

高壓酸素療法時 藥物療法併行의 效果에 關한 研究

서울大學校 醫科大學 豫防醫學教室

尹 德 老 · 金 益 洙

—Abstract—

A study on the Effects of Hyperbaric Oxygenation Combined with the Drug Administration in the Treatment of CO poisoning.

Dork Ro, Yun, M. D., Ik Su, Kim, M. D.

College Medicine, Seoul National Univ.

1) The oxygen consumption was studied with albino rats under normal environment after they were given Cytochrome C intravenously (10mg/kg). The consumption was 74.6cc/kg min. with that of control, 75.4cc/kg. min. The difference of the consumptions was not statistically significant.

However, under 0.5% CO environment, the oxygen consumption of the Cytochrome C treated rats (62.5cc/kg min) was significantly greater than the control (42.1cc/kg min.)

2) The recovery time of rat acutely poisoned by 1% CO was studied. The recovery time of the Cytochrome C treated group was 37.2 minutes and in control group it was 52.2 minutes.

Also significant difference of fatality was noted between the treated group (21.8%) and the untreated group (49.7%)

3) The combined effects of the hyperbaric oxygenation (100% O₂ at 3 atmospheric pressures) and the Cytochrome C administration was compared with the effect of the simple hyperbaric oxygenation.

There was no significant difference of recovery time between the experimental group while the fatality of the experiment group was lower than control group.

目 次

- I. 緒 論
- II. 研究對象 및 方法
 - 가. 研究對象
 - 나. 研究方法
 - 1) 一酸化炭素 中毒
 - 2) 酸素消耗量 測定
 - 3) 急性中毒後 恢復實驗
- III. 研究成績
 - 가. Cytochrome C 投與時 酸素消耗量 變化成績
 - 나. 急性中毒 恢復實驗成績
- IV. 考 察
 - 가. Cytochrome C 投與時의 酸素消耗量 變化
 - 나. 急性中毒後恢復

V. 總括 및 結論

參考文獻

I. 緒 論

各種有毒가스中 發生頻度가 가장 높은 一酸化炭素中毒의 疫學과 治療對策에 關하여는 數多한 實驗成績과 臨床的 觀察이 報告되고 있다.^{1) 2) 3) 4)}

특히 最近에 와서 卓越한 治効가 證明된바 있는 高壓酸素療法에 關하여는 Douglas⁵⁾, Smith⁶⁾, Lawson⁷⁾, 沈⁸⁾ 等の 業績을 될수 있으며 이는 酸素가 高壓條件下에서 나타내는 諸生理的機轉에 비추어 보아도 그 妥當性을 肯定할 수 있다. 이러한 高壓酸素療法以外에도 從來부터 一部學者들에 依하여 藥物療法의 可能性이 摸索되어왔고 Methylene Blue, Thionine 等이 有効함을 主張하는 業績들이 있으나 그 治効에 對하여는 否定的

見解가 많다.⁹⁾ 最近에 組織細胞內에 있어 酸化還元酵素系에 屬하는 Cytochrome C가 急性一酸化炭素中毒 및 中毒後 恢復에 있어 매우 有効한 藥理的作用이 있음이 Klar¹⁰⁾, Ammon¹¹⁾, Stelter¹²⁾, 上田¹³⁾, 等に 依하여 主張되고 있다.

急性一酸化炭素中毒의 機轉을 살펴볼때 어떠한 藥物療法일지라도 高濃度 乃至 高壓酸素療法에 優先할 수 있거나 完全히 代置될 수 있는 可能性은 매우 적다. 그러나 高濃度, 高壓酸素療法이 即時 適用되기 힘든 條件下에서나, 또는 適用될 수 있다 하더라도 보다 더 좋은 治療效果를 期待하는 觀點에서 藥物療法에 關한 檢討는 그 意義를 찾아볼 수 있을것 같다.

著者等은 아직까지 物理化學的機轉에 依한 高壓酸素療法과 藥物療法の 比較檢討와 併用效果에 關한 業績이 別로 없음에 비추어 이에 關한 實驗의 追窮을 企圖한바 意義있는 所見을 얻었기에 이에 報告코져 하는 바이다.

II. 研究對象 및 方法

가) 研究對象

同一環境上에서 2個月以上 飼育한 體重 180 乃至 200g의 成熟白鼠를 使用하였다.

