

급성 폐손상에서 산화질소의 역할

울산의대 서울중앙병원 호흡기내과

고 윤 석

The role of nitric oxide in acute lung injury

Youn Suck Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

산화질소(nitric oxide: NO)

산화질소는 최초 환경오염물질로 취급되다가 1980년대 중반부터 세포 생리 전령 분자(messenger molecule)로서 주목받고 있는 화합물이다. 포유동물의 거의 모든 세포에서 형성되며 원자가 1로서 한 개의 비공유 전자를 갖고 있어 그 자체로는 활성유리기(reactive free radical)이며 반감기는 3-5초로 짧다. L-arginine을 전구물질로 NO synthase에 의해 NO와 L-citrulline이 생성된다(Figure 1). 산화질소는 확산능이 높고 지질층에

(nitrates)으로 산화된다. 헤모글로빈, 미오글로빈(myoglobin), 메틸렌블루 및 superoxide에 의해 불활성화되고 superoxide dismutase, 시토크롬(cytochrome) c 및 수소이온에 의해 활성화된다¹⁾. 생체내 산화질소의 작용은 NO가 guanyl cyclase에 작용하여 cGMP를 증가시켜 나타나거나 (예: 혈관 및 기도 평활근 확장 작용 및 혈소판 작용 저해 작용) cGMP와 무관하게 작용을(예: 정균 작용, 종양세포 파괴) 나타낸다. 그외 신경전달 등도 알려져 있다²⁾. 임상적으로는 폐성고혈압과 저산소증의 치료제로서 적용되고 있다.

급성 폐손상 병발기전에 산화질소가 미치는 영향

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, 이하 ARDS)의 병발 기전에 산화질소가 영향을 미칠 것으로 사료되고 있다. 산화질소는 생체 외 실험에서 혈소판의 유착과 집합(agggregation)을 감소시키며 이는 ARDS 환자들에서 산화질소 흡입에 따른 산소화 개선이 혈소판 집합이 저해 되는 것과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다³⁾. 또한, 그람음성균으로 유도한 Yorkshire swine 폐혈성 급성폐손상 모형에 산화질소의 흡입은 활성화된 호중구들의 폐 모세혈관 내피세포를 통한 폐 조직으로의 침윤을 저해함으로써 폐포-혈관막 손상을 감소시켰다⁴⁾. 나흘간 산화질소를 흡입한 ARDS 환자들에서 획득한 호중구들은 과산화수소(H_2O_2) 생성능이 감소되어 있었고 β_2 integrin CD11b/CD18 expression이 감소되어 있었다⁵⁾. 내독소로 유도한 생쥐의 급성 폐손상 모형에서는 산화질소의 생성을 차단할 경우 폐 손상이 증폭되었으며⁶⁾ 내독소로 유도한 쥐의 급성

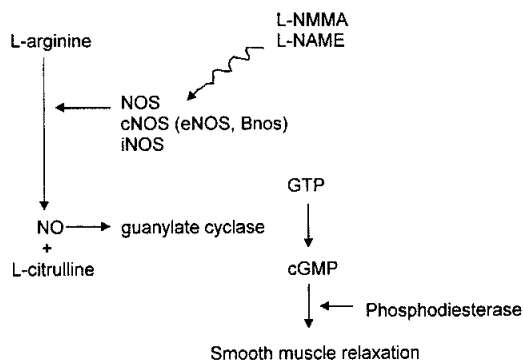


Figure 1. biologic pathways showing the production and activity of endogenous nitric oxide (NO). See text for term identification.

용해가 잘되며 체온에서 기체 혹은 용해된 상태로 존재한다. 대기중에서 산소와 반응하여 이산화질소(NO_2)로 산화되고 용액내에서는 아질산염(nitrites)이나 질산염

폐손상의 모형에서 L- arginine을 투여하면 대식세포에서 tumor necrosis factor 및 interleukin-1의 생성이 감소되었다⁷⁾. 반면, 급성폐장염으로 유도되는 ARDS의 모형에서 급성 폐손상의 유발은 대식세포에서 생성된 산화질소에 의해 매개되며⁸⁾, isolated rabbit lung에 oleic acid를 투여하여 유도한 급성 폐손상모형에서는 산화질소가 급성 폐손상을 증폭시켰다⁹⁾. 이와 같이 산화질소는 급성 폐손상의 병태 생리에 관여할 것으로 사료되나 급성 폐손상의 병태 생리를 어떻게 변화시키는 것인지에 대해서는 아직 확립되지 않았다.

