

오존노출 후 백서 기도점막의 형태학적 변화

충남대학교 의과대학 이비인후과학교실,
충북대학교 의과대학 이비인후과학교실

김병국 · 나기상 · 신시옥

=Abstract=

Morphologic Changes of Airway Mucosa after Ozone Exposure in Rats

Byung-Kook Kim, MD, Ki-Sang Rha, MD, See-Ok Shin, MD*

*Department of Otolaryngology, College of Medicine,
Chungnam National University, Chungbuk National University**

Objectives : This study was designed to compare the morphological changes in the nasal, tracheal and main bronchial mucosa in rats exposed to 0, 0.3 0.6, 0.9 and 1.2 ppm ozone for 7 days, 6 hours per day.

Materials and Methods : We observed the nasal, tracheal and main bronchial mucosa in rats exposed to 0, 0.3, 0.6, 0.9 and 1.2 ppm ozone for 7days, 6hours per day with LM, SEM and TEM.

Results : In light microscopy, influx of inflammatory cells, epithelial hyperplasia, loss of cilia and increased goblet cells were observed in all rats except those exposed to 0.3 ppm. These findings increased with the increase of ozone concentration, but there were no significant differences among the nasal, tracheal and main bronchial mucosa in rats exposed to the same ozone concentration. In scanning electron microscopy, a loss of cilia was observed in rats exposed to 0.3 ppm in some sections and 0.6 ppm and 1.2 ppm in all sections. In transmission

교신저자 : 김병국(Byung-Kook Kim MD)
301-721 대전광역시 중구 대사동 640 충남대학교병원 이비인후과
Tel : (042) 220-7404 Fax : (042) 253-4059 E-mail : entkim@cnu.ac.kr

electron microscopy, vacuolization of epithelial cells was observed in rats exposed to 0.3 ppm in some sections and 0.6 ppm in all sections. These results suggest that electron microscopic observation is necessary to study morphology of airway mucosa in rats exposed to ozone below 0.3 ppm. And also the morphological changes in nasal septal epithelium may reflect those of tracheal and bronchial epithelium after high concentration ozone-exposure.

Key words : ozone · morphologic changes

I. 서 론

오존은 광화학 스모그 중 주 공기오염물질로 강력한 산화작용을 가지고 있어 약취제거 및 공기청정의 목적으로 사용되고 있으나 대기오염 등의 환경적인 원인으로 특히 최근 도시지역에서 대기 중 오존의 농도가 높아지고 있다¹⁾. 환경보호에 따른 대기오존농도의 기준은 The National Ambient Air Quality Standard(NAAQS)에서 최대 시간당 농도가 0.12 ppm으로 1년에 2회 이상을 넘지 않도록 하고 있으나²⁾, 이 기준 농도 이하에도 장기간 노출시 사망률이 증가할 수 있다³⁾. 오존은 항박테리아, 저산소효과 및 면역조절효과 등으로 중이강내 염증치료를 도움을 주기도 하지만⁴⁾ 심혈관계에 이상이 있는 환자의 폐가소교환에 영향을 주어 심근부하를 증가시키기도 하며⁵⁾ 일반적으로 기도점막에 손상을 준다⁶⁾.

오존에 노출 후 기관자-폐포 세척을 통해 중성구, 호산구, 림프구 및 대식세포의 수가 증가함을 관찰하여, 염증세포의 폐내 침착을 특징으로 하는 폐의 염증성 변화로 염증세포의 여러 가지 중계물질에 의하여 기도과민성이 유발된다는 실험결과들이 있다^{7,8,9)}. 그러나 오존에 의해 유발된 기도과민성은 기도내의 염증세포의 침윤보다는 상피의 손상에 의해 이루어진다¹⁰⁾는 상반된 보고도 있다. 이렇듯 오

존노출 후 기도점막의 반응에 대한 실험적 연구는 주로 미세기관지나 폐포에 국한된 연구가 많고^{11,12)}, 기관이나 주기관지에 대한 연구는 극히 미진하며¹³⁾ 오존이 비점막에 미치는 영향에 관한 동물적 실험이 있었으나 최근, 한정된 교실에서의 연구결과들이다^{14,15)}. 또한 비점막의 경우 대부분의 연구결과는 하비갑개의 이행상피 변화에 국한된 연구이며, 또한 비점막의 변화는 오존의 노출농도에 의존하지 않는다는 주장과 그에 상반되는 결과도 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 백서를 오존의 독성실험에 이용할 수 있는지를 알아보고, 오존노출에 따른 기도점막의 형태학적 변화가 각각의 농도에 따라 다른지를 살펴보았다. 또한 흡입된 오존의 40-70%는 비점막에서 흡수되므로¹⁷⁾ 같은 농도의 오존에 노출시 해부학적 위치에 따른 기도점막의 변화에 차이가 있을 것이라는 가정 하에, 일정기간동안 각기 다른 농도의 오존을 노출시킨 후 비중격, 기관, 주기관지 점막의 형태학적 변화를 광학현미경과 전자현미경으로 관찰하였다.

II. 실험대상 및 방법

1. 실험대상

무균상태로 사육된 무게 180-210 g의 Sprague-Dawley 암컷 백서를 실험실 환경에

적용하기 위해 오존에 노출시키기 일주일전부터 습도 45-70%, 실온의 실험실에서 사육하였다. 이 기간 내에 상기도 감염의 증상이 없는 건강한 백서 25마리를 대상으로 대조군과 0.3 ppm, 0.6 ppm, 0.9 ppm, 1.2 ppm 폭로 군으로 각각 5마리씩 나누어 광학현미경 관찰용으로, 백서 12마리를 대조군, 0.3 ppm, 0.6 ppm, 1.2 ppm 폭로군 각각 3마리씩 나누어 전자현미경 관찰용으로, 오존에 노출하였다.

2. 오존폭로

오존 폭로 상자는 전신 흡입상자(whole-body inhalation chamber)의 형태로 재질은 아크릴이며 크기는 300x200x170mm로 제작하였다. 오존발생기는 Prince ozone generator (대창기계, Korea)를 사용하였다. 발생된 오존은 medical air와 섞여 상자 내로 유입하도록 하였으며 오존이 고른 농도가 되도록 상자 내에 소형 선풍기를 설치하여 상자 내의 오존을 순환하였다. 상자내 오존의 농도는 Porta-sens model B16-14(Analytical Technology, Oaks, PA)를 이용하여 측정하였고 오존의 유입량 및 흡입 공기의 양을 조절하여 상자 안을 원하는 농도로 맞춘 다음 폭로시간 동안 일정한 농도가 되도록 감시하였다. 배출구로 나오는 오존은 활성 탄을 통하여 정화시킨 다음 배출하였다. 하루 6시간씩 7일 동안 대조군은 공기만을, 실험군은 오존을 폭로하였다.

3. 광학현미경용 표본제작

마지막 폭로 후 18시간에 70 mg/kg의 ketamine hydrochloride를 복강내 주사하여 마취시킨 후 희생하였다. 백서의 머리를 몸통에서 절단한 후, 후두하방 약 1cm의 기관 그리고 비강을 둘러싸고 있는 골을 포함한 조직

을 절취하고 흉부절개를 통해 기관분기부에서 1mm 하방의 우측 주기관지를 절취하였다. 절취된 조직들은 10% 중성포르말린에 넣어 72시간 고정하였다. 비강조직은 13% formic acid 용액에서 4일 동안 탈회시키고 상절치 바로 뒤에서부터 경구개의 절치유두의 약 2mm 전방부위까지 절단하여 블록을 만들었다. micro-tome을 이용하여 3-4um 두께의 절편을 만든 다음 hematoxylin/eosin(H/E)염색 및 alcian blue(pH2.5)/periodic acid schiff(AB/PAS)염색을 실시하였다.

4. 투과전자현미경용 표본제작

마지막 폭로 후 18시간에 70 mg/kg의 ketamine hydrochloride를 복강내 주사하여 마취시킨 후, 조직을 절취하기 전까지의 조직 변성을 막기 위해 0.1M phosphate buffer solution(PBS, pH 7.4)에 2.5% glutaraldehyde를 녹인 전자현미경용 전고정액에 두부를 담구어 호흡이 정지한 것을 확인한 뒤 절두하였다.

