

견에서 저산소성 폐혈관 수축 및 스테로이드의 영향에 관한 실험적 연구

An Experimental Study on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and the Effects of Steroids in Dogs

김용락* · 김성덕* · 김건열** · 김기환*** · 노준량****

서울대학교 의과대학 *마취과학 교실, **내과학 교실, ***생리학 교실 및 ****흉부외과학 교실

서 론

1946년 von Euler등의 보고에서 폐내에는 폐혈류를 저환기 부위로부터 환기가 잘되는 부위로 재분배하는 기전이 존재함을 밝힌 이래 여러 학자들이 동물실험과 인체를 대상으로한 연구에서 폐포저산소증(alveolar hypoxia)시 폐혈류의 재분배현상이 존재함을 증명하였다(Dirken등, 1948; Atwell등, 1951; Peters등, 1952; Rahn등, 1953; Borst등, 1957; Himmelstein등, 1958; Bjertnes등, 1976; Benumof등 1975).

Hauge (1969)는 이러한 기전은 폐포저산소증에 의해 일어나며 폐포산소분압(alveolar oxygen tension)의 저하가 폐의 저산소부위내에서 국소 전모세혈관수축(local precapillary vasoconstriction)을 일으키므로 폐혈류는 저환기폐로부터 정상폐로 이동하여 저환기폐의 폐혈류를 감소시키고 정상폐의 폐혈류는 증가시킨다고 하였다. 이러한 저산소성 폐혈관수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction)은 일측성 폐포저산소증(unilateral alveolar hypoxia)이나 국소 폐포저산소증(regional alveolar hypoxia)시 방기기전으로 작용하여 폐선포율(intrapulmonary shunt fraction)을 감소시키고 따라서 동맥혈산소분압(arterial oxygen tension)을 증가시킬 것으로 추측된다.

Steroid는 심한 저산소혈증을 동반하는 흡인성폐염같은 급성호흡부전증, 또는 폐혈성속 같은 축적상등에 사용하여 효과적이라는 보고가 있으나(Ribaudo등, 1971; Bartlett등, 1975; Cameron등, 1977), 여전히 논란의 대상이 되고 있으며(Stewardson등, 1971; Kar-

etzky등, 1977), 상기 병들에 steroid사용을 추천하는 데는 다분히 과학적 근거보다는 이론적인 면에 그 기본을 두고 있는 면이 농후하다.

일측성 폐포저산소증시 steroid의 사용이 폐혈류의 재분배현상에 미치는 영향에 관하여는 직접적인 연구가 결여되었는 바, 본 연구는 실험견을 이용하여 질소를 이용한 일측성 폐포저산소환기가 폐포-동맥혈 산소분압차(alveolar-arterial oxygen tension difference; $AaDO_2$) 및 폐선포율(\dot{Q}_s/\dot{Q}_T)의 변화와 폐혈역학적 변화에 미치는 영향을 관찰하고 steroid가 이러한 현상에 미치는 영향을 관찰하고자 본 실험에 임하였다.

실험 방법

개 10마리(체중 12~15kg)을 실험대상으로 전치치없이 Thiopental sodium 25mg/kg을 전지의 정맥내에 주입하여 마취를 유도하고 cuffed Magill No. 7 기관튜브를 삽관하여 Pancuronium bromide(Mioblock®) 0.08 mg/kg을 정주한 후 100% 산소를 사용하여 Bourns 소아용 인공호흡기(Bourns infant ventilator, LS104-105A)로 일회호흡량(tidal volume)을 10ml/kg로 유지하면서 동맥혈 탄산가스분압치($PaCO_2$)가 35~45torr를 유지하도록 조절호흡(controlled ventilation)을 시행하였다.

마취유지는 전지정맥에 수액치치용 정맥로를 확보하여 Thiopental sodium을 5% 포도당용액에 혼합하여 0.4%용액으로 사용하고 pancuronium bromide는 0.05 mg/kg/hr의 속도로 지속적으로 정맥내 점적하는 방법을 택하였으며, 수액량은 8~10ml/kg/hr의 속도로 정주하고 실험견 밑에 보온대를 사용하여 실험견의 체온(폐동맥내온도)을 37.5°C~38°C로 유지시켰다.

마취직후 실험견을 우측와위(right lateral position)로

† 접수일자: 1983. 8. 30.

* 본 연구는 서울대학교 병원 81년도 기금연구보조로 이루어진 것임.

고정한 후 심전도를 Alpha monitor에 연결 기록하고 우측대퇴동맥(femoral artery)과 대퇴정맥(femoral vein)을 노출하여 대퇴동맥에는 16 gauge Argyle Medicut를 삽관하여 지속적 평균동맥압(mean arterial pressure; MAP) 측정과 동맥혈가스분석용 혈액 및 헤마토크릿치(hematocrit; Hct) 측정용으로 사용하고 대퇴정맥으로는 IL 5-French thermal dilution Swan-Gantz catheter를 압력파의 변화에 의한 확인으로 폐동맥에 거치하여(Swan 등, 1970; Branthwaite 등, 1971; Livetta 등, 1972; Woods 등, 1976) 중심정맥압(central venous pressure; CVP), 평균폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure; MPAP), 폐포모세혈관압(pulmonary capillary wedge pressure; PCWP)과 중심정맥혈 가스분석용으로 모두 사용하였다. 이어서 제5, 6 늑골에서 흉강절개술(thoracotomy)을 시행하고 이어 좌측 주기관지를 분지기 시부에서 절단한 후 기관지의 상부는 폐쇄하고 하부 기관지를 통해 wire embedded French No. 30~32의 기관튜브를 삽관하고 공기유출을 방지하기 위해 3-0 silk로 봉합 고정한다. 다음 앞서와 같은 형의 소아용 인공호흡기에 연결, 조절호흡을 시작하였으며 이때 일회호흡량은 좌·우 각각 처음의 절반(5cc/kg)으로 하고 호흡수는 처음과 동일하게 유지하여 분시호흡량에는 변화를 주지 않았다.

