

산소기에 의한 급성 폐손상에서 폐모세혈관압의 역할에 관한 연구

지방공사 강남병원 내과

유 철 규

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 영 환 · 한 성 구 · 심 영 수

김 건 열 · 한 용 철

= Abstract =

The Role of Pulmonary Capillary Pressure in the Oxygen Free Radical-Induced Acute Lung Injury

Chul Gyu Yoo, M.D.,* Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D.
Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital Public Corporation
and Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background: Regardless of its causes, acute lung injury is characterized pathophysiologically by increased pulmonary arterial pressure and the protein-rich edema. Many inflammatory mediators are known to be involved in the pathogenesis of acute lung injury, including oxygen free radicals (OFR). But the changes in pulmonary capillary pressure in the OFR-induced acute lung injury is not clear. While the pulmonary edema characterized by the movement of fluid and solutes is dependent on the pressure gradient and the alveolar-capillary permeability, the role of pulmonary capillary pressure in the development of pulmonary edema is also not well understood.

Method: Male Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups: normal control (n=5), xanthine/xanthine oxidase (X/XO)-treated group (n=7), catalase-pretreated group (n=5), papaverine-pretreated group (n=7), and indomethacin-pretreated group (n=5). In isolated perfused rat lungs, the sequential changes in pulmonary arterial pressure, pulmonary capillary pressure by double occlusion method, and lung weight as a parameter of pulmonary edema were determined.

Results: Pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary pressure were increased by X/XO. This increase was significantly attenuated by catalase and papaverine, but indomethacin did not prevent the X/XO-induced increase. Lung weight gain was also observed by X/XO perfusion. It was prevented by catalase. Papaverine did not completely block the increase, but significantly delayed the onset. Indomethacin had no effect on the increase in lung weight.

Conclusion: These data suggest that increased pulmonary capillary pressure by OFR may aggravate pulmonary edema in the presence of increased alveolar-capillary permeability and this may not be mediated by cyclooxygenase metabolites.

Key Words: Oxygen free radicals, Pulmonary capillary pressure, Acute lung injury

성인호흡곤란증후군은 다양한 원인에 의해 급격히 발생하는 폐부종으로 Ashbaugh 등이 성인호흡곤란증후군을 처음 기술한 후¹⁾ 20여년간 발병기전에 대한 많은 연구가 있었으나 아직도 확실하게 규명되어 있지 못한 실정이다. 이로 인해 특이적 치료법이 없고 고식적 치료에 의존하고 있어 아직도 높은 사망율을 유지하고 있다^{2,3)}. 급성 폐손상의 발병기전을 연구하는 데는 폐를 생체에서 분리해 완충용액으로 순환시키는 소위 격리순환 폐모델(isolated perfused lung model)이 널리 사용되고 있는데 이는 ex vivo 모델로서 다른 실험모델에 비해 몇가지 특징적인 장점을 가지고 있다. 즉 폐모세혈관압과 폐포-모세혈관투과성(alveolar-capillary permeability)의 지표인 여과계수(filtration coefficient)의 측정이 가능하며 폐장무게의 지속적인 측정으로서 폐부종의 정도를 예측할 수 있다⁴⁻⁸⁾.

급성 폐손상의 발병기전은 현재까지 정확하게 알려져 있지는 않지만 여러 종류의 염증매개성물질이 복합적으로 관여하는 것으로 이해되고 있다⁹⁾. 이 중 산소기(oxygen free radicals)도 일부 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹⁴⁾. 여러 원인에 의해 발생하는 급성 폐손상은 원인에 상관없이 병태생리학적으로 폐동맥압의 증가와 폐부종으로 특징지어진다. 폐부종 즉, 폐모세혈관에서 폐포로의 체액이동은 폐포-모세혈관 사이의 수압차와 폐포-모세혈관투과성을 결정하는 기저막의 유공(pore)수에 의해 영향을 받는다. 그러나 급성 폐손상시 폐포-모세혈관투과성의 증가는 잘 알려져 있지만 폐모세혈관압의 변화양상과 폐모세혈관압이 어느정도 폐부종에 기여하는지는 확실치가 않다. 또한 간접 증거에 의하면 산소기에 의한 폐모세혈관압의 변화에 cyclooxygenase 대사가물이 관여할 것으로 생각되지만 아직 확실한 결론에 도달하지 못하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 격리순환폐모델을 이용하여 산소기에 의한 백서의 급성 폐손상에서 산소기가 폐모세혈관압에 미치는 영향을 관찰하고, 폐모세혈관압이 폐부종에 미치는 영향을 규명하며, 폐모세혈관압의 변화와 폐부종에 cyclooxygenase 대사의물의 관련여부를 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

1. 대 상

연구대상으로는 성에 관계없이 200~250 g의 Sprague-Dawley 백서를 사용하였고 먹이와 물은 자유로이 먹을 수 있도록 공급하였으며 먹이로는 삼양배합 사료를 사용하였다.

