

## Bleomycin 투여후 백서 폐에 발생한 폐간질 섬유증의 전자현미경적 연구

계명대학교 의과대학 병리학교실

조승제 · 박관규 · 권건영 · 장은숙

= Abstract =

### An Ultrastructural Study of Bleomycin-Induced Interstitial Pulmonary Fibrosis in the Rat

Seung Che Cho, M.D., Kwan Kyu Park, M.D., Kun Young Kwon, M.D.  
and Eun Sook Chang, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine*

This study was carried out to investigate the mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis of rats after the intratracheal administration of bleomycin.

Both lungs after bleomycin injection were examined by light and electron microscopy.

The results are as follows:

Light microscopically, 1 or 2 weeks after bleomycin injection acute and chronic inflammatory infiltrates and edema in the interstitium and alveolar spaces were observed. Proliferation of alveolar type II pneumocytes was also found at 4 to 6 weeks after bleomycin injection, chronic inflammatory infiltrates with interstitial fibrous thickening were noted.

Electron microscopically, the number of type II pneumocytes and irregular lamellar bodies were increased and blunted microvilli were noted at 2 weeks. 4 to 8 weeks, proliferation of fibroblasts with deposition of abundant collagen fibrils in the thickened interstitium revealing irregular or collapsed alveolar spaces were observed.

Based on these findings, it can be concluded that bleomycin-induced interstitial pulmonary fibrosis is considered to pass from an early acute inflammation of the interstitium and alveolar spaces to an interstitial fibroblast proliferation and collagen deposition to the length of the period after injection.

**Key Words:** Interstitial pulmonary fibrosis, Ultrastructure, Bleomycin

서 론

접 수: 1991년 4월 15일, 게재승인: 1991년 8월 26일  
주 소: 대구직할시 중구 동산동 194, 우편번호 700-310  
계명의대 병리학교실, 조 승 제

간질성 폐질환은 활성화된 폐포대식세포와 폐포벽내  
에 섬유아세포수의 증가를 특징으로 하는 하부호흡기  
의 만성염증이다<sup>1)</sup>. 간질성 폐질환에 볼 수 있는 폐포

벽의 섬유화는 비가역적이며 섬유화를 야기시키는 병인과 그 기전을 이해하는 것이 폐포와 모세혈관 단위 (alveolar capillary unit)에 일어나는 각종 형태학적 변화와 임상적 폐부전증과의 상호 연관성에 대해 이해할 수 있고 간질성 폐질환에 대한 예방책을 세우는데도 필요하다<sup>1)</sup>.

폐의 간질섬유증을 일으키는 원인에는 먼지나 이온화된 방사선 오존, 산소, 카드뮴 또는 수은같은 금속이온과 busulfan, cytoxan, bleomycin 등 각종 약제들이 있다<sup>2,3)</sup>. 지금까지 많은 연구자들이 폐간질섬유증을 일으키는 모형으로서 폐에 손상을 주는 화학적 항암제인 bleomycin을 이용하는 폐의 간질 섬유증에 관하여 연구하여 왔다. 이들 연구보고<sup>3-5)</sup>에 의하면 bleo-mycin은 초기에는 폐장 조직에 급성염증 소견을 보이면서 많은 림프구와 형질세포, 대식세포 및 중성구의 침윤을 보이고, 시간이 경과함에 따라 섬유아세포가 동원되면서 교원질 침착과 함께 폐포간질의 비후가 야기되고 기능적으로 폐기능 장애가 초래된다. 그러나 폐간질섬유증을 야기하는 정확한 기전과 초미형태학적 변화에 관한 연구는 아직 그 보고가 많지 않은 실정이다.

이에 저자는 백서의 기도내에 bleomycin을 투여한 후 폐에 일어나는 형태학적 변화를 광학현미경과 투과 및 주사전자현미경으로 관찰하고 아울러 폐간질 섬유증을 일으키는 기전에 관한 이해를 하고자 본 연구를 시행하였다.

### 재료 및 방법

연구재료로는 일정기간 사육하여 건강이 양호하다고 생각되는 체중 200~250 g의 Sprague-Dawley종 백서 40마리를 골라 실험에 사용하였다. 실험군에서는 기관내에 bleomycin(Bleomycin-HCl, Nippon Kayaku, Japan) 1.5 unit를 0.3 ml 생리식염수에 용해시켜 1회 주입한 후 각군마다 5마리씩 1, 2, 4, 6 주 및 8주가 경과하면서 도살하였다. 비교군으로는 각군마다 3마리씩 기관내에 생리식염수 0.3 ml만을 주입한 후 경시적 실험군과 시간을 동일하게 하여 도살하였다.

연구방법으로는 Nembutal 0.15 ml를 복강내 주입하여 마취하고 흉복부를 절개한 다음 heparin 0.3 ml

를 심장내에 주사하였다.

하대정맥으로 catheter를 통하여 생리 식염수를 주입하고 흉부 대동맥을 절단하였으며 생리식염수를 분당 4 ml 속도로 서서히 관류하여 혈액을 완전히 제거한 다음 0.5% glutaraldehyde 및 0.5% paraformaldehyde 용액으로 관류고정 시키면서 기관내로 같은 고정액 5 ml를 서서히 주입하여 충분히 고정을 시킨후 폐조직을 적출하여 투과 및 주사전자현미경용 조직을 각각 채취하고 나머지 조직은 광학현미경용 재료로 사용하였다.

### 1. 광학현미경적 관찰

적출한 양폐의 전후 중앙부를 관통하는 시상절단을 가하여 전폐의 면적이 가장 넓게 나타나게끔 하여 절단된 폐의 한쪽 전부를 10% 포르말린에 고정하고 탈수한 후 침투과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 2~4  $\mu$ m의 박절편을 만들어 hematoxylin-eosin염색과 trichrome, elastic 및 reticulin 염색을 각각 실시하여 관찰하였다.

### 2. 투과전자현미경적 관찰

투과전자현미경용으로 제공된 폐 조직을 1 mm<sup>3</sup>의 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde용액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)으로 1~4°C에서 2시간 전고정을 하고 0.1 M 인산완충용액으로 세척한 후 1% O<sub>2</sub>O<sub>4</sub>용액에 2시간 후고정을 한 뒤 같은 완충용액으로 세척하여 계열 에탄올로 탈수하고 propylene oxide로 치환한후 Luft 방법<sup>6)</sup>에 의한 epon혼합물로 포매하여 37°C에서 12시간, 45°C에서 12시간, 60°C에서 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1  $\mu$ m 두께로 박절한 후 toluidine blue 염색을 실시하여 관찰부위를 선택한 다음, Sorvall MT-5000형 초박절기에 Dupont diamond knife를 부착하여 회백색(40~60nm)의 간섭색(interference color)을 나타내는 초박절편을 얻어 grid에 부착시킨 뒤 Watson 및 Reynolds 방법<sup>7)</sup>에 의한 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 실시하여 Hitachi H-600형 투과전자현미경으로 관찰하였다.

### 3. 주사전자현미경적 관찰

주사전자현미경적 관찰을 위하여 제공된 폐조직을 1

×1×4 mm 정도 크기로 세절한 후 1시간 동안 0.5% glutaraldehyde 용액을 혼합한 고정액에 다시 고정 한 후 1% OsO<sub>4</sub> 용액으로 2시간 후고정을 하고 0.1M 인산완충용액으로 수세한 다음 25% DMSO(dimethyl sulfoxide)에 30분간, 50% DMSO에 30분간 담근 다음 액체질소로 동결한 후 조직을 할단하였다. 할단된 조직은 50% DMSO 용액에 녹여서 같은 완충용액에 수세한 후 2% tannic acid에 12시간 침투시킨 다음 완충용액으로 수세하였다. 그리고 1% OsO<sub>4</sub> 용액으로 2시간 동안 전도염색 (conductive stain)을 실시한 후 계열 에탄올로 탈수를 하고 iso-amyl acetate로 침투시켜 Hitachi HCP-2형 입계 접 건조기로서 이산화탄소를 이용하여 입계접 건조를 실시하였다. 건조된 시료를 시료판에 부착한 후 Eiko 회사제 IB-3형 ion-coater로 Pt-Pd를 사용하여 증

착한 후 Hitachi S-520형 주사전자현미경으로 관찰 하였다.

