

In Vitro X線照射가 家兔肺胞表面 活性物質에 미치는 影響

慶北大學校 醫科大學 生理學教室

曹重煥·朱永恩

=Abstract=

Effect of X-Irradiation in Vitro on the Pulmonary Surfactant in Rabbits

Joong Hwan Cho, M.D. and Young Eun Choo, M.D.

Department of Physiology Kyungpook National University School of Medicine Taegu, Korea

In an attempt to further clarify the effect of X-irradiation on the activity of surfactant in rabbits, X-ray in dose of 900r was irradiated to the lung tissues of rabbits in vitro.

Tension-area diagram of the lung extract was recorded automatically by a modified Langmuir-Wilhelmy balance with a synchronized recording system designed in this department. The surface tension of the lung extract was measured at 1, 3, 5, 24 and 48 hours post-irradiation, and the results were compared with the non-irradiated normal group.

The results thus obtained are summarized as follows:

I. The maximal surface tension, minimal surface tension, width of the tension-area diagram at the surface area of 40% in the lung extract and stability index of the normal rabbit lung extract were 40.73 dynes/cm, 8.96 dynes/cm, 20.71 dynes/cm and 1.28, respectively.

II. When 900r of X-ray was irradiated to the lung in vitro,

1) The maximal and minimal surface tensions did not differ noticeably from the normal at 1, 3, and 5 post-irradiation hours, but the minimal surface tension increased significantly at 24 and 48 hours post-irradiation.

2) The width of the tension area at the surface area of 40% showed a tendency of decrease throughout the experiment.

3) The stability index showed no significant change at 1, 3 and 5 post-irradiation hours, but at 24 and 48 hours post-irradiation a significant decrease was observed comparing with the control.

III. Activity of surfactant was significantly depressed by X-irradiation in vitro especially at 24 and 48 hours post-irradiation.

緒 論

1929年 von Neergaard가 처음으로 肺胞表面 活性物質에 관한 報告를 한 以來 肺臟運動의 特異한 物理的 性狀은 肺臟組織內의 彈力纖維와 肺胞表面活性物質에 의하여 이루어 진다는 것은 現今에 와서는 周和의 事實로 되어있다.

한편 Macklin(1954)에 依하면 肺胞表面活性物質은 肺胞表面의 表面張力을 低下시키는 薄膜으로서 肺胞內 面に 均等하게 둘러 싸여져 있어서 肺臟運動의 安全性을 維持시켜 주며 이 物質의 本態는 酸性 mucoprotein 이 라고 하고 肺胞上皮細胞의 一種인 granular pneumocytes에서 分泌된다고 하였다.

이와같은 事實들은 Pattle (1958) 및 Brown, et al

(1959) 등에 의하여 追認된 바 있으나 그後 Pattle & Thomas (1961), Klaus, Clements & Havel (1961) 및 Buckingham (1961) 등의 實驗에서 肺胞表面活性物質은 Macklin(1954)이主張한 酸性 mucoprotein 이 아니라 一種의 lipoprotein 이라는 것이 確認되었다. 또한 電子顯微鏡이 이 方面의 研究에 利用됨에 따라 肺胞表面活性物質 分泌部位가 granular pneumocyte (Type II, 肺胞上皮細胞)의 osmiophilic inclusion body(myelinic inclusion body)라는 것도 많은 研究者들(Woodside & Dalton (1958), Campiche, et al (1962), Buckingham & Avery (1962), 및 Kikkawa, et al (1965)에 依해서 主張되었다.

또한 Abrams(1966)의 肺胞表面活性物質의 分析에 依하면 表面活性 lipoprotein 은 그 大部分이 dipalmitoyle lecithin 으로 되어 있으며 餘他細胞膜의 性分인 minor phospholipid 는 比較의 少量이라고 한다.

한편 肺胞表面活性物質의 分泌는 普通 胎生末期부터 始作되는데 그 時期는 動物에 따라서 相當한 差異가 있다. 即 마우스는 胎生 第 18 日(Buckingham & Avery 1962), 羊은 第 126 日(Kikkawa, et al 1965) 그리고 사람에 있어서는 5-7 個月頃(Clements, 1962)부터 分泌가 始作된다고 한다. 그러나 出生以後에는 肺胞表面活性物質의 活性度는 生存期間中 生理의 狀態에서는 變化될 수 없는 것이며 正常的인 肺胞의 機能을 維持함에 있어 肺胞表面活性物質의 一定된 活性度는 極히 重要한 意義를 갖고 있다고 하겠다(Guyton, 1971).