나) 研究方法

1) 急性一酸化炭素中毒

(1) 一酸化炭素 發生法

本實驗에서 使用한 一酸化炭素는 다음 化學反應에 依하여 發生시켰다. $HCOOH + H_2SO_4 \rightarrow H_2SO_4 + H_2O + CO \uparrow$ 于先 100°C의 水槽에 浸置시킨 Three-Way Cock Flask에 濃黃酸을 넣어 同一溫度까지 加溫後 蟻酸을 點滴시켜 一酸化炭素를 發生시켰다. 이때 發生한 一酸化炭素는 純度에 있어 96~97%가 되며 Orstat 가스分布析器로 濃度を 檢定하였다. 濃도가 確認된 高濃度 一酸化炭素를 必要한 濃도로 稀容하여 實驗에 使用하였다.

(2) 急性中毒 發生方法

Glass Gass Chamber內에 實驗動物을 넣은後 1% 一酸化炭素를 送入市켜 急性中毒을 일으키게 하였다. 一酸化炭素中毒의 基準은 實驗動物이 意識을 喪失하여 四肢를 支障하지 못할때로 策定하였고 이때 曝露를 中斷하여 藥物投與 및 高壓酸素療法을 實施하였다.

2) 酸素 消耗量 測定

酸素消耗量은 Closed circuit system method에 依하여 酸素 50cc를 消耗하는 時間을 測定하여 體重 kg當 每分 所要된 cc로 換算하였다.

(1) 正常環境下에서 藥物投與時의 酸素消耗量: 對照群은 正常白鼠를 Chamber에 넣어 大氣中の 酸素消

耗量을 前記方法으로 測定하였고 實驗群은 Cytochrome C를 體重 kg當 10mg씩 尾靜脈에 靜注한 後 酸素消耗量을 測定하였다.

(2) 0.5% 一酸化炭素環境下에서 藥物投與時의 酸素消耗量 對照群은 正常白鼠를 0.5% 濃度の 一酸化炭素를 含有하는 Chamber에 넣고 藥物投與實驗群은 Cytochrome C를 正常環境下에서와 마찬가지로 投與後 0.5% 一酸化炭素含有 大氣內에서 酸素消耗量을 測定하였다.

3) 急性中毒後 恢復實驗

(1) 藥物投與

急性一酸化炭素中毒을 이끈 白鼠의 尾靜脈에 Cytochrome C를 體重 kg當 10mg으로 計算하여 靜注하고 恢復時間을 觀察하였다.

(2) 高壓酸素療法

動物實驗用의 小型 高壓酸素裝置를 利用하여 100% 酸素 3氣壓下에서 高壓酸素療法을 實施하였다.

(3) 藥物投與 및 高壓酸素療法併用

于先 急性中毒된 白鼠에 前記와같이 Cytochrome C를 投與後 곧 100% 酸素 3氣壓下의 Chamber에 넣어 恢復時間을 觀察하였다.

III. 研究成績

가. Cytochrome C投與時 酸素消耗量 變化成績

1) 正常環境下의 酸素消耗

第1表 및 第1圖에서 보는바와 같이 正常環境下의 對照群은 75.4cc/kg, min.의 酸素消耗率을 나타냈고, Cytochrome C 投與群에서는 74.6cc/kg, min.을 나타내고 있어 大差가 없다. 두 平均値의 差는 5% 信賴度 範圍에 있어 P値는 0.1 以上으로 統計的인 意義가 없다. 따라서 正常環境下에서 正常白鼠는 Cytochrome C 投與로 酸素消耗量에 別다른 影響을 받지 못한다.

2) 0.5% 一酸化炭素環境下의 酸素消耗

第2表 및 第1圖에서 보는바와 같이 0.5% 一酸化炭素環境下에 있어서 對照群으로 使用한 正常白鼠의 酸素消耗은 42.1cc/kg/min로서 正常環境下의 消耗量에 比하여 45% 減少된 成績을 보이고 있다.

