

대한신생아학회지 : 제 13 권 제 1 호 2006년

□ 원 저 □

Newfactan[®], Surfacten[®], Exosurf[®]의 물리적, 생물적 활성도 비교

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이동우 · 박민수 · 전지현 · 최은나 · 박국인 · 남궁란 · 이 철

= Abstract =

Comparisons of Physical and Biological Activities between Newfactan[®], Surfacten[®] and Exosurf[®]

Dong Woo Lee, M.D., Min Soo Park, M.D., Ji Hyun Jeon, M.D., Eun Na Choi, M.D.,
Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D., and Chul Lee, M.D.*Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University Seoul, Korea*

Purpose : Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) is caused by the deficiency of pulmonary surfactants in the newborn. We aim to determine and compare the physical and biological activities of the three surfactants currently on the market, namely Newfactan[®], Surfacten[®] and Exosurf[®].

Methods : For physical activities, we performed the stable microbubble test (SMR) and Pulsating Bubble Surfactometer (PBS). The minimum and maximum surface tensions measured at 1 and 5 minutes allowed us to create the surface-tension diagrams, from which the compressibility at a surface tension of 10 mN/m was calculated for all three products. The biological activities were compared using the pressure-volume curves measured from premature rabbit fetuses.

Results : For all three products, the concentration of surfactant and the number of stable microbubbles exhibited a proportional increase in relationship. For both Newfactan[®] and Surfacten[®], the minimal surface tensions were lower than 10 mN/m at 1 and 5 minutes. Hysteresis was evident at 1 and 5 minutes for both Newfactan[®] and Surfacten[®], and their surface tensions were reduced below 10 mN/m at 20% surface compression. As for Exosurf[®], all the hysteresis measurements were below expectations, and the reduction in surface tension during compression was also minimal. The compressibilities at a surface tension of 10 mN/m and measured at 1 and 5 minutes for Newfactan[®] and Surfacten[®], were less than 0.020 cm/dyne at almost concentrations. The pulmonary surface areas of the fetal rabbits were, after aeration by a maximum of 30 cmH₂O, adequately maintained after decompression to 5 cmH₂O in the groups treated with Newfactan[®] and Surfacten[®]. However, the lung volume was not maintained upon decompression to 5 cmH₂O in the groups treated with Exosurf[®].

Conclusions : Newfactan[®] and Surfacten[®] were effective agents in prevention of pulmonary collapse in premature lungs. (**J Korean Soc Neonatol 2006;13:1-8**)

Key Words : Pulmonary surfactant, Surface tension, Hysteresis, Pressure-Volume curve

책임저자 : 이 철, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-1014, Fax : 02)393-9118
E-mail : lchul63@yumc.yonsei.ac.kr

도를 측정하여 비교하였다.

서 론

신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 폐에서 생성되는 표면활성제의 부족으로 발생하는 것을 Avery 등¹⁾이 밝힌 이후, 폐 표면 활성제의 투여를 통해 신생아 호흡부전증을 치료하려는 노력이 계속되어 왔다^{2,3)}.

현재까지 개발된 폐 표면 활성제는 (1) 폐 세척에 의해 얻어지는 표면활성제 (2) 양수로부터 얻어진 인간 폐 표면 활성제 (3) 유기 용매제를 사용하여 동물의 폐에서 추출한 표면 활성제 (4) Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)에 인지질(phospholipid)이나 유화제(emulsifier) 등을 첨가한 표면 활성제 등이 있다⁴⁾.

Fujiwara 등이 개발한 Surfactant[®] TA는 1988년 일본에서 공인된 후 1990년 Surfacten[®] (Tokyo-Tanabe Co., Tokyo, Japan) 이란 상품명으로 수입되어 사용되고 있으며⁵⁾, Clement 등⁶⁾이 DPPC와 phosphatidylglycerol (PG) 혼합에다 확산제와 유화제로서 hexadecanol과 tyloxapol을 첨가한 Exosurf[®] (Wellcome Foundation Ltd, London, England)가 수입되었고, 1996년에는 돼지 폐에서 추출한 Curosurf[®]가 수입되었다.

국내에서는 1990년 남궁 등⁷⁾이 국내에서는 첫 임상 치료 보고를 통해 Surfactant[®] TA를 투여한 결과를 보고하였고, 배 등⁸⁾이 다기관 공동연구를 실시한 이후 신생아 호흡 곤란 증후군의 치료로 보편화되었다.

