

□ 원 저 □

Paraquat에 의한 급성 폐손상에서 Vitamin E처치가 기관지폐포 세척액내 세포조성에 미치는 영향

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

송광선, 이원연, 조도연, 용석중, 신계철

= Abstract =

The Effect of Vitamin E on the Composition of inflammatory Cells in Alveoli after Paraquat Intoxication in Rats

Kwang Seon Song, M.D., Won Yeon Lee, M.D., Do Yeun Cho, M.D.,
Suk Joong Yong, M.D., Kye Chul Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background : Acute pulmonary injury by paraquat are caused by multiple mechanisms including direct injury with oxygen free radicals and several mediators released from inflammatory cells. In order to clarify whether vitamin E could reduce tissue damages induced by intraperitoneal administration of paraquat and to investigate the pathogenetic mechanisms of paraquat-induced pulmonary injury, vitamin E as a free radical scavenger was administered.

Method : Rats were divided into three groups (group 1 : control, group 2 : paraquat treated group, group 3 : paraquat and vitamin E treated group). Animals were sacrificed on day 1, day 2, day 3, and day 8 after the administration of saline, paraquat, or paraquat/vitamin E.

Results : Treatment with vitamin E decreased the death rate of rats treated with paraquat. Comparing with control group ($1.37 \times 10^6/\text{ml}$), mean total cell counts recovered from the lavage fluid from animals treated with paraquat ($1.65 \times 10^6/\text{ml}$) were increased ($p=0.06$). Magnitudes of increment of the total cell counts on the Day 8 in the vitamin E treated group were smaller than those of the animals treated with paraquat alone. The neutrophils began to appear in significant amounts in the lavage fluid on Day 8 after the administration of paraquat ($37.0 \pm 12.7\%$). A significant decreasing neutrophil concentration at Day 8 was observed in the paraquat/vitamin E treated group ($20.6 \pm 13.4\%$). Histologically the degree of pulmonary fibrosis was most

*본 논문의 요지는 1996년 11월 22일 제 83차 대한결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에 발표 되었습니다.

prominent in the paraquat treated group while diffuse alveolar damage was continuously observed in the paraquat/vitamin E treated group and extensive interstitial lymphocytic infiltration was seen in the paraquat/vitamin E treated group. The paraquat/vitamin E treated group showed the less histologic changes.

Conclusion : In this study vitamin E acting as a scavenger of neutrophil-derived free radicals and suppressant of lipid peroxidation, seemed to be the effective antioxidant in the inhibition of paraquat-induced pulmonary injury.

Key words : Acute lung injury, Paraquat, Vitamin E, Bronchoalveolar lavage

서 론

제초제로 흔히 사용되어 왔던 paraquat는 독성이 강하여 복용시 60~90%에서 사망에 이르는 약물중독으로 알려져 있다¹⁾. Paraquat 중독시 거의 모든 장기가 손상을 받으나, 급성기에는 신장 및 간 손상 또는 급성호흡부전으로 사망하고 후기에는 폐섬유화에 의한 폐부전으로 사망한다. 그동안 실험동물에서 paraquat를 투여하여 산소유리기의 직접적인 세포독성 및 폐섬유화의 병태생리 및 vitamin E 등의 항산화제의 역할을 규명하려는 실험적 연구가 있었다^{2,3)}. Paraquat은 산소유리기를 생산하여 항산화제활성의 억제, 세포막 불포화지방산의 변화 그리고 세포환원제(NADPH) 등의 감소등으로 세포손상을 유발하여 폐출혈, 폐부종, 폐포내 섬유성삼출 그리고 폐포중격 및 폐포내 대식세포 및 염증세포 침윤과 같은 급성 폐손상이 유발된다⁴⁾. 이중 superoxide에 의한 세포막 지질의 산화(peroxidation)가 세포손상의 가장 중요한 기전이다⁵⁾. 초기 폐손상 후 시간이 지남에 따라 섬유아세포의 증식에 의한 광범위한 폐섬유화가 관찰된다^{6~10)}.

이러한 조직학적변화는 기관지 폐포세척액내 세포점사 소견과도 일치하는 것으로 보고되었고^{11,12)}, 이 및 정¹³⁾의 기관지 세척액세포분석에서도 초기 염증반응시 대식구와 호중구의 증가가 관찰된다고 보고하였다.

Paraquat에 의한 폐손상 기전이 산소유리기에 기인하므로 산소유리기의 생성을 막거나, 항산화 효소의

활성을 증가시킴으로써 유리기를 제거하여 폐손상을 감소시키고자하는 연구가 시도되었다^{14,15)}. Corticosteroid의 경우는 부작용과 함께 효과가 관찰되지 않았음이 보고 되었고¹⁶⁾, 그의 N-acetylcysteine등은 아직 임상에서의 효과를 연구중에 있다¹⁷⁾. 이러한 산소유리기 scavenger중 vitamin E의 효과는 백서의 간세포 배양에서 paraquat 영향에 대한 vitamin E의 역할을 관찰한 보고¹⁸⁾와 bleomycin 투여로 인한 폐손상에서 vitamin E 효과를 연구한 보고¹⁹⁾ 뿐이다.