Cytochrome C 投與群에 있어서는 62.5cc/kg/min.로서 正常環境下의 消耗量에 比하여 15%가 減少하였다 即 對照群과 Cytochrome C를 投與한 實驗群은 兩者 모두 正常環境下의 消耗에 比하여 減少하고 있으나 對照群에 있어 그 程度가 더 甚하였다. 0.5% 一酸化炭素環境下 對照群과 實驗群의 酸素消耗量의 平均値의 差는 5% 信賴度 範圍에 있어 P値가 0.05보다 적어서 正常環境에서와는 달리 統計的으로 意義가 크다.

Table 1. The Effect of the Cytochrome C on the Oxygen Consumption under Normal Environment

	Number of rats	Oxygen consumption (cc/kg/min.)
Control group	16	75.4±8.2
Experimental group	15	74.6±7.4

P value is more than 0.1 at 5% level of significance

Table 2. The Effect of the Cytochrome C on the Oxygen Consumption under 0.5% CO Environment

	Number of rats	Oxygen Consumption (cc/kg min)
Control group	14	42.1±6.7
Experimental group	15	12.5±6.2

P value is less than 0.05 at 5% level of significance

Table 3. The Effect of the Cytochrome C on the Recovery and the Fatality of Rats poisoned by 1% CO

	Number of rats	Exposure time (min)	Recovery time (min)	Number of death	Fatality (%)
Control group	31	45.6±6.3	52.2±7.8	14	46.7
Experiment group	33	47.2±5.7	37.2±4.5	7	21.8

나. 急性中毒 恢復成績

1) Cytochrome C 投與効果

Cytochrome C 投與時 急性一酸化炭素中毒으로 부터 恢復되는 樣相은 第3表 第2圖에 表示한바와 같다. 對照群에 있어서 急性中毒까지 所要된 時間은 45.6分이고 正常環境下에서의 恢復時間이 52.2分이었다. 이에 反하여 Cytochrome C를 急性中毒直後에 投與한 實驗群에 있어서는 恢復時間이 37.2分으로서 對照群보다 15分이나 빠르며 急性中毒까지 所要된 時間은 47.2分으로서 對照群의 45.6分과 大差가 없었다.

恢復中の 致死成績을 보면, 對照群에 있어서는 46.7%로서 매우 높고 Cytochrome C 投與群에 있어서는 21.8

Table 4. The Combined Effect of the Cytochrome C and the Hyperbaric Oxygenation (100% O₂ at 3 Atmospheric Pressure) on the Recovery and the Fatality of Rats Poisoned by 1% CO

	Number of rats	Recovery time (min)	Number of death	Fatality (%)
Control group	64	7.20±1.2	8	11.7
Experiment group	72	6.8±1.3	4	5.5

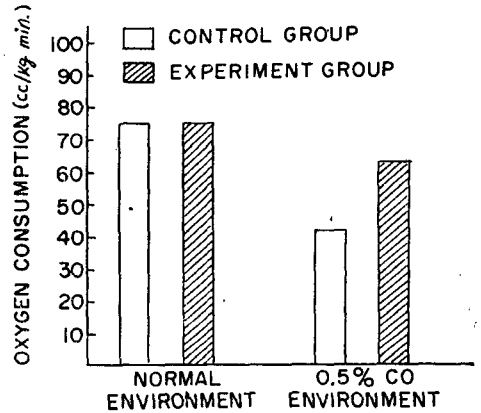


Fig. 1. The Effect of the Cytochrome C on the Oxygen Consumption under Normal and 0.5 CO Environments.

%로서 減少된 成績을 보이고 있다. 또한 致死率의 差는 Chi-squar 檢算에 依하여 5% 信賴度範圍에서 統計的으로 意義있음을 보여주고 있다.

2) Cytochrome C 投與 및 高壓酸素療法 併行

이때의 中毒으로부터 恢復되는 樣相은 第4表 및 第3圖에 表示한 바와 같다. Cytochromen C를 投與하지 않고 100% 酸素 3氣壓下에서 恢復시킨 對照群에 있어서는 恢復時間이 7.2分이고 恢復中 致死率은 11.7%였

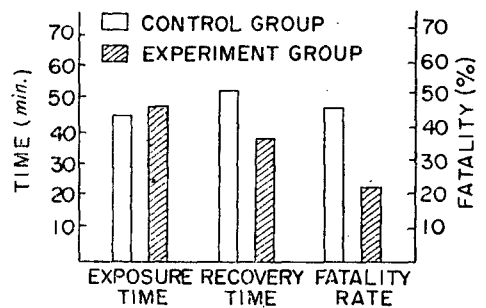


Fig. 2. The Effect of the Cytochrome C on the Recovery and the Fatality of Rats Poisoned by 1% CO

