

# 에타놀 처치 肝細胞의 형태학적 변화에 대한 실험모델

이 재 현

경북대학교 농과대학

## 서 론

에타놀은 현대인의 생활속에 깊이 뿌리박고 있으며 이를 단기 또는 장기간 섭취하면 간의 지방변성 및 경화 뿐 아니라 간암까지 유발될 수 있으며 위장, 심장, 신장, 취장 및 뇌에 영향을 미친다는 사실은 잘 알려져 있다.<sup>7,21)</sup> 또한 알콜은 장에서 흡수되어 간장에서 90%가 대사되므로<sup>10)</sup> 간세포에 일차적으로 영향을 주며, 이들의 변화로는 수포변성, rough surfaced endoplasmic reticulum (rER)의 확장, smooth surfaced endoplasmic reticulum (sER)의 증가, 지방변성 및 공포화를 볼 수 있다.

최근 간세포에 대한 알콜의 영향을 구명하기 위한 방법의 연구가 행하여지고 있으며, 또한 각종 약제가 에타놀에 의해 손상된 간세포에 어떤 효과를 나타내느냐 하는 문제해결을 위해 많은 연구가 행하여지고 있다. 그러나 같은 실험결과에서도 상이한 사실을 볼 수 있는 데 이는 알콜이 간세포에 미치는 정확한 형태학적 실험 모델의 부재에서 오는 결과로 사료된다. 이 실험은 에타놀이 간세포에 미치는 형태학적 변화를 상세히 추구 하므로써 정확한 실험모델을 작성하고 이에 따른 금후의 연구에 한 모델을 삼고자 광학 및 전자현미경적으로 관찰하였던 바 그 결과를 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

배합사료로 사육한 체중 1kg 내외의 성숙한 가토 90 두를 4개군으로 나누어서 이 실험에 사용하였다. 실험은 에타놀 5%, 15%, 30%, 및 50%를 매일 5ml씩 피펫트로 각각 경구투여 하였다. 5%와 15%금여군은 5, 10, 20, 30, 60 및 90 일간, 30%와 50%금여군은 5, 10, 20, 및 30일간 금여하여 각각 3두씩 도살하였으며 대조군으로 각기에 1~2두씩 도살하여 간장을 비교 관찰하였다.

간조직을 10% 중성 포르말린액, Bouin액, Zenker 액에 각각 고정하고 통상방법에 의해 hematoxylin-eosin염색을 하였으며, 필요에 따라 Mallory의 3중염

색을 행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

한편 전자현미경적 관찰을 위하여 각기의 간조직편을 2% paraformaldehyde-2.5% glutaraldehyde 혼합액 (0.1M cacodylate buffer, 0~4°C)에 절고정한 다음 1% OsO<sub>4</sub> (0.1M cacodylate buffer, 0~4°C)에 2시간 후고정하고 ethanol-acetone제열에 탈수하여 Epon-812 로 포매하였으며, 초박절편은 유리칼을 사용하였고, Porter-Blum ultramicrotome MT<sub>2</sub>-B type으로 제작하여 Reynold 법에 의해 이중염색한 후 JEOL 100CX type 전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

### A. 육안적 및 광학현미경적 소견 :

1. 5%금여군 : 금여 20일째부터 육안적으로 황색을 띄며 간실질의 취약이 인정되었고 시일이 경과함에 따라 심하여져 금여 60일과 90일에 가장 현저하였다. 조직학적으로는 중심정맥 및 동양모세혈관의 확장이 인정되었다(Fig.1). 간세포는 금여 10일째에 세포의 수포변성이 중심정맥 주위에서 출현하여 금여시일이 경과함에 따라 전소엽으로 확장되었으며 금여 60일 및 90일째에는 현저한 공포화 및 세포의 괴사를 볼 수 있었다(Fig. 3). 또 대체로 금여 30일째부터 소엽간 결합조직의 증식이 인정되어 60일과 90일에는 더욱 현저하였다(Fig. 2 및 3).

2. 15% 금여군 ; 금여 10일째부터 육안적으로 황색을 띄었고 간실질은 취약하여져 시일이 경과함에 따라 심하였으며 금여 60일 및 90일째에 가장 현저하였다. 조직학적으로는 금여 5일째에 문맥주위에 지방구의 출현이 인정되었으며(Fig.4), 중심정맥 및 동양모세혈관의 확장도 관찰되었다. 간세포는 금여 10일째 부터 수포변성을 볼 수 있었으며 특히 중심정맥 주위에서부터 파급되는 경향이있다. 그리고 금여 60일과 90일에는 간세포의 수포변성이 현저하였고 간세포의 괴사가 인정되었다. 이때 소엽간 결합조직의 증식 및 임파구의 침윤도 인정할 수 있었다(Fig. 5 및 6).

3. 30% 급여군; 급여 5일째부터 육안적으로 간질질의 취약 및 황색을 정하였다. 조직학적으로는 중심정맥 및 동양모세혈관의 확장과 간세포의 수포변성 및 괴사를 관찰할 수 있었고(Fig.7), 급여 20일과 30일에는 더욱 현저하였다. 또한 급여 30일에는 소엽간 결합조직의 증식과 소수의 임파구 침윤도 관찰되었다(Fig.8).

