

산소중독에 대한 Vitamin E의 보호효과에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실

이승규* · 이상일 · 조수현 · 윤덕로

= Abstract =

An Experimental Study on the Efficacy of Vitamin E against Oxygen Toxicity

Sung Gyu Lee, Sang Il Lee, Soo-Hun Cho and Dork Ro Yun

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Since the wide spread application of hyperbaric oxygenation in clinical setting, the problems of oxygen toxicity have been attracting a deep interest from the researchers on hyperbaric medicine as a practical issue. Among extensive research trials, the study on the protective agents against oxygen toxicity occupied one of the most challenging field. As the mechanisms of oxygen toxicity, the role of the oxygen free radicals produced by peroxidation process are strongly accepted by the leading researchers on oxygen toxicity, the probable protective effects of antioxidant against oxygen toxicity are sustaining a sufficient rationale.

In this study, the author attempted to evaluate the effect of vitamin E as a protective agent against oxygen toxicity through the observation of death rate, convulsion rate, time to convulsion, and macroscopic and microscopic pathological changes of experimental rats exposed to 100% oxygen at 5 ATA for 120 minutes.

The findings observed are as follows:

- 1) The death rate, convulsion rate, time to convulsion, organ/body weight ratio and microscopic pathological findings were identified as reliable objective and quantitative indices for oxygen toxicity.
- 2) Vitamin E showed excellent protective effects against CNS and pulmonary oxygen toxicity as a strong antioxidant. The most effective dose seemed to be around 400 mg/kg.
- 3) The results of this study are supporting the oxygen free radical hypothesis on oxygen toxicity.

I. 서 론

혐기성조건하에서 생존할 수 있도록 특수하게 적응된 몇몇 유기체를 제외하고는 모든 생물은 생존의 절대적인 요건으로 산소를 필요로 하고 있다. 이러한 산소는 지구대기중에서 식물의 발생과 더불어 존재해 왔

으며 1774년에 이르러 Priestley(1935)에 의해 비로서 발견되었다.

그러나 생명의 유지에 필수적인 산소라 할지라도 체내에 과도하게 존재하면 여러 유해작용이 있음이 밝혀진 바 있어, Lorrain Smith(1898)는 대부분의 동물들이 고압환경하에서 어느정도 산소에 폭로되면 폐에 심한 손상을 받게됨을 확인하였고(the effect of Lorrain Smith), 1912년 Bronstein과 Stronik(1943)는 그들 자신이 스스로 3 ATA(Atmosphere

*현재 고려대학교 의과대학 외과학교실

Absolute), 100% O₂를 흡입한 결과 5분경에 양측 다리에 경련이 일어남을 자각할 수 있었다. 최근에 이르러 일산화탄소중독, 가스괴저, 시안화물중독, 가스색전증, 감압병등의 치료에 절대적 적응으로 인정되고 있는 고압산소요법(Hyperbaric Oxygen Therapy; HBO)이 널리 보급됨으로써 산소중독발생의 가능성이 날로 증대되고 있으며 실제로 Robert등은 1965년 HBO중 산소중독으로 사망한 예를 보고한 바 있다. 또 항공우주과학과 잠수기술의 발달로 인체가 고압, 고농도산소환경에 폭로되는 기회가 늘고 있으며, '연탄가스중독'으로 지칭되는 일산화탄소중독발생율이 높아 비교적 HBO가 광범위하게 보급되어 있는 우리나라에 있어서도 산소중독의 문제는 현실적인 의학적 연구과제로 부각되어 가고 있는 실정이다.

산소중독은 흡입된 산소의 분압과 폭로시간에 의해 그 정도가 좌우되며, 산소중독의 영향을 받는 여러 장기중 그 장애정도가 심한 것이 폐와 중추신경계이고 그 외에 안구수정체, 조혈기관, 혈구, 혈관 그리고 심장등에도 영향이 나타나는 것으로 밝혀지고 있다.

산소중독의 기전에 대하여는 여러 학자들이 각각 다른 견해를 갖고 있는 바, 산소에 의한 효소계의 비활성화, 산소의 중추신경계에 대한 직접적 작용, 조직내 탄산가스 축적으로 인한 중독작용, 내분비계의 이상, oxygen free radical에 의한 손상등으로 설명하고 있으며 이중 최근에 대두된 oxygen free radical설이 가장 유력시되고 있다. Oxygen free radical설은 1964년 Gerschman 등(1955)이 처음으로 주장한 것으로 산소분압이 높은 환경에 폭로되면 산화방지기전이 파괴되면서 과다하게 생성된 superoxide anion, 과산화수소, hydroxy free radical 및 lipoperoxide등이 세포막, sulfhydryl계 효소, DNA, 세포구성성분등에 손상을 주어 산소중독증상을 야기시킨다는 설이다.

