

□ 원 저 □

급성 아황산가스 폭로후 흰쥐의 폐에 유발된 염증반응에 관한 연구

충북대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실*

진영주 · 박남규 · 이현숙 · 김대수 · 엄재호 · 조명찬
윤세진 · 정화숙* · 송형근* · 성노현* · 이상도

= Abstract =

The Inflammatory Response in Mouse Lung after Acute Sulfur Dioxide Exposure

Young Joo Chin, M.D., Nam Gyu Park, M.D., Hyeon Suk Lee, M.D., Dae Soo Kim, M.D.,
Jae Ho Earm, M.D., Myeong Chan Cho, M.D., Sei Jin Yoon, M.D., Hwa Sook Jeong, M.D.,
Hyung Geun Song, M.D.*. Ro Hyun Sung, M.D. and Sang Do Lee, M.D.,

*Department of Internal Medicine, Department of Pathology**
Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

Background: Effect of sulfur dioxide(SO₂) exposure on airway is well known but little about the effect of SO₂ exposure on lung parenchyme. This study is to determine if short term exposure to SO₂ in concentration commonly found in industrialized environment cause potentially harmful effect on the lung parenchyme, and to evaluate the exposure time-response relationship between short term exposure to SO₂ and the inflammatory response in mouse lung.

Method: 5ppm SO₂ gas was used and 48 mice were grouped into control(10), 30(9), 60(11), and 120 minute exposure(18) group. In each group, bronchoalveolar lavage(BAL) was done immediately after and at 1,2,3 days after exposure. Histological examination was performed in control and 120 minute exposure group.

Results:

1) Cell response in bronchoalveolar lavage fluid.

In 30 and 60 minute exposure group, compared to the control group, lymphocyte count has significantly increased($p < 0.05$) at 1 day after exposure but did not differ at 2 days after exposure. In 120 minute exposure group, also compared to the control group, there was significant increase in total cell, macrophage, and lymphocyte count at 1 day after exposure, ($p < 0.05$) which lasted for 2 days but did not significantly differ at 3 days after exposure.

2) Histological findings in 120 minute exposure group.

* 본 논문은 1994년도 충북대학교병원 임상연구비의 일부 보조로 이루어 졌음.

In the airway, mild epithelial cell damage and ciliary loss were noted but there was no evidence of inflammatory cell infiltration. Interstitial inflammatory infiltration was noted at 1 day after exposure, which lasted for 3 days after exposure and there was no evidence of edema or fibrosis in the interstitium

Conclusions: These data indicate potentially noxious effect of SO₂ on the lung parenchyme as well as the airway at exposure level that are regarded as relatively safe, and the duration of injury depends on the exposure time.

Key Words : SO₂, Bronchoalveolar lavage, Pathology

서 론

대도시나 산업장 주변의 대기오염이 각종 호흡기질환의 유병율을 증가시키고 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다^{1,2)}. 더욱이 근자에 와서는 급격한 산업화와 공업화, 그리고 인구의 도시집중화 등으로 전세계적으로 각종 대기오염물질로 인하여 자연 생태계의 파괴는 물론이고 인간의 건강피해가 심각한 의학적 과제로 인식되고 있다^{3,4)}. 1992년 대한민국 환경처 추계치에 따르면 대기오염의 오염원별 배출비율은 자동차배기가스가 39%로 수위를 차지하고 산업시설이 24%, 난방시설이 24%, 발전시설이 13%를 차지하는 것으로 나타났고 자동차 배기가스의 성분을 분석해보면 이산화탄소, 일산화탄소, 아황산가스, 질소산화물등이 주로 배출되는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

주요한 대기오염원의 하나인 아황산가스(sulfur dioxide, 이하 SO₂로 약칭)는 주로 화학공업의 공정중 그리고 석탄이나 석유의 연소시에 많이 발생하는 전형적인 자극성 가스로서 물에 잘 녹는 산성의 공해물질로 알려져 있다⁶⁾. 1948년 Denora⁷⁾와 1952년 London⁸⁾에서 있었던, 심한 대기오염에서 SO₂가 호흡기질환의 유병률에 영향을 미친다는 것이 처음 알려진 이 후로 SO₂가 인체에 미치는 영향에 대해서 많은 연구가 계속되었고 주로 눈, 피부, 호흡기등에 해로운 영향을 미친다고 알려져 있다^{9~11)}. SO₂가 사람의 폐에 미치는 영향에 관해서는 외국의 여러논문에서 다수 보고되어 있으나, 현재까지의 보고들은 SO₂폭로가 폐에 미치는 영향중에서 기도에 미치는 영향에 관한 것이 대부분이고 주로 기관지 파

민성의 증가, 또는 폐쇄성 호흡기질환을 유발하는 것으로 알려져 있다^{12~21)}. 금세기 세계도처에서 발생하였던 대기오염에 의한 상기도 및 폐질환의 많은 예가 SO₂에 의한 것이었으며, 대기오염물질중 SO₂의 농도와 피해의 빈도가 정비례하였다는 것도 역학적으로 실증되어 있다^{22,23)}. 그러나 아황산 가스의 폭로가 폐실질에 미치는 영향에 관해서는 알려진 바가 거의 없고 단지 광산의 폭발사고나 SO₂의 운반사고 등에서 수천 ppm의 고농도의 SO₂에 폭로된 사람들에 대한 소수의 증례보고에서 폐쇄성 기도질환뿐만 아니라 폐 실질에 염증세포의 침윤, 폐부종, 섬유화등의 병변도 나타난다고 보고되고 있을 뿐이다^{9,24)}. 아황산가스의 대기오염 폭로기준은 0.03 ppm(한국)으로 규정되어 있다. 그러나 이러한 산업화된 도시의 대기의 오염에 의한 저농도의 만성적 폭로뿐만 아니라 제지공장이나 제련소등의 실내 작업환경에서는 보다 고농도의 아황산가스에 단기간동안 폭로될 수 있다고 하며, 일반적으로 스웨덴과 미국에서는 5ppm (Swedish short term exposure limits)의 SO₂에 단기간 폭로는 안전한것으로 알려져 있다^{11,25,26)}.