상기 실험준비 완료 후 양측 폐에 각각 100% 산소로 30분 이상 조절호흡을 시행하여 심박수(heart rate; H.R.), 평균동맥압, 중심정맥압, 평균폐동맥압, 폐포세혈관압 및 심박출량을 측정 기록하고 혈액가스분석을 시행하여 이들을 대조치로 삼았으며 실험치는 좌측폐를 100% 질소만으로 환기시켜 일측성저산소환기(unilateral hypoxic ventilation; UHV)를 실시하고, 이때 우측폐는 100% 산소로 30분 이상 조절호흡을 시행한 후 다시 대조치와 동일한 검사를 시행하여 UHV치로 하였으며 UHV치 검사시행 직후 Methylprednisolone 30 mg/kg을 Swan-Gantz catheter의 CVP 측정로를 통하여 정주하고 30분 후 다시 동일한 검사를 시행하여 steroid치로 하였다.

중심정맥압, 평균폐동맥압, 폐포세관압은 Statham P23D6 pressure transducer를 통하여 Alpha monitor를 이용하여 측정하고 혈액가스분석은 Corning 175 automatic pH/Blood gas system으로 시행하였으며, 심박출량은 IL 701 cardiac output computer로 온도회색법에 의해 측정하였고 3회 반복하여 그 평균치를 택하였다.(Fegler, 1954; Branthwaite 등, 1971). 폐포-동맥혈산소분압차(alveolar-arterial oxygen tension difference; AaDO₂)와 페션트울(Q_s/Q_T)계산은 공식 I을,

폐혈관저항(pulmonary vascular resistance; PVR)은 공식 II를 이용하여 각각 계산하였다(Bendixen 등, 1974). 실험중 관찰치의 통계학적 검정은 student's t-test를 이용하였다.

(공식 I)

$$\begin{aligned} \text{AaDO}_2(\text{torr}) &= \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 \\ &= \{ \text{FiO}_2 \times (\text{PB} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PaCO}_2 / 0.8 \} - \text{PaO}_2 \end{aligned}$$

$$\text{Q}_s/\text{Q}_T = \frac{(\text{AaDO}_2) \times 0.0031}{(\text{AaDO}_2) \times 0.0031 + (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)}$$

PAO₂: 폐포산소분압(alveolar oxygen tension)

FiO₂: 흡입산소비(fraction of inspired oxygen)

PB: 대기압(barometric pressure; 760 torr)

PH₂O: 수증기압(vapor pressure of water; 47 torr)

Q_s/Q_T: 페션트울(intrapulmonary shunt fraction)

Q_T: 심박출량(cardiac output)

CaO₂: 동맥혈산소함량(arterial O₂ content)

CvO₂: 혼합정맥혈산소함량(mixed venous O₂ content)

0.0031: Bunsen의 산소용해계수(37°C에서)

PaO₂: 동맥혈산소분압(arterial oxygen tension)

PaCO₂: 동맥혈탄산가스분압(arterial carbon dioxide tension)

(공식 II)

$$\text{PVR} = \frac{\text{MPAP} - \text{PCWP}}{\text{CO}} \times 80 (\text{dynes} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5)$$

PVR: pulmonary vascular resistance

MPAP: mean pulmonary artery pressure

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

CO: cardiac output

실험 성적

1. 혈액가스분석치 변화

가) pH변화(Table 1)

동맥혈 pH는 대조치 7.36±0.024에서 일측성 저산소환기시 7.35±0.026으로 유의한 변화를 보이지 않았고 steroid투여후는 7.37±0.027로 유의한 변화가 없었다.(각각, p>0.05). 정맥혈 pH는 대조치 7.32±0.013에서 일측성 저산소환기시 7.31±0.014, steroid투여후는 7.33±0.018로 유의한 변화를 보이지 않았다(각각, p>0.05).

나) 혈액 산소분압치 변화(Table 1, Fig. 1, 2)

동맥혈 산소분압치(PaO₂)는 대조치 497±24.0mmHg에서 일측성 저산소환기시 207±21.9mmHg로 현저한 감소를 보였으며(p<0.005), steroid 투여후는 233±23.6mmHg로 유의한 상승을 보였으며(p<0.05), 혼합정맥혈 산소분압치(PvO₂)는 대조치 52±5.4mmHg에서

Table 1. Blood gas analysis in control, unilateral hypoxic ventilation (UHV) and after steroid administration in 10 dogs

	Control	UHV	Steroid
Arterial Blood			
pH	7.36±0.024	7.35±0.026	7.37±0.027
PaO ₂ (mmHg)	479±24.0	207±21.9*	233±23.6**
PaCO ₂ (mmHg)	36±2.1	37±2.4	35±3.0
Venous Blood			
pH	7.32±0.013	7.31±0.014	7.33±0.018
PvO ₂ (mmHg)	52±5.4	46±3.6*	48±5.0
PvCO ₂ (mmHg)	44±2.4	44±2.5	45±3.1

*: P<0.005 compared with control

** : P<0.05 compared with UHV

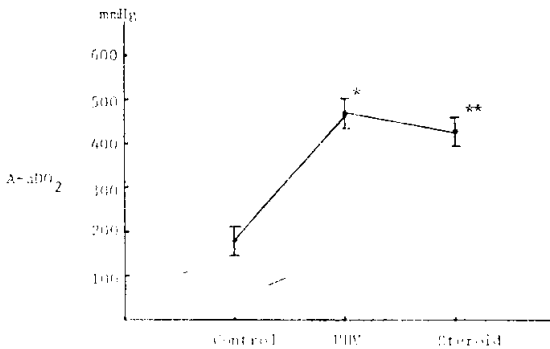


Fig. 1. Changes of PaO₂ in control, UHV and after steroid administration.

