

急性一酸化炭素中毒時 腦의 病理學的 變化에 對한 實驗的 研究

An Experimental Study on the Pathological Changes of Brain in Acute Carbon Monoxide Poisoning

서울大學校 醫科大學 豫防醫學敎室* *** 및 病理學敎室**

金顯宇* · 池堤根** · 尹德老***

緒 論

一酸化炭素(以下 CO로表記함)는 炭素를 包含한 모든 物質이 燃燒할 때 發生하며 특히 酸素의 供給이 不足할때 그 發生量이 急增한다.

따라서 炊事, 煖房으로 因한 各種 燃燒過程에서 부터 각종 車輛 또는 飛行機 엔진의 排氣가스, 喫煙등에 이르기까지 우리의 生活周邊에는 어디나 存在하는 普遍性 있는 가스이다.

또한 그 毒性이 어느 有毒가스보다도 多樣하며 主로 低酸素症 誘發로 生體에 주는 被害는 腦를 비롯한 全身臟器에 미치고 있어 이에 對하여 많은 業績이 報告된 바 있다(金 등, 1969; 박, 1969; Meigs et al., 1952; Smith et al., 1970; Ginsberg et al., 1974; Stewart, 1975; Winter et al., 1976; Fechter et al., 1977; Longo, 1977; Laties et al., 1979).

특히 우리나라에 있어서는 1950년을 轉換期로 하여 CO가 持續的으로 發生하는 煉炭을 炊事, 煖房의 主燃料로 사용하고 있는바 不良한 脆弱家屋의 數가 많아 이로 因한 CO 中毒의 被害는 심각한 國民 保健問題로 남아 있을 뿐 아니라(金 등, 1980) 각종 産業의 발달, 차량의 增加로 因해 자동차의 排氣가스와 더불어 大都市 大氣汚染을 一層 加重시키고 있는 것이 實情이다.

CO中毒의 機轉은 Haldane의 動物實驗에 (1895)의 해서 밝혀진 바와 같이 血色素와의 강한 結合력에 의한 酸素運搬障壁과 酸素解離妨害로 인한 二重作用이 組織의 低酸素症을 가져와 組織의 死滅을 가져 오는 데 있다.

이러한 中毒 機轉에 따라 CO는 生體 各臟器에 低酸素性 病理學的變化를 招來하고 특히 神經系에 대하여서는 末梢神經에도 炎症을 일으키는 例가 報告되고

있으나(Wilson et al., 1924) 주로 中樞神經系 그중에서도 腦에 對한 影響이 큰 關心을 끌고 있다.

이것은 腦의 酸素消費量이 다른 臟器보다 훨씬 커서 全身의 酸素消費量の 20~25%에 達하여 CO中毒으로 인해 가장 많은 영향을 받기 때문이다(McIlwain, 1955)

Hill과 Semerak는 (1918) 32例의 剖檢을 통해서 렌즈核(Lenticular nucleus) 특히 淡蒼球(globus pallidus)의 兩側性인 乏血性壞死를 포함한 特徵의 所見을 報告한 바 있으며 Dutra(1952)는 神經節細胞의 變性和 白質에서의 脫髓層 觀察한 바 있고 Courville(1957)도 脫髓現象으로 急性 CO中毒後 頻發하는 각종 神經系의 後遺症의 機轉을 闡明코져 했다.

Hiller(1924)는 血管擴張後 오는 血管痲痺(vasoparalysis)로서 淡蒼球 및 암몬角의 出血을 포함한 核濃縮(pyknosis)과 脂肪性變性등에 對한 說明을 試圖한 바 있다.

人體에 있어서의 酸素缺乏狀態 내지 無酸素狀態에 起因하는 各種 所見과 CO中毒의 所見을 相互 比較하려는 試圖과(Richardson et al., 1959; Plum et al., 1962; Brucher, 1967; Ginsberg et al., 1976) 動物實驗을 통한 追求實驗도(蘆澤, 1935; Ferraro et al., 1928; Meyer, 1928; Lewey et al., 1944; Morrison, 1946; Levine, 1960; Brucher, 1962; Ginsberg et al., 1974) 활발히 進行되어 왔다.

近來에는 電子計算器를 利用한 斷層攝影法으로 CO中毒의 病理學的變化 또는 그 機轉을 部位別로 追窮하려는 研究가 行해지고 있다(近藤 등, 1977; Nardizzi, 1979).

우리나라에서도 CO中毒에 依한 被害의 深刻性때문에 이에 對한 研究가 比較的 활발하여 특히 疫學的 特性, 治療法 및 妊娠에 미치는 영향등에 對한 研究 業績이 繼續 報告되고 있다(朴, 1971; 趙 등, 1974; 金 등 1977; 尹 등, 1977; 1980)

그러나 CO中毒의 病理 특히 腦의 病理學的變化에

* 高麗病院 神經精神科

關한 研究로는 南(1962)의 剖檢 1例와 金(1971)의 實驗的 研究가 있을 뿐으로 매우 微微하며 後遺症에 關한 臨床的 觀察과 이에 따른 文獻的 考察이 數篇 있을 뿐이다(朴, 1961; 朴, 1968; 盧, 1969; 李, 1977; 李, 1978).

이에 著者는 白鼠를 사용하여 急性CO中毒時 일어나는 腦의 病理學的 變化를 觀察하고 그 結果를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

有毒가스에 依한 組織의 病理的 所見을 觀察하는데 사용되는 實驗動物을 選定하는 경우에는 血色素에 對한 酸素 및 一酸化炭素의 親和度가 比較的 人體와 비슷한 對象을 使用하여야 하나 實際에 있어서는 實驗動物의 種에 따라서 뿐만 아니라 各 個體사이에서도 그 親和度가 差異를 보이고 있기 때문에(Anson, 1924; 金 등, 1969) CO中毒의 組織에 對한 反應程度를 實驗하는데 있어서 人體와 흡사한 조건을 가진 實驗動物을 選定하는 데는 어려움이 많다.

本 研究에서는 組織의 低酸素症에 比較的 強한 것으로 알려져 있는 體重 215~425gr의 健康한 Sprague-Dawley系의 雌白鼠와 雄白鼠를 使用하였다.

2. 實驗方法

1) CO 曝露濃度

CO에 曝露시킨 濃度는 豫備實驗을 통하여 決定하였는데 曝露後 15분이 經過하면 昏睡狀態에 빠지기 시작하여 23分 以上이 되면 死亡에까지 이르게 되는 濃度인 5,000ppm을 使用하였으며 曝露時間을 20分으로 定하였다.

2) CO發生 및 曝露濃度調整

實驗에 使用된 CO는 濃黃酸과 蟻酸을 100°C 以上에서 反應시켜 發生한 것을 捕集하였으며 이에 發生한 CO의 純度는 95~97%가 되는데 이를 Wet gas meter를 使用하여 一般大氣로 稀釋하여 必要 濃度 5,000ppm의 CO를 Douglas Bag에 捕集시켰다. 이때 CO의 濃度測定에는 CO檢知管(CO Detecting tube, 日 Kitakawa社製 No. 100)을 使用하였다.

