

총담관 결찰에 의한 간내 담세관의 변화

경북대학교 의과대학 병리학교실¹, 치과대학 구강병리학교실² 및 포항선린병원 해부병리과³

유국선¹ · 이숙희¹ · 박희경² · 조창호³ · 채종민¹

Ultrastructural Changes of the Bile Canaliculi after Common Bile Duct Ligation

Kook Seon Yoo, M.D.¹, Suk Hee Lee, M.D.¹, Hee Kyung Park, D.D.S.²
Chang Ho Cho, M.D.³ and Jong Min Chae, M.D.¹

¹Department of Pathology, School of Medicine, ²Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Kyungpook National University, and ³Department of Pathology, Pohang Sun-Rin Presbyterian Hospital

The purpose of this study was to investigate the morphologic changes of the bile canaliculi and its associated structures of the liver induced by common bile duct ligation(CBDL) in the rat. The canalicular surface and lateral surface of the dry-fractured hepatocytes was studied with scanning electron microscopy at 1~6 weeks post ligation. The first week after CBDL, the bile canaliculi were dilated. The microvilli were increased in number and the lumens contained granular material. After 2 weeks or more, the bile canaliculi were dilated to a variable degree, and with irregularity, measuring from 1.5 to 5 μ m in diameter, and in the advanced stage, the canaliculi showed blunting and the disappearance of microvilli. Some canaliculi had sprouting side branches. At 4~6 weeks post-ligation, the lateral surface of the hepatocytes also showed some irregularity and a tortuous appearance, and numerous small sized microvillous projections were formed. The tubular structures of the proliferated SER distributed adjacent to the lateral surface of the hepatocytes, and the direct connection of a tubular structure and the cytoplasmic membrane was observed. These results suggest that the deformity and loss of microvilli of bile canaliculi reflect the disturbance of bile secretion from the hepatocytes. And prolonged obstruction of bile flow may result in bile excretion via the lateral surface of hepatocytes. (Korean J Pthol 1996; 30: 175 ~ 183)

Key Words: Rat liver, Common bile duct ligation, Scanning electron microscopy

서 론

실험적 총담관의 결찰은 폐쇄성 담즙정체를 일으켜 간의 담도계의 확장이 일어나며 결국 간내의 담즙세관에 이르기까지 확장을 일으킨다¹. 또한 간내 담즙의 저류로 담즙 경색, 간내 담관의 증식 및 혈청 빌리루빈과 담즙산의 증가가 초래된다². 그리고 장기적인 담즙 흐름의 장애는 담관계의 구조를 파괴하여 종국에 가서는 형태학적 그리고 생화학적 변화에 이어 간문맥강에 광범위한 담관 증식을 초래한다. 또 간문맥 주위에 결합 조직의 증식, 염증성 변화와 괴사 등이 동반되어^{3,4} 간내 혈액 순환의 장애⁵와 2차적인 담즙성 간경변증⁶의 발전으로 이어진다.

담관의 폐쇄가 담즙 경색과 간내 담관의 증식을 일으킨다는 것은 잘 알려져 있다. 담즙의 경색은 간내 저류된 담즙의 구성 성분의 독성에 의하여 초래되며^{7,8}, 담관의 증식성 변화도 역시 간내 저류된 담즙의 직접적인 영향 또는 정체된 담즙에 의하여 담도내의 물리적인 압력이 올라가기 때문이라고 추측되고 있다⁹. 인체의 많은 간병변의 경우와 여러 가지 간상해의 실험적 상황에서 담관의 증식이 관찰된다. 그 이유로 Slott등¹⁰은 여러 가지 실험적 조건에서 간내 담관의 증식을 관찰하여 비교한 결과 담관계내의 물리적 압력의 증가가 가장 중요하며 곧 담관계 압력의 증가가 담관 세포의 분열을 촉발시키는 것으로 결론지었다. 그리고 증식된 담관 세포는 간세포에서 담관으로의 화생¹¹⁻¹³이 아니라 주로 기존의 담관의 연속적인 연장으로 일어난다고 주장하였다. 담즙관내의 압력의 증가는 단순히 그 자체만으로 의의를 두기보다는 압력의 증가로 담즙세관 주위의 여러 가지 해부학적 구조물들의 구조적 변화가 초래될 것으로 보이며 결국 담즙의 정상적인 흐름에 역행하여 담관계 밖으로 담즙이 누출되는 것에 그 의미가 있을 것으로 추측된다. 이에 따라 담즙은 Kupffer 세포내에서도 탐식되어 보이게 되고 또 담세관의 괴사로 담즙이 관 밖으로 나온 소위 담즙호(blue lake)를 초래하기도 하여 결국 간실질 세포의 손상이 이차적으로 따라 오게 된다. 그러나 담즙 누출에 대한 명확한 기전은 아직도 잘 알려져 있지 않다.

담즙관 압력의 증가는 결국 담즙계의 시작인 간세포 사이를 주행하는 담세관에 영향을 미치는데, 이에 관한 형태학적 또는 생화학적 변화에 대하여 많은 관찰이 있어 왔으나 아직 일정한 결론에 도달

한 바는 없다. 최근에 Landmann등¹⁴은 간의 폐쇄성 담즙정체시 간세포막에서 domain specific membrane proteins의 재배치를 관찰하고, 이 물질이 담세관에서는 감소하는 반면에 간세포의 측면과 동양 혈관 쪽 세포막에서는 증가한다고 보고하였다. 따라서 담즙정체시 담세관 막구조에 변화가 있을 것으로 추측된다. 또한 간세포막의 폐쇄소대(tight junction)는 담즙과 혈류 사이에 장벽 역할을 하여 담세관에서의 담즙이 동양 혈류내로 역류되는 것을 보호하는데 총담관의 결찰에 의한 담즙정체가 일어나면 폐쇄소대에 구조적 변화가 초래되어 동양 혈류내로 담즙 누출이 일어날 것으로 추측되고 있다¹⁵⁻¹⁶. 그러나 이러한 폐쇄소대의 정확한 분자 구조적 변화는 잘 알려져 있지 않다. 최근에 Fallon등¹⁷은 총담관 결찰에서 간세포 폐쇄소대의 분자 구조적 변화의 표지로 알려진 TJ protein ZO-1 alpha +를 이용하여 간세포 폐쇄소대의 병적 손상이 초래된다는 것을 시사하였다. 그러나 총담관 결찰에 따른 담즙정체에 있어서 담즙의 정상적인 흐름에 역행하여 동양 혈류내로 누출을 일으키는 담세관 주변의 구조적 변형에 대하여 많은 의문이 남아 있다.

이에 저자들은 실험적으로 흰쥐의 총담관을 결찰하여 담즙정체를 유도하고 간내 담세관과 그 주변 구조의 삼차원적인 변화를 주사 전자현미경으로 관찰하여 담즙의 정체 및 경색, 나아가서 황달이 일어나는 기전을 알아 보고자 한다.

재료 및 방법

1) 재 료

체중 약 200 g 정도의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 일정 기간 사육한 후 건강이 양호하다고 인정되는 것을 실험에 사용하였다.