1997년 이 등⁹⁾이 소의 폐에서 추출 후 성분을 강화시킨 폐 표면 활성제 YY-38을 개발하여 물리학적 및 생물학적 활성도를 보고 한 이후, 1999년 4개 병원 77명의 신생아 호흡 곤란 증후군 환자에 대한 YY-38투여 임상 효과를 발표하였고¹⁰⁾ 이후 Newfactan[®] (Yuhan Pharm Co., Seoul, Korea) 이란 상품명으로 상용화 되어 국내약제 사용에 따른 의료비 절감효과를 나타내고 있으며, 현재 국내에서는 Newfactan[®] 과 Surfacten[®] 이 주로 임상에 사용되고 있다.

본 연구에서는 신생아 호흡 곤란 증후군에 대한 치료로¹¹⁻¹³⁾ 사용 중인 Newfactan[®] 및 Surfacten[®]과 Exosurf[®] 등 3종류 약제의 물리적 및 생물적인 활성

대상과 방법

상용중인 Newfactan[®] (Yuhan Pharm Co, Seoul, Korea)과 Surfacten[®] (S-TA, Tokyo-Tanabe Co., Tokyo, Japan), Exosurf[®] (Exosurf Neonatal Burroughs Welcome. N.C., USA) 3종의 완제품을 사용하였다.

1. 물리학적 활성도

1) 안정 소포 검사(Stable microbubble test, SMR)

본 연구에서는 대단히 낮은 농도로 검체가 희석되기 때문에 Pattle 등¹⁴⁾의 방법을 다음과 같이 변형시켜 시행하였다.

① 각각의 약품을 50 μ L micropipette로 취하여 덜개유리에 떨어뜨리고 pasteur pipette을 수직이 되도록 세운 후 6초 동안 약 20회의 리드미컬한 음이 나도록 거품을 낸다.

② 거품을 낸 후에는 덜개유리를 뒤집어 hole glass 위에 얹고 4분 동안 둔다.

③ 100배로 관찰하여 1 mm² 중의 직경 <15 μ m 인 소포의 수를 산정한다.

④ 매 실험 시에 안정소포의 수는 소포가 가장 많은 한곳만 세고 실험을 각각 5회를 실시하여 평균을 구하였다.

⑤ 한곳에서만 소포의 수를 셀 때 1 mm²의 4칸 중에서 1칸의 수를 세어 X⁴로 계산하였고, 한곳의 현미경 시야 선택은 소포의 수가 가장 많고 균일한 곳으로 하였다.

세 종류의 약품은 생리식염수를 이용하여 1 mg PL/mL로 희석한 후, 다시 생리식염수와 혼합하여 250 μ g PL/mL, 200 μ g PL/mL, 125 μ g PL/mL, 100 μ g PL/mL, 62.5 μ g PL/mL, 50 μ g PL/mL, 31.25 μ g PL/mL, 25 μ g PL/mL으로 8가지 농도에서 검사하였다.

2) Pulsating Bubble Surfactometer (PBS, Electronics Corp, Amherst, NY, USA) 를 이용한 물리학적 활성도

액체 내에서 기포의 표면장력의 변화는 기포의 안정성에 영향을 미치고, 한 개의 기포 모델에서 기포의 반경은 표면장력과 표면압, 용적과 상관관계를 가지며, 연속적으로 기포가 팽창 - 수축을 반복할 때의 압력곡선을 측정하여 기포의 만곡도를 표시할 수 있는데, 이러한 원리를 이용한 PBS를 사용하여 최대와 최소 표면장력을 측정 후 표면장력-면적곡선을 구하였다¹⁵⁾. LaPlace 법칙 즉, $\Delta P = 2 \gamma$ (표면장력)/r (반경)에 따라 transducer를 통해 측정되는 압력 ΔP 와 기포의 반경이 측정되면 표면장력 γ 이 구해지고, 단위는 mN/m (dyne/cm)로 표시된다.

(1) 최대 및 최소 표면장력

PBS의 sample chamber에 검체를 넣고 기포가 팽창된 후 15초 이후부터 분당 20회의 지속적 pulsation을 하여 매회 직경 0.8 mm의 최소직경에서 최소 표면장력을, 1.1 mm의 최대직경 기포에서 최대 표면장력을 측정하였고, 세 종류의 약품을 생리식염수를 사용하여 용해시켜 5 mg PL/mL의 농도를 만든 후 연속 희석하여 2.5 mg PL/mL, 1.25 mg PL/mL, 0.63 mg PL/mL, 0.31 mg PL/mL, 0.16 mg PL/mL 등 6개의 농도에서 검사를 시행하였다. 측정은 5분간 시행하며, 매 농도마다 5회 측정하여 평균을 구하였다.

