토끼의 격리폐모델에서 Nitroglycerin과 Nitroprusside가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향의 비교

청주성모병원 마취과, *서울대학교 의과대학 마취과학교실

최 익 현 · 김 종 성*

- Abstract -

Comparison of the Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Rabbit Lung

Ik Hyun Choi, M.D. and Chong Sung Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology, Cheongju St. Mary's Hospital;

*Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background: It has been reported that two common vasodilators, nitroglycerin (NTG) and sodium nitroprusside (SNP), inhibit regional HPV and decrease arterial oxygenation as a result. The purpose of the present study was, therefore, to determine the comparative effect of NTG and SNP on HPV in a rabbit model of isolated lung perfusion with exclusion of the influential factors on HPV.

Methods: In adult white rabbits (n=20), lungs were isolated and perfused with the constant pulmonary blood flow. The acid-base status and temperature of perfusate was also constantly maintained. Thirty minutes later, baseline hypoxic pressor response (HPR) was measured as the difference of pulmonary artery pressure (PAP) between a period of 95% hyperoxic gas inhalation and that of 3% hypoxic gas inhalation. ED₅₀ of NTG and SNP was calculated from the hypoxic pressor response measured in the same way, according to changes of doses (0.5, 1.0, 2.0, and 5.0 µg/kg).

Results: Both NTG and SNP significantly decreased the baseline PAP in the doses of 1.0 µg/kg and above, and also decreased the HPR in a dose-related manner. ED₅₀ of SNP was significantly lower than that of NTG.

Conclusions: NTG and SNP dilated directly the pulmonary vasculature and inhibited HPV in a dose-related manner. SNP had a greater inhibiting effect on HPV than NTG. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 144~152)

Key Words: Lung: hypoxic pulmonary vasoconstriction. Pharmacology: nitroglycerin; sodium nitroprusside; dose-response curve.

서 론

폐혈관이 폐포내 산소농도가 감소되는 폐포 저산

논문접수일: 1999년 4월 26일

책임저자: 김종성, 서울 종로구 연건동 28

서울대학교 소아병원 마취과, 우편번호 110-744

Tel: 760-3661, Fax: 745-5587

E-mail: kimcs@snu.ac.kr

박사학위논문임.

소증(alveolar hypoxia)에 반응하여 수축하는 현상은 von Euler와 Liljestrand에 의하여 처음으로 기술되었는데¹⁾ 이러한 폐혈관의 수축현상을 저산소성 폐혈관 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV)이라고 부른다. 한편 Sodium nitroprusside (SNP)와 nitroglycerin (NTG)은 임상적으로 자주 사용하고 있는 전신 혈관 및 폐혈관을 확장시키는 혈관확장제인데 저산소혈증 상태에 있는 환자에게 투여시 HPV를 저하시켜 설파트의 증가와 동맥혈 산소 분압이 감소하는 임

상적인 양상을 보인다고 한다.^{2,3)} 따라서 두 약제가 HPV에 미치는 직접적인 영향을 정량적으로 비교해 보는 것은 성인성 호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS), 만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 등 저산소혈증을 보이는 환자에게 치료목적으로 혈관확장제를 투여 시에 적용할 수 있는 임상적인 중요성이 있다고 할 수 있다.

그러나 지금까지의 연구들은⁴⁻⁷⁾ 혈관확장제들이 HPV에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 엄격히 배제할 수 없는 in vivo 실험이나 임상연구로 시행된 연구들이었고, 임상적으로 널리 사용되고 있는 혈관 확장제인 NTG와 SNP가 저산소증 환경에서 발생하는 HPV에 미치는 직접적인 영향에 대한 비교연구가 HPV에 영향을 미치는 여러 요인들을 엄격히 배제한 상태에서는 아직까지 시행되지 못하였다. 본 연구에서는 토끼의 폐를 격리하여 선택적으로 폐혈류만 관류시키는 격리폐 모델을 이용하여⁸⁻¹⁰⁾ HPV에 영향을 미칠 수 있는 폐혈류량, 관류액의 pH, 이산화탄소 분압, 체온을 일정하게 유지한 상태에서 임상적으로 널리 사용되는 혈관확장제인 NTG와 SNP가 HPV에 직접적으로 미치는 영향을 정량적으로 비교 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

20마리의 수컷 토끼(New Zealand White)를 실험실 환경에서 적응시킨 후 수술 전 금식을 시키지 않고 무작위로 NTG군(체중 3.12 ± 0.29 kg) 10마리와 SNP군(체중 3.13 ± 0.32 kg) 10마리의 두 군으로 나누어 실험하였다.