후두 하방 약 1cm의 기관, 비중격 그리고 흉부절개를 통해 기관분기부에서 1mm 하방의 우측 주기관지를 절취한 다음 2x2mm 크기로 조직편을 만들었다. 조직절편은 새로운 2.5% glutaraldehyde-0.1M PBS 용액에 2시간 고정 후 1% O_3O_4 로 1시간 30분간 후 고정하였다. 후 고정된 검체는 phosphate buffer로 1시간 세척하고 저농도 알코올에서 무수알코올까지 탈수한 후 propylene oxide에 10분간 치환하였다. 이어서 epon mixture(epon 812, MNA, DDSA, DMP³⁰)와 propylene oxide의 혼합물로 포매하여 37°C에서 15시간, 45°C에서 15시간, 60°C에서 열중합시켰다. Ultra-microtome를 이용하여 조직을 60nm 두께로

thin section하여 uranyl acetate와 lead citrate 로 이중 염색한 다음 Hitachi-H-600 투과전자 현미경(Hitachi, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

5. 주사전자현미경용 표본제작

백서의 비중격, 기관, 주기관지의 조직 편을 투과전자현미경 표본과 같은 방법으로 절취하여 새로운 2.5% glutaraldehyde-0.1M PBS 용액에 2시간 고정후 1% O_3O_4 로 1시간 30분간 후 고정하였다. 후 고정된 검체는 phosphate buffer로 1시간 세척하고 저 농도 알코올에서 무수알코올까지 탈수한 후 isoamy acetate로 3회 치환시켰다. Critical point dryer로 건조시킨 후 시료를 제물대에 부착시켰다. 금속 증착은 ion coating(Eiko IB-3)을 사용하여 20 nm 두께의 gold coating(AU)을 시행한 후 Hitachi-S-2500(Hitachi, Tokyo, Japan) 주사전자현미경으로 가속전압 15kv에서 관찰하였다.

6. 결과판정

각 개체의 조직절편을 대조군과 비교하여 광학현미경하에서 염증세포의 침윤, 섬모의 소실, 상피의 비후 여부를 관찰하였다. 대조

군에 비해 점막의 극히 일부분에서만 변화가 관찰되는 경우를 경도변화로, 점막의 1/2 이상에서 변화가 관찰되면 고도 변화로, 경도와 고도사이를 중등도 변화로 나누어 평가하였으며 비중격 점막의 분비세포에 대한 평가는 AB/PAS 염색정도를 기준으로 평가하였다.

또한 주사전자현미경 및 투과전자현미경하에서 섬모의 소실, 배상세포의 증가, 배상세포 내 분비과립의 증가 및 세포내 공포화 등을 관찰하였다.

III. 결 과

1. 광학현미경 소견

1) 염증세포의 침윤

0.3 ppm의 오존에 노출된 군에서 기관점막에 중성구로 구성된 염증세포침윤이 관찰된 1마리를 제외하고는 비중격, 기관, 주기관지 점막 모두에서 대조군에 비해 의미 있는 염증세포의 침윤을 관찰할 수 없었다. 0.6 ppm에서는 거의 모든 개체의 비중격, 기관, 기관지점막에서 염증세포를 관찰할 수 있었고, 0.9 ppm, 1.2 ppm으로 농도가 증가시 염증세포 침윤이 증가하는 경향을 보였다. 비중

Table 1. Degree of inflammatory cells according to the concentration of ozone

No.	0.3			0.6			0.9			1.2 (ppm)		
	S	T	B	S	T	B	S	T	B	S	T	B
1	-	-	+-	+	+	+-	+	++	++	++	++	++
2	-	+-	-	++	+	+-	+	++	++	++	++	++
3	+-	+-	-	+	++	+	++	++	++	+	++	++
4	-	+-	+-	-	+-	+-	+	+	+	+	+	++
5	-	+	+-	-	+	+-	+	+	+	++	++	++

S: septal mucosa T: tracheal mucosa B: bronchial mucosa - : no change, +- : slight change, + : moderate change, ++ : marked change

격, 기관, 주기관지의 해부학적 위치에 따른 차이는 관찰할 수 없었다(Table 1, Fig. 1, 2, 3).

2) 섬모의 소실

0.3 ppm 노출 군에서는 기관 및 주기관지에 약간의 섬모 소실을 관찰할 수 있었던 2마리를 제외하고는 모든 개체에서 섬모의 소실을 관찰할 수 없었다. 0.6 ppm 노출군에서는 중등도의 섬모소실을 비중격, 기관, 주기관지에서 관찰할 수 있었고, 2마리에서 비중격보다는 기관, 기관지점막에서 섬모소실이 컸다. 0.9 ppm군에서는 섬모 소실이 증가되고 1.2 ppm에서는 모든 개체의 비중격, 기관, 주기관

지에서 섬모의 소실을 볼 수 있었다(Table 2, Fig. 1, 2, 3).

3) 상피의 비후

0.3 ppm 노출군에서 비중격, 기관, 주기관지 각각 2마리에서 상피의 비후를 보였으나

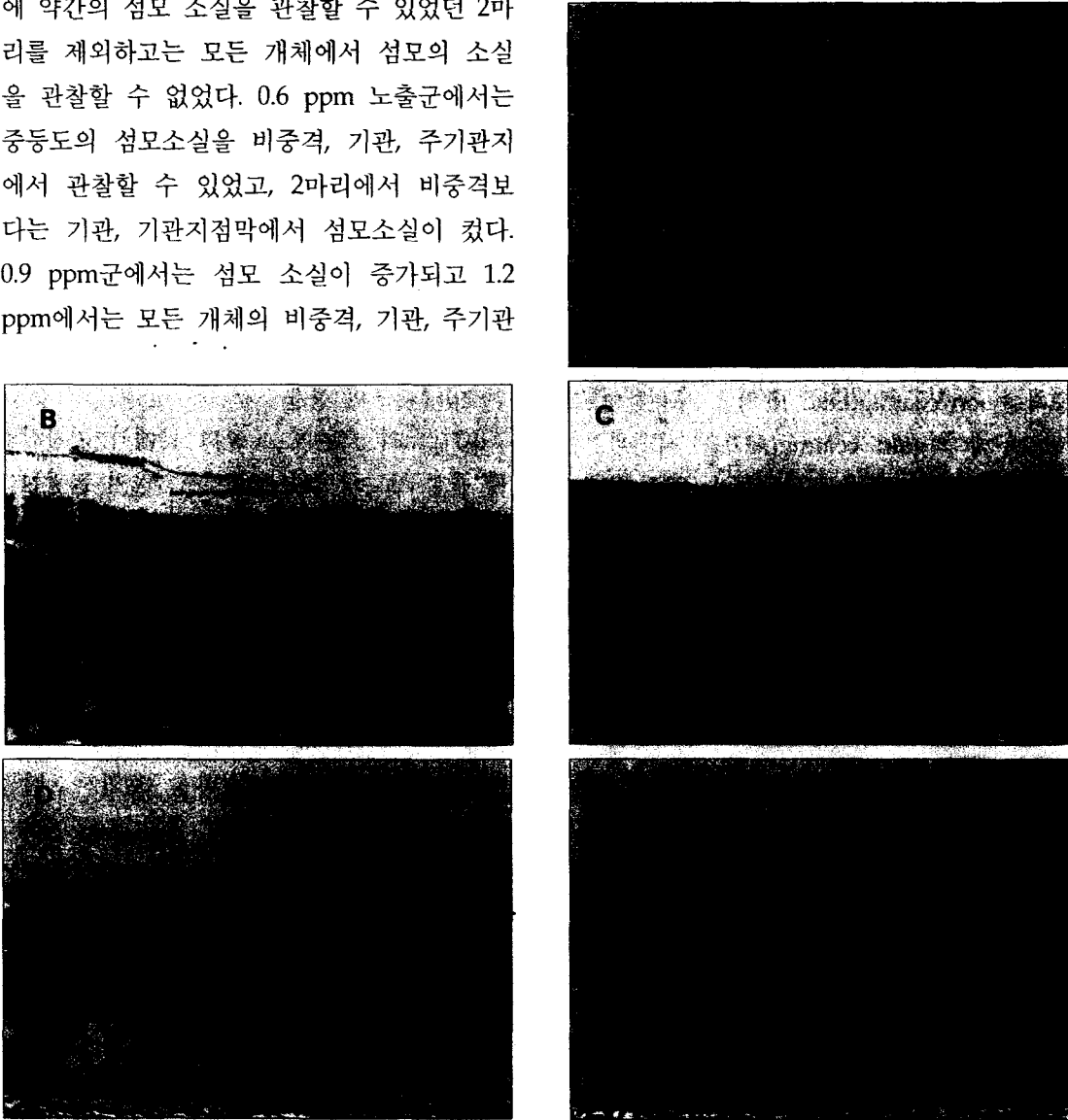


Fig. 1. Light micrographs of septal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), 0.9 (D), and 1.2 (E) ppm ozone (H/E stain, x 200). (C) Infiltration of inflammatory cells is found in subepithelial layer. (D) Infiltration of inflammatory cells is found in epithelial layer. (E) Loss of cilia is noted.

