

간접흡연에 의한 소기도 및 폐실질의 초기 변화에 관한 초미세형태학적 검색

계명대학교 의과대학 병리학교실, 중앙전자현미경실*

권건영 · 김영호* · 이병욱 · 강유나 · 이상숙

Ultrastructural Examination of Early Changes of Small Airway and Pulmonary Parenchyma by Sidestream Cigarette Smoking

Kun Young Kwon, M.D., Young Ho Kim*, Byoung Yuk Yi, M.D.,
Yu Na Kang, M.D., Sang Sook Lee, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine and
Central Electron Microscopy Laboratory*, Taegu, Korea*

Abstract : Cigarette smoking induces small airway diseases and deterioration in the lung function, and progresses to pulmonary parenchymal alteration. Early respiratory bronchiolitis and pulmonary parenchymal alteration were produced in Sprague-Dawley rats by daily exposure of sidestream cigarette smoke for one month, using a smoking chamber designed by authors. Experimental group A ($n=5$) was sacrificed after smoke of one cigarette/day, group B ($n=5$) with three cigarettes/day, and group C ($n=7$) with five cigarettes/day for one month. The early changes of small airway and pulmonary parenchyma were examined by light microscope, transmission and scanning electron microscopes. Under light microscope, there were multifocally alveolar collapses, dilatation of respiratory bronchioles, alveolar ducts and alveolar spaces, and increase in number of brown-pigmented alveolar macrophages in alveoli around the respiratory bronchioles. Under transmission electron microscope, irregularly shaped Clara cells with decreased number of secretory granules, collapse of alveolar walls, and mild injury of type I and II epithelial cells were seen. Under scanning electron microscope, scattered foci of alveolar collapse, irregular dilatation of alveolar ducts, alveolar spaces and interalveolar pores (pores of Kohn), and irregular thickening of alveolar septa around the small airway were observed. We, therefore, concluded that sidestream smoke induced an early phase of respiratory bronchiolitis, dilatation of respiratory bronchioles and alveolar ducts, and mild remodeling of pulmonary parenchymal structure.

Key Words : Sidestream smoke, Respiratory bronchiolitis, Alveolar epithelial and endothelial injury, Transmission and scanning electron microscopy

서 론

흡연으로 인해 인체에 미치는 영향에 대해서 과거부터 많은 관심을 가지면서 금연운동과 더불어 임상 및 실험적 연구를 활발히 진행하여 왔다[1-4]. 흡연이 암 발생과 밀접한 관련성이 있다는 연구는 많이 보고되어 왔으며[2,5] 특히 담배의 성분 중 타르, 벤조피렌, 폐 놀유도체 등이 발암 작용이 있음이 밝혀졌다. 그리고 흡연은 만성 기관염, 기관지염, 폐기종, 탈락성 간질성 폐렴 및 폐 Langerhans 세포 조직구증 등의 발생과 밀접한 연관성이 있는 것으로 알려져 있다[1,6,7]. 일반적으로 소기도 질환(small airway disease)은 다양한 원인으로 발생하며, 급성 세기관지염으로부터 만성 폐쇄성 기도질환을 나타내는 다양한 형태학적 병변을 보여주고 있다[8]. 최근 소기도 질환의 발생에 있어서 흡연의 연관성이 보고되면서 이 방면에 임상의학적, 역학적 및 형태학적 연구가 활발히 진행되고 있다[8,9].

간접 흡연(passive smoking)에 의한 인체의 영향이 직접흡연에 못지 않게 심각함이 알려지면서, 간접 흡연에 노출되는 공간의 크기, 간접 흡연량, 환기정도 및 노출시간에 따른 인체에 미치는 영향에 관해서도 많은 연구가 진행되고 있다[10]. 간접 흡연에 의해서도 폐암의 발생률이 증가되며[11], 심혈관계질환과 각종 폐질환을 야기한다[12]. 특히 간접흡연에 노출된 영아 및 어린이의 신체와 지능 발달에 장해를 초래하는 것으로 보고하고 있다[13].

문현상에 보고된 흡연으로 인해 인체에 미치는 영향에 대한 연구들은 주로 직접 흡연에 관한 임상적 연구 및 실험적 연구와 간접 흡연의 영향에 의한 임상적 연구가 주류를 이루고 있다. 간접 흡연에 의한 소기도 및 폐실질 변화에 대한 형태학적 연구는 많이 보고되어 있지 않다. 따라서 저자들은 실험적으로 밀폐된 흡연 공간을 만들어 흰쥐를 사용하여 일정기간 간접 흡연에 노출시킨 후 소기도 및 인근 폐실질에 야기되는 초기 형태학적 변화를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

체중 230~250 g 되는 Sprague-Dawley종 흰쥐 30 마리를 사용하여 간접 흡연에 노출시키지 않은 흰쥐를 대조군으로, 간접 흡연에 노출시킨 흰쥐를 실험군으로 하였다. 저자들이 고안한 흡연용기 내에 실험군의 흰쥐들을 넣은 후 담배에 불을 붙여 탄 연기가 흡연 용기 내에 모이도록 하여 흰쥐가 담배 연기를 흡입하도록 하였다. 간접 흡연의 노출 정도에 따라 실험군을 다시 3군으로 세분하였다. 제1군은 매일 1개비씩 담배 연기에 노출시켰고, 제2군은 매일 3개비씩 담배 연기에 노출시켰으며, 제3군은 매일 5개비씩 담배 연기에 노출시켜 실험군 모두를 1개월 동안 간접 흡연의 영향을 받도록 하였다.

