급성 일산화탄소 중독 환자에서의 폐투과성

순천향대학교 의과대학 내과학교실

어수택 · 정연태 · 김용훈 · 박춘식

— Abstract —

Pulmonary Epithelial Permeability in Patients with Acute Carbon Monoxide Intoxication

Sootaek Uh, M.D., Yeontae Chung, M.D., Yonghun Kim, M.D., and Choonsik park, M.D.

Department of internal Medicine, Soon Chun Hyang University,
College of Medicine, Seoul, Korea

In order to investigate the effect of carbon monoxide on pulmonary epithelium, we measured the concentration of carbon monoxide in expiratory gas and the pulmonary epithelial permeability using ^{99m}Tc -DTPA in 10 patients with acute carbon monoxide intoxication and 10 normal volunteers.

The results were as follows:

1) The half-life of radioisotopes of right upper and right lower lobe in patients with acute carbon monoxide intoxication were 45.3 ± 10.8 minutes and 46.9 ± 0.5 minutes which were not different from 40.6 ± 6.8 minutes and 42.3 ± 5.9 minutes in normal volunteers.

2) The concentration of carbon monoxide in expiratory gas in patients with acute carbon monoxide intoxication was significantly higher than that of normal volunteers (200.8 ± 103.7 PPM vs 35.0 ± 26.5 PPM, $p < 0.01$).

3) There was no correlation between the concentration of carbon monoxide in expiratory gas and the half-life of radioisotopes of right upper and right lower lobe in patients with acute carbon monoxide intoxication and normal volunteers.

4) There was no correlation between the half-life of radioisotopes of right upper and right lower lobe and taken time which was the interval from the exposure of carbon monoxide to time of measurement of epithelial permeability.

In conclusion, there was no increase of pulmonary epithelial permeability in patients with acute carbon monoxide intoxication, but the time from the exposure of carbon monoxide to the time of the measurement of epithelial permeability may affect pulmonary epithelial permeability.

서 론

폐 부종은 병태 생리를 기준으로 고압성 폐부종(high pressure pulmonary edema)과 폐투과성 폐부종(high permeability pulmonary edema)으로 대별되며¹⁾, 과투과성 폐부종을 야기시키는 대표적인 질환으로는 급성 성인성 호흡 부전증후군(ARDS)이 있으며, 이외에도

htaline membrane disease²⁾, 고농도 산소에 의한 폐손상³⁾, paraquat 중독등⁴⁾이 있다. 또한 급성 일산화탄소 중독 환자에서 간혹 폐 부종이 관찰되며, 이에 대한 원인으로 뇌의 저산소증에 의한 반사작용으로 생기는 심한 폐정맥 수축에 따른 폐부종과 일산화탄소에 의한 폐포 표피세포 및 모세혈관 내피에 직접적인 손상에 따른 폐투과성의 증가가 원인으로 작용한다고 생각된다^{5,6)}. 이러한 폐포 상피세포 및 모세혈관 내피손상의 측정 방법

Fig. 1. The regions of interest (ROI) in scintiscans are bounded by the square.

으로 ^{99m}Tc -Technetium-Diethylenetriamine Pentacetate(이하 ^{99m}Tc -DTPA로 약함)기포를 이용한 방사기포 폐투과주사(radioaerosol pulmonary diffusion scan)를 이용하여 임상적으로 폐투과성 측정이 용이하게 되었으며⁷⁾, 또한 이를 이용한 폐투과성 증가의 측정이 미만성 간질성 폐염⁸⁾ 및 급성 호흡부전 증후군⁹⁾ 등에서 보고되고 있다. 저자들도 ^{99m}Tc -DTPA를 이용하여 흡연자에서 폐투과성이 증가되어있고 폐투과성의 증가가 혈중 일산화탄소 농도의 증가에 의한 것임을 보고한 바 있다¹⁰⁾. 일산화탄소 중독환자에서 관찰되는 폐부종의 원인으로, 일산화탄소가 폐투과성에 미치는 직접적인 영향을 알아보기 위하여 급성 일산화탄소 중독환자에서 ^{99m}Tc -DTPA기포를 이용한 폐투과성 및 호기내의 일산화탄소 농도를 측정하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

급성 일산화탄소 중독군은 10명으로 남자 3명, 여자 7명이었으며, 이들의 평균 나이는 37.5세이었다. 이들 중 2례에서 혼미상태(stuporous mentality)의 의식을 보여 고압산소 요법이 필요하였으며 나머지에에서는 호흡곤란, 빈호흡, 두통, 의식의 변화가 있어 보조적인 치료요법을 시행하였다. 폐투과성 측정 당시의 의식은 명료하였으며 이들의 흉부 사진은 모두 정상으로 흡인에 의한 폐렴 및 급성 호흡부전증은 배제시켰다.

