

## 急性肺水腫에서의 Pulmonary Surfactant에 관한 研究

金 珍 植\* · 洪 完 一\*

= Abstract =

### Experimental Study of Surface Activity in Acute Pulmonary Edema

Jim Shik Kim, M.D. \*, Wan-Il Hong, M.D. \*

Acute pulmonary edema was induced by intravenous injection of epinephrine, intravenous infusion of dextran and intratracheal instillation of acid solution index was determined from pressure volume curves in excised lungs. Surface activity was also investigated with measurements of maximum and minimum surface tension and stability index on saline extracts of same lungs.

The results were as follows.

1. The expansion index of excised lung in which pulmonary edema was induced by intravenous injection of epinephrine, intravenous infusion of dextran and intratracheal instillation of acid solution was significantly decreased as compared with the normal control of  $0.86 \pm 0.017$  to  $0.74 \pm 0.03$ ,  $0.71 \pm 0.081$  and  $0.76 \pm 0.02$ , respectively.
2. The deflation curves of excised lungs in which pulmonary edema was induced were significantly decreased as compared with the normal controls.
3. The minimum surface tension of excised lung in which pulmonary edema was induced was significantly increased in each groups and stability index was significantly decreased as compared with the normal controls  $0.78$  to  $0.35 \pm 0.039$ ,  $0.29 \pm 0.02$  and  $0.31 \pm 0.083$ , respectively.
4. The decrease of pulmonary surface activity in acute pulmonary edema was in proportion to the degree of pulmonary edema regardless of their etiology.

### 머 리 말

急性肺水腫은 臨床的으로 心肺機能低下의 末期現象으로서 가장 重篤한 死因의 하나며 그 病態生理에 關해서는 1752年 Maloet가 처음으로 그 臨床像을 發表한 以來 많은 學者들에 依해서 促求되어 왔으나 아직도 確實히 究明되지 못한 許多한 疑問을 남기고 있다. 특히 最

近에 와서는 肺胞의 表面活性物質(surfactant)에 關한 研究가 活潑해짐에 따라 急性肺水腫과 이 物質에 關與性에 對해서 많은 注目を 끌고 있으며, 肺水腫이 發生할 때는 肺胞의 表面活性物質이 變化를 일으켜 肺胞의 安全性(stability)이 破壞됨으로써 吸呼不全을 招來하는 것으로 生覺되고 있다. 그러나 그 本質의인 機轉에 對해서는 아직 不明한 點이 많다. 著者は 이러한 機轉의 一端이나마 究明하고자 各種 方法으로 急性肺水腫을 이 르켜 表面活性度에 미치는 影響을 檢討해 보코져 本研究에 着手한 것이다.

\* 釜山大學校 醫科大學 胸部外科學教室

\* Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Busan National University.

## 序 論

肺의 表面活性도에 關한 研究는 Neegaard<sup>1)</sup>에 依해 始作되며, 그後 肺胞의 表面張力を 減少시키는 物質로서 surfactant에 對한 많은 研究가 試圖되어 왔으며, 特히 最近에 의서는 肺水腫과 肺表面活性도의 關聯性에 對해서 많은 研究가 進行되고 있다. 即 肺水腫이 發生할 때는 肺胞의 表面活性物質이 變化를 이르게, 肺胞의 安全性(stability)이 破壞됨으로서 呼吸不순을 招來하는 것으로 生覺되고 있다.<sup>2)</sup>

여기에 對해서 Cook<sup>3)</sup>은 動物에서 急性肺水腫을 일으킬 때 肺容量과는 關係없이 compliance가 크게 減少된다고 하였고, Said<sup>4)</sup>는 肺水腫이 發生하면 靜脈血混合이 크게 增加되고, 이것은 肺를 強하게 膨脹시킴으로서 回復된다고 하였다. 그들은 이와 같은 肺機能의 變化狀態는 肺胞의 閉鎖가 그 主原因일 것이라고 推測하였다.

肺胞의 安全性이란 大部分이 正常的인 肺表面活性物質이 存在로서 이루어진다는 것은 이미 알려진 事實이며, 이것으로 미루어 볼 때 表面張力の 變化가 그 根本 機轉이라는 點은 容易하게 推測된다.

Cook<sup>3)</sup>들은 肺水腫時, 肺胞內液體의 蓄積으로서 肺胞 直徑이 減少되며, 이것이 全肺表面張力の 增加를 招來하는 原因이라고 推論하였다. 그러나 肺水腫이 發生할 때 表面活性物質이 어떤 機轉으로 關與하는지에 對해서는 아직 不明한 點이 많다.

