

□ 원 저 □

Paraquat에 의한 급성 폐손상에 대한 Corticosteroid의 영향

원광대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

장 근·김 안 명·강 정 성
정 병 학·정 은 택·문 형 배*

= Abstract =

Effects of Corticosteroid on the Paraquat Induced Lung Injury

Keun Chang, M.D., An Myung Kim, M.D., Jeong Seong Kang, M.D.

Byung Hak Jung, M.D., Eun Taik Jeong, M.D. and Hyung Bae Moon, M.D.*

Department of Internal Medicine and Pathology Wonkwang University College of Medicine, Iri, Korea*

Background and Methods: To study the effects of corticosteroid (CS) on the paraquat (PQ) induced lung injury, serial cellular analyses of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were done with simultaneous histopathologic examination after intraperitoneal injection of PQ on the rats. The sacrificed animals were divided into three groups; control group, PQ group received intraperitoneal injection of 20 mg/kg of PQ, and CS group received daily injection of Methylprednisolone sodium succinate (20 mg/kg) in addition to PQ.

Results:

1) Cellular analyses of BAL fluid: The total cell count in the BAL fluid were increased gradually from 6 hours after PQ administration ($p < 0.05$), and was decreased at 3 days after ($p < 0.05$). These changes were mainly due to the effects of PQ on the neutrophil influx ($p < 0.05$). But, the number of macrophage and the percentage of lymphocyte in total cells showed little changes. The CS administration showed the suppression of neutrophil influx in the BAL fluid ($p < 0.05$), but could not show any significant effect on the number of macrophage and lymphocyte.

2) Histopathologic examination: In the PQ group, inflammatory changes especially with prominent neutrophil infiltration were gradually progressed over time. Those changes were found in both alveolar space and interstitium with resultant alveolar structural changes, but subsided from 3 days after. CS suppressed inflammatory changes in the alveolar space and interstitium, especially with decreased infiltration of neutrophil.

Conclusion: CS suppressed neutrophil infiltration in the acute lung injury induced by PQ, those findings were ascertained by serial cellular analyses of BAL fluid and histopathologic examination.

Key Words: Paraquat, Acute Lung Injury, Corticosteroid

서 론

간질성 폐질환은 하부 호흡기도인 호흡성 세기관지와

그 주위 폐포의 염증성 반응 및 이에 수반되는 섬유증식 반응이 호흡기능단위의 파괴를 초래시키는 공통적인 일련의 병리학적 소견과 비슷한 임상증상을 갖는 여러가지 원인의 질환을 내포하는 포괄적인 명칭이다. 이 질환의

병리학적 변화는 처음에는 조직파괴과정으로서 폐포상피세포의 손상과 폐포대식구, 호중구들의 침윤 및 세포 파괴 물질의 방출에 의한 폐포염이 초래되고, 이어서 조직증식과정인 섬유증식에 의한 광범위한 폐섬유화에 의한 폐포-모세혈관 단위의 비가역적인 기능손실이 수반된다¹⁾. 이러한 일련의 병리학적인 변화는 여러 동물실험에서 병인론적 연구가 활발히 진행되어 왔다. 특히 Paraquat²⁾, Bleomycin 등³⁾의 약제를 동물에 투여시켜 간질성 폐질환의 model로써 많이 이용되어 왔다. 특히 Paraquat (1-1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylium dichloride)⁴⁾는 1955년 제초제로서 영국에서 처음 소개된 이래 세계적으로 널리 보급되고 있으며, 우리나라에도 Gramoxone이란 상표명으로 널리 사용되고 있으며, 간혹 자살 목적으로 투여된 경우가 자주 보고되어 왔다^{5,6)}.

저자들은 백서의 복강내에 Paraquat를 투여하여 발생하는 간질성 폐질환의 과정중 초기 반응인 폐포염의 병리학적 변화를 관찰하였다. 백서의 기관지 폐포 세정술로서, 기관지 폐포 세정액에서 발견되는 세포수의 변화와 대식구, 호중구 및 임파구의 구성비율의 변화를 시간적 차이를 두고 확인하고, 또 폐조직 생검을 시간적 차이를 두고 실시하였고, 이러한 폐포염의 시간적 변화에 대한 Corticosteroid의 영향을 관찰하고자 Corticosteroid와 Paraquat를 동시에 투여한 후 역시 같은 방법으로 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

원광대학교 동물 사육장에서 사육한 Sprague-Dawley 백서를 자웅 구별없이 사용하였으며, 작은 백서에서는 기관지 폐포 세정을 실시하기 어려우므로 체중 200~250 gm 정도를 사용하였다.