(2) 기포의 표면면적의 변화에 따른 표면장력의 변화를 측정하여 표면장력-용적곡선을 구하여 폐 표면 활성제의 농도별 해리(hysteresis)를 측정하였다.

(3) 표면장력 10 mN/m에서의 압축도를 구하였으며, 공식은 다음과 같다.

$$C = (1/A) \times (dA/d\gamma)$$

C = compressibility, A=10 mN/m에서 기포면적,
dA = 10 mN/m에서 기포의 표면면적변화
d γ = 10 mN/m에서 기포의 표면장력 변화

2. 폐-압력 용적곡선을 통한 생물학적 활성도

제태 기간 27일의 토끼는 만삭 30일에 비해 태자폐가 전부 신생아 호흡 곤란증을 보여서 좋은 실험모델이 되므로, 본 실험에서는 암수토끼를 합성한 후 만

27일째에 Ketamine hydrochloride 치사량을 토끼에 정주한 후 즉시 제왕절개로 태자 분만을 시행하였다. 호흡에 의한 폐 확장 방지를 위해 첫 호흡 전 입을 무명사로 결찰 하였고 각각 토끼태자의 무게를 측정 한 후 양측 서혜부의 깊은 절개를 통한 대퇴 동맥과 정맥의 절단으로 체내 혈액을 제거하였다.

기관절개 후 삼관의 기관 내 투입확인용 흉곽을 약하게 눌러서 폐액이 삼관으로 유출되는 것으로 하였고, 삼관을 통해 25 g PL/kg의 농도로 각각의 약물을 폐에 투여하였다.

폐용적측정은 다음과 같이 하였다. 각 토끼 태자 기관 내 삽입된 관을 유리관(내경 3 mm, 길이 약 110 cm)에 연결하였다. 유리관은 연결된 폐의 용적변화를 측정하기 위한 것으로 실험 전에 유리관에 물을 넣어 단위 길이 당 용적을 계산하였다. 유리관 15개에서 각각의 길이 당 용적을 측정 후 평균값을 구하여 유리관 1 mm 당 0.0068 mL의 용적으로 환산하였다. 실험 중 태자 폐 팽창 시 용적측정은 유리관에 유색의 물기둥을 주입하여 기준을 정한 후에 폐 팽창에 따라 움직인 물기둥의 거리로 환산된다. 펌프(Atom exchange transfusion pump)를 통하여 일정한 속도로 공기를 폐에 주입하면서 수압계를 부착하여 투여 압력을 측정하였다. 압력은 0 cmH₂O 시작하여 매 5 cmH₂O씩 가압하여 최대 30 cmH₂O 까지 가압하였다. 가압 시 공기도 압축되므로 공기 압축 계수 [압력 (cmH₂O)×1.2]도 고려하였다. 30 cmH₂O 까지 가압 시에 매 5 cmH₂O 단위마다 공기압축에 의해 물기둥이 이동하는 거리를 계산하여 실제 이동한 거리에서 감하였다.

폐 용적(mL/kg)의 계산공식은 다음과 같다.

$$[\text{실제 물기둥이 움직인 거리(mm)} - \text{압력(cmH}_2\text{O)} \times 1.2] / \text{태자무게(g)} \times 0.0068 \times 1,000$$

30 cmH₂O에서 약 2분간 쉰 후 다시 5 cmH₂O씩 감압하여 0 cmH₂O 까지 도달하였다. 가압 및 감압에서 폐 용적을 매 5 cmH₂O 마다 구하였으나, 감압 시 폐 용적이 가압 시 폐용적 보다 효과적인 정지상태의 압력과 폐용적과의 관계를 나타내므로 본 연구에서는 가압 시 결과만 사용하였고, 실험 중 기흉이 발생한 경우는 통계에서 제외하였다.

3. 통계

SPSS ver.11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 를 이용하여 물리학적 측면의 안정소포검사는 linear regression analysis를 사용하였으며, Pulsating bubble surfactometer와 토끼 미숙태자의 폐-용적 곡선을 통한 생물학적 활성도 연구에는 ANOVA를 실시하여 $P < 0.05$ 인 경우 통계적 의미를 두었다.

