

자연산석탄분진 및 유리규산분진 주입에 따른 흰쥐 폐에서의 병리조직학적 변화

가톨릭대학 의학부 직업병과

김경아 · 정장영 · 오상용
임현우 · 임 영 · 윤임중

가톨릭대학 의학부 산업의학센터

노 영 만

= Abstract =

Histopathological Changes in Rat Lung Instilled with Natural Coal and Free Silica Dust

Kyung Ah Kim, M.D., Chang Young Jung, M.D., Sang Young Oh, M.D.
Hyeon Woo Yim, M.D., Young Lim, M.D. and Im Goung Yun, M.D.

Department of Occupational Disease, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Young Man Roh, M.Sc.

Catholic Industrial Medical Center, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

In order to investigate the changes of hydroxyproline amount and pathologic finding in rat lung which were instilled the natural coal and free silica dust intratracheally, the subjects were divided into two groups as follows. The control group was only administered intratracheally 0.5 ml of normal saline, and the experimental groups were instilled at once the turbid solution containing 10 mg, 30 mg and 50 mg of natural coal and free silica dust each, subjects were sacrificed at the 3rd and the 20th week each after the experiment. Hydroxyproline amount in the right upper lung was measured by Woessner method and HPLC (modified Dunphy) method, and the pathologic finding of lung tissue were observed for hematoxylin-eosin staining, Bielschowski method and Masson's trichrome method.

The results were as follows.

1) The wet lung weights of all experimental groups excluding in the groups instilled 10 mg and 30 mg of natural coal dust at 3rd week, were significantly increased ($p < 0.05$) compared with control group. The weight in each free silica group was markedly increased ($p < 0.05$) at 20th week compared with the same dose of natural coal dust group, while the weight in the same dose group of free silica dust was increased significantly at 20th week compared with at 3rd week.

2) The amount of hydroxyproline were significantly increased ($p < 0.05$) in the natural coal and free silica groups at 20th week compared with the control groups, and in each experimental group instilled the same kind and dose of dust, its amount was markedly increased ($p < 0.05$) at 20th week compared with at 3rd week. And also the hydroxyproline in 30 mg and 50 mg free silica groups increased markedly ($p < 0.05$) at 20th week compared with the natural coal dust of the same dose.

3) The polymorphonuclear leukocytes, fibroblasts and macrophages in interstitium and alveolar

*본 논문은 1992년 해산장학기금으로 이루어진 것임.

space showed the increasing tendency in the free silica group more markedly than in the natural coal dust group. The exudate in alveolar space at 3rd week was disappeared at 20th week, and pneumoconiotic nodules observed microscopically in all experimental groups at 20th week, while the nodules appeared already at 3rd week in the 30 mg and 50 mg free silica dust groups.

The significant increase of Hydroxyproline content in lung tissue and pneumoconiotic nodule formation in experimental groups found in this study indicate that the observation period, dust amount and kind of dust is important factors associated with pneumoconiosis. And these findings were generally more severe in free silica dust groups than in natural coal groups.

Key Words: Hydroxyproline, experimental pneumoconiosis, Free silica, Natural coal, Pathologic finding

서 론

진폐증은 공기중에 있는 호흡성 분진을 흡입함으로써 발생한 폐의 조직반응을 의미하며 흡입된 분진의 종류, 병리학적 조건 또는 흡부사진상 진폐증의 진행정도에 따라 여러가지 유형으로 구분되는데 우리나라에는 그중 규폐증과 탄광부진폐증이 주종을 이루고 있다. 지금까지 진폐증에 대하여는 작업환경과 근로자를 대상으로한 역학적인 조사를^{1,2)} 비롯하여 동물실험이나 부검을 통한 폐의 조직학적 조건^{3,4,5)} 진폐증 환자에서 폐기능의 변화^{6,7)} 그리고 진폐증 치료에 대한 실험적 연구등^{8,9)} 국내외의 여러학자에 의하여 많이 보고되었다. 이에 비하여 진폐증에 있어서의 생화학적 변화에 관한 연구는 그리 많지않은 상태로 hydroxyproline이 불용성과 섬유상구조를 특징으로 하는 단순단백질인 경단백질(scleroprotein), 교원질(collagen) 그리고 탄력소(elastin)의 중요한 구성성분인 것이 알려진 이래 hydroxyproline의 측정은 교원질의 형성 정도를 파악하는데 매우 의미 있는 지표로서 이용되고 있다¹⁰⁾.

주지하는 바와 같이 진폐증은 폐조직의 섬유화 증식이며 여기에는 교원질이나 분자량이 큰 선형이질다당류(線形異質多糖類)인 glycosaminoglycan을 많이 함유하고 있다. 따라서 진폐증에서 hydroxyproline의 측정은 폐조직의 섬유화 정도를 간접적으로 계량화 할 수 있는 가능성이 있으나 실제로는 이에 관한 보고가 그리 흔하지 않고 더욱이 우리나라에서는 아직까지 이에 관한 연구가 보고된 바 없다.