曝露 直前に 實驗動物의 體重을 測定한 후 잠시 透明한 아크릴로 만든 直徑 24cm, 길이 74cm의 圓筒型 曝露裝置를 써서 外氣와의 接觸을 完全히 遮斷한 채 wet gas meter를 利用하여 CO를 注入하였으며 曝露裝置內의 CO濃度는 赤外線 CO分析器 (Infra-red CO

Table 1. Materials and methods of the experiment

Experimental Group	Numbers of Animal	Mode and Dose of Exposure	Duration of Exposure
Control	6	—	—
Group A	6	1 week after acute CO intoxication 5,000ppm	20min
Group B	2	2 weeks after acute CO intoxication 5,000ppm	20min
Group C	10	3 weeks after acute CO intoxication	20min
Group D	6	5 weeks after acute CO intoxication 5,000ppm	20min
Group E	10	chronic exposure to pregnant rats 400ppm	13th~16th day (4 days, 8hr/day)

analyzer, 英 Grubb Parsous社製, Model 20)와 CO檢知管을 使用하여 濃度를 固定시켰다.

曝露途中 曝露裝置內의 酸素缺乏으로 因한 實驗上の 誤差를 防止하기 위하여 酸素分析器(Oxygen Analyzer, 美 Taylor社製, Type OA, 269)를 利用하여 酸素濃度를 18~20%로 維持시켰으며 曝露中 實驗動物로 부터 發生되는 濕氣를 除去하기 위해 soda-lime을 裝置內에 두었고 裝置內 溫度는 20~25°C를 維持시켰다.

3) 實驗群

實驗動物을 그 實驗內容에 따라 다음의 6實驗群으로 나누어 觀察하였다.

第 1 群(正常對照群) : CO 非曝露群

第 2 群(實驗 A 群) : 5,000ppm의 CO를 20分間 曝露後 1週後 觀察한 群

第 3 群(實驗 B 群) : 5,000ppm의 CO를 20分間 曝露後 2週後 觀察한 群.

第 4 群(實驗 C 群) : 5,000ppm의 CO를 20分間 曝露後 3週後 觀察한 群.

第 5 群(實驗 D 群) : 5,000ppm의 CO를 20分間 曝露後 5週後 觀察한 群.

第 6 群(實驗 E 群) : 400ppm의 CO를 妊娠 13日로부터 16日까지 4日 동안 每日 8時間 曝露시켜 妊娠 21日 後 觀察한 群.

各 實驗群의 條件을 略記하면 Table 1과 같다.

4) 病理組織學的檢索

實驗動物은 CO에 曝露시킨후 動脈切斷에 의해 渴血 屠殺한 직후 腦脊髓 및 各 臟器를 摘出하여 肉眼的으로 觀察하고 腦組織의 一定 部位를 切取하여 10% 中

性 Formalin에 固定한 후 Paraffin으로 包埋하였으며 5~7 μ 内外의 組織切片을 作成하여 基本 染色으로 Hematoxylin-Eosin 重複染色, 髓鞘脫失의 觀察을 위하여 Luxol Fast Blue染色, 細胞構造를 위하여 Cresyl violet 및 phosphotungstic acid Hematoxylin 染色(緒方, 1957; Luna, 1968) 등을 實施하여 鏡檢에 參考하였다.

鏡檢 檢索部位는 大腦皮質, 觀床 및 視床下部, 基底神經節, 腦幹 및 小腦의 5個 主要部이며 鏡檢上에서 檢索된 組織病理의 정도는 다음의 基準으로 하였다.

- : 正常 혹은 거의 正常
- ±: 輕微(焦點性 또는 散在性)
- +: 輕度(瀰漫性)
- ++: 輕度 내지 中等度
- +++: 中等度 내지 高度

實驗成績

1. 肉眼의 所見

全 實驗群을 通하여 腦 및 腦膜은 肉眼의 所見을 보이지 않았다. 다만 경우에 따라 輕微한 軟腦膜血管의 充血을 보였을 뿐이었다.

固定後의 腦는 그 回 및 溝의 構造에 特記할 異常所見이 없었으며 連續的으로 冠狀版(coronal plane)으로의 切面에서도 灰白質 및 白質에 異常所見이 없었다.

한편 腦室도 擴張되지 않았으며 脈絡叢의 鬱血을 輕微하게 나타내는 것이 實驗群의 極少數에서 觀察되었을 뿐 異常所見이 없었다.

2. 病理組織學의 所見

5個 主要部에 對하여 各各 血管性鬱血, 血管周圍性浮腫, 神經細胞周圍性浮腫, 血管周圍性出血, 血管周圍性圓形炎性 細胞浸潤, 神經細胞溷濁腫脹, 萎縮同質性細胞, 細胞內水泡, 棘狀突起性細胞, 神經細胞喰食, 瀰漫性 및 結節性膠細胞增殖, 中心部 Nissl體消失, 局所性壞死, 小膠細胞增殖, 神經細胞染色質消失 및 融解, 星狀細胞腫脹, 衛星樣配列, 局所性壞死, 圓形細胞浸潤, 腦室上皮增殖, 幻影細胞等의 病理組織學的 檢索을 하였던 바 그 成績은 Table 2에서 Table 7이 보여주는 바와 같다(Table 2-7)

1) 正常對照群

腦의 主要 5個 部位 即 大腦皮質, 視床 및 視床下部 基底神經節, 腦幹 및 小腦에서 觀察된 病理組織學的 所見은 아무 特記할 所見이 없으며 그 成績은 Table 2와 같고 오직 輕微하고 非特異的인 焦點性血管性鬱血 및 神經細胞腫脹, 萎縮 同質性細胞가 간혹 드물게

觀察되었다.

2) 曝露 1週後 觀察群(實驗 A群)

Table 3에서와 같이 焦點性으로 細胞內水泡가 各 部位에서 高루 觀察되었고 焦點性 내지 瀰漫性의 鬱血 血管周圍性 및 神經周圍性 浮腫, 小膠細胞 增殖이 各 部位에서 高루 觀察되었고 瀰漫性의 血管周圍性 出血이 各 部位에서 高루 觀察되었으며 輕度 내지 中等度의 神經細胞 溷濁腫脹, 萎縮 同質性 細胞, 棘狀 突起性 細胞, 幻影細胞가 各 部位에서 高루 觀察되었으나, 棘狀 突起性 細胞와 幻影細胞는 大腦皮質에서 다소 그 정도가 甚했다.

3) 急性曝露 2週後 觀察群(實驗 B群)

Table 4에서와 같이 鬱血, 血管周圍性 浮腫, 神經細胞 溷濁腫脹, 細胞內水泡, 瀰漫性 및 結節性 膠細胞 增殖, 星狀細胞의 腫脹이 各 部位에 걸쳐 高루 焦點性 내지 瀰漫性의 變化를 보였으며 神經細胞 染色質消失 및 融解와 神經細胞 喰食이 瀰漫性 輕微의 變化를 高루 보였고 輕度 내지 中等度의 神經細胞周圍性 浮腫과 萎縮 同質性 細胞의 變化가 各 部位에서 高루 觀察되었다.

4) 急性曝露 3週後 觀察群(實驗 C群)

Table 5에서와 같이 焦點性鬱血 및 血管周圍性浮腫 및 細胞內水泡가 各 部位에서 高루 觀察되었고 焦點性 내지 瀰漫性 神經細胞周圍性 浮腫과 神經細胞 溷濁腫脹이 各 部位에서 高루 觀察되었고 輕度 내지 中等度의 萎縮同質性細胞, 幻影細胞가 역시 各 部位에서 高루 觀察되었다.