급성 폐손상의 보조적 치료법으로서의 산화질소의 흡입

ARDS 환자 치료시 동반된 폐성고혈압과 심한 저산소증은 해결하기가 쉽지 않다. 폐성고혈압을 치료하기 위해 혈관확장제를 정주하면 폐혈관 확장 작용 이외에 저혈압이 초래되고 또한 nitroprusside나 prostacylin의 경우 등에서는 hypoxic pulmonary vasoconstriction 작용을 이완시켜 산소화 상태가 더욱 악화될 수 있다¹⁰⁾. 반면 ARDS환자에 산화질소를 흡입시키면 산화질소가 기도확장 작용과 강력한 폐혈관 확장작용을 가지고 있으므로 환기가 좋은 폐포들에 분포하는 폐혈관의 확장을 산화질소가 선택적으로 유도하여 환기/관류 비가 향상되고 이환 부위로부터 정상 폐포로의 폐 혈류의 재분포에 의한 폐단락의 감소를 기대할 수 있다. 산화질소를 흡입시키는 폐혈관만 선택적으로 확장시켜 전신혈관의 저항에는 영향이 없다. ARDS 환자에 흡입 산화질소 투여시 60-80%에서 폐산소화의 개선효과가 있다^{11, 12)}. 특히 폐혈관 저항이 증가되어 있는 환자들에서 산화질소에 의한 산소화 개선이 큰 것으로 여겨지고 있다¹³⁾. 이러한 목적으로 산화질소 투여시는 대개 2-10 ppm의 농도로 준다. 산소화 개선과 폐동맥압 저하 효과 외에 우심실의 박출량의 개선이 일부 환자에서 관찰된다¹⁴⁾. 환기/관류 비가 개선됨에 따라 혈중 이산화탄소 농도의 감소와 사강호흡음의 감소가 기대되나 많은 연구에서 동맥혈내 이산화탄소의 분압은 변화가 없는 것으로 보고되어 있으며 일부 보고에서 미약하나마 의미있는 감소가 관찰되기도 하였다¹⁴⁾. ARDS 환자들 중 산화질소 흡입 투여에 반응을 보이지 않는 것에 대한 기전적 이유는 잘 알려져 있지 않다. 다만 동물모형에서 산화질소를 투여하기전 폐혈류의 분포의 차이에 따라 산화질소의 산소화

개선 정도가 차이가 날 수 있으며¹⁵⁾, 폐혈성 속을 동반한 급성 폐손상은 NO-cGMP pathway의 저하로 산화질소 흡입에 속을 동반하지 않은 경우에 비하여 반응이 적게 나타나는 것으로 보고되어 있다¹⁶⁾. 산화질소와 hypoxic vasoconstriction을 강화시키는 almitrine이나¹⁷⁾ 혈관수축제인 phenylephrine을 병용 투여시¹⁸⁾, 또한 PEEP을 적용하여 폐포를 재동원시킨 후 투여시¹⁹⁾ 산화질소 단독 투여때 보다 상승효과가 관찰된다. 또한, 복와위와 산화질소의 병용 치료시, 양와위 및 복와위에서보다 PaO_2/FiO_2 가 증가되고, 심 박출량 및 조직산소전달량이 증가되며, 폐혈관 저항, 평균 폐동맥압 및 폐동맥쇄기압은 감소되었다(Figure 2)^{20, 21)}. 그러나, 산화질소만 흡입시 전신산소 전달량이나 소모량의 변화가 없었다는 보고도 있다²²⁾. 아직까지 산화질소 흡입치료로 ARDS환자의 생존률이 유의하게 개선되었다는 보고는 없다²³⁾.