2. 방법

대조군과 실험군의 기관지폐포세척액을 채취하여 H&E 및 철염색을 실시하였으며, 폐포대식세포 내의 흡연 과립 유무를 관찰하였다. 폐의 가장 넓은 부위를 보이는 면을 수직으로 절단하여 광학현미경용 폐조직으로 사용하였고, 병변으로 인식되는 몇 군데를 선택하여 세절한 후 투과 및 주사전자현미경용 조직으로 사용하였다. 각 실험군의 폐조직을 채취하여 시료 제작 과정을 거친 후 광학 및 전자현미경 검색을 통해서 소기관지 및 세기관지의 접막상피세포의 변화, 배상세포의 증가여부, Clara 세포의 변화, 호흡세기관지 및 폐포관의 형태 변화, 소기도 주변의 폐포내 대식세포의 출현정도와 폐실질의 형태학적 변화 정도를 관찰하였다.

1) 광학현미경 관찰

채취한 폐조직을 10% 중성 포르말린에 고정하고 계열에탄올로 탈수한 후 파라핀 침투와 포매과정을 거쳐서 4 μm 의 박절편을 만들어 H&E, 철, mucicarmine 및 trichrome 염색을 실시하였다.

2) 투과전자현미경 관찰

투과전자현미경용으로 제공된 폐조직을 1 mm^3 크기로 세절하여 폐포내 공기를 탈기방법으로 제거한 후 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1 M phosphate

buffer, pH 7.4)으로 1-4 °C에서 2시간 전고정을 하였다. 0.1 M 인산염 완충용액으로 세척한 후 1% OsO₄ 용액에서 2시간 후고정을 실시하고 같은 완충용액으로 세척한 후 계열에탄올로 탈수를 하였다. Propylene oxide로 치환한 후 epon 혼합물로 포매하여 37 °C에 12시간, 45 °C에 12시간, 60 °C에 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μm 두께로 박절하여 toluidine blue 염색을 하고 광학현미경 상에서 관찰 부위를 선택하였다. 초박절은 Sorvall MT 5000형 초박절기에서 실시하였으며, 40-60 nm의 회백색을 나타내는 초박절편을 얻었다. 초박절편을 grid에 부착하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자염색을 실시하여 Hitachi H-7100형 투과전자현미경으로 관찰하였다.

3) 주사전자현미경 관찰

흰쥐를 앙와위로 고정시킨 후 정중선을 따라서 경부, 흉부 및 복부를 개복한 후 기관을 절개하고 cannula (18G polyethylene tube)를 넣어 2.5% glutaraldehyde 용액 7 mL를 서서히 주입하여 폐조직을 고정하였다. 육안적으로 병변으로 인식되는 부위를 골라 폐조직을 절취한 후 1 x 1 x 4 mm정도 크기로 세절하여 같은 고정액에 넣어 1일간 더 고정한 후 1% OsO₄ 용액으로 2시간 동안 후고정을 하고 0.1 M 인산염 완충용액으로 수세하였다. 25% dimethyl sulfoxide (DMSO)에 30분간, 50% DMSO에 30분간 담근 다음 액체질소로 동결한 후 조직을 할단하였다. 할단된 조직을 50% DMSO에 녹여서 수세한 후 2% tannic acid에 반응시킨 다음 1% OsO₄ 용액으로 전도 염색을 실시 하였다. 계열에타놀로 탈수하고, isoamyl acetate로 반응시킨 후 임계점 건조를 실시하였다. 이 온증착기(IB-3 Ion-coater, Eiko Co., Japan)를 사용하여 조직을 임계점 건조시키고, Pt-Pd로 증착한 후 Hitachi S-4200형 주사전자현미경으로 관찰하였다.

성 적

1. 광학현미경 소견

간접 흡연에 노출되지 않은 대조군의 폐실질의 폐포 구조는 배열이 규칙적이었으며, 폐포 허탈이나 경화를 볼 수 없었고, 폐포벽이 전반적으로 얇게 관찰되었다. 제1군에서 전반적으로 폐실질 구조는 큰 변화가 없었다. 세기관지 또는 호흡세기관지 주위로 국소적인 폐포 허탈이 있으며 폐포 내에 대식세포의 수가 증가하고, 폐포관의 경한 확장과 혈관 및 세기관지 벽에 약간의 림프구 침윤을 보였다(Fig. 1). 제2군에서는 국소적인 폐포 허탈을 흔히 볼 수 있었다. 호흡세기관지 및 폐포관의 확장과 기관지, 세기관지 및 혈관 벽 주위로 림프구 침윤을 보였으며, 기관지 점막의 배상세포 수가 증가하였고, 폐포대식세포의 수도 제1군에 비해서 증가하였다. 제3군에서는 폐포 구조가 불규칙하면서 폐포 허탈이 보다 넓은 부위에서 다발성으로 볼 수 있었다(Fig. 1). 폐포대식세포의 출현도 국소적이지만 증가되었으며 세기관지 주위와 폐간질 부위에 림프구 침윤이 관찰되었다. 제3군 중 2마리에서는 세기관지 점막의 배상세포 수가 증가되었고, 주위에 국소적으로 폐렴 소견이 보였다. 철 염색에서 폐포대식세포 내에 연한 청색의 미세한 과립들을 관찰할 수 있었다. 모든 실험군에서 폐포 허탈을 보이는 소기도 주위로 폐 섬유화나 폐기종의 뚜렷한 소견은 볼 수 없었다 (Table 1).

2. 투과전자현미경 소견

제1군에서 폐실질의 폐포 구조는 국소적으로 허탈 또는 불규칙한 배열을 보였으나 경미하였다. 폐포 벽을 구성하는 I형 및 II형 폐포상피세포에서는 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 2). 폐포 허탈이 있는 부위의 폐포 벽은 서로 붙어 있었고, 폐포 내에 폐포대식세포가 모여서 활발한 탐식을 보였다. 제2군에서 폐포 허탈이 있는 부위에 폐포 벽들은 밀착되면서 폐포상피세포들 사이에 유착을 볼 수 있었으나 I형 및 II형 폐포상피세포의 현저한 손상은 없었다. 폐포 벽을 포함한 폐간질에 부종을 볼 수 있으며, 국소적으로 폐포대식세포의 수가 많아지면서 세포질 내에는 많은 탐식 물질을 포함한 다양한 전자 밀도를 가지는 과립이 관찰되었다(Fig. 3). 제3군에서 폐포상피세포들은 폐포 허탈로 인해서 서로 밀착하여 배열하고 있으며(Fig.