5) 急性曝露 5週後 觀察群(實驗 D群)

Table 6에서와 같이 血管周圍性浮腫 神經細胞溷濁腫脹, 細胞內水泡가 全部位에 걸쳐 간혹 焦點性으로 나타나며 神經細胞周圍性浮腫, 幻影細胞가 焦點性 내지 瀰漫性으로 나타나고 특히 萎縮同質性細胞와 Nissl 休 消失이 輕度 내지 中等도로 各 部位에서 觀察되고 있다.

6) 慢性曝露群(E群)

Table 7에서와 같이 焦點性으로 血管周圍性 및 神經細胞周圍性浮腫이 5個部位에서 高루 觀察되는 外에는 特記할 病理組織學的 所見이 없었다.

7) 急性曝露群間의 比較

實驗群中 正常對照群은 特記할 所見이 없었고 低濃度 (400ppm)를 4日間 曝露시킨 慢性曝露群에서도 浮腫外에 特記할 所見이 없었으나 急性曝露群에서는 意味가 있는 病理學的變化가 있었다.

血管性鬱血은 曝露後 1週 및 2週까지 焦點性 내지 瀰漫性의 輕微한 變化가 있다가 3週後에는 焦點性

Table 2. Histopathologic findings of brain in control group

Pathologic findings	N-106				N-107				N-108				N-109				N-110				N-111					
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	
Vascular congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perineuronal edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shrunken homogeneous cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vacuoles in cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chromatolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cells with spike-like processes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronophagy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gliosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal softening	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microglial proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Satellitosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghost cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: - negative, ± mild (and focal), + mild (and diffuse), ++ mild to moderate, ## moderate to severe

Table 3. Histopathologic findings of brain in Group A (1 week after acute CO poisoning)

Pathologic findings	Animal																								
	A-20			A-21			A-22			A-23			A-24			A-25									
Site	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	
Vascular Congestion	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perineuronal edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular hemorrhage	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular cuffings	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nerve swelling	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Shrunken homogeneous cells	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vacuoles in nerve cells	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chromatolysis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cells with spike processes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gliosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Focal softening	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Microglial proliferation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Satellitosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Focal necrosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Round cell infiltration	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ependymal cell proliferation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghost cell (coagulation)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Note: - negative, ± mild (and focal), + mild (and diffuse), # mild to moderate, ## moderate to severe.

Table 4. Histopathologic findings of brain in group B (2 weeks after acute CO poisoning)

Site	Animal B-26					B-27				
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum
Vascular congestion	±	±	±	±	±	±	+	+	±	+
Perivascular edema	+	+	±	+	+	±	-	-	-	+
Perineuronal edema	±	+	±	±	±	±	+	+	±	±
Perivascular hemorrhage	±	-	-	-	±	±	-	-	-	±
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	+	+	±	+	+	±	±	±	+	±
Shrunken homogeneous cell	±	±	+	±	+	±	±	±	+	+
Vasculoles in cells	±	+	+	±	±	+	±	±	±	-
Chromatolysis	±	+	+	+	±	+	+	+	±	±
Neuronophagy	±	+	+	+	+	±	+	+	+	±
Gliosis	±	+	±	+	±	±	+	+	+	±
Focal softening	+	-	-	+	±	+	-	+	-	+
Astrocyte swelling	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+
Satellitosis	-	-	±	±	±	-	±	±	+	+
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghost cell	±	±	-	-	+	±	±	-	-	+

Note: - negative, ± mild (and focal), + mild (and diffuse), ± mild to moderate, ± moderate to severe

으로 더욱 輕微해져서 5週後에는 觀察되지 않았다.

血管周圍性浮腫은 曝露 1週 및 2週까지 焦點性 내지 漫性的 輕微한 變化가 있다가 3週後에는 焦點性으로 더욱 輕微해지고 5週後에는 輕微한 程度가 더 했다.

神經細胞周圍性浮腫은 비교적 持續적으로 漫性輕微 내지 中等度の 變化를 나타내고 있었으며 血管周圍性 出血은 曝露 1週後에 瀰漫性 輕微의 變化를 보였으나 2週後부터는 거의 觀察되지 않았다.

神經細胞 濁濁腫脹은 1週後에 輕度 내지 中等度の 變化가 있으나 2週, 3週가 經過하면서 정도가 減少하여 5週後에는 간혹 焦點性 變化가 있을 뿐이었다.

血管周圍性出血은 曝露 1週後에 各 部位에 걸쳐 可루 焦點性的 變化를 나타내다가 2週後부터는 觀察이 되지 않았다.

萎縮同質性細胞는 1週後부터 輕度내지 中等度の 變化가 있으면서 그 變化를 持續해 나가다가 5週後 더 增加한 樣相을 보였다.

細胞內 水泡는 1週後부터 5週後까지 焦點性 變化를 보이고 있으며 幻影細胞도 1週後부터 觀察되어 比較의 그 變化를 輕度내지 中等度로 維持하고 있었다.

神經細胞 喰食, 結節性, 膠細胞 增殖, 神經細胞 染色 質 消失 및 融解는 2週後에서 瀰漫性 輕度の 變化로 觀察되나 3週나 5週後에서는 거의 觀察되지 않았고 極少數에서만 焦點性으로 觀察되었다.

圓形細胞浸潤, 腦室上皮增殖, 局所性壞死는 全 實驗群을 通하여 거의 觀察되지 않았다.

全體的으로는 5個 主要部位中 어느 特定變化가 있다가 可보다 變化가 部位에 關係없었으며 時日의 經過에 따른 變化를 볼 수 있었다.

Table 5. Histopathologic findings of brain in group C (3 weeks after acute CO poisoning)

Animal	C-32				C-33				C-34				C-35				C-36				C-37					
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	
Pathologic findings	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vascular congestion	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perineuronal edema	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular hemorrhage	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Perivascular cuffs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Neuronal swelling	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Shrunken homogeneous cell	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vacuoles in cells	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chromatolysis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Neuronophagy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gliosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Focal softening	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Microglial proliferation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Satellitosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Focal necrosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Round cell infiltration	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ependymal cell proliferation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghost cells	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Note: — negative, ± mild (and focal), # mild to moderate, ## moderate to severe

Table 6. Histopathologic findings of brain in group D (5 weeks after acute CO poisoning)

