

□ 원    저 □

## 기관내 내독소 투여로 유발된 흰쥐의 급성폐손상에서 surfactant의 치료효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실

강윤정, 박용범, 치현석, 최재철, 김재열, 박인원, 최병휘

= Abstract =

### The Effect of Surfactant Therapy for Acute Lung Injury Induced by Intratracheal Endotoxin Instillation in Rats

Yun Jung Kang, M.D., Yong-Bum Park, M.D., Hyun-Suk Jee, M.D.,  
Jae-Chol Choi, M.D., Jae-Yeol Kim, M.D., In Won Park, M.D., Byoung Whui Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Acute lung injury is an hypoxic respiratory failure resulting from damage to the alveolar-capillary membrane, which can be developed by a variety of systemic inflammatory diseases. In this study the therapeutic effects of intra-tracheal pulmonary surfactant instillation was evaluated in the intratracheal endotoxin induced acute lung injury model of a rat.

**Methods :** Twenty Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups, and normal saline (2 ml/kg, for group 1) or LPS (5 mg/kg, for group 2, 3, and 4) was instilled into the trachea respectively. Either normal saline (2 ml/kg, for group 1 & 2, 30 min later) or bovine surfactant (15 mg/kg, 30 min later for group 3, 5 hr later for group 5) was instilled into the trachea. The therapeutic effect of intratracheal surfactant therapy was evaluated with one chamber body plethysmography (respiratory frequency, tidal volume and enhanced pause), ABGA, BAL fluid analysis (cell count with differential, protein concentration) and pathologic examination of the lung.

**Results :** Intratracheal endotoxin instillation increased the respiration rate decreased the tidal volume and in-

---

†본 논문은 1999학년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

Address for correspondence :

Jae-Yeol Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University  
63-207 Hankang-Ro 3-Ka YongSan-Ku Seoul Korea 140-757

Phone : 02-748-9812 Fax : 02-798-4745 E-mail : jkimmd@hananet.net

creased the Penh in all group of rats. Intratracheal instillation of surfactant decreased Penh, increased arterial oxygen tension, decreased protein concentration of BAL fluid and decreased lung inflammation at both times of administration (30 minute and 5 hour after endotoxin instillation).

**Conclusion :** Intratracheal instillation of surfactant can be a beneficial therapeutic modality as discovered in the acute lung injury model of rats induced by intratracheal LPS intillation. It deserves to be evaluated for treatment of human acute lung injury. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 487-499)

**Key words :** Acute lung injury, Surfactant, LPS, Rat.

## 서 론

급성폐손상(acute lung injury)은 독성물질의 흡인, 폐혈중, 심한 외상, 대량수혈, 흡인성 폐렴 등의 다양한 원인질환에 의해 폐포와 모세혈관 사이의 투과성이 비정상적으로 증가되어 폐부종이 발생하고 이에 의해 저산소성 호흡부전이 유발되는 질환군이며, 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)은 심한 형태의 급성폐손상이다.

1967년에 Ashbaugh 등이 이러한 임상양상을 처음 보고하였고<sup>1</sup>, 이 질환 환자들의 폐병리소견이 소아형 호흡곤란증후군(infant respiratory distress syndrome)과 비슷하다는 점에서 성인형 호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome)으로 명명하였다<sup>2</sup>. 이후에 이 질환은 합당한 원인질환이 있으면 소아에서도 발생할 수 있다는 사실이 확인되어 현재는 공식적으로 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)으로 명명되고있다.

급성호흡곤란증후군에서는 보체인자가 활성화되고, 염증세포에서 염증매개물질들인 interleukin-1, 단백분해효소, TNF- $\alpha$ 와 oxygen free radical 등이 분비되어 폐포와 모세혈관 사이의 장벽이 손상되고 이에 의해 발생한 폐부종으로 가스교환과 폐의 호흡역학이 장애를 유발되어 저산소성 호흡부전이 유발된다<sup>3,4</sup>. European-American Consensus Conference에서는 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)을 동맥혈산소분압(PaO<sub>2</sub>)/산소분획(FiO<sub>2</sub>)이 200이하이고, 양 폐야에 미만성의 침윤이 있으면서, 폐모세혈관폐기압력(pulmonary capillary

wedge pressure)이 18 mmHg 이하이거나 임상적으로 좌심방압력이 정상인 상태로 정의한바 있다<sup>5</sup>.

그 간의 연구에 의하여 급성호흡곤란증후군의 발생 기전과 임상양상은 많이 규명되었으나 아직 서양의 3차 병원 급에서도 평균 사망률이 40%로 보고될 정도로 치명적인 질환이다. 치료 성적의 개선이 더딘 이유는 아직 이 질환에 직접적인 효과를 나타내는 치료 방법이 없다는 점에 기인한다.

급성호흡곤란증후군의 치료에서 기계호흡 치료의 방법은 소량의 일호흡량(low tidal volume)과 lower inflection point 이상의 호기말양압력(positive end expiratory pressure)이 대체로 권장되며<sup>6-10</sup>, 이외에도 흡기와 호기의 비율 1:1 이상으로 증가시키는 inverse ratio ventilation 방법<sup>11,12</sup>, 배외위자세의 기계호흡<sup>13,14</sup>, 액체기계호흡(liquid ventilation)<sup>15-17</sup> 등이 시도되고 있다. 이외에 가스교환의 개선과 함께 급성호흡곤란증후군 자체에도 직접적인 효과가 있을 것으로 기대되어 시도되는 방법들로는 기관내 surfactant 치료<sup>18-20</sup>, NO 가스의 흡입<sup>21-23</sup>, 부신피질호르몬제 투여<sup>24,25</sup> 등이 있으나 아직까지 환자의 생존률을 증가시키는 것으로 입증된 치료방법은 없는 실정이다.