肺胞表面活性物質의 物理的 및 化學的 性狀에 關한 研究도 많이 이루어져 있다. 即 加溫에 依하여 그 活性度가 현저히 低下되며(Clements & Trahan, 1963), 一側頸動脈結紮時는 1~2 日 以內에 肺 collapse 및 compliance 의 감소가 招來된다고 한다(Finley, et al 1964). 또 純 酸素呼吸(Morgan, et al 1965 및 Giammona, et al 1965), 肺의 過度擴張(Greenfield, et al 1964), 迷走神經切斷(Ganong, 1969) 및 比較的 高濃度의 ozone 吸入(姜 1968) 등에 依하여도 그 活性度가 현저히 低下된다고 한다. 그리고 分泌된 肺胞表面活性物質의 體內에서의 自然消失되는 程度도 大端히 빨라서 그 半減期가 12 時間이라고 알려져 있다(Clements, 1967).

이와같이 肺胞表面活性物質의 活性度가 低下되는 原因은 많이 알려져 있으나 그 變化過程에 關하여서는 상세한 機轉이 거의 알려져 있지 않고 있는 實情이다.

한편 生體에 放射線이 照射되면 照射를 받은 組織에는 數時間 乃至 數週日 以內에 甚한 生化學的 變化가 招

來되어 代謝의 障蔽, 組織의 破壞 및 代謝產物의 破壞 등의 結果를 招來한다(Lea, 1962, Bacq & Alexander, 1961 및 Hollaender, 1954).

한편 家兔의 胸部에 900 r의 X線을 照射한 結果 肺胞表面活性物質의 活性度가 현저히 低下된다는 事實을 本教室의 金 및 朱(1970)가 報告한 바 있는데 이와 같이 X線이 肺胞表面活性物質의 活性度에 미치는 影響이 果然 生成된 肺胞表面活性物質에 對한 直接的인 效果로 나타나는 것인지 分泌細胞水準에서의 間接的인 效果인지 또는 兩者가 合해져서 招來되는 結果인지는 아직 未知의 問題이며 따라서 著者들은 이 點을 더욱 깊이 究明코저 900 r의 X線을 摘出した 家兔 肺組織에 in vitro 로 直接 照射하고 그 後 經時的으로 그 活性度의 變動을 觀察하여 그 結果를 發表하는 바이다.

實驗材料 및 方法

[1] 實驗動物

實驗動物은 本教室에서 同一條件下에 飼育중인 體重 2 kg 內외의 外見上 健康 한 家兔를 雌雄의 區別없이 任意로 撰擇하였으며 總 40 匹의 家兔들은 다음과 같은 實驗群으로 나누었다.

1. 對照群: 正常家兔의 一側頸動脈을 露出 切斷하여 瀉血致死시킨 후 肺를 摘出하여 肺抽出液을 만든 群(12 例)

2. In vitro X線照射群: 正常群과 같은 方法으로 家兔를 犧牲시킨 후 肺臟을 摘出하고 氷冷生理的 食鹽水溶液中에서 900 r의 X線을 單回照射한 群으로서 總 28 匹을 다시 照射後 1 時間群(8 匹), 3 時間群(5 匹), 5 時間群(5 匹), 24 時間群(5 匹) 및 48 時間群(5 匹)으로 細分하였다. X線을 照射한 肺臟은 實驗할 때까지 0°C에서 保管하였다.

[2] X線照射:

照射條件은 200 Kv, 15 mA, 1 mm Al 및 0.5 mm Cu filter 의 X線 深部治療器를 使用하였으며 照射量의 調節은 照射時間으로 하였다.

[3] 肺抽出液의 作成法

Clements et al (1961)의 方法에 準하였으나 그 상세한 것은 李(1968)의 方法을 따랐다. 即 瀉血致死시킨 家兔의 兩側肺를 摘出하여 가위로 肺實質을 少片으로 찢르고 肺組織 3.0 gm에 50 ml의 生理的 食鹽水を 加하여 Virtis -45 型 homogenizer 로서 2,000 r.p.m. 으로 2 分間 磨碎한後 3 枚의 gauze 를 通하여 濾過하여 淡紅色의 半透明의 肺抽出液을 얻었다.

