

## 백서 주령에 따른 carboxyhemoglobin의 해리양상에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실  
김선민 · 김 현 · 조수현

=Abstract=

### Carboxyhemoglobin Dissociation Pattern by Age in the Rat

Sun Min Kim, Heon Kim, Soo-Hun Cho

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

One, two, six and ten week old Sprague-Dawley rats were exposed to carbon monoxide at 3,700 ppm for 30 minutes, and carboxyhemoglobin was measured immediately, 5, 30, 60, 90, 120 minutes after the exposure. In each time after the exposure, the means of the carboxyhemoglobin levels were compared among the week age groups. The regression analysis was done using the natural logarithm of the carboxyhemoglobin concentration as a dependent variable and the time after the exposure as an independent variable. From the regression equation, the half lives of the carboxyhemoglobin were calculated.

The one week old rats showed significantly higher carboxyhemoglobin level than other week age rats in the entire time after the exposure. The corrected carboxyhemoglobin concentration calculated by subtracting the normal carboxyhemoglobin level from the measured carboxyhemoglobin at each age group, showed no uniform differences.

**Key words:** carbon monoxide, carboxyhemoglobin, week age.

### I. 서 론

일산화탄소(carbon monoxide, 이하 CO로 표기함) 중독이 일어날 경우 이를 확인할 수 있는 방법은 다른 환경독성 물질에서와 같이 폭로환경의 CO를 측정하는 방법과 생체내의 CO를 측정하는 방법(생물학적 모니터링)으로 대별되는데, 그중에서도 분광광도계법을 이용한 혈액내 carboxy-

hemoglobin (이하 HbCO로 표기함) 측정법이 가장 널리 이용되고 있다. 특히 최근에는 자동화된 분광광도계인 CO-oximeter 를 이용하면 별다른 전처리를 하지 않고도 HbCO, oxyhemoglobin, reduced hemoglobin, methemoglobin, total hemoglobin 등이 동시에 측정되며, 민감도와 특이도가 우수한 것으로 평가되고 있다(Hofreuter et al., 1962; Malenfant et al., 1968; Ott & Mage, 1978; Venkatram et al., 1978).

한편, 1950년대 이후 우리나라의 가정용 난방연료의 주종을 이루고 있던 무연탄은 최근 가스와 석유를 이용한 난방의 비율이 증가함에 따라 상대적으로 그 중요성이 감소하고 있으나, 전체 가옥중 71%는 아직도 난방을 무연탄에 의존하고 있고, 특히 도시 중하류계층에서 반복적인 CO 중독에 의한 피해가 사회적인 문제로 남아 있음에도 불구하고 그 관심도는 과거에 비해 급격히 떨어지고 있는 실정이다. 또한 CO 중독의 신경학적 피해가 치명적임을 감안할 때, 영유아기의 CO 중독의 특성을 밝히고 성인과 비교함은 영유아의 치료 및 예방대책의 정립에 시급한 일이라 할 수 있다. 특히 신생아기에는 그 임상양상 및 생존율에 있어 성인과는 큰 차이를 보이는 것으로 알려져 있으며, 쥐를 이용한 실험적 연구에서도 생후 10일 된 백서에서는 같은 농도의 CO에 폭로되더라도 성숙백서에 비하여 생존시간이 길다는 사실이 보고된 바 있다(강대회, 1990). 그렇다면 CO 중독의 정도를 표시할 수 있는 HbCO는 생성 및 해리에 있어 신생아기와 성인이 어떠한 차이를 보일 것인가하는 문제, 즉 HbCO의 해리양상의 차이가 CO 중독에 대한 임상양상의 차이를 가져온다고 볼 수 있는가? 라는 의문이 제기될 수 있을 것이다.

그러나 신생아기 CO 중독시 HbCO의 변화양상에 관한 연구보고는 쉽게 찾아볼 수 없고, 다만 이와 유사한 상황으로서 임신중 흡연 등에 의한 만성 CO 폭로가 일어날 경우 모체혈액보다 태아혈액에서 HbCO농도가 더 높으며(Young & Pugh, 1963), 실험적으로는 임신한 양(羊)에 CO중독을 유발하였을 때 태자의 혈중 HbCO 농도가 모체의 혈중농도에 비하여 10~15% 정도 높은 것으로 보고된 바 있다

(Longo & Hill, 1977 ; Jain, 1990). 또 CO중독된 백서 태자의 성장도 유의하게 저하되었다는 보고도 있다(조수현 외, 1988). 이러한 현상은 출생 직후의 신생백서에서도 어느정도 지속될 것으로 추측되나, 현재로서 신생아기 CO중독의 임상상이나 혈액상에 관하여 구체적인 보고가 없다. 더구나 급성폭로가 끝난 후 HbCO의 해리양상이 성숙백서와 어떠한 차이를 보이며, 임상상과는 어떤 관련을 갖고 있는지에 대해서는 이렇다 할 연구가 없었다.