결 과

1. 물리적 활성도

1) 안정 소포 검사(Stable Microbubble Test, SMR)

양수 내 폐 성숙을 나타내는 소포 수는 $20\text{개}/\text{mm}^2$ 인데¹⁴⁾, 본 실험에서 세 종류의 표면 활성제 농도와 소포의 수는 Newfactan[®]의 경우 고농도($250\ \mu\text{g PL}/\text{mL}$)에서 소포 수는 730개, 저농도($25\ \mu\text{g PL}/\text{mL}$)에서는 142개 이었으며 Surfacten[®]는 $250\ \mu\text{g PL}/\text{mL}$ 에서 743개, $25\ \mu\text{g PL}/\text{mL}$ 에서 11개, Exosurf[®]는 각각 842개, 98개로 Surfacten[®]의 최저농도를 제외하고는 소포형성을 충분히 하는 것으로 나타났으나 통계적 차이는 없었으며, 농도에 따라 소포의 수가 비례 증가 관계에 있었다(Table 1).

2) Pulsating Bubble Surfactometer를 이용한 물리학적 활성도

(1) 최대 및 최소 표면장력

이상적인 표면 활성제는 최소표면장력이 $10\ \text{mN}/\text{m}$

이하이어야 하는데¹⁶⁾, 본 실험에서 Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 1분과 5분의 최소 표면장력 모두 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 보다 낮은 값을 보였으며, Exosurf[®]는 5분의 최소 표면장력에서 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 이상이였다. 최대표면장력은 각각 $35.17\text{--}41.07\ \text{mN}/\text{m}$ (Newfactan[®]), $34.93\text{--}41.04\ \text{mN}/\text{m}$ (Surfacten[®]), $50.65\text{--}65.07\ \text{mN}/\text{m}$ (Exosurf[®]) 를 보였다(Table 2).

(2) 표면장력-면적 곡선(Surface tension-Surface area curve)

효과적인 표면 활성제는 최소, 최대 표면장력 곡선의 해리가 명확하고, 20% 표면적 압축 시 표면장력이 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 미만으로 감소되어야 한다¹⁶⁾. 본 실험에서 Newfactan[®] 과 Surfacten[®] 은 1분과 5분의 전 농도에서 명확한 해리가 나타났으며, 20%의 표면적 압축 시 표면장력이 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 미만으로 감소되는 조건을 충족한 반면, Exosurf[®]는 모든 해리가 제대로 이루어지지 않고 표면적 압축 시 표면장력의 감소도 미미하였다(Fig. 1).

(3) 표면장력 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 에서 압축도

표면 압축도가 낮으면 최소의 면적변화로부터 표면장력을 최대한 낮출 수 있기 때문에 폐포의 안정성유지에 중요한데, 특히 $10\ \text{mN}/\text{m}$ 에서의 압축도는 폐 표면 활성물질이 형성하는 단층 표면에 saturated fatty acid chain의 농도를 반영하며, $0.02\ \text{cm}/\text{dyne}$ 미만의 낮은 압축도를 이상적인 폐 표면 활성제의 기준으로 삼고 있다¹⁶⁾.

압축도 측정이 가능했던 Newfactan[®]과 Surfacten[®]에서 각각 1분과 5분의 측정결과의 경우 1분의 $0.625\ \text{mg PL}/\text{mL}$ 과 $1.25\ \text{mg PL}/\text{mL}$ 의 농도에서만 $0.021\ \text{cm}/\text{dyne}$ 과 $0.020\ \text{cm}/\text{dyne}$ 이 기록되었고 나머지 전

Table 1. Stable Microbubble Counts of Newfactan[®], Surfacten[®] and Exosurf[®]

Concentration ($\mu\text{g PL}/\text{mL}$)	Newfactan [®] (Mean \pm SD)	Surfacten [®] (Mean \pm SD)	Exosurf [®] (Mean \pm SD)	P-value
250	730 \pm 55	743 \pm 48	842 \pm 81	NS
200	716 \pm 67	697 \pm 51	702 \pm 65	NS
125	366 \pm 101	642 \pm 59	638 \pm 84	NS
100	365 \pm 81	549 \pm 92	500 \pm 111	NS
62	254 \pm 34	238 \pm 36	348 \pm 90	NS
50	222 \pm 48	194 \pm 34	238 \pm 69	NS
31	146 \pm 27	42 \pm 12	115 \pm 20	NS
25	142 \pm 19	11 \pm 3	98 \pm 22	NS

