흰쥐에서 100% 산소 전처치가 폐의 산소중독증에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

김 유 희 · 이 춘 희

=Abstract=

Effects of Pre-treatment with 100% Oxygen on Pulmonary Oxygen Toxicity in Rats

Yu Hee Kim, M.D. and Choon Hi Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Ewha Womans University,
College of Medicine, Seoul, Korea

Prolonged exposure to hyperoxia has been associated with progressive injury to the alveolar-capillary membrane, leading to increased alveolar and pulmonary vascular permeability, pulmonary edema, atelectasis, and eventual death from hypoxemia, hypercapnia and/or metabolic acidemia.

Several constitutional and environmental factors may also influence tolerance to hyperoxia. Among factors best explored experimentally are metabolic, diet, medications and chemicals, and prior exposure to hyperoxia or hypoxia.

Many animal models of increased oxygen tolerance have been investigated, but to date no clinically useful means of reducing oxygen-induced lung injury in human exists. To this point, this study was designed to study the effect of previous exposure to 100% oxygen on the pulmonary oxygen toxicity during the following exposure to 100% oxygen.

Eighty female Wistar rats were partitioned into five groups(n=16 for each group) : Gr. I is control exposed to room air ; Gr. II breathed 100% O₂ for 2 days and room air for 1 day ; Gr. III, IV and V breathed 100% O₂ for 2 days, room air for 1 day, and then each group was exposed to 100% O₂ for 1, 3 and 5 days, respectively.

All groups were partitioned into 2 sub-groups (n=8 for each subgroup) : One sub-group for studying ¹²⁵I-albumin flux ratio, superoxide dismutase(SOD) activity in blood, and lung and body weight ; the other sub-group for studying lung-thorax compliance, and analyzing bronchoalveolar lavage(BAL) fluid. Only two rats in Gr. V were dead. Body weight was significantly lower(p<0.05) in Gr. V compared to the other groups. Percent lung weight of total body weight for wet and dry lungs in Gr. IV and V were higher (p<0.05) than those in Gr. I, II and III. In contrast, mean wet lung/dry lung ratio were not changed in each group. Inflation lung-thorax compliances were lower(p<0.05) in Gr. II, III, IV and V, but deflation lung-thorax compliances were not changed. ¹²⁵I-albumin flux ratio was greater(p<0.05) in Gr. IV and V than those in Gr. I, II and III. Albumin concentrations in BAL was increased in Gr II, III, IV and V and albumin ratio of BAL/plasma was increased in Gr II, III, IV and V. Lactic dehydrogenase(LDH) was greater (p<0.05) in Gr. IV and V. Alkaline phosphatase was increased (p<0.05) only in group IV. Dry lung and wet lung weights were increased and body weight were decreased

논문접수일 : 1995년 8월 18일

심사완료일 : 1995년 10월 30일

*본 논문은 박사학위 논문입니다.

proportionally to the increase in ^{125}I -albumin flux ratio.

This study suggested that pre-treatment with 100% oxygen for 2 days and exposure to room air for 1 day increase survival rate and tolerance to pulmonary oxygen toxicity in the following exposure to high concentration of oxygen. The mechanisms of increased tolerance should be searched in the further biochemical studies, including anti-oxidant enzyme systems. (Korean J Anesthesiol 1995; 29: 633~647)

Key Words: Hyperoxia, Pulmonary oxygen toxicity, Pre-treatment, Tolerance

서 론

산소요법은 급세기 들어 중환자 관리의학 및 인접분야에서 각종 중환자 호흡관리에 광범위하게 사용되고 있다¹⁾. 최근 성인성 호흡 곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome; 이하 ARDS라함)같은 급성 호흡곤란증 환자의 치료법이 개선되고 생존율이 증가됨에 따라 고농도의 산소요법이 더 장기간 사용되는 예가 증가하게 되었다. 산소요법은 임상적으로 각 분야에서 매우 효과적인 치료법으로 각광을 받고있지만 흔히 사용되는 산소농도 즉 1기압하에서 50~100%의 산소흡입은 각종조직에 손상을 초래할 가능성이 충분히 있다^{2,3)}. 특히 폐조직은 다른 조직에 비해 일차적으로 고농도에 직접 노출되므로 제일 손상을 많이 받으며 정상 폐의 손상은 물론 기존의 폐손상을 악화시킬 수도 있다^{4~9)}.

임상적으로 산소중독증은 다음 두경우, 즉 신생아에서의 수정체후부섬유 증식증(retrolental fibroplasia)과 만성 저산소혈증과 과이산화탄소혈증이 수반된 만성폐쇄성 폐질환에서의 저환기증(hypoventilation)을 제외하면 폐의 병변이 주된 임상증상이다¹⁰⁾. 폐의 산소중독증 발현속도는 흡입산소 분압(P_iO_2)과 직접적인 연관이 있는데 0.3~0.8 기압의 산소는 만성 섬유화증이 주된 소견이고, 0.8~2.0 기압의 산소는 급성 삼출성 변화가 주된 소견이다¹⁰⁾.

고농도의 산소에 노출되면 폐포-폐모세혈관장벽에 점진적 손상을 주어 폐포와 폐모세혈관의 투과성이 증가되고 폐수종, 무기폐가 생기고 결국은 저산소혈증^{3,6,10)}, 과이산화탄소혈증¹¹⁾, 대사성 산증¹²⁾ 등으로 인해 사망하게 된다. 그러나 이런 병리 조직학적 소견은 임상적으로 인체에서는 연구가 불가능하며 단지 말기 환자에서 고농도 산소를 치료목적으로 사

용하는 경우에 유발될 수 있는 폐산소중독증을 부검소견으로 밝힐 수 밖에 없다¹⁾. Sackner등¹³⁾은 자원에 대한 임상연구에서 마스크로 90~95%의 산소를 흡입시킬때 6시간 경과시 기관염(tracheitis)이 생기고 기관점막의 섬모운동이 억제됨을 발견하였는바, 일반적으로 인체에서 고농도 산소흡입시에 보통 12~16시간 경과되면 흉골하 곤란(substernal distress) 증상이 나타나며 이는 급성 기관기관지염(tracheobronchitis) 증상이라고 알려져 있다.

최근까지 시행되고 있는 대부분의 실험동물에 대한 100% 산소흡입에 관한 연구에서는 그 반응이 대개 비슷해 폐포-폐모세혈관 장벽에 손상을 주고 폐수종을 야기해 결국 호흡곤란(respiratory distress)으로 사망하는 것으로 되어 있다^{3,9,10,14)}.

Iwata등¹⁵⁾에 의하면 폐의 산소중독증 기전은 세포막의 지질 과산화에 의한다고 하였으며, Crapo와 Tierney¹⁶⁾는 고농도 산소투여시 superoxide(O_2^-)가 독성을 유발하는데 superoxide dismutase (SOD)가 증가되면 superoxide는 독성이 덜한 상태로 변환될 수 있다고 하였다.

실제로 각종 동물실험에서 고농도나 저농도의 산소에 노출된 동물들은 그후에 투여되는 고농도의 산소에 대한 내성이 증가할 수 있으며^{17,18)}, 고농도 산소를 간헐적으로 투여할 때 폐의 산소중독증에 의한 사망률이 크게 감소될 수 있다는 보고가 있다¹⁹⁾. 폐의 산소독성에 대한 내성의 주원인은 SOD, catalase, glutathion peroxidase 등의 항산화효소들의 증가에 있다고 알려져 있으나^{6,17)}, 이들이 세포내 효소들이므로 반감기가 짧고 투여하기 곤란하므로 polyethylene glycol 등 여러 물질들과 결합시켜 사용하려는 시도도 있다²⁰⁾.

이외에 여러 방법들이 산소독성을 줄이거나 예방하려고 시도되었고 또한 진행되고 있으나 임상적용이

가능하고 확실한 방법은 아직 개발된 바 없다^{8,21~26}).

