

Phenoxybenzamine 과 Propranolol이 Monocrotaline에 의한 백서 폐동맥 및 우심실 벽의 비후성 변화에 미치는 효과

이 성 광*

— Abstract —

Effects of Phenoxybenzamine and Propranolol on Monocrotaline Induced Pulmonary Vascular Lesion and Right Ventricular Hypertrophy

Sung Kwang Lee*

Using an experimental model of pulmonary hypertension, the effects of anticonstrictive drugs on the development of pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy were studied. Male Sprague-Dawley rats weighing 200~250 gm were used. For the experimental model of pulmonary hypertension, a group of animal was given by a subcutaneous injection of monocrotaline on a dose of 20mg, 40mg, or 60mg per kg of body weight. After 4 weeks of injection, all animals were sacrificed. Another group of animal was given by a subcutaneous injection of monocrotaline in a dose of 40 mg per kg of body weight. The animals were sacrificed, in which they were kept alive for 1, 2, 3 and 4 weeks, respectively. For the effects of anticonstrictive drugs on the development of pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy, the animals treated with monocrotaline were given daily by an intraperitoneal injection of phenoxybenzamine in a dose of 1.3mg/kg of body weight, and were given propranolol via their drinking water at a concentration of 400mg/liter. The animals were sacrificed after 4 weeks of administration. The hearts and lungs were examined histopathologically and morphometrically.

The results obtained were summarized as follows:

1. The rats treated with monocrotaline showed an interstitial pneumonitis, medial thickening of the pulmonary small arteries and hypertrophy of the right ventricular wall.
2. The medial thickening of the pulmonary arteries in rats treated with monocrotaline was due to muscular hypertrophy and hyperplasia, and the right ventricular hypertrophy was due to hypertrophy of cardiac muscles. Both medial thickening of the pulmonary arteries and hypertrophy of right ventricular wall were more marked with time and with dose.
3. The daily intraperitoneal injection of phenoxybenzamine suppressed significantly the percentage medial thickness of pulmonary small arteries and the index of right ventricular hypertrophy in rats given a single subcutaneous injection of monocrotaline, but propranolol has shown no protective effect on the development of medial thickening of pulmonary arteries and right ventricular hypertrophy in treated with

* 부산대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Pusan National University
1986년 2월 16일 접수

monocrotaline.

The results described above suggested that monocrotaline is an alkaloid selectively inducing pulmonary hypertension and that α -adrenergic receptor is responsible for the pathogenesis of monocrotaline induced pulmonary hypertension in rat.

서 론

원발성 폐고혈압증은 임상적, 방사선학적, 그리고 심장기능 검사상으로 폐고혈압증의 소견들이 나타나고 심장의 박출량이나 폐장의 세동맥압이 정상인데도 폐동맥압이 비정상적으로 상승되어 있으며, 폐장이나 심장에 폐고혈압증을 일으킬만한 하등의 기질적인 원인도 발견되지 아니하는 것이 특징이다¹⁾. 이 병은 산발적으로 발생되고 있으며 지금까지 문헌에 보고된 것이 대략 1,000에 정도로 드문 질환이다.¹⁾ 그리고 사춘기까지는 성별 빈도에 유의한 차가 없으나, 그 후는 남자보다 여자 특히 30대의 여자에 많이 발생된다¹⁻³⁾.

이 질병의 원인은 그 질환명이 지적하는 것과 같이 불명이다. 그러나, 이 질환은 가족적으로 발생하는 증례들이 보고되어 있고⁴⁻⁸⁾, 발병 연령이 출생직후로부터 노년에 이르기까지 광범위하므로 연령에 따라 이 병의 원인이 다르다고 한 보고도 있으며⁹⁻¹⁰⁾, 약물이나 음식물에 의하여 발생된다는 보고들¹¹⁻¹⁵⁾도 있다. 이런 보고들을 미루어 생각하면 원발성 폐고혈압증은 환자에 따라 원인이나 그 발병 기전이 일정하지 않고 다양하다고 해석된다. 그러나, 이 질환의 발생기전에 관한 보고들¹¹⁻²¹⁾을 통괄하면 5가지로 간추릴 수 있다. 즉 1) 폐의 광범위한 간질성 섬유증식증, 2) 전신질환 특히 과민성 질환의 일환, 3) 액체성 혹은 자율신경성기전, 4) 반복되는 혈전증과 전색증을 포함하는 폐동맥내 폐색성 질병들, 그리고 5) 식품 혹은 의약품의 작용등이다.

1965년 식욕 감퇴제로 aminorex (5-amino-phenyloxazoline)이 소개된 1966년부터 시장에서 이 약품이 판매금지가 되던 1968년까지 스위스, 오스트리아 그리고 독일 등에 원발성 폐고혈압증이 대유행을 하였다¹¹⁻¹³⁾. 이 약물에 의하여 야기된 폐고혈압증의 병리 소견들은 전형적인 원발성 폐고혈압증의 소견들과 매우 비슷하였다. 이 사건으로 인하여 폐고혈압증의 원인의 일종으로 의약품 또는 식품이 주목의 대상이 되었다. Fishman¹⁴⁾은 동물에 실험적으로 aminorex를 투여하였으나 사람에서 보는 원발성 폐고혈압증과 같은 병

변을 일으키는데 성공하지 못하였다. Key²²⁾들은 관목 (Crotalaria spectabilis)의 씨앗을 어린 백서에 경구적으로 투여하여 폐고혈압증을 일으키는데 성공하였다. Hayashy와 Lalich²³⁾는 관목 씨앗에서 추출한 alkaloid인 monocrotaline을 동물에 주사하여 폐고혈압증을 일으키는 방법을 개발하였다. 그리하여 monocrotaline에 의한 폐고혈압증의 형태학적 연구^{24,25)}, 작용기전에 관한 연구^{26,28)}, 그리고 이 물질의 작용에 미치는 인자들에 관한 연구들²⁹⁻³⁴⁾이 실시되었다.

이런 보고들을 살펴보면 monocrotaline은 한번만 동물에 투여하여도 비교적 짧은 시일내에 폐장에 기능적 및 형태학적 변화가 생긴다고 이해된다. 이 물질이 폐혈관에 병변을 일으키는 중요기전은 동맥의 중막에 있는 근섬유의 수축성을 증강시키기 때문이라고 생각된다. 그렇다면 adrenergic receptor가 관여할 가능성이 높다고 상정되어진다.