Animal	D-40				D-41				D-42				D-43				D-44			
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum
Pathologic findings																				
Vascular congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular edema	+	±	+	+	+	+	±	±	±	±	+	±	-	-	±	+	±	±	±	±
Perineuronal edema	+	±	+	±	+	+	±	±	+	±	+	±	±	±	±	+	±	±	±	±
Perivascular hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	+	±	±	±	±	±	±	-	-	+	+	-	+	+	+	±	±	-	-	+
Shrunken homogeneous cell	+	±	+	±	±	+	±	±	±	+	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±
Marginization (Nissl's)	+	+	+	±	±	+	+	±	±	±	+	±	±	±	±	+	±	±	±	±
Vacuoles in nerve cell	-	±	±	±	±	±	-	-	±	+	-	-	±	+	±	+	±	±	±	±
Chromatolysis	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	±	+	±	+	+	±	±	±	±
Cells c spike-like processes	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	±	±	+	±	-	+	+	+
Gliosis	-	±	-	-	±	-	±	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Focal softening	-	-	-	±	±	-	-	-	±	±	-	-	-	±	+	-	-	-	-	+
Micoglia proliferation	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
Satellitosis	+	+	-	+	-	±	-	+	-	-	+	+	-	±	-	-	-	-	-	-
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghost cell	±	+	+	+	+	+	±	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Animal	D-45				D-46				D-47				D-48				D-49			
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum
Pathologic findings																				
Vascular congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular edema	+	±	±	+	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	+	±	±	±	±
Perineuronal edema	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	+	±	±	±	±
Perivascular hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-	+	±	±	±	-	+	±	-	-	±
Shrunken homogeneous cell	+	±	±	±	±	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	±	+	±	±	±
Marginization (Nissl's)	+	±	±	±	±	±	±	+	+	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±
Vacuoles in nerve cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chromatolysis	+	-	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	±	-	+	+
Cells c spike processes	+	-	-	±	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	±	+	+	-	-	+
Gliosis	-	±	-	-	±	-	-	-	+	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	+
Focal softening	-	-	-	-	±	-	-	-	+	+	-	-	-	±	±	-	-	-	-	±
Microglial proliferation	+	+	-	-	-	±	±	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Satellitosis	-	+	-	+	-	+	+	±	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghost cell	±	+	±	+	+	±	±	-	±	±	-	±	±	-	+	-	+	-	±	-

Note: - negative, ± mild (and focal), + mild (and diffuse), ± mild to moderate, # moderate to severe.

Table 7. Histopathologic findings of brain in E group (chronic CO exposure for 4 days in pregnant rats)

Site	Animal E-62				Animal E-74				Animal E-77				Animal E-78				Animal E-87				
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	
Pathologic findings																					
Vascular congestion	±	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	±
Perivascular edema	+	±	±	±	±	+	±	±	+	+	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+	±
Perineuronal edema	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Perivascular hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shrunken homogeneous cells	±	-	-	-	-	-	-	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vacuoles in cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chromatolysis	+	-	-	±	±	-	-	-	+	-	±	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-
Neuronophagy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gliosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Focal softening	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astrocyte swelling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Satellitosis	±	-	+	-	-	+	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Ghost cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Site	Animal E-91				Animal E-98				Animal E-99				Animal E-100				Animal E-101				
	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	Cereb. Cortex	Thalamus	Bas. ganglia	Brain stem	Cerebellum	
Pathologic findings																					
Vascular congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular edema	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	+	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
Perineuronal edema	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±
Perivascular hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perivascular cuffings	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuronal swelling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shrunken homogeneous cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Vacuoles in cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chromatolysis	-	-	±	+	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-
Neuronophagy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gliosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal softening	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astrocyte swelling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Satellitosis	+	-	-	-	-	+	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-
Focal necrosis	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Round cell infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
Ependymal cell proliferation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghost cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: - negative, ± mild (and focal), + mild (and diffuse), ++ mild to moderate, +++ moderate to severe

考 察

臨床적으로 CO中毒時에는 脈博의 上昇, 心電圖上的 異常等 循環系 障礙, 局所浮腫等 皮부病變, 呼吸障礙 血球增多症 蛋白尿等이 나타나며 아울러 神經精神系의 異狀이 觀察된다(金 등, 1969; Meigs et al., 1952; Ginsberg et al., 1974; Beeson et al., 1979).

神經系異常으로는 昏睡, 反射 및 筋神經 異常, 視 覺 및 聽覺障礙, 運動障礙, 言語障礙, 痙攣發作 및 腦 波의 異常所見 등이 있으며 精神系異狀은 指南力障礙 昏迷等 意識의 變化, 興奮 또는 憂鬱, 無感動(apathy) 等 感情障礙等이다(Walton, 1977; Kolb, 1979).

그러나 1936년 Shillito 등이 10年間 21,000名의 CO 中毒을 觀察하고 約 0.2%인 39名에서 神經精神系에 後遺症狀을 일으킨다는 研究가 있는 後 이를 患者에 많은 關心이 주어져 왔다.

急性 CO中毒의 15~40%에서 나타나는 이들 遲延性 後遺症(delayed sequela)은 (Smith et al., 1970; Ginsberg et al., 1976) 中毒後 별다른 回復없이도 나타나나 많은 경우 數日 내지 數週間 아주 臨床的 症狀없이 回 復되는 明瞭期(lucid interval)가 있는 後 심한 記憶力 障礙, 失禁(incontinence), 運動減少性 無言症(hypokinetic mutism), 指南力 喪失, 파킨슨氏 症候群(Parkinsonism)等 神經精神症狀을 同伴하는 것이 特徵이어서(Garland et al., 1967; Smith et al., 1970) 이를 假 性 回復(pseudorecovery)이라고도 불렀다(Meigs et al., 1952).

Garland (1967)는 特別 視覺失認症, 空間認知力障礙 失行症, 失言症等 頭頂葉의 障礙(parietal disturbance) 를 強調했으며 이를 後遺症을 나타내는 患者의 全體의 豫後는 1~2個月後 다시 回復되는 경우도 많으나 死亡 에 이르거나 永久한 後遺症을 보이기도 한다(Garland et al., 1967; Smith et al., 1970; Ginsberg et al., 1976).

上記한 바와 같이 外見上 심한 障礙를 보이는 경우 들이 많지만 外見上 큰 症狀이 없으면서도 追跡調査에 의해 感情의 障礙와 認識(cognition)의 障礙等이 發見 된다는 報告도 있다(Jefferson, 1976). 우리나라에서도 이러한 患者群에 對해 臨床的 觀察을 報告한 경우가 중 중 있는바 外國의 臨床例와 큰 差異點은 없다(朴, 1961; 朴, 1968; 盧, 1969; 李, 1977; 李, 1978).

急性 CO中毒時의 病理學的 變化는 鬱血이 全 臟器 에 있고 특히 腦에서는 靜脈과 毛細血管 擴張이 있고 點狀出血이 있으며 白質과 基底神經節이 好發部位이다

(Blackwood et al., 1976).

그러나 많은 研究들이 後遺症을 보이는 患者들에게 더 關心을 두어왔다.

McConnell과 Spiller(1912)는 急性 CO中毒後 3週의 明瞭期를 거친 症例와 明瞭期를 거치지 않고 後遺症狀 을 보인 2例에서 兩側性 렌즈核의 軟性變化和 같은 部位의 血管內部에서 石灰化를 觀察하고 血管分布가 적은 이곳의 血管의 特殊性으로 그 病理變化를 說明했 으며 血管變化가 進行되어 中毒 遲延現象이 나온다고 했다.

Dutra (1952)도 4例의 CO中毒 患者에서 비슷한 所 見을 밝혔으며 Hill과 Semerak (1918)는 充血, 浮腫, 點狀出血等 腦疾患에서 觀察되는 一般의인 所見이 灰白 質보다 白質에서 더 두드러지고 렌즈核 특히 淡蒼球의 兩側性 軟性이 特徵의이라고 했으며 壞死는 炎症性이 기보다는 乏血性이라고 했다. 또한 렌즈核 部位의 血管에서 血栓症을 觀察하고 解剖學的 血管의 分布와 浮腫에 의해 病變이 오고 이것이 後遺症狀을 惹起한다고 했다.

