

질소산화물의 급성 노출로 인한 폐 손상 1례

인제대학교 의과대학 산업의학교실, 내과학교실*

김정호 · 김대환 · 손병철 · 이창희 · 김정원 · 문덕환 · 이채언 · 김주인*

— Abstract —

A Case of Lung Injury due to Acute Exposure to Oxides of Nitrogen

Jeong Ho Kim, Dae Hwan Kim, Byung Chul Son, Chang Hee Lee, Jung Won Kim,
Doeg Hwan Moon, Chae Un Lee, Joo In Kim*

Department of Occupational and Environmental Medicine, College of Medicine, Inje University
**Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University*

Objectives : Lung injuries due to exposure to nitrogen oxides can occur in various process in industry. We experienced a case of chemical pneumonitis induced by accidental inhalation of nitrogen oxides emitted from the bath in an acid dipping operation.

Case : Dyspnea, cough and blood-tinged sputum production, cyanosis, and tachypnea occurred after exposure to oxides of nitrogen. There were bilateral diffuse ground glass opacities in simple chest radiography and high resolutional computed tomography, hypoxemia in arterial blood gas analysis, mixed ventilation defect and reduced diffusion capacity in spirometry. As an oxygen and supportive therapy, after hospitalization, was given, the patient recovered completely from the lung injury on the 8th day after admission. There was no evidence of delayed onset of bronchiolitis obliterance or pulmonary edema in a follow-up for about 6 months.

Conclusions : Acid dip operation require more efficient hooding and exhausting system for the prevention of lung injuries caused by inhalation of nitrogen oxides. Also health education for worker need.

Key Words : Lung Injury, Oxides of Nitrogen

〈접수일 : 1999년 11월 30일, 채택일 : 2000년 4월 20일〉

교신저자 : 김 정 호(Tel : 051-890-6303) E-mail : pmkimjh@ijnc.inje.ac.kr

* 본 연구는 1998년도 인제대학교 조성 학술연구비의 일부지원에 의한 것임.

서 론

질소산화물의 인체 노출은 여러 상황에서 이루어질 수 있으나, 대개 원하지 않는 부산물에 의한 것으로 질산, 황산, 폭약, 비료, 및 다른 질소산화물의 제조와 부식, 금속세척, 전기도금, 석판인쇄 등의 작업에서 야기된다. 즉 질산이 유기물과 반응하는 곳이라면 어디서든 질소화합물이 발생할 수 있다. 또 가스와 전기 아크 용접작업에는 온존과 함께 질소산화물이 생성되고, 다이아마이트를 이용한 지하 발파 작업시 발생한 질소산화물이 작업자를 위협하기도 하며, 마초 저장고에서 일하는 농부들에게 사일로-필러병(silo-filler's disease)을 일으키기도 한다. 내연기관의 배기가스와 도시의 대기오염물질 중에는 상당한 양의 질소산화물이 함유되어 있다.

질소산화물에 의한 건강장해는 호흡기 자극제로서 기침, 점액성 또는 거품성 객담 생산, 호흡곤란, 흉통, 폐부종의 증상과 증후, 청색증, 빈호흡(tachypnea), 빈맥(tachycardia), 눈 자극 증상을 나타낸다. 그리고 이차적 지연 발병으로 폐부종이 올 수 있으며, 드물게는 생존자에서 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterance)을 일으킨다.