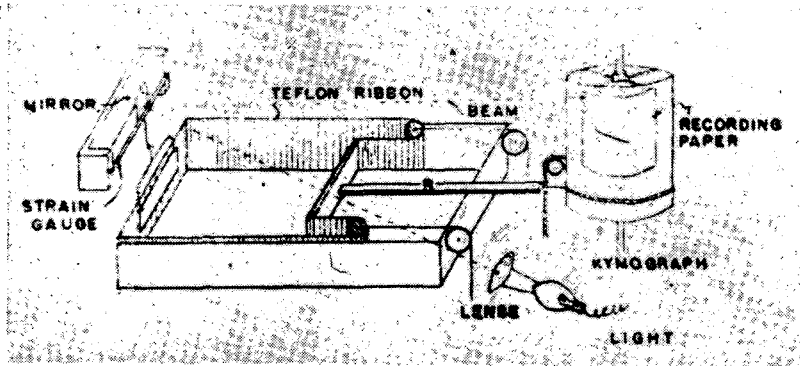


Fig. 1. Schematic representation of the device for the recording of surface tension change following expansion or reduction of surface area.

[4] 肺抽出液의 表面張力測定 및 記錄

肺抽出液의 表面積增減에 따른 表面張力變化測定을 爲하여 Brown, et al(1959)이 使用한 裝置인 Langmuir-Wilhelmy balance 를 改造하여 抽出液의 表面積을 擴大 또는 縮少시킴에 따른 表面張力의 變化를 連續的으로 記錄할 수 있는 裝置를 本教室에서 考案하여 使用하였으며 그 裝置의 略圖는 第1圖와 같고 그 상세한것은 李(1968)가 記述한 바와 같다.

肺抽出液의 表面積을 反復하여 增減시킬때 肺胞表面 活性物質의 最少表面張力은 漸次 더 低下되어 5~6回의 表面積縮少 및 擴張後에 一定值로 固定되는 것으로 報告되어 있으며(Buckingham, 1961, Clements, et al 1968) 本實驗에서도 第5回 以後에 表面張力이 安定됨을 確認하고 全實驗에서 第5回때의 張力-面積曲線(tension-area curve)을 實驗成績으로 取하였다.

[5] 張力-面積曲線의 幅 計算과 Extract stability index 의 計算

肺抽出液이 나타내는 hysteresis 의 程度를 張力-面積曲線(以下 T-A 曲線이라고 略함)의 幅으로 表現하기 爲하여 全群에서의 T-A 曲線을 分析하여 보았던 바 그 幅이 가장 큰 곳이 거의 全例에서 表面積 40%線이었으며 따라서 이 點에서의 T-A 曲線의 幅을 dyne/cm 로 表示하였고 또한 表面活性物質의 活性度를 綜合적으로 表示하기 爲하여 Clements et al (1961)의 extract stability index(S)를 다음 公式에 依하여 計算하였다.

$$S = 2(r \text{ max.} - r \text{ min.}) / (r \text{ max.} + r \text{ min.})$$

여기서 r max. 最大表面張力, r min. 最少表面張力

實驗成績

[1] 正常群

本 實驗裝置로 正常家兔의 肺抽出液을 最大表面積으로

Table 1. Surface tension of minced lung extracts in normal rabbits

Expel. No.	Surface tension (dyne/cm)		
	Maximum	Minimum	Width*
1	35.0	7.2	22.0
2	50.2	10.3	12.8
3	37.4	9.0	36.2
4	43.2	8.6	19.4
5	40.6	10.2	25.0
6	40.2	9.3	21.0
7	41.3	9.5	15.3
8	39.6	8.0	16.4
9	42.7	10.1	20.8
10	38.3	7.3	21.5
11	39.3	8.8	18.3
12	40.9	9.2	19.8
Mean	40.73	8.96	20.71
S.D.	3.76	1.04	5.03

* Width of tension-area diagram at area of 40%.

로부터 表面積 10%까지 縮少시켰다가 다시 增大시키면서 그릴 張力-面積曲線(tension-area curve)의 典型的인 例는 第2圖에서 보는바와 같다. 即 表面積을 縮少시키면 처음에는 急激히 後에는 徐徐히 表面張力이 減少하여(左側曲線) 約 10 dynes/cm 까지 이르렀다가 다시 表面積을 增大시키면 처음에는 急激히 나중에는 徐徐히 增加하는(右側曲線) 하나의 閉曲線(loop)를 形成한다. 이 曲線의 모양은 摘出肺의 壓力-容積曲線에서 볼 수 있는 것과 같은 hysteresis 現象을 보여주고 있다.

