

高壓酸素環境에서의 酸素中毒 및 耐성에 관한 實驗的 研究

(指導 李 榮 詔 教授)

서울大學校 農科大學 獸醫學科 生理學教室

李 元 暢

Experimental Studies on Oxygen Tolerance and Poisoning under Hyperbaric Oxygen Environment

D.V.M., M.P.H., Ph. D.

Directed by Prof. Young So Rhee, D.V.M.

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture,
Seoul National University

> 目 次 <	
I. 緒 論	3. 肺重量對體重比
II. 實驗材料 및 方法	4. 實驗前後의 體重變化
III. 實驗成績	IV. 考 察
1. 半致死時間 및 平均致 死時間	V. 結 論
2. 痙攣發現所要時間	參考文獻

- Abstract -

Experimental studies were performed to observe the difference in tolerance of small animals to oxygen poisoning, and also to examine the effects of certain drug for it.

The three experimental groups consisted of mature rat group, immature rat group and mouse group.

The animals were exposed to 5 atm. of 100% oxygen using hyperbaric chamber, and they were observed for oxygen poisoning by pulmonary and central nervous system manifestation.

The tolerance to oxygen poisoning was represented by half fatality time in each experimental group. The drug applied was ammonium chloride (NH₄Cl) and it was

administered intraperitoneally in various dosages for particular attribution of its prophylactic effect.

The following conclusions were made;

1. The immature rat group showed the higher degree of tolerance to oxygen poisoning, as evidenced by a more prolonged half fatality time in the group. No significant difference in the half fatality time between the mature rat and the mouse group was observed.
2. The fact that the immature group showed the higher degree of tolerance as compared with the mature rat group represented by delayed onset of convulsion.
3. There was a remarkable difference in the Lung Weight/Body Weight ratio between the experimental and control group.
4. The animals with a shorter half fatality time uniformly displayed an earlier onset of convulsive seizure as the sign of oxygen poisoning and a significant elevated Lung Weight/Body Weight ratio.
5. Ammonium chloride at the dosage of 450mg per kg body weight had the most pronounced prophylactic effect on oxygen poisoning.

I. 緒 論

Lavoisier(1743-1794)는 모든 動物의 生存에 있어 酸素는 必須不可缺한 氣體임을 처음으로 實證하였다¹⁾.

生體組織의 細胞單位에서 일어나고 있는 모든 新陳代謝의 酸化過程에 있어서 酸素의 供給은 絶對的인 것이며 그 供給이 中斷되면 組織無酸素症에 빠져 細胞가 死滅한다는 것은 周知의 事實이다.

그러나 이와 같이 生體에 必須的인 酸素일지라도 體內에 過度로 存在하면 中毒現象이 일어나는 것이다.^{2,3,4,5,6)}

即 過酸素環境이 生體에 어떠한 影響을 미칠 것인가에 對하여는 일찍이 1775年 Priestley²⁾가 두마리의 마우스와 自己自身을 100% 酸素環境에 露出시켜 本後 이러한 高濃度 酸素環境에서는 "Live out to fast in dephlogisticated air"라 記述하였고 Bert³⁾는 高壓 酸素環境에 實驗動物을 暴露하여 中樞神經系에 미치는 酸素中毒症狀과 이로 인한 死亡例를 처음으로 報告한 바 있다.

Smith⁴⁾는 토끼 및 數種의 實驗動物에서 肺酸素中毒症을 觀察한 바 있었으며 또한 Stadie 等⁵⁾과 Bean⁶⁾도 高濃度 酸素吸入에서 오는 中毒現象을 報告한 바 있다. 現代航空醫學의 先驅者 Armstrong⁷⁾은 토끼를 使用한 實驗에서 酸素濃도가 60%를 超過할 때는 肺酸素中毒症의 危險을 同伴하게 되고, 100% 酸素 1氣壓以上の 環境에 暴露하면 痙攣을 隨伴하는 酸素中毒이 發生한다고 主張하였다.

最近에 와서는 高壓 酸素를 生體에 直接 適用하는 境

遇가 많아 이로 인한 酸素中毒의 問題가 새로운 研究課題로서 登場하게 되었다. 即 Robert 等³¹⁾은 Duke大學 Medical Center에서 한 少女가 Bacteroides funduliformis 感染治療를 爲해 高壓 酸素療法를 받다가 酸素中毒으로 因하여 死亡하였음을 最初로 報告 한바 있다. 또한 現代航空術과 併行發展하고 있는 航空宇宙醫學의 研究나 海底開發을 爲한 深海生理學의 研究에 있어서 生體에 供給되는 酸素는 大概가 高壓 高濃度の 境遇가 많다.^{7,8,28,29,30)} 最近 臨床療法의 하나로서 高壓 酸素療法^{9,24,25)}이 漸次 그 價値를 認定받아 普及段階에 있으므로, 酸素中毒의 問題는 慎重 檢討되어야 할 研究分野로서 重要性을 띠우게 되었다.

著者は 이러한 酸素中毒에 關한 研究의 必要性에 비추어 白鼠 및 마우스를 使用하여 高壓 酸素環境 即 100%, 5氣壓에서의 半致死時間, 痙攣發現所要時間, 肺重量對體重比 測定 그리고 實驗 前後의 體重變化를 比較하고 ammonium chloride를 注入한 마우스에 있어 酸素中毒에 對한 耐性效果를 觀察하고자 本實驗을 實施한 바 意義있는 結果를 얻어 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

a. 實驗動物로서는 150~200g사이의 成熟白鼠 25마리, 85~125g의 未成熟白鼠 21마리 그리고 18~29g의 마우스 80마리를 使用하였으며 이들 實驗動物은 서울大學校 醫科大學 實驗動物飼育場에서 飼育된 것으로서 特히 實

驗前 3週日間 同一條件下에서 飼育된 것이다.

b. 本實驗에서 耐性實驗의 境遇에는 成熟白鼠群, 未成熟白鼠群, 마우스群 및 各各의 對照群으로 分類하여 實施하고 ammonium chloride 投與實驗의 境遇에는 마우스만을 使用하여 實驗群과 對照群으로 나누어 實施하였다.

