

三物茵陳湯投與가 四塩化炭素 中毒肝細胞損傷에 미치는 영향에 관한 實驗的 研究

釜 山, 새 종 漢 醫 院

林 貞 燦

A STUDY FOR THE EFFECT OF SAM MOOL INJIN EXTRACT ON THE Ccl₄ INDUCED LIVER DAMAGE OF WISTER RAT

Jung Chan Lim., O. M. D., M. O. M.

.. > Abstract <

The Sam Mool Injin extract is occasionally used as a kind of remedies for the treatment of hepatic discomfort in herb medicine. The study for the effect on the hepatic parenchymal cells, especially regeneratin gactivity and even its toxicity have little been done and only a very few pharmacological properties have been reported.

So, an experimental study for the morphologic changes in the acute carbon tetrachloride poisoning of wister rat by administration of its extract has been performed.

Male Wister rat weighing around 200gm were used in this expreiment. Results were as follows;

- 1) In the Ccl₄ 0.3c.c 7day group, there is noted considerable increase of regenerating activity in the experimental group compared with non-extract treated group, in half of them.
- 2) Remaining all of the experimental group do not show significant difference of regenerating activity compared with control group.
- 3) In the group treated with Sam Mool Injin extract alone, there was noted some considerable increase of nonspecific leukocytic infiltrations compared with saline control group.

This can be considered as a possibility of hepatic tissue reaction on the Sam Mool Injin extract.

—目 次—

I. 緒 論

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗動物

2) 實驗動物分類 및 處置

3) CCl₄ 投與方法

4) 三物茵陳湯抽出物 製造法

5) 組織標本 製作法

III. 實驗成績

IV. 考 察

V. 結 論

參考文獻

寫眞附圖

I. 緒 論

肝臟은 人體의 모든 代謝機能의 重心이 되며, 體內性 및 體外性 有毒物質에 對한 解毒作用을 하는 臟器이기 때문에 肝의 甚한 損傷은 人體에 致命的인 結果를 招來하는 것이다. 따라서 肝病變에 對한 治療 및 豫防藥의 開發은 現在漢方과 洋方醫學의 가장 중요한 關心事의 하나가 되고 있다. 特히 急性肝中毒, 肝炎, 肝硬變症 나아가서는 肝癌의 發生빈도는 점점 상승하고 있으며, 東南亞를 비롯하여 우리나라에도 相當히 높은 발생빈도를 보이고 있다. 그러나 肝은 自身의 再生能力이 어느장기 보다도 强하기 때문에 초기에 적절한 治療를 하면 完治가 가능한 點이 있어, 초기에 藥物을 投與하여 肝網內系의 能力을 促進시키든지 아니면 肝實質細胞의 再生을 促進시켜줄 수 있다면, 肝病變의 治療에 많은 도움을 줄 수 있다고 본다.

三物茵陳湯은 茵陳¹⁾, 梔子²⁾, 黃連³⁾⁴⁾의 복합제이며 漢方에서 肝病變에 對한 治療劑로 쓰여왔다. 三物茵陳湯은 처음에 李⁵⁾에 依하여 黃疸의 治療劑로 사용되었으며 許⁶⁾⁷⁾ “治黃疸 小便不利”에 사용하였는데 其他 茵陳蒿湯 茵陳五苓散 茵陳大黃湯 등을 黃疸治療劑의 主要處方으로 여러

學者들이 使用해 왔다.⁹⁻¹³⁾

肝組織의 變化를 觀察하기 爲해 흔히 實驗的으로 使用되는 肝中毒藥物로는 Carbon tetrachloride, Butter yellow, Chloroform, Azo-染料 Phosphorus, Ethionine, Aflatoxin等이다.

이 中에서도 Carbon tetrachloride (以下 CCl₄라 記한다)는 比較的 쉽게 典型的인 肝中心性實質 損傷을 일으키고 쉽게 구입할 수 있는 利點이 있어 CCl₄를 擇하였다.

