

흰쥐에서 상어간유로 유발된 지질 폐렴에 관한 연구

서울대학교 의과대학 병리학교실

장 미 수 · 함 의 근

Experimental Study on Shark Liver Oil-Induced Lipoid Pneumonia in Rats

Mee Soo Chang, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

The purpose of this experiment is to evaluate the histopathologic findings of shark liver oil-induced lipoid pneumonia, and to determine whether shark liver oil is absorbed through lymphatics and the venous system or not. A single intratracheal administration of shark liver oil (0.6 ml/kg of B.W.) was given to Sprague-Dawley rats. They were then sacrificed sequentially from 1 hour to 12 weeks after injection. We investigated the chest radiographic findings, the serum total lipid concentration of blood obtained by cardiac puncture, lipid-laden alveolar macrophage index of the bronchoalveolar lavage fluid, and the histopathology of tracheobronchial lymph nodes and the lung (Oil red O stain & H&E stain). Chest radiographs showed no specific findings; ill-defined hazy, linear, small patch radioopacity, air space consolidation or collapse. Thirty-six percent of the experimental rats revealed normal findings. Within the lung, the shark liver oil appeared either as highly emulsified fine granules in the cytoplasm of the alveolar macrophage or as free, round oil masses. The area of the lung accumulated with lipid material was maximized 1 week after injection, and then decreased thereafter. The tissue reactions were cuboidal metaplasia of the alveolar lining, widening and lymphocytic infiltration of the alveolar septa and granuloma formation (3% of experimental rats) as a reaction to a foreign body. There were also lung abscesses due to superimposed bacterial infection (5% of experimental rats). With time after the injection of the oil, the serum total lipid tended to increase and the intracellular lipid of the alveolar macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid tended to decrease. In summary, the histopathologic findings of the lung in the experimental lipoid pneumonia were interstitial chronic inflammation and granulomas with the presence of lipid material in the lung parenchyma, and shark liver oil appeared to be absorbed in the blood and the lymph, then metabolized. (Korean J Pathol 1997; 31: 711~722)

Key Words: Experimental lipoid pneumonia, Shark liver oil, Histopathologic findings, Lipid absorption

접 수: 1997년 2월 22일, 게재승인: 1997년 4월 22일

주 소: 서울시 동작구 신대방 2동 395번지, 우편번호 156-012

서울대학교병원 운영 서울특별시립 보라매병원 병리과, 장미수

서 론

지질이 흡인되어 폐에서 일어나는 조직 병리학적 손상은 지질의 종류, 양 및 숙주의 상태에 따라 다르며, 종종 치명적 결과를 초래할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 지질 폐렴은 단순 흉부 X-선 검사에서 특이 소견 없이 다양한 양상이며¹⁻³, 일상적인 임상 병리 검사에서도 뚜렷한 이상이 발견되지 않는다. 다만 객담, 기관지폐포 세정, 폐 흡인 천자 생검 등의 세포 병리학적 검사 또는 조직 병리학적 검사로써 확진이 가능하다⁴⁻⁶.

지질 폐렴의 원인은 크게 둘로 대별하여 중추 신경 계통에 속하는 것과 위장관 계통에 속하는 것이 있는데, 전자로는 의식 소실, 과음으로 인한 혼수, 신경학적 손상, 경련, 약물, 쇠약, 마취 등을 들 수 있으며, 후자로는 구토, 위장관 역류, 이완 불능증, 식도 운동 이상, 호흡기로의 천공, 경비위삽관, 연하 곤란 등을 꼽을 수 있다⁷. 사람에서 생긴 지질 폐렴은 Laughlen⁸이 소아 부검 3예를 처음 발표한 이후, 유·소아에서의 지질 폐렴이 계속 보고됐고^{9,10}, 유아 3예와 성인 3예를 동시에 보고한 문헌이 있다¹¹. 유·소아의 지질 폐렴에서 원인 물질은 대구 간유, 광물성유, 우유, 모유, 가자미 간유 등이었다. 성인에서 광물성 지질로 인한 육아종 5예의 병리 조직학적 소견이 기술되었고¹², 광물성 지질로 인한 육아종 형성이 주목을 받으면서 이로 인한 폐렴에 관한 보고들이 잇따르게 되었다^{2,13-19}. 뿐만 아니라, 기관지 조영술 검사에서 쓰는 조영제들에 함유된 식물성 지질로 인한 지질 폐렴의 증례가 보고되었다²⁰⁻²⁴. 한편 지질 폐렴이 풍토성으로 발생된 경우들이 있는데, 인도 남부에서 유·소아를 기름으로 목욕시키고 입 속, 코 속, 목구멍을 닦아주는 관습⁵ 및 사우디 아라비아 남서부에서 버터 등의 동물성 지질을 유아에게 억지로 먹이는 관습⁶으로 인해 다수의 지질 폐렴 환자가 생겼다. 최근까지도 임상에서 외인성 지질 폐렴을 경험한다는 문헌 보고가 그치지 않고 있는데, 이는 돌발 사고로 인한 지질의 흡인²⁵ 외에도, 민간 치료 및 건강 보조 식품으로 대량의 상어 간유(스쿠알렌[®])를 상용하는 경우 흡인성 소인을 가진 사람에서 기관을 통해 폐로 흡인됨으로써 비롯된다²⁶⁻³⁰.

지금까지 알려진 바로는, 비교적 화학 작용이 없는 광물성 지질이나, 식물성 지질로 인한 폐렴에 비해서, 동물성 지질로 인한 폐렴은 염증 반응이 더욱

심각한 경우가 많다. 이는 동물성 지질이 폐 내에 존재하는 lipase에 의해 가수분해되어, 원래 가지고 있던 유리 지방산을 내놓기 때문이다^{9,31}. 광물성 지질이나 식물성 지질은 가수분해되지 않으며, 유리 지방산을 원래 함유하고 있지 않으므로, 즉각적인 반응을 나타내지 않으며, 시일이 지남에 따라 이물질 반응, 섬유화, 육아종을 형성한다. 한편 동물성 지질로 인한 폐렴의 경우, 모든 동물성 지질이 일괄적으로 같은 형태의 지질 폐렴으로 나타나는 것은 아니다^{9,31,32}. 이는 동물성 지질 개개마다 함유된 유리 지방산의 양이 다르고, 가수분해되어 유리 지방산을 방출하는 정도 및 속도가 다르기 때문이다. 그러므로, 그 지질 하나하나마다 개별적으로 평가되어야 하겠다.

최근 발표된 상어 간유로 인한 지질 폐렴에 대해서는, 국내외 문헌을 막론하고, 임상 소견 및 흉부 X-선 소견으로 주로 이루어진 증례 보고일 뿐이며, 조직 병리학적 소견의 기술은 매우 미미하며, 상어 간유가 폐에만 국한되는지 혈액이나 림프를 통해 흡수되는지에 대한 언급은 전혀 없다. 더우기 부검이나 동물 실험은 시행되지 않았다.

본 연구는 흰 쥐의 기관 내로 상어 간유를 주입하여 지질 폐렴을 일으키고, 시간 경과에 따라서 폐 조직의 병리 조직학적 변화와 더불어 지질의 분포가 폐에만 국한되는지 또는 혈액이나 림프의 흐름을 따라 흡수 되는지를 파악하고자 한다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) 실험동물: 체중 170 gm 내외의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 30마리로 예비 실험을 시행하여 상어 간유의 적정 주입량을 결정하였다. 본 실험에서 실험동물 147마리를 무작위로 군으로 나누었는데, 상어 간유를 주입 후 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주가 경과되었을 때 각 시간대에 희생시키는 흰쥐 7마리씩을 하나의 군으로 하였다. 대조군 7마리는 상어 간유를 주입하지 않았다.