2. 實驗方法

a. 酸素中毒에 對한 耐性實驗

(1) 高壓酸素下 暴露

Fig. 1과 같은 動物用 高壓酸素裝置를 使用하여

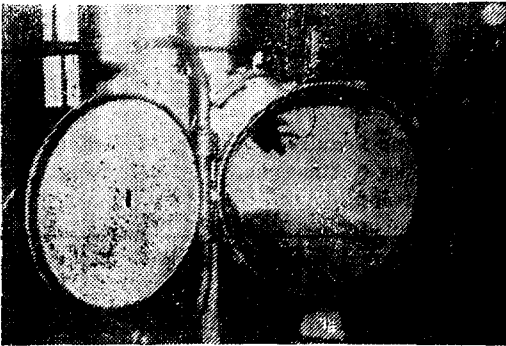


Fig. 1. 高壓酸素裝置(Hyperbaric Oxygenation Chamber)

<參考> 本裝置는 서울大學校 醫科大學 豫防醫學教室에서 1964年 12월에 製作한 것으로 chamber 內의 容積은 $0.31^2 \times \pi \times 1.30(m^2)$ 로서 酸素 cylinder에 連結加壓하게 되어 있음.

Jamieson¹⁰, Gottlieb等¹¹)이 實驗한것과 같이 100% 酸素를 1분에 1氣壓의 速度로 上昇시켜 計器壓 4氣壓(絶對氣壓 5氣壓)이 되기까지 加壓하였다. 이에 高壓酸素裝置內의 溫度는 $20 \pm 2^\circ C$ 였다. 그리고 實驗中에는 1分間に 2l의 酸素를 繼續 注入시키고 同量을 拂出시킴으로서 高壓酸素裝置內에 二酸化炭素가 蓄積되는 것을 防止하였다. 그리고 高壓酸素下 暴露를 中斷할 때는 1分間に 0.6氣壓의 速度로 減壓¹¹)을 시켜서 急激氣壓降下에 起因하는 減壓症의 發生을 豫防하였다.^{28, 29, 30)}

(2) 半致死時間(half-fatality time: LD-50)

高壓酸素下 暴露時間은 計器壓이 4氣壓(絶對氣壓은 5氣壓)에 到達한 時間에서 부터 暴露時間으로 起算하였으며 實驗暴露中 被檢動物數의 半이 死亡하기에 이르는 時間을 LD-50으로 基準하였다.

(3) 痙攣發現所要時間

實驗暴露實施後 中樞神經系 中毒症狀의 하나인 四肢痙攣이 일어나기 始作하는데 所要되는 時間을 痙攣發現所要時間으로 定하였다.

(4) 肺重量對體重比

實驗暴露가 끝난 後에는 肺酸素中毒의 程度를 보기 爲하여 肺重量對體重比를 다음과 같은 Gottlieb¹¹)의 方式에 依하여 算出하였다.

$$\text{肺重量對體重比} = \frac{\text{肺重量}}{\text{體重}} \times 1000$$

(5) 體重變化의 計測

高壓酸素環境에 暴露하기 前과 暴露한 後의 體重變化를 計測 比較하였다.

b. ammonium chloride(NH₄Cl) 投與에 依한 耐性效果 實驗

마우스를 3群으로 나누어 體重 每 kg當 300mg, 450mg 및 600mg의 比率이 되도록 水溶液을 만들어 各群의 腹腔內에 注入한 後 a項에 說明한 바와 같은 方法으로 半致死時間, 痙攣發現所要時間 및 肺重量對體重比와 暴露前後의 體重變化를 計測하였다.

c. 對照群의 實驗觀察

耐性實驗에 있어서는 對照群을 加壓하지 않은 高壓酸素裝置內에 實驗群의 境遇와 同一한 時間 가두어 두었다가 體重變化 및 肺重量對體重比를 計測하였다. 한편 ammonium chloride投與實驗에 있어서는 對照群을 實驗群과 同時에 同一한 高壓酸素裝置內에 넣어서 半致死時間, 痙攣發現所要時間 測定과 肺重量對體重比 및 暴露前後의 體重變化를 計測하였다.

d. 成績의 統計處理

本實驗成績의 統計學的 處理는 Bailey의 Statistical Methods in Biology³²)에 依하였다.

III. 實驗成績

1. 半致死時間 및 平均致死時間

各實驗群에 있어서 平均半致死時間은 Table 1과 Fig. 2에서 보는 바와 같이 成熟白鼠에서는 87.5분이었고 未成熟白鼠에서는 112.5분이었다. 그리고 마우스는 86.0분을 나타내었다. 成熟白鼠나 마우스에 比하여 未成熟白鼠의 平均半致死時間은 25分 以上이 延長된 結果를 보여 주었다. 한편 半致死時間에 이르기 까지 斃死한 實驗動物의 平均致死時間은 成熟白鼠에서는 87.4±29.0分, 未成熟白鼠는 91.0±29.0分 그리고 마우스는 78.6±19.6分으로서 마우스가 가장 짧았다. 또 ammonium chloride를 投與한 實驗群의 半致死時間은 300mg/kg群에서 平均 155分, 400mg/kg群에서 平均 146分 및 600mg/kg群에서 平均 148분이었고 藥物을 投與하지 않은 境遇에 比하여 그 半致死時間이 75~80% 延長되어 有意한 差가 있었다(P<0.001).

Table 1. Half-fatality Time and Mean Fatal Time Exposed under 5 Atmosphere of 100% Oxygen.

Item		Group	Rat		Mouse		
			Mature	Immature	None Injected Group	NH ₄ Cl-injected Group	
		300mg/kg	450mg/kg	600mg/kg			
Half-Fatality Time (min.)	Number of Animal	18	16	30	10	10	9
	Mean	87.5	112.5	86.0	155	146	148
Mean Fatal Time (min.)	Number of Animal	9	8	15	5	5	5
	M±S. D.	87.4±29.0	91.0±29.0	78.6±19.6	135.0±13.7	127.0±13.7	115.0±31.0

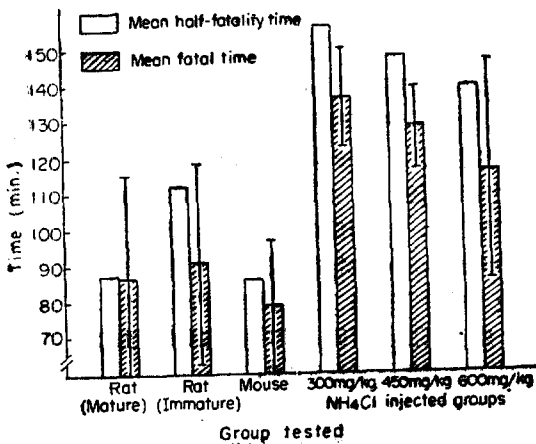


Fig. 2. Half-fatality Time and Mean Fatal Time in Each Tested Groups under 5 Atmosphere of 100% Oxygen.