뿐만 아니라 지금까지의 진폐증에 관한 동물실험은 대부분 순수한 단일분진에 관한 것이었으나 우리나라에서 가장 흔한 탄광부진폐증은 순수 단일분진이 아닌 탄소,

유리규산, 알미늄, 마그네슘, 철, 나트륨등 혼합분진에 기인한 것이어서 폐의 조직학적 또는 생화학적 반응이 단일 순수분진에 의한 경우와는 다를 가능성이 있다.

본 연구는 순수 유리규산 분진과 자연산 석탄분진의 투여용량과 관찰기간에 따른 폐의 조직학적 변화를 알아 보고 hydroxyproline 량의 변화를 관찰함으로써 폐조직의 섬유화 정도를 계량화하여 파악하고자 시도되었다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

실험전 동일한 조건하에서 약 10주간 사육한 체중 250~300 그램의 흰쥐(Sprague-Dawley)를 대상으로 하였는바 대조군 10마리 실험군 103마리로 모두 113마리였다. 도살시기별 실험 각군에 사용된 흰쥐수는 Table 1과 같다.

Table 1. Number of Animals Used for the Experiment

Group	Dosage (mg)	Durations (wks)	
		3rd	20th
Control		5	5
	natural coal	6	12
	dust	5	12
	50	5	12
Experimental	free silica	6	14
	dusts	6	10
		5	10
Total		38	75

2. 투여된 분진

1) 유리규산분진

실험군에 투여된 유리규산분진(Sigma제)의 입자크기는 0.5~10 μm 이고 그중 1~5 μm 크기의 분진은 약 80%였다.

2) 자연산 석탄분진(natural coal dust)

자연산 석탄분진은 강원도 소재 모탄광의 채탄 막장에서 얻은 탄괴(炭塊)로 이를 분쇄(금강연구소)하여 사용하였고 입자의 크기의 범위는 0.15~80 μm 이고 그중 1~5 μm 크기의 분진은 약 30.9%였으며 총분진중 81.03%는 탄분진, 7.41%는 유리규산분진이었고, 나머지 18.97%는 유황, 알미늄, 마그네슘, 철, 나트륨, 칼슘등 이었다.

3. 실험 방법

katamine(25 mg/kg)을 피하주사하여 전신마취시킨 흰쥐의 경부를 절개하고 기관을 노출시킨 후 실험군에는 0.5 ml의 생리식염수에 유리규산분진과 자연산석탄분진이 각각 10 mg, 30 mg, 50 mg씩 함유하도록 미리 준비한 현탁액 0.5 ml를 주사기를 이용하여 기도내에 1회 주입하였고 대조군에는 생리적 식염수 0.5 ml를 같은 방법으로 주입한 후 3주와 20주째 도살하여 시료를 얻었다.

4. Hydroxyproline의 측정

도살한 흰쥐로부터 양폐를 적출한 즉시 무게를 측정하였고 우폐상엽을 절제하여 곧 섭씨 -40도로 냉동 보관하였다.

냉동된 우폐상엽을 eye scissors를 이용하여 약 2×2 mm 크기로 절편을 만들고 그 모든 절편의 무게를 측정하였다. 절편을 모아 7N 염산 3 ml를 첨가한 후 초음파 균등분산기로 균질화 시키고 동일한 염산 7 ml를 다시 첨가하여 10 ml가 되도록 하였다. 이 10 ml 용액을 섭씨 150°C에서 16시간 동안 가수분해 시킨후 용액의 양을 다시 측정하였다.

1) 비색법

가열 가수분해시킨 후의 용액중 1 ml를 채취하여 증류수로 100배 희석하였다. 희석된 용액 100 ml를 pH 6~7로 중화시키는데 2.5N의 NaOH를 사용하였다. 그중 2 ml를 채취하여 Chloramine T 1 ml로 Hydroxyproline을 산화시키고 *p*-dimethyl aminobenzaldehyde 1

ml를 첨가하여 발색시킨 후 557 m μ 로 고정시킨 분광광도계를 이용하여 hydroxyproline을 측정한후 폐조직 1그램당으로 환산하였다.

2) HPLC법

HPLC 방법은 Dunphy 등의 방법¹¹⁾을 응용하여 실시하였는데 사용된 Waters HPLC 체계(Milford, MA, USA)는 M600E pump, model 441 UV detector, Waters 712 WISP autosampler, D520A integrator-recorder로 구성되었고 물질분리를 위한 column은 Bakerbond C₁₈을 사용하였다.