2) 방 법

12 마리의 실험 동물을 에테르로 마취시킨 후 무균적으로 개복하여 총담관을 봉합사로 결찰한 후 복벽을 봉합하였다. 그 후 1, 2, 3, 4, 5 및 6주에 각각 2마리씩 도살하여 관찰하였다.

에테르 마취하에 흉강을 열고, 처치하는 동안에 혈액 응고를 방지하기 위하여 0.3 ml의 헤파린을 심장내에 주입하였다. 그리고 흉부 대동맥을 통해 23 G 폴리테틸렌관을 삽입한 후 생리식염수를 주입하여 혈관내의 유동혈을 완전히 제거한 다음 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde를 혼합한 액을 관류하여 20 분간 고정하였다. 그 후 간조직을

채취하여 광학현미경 및 주사전자현미경 관찰에 이용하였다.

3) 표본 제작 방법

광학현미경 재료로 채취한 조직에서 일정 부위를 골라 세절한 다음 10% 포르말린에 24시간 더 고정을 하였다. 그 후 탈수와 파라핀 포매를 거쳐 hematoxylin-cosin 염색을 하여 관찰하였다.

담세관을 주사전자현미경으로 관찰하기 위하여는 재료를 $1 \times 1 \times 6 \text{ mm}^3$ 의 크기로 세절한 다음 0.5% glutaraldehyde와 0.5% para-formaldehyde의 혼합액에 24시간 더 고정하고, 인산 완충 용액에 수세한 다음 1% osmium tetroxide(OsO_4) 용액으로 2시간 동안 후고정을 하였다. 그 후 시료를 2% 탄닌산에 2시간 동안 침투시킨 후 인산 완충 용액으로 세척하고 1% OsO_4 용액에 2시간 동안 도전 염색을 한 후 Hitachi HCP-2형 임계점 건조기에서 액체 이산화탄소를 사용하여 임계점 건조를 하였다. 건조된 시료를 핀셋을 이용하여 부러뜨린 후 절단된 시료를 시료판에 부착하고 Eiko사제 VX-10A형 ion coater를 이용하여 약 8 nm의 두께로 백금을 증착한 후 가속 전압 20 kV에서 Hitachi S-800 냉전계 방사형의 주사전자현미경으로 관찰하였다.

세포내 소기관을 주사전자현미경으로 관찰하기 위하여는 재료를 $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$ 의 크기로 세절한 다음 인산 완충 용액으로 수세하고 1% OsO_4 용액에 2시간 동안 후고정 하였다. 그 후 다시 인산 완

충 용액에 수세한 다음 25% 및 50% dimethyl sulfoxide 용액에 각각 30 분간 침투시킨 후 액체 질소를 이용하여 동결 할당하였다. 할당된 조직을 50% dimethyl sulfoxide 용액에서 녹인 후 인산 완충 용액으로 수세하고 1% OsO_4 용액에 2시간 동안 침투시킨 후 0.1% OsO_4 용액으로 20°C에서 2~5일간 소화(maceration)시켰다¹⁸. 그 후 시료를 2% 탄닌산에 2시간 동안 침투시킨 다음 인산 완충 용액으로 세척하고 1% OsO_4 용액에 2시간 동안 도전 염색하여 Hitachi HCP-2형 임계점 건조기에서 액체 이산화탄소를 사용하여 임계점 건조를 하였다. 건조된 시료를 시료판에 부착한 후 Eiko사제 VX-10A형 ion coater를 이용하여 약 3 nm의 두께로 백금을 증착한 후 가속 전압 20 kV에서 Hitachi S-800 냉전계 방사형의 주사전자현미경으로 관찰하였다.

성 적

1. 광학현미경 소견

실험군 1주부터 중심 정맥 주변 간세포의 세포질, Kupffer 세포 및 간세포 사이의 담세관내에는 갈색의 색소가 침착 되어 나타났으며, 시간의 경과에 따라 점차 심한 양상이었다. 총담관 결찰 2주 후부터 간세포에 경도의 종창이 일어나 간세포 삭들이 다소 불규칙하여졌다. 간 문맥강은 넓어졌으며 문맥강 내에는 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 총담관 결찰 3주 후부터 담즙의 정체가 심하여 간 소엽사이 담

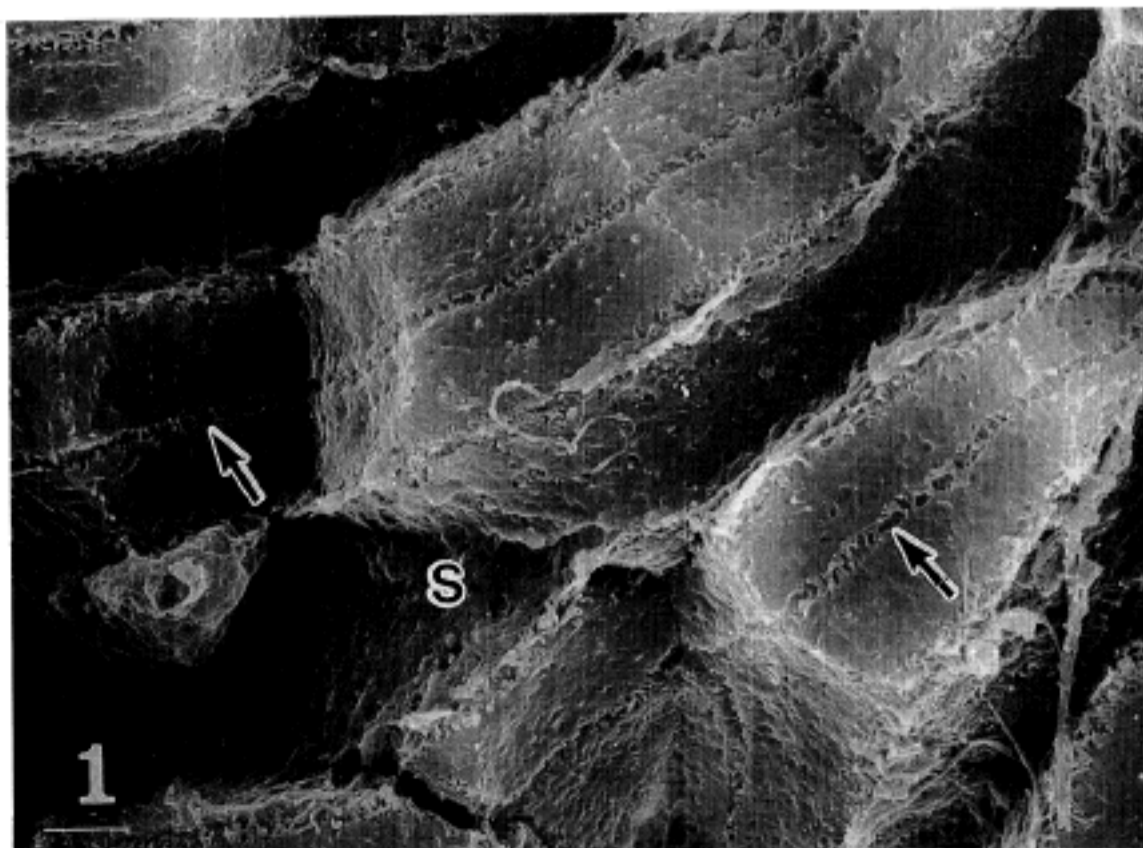


Fig. 1. The scanning electron micrograph(SEM) of the bile canaliculi from the control rat livers. The networks of the hemi-canalliculi(arrows) as grooves in hepatocyte surface. Numerous regular arranged microvilli are present within the lumen. The lateral surface of hepatocyte shows smooth and flat appearance. Note also the sinusoids(S) with the thin sinusoidal lining cells. $\times 3,000$.