4. 50% 급여군; 급여 5일째부터 육안적으로 간질질의 심한 취약과 황색을 정하였다. 조직학적으로는 중심정맥 및 동양모세혈관의 확장과 5일째에는 중심정맥 주위의 간세포의 괴사를 볼 수 있었다(Fig.9). 한편 10일째에는 간소엽 전체에서 세포의 괴사와 일부세포의 골수기대세포양 변형을 볼 수 있었다. 급여 20일과 30일째에는 간세포의 심한 괴사와 수포변성, 소엽간결합조직의 증식 및 임파구의 침윤이 관찰되었다(Fig.10).

#### B. 전자현미경적 소견 :

1. 5% 급여군; 급여 5일째에 다소 지방구와 다소 확장된 rER의 출현, sER 및 glycogen 야의 다소 증가를 볼 수 있었다. 또한 mitochondria는 전자밀도가 증가하였으며 cristae는 소수 인정되었으나 때때로 소실되었고, 세포질내 수포변성도 관찰되었다(Fig.11). 이러한 소견은 30일 또는 90일 급여시 더욱 현저하였으며 급여 시일이 경과함에 따라 mitochondria의 cristae의 소실, 변형된 mitochondria의 출현, 현저한 수포변성, 고도의 sER증가 및 vacuole의 출현을 볼 수 있었고(Fig.12 및 13), 급여 90일에는 mitochondria의 내외막구조의 소실과 autophagic vacuole의 출현도 관찰되었다. 또한 전체적으로 세포소기관의 감소와 이들 소기관이 주로 핵주위 또는 일부에 집합하여 출현하는 양상을 볼 수 있었다.

2. 15% 급여군; 급여 5일째에는 rER의 확장, 전자밀도가 증가된 mitochondria의 cristae소실, 증가된 sER 및 lysosome양구조의 출현을 볼 수 있었으며(Fig.14), 30일째에는 섬유양구조 및 myelin양구조의 출현 및 autophagic vacuole이 인정되었다(Fig.15). 90일째에는 섬유양구조 및 lysosome양 구조의 증가와 소수의 전자밀도가 높은 mitochondria는 부정형을 정하였으며 cristae는 거의 소실되었고, rER의 감소를 관찰할 수 있었다(Fig.16). 그리고 특히 30일 및 90일에는 고도의 수포변성이 인정되었다.

3. 30% 급여군; 급여 5일째에는 rER의 감소, sER의 현저한 증가, 전자밀도가 높고 cristae가 극소수 또는 완전히 소실된 소수의 mitochondria출현, 고도의 수포변성, 섬유양구조 및 lysosome 양구조의 출현을 볼 수 있었다(Fig.17). 이러한 소견은 급여 30일째에 더욱 현저하여 부정형의 mitochondria의 출현, 확장된 sER

의 현저한 증가 및 glycogen야의 확장을 관찰할 수 있었다(Fig.18).

4. 50% 급여군; 급여 5일째에 현저한 rER의 감소와 확장, cristae가 소실된 소수의 mitochondria의 출현, glycogen 야의 확장 및 lysosome 양구조가 다수 출현되었고, 30일째에는 cristae가 완전히 소실된 mitochondria는 부정형을 정하였으며 sER의 고도의 증가를 볼 수 있었다(Fig.19 및 20).

## 고 찰

본 실험에서의 광학현미경적 소견을 요약하면 주로 중심정맥 및 동양모세혈관의 확장, 간세포의 수포변성 및 괴사, 소엽간 결합조직의 증식 및 임파구의 침윤이 있었으며 기타 50% 에타놀 급여시 10일째에 간세포의 거대세포형 변형이 인정되었다. 이와같은 소견은 각 농도의 에타놀을 장기간 또는 고농도의 에타놀을 급여할수록 신속히 그리고 현저히 출현하였으며 특히 간세포의 수포변성은 5%와 15% 급여시 10일째부터 인정되었으나, 30%와 50% 급여시에는 5일째에 관찰되었다. 간세포의 변성은 대체로 중심정맥주위에서부터 야기되어 간소엽 전체로 파급되는 경향이었고, 소엽간 결합조직의 증식은 5%와 15% 급여시에는 60일째부터 관찰되었으나 30%와 50% 급여시에는 30일째와 20일째에 각각 관찰되었다.

최근에 알려진 간의 지방변성 및 경화를 야기시키는 요인으로 알콜의 직접 작용<sup>5,8,10,15,~20,23~25,28,31</sup>과 영양장애에 의한 작용<sup>11,12,14,26,29,30</sup> 들 수 있는데, 이에 대한 많은 논란이 되어 왔으나, 간세포의 지방변성, 괴사, 수포변성 및 세포질내 Mallory소체의 출현 등에 대한 기전은 잘 알려져 있지 않다.<sup>29</sup> 간경화는 대체로 변성, 재생 및 섬유화의 3단계를 거치며<sup>31</sup> 때때로 간세포 증식, 괴사소 주위에 염증성 세포의 출현 등이 있기도 하나<sup>30</sup> 대다수의 보고에 의하면 알콜중독시 사람과 실험동물의 간에 대한 조직학적 주 소견은 간세포의 지방변성, 수포변성, 괴사 및 Mallory 소체의 출현, 소엽간 결합조직의 증식에 의한 섬유화와 간경변 등으로서 대부분이 만성 알콜중독시 유발된다고 하였으며<sup>5,8,10,12,15~20,23~25,28</sup> 조직학적 변화와 함께 각종 효소와 triglyceride의 감소가 있었음을 보고한바 있다.<sup>1,3,4,10~12,14,22</sup> 또한 간의 지방은 식이성지방, 지방조직에서 수송된 지방 및 간 자체에서 합성된 지방에 의하며,<sup>16</sup> 알콜 급여시 간에 지방변성을 초래하는 것은 간의 triglyceride 분비기전의 손상, 지방조직으로부터 유리지방산의 동원증가, triglyceride의 간내 산화감소 및 지방산의 에스테르화 증가에 따른 triglyceride형성 증가 등으로 알려져 있