이에 저자는 백서에서 paraquat을 투여한 후 기관지폐포 세척술을 시행하여 폐포내 구성세포의 변화를 관찰함과 동시에 광학현미경 소견을 관찰하여 초기 폐손상의 병리학적 변화를 관찰하며, 항산화제(antioxidant)인 vitamin E 투여가 paraquat에 의한 폐손상을 억제하는지를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 실험에서는 1주일 이상 일정한 환경에 적응시킨 250g내외의 Sprague-Dawley 59마리를 3군으로 나누어 사용하였다.

제 1군은 생리식염수 3.3ml/kg를 복강내로 투여한 11마리(대조군), 제 2군은 30mg/kg/3ml의 paraquat (1-1-dimethyl-4, 4-bipyridylium dichloride, Sigma M2254, USA)을 1회 복강내로 투여

한 24마리(paraquat 단독투여군), 제 3군은 paraquat투여 2일전부터 도살때까지 100mg/kg의 vitamin E(-tocopherol, Sigma T-3251, USA)를 corn oil에 40mg/ml가 되도록 녹여 위관(gastric tube)을 이용하여 매일 경구투여한 24마리이다(paraquat/vitamine E 병합투여군).

2. 방법

가. 기관지폐포 세척술 및 세포분석

실험동물은 30mg/kg의 pentobarbital sodium (100mg/2ml, Entobar®, 한림제약)을 복강내로 투여한 후 제 1군은 3일 및 8일에 각각 5마리와 6마리를 복부에서 흉곽 방향으로 절개후 심장내 전체혈(exsanguination)하여 도살하였고, 제 2군 및 제 3군은 paraquat 투여 후 1일, 2일, 3일 및 8일에 각각 6마리씩 도살하였다. 도살후 폐를 노출시켜 좌측 폐를 기관지결찰로 폐쇄하고, 우측 폐에 인산염완충식염수(PBS)를 25cmH₂O의 압력으로 천천히 약 3ml를 주입하고 약 1분간 유치시킨 뒤 회수하였고, 이 과정을 7회 반복하였다. 회수된 세척액은 양을 측정하여 회수율을 계산한 뒤 원심분리기(Sorvall GL-2B general centrifuge, USA)에서 2,000 r.p.m.으로 10분간 원심분리하고 인산염 완충식염수로 세척하였다. 총 세포수는 trypan blue를 이용하여 hemocytometer로 측정하였고 세척액 ml당 세포수로 표현하였다. 세포생존률은 toluidine blue로 염색하여 백분율로 표시하였다. 이후에 약 200 μ l를 세포원심분리(cytocentrifuge)하여 슬라이드에 세포도말 건조 후 염증세포의 구성비를 관찰하였다.

나. 광학현미경적 관찰

기관지폐포 세척술을 시행하지 않은 좌측폐를 절제하여 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매하여 5~6 μ m로 세절후 Hematoxylin-Eosin(H-E) 염색을 시행하여 폐손상을 관찰하였다.

다. 결과판독 및 통계처리

기관지폐포 세척액은 광학현미경의 400배하에서 관찰하였으며 각 검체당 5회씩 반복하여 염증세포 구성비를 측정하였고, 광학현미경적 소견은 폐출혈, 울혈 및 부종, 폐포 중격 및 폐포내 염증세포 침윤 정도에 따라 서로 비교하여, 병변이 없는 것은 (-), 전체의 50% 이내 변화는 (+), 50% 이상의 변화를 보이면(++)으로 분류하였다.

통계처리는 SPSS의 Mann-Whitney U test를 시행하여 p값이 0.05이하일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 시간에 따른 사망률

실험동물 59마리중 20마리가 예정된 도살전에 사망하였다. 도살전 사망은 paraquat 투여후 3일 이내가 대부분이었다. 대조군은 9% (1/11), paraquat 단독투여군은 45% (11/24)로 1일 1마리, 2일 4마리, 3일 3마리, 4일 1마리, 그리고 6일에 2마리가 사망하였다. Paraquat/vitamin E 병합투여군은 33% (8/24)로 1일에 1마리, 2일 2마리, 3일 3마리, 6일 1마리 그리고 7일에 1마리가 사망하여 paraquat 단독투여군보다 paraquat/vitamin E 병합투여군의 사망률이 감소하였으나 통계적 유의성(p=0.21)은 관찰되지 않았다(Table 1).

2. 기관지폐포 세척액 검사소견

가. 회수율, 세포의 생존율 및 총 세포수

기관지폐포 세척액의 평균 회수율은 대조군 91.4 \pm 10.2%, paraquat 단독투여군은 93.4 \pm 9.8%, paraquat/vitamin E 병합투여군은 87.8 \pm 15.8%로 유의한 차이가 없었으며 시간에 따른 회수율의 변화도 관찰되지 않았다(Table 2).