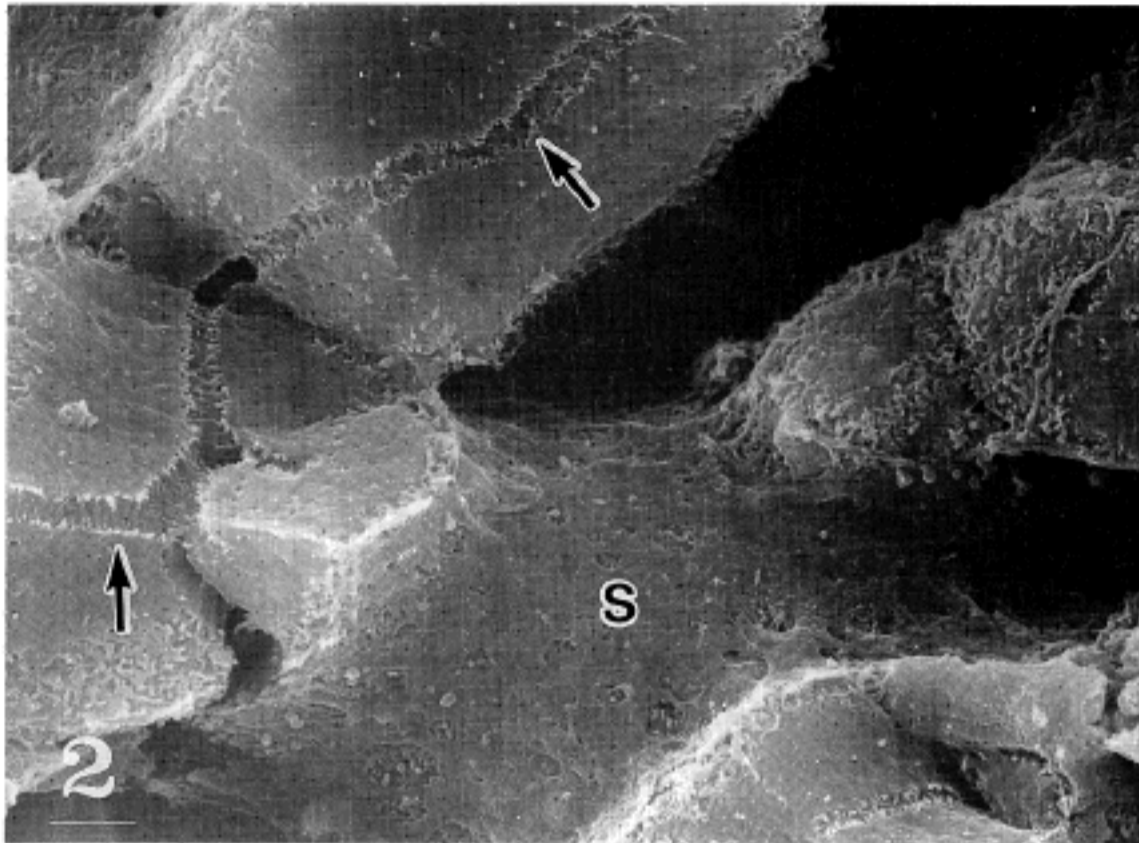


Fig. 2. The SEM from the rat livers 1 week after ligation of the common bile duct (CBDL). The canaliculi(arrow) are moderately dilated with numerous normal-appearing microvilli. The liver cell cords are somewhat disarranged. The lateral surface of hepatocytes have small sized microvillous projections. S: Sinusoids. $\times 3,000$.

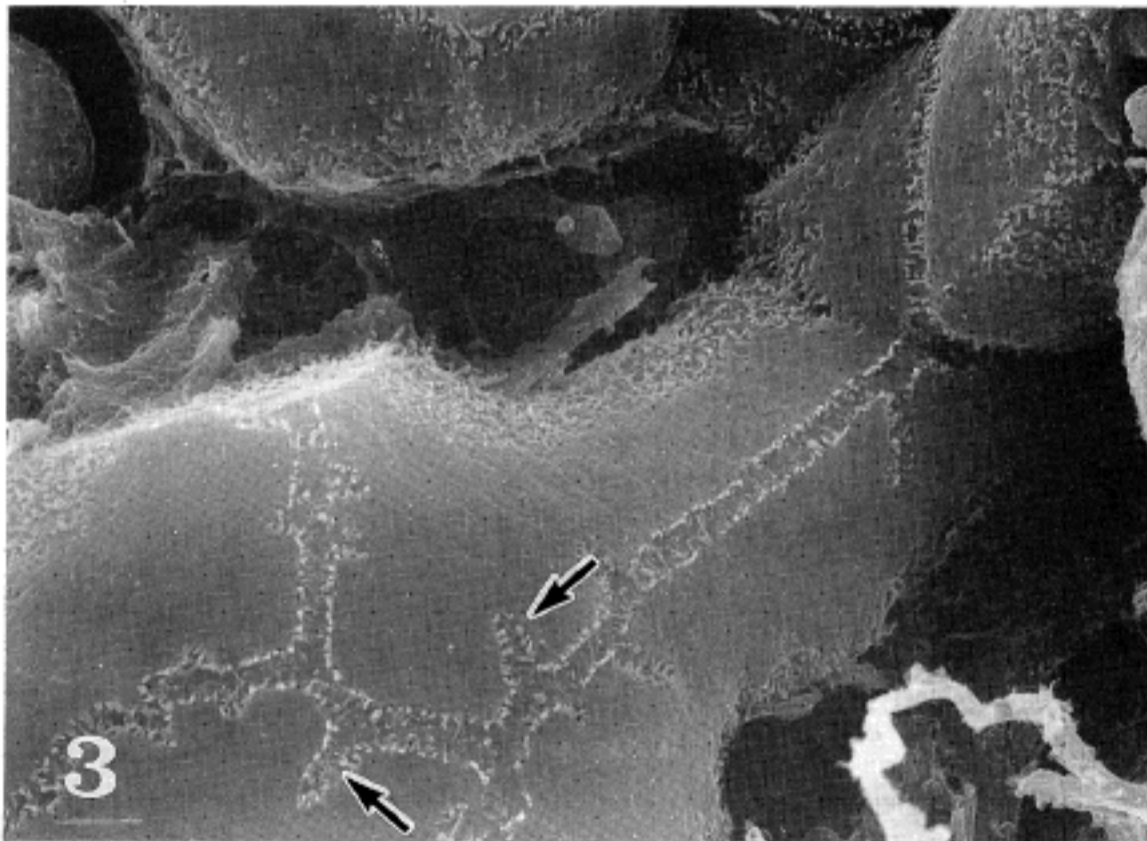


Fig. 3. The SEM of the bile canaliculi from the rat livers 2 weeks after CBDL. The canaliculi were markedly dilated, with irregular margin. Several sprouting side branches(arrow) of the canaliculus are formed in the lateral surface of the ballooned hepatocytes. $\times 3,000$.