본 연구의 목적은 앞에서 지적한 바와 같이 monocrotaline이 폐동맥벽을 수축하는 기전에 있어서 동맥벽의 어느 receptor가 관여하는지를 구명하기 위해서이다. 그래서 Sprague-Dawley계 웅성 백서를 이용하여 monocrotaline의 폐고혈압성 효과를 추시하고 나아가 이 약물을 투여한 후 α -receptor blocker인 phenoxylbenzamine과 β -receptor blocker인 propranolol을 주기적으로 투여하고 나타나는 효과를 형태학적 및 형태제측학적으로 검토하였다.

재료와 방법

동물: 본 실험에 사용한 동물은 200~250gm의 Sprague-Dawley계 웅성 백서들이었다. 동물들은 배합 사료로서 약 1주일간 면밀한 관찰하에 사육하면서, 건강상태가 양호하다고 인정되는 것들만 골라서 실험에 제공하였다.

방법: 동물들은 정상대조군과 실험군으로 대별하고, 실험군의 동물들은 3무리로 나누어 한 무리에 대하여서는 monocrotaline의 효과를 검증하는데 이용하였고 (monocrotalin 실험군), 나머지 2무리에 대하여서는 monocrotaline의 폐고혈압증 발생 기전에 미치는 ph-

enoxybenzamine의 효과(phenoxybenzamine 실험군)와 propranolol의 효과(propranolol 실험군)를 각각 점정하는데 이용하였다.

Monocrotaline 실험군은 다시 2군으로 나누어 한군에 대하여서는 monocrotaline 수용액을 체중 매 kg 당 20mg, 40mg 및 60mg을 배부 피하에 1회 주사하고 4주가 되는 날에 동물들을 희생시켰고, 다른 한군에 대하여서는 monocrotaline 수용액을 체중 매 kg 당 40mg을 배부 피하에 1회 주사하고 1주, 2주, 3주 및 4주가 되는 날에 동물들을 희생시켰다. Phenoxybenzamine 실험군의 동물들은 다시 3군으로 세분하여 한군에 대하여서는 phenoxybenzamine 1.3mg/kg을 매일 복강내에 주사하였고, 다른 한군에 대하여서는 monocrotaline 40mg/kg을 배부 피하에 1회 주사하였으며, 나머지 한군에 대하여서는 monocrotaline 40mg/kg을 배부 피하에 1회 주사하고 phenoxybenzamine 1.3mg/kg을 매일 복강내에 주사하였다. 그리하여 4주가 되는 날에 동물들을 각각 희생시켰다. Propranolol 실험군도 다시 3군으로 나누어서 한군에 대하여서는 정상적인 동물에 propranolol을 40mg/liter의 비율로 용해시킨 음료수로 4주간 사육하였고, 다른 한군에 대하여서는 monocrotaline 40mg/kg만 배부 피하에 1회 주사하고 보통 음료수로 4주간 사육하였으며, 나머지 한군에 대하여서는 monocrotaline 40mg/kg을 배부 피하에 1회 주사하고 propranolol 400mg/liter 비율로 용해시킨 음료수로 4주간 사육하였다. 이 실험군의 동물들도 4주가 되는 날에 희생시켰다. 본 실험에 사용한 monocrotaline은 Iwai Kagaku, Yakuin Co. LTD 제제였고, phenoxybenzamine hydrochloride는 Smithkline Beckman Co.(Philadelphia, USA) 제제였으며, DL-propranolol은 Sigma Chem. Co.(Missouri, USA) 제제였다.

이렇게 처리하여 희생시킨 동물들은 즉시 해부하여 심장과 폐장을 함께 적출하여 10% 중성 폼마린을 기관과 폐동맥 내강에 주입하여 잘 고정시켰다. 충분히 고정된 심장은 주위 조직으로부터 잘 분리하여 이곳을 출입하는 대혈관들, 심방 그리고 승모판막 및 삼첨판막을 정확하게 제거하고 우심실 벽과 좌심실 및 심실중격으로 양분하여 각각의 무게를 달았다. Fulton³⁵⁾ 등의 방법에 따라 우심실벽의 무게를 좌심실 벽과 심실 중격의 합한 무게로 나눈 값을 우심실 벽의 비후지수로 하였다. 충분히 고정된 좌우 폐장은 각 엽에서 조직을 절취하여

파라핀 포매에 의한 5~6 μ m의 절편을 제작하였다. 조직 절편들에 대하여서는 hematoxylin-eosin (H-E) 중염색, Weigert의 탄력섬유 염색, 그리고 Masson의 trichrome 염색 등을 실시하였다. 탄력섬유 염색 표본에 있어서는 가급적 정확하게 횡단된 외직경이 20~50 μ m의 폐소동맥들을 선택하여 400배 검경하에서 Filar micrometer eyepiece (A. O. USA)를 이용하여 Wagenvoort³⁶⁾의 법에 따라 morphometry를 시행하였다. 그 방법을 상술하면, 외직경 즉 폐동맥의 횡단면에 있어서 최단의 외탄력판(external elastic lamina)간의 거리를 2R 그리고 그 직선상에 있는 양측 중막의 두께 즉 외탄력판과 내탄력판 사이의 거리(D)를 양쪽 합하여 2D라고 하여, 혈관중막 비후율은 외직경 2R에 대한 양측 중막의 두께 2D의 비 즉 $2D/2R \times 100$ (MT%)로서 표현하였다.

우심실 벽 비후지수 또는 혈관 중막 비후율의 변동의 유의성 검사는 Student의 t-test를 이용하였다.

성 적

1. Monocrotaline이 동물의 폐동맥과 우심실 벽에 미치는 영향

Monocrotaline이 동물의 폐장혈관과 심장벽에 미치는 영향을 조사하기 위하여 이미 방법론에 기재한 바와 같이 이 약물을 투여한 후 병변이 현저히 나타나는 시기와 투여 양을 결정하기 위하여 두가지 계열의 실험을 하였다. 이 실험에서 얻은 성적은 표 1에서부터 표 4까지에 제시되어 있다.