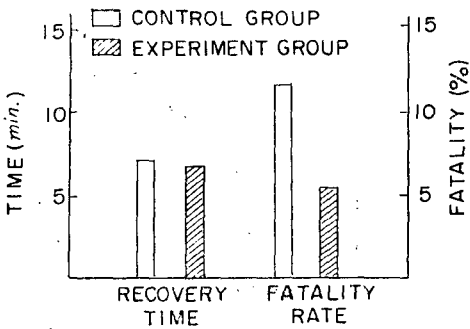


Fig. 3. The Combined Effect of the Cytochrome C and the Hyperbaric Oxygenation (100% O₂ at 3 atm pressure) on the Recovery and Fatality of Rats poisoned with 1% CO.

다. 이에 반하여 Cytochrome C를 投與한 高壓酸素療法를 實施한 實驗群에 있어서는 恢復時間이 6.8分이고 致死率は 5.5%였다. 即 對照群과 實驗群의 成績에 있어서 恢復時間은 大差가 없으며 致死率만은 Cytochrome C 投與群의 效果가 顯著히 나타나고 있다.

IV. 考 察

가. Cytochrome C 投與時의 酸素消化量變化

1) 正常條件의 變化

組織細胞內의 酸化還元酸素系에서 가장 重要한 役割을 擔當하고 있는 Cytochrome C는 다른 酵素에 比較하여 그 分離가 容易하여 그 化學的, 藥理學的作用이 比較的 널리 追窮되어 있다. 即 Krebs Cycle 中에서 脫水素 酵素로서 遊離된 水素에서 2개의 電子가 yellow enzyme에 依하여 脫離되어 Cytochrome 酸化酵素系에 移管되므로써 Cytochrome. B→Cytochrome C₁→Cytochrome C→cytochrome A의 過程을 거쳐 血液으로부터 細胞內로 導入된 酸素에 傳達되므로써 2H⁺+O→H₂O의 過程을 成立시킨다. 組織呼吸에 있어 Cytochrome 酵素系의 作用은 絶對的이며 酸素供給의 條件에 따라 가장 銳敏한 量的 變化를 보이는 酵素系로서 알려져 있다.

本實驗成績에 依하면 正常條件下에서 白鼠의 酸素消耗量은 거의 影響을 받지않은 것으로 나타나 있다. Beinert¹⁴⁾는 動物實驗을 通하여 正常狀態에 있어서는 Cytochrome C를 投與하여도 原形質膜을 通過하지 못한다는 事實을 報告하였고 Feinen¹⁵⁾ 등도 같은 見解를 보이고 있다. 一般的으로 알려진바와 같이 組織細胞의 重要한 酸化還元系酵素로서 血液으로부터 細胞內에 들어온 酸素를 活性化하는 Cytochrome C는 正常條件下에서는 이미 組織細胞內에 存在하여 있는 量으로 充分하

여 따라서 外部에서 追加하여 注入된 Cytochrome C는 別다른 影響을 미치지 못하는것 같다.

2) 0.5% 一酸化炭素環境下에서 變化

正常環境下에서와는 달리 Cytochrome C를 投與치 않은 對照群에 있어서는 酸素의 消耗量이 顯著히 低下되어 있는 反面 Cytochrome C 投與群에 있어서는 正常條件下의 消耗量에 比較하여 減少되기는 하였으나 對照群보다는 높은 酸素消耗值를 보이고 있다.

0.5% 一酸化炭素의 血中飽和度 平衡은 95%以上이므로 이런 環境下의 白鼠血中의 血色素은 大部分 Carboxy-hemoglobin의 形態로 存在할것이 豫想된다. 이런 形態에 있어 組織은 酸素供給이 크게 支障을 받게 되어 組織細胞의 酸素消耗은 顯著히 減少된다. 本實驗成績에 나타난 바와 같이 正常環境에 比較하여 45% 程度 減少된 것은 酸素消耗量의 測定이 中毒初期에 行하여졌기 때문이며 萬若 時間이 더욱 經過된 後라면 그 程度가 甚하였을 것으로 믿어진다. Beraud¹⁶⁾는 低酸素症의 境遇 投與한 Cytochrome C는 原形質膜을 잘 通過한다고 報告하고 있으며 Proger¹⁸⁾는 Cytochrome C 靜注時 生體가 酸素缺乏狀態에 있을 때에는 迅速히 血中에서 組織內로 移行하여 組織의 酸素攝取 및 細胞呼吸을 促進한다고 報告하고 있다.