이에 저자는 CO에 대한 감수성이 인간과 비교적 비슷한 동물인 백서(Oser, 1981)에서 급성 CO중독시 HbCO가 생성되어 해리되는 양상이 주령에 따라서 어떻게 다른가를 살펴보기 위하여 다음과 같은 연구를 수행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

CO에 대하여 인간과 비슷한 중독 감수성을 보이는 것으로 알려진(WHO, 1979) Sprague-Dawley 계 백서중 주령 1주, 2주, 6주, 10주의 웅성 백서를 실험대상으로 하였다. 예비실험을 통하여 10주 이후의 백서는 그 주령에 따라 해리양상이 크게 변화하지 않음을 알 수 있어 주령 10주를 성숙된 것으로 간주하였다.

### 2. 실험설계(그림 1)

연구대상이 되는 백서를 다음과 같이 4군으로 분류하였고 군당 표본수는 30마리로 하였다.

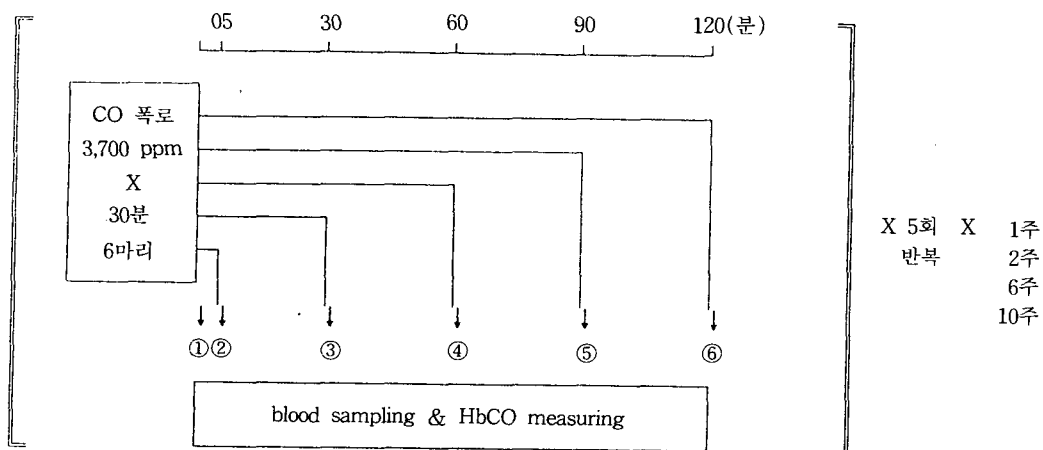


Fig. 1. Scheme of the experiment design.

- 제 1 주군 : 생후 1주(6마리×5회 반복)
- 제 2 주군 : 생후 2주(6마리×5회 반복)
- 제 6 주군 : 생후 6주(6마리×5회 반복)
- 제 10 주군 : 생후 10주(6마리×5회 반복)

동일 주령의 백서 6마리를 CO에 폭로하고 폭로 종료후 즉시, 5분, 30분, 60분, 90분, 120분에 각 1마리씩 심장 천자 채혈하여 HbCO를 측정하였으며, 동일 주령에 대하여 같은 실험을 5회 반복하여 실험하였다. 또 관측치가 실제로 정상적으로 체내에 존재하는 HbCO값으로부터 떨어진 정도를 추정하기 위하여 각 주령별로 정상 대조군의 혈액을 취하여 HbCO 농도를 측정하였다. 폭로 종료후 채혈까지의 경과시간은 예비실험을 통하여 CO에 폭로된 백서는 대기중에 방치하면 2시간 경과후의 HbCO는 CO폭로전 상태의 값으로 떨어지는 것을 관찰한 후 결정하였다.

### 3. CO 폭로 방법

급성 CO중독을 유발하기 위하여 실험용으로 고안된 내경 21cm, 길이 62cm의 원통형 아르릴 chamber에서 3,700ppm의 CO에 30분동안 폭로하였다. 예비실험을 통하여 3,700 ppm의 CO에 30분간 폭로시킬 경우 15~18분에 평형을 이루는 농도의 HbCO에 도달하면서 생존하고 있으나 그 이상의 폭로시에는 사망률이 급증함을 발견하였다. 이때 사용된 CO는 한국표준연구소에서 제작된 것이고, 폭로장치 내의 CO농도는 적외선 CO분석기(Anard, AR 400)를 사용하여 연속적으로 측정, 확인하였다. 또한 흡기중 산소부족에 의한 영향을 배제하기 위하여 공기를 7L/min 이상 함께 유입하였다.

### 4. 사망률 관찰

CO폭로 종료후 호흡이 정지된 개체의 수를 확인하여 각 주령에서의 사망률을 구하였다.

### 5. HbCO 포화도 측정

CO폭로된 각조의 백서를 폭로 종료후 각 경과시간별로 경추탈골(cervical dislocation)하여 즉시 채혈한 후 heparin을 첨가한 후 IL-482 CO-oximeter (Instrumentation Laboratories)로 HbCO를 측정하였다.

### 6. 자료의 분석

1) 폭로후 즉시 5분, 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 주령에 따라 HbCO 값에 차이가 있는지 보기 위하여 Kruskal-

Wallis법으로 분산분석을 시행하고, 어느 주령군사이에서 차이가 있는지 보기 위하여 Wilcoxon rank sum test를 시행하였다(SAS, 1991).

