平肺湯이 Oleic acid로 誘發된 家犬의 急性 肺水腫에 미치는 影響

Effects of Pyengpaetang Extracts on the Acute Pulmonary Edema induced by Oleic acid in dogs

鄭在雨 · 韓相桓 · 최순호

Ⅰ. 緖　　論

平肺湯은 宋代(A.D.1264) 楊士瀛[1~3]의 仁齋直指方論[4]에 「肺與腎 皆至陰積水 喘乏嗽咳 蓋水乘之」라 하여 水飮에 처음 使用한 歷代 많은 醫學者들이 이를 喘症에 應用하여 온 處方이다.

喘症은 呼吸이 急促한 症狀을 特徵的으로 나타내는 疾患[5]으로 그 發病原因은 肺와 腎에 飮水가 亭積되어 發生한다. 許[6]는 喘症중 水喘에 本方이 有效하다 하였는데 그 症狀은 胸隔滿悶하고 脚部가 先腫한다 하였으며 張[7]이 말한 咳逆, 倚息하고 短氣不得臥하며 其形이 如腫한 支飮喘에도 有效하다고 하였다.

肺水腫은 肺毛細管壓의 격심한 상승으로 초래되는 重症心性 喘息이며 高度의 呼吸困難, 兩肺野에서의 水泡音, 血液成分의 肺組織內 瀘心 및 血痰 등을 수반하는 疾患[8]으로 그 症狀이 마치 韓醫學의 支飮喘이나 水喘과 흡사하여 韓[9]등은 이러한 肺水腫을 支飮喘이나 水喘의 範疇로 觀察하였다.

肺水腫 形成에 관여하는 要因으로는 肺毛細血管 투과성의 增加가 중요한 원인이며 이와 더불어 肺動脈壓의 증가는 肺水腫 形成의 한 요소인 靜水壓의 增加와 동시에 肺毛細血管 투과성의 증가로 인해서 肺水腫발생을 促進시키는 役割을 한다.[10,11]

또 여러가지 원인으로 肺水腫이 병발된 경우에 사용된 약제가 心血管 機能에 미치는 機轉에 의해서 肺水腫의 治療에 影響을 미칠 수도 있다.

最近 肺手動에 關한 實驗硏究로 韓方藥物을 利用한 動物實驗이 活發하게 進行되고 있는 바 辛[12]은 淸金降火湯이 paraquat로 誘發시킨 白鼠의 肺水腫에 미치는 影響을, 金[13]은 淸肺湯 및 加味淸肺湯이 oleic acid로 誘發시킨 家兎의 急性 肺水腫에 미치는 影響을, 張[14]은 정력散이 家兎의 急性 肺水腫에 미치는 影響을 各各 報告한 바 있다.

이에 著者는 oleic acid로 誘發시킨 急性肺水腫에서 平肺湯을 투여함으로 인한 血力學的 變化에 血液가스에 미치는 影響을 肺水腫의 治療를 위해서 呼氣未陽壓 呼吸을 시도함에 따른 이들 藥物의 用量에 의한 心血管 機能에 미치는 影響이 變化될 것으로 추정되어 呼氣未陽壓 呼吸의 使用에 따른 血力學的 變化 및 血液사스에 미치는 影響을 알아보고자 본 實驗을 실시하였다.

Ⅱ. 實驗材料 및 方法

1. 材　　料

1) 動物

體重 12~15kg의 건강하고 성숙한 한국산 家犬 14마리를 암수 구별없이 선택 사용하였다. 實驗動物은 實驗室環境에 適應시키고 8시간 이상 금식시킨 후 실험시작 30분전에 ketamine(8mg/kg)을 근육 주사하였다.

2) 藥物

本 實驗에 使用한 藥材는 圓光大學校 韓醫

科大學 附屬韓方病院에서 購入한 藥材로 處方內容은 東醫寶鑑[6]에 準하였으며, 1貼의 內容은 다음과 같다.

葶藶子炒	Semen Lepidii	7.50 g
桑白皮炒	Cortex Mori	3.75 g
桔 梗	Radix Platycodi	3.75 g
枳 殼	Fructus Ponciri	3.75 g
半 夏	Tuber Pinelliae	3.75 g
紫蘇葉	Folium Perillae	3.75 g
麻 黃	Herba Ephedrae	2.815g
甘 草	Radix Glycyrrhizae	1.875g
生 薑	Rhizoma Zingiberis	3.75 g
	Total amount	34.69 g

3) 檢液의 調製

平肺湯 10貼 分量인 346.9g을 3,000㎖ round flask에 넣고 蒸溜水 1,500㎖를 加하여 3時間동안 加熱 추출한 후 3,000RPM에서 30分間 遠心分離하여 上層液을 여과 멸균 filter로 여과하여 rotary vacuum evaporater로 減壓濃縮하여 35g의 粉末을 얻어 試料로 使用하였다.

2. 實驗方法

Ketamine 痲醉시킨 후 實驗臺에 仰臥位로 固定하였으며 electrode를 부착하여 심전도 Lead Ⅱ를 기록해 心搏動數를 測定하였고, 右大腿靜脈을 노출하여 카테테르를 左心房까지 삽입한 후 thiopental sodium(20㎎/㎏)을 靜脈投與한 후, 의식이 소실되면 氣管切開術을 시행해 내경이 7.0㎜인 기낭이 있는 portex기관관을 氣管內에 揷管하고 呼吸器(MMI Newport Ventilator, Model E 100i)를 利用하여 呼吸量을 10㎎/㎏, 呼吸數 20회/분, 酸素吸入濃度는 21%로 하여 調節呼吸을 실시했으며 痲醉유지는 thiopental sodium(20㎎/㎏)과 pancuronium 2㎎을 投與하였으며 필요에 따라 추가 投與하였다. 水液은 右大腿靜脈管을 통해 30㎖/hour로 注入하였으며, oleic acid投與와 中心靜脈壓을 測定하는 것으로 利用하였다. 또한 왼쪽 大腿部를 皮膚切開하여 左大腿靜脈·動脈을 박리하여 노출시킨 후 大腿動脈에는 18G Argyl Medicut(Sherwood Medical Ⅰ)를 挿入거치한 후 Hellige datascope에 의해서 持續的으로 收縮期 및 弛緩期 動脈壓과 平均 動脈壓을 測定하였으며 이는 動脈血가스 分析을 위한 採血路로 이용하였다.