2) 상어 간유(스쿠알렌[®]): 동물의 간은 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 인산 지질, 리포 단백질 등을 생합성 한다. 콜레스테롤의 생합성은 메발론산, 스쿠알렌, 라노스테롤, 콜레스테롤의 단계를 거친다³³. 따라서 상어 간유에서 추출한 스쿠알렌[®]이란 제품은 생화학적 스쿠알렌을 비롯하여 위에 언급한 여

러가지 지질의 복합체이다.

2. 연구방법

흰쥐에 체중 1 kg 당 ketamine hydrochloride 70 mg 를 복강 내로 주사하여 마취시킨 후, 등이 바닥에 닿도록 눕힌 자세에서, 앞목의 정중선으로 절개하여 기관을 노출시키고, 28gauge 주사바늘을 통해, 체중 1 kg 당 0.6 ml의 상어 간유를 천천히 주입시켰다. 주입 후 1시간 및 2시간 경과되었을 때 희생시키는 군의 흰쥐들은 수술 후 절개선을 봉합하지 않았으나 나머지 군들에서는 봉합을 하였다. 각 군당 7마리씩의 흰쥐를 대상으로 하여, 희생시키기 직전에 체중 1 kg 당 ketamine hydrochloride 70 mg를 복강 내 주사하여 마취시켰으며 그 뒤 다음 과정을 순서대로 시행하고, 그 소견을 관찰하였다.

1) 단순 흉부 X-선 촬영: Hewlett Packard사 제품인 cabinet X-ray system인 Faxitron series 촬영기로 45 kVp, 노출 시간 1초에서 찍을 때 가장 선명한 화상을 얻을 수 있었다. 8×10 inch 크기의 Agpa사 필름에 흉부 전-후 사진을 촬영하였다.

2) 심장 천자: 흰쥐의 심장을 천자해서 5 ml의 혈액을 채취하여 serum separating tube에 담아, 3,000 rpm으로 10분간 원심 분리 시키고 난 뒤 혈청을 얻어서, Sulfophosphovanilline 법으로 혈청 내 총 지질의 농도를 측정하였고, 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 인산 지질은 자동 분석기(Hitachi²⁶)를 이용하여 효소법으로 측정하였다.

3) 기관지폐포 세정: 앞 목의 정중선으로 절개하여 기관을 노출시키고 기관에 도관을 삽입하고, 밀폐된 생리 식염수 5 ml가 담긴 주사기를 연결하여 식염수를 천천히 주입하고 회수하는 방식으로, 10번을 시행하여 총 50 ml의 식염수를 주입하여 얻은 기관지폐포 세정액을³⁴⁻³⁷ 2,000 rpm에서 5분간 원심 분리시킨 후 cytopsin을 돌려 얻은 습도말 표본을 10% 중성 포르말린액에 고정하고 oil red O염색을 시행하였다. 폐포 대식세포의 지질 탐식 정도를 반정량적으로 분석하기 위해서 지질 지표³⁸를 만들었다. 대식세포가 전혀 지질을 탐식하지 않았을 때를 0도, 몇 개의 미세 지질 입자를 탐식하고 있을 때를 1도, 세포질 전체에 미세 지질 입자를 탐식하고 있을 때를 2도, 세포질 전체에 서로 붙친 지질 입자를 가득 탐식하고 있을 때를 3도, 대식세포의 핵까지 덮을 정도로 지질 입자를 가득 탐식하고 있을 때를 4도로 해서(Fig. 1), 연속적인 100개의 대식 세포에서 관찰된 숫자를 합산하였다. 이렇게 4번을 시행하

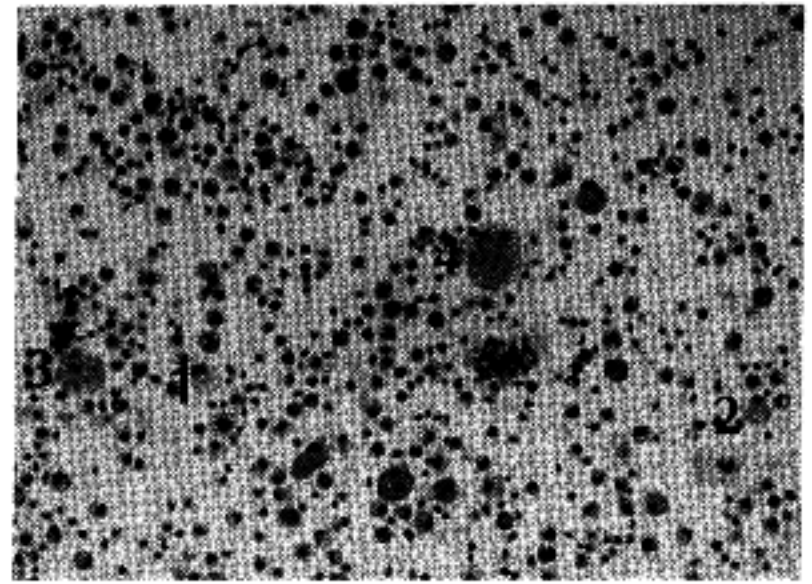


Fig. 1. Lipid-laden alveolar macrophages obtained from bronchoalveolar lavage fluid 4 weeks after intratracheal injection of shark liver oil in rats. Arabic numerals represent grades(amount of intracellular lipid): grade 1(1), grade 2(2), grade 3(3) and grade 4(4) (oil red O, ×100).

여(400개의 대식 세포에 대한 숫자의 합), 그의 평균을 지질 지표로 정하였다.

4) 폐 및 기관기관지 림프절(tracheobronchial lymph node) 박리: 폐와 심장을 한 덩어리로 떼어낸 후, 기관기관지 림프절을 박리하여 동결 실편으로 만들어 oil red O염색을 시행하였다. 폐는 우폐 두엽, 우폐 중엽, 우폐 미엽, 좌폐, 후하대정맥엽의 5엽을 분리하여 동결 절편으로 만들어 oil red O염색 및 포르말린 고정-파라핀 블록으로 만들어 H&E염색을 시행하였다.

연구 성적

흰쥐의 체중은 실험 시작 때 170 gm에서 점차 증가하여, 실험 종료 때는 평균 497 gm이었다. 한 군당 7마리씩, 20개 실험군에서 희생 예정 시기에 도달하지 못하고 사망한 흰쥐는 25마리이었는데(폐사율: 16%), 예정된 희생 시기까지 생존한 흰쥐 115마리에 대해서 성적을 구하였다.