2) 체내에 형성된 혈중 HbCO의 해리속도가 혈중 HbCO 농도에 의존하는 First-order kinetics를 따르는가를 관찰하기 위하여 각 시간대에 측정된 HbCO의 값에 자연대수를 취하여 상관분석을 시행하여 폭로후 경과시간과의 직선성 여부를 판단하였다. 자연대수로 변환한 후 직선의 적합도가 양호함을 관찰한 후 해리속도를 각 주령별로 비교하기 위하여 HbCO농도의 자연대수를 종속변수로 하고 폭로후 채혈까지 경과한 시간(분)을 독립변수로 하여 회귀분석을 시행하여 일차 선형 회귀직선식을 구하였으며, 백서의 주령에 따라 HbCO해리 속도에 차이가 나는지 보기 위하여 회귀직선식에서 독립변수의 기울기( $\beta$ )의 95% 신뢰구간을 구하여 이를 비교하였다.

또 직선식의 기울기로부터 다음과 같은 식을 적용하여 속도상수(rate constant of the elimination :  $k_e$ )와 반감기(biological half-life ;  $t_{1/2}$ )를 구하였다.

$$k_e = -\beta,$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e},$$

where  $\beta$  is slope of regression equation

3) 관측치로부터 해당 주령의 비폭로군으로부터 얻어진 HbCO값을 뺀 후 1)에서와 같은 방법으로 분산분석 및 Wilcoxon rank sum test를 시행하였다.

## III. 연구성적

1) CO 농도 3,700ppm으로 30분간 폭로한 후 경과시간에 따른 HbCO 농도는 표 1, 그림 2와 같았다. 폭로 종료후 경과된 시간별로 주령에 따른 HbCO의 차이를 보기 위하여 Kruskal Wallis법으로 분산분석 한 결과 같은 시간대에서도 주령군간에 유의한 차이가 발견되었다. 폭로직후의 HbCO 농도는 1주군이 다른 주령군보다 유의하게 높았으며, 2, 6, 10주군간에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 폭로후 5분과 90분에도 마찬가지로 1주군에서 다른 주령군보다 유의하게 높았으며 2, 6, 10주군 간에는 차이를 보이지 않았다. 폭로후 30분, 60분에는 1주군이 다른 주령군보다 유의하게 높은 HbCO 농도를 보였고 2주군은 6주, 10주군에 비해 낮은 HbCO농도를 보였다.

2) 각 군에서 얻어진 HbCO에 자연대수를 취하여 폭로중

Table 1. Mean carboxyhemoglobin(HbCo) concentration in rats exposed to CO by age and time after exposure

Week age	Time after exposure(minute)					
	0	5	30	60	90	120
1	(5) 82.44±6.48 A*	(5) 86.62±4.05 A	(5) 38.14±3.36 A	(5) 26.52±1.53 A	(5) 18.40±1.64 A	(5) 14.80±2.59 A
2	(5) 65.24±4.10 B	(5) 47.18±3.57 B	(5) 20.76±3.53 B	(5) 10.44±2.07 B	(5) 8.58±5.11 B	(3) 2.73±0.17 B
6	(5) 71.58±4.24 B	(5) 59.80±5.85 B	(5) 26.82±2.29 C	(5) 15.74±2.35 C	(5) 11.48±0.77 B	(1) 13.40
10	(5) 68.70±2.72 B	(5) 52.44±4.24 B	(5) 27.00±8.96 C	(5) 18.32±3.35 A	(5) 12.20±2.05 A	(5) 6.77±1.07 B

\* In the same time after the exposure, the same letter shows no significant difference.

# Sample size in each age group

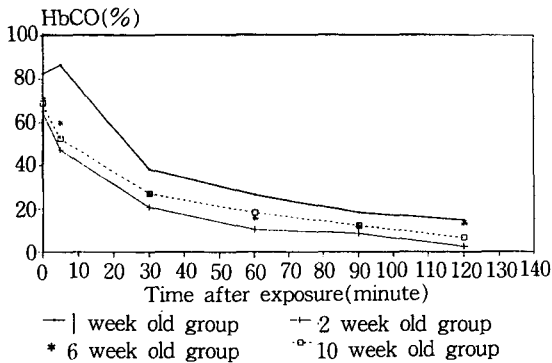


Figure 2. Carboxyhemoglobin(HbCO) concentration by age

료로부터 경과된 시간에 대하여 회귀분석한 결과, 폭로후 경과시간에 따라 HbCO값은 전주령군에서 유의하게 변화하였으며( $\beta \neq 0$ ) 상관계수(R)는 1주군에서는 0.9361, 2주군에서는 0.8733, 6주군에서는 0.8868, 그리고 10주군에서는 0.9173이었다. 각 군에서 얻어진 회귀직선식을  $Y = \alpha + \beta X$ 로 표시했을 때  $\alpha$ 와  $\beta$ 값 및  $\beta$ 의 95% 신뢰구간은 표 2에서 보는 바와 같다. 여기에서 회귀계수는 다른 주령군에 비해 1주군에서 유의한 차이를 보여 주었다. 각 군의 회귀직선식의 기울기를 이용하여 구한 속도상수와 반감기는 표 3에서 보는 바와 같다.

3) 각 주령군에서 측정된 정상 HbCO 농도는 표 4와 같아 각 주령군사이에서는 모두 유의한 차이를 보여 주었다.