Table 1. Number of death in each groups

Day	Number of death							total
	1	2	3	4	5	6	7	
Control			1					1/11(9%)
Paraquat only	1	4	3	1		2		11/24(45%)
Paraquat/vitamin E	1	2	3			1	1	8/24(33%)

Table 2. Recovery rate of bronchoalveolar lavage(%) in each groups

	Recovery rate of bronchoalveolar lavage(%)				
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 8	Mean
Control			91.6 ± 2.8 ⁺	91.3 ± 13.0	91.4 ± 10.0
Paraquat only	97.7 ± 10.0	90.3 ± 4.5	95.5 ± 0.5	90.3 ± 16.7	93.4 ± 9.8
Paraquat/vitamin E	88.2 ± 10.4	7.82 ± 25.5	93.5 ± 9.9	96.6 ± 5.7	87.8 ± 15.8

+ : Mean ± SD

Table 3. Total cell counts in each groups

Day	Total cell counts(1×10^6 cells/ml)				Mean
	1	2	3	8	
Control			1.26 ± 0.43 ⁺	1.45 ± 0.51	1.37 ± 0.44
Paraquat only	0.32 ± 0.12	0.48 ± 0.32	1.80 ± 0.15	4.51 ± 3.13*	1.65 ± 2.26
Paraquat/vitamin E	1.07 ± 0.97	0.81 ± 0.29	0.43 ± 0.17	2.66 ± 0.96*	1.26 ± 1.05

+ : Mean ± SD

* : p value < 0.05

평균 세포생존율은 대조군 74.8%, paraquat 단독 투여군 56.7%, paraquat/vitamin E 병합투여군 63.9%로 유의한 차이는 없었다.

평균 총 세포수는 대조군에서 $1.37 \pm 0.44 (\times 10^6 \text{ cells/ml})$, paraquat 단독투여군 $1.75 \pm 2.26 (\times 10^6 \text{ cells/ml})$ 으로 대조군에 비하여 paraquat 단독투여군에서 증가를 보였으나($p=0.06$), paraquat/vitamin E 병합투여군은 $1.26 \pm 2.26 (\times 10^6 \text{ cells/ml})$ 으로 대조군과 차이가 없었다($p=0.10$). Paraquat 투여후 8일에는 대조군 $1.45 \pm 0.51 (\times 10^6 \text{ cells/ml})$ 이고, paraquat 단독투여군은 $4.5 \pm 3.13 (\times 10^6 \text{ cells/ml})$ 으로 대조군에 비하여 증가되어 있었으며($p=0.02$), paraquat/vitamin E 병합투여군에서도 2.66

$\times 10^6 \text{ cells/ml}$ 으로 대조군에 비하여 증가되어 있었으나($p=0.03$) paraquat 단독투여군보다 적었다. 또한 대조군에서는 총세포수의 시간에 따른 차이가 없었으나 paraquat 단독투여군에서는 1일에서 8일로 갈수록 증가하였고, paraquat/vitamin E 병합투여군에서도 시간에 따라 증가하였다(Table 3, Fig. 1).

나. 시간에 따른 염증세포 구성비

기관지폐포 세척액내 염증세포중 단핵구(monocyte)는 대조군에서 3일과 8일에 각각 64.0%, 59.7%로 평균 61.5%였으며, paraquat 단독투여군은 1일 52.0%, 2일 28.5%, 3일 22.0%, 8일에 21.6%, 평

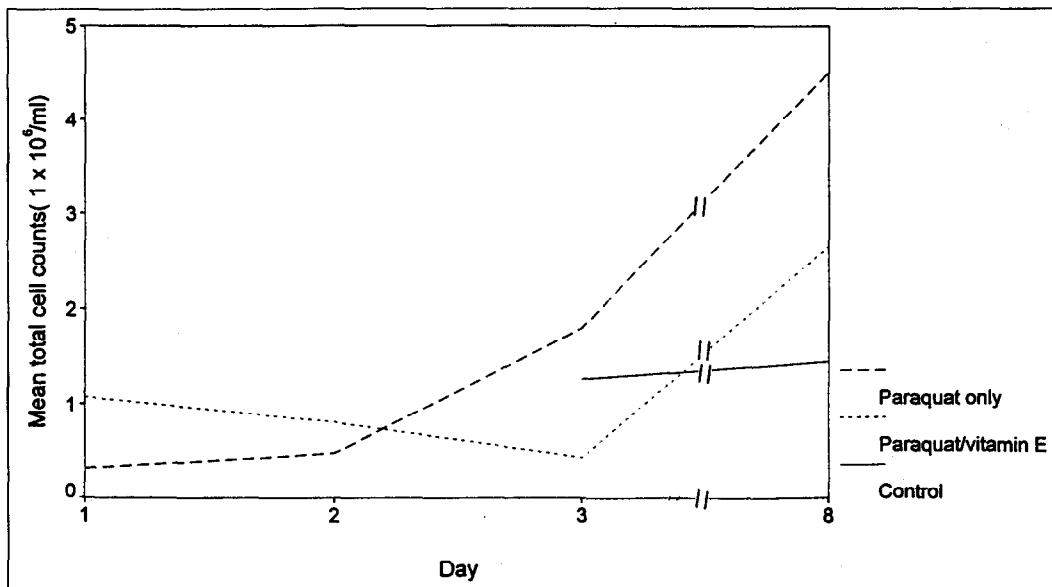


Fig. 1. The changes of total cell counts in BAL fluid of each groups.