산소중독에 대한 기전이 밝혀지기 시작하면서 산소중독의 보호제의 개발에 대한 연구가 활발해 지고 있다. Oxygen free radical과 세포막 구성성분인 지방사이의 상호반응은 지방의 과산화로 인한 연쇄반응을 일으켜서 세포막에 손상을 점진적으로 준다면 이 연쇄반응은 생물학적 antioxidant인 vitamin E에 의해 중단되고 종식될 가능성이 매우 높다. 1978년에 Mustafa와 Tierney는 vitamin E를 투여함으로써 oxidant에 의한 세포막의 손상을 방지할 수 있었다는 보고를 한

바 있으며, 이는 아마도 vitamin E가 electron을 수용함으로써 안정된 형태인 α -tocopherol의 유도체를 만드는 antioxidant로 작용하는 것으로 생각하고 있다.

저자들은 이러한 vitamin E의 산소중독에 대한 보호효과를 연구 규명하고자, 백서를 5 ATA, 100% O₂에 120분간 폭로시켜 산소중독을 일으켜 사망율, 경련발현율, 경련발현시간, 체중대 폐중량비, 체중대 뇌중량비를 구하고 폐 및 뇌의 병리학적 조건을 관찰하여 산소중독의 특성 및 vitamin E의 산소중독에 대한 보호효과를 평가하여 그 결과를 이에 보고하는 바이다.

II. 연구 방법

1. 실험재료

1) 실험동물 : 실험에 사용된 동물은 Sprague-Dawley계의 웅백서로서 모든 실험동물은 2주간 동일환경에서 사육한 후 체중이 일정수준(350 gm 부근)에 도달한 것을 사용하였다. 각 군별 실험동물의 평균체중은 군간에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

2) 보호약제 : 보호약제로서 본 실험에서 사용한 vitamin E는 tocopherol acetate(vitamin E acetate, Sigma Chemical Co.) 1급시약으로서 무수alcohol에 100 mg/cc, 200 mg/cc, 400 mg/cc 그리고 600 mg/cc의 4가지 농도가 되도록 vitamin E acetate alcohol용액을 제조하였다.

2. 실험방법

1) 실험군 : 대조군으로 2개군, 실험군으로 4개군, 도합 6개군으로 나누어 80마리의 백서를 할당하였으며 각군의 실험조건은 Table 1과 같다.

2) 산소중독 : 산소중독을 일으키기 위하여 폭로군은 실험용 고압산소장치(아크릴제, 두께 10 mm, 내경 235 mm, 전장 700 mm)에서 5 ATA, 100% 산소를 120분간 흡입시켰는데, 폭로압력 및 폭로시간은 예비실험을 통하여 산소중독으로 70~80%가 사망하는 조건을 택하였다.

3) 보호약제의 투여 : 약제의 흡수율을 높이기 위하여 16~18시간동안 공복상태를 유지시킨 실험동물의 체중을 측정후 각 실험군별로 vitamin E를 체중 1

Table 1. Experimental conditions

Experimental groups	No. of rats	% of oxygen	Pressure (ATA)	Dose
Normobaric control	10	21	1	AA*1 cc/kg
Hyperbaric control	10	100	5	AA 1 cc/kg
Vit. E 100 mg	15	100	5	Vit. E. 100 mg/kg
Vit. E 200 mg	15	100	5	Vit. E. 200 mg/kg
Vit. E 400 mg	15	100	5	Vit. E. 400 mg/kg
Vit. E 600 mg	15	100	5	Vit. E. 600 mg/kg

*AA; Absolute Alcohol

kg당 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg씩 경부피하조직에 주입시켰다. 대조군에 대하여는 무수 alcohol을 체중 1 kg당 1 cc가 되도록 같은 부위에 주사하였다. 주사후 약효가 충분히 나타날 수 있는 2시간후에 실험용 고압산소장치에서 산소중독을 유발시키도록 하였다.

4) 보호효과의 평가 : 산소중독에 대한 보호효과를 평가하기 위하여 관측된 항목은 폭로중 경련발현율, 폭로중 경련발현시간, 사망율, 산소중독에 의한 부종을 계량화하기 위한 체중대 폐중량비, 체중대 뇌중량비 그리고 폐 및 뇌의 병리학적 소견등 7가지였다.