Table 2. The regression equation of the carboxyhemoglobin(HbCO) dissociation curve.  
log  $Y = \alpha + \beta X$ \*

week age	n	$\alpha$	$\beta$	(confidence interval)	R
1	29	4.253	-0.01447	(-0.01589, -0.01304) A#	0.9361
2	30	3.970	-0.02489	(-0.02846, -0.02131) B	0.8733
6	26	4.080	-0.01853	(-0.02117, -0.01588) C	0.8868
10	30	4.117	-0.01893	(-0.02103, -0.01785) C	0.9173

\* Y is HbCO concentration(%)

X is time after the exposure(minute)

# The groups with the same letter showed no significant difference by the test for regression coefficient

Table 3. The rate constant( $k_e$ ) and the biological half-life( $t_{1/2}$ ) of carboxyhemoglobin

Week age	$K_e$	$t_{1/2}$ (minute)
1	0.01447	47.89
2	0.02489	27.84
6	0.01853	37.39
10	0.01893	36.61

Table 4. The normal carboxyhemoglobin concentration by week age

week age	carboxyhemoglobin		
	n	mean	S.D.
1	30	5.4	± 0.72
2	30	3.5	± 0.21
6	30	1.3	± 0.21
10	30	0.5	± 0.38

\* Each group showed significant differences.

Table 5. Corrected carboxyhemoglobin(HbCO) concentration of rats by age and time after exposure

Week age	Time after exposure(minute)					
	0	5	30	60	90	120
1	(5) # 77.04±3.24 A*	(5) 63.22±2.02 A	(5) 32.74±1.72 A	(5) 21.12±0.76 A	(5) 13.00±0.81 A	(4) 9.40±1.49 A
2	(5) 61.74±2.05 B	(5) 43.68±1.79 B	(5) 17.26±1.76 B	(5) 6.94±1.03 B	(5) 5.08±2.56 A	(3) -0.77±0.12 A
6	(5) 70.28±2.12 AC	(5) 58.50±2.93 AC	(5) 25.52±1.15 C	(5) 14.44±1.18 C	(5) 10.18±0.38 B	(1) 12.10
10	(5) 68.20±1.36 C	(5) 51.94±2.12 C	(5) 26.50±1.89 BC	(5) 11.70±1.02 AC	(5) 11.70±1.02 AB	(5) 6.27±0.75 A

\* In the same time after the exposure, the group with the same letter shows no significant difference.

# Sample size in each age group

4) 폭로후 각 경과시간에 관측된 HbCO로부터 각 주령군의 정상 HbCO값을 빼서 보정한 HbCO값들은 표 5와 같다. 1주군과 2주군사이에는 폭로후 60분까지는 차이를 보였고, 2주군과 6주군사이에서도 90분까지 차이를 보였으나, 1주군과 6주군 사이에는 30분에서 90분사이에만 차이를 보였다. 6주군과 10주군사이에는 폭로후 120분까지 유의한 차이를 보이지 않았다.

#### IV. 고 찰

주령에 따른 HbCO의 해리양상을 살펴본 이 실험에서, CO폭로 직후의 HbCO농도는 주령 1주 백서의 HbCO가 10주의 백서에 비하여 유의하게 높았으며, 일단 생성된 HbCO의 해리속도도 1주군에서 유의하게 늦음이 관찰되었다. 그러나, CO에 폭로되지 않은 정상 백서에서 각 주령에서의 HbCO값을 측정할 결과, HbCO값이 주령에 따라 차이를 보였으며, 개개의 측정치에서 정상 대조군으로부터 얻어진 HbCO값을 빼서 보정한 후에는 보정하기 전에 보였던 차이를 나타내지 않았다. 이러한 사실로 보아 신생백서에서는 다른 주령군에 비하여 같은 농도의 CO에 폭로되더라도 높은 농도의 HbCO를 생성하며 해리속도도 늦어지는데, 그 이유는 CO폭로의 영향을 다른 주령군에 비하여 많이 받는 것이라기보다는 원래 정상적으로 존재하는 (혹은 측정되는) HbCO의 농도 자체가 높은 사실에 기인되는 것으로 생각된다.

그러나 이러한 사실은 신생백서의 CO중독의 임상증상이나 생존시간에 대한 앞서의 연구들과는 상치되는 결과로서, 강 등(1990)의 보고에 의하면, 신생백서에 급성 CO중독을 유발한 실험에서 생후 10일된 신생백서에서는 다른 주령군에 비하여 같은 조건에 폭로되더라도 생존시간이 유의하게 길다는 것을 보여주었고, Koos 등(1988)은 양의 태자를 통한 실험에서 성숙개체에 비하여 태자에서는 호흡을 멈추

게 하는 데 필요한 HbCO의 농도가 높은 것을 보고하였다.