5. 조직학적 검사

Hydroxyproline의 측정을 위하여 절제되는 부위 즉 우폐중엽의 상단부위를 절찰한 후 그리고 좌폐는 절찰하지 않은 상태하에서 주사기로 10% 포르마린 10 cc를 기관지내에 주입하여 폐를 팽창시킨 다음 이를 다시 같은 농도의 포르마린액에 고정한 후 hematoxyline-eosin 염색, Bielschowski방법 그리고 Masson's trichrome 염색을 시행하여 폐의 조직학적 변화를 관찰하였다.

6. 유의성 검정

각 군간의 통계학적 유의성은 Student's t-test로 검정하였다.

결 과

1. 젖은 폐의 무게

자연산석탄분진과 유리규산분진의 투여량과 관찰기간에 따른 젖은 폐의 무게는 Table 2에서 보는 바와 같다. 즉 3주째는 자연산 석탄분진 10 mg과 30 mg을 투여한 군을 제외한 모든군 그리고 20주째는 모든군의 젖은 폐의 무게는 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 그리고 3주째 두분진의 10 mg 투여군을 포함하여 분진의 투여량이 같을 경우 20주째에는 석탄분진 투여군에 비하여 유리규산분진 투여군에서 젖은 폐의 무게가 모두 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 한편 동일한 종류의 분진을 같은량 투여한 군에 있어 관찰기간에 따른 젖은 폐의 무게는 자연산 석탄분진 10 mg과 30 mg 투여군을 제외한 다른 모든 군의 20주째 무게가 3주째에 비하여 유의하게 증가하였다($p < 0.05$).

Table 2. The Wet Weight of Both Lungs

(unit : g)

Group	Dosage (mg)	Duration (wks)	
		3rd	20th
Control		2.86 ± 0.74	2.62 ± 0.52
Experimental	natural coal dust	10	2.75 ± 0.59
		30	3.50 ± 0.43
		50	3.66 ± 0.21*
	free silica dust	10	3.90 ± 0.34*†
		30	3.85 ± 0.37*
		50	4.42 ± 0.79*
			3.15 ± 0.45*
			3.82 ± 0.29*
			4.52 ± 0.49* #
			4.93 ± 1.13*†#
			5.14 ± 0.37*†#
			6.62 ± 1.50*†#

* : p < 0.05, significant difference between the control and the experimental.

† : p < 0.05, significant difference between the natural coal and silica dust group at the same dosage.

: p < 0.05, significant difference between the same kind and dose of dust group at the different observation period.

Table 3. Changes of Hydroxyproline in the Lung Tissue

(unit : µg/g of wet lung)

Group	Dosage (mg)	Duration (wks)	
		3rd	20th
Control		2682 ± 426	2524 ± 796
Experimental	natural coal dust	10	3092 ± 472
		30	2874 ± 362
		50	3308 ± 886
	free silica dust	10	2471 ± 16
		30	2745 ± 376
		50	2718 ± 279
			3825 ± 516* #
			3855 ± 312* #
			4836 ± 983* #
			4126 ± 254* #
			4510 ± 232*†#
			7580 ± 288*†#

* : p < 0.05, significant difference between the control and the experimental group.

† : p < 0.05, significant difference between the natural coal and silica dust group at the same dosage.

: p < 0.05, significant difference between the same kind and dose of dust group at the different observation period.

2. Hydroxyproline량

HPLC 법에 의한 hydroxyproline의 측정은 대조군에서만 실시하였는데 2239 ± 531 µg/g으로 비색법에 의한 2682 ± 426 µg/g보다 낮게 나타났으나 큰차이는 없었다.

투여분진의 종류, 투여량 그리고 관찰기간에 따른 우폐상엽내 hydroxyproline량은 Table 3과 같다. 즉 관찰기간 20주째에는 투여분진의 종류와 량에 따른 hydroxyproline의 량이 대조군에 비하여 각 실험군에

서 모두 유의하게 증가하였다(p < 0.05). 즉 관찰기간 3주째 각 실험군의 hydroxyproline량을 대조군에 비하여 큰 차이를 보이지 않았으나 20주째는 모든 실험군에서 유의하게(p < 0.05) 증가하였고 유리규산분진 30mg과 50mg 투여군의 20주째 hydroxyproline량은 자연산석탄분진 투여군에 비하여 유의하게(p < 0.05) 증가하였다. 한편 동일한 분진의 동일량을 투여한 군에서 관찰기간에 따른 hydroxyproline량은 자연산석탄분진 50mg 투여군과 유리규산분진을 투여한 각군에서 3주째에 비하여 2주째에 유의하게 증가하였다(p < 0.05)