2. 약제의 용량 및 투여방법

Paraquat (1-1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylium dichloride, Sigma M 2254. USA)를 생리적 식염수에 희석하여 10 mg/ml의 농도로 하여 백서의 체중에 따라 정해진 용량을 복강내에 주사하였다. Paraquat의 LD₅₀은 20 mg/kg⁷⁾ 정도로 알려져 있으나, 본 실험의 목적인 급성 폐포염의 시간적 변화를 비교적 빨리 3~5일 이전에 확

인하고자, 급성 폐포염이 가라앉은 후의 폐섬유 증식에 의해 사망할 시기를 고려하여 7~10일 정도에 절반 이상이 사망한 경우의 투여용량을 채택하였다. 즉 단위 체중당 투여 용량의 결정은 다음과 같이 하였다. Paraquat를 Kg당 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg씩을 각각 10마리씩 복강내 투여하고나서 사육한지 7일후에 절반정도가 사망한 군을 채택하였다. 그 중 20 mg/kg 투여군이 7일후에 4마리가 사망하여 본 실험에서의 Paraquat투여용량을 20 mg/kg으로 임의 결정하였다.

Corticosteroid는 Methylprednisolone sodium succinate (Solumedrol, Upjohn Co. USA) 20 mg/kg을 Paraquat와 동시에 투여하였으며, 생존해 있는 동안 20 mg/kg을 매일 복강내 주사하였다.

3. 실험 방법

정상대조군은 정상 백서 15마리를 타 실험군과 같은 환경하에 사육하면서 타 실험군의 실험시기와 동시에 희생시켰다. Paraquat 단독 투여군은 모두 40마리로서 Paraquat투여 후 6시간, 1일, 2일, 3일에 각각 10마리씩을 희생시켰으며 Paraquat, Corticosteroid 동시 투여군은 모두 40마리로서 역시 투여 후 6시간, 1일, 2일, 3일에 각각 10마리씩을 희생시켰으며 Corticosteroid 투여군은 면역기능저하에 의한 세균감염을 예방하기 위해 Gentamicin 5 mg/kg을 동시에 복강내 주사하였다.

1) 기관지 폐포 세정

실험의 대상이 된 백서는 diethyl ether로서 흡입 마취시키면서 먼저 심장 천자하여 혈액을 배출시킨 후, 경부 절개에 의한 기관절개후, 시중에 유통되는 scalp vein needle set의 침부분을 자른 catheter를 기관내로 1 cm 삽입시키고 catheter를 둘러싼 기관외부를 견사로 결찰시킨후 생리적 식염수를 10 cc씩 3번 부드럽게 세정하였다. 3회 세정 후 회수액이 육안적으로 붉게 보이면, 세정액의 압력에 의한 폐포의 손상으로 인한 출혈로 간주하고 세정액의 분석 및 폐조직 생검의 대상에서 제외시켰다. 회수된 세정액은 회수량을 측정한 후 Trypan blue로 염색된, 세정액을 혈구계를 사용하여 총 세포수를 계산하였다. 혈구계 각 chamber의 10개의 모눈속에 있는 총 세포수를 평균한 수에 10⁴×2(희석배수)×수거 양으로 계산하였다. 나머지 세정액은 원심분리하여 상층액은 버리고 나머지 세포결집액(cell pellet)을 유리 슬라이드에 도말하여 각 세포의 핵분율을 계산하였다.

각 세포의 백분율은 Giemsa 염색하여 광학 현미경 400 배하에서 대식구, 호중구, 임파구로 구분하였으며, 편 의상 호산구는 호중구에 포함시켰다. 세정액의 총 세포 수와 각 세포의 백분율의 시간경과 및 각 약제 투여군과 의 비교는 비모수 검정인 Mann-Whitney U-test에 의 해서 통계적 유의성을 검정하였다.

2) 병리 조직학적 검사

기관지 폐포 세정후 기관의 scalp vein needle catheter를 통해 약 8 cc의 10% 중성 formalin용액을 주입 하고, 기관 절찰후 개흉하여 양 폐를 적출하여 육안적 관찰후에 같은 formalin용액에 고정시켰다. 조직은 양 폐에서 종결편, 횡결편을 만들어 Hematoxyline-eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 기관지 폐포 세정액의 세포분석소견

각 실험군에서 관찰되상으로 이용된 백서의 수는 Table 1과 같다. 정상대조군의 세정액의 총 세포수는 $4.75(\pm 2.71) \times 10^6$ 개이며, 총세포의 구성은 90.6(± 5.2)%가 대식구이고, 호중구가 4.2(± 2.9)%, 임파구 는 5.3(± 2.9)%의 비율이었다(Table 2, 3, 4, 5). 이 에 비해 Paraquat투여군은 투여 후 6시간에서는 의의있 는 변화는 보이지 않으나, 1일 후에는 $10.89(\pm 5.21) \times$

10^6 개로서 통계학적으로 유의한($p < 0.05$)증가를 보였으 며 2일 후에는 $20.63(\pm 9.85) \times 10^6$ 개로서 역시 유의한 ($p < 0.05$)증가를 보이며 3일 후에도 총 세포수는 증가 되어 있으나, 2일째 보다는 감소되는 양상을 보이고 있 다. 이러한 시간 차에 의한 세포 수의 증가의 주 요인은 대식구의 증가라기 보다는 호중구 절대수의 증가에 의하 며, 3일째에는 총 세포수가 감소하였는데 이것의 주요인 역시 호중구의 절대적 감소에 기인한다(Table 4). 이러 한 호중구의 증가는 병리조직학적 검사로서 기관지염이 나 폐렴같은 감염에 의한 것이 아님을 확인 할 수 있었 다. 대식구는 그 절대수에 있어서, 임파구는 구성비에 있어서 시간에 따른 변화는 거의 발견할 수 없었다.