관이 담즙으로 채워진 소견을 자주 볼 수 있었으며, 때때로 담즙의 경색이 일어나 담즙호를 형성하였고 그 주변의 간세포는 괴사되었으며 염증세포의 침윤도 동반되어 있었다. 간세포삭은 매우 불규칙하였으며 곳곳에서 간세포의 퇴행성 변화가 자주 관찰되었다. Kupffer 세포는 비대하였고 세포질내에는 갈색의 색소를 많이 탐식하고 있었다. 동양 혈관의 내경

은 좁아져 있었다. 문맥강내의 결합 조직이 증가되었으며 담관의 증식도 일어나 있었다. 총담관 결찰 5주와 6주 후에는 간세포의 괴사가 많이 관찰되었으며 소엽사이 결합 조직의 증가로 결절성 변화도 초래되어 있었다.

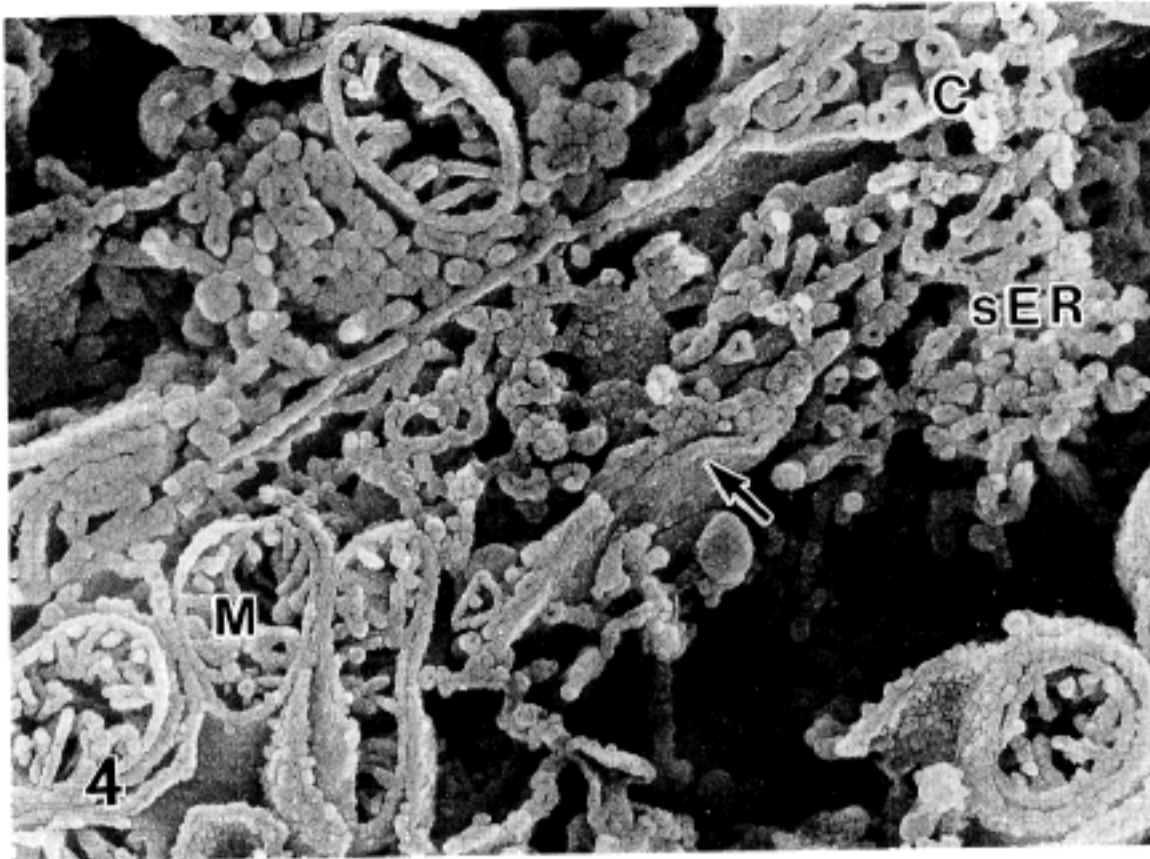


Fig. 4. The SEM of the intracellular structures of the hepatocytes from the rat livers 2 weeks after CBDL. Smooth endoplasmic reticulum(sER) are proliferated. A portion of rough endoplasmic reticulum(arrow) is observed. C: Bile canaliculus, M: Mitochondria. $\times 17,000$.

