

流行性 VIRUS 肝炎의 臨床像과 肝針生檢 組織像에 關한 研究

第二編 急性期의 肝針生檢 組織像에 關한 研究

STUDIES ON CLINICAL, LABORATORY AND HISTOLOGICAL FINDINGS OF LIVER BIOPSY IN EPIDEMIC VIRAL HEPATITIS

Part II Studies on Histological Findings of Needle Biopsy in Acute Phase

서울大學 醫科大學 內科學教室

(指導 韓 沁 錫 教授)

首都陸軍病院

鄭 煥 國

<本論文의 要旨는 1958年 10月 第10回 大韓醫學協會 學術大會席上에서
發表하였으며 1960年 10月 第12回 同學術大會에서 追加發表하였다.>

目 次

- I. 緒論
- II. 研究對象 및 檢查方法
- III. 觀察成績
 - A. Bile Stasis
 - B. Cytoplasmic Glycogen
 - C. Lipofuscin Pigment
 - D. 肝實質細胞損傷
 - E. 肝細葉內의 間質變化

I. 緒論

Virus 肝炎으로 死亡한 例의 肝에 關한 病理組織學의 所見은 오래前부터 報告되어 있으나, 이것은 致命의 人電擊性肝炎例의 死亡後剖檢所見에 不過한 것이었다.

그러나 瑞典의 Roholm 及 Iversen 氏(1939)가 처음으로 急性 virus 肝炎患者에 對한 肝針生檢試圖가 있은以後, 第2次 世界大戰으로 부터 韓國動亂에 이르기까지 大流行時에 獨逸의 Kühn 氏(1947), Axenfeld 及 Brass 氏(1948), 英國의 Dible 氏(1947), Weinbren 氏(1952), 美國의 Mallory 氏(1946), Keller 氏(1951), Smetana 氏(1954) 等 歐美各國의 여러 著者들이 多數患者에 對하여 廣範圍한 肝針生檢法을 適用함으로써 本疾患의 病理組織學的 本態가 비로소 어느 程度의 確立을 보게 된 것이다. 然이나 尚今껏 其個個組織變化의 發生頻度, 發生機轉, 消長經過 및 終末運命에 對해서는 不透明한 點이 許多하다.

韓國에 있어서는 動亂時 Stephen 氏(1952)에 依하여 觀察된 肝炎例中 韓國人 2例와 高氏(1957)의 非定型肝炎 18例의 生檢 組織所見에 關한 報告가 있을 뿐이다.

著者는 1956年 4月 以來 1960年 9月까지 約 4年半

- F. Portal Tract의 變化
- G. 組織所見上의 治癒經過
- H. 對照疾患例의 肝組織像
- IV. 總括 및 考察
- V. 結論
- VI. 英文抄錄
- VII. 參考文獻

※ 附圖 第三編尾部에 一括收錄함

동안 韓國軍內에 流行한 virus 肝炎의 入院患者 143例中 98例에 對하여 黃疸出現後 12週間인 急性期에 適當한 時日의 間隔을 두고 2回乃至 4回의 連續生檢을, 其他 殘餘 45例는 單回生檢을 施行하여 個個組織變化의 發生頻度, 發生機轉, 消長過程 및 終末運命에 對한 追窮을 試圖하고, 아울러 肝損傷을 招來하는 其他 數種疾患群의 肝生檢組織像을 對照로 하여 急性 virus 肝炎組織像의 特異性를 檢討하여 얻은바 成績을 이에 報告하는 바이다.

II. 研究對象 및 檢查方法

第三編에 取扱된 急性肝炎 143例中 98例에 對하여 黃疸出現後 12週間에 適當한 時日의 間隔을 두고 2回乃至 4回의 連續生檢을, 其他 45例는 單回生檢을 施行하였으며, 同時に 肝觸知가 可能한 其他疾患群(肺結核 16例, 肝“지스톰” 14例, 大葉性肺炎 4例, 右側血胸 2例, 後腸“지브스”性 膽囊炎 2例, 心臟機能障礙로 온鬱血肝 2例, 急性細菌性肝炎 2例, 急性膽囊炎 1例, 慢性“아메바”性 大腸炎 1例)에 肝生檢을 實施하였다. 諸般檢查法은 第一編에 記述한바와 同一하다.

III. 觀察成績

A. 肝內 Bile Stasis

肝內 bile stasis 的 樣像은 細葉 어느 部位에서나 附圖 5 와 같이 顆粒, 또는 clumps 가 損傷細胞내에 沈着이 되어 있는데, 細葉中心部에서 흔히 볼 수 있었으며, bile plug 는 附圖 6 과 같이 大概 毛細膽管내에서 볼 수 있었다.

<Table 1> Incidence of intrahepatic bile stasis in viral hepatitis, in relation to time interval after the onset of jaundice

Time Interval after Onset of Jaundice	No. Biopsy Specimens	Specimens with Bile Stasis		Specimens with Bile Plugs		I.I. >10U (%)
		No. Cases	%	No. Cases	%	
1w.....	7	4	57	0	0	100
2w.....	26	14	54	4	15	92
3w.....	28	16	57	6	21	93
4w.....	40	25	65	10	25	89
6w.....	42	32	76	12	29	77
8w.....	47	8	17	1	2	57
12w.....	37	7	18	1	2	13
No. Cases	227	106	(46.0)	34	(14.9)	

肝內 bile stasis 的 頻度는 表 1에 提示한 바와같이 總 227回의 生檢例中에서 其 46%인 106例에서 볼 수 있으며, bile plug 는 34例로 14.9%에서 出現하였다.

病期別로 bile stasis 的 頻度를 보면(表1) 第1週에서 第3週까지는 54%~57% 이었으며, 其後 漸次 增加하여 4週에는 65%, 6週에는 76%로 增加하였던것이, 第8週부터 第12週까지는 急激히 줄어서 17~18%에 不過하였다.

Bile plug 의 頻度는 第1週에는 全無하였으며, 第2週에는 26生檢例에 4例, 4週에는 40生檢例에 10例, 6週에는 42生檢例에서 12例로 減增하였으나, 8週에서 12週까지는

急激히 줄어서 47生檢例乃至 37生檢例에서 1例만이 나타났다. Bile stasis 와 같이 bile plug 의 出現頻度의 絶頂은 第6週이며 其後 急작히 減少되었음은 兩者一致되나, bile stasis 는 第1週부터 半數以上에서 出現해야 徐徐히 增加하였으나, bile plug 는 第1週에는 全無하던 것이 第2週부터 增加하기始作하여 6週까지 急激히 增加하였다.

Bile stasis 와 黃疸과의 相關性을 (表1) 보면, 不論 黃疸의 頻度가 90% 以上인 第 1, 2, 3週에도 bile stasis 는 57%程度 볼 수 있었으나, 第4週, 6週에는 黃疸出現率이 89%, 77%로 緩慢히 回復되어 갔는데, bile stasis 는 오히려 緩慢히 上昇하여 65%, 76%로 增加되고 其後 急減했다. 이를 圖 1에서 보는 바와 같이 bile stasis 가 甚한 例는 亦是 黃疸指數도 높았으나, 그러나 黃疸指數는相當히 높은데도 不拘하고 bile stasis 가 陰性인 例가 許多하여, 또 黃疸이 그다지 甚하지 않을 때도 bile stasis 가 나타난 例도 있었다.

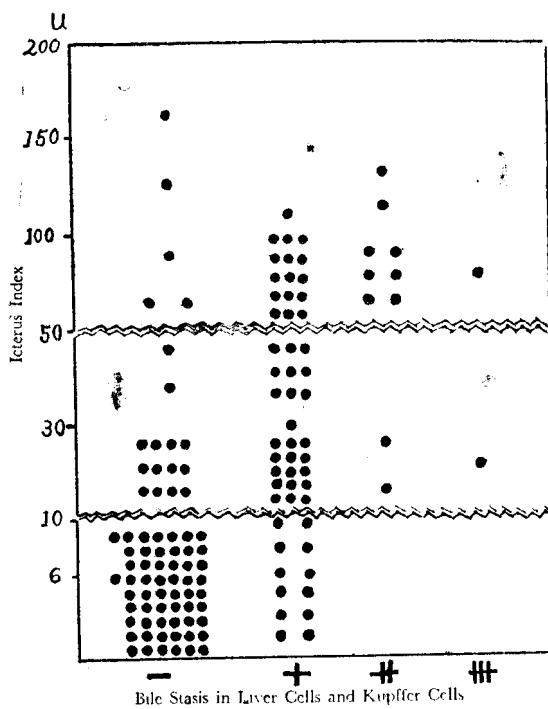
表 2와 圖1에 提示한 바와 같이 黃疸指數가 10單位를 넘으며 平均 55單位인데 不拘하고 bile stasis 가 없는 例는 19例나 되었다. 이는 平均 黃疸出現後 4.5週인比較的 早期所見이었다. 其他 組織所見으로는 平均 2+程度인 甚한 實質의 necrosis 가 있는 患例에서 證明되었다. 特히 附圖 14 와 같은 發病 1週日後에 生檢한 極히 甚한 massive necrosis 가 있는 境遇은 bile stasis 를 볼 수 없었다. 即 黃疸이 甚하고 肝實質에 necrosis 가 甚한 早期에는 bile stasis 가 오지 않는 일이 許多하게 存在하였다. 또 黃疸指數가 6單位 未滿이며 平均 4.5單位인데 不拘하고 bile stasis 가 나타난 8例는 其 平均病週가 10.9週인 晚期所見으로서 이런 例는 主로 portal area에 bile duct 增殖(75%)과 單核細胞浸潤(平均 1.3+)이 他에 比해서 著明하게 나타난 것이 特

<Table 2>

Presence or absence of histologic evidence of bile stasis compared with icterus index and hepatic cell necrosis

Icterus Index and Hepatic Cell Necrosis, in Relation to Bile Stasis in Tissue	No. Cases	Weeks after Onset of Jaundice	Icterus Index (units)	Bile Stasis	Parenchymal Ne- crosis	Parenchymal De- generation	Prolifer- ation of Round Bile Du- rets (%)	Periport- al Round Cell Infil- tration
No Bile Stasis in Tissue (Icterus Index) (>10 Units)	* A	19	4.5	55.0	0	2+	1+	21.0
Positive Bile Stasis in Tissue (Icterus Index) (<6 Units)	A	8	10.9	4.5	1+	1+	1.4+	75.0
Positive Bile Stasis in Tissue without Hepatic Cell Necrosis in Tissue (Icterus Index) (>10 Units)	A	7	8.1	22.1	1+	0	1.5+	42.8

* Average Value



<Fig. 1> Correlation between icterus index and histological bile stasis

徵이며 이例에서도 輕한 實質의 壞死(平均 1+)와 變性(平均 1.4+)도 隨伴되었다. 即回復期에는 비록 黃疸이 消失되었을 지라도 portal area의 變化가 甚하며 同時に 輕度의 實質變化가 同伴될 때는 bile stasis는 出現하였다.

Bile stasis 와 bile stasis 以外의 組織所見과 對照하여 보면(表3), 肝細胞의 壞死나 變性이 오지 않는例에서는 bile stasis 가 각각 13%, 10%, 即 10% 内外에 不過하나, 壞死나 變性이 輕하게 있는例에서는 前者 56%, 後者 53%로 即 半數以上例에서 bile stasis 가 招來되었다.

<Table 3> Relations between histologic bile stasis and the other histologic changes

Histologi- cal Findings	Hepatic Cell Necrosis		Hepatic Cell Degener- ation		Hepatic Cell Regener- ation		Periport- al Round Cell Infil- tration		Bile Duct Prolifer- ation	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Histologi- cal Bile Stasis(%)	13	56	10	53	7	46	0	46	49	39
No. Cases.	124	163	83	204	14	273	30	257	127	160

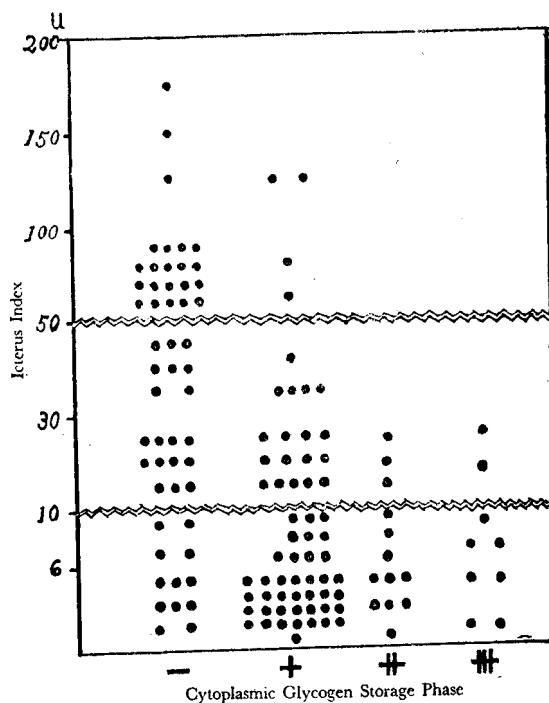
그러나 表2에서 보는 바와같이 壞死는 없는데, bile stasis가 있는 7例에서 變性이 平均 1.5+로 他에 比해서 著明하였음은 注目할만 한 事實이다.

