

## 各種肺疾患에서의 Pulmonary Surfactant에 對해서

林 炳 和\* · 申 根 洙\* · 金 珍 植\*

= Abstract =

### Surface Activity in Various Pulmonary Diseases

Buyng Wha Lim\*, M. D., Keun Soo Shin\*, M. D., Jin Shik Kim\*, M. D.

On the study of surface activity in excized lung extracts of various pulmonary diseases, following facts were concluded.

- 1) The minimum surface tension measured in lung extracts of tuberculous tissue surrounding cavitory lesion was 26.3 dyne/cm and its stability index was 0.53.
- 2) Macroscopically almost normal lung tissue at a distance of tuberculous lesion in same lobe revealed 21.3 dyne/cm of minimum surface tension in extracts and its stability index showed 0.66. This low surface activity may be due to the chronic pneumonitis microscopically.
- 3) In the atelectatic lung which had been collapsed by chronic emyema the extracts revealed much higher minimum surface tension in 27.3 dyne/cm and its stability index revealed the least value of 0.47 without correlation of duration of disease.

This suggests that the longstanding collapsed lung may be soon collapsed even after mechanical full expansion because of lack of surfactant.

### 緒 論

最近 胸外科部門에 있어서 Pulmonary Surfactant에 對한 關心이 높아짐에 따라 이에 關한 많은 研究가 계속되고 있다.

即 臨床面에 있어서 Avery, Mead<sup>1)</sup> 및 Craig<sup>2)</sup>는 Hyaline membrane disease를 갖인 初生兒의 死因이 胎生後期에 肺에서 産出되어야할 表面活性物質(Surfactant)이 先天性으로 缺如되어 있기 때문이라는것을 示唆한 以來 肺動脈結紮時<sup>3)</sup> 長時間의 體外循環時<sup>4)</sup> 或은 長時間 過膨脹陽壓 呼吸을시킬때<sup>5)</sup> 等 最近에와서는 肺移植後<sup>6)</sup> 肺水腫<sup>7)</sup> 高壓酸素療法<sup>8)</sup> 時는 그들肺로부터 얻은 抽出液의 表面張力이 正常時의 그것에 비해 높이나

타나며 따라서 이와같은 境遇에 肺에 無氣肺가 잘發生하는 原因이 된다고 보고 있다.

著者は 各種肺疾患에서 實施한 肺切除에서 切除肺의 肺抽出液을 만들어 여기서 表面張力을 測定함으로써 表面活性度를 比較觀察하였으며 特히 長期間 虛脫되어 있던 肺의 再膨脹 如否가 이와같은 表面活性도와 密接한 關聯이 있으리라고 推測하였다.

### 材料 및 方法

#### 1) 材料 :

測定の 對象이된 材料는 各種肺疾患에서 實施한 肺切除術에서 얻은 切除肺였으며 여기서 對象이된 肺疾患으로는 肺結核 3例에 對한 肺葉切除標本과 氣管支擴張症 1例에 對한 肺葉切除標本 및 長期間慢性膜胸 3例에 對한 全肺摘出術에서 얻은 虛脫肺였다. 肺抽出液을 만든 生理學的 肺所見別로 보면,

\* 釜山醫大 胸外科

\* Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Pusan National University

空洞周圍結核性病巢	3例
慢性肺實質炎病巢	3例
無氣肺	3例
氣管支擴張 및 肺氣腫病巢	1例

로 計 10例에 對한 肺抽出液을 材料로 하였다.