Table 4. Histopathologic Finding of the Lung

Group			Interstitium			Alveolar space			Nodule
			PMN	Fibroblast	Macro.	Exudate	PMN	Macro.	
3 weeks									
Control			-	-	-	-	-	-	-
	natural coal dust	10	+	±	+	+	+	+	-
		30	+	±	+	++	+	+	-
	50	+	-	+	++	+	+	-	
Experimental	free silica dust	10	+	+	+	+	+	+	-
		30	++	++	++	++	++	++	+
		50	++	++	++	++	++	++	++
20 weeks									
Control			-	-	-	-	-	-	-
	natural coal dust	10	+	+	+	-	+	+	+
		30	+	+	+	-	+	+	+
	50	+	+	+	-	+	+	+	
Experimental	free silica dust	10	+	++	+	-	+	+	+
		30	++	++	+	-	+	+	++
		50	++	++	+	-	++	+	+++

PMN : polymorphonuclear leukocyte.

macro. : macrophage.

Grade : + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe

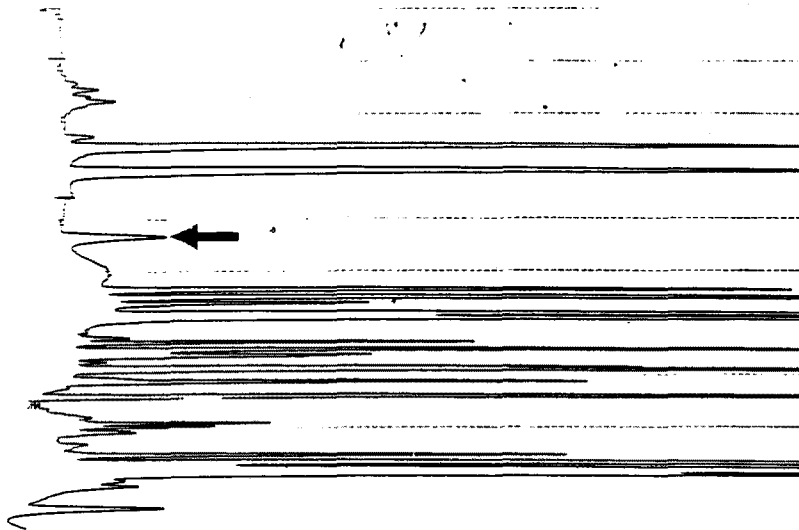


Fig. 1. Chromatogram derivatized hydrolysate lung. (Arrow indicate hydroxyproline peak)

4. 조직학적 소견

투여분진의 종류, 용량 그리고 관찰기간에 따른 폐조

직의 변화는 Table 4에서 보는 바와 같다.

즉 대조군에서는 관찰기간 3주와 20주째에 폐간질과 폐포벽에서 다형핵 백혈구, 또는 진폐성 결절등이 관찰

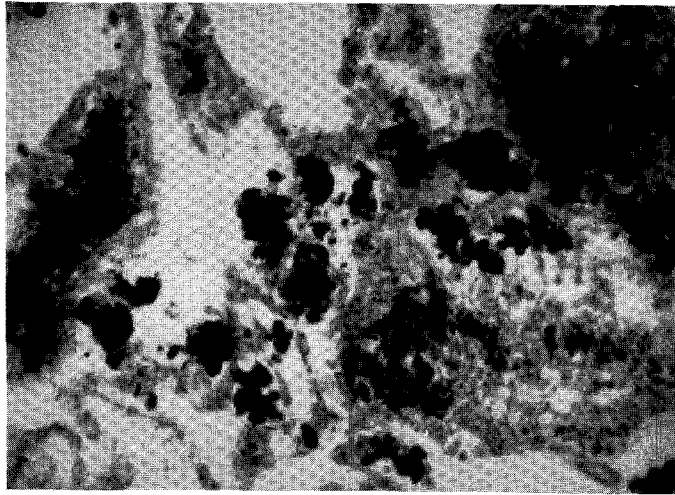


Fig. 2. Rat lung at 20 weeks the intratracheal instillation of natural coal dust, showing aggregates of free particles and carbon-laden macrophage with reactive fibrosis without central sclerotic core (H & E, $\times 200$)

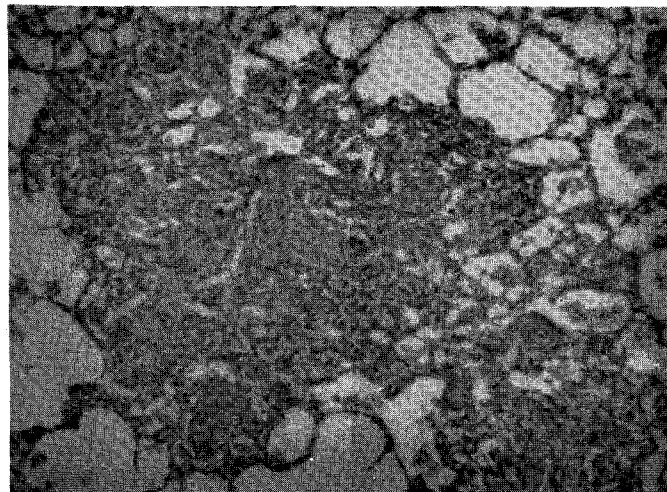


Fig. 3. Rat lung at 3 weeks after free silica administration, showing peripheral aggregates of inflammatory cell with central patchy area of fibrosis.

