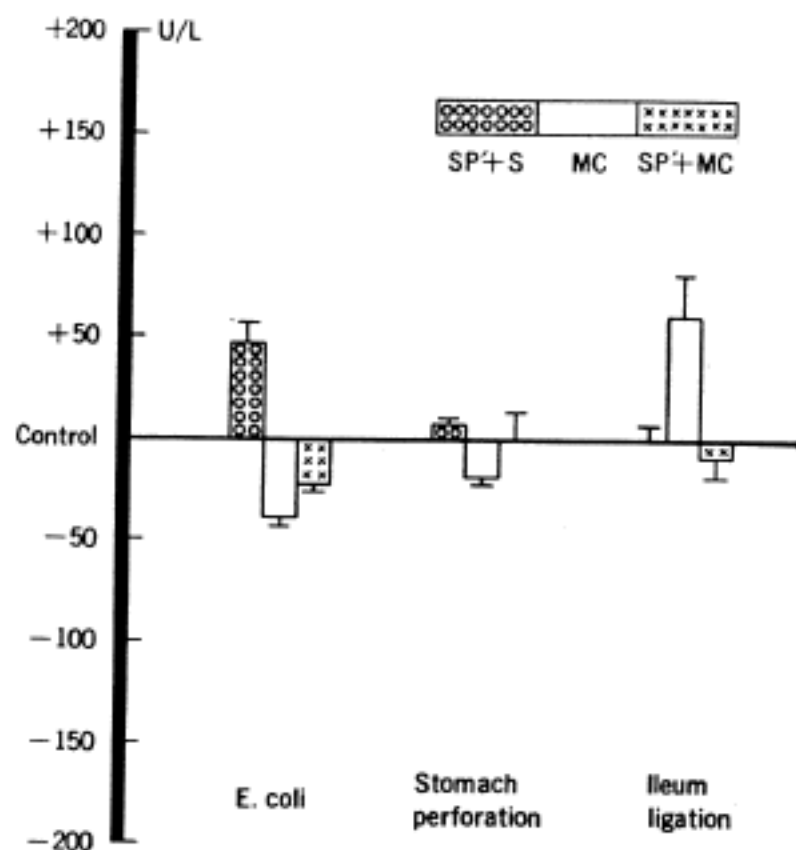


Fig. B. Increased or decreased ALT enzyme activities (U/L) to ones of saline only treated control rats in various experimental groups.
 • Each bar indicates one standard deviation

Table 2. Comparison of ALT enzyme activity (U/L) in various experimental subgroups in E. coli treated, stomach perforated, and ileum ligated rats, respectively. (n=8)

Group	Subgroup	I (M±SD)	II (M±SD)	III (M±SD)	IV (M±SD)
E. coli		75.0± 8.07	*124.0±11.25	*42.0± 5.45	*54.5± 7.12
Stomach perforation		67.8± 9.04	70.3± 2.75	*51.0± 2.00	67.5±10.47
Ileum ligation		63.3±10.347	63.6± 6.35	*132.8±22.47	57.6±10.15

I : Saline (control)

II : Splenectomy + Saline

III : Methylcellulose

IV : Splenectomy + Methylcellulose

*Statistically significant, VS subgroup I, P<0.05.

b) 위 천공군 : 대조군의 활성이 67.8 ± 9.0 (U/L) 인 데 비하여 비장 적출군은 70.3 ± 2.8 , 비장 적출후 Mc 투여군은 67.5 ± 10.5 Mc 투여군은 51.0 ± 2.0 으로서 경한 증감을 보였다 ($P < 0.05$).

c) 회장 결찰군 : 비장 적출군의 활성은 63.6 ± 6.4 (U/L), 비장 적출후 Mc 투여군은 57.6 ± 10.2 로 증감이 경미하였으나 Mc 투여군은 132.8 ± 22.5 로서 대조군 (63.3 ± 10.3) 보다 유의한 증가를 보였다 ($P < 0.05$).

다) ALP 검사 성적 (표 3 및 도 C) :

a) 대장군 투여군 : 대조군의 활성 325.6 ± 43.8 (U/L) 에 비해서 비장 적출군 (35.0 ± 34.9) 은 약간 증가 하였고 Mc 투여군 (176.6 ± 36.0) 과 비장 적출후 Mc 투여군 (177.0 ± 39.7) 에서는 유의했으나 Mc 투여군 (256.7 ± 37.9) 에서는 거의 변화가 없었다 ($P < 0.05$).

Table 3. Comparison of Alkaline phosphatase activity (U/L) in various experimental subgroups in *E. coli* treated, stomach perforated, and ileum ligated rats, respectively. (n=8)

Group	Subgroup	I (M±SD)	II (M±SD)	III (M±SD)	IV (M±SD)
<i>E. coli</i>		325.6±43.76	*350.0±34.88	*177.0±39.71	*176.6±35.97
Stomach perforation		270.5±25.41	*418.3±58.29	*291.0±39.55	*400.3±61.12
Ileum ligation		251.5±20.86	*453.8±76.62	256.7±37.85	*328.5±80.02

I : Saline (control)

II : Splenectomy + Saline

III : Methylcellulose

IV : Splenectomy + Methylcellulose

*Statistically significant, VS subgroup I, P<0.05.

