

## 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 Surfactant 치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

박 성 수 · 이 정 희

= Abstract =

### Surfactant Replacement Therapy in Adult Respiratory Distress Syndrome

Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

Department of Pulmonary Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Pulmonary surfactant is a lipoprotein complex composed primarily of phospholipid and lung specific apoproteins that reduces surface tension in the alveolus and maintains alveolar stability at low lung volume. Adult respiratory distress syndrome still carries a very high morbidity and mortality. The surfactant system is vital to the maintenance of proper lung function, any type of surfactant deficiency, whether primary or secondary, will contribute significantly to the development of pulmonary pathophysiology. Various mechanisms in adult respiratory distress syndrome may be responsible for such alterations in the surfactant system. Surfactant replacement is now an established treatment for neonatal respiratory distress syndrome, reducing both incidence of complications and mortality. With the current knowledge of surfactant physiology and the pathophysiology of the adult respiratory distress syndrome exogenous surfactant treatment or stimulation of endogenous surfactant synthesis and secretion will prove to be beneficial in preventing and treating the adult respiratory distress syndrome. The study of clinical surfactant therapy for adult respiratory distress syndrome is just beginning and this can be viewed as an area with exciting potential. As soon as surfactant preparations become more widely available trials should begin to define the role of surfactant treatment in the adult respiratory distress syndrome as an adjunct to available treatment techniques.

**Key Words:** Surfactant, Replacement therapy, ARDS

### 서 론

성인성 호흡곤란 증후군의 발생은 다양하고, 여러가지 기전에 의하여 관련된 폐손상을 유발시킨다. 성인성 호흡곤란 증후군의 가장 흔한 병리학적 특징은 미세혈관의 투과성 증가로 인한 폐포내 단백질 풍부한 부종의 축적이다<sup>1-3)</sup>. 이러한 혈장단백과 세포막의 지질 및 혈색소 등의 다양한 부종의 구성물이 생물물리화학적 면에서 폐포내 존재하는 surfactant 기능을 저지시킨다<sup>4-8)</sup>. 이와 같은 surfactant의 불활성화 현상이 이미 존재하는 폐손

상을 악화시키는 방향으로 작용하고 결과적으로 폐포와 기도의 폐쇄를 야기하는 악순환을 조성한다.

성인성 호흡곤란 증후군은 신생아에서 발생하는 호흡곤란 증후군과 병태생리학적인 양상에 있어서 surfactant의 합성의 결여로 인한 surfactant의 결핍증이 야기된다는 점에서 유사하다<sup>9,10)</sup>. Surfactant system의 변화가 성인성 호흡곤란 증후군의 폐손상의 일차적인 발병기전은 아니지만 그렇다고 해서 성인성 호흡곤란 증후군의 이차적 중요성으로만의 의미를 부여해서도 안된다. Surfactant system은 일차적이든 이차적이든간에 적절한 폐기능을 유지하는데 지극히 중요할 뿐만 아니

라, 어떠한 형태든 surfactant 결핍이 폐의 병태 생리학 적 결과에 의미심장하게 기여하기 때문이다<sup>11~13)</sup>.

성인성 호흡곤란 증후군의 치료는 첫째 가장 중요한점은 성인성 호흡 곤란 증후군의 병태생리를 단절 또는 전환시키는데 도움을 주는 치료 두번째, 적절한 산소공급 및 positive end-expiratory pressure (PEEP)등 생리학 적 처치 셋째, 감염등 원인질환에 대한 치료이다. 스테로이드제, 비스테로이드성 항염증제, prostaglandin E<sub>1</sub>, 항내독소 항체, 항중양피사인자 항체, pentoxifylline, 항생제등의 치료방법등이 보고되고 있다<sup>14~21)</sup>. 이러한 여러가지 치료들을 시도하는데 불구하고 성인성 호흡곤란 증후군으로 인한 사망율이 최근까지 60%로 과거 20년전이나 유사하다<sup>2,22)</sup>. Surfactant 치료는 신생아 호흡곤란 증후군에 있어서 새로운 장을 열고 있다. 1972년 처음으로 Enhorning과 Robertson<sup>23)</sup>은 성숙기 토끼의 폐세척액을 원심 침전시켜 얻은 surfactant가 미숙한 토끼태반기의 폐역학을 호전시킬 수 있다고 처음 보고하였다. 신생아와 성인에 있어서 호흡곤란 증후군의 병리 생화학적인 양상이 유사하다는 점에서 또한 정맥내 anti-lung 혈장이나 N-nitroso-N-methylurethane을 투여하거나 양측 미주신경 절단술로 유발시킨 동물의 성인성 호흡곤란 증후군예들에서 외인성 surfactant를 투여함으로써 폐손상을 성공적으로 치료할 수 있었다는 점에서 surfactant 치료가 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 유용한 치료가 될 수 있는 가능성이 많다<sup>24~26)</sup>.

