

토끼에서 Squalene[®] 흡인에 의한 지방성 폐렴

국립의료원 일반내과, 해부병리과*

이성은, 백재중, 정연태, 장희진*

= Abstract =

Lipoid Pneumonia After Aspiration of Squalene[®] in Rabbit

Seong Eun Lee, M.D., Jae-Joong Baik, M.D., Yeontae Chung, M.D.,
Hee Jin Chang, M.D.*

Department of Medicine and Pathology, National Medical Center, Seoul, Korea*

Background : Recently, there are many patients with lipid pneumonia by ingestion of shark liver oil in Korea, but only a few animal experimentations have been carried out. The purpose of this study is to evaluate sequential change of the lung after aspiration of shark liver oil and to provide the radiologic-pathologic correlation.

Methods : A single intratracheal administration of shark liver oil was given to 14 white rabbits. They were then sacrificed sequentially from 1 week to 6 weeks after injection. We investigated the HRCT and pathologic findings

Results : One was sudden death immediately after injection. Six of the 13 rabbits showed pneumonic infiltrations on the HRCT. There were air space consolidation with air-bronchogram on the HRCT of the first week. They were associated with the volume loss in the 4th week, and the traction bronchiectasis in the 6th week. The important pathologic findings were peribronchial alveolar inflammation with septal widening and cuboidal metaplasia of the alveolar wall. The number of macrophages in an alveoli was peaked in the second week and then gradually decreased. On the 6th week, we could find the proliferation of fibroblasts.

Conclusion : We can prove the development of lipid pneumonia after aspiration of squalene by animal experimentation, and the understanding of HRCT and pathologic findings may be helpful in proper evaluation of pneumonia due to aspiration of fish-extracted lipid. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 75-81)

Key words : Squalene, Lipoid pneumonia, Aspiration, Rabbit.

서 론

지방성 폐렴은 식물성, 동물성, 광물성 지방의 흡인에

의하여 발생하는 폐의 만성 염증성 질환이다. 1925년에 Laughlen¹⁾에 의해 광물성 지방물질(petrolatum)로 된 비강점액제나 경구 하제를 사용한 환자에

서 발생한 지방성 폐렴이 처음 보고된 이후로 전세계적으로 몇몇 보고가 있었으나 1942년 이후 비강점액계의 매개체로 광물성 지방물질대신 식염수를 사용함으로써 감소하는 추세이다²⁾.

식물성이나 광물성 지방과 달리 동물성 지방은 폐세포의 지방 분해 효소 작용에 의해 유리 지방산으로 되어 현저한 염증 반응을 일으켜 출혈성 병변과 대식세포의 증식 및 폐섬유화를 일으키며³⁾ 지방은 더 큰 공포를 형성하여 지방이 포함된 종양모양의 덩어리 즉 지방종(paraffinoma)을 형성하며 드물게 악성종양이 합병된 예⁴⁾도 보고되어지고 있다.

최근 국내에서는 건강식품의 일종인 상어 간유(squalene)의 복용이 증가하면서 이에 의해 발생된 지방성 폐렴이 소아뿐만 아니라⁵⁻⁶⁾ 성인에서도 다수 보고되고 있으나^{3,7)} 임상소견 및 방사선학적 조직학적 소견에 관해 단편적인 기술만 되어 있을 뿐이며 최근 예야 몇몇 동물실험 결과⁸⁻⁹⁾가 보고되고 있다. 저자들은 토끼에게 동물성 지방인 스쿠알렌을 흡인시킨 후 일어나는 폐의 반응을 HRCT와 병리 소견을 얻어 방사선학적, 조직학적 특징과 시간적인 변화양상을 관찰하고 HRCT와 병리소견의 대응비교를 시도하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

몸무게가 2.4-3.0Kg 정도 되는 뉴질랜드산 백색 토끼 14마리를 대상으로 하였다. 이중 12마리의 토끼는 스쿠알렌을 주입 후 1주, 2주, 4주에 각각 4마리씩 무작위로 추출하여 HRCT와 병리 조직학적 검사를 시행하였다. 나머지 2마리 토끼는 S군으로 하고 스쿠알렌 투여 용량을 달리하여 각각 S1, S2로 표시하였다.

