

산소중독에 대한 Glutathione과 Chlorpromazine의 보호효과에 관한 실험적 연구

임현술* · 윤덕로**

*동국대학교 의과대학 예방의학교실, **서울대학교 의과대학 예방의학교실

A STUDY ON POTENTIAL PROTECTIVE ACTIVITIES OF GLUTATHIONE AND CHLORPROMAZINE AGAINST OXYGEN TOXICITY

Hyun Sul Lim* and Dork Ro Yun**

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dong-guk University, Dong-guk University
Pohang Hospital, Pohang-shi, Kyongsangbuk-do 790-010

**Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul 110-460

(Received October 15, 1990)

(Accepted November 3, 1990)

ABSTRACT: Effective measure to prevent oxygen toxicity is greatly required as there increase chances to be exposed to high oxygen pressure, for example, space travel, deep sea diving and hyperbaric oxygen therapy. In the present study, in an attempt to evaluate glutathione and chlorpromazine as protective agents against oxygen toxicity, effects of the agents were tested on various toxicities (death rate, convulsion rate, time to convulsion, increase in weight of lung and brain and pathological changes in the organs) observed in rats exposed to 5 Absolute Atmosphere (ATA) of 100% oxygen for 120 minute. Glutathione reduced mortality rate and convulsion rate and also markedly suppressed the increase in lung and brain weight. The pathological changes observed in these organs were ameliorated by administration of glutathione. Chlorpromazine also reduced mortality rate but its effects appeared to be limited mainly to pulmonary toxicities. Thus glutathione seems to be more effective than chlorpromazine as a protective agent. The results obtained may support that oxygen toxicity is mediated by oxygen free radicals.

Keywords: Protective Activities against Oxygen Toxicity, Glutathione, Chlorpromazine

서 론

산소는 Priestley(Priestley, 1935)에 의하여 1774년에 최초로 발견된 이래, 대기 중의 산소의 존재는 생체조직의 세포 단위에서 일어나고 있는 모든 대사의 산화과정에 있어 절대적으로 필요하다(Van Lierref

등, 1963)는 것이 밝혀져 있으며, 산소공급이 중단되면 조직이 무산소증에 빠져 세포가 사멸한다는 것은 주지의 사실이다.

그러나 Paul Bert(1943)는 1878년에 종달새를 15~20기압의 산소에 폭로시킨 결과 경련이 일어나고 대부분의 종달새가 사망함을 관찰하여 산소에 의한 중독이 일어난다고 보고한 바 있다. 인체에 대한 산소중독의 첫 실험은 1912년에 Bronstein 및 Stroink (윤, 1981)에 의해 시행되었는데 그들은 스스로 3 절대기압(Absolute Atmosphere : ATA), 100% O₂하에서 산소를 흡입한 결과 5분경에 양측다리에 경련이 일어남을 확인한 바 있다. 그후 많은 실험과 임상경험을 통하여 생명 유지에 필수적인 산소 일지라도 체내에 과도로 존재하면 여러 가지 유해작용이 있음이 밝혀졌다. (Lambertsen, 1965 ; Wood, 1969).

급성산소중독의 주요양상으로써는 폐장(Lambertsen, 1965 ; Greenbaum 등, 1966 ; Clark 등, 1971)과 중추신경계의 이상(Lambertsen, 1965 ; Greenbaum 등, 1966)을 볼 수 있으며, 미숙아에 고농도산소를 흡입케 할 경우에는 수정체후 섬유증식증이 나타나는 것이 밝혀져 있다(윤, 1965 ; Doull 등, 1980). 이 밖에도 조혈기능과 혈구, 혈관 및 심장 등에도 산소중독의 영향이 나타나는 것이 밝혀진 바 있다 (Wood, 1969 ; Lambertsen, 1965 ; Greenbaum 등, 1966 ; Clark 등, 1971). 최근에 와서는 일산화탄소중독이나 감압증 등의 치료를 위하여 사용되고 있는 고압산소요법(윤, 1981 ; Clark 등, 1971 ; Davis, 1977 ; Robert 등, 1965)의 보급으로 환자뿐만 아니라 많은 의료종사자들이 산소중독의 위험을 겪게 될 가능성이 높으며 Robert 등(1965)은 고압산소요법을 받다가 사망한 경우를 보고한 바 있다. 또, 항공우주외과학과 잠수외과학의 발달로 인하여 인체가 고농도, 고압환경에 폭로되는 기회가 늘고 있으며 (계, 1963), 비교적 고압산소요법이 광범위하게 보급(윤, 1981 ; 김, 1969)되어 있는 우리 나라에 있어서도 산소중독의 문제는 당면한 연구과제로 부각되어가고 있다.

산소중독의 기전에 대해서는 여러 학자들이 각각 다른 견해를 갖고 있으며 아직까지 이에 대한 이론이 정립되지 못한 실정이지만 유력시되고 있는 설은 oxygen free radical설(Clark 등, 1971 ; Gershman 등, 1955 ; Raffin, 1981 ; Kimball 등, 1976 ; Frank 등, 1980)과 catecholamine이나 내분비계의 이상(Bean 등 1956 ; Bean 등, 1955 ; Bean 등, 1955)에 의한다는 것 등이다. Oxygen free radical설은 산화방지기전이 파괴되면서 과다하게 생성된 superoxide anion, hydrogen peroxide(Gilbert 등 ; 1957), hydroxyl free radical 및 lipid peroxide등이 세포막, sulfhydryl 산소계, DNA, 세포 구성성분 등에 손상을 주어 산소중독이 발생한다는 설(Raffin, 1981)이며, catecholamine이나 내분비계의 이상에 의한다는 설은 뇌하수체나 부신의 질체술을 받은 동물 또는 교감신경차단제를 사용한 동물에서는 중독에 대한 내성이 커지고 (Johnson 등, 1957 ; Bean, 1961) adrenaline 투여로 중독이 더욱 많이 일어나게 되며 (Gershman 등, 1955 ; Bean 등, 1951) 교감신경계 고위중추억제제나 신경차단제로 내성이 높아지는 실험결과(Bean 등, 1956 ; Johnson 등, 1957)에 기반을 두고 설정된 설이다. 그 외에도 혈액내에 물리적으로 용해된 산소량의 증가로 환원형혈색소의 양이 감소되어 조직내에 이산화탄소의 증가(Johnson 등, 1957 ; Marshall 등, 1961)가 중독을 유발한다는 설과 뇌혈관의 자율신경계 조절장애로 중추신경계에 직접 작용(Lambertsen, 1965 ; Harris 등, 1968)하여 산소중독이 유발된다는 설도 있다. 이와 같이 산소중독의 기전이 차츰 밝혀지면서 산소중독에 대한 보호제의 발명 가능성이 높아져 이에 관련된 연구가 활발해지고도 있다(Lambertsen, 1965 ; Wood, 1969 ; Lambertsen, 1965 ; Clark 등, 1971).