정상 대조군은 MIMSEPO사의 Model AS-1000을 이용한 FVC 및 FEV1상 정상인 경우로 선정하였고, 또한 호흡기 증상 및 병력이 없으며 청진상 특이 소견이 없는 담배를 전혀 피우지 않은 의과대학생 남자 8명으로 평균 25세였으며, 본 실험의 의의 및 방법을 설명한 후

Fig. 2. The method of inhalation of aerosolized ^{99m}Tc -DTPA.

동의를 얻어 시행하였다.

2. 방 법

호기내의 일산화탄소 농도는 일산화탄소 중독 환자군에서는 응급실 내원 당시 고압산소 탱크등 보조적인 치료요법 전 北澤사(Japan)의 Gastec[®]을 이용하여 측정하였으며, 정상 대조군의 경우는 폐투과성 측정직전에 호기내의 일산화탄소 농도를 측정하였다.

폐투과성의 측정은 Jones 등¹¹⁾, Minty 등¹²⁾, Mason 등¹³⁾의 방법을 변형하여 먼저 3cc의 ^{99m}Tc -DTPA 20 mCu를 Bird사의 pressure nebulizer로 15 L/min의 압축공기를 이용하여 기포화시킨 다음 10L의 저장 백(bag)에 2-3분간 정체시켜 큰 입자는 침강시킨 다음 양와위에서 nose clip으로 비강을 막고 one way valve를 이용하여 구강을 통해 약 2분간에 걸쳐 흡입시켰다(Fig. 1). ^{99m}Tc -DTPA의 방사능량의 측정에는 ELSCINT사의 Apex 410W감마 카메라를 이용하여 Fig. 2와 같이 우측 폐상부(이하 RUL으로 약함), 우측 폐하부(이하 RLL으로 약함), 주위조직(back ground), 상부기도 및 심장 부위에서 흡입이 끝난후 30초 간격으로 50분간 각 부위의 방사능을 측정하였다. 반감기의 산출은 각 시간에 따라 우측 폐상부 및 우측 폐하부의 방사능 값의 zero time에서의 방사능 값의 반이 되는 시간을 반감기로 산출하였다.

3. 통계 방법

급성 일산화탄소 중독환자와 정상 대조군의 작업의 반감기 및 호기내의 일산화탄소 농도의 비교는 Mann-Whitney U 검사로, 상관관계는 단순 상관관계로 상관계수를 구하였으며, 우상엽 및 우하엽의 반감기와 일산화탄소 중독후 부터 폐투과성 측정전 까지 걸린 시간도

단순 상관관계를 이용하였다. 모든 수치는 평균±표준 오차로 표시하였으며, p값이 0.05일때 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

급성 일산화탄소 중독 환자 및 정상 대조군의 각각의 작업에 따른 반감기 및 호기내의 일산화 탄소 농도는 Table 1과 같다. 급성 일산화탄소 중독환자에서의 위상엽 및 우하엽의 반감기는 각각 45.3±10.8분, 46.9±0.5분으로 정상군의 40.6±6.8분, 42.3±5.9분과 비교하여 차이가 없었다(Table 1). 또한 환자군중 9명에서 ^{99m}Tc-DTPA 시간-방사능 곡선이 비흡연자에서 보이는, 시간이 경과함에 따라 일정한 기울기를 가지는 직

선상의 모양을 나타냈으며 1번의 환자에서만 초기에 반감기가 감소되는 scooped out 양상을 보였다(Table 1).