### 천연 Surfactant의 구성

천연 surfactant의 화학적구성은 Table 1에서와 같이 주성분이 dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)인 인지질이 85%이고 증성지질이 5%, 10%의 단백질로 구성되어 있다. Surfactant 지질의 합성은 type 2 폐포세포의 cytidine diphosphate choline pathway에서 생긴다. 단백질 중 surfactant에 관계되는 surfactant protein (SP)은 SP-A, SP-B, SP-C, SP-D로 구성되어 있다. SP-A는 surfactant의 분비 및 재흡수를 조절하고, 칼슘 존재하에 폐포내 surfactant의 구조를 편성하는 기능을 하고, SP-B는 공기와 지질 계면(interface)에서 흡착 및 방사(spreading)를 강화 시킨다. 표면장력을 감소시키고<sup>27)</sup> 또한 surfactant의 monolayer를 정제한다. SP-C는 지질의 bilayer를 분해하고 역시 공기와 지

Table 1. 천연 Surfactant의 구성 성분

구성성분	기능
○인지질 85% (주로 DPPC)	주된 표면 활성 성분
○증성지질 5%	
○단백 10%	
SP-A	· 식작용을 강화 · Surfactant의 분비 및 재흡수를 조절 · 폐포 surfactant의 구조를 편성
SP-B	· 공기와 지질 계면에서 흡착 및 방사를 강화 · Surfactant의 monolayer를 정제
SP-C	· 지질의 bilayer를 분해 · Surfactant의 계면에서 흡착 및 방사를 촉진
SP-D	· 폐포내 대식세포가 말단기도내 당질이 풍부한 병원체를 제거하는 능력을 강화

질 계면에서 흡착 및 방사를 촉진시킨다. SP-D는 SP-A와 구조적으로 유사하며, 폐포내 대식세포가 말단기도내 당질이 풍부한 병원체를 제거하는 능력을 강화시키는 역할을 한다<sup>28)</sup>. 이와같이 surfactant 단백질은 surfactant의 물리학적 성상의 결정 및 대사를 조절하는데 있어서 중요한 역할을 한다<sup>29)</sup>. 분비된 폐포 surfactant의 90~95%는 재순환되고 재생 및 정제되어 재분비를 위하여 재포장된다.

### 외인성 인공 Surfactant의 종류 및 특성

사람의 surfactant는 Hallman등<sup>30)</sup>이 양수에서 분리하였는데 사람의 폐세척에서 얻은 surfactant와 유사하다<sup>31)</sup>. 외인성으로 투여한 surfactant는 환자 자신의 내인성 cycle을 위한 기질(substrate)을 제공하여 type 2 폐포세포에 의하여 흡수되어 surfactant pool로 합병된다. 합성 surfactant 제제는 신속한 흡착력, 좋은 재방사력, 우수하게 표면장력을 낮추는 능력등 생리학 적 특성을 갖는다<sup>32)</sup>. 또한 항원작용 및 부작용이 없어야 한다. Table 2에서와 같이 surfactant 제제는 수정된 천연 surfactant와 인공 합성 surfactant, 및 합성된 천연

**Table 2. Surfactant 제제**

종 류	근 원	성 분	예
○천연 surfactant	사람이나 동물의 폐포액이나 양수액	인지질, 중성 지질, 단백	Helsinki, San Diego
○수정된 천연 surfactant	사람이나 동물의 폐포액이나, 폐추출물	인지질, 중성 지질, 단백	Surfactant-TA, Curosurf, Servanta
○인공 surfactant	in vitro 에서 합성	DPPC+알콜	Exosurf (Wellcome), ALEC (Britannia)
○합성 천연 surfactant	in vitro 에서 합성	인지질, 중성 지질, SP-A, SP-B, SP-C	California Biotechnology

ALEC: Artificial lung expanding compound

surfactant로 대별할 수 있다<sup>33)</sup>.