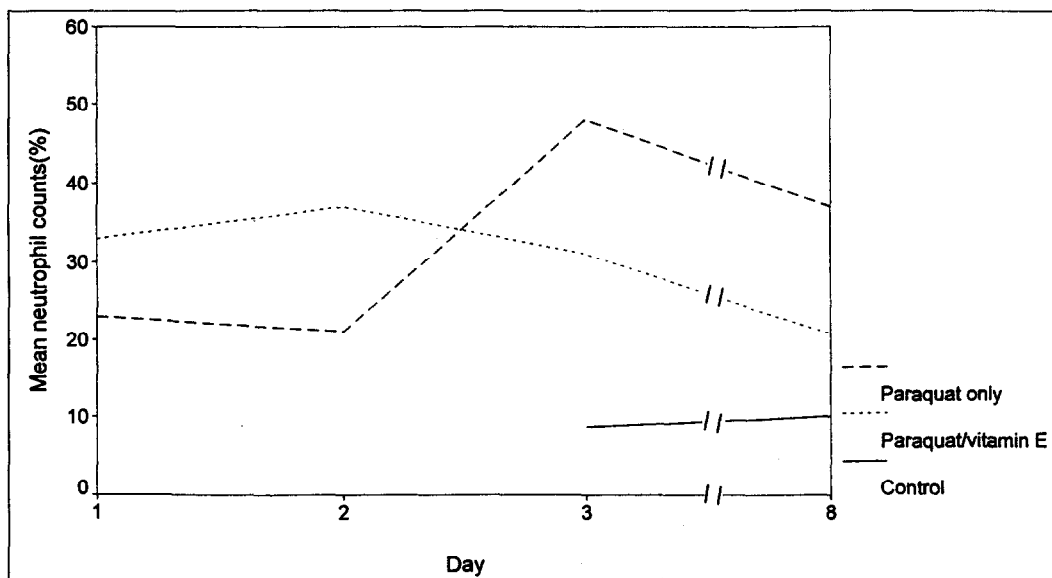


Fig. 2. The changes of neutrophil counts in BAL fluid of each groups.

균 27.2%로 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있었으며($p=0.001$), paraquat/vitamin E 병합투여군

에서도 각각 24.5%, 8.5%, 21.5%, 29.3%, 평균 22.3%로 대조군에 비하여 유의하게 감소되어 있었다

Table 4. The composition of inflammatory cells in BAL fluid

Day		1	2	3	1-3	8
Control	M ⁺			64.5±8.5 ⁺⁺	64.5±8.5	59.7±7.1
	N			8.6±1.5	8.6±1.5	10.3±2.1
	L			21.6±8.0	21.6±8.0	29.2±5.6
Paraquat only	M	52.0±0.0	28.5±6.5	22.0±10.5	30.6±17.4	21.6±16.2*
	N	23.0±0.0	21.0±7.0	48.0±11.0	30.6±20.6*	37.0±12.7*
	L	23.0±0.0	42.5±15.0	18.5±13.0	27.6±15.8	33.0±8.7
Paraquat /Vitamin E	M	24.5±12.3	8.5±5.0	21.5±7.0	19.7±11.4*	29.3±18.7*
	N	33.0±11.0	37.0±7.0	31.0±11.5	33.5±14.6*	20.6±13.4
	L	37.0±8.5	48.3±8.5	39.5±10.0	40.2±15.9	47.3±7.1*

