溫度가 家兎 肺胞表面 活性物質의 活性度에 미치는 影響

慶北大學校 醫科大學 生理學敎室

〈指導 朱 永 恩 敎 授
李 錫 江 助敎授〉

權 宏 保

=Abstract=

Effects of Temperature on the Activity of Pulmonary Surfactant of the Rabbit

Koing Bo Kwon, M.D.

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

(Directed by Prof. Young-Eun Choo and Assist, Prof. Suck Kang Lee)

Though it has been reported by Clements et al. and Avery et al. that the activity of the pulmonary surfactant can be altered by the temperature changes, a conclusive evidence of the effects of temperature on the surfactant system of the lung is yet to come.

In the present study, an attempt was made to observe possible effects of a few different degrees of temperature on the activity of the pulmonary surfactant of the rabbit in vivo and in vitro. The rabbit was sacrificed by blood shedding and both lungs were completely removed. The lung washings, obtained by gently lavaging the left lung with saline, was placed at 1) 4 C for 1, 5, 10, 15, 30 and 40 days, and 2) 20 C for 1, 2, 3, 4, 5 and 7 days for in vitro experiment. For in vivo experiment, the rabbit was placed at 4 C for 4, 8, 12 and 24 hours, and the lung lavage was prepared as described above in the in vitro experiment.

Tension-area (T-A) diagram of the lung lavage was recorded automatically by a modified Langmuir-Wilhelmy balance with a synchronized recording system. The surface tensions thus obtained were compared with those of the normal rabbit, and the results are summarized as follows:

1. The maximal surface tension, minimal surface tension and stability index of the normal rabbit lung lavage were 52.5±2.3 dynes/cm, 4.9±2.3 dynes/cm and 1.65, respectively.

2. In the group where the lung lavage was placed at 4 C in vitro, the maximal and minimal surface tensions, and stability index did not show any noticeable changes comparing with the normal values up to 30 days. On the 40 th day of the experiment, a tendency of a slight increase in the surface tensions was observed but the change was not significant.

3. When the lung lavage was placed at 20 C in vitro, the maximal surface tension did not show any appreciable change comparing with the normal except on the 7 th day with a slight increase. The minimal surface tension showed an increased value from the 2nd day, and on the 5 th and 7 th experimental day, markedly increased value was observed. The stability index, on the other hand, showed a marked decrease throughout the entire experiment with the value of 0.71 and 0.53 on

the 5th and 7 th day, respectively.

4. In the group where the rabbit was placed at 4 C in vivo, the maximal surface tensions and stability index of the lung lavage showed little change from the normal. The minimal surface tension at 12 experimental hour showed a slight increase, but it returned to the normal value at 24 hour.

緒　　論

1955년 Pattle[1]은 肺胞洗滌液의 氣泡는 다른 液體의 그것과 比較하여 數時間 동안 그 原形을 維持하고 있는 것을 觀察하므로써 肺胞洗滌液中에는 表面張力을 低下시키는 物質이 있다는 것을 發表하였으며 그 후 Clements[2] 및 Clement 等[3]은 이 物質의 主成分은 脂質과 蛋白質로 構成되어 있고 肺胞運動에 重大한 影響을 미친다고 하였다. 即 肺胞가 擴張된 狀態(吸息)에서는 表面張力을 增加시키므로 肺胞의 收縮할려는 固有한 性質(recoil tendency)에 寄與하고 縮少된 狀態(呼息)에서는 表面張力의 顯著한 減少를 誘發하므로서 肺胞運動의 力學的 安定性을 維持하여 肺虛脫(lung collapse)을 防止할 수 있다고 하였으며 이 物質을 肺胞表面活性物質(surfactant)이라고 하였다.

그 후 많은 硏究者[4~7]들에 依해서 이 物質은 type Ⅱ 肺胞上皮細胞에서 合成 分泌되며 이 細胞內의 osmiophilic inclusion body는 이 物質의 前驅體로 알려져 있다. 또한 肺胞內面으로 分泌된 肺胞表面活性物質은 繼續的으로 破壞 또는 消失되고 한편으로는 不斷히 供給되어서 生體內에서의 그 半減期[8]는 14～18時間 程度라는 點도 알려져 있다.

이 物質이 生體內에서 처음으로 合成 및 分泌되는 時期는 動物마다 若干의 差異는 있으나 대개 胎生末期(사람에 있어서는 胎生 26～32週)라고 알려져 있으며[8] 이 時期에 그 合成이 阻害되어 出生直後 呼吸障碍가 招來된 疾患이 hyaline membrane disease 임은[9] 이미 잘 알려져 있는 바다.

化學的 性分은 80% 以上이 脂質이고 나머지의 大部分은 蛋白質로 되어있다고 하며[10] 脂質의 主成分은 lecithin 이라고 한다[11~13].