또 regeneration, periportal cell infiltration이 없는 例에서는(表3) bile stasis가 前者에는 7%, 後者에는 全無하였지만, 이러한 變化가 同伴할 때에는 각각 46%로서 半數未滿이지만 增加하였다.

即 다시 말하면 bile stasis와 necrosis와의 共存은 56%, degeneration과의 共存은 53%, regeneration과의 共存은 46%, periportal round cell infiltration과의 共存도 46%, bile duct proliferation과의 共存은 39%로서, necrosis와 關係가 第一 깊은 듯한 느낌을 주며, degeneration과 같은 肝細胞機能障礙가 있을 때도 bile stasis가 容易하게 나타나는 印象을 주었다. 그러나 極甚한 necrosis 時는 도리히 bile stasis를 볼 수 없었다.

B. Cytoplasmic Glycogen

食前空腹時에 採取한 肝生檢組織標本의 H-E染色上에 나타난 cytoplasmic glycogen storage phase의 所見을 規準으로 해서 作成한 圖2에 依하면 黃疸이 甚하면 甚할수록 cytoplasmic glycogen은 減少되었으며, 表4에 表示한 바와같이 全例 黃疸이 陽性인 第1週에는 cytoplasmic glycogen은 全例 減少되었으며,



<Fig. 2> Correlation between icterus index and cytoplasmic glycogen storage phase

2週以後 黃疸이 減少함에 따라 glycogen storage는 漸次 增加되었음을 알수 있다.

<Table 4> Icterus index, cytoplasmic glycogen storage phase, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Icterus Index >10 Units(%)	100	92	89	57	13
Glycogen Storage >1+(%)	0	50	55	77	74
No. Cases	7	26	40	47	37

C. Lipofuscin Pigment

Lipofuscin pigment는 hematoxyline-eosin 染色에서 淡綠色調의 bilirubin에 比하여 좀더 黃色調이며 主로 Kupffer cell에 貪喰되어 있으나, 때로는 肝細胞에도 貪喰되어 있다.

<Table 5> Relation between liver cell necrosis and lipofuscin pigment in kupffer cells and liver cells

Grade of Necrosis	—	1+	2+	3+
Positive Lipofuscin Pigment (%)	25	56	66	100
No. Cases	135	85	56	11

表5에 依하여 parenchymal cell necrosis와 lipofuscin pigment의 沈着과를 比較觀察하여 본 結果, necrosis가 없는 細胞像에서도 25%나 lipofuscin pigment는 나타났는데 이는 大概 晚期所見이며, 第1週에는(表6) 全然 볼 수 없었다. 그러나 necrosis가 甚하면 甚할수록 lipofuscin pigment의 出現率은 높아져서 高度의 necrosis(3+)가 있을 때에는 lipofuscin pigment는 100% 出現하였음을 볼 수 있었다.

表 6에 依하여 其週別消長狀態를 보면 第1週에는 全然 lipofuscin pigment가 出現하지 않았으나, 其後 漸增

<Table 6> Lipofuscin pigment and hepatic cell necrosis, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Hepatic Cell Necrosis (%)	50	79	86	46	40
Positive Lipofuscin Pigment (%)	0	36	57	34	29
No. Cases	7	26	40	47	37

되어 第4週에는 57%로 其絕頂을 이루었다. 이 週別推移曲線은 necrosis와 低位에서 大體로 併行하나, 第1週에는 necrosis 50%인데 不拘하고, lipofuscin pigment는 全無하였으며, 12週에는 前者는 40%에 不過한데 後者는 29%나 出現되어 晚期에 갈수록 necrosis에 미해서 lipofuscin pigment 沈着度가 높아져 갔음을 알 수 있다.

D. 肝實質細胞損傷

著者の 經驗例에서는 急性期의 肝炎組織所見이 間質反應보다는 確實히 實質反應이 더욱 著明한 變化를 보였다.

이 實質反應은 肝細胞의 여러 가지 變性, 壞死, 再生等多種多樣인데, 其中前述한 肝細胞損傷과 關係있는 bile stasis, cytoplasmic glycogen storage, lipofuscin pigment의 沈着을 除外한 變性, 壹死, 再生等에 對하여 觀察한 成績은 아래와 같다.

1. 變性

肝實質細胞變性에 있어서 表7에 提示한 바와 같이 肝細胞의 eosinophilic degeneration, eosinophilic body의 出現, 肝細胞의 ballooning change, 脂肪變性等을 肝生檢組織像을 根據로 하여 週別變遷消長을 觀察한 成績은 다음과 같다.

<Table 7> Parenchymal degeneration, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Eosinophilic Degeneration (%)	(6)	72	64	43	27
Eosinophilic Bodies (%)	(3)	54	48	5	0
Ballooning Cells (%)	(2)	31	48	15	9
Fatty Metamorphosis (%)	(1)	0	17	4	2
No. Cases	7	26	40	47	37

().....Number of Cases

a) Eosinophilic Degeneration: 이것은 肝細胞原形質의 basophilia가 低下된 것을 말한 것이다. 第1週에는 被檢 7例中 6例에서 이 變化가 있었으며, 第2週에도 72%陽性이던 것이, 其後 漸次 減少되어 12週末에는 27%가 되었다.

b) Eosinophilic(Councilman or Hyaline)Body:

이는 Councilman의 yellow fever 例에서 肝細胞原形質의 eosinophilic change를 일으키며 生긴 body를 觀察한 것과 性似한 것을 말한다. 即 어떤 肝細胞가 其原形質의 一部가 調密하고 均等하게 酸性으로 染色되어 漸次 全原形質이 그와 같은 變質을 가져오게 되는데 組織所見上 其發展段階을 分類하여 보면;

처음에는 附圖 7과 같이, 原形質이 核을 中心으로 酸性화하면서 萎縮되어 隣接細胞를 牽引하게 된다. 다음段階로는 附圖 9에 提示한 바와 같이, 原形質全部는 均等하게 酸性化되고 核은 hyperchromatic해 졌으며 細胞全體는 縮少되어 漸次球形에 가워지면서 肝細胞隊列에서 離脫하기始作하였다. 다음段階로는 附圖 10, 11에 提示한 바와 같이 核이 破壞分裂되어 있으며 細胞全體는 더욱 縮少되어 完全한 球形을 形成하고 肝細胞隊列로 부터 脫出되었다. 結局은 附圖 12와 같이 核이 消失되고 細胞全體는 濃縮된 球形으로 萎縮되어 sinusoidal space에 位置하게 된다.

또 떠로는 附圖 8에 提示한 바와 같이, 肝細胞原形質內에 eosinophilic body와 類似한 染色態度를 보여주는 球體가 나타난다. 이러한 cytoplasmic inclusion body의 크기는 差異가 많으나 大概는 核과 恰似한 것 이 많다.

이러한 eosinophilic body나 cytoplasmic inclusion body는 表 7에서 보는 바와 같이, 黃疸前期는 알 수 없으나 黃疸出現後 1週日에 이미 보이기始作하여, 第2週, 第4週에는 각각 54%, 48%로 全例의 거의 半數의 頻度에서 볼 수 있었으며, 其後 黃疸의 消失과 同時に 이러한 eosinophilic body도 減少되어 第8週末에는 5%의 頻度이었고, 第 12週에는 全然 볼 수 없었다. 또한 普通 1個의 針生檢組織標本에서 10個以上은 거의 볼 수 없었다.

c) 肝細胞의 ballooning change는 附圖 5에 表示한 바와 같이, 單一肝細胞가 著明하게 膨大되어 있는 것을 말하며 其原形質에는 往往히 微細顆粒이 보이는데, 이顆粒은 때때로 bile 또는 鐵分等이 含有되어 있다. 其核은 hyperchromatic 하여서 退行性變化를 보여주며, 結局은 消失되어 一種의 細胞壞死를 가져오는 터 이런所見은大概 central area에서 흔히 보였다. 其病週別消長은 (表7) 第1週는 7例中 2例, 第2週는 31%에서, 第4週에는 거의 半數인 48%에서 觀察할 수 있었다. 그러나 其後 急減되어 第8週에는 15%, 12週에는 9%로 減少되었다.

即 ballooning change는 急性期에 오는 所見이나, 第10日以內 보다 오히려 其後부터 1個月末까지가 가장 著名한 變化를 이르렀다.

d) 脂肪變性은 全經過를 通해서 보기드문 所見으로서, 間或 出現하여도 其程度가 附圖 20과 같이 輕微하였으며 一時的現象으로서 곧 消失되었다.

表7에서 보는 바와 같이 第4週에 17%가 있었으며, 其他 病期에는 없던가, 1~2例만이 있었을 뿐이었다. 또한 其中에서도 가장 著明하였던 例는 肝“지스톰”을 合併하여 榮養이至極히不良하였던 境遇이었다.

即 이 輕微한 脂肪變性은 初期와 末期에서 보다, 1個

月末인 中間期에 一時的으로 나타나는 所見이었다.

2. 壞死

肝炎의 組織像에서 肝細胞가 壞死를 일으키어 其debris가 消失될 때 까지의 中間體는 거의 볼 수 없으며, 原形質이나 核이 마치 完全히 溶解되거나 分解되어 버려서 消失된 것 같으며, 但只 肝細胞格子의 樣像이 허트리져 있으며 mononuclear reactive cell이 出現되어 壞死遺物이 거기에 貪食되어 있는 印象을 준다(附圖 16).

그러면서도 reticulum fiber의 frame work는 거의 그대로 殘存하여 necrosis의 흔적을 거의 찾을 수 없으나, 萬一 나타나더라도 大概는 若干의 condensation이 있을 程度이다(附圖 2).

이 necrosis를 其範圍와 部位에 따라 single cell necrosis, focal necrosis, central necrosis, peripheral necrosis, massive necrosis로 分類하여 觀察하여 보았다.

<Table 8> Parenchymal necrosis, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Single Cell Necrosis (%)	(2)	64	64	18	14
Focal Necrosis (%)	(1)	32	29	13	18
Central Necrosis (%)	(2)	16	31	22	5
Peripheral Necrosis (%)	(0)	50	17	11	0
Central and Peripheral Necrosis (%)	(0)	(4)	(6)	(1)	0
Massive Necrosis (%)	(2)				
No. Cases	7	26	40	47	37

().....Number Of Cases

a) Single cell necrosis는 單一細胞의 壞死를 意味하는데, 表8에 提示한 바와 같이 其病週別消長에 있어 第1週에는 7例中 2例에서 볼 수 있으나, 2~4週까지는 64%이던 것, 8週에는 18%로 減少되었다.

b) Focal necrosis는 附圖 15, 16에 提示한 바와 같이, 數個의 細胞群에 壹死가 온 것을 말하는데 第4週까지는 30%內外의 頻度로 出現하였으나 8週에는 13%로 減少되었다.

c) Massive necrosis는 附圖 14와 같이 大部分의 肝細胞가 壹死를 일으키어 消失되고, 거기에 炎症細胞가 代置된 것을 말하며, 所謂 電擊型으로 1週以內에 死亡한 例이다.

以上 部位如何를 不問하고 necrosis는 1個月末까지는 甚하였으며, 其半數以上에서 single cell necrosis를 볼 수 있었고, focal necrosis의 頻度는 이의 半에

不過計였다.