+ : M ; monocyte, N ; neutrophil, L ; lymphocyte

++ : Mean±SD * : p value<0.05

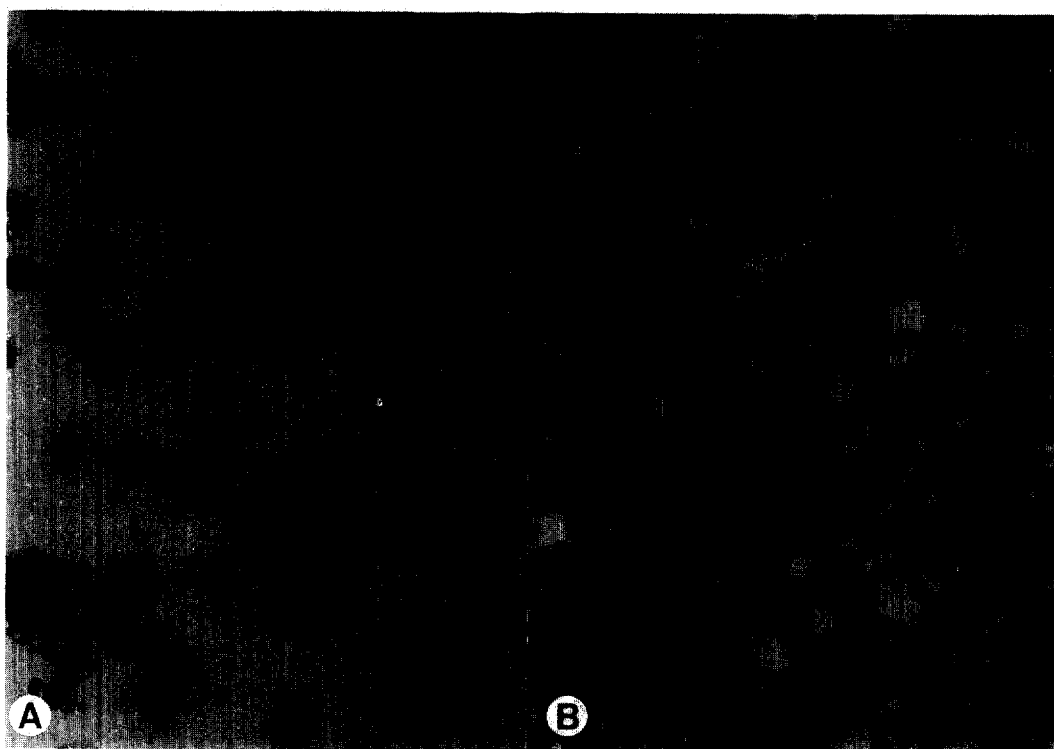


Fig. 3. Bronchoalveolar lavage findings on day 3 and day 8 of paraquat only group. Increased neutrophils on day 3 (A. ×400), more increased neutrophils on day 8 (B. ×400).

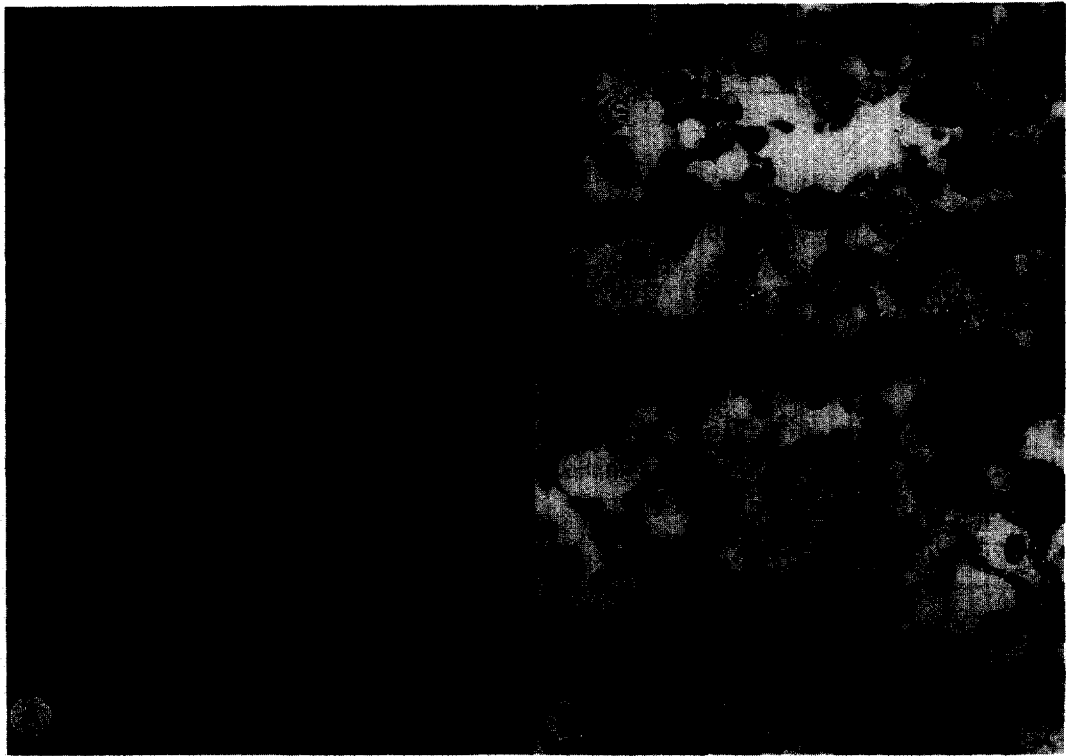


Fig. 4. Bronchoalveolar lavage findings on day 3 and day 8 of paraquat/vitamin E group. Increased neutrophils and lymphocytes on day 3 (A. $\times 400$), more increased lymphocytes on day 8 (B. $\times 400$).

($p = 0.005$).