해부학적 위치에 따른 차이는 없었다. 0.6 ppm, 0.9 ppm에서는 모든 개체에서 상피의 비후를 보였고, 2마리에서 비중격보다 기관 및 주기관지에서 상피의 비후가 심했다. 1.2 ppm 노출 군에서는 모든 동물에서 상피의 비후를 볼 수 있었고, 일부는 편평상피로의 화생을 관찰할 수 있었다(Table 3, Fig. 1, 2, 3).

4) 배상세포의 증가

0.6 ppm에 노출된 군의 2마리를 제외한 0.3ppm, 0.6 ppm 노출군 모두에서 배상세포의 증가를 관찰할 수 없었다. 0.9 ppm에 노출된 군에서는 비중격, 기관, 주기관지 모두 대조군에 비해 배상세포의 증가를 관찰할 수 있

었으나 해부학적 위치에 따른 차이는 없었다. 1.2 ppm에 노출된 군에서는 모든 동물에서 상피내 배상세포의 증가를 관찰할 수 있었고, 기관, 주기관지 보다 비중격에서 대조군에 비해 배상세포의 증가가 심했다(Table 4, Fig. 4).

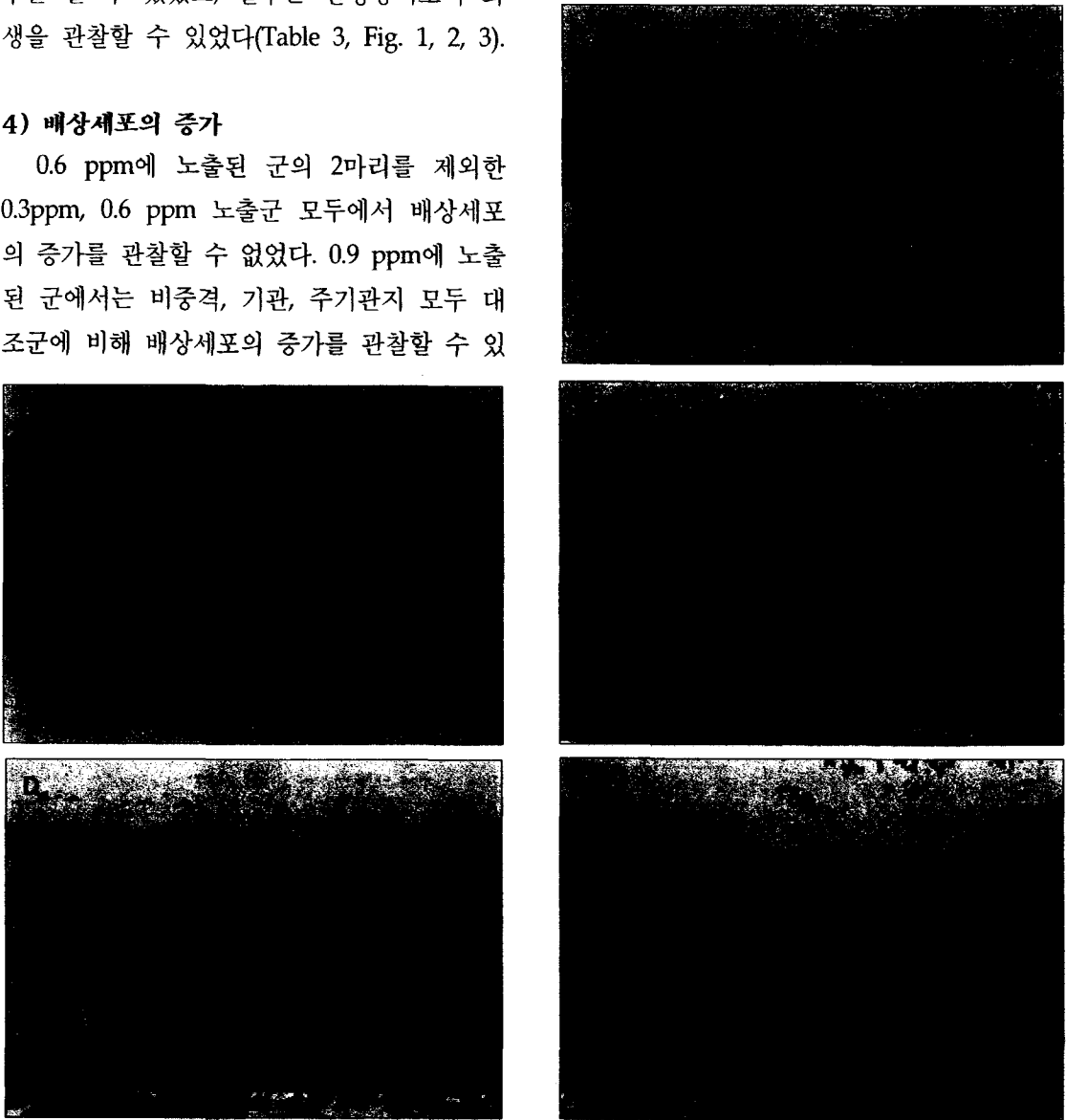


Fig 2. Light micrographs of tracheal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), 0.9 (D), and 1.2 (E) ppm ozone (H/E stain, x 200). (C)(D) Infiltration of inflammatory cells and epithelial hyperplasia are found. (E) Squamous metaplasia is noted.

2. 주시전자현미경 소견

섬모가 짧아지거나 소실되는 변화를 0.6 ppm 및 1.2 ppm에 노출된 모든 동물에서 관찰할 수 있었고, 이러한 변화는 비중격, 기관, 그리고 주기관지 사이에 큰 차이가 없었다. 0.3 ppm에서는 섬모의 소실이 일부 절편에서 관찰되었다(Fig. 5, 6, 7).

3. 투과전자현미경 소견

0.3 ppm에 노출된 동물의 일부 절편과 0.6 ppm에 노출된 군에서 상피세포의 공포화를 관찰할 수 있었고, 1.2 ppm에 노출된 동물에서는 공포화보다는 상피세포의 괴사를 많이 관찰할 수 있었다. 배상세포는 분비과립이 대

조군에 비해 증가되고 세포수도 증가됨을 관찰할 수 있었으며, 이러한 변화는 0.6 ppm에 노출된 동물에서 주로 관찰할 수 있고, 1.2 ppm에서는 비중격을 제외한 기관, 주기관지에서는 관찰할 수 없었다(Fig. 8, 9, 10).