0.5% 一酸化炭素環境下에서는 前述한 바와 같이 Carboxyhemoglobinemia에 依한 組織低酸素症이 顯著하므로 靜注된 Cytochrome C의 原形質膜內 移動이 活潑해지고 對照群에 比較하여 酸素의 攝取가 크므로써 比較의 높은 酸素消耗量을 나타내는 것이 아닌가 思料된다.

나. 急性中毒後恢復

1) Cytochrome C 投與時의 效果

本實驗에 依하면 急性一酸化炭素中毒時 Cytochrome C를 投與하면 恢復時間이 短縮되고 致死率이 낮아짐을 볼수 있다. 周知하는바와같이 急性一酸化炭素中毒의 機轉이 血色素의 酸素運搬能 阻害에 基因하는 Tissue Hypoxia이므로 proger¹⁸⁾의 主張과 같이 生體의 酸素缺乏狀態에 있어서 Cytochrome C의 酸素攝取 및 細胞呼吸亢進作用이 密接한 關聯을 갖고 있는 것으로 推定된다.

Costa¹⁷⁾는 Cytochrome C가 Guinea pig의 低酸素症에 依한 致死率을 低下시킴을 報告하고 있으며 Dutkiewicz¹⁸⁾도 Cytochrome C가 實驗的一酸化炭素中毒에 있어 有効함을 主張하고 있다. 또한 Dutkiewicz는 一酸化炭素로 中毒시킨 Guinea pig에서 採取한 組織切片의 酸素消耗에 미치는 Cytochrome C 添加의 影響을 檢討

하여 腦에서 23%, 肝에서 31.2%, 心筋에서 56% 增加함을 報告하고 있다.

이러한 여러 實驗成績은 本實驗成績과 거의 一致되는 傾向이라 하겠다. 致死率에 있어서도 對照群의 46.7%에서 Cytochrome C 投與群에서는 21.8%로 激減하고 있는데 甚한 Carboxyhemoglobinemia에 誘發된 Tissue Hypoxia가 Cytochrome C 投與로 緩和되므로써 나타난 結果라고 思料된다. Klar¹⁰⁾, Ammon¹¹⁾ 등은 重症의 人體 一酸化炭素中毒例에 Cytochrome C를 使用하여 恢復時間 및 豫後가 良好함을 報告하고 있고 Werth²⁰⁾는 重症의 一酸化炭素中毒例에 있어 Cytochrome C 投與가 昏睡로부터 覺醒을 促進한다고 報告하고 있다.

以上과 같은 諸所見과 本實驗成績을 綜合하면 急性一酸化炭素中毒에 있어 Cytochrome C는 有効한 治療效果를 갖고 있다고 볼수 있으며 症狀恢復 및 豫後에 對하여 매우 良好한 影響을 미침을 認定할 수 있다.

2) Cytochrome C 投與 및 高壓酸素療法 併用的 効果

100% 酸素 3氣壓下에서 恢復시킨 對照群과 Cytochrome C를 投與한後 高壓酸素療法을 實施한 實驗群사이에는 恢復時間에는 別差가 없는 反面 致死率은 Cytochrome C를 投與하였을 境遇 顯著히 減少되고 있다.

高壓酸素療法에 關하여는 Smith⁶⁾, Lawson⁶⁾ 등의 業績이 報告되고 있으며 이의 治療機轉으로서 高壓酸素條件下에서 血漿內에 物理的으로 溶解한 酸素가 組織細胞單位이 있어서 低酸素狀態를 迅速히 緩和할 수 있다는 點을 指摘하고 있다. 本成績에 나타난 바와같이 恢復時間에 있어 對照群이나 實驗群이나 大差가 없는 것을 急性一酸化炭素中毒으로 부터 急速히 回復됨에 있어서는 主로 高壓酸素條件에 依한 Tissue Hypoxia의 解決에 依存하는 것으로 推定될 수 있으며 따라서 Cytochrome C 投與效果는 別影響을 미치지 못하는 것 같다.