되지 않았으나 자연산 석탄분진과 유리규산분진을 투여한 실험군에서는 다형핵 백혈구, 섬유아세포와 대식세포들이 관찰되었고 폐포벽은 경도 또는 중증도의 부종을 보였으며 3주째에는 폐포강내의 삼출액이 관찰되었으나 20주째에는 소실되었다. 그리고 이와 같은 폐조직의 변화 정도는 자연산 석탄분진 투여군에 비하여 유리규산분진 투여군에서 전반적으로 심한 경향이었고 특히 30 mg

과 50 mg 유리규산분진 투여군에는 3주째에 이미 규폐성결절이 형성되었다. 20주째에는 모든 실험군에서 진폐성결절이 관찰되었는 바 자연산석탄분진보다도 유리규산분진 투여군에서 현저하였다.

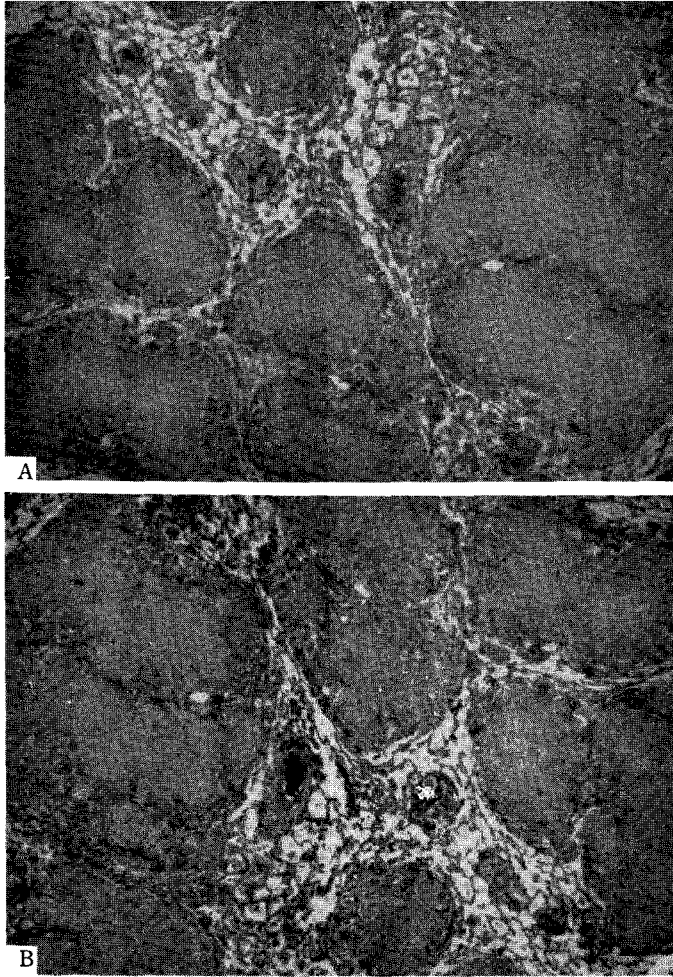


Fig. 4. Rat lung at 20 weeks after free silica administration, showing the nodule tend to fuse into conglomerations with central a cellular hyalinic substance (A: H & E, $\times 100$, B: M-T, $\times 100$)

고 안

폐의 간질은 폐포상피세포와 모세혈관 내피세포 사이의 결체조직이며 이는 전자 현미경상 교원질, 레티쿨린, 탄력소, 기저막과 기저물질(ground substance)로 구성되어 있고 세포로는 섬유아세포, 섬유세포, 비만세포(mast cell), 조직구, 호중구, 호산구, 임파구, 형질세포(plasma cell) 및 원시적 간엽 세포(mesenchymal cell)들이 있다. 엄밀하게 조직학적으로는 세포사이에 있는 물질을 간질이라고 하나 통상적으로는 결체조직과 주위의 세포를 합하여 간질이라고도 한다¹²⁾. 진폐증은