저자 등은 이러한 산소중독에 관한 연구의 필요성에서 기전이 다른 보호제 즉 항산화제인 glutathione (GSH)과 뇌하수체 억제작용이 있는 chlorpromazine(CPZ)을 rat에 투여한 후 이들의 보호효과를 평가하였다. Rat를 100% 5ATA에 120분간 폭로시킨 후 사망률, 경련발현율, 경련발현시간, 폐장중량 대 체중비, 뇌중량 대 체중비, 폐장 및 뇌의 병리학적 검사 등의 지표를 사용하여 산소중독에 대한 보호효과를 관찰하여 의미있는 소견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley 계의 rat(male) 60마리로 모든 동일한 조건하에서 2주간 사육한 후 체중이 일정수준(200~300g)에 도달한 것을 사용하였다. 실험동물의 평균체중은 각 군별로 모두 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

실험적으로 유발시킨 산소중독시 각종 약물의 보호효과를 판정하기 위하여 60마리를 10마리씩 6개의 실험군으로 나누었다.

재료

실험에 사용된 모든 시약은 분석용 1급 시약으로 실험당일 조제하여 사용하였다.

GSH는 미국 Merck사제로 주입용량에 의한 실험오차를 줄이기 위하여 일정 농도의 용액으로 조제한 후 4 mmoles/kg, 8 mmoles/kg이 되도록 실험동물에게 투여했다. CPZ는 삼성제약제품으로 상품화된 10 mg/2 ml용 Sepamin (Chlorpromazine HCl) 주사액을 냉장 보관하여 12.5 mg/kg, 25 mg/kg씩을 투여하였다.

실험방법

1) 산소중독 실험

약 16~18시간 동안 공복상태를 유지시킨 실험동물은 체중을 계측한 후 각 실험군별로 보호약제를 투여하였는데, glutathione의 보호효과를 판정하기 위한 실험군은 GSH 4 mmoles/kg(GSH-4군), 8 mmoles/kg(GSH-8군)을 각각 복강내 주사하였으며, chlorpromazine의 보호효과를 판정하기 위한 군은 CPZ 12.5 mg/kg(CPZ-12.5군), 25 mg/kg(CPZ-25군)을 각각 근육주사하였고 두 대조군은 동량의 생리 식염수를 동일한 경로로 각각 주사하였다. 또한, 약제투여 방법에 의한 실험오차를 줄이기 위하여 생리식염수를 GSH군은 근육내, CPZ군은 복강내 동량을 각각 주사하였다.

Table 1. Experimental conditions

Experimental Groups 1	No. of Rats	Concentration of Oxygen(%)	Pressure (ATA)	Protective agents	
				I.P. Dose 2	I.M. Dose 3
Normobaric Control	10	21	1	N.S. 4 1ml/kg	N.S. 3.8ml/kg
Hyperbaric Control	10	100	5	N.S. 1 ml/kg	N.S. 3.8 ml/kg
GSH-4	10	100	5	GSH 4m moles/kg	N.S. 3.8 ml/kg
GSH-8	10	100	5	GSH 8m moles/kg	N.S. 3.8 ml/kg
CPZ-12.5	10	100	5	N.S. 1 ml/kg	CPZ 12.5 mg/kg
CPZ-25	10	100	5	N.S. 1 ml/kg	CPZ 25 mg/kg

1. Normobaric Control Group: 평압대조군, Hyperbaric Control Group: 고압대조군, GSH-4 Group: Glutathione 4m moles/kg 투여군 GSH-8 Group: Glutathione 8m moles/kg 투여군, CPZ-12.5 Group: Chlorpromazine 12.5mg/kg 투여군 CPZ-25: Chlorpromazine 25mg/kg 투여군
2. I.P.: Intraperitoneal Injection before 50 min. of Hyperbaric Oxygen Exposure
3. I.M.: Intramuscular Injection before 50 min. of Hyperbaric Oxygen Exposure
4. N.S.: Normal saline

산소중독을 유발시키기 위하여 평압대조군을 제외한 모든 실험동물들을 약제투여 후 50분경에 실험용 고압산소장치(아크릴제재, 두께 10 mm, 내경 235 mm, 전장 700 mm)를 이용하여 5ATA하에서 폭로시켰다. 120분간 폭로시킨 이유는 예비실험 결과 고압대조군의 rat은 모두 40~70분에서 경련을 일으켰고 100-120분에 사망하였기 때문에 120분간 관찰함으로써 전 실험군에서 산소중독의 주요지표인 사망률, 경련발현율, 경련발현시간 등에 대한 충분한 자료를 얻을 수 있다고 생각되었기 때문이다. 이때 장치내 산소농도는 산소분석기(Oxygen Analyzer, 영국 Taylor사제)를 이용하여 측정하였는데 98~100%를 계속 유지하기 위하여 처음 5분간은 1기압하에서 계속 산소를 유입 통과시켰으며 5분 경과 후에는 분당 1기압씩 가압(Jamieson, 1966 ; Gottlieb 등, 1966)하여 5ATA에 도달시킨 후에도 기압을 유지하면서 산소를 계속 통과시켰다. 120분간의 폭로가 끝난 후에는 급격기압 강하에 의한 감압증발생(계, 1963)을 방지하기 위하여 1분당 1기압씩 감압하였다. 한편 평압대조군은 동일장치내에서 정상 대기압환경에 120분간 노출시켰으며 이때 장치내 산소농도는 20~21% 범위내였다.

2) 보호효과의 평가

각 보호약제의 주입용량별 산소중독에 대한 보호효과를 평가하기 위한 지표로써 사용 폭로기간 중 사망률, 경련발현율, 경련발현시간, 산소중독에 의한 장기부종을 계량화하기 위한 폐장중량 대 체중비, 뇌중량 대 체중비 그리고 장기(폐장, 뇌)의 병리학적 소견 등을 관찰하였다.

(1) 사망률

폭로가 시작된 이후 장치내의 실험동물의 행동, 호흡상태를 관찰하여 운동성소실 및 호흡정지를 보인 동물 중 실험종료 후 촉진으로 심박동정지를 확인하여 사망지표로 간주하였다.

(2) 경련발현율 및 발현시간

고압산소 환경에 폭로되었을 때 신경학적 증상으로 경련발작이 나타나는데 이는 산소중독 증상 중 가장 특이하다(윤, 1981 ; Davis, 1983). 그러므로 경련발현율의 감소 및 발현시간의 지연을 한 보호효과의 지표로 사용하였다.