Table 2. (a) Maximum and Minimum Surface Tension after 1 Minute of Pulsation

Concentration (mg PL/mL)	Maximum surface tension			Minimum surface tension		
	Newfactan [®]	Surfacten [®]	Exosurf [®]	Newfactan [®]	Surfacten [®]	Exosurf [®]
0.16	39.63±1.42	40.17±0.74	65.07±2.48	7.67±0.47	4.37±0.61	4.61±0.66
0.31	36.07±1.15	39.34±0.47	62.70±1.92	6.98±2.38	4.41±0.41	4.54±0.72
0.63	36.13±1.51	38.80±0.54	60.40±1.23	5.79±0.75	3.98±1.31	3.53±0.59
1.25	35.90±2.38	38.29±1.06	58.30±0.53	5.27±0.76	3.87±0.44	3.85±1.63
2.50	36.13±1.75	37.36±1.38	55.90±1.87	4.65±1.66	3.40±1.30	2.48±0.63
5.00	35.17±0.45	34.93±1.18	51.63±4.09	4.31±1.32	3.47±1.07	3.23±0.78

Mean±SD, value; mN/m

(b) Maximum and Minimum Surface Tension after 5 Minutes of Pulsation

Concentration (mg PL/mL)	Maximum surface tension			Minimum surface tension		
	Newfactan [®]	Surfacten [®]	Exosurf [®]	Newfactan [®]	Surfacten [®]	Exosurf [®]
0.16	41.07±2.70	41.04±3.23	57.95±1.64	7.89±0.67	4.82±0.80	28.17±1.30
0.31	35.77±1.39	40.79±4.06	57.60±3.50	5.82±0.51	4.80±0.84	28.25±2.48
0.63	36.26±0.99	35.96±2.50	54.67±2.34	5.40±0.43	2.37±0.53	27.71±1.69
1.25	35.11±2.62	33.29±2.05	54.97±1.86	4.77±1.35	2.83±0.58	28.69±0.76
2.50	37.00±1.22	31.82±2.19	51.94±2.25	5.55±0.60	2.57±0.33	28.64±0.83
5.00	36.33±0.78	33.01±1.93	50.65±3.07	5.10±0.34	2.85±0.97	29.61±1.86

Mean±SD, value; mN/m

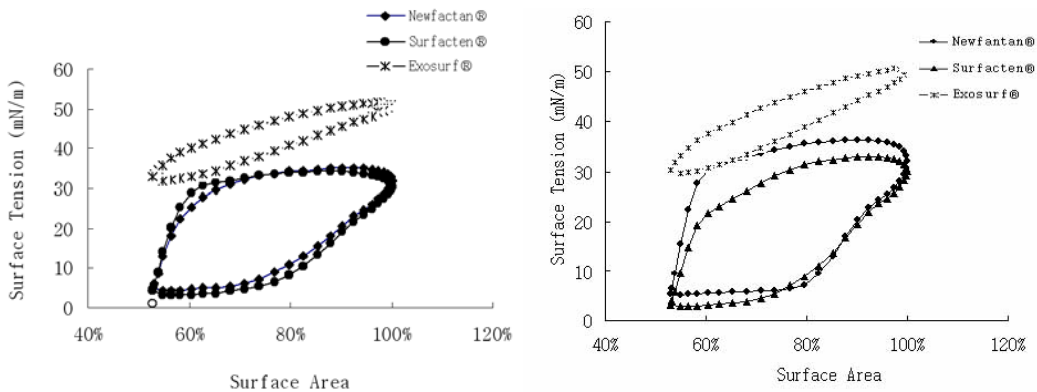


Fig. 1. A) Area-surface tension diagram after 1 minutes of pulsation at a concentration of 5.00 mgPL/mL. B) Area-surface tension diagram after 5 minutes of pulsation at a concentration of 5.00 mgPL/mL.

농도에서 압축도가 0.020 cm/dyne 미만이었다(Table 3).

2. 폐용적 곡선을 통한 생물적 활성도

Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 최대 30 cmH₂O 가압 후 감압 시작 직전에 토끼 태자 폐 용적이 80.9±18.3 mL/kg, 60.6±111.5 mL/kg까지 증가하고, 5

cmH₂O까지 감압하여도 38.3±12.4 mL/kg, 28.0±9.9 mL/kg까지 폐 용적을 유지한 반면, Exosurf[®]는 30 cmH₂O 가압 후 9.8±17.1 mL/kg, 5 cmH₂O 까지 감압 시 0.9±1.3 mL/kg으로 폐 용적이 유지되지 않았다(Fig. 2).