대조군에서 호중구는 3일과 8일에 각각 8.6%, 10.3%, 림프구는 각각 21.6%, 29.2% 였으며, paraquat 단독투여군에서 호중구는 1일 23%, 2일 21%, 3일 48%, 8일에 37%로 대조군에 비하여 유의하게 증가되어 있었으며($p=0.001$), 시간에 따라 증가하는 경향을 보였고, 림프구는 23%, 42%, 18%, 33%로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 그리고 paraquat/vitamin E 병합투여군에서 호중구는 각각 33%, 37%, 31%, 20.6%으로 대조군에 비하여 증가되어($p=0.02$) 있었으나, 시간에 따라 감소하는 경향을 보였고, 림프구는 37%, 48%, 39%, 47%으로 증가되어 있었다(Table 4, Fig. 3, 4).

3. 광학현미경 소견

대조군은 특별한 염증성 변화가 관찰되지 않았으나, paraquat 단독투여군에서는 1일에 울혈, 부종, 폐포 내 섬유성삼출(fibrous exudate), 폐포중격 및 폐포 내에 염증세포(특히 호중구)의 침윤이 심하였고 이러한 변화는 3일에도 계속 관찰되었다. 급성 폐손상소견은 8일에 감소되어 있었고 기질화된 폐렴(organizing pneumonia) 소견이 주로 관찰되었다. Paraquat/vitamin E 병합투여군은 paraquat 단독투여군에 비해 폐울혈 및 부종등 급성 폐손상소견이 의미 있게 감소된 것이 관찰되었으며, 1일에는 기관지폐포 세척액 소견과 같은 호중구의 침윤이 관찰되지는 않았

Table 5. Pathologic changes(pulmonary edema and hemorrhage) on the microscopic examination of each groups

Day\Grade	Control			Paraquat only			Paraquat/vitamin E		
	- *	+	++	-	+	++	-	+	++
1				2**	1	1	4	1	
2				1	2	3	4		1
3	2	1	1	2		4	1	3	2
4-7						2	1	1	1
9	5			3			3		
Total	7	1	1	8	3	10	13	5	4

* : - no change, + less than 50% change, ++ more than 50%

** : number of cases

지만 림프구의 침윤이 많았고, 8일에는 paraquat 단독투여군보다 기질화된 폐렴(organizing pneumonia) 소견이 적었으며 주로 림프구침윤에 의한 만성 염증소견을 보였다(Table 5).

고 찰

Paraquat에 의한 폐손상은 산소유리기(superoxide ions, singlet oxygen, hydroxyl radicals)에 의하여 직접적으로 심한 세포독성이 나타나며, 급성 폐손상의 모델로서 연구되어 왔다^{12, 14, 20}. 폐는 산소유리기가 많은 반면 항산화계의 활성도 또한 높아 서로 균형을 이루지만, paraquat에 의해 과도하게 생성된 산소유리기는 이들의 불균형을 초래하여 심각한 폐손상이 발생되며³, 이것은 paraquat 투여시 폐의 paraquat 농도가 다른 장기보다 높은 것에 기인한 것으로 알려져 있다^{21, 22}.

실험동물에서 paraquat에 의한 폐손상은 급성 폐손상으로부터 섬유화의 만성 폐손상까지 다양하며²⁰, 초기에 관찰되는 급성폐손상은 폐포 모세혈관의 울혈, 폐포 부종, 폐포내 섬유성삼출, 폐포대식구 및 호중구의 침윤이 특징적이고, 이러한 변화는 고농도(70~100mg/kg)의 paraquat 투여시에 더 심하다. 후기에 관찰되는 만성폐손상은 중등도(30~40mg/kg)의 paraquat투여시에 잘 관찰되며, 투약 후 약 7일 뒤에

섬유아세포의 증식 및 섬유화가 관찰된다^{2, 5, 6, 8, 12}.

Paraquat에 의한 폐손상을 감소시키기 위한 연구가 많이 시행되었다. Corticosteroid는 부작용만 있을 뿐 효과가 없는 것으로 보고 되었고¹⁶, 그의 N-acetylcysteine등은 아직 임상효과를 연구중에 있으며¹⁷, vitamin E는 산소유리기를 제거함으로써 세포손상을 막을 수 있다는 보고²³, vitamin E 결핍시 paraquat의 독성에 대한 vitamin E의 역할을 관찰한 보고¹⁸가 있었다. Paraquat와 같이 산소유리기에 의한 손상이 주 기전인 bleomycin을 투여할 때 vitamin E의 작용은 직접손상에는 그 효과가 미약하고 활성화된 염증세포의 작용에 의한 간접적인 손상에 더 강한 것으로 보고되었다¹⁹.

본 연구에서 도살전 사망률은 paraquat/vitamin E 병합투여군에서 paraquat단독투여군보다 적었으며 2일 후에는 폐울혈과 부종도 적은 경향을 보여 기관지 폐포 세척액 소견과 일치하였다.