실험동물에게 마취전투약 없이 ketamine hydrochloride 20 mg/kg과 xylazine hydrochloride 4 mg/kg을 근주하여 토끼의 의식을 소실시킨 후 귀의 변연정맥(marginal vein)에 24 gauge (G) 정맥캐놀라로 정맥로를 확보한 후 기관절개술을 시행하여 내경 4.0 mm의 기관내튜브를 삽관하고 vecuronium 1 mg을 정주하여 근육이완을 시킨 후 동물용 인공호흡기(Harvard Apparatus Respirator®, Harvard Apparatus, U.S.A.)를 사용하여 일회호흡량은 10 ml/kg, 분당호흡수는 40회로 95% 산소와 5% 이산화탄소가 혼합된 가스로 조절호흡을 시켰다.

토끼의 정맥로로 300 IU/kg의 헤파린을 정주한 후 흉골절개술을 시행하고 우심실에 ventriculostomy를 통하여 16G 이중관카테터를 특별히 가공하여 카테터의 끝에 관류구멍(perfusion port)이 위치하고 그 끝에서 5 mm가 떨어진 위치에 압력을 잴 수 있는 구멍이 위치하도록 만든 카테터를 폐동맥에 삽관하고, 좌심실의 ventriculostomy를 통하여 좌심방에 14Fr. Wire-reinforced venous catheter (Stöckert Instrumente, Germany)를 삽관한 후 U-tape을 이용하여 폐동맥과 대동맥 기시부의 혈류를 차단하여 폐순환을 전신순환과 격리시켜 폐순환을 시켰다.

폐순환은 처음에는 3% 소혈청알부민(bovine serum albumin)을 생리적염용액(physiologic salt solution)에 혼합하여 비재순환방식(non-recirculating manner)으로 관류시켜 좌심방으로 부터 배액된 관류액이 탐아질 때까지 순환시킨 후 그 후에 자가혈액을 섞어서 재순환방식(recirculating manner)으로 폐순환을 시켰다. 폐순환은 본 실험을 위하여 소아용 혈액투석기(Gambro®, Gambro AB, Sweden)를 개조하여 만든 roller pump로 유량을 분당 30 ml/kg의 속도로 일정하게 관류시켰다. 좌심방으로 돌아오는 혈액은 좌심방압이 0 mmHg가 되도록 수동적으로 reservoir로 배액시켰다. 관류액은 NaCl (119 mM), KCl (4.7 mM), MgSO₄ (1.17 mM), NaHCO₃ (22.61 mM), KH₂PO₄ (1.18 mM), CaCl₂ (3.2 mM)을 포함하는 생리적염용액 100 ml에 insulin 20 IU, dextrose 100 mg, bovine serum albumin 3 g을 섞어 만들었는데 재순환방식으로 순환시킬 최종관류액은 이 용액 50 ml에 자가혈액을 20 ml을 섞어서 관류액의 hematocrit를 약 10%로 만들어 순환시켰다.

토끼를 올려놓은 침대에 항온대를 깔고 reservoir에 있는 관류액의 온도는 heated water bath로 reservoir의 외부를 물로 순환시켜 37.5°C로 유지시키며, 토끼의 개방된 흉강은 생리식염수로 채워서 투명한 비닐로 덮어 폐의 습도를 유지하고 적외선등을 그 위에서 조사하여 흉강의 온도를 38.5°C로 유지시켰다. 폐동맥압, 좌심방압과 기도압은 각 관의 side arm을 통하여 SpaceLabs monitoring system (SpaceLabs Medical, USA)의 압력변환기(pressure transducer)로 측정하고 모든 압력 측정은 좌심방 높이에서 영점을 맞추었다.

모든 수술적 조작이 끝나고 95% 산소, 5% 이산화

탄소가 혼합된 과산소가스를 흡입시키면서 15분이 지난 후에 혈액가스 분석을 시행하여 산염기상태의 교정과 이산화탄소분압이 40 mmHg 정도가 되도록 조절한 후 15분을 더 기다려 총 30분간 안정화되기를 기다렸다. 대상 토끼를 무작위로 2군으로 나누어 제 1군은 nitroglycerin (Abbott Laboratories, USA)을 투여한 군으로 제 2군은 sodium nitroprusside (Nitro-press®, Abbott Laboratories, USA)를 투여한 군으로 나누어 실험하였다.

