

Betamethasone 이 일측폐장절제 가토폐장의 압력-용적곡선에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 생리학교실

이 영 만 · 이 석 강

=Abstract=

Effect of Betamethasone on the Pulmonary Pressure-Volume Curve in Unilateral Pneumonectomized Rabbits

Young-Man Lee and Suck-Kang Lee

Department of Physiology, Yeungnam University, School of Medicine, Taegu, Korea

In order to clarify the effect of steroid on the pulmonary pressure-volume curve in the pneumonectomized rabbit, the right side pneumonectomy was performed under general anesthesia with pentobarbital sodium and the remaining lung was excised on the fifth day after surgery.

The intrapulmonic pressure in the excised left lung was measured at 20, 25, and 30 ml lung volume during inflation and deflation period.

In the steroid treated group, the intrapulmonic pressure at 20, 25, and 30 ml lung volume during inflation was significantly decreased compared with intrapulmonic pressure of the control group. But in the pneumonectomy group the decreasing tendency of the pressure was observed. During deflation, the intrapulmonic pressure at 25 ml and 20 ml was not significantly different from the control group in pneumonectomy and steroid treated pneumonectomy group.

And the lung weight was measured in each experimental group and also the lung weight-body weight ratio(L/B) was calculated.

The lung weight was significantly increased in both pneumonectomy and steroid treated pneumonectomy group. Calculated L/B was increased significantly in both group.

Above results suggest that steroid increases the secretion of pulmonary surfactant or affects the catabolic effect on protein metabolism of connective tissue in lung parenchyma.

서 론

폐장내로 유입되는 공기의 양에 따른 폐내압의 변화는 폐장의 탄력성을 나타내는 것으로서 이때 폐내압의 증가에 따른 폐용량 증가의 비를 폐용압률이라 한다. 폐용압률은 폐장내의 탄성조직 및 폐포를 덮고있는 액체층 즉 폐포표면활성층의 물리적 성질에 영향을 받으며

신생아에서 볼 수 있는 신생아호흡 부전증(NRDS)은 폐포표면활성물질의 선천적인 결핍때문에 폐포내면액체층의 표면장력의 증가로 인하여 폐포가 허탈(collapsed)된 것을 말한다^{1,2)}.

폐장조직은 항상 recoil 하려는 경향을 가지며 recoil 하려는 대부분의 힘은 폐포내면 액체층의 표면장력에 의해 나타난다³⁻⁵⁾고 한다. 그러므로 폐포표면활성 물질의 활성도는 폐장의 용압률에 영향을 미치는 중요한 인자라고 말할 수 있다.

한편 일측폐장을 절제한 경우에 있어서는 반대측폐

* 본 연구에 사용된 연구비의 일부는 1982년도 영남대학교 비연구비의 지원에 의한 것임.

장의 대상성증식이 일어나는 것은 잘 알려진 사실이며 이때 폐포표면활성물질의 분비가 증가하여 폐장의 용압률에도 영향을 미친다⁸⁾고 한다.

Wang 등⁷⁾은 steroid를 투여한 가토에서, 제 2형 폐포세포내 osmiophilic inclusion body의 수적 증가를 볼 수 있었다고 하며 이로 인해 폐포표면활성물질이 증가할 것이라고 추정하였다.

또한 Liggins 등⁸⁾의 보고에 따르면 모체에 steroid를 투여한 경우 태아폐장내의 폐포표면활성물질이 증가하고 또한 폐장의 성숙도 가속화시킨다고 보고하였고, Kotas 등⁹⁾은 가토에 steroid를 투여함으로써 폐용압률의 증가 및 폐포의 안정도가 증가한다고 하였다. 그러나 Beck 등¹⁰⁾은 steroid가 태아폐장의 폐포표면활성물질을 증가시킨다는 확실한 증거가 없고 steroid가 폐장의 최대용적을 증가시키기는 하나 폐장의 용압률 및 폐포의 안정도에는 영향을 미치지 않는다고 주장하였다.

또한 Picken¹¹⁾ 및 Johnson 등¹²⁾은 steroid가 오히려 폐포표면활성물질을 감소시키며 장기간 투여시는 폐장의 용압률 및 폐포의 안정도를 감소시킨다고 하였다.