Hiller (1924)는 淡蒼球 및 암몬角에서 出血을 포함 한 核濃縮(pyknosis)과 脂肪性變性等의 病變을 報告 하고 역시 血管系와의 關係 특히 血管擴張後 오는 血管痙痺(vasoparalysis)로 인해 神經系에 營養不足을 招 來해서 病變이 일어난다고 했다.

Grinker (1925)도 白質 深層이 CO中毒에 더 銳敏함 을 觀察하고 Hiller (1924)와 같이 血管痙痺에 따르는 變化를 主張했고 특히 汎發性 硬化症과의 類似性을 強 調했는데 이것은 CO中毒으로 100日間 昏睡에 빠졌던 例를 觀察한 Brucher (1962)도 같은 見解였다.

Hsü와 Ch'eng은 (1938) 白質에서 小膠細胞(gitter cell)의 增加와 脫髓等 廣汎한 變性이 나타나는 것을 觀察했으나 兩側性으로 오는 淡蒼球의 軟性은 볼수 없 었다고 했다. 이들은 CO가 直接 組織에 作用한 것이 重要하다고 보았고 白質의 深部變化가 特徵의이며 海 馬(Hippocampus) 및 小腦에서 푸르키니에細胞(Purkinje cell)의 減少를 觀察했다.

Courville (1957)도 白質의 病變이 두드러진다고 했 으며 脫髓現象을 強調했고 Schwedenberg (1959)는 血 流停滯와 毛細血管의 透透性的 增加가 큰 役割을 한다 고 主張했다.

Richardson等 (1959), Plum等 (1962), Brucher (19 67), Ginsberg等 (1976)은 各各 CO 中毒, 手術이나 痙攣合併症으로 오는 無酸素症, 低血糖 혹은 Barbiturate等 藥物過用の 例들을 報告하면서 이들이 臨床的 으로나 病理學的으로 類似하고 白質의 變化가 灰白質

의 病變보다 심하고 어느 特定 無酸素症에서 特定한 病變이 나오지는 않는다고 했으며 病變의 原因으로서 는 單一要素보다도 CO의 直接的인 毒性, 血管의 要素 腦浮腫, 過敏성이 함께 作用한다고 했다.

南(1962)은 우리나라 最初로 CO中毒遲延例를 報告 하면서 先進의 報告와 달리 腦髓全般의 灰白質 神經細胞에 廣汎한 同質性 變化, 斷個變化, 萎縮, 陰影, 脫落, 神經細胞 喰食, 壞死巢, 組織의 空洞形成 특히 軸性變化를 보았으며 髓鞘, 軸索等의 變化와 淡蒼球의 軟化가 없었다고 했다.

結局 여러學者들의 CO後遺症狀을 보인 例에서의 病理學的 所見은 白質에 더 銳敏하게 나타나서 浮腫, 毛細血管과 靜脈擴張, 焦點性 出血 및 淡蒼球의 壞死, 小腦 푸르키니에細胞의 減少, 脫髓等이 觀察되나 여러 學者에 의해 가장 特徵的이라고 主張된 兩側性 淡蒼球의 軟性은 發見되지 않은 경우도 있었다.

한편 Ferraro等은 (1928) 처음으로 動物實驗을 試圖하여 토끼를 對象으로 燈用가스를 使用한 實驗에서 大腦皮質, 腦幹, 小腦에 廣汎한 病變이 있는데 初期에는 變性和 炎症이 같이오나 線條體(striatum)에 對한 好發性은 없다고 했다.

Myer(1928)는 개, 고양이등을 對象으로 하여 非對稱性 淡蒼球의 軟性, 脫髓等を 觀察하였으나 小腦에서는 病變을 觀察하지 못했으며 암녹角은 9마리중 한마리에서만 變化를 일으키는 것을 보았다.

蘆澤(1935)은 개를 使用한 實驗을 통해 CO中毒에 제일 銳敏한 部位는 淡蒼球이고 다음이 尾狀核被殼, 大腦皮質深部라고 했으며 腦 및 軟腦膜에 充血은 반드시 일어나며 血管의 浸潤增殖性 變化和 膠質增殖은 約 10일부터 淡蒼球에서 始作되고 CO中毒에 있어서 가장 意義 있는 軟化는 淡蒼球에서 分明하며 局所貧血說보다 炎症說에 該當된다고 했다.

Lewey (1944)는 개를 0.01 vol. %의 CO에 11週間 曝露시킨後 大腦皮質에 核濃縮을 보이는 損傷이 있으며 基底神經節의 變化가 特徵的이라고 했으며 이들 變化가 急性에 비해 質的이라기 보다는 量的인 差異만을 보인하고 했다.

Morrison (1946)은 25마리의 개와 10마리의 원숭이로써 30,000ft의 大氣와 비슷한 條件을 만들어 無酸素症에 對한 實驗을 했는데 動物마다 다른 反應을 보이는 것을 強調하고 輕한 低酸素症時는 灰白質에 壞死等이 나타나고 더 많은 低酸素症에 曝露시키면 白質이 侵犯되어 腦梁 卵形中樞(centrum semiovale) 등에 脫髓를 招來한다고 했고 小腦에도 變化가 잘 온다고 했다.

Levine (1960)은 쥐에서 一酸化窒素를 使用하여 白質보다 灰白質에서 더 病變이 있으며 一側性으로 나타남을 觀察했다.

Ginsberg等 (1974)은 0.1~0.3% CO로서 19마리의 원숭이(Rhesus monkey)를 實驗하고 가장 顯著한 病變은 白質의 對稱性變化인데 前頭葉 및 頭頂葉에서 가장 심하다고 했으며 廣汎한 脫髓를 보이는 白質의 病變의 크기는 低酸素症의 정도보다 低血壓와 代謝性 酸性症과 關係가 있다고 했다. 이들의 實驗에서 大腦皮質, 小腦, 腦幹의 變化는 觀察되지 않았다.

本 實驗에서는 上記한 여러 研究들이 밝힌 特定部位의 病理的 變化가 발견되지 않았고 大腦皮質, 視床 및 視床下部, 基底神經節, 腦幹 및 小腦에 걸쳐 고루 퍼져 있다는 點이 特記할 만 하다.

다만 實驗 A群인 急性 曝露 1週後에 觀察한 群에서만 棘狀 突起性 細胞와 幻影細胞가 大腦皮質에서 多少 그정도가 심했을 뿐이었는데 이것은 Levine (1960)의 實驗結果와 어느정도 類似할 뿐 대개의 實驗結果(蘆澤 1935; Lewey et al., 1944; Morrison, 1946)와 相衡되는 것이며 특히 CO中毒 後遺症을 보인 患者에 對한 剖檢例를 觀察한 거의 全 報告가 指摘한 白質에 더 심하고 特徵的인 變化가 온다는 研究結果(Hill et al., 1918; Hiller, 1924; Grinker, 1925; Hsü et al., 1938; Courville, 1957)와도 相異한 것이다.

또 剖檢例와 實驗的 研究에서 共히 종종 CO中毒의 病理學的 變化의 特徵으로 報告되어 온 兩側性 淡蒼球의 壞死 또는 軟性도(McConnell et al., 1912; Dutra, 1952) 發見되지 않았다.

특히 剖檢例에서 兩側性 淡蒼球의 軟性이 發見되지 않는 例가 中國(Hsü et al., 1938)과 우리나라 (南, 1962)로서 모두 東洋이라는 點에 注目할 필요가 있으며 앞으로의 研究課題가 될 수 있겠다.