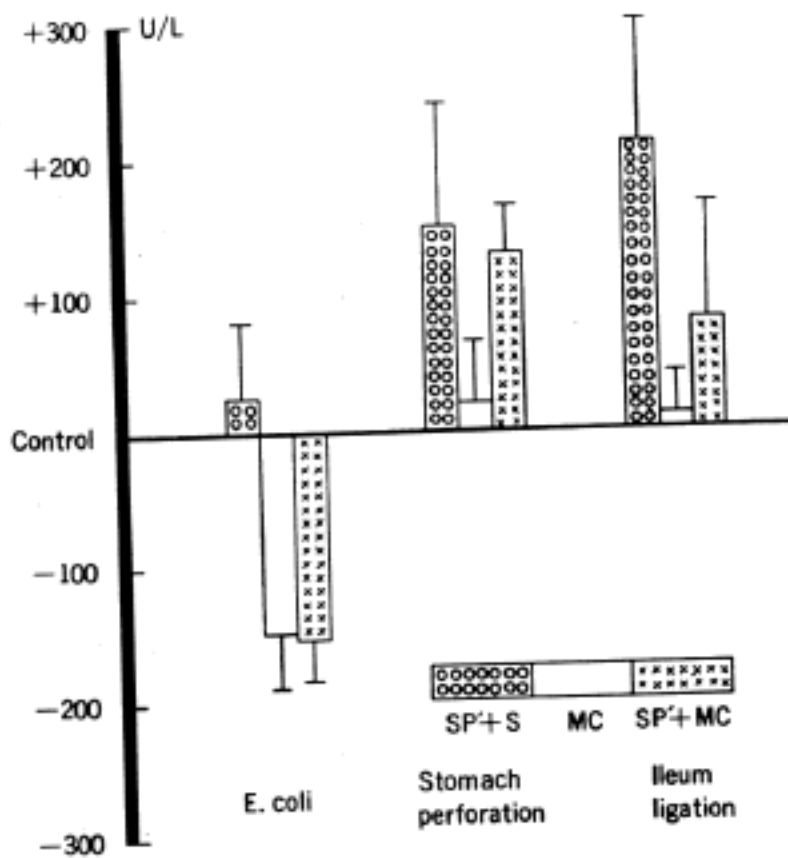


Fig. C. Increased or decreased Alkaline phosphatase enzyme activities (U/L) to ones of saline only treated control rats in various experimental groups.

• Each bar indicates one standard deviation

병리 조직학적 소견 (표 4)

가) 광학 현미경적 소견 (H&E, epon-toluidine blue 염색) :

a) 대장균 투여군 : 대조군에 비하여 정상세포의 증식은 비장 적출후 Mc 투여군과 Mc 투여군에서 더 현저하였다. 간 세포의 변성, 동양혈관강 및 문맥 주위부위

염증세포 침윤은 비장 적출군이 Mc를 탐식한 정상세포가 관찰되었으며 동양혈관강내 염증세포 침윤은 대조군보다 다소 경감되어 나타났다 (Fig. 2).

b) 위 천공군 : 대조군 (Fig. 3)에 비해 정상세포의 증식은 비장 적출후 Mc 투여군 및 Mc 투여군에서 현저하였고 비장 적출군이 대조군에 비해 약간 더 간 세포 변성이 나타났을 뿐 비장 적출후 Mc 투여군 및 Mc 투여군에서 간 세포 변성이나 동양혈관강 및 문맥 주위부에 염증세포 침윤 그리고 정상괴사가 대조군에 비해서 보다 경감되어 나타났다. Epon-toluidine blue 염색 표본에서 대조군은 간 세포에 약간의 지방변화가 나타났으며 정상세포의 증식 및 비대, 동양혈관강내 염증세포의 침윤이 보였다 (Fig. 4). Mc 투여군에선 대조군과 비슷한 소견을 보였다.

c) 회장 결찰군 : 대조군보다 정상세포는 비장 적출후 Mc 투여군 및 Mc 투여군에서 약간 증대되었으며 동양혈관강 및 문맥 주위부에 염증세포 침윤이나 간 세포 변성은 대조군에 비해 비장 적출군, 비장 적출후 Mc 투여군 (Fig. 5) 그리고 Mc 투여군에서 보다 현저하였다. Epon-toluidine blue 염색 표본에서 대조군은 간 세포내에 지방변화가 다른 군에 비해서 심했으며 정상세포는 비대와 증식을 보이고 약간 종창된 소견을 보였다 (Fig. 6) Mc 투여군은 대조군보다 다소 간 세포내 지방적의 출현이 뚜렷하였다.