이 연구는 관측결과가 하나의 개체에서 얻어진 것이 아니라 문제점을 안고 있다. 즉, 비교가 된 여러 관측치들은 시간에 따른 결과만을 반영한다기 보다는 시간에 따른 차이와 아울러 개체차에 기인되는 부분이 함께 작용한 결과로 생각된다. 바람직하게는 좀 더 큰 동물을 사용하여 시간에 따라 계속 채혈하여 개체차를 최소한으로 하였음이 옳을 것이다. 그러나 앞서의 연구들에서 밝혀진 바에 의하면 CO중독후 농도에 따른 혈액상이나 임상상은 백서가 사람에게서와 가장 유사한 것으로 나타났으며(WHO, 1979; Oser, 1981), 실험용 폭로장치의 크기가 토끼보다 큰 동물을 사용하기에는 부적합한 이유로 실험동물은 백서로 정하였다. 이 때의 실험 결과 해석상의 문제를 보완하기 위하여 표본수를 크게 하였다.

이 실험에서 문제가 되었던 HbCO의 해리곡선식을 유도하기 전에 일반적으로 독성물질의 체외배출의 model을 살펴보면 크게 first-order elimination과 zero-order elimination의 두 방식으로 나뉘어진다(Pratt & Taylor, 1990). 전자는 단위시간당 체내에 존재하는 독성물질(혹은 약물)의 일정분획(fraction)만큼이 배출된다는 가설로서 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$X = X_0 e^{-kt}$$

후자는, 일정분획만큼이 배출된다는 first-order elimination과는 달리 단위시간당 일정량(amount)의 독성물질이 배출된다는 가설이다. 급성 CO중독에 의해 형성된 HbCO의 해리양상을 관찰한 이 실험에서는, CO의 주된 배출이 폐를 통하여 이루어진다는 것을 감안할 때 first-order kinetics를 적용하는 것이 이론적으로 타당하다고 생각되었다. 이러한 사실은 실험적으로도 뒷받침되어서 실험에서 얻어진 HbCO의 자연대수값을 종축으로 폭로후 경과시간을 횡축으로 하여 그래프로 도시한 결과, 결과부분에서 보여지듯이

전 연령군에서 0.8733에서 0.9361 사이의 상관계수를 가지는 직선으로 그려질 수 있었다. 또 일반적인 독성물질의 배출에서 고려하여야 할 사항은 체내 분배(distribution)로서 독성물질이 체내에 투입된 직후 체내에 분배되면서 혈중농도는 급격히 떨어지는 단계(phase)를 거친 후 위에서 언급된 kinetics에 맞게 적용되는 것이 일반적이다. 그러나 독성물질인 CO를 투여함에 있어 충분한 양에 노출시키어 포화(saturation)시킨 후 투여를 중지하였기 때문에 체내 분배의 단계를 체혈시각 이전에 이미 거쳤을 것이라는 예측과 아울러 이 실험에서 관찰된 해리곡선은 두 단계로 나누지 않고도 상관성이 높았다는 사실에 근거하여 분배 단계는 고려의 대상으로 하지 않고, first-order kinetics만을 분석방법으로 삼았다.

CO의 중독기전을 살펴보면 다음과 같은 이중작용(dual action)으로 설명된다. 그 첫째는 산소운반 장애작용으로서, CO가스가 폐를 통하여 혈액내에 흡수되면 적혈구내 혈색소와 결합을 하여 HbCO를 형성하는 데 CO와 혈색소의 친화력은 산소와 혈색소의 친화력의 210배나 된다.

$$\frac{[\text{HbCO}][\text{O}_2]}{[\text{HbO}_2][\text{CO}]} = K, \quad K=210$$

이로 인하여 산소와 결합한 혈색소의 양이 감소하고 조직 세포로 가는 산소의 절대량이 감소하게 되어 조직은 저산소증에 빠지게 된다. 이중작용의 두번째 기전은 산소 이용 장애인데, HbCO의 농도가 높아지면 산소와 CO가 함께 결합된 혈색소의 양도 많아지는 데 이때 CO는 함께 결합된 산소의 해리도를 낮추어 같은 HbO<sub>2</sub> 농도하에서도 조직에서 HbO<sub>2</sub>가 헤모글로빈과 산소로 해리되는 것을 방해하고 따라서 산소 이용에 장애를 초래시킨다. CO가 혈색소에 결합하면, 산소가 결합했을 때에 산소원자가 heme분자에 직각을 형성하는 것과는 다르게 각을 이루는 데(Tikusis et al., 1988) 이러한 분자구조가 혈색소의 산소친화도를 변화시키어와 같은 산소해리 장애가 일어나는 것으로 생각되고 있다. 그외에도 세포의 산소 이용에 중요한 역할을 담당하는 Cytochrome oxidase A<sub>3</sub>를 억제하여 조직산화물을 방해하는 것이 실험적으로 증명된 바 있으며(Jain, 1950), 이에 의해 간의 산화환원상태(redox state)가 변화하는 것이 실험을 통해 밝혀졌다(Hattori et al., 1986).

이렇듯, CO에 의한 중독은 HbCO형성을 통해 hemoglobin의 산소운반 및 해리를 방해하여 조직의 저산소증을 보이는 것이 그 주요 기전이다. 따라서 중독정도나 임상적

예후를 판단하는 데 있어 HbCO를 측정하는 것이 가장 일반적인 방법으로 여겨지고 있다. HbCO는 CO폭로의 절대량, 즉 CO농도와 폭로시간의 적(積)과 가장 상관성이 좋아 Forbes는 흡기중 CO농도와 폭로시간 그리고 검사자의 운동량 등을 이용하여 HbCO를 산출하는 공식을 유도한 바 있으며(김인달과 윤덕로, 1969), Chung(1988)은 공기중 CO농도와 폭로시간과 HbCO 사이의 관계식을 산출한 바 있다. HbCO는 조직수준에서의 CO농도를 직접적으로 반영하지는 못해도 치료 및 예후를 판정하는 데 있어 가장 중요한 인자로 여겨지고 있다(Dolan, 1985).