2. 방 법

모든 토끼는 Ketamine 50mg/Kg으로 근육주사하여 마취시킨 후 HRCT를 찍어 스쿠알렌 주입전 폐의 병변이 없음을 확인하였다. 토끼의 폐 HRCT를 찍는데 일시적인 호흡정지(breath hold)를 얻기 위하여 마취

의 방법을 여러 가지로 시도해 보았으나 호흡운동을 최소한 줄이고 안전한 마취는 Ketamine을 이용하는 것이 제일 유리하였다.

12마리의 토끼는 스쿠알렌 300mg을 21G주사침을 이용해 각 토끼의 기관 2-3번째를 통하여 주입하였고 스쿠알렌 주입 후 4마리씩 무작위로 추출하여 1주, 2주, 4주에 각각 HRCT를 검사하여 폐렴의 발생 유무와 발생장소, 방사선학적 특징을 살펴 보았으며, 시간에 따른 변화를 관찰하였다. S군은 각각 스쿠알렌 200mg (S1) 과 400mg (S2) 을 21G주사침을 이용해 각 토끼의 기관 2-3번째를 통하여 주입하여 4일째와 1주, 6주째에 HRCT를 추적검사하고, 6주째에 폐를 적출하여 조직소견을 얻었다.

S군을 제외한 모든 토끼는 HRCT 시행 직후에, 그리고 S군은 6주에 각각 폐를 적출하여 바로 기관을 분리하여 여기에 IV선을 연결하고 10% Formaldehyde를 약 50cm 높이 차이를 두고 80ml를 주입하고 폐 전체를 10% Formaldehyde용액에 24시간동안 담가서 폐포를 고정하였다(Fig. 1). 병변부위의 조직 절편을 얻어 파라핀에 포매한 후 조직표본을 만들어 Hematoxyline-Eosin염색과 Masson's trichrome염색을 시행하여 병리소견을 관찰하였다. 이중 비교적 폐포구조가 유지되면서 대식세포의 침착이 많은 부위를 선택하여 400배 고배율 한 시야에서 관찰되어지는 폐포수와 폐포내에서 관찰되는 대식세포수를 10개 영역에서 세어 그 평균치를 계산하였다.

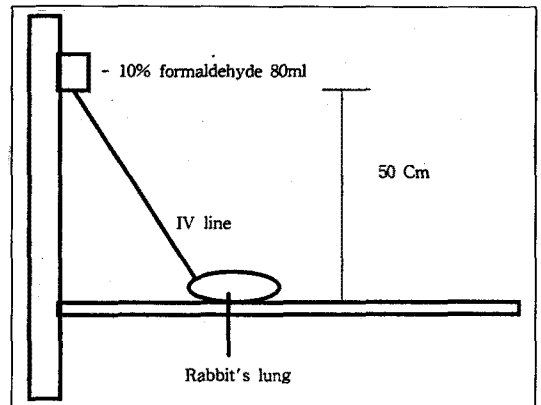


Fig. 1. Experimental method for fixation of the lung.

Table 1. HRCT and pathologic findings

Time (week)	HRCT findings		Pathologic findings		
	No of subject*	Finding	Alveolar inflammation#	Cubiodal metaplasia	Septal widening
1	2/3	Airspace consolidation with air bronchogram	mild acute	(-)	(-)
			mild acute	(±)	(±)
2	1/4	Linear opacities in the lesion	moderate subacute	(+)	(+)
4	1/4	Mass like infiltration	severe subacute giant cell (+)	(+)	(+)
6(S1)	1/1	Focal infiltration	severe chronic coalescent	(+)	(+)
6(S2)	1/1	Mass like infiltration with volume loss and tractin bronchiectasis	severe chronic diffuse proliferation of fibroblasts	(++)	(++)

* Number of subject with pneumonic infiltration on HRCT/total subject

Acute : infiltration of macrophages and neutrophils, Subacute : between acute and chronic, Chronic : infiltration of histiocyte, lymphocyte and plasma cell.