2. 痙攣發現所要時間

各實驗群에 있어서 痙攣發現所要時間은 Table 2 및 3 그리고 Fig. 3에 表示하는 바와 같다. 即 成熟白鼠에 있어서 平均 34.8±17.1分인데 比하여 未成熟白鼠에서는 61.5±36.5分이었고, 마우스에서는 39.7±7.2分이었다.

Table 2. Time Required to Onset of Convulsion under 5 Atmosphere of 100% Oxygen in Rat and Mouse.

Time(min.)	Group		Number of Mouse
	Mature	Immature	
1—15	2		
16—30	3	1	14
31—45	5	8	
46—60	4	1	5
61—75		1	2
76—90	1	1	5
91—105			
106—120		1	
121—135		2	2
136—150			1
None Convulsion	3	1	1
Total			
Number of Animal	18	16	30
M±S. D.	34.8±17.1	61.5±36.5	39.7±7.2

Table 3. Comparison of Time Required to Onset of Convulsion between Survival and Fatal.

Item		Mean (min.)		Difference	P
		Survival	Fatal		
Rat	Mature	49.0±16.7 (6)	25.4±9.0 (9)	23.6	P<0.005
	Immature	68.4±39.7 (8)	60.8±40.5 (8)	7.6	P<0.1
Mouse		50.2±48.4 (15)	29.9±23.1 (15)	20.3	P<0.1

(): Number of Animal

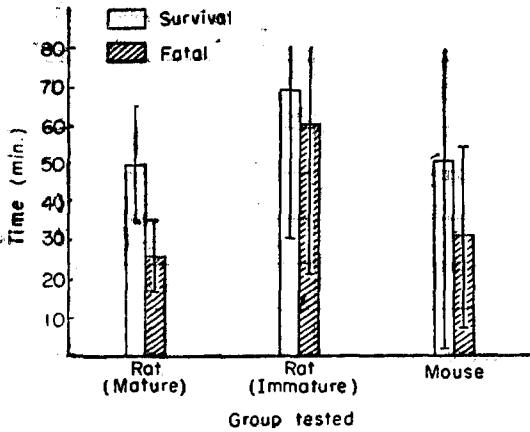


Fig. 3. Comparison of Time Required to Onset of Convulsion between Survival and Fatal.

成熟白鼠에 있어서는 18例中 5例가 30分以内に 痙攣發作을 나타내었는데 未成熟白鼠에서는 16例中 1例만이 30分以内に 痙攣을 일으키었다. 即 半致死時間이나 平均致死時間에서의 같이 未成熟白鼠에 있어서 痙攣發現所要時間이 他實驗群에 比하여 相當히 有意하게 ($p < 0.001$) 延長되고 있는 을 보여 주었다. 한편 藥物投與群에

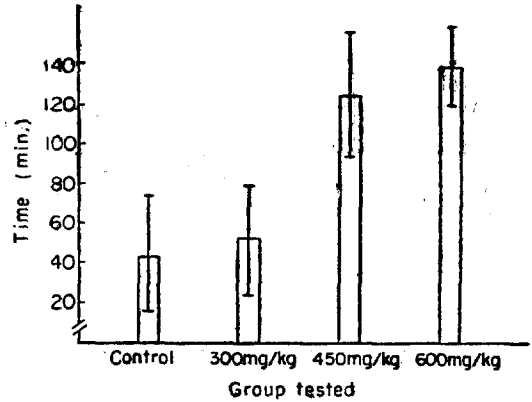


Fig. 4. Time Required to Onset of Convulsion under 5 Atmosphere of 100% Oxygen in NH_4Cl -inject Groups.

있어서는 Table 4와 Fig. 4에 表示된 바와 같이 450mg/kg과 600mg/kg 投與群의 痙攣發現所要時間은 各各 128.8 ± 32.5 分, 137 ± 23.4 分이고 對照群은 41.5 ± 31.4 分으로서 實驗群은 對照群에 比하여 3倍以上이되는 2時間이 延長되고 있음을 알 수 있었다.

3. 肺重量對體重比 測定 成績

各實驗群에서의 肺重量對體重比는 Table 5, 6, 7, 8 및 9 그리고 Fig. 5에 表示된 바와 같다. 即 成熟白鼠群은 平均比가 12.8 ± 4.2 이었고 對照群은 6.7 ± 1.3 으로서 實驗群은 對照群에 比하여 2倍以上의 比率增加를 보여 주었다. (confidence coefficient는 $P < 0.001$)

Table 4. Time Required to Onset of Convulsion under 5 Atmosphere of 100% Oxygen in NH_4Cl -injected Groups.

Time (min.)	Group Control Group	NH_4Cl -injected Groups		
		300mg/kg	450mg/kg	600mg/kg
1—15	4			
16—30		4		
31—45	2	1		
46—60		2		
61—75	2		1	
76—90	1	1	1	
91—105	1	1	1	1
106—120		1	3	2
121—135				
136—150			1	4
151—165			2	
166—180			1	2
Total Number of Animal	10	10	10	9
M ± S. D.	41.5 ± 31.4	51.6 ± 28.7	128.8 ± 32.5	137.5 ± 23.4

Table 5. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Control and Test Group (Mature Rat).

Control Group		Test Group			
Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio
1	7.4	1	6.7	10	14.1
2	5.5	2	11.3	11	10.1
3	7.8	3	15.5	12	17.2
4	7.4	4	8.2	13	18.9
5	5.6	5	7.8	14	7.8
6	7.0	6	15.5	15	15.2
7	6.5	7	15.3	16	19.5
		8	9.1	17	7.7
		9	17.6	18	13.6
M ± S. D.	6.7 ± 1.3				12.8 ± 4.2

($P < 0.001$)

Table 6. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Control and Test Group (Immature Rat).