## 성 적

### 1. 광학현미경적 소견

비교군에서 폐는 규칙적인 배열을 보이는 폐포와 얇은 폐포벽의 소견을 보였으며(Fig. 1) 실험군에서는 bleomycin 투여후 1, 2주에는 폐포와 간질내에 부종과 함께 급성 및 만성 염증세포의 침윤을 볼 수 있었다(Fig. 2). 염증세포의 침윤은 간질조직에 있었으며 주로 늑막하부의 소혈관 주위에서 관찰되었고 때로는 세기관지 주위에서도 관찰되었다. 침윤되어 있는 세포들은 주로 림프구와 형질 세포였으며 간혹 소수의 중성백혈구도 있었다. 이러한 병소들은 국소적으로 관찰

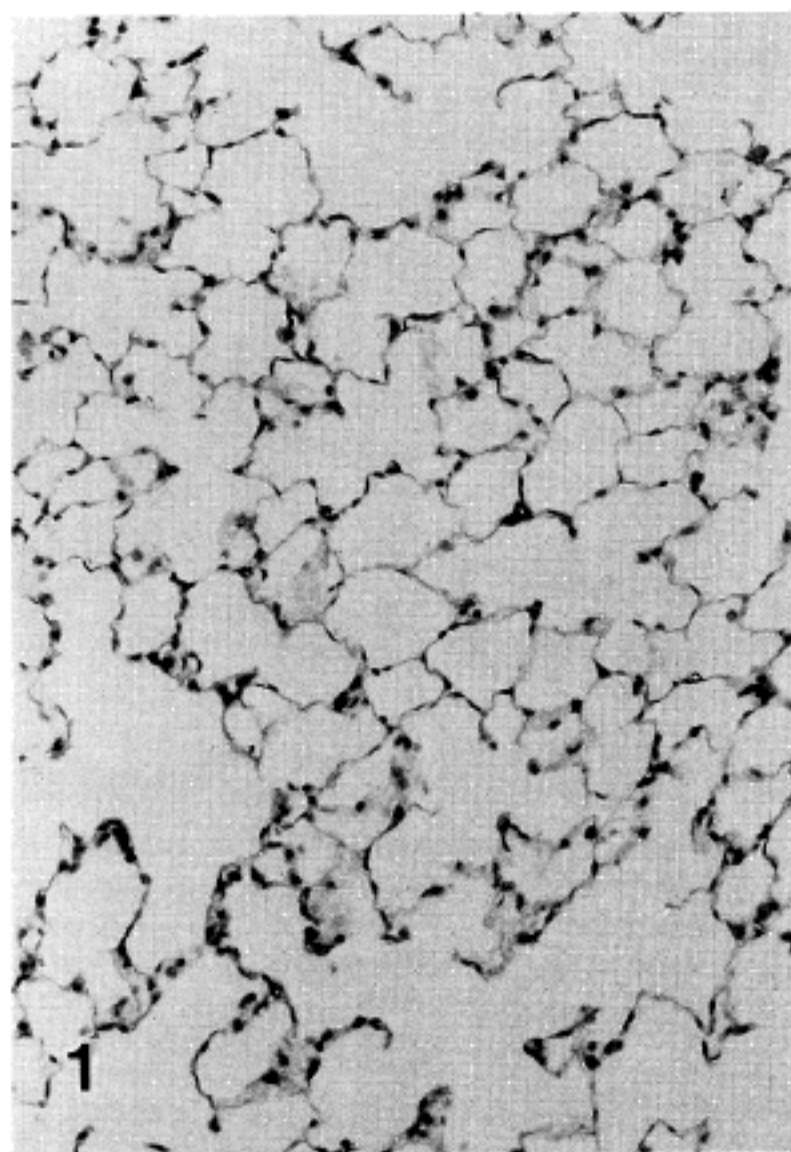


Fig. 1. Normal pulmonary architecture is maintained in the saline treated animal.

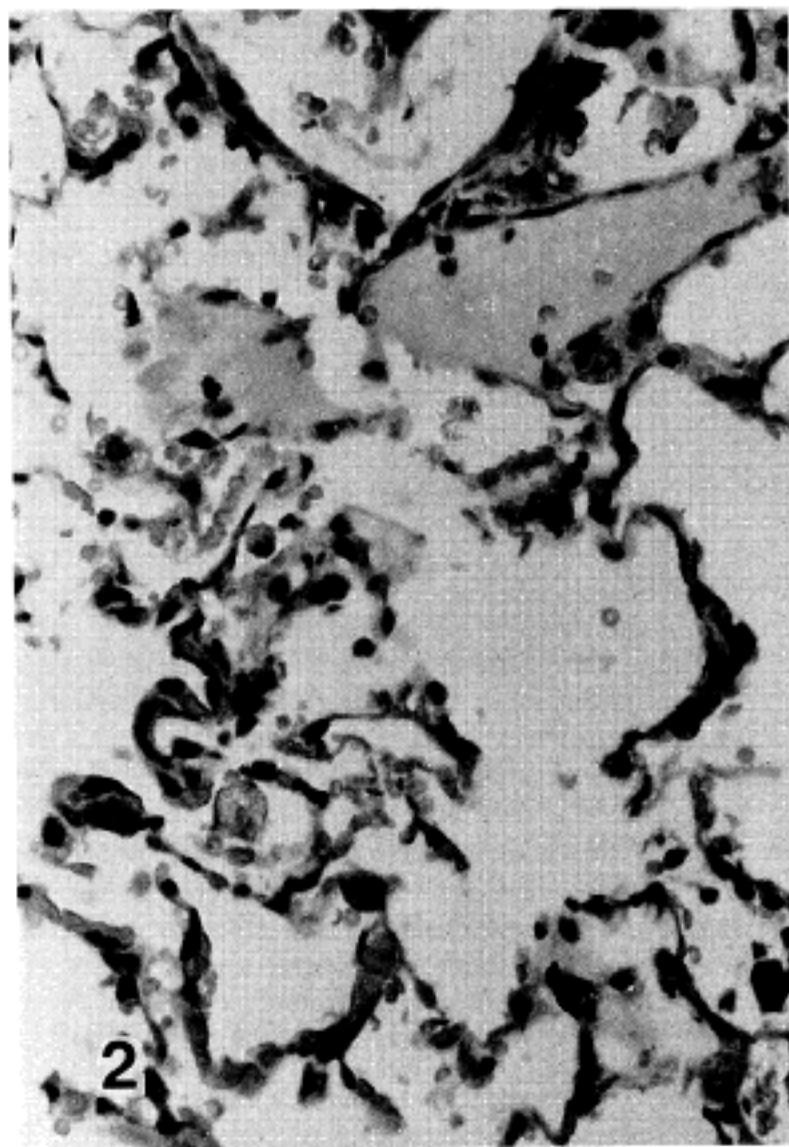


Fig. 2. Acute and chronic inflammatory infiltrates in the alveolar spaces and interstitium are found at 1 to 2 weeks after bleomycin injection.

Key for abbreviations

AL : Alveolus  
AS : Alveolar septa  
BM : Basement membrane  
Cf : Collagen fibril  
F : Fibroblast  
Is : Interstitium

LB : Lamellar body  
M : Mitochondria  
N : Nucleus  
P : Type II pneumocyte  
RER : Rough endoplasmic reticulum

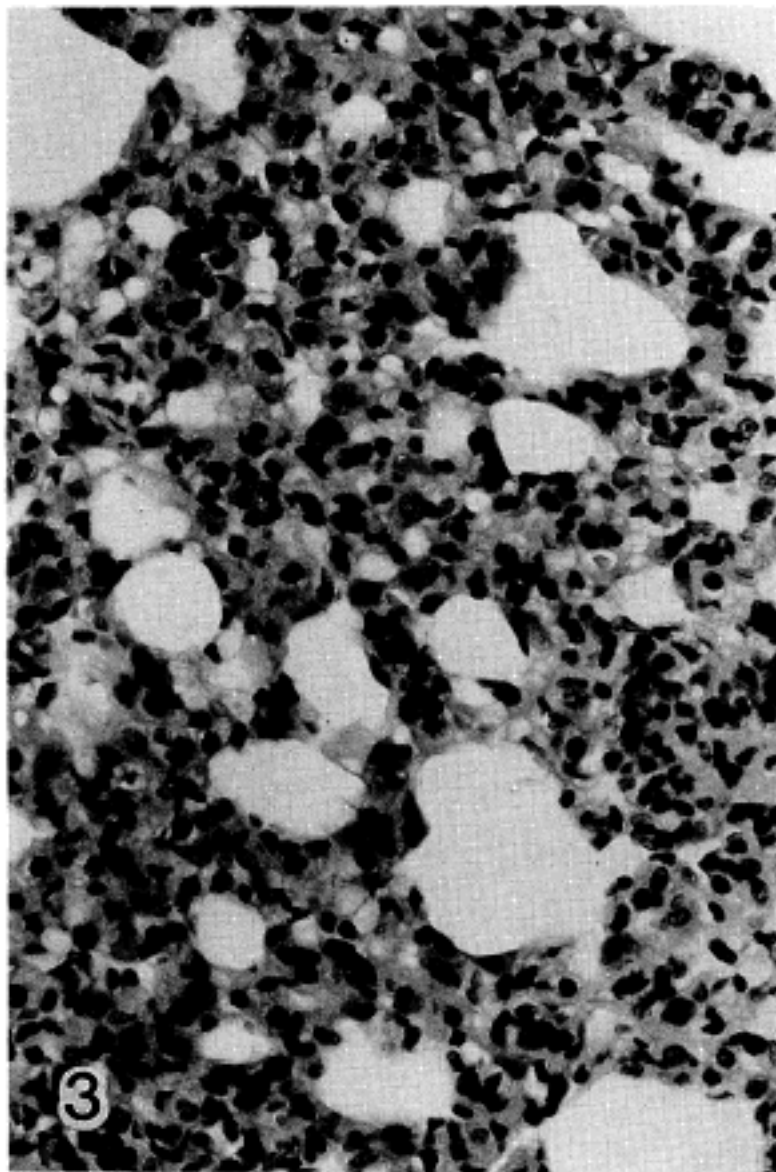


Fig. 3. Four to six weeks after bleomycin injection, markedly thickening of interstitium with chronic inflammatory cell infiltration and collapsed alveolar spaces are noted.