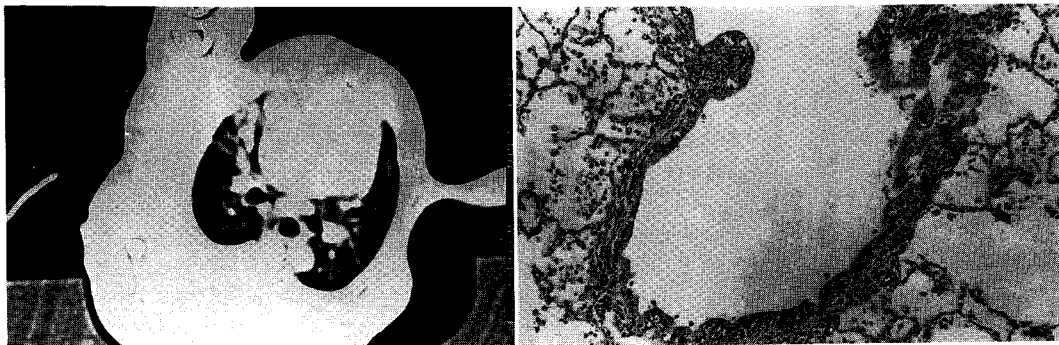


Fig. 2. HRCT and pathologic finding obtained 1week after injection.

- A : HRCT shows air space consolidation with air bronchogram sign in right upper lung field.
 B : There is mild peribronchial inflammation. Some lipid laden macrophages are present within the alveolar space.

결 과

총 14마리의 토끼중 1마리는 주입즉시 죽사하였으며

나머지 13마리중 HRCT상 6마리에서 폐렴이 발생하였고 7마리는 병변이 관찰되지 않았다.

HRCT와 병리 조직학적 소견은 Table 1에 정리

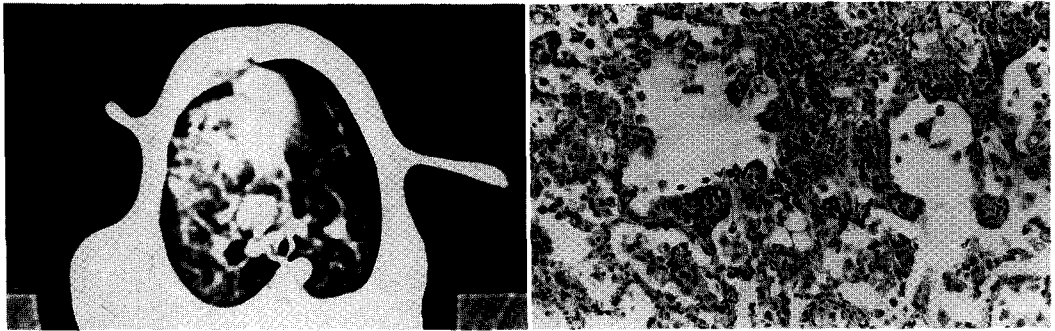


Fig. 3. HRCT and pathologic finding obtained 2week after injection.

- A : HRCT shows air space consolidation with network of linear increased opacities in right middle lung field.
- B : Septal infiltration of inflammatory cells and cuboidal metaplasia of alveolar wall cells (arrow).

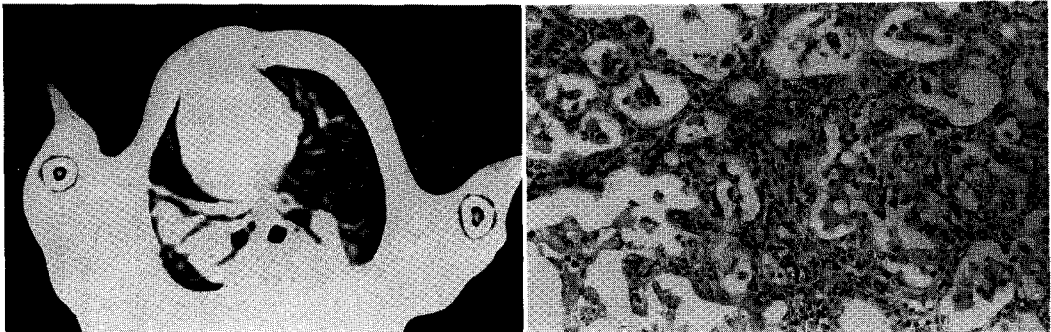


Fig. 4. HRCT and pathologic finding obtained 6week after injection.