小腦에서의 變化 與否도 學者마다 差異가 있는 本 研究에서는 다른 部位와 다른 變화가 發見되었으며 腦幹에서도 病理學的 變化가 發見되어 腦幹에서 變化가 없었다는 Ginsberg等 (1974)의 結果와 相異하다.

本 實驗結果는 特定部位에서의 變化라기보다 時間의 經過에 따른 量的 變化를 보여주어서 初期의 急性損傷變化인 血管性鬱血, 血管周圍性 및 神經細胞周圍性 浮腫, 神經細胞 濁濁腫脹, 血管周圍性 出血 등이 2週 후는 3週後부터 消失되거나 어느정도 回復되어 5週 後에는 神經細胞周圍性 浮腫外에는 焦點性 變化정도로 回復되어 있다.

그 代身 萎縮同一性細胞, 幻影細胞는 그 變化가 厚

持되어 있거나 5週後에는 激增되어 있어 거의 永久的 變化임을 示唆해주고 있다.

이러한 所見은 明瞭期를 거쳐 갑자기 後遺症을 보이는 경우를 完全히 說明해주지는 못하더라도 急性 中毒後 回復없이 後遺症을 보이는 경우나 外見上 큰 障礙가 없더라도 持續해서 認知能力的 缺陷을 보이는 경우는 그 機轉이 充分히 說明된다고 볼 수 있겠다. 또한 本實驗에서 보이는 全體的變化的 推移로 보아 몇몇 學者들에게서 強調되어온 血管의 病變으로 인한 二次的 影響으로 病理學的 變化 또는 後遺症을 說明하기 (McConnell et al., 1912; Hill et al., 1918; Hiller, 1924; Schwedenberg, 1959) 보다는 CO의 組織細胞에 대한 直接的毒性으로 그 病理學的變化的 說明하는 것이 타당할 것으로 思料되는 바 이것은 Hsü와 Ch'eng (1938)의 主張과도 一致된다.

그러나 本實驗은 白鼠를 통한 形態的 觀察에 그쳐 臨床的 關聯性을 깊이 論하기에는 많은 制限을 갖고 있다. 특히 近來 感覺器官에 對한 各種 刺戟誘發實驗을 通하여 正常人끼리의 反應差異를 밝히고 (Fenwick et al., 1977) 나아가서 여러 疾患의 診斷 또는 豫後 判定에 도움을 주고 있는바 (Kiloh et al., 1972; Burckiel et al., 1975) CO中毒에 대해서도 이러한 實驗이 試圖되면 좋은 結果가 나올 것으로 期待된다.

結 論

白鼠를 使用하여 急性 CO中毒後 時間經過에 따라 腦에서 나타나는 病理組織學的 變化的 觀察하였다.

實驗群은 CO 5,000ppm을 20分間 曝露後 1, 2, 3, 5週에, 다른 群은 CO 400ppm을 20分間 8時間씩 4日 曝露시킨 후 5日後 屠殺, 腦를 摘出하여 病理組織學的으로 檢索觀察하고 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血管性 鬱血, 血管周圍性 浮腫, 神經細胞濁濁腫脹은 大腦皮質, 視床 및 觀床下部 基底神經節腦幹 및 小腦의 5個 主要部位에서 1週後에 고루 輕度 내지 中等度的 變化的 變화를 보이다가 2週 3週後에 減少되기 始作하여 5週後에는 거의 消失되거나 焦點性 變化的 變화를 보이나 神經細胞周圍性 浮腫은 5週後에도 輕微하게 남아 있다

2. 血管周圍性 出血은 1週後에 各 部位에서 고루 觀察되나 (瀰蔓性) 2週後부터 發見되지 않는다.

3. 萎縮 同質性 細胞는 1週後부터 輕度 내지 中等度的 變化的 變화가 있으면서 그 變化的 變화를 持續해 나가다가 5週後 增加한다.

4. 細胞內 水泡는 輕微하게, 幻影細胞는 輕度 내지 中等도로 1週群부터 5週群까지 各 部位에서 그 變化的

維持하고 있었으며 大腦皮質에서 病變이 多少 甚했다.

5. 神經細胞喰食, 結節性膠細胞增殖, 神經細胞 染色質 消失 및 融解는 2週後에 輕度 (瀰蔓性)의 變化的 變화를 보이나 以後 觀察되지 않았다.

6. 圓形細胞浸潤, 腦室上皮增殖, 局所性 壞死는 어떤 實驗群에서도 發見되지 않았다.

7. 慢性 曝露群은 血管周圍性 및 神經細胞周圍性 浮腫이 焦點性으로 各 部位에서 고루 나타난 外에 特記할 所見이 없었다.

以上の 所見을 綜合하면 白鼠에 있어서 CO의 依의한 腦組織의 病變은 神經細胞가 集中的으로 損傷받으며 이는 大腦皮質, 視床, 腦基底部核, 小腦 및 腦幹을 瀰蔓性으로 侵犯한다.

한편 이들 神經細胞의 損傷은 특히 細胞質과 核을 거의 同時에 侵犯하며 이러한 所見은 急性中毒後 1週群에서 처음 나타나는 것이었고 이들 損傷된 細胞는 반드시 消失되는 것이 아니라 相當時間 幻影細胞로서 殘存할 수 있음을 알 수 있었다.

즉 急性CO中毒에서 一旦 意識이 恢復된 경우에도 그 個體의 中樞神經系의 여러 部位에서 相當數의 神經細胞가 壞死된 狀態로서 消失 내지 殘存함을 確認할 수 있었다.

—ABSTRACT—

An Experimental Study on the Pathological Changes of Brain in Acute CO Poisoning

Hyun Woo Kim, Je G. Chi* and Dork Ro Yun

Department of Preventive Medicine and *Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

There is a wide spectrum of clinical manifestations in acute or chronic carbon monoxide poisoning. Although it is well known that bilateral pallidal necrosis in acute CO poisoning, we know very little about the diffuse cortical cell damage or subsequent effects of the acute bouts of cell injuries by CO exposure.

This experiment was carried out to elucidate the changes at various time intervals after recovery from acute CO intoxication. Using rats, experimental groups were divided into control, acute exposure and chronic

exposure groups.

Acute groups were exposed to the concentration of 5,000 ppm of CO for 20 min. and were examined microscopically after 1 week, 2 weeks, and 5 weeks, respectively. Chronic group was exposed to the concentration of 400 ppm of CO 8 hours per day for 4 days. They were sacrificed after 5 days and studied histologically.

Light microscopic examination was particularly concentrated on cellular alteration and its subsequent changes in various areas of the brain.

Following findings were observed:

1. Vascular congestion, perivascular edema, perineuronal edema, neuronal swellings were observed diffusely with mild degree at 1 week after acute CO exposure, and decreased the severity at 2 weeks or 3 weeks after.

2. Perivascular hemorrhage was observed diffusely with mild degree at 1 week after acute CO exposure, and was not observed thereafter.

3. Shrunken homogeneous cells were constantly observed with mild to moderate degree diffusely. Maximum was at 5 weeks after acute CO exposure.

4. Vacuoles in cells were constantly and diffusely observed with mild degree, together with ghost cells with mild to moderate degree.