CO 중독의 임상상은 중독기전에서 예측되듯이 조직의 저산소증에 의한 것들이 주로 나타난다. 그 중 급성 CO 중독에 의한 증상들은, 신체중 저산소증에 취약한 장기, 즉 중추신경계와 심장, 신장 및 폐 등의 이상에 의한 것들로서 두통, 무력감, 현기, 구토, 의식상실 등의 중추신경계 이상 증상이 대부분이다(김인달과 윤덕로, 1969). 이외에도 피부의 수포(blister)나 (Myers et al., 1985) myoglobin의 갑작스런 배출로 인한 급성신부전이 이차적으로 합병될 수 있다. 소아에서의 CO중독의 임상상은 성인과는 약간의 차이를 보여 현기증(syncope)과 기면(lethargy) 등의 증상이 나타나는 빈도가 성인에 비하여 현저히 높은 것으로 보고되었다(Crocker & Walker, 1985). CO중독은 또한 심각한 신경학적 후유증을 남기며(Ginsberg, 1985; Dolan, 1985), 따라서 중추신경계의 발달이 완성되지 않은 신생아나 영아에서 CO중독이 일어날 경우 그 폐해가 더욱 클 것으로 예측된다.

CO폭로 직후 HbCO 농도가 주령 1주 백서가 성숙백서에 비하여 유의하게 높았으며, 일당 생성된 HbCO의 해리속도도 1주군에서는 유의하게 낮았다는 본 연구의 결과를 해석할 때, 왜 1주군에서 HbCO의 농도가 높으며 해리속도도 느린가? 하는 의문이 생긴다. 이에 대하여는 여러 가지 해석이 가능한데 우선 fetal hemoglobin(이하 Hb F)이 어떤 작용을 하였으리라 하는 것을 가정할 수 있다. Hb F이 혈액내에 다량 함유되어 있을 경우, CO-oximeter로 여러 분획의 혈색소를 단번에 분석할 때 HbCO이 높게 측정된다는 보고가 된 바 있다(Cornelissen, 1983). 이때 높게 측정되는 원인으로는 측정상의 간섭에 의한 효과와, Hb F이 많아 적혈구막이 깨지기 쉬우므로 용혈이 잘 일어나서 생리적으로 HbCO의 농도가 높아지는 것을 생각할 수 있다. 또 Hb F이 CO에 대한 친화력이 높아 급성 CO 중독에 의한 혈액상의 효과에 민감하다는 가능성도 배제할

수 없다.

Hb F과 HbCO의 관계에 대하여는 많은 연구가 진행되어, 임신부에게 CO폭로가 일어날 경우 태아에서 발견되는 HbCO 농도는 모체에 비하여 더 높게 나타나는 것으로 보고되었다(Young & Pugh, 1963). 그러나, Haddon 등(1961)은 흡연에 의해 임신부 체내 HbCO가 높아지는 경우 제대 혈액에서 채혈한 신생아 혈액내 HbCO농도는 모체에 비해 낮음을 보고 하였고, Engel 등(1969)의 실험에 의하면 인간의 태반혈액(placental blood)은 성인에 비하여 CO에 대한 친화력이 낮은 것으로 보고되었다(허정 외, 1980). 이렇듯 재태기간과 신생아기의 CO 중독에 의한 혈액상에 대한 여러 연구가 서로 다른 결과를 보이면서도 각각의 현상에 대해 이렇다할 해석을 보이지 못하였다. 혈중 CO tension에 따른 in-vitro에서의 HbCO의 saturation 정도를 관찰하여, Engel 등(1969)은 성인혈액에 비하여 태아 혈액에서 친화도가 작음을 보고하였으나 박병주 등(1982)은 그와는 반대의 결과를 보고하였다. 이렇게 태아혈액의 CO 친화도가 실험 또는 연구자에 따라 차이가 나는 것은 아마도 pH에 의한 영향이 아닌가 생각된다. 혈액소에 CO가 결합함에 있어 pH가 낮으면 pH가 중성일 때에 비하여 훨씬 빠른 속도로 결합한다는 사실이 밝혀졌고(Coletta et al., 1988), Young 등(1963)은 재태중에는 CO와 혈액소 간의 친화도가 umbilical blood의 pH와 산소장력에 따라 차이가 날 것이라고 보고한 바 있다.

또 CO의 해리속도에 있어서도 Hb F은 성인 혈액소와 차이를 보여, 허정 등(1980)은 inosine, pyruvate, inorganic phosphate를 처리하여 2, 3 DPG가 높아진 혈액에서 HbCO의 해리속도는 빨라지며, 이러한 2, 3 DPG가 해리에 미치는 영향이 태아 혈액에서는 감소한다고 보고하였으며, Samaja 등(1987)은  $\alpha$  chain에 비해  $\beta$  chain이 CO를 더 빨리 해리한다고 보고하였다. 이렇듯 Hb F은 CO와의 결합 및 해리에 있어서 성인 혈액소와 차이가 나는 것으로 짐작할 수 있으나 분자수준에서의 fetal HbCO에 관한 연구는 아직 결론을 내리기에는 명확하지 못한 부분이 많다.

