

저산소 환경과 운동이 폐상피세포 투과성에 미치는 영향

Effects of Hypoxia and/or Exercise on Pulmonary Epithelial Permeability

서울大學校 醫科大學 麻酔科學教室

金光宇 · 金聖德 · 廉廣元 · 金鍾聲

서 론

고산지대와 같은 저산소 환경이나 산악지대에서 등산과 같은 운동이 폐수종의 증세를 야기한다는 사실은 오래 전부터 알려진 사실이다(Houston, 1960; Wayne 등, 1969; Hackett 등, 1976). 산악지대에서의 운동이 신체에 미치는 영향에 관하여서는 이미 Milledge(1982)와 Williams(1979)에 의하여 renin-aldosterone system이 활성화되어 Na retention, Na/K ratio의 증가, 혈액중 세포성분 비율의 감소와 하지 부종의 발생 기전이 규명되어 고산지역에서의 인체 생체 변화를 파악하는데 큰 기여를 하였다.

실험적으로 Wayne 등(1969)은 rat에서 8% O₂의 저산소 환경에서 45분 내지 3시간의 안정 상태와 10분간의 운동으로 인하여 폐수종이 발생함을 보고하였고 이때 병리학적 소견으로 폐혈관 주위에 수종이 생겼음을 입증하였다.

사람에서 4,000m 이상의 고산지대이면 저산소 환경이므로 운동에 의한 폐기능변화와 저산소 혈증이 발생된다는 사실은 Sutton 등(1976), Rebuck 등(1974), Guleria 등(1969)에 의하여 입증되었으나 초기 단계의 폐실질변화에 대하여 직접 관찰한 실험이 아니었고 결과적인 혈액내 산소 함량 변화와 체액의 이동을 관찰한 것이었다. 필자는 폐수종의 발생 초기에 나타날 수 있는 폐상피 세포의 상해 정도를 파악하기 위하여 1μ 크기의 ^{99m}Tc-DTPA(diethylene Triamine Pentacetate) 방사성 입자를 흡입시켜 폐포에서 폐혈액 또는 전신 혈액으로 전출되는 반감기 즉 폐혈액 반감기(half-time clearance rate of radioactivity from lung to blood)를 측정하는 Jones 등(1978)의 방법을 이용하여 4,500m 고도의 산소 농도와 유사한 11% O₂의 저산소 환경에

서 운동으로 인한 폐상피 세포의 상해 정도를 관찰하여 급성산악증후군의 병태에 관한 지견을 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

실험대상 및 방법

1. 실험대상

흡연한 경험이 없는 성인 30세에서 50세(평균 40±7.2세)의 건강한 남자 4명과 여자 3명을 대상으로 하였으며 실험방법과 의의를 충분히 설명한 후 동의를 얻어 실험을 보다 효과적이고 정확하게 실시하였다.

2. 실험방법

실험대상자는 전원 공복 상태로써 실험은 오후 2시에서 5시 사이에 실시하였다.

^{99m}Tc-DTPA(분자량 492 Dalton)의 흡입방법(Fig. 1)은 nose clip으로 비강을 막고 구강으로만 3분간 흡입하였으며 ^{99m}Tc-DTPA의 입자를 말단 폐포까지 도달시키기 위하여 aerosol 상태로 흡입시켰으며 입자 크기를 1μ로 균일하게 하기 위하여 Acorn nebulizer를 사용하였다.

^{99m}Tc-DTPA의 방사능량의 측정에는 ORTEC Model 401C 감마선 계측 장치를 사용하였다. 두개의 gamma detector를 몸표면에서 폐첨부위와 고동맥 부위에 각각 부착한 다음 ^{99m}Tc-DTPA를 흡입 시작 후 30분

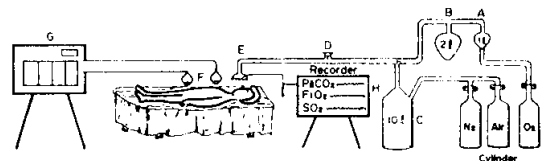


Fig. 1: Schematic design of the apparatus for the experiment

A: Acorn nebulizer E: Mouth piece
 B: Reservoir bag F: Gamma detector
 C: Plastic bag G: Radioactivity counter
 D: Pop-off valve H: Recorder

† 1984년 7월 16일 전수

* 본 연구는 1983년도 아산사회복지사업 재단 연구비에 의한 것임.

