

인후두 위산 역류증의 동물 모형의 개발

건국대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실²
김진국¹ · 김현준² · 이민우¹ · 남태욱¹ · 최홍식²

= Abstract =

Animal Model of LPRD (Laryngopharyngeal Reflux Disease)

Jin Kook Kim, MD¹, Hyon Jun Kim, MD², Min Woo Lee, MD¹,
Tae Wook Nam, MD¹ and Hong Sik Choi, MD²

¹Department of Otolaryngology, College of Medicine, Konkuk University, Seoul, ²Department of Otolaryngology,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background and Objectives : Complications arising from endotracheal intubation are uncommon but, when they do occur, can be significant. Placement of an endotracheal tube frequently results in trauma to the underlying laryngeal and tracheal tissue, although the trauma is usually reversible. Occasionally, these changes can be of a more permanent nature and result in severe impairment of the airway and/or voice. It is proposed that a common factor-gastroesophageal reflux-might be responsible. This study was performed in order to develop the animal model of LPRD using rats and investigated that LPRD could produce significant damage to larynx especially vocal cords.

Materials and Methods : The each four rats were used in the experiment and control study. Each was anesthetized and larynx was exposed and injured in the unilateral aritenoid. Injured site was contact with normal saline(control group) and synthetic gastric juice(experimental group). The larynx was examined after 7days in normal environment.

Results : All was survived in the control group and two was survived in the experimental group. In the control group, some inflammation cells was found but in the experimental group, granulation was found.

Conclusion : We developed animal model of LPRD using rat and thought LPRD may play an important role in the development of permanent laryngeal injury.

Key Words : LPRD, GERD, Animal model

서 론

기관 삽관술¹⁾ 후에 발생하는 합병증은 거의 없으

교신저자 : 김진국, 143-130 서울특별시 광진구 화양동
1번지 건국대학교 의료원 민중병원 이비인후과학교실
전화 : 02) 450-9697, 전송 : 02) 450-9798
E-mail : jkkimmd@kkucc.konkuk.ac.kr

나 일단 생기면 상당한 의미를 가진다. 삽관이 위치한 점막에 손상을 주어 대부분이 가역적이긴 하지만, 호흡기와 발성에 영구적인 지장을 초래할 수도 있다. 그런데, 기관 삽관술을 시행한 환자의 일부에서 좀 더 많은 정도의 손상을 관찰할 수 있었다. 이런 원인 인자 중 하나로 인후두 위산 역류증(또는 위식도 역류증)이 많이 논의 되어져 왔다. 인후두 위산 역류증

은 상부 소화 호흡기관에 여러 가지 염증성 병변과 종양성 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이런 가설을 바탕으로 동물 실험과 임상 실험이 있어 왔다. 임상 실험은 double probe 24 hour monitor를 이용하여 진단하려고 시도하였고 동물 실험으로는 간헐적인 역류가 얼마나 후두 조직에 영향을 주는지 연구하려고 했다. 동물 실험으로는 주로 개, 고양이와 토끼가 모형으로 이용되어져 왔는데 저자들은 백서를 이용하여 손상된 성대에서 인후두 역류증이 점막에 영향을 살피고 이를 조직학적으로 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

600-860gm의 백서를 각각 대조군 4마리와 실험군 4마리로 나눈 후 sodium pentothal 30mg을 복강내로 주입하여 마취를 한 뒤 고안된 후두경(Fig. 1)으로

Table 1. Composition of synthetic gastric juice

pH 2.0
0.1N HCl 100ml
NaCl 0.29g (dissolved in HCl)
Pepsin 50mg (dissolved in HCl)*

*Porcine pepsin obtained from Sigma Chemical Co. (#7012) P.O. Box 14508, St. Louis, MO63178.

후두를 노출시킨 뒤(Fig. 2) 후두 점막을 xylocaine 10%으로 분무하여 마취했다. 실험 중 마취 유지가 힘들 경우에 5mg을 2차례까지는 복강 내 투입하였다. 편측의 피열 연골의 내측 점막에 alligator forceps으로 후두에 손상을 준 후 대조군은 면봉에 생리 식염수를 묻혀 점막에 바르고 실험군은 제조된 위액(Table 1)을 면봉에 묻혀 같은 방법으로 약 20초간 성대에 접촉하였다. 이후 백서는 정상적인 생활 공간에서 7일간 생존시킨 뒤 희생하여 후두를 적출하고 7



Fig 1. Laryngoscope used experiment



Fig 2. Normal rat larynx. Vocal process is longer than mammal.