우리들은 各種 方法으로 肺水腫을 일으킬 때 그것이 肺表面 活性도에 對해서 어떤 影響을 주는가, 또 發生機轉을 달리하는 肺水腫에 있어서 어떤 差異가 있는가 등은 究明하기 爲해 摘出肺에 對한 壓力容積曲線을 測定함과 同時에 肺抽出液에서 表面活性도를 測定하여 肺水腫發生의 機轉의 한 要因으로서 表面活性도의 關聯性을 알기 爲해 本研究에 着手하였다.

## I. 研究材料 및 方法

材料: 이 研究에 提供한 動物은 釜山地方에서 사들인 體重 2kg 內외의 토끼로서 實驗에 提供하기 前 5日間 비지를 主食으로 한 一定한 飼料으로써 飼育하였다.

方法: 本 研究를 爲하여 實驗動物을 다음과 같이 4群으로 나누어 各群마다 5~6마리의 家兎를 使用하여 觀察하였다.

第1群: 正常群

第2群: Epinephrine(1:1000溶液) 1.0ml/kg 을 靜注

한 群

第3群: 6% dextran solution in saline을 4ml/kg/min의 速度로 靜注한 群

第4群: pH 1.5 HCl 溶液 4ml/kg 을 氣管內注入한 群

### 1. 肺水腫을 일으키는 方法

實驗動物을 ether 吸引으로 麻醉를 誘導한 後 直徑 4mm의 polyethylene catheter를 氣管內에 插入하여 呼吸이 正常狀態로 回復한 것을 確認한 後 第2群에서는 epinephrine 溶液(1:1000) 1ml/kg를 耳靜脈을 通하여 徐徐히 注入하여 肺水腫을 發生시켰다. 第3群에서는 6% dextran solution을 1分間 4ml/kg의 速度로 靜注하여 trachea에 插入한 catheter를 通하여 泡沫液이湧출할때까지 계속했으며, 第4群에서는 pH 1.5 HCl 溶液을 4ml/kg를 直接氣管內에 注入하여 肺水腫을 發生시켰다.

剖檢: 모든 動物은 試驗藥物 注入後 60分內에 死亡한 것은 死亡 即時로 剖檢하였고, 그 他例에서는 60分만에 thiopental sodium 60mg/kg를 耳靜脈內에 注射하여 犧牲시켜 剖檢하였다.

剖檢은 胸部를 切開하고, 氣管과 大動脈肺動脈 및 上下空脈을 鉗子로 잡고 이들을 結紮하여 肺內容物의 漏出이 없도록 하고 肺와 心臟을 함께 胸腔으로부터 摘出した 다음 肺에 損傷이 없도록 細心하게 留意하던서 心臟을 分離除去하고 肺만을 摘出하여 秤量한 다음 壓力-容積曲線을 測定하였으며, 肺剖面의 肉眼的의 所見으로 肺水腫의 程度를 判定하였으며, 一部肺는 肺抽出液을 作成하기 爲해 保全하였다.

### 肺水腫의 判定法

1) L/B index(肺體重指數)

Luisada<sup>4)</sup>의 公式 即 體重 100gm에 對한 肺重量의 比로써 表示하였다. 即 L/B index가 0.4以下일 때는 正常, 0.5까지는 肺鬱血, 0.5以上은 肺水腫으로 判定하였다.

2) 肺水腫의 肉眼的의 判定

Jordan<sup>5)</sup>의 基準에 따라 肺剖面의 肉眼的의 所見에 依하여 分類하였다. 即,

0度: 鬱血은 없고, 氣道속에 滲出液이 없을 때.

C度: 肺는 暗赤色, 또는 赤色으로 變色이고, 鬱血을 보이고 있으나 氣道속에 滲出液을 볼 수 없을 때.

I度: 氣道內에서 滲出液을 볼 수 없으나, 微弱한 壓으로써 肺剖面에 滲出液이 壓出될 때.

Ⅱ度: 肺剖面에 滲出液이 湧出하고, 微弱한 壓으로써 泡沫液이 肺葉氣管枝에서 壓出될 때.

Ⅲ度: 肺에 壓을 加함이 없이 肺葉氣管枝에서 泡沫液을 볼 수 있을 때.

Ⅳ度: 肺에 壓을 加함이 없이 氣管內에서 泡沫液을 볼 수 있을 때.

## 2. 肺의 壓力-容積曲線測定

胸腔에서 肺를 操心스럽게 除去하여 氣管內의 Canula를 插入한 채로 Vacuum chamber 속에 넣고 約 30mm Hg의 陰壓으로 40分間除壓하여 無氣肺를 作成하였다.