Control Group		Test Group			
Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio
1	4.7	1	13.7	9	15.6
2	6.0	2	14.8	10	15.2
3	5.6	3	11.1	11	7.0
4	6.3	4	5.9	12	14.8
5	6.3	5	8.6	13	13.9
		6	14.2	14	15.3
		7	7.9	15	15.2
		8	12.4	16	17.1
M±S.D. 5.8±0.6		12.7±3.5 (P<0.001)			

한편 未成熟白鼠에 있어서도 그 比率은 對照群이 5.8 ± 0.6인에 比하여 實驗群에 있어서는 12.7±3.5로서 2倍以上이나 增加되어 있다. 그리고 마우스에 있어서는 對照群이 7.6±1.9인에 比하여 實驗群에 있어서는 12.8±3.5로서 亦是 白鼠의 境遇와 마찬가지로 肺重量對體重比率이 顯著히 增加되었다.

Table 8. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Control and Test Groups. (M±S.D.)

Group	Item	Number of Animal	Mean Ratio	P	
			※		
Rat	Mature	Test	18	12.8±4.2	P<0.001
		Control	7	6.7±1.3	
	Immature	Test	16	12.7±3.5	P<0.001
		Control	5	5.8±0.6	
Mouse	Test	30	12.8±3.5	P<0.001	
	Control	10	7.9±1.9		

※ Ratio = $\frac{\text{Lung Weight}}{\text{Body Weight}} \times 1000$

Table 9. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Survival and Fatal. (M±S.D.)

Group	Item	Mean Ratio※		Difference	P
		Survival	Fatal		
Rat	Mature	10.6±4.2 (9)	15.1±3.1 (9)	4.5	P<0.01
	Immature	11.0±3.5 (8)	12.6±1.8 (8)	1.6	P>0.1
Mouse		11.9±3.6 (15)	13.8±2.9 (15)	1.9	P<0.1

() : Number of Animal
 ※Ratio = $\frac{\text{Lung Weight}}{\text{Body Weight}} \times 1000$

Table 7. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Control and Test Group(Mouse).

Control Group		Test Group					
Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio	Rat Number	Ratio
1	6.8	1	8.3	11	11.1	21	19.4
2	6.5	2	9.0	12	10.8	22	11.5
3	7.7	3	9.0	13	7.5	23	17.3
4	9.4	4	14.0	14	12.5	24	16.7
5	11.1	5	12.5	15	13.5	25	10.8
6	4.4	6	6.2	16	13.1	26	15.0
7	5.2	7	15.2	17	10.9	27	13.5
8	8.5	8	15.7	18	10.0	28	16.6
9	8.2	9	14.2	19	15.8	29	16.6
10	8.1	10	17.9	20	6.2	30	15.0
M±S.D. 7.6±1.9		12.8±3.5 (P<0.001)					

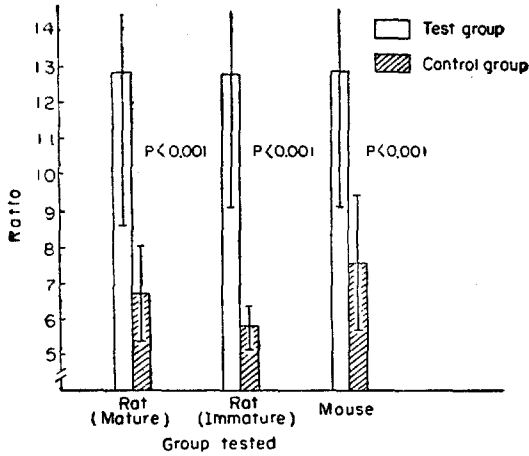


Fig. 5. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between Control and Test Group.

또한 高壓酸素環境에 暴露하였을 境遇 半致死時間內에 斃死한 動物의 平均肺重量對體重比와 生存한 動物의 그것과를 比較한 結果는 Table 9에 表示한 바와 같이 成熟白鼠의 境遇를 除外하고는 統計學的으로 有意한 差가 없었다. 即 成熟白鼠에서 生存한 白鼠群의 比가 10.6 ± 4.2 인데 比較하여 斃死白鼠群은 15.1 ± 3.1 로서 이는 平均 4.5의 差가 있어 統計學的으로 有意한 差($P < 0.01$)를 보였다. 그러나 未成熟白鼠에서는 生存群이 11.0 ± 5.4 斃死群이 12.6 ± 1.8 로서 有意한 差가 없고, 마우스에서도 生存群이 11.9 ± 3.6 斃死群이 13.8 ± 2.9 로서 有意한 差가 없었다. ammonium chloride 投與群에 있어서 肺重量對體重比는 Table 10과 Fig. 6에 表示한 바와 같이 實驗群은 對照群에 比較하여 多少 높으나 統計學的으로 有意한 差는 없었다. 即 成績은 300mg/kg 投與群의 平均比가 13.0 ± 2.1 , 400mg/kg 投與群의 平均比가 11.6 ± 2.8 그리고 600mg/kg 投與群의 平均比가 9.5 ± 1.6 이었다. 이를 對照群의 比 10.8 ± 2.6 과 各各 比較하면 統計學的으로 有意한 差를 볼 수 없었다.

4. 實驗前後의 體重變化

各實驗群에서 보여준 體重의 變化는 Table 11과 Fig. 7에 表示한 바와 같다. 實驗期間中에 成熟白鼠에 있어서는 平均 6.8g의 體重減少가 있었고 未成熟白鼠에서도 6.0g 그리고 마우스에 있어서는 1.2g의 減少가 있었다. 또한 藥物投與群에 있어서는 Table 12와 Fig. 8에 表示된 바와 같이 實驗群과 對照群 사이에 큰 差異가 없음을 알 수 있다.

Table 10. Comparison of Lung weight/Body Weight Ratio between NH_4Cl -injected and Control Group(Mouse).