Table 3. Compressibility of Newfantan[®] and Surfacten[®] after 1 Minute and 5 Minutes of Pulsation

Concentration (mg PL/mL)	1 minute		5 minutes	
	Newfantan [®]	Surfacten [®]	Newfantan [®]	Surfacten [®]
0.16	0.018	0.012	0.015	0.007
0.31	0.019	0.011	0.007	0.017
0.63	0.021	0.011	0.007	0.013
1.25	0.020	0.016	0.010	0.017
2.50	0.016	0.013	0.009	0.014
5.00	0.018	0.014	0.009	0.016

value : cm/dyne

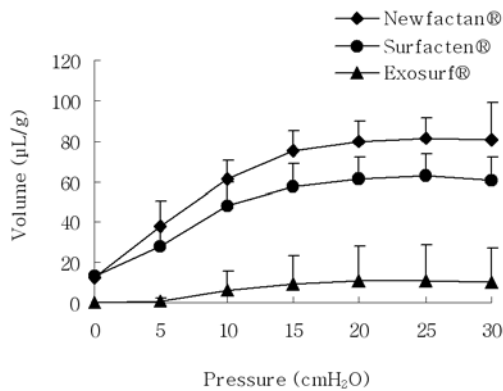


Fig. 2. Pressure-volume curve during deflation.

고 찰

폐 표면활성제는 공기와 폐포의 접촉면 사이의 표면장력을 감소시켜 호기 시 폐포의 허탈현상을 방지하며, 폐 표면 활성제에 의해 형성된 표면막은 호흡과 함께 동반되는 폐포의 변화에 따라 확장과 수축을 반복한다. 폐 표면 활성제 표면막은 공기와 액체의 중간면 표면에 빠른 흡착이 이루어져야 하고, 안정성이 있어서 낮은 표면장력을 유지할 수 있어야 하며, 형성된 막이 연속되는 호흡 시 수축-확장 작용에 추가로 폐 표면 활성제의 보충이 필요 없어야 한다.

제태 주령 20주부터 출현하여 양수에 28-30주에 나타나며 35주경 성숙치에 도달하게 되는 폐 표면 활성제의 구성은 (1) saturated phosphatidylcholine (=dipalmitoyl phosphatidylcholine, DPPC, Lecithin)과

unsaturated phosphatidylcholine, phosphatidylglycerol (PG)으로 구성된 인지질(phospholipid)과 2) 중성 지질과 3) surfactant protein 으로 구성되며 표면 활성에 주된 작용을 하는 것이 DPPC이다²⁾.

본 연구는 Newfantan[®], Surfacten[®] 및 Exosurf[®] 등 3가지 약물에 대한 *in vivo* 및 *in vitro*의 물리학적 및 생물학적 측면을 비교한 것으로, Newfantan[®] 과 Surfacten[®]은 소의 폐에서 폐 표면 활성물질을 추출하고 여기에 표면활성을 좀 더 효율적으로 하기 위해 인공 인지질을 첨가한 후 동결 건조하여 분말상태로 보존한 것이고, Exosurf[®]는 인지질인 colfosceril palmitate, dexamecanol과 보존제인 tyloxapol이 배합된 순수 합성제제이다.

폐의 성숙도를 검사하기 위한 방법으로 양수에서의 lecithin/sphingomyelin 비율검사¹⁷⁾, shake test⁶⁾ 등이 있으나 검사의 간편성, 정확도, 오염 시 부정확성 등에서 안정 소포 검사보다 떨어지는데, Pattele이 보고한 안정 소포 검사는 15 μm보다 작은 직경의 소포를 형성시켜 그 숫자에 의하여 표면 활성도를 측정하는 방법이다¹⁸⁾.

안정성이란 표면장력 감소가 발생하여 안정된 소포를 형성하는 능력을 뜻하고, 안정 소포란 30초 이상 터지지 않고 소포 모양을 유지하는 방울을 의미하는데, 이러한 안정 소포의 수는 폐 표면 활성제의 농도와 비례하므로¹⁴⁾ 중요하다. 본 실험에서 3가지 약물의 농도에 따라 소포 수가 증가하고, 아주 낮은 희석농도에서도 충분한 소포를 형성하였다.

본 연구에서 표면장력의 측정으로 사용한 Pulsating bubble technique¹⁵⁾은 검체를 채운 chamber내에서 소포가 형성되고 이 소포는 폐포처럼 대기와 직접

연결되어 있으면서 pulsator에 의해 소포의 크기가 조절되며 분당 20회의 압축-감압축 주기로 표면장력이 측정된다는 장점이 있다. 흔히 쓰이는 다른 방법인 Clements에 의한 Wilhemly balance를 이용한 방법¹⁹⁾은, 기술적인 면에서 측정용 수조를 50 mL의 생리 식염수로 채운 후 소량의 검체(phospholipid 20 mg/mL 농도에서 약 80 μ gm 검사)를 투여하기 때문에 검체가 크게 희석된다는 점과, 표면 활성제가 유기용매에 녹여져 있기 때문에 검사 수조 내에서 생리식염수가 아닌 상부표면에서만 평평한 막을 형성하는 점이 단점이어서 본 연구에서 채택하지 않았으나, pulsating bubble surfactometer에서는 표면 확산도는 구할 수 없으며, 표면 흡착도는 측정할 수 있으나 신뢰도가 감소된다는 약점이 있다.