**1. 수정된 천연 Surfactant**

Curosurf, Servanta, Surfactant-TA 등이 여기에 속하며 Curosurf는 중성지질 성분이 없고<sup>34)</sup>, Surfactant-TA은 bovine의 폐를 갈아서 정제된 천연 surfactant와 인지질의 복합체 즉 인지질 88%, 중성지질 1%, 단백질 1%가 되도록 재조정된 bovine의 천연 surfactant와 인공적 surfactant의 성분의 합성제제이다. SP-A를 제거하고 SP-B 및 SP-C를 1%로 낮춘 제제이다. Surfactant-TA는 현재 개발된 인공 외인성 surfactant중 다른제제 보다 흡착력, 방사율이 높고, microbubble의 표면장력 하강율도 가장 높고, 흉곽 폐용적량 및 폐탄성의 개선도가 가장 높다. 그러나 값에 있어서 비싼 것이 단점이다.

**2. 인공 합성 천연 Surfactant**

DPPC와 phosphatidylglycerol을 7:3의 비율로 구성한 surfactant 이다. 분말이나 수액부유액으로 영국에서 널리 사용되었다<sup>35,36)</sup>. Atrificial lung expanding compound(ALEC)는 사용되었으나, 이제제를 사용함으로써 절대적인 성공은 없었다. Exosurf는 DPPC와 hexadecanol, tyloxapol, 소금등을 포함하는 인공합성

surfactant 이다. 이제제는 이형의 surfactant 으로 대량의 공정처리, 균일구조를 가지며, 항원작용이 없는 이점이 있다<sup>37)</sup>.

**3. 합성 천연 Surfactant**

California Biotechnology 같이 인지질, 중성지질, SP-A, SP-B, SP-C를 이용하여 in vitro 에서 합성한 천연 surfactant 이다.

**외인성 Surfactant의 보충방법**

성인성 호흡곤란 증후군에서 가장 중요한 문제는 공기와 지질계면에 표면활성 물질을 적절이 공급하는 것이다. 미숙신생아에 있어서는 출생당시 폐장과 구강이 체액으로 차있기 때문에 surfactant를 인두에 침착(deposition)한다<sup>38)</sup>. 첫호흡과 함께 surfactant는 계면을 통하여 신속하게 방사되어 모든 폐포에 운반된다. 최근에는 100~200 mg/kg (surfactant-TA 의 1 vial=100 mg)을 2~4 ml의 saline에 용해시켜 0.5~1 ml씩 4~5회에 나누어서 삼관을 통하여 catheter를 넣어 주입한다<sup>39)</sup>. 이용량은 폐포내 surfactant pool 양과 유사하다. 일회 주입후 100%의 산소의 ambu bag 으로 도수환기를 시켜서 surfactant의 주입도 용이하게 하고 저산소혈증을 방지한다. 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서는 손상된 폐포가 폐쇄되어 있기 때문에 외인성 surfactant가 폐포로 들어가는 것을 방해한다. 분무요법을 이용할 수도 있지만 폐포에 도달할 수 있는 surfactant 양이 적고 분무요법으로 인한 surfactant 제제의 손상을 줄 수도 있다<sup>40)</sup>. 굴곡성 기관지 내시경 직시하에서 surfactant를 선택적으로 기관지내 주입하는 것이 편리하고 효과적이다<sup>41)</sup>. 성인에 있어서 적정량은 아직 정립되지 않았지만 신생아양을 적용시키면 5~10 g을 100~400 ml의 saline에 용해시켜 사용한다. 임상적으로 Lachmann<sup>41)</sup>에 의하면 8명의 호흡 곤란 증후군환자에서 200~300 mg/kg의 surfactant 양을 사용하여 가스교환의 향상이 있었다 하였다. 최근에 흡입제로도 개발하여 성인성 호흡곤란 증후군 환자 치료에 시도되고 있는데, 흡입제의 장점은 보다 균일한 분포와 기관내 주입시 심한 손상된 폐내로 용액을 bolus로 주입하는 것을 피할 수 있다. 또한 기관지내 주입시 보다는 훨씬 적은양의 surfactant를 필요로 한다. 한편 단점은 불충분한 침착으로 인하여 상