으나<sup>4)</sup> 아직 명확하지는 않다.

본 실험에서는 대체로 저농도의 알콜 급여시 초기에 문맥주위에서 지방구의 출현을 보았는데 지방변성은 알콜급여시의 가장 초기병변으로 생각된다. 한편 본 실험에서 간세포의 수포변성 및 괴사는 주로 소엽중심부에서 야기되어 급여시일이 경과함에 따라 소엽주변부로 확장됨을 볼 수 있었다. 이같은 소견은 몇몇 연구자들에 의한 보고와 일치한다.<sup>5,9,10,24)</sup> 이와같은 병변의 발생기전은 잘 알 수 없으나 소엽중심부의 세포와 문맥주위 세포간의 효소의 차이,<sup>10)</sup> 혈관분포에 따른 산소나 영양공급의 차이 등<sup>27)</sup>으로 사료된다. 또한 소엽간 결합조직의 증식과 임파구 침윤에 대해서도 몇몇 보고가 있으며,<sup>10, 23)</sup> 대체로 알콜성 간염 및 간섬유화의 소견과 유사하였다.<sup>5,12,13,18,19,25)</sup> 그러나 본 실험에서는 저농도의 알콜 급여시에는 장기간에서, 고농도의 알콜 급여시에는 단기간에 결합조직의 증식을 볼 수 있었다는 점으로 미루어보아 이와같은 변화는 알콜의 직접작용에 의하여 간경변으로 진전되는 초기병변으로 사료된다. 특히 임파구 침윤에 대해서는 그 기전을 알 수 없으나 알콜성 간염 시 변성세포에서 유리되는 물질이 임파구의 변형을 초래하고 세포면역작용<sup>32)</sup>을 야기시킬 수 있다고 추측된다.

알콜 증독시 간세포질내 출현하는 알콜성 초자변성 즉 Mallory소체에 대해서는 많은 보고가 있다.<sup>5,6,8,20, 23,25,26)</sup> 그러나 본 실험에서는 광학현미경적으로 이의출현을 인정할 수 없었다. 실제로 Mallory소체는 형태학적으로 그 모양이 다양하며<sup>8)</sup>, 또 사람이나 동물의 경우 항상 출현하는 것이 아니고<sup>5,6,8,20,23,25,26)</sup> 알콜 증독 이외에서도 출현한다.<sup>2)</sup> 이와같은 점을 고려할때 본 소체의 출현에는 여러가지 요인이 있을 것으로 생각되며 Lieber 및 DeCarli<sup>18)</sup>가 주장한 바와 같이 동물의 생존기간 또는 알콜급여양의 차이 등으로 생각할 수도 있다. 그리고 알콜 증독시 간세포의 광범한 수포변성에 대해서 그 기전은 알 수 없으며,<sup>5)</sup> 이에 대해서는 금후 더 구명되어야 할 것으로 사료된다.

한편 전자현미경적 소견에서는 주로 rER의 감소, sER의 증가, glycogen야의 확장, mitochondria의 전자밀도 증가와 cristae 및 내의막구조의 소실, 부정형 mitochondria의 출현, 세포질의 수포변성, 세포소기관의 감소, autophagic vacuole 및 lysosome 양 또는 myelin 양구조의 출현을 볼 수 있었는데 이같은 소견은 대체로 선인들의 보고와 일치하였다.<sup>5,6,9,13,17,25,26,28)</sup> 알콜 증독시의 전자현미경적 관찰에 의한 주 소견은 sER의 증가, mitochondria의 변화 및 수포변성 등이 되고<sup>5,6,13,17,25)</sup> 이와 같은 변화가 야기되는 시기적인 문

제에는 다소 논란이 있다. 즉 Rubin 및 Lieber<sup>28)</sup>는 알콜 투여 7~8일에 ER만의 변화를, Porta 등<sup>25)</sup>은 알콜 급여 6주부터 mitochondria의 변화를 그리고 Iseri 등<sup>9)</sup>은 알콜급여 6일째에 ER의 변화와 16일째에 mitochondria의 변화를 보았다고 하였다. 본 실험에서는 각 농도의 에타놀을 급여한바 5일째에 이미 sER의 증가, mitochondria의 변화 및 세포질내 수포변성이 인정되었고, 알콜농도가 높을수록 초기에 더욱 현저한 변화를 관찰할 수 있었다. 따라서 알콜 급여시 광학현미경 하에서는 볼수 없는 세포내 변화가 전자현미경적으로는 이미 단시일내에 세포소기관의 변화가 야기됨을 알 수 있고 이같은 소견은 각종 생화학적 검색에 의한 결과를 뒷받침 해주고 있다.<sup>1,3,10,11~14,22)</sup> 그러나 본 실험에서는 mitochondria내 crystalline구조<sup>13,52)</sup>는 관찰되지 않았다. 또한 알콜 급여시 sER의 변화나 mitochondria의 변화에 대한 기전은 확실치 않으나 특히 sER의 증가는 sER에 많은 효소가 존재하며 따라서 알콜에 의한 간세포의 대사기능을 항진시키기 위한 반응으로 생각된다<sup>13)</sup>.