2) 測定方法 :

a) 肺抽出液作成 :

肺抽出液은 Clements의 方法<sup>9)</sup>에 準하여 만들었다. 卽 摘出した 肺의 表面을 食鹽水로 洗滌한後 肺重量 3gm에 對하여 50ml의 比率로 食鹽水가 들어있는 Paraffin 被覆 beaker에 浮上시킨後 銳利한 가위로 肺組織을 1mm 程度로 肺切片을 만든다. 다음 이 肺切片浮游液을 beaker에 30分間 振盪한 後에 3層의 gauze를 通하여 濾過하여 淡紅色의 半透明의 肺抽出液을 얻는다.

b) 表面張力測定法 :

Clements<sup>9)</sup> 및 Avery<sup>1)</sup>의 方法에 따랐으며 眞驗로만 是 8cm×30cm×1cm 크기의 얇은 容器를 만들어 여기에 固形 paraffin을 녹혀서 채운後, 固화된 Paraffin 中央에 4cm×27cm×0.8cm로 容積이 約 80ml가 될 홈을 판다. 이 Paraffin 容器의 兩長邊側壁에는 한個의 0.8cm 幅의 排水性 Ribbon을 鑲着시켜서 被檢液表面積을 變更시키는 目的으로 使用하였다. 被檢液體의 表面積을 變化시키기 爲해서는 Paraffin 容器의 短邊보다 約 4mm 좁은 Barrier를 使用하여 이것을 徐徐히 回轉하는 Kymograph의 回轉軸에 連結시킴으로써 間滑한 表面積의 變化를 可能케 하였다. 表面張力의 測定은 液體의 表面積이 各各 1,  $\frac{9}{10}$ ,  $\frac{8}{10}$ , ...,  $\frac{2}{10}$  일때까지 하였으며 이 區間을 Barrier가 움직이는 速度는 1.5mm/sec로 하였다 且 Barrier가 各區間에 이르던 그 移動을 停止시키고 적어도 1分間을 기다려 測定하였다. 表面張力의 測定에는 Fisher의 Tensiomat Model 21를 使用하여 自動的으로 表面張力이 dyne/cm로 表示된다. (圖 1).

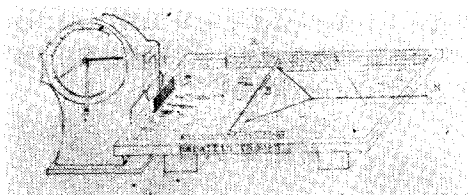


Fig. 1. Schematic diagram of surface tension measurement apparatus for lung extract.

- T: Tensiomat Fisher type
- R: Ribbon for isolation of surfactant
- P: Platinum ring
- B: Barrier for Change of surface area
- M: Arm of barrier

이때 表面積이 1 卽 最大表面積에서 測定한 表面積을 最大表面積( $\gamma_{Max}$ )으로 하였고 2/10에서의 測定值를 最少表面張力( $\gamma_{min}$ )으로 表示하였다.

表面張力測定時의 室溫은 25°C~30°C 이었다.

c) Extract stability Index의 算出

表面活性物質의 活性度를 綜合的으로 表示하기 爲하여 Clements의 Extract stability Index ( $\bar{S}$ )를 다음과 같이 計算하였다.

$$\bar{S} = \frac{\text{Change of Tension}}{\text{Average Tension}} = \frac{2(\gamma_{max} - \gamma_{min})}{(\gamma_{max} + \gamma_{min})}$$

여기서  $\gamma_{max}$ 는 最大表面張力  $\gamma_{min}$ 는 最少表面張力 成績 :

各症例의 簡單한 病歷 및 診斷名 및 手術名 및 抽出液에서 얻은 表面張力測定值는 다음과 같다.

Case. 1.

Hwang Kum Jo, Female, 24.  
 Díanosis: Pulm. Tbc. (Cavitary lesion)  
 Duration: 3yrs.  
 Operation: Right upper lobectomy  
Surface tension of lung extracts:  
 Section A (granulomatous inflammation)  
     Max. 46 dyne/cm.  
     Min. 26     "  
     Stability index--0.55  
 Section B (Chronic pneumonitis)  
     Max. 42 dyne/cm  
     Min. 19     "  
     Stability index--0.75

Case. 2.