폐장의 조직표본들에서 동정된 형태학적 병변들은 급성 간질성 폐염과 근육성 폐소동맥의 비후였다. 염증성 병변은 monocrotaline을 투여한 후 제 1주째부터 나타나서 시일이 경과함에 따라 점차 심해져서 제 3주째에 최고도에 달하였다가 제 4주째에는 다소 감소되는 경향을 보였다. 폐소동맥의 비후성 병변은 H-E 염색표본을 관찰한 결과 중막의 비후에 기인되었고, 탄력섬유 염색표본에서는 내외 탄력판들의 뚜렷한 비후가 관찰되었으며, trichrome 염색표본에서는 중막의 근섬유의 현저한 비후 및 증식을 관찰할 수 있었다. 그래서 폐장의 조직표본들에서는 각 실험군의 폐동맥의 중막 비후율을 측정하여 대조군과 비교 검토하기로 하였다.

표 1은 체중 매 kg 당 40mg의 monocrotaline을 1회 주사한 후 1주째, 2주째, 3주째 및 4주째의 우심실 벽 비후수치를 관찰한 성적이다. 이 표의 하단에

서 각 실험군의 우심실 벽 평균 비후수지를 보면, 정상 대조군의 평균 우심실 벽 비후수지는 0.247 인데 비하여 monocrotaline 주사 후 1 주째, 2 주째, 3 주째 및 4 주째의 평균 우심실 벽 비후수지는 각각 0.337, 0.396, 0.428 및 0.574 로서 2 주째부터는 유의적인 증가가 나타나 경시적으로 점차 심해지고 있다.

표 2는 같은 실험에서 폐소동맥의 중막비후율을 조사한 성적이다. 이 표의 하단을 보면, 정상 대조군의 평균 혈관중막 비후율은 17.66 인데 비하여 1 주째, 2 주째, 3 주째 및 4 주째의 평균 중막비후율은 각각 20.34, 23.82, 30.44 및 40.98 로서 역시 2 주째부터 통계적으로 의의있게 그리고 경시적으로 점차 심하게 증가되고 있다.

표 3은 monocrotaline 을 체중 매 kg 당 20mg, 40mg 및 60mg 을 배부 피하에 1회 주사하고, 4 주째의 우심실 벽 비후지수를 관찰한 성적이다. 이 표의 하단

Table 3. Changes in the index of right ventricular hypertrophy in rats given 20mg/kg, 40mg/kg, and 60mg/kg of body weight of monocrotaline

	Amount of monocrotaline (mg/kg)			
	Control (n=5)	20(n=5)	40(n=5)	60(n=5)
	0.286	0.350	0.556	0.600
	0.243	0.400	0.625	0.500
	0.125	0.412	0.556	0.556
	0.250	0.290	0.538	0.692
	0.333	0.288	0.593	0.798
Mean	0.247	0.348	0.574	0.629
Deviation		0.101*	0.327***	0.382***

Table 1. Changes in the index of right ventricular hypertrophy in rats given 40mg/kg of body weight of monocrotaline

	Control (n=5)	Week after injection			
		1(n=5)	2(n=5)	3(n=5)	4(n=5)
	0.286	0.286	0.429	0.333	0.556
	0.243	0.294	0.385	0.386	0.625
	0.125	0.429	0.405	0.500	0.556
	0.250	0.385	0.413	0.500	0.538
	0.333	0.290	0.350	0.422	0.593
Mean	0.247	0.337	0.396	0.428	0.574
Deviation		0.090	0.149**	0.181**	0.327**

Note:*, p<0.05;** , p<0.01;***, p<0.01

Table 2. Changes in the percentage medial thickness of pulmonary arteries (20-50 μ m) in rats given 40 mg/kg of body weight of monocrotaline

	Control (n=5)	Week after injection			
		1(n=5)	2(n=5)	3(n=5)	4(n=5)
	17.5	20.1	24.8	31.5	38.4
	19.4	18.8	25.8	28.5	46.8
	18.1	18.6	19.6	21.2	32.1
	11.9	19.4	23.2	29.6	40.6
	21.4	24.8	25.7	31.4	47.0
Mean	17.66	20.34	23.82	30.44	40.98
Deviation		2.68	6.16*	12.78***	23.32***

Table 4. Changes in the percentage medial thickness of pulmonary arteries (20-50 μ m) in rats given 20mg/kg, 40mg/kg, and 60mg/kg of body weight of monocrotaline

Control (n=5)	Amount of monocrotaline (mg/kg)			
	20(n=5)	40(n=5)	60(n=5)	
17.5	21.4	38.4	44.7	
19.4	26.8	35.7	40.4	
18.1	17.2	27.7	45.4	
11.9	23.8	32.1	41.7	
21.4	20.1	36.6	39.5	
Mean	17.66	21.86	34.10	42.34
Deviation		4.20	16.44***	24.68***

을 보면, 정상 대조군의 평균 우심실 벽비후 지수는 0.247 인데 비하여 20 mg 투여군, 40 mg 투여군 및 60 mg 투여군의 평균 우심실 벽 비후지수는 각각 0.348, 0.547, 및 0.629로서 모두 유의적인 증가를 보이고 있는데 40 mg 투여군과 60 mg 투여군은 비슷하게 매우 뚜렷한 증가를 보이고 있다.

표 4는 같은 실험에 있어서 폐소동맥의 중막비후율을 관찰한 성적이다. 이 표를 보면, 정상 대조군의 평균 혈관중막 비후율 17.66에 비하여 20 mg 투여군, 40 mg 투여군 및 60 mg 투여군의 평균 혈관중막비후율은 각각 21.86, 34.10 및 42.34로서 40 mg 투여군과 60 mg 투여군의 평균 혈관중막 비후율은 서로 비슷하며 통계적으로 유의있는 증가를 보이고 있다.

이상에 기술한 monocrotaline 실험군의 성적을 여기서 요약하여 보면, monocrotaline을 투여한 동물에 있어서 우심실 벽과 폐소동맥벽이 비후되었다. 폐소동맥 벽의 비후는 내외 탄력관들의 비후와 근섬유의 비대와 증식에 인한 중막비후에 연유되었으며, 우심실 벽과 혈관중막의 비후는 이 약물의 투여량과 투여후 경과시일에 비례하였다.