1956년 이산화질소가 사일로-필러병(silo-filler's disease)의 원인 물질이라 밝혀진(Delany 등, 1956) 후 현재까지 약 90여 예가 보고(Douglas 등, 1989; Zwemer 등, 1992)되고 있으며, 병원에서 나이트로셀룰로스(nitrocellulose) 방사선 필름의 화재로 발생한 질소화합물에 노출된 환자의 폐 손상(Gregory 등, 1969), 실내 아이스 스케이트장의 얼음 표면 처리기계로부터 방출된 이산화질소로 인한 하키선수과 관중의 호흡기 질환이 보고되었다(Hedberg 등, 1989; Karlson-Stiber 등, 1996). 우리 나라에서는 이러한 증례 보고는 없고 화학공장이나 화학약품공장에서 이산화질소의 흡입으로 인하여 급성 폐 손상이 발생한 3예가 보고되었다(김연재 등 1993; 정준표 등, 1986). 우리 나라의 산업이 발전하고 또 대기오염이 심해짐에 따라 질소산화물에 노출될 위험은 증가하리라 예상되며 이에 따른 폐 손상도 적지 않을 것이라 생각된다.

본 저자들은 구리제품 표면의 이물질을 질산에 담구어 제거하는 작업(acid dipping)중 발생한 질소

산화물을 흡입하여 발병한 급성 폐 손상 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김 ○○, 61세 남자

주 소 : 질소산화물 흡입 후 약 8시간 후 발생한 심한 호흡곤란

과거력 및 가족력 : 약 30년간 하루 반 갑 정도의 흡연을 해오다 8년 전에 금연하였으며 그 외 특이한 사항은 없었다.

현병력 : 환자는 전기부품을 납품하는 개인 사업가로 평소 건강하였으나 1999년 3월 12일 오전 11시경 약 20분간 그리고 오후 2시경 약 20분간 구리 제품을 질산에 담구어 제품표면의 이물질을 제거하는 작업(acid dipping) 중 발생한 질소산화물을 흡입하였다. 이 사무실 크기는 11평 정도였고 환기시설(hood)은 고장으로 작동되지 않았다고 하였다. 이후 기침과 가래가 나왔으며 저녁 7시 무렵부터는 호흡곤란이 심해지면서 피 섞인 가래가 나오고 안면이 창백해져서 ○○병원을 방문하였다. 당시 환자는 청색증이 심하였고 말초혈액 검사상 백혈구 11200/mm³, 혈색소 17.3 g/dl, 적혈구용적치(hematocrit) 49.7 %이었으며, 동맥혈 가스 검사상 pH 7.38, PCO₂ 41.1 mmHg, PO₂ 33.9 mmHg, HCO₃⁻ 24.5 mmol/L, O₂ saturation 64.1 %로 급성 호흡부전을 나타내어 산소흡입 등의 응급처치 후 부산 ○ 병원으로 전원 되었다.

이학적 소견 : 환자는 전원 당시 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 혈압은 160/100 mmHg, 체온은 37.2 ℃, 맥박은 분당 90회, 호흡수는 분당 30회이었다. 환자는 호흡곤란이 심하였으며, 흉부진찰상 수포음이 양측 폐에서 청진되었다. 심장박동은 빨랐으나 심잡음은 없었고, 복부에서도 간종대 등의 이상소견은 없었다. 혈압은 입원 1일 이후 정상혈압이었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사에서 혈색소 16.7 g/dl, 적혈구용적치 49.3 %, 백혈구 9,300/mm³로 이 중 중성구 81.6 %, 임파구 14.2 %이었으며, 혈소판은 194,000 /mm³이었다(Table 1). 간기능 검사상 혈청 GOT는 17 IU/L, 혈청 GPT는 17 IU/L이었고, 그 이외의 혈액검사는 정상범위이었다. 동맥혈

Table 1. Results of complete blood cell count

Time	WBC(/mm ³)	Segment neutrophil(%)	Lymphocyte (%)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)
Symptom onset	11200			17.3	49.7
The day on admission	9930	81.6	14.2	16.7	49.3
3rd day after admission	6540	62.1	23.8	14.4	43.6

