

急性一酸化炭素中毒時 高壓酸素療法施行이 白鼠의 妊娠損耗에 미치는 影響

The Experimental Study on the Effect of the Hyperbaric Oxygenation on the Pregnancy Wastage of the Rats in Acute Carbon Monoxide Poisoning

서울大學校 醫科大學 豫防醫學教室

趙 秀 憲 · 尹 德 老

緒 論

一酸化炭素(以下 CO)는 工業化에 따르는 不可避한 副産物로서 低濃度 CO에 의한 慢性中毒은 오늘날 많은 關心을 불러 일으키고 있다. 이에 比하여 急性中毒은 그 發生頻도가 急激히 低下됨에 따라 相對的으로 그 關心도가 적어진 것은 世界的인 趨勢라 할 수 있다. 그러나 우리나라에 있어서는 炊事 및 暖房用 燃料로 國內에서 生産되기도 經濟性이 優秀한 煉炭을 使用하는 家口가 大部分을 차지하고 있어, 煉炭使用에 起因한 急性 CO中毒의 問題는 가장 深刻한 保健問題中的 하나로 되어 있다.

尹等(1977)에 依하면 急性 CO中毒患者의 發生은 年間 人口 10,000名當 306名에 이르고 있으며, 이 중 14.5%에 該當되는 中毒患者가 意識喪失以上の 重症을, 그리고 年間 5,000名 以上이 死亡하는 것으로 推定되고 있다. 趙等(1981)이 病院應急室에 來院한 患者를 中心으로 調査한 資料에서도 急性 CO患者의 發生은 減少되기는 커녕 계속 增加하는 傾向을 보여 주고 있다. 이러한 急性 CO中毒의 豫防에 있어 根本的으로는 發生源에 對한 豫防措置가 바람직하나 近來에 實施된 家屋調査에서 調査對象標本家屋의 90%以上이 補修가 必要한 脆弱點을 갖고 있다는 事實을 미루어 볼 때 短時日에 改修가 이루어진다는 것은 期待하기 힘든 實情이며, 단지 高壓酸素治療器의 普及을 통한 適切한 治療로 2次豫防에 成果를 걸고 있으나 完璧한 管理를 이루기까지는 아직 많은 難關을 克服하여야 한다는 現實情을 否定할 수 없다.

以上の 事實로 미루어 보아 우리나라에서는 主婦들이 妊娠中 急性 CO中毒이 될 可能性이 매우 클 것으로 豫想되며 이로 因한 各種 妊娠損耗의 問題 또한 深

刻할 것으로 생각된다.

一般的으로 妊娠期間中에는 酸素消費量이 增加되는 反面에 血液內 酸素容量은 減少되므로 非妊娠期에 比하여 CO中毒에 對한 感受性은 增大된다(Smith等 1935; Pernoll等 1975). 따라서 같은 致死濃度라도 妊娠期間中에는 死亡時間이 短縮되며 carboxyhemoglobin(以下 HbCO) 濃度에 따른 諸症狀은 그 發顯時間이 빨라지게 된다. 人體에 있어서 急性 CO中毒으로 因해 妊娠損耗가 일어나는 데에 關한 報告를 살펴 보면, 1859年 Zurich母性病院의 Breslau는 燈火가스에 中毒된 妊娠 8個月의 妊娠婦가 死産한 2例를 처음으로 報告하였으며, 以後 Freund(1859), Tissier(1909), Nicloux(1913), Phillips(1924)等 40餘例의 症例報告가 있으며 Ingalls(1958), Muller等(1955), Tedschi(1956), Schwedenberg(1976)等은 四肢畸形, 脈管系畸形, 腦白質症, 小頭症等을 報告한 바 있다. 低濃度 慢性 CO中毒時 妊娠損耗에 關한 人體報告例는 別로 없으나 低體重兒의 出産, 遲産期死亡率 또는 嬰兒死亡率의 上昇이 喫煙妊娠에서 觀察된 報告는 比較的 많다(Lowe, 1959; Frazier等, 1961; MacMahon等 1965; Comstock等 1971; Mayer等 1972). 그러나 動物實驗을 통해서는 顯著한 妊娠損耗가 觀察된 바 있고(文等, 1976; 宋等, 1977; 李等 1974; 林等, 1977; 趙等, 1978), 畸形이 나타난 報告도 있다(崔等, 1975).

이에 著者는 急性 CO中毒된 妊娠白鼠에서 高壓酸素療法(以下 OHP)의 實施가 妊娠損耗樣相에 미치는 影響을 究明하고자 다음과 같은 實驗을 施行하여 그 結果를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

動物間에는 低酸素症에 對한 抵抗力이 다르며 같은 種이라도 個體差異가 많다(Anson等, 1924). 고양이와 생쥐는 比較的 低酸素症에 敏感한 反面, 白鼠나 hamster는 比較的 強한 便에 屬한다. 本實驗에서는 受胎期間이 比較的 짧고 (21~22日) 受胎確認이 容易한 白鼠를 使用하였다.

受胎經驗이 없는 Sprague-Dawley系의 雌白鼠를 6~8週間 同一한 條件에서 飼育하여 體重이 200~250g에 이르던 交尾시켰다. 다음날 아침에 腔腔의 生成과 이의 塗抹標本檢査에서 精子가 確認되면 이날을 受胎 第1日로 定하여 Witschi의 標準期(standard stage)에 適用시킬 수 있는 起算日로 하였으며(Altman等, 1972; Schneider等, 1972), 妊娠經過는 體重增加 및 乳腺變化의 觀察로 確認하였다.