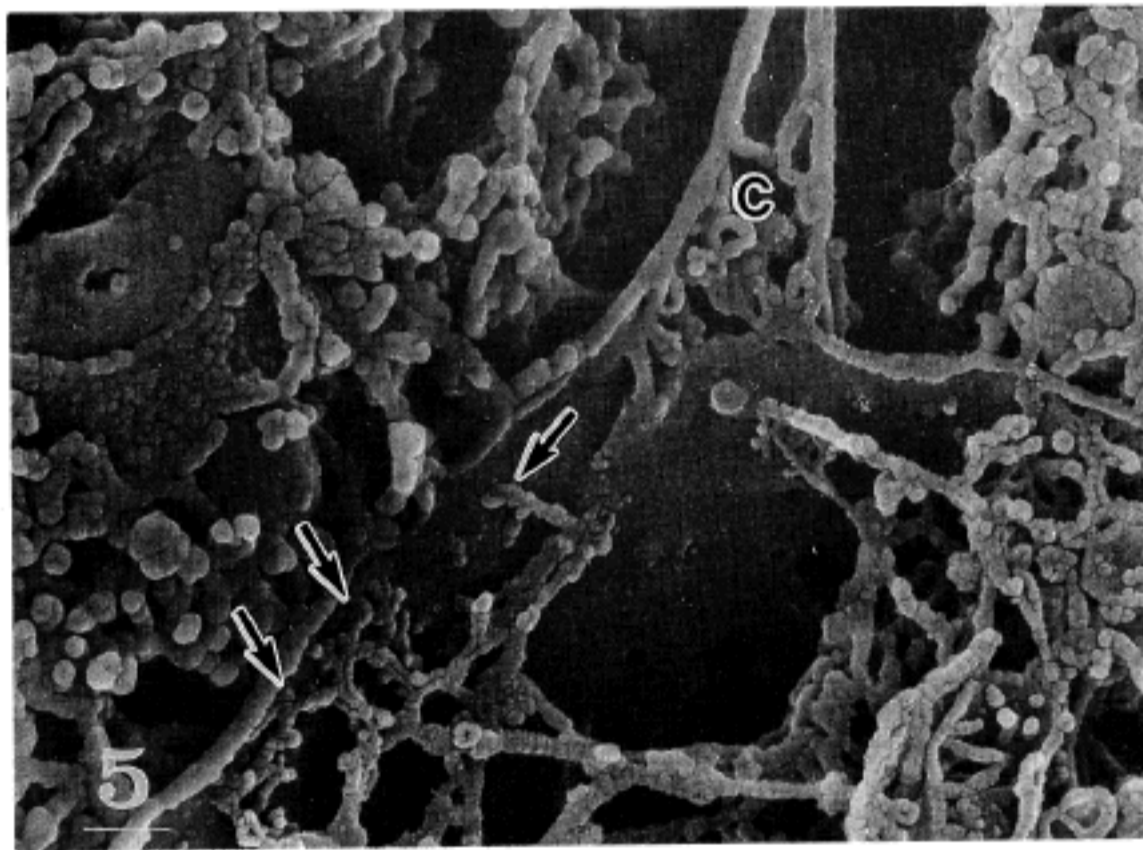


Fig. 5. The pericanalicular portions of the intracellular structures of the hepatocytes from the rat livers 2 weeks after CBDL. The bile canaliculus(C) is observed as a space between two adjacent hepatocytes. The tubular structures distributed adjacent to the lateral surface of the hepatocytes, and the direct connection of a tubular structure and the cytoplasmic membrane, is observed (arrows). $\times 30,000$.

2. 주사전자현미경 소견

대조군의 간조직을 건조 절단한 시료에서 간세포 표면의 담세관이 잘 노출되었으며 간세포삭은 규칙적 배열을 보였다. 간세포삭 사이의 동양 혈관도 역시 일정한 크기로 주행하고 있었다. 동양 혈관의 벽은 내피세포로 덮혀 있었다. Disse강 내에는 내용물이 없었다. 간세포 측면의 중앙에 주행하는 담세관

의 직경은 $1\sim 2\ \mu\text{m}$ 정도로 규칙적이었으며 간세포막으로 부터 많은 미세융모가 나와 담세관 강내에 규칙적으로 뻗어 있었다. 이들 미세융모의 직경은 약 $50\sim 90\ \text{nm}$ 였고 길이는 $0.5\sim 1\ \mu\text{m}$ 정도였다. 담세관 주위가 이웃 간세포와 연결한 면은 비교적 평편하였으며 폐쇄소대가 부착되었던 흔적이 관찰되었다. 폐쇄소대가 부착되었던 표면은 약간 거친 양상이었다. 폐쇄소대 외곽의 간세포 표면에서는 약간

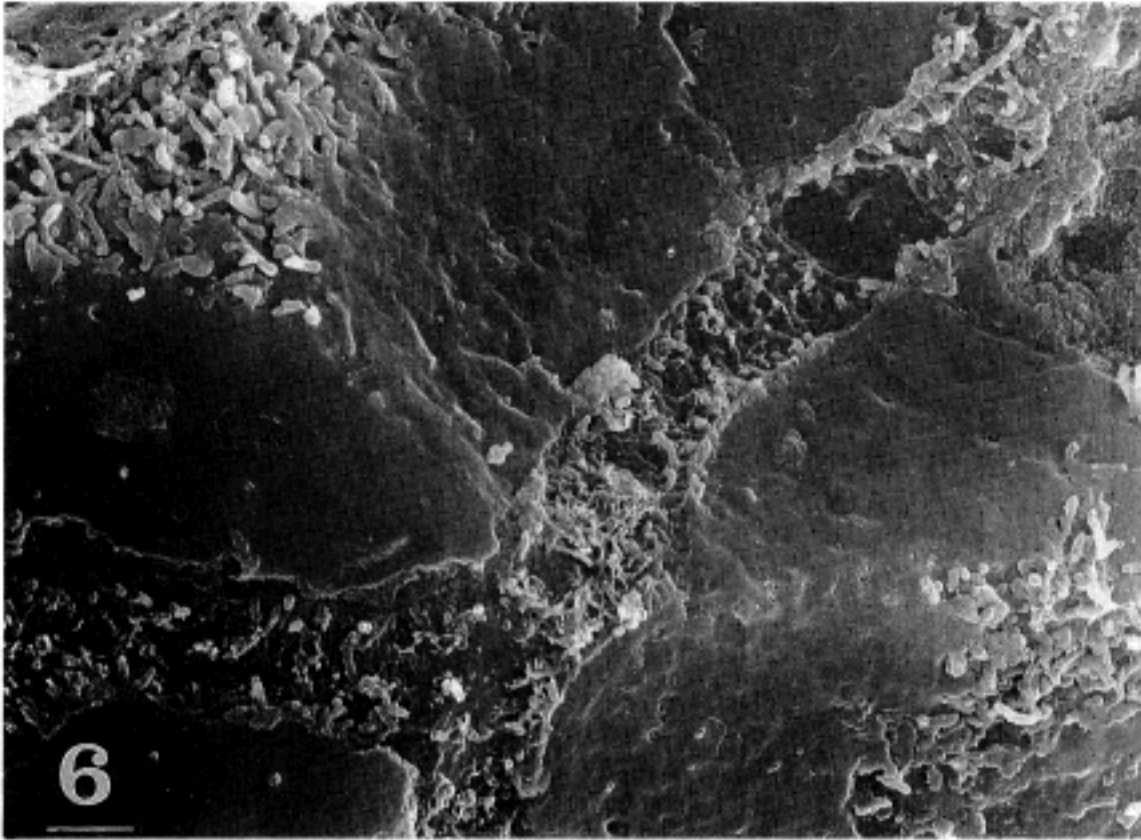


Fig. 6. The SEM of the bile canaliculi from the rat livers 3 weeks after CBDL. The bile canaliculus is markedly dilated and shows disappearance of microvilli. The lumen contains irregular particular materials. $\times 7,000$.