*: P<0.005 compared with control

** : P<0.05 compared with UHV

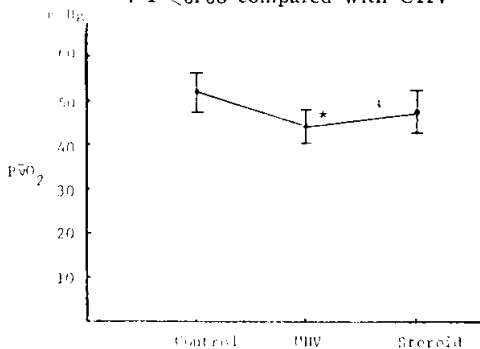


Fig. 2. Changes of PvO₂ in control, UHV and after steroid administration.

*: P<0.005 compared with control

일측성 저산소환기시 46±3.6mmHg으로 유의한 감소를 보였으나, steroid투여후는 48mmHg로 유의한 변화가 없었다(p>0.05).

다) 혈액 탄산가스분압치의 변화(Table 2)

동맥혈 탄산가스분압치(PaCO₂)는 대조치 36±2.1 mmHg에서 일측성 저산소환기시 37±2.4mmHg로 유의한 변화를 보이지 않았으며 steroid투여후도 35±3.0 mmHg로 유의한 변화가 없었으며(각각 p>0.05), 혼합 정맥혈 탄산가스분압치(PvCO₂)는 대조치 44±2.4mmHg에서 일측성 저산소환기시 44±2.5mmHg, steroid 투여후는 45±3.1mmHg로 유의한 변화를 보이지 않았다(각각 p>0.05).

2. 혈액학적 변화

가) 심박수 변화(Table 2)

심박수는 대조치 174±17.7회/min에서 일측성 저산소환기시 178±15.6회/min으로 증가하는 경향이 있으나 통계적인 유의성은 없었으며 steroid투여후도 175±18.2로 유의한 변화가 없었다(각각 p>0.05).

나) 평균 동맥압 및 중심정맥압 변화(Table 2)

평균 동맥압은 대조치 143±18.6mmHg에서 일측성 저산소환기시 138±15.8mmHg로 감소하는 경향이 있으나 통계적인 유의성은 없었고 steroid투여후도 142±16.9mmHg로 유의한 변화가 없었으며(각각 p>0.05), 중심 정맥압은 대조치 8.8±1.32mmHg에서 일측성 저산소환기시 8.6±0.84mmHg, steroid 투여후는 8.5±1.09mmHg로 유의한 변화를 보이지 않았다(각각 p>0.05).

다) 평균 폐동맥압과 폐모세혈관압의 변화(Table 2, Fig. 3)

평균 폐동맥압은 대조치 20.6±2.60mmHg에서 일측성 저산소환기시 24.8±2.46mmHg로 현저한 증가(20%)를 보였으며(p<0.005), steroid투여후도 26.5±2.51mmHg로 현저히 증가하였으며(p<0.05), 폐모세혈관압은 대조치 10.2±1.82mmHg에서 일측성 저산소

Table 2. Hemodynamic changes in control, unilateral hypoxic ventilation (UHV) and after steroid administration in 10 dogs

	Control	UHV	Steroid
Heart rate(beat/min.)	174±17.7	178±15.6	175±18.2
Mean arterial pressure(mmHg)	143±18.6	136±15.8	142±16.9
Central venous pressure(mmHg)	8.8±1.32	8.6±0.84	8.5±1.09
Mean pulmonary arterial pressure(mmHg)	20.6±2.60	24.8±2.46*	26.5±2.51**
Pulmonary capillary wedge pressure(mmHg)	10.2±1.82	11.8±2.13	12.5±2.51
Cardiac output(l/min.)	1.92±0.23	1.76±0.21*	1.84±0.24
Pulmonary vascular resistance(dynes·sec/cm ⁵)	434±68.4	605±81.0*	655±95.3**

* : P<0.005 compared with control # : P<0.05 compared with control
 ** : P<0.05 compared with UHV

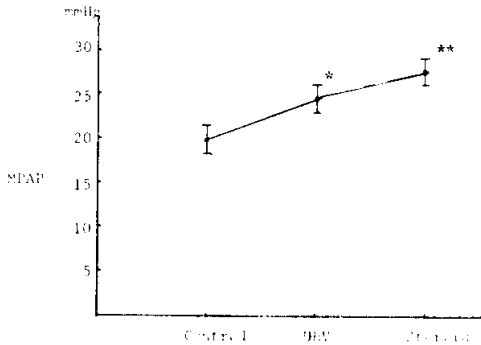


Fig. 3. Changes of MPAP in control, UHV and after steroid administration.

* : P<0.005 compared with control
 ** : P<0.05 compared with UHV

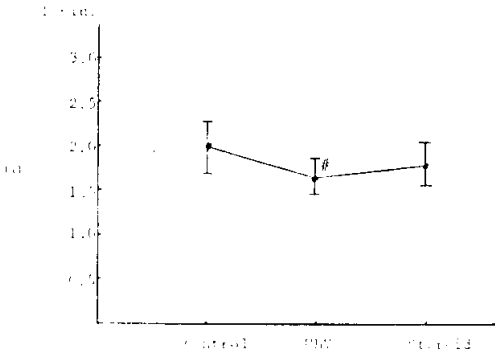


Fig. 4. Changes of CO in control, UHV and after steroid administration.

: P<0.05 compared with control

환기시 11.8±2.13mmHg, steroid 투여후는 12.5±2.51 mmHg로 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의한 변화는 아니었다(각각 p>0.05).

라) 심박출량 변화(Table 2, Fig. 4)

심박출량은 대조치 1.92±0.23l/min에서 일측성 저

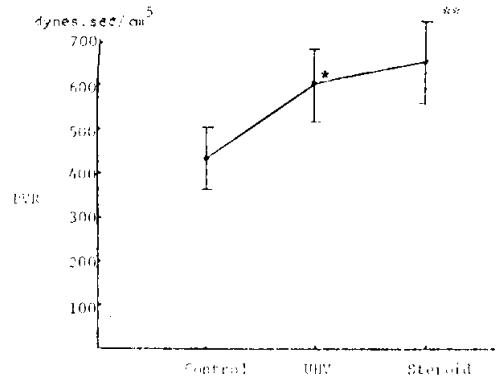


Fig. 5. Changes of PVR in control, UHV and after steroid administration.