2), 부분적으로 폐포상피세포의 손상으로 세포잔해물이 폐포 내에서 때때로 관찰되었다. 폐포대식세포의 활발한 탐식도 볼 수 있었다.

호흡세기관지 점막의 Clara 세포들은 제1군에서 그 형태와 높이가 다소 불규칙하였으며, 세포 표면의 미용모 배열이 약간 불규칙하고 부분적 소실을 보였다. Clara 세포 내의 분비 과립 수는 다소 감소되었고, 핵 주위나 세포 첨부 또는 세포 기저부에 위치하였다. 제2군에서는 Clara 세포들의 형태가 불규칙하면서 미용모의 소실로 편평화를 보였으며, 세포질 내의 분비과립 들은 많이 감소하였다. 제3군에서는 Clara 세포들의 형태가 더욱 뚜렷이 변형되면서 과립수도 현저히 감소하였고 세포의 높이 변화가 심하였다(Table 2).

3. 주사전자현미경 소견

제1군에서 폐실질 폐포의 구조는 대체로 유지되어 있으며 국소적으로 배열이 불규칙하나 폐포 허탈은 뚜렷하지 않았다(Fig. 4). 호흡세기관지, 폐포관 및 폐포강이 확장되었고, 폐포 벽에 위치한 pore도 그 직경이 약간 커졌다. 제2군에서 호흡세기관지, 폐포관, 폐

포강 및 폐포 벽의 pore에서 확장을 보였다. 폐실질에는 폐포의 형태가 불규칙하고 폐포 허탈을 부분적으로 볼 수 있었고, 폐포 내에 대식세포의 수가 증가하였다. 폐포 내에는 국소적으로 섬유소, 대식세포, 염증세포 및 일부의 세포 잔해물이 차여 있었다(Fig. 5). 제3군에서 종말 혹은 호흡세기관지 벽 주위와 인근 폐실질의 폐포 벽 주위로 국소적인 비후를 보였으나 세기관지의 폐쇄는 없었다. 폐포의 형태는 보다 불규칙하고 넓은 부위에서 산발적으로 허탈을 보였으며, 호흡세기관지 주위의 폐포 내에는 세포 잔해물과 함께 다수의 폐포대식세포를 볼 수 있었다. 폐포관 및 폐포의 확장이 불규칙하였고, 국소적으로 폐포벽의 단절이 있었다. 폐포 내면은 굴곡이 심하면서 폐포 벽의 pore가 불규칙하게 확장되어서 별집 형태와 유사하였다. 국소적으로 II형 폐포상피세포의 수가 증가하였다. 호흡세기관지 점막의 Clara 세포는 매일 1개비의 간접 흡연 노출군에서 약간 불규칙한 형태를 취하면서 배열하였고, 세포 표면의 미용모가 무디어져 있거나 짧아서 높이 차이가 있었다. 매일 3개비 흡연 노출군에서는 Clara 세포의 형태가 더욱 불규칙하게 배열하면서 미용모의 소실로 인해서 표면의 편평화를 보였다. 매일

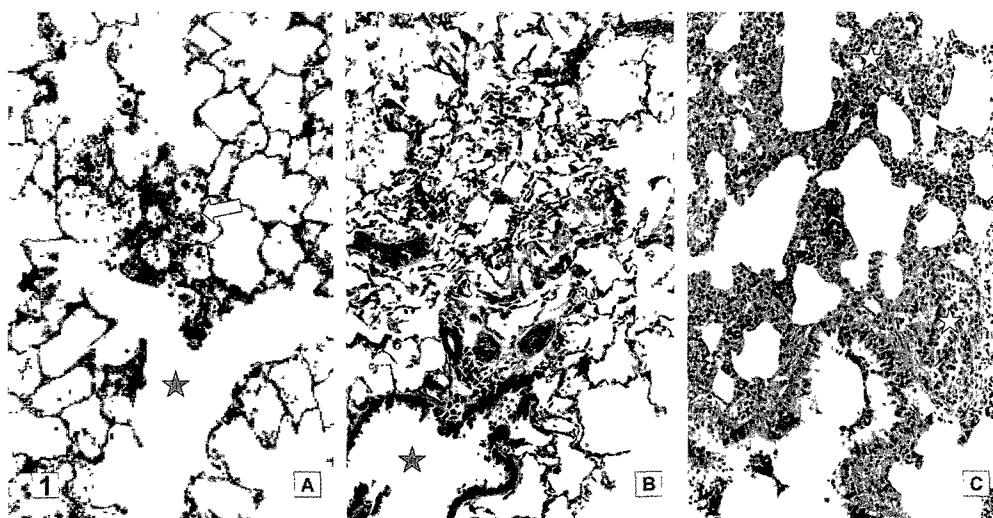


Fig. 1. Light micrographs of lung parenchymal changes after sidestream exposure of cigarettes for one month in rats. A: Exposure to one cigarette smoke per day. Relatively well preserved lung parenchyma with mild dilatation of alveolar ducts (asterisk) and a focus of alveolar macrophage collection (arrow). B: Exposure to three cigarette smokes per day. Foci of alveolar collapse associated with dilated respiratory bronchiole (asterisk). C: Exposure to five cigarette smokes per day. Note multifoci of alveolar collapses associated with inflammatory cell infiltration, and alteration of alveolar structure (asterisks).