1. 단순 흉부 X-선 촬영 소견

총 115마리 중에서 25마리(22%)에서는 촬영 시에 실험 쥐가 순간적으로 움직여서 관독이 불가능하였으며, 정상으로 나타난 것은 41마리(36%)이었고, 이상 소견을 보인 것은 49마리(43%)이었다. 방사선학적 소견을 Table 1로 요약하였다. 이상 소견은 숨틴

Table 1. Summary of the chest roentgenogram of rats in lipid pneumonia induced by intratracheal injection of shark liver oil

Group [Ⓢ]	Chest roentgenogram							Total no. of rats
	Normal	Not interpretable	Hazy opacity	Small-patch opacity	Linear opacity	Parahilar consolidation	Collapse	
1 hr	7 [Ⓢ]							7
2 hr	5	1	1					7
4 hr	4	2	1					7
6 hr	3	3	1					7
1 d	4	2	1					7
2 d	4	1	1	1				7
3 d	4	1			2			7
4 d	3	1			1	1		6
1 wk			2		5		1	6 [Ⓢ]
2 wk			1		4			5
3 wk	1	1	1		2			5
4 wk	1	1	1		2			5
5 wk	1	1	2		1			5
6 wk	1	2	1		1			5
7 wk		2	3					5
8 wk	1	1	1		2			5
9 wk		1	1		3			5
10 wk	1	1	2		1			5
11 wk	1	3	1					5
12 wk		1	2		1			4
Total	41	25	23	1	23	1	1	115

Note: [Ⓢ]; Group was classified according to the time interval at sacrifice after intratracheal injection of shark liver oil. (hr=hour or hours, d= day or days, wk= week or weeks)

Note: [Ⓢ]; Arabic numerals represent number of rats showing such roentgenographic pattern.

Note: [Ⓢ]; Eight features of roentgenogram were observed in 6 rats of group 1 wk, because there were both hazy and linear opacity in one rat also both collapse and hazy opacity in another one rat.

모양(small patch), 선상(linear) 또는 혼탁 음영(hazy opacity), 경변(consolidation), 허탈(collapse) 등으로 나타났다(Fig. 2).

2. 혈청 내 총 지질

혈청 내 총 지질 농도의 평균은, 대조군에서는 135 ± 3.7 mg/dl 이었고, 실험군에서는 1시간군 240 ± 4.2 mg/dl, 2시간군 164.5 ± 19.0 mg/dl, 4시간군 190 ± 5.7 mg/dl, 6시간군 167 ± 7.5 mg/dl, 1일군 261.5 ± 3.5 mg/dl, 2일군 288 ± 18.2 mg/dl, 3일군 577.5 ± 46.4 mg/dl, 4일군 489.7 ± 38.2 mg/dl, 1주군 419.7 ± 26.5

mg/dl, 2주군 325.3 ± 22.7 mg/dl, 3주군 344 ± 23.4 mg/dl, 4주군 301.8 ± 38.9 mg/dl, 5주군 421.4 ± 41.1 mg/dl, 6주군 370 ± 36.5 mg/dl, 7주군 339.5 ± 30.4 mg/dl, 8주군 393.7 ± 28.5 mg/dl, 9주군 332 ± 5.2 mg/dl, 10주군 375.7 ± 20.9 mg/dl, 11주군 421.7 ± 53.5 mg/dl, 12주군 378.7 ± 39.8 mg/dl 이었는데, SPSS통계 package 프로그램을 사용하여 구한 Pearson 상관계수는 0.37로서, 상어 간유 주입 후 경과된 시간과 혈청 내 총 지질과는 뚜렷한 양적 선형관계를 나타내었다(Fig. 3).

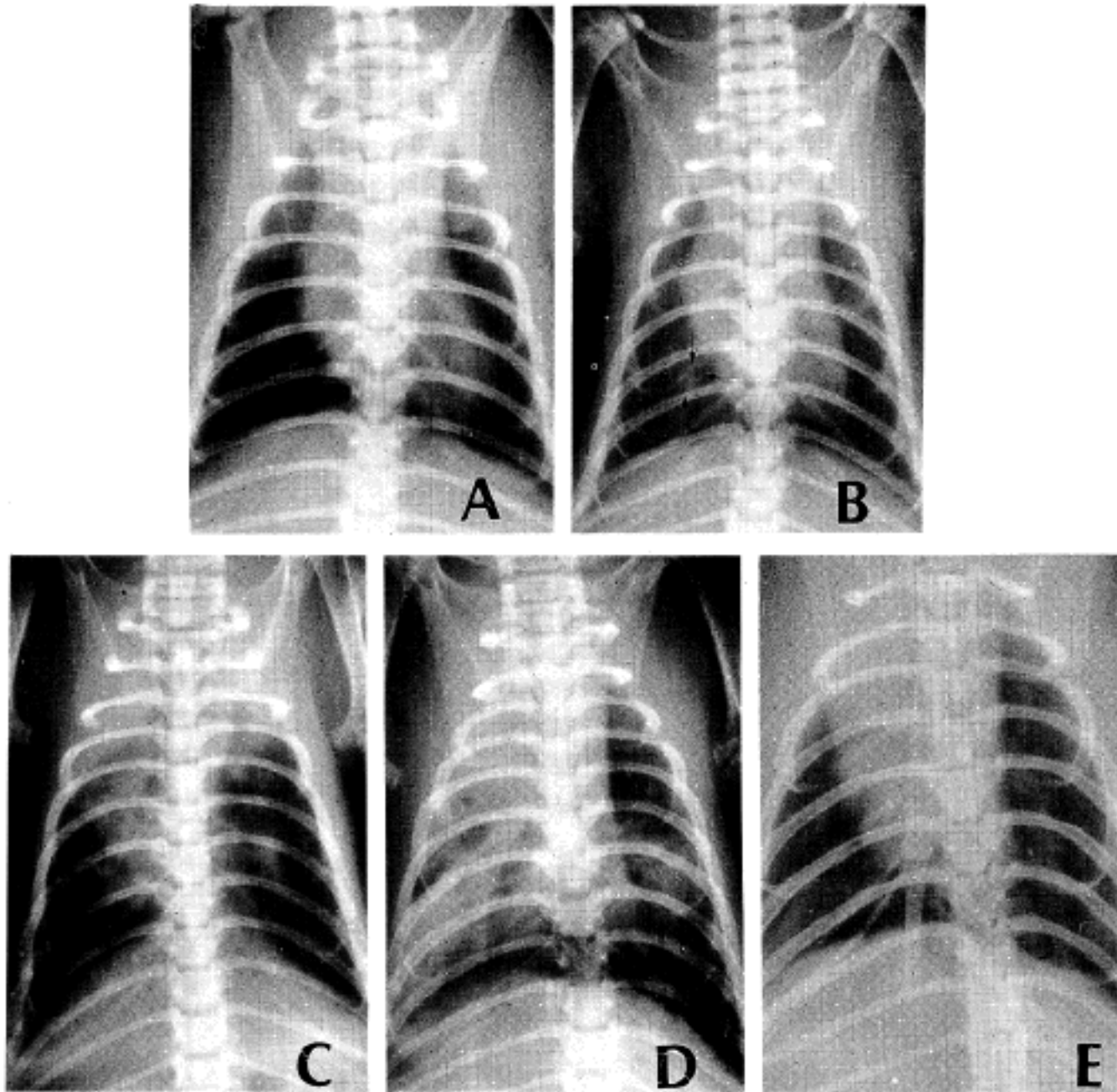


Fig. 2. The diverse radiographs obtained after intratracheal injection of shark liver oil in rats. A: No radioopacity is seen at 1 hour after injection. B: The small patch opacity is noted in right lower lung (arrow) on 2 days after injection. C: The bilateral parahilar air space consolidation shows on 4 days after injection. D: The hazy opacity in right entire lung and linear opacity in left lower lung are noted at 1 week after injection. E: The hazy opacity in bilateral lower lungs appears at 7 weeks after injection.