膨脹曲線은 Canula를 硝子管의 一端에 連結하고 他端을 水壓計에 連結하여 中間에 T管의 一枝를 適宜의 空氣注入用注射器에 連結하고, 空氣를 注入한다. 壓을 段階的으로 올려 空氣가 高루고루 퍼질때까지 서서히 空氣를 注入하여 約 2分間 一定한 壓이 維持될때 注入한 空氣量을 測定한다. 이와 같이 해서 肺가 完全히 膨脹될때까지 壓을 上昇시켜 最高壓을 決定한다. 家兔 肺에서는 10cm H<sub>2</sub>O의 壓에서 大部分이 完全 膨脹함을 볼 수 있었다. 이때의 肺容積을 最大肺容積으로 看做하였다. 만약 實驗途中 肺 表面에서 空氣의 漏出이 發見될때는 이와 같은 肺는 實驗에서 除去하였다.

縮小曲線(deflation curve)은 같은 方法으로 空氣를 階段的으로 肺에서 除去하여 이에 따른 壓力의 減少를 記錄하여 求하였으며, 이때 肺內壓力平衡에는 時間이 소요되지 않음으로 空氣를 除去한 後 約 30秒間에 肺容積을 測定하였다.

### 壓力-容積曲線의 評價

肺의 膨脹曲線(inflation curve)는 不規則하고 不均等한데 비해 縮小曲線의 變化는 均等하고 같은 肺內壓下에서 膨脹曲線보다 훨씬 큰 肺容積을 占有하고 있는 故로 壓力-容積曲線의 比較에는 縮小曲線으로 評하였다.<sup>6)</sup>

評價方法으로는 各 肺內壓에 對한 肺容積을 最大膨脹 肺容積에 對한 百分率로서 表示하는 方法을 使用했으며 이것은 縮小할 수 있는 肺胞의 存在(inflatable area)를 量的으로 表示하는데 有效하다.

### Expansion index의 算出

肺의 安全性(stability)을 表示하기 爲하여 Clements<sup>7)</sup>에 依해서 提案된 expansion index를 다음과 같이 求하였다.

$$\text{Expansion index} = \frac{V_{FR} - V_D}{V_{MAX} - V_D}$$

여기서 V<sub>FR</sub>는 肺容積을 縮小시켜 肺內壓이 5cm H<sub>2</sub>O

가 될때의 肺容積이며, 機能的 殘氣量을 意味한다.

V<sub>MAX</sub>는 肺를 膨脹시킬때의 最大容積이며 解剖學的 死腔量으로서 最大 肺容積(V<sub>MAX</sub>)의 10%에 該當하는 容積

## 3. 肺表面活性度の 測定

### a) 肺抽出液의 作成(minced lung extract)

肺抽出液은 Clements<sup>8)</sup>의 方法에 依하여 만들었다. 即 摘出한 degas 하지 않은 家兔 肺의 表面을 食鹽水로 洗滌한 後 肺重量 3gm에 對해서 50ml 比率로 食鹽水가 들어있는 paraffin 波覆 beaker에 浮上시킨 다음 銳利한 가위로 肺組織을 가늘게 切斷하여, 大體로 1mm 以下 程度의 肺切片을 만든 다음, 이 切片浮游液을 beaker內에서 20分間 振盪한 後 4層의 gaze를 通하여 濾過하던 淡紅色의 半透明의 肺抽出液을 얻게 된다.

### b) 表面張力測定法

Clements 및 Avery<sup>9)</sup>의 方法에 따랐으며 眞鍮로 만든 8cm×30cm×1cm 크기의 얇은 容器를 만들어 여기에 固形 paraffin을 녹여서 태운 後 固化한 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 一個의 0.8cm 幅의 排水性 ribbon을 熔着시켜서 被檢液表面積을 變化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 서서히 回轉하는 kymograph의 回轉軸에 連結시킴으로써 圓滑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, 9/10, 8/20...2/10일때까지 하였으며, 이 區間을 barrier가 움직이는 速度는 1.5mm/sec로 하였고, 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 21을 使用하여 自動的으로 表面張力이 dyne/cm로 表示된다.

이때 表面積이 1 即 最大 表面積에서 測定한 表面張力을 最大表面張力(T<sub>MAX</sub>)으로 하였으며, 2/10에서 이 測定值을 最小 表面張力(T<sub>MN</sub>)으로 表示하였으며 이것으로 張力-面積曲線(Tensio-Area curve)를 그렸다.