기존의 기관지세척액 세포분석검사에서 초기 염증반응의 경우 총세포수가 증가하며 이중 주로 대식구와 호중구의 증가가 관찰되고², 호산구가 증가된다는 보고도 있다¹³. 호중구의 증가는 시간에 따라 감소되는데 그 감소는 실험동물이나 paraquat 투여농도에 따라 약간의 차이를 보인다. 투약후 수 일부터 임파구의 증가가 있으며 그 정도는 일정기간 유지된다¹³. 본 연구에서도 paraquat 단독투여군에서 시간에 따른 총

세포수의 증가가 관찰되었고, 호중구의 증가, 림프구의 증가 및 단핵구의 상대적인 감소가 관찰되었다. Paraquat/vitamin E 병합투여군에서도 시간에 따른 총세포수의 증가가 관찰되었으나, 호중구의 증가는 시간에 따라 감소하였으며 초기에 림프구의 증가가 관찰되었다. 이는 vitamin E에 의한 산소유리기 제거가 염증세포 특히 호중구의 증가를 막을 수 있었기 때문으로 생각된다. 2일 이내에 paraquat 단독투여군과 paraquat/vitamin E 병합투여군 사이에 호중구 비에 차이가 없었던 것은 초기 호중구 침윤에 대한 vitamin E 효과가 제한적임을 의미한다고 생각한다.

Paraquat에 의한 폐손상에서 림프구의 역할은 아직 잘 규명되지 않았으나, 림프구의 활성화 증가가 세포면역과 섬유화에 관계되는 것으로 알려져 있고, vitamin E는 조력 T림프구의 수와 활성을 증가시켜 면역기능을 강화한다²⁴⁾. 본 연구에서도 vitamin E 처리군에서 림프구의 증가가 관찰되었으나 폐섬유화에 대한 vitamin E의 효과는 추가 연구가 필요하겠다.

Paraquat 투여 후 초기에 관찰되는 모세혈관 확장 및 출혈은 paraquat의 직접독성에 의한 모세혈관 손상과 모세혈관수축에 의한²⁵⁾. 본 연구에서도 폐출혈과 울혈은 다수에서 관찰되었으며, paraquat 단독 투여군과 paraquat/vitamin E 병합투여군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 폐포내에 단백질성의 삼출액과 폐조직의 부종이 관찰되는데 이는 혈관투과성의 증가때문으로 보고되었으며²⁶⁾, 본 실험에서 paraquat/vitamin E 병합투여군에서 단백질성 삼출과 폐조직의 부종 소견이 감소된 것으로 보아 vitamin E가 paraquat에 의한 혈관투과도 증가를 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

Paraquat는 섬유아세포를 강하게 자극하여 활성화시키는 것으로 알려져 있으며^{2, 9, 27)}, 또한 활성화된 폐포내 대식세포는 fibrinogen, PDGF(platelet derived growth factor), TGF(transforming growth factor)등 여러 종류의 매개체를 분비하고, 이 매개체들은 섬유아세포를 유인(chemoattraction)하며 섬유아세포가 결합조직에 쉽게 결합하도

록 하여 섬유화등 이차적 변화를 유발한다²⁸⁾. 본 연구에서는 paraquat투여후 8일에 paraquat 단독투여군과 paraquat/vitamin E 병합투여군에서 일부 섬유아세포의 증가를 관찰할 수 있었으나 각 군간의 유의한 차이를 관찰하기 위해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

산소유리기의 작용을 억제할 수 있는 vitamin E를 투여하여 paraquat에 의해 초래되는 폐손상이 억제되는지를 관찰하고 그 기전을 이해하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

실험동물은 Sprague-Dawley 59마리를 3군으로 나누어 사용하였다. Paraquat는 24마리에서 복강내로 1회 투여하였고(paraquat 단독투여군), vitamin E는 24마리에서 paraquat를 투여하기 2일전 부터 도살때까지 경구 투여하였다(paraquat/vitamin E 병합투여군). 나머지 11마리는 paraquat 대신 생리식염수를 복강내로 투여하였다(대조군).

결 과 :

Paraquat 단독투여군에 비해 paraquat/vitamin E 병합투여군에서 도살전 사망율이 낮았다. 평균 총세포수는 paraquat 단독투여군에서 대조군보다 증가된 소견을 보였다. 또한 대조군에서는 총세포수의 시간에 따른 변화가 관찰되지 않았으나, paraquat 단독투여군에서는 시간이 갈수록 증가하였고, paraquat/vitamin E 병합투여군에서도 시간이 지남에 따라 증가하였다.

기관지폐포 세척액내 염증세포중 호중구는 paraquat 단독투여군에서 대조군에 비하여 증가되어 있었으며 시간이 지남에 따라 증가되었고, 단핵구는 상대적인 감소를 보였다. 그리고 paraquat/vitamin E 병합투여군에서도 호중구는 대조군에 비하여 증가되어 있었으나 시간에 따라 감소하는 경향을 보였고 림

프구는 계속적인 증가를 보였다. 광학현미경 소견상 Vitamin E 를 투여한 군에서는 paraquat 단독투여 군에 비해 폐울혈과 부종이 적게 관찰되었으며, 기관지폐포 세척액에서와 같이 림프구의 침윤이 많았다.