30분간의 안정화 시간이 지난 후 대조치로 폐동맥압, 기도압을 측정하고 폐동맥혈가스분석을 시행한 후, 3% 산소, 5% 이산화탄소, 균형 질소가 혼합된 저산소 가스를 호흡시키기 시작하여 5분이 지난 후 그때의 폐동맥압, 기도압을 측정하고 폐동맥혈 가스분석을 시행하였다. 다시 95% 산소, 5% 이산화탄소가 혼합된 과산소가스를 흡입시키면서 15분을 기다린 후 그때의 폐동맥압과 기도압을 측정하고 폐동맥혈 가스분석을 시행하였다. 이후 제 1군은 NTG 0.5 µg/kg을 관류액에 혼합하여 5분간 기다린 후 폐동맥압과 기도압을 측정하고 폐동맥혈 가스분석을 시행한 후 5분간 저산소가스를 호흡시킨 후 위의 측정치를 측정하고 다시 과산소가스로 호흡시켰다. 다시 10분이 지난 후 NTG의 투여된 총 용량이 1.0 µg/kg이 되도록 0.5 µg/kg을 관류액에 혼합하고 5분이 경과후 위의 측정치를 측정한 후 다시 5분간 저산소가스를 호흡시키고 위의 측정치를 측정하였다. 다시 과산소가스로 호흡시켜 10분이 지난후 NTG 1.0 µg/kg을 투여하여 총 용량이 2.0 µg/kg이 되게 하여 5분이 경과후 위의 측정치를 측정하고 다시 5분간 저산소가스를 호흡시킨 후 위의 측정치를 측정하였다. 다시 과산소가스로 호흡시켜 10분이 지난 후 NTG 3.0 µg/kg을 투여하여 총 용량이 5.0 µg/kg이 되게 하여 5분이 경과후 위의 측정치를 측정하고 다시 5분간 저산소가스를 호흡시킨 후 위의 측정치를 측정하였다. 제 2군은 SNP를 이용하여 위와 같은 방법과 같은 용량으로 실험을 시행하였다. 저산소성압력반응(hypoxic pressor response)은 각 용량 단계에서 5분간의 저산소성 가스를 호흡시키기 전에 과산소로 호흡시킨 상태의 수축기 폐동맥압과 5분간 저산소를 호흡시킬 때의 최대 수축기 폐동맥압과의 차이(ΔP)로 측정하였다. 백분율 ΔP (percent ΔP)는 첫번째 약제를 투여하기 직전에 측정한 값을 대조치로 삼아서

이 대조치 저산소성압력반응으로 각 용량 단계의 저산소성압력반응을 나눈 값으로 구하였다. NTG와 SNP 두 약제의 용량-반응 관계는 least-squares method (Gauss-Newton's method)에 기초한 nonlinear regression을 이용하여 아래와 같은 공식으로¹¹⁾ SigmaPlot (Jandel Software, USA)을 이용하여 $ED_{50}(Q^{-1/s})$ 와 slope (s)를 구하여 두 약제의 약역동학적(pharmacodynamic) 비교를 하였다.

$$R = R_{max} \times C^s \times (Q^{-1} + C^s)^{-1}$$

R = response

R_{max} = maximum response

C = concentration

ED₅₀ = the concentration producing 50% of maximum response

s = slope

모든 측정 결과는 mean±SD으로 표시하였으며 실험성적의 통계적 검정은 개인용 컴퓨터 PC-SAS 프로그램을 이용하여 군내에서의 대조치와 각 약물의 농도증가에 따른 결과는 repeated measures of ANOVA로 비교하고 군간의 비교는 비모수적(nonparametric) 방법인 Wilcoxon rank sum test법으로 통계 처리하였으며, p값이 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

실험을 진행하는 동안 매 단계에서 시행한 관류액의 pH, 이산화탄소 분압, 과산소가스 호흡시의 산소 분압, 저산소가스 호흡시의 산소 분압과 관류액의

Table 1. Blood Gas Analysis and Hematocrits

	NTG (n=10)	SNP (n=10)
pH	7.41±0.03	7.41±0.02
PCO ₂ (mmHg)	41±3	41±2
Hyperoxic PO ₂ (mmHg)	460±13	452±14
Hypoxic PO ₂ (mmHg)	43±3	42±4
Hematocrit (%)	10.8±0.7	10.4±0.7

Values are mean±SD.

NTG: nitroglycerin, SNP: sodium nitroprusside

Table 2. Pulmonary Artery Pressures

	T0	T1	T2	T3	T4
NTG(n=10)					
Baseline PAP (mmHg)	11.3±1.8	11.4±2.1	10.7±2.0*	10.4±2.0*	10.5±1.9*
Hypoxic PAP (mmHg)	16.0±1.9	15.3±1.8	13.7±1.9	12.8±1.7	12.2±1.9
SNP(n=10)					
Baseline PAP (mmHg)	11.2±1.5	11.1±1.5	10.7±1.6 [†]	10.4±1.8 [†]	10.2±1.7 [†]
Hypoxic PAP (mmHg)	15.5±2.0	14.1±1.9	12.6±1.9	11.6±1.9	11.2±1.8

Values are mean±SD.

PAP: pulmonary artery pressure, NTG: nitroglycerin, SNP: sodium nitroprusside, *,[†]: p<0.05 vs T0 value.