- A : HRCT shows well marginated mass like lesion with traction bronchiectasis.
- B : Diffuse chronic inflammation with fibroblastic proliferation in the intersitium.

였다. HRCT상 1주(Fig. 2)에는 기관지 공기 조영상(air-bronchogram sign)을 동반한 기강경결(air space consolidation)로 나타나다가, 2주(Fig. 3)째에는 병변부위의 중간 음영내에 주위보다 높은 음영을 보이는 다수의 선상구조가 동반되었고, 이후 점차 덩어리 모양으로 변화 하면서 기관지 확장이 관찰되었다. 스퀴알렌 투여량을 달리하여 HRCT로 추적관찰했던 S군 토끼중 S1은 4일째 검사한 HRCT상 왼쪽 후방부위에 국소적인 폐렴소견과 기관지 주위의 젓빛 유리음영(ground glass appearance)이 관찰되었다.

이 병변들은 1주째 추적관찰한 HRCT상 호전소견을 보여 6주째에는 왼쪽 중엽의 후방부위에 국소적인 침착(focal infiltration)만 보였다. S2는 4일째 검사한 HRCT상 오른쪽 전체 폐야에 광범위한 기강경결(air space consolidation)과 왼쪽 중엽과 하엽의 후방부위에 국소적인 기강경결이 관찰되었으며 1주째 추적검사한 HRCT상 왼쪽 하엽의 병변이 호전됨을 관찰할 수 있었으며 6주(Fig. 4)째에는 오른쪽 폐의 폐용적 감소와 경계가 뚜렷한 중앙모양의 병변, 기관지 확장을 관찰할 수 있었다.

Table 2. Sequential change of number of alveole and number of macrophage

	Number of alveoli	Number of macrophage
	HPF(X400)	alveolus
1주	22.6 ± 6.7	4.4 ± 4.1
2주	20.0 ± 4.5	12.7 ± 2.3
4주	17.3 ± 4.9	6.9 ± 1.7
6주(S1)	26.3 ± 3.5	8.0 ± 1.5
6주(S2)	22.0 ± 5.2	6.1 ± 1.2

병리학적으로는 주로 기관지 주위에 지방 함유 대식세포를 포함한 염증세포의 침착을 보였다. 폐포 상피의 입방화와 격막의 비후소견은 1주째부터 시작되어 2주부터는 더욱 명확해 졌고, 6주째에는 섬유모세포의 증식이 관찰되었다. 400배 고배율 한 시야에서 관찰되어지는 평균 폐포수와 한 폐포내에서 관찰되어지는 평균 대식세포수를 시간대별로 비교해 보았을 때 폐포수는 거의 변화가 없었으며 대식세포수는 점점 증가하다가 2주째에 최고치에 이르며 이후 감소하는 양상을 나타내었다(Table 2.). HRCT상 정상 소견을 보였던 7마리 토끼중 5마리에서 병리 조직학적 변화를 관찰하였는데 이중 3마리는 정상이었고 2마리에서는 소수의 지방 함유 대식세포와 함께 심한 폐기종성 변화를 보였으며, 현미경 한시야상 관찰되어지는 평균 폐포수가 6.8개와 5.2개로 매우 감소되어 있었다.