이러한 견지에서 저자는 일측폐장을 절제한 가토에 steroid를 투여한 후 폐장을 적출하여 폐장의 압력용적 곡선을 그려보고 동시에 가토체중에 대한 폐장무게의 비를 측정하여 봄으로써 steroid가 폐장세포의 대상성증식에 미치는 영향과 이로 인해 압력용적곡선에 미치는 영향 및 steroid 자체가 압력용적 곡선에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

실험동물은 성장이 비교적 완성한 시기의 무게 2.0 kg 내외의 백색가토를 이용하였으며 무처치대조군과 우측 폐장을 절제한 군 및 우측폐장을 절제하고 steroid를 투여한 군으로 구분하였으며 총 22필을 실험대상으로 하였다.

대조군(7필) : 좌측 폐장절제를 위해 pentobarbital sodium을 체중 kg 당 30 mg을 이경맥(耳靜脈)을 통해 서서히 주입하여 마취시켰으며 마취의 심도는 호흡의 변화로 평가하였다. 마취상태의 가토를 경부의 털을 제거하고 경동맥을 잘라 실험치사 시켰다. 이어서 전흉벽(前胸壁)을 절개하여 폐장을 허탈시킨 뒤 기관을 감자(鉗子)로 잡고 상부에서 절단하여 폐장을 조심스럽게 적출하였다.

폐절제군(8필) : 우측폐장절제를 위하여 대조군에서와

같은 방법으로 마취시킨 후 인공호흡은 경부정중선을 절개하여 직경 4 mm의 polyethylene catheter를 기관에 삽입하였으며 Narco Biosystem 제 V5KG 인공호흡기를 이용하여 호흡을 시켰다. 이때 폐내압은 10 cmH₂O로 고정하고 호흡의 빈도는 매분 40회, 흡식과 호식의 비는 1:2로 하였다. 가토를 인공호흡기에 연결한 후 좌우흉벽을 75% alcohol로 깨끗이 소독한 후 제 5능간을 조심스럽게 절개하고 견인자를 이용하여 능간을 개방한 상태에서 폐장의 손상을 주지않고 폐문부를 봉합사를 이용하여 완전히 묶은 뒤 우측폐장을 절제하였다. 절제 후 기관지로부터 공기가 누출되지 않는 것을 확인한 다음 흉강내 혈액을 완전히 제거한 상태에서 흉벽을 봉합하였다.

폐절제후 기관내에 삽입한 polyethylene catheter는 정상호흡을 시작한 뒤 제거하였으며 마취의 심도가 지나쳤던 경우는 일단 catheter를 제거후 다시 삽입하여 정상호흡이 돌아올때까지 인공호흡을 시킨다음 마취가 깨 상태에서 제거하였다.

기관내 분비물 및 혈액은 주사기에 polyethylene tube를 연결하여 흡인 제거하고 기관지를 봉합하였다.

폐절제후 steroid를 투여한 군(7필) : 폐절제군과 동일한 방법으로 수술을 행하였으며 수술후 제 1일에는 steroid를 투여하지 않고 수술후 제 2일부터 한국한울 제약주식회사 제품인 betamethasone sodium phosphate를 1일 4 mg^{13,14)}씩 2회에 나누어 4일간 근육내 주사하였다.

폐용적에 따른 폐내압측정 : 폐절제후 제 5일에 가토를 pentobarbital sodium을 이용하여 마취시킨 다음 경동맥을 절단하여 실험치사 시켰다. 이어서 전흉벽(前胸壁)을 절개하여 폐장을 허탈시킨 후 기관을 감자(鉗子)로 잡고 상부에서 절단한 다음 폐장의 표면에 손상이 가지않도록 조심하면서 적출하였다. 폐용적에 대한 폐내압의 측정은 three way stopcock을 기관내 삽입고정한 뒤 폐장을 현수시키고 50 ml 주사기를 이용하여 공기를 주입하면서 폐내압을 측정하였으며, 다른 일단은 Narco Biosystem 제 strain gauge coupler에 연결하여 폐장내 공기의 양이 20 ml가 되게 유지시킨후 폐내압을 측정하였으며 다시 5 ml씩 추가로 주입하면서 30 ml에 이를때 까지 폐내압을 측정하였다.

