

흡연이 인체에 미치는 영향에 관한연구

—(Ⅱ) Nicotin이 생쥐구강점막에 미치는 영향에 관한 조직화학적연구*—

서울대학교 치과대학 구강진단학교실

이 승 우

A histochemical study on the mouse oral mucous membrane toplicated with nicotin

Sung woo Lee, D.D.S.

Dept. of Oral Medicine & Diagnosis

College of Dentistry, Seoul National University

..... > Abstract <

The toplications of 50% nicotin paste in oral mucous membrane of male mice weighing about 30 gram, were executed for 10, 15 and 20 days.

And the tissues were observed in HE and PAS stain.

The findings observed are as follows;

1. Hyperplastic changes were revealed in underlying connective tissue and spinous cell layer.

There were moderate vasodilatations with out edema but PAS reactions were dictinctive. in 10th day of experiment.

- II. There was remarkable increment of mortality up to 40percent and weight loss, but microscopic findings were not significant differences one than 10th days, in 15th day of experiment.

- III. Cellular anisocytosis, hyperchromatism and degenerations were observed in spinous cell layer, and vascular engorgement in connectivetissues were observed.

And the mortality was up to 70 percent in 20th day of experment.

머릿말

담배는 16세기 Columbus 일행에 의하여 Cuba Mexico 북미의 원주민 등으로부터 세계에 소개 되었으며, 우리나라에 전래된것은 이조말기 고종시대였다. 그러나

담배가 세계 인류의 기호물이 되기까지는 약 2세기를 보였으며, 18세기에 이르러 가내공업으로 양산하기에 이른것이다. 그러나 우리나라에 있어서는 연초제배에 알맞는 품종으로 말미암아 급속하게 일반인에게까지 널리 애용케 되었으며 이는 양자의 세계대전 동안에도 한결

*본 논문의 요지는 1971년 서울대학교 논문집에 발표되었음.

같은 증가 추세를 보여 1970년 우리나라는 56,000톤의 엽연초를 생산하기에 이르렀으며 이는 약 8,470,000의 예연가에 의하여 1일 평균 14~17개의 권련이 흡연되고 있는 것이며 급우에 있어서는 증가추세는 하고 있는 것이다. 이는 1950년 이후의 세계 의학의 담배에 대한 비판이 비등하고 있다. 이때에 추산 청주황엽은 재료로 하여 담배가 인체에 미치는 영향에 관한 연구를 실시함은 지극히 뜻있는 일로 사료되며 국사 약반수가 수출되고 있는 지금 국가경제의 측면 이외에 생물학적인 전지에서도 큰 고려를 요하고 있다고 사료하는바이다.

연구방법

청주산 황엽연초를 재료로하여 분말 상태에서 70% ethanol로서 water bath에서 가온농축하여 50%의 Nicotine 추출액을 30 gram 내외의 웅성생쥐의 구강점막에 1일 10회 0.1ml씩 도포하여 실험 제10일, 15일, 20일에 각각 도살하여 P.A.S. 및 H-E염색을 시행하여 검정하였다.

연구성적

실험 제10일 군에 있어서 underlying-connective tissue와 spinous layer의 비체를 나타내었으며, rete peg의 elongation을 나타내고 있었다. connective tissue에서의 다소의 vaso delation의 있었으나 edema는 없었다.

P.A.S. 반응은 spinous layer 및 혈관주위에서 다소 양성으로 나타내고 있었다.

실험 제15일 군에 있어서는 40%의 사망을 나타내고 있었으며 weight에 있어서는 약간의 weight loss를 나타내고 있었다. 현미경적 기준으로 connective tissue의 vasodilatation 및 P.A.S. 반응은 큰 차이가 없었다.

실험 제20일 군에 있어서 70%의 사망율을 나타내고 있었으며 Spinous layer의 erosion 및 cellalure를 나타내고 있었으며 irregularity 및 degeneration을 나타내었으며 vascular engorgement가 있었다.

P.A.S. 반응은 대체로 음성이었다.