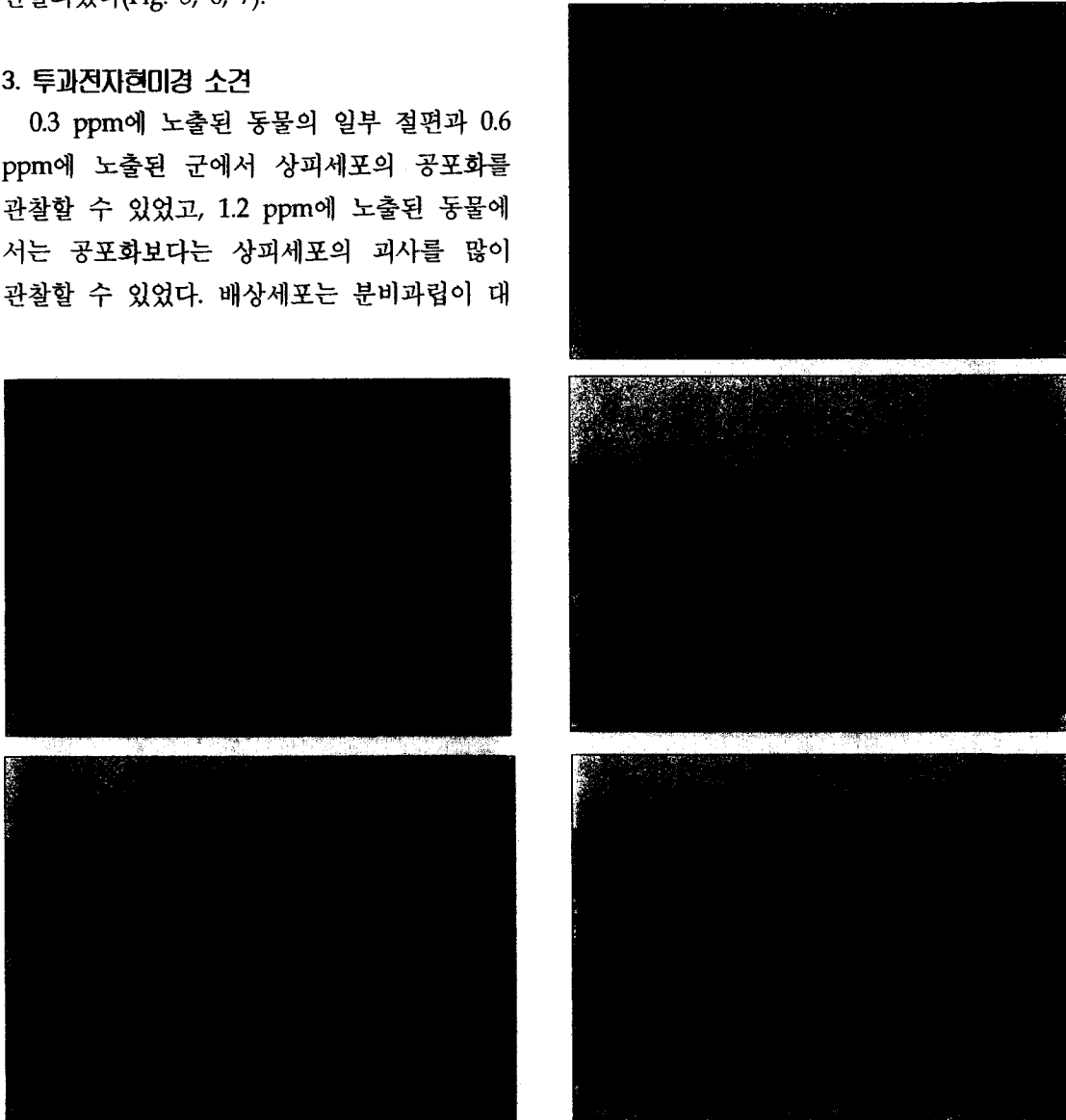


Fig 3. Light micrographs of bronchial mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), 0.9 (D), and 1.2 (E) ppm ozone (H/E stain, x 200). (C)(D)(E) Infiltration of inflammatory cells and epithelial hyperplasia are found.

IV. 고 찰

오존은 주로 여름에, 많은 도시지역에서 발견되는 광화학 스모그중 주 산화물질로, 대도시의 간헐적인 오존의 고농도는 도시지역주민의 건강에 위협적인 역할을 하며 최근

NAAQS의 0.12 ppm 보다 낮거나 혹은 약간 높은 농도에도 운동을 하는 어린이나 어른에 있어 폐기능에 장애를 초래한다¹⁷⁾. 오존 노출 후 기도상피의 반응에 대한 실험적 연구는 주로 미세기관지나 폐포에 국한된 연구가 많다. 폐실질에서 오존은 염증반응, 즉 투과성의 증

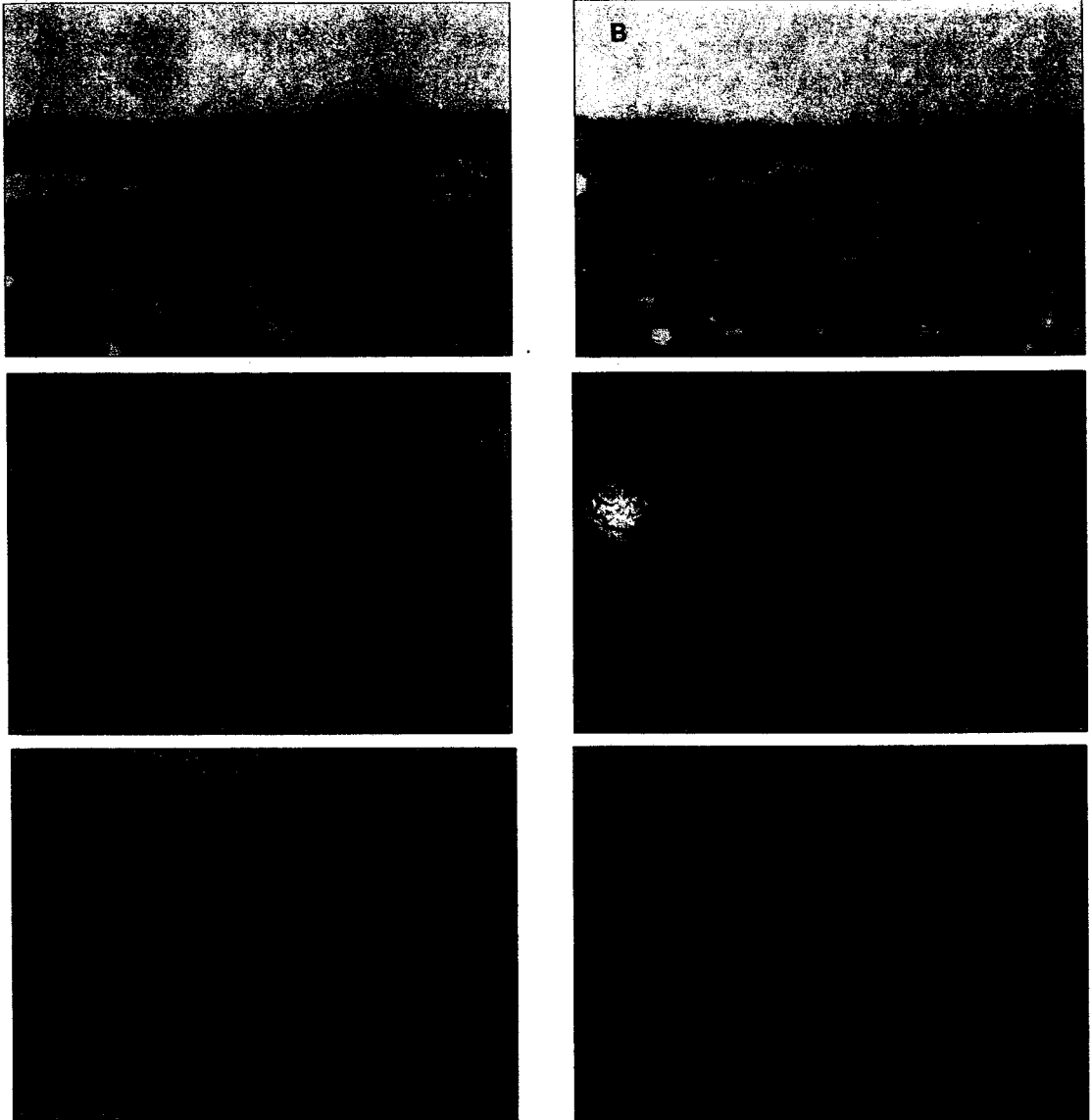


Fig. 4. Light micrographs of septal, tracheal and bronchial mucosa in rats exposed to 0 and 1.2 ppm ozone. (AB/PAS stain, x 200). septal mucosa: (A) 0 ppm (B) 1.2 ppm, tracheal mucosa: (C) 0 ppm (D) 1.2 ppm, bronchial mucosa: (E) 0 ppm (F) 1.2 ppm, (B)(D)(F) Increased goblet cells compared to the control are found

Table 2. Degree of loss of cilia according to the concentration of ozone

No.	0.3			0.6			0.9			1.2 (ppm)		
	S	T	B	S	T	B	S	T	B	S	T	B
1	-	+-	+-	+	+	+	+	+	+	++	++	++
2	+-	+	+	+-	+	+-	+	++	+	++	++	++
3	-	-	-	+	+	+	+	++	++	+	++	++
4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	++	+
5	-	+	+-	-	+	+	+-	-	+-	++	++	+

S: septal mucosa, T: tracheal mucosa, B: bronchial mucosa, - : no change, +- : slight change, + : moderate change, ++: marked change

Table 3. Degree of epithelial hyperplasia according to the concentration of ozone

No.	0.3			0.6			0.9			1.2 (ppm)		
	S	T	B	S	T	B	S	T	B	S	T	B
1	+-	-	-	+-	+	+-	+	++	+	++	++	+
2	-	+	+	+-	+	+	+	++	++	++	++	++
3	+	+-	-	+	++	+	+	++	++	+	++	++
4	+	+-	-	+	+	+	+-	+	+	+	++	++
5	+-	-	-	+-	+	+-	+	+	+	++	+	+