한편 알콜급여시 간세포질내 알콜성 초자변성 즉 Mallory소체의 본태에 대하여 섬유양구조,<sup>20)</sup> 거대 mitochondria 또는 국소적인 세포소기관의 변성물질<sup>25)</sup> 및 변성된 mitochondria와 lysosome<sup>6)</sup>으로 보고된 바 있다. 본 실험에서도 mitochondria 또는 세포소기관의 집적과 sER의 집적, 섬유양구조 등이 관찰되었으나 이들 구조물이 진정한 의미에서의 Mallory 소체인가에 대해서는 알수 없으며 금후 더 구명되어야 할 문제로 생각된다. 또 기타 lysosome 양구조 및 myelin 양구조는 주로 고농도의 알콜(30%, 50%) 급여시 다수 출현하는 경향을 보였으며 이때 autophagic vacuole의 출현도 인정되었다. 이같은 소견은 알콜에 의한 간세포의 퇴행성 변화에 따른 방어기전으로 사료된다.<sup>17,28)</sup>

## 결론

에타놀 급여시 간의 형태학적 변화를 기초로 한 실험 모델을 작성하기 위하여 성숙한 토끼에 각각 5%, 15%, 30% 및 50%의 에타놀을 매일 5ml씩 5, 10, 20, 30, 60 및 90일간(5%와 15%에서만) 급여하고 간조직을 절제한다음 광학 및 전자현미경적으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 광학현미경적으로 5%와 15%급여시 급여 10일째부터 간세포는 수포변성을 야기하여 시일이 경과함에 따라 현저하였고, 급여후 60일과 90일째에는 가장 현저하여 세포의 괴사도 인정되었다. 또 급여 30일째부터 소엽간 결합조직의 증식이 인정되었다.

2. 에타놀 30%와 50%를 급여한 군에서 급여 5일째부터 간세포의 수포변성 및 괴사가 관찰되었으며, 소엽간 결합조직의 증식 및 임파구의 침윤은 30% 급여군에서는 30일째에, 50% 급여군에서는 20일째에 각각 관찰되었다.

3. 전자현미경적으로 5% 에타놀 투여군에서는 5일째에 대소 지방구와 확장된 rER의 출현, sER 및 glycogen 야의 다소 증가, 전자밀도가 높은 소수의 mitochondria는 cristae가 다소 소실되었고, 수포변성이 관찰되었다. 또 30일 및 90일째에는 이와같은 변화가 더욱 현저하였고, 90일째에는 mitochondria의 내외막구조의 소실 및

autophagic vacuole의 출현을 볼 수 있었다. 또한 15%, 30% 및 50%에타놀 급여군에서도 위의 소견과 유사하였으나 15% 급여군에서는 특히 30일째에 섬유양구조 및 myelin양 구조의 출현이 인정되었고, 90일째에는 세포질내에서 고도의 수포변성이 관찰되었다. 또한 30%와 50% 급여군에서는 급여 5일째부터 이상과 같은 현저한 변화를 관찰 할 수 있었다.

附記 : 이 논문은 1981년도 문교부 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

### Legends for Figures

Abbreviations for photomicrographs and electron micrographs;

CV: central vein, IC: interlobular connective tissue, N: nucleus, M: mitochondria, rER: rough surfaced endoplasmic reticulum, sER: smooth surfaced endoplasmic reticulum, HC: hydropic change, GF: glycogen field.

**Figs. 1-10 :** photomicrographs.

**Figs. 11-20 :** electron micrographs.

**Fig. 1.** Liver of a rabbit dosed with 5% ethanol for 5 days. The CV and sinusoids are dilated. Hematoxylin and eosin H&E. stain.  $\times 190$ .

**Fig. 2.** Liver of a rabbit dosed with 5% ethanol for 30 days. Moderately dilated CV and sinusoids are seen. Necrosis of liver cells and proliferated IC are also observed. H&E. stain.  $\times 190$ .

**Fig. 3.** Liver of a rabbit dosed with 5% ethanol for 90 days, showing necrosis of the liver cells and proliferation of the IC. H&E. stain.  $\times 190$ .

**Fig. 4.** Liver of a rabbit dosed with 15% ethanol for 5 days. Lipid droplets in the portal area are shown. H&E stain.  $\times 190$ .

**Fig. 5.** Liver of a rabbit dosed with 15% ethanol for 60 days. Severe necrosis and hydropic change of the liver cells, proliferation of IC and infiltration of lymphocytes are shown. H&E stain  $\times 190$ .

**Fig. 6.** Liver of a rabbit dosed with 15% ethanol for 90 days. Changes similar to Fig. 5. are seen. H&E stain.  $\times 190$ .