본 연구자는 임상적으로 중환자실에서 개심술전에 상태가 악화되는 등의 여러가지 이유로 인해 산소요법을 미리 투여 받았던 중환자에서 개심술후에 더욱 긴 생명을 유지하는 경우를 많이 경험하였기에, 폐의 산소중독증을 줄이는 방법의 하나로 흰쥐를 사용해 미리 고농도 산소에 적응시킨후 일정시간 경과후 다시 고농도 산소를 투여할 때 생기는 혈장단백에 대한 폐모세혈관의 투과성의 변화를 ¹²⁵I-human serum albumin을 이용하여 검사하고 폐와 흉곽의 유순도(C_{LT}; compliance of lung and thorax)를 측정하여 주어진 조건에서 폐의 생리학적 변화를 검사하였다. 이후 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하여 급성 산소 중독에서 폐의 혈관막투과성 증가의 지표라 할 수 있는 폐포내 알부민(albumin)과 전체 단백질(total protein), 염증성 반응의 지표로 여겨지는 폐포내 총 백혈구 수, 그외 주로 세포내 존재하는 것으로 알려진 K⁺치, alkaline phosphatase(이하 ALP라함), lactate dehydrogenase(이하 LDH라함) 등을 측정하여 세포손상의 지표로 삼고자 본 연구를 시행하였으며 고농도 산소 전처치가 폐의 산소 중독증 예방에 어떠한 영향을 미치는지를 밝히고자 하였다.

연구대상 및 연구방법

1) 연구 대상

체중이 200 g 정도인 암컷 흰쥐(Wistar rat) 80마리를 대상으로 하였다. 연구는 각군 16마리씩 총 5군으로 나누어 연구를 시행하였으며 각군을 다시 8마리씩 2개의 소군으로 나누어 한소군은 폐의 ¹²⁵I-albumin 누출정도, 폐의 진습무게, 항산화효소(antioxidant enzyme)인 superoxide dismutase (SOD) 측정 등에 이용하였고, 다른 한소군은 기관지 폐포 세척(BAL)액의 검사, 혈장단백 및 흉곽폐의 유순도(compliance: C_{LT})를 측정하는데 이용하였다.

2) 연구 방법

제 I군은 대기(흡입산소 농도 21%)를 흡입한 군이며, II-V군은 2일간의 고농도산소(흡입산소 농도 100%)를 미리 흡입시킨 군으로 II군은 그후 1일간 대기를 흡입한 군이며, III, IV, V군은 상기한 II군의 조작후에 1일, 3일, 5일간 100% 산소를 추가로 흡입한 군이었다(Fig. 1).

연구는 제 II-V군 공히 흰쥐 8마리씩을 쥐 cage에 나누어 넣고 물, 먹이, 톱밥을 넣어준 다음 내부를 잘 들여다 볼수 있게끔 특별히 주문 제작된 60×40×29(cm) 크기의 2개의 밀폐된 플라스틱 상자를 사용하였다.

Fig. 1. Experimental design showing % O₂ treatment, experimental duration and groups. Group I, control in room air; Group II, pretreated with 100% O₂ for 2 days and room air for 1 day; Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days of hyperoxic exposure to 100% O₂ after pretreatment with 100% O₂ for 2 days and room air for 1 day, respectively.

플라스틱 상자에는 산소 주입을 하기 위한 원형 구멍(직경 1.5 cm) 1개를 하단에 뚫고, 상부 각 측면에 이산화탄소 및 산소의 배출 즉 환기를 도모하기 위해 같은 크기의 구멍 3개를 뚫었다. 또한 대기를 흡입하는 경우에는 플라스틱 상자의 뚜껑을 열어 cage 자체를 대기에 노출토록 하였다(Fig. 2). 1기압하에서 산소 농도가 100% 되게하기 위해 산소유량계를 사용해 플라스틱 상자에 고유량 즉 밀폐후 첫 2분간 15 L/min의 산소를 투여하고 그후 100% 산소농도 유지는 산소유량을 12 L/min로 유지함으로써 가능하였다. 플라스틱 상자내의 조건은 산소농도 100%는 물론 온도는 22~23℃, 습도는 65~75%, 이산화탄소는 0.5% 이내가 되도록 하였다. 온도유지는 간헐적으로 백열등을 켜으로써 가능하였고, 습도는 흡입산소를 습화시킴으로써 가능하였으며, 이산화탄소 농도는 유량을 12 L/min로 줄으로써 상자내에 축적되는 것을 방지하였고, 또한 통기구멍을 여러개 설치한 작은 플라스틱 통에 이산화탄소 제거제인 soda lime을 상자안에 넣어 줌으로써 낮게 유지할 수 있었다. 본 연구에서 산소농도는 OM831 산소농도 측정기(Dameca, Copenhagen, Denmark), 이산화탄소

농도는 Datascope 이산화탄소 분석기(Paramus, USA)를 사용해 지속적으로 측정하였다. 고농도 산소에 노출중에 팔판이 실험동물의 소변에 의해 습도가 높아지는 경우에는 투여산소를 가습하지 않음으로써 습도를 유지하였고 심한 경우에는 톱밥을 새것으로 교환하였다.

전 실험과정을 통하여 폐삼출액이 생기는 경우에는 폐감염의 위험성이 증가할 수도 있기 때문에 모든 실험군에서 쥐 cage는 톱밥을 넣은후 가압증기멸균기(autoclave)에 소독하여 플라스틱 상자에 넣도록 하였다.

공히 정해진 조건에 노출이 완료되면 각군중 8마리는 ^{125}I -인혈청 알부민의 누출정도 측정, 폐의 전 습무게, SOD활성도의 측정에 사용하였고, 나머지 8마리는 폐홍파의 유순도(C_{LT}) 및 BAL액의 성분분석 등에 사용하였다.

모든 실험동물들은 pentobarbital(Nembutal) 30 mg/Kg을 복강내 주사하여 마취를 유도하였으며 필요하면 10 mg/Kg을 추가로 복강내 주사하였다. 체중측정후 C_{LT} 및 BAL액의 성분측정을 위해서는 기관절개술을 시행해 끝이 뭉툭한 18G 주사침을 기관내 삽관하여

Fig. 2. Schematic diagram of the apparatus used for exposure of rats to high concentration of oxygen, which was passed under water to maintain intra-chamber relative humidity at the range of 65 and 75 %. (*CPS: Central Piping System)

봉합사로 단단히 고정하고, 바늘 윗부분(기관박)에는 3-way stopcock을 설치한 후 한끝은 Datascope 2000 monitor(Paramus, USA)에 연결된 transducer(Statham P23)에 연결하고 한끝은 눈금이 잘 표시되어 있는 10cc짜리 유리주사기를 연결해 폐와 흉곽의 유순도(CLT : compliance of lung and thorax)를 측정케끔 하였다. 기관절개술 직후 고정맥(femoral vein)을 통해 혈장단백을 측정하기 위하여 혈액 2 ml를 채취하였다. CLT 는 1회에 3 ml씩 단계적으로 3회에 걸쳐서 공기를 주입하면서 그때마다 압력을 측정하였으며 이를 흡기시의 폐와 흉곽의 유순도(CLT_0)로 하였고, 그후 3 ml씩 3회에 걸쳐 공기를 빼내면서 매회 압력을 측정하여 이를 호기시의 폐와 흉곽의 유순도(CLT_D)로 하였다. 압력 측정은 각 상태에서 20초간 멈춘 후 하였고, CLT 는 매상태에서 주어진 용량을 압력으로 나눈 값이며 3회 측정치의 평균치를 구하였다. 그후 BAL액의 성분검사를 위해 멸균된 생리식염수 5 ml를 6초간에 걸쳐 주입하였고, 10초간 멈춘 후 부드럽게 주사기로 흡입하여 세척액을 수거하였다. 세척액은 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 혈소판(platelet), K^+ (potassium), alkaline phosphatase(ALP), lactate dehydrogenase (LDH) 및 알부민 등을 검사 하였다.