大腿靜脈으로는 5F Swan-Gantz flow-directed thermodilution catheter(Spectramed, 5F)를 肺動脈에 거치하여 平均 肺動脈壓과 肺毛細管 遮斷壓(pulmonary capillary wedge pressure)를 polygraph를 利用해 測定하였으며 心搏出量은 cardiac output computer(Edward laboratories 9520A ; California, USA)를 이용해 5℃ 5% 포도당 용액 10cc를 注入하여 溫度 稀釋法으로 3회 測定하여 그 平均値를 택하였다. 動脈血 및 혼합靜脈血은 헤파린이 흡착된 주사기로 무기상태로 採血하여 즉시 血液 分析器(Nova Biomedics)로 가스 分析을 施行하였다. 實驗은 측정장치를 거치하고 血液가스 分析으로 pH 7.35~7.45 $PaCO_2$ 30~35㎎, PaO_2 90~100㎜Hg를 維持하여 약 30분 후에 活力徵候가 安定된 것을 確認하고 oleic acid(Hayashi Pure Chemical Ind. Ltd, Japan) 0.05㎎/㎏을 注入하여 急性肺水腫을 誘發하였다.

약 1.5~2시간후 聽診上 水泡音이 들리고 動脈血 가스分析에서 PaO_2 70~80㎜Hg, $PaCO_2$ 40~50㎜Hg정도 되었을 때 各 項目을 測定하여 對照群으로 하였다. 그후 呼氣末陽壓을 5㎝H_2O, 10㎝H_2O로 增加시켜서 實驗項目을 測定하였다(N=14). 그후 檢液 50㎎(N=7), 100㎎(N=7)을 각각 靜脈投與한 후 作用

發現時間을 위해 약 30분 후에 各 實驗項目을 測定하였다. 實驗중 痲醉劑의 追加投與는 測定값의 變化를 最小로 하기 위해 各 實驗의 시작 直前에 投與하였으며 base excess가 −5이하에서는 Astrup公式에 의해 重曹($NaHCO_3$)를 投與하였다. 또한 各 實驗群의 상황을 변환시킨 후 충분한 포화를 위해 약 20분의 간격을 두었다. 각 測定項目으로 全身血管抵抗, 肺血管抵抗은 다음의 公式에 의해 算出하였으며 統計處理는 student t-test를 利用하였다.

다음의 공식에 의해 전신혈관저항, 폐혈관저항을 산출하였다.

전신혈관저항(SVR)

$$= \frac{MAP(mmHg) - CVP(mmHg)}{cardiac\ output(L/min)} \times 80(dyne\text{-}s\text{-}cm^{-5})$$

폐혈관저항(PVR)

$$= \frac{MPAP(mmHg) - PCWP(mmHg)}{cardiac\ output(L/min)} \times 80(dyne\text{-}s\text{-}cm^{-5})$$

MAP : mean arterial pressure(중심동맥압)
CVP : central venous pressure(중심정맥압)
MPMP : mean pulmonary arterial pressure(중심폐동맥압)
SVR : systemic vascular resistence(전신혈관저항)
PVR : pulmonary vascular resistence(폐혈관저항)

Ⅲ. 實驗結果

1. 心血管系의 變化

肺水腫群에서는 輕度의 呼氣末陽壓에서 中心靜脈壓과 平均肺動脈壓, 肺毛細血管 쐐기압은 意義있게 增加되었다. 呼氣末陽壓이 增加함에 따라서 收縮期 및 弛緩期 血壓과 平均動脈壓은 더 低下되었고 中心靜脈壓과 肺毛細血管 쐐기압은 더욱 增加되었으나 心搏出量은 減少되는 傾向을 보였다. 또한 全身血管抵抗과 肺血管 抵抗도 呼氣末陽壓의 增加에 따라서 점차적으로 增加되는 傾向을 보였으나 統計學的인 意義는 없었다(Table Ⅰ).

檢液(50mg) 投與群에서는 收縮期壓과 中心動脈壓이 意義있게 減少한 반면에 心搏動數가 增加하였다.

Table Ⅰ. Hemodynamic changes in pulmonary edema with CPPV(mean±SE)

	Control(edema)	5cmH_2O	10cmH_2O
sBP(mmHg)	130± 5.4	124± 8	121±10
dBP(mmHg)	103±10.8	98± 7	96± 9
MAP(mmHg)	112± 4.7	108± 6	101±10
HR(beats/min)	159±21	168± 9	168± 8
CVP(cmH_2O)	0.8± 0.4	2.6±0.4*	5.4±0.5*
MPAP(mmHg)	11.9± 1.5	15.2±0.8*	18.4±2.0*
PCWP(mmHg)	5.1± 0.6	6.3±0.6	7.4±0.8*
CO(L/min)	1.2± 0.1	1.2±0.5	1.0±0.1
SVR(dyne·sec/cm^5)	7,413±680	7,627±720	8,048±900
PVR(dyne·sec/cm^5)	453±210	593±260	880±290

sBP : systolic blood pressuer
dBP : diastolic blood pressure
HR : heart rote CO : cardiac output
CPPV : continued positive pressure ventilation
*p<0.05

肺毛細血管 쐐기압 또한 意義엣게 減少하였으며 反面에 心臟搏出量은 增加하였다.

呼氣末陽壓의 增加와 더불어 收縮期 및 弛緩期壓과 平均動脈壓, 心搏出量은 意義있게 低下하는 傾向을 보였으며 中心靜脈壓과 肺毛細血管 쐐기압은 上昇하였다. 呼氣末陽壓의 增加와 더불어 全身血管 抵抗과 肺血管 抵抗은 점차적으로 上昇하는 傾向이었다(Table Ⅱ).

Table Ⅱ. Hemodynamic changes in pyengpaetang(50mg/kg) treated with CPPV(mean±SE)

	adema	Control	5cmH_2O	10cmH_2O
sBP(mmHg)	155±5.9	138± 8*	132±11	120± 8*
dBP(mmHg)	123±5.8	113± 7*	104± 8	91± 5*
MAP(mmHg)	134±4.9	125± 7	113± 7	103± 5*
HR(beats/min)	164±7.5	173± 9	188± 8	189± 9
CVP(cmH_2O)	2.1±0.5	1.8±0.3	2.9±0.6*	5.7±0.8*
MPAP(mmHg)	15.8±2.3	14.3±0.8*	16.3±2.3	17.8±2.2
PCWP(mmHg)	7.4±0.8	5.6±1.1*	7.0±1.5	8.0±1.3*
CO(L/min)	1.2±0.2	1.6±2.1*	1.3±0.1	106±0.1
SVR(dyne·sec/cm^5)	7,842±1100	6,950±1200	7,250±1,318	7,860±2780
PVR(dyne·sec/cm^5)	695± 90	615± 85	690± 125	720±115

Control : The groups treated with Pyengpaetang.
*p<0.05

그러나 檢液 100mg群에서 收縮期 및 弛緩期 血壓, 中心靜脈壓이 意義있는 減少를 보이지 않았고, 肺毛細血管 쐐기압이나 心搏出量 또한 意義있는 增加는 없었다(Table Ⅲ). 또한 全身血管 抵抗과 肺血管 抵抗 또한 意義있는 減少를 보여주지 못하고 있어 平肺湯의 濃度를 增加한다고 해서 血力學的 變化가 더욱 好轉되리라고 생각할 수 없다. 그러나 呼氣末陽壓을 增加함에 따라서 中心靜脈壓과 中心肺血管壓의 意義있는 增加가 보였으나 心搏出量은 減少가 보였다. 이것은 右心室의 後負荷를 增加시켜 心室中隔이 左則으로의 偏位를 誘發시켜 左心室의 容積의 減少를 促進하여 心搏出量의 減少를 加速化시킨 것으로 생각된다.