Paraquat와 Corticosteroid 동시 투여군에 있어서 세정액 세포분석의 비교는 Table 2, 3, 4, 5에 나타난 바 와 같다. Paraquat 단독투여군에 비해서 1일째부터 세

Table 1. Number of Rats Accepted as Adequate Sample in Each Group

Time	6 Hour	1 Day	2 Day	3 Day
Control	4	4	3	4
Paraquat	8	7	8	6
Paraquat + Corticosteroid	8	8	6	6

Table 2. Number of Total Cells in the Bronchoalveolar Lavage Fluid ($\times 10^6$)

Time	6 Hour	1 Day	2 Day	3 Day
Control	4.75 ± 2.71			
Paraquat	4.13 ± 1.96	$10.89 \pm 5.21^*$	$20.63 \pm 9.85^*$	$12.25 \pm 4.95^*$
Paraquat + Corticosteroid	3.84 ± 2.51	$4.64 \pm 1.42^{**}$	$6.25 \pm 2.97^{**}$	$4.98 \pm 3.20^{**}$

* $p < 0.05$ Compared to Control group

** $p < 0.05$ Compared to Paraquat group

Table 3. Percentage of Macrophage in the Bronchoalveolar Lavage Fluid

Time	6 Hour	1 Day	2 Day	3 Day
Control	90.6 ± 5.2			
Paraquat	$79.2 \pm 11.5^*$	$41.6 \pm 9.8^*$	$25.8 \pm 10.6^*$	$42.6 \pm 19.4^*$
Paraquat + Corticosteroid	$91.1 \pm 9.1^{**}$	$77.9 \pm 10.2^{**}$	$51.3 \pm 12.1^{**}$	$60.1 \pm 22.4^{**}$

* $p < 0.05$ Compared to Control group

** $p < 0.05$ Compared to Paraquat group

Table 4. Percentage of Neutrophil in the Bronchoalveolar Lavage Fluid

Time	6 Hour	1 Day	2 Day	3 Day
Control	4.2 ± 2.9			
Paraquat	15.2 ± 10.2*	52.2 ± 11.4*	68.3 ± 14.5*	52.6 ± 19.6*
Paraquat + Corticosteroid	4.2 ± 1.4	18.1 ± 10.8**	45.7 ± 20.1**	34.8 ± 18.4

* p < 0.05 Compared to Control group

** p < 0.05 Compared to Paraquat group

Table 5. Percentage of Lymphocyte in the Bronchoalveolar Lavage Fluid

Time	6 Hour	1 Day	2 Day	3 Day
Control	5.3 ± 2.9			
Paraquat	5.9 ± 2.1	6.2 ± 2.4	6.0 ± 2.3	4.9 ± 1.9
Paraquat + Corticosteroid	4.8 ± 2.4	4.1 ± 1.9	2.9 ± 1.3**	5.1 ± 2.4

** p < 0.05 Compared to Paraquat group

정액의 총 세포수가 통계학적으로 유의하게 ($p < 0.05$) 연속적으로 감소되어 있음을 확인하였다. 이러한 총 세포수의 감소 요인은 대식구의 감소보다는, 역시 호중구의 감소가 주 요인임을 확인할 수 있다(Table 4). 대식구의 구성비는 Paraquat 단독투여군에 비해 증가한 양상이나 그 절대수에 있어서의 변화는 별로 없었으며, 임파구는 Paraquat, Corticosteroid 동시 투여군에 있어서 Paraquat 단독 투여군보다 구성비 및 절대수에 있어서 감소되어 있음을 확인하였다.