### 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 Clement(191)<sup>10)</sup>의 extract stability index( $\bar{S}$ )를 다음과 같이 計算하였다.

$$\bar{S} = \text{change of tension/average tension}$$

$$=2(r_{\max}-r_{\min})/(r_{\max}+r_{\min})$$

여기서  $r_{\max}$ 는 最大 表面張力

$r_{\min}$ 는 最小 表面張力

## II. 實驗 成績

### 1. 第1群 正常群

正常家兔群에서의 expansion index 및 肺抽出液의 表面張力 및 stability index 를 表 1에 表示하였으며 肺抽出液의 表面張力을 最大面積으로부터 20%까지 縮少시켰다가 다시 增大시키면서 그런 張力-面積曲線 (Tension-Area curve)의 定型的인 例를 第1圖에 圖示하였다. 即, 正常家兔에서 얻은 肺의 L/B index의 平均値는 0.4이었으며, 摘出肺의 expansion index 는 平均  $0.86 \pm 0.017$ 였다. 肺抽出液의 最大表面張力, 最小表面張力 및 stability index 는 各各  $42.9 \pm 7.01$  dyne/cm,

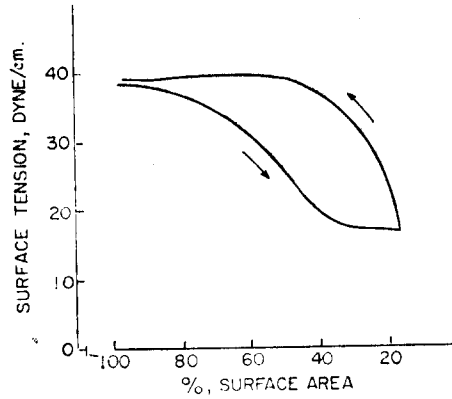


Fig. 1. A typical tension-area diagram of minced lung extract of normal rabbit.

$19.3 \pm 3.39$  dyne/cm 및  $0.78 \pm 0.023$ 였다. 正常肺抽出液에서 그런 張力-面積曲線을 보면 表面積을 減少시키

Table 1. Pulmonary Surface Tension and Alveolar Stability of Normal Rabbit Lung.

No.	B. W. (kg)	L. W. (g)	L/B index	Expansion index	Surface tension (dyne/cm)		$\bar{S}$
					Max.	Min.	
1	1.7	8.5	0.5	0.88	47.0	17.3	0.92
2	1.73	7.3	0.4	0.88	43.6	23.0	0.61
3	1.67	6.1	0.3	0.84	40.2	15.8	0.87
4	2.37	9.3	0.4	0.85	39.8	17.2	0.90
5	1.7	6.2	0.4	0.85	43.8	17.7	0.85
6	1.6	7.3	0.4	0.85	42.7	25.0	0.52
Mean $\pm$ SD		$7.4 \pm 1.15$	0.4	$0.86 \pm 0.017$	$42.9 \pm 7.01$	$19.3 \pm 3.39$	$0.78 \pm 0.028$

$\bar{S}$ .....Extract Stability index.

B. W. : Body weight.

L. W. : Lung weight.

Table 2. Pulmonary Surface Tension and Alveolar Stability in Acute Lung Edema Induced by Injection of Lethal Dose (1ml/kg) of Epinephrine

No.	B. W. (kg)	L. W. (g)	L/B index	Jordan degree	Expansion index	Surface tension (dyne/cm)		$\bar{S}$
						Max.	Min.	
7	1.4	7.3	0.5	11	0.73	35.7	23.8	0.40
9	2.0	17.7	0.9	IV	0.79	39.7	30.1	0.28
11	1.2	11.5	1.0	IV	0.73	40.2	28.7	0.34
12	1.35	9.8	0.7	IV	0.71	41.2	28.7	0.36
14	1.6	7.4	0.5	IV	0.71	40.3	27.9	0.36
16	1.5	6.8	0.5	II	0.77	39.8	27.8	0.35
Mean $\pm$ SD		$10.1 \pm 3.78$	$0.68 \pm 0.204$		$0.74 \pm 0.03$	$39.4 \pm 1.92$	$27.8 \pm 1.61$	$0.35 \pm 0.039$

$\bar{S}$ .....Extract Stability index.

B. W. : Body weight.

L. W. : Lung weight.

던 처음에는 급격히 다음에는 서서히 表面張力이 低下되며 20dyne/cm 以下로 내려다가 表面積을 다시 增加시킴에 따라 表面張力이 처음에는 급격히 후에는 徐徐히 增加하여 하나의 閉曲線을 形成하여 所謂 hysteresis 現象을 나타냈다.

