

## Colchicine이 Paraquat에 의한 폐상해에 미치는 영향

김 중 길\*, 장 무 흥<sup>1</sup>, 궤 정 식<sup>2</sup>  
경북대학교 의과대학 병리학교실, <sup>1</sup>영남대학교 이과대학 생물학과  
<sup>2</sup>경북대학교 의과대학 법의학교실

### Effects of Colchicine on Pulmonary Injury Induced by Paraquat

Joong Kil Kim\*, Moo Ung Chang<sup>1</sup> and Jyung Sik Kwak<sup>2</sup>  
Department of pathology, Kyungpook National University, School of Medicine,  
<sup>1</sup>Department of Biology, Yeungnam University,  
<sup>2</sup>Department of Forensic medicine, Kyungpook National University, School of Medicine  
(Received November 19, 2003; Accepted December 11, 2003)

#### ABSTRACT

This study was undertaken to investigate paraquat induced pulmonary injuries and effects of colchicine on pulmonary fibrosis by paraquat. Fifteen Sprague Dawley rats were intraperitoneally injected 10 mg/kg of paraquat and repeatedly with 2 days interval. Another 15 rats were injected paraquat as same manner and simultaneously injected 10 mg/kg of colchicine in a week. Five rats in each group were sacrificed 1, 2, and 4 weeks after initial injections, and lungs extracted were observed by light and electron microscopes.

On light microscopy, there was mild infiltration of neutrophils, macrophages, and lymphocytes in alveolar spaces and walls at 1 week after paraquat injection. The cellularity of alveolar wall was increased with time. However, the cellularity was not so prominent in paraquat and colchicine simultaneously injected group. On electron microscopy, there was marked swelling or excoriation of type I epithelial cells and alveolar capillary endothelium with infiltration of neutrophils, macrophages and monocytes, and lymphocytes in alveolar walls. Such findings were persisted with time. In addition, fibroblastic proliferation and deposition of collagen fibers were prominent at 4 weeks after paraquat injection. Fibrosis also occurred at 4 weeks after paraquat and colchicine simultaneous injection. It was not prominent than that of paraquat injected group.

According to the above result, it would be concluded that the type I pneumocytes and alveolar capillary endothelial cells are most vulnerable on paraquat poisoning, and that the colchicine is effective on inhibition of paraquat induced pulmonary fibrosis.

**Key words** : Colchicine, Paraquat, Pulmonary injury

---

\* Correspondence should be addressed to Joong-Kil Kim, Department of Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine, 101, 2-Ga Dongin-dong, Joong-gu, Daegu, 700-422, Korea, Ph.: (053) 420-6944, FAX: (053) 422-9774, E-mail: joong0729@hanmail.net  
Copyright © 2003 Korean Society of Electron Microscopy

## 서 론

미만성 간질성 폐질환(diffuse interstitial lung disease)은 폐의 말초부위, 즉 폐포벽의 결합조직에 진행성의 섬유화가 일어나는 것이 특징이다. 그 원인은 매우 다양하지만 증상이나 병태생리학적 변화가 모두 비슷하게 나타나는데 결국은 폐의 섬유화로 인해 중심부전과 폐성 고혈압이 일어나며 폐는 단단해져 종말기 폐(end-stage lung)의 상태에 이른다. 발병기전이 알려진 원인으로는 무기 및 유기성 공해물질, 각종 치료약제 및 독성물질, 감염 등을 들 수 있으며 발병기전을 모르는 원인으로는 sarcoidosis, Goodpasture증후군, 조식구증 X, 폐포 단백증 등 다수가 있다(Fulmer, 1982).

현재까지 알려진 발병기전은 그 원인이 무엇이든 간에 초기에는 폐포염이 공통적으로 일어난다(Bitterman et al., 1983). 정상적으로는 폐포내에 염증세포가 거의 없으며 간혹 대식세포와 림프구가 소수 있다. 그러나 폐포염이 일어나면 백혈구가 다수 침윤되어 이들에 의해 폐포의 조직학적 구조가 파괴되고 또한 백혈구가 방출하는 유리기(free radical)와 화학적 매개인자(chemical mediator)들이 폐실질조직을 파괴하고 섬유화를 유발하게 된다(Robbins & Cotran, 1989).