전자현미경적 소견

비특이적 반응성 간염의 정도의 차이는 있으나 간 세포는 공통적으로 지방변화 및 당원 과립 감소,

Table 4. Histopathological changes of nonspecific reactive hepatitis in various experimental subgroups following the treatments of *E. coli*, stomach perforation, and ligation of ileum, respectively

	Morphologic findings	I	II	III	IV
<i>E. coli</i>	1. Kupffer cells	2+	2+	4+	4+
	2. Hepatocyte (Deg.)	2+	3+	1+	2+
	3. Spotty necrosis	2+	2+	1+	0-1+
	4. Sinusoid (Inflam. cells)	3+	3+	2+	1+
	5. Periportal zone (Inflam. cells)	4+	4+	3+	2+
Stomach perforation	1. Kupffer cells	2+	4+	4+	4+
	2. Hepatocyte (Deg.)	2+	3+	1+	2+
	3. Spotty necrosis	0-1+	0-1+	0-1+	0-1+
	4. Sinusoid (Inflam. cells)	3+	3+	2+	1+
	5. Periportal zone (Inflam. cells)	4+	4+	3+	3+
Ileum ligation	1. Kupffer cells	1+	4+	4+	4+
	2. Hepatocyte (Deg.)	3+	1+	1+	2+
	3. Spotty necrosis	1+	0-1+	0-1+	1+
	4. Sinusoid (Inflam. cells)	3+	2+	2+	2+
	5. Periportal zone (Inflam. cells)	3+	3+	3+	3+

0 : Abscent

1+ : Little change

2+ : Minimal change

3+ : Moderate change

4+ : Severe change

I : Saline (Control)

II : Splenectomy + Saline

III : Splenectomy +

IV : Methylcellulose

Methylcellulose

mitochondria의 종창 그리고 다양한 크기의 수포형성이 보였으며 (Fig. 7) 활면 소포체 증식과 Peroxisomes으로 생각되는 dense body의 증가가 관찰되었고 핵에는 변연의 불규칙과 종창이 보였다 (Fig. 8).

Disse 강은 좁혀져 있으며 일부 microvilli는 평탄화 및 소실됨이 관찰되었다 (Fig. 9). 정상세포는 증식 및 비대가 관찰되었다. 대장균 투여군에서는 정상세포내 대장균을 탐식한 것처럼 보이는 phagolysosome이 나타났고 (Fig. 10, 11) Mc 투여군에서는 활발한 Mc의 탐식으로 Mc 탐식체가 출현하였다 (Fig. 12). 한편 각 실험군간에 전자현미경적 차이는 다른 군에 비해 대장균 투여군에서 간 세포의 변성이 다소 현저하였고 회장 결찰군에서 동양혈관내강이 더욱 좁아진 것 외에는 별다른 차이점은 관찰하기 어려웠다.

고 찰

망상직내피계(망내계)는 전신에 산재되어 있는 세망세포, 세망내피세포, 조직구 및 단핵구등 생체 방어기전에 주된 역할을 담당하고 있는 탐식세포계열의 총칭⁴⁹⁾으로 Van Furth 등⁵⁰⁾은 이들 망내계를 Mononuclear Phagocytic System(MPS)이라 명명하고 있다. 복강내 주요 망내계 세포로는 간장의 정상세포 비장과 복막강내 임파선의 정착 및 유주 대식구와 함께 복막내 대식구등이 있다⁵¹⁾. 망내계의 기능은 조혈, 지질 단백질등의 물질대사 및 각종 약물등에 대한 해독작용과 함께^{35~42)} 면역과도 밀접한 관련이 있으나 가장 주된 기능은 이물질의 탐식을 통한 신체의 방어작용으로 복막강내에 병변이