Gardner¹³⁾ 등은 개 및 家兔에 CCl₄를 經口的, 吸入, 皮下, 및 腹腔內로 投與하여 肝小葉中心帶의 擴範한 壞死를 일으키고 治愈時期에 小葉中心帶纖維化가 일어나는 것을 보았으며, Midorikawa¹⁴⁾는 家兔에게 CCl₄를 皮下로 投與하여 甚한 實質性變性, 水腫性變性 및 脂肪變性 등이 나타날 뿐 아니라 肝細胞, 膽管, 結締織의 增殖等이 일어남을 관찰했고, Van der schueren¹⁵⁾은 家兔와 guinea pig에 CCl₄ 0.25c.c를 매주 2回 투여하여 四週日로부터 광범위한 肝硬變이 일어남을 관찰하고, Aterman¹⁶⁾은 白鼠에 0.1~0.2c.c의 CCl₄를 투여하여 肝細胞의 초기變化로써 原形質의 染色性의 變化, 核濃縮, 核融解, 細胞內空泡形成 및 水性, 變性, 또한 Balloon-like charge를 注視했다.

그외도 CCl₄를 利用하여 肝損傷을 誘發시켜 肝組織 變化 및 再生像을 관찰한 實驗報告로는 Sutton¹⁷⁾, Stowell¹⁸⁾, 金¹⁹⁾, Rubiu²⁰⁾, 申²¹⁾, R-arinovici²²⁾, 川崎²³⁾, 權²⁴⁾, 등 以外에도 많은 報告가 있으며, 漢方藥物에 對한 實驗으로는 尹²⁵⁾의 CCl₄毒性에 對한 人蔘의 效果, 李²⁶⁾의 三種漢方藥物이 Thioacetamide로 因한 白鼠 肝臟損傷에 미치는 效果에 對한 研究報告와 裴²⁷⁾의 茵陳蒿湯이 CCl₄ 中毒으로 因한 白鼠 肝臟損傷의 治療效果에 關한 實驗研究의 報告와 趙²⁸⁾의 茵陳五苓湯液이 CCl₄ 中毒으로 因한 白鼠 肝臟損傷의 治療效果에 對한 實驗的 研究 등이 있다.

著者는 CCl₄를 Wister系 白鼠에 經口 投與하여 肝損傷을 일으키고 無投藥群의 再生像과 三物茵陳湯投與群의 再生像을 形態學的 見地에서 比較 觀察하여 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗動物

本實驗에 使用된 動物은 體重 200gm 內外의 健康한 Wister系 雄性成熟白鼠로서 2週間 一定 配合飼料(大韓飼料株式會社 製販)로 實驗條件을 調整한 後 隔離飼育 하였고 飼料과 물은 Ad libidum으로 주었으며 豫定 屠殺 24時間은 空腸 狀態로 하였다.

2) 實驗動物分類 및 處置

實驗群	動物數	實驗期間	處置 內容
I	12		
I (1)	4	3日	C cl ₄ , 0.3c.c+Saline 4c.c/day
I (2)	4	7日	" "
I (3)	4	10日	" "
II	12		
II (1)	4	3日	Ccl ₄ , 0.3c.c+三物茵陳湯 4c.c/day (10×회석액)
II (2)	4	7日	" "
II (3)	4	10日	" "
III	12		
III (1)	4	3日	Ccl ₄ , 0.5c.c+Saline 4c.c/day
III (2)	4	7日	" "
III (3)	4	10日	" "
IV	12		
IV (1)	4	3日	Ccl ₄ , 0.5c.c+三物茵陳湯 4c.c/day (10×회석액)
IV (2)	4	7日	" "
IV (3)	4	10日	" "
V	4	10日	Saline 4c.c
VI	4	10日	三物茵陳湯 4c.c/day

3) Ccl₄ 投與方法

Ccl₄ (日本キシダ 化學株式會社 95%溶液)를 0.3c.c 및 0.5c.c를 胃Catheter를 통해 경구 투여하였다. 投與方法은 Catheter속에 注射器로 Ccl₄를 먼저 注入시키고, 즉시 Saline 1c.c를 밀

어넣어 注入시켰다.

4) 三物茵陳湯抽出物 製造法

茵陳蒿, 梔子, 黃連을 市中 煎製藥方에서 購入 成人 1日分量인 1척當 물 600c.c를 加하여 湯煎 하고 그 煎液 100c.c를 채취하여 10倍로 희석하여 1日 0.4c.c(原液 4c.c/day)씩을 2回로 分割 經口 투여하였다.

5) 組織標本 製作法

屠殺直後 左葉을 包含한 各葉에서 2片씩의 肝 組織을 떼어 10% CACI²- 中性 formalin용액에 신속히 고정하고, 파라핀 包埋를 하였으며, 3~4μ 두께의 連續切片을 만든후 Hematoxylin-Eosin染色을 하여 檢鏡하였다.

