

Hematological Aspects in A Endotoxemic Young Rabbit Model

Seok-Cheol Choi[†], Heun-Young Kwon, Jai-Young Kim, Soo-Myung Hwang,
Tae-Un Kim, Hee-Kyung Seong*, Yang-Weon Kim** and Won-Jae Lee***

Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Pusan 609-757, Korea; *Department of Medical Laboratory Science, InJe University, Kim Hae 621-170, Korea, Department of Emergency Medicine, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Pusan 614-735, Korea, ***Department of Microbiology, Pukyong National University, Pusan 608-737, Korea

Gram-negative septicemia, which continues to be a serious clinical problem, is one of the major causes of morbidity and mortality in hospitalized patients. Endotoxin of gram-negative bacteria is a pivotal pathogen of sepsis. To understand the effect of endotoxin on hematological aspect and the time course in early childhood, this study was designed with experimental septic model of young rabbits (8 week-old). Rabbits were divided into control ($n=7$) and endotoxin group (0.50 mg/kg of endotoxin). The endotoxin group was subdivided into six groups by the sampling times: 3, 6, 12, 24, 48 and 72 hr-group (E-G₃, E-G₆, E-G₁₂, E-G₂₄, E-G₄₈ and E-G_{72hrs}, each $n=7$). The evaluation of CBC, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen concentration, coagulation factors and D-dimer were taken from the bloods. The number of leukocytes was lower in E-G₃ and E-G_{6hrs} (due to pancytopenia), whereas it was higher in E-G₂₄ and E-G_{48hrs} (due to neutrophilia and/or lymphophilia) than in control group ($P<0.05$). Platelet counts in E-G₃, E-G₆, E-G₁₂, E-G₂₄ and E-G_{48hrs} were lower than those of control group ($P<0.05$). Normoblast counts in E-G₃, E-G₆, E-G₁₂ and E-G_{48hrs} were higher than those of control group ($P<0.01$). APTT in E-G₃, E-G₆, E-G₁₂, E-G₂₄ and E-G_{72hrs} were longer while PT in E-G₃, E-G₆, E-G₄₈ and E-G_{72hrs} were higher than those of control group ($P<0.05$). Fibrinogen concentrations were lower in E-G₃, E-G₆ and E-G_{12hrs} but higher in E-G₄₈ and E-G_{72hrs} than those of control ($P<0.05$). Intrinsic coagulation factors (XII, XI, IX, VIII) in all endotoxin groups were significantly lower than those of control group ($P<0.05$). Extrinsic coagulation factors (X, VII, V, II) were lower in E-G₃, E-G₆, E-G₁₂ and E-G_{24hrs} whereas they were higher in E-G₄₈ and E-G_{72hrs} than in control group ($P<0.05$). D-dimer concentrations in E-G₄₈ and E-G_{72hrs} were higher than those of control group ($P<0.001$). We concluded that endotoxin led to extensive hematological disturbances including disseminated intravascular coagulation in the young rabbits and that this pathologic condition in the infant and childhood groups will cause the grave results.

Key Words: Endotoxin, Rabbit, Hematology

서 론

패혈증 (sepsis)이란 병원성 세균감염으로 인해 일어날 수 있는 전신성 염증반응 증후군으로써 때로는 인간의 생명을 위협하는 치명적 상황으로 진행되기도 한다. 패혈증의 초기 증세는 전신혈관저항의 급격한 감소로 인한 과동력학적 쇼

크증세 (hyperdynamic shock)로 특징지어 지며, 그 이후 중복지기 기능장애 (multiple organ distress syndrome)로 귀결될 수도 있다. 세균성 패혈증은 매우 흔하면서도 심각한 병증을 나타내는 질환으로써 가장 빈번한 발생 유형은 원내감염이다¹⁾. 세균성 패혈증 발생의 원인물질 중의 하나는 내독소로서 그람-음성세균 (Gram-negative bacteria)의 세포외막의 단층 (monolayer)에 있는 phospholipid-like lipid A domain에 의해 고정된 지질다당류 (lipopolysaccharide)이다¹⁹⁾. 다당류는 O-specific chain과 core로 구성되어 있으며, O-specific chain에 의해 strain specificity가 정해진다. 그 반면, lipid A는 세균의 strain에 상관없이 그 구조가 거의 일정하게 되어 있고 내독소의 독성은 바로 이 lipid A에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

*논문 접수: 2002년 7월 22일

수정재접수: 2002년 9월 18일

[†]별책 요청 저자: 최석철, (우) 609-757 부산광역시 금정구 부곡3동 9번지, 부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Tel: 051-510-0564, Fax: 051-510-0568

e-mail: scchoi@cup.ac.kr

감염을 통해 병원성 세균이 인체로 유입되어 혈액 중에 노출되게 되면 세균외막의 내독소는 막 조각 (membrane fragment) 이나 막 기포 (membrane bleb) 형태로 유리되거나, 혹은 세균의 인지질과 함께 혼합된 입자형태로 혈액 중에 방출된다²¹⁾. 이와 같이 분비된 내독소는 혈장 전구체나 대식세포, 혈관내피세포, 호중구들을 자극하여 내독소 쇼크 매개물질의 분비를 촉진시키게 되며 이러한 매개물질들은 심, 혈관계에 매우 심대한 영향을 미치게 된다. 따라서, 다른 합병증이 동반되지 않은 비교적 단순한 패혈성 쇼크의 경우라 할지라도 사망률은 28% 정도로 추정되며, 만일 성인성 호흡곤란 증후군과 같은 합병증이 병행되면 사망률은 90% 정도로 매우 치명적이다^{12,27)}. 그 동안 많은 연구 저자들이 이러한 내독소의 병태생리학적 특성을 규명하기 위해 꾸준한 연구 노력을 기울여 왔으나 그들 연구의 실험 모델들은 성인의 내독소적 병태생리학을 이해하기에는 적절하였지만 연령이 어린 유·소아 그룹에 대한 병태생리를 이해하기에는 부적절하였다. 생리학적으로나 면역학적으로 비교적 취약한 소아 그룹의 패혈증은 성인에 비해 특히 심각하므로 소아 그룹 패혈증의 병태생리학을 이해하기 위해서는 그에 적절한 실험적 모델이 반드시 필요하리라고 사료된다. 본 저자들은 소아 그룹의 그림-음성세균성 패혈증의 급성기 병리학적 상황에 있어서 그 병인의 핵심이 되는 다양한 혈액학적 양상들을 규명하고 특정 시간대별 변화 양상을 조사하여 세균성 패혈증의 예방과 치료를 위한 방안을 제시코자 어린 토끼를 이용하여 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

실험 재료는 대한실험동물센터에서 구입한 생후 8주된 *New Zealand White* 종 수컷 토끼를 사용하였다. 구입 시 상처가 있거나 설사나 여타 질환이 의심되는 토끼는 연구 대상에서 철저히 제외하고, 체중 1.6~1.9 kg의 건강한 토끼만을 선택하였다.

2. 내독소

실험적 패혈증 유발을 위해 대장균으로부터 순수 분리 정제해낸 내독소 (Lipopolysaccharide; *E. coli* serotype O55:B5, Sigma, Co., U.S.A.)를 사용하였다.

3. 실험 동물의 사육 및 관리

실험 동물 전용 사육실의 온도는 20~25°C, 습도는 50% 정도 유지하였고 환기가 잘 되도록 하여 쾌적한 사육 조건을 유지하였다. 실험용 토끼는 사육용 토끼장에 넣고 식수와 사료를 규칙적으로 공급해 주면서 실험 전 1주일 동안 충분한

휴식 및 적응 시간을 갖게 하고 건강 상태를 세심하게 관찰하다가 설사나 다른 이상이 발생한 경우 연구 대상에서 제외시켰다. 실험 당일 각 토끼의 체중을 다시 측정한 뒤 체중이 최초 구입 당시 보다 감소한 개체는 제외시켰다.