5. Round cell infiltrations and ependymal cell proliferation were not observed in any case.

6. Chronic exposure group was showing only mildly diffuse perivascular edema and perineuronal edema.

Generally the pathological changes did not show any specific site predilection although gray matter was predominantly involved rather than white matter.

Histopathological changes immediately after acute CO exposure were not characteristic, and were only apparent after 1 week of exposure. Findings after one week were characterized by acute neuronal degeneration, i.e., shrunken homogeneous cells, vacuolated cells and neuronal swelling. Cell death and cell loss reached the maximum at 3 weeks after exposure. Ghost cells represented coagulated dead cell and increased in number considerably after certain period of exposure.

In summary it appears that certain time interval is necessary to have recognizable changes in the brain

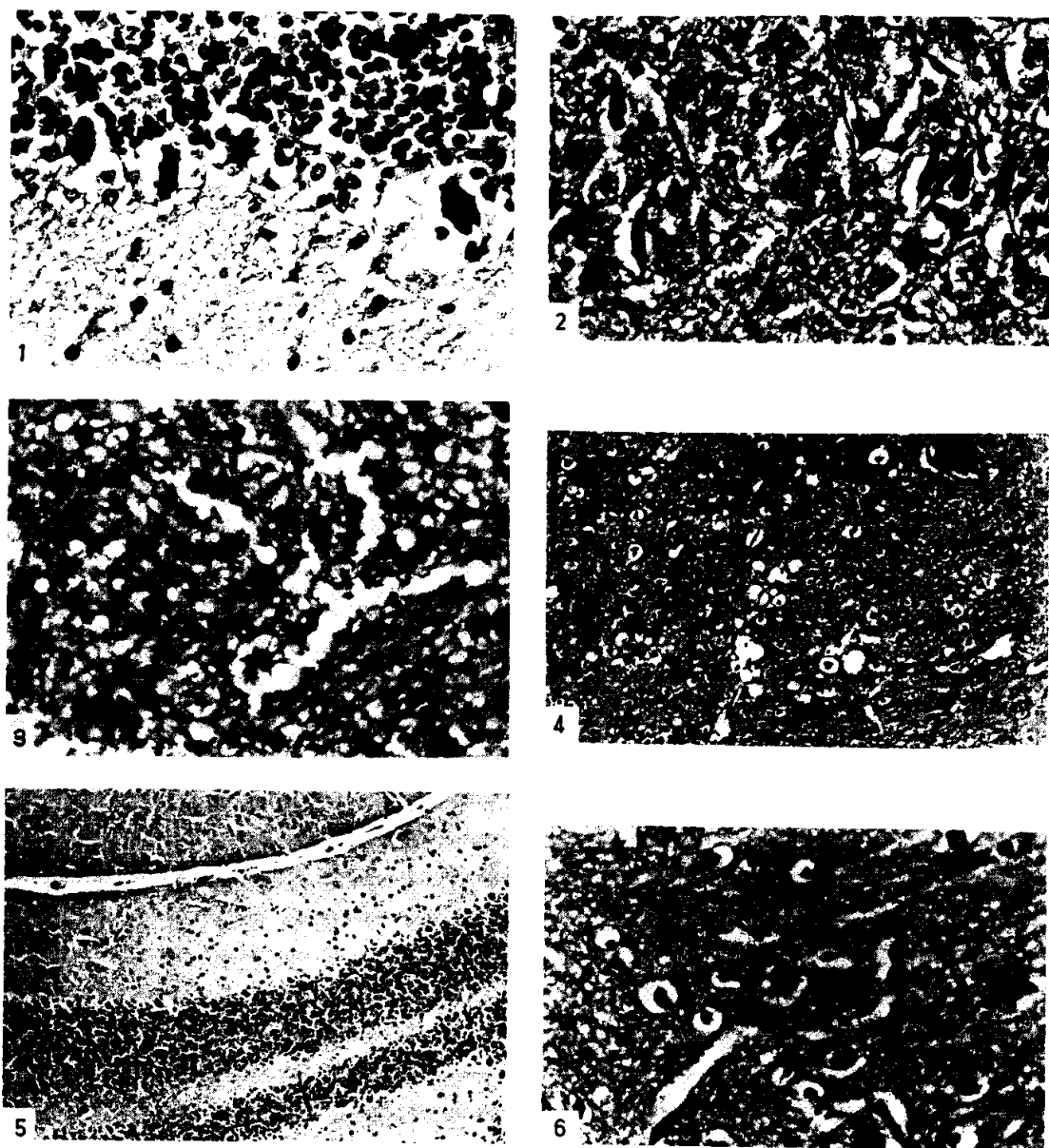
in acute CO intoxication. After this interval, usually one to two weeks after CO exposure, there is a significant loss of neuronal population in many different areas of the brain, particularly in the cerebral cortex. This neuronal injury often represented as ghost cell or complete disappearance of cells without replacement gliosis.

參 考 文 獻

- 金容益, 趙秀憲, 金貞順, 尹德老, 金仁達: 都市郊細地域의 煤炭가스 中毒에 關한 疫學的 實態調査. 大韓醫學協會誌, 23:879, 1977.
- 金仁達, 尹德老: 一酸化炭素中毒, 新醫學叢書 1, 서울 1969.
- 金貞順, 李振洙, 盧炳宜, 李迎雨, 趙秀憲: 全國一部郊細地域 住民의 傷病樣相과 保健問題에 關한 研究. 保健學論集, 30:1, 1980.
- 金鍾健: 急性一酸化炭素中毒時에 白鼠臟器의 病理的 變化에 對한 實驗的 研究. 公衆保健雜誌, 8-1:53, 1971.
- 南命錫: 一酸化炭素中毒遲延例의 腦病理組織學的 變化 最新醫學, 5:85, 1962.
- 盧英一: 神經精神科 領域의 一酸化炭素中毒 後遺症에 對한 臨床 및 文獻的 考察. 新醫學叢書 1, 서울, 1969.
- 朴沅姬: 急性一酸化炭素中毒 時藥物療法에 關한 研究. 公衆保健雜誌, 8:173, 1971.
- 박정국: 일산화탄소 중독 발생요인에 관한 역학적연구 항공의학, 17:1, 1969.
- 朴忠緒: CO中毒의 後遺症, 대한의학협회지 11:878, 1968.
- 朴衡淳: 一酸化炭素中毒의 統計的 觀察. 最新醫學, 4-11:57, 1961.
- 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, 38:1, 1980.
- 尹德老, 趙秀憲: 煤炭가스中毒의 發生 및 診療實態에 關한 調查研究, 대한의학협회지, 20:8, 1977.
- 李萬弘: 일산화탄소 중독의 지연성 後遺症에 관한 임상적 研究. 神經精神醫學, 17:374, 1978.
- 李尙猷: 一酸化炭素中毒에 對한 臨床的 考察. 最新醫學, 20:128, 1977.
- 趙秀憲, 尹德老, 金仁達: 急性一酸化炭素 中毒治療에 關한 疫學的 研究 서울大學校 醫科大學 附屬病院 高