Table 1. Light microscopic findings of small airway and lung parenchymal tissue after sidestream cigarette smoke for one months in rats

Findings	Group	I	II	III
Increase in No. of Goblet cells in bronchioles		+/-	+	+ - + +
Peribronchiolar patchy consolidation		+/-	+	+
Dilatation of RB and AD		+	+ - + +	+ +
Collapse of alveoli		+/-	+	+ - + + , multiple
Increase in No. of alveolar macrophages		+	++	++
Inflammatory cell infiltration		-	+	+ - + +
Dilatation of RB and AD		+/-	+/-	+ , patchy

I: sidestream exposure to one cigarette per day for one month; II: sidestream exposure to three cigarettes per day for one month; III: sidestream exposure to five cigarettes per day for one month; No.: number; +/-: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: prominent; RB: respiratory bronchiole; AD: alveolar duct.

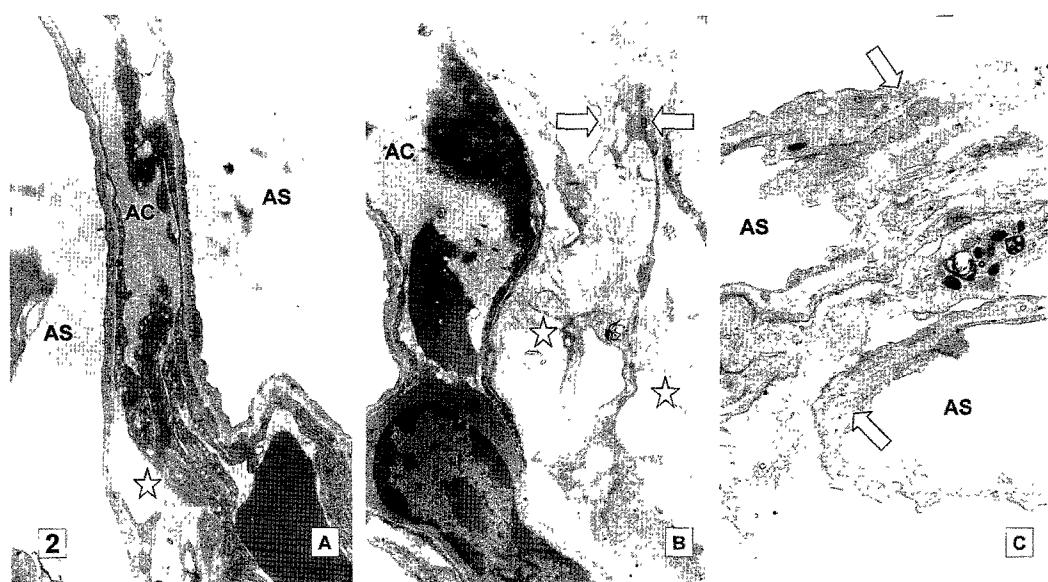


Fig. 2. Transmission electron micrographs of pulmonary parenchymas after sidestream exposure to one (A), three (B) and five (C) cigarette smokes per day respectively. A: Relatively well preserved alveolar wall with mild edema of interstitium (asterisk). B: Note moderate edematous change (asterisks) and focal collapse of alveolar wall (arrows). C: The alveolar walls show prominent collapse with alteration of alveolar structure (arrows). AS: alveolar space; AC: alveolar capillary. Original magnification A: $\times 12,000$, B: $\times 6,000$, C: $\times 8,000$.

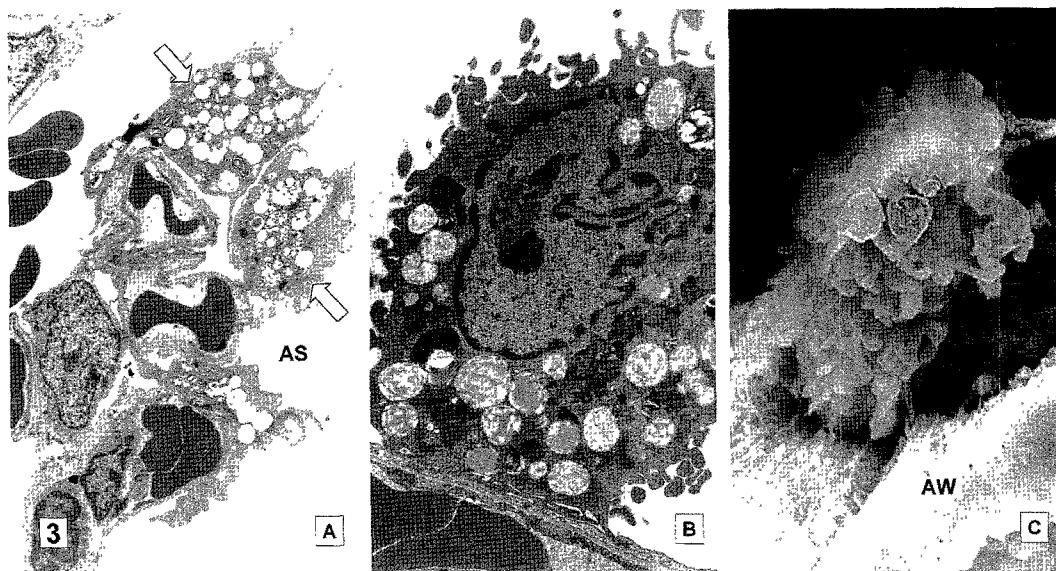


Fig. 3. Transmission and scanning electron micrographs of alveolar macrophages after sidestream exposure of one (A) and three (B) cigarette smokes per day respectively for one month. A: Two alveolar macrophages with active phagocytosis (arrows) are seen. B: One alveolar macrophage contains many phagocytic granules in the cytoplasm. C: Scanning electron micrograph shows an alveolar macrophage adjacent to alveolar wall. AS: alveolar space; AW: alveolar wall. Original magnification A: $\times 2,000$, B: $\times 6,000$, C: $\times 2,500$.