상기한 치료 방법 중에서 기관내 surfactant 치료는 소아형호흡곤란증후군에서 획기적인 치료 효과를 나타내서 현재는 이 질환에서 공인된 치료 방법이다<sup>26</sup>. 급성호흡곤란증후군에서도 surfactant의 생성 및 기능에 이상이 동반된다는 사실은 그 동안 많이 보고되었으며<sup>27-29</sup>, 따라서 급성호흡곤란증후군에서도 기관내로 surfactant를 투여하는 시도가 있어 왔다<sup>30-32</sup>. 하

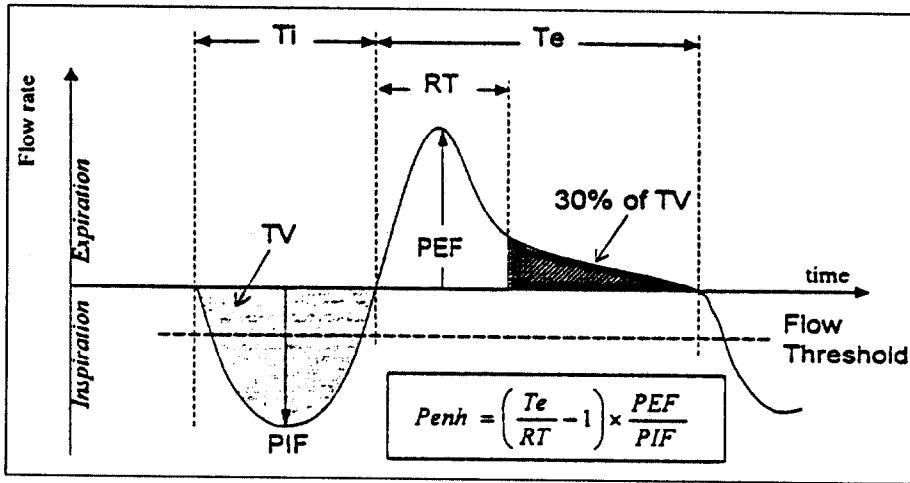


Fig. 1. Calculated parameters and variables including enhanced pause(Penh) in one chamber body plethysmography.

TV : tidal volume, inspired volume

Penh : enhanced pause, excellent indicator of bronchoconstriction

지만 기관내 surfactant 치료는 동물모델에서는 좋은 치료효과를 보이지만 사람에 대해서는 아직 그 연구 숫자가 적으며, 치료효과도 기대보다는 떨어지는 실정이다.

본 연구에서는 기관내 내독소를 투여하여 유발한 흰쥐의 급성폐손상 모델에서 기관내 surfactant의 치료효과를 알아보고자 하였다. 기존의 연구에서는 주로 기계호흡이 필요한 중증의 급성폐손상을 대상으로 surfactant 효과를 살펴보았는데 비해, 본 연구에서는 아치사랑의 내독소를 투여하여 기계호흡이 필요없는 경증의 급성폐손상을 유발한 후에 surfactant의 치료효과를 살펴보았다. 또한 surfactant의 투여시기를 내독소 투여 직후와 투여 수 시간 후로 나누어서 그 효과의 차이를 함께 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상동물

체중 330-360g의 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐를

대상으로 하였다. APF(animal pathogen free) 흰쥐만을 이용하였으며, 실험전 1주일에 흰쥐를 전달받아 안정시킨 후에 실험에 이용하였다.

### 2. 대상동물의 마취

동물용 일실 체용적 변동기특기를 측정하기 전에 2% xylazine hydrochloride 0.1 ml를 복강내 주사하여 흰쥐를 안정시켰으며, 기관내로 내독소, 생리식염수, 그리고 surfatant를 주입하거나 배대동맥(abdominal aorta)에서 동맥혈액을 채취할 때는 25mg/ml의 Pentothal sodium을 2 ml/kg의 용량으로 복강내 주사하였다.

### 3. 동물용 체용적 변동기특기를 이용한 폐역학의 측정

흰쥐의 폐역학은 동물용 일실 체용적 변동기특기(one-chamber body plethysmography : All medicus, Seoul, Korea)를 이용하여 호흡수, 흡기유량 그리고 기도저항의 지표인 Penh를 측정하였다(Fig. 1). 호

Table 1. Time table of measurement of variables after endotoxin and surfactant treatment.

Group	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
State	Control	LPS treatment	LPS with Surfactant at 30 min	LPS with Surfactant at 5 hour
Number of rats	5	5	5	5
Basal	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy
0 hr	Intratracheal normal saline	Intratracheal LPS	Intratracheal LPS	Intratracheal LPS
30 min	Intratracheal normal saline	Intratracheal normal saline	Intratracheal surfactant	
4 hr	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy
5 hr				Intratracheal surfactant
23 hr	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy	Body plethysmo- graphy
24 hr	ABGA BAL Lung removal	ABGA BAL Lung removal	ABGA BAL Lung removal	ABGA BAL Lung removal

흡신포의 분석은 20분간 안정상태에서 측정을 한 뒤  
에 나중 10분간의 측정값의 평균치를 취하였다.