당양의 외인성 surfactant를 투여하는데 오랜시간이 걸리고, 또한 경제적으로도 비싸다. 심한 손상부위는 surfactant 용액주입을, 전체 폐부위에는 surfactant 분무 투여를 병행할 수 있다<sup>42)</sup>. 장차 기술상의 진보로 폐의 말초까지 적절량의 분무 surfactant를 방출할 수 있게 되면 생리적 및 가격면에 있어서도 이점이 있을 수 있다.

### 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 외인성 Surfactant의 효과

Table 3은 성인성호흡곤란 증후군에서 외인성 surfactant의 유익한 효과들이다. Surfactant를 투여하였을 때 반응은 보통 신속하여, 30분내 동맥혈 산소압이 증가하고 산소요구량은 80%에서 50%로 감소되고, 환기지표(최고흡기압×빈도)는 4시간내 35% 감소된다<sup>43)</sup>. Surfactant는 표면장력을 낮추므로 더 낮은 흡기압에서 폐쇄된 폐포가 개구될 수 있도록 하고, 또한 이러한 폐포가 호기시 허탈되는 것을 방지한다. 또한 폐쇄된 폐포를 회복시킴으로 기능적 잔기량을 증가시킨다. 폐탄성을 증가시키고, 기도 및 폐포의 개구압을 감소시킨다. 환기관류정합을 향상시키고, 폐내 우좌단락(right to left shunt)을 감소시킨다. Surfactant는 수분에 대한 방수효과와 폐포내 체액을 제거함으로 가스교환을 향상시킨다<sup>44,45)</sup>. 또한 surfactant 치료는 폐의 투과성의 예민한 지표인 <sup>99m</sup>Tc DPTA 제거를 측정함으로써 단백유

출을 감소시킴을 알 수 있다<sup>46,47)</sup>. 흡기시 산소농도, 최고 흡기압, PEEP압, 환기장치 부착기간등의 감소를 초래할 수 있다. 심박출량이 증가하고 폐실질부에 대한 기압상해(barotrauma)를 감소시킨다. 폐포 상피세포 손상을 감소시킴으로 surfactant의 저지역활을 하는 또한 신생아 호흡 곤란 증후군에서 초자형성에 원인 되는 혈장단백과 적혈구 조직파편의 누출을 감소시킨다<sup>5,7,8,44)</sup>. 신생아에 있어서 surfactant 치료후 흡기내 산소농도를 감소시킬 수 있다. 산소에서 유래하는 반작용기(radical)들이 인지질 생합성 효소의 활성을 방해하여 surfactant의 합성을 감소시키고 결과적으로 폐포내 surfactant 농도의 감소를 초래한다<sup>48,49)</sup>. 폐포 대식세포의 표면 수용체에 결합하여 박테리아와 바이러스 식작용을 강화시킨다. SP-A는 보체계의 C1<sub>q</sub> subunit와 유사하다. 신생아 호흡곤란 증후군에 있어서 surfactant의 치료는 기흉, 폐간질성기종, 기관지폐 형성장애, 심실내 출혈등의 이환율 및 사망율을 감소시킨다. 또한 예방적으로 surfactant를 투여하였을 때 사망율은 40%, 기흉은 70%, 심실내 출혈은 25%, 기관지폐 형성장애는 35%까지 감소시킨다. 예방적으로 사용하였을 시 산소과다로 인한 폐손상을 지연시킴으로<sup>50)</sup> 성인성 호흡곤란 증후군환자의 초기단계나 성인성 호흡곤란 증후군으로 발전할 위험성이 높은 환자에 예방적으로 투여가 가능하다.