2. Phenoxybenzamine이 monocrotaline에 의한 폐혈관 및 심장벽의 비후성 변화에 미치는 영향

α -blocker 인 phenoxybenzamine이 monocrotaline에 의한 폐혈관 및 심장벽의 비후성 변화에 미치는 영향을 조사하기 위하여 정상 동물의 배부 피하에 monocrotaline 수용액 40 mg/kg을 1회 주사하고, 그날

부터 4주간 매일 phenoxybenzamine 1.3 mg/kg을 복강내에 주사한 후 우심실 벽과 폐장혈관의 변화를 형태학적으로 관찰하였다(POH-M군). 또 대조관찰을 위하여서 정상 동물에 같은 양의 phenoxybenzamine을 4주간 매일 피하에 주사하거나(POH군), 혹은 monocrotaline을 한번 피하에 주사하고(M군) 관찰한 소견들과 서로 비교하였다. 이렇게 하여 얻은 성적은 표 5와 표 6에 제시되어 있다.

표 5는 monocrotaline을 주사한 동물에 phenoxybenzamine을 매일 4주간 복강내에 주사하고 관찰한 우심실 벽 비후지수에 관한 성적이다. 이 표의 하단을 보면, 정상 대조군의 우심실 벽 비후지수 0.247에 비

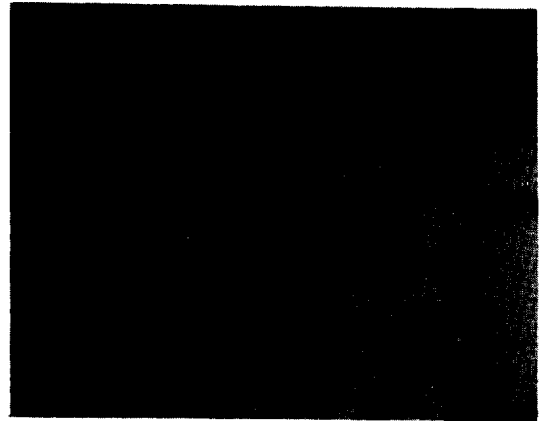


Fig. 1. Transverse section of a small Palmonary artery from a control rat (Elastic van-Gieson, $\times 400$).

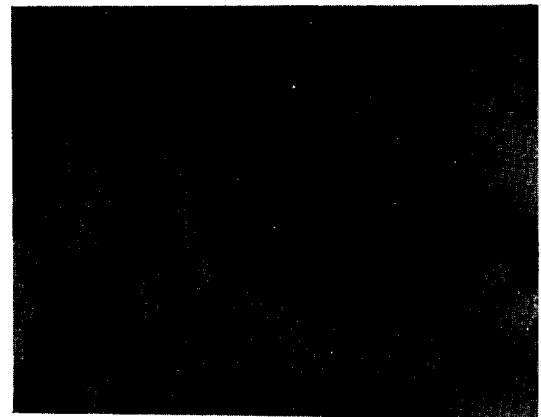


Fig. 2. Transverse section of a small pulmonary artery from test rat through 4 weeks after injection of 40mg/kg of body weight of monocrotaline, showing marked hypertrophy of the media and thickening of the elastic layers (Elastic van-Gieson, $\times 400$).

하여 POH군, M군 및 POH-M군의 평균 우심실 벽 비후지수는 각각 0.212, 0.524 및 0.335로서 POH군의 평균 우심실 벽 비후지수는 정상 대조군의 값에 비하여 약간 감소되어 있으나 무의적인 변동이고, M군의 값은 정상 대조군에 비하여 뚜렷이 유의있게 증가하여 있으며, POH-M군의 값은 약간 유의있는 증가를 보이고 있다. M군의 값과 POH-M군의 값을 비교해 보면 POH-M군의 값에 비하여 유의적인 심한 감소를 보이고 있다.

Table 5. Changes in the index of right ventricular hypertrophy in rats given monocrotaline and phenoxybenzamine

Control (n=5)	Experimental group		
	POH (n=5)	M (n=5)	POH-M (n=5)
0.243	0.273	0.500	0.322
0.286	0.230	0.545	0.329
0.125	0.154	0.485	0.357
0.333	0.159	0.556	0.357
0.250	0.243	0.533	0.308
Mean	0.247	0.524	0.335
Deviation	-0.035	0.277***	0.087* -0.189***

Note: POH, phenoxybenzamine hydrochloride;
M, monocrotaline.

Table 6. Changes in the percentage medial thickness of pulmonary arteries in rats given monocrotaline and phenoxybenzamine

Control (n=5)	Experimental group		
	POH (n=5)	M (n=5)	POH-M (n=5)
17.5	27.5	37.0	22.1
19.4	18.1	31.5	16.4
18.1	20.1	27.1	25.6
11.9	18.4	35.4	22.1
21.4	15.4	46.5	20.2
Mean	17.66	35.50	21.28
Deviation	2.24	17.84**	3.62 -14.22**

표 6은 같은 실험에 있어서 폐소동맥의 중막 비후율을 조사한 성적이다. 이 표의 하단을 보면, 정상 대조군의 평균 혈관중막 비후율 17.66에 비하여 POH군, M군 및 POH-M군의 평균 혈관중막 비후율은 각각 19.90, 35.50 및 21.28로서 POH군과 POH-M군의 값들은 정상 대조군의 값에 비하여 무의적인 차이이고, M군의 값은 유의적인 증가이다. M군의 값과 POH-M군의 값을 비교하면 M군의 값에 비하여 POH-M군의 값은 유의적인 심한 감소를 보이고 있다.

이상에 기술한 소견을 요약하면 phenoxybenzamine은 형태학적으로 정상동물의 우심실 벽과 폐장의 혈관에 별 영향을 미치지 못하나 monocrotaline 투여 동물에 대하여서는 monocrotaline의 작용을 억제하였다.

3. Propranolol이 monocrotaline에 의한 폐동맥과 우심실벽의 비후성 병변에 미치는 영향

Propranolol이 monocrotaline에 의한 폐혈관과 심장벽의 비후성 병변에 미치는 영향을 조사하기 위하여 동물의 배부 피하에 monocrotaline 40mg/kg을 1회 주사하고, 그날부터 propranolol 400mg/liter의 비율로 용해시킨 음료수로 정확히 4주간 사육시킨 다음 폐혈관과 심장벽의 변화를 형태학적으로 관찰하였다. (M-P군) 비교관찰을 위하여서 monocrotaline을 투여하지 아니한 정상 동물을 propranolol 음료수로 4주간 사육하거나 (P군), 혹은 monocrotaline을 1회 피하에 주사한 동물을 보통 음료수로 4주간 사육한 (M군) 후에 심장과 폐장의 병변을 관찰하여 서로 비교하였다. 이 관찰에서 얻은 성적을 제시하면, 표 7과 표 8에서 보는 바와 같다.