III. 實驗 成績

1) I (1), (2), (3)群(Ccl₄0.3c.c+Saline 投與群)

實驗動物 匹當 各肝葉에서 各 2片씩의 切片을 檢鏡하였다. Ccl₄投與3日群에서 肉眼的으로 肝 腫大를 보이고 연한 갈색의 微細한 顆粒像을 呈하여 一見 硬變性肝 所見을 제시했다. 顯微鏡的으로 肝小葉中心帶의 脂肪變態(fatty change), 空泡形式, Ballooning, 水性 變性 등을 나타내고 部分的으로는 局所的인 中心小葉性 壞死를 나타냈다. 그리고 多少의 星芒細胞數의 증가와 少數의 白血珠浸潤을 볼 수 있었다. I(6)(實驗7日群)에서는 上記한 여러 所見이 감소했으며 反面 甚한 불구치 肝細胞 배열, 核染色度의 증가 및 不定像, 적지않은 細胞分裂像을 제시하여 能動的인 再生이 일어나고 있음을 보여 주었다. 變性 내지는 壞死에 빠진 實質細胞를 이러한 再生된 細胞와 대치시켜가는 과정의 所見을 잘 보여 주었다.

甚한 星芒細胞反應도 이러한 點을 뒷받침해 주고 있었다. 그러나 아직 空泡脂肪, 내지는 點狀의 壞死部位를 볼 수 있었다.

I (3) (實驗10日群)는 再生所見을 더욱 확실히 볼 수 있고, 파괴된 肝實質을 거의 大部分이 再生되었으며, 그러나 核仁, 細胞分裂像, 核의 不定像等이 남아있는 것으로 보아서 아직도 再生現狀이 계속되고 있음을 알 수 있었다. 그리고 여기

저기에 경미한 脂肪空泡狀제와 炎症細胞浸潤을 볼 수 있는바 이는 Ccl_4 中毒에 對한 反應으로 간주되었다. 門脈間組織에는 경미하지만 膽管上皮의 增殖 및 炎症細胞의 浸潤을 示하고 있었다.

2) II (1), (2), (3)群 (Ccl_4 0.3c.c + 三物茵陳湯投與群)

역시 各肝藥으로부터 2個씩의 切片을 檢鏡하였다

II (1) (實驗3日群)에서는 對照群인 無投藥群과 比較하여 著실히 말 할 수 있는 再生정도의 差를 볼 수는 없었다.

顯微鏡의으로 볼 수 있는 所見은 第I (1)群에서 볼 수 있는 정도이었다.

II (2) (實驗7日群)에서는 實驗動物 四匹中 半數의 肝組織에서 다른 것과 달리 無投藥群에 比較的 현저한 再生所見의 增加를 보여 마치 無投藥群 10日群(I (3))의 所見과 비슷했다. 그러나 II (2)群의 모든 實驗動物에서 間質組織內의 反應性 炎症細胞浸潤 增殖도 약간 强했다. 이러한 炎症細胞의 增加가 양성한 再生機轉에 對한 組織反應인지, 아니면 三物茵陳湯抽出物에 對한 肝組織反應인지는 확실치 않았다. 實래 Ccl_4 로 因한 肝中毒時 相當한 炎症細胞浸潤을 볼 수 있지만 이것은 無投藥群보다 그 程度가 甚한데 對한 考察이다.

II (3) (實驗10日群)에서는 I (3) (無投藥群)과 比較해서 이렇다할 再生정도의 差를 볼수 없고 I (3)群에서 記한 所見과 대동소이했다. 단지 역시 더많은 白血珠침윤은 II (3)群에서도 볼 수 있었다.

3) III (1), (2), (3)群 (Ccl_4 0.5c.c + Saline投與群)

I, II, 群과 同一한 方法으로 肝葉當 2個씩의 切片을 檢鏡했다. 우선 肉眼的의으로도 Ccl_4 0.3c.c 投與群보다 더 甚한 變化를 보였으며 典型的인 急性 Ccl_4 中毒肝 所見을 제시했다.

III (1) (實驗3日群)의 顯微鏡所見에서는 典型的인 甚한 肝小葉中心帶의 壞死를 示하고 이는 全肝葉을 다 침범하고 있었다. H-E 染色에서 壞死에 빠진 組織은 好酸性으로 染色되었으며 壞死에 빠진 組織속에는 용해 내지는 단열된 核잔사를 볼 수 있었고 小數의 白血珠도 볼 수 있었다. 주위

의 肝細胞에는 脂肪變態, 심한Balloning核濃縮, 細胞質의 染色度의 異常 水性變性 등을 보이고 核은 不定하고 相當히 큰 核像도 아울러 볼 수 있었다.