예비실험에서 경련의 양상은 작은 근육의 경련이 먼저 나타나, 그 증상이 차차 심해지다가 갑자기 흥분이 전신적으로 퍼지게 되면서 긴장성 경련이 약 30초 계속되었다. 이때 호흡이 일반적으로 정지되었다가 뒤이어 간헐성 경련이 약 1분 계속된 후 정상으로 돌아왔다. 실험동물이 이러한 긴장성 경련과 간헐성 경련을 나타냈을 때 경련발현으로 간주하였고, 폭로가 시작된 이후부터 처음으로 긴장성 경련이 나타날 때까지의 시간을 경련발현 시간으로 삼았다.

(3) 장기중량 대 체중비

산소중독시 관찰되는 각 장기의 부종은 특히 폐장, 뇌 등에서 유의하게 나타나는데 Hemingway 등(Hemingway 등, 1952), Gottlieb과 Cymerman(Gottlieb 등, 1966)은 이를 산소중독에 대한 보호효과의 판단기준으로 장기중량 대 체중비로 계량화하여 평가할 수 있다고 보고한 바 있다. 여기서는 Gottlieb의 방식에 의하여 다음의 지수를 구하였다. Gottlieb 비는 (장기중량/체중)×1,000이다.

Gottlieb 비를 구하기 위하여 폭로실험이 끝난 후 척추탈골로 실험동물을 희생시켰다(Silverman, 1978). 그후 폐장의 경우는 적출표본에서 일정기준하에 기관지, 폐정맥 등을 제거한 후 그 중량을 측정하였으며, 뇌의 경우도 일정기준으로 절단하여 동일한 방법으로 평량하였다. 체중은 실험이 종료된 후 계량하여 장기중량 대 체중비의 산정에 이용하였다.

(4) 장기표본에 대한 병리학적 검색

산소중독시 관찰되는 각 장기의 병리학적 변화(Greenbaum 등, 1966 ; Schnakenburg 등, 1970 ; Witter 등, 1966 ; 채 등, 1982)는 일정기준에 따라 평점화되어 산소중독의 평가기준으로 사용되어 온 바 있다.

본 실험에서도 장기중량계측이 종료된 표본을 10% formalin 용액으로 고정시킨 후에 hematoxylin-

eosin 염색을 한 다음 병리학적 검색을 실시하였다. 폐장의 경우는 울혈, 부종, 출혈, 모세혈관 증식의 소견을 관찰(Witner 등, 1966; 채 등, 1982)할 수 있어 위의 4가지 소견이 관찰되면 4점, 3가지 소견이 관찰되면 3점, 2가지 소견이 관찰되면 2점, 1가지 소견만 관찰되면 1점, 위의 소견이 모두 관찰되지 않으면 0점으로 간주하였다. 뇌의 경우는 부종, 펄프신경색의 증식 및 변질의 소견을 관찰(Greenbaum 등, 1966)할 수 있어 위의 2가지 소견이 모두 관찰되지 않으면 2점, 1가지 소견만 관찰되면 1점, 위의 소견이 모두 관찰되지 않으면 0점으로 계량화하여 지표로 사용하였다.

3) 결과분석

우선 본 실험에서 사용된 폭로조건(100% O₂, 5ATA, 120분)이 산소중독을 유발시켰는지의 여부를 판정하기 위하여 평압대조군과 고압대조군간의 각종 종속변수간의 유의성 검정(Petrie, 1978)을 시도하였다.

산소중독이 유발되었음을 확인한 후에 사망률 및 경련발현율을 통한 각 실험군간 보호효과를 판정하기 위해서는 Fisher의 직접확률법을 이용하여 통계적 유의성을 검정하였고, 경련발현시간의 각군별 유의성 검정은 Student's t-검정법을 이용하였다. 장기중량 대 체중비인 Gottlieb 비는 마찬가지로 Student's t-검정법을 이용하여 통계적으로 검정하였다. 병리학적 검색을 통한 보호효과 여부는 Wilcoxon rank sum 검정법을 이용하여 통계적으로 검정하였다.

결 과

대조군간의 산소중독 성적비교

산소중독 유발여부를 판정하기 위하여 평압대조군과 고압대조군간의 폭로기간 중 사망률, 경련발현율, 경련발현시간, 장기중량 대 체중비, 장기의 병리학적 검색을 관찰한 결과는 Table 2와 같다. 사망률을 보면 평압대조군은 70%의 사망률을 보여 통계적으로 유의한 산소중독 현상을 관찰할 수 있었다 ($p < 0.01$). 경련발현율도 평압대조군은 경련을 발현한 실험동물이 없는데 반하여 고압대조군은 100%

Table 2. The findings of oxygen toxicity in normobaric and hyperbaric control groups

Contents	Normobaric Control Group	Hyperbaric Control Group	P-Value
Number of Rats	10	10	—
Mortality Rate (%)	0	70	$P < 0.01a$
Convulsion Rate (%)	0	100	$P < 0.01a$
Time to Convulsion (min)	d	59.7-11.4	$P < 0.01b$
Lung Wt./Body Wt. Ratio	5.83-1.32	12.20-4.37	$P < 0.01b$
Brain Wt./Body Wt. Ratio	4.26-0.31	4.88-0.30	$P < 0.01b$
Lung Pathology (score)	1.2	3.0	$P < 0.01c$
Brain Pathology (score)	1.0	1.4	$P > 0.05$

- Statistically significant between Normobaric and Hyperbaric Control Groups by Fisher's exact method.
- Statistically significant between Normobaric and Hyperbaric Control Groups by Student's t-test.
- Statistically significant between Normobaric and Hyperbaric Control Groups by Wilcoxon rank sum test.
- Convulsion was not observed up to 120 min.

에서 경련이 발현되어 전례에 있어 산소중독을 일으키는 것을 관찰할 수 있다.

경련발현시간은 평압대조군에서 경련발현이 없어서 비교할 수 없었다. 폐장중량 대 체중비는 평압대조군이 $5.83 + 1.32$ 인 반면, 고압대조군이 $12.20 + 4.37$ 로 통계적으로 유의한 증가를 보여 산소중독 현상을 관찰할 수 있었다($p < 0.01$). 뇌중량 대 체중비도 평압대조군이 $4.26 + 0.31$ 인 반면, 고압대조군이 $4.88 + 0.30$ 으로 역시 유의한 증가를 보여 산소중독 현상을 관찰할 수 있었다($p < 0.01$). 장기의 병리학적 검색도 고압대조군에서 폐장에서는 통계적으로 유의한 산소중독 소견을 관찰할 수 있었으나($p < 0.01$), 뇌에서는 별 변화가 없었다($p > 0.05$).

위의 결과로서 본 실험에서 기도한 산소중독은 유발되었음을 확인할 수 있었고, 각 약제의 보호효과를 판정하기 위하여 이용된 종속변수가 뇌의 병리학적 소견 이외에는 의의있는 것으로 인정할 수 있었다.