무게측정 : 제충은 폐절제수술 진후에 측정하였으며 폐장의 무게는 좌측기관지를 폐문부위에서 완전히 절제한 다음 Sartorius제 chemical balance를 이용하여 측정하였고 체중에 대한 폐장의 무게비는 수술후 체중

Table 1. Pressure-volume changes of excised lung in right side pneumonectomized and steroid treated right side pneumonectomized rabbits during inflation

	20ml	25ml	30ml
control n=7	60.6±8.19	70.3±18.93	91.3±18.93
pneumonectomy n=7	56±4.24	63.8±7.03	75.7±16.75
pneumonectomy \bar{c} betamethasone n=7	*52±4.90	*60.9±7.32	*66.6±5.42

• Values are given as mean±1SD
 • n is number of rabbits
 * significantly different(p<0.05) from the control

Table 2. Pressure-volume changes of excised lung in right side pneumonectomized and steroid treated right side pneumonectomized rabbits during deflation

	30ml	25ml	20ml
control n=7	91.3±18.93	43.4±13.38	16±1.85
pneumonectomy n=8	75.7±16.75	37.4±7.54	20.9±2.80
pneumonectomy \bar{c} betamethason n=7	*66.6±5.42	39.4±6.48	18.9±1.80

• Values are given as mean±1SD
 • n is number of rabbits
 • * significantly different(p<0.05) from the control

을 기준으로 하여 산출하였다.

성 적

1) 적출폐장의 압력-용적곡선

적출한 폐장의 압력-용적곡선은 폐용적 20 ml에서 30 ml의 구간에서 측정하였으며 공기주입곡선(inflation curve)의 경우 표 1 및 도 1에서 보는 바와같이 20 ml의 폐용적에서 측정된 정적폐내압은 대조군의 경우 60.6±8.19 mm.H₂O 인데 비해 폐절제군은 56±4.24 mm.H₂O로서 유의한(p<0.05)감소를 보였다.

25 ml의 폐용적에서 측정된 정적폐내압은 대조군의 경우 70.3±18.93 mm.H₂O였으며 폐절제군은 63.8±7.03 mm.H₂O로서 감소하는 경향을 보였고 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에 있어서는 60.9±7.32 mm.H₂O로서 유의한(p<0.05) 감소를 나타내었다.

폐용적 30 ml의 경우 대조군은 91.3±18.93 mmH₂O였고 폐절제군은 75.7±16.75 mmH₂O로 감소하는 경향을 나타내었고 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에 있어서는 66.6±5.42 mm.H₂O로서 유의한(p<0.05) 감소를 나타내었다.

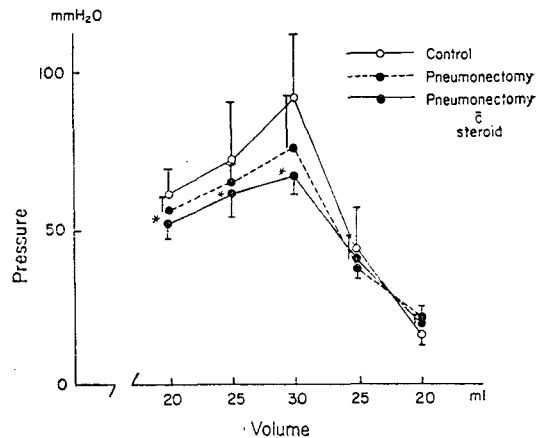


Fig. 1. Intrapulmonic pressure of excised lung in control, right lung pneumonectomized and right lung pneumonectomized with steroid treated group.

* Significantly different(p<0.05) from the control.

이와같이 대조군에 비해 폐절제후 betamethasone을 투여한 군의 정적폐내압이 유의하게 감소한 것은 betamethasone에 의해 폐용압력이 증가한 것으로 생각되

Table 3. Lung weight, body weight and lung weight-body weight(L/B) ratio in pneumonectomized and pneumonectomy with betamethasone treated rabbits

	lung weight	body weight	L/B ratio($\times 10^{-3}$)
control n=7	2.4 \pm 0.36	2.01 \pm 0.10	1.21 \pm 0.122
pneumonectomy n=8	**3.4 \pm 0.44	1.71 \pm 0.13	**1.98 \pm 0.259
pneumonectomy \bar{c} betamethasone n=7	**3.0 \pm 0.23	1.97 \pm 0.24	*1.54 \pm 0.150

- Values are given as mean \pm 1SD
- * significantly different($p < 0.05$) from the control
- **highly significantly different($p < 0.01$) from control
- n is numbers of rabbits