(1) 경련발현율 및 발현시간 : 산소중독의 특이한 증상의 하나로서 경련발작이 나타나는데 이는 약제의 보호효과측정의 척도로서 많이 이용되고 있다.

예비실험에서 관찰된 경련의 양상은 작은 근육의 경련이 먼저 나타나서 그 증상이 차차 심해 지다가 갑자기 흥분이 전신으로 퍼지게 되면서 긴장성경련이 약 30초간 계속되었다. 이때 호흡이 일시적으로 정지되었다가 뒤이어 간헐성경련이 약 1분간 지속된 후 정상으로 돌아 왔다. 백서가 이러한 긴장성경련과 간헐성경련을 나타냈을 때 이것을 경련발현으로 간주하였고, 폭로가 시작된 이후부터 처음으로 긴장성경련이 나타날때까지의 시간을 경련발현시간으로 하였다.

(2) 사망율 : 사망은 질병의 궁극적 결과이며 병적상태의 근원적 평가기준이 되므로 사망율을 종속변수로 사용하였다. 폭로가 시작된 이후 장치내의 실험동물의 행동, 호흡상태를 관찰하여 운동성소실 및 호흡정지를 보인 백서중 실험종료후 촉진으로 심정지가 확인된 것을 사망으로 간주하였다.

(3) 체중대 장기중량비 : 산소중독시 관찰되는 장기의 부종은 특히 폐, 뇌에서 유의하게 나타나는데

Hemingway 등(1952), Gottlieb과 Cymerman(1966)은 체중대 장기중량비를 계량화하여 이를 산소중독에 대한 보호효과의 판단기준으로 사용할 수 있음을 보고한 바 있다. 본 실험에서는 Gottlieb의 계산방식을 따라 지수를 구하였다(Gottlieb 비=장기중량/체중×1,000).

(4) 병리학적 검색 : 실험동물을 척추탈골로 희생시켜 대뇌와 폐를 절제하여 10% 중성 formalin용액에 고정시킨 후 폐는 중앙의 종단면을 절개하고 대뇌는 시상부위에서 관상절개를 하여 절취한 후 물로 씻고 이어 alcohol과 acetone에서 연속 탈수시킨 다음 paraffin에 각각 포매하였다. Paraffin block은 5 micron 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin염색을 시행한 후 현미경하에서 병리적 병변을 관찰하였다.

뇌조직에서는 부종, 신경세포의 변성과 신경교증식증(gliosis)등을 관찰하여 출현정도를 0~Ⅲ 5등급으로 분류 판독하였다. 평점은 0=0, +=1, +=2, +=3, +=4로 환산하여 산출하였다. 폐조직은 10배 배율아래에서 20시야를 세어 폐포간질의 부종, 울혈, 기관지벽의 염증세포출현, 출혈 그리고 조직괴사의 출혈빈도를 양성소견백분율(%)로 표현하였다.

3. 결과분석

우선 본 실험에서 사용된 폭로조건(5 ATA, 100% O₂, 120분)이 산소중독을 유발시켰는지의 여부를 판정하기 위하여 평압대조군과 HBO대조군간에 각종 종속변수의 유의성 검정을 시도하였다. 산소중독이 유발되었음을 확인한 후 경련발현율 및 사망율은 Fisher의 직접확률법으로 그리고 경련발현시간은 Student's t-test로 검정하였다. 체중대 장기중량비는 Student's t-test로 검정하였고 병리학적 검색결과는 Wilcoxon

rank sum검정법을 이용하여 통계처리하였다.

III. 연구 성적

1. 대조군의 산소중독

산소중독의 유발 여부를 판정하기 위하여 평압대조군과 HBO대조군의 사망율, 경련발현율, 경련발현시간, 체중대 장기중량비, 장기의 병리적 검색 결과는 Table 2에 나타나 있는 바와 같다. 사망율을 보면 평압대조군에서는 사망례가 없고 HBO대조군에서는 80%의 사망율을 보여 통계적으로 유의한 산소중독이 발생했음을 알 수 있었다. 경련발현율에서는 평압대조군은 경련을 한 백서가 한마리도 없었는데 반하여 HBO대조군에 있어서는 100%가 경련을 일으켜 전체가 산소중독증상을 나타내었다.

체중대 폐중량비는 평압대조군이 5.86 ± 1.21 인데 비해 HBO대조군에서는 11.3 ± 3.2 로 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.01$), 체중대 뇌중량비에서도 각각 8.23 ± 0.67 , 10.3 ± 2.2 로 유의한 차이를 보여 ($p < 0.01$) 폐 및 뇌조직에 산소중독에 의한 병변이 일어났음을 알 수 있었다. 이러한 중량비의 차이는 병리학적 검색결과와 같은 양상은 보였다.