간에 걸쳐 매분 20초간씩 계속 측정된 방사능량을 Apple Computer로 처리하였다. 즉 방사능량이 폐포에서 순환혈액으로 반감하는데 필요한 소요시간 즉 폐혈액 반감기(half-time clearance rate from lung to blood; $T_{1/2}LB$)를 산출하였다. 한편 폐혈액 반감기($T_{1/2}LB$) 측정시 아울러 ^{99m}Tc -DTPA 1cc를 정맥 주사하여 폐포와 고동맥 부위에서 방사능량이 일시적으로 상승되는 경향을 계산하여 수정인자(correction factor)로 하여 계산에 반영하였다.

실험중 대상자의 흡입 산소 농도는 Ohio Servomax O_2 analyzer를 사용하였으며, 폐출기의 CO_2 농도는 Infra-red CO_2 analyzer로 측정하였으며, 대상자 혈액 내에 산소 포화도는 Oximeter를 사용하여 Fig. 1과 같이 계속 측정 기록하였다.

실험은 5단계로 이루어졌으며 대상자를 대기로 호흡하면서 침대에서 양외위로 30분간 안정을 취한 후 그 상태에서 ^{99m}Tc -DTPA를 3분간 흡입하게 하여 폐혈액 반감기를 측정하여 대조치(A)로 하였으며, 이어 11%의 산소로서 10분간 흡입한 후 계속 11%의 산소를 흡입하면서 폐혈액 반감기를 측정하여 일차 저산소 상대치(B)로 하였으며, 또 11% 산소 농도로 계속 흡입하면서 대상자가 양외위 상태에서 두다리로 운동용 자전거(Ergotest 4,000)의 발판을 돌리는 운동을 하게 하면서 30분간 폐혈액 반감기를 측정하여 저산소 운동 상대치(C)로 하였다. 이어 11% 산소 농도를 30분간 계속 흡입하면서 운동을 하지 않은 상태에서 폐혈액 반감기를 측정하여 이차 저산소 상대치(D)로 하였고 끝으로 양외위로서 안정하면서 대기로 30분간 흡입케 한 상태에서 폐혈액 반감기를 측정하여 회복치 (E)로 하였다.

실험중 대상자의 안전과 정확한 산소흡입을 파악하기 위하여 심전도를 관찰하였다.

실험결과

성인 남녀 7명에서 흡입된 ^{99m}Tc -DTPA의 폐혈액 반감기는 Table 1, Fig. 2에서 보는 바와 같이 실험전 대조치(대기 흡입 및 양외위 안정시)는 60 ± 2.64 (평균치±표준편차)분(A)이었고, 11% 산소로 흡입할 때는 49.8 ± 3.84 분(B)으로 유의한 감소를 나타내었다($p < 0.005$). 11% 산소로 흡입하면서 운동용 자전거(Ergotest 4,000) 발판 돌리기 운동을 하는 동안에는 폐혈액 반감기는 더욱 감소하여 29.8 ± 2.73 분(C)을 나타내었다($p < 0.005$). 실험대상에게 운동을 하지 않고 계속 11% 산소로 흡입하게 하였더니 폐혈액 반감기는 연장

Table 1: Mean clearance rate of ^{99m}Tc -DTPA from lung to blood of 7 persons, expressed as $T_{1/2}LB$ in minute(\pm S.D.). The study composed of 5 steps; control $T_{1/2}LB$ value (A) measured in supine position and room air, initial hypoxia $T_{1/2}LB$ value (B) in FiO_2 0.11 and supine position, hypoxia and exercise $T_{1/2}LB$ value (C) in supine position, and FiO_2 0.11 with pedalling of bicycle. Later hypoxia $T_{1/2}LB$ value (D) in supine position and FiO_2 0.11, lastly recovering control value (E) in supine position and room air.

| Half time clearance rate of ^{99m}Tc -DTPA from lung to blood (\pm S.D.) | |
|---|-------------------------|
| A. 60.0 ± 2.64 min. | D. 48.1 ± 3.80 min. |
| B. 49.8 ± 3.84 min. | E. 57.0 ± 2.64 min. |
| C. 29.8 ± 2.73 min. | |

Differences between A&B, B&C, C&D, and D&E: statistically significant $p < 0.005$.