2. 병리조직학적 소견

정상대조군에 비해 Paraquat 투여군의 폐는 육안적으로 부분적인 울혈과 검붉은 변색을 볼 수 있었고, 2일, 3일째의 백서의 폐는 6시간, 1일째보다 검붉고, 절단면은 심한 부종과 출혈을 발견할 수 있었다. 그러나 Corticosteroid 투여군의 폐와 Paraquat 단독 투여군의 폐는 육안적으로는 유의할만한 차이점을 발견하기는 어려웠다. 정상대조군의 폐의 광학현미경적 소견은 Fig. 1과 같다. Paraquat 단독 투여군의 6시간후 변화(Fig. 2)를 보면 벌써 염증성 반응이 혈관 주위에 출현하여 폐포내에 대식구가 증가하여 있다. 1일째에 (Fig. 3) 폐포벽의 부종, 혈관 주위의 호중구, 대식구의 침윤이 저명해지고, 폐포내에서도 대식구보다는 호중구의 침윤이 저명해졌다. 2일째에는 (Fig. 4) 폐포벽의 부종, 폐포내의 염증성 반응은 더욱 증가된 듯 하며, 폐포내 삼출액

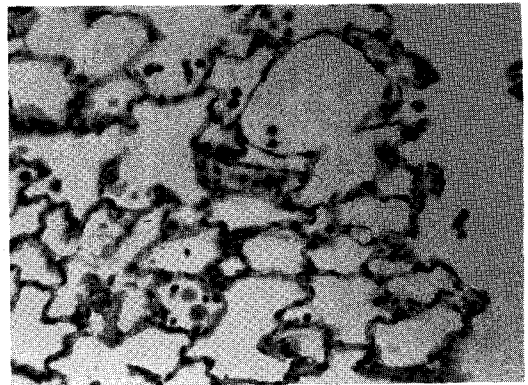


Fig. 1. Histologic finding of normal rat lung tissue.

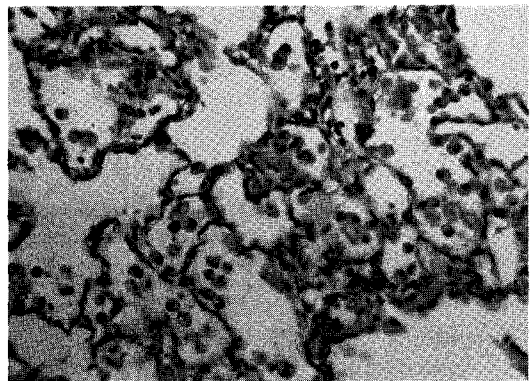


Fig. 2. Histopathologic finding of lung tissue 6 hours after PQ injection.

의 증가와 함께 일부에서는 초자양막 형성을 발견 할 수 있었다. 3일째에는 (Fig. 5)폐포내 염증성 반응은 감소

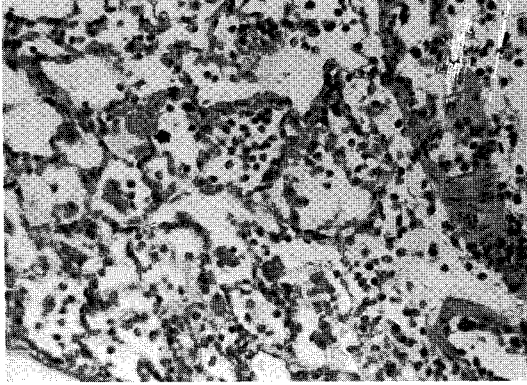


Fig. 3. Histopathologic finding of lung tissue 1 day after PQ injection.

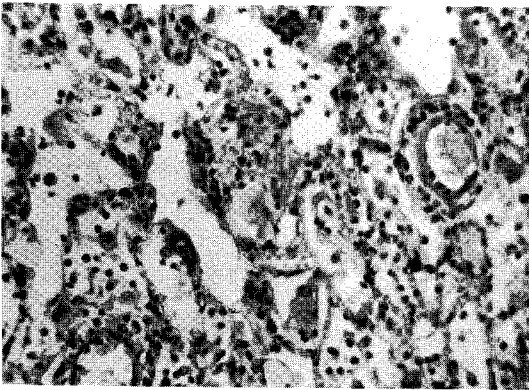


Fig. 4. Histopathologic finding of lung tissue 2 days after PQ injection.

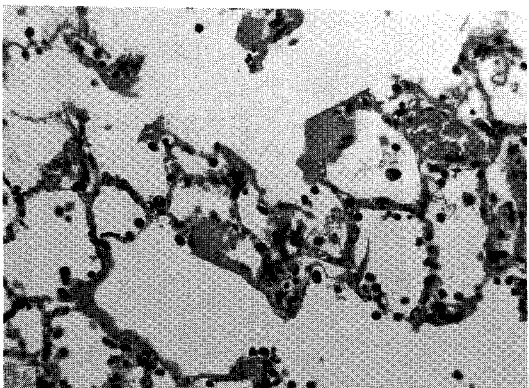


Fig. 5. Histopathologic finding of lung tissue 3 days after PQ injection.

되어 있으나, 폐포내 출혈이 보이며 폐포벽의 부종은 가라 앉은 듯 하나 폐포벽을 따라서 초자양막이 형성됨을 발견할 수 있었다. 특히 Corticosteroid 동시 투여후 6 시간과 1일째에는 폐포내의 대식구, 호중구의 침윤이 Paraquat 단독 투여군에 비해 뚜렷하게 저하되어 있고, 폐포벽의 부종이나 출혈 소견은 비교적 경미함을 발견할 수 있었다(Fig. 6, 7). 그리고 2일, 3일 후 조직소견에서는 6시간, 1일째의 소견처럼 뚜렷하게 비교되지는 않으나 폐포내 및 폐포벽의 대식구, 호중구의 침윤, 초자양막의 형성 그리고 폐포내 삼출액 등의 소견이 Paraquat 단독 투여군에 비해 진행의 정도가 어느정도 완만함을 발견할 수 있었다(Fig. 8, 9).