우리나라에도 많은 근로자들이 제지공장, 제련소, 정유공장 및 기타 여러업종의 작업장에서 보다 고농도의 SO₂에 폭로될 기회가 많이 있을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 작업장에서 폭로될 수 있는 농도의 SO₂폭로가 인체에 미치는 영향에 대한 연구는 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 실내작업환경에서 흔히 폭로될 수 있는 농도의 아황산가스가 폐에 미치는 영향에 대해 알아보고, 아황산가스의 단기간 폭로시에 흰쥐의 폐실질의 염증반응의 정도와 폭로시간과의 연관 관계에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 아황산가스의 폭로

1) 실험 동물

실험동물은 체중 150~200gm의 48마리의 건강한 흰 쥐(ICR mouse)로서 생후부터 같은조건에서 40일간 사육하여 실험에 사용하였으며, 생리적 변화의 차이를 적게 하기 위하여 모두 숫컷만을 사용하였다.

2) 아황산 가스의 폭로

48마리의 흰쥐중 임의로 10마리를 택하여 대조군으로 하고 나머지 38마리를 임의의 3개의 군으로 나누어 1군 9마리, 2군 11마리, 3군 18마리로 하여 5ppm의 아황산 가스에 각각 30분, 60분, 120분간 폭로시켰다. 이때 사용한 SO₂는 한국 표준연구소에서 제작한 농도 20 ppm의 SO₂가스를 포함하는 100기압으로 압축된 혼합가스(balanced air gas)를 사용하였다.

폭로방법은 아크릴로 제작한 내경 29cm, 길이 63cm의 원통형 통로장치에 20ppm의 아황산 가스를 포함하는 압축된 혼합가스를 처음 수분 동안은 분당 25L의 속도로 유입시켰으며, 그후에는 계속해서 분당 5L의 속도로 유입시켜서 내부의 SO₂농도를 5ppm으로 유지시켰다. SO₂농도의 측정은 검지관법(Gastec com.)을 이용하여 10~20분 간격으로 측정하였다.

2. 실험 방법

1) 실험 개요

(1) 대조군

48마리의 흰쥐중에서 임의로 10마리를 선택하여 복강내에 thiopental sodium(30mg/kg)을 주입하여 희생시킨 후 복부 및 흉부를 절개하여 기관과 폐, 그리고 심장을 노출시킨 후 먼저 기관지폐포 세척술을 시행하여 세척액을 얻은 다음, 폐를 절제하여 10% 포르말데하이드 용액이 든 용기속에 넣어 고정하였다.

(2) 제 1 군

흰쥐 9마리를 아황산가스 농도가 5ppm으로 유지된 원통형 통로장치에 30분간 폭로시켰다. 이들중에서 3마리는 폭로 직후에 기관지폐포 세척술을 시행하고 나머지 6마리중 3마리는 24시간 동안 사육실에서 사육한 후,

3마리는 48시간동안 사육실에서 사육한 후 같은 방법으로 기관지폐포 세척술을 시행하고 폐를 절제하여 고정하였다.

(3) 제 2 군

흰쥐 11마리를 아황산가스 농도가 5ppm으로 유지된 원통형 통로장치에 60분간 폭로시켰다. 이들중에서 3마리는 폭로직후에, 3마리는 폭로직후로부터 24시간동안 사육한 후에, 3마리는 폭로직후로부터 48시간동안 사육한 후에, 2마리는 폭로직후로부터 72시간동안 사육한 후에 기관지폐포 세척술을 시행하고 폐를 절제하여 고정하였다.

(4) 제 3 군

흰쥐 18마리를 아황산가스농도가 5ppm으로 유지된 원통형 통로장치에 120분간 폭로시켰다. 이들중에서 5마리는 폭로직후에, 5마리는 폭로직후로부터 24시간동안 사육한 후에, 5마리는 폭로직후로부터 48시간동안 사육한 후에, 3마리는 폭로직후로부터 72시간동안 사육한 후에 기관지폐포 세척술을 시행하고 폐를 절제하여 고정하였다.

2) 기관지폐포 세척술 및 기관지폐포세척액에서 세포의 정량분석

흰쥐의 복강내에 thiopental sodium(30mg/kg)을 주입하여 희생시키고 복부와 흉부를 절개하여 기관과 폐, 심장을 노출시킨후 플라스틱 주사기(용량 2ml)로 심장을 천자하여 심장내의 혈액을 모두 제거하였다. 기관을 주위조직으로부터 박리한 후 기관의 일부를 절개하여 기관내부에 18 gauge의 정맥 카테터(Jelco[®], Jonson & Jonson com. Japan)를 위치시킨후, 이 카테터에 5ml용 플라스틱 주사기를 연결하여 부드럽게 흡입하여 폐내의 공기를 모두 제거하고, 다른 5ml용 플라스틱 주사기에 37℃ 생리식염수 3.5ml를 넣어서 카테터에 연결하여 서서히 흡력을 마시지하면서 폐내에 주입하였다가 흡입하는 것을 다섯차례 시행하였다. 세척액은 거즈로 여과하여 불순물을 제거한 후 실리콘처리된 유리용기에 넣어 4℃에 보관하였다. 기관지폐포 세척액의 총세포수(total cell counts)는 원심분리시키지 않은(uncentrifused) 기관지폐포 세척액에서 hemocytometer counting chamber(W-Germany)를 사용하여 2번 측정하여, 그 평균으로 정하였다. 기관지 폐포 세척액 전체를 800g로 10분

동안 원심분리시킨 후 cell pellet을 Hank's Balanced Salt Solution(GIBCO, Grand Island, NY)에 부유해서 10^5 cell/ml로 만든 후 이 부유액 0.5ml(5×10^4 cells)를 cytopsin 2 cytocentrifuge(Shandon Instruments, Sewikley, PA)에 담아 850 rpm으로 10분동안 원심분리시켜서 slide를 얻은 다음, 이 slide를 공기중에서 말리고 고정하여 Diff-Quik reagents(American Scientific Products, McGaw Park, IL)를 사용하여 염색하였다. 이 slide를 1000배의 시야에서 관찰하여 적어도 200개 이상의 세포가 관찰되면 세포분획의 정량을 시행하였다.