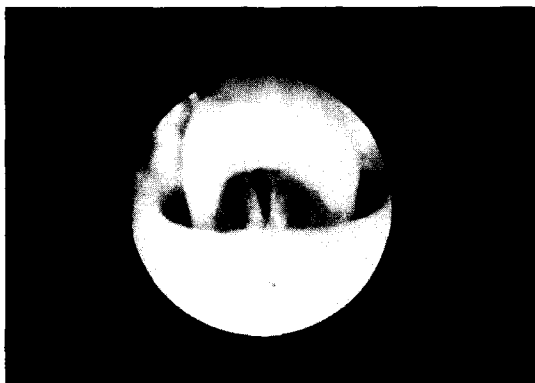


Fig 3. Laryngoscopic findings. Vocal cord is not seen abnormal findings in the control group



Fig 4. Laryngoscopic findings. Granulation(arrow) are seen in the tip of vocal process in the experimental group

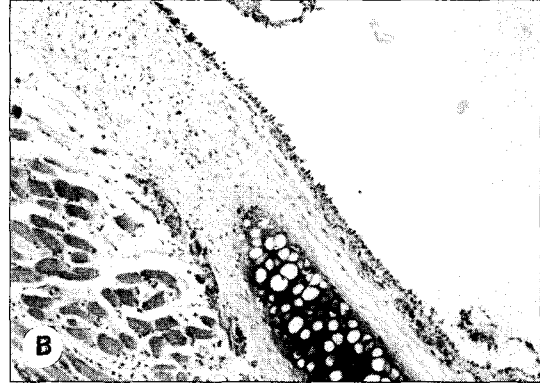


Fig 5. Microscopic finding shows some vessels dilation and inflammatory cells in the control group(A: H&E $\times 100$, B: $\times 400$).

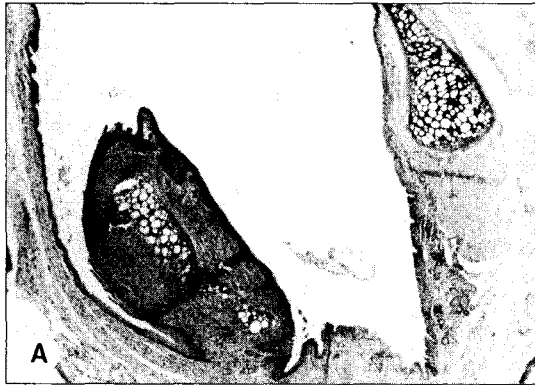


Fig 6. Microscopic finding shows a capillary hyperplasia, dysplasia to squamous epithelium and fibroblast hyperplasia in the experimental group(A: H&E $\times 100$, B: $\times 400$).

일간 고정하였다. 이후 5일간 decalcification 과정을 거친 후 조직편을 얻어 H & E 염색을 하였다. 제작된 표본은 두 사람의 병리학자에 의해 판독되었다.

편평 상피로의 이행성, 증식된 섬유 세포 등을 포함한 육아 조직을 관찰할 수 있었다(Figs. 6).

결 과

대조군 전체는 생존하였으나, 실험군 중 2마리는 실험후 5일째 사망하였다. 대조군의 경우 4마리 모두에서 육안적으로 성대 점막의 육아종의 형성이 없었고(Fig. 3) 실험군의 경우 끝까지 생존한 2마리에서 처음 손상을 준 부분에서 육아종의 형성을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 실험 후 5일에 사망한 2마리의 후두는 관찰할 수 없었다. 대조군의 조직 표본에서는 혈관의 확장과 약간의 염증 세포를 확인할 수 있었으며(Figs. 5), 실험군에서는 피열 연골의 성대 돌기의 앞부분에서 증식된 모세 혈관과 호흡 상피에서

고 찰

인후두 역류증¹⁾은 알려진 바와 같이 위 내용물의 역류에 의해 후두내의 pH가 4.0이하로 떨어지는 것을 말하며 이 현상의 결과로 예성, 후두염, 후두 강직, 후두 육아종, 성문하 협착, 폐렴, 천식, 등의 상부 호흡, 위장관의 문제를 야기하는 것으로 알려져 있다. 의식 불명의 상태의 환자나 마취시 삽관되었던 환자에서 인후두 역류가 후두나 기관에 발생하는 합병증의 좀 더 중요한 병인이 되었을 것이라고 추측되어 왔다.