4. 내독소의 50% 치사량 (50% lethal dose) 구하기

토끼에 대한 내독소 24시간 50% 치사량 (LD₅₀)을 제시한 자료가 없으므로, LD₅₀ 값 결정을 위한 예비 실험이 필요하였다. LD₅₀ 값 결정은 Litchifield Wilcoxon 방법²⁾을 이용하여 구하였고, 그 결과 토끼에 대한 내독소의 24시간 LD₅₀ 값은 약 0.60 mg/kg 이었다.

5. 내독소 혈증의 유도를 위한 내독소의 준비 및 투여

1) 내독소 용량의 결정 및 실험군의 분류

전술한 방법에 의해 결정된 내독소의 24시간 LD₅₀ 값이 약 0.60 mg/kg 이었으므로 이 용량 보다 덜 치명적이면서도 내독소 투여에 따른 충분한 생체 내 반응이 일어나도록 0.50 mg/kg의 용량 (sublethal dose)을 본 실험의 투여 용량으로 결정하였다. 토끼를 연구의 목적에 따라 대조군 ($n=7$)과 내독소 투여군 (G-E)으로 분류하였고, 내독소 투여군을 채혈 시간에 따라 다시 작은 군으로 분류하였다. 즉, 0.50 mg/kg 투여 후 3, 6, 12, 24, 48, 72시간군 (G-E₃, G-E₆, G-E₁₂, G-E₂₄, G-E₄₈, G-E_{72h} 등으로 표현) 등 총 6군으로 분류하였고 각 군 당 토끼 수는 7마리씩 배정하였다.

2) 내독소의 투여

내독소를 pH 7.4의 멸균된 생리식염수에 0.10 mg/0.10 ml의 비율로 용해시켜 사용하였다. 내독소를 투여할 모든 토끼들을 내독소 투여 전 최소 6시간 동안 금식을 시킨 후 귀의 굵은 정맥을 통해 천천히 1회 주사하였다. 내독소 투여 후 모든 토끼들에게 물 외 먹이는 공급하지 않았으며 실험을 위해 희생시킬 때까지 상태를 지속적으로 관찰 기록하였다.

6. 혈액 검체의 채취 및 성분 분석

우선 ketamine (Keiran, 한국유나이티드 제약회사)을 토끼 체중 1 kg 당 10 mg의 농도로 둔부를 통해 근육주사 한 후 토끼가 충분히 마취되었다고 판단되었을 때 앙와위 자세로 한 뒤 ether로 보조 흡입마취를 시키면서 상복부 절개를 통해 심장을 직접 노출시켰다. 18 게이지 바늘이 달린 50 cc 주사기로 심장을 통하여 충분한 양을 채혈하였다. 채혈 즉시 분석에 필요한 튜브 (혈액 분석 진공튜브, 혈장 분리용 3.8% sodium-citrate 튜브, EDTA 진공튜브)에 혈액을 각각 분주해서 넣은 후 혈액 응고가 되지 않도록 부드럽게 여러 번 흔들어 주었다. 혈액 분석 진공튜브를 제외한 나머지 튜브 속의 혈액은 혈장으로 분리한 뒤 분석 전까지 -70°C에 냉동 보관하였다.

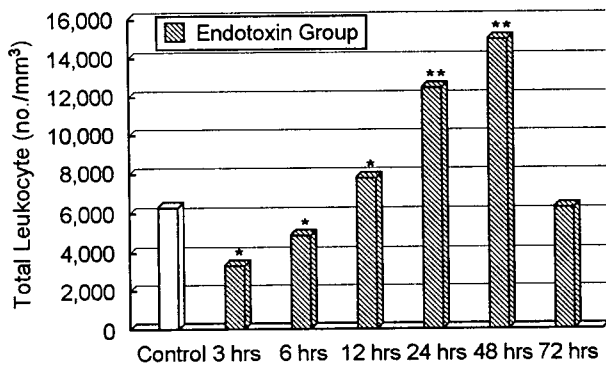


Fig. 1. Time course of changes in total leukocyte counts with endotoxin injection. Total leukocyte counts were lower in endotoxin-injected 3 and 6 hrs, whereas they were higher in 12, 24 and 48 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

1) 혈액학적 분석

혈액 분석용 진공튜브에 주입한 3 ml의 혈액 중 약 0.1 ml를 유리 슬라이드 상에 도말한 후 나머지 혈액 검체로부터 총 백혈구 수와 혈소판 수를 H-1 자동혈구분석기 (Technoland Co., America)로 분석하였다. 유리 슬라이드 상에 이미 도말한 혈액은 완전히 건조된 후 Diff-Quik 염색법으로 염색을 한 뒤 현미경 (Nicon Co., Japan)으로 1000X 하에서 백혈구 감별 계산 (호중구 분획, 림프구 분획, 단구 분획, 호산구 분획) 및 정적아구 (normoblast) 계산을 실시하였다. 이때 적어도 1개의 검체 슬라이드 당 300개의 혈액 세포를 관찰한 후 그 결과를 절대 수 혹은 백분율 (%)로 기록하였다.

2) 혈액 응고계 및 섬유소 용해계

(1) APTT, PT, 섬유소원 농도

혈장 검체 1 ml를 이용하여 외인성 응고계의 지표인 Prothrombin time (PT)과 내인성 응고계 지표인 Activated partial thromboplastin time (APTT), 그리고 섬유소원 농도를 측정하였는데 분석기기는 PT-APTT ACL-200 (Instrument Co., Italy)이고 사용한 시약은 IL-test PT-Fibringen HS Kit와 APTT-Lyophilized Silica Kit (Instrument Co. Italy)였다.

(2) 혈액 응고인자

① 내인성 응고계 인자

혈장 검체 2 ml를 이용해서, 내인성 응고계를 대표하는 혈액 응고인자인 Factor VIII, Factor IX, Factor XI, Factor XII의 농도를 분석하였다 (이하 FVIII, FIX, FXI, FXII 등으로 표시). 응고인자 분석에 이용한 원리는 발색성 APTT 방법으로써, 이 방법은 특정한 응고인자가 결핍된 표준 혈장에 분석할 혈장 검체를 첨가해서 얻어지는 반응 결과를 퍼센트 (%)로 표현하는 방식이다. 이 분석을 위해 사용한 시약은 DADE 8, 9, 11, 12 deficient plasma (DADE Co., U.S.A.)였고 ACL-200 (Italy) 기기로 분석하였다.

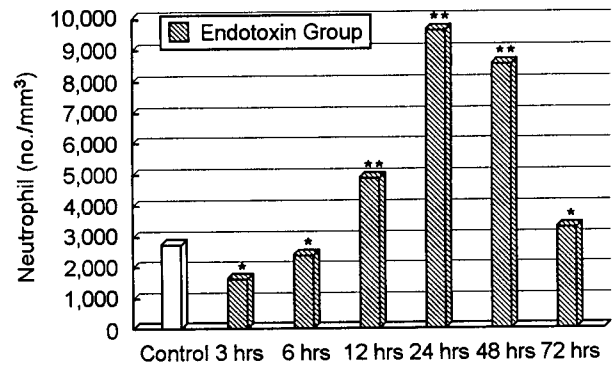


Fig. 2. Time course of changes in neutrophil counts with endotoxin injection. Neutrophil counts were lower endotoxin-injected 3 and 6 hrs, whereas they were higher in 12, 24, 48 and 72 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

② 외인성 응고계 인자

혈장 검체 2 ml를 이용하여 외인성 응고계 인자인 Factor II, Factor V, Factor VII, Factor X의 농도를 분석하였다 (이하 FII, FV, FVII, FX 등으로 표시). 측정 원리는 전술한 내인성 혈액 응고인자 분석에 이용된 방법과 유사한 발색성 PT법이었다. 이 방법 역시 외인성 응고계의 특정 응고인자가 결핍된 상품화된 표준 혈장에 분석할 혈장 검체를 첨가해서 얻어진 반응 결과를 백분율 (%)로써 나타내었다. 분석을 위해 사용한 시약은 DADE 2, 5, 7, 10, deficient plasma였고 ACL-200 (Italy) 기기로 분석하였다.