토 론

연초의 성분가운데 carcinogen으로서 중요한 성분들이 있다고 발표된것은 1900년에 있어 Brosch⁽¹⁰⁾에 의하여 최초로 암시된바 있으며 그후 Carlson⁽¹¹⁾ 등에 의하여 위장관의 nicotine의 흡수 및 영향에 관한 보고가 있었으며 Heymans⁽¹²⁾에 의하여 nicotine의 이노효과에 미치는 영향에 관한 보고등이 산발적으로 있었으나

이는 세계 2차대전후 1946년 미국의사회에서 최전 기계전위자를 을로빙한 symposion에서 초전후에 이어 1950년대 이후 집중적인 Nicotin의 인체에 대한 위생작용에 관한 연구가 Eugene H. Guthrie의 인솔로 구성된 팀에 의하여 흡연과 건강에 관한 특별연구 보고서가 미정부의 뒷받침으로 전세계를 무대로 광범위하게 연구되어 1964년 흡연이 인체에 유해한 경우가 많다는 결론을 얻게되어 연련 산업에 큰영향을 주었으며 이러한 움직임은 범세계적인 추세로 생산되는 연초의 형태도 1900년대의 tobacco가 1962년에 이르러는 chewing tobacco가 1/8로 pipe tobacco가 1/3로 cigar가 1/2로 생산감소되었으며 cigrette로는 오히려 8배나 증가되어 흡연에 있어서는 nicotine 등의 유해물질을 기피하려는 현상이 뚜렷하여 지고 있는 것이다.

Doll^{13, 15)}은 흡연다에 있어서 사망율은 비흡연자에 비하여 70%나 높다고 보고하고 있으며 이같은 보고는 Mommond²²⁾ Best⁸⁾ 등의 보고에서도 같이 추시되고 있으며, Segi⁴⁸⁾은 24개주에 있어서 10,000에 대한 구강식도 위에 발생된 증양으로 사망한 인수는 이것의 흡연자의 관련이 있다고 보고하였고 Valentine⁵³⁾은 남성에 있어서 구강암이 여성보다 3.8배 높다고 보고하였고 Gordon은 흡연은 실제로 호흡기 및 소화기계통의 상복에 위치한 구강 식도 위에서 많은 암종의 발생을 유발시킨다고 보하였으며 Sotterlee⁴⁶⁾은 1일 2.5갑을 피우는 흡연가는 1일 12.5 ug은 arsenic에 노출되며 이는 New York 시내는 12년동안 10m³에 나타난 arsenic의 총화인 100~400ug의 1/10배 내지 1/40배의 arsenic의 흡입으로 1개월간의 흡연에서 얻는 arseuc과 배등한것으로 산출된다고 하였으며 이는 sympathetic para sympathetic ganglion을 다같이 다소의 흡분기를 거쳐 기능을 저하시키며 이와같은 현상의 되풀이로 Silvette⁴⁹⁾는 체중의 감소를 존재할수 있다고 보고 하였으며 Hueper²⁸⁾은 nicotine은 혈관벽의 tonus의 암퇴로 동맥 경희 및 고혈압과 증대한 관계를 갖고 있다고 주장 하였으며, 이는 Auerbach⁶⁾에 의하여 혈관의 fibrosis가 nicotine의 파랑 흡입시 현저하게 촉진되었다는 보고로 뒷받침되고 있으며 이는 Heaton²³⁾에 의하여 주장된 nicotina amblyopia 발생설에 있어서 중요한 원인이 된다고 설명이 되기도 하는 것이며 이와같은 혈관에서 발생될수 있는 nicotine에 의한 영향은 Lowe⁴⁸⁾에 의하여 주장된 산모가 심한 흡연자일 경우 출산아의 체중감소가 온다는 주장이다. Heath²⁴⁾에 의하여 주장된 간경화증에 있어서의 nicotine의 역할에 있어서도 충분한 유의성을 발견할수 있게되는 것이다.