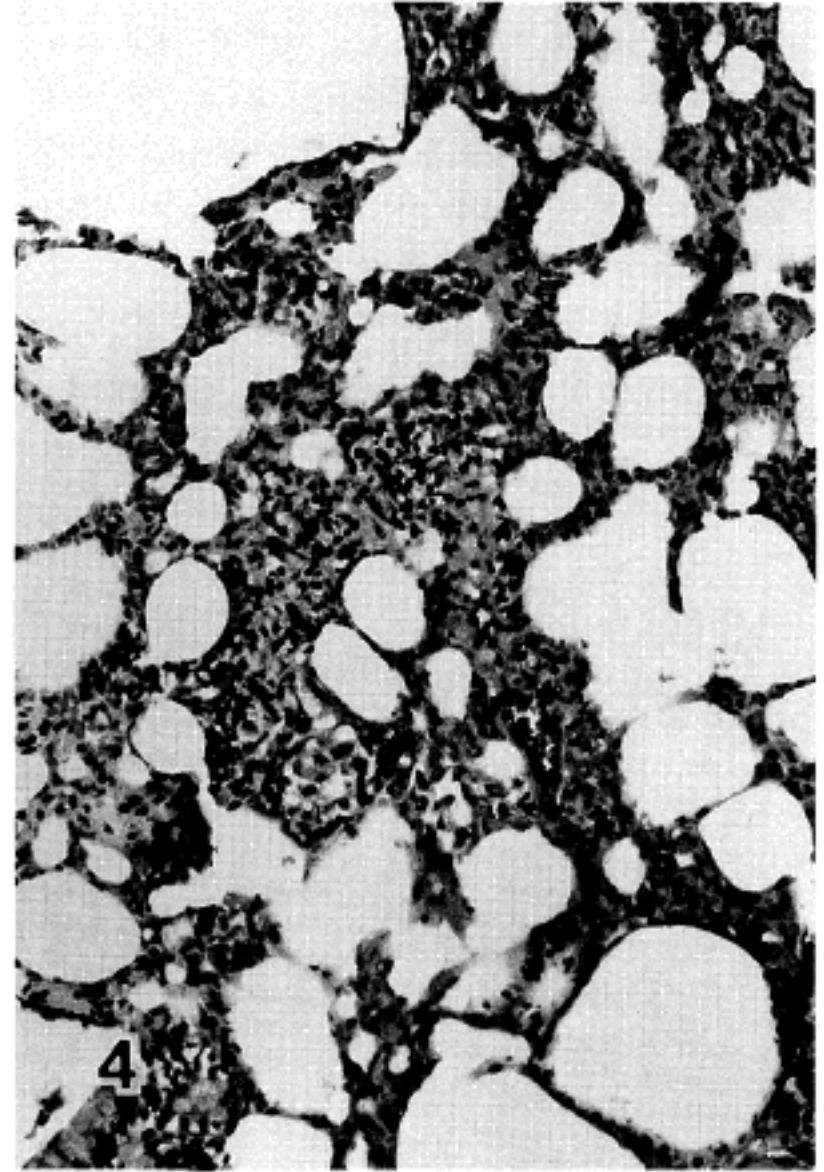


Fig. 4. Thickened interstitium with mild infiltration of chronic inflammatory cells, and irregular extended alveolar spaces are observed at 8 weeks after bleomycin injection.

되었다.

4, 6주가 경과한 군에서는 폐간질이 넓어지면서 섬유성 변화를 보이고 염증세포의 침윤이 현저하였다. 폐포는 불규칙한 모양이며 압축된 폐포도 볼 수 있었으며 폐포강내에는 염증세포 침윤이 감소하였다. 폐간

질의 염증성 변화는 1, 2주때의 국소적인 병소보다 넓은 범위로 확산되어 있었다(Fig. 3). 8주후에는 4, 6주의 폐간질비후보다 그 정도가 다소 감소 되었으나 여전히 간질내에 섬유성 변화를 볼 수 있었으며 이러한 섬유화는 폐실질내에서 부분적으로 산재되었고, 불규

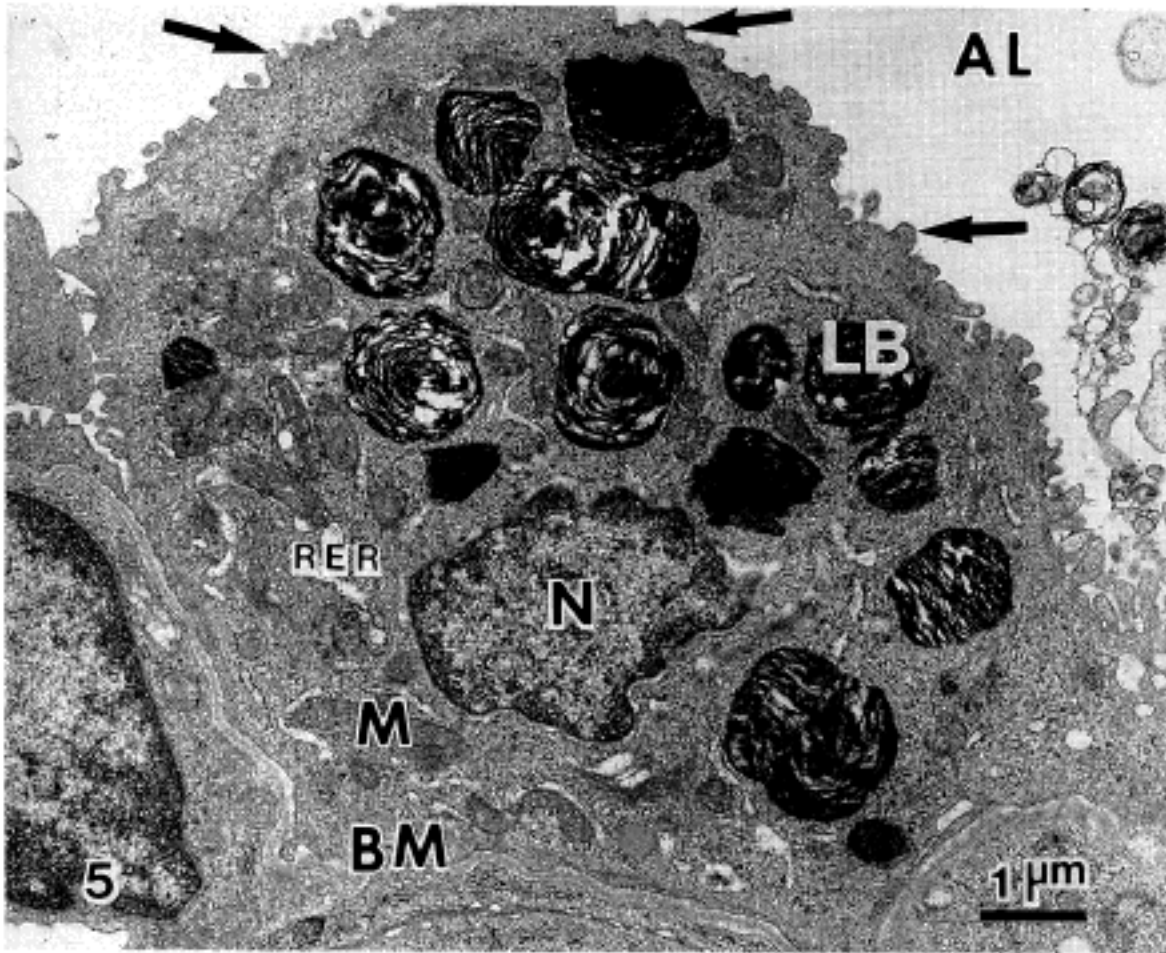


Fig. 5. Two weeks after bleomycin injection. Type II pneumocytes have numerous and irregular shaped lamellar bodies, slightly distended RER and blunted microvilli (arrows) ( $\times 13,000$ ).