3) 폐의 절제 및 병리조직 표본의 제작

대조군과 120분 폭로군은 기관지폐포 세척술을 시행한 후 기관내에 위치시킨 정맥 카테터를 통해서 10% 포르말린 3ml를 폐내에 주입하고, 기관을 실로 묶은 후 폐를 절제하여 10% 포르말린 용액이 들어 있는 용기속에 넣어 고정시켰다. 고정이 다 된 후에 ethyl alcohol에서 순차적으로 탈수시킨 후 xylene으로 세척하고 파라핀을 부어 고정하였다. 이 파라핀 블록을 7 μ 의 두께로 자른 후 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 광학 현미경(Olympus Co. Japan)으로 관찰하였다.

4) 통계 처리

- (1) 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.
- (2) 통계 처리는 SPSSPC plus 통계 package를 이용하여 맨-휘트니 검정(Mann-Whitney test)으로 유의성을

검정하였다.

- (3) 유의수준은 $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 기관지폐포세척액의 분석조건

1) 대조군의 기관지폐포세척액에서 총 세포수는 4~8 (6.0 ± 1.49) $\times 10^4$ /ml이었고, 대식세포수는 3.68~7.12 (5.46 ± 1.25) $\times 10^4$ /ml, 임파구수는 0.18~1.05(0.47 ± 0.27) $\times 10^4$ /ml, 그리고 다형핵백혈구수는 0.00~0.24 (0.07 ± 0.08) $\times 10^4$ /ml였다. 총세포수에서 대식세포가 91%를 차지하고 임파구가 8%, 다형핵백혈구가 1%를 차지하였다(Table 1).

2) 30분 폭로군에서 폭로직후에는 대조군과 유의한 차이는 없었으나 폭로후 24시간 후에 시행한 기관지폐포 세척액에서는 대조군에 비해 임파구는 유의하게 증가하였고($p < 0.05$), 총 세포수와 대식세포수는 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 폭로후 48시간 후에 시행한 기관지폐포 세척액에서는 대조군에 비해 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3) 60분 폭로군에서도 30분 폭로군에서와 같이 폭로직후에는 대조군과 유의한 차이는 없었고, 폭로후 24시간후에는 대조군에 비해 임파구는 유의하게 증가하였으

Table 1. Cells in BAL Fluid of the Control Group

Subject No.	Total number of cells $\times 10^4$ /ml	MAC		LYM		POL	
		$\times 10^4$ /ml	%	$\times 10^4$ /ml	%	$\times 10^4$ /m	%
1	8	7.12	89	0.64	8	0.24	3
2	4	3.68	92	0.28	7	0.04	1
3	5	4.50	90	0.40	8	0.10	2
4	8	7.04	88	0.88	11	0.08	1
5	6	5.70	95	0.18	3	0.12	2
6	5	4.65	93	0.35	7	0.00	0
7	7	6.44	92	0.42	6	0.14	2
8	6	5.70	95	0.30	5	0.00	0
9	4	3.88	95	0.45	5	0.00	0
10	7	5.95	85	1.05	15	0.00	0
MEAN \pm SD	6.00 ± 1.49	5.46 ± 1.25		0.47 ± 0.29		0.07 ± 0.08	

Note : MAC - Macrophage , LYM - Lymphocyte , POL - Polymorphonuclear cell

며($P < 0.05$), 총 세포수와 대식세포수는 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 폭로 후 48시간후와 72시간후에는 대조군과 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4) 120분 폭로군에서는 폭로직후에는 대조군과 유의한 차이는 없었고 폭로 후 24시간 후와 폭로 후 48시간 후에는 총 세포수와 대식세포수, 임파구수가 모두 대조군에 비해 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), 72시간후에는 대조군과 유의한 차이는 없었다(Table 4).

5) 전체 폭로군에서 대조군에 비해 다형핵백혈구수의

의미있는 변화는 없었다(Table 2,3,4).

2. 120분 폭로군에서 폐 조직의 병리학적 소견

1) 기도(기관과 기관지, 세기관지)에는 대조군(Fig. 1, 3)에 비해 경도의 상피세포의 손상과 섬모의 소실이 관찰되었으며, 염증세포의 침윤은 관찰되지 않았다(Fig. 2, 4).

2) 기도의 상피세포의 손상정도와 섬모의 손실의 정도는 폭로직후와 폭로 후 24시간, 48시간, 72시간사이에

Table 2. Results of the Analysis of BAL Fluid of the 30 Minute Exposure Group

Cell counts	Group Control Group (N=10)	30 Minute Exposure Group(N=9)		
		immediately after exposure (N=3)	24 hours after exposure (N=3)	48 hours after exposure (N=3)
Total number of cells ($\times 10^4/ml$)	6.00 \pm 1.49	5.33 \pm 1.53	10.33 \pm 4.62	6.33 \pm 1.15
Macrophages ($\times 10^4/ml$)	5.46 \pm 1.25	4.86 \pm 1.45	8.18 \pm 3.42	5.70 \pm 1.05
Lymphocytes ($\times 10^4/ml$)	0.47 \pm 0.29	0.41 \pm 0.13	2.13 \pm 1.68**	0.59 \pm 0.10
Polymorphonuclear cells ($\times 10^4/ml$)	0.07 \pm 0.08	0.06 \pm 0.05	0.02 \pm 0.03	0.05 \pm 0.08