있을 때 정상세포를 주로 한 복막강내 망내계 세포가 병변의 형성이나 저지 및 억제에 중요한 역할을 수행함을 잘 알려져 있는 사실이며 이와 같은 망내계 기능의 다양함과 함께 망내계 기능 변조는 실험적으로 유발시킨 각종 질병의 진전이나 그 병태생리를 구명하기 위한 방법으로 널리 이용되고 있다³²⁻³⁶. Mc는 망내계 세포에 의해서 대사가 잘 안되는 고분자중합체로서 이를 반복 주입시에는 망내계 세포의 심한 증식을 일으키며 기능적으로도 짧은 기간동안 Mc를 투여시에는 망내계 기능을 항진시킴이 Blickens와 DiLuzio³⁴ 최³³에 의해서 보고되고 있는데 본 실험에서도 Mc 투여백서는 다른 실험군보다 현저한 정상세포의 비대 및 증식을 나타냈다. 1957년 Popper와 Schaffner는 조직학적으로 소엽의 구조는 비교적 안전하게 유지되어 있으면서 문맥 주위부가 염증세포의 침윤으로 확장되고 간세포내에는 다양한 정도의 지방 변화와 함께 간세포 괴사가 드물게 출현하여 간 정상세포가 현저하게 증가되는 조직학적 소견을 비특이적 반응성 간염이라고 명명하였다¹. 이러한 병변은 기술 방법이나 조직학적 진단명의 상이성은 있으나 여러 학자에 의해서 각종 간의외성의 질환, 특히 복강내 세반 병변에 이차적으로 속발되어 나타남이 보고되고 있다¹⁻⁵. Michael등²은 각종 질환으로 인한 상복부 수술 예의 67%가 간 생검상 비특이적 반응성 간염의 소견을 보인다고 보고하고 있다. 즉 비특이적 반응성 간염은 각종 복부 질환시 실제적으로 임상에서 흔히 경험할 수 있는 질환으로 그 병인에 있어서는 여러가지 이론이 많으나 망내계의 주된 세포인 정상세포가 크게 관여하리라는 시사는 여러 학자^{22,27,52,53-56}에 의해서 주장되고 있다. 따라서 본 실험에서는 비특이적 반응성 간염의 유발방법으로 복막내의 실험 모형으로 대장균 투여하였고 소화기의 케양성 천공 병변 모형으로 위를 천공시켰으며 장폐색증과 순환 부전증 모형으로는 회장 결찰을 시도하였는데 전 실험군에서 간기능 검사와 조직학적 검사상 비특이적 반응성 간염을 확인할 수 있어 비특이적 반응성 간염 형성의 모형으로서 본 실험방법의 높은 재현성을 증명해 주었다. 그러나 유발방법에 따라 변조된 간기능의 양태는 다양한 차이가 있어 간 이외에도 장 및 심근 등의 조직에 풍부한 AST^{57,58}는 위 천공군에서 가장 뚜렷한 활성치의 상승을 보였고 간조직에 비교적 풍부하며 특이적인 ALT^{58,59}는 대장균 투여군에서 활성의 증가가 뚜렷한 경향이 있었는데 비해 조직에 따른 각 isoenzyme의 활성

측정이 보편화되고 있는 ALP 활성^{60,61}은 각 실험군간에 뚜렷한 차이를 관찰하기 어려웠는데 이러한 차이는 간의 조직학적 소견상 AST 특히 ALP 활성치의 증가와 밀접한 관련이 있는 간세포의 괴사성 병변을 대장균 투여군이 위 천공군이나 회장 결찰군에서 보다 현저했던 점으로 미루어 간세포의 직접적인 손상 정도와 밀접한 관련이 있으리라 사료되나 비특이적 반응성 간염의 유발방법과도 결부시켜 검토되어야 할 것 같다.

망내계 주요 장기인 비장을 적출하여 망내계 기능을 저하시킨 비장 적출군의 비특이적 반응성 간염의 소견을 보면 간 기능 검사상 대조군이나 Mc 투여군 그리고 비장 적출후 Mc 투여군에 비해 ALP의 활성은 증가하나 AST의 활성은 Mc 투여에 의한 망내계 항진군보다는 증가되는 경향이나 대조군보다는 오히려 활성의 저하가 관찰된다. 한편 간 손상의 직접적인 지표인 ALT 활성은 대장균 투여군에서 현저한 활성의 증가가 관찰되었고 위 천공군이나 회장 결찰군은 대조군과 유사한 활성치를 보이는데 이와 같은 성적은 여러가지 각도로 검토될 수 있을 것 같다. 비장 적출군에서 AST 활성이 대조군보다 오히려 낮게 관찰된 것은 AST 효소의 다양한 조직적 분포양상^{57,58}으로 미루어 비특이적 반응성 간염의 유발방법에 의해 초래될 수 있는 손상된 비장조직으로부터 AST 유리의 차단과 함께 비장 적출 수술조작으로 인한 이차적인 경미한 복강내 망내계 세포나 정상세포의 증식이 비특이적 반응성 간염 유발방법에 따른 이차적인 복강내 장기의 퇴행성 병변을 경감시킴에 기인되었을 가능성도 고려될 수 있는데⁶² 이러한 가능성은 본 실험의 조직학적 검색상 비장 적출군에서 간내 정상세포 증식이 대조군보다 현저했던 점이나 간세포 괴사가 대조군과 유사하였거나 오히려 경미했던 점으로 뒷받침된다 하겠다. 그러나 ALT 활성이 비장 적출군에서 다른 유발군에서 보다 대장균 투여군에서 대조군보다 현저히 증가된 점은 복강내 세균성 병변이나 문맥내 균혈증에 의한 비특이적 반응성 간염 형성에 있어서는 이차적인 경미한 복강내 망내계 세포나 정상세포의 증식보다는 일차적인 비장의 망내계 세포기능이 더욱 크게 작용할 가능성을 시사해 주었다. 한편 ALP 활성은 전술한 바와 같이 비장 적출군에서 다른 실험군보다는 유의한 활성의 증가가 관찰되는데 이에 대한 병태 생리학적 의의는 차후 규명되어야 할 과제이다.