Table Ⅲ. Hemodynamic changes in pyengpaetang(100mg/kg) treated with CPPV (mean±SE)

	adema	Control	5cmH₂O	10cmH₂O
sBP(mmHg)	160±0.9	154± 6	143± 7	148± 8
dBP(mmHg)	130±5.8	123±0.6	117± 9	117± 7
MAP(mmHg)	145±5.8	139± 7	127± 5	127± 7
HR(beats/min)	192±7.5	188± 9	199± 8	178±13
CVP(cmH₂O)	1.8±0.5	1.4±0.3	2.9±0.4*	6.8±0.6*
MPAP(mmHg)	11.2± 3	10.6±1.1	11.0±1.0	14.4±1.5*
PCWP(mmHg)	7.6±0.8	7±0.8	8±1.0	10.4±1.5*
CO(L/min)	1.5±0.2	1.6±0.1	1.6±0.1	1.4±0.1
SVR(dyne·sec/cm⁵)	6,852±1200	6,430±1080	6,250±1,316	6,818±1542
PVR(dyne·sec/cm⁵)	495± 135	468±235	450± 135	482±235

*p<0.05

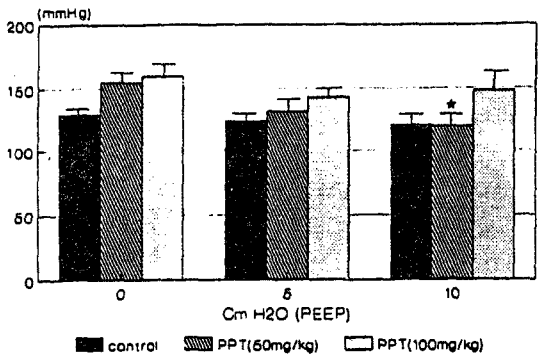

Fig. 1. Effects of Pyengpaetang on the systolic pressure in anesthetic dogs. Each column with vertical bardenotes the mean with S.E. from 6 observations.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

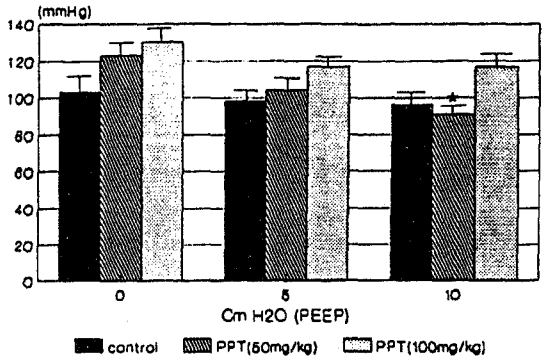

Fig. 2. Effects of Pyengpaetang on the diastolic pressure in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

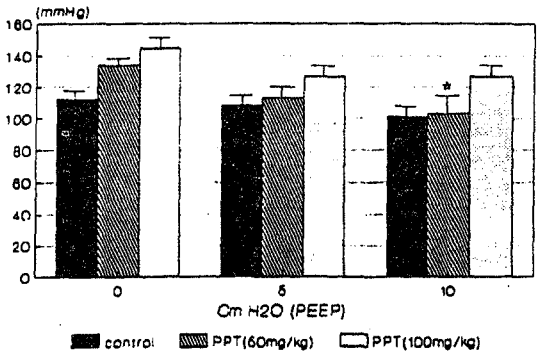

Fig. 3. Effects of Pyengpaetang on the mean blood pressure in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

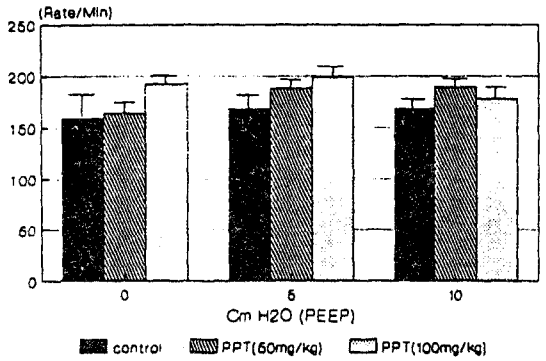

Fig. 4. Effects of Pyengpaetang on the heart rate in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

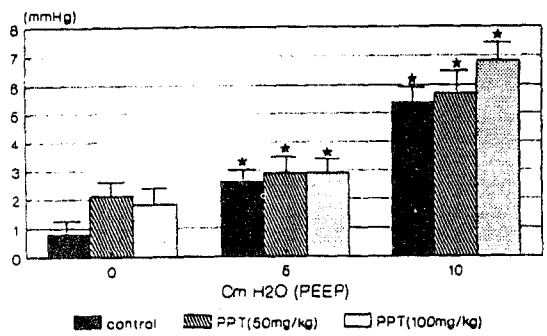

Fig. 5. Effects of Pyengpaetang on the central venous pressure in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

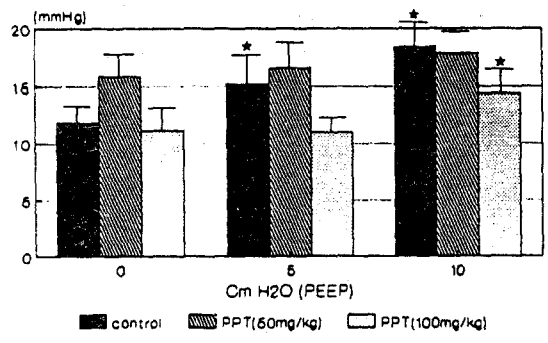

Fig. 6. Effects of Pyengpaetang on the mean pulmonary arterial pressure in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

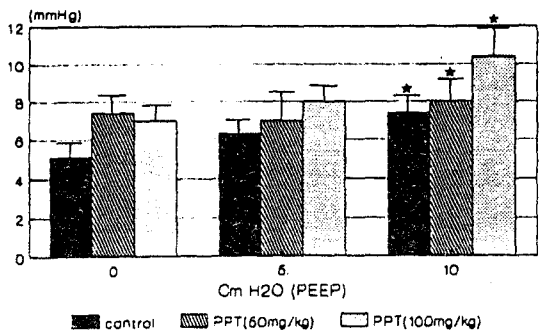

Fig. 7. Effects of Pyengpaetang on the pulmonary capillary wedge pressure in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

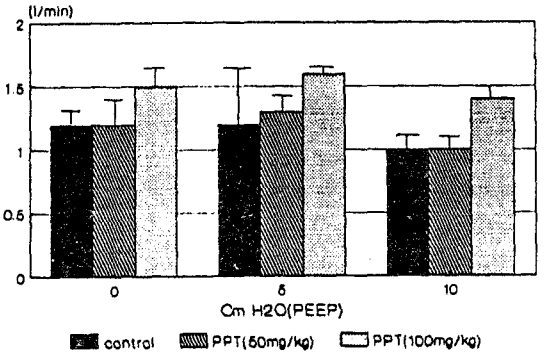

Fig. 8. Effects of Pyengpaetang on the cardiac output in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