2. 實驗方法

1) 一酸化炭素 曝露：急性 CO曝露群의 曝露條件은 豫備實驗을 通하여 昏睡狀態에 빠지나 死亡에는 이르지 않고 어느 程度의 時間이 經過되면 自然回復될 수 있는 條件으로서 CO濃도를 5,000ppm, 그리고 曝露時間은 20分間으로 하였다. 이러한 條件에서는 曝露始作後 14~17分경부터 昏睡狀態에 빠져 CO曝露終了後에도 6~10分間 持續되었으며 致命率은 2.9%(6마리 曝露中 2마리 死亡)이었다.

實驗에 使用된 CO는 標準研究所에서 製造, 供給된 1% CO를 一般大氣로 1:1로 희석하였으며, 曝露裝置內 CO濃도는 英國 Grubb Parsons社製 Model 20의 赤外線 CO分析器를 使用하여 調整하였다.

2) 高壓酸素療法：外部에서 觀察하기 容易하게 하기 위하여 透明 acryl로 直徑 24cm, 길이 74cm의 圓筒型 高壓酸素治療裝置를 製造하여 使用하였는데 100%酸素를 3分內에 3氣壓으로 上昇시켜 이를 20分間持續시킨 뒤 3~5分間에 걸쳐 減壓하였다. 이때 高壓酸素裝置內

의 酸素濃도는 美 Taylor社製 Type OA269酸素分析器를 使用하여 測定하였으며 治療中에는 98 vol%以上으로 維持되었다.

3. 實驗群

1) 妊娠損耗危險이 높은 受胎時期의 決定：受胎期間中 CO中毒에 依한 妊娠損耗가 가장 높은 受胎時期를 찾기 위하여 Witschi의 標準期에 準하여 受胎 第5日, 第7日, 第8日, 第11日, 第13日, 그리고 第16日의 6個 曝露群과 對照群으로 7個의 實驗群을 設定하였다. 受胎第5日은 分割과 胞胚形成後 着床이 이루어지기 前段階이며, 受胎第7日은 着床이 完結되며, 受胎第8日은 原始線條가 나타나 受胎第13日까지 體節이 出現되어 embryo가 完成되는 時期이다. 受胎第16日은 胎仔의 形態形成이 完結되어 fetus가 되기 直前의 狀態이다(Table 1).

2) 高壓酸素療法の 治療效果：急性 CO中毒에 依한 妊娠損耗가 高壓酸素療法(OHP)으로 어떠한 影響을 받는가를 觀察하기 위하여 對照群, 急性 CO 中毒後 一般 大氣中에서 回復시킨 曝露群, CO曝露直後 高壓酸素療法을 施行한 OHP治療群, 그리고 OHP自體가 單純히 妊娠에 미치는 影響을 알기 위하여 對照群과 같은 條件에서 OHP를 施行한 OHP群의 4個實驗群으로 나누었다(Table 2). 曝露群 및 OHP治療群의 CO曝露時期는 앞서 施行된 實驗群의 實驗成績에서 妊娠損耗의 危險이 가장 높은 受胎時期를 擇하도록 하였다.

4. 妊娠歸結의 觀察

白鼠와 같은 多胎動物에서는 妊娠損耗를 多胎中 여러 胎까지의 損失이 있어야 妊娠損耗로 判定하는가 하는 問題가 따르게 된다. 따라서 胎仔가 全部流産 또는 死産된 경우를 全損耗, 胎仔中 一部가 流産 또는 吸收되어 胎盤殘在가 있거나 死産仔가 있는 경우를 部分損耗로 하였으며 妊娠損耗率을 求하는데 있어서는 部分損

Table 1. Developmental stages of rats

Standard Stage (Witschi)	Age* of Rat (days)	Identification of Stages	Age* of Man (days)
1~7	1~5	Cleavage and Blastula	1~5
8~11	6~8	Gastrula (Implantation Complete)	7~17
12	8.5	Primitive Streak	19
13~17	9~11	Neurula (Somite 1~25)	20~28
18~24	11~12	Tail-Bud Embryo (Somite 26~40)	29~35
25	12.5	Complete Embryo (Somite 41~42)	35~37
26~33	13~16	Metamorphosing Embryo (Somite 43~65)	38~56
34~35	17~22	Fetus	56~266

* Age: Intra-uterine age

Table 2. Experimental groups

Group	Conditions	No. of Rats
Control	—	16
No Treatment after Exposure	Acute CO poisoning at 11th preg. day with 5,000ppm CO during 20 min.	20
OHP after Exposure	OHP with 3 atm. 100% O ₂ after acute CO poisoning	21
OHP	OHP with 3 atm. 100% O ₂ , during 20 min. at 11th preg. day	19

* OHP: Oxygen High Pressure (Hyperbaric Oxygenation)

耗까지도 포함하였다.

一般的으로 쥐들은 分娩後 胎盤을 먹어버리고 死産된 産仔 또는 生存産仔까지도 잡아먹는 習性이 있기때문에 部分損耗 뿐만 아니라 全損耗를 觀察하기 爲하여 自然分娩 直前日(受胎第21日)에 開腹, 子宮을 切開하여 産仔의 數, 産仔의 體重, 生存與否, 胎盤殘在 등을 觀察하였으며 同時에 母體에서 採血한 血液으로 赤血球數, hematocrit值 등을 測定하였다.