Kim Myong Ja, Female, 26.  
 Diagnosis: Pulm. Tbc. (Cavitary lesions)  
 Duration 1.5 yrs.  
 Operation: kt. middle & lower lobectomy.  
Surface tension of lung extracts.  
 Section A. (Tbc. granuloma)  
     Max. 46 dyne/cm  
     Min. 27     "  
     Stability index--0.52.  
 Section B. (Chronic pneumonitis)  
     Max. 43 dyne/cm  
     Min. 22     "  
     Stability index--0.63.

Case 3.

Lee Cha Sik, Male 43.  
 Diagnosis: Pulm. Tbc. (Cavitary lesion)  
 Duration: 10 yrs.  
 Operation: Rt. upper lobectomy.  
Surface tension of lung extracts.  
 Section A. (Granulomatous inflammation)  
 Max. 45 dyne/cm  
 Min. 26 "  
Stability index--0.53.  
 Section B (Chronic pneumonitis)  
 Max. 42 dyne/cm  
 Min. 22 "  
Stability index--0.62.

Case 4.

Kim Kwang Jong, male 32.  
 Diagnosis: Bronchiectasis with Pulm. emphysema.  
 Duration: 10 yrs.  
 Operation: Lt. lower lobectomy.  
Surface Tension of lung extracts.  
 Specimen: Peribronchiolitis and emphysema.  
 Max. 43 dyne/cm  
 Min. 25 "  
Stability index--0.53.

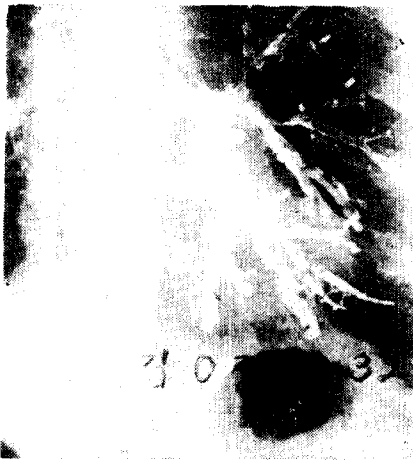


Fig. 2. Chert X-Ray in Case 4

以上の臨床例에 對한 肺抽出液의 表面張力을 肺病變의 病理學的所見에 따라 區分하면 表 2와 같다.

Case 5.

Kim Ju Ho, Male 45.  
 Diagnosis: Pulm. Tbc. (Total opacity)  
 Duration: 20 yrs.  
 Operation: Pleuro-pneumonectomy.  
Surface tension of lung extracts.  
 Specimen: Fibrotic pulm tbc. with thickened pleural peel.  
 Max. 51 dyne/cm  
 Min. 29 "  
Stability index--0.50.

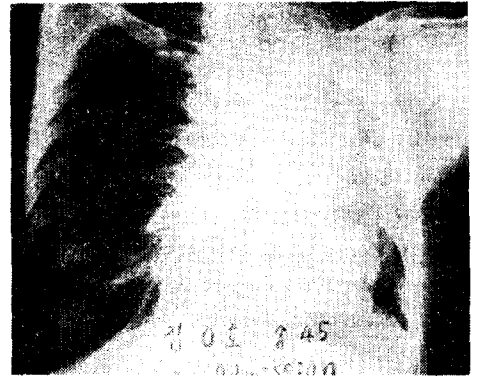


Fig. 3. P-A chest X-Ray in Case 5.

Case 6.

Lee Yong Hi, Female 22.  
 Diagnosis: Pulm. tbc. with pneumothorax and bronchopleural fistula.  
 Duration: Pulm. tbc. for one year and pneumothorax for 40 days.  
 Operation: Pleuro-pneumonectomy.  
Surface tension of lung extracts.  
 Specimen: Collapsed lung tissue.  
 Max. 43 dyne/cm.  
 Min. 26 "  
Stability index--0.50.