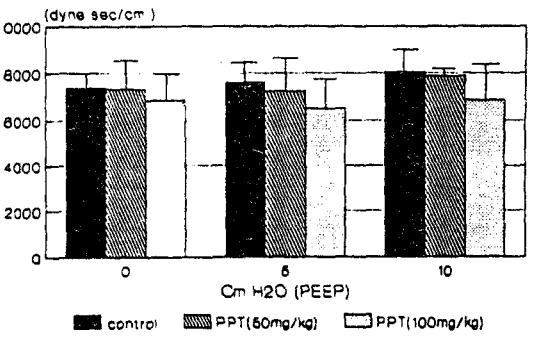

Fig. 9. Effects of Pyengpaetang on the systemic vascular resistance in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

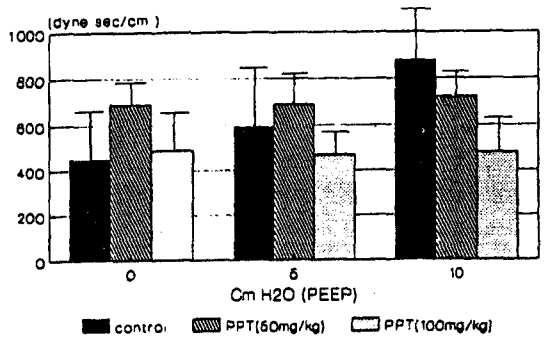

Fig. 10. Effects of Pyengpaetang on the pulmonary vascular resistance in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

2. 血液가스의 변화

肺水腫群에서는 呼氣末陽壓이 增加함에 따라서 PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2가 크게 好轉되었으며 PvO_2, $PvCO_2$, SvO_2는 점차적으로 減少되는 傾向이었다(Table Ⅳ).

Table Ⅳ. Blood gas changes in pulmonary edema with CPPV(mean±SE)

	Control	5cmH_2O	10cmH_2O
$PaCO_2$(mmHg)	42.7±3.1	34.3±2.7*	30.3±3.2*
PaO_2(mmHg)	76.2±3.7	79.8±5.5	82.1±6.5*
SaO_2(%)	91.5±3.0	92.3±2.1	94.3±1.7*
$PvCO_2$(mmHg)	42.8±1.9	39.9±3.2	32.4±4.2*
PvO_2(mmHg)	45.6±1.0	38.9±4.9*	36.7±2.5*
SvO_2(%)	73.3±1.7	60.1±3.0*	56.8±3.3*

*$p<0.05$

Table Ⅴ. Blood gas changes in Pyengpaetang (50mg/kg) treated with CPPV(mean±SE)

	Control	5cmH_2O	10cmH_2O
$PaCO_2$	36.8±2.8	25.4±2.4*	22.3±2.2*
PaO_2	82.5±7.1	86.0±8.5*	98.9±9.2*
SaO_2	94.8±1.6	95.6±1.4	98.5±1.4*
$PvCO_2$	40.5±3.3	33.1±2.2*	31.1±2.1*
PvO_2	44.6±4.7	37.4±1.8*	38.8±1.9*
SvO_2	65.6±6.6	60.6±4.1	62.1±2.3*

*$p<0.05$

檢液 50mg群에서는 보다 낮은 呼氣末陽壓에서 PaO_2, $PaCO_2$가 크게 好轉되었으며 PvO_2, $PvCO_2$ 또한 減少되었다(Table Ⅴ).

그러나 100mg 投與群에서는 呼氣末陽壓을 增加시킴에 따라서 $PaCO_2$의 好轉을 보여주고 있으며, $PvCO_2$의 減少를 보여주고 있다(Table Ⅵ).

Table Ⅵ. Blood gas changes in Pyengpaetang (100mg/kg) treated with CPPV(mean±SE)

	Control	5cmH_2O	10cmH_2O
$PaCO_2$	37.4±3.0	32.6±2.8	29.2±2.3*
PaO_2	76.9±7.2	80.2±3.6	84.0±5.8
SaO_2	90.3±4.8	93.5±3.2	95.2±2.7
$PvCO_2$	43.5±4.6	31.4±2.1*	33.6±3.4
PvO_2	42.6±2.0	38.1±3.7	38.6±2.2
SvO_2	63.4±6.6	70.0±6.9	72.3±7.8

*$p<0.05$

이런 結果로 平肺湯 50mg群에서 肺毛細血管 쐐기압의 減少가 顯著하였다.

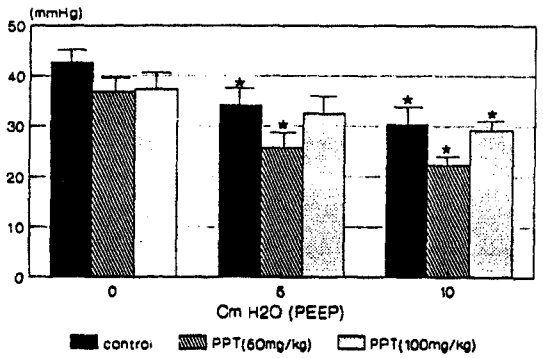

Fig. 11. Effects of Pyengpaetang on the partial pressure of carbon dioxide of arterial blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

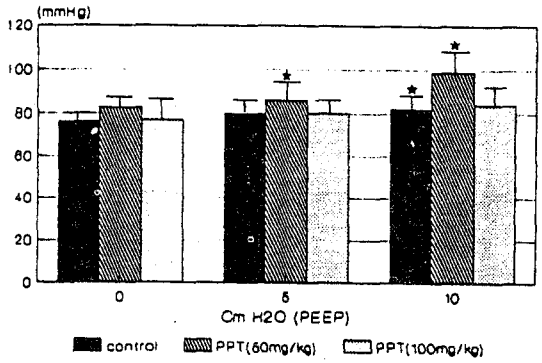

Fig. 12. Effects of Pyengpaetang on the partial pressure of oxygen of arterial blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

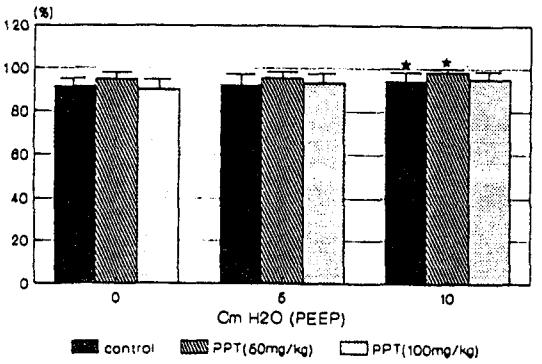

Fig. 13. Effects of Pyengpaetang on the partial pressure of systemic asturation of arterial blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