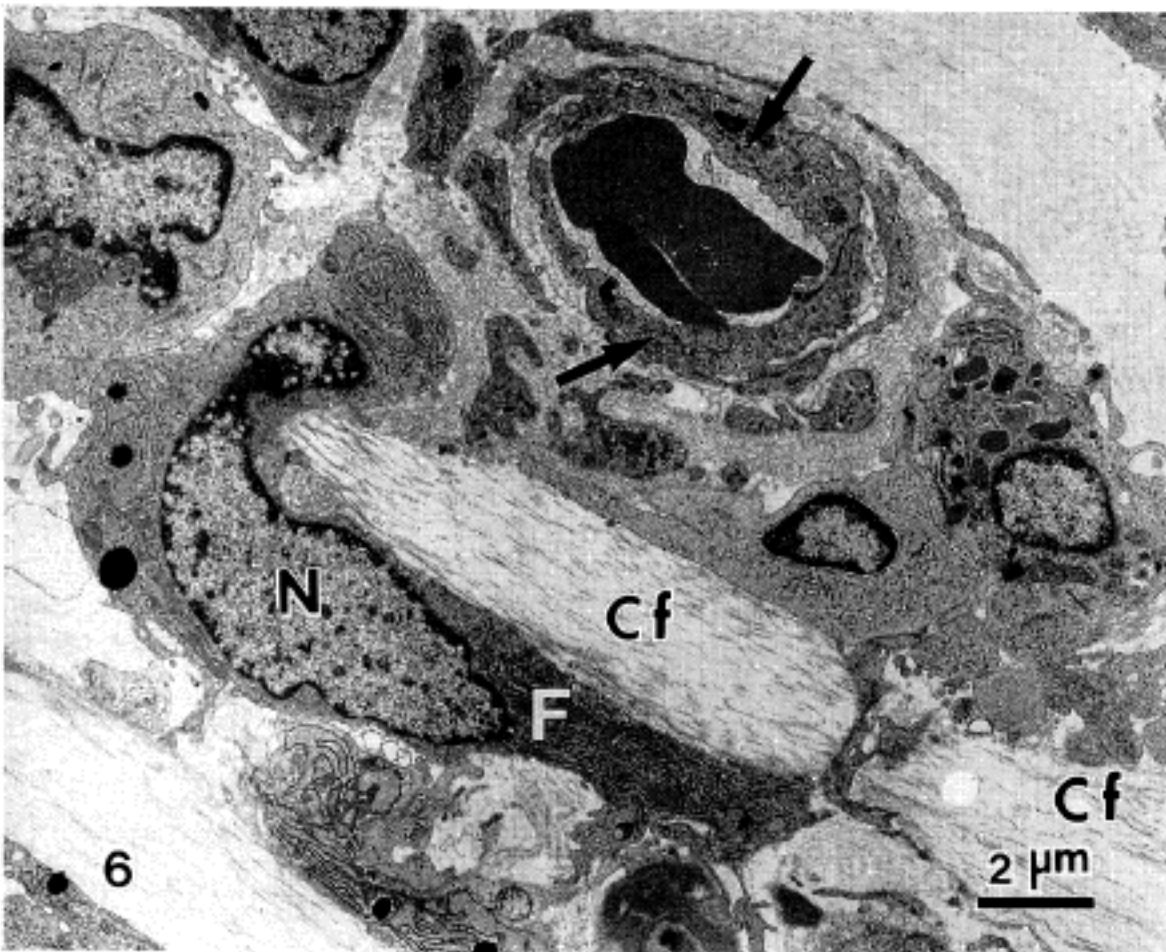


Fig. 6. Two weeks after bleomycin injection. There is a fibroblast with abundant collagen fibrils in the interstitium. The endothelium of capillary (arrows) is not prominently changed ( $\times 6,800$ ).

칙한 형태와 다양한 크기를 가진 폐포도 볼 수 있었다 (Fig. 4).

## 2. 전자현미경적 소견

1) 투과전자현미경적 소견: Bleomycin 투여 후 1

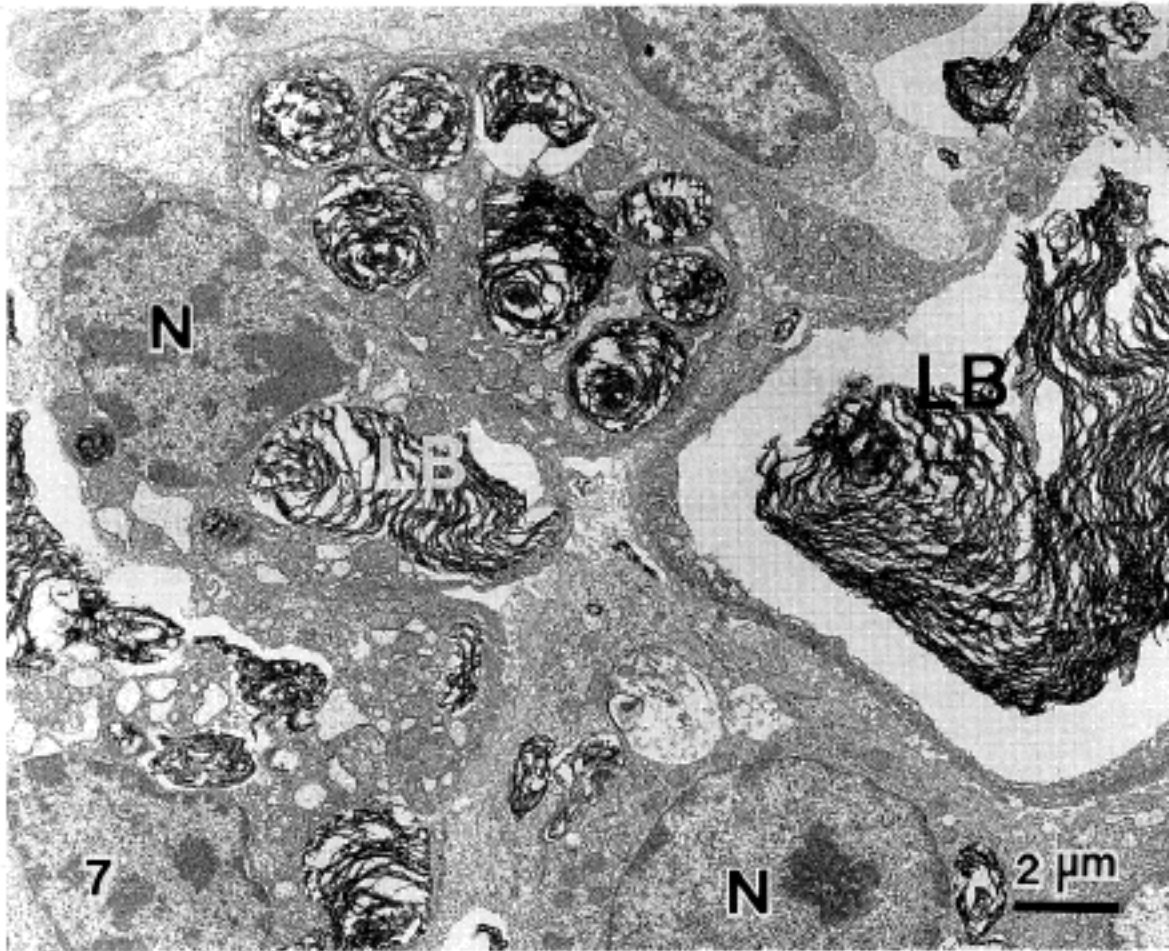


Fig. 7. Four weeks after bleomycin injection. Numerous lamellar bodies are excreted into the alveolar space ( $\times 6,000$ )

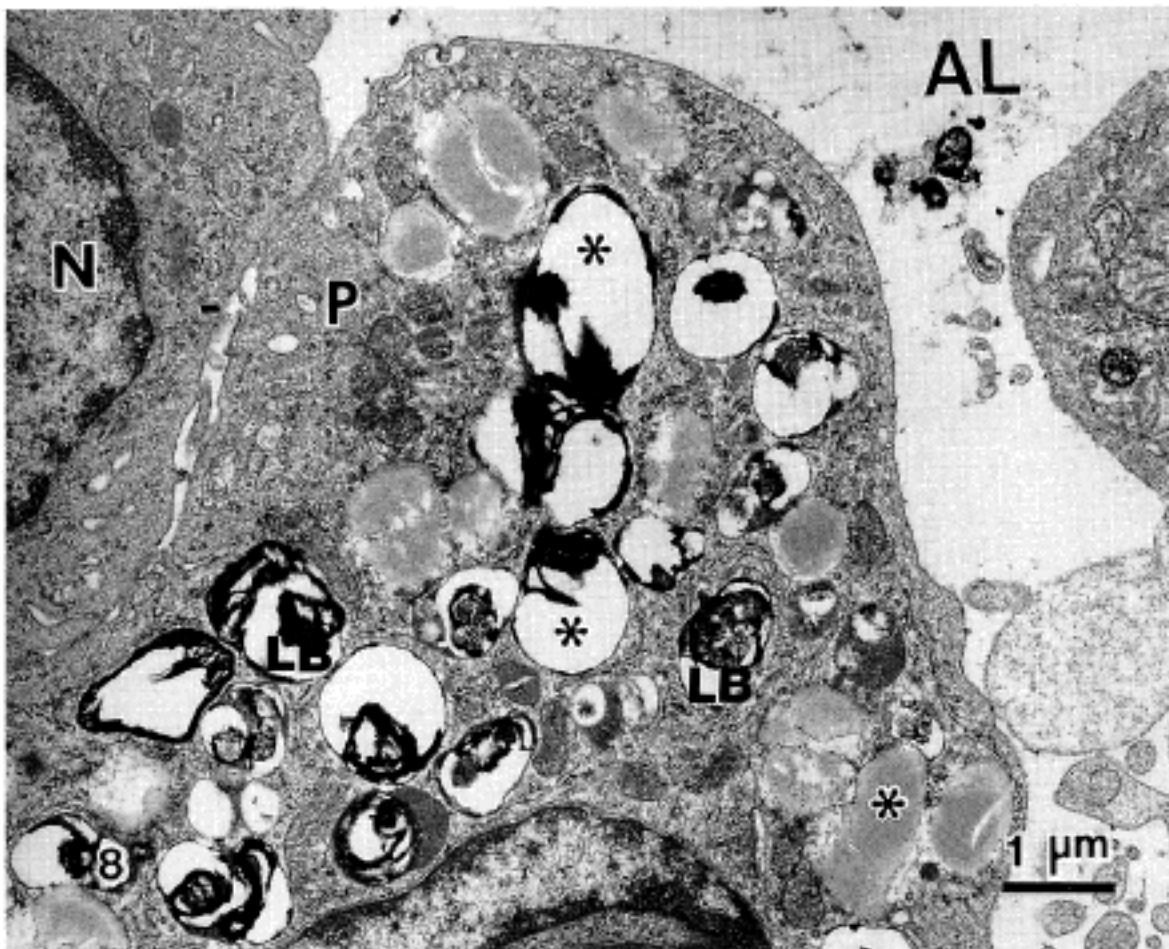


Fig. 8. Six weeks after bleomycin injection. Type II pneumocytes have abundant empty vacuoles without lamellar bodies (\*) ( $\times 13,600$ ).