산소중독에 의한 보호효과

1) 사망률

사망양상으로 파악한 산소중독에 대한 보호효과는 Table 3과 같다. 고압대조군의 경우는 70%의 사망률을 보인 반면에 GSH-4군, GSH-8군에서는 0%의 사망률을 보여 산소중독에 대한 높은 보호효과를

Table 3. Mortality rate by experimental groups

Groups	No. of Rats	No. of Death	Mortality Rate(%)	D1a	D2b
Normobaric Control	10	0	0	—	—
Hyperbaric Control	10	7	70	$P < 0.01$	—
GSH-4	10	0	0	$P > 0.05$	$P < 0.01$
GSH-8	10	0	0	$P > 0.05$	$P < 0.01$
CPZ-12.5	10	2	20	$P > 0.05$	$P < 0.05$
CPZ-25	10	0	0	$P > 0.05$	$P < 0.01$

a, D1 is the difference between Normobaric Control and Experimental Groups by Fisher's exact method.

b, D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by Fisher's exact method.

Table 4. Convulsion rate and time to convulsion

Groups	No. of Rats	Convulsion Rate(%)	D1a	D2b	Time(min) to Convulsion	D2c
Normobaric Control	10	0	-	-	d	-
Hyperbaric Control	10	100	$P < 0.01$	-	59.7 11.4	-
GSH-4	10	60	$P < 0.01$	$P < 0.05$	95.2 11.2	$P < 0.01$
GSH-8	10	0	$P > 0.05$	$P < 0.01$	d	$P < 0.01$
CPZ-12.5	10	90	$P < 0.01$	$P > 0.05$	58.1 12.2	$P > 0.05$
CPZ-25	10	80	$P < 0.01$	$P > 0.05$	86.6 10.5	$P < 0.01$

a, D1 is the difference between Normobaric Control and Experimental Groups by Fisher's exact method.

b, D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by Fisher's exact method.

c, D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by student's t-test.

d, Convulsion was not observed up to 120 min.

관찰할 수 있었다($p < 0.01$). Chlorpromazine 투여군의 경우는 CPZ-12.5군은 0%의 사망률로 고압대조군에 비하여 통계적으로 유의한 감소를 나타내어 역시 산소중독 보호효과를 관찰할 수 있었다($p < 0.01$).

2) 경련발현율 및 경련발현시간

각 실험군에 있어서 경련발현율 및 경련발현시간은 Table 4에 나타난 바와 같다. 경련발현율에 있어서 고압대조군에서는 100% 경련발현율을 보였으나, GSH-4군에서는 60%의 발현율로 산소중독에 대한 약물의 보호효과를 볼 수 있었으며($p < 0.05$), GSH-8군에서도 경련을 일으킨 백서가 없어 산소중독에 대한 보호효과를 볼 수 있었다($p < 0.01$). Glutathione의 투여용량별로는 4 mmoles/kg 투여군에서 통계적으로 유의한 보호효과를 관찰할 수 있어 용량의 증가에 따른 보호효과의 상승을 알 수 있었다($p < 0.05$). 이에 반하여 chlorpromazine의 경우에는 CPZ-12.5군은 90%, CPZ-25군은 80%의 경련발현율을 보여 산소중독에 대한 보호효과를 관찰할 수 없었으며 투여용량별로도 경련발현율의 차이가 없었다($p > 0.05$).

경련발현시간에 있어서는 고압대조군에서 평균 경련발현시간이 고압산소에 폭로된 후 59.7+11.4분인 반면에 GSH-4군은 95.2+11.2분으로 통계적으로 유의한 경련발현시간 연장을 관찰할 수 있었으며($p < 0.01$), GSH-8군은 경련발현 rat가 없어 경련발현시간을 비교할 수 없었다. Chlorpromazine은 CPZ-12.5군에서는 평균 경련발현시간이 58.1+12.2분으로 고압대조군에 비해 통계적으로 유의한 경련발현시간 연장은 볼 수 있었다($p < 0.01$).

장기중량 대 체중비

1) 폐장중량 대 체중비

산소중독에 대한 보호효과를 폐장중량 대 체중비로 살펴본 결과는 Table 5에 나타난 바와 같다. 고압대조군의 평균 폐장중량 대 체중비는 12.20+4.37인 반면에 GSH-4군은 6.52+1.11, GSH-8군은 6.05+1.27로 통계적으로 유의한 감소를 보여 산소중독에 대한 보호효과를 관찰할 수 있었으나($p < 0.01$), glutathione의 투여용량별로는 보호효과의 차이를 볼 수가 없었다($p > 0.05$). 또한, CPZ-12.5군은 평균 폐장중량 대 체중비가 8.60+1.86으로 고압대조군과 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었으며($p < 0.05$), CPZ-25군에서도 평균 폐장중량 대 체중비가 6.69+1.16으로 산소중독에 대한 보호효과를 볼 수 있었다($p < 0.01$). Chlorpromazine 투여 용량별로도 통계적으로 유의한 보호효과를 보여 용량 증가에 따른 보호효과의 증가를 알 수 있었다($p < 0.05$).

2) 뇌중량 대 체중비

산소중독에 대한 보호효과를 뇌중량 대 체중비로 파악하여 보면 Table 6과 같다.

고압대조군의 평균 뇌중량 대 체중비는 4.88+0.30이었으며 GSH-4군은 4.19+0.27이며, GSH-8군은 4.30+0.42로 둘다 산소중독에 대한 보호효과를 관찰할 수 있었으나($p < 0.01$), glutathione의 투여용량별로는 보호효과의 차이를 볼 수 없었다($p > 0.05$). 또한, CPZ-12.5군은 평균 뇌중량 대 체중비가 4.93+0.33으로 고압대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었으나($p > 0.05$), CPZ-25군은 4.38+0.47로 산소중독에 대한 보호효과를 볼 수 있었다($p < 0.01$).

폐장의 병리학적 검색

폐장의 육안적 소견으로는 평압대조군은 표면이 담홍색으로 평평하며 경한 출혈이 검색되었다. 고압대조군에는 중등도의 출혈과 부종이 나타났고 약제투여군에서는 두 대조군의 중간정도의 출혈과 부종소견을 볼 수 있었다. 경검상 소견으로는 평압대조군에서는 폐포공이 뚜렷하고 상피세포는 단층으로

Table 5. Lung weight vs body weight ratio

Groups	No. of Rats	Lung Wt./Body Wt. (X1,000)		D1a	D2b
Normobaric Control	10	5.38	1.31	—	—
Hyperbaric Control	10	12.20	4.37	P<0.01	—
GSH-4	10	6.52	1.11	P>0.05	P<0.01
GSH-8	10	6.05	1.27	P>0.05	P<0.01
CPZ-12.5	10	8.60	1.86	P>0.05	P<0.05
CPZ-25	10	6.69	1.16	P>0.05	P<0.01

- a. D1 is the difference between Normobaric Control and Experimental Groups by Student's t-test.
- b. D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by student's t-test.