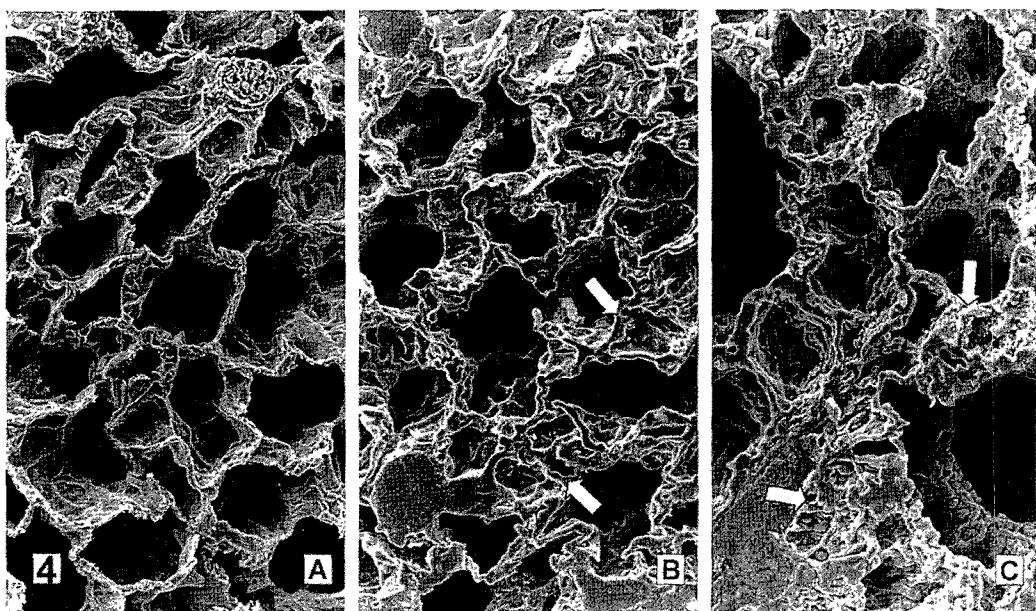


Fig. 4. Scanning electron micrographs of lung parenchyma after sidestream exposure of one (A), three (B) and five (C) cigarette smokes per day respectively for one month. A: Relatively well preserved alveolar structures are seen. B: Mild irregular arrangement of alveolar structure with alveolar collapse (arrows) are seen. C: Marked collapse of alveolar walls (arrows) and dilatation of alveolar duct and alveolar space are seen. AD: alveolar duct; AS: alveolar space. Original magnification A and B: $\times 150$, C: $\times 180$.

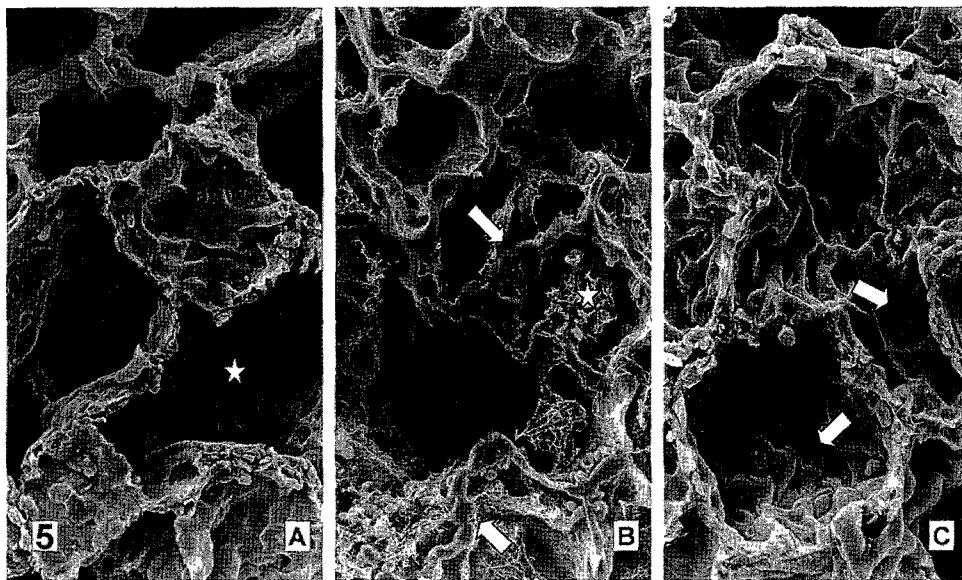


Fig. 5. Scanning electron micrographs of lung parenchyma after sidestream exposure of one (A), three (B) and five (C) cigarette smokes per day respectively for one month. A: Note mild irregular alteration of alveolar structure with dilated alveoli (asterisk). B: Moderate dilatation of alveolar duct, alveolar collapse (arrows), and fibrin and inflammatory cells (asterisk) are seen. C: Marked irregular dilatation of alveolar spaces with dilated pores of Kohn (arrows) are seen. AS: alveolar space; AD: alveolar duct. Original magnification A and B: $\times 300$, C: $\times 450$.

5개비의 간접 흡연 노출군에서는 Clara 세포의 소실이 심하면서 그 배열이 불규칙하거나 서로 둉어리 형태를 이루면서 배열하였고, 세포 표면에는 미용모의 길이가 짧거나 편평화를 보였다(Table 2, Fig. 6).

고 칠

흡연자에서는 세기관지 점막에 위치한 Clara 세포의 수가 감소하며 혈중 Clara 세포 단백질 수치가 떨어지는 것으로 보고되어 있다[14]. Clara 세포 단백질은 염증 때 호흡관에서 분비하는 단백질 분해효소의 작용을 억제하는 작용을 하여 항염증성 반응과 함께 폐조직의 손상을 경감시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[15]. 따라서 흡연에 노출될 경우 Clara 세포 내에서 생산한 단백질을 포함한 분비 단백질 수가 감소하여서 폐실질의 손상과 폐괴를 경감시키는 기능이 떨어질 것으로 생각된다. 본 연구에서는 매일 1개비 및

3개비의 간접 흡연 노출 군에서 비록 Clara 세포의 수가 현저히 감소하지는 않았으나, 분비 단백질 수는 감소하였고, 매일 5개비의 노출 군에서는 Clara 세포의 수가 더욱 감소하고 그 배열과 모양이 불규칙하였으며, 세포 질내의 단백질 분비 단백질 수도 많이 감소하였음을 볼 수 있었다.