이상의 결과를 통하여 120분간 5 ATA, 100% 산소를 흡인시키면 전례에서 산소중독이 유발됨을 확인할 수 있었으며, 아울러 보호약제의 보호효과를 측정하는데 사망율, 경련발현율등 종속변수의 사용이 효과적임을 알 수 있었다.

2. 산소중독에 대한 Vitamin E의 보호효과

1) 사망율 : 사망율로 판단한 산소중독에 대한 보호

Table 2. The findings of oxygen toxicity in normobaric and hyperbaric control groups

	Normobaric control group	Hyperbaric control group	p-value
Number of Rats	10	10	—
Mortality Rate (%)	0	80	$p < 0.01^a$
Convulsion Rate (%)	0	100	$p < 0.01^a$
Time to Convulsion (min)	—	59.3 ± 1.21	$p < 0.01^b$
Lung wt./Body wt. Ratio	5.86 ± 1.21	11.3 ± 3.2	$p < 0.01^b$
Brain wt./Body wt. Ratio	8.23 ± 0.67	10.3 ± 2.2	$p < 0.01^b$
Lung Pathology (Score in %)	10	90	$p < 0.01^c$
Brain Pathology(Score)	0	3.5	$p < 0.05^a$

- a. Statistically significant between normobaric and hyperbaric control groups by Fisher's exact method.
 b. Statistically significant between normobaric and hyperbaric control groups by Student's-test/
 c. Statistically significant between normobaric and hyperbaric control groups by Wilcoxon rank sum test.

Table 3. Mortality rate by experimental groups

Groups	No. of Rats	No. of Death	Mortality Rate(%)	D ₁	D ₂
Normobaric Control	10	0	0	—	—
Hyperbaric Control	10	8	80	$p < 0.01$	—
Vit. E 100 mg	15	11	73	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Vit. E 200 mg	15	7	46	$p > 0.05$	$p < 0.05$
Vit. E 400 mg	15	5	33	$p > 0.05$	$p < 0.01$
Vit. E 600 mg	15	6	40	$p > 0.05$	$p < 0.01$

D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Fisher's exact method.
 D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

효과는 Table 3에 나타나 있는 바와 같다. HBO대조군에서는 80%의 사망율을 보인 반면 vitamin E 100 mg 투여군에서는 73%로 7% 감소하였으나 통계적으로 유의한 보호효과를 찾아볼 수 없었다($p>0.05$).

vitamin 200 mg 투여군에 있어서는 사망율이 46%로 감소되어 vitamin E의 보호효과를 보여주고 있으며, 400 mg 투여군에서도 사망율이 33.3%로서 매우 유의한 감소를 나타내었다. vitamin E 600 mg 투여군의 사망율은 40%로 400 mg 투여군보다 오히려 증가하였으나 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

이 결과에 따르면 vitamin E의 산소중독에 대한 보호효과는 사망율에 있어서는 200 mg/kg이상부터 나타나는 것으로 볼 수 있으며, 최대유효용량은 400 mg/kg내외로 추정되었다.

2) 경련발현을 및 경련발현시간 : 각 실험군에 있어서의 경련발현율은 Table 4에 나타난 바와 같다. HBO대조군에 있어서는 100% 경련발현율을 보였고, vitamin E 100 mg 투여군에서는 86.6%로 14.4% 감

소하였으나 통계적으로 유의한 변화는 아니었다($p>0.05$).

vitamin E 200 mg 투여군에 있어서는 경련발현율이 66.6%로 감소되어 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($p<0.05$), vitamin E 400 mg 투여군에서는 경련발현율이 36.3%로서 가장 큰 폭의 감소를 보였다.

경련발현시간에 있어서는 HBO대조군이 59.3 ± 8.6 분인데 비하여 vitamin E 100 mg 투여군은 62.7 ± 9.8 분, 200 mg 투여군은 74.7 ± 8.6 분, 400 mg 투여군은 85.4 ± 9.5 분으로 연장됨을 볼 수 있었다.