Table 2. Results of arterial blood gas analysis

Time	FiO ₂	pH	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃ ⁻	O ₂ saturation
Symptom onset	room air	7.38	41.1	33.9	24.5	64.1
The day on admission	3L/min	7.43	39.7	46.3	25.7	83.3
	7L/min	7.43	33.0	66.7	22.0	93.7
2nd day after admission	7L/min	7.37	48.6	77.5	27.4	95.2
3rd day after admission	7L/min	7.41	38.9	79.4	24.8	95.8
4th day after admission	7L/min	7.41	41.8	94.4	26.6	97.4
5th day after admission	7L/min	7.41	40.6	80.1	26.1	95.9
6th day after admission	room air	7.42	34.4	83.1	22.6	96.5

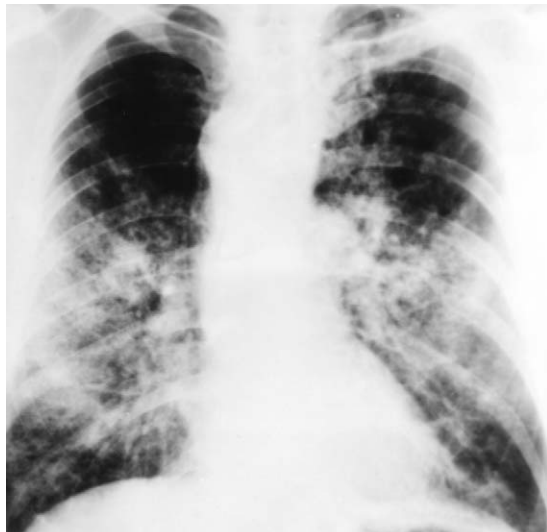


Fig. 1. Chest roentgenogram on admission shows diffuse ground glass opacities with patch consolidation.



Fig. 2. Chest roentgenogram on the 6th day after admission shows complete resolution of lung lesion.

가스 검사상 pH 7.38, PCO₂ 42.2 mmHg, PO₂ 46.3 mmHg, HCO₃⁻ 25.0 mmol/L, O₂ saturation 81.3 %로 저산소혈증을 보였다(Table 2). 입원 3일째 시행한 폐기능 검사는 혼합형 환기장애와 이산화탄소 확산능의 감소를 보였다.

흉부방사선 소견 : 단순 흉부 방사선 검사에서 입원 당시에는 양측 폐에 미만성 쫂빏유리모양과 반점 융합(diffuse ground glass opacities with patch consolidation)소견을 보였다(Fig. 1). 이러한 소견은 호흡곤란, 기침 및 객담생산 등의 호흡기



Fig. 3. High resolution CT scan of middle lung field : Ill defined ground glass opacities are diffusely in both lung field. Some ill defined centrilobular nodular opacities, multiple centrilobular emphysema and bullae are in both lung field on the 4th day after admission.

증상과 관련 있는 것으로 생각된다. 입원 4일에 시행된 고해상 전산화 단층촬영은 양측 폐의 미만성 젓빛유리모양(ground glass opacities), 중심소엽성 결절성 음영(centrilobular nodular opacities) 소견과 폐기종(emphysema) 및 소기포(bullae)의 소견을 보였다(Fig. 3).

치료 및 임상경과 : 경험적 광범위 항생제가 투여되었으며, 경비관(nasal catheter)을 통하여 3 L/min으로 100% O₂를 흡입시킨 후 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 7.43, PCO₂ 39.7 mmHg, PO₂ 46.3 mmHg, HCO₃⁻ 25.7 mmol/L, O₂ saturation 83.5 %이었으며, 7 L/min으로 100% O₂를 흡입시킨 후 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 7.43, PCO₂ 33.0 mmHg, PO₂ 66.7 mmHg, HCO₃⁻ 22.0 mmol/L, O₂ saturation 93.7 %로 계속 저산소혈증을 보였다(Table 2). 입원 2일에는 증상이 완전히 호전되었으며, 증상발현 당시 말초혈액 검사상 백혈구 증다증이 있었으나 치료시작 후 곧 정상으로 나타났으며 입원 3일에 중성구와 임파구 비율도 정상범위로 나타났다(Table 1). 입원 4일에 동맥혈 가스의 현저한 호전을 보였는데, 이때 시행한 단순 흉부방사선 사진에서도 동시에 상당한 호전을 보였으며, 동맥혈 가스는 입원 6일에 정상소견을 보였다(Table 2). 환자의 단순 흉부방사선 사진은 입원 6일에 완전히 호전되는 소견을 보였다(Fig. 2). 환자

