

急性一酸化炭素中毒에 있어 2-Pyrrolidone Acetamide의 治療效果에 關한 實驗的 研究

An Experimental Study on the Therapeutic Effects of 2-Pyrrolidone acetamide in acute Carbon Monoxide Poisoning

서울大學校 醫科大學 豫防醫學教室

柳 東 俊 · 尹 德 老 · 金 仁 達

緒 論

各種有毒가스中毒 가운데 發生頻도가 가장 높은 一酸化炭素中毒에 있어서 그 卓越한 治療效果가 認定된 바 있는 高壓酸素療法에 關하여는 Drinker (1958), Douglas(1962), Lason(1961), 尹(1973), Smith(1962), 楠井(1963)等 많은 業績이 報告된 바 있다.

高壓酸素療法の 理論的 背景으로 비추어 볼 때 一酸化炭素中毒의 治療에 있어서 實驗的으로나 臨床的으로 優秀한 治療效果는 當然히 期待할 수 있는 結果라고 볼 수도 있다.

그러나 高壓酸素療법은 特殊한 施設과 裝備를 가진 綜合病院 水準에서 그 實施가 可能하므로 一酸化炭素中毒이 發生해도 반드시 高壓酸素療法를 받을 수 있다는 保障은 없다. 特히 煤炭을 炊事, 煖房의 主材料로 쓰고 있는 우리나라에 있어서는 해마다 數多한 가스中毒의 發生을 經驗하고 있고 (尹(1969)) 또 治療가 過切치 못했거나 時期를 놓쳤을 때에는 貴重한 人命의 損失을 입을 可能性이 높으며 또 恢復된 후에도 여러 後遺症 등으로 悲慘한 苦痛을 받는 일이 許多한 實情이다. (金, 尹(1969))

이러한 與件으로 비추어 볼때 高壓酸素療法の 治療效果와 豫後를 보다 良好하게 할 수 있고 또 高壓酸素療法를 實施할 수 없는 環境下에서 이의 代案으로서 容易하게 實施할 수 있는 適切한 藥物療法를 摸索할 必要가 있다. 從來 試圖된 藥物療法으로는 methylene blue, thionine, cytochrome C, (柳, (1968)) sodiun succinate (尹(1969)), (Gersohn(1971)) 및 aconite 複合製劑(尹(1976))等을 列擧할 수 있으나, 아직 劃期的인 成果를 얻지 못하고 있는 것이 現狀이다.

急性一酸化炭素中毒時에 甚한 神經學的의 症勢는 不良한 豫後와 높은 相關關係가 있다.

著者는 腦神經組織에 있어 細胞의 酸素利用 機能을 促進시키며 또한 呼吸促進으로 一酸化炭素의 自然的 體外排出을 亢進, 增加시키는 것이 中毒症狀를 緩和함에 있어 크게 寄與할 수 있으리라는 理論的 設定아래 最近急, 慢性 腦疾患의 治療劑로 使用되고 있는 2-Pyrrolidone acetamide(成分名: piracetam, 商品名: Nootropil)(UCB(1974))의 急性一酸化炭素中毒에 對한 治療效果를 實驗的으로 追求한 바 몇가지 意義 있는 結果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實驗動物 및 實驗方法

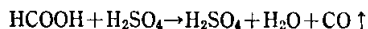
1. 實驗動物

同一한 條件으로 2個月 以上 飼育한 150 gm 이상의 成熟雄白鼠 211匹을 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 一酸化炭素 發生法

本 實驗에서 使用한 一酸化炭素는 다음과 같은 化學反應에 依據하여 發生시켰다.



우선 水槽에 浸置시킨 Three Way Cock Flask에 濃黃酸을 넣어 100°C까지 加溫한 후 蟻酸을 點滴시켜 一酸化炭素를 發生시켰다. 이때 發生한 一酸化炭素는 그 純度에 있어서 96~97%가 되는데 一酸化炭素檢知管으로 그 濃度를 檢定하였다. 濃度가 確認된 高濃度의 一酸化炭素를 必要한 濃度로 稀容하여 實驗에 使用하였다.

2) 急性中毒 發生方法

Plexi-glass gas chamber 內에 實驗動物을 넣은 후 1% 一酸化炭素 氣스로 急性中毒을 일으키게 하였다. 一酸化炭素中毒의 基準은 實驗動物이 意識을 喪失하여 四

<1977年 1月 18日 接受>

脂를 支撐하지 못할 때로 定하였다.