Mc를 투여하여 망내계 기능을 항진시킨 백서에 있어서 실험적으로 유발시킨 비특이적 반응성 간염의 기능을

보면 대장균 투여군에서는 간기능 검사상 간기능 손상이 대조군이나 비장 적출군 등에 비하여 현저히 경감됨을 보이며 위 천공군에서도 유사한 경감 효과를 보인다. 그러나 회장 결찰군에 있어서는 망내계 기능을 항진시킨 Mc가 조직학적 검사상 간세포 괴사는 대조군과 유사하나 ALT 활성은 현저히 증가되어 장내 혈액순환 부전이 주가 되는¹¹⁻¹⁹⁾ 회장 결찰에 의한 비특이적 반응성 간염 형성은 Mc투여가 오히려 촉진 또는 악화시키는데 비하여 복강내 세균성 감염이나 위 천공시 수반되는 화학적 및 세균성 복막염에 의한 비특이적 반응성 간염 형성은 Mc투여가 저하 또는 억제시킴을 보여준다. 복강내 세균성 감염이나 전신적인 균혈증상태에서 비특이적 반응성 간염의 병변중 주가 되는 것은 세균에 의한 직접적인 간세포 침식²⁻⁷⁾이나 균독소에 의한 간세포 손상이다²⁸⁻³⁰⁾ 간내 정상세포나 비장 복강내 망내계 세포가 패혈증이나 균혈증 상태에서 균을 탐식하여 청소함은 주지의 사실이고^{31,32)} 정상세포는 장내 내독소(endotoxin)의 대사나 해독과 밀접한 관련이 있다³⁶⁾. 따라서 본 실험의 대장균 투여군이나 위 천공군에서 사전 Mc투여가 비특이적 반응성 간염 병변을 경감시켰음은 Mc투여로 인한 망내계 세포 기능 항진에 연유되었으리라 사료된다. Mc투여군에서 회장 결찰시 비특이적인 반응성 간염의 형성이 오히려 악화 또는 촉진되었던 점은 Popper를 비롯한 여러 학자들¹¹⁻¹⁹⁾이 비특이적 반응성 간염 형성 기전에 있어 주장하고 있는 간내 미세 순환부전과 연관시켜 볼 때 Mc투여에 의한 간 동양혈관강내 정상세포의 증대 및 증식 그리고 회장 결찰로 인한 문맥 순환량의 상대적 부족 등이 병합되어 나타난 결과라 유추되나 비장 적출후 Mc를 투여한 실험군에서 간세포 괴사가 경미하고 ALT 활성이 억제된 점으로 미루어 이 역시 추후 검토해 보아야 할 과제이다.

한편 간기능 검사 성적과 조직학적 소견이 반드시 일치하지 않음은 주지의 사실로서 본 실험에서 AST, ALT, ALP 등의 검사 성적과 조직학적 소견이 부분적이거나 차이가 있음은 이와 같은 불일치적 측면에서 검토되어야 할 것 같다.

본 실험에서 유발한 비특이적 반응성 간염의 전자현미경적 소견을 총괄해 보면 정상세포의 비대와 증창, Disse강은 좁혀져 있으며 일부 Microvilli는 평탄화를 보이고 동양혈관강내에 백혈구가 관찰되었다. 간세포는 지방 변화 및 당원 과립감소와 다양한 크기의 수포 형성이 보여

여러 학자^{63,67)}에 의해서 보고되고 있는 대독소 투여후 간세포에서 볼 수 있는 미세구조의 변화와 유사하였다.

한편 각 실험군간에 있어서는 미세구조적 차이를 보면 Mc투여군은 다른 실험군에 비하여 정상세포의 비대가 현저하고 세포질내 탐식된 Mc등이 Phagolysosome 형태로 관찰되었으며 Mc투여 백서의 대장균 투여군에서는 다른 실험군보다 동양혈관강이나 간세포내에서 염색성 세포 침윤이나 간세포 변성이 다소 경미하여 미세구조적 관찰에서도 대장균에 의한 비특이적 반응성 간염을 Mc투여군에 의해 억제됨을 확인하여 주는데 이 외에는 각 실험군간에 별다른 차이를 관찰하기 어려웠다.

이상의 성적과 고찰을 총괄하면 비특이적 반응성 간염의 병변정도는 유발방법에 따라 차이가 있으며 비장 적출에 의한 부분적인 망내계 기능의 저하는 비특이적 반응성 간염의 병변을 경감시키지 못하며, Mc투여에 의한 망내계 기능 항진은 대장균이나 위천공등의 세균성 및 화학적 복막염에 의한 비특이적 반응성 간염의 병변을 저하시키나 순환부전이 주가 되는 회장 결찰군에서는 오히려 병변을 악화시킴을 알 수 있었다.

결 론

Mc투여가 비장 적출로 유발시킨 망내계 기능 변조가 복강내 대장균 투여, 위 천공, 회장 결찰 등으로 유발시킨 비특이적 반응성 간염의 진전에 미치는 영향을 검토하고자 백서에서 간 기능 검사와 광학 및 전자현미경적 검사를 시행하여 다음과 같이 결론을 얻었다.

