

일측폐장절제가 잔류폐, 간 및 신장의 대상성 증식과 혈청전기영동상에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 생리학교실

이 영 만 · 이 석 강

경북대학교 의과대학 생리학교실

주 영 은

= Abstract =

Effect of Unilateral Pneumonectomy on the Compensatory Growth of the Residual Lung, Liver, and Kidney, and Serum Electrophoresis Pattern

Young-Man Lee and Suck-Kang Lee

Department of Physiology, Yeungnam University College of Medicine

Young-Eun Choo

Department of Physiology, Kyungbook National University College of Medicine

In order to clarify the effect of the unilateral pneumonectomy on the compensatory growth of the residual lung, liver and kidney, and serum electrophoresis pattern, right lung pneumonectomy was performed on rabbits under general anesthesia with pentobarbital sodium.

On the fifth day after the surgery, the weight of the residual lung, liver and bilateral kidneys was measured and organ weight-body weight ratio was calculated.

And in an attempt to know whether the cells in the liver and the kidney were proliferated by unilateral pneumonectomy, DNA content was determined.

The quantity(g/100 ml) of serum protein was determined also and serum electrophoresis was performed on cellulose acetate membrane.

The results obtained are summarized as following.

The weight of the residual lung and lung weight-body weight ratio was significantly increased respectively.

The weight of the liver and organ weight-body weight ratio were not changed but the DNA content of the liver and kidney tissue increased significantly, illustrating that unilateral pneumonectomy caused cellular hyperplasia in the liver and in the kidney as well as in the residual lung.

The quantity(g/100 ml) of serum protein was significantly increased and in the analysis of the electrophoregram, there was significant difference between the normal and pneumonectomy group.

Taken together, these results indicate that unilateral pneumonectomy caused the compensatory

hyperplasia of the liver, the kidney and the residual lung as well as the change of electrophoretic pattern.

And it also suggests that a humoral factor, which proliferates the cells in the residual lung, the liver and the kidney, existed in the pneumonectomized rabbits.

서 론

일측폐장을 절제한 가토에서 잔류폐장의 대상성증식이 일어난다¹⁻⁵⁾는 사실은 잘 알려져 있으며 이때 대상성증식은 잔류폐장에 국한된다고 일반적으로 알려져 있으나 일부학자들^{6,7)}은 잔류폐장뿐만 아니라 간 및 신장에서도 일어난다고 한다.

Brody 등⁸⁾은 흰쥐의 일측폐장절제시 반대측폐장의 세포분열의 증가를 관찰할 수 있었으나 다른 장기에서의 세포분열의 증가는 관찰할 수 없었으며 반대측폐장의 세포분열증가의 원인은 세포분열억제인자(mitotic inhibition factor, chalones)의 회색에 의한 가능성이 가장 크다고 주장하였다.

반면 Romanova와 Zhikhareva⁹⁾의 보고에 의하면 일측폐장절제시 잔류폐장의 증식은 세포분열의 증가에 의한 것이며 이러한 세포분열의 증가는 잔류폐장에 한정되지 않고 간 및 신장에서도 관찰할 수 있었으며 그 원인은 체액성인자의 작용에 의한 것이라고 하였다. 또한 Sporn 등¹⁰⁾은 생체내 각 조직에는 TGF(transforming growth factor)가 존재한다고 하였으며 Tanaka와 Ichihara¹⁰⁾는 세포의 성장상태에 따라 조직내 단백질분해에 변화가 생긴다고 주장하였다. 특히 Paul 등¹¹⁾은 부분간절제를 시행한 흰쥐의 혈청내에는 조직의 성장을 가속화시키는 체액성인자가 존재할 것이라고 주장한 바 있다.

이러한 사실들은 일측폐장절제시 잔류폐장의 증식이 어떤 체액성인자에 의한 것이라는 것을 시사하며 이것이 사실이라면 체액성인자가 폐장뿐만 아니라 다른 장기의 세포분열에도 영향을 미칠 것인지 대단히 흥미로우며 또 체액성인자가 혈청단백량 및 혈청단백분획상에 직접 혹은 간접적으로 변화를 일으킬는지 흥미로운 바 있다.