폐 표면 활성제의 *in vitro* 상의 검사결과는 *in vivo* 검사와 일치하지 않는 경우가 있다²⁰⁾. 본 실험에서 이용한 미숙 토끼 태자를 실험동물로 채택하기 위해서는 재태 연령 26-27일 사이의 몸무게 35 g 미만인 경우가 추천된다^{21, 22)}. 미숙 토끼 태자의 폐는 5 cmH₂O까지 감압 시 정지 폐 용적이 40 mL/kg이 되는 경우에 만족할 만한 치료 효과를 나타내지만²¹⁾, 본 실험에서 Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 Exosurf[®]에 비해서는 우월한 성적을 보였으나 각각 38.3 \pm 12.4 mL/kg과 28.0 \pm 9.9 mL/kg 으로 다소 기준치에 못 미쳤고, 이러한 결과는 투여된 약물의 농도 25 mg PL/kg가 다른 연구의 투여량 60-160 mg PL/kg 보다 훨씬 적었기 때문인 것으로 판단된다²³⁾.

본 연구에서는 Newfactan[®]과 Surfacten[®] 같은 동물에서 추출한 인지질 혼합제제가 인공합성제제인 Exosurf[®] 보다 우수한 표면 활성도를 보였는데, 이러한 차이가 나는 이유는 혼합제제는 인지질의 보충으로 인해 표면 활성의 효율성을 상승시키고, 합성제제와 달리 SP-B, C 등의 지용성 단백을 함유하고 있어서 폐 표면 활성물질이 폐포의 표면에서 확산되고 흡착되는 일련의 과정에 도움을 주기 때문이다²⁴⁾. 실제로 Takahashi 등²⁵⁾은 *in vitro*에서 Surfacten[®]과 합성 폐 표면 활성제인 ALEC, Exosurf[®]의 물리적 특성을 비교하여 인공 인지질 혼합제제인 Surfacten[®]의 우수한 성적을 보고하였고, 최 등¹³⁾은 Newfactan[®]과 Surfacten[®]의 다기관에서 신생아 호흡 곤란 증후군 환아군에 대한 임상투여결과, 유사한 성적을 얻은 보고를

하였다.

결론적으로 Newfactan[®]과 Surfacten[®] 모두 큰 차이 없이 충분하고 안정된 소포를 형성하고 표면장력이 충분히 낮으며, 명확한 해리를 보여 호기 초기에 표면장력의 감소를 가져오는 물리적 표면 활성도를 보였다. 또한, 동물실험에서 흡기 시에 미숙 폐의 팽창에 효과적이었다.

요 약

목적 : 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 폐에서 생성되는 표면 활성제의 부족으로 발생한다. 본 연구에서는 Newfactan[®] 및 Surfacten[®]과 Exosurf[®] 등 3종류의 폐 표면 활성제의 물리적, 생물학적 활성도를 측정하여 비교하였다.

방법 : 상용중인 Newfactan[®], Surfacten[®], Exosurf[®] 3종의 약품을 사용하였으며, 물리학적 활성도 검사로서 안정 소포 검사(stable microbubble test, SMR)와 Pulsating Bubble Surfactometer (PBS)를 이용하여 표면장력을 측정하였다. 최소 및 최대 표면장력을 이용하여 표면장력-면적곡선(surface tension-surface area diagram, ST-SA diagram)을 측정하고, 표면장력 10 mN/m에서의 압축도(compressibility)도 구하였다. 생물학적 활성도는 미숙토끼의 태자(premature rabbit fetuses)를 이용하여 폐 압력-용적곡선(pressure-volume curve)을 측하여 비교하였다.

결과 : 3종류 약제 모두에서 폐 표면 활성제의 농도와 안정소포의 수는 비례증가 관계를 보였고, Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 1분과 5분의 최소 표면장력 모두 낮았으며, Exosurf[®]는 5분의 최소 표면장력에서 10 mN/m 이상이었다. Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 1분과 5분의 전 농도에서 명확한 해리를 보였고, 20%의 표면적 압축 시 표면장력이 10 mN/m 미만으로 감소되었으며, 압력도 Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 최대 30 cmH₂O 가압 후 감압 시작 직전에 토끼 태자 폐 용적이 충분히 증가하고 5 cmH₂O까지 감압 하여도 폐 용적을 유지한 반면, Exosurf[®]는 5 cmH₂O까지 감압 시 폐 용적 유지가 어려웠다.