Rat Number	Lung Weight/Body Weight Ratio in Each Test Group			
	Control	300mg/kg	450mg/kg	600mg/kg
1	13.1	11.5	17.5	9.3
2	13.5	13.1	9.3	8.8
3	8.0	10.1	10.6	10.5
4	7.5	14.2	10.0	11.5
5	14.7	11.0	10.0	7.7
6	11.5	15.5	11.0	9.3
7	12.6	10.0	10.0	8.0
8	8.0	16.6	11.4	12.7
9	8.2	14.4	9.5	7.7
10	10.5	14.0	16.6	—
Total Number of 10 Animal	10	10	10	9
M±S. D.	10.8 ± 2.6	13.0 ± 2.1	11.6 ± 2.8	9.5 ± 1.6

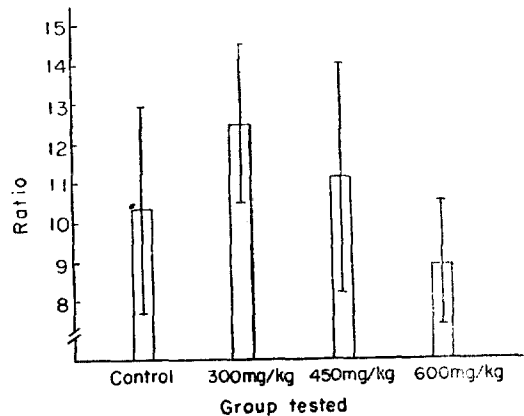


Fig. 6. Comparison of Lung Weight/Body Weight Ratio between NH_4Cl -injected and Control Group (Mouse).

Table 11. Comparison in Body Weight Before and After Exposure under 5 Atmosphere of 100% Oxygen.

Group	Number of Animal	Body Weight(g)		Difference	P
		Before (M±S. D.)	After (M±S. D.)		
Rat	Mature	205.6±16.7	198.8±18.5	-6.8	P<0.001
	Immature	103.5±9.9	97.1±9.7	-6.0	P<0.001
Mouse	30	22.0±2.8	20.8±2.9	-1.2	P<0.01

Table 12. Changes of Body Weight Before and After Exposure under 5 Atmosphere of 100% Oxygen in NH₄Cl-injected and Control Group (Mouse).

Group	Number of Animal	Body Weight(g)		Difference
		Before (M±S. D.)	After (M±S. D.)	
300mg/kg	10	19.0±1.5	17.8±1.7	-1.2
450mg/kg	10	17.7±1.7	16.8±1.5	-0.9
600mg/kg	9	17.5±1.5	16.6±1.6	-0.9
control	10	18.3±1.7	17.1±1.8	-1.2

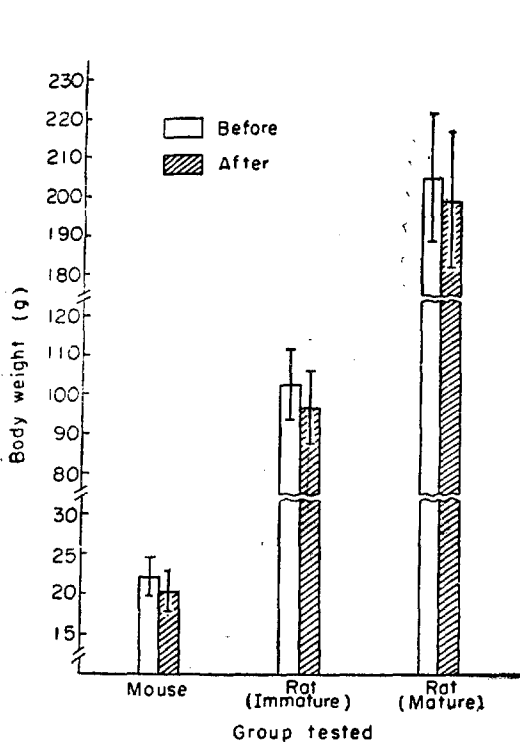


Fig. 7. Changes in Body Weight Before and After Exposure under 5 Atmosphere of 100% Oxygen.

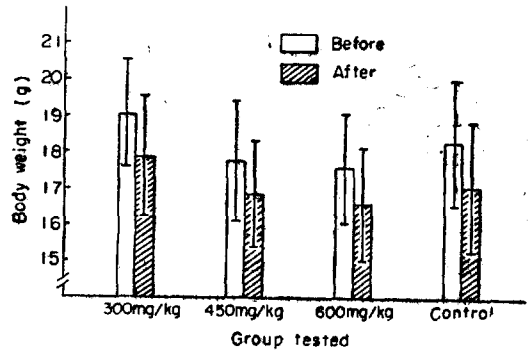


Fig. 8. Changes of Body Weight Before and After Exposure under 5 Atmosphere of 100% Oxygen in NH₄Cl-injected and Control Group (Mouse).

IV. 考 察

動物이 高壓酸素環境에 暴露될 境遇에 動物은 酸素中毒으로 因하여 致死를 免할 수 없다는 것은 周知의 事實이다.

Gerschmann¹⁴⁾과 Gilbert等¹⁵⁾에 依하여 高壓酸素가 組織細胞에 作用하는 機構으로서 두가지가 提議되고 있다. 그 하나는 組織細胞를 酸化함으로 因하여 細胞內 酵素가 破壞된다는 것이고, 또 하나는 酸素에 依하여 形成된 酸化性遊離基(oxidative free radicals)와의 作用으로 因하여 細胞가 破壞된다는 것이다. 또 이들은 酸

素中毒의 機轉 이 X-線照射効果와 類似하다고 덧붙여 말 하였다.

그리고 動物이 高壓酸素環境에 暴露됨으로 인한 斃死原因이 무엇인지는 아직 決定的인 知見이 없으나 Lambersen¹⁶⁾은 大體로 다음의 두가지로 說明하고 있다. 即 그 하나는 中樞神經系細胞에 對한 高壓酸素의 毒性作用으로 因하여 痙攣이 誘發되고 細胞가 破壞되어 그 機能을 喪失하는 까닭이고, 다른 하나는 呼吸器系의 上皮細胞에 對한 破壞作用으로 結局은 低酸素症과 血酸症을 招來하여 動物이 致死케 된다고 하였다. 要컨대 動物이 高壓酸素下에 長時間 暴露될 境遇 例外없이 致死되며 또 그 原因과 機轉에 對하여는 上述한 바와같이 究明되었다고 할 수 있다.

著者は 數種의 實驗動物이 酸素中毒으로 因하여 斃死하는 過程에서 아직 試驗發表된 바 없는 半致死時間 痙攣發現所要時間, 肺重量對體重比 測定 그리고 實驗前後의 體重變化를 比較하였고 또한 ammonium chloride를 腹腔內에 注入한 마우스에 있어서의 酸素中毒에 對한 耐性效果를 觀察하였다.