이러한 견지에서 본 실험에서는 가토를 실험대상으로 하여 우측폐장을 절제한 후 잔류폐장, 간 및 신장의 무게를 측정하여 대조군과 비교검토하였으며 또한 각 실험군의 간 및 신장조직의 DNA 함량을 측정하였다. 동시에 각 실험군의 혈청총단백량을 측정하고 전기영동법을 이용하여 혈청단백분획을 비교하여 가토에

있어서의 일측폐장절제가 다른 장기의 대상성증식에 미치는 영향 및 혈청단백량, 혈청단백분획에 미치는 영향을 규명하려 하였다.

재료 및 방법

실험동물은 성장이 비교적 왕성한 시기의 체중 2.0 kg 내외의 백색가토를 이용하였으며 총 21필의 가토를 무처치대조군(9필) 및 폐절제군(12필)으로 구분하였다.

무처치대조군은 pentobarbital sodium 을 체중 kg 당 30 mg 을 귀의 정맥을 통하여 서서히 주입하여 마취시켰으며 마취의 심도는 호흡의 변화로 평가하였다. 마취상태의 가토를 경부의 털을 깎고 경동맥을 잘라 실험치사 시킨후 각 장기를 적출하였다.

폐절제군은 우측폐장절제를 위하여 무처치대조군에 시와 같은 방법으로 마취시켰다. 인공호흡은 경부정중선을 절개하여 직경 4 mm, 길이 4 cm 의 polyethylene catheter 를 기관내에 삽입한 후 Narco Bio-System 제 V 5 KG 인공호흡기에 연결하여 호흡을 시켰다. 이때 폐내압은 10 cmH₂O 로 고정하고 호흡의 빈도는 매분 40회, 흡식과 호식의 비는 1:2로 하였다. 가토를 인공호흡기에 연결한 후 흉벽을 70%알코올로 소독한 후 제 5 늑간을 조심스럽게 절개하고 견인자를 이용하여 늑간을 개방한 상태에서 폐장에 손상을 주지않고 폐문부를 봉합사를 이용하여 완전히 결찰한 뒤 우측폐장을 절제하였다. 절제후 기관지로 부터 공기가 누출되지 않는 것을 확인한 다음 흉강내 혈액을 완전히 제거한 상태에서 흉벽을 봉합하였다. 폐절제후 육안적으로 관찰하여 정상호흡을 하기 시작한 후 인공호흡기를 제거하였으며 수술후 감염을 방지하기 위해 streptomycin 을 체중 kg 당 0.25 g¹²⁾을 근육내 3일간 주사하였다.

각 실험군의 혈청은 실험치사시의 혈액을 모아 분리 냉동보관하였다.

각 실험군의 장기무게의 측정은 가토의 경동맥을 잘라 실험치사시킨 직후에 잔류폐장, 간 및 양측신장을 적출하여 생리적식염수로 혈액등을 깨끗이 제거한 후 여과지로 식염수를 흡인한 다음 Sartorius 제 화학천평을 이용하여 측정하였다.

혈청의 단백질량은 Lowry 등의 방법¹³⁾에 따랐으며

단백정량의 표준곡선은 sigma 제 bovine serum albumin 을 이용하여 작성하였다.

전기영동¹⁴⁾은 Helena Lab. Titan ISO-VIS cellulose acetate membrane 을 이용하여 시행하였고 densitometry 는 일본 Toyo 제 densitometer 를 이용하였다.

DNA 정량은 Schneider 법¹⁵⁾에 따랐으며 DNA 정량 표준곡선은 가트의 간에서 modified-Marmur 법¹⁶⁾으로 DNA 를 추출하고 Gilford 2600 spectrophotometer 를 이용, 파장 260 nm 및 280 nm 에서의 absorbance 의 비가 1.8에 가까운 것을 사용하여 작성하였다.

성 적

장기의 무게 및 장기무게 대 체중의 비(O.W/B.W × 10⁻³)는 Table 1 및 Fig. 1, 2 와 같다.

일측폐장을 절제한 군에서 반대측폐장의 무게는 3.4 ± 0.44 g 으로서 무처치대조군의 2.4 ± 0.36 g 보다 유의한(p < 0.01) 증가를 보였으며 장기무게-체중의 비에 있어서도 일측폐장을 절제한 군에 있어서는 1.98 ± 0.29 로서 무처치대조군의 1.21 ± 0.122 보다 유의한 증가(p < 0.01)를 보였다. 그러나 폐절제군의 간 및 신장의 무게는 각각 53.2 ± 8.50, 10.3 ± 1.33 g 으로서 무처치대조군의 62.0 ± 11.01, 11.4 ± 1.37 g 과는 유의한 차가 없었고 폐절제군에서 체중에 대한 간무게의 비 및 신장무게의 비도 각각 30.6 ± 4.81, 5.9 ± 0.93 으로서 무처치대조군의 29.8 ± 4.60, 5.6 ± 0.73 과는 유의한 차가 없었다.