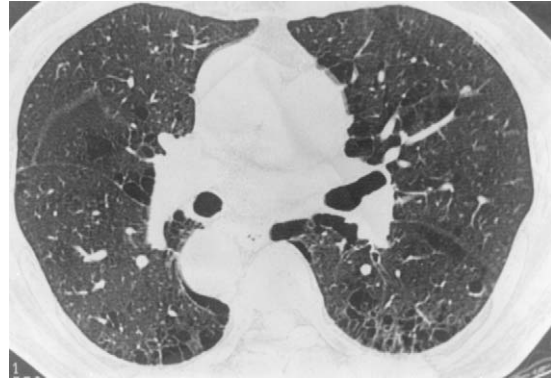


Fig. 4. High resolution CT scan at the 2nd week after symptom onset shows completely improvement of lesion except centrilobular emphysema and bullae.

는 입원 8일만에 건강한 상태로 퇴원하였으며, 발병 2주 후의 흉부 고해상 전산화 단층촬영은 양측 폐의 폐기종과 소기포 소견만을 보였다(Fig. 4). 발병 약 6주 후 실시한 폐기능 검사는 정상소견이었다. 발병 약 6개월 후의 추적관찰에서도 이차적 지연 발병(delayed onset)은 없었다.

고 찰

질소산화물은 이산화질소(NO₂)와 일산화질소(NO)를 포함하여 N₂O, NO₃, N₂O₃, N₂O₄, N₂O₅ 등을 총체적으로 일컫는 것으로, 공기중에서 공존하며 아질산성질소를 제외하고는 모두 상호변환 가능하다. 이산화질소는 안정된 자유기(free radical)로서 비교적 물에 불용성이며, 매우 자극적인 냄새를 가진 적갈색 기체이며, 산화제로서 반응성이 높다. 일산화질소는 물에 불용성이며 색깔이 없고, 냄새가 없는 기체이며, 이산화질소가 일산화질소보다 더 독성이 크다.

질소산화물의 주요 이동상 발생원은 내연기관이고 고정상 발생원은 화석연료를 사용하는 발전생산시설과 산업공정이다. 처음 발생된 대부분의 질소산화물은 일산화질소 형태이나 빠르게 이산화질소로 산화된다.

도시지역의 대기중 이산화질소 농도는 자동차운행에 따른 아침과 저녁 두 정점(peak)을 보이며 농촌지역은 도시지역보다 그 농도가 낮다(USEPA, 1993). 이산화질소는 가정에서 실내공기오염물질로써 실내에

가스레인지, 가스 또는 등유 전열기 등의 발생원이 있으면 인체 노출의 주요원인이 된다. 실내/실외 이산화질소비는 실내 발생원이 없으며 0.5-0.6정도이지만 실내 발생원이 있는 경우 1보다 크다(Berglund, 1993). 또 담배연기는 일산화질소를 다량 함유하기 때문에 이산화질소의 노출원이 될 수 있다.

산업환경에서의 질소산화물 노출은 사고로 인하여 질소산화물에 노출되거나 유기물이 질산과 반응하는 곳 또는 용접, 내연기관에 근접한 작업, 지하발파작업, 농업에서의 마초저장, 화재 등에서 일어나며, 또 일산화질소는 폐성 고혈압(pulmonary hypertension)의 치료에서와 같이 임상적 이용에서 고농도로 노출될 수 있다. 질산이 금속제품의 표면 이물질 제거(acid dipping) 과정에 사용되면 질소산화물은 주로 이산화질소 형태로 발생한다(Zenz 와 Poitras, 1994; Burgess, 1978). 따라서 본 증례에서도 급성 폐 손상을 일으킨 주요 질소산화물은 이산화질소라고 할 수 있다.