即 여기에서 보면

肺結核空洞周圍組織에서 얻은 肺抽出液에서는 最小表面張力은 平均 26.3dyne/cm 이고 Stability Index 는 0.53에 比해서 같은 肺葉에서 肉眼的으로 健全하다고 生覺되는 周邊肺組織에서 얻은 肺抽出液에서는 最小表

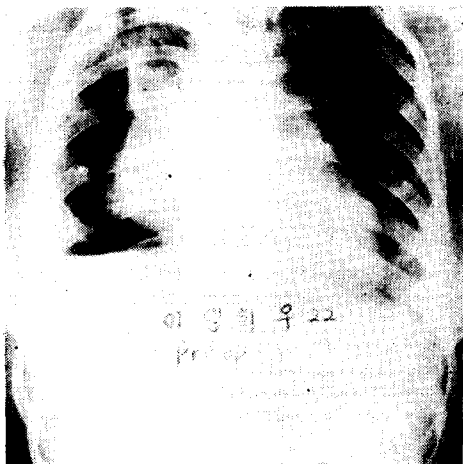


Fig. 4. P-A Chest X-Ray in case 6.

Case 7.

Park Kyung Sun, Male 8.

Diagnosis: Chronic tbc. empyema.

Duration: 2 yrs.

Operation: Pleuro-pneumonectomy.

Surface tension of lung extracts.

Specimen: Complete collapsed lung.

Max. 42.2 dyne/cm

Min. 27.4 "

Stability index—0.43.

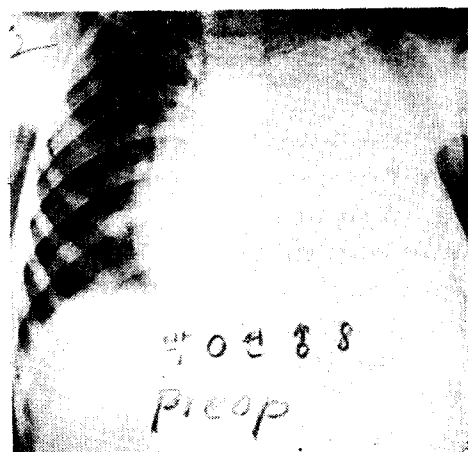


Fig. 5. P-A. Chest X-Ray in case 7.

Table 2. Surface tension in various lung pathology

Lung pathology	'Max	'Min	Stability index
Tbc. granuloma	46	26	0.55
	46	27	0.52
	45	26	0.53
Mean	45.7	26.3	0.533
Chronic pneumonitis	42	19	0.75
	43	22	0.63
	42	22	0.62
Mean	42.3	21.0	0.666
Atelectasis (Longstanding collapsed)	51	29	0.50
	43	26	0.50
	32	27	0.43
Mean	45.3	27.3	0.476
Ecttaic lung	43	25	0.53

'Max, 'Min, .....dyne/cm.

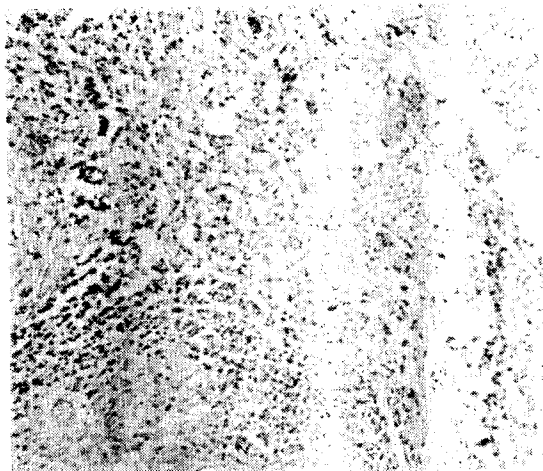


Fig. 6. Tuberculous granulation tissue

面張力은 21.0 dyne/cm로서 Stability Index는 平均 0.66로 되어있어 病理學的으로는 Chronic Pneumonitis의 病變을 나타내고 있었다. 이에 反해 慢性膿胸例에서 長期間 虛脫되었든 無氣肺에서는 最小表面張力은 27.3

dyne/cm로 가장 增加되어있고 Stability index는 平均 0.47로 가장 減少되어 있었다. 氣管支擴張 및 肺氣腫을 이트킨 1例에서도 最小表面張力이 25dyne/cm로 Stability index도 0.53로 相當한 減少를 나타내고 있었다.