호기내의 일산화탄소 농도는 환자군에서 응급실 도착 당시 200.8±103.7 PPM으로 대조군에서 폐투과성 측정 직전의 35.0±26.5 PPM 보다 유의하게 높았으며 (p<0.01), 환자군과 대조군 모두에서 호기내의 일산화탄소 농도와 작업의 상관관계는 의미가 없었다(Fig. 3, 4). 환자군에서 일산화탄소 중독후부터 폐투과성의 측정때까지 걸린 시간은 최소 8시간부터 최고 46시간까지로 평균 33시간이었으며, 위상엽 및 우하엽의 반감기와 일산화탄소 중독후 부터 폐투과성 측정전 까지 걸린 시간의 상관관계는 의미가 없었다(Fig. 5). 특이한 점은 중독 8시간후 측정된 1번의 환자에서만 반감기가 각각

Table 1. Half Time of RUL and RLL and CO Concentration of Expiratory Gas in Patients with Acute CO Intoxication (upper panel) and Control (lower panel)

No.	Age/Sex	CO concentration (PPM)	RUL (min)	RLL (min)	Inteval (hour)#
1	52/F	250	17	20	8
2	44/F	200	36	49	40
3	51/M	100	50	50	48
4	51/F	200	45	44	36
5	17/F	250	42	55	35
6	34/M	250	43	47	41
7	48/F	100	53	53	40
8	43/F	108	51	50	35
9	18/F	300	52	51	27
10	17/M	300	50	50	25
		200.8 ± 103.7*	45.3 ± 10.9	46.9 ± 0.45	33.5 ± 10.6
1	28/M	45	50	47	
2	29/M	55	41	47	
3	25/M	80	46	45	
4	24/M	70	38	45	
5	26/M	30	32	41	
6	25/M	15	48	47	
7	25/M	25	35	34	
8	26/M	45	35	36	
9	29/M	30	41	45	
10	24/M	20	50	47	
		35.0 ± 26.5	40.6 ± 6.8	42.3 ± 5.9	

* P < 0.05 vs control
interval means from the time of exposure of carbonmonoxide to the time of measurement of pulmonary epitheial permeability.

고 찰

Fig. 3. Correlation between CO concentration in expiratory gas and half life of ^{99m}Tc -DTPA clearance in patients with acute CO intoxication. There were no correlation between each other.

Fig. 4. Correlation between CO concentration in expiratory gas and half life of ^{99m}Tc -DTPA clearance in control. There were no correlation between each other.

Fig. 5. Correlation between half life of ^{99m}Tc -DTPA clearance and taken time in patients with acute CO intoxication. There were no correlation between each other.

우상엽 17분, 우하엽 20분으로 다른 9명의 환자에 비해서 짧아져 있었다.

폐포에서 폐 모세혈관까지는 폐포 표피세포-간질강-모세혈관 내피세포의 세가지 장벽이 있어 상기 부분에 변화가 생기면 폐 투과성의 증가가 나타나며 특히 폐포 표피는 모세혈관 내에서 간질내로 투과된 물질이 폐포내로 투과되는 것을 막아주며, 항상 폐포내 환경을 적절한 가스 교환이 되도록 유지해 주는 방어기전으로서 중요한 역할을 한다¹⁴⁾. 위의 세가지 장벽중 폐포표피 세포 혹은 모세혈관 내피세포의 손상이 있을 경우, 즉 세포간 간격 (intercellular junction)을 통하여 용질 (solute)은 쉽게 통과하게 된다⁸⁾. 하지만 폐포를 통한 가스의 운반은 폐포표피를 통해서 (transmembrane) 모세혈관에 도달하게 되므로, 용질의 제거능력과 가스의 확산능은 늘 이치하는 것은 아니다. 그리고 동물 실험에서의 일산화탄소 중독에서의 병리 조직학적 변화는 상피세포 및 내피세포의 부종 (swelling), 간질성 부종, 그리고 lamellar체의 소실이 있는 2형 폐포표피 세포의 증가를 보고하고 있다⁶⁾. 따라서 본 연구에서는 일산화탄소 중독에 의한, 점합구조의 구조적 변화에 의한 폐투과성의 관찰을 위하여 전기적으로 중성이며 화학적으로 안정되어 있고 수용성인¹⁵⁾ ^{99m}Tc -DTPA를 선택하였다.