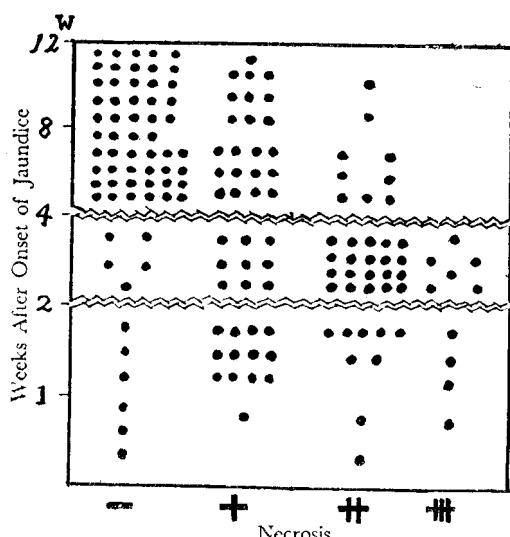
d) Central necrosis는 附圖 13에 提示한 바와같이 central vein의 周圍에 大概는 single cell necrosis 가 왔었으며, 甚하면 附圖 25에 提示한 바와같이 所謂 central condensation을 招來하는 일도往往 있었다. 이 病週別消長은 勿論 central necrosis가 focal necrosis 以上으로 central area에 일어났을 때만을 取扱한 關係로 其率이 낮았을지도 모르나, 第1週에는 7例中 2例이었으며 2週에는 16%, 4週에는 31%로 其絕頂을 보여주고, 8週에도 22%나 되었으며 3個月末에는 5%로 急減되었다.

e) Peripheral necrosis는 portal area에 온것으로서 其週別變遷은 第1週에는 볼 수 없었으나 2週에 가장 激甚하여 50%에서 볼 수 있었으며, 其後 急減하여 4週에는 17%, 8週에는 11%, 12週에는 全然 볼 수 없었다.

이도 甚하면 collapse가 와서 portal area에 stellate 狀의 fibrosis를 招來하였다(附圖 29, 30). 또한 central necrosis와 peripheral necrosis가 同時に 와있는 例가 第2週에 4例, 第4週에 6例로서 其後 8週에는 1例에 不過하였다.

以上 central necrosis와 peripheral necrosis의 病期에 따르는 變化를 比較하여 보면 第1週인 初期에는 central necrosis만이 볼 수 있었으나, 2週에는 peripheral necrosis가 50%에서 볼 수 있던 것이 其後 急減되었는데 反하여, central necrosis는 其後 減少하고 8週에도 22%나 出現하였다.

Necrosis의 程度와 病週의 相關關係를 보면(圖3),



<Fig. 3> Parenchymal necrosis, in relation to time interval after the onset of jaundice

第8週以後는 大部分 消失되었으며 中等度以上의 壊死를 일으킨 2+의 大部分과, 3+의 全部는 4週以内 所見이었다.

3. 再 生

急性 virus 肝炎의 再生의 樣狀에는 여러가지 있겠으나 表9에 提示한 바와 같이 其中 著明한 mitosis와 multinuclear liver cell에 對하여 觀察하여 보았다.

<Table 9> Parenchymal regeneration, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Mitosis (%)	(2)	20	13	2	0
Multi-nuclear Giant (%)	(5)	88	83	54	25
Liver Cells Small (%)	(1)	12	13	39	59
No. Cases	7	26	40	47	37

().....Number of Cases

針生檢組織像에서 mitosis(附圖 19)를 볼 수 있었던 것은 이미 第1週에서 7例中 2例이었으며, 2週에 까지도 20%에서 이러한 細胞를 찾아볼 수 있었는데, 4週에는 13%로 減少되고, 8週에는 2%, 12週에서는 全然 볼 수 없었다. 이와같이 第1週가 가장 많이 나타났으며, 其後 減少되어 3個月末에는 完全히 消失되었다.

Multinuclear cell을 二分하여 giant cell과 small cell로 나누어 觀察하였다. 前者는 마치 ballooning 細胞처럼巨大한 肝實質細胞내에 2個或은 數個의 核이 있으며(附圖 17, 18), 間間히 膽汁色素 또는 其他 颗粒이 出現하였는데, 後者는 普通 正常肝細胞내에 2個以上의 核을 가지고 있는 것을 말한다. Giant multinuclear cell은 이미 第1週에 7例中 5例에서 볼 수 있었으며, 2週, 4週에도 각각 88%, 83%에서 即 80%以上에서 出現하였으나, 其後 減少되어 8週에는 54%, 12週에는 25%에서 볼 수 있었다. 이에 反하여 small multinuclear cell은, 第1週에는 7例中 1例만이 出現하였는데 第2, 3週에는 12%, 13%로 10%을 若干 超過하다가 8週에는 39%, 12週에는 59%로 減少하였다.

即 giant multinuclear cell은 初期에 많이 나타나 시 1個月까지 即 比較的 늦게까지 80%以上에서 볼 수 있었으나, 其後 減少하였다. small multinuclear cell은 이와 反對로 晚期에 많이 나타나는 所見이었다.

E. 肝細葉內의 間質變化

急性肝炎에 있어서 Kupffer cell은 增殖과 同時に 膽汁色素, lipofuscin 色素, 蛋白殘渣, 其他等을 貪食하고 있다.

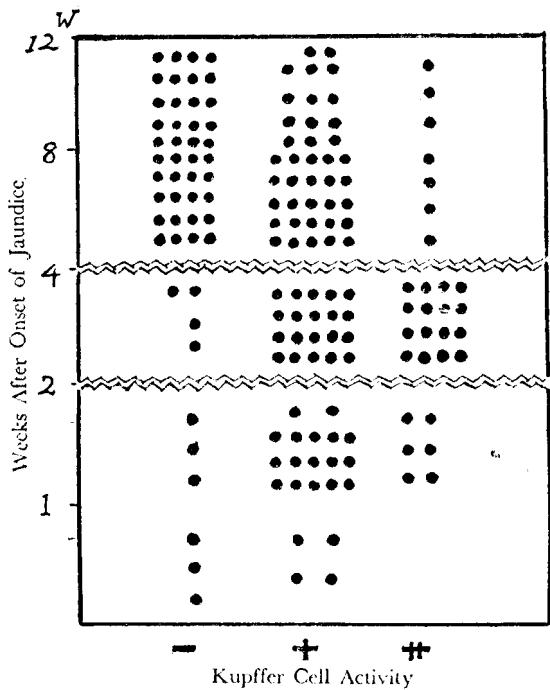
第10表에 提示한 바와 같이 其週別變遷像을 보면, 第1週

<Table 10> Intralobular mesenchymal change, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w
Proliferation of Kupffer Cells (%)	(4)	80	83	52	58
Inflammatory Cells (%)	(4)	44	45	13	0
Blood Stasis (%)	(1)	46	55	17	6
No. Cases	7	26	40	47	37

().....Number of Cases

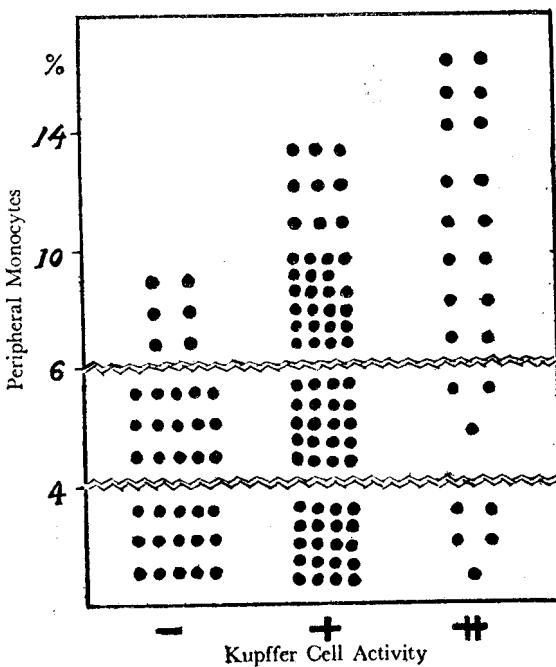
에 7例觀察한 中 4例가 輕度의 Kupffer cell 增殖을
가져 왔었으며, 2週에 80%, 4週에 83%의 頻度에서 增
殖을 보았는데, 其後 3個月末까지도 58%로 半數以上의
例에서 增殖이 있었다.



<Fig. 4> Kupffer cell activity, in relation to time interval after the onset of jaundice

圖4에서 보는 바와 같이, Kupffer cell 增殖은 이미 第1週부터 出現하였으나 輕微하며, 著明한 增殖은 第2週에서 4週까지에 招來되었으며, 其後에는 있어도 微弱한 程度의 것이었다.

肝生檢組織像에서의 Kupffer cell 增殖과 末稍血液像에서의 monocyte의 相關關係를 圖5에 依하여 觀察한바 Kupffer cell의 增殖이 著明할수록 moncytosis가 起 되었으며, 2+의 Kupffer Cell 增殖에서는 73%가 6% 以上의 moncytosis를 가져 왔으며, 14%가 넘는



<Fig. 5> Correlation between peripheral moncytosis and Kupffer cell activity

moncytosis도 6例나 되었다.

炎症細胞는 大概 mononuclear 한 것이며, 間或 中性嗜好와 酸嗜好細胞가 나타났다. 이러한 浸潤은 大概 necrosis가 起起된 部位(附圖 16)에 흔히 볼 수 있는 所見이 있다. 病週別消長을 보면 第1週에는 7例中 4例에서 陽性이던 것이, 2週, 4週는 각각 44%, 45%이었으나, 8週에는 13%의 患例의 所見에서만 出現하였고, 3個月末에 完全 消失하였다. Portal area에 은 mononuclear cell infiltration(表 11)이 3個月後에도 77.2%나 나타난데에 比하면, 이는 1個月이 지나면 全消失되어 버리는 所見임을 알 수 있다.

Blood stasis는 大概 central area에 著明하며, necrotic cell周圍에 extravasation을 흔히 볼 수 있었다. 其病週別變遷을 보면 (表 10) 第1週에는 7例中 1例에만 出現하였으나 其後 2週, 4週에는 각각 46%, 55%로 約半數의 患例에서 볼 수 있었으며, 其後 第8週에는 17%로 急減되고, 3個月末에는 6%에 不過하였다.

F. Portal Tract의 變化

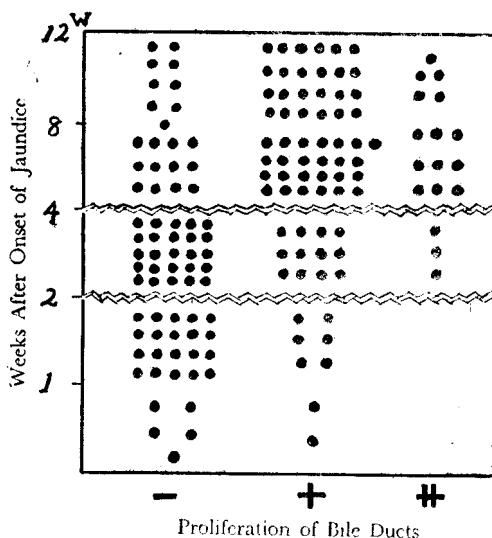
Bile ductules는 portal tract의 周圍에 主로 其數가 增加하게 되며 其 epithelium은 大概 正常이다.

表11에 依하여 bile ductules增殖의 週別에 따르는 消長狀態를 보면, 初期인 第1週에는 7例中 1例에서 볼 수 있었는데, 其後 1個月까지는 約28%이었고, 晚期인 8週, 12週에는 각각 61.9%, 61.2%로 60% 以上의 患例에서 bile ductules增殖이 있었다.

<Table 11> Changes in portal tracts, in relation to time interval after the onset of jaundice

Weeks after Onset of Jaundice	1w	2w	4w	8w	12w	
Proliferation of Bile Ducts (%)	(1)	28.0	27.5	61.9	61.2	
Mononuclear (%)	(7)	100.0	90.4	77.7	77.2	
Elements of Inflammatory Cells	Eosinophilic (%)	(1)	40.0	19.4	8.8	11.3
	Neutrophilic (%)	(2)	44.0	38.0	20.0	25.0
No. Cases	7	26	40	47	37	

().....Number of Cases



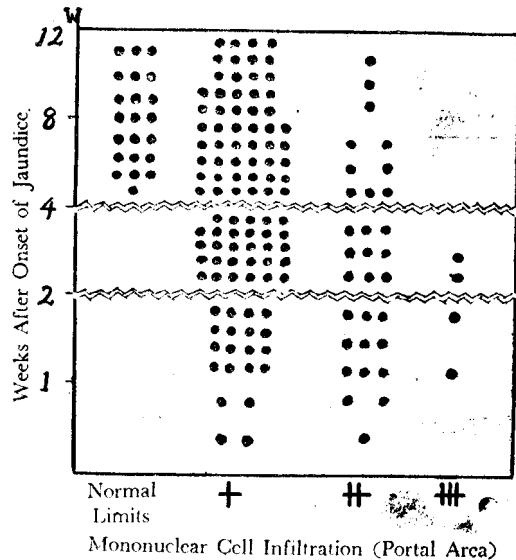
<Fig. 6> Proliferation of bile ducts in relation to time interval after the onset of jaundice

圖 6에 나타난 바와같이 bile ductules 增殖은 早期에比하여晚期에 強하고 頻繁하게 出現하였음을 알 수 있다.