妊娠損耗率(Pregnancy interruption rate; P.I.R.)은 受胎白鼠를 基準으로 하여 算定하였으리 對照群의 妊娠損耗率에 依한 影響을 排除한 訂正妊娠損耗率(Corrected pregnancy interruption rate; C.P.I.R.)은 다음과 같은 式을 利用하였다.

$$C.P.I.R. = \frac{P_0 - P}{1 - P}$$

{ P: 對照群의 損耗率
P₀: 曝露群 및 治療群의 損耗率

實驗成績

1. 受胎期間에 따른 妊娠損耗

急性 CO中毒時 白鼠의 受胎時期에 따른 妊娠損耗는 全損耗에 있어서 受胎第11日群이 32%(8/25), 受胎第

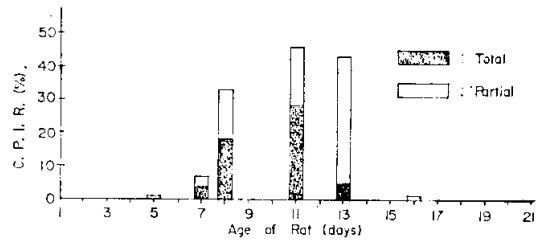


Fig. 1. Corrected pregnancy interruption rate of carbon monoxide exposed groups to the control by the stage of pregnancy.

8日群이 22.7%(5/22)로 높았으나 部分損耗에 있어서 受胎第13日群이 43.8%(7/16), 受胎第11日群이 20%(5/25), 그리고 受胎第8日群이 18.2%(4.22)으로 全損耗率과 部分損耗率이 受胎時期에 따라 다른 樣相을 보였다(Table 3 및 Fig. 1). 全體의인 妊娠損耗率은 受胎 第11日이 가장 높았으며 이는 對照群보다도 4.4 倍의 妊娠損耗率을 나타내었다.

2. 高壓酸素療法의 治療效果

1) 妊娠損耗率: 前述한 結果에 따라 受胎第11日을 曝露時期로 決定하였으리 對照群, 曝露群, OHP治療群, 그리고 OHP群 4個實驗群間의 妊娠損耗率은 Table 4, Fig. 2와 같았다. 對照群, OHP治療群, 그리고OHP

Table 3. Relative risks of pregnancy interruption in exposed groups to the control by the stage of pregnancy

Groups	No. of Rats	No. of Rats Interrupted			P.I.R. (%)	C.P.I.R. (%)	Relative Risk
		Totally	Partially	Total			
Control	17	0	2	2	11.8	—	—
5th day	25	1	2	3	12.0	0.2	1.02
7th day	11	1	1	2	18.2	7.3	1.54
8th day	22	5	4	9	40.9*	33.0	3.47
11th day	25	8	5	13	52.0*	45.6	4.41
13th day	16	1	7	8	50.0*	43.3	4.24
16th day	23	1	2	3	13.0	1.4	1.01

* p<0.05

Table 4. Pregnancy interruption rate

Groups	No. of Rats	No. of Rats Interrupted			P.I.R. (%)	C.P.I.R. (%)
		Totally	Partially	Total		
Control	16	0	2	2	12.5	—
No Treatment after Exposure	20	5	2	7	35.0	25.7
OHP after Exposure	21	1	2	3	14.3	2.1
OHP	19	0	3	3	15.8	3.8

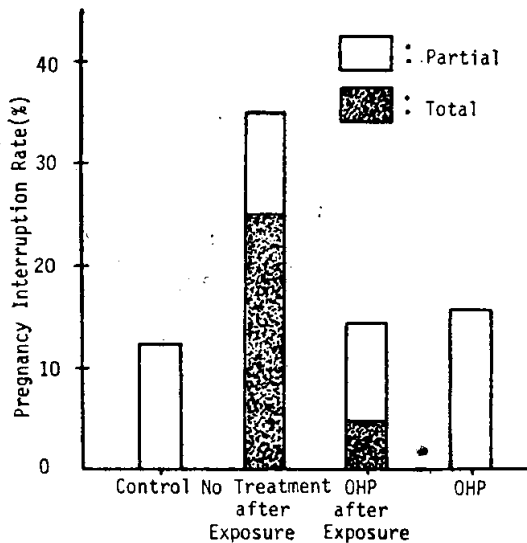


Fig. 2. Pregnancy interruption rate.

群的 3個群間 妊娠損耗率은 差異가 없었으며 ($\chi^2=0.06$, $p>0.1$), 3個群과 曝露群과는 有意한 差異가 있었다 ($\chi^2=3.99$, $p<0.05$).

曝露直後 OHP治療를 施行한 경우 妊娠損耗率의 減少를 보였는데 特別 全損耗에 있어서 曝露群의 1/5로 減少를 보인 反面, 部分損耗에 있어서는 曝露群(10%)과 OHP治療群(9.5%)間에 差異는 없었다. 受胎期間中 OHP施行 自體는 對照群에 比하여 統計的으로 有意한 差異가 있는 妊娠損耗를 나타내지 않았다.

2) 生存産仔의 數 및 體重: 各 實驗群別 胚當 生存産仔의 數는 對照群에서 10.1마리, 曝露群에서 7.6마리, OHP治療群에서 9.3마리 그리고 OHP群에서 9.6마리로 對照群에 比하여 曝露群에서만 有意한 減少를 보였다.

生存産仔의 平均體重에서는 4個 實驗群間에는 統計的으로 有意한 差異는 없었다 (Table 5).