### 내인성 Surfactant 생산을 증가시키는 방법

Ritodrine 이나 salbutamol 같은  $\beta_2$  동근제는 surfactant의 합성 및 분비를 촉진한다. 코르티코스테로이드제는 실험동물에 있어서 폐포형성을 촉진하고, 태아 폐에서 surfactant의 합성 및 분비를 자극한다<sup>51-53)</sup>. 호흡곤란 증후군을 방지하기 위하여 어머니에게 코르티코스테로이드제를 사용하였을 때 호흡곤란 증후군의 발생 빈도 및 동맥관 개존이나 괴사성 소장결장염의 감소, 정상혈장 전해질, 신기능의 향상등의 소견들이 있다. 산전 코르티코스테로이드제와 외인성 surfactant를 동시에 사용시 상승작용이 있다. 갑상선 호르몬, 에스트로젠, 황체자극호르몬, 무스카린성 동근제들은 surfactant cycle을 촉진한다<sup>54)</sup>. 동물실험에 있어서 thyrotrophin 유리 호르몬과 코르티코스테로이드제를 동시에 사용하였을 시 부가효과가 있다<sup>51)</sup>. 폐팽창은 기전은 잘 모르지

**Table 3. 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 외인성 Surfactant 치료의 유익한 효과**

○ 폐포허탈을 방지하는 안정된 저표면장력
○ 폐쇄된 폐포의 회복
○ 폐탄성의 증가
○ 호흡노력 (work of breathing)의 감소
○ 기도와 폐포개구압의 감소
○ 가스교환의 개선
○ 환기장치와 관련된 폐손상을 감소
○ 폐산소독성의 감소
○ 폐포내 체액제거 증강
○ Anti-stick 특성
○ 이물질 제거를 강화
○ 세포 표면을 보호
○ 박테리아와 바이러스의 식작용을 자극

마는 surfactant의 분비를 진전 시키는데 이와같은 사실은 적절한 양식의 환기와 관계가 있음을 암시한다. 거담제인 bromhexine (ambroxol)은 surfactant의 합성 및 유리를 자극하므로<sup>55)</sup> 조산아의 호흡곤란 증후군을 예방 및 치료에 있어서 효과적이고, 기관지폐 형성장애, 심실내 출혈, 산후 획득성 폐렴등의 빈도도 현저하게 감소시킨다. 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 객담점성과 anti-stick 특성의 감소가 있다. 인공 surfactant 제제인 Exosurf (Wellcome)은 거담제인 tyloxapol이 포함되어 있다. Inositol은 surfactant 합성에 중요한 영양소로 surfactant 인지질합성에 대한 코르티코스테로이드제의 효과를 강화 시킨다. 신생아에서 세포성장, glucocorticoid로 증재되는 type 2 세포의 분화 및 antioxidant 특성이 있다<sup>56)</sup>.

## 결 론

폐손상의 이해 및 그특성은 복잡하고 생물리학, 생화학, 생리학적인 다각적면들이 존재한다. 성인성 호흡곤란 증후군은 여러가지 치료들이 시도되는데도 불구하고 사망율이 여전히 감소되지 않고 20년전이나 유사하다. Surfactant 치료는 신생아 호흡곤란 증후군에 있어서 예방 및 치료에 있어서 새로운 장을 열고 있다. 호흡곤란 증후군은 신생아나 성인에 있어서 병태생리학적 양상에 있어서 유사하다는 점이 성인성 호흡곤란 증후군에 있어서 surfactant 치료의 가능성을 예측케한다. Surfactant 치료는 이제 막 시작 되고 있다. 적절한 용량, 최대한도 폐포내로 도달할 수 있는 투여방법등이 연구되고 있다. 유전공학적으로 천연 surfactant와 유사한 가장좋은 surfactant 제제의 개발을 눈앞에 두고 있다. 이러한 천연 surfactant와 유사한 surfactant 제제가 성인성 호흡곤란 증후군에 널리 사용하게 되면, 성인성호흡곤란 증후군에 있어서 부가내지 유용한 치료로써 surfactant 역할을 재정립하여야 한다.