#### 4. 기관내 주입에 이용된 실험약물

내독소는 E. coli 0114 : B4의 lipopolysaccharide  
(Sigma Co. USA)를 이용하였다. 분말형태의 내독  
소를 생리식염수에 녹여서 2.5 mg/ml의 stock solu-  
tion을 만든 후에 기관에는 5 mg/kg의 용량으로 주  
입하여 급성 폐손상을 유도하였다. Surfactant는  
natural bovine surfactant 추출물인 일본타나베(田  
辺)제약의 Surfacten을 이용하였다. 120 mg의 분

말이 들어있는 vial에 8 ml의 37℃ 생리식염수  
(warm saline)를 첨가하여 15 mg/ml의 부유액을  
만들었으며 기관에는 30 mg/kg의 용량으로 투여하  
였다.

#### 5. 약제의 기관내 투여방법

Pentothal sodium으로 복강내 마취 후 소동물용 해  
부대에 흰쥐를 양외위로 고정하고 목부위를 바깥쪽  
에서 강한 빛으로 조사한 상태에서 흰쥐의 혀를  
forcep으로 들어올려서 성대를 노출시킨 후  
angiocath 튜브를 이용하여 약제를 투여하였다. 이

후에는 약 30분 정도 쥐의 머리쪽을 약 45° 각도로 높인 비스듬한 판위에 엎드린 상태로 놓아서 주입한 내독소가 되도록이면 폐의 아래쪽에 흘러들어가도록 하였다.

## 6. 실험군의 약제투여조건

흰쥐 5마리를 한 군으로 모두 4개의 실험군으로 나누었다. 모든 실험군은 기관 내로 약제 투여전과 약제 투여 4시간 후 그리고 약제투여 23시간 후(동맥 혈액채취검사 직전)에 체용적 변동기록기로 각각 20분 정도 폐역학 지표들을 측정하였으며, 마지막 체용적 변동기록기 측정 후에 동맥혈액가스검사와 기관지폐포세척술, 그리고 폐적출을 시행하였다. 제1군은 대조군으로 기관내로 생리식염수를 2 ml/kg의 용량으로 투여하고 30분 후에 다시 생리식염수를 기관내에 같은 용량으로 투여하였다. 제2군은 내독소투여군으로 기관내로 2.5 mg/kg의 내독소를 2 ml/kg의 용량으로 투여하였고 30분 후에 생리식염수를 기관내로 2 ml/kg의 용량으로 투여하였다. 제3군은 조기 투여군으로 기관내로 2.5 mg/kg의 내독소를 2 ml/kg의 용량으로 투여한 후에 30분 뒤에 15 mg/ml의 surfactant를 2 ml/kg의 용량으로 투여하였다. 제4군은 후기 투여군으로 기관내로 2.5 mg/kg의 내독소를 2 ml/kg의 용량으로 투여한 뒤 5시간 뒤에 15 mg/ml의 surfactant를 2 ml/kg의 용량으로 투여하였다(Table 1).

## 7. 동맥혈액가스검사

흰쥐의 배대동맥에서 동맥혈을 채취하여 동맥혈액 가스분석을 시행하였다.

## 8. 기관지폐포세척액에서 세포수/세포분획, 단백질도 측정

동맥혈액 채취후에 흰쥐의 목부위를 절개하여 기관을 노출시키고, 노출된 기관연골륜 사이를 가로로

절개한 뒤 16 gauge의 angiocath tube를 밀어넣고 tube 끝에 3-way stopcock을 연결한 뒤 37℃ 정도로 데워진 생리식염수를 연결튜브의 10 cm 정도 높이까지 올라가서 정지할 때까지 주입하고 이를 회수하여 기관지폐포세척액을 얻었다. 기관지폐포세척액의 일부는 세포수측정 및 Wright-Giemsa 염색으로 세포분획을 측정하는데 이용하였고, 나머지는 Eppendorf tube에 1 ml씩 나눠서 담은 뒤 1,200 rpm으로 10분간 원심분리시켜 세포성분을 가라앉힌 뒤, supernatant를 분리하여 TCA(trichloroacetate)법으로 단백질농도를 측정하였다.

## 9. 폐적출 및 병리학적 검사

기관지폐포세척이 끝난 다음에 주사기로 10% 포르말린 용액을 연결튜브에서 10 cm 정도 올라가는 지점까지 주입하여 폐내부를 고정시키고 파라핀에 심은 후 폐의 장축을 따라 절단하여 4·5 μm의 두께의 절편을 제작한 뒤 hematoxylin-eosin 염색을 실시하여 폐포의 염증과 폐포벽 두께의 변화를 관찰하였다.