2. 실험동물의 준비

복강내에 25 mg의 ketamine을 주사해 마취를 시킨 후 기관절개술을 시행하여 기관내에 튜브를 삽관하고 Harvard small animal ventilator로 인공호흡을 시켰다. 이때 호흡횟수는 분당 60회, 호흡량(tidal volume)은 2 ml로 조절하였고, 폐가 허탈되는 것을 방지하기 위해 호기말가스 배출구를 물속 2 cm에 담겨 2 cmH₂O의 호기말양압(positive end-expiratory pressure)이 걸리도록 하였다. 복강을 열고 하대정맥에 heparin 500 단위를 투여하고 1분이 경과한 후 복부동맥을 절개하여 모든 혈액을 제거하였다. 흉부를 열고 우심실을 통해 폐동맥에 카테타를 삽입한 후 폐동맥과 대동맥을 동시에 결찰하여 관류액(perfusate)이 전신으로 순환되는 것을 방지하였고 좌심실을 통해 좌심방에도 카테타를 넣고 심첨부에 prolene 으로 결찰 고정시켜 폐순환을 거친 후의 관류액이 카테타를 통해서 유출되도록 하였다. 각각의 카테타를 압력변환기(pressure transducer)에 연결하여 폐동맥압과 폐정맥압을 측정하였다. 압력변환기는 좌심방의 높이에서 0 cmH₂O가 되도록 조정하였다. 심투압을 유지하기 위해 bovine serum albumin (Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 4%의 농도로 첨가한 calcium-free Krebs-Henseleit bicarbonate 완충용액(pH 7.4) (Sigma Chemical Co., U.S.A.) 50 ml를 Harvard peristaltic roller pump로 관류(perfusion)시켜 폐순환에서 모든 혈액성분을 제거하였다. 이때 관류속도는 서서히 증가시켜 급작스런 관류에 의한 폐조직의 손상을 예방하였다. 좌심방에서 흘러나오는 관류액이 깨끗해진 것을 확인한 후 폐와 심장을 조심스럽게 떼어내 가슴상태의 chamber(humidified chamber)내에 위치시켜 폐표면이 마르는 것을 방지하였으며 heating lamp로 chamber 내의 온도를 37°C로 유지시켰다. 기도를 force (weight) displacement transducer에 달아매서

서울대학교병원 의공학과에서 개발한 software program이 들어있는 computer에 연결하여 지속적으로 폐장의 무게를 측정하였다.

3. 실험군

총 29마리의 Sprague-Dawley 백서를 무작위로 5개의 군으로 나누었다. 제 1군(n=5)은 원충용액으로 관류시킨 대조군으로, 제 2군(n=7)은 xanthine/xanthine oxidase (Sigma Chemical Co., U.S.A.)이하 X/XO로 약함)를 관류액에 첨가해 산소기의 효과를 관찰하기 위한 군으로 사용하였다. 제 3군(n=5)은 제 2군과 같은 상태에서 관류액에 catalase (Sigma Chemical Co., U.S.A.)를 첨가해 제 2군에서의 변화가 산소기에 의한 것임을 확인하는데 이용하였다. 제 4군(n=7)은 제 2군과 동일한 조건하에서 평활근이완제인 papaverine(Sigma Chemical Co., U.S.A.)으로 폐모세혈관압의 증가를 억제하여 폐모세혈관압의 증가가 폐부종에 미

치는 영향을 관찰하기 위한 군으로 사용하였다. 제 5군(n=5)은 cyclooxygenase 차단제인 indomethacin (Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 관류액에 첨가해 cyclooxygenase 대사물이 산소기에 의한 폐모세혈관압의 증가와 폐부종에 미치는 영향을 관찰하는데 이용하였다.

실험 system은 좌심방에서 나온 원충용액을 다시 폐동맥으로 관류시키는 재순환방법으로서 그림에서 보는 바와 같다(Fig. 1). 재순환에는 관류액 50 ml를 사용하였는데 처음 15분동안 무게가 일정하게 유지되고 누출(leakage)이 없는 폐만을 실험에 사용하였다. 15분간 안정상태가 유지됨을 확인한 후 제 2군에는 xanthine을 최종농도 2 mM이 되도록 관류액에 첨가하였다. 제 2군과 같은 농도의 xanthine과 함께 제 3군에는 catalase를 500단위/ml, 제 4군에는 papaverine을 0.03 mg/ml, 제 5군에는 indomethacin을 4%의 NaHCO₃를 함유한 0.9% 생리식염수에 녹여 10 µg/ml의 최종농도가

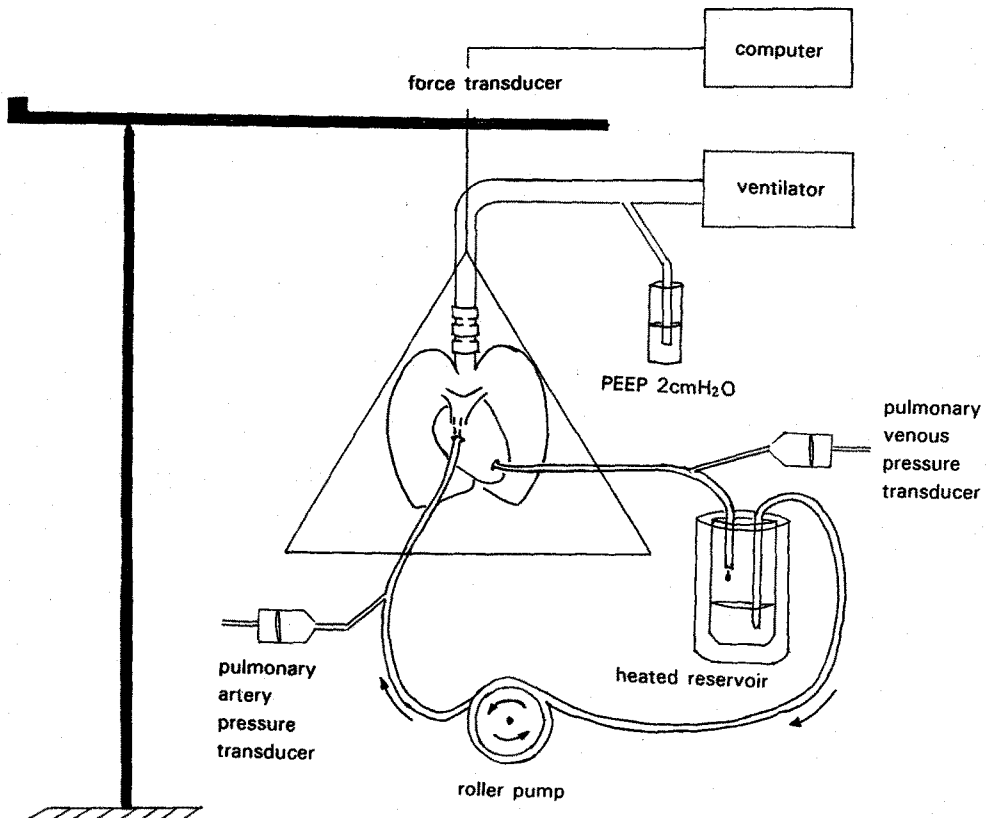


Fig. 1. Schematic diagram of isolated perfused lung system.