3) 恢復實態

實驗動物을 對照群과 藥物投與群으로 나누어, 對照群으로 36마리, 藥物投與群으로 45마리를 選定하여 1% 一酸化炭素에 同時에 30分間 曝露시킨 다음 藥物投與群에는 曝露直後 2-pyrrolidone acetamide(以下 P.A.)를 體重 1kg當 1.5gm의 用量으로 計算하여 皮下注射로 投與하고 各群의 恢復時間을 比較 觀察하였다.

4) 致死實驗

對照群으로 25마리, 藥物投與群으로 25마리 씩으로 區分된 實驗動物을 同時에 1% 一酸化炭素에 60分間 曝露시켰는바 藥物投與群은 曝露 1時間前에 體重 1kg當 1.5gm의 P.A.를 皮下注射로 投與하였다. 이렇게 하여 各群의 致死率을 比較 觀察하였다.

5) 半致死時間實驗

對照群으로 20마리, 藥物投與群으로서는 20마리씩 세 가지의 實驗群으로 나누어 實驗을 하였다. 藥物投與群에는 體重 1kg當 1.5gm의 P.A.를 藥物投與群2에는 體重 1kg當 3Gm의 P.A.를, 藥物投與群3에는 體重 1kg當 6gm의 P.A.를 各各 皮下注射로 投與하였다. 藥物投與 1時間後에 實驗動物을 1% 一酸化炭素에 曝露시킨후 對照群과 藥物投與群 1,2,3 各群에 있어 各各 50%가 死亡하는데 所要되는 時間을 相互 比較 觀察하였다.

實驗成績

1. 恢復實驗成績(第1表, 第1圖 參照)

P.A.投與가 急性一酸化炭素中毒의 恢復에 미치는 影響은 第1表 및 第1圖에서 보는 바와 같다.

痙攣에 빠져 意識을 喪失하고 四肢를 움직이지 못했던 實驗動物이 痙攣을 消失하고 意識을 되찾는 恢復時間을 觀察해 보면 第1表나 第1圖에서 볼 수 있듯이 對照群에서 平均 54.2分인데 比하여 藥物投與群은 平均 32.5分으로 21.7分이나 短縮된 結果를 보이고 있다.

Table 1. The Effect of P.A. on the Recovery time in the CO Poisoned Rats

Group	Recovery time	No. of rats	Exposure time	Average recovery time(in min)
Control		36	30min	54.2±7.8
Experimental group		45	30min	32.5±5.1

T-test : T=14.4, df=79, P<0.01
Statistically highly significant

2. 致死實驗成績(第2表, 第2圖 參照)

死亡率에 있어서도 第2表나 第2圖에서 보는바와 같

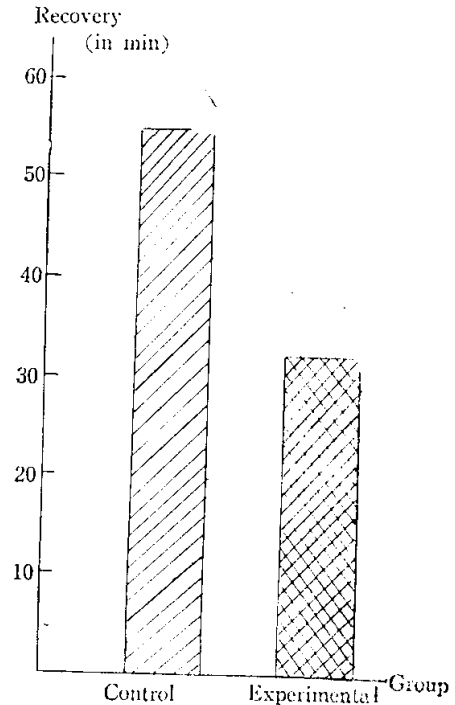


Fig. 1. Recovery time

Table 2. The Effect of P.A. on the Fatality Rate on the CO Poisoned Rats

Group	Fatality	No. of rats	Exposure time	No. of death	Fatality rate
Control group		25	60min	14	56%
Experimental group		25	60min	11	44%