그후 나머지 소군 8마리는 ^{125}I -알부민 누출 정도 측정, SOD측정 및 건폐, 습폐 무게의 측정 등에 관한 실험을 계속하였다. ^{125}I -알부민 누출을 측정은 Johnson과 Ward²⁷⁾가 사용한 방법을 이용하였다. CLT 및 BAL 측정때와 같이 복강내 pentobarbital 30 mg/kg을 주사하여 마취를 유도하고 체중을 측정 한 후에 24G의 주사침을 사용해 외경정맥에 ^{125}I -인혈청 알부민을 10 μ Ci 정주하고 본래의 cage로 되돌려 보내 복와위를 유지토록 하였다. 1시간 경과후 pentobarbital 20 mg/kg을 복강내 주사하고 외경정맥에 heparin 300 IU와 papaverine hydrochloride 5 mg을 정주하였다. 그후 즉시 흰쥐를 억제대인 나무판자 (30 × 50 cm)에 고정시킨후 흉곽을 열고 γ -count(γ scintillation detector)와 SOD의 측정을 위해 좌심실을 천자해 2 ml의 혈액을 채취하여 그중 1 ml는 γ -count에 이용하고, 나머지 1 ml는 SOD측정을 위해 -70℃의 냉동고(Puffer Hubbard, USA)에 냉동보관하였다. 그후 폐를 적출하였는데 적출하기전 우심실을 절개해 폐동맥을 통해 따뜻한 0.9% 생리 식염수액

을 분당 10 ml로 관류하여 폐순환내의 혈액성분을 제거토록 하였다. 그후 폐를 적출한뒤, 다시 한 번 생리식염수로 관류하고, 폐표면에 묻은 혈액성분도 따뜻한 생리식염수로 잘 세척한 후 폐무게를 측정해 이를 습폐무게로 하였다. 세척된 폐조직과 혈액의 γ -count를 γ -scintillation detector로 측정하여 혈액 1 ml 당 폐 count의 비(ratio)로 계산하였다. γ -count 측정후에 폐는 80℃의 oven에서 3일간 완전히 건조시킨 후 무게를 측정해 이를 건폐무게로 하였다. 습폐무게와 건폐무게는 각각 체중으로 나누어 그 백분율(%)을 비교하였고 습/건 무게비를 비교하도록 하였다.

SOD를 측정하기 위해 deep freezer에 얼려 놓은 적혈구를 실온에 녹이고 Fridovich²⁸⁾의 방법에 따라 ethanol-chloroform으로 hemoglobin을 침전시켜 얻은 세포추출물(단백질 추출물)을 얻었다. SOD는 superoxide anion radical을 dismutation하여 H_2O_2 와 산소로 변형시키는 효소로 그 활성도는 epinephrine의 자가 산화 방법을 이용한 Misra와 Fridovich(1972)의 방법으로 측정하였다. 0.1 mM-EDTA를 함유한 50 mM sodium carbonate buffer, pH 10.2에 epinephrine을 최종농도 0.13 mM 되도록 넣은 다음 시료(3 μ g protein)를 첨가하여 epinephrine이 adrenochrome으로 산화되는 것이 방지되는 비율을 30℃, 325 nm에서 분광광도계(spectrophotometer)로 측정하였다. 효소활성도는 epinephrine의 자가 산화를 억제하는 정도를 백분율로 나타내었다.

본 연구의 모든 결과는 mean $\pm$ SD로 표시하였으며 통계학적 처리는 PC-SAS 프로그램을 이용하였다. 각군의 개체수가 작고 정규성(normality) 검정결과 유의하지 않아 비모수적 통계방법인 Kruskal-Wallis test를 시행하고 다중비교로서 Mann-Whitney Rank Sum test를 시행하여 Bonferroni 보정법을 시행하였다. 또한 ^{125}I -알부민의 누출율에 따른 체중, 습폐 및 건폐무게와의 관계는 직선회귀식으로 검증하도록 하였다. p-값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 의미있다고 하였다.

연구 결과

실험동물의 체중변화와 사망률을 살펴보면 대개

를 흡입한 군인 제 1군, 2일간의 100% 산소 전처치 후 대기에 1일 노출한 II군, 2일간 산소전처치 후 대기에 1일 노출시키고 그후 다시 100% 산소에 1일, 3일 노출시킨 III군, IV군까지 모든 실험동물은 사망례가 없었고, 체중 또한 평균 211~225 g으로 군간의 차이가 없었다. 그러나 2일간의 산소 전처치후 대기에 1일 노출시키고 그후 다시 100% 산소를 5일간 흡입시키는 V군의 경우는 5일째에 Cl_T 와 BAL액 측정을 위한 소군에서 8마리중 2마리가 사망하였다. 즉 V군에서는 총 16마리중 2마리가 사망하였다. V

군의 체중 또한 $193 \pm 13g$ 으로 타군에 비해 감소하였다(Table 1, $p < 0.05$).

습폐무게/체중비는 I군 $0.59 \pm 0.09\%$, II군 $0.83 \pm 0.27\%$, III군 $0.88 \pm 0.25\%$ 로 그들간 차이는 없었으나 IV군은 $1.12 \pm 0.43\%$, V군은 $1.21 \pm 0.11\%$ 로 각각 I군에 비해 증가한 양상을 보였고($p < 0.05$), IV군과 V군과의 차이는 없었다. 건폐무게/체중비도 I군 $0.10 \pm 0.02\%$, II군, III군이 각각 $0.16 \pm 0.05\%$ 로 그들간 차이는 없었으나 습폐무게/체중비 때와 마찬가지로 IV, V군에서 건폐무게/체중비도 IV군 $0.20 \pm 0.08\%$,

Table 1. Demographics and Mortalities

Group	I	II	III	IV	V
Body weight(g)	225 ± 24	215 ± 16	211 ± 31	216 ± 23	$193 \pm 13^*$
Alive	16	16	16	16	14
Dead	0	0	0	0	2

n = 16 in each group. Data are mean $\pm$ SD. *, $P < 0.05$ vs all other groups. Group I, in room air: Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days: Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

Table 2. Ratios of Wet Lung to Body Weight(Wet/BW), Dry Lung to Body Weight(Dry/BW) and Wet Lung to Dry Lung(Wet/dry)

Group	I	II	III	IV	V
Wet/BW(%)	0.59 ± 0.09	0.83 ± 0.27	0.88 ± 0.25	$1.12 \pm 0.43^*$	$1.12 \pm 0.11^*$
Dry/BW(%)	0.10 ± 0.02	0.16 ± 0.05	0.16 ± 0.05	$0.20 \pm 0.08^*$	$0.21 \pm 0.01^*$
Wet/dry	5.80 ± 0.46	5.30 ± 0.43	5.63 ± 0.33	5.57 ± 0.17	5.68 ± 0.33

n=8 in each group. Data are mean $\pm$ SD. *, $P < 0.01$ vs group I. Group I, in room air: Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days: Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

Table 3. Activities of Superoxide Dismutase(SOD) in RBC Protein Extracts and ^{125}I -Human Serum Albumin Flux Ratio into the Lung

Group	I	II	III	IV	V
SOD(%/ml RBC)	69 ± 3	68 ± 3	68 ± 4	68 ± 3	67 ± 2
^{125}I -Flux ratio	0.10 ± 0.04	0.25 ± 0.14	0.22 ± 0.09	$0.48 \pm 0.15^*$	$0.51 \pm 0.07^{*#}$

n=8 in each group. Data are mean $\pm$ SD. * and #, $P < 0.05$ vs group I and III, respectively. Group I, in room air: Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days: Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

V군 $0.21 \pm 0.01\%$ 로 I군에 비해 증가하였고($p < 0.05$) IV군과 V군과의 차이는 없었다. 습폐/전폐 무게비는 모든군에서 통계학적 유의성을 찾아볼 수 없었고 평균 5.30~5.80 사이를 나타내었다(Table 2).

적혈구에서의 SOD 활성도는 평균 67~69%/ml RBC로 각군 간에 차이가 없었으며, 폐의 γ -count를 1 ml 혈액중의 γ -count로 나눈 ^{125}I -알부민 누출률은 I군 0.10 ± 0.04 , II군 0.25 ± 0.14 , III군 0.22 ± 0.09 로 세군간 차이는 없었으나 IV군은 0.48 ± 0.15 로 I군에 비해 유의하게 증가하였고, V군은 0.51 ± 0.07 로 I군 및 III군에 비해 유의하게 증가하였다(Table 3, $p < 0.05$).

^{125}I -알부민 누출률이 증가함에 따라 실험동물의 체중은 감소하였고($y = -71x + 237$, $R = 0.42$, $p < 0.05$), 습폐무게와 전폐무게는 비례적으로 증가하였는데 습폐무게와 ^{125}I -알부민과의 상관관계는 $y = 1.4x + 1.4$ ($R = 0.64$, $p < 0.05$)이었고, 전폐무게와 ^{125}I -알부민과의 상관관계는 $y = 0.3x + 0.2$ ($R = 0.72$, $p < 0.05$)이었다(Fig. 3).