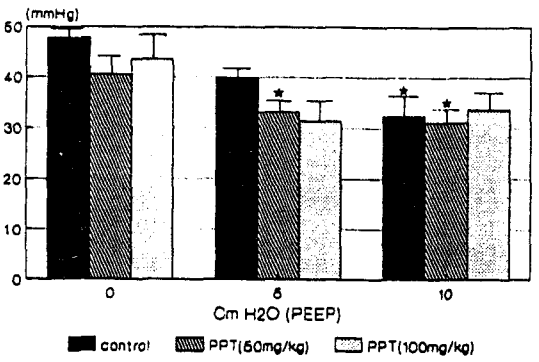

Fig. 14. Effects of Pyengpaetang on the partial pressure of carbon dioxide of mixed venous blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

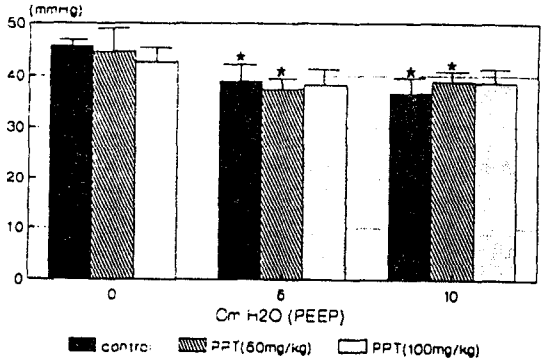

Fig. 15. Effects of Pyengpaetang on the partial pressure of oxygen of mixed venous blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

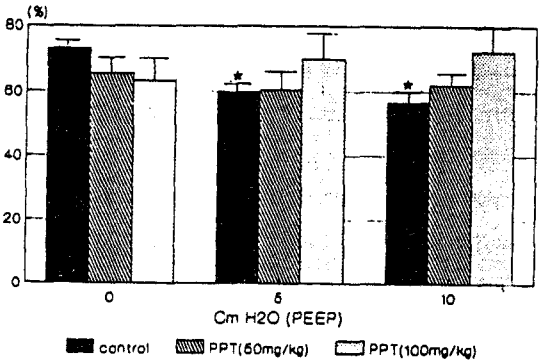

Fig. 16. Effects of Pyengpaetang on the saturation of mixed venous blood in anesthetic dogs.
★ : Significantly different from the control value($p<0.05$)

Ⅳ. 考　　察

素門 逆調論에[15] '夫不得臥 臥則喘者 是水氣之各也 夫水者循津液而流也 腎者水臟 主津液 臥與喘也'라하여 手氣의 流注함이 如意치 않을 때 喘이 發生한다고 하였다. 水喘에 對하여 張[7]은 "支飮喘 不得息 不得臥"라 하였고,

李[16]는 水喘 手氣漉漉有聲 怔冲者라 하였으며, 張[17]은 水病爲喘者 以腎邪干肺也 然水不能而子病及母라 하였고, 許[6]는 痰水에 起因하는 것인데 그 症狀은 平臥하면 喘息이 尤甚하고 怔冲하며 漉漉有聲하는 것이라고 하였다. 韓[9]은 水喘의 治療에 있어 心臟과 肺를 同時에 治療하여야 한다고 하였으며 定喘, 鎭咳, 利尿, 治濕, 消痰을 治療法으로 提示하였다. 李[18]의 喘息이 使用된 藥物의 文獻的 考察에 의하면 下氣, 行水하는 葶藶子가 水喘에 많이 使用되었다고 하였다.

平肺湯의 處方을 構成하고 있는 各 藥物의 效能을 綜合的으로 檢討하여 보면 下氣, 行水 消痰 止咳, 平喘[19~23]함으로서 肺機能을 回復시키는 處方으로 思料된다.

急性 肺水腫은 Starling 法則에 의하면 血中 또는 肺間質의 靜水壓과 膠質滲透壓의 變化, 毛細血管 透過性의 變化 등에 의하여 均衡이 破壞되어 발생하며[24] 變化의 原因은 直接 또는 間接的으로 多樣하게 나타날 수 있다.[25] 또한 肺動脈壓의 增加는 肺水腫形成의 한 要素인 靜水壓이 增加함과 동시에 肺毛細血管 透過性의 增加로 인해서 肺水腫의 發生을 促進시키는 역할을 한다.[10,26] 肺血管 抵抗이 上昇되면 心搏出量이 減少하고[27] 이때 心機能은 左心室의 收縮力이 低下하게 된다.[28] 그러므로 肺毛細血管壓과 肺動脈壓을 減少시켜 肺水腫 形成을 抑制하여 가스 交換能力을 向上시키고 左心室에 대한 抵抗을 減少시켜서 同時에 管狀動脈의 血流量을 增加시켜 心筋收縮力을 強化하여 組織으로 運搬되는 酸素量을 增加시킬 수 있는 藥劑開發이 動物實驗 및 臨床硏究의 重要課題가 되어왔다. 이에 著者는 韓方에서 水喘이나 支飮喘에 주로 使用하고 있는 平肺湯이 肺水腫에 效果가 있으리라 생각되어 이를 實驗的으로 糾明하기 爲하여 本 實驗을 실시하였다. 肺水腫의 實驗的 方法으로 pseudomonas(녹농균)등의 內毒素[29], 1N 염산의 咳引[30,31] oleic acid[32], alloxan[33]과 같은 트리그리세라이드 유제 등의 投與 또는 低酸素症, 直接損傷 等으로 誘發시킬 수 있다.

急性 肺水腫과 같은 肺不全은 肺胞酸素 濃度가 低下되어 肺血管 收縮으로 肺血管 抵抗과 壓力이 增加되어 血流를 正常機能의 肺로 換流시키므로 션트를 減少시키고 血中 酸素分壓을 增加시키는 低酸素性 肺血管 收縮이 發生한다.[34,35]

Oleic acid모델은 出血性 肺水腫을 일으키고 肺內 션트의 增加와 함께 심한 低酸素血症을 誘發하여 肺容積 및 肺彈力性의 低下를 招來하여[36,37] oleic acid注入 즉시 肺毛細血管 透過性의 增加를 招來한다.[38,39] 本 實驗에서는 oleic acid 注入 後 血力學的 및 肺의 가스 交換能力을 測定하였는 바, 酸素交換 測定에서는 動脈血 酸素分壓(PaO_2)의 減少, 血力學的 檢査所見으로는 肺動脈抵抗과 肺動脈壓의 增加, 肺彈力性의 低下를 보였다. oleic acid 注入 後의 變化 觀察 結果 대개 對象의 差異가 甚했으나 一定한 變化樣狀을 보였다.

Oleic acid注入 後 發生하는 pH의 減少, 動脈血 炭酸가스 分壓($PaCO_2$)의 增加[39,40]는 血力學的 測定値 및 肺의 酸素交換能力에 甚大한 影響을 주어 急性藥劑反應 檢査에서는 위의 調節이 重要하다. 本 實驗에서는 肺換氣量의 調節 및 重曹($NaHCO_3$)의 投與로 $PaCO_2$와 pH의 影響을 最少化하였다.