본 연구에서는 주령 1주군에서 HbCO농도가 폭로직후 뿐 아니라 120분까지 계속 높았으며 그 해리속도 또한 늦어졌다는 결과로 미루어, 이를 Hb F와만 연결지어 생각한다면 측정상의 간섭문제와 더불어 Hb F와 CO의 결합력도 차이가 있음을 유추하게 하였으나, 현단계에서 이렇다 할 해석을 내리기는 성급한 것으로 보인다.

Hb F와 CO의 관계에 대한 해답을 얻기 위하여는 개개

시료의 fetal hemoglobin치를 측정하고, 또 Hb F의 분자수준에서의 CO와의 친화도를 살펴보아야 할 것이다. 그러나 이 연구에서는 그러한 접근방법이 현실적으로 불가능하였다. 측정에 사용된 기종의 CO-oximeter는 Hb F 수치를 알 경우 이를 보정한 HbCO값을 제시하여 주지만 이는 사람의 혈액에 국한된 것이어서 각 혈액소의 흡광대(absorption band)가 사람과 다른 백서에 그대로 적용할 수 없었다. 여기에 하나의 가능한 현실적 해결책으로서 정상 비록로군의 HbCO값을 주령별로 측정하여 이 값으로 각 관측치를 보정하여 새로 얻어진 값들을 비교하였다. 그 결과 원래의 관측치들과는 달리 주령별로 일관된 차이는 보여주지 않았다. 즉, 처음에 제시되었던 차이는 정상적으로 측정되는 HbCO값 자체의 각 주령군사이의 차이에 기인한 것이었으며 급성 CO폭로에 기인된 것은 아닌 것으로 보인다.

또, 신생백서에서 HbCO가 높은 것을 Hb F이 아닌 요인으로 생각한다면 일반적인 흡입 독성학적인 접근방법에서와 같이 주령에 따른 폐기능의 차이로서 생각해 볼 수 있다. 여기에도 폐확산능이나 폐활량, 호흡수, 운동량 등이 복합적으로 작용할 수 있을 것이다. CO의 폐확산능은 운동량이 증가함에 따라 증가한다는 사실이 알려졌으며, 산소 흡기량에 따라서는도 curvilinear하게 증가함이 알려졌다(Myers, 1985). 그러나 또다른 연구에서는 운동량에 따라 HbCO의 농도가 증가하지는 않고 단지 심근에서의 carboxymyoglobin의 농도가 증가하는 것으로 나타났으며(Sokal et al., 1986), 또 이러한 요인들이 실제적으로 연령에 따라 어떻게 변하는가 하는 문제에 대하여는 별개의 문제이므로 이 부분에 대하여는 좀더 연구가 진행되어야 할 것이다. 단지 호흡수에 관하여는 주령별로 비록로군에서 호흡수를 측정할 결과 표 6에서와 같이 유의한 차이를 나타내 주령이 어릴수록 같은 환경내에서도 더 많은 CO의 부하가 걸릴 것으로 추측할 수 있었다. 그렇다면 폭로가 마쳐진 후 HbCO농도가 떨어지는 속도 또한 빠를 것을 예측할 수 있는데 결과는

Table 6. Respiration rate in each age group

week age	Respiration rate(times / minute)		
	n	mean	S.D.
1	3	204	7.94
2	4	155.7	8.50
6	3	96.8	1.06
10	3	75.0	4.24

이와는 상치되게 나와, 이것만으로는 해석이 어려웠다.

그리고 최종적으로 이 결과는 동물실험에서 얻어진 결과이므로 이러한 사실들을 사람에게 그대로 적용하기 전에 좀더 많은 고찰과 관찰이 있어야 함은 당연한 사실이라 하겠다.

## V. 요약

백서 주령이 일산화탄소(CO) 폭로후 carboxyhemoglobin (HbCO) 형성 및 해리에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 주령 1주, 2주, 6주 및 10주의 Sprague-Dawley계 백서에 일산화탄소를 폭로시킨 후 HbCO를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. CO에 급성으로 폭로된 후 형성되는 HbCO의 농도는 백서 주령에 따라 유의한 차이를 보였으며, 이는 1주군에서 현저히 높았고, 폭로후 120분이 경과되어도 다른 주령군에 비하여 유의하게 높았다.
2. CO에 폭로되지 않은 백서에서의 HbCO농도는 각 주령군마다 유의한 차이를 보였으며, 비폭로군에서 얻어진 주령별 평균 HbCO농도를 CO폭로후 얻어진 개개의 관측치에서 뺀 후 이를 비교한 결과 1.에서와 같은 차이를 보이지 않았다.
3. CO폭로후 경과시간과 HbCO 농도와의 관계를 알아보는 회귀분석에서 폭로후 경과시간은 HbCO 농도에 유의한 영향을 미치며, HbCO가 해리되는 속도는 주령 1주군에서 유의하게 높았다.