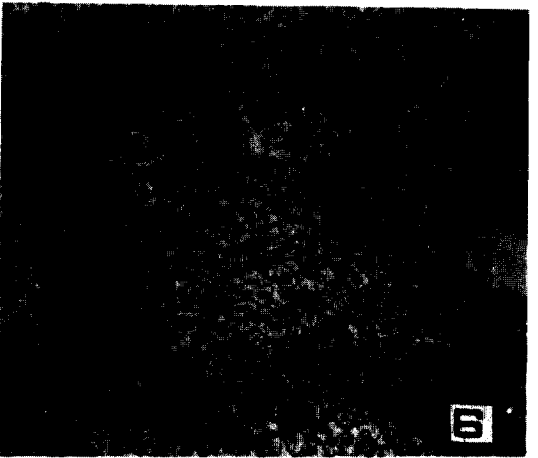
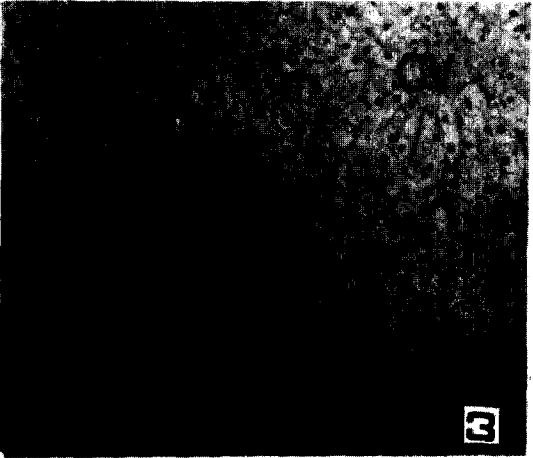
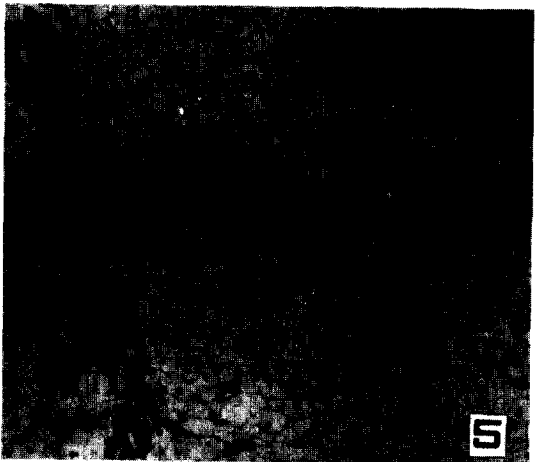
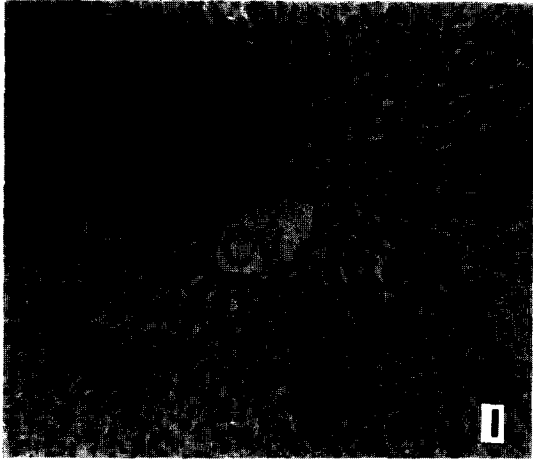
**Fig. 7.** Liver of a rabbit given 30% ethanol for 5 days, showing dilatation of the CV and hydropic necrosis of the liver cells. H&E stain.  $\times 190$ .