이산화질소와 일산화질소의 인체흡입경로는 호흡기를 통한 흡입이다. 흡입된 이산화질소의 90%는 기관-세기관지(tracheobronchial tree)와 기도의 호흡영역(respiratory region)에서 흡수가 된다(Miller 등, 1982). 이산화질소는 기도에 있는 액체(airway lining fluid)에 가수분해되어 질산(HNO_3)과 아질산(HNO_2)으로 되며 이것은 수소이온이나 아질산염(nitrite) 이온 형성으로 독성을 나타낸다. 본 증례의 폐 손상도 이러한 기전에 의해 일어났다고 생각된다. 흡입된 대부분의 일산화질소는 상피세포를 가로질러 흡수된다. 일산화질소는 혈관을 확장시키고(Gustafsson, 1993), 혈액에서 혈액색소와 결합하여 nitrosylhemoglobin(NOHb)을 형성하고(Oda 등, 1980; Case 등, 1979; Oda 등, 1975) 이것은 산소 존재하에서 메트헤모글로빈(methemoglobin)으로 빠르게 산화한다(Ewetz, 1993; Chiodi 와 Mohler, 1985; Kon 등, 1977). 흡수된 이산화질소와 일산화 질소는 주로 아질산염(nitrite) 이온의 형태로 소변으로 배설된다.

이산화질소에 급성으로 1-5ppm 농도에 노출되면 기침, 두통, 피로감, 오심과 같은 경미한 일시적 비특이적 증상이 일어나며 수시간에서 수일만에 사라진다. 15-20ppm 농도에 노출되면 오심, 기침, 눈과 인후 자극증상, 호흡곤란과 같은 급성호흡기 자

극증상을 나타낸다. 25-100ppm 농도에 노출되면 가역적인 폐렴과 세기관지염이 발생한다. 150ppm 이상의 고농도에 노출되면 후두경련이나 기관경련이 일어나거나 지연발병으로 폐쇄성 세기관지염과 폐부종이 발병하여 치명적이다. 500ppm이면 치명적 폐부종이 일어난다. 그리고 기관지 천식이나 만성기관지염, 폐기종과 같은 폐질환을 가진 사람은 이산화질소 독성에 감수성이 크다(Richard, 1998). 본 증례에서는 호흡곤란, 기침, 객담, 청색증 및 빈호흡 등의 증상이 있었다.

저농도 이산화질소에 만성적으로 노출되면 기도의 섬모운동(mucociliary activity)의 일시적 감소를 가져오며(Giordano 와 Morrow, 1972), 세균이나 바이러스 같은 병원체에 대한 저항성이 감소하며(Rose 등, 1988; Ehrlich 등, 1979), 면역억제도 일어난다(Fujimaki와 Shimizu, 1981; Holt 등, 1979). 또 동물실험에서 질소산화물 혼합물에 노출되면 폐기종이나 폐기종양 변화가 일어난다는 보고도 있다(Hyde 등, 1978). 이는 이산화질소가 백혈구(neutrophil)의 엘라스테이스(elastase) 활성도를 증가시킴으로서 엘라스틴(elastin) 함량 감소로 기인된 것으로 보고있다(Kleinerman과 Gordon, 1985; Kleinerman, 1979). 본 증례에서 폐기종이 보였으나 이 소견이 만성적 이산화질소 노출로 인한 것인지 장기간의 흡연으로 인한 것인지는 분명하지 않으나 두 요인이 동시에 작용했다고 볼 수도 있다. 그리고 선행 폐질환으로 폐기종이 있음으로서 질소산화물에 대한 감수성이 높았을 수 있다.