3. 기관지폐포 세정액의 지질 지표

기관지폐포 세정액에서 지질 지표의 평균치는, 대조군에서 4 ± 2.3 이었다. 실험군에서는 1시간군 26.5 ± 8.9 , 2시간군 21 ± 5.2 , 4시간군 25 ± 9.1 , 6시간군 35 ± 6.0 , 1일군 65 ± 5.7 , 2일군 82.3 ± 12.4 , 3일군 76.5 ± 8.7 , 4일군 62 ± 9.1 , 1주군 102.3 ± 12.7 , 2주군 91.4 ± 15.9 , 3주군 63.5 ± 7.8 , 4주군 98 ± 18.3 , 5주군 41.7 ± 11.5 , 6주군 50 ± 18.2 , 7주군 61 ± 20.6 , 8주군 49 ± 18.5 , 9주군 45 ± 11.3 , 10주군 35.3 ± 13.3 , 11주군 27.4 ± 15.3 , 12주군 21.7 ± 12.0 이었는데, SPSS통계 package 프로그램을 사용하여 구한 Pearson상관계수는 -0.21

로서, 상어 간유 주입 후 경과된 시간과 기관지폐포 세정액의 지질 지표는 약한 음적 선형관계를 나타내었다(Fig. 4).

4. 기관기관지 림프절 내 지질

1시간 군부터 12주 군까지 모두 림프절 내에 지질이 관찰되었는데, 문(hilum)의 림프관 및 림프절의 외피 바로 밑에 있는 피질의 동(sinus)에서 oil red O 염색 상 붉은 색으로 지질 덩어리 형태로 나타났다(Fig. 5). 3주 군부터는, 미세 입자로 유제화(emulsification) 된 지질을 탐식한 대식세포를 림프절 내에서 관찰할 수 있었으며 이는 12주 군까지 계속 관

찰되었다(Fig. 5). 대조군에서는 림프절 내 지질을 관찰할 수 없었다.

5. 폐의 병리조직학적 소견

육안적으로 대조군 흰쥐의 폐는 흉막쪽 표면이 연분홍색으로 배곧하고, 단면이 붉은 분홍색으로 스

폰시 정도의 강도인데 비하여, 실험군 흰쥐의 폐는 흉막쪽 표면이 붉었으며, 단면에서는 뚜렷한 이상 부위를 찾기 어려웠고, 다만 폐농양 및 폐출혈이 동반됐을 때는 육안적으로도 진단이 가능하였다. 상어 간유를 주입한 후 시간이 경과되면서 관찰된 조직

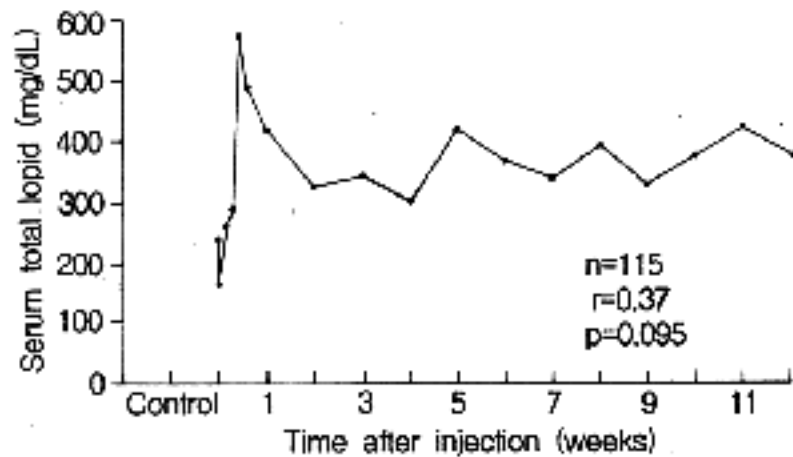


Fig. 3. Sequential change of serum total lipid concentration after intratracheal injection of shark liver oil in rats. Pearson's correlation coefficient(*r*) represents the relationship between time interval at sacrifice after injection and serum total lipid, in which the positive linear correlation is evident($0.3 < r < 0.7$)($p=0.095$). With time after injection, serum total lipid tends to increase.

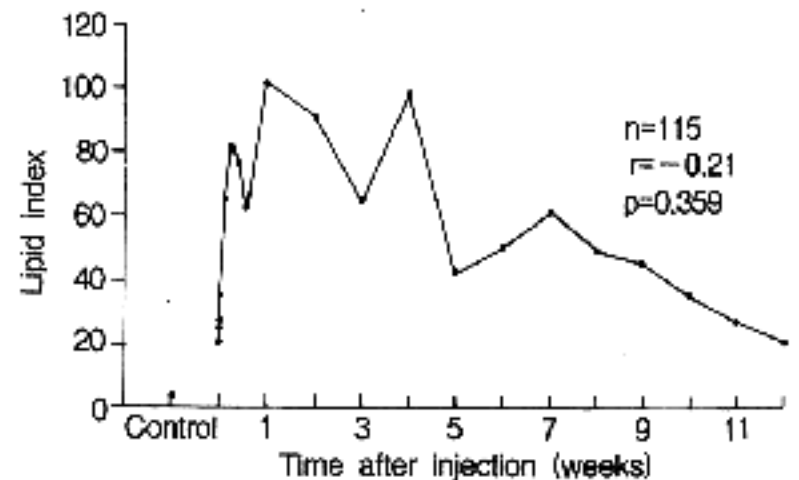


Fig. 4. Sequential change of the amount of intracellular lipid of alveolar macrophages after intratracheal injection of shark liver oil in rats. Pearson's correlation coefficient(*r*) represents the relationship between time interval at sacrifice after injection and lipid index (amount of intracellular lipid of alveolar macrophages), in which negative linear correlation is weak($-0.3 < r < -0.1$)($p=0.359$). With time after injection, intracellular lipid of alveolar macrophages tends to decrease.