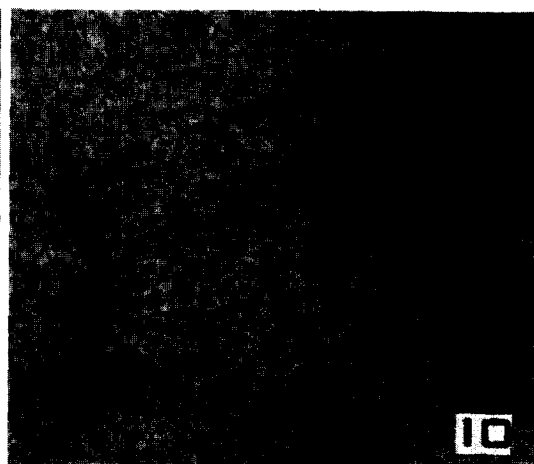
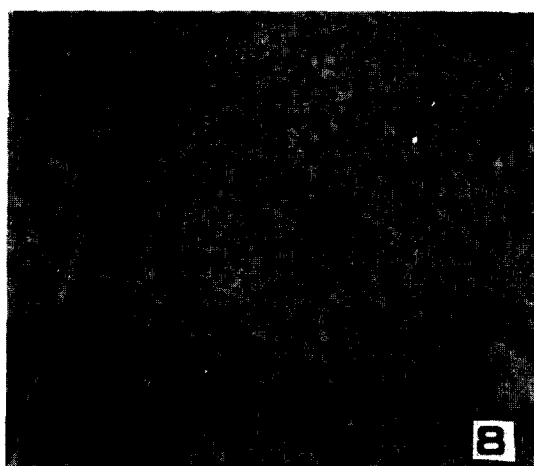
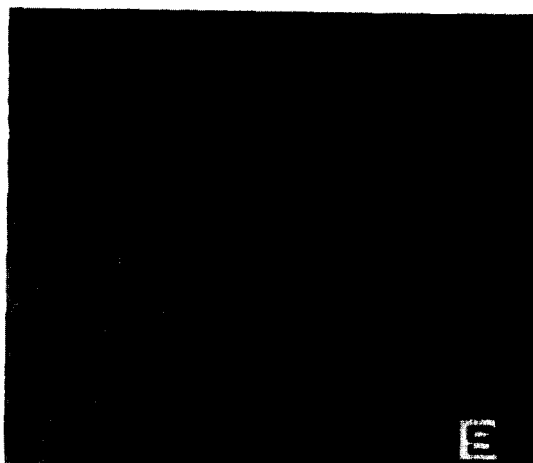
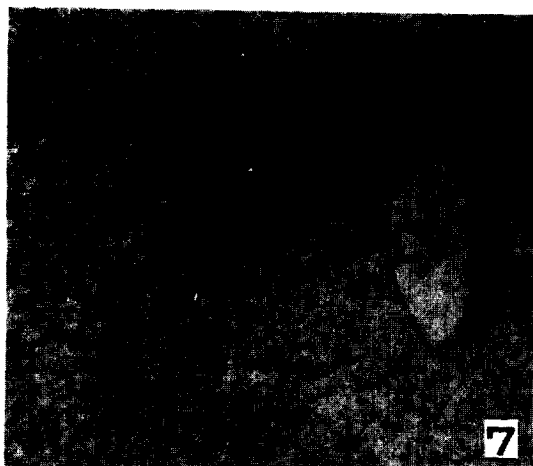
**Fig. 8.** Liver of a rabbit given 30% ethanol for 30 days. Hydropic necrosis of liver cells is seen. Proliferated IC and infiltration of lymphocytes are also observed. H&E stain.  $\times 190$ .

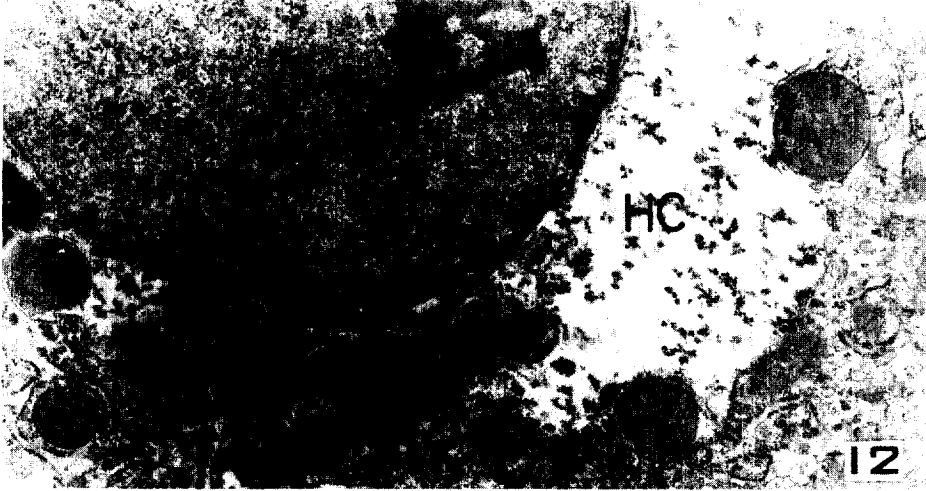
**Fig. 9.** Liver of a rabbit given 50% ethanol for 5 days. Severe central necrosis is seen. H&E stain.  $\times 190$ .

**Fig. 10.** Liver of a rabbit given 50% ethanol for 30 days. Severe hydropic necrosis of liver cells is seen. Proliferated IC and infiltration of lymphocytes are also seen. H&E stain.  $\times 190$ .