(3) D-dimer

섬유소 용해계의 활성화를 확인하기 위해 D-dimer를 측정하였는데 그 방법은 Latex assay를 이용한 반정량법 (Dimer-test®; AGENT Inc., America)으로써 그 농도가 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 이 아니면 섬유소 용해계의 활성이 없는 것으로 하였고 그 이상이면 활성이 일어난 것으로 간주하였다.

7. 자료의 분석 및 통계 처리

모든 자료들의 분석 및 통계 처리를 위해 전문 통계 프로그램 패키지인 SAS (version 6.03)를 이용하였다. General linear model procedure의 다중분산분석 (MANOVA)을 실시하여 그룹간 차이에 대한 통계적 비교 검정을 실시하였다. 이 과정에서 각 그룹 사이에 통계적으로 유의한 차이가 인정되는 경우에 한해 ($P<0.05$) 대비 검정 (contrast test)을 통하여 대조군과 각 시간대별 검정을 실시하여서 대조군과 어느 시간대 그룹간에 차이가 있는지, 그리고 각 내독소 투여군간에 유의한 차이가 있는지를 함께 알아보았다. 아울러 각 변수들간의 인과 관계 규명을 위한 상관 분석에는 Pearson의 분석기법을 이용하였다. 숫자적 표현이 가능한 모든 자료들은 평균값 \pm 표준오차로 표시하였고 $P\leq 0.05$ 일 때 통계적 유의성을 부여

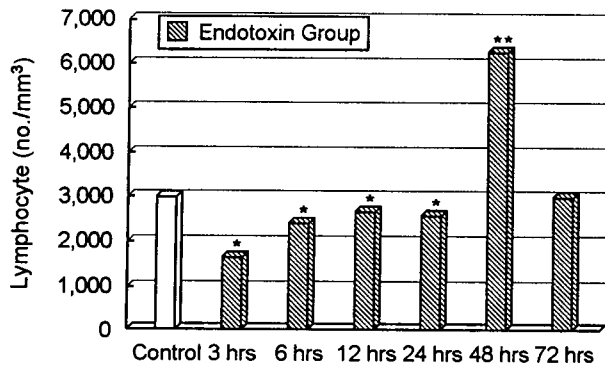


Fig. 3. Time course of changes in lymphocyte counts with endotoxin injection. Lymphocyte counts were lower in endotoxin-injected 3, 6, 12 and 24 hrs, whereas they were higher in 48 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

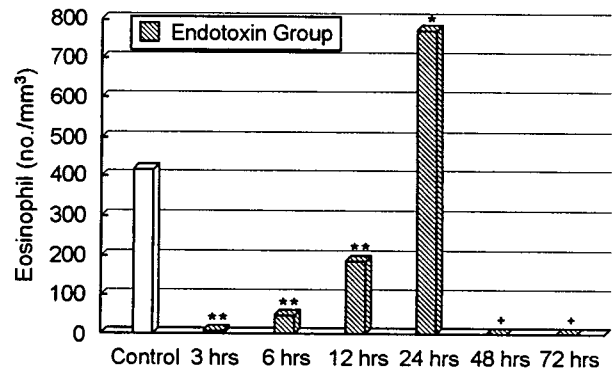


Fig. 5. Time course of changes in eosinophil counts in blood with endotoxin injection. Eosinophil counts were lower in endotoxin-injected 3, 6, 12, 48 and 72 hrs, whereas they were higher in 24 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$, +, $P<0.001$).

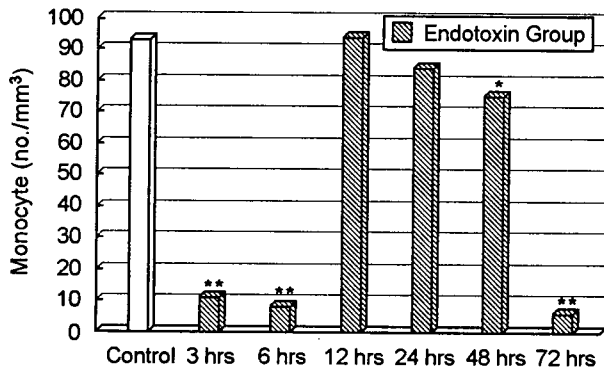


Fig. 4. Time course of changes in monocyte counts in blood with endotoxin injection. Monocyte counts were lower in endotoxin-injected 3, 6, 48 and 72 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

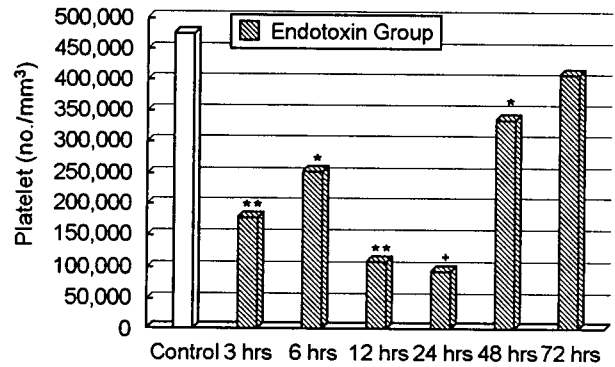


Fig. 6. Time course of changes in platelet counts in blood with endotoxin injection. Platelet counts were lower in endotoxin-injected 3, 6, 12, 24 and 48 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$; +, $P<0.001$).

하였다.

결 과

1. 총 백혈구 수

총 백혈구 수는 내독소 투여 3시간군 ($3,333 \pm 245/\text{mm}^3$)와 6시간군 ($4,850 \pm 468/\text{mm}^3$)의 경우 대조군 ($6,233 \pm 768/\text{mm}^3$) 보다 유의하게 낮았고 ($P<0.05$) 12시간군, 24시간군, 48시간군에는 대조군 보다 높았다 ($P<0.05$). 그러나 72시간군에서는 대조군 수준으로 회복되었고, 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군이 가장 낮았고 48시간군이 가장 높았다 (Fig. 1).

2. 호중구 수

호중구 수는 내독소 투여 3시간군 ($1,644 \pm 105/\text{mm}^3$)와 6시간군 ($2,377 \pm 132/\text{mm}^3$)이 대조군 ($4,367 \pm 286/\text{mm}^3$) 보다 유의하게 낮았으나 ($P<0.05$) 나머지 12시간군에서 72시간군까지

는 대조군 보다 높았다 ($P<0.05$). 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군이 가장 낮았고 24시간군이 가장 높았다 (Fig. 2).

3. 림프구 수

림프구 수는 내독소 투여 3시간군 ($1,667 \pm 113/\text{mm}^3$), 6시간군 ($2,409 \pm 128/\text{mm}^3$), 12시간군 ($2,666 \pm 142/\text{mm}^3$), 24시간군 ($2,577 \pm 198/\text{mm}^3$)까지 대조군 ($3,002 \pm 213/\text{mm}^3$) 보다 유의하게 낮았으나 ($P<0.05$) 48시간군 ($6,258 \pm 510/\text{mm}^3$)에서는 대조군 보다 높았고 ($P<0.05$) 72시간군에서는 대조군 수준으로 회복되었다. 내독소 투여군간의 비교에서는 48시간대가 가장 높았다 (Fig. 3).