되도록 각각 관류액에 첨가하였다. 관류속도는 65 ml/Kg/min로 일정하게 유지하였다(constant flow). 관류를 시작하고 10분이 경과한 후에 폐중량, 폐동맥압, 폐정맥압, 폐모세혈관압을 측정하였다. 폐모세혈관압은 폐동맥과 폐정맥의 유량(flow)을 동시에 2초간 차단하여 측정하였는데, 폐동맥압과 폐정맥압이 비슷한 수준에서 평형상태가 유지될 때의 압력을 폐모세혈관압으로 사용하였다(double occlusion method). 제 2, 3, 4, 5 군에 각각 xanthine oxidase를 최종농도가 0.02단위/ml이 되도록 관류액에 첨가하고 같은 방법으로 5분간격으로 총 40분간 위의 지표들을 측정하였다. 실험기간중 육안적으로 심한 폐부종의 소견을 보이는 것은 실험대상에서 제외하였다.

결 과

1. 폐동맥압의 변화

정상대조군에서는 실험기간동안 폐동맥압의 변화가 거의 없었고 X/XO에 의해서는 약 15분이 경과한 후부터 대조군과 비교해 유의하게 폐동맥압이 증가하기 시작했고 이후 지속적으로 증가되는 양상을 보였다. X/XO에 의한 폐동맥압의 상승은 catalase의 첨가로 예방되어 X/XO에 의한 폐동맥압의 상승은 산소기 생성에 의한

것임을 알 수 있었다(Fig. 2). papaverine 투여로 X/XO에 의한 폐동맥압의 증가가 유의하게 억제되었으나(Fig. 3) indomethacin 으로는 완화되지 않았다(Fig. 4).

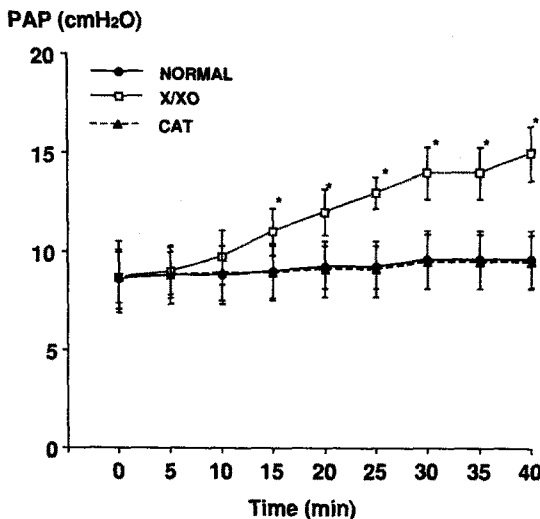


Fig. 2. Sequential changes of mean pulmonary arterial pressure.
*p < 0.05 compared with normal control group at respective time.

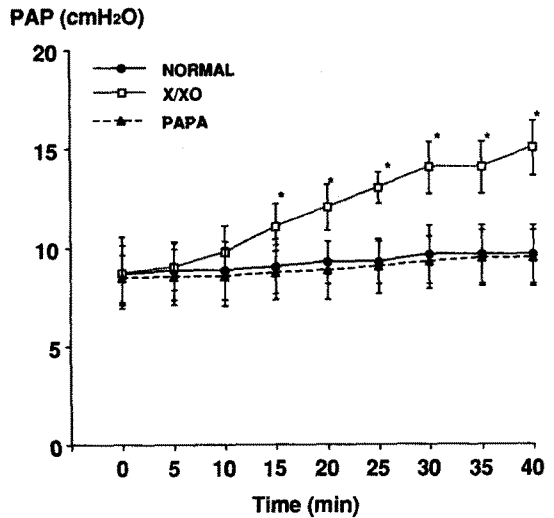


Fig. 3. Sequential changes of mean pulmonary arterial pressure.
*p < 0.05 compared with normal control group at respective time.

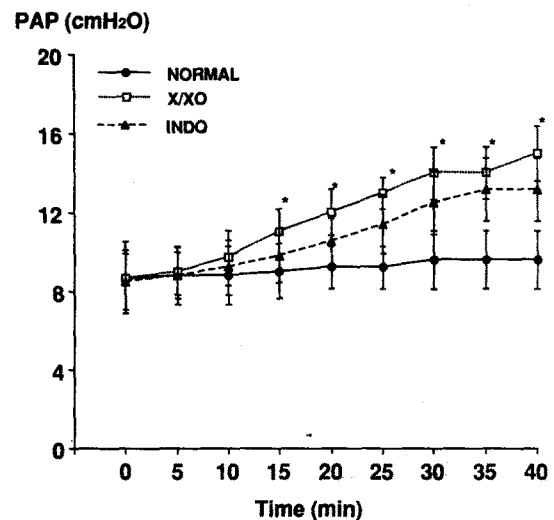


Fig. 4. Sequential changes of mean pulmonary arterial pressure.
*p < 0.05 compared with normal control group at respective time.