Difference between A&E and B&D: statistically nonsignificant $p > 0.1$

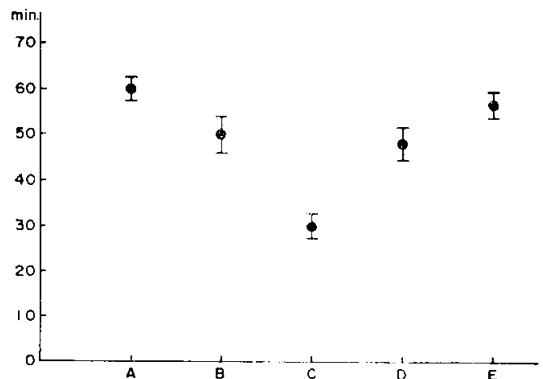


Fig. 2: Half-time clearance rate (minutes) of ^{99m}Tc -DTPA from lung to blood (mean \pm S.D.) in 7 persons, expressed as $T_{1/2}LB$ during 5 steps of experiments.

- A: Baseline control value
- B: Initial hypoxic value
- C: Exercise hypoxic value
- D: Later hypoxic value
- E: Later control value

되어 48.1 ± 3.8 분(D)이 되었고 같은 농도의 산소 흡입시이지만 발판 돌리기 운동을 하지 않은 것만으로 연장되었으며 자전거 발판 돌리기 운동 전후의 차이는 전자에 비하여 후자에서 평균 1.7분이 짧았으나 유의한 차이가 없었다($p > 0.1$). 이와같은 실험을 마치고 대기로 호흡을 하는 동안에는 57 ± 2.64 분(E)으로 11%

산소로 흡입하는 때보다 유의하게 연장된 폐혈액 반감기를 보이며 ($p < 0.005$) 실험전 대조치에 비해서 3분 정도 짧은 폐혈액 반감기를 나타내고 있다.

이상의 결과로 보아 저산소 환경과 운동은 폐상피세포 구조에 변화를 야기함을 입증하는 것이며 이같은 폐상피세포 구조 변화 즉 1μ 크기의 입자를 용이하게 말단 폐포에서 통과 시킬 수 있는 구조적 변화를 나타낸 것은 Hackett 등(1976)이 임상 보고한 고산지대에서의 폐수종 발생의 기전을 설명할 수 있을 것임에 충분하다고 사료된다. 특히 Williams(1979) 및 Milledge(1982) 등이 증명한 고산지대에서의 renin-aldosteron system의 활성화로 인체에서 부종등 전신증상은 더욱 현저하게 발현되는 것으로 사료된다.