그러나 致死率에 있어 差가 있는 것은 Cytochrome C 投與에 依하여 組織의 酸素攝取能이 增加함으로써 中毒의 程度가 甚한 例에 있어서 組織細胞의 致命的 損傷이 豫防될 수 있었던 것이 一因이 아닌가 思料된다.

V. 總括 및 結論

急性一酸化炭素中毒에 있어서 Cytochrome C 投與의 效果 및 高壓酸素療法과의 併用效果를 動物實驗으로 檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Cytochrome C를 投與할 때 酸素의 消耗量은 正常環境下에서는 變化를 볼수 없었고 一酸化炭素中毒으로 消耗가 抑制되어 있을 때는 增加함을 볼수 있었다.

2) Cytochrome C 投與에 依하여 急性中毒으로 부터

의 恢復時間이 短縮되고 致死率도 減少하였다.

3) Cytochrome C 投與와 高壓酸素療法을 併用할 境遇 恢復時間은 高壓酸素條件의 支配를 받고 致死率에 있어서는 Cytochrome C와 高壓酸素療法의 相乘效果를 期待할 수 있었다.

參 考 文 獻

- 1) Drinker, C. K: *Carbon Monoxide Asphyxia*, Oxford University press, New York, 1938.
- 2) Meigs, J. W: *Acute Carbon Monoxide Poisoning, An analysis of one Hundred Five Cases*. *AMA Arch. Indust. Hyg. & Occup. Med.*, 6:344, 1952.
- 3) 楠井賢造: 一酸化炭素中毒, 診斷と治療, 51:90, 1963.
- 4) 尹德老: 一酸化炭素의 諸問題, 大學醫學協會誌, 8(1):1965.
- 5) Douglas, T. A., et al.: *A Comparison Between the Efficiencies of O₂ at one Atmospheric Pressure and of 5% or 7% CO₂ in O₂*, *Lancet* 2:63, 1962
- 6) Smith, G., et al.: *Treatment of Coal-Gas Poisoning with O₂ at 2 Atmospheric Pressures*. *Lancet*, 1:816, 1962.
- 7) Lawson, D. D., et al: *Treatment of Acute Experimental Carbon Monoxide Poisoning with Oxygen under Pressure*, *Lancet*, 1:800, 1961.
- 8) 沈達燮: 急性一酸化炭素中毒時 高壓酸素療法의 效果에 關한 實驗的研究, 公衆保健雜誌, 2:11, 1965.
- 9) Best, C. H & Taylor, H. B.: *The Principles of physiology in Medical Practice*, p. 435, 1955.
- 10) Klar, E.: *Über die Behandlung der Kohlenoxydvergiftung mit Cytochrome C und Eisenporphyrin*, *Med. Wschr.*, 6:433, 1951.
- 11) Ammon, R. et al.: *Untersuchung über das Cytochrome. C*. *Med. Wschr.*, 6:141, 1948.
- 12) Stelter, R.: *Zur Therapie der akuten Kohlenoxydvergiftung*, *Med. Wschr.*, 11:351, 1953.
- 13) 上田英雄: *Cytochrome 文獻集 No. 1*, p. 25, 1963.
- 14) Beinert, H., et al.: *Studies on the Incorporation of Injected Cytochrome C into Tissue Cells*. *J. Biol. Chem.*, 186:167, 1950.
- 15) Feinen, F. J.: *Die Wirkung von Cytochrome C bei der Narkose und Verschiedenen Sauerstoffmangel zustanden*. *Dtsch. Med. Wschr.*, 80:146,

1955.

- 16) Proger, S. : *Some Effects of Injected Cytochrome C in Myocardial Anoxia in Man*, *J. Pediat.*, 29:72, 1946.
- 17) Costa, G. : *Bull. Soc. Ital. Patol.*, 1:232, 1950.
- 18) Dutkiewicz, J.S., et al: *The Effect of Cytochrome C on the Oxygen Consumption of Tissue of Normal and CO poisoned Animals*, *J. physiol.*, 152:482, 1960.
- 19) Beraud, T., et al. : *Schweiz. Med. Wschr.*, 85:174, 1955.
- 20) Werth, G. : *Dtsch. Med. wscr.* 81:249, 1956.
-