## 10. 통계처리

통계처리는 SPSS for windows (release 8.0)을 이용하여 각 군 사이의 차이를 ANOVA를 이용하여 비교 분석하였다. 평균치들 간의 개별비교에는 Duncan 법과 Turkey 법을 모두 이용하였다. p-value가 0.05 미만일 경우에 의미가 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 각 군별 체중 및 기본상태에서의 체용적 변동기록기 측정값의 비교

제1군부터 제4군까지 체중 (평균±표준편차)은 각각 352±8.4, 338±8.4, 349±8.9, 345±9.0 g으

Table 2. Respiratory parameters

	Group	Basal	4 hour	23 hour
Respiratory Rate (/min)	group 1	65 ± 11	85 ± 18	84 ± 12
	group 2	68 ± 11	84 ± 23	126 ± 24
	group 3	73 ± 08	97 ± 18	119 ± 24
	group 4	64 ± 12	96 ± 14	117 ± 8
Tidal volume (ml)	group 1	0.21 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0.18 ± 0.05
	group 2	0.20 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.10 ± 0.03
	group 3	0.18 ± 0.03	0.11 ± 0.06	0.09 ± 0.02
	group 4	0.16 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.02
Penh	group 1	0.41 ± 0.09	0.34 ± 0.19	0.29 ± 0.06
	group 2	0.36 ± 0.11	0.78 ± 0.44	0.84 ± 0.20
	group 3	0.40 ± 0.25	0.43 ± 0.13	0.43 ± 0.17
	group 4	0.36 ± 0.09	0.44 ± 0.11	0.47 ± 0.07

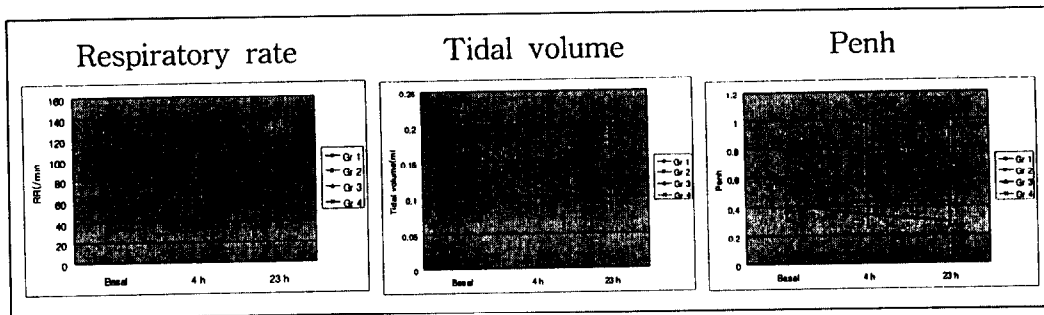


Fig. 2. Respiration rate, tidal volume and Penh of 4 groups at basal state, and 4 hour and 23 hour after LPS treatment. (☆ :  $p < 0.05$ )

로 각 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다( $p > 0.05$ ).

은 값을 보였으나 통계적인 의미는 없었다( $p > 0.05$ ) (Table 2)(Fig 2).

## 2. 시간에 따른 각 군별 체용적 변동기록기 측정값의 비교

### 1) 호흡수

기저상태 및 내독소 투여 4시간 뒤의 호흡수는 각 군 간에 차이가 없었다. 23시간 뒤의 호흡수는 제1군에서 다른 군에 비해 의미 있게 낮은 값을 보였으며( $p < 0.05$ )(Fig. 2), 제2군이 제3군이나 제4군보다 높

### 2) 흡기유량

기저상태 및 내독소 투여 4 시간 뒤의 흡기유량은 각 군 사이에 의미 있는 차이가 없었으나, 내독소 투여 23 시간 뒤에는 제 1군의 흡기유량이 다른 군에 비해 유의하게 높은 값을 보였다( $p < 0.05$ )(Table 2) (Fig. 2).

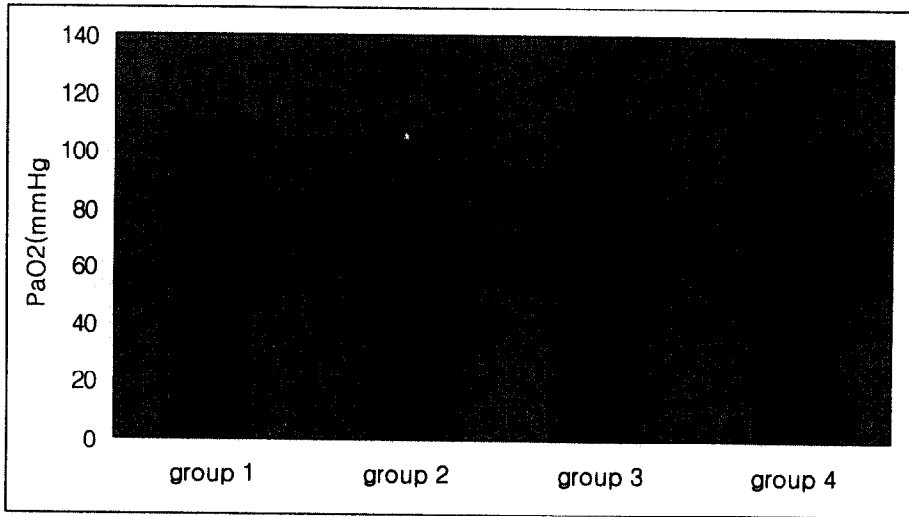


Fig. 3. Arterial oxygen tension(PaO<sub>2</sub>) of 4 groups at 24 hour after LPS treatment. (☆ : p<0.05)