폐통박의 유순도(C_{LT})중 흡기(inspiration)시의 유순도인 $C_{LT(I)}$ 는 대조군인 I군은 0.67 ± 0.7 ml/mmHg이었으나 II, III, IV, V군은 각각 0.39 ± 0.11 ml/mmHg, 0.42 ± 0.15 ml/mmHg, 0.41 ± 0.12 ml/mmHg, 0.41 ± 0.11 ml/mmHg로 대조군에 비해 감소하였고($p < 0.05$), 호기 (deflation)시의 유순도인 $C_{LT(D)}$ 는 I군은 1.79 ± 0.92 ml/mmHg이었으며, II군 ~ V군은 평균 1.23~1.32 ml/mmHg로 I군에 비해 유의한 변화를 찾아볼 수 없었다(Table 4).

폐 모세혈관의 투과성의 정도를 나타내는 혈장 알부민에 대한 기관폐포세척액(BAL)중의 알부민의 백분율은 대조군인 I군에서는 BAL액 알부민이 발견되지 않았으므로 0이었으나 II군은 $3.75 \pm 2.93\%$, III군은 $1.60 \pm 1.44\%$, IV군은 $3.48 \pm 2.46\%$ 로 I군에 비해

증가하였고($p < 0.05$), V군은 $8.19 \pm 3.84\%$ 로 I, II, III, IV군 모두에 비해 증가하였다(Table 5, $p < 0.05$).

혈장의 총 단백질량은 I, III, IV, V군 모두 평균 7.0

Fig. 3. Changes of dry, wet lung and body weight related to ^{125}I -albumin flux ratio. Dry and wet lung weights increased, and body weight decreased proportionally to the increase in ^{125}I -albumin flux ratio ($P < 0.05$).

Table 4. Pulmonary Compliances in Each Group during Inflation [$C_{LT(I)}$] and Deflation [$C_{LT(D)}$]

Group	I	II	III	IV	V
$C_{LT(I)}$ (ml/mmHg)	0.67 ± 0.17	$0.39 \pm 0.11^*$	$0.42 \pm 0.15^*$	$0.41 \pm 0.12^*$	$0.41 \pm 0.11^*$
$C_{LT(D)}$ (ml/mmHg)	1.79 ± 0.92	1.23 ± 0.72	1.32 ± 0.73	1.23 ± 0.37	1.26 ± 0.82

n=8 in each group. Data are mean $\pm$ SD. *, $P < 0.05$ vs group I. Group I, in room air: Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days: Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

Table 5. Protein Concentration in Plasma and Ratio of Bronchoalveolar Lavage(BAL) Albumin to Plasma Albumin

Group	I	II	III	IV	V
Plasma total protein (g/dl)	7.4±0.3	6.6±0.2*	7.4±0.3*	7.5±0.5*	7.0±0.2*
albumin (g/dl)	3.1±0.2	3.6±0.1*	3.7±0.2*	3.1±0.5**	3.1±0.3**
BAL albumin Plasma albumin × 100(%)	0	3.75±2.93*	1.60±1.44*	3.48±2.46*	8.19±3.84***#

n=8 in each group. Data are mean ± SD. *, +, # and \$, P < 0.05 vs group I, II, III and IV, respectively. Group I, in room air; Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days; Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

Table 6. Brochoalveolar Lavage Findings

Group	I	II	III	IV	V
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.8±0.8	0.6±0.3	0.5±0.4	2.0±1.8	3.1±2.3*
RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	20±20	30±20	20±10	20±10	10±10
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	39±12	98±44*	65±29	48±40	57±25
Alkaline phosphatase (IU/L)	114±65	188±62	220±97	271±72*	257±25
LDH (IU/L)	210±195	179±81	286±138	580±192***	528±91**#
Potassium (mEq/L)	0.92±0.22	0.97±0.29	0.67±0.09	1.00±0.37	0.77±0.06
Albumin (g/dl)	0	0.1±0.1*	0.1±0.1*	0.2±0.2*	0.3±0.1**#

n=8 in each group. Data are mean ± SD. *, + and #, P < 0.05 vs group I, II, and III, respectively. Group I, in room air; Group II, 1 day after exposure to room air following pretreatment with 100% oxygen for 2 days; Group III, IV and V, 1, 3 and 5 days after hyperoxia in 100% oxygen following treatments same as group II.

~7.5 g/dl이었으나 유독 II군만이 6.6±0.2 g/dl로 타 군에 비해 감소하였고(p<0.05), 혈장알부민은 I군, IV군, V군은 평균 3.1g/dl이었으나 II군, III군은 각각 3.6±0.1 g/dl, 3.7±0.2g/dl로 좀 높은 수치를 나타내었다(Table 5, p<0.05).

기관폐포 세척(BAL)액 중의 각종 검사치는 다음과 같다. BAL액 중의 potassium과 적혈구수는 각군 간에 유의한 변화가 없었다. 백혈구는 I군에서 0.8±0.8($\times 10^3/\text{mm}^3$)이었으며 V군에서만 3.1±2.3($\times 10^3/\text{mm}^3$)로 증가하였다(p<0.05). 혈소판수는 I군에서 39±12($\times 10^3/\text{mm}^3$)이었으며 II군에서 98±44($\times 10^3/\text{mm}^3$)로 I군에 비해 증가하였고(p<0.05) III, IV, V군은 통계학적 유의성이 없었다(Table 6).

Alkaline phosphatase는 I군에서는 114±65 IU/L이었으며 II, III, V군은 별 변화가 없었고, IV군에서 271±72 IU/L로 I군에 비해 증가하였다 (p<0.05).

LDH는 I군은 210±195 IU/L 이었으며 II, III군은 변화가 없었고, IV군, V군에서 각각 580±192 IU/L, 528±91 IU/L로 I, II, III군에 비해 증가하였다(p<0.05). BAL액 알부민은 I군에서는 0, II, III, IV군에서는 평균 0.1~0.2 g/dl로 I군에 비해 증가하였고, V군은 0.3±0.1 g/dl로 I, II, III군에 비해 증가하였다 (Table 6, P<0.05).

고 찰

흰쥐가 다른 동물에 비해 고농도 산소에 대한 감수성이 예민하기 때문에 실험동물로 선택하였다. 즉 100% 산소에 대한 감수성은 동물에 따라 다른데 대상 동물의 50%가 사망하는 평균 생존일수는 햄스터 5.3일, 토끼 3.2일, 그리고 흰쥐 2.8일로 보고되어²⁹⁾ 흰쥐가 이러한 종류의 실험에 많이 이용되고 있다.

연구자는 예비 실험을 통해 100% 산소에의 노출 일수가 증가될수록 실험동물들이 왜소해짐을 인지하고 전 실험과정을 통해 체중을 자세히 관찰하였더니 대조군인 I군이나 100% 산소를 2일간 전처치하고 대기에 1일 방치한 II군, 대기에 1일간 방치한 후 100% 산소를 1일, 3일간 투여한 III, IV군은 체중이 모두 평균 211~225 g 정도로 차이가 없었으나, 100% 산소를 전처치후 1일간 대기에 방치한후 다시 100% 산소를 5일간 투여한 V군에서 체중이 193 ± 3 g으로 다른 군에 비해 현저히 감소함을 관찰하였다. 이는 본 연구에서 고농도 산소 전처치후 3일간의 100% 산소 흡입시까지의 동물의 식욕은 정상이었으나 5일째에는 폐의 병변이 뚜렷해지며 활동력이 저하되고 식욕부진이 초래되어, 식수와 사료의 소비량이 현저히 저하된 결과와 일치한다. Crapo등⁵⁾은 흰쥐에서 100% 산소에 노출시 이러한 체중감소 현상을 관찰하지 못하였으나 85% O₂에 5일간 노출시부터 체중감소가 유발되고 이러한 체중감소현상은 폐의 조직학적 변화에 밀접한 관계가 있다고 하였다. 이러한 사실들로 볼때 본 연구나 Crapo등⁵⁾의 연구에서나 체중감소현상은 폐병변이 나타나고 식욕이 감퇴한 2차적인 다소 만성적인 결과라 하겠으며, Crapo등⁵⁾의 100% 산소 노출실험에서는 변화 자체가 급성으로 진행되어 이러한 만성적인 결과를 관찰할 시간적 여유가 없었으므로 체중감소현상을 관찰하지 못하였을 것이라고 볼 수 있겠다.