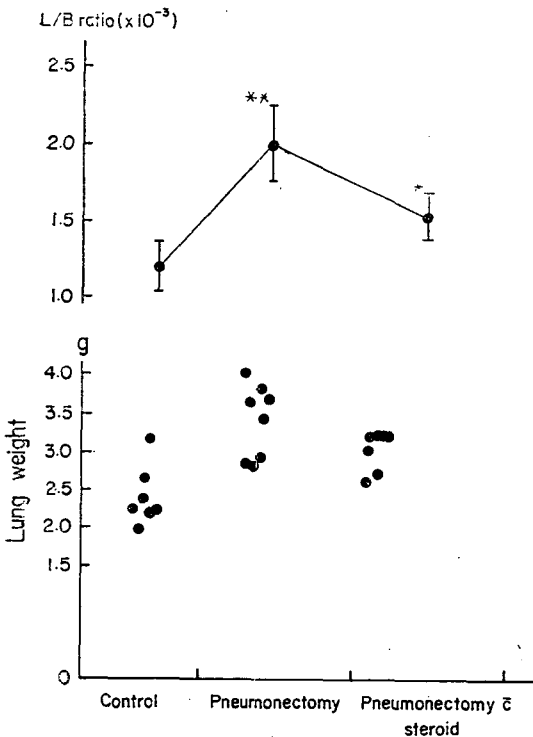


Fig. 2. Left lung weight in control, right lung pneumonectomized, and right lung pneumonectomized with steroid treated group. L/B stands for left lung weight/body weight. * Significantly different($p < 0.05$) from the control. ** Highly significantly different($p < 0.01$) from the control.

어 의의있는 결과라고 생각되었다.

30 ml의 공기를 주입한 후 1회 5 ml씩 공기를 배출시키면서 측정 한 정적폐내압은 표 2에서 보는 바와

같이 5 ml 배출시 대조군은 43.4 \pm 13.38 mm.H₂O 였으며 폐절제군은 37.4 \pm 7.54 mm.H₂O 로서 정적폐내압이 감소하는 경향을 보이고 폐절제후 betamethasone 을 투여한 군에서는 39.4 \pm 6.48 mm.H₂O 로서 폐절제군과 마찬가지로 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 폐절제군의 폐내압보다 높게 나타났다. 도 1 및 표 2에서 보는 바와같이 30 ml 부터 25 ml 의 구간에서 대조군이나 폐절제군에 비해 폐절제후 betamethasone 을 투여한 군의압력용적곡선이 하방에 위치한 것은 betamethasone 의 작용에 의한 것으로 생각되어 의의있는 결과라고 생각되었다. 또 10 ml 의 공기를 배출시는 대조군의 경우 정적폐내압이 16 \pm 1.85 mm.H₂O 인데 비해 폐절제군의 경우 20.9 \pm 2.80 mm.H₂O 였으며, 폐절제후 betamethasone 을 투여한 군에 있어서는 18.9 \pm 1.80 mm.H₂O 를 나타내었다.

2) 폐장의 무게, 체중 및 체중에 대한 폐장무게의 비

대조군의 폐장의 무게는 2.4 \pm 0.36 g 이었으며, 폐절제군은 3.4 \pm 0.44 g 으로서 대조군에 비해서 유의한($p < 0.01$) 증가를 보였고 폐절제후 betamethasone 을 투여한 군에 있어서는 3.0 \pm 0.23 g 으로서 대조군에 비해 유의한($p < 0.01$) 증가를 보였으나 폐절제군에 비해서 오히려 낮은 경향을 나타내었는데 이는 steroid 가 세포증식시 세포의 분열을 억제한다¹⁵⁾는 이론을 감안할 때 의의있는 결과로 생각된다.

체중은 대조군이 2.01 \pm 0.10 kg, 폐절제군이 1.71 \pm 0.13 kg, 폐절제후 betamethasone 을 투여한 군이 1.97 \pm 0.24 kg 였다.

또 체중에 대한 폐장무게의 비는 대조군이 1.21 \pm 0.122였고 폐절제후 betamethasone 을 투여한 경우에는 1.54 \pm 0.150 으로서 대조군에 비해 유의한($p < 0.05$)

차를 보였으나 폐절제군보다 낮게 나타난 것은 betamethasone의 효과에 의한 것으로 생각되어 의의있는 결과라고 생각된다(도 2 및 표 3).