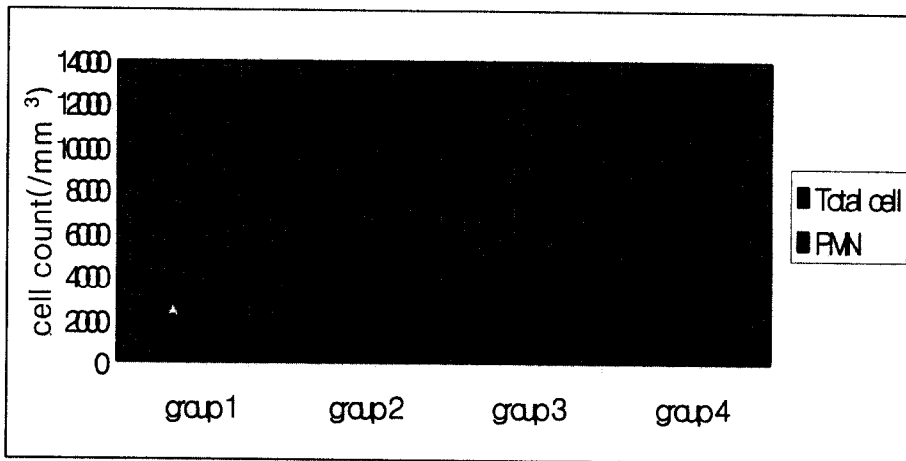


Fig. 4. Total and polymorphonuclear leukocyte cell count of BAL fluid. (☆ : p<0.05)

### 3) Enhanced pause(Penh)

기저 Penh는 각 군 사이에 차이가 없었으나 내독소 투여 4시간 뒤와 23시간 뒤의 Penh는 내독소만 투여한 군인 제2군에서 다른 군에 비해 의미 있게 증가하였다(p<0.05)(Table 2)(Fig. 2).

서 산소분압(평균±표준편차)은 제1군이 111±21, 제2군은 74±22, 제3군은 108±25, 그리고 제4군은 100±15 mmHg로 제2군의 산소분압이 다른 군의 값에 비해 의미 있게 낮은 값을 나타내었다(p<0.05)(Fig. 3).

### 3. 동맥혈액산소분압

내독소 투여 24시간 후에 시행한 동맥혈액가스검사에

### 4. 기관지폐포세척액의 세포수 및 세포분획

각 군의 기관지폐포세척액의 세포수(평균±표준편

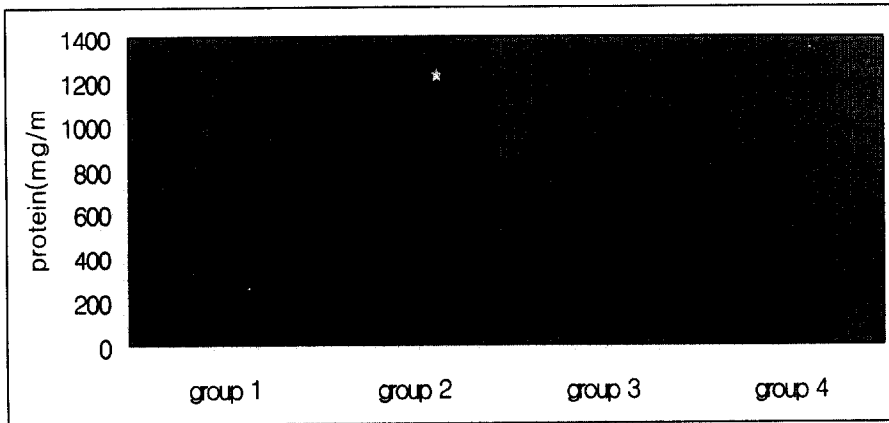


Fig. 5. Protein concentration of BAL fluid.(☆ :  $p < 0.05$ )

차)는 제1군은  $972 \pm 867$ , 제2군은  $4,880 \pm 472$ , 제3군은  $4,632 \pm 2,615$ , 제4군은  $7,230 \pm 4,414/\text{mm}^3$ 으로 제1군에서 다른 군에 비해 의미 있게 낮은 수치를 보였으며( $p < 0.05$ ) 세포분획상 다형백혈구가 차지하는 비율은 각각 93, 98, 95 그리고 96%로 각 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 4).

##### 5. 기관지폐포세척액의 단백질농도

기관지폐포세척액의 단백질농도 (평균  $\pm$  표준편차)는 제1군이  $89 \pm 79$ , 제2군이  $901 \pm 403$ , 제3군이  $195 \pm 166$ , 그리고 제4군이  $318 \pm 169 \text{ mg/ml}$ 로 제2군에서 다른 군에 비해 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.05$ )(Fig. 5).

##### 6. 적출된 폐의 병리학적소견

내독소와 surfactant를 투여 후에 흰쥐를 경사면에 머리를 높여 엎드리게하여 내독소나 surfactant가 주로 폐하부로 가도록 유도하였다. 폐 병리의 소견을 보면, 제1군 흰쥐의 폐는 정상적인 소견을 보였으며, 제2군 흰쥐의 폐는 폐포내로 다형백혈구를 위주로 하는 심한 염증세포의 침윤과 함께 폐포벽이 두꺼워진 소견

이 관찰되어 기관내로 투여한 내독소에 의해 급성폐손상이 유발되었음을 확인하였다. 제3군과 제4군의 폐에서도 폐포의 염증세포 침윤과 폐포벽의 비후소견이 관찰되었으나 제2군 흰쥐의 소견에 비하여 훨씬 염증이 감소한 소견이 관찰되어서 surfactant의 치료가 병리학적인 호전도 유발할 수 있음을 알 수 있었다(Fig. 6).