이는 0.3c.c投與群보다 현저히 그 程度가 심했다. 小血管의 鬱血 및 間質內의 炎症細胞浸潤도 역시 볼 수 있었다.

III (2) (實驗7日群)에서는 壞死에 빠진 조직이 상당히 흡수 내지는 再生된 細胞로 대체되었으나 아직 肝小葉中心帶의 脂肪變化, 내지는 其他 變性所見은 0.3c.c投與 7日群(II (2))보다 强하게 남아 있었다.

주위의 肝細胞는 甚한 反應性再生力의 증가像을 제시했으며 즉 多數의 分裂像, 核仁의 증가 Hyperchromasia 巨大核의 出血 등을 甚하게 볼 수 있었다. 星芒細胞의 反應도 더욱 强하게 나타나고, 炎症細胞浸潤, 膽管細胞 增殖도 약간 더 甚하듯 했다.

III (3) (實驗10日群)에서는 거의 正常에 가까운 肝細胞索를 形成하리만큼 많이 再生되었으며, 그러나 部分的으로 여러가지 變性所見은 남아 있었다. 核分裂像은 여전히 多數 볼 수 있었으며, 炎症細胞浸潤은 줄어들지 않았으며, 實驗7日群보다 增加된 膽管細胞增殖를 아울러 볼 수 있었다.

4) IV (1), (2), (3)群 (Ccl_4 0.5c.c + 三物茵陳湯投與群)

I, II, III 群과 同一한 方法으로 2個씩의 切片을 檢鏡하였다. 無投藥群인 III 群과 比較해서 (1), (2), (3)群 모두 特記할만한 경시적인 再生정도의 差를 全切片에서 볼수가 없었다. 그러나 投藥群인 本群에서 細胞分裂像이 약간 增加된 인상을 주고, 炎症細胞浸潤이 더 많은것 같이 보였으나 큰 意味를 찾기는 어려웠다.

5) V 群 (Saline 投與正常對照群)

全切片檢鏡에서 特記할만한 變化를 볼 수 없었다.

6) VI 群 (三物茵陳湯投與對照群)

全切片組織中 多數에서 非特異性 白血球의 浸潤 및 경미한 鬱血과 약간의 星芒細胞反應을 제시했다. 기타 肝實質의 特記할만한 變性所見은

볼 수 없었다.

IV. 考 察

緒論에서도 언급한바와 같이 肝의 組織學的 및 機能의 特殊性은 他臟器와 比해 強한 再生力을 가지고 있고, 體內 모든 新陳代謝의 中추적 역할을 하고 있는 點이다. 特히 膽汁形成 및 分泌, 蛋白質合成, 炭水化物代謝, 脂肪代謝, 血液成分形成, 血液凝固, 酸鹽基平衡, 等등의 가장 중요한 機能을 맡고 있으며, 아울러 內外的 모든 有毒物質의 解毒作用이 肝에서 일어나고 있다. 따라서 肝의 甚한 損傷은 致命的 結果를 가져오게 되며 일단 進行된 肝病變은 現代醫學에서도 가장 治療하기 힘든 것 中의 하나이다. 現在, 一般적으로 적절한 治療法이 알려지지 않고 있는 癌性病變은 제외하고라도, 病毒에 의한 肝炎, 化學物質 또는 藥物에 의한 中毒性 肝炎, 膽石症, 膽管系炎症, 기생충감염 등에 의한 閉鎖性病變等은 조기의 적절한 治療로써 完治가 가능하기 때문에 이에 對한 治療研究가 世界的으로 활발히 進行되고 있다. 著者도 漢方에서 고래로 黃疸, 其他 肝損傷에 쓰여오고 있는 三物茵陳湯이 과연 破壞된 肝實質細胞의 再生을 촉진시켜 治療效果를 줄수 있는지 나아가서 藥物 그 自體의 肝에 對한 毒性여부도 함께 觀察하였다.