짧은 기간 흡연에 노출될 경우 흔히 폐실질 내에 관찰할 수 있는 변화로서 폐포벽 pore가 불규칙하게 커지며, 호흡세기관지와 호흡관 확장 등이 동반한다 [16]. 이들 변화와 함께 폐포의 확장과 폐포 격막의 단절 및 단축을 초래한다. 매일 3개비 및 5개비의 간접 흡연 노출군에서 광학현미경 소견상 다발성으로 폐포 허탈의 뚜렷한 변화가 없었던 부위에서 주사전자현미경상 폐포벽의 pore가 다양하게 확장하여 폐포 벽이 벌집 양상으로 보였다. 이들 폐포벽의 pore를 통하여 염증 세포나 섬유소, 대식세포의 이동과 더불어 폐포 내에 삼출물의 축적이 증가하였을 것으로 생각된다. Frasca 등[16]은 폐포관, 폐포강 및 폐포벽 pore의

Table 2. Electron microscopic findings of small airway and lung parenchymal tissue secondary to sidestream cigarette smoke for one months in rats

Findings	Group	I	II	III
Clara cells		+/-	+	++
irregular arrangement		+/-	+	++
decrease in number		+/-	++	+-++
loss of microvilli		+/-	+-++	++
decrease in No. of secretory granules		+/-	+-++	+-++
decrease in No. of secretory granules		+/-	+	++
Peribronchiolar patchy thickening (SEM)		+/-	+-++	++
Dilatation of RB and AD (SEM)		+	+-++	++
Alveoli				
I & II epithelial cell injury		unremarkable	+/-	+
collapse (SEM)		+/-	+	+--++, multiple
dilatation of pore of Kohn		+	+-++	++-+++
Alveolar macrophages				
phagocytosis		+--++	+--+++	++-+++
Interstitial edema		+	+-++	+

I: sidestream exposure to one cigarette per day for one month; II: sidestream exposure to three cigarettes per day for one month; III: sidestream exposure to five cigarettes per day for one month; +/-: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: prominent; SEM: scanning electron microscope; RB: respiratory bronchiole; AD: alveolar duct.

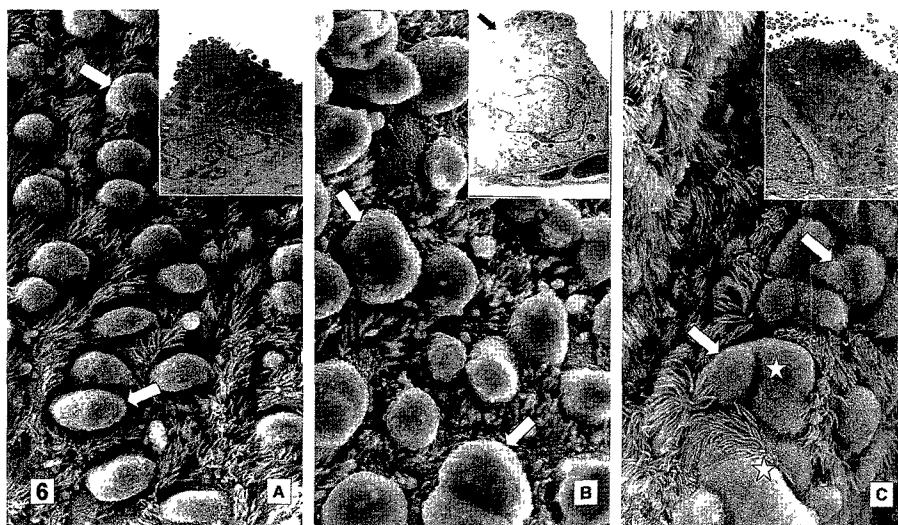


Fig. 6. Scanning electron micrographs of Clara cells (arrows) in respiratory bronchioles after sidestream exposure of one (A), three (B) and five (C) cigarette(s) smokes per day respectively for one month. A: Note mild irregular arrangement of Clara cells. B: Note moderate irregularity of shape and arrangement of Clara cells in the mucosa. C: The Clara cells show marked decrease in number, irregularity of arrangement and conglomeration (asterisks). Inset: Transmission electron micrographs of Clara cells changes after sidestream exposure of one (A), three (B) and five (C) cigarette(s) smokes per day respectively. Note morphologic alteration and loss of microvilli (arrow). Original magnification A to C: $\times 1,000$. Inset: A- $\times 7,000$, B & C- $\times 5,000$.

크기 변화가 같은 실험군 내에서도 채취 부위와 실험 동물에 따라 다소 차이가 있음을 보고하였다. 본 실험에서도 폐실질의 관찰되는 부위에 따라 폐포벽 pore의 크기 변화가 다양하였다. 매일 1개비의 간접 흡연 노출군에 비해서 3개비와 5개비의 노출군으로 갈수록 폐포관, 폐포강 및 폐포벽 pore의 확장과 불규칙한 양상이 현저하였다. 본 연구에서 호흡세기관지 강과 폐포관이 확장되고 폐포벽 pore의 불규칙한 확장이 주로 호흡세기관지 주위에서 관찰할 수 있었다. 이들 소견은 일반적으로 흡연자에서 흔히 볼 수 있는 중심소엽성 폐기종과 결부시킬 때 매우 의미 있는 소견으로 생각하며, 장차 중심소엽성 폐기종으로 갈 수 있는 초기 변화로 해석 할 수 있다[17]. 흡연자의 폐조직에서 폐포관이 확장되고 폐포벽 pore가 커진 것은 폐포벽의 손상과 함께 탄력성이 감소되어 초래한 것으로 보고 있다[18]. 폐기종을 가진 증례에서 실시한 일련의 주사전자현미경 검색에서 폐포벽에 pore가 비정상적으로 커져 있으며, 폐포관과 폐포낭의 확장이 폐기종의 발생과 연관성이 있음을 보고하였다[19]. 그리고 Cosio 등[17]은 주사전자현미경적으로 흡연자의 호흡세기관지 및 폐포관 주위 폐실질에서 폐포벽 pore가 비정상적으로 확장된 소견을 관찰하고 중심소엽성 폐기종과의 연관성이 있음을 제시하였다. 흡연으로 인한 초기 병변에서는 호흡세기관지 주위의 폐포벽 pore가 비정상적으로 확장된 소견은 병변이 장기간에 걸쳐서 악화되는 경우 중심소엽성 폐기종으로 진전될 가능성을 추측할 수 있으나, 원위부 폐실질에서 폐포벽 pore의 확장은 초기에서는 폐기종과 직접 연관성이 없는 것으로 보고 있다[17].