正常家兔 12例에서의 肺抽出液의 最大表面張力, 最

Table 2. Surface tensions of minced lung extracts in 900r X-irradiated rabbits in vitro

Surface tension(dyne/cm)		Hour after irradiation					
		Control	1 hr.	3 hr.	5 hr.	24hr.	48 hr.
Maximum	Mean	40.73	34.65	29.20	35.20	36.20	38.50
	S.D	3.76	4.66	2.50	4.40	4.65	4.09
Minimum	Mean	8.96	11.00	9.40	10.80	16.80	15.20
	S.D	1.04	1.00	1.60	1.56	2.97	2.65
Width*	Mean	20.71	18.37	19.30	19.90	15.50	16.60
	S.D	5.03	2.46	3.99	4.56	4.45	4.64
No. of cases		12	8	5	5	5	5

* Width of tension-area diagram at area of 40%.

Table 3. Changes of stability index of minced lung extracts of rabbits following 900 r X-irradiation in vitro

S		Hour after irradiation					
		Control	1 hr.	3 hr.	5 hr.	24 hr.	48 hr.
Mean		1.28	1.03	1.03	1.07	0.75	0.87
S.D.		0.06	0.08	0.09	0.16	0.21	0.19
No. of cases		12	8	5	5	5	5

Stability index: $\bar{S} = 2(r \max - r \min) / (r \max + r \min)$.

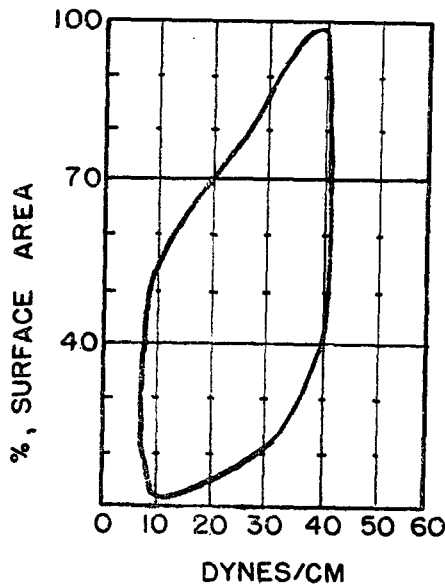


Fig. 2. A typical tension-area diagram of minced lung extract of normal rabbit.

少表面張力 및 T-A 曲線의 表面積 40%에서의 幅의 平均値 및 標準編差는 第 1 表에서 보는바와 같이 各各 40.

73±3.76 dynes/cm, 8.96±1.04 dynes/cm 및 20.71±5.03 dynes/cm 이었으며 stability index 는 第 3 表에서 보는 바와 같이 1.28±0.06 이다.

本實驗에서 얻은 上記 各値는 Scarpelli et al(1967), Greenfield, et al(1967) 및 李(1968) 등이 發表한 成績과는 거의 一致된다.

(I) In vitro X線照射群

第 3 圖는 家兔의 摘出肺臟을 水冷生理的食鹽水中에서 900 r의 X線을 單回照射한 後 얻은 肺抽出液의 表面張力을 測定한 한 例의 T-A 曲線이며 第 2 圖 正常例의 T-A 曲線과 比較할 때 最大表面張力의 減少 및 最少表面張力의 增加를 볼 수 있으며 hysteresis의 幅 또한 相當히 좁아져 있다.

900 r의 X線을 單回에 家兔摘出肺에 照射한 後 肺組織에서 얻은 表面活性物質의 最大 및 最少表面張力, 表面積 40%에서의 幅 및 stability index의 X線照射 後 時間經過에 따른 變化를 正常群의 그것과 比較해 보면 第 2 表, 第 3 表, 第 4 圖 및 第 5 圖와 같다.

即 最大表面張力은 時間經過에 따라 若干의 減少하는 傾向을 보이고 있으나 그 變化는 對照值에 比하여 有意한 것은 아니다. 한편 肺胞表面活性物質의 活性度

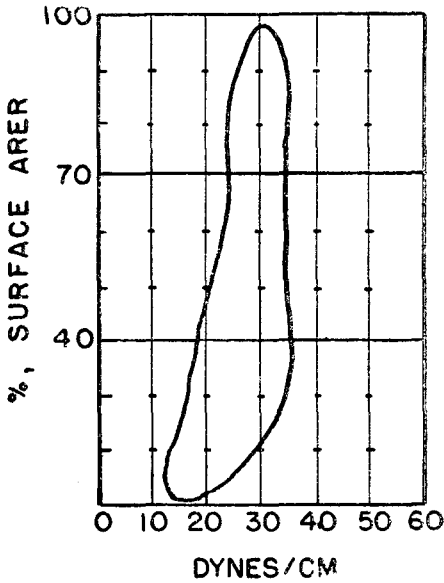


Fig. 3. A sample of tension-area diagram of minced lung extract of rabbit lung following X-irradiation with 900 r in vitro.