實驗成績에서 제시 한 바와 같이 大部分의 實驗群에서 藥物을 投與하지 않아도 3日경부터 再生의 所見이 보이기 시작하여 7日에서는 더욱 甚하고 10日경에는 거의 完全히 再生되는 것을 볼 수 있다. 肝細胞와 같이 自身의 再生力이 強한 細胞의 再生力의 촉진여부 判定은 他臟器보다 힘들 것으로 생각되어진다. 그러나 同一期間의 經時的인 比較觀察결과 Ccl_4 를 比較的 少量投與하여 경미한 肝損傷을 일으킨 群의 7日群에서 無投藥群보다 상당히 強한 再生所見이 보이는點이 흥미로왔으나 實驗動物의 半數에서만 보였기 때문에 이것만으로 確실한 結論을 내리기가 좀 힘들 것 같다. 그러나 지금까지 報告된 文獻上의 知見 임상경험 等を 통해 볼때, 경미한 肝損傷의 初期

에 있어 그 再生機轉을 어느정도 복진시켜 줄 수 있다는 一次的인 근거는 되리라 생각된다. 勿論 人體 肝組織과 白鼠의 肝組織間의 藥物에 對한 反應差異가 있을 수 있는 點을 고려해야 하기 때문에 이러한 點을 규명하기 위해서는 다른 여러 가지 種類의 動物에 여러가지 정도의 損傷을 일으켜 더욱 많은 實驗이 있어야 할 것 같다. 어찌든 本實驗에서 甚한 壞死가 나타난 Ccl_4 0.5c.c 投與群에서는 볼 수 없던것이 0.3c.c投與群의 7日群에서 이러한 差異가 있다는 點은 앞으로 계속되는 實驗에 重要한 資料가 되리라 생각하여 아울러 三物茵陳湯이 그 정도에 따라서 肝細胞再生에 效果가 있을 수 있다는 點을 示唆하고 있다

또한 주시해야 할 點은 藥物投與群의 大多數에서 對照群보다 더 많은 白血球의 侵潤 및 星芒細胞增殖을 보이고 있다는 點이다. 이것이 增殖된 再生機能의 결과인지, 아니면 肝에 對한 有割한 組織反應인지는 本實驗만으로는 判定키 어려우며 앞으로 이러한 點에 對한 더 광범위한 實驗이 따라야 된다고 생각된다.

V. 結 論

56마리의 雄性 Wister系 白鼠를 선정하여 對照群을 제외한 48마리에 Ccl_4 0.3c.c, 0.5c.c를 投與하여 急性肝中毒을 誘發시키고, 여기에 三物茵陳湯抽出物을 投與하여 肝實質에 미치는 形態學的 變化를 比較 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Ccl_4 0.3c.c를 投與群에서 實驗3日, 10日群에서는 無投藥群과 投藥群사이에 特記할만한 肝實質再生度의 差異를 볼 수 없었다.

2) Ccl_4 0.3c.c投與 7日群에서 部分的이나마 投藥群의 再生도가 無投藥群에 比해 상당히 증가했다.

3) Ccl_4 0.5c.c 投與群에서는 實驗 3日, 7日, 10日群 共히 投藥群과 無投藥群사이에 特記할만한 再生度の 差를 볼 수 없었다.

4) 三物茵陳湯投與對照群 및 全藥物投與群에서 경미하나마 白血球侵潤이 더 많았다. 이의 機轉

및 意義에 對해서는 確實히 말할 수 없으나, 三物茵陳湯에 對한 肝組織反應이 있을 可能性을 제외할 수는 없었다.

5) 以上の 結果로써 경미한 肝損傷의 初期에 三物茵陳湯이 肝實質의 회복기능에 다소 좋은 效果를 줄 수 있다 하겠다.