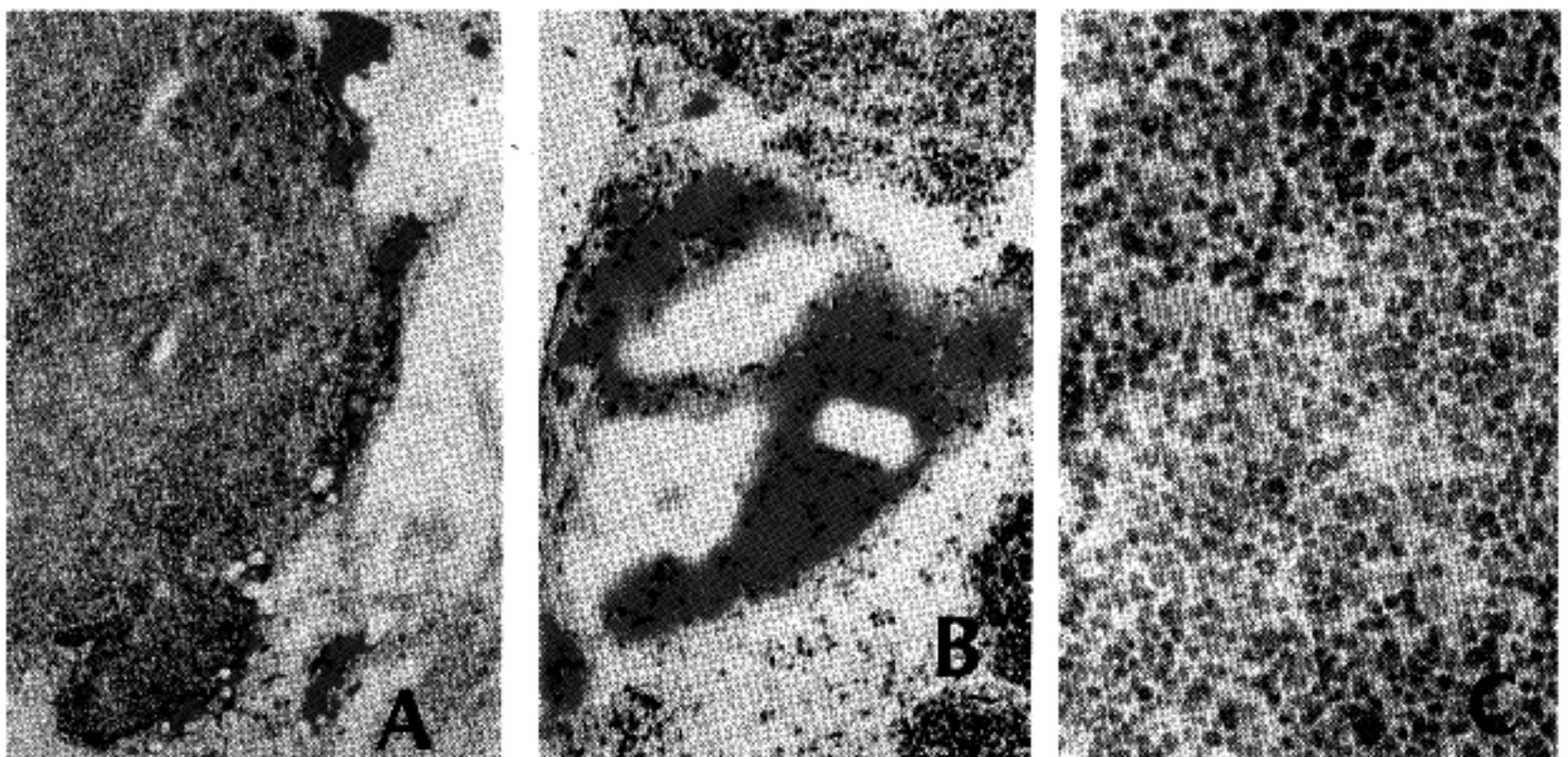


Fig. 5. Tracheobronchial lymph nodes of rats obtained after intratracheal injection of shark liver oil. A: Free oil masses in cortical sinus show on 1 day after injection (oil red O, $\times 100$). B: Free oil masses in hilar lymphatics show at 1 hour after injection(oil red O, $\times 100$). C: Lipid-laden macrophages are found at 3 weeks after injection (oil red O, $\times 200$).

Table 2-1. Result of the histopathologic alterations of rats in lipid pneumonia induced by intratracheal injection of shark liver oil(total number of rats=115)

Group [ⓐ]	Histopathologic features of lung			
	AM in Av & Av walls (no oil mass)	AM & Free oil masses in parenchyma	Cuboidal metaplasia of AE	Av septal widening & cell infiltration
1 hr	+ [ⓑ]			
2 hr	+			
4 hr	++		+	
6 hr	++		+	
1 d		++	+	
2 d		++	+	+
3 d		++	+	+
4 d		+++	+	+
1 wk		++++	+	+
2 wk		+++	+	+
3 wk		++	+	+
4 wk		++	+	+
5 wk		+	+	+
6 wk		+	+	+
7 wk		+	+	+
8 wk		+	+	+
9 wk		+	+	+
10 wk		+	+	+
11 wk		+	+	+
12 wk		+	+	+

Abbreviations: AM= alveolar macrophages, Av= alveolar or alveoli, AE=alveolar epithelial cells

Note: [ⓐ]; Group was classified according to the time interval at sacrifice after intratracheal injection of shark liver oil. (hr=hour or hours, d= day or days, wk= week or weeks)

Note: [ⓑ]; Grading of pathologic changes; + means pathologic changes occupying less than 1/4 of entire lung field, ++ means 1/4 ~ 1/2, +++ means 1/2 ~ 3/4, ++++ means more than 3/4

병리학적 소견을 2개의 도표(Tables 2-1 & 2-2)로 요약하였다. 1시간 군에서는 폐포 내 및 폐포 벽에 모여있는 지질 탐식 대식세포의 미세한 군집이 관찰되었다(Fig. 6A). 2시간 군에서는 위에 기술한 1시간 군에서의 소견에 비해 특별히 변한 것이 없었다. 4시간 군에서는 폐포 내 및 폐포 벽에 지질 탐식 대식세포가 모여있는 부위에서, 폐포 내층을 둘러싸는 세포가 입방형세포로 변형되는 이른바 입방형세포 화생이 관찰되었다(Fig. 6B). 6시간 군에서의 소견은 4시간 군에서의 소견에 비해 달라진 점이 없었다. 1일 군에서는 몇몇 기관지 속에 삼출액이 축만되었고, 지질 탐식 대식세포의 군집이 더 넓은 부위에서

관찰되었을 뿐만 아니라 크고 작은 등근 지질 덩어리 형태로도 관찰되었으며, 1마리의 좌폐에서 현미경적 크기의 미세 농양이 있었는데 호산구 침윤이 주종을 이루고 있었고 중성구 침윤은 극히 미미하였다. 2일 군에서는 현저히 확장된 폐포 증격에 림프구 등의 염증세포가 침윤하고 있었다. 그런데, 1마리에서는 우폐 상엽에 미세 농양 및 후하대정맥엽 전체에 주로 중성구 침윤으로 된 폐농양이 있었고, 다른 1마리에서는 우폐 중엽에 미세 농양 및 좌폐 전체에 폐농양이 관찰되었다. 3일 군, 4일 군 및 1주 군에서 소견은, 시간이 경과할수록 지질 탐식 대식세포 군집 및 크고 작은 등근 지질 덩어리가

Table 2-2. Histopathologic features observed in 14 among 115 rats in lipid pneumonia induced by intratracheal injection of shark liver oil

Group ^①	Histopathologic features of lung					Total
	Eosinophilic microabscess	Neutrophilic lung abscess	Granulomas formation	Bronchial epithelial necrosis	Pulmonary hemorrhage	
1 d	1 ^②					1
2 d	1	1				2
2 wk		2				2
6 wk	1		1	1		3
7 wk		1	1			3
10 wk		1	1		1	3
Total	3	6	3	1	1	14

Note: ^①; Group was classified according to the time interval at sacrifice after intratracheal injection of shark liver oil. (d=day or days, wk= week or weeks)

Note: ^②; Arabic numerals represent number of rats showing such pathologic features

폐 전체 즉 5엽 모두에서 더 넓은 부위에서 관찰되어서, 폐에 지질이 침범된 부위가 1주 군에서 가장 넓었다. 3주 군, 4주 군으로 갈수록 이러한 지질 탐식 대식세포 군집 및 지질 덩어리가 점차 감소되는 양상을 보이더니, 5주 군에서의 소견은 4시간 군 및 6시간 군에서의 수준으로 줄어들었다. 또한, 2주 군 중에서 1마리의 폐 전체, 3주 군 중에서 1마리의 우폐 하엽과 후하대정맥엽, 4주 군 중에서 1마리의 후하대정맥엽에서 중성구 침윤으로 주로 된 폐 농양이 관찰되었다. 6주 군부터 12주 군까지의 소견은, 5주 군의 소견에 머물러 있는 흰쥐도 있었고, 육아종 형성이 관찰된 흰쥐도 있었다. 6주 군 중에서 1마리의 우폐 중엽과 하엽에 육아종 형성이 관찰되었고(Fig. 6C), 좌폐에서는 일부 기관지의 상피 세포 탈락이 관찰되었으며, 또 다른 1마리의 우폐 하엽과 좌폐에서는 미세 농양이 생겼다. 7주 군에서도 1마리에서 우폐 중엽과 좌폐에서 다발성으로 육아종 형성이 있었으며, 다른 1마리는 좌폐에서 폐농양이 발생되었다. 8주 군 및 9주 군에서는 생존한 흰쥐 모두가 5주 군에서와 유사한 소견을 보이고 있었다. 10주 군에서는 1마리에서 좌폐에 다핵 거대 세포를 포함하는 육아종 형성이 있었고, 다른 1마리의 좌폐에서는 폐출혈이 관찰되었으며, 또 다른 1마리에서는 좌폐에 폐농양이 발생되었다. 11주 군에서는 1마리의 우폐 상엽 전체에서 폐포 내 및 폐포 벽에 지질 탐식 대식세포가 가득 차 있었다. 12주 군에서는

5주 군에서의 소견에 비해 특이 사항을 볼 수 없었다. 즉 아직도 크고 작은 둥근 지질 덩어리가 남아 있었고, 부분적으로 지질 탐식 대식세포 군집이 폐포 내를 채우고 있었으며(Fig. 6D), 폐포 내층의 상피 세포화, 폐포 중격의 확장 및 림프구 침윤 등이 계속 관찰되었다.