주에서 II형 폐포상피세포의 lamella소체, mitochondria, rough endoplasmic reticulum (RER) 과 미세융모들은 비교적 그 형태가 유지되어 있었다.

bleomycin 투여후 2주에서는 II형 폐포상피세포내에 lamella 소체의 수가 증가하였고 그 모양은 다양하였으며 미세융모는 무딘 소견을 보여 주었다(Fig. 5). 그

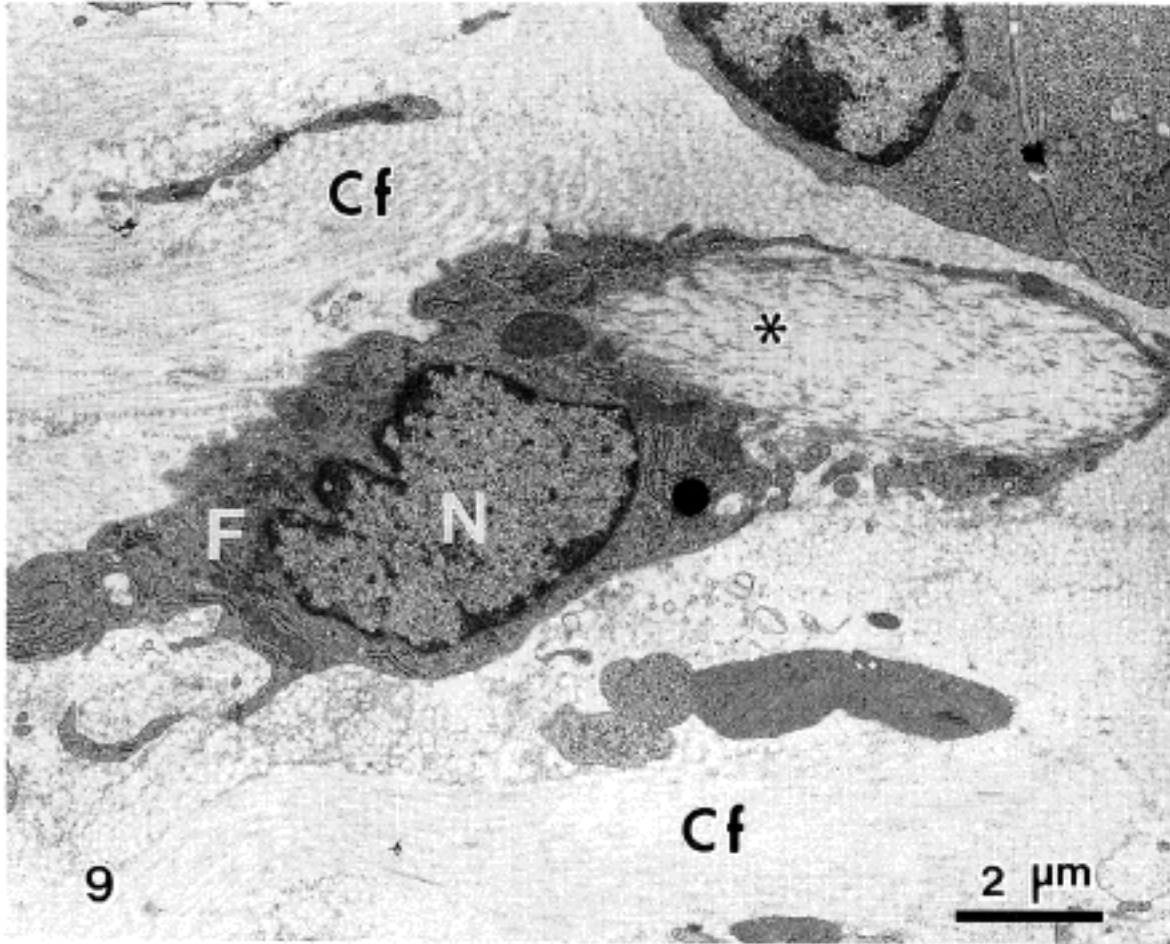


Fig. 9. Four to six weeks after bleomycin injection. A fibroblast producing collagen fibrils(\*) and deposits of abundant collagen fibrils are found in the interstitium ( $\times 8,500$ ).

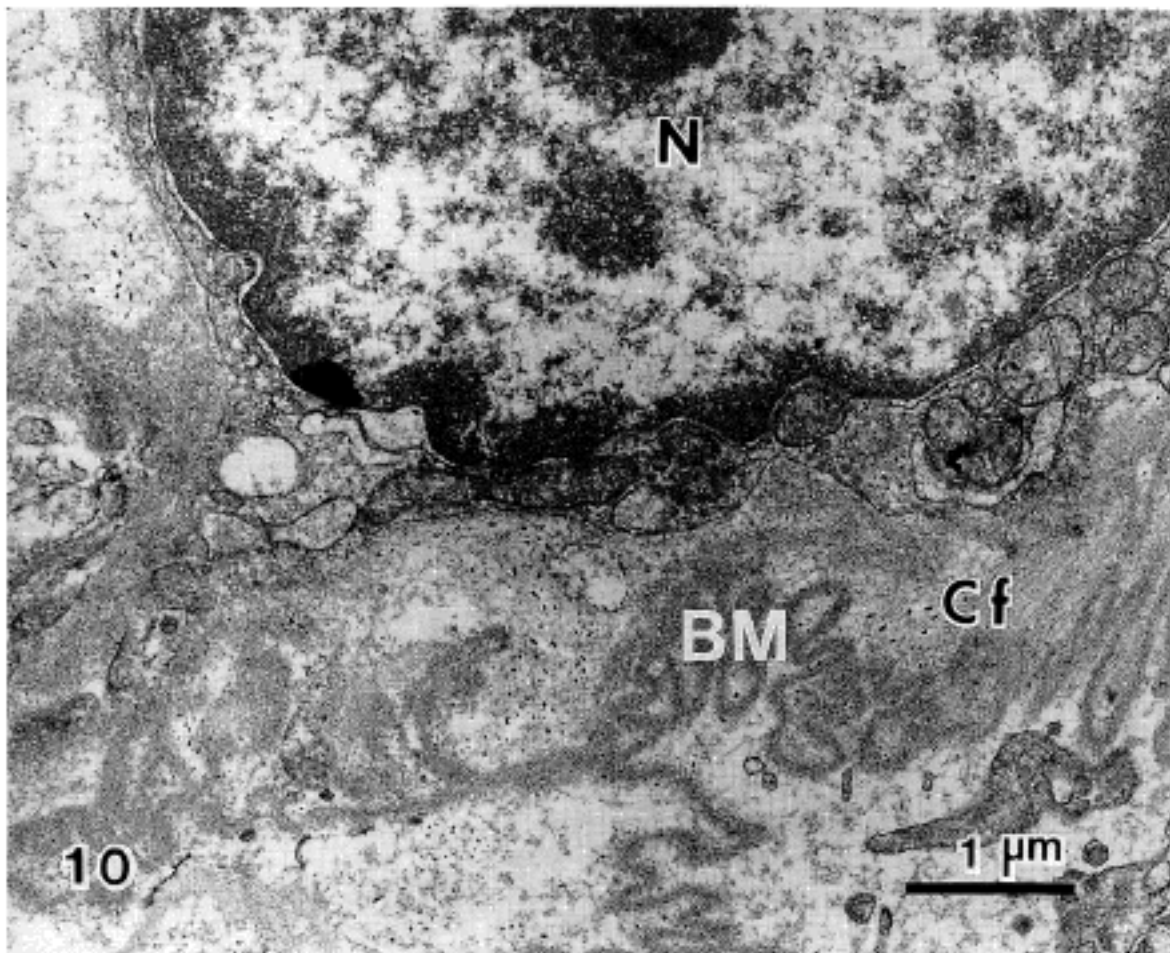


Fig. 10. Eight weeks after bleomycin injection. The basement membrane shows destruction, such as irregular thickening, twisting and torsion. Abundant collagen deposits are found around the basement membrane ( $\times 20,000$ ).