표 7은 monocrotaline을 주사한 동물들을 propranolol 400mg/liter의 비율로 용해시킨 음료수로 4주간 사육한 동물의 우심실 벽 비후지수에 관한 성적이다. 이 표를 보면, 정상 대조군의 평균 우심실 벽 비후지수는 0.247인데 비하여 P군, M군 및 M-P군의 평균 우심실 벽 비후지수는 각각 0.337, 0.516 및 0.477로서 P군의 값은 정상 대조군의 값에 비하여 유의적인 차를 보이지 아니하고, M군과 M-P군의 평균 값들은 다 같이 정상 대조군의 값보다 유의있게 뚜렷이 높다.

표 8은 같은 실험에 있어서 폐소동맥의 중막 비후율에 관한 성적이다. 이 표의 하단을 보면, 정상 대조군의 평균 혈관중막 비후율은 17.66인데 비하여, P군의 평균 혈관중막 비후율 18.70은 무의적인 차이이고, M군과 M-P군의 평균 혈관중막 비후율 35.38과 29.10

은 의의있게 뚜렷이 높고, M군과 M-P 양군들 값 사이에는 유의적인 차이가 인정되지 아니한다.

이상의 결과를 요약하면, β -blocker 인 propranolol은 정상 동물 또는 monocrotaline 투여 동물의 심장과 폐장에 형태학적으로 유의할만한 영향을 미치지 못하였다.

고 찰

저자의 연구에 있어서 monocrotaline 투여 백서의 폐장에서 관찰된 병변은 간질성 폐염과 폐소동맥의 비후

성 병변이었다. 이와 같은 폐소동맥벽의 비후성 변화는 외경이 50~100 μ m의 소동맥보다 20~50 μ m의 소동맥에서 보다 더 현저하였다. 폐동맥의 비후성 병변은 중막에 있는 근섬유의 비대와 증식에 기인된다고 해석되었다. 심장에서는 우심실벽의 비후가 관찰되었다.

본 연구에서 관찰된 폐장혈관과 심장벽의 병변은 폐심증(Cor pulmonale)이라 할 수 있고, 이런 소견들은 이미 이전의 보고들^{22-25,30)}에 기술된 것들과 부합된다. 따라서, monocrotaline에 의한 폐장 혈관과 우심실벽의 변화는 폐혈관의 변화가 먼저고 우심실벽의 변화는

Table 7. Changes in the index of right ventricular hypertrophy in rats given monocrotaline and propranolol

	Control (n=5)	Experimental group		
		P(n=5)	M(n=5)	M-P(n=5)
	0.243	0.294	0.500	0.455
	0.286	0.286	0.417	0.458
	0.125	0.429	0.497	0.571
	0.333	0.290	0.583	0.500
	0.250	0.385	0.583	0.400
Mean	0.247	0.337	0.516	0.477
Deviation		0.090	0.269***	0.230*** -0.039

Note: P, propranolol; M, monocrotaline.

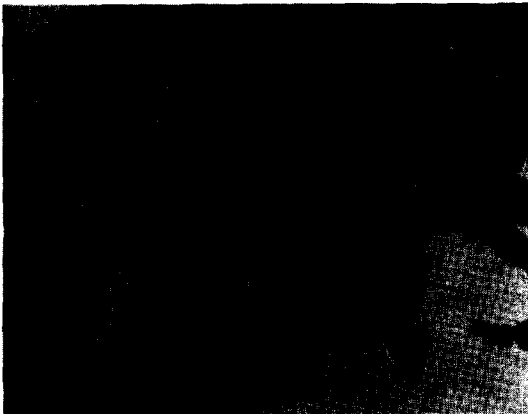


Fig. 3. A small pulmonary artery from rat through 2 weeks after injection of 40 mg/kg of body weight of monocrotaline showing moderate hypertrophy of the media (Elastic van-Gieson, $\times 400$).



Fig. 4. A small pulmonary artery from rat through 4 weeks after injection of monocrotaline showing hypertrophy of smooth muscle cells in the media (Masson's trichrome, $\times 400$).



Fig. 5. A small pulmonary artery from rat through 4 weeks after injection of monocrotaline and daily intraperitoneal injections for 4 weeks of 1.3 mg/kg of body weight of phenoxybenzamine showing mild hypertrophy of the media (Elastic van-Gieson, $\times 400$).

Table 8. Changes in the percentage medial thickness of pulmonary arteries in rats given monocrotaline and propranolol

Control (n=5)	Experimental group			
	P(n=5)	M(n=5)	M-P(n=5)	
17.5	20.2	35.8	25.7	
19.4	19.3	31.7	30.7	
18.1	17.2	40.3	27.0	
11.9	16.2	34.9	31.0	
21.4	20.6	34.2	30.5	
Mean	17.66	18.70	35.38	29.10
Deviation		1.04	17.72***	13.44***
				-4.28

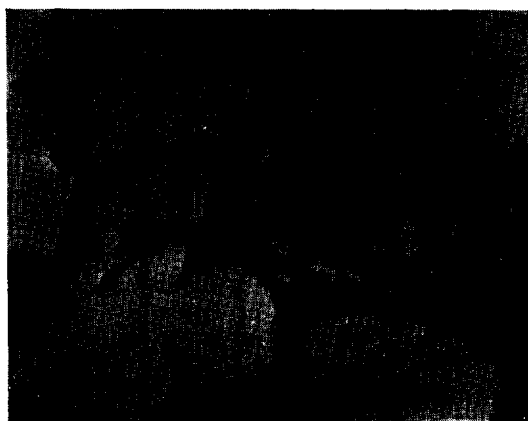


Fig. 6. A pulmonary artery from rat through 4 weeks after injection of monocrotaline and concomitant administration of propranolol (400 mg/liter) via oral, showing marked hypertrophy of the media similar to that of Fig. 2 (Elastic van-Gieson, $\times 400$).

속발성이라고 할 수 있을 것이다.