간 및 신장조직에 있어서의 DNA 함량(μg/g, of wet weight)은 Table 2 및 Fig. 3에서 보는 바와같이 폐절제군의 간조직에서는 123.9 ± 21.61 로서 무처치대조군의 104.2 ± 12.27 보다 증가한 경향을 보이고 신장조직

Table 1. Changes of organ weight(O.W) and organ-weight/body-weight(O.W/B.W) in right lung pneumonectomized rabbits

	Control(n=9)		Pneumonectomy(n=12)	
	Organ wt(gm)	O.W/B.W × 10 ⁻³	Organ wt(gm)	O.W/B.W × 10 ⁻³
Lung, left	2.4 ± 0.36	1.21 ± 0.122	3.4 ± 0.44*	1.98 ± 0.259*
Liver, total	62.0 ± 11.01	29.83 ± 4.601	53.2 ± 8.50	30.60 ± 4.810
Kidney, Both	11.4 ± 1.37	5.60 ± 0.730	10.3 ± 1.33	5.91 ± 0.930

Values are given as mean ± SD.

*: p < 0.01.

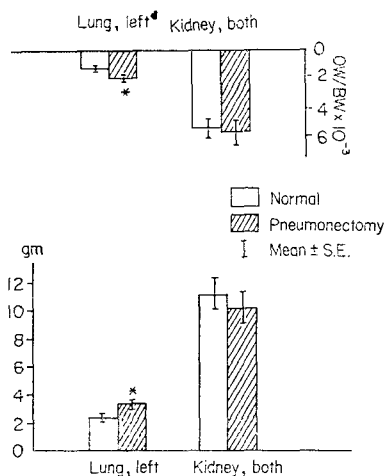


Fig. 1. Comparison of left lung and both side kidney weight and kidney weight/body weight ratio between normal and right lung pneumonectomized rabbits.

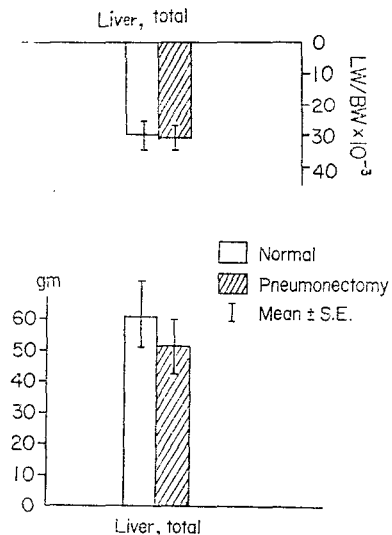


Fig. 2. Comparison of liver weight and liver weight/body weight ratio(L.W/B.W × 10⁻³) between normal and right lung pneumonectomized rabbits.

Table 2. DNA content of liver and kidney in right lung pneumonectomized rabbits

	Control ($\mu\text{g/gm wet wt.}$)	Pneumonectomy ($\mu\text{g/gm wet wt.}$)
Liver	104.2 \pm 12.27	123.9 \pm 21.61
Kidney	255.5 \pm 33.80	310.3 \pm 25.60*

Values are given as mean \pm SD.

*: $p < 0.02$.

에서는 폐절제군이 301.3 \pm 25.6으로서 무처치대조군의 255.5 \pm 33.8보다 유의한($p < 0.02$)증가를 보였는데 이는 폐절제로 인해 간 및 신장조직의 DNA 함량이 증가한 것으로 생각되어 의의있는 결과라고 생각된다.

혈청단백량 및 단백질의 변화는 Table 3 및 Fig. 4와 같다.