러나 모세혈관 내피세포의 변화는 현저하지 않았으며 간질내에는 흔히 섬유아세포를 관찰 할 수 있었다 (Fig. 6). Bleomycin 투여후 4, 6주에서 II형 폐포상

피 세포의 lamella소체는 그 수가 상당히 증가 하였으며 또한 다양한 형태를 볼 수 있었고 폐포강내로 lamella소체들의 동공화 소견이 관찰되었다(Fig. 7,

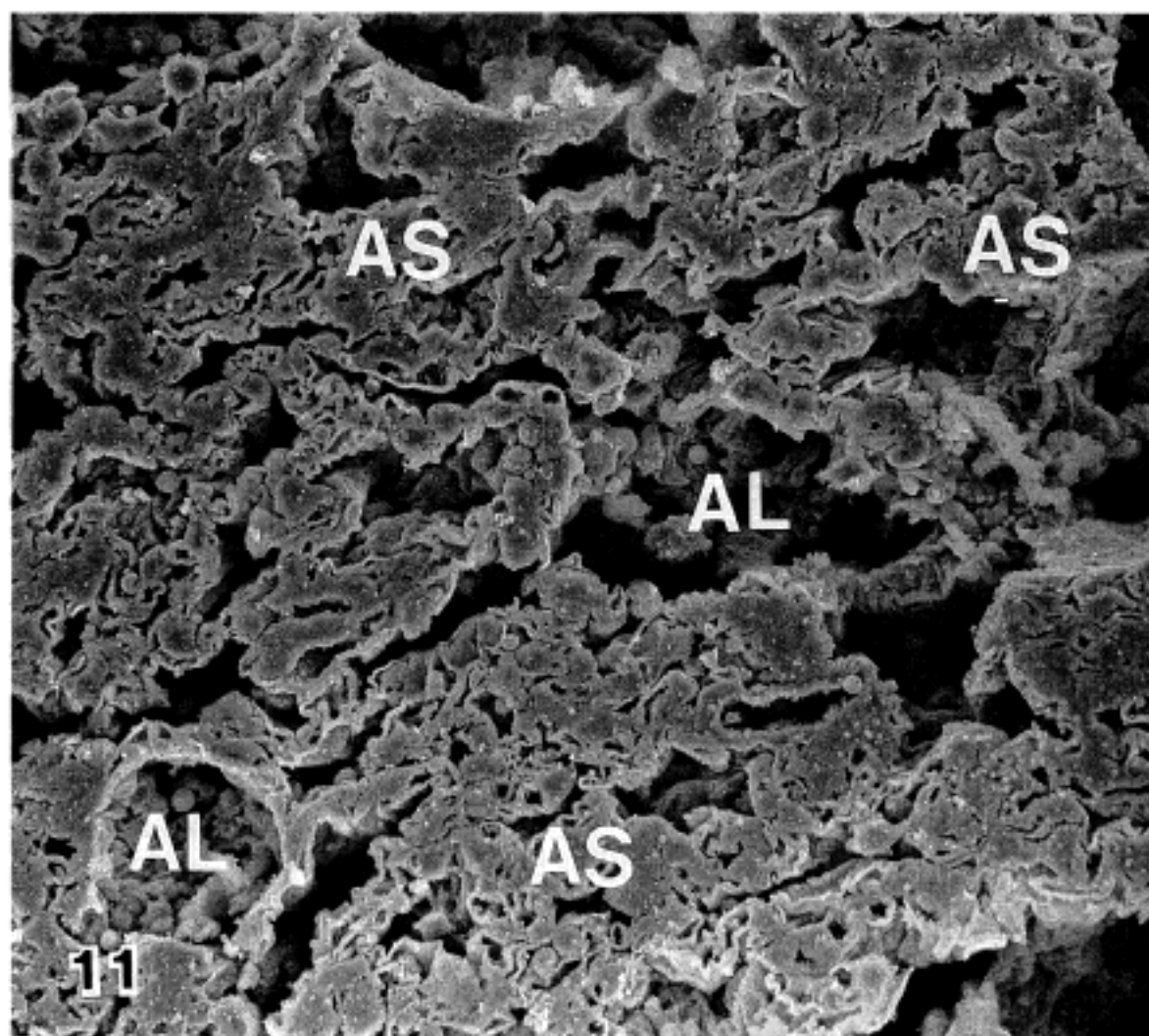


Fig. 11. Four to six weeks after bleomycin injection. The alveolar septa are markedly thickened and alveolar spaces are collapsed or irregular in shape ( $\times 550$ ).

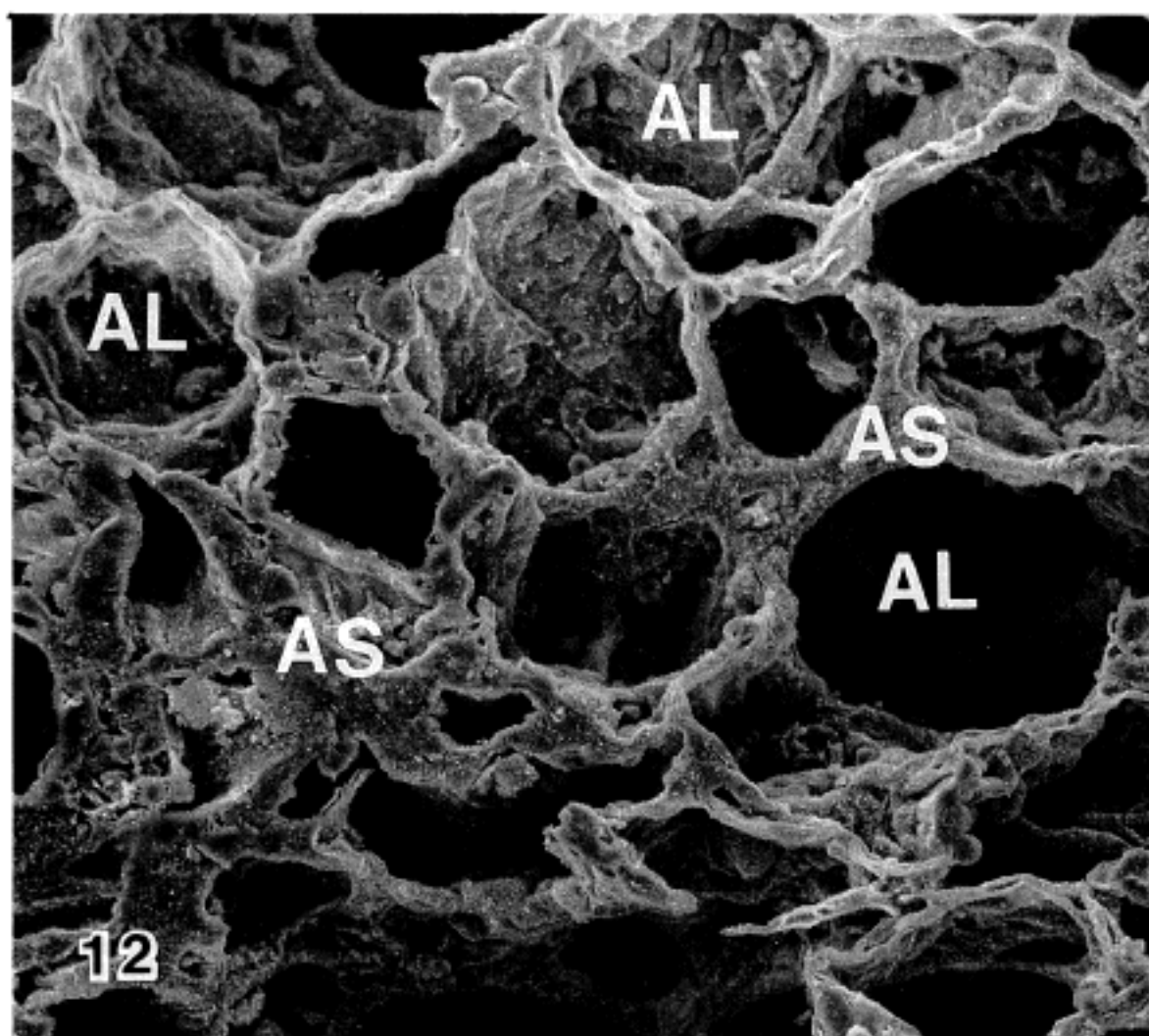


Fig. 12. Eight weeks after bleomycin injection. Thickened alveolar septa and irregular alveolar spaces are persisted ( $\times 480$ ).



Table 1. Ultrastructural findings of bleomycin-induced pulmonary change in the rat

Findings	Time (W)			
	1	2	4-6	8
<b>Alveolar epithelium</b>				
Type I				
ER & M swelling	±			
Type II				
ER & M swelling	±	+~++	+++	+++
Lamellar body ↑	-	+	+++~++++	+++
vacuolation	-	-	+~++	+++
extrusion into alveolar space	-	±	+~++	+++
<b>Alveolar space</b>				
inflammatory exudate	+~+++	±	±	-
sec lysosome in macrophage	-	+	+~+++	+++
<b>Alveolar capillary</b>				
endothelial swelling	±	±	-	-
subendothelial edema	-	±	+~+++	+
BM destruction	-	-	±	++
<b>Interstitium</b>				
edema	+++	+~+++	±	±
inflammatory cells	++	+++~++++	+++	+
collagen deposit	-	+	++	+++

-: negative, +: mild, ++: moderate, +++: severe in degree, ↑: increase in number

Abbreviations: W: week(s), ER: endoplasmic reticulum, M: mitochondria, sec: secondary, BM: basement membrane

8).