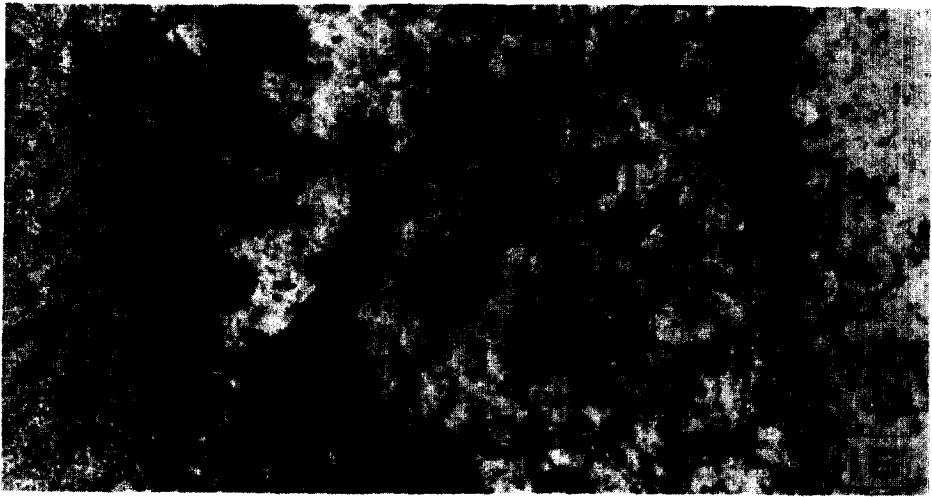
- Fig. 11.** Liver cell of a rabbit dosed with 5% ethanol for 5 days. A few mitochondria are increased density with scanty cristae and hydropic change are seen.  $\times 7,500$ .
- Fig. 12.** Liver cell of a rabbit given 5% ethanol for 30 days. Severe hydropic change and dense mitochondria are seen.  $\times 15,000$ .
- Fig. 13.** Liver cell of a rabbit given 5% ethanol for 90 days. Increased sER and dense mitochondria are seen. Hydropic change and moderate rER are also observed.  $\times 12,000$ .
- Fig. 14.** Liver cell of a rabbit dosed with 15% ethanol for 5 days. Aggregated cell organelles are seen. Moderate rER, dense mitochondria and hydropic change are also seen. A few coated vesicles (arrow) are frequently observed.  $\times 8,000$ .
- Fig. 15.** Liver cell of a rabbit dosed with 15% ethanol for 30 days. Myelin-like structures (arrow) are seen.  $\times 82,000$ .
- Fig. 16.** Liver cell of a rabbit given 15% ethanol for 90 days. Hydropic change, irregular dense mitochondria and increased sER are observed.  $\times 15,000$ .
- Fig. 17.** Liver cell of a rabbit given 30% ethanol for 5 days. A few cell organelles, fibrillar structures (F) and lysosome-like structures (arrow) are seen.  $\times 4,500$ .
- Fig. 18.** Liver cell of a rabbit dosed with 30% ethanol for 30 days. Irregular dense mitochondria, increased sER and GF are seen. Dilated cisternae of rER are also seen.  $\times 7,500$ .
- Fig. 19.** Liver cell of a rabbit dosed with 50% ethanol for 30 days. A few cell organelles are aggregated around the nucleus. Increased GF and dense mitochondria are also seen.  $\times 7,500$ .
- Fig. 20.** Liver cell of a rabbit dosed with 50% ethanol for 30 days. Hydropic change and dense mitochondria which are irregular and scanty of cristae are seen.  $\times 15,000$ .