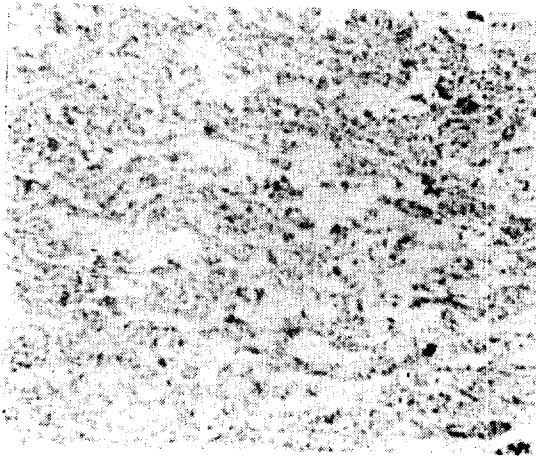


Fig. 7. Chronic pneumonitis in macroscopically almost normal lung

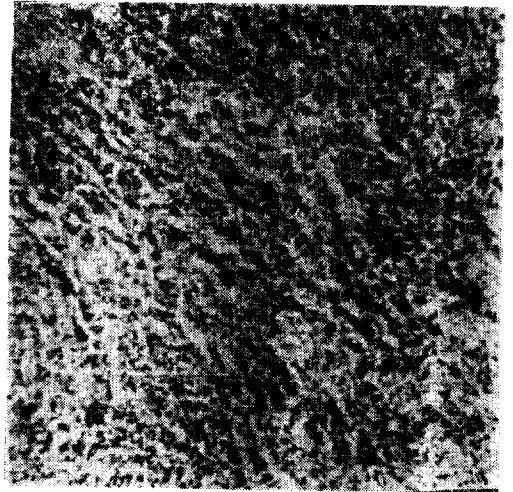


Fig. 8. Atelectatic lung

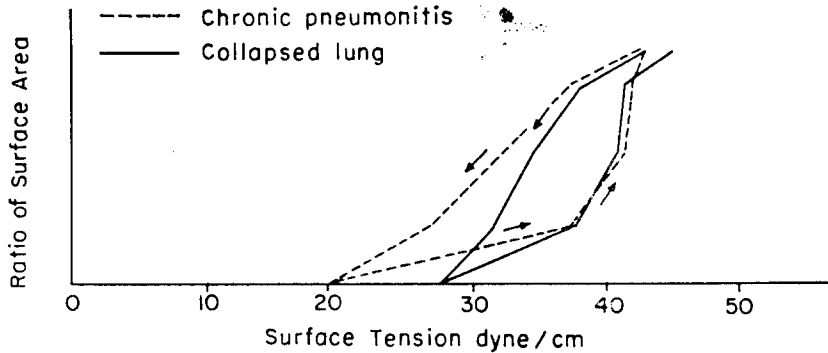


Fig. 9. A typical surface tension-area curves of collapsed lung and chronic pneumonitis lung. Arrows indicate the direction of change of surface area.

Table 3. Surface Tension of Lung Extracts in Normal Adult, Children and Hyaline membrane disease

	By Avey M. E. 1958		
	Max	Min	Stability index
Normal adult (4)	43.8±3.53	7.2±1.61	1.43
Normal children (5)	48.5±7.4	6.7±1.96	1.51
Hyalin membrane dis	66 ±1.41	30.4±3.12	0.62

Max : Maximum surface tension in dyne/cm/

Min : Minimum surface tension in dyne/cm.