폐 투과성의 측정에 미칠 수 있는 인자로는 첫째, ^{99m}Tc 과 DTPA의 분리를 들 수 있는바, 왜냐하면 ^{99m}Tc -DTPA의 복합체와는 달리 ^{99m}Tc 과 분리된 free pertechnetate는 폐포표피 세포를 쉽게 통과할 수 있기 때문이다⁸⁾. 이러한 free pertechnetate의 분리는 기계적인 요인 외에도 말초혈액에서 폐포로 이동한 활성화된 호중구의 산화작용에 의하여 분리될 수 있다고 하였다¹⁶⁾. 그러나 Daniel 등¹⁷⁾이 기포화된 동위원소의 흡입전후의 결합형태를 측정하여 본 결과, 95% 이상이 복합체 형태로 존재한다는 사실이 nebulizer내에서의 산화 및 물리적 작용에 의한 복합체의 분리는 인정할 수 없다고 하였고, 또한 Thierry 등¹⁸⁾이 ^{113m}In -DTPA를 사용하여 유육종증 환자에서 ^{99m}Tc -DTPA과 비교하여 측정한 결과 복합체의 분리를 인정할 수 없다고 하였다. 따라서 저자들은 환자군 및 대상군 모두에서 호흡기 감염이 없는 예를 대상으로 하였으며, ^{99m}Tc 과 DTPA의 분리에 의한 영향을 고려하지 않았다. 두번째 인자로는 동위원소의 폐에 침착하는 위치에 의한 투과성의 변화 및 섬모운동

(mucociliary clearance)에 의한 동위원소의 제거능력을 생각할 수 있다. 입자의 직경이 $2\mu\text{m}$ 이내의 경우에 폐포 및 비섬모세포가 있는 원위부 호흡부위에 침착되며⁷⁾, 그리고 섬모운동에 의한 폐포 및 원위부 호흡부위에 침착한 동위원소의 제거는 시간이 많이 걸리므로¹⁰⁾ 동위원소의 방사선양의 감소는 섬모운동에 의한 이동이라기 보다는 폐 투과성에 의한 것이라고 설명할 수 있다. 본 실험에서 시행된 기포의 직경은 임상적으로 정확하게 측정할 수 없지만, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ 를 기포화한 후 충분히 무거운 입자나 $2\mu\text{m}$ 이상의 입자는 흡입이 불가능하도록 하였으며¹³⁾, 그리고 ROI (region of interest)는 되도록이면 폐의 원위부를 택하여 섬모운동 및 동위원소의 폐의 침착부위에 따른 영향을 최대한 줄이도록 하였다.

Mason 등¹³⁾은 흡연자에서 1주일 동안의 금연만으로 폐의 투과성은 정상으로 회복되며, 그리고 Jones 등²⁰⁾은 혈중내의 carboxyhemoglobin 농도와 폐 투과성의 정도는 비례한다고 보고하고 있다. 본 실험에서는 혈중 carboxyhemoglobin을 측정하지 않았지만 1번의 환자를 제외한 나머지 예에서는 비흡연자의 폐 투과성과 비슷한 양상을 보였으며, 그리고 앞에서도 언급했듯이 중독 8시간 후 폐 투과성이 측정된 비흡연자인 1번의 환자에서만 폐 투과성의 증가가 관찰되었던 바, 이는 흡연이 본 실험에서는 영향을 미치지 않았을 것으로 사료된다. 그리고 흡연자에서 혈중 일산화탄소의 농도의 증가에 의해서 폐 투과성의 증가가 관찰되며¹⁰⁾, 일산화탄소 중독으로 폐포표피 세포의 손상이 보고¹¹⁾되는 것으로 미루어 본 실험에서의 폐투과성의 정상은 아마도 일산화탄소에 의한 표피세포의 손상이 일정 시간경과 후 회복되었을 것으로 추측된다. 그리고 본 실험에서는 시간 경과에 따른 폐 투과성의 정도를 측정하지 않았으므로 일산화탄소 중독후 어느 정도의 시간 경과후 폐포표피 세포의 정상화가 이루어지는 지는 알 수 없었다.

일산화탄소 중독환자의 응급실 내원당시의 호기내의 일산화탄소 농도와는 차이가 있을 것이므로, 본 연구에서의 호기내의 일산화탄소 농도와 폐 투과성 정도는 다른 보고자와는 달리 의미있는 상관관계가 없었다.

결론적으로 급성 일산화탄소 중독 환자에서 폐 투과성은 증가되어 있지 않았으나, 중독후 측정할 때까지의 시간인자가 고려되어야 할 것으로 사료된다.