폐절제군에 있어서의 단백질량은 7.87 g/100 ml로서 대조군의 7.0 g/100 ml 보다 매우 유의한($p < 0.01$)증가를 보였고 혈청단백분획중 총단백량에 대한 각 분획의 비(절대량)는 폐절제군에서 50.7 \pm 8.30%(3.94 g/100 ml)로서 대조군의 70.0 \pm 6.84%(5.11 g/100 ml)에 비

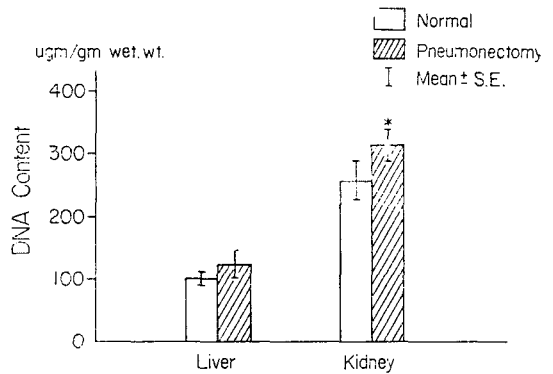


Fig. 3. Comparison of DNA content in liver and kidney between normal and right lung pneumonectomized rabbits.

해 유의한($p < 0.01$) 감소를 보였으며 폐절제군의 α_1, β, γ -globulin 은 각각 13.4 \pm 2.19%(1.02 g/100 ml), 15.6 \pm 2.76%(1.23g/100 ml), 11.3 \pm 3.56%(0.87g/100 ml)로서 무처치대조군의 6.3 \pm 2.21%(0.46 g/100 ml), 7.4 \pm 2.01%(0.54 g/100 ml), 6.7 \pm 1.47%(0.49 g/100 ml)

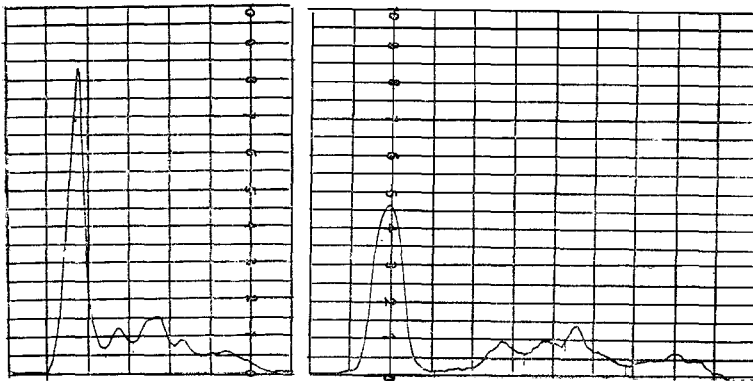


Fig. 4. A typical serum electrophoresis pattern in control(left) and pneumonectomy(right) group.

Table 3. Effects of right lung pneumonectomy on total serum protein and protein fraction in rabbits

	Total protein, %	Albumin	Protein fraction, % globulin			
			α_1	α_2	β	γ
Control (n=8)	100 (7.30)	70.0 \pm 6.84 (5.11)	6.3 \pm 2.21 (0.46)	9.6 \pm 4.04 (0.70)	7.4 \pm 2.01 (0.54)	6.7 \pm 1.47 (0.49)
Pneumonectomy (n=6)	100 (7.87)	50.7 \pm 8.30* (3.94)	13.4 \pm 2.19* (1.02)	8.9 \pm 1.90* (0.70)	15.6 \pm 2.76* (1.23)	11.3 \pm 3.56* (0.87)

*: $p < 0.001$

Values are given as mean \pm SD.

Values in parentheses are quantity(gm/100 ml) of protein of each fraction.

에 비해 유의한 증가를 보였다.

폐절제군의 α_2 -globulin은 $9.6 \pm 4.04\%$ (0.70g/100 ml)로서 무처치대조군의 $8.9 \pm 1.90\%$ (0.70g/100 ml)와 비교시 유의한 차가 없었다.

수술에 의한 감염의 여부를 알아보고자 혈액중 백혈구를 산정한 결과는 폐절제군은 $5,838 \pm 1,448.0$ /cmm, 무처치대조군은 $5,281 \pm 1,941.5$ /cmm로서 감염의 증거는 없었다. 또한 급성감염시 증가하는 α_2 -globulin은 무처치대조군과 폐절제군 간에 유의한 차가 없었다.

TGF가 손상을 입은 조직의 단백질의 변화를 가져온다는 이론이나 조직의 성장기에 조직의 단백질이 이용된다는 이론을 감안할때 이러한 총단백량의 변화나 단백질분획의 변화는 흥미로운 것으로 생각된다.