**2. 第2群 Epinephrine(1:1000溶液) 1ml/kg 量 靜注한 群**

이 群에서의 肺水腫發生程度, L/B index, 摘出肺의 壓力-容積曲線에서 얻은 expansion index 및 肺抽出液의 表面活性도를 보면 第2表와 같다. 卽 이 群에서는 實驗家兎는 I-IV度の 肺水腫을 나타냈으며, 肺重量은 平均  $10.1 \pm 3.78\text{gm}$  로 增加하고 L/B index는 平均  $0.68 \pm 0.204$  으로 增加하였다. 摘出管의 expansion index는  $0.74 \pm 0.03$  으로서 正常群에 비해 意味있는 減少를 나타냈다. ( $P < 0.001$ ) 이와 같은 壓力-容積曲線에서 縮少曲線을 最大肺容積에 對한 百分率로 表示하면 第3圖과 같았다. 卽 이 曲線은 肺를 最大容積에서 漸次로 減少시킬때 premature closure 를 나타낼 수 있는 膨脹可能領域(inflatable area)를 量的으로 表示하는 것으로서 第2群에서는 正常群에 비해 容積이 10cm H<sub>2</sub>O 肺內壓 以下에서 顯著히 低下되고 있고 특히 5.0cm H<sub>2</sub>O 의 resting end-expiratory pressure 에서의 平均 % 容積은 76.6% 으로서 正常群에 비해 相當한 減少를 나타내고 있어 正常群에 비해 相當領域의 肺胞가 collapse 되고 있음을 意味하고 있었다.

한편 摘出肺抽出液의 最大 表面張力은  $39.4 \pm 1.92$  dyne/cm 이고 最小表面張力은  $27.8 \pm 1.61$  dyne/cm 로 正常群에 비해 意味있는 增加를 나타내고( $P < 0.05$ ) 따라서 stability index는  $0.35 \pm 0.039$  으로서 正常群에 비

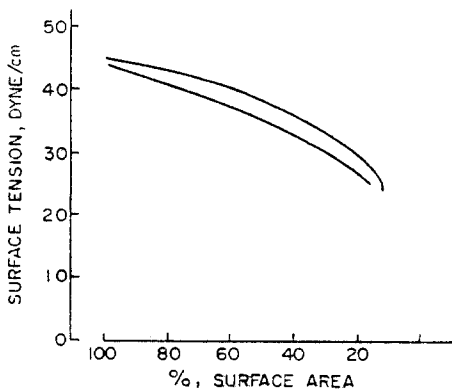


Fig. 2. A sample of tension-area diagram of minced lung extract of edematous rabbit lung.

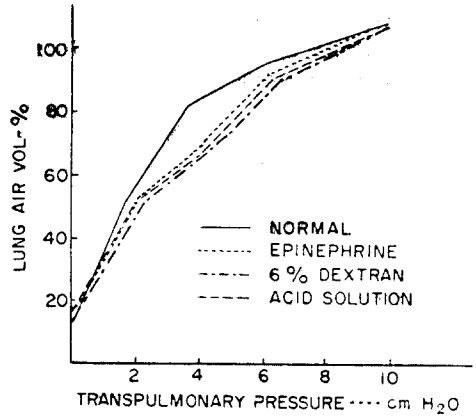


Fig. 3. A Comparison of the mean deflation pressure-volume values expressed as the percentage of maximum air volumes.

해 頻著한 減少를 나타냈다. ( $P < 0.001$ )

**3. 第3群 6% dextran solution 을 4ml/kg/min 의 速度로 靜注한 群**

이 群에서는 全例가 IV度の 甚한 肺水腫을 나타냈으며 肺重量은 平均  $21.1 \pm 3.30\text{gm}$  로 正常群에 비해 顯著히 增加하고( $P < 0.001$ ) L/B index은 平均  $1.3 \pm 0.17$  로 增加하였다.

壓力-容積關係를 보면 expansion index은  $0.17 \pm 0.0081$  로 顯著하게 減少되고 縮少曲線을 最大肺容積에 對한 百分率로 表示하면 肺內壓 5cm H<sub>2</sub>O 에서의 肺容積은 最大肺容積의 74.8% 를 減少되어 膨脹可能領域의 甚한 減少를 나타냈다. 한편 이 群에서의 摘出肺의 抽液에서의 最大表面力은  $45.5 \pm 2.07$  dyne/cm 이고 最小表面張力은  $33.8 \pm 1.10$  dyne/cm 로 正常群에 비해 顯著히 上昇되고 있고 抽出液의 stability index는  $0.29 \pm 0.02$  로 正常群에 비해 甚한 減少를 나타냈다. ( $P < 0.001$ )

이 群에서의 肺抽出液에서 그런 代表的인 張力-面積曲線을 보면 第2圖과 같으며 正常肺抽出液의 loop에 비해 最大 및 最小表面張力의 上昇과 狹少한 loop를 나타내고 있다.