急性 virus 肝炎의 特徵의 하나는 portal area에 炎症細胞浸潤이 著明하게 오는 것인데, 主로 單核細胞들이며 其成分은 主로 monocyte, lymphocyte 이고 histiocyte, plasma cell 等이 包含되어 있다. 其外의 中性嗜好와 酸嗜好의 白血球가 나타난다.

이와같은 炎症細胞가 附圖 21과 같이 portal area에 廣範하게 出現하고, 血管이나 膽道周圍에 集結되는 傾向을 보여주며, 때로는 附圖 22와 같이 結節을 形成해서 마치 lymph follicle 과 같은 樣像을 보여준다.

表 11에 依하면 單核細胞는 이미 第1週부터 著明하며, 第2週에는 全例에 볼 수 있는 所見이고, 其後 減少徐



<Fig. 7> Mononuclear cell infiltration (portal area) in relation to time interval after the onset of jaundice

徐히 消退되나 3個月末에도 비록 輕하다고는 하나 77.2% 나 殘存하는 頑強한 所見이다.

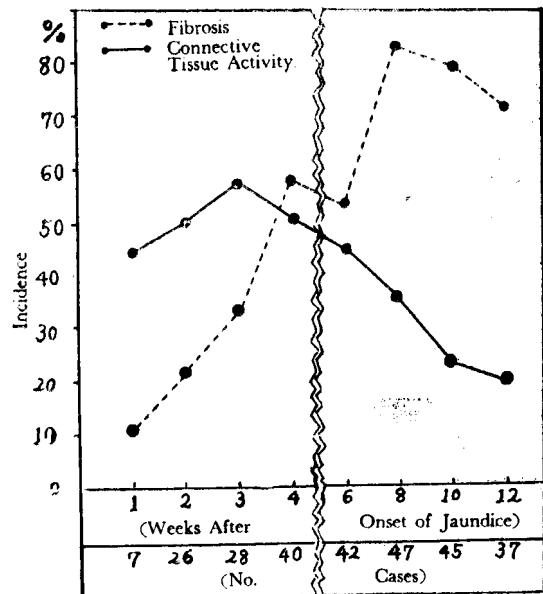
또한 圖 7에 提示한바와 같이 早期에는 強한 浸潤이,晚期에는 輕微한 浸潤이 있음을 알 수 있다.

組織像의 酸嗜好白血球는 (表 11) 初期부터 볼 수 있는 所見이며 第2週에 가장 많이 나타나서 40%에서陽性이나, 其後 減少되어 12週末에는 11.3%에서만 볼 수 있었다. 또한 이와같이 第 12週末까지 頑強하게持續된 例는 大部分 肝 “지스톨”을 合併한 例들이었다. 末梢血液像에서는 第一編 表 18에 提示한 바와같이 酸嗜好細胞가 其週別消長에서 漸漸增加하여 第8週에 絶頂으로 된것과 比較하여 보면 組織像, 血液像에서 其消長曲線이 相反되었다. 中性嗜好白血球는 (表 11) 第2週에 44%에서 볼 수 있었으며, 其後 減少하였으나 3個月末에도 25%에서나 出現하였음을 後述한 頑強한 cholangiolitic form에서 흔히 볼 수 있었던 關係이었다.

錐狀核을 가진 fibroblast는 晚期에서 흔히 볼 수 있는 所見이었으나, 或者는 fixed connective tissue cell이 proliferated된 印象을 주는 것이 있다. 이런 所見을 connective tissue activity 라 하면, 圖 8에서 提示한 바와 같이 portal area에서 이런 組織所見은 第1週에 이미 44.4%이던 것이, 減少하여 第3週에는 其絶頂으로 57.1%의 例에서 出現하였으며, 其後 이런 反應이 減少되어 12週에는 20%로 減少되었다.

Fibrosis는 portal area에서 흔히 볼 수 있으며,

periportal collapse로 因한 reticulum이 肥厚되고 其後 더욱 濃縮되어 漸次 Masson's trichrome 染色에 青色으로 보이는 謬質性纖維가 星狀으로(附圖 30) 發展되어 漸次 portal vein의 分枝를 따라 增殖되어 結局 隣接 portal area의 fibrosis와 連結을 짓게 되었다(附圖 36).



<Fig 8> Connective tissue activity and fibrosis in relation to time interval after the onset of jaundice

生檢組織像에서 이러한 fibrosis를 볼 수 있었던 頻度는 第1週에는 11.1%에서만 出現한 것이 漸次 經過에 따라 其率이 增加되어 12週에는 70.1%의 例에서 볼 수 있었다. 即 急性肝炎의 經過에 따라 처음 connective tissue activity가 起起된 後 漸次 collagen이 添加되어서, 初期 即 既存 fibrosis를 推測케 하는 所見은 11%

에 不過한 것인, 3個月後에는 70%로 確實히 增加되었다(fibrosis에 對한 成績은 第三編에서 詳述함).

G. 組織所見上의 治癒經過

生檢組織所見上의 損傷度를 高度(附圖 1), 中等度(附圖 3), 輕度(附圖 4), 非特異性肝炎(N.S.R.H: virus 肝炎의 獨特한 所見은 治癒 消失되었으나, 完全治癒되지 않은 例) 及 治癒로 5分하여 其治癒經過를 追窮한 바 表 12에 提示한 바와 같다.

<Table 12> Histological healing course of viral hepatitis

Histological Diagnosis		No. Cases	Time Lapsed Between First and Final Biopsy (weeks)	
Initial Biopsy	Final Biopsy		Average Value	Range
Severe	Moderate	2	4.0	2- 8
Severe	Minimal	8	6.2	4- 8
Severe	N.S.R.H.	9	7.8	4-12
Severe	Healing	8	11.0	7-13
Moderate	Minimal	9	4.5	3- 7
Moderate	N.S.R.H.	15	6.0	4- 9
Moderate	Healing	7	9.5	5-14
Minimal	N.S.R.H.	29	4.6	2- 8
Minimal	Healing	28	7.8	2-14

完全治癒에 所要된 最短期間은 高度損傷群에서는 7週, 中等度損傷群에서는 5週, 輕度損傷群에서는 2週이었다. 治癒가 遷延되는 境遇로서 高度에서 中等度까지 8週, 中等度에서 輕度까지 7週, 輕度에서 N.S.R.H. 까지 8週가 經過되어도 其以上 輕減되지 않는 例가 있었다.

H. 對照 病患例의 肝組織像

表 13에 提示한 바와 같이 肝에 病變을 일으키는 各種 病患例에 있어서 肝針生檢法에 依하여 얻은 組織像을 對照로서 急性 virus 肝炎의 肝組織像과 比較 檢討하여 보았다.

<Table 13>

In contrast with other diseases

Diseases Histological Findings in Biopsy	Pulmonary Tuberculosis (%)	Clonorchis sinensis (%)	Pneumococcal Lobar Pneumonia (%)	Right Sided Hemothorax (%)	Cholecystitis after Typhoid Fever (%)	Passive Congestion of Liver (%)	Acute Bacterial Hepatitis (%)	Acute Cholecystitis (%)	Chronic Amoebic Colitis (%)	Acute Virus Hepatitis (%)
Connective Tissue Activity	10	15								52
Fibrosis	20	30	10		(1)	(1)		(1)	(1)	21
Bile Stasis			9							52
Lipofuscin Pigment	40	20	30	(1)		(1)				52
Parenchymal Degeneration:										
Eosinophilic Deg.	60	9								60
Eosinophilic Body										40
Fatty Metamorphosis			9		(1)					37
Ballooning Degeneration	12	20								39

Parenchymal Necrosis:										
Single Cell										55
Focal		9		(1)			(1)			40
Central										40
Periportal	30			(1)						26
Massive										2
Parenchymal Regeneration:										
Multinuclear Giant Cells	50	50			(2)		(1)	(1)		97
Mitosis										30
Intralobular Mesenchymal Change:										
Blood Stasis	6	30					(1)			60
Kupffer Cell Reaction	12	9			(2)	(2)				80
Alterations of Portal Area:										
Mononuclear Cell Infiltration	25	90	30	(1)	(2)		(1)	(1)		92
Proliferation of Bile Ducts		80			(2)					71
No. Cases	16	14	4	2	2	2	2	1	1	143

().....Number of Cases

即肺結核 16例, 肝“지스톰” 14例, 大葉性肺炎 4例, 右側血胸 2例, 後腸“지브스”性 膽囊炎 2例, 心臟機能障礙로 因한 雜血肝 2例, 急性細菌性肝炎 2例, 急性膽囊炎 1例, 慢性“아예 바”性大腸炎 1例 等 肝이 摘知되는 境遇를 採擇하여 急性肝炎 143例의 그들과 對照比較하였다.

Eosinophilic body 40%, single cell necrosis 55%, massive necrosis 2%, mitotic regeneration 30%는 virus 肝炎에서만 볼 수 있었다.

Ballooning degeneration은 肺結核(12%), 肝“지스톰”(20%)에 比하여 virus 肝炎(39%)이 著明하였다.

Multinuclear giant cell은 肺結核(50%), 肝“지스톰”(50%), 其他 後腸“지브스”性膽囊炎, 細菌性肝炎, 急性膽囊炎時도 出現하였으나 virus 肝炎(97%)에서는 거의 全例에서 볼 수 있었다.

Kupffer cell reaction은 肺結核(12%), 肝“지스톰”(9%), 其他 腸“지브스”, 心雜血肝에서도多少 볼 수 있었으나 virus 肝炎에서는 80%나 出現하였다.

Fibrosis(21%), 炎症細胞浸潤(92%), bile duct proliferation (71%) 等의 portal area의 變化는 他疾患과 差異를 볼 수 없었다.

IV. 總括 및 考察

肝內 bile stasis에 關하여는 Smetana氏(1956), Popper氏(1957) 等과 같이 virus 肝炎에서 肝內 bile stasis는 黃疸이 回復되는 時期에 일어난다는 것이 最近美國系統의 一般傾向으로 되어 있으며, 英國系統의 Sherlock氏(1955)는 이 意見에 反對하여 急性期에 甚하다고 하였다. Dubin 氏(1959)도 血清 bilirubin 濃度와 平行한다고 하였다.

著者도 肝生檢檢查例에서 이러한 問題를 檢討하기 為하여 肝內 bile stasis의 ① 樣像 ② 頻度 및 變遷消長 ③ 血清 bilirubin濃度와의 相關性 ④ bile stasis의 發生機轉에 對하여 追窮을 하여 보았다.

Bile stasis의 樣像을 著者の 成績에 依하여 考察하여 보면, bile stasis는 細葉의 中心部에 著明하였다. 이는 Mallory 氏(1946), Dible 氏(1947)의 所見과 一致하는 바이다.

이 bile stasis의 形態는 ① 膽汁色素의 顆粒이 損傷된 肝細胞 또는 Kupffer cell의 原形質內에 貪食되어 있는 것과 ② 毛細膽管內에 plug로 存在하는 2種의 形態로 存在하였다.

肝內 bile stasis의 頻度는 組織處理의 技術, 研究者の 여기에 對한 觀心, virus의 strain, host의 反應, 肝損傷의 程度等 여러가지 影響을 받을 수 있을 것이다.

文獻의 으로 이를 考察하여 보면 Sherlock氏(1955)等 英國系統學者들은 急性期의 肝生檢組織像에서 全例의 60%乃至 65%에 肝內 bile stasis가 나타났다 하며, bile plug도 急性期에는 50%以上 出現하였다고 報告하였다. 一部 美國系統學者中에 서도 Dubin 氏(1959)같은 이는 第1~2週에서 가장 많이 52.6%에 出現하였다고 하여 이에 同意하였다. 그러나 大部分의 美國系統學者, 即 Smetana 氏(1956), Popper 氏(1957), Schaffner 氏(1956) 等은 bile stasis는 急性期보다는 大概回復期에 나타나는 所見이라고 主張하였다. 著者の 成績에서도 急性期에 이미 英國系統學者들의 頻度에 恒似히 第1, 2, 3週까지 각각 57%, 54%, 57%가 나타났으나,

오히려 黃疸이 消退되어 가는 第6週가 가장 顯著하여, 全生檢例의 76%에 出現하였고, bile plug 도 亦是 回復期에 더 많아졌음을 볼 수 있으며, 이는 Smetana, Popper 諸氏의 意見과 一致되는 것으로 興味있는 事實이라고 본다.