흡연자들을 대상으로 실시한 임상 연구에 의하면 흡연양과 흡연기간이 폐조직의 섬유화와 폐기종 발생에 분명한 관련성이 있음을 밝히고 있다[19]. Zwicker 등[20]은 실험견을 사용하여 약 5개월간 흡연에 노출시켰을 때, 형태학적으로 폐포 격막의 비후, II형 폐포상피세포의 증식, 지방적을 포함하는 대식세포의 출현과 폐포벽에 교원질의 침착을 관찰하였다. Frasca 등[16]은 실험견에 기관 절개 후 튜브를 삽입한 후 2개월 내지 4개월 동안 직접 흡연을 시켜서 폐조직을 채취하여 전자현미경 검색을 하였을 때 폐포 내에 갈색 과립을 가진 폐포대식세포의 수가 현저히 증가하고,

폐포 구조의 심한 변형, 호흡관 및 폐포벽 pore의 확장, 그리고 국소적인 간질 섬유화가 일어난다고 하였다. 본 연구에서는 흰쥐에 매일 1, 3, 5 개비씩 간접 흡연에 노출시켜서 1개월간 지속하였을 때 간접 흡연에 노출된 흡연양의 정도에 따라 형태학적 변화가 달리 관찰되었다(Table 1, 2). 형태학적인 주요 변화로 세기관지 점막의 배상세포 수가 증가하였고, 종말세기관지 및 호흡세기관지 벽 주위로 비후를 보였으며, Clara 세포의 형태 변화와 미용모 소설 및 분비 과립의 수가 감소하였다. 호흡세기관지 및 폐포관의 확장과 폐포벽 pore의 불규칙한 확장을 관찰할 수 있었고, 폐포대식세포 수의 증가와 함께 폐포 허탈 및 폐포상피세포의 경한 손상을 보였다. 종말세기관지 벽 주위와 호흡세기관지 주위의 폐포벽은 부종과 염증성 비후를 나타내었고 국소적으로 폐실질에 폐포 허탈과 폐포 벽의 비후를 동반하였다. 본 실험 결과는 Frasca 등[16]이 보고한 연구 결과와 부분적으로 일치하며, 장차 폐실질의 초기 섬유화와 중심소엽성 폐기종으로 진행할 가능성도 있는 변화로 생각하였다. 폐포 허탈과 폐포의 불규칙한 형태 변화는 폐포벽을 이루는 단백질 또는 탄력 섬유의 손상으로 초래된 것으로 생각하였다. 본 실험에서 나타난 소견들은 간접 흡연에 의한 폐조직의 초기 변화로 평가할 수 있으며, 세기관지 주변 폐실질의 교원성 섬유화나 세기관지의 폐쇄는 볼 수 없었다. 다른 연구자들이 흡연과 관련된 연구에서 흔히 폐기종 소견을 기술하였던 것[1,18]과 달리 본 연구에서는 뚜렷한 폐기종을 볼 수 없었던 것은 전체적으로 노출된 흡연양이 적었으며, 흡연기간이 짧았던 것으로 분석할 수 있다. 그러나 본 실험에서도 전자현미경 관찰에서 호흡세기관지나 폐포관이 다소 확장되었고, 폐포벽 pore가 불규칙하게 커지면서 폐포 구조를 심하게 변형시킨 소견은 폐포 구조의 손상을 반영 한 것으로 해석하며, 흡연 노출을 더욱 지속할 경우나 흡연양을 더욱 증가할 때 장차 폐기종을 야기할 수도 있음을 시사하는 소견으로 생각한다.

일반적으로 폐손상이 있을 경우 흔히 I형 폐포상피세포의 손상을 관찰할 수 있으며, 시간이 경과하면서 II형 폐포상피세포의 증식을 동반한다. 이런 소견은 직접 흡연으로 인한 폐손상에서 흔히 관찰되는 소견으로 보고되어 있다[20]. 본 연구에서는 전자현미경상

에서 폐포상피세포의 손상이 현저하지 않았고, II형 폐포상피세포의 수도 다른 연구자들의 보고 결과에 비해서 뚜렷하게 증가하지 않았다. 본 연구 결과는 흡연에 노출된 시간이 짧았고 흡연양이 상대적으로 적었던 것으로도 해석할 수 있다. 또 한편으로는 간접 흡연에 의한 폐 손상이 직접 흡연에 비해 상대적으로 경미했을 가능성도 생각할 수 있다.