**4. 第4群 pH 1.5 HCl 溶液 4ml/kg 量 氣管內에 注入한 群**

이 群에서도 全例에서 IV度の 肺水腫을 나타냈고, 肺重量은  $12.6 \pm 1.70\text{gm}$  로 增加했고 L/B index는  $0.80 \pm 0.154$  으로 增加하였다. (表 4).

壓力-容積曲線에서 얻은 expansion index는  $0.76 \pm 0.02$  로 意義있는 減少를 나타냈으며 縮少曲線에서 肺內

Table 3. Pulmonary Surface Tension and Alveolar Stability in Acute Lung Edema Induced by Injection of 6% Dextran Solution 4ml/kg/min.

No.	B. W.	L. W.	L/B index	Jordan degree	Expansion index	Surface tension (dyne/cm)		$\bar{S}$
						Max.	Min.	
18	1.5	15.1	1.0	IV	0.66	47.0	35.0	0.29
19	1.6	23.5	1.5	IV	0.58	43.0	32.5	0.23
21	1.7	19.9	1.2	IV	0.73	43.5	35.1	0.21
23	1.7	23.5	1.4	IV	0.80	48.5	33.8	0.34
24	1.7	23.5	1.4	IV	0.73	45.3	32.7	0.32
Mean±SD		21.1±3.30	1.3±0.17		0.71±0.01	45.5±2.07	33.8±1.10	0.29±0.02

$\bar{S}$ .....Extract stability index.      B.W.: Body weight.      L.W.: Lung weight.

Table 4. Pulmonary Surface Tension and Alveolar Stability in Acute Lung Edema Induced by Endotracheal Instillation of pH 1.5 HCl Solution 4ml/kg.

No.	B. W. (kg)	L. W. (g)	L/B index	Jordan degree	Expansion index	Surface tension (dyn/ecm)		$\bar{S}$
						Max.	Max.	
62	1.5	13.1	0.9	IV	0.75	47.5	38.5	0.21
27	1.85	10.3	0.7	IV	0.77	44.2	28.5	0.48
28	1.45	15.5	1.1	IV	0.73	45.7	33.1	0.32
29	1.55	11.9	0.8	IV	0.75	44.6	39.8	0.37
30	1.7	12.3	0.7	IV	0.79	46.3	36.8	0.23
Mean±S.D.		12.6±170	0.80±0.154		0.76±0.02	45.7±1.19	33.5±3.70	0.31±0.083

$\bar{S}$ .....Extract stability index.      B.W.: Body weight,      L.W.: Lung weight

壓 5.0cm H<sub>2</sub>O 에서의 肺容積은 最大肺容積의 78.3%로 正常群에 비해 甚한 減少를 나타냈다. 摘出肺의 抽出液에서의 最小表面張力은 33.5±3.70dyne/cm 로 正常群에 비해 意義있는 上昇을 나타내고 (P<0.001) stability index 는 0.31±0.083로 正常群에 비해 減少되고 있었다.

以上 3가지의 方法으로 肺水腫을 이룬 實驗群의 成績을 보면 Dextran 靜注群(第3群)에서 肺水腫發生程度가 가장 高度이고, expansion index 나 stability index 가 가장 甚하게 減少되어 있다. 이와 같이 肺水腫에서는 모두 表面活性度の 減少를 나타내어 그 程度는 肺水腫發生程度와 比較하고 있음을 알 수 있었다.

### 考 按

最近 肺表面活性物質(surfactant)에 關한 研究가 活潑히됨에 따라 各種 疾患群에서 肺의 表面活動物質의 缺如 或은 機能不全이 그 主要原因으로 되어 있는 것이

적지 않게 알려지게 되었으며, 特히 最近에 와서는 肺水腫의 發生機轉에 있어서 surfactant 가 關與되고 있는 事實이 明白하기는 하나 그것이 어떠한 重要한 役割을 하고 있는지 未解決의 點이 많다. Cook<sup>2)</sup> 등은 動物에 急性肺水腫을 이룰때 肺容積과는 關係없이 肺의 compliance 가 極度로 低下된다고 말하였으며 이와같은 現象은 肺胞의 閉鎖에 기인하며, 그 原因으로서는 肺胞內에 水腫液의 蓄積과 더불어 肺胞內直徑이 縮少되어 이것이 全體表面張力은 增加시키는 까닭이라고 하였다.

한편 肺水腫과 surfactant 와의 關係에 있어서 一般的으로 解釋하기에는

- ① surfactan 의 破壞는 肺水腫은 이르기 쉽다.
- ② 水腫液成分이 surfactant 와 相殺作用을 한다.
- ③ 肺水腫이 surfactant 를 稀釋하여 이것이 表面張力의 異常上昇을 이룬다.