산업의 발달과 더불어 농촌의 노동 인구가 감소함에 따라 영농의 기계화 및 과학화가 이루어지고 있는 현재에 이르러 농촌에서는 제초제를 많이 사용하고 있으며 그중 paraquat(gramoxone<sup>®</sup>)는 인체에 폐섬유증을 유발하는 것으로 알려져 있다(Weed Science Society, 1979). Paraquat는 1964년부터 구미에서 사용되기 시작한 유기염소제로서 이를 흡입하거나 먹었을 때 초기에는 폐포벽의 심한 부종, 울혈, 모세혈관내 혈전증, 폐실질 괴사 및 다핵 백혈구의 침윤 등이 일어나고 심하면 폐포내 초자막을 형성하여 성인호흡곤박증후군이 일어나 사망한다(Vieira & de Azevedo, 1989). 생존한 경우에는 간질세포가 증식하여 폐포벽은 물론 폐포내에도 섬유화가 일어난다(Hara & Hayashi, 1989). 실험적으로는 초기에는 폐포모세혈관내 내피세포와 폐포세포의 비가역적 상해가 일어나며 다핵백혈구 및 단구가 폐포내 침윤되고 3~4주가 지나면 섬유

아세포가 증식되고 비만세포가 나타난다(Selman et al., 1989). 그리고 교원섬유의 양을 보면 초기에는 교원섬유의 합성이 증가하고 8주 이후에는 교원섬유 분해능이 감소되어 폐의 섬유화가 일어나는 것으로 알려져 있다(Selman et al., 1989).

이러한 일련의 연구들을 종합하면 paraquat는 유리기를 방출함으로써 초기에는 폐포모세혈관내 내피세포와 폐포세포의 상해를 초래하여 폐포의 조직학적 구조를 파괴하고 동시에 염증세포, 특히 호중구 및 단구의 침윤을 유발하여 이들이 방출한 유리기 및 화학적 매개인자가 지속적으로 폐실질을 파괴함으로써 간질조직이 증식되어 폐섬유증이 일어나는 것으로 설명된다. 이와 같은 paraquat에 의한 폐상해의 발생기전에 대한 이해에도 불구하고 그간 치료적인 연구의 결과는 별로 성과가 없었다. 즉 paraquat가 유리기를 생성하기 때문에 유리기를 제거하는 물질인 superoxide dismutase, glutathione peroxidase, N-acetylcysteine 등을 투여하였으나 paraquat에 의한 폐상해를 막는데는 실패하였다(Chvapil, 1975). 그리고 paraquat에 의한 폐의 섬유화를 방지하기 위한 시도로 처음에는 폐의 염증을 억제하여 섬유화를 방지하고자 하였으나 여의치 못하여 최근에는 교원섬유의 합성을 억제하는데 초점이 모아지고 있다(Riley et al., 1982, 1980, 1981; Rojkind & Kershenobich, 1975; Malkinson, 1982).

Colchicine은 세포분열 및 단백질합성을 억제하고(Redman et al., 1975; Hart, 1980) 임상적으로는 통풍의 치료에 사용하고 있어 장기간 사용할 수 있는 약제라는 장점이 있는데(Rennard et al., 1988) 이 colchicine이 폐포 대식세포로부터 fibronectin과 alveolar-macrophage-derived growth factor의 분비를 억제한다는 보고가 있다(Adams & Bowden, 1974). 이와 같은 colchicine의 작용은 이론적으로 섬유아세포로부터의 교원섬유 합성을 억제하며 나아가서 paraquat에 의한 폐 섬유화에 효과가 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 상기와 같은 지견을 바탕으로 흰쥐에 소량의 paraquat를 투여하여 폐의 섬유화를 일으켜 paraquat에 의한 폐실질 상해를 형성과정은 미세형태학적으로 추시함과 아울러 colchicine을 paraquat와 병용하여 colchicine이 paraquat에 의한 섬유폐형성에 어떤 영향을 미치는지를 규명하고자 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

체중 200 gm 정도의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷을 일정기간 사육한 후 건강이 양호하다고 인정되는 것을 골라 실험에 사용하였다. Paraquat (1,1'-methyl-4,4'-dipyridinium dichloride)는 和光純藥(日本)제를 그리고 colchicine [N-(5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzo[a]hyptalen-7-yl)acetamide]은 Sigma(USA)제를 사용하였다.