3) 체중대 폐중량비 : 산소중독에 대한 vitamin E의 보호효과를 체중대 폐중량비로 살펴 본 결과는 Table 5에 나타나 있는 바와 같다. HBO대조군의 체중대 폐중량비는 11.34 ± 3.21 인데 반하여 vitamin E 100 mg 투여군은 9.52 ± 1.42 로 그 차이에 통계적 유의성이 없어($p>0.05$) 산소중독에 대한 보호효과를 볼 수 없었으나, vitamin E 200 mg 투여군에 있어서는 8.05 ± 1.25 로 그 차이의 유의성을 찾아 볼 수 있었다($p<0.05$). vitamin E 400 mg 투여군은 6.75 ± 2.42 로서

Table 4. Convulsion rate and time to convulsion

Groups	No. of Rats	Convulsion Rate(%)	D ₁	D ₂	Time(min)to Convulsion	D ₃
Normobaric Control	10	0	—	—	—	—
Hyperbaric Control	10	100	$p<0.01$	—	59.3 ± 8.6	—
Vit. E 100 mg	15	86.8	$p<0.01$	$p>0.05$	62.7 ± 9.8	$p>0.05$
Vit. E 200 mg	15	66.6	$p<0.05$	$p<0.05$	74.7 ± 8.6	$p<0.05$
Vit. E 400 mg	15	36.3	$p<0.01$	$p<0.05$	85.4 ± 9.5	$p<0.01$
Vit. E 600 mg	15	40.0	$p<0.01$	$p<0.05$	82.6 ± 8.7	$p<0.01$

D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Fisher's exact method.

D₂ is the difference between hyperbaric & experimental groups by Fisher's exact method.

D₃ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

Table 5. Lung weight to body weight ratio

Groups	No. of Rats	Lung wt./Body wt.($\times 1,000$)	D ₁	D ₂
Normobaric Control	10	5.86 ± 1.31	—	—
Hyperbaric Control	10	11.34 ± 3.21	$p<0.01$	—
Vit. E 100 mg	10	9.52 ± 1.42	$p<0.05$	$p>0.05$
Vit. E 200 mg	15	8.05 ± 1.25	$p<0.05$	$p<0.05$
Vit. E 400 mg	15	6.75 ± 2.42	$p>0.05$	$p<0.01$
Vit. E 600 mg	15	7.20 ± 2.47	$p>0.05$	$p<0.01$

D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Student's t-test.

D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

HBO대조군과의 차이가 현저하였으며, vitamin E 600 mg 투여군에 있어서는 7.20 ± 2.47 로 전자보다는 약간 높았으나 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$).

4) 체중대 뇌중량비 : 산소중독에 대한 보호효과를 체중대 뇌중량비로 파악하여 보면 Table 6과 같다. HBO대조군에 비해 볼 때 vitamin E 100 mg 투여군 (9.24 ± 1.01)은 산소중독보호효과가 별로 없었고 ($p > 0.05$), vitamin 200 mg 투여군부터 보호효과가 있는 것으로 나타났다 ($p < 0.05$). vitamin E 400 mg 투여군에 있어서는 8.43 ± 1.34 로 HBO대조군과 차가 가장 커서 높은 산소중독보호효과가 있었음을 알 수 있었다. Vitamin E 600 mg 투여군에 있어서는 8.56 ± 1.27 로 vitamin E 400 mg 투여군과 비슷하였다.

5) 병리학적 검색소견 : 뇌에 있어서는 신경세포변성과 신경교증식증을 볼 수 있었는데 양성도를 4점 만점으로 평점한 결과를 보면 HBO대조군이 3.8 ± 0.63 으로 가장 높았고, vitamin E 100 mg 투여군은 2.8 ± 0.45 , vitamin E 200 mg 투여군 2.4 ± 0.37 , vitamin

E 400 mg 투여군 1.5 ± 0.26 , vitamin E 600 mg 투여군 1.7 ± 0.32 로 나타났다. 뇌에 있어 병리학적 소견상 산소중독에 보호효과를 나타낸 것은 vitamin E 200 mg, 400 mg, 600 mg 투여군이었고 vitamin E 100 mg 투여군에서는 통계적으로 유의한 보호효과를 보이지 않았다.

폐에 있어서는 간질성부종, 울혈, 염증성반응, 출혈 등 4가지 소견의 양성소견백분율(%)성적이 HBO대조군 ($70 \pm 8.9\%$)에 비하여 vitamin E 100 mg 투여군에서는 $58.8 \pm 6.8\%$ 로 유의할 차이를 보이지 않았으나, vitamin E 200 mg 이상 투여군들에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (Table 7 참조).