Note : Data are expressed as Mean \pm S.D. ** p < 0.05 (by Mann-Whitney test)

Table 3 . Results of the Analysis of BAL Fluid of the 60 Minute Exposure Group

Cell counts	Group Control Group (N = 10)	60 Minute Exposure Group(N = 11)			
		immediately after exposure (N = 3)	24 hours after exposure (N = 3)	48 hours after exposure (N = 3)	72 hours after exposure (N = 2)
Total number of cells ($\times 10^4/ml$)	6.00 \pm 1.49	5.67 \pm 1.53	11.33 \pm 6.02	7.02 \pm 2.65	7.50 \pm 0.71
Macrophages ($\times 10^4/ml$)	5.46 \pm 1.25	5.17 \pm 1.37	9.92 \pm 5.03	6.50 \pm 2.18	6.65 \pm 0.78
Lymphocytes ($\times 10^4/ml$)	0.47 \pm 0.29	0.43 \pm 0.17	1.40 \pm 1.06**	0.39 \pm 0.38	0.74 \pm 0.14
Polymorphonuclear cells ($\times 10^4/ml$)	0.07 \pm 0.08	0.07 \pm 0.09	0.02 \pm 0.03	0.12 \pm 0.16	0.12 \pm 0.06

Note : Data are expressed as Mean \pm S.D. ** p < 0.05 (by Mann-Whitney test)

Table 4 . Results of the Analysis of BAL Fluid of the 120 Minute Exposure Group

Cell counts	Group	120 Minute Exposure Group(N = 18)				
		Control Group (N = 10)	immediately after exposure (N = 5)	24 hours after exposure (N = 5)	48 hours after exposure (N = 5)	72 hours after exposure (N = 3)
Total number of cells ($\times 10^6/\text{ml}$)		6.00 \pm 1.49	5.60 \pm 2.30	10.20 \pm 2.27**	11.60 \pm 4.72**	6.67 \pm 2.80
Macrophages ($\times 10^6/\text{ml}$)		5.46 \pm 1.25	5.13 \pm 2.21	8.84 \pm 2.52**	9.25 \pm 3.29**	5.57 \pm 1.26
Lymphocytes ($\times 10^6/\text{ml}$)		0.47 \pm 0.29	0.43 \pm 0.21	1.25 \pm 0.43**	2.03 \pm 1.27**	1.02 \pm 0.93
Polymorphonuclear cells ($\times 10^6/\text{ml}$)		0.07 \pm 0.08	0.04 \pm 0.04	0.11 \pm 0.11	0.30 \pm 0.28	0.08 \pm 0.09

Note : Data are expressed as Mean \pm S.D.

** p < 0.05 (by Mann-Whitney test)



Fig. 1. Large airway of the control group (H & E stain $\times 400$).

The lining respiratory epithelium is ciliated and well maintained.

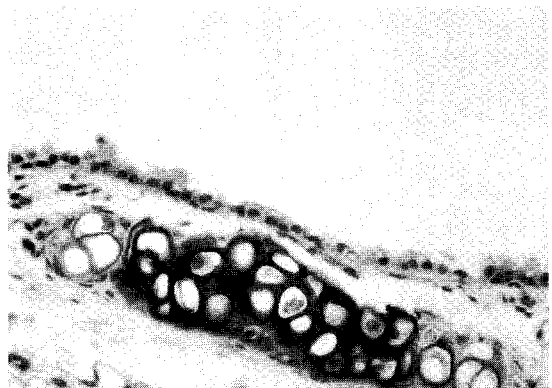


Fig. 2. Large airway of the 120 minute exposure group (H & E stain $\times 400$).

The lining respiratory epithelium is focally destroyed and replaced by cuboidal epithelium without cilia.

특별한 차이는 없었다(Fig. 2, 4).

3) 폐포 간질에 대조군(Fig. 5)에 비해 염증세포의 침윤이 관찰되었으며 폐포벽의 폐포상피의 활성화소견 및 증식이 관찰되었으나, 폐부종이나 섬유화등의 간질성 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 6).

4) 폐포간질의 염증세포의 침윤은 폭로직후 보다는 폭로후 24시간 후에 현저히 증가하였으며, 48시간후와 72시간 후에도 비슷한 소견이 관찰되었다(Fig. 6).

고 찰

아황산가스(sulfur dioxide, 이하 SO₂로 약칭)는 주로 화학공업의 공정중 그리고 석탄이나 석유의 연소시에 많이 발생하는 전형적인 자극성 가스로서 이에 장기간 노출되면 만성 기관지염과 폐쇄성 호흡기질환의 유병률이 증가한다고 알려져 있으며^{8,12,13,27}, 금세기 세계도처에서 발생하였던 대기오염에 의한 상기도 및 폐질환의 많은 예가 SO₂에 의한 것이었으며, 대기오염물질중 SO₂

의 농도와 피해의 빈도가 정비례하였다는 것도 역학적으로 실증되어 있다^{22,23)}. 이러한 대기오염에 의한 장기간에 걸친 폭로뿐만 아니라 광산의 폭발사고나 산업장에서의 안전사고, 그리고 SO₂의 운반사고등에서 고농도의 SO₂에 급성으로 폭로될 수 있는데, 이러한 산업장에서의 폭로는 1821년 처음 알려진 이래로 증례들의 보고가 계속되고 있다^{28,29)}. 또한 SO₂는 여러 산업장에서 작업공정중에 다양하게 사용되기 때문에 직업적으로도 폭로될 수 있는데, 미국 National Institute for Occupational Safety and Health에서는 1974년에 약 50만명의

노동자가 이러한 산업체에 근무하고 있으며, SO₂에 폭로될 가능성이 있다고 추정하였다³⁰⁾. 특히 제련업이나 제지업, 석유정제업, 황화합물을 연소시키거나 가공하는 화학공장등의 실내 작업환경에서는 산업화된 도시의 대기오염에 의해서 폭로될 수 있는 SO₂의 농도보다 훨씬 높은 농도의 SO₂에 폭로될 수 있으며, 이러한 작업장에서 일하는 작업자에서의 폐질환의 유병률은 주위의 지역에서 일하는 사람들보다 훨씬 높은 것으로 보고하였다^{13,25,27,31,32)}.