S: septal mucosa, T: tracheal mucosa, B: bronchial mucosa, - : no change, +- : slight change, + : moderate change, ++: marked change

Table 4. Degree of increased goblet cells according to the concentration of ozone

No.	0.3			0.6			0.9			1.2 (ppm)		
	S	T	B	S	T	B	S	T	B	S	T	B
1	-	+-	-	-	++	-	+	+-	+-	++	+	+
2	-	+	+-	+-	+	+-	+	+	+	++	++	++
3	-	-	-	+	+-	+-	+	+	+	++	+	+
4	-	-	+-	+	+	+	+-	+	+	+	+-	+
5	-	-	+-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

S: septal mucosa, T: tracheal mucosa, B: bronchial mucosa, - : no change, +- : slight change, + : moderate change, ++: marked change

가와¹⁸⁾, 기도과민을 유발시키는데¹⁰⁾ 염증세포 중 특히 중성구는 실험적인 오존흡입 후에 초기에 특징적으로 나타나는 소견이다¹⁹⁾ 그러나

이것이 상피의 손상에 어떠한 기전으로 작용하는지는 아직 확실치 않으나 오존과의 상호작용에 의해 세포활성이나 독성물질을 유리시

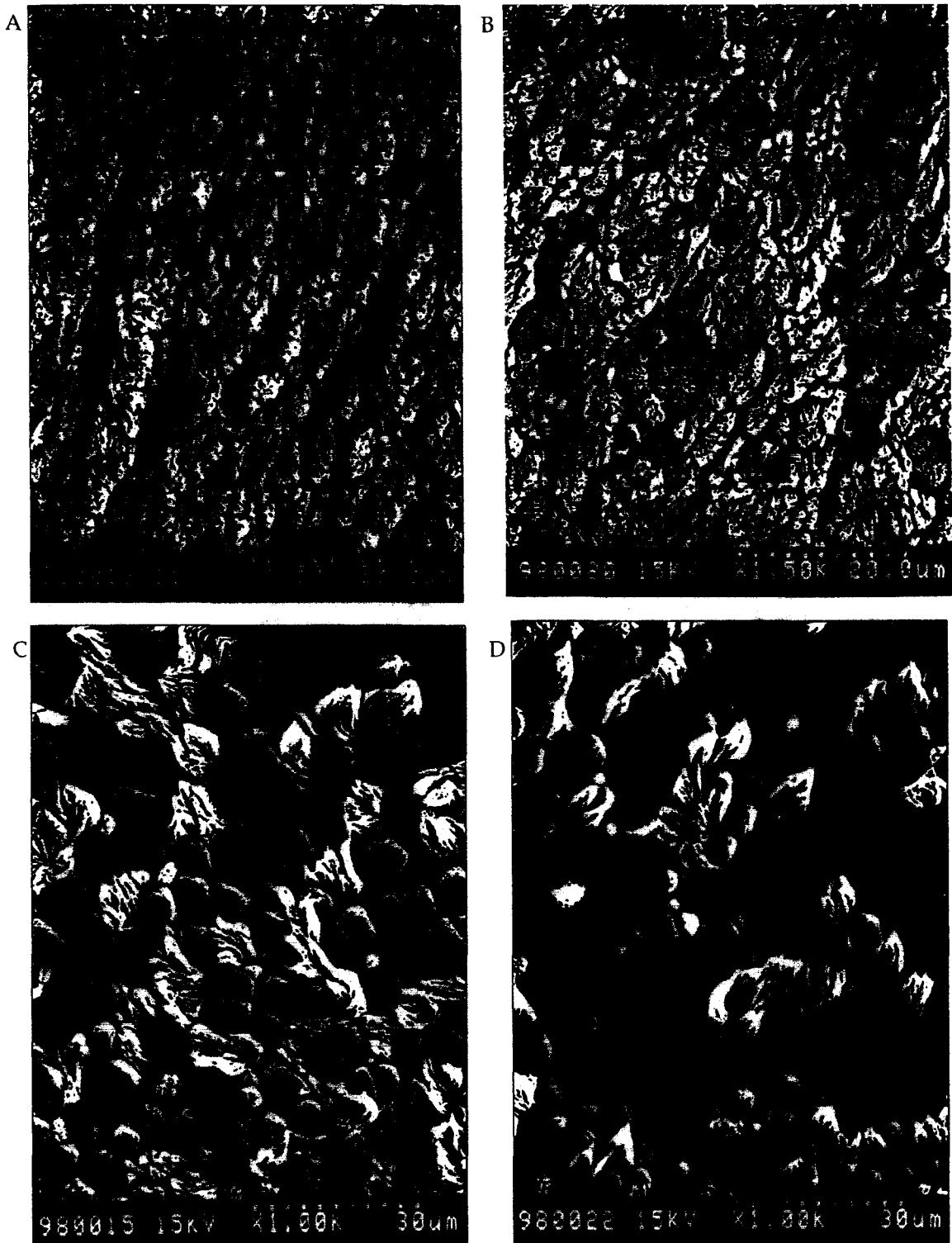


Fig. 5. Scanning electron micrographs of septal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), and 1.2 (D) ppm ozone. (C)(D) Loss of cilia compared to control is found

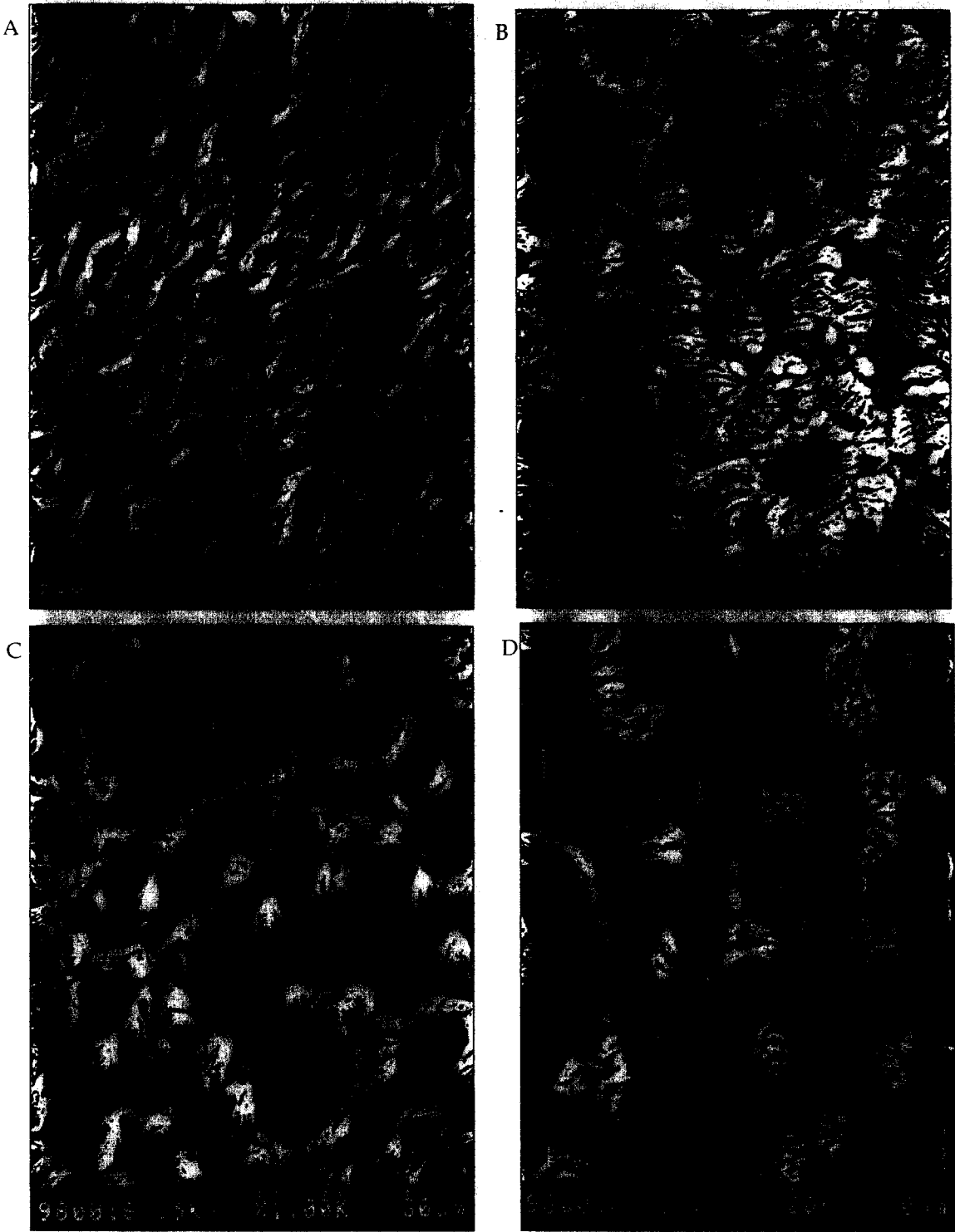


Fig. 6. Scanning electron micrographs of tracheal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), and 1.2 (D) ppm ozone. (C)(D) Loss of cilia compared to control is found.