參 考 文 獻

- 1) 湯川虫青洋. 高野了三: 實驗消化器病學 3, 139, 1929
- 2) 李希賢: 日藥理誌 41: 207, 1944
- 3) 申佑求: 本草集要 p. 111 學生社 1962
- 4) 李時珍: 本草綱目, 上海鴻寶局 印行中華民國 54年仲夏月
- 5) 李 挺: 醫學入門四卷, 橋聯東方圖書公司 中華民國 54年 7月 新二版
- 6) 許 浚: 東醫寶鑑 上海錦章書局印行 雜病卷六
- 7) 周命新: 新增醫門寶鑑 p. 147. 三協出版社 1964. 8. 20
- 8) 韓秉彙: 醫方新鑑 p. 61 否林書院 1956. 1. 22
- 9) 楊作義: 中醫內科學概論 p. 93 文光圖書公社 印行 中華民國 46年 5月初版
- 10) 大塚敬節; 漢方診療實際 p. 272 國 出版社 1962. 10. 8
- 11) 大塚敬節; 漢方診療 三十年 p. 269, 270, 347, 384 日本大阪, 創元社 昭和38年, 10月5日
- 12) 廉泰煥; 漢方解說 p. 91 否林書院 1967. 4. 15
- 13) Gardner, George, H. et al: Bull, Johns Hopk. ns Hosp. 36: 107, 1925
- 14) Midorikawa, B: Trp. path. Soc., 15: 98, 1925
- 15) Vau der Schueren, G.: Comgt. reud. Soc. debiol., 109: 982, 1932
- 16) Aterman, K.: Studies in Fibrosis of the Liver induced by CCl₄, A. M. A. Arch path 57: 1—29, 1954.
- 17) Sutton. PM: Concurrent experimental clesions in the liver due to carbon tetrachloride Arch path 50: 519, 1950
- 18) Stowell, RE: Histochemical stuolies of mouse liver after Single feeding of Carbon tetrachloride Arch path 50: 519, 1950
- 19) 金昌烈; 四鹽化炭素, Thioacetamide投與 및 部分的 肝切除 動物의 肝 및 唾液腺의 組織學的 研究, 友石醫大雜誌 5卷2號, 1968.
- 20) Ravinor: Liver regeneration often partial hepactomy in carbon tetrachloride indued cirrohosis in the rats gastroenter 40: 416, 1961
- 21) 申敬鎮; Thioacetamide 注射가 肝 및 腸에 미치는 影響에 關한 實驗的研究 友石醫大雜誌 Vol. 5 No. 2 1968
- 22) Rubin. E.: Cell prai tercation and fiber Formation in carbon. AM. J. path. 42: 15, 1963
- 23) 川奇宏; 實驗的 Ccl₄肝硬變에關する研究. achloride and anaphtnylisocyanote J. path & Ract 79: 157, 1960 日本病理學會誌 53: 54, 1964.
- 24) 權榮國; 數種의 肝臟毒에 依한 肝의 病理組織學的 變化에 關한 研究. 綜合醫學 第八卷第四號 通卷76 (Vol. 8, No. 4, Apr. 1963)
- 25) 尹恒斌; Carbon tetrachioride 毒性에 미치는 人蔘의 效果, 友石醫大雜誌 Vol. 15, No. 2, 1968
- 26) 李柱千; 三種漢方處方藥物이 Thiodcetamide 毒性으로 因한 白鼠肝臟損傷에 미치는 效果에 對한 實驗的研究 (慶熙醫大大學院)
- 27) 裴文弘; 茵陳高湯이 Carbon tetrachloride 中毒으로 因한 白鼠肝臟損傷의 治療效果에 關한 實驗的研究 (慶熙醫大大學院)
- 28) 趙恒旭; 茵陳五苓散湯液이 Carbon tetrachloride中毒으로 因한 白鼠肝臟損傷의 治療效果에 對한 實驗的研究 (慶熙醫大大學院)