4. 단핵구 수

단핵구 수는 내독소 투여 3시간군 ($11 \pm 1/\text{mm}^3$), 6시간군 ($8 \pm 1/\text{mm}^3$), 48시간군 ($75 \pm 8/\text{mm}^3$), 72시간군 ($6 \pm 1/\text{mm}^3$)이 대조군 ($93 \pm 9/\text{mm}^3$) 보다 유의하게 낮았으나 ($P<0.01$) 나머지 12시간

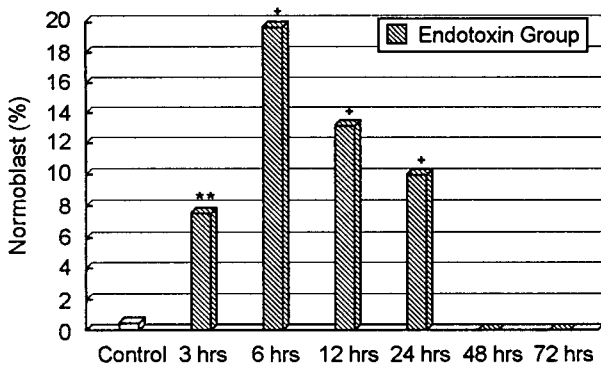


Fig. 7. Time course of changes in normoblast counts in blood with endotoxin injection. Normoblast counts were higher in endotoxin-injected 3, 6, 12 and 24 hrs than in control group (**, $P<0.01$; +, $P<0.001$).

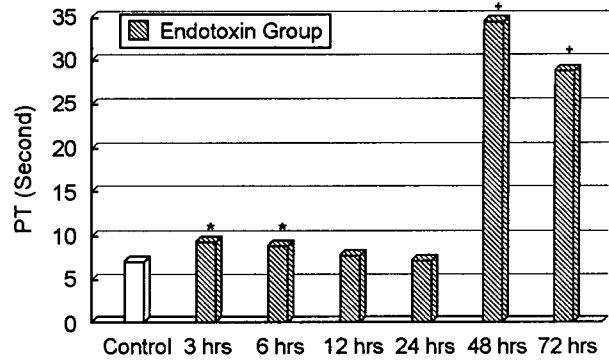


Fig. 9. Time course of changes in prothrombin time (PT) with endotoxin injection. PT was higher in endotoxin-injected 3, 6, 48 and 72 hrs than in control group (*, $P<0.05$; +, $P<0.001$).

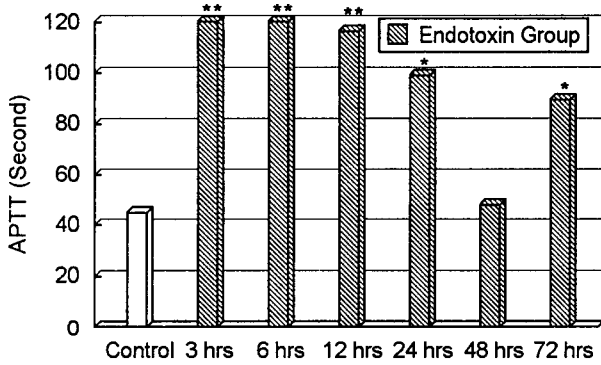


Fig. 8. Time course of changes in activated partial thromboplastin time (APTT) with endotoxin injection. APTT was higher in endotoxin-injected 3, 6, 12, 24 and 72 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

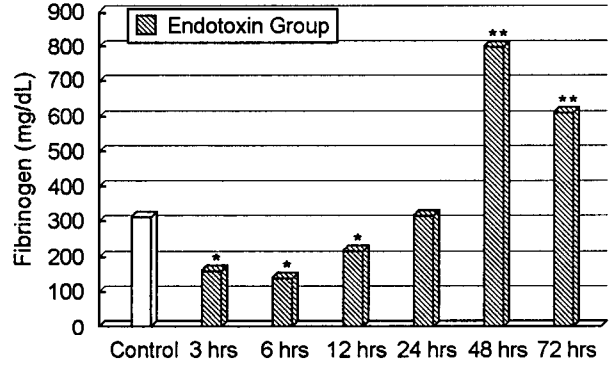


Fig. 10. Time course of changes in fibrinogen concentration with endotoxin injection. Fibrinogen concentrations were lower in endotoxin-injected 3, 6 and 12 hrs, whereas they were higher in 48 and 72 hrs than in control group (*, $P<0.05$; **, $P<0.01$).

군과 24시간군이 대조군과 차이가 없었다 (Fig. 4).

5. 호산구 수

호산구 수는 내독소 투여 24시간군 ($769 \pm 21/\text{mm}^3$)만 대조군 ($416 \pm 16/\text{mm}^3$) 보다 높았을 뿐 ($P<0.05$) 나머지 내독소 투여 군들은 대조군 보다 유의하게 낮았다 ($P<0.01$ 혹은 $P<0.001$). 특히 48시간군과 72시간군의 경우에는 호산구가 전혀 관찰되지 않았다 (Fig. 5).

6. 혈소판 수

혈소판 수는 내독소 투여 72시간군을 제외한 ($407,500 \pm 56,280/\text{mm}^3$) 나머지 모든 내독소 투여군에서 대조군 ($472,167 \pm 44,183/\text{mm}^3$) 보다 유의하게 낮았다 ($P<0.05$ 혹은 $P<0.01$). 내독소 투여군간의 비교에서는 24시간군 ($92,833 \pm 864/\text{mm}^3$) 이 가장 낮은 수치들 보였다 (Fig. 6).

7. 정적아구 수

정적아구 (Normoblast)는 내독소 투여 경우 3시간군 (7.5%), 6시간군 (19.5%), 12시간군 (13.2%), 24시간군 (10%)에서 대조군 (0.5%) 보다 유의하게 더 높았으나 ($P<0.001$), 48시간대와 72시간군의 경우에는 전혀 관찰되지 않았다. 내독소 투여군간의 비교에서는 6시간군이 가장 높았다 (Fig. 7).

8. 혈액 응고계

1) Activated partial thromboplastin time (APTT)

내인성 응고계 이상 유무를 선별하는 검사지표인 APTT는 내독소 투여군 중 48시간군을 제외한 나머지 시간군들은 대조군 (45.34 ± 4.05 초) 보다 유의하게 높았다 ($P<0.05$ 혹은 $P<0.01$). 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군 및 6시간군의 경우 측정기기로 더 이상 분석하기 불가능할 만큼 APTT가 유의하게 높았다 (Fig. 8).

Table 1. Comparison of coagulation factor between control and endotoxin groups

Factor	Group	Control	Endotoxin Group					
			3 hrs	6 hrs	12 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs
XII (%)		586.3	75.8 ⁺	62.2 ⁺	50.6 ⁺	89.7 ⁺	151.5 ^{**}	214.3 [*]
XI (%)		40.2	12.3 ^{**}	2.5 ⁺	6.6 ⁺	6.83 ⁺	34.5	75.0 [*]
IX (%)		871.5	103 ^{**}	50.3 ⁺	129.4 ^{**}	95.5 ⁺	404 [*]	365.3 [*]
VIII (%)		998	182 ⁺	86.8 ⁺	162 ⁺	181.7 ⁺	750 [*]	380 ^{**}
X (%)		423.5	136.3 ^{**}	154.7 ^{**}	200.4 [*]	249 [*]	630 [*]	425
VII (%)		444.3	189 ^{**}	190.2 ^{**}	281.6 ^{**}	295.3 ^{**}	920 ^{**}	520 [*]
V (%)		1614.3	469 ⁺	750.5 ⁺	1091 [*]	894.3 ^{**}	2000 [*]	2000 [*]
II (%)		145.8	43.3 ^{**}	41.5 ^{**}	53.6 ^{**}	73.1 [*]	263 [*]	194 [*]

* $P < 0.05$ (compared with control group); ** $P < 0.01$ (compared with control group); + $P < 0.001$ (compared with control group).

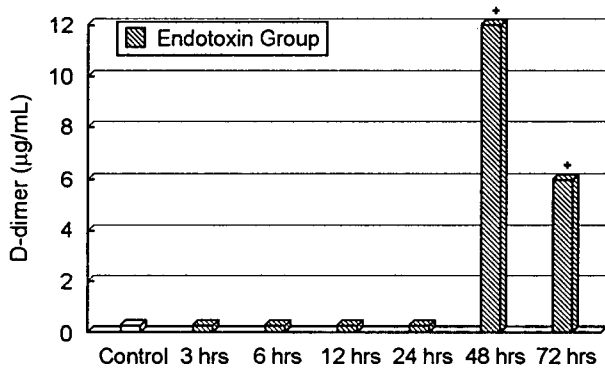


Fig. 11. Time course of changes in D-dimer concentration with endotoxin injection. D-dimer concentrations were higher in endotoxin-injected 48 and 72 hrs than in control group (+, $P < 0.001$).