### 2. 방법

대조군은 흰쥐에 생리식염수 1 ml를 복강내 주사한 후 7일에 관찰한 군과 colchicine 10 mg/kg을 복강내 주사한 후 7일에 관찰한 군으로 나누었다. 실험군은 paraquat 10 mg/kg을 2일 간격으로 2회 복강내 주사한 후 1, 2 및 4 주에 각각 관찰한 군과 paraquat 10 mg/kg을 2일 간격으로 2회 주사하면서 처음 paraquat을 주사한 날 부터 1주일 간격으로 colchicine 10 mg/kg을 복강내 주사한 후 1, 2 및 4주에 각각 관찰하였다. 대조군 및 실험군의 각 조건에서 흰쥐 5마리씩을 관찰하였다.

광학현미경적 관찰을 위해서는 흰쥐를 sodium pentothal 50 mg/kg을 복강내 주사하여 마취한 후 폐를 적출하여 10% 중성 formalin용액에 고정하고 탈수한 후 침투과정을 거쳐 paraffin에 포매한 후 2~4  $\mu\text{m}$ 의 박절편을 만들어 hematoxylin and eosin염색을 하여 관찰하였다. 투과전자현미경적 관찰을 위해서는 폐를 적출한 즉시 1 mm<sup>2</sup> 크기로 잘라 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1 M, phosphate buffer, pH 7.4, 4°C)에 2시간 동안 전고정한 후 1% OsO<sub>4</sub> 용액(0.1 M, phosphate buffer, pH 7.4, 실온)에 2시간 동안 후고정하였다. 그 후 조직을 계열 ethanol로 탈수하여 propylene oxide로 치환한 후 Epoxy혼합물에 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1  $\mu\text{m}$  두께로 박절하여 toluidine blue로 단염색한 후 관찰부위를 선택한 다음, Porter-Blum MT2-B ultramicrotome에 Dupont diamond knife를 부

착하여 회백색(40~60 nm)의 간섭색을 나타내는 초박 절편을 얻어 grid에 부착시킨 다음 uranyl acetate 및 lead citrate로 이중전자염색을 한 후 Hitachi H-7000형 투과전자현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 광학현미경 소견

생리식염수 및 colchicine을 각각 투여한 대조군에서는 소견이 비슷하였으며 폐포강에 간혹 대식세포, 림프구, 호중구등이 있었으나 대부분은 깨끗하였다. 폐포벽은 폐포모세혈관이 풍부하였고 폐포세포, 폐포모세혈관 내피세포, 간질내 소수의 섬유아세포로 구성되었다.

Paraquat을 투여한 군에서는 paraquat투여 후 1주일에는 폐포강에 호중구, 대식세포, 림프구와 같은 염증세포가 약간 증가되었고 폐포모세혈관은 울혈이 일어났다. 폐포벽에도 호중구가 간혹 침윤되었다. Paraquat투여 후 2주일에는 폐포강의 염증세포는 증가되지 않았으나 국소적으로 폐포벽의 세포가 증가되어 폐포벽이 두꺼워졌다. Paraquat투여 후 4주일에는 폐포벽은 광범위하게 두꺼워졌으며 폐포모세혈관은 증식된 폐포벽의 세포에 압박되었다(Figs. 1, 2, 3).

Paraquat와 colchicine을 함께 투여한 군에서는 1주일 후에는 폐포강내에 염증세포가 대조군에서와 같이 간혹 분포되었으나 폐포모세혈관은 울혈이 일어났다. 이와같은 소견은 paraquat만 투여한 군과 비슷하였다. Paraquat와 colchicine을 투여한 후 2주일에도 paraquat단독 투여군과 비슷하게 폐포벽의 세포가 증가되었고 이로 인해 폐포모세혈관은 압박 받아 울혈은 소실되었다. Paraquat와 colchicine을 투여한 4주일 후에는 폐포벽의 세포는 좀 더 증가되었으나 paraquat단독 투여군에 비해서는 경한 편이었다(Figs. 4, 5, 6).