그리고 4주 및 6주에서 폐간질내에는 섬유아세포의 증식과 주변에 풍부한 교원질의 침착을 볼 수 있었다 (Fig. 9). Bleomycin 투여후 8주의 소견으로는 폐포 상피세포 기저막의 불규칙한 비후, 비틀림과 꼬임등의 소견과 함께 기저막 주변에 풍부한 교원질의 침착으로 폐간질이 확장된 소견을 보여 주었다 (Fig. 10).

I형 폐포상피세포의 변화는 1주에서 mitochondria와 RER의 경미한 증창외에는 현저한 변화가 관찰되지 않았으며 1주 이후 I형 폐포상피세포의 존재를 관찰할 수 없었다.

**2) 주사전자현미경적 소견:** 비교군에서는 폐포의 모양이 일정하고 폐포막의 두께가 얇은 정상 폐장의 소견을 관찰할 수 있었다. Bleomycin 투여후 1주내지

2주에서는 폐포막이 비후되면서 폐포강내에는 염증세포들의 침윤을 볼 수 있었고 폐포강의 크기는 다양하였다. Bleomycin 투여후 4, 6주가 경과한 소견으로는 폐포벽이 전반적으로 두꺼워져 있으며 폐포의 형태도 불규칙함을 관찰할 수 있었다 (Fig. 11). Bleomycin 투여후 8주에서는 폐간질의 비후와 폐포강의 불규칙한 소견이 광학현미경 소견과 일치 하였으며 4, 6주와 비교할 때 폐간질의 두께는 약간 얇아져 있으나 비교군과 비교해서는 여전히 폐간질 두께가 증가 되어 있으며 폐포의 모양과 크기가 불규칙하였다 (Fig. 12).

이상의 성적을 요약하면 bleomycin 투여후 1,2주에서는 폐포강내와 간질내에 급성 및 만성 염증세포의 침윤과 부종을 주로 관찰할 수 있었으며 4, 6주가 경과하면서 II형 폐포상피세포내에 lamella소체의 수적

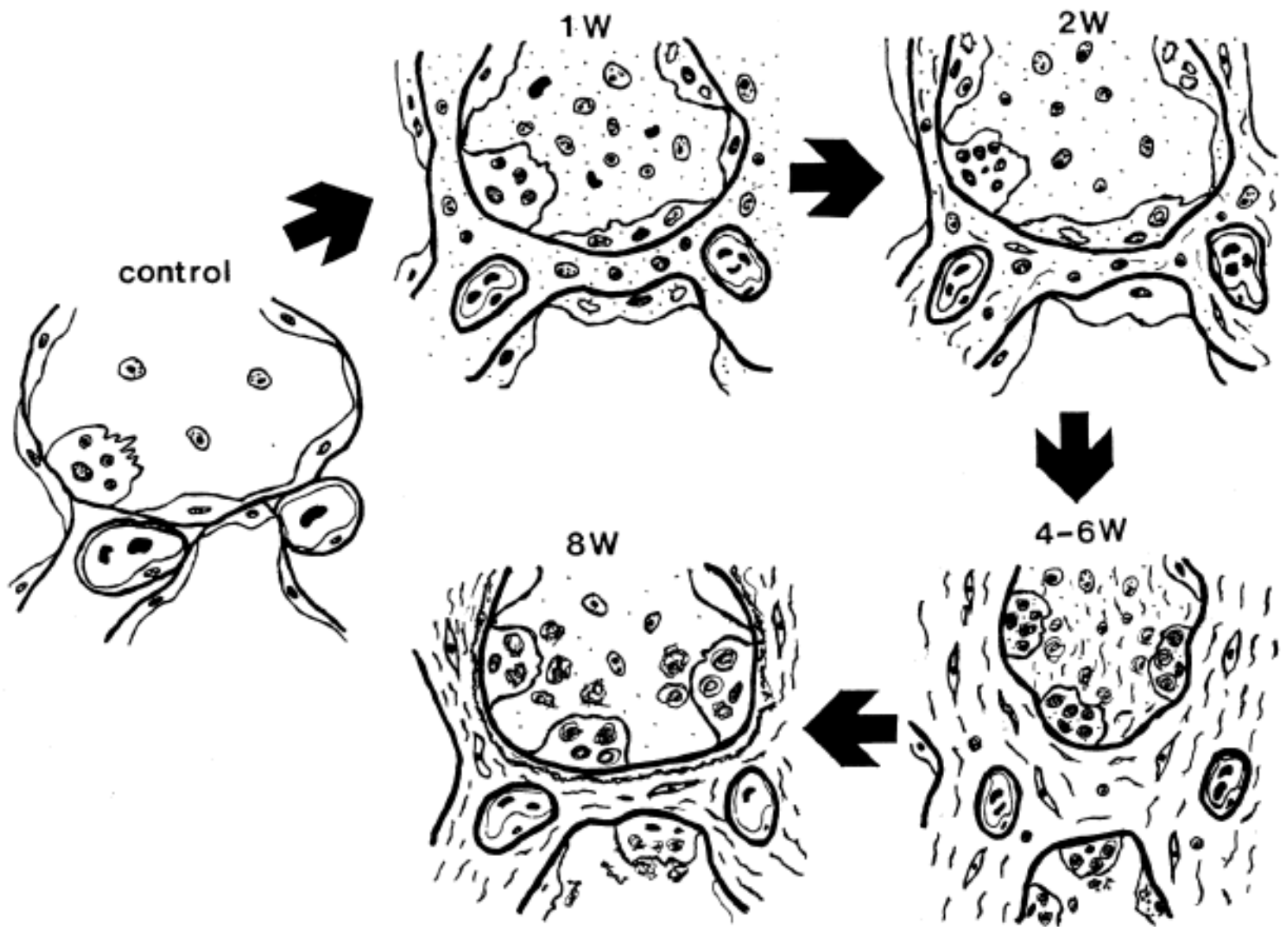


Fig. 13. Schematic representation of the morphological changes of bleomycin induced pulmonary interstitial fibrosis in rat.

증가와 동공화 및 폐포강내로 배출되는 소견을 관찰할 수 있었다. 2주에서 시작된 폐간질내의 교원질 침착과 섬유화는 4, 6주에 이르면서 현저하였으며 8주에 이르러서는 폐간질의 두께가 다소 감소 하였으나 폐간질의 섬유화 및 교원질의 침착이 지속됨을 볼 수 있었다 (Table 1, Fig. 13).

### 고 찰

Bleomycin은 Umezawa 등<sup>9)</sup>에 의해 *Streptomyces verticillius*에 의해 만들어진 glycopeptide로서 세포의 DNA와 결합하여 DNA의 단회시 및 쌍회시 분리(single and double strand scission)를 초래하여 세포에 독성 작용을 하며<sup>10)</sup> 주로 편평상피암 및 악성림프종등에 항암제로서 사용되고 부작용으로는 흔히

폐간질 섬유증을 야기시킨다<sup>11-14)</sup>. 따라서 지금까지 많은 연구자들이 bleomycin을 이용하여 동물실험을 통한 폐간질 섬유화의 모형으로 사용하여 왔다<sup>10-14)</sup>.

즉 Fleischman 등<sup>15)</sup> 과 Schaeppi 등<sup>16)</sup>은 beagle 개를, Schaeppi 등<sup>17)</sup>은 rhesus 원숭이를 이용하여 bleomycin을 정맥내에 반복주사 하였다. Bedrosian 등<sup>18)</sup>은 쥐에 bleomycin을 정맥내로 5회 내지 10회 투여하여 폐간질 섬유화를 일으켜 포유동물에서와 같은 성적을 얻었으며 그 연구에서 bleomycin의 과민성 반응보다는 직접적인 독성효과에 의해 병변이 야기됨을 알았다<sup>2,19,20)</sup>. Adamson 및 Bowden<sup>21)</sup>, Aso 등<sup>22)</sup>과 이 등<sup>23)</sup>은 생쥐에 bleomycin을 반복적으로 복강내에 투여하여 초기 병변으로 모세혈관 내피세포내의 수포형성과 좀 더 큰 혈관 내피세포내의 부종을 관찰하였다. 그리고 간질내의 부종과 간질 및 폐포

강내에 림프구, 형질세포 및 폐포대식세포의 침윤을 관찰하였으며 시간이 경과하면서 I형 폐포상피세포의 괴사와 II형 폐포상피세포의 증식 및 화생을 관찰할 수 있었고 후기에는 간질과 폐포강내에 존재한 삼투액의 섬유화를 볼 수 있었다. Snider 등<sup>2)</sup>은 기도내로 bleomycin을 1회 투여하여 폐간질 섬유증을 일으켰으며 기도내로 bleomycin을 주입하므로써 1회의 적은 용량으로도 뚜렷한 섬유화를 일으킬 수 있음을 보고 하였다. 그러나 정맥내나 근육내 혹은 복강내로 bleomycin을 투여한 실험에서는 bleomycin이 전신 순환체계를 거쳐서 폐에 축적되어 손상을 줌으로서 bleomycin의 용량과 실험시간이 더 소요되는 점은 있으나 폐간질 섬유화의 과정은 모두 비슷하게 일어났다<sup>2,4,24)</sup>.