## 고 찰

1967년에 Ashbaugh 등이 성인에서의 급성호흡곤란 증후군에 대하여 보고한 이래로 이 질환에 대한 관심이 집중되면서 발생기전과 임상양상이 많이 밝혀졌으며<sup>1</sup>, 최근에는 치료 성적도 많이 호전되었다<sup>33</sup>. 하지만 그 동안의 치료성적의 호전이 급성호흡곤란증후군을 유발한 원인질환에 대한 치료방법의 개선 (특히 효과적인 광범위항생제의 개발)이나 보조적인 치료방법의 발전에 의하였던 점을 감안하면, 앞으로는 급성호흡곤란증후군 자체에 직접적인 효과를 나타내는 치료방법의 개발이 필요하다.

소아형호흡곤란증후군에서 기관내 surfactant 투여는 이미 공인된 치료법이며 급성호흡곤란증후군에서도 기관내 surfactant의 투여를 통해 치료 성적을 호



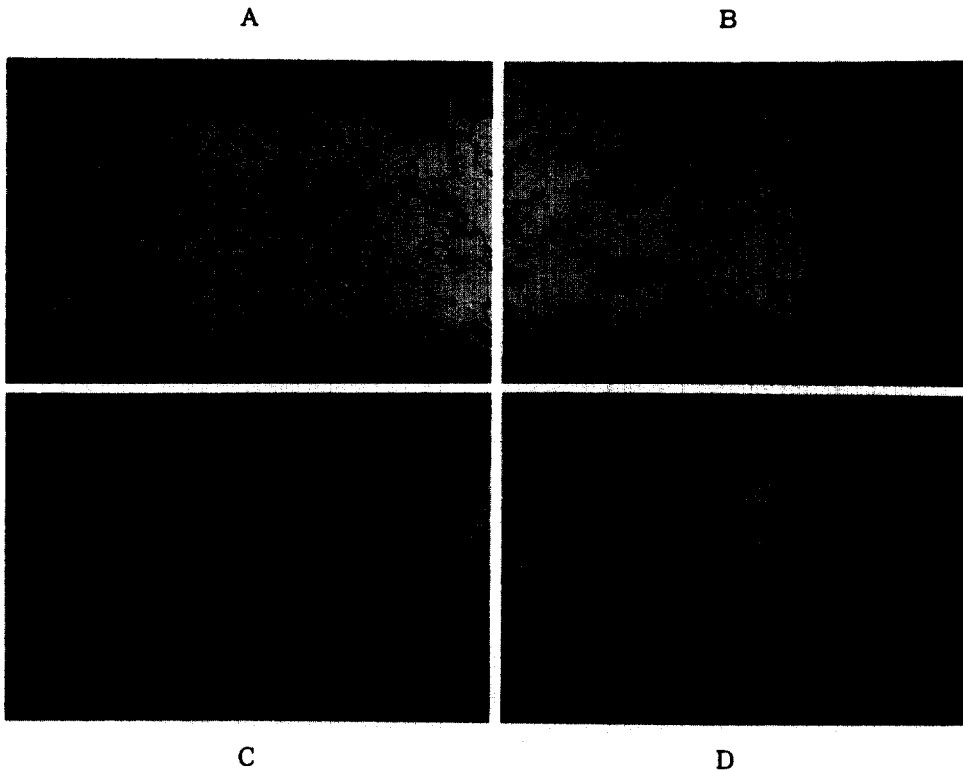


Fig. 6. Pathologic finding of autopsied lung(H & E staining, x200)

A, B, C, and D represent the H & E staining of autopsied lung lungs of group 1, 2, 3, and 4 rat rats respectively.

전시키려는 노력이 계속되어 왔다. 실제로 동물의 급성폐손상 모델에서는 기관내 surfactant 투여가 가스교환의 개선, 염증세포 침윤의 감소, 폐포내 단백질 농도의 감소와 생존률의 증가 등의 고무적인 결과를 보였다<sup>34,35</sup>. 하지만 그 동안의 급성폐손상의 동물 모델에서는 기계호흡이 필요할 정도의 심한 폐손상을 유발 하였던 경우가 많았으며, surfactant의 투여시기도 폐손상이 유발된 이후에 투여하는 경우가 대부분이었다. 본 연구에서는 내독소를 아치명적 농도의 내독소 주입으로 기계호흡이 필요하지 않는 흰쥐의 급성폐손상 모델을 만든 이후에 이러한 경증의 급성 폐손상에서도 surfactant가 치료효과를 발휘하는지를 살펴보고자 한 점과, 내독소 투여 직후와 4시간 이후에 기관내로 surfactant를 투여하여 투여시기에 따른 치료효과를 살펴본 점에서 나름대로의 의의가 있다고 사료

된다.