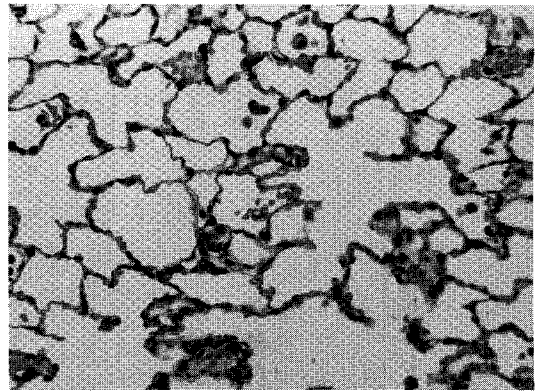


Fig. 6. Histopathologic finding of lung tissue 6 hours after PQ & CS injection.

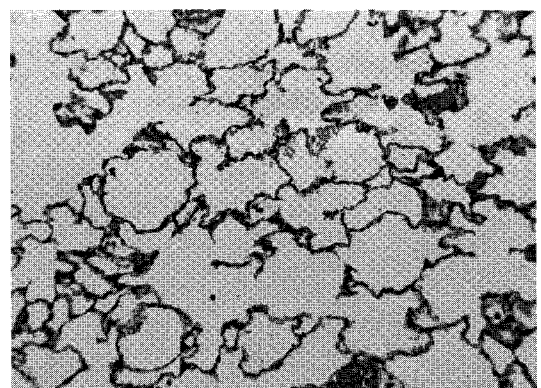


Fig. 7. Histopathologic finding of lung tissue 1 day after PQ & CS injection.

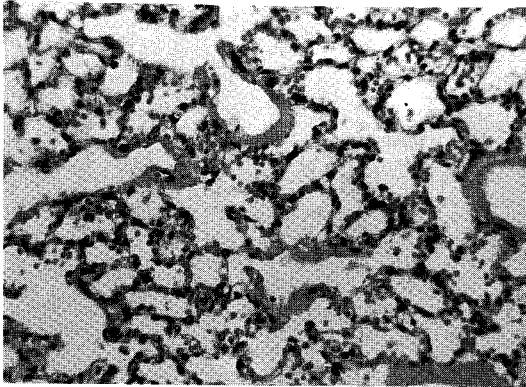


Fig. 8. Histopathologic finding of lung tissue 2 days after PQ & CS injection.

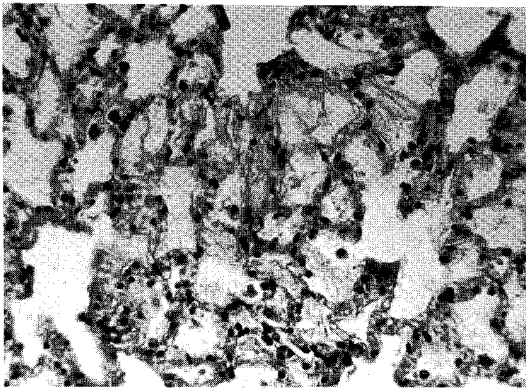
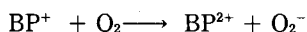
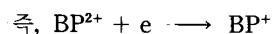


Fig. 9. Histopathologic finding of lung tissue 3 days after PQ & CS injection

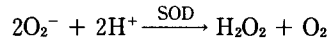
고 안

Paraquat⁴⁾는 20세기초 영국에서 산화 환원 지시제로 개발된 후 1955년 제초제로 변형 개발된 약제로서 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. Paraquat는 bipyridylum (BP²⁺)상태로 세포막을 통과한 후 mitochondria의 전자 전달계로부터 전자를 받아 bipyridyl radical (BP[•])을 형성한다. 즉 이 유리기가 산소 분자와 반응할때 산소 분자를 환원시키면서 BP[•]는 BP²⁺로 되돌아가고, 이때 O₂⁻가 생기게 된다.



이런 Paraquat의 환원-산화 반응에 의해 생성된 superoxide는 대단히 불안정하고 활성화된 상태로 조직

에 직접 손상을 일으키나, 모든 조직에 존재하는 superoxide dismutase (SOD)에 의해 다음과 같이 제거된다⁹⁾.