### 2. 전자현미경 소견

생리식염수 및 colchicine을 각각 투여한 대조군의 소견은 역시 비슷하였다. 폐포강은 간혹 염증세포가 있었을 뿐 깨끗하였다. 폐포강쪽의 I형 폐포세포는 세

포질이 얇게 폐포모세혈관의 폐포강쪽 표면을 덮고 있었으며 세포질내에 적은 수의 소포가 있었을 뿐 세포소기관은 거의 없었다. II형 폐포세포는 풍부한 세포질을 가지고 있었으며 표면에는 미용모가 다수 분포하였다. 세포질내에는 II형 폐포세포의 특징인 못층판체 (multilamellar body)가 다수 있었고 사립체 (mitochondria), 과립세포질세망 (rough-surfaced endoplasmic reticulum, RER) 등 세포소기관이 풍부하였다. 폐포모세혈관은 I형 폐포세포의 기저부에 기저막이 있었고 기저막에 접해 모세혈관의 내강 쪽을 내피세포가 막처럼 얇게 둘러싸고 있었다. 내피세포의 세포질에는 포음소포 (pinocytotic vesicle)가 분포되었다. 혈관강에는 적혈구가 다수 있었고 간혹 호중구, 림프구, 단구와 같은 백혈구가 섞여 있었다. 폐포벽의 간질은 섬유아세포, 근섬유아세포, 형질세포 및 림프구가 간혹 있었고 이들 세포사이에 교원섬유와 탄력섬유가 분포하였다.

Paraquat 투여 후 1주일에는 I형 폐포세포는 국소적으로 심하게 종창되었다. 모세혈관내에 호중구, 단구, 림프구와 같은 백혈구가 증가되었고 혈소판도 분포하였다. 내피세포도 종창된 곳이 많았으며 부분적으로 기저막과 떨어져 박리된 곳도 있었다. 간질조직은 부종이 일어나 교원섬유 사이에 무정형과립이 다량 축적되었다 (Figs. 7, 8). Paraquat 투여 후 2주일에는 I형 폐포세포의 종창은 지속되었으며 폐포모세혈관 내피세포는 포음소포가 많았고 다수의 세포질 돌기가 형성되었다. II형 폐포세포는 표면의 미용모가 약간 감소되었고 못층판체의 수도 감소되었으나 그외의 소견은 특별한 변화가 없었다. 간질은 교원섬유, 탄력섬유 및 섬유아세포가 치밀하게 분포하였으며 세포의 수는 약간 증가되었다 (Figs. 9, 10). Paraquat 투여 후 4주에는 I형 폐포세포 및 폐포모세혈관 내피세포는 간혹 부분적으로 종창된 곳이 있었으나 대부분은 대조군과 비슷하였다. 간질에는 교원섬유의 양이 현저히 증가되었고 섬유아세포, 형질세포, 근섬유아세포가 증식되어 간질은 넓어지고 폐포모세혈관이 차지하는 부분은 감소되었다 (Figs. 11, 12).

Paraquat 및 colchicine을 함께 투여한 군에서 투여 후 1주일에는 I형 폐포세포의 종창과 폐포모세혈관 내피세포의 박리가 일어났다. II형 폐포세포는 미용모

가 감소되었을 뿐 현저한 변화는 없었다. 간질에는 교원섬유와 탄력섬유 그리고 소수의 섬유아세포가 있었다. 이와 같은 소견은 paraquat 단독 투여 후 1주일군과 비슷하였다 (Figs. 13, 14). Paraquat 및 colchicine을 함께 투여한 후 2주일에는 I형 폐포세포의 불규칙적인 돌기형성과 경한 종창, 내피세포의 기저막으로부터의 박리 및 돌기형성이 경한 편이었으나 지속되었다. II형 폐포세포는 못층판체 및 미용모의 감소가 있었다. 간질에는 교원섬유 및 탄력섬유가 치밀한 편이었고 섬유아세포, 근섬유아세포 등 간질의 세포는 약간 증가되었다 (Figs. 15, 16). Paraquat 및 colchicine을 함께 투여한 4주 후에는 I형 폐포세포, II형 폐포세포 및 폐포모세혈관 내피세포는 대조군과 비슷하였으며 간질의 교원섬유의 양은 약간 증가되었다. 간질에는 섬유아세포의 수가 증가되었으나 paraquat 단독 투여군에 비해 그다지 현저하지 않았다 (Figs. 17, 18).