2. 폐모세혈관압의 변화

폐모세혈관압의 변화는 폐동맥압의 변화와 거의 같은 양상을 보였다. 즉 X/XO에 의해서 약 15분후부터 폐모

세혈관압이 증가하기 시작하여 이후 지속적으로 증가하는 양상을 보였고 이는 catalase와 papaverine에 의해서는 억제되었으나 indomethacin 으로는 큰 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 5, 6, 7).

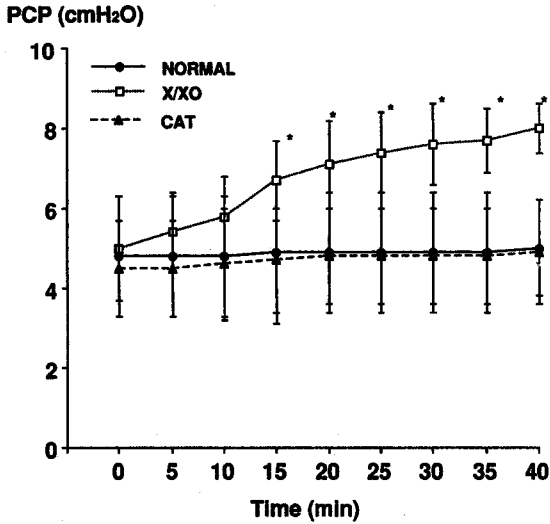


Fig. 5. Sequential changes of pulmonary capillary pressure.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.

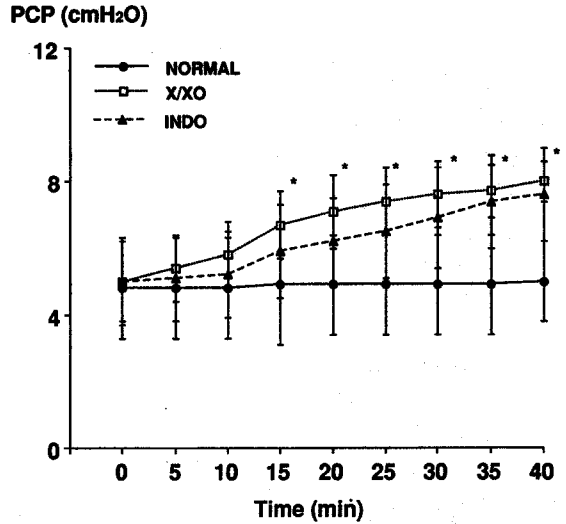


Fig. 7. Sequential changes of pulmonary capillary pressure.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.

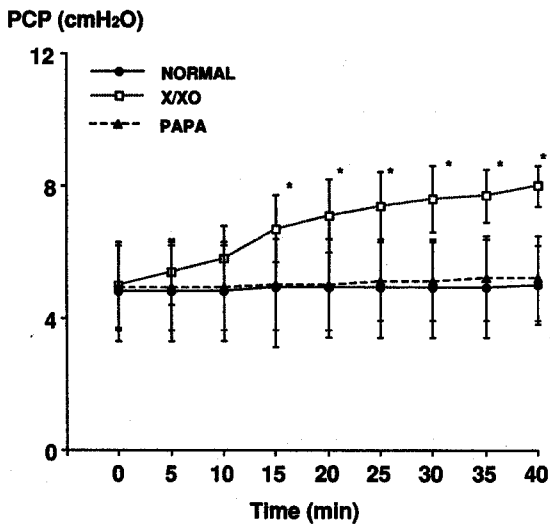


Fig. 6. Sequential changes of pulmonary capillary pressure.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.

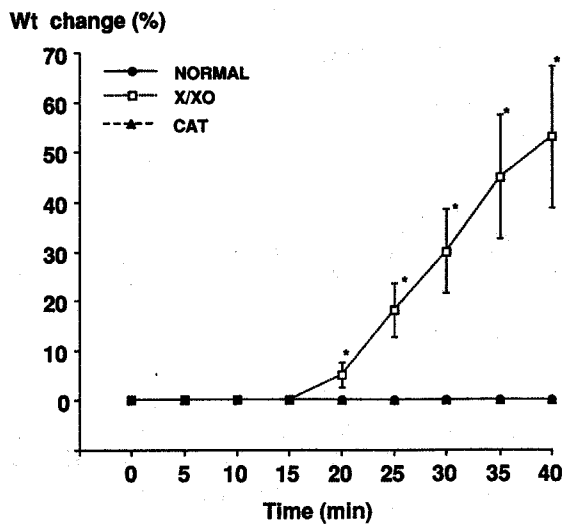


Fig. 8. Sequential changes in lung weight.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.

3. 폐중량의 변화

폐중량은 X/XO에 의해 약 20분이 경과한 후부터 증가하기 시작하였고 이후 실험기간동안 지속적으로 증가하는 양상을 보였으며 이는 catalase의 투여로 완전히

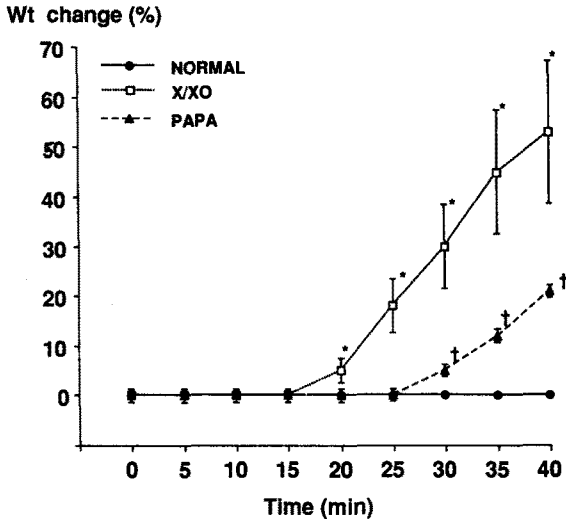


Fig. 9. Sequential changes in lung weight.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.
† $p < 0.05$ compared with X/XO group at respective time.