## 참고문헌

강대회. 급성일산화탄소중독이 백서의 생존 및 병리학적 변화에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 서울대학교 의과대학 석사학위논문 1990

김인달과 윤덕로. 일산화탄소중독. 최신의학총서 제1권, 최신의학총서간행회. 서울, 1969

박병주. 산소분압에 따른 Carboxyhemoglobin의 해리양상. 서울대학교 의과대학 석사학위논문 1982

조수현, 이수동, 윤덕로. 임신중 급성 일산화탄소중독이 백서태아의 성장에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 서울의대잡지 1988, 29(1) 55-63

허정, 이여일, 문병갑. 태아혈액의 일산화탄소에 대한 친화성. 대한산부인과학회지 1980, 23(11) 851-856

Jain KK. Carbon Monoxide Poisoning. Warren H. Green Inc., St. Louis, Missouri, 1990

Pratt WB and Taylor P. Principles of Drug Action, The Basis of Pharmacology. Churchill Livingstone. New York,

Edinburgh, London, Melbourne, 1990, 300-8

SAS Institute, Inc. Statistical analysis system. Version 6.04. Cary, NC: SAS Institute, Inc., 1991

World Health Organization. Environmental Health Criteria 13, Carbon Monoxide, Geneva, 1979, 45-55

Chung SJ. Formulas Predicting Carboxyhemoglobin Resulting from Carbon Monoxide Exposure. Vet. Hum. Toxicol. 1988, 30(6) 528-532

Coletta M, Ascenzi P, Brunori M. Kinetic Evidence for Role of Heme Geometry on the Modulation of Carbon Monoxide Reactivity in Human Hemoglobin. J. Biol. Chem. 1988, 263(34) 18286-18289

Cornelissen PJH, et al. Correction Factors for Hemoglobin Derivatives in Fetal Blood as Measured with the IL 282 CO-oximeter. Clinical Chemistry 1983, 29(8) 1555-6

Crocker PJ and Walker JS. Pediatric Carbon Monoxide Toxicity. J. Emerg. Med. 1985, 3(6) 443-8

Dolan MC. Carbon Monoxide Poisoning. Can. Med. Assoc. J. 1985, 33(5) 392-399

Engel RR, Rodkey FL, O'Neal JD, et al. Relative Affinity of Human Fetal Hemoglobin for Carbon Monoxide and Oxygen. Blood 1969, 33(1) 37-45

Ginsberg MD. Carbon Monoxide Intoxication: Clinical Features, Neuropathology and Mechanisms of Injury. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1985, 23(4) 281-8

Haddon WJR, Nesbitt REL and Garcia R. Smoking and Pregnancy: Carbon Monoxide in Blood During Gestation and at Term. Obstet. Gynec. 1961, 18(3). 262-7

Hattori H, Suzuki Y, Fujimiya T, et al. Acute Effects of Carbon Monoxide and Cyanide on Hepatic Mitochondrial Function. Z. Rechtsmed 1986, 96(1) 1-10

Hofreuter DH, Catcott EJ and Nintaras C. Carboxyhemoglobin in Men Exposed to Carbon Monoxide. Arch. of Environ. Health. 1962, 481-5

Koos BJ, Matsuda K, Power G.G. Fetal Breathing and Sleep State Responses to Graded Carboxyhemoglobinemia in Sheep. J. Appl Physiol. 1988, 65(5) 2118-23

Longo LD and Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. Am. J. Physiol 1977, 232 H323-30

Malenfant AL, Gambino SR, Waraska AJ, et al. Spectrophotometric Determination of Hemoglobin Concentration and Percent Oxyhemoglobin and Carboxyhemoglobin Saturation. Clin. Chem. 1968, 14. 789

Myers RA, Snyder SK and Majerus TC. Cutaneous Blisters and Carbon Monoxide Poisoning. Ann. Emerg. Med. 1985, 14(6) 603-6

Oser BL. The Rat as a Model for Human Toxicological evaluation. J Toxicol Environ Health. 1981, 8: 521-41



- Ott WR and Mage DT. *Interpreting Urban Carbon Monoxide Concentrations by Means of a Computerized Blood COHb Model. J. of Air Poll. Control Assoc.* 1978, 28(9)911-6
- Samaja M, Rovida E, Niggeler M, et al. *The Dissociation of Carbon Monoxide from Hemoglobin Intermediate, J. Biol. Chem.* 1987, 262(10) 4528-33
- Sokal J, Majka J and Palus J. *Effects of Work Load on the Content of Carboxymyoglobin in the Heart and Skeletal Muscles of Rats Exposed to Carbon Monoxide. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1986, 30(1) 57-62
- Tikuisis P, Buick F and Kane DM. *Percent Carboxyhemoglobin in Resting Humans Exposed Repeatedly to 1500 and 7500 ppm CO. J. Appl. Physiol.* 1987, 63(2) 820-7
- Venkatram A and Louch R. *Evaluation of CO Air Quality Criteria Using a COHb Model. Atmospheric Environment* 1979, 13. 869-72
- Young IM and Pugh L.G.C.E. *The Carbon Monoxide Content of Foetal and Maternal Blood. J. Obst. Gynec. Brit.* 1963 70. 681-4