결론

급성 일산화탄소 중독환자에서의 폐 투과성의 정도를 알아보기 위하여 10명의 급성 일산화탄소 중독환자와 10명의 비흡연자 대조군으로 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ 를 이용한 폐포표피 세포의 투과성 및 호기내의 일산화탄소 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 급성 일산화탄소 중독환자에서의 우상엽 및 우하엽의 반감기는 각각 45.3 ± 10.8 분, 46.9 ± 0.5 분으로 정상군의 40.6 ± 6.8 분, 42.3 ± 5.9 분과 비교하여 차이가 없었다.

2) 호기내의 일산화탄소 농도는 환자군에서 응급실 도착당시 200.8 ± 26.5 ppm으로 대조군에서 폐 투과성 측정직전의 35.0 ± 26.5 ppm보다 유의하게 높았다($p < 0.01$).

3) 환자군과 대조군 모두에서 호기내의 일산화탄소 농도와 각엽의 상관관계는 의미가 없었다.

4) 우상엽 및 우하엽의 반감기와 일산화탄소 중독후부터 폐 투과성 측정전까지 걸린 시간의 상관관계는 없었다.

이상의 결과로 급성 일산화탄소 중독 환자에서 폐투과성은 증가되어 있지 않았으나, 중독후 측정할 때까지의 시간인자가 고려되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Crandall ED, Staub NC, Goldberg HS, Effors RM: Recent developments in pulmonary edema. *Ann Int Med* **99**:808 1983
- 2) Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H: Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* **311**:1075, 1984
- 3) 김광우, 김성덕, 염광원, 김중성: 저산소 환경과 운동이 폐상피 세포투과성에 미치는 영향. *서울의대학술지* **24**:4, 1981
- 4) Gardnier TH, Schanker LS: Effect of paraquat-induced lung damage on permeability of rat lung to drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* **151**:288, 1976
- 5) Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BIR, Pare'PD, Hogg JC: Increased airway mucosal permeability of smokers. *Am Rev Respir Dis* **129**:143, 1984
- 6) Fein A, Grossman RF, Jones JG, Hoefel J, McKay

- D: Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. *Chest* 78:726, 1980
- 7) Fischer P, Glauser FL, Millen JE, Lewis J, Egan P: The effects of ethchlorvynol on pulmonary alveolar membrane permeability. *Am Rev Respir Dis* 116:901, 1977
 - 8) Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthamer M, Taplinh g, Wasserman K, Uszler J, Effors RM: Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 121:105, 1980
 - 9) Mason G, Uszler JM, Effors RM: Differentiation between hemodynamic and nonhemodynamic pulmonary edema by a scanning procedure (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 123:238, 1981
 - 10) 어수택, 서국원, 황성규, 한동철, 나현, 안병수, 김태준, 박춘식 : 흡연이 폐 투과성에 미치는 영향. 대한내과학회잡지 28:23, 1985
 - 11) Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JCW, Weall N: Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *The Lancet* 12:66, 1980
 - 12) Minty BD, Jordan C, Jones JG: Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *Br Med Journal* 282:1184, 1981
 - 13) Mason GR, Uszler JM, Effors RM, Reid E: Rapidly reversible alterations of pulmonary permeability induced by smoking. *Chest* 83:1, 1983
 - 14) Effors RM, Mason GR: Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. *Am Rev Respir Dis* 127:s59, 1983
 - 15) huchon GJ, John Wl, John FM: Assessment of alveolar-capillary membrane permeability of dogs by aerosolization. *J Appl pthsiol* 51:995, 1981
 - 16) Nolon NB, Maxwell DL, Foeming JS, Braude S, Hughes JMB, Royston D: A comparison of ^{99m}Tc-DTPA and ^{113m}In -DTPA aerosol clearances in humans. Effects of smoking, hyperinflation, and in vivo oxidation. *Am Rev Respir Dis* 136:1112, 1987
 - 17) Daniel JD, Marie AC, Gkisele SL, Lionel GB, Jacques C, Gerard JH: Respiratory clearance of ^{99m}Tc-DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 134:493, 1986
 - 18) Thierry C, Daniel D, Sylvie L, Marie AC, jacquet C, Gerard JH: Lung function decline in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Respir dis* 141:45, 1990
 - 19) Morrow PE, Gibb FR, Gazioglu KM: A study of rarticulate clearance from the human lung. *Am Rev Respir Dis* 96:1209, 1967
 - 20) Jones JG, Minty BD, Royston D, Royston JP: Carboxyhemoglobin and pulmonary epithelial permeability in man. *Thorax* 38:129, 1983