결과적으로 Paraquat는 과도하게 superoxide를 생산하여 전자 수용체로 작용하여 세포환원제인 NADPH의 산화를 촉진시키는^{10,11)} 한편, 활성형 oxidant인 superoxide등으로 세포막 지질의 과산화 반응효소의 sulfhydryl group의 불활성화등으로 세포막의 변화를 일으켜 조직의 파괴를 일으킨다^{12~15)}. Paraquat에 의해 생성된 superoxide는 세포막의 불포화 지방산을 lipoperoxide로 변성시키며 이는 조직내 지방질의 연쇄 반응을 일으켜 비가역성의 lipoperoxide의 양을 증가시킨다고 한다. 이러한 lipoperoxide는 생리적으로 중요한 물질도 있지만 대체로 독성이 강한 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 이러한 Paraquat는 폐, 간, 신장, 심장등 신체 중요장기에 손상을 초래하나^{17,18)}, 특히 폐에 심한 손상변화를 일으키는데, 이는 폐조직내에서 Paraquat 농도가 혈중 농도보다 10배정도 축적되며^{19~21)}, 폐는 대기의 산소와 접촉이 잘 되므로 oxidant 손상효과가 상승되며^{10,22)}, oxidant의 방어효소인 SOD가 타 장기에 비해 훨씬 적다는 사실에 의한다고 한다²³⁾. 폐에 대한 일차적인 병변은 생성된 oxidant에 의해 폐포상피세포 Type I, II를 직접 손상시켜, 폐포상피세포 파괴, 폐부종, 폐포내 출혈, 폐포벽 및 폐포내의 염증세포 증가등이 초래되고 이어서 대식구, 호중구등의 상호작용으로 폐포염을 유발하게 된다^{10,24)}. 이어서 광범위한 폐섬유증이 초래되어 결국은 심한 저산소혈증으로 사망케 된다^{25,26)}. 이러한 Paraquat에 의한 폐 손상의 일련의 과정은 간질성 폐질환의 초기 병변인 급성 폐포염의 병리기전을 연구하는 표본적인 model로서 이용되고 있다. 저자들은 급성 폐포염의 일련의 병리적 변화를 이해하기 위해 이미 설명한대로, Paraquat로서 급성 폐포염의 병리적 변화를 기관지폐포 세정과 폐조직 생검으로서 관찰하였다.

최근 10년 동안 기관지 폐포 세정술의 발전으로 폐포염의 연구에 많은 진전이 있었다²⁷⁾. 기관지 폐포 세정액의 세포분석은 폐포염에서의 작동세포의 분포를 포함한 폐포에서의 병변을 간접적으로 시사해준다. 간질성 폐질환의 초기 염증 반응의 주작동 세포는 대식구와 호중

구인 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 본 실험에서도 Paraquat투여군에 있어서 시간적 경과에 의한 기관지 폐포 세정액의 세포분석에 의하면, 전반적인 염증세포의 증가가 1일 후부터 나타나며, 이러한 증가의 주요인은 호중구의 절대적인 증가에 의한 것으로 파악되었다. 그러나 대식구의 절대수와 임파구의 구성비는 별 변화가 없었으며, 3일 후부터는 염증세포의 절대수가 감소하기 시작했다. 그리고 폐조직 생검상에서도 1일째부터 폐포벽의 부종, 출혈, 폐포내의 호중구의 침윤, 삼출액의 증가등이 뚜렷해지며 3일째부터는 폐포벽을 따라 초자양막이 형성되나 염증성 반응은 감소하기 시작하였다.

간질성 폐질환에 동원되는 염증세포들은 활성화되어 정상 폐포구조를 파괴할 여러 화학적 매개체들을 방출한다. 대식구는 자극되면 호중구에 대한 화학주성인자를 방출하여 조직내에 호중구가 증가되고, 다시 호중구는 활성화되어 반응성 산소 대사물(oxidant)과 단백질분해효소인 collagenase와 elastase를 방출시킨다²⁹⁾. 그러므로 호중구가 주로 관여하는 폐포염은 다른 염증세포가 관여하는 간질성 폐질환에 비해 폐포구조의 심한 파괴를 초래하게 된다. 이런 파괴시기가 지나면 대식구의 활성화에 따른 fibronectin과 AMDGF (Alveolar Macrophage Derived Growth Factor)의 방출에 의해³⁰⁻³¹⁾, 손상받은 조직내에서 섬유아세포가 증식하여 결합조직 Type I 교원질을 생산하여 섬유화의 과정을 견뎌준다. 본 실험에서도 3일째부터는 급성 염증은 서서히 가라 앉았으며, 이어서 초자양막 형성에 이은 폐 섬유화의 과정이 시작된 것으로 사료된다.