2) Prothrombin time (PT)

외인성 응고계의 선별검사 항목인 PT는 내독소 투여 12시간군 및 24시간군을 제외한 나머지 시간군에서 대조군 (7.08 ± 0.08초) 보다 유의하게 높았다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 48시간군 (34.3 ± 1.12초)이 가장 높았다 (Fig. 9).

3) 섬유소원 농도

섬유소원 농도는 내독소 투여 3시간군 (160.83 ± 22.50 mg/dL), 6시간군 (137.83 ± 21.60 mg/dL), 12시간군 (216.40 ± 38.99 mg/dL)이 대조군 (312.17 ± 26.40 mg/dL) 보다 낮았으나 ($P < 0.05$), 48시간군 (801 ± 43.70 mg/dL)과 72시간군 (610 ± 38.50 mg/dL)은 유의하게 더 높았다 ($P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 48시간군이 가장 높았다 (Fig. 10).

4) 혈액 응고인자

(1) 내인계

① Factor XII (FXII)

FXII 농도는 내독소 투여군의 경우 전 시간대에 걸쳐 대

조군 (586.3 ± 73.9%) 보다 현저한 저하를 보였다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 12시간군 (50.6 ± 6.4%)이 가장 낮았다 (Table 1).

② Factor XI (FXI)

FXI은 내독소 투여군의 경우 3시간군 (12.3 ± 0.1%), 6시간군 (2.5 ± 0.0%), 12시간군 (6.6 ± 0.0%), 24시간군 (6.83 ± 0.1%)에서 대조군 (40.2 ± 7.76%) 보다 유의하게 낮았고 ($P < 0.01$ 혹은 $P < 0.001$) 48시간군에 이르러 대조군 수준으로 회복되었으나, 72시간군 (75.0 ± 6.7%)에서는 오히려 높았다 ($P < 0.05$). 내독소 투여군간의 비교에서는 6시간군이 가장 낮았다 (Table 1).

③ Factor IX (FIX)

FIX는 내독소 투여군이 전 시간대에 걸쳐 대조군 (871.5 ± 45.8%) 보다 유의하게 낮았다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 6시간군 (50.3 ± 6.4%)이 가장 낮았다 (Table 1).

④ Factor VIII (FVIII)

FVIII는 내독소 투여군이 전 시간대에 걸쳐 대조군 (998 ± 2%) 보다 유의하게 낮았다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 6시간군 (86.8 ± 8.5%)이 가장 낮았다 (Table 1).

(2) 외인계

① Factor X (FX)

FX 농도는 내독소 투여 3, 6, 12, 24시간군에서 대조군 (423.5 ± 20.9%) 보다 낮았으나 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.01$) 48시간군에서는 대조군 보다 높았다 ($P < 0.05$). 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군이 가장 낮았다 (Table 1).

② Factor VII (FVII)

FVII 농도는 내독소 투여 3시간군에서 24시간군까지 줄곧 대조군 (444.3 ± 24.2%) 보다 낮았으나 ($P < 0.01$), 48시간군과 72시간군의 경우 오히려 더 높았다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군이 가장 낮았고 48시

간군이 가장 높았다 (Table 1).

③ Factor V (FV)

FV 농도는 내독소 투여 3시간군에서 24시간군까지 줄곧 대조군 ($1,614.3 \pm 56.4\%$) 보다 낮았으나 ($P < 0.01$), 48시간군과 72시간군은 오히려 더 높았다 ($P < 0.05$ 혹은 $P < 0.001$). 내독소 투여군간의 비교에서는 3시간군이 가장 낮았고 48시간군과 72시간군이 가장 높았다 (Table 1).

④ Factor II (FII)

대조군의 FII 농도는 내독소 투여 3, 6, 12, 24시간군이 대조군 ($145.8 \pm 14.4\%$) 보다 낮았으나 ($P < 0.01$), 48, 72시간군은 오히려 더 높았다 ($P < 0.05$). 내독소 투여군간의 비교에서는 6시간군이 가장 낮았다 (Table 1).

9. 섬유소 용해계의 변화

섬유소 용해계의 활성지표인 D-dimer의 농도는 대조군과 내독소 투여 3시간군에서 24시간까지는 음성, 즉 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 이하였으나 48시간군은 $12 \mu\text{g/mL}$, 72시간군은 $6 \mu\text{g/mL}$ 로 급격한 증가를 보였다 ($P < 0.001$, Fig. 11).

고 찰

생체 내에 있어 백혈구는 무수한 외부도전으로부터 숙주를 보호하기 위해 면역체계의 중심적 역할을 수행하게 된다. 만일 외부로부터 세균침입 시 그에 대한 숙주 면역체계와의 상호작용에 의한 염증반응은 백혈구의 기능적 활성 뿐만 아니라 그 수적 변화를 초래하게 될 것이며, 일반적으로 이와 같은 염증 상황에 대한 임상지표로서 백혈구의 수적 증가를 중요한 표식으로 인식하고 있다.

그람-음성세균 중 가장 흔하면서도 일반적인 박테리아로 알려진 대장균의 세포막으로부터 추출된 내독소를 이용한 실험적 패혈증에서 본 연구 저자들 역시 이러한 개념을 가지고 실험에 임했으며, 따라서 내독소의 투여는 심한 염증반응을 초래해서 말초 혈액 내 총 백혈구의 수적 증가를 분명히 가져오리라고 추정하였다. 그러나 내독소 투여 후 각 시간대별 총 백혈구 수의 변화 양상은 매우 흥미로웠는데, 내독소 투여 3시간군과 6시간군에서 대조군에 비해 유의한 수적 저하를 보였고 특히 3시간군에서 총 백혈구 수의 감소가 매우 심하였다. 이와 같이 내독소 투여 초기군에 있어 총 백혈구 수의 변화는 주로 호중구 수 및 림프구 수 변화에 기인한 것으로 판단된다. 내독소는 호중구를 직접 자극하여 활성화시키며 활성화된 백혈구는 점착능 혹은 응집능 뿐만 아니라 화학주성 역시 증가되어서 변연추향 (margination) 되거나 특정 장기 내에 격질된다 (sequestration)²⁹⁾. 게다가 내독소는 고전경로 및 부경로를 통해 보체계를 활성화시키고 혈관내피세포의 부착능의 변화를 가져와서^{9,10)} 백혈구의 응집 및 점착을 가속화시