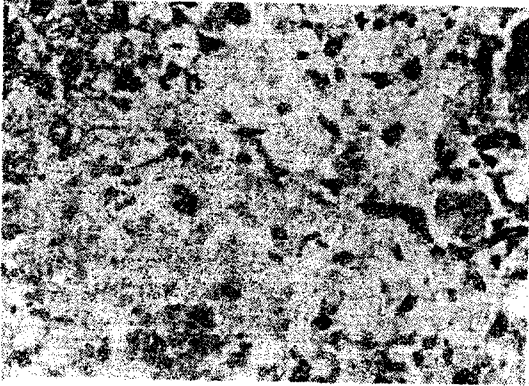


Fig. 1. (Liver, I (1) Group)
H-E staining, x450

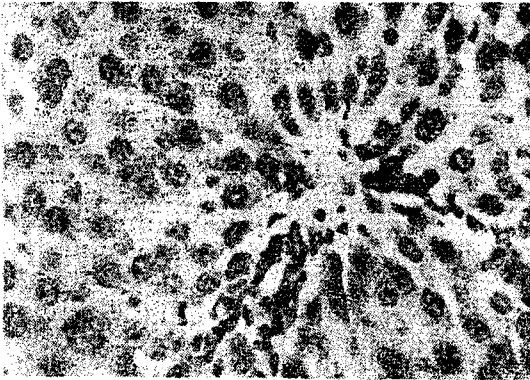


Fig. 2. (Liver II (2) Group)
H-E staining, x450

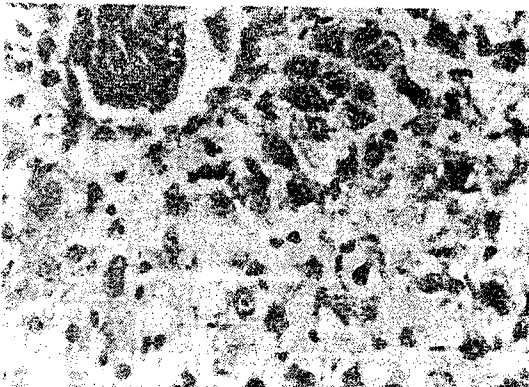


Fig. 3. (Liver I (2) Group)
H-E staining x450

LEGENDS OF FIGURES

Fig. 1. It shows marked centrilobular fatty changes of hepatocytes, edema, marked ballooning, with focal necrosis. The nuclei are partly pyknotic with scattered karyorrhexis. A few leukocytic infiltrations are also noted.

Fig. 2. It shows rather well arranged hepatic cell cords with rather compact regenerated cells. The cytoplasmic stainability was altered and the nuclei are hyperchromatic with prominent nucleoli and slight irregular nuclear size. Some inflammatory cells were infiltrated.

Fig. 3. It shows marked irregular cellular arrangements with many fatty vacuoles in necrotic background. A mitotic figure is seen. Pyknotic cells with exudated leukocytes are seen.

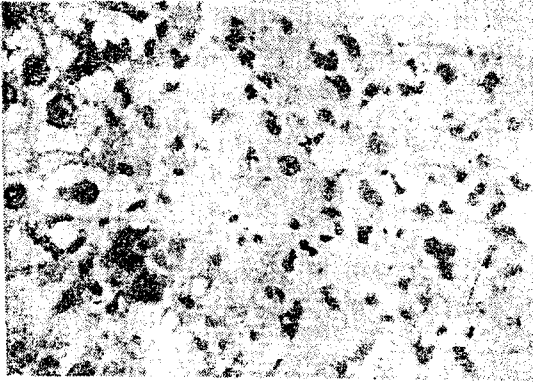


Fig. 4. (Liver III(1) Group)
H-E staining, x450

Fig. 4. It shows massive centrolobular necrosis with cell debris and some leukocytes. The surrounding hepatocytes show marked ballooning of cytoplasm with nuclear unrest.

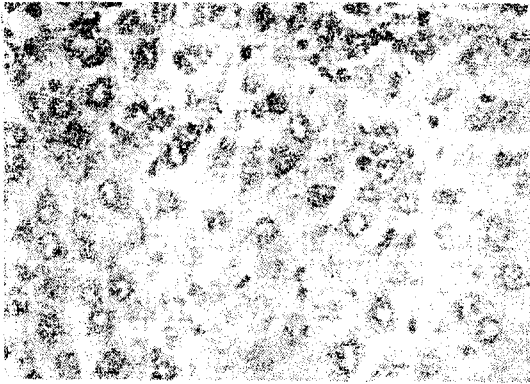


Fig. 5. (Liver III(3) Group)
H-E staining, x450

Fig. 5. It shows almost complete repair of the necrotic area of hepatic cell cords with remaining fatty changes in areas. A distinct mitotic figure is seen in the center of the field. Kupffer cell mobilization is also seen with mild leukocytic infiltrations.

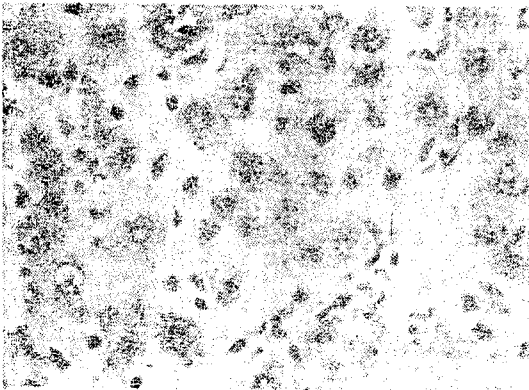


Fig. 6. (Liver IV(3) Group)
H-E staining, x450

Fig. 6. It shows nearly same picture as the fig. 5. But slightly more irregular nuclear size and prominent nucleoli are noted in this field.