간질성 폐질환의 하나로서 병리학적으로 초기에는 폐포 벽에 폐포염으로 시작하여 점차 주변의 간질과 혈관조직을 침습하고 말기에는 간질성 섬유화를 일으킴으로써 정상 회복을 불가능하게 하는 비가역성 변화이다^{13,14)}. 진폐증의 경우 폐포대식세포는 흡입분진에 의하여 자극되어 유인물질중의 하나인 호중구 주유물질(chemotatic factor of neutrophile)를 분비하고¹⁵⁾ 이에 의한 염증세포들이 폐내로 유입되어 대부분의 경우 초기에는 급성 폐포염을 유발시키나 시간의 경과에 따라 염증이 점차 소실되면서 섬유소가 침착되어 진폐증으로 발전한다^{13,14,16)}. 한편 폐포대식세포에서는 호중구 주유물질 뿐만 아니라 fibronectin 이나 폐포대식세포 기인성 성장물

질등을 분비하여 섬유 아세포 증식을 초래하고 섬유소 생성을 촉진시킴으로써 폐의 섬유화를 유발시킨다고 알려져 있다^{17,18)}.

실험 진폐증에서 폐의 무게가 증가하는 것은 폐조직의 섬유화가 중요한 원인으로 지적되고 있는데 진폐증의 발생에는 분진의 크기, 농도, 종류, 폭로기간, 작업강도, 환경관리상태 또는 개인차등 여러가지 요인이 관여되나 그중에서도 분진의 농도와 분진폭로기간은 매우 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서도 자연산 석탄분진 10 mg과 30 mg을 투여한 군의 3주째를 제외한 모든군에서 대조군에 비하여 폐의 무게가 증가한 것은 분진의 투여량과 분진폭로후에 섬유화가 발생하는데 필요한 기간 그리고 분진의 종류에 따른 생체반응의 차이 등이 큰 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 그러나 본 실험에서는 젖은폐의 무게만을 측정하여 폐 부종과 염증으로 인한 수분의 영향을 배제하지 못하였으므로 향후 가열 건조시킨 폐중량 측정을 통한 무게변화관찰이 필요할 것으로 사료된다.

지금까지 보고된 바에 의하면 폐조직내의 hydroxyproline은 섬유화 정도와 매우 밀접한 관계를 갖고 있으나 이는 분진흡입에 의한 폐의 조기반응 보다는 폐조직의 변화가 어느정도 이상 진행된 후 예를들면 규폐성 결절이 형성된 후에 보다 현저히 증가한다고 알려져 있다^{19,20,21)}. 본 실험에서도 3주째 폐조직내 hydroxyproline은 대조군과 차이가 없었으나 20주째에는 모든 실험군에서 유의하게 증가하였는바 이는 동일한 종류의 분진을 동일양 투여하였을지라도 관찰기간이 경과 한 뒤 폐의 조직반응 즉, 섬유화가 점차 진행되기 때문이라고 생각된다. Halme(1970)등²²⁾도 유리규산 50 mg을 단일 투여후 규폐성 결절이 충분히 형성된 뒤인 16~24주째에 hydroxyproline 량의 증가를 보고하여 본 실험결과와 일치되었다. 한편 30 mg과 50 mg 유리규산 투여군은 20주째에 같은량의 자연산 석탄분진투여군에 비하여, 그리고 모든 실험군에서는 3주째에 비하여 20주째에 hydroxyproline이 유의하게 증가하였는데 이는 관찰기간이 길수록 폐조직의 섬유화가 점차 진행되는 것이 큰 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

실험규폐증에서 보이는 특징적인 소견은 규폐성 결절이고 특히 금속규폐증에서는 규폐성결절의 형성과 함께 폐포의 지질단백증(lipoproteinosis)도 동반하는 것으로 알려져 있는데²³⁾ 본 실험의 유리규산분진 투여군에서

도 3주째에 폐포와 간질의 삼출성 부종, 염증성 반응과 더불어 규폐성 결절이 관찰되었으나 기관지 폐포세척액 관찰상 뚜렷한 지질단백증 소견은 얻지 못하였다.

20주째에도 유리규산투여군에서는 중앙부에 세포가 거의 없이 섬유화된 규폐성결절이 전폐야에 관찰되었으나 자연산 석탄분진 투여군에서의 진폐성 결절은 섬유화가 심하지 않고 주로 세포로 이루어져 hydroxyproline 측정결과 일치하는 소견을 보였다. 순수한 탄분을 투여할 경우 삼출성염증변화에 국한되는 조직변화를 보이지만 유리규산분진 투여시에는 특징적인 규폐성 결절이 관찰되는 바 이는 분진이 갖고있는 독성 때문으로 알려져 있다²³⁾. 그러나 본 실험의 자연산석탄분진에서 결절이 관찰되는 것은 석탄분진 속에 포함된 7.41%의 유리규산과 그의 금속분진들의 영향으로 생각된다. Bowden과 Adamson²⁴⁾에 의하면 생쥐의 기도에 탄소분진을 투여하였을때 대식세포가 약 10배까지 증가하였고 이 증가는 2주 정도 계속되나 순수한 탄소분진을 동물에게 투여하면 호중구가 비교적 단시일내에 그리고 적은폭으로 증가하고 유리규산을 투여하면 3개월이상 호중구의 반응이 지속된다고 했으며²⁵⁾ 임영과 윤임중⁶⁾도 유리규산분진을 기관지내에 투여후 20주째에도 기관지폐포세척액내에 호중구가 증가함을 보고 하였다. 이 증가된 호중구에서는 단백분해효소(protease)와 교원질분해효소(collagenase)가 유리되어 섬유화 반응을 촉진시키는 것으로 알려져 있다^{26,27)}.