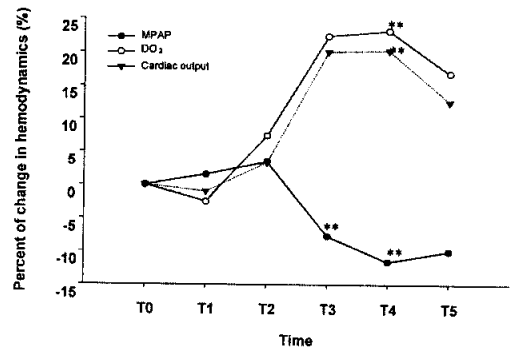


Figure 2. Serial changes of hemodynamics and oxygen delivery after addition of NO inhalation (5-10 ppm) in patients with ARDS

T0:supine;T1:prone_{30min};T2:prone_{120min}; T3:prone+NO_{30min}; T4:prone+NO_{120min} T5:Post-NO_{10min}

** P<0.05 compared with the prone 120 min.

투여 방법

고농도의 산화질소의 투여는 급성폐손상, methemoglobinemia(40 ppm 이하에서는 드물다), 질식 및 사망을 초래할 수 있다. 산화질소가 산화된 이산화질소는 세포 독성이 있고 5 ppm 이상에 노출되면 유해하다. 이산화질소는 2 ppm에서도 폐손상을 초래한다^{24, 25)}. 산화질소 및 산소의 흡입 가스내 농도가 높을수록 접촉시간이 길수록 이산화질소의 생성은 증가된다. 인공호흡기를 통하여 투여시 산화질소의 투여 방법에 따라서는 인공환기

기 설정의 변화에 따라 산화질소에 대한 반응이 달라질 수 있다¹³⁾. 산화질소의 투여는 인공호흡기의 흡기쪽 limb을 통해 연속적으로 투여하거나 혹은 흡기시만 투여하거나 circuit의 Y-piece(기도내 관과 만나는 부위)를 통과하거나(이 경우는 흡기내 산화질소의 농도를 측정할 수 없다) 기도내 관으로 직접 투여할 수 있다. 다른 방법으로는 산화질소를 medical air와 미리 섞은 후 인공호흡기의 medical inlet부위로 연결하여 사용할 수 있다. 이 방법은 흡기동안 일정한 농도의 산화질소를 투여할 수 있고 분당환기량이나 flow waveform에 영향을 받지 않는 장점이 있다. 반면 Servo 900C와 같이 인공호흡기 내 가스 저장고가 큰 경우 이산화질소의 생성량이 증가되는 단점이 있으나 일반적으로 사용되는 2-10 ppm에서는 문제가 되지 않는다. 또한 이 방법으로 산화질소를 투여시 흡입산소 농도를 변화시키면 흡입되는 산화질소의 농도도 변화되므로 흡입산화질소 농도를 감시하여야 하나 흡입 산화질소의 농도를 조절함으로써 쉽게 산화질소의 흡입농도를 조절할 수 있다. 장기적으로 투여시도 tachyphylaxis는 초래되지 않는 것으로 보고되어 있다³⁶⁾. 산화질소가 투여되는 동안은 생체내 nitric oxide synthase활성이 줄어든 상태이므로²⁷⁾ 이때 갑자기 산화질소 투여를 중단하면 산소화와 폐고혈압이 일시적으로 악화될 수 있으므로 서서히 투여 농도를 줄여가야 한다^{11, 27, 36)}.

결 론

산화질소의 투여로 ARDS 환자들에서 산소화의 개선이나 혈액학적 개선 효과가 많은 환자에서 관찰되므로 보존적인 인공호흡기 치료만으로 산소화 개선이 달성되지 않는 경우에서는 산화질소의 병합 투여를 적극적으로 고려할 수 있다. 반면, 산화질소의 투여가 급성 폐손상의 병태 생리에 미치는 영향에 대해서 완전히 규명되지 않은 채 임상에서 ARDS환자들에 그 적용이 확산되고 있어 산화질소가 폐 손상의 병태 생리에 미치는 영향은 규명되어야 할 연구과제이다.