또한 吸引酸素濃度는 肺機能에 影響을 미치는데 高濃度일 경우 吸收性 無氣肺의 生成과 더불어 低酸素性 肺血管 收縮(Hypoxic Pulmonary Vasocontriction HPV)의 抑制로 인해 肺內 션트의 增加를 招來할 수 있다. 그러나 實驗動物에서 重症의 損傷을 誘發시키는 경우 吸引酸素濃度를 낮출 시 動脈血 酸

素分壓의 低下로 組織으로 運搬되는 酸素量이 減少되어 實驗動物에 致命的인 損傷을 줄 수 있다. 本 實驗에서도 上記와 같은 경우로 實驗 中 2마리의 死亡이 있었다.

Oleic acid모델에서 여러 治療方法 效果, 특히 藥劑反應을 檢査하는 時期에 關하여 Modell & Chendy[44]와 Luce[45]등은 實驗 24時間 以前에 oleic acid를 注入하여 安定된 後에 檢査를 하여야 한다고 했으며 Chignone등[46], Harrison등[47], Pearl등[42]은 oleic acid注入 後 2시간 以內에 安定된 상태에 도달한다고 하여 2시간이 지나면 즉시 急性藥劑反應 檢査를 施行하였다.

以上과 같이 藥物反應 時期에 관하여는 위의 2가지 方法이 主張되나 急性 藥劑反應檢査에서 2시간 모델도 타당성을 갖는 것으로 認定되어 本 實驗에서는 oleic acid 注入 後 2시간 경과 後 檢査를 施行하였다.

Ghignon등[46]에 의하면 oleic acid 모델에서 藥物投與 時 10분내지 20분 經過 시에 有意한 血力學的 變化가 있다고 하였으나 最大의 效果를 期待하여 本 實驗에서는 30분 後에 檢査를 實施하였다.

Oleic acid 注入 後 變化 觀察에서 心搏動數가 減少하였으며 心搏動數의 減少는 hoffman등[39]에 의하여도 報告된 바 있으나 그 機轉에 關해서는 밝혀진 바가 없다. 本 實驗과 같이 oleic acid 注入 後 全身血管抵抗이 增加했으므로 이로 인한 反射的인 心搏動數의 減少가 原因으로 생각되나 oleic acid에 의한 直接的인 心臟損傷도 排除할 수 없다.[47]

Oleic acid投與 後 肺動脈壓과 肺動脈 血管抵抗의 增加가 觀察되었는데 肺血管抵抗의 上昇機轉으로 Hultgren & Grover[11]와 한[49]등은 低酸素症에 의한 血管收縮을 Rudolph & Yuan등[41]은 酸症을, Bergofsky & Holtzman[50]은 血管收縮의 循環을, Flores 等[46]은 肺毛細血管 皮內細胞의 浮腫을, Zapol & Snider[27]는 肺組織의 構造的 變化를 각각 主張한 바 있으나 oleic acid는 急性肺損傷을 招來하는 모델로 上記의 複合的인 要素가 肺動脈壓과 肺血管抵抗의 增加에 關與했으리라 생각된다.

血管擴張劑는 鬱血性 心不全에서 全身血管抵抗이 減少되며 後負荷가 低下되므로 左心室 機能이 好轉되는 것과 類似한데 肺水腫과 같은 低酸素性 肺血管 收縮에서도 肺血管抵抗과 肺動脈壓을 低下시키며 心搏出量이 增加되며 肺浮腫의 정도가 改善되고 션트의 變化없이 動脈血 酸素分壓을 增加시킬 수도 있다.[46]

檢液을 注入한 顯著한 全身血管抵抗이 減少되면서 後負荷가 低下되므로 心搏出量의 意義있는 增加를 보여주었는데 션트의 增加幅없이 心搏出量과 動脈血 酸素分壓의 增加로 인한 酸素 運搬能力의 向上으로 인해서 肺水腫이 改善되어지는 것으로 생각된다.[52,53]

檢液 50mg을 投與 時 血液가스 交換能力이 好轉되는데 이것은 肺動脈壓과 肺血管抵抗의 減少로 인한 心搏出量의 增加가 影響을 미치는 것으로 생각된다.

肺水腫 等 急性 肺不全의 治療方針은 動脈血 酸素分壓의 維持, 肺漏出液의 減少 및 合病症의 豫防, 循環管理의 維持이다. 肺에서 水分 漏出을 減少시키고 水分均衡을 維持하기 위한 利尿質 水分의 除去보다 過度한 利尿로 心血管系의 不安定을 招來할 수 있다.[54] 그러나 利尿劑의 投與로 利尿作用과 細胞浮腫의 減少로 肺水腫을 好轉시킬 수 있다고 한다.[55,56] 그러나 平肺湯의 利尿作用에 관한 效果는 더 調査를 해 봐야 할 것 같다.

또한 steroid투여로 肺胞細胞(Alveoar cell) Ⅱ型의 細胞膜을 安定시켜 surfactant生産을 위하여 短期間 投與方法과 合病症 豫防과

循環管理를 위해서 抗生劑, 昇壓劑 등을 使用한다. 最近에는 high frequency ventilation (高頻道 換氣)[56] 또는 體外循環膜型酸化基[57]를 利用하는 方法도 試圖되고 있다.

그러나 動脈血 酸素分壓의 安定된 維持를 위해서 吸引酸素濃度의 調節이 必要하다. 50%이상의 吸引酸素濃度는 過酸素症(hyperoxia)에 의한 toxic oxygen radical(毒性 酸素基)의 影響으로 肺上皮細胞의 損傷을 줄 수 있으므로 50% 이상에서는 注意를 要하며[58], 陽壓呼吸의 肺胞의 膨脹, 屈從(compliance) 改善等에 利用되지만 充分하지는 못하다. 呼氣末陽壓의 增加는 氣道內壓이 增加되어 機能的 殘留容量은 增加되나 心搏出量의 減少와 肺血管抵抗이 增加하게 된다. 또한 胸部內壓의 增加로 右心室 機能에 制限을 받게된다. 左·右兩側 心室의 心筋이 內分泌因子에 의한 後負荷 增加와 心室中隔의 左側移動에 의한 收縮力의 變化는 心血管系의 變化를 招來한다.[59,60]

機械呼吸 동안에 胸腔內壓의 增加는 循環血流量을 胸部로 부터 轉位시켜서 心臟充振을 減少시키고 결과적으로 心搏出量을 減少시킨다.[61,62] 또한 呼氣末陽壓으로 換氣(ventilation)한 개(犬)의 血液안에서 循環性 變力作用陰性劑(circulating negative inotropic agent)를 報告하기도 한다.[63]

血液가스의 變化는 平肺湯 煎湯液의 投與했을 경우(특히 檢液 50mg)낮은 呼氣末陽壓에서 PaO_2의 增加와 $PaCO_2$의 減少등 血液가스의 改善이 顯著하였으나 平肺湯의 使用은 血力學的 變化가 적고 效果的인 血液가스 改善이 낮은 呼氣末陽壓(5cm H_2O)정도가 적당하다고 생각된다.