를端的으로 表現할 수 있다는 最少表面張力の 變化는 1,3 및 5時間에서 對照値에 比하여 增加를 보여주진

하나 有意한 變化는 아니며 그 값은 各各 11.0 ± 1.0 dynes/cm, 9.40 ± 1.60 dynes/cm 및 10.80 ± 1.56 dynes/cm이다. 그러나 24 및 48時間經過後의 最少表面張力の 增加는 대단히 현저하여 意義있는 變化를 보여주고 있으며 그 값은 各各 16.80 ± 2.97 dynes/cm ($p < 0.01$), 및 15.20 ± 2.65 dynes/cm ($p < 0.01$)이다.

表面積 40%에서의 T-A 曲線의 幅은 X線照射後 各時間經過에 따라 차츰 減少하는 傾向을 보여주나 統計的으로 有意한 變化는 아니었다. 또 stability index는 正常群의 그것과 比較해서 第 1, 3 및 5時間에는 多少減少하는 傾向을 보이고 第 24 및 48時間에는 各各 0.75 ± 0.21 ($p < 0.01$) 및 0.87 ± 0.19 ($p < 0.01$)로 有意한 減少를 나타내었다.

上記 實驗成績을 綜合해 보면 X線照射 1, 3 및 5時間에는 摘出肺臟의 肺胞表面活性物質의 活性度에 別變化를 發見할 수 없으나 第 24 및 48時間後에는 統計的으로 意義있는 減少를 보여주었다.

考 察

生體內的 肺臟은 常に 胸壁으로 부터 떨어질려는 힘 即 collapsible tendency를 갖고 있다. 이 힘은 肋腔內 壓으로 나타나고 있으며 두가지 要因에 依해서 이루어

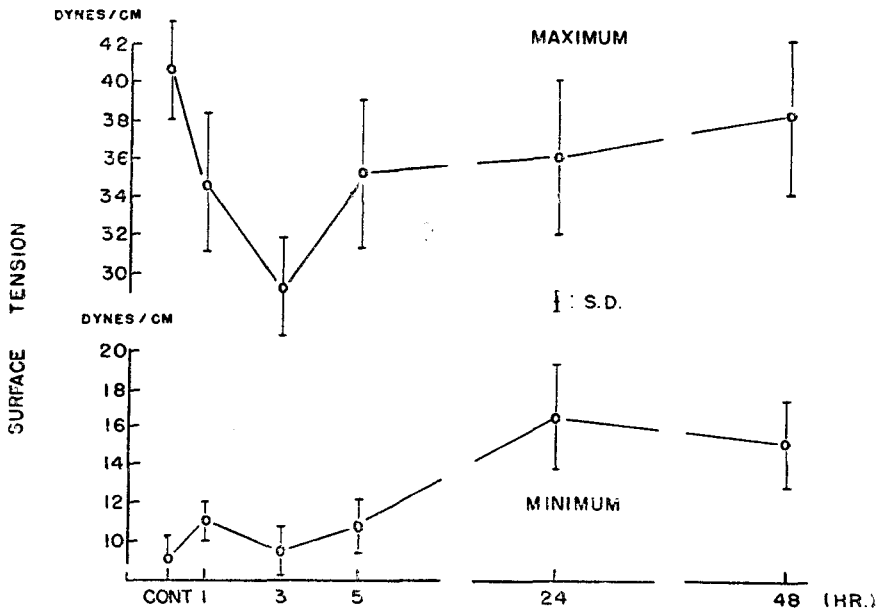


Fig. 4. Changes of maximal and minimal surface tensions of minced lung extracts of rabbit lung following X-irradiation with 900 r in vitro.