動物이 高壓酸素環境에 暴露된 後 斃死하기 까지의 所要時間은 動物의 種類에 따라 다르고 同種間에서도 個體에 따라 相當한 差異가 있다는 事實을 Table 1과 Fig. 2에서 表示한 바와 같이 알게 되었다. 即 各實驗群의 平均半致死時間이 成熟白鼠에서 87.5分 그리고 마우스에서 86.0分이었고 이러한 結果는 Armstrong⁷⁾이 토끼를 2.5氣壓의 高壓酸素環境에서 2時間 동안 暴露하였던 바 例外없이 斃死하였다고한 報告와 聯關시켜 보면 動物의 種類가 다르고 酸素壓이 달랐으나 成熟動物의 半致死時間에는 差異가 없다고 할 수 있다. 그러나 著者の 實驗에서 Table 1과 Fig. 2에 表示된 바와 같이 同種의 動物일지라도 成熟한것과 未成熟한 것 사이에 相當程度의 差異가 있었음은 興味있는 事實이라 하겠다. 即, 平均半致死時間에서 成熟白鼠는 87.5分인데 對하여 未成熟白鼠는 112.5分이었다. 이러한 事實은 Jamieson¹⁰⁾이指摘하고 있는 바와 같이 成長段階에 있는 未成熟動物의 組織細胞는 酸素中毒에 對한 感受性이 적다고 說明한 것과 一致한다.

高壓酸素環境에 있어서 酸素中毒에 對한 耐性效果를 보기 爲하여 ammonium chloride를 마우스에 投與하여 그 平均半致死時間 및 痙攣發現所要時間을 觀察하였던 바 Table 1과 Fig. 2에서 表示된 바와 같이 ammonium chloride의 投與群의 平均半致死時間은 非投與群보다 75~80% 延長된 結果를 나타내었다. 이것은 ammonium chloride를 注入받은 動物組織이 酸素中毒에 對한 抵抗力 即 耐性效果가 非投與群 보다 높다는 것을

보여준 것이라 할 수 있다. 이는 Gottlieb¹¹⁾가 主要한 바 中樞神經系의 細胞가 ammonium chloride 中の ammonia의 作用으로 酸素中毒에 對한 抵抗力 即 耐性이 높아지는 까닭이라고 說明한 事實과 一致되는 것이다.

5氣壓 高壓酸素環境에 動物을 暴露한 本實驗結果는 Table 2 및 3과 Fig. 3에서 表示한 바와 같이 各實驗群의 平均痙攣發現所要時間은 成熟白鼠群에서 34.8 ± 17.1 分, 未成熟群은 61.5 ± 36.5 分 그리고 마우스群은 39.7 ± 7.2 分이었다. 또 痙攣發現所要時間과 平均致死時間 사이에는 密接한 關係가 成立되어 있음을 알 수 있다. 即 모든 實驗群에 있어서 斃死된 動物은 生存한 動物에 比하여 훨씬 더 빠른 時間內에 痙攣症狀를 나타내었던 것이다. 다시 말해서 成熟白鼠群에 있어서 斃死群의 痙攣發現所要時間은 平均 25.4 ± 9.0 分이었는데 對하여 生存群은 平均 49.0 ± 16.7 分으로서 斃死群이 約 2倍 빨랐음을 보여 주었다. 그리고 마우스의 境遇도 成熟白鼠의 境遇와 같이 斃死群의 痙攣發現所要時間이 約 2倍가량 빨랐다. 即 痙攣症狀의 發現이 빨리 나타나는 動物은 빨리 斃死한다는 結果가 되었다. 또 痙攣發現所要時間에서는 Table 2 및 3과 Fig. 3에 表示된 바와 같이 成熟白鼠의 痙攣發現所要時間은 34.8 ± 17.1 分인데 對하여 未成熟白鼠는 61.5 ± 36.5 分이었고 이것은 未成熟白鼠가 成熟白鼠에 比하여 耐性이 相當히 強함을 立證하였다. 이는 同種의 動物일지라도 成熟한 것과 未成熟한 것 사이에는 相當程度의 耐性差異가 있어 興味있는 事實이라 하겠다. 이는 앞에서 말한 바 있는 Jamieson¹⁰⁾의 說明에 一致하는 것이라고 할 수 있다.

ammonium chloride 投與 마우스群의 痙攣發現所要時間이 길어진 것은 Table 4와 Fig. 4에서 表示된 바와 같이 體重每kg當 300mg 投與群에선 51.6 ± 28.7 分, 450mg 投與群은 128.8 ± 32.5 分, 그리고 600mg 投與群에선 137.5 ± 23.4 分이었고, 對照群은 41.5 ± 31.4 分으로서 450mg 以上 投與群에 있어서는 對照群에 比하여 約 3倍 以上이나 延長되어 있음을 보여 주었는데 이는 ammonium chloride가 acidifying agent로서 作用하여 마우스의 痙攣發現所要時間을 延長시키는 까닭이다.¹²⁾ 이러한 ammonium chloride의 酸素中毒에 對한 保護效果의 機轉에 對하여는 論議된 바가 많다. 即 Roberts等¹⁷⁾, Bessman¹⁸⁾, Albers等¹⁹⁾ 및 Jöbsis等²⁰⁾은 ammonium chloride가 大腦組織에서 GABA(γ -aminobutylic acid)를 形成하고 이것이 神經細胞의 酸素中毒에 對한 耐性を 增大시키는 結果 痙攣을 抑制한다고 하였다. 또 Roberts等¹⁷⁾은 ammonium chloride가 組織에서 dicarboxylic acid 量의 減少를 招來하는

結果가 되어 TCA cycle 의 過程을 阻害함으로써 酸素中毒에 對한 保護效果를 나타낸다고 하였다. 그리고 Takagaki等²¹⁾은 ammonium chloride 가 中樞神經系組織에서 glutamine 形成을 增加시키고 이것이 酸素中毒에 對한 保護效果를 發揮한다고 하였다.