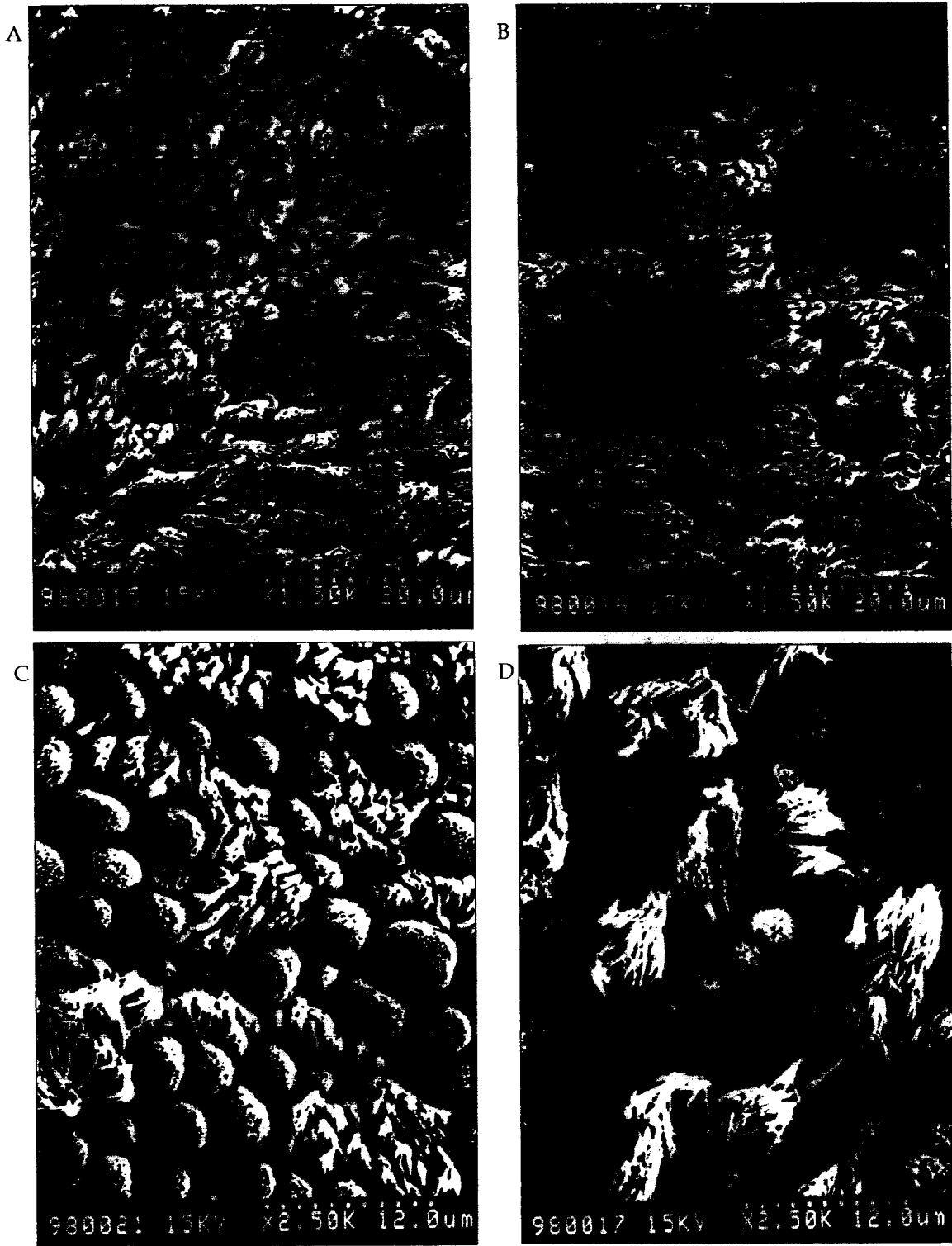


Fig. 7. Scanning electron micrographs of bronchial mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), and 1.2 (D) ppm ozone. (D) Clumping of cilia is noted.

키고^{7,8)} 그 중 중성구는 오존에 의해 손상 받은 기도상피세포의 증식에 관여하여 재생과정을 조절한다²⁰⁾. 그러나 기도과민성의 기전으로 오존은 과산화작용에 의해 세포막의 지질층을 손상시키고 따라서 오존에 의한 기도과민성은 기도내의 염증성세포의 침윤보다는 상피세포의 직접적인 손상에 의해 주로 이루어진

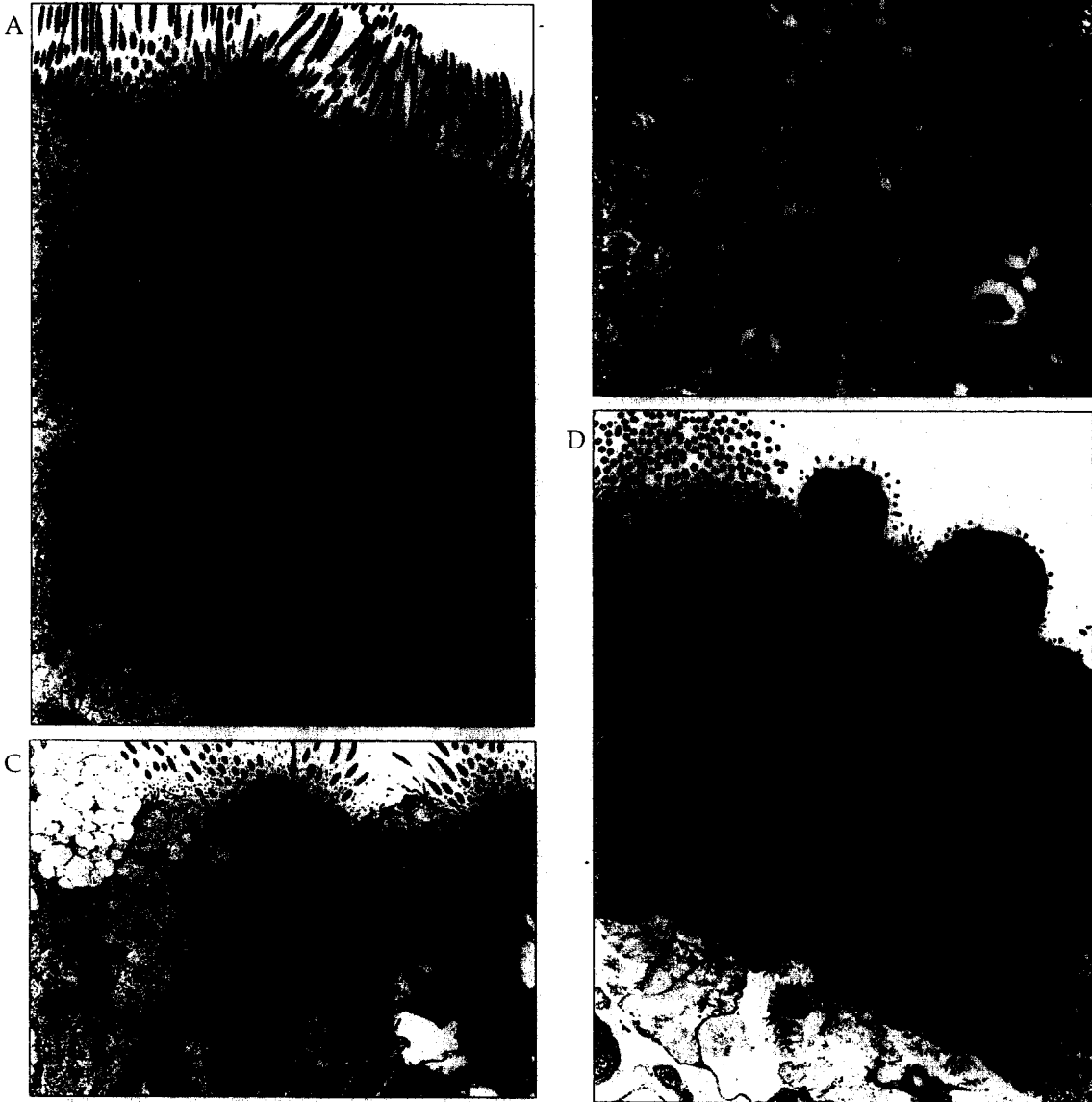


Fig. 8. Transmission electron micrographs of septal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), and 1.2 (D) ppm ozone. (B) Intracellular vacuolization is found (x3000). (C) Increased secreting granules of goblet cells are found (x3500). (D) Loss of cellular polarity is noted (x3000).