## REFERENCES

- 1) Rinaldo JE, Rogers RM: Adult respiratory distress syndrome: Changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* **306**:900, 1982
- 2) Shale DJ: The adult respiratory distress syndrome: 20 years on. *Thorax* **42**:641, 1987

- 3) Bradley BR: Adult respiratory distress syndrome. *Focus Crit Care* **14**:48, 1987
- 4) Tierney DF, Johnson RP: Altered surface tension of lung extracts and lung mechanics. *J Appl physiol* **20**:1253, 1965
- 5) Holm BA, Notter RH: Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J Appl Physiol* **63**:1434, 1987
- 6) Ikegami M, Jobe A, Jacobs H, Lam R: A protein from airways of premature lambs that inhibits surfactant function. *J Appl Physiol* **57**:1134, 1984
- 7) Fuchimukai T, Fujiwara T, Takahashi A, Enhorning G: Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *J Appl Physiol* **62**:429, 1987
- 8) Seeger W, Stohr G, Wolf HRD, Neuhof H: Alteration of surfactant function due to protein leakage: Special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* **58**:326, 1985
- 9) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* **2**:319, 1967
- 10) Tahvanainen J, Hallman M: Surfactant abnormality after endotoxin-induced lung injury in guinea pigs. *Eur J Respir Dis* **71**:250, 1987
- 11) Petty TL, Reiss OK, Paul GW, Silvers GW, Elkins ND: Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am Rev Respir Dis* **115**:531, 1977
- 12) Hallman M, Spragg R, Harrell JH, Moser KM, Gluck L: Evidence for lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* **70**:673, 1982
- 13) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald W, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, Harris TR, Brigham KL: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **317**:1565, 1987
- 14) Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA, Methylprednisolone severe sepsis study group: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **317**:653, 1987
- 15) Rinaldo JE, Pennock B: Effects of ibuprofen on endotoxin-induced alveolitis. *Am J Med Sci* **291**:29, 1986
- 16) Sprague RS, Stephenson AH, Dahms TE, Asner NG, Lonigro AJ: Effects of ibuprofen on the hypoxemia of established ethchlorvynol-induced unilateral acute lung injury in anesthetized dogs. *Chest* **92**:

- 1088, 1987
- 17) Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, Ziegler EJ, Melle G, Klauber MR, Vogt M, Muehlen E, Luethy R, Chioloro R, Geroulanos S: Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* **2**: 59, 1985
  - 18) Zeigler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, Braude AI: Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* **307**:1225, 1982
  - 19) Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ: Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: A prospective trial. *Ann Surg* **203**:371, 1986
  - 20) Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* **330**:662, 1987
  - 21) Mandell GL: ARDS, neutrophils and pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis* **138**:1103, 1988
  - 22) Andreadis N, Petty TL: Adult respiratory distress syndrome: problems and progress. *Am Rev Respir Dis* **132**:1344, 1985
  - 23) Enhorning G, Robertson B: Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* **50**:58, 1972
  - 24) Berry D, Ikegami M, Jobe A: Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits. *J Appl Physiol* **61**:1741, 1986
  - 25) Lachmann B, Hallman M, Bergmann KC: Respiratory failure following anti-lung serum: study on mechanisms associated with surfactant system damage. *Exp Lung Res* **12**:163, 1987
  - 26) Harris J, Jackson F, Moxley M, Longmore W: The effect of exogenous surfactant instillation on experimental lung injury. *J Appl Physiol* **66**:1846, 1989
  - 27) Yu SH, Possmayer F: Role of bovine pulmonary surfactant-associated proteins in the surface-active property of phospholipid mixtures. *Biochim Biophys Acta* **1046**:233, 1990
  - 28) Weaver TE: Surfactant proteins and SP-D. *Am J Respir Cell Mol Biol* **5**:4, 1991
  - 29) 박성수 : Surfactant-associated protein의 유전자 발현, 결핵 및 호흡기 질환 **38**:228, 1991
  - 30) Hallman M, Merritt TA, Schneider H, Epstein BL, Mannino F, Edwards DK, Gluck L: Isolation of human surfactant from amniotic fluid and pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* **71**:473, 1983
  - 31) Shelley SA, Paciga JE, Balis JU: Purification of surfactant from lung washings and washings contaminated with blood constituents. *Lipids* **12**:505, 1977
  - 32) Enhorning G: Surfactant replacement in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **140**: 281, 1989
  - 33) Editorial: Exogenous surfactant treatment for the adult respiratory distress syndrome? A historical perspective. *Thorax* **45**:825, 1990
  - 34) Berggren P, Curstedt T, Grossman G, Nilsson R, Robertson B: Physiological activity of pulmonary surfactant with low protein content: Effect of enrichment with synthetic phospholipids. *Exp Lung Res* **8**:29, 1985
  - 35) Morley CJ, Bangham AD, Miller N, Davis JA: Dry artificial surfactant and its effects on very premature babies. *Lancet* **1**:64, 1981
  - 36) Milner AD, Vyas GS, Hopkin IE: Effect of exogenous surfactant on total respiratory system compliance. *Arch Dis Child* **59**:398, 1984
  - 37) Burroughs Wellcome Company Publication: Exosurf pediatric sterile powder proctocol Exo-501, July 21, 1989
  - 38) Enhorning G, Grossman G, Robertson B: Pharyngeal deposition of surfactant in the premature rabbit foetus. *Biology of the Neonate* **107**:921, 1973
  - 39) Morton NS: Pulmonary surfactant: physiology, pharmacology and clinical uses. *Br J Hosp Med* **42**: 52, 1989
  - 40) Marks LB, Notter RH, Oberdorster G, McBride JT: Ultrasonic and jet aerosolization of phospholipids and the effects on surface activity. *Pediatr Res* **17**: 742, 1983
  - 41) Lachmann B: Animal models and clinical pilot studies of surfactant replacement in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* **2** (Suppl) 98, 1989
  - 42) Lewis JF, Jobe AH: Surfactant and adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **147**:218, 1993
  - 43) Holm BA, Matalon S, Finkelstein JN, Notter RH: Type II pneumocyte changes during hyperoxic lung injury and recovery. *J Appl Physiol* **65**:2672, 1988
  - 44) Halliday HL: Treatment of respiratory distress