그리고 순수탄소분진을 투여할 경우 대식세포가 증가하여 탐식작용을 활성화 시키며 이는 다형핵백혈구의 침윤과 함께 금속세포염, 염증성부종을 수반하고 약 5일후에는 이러한 소견이 점차 소실됨이 보고된 바 있다²³⁾. 본실험에서는 자연산 석탄분진 투여시 2주째는 물론 20주째도 적지 않은 수의 다형핵백혈구가 관찰되어 순수탄분진을 사용한 실험진폐증과 상이한 결과를 보였는데 이는 자연산석탄분진이 탄소분진이의 유리규산및 금속분진으로 구성되어있기 때문으로 생각되며 실험동물이나 분진 투여량등 실험방법의 차이도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

탄광부진폐증의 폐생검조직을 관찰한 보고에 따르면 분진을 탐식한 대식세포는 주로 폐포벽에 증식되어 상피하 착색결절(subepithelial pigmented nodule)을 형성한다고 알려졌는데²⁸⁾ 본실험에서도 자연산석탄분진 투여군에서 혈관이나 기관지 주위 보다 폐포벽에 형성된

결절이 쉽게 관찰되었다.

요 약

유리규산과 자연산 석탄분진의 투여량과 관찰기간에 따른 폐조직과 hydroxyproline 량의 변화를 알아보기 위하여 대조군의 흰쥐에는 생리식염수 0.5 ml를 기관지 내에 주입하였고 실험군에는 생리식염수 0.5 ml에 자연산석탄분진과 유리규산분진이 각각 10 mg, 30 mg, 50 mg씩 함유되도록 혼탁액을 만들어 이를 대조군과 같은 방법으로 주입한후 3주째와 20주째에 실험동물을 도살하여 젖은폐의 무게, 폐조직의 hydroxyproline 량 그리고 폐의 조직학적 변화를 관찰한 바 아래와 같은 결과를 얻었다.

1) 자연산석탄분진 10 mg과 30 mg 투여군의 3주째를 제외한 모든 실험군의 젖은폐의 무게는 대조군에 비하여 유의하게 증가하였고 ($p < 0.05$), 유리규산 분진투여군에서는 20주째에 같은량의 자연산석탄분진을 투여한 군에 비하여 그리고 같은량의 유리규산분진을 투여한 군에서는 3주째에 비하여 20주째 젖은폐의 무게가 현저히 증가하였다 ($p < 0.05$).

2) 자연산석탄분진과 유리규산분진을 투여한 실험각군의 hydroxyproline 량은 20주째에 대조군에 비하여, 그리고 동일한 분진의 같은량을 투여한 군에서는 3주째에 비하여 20주째 유의하게 증가하였으며 ($p < 0.05$), 유리규산분진 30 mg과 50 mg 투여군은 20주째에 같은량의 자연산석탄분진 투여한 군에 비하여 현저하게 증가하였다 ($p < 0.05$).

3) 분진의 투여량과 관찰기간이 같을 때는 자연산석탄분진 투여군에 비하여 유리규산분진투여군에서 폐포간질과 폐포강내에 다형핵 백혈구, 섬유아세포, 대식세포가 증가하였고 폐포강내 삼출액이 관찰되었다. 진폐성 결절은 3주째에 유리규산분진 30 mg과 50 mg 투여군에서만 관찰된 반면 20주째에는 모든 실험군에서 관찰되었다.

이상의 결과로 폐조직내 hydroxyproline 량의 증가와 진폐성 결절의 형성은 분진을 투여한 초기보다 후기에 현저하였고 자연산석탄분진보다 유리규산분진투여시 초기에 진폐증이 발생됨을 경험하였다.