따라서, 이런 질병의 병태 생리를 알아보기 위한 여러 실험이 시도되었다. Delahunty와 Cherry²⁾는 개

에서 위액과 침을 각 손상된 후두에 노출시켜 위액에 노출된 성대에서 육아조직이 형성됨을 확인하였고, Lillemoe 등³⁾은 고양이를 이용하여 염산과 펩신이 식도에 얼마나 손상을 주는가에 대해 연구하였다. Gaynor¹⁾는 토끼를 이용하여 위산을 관류시킴으로 점막의 궤양과 염증 반응을 동반한 점막 하 출혈소견을 관찰할 수 있었다. Little 등⁴⁾은 개의 성문하부에 생리식염수와 위산을 간헐적으로 노출시켜, 위산을 노출시킨 개에서 성문하 협착의 소견이 관찰됨을 보고하였다. 저자들은 백서를 이용하여 실험함으로써 증대형 동물들을 상대로 하는 실험에서 오는 관리상의 문제점을 극복하고 실험의 경제성을 고려하였다.

인후두 위산 역류증의 점막 손상의 기전에 대해서는 대부분의 실험에서 산에 대한 영향보다는 펩신에 대한 영향이 더 지대한 것으로 알려져 있다. Lillemoe³⁾는 염산, 염산과 펩신, 염산과 담즙의 관류실험에서 염산과 펩신을 관류시킨 고양이에서 더 심한 식도 점막의 손상을 관찰할 수 있었다. Johnson과 Harmon 등⁵⁾은 비슷한 실험에서 같은 결과를 얻었다. Gaynor¹⁾는 위산과 펩신의 관류실험에서 pH 1.4에서 가장 심한 후두 점막의 손상이 있었고, 이런 손상의 정도는 위산의 관류의 시간에 비례하였다고 보고하였다. 이는 펩신이 산도에 따른 활성화도 변화 때문이라고 생각되어 지는데 Goldberg는 펩신은 pH 4이상에서는 활성화도가 없거나 미미한 것으로 보고하였으며, 또한 펩신은 pH 1.3에서 2.5까지에서 가장 심한 식도의 손상을 가져온다고 하였다. 저자들은 pH 2.0의 합성된 위산으로 실험하였고 Pepsin의 농도는 변화시키지 않았다. Piper와 Fenton⁶⁾의 보고에 따르면 펩신은 pH 4.5에서는 70% 정도의 활성화도를 가지고 pH 8.0이상에서 비활성화 되는 것으로 보고하였다. Koufman⁷⁾은 펩신은 pH 4.5에서도 70%의 활성화도를 가지고 펩신이 역류물 중에 가장 유해한 성분이고 이런 성분의 분석이 인후두 역류증의 진단 표식자로 활용할 수 있다고 하였다. 앞으로 각 산도에 따라 생기는 육아조직의 양상에 관한 연구가 필요할 것으로

사료된다.

결 론

인후두 위산 역류증의 발생기전의 연구에 있어서 백서를 이용하여 동물 모형을 만들 수 있었다.

References

- 1) Gaynor EB: Gastroesophageal reflux as an etiologic factor in laryngeal complications of intubation. *Laryngoscope* 1988;98:972-9.
- 2) Delahunty JE, Cherry J: Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968;78:1941-7.
- 3) Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW: Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982;92(2):276-84.
- 4) Little FB, Koufman JA, Kohut RI: Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:516-9.
- 5) Johnson LF, Harmon JW: Experimental esophagitis in a rabbit model. *Clinical Relevance. J Clin Gastroenterol* 1986;8(suppl 1):26-44.
- 6) Piper DW, Fenton BH: pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506-8.
- 7) Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease(GERD): a clinical investigation of 225 patents using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:1-78.