IV. 고 찰

산소중독으로 인하여 나타나는 병변은 각 장기에 걸쳐 다양하게 나타나나, 가장 뚜렷한 것은 뇌와 폐에 대한 병리학적 병변과 그 궁극적 결과인 사망에서 볼

Table 6. Brain weight to body weight ratio

Groups	No. of Rats	Brain wt./Body wt.($\times 1,000$)	D ₁	D ₂
Normobaric Control	10	8.23 ± 0.67	-	-
Hyperbaric Control	10	10.3 ± 1.21	$p < 0.05$	-
Vit. E 100 mg	10	9.24 ± 1.01	$p > 0.05$	$p > 0.05$
Vit. E 200 mg	10	8.82 ± 1.23	$p > 0.05$	$p < 0.05$
Vit. E 400 mg	10	8.43 ± 1.34	$p > 0.05$	$p < 0.05$
Vit. E 600 mg	10	8.56 ± 1.27	$p > 0.05$	$p < 0.05$

D₁ is the difference between normobaric control & experimental groups by Student's t-test.

D₂ is the difference between hyperbaric control & experimental groups by Student's t-test.

Table 7. The pathological findings of the brain & lung in experimental group

Groups	Mean Grade of Neural Cell Degeneration and Gliosis in Brain	Lung (% of revelation)				Total
		Interstitial Edema	Congestion	Inflammation	Hemorrhage	
Normobaric Control	0	0	0	0	0	0
Hyperbaric Control	3.8 ± 0.63	100	80 ± 11.5	60 ± 8.5	40 ± 5.5	70 ± 8.9
Vit. E 100 mg	2.8 ± 0.45 $p > 0.05$	90 ± 12.5	70 ± 8.5	40 ± 5.5	35 ± 4.3	58.8 ± 6.8 $p > 0.05$
Vit. E 200 mg	2.4 ± 0.37 $p < 0.05$	75 ± 9.4	55 ± 4.5	25 ± 2.6	20 ± 2.5	43.7 ± 5.2 $p < 0.05$
Vit. E 400 mg	1.5 ± 0.26 $p < 0.05$	35 ± 4.2	30 ± 3.7	20 ± 2.3	15 ± 1.5	25.0 ± 2.9 $p < 0.01$
Vit. E 600 mg	1.7 ± 0.32 $p < 0.05$	40 ± 4.9	30 ± 3.9	25 ± 2.8	20 ± 1.9	28.8 ± 3.2 $p < 0.01$

수 있어(윤, 1981; Lambertsen, 1965; Greenbaum 등, 1966), 일찌기 Bean과 Johnson(1955), Taylor(1956), Gershman 등(1958), Saiki(1968)는 사망양상을 산소중독에 대한 기본지표로서 사용한 바 있다. 또 경련이 산소중독의 발현증상중 가장 특이하다는 점에서 Currie 등(1969), Sanders 등(1969), Faiman 등(1971)은 경련발현시간을 산소중독의 유발과 확인을 위한 중요한 지표로서 사용하였다. 한편 Hemingway 등(1952)과 Gottlieb 등(1966)은 각 장기의 부종이 산소중독에 있어 중요한 병변의 하나임을 확인하여 체중대 장기중량비를 또 다른 지표로 쓸 것을 제의하였고 Faiman 등(1971)은 병리학적 조건을 평정화하여 산소중독의 정도를 비교하는데 활용하고 있다.

본 실험에 있어 사망율, 경련발현율, 경련발현시간, 체중대 뇌중량비, 체중대 폐중량비, 뇌 및 폐의 병리학적 검색조건을 산소중독의 유발과 그 정도를 확인하는 지표로 사용하였는데 평압대조군과 HBO대조군 간에 충분한 통계적 유의성을 관찰할 수 있어 상술한 일곱가지 변수로 재관성있고 타당한 평가가 가능함을 확인할 수 있었다.

vitamin E 투여가 산소중독에 대하여 보호효과를 발휘함은 HBO대조군에 대한 vitamin E투여군의 제관측조건으로써 확인할 수 있었는데 유효용량은 백서의 경우 200 mg/kg이상으로 생각되며, 보호효과 기전으로는 vitamin E의 antioxidant로서의 작용을 들 수 있다.

산소중독의 원인에 대하여는 그동안 중추신경장애설(Wood, 1969), 내분비계이상설(Lambertsen, 1965) 또는 이산화탄소 축적설(Raffin, 1981) 등 여러 학설이 제창되어 왔으나 최근 들어 oxygen free radical설이 가장 유력시 되고 있다. Gershman 등(1955)은 실험동물이 고압산소환경에 폭로될 때 산화방지기전이 파괴되면서 과다하게 생성된 superoxidé anion, hydrogen peroxide, hydrogen free radical 그리고 lipoperoxide 등이 세포막, sulfhydryl제효소, DNA 및 기타 세포구성성분등에 손상을 주어 산소중독증을 야기시킨다고 주장하였다. Gershman과 같은 해인 1965년에 Kann은 산소중독의 기전으로 산소분자에 의해 일부가 산화된 불포화지방산이 hydroperoxide를 생성하며 이것이 산소중독시 경련을 유발하는 주원인이