T0: Control period, T1: Period of 0.5 µg/kg, T2: Period of 1.0 µg/kg, T3: Period of 2.0 µg/kg, T4: Period of 5.0 µg/kg.

Table 3. Hypoxic Pressor Responses of NTG and SNP

	T0	T1	T2	T3	T4
NTG					
ΔPAP (mmHg)	4.7±1.2	3.9±1.2	3.0±1.0*	2.4±0.9*	1.7±0.7*
% ΔPAP	100	82.3±10.5	63.8±10.3	50.7±11.2	35.3±7.5
SNP					
ΔPAP (mmHg)	4.5±1.2	3.1±1.0 [†]	1.9±0.9 [†]	1.1±0.3 [†]	0.8±0.4 [†]
% ΔPAP	100	68.5±9.3	40.7±10.7	25.7±7.9	17.8±10.8

Values are mean±SD.

NTG: nitroglycerin, SNP: sodium nitroprusside, ΔPAP: difference between baseline systolic pulmonary arterial pressure and hypoxic maximal systolic pulmonary arterial pressure, % ΔPAP: this value was calculated by dividing each ΔPAP by the T0 ΔPAP, *,[†]: p<0.05 vs T0 value, T0: Control period, T1: Period of 0.5 µg/kg, T2: Period of 1.0 µg/kg, T3: Period of 2.0 µg/kg, T4: Period of 5.0 µg/kg

hematocrit 값은 양군간에 의미 있는 차이가 없었다 (Table 1).

NTG군에서 실험의 각 시기에 측정된 대조치 폐동맥압(mmHg)은 약제를 투여 전에 11.3±1.8, 약제를 0.5 µg/kg을 투여 시 11.4±2.1, 1.0 µg/kg 투여 시 10.7±2.0, 2.0 µg/kg 투여 시 10.4±2.0, 5.0 µg/kg 투여 시 10.5±1.9로 나타났는데 1.0 µg/kg 이상의 용량에서 약제를 투여전보다 의미 있게 낮아졌다(Table 2). SNP군에서 실험의 각 시기에 측정된 대조치 폐동맥압(mmHg)은 약제를 투여 전에 11.2±1.5, 약제를 0.5 µg/kg을 투여 시 11.1±1.5, 1.0 µg/kg 투여 시 10.7±1.6, 2.0 µg/kg 투여 시 10.4±1.8, 5.0 µg/kg 투여 시 10.2±1.7로 나타났는데 1.0 µg/kg 이상의 용량에

서 약제를 투여전보다 의미 있게 낮아졌다(Table 2).

저산소성 폐혈관 수축시기에 측정된 최대수축기폐동맥압과 대조치로 삼은 과산소를 호흡하는 각 시기의 수축기 폐동맥압의 차이(ΔP)를 저산소성압력반응으로 관찰하였는데 NTG군에서는 약제를 투여 전에 4.7±1.2, 약제를 0.5 µg/kg 투여 시 3.9±1.2, 1.0 µg/kg 투여 시 3.0±1.0, 2.0 µg/kg 투여 시 2.4±0.9, 5.0 µg/kg 투여 시 1.7±0.7로 나타났는데 약제의 용량이 증가할수록 약제를 투여전보다 유의하게 작아졌고(Table 3), 평균 백분율 ΔP도 용량이 증가할수록 82.3%, 63.8%, 50.7%, 35.3%로 의미 있게 작아졌다(Fig. 1). SNP군에서는 저산소성압력반응이 약제를 투여 전에 4.5±1.2, 약제를 0.5 µg/kg 투여 시 3.1±

Fig. 1. Dose-relationship for HPV inhibition by NTG. HPV response (%) of the maximum response (Rmax) was plotted against dosage (μ /kg). $ED_{50} = 2.3 \pm 0.8$, slope = 0.9 ± 0.2

1.0, 1.0 μ g/kg 투여 시 1.9 ± 0.9 , 2.0 μ g/kg 투여 시 1.1 ± 0.3 , 5.0 μ g/kg 투여 시 0.8 ± 0.4 로 나타났는데 약제의 용량이 증가할수록 약제를 투여전보다 유의하게 작아졌고(Table 3), 평균 백분율 Δ P도 용량이 증가할수록 68.5%, 40.7%, 25.7%, 17.8%로 의미 있게 작아졌다(Fig. 2).

평균 백분율 Δ P값으로 각 약제가 저산소성 폐혈관 수축의 억제에 미치는 정도의 ED_{50} 는 NTG가 2.3 ± 0.8 , SNP가 0.8 ± 0.2 , slope는 NTG가 0.9 ± 0.2 , SNP가 1.2 ± 0.5 로 각각 관찰되었는데 SNP가 NTG보다 HPV를 통계학적으로 유의하게 더 억제시켰다.