- syndrome with surfactant. *Intens Ther Clin Monitoring* **11**:75, 1990
- 45) Halliday HL, McCord FB, McClure BG, Reid MMcC: Acute effects of instillation of surfactant in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* **64**:13, 1989
  - 46) Van Golde LMG, Batenburg JJ, Robertson B: The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* **68**:374, 1988
  - 47) Barrowcliffe MP, Otto C, Jones JG: Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc DPTA: influence of background activity. *J Appl Physiol* **64**:1045, 1988
  - 48) Holm BA, Notter RH, Siegle J, Matalon S: Pulmonary physiological and surfactant changes during injury and recovery from hyperoxia. *J Appl Physiol* **59**:1402, 1985
  - 49) Witschi HR, Haschek WM, Kein-Szanto AJP, Hakkinen PJ: Potentiation of diffuse lung damage by oxygen: determining variables. *Am Rev Respir Dis* **123**:98, 1981
  - 50) Loewen GM, Holm BA, Milanowski I, Wild LM, Matalon S: Alveolar hyperoxic injury in rabbit receiving exogenous surfactant. *J Appl Physiol* **66**:1087, 1988
  - 51) Hollingsworth M, Gilfillan AM: The pharmacology of lung surfactant secretion. *Pharmacol Rev* **36**:69, 1984
  - 52) Jobe A, Ikegami M: Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **136**:1256, 1987
  - 53) Fisher JH, McCormack F, Park SS, Stelzner T, Shannon JM, Hofmann T: In vivo regulation of surfactant proteins by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* **5**:63, 1991
  - 54) Golembeski D, Merritt TA: New strategies for prevention of neonatal respiratory distress syndrome: Acceleration of fetal lung maturation and exogenous surfactant replacement. *Semin Respir Med* **11**:117, 1990
  - 55) Wauer RR: Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease. *Eur Respir J* **2** (Suppl): 57, 1989
  - 56) Hallman M, Bry K, Pohjavouri M: Inositol supplementation in respiratory distress syndrome, In Lachmann B, Van Golde LMG, eds., 60 years of surfactant research. *Proceeding of congress. Rotterdam: Erasmus University, 1989*