χ^2 (df=1)=0.72, Difference is not significant

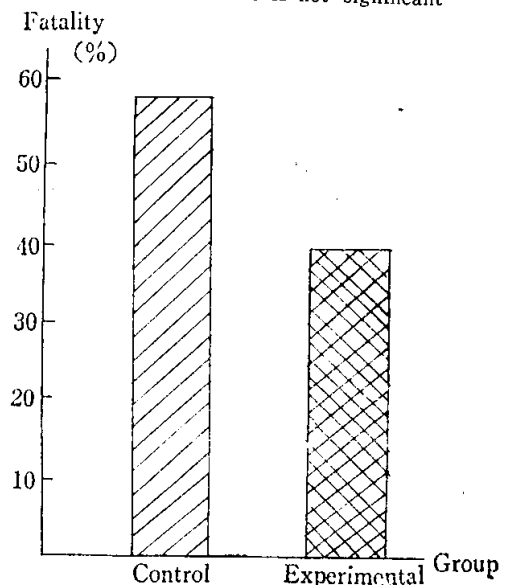


Fig. 2. Fatality Rate

이 對照群이 56%인데 比하여 藥物投與群은 44%로 12%나 減少된 成績을 보이고 있다.

그러나 이것은 統計學的으로 有意性を 檢討하면 $\chi^2=0.72$ 로 그 差에 意義가 있다고 할 수 없다.

3. 半致死時間實驗成績(第3表, 第3圖 參照)

實驗動物의 半數, 即 50%가 死亡하는데 所要되는 時間을 測定하는, 半致死時間을 主로 觀察하기 위하여 實施한 本實驗成績은 第3表나 第3圖에 나타난 바와 같다 對照群에서 50% 致死時間이 平均 54.2分인데 比하여 實驗群에 있어서는, 藥物投與群1, 이 平均 62.5分, 藥物投與群 2는 平均 68.2分, 藥物投與群3은 平均 68.1分으로 各各 8.3分, 14.0分, 13.9分 씩이나 延長된 結果를 보이고 있다.

Table 3. The Effects of P.A. on the Half Fatality Time of CO Poisoned Rats by Dosage

Group		Fatality	No. of rats	Average half fatality time (in min)
Control Group			20	54.2±8.2
Experimental group by dosage	1.	1.5Gm/KG	20	62.5±5.8
	2.	3.0Gm/KG	20	68.2±6.4
	3.	6.0Gm/KG	20	68.1±6.2

T-test :

$T_1=3.70, df=38, P<0.01, \text{Statistically significant}$
 $T_2=6.97, df=38, P<0.01, \text{Statistically significant}$
 $T_3=6.09, df=38, P<0.01, \text{Statistically significant}$

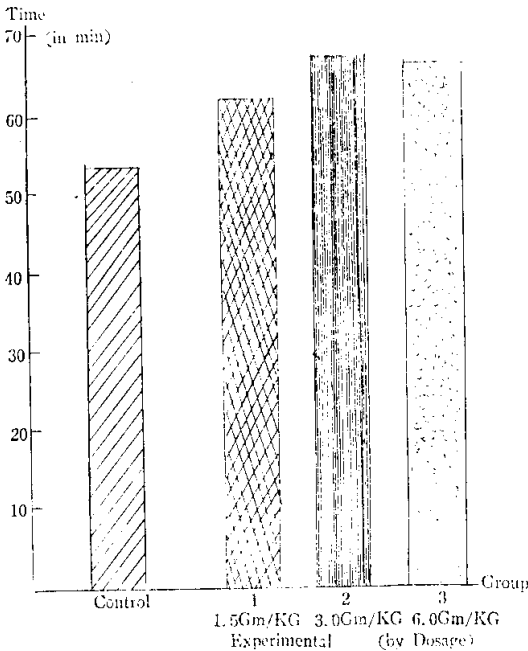


Fig. 3. Half Fatality Time

考 按

1. 恢復實驗

本實驗의 結果에 依하면 對照群에 比하여 藥物投與群에서 恢復時間이 相當히 短縮되었음을 알 수 있다(第1表 第1圖 參照)

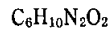
現在 本試驗藥物인 P.A.의 投與에 의한 動物實驗의 結果가 文獻上 報告된 것이 別로 없어 그 成績을 比較할 수는 없지만, Mouren(1974), 宋(1975) 등이 臨床的 試驗으로 觀察報告한 所見을 參考하면 비슷한 結果를 보이고 있다.