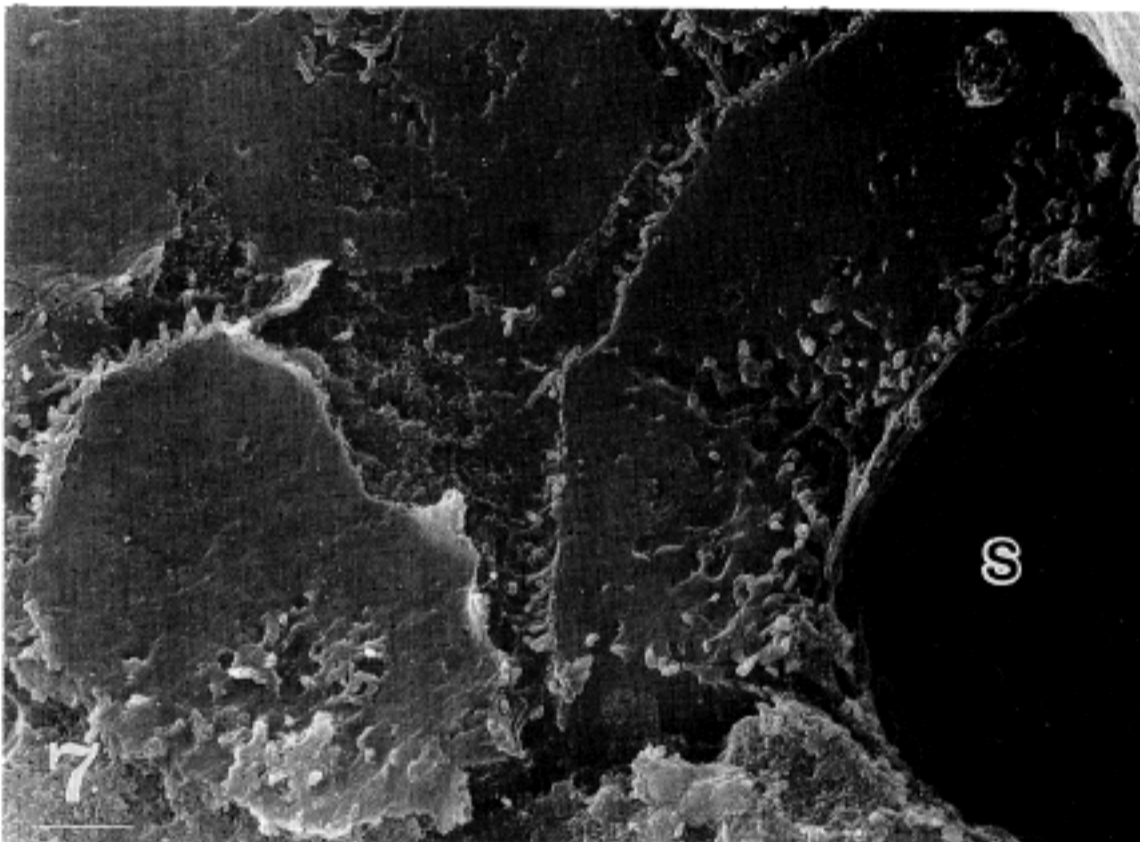


Fig. 7. The SEM of the bile canaliculi from the rat livers 4 weeks after CBDL. The canaliculus is dilated of variable degree, and with irregularity. S: Sinusoid. $\times 6,000$.

의 함몰된 부분과 작은 돌기가 소수 관찰되었다(Fig. 1). 동양 혈관 쪽 간세포 표면에는 미세융모가 더욱 더 발달하여 길게 돌출되어 있었다. 간세포질 내에는 소관이 잘 발달되어 있었고 담세관과 간세포 측면의 세포막 쪽에는 많은 sER이 발달되어 밀착되어 있었다. 세포질내의 Golgi체 및 리소솜 등은 뚜렷하지 않았다. 그러나 총담관을 결찰한 1주 후에는 담세관이 전반적으로 확장되어 있었으며 직경이 대략

2~3 μm 정도였다. 담세관의 가장자리는 규칙적이었고 담세관의 벽인 간세포막에도 별다른 이상이 없었다. 담세관내 미세융모의 숫적 감소는 없었으나 전반적인 담세관의 팽창으로 밀도는 떨어져 있었다. 간세포 측면의 세포막도 비교적 편평하였다(Fig. 2). 동양 혈관 쪽의 세포막에는 미세융모의 발달이 보다 현저하여졌다. 간세포삭이 다소 불규칙하였고 동양 혈관의 주행도 역시 불규칙하였다. Kupffer 세포

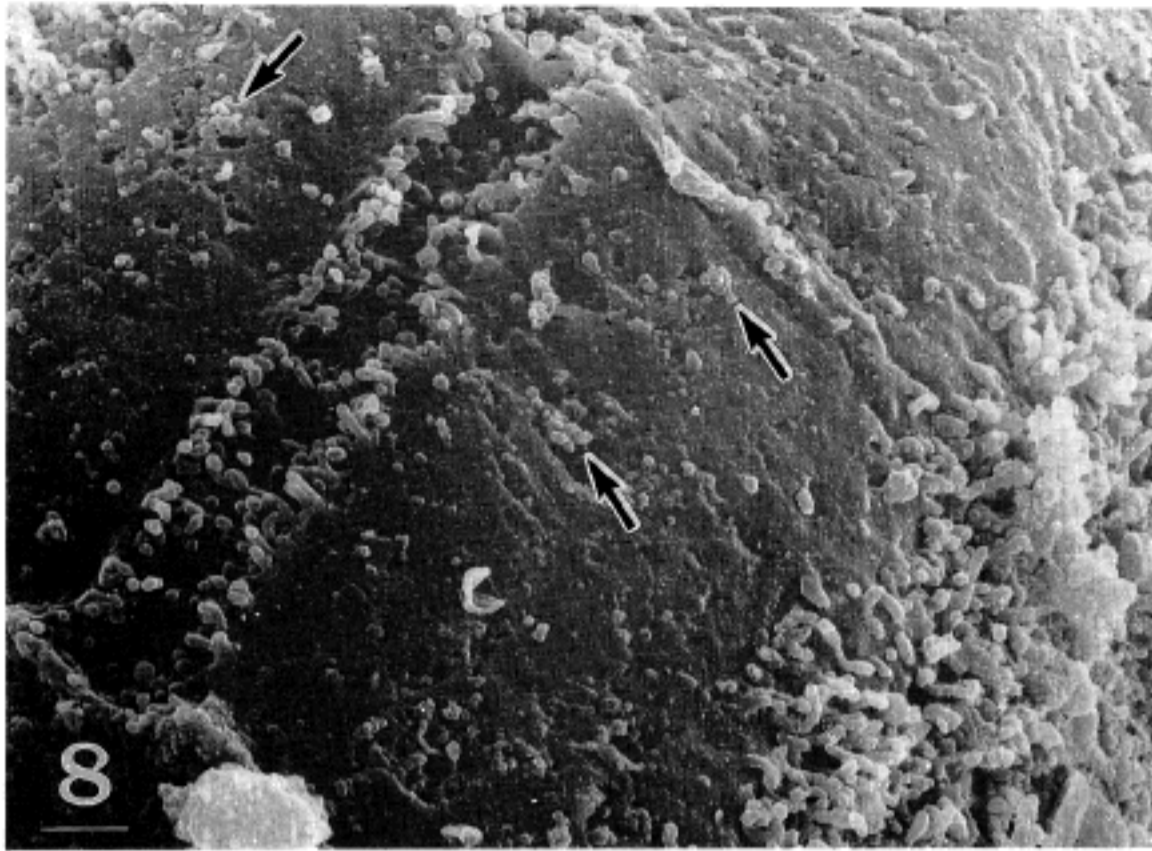


Fig. 8. The SEM of the rat livers 5 weeks after CBDL. The lateral surface of the hepatocyte shows irregularity and tortuous appearance, and numerous small microvillous projections are formed (arrows). $\times 8,000$.