## 고 찰

미만성 간질성 폐질환의 발병기전은 폐실질을 구성하고 있는 세포가 다양하며 복잡한 면역기전과 각종의 염증세포가 관련되어 있고 그외 체액성 인자와 유전적 소인까지도 영향을 미치기 때문에 매우 복잡하다 (Bitterman et al., 1983). 이 질환의 발병기전을 이해하는 데는 초기의 변화를 규명하는 것이 중요하나 인체의 경우 매우 어렵기 때문에 실험모델을 사용한 연구가 많다 (Adamson & Bowden, 1974, 1983; Haschek et al., 1982; Fukuda et al., 1985; Selman et al., 1985). 지금까지 알려진 바로는 섬유성 폐질환의 초기의 발병기전을 3가지로 나누고 있다. 첫째는 폐포대식세포의 활성화로 인해 폐실질의 상해가 초래되는 것으로 규소나 석면에 의한 진폐증이 그 보기이다 (Brody, 1986; Davis, 1986). 둘째로는 sarcoidosis나 과민성 폐렴과 같이 세포성 및 체액성 면역계의 과반응에 의해 초래되는 것 (Thomas & Hunninghake, 1987)과 셋째로는 바이러스성 폐렴이나 성인호흡기박중후군과 같이 폐포세포와 폐포모세혈관 내피세포의 상해에 의한 것 (Zapol et al., 1979)으로 구별한다. 그러나 초기의 상해기전이 위의 어느 것이든 질병이 진행하면 폐의 섬유

화가 일어난다.

Paraquat를 투여한 본 실험에서는 초기인 1~2주에서 I형 폐포세포와 폐포모세혈관 내피세포의 상해가 가장 심하였다. Paraquat를 투여한 후 수시간에서 수일까지 호중구를 위시한 다핵백혈구와 단구가 폐실질에 침윤하여 소위 “호중구 폐포염”을 일으키며 폐포모세혈관내에는 호중구가 보인다(Crystal et al., 1981). 이와 같은 호중구의 침윤은 macrophage chemotatic factor (Schoenber et al, 1984), leukotrine B4 (Laskin et al., 1986), collagen polypeptide (Laskin et al., 1986) 등에 의해 유인된다고 알려져 있다. 이렇게 해서 폐포모세혈관내강, 폐포강 및 폐포벽의 간질에 모인 호중구가 방출하는 유리기와 각종 단백분해효소는 주위의 폐실질세포와 간질의 결합조직에 상해를 주게 된다 (Varani et al., 1985; Nathan, 1986). 본 실험에서는 paraquat에 의해 I형 폐포세포와 폐포모세혈관 내피세포가 paraquat에 가장 민감하게 손상받는다라는 사실과 아울러 paraquat 투여 후 2주일에서도 폐포모세혈관 및 폐실질에 호중구가 다소간 잔류해 있음을 확인할 수가 있었다. 폐포에 염증세포의 침윤이 경한 경우 진행성의 섬유화가 일어나지 않고 치유가 될 수 있지만 폐포모세혈관의 기저막이 파괴되거나 I형 폐포세포 및 폐포모세혈관 내피세포가 상해받은 후 재생되지 않을 때 섬유화가 일어난다고 한다(Terzaghi et al., 1978). 이 점을 고려하면 호중구의 지속적인 잔류는 paraquat 투여 직후에 일어나는 심한 호중구의 침윤은 아니나 폐실질의 지속적인 상해를 줄 수가 있으며 이것이 폐실질의 섬유화에도 영향을 미치리라 추측된다.

Paraquat와 colchicine을 함께 투여한 후 3주에 나타난 소견은 paraquat 단독 투여군에 비해 교원섬유의 양과 폐실질내 섬유아세포의 증식이 다소 경감되었다. 미만성 간질성 폐질환의 폐섬유화는 상기한 폐실질의 구조적 파괴와 더불어 섬유아세포의 증식을 촉진하는 인자가 존재한다는 것이 알려져 있다. 이들은 폐포대식세포에 의해 생산되는 fibronectin과 alveolar-macrophage-derived growth factor (AMDGF)로서, fibronectin은 휴식기에 있는 섬유아세포를 세포주기(cell cycle) 중 G1기에 이르게 하고 AMDGF는 G1기에 있는 섬유아세포를 그 다음의 주기 즉 S기에 이르게 하여 세포분열을 촉진하게 된다(Bitterman et al., 1982, 1983;