고 안

Taylor 등(1970)에 의하면 폐포 모세혈관막은 상피세포층, 내피세포층, 간질강으로 구성되어 있고 수용성 분자가 이 막을 통과하지 못하는 것은 90% 이상에서 폐상피 세포층의 장벽에 기인하는 것으로 밝혔다. 인체에서 폐포의 상피세포 투과성이 증가되는 예는 폐수종액에서 단백질을 분리해 낸다던가(Fein 등 1979) 폐동맥압이나 혈장의 삼투압이 정상인 경우에서 방사선 과학적 검사로서 임상적으로 증명되어 왔다. 그래서 폐포의 상피세포와 내피세포의 투과성의 변화를 초기에 발견할 수 있는 방법으로(Jones 등, 1978; Jones 등 1979; Chopra 등 1979) γ -emitting tracer, ^{51}Cr -edetic acid (EDTA, 분자량 377 Dalton), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA를 흡입시키는 방법을 사용하였다. 이들이 인체에서 나타내는 화학적으로 안정되고 전기적으로 중성이면서 상피세포층에서 서서히 확산되는 성질을 이용하여 이들 방사능 원소의 폐포에서 혈액으로 이동하여 방사능이 감소되는 사실과 폐혈액에서 시간에 따라 방사능이 자연감소한다는 것을 고려한다면 상피세포의 상해에 의한 투과성 증가에 기인하는 것이라 간접적으로 볼 수 있기 때문에 흡입된 동위 원소 물질에서 방사능의 반감기를 산출하여 이를 폐혈액 반감기(half-time clearance rate from lung to blood)라 칭하고 이를 폐포의 상피세포 투과성을 나타내는 지표로 하였다. 폐혈액 투과성이 상피세포의 상해에 의하여 증가된 경우에는 폐혈액 반감기가 감소되고 상피세포의 상해가 호전되는 경우에는 이 기준치가 증가하게 나타난다. 이같은 결과는 Jones 등(1980, 1982)에 의하여 비흡연자는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA의 폐혈액 반감기가 59분인 반면 흡연자는 20분이었고, oleic acid로 폐의 fat embolization을 야기시킨

토끼에서의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA의 폐혈액 반감기는 대조치 252 ± 55 분에 비하여 3.2분으로 감소함을 입증하였고 본 실험에서도 고산지대와 같은 저산소환경과 운동이 폐상피세포 투과성에 미치는 영향을 검토하여 본 바 대조치가 60분인데 비해 저산소 환경에서는 유의하게 감소된 49.8분을 나타내고 저산소 환경에서 운동을 하던 상피세포는 더욱 상해를 입어 29.8분으로 감소하였다.

이와같은 상피세포의 상해는 본 실험과 같은 제한된 운동으로는 정상으로 회복됨을 관찰하였다(Table 1, Fig. 2).

Jones 등(1978, 1979)의 보고에서와 같이 폐혈액 반감기로 폐포 상피세포 투과성을 비교하는 계측치는 상대적 수치이며 폐혈액 반감기를 측정하기 위하여 이용되는 동위원소로는 수용성인 ^{51}Cr -EDTA와 지용성인 ^{125}I -Antipyrine(phenazone) 등이 있으나 본 실험에서는 반감기가 적절한 6시간인 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA를 택하였다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA의 aerosol 흡입시 입자 크기를 2μ 이하로 유지하면서 평균 크기를 1μ 를 얻기 위하여 Taplin 등(1978)이 시도한 방법에 따라 일회용 Acorn nebulizer (Medic-Aid Ltd. Birham Chichester)를 통하여 aerosol을 만들어 흡입시켰다.

고산지대와 같은 저산소 환경이나 이환경에서 운동을 하는 것이 어떻게 폐포 상피세포층의 투과성을 변화시키는지에 관해서는 아직 아는 바가 없으나 Milledge(1982)와 Williams(1979)가 설명한 바와같이 이런 상태에서 인체의 보상 기전으로 renin-aldosteron system이 활성화 된다는 사실과 관련이 있는지 아직 규명된 바 없다. 단지 흡연이 폐포 상피세포층의 투과성을 변화시키는 사실의 가능한 기전으로는 흡연중 흡기에 CO가 myoglobin이나 cytochrome P450과 결합하여 상피세포를 상해할 가능성이 있다는 것을 Chance 등(1970)이 설명하였고, Niden(1971)은 쥐에서 10%이하의 CO농도에서도 폐포 II형 상피세포에 상해를 주며, Paoring(1972)도 일차적으로 혈관 내피세포의 상해로 혈관내 수분이 이동하게 된다는 것을 증명한 바 있다. 저산소 환경과 운동은 상술한 여러 변화와 관계가 있는 것으로 사료되나 이점은 추후 검토가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

폐포내의 투과성은 주로 폐포 상피세포의 투과성에 좌우된다는 사실에 입각하여 폐포 상피세포 투과성을 간접적으로 측정하는 기준으로 1μ 크기의 흡입 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA의 폐혈액 반감기를 측정하였다.