고 찰

병리학적 소견에서 분명한 지질 폐렴이더라도 단순 흉부 X-선 촬영 소견만으로는 이상 없음으로 판독될 수도 있었는데, 실제 임상적으로도 매우 심한 간질성(interstitial) 폐 질환 환자의 약 7.7%에서 방사선학적으로 정상으로 나타났다고 한다⁷. 본 연구에서 실험 쥐의 36%에서 방사선학적으로 이상 소견을 찾을 수 없었는데, 흰쥐의 폐 자체의 크기가 작아다가, 폐에 발생한 병소는 더욱 크기가 작기 때문으로 생각할 수 있다. 또한 조직 병리학적으로 확인된 폐농양 및 육아종이, 방사선학적으로 낭성 또는 결절상 음영이 아닌 혼탁 음영으로 나타난 것도 역시, 병소의 크기가 작기 때문인 것으로 판단하였다. 더우기 방사선학적으로 이상 소견을 보인 경우도 다양한 음영으로 나타나므로, 단순 흉부 X-선 촬영만으로는 지질 폐렴의 진단에 도움이 되지 못한다. 컴퓨터 단층 촬영으로 지질 폐렴을 의심할 수 있다는 증례 보고가 있다²⁷.

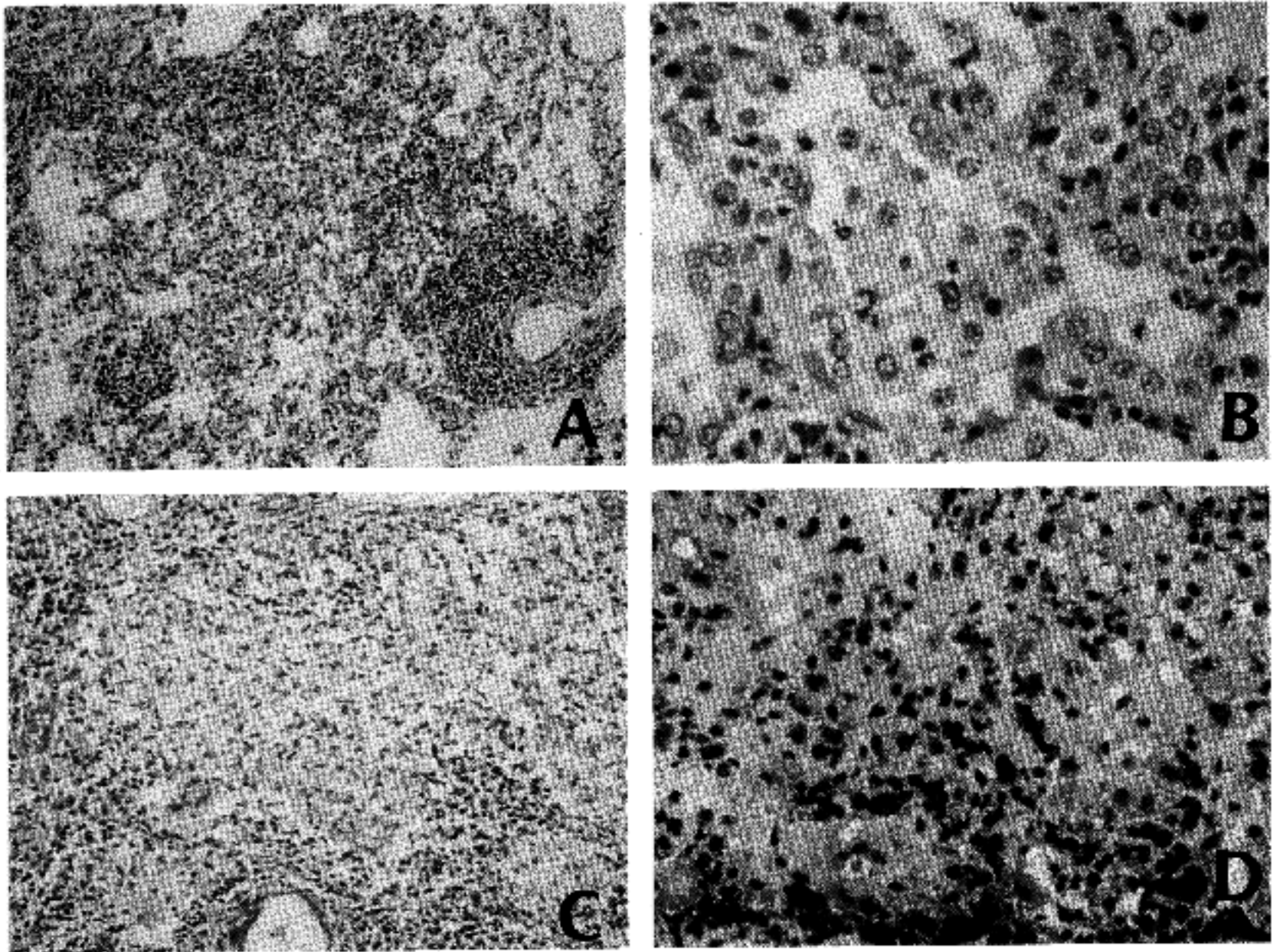


Fig. 6. Histopathologic findings of the lung of shark liver oil-induced lipid pneumonia. A: Small aggregate of lipid-laden alveolar macrophages within alveoli and their walls is found 1 hour after injection(H&E, $\times 100$). The field of lung infiltrated by oil is maximized 1 week after injection, and then decreases thereafter. B: The cuboidal metaplasia of alveolar lining epithelial cells develops 4 hours after injection(H&E, $\times 200$). C: The granuloma with multinucleated giant cells begins to be formed 6 weeks after injection(H&E, $\times 200$). D: The lipid-laden alveolar macrophages remain within alveoli 12 weeks after injection(oil red O, $\times 400$).

상어 간유를 주입한 후 경과된 시간과 기관지폐포 세정액에서 폐포 대식세포가 지질을 탐식한 양을 반정량적으로 분석한 지질 지표와의 상관관계를 보면 약한 음적 선형관계이므로, 상어 간유를 주입한 후 시간이 경과될수록 폐포 대식세포가 탐식한 지질의 양은 적어지는 경향이있다. 그러나, 모든 실험군에서의 지질 지표는 대조군에 비해 컸으므로, 기관지폐포 세정 검사나 지질 폐렴의 진단에 의미 있다고 볼 수 있다. 특히 1일 군부터 4주 군까지는 높은 수준을 유지하였는데, 다음 사실을 참조하면 이 현상을 일부분이나마 설명할 수 있다. 즉 흰쥐의 기관 내로 이물질 주입 후 4분 내에 폐포 대식세포

에 의한 탐식이 이루어지고, 대식세포의 탐식 능력은 그 후 6-16분에 걸쳐서 최고조에 달하며, 보통 폐포 대식세포의 수명(감수분열 때부터, 폐 밖으로 나갈때 까지를 수명이라 함)은 약 9일인데 비해, 다량의 지질을 탐식한 폐포 대식세포의 수명은 약 27일이라는 사실이다³⁹.