또한 사회학적으로 보아 대부분의 문제아들이 심한

흡연자들이라는 보고 또한 Matarazzo³⁹⁾, Hammond²¹⁾, Schrenk⁴⁷⁾에 의하여 주장되고 있는 것이다. 그러나 이들의 대부분 관찰은 거시적인 것이었으며, nicotine의 Carcinogenicity에 있어서도 Auerbach⁴⁾ bronchial epithelium에서의 hyperplastic를 보았다고만 하였으며 Mitchell⁴⁰⁾은 tobacco tar의 침착에 있어서 호흡기에 대부분 이병변 발생되는 것과 직접관계가 있다고 하였으나 Bellanger⁷⁾은 33~60%의 흡입 tobacco gas가 구강 및 상기도에서 거류되었다가 즉시 배출되며 이는 Cilliary atrophy를 야기시킨다고 하였으며 Larson³⁴⁾는 상피의 keratinization이 tobacco tar에 의하여 발생한다고 하였다. Moertel⁴¹⁾은 구강점막에서 ulceration을 야기한다고 하였으며 Ermala¹⁰⁾은 tobacco tar의 분포가 호흡기 및 구강에 있어서 균일이 일어난다고 주장하고 있으나 구강점막에 있어서 여하히 keratinization 및 ulceration이 야기되는지에 대하여 언급한바 없으며, 이들의 nicotine 및 tobacco tar에 의한 생체반응의 연구는 대다수가 기체상태에서 시도하고 있으나 Turne⁵¹⁾ Alexander¹⁾은 Oppenheimer⁴⁴⁾ plastic plater가 피하매복시 종양을 발생시킨다고 하였으나 Nothdurft⁴³⁾에 의하여 plastic plate는 종양을 동일한 매복시 발생시키지 못한다고 하여 동일한 성분일지라도 특여 방법에 의하여 차이를 나타낸다고 사료되며 본실험에서는 농용액으로 도포하여 실시하였으며 이는 50여 성분의 nicotine을 주성분으로한 tar conponl를 직접 도포하여 종합적인 결과를 얻을수 있어 Toucy의 주장대로 aromatic-hydrocarbon(0.4 90) phenol(3.0 90) 등 carcinogenic Conponl를 종합적인 영향은 H-E 염색에 의하여 spinous layer에 있어 rete peg의 elongation 및 vasodilation 등을 관찰할수 있었으며 PAS 염색에 의하여 핵산배사의 일반적인 저조 현상을 확인할수 있었다.

맺 음

저자는 체중 30gram 내외의 웅성생쥐 10마리를 1군으로하여 50% Uicotine용액 0.1ml를 1일 10회 구강에 도포하여 실험 제10일 및 20일에 HE 및 PAS 염색을 시행하여 현미경 경검한 결과 아래와 같은 결과를 관찰하였다.

실험 제10일군에 있어서 underlying-connective tissue or spinous의 비대를 나타내었으며 rete peg의 elongation을 나타내고 있었다. connective tissue에서의 다소의 vasodilation이 있었으나 edema는 없었다. PAS 반응은 spinous layer 및 혈관주위에서 다소 양성으로 나타내고 있었다.

실험 제15일 군에 있어서는 40%의 사망을 나타내고 있었으며 weight에 있어서도 약간의 weight loss를 나타내고 있었다. 현미경적 고준으로 connective tissue의 vasodilation을 볼수 있었으며 PAS 반응은 큰 차이가 없었다.

실험 제20일 군에 있어서 70%의 사망율을 나타내고 있었으며 spinous layer의 erosion 및 cellulon Irregularity 및 degeneration을 나타내었으며 vascular engorgement가 있었다.

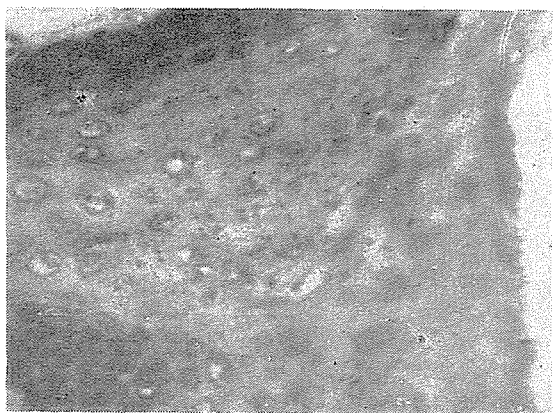
REFERENCES:

- 1) Alexander, P., Horning, E.S.: Observation on the oppenheimer method of inducing tumors by subcutaneous implantation of plastic films. In CIBA foundation symposium on carcinogenesis. J and A Churchill LTD. London, 12-25, 1959
- 2) Auerbach, O., Gere, J.B., Petrick, T.G., Smolin, H.J., Muehsam, G.E., Kassou ny, D.Y., Stout, A.P.: Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. New Eng JMed, 256; 97-104, 1957
- 3) Auerbach, O., Petrick, T.G., Stout, A.P., Statsinger, A.L., Muehsam, G.F., Forman, J.B., Gere, J.B.; The anatomical approach to the study of smoking and bronchogenic carcinoma. A preliminary report of 41 cases. Cancer 9, 76-83, 1956
- 4) Auerbach, O., Stout, A.P., Hammond, E.C. Garfinkel. L.: Changes in bronchial epithelium in relation to lung cancer. New Eng J Med, 265; 253-67, 1961
- 5) Auerbach, O., Stout, A.P., Hammond, Garfinkel, L.; a Bronchial epithelium in former smokers. New Eng J Med, 267; 119-25, 1962
- 6) Auerbach. O., Stout. A.P, Hommond, E.C., Garfinkel, L.: Smoking habits and in relation to pulmonary changes; Rupture of the alveolar septums, Fibrosis and thickening of walls of small arteries and arteroles. New Eng J Med, 269, 1045-53, 1963.
- 7) Ballanger, J.J.; Experimental effect of cigarette smoke on human respiratory cilia; New