* : P<0.005 compared with control
 ** : P<0.05 compared with UHV

산소환기시 1.76±0.21l/min로 유의한 감소(8%)를 보였으며(p<0.05), steroid투여후는 1.84±0.24l/min로 증가하는 경향이 있으나 통계적으로 유의성은 없었다(p>0.05).

마) 폐혈관저항변화(Table 2, Fig. 4)

폐혈관저항은 대조치 434±68.4dynes·sec/cm⁵에서 일측성 저산소환기시 605±81.0 dynes·sec/cm⁵으로 현저한 증가(43%)를 나타내었으며(p<0.005), steroid투여후는 655±95dynes·sec/cm⁵으로 증가하는 경향이 있었다(p<0.05).

3. 폐포-동맥혈 산소분압차 및 폐선트율 변화

가) AaDO₂변화(Table 3, Fig. 5)

A-aDO₂는 대조치 180±23.2mmHg에서 일측성 저산소환기시 470±31.9mmHg로 현저한 증가를 보였으며(p<0.005), steroid투여후는 431±28.8mmHg로 유의한 감소를 보였다(p<0.05).

Table 3. Alveolar-arterial oxygen tension difference (A-aDO₂) and pulmonary shunt ratio(Q_s/Q_T) in control, unilateral hypoxic ventilation and after steroid administration in 10 dogs

	Control	UHV	Steroid
A-aDO ₂ (mmHg)	180±23.2	470±31.9*	431±28.8**
Q _s /Q _T (%)	9.5±1.40	24.8±2.02*	22.6±2.51**

*: P<0.005 compared with control

** : P<0.05 compared with UHV

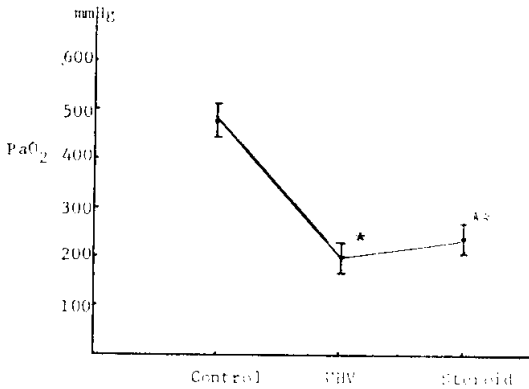


Fig. 6. Changes of A-aDO₂ in control, UHV and after steroid administration.

*: P<0.005 compared with control

** : P<0.05 compared with UHV

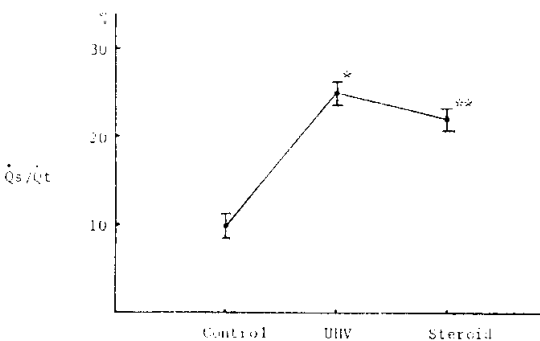


Fig. 7. Changes in Q_s/Q_T in control, UHV and after steroid administration.

*: P<0.005 compared with control

** : P<0.05 compared with UHV

나) 폐선트율변화(Table 3, Fig. 5)

폐선트율은 대조치 9.5±1.40%에서 일측성 저산소 환기시 24.8±2.02%로 현저한 증가를 보였으며(p<0.005), steroid 투여후는 22.6±2.51%로 유의한 감소를 나타내었다(p<0.05).

고 안

1946년 von Euler등이 고양이를 대상으로, 1948년 Dirken등은 토끼를 대상으로, Atwell등(1951), Peters 등(1952)은 견을 대상으로한 실험에서 저산소증시 극소혈관 수축에 의한 정상폐로의 혈류이동을 관찰 보고하였다. 특히 Peters등(1952)은 질소로 일측성 저산소증을 만든 실험견에서 저산소폐로 가는 폐혈류량의 전체 폐혈류량에 대한 비가 16~68%로 현저히 감소됨을 보고했고 Rahn등(1953)의 실험에서도 일측성을 100% 질소만을 흡입 시켰을때 폐혈류가 1/3로 감소됨을 보고했으며 Borst등(1957), Benumof등(1975)은 실험견에서, Himmelstein등(1958)은 환자를 대상으로 저산소증 폐로 가는 폐혈류의 감소를 관찰하고 일측성 저산소증시 폐혈류의 재분배현상의 존재를 보고했으며 Bjertnes등(1976)은 실험견에서 등위원소 T⁹⁹-human serum albumin macroaggregates(HSAA)를 이용하여 일측성 저산소증시 저산소폐쪽으로 가는 폐혈류가 정상치에 비해서 27~60% 감소됨을 보고하였다. 이러한 폐포저산소증시 폐혈관 수축의 발생기전은 정확히 이해되고 있지 않으나, Bergofsky(1974)는 폐소혈관 α-수용체에 작용하는 동맥주위 비말세포(mast cell)에 의해 혈관수축물질이 분비되어 혈관수축을 일으킨다고 설명하고 있으며 Lewis등(1964)은 폐포저산소증시 폐로부터 분비되는 화학물질에 의해 증가될지도 모른다는 가능성을 제시하고 폐조직이 승압반응에 반드시 필요하며 폐조직으로부터 분리된 폐혈관은 저산소농도에서 혈관수축을 일으키지 않음을 보고하였으며 Said등(1974)은 폐혈관수축에 Prostaglandin의 역할을 제시하였으며 Guyton(1981)은 폐포 저산소농도시 폐조직으로부터 일부 혈관수축제가 분비되어 소동맥과 세동맥수축이 유발된다고 주장하였으나 이 물질의 분리에는 성공치 못하였다. 실험동물이나 인체에서 폐포저산소증을 유발시켰을 때의 폐혈액학적 변화에 관하여는 von Euler 등(1946)및 Liljstrand(1948)가 고양이에서 저산소가스 흡입으로 폐동맥압의 증가를 관찰하고 폐내혈관의 수축작용에 의하여 폐혈관저항의 증가를 보고하였으며, Courmand(1955)도 10%산소를 흡입시킨 의식있는 사람에서 폐동맥압의 상승을 관찰하고 폐혈관저항의 증가에 기인한다고 보고하였다. Lewis등(1952)및 Stroud 등(1953)에 의해 폐포내 산소포화도의 정도와 폐혈관저항과의 관계가 보고되었으며 Peters등(1952)은 질소로 일측성 저산소증을 만든 실험견에서 저산소폐의 폐혈류저항은 대조치에 비해 3배나 증가함을 보고하였다.