결 론 :

결론적으로 백서에서 paraquat 투여시 vitamin E 의 병합투여로 쥐의 치사율이 감소한 경향이 관찰되었고, 호중구침윤의 증가가 억제되는 소견을 보이는 바 이는 부분적으로 vitamin E가 산소유리기의 세포손상을 감소시키는 것에 기인한다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Higenbottam T, Crome P, Parkinson C, Nunn J : Further clinical observations on the pulmonary effects of paraquat ingestion. *Thorax* 34 : 161, 1979
- Smith P, Heath D, Kay JM : The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Pathol* 114 : 57, 1973
- Skillrud DM, Martin WJ : Paraquat-induced injury of type II alveolar cells. An in vitro model of oxidant injury. *Am Rev Respir Dis* 129 : 995, 1984
- Farrington JA, Ebert M, Land EJ, Fletcher K : Bipyridylum quaternary salts and related compounds v. pulse radiolysis studies on the reaction of paraquat radical with oxygen. *Biochim Biophys Acta* 314 : 372, 1973
- Schoenberger CI, Rennard SI, Bitterman PB, Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG : Paraquat-induced pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 129 : 168, 1984
- Greenberg DB, Reiser KM, Last JA : Correlation of biochemical and morphologic manifestation of acute pulmonary fibrosis in rats administered paraquat. *Chest* 74 : 421, 1978
- Thrall RS, Barton RW, D'Amato DA, Sulavik SB : Differential cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained at various stages during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am Rev Respir Dis* 126 : 488, 1982
- Daniele RP, Elias JA, Epstein PE : Bronchoalveolar lavage : Role in the pathogenesis, and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* 102 : 93, 1985
- Raghu G, Striker LJ, Hudson LD, Striker GE : Extracellular matrix in normal and fibrotic human lung. *Am Rev Respir Dis* 131 : 281, 1985
- White DA, Kris MG, Stover DE : Bronchoalveolar lavage cell populations in bleomycin lung toxicity. *Thorax* 42 : 551, 1987
- Martin WJ, Howard DM : Paraquat-induced neutrophil alveolitis : Reduction of the inflammatory response by pretreatment with endotoxin and hyperoxia. *Lung* 164 : 107, 1986
- Hampson GM, Eyles DW, Pond SM : Effects of paraquat on canine broncho-alveolar lavage fluid. *Toxic Appl Pharm* 98 : 206, 1989
- 이상숙, 정재홍 : Paraquat에 의한 백서폐의 급성기변화에 대한 연구. 계명의대는 문집 7 : 91, 1988
- Auto AP : Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci* 14 : 1309, 1974
- Hoffer E, Avidor I, Benhaminov O, Shenker L, Tabak A, Tamir A, Merzbach D, Taitelman U : N-acetylcysteine delays the infiltration of inflammatory cells into the lungs of paraquat-intoxicated rats. *Toxicol Appl Pharm* 120 : 8, 1993
- Kitazawa K, Kobayashi T, Shibamoto T, Hirai K : Effects of methyl-prednisolone on acute lung paraquat toxicity in sheep. *Am Rev Respir Dis* 137 : 173, 1988

17. Sala R, Moriggi E, Corvasce G, Morelli D : Protection by N-acetylcysteine against pulmonary endothelial cell damage induced by oxidant injury. *Eur Respir J* 6 : 440, 1993
18. Sugimoto H, Matsuzaki S, Hamana K, Nagamine T, Yamada S, Suzuki M, Kobayashi S : Superoxide dismutase and α -tocopherol suppress the paraquat-induced elevation of N-acetylspermidine and putrescine in primary culture of adult rat hepatocytes. *Life Sciences* 45 : 2365, 1989
19. 정순희 : 백서에서 bleomycin 투여로 인한 폐 손상 및 폐 섬유화에 대한 penicillamine, deferoxamine 및 vitamin E의 영향. *대한결핵 및 호흡기학회지* 42 : 184, 1995.
20. Smith LL : Mechanism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. *Human Toxicol* 6 : 31, 1987
21. Ilett KF, Stripp B, Menard RH, Reid WD, Gillette JR : Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat : Comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits : *Toxicol Appl Pharm* 28 : 216, 1974
22. Waddell W, Marlowe C : Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. *Toxicol Appl Pharm* 56 : 127, 1980
23. Block ER : Potentiation of acute paraquat toxicity by vitamin-E deficiency. *Lung* 156 : 195, 1979
24. Boxer LA : Regulation of phagocyte function by α -tocopherol. *Proc Nutrit Societ* 45 : 333, 1986
25. Kukubo T : Pathogenesis of paraquat-induced pulmonary hemorrhage in hamsters with special reference to arterial constriction. *Acta Pathol Jpn* 34 : 41, 1984
26. Dearden LC, Falrshter RD, McRae DM, Smith WR, Glauser FL, Wilson AF : Pulmonary ultrastructure of the late aspects of human paraquat poisoning. *Am J Pathol* 93 : 667, 1978
27. Vaccaro CA, Brody JS, Snider GL : Alveolar wall basement membranes in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 132 : 905, 1985
28. Westergren-Thorsson G, Hermnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A : Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Clin Invest* 92 : 632, 1993