3) 血液像 所見: 妊娠第21日에 開腹時 採血한 血液의 hematocrit值, 赤血球數 그리고 平均血球容積 (Mean

Table 5. Litter size and weight of live fetuses

Groups	No. of Rats	Litter Size		Weight (gm)	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.
Control	16	10.1	2.56	3.62	0.348
No Treatment after Exposure	20	7.6*	4.29	3.57	0.391
OHP after Exposure	21	9.3	3.30	3.61	0.433
OHP	19	9.6	2.46	3.45	0.531

* $p<0.05$

Table 6. The hemograms in each experimental groups

Groups	No. of Rats	Hematocrit (%)	RBS ($\times 10^4/mm^3$)	MCV (femtoliter)
Control	15	32.7 \pm 3.64	556.9 \pm 111.6	60.3 \pm 2.67
No Treatment after exposure	18	32.4 \pm 4.80	566.8 \pm 91.6	58.1 \pm 9.57
OHP after Exposure	19	32.2 \pm 3.45	555.5 \pm 88.1	59.2 \pm 9.97
OHP	18	31.9 \pm 3.75	566.6 \pm 84.2	57.1 \pm 5.43

Corpuscular Volume, MCV)에 있어서 4個群에는 有意義한 差異는 없었다(Table 6).

考 察

CO中毒時 妊娠損耗가 일어나는 機轉에 對하여는 母體血液의 CO가 胎盤을 通過하여 胎兒에게 CO中毒을 일으킨다는 主張과, 단지 母體의 CO中毒으로 起因된 2次的인 單純性低酸素症(simple hypoxia)이 胎兒에게 影響을 주기때문이라는 主張(Helpem等, 1943)이 兩立되어 왔으나 Curtis等(1955)의 動物實驗과 Gemzell等(1959), Freiberg等(1959), Goldstein(1965)等の 臨床實驗 結果 CO의 胎盤透過性이 立證되었다.

妊娠中の CO中毒, 特別 急性中毒時 母體의 HbCO와 胎兒의 HbCO濃度差異는 曝露時間과 CO濃度等이 變數로서 作用한다. Curtis等(1975)은 妊娠家兔에 6.8%의 CO가 含有된 燈火가스를 吸入시켰을 때, 5分以內에 死亡한 托기에서는 死亡直後 母體의 HbCO가 84%에 이르렀으나 胎兒의 HbCO는 11~16%로 全部 生存한데 比하여, 濃度を 낮추어 15分後에 中毒死시킨 경우에서는 母體의 HbCO는 82%로 差異가 없었으나 胎兒의 HbCO는 17~25%로 높아졌으며, 胎兒의 一部가 死産된 것을 報告하였다. 이 報告는 인찌기 Högyes(1877)가 1.5~2分內에 急性 CO中毒시킨 托기의 胎兒에서 HbCO가 檢出 안되자 CO의 胎盤通過를 肯定하였던 事實과 비슷한 結果로서 이미 Nicloux(1912), Derber(1949)도 이와 類似한 觀察內容을 報告한 바 있다. 따라서 急性 CO中毒時 胎兒에서 檢出되는 HbCO의 量은 CO濃度보다는 CO吸入時間에 따라 影響을 크게 받는다고 볼 수 있다. 本實驗의 曝露條件으로서 5,000 ppm의 CO濃도에 20分間 曝露시켰는데 이 條件에서는 母體의 HbCO濃度は 45~60%에 이르르며(趙等, 1978), 胎兒의 HbCO는 母體가 死亡하지 않을 程度의 中毒狀態로 20分間 曝露되었으므로 胎兒에게 CO中毒을 일으킬 수 있는 濃도에까지 이르렀을 것으로 推定되나 이를 確認하기 爲해서는 微量의 胎兒血液으로 HbCO를 測定하는 方法이 강구되어야 단정적인 結論을 내릴 수 있을 것 같다.

妊娠期間別 CO中毒으로 因한 妊娠損耗樣相은 胎兒의 發育狀態에 따라 그 樣相이 달라지는데, 白鼠에 심한 出血性貧血을 일으켜 妊娠期間別로 妊娠損耗를 比較觀察한 Wilson(1953)에 依하면 器官形成(organogenesis)이 始作되는 受胎第10日에서는 畸形發顯率이 2.6%, 그리고 13產仔中 4마리에서 成長不振이 나타난데 比하여, 器官形成이 旺盛한 受胎第11~14日, 그리고

早期組織形成(early histogenesis)時期인 受胎第15~16日에 貧血을 일으킨 實驗群에서는 妊娠損耗를 發見할 수 없었음을 報告하였다.

Oxyhemoglobin(HbO₂)의 濃도가 同一 하다 하여도 CO中毒인 경우, HbO₂의 酸素解離를 放害하여 貧血인 경우보다 더욱 심한 低酸素症의 效果를 나타내지만 (Rougton, 1944), 最終的인 生理的 장애는 低酸素症이라는 共通點을 감안한다면 本調查成績과 Wilson의 成績은 器官形成始作期의 妊娠損耗가 높음에 있어 一致되나, 器官形成初期 내지는 中期에 해당되는 時期의 妊娠損耗에 있어서는 差異가 있다. 이러한 差異는 Wilson은 受胎確認 24時間後를 受胎第1日로 하였으며, 產仔中心의 妊娠損耗를 評價했기 때문에 胎盤吸收等에 依한 部分的 損耗는 妊娠損耗에 포함되지 않은 實驗方法上의 差異點에서 起因된 것 같다. 本實驗에서 妊娠期間別 妊娠損耗樣相을 살펴보면 全體的인 損耗率에 있어서는 器官形成이 始作되려는 時期부터 旺盛한 時期에 걸쳐 높은 損耗率을 나타내고 있는데, 이를 全損耗를 기준으로 보면 오히려 器官形成前 내지는 器官形成初期에 높아 Wilson(1953)과 趙等(1978)의 報告와는 一致되는 結果이지만 平均着床數를 기준으로 하여 損耗率을 비교한 尹等(1980)의 結果와는 다른 樣相을 보였다. 즉 妊娠初期에 流産된 胎仔中 胎盤이 完全히 液化되어 妊娠末期의 開腹時 觀察되지 못하는 妊娠損耗가 있을 수 있다는 可能性아래, 妊娠損耗率 算出의 기준이 되는 分母를 曝露當時에 觀察된 着床數를 기준으로 하여 受胎第8日에 曝露된 경우 가장 높은 妊娠損耗가 나타남을 報告하였는데, 對照群의 着床數가 妊娠期間동안 어떻게 變化하는가가 아직 糾明되지 못한 상태에서는 妊娠損耗率의 算定에 있어 再檢討되어야 할 사항이 많은 것으로 생각된다.