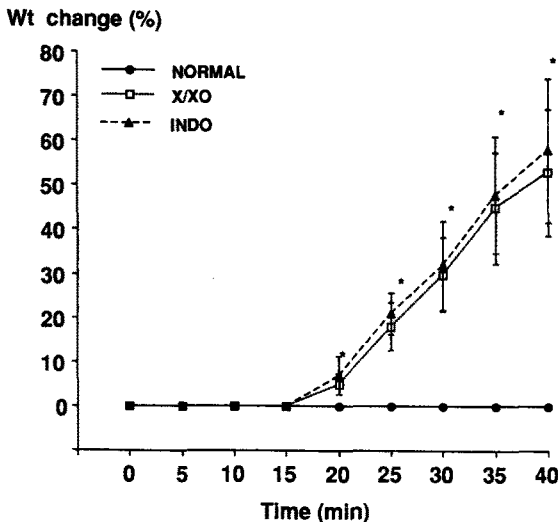


Fig. 10. Sequential changes in lung weight.
* $p < 0.05$ compared with normal control group at respective time.

억제되었다(Fig. 8). Papaverine을 첨가한 군에서는 폐중량의 증가가 30분후부터 대조군에 비해 유의하게 증가하기 시작하였고 이후에는 지속적으로 증가하는 양상을 보였다(Fig. 9). 이러한 증가는 그림에서 보이는 40분 이후에도 지속되어 X/XO에 의한 폐중량의 증가 곡선과 비슷한 모양이 관찰되었다(data not shown). X/XO에 의한 폐중량의 증가는 indomethacin의 첨가로 영향을 받지 않았다(Fig. 10).

고찰

성인호흡곤란증후군은 폐포-모세혈관투과성의 증가에 의한 폐부종을 특징으로 하고 있는데 폐부종의 발생에는 폐모세혈관압과 폐포-모세혈관투과성이 모두 관여한다. 즉, 폐모세혈관에서 폐포로의 체액이동은 폐포-모세혈관 수압차와 기저막의 유공(pore)수가 모두 관여하는 것으로 알려져 있다. 산소기에 의한 급성 폐손상 시 폐동맥압의 상승과 폐부종이 동시에 관찰되어^{12,15,16)} 폐부종이 폐모세혈관압 증가에 의한 수압차때문인지 또는 폐포-모세혈관투과성의 증가에 의한 것인지가 확실치 않고 이들의 역할을 확실하게 구분짓는 것도 쉬운일이 아니다. 이를 위해서는 폐모세혈관압의 측정이 필수적인데 이는 격리순환폐모델이 소개되면서 가능하게 되었다. 급성 폐손상의 발생기전에 관한 연구에 많이 사용되고 있는 격리순환폐모델은 다른 실험모델과 달리 폐모세혈관압과 폐포-모세혈관 여과계수를 측정할 수 있는 장점을 가지고 있다. 폐동맥과 폐정맥의 유량을 동시에 차단하면 폐동맥압과 폐정맥압이 평형상태를 유지하게 되는데 이때의 압력(double occlusion pressure)은 폐모세혈관압을 잘 반영하고^{7,8)}, micropuncture로 측정한 폐모세혈관압과 일치도가 높으며¹⁷⁾, micropuncture 방법에 비해 비교적 간단하고 빠르며 또한 재현성이 높은 것으로 알려져 있다. 또한 격리순환폐모델에서 약간의 조작으로 폐포-모세혈관투과성의 지표인 여과 계수의 측정이 가능하다⁵⁾. 간단히 그 방법을 살펴보면 다음과 같다. 폐정맥압을 증가시키면 폐의 중량은 두 단계의 변화를 보인다. 즉, 처음 1분간은 폐의 중량이 급격히 상승하는데 이는 폐정맥압의 상승으로 인해 폐혈관내에 관류액이 정체되어 나타나는 현상이고, 그 이후에는 폐중량이 서서히 증가하는데 이는 관류액이 폐혈관내에서 폐간질로 여과되어 나타나는 현상으로 알려져 있다. 구체

적으로는 무게가 일정하게 유지된 후 좌심방에 위치한 카테타의 높이를 조정하여 폐정맥압을 5분간 3 cmH₂O로 유지하면서 5분동안 1분 간격으로 폐중량을 측정하여 분당 무게변화량을 얻고 각 수치를 자연대수(log₁₀)로 치환하여 graph를 그린후 graph의 직선을 0시간으로 연장시켜 0시간에서의 폐무게 변화율을 구한다. 0시간의 폐무게 변화율을 다시 anti-log₁₀으로 치환하면 다음 공식으로 폐포-모세혈관 여과계수를 구할 수 있다.

$K_f = \text{Extrapolated rate of weight change to time } 0 / \Delta P_{pc}$

ΔP_{pc} : 좌심방압을 3 cmH₂O로 증가시키기 직전과 5분후 폐모세혈관압의 차이

이 방법은 정상폐와 손상된 폐에서 모두 재현성이 높은 것으로 밝혀져 있다¹⁸⁾. 여과계수외에 방사성 동위원소가 붙은 알부민을 관류액에 첨가하고 일정시간 관류후 폐조직, 기관지폐포세척액과 관류액의 방사능을 측정하여 폐포-모세혈관투과성을 예측하는 방법도 사용되고 있다¹⁹⁾.