비특이적 반응성 간염의 병변 정도는 유발방법에 따라 차이가 있고 비장 적출에 의한 부분적인 망내계 기능의 저하는 비특이적 반응성 간염의 병변을 경감시키지 못하나, Mc투여에 의한 망내계 기능 항진은 대장균 투여나 위 천공 등의 세균성 및 화학적 복막염에 의한 비특이적 반응성 간염의 병변을 저하시키며 순환부전이 주가 되는 회장 결찰군에서는 오히려 병변을 악화시킴을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Scheure PJ: *Nonspecific reactive changes, Liver biopsy interpretation 3rd ed., Bailliere Tindall, London, 1980, pp. 203-4*
- 2) Michel SL, Lipsky R, Morgenstern L: *Routine liver*

- biopsy in upper abdominal surgery. Arch Surg* 112: 959, 1977
- 3) Royle GT, Wettlewell MGW: *Liver function tests in surgical infection and malnutrition. Ann Surg* 192: 192, 1980
 - 4) Neale G, Caughey DE, Mollin DL: *Effects of intrahepatic and extrahepatic infection on liver function. Br Med J* 1:382, 1966
 - 5) Woodward TE, Smadel JE: *Management of typhoid fever and its complications. Ann Int Med* 60:144, 1964
 - 6) Fahrlander H, Huber F, Gloor F: *Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections. Gastroenterol* 47:590, 1964
 - 7) Miller DF, Irvine RW: *Jaundice in acute appendicitis. Lancet* 1:321, 1969
 - 8) Eley A, Hargreaves T, Lambert HP: *Jaundice in severe infections. Br Med J* 2:75, 1965
 - 9) Vermillion SE, Gregg JA, Baggenstoss AH: *Jaundice associated with bacteremia. Arch Int Med* 124: 611, 1969
 - 10) Scher KS, Wroczynski F, Coil JA: *The effect of splenectomy on Gram-negative bacteremia. J Trauma* 22:407, 1982
 - 11) Nasrallah SM, Nassar VH: *Enteric fever. A clinicopathologic study of 104 cases. Am J Gastroenterol* 69:63, 1978
 - 12) Ayham A, Gokot A, Karacadag S: *The liver in typhoid fever. Am J Gastroenterol* 59:141, 1973
 - 13) Dordal E, Glagov S, Kirsner JB: *Hepatic lesions in chronic inflammatory bowel disease. Gastroenterol* 52:239, 1968
 - 14) Palmer WL, Kirsner JB, Fuentes SS: *Diseases of the liver in chronic ulcerative colitis. Am J Med* 36:836, 1964
 - 15) Mistilis SP, Skyring AP, Goulston SJ: *Pericholangitis and ulcerative colitis. Ann Int Med* 63:17, 1965
 - 16) Brooke BN, Slaney G: *Portal bacteremia in ulcerative colitis. Lancet* 1:1206, 1958
 - 17) Eade MN, Cooke WT, Brooke BN: *Liver disease in ulcerative colitis. Ann Int Med* 72:489, 1970
 - 18) Dutt MK, Davies Dr, Grace RH: *Sampling variability of liver biopsy in inflammatory bowel disease. Arch Pathol Lab Med* 107:451, 1983
 - 19) Eade MN, Cooke WT, Erooke BN: *Liver disease in Crohn's disease. Ann Int Med* 74:518, 1971
 - 20) Harville D, Summers HJ: *Surgery in acute hepatitis. JAMA* 184:27, 1963
 - 21) Clarke RS, Daggart Jr, Lavery T: *Changes in liver function after different types of surgery. Br J Anaesth* 48:119, 1976
 - 22) Willmore DW, Goodwin CW, Aulick LH, Powanda MC: *Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. Ann Surg* 192:491, 1980
 - 23) From P: *Bacteriologic study of human liver. Gastroenterol* 31:33, 1956
 - 24) Weil MH, Spink WW: *The shock syndrome associated with bacteremia due to Gram-negative bacillia. Arch Int Med* 101:184, 1958
 - 25) Rangel MD, Stevens GH, Cooper R, fonkalsrud EW: *The hepatic response to endotoxin shock: Hemodynamic and enzymatic observations. J Surg Res* 10:181, 1970
 - 26) Nicholar GG, Mela LM, Miller LD: *Early alterations in mitochondrial membrane transport during endotoxemia. J Surg Res* 16:375, 1974
 - 27) Mcdougal WS, Heimburger S, Wilmore DW, Pruitt BA: *The effect of exogenous substrate on hepatic metabolism and membrane transport during endotoxemia. Surgery* 84:55, 1978
 - 28) Wise HM, Knecht AT, Pence D, Ondash BS: *Observations of the function of the liver in experimental traumatic shock. Surgery* 45:274, 1959
 - 29) Imamura M, Clowes GHA: *Hepatic blood flow and oxygen consumption in starvation, sepsis and septic shock. Surg. Gyn. Obst.* 141:27, 1975
 - 30) Nunes G, Blaisdell W, Margaretten W: *Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. Arch Surg*, 100:546, 1970
 - 31) Jeffries GH: *Liver disease associated with bacterial infection. in Textbook of Medicine, Beeson PS, McDermott W, Wyngarden JB, (eds), 15th ed, Saunders, Philadelphia, 1975, p. 1656*
 - 32) Benacerraf F, Sevesten WM: *Phagocytosis of toxic colloid. in The liver, Rouiller CH, Academic press, New York, Vol. 2 p. 56, 1963*
 - 33) 최석규 : *Methylcellulose로 유발한 비성빈혈의 성과에 관한 실험적연구. 전남의대잡지* 6:301, 1969
 - 34) Blickens DA, Di Luzio NR: *The effects of methylcellulose on the reticuloendotel Soc* 1:68, 1964
 - 35) 윤강혁 : *Methylcellulose 투여백서의 망막계기능에 미치는 cortisone와 estrogen의 영향. 대한병리학회지* 11: 9, 1977
 - 36) Machado E, Lozzio BB, Royer M: *Cellular modifica-*