본 연구는 백서의 기관을 통하여 bleomycin을 직접 폐에 단 1회 주입하고 일정한 간격을 두고 폐의 변화를 관찰한 바 1주 후에는 I형 폐포상피세포의 mitochondria와 RER의 경미한 종창 이외에는 특이한 변화는 관찰할 수 없었으며 이후에는 이 세포의 존재를 관찰할 수 없었고 II형 폐포상피세포의 증식이 관찰되었다. 1, 2주에서 간질과 폐포내 부종의 소견이 보였으며 모세혈관 내피세포의 현저한 형태학적 변화는 관찰되지 않았다. 이는 저자의 실험방법이 정맥내 혹은 복강내 주입후 혈관을 통하여 폐에 도달하는 방법이 아니고 직접 폐포내강을 덮고 있는 상피세포에 bleomycin을 작용시켜 폐의 변화를 일으킨 것으로 이등<sup>25)</sup>의 실험에서와 같은 소견을 나타내었다. 즉 bleomycin의 폐에 대한 최초 작용은 폐포 모세혈관의 내피세포 보다는 폐포상피세포에 손상을 주어 I형 폐포상피세포의 손상으로 변성 및 탈락을 일으키고 간질과 폐포내에 부종과 급성염증세포의 침윤이 일어난 것으로 보여진다. 그리고 II형 폐포상피세포의 손상과 lamella 소체의 손실로 surfactant 생성의 결핍을 초래하고 폐포는 압쇄되며 시일이 지남에 따라 간질내에는 만성염증 반응을 동반하고 삼투액은 기질화되어 간질내에 섬유화가 일어나는 것으로 생각된다. Bleomycin 주입후 8주가 지난 실험군에서 폐간질내에 염증소견과 부종이 점차 사라져 간질의 비후는 다소 감소하는 경향을 보였으며 폐포강은 이로 인해 확장된 소견을 보였다.

이는 bleomycin에 의한 폐장의 염증 소견이 시간

이 지나면서 섬유아세포의 증식 및 교원질의 침착등으로 서서히 기질화되고 일단 야기된 폐간질의 섬유화는 염증이 사라지더라도 지속되는 것으로 생각된다.

본 연구에서 bleomycin 1.5 unit를 기관내에 주입하여 실험군의 '대부분' 백서에서 폐간질 섬유화를 일으킴으로서 투여한 용량은 적절하였으며 투여후 2주 이후에서 섬유화가 일어남을 알 수 있었다. 그러나 미만성 폐포손상이 야기되는, bleomycin 주입후 1~2일내에 흔히 일어나는 모세혈관 내피세포의 변화나 초자질막 (hyaline membrane)의 형성과 같은 소견은 본 실험에서 관찰되지 않았다. 본 실험성적에서는 bleomycin 투여후 1, 2주에는 급성염증 세포의 침윤 및 폐포와 간질의 부종과, I형 폐포상피세포의 손상 및 탈락과 II형 폐포상피세포의 증식을 보였다. 4, 6주가 경과됨에 따라서 간질내에 섬유아세포의 현저한 증식과 II형 폐포상피세포내 lamella 소체의 소실을 가져 왔으며 8주가 지나서는 폐간질내에 염증소견은 감소되며 섬유화 변화는 지속되었다.

따라서 본 실험에서 나타난 결과들은 다른 연구자들의 실험결과와 부합되는 것으로 보이며 특히 폐포 및 폐간질내에 일어나는 각종 변화를 미세구조적으로 관찰함으로써 폐간질 섬유화에 대한 기전을 형태학적 측면에서 이해할 수 있으리라고 사료된다.

## 요 약

Bleomycin의 기관내 투여로 인한 폐의 간질 섬유화의 기전을 이해하고자 체중 200~250 g 되는 Sprague-Dawley 종 백서 40마리에 bleomycin 1.5 unit를 기관내에 주입한 뒤 1, 2, 4, 6 및 8주후에 도살하고 광학현미경 및 전자현미경적으로 검색하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

광학 현미경적 소견으로는, bleomycin 주입후 1~2주에 폐간질과 폐포내에 급성염증 세포의 침윤과 부종이 보였고 II형 폐포상피세포의 증식 소견도 관찰되었다. 4~6주가 지나면서 급성염증세포 및 부종은 점차 감소하고 폐간질내에는 교원질의 침착과 함께 섬유화 소견이 관찰되었으며 8주가 경과하면서 폐간질 내에는 주로 섬유성 비후가 관찰되었다.

투과 및 주사전자현미경적 소견으로는, bleomycin 주입후 초기에는 II형 폐포상피세포의 손상 및 la-

mella소체의 수적인 증가와 다양한 형태가 관찰되었고 후기에는 폐간질내에 섬유아세포의 증식과 교원질의 침착으로 폐간질의 섬유화로 인한 비후를 관찰할 수 있었다.

이상의 성적을 종합하여 bleomycin의 기관내 투여로 인한 폐간질 섬유화는 초기에 급성염증세포의 침윤과 폐포상피의 손상이 시간이 경과함에 따라 폐간질의 만성염증세포의 침윤과 섬유아세포 증식 및 교원질의 침착으로 진행되면서 폐간질의 섬유화가 일어나는 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- 1) Bitterman PB, Adelberg S, Crystal RG: Mechanisms of pulmonary fibrosis, *J Clin Invest* 72: 1801-1813, 1983
- 2) Snider CL, Hayes JA, Korthy AL: Chronic interstitial pulmonary fibrosis produced in hamsters by endotracheal bleomycin. *Am Rev Respir Dis* 117: 1099-1108, 1978
- 3) Thrall RS, McCormick JR, Jack RM, McReynolds RA, Ward PA: Bleomycin induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am J Pathol* 95:117-127, 1979
- 4) Snider GL, Celli BR, Goldstein RH, Hayes JA: Endotracheal bleomycin in hamsters: A model of chronic interstitial pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 115(supplement, P245), 1977
- 5) Shen AS, Haslett C, Feldsien DC, Henson PM, Chernizck RM: The intensity of chronic lung inflammation and fibrosis after bleomycin in directly related to the severity of acute injury. *Am Rev Respir Dis* 137: 564-571, 1988
- 6) Luft JH: Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophysic Biochem Cytol* 9: 409-414, 1961
- 7) Watson ML: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J Biophysic Biochem Cytol* 226: 475-479, 1958
- 8) Reynolds ES: The use of lead citrate at high pH as electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 17: 208-212, 1963
- 9) Umezawa H, Maeda K, Okami Y: New antibiotics, bleomycin A and B, *Cancer* 19: 200-209, 1966
- 10) Hecht SM: DNA strand scission by activated bleomycin group antibiotics. *Federation Proc* 45: 2784-2791, 1986
- 11) Takeuchi M, Yamamoto T: Effects of bleomycin on mouse transplantable tumors. *J Antibiot(Tokyo)* 21: 631-637, 1968
- 12) Blum RH, Carter SK, Agre K: A clinical review of bleomycin: A new antineoplastic agent. *Cancer* 31: 903-914, 1973
- 13) Bennett JM, Reich SD: Diagnosis and treatment-drugs five years later(Bleomycin). *Annals of Internal Medicine* 90: 945-948, 1979
- 14) Rudders RA, Hensley GT: Bleomycin pulmonary toxicity. *Chest* 63: 626-628, 1973
- 15) Fleischman RW, Baber JR, Thompson GR, et al: Bleomycin-induced interstitial pneumonia in dogs. *Thorax* 26: 675-682, 1971
- 16) Schaeppi U, Phelan R, Standrichi SW, et al: Pulmonary fibrosis following chronic treatment with bleomycin in dogs. *Cancer Chemother Rep* 58: 301-310, 1974
- 17) Schaeppi U, Thompson GR, Fleischman RW, et al: Preclinical toxicological evaluation of bleomycin in rhesus monkeys. *Cancer Chemother Rep* 4:31-39, 1973
- 18) Bedrossian WM, Greenberg DS, Yawn DH, Neal RM: Experimentally induced bleomycin sulfate pulmonary toxicity. *Arch Pathol Lab Med* 101: 248-254, 1977
- 19) Luna MA, Bedrossian CWM, Lichtiger B, Salem PA: Interstitial pneumonitis associated with bleomycin therapy. *Am J Clin Pathol* 58: 501-510, 1972
- 20) Bedrossian CWM, Luna MA, Marckay B, Lichtiger B: Ultrastructure of pulmonary bleomycin toxicity. *Cancer* 32: 44-51, 1973
- 21) Adamson IYR, Bowden DH: The pathogenesis of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 77: 185-198, 1974
- 22) Aso Y, Yoneda K, Kikkawa Y: Morphologic and biochemical study of pulmonary changes induced by bleomycin in mice. *Lab Invest* 35: 558-568, 1976
- 23) 이광길, 김정숙, 이유복, 김동식: Bleomycin에 의한 폐 손상의 기전에 관한 형태학적 연구, 연세의대 논문집 12: 233-249, 1979
- 24) Lindenschmidt RC, Tryka AF, Godfrey GA, Frome EL, Witschi H: Intratracheal versus intravenous administration of bleomycin in mice: Acute effects. *Toxicol Appl Pharmacol* 85: 69-77, 1986
- 25) 이중달, 이유복: Bleomycin의 기관내 투여로 유발된 폐장의 간질성 섬유증증식의 실험적 연구. 연세의대 논문집 12: 264-279, 1979