고 찰

폐동맥 고혈압과 전신 고혈압의 발생, 좌심실부전, 심근경색 등의 치료와 유도저혈압마취 등의 여러 임상분야에서 혈관확장제 투여가 널리 이용되고 있으나 동맥혈 산소분압이 감소되는 부작용이 있다고 한다.^{3,12)} 이런 동맥혈 산소분압의 감소의 원인으로 Martling은³⁾ 폐포환기의 감소, 폐확산능의 장애, 심박출량의 감소, 환기-관류비의 장애 등의 원인이 있을 수 있으나 가장 주요한 이유는 HPV의 저하라고 했다. 따라서 임상적으로 많이 사용하는 NTG와 SNP가 HPV를 저하시키는 정도를 정량적으로 비교하여 이미 저산소혈증을 보이는 환자에서 혈관확장제를 사용할 때 이 결과를 적용하는 것은 의미가 있다고

Fig. 2. Dose-relationship for HPV inhibition by SNP. HPV response (%) of the maximum response (Rmax) was plotted against dosage (μ /kg). $ED_{50} = 0.83 \pm 0.2$, slope = 1.2 ± 0.5

하겠다. 대부분의 연구자들은 SNP와 NTG가 직접적으로 혈관확장 작용을 일으키며 이런 직접적인 작용의 매개체(mediator)가 EDRF (endothelium-derived relaxing factor)인 산화질소(nitric oxide, NO)라고 생각하고 있는데¹³⁾ 유기질산염(organic nitrates)인 NTG는 이 NO를 생성시키기 위하여 매우 특이적인 thiol-containing compounds를 필요로 하는 점에 비하여 SNP는 스스로 NO를 생성하는 약물의 전구체(pro-drug)의 역할을 하는 차이가 있다고 한다.¹⁴⁾ 일단 분비가 되면 NO는 평활근 세포내의 효소인 guanylate cyclase와 결합하여 guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP)를 증가시켜 평활근 세포내로 칼슘의 진입을 억제하여 혈관을 이완시킨다.¹⁴⁾ 위와 같은 약리학적인 차이가 본 연구에서 두 약제가 HPV에 대한 반응도의 차이를 보인 것으로 생각할 수 있다.

SNP와 NTG가 폐혈관의 확장과 HPV를 억제시키는 정도에 대한 기존의 연구를 살펴보면 D'Oliveira 등은⁵⁾ 개에서 7% 산소를 일측폐에 환기시켜 HPV를 유발시키고 xenon-133을 정맥 주사한 후 혼합호기가스의 방사활성(radioactivity)을 측정하는 방법으로 지속적으로 양측폐의 혈류분포를 감시하면서 SNP와 NTG의 정주시 두 약제가 HPV에 미치는 영향을 비교 시 평균대동맥혈압을 동일한 정도로 감소시키는 정주속도에서는 두 혈관확장제가 동일한 정도로 HPV를 저하시킨다고 했고, Kieler-Jensen등은⁶⁾ 심장이식수술을 받은 환자에서 폐동맥 카테테르를 통하여 NTG

와 SNP가 폐혈관 저항에 미치는 영향을 비교 시 평균동맥혈압을 70 mmHg로 유지시키는 용량에서 두 약제는 비슷한 정도로 폐혈관을 확장시킨다고 했다. Naeije등은⁷⁾ 23명의 정상인을 대상으로 NTG와 SNP로 임상적인 용량에서 관찰한 결과 정상적인 21%의 산소를 호흡 시에는 어느 약제도 폐혈관확장을 일으키지 못하였고, 단지 NTG만이 동맥혈 산소화를 악화시켰으며, 12.5%의 저산소가스를 흡입 시에는 NTG는 저산소증에 대한 폐혈관의 압력반응(pressor response)에 전혀 영향을 미치지 못하고, SNP만 폐혈관의 압력반응을 저하시켰으며, 확실한 HPV의 저하는 단지 SNP를 투여한 한 명에서만 나타나서 결론적으로 NTG와 SNP 같은 강력한 혈관확장제들은 임상적인 용량을 투여받는 사람에서 HPV를 없애지 못하며, 혈관확장제의 투여에 의한 저산소혈증은 HPV를 저하시키기 때문이라는 기존의 일반적인 설명과 상반되는 결과를 얻어서 기존의 주장에 대한 연구가 면밀히 시행될 필요가 있다고 했다. 또한 약물이나 어떤 자극에 대한 폐혈관의 반응도가 사람과 다른 포유류에서 동일하지 않고, 혈관확장제에 의한 폐혈관의 확장이 저산소증에 대한 폐순환의 적응력을 상실하는 것을 반드시 의미하는 것은 아니라는 주장도 있다.^{7,15)} 이렇듯 NTG와 SNP가 폐혈관과 HPV에 미치는 영향에 대한 기존의 연구들에서 다양한 결과를 보이는 이유는 폐혈관과 HPV에 미치는 여러 가지 전신적인 요소들을 배제한 상태에서 이루어진 연구 결과가 아니기 때문일 것이다.