잘 알려진 바와같이 急性一酸化炭素 中毒의 機轉이 血色素의 酸素 運搬機能의 阻害로 因하여 發生하는 組織低酸素症이 主因이므로 Proger(1949), Costa(1950), Klar(1951), Ammon(1950), 上田(1963), 尹(1976), 等의 主張과 같이 酸素攝取機能賦活, 呼吸亢進 및 一酸化炭素의 體外排出等의 促進作用이 있는 藥物들의 投與는 急性一酸化炭素의 中毒에 治療의 效果를 나타낼 수 있다고 報告되고 있다. (Proger, 1949)

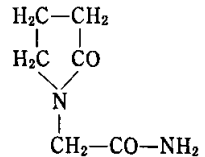
2-pyrrolidone acetamide(分子量 : 142.15)는 各種 原因에 依한 低酸素 乃至 無酸素症으로 因한 腦細胞의 損傷과 代謝障礙狀態를 賦活, 回復 治療하는데 有効함이 알려진 腦疾患 治療劑이다.

그런데 2-pyrrolidone acetamide의 化學構造는 다음과 같다.

(分子式)



(構造式)



一酸化炭素中毒時 酸素欠乏으로 損傷된 腦神經組織의 酸素利用機能을 賦活, 促進시키며 呼吸을 活潑케 할 수 있는 것으로 알려지고 있는 그 藥理作用으로서는 酸素減少症으로 損傷된 神經細胞內的 glucose量과 核酸을 再生시켜 細胞內에 energy貯藏을 增加시키고 저장 energy의 活用을 促進시켜주는 亢進作用을 들 수 있는데 이것 때문에 呼吸도 促進되어 一酸化炭素의 自然的 體外排出이 促進 增加되는 結果로 나타나 中毒症狀이 緩和 되어 回復이 되는 作用機能이 있음이 알려져 있다.

이 治療機轉 때문에 本實驗에서 恢復時間이 藥物投與群에서 對照群에 比하여 매우 短縮된 것으로 解釋된다.

統計學的으로 그 差異의 有意性を 檢定해 보면 T-

test에서 T=14.4로 P. Value가 0.01보다 적어서 1%의 有意水準에서 大端이 큰 差가 있음을 알 수 있다. 이 檢定으로 보아서 P.A.의 治療効果는 中毒의 恢復時間의 短縮에 있어서 顯著히 有効하다고 볼 수 있다.

2. 致死實驗

致死率을 觀察했던 致死實驗의 結果를 보면 第2表, 第2圖에서 처럼 對照群이 56%인데 比하여 藥物投與群은 44%로 12%나 낮다.

그러나 本 致死率實驗의 結果에 對하여 統計學的으로 그 有意性을 χ^2 test로 檢定해 보면 $\chi^2=0.72$ 로 그 差에 意義가 없음이 나타났다.

致死率實驗에 있어서는 그 差가 비록 統計學的으로는 有意義하지는 않았지만 對照群의 56%에 比하여 藥物投與群이 44%로 12%가 낮았는데 이것은 앞으로 좀 더 많은 實驗動物을 使用하고 보다 많은 實驗을 追求하여 觀察해 보아야 할 問題라고 생각된다.

上記 두 實驗을 檢討해 보면 急性一酸化炭素中毒時에 있어서 P.A.의 投與는 그 致死率의 減少에 있어서 보다는 그 中毒의 恢復時間의 短縮에 있어서 顯著한 效果가 있음을 確證할 수 있었다.

3. 半致死時間實驗

實驗動物의 半數가 死亡하는데 所要되는 時間을 測定하는, 半致死時間實驗의 結果는 第3表, 第3圖에서 보는 바와 같다.

對照群에서 半致死時間이 平均 54.2分인데 比하여 實驗群의 各群의 半致死時間을 보면 體重 1kg當 P.A. 1.5gm을 投與한 第1群은 平均 62.5分 體重 1kg當 3.0gm을 投與한 第2群은 平均 68.2分, 體重 1kg當 6.0Gm을 投與한 第3群은 平均 68.1分으로 各各 對照群에 比하여 8.3分, 14.0分, 13.9分씩이나 延長되어 試驗藥物인 P.A. 投與의 效果와 用量別로 差異가 나타나고 있다.

이 效果를 藥物投與群(各群用量別)과 對照群과를 各各 比較하여 보면 相當한 差가 있음을 알 수 있다. 統計學的으로 그 差의 有意性을 檢定해 보면 T-test에서 $T_1=3.70$, $T_2=6.97$, $T_3=6.09$ 로서 모두(P. Value <0.01) 1%의 有意水準에서 有意義한 差가 있음을 알 수 있다.