- 壓酸素治療室の患者を 中心으로, 豫防醫學會誌, 7: 359, 1974.
- 近藤, 孝, 池田, 卓也, 最上平太郎, 三浦, 尙, 御供, 政紀, 島崎, 修次杉本, 侃: 急性 一酸化炭素中毒による脳浮腫の發生とその経過, 腦神經, 30:525, 1977.
- 蘆澤録朗: 一酸化炭素中毒, 腦變化ニ關スル實驗的研究. 神經學雜誌緒, 26:1, 1935.
- 方知三郎: 病理組織 顯微鏡標本の作り方手ほどき, 11 ed., 東京, 南山堂, 1957.
- Anson, M.L., Barcroft, J., Mirskys, A.E. and Oinuma, S.: *On the correlation between the spectra of various hemoglobin and carbon monoxide.* Proc. Roy. Soc., London Ser., 96:61, 1924.
- Beeson, P.B., McDermott, W. and Wyngaarden, J.B.: *Cecil Textbook of Medicine, 15th ed., Philadelphia, Saunders Co., 1979.*
- Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N.: *Greenfield's Neuropathology, 3rd ed., Edinburgh, T. and A. Constable Ltd., 1976.*
- Bruchiel, K.J., Stockard, J.J., Myers, R.R. and Bickford, R.G.: *Visual and auditory evoked responses during enflurance in man and cats. Electroencephalography.* Clin. Neurophysiol., 39:434, 1975.
- Courville, C.B.: *The process of demyelination in the central nervous system.* J. Nerv. Ment. Dis., 125: 534, 1957.
- Dutra, F.R.: *Cerebral residua of acute carbon monoxide poisoning.* Am. J. Clin. Pathol., 22:925, 1952.
- Fechter, L.D. and Annau, Z.: *Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure.* Science, 197:680, 1977.
- Fenwick, P.B.C. and Turner, C.: *Relationship between amplitude of pattern displacement and visual evoked potentials.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 43:74, 1977.
- Ferraro, A. and Morrison, L.R.: *Illuminating gas poisoning.* Psychiat. Quart., 2:506, 1928.
- Garland, H. and Pearce, J.: *Neurological complications of carbon monoxide poisoning.* Quart. J. Med., 144: 445, 1967.
- Ginsberg, M.D. and Myers, R.E.: *Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate I. Physiology and metabolic aspects.* Arch., Neurol., 30:202, 1974.
- Ginsberg, M.D. and Hedley-Whyte, E.T., Richardson, E.P.: *Hypoxic-Ischemic leukoencephalopathy in man.* Arch. Neurol., 33:5, 1976.
- Ginsberg, R. and Romano, J.: *Carbon monoxide encephalopathy: Need for appropriate treatment.* Am. J. Psychiat., 133:1976.
- Grinker, R.R.: *Über einen Fall von Leuchtgiftung mit doppelseitiger Pallidumerweichung und schwerer Degeneration des tieferen Gro hirnmarklagers.* Z. ges. Neurol. Psychiat., 98:433, 1925.
- Haldance, J.S.: *The relation of the action of carbon oxide to oxygen tentation.* J. Physiol., 18:201, 1895.
- Hill, E. and Semerak, C.B.: *Changes in the brain in gas (Carbon monoxide) poisoning.* J. A.M.A., 71: 644, 1918.
- Hiller, F.: *Über die krankhaften Veränderungen im Zentralnerven system nach Kohlenoxydvergiftung.* Z. ges. Neurol. Psychiat., 93:594, 1924.
- Hsü, Y.K. and Ch'eng, Y.L.: *Cerebral subcortical myelinopathy in carbon monoxide poisoning.* Brain, 61:384, 1938.
- Jefferson, J.W.: *Subtle neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide poisoning; 2 case reports.* Am. J. Psychiat., 133:961, 1976.
- Kiloh, L.G., McMas, A.J. and Osselton, J.W.: *Clinical Electroencephalography 3rd ed., London, Butterworth Co., 1972.*
- Kolb, L.C.: *Modern clinical psychiatry, 9th ed., Philadelphia, Saunders Co., 1979.*
- Laties, V.G. and Merigan, W.H.: *Behavioral effects of carbon monoxide on animals and man.* Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 19:357, 1979.
- Levine, S.: *Anoxic-Ischemic encephalopathy in rats.* Am. J. Pathol., 36:1960.
- Lewey, F.H. and Drabkin, D.L.: *Experimental Chronic Carbon Monoxide poisoning of dogs.* Am. J. Med. Sci., 208:502, 1944.
- Longo, L.D.: *The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant.* Am. J. Obstet. Gynecol., 129:69, 1977.
- Luna, L.G.: *Armed Forces Inst. of Pathology manual of histologic and special staining technics, 3rd ed., 1968.*
- McConnell, J.W. and Spiller, W.G.: *A clinicopathological study of carbon monoxide poisoning.* J.A. M.A., 59:2122, 1912.

- McIlwain, H.: *Biochemistry and the central nervous system*, London, Churchill, 1955.
- Meyer, A.: *Experimentale Erfahrungen über die Kohlenoxydvergiftung des Zentralnervensystems*. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, **112**:187, 1928.
- Morrison, L.R.: *Histopathologic effect of anoxia on the central nervous system*. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **55**:1, 1946.
- Nardizzi, L.R.: *Computerized tomographic correlate of carbon monoxide poisoning*. *Arch. Neurol.*, **36**:38, 1979.
- Plum, F., Ponser, J.B. and Hain, R.F.: *Delayed neurological deterioration after anoxia*. *Arch. Intern. Med.*, **110**:18, 1962.
- Richardson, J.C. and Chamber, R.A.: *Hypoglycemia*. *AMA Arch. Neurol.*, **1**:70, 1959.
- Schwedenberg, T.H.: *Leukoencephalopathy following carbon monoxide asphyxia*. *J. Neuropath.*, **18**:597, 1959.
- Shillito, F.H., Drinker, C.K. and Shaugnessy, T.J.: *The problem of nervous and mental sequelae in carbon monoxide poisoning*. *J.A.M.A.*, **106**:669, 1936.
- Smith, J.S. and Brandon, S.: *Acute carbon monoxide poisoning—3 years experience in a defined population*. *Postgrad. Med. J.*, **46**:65, 1970.
- Stewart, R.D.: *The effect of carbon monoxide on humans*. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **15**:409, 1975.
- Walton, J.N.: *Brain's Diseases of the Nervous system*, 8th ed., New York, Oxford Univ. Press, 1977.
- Wilson, G. and Winkelman, N.W.: *Multiple neuritis following carbon monoxide poisoning*. *J.A.M.A.*, **82**:1407, 1924.
- Winter, P.M. and Miller, J.N.: *Carbon monoxide poisoning*. *J.A.M.A.*, **236**:502, 1976.



LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Cerebellar Purkinje cells that are undergoing vacuolar degeneration in group A (One week after CO exposure). H&E $\times 350$.
- Fig. 2.** Pyknosis and cytoplasmic vacuolation of the large nerve cells in cortex in group B (Two weeks after CO exposure). H&E $\times 350$.
- Fig. 3.** Acute neuronal swelling and vacuolation seen in the cortex (One week after CO exposure). H&E $\times 350$.
- Fig. 4.** Acute neuronal swelling and microglial proliferation in basal ganglia in group A (One week after exposure). H&E $\times 350$.
- Fig. 5.** Cerebellum. Loss of Purkinje cells and increased glial cells in molecular layer (Two weeks after CO exposure). H&E $\times 100$.
- Fig. 6.** Ghost cells (†) seen in the cortex 5 weeks after CO exposure. Also a degenerating cell (▲) is seen in the center. H&E $\times 350$.