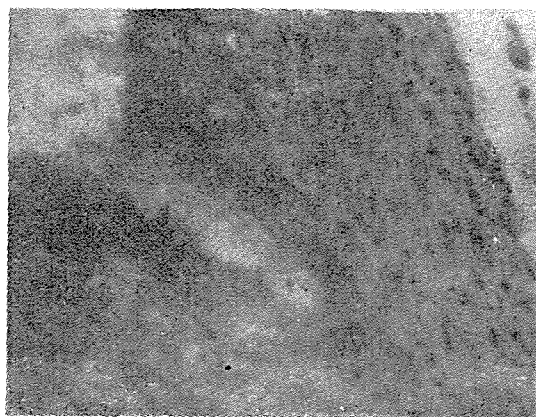
- Eng J Med, 263; 832-5, 1960
- 8) Best, E.W.R., Josie, C.H., Walker, C.B.;; A canadian study of mortality in relation to smoking habit. (A preliminary report) Canad J Pub Health 52; 99-106, 1961
 - 9) Bock, F.G., Moore, G.E.; Carcinogenic activity of cigarette smoke condensate. I. Effect of trauma and remote X-irradiation. J Nat Cancer Inst, 22; 401-11, 1959
 - 10) Brosch, A. Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwulste. Virchow's Arch Path Anat, 162; 32-83, 1900
 - 11) Carlson, A.J., Lavis, H.; contribution to the physiology of the stomach. (The influence of smoking and pressure on the abdomen or the gastric hunger contractic ns. Amer J Physiol, 34; 149-54, 1914
 - 12) Clemo, G.R., Some aspects of the aetiology of cigarette smoke. Tetrahedron 3; 168-74, 1958
 - 13) Doll, P., Hill, A.B.; A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Brit Med J, 2-1271-86, 1952
 - 14) Doll, R., Hill, A.B., Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. Brit med J, 2; 1071-81, 1956
 - 15) Dorn, H.F.; The mortality of smokers and non-smokers. Proc Soc Stat Act Assen, 34-71, 1958
 - 16) Ermala, P., Hossti, L.R.; Distribution and absorption of tobacco tars in organs of the respiratory tract. Cancer, 8; 673, 1955
 - 17) Falk, H.L., Tremmer, H.M., Kotin, P.; Effect of cigarette smoke and its constituents on ciliated mucus-secreting epithelium. J Nat Cancer Inst, 23; 999-1012, 1959
 - 18) Fieser, L.F., Fieser, M.; Topics in organic chemistry. New York, Reinhold, 43-56, 1963
 - 19) Gordon, T., Crittenden, M., Haeszel, W.; Cancer mortality trends in the United States, (1953-1955, part II; end result and mortality trends in cancer) Nat Cancer Inst, Monogr, 6; 131-355, 1961
 - 20) Grossman, J.D.; Ikeda, R.M., Bavely, A.; A study of pyrolysis of Solanesol. Chem Industr, 1950-1962
 - 21) Hammond, E.C., Percy, C.; Ex-smers. N Y J Med, 58; 2956-9 1958
 - 22) Hammond, E.C., Horn, D.; Smoking and death rates report on forty four months of follow up on 187,783 men, (part I, total mortality, part II, death rates by cause) JAMA 166, 1159-72, 1294-1308, 1958
 - 23) Heaton, J.M., McCornick, A.J.A., Freeman, A.G.; Tobacco amblyopia; A clinical manifestation of vitamin-12 deficiency. Lancet 2; 286-90, 1958
 - 24) Heath, C.W.; Differences between smokers and non-smokers. A March Int Med, 101 377, 1958
 - 25) Herriot, A., Billewicz, W.F., Hytten, F.E.; Cigarette smoking in pregnancy. Lancet 1; 771-3, 1962
 - 26) Heymans, C., Bouchaert, J.J., Dautrebande, L.; Sinus carotidien et reflexes respiratoires. Arch Int Pharmacodyn 40; 54-91, 1931
 - 27) Hilding, A.C.; On cigarette smoking (bronchial carcinoma and ciliary action, 2. experimental study on the filtering action of cow's lungs; the deposition of tar in the bronchial tree and removal by ciliary action). New Eng J Med, 254; 1155-60, 1956
 - 28) Hueper, W.C.; Experimental studies in cardiovascular pathology, 7 chronic nicotine poisoning in rats and dogs. Arch Path (Chicago), 35; 847-56 1943
 - 29) Johnstone, R. A., Plimmer, J. R.; The clinical constituents of tobacco and tobacco smoke. Chem Rev, 59; 885-936, 1959
 - 30) Keith, C.H., Newsome, J.R.; Quantitative studies on cigarette smoke (I. An automatic smoking machine). Tobacco 144; 26-32, 1957
 - 31) Kensler, G.J., Battista, S.P.; Components of cigarette smoke with ciliary depressant activity. New Eng J Med, 269; 1161-1166, 1963
 - 32) Kosak, A. I., Swinehart, J.S., Taber, D., Van Duuren, B.L.; Stigmasterol in cigarette smoke. Science, 125; 991-2, 1957
 - 33) Larson, P. S.; Absorption of nicotine under