藥物投與群에서 그 投與한 用量에 따라 比較해 보면 1.5Gm/KG를 投與한 第1群보다 3.0Gm/KG를 投與한 第2群에서 半致死時間의 延長效果가 컸다. 6.0Gm/KG를 投與한 第3群에서는 그 延長의 效果는 第2群과 비슷하게 나타났지만, 즉 倍加된 用量이었으나 第2群과 別差가 없는 것으로 보인다. 따라서 本實驗에서 얻은 結果에 따라 體重 1kg當 3.0Gm이 最有効量으로 判定

되었다.

前述한 恢復實驗 및 致死率實驗에서 論한 것 같이 P.A.의 鎮靜, 組織代謝賦活, 呼吸促進 등의 藥理作用, 特히 呼吸促進作用으로 인한 一酸化炭素의 自然的 體外排出의 促進과 細胞內 貯藏 energy의 活用과 그 充進作用 등이 半致死時間의 延長을 招來한 것으로 解釋된다. (Cronholm, 1974)

總 括

急性一酸化炭素中毒에 基因되어 惹起되는 酸素欠乏乃至 不足症으로 인한 中樞神經細胞 및 各種 組織細胞의 損傷과 代謝障礙는 그의 治療에 있어서 지금껏 主要한 課題이며 問題點의 하나가 되어 왔으며, 이의 好轉 또는 改善을 위하여 수많은 治療劑들이 開發되고 合成되어 온 現狀이다. (金, 尹(1969))

이들 수많은 藥物중에서도 P.A.는 最近 各國에서 臨床的으로나 實驗的으로 各種 腦組織損傷, 特히 酸素減少症으로 인한 腦疾患時의 治療劑로서 많이 使用되고 있으며 그 治療效果에 對한 臨床的 觀察과 所見이 繼續 報告되고 있다. (UCB, 1974)

앞에서 說明한것 처럼 P.A.의 藥理作用은 여러 作用이 있지만 組織機能賦活作用 特히 細胞內的 glucose量과 核酸을 急速히 再生시켜 細胞內에 energy貯藏을 增加시키고 貯藏 energy의 活用을 增強 促進시키며, 아울러 組織細胞 등의 呼吸促進으로 一酸化炭素의 自然的 體外排出이 增加促進되므로써 中毒症勢를 緩化시키게 되어 恢復을 招來할 수 있다는 것이 治療機轉의 主因으로 볼 수 있다.

本實驗의 成績을 볼진대 P.A.의 投與로 因하여 恢復時間의 短縮과 致死率의 減少를 볼수 있었고 特히 恢復時間의 短縮에 있어서는 아주 뚜렷한 統計學的 有意義性을 찾아볼 수 있었다.

또 半致死時間의 延長에 있어서도 P.A.의 效果도 有意義한 것이었는데 그 用量別 成績을 比較해 볼 때 體重 1kg當 3.0Gm의 用量으로 投與함이 가장 有効하고, 適切한 用量임을 確證할 수 있었다.

以上과 같이 本實驗에서 얻은 結果를 綜合하면 急性一酸化炭素中毒에 있어 P.A. 投與는 特히 中毒의 恢復時間의 短縮을 가지왔고 半致死時間의 延長에 有意義한 結果를 보이고 있다. 즉 中毒 恢復時間의 短縮에 매우 뚜렷한 效果를 나타낸 것이다.

結 論

中樞神經系統 特히 腦細胞의 損傷과 代謝障礙 등의 治

療劑로 最近에 많이 쓰이고 있는 2-pyrrolidone acetamide의 投與가 急性一酸化炭素中毒時에 미치는 治療效果를 實驗的으로 追求하고자 實驗動物로서 흰쥐를 使用하여 中毒의 恢復, 致死, 半致死時間을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 2-pyrrolidone acetamide의 投與는 一酸化炭素中毒의 恢復에 有效함을 보였다.

2. 2-pyrrolidone acetamide의 投與에 依한 致死率은 統計學的으로는 有意성이 없으나 對照群의 56%에 비하여 藥物投與群이 44%로 12%가 낮았다.

3. 2-pyrrolidone acetamide의 投與用量別로 半致死時間을 比較 觀察한 結果는 體重 1KG當 3.0Gm의 投與가 가장 有效함을 보였다.

ABSTRACT

An Experimental Study on the Therapeutic Effects of 2-Pyrrolidone acetamide in acute Carbon Monoxide Poisoning

Dong Joon Lew, Dork Ro Yun,
and In Dal Kim

Dept. of Preventive Medicine, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

This experiment is to ascertain the therapeutic effectiveness of the administration of 2-Pyrrolidone acetamide in the treatment of acute carbon monoxide poisoning using rats.