고 찰

일측폐장절제가 반대측폐장외에 다른 장기에도 대상성증식을 일으키는지 또한 이때 혈청단백분획에 어떤 영향을 미치는지 알아보고자 시행한 본 실험에서 잔류폐장인 좌측폐장의 무게 및 장기무게-체중의 비가 무처치대조군에 비해 유의한 증가를 보인 것은 Rannels 등¹⁸⁾, Romanova¹⁹⁾ 및 Brody 등⁸⁾의 보고에서와 같이 세포분열의 증가에 의한 것으로 사료된다.

폐장의 무게 및 폐장무게-체중의 비가 무처치대조군에 비해 폐절제군에서 유의한 증가를 보인데 비해 간 및 신장의 무게와 장기무게-체중의 비에서는 무처치대조군에 비해 폐절제군에서 유의한 차가 없었다. 그러나 Romanova와 Zhikhareva⁶⁾의 보고에 따르면 임신한 흰쥐의 일측폐장절제시 태아의 간 및 신장의 무게는 무처치대조군에 비해 감소하였으나 세포분열의 수는 오히려 증가하였다고 하며 본 실험에서 수술후 제 5일에 폐절제군의 간 및 신장의 무게는 무처치대조군과 비교시 유의한 차가 없으나 DNA 함량이 증가한 것은 Romanova와 Zhikhareva⁶⁾의 실험결과와 일치하는 것이다.

일측폐장절제시 잔류폐장의 세포분열의 증가는 기능적과부하(functional overload)나 세포분열억제인자의 회색으로 인한다²⁰⁾고 보는 학자도 있으나, Romanova 등⁷⁾에 의하면 기능적과부하 혹은 일측폐동맥을 결찰하여 반대측폐장으로의 혈류량을 증가시켜도 반대측폐장의 세포분열의 증가는 없었다고 한다.

또한 Paul 등¹¹⁾이 보고한 바에 따르면 부분간절제를 시행한 흰쥐의 혈청을 배양한 간세포에 첨가한 결과 세포의 단백질 및 DNA 함량이 증가하였다고 한다.

Romanova와 Zhikhareva⁶⁾는 임신한 흰쥐의 부분간절제, 일측폐장의 절제 및 일측신장을 절제한 경우에 있어서도 태아의 간, 폐장 및 신장의 세포분열의 증가를 볼 수 있었고 이때 태아조직의 세포분열의 증가는 임신한 쥐의 적절한 장기에 국한되는 것이 아니라 전반적으로 모든 장기에서 세포분열의 증가를 볼 수 있었다고 한다. 그리고 이러한 세포분열증가의 원인은 모체내의 체액성인자에 의한 것이라고 하였다. 따라서 일측폐장절제라는 자극외에 다른 아무런 자극을 가하지 않은 본 실험의 결과 간 및 신장의 DNA 함량이 유의하게 증가한 것은 Romanova와 Zhikhareva⁶⁾의 실험결과와 일치하는 것이다. 또한 이때 DNA 함량증가의 원인은 기능적과부하나 세포분열억제인자의 회색으로 인한 것 보다는 체액성인자에 의한 것으로 생각된다.

폐장절제에 의해 생성된 체액성인자가 직접 혹은 간접적으로 혈청 총단백량 및 단백질분획에 어떤 영향을 미칠 것인지를 알아보고자 실시한 혈청단백정량 및 전기영동의 결과는 무처치대조군에 비해 폐절제군에서의 혈청총단백량은 유의하게 증가하였으며 albumin은 유의한 감소를 보이고 급성감염시 증가하는 α_2 -globulin²¹⁾을 제외한 α_1, β, γ -globulin은 유의한 증가를 보였다.

폐절제군의 혈청총단백량이 증가한 것은 수술자체의 효과에 의해 간 혹은 근육내의 단백질이 이동²²⁾했을 가능성도 있을 것이다. 그러나 예비실험에서 실행한 위수술군의 총단백량 및 단백질분획이 무처치군과 비교시 유의한 차가 없고 혈액내 백혈구의 산정결과 감염의 증거가 없으므로 감염이나 수술에 의한 것이라고는 생각되지 않는다.

Sporn 등⁹⁾은 창상을 입은 조직이 치유되는 과정에서 조직내의 TGF에 의해 창상치유가 가속화되고 이때 조직의 단백질 및 DNA 함량이 증가한다고 보고하였다. 또한 Tanaka와 Ichihara¹⁰⁾는 세포의 성장상태에 따라 조직내 단백질분해의 양상이 달라진다고 하였다. 따라서 본 실험에서 무처치대조군 및 폐절제군의 전기영동상의 차이나 혈청단백량의 변화는 Sporn 등⁹⁾ 및 Tanaka와 Ichihara¹⁰⁾의 이론을 감안할 때 의의있는 결과라고 생각된다.