SO₂는 비중이 공기의 2.26배 정도인 자극성이 강한

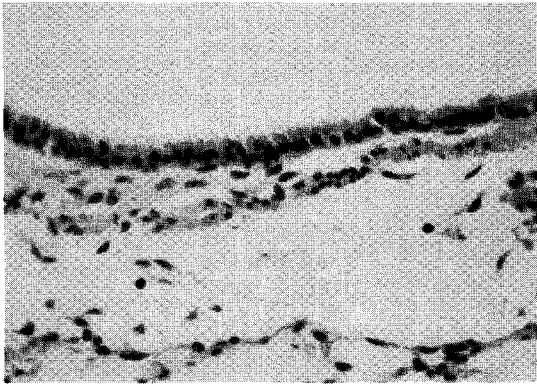


Fig. 3. Small airway of the control group(H & E stain ×400).
The lining respiratory epithelium is ciliated and well maintained

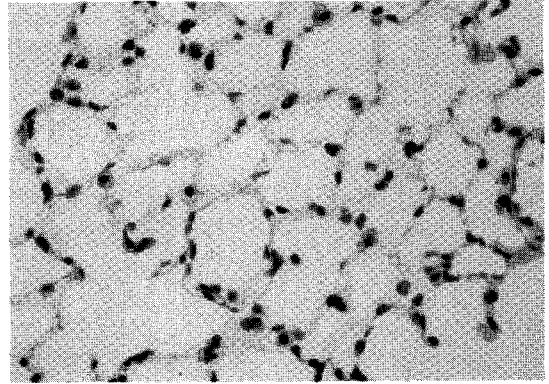


Fig. 5. Lung parenchyma of the control group(H & E stain ×400).
Normal alveolar space and interstitium without inflammatory cell infiltration.

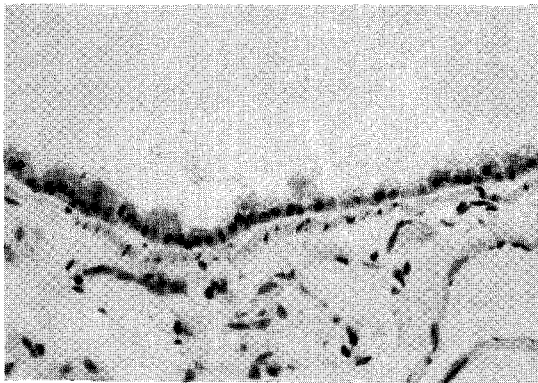


Fig. 4. Small airway of the 120 minute exposure group (H & E stain ×400).
The lining respiratory epithelium is focally degenerated with loss of cilia

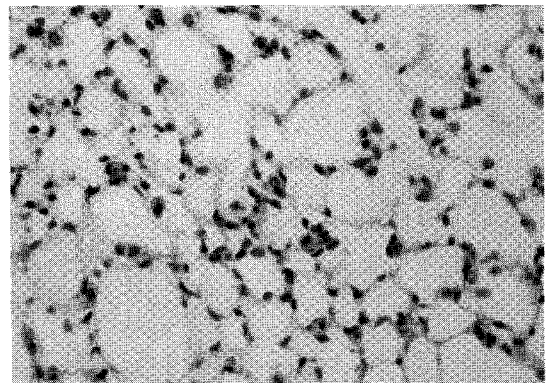


Fig. 6. Lungparenchyma of the 120 minute exposure group(H & E stain ×400).
The interstitium is infiltrated by inflammatory cells and there are no pulmonary edema or fibrosis.

수용성가스로서⁶⁾, 일반적으로 0.3~1.0ppm 정도의 농도면 그 냄새를 맡을 수 있으며, 5~10ppm이면 눈의 결막과 비강의 점막에 자극을 주는 것으로 알려져 있다³³⁾. 생체가 SO₂에 노출되면 SO₂는 점막의 수분과의 반응으로 산화되어 황산을 형성하여 눈, 비인두, 상기도 그리고 하기도에 심한 염증반응을 일으키는데, 농도와 노출기간에 따라 병리적변명은 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있다^{9,10,34)}. SO₂는 강한 수용성으로 인하여 코로 흡입될 경우 98~99%가 비강 및 상기도의 점막에 흡수되고 1~2%만이 하부기도와 폐포에 도달하기 때문에 주로 비강점막과 상기도에 병변을 일으키는 것으로 알려져 있다^{16,35)}. 1884년 Ogata³⁶⁾는 토끼와 기니아픽, 생쥐에 400 ppm의 SO₂를 4시간동안 폭로시켰을 때에 각각의 혼탁과 호흡곤란이 나타나고 SO₂폭로를 중지시키면, 이런 증상들이 없어진다는 것을 관찰하였고, Giddens 등³⁷⁾은 흰쥐를 이용한 실험에서 SO₂폭로후에 비강의 점막에 부종 및 괴사 그리고 호흡상피와 후각상피의 손실이 나타난다고 하였으며, 추³⁴⁾는 흰쥐에 100~2000ppm의 SO₂를 폭로시킨후 전체 기도의 병리학적 소견을 분석한 결과 1000ppm 이상의 고농도의 SO₂에 폭로된 경우에는 섬모의 소실, 상피세포의 손상, 염증세포의 침윤 등의 병변이 주로 상기도에 나타나고 저농도의 흡입시에는 폐엽기관지와 폐포에도 변화를 일으키며 단기간의 SO₂폭로에서는 2000ppm이 넘어야 폐부종이 나타난다고 하였다.