최근에 산소기가 직접 혈관내피세포의 손상을 가져온다고 알려져^{20,21)} 산소기에 의한 폐부종은 수압차보다는 폐포-모세혈관투과성의 증가에 기인할 것으로 생각되고 있다. 과거의 실험에서는 폐부종에 대한 수압차와 폐포-모세혈관투과성의 기여도를 구별하기 위해 폐동맥압을 일정하게 유지시키는 방법이 사용되었지만^{12,22)} 폐동맥압이 폐모세혈관압을 반영하는 것은 아니므로 폐모세혈관압을 직접 측정해야만 이들이 폐부종에 미치는 영향을 구분할 수 있을 것으로 생각된다. 격리순환폐모델로 폐모세혈관압을 직접 측정할 실험에서 정상 폐는 폐모세혈관압을 증가시켜도 폐부종이 생기지 않지만 phorbol myristate acetate로 활성화시킨 호중구에 의해 폐혈관내피세포가 손상된 후에는 폐모세혈관압의 증가가 폐부종의 형성속도를 증가시키는 것이 관찰되었다²³⁾. 이것은 급성 폐손상에서 폐모세혈관압의 증가가 폐부종에 어느정도 기여하는 것을 시사하는 소견이라 하겠다. 그러나 산소기를 투여했을때 폐모세혈관압의 변화와 폐모세혈관압이 폐부종에 미치는 영향에 관해서는 잘 알려져 있지 않다.

급성 폐손상의 발생기전에 호중구에서 분비되는 단백질분해효소(proteases), arachidonate 대사물, 산소기(reactive oxygen free radical) 등의 여러 염증매개성 물질이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나^{10,11)},

²⁴⁻²⁶⁾ 이것만으로는 모든 설명이 어렵고 최근들어 대식세포와 단핵세포 및 림프구 등에서 분비되는 cytokine의 역할에 관심이 높아지고 있다. 따라서 현시점에서 급성 폐손상의 발생기전을 한두가지의 염증매개성 물질로 설명하는 것은 불가능할 것으로 생각되고 여러종류의 염증매개성 물질들이 복합적으로 동시에 또는 순차적으로 작용하여 급성 폐손상이 야기되는 것으로 이해되고 있다⁹⁾. 이중 산소기도 일부의 역할을 하는 것으로 알려져 있어¹⁰⁻¹⁴⁾ 본 연구에서는 급성 폐손상을 일으키는 물질로서 산소기를 사용하였다. 산소기의 생성에는 효소반응을 많이 이용하는데 대표적인 것으로는 xanthine/xanthine oxidase와 glucose/glucose oxidase의 반응을 들 수 있다. 본 실험에 사용한 X/XO는 체내에서 일련의 생화학적 반응을 거쳐 산소기를 생성한다. 즉 체내에서 adenine dinucleotide(ADP)가 분해되면 adenine monophosphate(AMP)가 생성되고 AMP는 탈인산화반응(dephosphorylation)에 의해 adenosine으로 변하거나 탈아미노반응(deamination)에 의해 inosine monophosphate (IMP)로 바뀐다. 이들은 이화대사작용(catabolism)을 거쳐 inosine으로, inosine은 nucleoside phosphorylase의 작용으로 hypoxanthine으로 변환된다. Xanthine oxidase는 hypoxanthine이 xanthine으로, xanthine이 uric acid로 전환되는 생화학적 반응의 촉매작용을 하는데 이때 부산물로 산소기가 생성된다²⁷⁾. 본 연구에서는 산소기의 생성에 X/XO를 사용하였는데 X/XO에 의한 효과가 산소기가 아닌 다른 물질에 의한 것일 가능성을 배제하기 위해서 catalase 전처리로 X/XO의 효과가 생성된 산소기에 의한 것임을 확인하고자 하였다. 본 연구에서 산소기에 의해 폐동맥압과 폐모세혈관압의 증가와 폐부종이 관찰되었다. 본 연구에서는 폐포-모세혈관 여과계수를 측정하지는 않았으나 폐부종이 폐포-모세혈관사이의 수압차와 폐포-모세혈관투과성에 의해 결정된다는 사실과 폐모세혈관압을 대조군 수준으로 유지했을때에도 폐부종이 생기는 사실을 감안하면 산소기에 의한 폐부종은 일차적으로 폐포-모세혈관투과성의 증가에 의한 것으로 생각된다. 반면에 papaverine으로 폐모세혈관압을 대조군 수준으로 유지했을때 폐부종이 생기는 시간이 유의하게 지연되었는데 이는 폐부종 형성에 폐모세혈관압의 증가가 일차적인 역할을 하지는 않고 폐포-모세혈관투과성이 증가된 상태에서 폐부종을 악화시키는 것으로 생각된다. 본 연