REFERENCES

- 1) Walton WH, Dodgon J, Hadden GG, Jacobson M: Effect of Quartz and other Non-coal Dusts in Coal-workers' Pneumoconiosis. Part I. Epidemiological studies. In "Inhaled Particles IV" (WH Walton, Ed), Part 2, p 669 Pergamon, Oxford 1977
- 2) 윤임중, 임영, 김영준: 탄광의 분진 상태와 진폐증의 유병율에 대한 역학적 조사, 84. 韓國의 産業醫學 27(1):27, 1988
- 3) Karen MR, Thomas WH, Wanda MHO, Jerold AL: Experimental silicosis; I. Acute effects of intracheally instilled quartz on collagen metabolism and morphologic characteristics of rat lungs. Am J Pathol 107:176, 1982
- 4) Bowden DH, Adamson IYR: Pathways of cellular efflux and particulate clearance after carbon instillation to the lung. J Path 143:117, 1984b
- 5) 임 영, 윤임중: 실험규폐증에서 기관지 폐포 세척액 내의 세포변화. 가톨릭 대학 의학부 논문집 43(2):437, 1990
- 6) 임 영, 윤임중: 대음영 진폐증에 있어 closing volume의 변화. 가톨릭 대학 의학부 논문집 40(1):69, 1987
- 7) 김영준, 김경아, 임현우, 임 영, 윤임중: 복잡진폐증에서 CO 확산능의 변화, 결핵 및 호흡기 질환. 37(1): 25, 1990
- 8) 윤임중: Cyclophosphomide가 실험규폐증의 치료에 미치는 영향. 韓國의 産業醫學 19:43, 1980
- 9) Haas P, Huber W: Das Verhalten der menschlichen Leber bei Silikose Behandlung mit Polyvinylpyridin-N-Oxid (PVNO). Silikose-Forschung 3: 93, 1971
- 10) Woezner JF: The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. Arch Bioch Bioph 93: 440, 1961
- 11) Dunphy MJ, Bhide MV, Smith DJ: Determination of hydroxyproline in tissue collagen hydrolysate by derivatization and isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatography 420:394, 1987
- 12) Heard BE: Pathology of interstitial disease. Chest 69:2525, 1987
- 13) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung disease; Current

- concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* **70**:542, 1981
- 14) Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung disease of unknown cause. *N Engl J Med* **310**:154, 1984
 - 15) Hunninghake GW, Gadek JE, Fales HM, Crystal RG: Human alveolar macrophage-derived chemotactic factor for neutrophils: Stimuli and partial characterization. *J Clin Invest* **66**:473, 1980
 - 16) Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanaam O, Ferrans VJ, Crystal RG: Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease; Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* **97**:149, 1979
 - 17) Rennard SI, Hunninghake GW, Bitterman PB, Crystal RG: Production of fibronectin by the human alveolar macrophage; Mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of interstitial injury in interstitial lung disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **78**:7147, 1981
 - 18) Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG: Mechanisms of pulmonary fibrosis spontaneous release of the alveolar macrophage derived-growth factor in the interstitial lung disorders. *J Clin Invest* **72**:806, 1983
 - 19) Kaw J, Zaidi SH: Pathogenesis of pulmonary silicosis in rats fed stock and multideficient diet since weaning. *Environ Res* **3**:199, 1970
 - 20) Kuncova M, Havrankova J, Kunc L, Holusa R, Palecek F: Evolution of functional, biochemical and morphological changes in the rat. *Arch Environ Health* **24**:281, 1972
 - 21) Chvapil M, Eskelson CD, Stiffel V, Owen JA: Early changes in the chemical composition of the rat lung after silica administration. *Arch Environ Health* **34**:402, 1979
 - 22) Halme J, Uitto J, Kahanpaa K, Karhunen P, Lindy S: Protocollagen proline hydroxylase activity in experimental pulmonary fibrosis of rats. *J Lab Clin Med* **75**:535, 1970
 - 23) Adamson IYR, Bowden DH: Adaptive response of the pulmonary macrophagic system to carbon; morphologic studies. *Lab Invest* **38**:430, 1978
 - 24) Bowden DH, Adamson IYR: The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. *J Pathol* **144**:149, 1984b
 - 25) Sykes SW, Morgan A, Evans JC, Evans N, Holmes A, Moores SR: Use of an in vivo test system to investigate the acute and sub-acute responses of the rat lung to mineral dusts. *Ann Occup Hyg* **26**:593, 1982
 - 26) Skyes SE, Morgan A, Moores SR, Jones ST, Holmes A, Davison W: Evidence for a dose-dependent inflammatory response to quartz in the rat lung and its significance in early changes in collagen metabolism. *Environ Health Perspec* **51**:141, 1983
 - 27) Karen MR, Thomas WH, Wanda MHO, Jerold AL: Experimental silicosis; II. Long-term effects of intratracheally instilled quartz on collagen metabolism and morphologic characteristics of rat lung. *Am J Pathol* **110**:30, 1983
 - 28) Duguid JB, Lambert MW: The pathogenesis of coal miners pneumoconiosis. *J Pathol Bacteriol* **88**:389, 1964