1. 비흡연 남자 4명과 여자 3명 계 7명을 대상으로

대기에서 안정시(대조치) $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 폐혈액 반감기는 60 ± 2.64 분이었다.

2. 11% O_2 로 30분간 양와위로 흡입한후의 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 폐혈액 반감기는 49.8 ± 3.89 분이었고 대조치에 비해 유의한 감소($p < 0.005$) 즉 폐포 상피세포 투과성이 증가하였다.

3. 11% O_2 로 흡입하면서 양와위에서 운동용 자전거(Ergotest 4000)발판 돌리기 운동을 30분간 실시한 후 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 폐혈액 반감기는 29.8 ± 2.73 분으로 11% O_2 만 흡입한 경우보다도 유의한 감소를 나타내었다($p < 0.005$).

4. 운동용 자전거 발판 돌리기 운동을 하지 않고 11% O_2 만을 양와위에서 흡입한 경우 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 폐혈액 반감기는 48.1 ± 3.8 분으로 다시 환원되었고 대기로 호흡할 때는 57 ± 2.64 분으로 대조치와 유사한 폐혈액 반감기를 나타냈다.

5. 저산소 환경이나 운동은 정확한 기전은 모르나 폐상피세포층의 상해를 입어 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 의 폐혈액 반감기를 감소시킨다.

본 논문을 작성함에 있어서 핵의학지 지견에 관한 시울의대 고창순 교수님의 조언에 깊이 감사 올립니다.

—ABSTRACT—

Effects of Hypoxia and/or Exercise on Pulmonary Epithelial Permeability

**Kwang Woo Kim, Sung Duck Kim,
Kwang Won Yum, Chong Sung Kim.**

*Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Seoul National University*

The effect of hill walking in mountain area of higher than 4,000 meter recognized as pulmonary edema, sodium retention, and increased plasma renin and aldosterone activities. To obtain evidences of lung damages during hypoxic condition as mountain area in FiO_2 0.11 (4,000 meter in altitude) and exercise we have measured changes in permeability of the alveolar-capillary interface. The permeability index was delivered from the half time clearance from lung to blood ($T_{1/2}\text{LB}$) of $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, inhaled through mouth into lung by nebulizer in a 1ml bolus. 7 persons with no smoking history (average 40 year of age, 4 men and 3 women) were studied as fol-

owings.

1. Baseline $T_{1/2}\text{LB}$ values (control, A) were 60 ± 2.64 (standard Deviation, S.D.) minutes which measured in resting supine position and room air.
2. Initial hypoxia $T_{1/2}\text{LB}$ values were 49.8 ± 3.89 (S.D.) minutes which measured in resting supine position and FiO_2 0.11 for 30 minutes and significantly decreased than control value (A) ($p < 0.005$), which implied increased pulmonary epithelial permeability.
3. Exercise-hypoxia $T_{1/2}\text{LB}$ values (C) were 29.8 ± 2.73 (S.D.) minutes which measured in FiO_2 0.11 and pedalling bicycle (Ergotest 4000) with supine position and significantly decreased than initial hypoxia value (B) ($p < 0.005$), which implied increased pulmonary epithelial permeability.
4. Later hypoxia $T_{1/2}\text{LB}$ values (D) were 48.1 ± 3.8 (S.D.) minutes which measured in resting supine position and FiO_2 0.11 for 30 minutes and markedly increased than exercise hypoxic value (C) ($p < 0.005$) which implied improvement of pulmonary epithelial permeability. Later control values (E) were 57 ± 2.64 (S.D.) minutes which measured in resting supine position and room air. Baseline and later control values were similar ($p > 0.1$).
5. Hypoxic condition and exercise might induce to increase $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ permeability index of pulmonary alveolar-capillary interface with unknown causes.