한편 이산화질소는 동물 실험에서 폐에 종양세포의 증식(colonization)을 향상시켰는데(Richter와 Kuraitis, 1981) 이것은 면역체계의 억제나 모세혈관 내피세포를 손상시킴으로서 폐에서 종양세포의 혈행성 전이를 촉진시킴으로서 기인된 것으로 보인다(Richter와 Richter, 1989). 그러나 이산화질소는 종양방어능력이 있는 대식세포의 세포독성 반응력을 증가시킴으로써(Sone 등, 1983) 암 발생에 대한 이산화질소의 역할은 확실하지 않다.

우리나라의 산업장 작업공정중 이산화질소의 허용농도는 8시간가중평균허용농도(TWA) 3ppm, 단시간허용농도(STEL) 5ppm이다(노문사, 1994). 허용농도이상의 고농도에 노출되더라도 상기도와 눈에 경미한 자극만 주기 때문에 이에 노출되는 사람들은

심각한 폐질환이 발생할 가능성이 높다(Horvath 등, 1978).

이산화질소에 노출된 후 폐확산능 장애로 저산소혈증이 오며 이것은 아질산염(nitrite) 이온과 혈액소의 반응으로 형성된 메트헤모글로빈혈증(methemoglobinemia) 때문에 오기도 한다(Horvath 등, 1978). 그러나 이산화질소 흡입으로 인한 메트헤모글로빈(methemoglobin) 형성은 낮다(Oda 등, 1980). 본 증례에서는 메트헤모글로빈은 측정되지 않았다. 급성으로 고농도의 이산화질소에 노출되어 회복한 후 2-3주 후 지연 발병으로 폐부종과 폐쇄성 세기관지염이 올 수 있으며 이것은 3ppm이하의 저농도 노출에서도 올 수 있다(Rasmussen 등, 1992). 본 증례에서도 저산소혈증이 발생하였으나 산소흡입 치료로 발병 6일만에 정상소견을 보였다.

질소산화물 노출 후 폐기능 검사는 폐용적 감소, 폐확산능 감소를 보인다(Fleming 등, 1979). 초기의 발병으로부터 회복된 일부는 수년동안 지속되는 폐기능 손상이 올 수 있다(Horvath 등, 1978). 본 증례에서는 폐기능 검사상 폐 환기장애와 이산화탄소 확산능 감소 소견을 보였으나 회복 후에는 폐기능 검사상 정상소견을 보였다.

이산화질소 흡입 후 급성 발병 초기의 방사선학적 소견은 정상소견에서 전형적인 폐부종의 형태로 다양하다. 대부분의 보고들은 최초 흉부 필름에 결절형 음영(nodular shadow)의 형태를 보고하고 있다. 그 후 방사선 소견은 정상이며 이차적 지연 발병이 시작함에 따라 속립성 반점(miliary mottling)을 보이며 점차 융합양상(confluent pattern)으로 발전한다(Zenz 와 Poitrat, 1994). 본 증례에서는 단순 흉부 방사선 검사에서 발병 당시에는 양측 폐에 미만성 젓빛유리모양과 반점융합(diffuse ground glass opacities with patch consolidation)소견을 보였으며, 입원 후 4일에 시행된 고해상 전산화 단층촬영은 양측 폐의 미만성 젓빛유리모양(ground glass opacities), 중심소엽성 결절성 음영(centrilobular nodular opacities)소견과 폐기종 및 소기포의 소견을 보였다. 단순 흉부방사선 검사는 입원후 6일에 정상소견을 보였다.

본 증례에서는 볼 수 없었지만 이산화질소가 체액에 용해되어 아질산이나 질산을 형성하며 조직내에서 저산소증이 심하여 이차적으로 발생하는 젓당 산

중에 기인한 대사성 산혈증이 올 수 있으며, 일산화질소의 혈관확장 작용(Gustafsson, 1993)과 질산이온 및 아질산 이온의 직접적 혈관작용에 의하여 저혈압이 발생할 수도 있다(Krantz 등, 1940).