사람의 원발성 폐고혈압증에 있어서는 그 형태학적 소견이 일정하지 않고 환자에 따라 다소 다른 소견들을 보았다. 그 소견들을 열거하면, 내막의 섬유증식, 중막의 비후, 외막의 섬유증식, plexiform lesion, 혈전증, 그리고 동맥염이다^{1,2)}. 小形들³⁷⁾은 사람의 원발성 폐고혈압증 32예를 부검하고 중막비후가 현저한 근 증식성 폐동맥 경변증(myoplastic pulmonary arteriosclerosis)이 17예, 내막의 비후가 현저한 섬유증식성 폐동맥 경변증(fibroblastic pulmonary arteriosclerosis)이 10예, 그리고 재발성 폐혈전증(recu-

rent pulmonary thromboembolism)이 5예였다고 하였다.

Monocrotaline에 의한 폐장의 변화는 주로 폐동맥의 중막비후와 동맥염이었고, 사람에서 보는 plexiform lesion 또는 내막 섬유증식은 볼 수 없었다. 그래서 형태학적 견지에서 보면 monocrotaline에 의한 폐고혈압증이 사람의 원발성 폐고혈압증의 연구 model로 이용하기에는 다소 적합하지 않다고 생각된다. 그러나, 원발성 폐고혈압증이 병리조직학적인 진단의 지표라고 알려져 있는 plexiform lesion은 환자의 약 50% 정도에서만 나타나고^{2,38)}, 선천성 심장질환에 동반된 속발성 폐고혈압증^{1,17)}, 폐동맥과 대동맥을 연결하여 일으킨 실험적 폐고혈압증³⁹⁾, 그리고 간경변증과 동반된 폐고혈압증^{40,41)} 등에서도 나타나므로 plexiform lesion이 원발성 폐고혈압증을 진단하는데 꼭 필요한 소견은 아니라고 할 수 있다.

이 연구에서 관찰된 폐혈관의 중막 비후와 우심실벽의 비후는 monocrotaline 투여양에 따라 또 투여후 경과 시일에 따라 점차 심하였다. 이 사실은 최근 이⁴²⁾의 보고와 잘 일치된다. 이⁴²⁾의 보고에 의하면 monocrotaline 투여후 관찰된 폐동맥 벽 및 우심실벽의 비후 정도를 그 투여양과 투여후 경과 시일 등 두가지 요인에 대한 분산분석법으로 조사하고 이 두가지 요인이 병변의 정도에 유의적인 영향을 미친다고 하였다.

일찌기 Nickerson과 Gump⁴³⁾에 의하여 phenoxybenzamine과 β -haloalkylamine등이 α -adrenergic receptor의 차단제로 사용되어졌다. 그후 Nickerson⁴⁴⁾은 phenoxybenzamine의 α -receptor에 대한 작용이 내구력이 있고, 대량의 효현제로 처리하여도 극복할 수 없는 것을 관찰하고, 이 물질의 작용은 α -receptor에 불가역성 차단이라는 것을 추측케 한다고 하였다. Furchgott와 Bursztyn⁴⁵⁾은 이 물질이 α -adrenergic receptor의 여러가지 다른 receptor들도 차단하지만, receptor를 차단하는 힘이 강하고 차단율이 높으며 그리고 효현제 또는 길항제에 대하여 receptor의 차단을 선택적으로 방어하는 현상등을 관찰하고, phenoxybenzamine은 receptor의 작용 부위를 직접 알킬화 하여 그 작용을 발휘한다고 시사하였다. 이런 보고들을 고려하면 phenoxybenzamine은 α -adrenergic receptor를 강하게 차단하고 그 작용은 불가역성이라고 이해된다.

본 연구에 있어서 phenoxybenzamine은 정상백서의 폐장혈관에 대하여서는 별 영향을 미치지 못하였으

나, monocrotaline 투여 백서에 대하여서는 monocrotaline의 작용을 뚜렷이 억제하였다. 이 사실은 monocrotaline에 의한 폐고혈압증의 발생기전에 α -receptor가 밀접하게 관여한다는 것을 알려준다고 할 것이다. Cubeddu와 그의 공동 연구자들⁴⁶⁾은 phenoxybenzamine이 presynaptic α_2 -adrenergic receptor보다는 postsynaptic α_1 -adrenergic receptor를 차단하는 것을 관찰하였고, Doxey 등⁴⁷⁾ Constantine과 Lebel⁴⁸⁾, Kunos 등⁴⁹⁾ 그리고 Minneman⁵⁰⁾ 등에 의하면 이 phenoxybenzamine은 α_2 보다는 α_1 -adrenergic receptor를 차단하는 힘이 훨씬 더 강하다고 하였다. 이런 문헌들의 성격에 따르면 monocrotaline에 의한 폐고혈압증의 발생기전에는 α_2 보다 α_1 -receptor가 관여할 가능성이 더 크다고 할 것이다.

Propranolol이 monocrotaline 투여 백서의 폐장혈관과 심장벽의 비후성 병변에 미치는 영향에 관한 실험에서 관찰한 성적을 요약하면, 이 약물은 monocrotaline에 의한 폐동맥 벽 또는 우심실 벽의 비후성 변화의 정도를 약간 억제하는 경향은 보였으나 뚜렷하지는 아니하였다.

일반적으로 β -adrenergic receptor 차단제의 중요 효과는 심장과 혈관계에 나타난다. Propranolol은 비선택적인 β -adrenergic receptor 차단제로서 고혈압증, 협심증, 그리고 심부정맥증 등의 치료와 예방의 목적으로 널리 사용되고 있다⁵¹⁻⁵³⁾. 따라서 이상의 문헌과 저자의 관찰 성적을 아울러 고려하면 monocrotalin의 폐고혈압증의 발생기전에 β -receptor는 별로 관여하지 아니한다고 해석된다. 그러나 1977년 Huxtable과 그의 공동 연구자들⁵⁴⁾은 monocrotaline과 propranolol을 경구적으로 투여하면 폐동맥의 비후성 변화에는 별 변동이 나타나지 아니하였으나, 우심실 내압의 상승과 우심실벽의 비후성 변화는 다소 예방이 되었다고 하면서 propranolol의 이런 효과는 심장 또는 폐장 어느 쪽에 작용을 하여서 인지는 결정할 수 없다고 하였다.