급성 폐포염의 일련의 병리적 변화에 대한 억제제로서 여러 약제들이 보고되고 있다. 그 중 Corticosteroid가 폐포의 염증 자체를 억제시킨다는 작용의 보고들이 있다^{32,33)}. 반면에 Corticosteroid가 염증반응 특히 호중구의 침윤에는 별 영향이 없고 오히려 폐포 모세혈관의 투과성을 감소시켜 간질성 폐질환의 급성기에 효과적이라는 보고도 있고³⁴⁾, Paraquat를 투여한 양의 폐에서도 Corticosteroid가 호중구의 염증성 침윤보다도 폐포 모세혈관의 투과력이 감소되었다는 보고도 있다³⁵⁾. 국내에서도 김 등³⁶⁾은 Bleomycin에 의한 백서 폐 섬유증의 초기 폐포염 반응에서 Corticosteroid가 염증성 반응의 억제에는 별 기여도가 없었다고 보고하고 있다. Corticosteroid는 세포로부터 항산화효소의 발생을 자극한다고 한다. 폐 세포를 과산화 상태에 노출시킨 실험에서

Corticosteroid의 투여에 의해 산소 독성에 대한 내성을 증가시킨다는 보고도 있다^{37,38)}. 본 실험에서는 Corticosteroid 투여군이, Paraquat 단독 투여보다, 전체적으로 시간적 경과를 두고 볼 때 호중구의 침윤성 염증 변화는 비교적 뚜렷하게 감소되어 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 염증성 반응의 억제가 Corticosteroid의 단순한 소염작용에 의한 것인지, 아니면 oxidant에 대한 방어 작용의 결과에 의한 것인지는 확인할 수 없었다.

기관지 폐포 세정술에 의한 폐포염의 세포분석이나, 폐 조직 생검에 의한 병리조직학적 소견으로 보아, Corticosteroid가 Paraquat에 의한 급성 폐포염의 염증반응을 억제시키는 효과는 확실하며, 이러한 효과가 단순한 소염효과인지 oxidant에 대한 방어작용의 증가인지 아니면, 이들의 복합효과인지는 더욱 연구해야 할 과제로 생각되며, 아울러 Paraquat중독 환자에 대한 치료제로서의 역할도 고려해야 될 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 : 간질성 폐질환의 병리학적 과정은 초기의 조직 파괴과정인 급성 폐포염과 이어서 진행되는 폐 섬유화로 이루어진다. 제초제로서 널리 사용되는 Paraquat에 의한 백서의 폐 손상은 간질성 폐질환의 폐포염의 model로 하여 급성 폐포염에 Corticosteroid가 미치는 영향을 기관지 폐포 세정술과 폐 조직 생검의 시간적 변화로서 관찰하였다.

방법 : 체중 200 gm 이상되는 백서의 복강내로 Paraquat 20 mg/kg 투여하여 6시간, 1일, 2일, 3일째에 기관지 폐포 세정에 의한 세포분석, 그리고 폐 조직 생검을 실시하여 시간적 변화를 정상 대조군과 비교하였고, 이어서 Paraquat와 Corticosteroid 동시 투여군에서 관찰하여 Paraquat단독 투여군과 비교 하였다.

결과 :

1) 기관지 폐포 세정액의 세포분석소견 : Paraquat 단독 투여군은 투여후 1일, 2일째에 걸쳐 유의한 세포수의 증가를 보였는데, 증가의 주요인은 호중구의 증가에 의하며, 대식구의 절대수는 변화가 없었다. 3일째부터는 염증반응이 감소하기 시작했다. Paraquat, Corticosteroid 동시 투여군에 있어서는 전반적으로 Paraquat 단독 투여군에 비해 호중구의 유의한 감소에 의한

총 세포수의 감소를 확인하였다.

2) 폐 조직 생검 소견 : Paraquat 투여 후 1일째부터 폐포벽의 부종, 출혈, 호중구를 주로하는 염증세포의 폐포내 침윤이 나타났으며, 3일째에는 염증반응은 감소하나 폐포내에 초자양막이 형성되기 시작하였다. Paraquat, Corticosteroid 동시 투여군에서는, 1일째까지는 현저하게 전반적인 병리소견 특히 호중구의 침윤이 억제되어 있으며 2일째부터는 염증반응의 억제가 완화되어 있다.

결론 : Paraquat 투여 백서의 폐 손상에 있어서 Corticosteroid는 폐포염의 염증성 반응, 특히 호중구의 침윤을 유의하게 억제시키는 기관지 폐포 세정술과 폐 생검으로 확인하였다.