Table 6. Brain weight vs body weight ratio

Groups	No. of Rats	Brain Wt./Lung Wt. (× 1,000)		D1a	D2b
Normobaric Control	10	4.26	0.31	—	—
Hyperbaric Control	10	4.88	0.30	P<0.01	—
GSH-4	10	4.19	0.27	P>0.05	P<0.01
GSH-8	10	4.30	0.41	P>0.05	P<0.01
CPZ-12.5	10	4.93	0.33	P<0.05	P>0.05
CPZ-25	10	4.38	0.47	P>0.05	P<0.01

- a. D1 is the difference between Normobaric Control and Experimental Groups by Student's t-test.
- b. D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by Student's t-test.

Table 7. Protection with both agent against lung damage

Groups	No. of Rats	No. of Rats with following scores ^c					Mean	D1a	D2b
		0	1	2	3	4			
Normobaric Control	10	1	7	1	1	0	1.2	—	—
Hyperbaric Control	10	0	2	1	2	5	3.0	P<0.01	—
GSH-4	10	5	3	2	0	0	0.7	P>0.05	P<0.01
GSH-8	10	5	5	0	0	0	0.5	P>0.05	P<0.01
CPZ-12.5	10	2	3	4	0	1	1.5	P>0.05	P<0.01
CPZ-25	10	2	5	2	0	1	1.3	P>0.05	P<0.01

- a. D1 is the difference between Normobaric Control and Experimental Groups by Wilcoxon rank sum test.
- b. D2 is the difference between Hyperbaric Control and Experimental Groups by Wilcoxon rank sum test.
- c. The scores are summation of each score, 0 in absence or 1 in presence, of following pathological findings; congestion, edema hemorrhage and capillary proliferation.

배열되어 있으며 폐포모세혈관은 현저하지 않았다. 고압대조군에서는 출혈과 부종이 뚜렷하며 국소적인 울혈과 모세혈관 증식이 현저하였고, 보호제를 투여한 실험군에서는 두 대조군의 중간정도의 소견을 보여 이러한 병리소견을 심한 정도에 따라 점수를 부여하여 산소중독에 대한 보호효과를 평가해 본 결과는 Table 7에 나타난 바와 같다. 모든 보호약제 투여군에서 유의한 산소중독에 대한 보호효과가 관찰되었으며($p < 0.01$), 각 약제의 용량별로는 보호효과의 차이가 뚜렷하지 못하였다($p > 0.05$).

고 찰

산소중독의 양상은 여러 방향으로 나타날 수 있으나 가장 현저한 것은 폐와 중추신경계에 대한 영향과 궁극적 결과로서의 사망이다(윤, 1981; Lambertsen, 1965; Greenbaum 등, 1966). 이러한 산소중독증의 유발을 평가하기 위하여 Bean과 Johnson(1955), Taylor(1956), Gerschman 등(1958), Saiki 등(1969)은 사망률 또는 생존율을 산소중독에 대한 지표로서 사용하였다. 또한, 경련이 산소중독 증상 중 가장 특이하다는 점에 착안하여 Bean(1956), Gerschman 등(1958), Currie 등(1969), Sanders 등(1969), Faiman 등(1971)은 경련발현시간을 산소중독의 발현과 확인을 위한 지표로서 이용하였다. Hemingway 등(1952), Gottlieb과 Cymerman(1965)은 각 장기의 부종이 산소중독의 주요 변화라는 점에 착안하여 장기중량 대 체중비를 지표로서 사용하였고 같은 관점에서 Faiman 등(1971)은 병리학적 소견을 점수화하여 변수로 이용하였다.

본 실험에서는 사망률, 경련발현율, 경련발현시간, 폐중량 대 체중비, 뇌중량 대 체중비, 폐와 뇌의 병리학적 검사를 산소중독의 유발과 확인을 위한 지표로 사용한 바 뇌의 병리학적 소견외에는 평압대조군과 고압대조군간의 통계적 유의성을 검색할 수 있어 위의 여섯 가지 변수를 산소중독의 유발 지표로서 이용하는 것이 타당하다고 인정할 수 있었다.

약물의 산소중독에 대한 보호효과는 glutathione의 경우는 고압대조군의 사망률이 70%인 반면에 glutathione 투여군은 0%로 산소중독에 대한 보호효과를 관찰할 수 있었다. 경련발현율은 고압대조군이 100%인데 반하여 glutathione 4 mmoles/kg 투여군은 60%, 8 mmoles/kg 투여군은 0%, 경련발현시간은 고압대조군이 59.2분인 반면에 glutathione 4 mmoles/kg 투여군은 95.2분으로 보호효과가 관찰되었고 용량별로도 유의한 보호효과의 차이를 볼 수 있었다. 이는 Gerschman 등(1958), Sanders(1969), Currie 등(1970)의 연구결과들과 비교해 볼 때 실험동물, 실험방법, 사용약제의 용량이 달라 일률적으로 비교하기는 힘들지만 대체로 glutathione이 경련발현시간을 연장시킨다는 점에서 일치되는 소견을 보였다. 또한 폐장 및 뇌중량 대 체중비, 폐장과 뇌의 병리학적 검색에서도 통계적으로 유의한 보호효과를 보여 glutathione은 사망률, 호흡기계 산소중독, 중추신경계 산소중독에 대한 보호효과를 나타낸다고 확인할 수 있었다.

이러한 glutathione의 산소중독에 대한 보호효과의 기전에 대하여 여러가지로 유추해 볼 수 있다. 첫째로 antioxidant로서의 역할(Gerschman 등, 1955; Raffin, 1981; Kimball 등, 1976)이다. 산소중독의 원인으로 추정되는 superoxide anion은 지방과 결합하여 lipoperoxide을 형성한다. 이 lipoperoxide는 glutathione peroxidase로 비독성화되는데 이 때, glutathione이 cofactor로 작용하므로(Kimball 등, 1976) 이런 기전으로 인해 산소중독에 대한 보호효과가 나타난 것이 아닌가 사료된다. 이는 antioxidant enzyme인 superoxide dismutase, glutathione peroxidase(Gerschman 등, 1955; Frank 등, 1980; Hailliwell, 1984), antioxidant인 tocopherol(Taylor, 1956; Saiki, 1969; Steinberg 등, 1979; Ward 등, 1984)에서도 보호효과를 관찰한 연구결과를 보아서도 유추가 가능하다고 볼 수 있다. 두 번째로는 glutathione의 SH-효소계에 대한 보호작용(Currie 등, 1969)이다. Lambertsen(1965)은 산소중독은 SH-효소계를 포함한 세포의 탈수소효소의 비활성화로 인해 전신적 대사장애까지도 유발될 수 있다고 주장하기도 한 바 glutathione이 이러한 SH-효소계의 비활성화를 막아서 보호효과를 발휘할