이산화질소에 노출된 후 환자는 지연 발병(delayed onset)으로 폐부종이 올 수 있으므로 반드시 입원시켜 관찰 해야하며, 만일 폐부종이 나타나면 스테로이드제제(corticosteroids)로 치료해야 한다. 치료는 보조적 치료이다. 그리고 산호흡입과 필요하다면 인공호흡기가 사용된다. 본 증례에서는 산소흡입과 보조적 치료로 폐 손상이 회복이 되었다. 그리고 발병 6주 후의 추적관찰에서 폐기능은 정상이었으며, 폐부종이나 폐쇄성 세기관지염의 이차적 지연발병은 없었다.

요 약

목적 : 질소산화물로 인한 폐 손상은 여러 작업 과정에서 발생될 수 있다. 저자들은 질산으로 구리 금속제품의 표면 이물질 제거 작업에서 발생한 질소산화물을 흡입함으로써 발병한 급성 화학성 폐렴 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례 : 환자는 질산으로 구리금속제품의 표면 이물질 제거 작업에서 발생한 질소산화물을 흡입 후 호흡곤란, 기침, 객담, 청색증 및 빈호흡을 호소하였다. 입원한 후 시행한 흉부 방사선 검사에서 젓빛 유리모양 음영을 보였고, 동맥혈 가스 검사에서 저산소혈증과 폐기능 검사에서 혼합형 환기 장애 및 폐 확산능 감소를 보였다. 산소흡입 치료 후 호전되어 발병 8일만에 퇴원하였으며 약 6개월간의 추적조사에서 이차적 지연발병은 없었다.

결론 : 질소산화물로 인한 폐 손상을 예방하기 위해서는 질소산화물이 발생할 수 있는 작업에서 반드시 충분한 환기와 호흡기 보호구의 착용 및 보건교육이 필요할 것이다.

참고문헌

- 김연재, 김정호, 김수동, 차승익, 이영석, 박재용, 정태훈. 이산화질소에 의한 폐손상 치험 2예. 결핵 및 호흡기질환 1993; 40(3): 436-441.
- 노문사. 산업안전보건법. 서울:노문사, 1994.
- 정준표, 안철민, 신용운, 이강석, 김성규, 김기호. 이산화