등을 들고 있으나 surfactant system 에 對한 一次的인 障礙로서 肺水腫이 發生하기 쉽다는 解釋은 否定的이다

Table 5. Expansion index, Minimum Surface Tension and Stability Index of Normal and Experimental Edematous Lung of Rabbit.

	Degree of Lung Edema	Expansion index	Min Surface Tension dyne/cm	Extract Stability Index
Normal		0.86	19.3	0.78
Epinephrine	+	0.74	27.8	0.35
6% Dextran	≡	0.71	33.8	0.29
Acid solution	≡	0.76	33.5	0.31

그러나 肺表面張力은 肺胞를 collapse 시키는 方向으로 作用하고 肺毛細血管에 對해서는 瀦出의 方向으로 作用한다고 할 수 있으며, 最近 Fishman<sup>12)</sup>은 肺血管外液量이 增加는 左房壓와 血漿膠質滲透壓의 差의 增加와 直線關係에 있는 것이 아니라고 하여 肺組織內壓, 肺表面張力의 重要性을 시사하고 있다. 著者는 epinephrine 靜注, 6% dextran 溶液多量靜注 및 酸性溶液氣管内注入 등 各各 機轉을 달리하는 方法으로 肺水腫을 일으킨 家兔肺에서 壓力-容積曲線을 測定하여 肺水腫發生 程度에 따라 肺의 縮少曲線이 如何히 달라지는가 또 肺胞의 安全性에 어떠한 影響을 주는가를 觀察하고 肺抽出液에서의 最少表面張力 및 stability index 를 測定함으로서 肺水腫때의 肺胞內 表面活性物質의 活性을 評價하였다.

著者의 成績을 보면, 肺水腫發生은 epinephrine 靜注 酸性溶液의 氣管内注入 및 6% dextran 靜注群의 順序로 그 程度가 甚해지며, 이러한 水腫肺에서의 縮少曲線을 보면 5.0cmH<sub>2</sub>O 肺內壓에서의 最大肺容積에 對한 % 容積은 各各 76.6%, 78.3% 및 74.8%로 減少되어 있고 肺胞의 安全性을 表示한 expansion index 에서는 各各 0.74, 0.76 및 0.71로서 正常群(0.86)에 比해 甚한 減少를 나타내고 있고, 그 程度는 肺水腫의 程度에 比例하고 있다. 또 抽出液에서의 最小表面張力 역시 27.8dyne/cm, 33.5dyne/cm 및 33.8dyne/cm 로 肺水腫 程度에 따라 上昇되어 있고, stability index 도 0.35, 0.31 및 0.29로 역시 肺水腫程度에 따라 減少되고 있었다.

Clements<sup>10)</sup>에 依하면 肺의 expansion index 와 同一肺에서 얻은 抽出液의 stability index 와는 大體로 並行한다고 하였으며, 肺水腫에 있어서 肺의 縮少曲線이 減少되는 것은 肺의 compliance 의 低下를 意味하는 것으로 Henry<sup>13)</sup> 등은 이와같은 compliance 의 主原因은 肺表面活性物質의 變化에 있으며, 여기에 약간 程度의 組織彈力性의 減少(1.3%)가 起因된다고 하였다. 그들은

肺胞의 表面活性度의 減少가 있을 때 나타나는 壓力-容積曲線의 特異點은 肺胞를 縮少시켜 線果的으로 肺胞의 premature closure 가 더욱 容易하게 일어난다고 하였다. 本實驗에서 肺水腫發生肺의 抽出液에서의 最小表面張力이 높아지고 張力-容積曲線이 狹少한 loop 를 形成한다는 것은 抽出液의 表面活性도가 低下되고 있음을 말하는 것이며, 이것으로 因하여 肺胞의 閉鎖, 無氣肺가 잘 일어난다고 할 수 있다. 要컨데 本實驗結果로 볼 때 肺水腫發生時에는 肺胞內 表面活性物質의 活性低下가 일어나는 것은 明白하다고 할 수 있고, 그 低下는 肺水腫의 程度에 따라 比例된다고 할 수 있다.