흰쥐가 고농도 산소를 흡입할때 보통 48시간까지는 기능적으로 별 변화가 없다가 그후에는 사망률이 증가하게 된다^{15,30)}. 대부분의 사망률은 60~72시간 경과시에 볼 수 있으며 폐모세혈관 내피(endothelium)의 파괴⁵⁾에 의한 폐간질과 폐포의 수분축적에 의한 급성호흡부전으로 사망하게 된다. 박과 김³⁰⁾은 이러한 수분 축적현상으로 100% 산소투여시 48시간까지는 별 변화가 없다가 72시간 경과시에 유순도가 현저히 감소되고 폐의 무게가 증가되며 병리조직학적으로 급성 염증성 반응, 혈관내 울혈, 기도벽 손상, 폐포벽의 손상 및 괴사(necrosis)를 증명하였다. Iwata등¹⁵⁾은 흰쥐에서 고농도 산소흡입시 60시간 경과시부터 실험동물들이 죽기 시작하여 72시간 경과시에는 사망률이 85%가 됨을 보고하였는데 그러한 경우에 미세소체 지질 과산화물(microsomal lipid

peroxide)이 증가되고, BAL액내에 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocytes)가 증가된다고 하였다. 본 연구에서 사망률은 2일간 100% 산소 전처치후 3일간의 100% 산소 추가노출시까지의 없었고 5일간의 추가노출시 16례중 단지 2례에서만 사망하였음은 고농도 산소에 대한 일종의 방어기전이 작동한 것으로 즉 내성이 생긴 것으로 볼 수 있겠다.

폐유순도 또한 본 연구에서 실험군간의 차이는 단지 CL_{Tr}가 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소한 것 외에는 특이한 소견을 찾을 수 없었다. 흰쥐에서 고농도 산소를 흡입시킬때 100%, 85% 산소 모두에서 광범위한 폐모세 혈관 내피세포(endothelial cell)의 파괴가 생긴다. 100% 산소에 노출시킬 경우 60시간 경과시 30% 정도의 내피세포가 파괴되며 사망시에는 약 44%가 파괴되며 동시에 세포의 질량(mass)과 전폐모세혈관의 표면적도 따라서 감소되며, 85% 산소에 노출시에는 3일 경과시까지의 폐모세혈관 내피가 정상이며 3일~7일 경과시 내피세포가 4% 정도 사라지나 아주 점진적으로 일어나는 현상이며, 그 이후에는 이러한 파괴현상은 더 이상 나타나지 않고 비록 폐모세혈관 표면적은 감소하나 100% 산소 투여시와는 달리 내피세포 용적이 현저히 증가되어 내피 세포수 감소에도 불구하고 모세혈관 내피(endothelium)의 용적은 변하지 않고 평형상태를 이루게 되며 동물의 생존에 일익을 담당하게 된다고 보고되고 있다⁵⁾.

Crapo등⁵⁾이 보고한 100% 산소에 대한 내피세포의 손상은 Iwata등¹⁵⁾의 보고와 같이 다형핵 백혈구의 증가는 물론, 폐의 모세혈관 투과성 증가 및 그에 수반된 알부민의 누출, 폐의 수분축적 등으로 증명될 수 있었다. Babior³¹⁾는 다형핵 백혈구는 세포를 손상할 수 있는 강력한 산화제를 분비할 수 있다고 하였으며, Fox등³²⁾은 흰쥐를 고농도 산소에 노출시킬때 BAL액내의 다형핵 백혈구가 정상에 비해 7배 이상 증가된다고 보고하였으며, 따라서 폐의 산소중독증의 병인으로 작용할 수 있다고 하였다. 그러나 반대로 Usha등³³⁾은 토끼와 양의 실험에서 호중구 감소증(neutropenia)을 유발하고 고농도산소에 노출시킬때 폐의 산소중독증이 감소되지 않음을 보고하였는데 폐의 산소중독증에 꼭 호중구가 필요한 것은 아님을 증명한 것으로 볼 수 있으나 호중구의 작용가

능성을 배제하지는 못하였다.

최근의 여러보고^{26,32,34~36)}에 의하면 폐의 산소중독 증시에는 조직학적으로 호중구가 폐포내로 이동되며 활성화된 호중구는 hydrolase뿐만 아니라 산소의 환원 중간물질인 superoxide, 과산화수소, hydroxyl radical, hypochlorous acid를 분비해 심한 폐손상을 입히게 되므로, 폐의 산소중독증시 폐세척액중의 호중구 수가 증가할 수 있으며, 흰쥐에서 과립백혈구 (granulocyte)가 결여되어 있으면 폐의 산소 중독증이 감소할 수 있다고 하였다.

폐손상과 폐의 염증성 반응과의 관계에 관한 동물실험을 통해 Barry와 Crapo³⁷⁾는 폐의 산소 중독증의 초기에는 혈관 내피세포가 산소기(oxygen radical)에 의해 손상되고 차츰 혈소판이 폐포내 증가되고 활성화되며 또한 호중구가 증가되는 것으로 보아 후기손상에는 호중구가 상당부분 관여할 수 있다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 100% 산소 노출 초기인 II, III군에서는 혈관내피세포 손상에 의한 폐모세혈관의 투과성의 징표인 습폐무게, ¹²⁵I-알부민 누출율등의 변화는 찾아볼 수 없었으며, 2일간 100% 산소 전처치후 1일 대기에 노출시키고 그후 3일과 5일 동안 100% 산소에 노출시킨 후기군인 IV군과 V군에서야 비로소 습폐무게가 증가되고 ¹²⁵I-알부민 누출율이 증가하는 등 뚜렷한 폐의 산소 중독증이 나타났으나 전폐무게가 증가되어 습폐/전폐 무게비의 변화가 없으므로 만성증식성 변화가 서서히 나타났다고 생각되며 이러한 점진적 증세 발현 경향이 급성호흡부전증의 발현증상을 피하고 따라서 실험동물의 사망률을 크게 감소시켜 주었다고 본다.

본 연구에서 ¹²⁵I-알부민 누출정도는 폐모세혈관이 반투막이므로 대조군(I군)에서도 0.10 ± 0.04 정도는 되나 이러한 대조치는 II군과 III군에서 처럼 2일간의 100% 산소 전처치시나 그후 1일간의 100% 산소 추가 투여시에는 변화가 없으며 이는 폐모세혈관의 투과성이 정상상태를 유지함을 나타낸다. 그러나 전처치후 추가로 3일과 5일을 100% 산소에 노출시킨 IV군과 V군에서 각각 0.48 ± 0.15 , 0.51 ± 0.07 로 증가하였음은 폐모세혈관의 투과성이 증가되며 수분의 누출현상이 생길 수 있음을 나타낸다. 이는 IV군과 V군에서 습폐무게/체중비가 증가된 것과 상호 일치하는 소견이다. 이러한 ¹²⁵I-알부민의 누출 정도는 V

군이 IV군에 비해 더 심했으며 이는 V군이 IV군에 비해 급성 삼출성 변화가 더 현저하고 급성호흡부전 현상이 더 심해 비록 적은 숫자이기는 하지만 총 16예중 2예가 사망하는 결과를 보였다.

습폐무게/체중비가 IV군과 V군에서 증가하였음은 100% 산소로 2일간 전처치후 하루 대기로 호흡하고 그후 다시 100% 산소를 흡입시킬때 폐에 수분축적이 있음을 의미하고 급성 삼출성 변화(acute exudative change)로 보여지며, 동시에 전폐무게/체중비가 증가함은 IV군과 V군에서 급성 삼출성 변화는 물론 만성 증식성 변화(chronic proliferative change)가 동반되어 전폐무게가 증가하였음에 기인하는 듯하다¹⁰⁾. 아울러 V군에서는 상기한 병태생리학적 이유로 인해 실험동물의 식욕이 감퇴하고 따라서 그에 수반되어 체중이 감소되었기에 체중에 대한 습폐와 전폐의 무게비가 모두 증가되었으리라 믿어진다. 즉 식욕감퇴, 체중감소현상은 100% 산소 전처치후 5일간의 100% 산소 흡입시에나 뚜렷이 나타나는 소견이었으며 3일간의 100% 산소 흡입군인 IV군과는 별 차이점을 찾아볼 수 없었다. 전술한 이유로 인해 본 연구에서 습폐/전폐 무게비는 변화가 없이 일정하게 유지되었다.