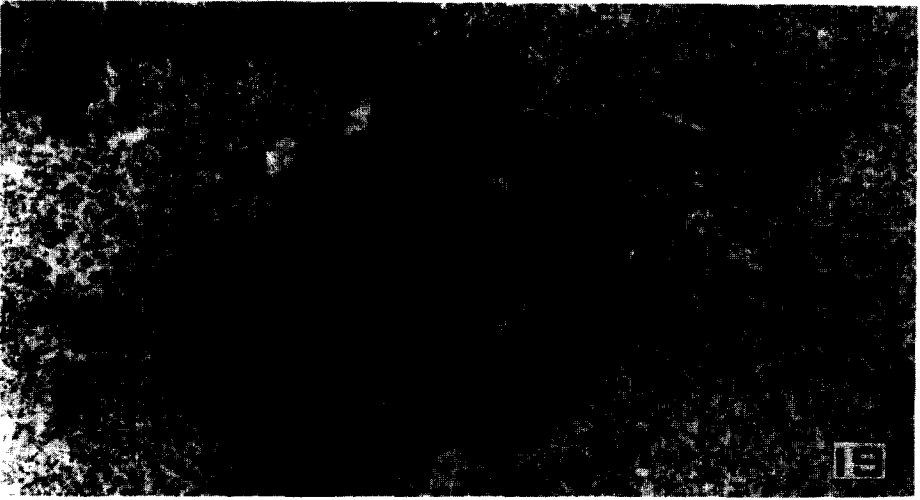












## 참 고 문 헌

1. Cederbaum, A.I., Rubin, E.: Molecular injury to mitochondria produced by ethanol and acetaldehyde. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2045.
2. Denk, H., Gschnait, F. and Wolff, K.: Hepatocellular hyalin (Mallory bodies) in long term Griseofulvin-treated mice: A new experimental model for the study of hyalin formation. *Lab. Invest.* (1975) 32 : 773.
3. Di Luzio, N.R.: Effect of acute ethanol intoxication on liver and plasma lipid fractions of the rat. *Am. J. Physiol.* (1958) 194 : 453.
4. Di Luzio, N.R. and Hartman, A.D.: Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. *Fed. Proc.* (1967) 26 : 1436.
5. Edmondson, H.A., Peters, R.L., Frankel, H.H. and Borowsky, S.: The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine* (1967) 46 : 119.
6. Flax, M.H. and Tisdale, W.A.: An electron microscopic study of alcoholic hyalin. *Am. J. Pathol.* (1964) 44 : 441.
7. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed., (1980), p.376. The MacMillan Co. Inc. New York.
8. Harinasuta, U., Chomet, B., Ishak, K. and Zimmerman, H.J.: Steatonecrosis-Mallory body type. *Medicine* (1967) 46 : 141.
9. Iseri, O.A., Lieber, C.S. and Gattlieb, L.S.: The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *Am. J. Pathol.* (1966) 48 : 535.
10. Israel, Y., Videla, L. and Bernstein, J.: Liver hypermetabolism state after chronic ethanol consumption: hormonal interrelations and pathogenic implications. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2052.
11. Jabbari, M. and Leevy, C.M.: Protein anabolism and fatty liver of the alcoholic. *Medicine* (1967) 46 : 131.
12. Klatskin, G.: Alcohol and its relation to liver damage. *Gastroenterol.* (1961) 41 : 443.
13. Lane, B.P. and Lieber, C.S.: Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Am. J. Pathol.* (1966) 49 : 593.
14. Leevy, C.M.: Clinical diagnosis, evaluation and treatment of liver disease in alcoholics. *Fed. Proc.* (1967) 26 : 1474.
15. Lieber, C.S., Jones, D.P. and DeCarli, L.M.: Effects of prolonged ethanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets. *J. Clin. Invest.* (1965) 44 : 1009.
16. Lieber, C.S.: Chronic alcoholic hepatic injury in experimental animals and man: biochemical pathways and nutritional factors. *Fed. Proc.* (1967) 26 : 1443.
17. Lieber C.S. and Rubin, E.: Ethanol- a hepatotoxic drug. *Gastroenterol.* (1968) 54 : 642.
18. Lieber, C.S. and DeCarli, L.M.: An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. *J. Med. Prim.* (1974) 3 : 153.
19. Lieber, C.S., Teschke, R., Hasumura, Y. and DeCarli, L.M.: Differences in hepatic and metabolic changes after acute and chronic alcohol consumption. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2060.
20. Lieber, C.S.: Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. *New Engl. J. Med.* (1978) 298 : 888.
21. McQuarrie, D.G. and Fingl, E.: Effects on single doses and chronic administration of ethanol on experimental seizures in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1958) 124 : 264.
22. Mirone, L.: Effect of ethanol in single dose on liver of ethanol-treated and nontreated mice. *Am. J. Physiol.* (1966) 210 : 390.
23. Phillips, G.B. and Davidson, C.S.: Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic. Clinical and pathological study. *A.M.A. Archives Internal Med.* (1954) 94 : 585.
24. Porta, E.A., Bergman, B.J. and Stein, A.A.: Acute alcoholic hepatitis. *Am. J. Pathol.* (1965) 46 : 657.
25. Porta, E.A., Hartroft, W.S. and de la Iglesia, F.A.: Hepatic changes associated with chronic alcoholism in rats. *Lab. Invest.* (1965) 14 : 1437.

26. Porta, E.A., Hartroft, W.S., Gomez-Dumm, C.L.A. and Koch, O.R.: Dietary factors in the progression and regression of hepatic alterations associated with experimental chronic alcoholism. *Fed. Proc.* (1967) 26 : 1449.
27. Rappaport, A.M., Borowy, Z.J., Longheed, W.M. and Lotto, W.N.: Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. *Anat. Rec.* (1954) 119 : 11.
28. Rubin, E. and Lieber, C.S.: Experimental alcoholic hepatic injury in man: ultrastructural changes. *Fed. Proc.* (1967) 26 : 1458.
29. Scheig, R.: Effects of ethanol on the liver. *Am. J. Clin. Nut.* (1970) 23 : 467.
30. Sidransky, H. and Verney, E.: Chronic fatty liver without cirrhosis induced in the rat by dietary orotic acid. *Am. J. Pathol.* (1965) 46 : 1007.
31. Smuckler, E.A.: Alcoholic drink, its production and effects. *Fed. Proc.* (1975) 34 : 2038.
32. Sorrel, M.F. and Leevy, C.M.: Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterol.* (1972) 63 : 1020.

## **The Experimental Model on Morphological Changes of the Liver Cell Treated with Ethanol**

Jae-Hyun Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

*Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongbuk National University*

### **Abstract**

In order to prepare an experimental model on the basis of morphological changes of liver, 90 rabbits were allocated into four groups and 5, 15, 30 and 50% of ethanol (5ml/day) were dosed to each group for 5, 10, 20, 30, 60 and 90 days, and observed the livers with light and electron microscope. The results obtained are summarized as follows:

1. Light microscopically, the hydropic changes were found in the liver from 10th day after 5% and 15% ethanol ingestion, and these findings were remarkable as time goes by. Necrosis of hepatocytes, however, was most remarkable on 60th and 90th day after ingestion. The proliferation of interlobular connective tissue was found from 30th day in this group.

2. The hydropic necrosis of liver cells was found from 5th day in 30% and 50% ethanol dosing groups. The proliferation of interlobular connective tissues and infiltration of the lymphocytes were observed from 30th day in 30% ethanol ingestion group, however, it was found from 20th day in 50% ethanol ingestion group.

3. Electron microscopically, the appearance of various lipid droplets and dilated rER, slightly increased sER and glycogen field, dense mitochondria with scanty cristae and hydropic change were observed on 5th day after 5% ethanol ingestion. These findings were more remarkable on 30th and 90th day. Especially, disorganized outer and inner membrane of mitochondria and autophagic vacuoles were appeared on 90th day. The similar findings were also found in 15%, 30% and 50% ethanol ingestion groups, however, the appearance of fibrillar and myelin-like structures were observed from 30th day after 15% ethanol ingestion. The severe hydropic change and increased sER were observed on 90th day after 15% ethanol ingestion. From 5th day after 30% and 50% ethanol ingestion these findings were more remarkable.