반면 Nahas등(1954)은 마취하지 않은 실험견에서 8% 산소의 흡입시 폐동맥압의 상승과 심박수의 증가 및 심박출량의 유의한 증가에 비해 좌심방압은 유의한 변화가 없음을 관찰하고 폐동맥압의 상승은 심박출량의 증가에 기인한다고 보고하였다. 본 연구에서 일측성 저산소증시 폐동맥압과 폐혈관저항은 각각 20%, 43%의 유의한 상승을 보였는 바 이는 Nahas등(1954)의 보고와는 상치하나 Liljestrand(1948) 및 다른 보고와는 일치하며 본 연구의 심박출량감소는 Benumof등(1954)의 보고와는 일치하나 Motley등(1947) 및 Nahas등(1954)의 증가한다는 보고와는 상치되며 좌심방압의 무변화는 Nahas등(1954)의 보고와 일치한다.

Steroid사용후의 변화는 폐동맥압, 폐모세혈관압 및 폐혈관저항이 유의하게 증가하였으며 심박출량은 증가하였으나 통계학적 의의는 없었다.

폐에서의 가스교환에 환기와 폐혈류의 상관관계 즉 환기관류비(Ventilation/Perfusion ratio)가 중요한 인자로 작용하며 비정상폐에서 폐환기관류비의 분포변화에 폐포산소농도가 한 인자로 작용한다는 보고가 있다(Borst등, 1957; Himmelstein등, 1958; Hauge, 1968; Barer등 1971; Arborelius등, 1974).

국소폐포분압감소시 국소폐혈관수축을 일으켜 폐혈류의 분포를 변화시킨다는 사실은 여러 학자들에 의해 연구보고되고 있는바 이러한 폐혈류분포의 변화가 저환기나 비환기폐로부터의 혼합정맥혈을 감소시킬 것으로 생각되며 이러한 방어기전은 폐환기 관류비의 불균형이나 기도폐쇄 또는 무기폐등을 병발한 폐질환에서도 작용하여 환자의 저산소혈증의 정도를 감소시켜줄 것으로 기대된다(Hughes, 1955).

Rahn등(1953)은 실험견에서 정상에서는 전체 폐기능의 약 40%가 좌측폐에 의해 수행되고 좌측폐의 폐혈류량도 전체 폐혈류량의 40%를 점유하고 있음을 보고하였는데 이러한 경우 실험견에서 좌측폐를 절소만으로 환기시키고 우측폐를 100% 산소로 환기시켜 일측성 저산소증을 40% 유발시켰을때 수학적 계산으로 폐선트율은 40% 이상일 것이며 이때 전신동맥혈은 생명의 유지가 불가능할 정도의 심한 저산소혈증(60 mmHg 이하)을 나타낼 것으로 생각된다. 그러나 이러한 일측성 저산소증의 폐혈관수축에 의한 폐혈류의 저산소폐로부터 정상폐로의 이동은 폐선트율의 증가폭을 감소시켜 동맥혈 산소분압을 감소시키지 않으려는 방어작용을 할 것으로 기대된다.

본 실험에서도 폐포저산소증시의 폐혈관수축에 의한 폐혈류의 이동이 실제 어느정도 폐선트율을 감소시켜 주는가를 관찰해본 결과 수학적 계산치보다 폐선트율은

24.8±2.02%로 현저히 감소되고 동맥혈 산소분압 또한 207±21.9mmHg로 유지되었으며, steroid투여 후는 폐선트율이 22.6±2.71%로 더욱 감소하는 경향을 보이며 동맥혈 산소분압도 233±23.6mmHg로 유의하게 증가하였는바, 폐포저산소증시 폐혈관수축현상이 관찰되었으며 steroid투여는 이 현상을 더욱 증가시키는 작용이 있음을 시사하였다.

일부 약제들이 일측성 혹은 국소성 저산소증시 폐선트율의 증가를 억제하여 동맥혈산소분압을 유지시키려는 저산소성 폐혈관수축현상을 억제하여 폐의 저산소부위나 무기폐부위로부터의 혼합정맥혈을 증가시키므로써 동맥혈 산소포화도를 믿어뜨민수 있다는 보고들이 있다.(Benumof등, 1975; Sykes등, 1975; Bjertnes등, 1976; Sykes등, 1977; Mathers등 1977; Bjertnes 등, 1977). 1975년 Benumof등은 실험견에서 N₂O, isoflurane 및 fluoxene은 저산소성 폐혈관수축현상을 억제하고 halothane, thiopental, ketamine, meperidine, lidocaine 및 chlorpromazine등은 저산소성 폐혈관수축현상에 거의 영향을 주지 않으며 N₂O, isoflurane 및 fluoxene같은 저산소성 폐혈관수축을 억제하는 약제는 전체 혼합정맥혈(Q_s/Q_T)의 증가를 초래하여 동맥혈 산소분압을 현저히 감소시킨다고 보고하였으며 1976년 Bjertnes등은 diethyl ether와 halothane도 역시 저산소성 폐혈관수축을 억제한다고 보고하였고 Sykes등(1975, 1977)도 trichloroethylene, diethyl ether와 halothane의 저산소성 폐혈관수축 억제현상을 보고하였다. 폐혈관확장제인 aminophylline과 isoproterenol도 비정상폐를 가진 환자에게 투여되었을때 동맥혈산소분압을 감소시키므로 저산소성 폐혈관수축현상을 억제한다고 하며(Saunders등, 1965; Pain등, 1967; Knudson등, 1967) 혈압강화제인 sodium nitroprusside도 저산소성 폐혈관수축현상을 억제시켜 동맥혈 산소분압을 떨어뜨리며 폐선트율을 증가시킨다고 한다(Wildsmith등, 1975; Colley등, 1977).