SO₂가 사람의 폐에 미치는 영향에 관해서는 외국의 여러논문에서 다수 보고되어 있으나 주로 폐 기능 검사(pulmonary function test), 기관지 과민성 검사, 역학적 조사등의 간접적인 연구가 대부분이다. 이들의 보고에 의하면 저농도의 SO₂에 급성폭로는 기관지과민성을 증가시키고^{14,15)}, 기관지 수축을 유발하고 기도저항을 증가시킨다고 하며^{16~20)}, 이러한 변화는 가역적이라고 하였다²¹⁾. 저농도의 SO₂에 만성적으로 폭로되면 만성 기관지염 및 폐쇄성 기도질환의 유병률이 증가하는 것으로 알려져 있다^{8,12,13,27)} SO₂폭로에 의한 폐병변의 병리학적 소견과 같은 직접적인 연구는 광산의 폭발사고나 SO₂ 운반시의 사고등에서 아주 고농도의 SO₂에 폭로된후 사망한 환자의 증례가 소수 보고되어 있을 뿐인데, Galea³⁸⁾는 고농도의 SO₂가스에 폭로된후 17일후에 사

망한 사람의 폐에서 기관지상피의 파괴와 심한 염증세포의 침윤, 기관지 점막하선의 증식, 그리고 말단기관지의 섬유화등의 소견이 나타나며, 폐부종이나 폐출혈은 없었다고 보고하였고 Woodford 등³⁹⁾은 고농도의 SO₂에 단기간 폭로된후 2년후에 사망한 사람에서는 폐쇄성 세기관지염(Bronchiolitis obliterans)의 소견을 보고하였다. 그외의 몇몇 보고에서 고농도의 SO₂에 폭로된후 폐에서 관찰되는 병리적 소견으로 기도상피의 손상과 염증세포의 침윤, 기관지주위의 섬유화, 폐쇄성 세기관지염, 폐포상피의 손상, 폐포의 심한 기종성변화등이 알려져 있으며^{9,24,28)}, 생존한 사람들에게 만성합병증으로 폐쇄성 기도질환⁹⁾, 지속적인 비특이적 기관지과민성²¹⁾, 반응성 기도 부전 증후군(reactive airway dysfunction syndrome) 등⁴⁰⁾이 나타날 수 있는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서도 SO₂가스에 폭로 직후부터 흰쥐의 상기도 및 하부기도에 섬모의 소실과 상피세포의 손상이 관찰되었는데 이러한 기도점막의 손상이 급성폭로시의 기관지 과민성의 증가, 기관지 수축, 기도저항의 증가등에 기여하리라고 생각되며, 만성적으로 폭로되면 기도의 병변이 지속되어 폐쇄성 기도질환 및 만성 기관지염의 유병률을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다.

SO₂가스의 폭로가 폐에 미치는 영향에 대한 이전까지의 연구는 주로 폐쇄성 기도질환을 일으키는 것으로 알려져 있다^{8,12~21,27,38~40)}. 그러나 광산의 폭발사고나 SO₂가스의 운반시의 사고등으로 아주 고농도의 SO₂가스에 폭로된후 사망한 환자의 증례에서 폐쇄성 기도질환뿐만 아니라 폐포간질에 염증세포의 침윤, 폐부종, 폐실질의 섬유화등의 병변이 나타남을 보고하여 SO₂가스의 폭로가 폐실질에도 영향을 미친다는 것을 시사하였으며^{9,24)}, 최근 Rabinovitch 등²⁹⁾은 광산 폭발사고로 고농도의 SO₂에 폭로된 환자에서 심한 기도폐쇄의 소견이 보일뿐만 아니라, 폐확산능의 감소와 Gallium scan 양성 소견이 나타난다고 보고하였고, 이것은 SO₂의 폭로가 기도뿐만 아니라 폐실질에도 손상을 일으키기 때문이라고 주장하였다. 그리고 1989년에 Sweden의 Sandström 등²⁶⁾은 인체에 4~11ppm의 SO₂를 단기간(20분) 폭로시키고 폭로전 후에 기관지폐포 세척을 시행하여 SO₂의 폭로가 기관지폐포 세척액내에 염증세포를 증가시킨다는 것을 증명하였다. 그러나 이 연구는 기

관지폐포 세척액내의 염증세포의 증가가 폐포내의 염증 반응에 의한 것인지 또는 말단 기관지부위에서의 염증 반응에 의한 것인지를 병리학적 조직소견으로 증명하지는 못하였다. 본 연구의 기관지폐포 세척액 분석소견에서는 SO₂폭로군에서 폭로직 후에는 대조군과 유의한 차이는 없었으나 폭로 24시간 후에는 기관지폐포 세척액의 총세포수 및 대식세포와 임파구의 수가 증가하였으며, 특히 120분 폭로군에서는 총세포수와 대식세포수, 임파구수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 또한 폭로군의 폐조직소견에서 기도에는 섬모의 소실과 점막상피의 손상은 관찰되었으나 염증세포의 침윤은 관찰되지 않았고, 폐포에는 부종이나 섬유화는 없었으나 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있었다. 그러므로 SO₂의 폭로 후에 기관지폐포 세척액내에 증가한 세포들은 기도의 염증반응에 의한 것이라기 보다는 폐포내의 염증반응에 의한 것으로 생각된다. 이상으로 보아 SO₂가스의 폭로는 기도점막의 손상뿐만 아니라 폐실질에도 염증반응을 일으킨다는 사실을 증명할 수 있었다.