한편 Tower等²²⁾은 ammonia를 注入한 白鼠, 犬 및 貓의 組織에서 glutamine 의 濃度가 增加하였다고 보고한 바 있다. 그리고 本實驗에서 ammonium chloride의 保護效果는 投與量과 密接한 聯關性을 가지고 있음을 보여주고 있다. 即 Table 4와 Fig. 4에 表示된 바와 같이 300mg/kg 投與群에 있어 痙攣發現所要時間이 51.6 ± 28.7 分, 450mg/kg 投與群은 128.8 ± 32.5 分 그리고 600mg/kg 投與群은 137.5 ± 23.4 分이었으며 이는 對照群이 41.5 ± 31.4 分이었음에 比하여 300mg/kg 投與群에서는 11.1分이 延長되었고 450mg/kg 投與群과 600mg/kg 投與群에서는 各各 3倍 以上이나 延長되었다. 即 ammonium chloride가 酸素中毒에 對한 保護效果를 發揮한다는 것을 立證하고 있다. 著者の 實驗에서는 마우스에 對해서만 ammonium chloride의 效果를 觀察하였으나 其他 動物에서도 이와 같은 藥物效果를 나타낼 可能性이 있을 것으로 推測이 되며 이는 酸素中毒에 對한 豫防 또는 保護藥品으로서 應用할 수 있는 方途를 開拓할 수 있으리라 思料된다.

Mullinax 와 Beischer²³⁾도 2氣壓의 高壓酸素環境에 動物을 暴露시켜 보았는 바 中樞神經系症狀인 痙攣이 出現되었고 또 顯著한 肺症狀를 招來하였다고 報告하였다. 本實驗成績에서도 酸素中毒에 對한 耐性效果의 程度 即 半致死時間의 長短과 痙攣發現所要時間의 長短 및 肺症狀 即 肺重量對體重比와는 매우 一致하여 變動한다고 할 수 있다. 高壓酸素環境에 暴露한 後의 動物의 肺臟重量은 Table 5.6.7.8. 및 9와 Fig.5에 表示된 바와 같이 酸素中毒을 일으킨 結果 重量이 例外없이 顯著히 增加되고 있었는데 이는 肉眼으로도 肺組織 全體가 極甚한 充血과 點狀出血을 나타내고 있음을 確認할 수 있었다. 이 所見은 Matteo等¹³⁾이 報告한 바 있는 "Liver like lungs"의 肺酸素中毒症과 一致되는 것으로 본다. 한편 成熟白鼠의 肺重量對體重比를 보면 實驗群은 12.8 ± 4.2 인데 對하여 對照群은 6.7 ± 1.3 에 不遇하였고 未成熟白鼠에서는 實驗群이 平均 12.7 ± 3.5 인데 對하여 對照群은 平均 5.8 ± 0.6 이었으며 成熟白鼠와 未成熟白鼠사이에는 別로 差異가 볼 수 없었다. 또한 마우스에서도 成熟白鼠에서와 같이 肺重量對體重比가 對照群에서의 境遇보다 增加하였다. 한편 ammonium chloride 投與 마우스群에 있어서의 肺重量對體重比의 成績은 Table 10과 Fig. 6에서 表示된 바와 같이 300mg/

kg 投與群의 平均比가 13.0 ± 2.1 이었고 450mg/kg 投與群에서는 11.6 ± 2.8 이었으며, 600mg/kg 投與群에서는 9.5 ± 1.6 이었다. 이를 對照群의 比 10.8 ± 2.6 과 各各比 較할 때 統計學的으로 有意한 差를 볼 수 없었다.

實驗動物의 高壓酸素環境暴露 前後에 있어서의 體重變化를 보면 Table 11 및 12와 Fig.7에 表示한 바와 같이 各實驗群이 모두 有意한 變化를 보였으며 特히 未成熟白鼠群에서 體重損失이 顯著하였다. 그 理由로서는 未成熟白鼠는 成熟白鼠에 比하여 앞서 말한 바와 같이 酸素中毒에 對한 耐性이 強하기 때문에 半致死時間이 延長되어 그 동안 相當한 體重損失을 할 수 있었기 때문이라고 짐작된다. 그리고 各實驗動物群이 高壓酸素環境에 暴露되는 동안 體重이 急速히 減少되는 原因으로서는 高壓酸素環境이 動物에 對하여 一種의 stress로 作用하는 가담에 catecholamine 의 分泌가 顯著히 增加되어 代謝作用이 促進됨과 同時에 痙攣發作으로 因하여 筋作業量이 急激히 增加하고 또 排尿, 排便 등으로 因하여 體重減少가 招來되는 가담이라고 思料된다.

高濃度 高壓酸素環境에 動物이 暴露되는 境遇 動物의 種類 및 成熟, 未成熟에 따라 耐性과, 經過時間等に 差異는 있었으나 모두 酸素中毒을 일으켜 中樞神經系症狀인 痙攣과 肺症狀를 招來하여 斃死된다. 그러나 著者가 試圖한 바와 같이 ammonium chloride를 投與한 結果 酸素中毒에 對한 耐性效果 即, 保護效果를 增進시킬 수 있음을 알 수 있다. 現代航空術과 海低開發術의 發展에 따라 人體가 高濃度 高壓酸素環境에 暴露되는 境遇가 漸次 많아지는 現實에 비추어 酸素中毒에 對한 豫防方途가 시급히 開拓되어야 할 것이다. 著者の 實驗은 人體에 應用할 수 있는 基礎研究의 하나가 될 수 있을 것으로 믿는다. 앞으로 ammonium chloride 以外의 여러 가지 藥品을 使用하는 實驗을 試圖하여 酸素中毒保護方法을 追窮하여야 할 것이다.

V. 結 論

高壓酸素環境에서 發生하는 酸素中毒에 對한 小動物의 耐性을 觀察하고자 成熟白鼠, 未成熟白鼠 및 마우스를 5氣壓, 100% 酸素環境에 暴露하여 平均半致死時間, 痙攣發現所要時間, 肺重量對體重比 및 暴露前後의 體重變化를 觀察하고 또한 酸素中毒에 對한 保護藥品으로서의 ammonium chloride의 效果를 마우스를 使用하여 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 平均半致死時間은 未成熟白鼠가 成熟白鼠에 比하여 길었다. 이는 未成熟白鼠가 耐性이 크다는 것을 證明한 것이고 成熟白鼠와 마우스의 平均半致死時間에는 有意한 差가 없었다.

2. 痙攣發現所要時間은 未成熟白鼠에 있어 길었다. 이는 成熟白鼠에 比하여 未成熟白鼠의 耐性이 크다는 것을 證明한 것이다.