대부분의 연구에서 고농도산소흡입시의 사망원인이 급성삼출성 변화에 의한 폐수종, 폐포허탈 등이 수반되는 급성호흡부전증이라고 알려지고 있는데, 본 연구결과에서 100% 산소에 3일 노출시까지 전 실험동물이 생존한 것은 II군과 III군 처럼 2일간의 100% 산소 전처치나 그후 1일 경과후 다시 100% 산소 흡입은 폐병태생리나 폐기능에 아무런 영향을 미치지 않는것으로 보이며, IV군에서와 같이 산소 전처치후 3일간의 100% 산소 흡입시, 습폐무게, 전폐무게의 체중에 대한 상대적 증가는 실험동물의 폐 산소중독증의 급성변화가 경하게 나타나며 만성 변화가 수반되기 때문이라고 믿어지며 따라서 100% 산소에 3일 노출시까지 전실험동물이 생존할 수 있었다고 생각된다. 또한 5일간의 100% 산소투여군인 V군에서 사망률이 12.5%(2/16)로 낮은 상황등은 전술한 III군과 IV군의 상황과 함께 생각해 볼때 2일간의 100% 산소 전처치는 폐의 산소 중독증 발현 정도를 상당히 둔화시키고 폐의 산소중독증에 대한 저항력을 증대시켜주는 한 방법이 될 수 있으리라

믿어진다. 이러한 저항력 증가기전은 본 연구에서는 증명하지는 못하였으나 아마도 항산화효소(antioxidant enzyme)계가 활성화됨에 기인하는 듯하다.

Royston등¹⁴⁾은 100% 산소에 흰쥐를 바로 전처치 없이 노출시킬때 ¹²⁵I-알부민 누출율은 정상대조군에서 0.07 ± 0.01 , 48시간 노출시 0.27 ± 0.07 , 60시간 노출시 1.30 ± 0.19 로 48시간 노출후부터 급격히 증가한다고 하였는데 본 연구에서도 2일간의 100% 산소 전처치와 1일간의 추가 노출시까지는 정상이고 그 후 3일과, 5일간 추가 노출시 0.48 ± 0.15 과 0.51 ± 0.07 로 증가하게된 경우와 거의 소견이 비슷하다고 보여지며 그 정도는 Royston등¹⁴⁾의 경우보다 상당히 약화된 것으로 보인다. 또한 Royston등¹⁴⁾은 ¹²⁵I-알부민의 감작시킨 누출을 증가, 즉 투과성의 증가는 염증세포의 축적에 의한 결과도 배제할 수는 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 호중구등 염증세포의 BAL액내의 증가는 찾아볼 수 없었고, V군에서 백혈구수가 단지 II군과 III군에 비해 증가하는 정도였으며, 세포파괴의 결과로 생각되는 alkaline phosphatase는 IV군에서만 대조군에 비해 증가하였고, LDH는 IV, V군에서 I, II, III군에 비해 증가한 것으로 보아 적어도 IV, V군은 내피세포의 파괴가 다소 있었으리라 믿어진다.

20세기 초부터 중환자 관리 분야에서 산소요법이 지속적으로 행해져 왔지만 폐의 산소중독증이 임상적으로 큰 문제가 되기 시작한 것은 극히 최근의 일이다. 산소중독의 생화학적 기전은 산소의 환원대사 산물인 것으로 알려져 있다¹⁾.

산소의 환원과정은 다음 반응과 같이 일어난다¹⁶⁾.

즉 산소분자의 주 환원대사 산물은 산소기(O_2^-), 과산화수소(H_2O_2), 히드록실 기(OH^-)인데 특히 superoxide radical인 O_2^- 는 활성도가 높고 폐포모세혈관막에 독성을 유발할 수 있다. 이러한 폐의 산소중독증에 대해 생체는 항산화 효소계(antioxidant enzyme system)에 의한 방어 기능을 발휘할 수 있는데, 그 대표적 효소가 superoxide dismutase(SOD)이다. 다음

은 가능한 효소방어기전을 나타낸다^{6,28)}.

이외에 비효소적 항산화제인 α -tocopherol, ascorbate, cysteine, ceruloplasm 등이 세포와 세포외액에 존재한다고 알려져 있다. 일반적으로 호중구(neutrophil) 등이 폐의 산소중독증에 관여한다고 알려져 있으나 폐의 산소중독증에 꼭 필요한 요소는 아니다¹⁾.

포유류의 조직에는 2종류의 SOD가 있다고 알려져 있는데 세포질(cytosol)에 주로 존재하는 copper-zinc dismutase와 사립체(mitochondria)에 주로 존재하는 manganese dismutase인데 흰쥐에서 전자는 주로 pH 10.0 정도에서, 후자는 주로 pH 7.8 정도에서 잘 분리된다고 하나 보통 조직 균등액(homogenate)에서 이 두가지를 구별하는 것은 매우 어려운 방법으로 알려져 있다. Crapo등⁵⁾은 흰쥐를 100% O_2 에 60시간을 노출시켜도 폐조직의 SOD 활성도는 어떠한 변화를 찾아볼 수 없었으나, 85% O_2 에 5일정도 노출시킬때 copper-zinc SOD 활성도는 대조치에 비해 42% 증가되어 14일 노출시까지 계속 그정도 유지되고 manganese SOD는 5일 노출시 75% 증가되고, 14일 노출시 213%나 증가됨을 보고하고 SOD 활성도 증가가 폐 산소중독증의 방어기전이 될 수 있다고 하였다. 또한 그들은 이러한 85% O_2 노출 흰쥐에서의 SOD 활성도 증가는 폐포에 세포수가 증대되고 염증세포가 증가되는 것으로 알수 있으며, 고농도 산소 자극에 대한 세포의 특수유도효과로 보기는 어렵다고 하였으며 85% 노출 흰쥐에서 적응이 일어나는 현상은 내피세포의 수는 감소되더라도 비대(hypertrophy)되기 때문에 비대현상 자체가 산소독성에 대한 중요한 생화학적 적응 수단이 될 수 있다고 하였다.

폐의 산소중독증의 내성을 변화시키는 요소로는 동물의 대사율, 연령, 음식물 등의 환경적 요소, 사용한 약제 및 화학요법제, 고농도 혹은 저농도의 산소에 전노출(pre-exposure) 등이 있다³⁸⁾. Epinephrine, 제논상승, testosterone, 갑상선 홀몬, dexamethasone

등은 세포내 대사율을 증가시킴으로써 고농도 산소 노출시 superoxide 라디칼의 생성률을 증가시킬 수 있으며, 산소중독증이 악화될 수 있다^{39~43)}. 산소에 대한 반응은 대개 연령에 의존적인데 미숙동물, 혹은 어린동물일수록 산소중독에 덜 빠지며 이러한 역치의 증가는 아마도 그들이 방어 항산화효소를 더 증가시킬 수 있는 능력에 기인한다고 볼 수 있다⁴⁴⁾. 음식물에 비타민 A와 E, selenium 혹은 동(copper)이 결여되는 경우에 산소중독증이 악화될 수 있으며^{24,45~47)}, 쥐에서 단백질이 결핍되어 유황이 함유된 아미노산이 결여됨으로써 glutathione합성이 안 되고 폐의 산소중독증이 악화될 수 있다. 고로 유황 함유아미노산 투여가 폐 손상시 치료에 도움이 될 가능성도 있다고 하겠다⁴⁸⁾.

Yam과 Roberts⁴⁹⁾는 쥐에서 dexamethasone을 하루에 0.4mg/kg 투여하면 폐의 산소중독증을 악화시킬 수도 있다고 하였으며, 이는 아마도 항산화효소계의 활성도 저하가 그 원인인 듯하다고 하였다. 이러한 보고는 임상적으로 중환자 호흡관리시에 패혈성 쇼크나 성인성 호흡곤란 증후군의 초기에 대량의 corticosteroid를 간혹 사용하는 경우가 있으므로 이들 환자의 인공호흡 요법시에는 이점을 특히 유념해야 할 것이다. 이외에 항암제인 bleomycin처럼 대사중에 유리 산소기를 생성하는 제제들을 사용하면 산소중독증이 악화될 수도 있다^{7,50)}.