스웨덴이나 미국등에서는 5ppm 정도의 SO₂가스에 단기간의 폭로는 일반적으로 안전한 것으로 알려져 있으며(Swedish shrot term exposure limits), 제지업, 제련업, 석유 정제업, 그리고 황화합물을 연소시키거나 가공하는 공장등의 실내 작업환경에서는 5ppm 이상의 SO₂가스에 일시적인 폭로가 자주 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다^{13,25,27,31}). 그러나 Sandström 등²⁶)은 4~11ppm의 SO₂가스에 단기간(20분) 폭로시킨 사람의 기관지 폐포 세척액에서 염증세포가 증가한다는 것을 증명하여 스웨덴 단기간 폭로한계의 안전성에 의문을 제기하였다. 본 연구에서도 5ppm의 SO₂에 폭로된 흰쥐의 기도 및 폐포에 병변이 나타나는 것으로 보아 단기간 폭로한계에 대한 안전성에 대한 것은 더 많은 연구와 재고가 필요할 것으로 사료된다.

SO₂는 전형적인 자극성가스로서 생체의 폐에 흡입되면 기도와 폐포점막의 수분과 반응하여 황산을 형성하여 폐에 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있으나, 그 이외의 다른 병리학적 기전에 대해 명확히 알려진 것은 없다. 본 연구에서 SO₂ 폭로 후 기관지폐포 세척액에서 염증세포의 증가가 관찰되었는데, 이들 염증세포(대식세포 및 임파구)들이 폐에 병변을 일으키는데 관여 할

것으로 사료된다.

이상의 결과로 실내작업환경에서 단기간 동안 폭로될 수 있는 농도의 SO₂의 폭로가 흰쥐의 기도에 손상을 가져올 뿐만 아니라 폐실질에도 염증반응을 유발한다는 것을 알 수 있었으며, 서구의 여러나라에서 일반적으로 단기간 폭로시에 안전하다고 알려진 농도의 SO₂가스도 폐에 병변을 일으킬 수 있다는 사실을 알게되었다.

본 연구를 통해 얻은 결과를 토대로 향후 연구해야 할 것으로는 첫째, 본 연구에서 나타난 폐의 병변은 단 한 차례의 SO₂폭로에 의해 일어났다는 사실에 주목해야 한다. 실제로 제지공장, 제련소, 황화합물을 연소시키거나 가공하는 공장의 실내 작업환경에서 일하는 근로자들은 5ppm 이상의 SO₂에 단기간 동안의 폭로가 반복적으로 일어날 수 있으므로, 이러한 반복적인 폭로가 폐에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 둘째, 본 연구에서 SO₂폭로 후에 기관지폐포 세척액에서 증가한 염증세포들이 폐실질의 병변을 유발하는 과정에서 어떠한 기여를 하며, 그 기전은 무엇인가에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 셋째, SO₂의 폭로와 폐의 병변과의 용량반응 관계에 대한 연구도 필요할 것으로 사료되며, SO₂의 단기간 폭로시 안전농도의 규정에 대한 재고가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: Sulfur dioxide(SO₂)폭로가 기도에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있으나, 폐실질에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 본 연구는 산업화된 환경에서 흔히 발견되는 농도의 아황산가스의 단기간폭로가 흰쥐의 폐실질에 미치는 영향에 대해 알아보고, 아황산가스의 폭로기간과 폐의 염증반응 정도와의 연관 관계에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 48마리의 흰쥐를 대조군(10마리), 30분 폭로군(9마리), 60분 폭로군(11마리), 120분 폭로군(18마리)으로 나누어 폭로군에는 5ppm의 SO₂가스를 정해진 시간 동안 폭로 시켰다. 각 군을 4개의 부분군으로 나누어 폭로직후, 폭로 1일후, 폭로 2일 후, 폭로 3일 후에 기관지 폐포세척술을 시행하였다. 조직학적 검사는 대조군과 120분 폭로군에서 시행하였다.

결과:

1) 기관지 폐포 세척액의 세포반응: 30분 폭로군과 60분 폭로군에서 폭로 직후에는 대조군과 유의한 차이는 없었으나, 폭로 24시간 후는 대조군에 비해 임파구는 유의하게 증가하였고($p < 0.05$), 폭로 48시간 이후는 대조군에 비해 유의한 차이는 없었다. 120분 폭로군에서는 폭로직후에는 대조군과 유의한 차이는 없었고, 폭로 24시간후와 폭로 48시간후에는 총 세포수와 대식세포수, 임파구수가 모두 대조군에 비해 유의하게 증가하였으며 ($p < 0.05$), 72시간후에는 대조군과 유의한 차이는 없었다.

2) 120분 폭로군에서 조직학적 소견: 기도(기관과 기관지, 세기관지)에는 경도의 상피세포의 손상과 섬모의 소실이 관찰되었으며 염증세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 폐포 간질에는 염증세포의 침윤이 폭로 1일 후부터 관찰되어 3일까지 지속되었으며, 폐부종이나 섬유화 등의 간질성 변화는 관찰되지 않았다.