가능성이 높으며 cysteine, cysteamine, disulfiram 등 SH기를 함유하는 약제(Currie 등, 1973; Currie 등, 1969; Currie 등, 1970; Gerschman 등, 1958; Faiman 등, 1971)가 보호효과를 보이는 사실과도 일치되는 소견이라 할 수 있다. 세번째로 생각할 수 있는 보호기전으로는 glutamate→succinic-semialdehyde→gamma-aminobutyric acid→succinate까지의 대사과정의 보호작용(Sanders 등, 1969)을 들 수 있다. Currie(1969)는 gamma-aminobutyric acid의 대사가 영향을 받아 뇌의 신경전도체의 대사장애로 경련이 유발된다고 주장한 바 있으며 glutathione에 의한 대사과정의 보호로 산소중독에 대한 보호효과를 발휘할 수도 있다고 생각되며 이는 glutamate, succinate 등 (Currie 등, 1969; Currie 등, 1970; Gerschman 등, 1958; Sanders 등, 1969; Chance 등, 1965; Faiman 등, 1977)의 약제가 보호효과를 나타내는 결과와도 일치된다. 그러나 Schellenberger 등(1974)은 gamma-aminobutyric acid의 증가가 산소중독에 대한 보호효과를 나타내지 않는다고 부정적인 보고를 한 바도 있다. 네번째로는 스트레스에 대한 보호역할(Sanders, 1969)을 들 수 있다. Bean과 Johnson(1954), Saiki(1969)는 산소중독의 기전을 스트레스의 일종으로 주장한 바 있는데, 위의 대사과정은 스트레스에 대하여도 보호작용(Sanders, 1969)을 나타내므로 glutathione의 보호기전이 스트레스에 대한 보호작용일 수도 있다고 생각된다. Chlorpromazine의 산소중독에 대한 보호효과를 관찰한 바, 사망률이 고압대조군은 70%인 반면에 chlorpromazine 12.5 mg/kg 투여군에서는 20%, 25 mg/kg 투여군에서는 0%로 산소중독에 대한 보호효과가 관찰되었다. 그러나 경련발현율은 고압대조군이 100%인 반면에 chlorpromazine 12.5 mg/kg 투여군에서는 90%, 25 mg/kg 투여군에서는 80% 산소중독에 대한 보호효과가 관찰되지 않았다. 경련발현시간은 고압대조군이 59.7분인데, chlorpromazine 12.5 mg/kg 투여군은 58.1분으로 보호효과가 관찰되지 않았으나 25 mg/kg 투여군은 86.6분으로 보호효과가 관찰되었다. 이는 실험방법이 달라서 일률적으로 비교하기는 곤란하나 Bean(1956)이 chlorpromazine 13 mg/kg을 투여하여 신경근육반응에서 산소중독에 대한 보호효과를 관찰한 바와는 다르지만 Faiman 등(1971)이 norepinephrine이 경련발현과는 무관하다는 연구결과와는 비슷한 소견이다. 동물이 산소중독에 폭로됨으로 인한 치사원인이 무엇인지에 관하여는 아직 확실한 이론이 없으나 Lambertsen(1965)은 중추신경계 세포에 대한 고압산소의 독성작용으로 인하여 경련이 유발되고 세포가 파괴되어 그 기능이 상실되며, 또 호흡기계의 상피세포에 대한 파괴작용으로 결국은 저산소증과 산혈증을 초래하여 동물이 치사케 된다고 주장하고 있다. 본 실험에서 chlorpromazine은 사망률에서는 보호효과가 관찰되나 경련에 대한 보호효과가 관찰되지 않는 점으로 보아 위의 치사원인 중 호흡기계의 상피세포에 대한 파괴작용이 더욱 타당하리라 생각된다. 또한, chlorpromazine 12.5 mg/kg 투여군에서는 폐장중량 대 체중비, 폐장의 병리학적 검색에서는 보호효과가 관찰되지 않았다. 반면에 25 mg/kg 투여군에서는 위의 4가지에서 모두 보호효과가 관찰되었다. 이러한 chlorpromazine의 폐장에서의 보호효과는 Bean(1956)의 실험소견과도 일치되는 결과이다.

Chlorpromazine 투여군에서 호흡기계와 중추신경계에서 보호효과가 일치하지 않은 것은 두 장기의 산소중독 유발기전이 차이가 있을 수 있다는 것을 시사해 주고 있다. Bean과 Zee(1965), Harris(1968)은 유발기전이 단일기전이 아니라고 주장한 바 있는 반면 Johnson(1965)은 단일기전이라고 주장을 하나 본 실험결과로는 경련발현은 다른 기전일 가능성도 있어 이에 대한 연구가 더 진행되어 확실한 기전이 추후 규명되어야 할 과제라 생각된다.

본 연구에 나타나는 chlorpromazine의 산소중독에 대한 보호기전은 여러 가지로 유추해 볼 수 있다. 첫번째로는 뇌하수체억제기능(Bean, 1956; Johnson 등, 1957)이다. 뇌하수체를 억제하여 부신기능을 억제하여 epinephrine 분비를 감소시켜 교감신경차단효과(Bean 등, 1955)가 있기 때문이 아닐까 생각된다. 일반적인 자극에는 방이기전으로 작용하는 뇌하수체-부신계 추축이 이 경우에는 중독을 악화시키는 반응으로 나타나는데, 그 이유는 아직 명확하지 않으나 Bean과 Johnson(1958)은 뇌하수체에서의 호르몬작용이 산소중독을 유발시킨다고 주장한 바 있다. 두번째로는 antiepinephrine 역할이다. 이는

Gerschman(1958)이 epinephrine의 투여로 산소중독의 악화를 관찰한 바와 일치된다. 세번째로는 체온을 저하시켜 (Gilman 등, 1980) 세포대사의 저하로 이산화탄소 생성을 억제하는 기전을 생각할 수 있는데 과연 이산화탄소의 축적이 산소중독을 유발할 정도로 심할 것인가에 대하여는 의문점이 많다. 그러나 저체온에서 산소중독에 대한 보호효과(Bean 등, 1960)를 관찰할 수 있다는 면에서는 이러한 작용기전도 생각해 볼 만하다. 네번째로는 chlorpromazine의 저압강하 기능이다. 혈압강하로 뇌로 가는 혈류량이 감소되어 산소중독에 대한 보호효과를 기대할 수 있으나, 이 작용기전은 Bean과 Wegemaker (1960)의 실험에서는 부정된 바 있다. 또한, 본 실험에서도 경련발현에 대하여 보호효과가 관찰되지 않은 점으로 보아 혈압강하에 의한 보호기전은 신빙성이 적다고 생각된다.