Huxtable 등의 보고와 저자의 연구 결과 사이에는 다소 차가 있다. 그 이유를 이 연구 내용으로서는 설명할 수 없다. 그러므로 이 방면의 연구가 더 많이 시행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자는 실험적 폐고혈압증의 model로 흔히 이용되

는 monocrotaline 투여 백서 폐고혈압증의 발생에 있어서 α -receptor와 β -receptor의 관여 여부를 규명하기 위하여 이 연구를 시도하였다. 저자는 먼저 성숙한 웅성 백서에 monocrotaline을 투여한 후 이 약물이 폐장과 심장에 미치는 효과와, 이들 장기에 병변들이 보다 뚜렷이 나타나는 monocrotaline의 용량 및 관찰시기를 결정하기 위한 예비실험을 실시하였다. 그 다음, 본 실험으로서 monocrotaline 투여 백서에 비교적 대량의 α -blocker인 phenoxybenzamine과 β -blocker인 propranolol을 매일 4주간 투여한 다음 일정한 시기에 동물들을 희생시키고 심장과 폐장의 변화를 병리조직학적 및 형태계측학적으로 조사하였다. 본 연구에서 얻은 성적을 요약하면 다음과 같다.

1) Monocrotaline 투여 백서에 있어서 간질성 폐염과 폐소동맥 벽 및 우심실 벽에 비후성 병변이 관찰되었다.

2) 폐동맥 벽의 비후는 중막의 근세포 비후 및 증식에, 그리고 우심실 벽의 비후는 심근섬유의 비후에 각각 기인되었다. 폐동맥 벽과 우심실 벽의 비후는 monocrotaline의 투여양과 투여후 경과 시간에 따라 점차 심하였다.

3) Phenoxybenzamine은 정상 백서의 폐장 또는 심장에 별 효과를 미치지 못하였으나 monocrotaline 투여 백서에 대하여서는 이 약물에 의한 폐동맥벽과 우심실 벽의 비후성 변화를 억제하는 효과가 나타났다.

4) Propranolol은 monocrotaline에 의한 폐동맥벽과 우심실 벽의 비후성 변화를 약간 억제하는 경향은 있었으나 유의할만한 정도는 아니었다.

이상에 기술한 소견들에 의거하여 monocrotaline은 선택적으로 폐고혈압증을 일으키는 약물이요, 이 약물에 의한 폐고혈압증의 발생기전에는 α -receptor가 관여한다고 시사하는 바이다.

REFERENCES

1. Fishman, A.P. and Pietra, G.G.: *Primary pulmonary hypertension. Annu. Rev. Med.*, 31:421, (1980).
2. Watanabe, S. and Ogata, T.: *Clinical and experimental study upon primary pulmonary hypertension. Jap. Circ. J.*, 40:603, (1976).
3. Walcott, G., Burchell, H.B. and Brown, Jr., A.L.: *Primary pulmonary hypertension. Am. J. Med.*, 49:70, (1970).
4. Kingdom, H.S., Cohen, L.S., Roberts, W.C. and Braunward, E.: *Familial occurrence of primary pulmonary hyperten-*

- sion. *Arch. Intern. Med.*, 118:422, (1966).
5. Rogge, J.D., Mishkin, M.E. and Genovese, P.D.: *The familial occurrence of primary pulmonary hypertension. Annu. Intern. Med.*, 65:672, (1966).
 6. Czarnecki, S.W. and Rosenbaum, H. M.: *The occurrence of primary pulmonary hypertension in twins with a review of etiological considerations. Am. Heart J.*, 75:240, (1868).
 7. Melmon, K.L., and Braunwald, E.: *Familial pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med.*, 239:770, (1963).
 8. Thompson, P. and McRae, C.: *Familial pulmonary hypertension. Evidence of autosomal dominant inheritance. Br. Heart J.*, 32:758, (1970).
 9. Levin, D.L., Hyman, A.I., Heymann, M.A. and Rudolph, A.M.: *Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: a possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J. Pediatr.*, 92:265, (1978).
 10. Riggs, T., Hirschfeld, S., Fanaroff, A., Liebman, J., Fletcher, B. and Meyer, R.: *Persistence of fetal circulation syndrome: an echocardiographic study. J. Pediatr.*, 91:926, (1977).
 11. Gurther, H. P.: *pulmonary hypertension, "plexogenic pulmonary arteropathy" and the appetite depressant drug aminorex: post or propter? Bull Eur. Physiopathol. Respir. In press.* (1979).
 12. Loogen, F. and Both, A.: *Primary pulmonary hypertension. Z Kardiol.*, 65:1, (1976).
 13. Widgren, S.: *Pulmonary hypertension related to aminorex intake. Curr. Top. Pathol.*, 64:1, (1977).
 14. Fishman, A.P.: *Dietary pulmonary hypertension. Cir. Res.*, 15:657, (1974).
 15. Fahlen, M., Bergman, H., Helder, G., Ryden, L., Wallentin, I. and Zetergren, L.: *Phenformin and pulmonary hypertension. Br. Heart J.*, 35:824, (1973).
 16. Epler, G.R., McLound, T.C., Gaensler, E. A., Mikus, J.P. and Carrington, C.B.: *Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. N. Engl. J. Med.*, 298:934, (1978).
 17. Wagenvoort, C.A. and Wagenvoort, N.: *Pathology of pulmonary Hypertension. New York: John Wiley and Sons.*, pp. 95:142, (1977).
 18. Yong, R.H. and Mark, G.J.: *Pulmonary vascular changes in scleroderma. Am. J. Med.*, 64:998, (1978).
 19. Kanemoto, N., Gonda, N., Katsu, H. and Fukuda, J.: *Two cases of pulmonary hypertension with Raynaud's phenomenon, primary pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. Jpn. Heart J.*, 16:354, (1975).
 20. Wallcopillai, N.J.: *Primary pulmonary hypertension. An unexplained epidemic in Sri Lanka. Pathol. Microbiol.*, 43:248, (1975).
 21. Atkins, J.M., Mitchell, H.C. and Rettinger, W.A.: *Increased pulmonary vascular resistance with systemic hypertension. Am. J. Cardiol.*, 39:802, (1977).
 22. Kay, J.W., Harris, P. and Heath, D.: *Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of crotalaria spectabilis seeds. Thorax*, 22:176, (1967).
 23. Hayashy, Y. and Lalich, J.J.: *Renal and pulmonary alterations induced in rats by a single injection of monocrotaline. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 124:392, (1967).
 24. Turner, J.H. and Lalich, J.J.: *Experimental cor pulmonale in the rat. Arch. Path. (Chicago)*, 79:409, (1965).
 25. Hayashi, Y. Huss, J.F. and Lalich, J.J.: *Cor pulmonale in rats. Lab. Invest.*, 16:875, (1967).
 26. Mattocks, A.R.: *Toxicity of pyrrolizidine alkaloids. Nature(London)*, 217:723, (1968).
 27. Atkinson, B.F., Katz, A.S., Knight, D., Pietra, G.G. and Fishman, A.P.: *Monocrotaline induced pulmonary hypertension in beagle puppies. Lab. Invest.*, 36:354 (1977).
 28. Raczniak, T.J., Shumaker, R.C., Allen J.R., Will, J.A. and Lalich, J.J.: *Pathophysiology of dehydromonocrotaline induced pulmonary fibrosis in the beagle. Respiration*, 37:252, (1979).
 29. Carrillo, L. and Aviado, D.M.: *Monocrotaline induced pulmonary hypertension and P-chlorophenylalanine (PCPA). Laboratory Investigation*, 20:243, (1969).
 30. 栗山喬之, 唱田隆, 瀧澤弘隆, 渡邊昌平, 小形岳三郎: *肺高血圧症の實驗的研究一 肺動脈壓上昇と肺脈管系の形態學的變化の相關一. 日胸疾會誌*, 14:496 (1976).
 31. 栗山喬之, 唱田隆, 瀧澤弘隆, 渡邊昌平, 小形岳二郎: *肺高血圧症の實驗的研究(第II報), Monocrotaline 肺高血圧症の成立に對する immunosuppressive agentsの影響. 日胸疾會誌*, 14 (増刊號): 136, (1976).
 32. 唱田隆, 栗山喬之, 瀧澤弘隆, 渡邊昌平, 小形岳三郎: *肺高血圧症の實驗的研究(III). 厚生省特定疾患原發性肺高壓症 調查研究班 昭和51年度 研究業績* 139, (1977).
 33. 栗山喬之, 唱田隆, 渡邊昌平, 小形岳三郎: *肺高血圧症の實驗的研究(IV), 厚生省特定疾患原發性肺高血圧症調查研究 昭和51年度 研究業績*. 139, (1977).
 34. 唱田隆, 澤田晶夫, 栗山喬之, 渡邊昌平, 小形岳三