키게 되는데 이러한 기전들은 본 연구의 내독소 투여 초기군 (3 및 6시간대)에서 관찰된 총 백혈구 수의 급격한 감소의 중요한 원인이 된 것으로 판단된다. 그 이후 내독소 투여 12시간대부터 총 백혈구 수가 유의하게 상승하기 시작하여 48시간대까지 대조군 보다 매우 높은 상황이었다. 이러한 연구 결과는 과거의 몇몇 연구들^{13,18,25)}과 유사하거나 혹은 상이함을 보였다. 윈송이를 실험 모델로 한 Lindsey 등¹³⁾은 본 연구와 비슷하게 내독소 투여 초기 2시간 때 총 백혈구 수 및 호중구 수는 유의하게 감소하였다가 6시간 이후 점차 증가하여 24시간 때 대조군 보다 높은 양상을 보였다. 그러나 van Deventer 등²⁹⁾은 내독소 투여 후 1시간 때 유의한 감소를 보였고 이후 2시간 때부터는 증가하기 시작하였다고 보고함으로써 본 연구와는 약간 상이하였고, Pixley 등¹⁸⁾은 *E. coli* 생균 투여 후 초기에 감소하기 시작한 총 백혈구 수는 2시간 때 가장 낮았고 이후에도 낮아서 마지막 관찰 종료 때까지 대조군 보다 낮은 경향을 보임으로써 투여 후반부에 있어 본 연구와 상당한 차이를 보였다. 이와 같은 차이점은 van Deventer 등의 경우엔 그 연구 대상을 건강한 젊은 성인들로 했고 또 그들이 투여한 내독소의 양은 매우 소량 (2 ng/kg)이었던 관계로 투여 용량이 상대적으로 높았던 본 연구의 경우 보다 염증반응이 상당히 미약했음에 기인했으리라 사료되며, 또 본 저자들의 실험 모델이 어린 토끼였던 관계로 성인 모델이었던 타 실험의 결과 보다 훨씬 더 심각한 염증반응을 일으킨 것으로 판단된다. Pixley 등¹⁸⁾의 경우엔 내독소 대신에 *E. coli* 생균을 윈송이에게 직접 투여함으로써 정제된 내독소를 투여한 본 연구와는 차이가 날 수 밖에 없었을 것이다. 본 실험에서 관찰된 12시간대부터의 총 백혈구 수 증가 현상은 오직 호중구 수의 절대적 증가에 기인한 것이며 심지어 총 백혈구 수가 대조군 수준으로 회복된 72시간대조차 호중구 수는 대조군의 그것 보다 유의하게 높았다. 이러한 현상은 세균감염으로 인한 염증반응 시 호중구가 주도적 역할을 함을 의미하는 것이다. 내독소 투여군의 12시간에서 48시간대까지 호중구 수는 공히 대조군이나 그 앞 시간군 보다 급격히 증가하였는데 비해 림프구 수는 48시간대를 제외한 나머지 동일 시간대에서 오히려 감소를 보였다. 내독소는 생체 내 내인성 glucocorticoid와 catecholamine과 같은 호르몬 분비를 자극하여 혈중 내 농도를 증가시키는데²³⁾, glucocorticoid나 catecholamine은 골수로부터 호중구의 유입을 증가시키고 순환 혈액으로부터 호중구의 유출을 감소시켜줌으로써 말초 혈액 내 호중구 수를 증가시키고⁹⁾ 림프구에 대해서는 억제효과를 나타냄으로써 혈중 내 림프구의 수를 감소시켜 준다²⁰⁾. 따라서 본 연구에서 관찰된 12시간대부터 72시간까지의 호중구 수의 증가 및 림프구 수의 감소 현상은 이와 같은 기전이 작용한 것으로 판단된다. 내독소 투여 후 여러 시간대 (3, 6, 48, 72시간대)에 있어 단구 수의 감소 현상은 내독소의

자극으로 인해 단구가 내피세포에 점착되거나⁹⁾ 내독소로 인한 보체계의 활성화가 관여함으로 인한 감소에 기인한 것으로 사료된다. 생체 내에 있어 보체계의 활성화는 일시적인 단구 감소증을 유도할 수 있다⁶⁾. 호산구 수 역시 24시간대를 제외하고는 단구의 경우처럼 대조군 보다 유의하게 저하되었는데, 특히 흥미로운 사실은 모든 내독소 투여군의 48시간대와 72시간대 때 호산구가 전혀 관찰되지 않았다는 점이다. 내독소 투여에 따른 이러한 변화는 전술한 단구의 경우와 비슷한 기전에 의해 감소되는 것으로 생각된다.

주지의 사실과 같이 정적아구 (normoblast)는 정상적으로 순환 혈액 중에서 관찰할 수 없으며 순환 말초 혈액 내 정적아구의 출현은 심한 빈혈이나 적혈구의 파괴 혹은 골수조직의 어떤 비정상적 자극으로 인한 혈중 내 유리로 생각된다. 본 연구의 경우 대조군에서는 0.5%에 불과했는데 내독소 투여 3시간대에서 24시간대까지 높은 출현율을 보였다. 지금까지 어떤 연구에서도 내독소 투여로 인한 정적아구의 출현을 보고한 예는 전무하며, 현재의 연구에서 이러한 정적아구의 출현 기전은 내독소의 강력한 생물학적 효과로 인한 적혈구 파괴 현상, 즉 용혈의 결과로 사료된다²⁴⁾. 내독소 투여 24시간대까지 분리된 혈장이나 혈청의 빛깔이 다소 붉은 색을 보임으로써 용혈의 가능성을 시사하고 있었다. 특이한 점은 내독소 투여 6시간대에서 가장 높은 정적아구 출현율을 보였고 48시간대부터는 정적아구가 전혀 관찰되지 않았다는 사실이다. 이는 대장균 내독소의 용혈효과가 투여 후 6시간경에 가장 심하며 24시간 이후부터는 회복됨을 의미하는 것이다. 혈관 내 용혈 현상은 임상적으로 중요한 의미를 지니게 되는데, 적혈구에서 유리된 혈색소는 내독소의 혈관내피세포로부터 조직인자 (tissue factor) 유출효과를 더욱 증강시키고²¹⁾ 혈색소-내독소 혼합체가 형성되며 이 혼합체는 단핵세포 (mononuclear cells), 보체계, 혈액 응고계의 활성화를 상승시키게 된다^{22,28)}. 뿐만 아니라 이러한 용혈과정에서 유리된 혈색소는 신장, 혈관, 그리고 세망내피계 (reticuloendothelial system)에 대해 상당한 독성효과를 미치게 될 것이다³⁾. 따라서, 세균감염이나 내독소 혈중 환자들 중 용혈반응을 보일 경우 이들은 그렇지 않은 환자들 보다 임상적으로 매우 심각한 상황으로 진행될 수 있음에 유의할 필요가 있다.

내독소 투여에 따른 혈소판 수의 변화 양상은 3시간대부터 48시간대까지 전체적으로 심한 혈소판 감소증을 보였고 특히 12시간대와 24시간대에는 매우 극심한 혈소판 감소증을 보여서 대조군의 약 22.66% 혹은 19.66%에 불과하였다. 그러나 48시간대부터는 상당히 회복되기 시작하였다. 동일한 실험 동물들을 대상으로 (내독소를 0.01 mg/kg와 0.05 mg/kg으로 각각 투여)한 Bregengard 등⁴⁾의 경우 비슷한 시간대 (내독소 투여 후 24시간에서 31시간 사이)에서 혈소판 수는 대조군의 63%였다고 보고함으로써 본 연구와 약간의 차이가

있었는데 이는 투여한 내독소의 양의 차이에 기인한 것 같다. 내독소로 인한 혈소판 감소증은 매우 심각한 출혈증세를 유도할 것이다. 내독소는 혈소판을 직접 활성화시키고 손상을 주어 혈소판 고유의 기능인 응집능을 매우 증가시켜 혈소판 응집을 촉진시킴으로 해서 혈소판 감소증을 유발할 수도 있고⁸⁾ 내피세포 손상을 일으켜서 조직인자 (tissue factor)의 분비를 자극함으로써 혈소판 응집을 유도할 것이다¹⁷⁾. 뿐만 아니라 cytokine 계열의 물질 역시 이러한 혈소판 수 저하에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 내독소 투여로 인해 TNF- α 와 IL-1 β 의 혈중 내 분비가 증가되고 이러한 물질들의 증가된 분비는 결국 강력한 혈소판 응집유도체로 작용할 것이다¹⁴⁾.