REFERENCES

- Bates, D.V., Boncot, N.G. and Dormer, A.E.: *The pulmonary diffusion capacity in normal subject. J. Physiol. (Lond.)*, 129:237, 1955.
- Chopra, S.R., Taplin, G.V., Tashkin, D.P. and Elam, D.: *Lung clearance of soluble radioaerosols of different molecular weights in systemic sclerosis. Thorax*, 34:63-47, 1979.
- Chance, B., Ericink, M. and Wagner, M.: *Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. Ann. NY. Acad. Sci.*, 174:193-204, 1970.
- Fein, A., Groassman, R.F. and Jones, J.G.: *Value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. Am. J. Med.*, 47:32-38, 1979.

- Guleria, J.S., Pande, J.N. and Khanna, P.K.: *Pulmonary functions in convalescents of high altitude. Dis. chest*, 55:434-437, 1969.
- Hackett, PH. and Rennis, D.: *The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. The Lancet*, Novem 27, 1976.
- Houston, C.S.: *Acute pulmonary edema of high altitude. New Engl. J. Med.*, 263:478-480, 1960.
- Jones, J.G., Betty, M. Hulands, G.H. and Crawley, J.C.W.: *The time course and degree of change in alveolar-capillary membrane permeability induced by aspiration of hydrochloric acid and hypotonic saline. Am. Rev. Resp. disease*, 118:1007-13, 1978.
- Jones, J.G., Grossman, R.F., Berry, M. and Slavin, G.: *Alveolar capillary membrane permeability correlation with functional, radiographic and postmortem changes after fluid aspiration. Am. Rev. Res. Dis.*, 120:399-410, 1979.
- Jones, J.G., Minty, B.D., Beeley, J.M., Royston, D., Crow, J. and Grossman, R.F.: *Pulmonary epithelial permeability is immediately increased after embolisation with oleic acid but not with neutral fat. Thorax*, 37:169-174, 1982.
- Jones, J.G., Minty, B.D., Lawler, P., Hulands, G., Crawley, J.C.W. and Veall, N.: *Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smoker. Lancet*, 1:66-8, 1980.
- Milledge, J.S., Bryson, E.I., Catley, D.M., Hesp, R., Luff, N., Minty, B.D., Older, M.W.J., Payne, N.N., Ward, M.P. and Withey, W.R.: *Sodium balance, fluid homeostasis and renin-aldosterone system during the prolonged exercise of hill walking. Clinical Science*, 62:595-604, 1982.
- Minty, B.B., Jordan, C. and Jones, J.G.: *Rapid improvement in abnormal epithelial permeability after stopping cigarettes. British Med. J.*, 282: 1183-1186, 1981.
- Niden, A.: *The effects of low levels of carbon monoxide on the fine structure of terminal airways. Am. Rev. Resp. Dis.*, 103:398, 1970.
- Paoring, H.H.: *The effect of hypoxia & carbon monoxide exposures on plasma volume and capillary pressure permeability to albumin. Scand. J. Clin. Lab. Invest*, 30:49-56, 1972.
- Rebuck, A.S. and Campbell, E.J.M.: *A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. Am. Rev. Resp. Disease*, 109:345-350, 1974.
- Sutton, J.R. Bryan, C.: *Pulmonary gas exchange in acute mountain sickness. Aviation, Space and Environmental Medicine*. 47:1032-1037, 1976.
- Taylor, A.E. and Gaar, K.A.: *Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membrane. Am. J. Phy.*, 218:2133-40, 1970.
- Taplin, G.V. and Chopra, S.K.: *Inhalation lung imaging with radio-active aerosols and gases. In Guter M. ed. Progress in nuclear medicine. Basel S. Karger*, 119-43, 1978.
- Whayne, T.F.J. and Severinghaus, J.W.: *Experimental hypoxic pulmonary edema in rat. J. Appl. Physiol*, 25:729-732, 1969.
- Williams, E.S., Ward, M.P., Milledge, J.S., Withey, W.R., Older, M.W.J. and Forsling, M.L.: *Effect of exercise of seven consecutive days hillwalking on fluid homeostasis. Clinical Science*, 56, 305-316, 1979.