격리폐모델과 in vivo 동물모델의 실험방법상의 차이가 HPV의 연구에 영향을 미칠 수 있다. 이 차이들에는 관류박동(perfusion pulsation)의 유무, 관류액의 구성성분의 차이, 관류도관의 크기의 차이 등 관류에 관련된 요소,¹⁶⁾ 압수용체반사(baroreceptor reflex), 중추신경계와 자율신경계의 작용의 존재유무,¹⁷⁾ pH, PO₂ 같은 화학적 요인, 조직에서의 histamine, prostaglandin의 분비, 림프류(lymph flow)의 영향, 심박출량, 혼합 정맥혈 산소분압, 폐혈관 저항 등의 생리적 변수들의 HPV 실험중의 변화들¹⁸⁾ 그리고 다른 종(species)의 사용등이^{19,20)} 있으며 이러한 차이들이 HPV에 관한 연구결과에 영향을 미칠 수 있다고¹⁸⁾ 하며 본 연구에서 사용한 토끼는 고양이와 함께 중등도의 반응도를 보인다고 한다.²¹⁾

살아있는 동물을 가지고 시행한 HPV에 관한 연구

와 동물의 격리폐모델로 시행한 연구의 차이의 하나로 폐혈류의 박동유무를 생각할 수 있는데 Gregory 등은²²⁾ 개를 이용하여 폐의 하엽을 격리하고 piston pump를 이용하여 박동성 혈류(pulsatile flow)를 관류시키고 roller pump를 이용하여 저산소증에서 박동성 관류가 비박동성 관류보다 HPV를 더 억제시킨다고 보고하였다. 폐혈관은 stress vs. strain 관계에서 이력현상(hysteresis)이 있는 점도탄성도(viscoelasticity)의 특징이 있어서 이런 점이 압력이 증가하면 혈관들이 동원(recruitment)이 되고, 압력이 감소하면 비동원(derecruitment)이 되는 현상이 있다.²³⁾ 만약 비동원이 느린 반응이라면 반복적인 박동성 압력의 증가는 비박동성 혈류보다 더 많은 혈관들을 동원시키게 될 것이며 이것이 저산소증에서 박동성 관류가 HPV의 압력반응을 저하시키는 물리적 요인이라고 했다.²²⁾ 또한 박동성 관류시 HPV가 저하되는 요인으로는 혈관확장성 물질들의 존재를 들 수 있는데 박동성 혈류 동안에 폐혈관계의 주기적인 신장(stretching)에 의해서 이 물질들의 생성과 분비가 촉진된다고 한다.²⁴⁾ 따라서 본 연구에서 roller pump를 이용하여 두 혈관확장제가 HPV에 미치는 영향을 관찰한 것은 약제의 효과를 정량적으로 평가시 비박동성 혈류가 박동성 혈류보다 HPV 반응도를 더 크게 관찰할 수 있는 방법이기때 사용하였다.

HPV 반응은 일차적으로 내경이 약 200 μ m의 폐소동맥(pulmonary arteriole)에서 일어난다. 이런 소혈관들은 해부학적으로 작은 세기관지(bronchiole)와 폐포에 매우 가까이 위치하여 폐포 저산소증을 신속하고 직접적으로 감지하기에 유리한 위치에 있고, 폐포와 혈관 사이의 거리가 짧아 산소가 쉽게 확산되기에 혈액은 주로 이런 작은 폐동맥에서 산소화된 다. HPV 자극 위치에서의 산소분압(oxygen tension at the HPV stimulus site, P_sO₂)은 폐포산소분압(alveolar oxygen pressure, P_AO₂)과 혼합정맥혈산소분압(mixed venous oxygen pressure, P_vO₂)의 함수관계이다.²⁵⁾ 대개 P_AO₂가 P_vO₂보다 더 큰 영향을 미치는데 이는 작은 폐동맥에서 산소의 섭취가 폐포에서 혈액으로 일어나기 때문이다. 본 연구에서 관류액의 산소분압을 측정하여 이것을 P_AO₂로 간주하였는데 격리폐모델에서는 관류액의 산소분압이 HPV에 대하여 P_AO₂와 함께 P_sO₂를 결정한다고 한다는²⁶⁾ 근거에 입각하였다.