다는 보고도 있다¹⁰⁾. 본 연구의 0.6 ppm 이상에 노출된 개체들에서 상피의 재생에 따른 상피의 비후와 염증세포의 침윤이 같이 존재하고 있어 상피손상 후 염증세포의 침윤이 있고 이러한 염증세포들의 작용에 의해 상피의 손상이 더 악화 되거나 유지된다고 생각된다.

기도점막에 손상을 줄 수 있는 오존의 농도

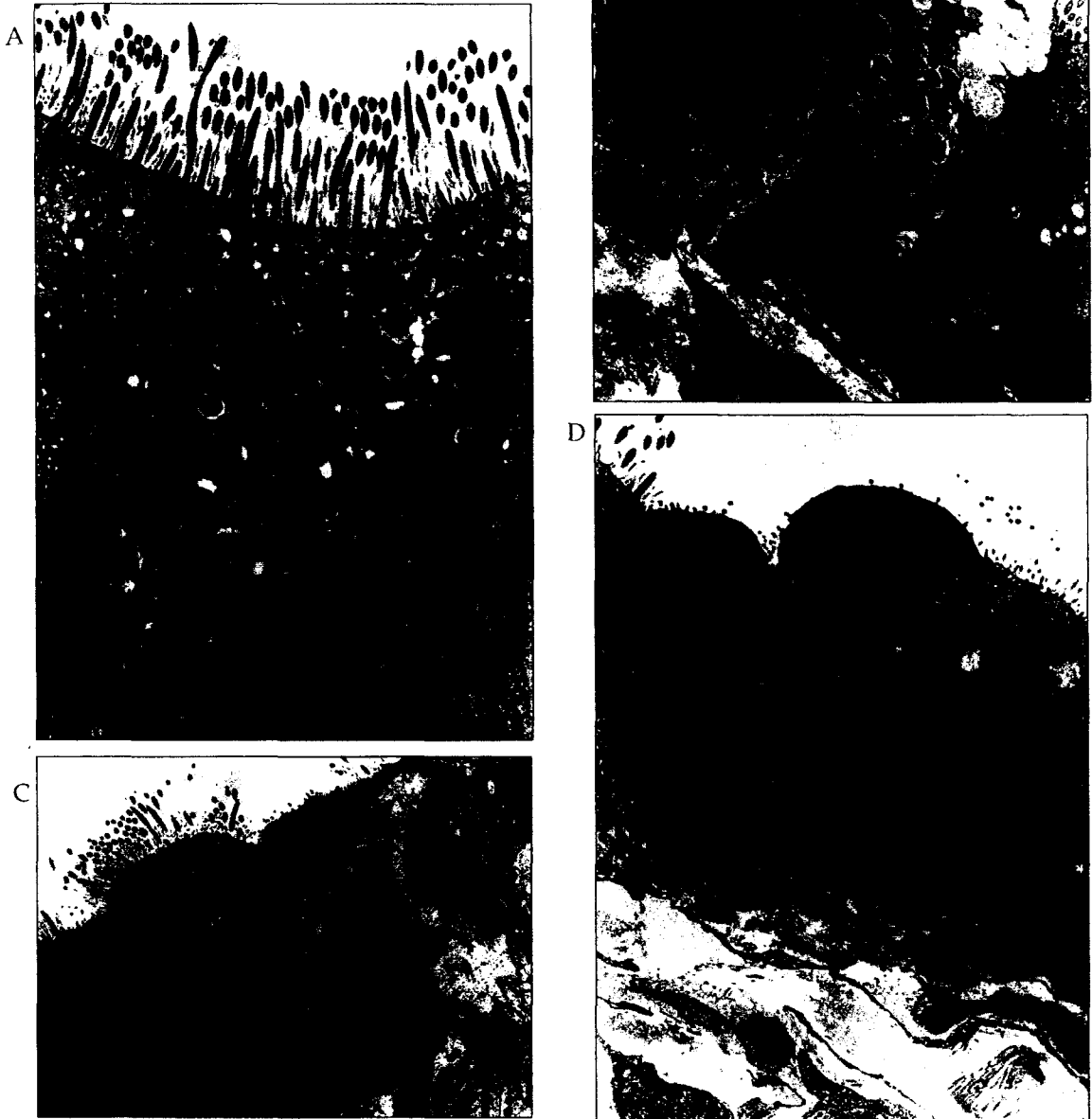


Fig. 9. Transmission electron micrographs of tracheal mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C), and 1.2 (D) ppm ozone. (D) Prominent nucleoli and euchromatin of nuclei are found (x3000).

와 노출기간에 대하여도 이견이 많다. 원숭이에서 0.15 ppm의 오존에 노출시 비점막 섬모세포의 손상이 관찰되었고⁶⁾, 0.3, 0.5, 1, 2, 3 ppm에 노출된 원숭이와 guinea pig에서도 비점막과 세기관지 섬모세포의 손상 및 염증세포의 증가가 관찰되었다^{2,13,14)}. 그러나 0.4 ppm에 4시간 노출시킨 후 인체의 비강내 하

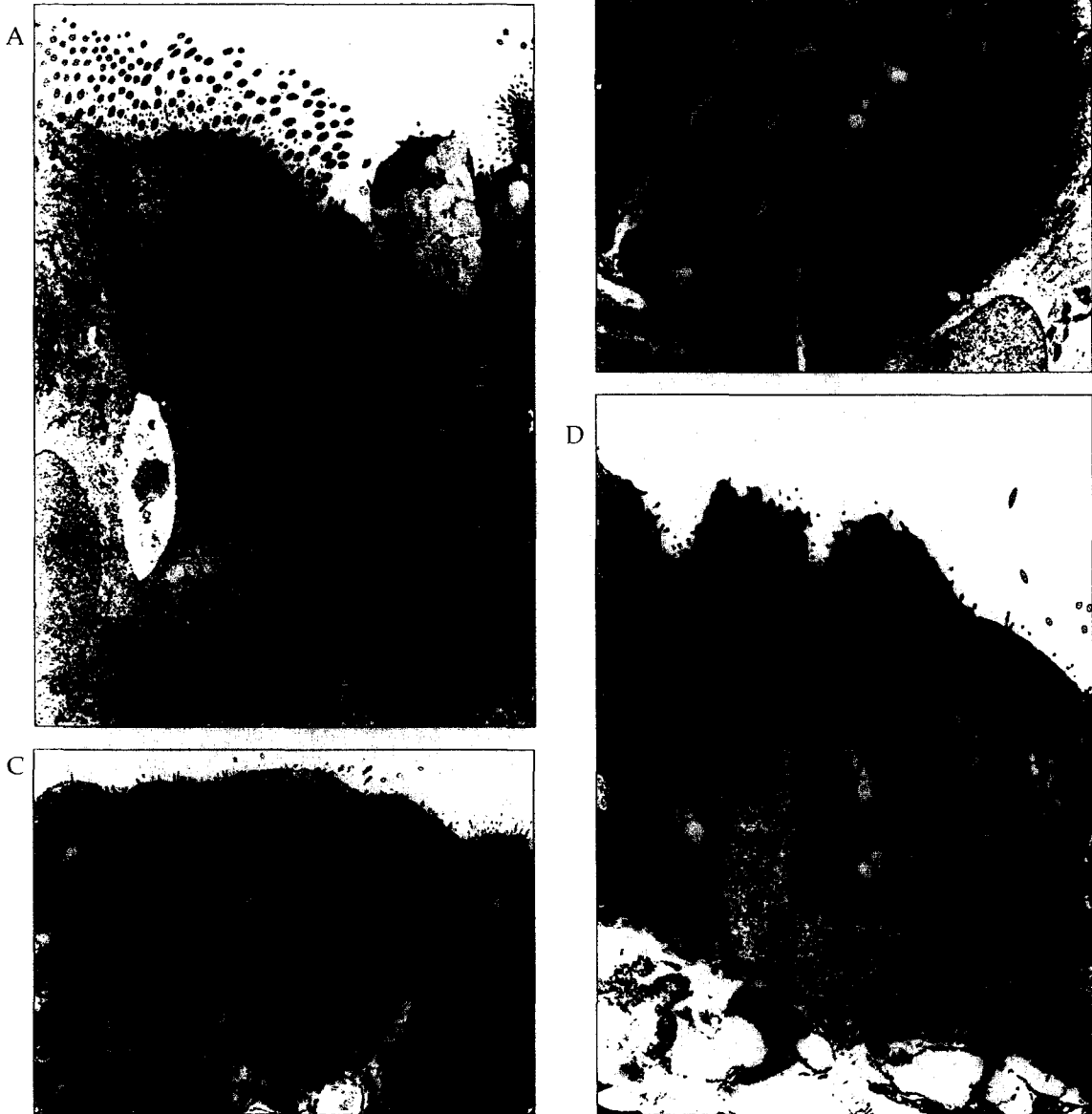


Fig. 10. Transmission electron micrographs of bronchial mucosa in rats exposed to 0 (A), 0.3 (B), 0.6 (C) and 1.2 (D) ppm ozone. (B) Intracellular vacuolization and mitochondrial swelling are found (x3000).