라고 주장하고 항산화제(antioxidant)인 vitamin E가 이 반응을 억제함으로써 산소중독을 완화내지 소멸시킬 수 있다는 가설을 제창함과 동시에 동물실험을 통해 산소중독으로 인해 일어나는 용혈현상이 vitamin E투여로 억제되는 것을 확인하였다. 또 Mustafa & Tierney는 vitamin E를 투여함으로써 산화제에 의한 세포막의 손상을 방지할 수 있었다는 보고를 한 바 있다. Hart(1977)는 2.8 ATA, 100% 산소를 이용한 HBO요법중 약 2%에서 경련발작을 동반한 산소중독증이 나타남을 보고하고, vitamin E결핍시 산소중독이 잘 발생하는 사실에 착안하여 HBO요법을 받을 환자에게 100 mg의 vitamin E를 투여함으로써 산소중독의 발생을 감소시키려 하였다.

본 실험결과를 종합하여 보면 100% 5기압산소환경 아래에서 필연적으로 발생되는 산소중독에 있어 vitamin E투여로 사망율이 현저히 저하되었으며 경련 발현율이나 경련발현 시간에서도 vitamin E가 보호제로 작용하였음을 볼 수 있었다. 또 장기부종의 좋은 지표로 쓰이는 체중대 장기중량비 분포에 있어서도 vitamin E가 산소중독에 기인된 부종발생을 억제하는 작용이 있음을 확인할 수 있었다.

병리조직학적 검색조건에 있어서도 HBO폭로군에서 임(1986)은 뇌에서 별다른 병리학적 병변이 없는 것으로 보고 있으나 본 실험에서는 신경세포변성과 신경교중식증이 나타났으며 이 역시 vitamin E투여로 병변발생이 억제되었음이 관찰되었다. 폐의 병리학적 병변은 간질성부종, 울혈, 염증성 반응, 출혈등 광범위한 변화를 보이고 있는데 vitamin E투여군 특히 200 mg/kg이상 투여군에서는 현저히 감소되는 것을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 Ward & Roberts(1984)가 동물실험으로 확인한 바와 같이 vitamin E가 폐의 표면활성제를 보호함으로써 산소중독으로 오는 폐병변을 억제할 수 있다는 주장과 부합된다.

현재 전세계적으로 고압산소요법이 성행되고 가고 있는 상황(윤, 1984; Halliwell & Gutteridge, 1985; Brummelkamp et al, 1961; Cameron et al, 1965; Churchill-Davison, 1964; Illingworth, 1965)에서 산소중독의 보호제에 관한 연구는 현실적으로 중요한 과제로서 다각적인 접근이 바람직하며 vitamin E의 적정 투여용량과 투여방법이 임상실험을 통하여 시도되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

고압산소환경에서 발생할 수 있는 산소중독에 대한 vitamin E의 보호효과를 관찰하고자 Sprague-Dawley계 백서 80마리를 대상으로 5 ATA, 100% 산소에서 120분간 폭로시켜 제반 산소중독증상을 관찰하고 이러한 중독증상에 대하여 vitamin E의 보호제로서의 효과를 비교 검토하여 다음과 같은 소견을 얻었다.

1) 산소중독증의 지표로서 사망율, 경련발현율, 경련발현시간, 체중대 뇌중량비, 체중대 폐중량비, 뇌 및 폐의 병리조직학적 검색소견이 산소중독의 재관적이고 정량적인 평가에 있어 효과적임이 확인되었다.

2) vitamin E는 중추신경계 및 호흡기계 산소중독증에 대하여 좋은 보호효과를 보였으며 유효용량은 200 mg/kg이상, 최대유효용량은 400 mg/kg부근임이 관찰되었다.