- tion of the reticuloendothelial system submitted to different stimulants. *J Reticuloendothol Soc* 5:297, 1968
- 37) 유주용 : *Hypersplenism* 가토 망내계 장기의 조직화학적 검색, *전남의대잡지* 6:311, 1969
- 38) Takahashi K: *Clinical studies on sequestration function of the spleen. I. Circulatory dynamics of the spleen with special reference on its role in red cell destruction. Acta Haemat Jap* 30:947, 1967
- 39) 少島瑞 齊藤武郎 : 細網内皮症, *最新醫學* 17:1054, 1962
- 40) Armstrong FS, Morgan S, Traver H: *Plasma protein II. site of degradation of degradation of serum albumin. Proc Soc Exp Biol Med* 103:592, 1960
- 41) 刈米重夫, 三宅健夫 : 骨髓網内系 特た鐵大謝そ中心として, *日網會誌* 5:56, 1965
- 42) 和田正久, 王子亘田 : 糖尿病の 大謝異常, *最新醫學* 17:1054, 1962
- 43) Henry RS, Chiamori N, Golub OJ, Berkman S: *Revised spectro-photometric methods for the determination of glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. Am J Clin Pathol* 34:381, 1960
- 44) Herrera L: *Chemical principles of the procedure. J Lab Clin Med* 52:34, 1958
- 45) Reed AH, Henry RJ, Mason WB: *Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin Chem* 17:275, 1971
- 46) Bowers GN Jr, McComb RB: *Alkaline phosphatase and Manual procedure. Clin Chem* 17:275, 1971
- 47) Millonig GA: *Further observations on a phosphate buffer for osmium solutions in fixation. in Electron Microscopy Proc. 5th Int. Congr. Electron Microscopy. Academic Press New York* 2:8, 1962
- 48) Reynold ES: *The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol* 17:208, 1963
- 49) Akazaki K: *Looking back upon the RES research. Recent Adv RES* 14:1, 1974
- 50) Van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Spector WG, Langevoort HL: *The mononuclear phagocytic system: A new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. Bull Sld Hlth Org* 46:845, 1972
- 51) William PL, Warwick R: *The connective tissue in Gray's anatomy Saunders Philadelphia* 36th ed, 1980, p45
- 52) Scheuer PJ: *Liver biopsy interpretation 3rd ed, Bailliere Tindall London* 1980, p211
- 53) Haward JG: *Activation of the reticuloendothelial cells of the mouse liver by bacterial lipopolysaccharide. J Path Bacteriol* 78:465, 1959
- 54) Thorbeck GJ, Old LJ, Benacerraf B, Clarke Da: *A histochemical study of acid and alkaline phosphatase in mouse livers during various condition modifying activity of the reticuloendothelial system. J Histochem Cytochem* 9:392, 1961
- 55) Munthe-Kass AC: *Phagocytosis in rat Kupffer cells in vitro. Exp Cell Res* 99:319, 1976
- 56) Wisse E: *On the fine structure of function of rat liver kupffer cells in Reticuloendothelial system, Carr I Daems WT, eds, plenum press, New York* 1:379, 1980
- 57) Zimmerman HJ, Henry JB: *Clinical enzymology in Clinical Diagnosis and Management, Todd JC, Sanford AH, and Davidsohn I, eds 17th ed, Saunders Philadelphia* 1984, p258
- 58) Bauer JD: *Enzymology in Clinical Laboratory Methods. 9th ed, Mosby St Louis* 1982, p582
- 59) Mauck JC, Davis JE: *Clinical enzymology in Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis Sonnenwirth AC Jarott L, 8th ed, 1980, p316*
- 60) Bauer JD: *Enzymology in Clinical Methods 9th ed, Mosby St Louis* 1982, p582
- 61) Nelson DA, Morris MW: *Basic methodology in Clinical Diagnosis and Management Todd JC Sanford AH and Davidsohn I, 17th ed, Saunders Philadelphia* 1984, p260
- 62) Jones EA Summerfield JA: *Kupffer cells in Liver Biology and Pathobiology Arias IM, Popper H, Schachter D, Schafritz DA, ed, Raven Press New York* 1982, p509
- 63) Boler RK, Bibighaus AJ: *Ultrastructural alterations of dog livers during endotoxin shock. Lab Invest* 17:537, 1967
- 64) Leug E, Slusser RJ, Rubin BH: *Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse: Electron microscopy. Am J Path* 57:477, 1967
- 65) Rangel DM, Byfielk JE, Fonkalsrud EW: *Hepatic ultrastructural response to endotoxin shock. Surgery* 68:503, 1970
- 66) Hoffmann EO, Trejo RA: *Ultrastructural changes in the liver of baboons following lead and endotoxin administration. Lab Invest* 30:311, 1974
- 67) Holden WD, Depalma RG, Drucker WR, mackalen A: *Ultrastructural changes in hormorrhagic shock:*