고 찰

일측폐장을 절제한 후 대상성폐장증식이 일어나는 상태를 태아폐장성숙의 모델로 삼고 이때 betamethasone이 폐장의 압력용적곡선에 미치는 영향을 알아보기 위해 시도한 본 실험에서 폐용적 20 ml에서 30 ml까지의 공기주입 곡선에서의 정적폐내압은 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에서 대조군에 비해 유의하게($p < 0.05$) 감소하였고 공기배출곡선에서는 5 ml를 배출한 경우 정적폐내압은 대조군에 비해 낮은 경향을 보였다. 본 실험에서 대조군에 비해 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에서 정적폐내압이 감소한 것은 두가지의 기전으로 해석 가능할 것이다. 즉 폐장의 용압률은 폐포표면 활성물질과 폐장실질탄소조직의 recoil force에 의해 결정되는데 폐장은 항상 흉벽으로부터 recoil하려고 하며 이것은 폐포내면을 둘러싸고 있는 액체층 즉 폐포표면활성층의 표면장력과 폐실질조직의 탄성섬유의 물리적인 성질에 의해 나타나는 힘이라고 한다³⁾. 따라서 폐포내 압력의 감소는 폐포표면활성물질의 증가에 의하거나 폐실질조직의 탄성조직의 감소에 의해 나타날 수 있다.

Liggins 등¹⁶⁾이 steroid가 폐포내면활성물질의 분비를 증가시킨다고 발표한 이래 steroid가 폐포내면활성물질의 분비에 영향을 미쳐 폐장의 용압률 및 폐포의 안정도에 변화를 가져온다^{10, 17, 18)}는 보고가 많으며 Kotas 등⁹⁾은 가토에 steroid를 투여한 결과 폐장의 용압률이 증가한다고 발표하였고 또한 Wang⁷⁾ 및 Platzker 등⁸⁾은 임신가토의 모체에 steroid를 투여함으로써 태아폐장조직내에 osmiophilic inclusion body가 증가한 것을 관찰하고 steroid에 의해 폐포내면활성물질의 분비가 증가한 것으로 추정하였다. 따라서 본 실험의 결과 폐절제후 steroid를 투여한 군에 있어서 폐내압의 감소는 폐포표면활성 물질의 증가에 의한 것으로 볼 수 있겠으나 반면 Kessler 등²⁰⁾은 steroid가 폐용압률의 증가 및 NRDS의 증상을 경감시키기는 하나 이 효과는 steroid가 폐포표면활성 물질의 분비를 증가시키는 것에 의한 것이 아닐 수도 있음을 시사하였고 Beck 등¹⁰⁾은 steroid가 폐장의 최대용량을 증가시키기는 하나 동시에 hyperinsulinemia를 유발하므로 폐포표면 활성물질의 분비는 감소하고 폐장의 최대용량의 증가는 hyperinsu-

linemia 및 steroid가 폐장실질내 결합조직의 단백질합성을 억제한 결과라고 보고하였다. 또한 Johnson 등⁵⁾의 보고에 따르면 steroid를 단기간 투여시는 폐용압률은 증가하고 폐포의 안정도에는 별 변화가 없으나 장기간 투여시는 폐용압률 및 폐포의 안정도 모두가 감소한다고 보고하였는데 이것은 steroid를 장기투여시 폐포표면 활성물질의 분비를 억제하고 따라서 elastic recoil이 증가하기 때문이라고 하였다.

본 실험결과에서는 표 2 및 도 2에서 보는바와 같이 체중에 대한 폐장무게의 비가 대조군에 비해 폐절제군에서 유의하게 증가하였고 또한 폐절제후 betamethasone 투여군도 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나 폐절제군에 비해 낮은 경향을 보이는 것은 steroid가 폐장의 증식을 억제한 결과라고 생각된다^{21, 22)}.

체중에 대한 폐장무게의 비만으로 betamethasone이 폐장실질의 단백질대사에 영향을 미쳤다고 단정하기 어려우나 폐절제후 반대측 폐장의 대상성증식시 폐장내의 폐포표면활성물질 분비의 증가 및 폐포가 수적으로 증가하며 따라서 폐용압률 및 폐포의 안정도가 증가하는 것은 잘 알려져 있고^{6, 23)}, 본 실험에서는 폐절제후 betamethasone을 투여한 군의 반대측폐장의 무게가 betamethasone의 효과에 의해 폐절제군보다 적고 폐포의 증식이 감소하였음¹⁵⁾에도 불구하고 폐절제군보다 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에서 폐용압률이 더 증가하였다는 사실은 betamethasone이 폐포표면 활성물질을 더 증가시켰거나 혹은 폐장실질내의 결합조직의 단백질합성을 억제하여 elastic recoil force를 감소시켰다고도 볼 수 있겠다.

따라서 본 실험의 결과 steroid가 폐용압률을 증가시킨다는 사실은 알 수 있으나 이 효과가 폐포표면활성물질의 분비의 증가에 의한 것인지 또는 폐장실질내의 단백질합성의 억제 혹은 폐장실질내 단백질합성의 억제 및 폐포표면활성물질의 증가에 의한 것인지는 폐포표면활성물질의 정량을 통해 더 연구되어야 할 과제로 생각된다.