이상의 논의를 종합하여 보건데 glutathione은 호흡기계 및 중추신경계 산소중독에 대하여 뚜렷한 보호효과가 있음이 관찰되었고, chlorpromazine은 호흡기계 산소중독에만 보호효과가 있음이 관찰되었다. 작용기전이 다른 두 약제에서 보호효과가 관찰된 것으로 보여진다. 그러나 동물실험에서 보호효과가 인정된 보호약제의 임상적 응용은 각 약제의 부작용과 인체투여용량 등을 감안하면서 신중히 시도되어야 할 것으로 믿는다. 본 실험결과로는 약제의 부작용이 적으면서 호흡기계와 중추신경계에 동시에 보호효과가 있는 glutathione에 대한 임상응용의 가능성이 매우 높다고 생각할 수 있겠다. 또 전리방사선 조사장애(Gerschman 등, 1954)나 살충제인 paraquat 중독증 (Gerschman 등, 1955)이 oxygen free radical에 의하여 유발된다는 주장들이 있는 것으로 보아, 이에 대한 glutathione의 치료효과를 연구해 볼 만하다고 사료된다.

또 다른 측면에서 생각될 수 있는 경우는 다른 보호약제와의 혼합효과, 또는 같은 보호기전일지라도 작용부위가 다른 보호약제를 혼합하여 보호효과를 관찰함으로써 산소중독의 기전을 규명하고 효과적인 산소중독의 예방을 기할 수 있는 새로운 연구가 기도되어야 할 것으로 믿는 바이다.

결 론

고압산소 환경에서 발생하는 산소중독에 대한 glutathione과 chlorpromazine의 보호효과를 관찰하고자 Sprague-Dawley계 rat(male) 60마리를 대상으로 5ATA 100% O₂하에 120분간 폭로시켜 여러 가지 산소중독증을 파악하고, 이러한 중독증에 대한 보호제의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 사망률, 경련발현율, 경련발현시간, 폐장중량 등 체중비, 뇌중량 등 체중비, 폐장의 병리학적 검색에 산소중독증 유발을 관찰할 수 있었으나, 뇌의 병리학적 검색은 산소중독증 유발 확인을 위해서는 적절하지 못하였다.
2. Glutathione은 호흡기계 및 중추신경계 산소중독에 대하여 보호효과를 보였다.
3. Chlorpromazine은 호흡기계 산소중독에 대해서는 보호효과가 관찰되었으나 중추신경계 산소중독에 대해서는 보호효과를 관찰할 수 없었다.
4. 이상의 결과로 glutathione이 chlorpromazine보다 산소중독에 대하여 더 효과적인 보호효과를 보였다고 할 수 있으며, 이러한 결과는 산소중독의 기전이 oxygen free radical에 의한다는 설을 뒷받침하는 것으로 생각되었다.

REFERENCES

- Bean, J.W. (1951): Adrenal alternation induced by oxygen at high pressure, *Fed. Proc.*, **10**, 11.
- Bean, J.W. (1955): Hormonal Aspects of Oxygen Toxicity, in *Proceeding of the Un-*

- derwater Physiology Symposium, Natl. Acad. Sci- Natl. Res. Council Publi.*, **377**, 13-19.
- Bean, J.W. (1956): Reserpine, Chlorpromazine and the hypothalamus in reactions to oxygen at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **187**, 389-394.
- Bean, J.W. (1961): Tris buffer, carbon dioxide and sympato-adrenal system in reactions to oxygen at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **201**, 737-739.
- Bean, J.W. and Johnson, P.C. (1954): Adrenocortical response to single and repeated exposure to oxygen at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **179**, 410-414.
- Bean, J.W. and Johnson, P.C. (1955): Epinephrine and neurogenic factors in the pulmonary edema and CNS reactions induced by oxygen at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **180**, 438-444.
- Bean, J.W. and Wegemaker, H. (1960): Brain blood flow; chlorpromazine (Thorazine) its protective action against the toxicity of O₂ at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **198**, 341-345.
- Bean, J.W. and Zee, P. (1965): Metabolism and the protection by anesthesia against toxicity of oxygen at high pressure, *J. Appl. Physiol.*, **20**, 525-530.
- Bert, P. (1943): *Barometric pressure, research in experimental physiology* (1943), (College Book Co., Columbus, Ohio, p. 1055).
- Chance, B., Jamieson, D. and Coles, H. (1965): Energy-linked pyridine nucleotide reduction: Inhibitory effects of hyperbaric oxygen *in vitro/in vivo*, *Nature*, **17**(4981), 257-263.
- Clark, J.M. and Lambertsen, C.J. (1971): Pulmonary oxygen toxicity: A Review, *Pharm. Rev.*, **23**(2), 37-133.
- Currie, W.D., Gelein, R.M. and Sanders, A.P. (1969): Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism. V. comparison of protective agents at 5 atmospheres 100% oxygen, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, **132**, 660-662.
- Currie, W.D., Gelein, R.M. and Sanders, A.P. (1970): Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism VI efficacy of protective agents at 5.7.9 and 11 atmospheres of 100% oxygen, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, **133**, 103-105.
- Currie, W.D., Gelein, R.M. and Sanders, A.P. (1973): Comparison of protective agents against hyperbaric oxygen in large animals, *Aerospace Medicine*, **44**(9), 996-998.
- Currie, W.D., Kramer, R.S. and Sanders, A.P. (1971): Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism VII. Succinate protection against oxygen toxicity in large animals, *Proc. Soc. Biol. Med.*, **136**, 630-631.
- Davis, J.C. (1983): *Hyperbaric oxygen therapy, A Committee Report* (Bethesda, Undersea Medical Society, Inc.).
- Davis, J.C. and Hunt, T.K. (1977): *Hyperbaric Oxygen Therapy* (Maryland, Undersea Medical Society, Inc.).
- Doull, J., Klaasen, C.D. and Amdur, M.D.: *Casarett and Doull's Toxicology* (1980), *The Basic Science of Poisons*, 2nd, ed. (Macmillan Publishing Co., Inc., N.Y.). pp. 295-296.
- Faiman, M.D., Mehl, R.G. and Oehme, F.W. (1971): Protection with Disulfiram from central and pulmonary oxygen toxicity, *Biochemical Pharmacol.*, **20**, 3059-3069.