3. 肺重量對體重比의 變化는 實驗群과 對照群 사이에 有意한 差가 있었다(P<0.001)

4. 半致死時間이 짧은 動物에 있어서는 痙攣發現所要時間이 짧았고 肺重量對體重比가 顯著히 增大하였다.

5. ammonium chloride를 腹腔內에 注入한 마우스에 있어서는 酸素中毒에 對한 耐性이 컸고 그 中에서도 體重 每 kg當 450mg을 注入한 群의 耐性이 顯著히 높았다.

(이 研究를 通하여 始終 指導와 鞭撻을 아끼지 않으신 서울大學校 農科大學 李榮韶 教授님, 서울大學校 醫科大學 金仁達 教授님 및 尹德老 教授님과 空軍航空醫療院研究部 池堤根 大尉님께 깊이 感謝를 드립니다)

> 參 考 文 獻 <

1. VanLiere, E. J. and Clifford S.G. : Hypoxia. 1st Ed., The Univ. of Chicago Press, P. P. 1—15, 1963.
2. Priestley, J. : The Discovery of Oxygen(1775). Alembic Club, Reprint, No. 7., The Univ. of Chicago Press, 1935.
3. Bert, P. : Barometric Pressure. Research in Experimental Physiology. College Book Co., Columbus, Ohio, P. 1055. 1943.
4. Smith, J. L. : The Pathological Effects due to Increase of Oxygen Tension in the Air Breathed. J. of Physiol., 24 : 19, 1889.
5. Stadie, W. C. et al. : Oxygen Poisoning. Am. J. Med. Sci., 207 : 84, 1944.
6. Bean, J. W. : Effect of Oxygen at Increased Pressure. Physio. Rev., 25 : 1, 1945.
7. Armstrong, H. G. : Aerospace Medicine. 1st Ed., The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1961.
8. NAVMFD-P 5054 : Oxygen Tolerance (Avoidance of Oxygen Poisoning). In Submarin Medicine Practice. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., P.P. 221—227, 1956.
9. 尹德老 : 酸素中毒. 公衆保健雜誌, 2 : 173, 1965.
10. Jamieson, D. : Role of Central Nervous System & Pulmonary Damage as Cause of Respiratory Failure in Rats Exposed to Hyperbaric Oxygen. Hyperbaric Medicine. National Academy of Science, National Research Council, Washington, D.C., P. P. 89—96, 1966.
11. Gottlieb, S. F. : The Independent Effects of Restraint and Ammonium Salts on Susceptibility of Mice to Oxygen Toxicity. Hyperbaric Medicine. National Academy of Science, National Research Council, Washington, D.C., P. P. 97—102, 1966.
12. Goodman, L. S. and Gilman, A. : Oxygen Poisoning. Pharmacological Basis of Therapeutics, 3rd. Ed., The MacMillan Co., N. Y., P.P. 901—905, 1966.
13. Matteo, R. S. et al. : Acute Oxygen Toxicity as Influenced by Multiple Exposures to OHP and by Alteration of Lipolysis. Hyperbaric Medicine. National Academy of Science, National Research Council, Washington, D.C., P.P. 106—112, 1966.
14. Gerschman, R. et al. : Oxygen Poisoning and X-irradiation. A Mechanism in Common. Science, 119 : 623, 1954.
15. Gilbert, D.L. et al. : The Production of Hydrogen Peroxide by High Oxygen Pressure. J. Gen. Physiol., 41 : 989, 1958.
16. Lambertsen, C. J. : Effects of Oxygen at High Partial Pressure. Handbook of Physiology (Vol. II. Respiration). American Physiological Society, Washington, D.C., P. P. 1027—1046, 1965.
17. Roberts, E.M. et al. : Some Metabolic Studies on r-Aminobutyric Acid. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97 : 786, 1958.
18. Bessran S. P. et al. : r-Aminobutyric Acid Transamination in Brain. J. Biol. Chem., 201 : 385, 1953.
19. Albers, R. W. et al. : The Distribution of Glutamic Decarboxy Base in the Nervous System of the Rhesus Monkey. J. Biol. Chem., 234 : 296, 1959.
20. Jöbsis, F. F. : Basic Processes in Cellular Respiration. Handbook of Physiology (Vol. I. Respiration). American Physiological Society, Washington, D.C., P. P. 63—224, 1954.
21. Takagaki, G. et al. : Glutamic Acid Metaboli-

- am in Brain and Liver during Infusion with Ammonia Labelled with Nitrogen-15. *Nature*, 189: 326, 1961.
22. Tower, D. B. et al. : Regional Neurochemistry. The MacMilan Co., New York, P.P. 65—88, 1960.
 23. Mullinax, F. Jr. and Beischer, D.E. : Oxygen Toxicity in Aviation Medicine. *Aviation Medicine*, 29: 660, 1958.
 24. 市河鴻一 : 米國における高壓酸素室. *醫學機械學雜誌*, 35: 7, 1965.
 25. 沈達燮 : 急性一酸化炭素中毒時高壓酸素의 効果에 관한 實驗的研究. *公衆保健雜誌*, 2: 1, 1965.
 26. Horne, T. : Chemical Protectism Against the Toxic Action of Hyperbaric Oxygen. *Hyperbaric Medicine*. National Academy of Science, National Research Council, Washington, D. C., P.P. 113—118, 1966.
 27. Clark, T.R. Jr. and Otis, A.B. : Comparative Studies on Acclimatization of Mice to Carbon Monoxide and to Low Oxygen. *Am. J. Physiol.*, 116: 285, 1952.
 28. 桂元喆 : 急激氣壓降下時의 生理的變化에 관한 實驗的研究. *航空醫學*, 11: 1, 1963.
 29. 趙勝鉉 : 低氣壓症에 對한 加壓效果. *가톨릭醫大 論文集*, 第15輯, P.P. 111--129, 1968.
 30. 李元錫, 李榮韶, 池煥根 : 急激減壓이 數種動物에 미치는 影響. *中央醫學*, 14: 329, 1968.
 31. Robert, L.F. et al: Clinical Hyperbaric Oxygen Toxicity. *The New England J. of Med.*, 273: 415, 1965.
 32. Bailey, N.J. : *Statistical Methods in Biology*. 1st Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1959.