REFERENCES

- 1) Kam PC, Govender G: Nitric oxide: basic science and clinical applications[see comments]. *Anaesthesia* 49:515-21, 1994
- 2) Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS: The biology of nitrogen oxides in the airways. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 149:538-51, 1994
- 3) Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, et al: Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 83:56-65, 1995
- 4) Bloomfield GL, Holloway S, Ridings PC, et al: Pretreatment with inhaled nitric oxide inhibits neutrophil migration and oxidative activity resulting in attenuated sepsis-induced acute lung injury [see comments]. *Critical Care Medicine* 25:584-93, 1997
- 5) Chollet-Martin S, Gatecel C, Kernarrec N, Gougerot-Pocidalo MA, Payen DM: Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 153:985-90, 1996
- 6) Pheng LH, Francoeur C, Denis M: The involvement of nitric oxide in a mouse model of adult respiratory distress syndrome. *Inflammation* 19:599-610, 1995
- 7) Meldrum DR, McIntyre RC, Sheridan BC, Cleveland JC, Jr., Fullerton DA, Harken AH: L-arginine decreases alveolar macrophage proinflammatory monokine production during acute lung injury by a nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Journal of Trauma* 43:888-93, 1997
- 8) Tsukahara Y, Horita Y, Anan K, Morisaki T, Tanaka M, Torisu M: Role of nitric oxide derived from alveolar macrophages in the early phase of acute pancreatitis. *Journal of Surgical Research* 66:43-50, 1996
- 9) Rayhrer CS, Edmisten TD, Cephas GA, Tribble CG, Kron IL, Young JS: Nitric oxide potentiates acute lung injury in an isolated rabbit lung model. *Annals of Thoracic Surgery* 65:935-8, 1998
- 10) Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions [see comments]. *Anesthesiology* 72:238-44, 1990
- 11) Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Jr., Zapol WM: Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 80:761-70, 1994
- 12) Papazian L, Bregnon F, Gaillat F, et al: Respective and combined effects of prone position and inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory*

- & Critical Care Medicine 157:580-5, 1998*
- 13) Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, et al: *Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 152:318-28, 1995*
- 14) Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, et al: *Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 151:1414-9, 1995*
- 15) 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. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 159:563-70, 1999*
- 16) Holzmann A, Bloch KD, Sanchez LS, Filippov G, Zapol WM: *Hyporesponsiveness to inhaled nitric oxide in isolated, perfused lungs from endotoxin-challenged rats. American Journal of Physiology 271:L981-6, 1996*
- 17) Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ: *Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 158:1770-7, 1998*
- 18) Doering EB, Hanson CW, 3rd, Reily DJ, Marshall C, Marshall BE: *Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome [see comments]. Anesthesiology 87:18-25, 1997*
- 19) Putensen C, Rasanen J, Lopez FA, Downs JB: *Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. Chest 106:1563-9, 1994*
- 20) Koh Y, Lee KM, Lim CM, et al: *The combined therapy of inhaled nitric oxide and prone positioning has an additive effect on gas exchange and oxygen transport in patients with acute respiratory distress syndrome. Critical Care And Shock 1:117-124, 1998*
- 21) Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC: *Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. Critical Care Medicine 25:786-94, 1997*
- 22) McIntyre RC, Jr., Moore FA, Moore EE, Pedalue F, Haenel JS, Fullerton DA: *Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. Journal of Trauma 39:418-25, 1995*
- 23) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al: *Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group [see comments]. Critical Care Medicine 26:15-23, 1998*
- 24) Stephens RJ, Freeman G, Evans MJ: *Early response of lungs to low levels of nitrogen dioxide. Light and electron microscopy. Archives of Environmental Health 24:160-79, 1972*
- 25) Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pedersen OF: *Delayed effects of NO₂ exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. American Review of Respiratory Disease 146:654-9, 1992*
- 26) Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald RD, Koc D, Steltzer H: *Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. Chest 109:486-93, 1996*
- 27) Assreuy J, Cunha FQ, Liew FY, Moncada S: *Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. British Journal of Pharmacology 108:833-7, 1993*
- 28) Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS: *Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide [letter]. Lancet 346:51-2, 1995*