격리페도모델에서 실험요소 중 관류액의 pH와 관류액의 이산화탄소 분압을 일정하게 유지하는 것이 HPV를 연구할 때 매우 중요하다고 하는데 본 연구에서 실험기간 동안 관류액의 pH를 NTG군과 SNP군에서 차이가 없도록 매 용량시기마다 관류액의 혈액가스분석을 시행하여 관류액의 pH를 7.4 정도로 일정하게 유지하고 관류액의 이산화탄소분압을 일정하게 유지하여 두 약제가 HPV에 미치는 영향을 정량적으로 분석하는 데에 영향을 미치지 않도록 하였다. pH가 HPV에 미치는 영향에 대한 기존의 많은 연구들은 in vivo 상황에서 시행되었던 것이 많았는데 이 경우에 일반적인 혈액화학적 변화들이 pH의 변화에 동반되기에 pH의 변화가 국소적인 폐혈관계에 미치는 직접적인 영향을 평가하기에는 한계가 있었다.^{27,28)} Marshall등은²⁹⁾ 쥐의 격리페도모델에서 정상 수치로부터 $[H^+]$ 이 증가하거나 감소할 때 HPV가 약화되는 결과를 얻었고 HPV는 정상적인 pH에서 최대로 관찰되며 대사성이거나 호흡성으로 유도된 산증이나 알칼리증에서는 HPV의 반응이 감소된다고 하였는데 이는 단지 pH의 변화에 관계되는 것이고 이산화탄소, lactate, bicarbonate 등의 특정 물질에 관계된 것은 아니라고 한다. 혈관의 평활근의 수축에는 세포외 $[Ca^{2+}]$ 이 영향을 미치는 요소인데 McMurtry등은³⁰⁾ HPV는 세포외 칼슘의 transmembrane influx에 의존적이라고 했다. 칼슘의 이온화는 pH에 역으로 비례하므로 pH가 HPV에 미치는 효과가 칼슘의 이온화의 변화에 의한 영향이라는 설명도 가능하나 Voelkel등의³¹⁾ 쥐의 격리페도모델에서 정상수치의 50배 이상의 칼슘농도에서만 HPV가 감소된다고 하는 결과에 입각하여 Marshall등은²⁹⁾ pH가 HPV에 미치는 효과가 칼슘의 이온화의 변화에 이차적인 효과는 아니라고 했다.

본 연구에서 NTG와 SNP가 HPV의 억제에 미치는 정도를 정량적으로 비교하려는 목적으로 약제의 농도를 0.5 $\mu\text{g/kg}$, 1.0 $\mu\text{g/kg}$, 2.0 $\mu\text{g/kg}$, 5.0 $\mu\text{g/kg}$ 으로 투여하기 위하여 약제가 본 모델에서 대사가 되지 않고 축적되어있다는 가정 하에 약제의 용량-반응 관계를 정하고 ED_{50} 를 구하였는데 본 실험모델에서 약제의 정확한 관류액에서의 농도의 기준을 정하기가 어려웠다. NTG는 간에서 glutathione-organic nitrate reductase 효소에 의하여 탈질소화되어 대사되고^{32,33)} 토끼에서 정맥주사로 투여시 NTG는 약 20초의 분포

기(distributive phase)를 지난 후 약 4분의 반감기를 가진다고 한다.³⁴⁾ SNP는 erythrocyte와 조직에서 sulfhydryl group과 반응하여 cyanogen으로 대사되고 이 cyanogen은 간과 신장에서 thiosulfate sulfurtransferase (rhodanase)에 의하여 thiocyanate로 전환되어 신장으로 배설된다.³⁵⁾ 본 연구의 모델은 폐 순환만을 시키는 폐쇄회로를 사용하였기에 간과 신장에서의 두 약제의 대사가 없이 재순환되어 두 약제가 축적되는 가정을 하였으나 순환시킨 관류액에서의 농도를 정확히 재지는 못하였으므로 이에 대한 연구가 앞으로 병행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 결과 토끼의 폐를 격리하여 관류시키는 격리페도모델을 이용하여 HPV에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 폐혈류량, 폐관류액의 pH, 이산화탄소 분압, 체온을 일정하게 유지한 상태에서 임상적으로 널리 사용되고 있는 NTG와 SNP가 HPV에 직접적으로 미치는 영향을 정량적으로 비교 평가시 NTG와 SNP는 두 약제 모두 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량 이상에서 대조치의 폐동맥혈압을 유의하게 감소시켜 두 약제는 직접적으로 폐혈관을 확장시켰고 두 약제 모두 용량이 증가할수록 HPV의 반응을 억제시켰으며 HPV의 억제 정도를 ED_{50} 를 측정하여 관찰시 SNP가 NTG에 비하여 HPV의 억제정도의 역가가 약 3배가 더 강함을 관찰할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. von Euler US, Liljestrand G: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-9.
2. Radermacher P, Huet Y, Pluskwa F, Herigault R, Mal H, Teisseire B, et al: Comparison of ketanserin and sodium nitroprusside in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 1988; 68: 152-7.
3. Martling CR: Effect of nitroglycerin on pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36 (suppl) 97: 26-30.
4. Kadowitz PJ, Nandiwada P, Gruetter CA, Ignarro LJ, Hyman AL: Pulmonary vasodilator responses to nitroprusside and nitroglycerin in the dog. *J Clin Invest* 1981; 67: 893-902.
5. D'Oliveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, Orchard C, Keslin J: Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerin.