Electron microscopic study of liver, kidney, and striated muscle cells in rats. Ann Surg 162:517, 1965

— Abstract —

Effects of the Reticuloendothelial System on the Formation of Nonspecific Reactive Hepatitis in Rats

Chae Hong Suh, M.D. and Ho Jong Chun, M.D.

*Department of Pathology, Chosun University,
College of Medicine, Kwangju, Korea*

This study was designed to evaluate the effects of altered reticuloendothelial function on the formation of nonspecific reactive hepatitis in rats.

Increased activity of reticuloendothelial system was evoked by methylcellulose treatment (20 mg/100 g). Partial depression of reticuloendothelial system was induced by splenectomy.

Experimental nonspecific reactive hepatitis was made by *Escherichia coli* treatment, artificial stomach perforation and ileum ligation, respectively.

The nonspecific reactive hepatitis thus made evaluated by liver function tests such as AST ALT and alkaline phosphatase.

Histological and electron microscopical observation were also done.

The results obtained were as follows:

1. Functional and histological changes of nonspecific reactive hepatitis deferred with the design employed.
2. Partial reduction of reticuloendothelial activity by splenectomy didn't influence the severity of nonspecific reactive hepatitis.
3. Increase of reticuloendothelial activity by methylcellulose treatments reduced the severity of nonspecific reactive hepatitis lesion developed by *E. coli* treatment and stomach perforation, both functionally and morphologically.
4. Changes of nonspecific reactive hepatitis by ileum ligations, however, were aggravated by increased reticuloendothelial activity.

These results showed the diverse effect of altered reticuloendothelial function on the degree of nonspecific reactive hepatitis according to the employed experimental designs.

LEGEND FOR FIGURES

- Fig. 1.** Dark-stained vacuoles in hepatocytes and inflammatory cells in sinusoidal space were shown. *E. coli*, control, Epon-toluidine blue $\times 1,000$
- Fig. 2.** Hyperplasia of MC-laden Kupffer cells was clearly shown. *E. coli*, MC treated, epon-toluidine blue $\times 1,000$
- Fig. 3.** Foci of spotty necrosis were a prominent feature in left upper and right lower quadrant. Stomach perforation, control, H&E, $\times 200$
- Fig. 4.** Mild degree of fatty changes, Kupffer cell hyperplasia and sinusoidal inflammatory cells were noted. Stomach perforation, control, epon-toluidine blue $\times 1,000$
- Fig. 5.** Moderate degree of fatty changes and periportal inflammatory cell infiltration were evident. Ileum ligation, MC splenectomy, H&E, $\times 200$
- Fig. 6.** Mild to moderate degree of fatty changes and Kupffer cell hypertrophy were shown. Ileum ligation, control, epon-toluidine blue $\times 1,000$
- Fig. 7.** An electron micrograph showing the fat droplets (Li), mitochondrial (M) swelling, various sized vesicle formation and reduction of glycogen particles (Gl) in hepatocytes. Ileum ligation, control, uranyl acetate & lead citrate $\times 8,800$
- Fig. 8.** An electron micrograph showing the irregularity of nuclear (N) membrane, nuclear swelling, and increased number of peroxisomes (per), and Kupffer cells (Kc). Stomach perforation, control, uranyl acetate & lead citrate $\times 6,200$
- Fig. 9.** An electron micrograph showing focal flattening of microvilli and narrowing of disse space (ds). Stomach perforation, control, uranyl acetate & lead citrate $\times 8,800$
- Fig. 10.** An electron micrograph showing a Kupffer cell phagocytosed *E. coli* and slight swelling of an endothelial cell (En). *E. coli*, control, uranyl acetate & lead citrate $\times 8,800$

Fig. 11. An electron micrograph showing increased number of phagolysosome (Pg) and cell debris (Cd) in a Kupffer cell (Kc). *E. coli*, MC splenectomy, uranyl acetate & lead citrate $\times 8,800$

Fig. 12. An electron micrograph showing amorphous aggregates of MC in a Kupffer cell (Kc). Stomach perforation, MC treated, uranyl acetate & led citrate $\times 6,200$