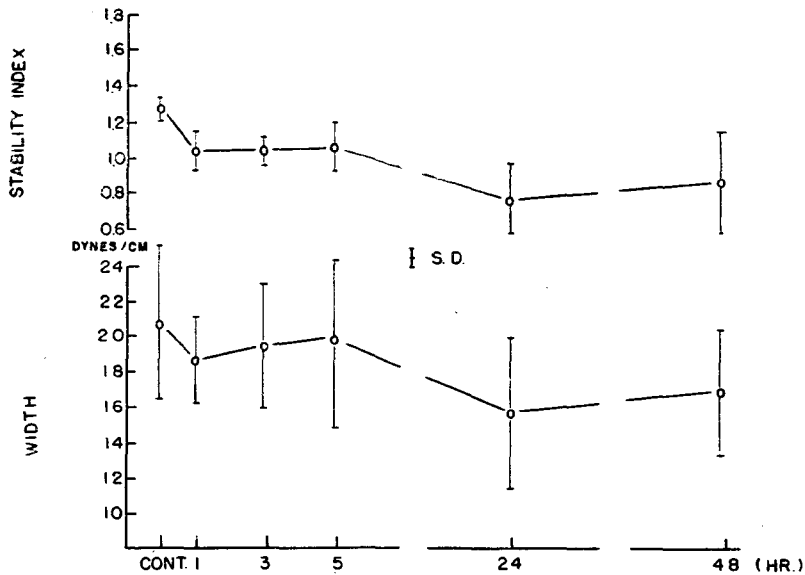


Fig. 5. Changes of width and stability index of minced lung extracts of rabbit lung following X-irradiation with 900r in vitro.

진다. 即 肺組織의 彈力纖維와 肺胞內面을 均等하게 둘러싸고 있는 肺胞表面活性物質이 그것이다.

肺胞表面活性物質은 擴張肺에서는 recoil tendency를 招來케하나 縮少된 肺에서는 肺胞內面의 表面張力을 현저히 低下시키므로써 肺臟의 再擴張에 기여하고 있다.

이와같은 肺胞表面活性物質이 先天的으로 缺乏되었거나 혹은 分泌量이 不足할 때에는 肺胞擴張의 困難을 惹起하며 新生 初期에서는 呼吸困難을 招來하여 所謂 hyaline membrane disease 혹은 respiratory distress syndrome을 招來한다 함은 잘 알려져있는 바이다(Guyton, 1971).

한편 X線이 生體에 照射되면 X線의 直接 혹은 間接效果에 依한 여러가지 現象이 일어난은 勿論이고 또 in vitro로 X線이 有機物에 照射되면 그 物質은 여러가지 性狀의 變化를 招來한다.(Bacq & Alexander, 1961)

即 蛋白質, 脂肪 및 炭水化合物이 용액이나 혹은 乾燥狀態에서 照射되면 物理的 및 化學的 變化를 招來하여 不活性化되며 特히 酵素系의 機能에 더욱 현저하다는 것은 잘 알려진 事實이다.

Latarjet, et al (1958)에 依하면 不飽和脂肪酸이 in vitro X線照射에 特히 銳敏하여 곧 hydroperoxide로

變한다고 한다. 또 Hansman & Sheperd(1954)는 照射된 脂肪質은 auto-oxidation(自家酸化)에 特히 過敏하다고 하였다.

또 生體內에서의 各 脂肪質은 in vitro에서의 X線이 脂肪質에 미치는 영향보다 현저히 낮다고하며 이는 生體의 組織內에 存在하는 α -tocopherol 및 ascorbic acid 등의 抗酸化劑(anti-oxidant)로서의 役割에문이라고 한다(Hansman & Sheperd, 1954).

In vitro X線照射가 脂肪質이 그 主成分을 이루고 있는 肺胞表面活性物質의 活性度에 直接的으로 미치는 影響을 究明코저 試圖한 本實驗의 結果를 要約하면 正常群의 肺抽出液에 比하여 X線照射群에서 1, 3 및 5時間에는 別 變化를 보이지 않다가 24 및 48時間에 最少表面張力의 意義있는 上昇을 보였으며 Clements, et al (1961)이 提案한 stability index도 거의 비슷한 傾向의 變化를 보였다. 또 表面積 40%에서의 最大-最少張力 사이의 幅은 全般的으로 若干의 減少를 보여 주고 있다.

本實驗과 같이 in vitro에서 X線의 表面活性物質에 미치는 影響을 研究한 文獻을 찾아 볼 수 없어서 確實한 比較考察은 困難하나 in vivo로서 X線全照射를 한 後 X線이 肺胞表面活性物質에 미치는 影響에 關해서는 本教室의 金 및 朱(1970)가 報告한 바 있다.

即 金 및 朱(1970)는 900 r의 X線을 in vivo로 照射함으로써 1 및 3時間에서부터 肺胞表面活性物質의 活性度の 漸進的인 低下를 보았다고하며 5, 24 및 48時間에서는 對照值에 比하여 有意한 低下를 보았다고 한다. 이와같은 活性度の 減少의 原因으로서 ① 分泌細胞의 機能低下 ② 分泌된 活性物質의 X線에 依한 破壞등을 生覺할 수 있다고 하였으나 그중 어느것도 決定的인 原因으로 決定하지는 않았다.