平肺湯 煎湯液을 100mg으로 增量하더라도 血力學的 變化와 血液가스 交換에는 약간 好轉을 보여주고 있으나 平肺湯 煎湯液 50mg을 投與했을 때 肺血管抵抗의 減少와 全身血管抵抗의 減少로 인한 心臟의 負荷를 減少시켜 心搏出量을 增加시키므로 血液가스 改善에 도움을 주는 것으로 생각된다.

V. 結　論

Oleic acid를 投與하여 急性肺水腫을 誘發한 家犬에 平肺湯 煎湯液을 投與함과 함께 呼氣末陽壓을 5, 10㎜H_2O로 한 각각의 경우 心血管系 및 血液가스의 變化를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 肺水腫群은 10cmH_2O 呼氣末陽壓에서부터 血液가스의 改善과 心血管系의 抑制反應이 있으나 呼氣末陽壓을 增加함에 따라서 血液가스의 改善과 함께 心搏出量 減少 등 顯著한 心血管 抑制가 있었다.

2) 平肺湯 煎湯液(50mg群)은 肺水腫群에 平肺湯 煎湯液을 投與함으로 인해서 平均動脈壓 等의 減少와 더불어 肺動脈 쐐기압의 顯著한 減少를 보였으나 心搏出量은 意義있는 增加를 보였다.

5cmH_2O 呼氣末陽壓에서는 心血管系의 變化없이 $PaCO_2$, PaO_2등의 血液가스 改善이 있으나 10cmH_2O로 呼氣末陽壓의 增加와 함께 血液가스는 改善되고 心血管系의 抑制作用이 있었다.

3) 平肺湯 煎湯液(100mg群)은 肺手動群에 平肺湯을 投與함에도 血力學的인 意義있는 變化를 볼 수 없었으며 平肺湯의 濃度를 增加함으로 인한 意義있는 血力學的인 變化는 없었다.

그러나 呼氣末陽壓을 增加함에 따라서 中心肺血管壓의 意義있는 增加를 보여서 心搏出量의 意義있는 減少를 보였다. 血液가스의 變化 또한 呼氣末陽壓의 增加에도 불구하고 意義있는 改善은 없었다.

以上의 結果로 보아 平肺湯 煎湯液 50mg群이 100mg群보다 全身血管의 擴張作用이 크며 平肺湯을 使用하여 肺水腫을 治療하는 경우에는 약한 정도(5㎝H_2O)의 呼氣末陽壓의 適用이 有利한 것으로 認定되었다.

參考文獻

1. 賈維城 : 三百種醫籍錄, 上海, 黑龍江科學技術出版社, p.309, 1982.
2. 洪元植 : 中國醫學史, 서울, 東洋醫學研究院, p.166, 1984.
3. 中醫大事典編輯委員會編 : 中醫文獻分册, 北京, 人民衛生出版社, p.31, 1981.
4. 楊士濠 : 仁齋直指指方論, 中國醫學大系, 12券 驪江出版社, 서울, p.744-197, 1978.
5. 黃文東外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, p.163, 164, 1986.
6. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.477, 478, 1976.
7. 何 任 : 金匱要略新解, 中國, 浙江科學技術出版社, p.89, 94, 1982.
8. 李文鎬등 : 內科學, 서울, 金剛出版社, p.1354(下), 1979.
9. 韓相桓 : 喘證有八中 水喘에 對하여, 이리, 圓光韓藥大論文集, 創刊號, p.123~128, 1983.
10. Huchon GJ, Hopewell pc, Murray JF : Interactions between permeability and hydrostatic pressure in perfused dog's lungs. J Appl physiol 50 : 905, 1981.
11. Hultgren HN, Grover RF : Circulatory adaptation to high altitude. Ann Rev Med 19 : 119, 1968.
12. 辛祖永 : 淸金降火湯이 Paraquat로 誘發시킨 白鼠의 肺水腫에 미치는 影響, 이리, 圓光大學校 大學院, 1968.
13. 金炳勳 : 淸肺湯 및 加味淸肺湯이 Oleic acid로 誘發시킨 家兎의 肺水腫과 Guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 일, 圓光大學校 大學院, 1989.
14. 張敬善 : 家兎의 急性 肺水腫에 미치는 정력散의 影響, 이리, 圓光大學校 大學院, 1988.
15. 未詳(張·馬合註) : 黃帝內經素問, 서울, 成輔社, p.252, 1975.
16. 李 梴 : 醫學入門, 서울, 翰成社, p.394, 1977.
17. 張介賓 : 景岳全書(上), 上海, 上海科學技術出版社, p.346, 1984.
18. 李珩九 : 喘息의 使用된 藥物의 文獻的 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol.3, No.2, p.70~96, 1982.
19. 黃度淵 : 方藥合篇, 서울, 南山堂, p.121, 161, 183, 196, 237, 254, 1978.
20. 辛民敎 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, p.176, 255, 385, 392, 488, 516, 519, 556, 560, 1986.
21. 陳存仁 : 漢方醫藥大辭典, 東京, 講談社, p.16, 36, 76(Ⅰ), 206, 260, 276, 292, 352(Ⅱ), 258(Ⅲ), 1982.
22. 李尙仁 등 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p.44, 48, 56, 97, 361, 516, 525, 535, 1982.
23. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, p.17, 243, 428, 627, 698, 723, 1981.
24. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD : Introduction to anesthesia. 7th ed, Philadelphia, WB Saunders, p.441, 1988.
25. Nunn JF : Applied respiratory physiology. 3rd ed, London, Buterworths, 1987, p.450.
26. Toung TJ, Cameron JL, Kimura T, et al : Aspiration Pneumonia : treatment