비갑개 하단의 점막을 전자현미경으로 관찰한 연구에서는 의미가 있는 상피세포의 변화를 관찰하지 못했다²¹⁾. 그러나 이러한 실험적 결과들은 노출기간이 몇 시간에서 90일까지 다양하여 실험적으로 기도점막에 손상을 줄 수 있는 오존의 농도를 정하기는 어렵다. 본 실험에서는 노출기간을 7일로 하여 0.6 ppm 이상의 농도에서는 정도의 차이는 있지만 모든 실험동물들의 비중격, 기관, 주기관지 점막의 변화를 광학현미경으로 관찰할 수 있었고, 광학현미경으로는 대조군과 큰 차이가 없었던 0.3 ppm 노출군에서도 전자현미경상의 변화가 있어 0.3 ppm 이하의 농도에 노출시에도 상피세포의 미세구조상 변화가 있을 것으로 생각된다. 또한 0.6, 0.9, 1.2 ppm에 노출된 군들에서 농도가 증가함에 따라 상피의 변화가 더 심해지는 것을 관찰하였는데 이는 오존노출 후 비점막의 이행상피나 호흡상피에서 상피의 변화가 오존의 농도에는 관계가 없고 노출기간이 길수록 변화가 심하다는 것¹⁷⁾과는 상반된 결과이다. 그러나 오존에 의한 상피의 변화는 일정기간동안 흡입된 오존의 전체 양보다는 농도에 의존한다²²⁾는 연구와는 일치하는 결과로, 상피의 염증성 변화는 오존의 농도에 의존할 것으로 생각되지만 분석방법과 동물의 종에 따라 달라질 수 있다는 점을 감안해야 할 것이다. 특히 본 실험에서 1.2 ppm에 노출된 군의 일부 동물에서는 상피세포가 편평상피로의 화생을 보여 이러한 변화가 가역적인지는 알 수 없으나 농도가 높을수록 섬모상피로서의 기능을 소실한 것을 알 수 있었다.

이형성(metaplasia)이란 완전히 분화된 조직이 다른 종류의 분화된 조직으로 비정상적인 이행을 하는 것을 말하며 일반적으로 오존에 노출시 상피세포내에 일어나는 혼한 변화이다

¹⁵⁾ 실험적으로 점액물질의 증가는 이미 존재하는 점액세포의 점액생산의 증가보다는 미분화세포가 점액세포로의 분화에 의해 증가하는 것으로 알려져 있으나¹⁶⁾ 본 실험에서 광학현미경상 오존노출에 따른 점액물질의 증가를 관찰했고 전자현미경상 배상세포의 수적 증가 이외에 배상세포의 세포질내 분비과립의 증가를 관찰할 수 있었다.

본 실험에서는 같은 농도의 오존에 노출된 동일 개체에서 비중격, 기관, 주기관지 점막변화의 차이를 관찰할 수 없었다. 이는 0.6 ppm 이상의 고농도에서만 나타난 결과로 고농도에 노출된 경우, 비중격상피의 형태학적 변화가 기관과 주기관지 상피의 변화를 반영할 수 있을 것이며 0.3 ppm 이하의 저 농도에서는 전자현미경적연구를 통한 비교가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Leikauf GD, Simpson LG, Santrock J, et al. : *Airway epithelial cell responses to ozone injury. Environ Health Perspect.* 1995; 2: 91-95
2. Last JA, Sun WM, Witschi H : *Ozone, NO, and NO₂ : oxidant air pollutants and more. Environ. Health Perspect.* 1994; 2: 179-184
3. Lee JT, Shin D, Chung Y : *Air pollution and daily mortality in Seoul and Ulsan, Korea. Environ Health Perspect.* 1999; 2: 149-154
4. Shakov V, Edellva AN : *Reasons for the application of medical ozone in the treatment of chronic purulent mesotympanitis. Vestn. Otorhinolaryngol.* 1999; 2: 48-49
5. Gong HJ, Wong R, Sarma RJ, Linn WS, et

- al. : Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 2: 538-546
6. Dimitriadis VK : Carbohydrate cytochemistry of bonnet monkey (*Macaca radiaca*) nasal epithelium. response to ambient levels of ozone. *Histol. Histopathol.* 1992; 7: 479-488
 7. Lilian CG, Antonio RA, Leticia RG, Barragan G : Nasal inflammatory responses in children exposed to a polluted urban atmosphere. *J. Toxicol. Environ. Heal.* 1995; 45: 427-437
 8. Reinhart PG, Bassett DJ, Bhalla DK : The influence of polymorphonuclear leukocytes on altered pulmonary epithelial permeability during ozone exposure. *Toxicol.* 1998; 3: 17-28
 9. Kleeberger SR, Longphre M, Tankersley CG : Mechanisms of response to ozone exposure: the role of mast cells in mice. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 1999; 85: 1-30
 10. Matsubara S, Fushimi K, Kaminuma O, et al. : Importance of impairment of the airway epithelium for ozone-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Jpn. J. Pharmacol.* 1995; 67: 375-382
 11. Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, St. George JA, Wilson DW, Dungworth DL : Response of macaque bronchiolar epithelium to ambient concentration of ozone. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 857-866
 12. Plopper CG, Chu FP, Haselton CJ, Peake J, Wu R, Pinkerton KE : Dose-dependent tolerance to ozone : tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months' exposure. *Am. J. Pathol.* 1994; 144: 404-421
 13. Plopper CG, Hatch GE, Wong V, et al. : Relationship of inhaled ozone concentration to acute tracheobronchial epithelial injury, site-specific ozone dose, and glutathione depletion in rhesus monkeys. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1998; 3: 387-399
 14. Fanucchi MV, Hotchkiss JA, Harkema JR : Endotoxin potentiates ozone-induced mucous cell metaplasia in rat nasal epithelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998; 1: 1-9
 15. Cho HY, Hotchkiss JA, Bennett CB, Harkema JR : Effects of pre-existing rhinitis on ozone-induced mucous cell metaplasia in rat nasal epithelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999; 2: 92-102
 16. Hotchkiss JA, Harkema JR, Henderson RF : Effect of cumulative ozone exposure on ozone-induced nasal epithelial hyperplasia and secretory metaplasia in rats. *Exper. Lung Resear.* 1991; 15: 589-600
 17. Harkema JR, Hotchkiss JA : Ozone and endotoxin-induced mucous cell metaplasias in rat airway epithelium: novel animal models to study toxicant-induced epithelial transformation in airways. *Toxicol. Lett.* 1993; 68: 251-263
 18. Kaneko T, Ikeda H, Fu L, et al. : Capsaicin reduces ozone-induced airway inflammation in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 724-728
 19. McDonald RJ, Usachenko J : Neutrophils injure bronchial epithelium after ozone exposure. *Inflammation.* 1999; 1: 63-73
 20. Vesely KR, Hyde DM, Stovall MY, et al. : Capsaicin-sensitive C fiber-mediated protective responses in ozone inhalation in rats. *J. Appl. Physiol.* 1999; 3: 951-962
 21. Carson JL, Collier AM, Henshaw NG, Smith CA, Hu SC : Response of human ciliated respiratory epithelium to brief in vivo ozone exposure: an ultrastructural study.

Environ. Resear. 1985; 37: 212-227

22. Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, Bevan AM, Rusznak C, Davies RJ : *The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the*

airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen. Dose and time dependent effects. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 1: 33-39