본 실험에서 상어 간유를 주입한 후 경과된 시간과 혈청 내 총 지질 양과의 상관관계는 뚜렷한 양적 선형관계를 나타내이지, 상어 간유 주입 후 시간이 경과할수록 혈청 내 총 지질의 양은 증가하는 성향이였다. 즉, 혈청 내 총 지질 농도는 1시간 군부터 2일 군까지는 대조군에 비해 약간 증가하기는

하였으나 여전히 정상 범위(150~300 mg/dl)⁴⁰ 이었다가, 3일 군에서 갑자기 증가하여 최고치를 기록한 후, 이후 약간 감소하기는 하였으며 실험 종료시까지 계속 정상치를 벗어나 증가되어 있었다. 이로써, 주입된 상어 간유가 혈액 내로 흘러가고 또 이것이 대사되어 몸 밖으로 나가는 일련의 과정에서, 3일 군에서는 혈액 내로 들어와 축적된 지질 양이 최고치를 이루고, 그 이후 점차 대사되지만 12주가 경과되어도 완전 대사는 이루어지지 않는 것으로 생각할 수 있다. 그러나, 흰쥐가 체중이 무거워짐에 따라 혈청 내 총 지질 양이 커진다는 점 및 상어 간유 주입 후 시간이 경과되면서 폐 실질의 세포가 파괴되면서 유리 지방산이 방출된다는 점 등이 시간 경과에 따른 혈청 내 총 지질 양의 변화에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수는 없다. 기관 내로 주입된 상어 간유가 혈액 내 지질로 나타나는 경로는 2가지로서, 첫째로는 상어 간유가 직접 폐 혈관으로 들어가거나, 둘째로는 림프관을 따라 기관기관지 림프절, 종격동 림프절, 가슴 림프관, 하대정맥, 상대정맥, 심장을 거쳐 혈액과 섞이는 경우를 들 수 있다. 기관 내로 주입된 상어 간유가 폐에 국한되지 않고 림프관을 따라 흘러간다는 사실은, 기관기관지 림프절에서 1시간 군부터 지질이 관찰된다는 점으로도 확인할 수 있었다. 또한 림프절 내에서 지질 탐식 대식세포는 3주 군부터 12주 군까지 계속 관찰됐는데, 이는 흰쥐의 림프절에 있는 대식세포가 콜레스테롤을 소화하면 적어도 그것을 4개월간 보유한다는 관찰과 부합되었다⁴¹.

폐의 병리학적 소견에서 지질 탐식 대식세포 군집과 지질 덩어리는, 상어 간유를 주입하고 1주가 경과되었을 때 가장 증가되어서 전체 폐 면적의 약 3/4을 넘는 부위를 차지하였고, 그 이후로는 점차 줄어들었지만, 12주 군에서도 지질 탐식 대식세포의 군집이 일부 폐포를 채우고 있음을 볼 때, 폐포까지 일단 도달한 지질의 제거는 매우 느린 속도로 이루어지며, 지질이 제거되지 않고 계속 폐포 내에 잔존할 때에는 개체에 따라 경과되는 시간의 차이는 있겠으나 그 최후 결과는 거대 세포를 포함한 육아종 형성이다. 즉 지질 폐렴에서 관찰되는 육아종 형성은 이물질 반응에 의한 것이다. 체중 1 kg 당 0.6 ml의 상어 간유를 흰쥐의 기관 내로 1회 주입한 본 실험에서 육아종 형성은 실험 쥐의 3%에서만 있었는데, 상어 간유를 다량으로 또는 반복적으로 투여해서 상어 간유가 폐 밖으로 빠져나가기 전에 계속 쌓인다면 더욱 빨리 이물질 반응이 일어나고 육아

종 형성이 빈번히 일어날 것으로 본다. 지질 폐렴이 진행되는 중에 세균 감염이 중복되면 폐농양이 발생된다. 그러나, 1일 군부터 관찰된 미세 농양은 현미경적 크기이면서, 주종을 이루는 침윤세포가 급성 염증 반응 때 볼 수 있는 중성구가 아니라 호산구이었으므로, 세균 감염이 아니라 지질로 인한 세기관지의 기계적 폐색 때문이다⁹.

지질의 유제화 측면에서 살펴 보면, 상어 간유 주입 후 1시간 군부터 지질 탐식 대식세포의 군집이 나타나고, 탐식된 지질은 매우 미세한 입자로 유제화되어 있었으며, 12주 군까지 유지되었다. 지질이 불포화 성분일수록, 폐 내에서 더 미세한 입자로 유제화되며 따라서 더 많은 양이 탐식되므로³², 상어 간유는 고도의 불포화 지질임을 알 수 있다.

본 실험에서는 실험 종료시까지 폐 혈관에 특별한 이상을 찾아 볼 수 없었다. 그런데, Hastings⁴²는 기관지 내시경 검사 후에 사망한 사람을 부검하고, 광물성유로 인한 지질 폐렴으로 인한 폐 혈관 변화를 관찰하였다. 이에 앞서, Young⁴³은 대구 간유로 인한 지질 폐렴의 부검 소견에서 신장의 혈관에 광범위한 괴사성 동맥염 및 동맥 주위 염증을 관찰하였는데, 이는 동물성 지질의 높은 유리 지방산 함량과 신속한 가수분해 속도 때문이라고 하였다. 상어 간유로 지질 폐렴을 일으킨 본 실험에서는 폐 혈관 이상이나 폐 조직 괴사가 관찰되지 않았기에, 같은 동물성 지질이라도 그 병리조직학적 소견은 다를 수 있음을 확인하였는데, 이는 지질마다 유리 지방산 및 가수분해 산물이 다르기 때문이다.

향후 추구 과제로서, 상어 간유가 폐에 손상을 일으키는 기전을 충분히 이해하기 위해서는, 기관지 폐포 세정액의 세포 성분 및 구성 비율로부터 폐에 침윤된 세포들을 조사하고 이 세포들에서 형성되고 방출되는 cytokine을 연구하는 것이 필요하다고 생각한다.

결 론

흰 쥐의 기관내로 상어 간유를 주입하여 지질 폐렴을 유발시킨 실험에서, 주입된 상어 간유 자체는 폐내에서 미세 입자로 유제화되어 폐포 대식세포에 의해 탐식되거나, 크고 작은 둥근 지질 덩어리로 관찰되었는데, 이는 상어 간유를 1회 주입한 후 1주가 경과되었을 때 가장 증가되었다가, 그 이후로는 감소하였으나, 12주까지 계속 잔존하였다. 폐에서 상어 간유에 대한 조직 반응은 폐포 내층의 입방형세

포화생, 폐포 중격의 확장 및 림프구 침윤 등이었는데, 최종적인 결과는 이물질 반응으로서 거대세포를 포함하는 육아종 형성이었고, 세균 감염이 중복되면 폐농양이 동반되었다.