임상적으로 고농도 산소요법시에 폐의 산소중독증을 예방하거나 감소시켜주는 효과적인 방법은 거의 없다. Frank등^{21,22)}은 흰쥐에서 세균성 내독소(bacterial endotoxin)가 SOD등 항산화효소계의 활성도를 증가시켜 폐의 산소중독증 정도를 약화시켜주고 따라서 생존율을 증가시킬 수 있다고 하였는데 다른 동물에서는 이런 현상이 없는 것으로 보아 이는 종특이 반응(species-specific reaction)으로 밖에 볼 수 없다.

흰쥐에서의 세균성 내독소처럼 임상적으로 항산화효소계의 활성도가 증가되는 방법이 있다면 폐의 산소중독증은 그만큼 정도가 둔화될 것이라 믿어진다. 이점은 임상에서 소아심장질환환자중 상태가 불량해서 개심술전에 고농도산소를 이용한 인공호흡요법을 받았던 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 술후 고농도 산소요법을 잘 견디는 이유가 될

듯도 하다. 본 실험방법도 미리 고농도 산소를 전처치하는 방법을 사용해 보았으나, SOD 측정에서 의의있는 차이를 관찰하지 못하였는데 SOD 측정이 흰쥐의 혈액에서 이루어졌기 때문으로 믿어지며 향후 폐조직 자체에서의 검사가 이루어지면 더 좋은 결과가 얻어지리라 믿어진다.

산소중독증에 대한 내성(tolerance)이 인위적으로 유발될 수만 있다면 폐의 산소중독증은 현저히 감소될 수 있으리라 믿어진다. 산소중독증에 대한 내성 개발은 다양한 방법으로 이루어질 수가 있다. 첫째, 폐에 독성을 유발하는 superoxide기의 생성을 증가하는 paraquat 같은 제제의 사용을 금하던지, SOD의 활성도를 저하시키는 250 mg/kg이상의 diethylthio-carbamate, 10 mg/kg이상의 disulfiram, dexamethasone등의 사용을 금하는 경우가 있으며⁶⁾, 둘째, 항산화효소계의 활성도를 증가시켜 주는 방법으로 80%의 산소를 미리 약 5일간 흡입시키는 방법으로 흰쥐에서 이런 방법을 사용시 비록 병리조직학적 이상소견은 유발되지만 100% 산소에 더 오래 견딜 수 있음이 증명되었으며^{16,51)}, 간헐적으로 저농도 산소를 미리 흡입시키는 방법²⁵⁾이 모두 SOD등의 항산화효소치를 증가시켜 주는 방법으로 본 연구의 방법과 비슷하다고 볼 수 있다.

임상적으로 고농도 산소에 대한 폐의 산소중독증을 예방 혹은 감소시키는 방법으로는 100% 이하의 농도로 산소를 전처치하는 방법밖에 없으리라 믿어지며 이러한 사실이 진실이라면 우리는 점진적으로 산소의 농도를 상승시켜 주는 방법을 중환자 호흡관리에 적용해 볼 수 있으리라 믿어진다. Haugaard⁵²⁾는 산소중독에 관한 세포학적 기전에 관한 연구에서 포유류에서 고농도 산소투여시 1기압하에 정해진 농도의 산소를 투여할때의 특징중 하나는 뚜렷한 임상 증상이 나타나기 전에 잠재기(latent period)가 있으며, 반면 중추신경계 증상은 산소를 장기간 투여하지 않는한 대기를 흡입시키면 곧 정상화된다고 하였다. 또한 그는 간헐적인 고농도, 고압산소 노출, 즉 고압산소 환경과 대기에 교대로 노출시키면 지속적으로 고압산소에 노출시키는 경우보다 더 오래 견딜 수 있다고 하였다. 그러나 노출시간은 비록 연장되더라도 산소중독증은 결국 유발된다고 하였다.

상기한 이유들로 인해 본 연구에서도 2일간의 100% 산소 전처치후 1일 동안 대기에 노출을 시키고 그후에 100% 산소에 노출시킬때 박과김(1991)의 연구와는 달리 흰쥐가 고농도 산소환경에 더 오래 견딜 수 있었다. 그러나 결국 후기인 3일, 5일에는 폐산소중독증이 나타나는 것을 관찰하였으나 전술하였듯이 생존율은 크게 증가됨을 알 수 있었다. 본 연구에서 100% 산소의 전처치를 2일로 한 것은 기존의 연구들^{15,30)}에서 48시간 100% 산소흡입까지는 사망례가 거의 없다는 사실에 근거한 것이었다.

Frank등²²⁾은 사전 적응법을 이용한 실험에서 고농도 산소에 대한 정확한 생체 방어기전은 알 수 없지만 폐조직에서 antioxidant enzyme이 증가하는 것을 보면 중요한 역할을 하는 것이 틀림없다고 하였다.

저자들이 본 실험에서 적혈구의 SOD를 측정해보니 각 군간에 차이를 발견할 수 없었는데 1기압의 고농도 산소투여시 신체의 방어기전은 폐에 국한된 국소반응일 뿐이며, 폐를 통과하여 산소를 교환하면서 폐다음으로 높은 산소분압을 유지하는 적혈구에는 영향을 미치지 않은 것으로, 즉 전신적 방어기전은 동원되지 않은 것으로 여겨진다. 이는 폐조직의 산소농도는 폐포의 산소농도에 직접적으로 비례한다고 하였고⁵³⁾, 따라서 폐조직의 산소분압이 가장 높기 때문에 폐가 손상을 가장 잘 받는 부위라는 주장³⁸⁾과 일치하였다.

본 연구를 종합해 볼때 100% 산소에 2일간 흰쥐를 노출시키고 1일간 대기에 방치한 후 다시 100% 산소를 추가로 1일, 3일, 5일간 투여하는 방법은 생존율로 볼때 분명히 폐 산소중독에 대하여 내성이 증가했다고 볼 수 있으며, 폐산소중독증은 5일째에 가장 뚜렷했다고 볼 수 있다. 습폐무게와 건폐무게가 동시에 추가노출 3일과, 5일째에 증가하였음은 폐의 산소중독증에서 급성 삼출성 반응과 만성증식성 반응이 같이 나타난 것으로 볼 수 있으며, 이 또한 급성 삼출성 변화와 수반되어 생기는 급성호흡부전증을 감소시키거나 정도를 약화시켜 생존율의 호전에 도움을 주었다고 볼 수 있다.

BAL액내의 백혈구수, LDH, alkaline phosphatase 등의 변화로 알 수 있듯이 폐의 세포손상에 수반된 삼출성 변화는 다소 있었지만 이에 2차적으로 생기는

염증변화는 말기 V군에서나 약간 있었다고 보여지며, 이는 모든 연구과정이 철저한 무균조작하에서 하려고 노력한 결과라고 하겠다. 본 연구에서 다소 아쉬운 점은 SOD 반응이 차이가 없었던 점이며 이는 미리 언급했듯이 흰쥐에서 SOD 분포가 적혈구 내에 별로 존재하지 않는 현상에 기인한 결과였으며, 향후 이러한 모델을 이용한 폐의 산소중독증에 관한 실험에서는 흰쥐의 폐조직내의 항산화효소들을 종합적으로 관찰하는 방법이 수반되어야 하리라고 본다