고 찰

스쿠알렌 흡인시 어느정도 비율로 폐렴이 발생하는지는 발표된 바 없다. 본 연구에서는 13마리중 6마리에서 HRCT상 병변이 관찰되었으며, 7마리에서는 병변을 찾을 수 없었다. 장 등⁸⁾은 상어 간유를 흡인시킨 쥐실험에서 36%에서 방사선학적으로 이상소견을 찾을 수 없었다고 보고하였다. HRCT상 정상소견을 보인 경우는 주입과정에 문제가 있었을 수 있고 주입은 잘되었으나 폐렴이 발생하지 않았거나, 주입에서 HRCT검사까지의 기간이 긴 점으로 보아 병변이 발생한 후 호전되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한

조직병리학적으로 폐질환이 있으나 방사선학적으로 발견되지 않은 경우도 포함되어 있으며, 실제로 임상적으로도 매우 심한 간질성 폐질환 환자의 약 7.7%에서 방사선학적으로 정상으로 나타났다⁹⁾고 한다. HRCT상 1주째에는 기관지 공기 조영상을 동반한 광범위하고 균일한 침착이 관찰되었으며, 시간이 지나면서 보다 경계가 분명해지고 범위가 좁아지면서, 4주째에는 폐용적감소가 동반되었고, 6주째에는 기관지 확장소견도 보였다. 또한 스쿠알렌 200mg흡인시보다 400mg흡인시 더 광범위한 폐 병변을 관찰할 수 있었으며, 이는 다른 저자들이 반복적으로 다량의 지방 성분이 흡인되면 대엽성 폐렴과 같은 미만성 폐경변을 이룬다¹⁰⁾고 했던 바와 일치한다. 또한 1주와 6주에 추적관찰한 HRCT상 병변이 호전되어가는 양상을 관찰할 수 있어, 지방성 폐렴이 발생한 경우 스쿠알렌 복용의 중단만으로도 폐렴이 호전됨을 확인할 수 있었다.

HRCT상 기관지 공기 조영상은 기관지 주위 폐포내 심한 염증소견에 의한 것으로 생각되어지며 병변들이 만성화되어 폐포구조가 소실되고 섬유화가 시작되면서 반흔에 의한 기관지 확장이 나타난 것으로 생각되어진다. 또한 HRCT상 2주째부터 나타난 선상음영은 병리조직학상 1주째부터 나타나 점차 심해지는 격막비후에 의한 소견으로 생각되어지며¹¹⁾, 서 등⁹⁾은 CT영상과 같은 평면으로 폐를 절단하여 병리조직표본을 얻어 1:1대응비교를 통해 같은 결과를 보인 바 있다.

대식세포의 수적 변화를 보면 2주째에 가장 많았으

며 4주째부터 감소하는 양상을 보였다. 이는 보통 대식세포의 수명이 약 9일인데 비해 지질을 탐식한 폐포 대식세포의 수명은 약 27일이라는¹²⁾ 사실을 뒷받침해주는 소견으로 볼 수 있다. 또한 대식세포의 수는 염증의 정도를 대변하므로, 지질성 폐렴 발생시 지방성 물질의 사용을 중단하면, 2-3주 후에 염증이 호전되어감을 유추할 수 있다.

HRCT상 정상 소견을 보인 토끼중 병리조직학상 2마리에서는 심한 폐기종성 변화를 보였으며 이는 원래 가지고 있었던 질환인지 상어 간유 흡인에 의한 변화인지 구분할 수 없다. 아직까지 문헌상으로는 지질성 폐렴 후 폐기종성 변화가 온 예는 보고된 바 없으나, 지질성 폐렴 후 폐용적 감소로 인해 주위에 대상성 폐기종이 발생할 수 있을 것이다. 그러나 본 실험토끼에서는 폐용적 감소는 보이지 않으면서, 소수의 지방 함유 대식세포와 함께 광범위하게 폐기종성 변화가 나타난 점으로 보아 원래 가지고 있던 질환이지만 HRCT상 발견되지 않았을 가능성이 많다.

본 연구에서 아쉬운 점은 대상의 수가 적었고, 즉시 하거나 HRCT상 정상 병변을 보인 토끼에 대한 충분한 조사가 이루어지지 않았다는 것이다. 또한 6주 이후에도 만성적인 변화는 계속될 것으로 보여지므로 향후 더 많은 수의 동물을 대상으로 긴 기간동안 관찰하는 실험이 필요할 것이다.