- various condition of tobacco use *Ann N Y Acad Sci*, 90; 31-35, 1960
- 34) Larson, P.S., Haag, H.B., Silvette, H.; Tobacco, (experimental and clinical studies) William Sead Wilkins, Baltimore, 1961
 - 35) Landy, J.J., White, H.J.; Buccogigival carcinoma of snuff deppers. *Arch Surg* 27; 442-7, 1961
 - 36) Liggerett & Myers tobacco Co.
 - 37) Lindsey, A.J.; Some observations upon the chemistry of tobacco smoke. *Tobacco and Health*, Springfield, Ill., 21-32, 1962
 - 38) Lowe, C. R.; Effect of mother's smoking habits on births of their children. *Brit med J.* 2; 673-6, 1959
 - 39) Matarazzo, J.D., Saslow, G.; Psychological and related characteristics of smokers and non-smokers. *Psychol Bull* 57; 493-513, 1960
 - 40) Mitchellm R.I.; Controlled measurement of smoke particle retention in the respiratory tract. *Amer Rev Resp Dis*, 85; 526-33, 1962
 - 41) Moertel, C.G., Foss, E.L.; Multicentric carcinomas of the oral cavity. *Surg Gynec Obsnet*, 106; 652-4, 1958
 - 42) Mustard, J.F., Murphy, E.A.; Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in men. *Bit Med J.1*; 846, 1963
 - 43) Nothdurft, H; Uber die sarkomaslösung durch Fremdkörperimplanationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form des Implantate. *Naturwissenschaften*, 42; 106, 1955
 - 44) Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T.; Sarcomas indu ced in rodent by imbedding vartous plastic fijms. *Proc Soc Exp Biol Med* 79; 366-9, 1952
 - 45) Orris, L., Van Duuren, B.L., Kosak, A.I., Kosak, A.I.; Nelson, N., Schmitt, F.L.; The carcinogenicity for mouseskin and the aromatic hydrocarbon content of cigarette smoke condensates. *J Nat Cancer Inst*, 21; 557, 1958
 - 46) Satterlee, H.S.; The problem of arsenic in american cigarette tobadco. *New Eng J Med*, 254; 1149-54, 1956
 - 47) Schrenk, H.H.; Results of laboratory tests determination of concentration of carbon monoxide in *Bull* 278; 36-49, 1942
 - 48) Segi, M., Kurihara, M.; Cancer mortality for selected sites in 24 countries. Dept. of public Health, Sendai, Tohoku university, School of Medicine, Japan, 1278, 1962
 - 49) Silvette, H., Hoff, F.C., Larson, P.S.; The action of nocitine on central nervous system function. *Parmacol Rev*, 24; 137-73, 1962
 - 50) Stumpf, C.; Die wirkung von Nicotin auf die hippocammustatigkeit des Kaminehens Nauny Schmiedeberg *Archiv Exp Path*, 235; 421-36, 1959
 - 51) Toucy, G.P., Mumpower, R.C.; Measurement of the combustion zone tcmperature of cigarettes. *Tobacco* 144; 18-22 1957
 - 52) Turner, F.C.; Sarcomas at sites of subcutaneously implanted bakelate disksrate *S. J Nat CancerInst*, 2; 853, 1941
 - 53) Valentine, E.H.; Squamous metaplasia of the brochus. *Cancer*, 10; 272-9, 1957
 - 54) Van Duuren, B.L., The polynuclear aromatic hydrocarbons in digarette smoke densate. *J Nat Cancer Inst*, 21; 623-30, 1958
 - 55) Wynder, E.L.; Laboratory contributions to the tobacco cancer problem. *Act a Med Scand Suppl*, 369; 63-101, 1961

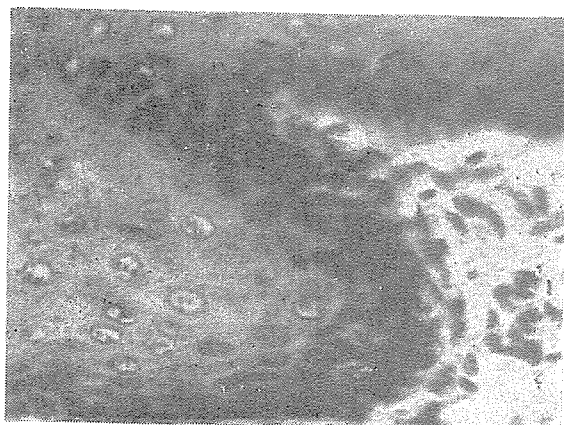
李勝雨 論文 写真附圖



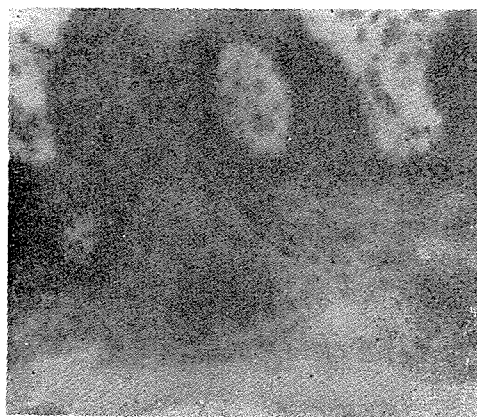
H - E 150X
제 10일군



P. A. S 450X
제 10일군



H - E 150X
제 15일군



P. A. S. 450X
제 15일군