본 연구에서는 의도한 바와 같이 기관내 내독소 투여로 흰쥐에서 급성 폐손상을 유발시킬 수 있었다. 이것은 내독소를 기관내로 투여한 흰 쥐에서 내독소 투여 후 4시간과 23시간에 시행한 체용적 변동기록상 호흡수가 증가하고 흡기유량이 감소하여 급성 폐손상에서 보이는 빠르고, 얇은 호흡(rapid and shallow breathing)이 유발되었다는 점에서 확인할 수 있다. 또한 내독소 투여 후에 저산소증이 유발되고, 기관지 폐포세척액의 총단백질, 총세포수와 다형백혈구 비율이 증가하였으며 폐적출후 시행한 병리조직학적 검사상 폐포내의 다형백혈구를 위시한 염증세포침윤의 증가와 폐포벽의 비후소견이 나타난 점에서도 급성 폐손상은 제대로 유발되었다고 판단된다. 다만 폐조직 소견에서 급성호흡곤란증후군에서 관찰할 수 있는 유리

질막의 형성은 관찰되지 않았는데, 이것은 아마도 본 연구에서 쥐를 희생하여 관찰한 시기가 내독소 투여 24시간 후였기 때문에 병리학적으로 유리질막의 형성이 관찰되는 섬유증식시기까지 병변이 충분히 진행되지 않았기 때문으로 생각된다.

본 연구의 결과에서 기관내 내독소를 투여로 유도된 흰쥐의 급성 폐손상에서 기관내 surfactant 투여는 주목할만한 치료효과를 나타내었다. 생리식염수만을 투여한 군에 비해서 surfactant를 투여한 두 군(group 3 & 4)은 기도저항의 지표인 Penh의 감소, 동맥혈 산소분압의 개선, 기관지폐포세척액에서 단백 농도의 감소 그리고 정량화하지는 못했지만 폐 병리의 호전 등의 소견이 나타났다. 이러한 소견은 기관내 surfactant 치료 효과를 살펴본 기존의 급성폐손상의 동물모델 연구와 일치되는 결과이다<sup>36, 37</sup>. 특히 본 연구에서 기관내 surfactant 투여가 기도저항의 지표인 Penh의 호전을 유발한다는 점은 기존의 연구에서는 밝혀지지 않았던 사실로 생각된다. 기관내 surfactant 투여가 기도저항을 감소시킨 이유는 이 치료가 폐포의 염증을 감소시킴으로서 기관내로 흘러들어가 는 분비물의 양을 줄였기 때문으로 추측된다. 이 밖에도 surfactant 투여로 폐유순도가 증가되어 호흡일의 감소를 통해 Penh가 감소하였을 가능성도 있다.

본 연구에서 기관내 surfactant의 투여 효과는 기관내 내독소 투여 직후와 투여 5 시간 후에 모두 비슷한 정도로 나타났기 때문에 surfactant 투여 시기에 따른 차이를 확인하지 못하였다. 하지만 내독소 투여 후 5시간 후에도 치료 효과를 나타내기 때문에 기관내 surfactant 투여는 급성폐손상이 어느 정도 진행된 경우에도 치료 효과를 발휘할 수 있을 것으로 사료된다.

현재까지 동물에서 급성폐손상을 유발하는 방법은 본 연구에서 시도한 기관내 내독소 투여 이외에도, 기관내 세균의 투여, 생리식염수를 이용한 기관지폐포세척술, 동맥 및 폐동맥을 통한 oleic acid 투여 등의 다양한 방법이 있다. 따라서 기관내 내독소 투여가 다른 방법으로 유도된 급성폐손상에서도 효과를 발휘할 수

있는지에 대해서는 추가의 연구가 필요하다 하겠다. 또한 상기한 방법들이 반드시 실제적인 급성폐손상과 모든 면에서 일치되지는 않으므로 실제 상황에서도 치료 효과를 발휘할 수 있을지 확인이 필요하다. 또한 가장 중요한 사실로 본 연구에서는 동물을 대상으로 기관내 surfactant의 치료효과를 살펴보았기 때문에 궁극적으로는 사람의 급성폐손상에서도 의미 있는 효과가 있을지는 추후의 연구를 통해서 밝혀져야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과를 요약하면 기관내로 투여한 surfactant는 기관내 내독소의 투여로 유발된 흰쥐의 급성 폐손상에 의미있는 치료효과를 나타냈으며, 이번 연구로 사람의 급성 폐손상이나 급성호흡곤란증후군에 대한 surfactant 치료의 동물 실험적 근거를 마련했다고 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

급성호흡곤란증후군은 다양한 원인으로 유발된 폐포와 모세혈관 사이의 투과성 증가로 폐부종이 발생하여 저산소성 호흡부전이 유발되는 증후군으로, 여러 종류의 surfactant의 이상이 관찰되어 외부에서 기관을 통해 surfactant를 공급하는 치료방법이 많이 시도되었다. 본 연구에서는 흰쥐를 대상으로 기관내로 내독소를 주입하여 급성 폐손상을 유발한 다음 기관내로 surfactant를 투여하여 치료효과를 알아보았다.

### 방 법 :

흰쥐를 각각 5마리씩 네 군으로 나누어 제1군은 기관내로 생리식염수를 30분 간격으로 주입하였고, 제2군은 기관내로 내독소를 주입한 이후 30분 뒤에 기관내로 생리식염수를 주입하였으며, 제3군과 4군은 기관내로 내독소를 주입한 후 각각 30분과 5시간 뒤에 기관내로 surfactant를 주입하였다.