결론적으로 토끼에서 스쿠알렌을 흡인시켰을 때 폐렴이 발생하였으며 이는 주로 기관지 주위에서 더 심한 염증 소견을 보였으며, 2-3주 후부터 점차 호전되었다. 그러나, 기관지 확장증, 섬유화 등의 합병증이 발생하였고, 용량이 많았을 때 더 심한 폐렴이 초래되었다. 그러므로, 지질성 폐렴이 의심될 때에는 즉시 HRCT를 시행하면 폐렴병변의 범위와 중등도 판정에 도움이 될 것이다.

요 약

연구배경 :

최근 상어 간유(squalene)에 의한 지방성 폐렴이 다

수 보고되고 있으나 이에 대한 동물 실험이 미흡한 상태로 저자들은 토끼에서 상어 간유 흡인 후 나타나는 폐반응을 HRCT와 병리학적 검사를 통해 알아보았다.

방 법 :

14마리의 백색 토끼를 대상으로 스쿠알렌을 흡인시킨 후 12마리의 토끼를 4마리씩 각각 1주, 2주, 4주에 HRCT와 병리 소견을 관찰하였고, 나머지 2마리는 각각 흡인된 스쿠알렌 양을 달리하여 6주째에 관찰하였다.

결 과 :

총 14마리중 1마리는 주입 즉시 죽사 하였으며 나머지 13마리중 HRCT상 6마리에서 폐렴이 발생하였고, 1주째에 기관지 공기 조영상을 동반한 광범위한 폐렴이 발생하였다가 4주째에는 폐용적 감소, 6주째에는 기관지 확장소견이 동반되었다. 병리소견상 주로 기관지 주위에 심한 염증 소견을 보였고 1주째부터 격막비후 소견이 관찰되었고 2주째에 폐포내 대식세포수가 가장 많았으며 6주째에 섬유모세포의 증식이 관찰되었다.

결 론 :

스쿠알렌 흡인 후 폐렴이 발생하였으며, 이는 2-3주에 가장 심한 염증 소견을 보여, 이후 서서히 호전됨을 동물실험을 통해 증명하였으며, HRCT에서도 조직학적 소견과 유사한 소견을 관찰할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Laughlen GF : Studies on pneumonia following nasopharyngeal infection of oil. Am J Patho 1 : 407, 1925
2. Spickard A, Hirschmann JV : Exogenous lipid pneumonia. Arch Intern Med 154 : 686, 1994
3. 이진석, 주홍돈, 이귀래, 한창완, 조영삼, 박운식, 정동성, 한종학, 김재홍, 손영우, 노용호, 김정래 : 상어 간유 흡인에 의한 지방성 폐렴 1례. 결핵

- 및 호흡기질환 41 : 670, 1994
4. Felson B, Ralaisomay G : Carcinoma of the lung Complicating Lipoid Pneumonia. *AJR* 141 : 901, 1983
 5. 조명구, 최석민, 이동환, 이상주 : 지방성 폐렴의 임상적 고찰. *소아과* 33 : 1656, 1990
 6. 유정완, 박환규, 손영모, 이승규, 오기근, 장태정, 이기범 : 컴퓨터 단층촬영으로 진단된 지방성 폐렴 1예. *소아과* 33 : 921, 1990
 7. 현재근, 이종현 : 성인에서 발생한 지방성 폐렴의 임상적 고찰. *결핵 및 호흡기질환* 43 : 965, 1996
 8. 장미수, 함의근 : 흰쥐에서 상어 간유로 유발된 지질폐렴에 관한 연구. *대한병리학회지* 31 : 711, 1997
 9. 서준범 : 상어 간유를 이용한 돼지 지질성 폐렴의 고해상 CT 소견에 관한 실험적 연구 : 병리소견과의 비교. *의학석사 학위논문*, 서울대학교 출판부 1998
 10. Kennedy JD, Costello P, Balikian JP, Herman PG : Exogenous lipid pneumonia. *AJR* 136 : 1145, 198
 11. Genereux GP : Lipids in the lungs : Radiologic-pathologic correlation. *J Can Assoc Radiol* 21 : 2, 1970
 12. Bertalanffy FD : Respiratory tissue : Structure, histophysiology, cytodynamics. Part II. New approaches and interpretation. *Int Rev Cyt* 17 : 213, 1964