本 實驗의 結果 1, 3 및 5時間에서는 表面活性物質의 活性度の 變化를 거의 볼 수 없으며 이는 端的으로 直接的인 電離放射作用이 肺胞表面活性物質의 活性도에 變化를 招來치 않는다고 生覺할 수 있겠다. 이點은 哺乳動物의 組織에서 抽出한 脂肪質은 순수한 脂肪質에 比하여 組織內에 存在하는 α -tocopherol의 anti-oxidant의 役割로서 X線으로 因한 破壞가 적다는 Hansman and Sheperd (1954)의 報告와 合致되는 것이며 또 0°C에 保管된 肺胞表面活性物質은 그 活性도가 數個月間 變化하지 않는다는 Strang (1967)의 報告와도 一致되는 것이다.

또 X線照射後 24 및 48時間에는 活性度の 현저한 低下를 볼 수 있었으며 이는 X線이 活性物質에는 直接的인 電離放射作用이 없고 또 0°C에서는 數個月間 安定한 物質이라면 24 및 48時間後에도 活性度の 變化를 가져오지 않을 것이다. 그러나 X-irradiated fat가 non-irradiated fat 보다는 auto-oxidation되는 傾向이 대단히 甚하다는 Hansman & Sheperd (1954)의 報告를 基礎로 한다면 表面活性物質의 活性度 低下는 分泌된 肺胞表面活性物質이 X線照射로서 auto-oxidation이 더욱 活潑해진 結果라고 생각할 수가 있다.

그러나 0°C에 保管된 肺胞表面活性物質이 단순한 auto-oxidation만의 增加로 因하여 活性度の 현저한 減少를 招來하였는지에 對해서는 앞으로 더 究明해 봐야 할 問題라고 生覺한다.

結 論

放射線이 肺表面活性物質의 活性도에 直接的으로 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 900 r의 X線을 家兔 摘出肺에 單回로 照射한 後 0°C에서 저장中, 1, 3, 5, 24 및 48時間에서 肺抽出液을 만들고 本教室에서 考案製作한 表面張力測定 및 連續描記裝置를 使用하여 肺抽出液의 張力一面積曲線(tension-area curve)을 描記, 表面張力變化를 測定하여 肺胞表面活性物質의 活性도를 健康家兔의 그것과 서로 比較한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

[I] 正常家兔肺抽出液의 最大表面張力, 最少表面張力, 張力一面積曲線 40%에서의 幅 및 stability index는 各各 40.73 dynes/cm, 8.96 dynes/cm, 20.71 dynes/cm 및 1.28이었다.

[II] 900 r의 in vitro X線照射後 作成한 肺抽出液의

1. 最大 및 最少表面張力은 1, 3 및 5時間에는 別變化가 없었으며 24 및 48時間後에 最少表面張力은 意義있는 增加를 하였다.

2. 表面積 40%線에서의 張力一面積曲線의 幅은 減少하는 傾向을 나타내었다.

3. Stability index는 1, 3 및 5時間에는 意義있는 變化가 없었으나 24 및 48時間後에는 對照值에 比하여 意義있는 減少를 보였다.

[III] 900 r의 in vitro X線照射에 依하여 肺胞表面活性物質의 活性도는 1, 3 및 5時間에는 別變化가 없었으나 24 및 48時間에는 有意한 低下를 나타내었다.

(本研究에 많은 도움을 해주신 李錫江先生께 深謝한다)

REFERENCES

- Abrams, M.E.: *Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface-active lipoprotein. J. Appl. Physiol.*, 21:718, 1966.
- Bacq, Z.M. and Alexander, P.: *Fundamentals of Radiobiology, 2nd Ed., Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 409: 410, 1961.*
- Brown, E.S., Johnson, B.P. and Clements, J.A.: *Pulmonary surface tension. J. Appl. Physiol.*, 14:717, 1959.
- Buckingham, S.: *XXXI Annual Meeting of the Society for Pediatric Research Program and Abstracts*, p. 68, 1961.
- Buckingham, S. and Avery, M.E.: *Time of appearance of lung surfactant in fetal mouse. Nature, Lond.*, 193:688, 1962.
- Campiche, M., Jaccottet, M. and Juillard, E.: *Hayalaine membrane disease. Electron microscopic observations. Anns. Paediat.*, 199:74, 1962.
- Clements, J.A.: *Surface tension in lungs. Scient. Amer., Dec.*, 1962.
- Clements, J.A.: *In Development of the Lung*, (ed) De Reuck, A.V.S. and Porter, R., p. 219, Little, Brown & Co., Boston, 1967.
- Clements, J.A., Hustead, R.F., Johnson, R.P. and