Crystal et al., 1984). 그런데 colchicine은 단백질 분비를 억제하기 때문에 폐포대식세포가 합성한 fibronectin과 AMDGF를 방출하는것도 역시 억제한다(Bitterman et al., 1983). 따라서 colchicine은 섬유아세포의 증식을 억제하는 효과가 있다. Colchicine은 세포독성에 의해 단백질방출을 억제하는 것이 아니라 세포에서 합성된 단백질 방출을 선택적으로 억제한다고 추측하고 있다. 즉 colchicine은 fibronectin과 AMDGF의 방출을 억제하나 다른 종류의 단백질방출은 오히려 증가되기 때문이다(Rennard et al., 1988). 그리고 colchicine은 이미 통풍의 치료에 오랫동안 사용한 약제이기 때문에 인체에 부담없이 사용할 수 있다는 점과 함께 colchicine이 폐의 섬유화를 억제하는데 효과적인 약제로서 연구할 만한 가치가 있다. 본실험의 결과 paraquat와 colchicine을 함께 투여한 후 폐실질조직의 섬유아세포의 증식과 교원섬유의 축적은 paraquat단독 투여군에 비해 다소 완화되었으나 치료적인 효과는 얻지 못하였다. 그러나 미만성 간질성 폐질환의 치료에 도움을 주는 성적을 얻을 수가 있었으며 이를 토대로 colchicine의 투여량과 치료방법, 이를테면 항염증 치료제를 병용하는 등의 방법을 개발함으로써 떨지 않아 각종 원인에 의한 폐의 진행성 섬유화를 막을 수 있으리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Adamson IYR, Bowden DH: The pathogenesis of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 77 : 185-198, 1974.
- Adamson IYR, Bowden DH: Endothelial injury and repair in radiation induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 112 : 224-230, 1983.
- 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 : 1801-1813, 1983.
- Bitterman PB, Rennard SI, Adelberg S, Crystal RG: Role of fibronectin as a growth factor for fibroblasts. *J Cell Biol* 97 : 1925-1932, 1983.
- Bitterman PB, Rennard SI, Hunninghake GW, Crystal RG: Human alveolar macrophage growth factor for fibroblasts:

- Regulation and partial characterization. *J Clin Invest* 70 : 806-822, 1982.
- Brody AR: Pulmonary cell interaction with asbestos fibers *in vivo* and *in vitro*. *Chest* 89(Suppl) : 155-159, 1986.
- Chvapil M: Pharmacology of fibrosis: Definitions, limits and perspectives. *Life Sci* 16 : 1345-62, 1975.
- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA: Interstitial lung disease of unknown cause: Disorder characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 310(3) : 154-166, 310(4) : 235-244, 1984.
- Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung disease: Current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 70 : 542-568, 1981.
- Davis GS: The pathogenesis of silicosis. *Chest* 89(Suppl) : 166-169, 1986.
- Fukuda Y, Ferrans VJ, Schoenberger CI, Rennard SI, Crystal RG: Patterns of pulmonary structure remodeling after experimental paraquat toxicity. *Am J Pathol* 118 : 452-475, 1985.
- Fulmer JD: An introduction to the interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 3 : 457-463, 1982.
- Hara H, Manabe T, Hayashi T: An immunohistochemical study of the fibrosing process in paraquat lung injury. *Virchows Arch [A]* 415 : 357-366, 1989.
- Hart, F.D.: Rheumatic disorders. In: Avery GS, ed. *Drug treatment*. Sydney: AIDS Press, pp. 846-88, 1980.
- Haschek WM, Klein Szanto AJ, Last JA, Reiser KW, Witshi H: Long term morphologic and biochemical features of experimentally induced lung fibrosis in the mouse. *Lab Invest* 46 : 438-449, 1982.
- Laskin DL, Kimura T, Sakakibara S, Riley DJ, Bero RA: Chemotactic activity of collagen like polypeptides for human peripheral blood neutrophils. *J Leukocyte Biol* 39 : 255-266, 1986.
- Malkinson FD: Colchicine. New uses of an old drug. *Arch Dermatol* 118 : 453-7, 1982.
- Nathan CF: Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 79 : 319-326, 1987.
- Redman CM, Banerjee D, Howell K, Palade GE: Colchicine inhibition of plasma protein release from rat hepatocyte. *J Cell Biol* 66 : 42-59, 1975.
- Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, Rom WN, Crystal RG: Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages *in vitro*. The basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am Rev Respir Dis* 137 : 181-185, 1988.
- Riley DJ, Berg RA, Edelman NH, Prockop DJ: Prevention of collagen deposition following pulmonary oxygen toxicity in the rat *cis*-4-hydroxy-L-proline. *J Clin Invest* 65 : 643-651, 1980.
- Riley DJ, Kerr JS, Berg RA, Ianni B, Edelman NH, Prockop DJ: Prevention of bleomycin induced pulmonary fibrosis in the hamster by *cis*-4-hydroxy-L-proline. *Am Rev Respir Dis* 123 : 388-93, 1981.
- Riley DJ, Kerr JS, Berg RA, Ianni BD, Pietra GC, Edelman NH, Prockop, DJ: Beta-aminopropionitrile prevents bleomycin induced pulmonary fibrosis in the hamster. *Am Rev Respir Dis* 125 : 67-73, 1982.
- Robbins SL, Cotran RS: *Pathologic Basis of Disease*. 4th ed. pp. 789-791, 1989. WB Saunders Company, Philadelphia.
- Rojkind M, Kershenovich D: Effect of colchicine on collagen, albumin, and transferrin synthesis by cirrhotic rat liver slices. *Biochem Biophys Acta* 378 : 415-23, 1975.
- Schoenberger CI, Rennard SI, Bitterman PB, Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG: Paraquat induced pulmonary fibrosis. Role of the alveolitis in modulating the development of fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 129 : 168-173, 1984.
- Selman M, Montano M, Montfort I, Perez Tamayo R: A new model of diffuse interstitial pulmonary fibrosis in the rat. *Exp Mol Pathol* 43 : 375-387, 1985.
- Selman M, Montano M, Ramos C, Barrios R, Perez Tamayo R: Experimental pulmonary fibrosis induced by paraquat plus oxygen in rats: A morphologic and biochemical sequential study. *Exp Mol Pathol* 50 : 147-166, 1989.
- Terzaghi M, Nettersheim P, Williams, MC: Repopulation of denuded tracheal grafts with normal, preneoplastic and neoplastic epithelial cell population. *Cancer Res* 38 : 4546-4553, 1978.
- Thomas PD, Hunninghake GW: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135 : 747-760, 1987.
- Varani J, Fliegel SEG, Till GO, Kunkel RG, Ryan VS, Ward PA: Pulmonary endothelial cell killing by human neutrophils. Possible involvement of hydroxyl radical. *Lab Invest* 53 : 656-663, 1985.
- Vieira DN, de Azevedo Bernarda R: Paraquat poisoning:

Pulmonary lesion. J Toxicol Clin Exp 9 : 177-186, 1989.  
 Weed Science Society of America: Herbicide Handbook, 4th ed., Weed Science Society, New York, USA. p. 328, 1979.  
 Zapol NM, Trelstad RL, Coffey JW, Tsai I, Salvador RA: Pulmonary fibrosis in severe acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 119 : 547-554, 1979.

< 국문초록 >

본 연구는 Paraquat에 의한 폐상해와 colchicine이 paraquat에 의한 폐 섬유화에 미치는 영향을 규명하기 위해 Sprague Dawley 흰쥐에 10 mg/kg의 paraquat을 2일간격으로 2회 복강내 투여하였고 다른 군은 2회 투여한 후 1주일에 한번씩 10 mg/kg의 colchicine을 복강내에 투여하였다. 각 군은 paraquat을 처음 투여한 후 1, 2 및 4주에 폐를 적출하여 광학 및 전자현미경으로 관찰하였다. 광학현미경 소견은 paraquat 투여 후 1주일 이후에는

폐포벽 및 폐포강에 호중구, 대식세포 및 림프구가 침윤하였다. 그리고 폐포벽에는 시간이 지날수록 세포수가 증식하였다. 그러나 colchicine을 같이 투여한 군에서는 폐포벽의 세포증식이 현저하지 않았다.