여기서 얻은 만성폐實質炎과 무氣肺 兩者の 張力-面積曲線을 그려보면 圖 9와 같으며 hysteresis의 程度即 張力面積曲線이 幅은 무氣肺에서 좁고 慢性肺實質炎에

서 크게 나타나고 있었다.

### 考 按

肺의 呼吸力學에 表面張力이 크게 關與할 可能性이 있는 것을 처음으로指摘한것은 Neegaad<sup>10)</sup>(1929)였으며 그는 肺의 收縮力의 2/3乃至 3/4은 肺胞의 表面張力에 起因하며 나머지는 肺組織固有의 彈力에 依하는 것이라고 하였다. Pattle<sup>12)</sup>(1955)은 肺胞로부터 얻은 氣泡나 bubble은 大端히 安定性이 높아 잘 Collapse되지 않는 것은 그들의 表面張力이 氣泡보다 大端히 낮음으로 인한것이라고 推測하고 이와같은 安定性은 肺胞內面에서 由來되는 어떤 表面活性物質에 歸因한다고 結論짓고 이와같은 物質의 缺乏은 未熟兒에서 Hyaline membrane disease의 成因에 큰 役割을 한다고 示唆하였다.

그後 Clements, Avery 및 Mead 등은 肺組織에서의

表面張力低下物質(Surface Tension lowering substance)을 證明하여 이를 "Surfactant"라고 命名하였다.

이와같은 Surfactant가 있으므로서 肺胞는 呼吸時 開放된체로 남게되고 또 直徑이 各各 다른 많은 肺胞가 同時에 共存하면서 直徑이 작은 肺胞가 큰 肺胞內로 虛脫됨을 防止하면서 呼吸에 關與되는 肺의 構造上의 安定性이 維持됨을 알게되었다. 또 그들은 肺組織에서 얻은 Surface Film의 表面張力은 恒常 一定한 値를 나타내는 것이 아니고 表面積이 伸展될때는 表面張力은 比較的 높고(40dyne/cm) 表面積을 縮少시킬때는 10dyne/cm 까지 減少됨을 指摘하고 肺의 表面張力은 表面積을 最大値로부터 漸次 縮少시킬때와 最少値로부터 漸次擴張시킬때 그 曲線이 서로 一致되지 않는 所謂 Hysteresis 現象을 나타낸다는 事實을 發見하였다. 그들은 肺가 縮少(Deflation)時 이와같이 表面張力이 減少됨으로서 呼吸末에 적은 空氣量으로도 肺胞가 開放된체로 남게 하는 肺胞의 安定性을 確保한다고 하였다.

이와같이 表面活性物質이 減少되어있거나 生産이 抑制될때는 肺胞의 表面張力은 當然히上昇할 것이고 이로 인해 肺는 無氣肺에 빠지기 쉽다는 것도 容易하게 理解된다. 한편 無氣肺를 一定한時間(現在는 24時間) 以上 계속되는 Surfactant의 抑制가 일어나는 것도 알려져 있으며 따라서 이렇게 無氣肺가 계속된肺는 外部에서 陽壓을 加하여 一時的으로 肺를 膨脹시켜도 곧 萎縮되기 쉽다는 것도 容易하게 推測된다.

이와같은 現象은 臨床面에서 臍胸이나 氣胸으로 相當한 期間 虛脫된 狀態에 놓여있던 肺가 肋膜剝皮術 등으로 다시 再膨脹시킬때 果然 어느程度 膨脹이 可能할 것인지 判斷하는데 있어 極히 重要한 問題라고 生覺된다.