구의 결과와 함께 폐모세혈관압의 폐부중에 대한 일차적 역할을 완전히 배제하기 위해서는 폐손상시 관찰되는 폐모세혈관압의 변화와 같은 정도의 폐모세혈관압을 정상 폐에서 유지해도 폐부중이 생기지 않는 것을 증명하는 것이 추가로 필요할 것으로 생각되나 이는 이전 보고에 의해 밝혀져 있다²⁹⁾. 여러 연구의 결과로 급성 폐손상에서 관찰되는 폐동맥압과 폐모세혈관압의 증가에는 폐혈관 수축작용을 가진 염증매개성 물질이 관여할 것으로 생각된다. 백서에 paraquat를 투여하면 prostaglandin F_{2α} (PG F_{2α})가 분비되고 ibuprofen 으로 PG F_{2α}의 합성을 억제하면 폐부중의 완화가 관찰되며²⁸⁾ 토끼의 격리순환폐모델에서 X/XO에 의해 thromboxane이 분비되고 이를 억제시 폐동맥압의 증가가 완화되었다는 사실들은¹⁶⁾ 이를 뒷바침하는 소견이다. 그러나 본 연구에서는 이들의 결과와 달리 indomethacin에 의해 폐동맥압, 폐모세혈관압 및 폐부중의 완화를 관찰할 수 없었다. 이러한 차이는 몇가지 측면에서 설명이 가능할 것으로 생각된다. 우선 본 연구에서는 직접 cyclooxygenase 대사를 측정하지 않아 사용한 indomethacin의 용량이 부족했을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나 문헌고찰로 cyclooxygenase를 충분히 억제하는 것으로 알려진 용량을 사용하였기 때문에 cyclooxygenase 억제가 불충분했을 가능성은 적을 것으로 생각된다. 다음으로는 실험동물의 차이에 기인한 것을 고려할 수 있겠다. 토끼와 달리 쥐에서는 산소기에 의한 폐손상시 cyclooxygenase 대사물질 중 혈관확장작용이 있는 prostacyclin이 주로 생성되고 indomethacin 투여시 오히려 폐동맥압의 증가가 관찰되었다는 보고와²⁹⁾ 산소기에 의한 여과계수의 증가가 indomethacin 전처치로 아무런 영향을 받지 않았다는 연구결과³⁰⁾ 모두 이를 뒷바침하는 소견이라 하겠다. 또한 cyclooxygenase 대사물질과 lipoxigenase 대사물질은 세포막에 존재하는 arachidonic acid를 기질(substrate)로 공통경로를 통해 생성되는데 cyclooxygenase 경로를 억제하면 단락효과(shunt effect)로 혈관수축작용이 있는 lipoxigenase 대사물질이 많이 생성될 수 있어 cyclooxygenase 차단만으로는 폐동맥압의 증가를 예방할 수 없을 가능성도 있다. 산소기에 의한 폐손상시 leukotriene의 분비가 증가되고 lipoxigenase 억제로 폐부중이 완화되는 것은³¹⁾ 산소기에 의한 급성 폐손상에 lipoxigenase 대사물질이 관여하는 것을 시사하는 소견이지만 산소기에 의한 여과계수의

증가가 cyclooxygenase와 lipoxigenase를 모두 억제하는 BW 755 C로 완화되지 않았다는 보고도 있어³⁰⁾ 아직 단락효과에 대해서는 이견이 있는 것으로 생각된다. 최근들어 arachidonic acid 대사물질이 급성 폐손상을 일으키는 원인물질이 아니고 세포막 손상에 의한 이차적인 현상일 것으로 이해하는 학자도 있다³²⁾.

결론적으로 격리순환폐모델에서 산소기에 의한 백서의 급성 폐손상시 폐모세혈관압이 증가하고 이는 폐포-모세혈관 투과성이 증가된 상태하에서 폐부중을 악화시키며 산소기에 의한 폐모세혈관압의 증가와 폐부중에 cyclooxygenase 대사물질은 큰 역할을 하지 않을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 급성 폐손상은 원인에 상관없이 병태생리학적으로 폐동맥압의 증가와 폐부중을 특징으로 하는데 산소기를 포함한 여러 종류의 염증매개성 물질들이 급성 폐손상의 발병기전에 관여할 것으로 생각되고 있다. 그러나 산소기에 의한 급성 폐손상에서 폐모세혈관압의 변화는 확실하게 알려져 있지 않다. 또한 폐부중의 형성에는 폐포-모세혈관투과성과 함께 폐모세혈관과 폐포사이의 수압차도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 산소기에 의한 급성 폐손상에서 폐포모세혈관압의 역할에 관해서는 별로 알려져 있지 않은 실정이다.

방법 : Sprague-Dawley 백서를 정상 대조군(n=5), xanthine/xanthine oxidase 처치군(n=7), catalase 전처치군(n=5), papaverine 전처치군(n=7)과 indomethacin 전처치군(n=5)으로 나누어 격리순환폐모델에서 시간경과에 따른 폐동맥압, 폐모세혈관압을 측정하고 폐의 무게 변화를 관찰하여 폐부중의 지표로 사용하였다. 폐모세혈관압은 micropuncture에 의한 방법과 일치도가 높은 것으로 알려져 있는 double occlusion법을 이용하였다. 즉, 폐동맥으로의 관류와 좌심방으로부터의 관류를 동시에 2초간 차단하여 폐동맥압과 좌심방압이 비슷한 압력에서 평형상태를 유지할 때의 압력을 폐모세혈관압으로 사용하였다.

결과 :

1) 폐동맥압과 폐모세혈관압은 각각 xanthine/xanthine oxidase 처치군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다. 이들은 catalase와 papaverine 전처치로 각각

유의하게 완화되었으나 indomethacin 전처치로는 유의하게 완화되지 않았다.

2) xanthine/xanthine oxidase 처치군에서 관찰된 폐부종은 catalase 전처치와 papaverine 전처치로 유의하게 완화되었으나 indomethacin 전처치로는 완화되지 않았다.