전자현미경 소견은 paraquat투여 후 I형 폐포세포와 폐포모세혈관 내피세포의 심한 증창과 탈락이 일어났고 폐포벽에는 호중구, 대식세포 및 단구, 림프구의 침윤이 일어났다.

이러한 소견은 시간이 경과하여도 지속되었다. 섬유아세포의 증식과 교원섬유의 축적은 Paraquat 투여 후 4주째에 가장 현저하였다. colchicine을 같이 투여한 군에서는 섬유화가 일어났으나 paraquat 단독 투여군보다 심하지는 않았다.

이상의 소견으로 보아 paraquat에 의한 폐상해는 I형 폐포세포와 폐포모세혈관 내피세포가 가장 상해를 잘 받으며 colchicine은 paraquat에 의한 폐섬유화를 억제하는 효과가 있음이 인정된다.

## FIGURE LEGENDS

**\*Abbreviations**

As : Alveolar space	Cf : Collagen fiber	Cp : Capillary	Ef : Elastic fiber
En : Endothelium	Fb : Fibroblast	Is : Interstitium	Ly : Lymphocyte
Nt : Neutrophil	PI : Type I pneumocyte	PII : Type II pneumocyte	RBC : Red blood cell

\* All bars indicate 1  $\mu$ m.

**Fig. 1.** Light microphotograph of lung, rat, 1 week after paraquat injection. Alveolar spaces are clean. Alveolar wall demonstrates slight congestion and mild infiltration of inflammatory cells. H and E stain,  $\times 40$ .

**Fig. 2.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat injection. Alveolar wall is moderately thickened. Alveolar capillaries are hidden in the wall. H and E stain,  $\times 100$ .

**Fig. 3.** Lung, rat, 4 weeks after paraquat injection. Alveolar wall is markedly thickened with fibroblastic proliferation. Lipophages are scattered in alveolar spaces. H and E stain,  $\times 100$ .

**Fig. 4.** Lung, rat, 1 week after paraquat and colchicine injection simultaneously. Alveolar structures are well preserved without thickening of walls. H and E stain,  $\times 40$ .

**Fig. 5.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat and colchicine injection. Alveolar wall is slightly thickened. H and E stain,  $\times 100$ .

**Fig. 6.** Lung, rat, 4 weeks after paraquat and colchicine injection. The lung shows moderate thickening of alveolar wall with fibroblastic proliferation. H and E stain,  $\times 100$ .

**Fig. 7.** Electron microphotograph of lung, rat, 1 week after paraquat injection. Type I pneumocyte is markedly swollen. There are red blood cells and neutrophil in capillary lumen.

**Fig. 8.** Lung, rat, 1 week after paraquat injection. Endothelial cell is splitted from basement membrane (arrows). Subendothelial space (\*) contains red blood cell and inflammatory cells. Interstitium is moderately edematous.

**Fig. 9.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat injection. Type I pneumocyte shows cellular swelling and formation of cytoplasmic protrusions.

**Fig. 10.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat injection. Alveolar capillary endothelium reveals cytoplasmic protrusions and large number of pinocytotic vesicles. Collagen fibers are rich in interstitium.

**Fig. 11.** Lung, rat, 4 weeks after paraquat injection. Marked fibroblastic proliferation is well demonstrated.

**Fig. 12.** Lung, rat 4 weeks after paraquat injection. Collagen fibers are abundant in alveolar walls.

**Fig. 13.** Lung, rat, 1 week after paraquat and colchicine injections. Type I pneumocytes are swollen.

**Fig. 14.** Lung, rat, 1 week after paraquat and colchicine injections. Alveolar capillary endothelial cell is splitted from basement membrane (arrows).

**Fig. 15.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat and colchicine injections. Type I pneumocytes shows irregular cytoplasmic protrusions. Type II pneumocyte demonstrates loss of microvilli.

**Fig. 16.** Lung, rat, 2 weeks after paraquat and colchicine injections. Alveolar capillary endothelial cell is separate from basement membrane.

**Fig. 17.** Lung, rat, 4 weeks after paraquat and colchicine injections. Fibroblastic proliferation is not prominent.

**Fig. 18.** Lung, rat, 4 weeks after paraquat and colchicine injections. Collagen fibers are increased in amount in alveolar wall.