血清 bilirubin 濃度와 肝內 bile stasis 와의 相關性에 對하여 Mallory(1946), Weinbren(1952), Dubin(1959) 諸氏는 血中 bilirubin 的 濃度에 相應해서 肝內 bile stasis 가 일어나는 것이라고 主張하였으나, Smetana, Popper 氏等은 血中 bilirubin 濃度가 높은 急性期 보다는 오히려 回復期에 肝內 bile stasis 를 잘 일으키며, bile plug 도 亦是 同一하다고 하였다.

著者의 成績에서도 勿論 黃疸濃度와 肝內 bile stasis 는 相應變化가 있는 印象을 주나, 그러나 黃疸이 甚할지라도 肝實質細胞의 necrosis 가 甚한 初期에는 bile stasis 가 오지 않는 일이 許多하게 存在하였으며, 回復期에는 비록 黃疸이 消失되었을지라도 portal area 의 bile duct proliferation, round cell infiltration 等의 變化가 甚하며, 同時に 比較的 輕한 實質變化가 同伴되었을 때는 肝내에 bile stasis 가 出現함을 볼 수 있었다.

肝內 細胞에 일어나는 bile stasis 的 發生機轉은 複雜多端하여 單純한 要因만이 아니고 여리 要素가 關與되어 있는 것으로 生覺된다.

a) 肝細胞의 損傷으로 因한 機能障礙로 血中 bilirubin 的 捕着과 其 排泄의 不完全한 境遇; 이와 機轉은 일찍이 Roholm 及 Iversen(1939), Dible(1947), Weinbren(1952), Mallory(1946) 等 諸氏가 主張하였으며 初期에서만 볼 수 있는 所見이라고 主張하였다.

또 Dubin 氏(1959)도 이에 同意하였으며 더 나아가서 central necrosis 와 bile stasis 의 central deposit 的 同時性과 同所性으로 強力히 主張하였다. 如何든 이러한 機轉을 적어도 4分에서 考察하여 보면 ① 血清에서 free bilirubin 을 捕捉하는 것, ② glucuronate conjugate bilirubin 的 形成, ③ liver bile 的 生成, ④ 毛細膽管의 active secretion 等으로 生覺할 수 있으나 어느 要素가 virus 肝炎에 障碍를 주로 오는 것인가는 不明이나, 어느것도 多少나마 關與되어 있으리라고 料된다.

著者の 成績에서前述한 바와 같이, hepatic cell necrosis 가 있는 例에서 가장 bile stasis 的 頻度가 높아서 56%이였고, 다음이 hepatic cell degeneration 으로 其 53%가 bile stasis 와 共存하였다. 또 hepatic cell necrosis 가 없으면서도 bile stasis 가 있는 7例에서는 全 7例에 degeneration 이 強하게 왔다는 點으로 미루어 보아, 肝實質細胞의 機能障碍로 bile stasis 가 있다고 推測할 수 있다. 또한 Dubin 氏가 主張하는 바와 같이 centrolobular zone에 bile stasis 가 잘 오는 것은 이 部分이 膽汁의 分泌機能障碍가 잘 오는 곳이며

그는 virus 肝炎時 central necrosis 가 잘 오는 關係라고 主張하였는데, 著者의 所見에서도 centrolobular area에 bile stasis 가 好發하였으며 表 8에서 보는 바와 같이 peripheral necrosis 가 잘 오는 初期보다 central necrosis 的 頻度가 높은 晚期에 bile stasis 가 더욱 頻發하였다는 點은 上記 肝細胞機能中 特히 分泌機能의 支障으로 말미암아 bile stasis 가 온다는 見解를 更우 考慮케 하는 것이다.

b) Herings canal 이나 毛細膽管의 破裂로 膽汁이 血流 또는 淋巴流로 漏出되어 버리는 境遇; Eppinger 氏(1937)가 이런 黃疸發生機轉을 처음으로 主唱한 以來, Watson(1946), Popper(1957) 諸氏가 同意하는 學說인데 이와 한 理由로 毛細膽管의 膽汁이 容易하게 血流 또는 淋巴流로 流出되면, 所謂 Dubin 氏(1959)가 말하는 centrolobular 部位의 膽汁流의 壓이 낮아지는 關係로 bile stasis 發生이 困難할 것이다. 著者の 成績으로 考察하여 보면 Herings canal 이나 毛細膽管破裂이 顯著한 massive necrosis 에서나 黃疸 出現初期(이 時期에 肝細胞壞死가 가장 著明하며 特히 peripheral necrosis 的 頻度가 높아 Herings canal의 破裂이 흔히 있을 것임)에 bile stasis 的 頻度가 낮았음은 亦는 bilirubin 的 血流 또는 淋巴流에 漏出되어 버리는 關係라고 推測된다. 더욱이 bile stasis 頻度가 其 回復期에 높다는 것과, 이 時期에 necrosis 가 없어도 bile stasis 가 存在한 7例는 肝機能障碍를 招來할 수 있는 肝細胞變性이 著明하였다는 點等으로 미루어 黃疸濃度가 높은 初期보다 回復期에 bile stasis 頻度가 높았다는 說明을 하기가 便利하고 또한 肝細胞機能障碍가 bile stasis 를 일으켰다고 生覺되는 것이다.

c) Liver plate 的 破壞로 毛細膽管의 膽汁이 肝組織에 貯溜되고, 따라서 生기는 bile plug 가 機械的으로 bile flow 를 閉塞한다는 것; 이 生覺은 Eppinger 以來 Axenfeld(1948), Mallory(1947) 諸氏의 持論인데, 여기에 對해서는 Dubin 氏(1959)의 反對論이 強하다.

d) Lucké 와 Mallory(1946), Watson(1946), Weinbren(1952), Popper(1957) 諸氏는 較近 intralobular bile capillary 나, cholangiole에 損傷이 있을 때에는 水分의 透過性이 增強되어서 膽汁의 濃縮이 일어나 bile thrombi 가 생기고, 나아가서는 機械的閉塞을 이르킨다고 하였다. 그러나 이는 假想의인 것이며 이러한 脱水가 어느程度 일 것인가에 對해서는 確實한 證據가 없다.

e) Portal area 的 inflammatory exudate 가 肝細葉의 periphery의 小膽管을 壓迫해서 機械的으로 bile stasis 를 일으키는 境遇; 이는 Rössle 氏(1937)의 持論이나, Popper 氏(1957)는 逆으로 cholestasis 가 온後에 其 反應所見으로 periductular inflammation

이 온것이라고 하였다. Weinbren 氏도 Popper 氏의 見解와 同一하며 portal exudate 는 二次의인 것이며 實質細胞損傷과 bile stasis 가 더욱 關係가 깊은 것이라 하였다. 그러나 Dubin 氏에 依하면 inflammatory exudation 이 部分的 壓迫을 增加시키는 것은 事實이며, 따라서 virus 肝炎時 어느 程度 exudate 가 細小膽道系에 壓迫을 增加시킬 수 있는 것은 確實하고, 膽汁의 逆流를 이르킬 수 있을 것이라고 하였다. 또한 Himssworth 氏(1954)에 依하면 同一한 要因으로 血流障礙를 이르키어若干의 hypoxia 을 이르킨다고 하였다. 著者の 取扱例에서도 黃疸이 없으면서 bile stasis 가 存在하는 8例는 平均病週가 10.9週로 晚期現象인데 portal area 의 變化가比較的 長期間 残存되어 있어 inflammatory exudation 이 著明하고, bile duct proliferation 도 75%로 他境遇에 比하여 頻度가 높았다. 또한 肝實質細胞는 necrosis, degeneration 도 각각 平均 1+, 1.4+로 甚한 侵犯이 尚存함을 볼 수 있다. 이러한 所見은勿論 Popper 氏가 主張하는 바와같이 初期에 cholestasis의 結果로 二次의 portal exudation 이 왔다고 하더라도 上述한 바 晚期의 portal area 의 inflammatory exudate 는 長期間 頑強하게 残留하여 liver lobule의 周圍의 小膽管을 壓迫해서 機械的으로 bile stasis 를 일으키고 同時に 이런 壓迫이 血液循環障碍를 일으키어 hypoxia 로 因한 肝細胞損傷을 일으키어 bile stasis 를 더욱 促進시키는 것이 아닌가 生覺된다. 同時に 이러한 晚期現象에 依한 bile stasis 때문에 回復期 bile stasis 的 頻度가 높은데 對한 또 한가지 理由가 되리라고 生覺한다.

f) 回復期에 regenerating liver cell 이 膽流를 機械的으로 閉塞시키어 bile stasis 를 일으킨다는 擬遇: 이는 美國學派인 Smetana, Popper 諸氏의 主張인데, 著者の 所見에서는上述한 바와같이 regeneration 과 bile stasis 的 共存은 46%로 半數未滿이며, regeneration 이 있는例의 54%는 bile stasis 를 招來하지 않았으며, 表 9에 보는 바와같이 機械的閉塞을 일으킬 수 있는 giant cell 은 오히려 初期에 其 頻度가 높았다는 點은 이 可能성을 稀薄하게 한다고 하겠다.

以上 여러 機轉을 綜合考察하여 보면 急性 virus 肝炎에서의 黃疸은 主로 肝細胞機能障礙와 毛細膽管의破裂에 因한 血流 또는 淋巴流의 漏出에 因한 것으로 思料되며 肝內 bile stasis 는 主로 肝細胞의 bile 分泌機能의 障碍가 原因이 아닌가 生覺된다.

다음 cytoplasmic glycogen 에 關하여는 正常肝에 있어서도 肝細胞內의 glycogen 含量을 論함은 至極히 困難한 問題로 되어 있다.

Forsgren 氏(1938)에 依하면 1日中에서도 時期, 食事等에 依하여 其 含量이 不定한 것이라 한다. 특히 Morrione 氏(1952)가 主張한 바와같이, agonal stage에 일어나는 消耗를 겪은 死後剖檢所見에서의 glycogen

含量을 가지고 生存時의 變化를 論할 수는 없다는 것이다.

著者の 成績은 食前空腹時 採取한 生檢組織標本을 材料로 한 것이다.

Mallory 氏(1946) 等은 肝炎에 있어, 비록 急性期일지라도 肝細胞의 cytoplasmic glycogen 的 含量은 正常이던가 또는 그자리 減少되지 않음이 通常이라 하였는데, Thaler 氏(1957) 等은 黃疸의 增加와 더불어 肝細胞內의 glycogen 이 確實히 減少되는 것 같다고 하였다.

著者の 成績도 血清 bilirubin 이 增加하는 肝細胞內 glycogen 含量이 減少되나, 黃疸의 回復과 同時に cytoplasmic glycogen 含量이 增加되어 감을 보았다.

肝炎時 血糖値는 hyperglycemic 或은 hypoglycemic 狀態라는 兩者的 報告가 있다.

其中에서는 hypoglycemic 狀態가 잘 일어나는 것으로 되어 있으며 이 hypoglycemia의 機轉을 Meythaler 氏(1951)는 肝炎時에는 insulin 的 感度가 增加하고 또 한 作用時間이 延長된다고 하였으며, Kugelman 氏(1929)는 adrenalin에 對한 反應이 低下된다고 하였다. 이러한 反應은 大概 黃疸이 減少하기 始作한 時期에 볼 수 있는 所見이며, 其 機轉은 肝內 cytoplasmic glycogen 的 減少에 依한다는 說과, cytoplasmic glycogen を 分離시킬 能力이 없어서 hypoglycemia 가 온다는 說이 있다.

著者の 境遇, 黃疸이 減少된 時期에 cytoplasmic glycogen 的 含量이 增大되었을 때의 hypoglycemia 는 後者의 機轉이 合理의인 것으로 生覺된다.

다음 lipofuscin pigment 는 Axenfeld 及 Brass 氏(1948)에 依하면, bilirubin 과는 全然 다른 것이라 한다. 또 脂肪染色에 反應하나 脂溶性物質로 除去되지는 않으며 acid-fast 染色에는 部分的으로 染色되며, iron 染色에는 反應이 없다고 한다. 또 Hamperl 氏(1953)는 其 成分이 ceroid 와 關係가 있다고 하였다.

Popper 氏(1957)에 依하면 實驗的으로는 vitamin E 或은 steroid 代謝와 關係가 있다고 하며 實際 人體에서는 慢性營養失調, 老人 또는 消耗性疾患等 長期間의 代謝機能障碍가 있을 때 增加된다고 한다.

또 Smetana 氏(1956)는 傳染性肝炎時, Kupffer cell 이나 肝實質細胞에 貪食되어 있는 lipofuscin pigment 는 necrotic liver cell에서 온 것이라고 하며 CCl₄ 中毒時 肝細胞壞死가 있을 적에도 招來된다고 하였다.