- Gribetz, I.: *Pulmonary surface tension and alveolar stability. J. Appl. Physiol.*, 16:444, 1961.
- Clements, J.A. and Trahan, H.A.: *Effects of temperature on pressure volume characteristics of rat lungs. Federation Pro.*, 22:281, 1963.
- Finley, T.N., Tooley, W.H., Swenson, E.W., Cardner, R.E. and Clements, J.A.: *Pulmonary surface tension in experimental atelectasis. Am. Rev. Resp. Dis.*, 89:372, 1964.
- Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology*, 4th Ed., p. 519, Lange Medical Publications, San Francisco, California, July, 1969.
- Giammonia, S.T., Kerner, D. and Bondurant, S.: *Effect of oxygen breathing at atmospheric pressure on pulmonary surfactant. J. Appl. Physiol.*, 20:855, 1965.
- Greenfield, L.J., Chernick, V., Dadson, W.A. and Brumley, G.W.: *Alterations in pulmonary surfactant following compression atelectasis, pulmonary artery ligation and reimplantation of the lung. Ann. Surg.*, 166:109, 1967.
- Greenfield, L.J., Evert, P.A. and Benson, D.W.: *Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extract. Anesthesiology*, 25:855, 1965.
- Guyton, C.: *Textbook of Medical Physiology*, 4th Ed., p. 457, 1971.
- Hansman, R.S. and Sheperd, H.J.: *Chemistry of biological after-effects of ultraviolet and ionizing radiation; symposium; some after-effects in fats irradiated with high-energy electrons and x-rays. Brit. J. Radiol.*, 27:36, 1954.
- Hollaender, A.: *Radiation Biology, Vols. I-III, McGraw Hill, New York, 1954.*
- 姜賢植: *Ozone, 酸素 및 Epinephrine 이 肺胞表面活性物質에 미치는 影響, 綜合醫學*, 13:43, 1968.
- 金浚, 朱永恩: *單回 및 分割 X線 胸部照射가 家兔肺胞表面活性物質에 미치는 影響, 大韓生理學會誌*, 4:53, 1970.
- Kikkawa, Y., Motoyama, E.K. and Cook, C.D.: *The ultrastructure of the lung of lambs. The Am. J. of Pathology*, 47:877, 1965.
- Klaus, M.H., Clements, J.A. and Havel, R.J.: *Composition of surface active material isolated from beef lung. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.A.*, 47:1858, 1961.
- Latarjet, et al: *"Actions Chimiques et biologiques des radiation" (Edited by Haissinsky), 4th Series, organic peroxides in radiobiology, Pergamon Press, London & New York/Masson, Paris, p. 156, 1958.*
- Lea, D.E.: *Actions of radiation on living cell. Cambridge University Press, Macmillan Co., New York, 1962.*
- 李鐵: *胸部 X線 照射가 家兔肺胞表面 活性物質에 미치는 影響. 大韓生理學會誌*, 2:63, 1968.
- Macklin, C.C.: *The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumonocytes. The Lancet*, 1:1099, 1954.
- Morgan, T.E., Finley, T.N., Huber, G.L. and Fialkown, H.: *Alteration in pulmonary surface active lipids during exposure to increased oxygen tension. J. Clin. Invest.*, 44:1737, 1965.
- Von Neergaard, K.: *Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atem-mechanik; Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. Ztschr. ges. exper. Med.*, 66:373, 1929.
- Pattle, R.E.: *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 148:217, 1958; *In Development of the lung, (ed) De Reuck, A.V.S., & Porter, R., Little, Brown & Co., Boston, p. 203, 1967.*
- Pattle, R.E. and Thomas, L.C.: *Lipoprotein composition of film lining the lung. Nature, Lond.*, 189:844, 1961.
- Scarpelli, E.M., Cultario, B.C. and Taylor, F.A.: *Preliminary identification of the lung surfactant system. J. Appl. Physiol.*, 23:880, 1967.
- Strang, L.B.: *In Development of the lung, (ed) De Reuck, A.V.S. and Porter, R., P. 227, Little, Brown & Co., Boston, 1967.*
- Woodside, G.L. and Dalton, A.J.: *The ultra-structure of lung tissue from newborn and embryonic mice. J. Ultrastructure Res.*, 2:28, 1958.