REFERENCES

- 1) Liebow AA: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 8:1, 1975
- 2) Vijayaratnam GS, Corrin B: Experimental paraquat poisoning: A histological and electron-optical study of the changes in the lung. *J Pathol* 103:123, 1971
- 3) Snider GL, Hayes JA, Korthy AL: Chronic interstitial pulmonary fibrosis produced in hamsters by endotracheal bleomycin. *Pathology and stereology. Am Rev Respir Dis* 117:1099, 1978
- 4) Clark DG, McElligott TF, Hurst EW: The toxicity of paraquat. *Br J Ind Med* 23:126, 1966
- 5) Greenberg DB: Correlation of biochemical and morphologic manifestations of acute pulmonary fibrosis in rats administered paraquat. *Chest* 74:421, 1978
- 6) Roujeau J, Leclerc JP: Mechanism of action of bleomycin and paraquat in the genesis of interstitial pneumonias. *Prog Respir Res* 8:121, 1975
- 7) Clark DG, McElligott, Hurst EW: The toxicity of paraquat. *Brit J Int. Med* 23:126, 1966
- 8) Smith LL: The response of the lung to foreign compounds that produce free radicals. *Ann Rev Physiol* 48:681, 1986
- 9) Auto AP: Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci* 14:1309, 1974
- 10) Skillrud DM, Martin WJ II: Paraquat-induced injury of type II alveolar cells. An in vitro model of oxidant injury. *Am Rev Respir Dis* 129:995, 1984
- 11) McCord JM, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 89:122, 1978
- 12) Yasaka T, Ohya I, Matsumoto J, Shiramizu Y, Sasaguri Y: Acceleration of lipid peroxidation in human paraquat poisoning. *Arch intern Med* 141: 1169, 1981
- 13) Ilett KF, Stripp B, Menard RH, Reid WD, Gillette JR: Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat. *Toxicol App Phamacol* 28:216, 1974
- 14) Raffin JA, Simon LM, Douglas WH, Theodore J, Robin ED: The effects of variable O₂ tension and of exogenous superoxide desmujtase on type II pneumocytes exposed to paraquat. *Lab Invest* 42: 205, 1980
- 15) McCord MM, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals *Ann Intern Med* 89:122, 1978
- 16) Wills ED: Effects of lipid peroxidation on membrane-bound enzyme of the endoplasmic reticulum. *Biochem J* 123:938, 1978
- 17) Davis DD, Hawksworth GM, Bennet PN: Paraquat poisoning. *Clin Toxicol* 18:21, 1977
- 18) Smith P, Heath D: Paraquat. *Clin Rev Toxicol* 4: 411, 1976
- 19) Rose MS, Smith LL, Wyatt I: Evidence for energy dependent accumulation of paraquat into rat lung. *Nature* 252:315, 1974
- 20) Rose JH, Krieger RI: Structure-activity relationship of acute uptake of paraquat into rat lungs as influenced by 4, 4'-bipyridyls. *Toxicol Appl Pharmacol* 41:134, 1977
- 21) Rose MS, Lock EA, Smith LL, Wyatt I: Paraquat accumulation. tissue and species specificity, *Biochem Pharmacol* 25:419, 1976
- 22) Martin WJ: Nitrofurantoin. Evidence for oxidant injury of lung parenchymal cells. *Am Rev Respir Dis* 127:482, 1983
- 23) Deneke SM, Fanberg BL: Normobaric oxygen toxicity of the lung *New Engl J Med* 303:76, 1980
- 24) Greenberg DB, Reiser KM, Last JA: Correlation of biochemical and morphologic manifestations of acute pulmonary fibrosis in rats administered paraquat. *Chest* 74:421, 1978
- 25) Jenkinson SG: Free radical effects on lung metabolism. *Clin Chest Med* 10:37, 1989
- 26) Waddell WJ, Marlowe C: Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:127, 1980
- 27) Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA: Analy-

- sis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* **59**:165, 1977
- 28) Daniele RP, Elias JA, Epstein PE: Bronchoalveolar lavage: Role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* **102**:93, 1985
- 29) Rinaldo JE, Rogers RM: Adult respiratory distress syndrome. Changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* **306**:900, 1982
- 30) Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG: Mechanisms of pulmonary fibrosis: Spontaneous release of the alveolar macrophage-derived growth factor in the interstitial lung disorders. *J Clin Invest* **72**:1801, 1983
- 31) Villiger B, Kelley DG, Engleman W: Human alveolar macrophage fibronectin: Synthesis, secretion, and ultrastructural localization during gelatin-coated latex particle binding *J Cell Biol* **90**:711, 1981
- 32) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC: Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical, histologic, radiographic physiology, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* **85**:769, 1976
- 33) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ: Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Ann J Med* **70**:542, 1981
- 34) Newman JH, Fulkerson WJ, Kobayashi T, English D, Metrick B, Brigham KL: Effect of methylprednisolone on lung oxygen toxicity in awake sheep. *J Appl Physiol* **60**:1386, 1986
- 35) Kunihiko K, Toshio K, Toshishige S, Kazuya H: Effects of methylprednisolone on acute lung paraquat toxicity in sheep. *Am Rev Respir Dis* **137**:173, 1988
- 36) 김동순, 함의근, 심영수 : Steroid가 흰쥐의 bleomycin에 의한 폐 섬유증에 미치는 영향. *결핵 및 호흡기질환* **34**:95, 1987
- 37) Heffner JE: Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* **140**:531, 1989
- 38) Sturrock JE, Hulauds GH: Protective effect of steroids on cultured cells damaged by high concentrations of oxygen. *J Anaesth* **52**:267, 1980