著者が 測定한 各種肺疾患에서의 表面活性度를 보면 病理學的으로 Tuberculous Lesion(空洞周圍), 肉眼的으로 健康하게 보이는 Chronic Pneumonitis 및 長期間의 虛脫肺, 肺氣腫 等別로 보면 長期虛脫된肺는 그 期間이 20年, 1年, 2年이었으나 虛脫肺의 期間에 關係없이 大體로 差異없이 最小表面張力의 上昇을 나타내고 Stability Index는 平均 0.47로서 가장 減少된 値를 보이고 있다. 即 表面活性도가 가장 低下된 狀態를 보여 주고 있었다. 이와같은 虛脫肺는 手術時 陽壓을 加하더라도 一時膨脹을 하지만 곧 收縮되어 術後의 充分한 肺의 膨脹을 期할수가 없어 結局 肺摘出術을 하지 않으면 안 되었다.

## 結 論

各種肺疾患에서 얻은 切除肺의 肺抽出液에서 表面張

力을 測定하여 表面活性度를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 空洞周圍結核性肺病變에서 얻은 肺抽出液에서의 最小表面張力은 平均 26.3dyne/cm로 Stability index는 0.53이었다.

2) 肉眼的으로 健康肺를 보인 結核肺葉周邊組織에서 얻은 肺抽出液에서도 最小表面張力은 平均 21.0dyne/cm로 Stability index는 平均 0.66이었으며 이는 組織學的으로 나타난 慢性肺實質炎의 歸因한 것이었다.

3) 長期間 虛脫狀態에 놓여있던 無氣肺에서 얻은 肺抽出液에서의 最小表面張力은 平均 27.3dyne/cm로 Stability index는 0.47로서 가장 낮은 値를 나타냈으며 이는 虛脫된 期間과는 無關이었다.

4) 以上의 所見은 長期虛脫된肺에서의 表面活性度の 低下로 나타나는 것으로서 再膨脹의 困難性을 示唆하고 있었다.

## REFERENCES

1. Avery, M. E., and Mead, J.: *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease*. *A. M. A. J. Disease Child.*, 97:517, 1959.
2. Craig, J. M.: *Pressure-volume expansion curve and alveolar expansion patterns of lungs of stillborn and newborn infants with and without respiratory distresses. The unique pattern of infants with hyaline membrane*, *A. M. A. J. Disease Child*, 102:707, 1961.
3. Tooty, W. R., Gardner, N., and Finley, T.: *Factors affecting the surface tension of lung extracts*, *Fed. Proc.*, 20:428, 1961.
4. Osborn, J. J.: *Lipoprotein lipase during extra-corporeal circulation*, *Surgery*, 58:324, 1965.
5. Greenfield, L. J., Ebert, P. A., and Benson, D. W.: *Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts*, *Anesthesiology*, 25:312, 1964.
6. Yeh, J. J. T., Ellison, L. T., and Ellison, R. G.: *Alveolar surfactant in lung homotransplantation and hilar stripping*, *Surg. Forum*, 15:191, 1964.
7. Said, S. I., Avery, M. E., Davis, R. K., Banerjee, C. M., and El-Gohary, M.: *Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema*. *J. Chin. Invest.*, 44:458, 1965.

8. Webb, W. R. : *Pulmonary physiology in surgery*, *Clin. N. Amer.*, 45(2):267, 1965.
  9. Clements, J. A., Hustead, R. F., Johnson, R. P., and Gribetz, I. : *Pulmonary surface tension and alveolar stability*, *J. Appl. Physiol.*, 16: 444, 1961.
  10. Neegard, K. V. : *Neue Auffassungen ueber ein-Grundbegriff der Atemmechanik, Die Retraction-*  
*skraft der Lunge, Abhängig von der Oberfl-*  
*chenspannung in den Alveolen*, *Z. Ges. Esptl. Med.*, 66:373, 1929 cited from.
  11. 金仁顯・金大洙 : 肺胞의 表面張力活性物質의 性狀에 關한 研究, *綜合醫學*. 9:31, 1964.
  12. Pattle, R. E. : *Properties, function and origin of the alveolar lining layer*, *Proc. Roy. Soc. (London) B*. 148:217, 1958.
-