- 郎：肺高血圧症の成立に關する實驗的研究 — 人工的 1 側無氣肺の Monocrotaline 肺高血圧症成立に對する抑制作用について—厚生省 特定疾患呼吸不全調査研究班 昭和 54 年度 研究業績. 153, (1979).
35. Fulton, R.M., Hutchinson, E.C. and Morgan, J.A.: *Ventricular weight in cardiac hypertrophy Br. Hart J.*, 14:413, (1952).
36. Wagenvoort, C. A.: *Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension. Circulation*, 22:535, (1950).
37. 小形岳三郎, 唱田隆, 栗山喬之, 瀧澤弘隆, 渡邊昌平: 原發性肺高血圧症における肺血管内膜の肥厚に關する形態學的検討. 厚生省特定疾患原發性肺高血圧症 調査研究班 昭和 52 年度 研究業績. 195, (1978).
38. 小形岳三郎, 唱田隆, 栗山喬之, 渡邊昌平: 原發性肺高血圧症にみられた Plexiform lesion の形成に關する病理學的考察. 厚生省特定疾患原發性肺高血圧症 調査研究班 昭和 51 年度 研究業績. 167, (1977).
39. Saldana, M.E., Harlay, R.A., Liebow, A.A. and Carrington, C.B.: *Experimental extreme pulmonary hypertension and vascular disease in relation to polycythemia. Am. J. Pathol.*, 52:935, (1968).
40. Molden, D. and Abraham, J.L.: *Pulmonary hypertension: its association with hepatic cirrhosis and iron accumulation. Arch. Pathol. Lab. Med.*, 106:328, (1982).
41. Morrison, F.B., Gaffney, F.A., Eigenbroot, E.H., Reynolds, L. M. and Buja, L.M.: *Severe pulmonary hypertension associated with macronodular (postnecrotic) cirrhosis and autoimmune phenomena. Am. J. Med.*, 69:513, (1980).
42. 이상철: Monocrotaline 이 백서 순환기계에 미치는 효과, 부산외대 학술지, 25 (1) : 181, (1985).
43. Nickerson, M. and Gum, W.S.: *The chemical basis for adrenergic blocking activity in compounds related to dibenamine. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 97:25, (1949).
44. Nickerson, M.: *Receptor occupancy and tissue response. Nature*, 178:697, (1956).
45. Fuchgotl, R.F. and Borszty, P.: *Comparison of dissociation constants and of relative efficacies of selected agonists acting on parasympathetic receptors. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 144:882, (1968).
46. Cubeddu L., Barnes, E.M., Langer, S.Z. and Weiner, N.: *Release of norepinephrine and dopamine-beta-hydroxylase by nerve stimulation. I. Role of neuronal and extraneuronal uptake and of alpha presynaptic receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 190:431, (1974).
47. Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: *Selectivity of blocking agents for preand post-synaptic alpha-adrenoceptors. Br. J. Pharmacol.*, 60:91, (1977).
48. Constantine J.W. and Lebel, W.: *Complete blockade by phenoxybenzamine of alpha 1-but not of alpha 2-vascular receptors in dogs and the effects of propranolol. Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.*, 314:149, (1980).
49. Kunos, G., Kan, W.H., Greguski, R. and Venter, J.C.: *Selective affinity labelling and molecular characterization of hepatic α_1 -adrenergic receptor with [3H]-phenoxybenzamine. J. Biol. Chem.*, 258:326, (1983).
50. Minneman, K.P.: *Phenoxybenzamine is more potent in inactivating α_1 -than α_2 -adrenergic receptor binding sites. European J. Pharmacol.*, 94:171 (1983).
51. Warren, S.G., Brewer, D.L. and Orgain, E.S.: *Long term propranolol therapy for angina pectoris. Am. J. Cardiol.*, 37:420, (1976).
52. Helfaut, R.H., Herman, M.V. and Gorlin, R.: *Abnormalities of left ventricular contraction induced by beta adrenergic blockade. Circulation*, 43:641, (1971).
53. Steele, P.P., Maddoux, G., Kirch, D.L. and Yoge R.A.: *Effects of propranolol and nitroglycerin on left ventricular performance in patient with coronary arterial disease. Chest*, 73:19, (1978).
54. Huxtable, R., Paplanus, S. and Laughrn, J.: *The prevention of monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy. Chest*, 71 (suppl.) : 308, (1977).