결 론

본 연구의 결과를 종합해 볼때 2일간의 100% 산소 전처치는 1일간 대기에 방치한 후 다시 100% 산소를 흡입시키는 경우 흰쥐에서 고농도 산소에 의한 폐의 산소중독증의 정도를 둔화시키고 생존율을 증가시켜 주었는데, 이는 전처치 없이 고농도산소에 노출시 생기는 급성삼출성변화에 의한 급성호흡부전증의 발생을 감소시키고 만성 증식성 변화가 공존하게 되는 결과로 보인다. 결론적으로 2일간의 100% 산소 전처치는 그후 수반되는 고농도산소에 대한 흰쥐의 내성(tolerance)을 증가시켰다고 믿어진다. 내성의 기전을 정확히 밝히기 위해서는 폐조직의 항산화 효소계에 대한 생화학적 검사등 향후 이에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. A Review Chest 1985; 88: 900-5.
- 2) Nash G, Blennerhassett JB, Poutoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. N Engl J Med 1967; 276: 368-74.
- 3) Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity. A Pharm Rev 1971; 23: 37-133.
- 4) Kistler GS, Caldwell PRB, Weibel ER. Development of fine structural damage to alveolar capillary lining cells in oxygen poisoned rat lungs. J Cell Biol 1967; 33: 605-28.
- 5) Crapo JD, Barry BE, Foscue HA, Shelburne J. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptive doses of

- oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1890; 122: 123-43.
- 6) Deneke SM, Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *New Engl J Med* 1980; 303: 76-86.
 - 7) Tryka AF, Skornik WA, Godleski JJ, Brain JD. Potentiation of bleomycin-induced lung injury by exposure to 70% oxygen: morphologic assessment. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1074-9.
 - 8) Pavlin DJ, Tyler D, Nessly ML, Cheney FW. Effects of breathing 80% oxygen on water and albumin accumulation in oleic acid-injured rabbit lungs. *Crit Care Med* 1987; 15: 204-7.
 - 9) Smith RA, Venus B, Masood S, Carter MC. Effects of hyperoxia in the presence of acute lung injury. *Crit Care Med* 1990; 18: 198-202.
 - 10) Winter PM, Smith G. The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 1972; 37: 210-41.
 - 11) Valimaki M. Arterial and tissue gas tensions in rats during development of pulmonary oxygen poisoning. *Aviat Space Environ Med* 1975; 46: 883-6.
 - 12) Harabin AL, Homer LD, Bradley ME. Pulmonary oxygen toxicity in awake dogs: metabolic and physiologic effects. *Appl J Physiol* 1984; 57(5): 1480-8.
 - 13) Sackner, MA, Landa J, Hirsh MS, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A six-hour study in normal men. *Ann Intern Med* 1975; 82: 40-3.
 - 14) Royston BD, Webster NR, Nunn JF. Time course of changes in lung permeability and edema in the rat exposed to 100% oxygen. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1532-7.
 - 15) Iwata M, Takagi G, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T. Mechanism of oxygen toxicity in rat lungs. *Lung* 1986; 164: 93-106.
 - 16) Crapo JD, Tierney DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1974; 226: 1401-7.
 - 17) Kimball RE, Reddy K, Peirce JH, Schwartz LW, Mustafa MG, Cross CE. Oxygen toxicity: augmentation of antioxidant defense mechanisms in rat lung. *Am J Physiol* 1976; 230: 1425-31.
 - 18) Sjoström K, Crapo JD. Structural and biochemical adaptive changes in rat lungs after exposure to hypoxia. *Lab Invest* 1983; 48: 68-79.
 - 19) Bean JW. Effects of oxygen at increased pressure. *Physiol Rev* 1945; 25: 1-147.
 - 20) McDonald RJ, Berger EM, White CW, White JG, Freeman BA, Repine JE. Effect of superoxide dismutase encapsulated in liposomes or conjugated with polyethylene glycol on neutrophil bactericidal activity in vitro and bactericidal clearance in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 633-7.
 - 21) Frank L, Summerville J, Massaro D. Protection from oxygen toxicity with endotoxin. Role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 1980; 65: 1104-10.
 - 22) Frank L, Iqbal J, Hass M, Massaro D. New "rest period" protocol for inducing tolerance to high O₂ exposure in adult rats. *Am J Physiol* 1989; 257: 226-31.
 - 23) Frank L, Roberts RJ. Endotoxin protection against oxygen-induced acute and chronic lung injury. *J Appl Physiol* 1979; 47: 577-81.
 - 24) Frank L, Neriishi K. Endotoxin treatment protects vitamin E-deficient rats from pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1984; 247(3, Part 2): R520-6.
 - 25) Paegle RD, Bernhard WN, Turndorf H. Intermittent exposure to 40 percent oxygen prolongs rat survival in 100 percent oxygen. *Anesth Analg (Cleve)* 1977; 56: 847-51.
 - 26) Shasby DM, Fox RB, Harada RN, Repine JE. Reduction of the edema of acute hyperoxic lung injury by granulocyte depletion. *J Appl Physiol* 1982; 37: 1244.
 - 27) Johnson KJ, Ward PA. Acute immunologic pulmonary alveolitis. *J Clin Invest* 1974; 54: 349-57.
 - 28) Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-80.
 - 29) Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol* 1978; 45: 699-704.
 - 30) 박재현, 김성덕. 고농도 산소 투여가 백서의 폐에 미치는 병태생리학적 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 330-7.
 - 31) Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978; 298: 659-68.
 - 32) Fox RB, Hoidal JR, Brown DM, Repine JE. Pulmonary inflammation due to oxygen toxicity: involvement of chemotactic factors and polymorphonuclear leukocytes. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 521-3.
 - 33) Usha RJ, Hazinski TA, Bland RD. Oxygen induced lung microvascular injury in neutropenic rabbits and lambs. *J Appl Physiol* 1985; 58: 921-7.
 - 34) Klebanoff SJ. Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leukocytes. *Semin Hematol* 1975; 12: 117-42.
 - 35) Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107: 397-418.

- 36) Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest* 1982; 47: 5-18.
 - 37) Barry BE, Crapo JD. Patterns of accumulation of platelets and neutrophils in rat lungs during exposure to 100% and 85% oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 548-55.
 - 38) Klein J. Normobaric pulmonary oxygen toxicity. *Anesth Analg* 1990; 70: 195-207.
 - 39) Campbell J. Effects of oxygen pressure as influenced by external temperature, hormones and drugs. *J Physiol(Lond)* 1938; 92: 29-31.
 - 40) Bean J, Bauer R. Thyroid in pulmonary injury induced by O₂ in high concentration at atmospheric pressure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 81: 693-4.
 - 41) Gerschman R, Gilbert D, Nye S, Price W, Fenn W. Effects of autonomic drugs of adrenal glands on oxygen poisoning. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955; 88: 617-21.
 - 42) Neriishi K, Frank L. Castration prolongs tolerance of young male rats to pulmonary O₂ toxicity. *Am J Physiol* 1984; 247(3, Part 2): 475-81.
 - 43) Koizumi M, Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity in rats. Varied effect of dexamethasone treatment depending on duration of hyperoxia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 907-11.
 - 44) Yam J, Frank L, Roberts RJ. Oxygen toxicity: comparison of lung biochemical responses in neonatal and adult rats. *Pediatr Res* 1975; 12: 115-9.
 - 45) Deneke SM, Gershoff SN, Fanburg BL. Potentiation of oxygen toxicity in rats by dietary protein or amino acid deficiency. *J Appl Physiol* 1983; 54: 147-51.
 - 46) Jenkinson SG, Lawrence RA, Grafton WD, Gregory PE, McKinney MA. Enhanced pulmonary toxicity in copper-deficient rats exposed to hyperoxia. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4(2, Part 1): 170-7.
 - 47) Cohen-Addad N, Bollinger R, Chou J, Poland R. Vitamine A deficiency and pulmonary oxygen toxicity: morphometric studies in the murine lung. *Pediatr Res* 1988; 23: 76-80.
 - 48) Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or food restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr* 1985; 115: 726-32.
 - 49) Yam J, Roberts RJ. Pharmacological alteration of oxygen-induced lung toxicity. *Toxicol Appl Pharm* 1979; 47: 5-18.
 - 50) Tryka AF, Godleski JJ, Brain JD. Differences in effects of immediate and delayed hyperoxia exposure on bleomycin-induced pulmonary injury. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 759-64.
 - 51) Rosenbaum RM, Wittner M, Lenger M. Mitochondrial and other ultrastructural changes in great alveolar cells of oxygen-adapted and poisoned rats. *Lab Invest* 1969; 20: 516-28.
 - 52) Haugaard N. Cellular mechanisms of oxygen toxicity. *Physiol Rev* 1968; 48: 311-73.
 - 53) Nunn JF. *Applied respiratory physiology*. 3rd ed. London: Butterworths. 1987: 492.
-