그러나 성인성 호흡부전증(Adult respiratory distress syndrome; ARDS)과 같이 심한 폐혈관수축으로 폐혈관저항의 과도한 증가를 나타내는 질환에서는 저산소성 폐혈관수축현상이 심박출량을 현저히 감소시켜 저산소혈증을 악화시킬수 있으며(Pontoppidan등, 1970), 만성 저산소혈증에는 지속적 폐혈관수축이 폐고혈압과 폐심증(cor pulmonale)을 초래할수도 있으므로 저산소성 폐혈관수축현상이 반드시 방어기전으로만 작용하지는 않을 것이며 따라서 이때 steroid사용이 반드시 유익하리라는 보장도 없을 것이다.

1980년 Marshall등은 성장한 포유동물에서의 저산소

성 폐혈관수축에 대한 실험적 관찰에 있어서 동일된 근거를 제시하기 위해 저산소성 폐포부위의 혈류의 전환과 폐혈역학적 변화에 관한 공식을 만들어 폐의 저산소부위가 전체 폐에 대해 차지하는 비가 적을수록 저산소성 폐혈관수축반응은 폐혈류의 전환을 효과적으로 하여 저산소현증을 감소시키나 저산소부위의 국소적 폐혈관 저항의 증가는 전체 폐혈관저항에 거의 영향을 미치지 않는다고 하며 저산소부위가 커질수록 비내외폐동맥압차 (Transmural pulmonary artery pressure)와 폐관류압은 증가되나 폐혈류의 전환은 현선 비효과적으로 된다고 보고하였다. 그러므로 폐병태생리적으로 볼 때, 저환기관류비를 가진 폐의 부위가 증가될 경우, 즉 폐가 심하게 장애를 받았을 때 임상적으로 동맥혈 산소분압은 감소되고 폐혈관저항과 폐동맥압은 상승될 것으로 예측할 수 있으며 이러한 현상은 호흡기질환을 가진 많은 환자에서 흔히 볼 수 있고 특히 성인성 호흡부전증 환자에서 두드러지며 저산소성 폐혈관수축현상이 이때 중요한 인자로 작용할 수도 있을 것으로 보고하였다.

Steroid의 항염작용때문에 급성호흡부전증시는 Steroid요법이 이관과 실제가 아닌 경험적으로 임상에 사용되어 왔으며(Ribando등, 1971; Bartlett등, 1975; Cameron등, 1977), steroid요법의 평가에 관하여도 국한적이며 수십년간 많은 논쟁의 대상이 되어온 바(Stewardson등, 1971; Karetzky등, 1977), 혹은 아주 기대할만한 효과가 있다고 보고하고 있으며 혹은 생리학적이거나 병리학적인 아무 이득도 없다고 보고하고 있으나(Awe등, 1966; Down등, 1973), 최근의 보고에는 흡인성 폐렴시 가스교환등에는 영향을 미치지 않으나 사망율을 감소시키는 역할은 있다고 보고하고 있다(Jones등, 1975).

Steroid요법의 치료시기 및 그 용량에 대하여도 소량 또는 대량 및 반복투여등 여러가지 방법이 사용되고 있으나 본 실험에서는 임상적으로 가장 많이 사용하는 methylprednisolone 30mg/kg를(Jones등, 1975) 저산소성 폐수축현상 확인후 정주하여 그 효과를 관찰하고자 하였다.

결 론

한국산 잠견 10마리를 실험대상으로 질소(N₂)를 사용하여 일측성 폐포저산소증을 만든후 혈액가스분석과 평균동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관압 및 심박출량을 측정하여 저산소성 폐혈관수축에 의한 폐혈류의 재분배현상이 폐혈역학과 폐포-동맥혈 산소분압차 및 폐선포율에 미치는 영향을 실험 관찰하고 여기에 steroid

의 영향을 관찰하기 위하여 methyl prednisolone 30mg/kg를 정주하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈역학적 변화에 있어 평균동맥압은 대조치 20.6±2.60mmHg에서 일측성 저산소환기시 24.8±2.46mmHg로 현저한 증가(20%)를 보였으며(p<0.005) steroid투여 후는 26.5±2.51mmHg로 더욱 증가하였으며(p<0.05) 심박출량은 1.92±0.23l/min에서 일측성 저산소환기시 1.76±0.21l/min로 유의한 감소(8%)를 보였으나(p<0.05) steroid투여후는 유의한 증가는 관찰되지 않았으며, 폐혈관저항은 대조치 434±68.4 dynes·sec/cm⁵에서 일측성 저산소 환기시 605±81.0 dynes·sec/cm⁵으로 현저한 증가(8.3%)를 나타내었으며(p<0.005) steroid 투여후는 655±95.3dynes·sec/cm⁵로(8.3%) 더욱 증가하였다(P<0.05).

2. 폐포동맥혈 산소분압차는 대조치 180±23.2mmHg에서 일측성 저산소환기시 470±31.9mmHg로 현저한 증가를 보였으며(p<0.005) steroid투여후는 431±28.6mmHg로 현저한 감소를 초래했다(p<0.05).

3. 폐선포율은 대조치 9.5±1.40%에서 일측성 저산소환기시 24.8±2.02%로 현저한 증가를 보였으나(p<0.005), 이는 수학적 계산치(40%이상)보다는 증가폭이 현저히 감소한 것으로 사료되며 steroid투여후는 22.6±2.51%로 유의한 감소를 초래하였다(p<0.05).