결론 : Newfactan[®]과 Surfacten[®]은 안정된 소포를 형성하며 낮은 표면장력으로 물리학적 활성도가

우수했으며, 호흡 시 미숙 폐의 팽창보조 및 허탈방지에 효과적이었다.

참 고 문 헌

- 1) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
- 2) Barbara J, Robert M. Respiratory tract disorders In: Behrman RE, editors. *Nelson textbook of Pediatrics*. 17th ed Philadelphia: WB Saunders Co; 2004, p575-9.
- 3) Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respi Care* 2003;48:279-86.
- 4) Shapiro D. Surfactant replacement therapy In: Polin RA, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 1st ed Philadelphia: WB saunders Co; 1992, p1007-14
- 5) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watanabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:56-9
- 6) Clements JA, Platzker ACG, Tierney DF, Hobel CJ, Creasy RK, Margolis AJ, et al. Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 1972;286:1077-81.
- 7) Namgung R, Lee C, Suh JS, Park KI, Han DG. Exogenous surfactant replacement therapy of hyaline membrane disease in premature infants. *Yonsei Med J* 1989;30:355-66.
- 8) Bae CW, Kwon YD, Ko SJ, Kim HM, Park WS, Byun SH et al. Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory distress syndrome: a collective evaluation of trials from 16 hospitals. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:244-65.
- 9) Lee C, Park MS, Kin JN, Lee JW, You KH, Kwang WJ et al. Physical and biological activity of domestic product of modified bovine lung surfactant. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:771-85.
- 10) Lee C, Kim JN, Park MS, Yoon SW, Chang W, Namgung R et al. Clinical trial of domestically bovine lung surfactant YY-38 in neonatal respiratory distress syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:472-83.
- 11) Lee JJ, Lee YK, Yoon HS, Park JD, Kim AR, Kim KS et al. Comparison of surfacten versus newfactan for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 2000;7:24-32.
- 12) Ha SH, Baek YW. Clinical effects of newfactan in the treatment of moderate to severe respiratory distress syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:65-71
- 13) Choi CW, Hwang JH, Yoo EJ, Kim KA, Koh SY, Lee YK et al. Comparison of clinical efficacy of newfactan versus surfacten for the treatment of respiratory distress syndrome in the newborn infants. *J Korean Med Sci* 2005;20:591-7.
- 14) Pattle R, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ et al. Maturity of fetal lung tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:615-22.
- 15) Enhorning G. Pulsating bubble technique for evaluating pulmonary surfactant. *J Appl Physiol* 1977;43:198-203.
- 16) Fujiwara T, Robertson B. Pharmacology of exogenous surfactant. In: Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ, editors. *Pulmonary surfactant*. 2nd ed Amsterdam. Elsevier; 1992, p561-92
- 17) Gluck L, Kulovichi MV, Borer RC. Estimates of fetal lung maturity. *Clin Perinatol* 1974;1:125-39,
- 18) Sasaki M, Comparison of five pulmonary surfactants: in vitro surface properties and ultrastructures. *J Iwate Med Assoc* 1990;42:883-96.
- 19) Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribets I. Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J Appl Physiol* 1961;16:444-50.
- 20) Schneider HA, Hallman M, Bernirschke K, Gluck L. A therapeutic trial in premature rabbits. *J Pediatr* 1982;100:69-82.
- 21) Robertson B, Lachmann B. Experimental evaluation of surfactants for replacement therapy. *Exp Lung Res* 1988;14:279-310.
- 22) Kobayashi T, Shido A, Nitta K, Inui S, Ganzuka M, Robertson B. The critical concentration of surfactant in fetal lung fluid at birth. *Respir Physiol* 1990;80:181-92.
- 23) Nakamura T. Dose-response studies of different pulmonary surfactant. *J Iwate Med Assoc* 1991; 43:367-79.
- 24) Kattwinkel J. Surfactant, evolving issues. *Clin Perinatol* 1998;25:17-32.
- 25) Takahashi A, Nemoto T, Fujiwara T. Biophysical properties of protein-free, totally synthetic pulmonary surfactants, ALEC and exosuf, in comparison with surfactant-TA. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:613-8.