혈청내 단백질의 변화 및 혈청단백분획의 변화가 체액성인자의 이차적 효과에 의한 것인지 체액성인자의 출현으로 인한 것인지는 앞으로 좀더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Boatman, F.S.: *A morphometric and morphological study of the lungs of rabbits after unilateral pneumonectomy.* *Thorax*, 32:406, 1977.
- 2) Buhain, W.J. and J.S. Brody: *Compensatory growth of the lung following pneumonectomy.* *J. Appl. Physiol.*, 35:898, 1973.
- 3) Inselman, L.S., R.B. Mellins and J.A. Brasel: *Effect of lung collapse on compensatory lung growth.* *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 43:27, 1977.
- 4) Cowan, J.M. and R.G. Crystal: *Lung growth after unilateral pneumonectomy: Quantitation of collagen synthesis and content.* *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111:267, 1975.
- 5) Langston, C. P., Sachdeva, M.J. Cowan, J. Haines, R.G. Crystal, and W.M. Thurbeck: *Alveolar multiplication in the contralateral lung after unilateral pneumonectomy in the rabbit.* *Am. Rev. Respir. Dis.*, 115:7, 1975.
- 6) Romanova, L.K. and I.A. Zhikhareva: *Humoral regulation of regeneration in the lungs, kidneys and liver.* *Bull. Exp. Biol. Med.*, 73:84, 1972.
- 7) Romanova, L.K., E.M. Leikina, K.K. Antipova and T.N. Sokolova: *Role of the function in the restoration of damaged viscera.* *Bull. Exp. Biol. Med.*, 7:385, 1971.
- 8) Brody, J.S., R. Burki, and N. Kaplan: *DNA synthesis in lung cells during compensatory lung growth after pneumonectomy.* *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117:307, 1978.
- 9) Sporn, M.B., A.B. Roberts, J.H. Shull, J.M. Smith and J.M. Ward: *Polypeptide growth transforming factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo.* *Science*, 219:1329, 1983.
- 10) Tanaka, K. and A. Ichihara: *Effect of the growth state on protein turnover in L cells.* *Exp. Cell. Res.*, 99:1, 1976.
- 11) Paul, D, H. Leffert, G. Sato, and R.W. Holley: *Stimulation of DNA and protein synthesis in fetal liver cell by serum from partially hepatectomized rats.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 69: 374, 1982.
- 12) 李錫江, 朴載植, 金亨鎭: 肺臟切除가 反對側 肺臟 等 II型 肺胞細胞의 機能에 미치는 影響, 慶大醫 大雜誌, 21:532, 1980.
- 13) Lowry, O.H., H.J. Rosenbrough, A.J. Farr, K. J. Randall: *Protein measurement with the Folin-phenol reagent: J. Biol. Chem.*, 193:265, 1951.
- 14) Wilma, L.: *Chemistry for the clinical laboratory, 4th ed., Saint Louis: the C.V. company, 528, 1976.*
- 15) Schneider, W.C.: *Determination of nucleic acid in tissue by pentose analysis.* *J. Biol. Chem.*, 161:293, 1945.
- 16) Kim, I.G.: *Evaluation procedure for isolating DNA from bovine tissue.* *Korean J. Biochem.*, 13:143, 1981.
- 17) Kuchler, R.J.: *Biochemical methods in cell culture and virology.* Doven: Hutchinson and Ross Inc., 222, 1977.
- 18) Rannels, D.E., D.M. White and C.A. Wilkins: *Rapidity of compensatory lung growth following pneumonectomy in adult rats.* *J. Appl. Physiol.*, 46:326, 1979.
- 19) Romanova, L.K.: *Regenerative hypertrophy of the lungs in rats after one stage removal of the entire left lung and the diaphragmatic lobe of the right lung.* *Bull. Exp. Biol. Med.*, 56: 1192, 1975.
- 20) Brody, J.S.: *Time course and of stimuli to compensatory growth of the lung after pneumonectomy.* *J. Clin. Invest.*, 56:897, 1975.
- 21) Sisson, J.A.: *Handbook of clinical pathology.* New York: McGraw-Hill Book Company, 87, 1979.
- 22) Schwartz, S.I.: *Principles of surgery.* 3rd ed., New York: McGraw-Hill Book Company, 87, 1979.