- Faiman, M.D., Mehl, R.G. and Oehme, F.W. (1977): Brain *r*-aminobutyric acid, glutamic acid decarboxylase, glutamate and ammonia in mice during hyperbaric oxygenation, *J. Neurochem.*, **28**, 861-865.
- Frank, L. and Massaro, D. (1980): Oxygen toxicity, *The Am. J. Med.*, **69**, 117-126.
- Gerschman, R., Gilbert, D.L. and Caccamise, D. (1958): Effects of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions, *Am. J. Physiol.*, **192**, 563-571.
- Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W. and Fenn, W.O. (1955): Role of antioxidants and of glutathione in oxygen poisoning. *Fed. Proc.*, **14**, 56.
- Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W., Price, W.E. and Fenn, W.O. (1955): Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **88**, 617-621.
- Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W., Pwyer, P. and Fenn, W.O. (1954): Oxygen poisoning and X-irradiation, A mechanism in common, *Science*, **119**, 623-626.
- Gilbert, D.L., Lowenberg, W.E. (1958): The production of hydrogen peroxide by high oxygen pressure, *J. Gen. Physiol.*, **41**, 989.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. (1980): *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed. (Macmillan Co., N. Y.).
- Gottlieb, S.F. and Cymerman, A. (1966): *The Independent Effects of Restraint and Ammonium Salts on Susceptibility of Mice to Oxygen Toxicity*, *Hyperbaric Medicine*, National Academy of Science (National Research Council, Washinton, D.C.) PP. 97-102.
- Greenbaum, L.J. and Hoff, E.C. (1966): *A Bibliographical Source Book of Compressed air, Diving and Submarine Medicine (1966)*, Vol III (Office of Naval Research and Bureau of Medicine and Surgery Department of The Navy, Washington, D.C.).
- Hailiwell, B. (1984): Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of Oxygen radicals, *Med. Lab. Scin.*, **41**, 157-171.
- Harris, J.W. and Van Den Brenk, H.A.S. (1968): Comparative effects of hyperbaric oxygen and pentylenetetrazol on lung weight and non-protein sulfhydryl content of experimental animals, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1181-1183.
- Hemingway, A. and Williams, W.L. (1952): Pulmonary edema in oxygen poisoning, *Proc. Soc. Exp. Bio.*, **80**, 331-334
- Jamieson, D. (1966): *Role of Central Nervous System and 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.) PP. 89-96.
- Johnson, P.C. and Bean, J.W. (1957): Effects of sympathetic blocking agents on the toxic action of oxygen at high pressure, *Am. J. Physiol.*, **183**, 593-598.
- Kimball, R.E., Reddy, K., Peirce, T.H., Schwartz, L.W., Mustafa, M.G. and Cross, C.E. (1976): Oxygen toxicity, augmentation of antioxidant defense mechanisms in rat lung, *Am. J. Physiol.*, **230**(5), 1425-1431.
- Lambertsen, C.J. (1965): *Effects of Oxygen at High Partial Pressure*, *Handbook of*

- Physiology (Vol. II, Respiration)* (American Physiological Society, Washington, D. C.,) PP. 1027-1046.
- Lambertsen, C.J. (1965): *Oxygen Toxicity, Fundamentals of Hyperbaric Medicine, National Academy of Sciences*, (National Research Council, Washington, D.C.) PP, 21-32.
- Marshall, J.R. and Lambertsen, C.J. (1961): Interactions of increased pO₂ and pCO₂ effects in producing convulsions and death in mice, *J. Appl. Physiol.*, **16**, 1-7
- Petrie, A.: *Lecture Notes on Medical Statistics (1978)*, (Blackwell Scientific Publication, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne).
- Popovic, F., Gerschman, R. and Gilbert, D.L. (1964): Effects of high oxygen pressure on ground squirrels in hypothermia and hibernation, *Am. J. Physiol.*, **206**, 49-50.
- Priestley, J. (1935): *The Discovery of Oxygen (1775)*, (Alembic Club, Reprint, No. 7., The Univ. of Chicago Press.).
- Raffin, T.A. (1981): Oxygen toxicity: etiology, *Int. Anesthesiology Clin.*, **19**(3): 169-177.
- Robert, L.F. *et al* (1965): Clinical hyperbaric oxygen toxicity (1965), *The New England J. of Med. Dol.* PP. 273-414
- Saiki, H. (1969): Effects of injected tocopherol to the behavior of the mice under high oxygen environment, *J. Aerospace. Meg. and Psy.*, **6**, 15-22.
- Saiki, H. (1970): *Physiological Influences of High Oxygen Respiration Inclosed Environmental Systems, XIXth International Astronautical Congress, Vol. 4, Bioastronautics.*
- Sanders, A.P., Currie, W.D. and Woodhall, B. (1969): Protection of brain metabolism with glutathione, glutamate, gammaminobutyrate and succinate, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, **130**, 1021.
- Schnakenburg, K.V. and Nolte, H. (1970): Histological studies of alterations in the rat brain under oxygen at high pressure, *Aerospace Medicine*, **41**(9), 1013-1017.
- Shellenberger, M.K. *et al* (1974): An Examination of the role of GABA in hyperbaric oxygenation induced convulsions in the rat, influence of metabolic cofactors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **190**(2), 341-345.
- Silverman, P. (1978): *Animal Behavior in the Laboratory* (London Chapman and Chapman and Hall).
- Steinberg, H. *et al* (1979): Injury to pulmonary endothelium induced by superoxide radical, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **119**, 364.
- Taylor, D.W. (1956): The effects of vitamin E and Methylene blue on the manifestation of oxygen poisoning in the rat, *New England J. Physiol.*, **131**, 200-206.
- Van Lieref, E.J. and Clifford, S.G. (1963): *Hypoxia*, 1st ED., (The Univ. of Chicago Press) PP. 1-15.
- Ward, J.A. and Roberts, R.J. (1984): Vitamin E inhibition of the effects of hyperoxia on the pulmonary surfactant system of the newborn rabbit, *Pediatr. Res.*, **18**(4), 329-334.
- Witner, M. and Rosenbaum, R.M. (1966): *Pathophysiology of Pulmonary Oxygen Toxicity, Hyperbaric Medicine* (National Research Council, Washington, D.C.) pp. 179-180.

Wood, J.D. (1969): *Oxygen Toxicity, the Physiology and Medicine of Diving and Compressed Air Work* (The Williams and Wilkins Company, Baltimore.) PP. 113-143.

계원철(1963) : 급격기압 강하시의 생리적 변화에 관한 실험적 연구, *항공의학*, **11**, 1~

김인달, 윤덕로(1969) : 일산화탄소중독, *신의학총서*, 1~

윤덕로(1981) : 고압산소요법, *신의학총서*, 2~

윤덕로(1965) : 산소중독, *공중보건잡지*, **2**, 173~

채종민,곽정식, 손태중(1982) : 급성산소중독에 의한 폐포모세혈관 내피세포의 초미세 형태학 변화, *대한병리학회지*, **16**(1), 27~32