폐종양 또는 다른 폐질환의 치료 목적으로 절제한 폐조직에서 흡연자인 경우 광학현미경상에서 흔히 폐포대식세포의 수가 증가하며 세포질 내에 갈색의 미세한 과립을 볼 수 있는데 이것은 폐포대식세포가 흡연 분진을 탐식한 소견으로 해석할 수 있다. 본 실험에서 폐포대식세포는 주로 호흡세기관지 주위의 폐포 내에서 관찰되었고, 주로 폐포 허탈이 있는 폐포 내에 국소적으로 모이는 경향이 있었다. 그리고 매일 5개비의 간접 흡연에 노출된 실험군에서 분명한 세포성 세기관지염이나 폐쇄성 세기관지염의 소견은 없었다. 그러나 호흡세기관지 주위로 폐포대식세포의 수가 증가하고 폐포관 및 폐포의 형태가 변형되며, 호흡세기관지 주위로 폐포벽의 비후가 보이는 소견은 호흡세기관지염의 초기에서 볼 수 있는 소견으로 흡연과 관련이 있을 것으로 생각한다. 본 실험에서 나타난 소기도 및 폐실질의 형태학적 변화는 흡연양의 정도에 따라 현저히 구별되지는 않았으나, 전체적으로는 1개비에 비해서 3개비 및 5개비의 간접 흡연 노출 군에서 변화가 심하였다. 간접 흡연과 직접 흡연에 의한 폐조직의 손상 정도 및 형태학적 변화의 차이점과 흡연양에 따른 소기도 및 폐실질의 변화 차이를 더욱 자세히 알기 위해서는 향후 직접 흡연 노출에 의한 실험과 더불어 흡연양과 흡연 노출 기간을 달리한 간접 흡연 실험을 통하여 상호 비교 평가할 필요성이 있을 것으로 생각한다.

요 약

단기간의 간접 흡연 노출에 의한 폐조직의 형태학적 변화를 알아보기 위해서 Sprague-Dawley종 흰쥐를 대상으로 흡연 용기 내에서 매일 1개비, 3개비 및 5개비씩 1개월 동안 노출시킨 후 소기도와 폐조직에서 초래되는 형태학적 변화를 광학현미경, 투과 및 주사현

미경으로 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 광학현미경 소견으로 매일 1개비씩 간접 흡연에 노출된 군에서 폐실질에 뚜렷한 변화가 없었으나, 3개비 및 5개비씩 노출된 군에서 폐포 허탈과 폐포 배열에 불규칙한 변화를 뚜렷하게 볼 수 있었다. 폐포 내에는 갈색과립을 가진 폐포대식세포수가 증가하였다. 투과전자현미경 관찰에서 호흡세기관지 점막에 Clara 세포의 형태가 다양하면서 세포 표면에 미용모 소실로 편평화를 보였다. 폐포 허탈이 야기된 폐실질 주위로 폐포대식세포 수가 3개비 및 5개비의 간접 흡연 노출 군에서 더욱 증가하였고 이들은 모두 활발한 탐식을 보였다. 5개비 간접 흡연 노출 군에서 폐포상피세포의 손상이 국소적으로 보였다. 주사전자현미경 관찰에서 3개비 및 5개비 노출 군에서 폐포 허탈이 현저하면서 Clara 세포의 형태가 불규칙하였다. 폐포관, 폐포강의 확장과 폐포벽 pore의 직경이 불규칙하게 확장되었으며, 5개비 노출 군에선 더욱 현저하였다. 이상의 실험 결과로 3개비 및 5개비의 간접 흡연 노출 군에서 호흡세기관지염의 초기병변과, 폐포관 및 폐포강의 확장과 폐포 허탈 등 폐실질의 변화를 볼 수 있었으며, 이들 소견은 간접 흡연에 의해 초래된 폐실질의 초기 손상으로 생각하였다.

참 고 문 헌

1. Sherman CB: Health effects of cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; **12**: 643-58.
2. DeLucia AJ: Tobacco abuse and its treatment. Turning old and new issues into opportunities for the occupational health nurse. *AAOHN J* 2001; **49**: 243-59.
3. Hutchison SJ, Sievers RE, Zhu BQ, Sun YP, Stewart DJ, Parmley WW, et al.: Secondhand tobacco smoke impairs rabbit pulmonary artery endothelium-dependent relaxation. *Chest* 2001; **120**: 2004-12.
4. Wang H, Liu X, Umino T, Skold CM, Zhu Y, Kohyama T, et al.: Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; **25**: 772-9.

5. Kumimoto H, Hamajima N, Nishimoto Y, Matsuo K, Shinoda M, Hatooka S, et al.: L-myc Genotype Is Associated with Different Susceptibility to Lung Cancer in Smokers. *Jpn J Cancer Res* 2002; **93**: 1-5.
6. Senior RM, Kuhn C: The pathogenesis of emphysema. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988. p.1209-19.
7. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R: Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; **17**: 122-32.
8. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers JL: Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 240-62.
9. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, et al.: Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1476-83.
10. Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Botten G, Kongerud J: Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996; **9**: 2623-9.
11. Rachtan J: Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer* 2002; **35**: 129-36.
12. Watanabe H, Otsuka R, Yoshikawa J: Effects of passive smoking on coronary circulation. *JAMA* 2002; **287**: 316-7.
13. Denson KW: Passive smoking in infants, children and adolescents. The effects of diet and socioeconomic factors. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; **74**: 525-32.
14. Lumsden AB, McLean, Lamb D: Goblet and Clara cells of human distal airways: evidence for smoking induced changes in their number. *Thorax* 1984; **39**: 844-9.
15. Bernard A, Roels H, Buchet JP, Lauwerys R: Decrease of serum Clara cell protein in smokers. *Lancet* 1992; **339**: 1620.
16. Frasca JM, Auerbach O, Carter HW, Parks VR: Morphologic alterations induced by short-term cigarette smoking. *Am J Pathol* 1983; **111**: 11-20.
17. Cosio MG, Shiner RJ, Saetta M, Wang NS, King M, Ghezzo H, et al.: Alveolar fenestrae in smokers: relationship with light microscopic and functional abnormalities. *Am Rev Respir Dis* 1986; **133**: 126-31.
18. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE: Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979; **119**: 695-705.
19. Nagai A, Thurlbeck WM: Scanning electron microscopic observations of emphysema in humans: A descriptive study. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 901-8.
20. Zwicker GM, Filipy RE, Park JF, Loscutoff SM, Ragan HA, Stevens DL: Clinical and pathological effects of cigarette smoke exposure in beagle dogs. *Arch Pathol Lab Med* 1978; **102**: 623-8.