妊娠週期에 따른 妊娠損耗率의 差異는 母體側에서는 CO에 曝露되면 吸入한 CO가 肺를 통한 擴散要因(pulmonary transfer factor)이 妊娠初期에 가장 強하며(Milne等, 1977), 또한 胎兒側에서는 胎兒의 成長에 따른 體重當 酸素要求量이 胎兒細胞 및 組織의 分化가 旺盛한 妊娠初期가 妊娠中·末期에 比해 相對的으로 增加되어 있으므로, 結果的으로 妊娠初期의 CO中毒은 胎兒가 低酸素症에 가장 敏感한 時期에 가장 많은 量의 CO가 通過하게 되어 가장 높은 妊娠損耗를 나타냈을 것으로 推定된다. 本實驗에서 曝露群으로 設定한 受胎第5~16日은 人間에 있어서는 妊娠第1~8週로 妊娠初期에 해당된다.

胎盤은 胎兒血液의 extra-corporeal extension으로서 뿐 아니라, 呼吸, 內分泌, 排泄機能 등을 수행하는 器

官으로서 水分 및 gas는 대체로 單純擴散에 의해 透過된다. CO도 母體血液과 胎兒血液의 CO分壓의 差에 의하여 胎盤을 通過하는데 이때 擴散에 對한 抵抗은 胎盤膜(placenta membrane)이 全抵抗의 60%이고 나머지 40%는 母體의 赤血球과 胎兒赤血球에 의해 이루어진다(Longo等, 1969). 즉 CO가 赤血球과 反應하는 速度가 빠를수록 擴散抵抗은 적어지는데 이 反應速度는 酸素分壓의 函數이다(Forster, 1970). 따라서 酸素分壓이 上昇하면 $CO+Hb \rightarrow HbCO$ 反應速度는 低下되며 CO의 胎盤擴散抵抗은 커진다.

한편 CO中毒時 母體의 血液과 胎兒血液의 HbCO濃도를 羊을 使用하여 研究한 Longo等(1979)은 HbCO가 나타나는 時間이 母體血液과 胎兒血液이 同一하지 않고 遲滯時間(lag time)이 있음을 觀察하고, 이 遲滯時間은 吸入된 CO濃도에 따라 數十分에서 數時間에 이르는 것을 報告하였다. 또한 人體에 適用시킬 수 있는 model을 開發한 Hill等(1977)도 300ppm의 CO濃도에서 遲滯時間이 2時間경도로 推定하고 있다.

胎兒에 있어서는 成人血液과 달리 血色素의 構成이 다르므로 酸素에 對한 親和力은 다르며 또한 CO에 對한 親和力도 다르다. 成人에 있어서는 CO의 血色素에 對한 親和力이 酸素에 비해 210배인데, 胎兒血液에서는 181배(Engel等, 1969; Rodkey等, 1969)로 낮다. 그러나 酸素에 對한 親和力의 差異, 組織의 酸素要求量의 差異 등으로 오히려 胎兒는 急性 CO中毒에 더 銳敏하다. 즉 母體에서는 動脈血의 酸素分壓은 急性 CO中毒時에도 正常值水準을 維持하고 酸素含量만 減少되는데, 胎兒에서는 母體의 胎盤毛細血管의 酸素含量이 低下되면 이의 平衡을 이루는 胎兒血液은 HbCO가 增加되는 同時에 酸素分壓은 낮아진다. 따라서 成人에서는 HbCO가 15~20%경도로 增加되면 動脈血의 酸素分壓은 正常值의 7~11%에 해당되는 6~10mmHg로 下降하고, 이러한 酸素分壓의 減少는 HbO_2 의 飽和度에 큰 영향을 주지 않아 生命現象을 위협하지 않는다(Stainby等, 1964). 그러나 胎兒에서는 正常動脈血의 酸素分壓이 거의 critical level에 도달해 있어서 약간의 酸素分壓의 低下로도 低酸素症 내지는 無酸素症을 誘發하기 쉬운 편이며 成人에게서는 CO中毒時 心搏出量의 增加, 冠狀動脈血流量의 增加 등에 의한 代償作用이 있으나(Ayres等, 1970), 胎兒에게서는 이러한 代償作用이 일어나지 않으므로 같은 HbCO濃도라도 成人에 비하여 더욱 큰 被害를 받게 된다. Longo(1977)는 成人에게는 生命維持에 큰 영향을 주지 않는 15% HbCO濃도가 30分以上 持續되면 胎兒에게는 致命率이 57%에 이르게 될 것을 報告한 바 있다.