著者の 組織検査所見에서도前述한 바와 같이 肝實質細胞의 壞死像과 lipofuscin pigment 的沈着像對照에서 3+ 以上的 高度壞死가 왔을 時는 全例에 lipofuscin沈着이 있으며, 兩者の 出現頻度가 比例의이었던 點과 週別變遷曲線이 性似한 點等으로 미루어 이 兩者間에는 確實히 깊은 相關關係가 있다고 본다.

然이나 第1週에는 necrosis 가 50%나 되는데 lipofuscin pigment 는 全然沈着이 없었으며, 長時日後인 12週末에는 前者 40%인데도 不拘하고 後者가 29%나 되는 理由는 아마도 3個月間이나 肝炎에 시달린 關係로 Popper 氏가 主張한 바와같이 長時日 肝機能代謝障礙가 lipofuscin pigment 沈着을 이르키는 또 하나의 要因이 될 수 있음을 證明한 것이라고 본다.

다음 肝實質細胞損傷에 關하여 論하여 보기로 하겠다.

各種變性에 對하여 考察하여 보면;

ⓐ Eosinophilic degeneration; Popper 氏(1957)에 依하면 肝細胞本來의 basophilic 한 成分으로 알리워져 있는 pentous nucleic acid 가 減少되어서 發生한다고 하나, 아직 不明하다.

其 頻度를 보면 著者の 境遇에 있어서는 急性일 수록 強하며 頻繁히 나타난 所見이었다.

ⓑ Eosinophilic body 와 eosinophilic cytoplasmic inclusion bodies; 著者の 成績에서 黃疸出現後 1個月 以內에서 半數以上의 組織所見에 나타난 eosinophilic body 와 cytoplasmic inclusion body 에 對하여 其本體를 文獻的으로 考察하여 보면 아래와 같다. Yellow fever 時 보는 Councilman body 와 類似한 eosinophilic body 가 virus 肝炎의 肝細胞에서 移行된 것이라는 것은, 1943年 Siegmund 氏以來 잘 알려져 있는 事實이다.

그런데 肝細胞內의 cytoplasmic inclusion에 關한 報告는 極히 稀少하다. 가장 잘 알려져 있다고 生覺되는 것이 portal cirrhosis에서 보는 Mallory body (alcoholic hyaline)이다.

또 Trowell 氏(1946)에 依하면 low oxygen pressure에 露出시킨 動物의 肝에서도 이러한 inclusion이 나타난다고 하였는데, 이는 viral hepatitis의 그것과는 다르다고 한다.

Doniach 氏(1954)는 3分之2를 hepatectomy 한 後 10~30分後의 rat liver에서 eosinophilic cytoplasmic globule이 나타난다고 하였다. 그러나 이 때에는 核變化가 없다고 한다. 이러한例에서는 plasma albumin level 과 關係가 깊은 것이라 하고, 其原因은 肝細胞에 蛋白貯藏이 過剩한 狀態가 아닌가 하였다.

그러나 이러한 單純한 關係만 가지고는 virus 肝炎에서의 cytoplasmic inclusion의 pathogenesis를 充分히 說明하기는 困難하다. 如何든 eosinophilic body는 irreversible coagulative necrobiosis 狀態에 있는 eosinophilic degeneration에 因한 것이라는 것은 一般的으로 여러 學者間에 共通된 意見이다. 그러나 virus 肝炎에서 모든 細胞에 이러한 metabolic factor가 오지 않는 것은 事實이다. Thaler 氏(1957)에 依하면 eosinophilic body의 形式에 있어서 原形質의 特殊한 eosinophilic change가 오면서 其後核이 pyknotic해 지면서

消失過程을 밟는다 하였으며, 또한 同氏는 eosinophilic body가 나타나는 肝疾患에서 cytoplasmic inclusion이 나타나는데, 이는 肝細胞內에 볼 수 있는 것보다는 오히려 肝細胞外에 흔히 볼 수 있으며, 其理由는 原形質이 破壞消失後에 其中에 가지고 있던 inclusion만 遊離殘存한 까닭이라고 하였다.

著者の 觀察에서도 細胞全體가 eosinophilic clump로 되면서 核이 消失되어 가는 過程을 볼 수 있었음은 前者の 發生過程을 首肯케 한다.

또한 inclusion body를 볼 수 있으며 其他 細胞構成消失後에 eosinophilic body로의 出現與否는 著者の 所見에서도 確認은 못하였으나 있을 수 있다고 生覺된다.

Eosinophilic body와 cytoplasmic inclusion을 招來하는 其他 viral disease에서 보는 것과 怡似히, 肝炎 virus도 epitheliotrophic action을 가질 수 있을 것이다. 또 健全한 實質內의 個個 細胞들의 變性은 virus가 其原因일 境遇, 흔히 보는 所見이므로 其成因이 單純한 變性이라고 만은 說明하기 困難하며 virus가 多少나마 이에 影響을 주었으리라고 生覺된다.

그러나 他臟器에 있어서 이 hepatitis virus와 cytoplasm間에는 何等의 關聯이 없다는 報告가 Popper, Thaler 諸氏를 筆頭로 여러사람에 依하여 行하여 졌다.

c) Ballooning cells; Popper 氏(1957)에 依하면 protein debris, 炎症細胞, Kupffer cell 等의 出現으로 血流에 部分的으로 障碍를 이르키어 anoxia가 招來해서 肝細胞에 ballooning이 온다는 것이다.

이번 細胞들은 大概 central area에 位置하는 一種의 退行性變化로 되어 있으며, Smetana 氏(1956)에 依하면 이 ballooning cell cytoplasm에 있는 颗粒은 脂肪이거나 glycogen이 아니라고 한다.

또한 이러한 細胞는 반드시 退行性으로 壞死를 가져오는 것이 아니고 其 hyperchromatic 한 核은 때로는 mitosis를 이르키는 境遇도 있어 可逆性인 細胞라고 한다.

d) 脂肪變性; 急性 virus 肝炎에서 脂肪變性은 著者の 境遇로는 極히 輕微하고 一時的인 現象이었으며, 肝“지스톰”을 合併한 例에서는 著明하였다. 文獻上으로도 亦是 Smetana 氏(1954)에 依하면 急性肝炎에서 脂肪變性를 볼 수 있으며, 있다 하여도 輕微한 一時的 現象이며, 이것은 virus 感染에 依한 것이라기 보다는 오히려 其 經過中 榮養障礙나 抗生物質 또는 hormon劑等의 強力한 治療로 해서 招來한 것이라고 한다.

壞死에 對하여는;

Popper 氏(1957)가 提示한 바와 같이 hepatitis virus가 hepatotrophic 하다면가 또 나아가서 hepatic cell의 cytoplasm이나 確實치는 않으나, nucleus까지도 變性을 이르키어 더욱 進行되면 granular 또는 diffuse coagulation necrosis를 이르키어 autolysis가 되어 벼린다는 것은 어디까지나 假設에 不過한 것인

다. Virus는 個個의 肝細胞에 成長하리라고 보고 있으며, 其 個個 細胞內의 virus의 數나 毒性에 差異가 있으므로, 이로 因해서 오는 necrosis는 細胞와 細胞사이에 多種多樣의 差異를 보인다는 것이다(附圖1). 또한 이 hepatitis virus의 成長은 血流의 影響을 받지 않기 때문에 zonal involvement를 招來하지 않는다고 한다. 그러므로 大部分의 virus肝炎의 特徵은 single cell 또는 focal necrosis를 招來하게 되며, central necrosis나 peripheral necrosis도 部位別 差異가 있을 뿐, 壞死態度는 亦是 single cell 또는 focal necrosis이다.

部位別로 virus肝炎에서 central necrosis와 peripheral necrosis中 어떤 것이 特徵的인 것인가 하는 問題와, 또한 其形態學的 發生機轉에 對해서는 議論이 區區하다. 合併症이 없는 virus肝炎에서 central necrosis에 對하여于先考察하여 보면, Sherlock(1944), Himsworth(1950), Lichtman(1953)諸氏는 central necrosis가 흔히 볼 수 있는 所見이라 하였다. 然이나 Smetana氏(1954)는 single cell necrosis가 主로 出現하였다 하며, Popper氏(1954)도 이에 同意하였다.

Peripheral necrosis에 對해서는 Kühn氏(1947)에 依하면 virus가 門脈系路를 通해서 侵襲해 오기 때문에 早期에는 peripheral에 single cell necrosis가 많이 오며 其後에 central necrosis가漸次 增加하여 진다고 하였다. Gillman氏(1951)에 依하면 이와 같은 central necrosis는 二次的 現象이며 晚期에 即 肝細葉內의 여러 가지 原因 即 protein debris, Kupffer cell이나, 炎症細胞의增殖等으로 因한 循環障礙로 central area에 anoxia가 와서 ballooning, granular coagulation, necrosis等이 發生되며, 甚한 例에서는 마치 中毒性, 또는 心鬱血性으로 오는 central necrosis와 怡似하게 된다하였다.

또한 Popper氏(1954)는 portal inflammatory exudation이 肝細葉의 周圍에 퍼져서 肝細胞의 榻養障礙를 이르키어 peripheral necrosis가 올 수 있을 것이라 하였다.

以上과 같이 viral hepatitis에 있어 大部分의 報告는 廣範한 single cell necrosis가 올 뿐이라고 하였으나, central area에 잘 오느냐, peripheral area에 잘 오느냐하는 問題는 其 流行의 時期와 場所에 따라 關係가 있음을 하다고 한다.

著者의 成績에서도 黃疸後 1個月末까지는 single cell necrosis를 全例의 64%에서 볼 수 있었으며, central necrosis나 peripheral necrosis는 該部位에 처음에는 single cell necrosis가 著明하였던 것을 말하며, 이 部位에 collapse가 오고, 다시 fibrosis가 온 것은 時日이 經過한 後에 온 所見이라고 본다. 또한 著者の 境遇에는 peripheral necrosis는 早期, 即 第2週에 가장 極甚하였으며, 3~4週는 急減되었다. 이는 其病週別 消長態度가 表 11에 提示한 바와 같이, portal area에 炎症細胞浸潤과 같은 點으로 보아 Popper氏의 主張과 같아 細葉周圍의 實質細胞가 炎症細胞群에 壓迫되어 온 necrosis로도 生覺되나, Kühn氏의 virus 早期浸襲說도 否定하기 困難하다.

Central necrosis는 初期부터 왔으나, 漸次 增加되어 黃疸消失期인 1個月末이 가장甚하였으며, 其後도 漸次의 回復을 보여 주었다.

이는 Gillmann氏의 說과 같이 細葉內 血流障礙로 온 anoxia가 二次的으로 central necrosis를 招來하였다는 說明이 納得이 容易하다.

이러한 所見으로 보아 virus肝炎의 necrosis는 어디까지나 single cell necrosis가 其 特徵의 것이며, portal area或은 central area에 著明한 理由는 說明하기 困難하다.

再生機轉에 對하여 論及하여 보면:

急性 virus肝炎의再生은 其 necrosis의 type가 spotty 한 것이 大部分이기 때문에 正常肝細葉內에 오는 regeneration의 形態를 가준다. 即 肝細胞의 degeneration과 同時に 處處에 mitosis와 multinuclear cell이 出現하는 것이 特徵인 것이다. Mallory(1947), Smetana(1954)諸氏에 依하면 mitosis는 早期의 活動性인 regeneration이 있을 때 著明하게 나타나며, multinuclear cell은 이보다 좀 늦게徐徐히 出現한다고 하였다. 또한 Weinbren氏(1952)는 multinuclear cell中에서도 giant cell보다 small cell이 더욱晚期에 나타나는再生所見이라 하였다.

著者의 成績에도, mitosis는 第2週까지는 20%에서 찾아 볼 수 있던 것이 漸次 減少하여 3個月末에는 全無하여 졌고 multinuclear cell도 其中 giant cell은 初期에 많이 出現되어서, mitosis보다는 比較的 늦게 1個月末까지도 80%以上에서 볼 수 있던 所見이나 其後 減滅되었으며, small cell은 이와 反對로 漸次 增加되어晚期에 많이 出現하였다.

肝細胞의 修復에 mitosis가 必히 關與하느냐 하는 것은 學者間에 論爭이 되어 있다. McKellar氏(1949)는 白鼠의 正常肝에서 mitotic activity가 있는 것을 提示하였다. 그러나 Dawson氏(1949)는 成長한 哺乳動物의 肝에서 mitotic figure는 稀有할 것이라 하였다. 또한 細胞의 分裂이 없이 核表面이 膨大되어서 amitosis를 이르키어 binucleated cell이 된다고 하였다. 然이나 Wilson氏(1948)等은 이러한 binucleated cell도 原形質의 分裂만 되지 않는 mitosis라 하였다.