3) vitamin E의 보호효과는 oxygen free radical에 의한 산소중독증에 대한 antioxidant로서 생각되며, 향후 투여량 및 투여방법의 적정화에 따라 임상적용이 가능할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 윤덕로 · 고압산소요법, 신의학총서 2, 1981
윤덕로, 고압산소요법, 인간과학 제8권 제6호, 1984
임현술, 산소중독에 대한 Glutathione과 Chloropromazine의 보호효과에 관한 실험적 연구, 박사학위논문, 서울대학교 대학원 1986
Bean JW and Johnson PC. *Epinephrine and neurogenic factors in the pulmonary edema and CNS reactions induced by oxygen at high pressure. Am J Physiol* 1955; 180:438-444
Bronstein & Stronik. *Oxygen poisoning at high pressure. Bumed News Lett Wash* 1943; 1:6
Brummelkamp WH, et al. *Treatment of anaerobic infection(Clostridial Myositis) by drenching the tissue with oxygen under high atmospheric pressure. Surgery* 1961; 49:269
Cameron AJV, et al. *A Controlled clinical trial of hyperbaric oxygen in the treatment of acute myocardial infarction. Hyperbaric oxygenation, edited by Ledingham, I McA ES Livingston Ltd., 1965*
Churchhill-Davison I. *The use and effects of high pressure oxygen in radiotherapy. Clinical application of hyperbaric oxygen, edited by Boerma, I. Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 1964*
Currie WD, Gelein RM, Sanders AP. *Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism. V. Comparison of protective agents at 5 atmospheres 100% oxygen. Proc Soc Exp Bio Med* 1969; 132:660-662
Faiman MD, Mehl RG, Oehme FW. *Protection with disulfiram from central and pulmonary oxygen toxicity. Biochemical Phar* 1971; 20:3059-3069
Gerschman R, Gilbert DL, Gaccamise D. *Effects of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tension. Am J Physiol* 1958; 192:563
Gerschman R, Golbert DL, Nye SW, Fenn WO. *Role of anti-oxidants and of glutathione in oxygen poisoning. Fed Proc* 1955; 14:56
Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Price WE, Fenn WO. *Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning. Proc Soc Exp Biol Med* 1955; 88:617-621
Gottlieb SF, Cymerman A. *The independent effects of restraint and ammonium salts of susceptibility of mice to oxygen toxicity. Hyperbaric Medicine, National Academy of Science, National Research Council, Washington, D.C., 1966; pp. 97-102*
Greenbaum LJ, Hoff EC. *A bibliographical source book of compressed air, diving and submarine medicine, Vol. III, Office of Naval Research and Bureau of Medicine and Surgery Department of the Navy. Washington, D.C., 1966*
Halliwell B, Gutteridge MC. *Free radicals in biology and medicine, edited by Clarendon Press. Oxford* 1985
Hart GB. *The incidence of central nervous system oxygen toxicity in a clinical setting. Proc 6th Int Cong on Hyperbaric Medicine* 1977
Hemingway A, Williams WL. *Pulmonary edema on oxygen poisoning. Proc Soc Exp Bio NY(1952); 80: 331-334*
Illingworth C. *Arterial insufficiency and hyperbaric oxygenation. Ann NY Acad Sci* 1965; 117:671
Kann HE Jr. *Oxygen toxicity & vitamin E Aerospace Medicine Sept. 1964*
Lambertsen CJ. *Effects of oxygen at high partial Pressure, handbook of physiology (vol. II, Respiration). American Physiological Society*

Washington D.C., 1965; 1027-1046

- Lambertsen CJ. *Oxygen toxicity, Fundamentals of Hyperbaric Medicine*. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, D. C., 1965; pp. 21-32
- Lorrain Smith. *The pathological effects of breathing oxygen at a high tension*. *Brit Med J* 1898; 2:610
- Mustafa & Tierney DF. *Biochemical & metabolic changes in the lung with oxygen, ozone & nitrogen dioxide toxicity*. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118. 1061-1090
- Preistley J. *The discovery of oxygen (1775)*. *Alembic Club, Reprint, No. 7., The Univ of Chicago Press* 1935
- Raffin TA. *Oxygen toxicity: Etiology*. *Int Anesthesiology Clin* 1981; 19(3):169-177
- Robert LF, et al. *Clinical hyperbaric oxygen toxicity*. *The New England J of Med* 1965; pp. 273-414
- Saiki H. *Physiological influences of high oxygen respiration in closed environmental systems*. XIXth. *International symposium*. 1968
- Sanders AP, Currie WD, Woodhall B. *Protection of brain metabolism with glutathion glutamate gamaaminobutyrate and siccomato* *Proc Soc Exp Bio Med* 1969; 130:1021
- Taylor DW. *The effects of vitamin E and methylene blue on the manifestation of oxygen poisoning in the rat*. *The new England J Physiol* 1956; 131:200-206
- Ward JA, Roberts RJ. *Vitamin E inhibition of the effects of hyperoxia on the pulmonary surfactant system of the newborn rabbit*. *Pediatr* 1984; 18(4): 392-334
- Wood JD. *Oxygen toxicity, The physiology and medicine of diving and compressed air work, the Williams and Wilkins Company pp. 113-143, Baltimore, 1969*
-