는 비대되고 세포막의 돌기도 많이 발달하여 있었다. 간세포의 세포질내 소기관은 변형이 심하지 않았으나 지방방울이 조금씩 관찰되었고 sER의 팽창과 rER이 발달되어 있었다. 담세관 주위에는 리소솜의 공포가 관찰되었다. 총담관 결찰 2주 후에는 간세포의 크기가 다양하여 간세포삭의 배열이 매우 불규칙하였다. 담세관은 더욱 팽창되었고 심한 팽창으로 인하여 곳곳에 넓은 공간이 관찰되었다. 담세관의 주행 방향은 꾸불꾸불하였고 담세관이 간세포 측면에서 동양 혈관 쪽으로 여러 갈래의 가지를 뻗고 있는 모습도 발견되었다(Fig. 3). 미세용모는 변형되어 비교적 가늘고 긴 미세용모와 길이가 짧은 것들이 섞여 있었다. 동양 혈관도 불규칙적으로 팽창되어 있었다. 동양 혈관 쪽의 미세용모는 더욱 많이 발달하여 있었고 측면 쪽으로 미세용모의 발달이 확산되었다. 세포질내 소기관의 변형도 심하였으며 지방방울도 증가하였다. 미토콘드리아의 수는 감소되었으며, rER 및 sER이 발달하여 전세포질내에 충만되어 있었다. 발달된 sER은 작은 파리 모양으로 팽창되어 있었다(Fig. 4). sER의 맥관 구조물이 간세포 측면의 세포막에 연결되어 있었다. 간세포 측면의 세포막에 미세용모가 부분적으로 발달하여 있었다(Fig. 5). 담세관 주위에는 리소솜의 공포가 많이 관찰되었고 Golgi 체의 팽창도 관찰되었다. 총담관 결찰 3주 후에는 담세관의 팽창은 매우 심하였고 가장자리가 매우 불규칙하였다. 담세관내에는 작은 과립상 물질들이 들어 있었다. 미세용모는 많

이 감소하였으며 남아 있는 미세용모는 길이가 매우 짧고 변형도 심하였다(Fig. 6). 시간이 경과함에 따라 미세용모의 변형은 더욱 심하여 총담관 결찰 5 및 6주에는 담세관의 팽창이 다양하여져 직경 3~5 μm 의 크고 작은 공간을 형성한 곳이 많았다(Fig. 7). 간세포의 변형도 함께 일어나 간세포삭이 불규칙하였으며 전체적인 담세관의 주행 방향도 복잡한 양상을 나타내었다. 담세관내에는 미세용모가 거의 없는 경우도 많았다. 담세관 강내에는 많은 과립상의 물질이 들어 있었다. 간세포 측면의 변화도 다양하게 관찰되었는데 시간이 경과함에 따라 표면이 매우 불규칙하였고 많은 돌기들이 돌아 있었다. 때로는 매우 발달된 미세용모가 동양 혈관 쪽과 연결되어 발달하였다(Fig. 8). 간세포질 내의 변화도 많이 나타났는데 주로 팽창된 sER이 전체 세포질을 채우고 있었으며, 2차 리소솜도 많이 관찰되었다. 간문맥강에는 담관의 증식과 함께 다양한 정도의 교원 섬유증의 증식과 염증 세포의 침윤도 관찰되었다.

고 찰

담즙은 간세포내에서 생산되어 인접한 간세포와의 사이를 지나가는 미세관으로 구성된 담세관으로 배설된다. 간소엽의 중심부에서 시작되는 섬세한 망구조의 담세관들은 소엽의 말초에 가까이 오면서 서로 합류되어 문맥관 가까이의 Hering관으로 배출된다. 이것은 소엽사이 담관으로 연결되고 일련의

담관계를 거쳐 장관으로 배설된다. 담관계의 시작인 담세관의 직경은 대략 1~2 μm 이고 인접한 간세포의 외측을 따라 생긴 홈으로 구성되어 있다. 이들 통로의 벽은 간세포막으로 구성되어 있고 많은 미세융모가 이들 간세포막으로부터 담세관내로 뻗어 있다. 간세포 안에는 담세관벽과 미세융모 주위에 세포막과 연관성이 있는 액틴(actin) 미세 필라멘트가 풍부하다. 미세 필라멘트는 담세관내 담즙 이동에 어떤 역할을 할 것이라고 믿어지나 아직도 담즙이 세관을 통과하는 과정은 잘 모르고 있다. 또한 담세관내 미세융모 막구조물의 기원에 대하여도 아직 잘 밝혀져 있지 않으나 Harada¹⁹은 간세포내의 소기관을 주사 전자현미경으로 관찰하고, ER의 기원으로 믿어지는 관 구조(tubular structure)들이 간세포내 고분자 물질의 세포질내 이동에 참여하고 곧바로 담세관에 이르러 배설되면서 미세융모의 막성분으로 제공될 것이라고 추측하였다. 실험적 총담관 결찰은 폐쇄성 담즙정체를 일으켜 담관계의 확장으로 결국 담즙세관까지 확장되고 담세관내 압력의 증가에 따른 물리적 압박이 담세관 주위에 구조적 변형을 초래할 것으로 믿어진다. 본 실험에서 총담관 결찰 1주 후에 담세관의 팽창이 인정되었으며 또 시간이 경과함에 따라 담세관의 확장이 심해지면서 여러 갈래로 가지를 뻗는 소견이 관찰되었다. 총담관 결찰 후 초기에는 담세관 내 미세 융모의 숫적 감소는 인정하기 어려웠으나 총담관을 결찰한 3주 후부터는 짧거나 변형된 미세융모가 많았고, 5주 및 6주 후에는 미세융모가 현저히 소실되었다. 미세융모의 발달과 소실은 간세포로부터 담세관으로의 담즙 분비 과정과 밀접한 관련이 있을 것으로 추측되어 담세관내 압력의 증가는 결국 담세관으로의 담즙분비에 장애를 초래하고, 미세융모의 변화는 곧 분비 과정이 원활하지 못하다는 것을 반영하는 것으로 판단된다. 또 담세관내 막 구조물의 분자적 구조와 생화학적 변화에 대하여 많은 관심이 있어 왔으나 일정한 결론에 도달한 바는 없다. 최근에 Landmann¹⁴은 간의 담관 폐쇄성 담즙정체에서 간세포막의 domain specific membrane proteins이 담세관에서는 감소하는 반면에 간세포의 측면과 동양혈관 쪽 세포막에서는 증가하는 것을 발견하면서 담즙정체시 담세관 막에 분자 구조 변화가 있을 것으로 추정하는 바 있으나 그 의미는 아직 확실하지 않다.

담즙관 압력의 증가는 담세관 막구조물의 변형뿐만 아니라 그 주변의 여러 가지 구조적 변화도 초래하고 결국 담즙이 정상적인 흐름에 역행하여

담관계 밖으로 누출될 것으로 보인다. 이에 따라 담즙은 간세포질내에 축적되거나 담세관의 파열로 담즙이 관외로 누출되어 담즙호를 초래하며, 담즙의 독성 작용으로 말미암아 간실질 세포의 손상이 이차적으로 초래된다. 또한 누출된 담즙이 동양 혈류내로 유입되면 Kupffer 세포가 이를 탐식하며, 혈청 빌리루빈과 담즙산의 증가가 초래되어 황달을 유발한다².