결론: 이상의 결과로 실내 작업환경에서 단기간 동안 폭로될 수 있는, 비교적 안전한 것으로 알려진 농도의 SO_2 가스의 폭로가 흰쥐의 기도에 손상을 가져올 뿐만 아니라 폐실질에도 염증반응을 유발한다는 것을 확인할 수 있었으며, 폐실질의 손상이 지속되는 기간은 폭로기간에 의존한다는 사실을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Shy CM : Epidemiologic evidence and the United States air quality standards. *Am J Epidemiol* **110**:661, 1979
- 2) American Thoracic Society : Guidelines as to what constitutes an adverse respiratory health effect, with special reference to epidemiologic studies of air pollution. *Am Rev Respir Dis* **131**:666, 1985
- 3) 윤명조, 조규상 : 도시대기오염의 현황 및 건강에 미치는 피해에 관한 조사연구. *가톨릭의학논문집* **20**: 215, 1971
- 4) 김운신 : 대기오염과 건강, 사망률과의 관련성에 대한 고찰. *대한보건협회지* **8**:25, 1982
- 5) 환경청 : 한국 환경연감(환경청, 서울), 1992
- 6) Hunter D : The disease of occupations. 5th ed. (The English University Press Ltd, London) p 630, 1975
- 7) Shrenk HH, Heiman H, Clayton GD, Gafefer W, Wexler H : Air pollution in Denora, Pennsylvania. Epidemiology of the unusual smog episode of October 1948, in *Public Health Bulletin*. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1949
- 8) Logan WPD : Mortality of the London fog incident. *Lancet* **1**:336, 1953
- 9) Härkönen H, Nordman H, Korhonen O, and Winblad I : Long term effects of exposure to sulfur dioxide, lung function four year after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* **128**:890, 1983
- 10) Kangas J, Jappinen P, Savolainen H : Exposure to hydrogen sulfide, mercaphan, and sulfur dioxide in pulp industry. *Am Ind Hyg Assoc J* **45**:787, 1984
- 11) Sandström T, Stjernberg N, et al : Is the short term limit value for sulfur dioxide exposure safe? - effects of controlled chamber exposure investigated with bronchoalveolar lavage. *Br. J Ind Med* **46**:200, 1988
- 12) Huhti E, Ryhanen P, Vuopala U, Torkkanen J : Chronic respiratory disease among pulpmill workers in an Arctic area in Northern Finland. *Acta Med Scand* **187**:433, 1970
- 13) Stjernberg N, Eklund A, Nystrom L, et al : Prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis on a community in Northern Sweden; relation to environmental and occupational exposure to sulphur dioxide. *Eur J Respir Dis* **67**:41, 1985
- 14) Islam MS, Vastaq E, Ulmer WT : Sulfur dioxide-induced bronchial hyperreactivity against acetylcholine. *Int Arch Arbeitsmed* **29**:55, 1972
- 15) Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW : Airway reactivity to sulfate and sulfuric acid aerosols in normal and asthmatic subjects. *J Air Pollut Control Assoc* **34**:931, 1984
- 16) Frank DR, Amdur MO, Worcester J, Wittenberger JL : Effects of acute controlled exposure to SO_2

- on respiratory mechanics in healthy male adults. *J Apple Physiol* **17**:252, 1962
- 17) Snell RF, Luchsinger PC : Effect of sulfur dioxide on respiratory flow rates and total respiratory resistance in normal human subjects. *Arch Environ Health* **18**:693, 1969
 - 18) Gearhart JM, Schlesinger RB : Sulfuric acid-induced changes in the physiology and structure of the tracheobronchial airways. *Environ Health Perspect* **79**:127, 1989
 - 19) Huang JL, Wang SY, Hsieh KH : Effect of the short-term exposure to low levels of SO₂ and NO_x on pulmonary function and methacholine and allergen bronchial sensitivities in asthmatic children. *Arch Environ Health* **46**(5):296, 1991
 - 20) Atzori L, Bannenberg G, Corrigan AM, et al : Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in the isolated perfused and ventilated guinea-pig lung. *Respiration* **59**:16, 1992
 - 21) Nadel JA, Salem H, Tamplin Y, Tohiwa Y : Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. *J Apple Physiol* **20**:164, 1965
 - 22) 차철환 : 도시공해(한국도시행정협회, 서울), pp 3-8, 1969
 - 23) 정규철 : 서울시 대기오염이 시민건강에 미치는 영향에 관한 조사연구. *대한예방의학회지* **2**:5, 1969
 - 24) Weill H : Disaster at Bhopal: The accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathol* **23**:587, 1988
 - 25) Kolmodin-Hedman B, Swensson A : Nordiska expertgruppen for gransvarden-documentation. Svaeldioxid[Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. Sulfur dioxide]. Stockholm:Arbeter-skyddsverket. *Arbete Och Hals* **18**:1, 1984
 - 26) Sandström T, Stjernberg N, Andersson M-C, et al: Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after sulfur dioxide exposure. *Scand J Work Environ Health* **15**:142, 1989
 - 27) World Health Organization : Sulphur oxides and suspended particular matter.(W.H.O., Geneva), 1979
 - 28) Charan NB, Myers CG, Lakshminaryan S, Spencer IM : Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. *Am Rev Respir Dis* **119**:555, 1979
 - 29) Rabinovitch S, Greyson ND, Weiser W, Hoffstein V : Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning : Two year follow-up. *Am Rev Respir Dis* **139**:556, 1989
 - 30) Sheppard D : Sulfur dioxide and Asthma, A double-edged sword. *J Allergy Clin Immunol.* **82**:961, 1988
 - 31) Archer BE, Fulmer CD, Castle CH : Sulfur dioxide exposure in a smelter III. Acute effects and sputum cytology. *J Occup Med* **21**:359, 1979
 - 32) Poukkula A, Huhn E, et al : Chronic respiratory disease among workers in a pulp mill:A ten year follow-up. *Chest* **81**:285, 1982
 - 33) Sim VM, Pattle RF : Effect of possible smog irritants on human safety. *JAMA* **165**:908, 1974
 - 34) 추광철 : 급성 아황산가스 폭로가 백서의 기도에 미치는 병리조직학적 병변에 관한 실험적 연구. *환이인지* **17**(1):13, 1974
 - 35) Brain J : The uptake of inhaled gases by the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **79**:529, 1970
 - 36) Ogata M : Uber die Giftigkeit der Schwefligen saure. *Arch Hyg* **2**:223, 1884
 - 37) Giddens WE Jr, Fairchild GA, Seattle DVM : Effects of sulfur dioxide on the nasal mucosa of mice. *Arch Environ Health* **25**:166, 1972
 - 38) Galea M : Fatal sulfur dioxide inhalation. *Canad Med Assoc J* **91**:345, 1964
 - 39) Woodford DM, Coutu RE, Gaensler EA : Obstructive lung disease from acute sulfur dioxide exposure. *Respiration* **38**:238, 1979
 - 40) Brooks MS, Weiss MA, Bernstein IL : Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* **88**:376, 1985