CO排出에 있어서 成人에 있어서는 初期 HbCO濃도의 半으로 減少되는 時間이 一般大氣中에서는 4時間 所要되는데 비해 100%酸素와 3氣壓酸素下에서는 各各 45分, 10分以內로 短縮된다. 그러나 胎兒에서는 一般大氣中에서 7時間이 所要되며, 100%酸素吸入時라도 成人보다 5倍以上인 4時間경도가 所要된다(Peterson等, 1970). OHP下에서 胎兒의 HbCO解離가 얼마큼 短縮되는가에 對하여는 아직 알려진 바 없으나 成人의 경우를 감안하면 3氣壓下에서 1時間餘가 所要될 것으로 推定되어 一般大氣에 비하여 相當히 時間이 短縮된다.

高壓酸素療法는 機械的인 壓力效果와 酸素分壓 上昇效果를 利用한 治療法으로서 CO中毒, 嫌氣性細菌感染 그리고 減壓病에 最善의 治療方法으로 간주되고 있다(尹等, 1980). 動脈血의 酸素分壓은 一般大氣에서는 89mmHg, 그리고 100%酸素吸入時에는 515mmHg이지만 3氣壓 酸素下에서는 1,720mmHg로 上昇하며, 同時에 物理的으로 血漿에 溶解되는 酸素의 量도 大氣中에서는 0.3ml, 100%酸素吸入時 2.0ml, 그리고 3氣壓 酸素吸入時는 6.6ml로 增加된다. 따라서 높은 HbCO形成으로 血色素을 통한 酸素供給이 장애를 받는 急性 CO中毒 상태에서는 OHP는 物理的으로 溶解된 酸素탄으로도 生命을 維持시킬 수 있으며, 同時에 HbCO를 빨리 解離시켜 體內的 CO排出을 促進시킨다.

急性 CO中毒된 妊娠婦에 OHP를 適用시키면 母體의 生命을 蘇生시킬 뿐만 아니라 CO의 胎盤通過를 억제하고 胎兒血液의 酸素分壓을 上昇시키며, 또한 母體의 CO가 胎兒로 들어가는 遲滯時間동안 母體의 HbCO가 解離되는 量만큼 胎盤을 通過하는 CO의 量을 減少케 함으로써, 妊娠損耗을 減少시킬 수 있는 機轉이 成立하게 된다. 本 實驗成績에서도 OHP治療群에서 妊娠損耗率과 生存産仔의 數가 對照群과 비슷한 것은 이러한 OHP의 效果에 起因된 것으로 사료된다. 그리고 OHP自體는 高壓이라는 物理的 環境變化가 있으나 妊娠에 對하여는 별다른 妊娠損耗을 일으키지 않는 것 같다.

全損耗로 끝나지 않은 경우에 出産期까지 進行된 曝露群에서는 對照群, OHP治療群에 비하여 産仔의 平均 體重減少가 나타나지 않았는데, 이는 急性 曝露直後에는 曝露程度에 따라 子宮, 胎盤에 鬱血等 低酸素症의 病理的 變化가 심하게 나타나나 出産期에는 對照群에 비하여 病理的變化나 酵素活性의 變化를 볼 수 없었다는 朴等(1980), 金等(1980)의 報告를 감안할 때 수궁이 가는 結果로 여겨진다. 즉 急性 CO中毒時에는 中毒當時 또는 直後에 流産이 일어나지 않으면 CO의 蓄

積作用은 없기 때문에 出産까지 正常發育할 수 있으리라 推測되며, 이는 血液像의 所見에서도 같은 傾向을 보이고 있다.

結 論

急性一酸化炭素中毒이 妊娠時期에 따라 妊娠歸結에 미치는 영향 및 高壓酸素療法施行이 妊娠損耗에 미치는 效果를 糾明하고자 妊娠白鼠를 5,000ppm의 一酸化炭素에 20分間 曝露시켰으며, 高壓酸素療法은 3氣壓에서 20分間 實施하였다. 受胎第21日에 開腹하여 妊娠歸結 및 産仔들을 觀察한 結果 다음과 같은 所見을 얻었다.

1. 妊娠時期에 따른 急性一酸化炭素中毒에 의한 妊娠損耗는 器官形成(organogenesis)의 初期段階에 있는 受胎第8~13日間에서 높게 나타났으며 全損耗는 受胎第8~11日에서 높았다.
2. 受胎第11日에 急性一酸化炭素中毒을 시킨 妊娠白鼠에 高壓酸素療法을 施行한 경우 妊娠損耗는 曝露群에 비하여 현저히 減少되었으며, 對照群의 妊娠損耗率과 差異가 없었다.
3. 高壓酸素療法施行 그 自體는 妊娠에 對하여 별다른 影響을 미치지 않았다.
4. 生存産仔의 數는 曝露群에서는 對照群에 비하여 減少하였으나 高壓酸素治療群에서는 對照群과 差異가 없었다.
5. 全損耗가 일어나지 않고 出産期까지 進行된 妊娠의 경우 産仔의 平均體重, 血液像은 對照群, 曝露群, 高壓酸素治療群에서 統計的으로 有意義한 差異는 없었다.

(本 研究을 爲하여 獻身的으로 도왔던 朴柄柱先生과 金銀珠양에게 심심한 感謝를 드린다.)

—ABSTRACT—

The Experimental Study on the Effect of the Hyperbaric Oxygenation on the Pregnancy Wastage of the Rats in Acute Carbon Monoxide Poisoning

Soo Hun Cho and Derk Ro Yun

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University

There have been not a few clinical and experime-

ntal reports on the effect of acute carbon monoxide poisoning upon the course and outcome of pregnancy.