### 결 과 :

생리식염수만 기관내로 주입한 제1군에 비해서 내독소를 기관내로 주입한 제2군과 3군, 4군에서는 호흡

수가 증가하고, 흡기유량이 감소하였으며, 기도저항을 나타내는 지표인 Penh은 제2군에서만 증가되었다. 동맥혈액산소분압은 제 2군에서만 유의하게 감소하였다. 기관내 내독소 투여후 24시간에 얻은 기관지폐포 세척액의 단백질농도는 제2군에서만 증가하였다. 기관지폐포세척액내의 세포수는 내독소를 투여받은 제2군과 3군, 4군에서 모두 증가하였고 구성세포는 다형백혈구가 다수를 이루고 있었다. 폐조직검사에서 제2군의 폐포내로 다형백혈구를 위주로는 염증세포의 침윤과 폐포벽의 비후소견이 관찰되었으며, 제3군 및 제4군에서도 비슷한 염증소견이 관찰되었으나 염증의 정도는 제2군에서 제일 심하였다.

#### 결 론:

기관내 surfactant 투여는 기관내 내독소 투여로 유발된 환자의 급성폐손상에서 의미있는 치료효과를 나타내었다.

#### 감사의 글

본 연구에 사용된 surfactant(Surfacten)을 지원해 주신 중외제약 임원 여러분께 이 글을 통해 감사사를 드립니다.

#### 참 고 문 헌

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23
2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-9
3. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:466-9
4. Repine JE, Beechler CJ. Neutrophils and adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives in 1991. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:251-2
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24
6. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54
7. Kiiski R, Takala J, Kari A, Milic-Emili J. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1131-5
8. Leatherman JW, Lari RL, Iber C, Ney AL. Tidal volume reduction in ARDS: effect on cardiac output and arterial oxygenation. *Chest* 1991;99:1227-31
9. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7
10. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:281-6
11. East TD, Bohm SH, Wallace CJ. A successful computerized protocol for clinical management of pressure control inverse ratio ventilation in ARDS patients. *Chest* 1992;101:697-710
12. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS: rationale and implementation. *Chest*

- 1991;100:494-504
13. Force TR, Saul JD, Lewis M, Thompson T. Acute respiratory distress syndrome. Patient position and motion strategies. *Respir Care Clin N Am* 1998;4:665-77
14. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1977-85
15. Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Booth F, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS : a multicenter phase I-II trial. Adult PLV study group. *Ann Surg* 1998;228:692-700
16. Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek RM. Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1550-6
17. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996;275:383-9
18. Cane RD, Neymour R. Pulmonary surfactant in acute lung injury. *Crit Care Med* 1999;27:12-3
19. Tashiro K, Yamada K, Li WZ, Matsumoto Y, Kobayashi T. Aerosolized and instilled surfactant therapies for acute lung injury caused by intratracheal endotoxin in rats. *Crit Care Med* 1996;24:488-94
20. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:218-33
21. Gust R, McCarthy TJ, Kozlowski J, Stephenson AH, Schuster DP. Response to inhaled nitric oxide in acute lung injury depends on distribution of pulmonary blood flow prior to its administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:563-70
22. Eissa NT. Nitric oxide in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1998;24:1226-7
23. Mathisen DJ, Kuo EY, Hahn C, Moncure AC, Wain JC, Grillo HC, et al. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1894-902
24. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock : a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43
25. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23
26. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1256-75
27. Hallman M, Spragg R, Harrell JH, Moser KM, Gluck L. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 1982;70:673-83
28. Pison U, Seeger W, Buchhorn R, Joka T, Brand M, Obertacke U, Neuhoef H, Schmit-Neuerburg KP. Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1033-9
29. Holm B, Notter R, Siegle J, Matalon S. Pulmonary physiological and surfactant changes during injury and recovery from hyperoxia. *J Appl Physiol* 1985;59:1402-9
30. Gregory T, Longmore W, Moxley M, Whitsett J, Reed C, Fowler A. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991;65:1976-

31. Berggren P, Lachmann B, Curstedt T, Grossmann G, Robertson B. Gas exchange and lung morphology after surfactant replacement in experimental adult respiratory distress syndrome induced by repeated lung lavage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:321-8
32. van Helden HPM, Kuijpers WC, Langerwerf PE, Langen RC, Haagsman HP, Bruijnzeel PLB. Efficacy of Curosurf in a rat model of acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:533-9
33. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome : risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983;98:593-7
34. Weg JG, Balk RA, Tharratt RS, Jenkinson SG, Shah JB, Zaccardelli D, Horton J, Pattishall EN. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;272:1433-8
35. Zhu GF, Sun B, Niu SF, Cai YY, Lin K, Lindwall R, Robertson B. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:437-43
36. Hafner D, Beume R, Kilian U, Krasznai G, Lachmann B. Dose-response comparisons of five lung surfactant factor(LSF) preparations in an animal model of adult respiratory distress syndrome. *Br J Pharmacol* 1995;115:451-8
37. Balaraman V, Meister J, Ku TL, Sood SL, Tam E, Killeen J, Uyehara CF, Egan E, Easa D. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:12-7