요 약

steroid가 폐절제에 의한 대상성증식기의 폐장의 압력-용적곡선에 어떤 영향을 미칠 것인가를 알아보기 위해 실시한 본 실험의 결과를 요약하면 폐절제군은 대조군에 비해 폐용압률이 증가하였고 폐절제후 반대측폐장의 무게는 대조군에 비해 폐절제군이 유의하게 증가하였고 폐절제후 betamethasone을 투여한 군에

있어서는 대조군에 비해서는 증가하였으나 폐절제군보다는 적게 증가하였다.

또한 이러한 결과들은 betamethasone에 의해 폐포표면활성물질의 분비가 증가하였거나 혹은 betamethasone이 폐장실질의 결합조직의 단백질대사에 영향을 미쳐 elastic recoil force가 감소하여 생긴 결과라고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Guyton C. G.: *Text Book of Medical Physiology 6th E.D. W.B. Saunders Co. Philadelphia: 477, 1981.*
- 2) Mary Ellen Avery and Jere Mead: *Surface properties in related to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA journal of disease of Children. 97:517, 1959.*
- 3) Michael G. Levitzky: *Pulmonary Physiology. MacGraw Hill, New York: 27, 1982.*
- 4) N. Balfour Slonim: *Respiratory Physiology. 4th E.D. Mosby: 72, 1981.*
- 5) King Richard: *Pulmonary Surfactant. J. Appl. Physiol. 53(1):1, 1982.*
- 6) 李錫江: 肺臟切除가 反對側 肺臟 等二型 肺胞細胞의 機能에 미치는 영향. 慶北醫大雜誌, 21(2): 532.
- 7) N.S. Wang: *Accelerated appearance of osmophilic bodies in the fetal lung following steroid injection. J. Appl. Physiol. 30(3):362, 1971.*
- 8) Liggins G.C.: *Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. J. Endocrinol. 45:515, 1969.*
- 9) Robert V. Kotas. and Mary Allen Avery.: *Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbits. J. Appl. Physiol. 30(3): 358, 1971.*
- 10) J.C. Beck, et al: *Glucocorticoids, hyperinsulinemia and fetal lung maturation. Am. J. Obst. Gynecol. 139:465, 1981.*
- 11) Picken, et al.: *Mechanical and morphologic effects of long term corticosteroids administration on the rat lung. Am. Rev. Resp. Dis. 110: 746, 1974.*
- 12) Johnson, et al.: *Glucocorticoids and rhesus fetal lung. Am. J. Obst. Gynecol. 130:905, 1978*
- 13) Gerald G. Anderson.: *Comparative pulmonary surfactant inducing effect of three corticosteroids in the near term rats. Am. J. Obst. Gynecol. 139:562, 1981.*
- 14) Goodman and Gillman.: *The pharmacological basis of therapeutics 6th. E.D. Macmillan. New York: 1482, 1980.*
- 15) J.W.C. Johnson, et al.: *Long term effect of betamethasone on fetal development. Am. J. Obst Gynecol. 141:1053, 1981.*
- 16) Liggins G.C., Howie R.N.: *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of NRDS in premature infants.: Pediatrics 63(1):73, 1979.*
- 17) Apostolos, et al.: *The antenatal use of betamethasone in the prevention of RDS: A controlled double blind study. Pediatrics. 63(1):73, 1971.*
- 18) Robert de Lemos, et al.: *Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lung by administration of corticosteroids. Am. Rev. Respir Dis. 102:459, 1970.*
- 19) Arnold C.G. Platzker, et al.: *Surfactant in the lung and tracheal fluid of the fetal lamb and alteration of its appearance by dexamethasone. Pediatrics 56(4):554, 1975.*
- 20) Dale L. Kesselar: *Experimental hyaline membran disease in the premature monkey. Am. Rev. Respir. Dis. 126:62, 1982.*
- 21) M. Ismael Barrada, et al.: *The effect of betamethasone on fetal development in the rabbit. Am. J. Obst. Gynecol. 136:234, 1980.*
- 22) Philp L. Ballard, et al.: *Corticosteroids and RDS. Pediatrics. 63(1):163, 1979.*
- 23) Claire Langston, et al.: *Alveolar multiplication in the contralateral lung after unilateral pneumonectomy in the rabbits. Am. Rev. Respir. Dis. 115:7, 1979.*