Significantly high pregnancy wastage was observed and the interruption of pregnancy was found to be typical pattern of wastage. The hypoxic effect by the formation of fetal carboxyhemoglobin is regarded as main cause of the wastage.

Author designed this study to confirm the effect of hyperbaric oxygenation on the pregnancy wastage followed by acute carbon monoxide poisoning. Using albino rats, experimental groups were divided into control, acute exposure and no treatment, acute exposure and hyperbaric oxygenation, and hyperbaric oxygenation without exposure.

Exposed groups were exposed to the concentration of 5,000 ppm of carbon monoxide for 20 minutes.

Following findings were observed as the experimental results;

1. The pregnancy wastage was prominent at the stage corresponding to the organogenesis. As a result, total interruption rate was the highest during the 8th to 11th embryonic day.
2. The treatment measures with the hyperbaric oxygenation followed by acute carbon monoxide poisoning ensued in remarkable reduction of pregnancy wastage. This finding is indicating the alleviation of hypoxic effect of carbon monoxide poisoning by hyperbaric oxygenation and neutralization of the adverse effect of hypoxia in inducing pregnancy wastage.
3. Hyperbaric oxygenation per se represents no particular hazard to the pregnancy.
4. There have been no changes in fetal body weight among experimental groups that sustained the pregnancy to term. Hemogram at term also showed no significant changes. These findings make such speculation possible that the hypoxic effect induced by acute carbon monoxide wouldn't persist longer since the cessation of carbon monoxide exposure.

參 考 文 獻

Altman, P.L. and Ditter, D.S.: *Biology Data Book*, 2nd ed., Vol. 1, pp.178, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1972.

Anson, M.L., Bancroft, J., Mirsky, A.E. and Oin-

- ma, S.: *On the correlation between the spectra of various hemoglobin and their relative affinities for oxygen and carbon monoxide*, *Proced. Royal Soc. London, Series B*, 97:61, 1924-5.
- Astrup, P., Oldsen, H.M., Trolle, D., and Kjeldsen, K.: *Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development*. *Lancet*, 2:1220, 1972.
- Ayres, S.M., Giannelli, S. Jr. and Muller, H.: *Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin*, *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 174:268, 1970.
- 趙秀憲, 金容益, 李玉徽, 尹德老, 金仁達: 急·慢性一酸化炭素中毒이 妊娠에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 대한의학회지, 21(2):139, 1978.
- 趙秀憲, 柳權永, 尹德老: 急性一酸化炭素中毒患者의 來院時 意識狀態 및 治療成果에 關한 調查研究. 서울醫大學術誌, 22(1):83, 1981.
- 최금덕, 오영근: 일산화탄소의 폭로가 흰쥐발생에 미치는 영향에 관한 기형학적 연구. 中央醫學, 29:209, 1975.
- Comstock, G.W., Shah, F.K., Meyer, M.B. et al.: *Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status*. *Am. J. Ob. Gyn.*, 111:53, 1971.
- Curtis, G.W., Algeri, E.J., McBay, A.J. and Ford, R.: *The transplacental diffusion of carbon monoxide. A review and experimental study*, *Arch. Pathol.*, 56:677, 1955.
- Engel, R.R., Rodkey, F.L., O'Neal, J.D. and Collison, H.A.: *Relative affinity of human fetal hemoglobin for carbon monoxide and oxygen*. *Blood*, 33:37, 1969.
- Forster, R.E.: *Rate of gas uptake by red cells*. In *Fenn, W.O. and Rahn H.R., editors: Handbook of Physiology, Sec. 3, Respiration, Vol. 1, 1964, American Physiological Society, pp. 827-837*.
- Frazier, T.M., Davis, G.H., Goldstein, H., et al.: *Cigarette smoking and prematurity: a Prospective study*. *Am. J. Obst. Gyn.*, 81:988, 1981.
- Freiberg, L., Nystrom, A. and Swanberg, H.: *Transplacental diffusion of carbon monoxide on human subjects*. *Acta. Physiol. Scand.*, 45:363, 1959.
- Gemzell, C.A., Robbe, H. and Ström, G.: *On the equilibration of carbon monoxide between human maternal and fetal circulation in vivo*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 10:372, 1958.
- Gemzell, C.A., Robbe, H. and Ström, G.: *On the distribution of carbon monoxide between human maternal and fetal blood in vivo*. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.)* 145:48, 1959.
- Goldstein, D.P.: *Carbon monoxide poisoning in pregnancy*. *Am. J. Obst. Gyn.*, 92:526, 1965.
- Helpern, M. and Strassmann, G.: *Differentiation of fetal and adult human hemoglobin*, *Arch. Pathol. Chicago*, 35:776, 1943.
- Heron, H.S.: *The effects of smoking during pregnancy. A review with a preview*. *N.Z. Med. J.* 61:545, 1962.
- Hill, E.P., Hill, J.J., Power, G.G., and Longo, L.D.: *Carbon monoxide exchange between the human fetus and mother: A mathematical model*. *Am. J. Physiol.*, 232:H311, 1977.
- Ingalls, T.H., Curley, F.J. and Prindle, R.A.: *Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse*. *Am. J. Dis. Children*, 80:34, 1950.
- Ingalls, T.H. and Philbrook, F.R.: *Monstrosities induced by hypoxia*, *N.E.J.M.*, 259:558, 1958.
- 金仁達, 尹德老, 金容益, 申冕雨, 李孝杓, 金東進: 急慢性一酸化炭素中毒이 妊娠白鼠子宮에 미치는 影響에 關한 研究. 서울醫大學術誌, 21(1):55, 1980.
- 李澈求, 尹德老, 金仁達: 慢性煤炭가스曝露가 白鼠의 妊娠에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 서울의대잡지, 15:122, 1974.
- 林鍾明, 尹德老, 金仁達: 慢性一酸化炭素中毒이 白鼠의 妊娠損耗에 미치는 影響에 關한 實驗的研究. 서울醫大學術誌, 18:1, 1977.
- Longo, L.D.: *Carbon monoxide: Effects on oxygenation of the fetus in utero*. *Science*, 194:523, 1976.
- Longo, L.D. and Hill, E.P.: *Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep*. *Am. J. Physiol.*, 232:H324, 1977.
- Longo, L.D., Power, G.G. and Forster, R.E. Jr.: *Placental diffusing capacity for carbon monoxide at varying partial pressure of oxygen*. *J. Appl. Physiol.*, 26:360, 1969.
- Lowe, C.R.: *Effect of mother's smoking habits on birth weight of their children*. *Br. Med. J.*, 2:673, 1959.
- MacMahon, B., Alpert, M., Saiber, E.J.: *Infant weight and parental smoking habit*. *Am. J. Epidemiol.*, 82:247, 1965.