또한 核은 結合과 分裂을 自由自在로 할 수 있는 것이라고 한다. 如何든 正常肝에서의 肝細胞는 mitosis나 amitosis兩者 다 이르킬 수 있는 것 같다.

Popper氏(1957)에 依하면 mitosis에 對한 가장 큰 刺戟은 肝細胞의 消失, 壞死, 其他 損傷이라 한다. 이

여한 刺戟이 肝細胞生長을 甚히 促進할 때는 mitosis 가 일어나며, 그보다 弱할 때는 giant multinuclear cell 과 같은 amitosis 를 生覺케 하는 方法의 成長이 있고, 더욱 弱할 때는 small multinuclear cell 이 나타난다고 하면 著者의 成績은 妥當한 結果라고 生覺된다.

다음 肝小葉內의 間質變化에 關하여 論及하여 보면; Popper 氏(1957)에 依하면 reticuloendothelial system 은 體內 어느 組織보다도 增殖能力이 強한 것으로 되어 있으며, 肝內에 實質變性과 同時に 廣範圍한 Kupffer cell 的 增殖이 있을 때는 一次的인 現象보다는 實質變性에 따르는 二次的인 것으로 되어 있다.

著者의 成績에 依하면, Kupffer cell 的 增殖이 初期인 第1週부터 나타나기 始作하여 第2週에서 第4週까지 著明하게 出現한 것은 表 8에 提示한 바와 같이 急性 virus 肝炎에서 보는 necrosis의 特徵인 single cell necrosis의 病週別消長과 一致하였다. 이것은 急性肝炎에 있어서 肝實質細胞의 壞死로 因하여 二次的으로 Kupffer cell 이 動員되어 이의 增殖을 招來한 것을 意味한 것이라고 生覺된다.

肝細葉內에서 壞死周圍에 單核細胞들이 浸潤되는 原因에 對해서는 아직 不明確한 것으로 되어 있다. Kühn 氏(1947)는 이 所見을 virus의 直接作用이라 하였고, Cannemeyer 氏(1955)는 virus 產物에 依한 allergic 反應이라고 하였다. Axenfeld 氏와 Brass 氏(1948)는 reticuloendotheliosis로서 說明하였다.

著者의 成績에 있어서 single cell necrosis(表8), Kupffer cell 增殖, 肝細葉內 mononuclear cell 浸潤(表10), 또한 前編에서 論述한 바 있는 末梢血液像의 monocytosis 가 共히 其 週別變遷消長에 있어서 第1週부터 特히 第2週에서 第4週까지 高率로 出現하다가 其後 急減된 消長態度는 相互緊密한 相關關係가 있음을 示唆하는 것이며, 더욱이 圖 5에 提示한 바와 같이 肝組織內에 Kupffer cell activity가 強하면 強할수록 末梢血液像의 monocytosis가 甚하게 나타난 것 等으로 미루어 急性 virus 肝炎에서 virus의 侵犯에 依한 個個細胞의 necrosis는 Kupffer cell 增殖을 若起시키고, 이로서 reticuloendotheliosis가 일어나 肝細葉內 mononuclear cell infiltration이 招來되어 末梢血液內에 monocytosis를 가져오게 된 것이 아닌가 推測케 한다.

急性肝炎에서 肝細葉의 中心部에 있는 毛細血管이 擴張되어 있고, 充血되어 있으며 necrosis가 있는 周圍에는 血管外出血이 보인다고 하는데 Axenfeld 氏(1948)等은 針生檢所見으로서는 血液循環을 評價하기는 困難하다고 하였다. 그러나 Gillman 氏(1951)는 針生檢所見에서도 處處에 膨大된 Kupffer cell, 炎症細胞, 또는 protein debris로 毛細血管이 閉塞된 印象을 찾아 볼 수 있다고 하였다.

著者의 成績에서도 necrosis, Kupffer cell 增殖, 炎症細胞의 浸潤이 強한 時期인 1個月 以內에 blood stasis가 約半數의 例에서 볼 수 있었으며, 其後 回復期에 들어가면서 急減하였다.

다음 portal tract의 變化에 關하여 論하여 보면; Holler 氏(1942)와 같이 periportal의 間質損傷은 reticuloendotheliosis에 依한 一次的反應이라도 하고, Voegt 氏(1942)와 같이 毛細血管損傷에 依한 一次的反應이라고도 하나 實質變化에 對한 二次的所見이라는 Weinbren 氏(1952)의 見解가 널리 容納되는 것 같다. 또한 Axenfeld 氏(1948), Kühn 氏(1947) 等은 virus의 直接作用이라 하였고, Cannemeyer 氏(1955)는 viral product에 依한 allergic reaction이라고 하였다.

于先 bile duct 增殖을 考察하여 보면, Böck 氏(1937)에 依하면 其 起源이 胎生期에서는 勿論 生後에도 肝細胞에 由來한다고 하며, 이와 反對로 bile duct에서 肝細胞를 形成하자는 못한다는 것이다. 또한 bile duct 增殖을 起起시킬 수 있는 原因을 Horstmann 氏(1939)는 外傷이나 其他 原因으로 肝細胞에 necrosis가 일어나면 謬質性結織과 接觸되어 있는 部分에 bile duct 增殖이 容易하게 生긴다고 하였다. Gillman 氏(1954)等은 肝部分切除等에 있어서 肝細胞에서와 마찬가지로 bile duct 에도 所謂 growth factor에 依한 humoral stimulation을 받는다는 것이다. Moore 氏(1942)는 膽道閉塞이 있으면 機械的影響으로나, 또는 膽汁內에 含有되어 있는 growth factor의 逆流에 由因한다고 하였다. Eppinger 氏(1937)는 炎症反應에 依한 膽道系統의 損傷으로 말미암아 bile duct 增殖을 刺戟할 수도 있을 것이라 하였다. 그러나 Popper 氏(1957)는 急性肝炎에서 晚期에 많이 나타나는 ductular alteration을 亦是 virus의 侵襲에 依한 것이라 하였다.

著者の 成績에 依하여도 急性肝炎에서의 bile duct 增殖은, 初期보다는 晚期에 其 頻度가 높아, 60% 以上에서 볼 수 있었는데 이것은 勿論 Popper 氏가 主張하는 virus의 直接作用일지도 모르겠으나, 晚期所見인 portal area의 fibrosis의 增加, 또 이 部分의 頑強한 炎症細胞의 浸潤等으로 미루어 보아, 結織이나 炎症細胞에 依한 二次的影晌等,前述한 他說의 機轉도 關與되지 않았다고는 할 수 없다.

또 peripheral necrosis에 依하여 虛脫이 와서 bile duct의 濃集이 온 境遇도 往往 볼 수 있었다. (其他 祥細한 것은 後論 cholangiolitic form에서 考察하겠음).

Portal area의 炎症細胞成分은 主로 單核細胞이고, 若干의 酸嗜好와 中性嗜好의 白血球가 있는데, 如何든 이와 같은 變化는 一次的인 것보다, 實質細胞損傷에 뛰어드는 二次的反應이라는 Weinbren 氏(1952)의 意見이

널리 首肯되는 見解인데, 이러한 反應細胞들이 門脈系路를 通하여 portal area에 侵入했다는 說과, Axenfeld 氏와 Brass 氏(1948)가 主張하는 其部分의 reticulendotheliosis에 依한다는 說이 있다. 또한 이 細胞들은 時期에 따라 特히 極히 初期와 晚期에는 各各 其成因과 由來가 部分에 따라서는 獨立의이며 相異한 것이라고 한다.

著者の 觀察에서도 이 組織上の 單核細胞中에서 初期에 많이 出現한 monocyte는 前述한 바와 같이 reticulendotheliosis에 依한 것이라고도 하겠으나 晚期에 많이 나타나는 淋巴球은 末梢血流의 淋巴球增多(第一編)가 晚期에 增多하는 것과 一致하며, 肝이 淋巴球에 對해서 有異所의 點으로 보아, 門脈系路를 通해서 온 것이 아니라고 否定할 수 없다고 보며, 中性嗜好白血球도 同一한 理由로 末梢性인 것 같다.

그러나 組織像의 酸嗜好性白血球은 末梢血流에서 보는 成熟細胞인데도 不拘하고 末梢血流에 酸嗜好細胞增多가 甚한 晚期보다도 오히려 初期에 其 頻度가 높았다는 것은, 門脈系路로 侵入한 것이라기 보다는 오히려 Cannemeyer 氏가 主張하는 viral product에 依한 allergic reaction이라고 보는 것이 妥當하다고 生覺된다.

急性 virus 肝炎의 portal tract change의 하나는 放射狀으로 周圍組織에 侵透하는 星狀의 纖維화이다. 이러한 反應은 virus의 實質損傷으로 因한 肝細胞 破壊產物의 刺戟에 依해서 二次의 으로 起起되었다는 Holler 氏(1942)의 主張에 反對하여, Werthemann 氏(1954), Klatskin 氏(1958) 等은 fibroblast 없이 올수도 있었다고 하였는데, 이런 境遇는 新生 謐質纖維 보다도 collapsed reticulum이라 하며, collagen fiber에 對한 van Gieson 染色이 되지 않는다는 것이다. 그리하여 periportal fibrosis는 periportal necrosis가 limiting plate의 破壞가 있을 때 더욱 著明하다는 것이다. 其後 時日이 經過함에 따라 reticulum fiber가 肥厚하여지고 좀 더 壓縮되어 보이며 漸次 collagen fiber가 增加하게 되며, portal vein의 分枝를 따라서 마치 "fork"와 같이 뻗어나가 結局 隣接 portal area와 連結을 지우게 된다고 推測하였다.

著者の 成績에서도 附圖 25, 26에 提示한 바와 같이 發病後 44일의 初生檢時는 Masson's trichrome collagen fiber 染色에는 反應이 없으나 reticulum collapse가 와서 거의 bridging을 形成하여 또 附圖 27, 28에 提示한 바와 같이 前記 初生檢時 139일의 再生檢時는 reticulum collapse와 同時に collagen fiber反應이 出現하였다. 이와 같이 肝炎의 經過에 따라 漸次 fibrosis가 와서 初期, 即 既存 fibrosis를 推測케 하는 所見은 11%程度에 不過하던 것이 3個月後에는 70%로 增加됨을 確實히

提示하였다.

星狀型의 portal fibrosis 自體도 亦是 portal vein의 分枝를 따라 隣接 portal triad間에 bridging을 形成하였다(以外 詳細한 考察은 後論 肝炎後 纖維化에 미루겠다).

다음 組織像의 治癒에 對하여 論及하여 보면;

肝針生檢法에 依한 組織學的 治癒過程을 正確하게 追窮할려면 적어도 每週 1回式의 連續生檢이 必要할 것이다. 그러나 實際에 있어 人體에서 그와 같이 頻繁한 生檢은 困難한 問題이다.

著者와 같이 大部分例에 있어서 初生檢後 3~5週만에 再生檢을 施行하였을 境遇에는 1週乃至 3週內에 올 수 있는 變化의 差異를 看過할 可能성이 많음으로 이에 論及함은 無意味할 것이다. 그러나 變化의 差異가 그 以上의 時日이 所要되거나 或은 變遷이 強烈한 持續所見을 論議함은 意味가 있다고 生覺한다. 따라서 初生檢時에 高度損傷이 있었던 것이 終末生檢時 完治된 8例에서 最短 7週일이 所要되 있다는 成績은 意味가 있는 것으로 生覺한다. 또한 高度에서 中等度까지 8週, 中等度에서 輕度까지 7週가 經過하여도 其 以上 輕減하지 않았든 所見도 意味가 있다고 본다.

다음 肝에 變化를 일으키는 諸種 對照疾患과의 比較検討인데 肺結核 16例, 肝"지스톰" 14例, 大葉性肺炎 4例, 右側血胸 2例, 後腸"지브스"性 膽囊炎 2例, 心臟機能障礙로 因한 離血肝 2例, 急性細菌性肝炎 2例, 急性膽囊炎 1例, 慢性"아메바"性大腸炎 1例等 肝이 觸知되는 境遇를 採擇하여 肝針生檢法에 依한 組織所見과 virus肝炎 143例의 그것과 比較對照하여 보았다.

Yellow fever에서 由來한 Councilman body에 類似한 eosiphilic body는 alcohol肝에서도 往往 본다. 것이다.