내인성 응고계에 대한 선별검사법인 APTT의 결과는 내독소 투여 후 대조군에 비해 매우 심하게 연장되었다. Yao 등²⁹⁾은 쥐를 이용한 내독소 실험에서 APTT의 유의한 연장을 보고하였으나 본 연구의 결과 보다는 상당히 덜 연장되었으며 이는 아마 실험 동물종의 상이함에 따른 차이점이거나 아니면 성인과 소아의 차이점일런지도 모른다. 그들이 이용한 실험 대상은 성인 쥐였고 본 실험의 대상은 어린 토끼였기 때문이다. 즉 어떤 원인으로 인해 내인성 응고계의 이상이 일어났을 때 성인 보다는 어린 아이들이 그 회복능력이 상대적으로 취약할 것이다. 외인성 응고계의 선별검사인 PT의 결과는 3시간대 및 6시간대의 경우 대조군 보다 의미있게 약간 연장되었을 뿐 12시간대와 24시간대까지는 대조군과 통계적 차이가 없었으므로 내인성 응고계의 경우 보다 내독소에 의한 영향이 훨씬 덜 했음을 시사하였다. 그러나 48시간대와 72시간대 때의 PT는 모두 대조군에 비해 매우 심하게 연장됨으로써 24시간 이후부터 다소 회복되는 경향을 보인 APTT와는 다른 양상을 보였다. 따라서 내독소의 응고계에 대한 영향은 내인성 응고계의 경우 전반적이고 매우 깊은 영향을 미치면서도 특히 내독소 투여 초기에 매우 강력한데 비해 외인성 응고계의 경우 역시 투여 초기에도 약간 영향을 받지만, 오히려 보다 뒤늦은 시간대 더 심한 영향을 받았음을 알 수 있었다. 그러나 일부 연구의 경우^{14,29)} 내독소는 단지 PT를 연장시킨다고만 했을 뿐 그 시간대별 영향이나 변화 양상을 제시하지 않았으며, 심지어 어떤 연구 보고는^{12,26)} 세균성 패혈증에 있어 응고계의 초기적 활성화는 내인성계 보다는 외인성 응고계에 의해 주도된다고 주장하고 있다. 그러나 본 실험 결과에서 나타난 APTT의 상대적인 심한 변화 양상들은 내독소 투여 후 외인성 응고계 보다는 내인성 응고계의 활성화가 전체 응고계에 더욱 깊은 영향을 미친다는 증거가 될 것이다.

섬유소원 농도의 경우 내독소 투여 3시간대에서 12시간대까지는 대조군 보다 유의하게 낮은 농도를 보였는데 이것은 투여된 내독소가 심한 혈액 응고를 일으킴으로써 섬유소원

이 섬유소로 전환됨으로 인해 일어난 소모의 결과로 인식되며 낮은 섬유소원 농도는 혈액 응고의 중요한 한 표식자가 될 것이다. 섬유소원 농도는 내독소 투여 후 6시간대에 그 영향을 가장 많이 받았으며 24시간 경과 때에는 거의 대조군으로 회복되었으나 48시간대와 72시간대에는 대조군 보다 오히려 상당히 높았다. 내독소 투여 48시간대부터의 섬유소원 농도의 증가 현상은 내독소 투여로 인해 유발된 급성기 상황에 대한 급성기 단백질 반응의 결과인 것으로 판단된다¹³.

본 실험에서 FXII는 전체 내독소 투여군 모두 대조군에 비해 매우 극심한 저하 현상을 보였다. FXII 뿐만 아니라 나머지 내인성 응고계 인자인 FXI, FIX, FVIII 역시 대부분 심한 농도저하를 보였으며 이러한 내인성 응고계 인자들의 농도저하는 내독소 투여에 따른 응고계 활성화로 인한 급격한 소모이며 생체 내 응고인자 재생산 속도가 소모 속도를 따라가지 못함에 따른 결과인 것으로 사료된다.

내독소 투여로 인해 손상받은 혈관내피세포는 조직인자를 방출하게 되며¹⁷ 이것은 외인성 응고계 활성화의 시작점이 된다. 본 실험 결과에서 나타난 외인성 응고인자들의 농도는 전반적으로 내독소 투여 3시간대부터 24시간대까지는 대조군 보다 유의하게 낮았으나 48시간대와 72시간대는 오히려 대조군 보다 더 높음으로서 전술한 내인성 응고인자와는 좀 다른 양상을 보였다. 이것은 명백한 외인성 응고계의 활성화이다. 그러나 내독소에 의한 외인성 응고인자의 전체적 변화 양상이나 영향은 내인성 응고계의 경우 보다 상대적으로 약했는데 특히 FVII의 농도는 내인성 응고인자의 경우 보다 상대적으로 덜 감소됨으로써, 앞서 APTT와 PT의 결과와 마찬가지로 내인성 응고계가 훨씬 더 깊은 영향을 받았음이 시사되었다. 그러나 특이한 점은 FXI를 제외한 내인성 응고인자들 (FXII, FIX, FVIII)의 농도는 48시간대와 72시간대에 상당히 회복되었음에도 불구하고 여전히 대조군 보다 낮았으나, 외인성 응고인자들 (FX, FVII, FV, FII)의 농도는 이 시간대에 거의 모두가 대조군 보다 훨씬 높았으며 특히 FV의 경우 모든 내독소 투여군들이 2000% 이상으로 급격히 증가된 결과를 보였다. 이와 같이 48시간대와 72시간대의 외인성 응고인자들 농도의 상승에도 불구하고 외인성 응고계의 선별 검사 항목인 PT의 같은 시간대의 결과들이 전술한 바와 같이 대조군 보다 매우 연장되었다는 사실은 모순된 상황이라고 할 수 있다. 이것은 아마 혈액 응고계의 활성화는 지속되지만 내독소 혈중 토크들의 상태가 24시간 이후 회복되기 시작함으로 해서 혈액 응고인자들, 특히 외인성 응고인자의 생성능이 내인성 응고인자의 경우 보다 훨씬 빨리 회복됨으로 인한 결과로 사료된다. 따라서 이와 유사한 임상적 상황에서 APTT나 PT와 같은 단순한 선별적 검사 뿐만 아니라 응고인자들 역시 함께 측정하여 보다 정확히 평가할 필요가 있을 것이다. 이와 같은 내독소 기인성 응고계의 활성화는 결

국 thrombin의 생성과 그로 인한 섬유소원의 섬유소로의 전환을 가져와서 혈관 내 혈전 형성의 결정적 원인이 된다. 본 실험에서 관찰된 내독소 투여 후의 혈소판 수 감소, 섬유소원 농도의 저하, APTT 및 PT의 유의한 연장, 모든 혈액 응고인자 농도의 심한 감소 등은 이른바 파종성 혈관 내 응고증 (Disseminated intravascular coagulation)라고 불리는 소모성 응고장애의 전형적 특징이다^{10,11}. 혈액 응고계의 활성화로 인한 최종단계는 트롬빈 (thrombin)에 의한 섬유소원의 섬유소로의 전환이다. 이렇게 형성된 섬유소는 지혈 및 상처치유 작용 후 섬유소 용해계의 활성화에 의해 분해되는데 그 분해산물이 바로 D-dimer이다. 따라서 말초 순환 혈액 내 D-dimer 농도의 증가는 바로 섬유소 용해계 활성을 의미하는 것이다. 일반적으로 파종성 혈관 내 응고증이 발생한 패혈증 환자의 섬유소 용해계 활성화는 혈액 응고계의 활성화에 따른 이차적 현상으로 인식하고 있는데 비해¹⁵ 일부 연구는 섬유소 용해계가 초기적으로 활성화되며 그 이후에는 억제되는 것으로 보고하였다²⁷. 본 연구의 경우 D-dimer 농도는 48시간대와 72시간대 때에는 모두 유의한 농도의 D-dimer가 검출됨으로서 섬유소 용해계의 활성화가 내독소 투여 후 보다 뒤늦은 시간에 일어남을 알 수 있었다. 본 연구의 결과들은 과거의 보고와는 다소 차이가 있는데 Imanishi 등¹⁰과 Ito 등¹¹은 쥐 모델에 있어 내독소 투여 후 짧은 시간 내에 섬유소 용해계 활성화의 또 다른 표식자인 FDP (fibrinogen/fibrin degradation) 농도가 대조군 보다 유의하게 상승되었다고 보고하였다. 반면, Lindsey 등¹³은 원숭이 모델에 있어 내독소 투여 후 24시간부터 FDP 농도가 증가하기 시작하여 48시간 이후까지 지속됨으로 해서 본 연구의 결과와 매우 유사하였다. 본 연구와 과거의 일부 연구들간에 왜 이와 같은 상이한 결과가 나타났는지를 설명하기란 사실 어려운 듯 하다. 어쩌면 실험 동물의 상이함으로 인한 결과일 수도 있고, 아니면 분석한 물질이 다름으로 인한 차이일 수도 있을 것이다. 본 연구자들이 분석한 D-dimer와 타 연구자들이 측정한 FDP 둘 다 섬유소 용해계의 활성지표이긴 하나, D-dimer는 오직 섬유소가 분해됨으로서 생성되는 물질인 반면 FDP는 섬유소원이 나 섬유소가 분해됨으로 인해 생성되는 물질이다. 따라서, 만일 세균에 감염된 유사한 임상 상황 하에서 FDP 농도의 보다 초기적 증가 현상은 혈액 응고 상황과는 무관한 1차적 섬유소 용해계의 활성화라 할 수 있겠으나 보다 뒤늦은 시간대의 D-dimer 농도의 상승은 혈액 응고계의 활성화 후 일어나는 2차적 섬유소 용해계의 활성화로 고려해야 할 것이다. 그러나 이 문제에 대해서 향후 좀더 심도있는 연구가 필요하리라 생각되나, 본 연구에서 나타난 내독소 투여 후 48시간대부터의 D-dimer 증가 현상은 패혈증 환자들에 있어 보다 나중 시기에 있어 섬유소 용해계의 활성화가 일어날 수도 있음을 시사하는 것이다.