그 原因에 對해서 Cook 등은 前記한 바와 같이 肺胞內水腫液의 蓄積으로써 肺胞內徑이 減少되고, 이것이 全體肺表面張力을 增加시킨다고 하였으며 Said<sup>14)</sup>는 肺水腫을 일으킬 때 無氣肺나 出血을 隨하여 表面活性物質의 部分的인 損失 또는 障礙가 招來된다고 하여 이와 같은 surfactant 代謝에 影響을 주는 機轉으로서

- ① surfactant 合成機序의 障礙
- ② plasma elements 에 依한 surfactant 活性化 障礙
- ③ edema form 形成에 依한 surfactant 物質의 喪失

등을 들 수 있으나 이 中 急性肺水腫에서의 肺表面活性度의 低下는 主로 edema form 形成에 起因한다고 하고 이것이 肺胞의 surfactant 缺損을 招來하고 더 나가서 肺胞細胞나 surface-active lining layer 를 機械的으로 損傷시켜 二次的으로 無氣肺를 일으키는데 기여한다고 하였다. 著者實驗에서 各各 機轉은 달리하는 急性肺水腫에서 form 形成이 가장 甚한 dextran 靜注群에서 表面活性도가 가장 低下되고 있었다는 事實은 Said 의 主張을 뒷받침하는 것 같다.

한편 肺水腫發生時의 表面活性度의 低下는 肺胞表面의 張力을 增加시켜 肺毛細血管으로부터의 瀦출을 더욱 促進시켜 肺水腫의 發生을 더욱 增強시킬 수 있다고도 할 수 있으며 一種의 vicious circle 을 形成하게 된다고 生覺할 수 있다.

## 結 論

家兔肺에 epinephrine 靜注, 6% dextran 溶液의 多量 靜脈內注入 및 酸性溶液氣管內 注入으로 急性肺水腫을 이르켜 摘出肺의 壓力-容積曲線을 測定하여 expansion index 를 計測하였으며 同一 肺의 肺抽出液에서 最大, 最少 表面張力을 測定하여 stability index 를 計算함으로서 水腫肺에서의 表面活性度를 檢討하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Epinephrine 靜注, 6% dextran 溶液靜注 및 酸性溶液氣管內注入에 依한 急性肺水腫發生에서 摘出肺의 expansion index 는 正常肺(0.86±0.017)에 비해 各各 0.74±0.03, 0.71±0.081 및 0.76±0.02로 意義있는 減少를 나타냈다.

2) 肺水腫發生群에서의 摘出肺의 縮少曲線은 正常肺보다 모두 下降되었다.

3) 水腫肺의 肺抽出液에서의 最少 表面張力은 正常群에 비해 모두 顯著하게 上昇하고 stability index 는 正常群(0.78)에 비해 各各 0.35±0.039, 0.29±0.02 및 0.31±0.088으로 顯著하게 減少되었다.

4) 肺水腫에서 表面活性度の 低下는 肺水腫 發生機轉에 關係없이 肺水腫發生程度에 비례하였다.

## REFERENCES

(本研究을 遂行함에 있어 學術研究助成費를 支給하여 주신 文教部 當局에 深謝하오며 아울러 이 實驗에 많은 協助를 하여 준 胸部外科 教室員諸位에게 이 자리를 빌어 謝意를 表하는 바이다.)

1. Von Neegaard K: *Neue Auffassungen Übereinen Grundbegriff der Atemmechanik; Die Retractionskraft der Lunge, anhangig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. Z. Gesamte Exp. Med.* 66:373. 1929.
2. Said, S.I., Avery, M.E., Davis, R.K., Baneriae, C.M. and El-Gohary, M.: *J. Clin.*

*Pulmonary surface activity induced pulmonary edema. Invest.* 44-458, 1965.

3. Cook, C.D., Mead, J., Schereinen, G.L., Frank, N.R., and Craig, J.M.: *Pulmonary mechanics during induced pulmonary edema in anesthetized dog. J. Appl. Physiol.*, 14:177, 1959.
4. Luisada, A.A.: *Paroxysmal pulmonary edema consequent to stimulation of cardiovascular receptors. 1. Effect of intra-arterial and intravenous infusion, Amer. Herat J.*, 31:27, 1946.
5. Jordan, Gl.: *Standard method for the production of pulmonary edema in dog. Arch. Surg.*, 93:151, 1951.
6. Clements J.A.: *Surface tension of the lung extracts, pro. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 95:170, 1957.
7. Clements. J.A., Brown E.S., and Johnson. R.P.: *Pulmonary surface tension and the mucus lining of the lungs. Some theolitical cosiderations. J. Appl. Physiol.*, 12:262, 1958.
8. Clements, J.A., Hustead, R.F., Johnson, R.P., and Gribets L.: *Pulmonary surface tension and alveolar stavility. J. Appl. Physiol.*, 16:444, 1961.
9. Avery M.E., and Mead, J.: *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane. Am. J. Dis. Child.*, 97:517, 1959.
10. Fishman, A.P.: *The application of Starling's law of capillary exchange to the lungs. J. Clin. Invest.* 46:6, 1967.
11. Henry, J.N. et al.: *The effect of experimental hemorrhagic shock on pulmonary alveolar surfactant. J. of Trauna.*, 7:691, 1967.