著者の 對照에서는 前者와 같은 例와 對照할 機會는 없었으나 virus肝炎에서만 볼 수 있었으며, mitosis, massive necrosis도 他例에서는 볼 수 없었다.

細胞個體에 變化를 주는 ballooning degeneration, single cell necrosis, multinuclear giant cell等의 出現으로 polymorphism의 所見이 virus肝炎에 特徵의 인 것이다. 이와같은 polymorphism은 infectious mononucleosis等에 往往 볼 수 있다는 것이나 著者の 對照群에는 包含되지 못하였다.

肝細葉內의 強한 間質反應과 lipofuscin pigment의沈着은 virus肝炎이 他에 比하여 比較的 著明한 所見이었다.

그러나 著明한 mononuclear cell infiltration을 除外한 fibrosis, bile duct proliferation等 portal area의 變化는 他와 區別할 수 있는 所見은 못되었다.

V. 結論

著者は 1956年 4月 以來 1960年 9月까지 約 4年半동안 韓國軍내에 流行한 virus 肝炎의 入院患者 143例中 98例에 對하여는 黃疸出現後 12週間의 急性期에 適當한 時日의 間隔을 두고 2回乃至 4回의 連續生檢을 實施하고, 残餘의 45例는 單回生檢을 實施하여 個個組織變化의 發生頻度, 發生機轉, 消長經過 및 終末運命에 對한 追窮을 試圖하고, 아울러 肝損傷을 招來하는 其他 數種疾患群의 肝生檢組織像과 比較하여 아래와 같은 結論을 얻었다.

1. 肝細胞內 bile stasis의 頻度는 血清 bilirubin濃度가 높은 初期에도 顯著하였으나, 黃疸消退期에 더욱增加하였고, 特히 bile plug의 出現은 黃疸消退期에增加하였다.

2. 肝內 cytoplasmic glycogen含量은 黃疸이 甚하면 減少되었으며, 黃疸消退後에는 다시 增加되었다.

3. 肝細胞 또는 Kupffer cell內 lipofuscin色素沈着은 黃疸出現後 第4週가 絶頂이었으며, 肝實質細胞壞死가 著明할 수록 lipofuscin色素沈着도 著明하였다.

4. Eosinophilic body는 黃疸出現後 1個月 以內에 흔히 볼 수 있었으며 이期間에는 約 半數의 例에서 出現하였다. Ballooning cell도 이 時期에 著明하였다.

5. 肝細胞壞死는 單一細胞壞死가 其 特徵的 所見이었으며, 黃疸出現後 4週以內에 顯著하였다. 部位別로 細葉中心部는 黃疸出現後 第1週에도 著明하였으나 第4週에 絶頂을 이루었고, 細葉周圍壞死는 初期에 極甚하여 第2週에 絶頂을 일우었다. Massive necrosis는 2例 있었다.

6. 再生現象으로 肝細胞의 mitosis는 黃疸出現後 2週以內의 初期에, 多核巨大細胞는 初期에, 多核小細胞는 晚期에 잘 오는 再生現象이었다.

7. Kupffer cell增殖은 黃疸出現後 2~4週에 가장 著明하여, 其 出現頻度가 80%以上이었다.

8. Portal area의 炎症細胞는 初期에는 monocyte, 晚期에는 lymphocyte의 單核細胞가 主이고 若干의 酸嗜好나 中性嗜好의 白血球도 出現하였으며, 黃疸出現後 1個月 以內가 著明하였으나 單核細胞는 3個月末에도 77%의 生檢組織像에서 볼 수 있는 頑強한 所見이었다.

9. Bile duct增殖은 主로 portal area에서 晚期에 著明한 所見으로서, 黃疸出現後 2~3個月後에는 其 頻度가 60%를 超過하였다.

10. 肝炎의 纖維化는 主로 portal area에 나타나는데, 其 頻度는 第1週에 11.1%이던것이 第12週에는 70.1%로 肝炎後에는 fibrosis가 顯著하게 增加하였다.

11. 組織所見上高度損傷例가 完全治癒되는데 最短7週間 所要되었으며, 其 反面에 高度에서 中等度까지 8週間 經過하였는데도 不拘하고 其 以上 輕減治癒되지 않

는 例가 있었다.

12. 肝“지스톱”, 肺結核, 大葉性肺炎, 右側血胸, 後腸“지부스”性膽囊炎, 心臟性鬱血肝, 細菌性肝炎, 急性膽囊炎, 慢性“아메바”性大腸炎 等 44例의 肝針生檢組織像과 急性 virus 肝炎의 그들과 對照比較하였다.

〈擇筆에 際하여 本研究에 있어 始終指導하여 주시고 本稿校閱의 努苦를 아끼지 않으신 恩師 韓沁錫 教授에게 深甚한 謝意를 表하는 바이다. 物心兩面으로 노와주신 陸軍醫務監 鄭熙燮准將, 組織標本判讀에 助力하여 주신 慶北大學校醫科大學 洪錫宰教授, 美醫務顧問官 William C. Butz 中領께 謝意를 表하는 바이다.〉

VI. 英文抄錄

STUDIES ON CLINICAL, LABORATORY AND HISTOLOGICAL FINDINGS OF LIVER BIOPSY IN EPIDEMIC VIRAL HEPATITIS

Part II Studies on Histological Findings of Needle Biopsy in Acute Phase

Whan Kook Chung

Department of Internal Medicine,
College of Medicine,
Seoul National University,
(Director: Prof. Shim Suk Hahn)

This studies of infectious hepatitis in inpatients of the Korean Army cover period of four and half years, between April, 1956 to Sept., 1960. Serial biopsies have been done at appropriate intervals on 98 out of 143 patients during the acute stage of the 12 weeks after the onset of jaundice. Single biopsies were performed on the remaining 45 cases.

Incidence of the histological changes, pathogenesis, histological course and final outcome were studied. The histological picture of hepatitis was compared with the histologic picture of several groups of diseases which produce hepatic damage.

Following results were obtained:

1. Bile stasis was noted in the early stages when serum bilirubin was elevated, the stasis was more prominent in the fading stages of jaundice. Furthermore an appearance of bile plugs was increased in number during fading stages of jaundice.

2. As the intensity of jaundice increased, the storage of cytoplasmic glycogen decreased. The storage of cytoplasmic glycogen rose again after recovery from jaundice.

3. The peak of inbibition of lipofuscin pigments

in liver cells and Kupffer cells was in 4th week after the onset of jaundice. As liver cell necrosis increased, more lipofuscin pigment inhibition was demonstrated.

4. Eosinophilic bodies were frequently observed during a month after the onset of jaundice, and during the period, they were seen in a half of the total cases. Ballooning cells were also prominent in this period.

5. Single cell necrosis were peculiar, and they were seen within 4 weeks after the onset of jaundice. Although the necrosis was noted in the central zone of a lobule in the 1st week after the onset of jaundice, it became more extensive in the 4th week. Necrosis in peripheral zones were marked in early stages, and the peak was in the 2nd week after the onset of jaundice. Only 2 cases of massive necrosis were seen.

6. Mitosis appeared as regenerative phenomena in early part of the 2nd week after the onset of jaundice, multinucleated giant liver cells were noted in the early stages, and multinucleated small liver cells were noted in the later stages.

7. Kupffer cell proliferation was most striking during 2nd and 4th week after the onset of jaundice, and was noted in more than 80% of cases.

8. Inflammatory cellular infiltrations around portal area were chiefly composed of monocytes in the early stages, and lymphocytes in the later stages with an occasional eosinophils and neutrophils. The above picture were prominently observed within one month after the onset of jaundice, and chronic inflammatory mononuclear cells were persistently observed in 77% out of the total cases as late as 3 months after the onset of jaundice.

9. The pictures of bile duct proliferation chiefly around the portal area were seen in later stages, and these pictures persisted in over 60% of cases 2 to 3 months after the onset of jaundice.

10. Fibrosis after hepatitis took place chiefly around the portal area, and its incidence of 11.1% noted in the 1st week after the onset of jaundice, increasing to 70.1% in the 12th week after the onset of jaundice. Post-hepatitic fibrosis was a striking part of the picture.

11. Serial histologic examination revealed that at least 7 weeks were required for complete recovery

of severely damaged tissue. However, there was one incidence in which 8 weeks elapsed from severe state to moderate state showing no further recovery.

12. Histologic comparison was carried out with 44 liver biopsy specimens from patients suffering with the following diseases; liver distosomiasis, pulmonary tuberculosis, lobar pneumococcal pneumonia, right sided hemothorax, post-typoid cholecystitis, passive cardiac congestion of liver, acute bacterial hepatitis, acute cholecystitis and chronic amebic colitis.

VII. References

1. Axenfeld, H., and Brass, K.: Frankfurt. Ztschr. Path. 57:147, 1948
2. Böck, E.; J. Biochem. 10:62, 1937
3. Cannemeyer, W.: Blood 10:62, 1955
4. Dawson, R.M.C., and Williams, R. B.: Biochem. J. 47:391, 1950
5. Dible, J. H., McMichael, J., and Sherlock, S. P. V.: Gastroenterology 9:736, 1947
6. Doniach, I.: British J. Exper. Path. 33:449, 1954
7. Dubin, I.N.: Gastroenterology 5:36, 1959
8. Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten, Vienna, Springer 1937
9. Forsgren, E.: Deutsche Med. Wchnschr. 64:743, 1938
10. Gillman, J.: Cancer 7:1109, 1954
11. Gillman, J.: Perspectives in Human Malnutrition, New York, Grune and Stratton, 1951
12. Hamperl, H.: Schweiz. Ztschr. Path. u. Bakt. 16: 399, 1953
13. Himsworth, H.P.: Liver and Its Diseases, Harvard University Press, 1954
14. Himsworth, H.P.: Liver and its Diseases, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1950
15. Holler, G.: Deutsche Med. Wchnschr. 68:724, 1942
16. Horstmann, E.: Arch. f. Entwicklungs-mech.d. Organ 139:363, 1939
17. Keller, T.C., Giges, B., and Smetana, H. F.: Mil. Surgeon 109:425, 1951
18. Klatskin, G.: Am. J. Med. Sept. 1958
19. 高恍道, 醫藥界 2:3, 1957
20. Kühn, H.A.: Beitr. z. path. Anat. u. z. all Path. 109:589, 1947
21. Kugelman, B.: Klin. Wchnschr. P. 264, 1929
22. Lichtman.: Diseases of the Liver, Gallbladder and

- Bile Ducts, 3rd Ed. Vol. 1, P. 460, 1953
23. Mallory, T. B., and Lucké, B.: Am. J. Path. 22: 867, 1946
24. Mallory, T.B.: J. A. M. A. 134:655, 1947
25. McKellar, M.: Am. J. Anat. 85:263, 1949
26. Meythaler, F., and Schick, R.: Ergeb. Inn. Med. u. Kindern. f. 2:339, 1951
27. Moore, R. A.: Arch. Path. 34:196, 1942
28. Morrione, T. G., and Mamelok, H. J.: Am. J. Path. 28:497, 1952
29. Popper, H.: Liver Function and Structure, 1957
30. Popper, H.: Am. J. Med. 16:98, 1954
31. Rössle, R. L.: Virchows. Arch. f. Path. Anat. 31:300, 1937
32. Rohholm, K., and Iversen, P.: Acta Path. et Microbiol. Scandinavia 16:427, 1939
33. Shaffner, F., Popper, H., and Dalla Torre, M.: Gastroenterology 30:357, 1956
34. Sherlock, S.P.V.: Diseases of the Liver and Biliary System, 1955
35. Sherlock, S. P. V.: Lancet 2, 1944
36. Siegmund, H.: Virchows Arch. f. Path. Ant. 311: 180, 1943
37. Smetana, H. F.: Gastroenterology 26:612, 1954
38. Smetana, H. F.: Pathology of Hepatitis in Diseases of the Liver, Chap. 10, pp. 258-301, Edited by L. Schiff, 1956
39. Stephen, H.D., Arthur, S.: Am. J. Med. 14:932, 1952
40. Thaler, H.: Gastroenterology 33:2, 1957
41. Trowell, O. A.: J. Physiology 105:268, 1946
42. Voegt, H.: München Med. Wchnschr. 89:76, 1942
43. Watson, C. J.: Ann. Int. Med. 25:195, 1946
44. Weinbren, K.: J. Path. and Bact. 64:395, 1952
45. Werthemann, A.: Schweiz. Ztschr. f. all. Path. u. Bakt. 16:334, 1954
46. Wilson, J. W.: Am. J. Anat. 82:353, 1948