- Meyer, M.B. and Comstock, G.W.: *Maternal cigarette smoking and perinatal mortality. Am. J. Epidemiol.*, **96**:1, 1972.
- Milne, J.A., Mills, R.J., Coutts, J.R.T., MacNaughton, M.C., Moran, F. and Pack, A.I.: *The effect of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single-breath method. Clin. Sci. Molecular Med.*, **53**:271, 1977.
- 文載蕙, 車喆煥: 妊娠白鼠의 一酸化炭素中毒이 胎仔에 미치는 影響. 高麗醫大誌, **13**(1):89, 1976.
- Muller, G.L. and Graham, S.: *Intrauterine death of the fetus due to accidental carbon monoxide poisoning. N.E.J.M.*, **252**:1075, 1955.
- Nicloux, M.: *Experience réalisant le mécanisme du passage de l'oxyde de carbone de la mère au foetus et des respirations placentaire et tissulaire. C.R. Acad. Sci.*, **155**:1561, 1912.
- 朴軫培, 咸毅根: 急性一酸化炭素中毒이 受胎白鼠胎盤에 미치는 影響에 關한 病理組織學的 및 組織化學的 研究. 서울醫大學術誌, **21**(3):233, 1980.
- Pernoll, M.L., Metcalfe, J., Schlenker, T.L., Welch, J.E. and Matsumoto, J.A.: *Oxygen consumption at rest and during exercise in pregnancy. Respir. Physiol.*, **25**:285, 1975.
- Peterson, J.E. and Steward, R.D.: *Absorption, and elimination of carbon monoxide by inactive young men. Arch. Environ. Health*, **21**:165, 1970.
- Rodkey, F.L., O'Neal, J.D. and Collison, H.: *Oxygen and carbon monoxide equilibration of human adult hemoglobin at atmospheric and elevated pressure. Blood*, **33**:57, 1969.
- Roughton, F.J.W. and Darling, R.C.: *The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. Am. J. Physiol.*, **141**:17, 1944.
- Schneider, B.F. and Norton, S.: *Equivalent ages in rat, mouse and chick embryo. Tetratology*, **19**:273, 1979.
- Schwedenberg, T.H.: *Leukoencephalopathy following carbon monoxide asphyxia. J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **18**:597, 1976.
- Smith, E., MacMillan, E. and Mack, L.: *Factors influencing the lethal actions of illuminating gas. J. Indust. Hyg.*, **17**:18, 1935.
- 宋啓用, 咸毅根, 趙秀憲, 尹德老: 慢性一酸化炭素中毒이 白鼠의 胎盤에 미치는 影響에 關한 病理組織學的 研究. 大韓病理學會誌, **11**:199, 1977.
- Stainby, W.N. and Otis, A.B.: *Blood flow, blood oxygen tension, oxygen uptake and oxygen transport in skeletal muscle. Am. J. Physiol.*, **206**:858, 1964.
- Tedschi, C.G. and Ingalls, T.H.: *Vascular anomalies of mouse fetuses exposed to anoxia during pregnancy. Am. J. Obst. Gyn.*, **71**:16, 1956.
- Wells, L.L.: *The placental effect of carbon monoxide on albino rats and the resulting neuropathology. Biologist*, **15**:80, 1933.
- Williams, I.R. and Smith, E.: *Blood picture, reproduction and general condition during daily exposure to illuminating gas. Am. J. Physiol.*, **110**:611, 1935.
- Wilson, J.G.: *Influence of severe hemorrhagic anemia during pregnancy on development of the offspring in rat. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **84**:66, 1953.
- Younoszai, M.K. Peloso, J. and Haworth, J. C.: *Fetal growth retardation in rats exposed to cigarette smoke during pregnancy. Am. J. Obst. Gyn.*, **104**:1207, 1969.
- 尹德老, 安允玉, 柳權永: 急性一酸化炭素中毒이 白鼠의 在胎期間別 妊娠樣相에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 中央醫學, **38**(6):1, 1980.
- 尹德老, 趙秀憲: 煉炭가스中毒의 發生 및 診療實態에 關한 調查研究. 대한의학협회誌, **20**:705, 1977.
- 尹德老, 趙秀憲: 高壓酸素療法の 理論과 應用. 서울醫大學術誌, **21**(3):219, 1980.