- 질소(Nitrogen Dioxide:NO₂) 흡입에 의한 급성폐부종 치험 1예. 대한내과학회잡지 1986; 30(3): 407-412
- Berglund M. Exposure. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:14-20.
- Burgess WA. Potential exposure in industry-Their recognition and control. In : Clayton GD, Clation FE. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Wiley International Publication, 1978: 1149-1153.
- Case GD, Dixon JS, Schooley JC. Interactions of blood metalloproteins with nitrogen oxides and oxidant air pollutants. *Environ Res* 1979;20:43-65
- Chiodi H, Mohler JG. Effects of exposure of blood hemoglobin to nitric oxide. *Environ Res* 1985;37:355-363.
- Delaney LT, Schmidt HW, Stroebel CF. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1956; 31:189-198.
- Douglas WW, Hepper NCG, Colby TV. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:291-304.
- Ehrlich R, Findlay J, Gardner DE. Effects of repeated exposure to peak concentrations of nitrogen dioxide and ozone on resistance to streptococcal pneumonia. *J Toxicol Environ Health* 1979;4:869-880.
- Ewetz L. Absorption and metabolic fate of nitrogen oxides. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19:21-27.
- Fleming GM, Chester EH, Montenegro HD. Dysfunction of small air-ways following pulmonary injury due nitrogen dioxide. *Chest* 1979;75:720-729.
- Fujimaki H, Shimizu F. Effects of acute exposure to nitrogen dioxide on primary antibody response. *Arch Environ Health* 1981;36:114-119.
- Giordano AM, Morrow PE. Chronic low-level nitrogen dioxide exposure and mucociliary clearance. *Arch Environ Health* 1972;25:443-449.
- Gregory KL, Malinoski VF, Sharp CR. Cleveland clinic fire survivorship study, 1929-1965. *Arch Environ Health* 1969;18:509-515.
- Gustafsson LE. Experimental studies on nitric oxide. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19:44-49.
- Hedberg K, Hedgery CW, Iber C, et al. An outbreak of nitrogen dioxide-induced respiratory illness among ice hockey player. *JAMA* 1989;262:3014-3017.
- Holt PG, Finlay-Jones LM, Keast D, Papadimitrou JJ. Immunological function in mice chronically exposed to nitrogen oxides(NOx). *Environ Res* 1979;19:154-162.
- Horvath EP, doPico GA, Barbee RA, Dickie HA. Nitrogen dioxide-induced pulmonary disease. Five new cases and a review of the literature. *J Occup Med* 1978;20:103-110.
- Hyde D, Orthoefer J, Dungworth D, Tyler W, Carter R, Lum H. Morphometric and morphologic evaluation of pulmonary lesions in beagle dogs chronically exposed to high ambient levels of air pollutions. *Lab Invest* 1978;38:455-469.
- Karlson-Stiber C, Hojer J, Sjolholm A, Bluhm G, Salmonson H. Nitrogen dioxide pneumonitis in ice hockey players. *J Intern Med* 1996;239:451-456.
- Kleinerman J, Gordon RE, Ip MPC, Collins A. Structure and function of airways in experimental chronic nitrogen dioxide exposure. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health*. Chelsea, MI: Lewis, 1985:297-301.
- Kleinerman J. Effects of nitrogen dioxide on elastin and collagen contents of lung. *Arch Environ Health* 1979;34:228-332.
- Kon K, Maeda N, Shiga T. Effect of NO on the oxygen transport of human erythrocytes. *J Toxicol Environ Health* 1977;2:1109-1113.
- Krantz JC, Carr CJ, Forman SE. A contribution to the mechanism of action of organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1940; 70:323.
- Miller FJ, Overton JH, Myers ET, Graham JA. Pulmonary dosimetry of nitrogen dioxide in animals and man. In:Schneider T, Grant L, eds. *Air pollution by nitrogen oxides: proceedings of the U.S.-Dutch International Symposium Studies in Environmental Science* 21. Amsterdam, The Netherlands : Elsevier Scientific, 1982:377-386.
- Oda H, Kusumoto S, Nakajima T. Nitrosyl-hemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. *Arch Environ Health* 1975;30:453-456.
- Oda H, Nogami H, Nakajima T. Reaction of hemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice. *J Toxicol Environ Health* 1980;6:673-678.
- Rose RM, Fuglested JM, Skornik WA, et al. The pathophysiology of enhanced susceptibility to murine cytomegalovirus respiratory infection during short-term exposure to 5 ppm nitrogen

- dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:912-917.
- Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pedersen OF. Delayed effect of NO₂ exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:654-659.
- Richard BS. Nitrogen dioxide/Nitric oxide. In : Rom NR eds. *Environmental and Occupational Medicine*. New York. : Little Brown 1998 : 617-629.
- Richters A, Kuraitis K. Inhalation of NO₂ and blood borne cancer cell spread to the lungs. *Arch Environ Health* 1981;36:36-39.
- Richters A, Richters V. Nitrogen dioxide(NO₂) inhalation, formation of microthrombi in lungs and cancer metastasis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1989;9:45-51.
- Sone S, Brennan LM, Creasia DA. In vivo and in vitro NO₂ exposures enhance phagocytic and tumoricidal activities of rat alveolar macrophages. *J Toxicol Environ Health* 1983; 11:151-164.
- United States Environmental Protection Agency(USEPA). Air quality criteria for oxides of nitrogen. EPA/600/8-91/049aF. Washington, DC: USEPA, 1993.
- Zenz C, Poitras BJ. Oxides of nitrogen. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP. *Occupational medicine*. St. Louis: Mosby, 1994: 668-670.
- Zwemer FL, Pratt DS, May JJ. Silo filler's disease in New York State. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 650-653.