with osmotically active agents. Surgery 89 : 588, 1981.
27. Zapol WH, Snider MT : Pulmonary hypertension in severe active respiratory failure. N Engl J Med 296 : 476, 1977.
28. Sibbald WJ, Driadger AA, Muers ML, et al : Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. hemodynamic and ventricular function.
29. Shapiro BA, Kacmarek RM et al : Clinical application of respiratory care. 3rd ed, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1985. p.469.
30. Broe PJ, Toung TJK, Permutt S. et al : Aspiration Pneumonia : treatment with pulmonary vasodiators. Surgery 94 : 95, 1983.
31. Toung TJK, Bordos D, Benson DW, et al : Aspiration Pneumonia : experimental evaluation of albumin and steroid therapy. Ann surg 183 : 179, 1976.
32. Derks CM, Derks DJ : Embolic pneumopathy induced by oleic acid, Am J Pathol 47 : 96, 1977.
33. Pearce ML, Yamashita J, Beazeil J : Measurement of pulmonary edema, Circulation Res 16 : 482, 1965.
34. 宗行万之助 : Hypoxic pulmonary vasoconstriction, 麻酔 32 : 1424, 1988.
35. Marshall BE, Marshall C : Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction, J Appl Physiol 49(2) : 189, 1980.
36. Ali J, Chernick W, Wood LDH : Effect of furosemide in canine low pressure pulmonary adema, J Clin Invest 64 : 1494, 1979.
37. Prewitt RM, McCarthy J, Wood LDH : Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs. J Clin Invest 67 : 409, 1981.
38. 김광우, 김성덕, 엄광원 외 1인 : 저산소 환경과 운동이 폐상피세포 투과성에 미치는 영향, 서울의대 학술지 24 : 1, 1984.
39. Hoffman WF, Ehrhart IC, Grangeer WM, et al : Sequential cardiopulmonary changes after oleic acid injury in dog. Crit Care Med 13 : 22, 1985.
40. Koyama S, Kiyono S, Kayaba K, et al : Cardiovascular and blood gas responses to ketanserin in canine pulmonary edema induced by oleic acid. Anesthesiology 62 : 457, 1989.
41. Dangker DR, Wagner PD, West JB : Instability of lung units with low V/Q ratios during O_2 breathing. J Appl Phyciol 38 : 886, 1975.
42. Tucker A, Reeves JT : Nonsustained pulmonary vasoconstriction during acute hypoxia in aneshetized dog. Am J Physiol 228 : 756, 1975.
43. Quan SF, Kronberg GM, Scholbohm R, et al : Changes in venous admixture with alterations of inspired oxygen concentration. Anesthesiology 52 : 477, 1980.
44. Modell HI, Cheney FW : A stable pulmonary edema model in dogs. Am Rev Respir Dis 115 : 358A, 1977.
45. Luce JM, Robertson J, Huang T : The effects of expiratory positive airway pressure on the resolution of oleic acid

induced lung injury in dogs. Am Rev Respir Dis 256 : 716, 1982.
46. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM : Effects of hydralazine on cardiovascular function in canine low-pressure pulmonary edema. Anesthesiology 59 : 187, 1983.
47. Harrison WD, Raizen M, Ghignone M, et al : Treatment of Canine low pressure pulmonary edema. Am Rev Respir Dis 128 : 857, 1983.
48. Pearl RG, Rosenthal MH, Ashton JP : Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid induced pulmonary hypertension. Anesthesiology 58 : 514, 1983.
49. 한성민, 김성덕, 김광우 : 개에서 급성미만성 폐포저산소증이 심폐혈류 역학 및 조직의 산소섭취에 미치는 영향, 대한마취과학회지 19 : 470, 1986.
50. Bergofsky EH, Holtzman MS : A Study of the mechanisms involved in the pulmonary artery pressure response to hypoxia. Cirs Res 20 : 506, 1976.
51. Flores J, DiBona PR, Beck CH, et al : Role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. J Clin Invest 51 : 11g, 1972.
52. D'Oiveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, et al : Depression of hypoxic prulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerine, Br J Anesth 53 : 11, 1981.
53. Powers SR, Shah. D Jr, Ryon D, et al : Hypertonic mannitol in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. Ann Surg 185 : 619, 1977.
54. Pontoppidan H, Wilson RS, Rie MA et al : Respiratory intensive care. Anesthesiology 47 : 96, 1977.
55. Fein AM, Goldberg SK, Lippmann ML, et al : Adult respiratory distress syndrome. Br J Anesth 54 : 723, 1982.
56. Chiaranda M, Giron GP : High frequency jet ventilation. Padua, Piccin Nuvoa Libraria, 1985, p.129.
57. Pilato MA, Fleming NW, Katz NM, et al : Treatment of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary by pass with veno-venous extracorporeal membrane oxygeration, Aneshesiology 69, 1988.
58. Shapiro BA, Harrison RA, Kacmarek RM, et al : Clinical application of respiratory care, 3rd ed. Chicago, Year Book Publisher Inc. 1985, p.192.
59. Raukia JS, Olseu CO, Arentzen CE, et al : The effects of airway pressure on cardiac function in intact dog and man. Circulation 66 : 108, 1982.
60. Jardin F, Farcot JB, Boisante L, et al : Influence of positive and expiratory pressure on left ventricular performance. N Engl J Med 304 : 387, 1981.
61. Kumar A, Falke KJ, Goffin B, et al : Continuous positive-pressure veutilation in acute respiratory failure : effects on hemodynamics and lung function, N Engl J Med. 1970. : 283 : 1430.
62. Qvist J, Poutoppidan H, Wilson RS, Lowenstein F, Laver MB : Hemodynamic responses to mechanical venti-

lation with PEEP : the effect of hypervolemia. Anesthesiology, 1975 : 42 : 45-55.
63. Braunwald E, Binion JT, Morgan WL JO, Sarnof SJ : Alterations in central blood volume and cardiac output induced by positive pressure breathing and counteracted by metaraminol(Aramine), Cir Rev, 1957. 5. 670-5.

ABSTRACT

Effects of Pyengpaetang Extracts on the Acute Pulmonary Edema induced by Oleic acid in dogs

Jae Woo, Chung
Department of Oriental Medicine
Graduate School of Won kwang Univ.
Directed by Prof. Sang Whan, Han

Certain oriental medication have been shown to be effective in decreasing pulmonary vascular resistance and increasing cardiac output in primary pulmonary artery pressure secondary to pulmonary edema.

So oleic acid was administered in 14 dogs in order to induce acute lung injury. And we studied the hemodynamics and blood gas changes of Pyengpaetang(50㎎, 100㎎) with continuous postive pressure was ventilation in pulmonary edema.

The pulmonary edema group, arterial oxygenation was improved after 5 and 10㎝H_2O PEEP(positive end expiratory pressure), but cardiovascular system was depressed. Blood pressure and cardiac output were decreased, and CVP, MPAP, PCWP were increased.

In Pyengpaetang(50㎎) group, mean aortic pressure was decreased and PCWP(pulmonary capillary wedge pressure) was decreased remarkably, while there was a significant increase in cardiac output. And there was improvement in PaO_2 and $PaCo_2$ without hemodynamic changes after applying 5㎝ H_2O PEEP, but arterial blood gases(PaO_2, $PaCO_2$) were improved, while cardiovascular effects were depressed after ㎝ H_2O PEEP.

In Pyengpaetang(100㎎) treated group, there was no significant hemodynamic change. But mean pulmonary arterial pressure was significantly increased, and cardiac output was decreased significantly after applying the more degree of PEEP.

And blood gases were not changed significantly after applying the more degree of PEEP.

The above results suggest that the effects of Pyengpaetang(50㎎) group is superior to those of Pyengpaetang(100㎎) group on the effects of hemodynamics and gas exchanges in acute lung injury in dogs.

So we can conclude that lower degree PEEP 5㎝ H_2O is more beneficial in Pyengpaetang(50㎎) treated group.