결론: 격리순환폐모델에서 산소기에 의한 백서의 급성 폐손상시 폐모세혈관압이 증가하고 이는 폐포-모세혈관투과성이 증가된 상태에서 폐부종을 악화시키며 산소기에 의한 폐모세혈관압의 증가와 폐부종에 cyclooxygenase 대사물은 큰 역할을 하지 않을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet* 2:319, 1967
- 2) Modig J: Adult respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Acta Chir Scand* 152:241, 1986
- 3) Stevens JH, Raffin TA: Adult respiratory distress syndrome 1: Etiology and mechanisms. *Postgrad Med J* 60:305, 1984
- 4) Allison RC, Marble KT, Hernandez EM, Townsley MI, Taylor AE: Attenuation of permeability lung injury after phorbol myristate acetate by verapamil and OKY-046. *Am Rev Respir Dis* 134:93, 1986
- 5) Drake RK, Gaar KA, Taylor AE: Estimation of the filtration coefficient of pulmonary exchange vessels. *Am J Physiol* 234:H266, 1978
- 6) Gaar KA, Taylor AE, Owens LJ, Guyton AC: Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. *Am J Physiol* 213:79, 1967
- 7) Brower RG, Wise RA, Hassapoyannes C, Hausknecht M, Permutt S: Longitudinal distribution of vascular compliance in canine lung. *J Appl Physiol* 61:240, 1986
- 8) Linehan JH, Dawson CA, Rickaby DA: Distribution of vascular resistance and compliance in a dog lung lobe. *J Appl Physiol* 53:158, 1982
- 9) Neuhofer H: Actions and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 35 (Suppl) 95:7, 1991
- 10) Flick MR, Perel A, Staub NC: Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep. *Circ Res* 48:344, 1981
- 11) Shasby DM, VanBenthuyzen KM, Tate RM, Shasby SS, McMurtry IF, Repine JE: Granulocytes mediate acute edematous lung injury in rabbits and in isolated rabbit lungs perfused with phorbol myristate acetate: role of oxygen radicals. *Am Rev Respir Dis* 125:443, 1982
- 12) Tate RM, VanBenthuyzen KM, Shasby DM, McMurtry IF, Repine JE: Oxygen-radical-mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 126:802, 1982
- 13) Johnson KJ, Ward PA: Role of oxygen metabolites in immune complex injury of lung. *J Immunol* 126:2365, 1981
- 14) Johnson KJ, Ward PA: Acute and progressive lung injury after contact with phorbol myristate acetate. *Am J Pathol* 107:29, 1982
- 15) Steinberg H, Greenwald RA, Sciubba J, Das DK: The effect of oxygen-derived free radicals on pulmonary endothelial cell function in the isolated perfused rat lung. *Exp Lung Res* 3:163, 1982
- 16) Tate RM, Morris HG, Schroeder WR, Repine JE: Oxygen metabolites stimulate thromboxane production and vasoconstriction in isolated saline-perfused rabbit lungs. *J Clin Invest* 74:608, 1984
- 17) Nagasaka Y, Bhattacharya J, Nanjo S, Gropper MA, Staub NC: Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats. *Circ Res* 54:90, 1984
- 18) Allison RC, Rippe B, Prasad VR, Parker JC, Taylor AE: Pulmonary vascular permeability and resistance measurement in control and ANTU-injured dog lungs. *Am J Physiol* 256:H1711, 1989
- 19) Riva CM, Morganroth ML, Ljungman AG, Schoeneich SO, Marks RM, Todd RF III, Ward PA, Boxer LA: Iloprost inhibits neutrophil-induced lung injury and neutrophil adherence to endothelial monolayers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 3:301, 1990
- 20) Brigham KL, Meyrick B, Berry LC, Repine JE: Antioxidants protect cultured bovine lung endothelial cells from injury by endotoxin. *J Appl Physiol* 63:840, 1987
- 21) Cooper JA, Del Vecchio PJ, Minnear FL, Burhop

- KE, Selig WM, Garcia JGN, Malik AB: Measurement of albumin permeability across endothelial monolayers in vitro. *J Appl Physiol* **62**:1076, 1987
- 22) Vincent JM, Maunder RJ, Blair AD, Winn RK: Increased pulmonary artery pressure is necessary to cause lung injury in isolated lung exposed to oxygen radicals. *Am Rev Respir Dis* **135**:A187, 1987
 - 23) Patterson CE, Barnard JW, Lafuze JE, Hull MT, Baldwin SJ, Rhoades RA: The role of activation of neutrophils and microvascular pressure in acute pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* **140**:1052, 1989
 - 24) Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC: Increased sheep lung vascular permeability caused by *Pseudomonas* bacteremia. *J Clin Invest* **54**:792, 1974
 - 25) Brigham KL, Bowers RE, Haynes J: Increased sheep lung vascular permeability caused by *Escherichia coli* endotoxin. *Circ Res* **45**:292, 1979
 - 26) Heflin AC, Brigham KL: Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia. *J Clin Invest* **68**:1253, 1981
 - 27) Gutierrez G: Chapter 5.5.3.1, Cellular Effects, In Crystal RG, West JB (Ed.) *The Lung*. 1st Ed., p1525, New York, Raven Press, 1991
 - 28) Lindenschmidt RC, Patterson CE, Forney RB, Rhoades RA: Selective action of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during paraquat-induced pulmonary edema in the perfused lung. *Toxicol Appl Pharmacol* **70**:105, 1983
 - 29) Burghuber OC, Mathius MM, McMurtry IF, Reeves JT, Voelkel NF: Lung edema due to hydrogen peroxide is independent of cyclooxygenase products. *J Appl Physiol* **56**:900, 1984
 - 30) Kjæve, J, Vaage J, Bjertnæs L: Increased microvascular permeability caused by toxic oxygen metabolites is partly reversed by exchanging the perfusate in isolated rat lungs. *Acta Anaesthesiol Scand* **33**:605, 1989
 - 31) Burghuber OC, Strife RJ, Zirrolli J, Henson PM, Henson JE, Mathius MM, Reeves JT, Murphy RC, Voelkel NF: Leukotriene inhibitors attenuate rat lung injury induced by hydrogen peroxide. *Am Rev Respir Dis* **131**:778, 1985
 - 32) Voelkel NF, Stenmark KR, Wescott JY, Chang S: Lung eicosanoid metabolism. *Clin Chest Med* **10**:95, 1989