이상의 실험결과는 일측성 저산소환기시 저산소성 폐혈관수축에 의한 폐혈류의 재분배로 폐선포율의 증가를 억제하여 동맥혈 산소분압의 저하를 경감하는 방어기전이 존재하며 steroid의 사용은 이러한 기전을 더욱 증가시키는 효과가 있음을 시사해 주었다.

—ABSTRACT—

An Experimental Study on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and the Effects of Steroids in Dogs.

Yong-Lack Kim*, Seong-Deok Kim*,
Kun-Yul Kim**, Ki-Whan Kim***
and Chun-Ryang Ro****

Departments of Anesthesiology*, Internal Medicine**,
Physiology*** and Chest Surgery****, College of
Medicine, Seoul National University

The effects of unilateral hypoxic ventilation and steroids on pulmonary hemodynamics, alveolar-

arterial oxygen tension difference(A-aDO₂) and intrapulmonary shunt in 10 dogs were studied under unilateral hypoxic ventilation with nitrogen.

Heart rate, mean arterial pressure, central venous pressure, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac output, blood gases and hemoglobin were measured during controlled ventilation with 100% oxygen and unilateral hypoxic ventilation, and after intravenous administration of 30mg/kg of methylprednisolone.

Using above data, pulmonary hemodynamics, A-aDO₂ and intrapulmonary shunt were calculated and the following results were obtained.

1. Mean pulmonary arterial pressure significantly increased(20%) from 20.6±2.60mmHg to 24.8±2.46 mmHg(p<0.005) and pulmonary vascular resistance also significantly increased(43%) from 434±68.4 dynes. sec/cm⁵ to 605±81.0 dynes.sec/cm⁵(p<0.005), whereas cardiac output decreased(8%) from 1.92±0.23 l/min. to 1.76±0.21 l/min(p<0.05) after unilateral hypoxic ventilation. After methylprednisolone administration, there was further significant increase in mean pulmonary artery pressure from 24.8±2.4 mmHg to 26.5±2.51mmHg(p<0.05) and pulmonary vascular resistance from 605±81.0 dynes.sec/cm⁵ to 655±95.3 dynes.sec/cm⁵(p<0.05), whereas cardiac output did not change significantly.

2. Alveolar-arterial oxygen tension difference significantly increased from 180±23.2mmHg to 470±31.9mmHg(p<0.005) after unilateral hypoxic ventilation but decreased significantly from 470±31.9mmHg to 431±28.8mmHg after methylprednisolone administration.

3. Intrapulmonary shunt significantly increased from 9.5±1.40% to 24.8±2.02% (p<0.005) after unilateral hypoxic ventilation, but it was much lower than the mathematically expected value (40% over) and there was significant decrease in intrapulmonary shunt from 24.8±2.02% to 22.6±2.51% (p<0.05) after methylprednisolone administration.

The above findings suggest the operation of the protective mechanism which causes hypoxic pulmonary vasoconstriction in the unilateral hypoxic lung, and diverts blood flow from hypoxic to non-hypoxic lung and so minimizes the hypoxic effect on the ar-

terial blood, and that the administration of methylprednisolone intensifies the hypoxic pulmonary vasoconstrictive phenomenon.

REFERENCES

- Arborelius, M. Jr., Lilja, B. and Zauner, C.W.: *The relative effect of hypoxia and gravity on pulmonary blood flow. Respiration*, 31:369-380, 1974.
- Atwell, R.J., Hickam, J.B., Pryor, W.W. and Page, E.B.: *Reduction of blood-flow through the hypoxic lung. Am. J. Physiol.*, 166:37-45, 1951.
- Awe, W.C., Fletcher, W.S. and Jacob, S.W.: *The pathophysiology of aspiration pneumonitis. Surgery*, 60:232-240, 1966.
- Barer, G.R., McCurrie, J.P. and Shaw, J.W.: *Effect of changes in blood pH on the vascular resistance of the normal and hypoxic cat lung. Cardiovasc. Res.*, 5:490-497, 1971.
- Bartlett, J.G. and Gorbact, S.L.: *The triple threat of aspiration pneumonia. Chest*, 68:560-566, 1975.
- Bendixen, H.H., Egbert, L.D., Pontoppidan, H., et al.: *Respiratory care. C.V. Mosby Comp.*, pp.52-56, 1974.
- Benumof, J.L. and Wahrenbrock, E.A.: *Local effects of anesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology*, 43:5, 1975.
- Bergofsky, E.H.: *Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. Am. J. Med.*, 57:378-389, 1974.
- Bjertnes, L.J.: *Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. Acta Anesthesiol. Scand.*, 21:133-137, 1977.
- Bjertnes, L.J., Hauge, A., Nakken, K.F., et al.: *Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Inhibition due to anesthesia. Acta Physiol. Scand.*, 96:283-285, 1976.
- Borst, H.G., Whittenberger, J.L., Bergland, E., et al.: *Effects of unilateral hypoxia and hypercapnia on pulmonary blood flow distribution in the dogs. Am. J. Physiol.*, 191:444-452, 1957.
- Branthwaite, M.A. and Bradley, R.D.: *Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. J.*