- Br J Anaesth 1981; 53: 11-8.
6. Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten SE: Pulmonary vasodilation after heart transplantation. A comparison among prostacyclin, sodium nitroprusside, and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 179-84.
7. Naeije R, Mélot C, Mols P, Hallemans R: Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. Chest 1982; 82: 404-10.
8. 김성덕: 흰쥐에서 저산소성 폐혈관 수축을 억제시키는 verapamil의 ED₅₀. 대한마취과학회지 1985; 18: 204-9.
9. 김성덕, 김광우: 저산소성 폐혈관수축의 기전에 관한 연구. 인간과학 1986; 10: 676-92.
10. 김종성, 김성덕: 토끼의 격리된 폐에서 sevoflurane과 isoflurane의 저산소성 폐동맥 수축에 미치는 효과. 대한마취과학회지 1998; 35: 229-35.
11. Wagner JG: Kinetics of pharmacologic response: I. Proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man. J Theoret Biol 1968; 20: 173-201.
12. Benumof JL: Hypoxic Pulmonary vasoconstriction and infusion of sodium nitroprusside. Anesthesiology 1979; 50: 481-3.
13. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-42.
14. Friederich JA, Butterworth JF: Sodium nitroprusside: twenty years and counting. Anesth Analg 1995; 81: 152-62.
15. Naeije R, Mélot C, Mols P, Hallemans R: Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E1 in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 1-5.
16. Sykes MK, Gibbs JM, Loh L, Marin JBL, Obdrzalek JD, Arnot RN: Preservation of the pulmonary vasoconstrictor response to alveolar hypoxia during the administration of halothane to dogs. Br J Anaesth 1978; 50: 1185-96.
17. Lodato RF, Michael JR, Murray PA: Absence of neural modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. J Appl Physiol 1988; 65: 1481-7.
18. Benumof JL: Anesthesia for thoracic surgery. 2nd ed. W.B. Philadelphia, Saunders Company. 1995, pp 307-29.
19. Grover RF, Vogfel JHK, Averill KH, Blount JR: Pulmonary hypertension. Individual and species variability relative to vascular reactivity. Am Heart J 1963; 66: 1-3.
20. Tucker A, McMurtry IF, Alexander AF, Reeves JT, Grover RF: Lung mast cell density and distribution in chronically hypoxic animals. J Appl Physiol 1977; 42: 174-8.
21. Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT: Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. J Appl Physiol 1981; 51: 1214-9.
22. Gregory TJ, Newell JC, Hakim TS, Levitzky MG, Sedransk N: Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by pulsatile flow in dog lungs. J Appl Physiol 1982; 53: 1583-8.
23. Permutt S, Riley R: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. J Appl Physiol 1963; 18: 924-32.
24. Gerber JG, Voelkel AS, Nies IF, McMurtry IF, Reeves JT: Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. J Appl Physiol 1980; 49: 107-12.
25. Marshall C, Marshall BE: Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 1983; 55: 711-6.
26. Marshall C, Marshall BE: Influence of perfusate PO₂ on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. Circ Res 1983; 52: 691-6.
27. Enson YC, Giuntini ML, Lewis TQ, Morris MIF, Harvey RM: The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation. J Clin Invest 1964; 43: 1146-62.
28. Malik AB, Kidd BSL: Independent effects of changes in H⁺ and CO₂ concentrations on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 1973; 34: 318-23.
29. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE: Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 1984; 57: 545-50.
30. McMurtry IF, Davidson AB, Reeves JT, Grover RF: Inhibition of hypoxic vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. Circ Res 1976; 38: 99-104.
31. Voelkel NF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1186-95.
32. Needleman P, Blehm DJ, Harkey AB, Johnson EM Jr, Lang S: The metabolic pathway in the degradation of glyceryl trinitrate. J Pharm Exp Ther 1971; 179: 347-53.
33. Hill NS, Antman EM, Green LH, Alpert JS: Intravenous nitroglycerin. A review of pharmacology, indications, therapeutic effects and complications. Chest

1981; 79: 69-76.

34. DiCarlo FJ: Nitroglycerin revisited: chemistry, biochemistry, interactions. *Drug Metab Rev* 1975; 4: 1-38.
35. McEvoy GK: Hypotensive agents. *Drug information*.

Edited by McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH.
American Society of Hospital Pharmacists, Wisconsin.
1993, pp 1041-93.