총담관 결찰 후 담즙이 혈류로 유입되는 경로에 대하여서는 아직도 잘 규명되어 있지 않으나 간세포의 능동적 수송기전으로 담세관내 담즙이 음세포 작용에 의하여 간세포질을 경유하여 이동된다는 주장²⁰과 총담관 결찰에 의한 담즙정체로 세담관과 혈류사이의 장벽 역할을 하는 폐쇄소대에 구조적 변화가 초래되어 담즙이 동양 혈류내로 누출된다는 주장이 있으며¹⁵⁻¹⁷, 심할 경우 이웃 간세포와의 간격이 떨어져 담세관과 동양 혈관이 서로 개통되면 담즙이 바로 동양 혈류내로 유입될 수 있을 것으로 보인다^{21,22}. 그 외 본 실험에서 관찰한 바로는 담즙정체가 진행됨에 따라 담세관의 미세융모가 감소된 반면에 간세포 측면에서 막구조물이 점차적으로 변형되며 융모가 발달되고 세포질내의 핵관 구조물이 간세포 측면 쪽에도 많이 발달하여 세포막에 밀접하게 접촉되고 있었다. 또 동양 혈관 쪽으로도 미세융모가 증가하는 것으로 미루어 보아 폐쇄성 담즙정체시 담세관으로의 담즙 배설이 여의치 않게 되면 간세포의 측면과 동양 혈관 쪽으로도 배설이 일어나는 것으로 추측된다.

결 론

흰쥐의 총담관을 결찰하여 실험적 담즙정체를 유도하여 간내 담세관과 그 주변의 구조적인 변화를 삼차원적인 주사전자현미경으로 관찰하여 담즙의 정체 및 경색, 나아가서 황달이 일어나는 기전을 알아보고자 12마리의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐의 총담관을 결찰한 후 1, 2, 3, 4, 5 및 6주에 각각 2마리씩 도살하여 광학현미경 및 주사전자현미경으로 관찰하였다.

그 결과를 요약하면 총 담관 결찰 1주 후에 담세관의 팽창이 인정되었으며 또 시간이 경과함에 따라 간세포 측면의 담세관이 다양하게 확장되고 여러 갈래로 가지를 뻗는 소견이 관찰되었다. 총담관 결찰 후 초기에는 담세관의 팽창으로 담세관 내의 미세 융모의 밀도는 감소되었으나 절대적인 숫적 감소는 없었다. 그러나 총담관 결찰 3주 후부터는 짧아진 미세융모와 변형된 미세융모가 많이 관찰되

었고, 5주 및 6주 후에는 미세용모가 현저하게 소실되어 전혀 보이지 않은 경우도 있었다. 담즙정체가 진행됨에 따라 담세관에서는 미세용모가 감소된 반면에 간세포 측면벽에서는 미세용모가 오히려 발달하였고 간세포 내측에도 관 구조가 망상으로 발달하여 세포막에 밀접하게 접촉되어 있었다. 또 동양혈관 쪽으로 미세용모의 발달이 매우 많았다.

이상의 결과를 종합하면 주사전자현미경이 총담관 결찰 후에 일어나는 간내 담세관의 3차원적 구조 변화를 관찰하기에 매우 용이하며, 담세관내 압력의 증가는 결국 담세관으로의 담즙 분비에 장애를 초래하고 미세용모의 변화는 곧 분비 과정이 원활하지 못하다는 것을 반영하는 것으로 판단된다. 그리고 폐쇄성 담즙 정체로 담세관으로의 담즙 배설이 여의치 않게 될 경우 간세포의 측면과 동양혈관 쪽으로도 배설이 일어나는 것이 아닌가 추측된다.

참 고 문 헌

1. Abdel-Aziz G, Lebeau G, Rescan PY, Clement B, Rissel M, Deugnier Y, Campion JP, Guillouzo A. Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced cholestasis in rat. *Am J Pathol* 1990; 137(6): 1333-42.
2. Shibayama Y. Factors producing bile infarction and bile duct proliferation in biliary obstruction. *J Pathol* 1990; 160(1): 57-62.
3. Carpino F, Gaudio E, Marinozzi G, Melis M, Motta PM. Scanning and transmission electron microscopic study of experimental extrahepatic cholestasis in the rat. *J Submicrosc Cytol* 1981; 13: 581-98.
4. Kountouras J, Billing BH, Scheuer PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br J Exp Pathol* 1984; 65: 305-11.
5. Shibayama Y, Nakata K. Haemodynamic alterations and their morphological basis in biliary obstruction. *Liver* 1992; 12(4 Pt 1): 175-8.
6. Popper H, Schaffner F. Cholestasis, *Gastroenterology*. Vol 5, 4th edited by WS Haubrich, MH Kalser, JLA Roth, F Schaffner. Philadelphia, WB Saunders, 1985: 2697-731.
7. Johnstone JMS, Lee EG. A quantitative assessment of the structural changes in the rat's liver following obstruction of the common bile duct. *Br J Exp Pathol* 1976; 57: 85-94.
8. International Group. Histopathology of the intrahepatic biliary tree. *Liver* 1983; 3: 161-75.
9. Cameron GR, Hasan SM. Disturbances of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 333-49.
10. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99(2): 466-77.
11. Uchida T, Peters RL. The nature and origin of proliferated bile ductules in alcoholic liver disease. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 326-33.
12. Nakanuma Y, Ohta G. Immunohistochemical study on bile ductular proliferation in various hepatobiliary diseases. *Liver* 1986; 6: 205-11.
13. Van Eyken P, Sciot R, Desmet VJ. A cytokeratin-immuno-histochemical study of cholestatic liver disease: evidence that hepatocytes can express "bile duct type" cytokeratins. *Histopathology* 1989; 15: 125-35.
14. Landmann L, Meier PJ, Bianchi L. Bile duct ligation-induced redistribution of canalicular antigen in rat hepatocyte plasma membranes demonstrated by immunogold quantitation. *Histochemistry* 1990; 94(4): 373-9.
15. De Vos R, Desmet VJ. Morphologic changes of the junctional complex of the hepatocytes in rat liver after bile duct ligation. *Br J Exp Pathol* 1978; 59: 220-7.
16. Sellinger M, Boyer JL. Physiology of bile secretion and cholestasis. In: *Progress of liver Diseases*, edited by H Popper and F Schaffner. Philadelphia, PA: Saunders, 1990: 237-59.
17. Fallon MB, Mennone A, Anderson JM. Altered expression and localization of the tight junction protein ZO-1 after common bile duct ligation. *Am J Physiol* 1993; 264(6 Pt 1): C1439-C47.
18. Tanaka K, Mitsushima A. A preparation method for observing intracellular structures by scanning electron microscopy. *J Microsc* 1984; 133: 213-22.
19. Harada M, Sakisaka S, Yoshitake M, Shimauchi Y, Shakadoh S, Gondoh K, Sata M, Tanikawa K. Ultrastructure of intracellular membranous system and intracellular transport of asialoglycoproteins in rat hepatocytes. *J Electron Microsc* 1992; 41: 458-64.
20. Hampton JC. Electron microscopic study of extrahepatic biliary obstruction in the mouse. *Lab Invest* 1961; 10: 502-15.
21. Schaffner F, Popper H. Morphologic studies of cholestasis. *Am J Pathol* 1959; 37: 565-73.
22. Steiner JW, Carruthers JS. Studies on the fine structure of the terminal branches of the biliary tree. II. Observation of pathologically altered bile canaliculi. *Am J Pathol* 1961; 39: 41-63.