The results are summarized as follows:

1. The administration of 2-Pyrrolidone acetamide by subcutaneous injection (1.5Gm/KG) to the rats poisoned with 1% CO for 30 minutes and 60 minutes to observe the recovery time, ensued in the rapid recovery highly significantly compared with the control group.

2. Although no significance was found statistically, 2-Pyrrolidone acetamide administered group showed 56% and control group 44%; and this resulted 12% lowering of the fatality rate.

3. In the each experimental group administered 2-Pyrrolidone acetamide by dose of 1.5Gm/KG, 3.0 Gm/KG and 6.0Gm/KG respectively before the exposure to 1% CO environment to observe the

half fatality time, the most significantly prolonged half fatality time was observed especially in the group of 3.0Gm/KG, dose although each of the experimental group revealed the significantly prolonged half fatality time compared to the control group.

4. However, more experimental and clinical studies have to be done to attain the definite conclusion on the therapeutic effectiveness of 2-Pyrrolidone acetamide administration combined with the hyperbaric oxygenation therapy in acute carbon monoxide poisoning.

參 考 文 獻

- 金仁達의 : 一酸化炭素中毒概說, 一酸化炭素中毒, 新醫學叢書, 1:13, 1969.
- 宋康正의 : 一酸化炭素中毒患者에서의 piracetam의 效果에 關한 臨床的 觀察, 中央醫學, 29:565, 1975.
- 柳運相 : 急性一酸化炭素中毒에 關한 實驗的 研究, 公衆保健雜誌, 5:27, 1968.
- 尹德老 : 煉炭가스 中毒發生 實態 및 發生推計에 關한 考察, 一酸化炭素中毒, 新醫學叢書, 1:114, 1969.
- 尹德老 : 一酸化炭素中毒治療에 있어 Sodium Succinate의 效果에 關한 研究, 一酸化炭素中毒, 新醫學叢書, 1:130, 1969.
- 尹德老 : 高壓酸素療法時 藥物療法 併行의 效果에 關한 研究, 豫防醫學會誌, 6:71, 1973.
- 尹德老 : CO中毒時 Aconite復合製劑와 Sodium Succinate의 併行療法에 關한 實驗的 研究, 中央醫學, 30:523, 1976.
- 楠井賢造 : 一酸化炭素中毒, 診斷と治療, 51:90, 1963.
- 上田英雄 : Cytochrom, 文獻集, No.1. p. 25, 1963.
- Ammon, R. et al.: *Untersuchung über das Cytochrome C. Med. Wschr.*, 6:141, 1950.
- Costa, G.: *Bull. Soc. Ital. Patol.*, 1:232, 1950.
- Cronholm (Stokholm, Sweden), UCB, Piracetam, Summary of Basic data. p. 19(abstract) UCB-Pharmaceutical Division, Brussels, Belgium, 1974.
- Douglas, T.A., et al.: *A Comparison Between the Efficiencies of O₂ at One Atmospheric Pressure and of 5% or 7% CO₂*. *Lancet*, 2:63, 1962.
- Drinker, C.K.: *Carbon Monoxide Asphyxia*, Oxford Univ. Press, New York, 1958.
- Gersohn, S.E.R.: *The Use of Succinic Acid in the Treatment of Acute CO Poisoning*. *Arch. int. Phar-*

- macodyn.*, 134:16, 1971.
- Klar, E.: *Über die Behandlung der Kohlenoxyd Vergiftung mit Cytochrome C und Eisenporphyrin. Med. Wschr.*, 6:433, 1951.
- Lawson, D.D.: *Treatment of Acute Experimental Carbon Monoxide Poisoning with Oxygen under Pressure. Lancet*, 1:800, 1961.
- Mouren (Marseille, France), UCB, Piracetam, Summary of Basic data, p.30 (Abstract) UCB, Brussels, Belgium, 1974.
- Proger, S.: *Some effects of Injected Cytochrome C in Myocardial Anoxia in Man. J. Pediat.* 29:72, 1949.
- Smith, et al.: *Treatment of Coal Gas Poisoning with O₂ at 2 Atmospheric Pressure. Lancet*, 2:63, 1962.
- UCB: *Piracetam, Summary of Basic data, UCB-Pharmaceutical Division, Develop. Dept. Brussels, Belgium* 1974.