- Appl. Physiol.*, 133:379-386, 1971.
- Karetzky, M.S. and Khan, A.U.: *Review of current concepts in aspiration pneumonia. Heart Lung*, 6: 321-326, 1977.
- Kato, M. and Staub, N.C.: *Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. Circulation Res.*, 19:426-440, 1966.
- Knudson, R.J. and Constantine, H.P.: *An effect of isoproterenol on ventilation perfusion in asthmatic versus normal subjects. J. Appl. Physiol.*, 22:402-406, 1967.
- Lewis, A.L., Morris, T.Q., Ferrer, M.I. and Harvey, R.M.: *The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation. J. Clin. Invest.*, 43:1146-1154, 1964.
- Lewis, B.M. and Gorlin, R.: *Effects of hypoxia on pulmonary circulation of the dog. Am. J. Physiol.*, 170:574-580, 1952.
- Liljesrand, G.: *Regulation of pulmonary arterial blood pressure. Arch. Ind. Med.*, 81:162-168, 1948.
- Livetta, J.M. and Gabel, J.C.: *Flow directed pulmonary catheterization in surgical patients; Indications and modifications. Ann. Surg.*, 176:763-769, 1972.
- Marshall, B.E. and Marshall, C.: *Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. J. Appl. Physiol.*, 49(2):189-196, 1980.
- Mathers, J., Benumof, J.L. and Wahrenbrock, E.A.: *General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology*, 46:111-114, 1977.
- Motley, H.L., Cournand, A., Werko, L., Himmelstein, A. and Dresdale, D.: *The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressure in man. Am. J. Physiol.*, 150:315-321, 1947.
- Nahas, G.G., Visscher, M.B., Mather, G.W., Haddy, F.J. and Waner, H.R.: *Influence of hypoxia on the pulmonary circulation of non-narcotized dogs. J. Appl. Physiol.*, 6:467-472, 1954.
- Cameron, J.L. and Zuidema, G.D.: *Aspiration pneumonia, Tice's practice of medicine. Volume 5, chapter 11. Hagerstown, Maryland, Haper and Row, 1977, pp 1-20.*
- Colley, P.S. and Cheney, F.W.: *Sodium nitroprusside increases Q_s/Q_t in dogs with regional atelectasia. Anesthesiology*, 47:338-341, 1977.
- Cournand, A.: *The mysterious influence of unilateral pulmonary hypoxia upon the circulation in man. Acta Cardiol.*, 5:429-436, 1955.
- Dirken, M.N.J. and Heemstra, H.: *Adaptation of lung circulation to ventilation. Quart. J. Exper. Physiol.*, 34:193-213, 1948.
- Down, J.B., Chapman, R.L. Jr., Mode 11 J.H., et al.: *An evaluation of steroid therapy in aspiration pneumonitis. Chest*, 64:393-401, 1973.
- Fegler, G.: *Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution technique. Q. J. Exp. Physiol.*, 39:153-160, 1954.
- Guyton, A.C.: *Medical physiology 6th ed. WB Saunders company 1981.*
- Hauge, A.: *Conditions governing the pressor response to ventilation hypoxia in isolated perfused rat lungs. Acta Physiol. Scand.*, 72:33-44, 1968.
- Hauge, A.: *Hypoxia and pulmonary vascular resistance. The relative effects of pulmonary arterial and alveolar PO_2 . Acta Physiol. Scand.*, 76:121-131, 1969.
- Himmelstein, A., Harris, P., Fritts, H.W., et al.: *Effect of severe unilateral hypoxia on the partition of pulmonary blood flow in man. J. Thorac. Surg.*, 36:369-381, 1958.
- Haughes, J.M.B.: *Lung gas tensions and active-regulation of ventilation/perfusion ratios in health and disease. Br. J. Dis. Chest*, 69:153-170, 1975.
- Jones, R.L., Garner King, E.: *The effects of methylprednisolone on oxygenation in experimental hypoxic respiratory failure. J. Trauma*, 297-303, 1975.
- Pain, M.C.F., Charlton, G.C. and Read, J.: *Effect of intravenous aminophylline on distribution of pulmonary blood flow in obstructive lung disease. Am. Rev. Resp. Dis.*, 95:1005-1011, 1967.
- Peters, R.M. and Roos, A.: *Effect of unilateral nitrogen Breathing upon pulmonary blood flow. Am. J. Physiol.*, 171:250-257, 1952.
- Pontoppidan, H., Laver, M.B., Geffin, B.: *Acute respiratory failure in surgical patients. Adv. Surg*, 4:163-168, 1970.
- Rahn, H. and Bahnsen, H.T.: *Effect of unilateral hypoxia on gas exchange and calculated pulmonary blood flow in each lung. J. Appl. Physiol.*, 6:105-111, 1953.

- Ribaudo, C.A. and Grace, W.J.: *Pulmonary aspiration*. *Am. J. Med.*, 50:510-520, 1971.
- Said, S.I., Youshida, T., Kitamura, S. and Vreim, C.: *Pulmonary alveolar hypoxia; Release of prostaglandins and other humoral mediators*. *Science*, 185:1181-1183, 1974.
- Saunders, C.A., Hawthorne, J.W., Heitman, H. et al.: *Effect of vasopressor administration of blood gas exchange in mitral disease*. *Clin. Res.*, 13:351-355, 1965.
- Stroud, R.C. and Rahn, H. *Effect of O₂ and CO₂ tensions upon the resistance of pulmonary blood vessels*. *Am. J. Physiol.*, 172:211-220, 1953.
- Stewardson, R.H. and Nyhus, L.M.: *Pulmonary aspiration. An update*. *Arch. Surg.*, 112:1192-1197, 1977.
- Swan, H.J.C., Ganz, W., Fonester, J.S., et al.: *Catheterization of the heart in man with use of a flow directed balloontipped catheter*. *NEJM*, 283:447-451, 1970.
- Sykes, M.K., Arnot, R.N., Jastrzebski, J., et al.: *Reduction of hypoxic vasoconstriction during trichloroethylene anesthesia*. *J. Appl. Physiol.*, 39:103-108, 1975.
- Sykes, M.K., Hurtig, J.B., Tait, R.R., et al.: *Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog during administration of nitrous oxide*. *Br. J. Anaesth.*, 49:301-307, 1977.
- Sykes, M.K., Hurtig, J.B., Tait, A.R., et al.: *Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction during diethylether anesthesia in the dog*. *Br. J. Anaesth.*, 49:393-399, 1977.
- Wildsmith, J.A.W., Drummond, G.B. and MacRae, W.R.: *Blood-gas changes during induced hypotension with sodium nitroprusside*. *Br. J. Anaesth.*, 47:1205-1221, 1975.
- Woods, M., Scott, R.N. and Harken, A.H.: *Practical considerations for the use of pulmonary artery thermister catheter*. *Surgery*, 79:469-473, 1976.
- Von Euler, U.S. and Liljestrand, G.: *Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat*. *Acta Physiol. Scand.*, 12:301-320, 1946.