폐의 병리조직학적 관찰에서 지질을 탐식한 폐포 대식세포의 소견, 또한 시간이 경과될수록 기관지폐포 세정액에서 폐포 대식세포가 탐식한 지질의 양이 감소되는 경향이 관찰되는 반면, 기관기관지 림프절내에 지질이 관찰되고 혈청내 총 지질 농도가 증가되는 경향 등으로 보아, 기관 내로 주입된 상어간유는 혈액과 림프를 따라 일부 흡수되고 대사됨을 알 수 있었다.

향후 지질 폐렴의 임상적 진단에 혈청내 지질 농도의 측정이 도움을 줄 수 있을 것으로 기대하며, 아울러 상어 간유가 폐에 손상을 일으키는 기전을 밝히려면 폐에 침윤된 염증세포들과 이들로부터 형성되는 cytokine에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Pierson JW. Some unusual pneumonias associated with the aspiration of fats and oils in the lungs. *Am J Roentgenol* 1932; 27: 572-9.
- Weill H, Ferrans VJ, Gay RM, Ziskind MM. Early lipoid pneumonia. Roentgenologic, anatomic and physiologic characteristics. *Am J Med* 1964; 36: 370-6.
- Becton DL, Lowe JE, Falletta JM. Lipoid pneumonia in an adolescent girl secondary to use of lip gloss. *J Pediatr* 1984; 105: 421-3.
- Nathanson L, David L, Jacobi M. Diagnosis of lipoid pneumonia by aspiration biopsy. *Arch Intern Med* 1943; 72: 627-34.
- Balakrishnan S. Lipoid pneumonia in infants and children in south India. *Br Med J* 1973; 4: 329-31.
- Kameswaran M, Annobil SH, Benjamin B, Salim M. Bronchoscopy in lipoid pneumonia. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1376-7.
- Thurbeck WM, Churg AM. Pathology of the lung. 2nd ed, New York: Thieme medical publishers, 1995: 1111-27.
- Laughlen GF. Studies on pneumonia following nasopharyngeal injections of oil. *Am J Pathol* 1925, 1: 407-15.
- Pinkerton H. The reactions to oils and fats in the lung. *Arch Pathol* 1928; 5: 380-401.
- Ikeda K. Oil aspiration pneumonia (lipid pneumonia). Clinical pathologic and experimental considerations. *Am J Dis Child* 1935, 49: 985-1006.
- Graef I. Pulmonary changes due to the aspiration of lipids and mineral oil. *Am J Pathol* 1935, 11: 862-8.
- Ikeda K. Lipoid pneumonia of the adult type (paraffinoma of the lung). Report of five cases. *Arch Pathol* 1937, 23: 470-92.
- Jampolis RW, McDonald JR, Clagett OT. Mineral oil granuloma of the lungs: An evaluation of methods for identification of mineral oil in tissue. *Int Abs Surg* 1953; 97: 105-19.
- Miller A, Bader RA, Bader ME, Teirstein AS, Selikoff IJ. Mineral oil pneumonia. *Ann Intern Med* 1962; 57: 627-34.
- Elston CW. Pneumonia due to liquid paraffin: With chemical analysis. *Arch Dis Child* 1966; 41: 428-34.
- Guest JL, Areal VM, Brenner HA. Group IV atypical mycobacterium infection occurring in association with mineral oil granuloma of lungs. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 656-62.
- Hutchins GM, Boitnott JK. Atypical mycobacterial infection complicating mineral oil pneumonia. *JAMA* 1978; 240: 539-41.
- Wright JL, Cockcroft DW. Lung disease due to abuse of hairspray. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 363-6.
- Corrin B, King E. Experimental endogenous lipid pneumonia and silicosis. *J Pathol* 1969; 97: 325-30.
- Brody H. Focal lipid granulomatosis of the lung following instillation of iodized poppyseed oil. *Arch Pathol* 1943; 35: 744-9.
- Felton WD. The reaction of pulmonary tissue to lipiodol. *J Thorac Surg* 1953, 25: 530-42.
- Storrs RP, McDonald JR, Good CA. Lipoid granuloma of the lung following bronchography with iodized oil. *J Thorac Surg* 1949; 18: 561-8.
- Bovornkitti S, Pantasuwan P, Kangsadal P. Post bronchographic protein-bound iodine concentrations. A study of five contrast media. *Am Rev Respir Dis* 1961, 84: 386-98.
- Greenberger PA, Katzenstein A-LA. Lipoid pneumonia with atypical mycobacterial colonization. Association with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med* 1983, 143: 2003-5.
- Perrot LJ, Palmer H. Fatal hydrocarbon lipoid pneumonia and pneumonitis secondary to automatic transmission fluid ingestion. *J Forensic Sci* 1992; 37: 1422-7.
- 강창기, 김호성, 김정택 등. 지방성 폐렴 1예. *소아과* 1990; 33: 393-7.
- 유정완, 박 환규, 손영모 등. 컴퓨터 단층 촬영으로 진단

- 된 지방성 폐렴 1예. 대한의학협회지 1990; 33: 921-5.
28. 조명구, 최석민, 이동환, 이상주. 지방성 폐렴의 임상적 고찰. 소아과 1990; 33: 1656-61.
 29. 양재범, 성현림, 박찬섭, 박양희, 이상섭. 스쿠알렌 복용 후 발생한 외인성 지방성 폐렴 -1예 보고-. 대한방사선의학회지 1991; 27: 644-6.
 30. Asnis DS, Saltzman HP, Melchert A. Shark oil pneumonia. An overlooked entity. Chest 1993; 103: 976-7.
 31. Spencer H. Pathology of the lung. 4th ed, Oxford: Pergamon Press, 1985: 517-525.
 32. Paterson JLH. An experimental study of pneumonia following the aspiration of oily substances. Lipoid cell pneumonia. J Pathol Bacteriol 1938; 46: 151-64.
 33. 채범석. 지방질 대사. 서울: 아카데미 서적, 1995: 96-103, 162-164.
 34. Lamontagne L, Gaudie J, Stadnyk A, Richards C, Jenkins E. In vitro initiation of unstimulated in vitro interleukin-1 release by alveolar macrophages. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 326-30.
 35. Jordana I, Richards C, Irving LB, Gaudie J. Spontaneous in vitro release of alveolar-macrophage cytokines after the intratracheal instillation of Bleomycin in rats. Characterization and kinetic studies. Am Rev Respir Dis 1988, 137: 1135-40.
 36. De Rochemonteix-Galve B, Marchat-Amoruso B, Dayer J-M, Rylander R. Tumor necrosis factor and interleukin-1 activities in free lung cells after single and repeated inhalation of bacterial endotoxin. Infect Immun 1991; 59: 3646-50.
 37. Williams JH Jr, Patel SK, Hatakeyama D, et al. Activated pulmonary vascular neutrophils as early mediators of endotoxin-induced lung inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 8: 134-44.
 38. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 576-81.
 39. Bertalanffy FD. Respiratory tissue: Structure, histophysiology, cytodynamics. Part II. New approaches and interpretations. Int Rev Cyt 1964; 17: 213-97.
 40. 이영순. 실험동물의학. 서울대학교 출판부, 서울, 1992.
 41. French JE, Morris B. The uptake and storage of lipid particles in lymph-gland in the rat. J Pathol Bacteriol 1960, 79: 11-9.
 42. Hastings EV. Vascular lesions in lipid pneumonia (due to liquid petrolatum). Arch Pathol 1950, 49: 453-60.
 43. Young AM, Applebaum HS, Wasserman PB. Lipoid pneumonia. Report of a case. JAMA 1939; 12: 2406-9.