어린 토끼를 실험 모델로 한 본 연구 결과들을 종합해보면 내독소는 생체 내에서 광범위한 혈액학적 변화 뿐만 아니라 내·외인성 혈액 응고계의 활성을 포함한 파종성 혈관 내 응고증과 같은 치명적 상황을 유발할 수 있음을 알 수 있었다. 또한 어린 토끼 모델의 결과는 기존의 성인 모델의 결과와 일부는 유사하였고 또 일부는 상대적으로 더 심한 내독소 기인성 혈액학적 변화를 나타내었다. 유소아 환자는 성인들에 비해 생리학적으로 매우 취약한 까닭에 세균성 패혈증은 유소아들에게 보다 위험할는지 모른다. 그러나 본 연구의 경우 성인 토끼를 함께 실험하지 않은 까닭에 결과의 해석에 한계가 있으므로 향후 지속적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 본 연구의 결과가 향후 세균성 패혈증의 병태생리학적 이해와 그것의 예방 및 치료를 위한 참고자료가 될 수 있기를 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) 이영순 (1997): 실험동물의학. pp.456-460, 초판 제6쇄, 서울대학교 출판부, 서울.
- 2) Anderson BO, Brown JM and Bensard DD (1990): Reversible lung neutrophil accumulation can cause lung injury by elastase-mediated mechanisms. *Surgery*, **108**: 262-268.
- 3) Anderson WAD, Morrison DB and Williams EF (1942): Pathologic changes following infections of ferrihemate (hematin) in dogs. *Arch pathol*, **33**: 589-597.
- 4) Bregengard C, Nordfang O, Wildgoos P, Svendsen O and Diness V (1993): The effect of two-domain tissue factor pathway inhibitor on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbit. *Blood Coagul Fibrinolysis*, **4**: 699-706.
- 5) Beutler E, Lichtman MA, Coller BS and Kipps TJ (1994): pp.775, Williams Hematology, 5th Ed., McGraw-Hill, Inc. New York.
- 6) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL and Jacob HS (1977): Hemodialysis leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest*, **59**: 879-885.
- 7) Danner RL, Suffredin AF and Natanson C (1989): pp.51-191, *Microbial toxins: role in the pathogenesis of septic shock and multiple organ failure*, Multiple organ failure, In: Bihari DJ, Cerra FB, eds. Fullerton, Calif: Society of Critical Care Medicine.
- 8) Des Prez RM (1964): Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets: III. Comparison of platelet injury induced by thrombin and by endotoxin. *J Exp Med*, **120**: 305-310.
- 9) Doherty DE, Zagarella L, Henson PM and Worthen GS (1989): Lipopolysaccharide stimulates monocyte adherence by effects on both monocyte and the endothelial cell. *J Immunol*, **143**: 3673-3679.
- 10) Imanishi N, Komuro Y and Morooka S (1991): Effect of a selective PAF antagonist SM-10661((+/-)-cis-3.5-dimethyl-2-(3-Pyridyl)thiazolidin-4-one-Hcl) on experimental disseminated intravascular coagulation (DIC). *Lipids*, **26**: 1391-1395.
- 11) Ito T, Asai F, Oshima T and Kobwiyash S (1990): Role of activated platelets in endotoxin-induced DIC in rats. *Thromb Res*, **59**: 735-747.
- 12) Kawamura M, Terashita Z, Imura Y, Shino A and Nishikawa K (1993): Inhibitory effect of TCV-309, a novel platelet activating factor (PAF) antagonist, on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rats: possible role of PAF in tissue factor generation. *Thromb Res*, **70**: 281-293.
- 13) Lindsey DC, Emerson TE, Thompson Jr TE, John AE and Fournel MA (1991): Characterization of an endotoxemic baboon model of metabolic and organ dysfunction. *Circ Shock*, **34**: 298-310.
- 14) Mammen EF (1993): Perspectives for the future. *Intensive Care Med*, **19**: 929-934.
- 15) Marder VJ, Martin SE, Francis CW and Colman RW (1987): *Consumptive thrombohemorrhagic disorders. Hemostasis and Thrombosis*, pp.975-1015, Basic principles and clinical practice, 2nd ed., Pai JB Lippincott, Philadelphia.
- 16) Morrison DC and Ulevitsch RJ (1978): The effects of bacterial endotoxin on host mediation systems mechanism. *Am J Pathol*, **93**: 526-617.
- 17) Muller-Berghaus (1989): Pathophysiology and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost*, **15**: 58-87.
- 18) Pixley RA, Cadena DL and Taylor FB Jr (1992): Activation of the contact system in lethal hypotensive bacteremia in a baboon model. *Am J Pathol*, **140**: 897-906.
- 19) Raetz CR, Ulevitch RI and Nathan CF (1991): Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction. *FASEB J*, **5**: 2652-2660.
- 20) Roitt I, Brostoff J and Male D (1993): pp.12.1-12.17, *Immunology* (ed 3), Mosby, London.
- 21) Roth RI (1994): Hemoglobin enhances the production of tissue factor by endothelial cells in response to bacterial endotoxin. *Blood*, **83**: 2860-2865.
- 22) Seydel N, Labischinsk H, Kastowsky M and Bradenburg K

- (1993): Phase behavior, supermolecular structure, and molecular conformation of lipopolysaccharide. *Immunobiology*, **187**: 191-211.
- 23) Siarakas S, Damas E and Murrel WG (1997): The effects of enteric bacterial toxins on the catecholamine levels of the rabbit. *Pathology*, **29**: 278-285.
- 24) Smith HW and Huggins MB (1985): The toxic role of alpha-haemolysin in the pathogenesis of experimental *Escherichia coli* infection in mice. *J Gen Microbiol*, **131**: 395-404.
- 25) van Deventer SJH, Buller HR, ten Cate JW and Sturk A (1990): Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*, **76**: 2520-2526.
- 26) van der Poll T, Buller HR and ten Cate H (1990): Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*, **322**: 1622-1627.
- 27) Voss R, Matthias FR, Borkowski G and Reitz D (1990): Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an internal intensive care unit. *Br J Haematol*, **75**: 99-102.
- 28) White CT, Murrain AJ, Green DJ and Bolin RB (1986): Synergistic toxicity of endotoxin and hemoglobin. *J Lab Clin Med*, **108**: 132-141.
- 29) Yao Z, Foster PA and Gross GJ (1994): Monophosphoryl lipid A protects against endotoxic shock via inhibiting neutrophil infiltration and preventing disseminated intravascular coagulation. *Circ Shock*, **43**: 107-114.
-