肺胞表面活性物質의 物理的 및 化學的 性狀에 關한 硏究도 많이 이루어져 있다. 即 純酸素의 呼吸[14~16], 오존의 吸入[17] 및 ether 나 halothane[18]에 依해서 그 活性度가 減少된다고 하며 加溫에 依해서도 顯著히 減少되며[19,20] 亞黃酸가스의 吸入에 依해서는 그 活性度가 오히려 增加된다고 하며[21] 0C에서는 數個月間 變化되지 않는다고도 한다[22].

Tierney[23]는 摘出한 흰쥐의 肺臟을 6 cm H_2O의 肺內壓下에서 50 C 및 24 C에서 30分間 放置한 後 作成한 凍結切片 標本에서 50 C 群에서는 肺胞虛脫(alveolar collapse)을, 그리고 24 C 群에서는 正常的인 肺胞를 觀察하였다고 한다.

이와 같이 肺胞表面活性物質은 溫度變化에 따라 여러가지 樣態를 보이는 바 高溫에서는 그 活性度가 顯著히 減少됨은 周知의 事實이다. 그러나 低溫에 關해서는 氷點以下溫度에서 그 活性度가 安定된다는 報告外는 別로 硏究가 없는 實情이다. 그래서 著者는 生理機能에 顯著한 變化를 招來치 않는 比較的 低溫 (4, 20C)에서 肺胞表面活性物質의 活性度가 變動되는 範圍를 究明하기 爲한 한가지 試圖로서 本 實驗을 實施하였으며, 아울러 生體가 低溫(4C)에 露出되었을때 生體內의 肺胞表面活性層이 어떤 變化를 보일 것인지 또 分泌過程의 異常을 招來 할 것인지를 밝히고저 하였던 바 興味있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

Ⅰ. 實驗動物

本 大學 動物舍에서 飼育中인 體重 2～2.5 kg의 健康한 白色家兎를 암수 區別없이 任意로 選擇하여 使用하였으며 다음과 같은 各群으로 나누었다.

1) 正常群 : 正常家兎의 肺臟으로부터 生理的 食鹽水로 肺胞洗滌液(lung washings)을 作成한 群. (12例)

2) 實驗群 : 다음과 같이 3群으로 나누었다.

a) 4 C in vitro 群 : 正常家兎에서 作成한 肺胞洗滌液을 4 C로 調節되어 있는 冷藏庫中에 1, 5, 10, 15, 30 및 40日間 放置하였다. (47例)

b) 20 C in vitro 群 : 正常家兎에서 作成한 肺胞洗滌液을 20 C 恒溫水槽中에 1, 2, 3, 4, 5 및 7日間 放置하였다. (31例)

c) 4 C in vivo 群 : 正常家兎를 4 C로 調節되여 있는 冷藏庫 속에 4, 8, 12 및 24時間 放置한 後 正常群과 같은 方法으로 肺胞洗滌液을 作成하였다. (22例)

Ⅱ. 實驗方法

肺胞洗滌液의 作成은 家兎의 頸部를 露出하여 兩側

頸動脈을 切斷瀉血致死시킨 後 家兎의 胸部를 切開하여 肺臟의 損傷을 避하면서 心臟을 除去하고 肺臟을 完全히 摘出하여 生理的 食鹽水 60 ml를 1回에 30 ml씩 左側 肺臟(무게는 2.2~2.5 gm)으로 徐徐히 注入하고 吸引하는 過程을 各各 2回 反復하여 作成하였으며 이 過程에서 實際로 얻을 수 있었던 肺胞洗滌液의 量은 52~55 ml 이었다. 實驗動物을 冷藏庫中에 投入한 群에서는 soda lime 및 冷藏庫의 隨時開放을 通해서 CO_2의 蓄積을 防止하였으며 飼育過程에서와 같은 程度로 먹이를 供給하였다. 肺胞洗滌液의 表面張力測定 및 記錄을 爲해서는 Brown 等[24]이 使用한 裝置인 Langmuir-Wilhelmy balance를 改造하여 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 敎室에서 製作하여 使用하였으며 그 詳細한 것은 李[25]의 記述과 같다.

實驗成績

1. 正常群

正常家兎의 左側肺臟의 肺胞洗滌液을 最大面積으로부터 表面積 10%까지 縮少시켰다가 다시 擴大시키면서 그린 張力—面積曲線(T-A 曲線)은 第 1 圖에서 보는 바와 같으며, 그 最大 및 最小表面張力은 第 1 表에서 보는 바와 같이 各各 52.5±2.3 및 4.9±2.3 dynes/cm 이었다.

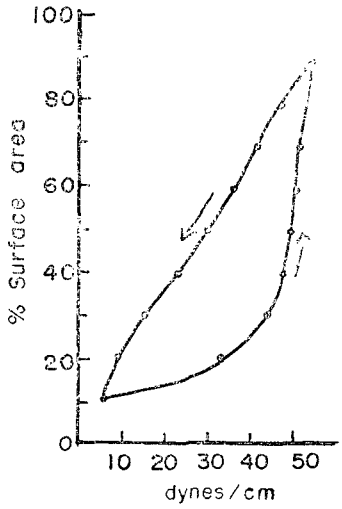

Fig. 1. Tonsion-area diagram of the left lung washings of the normal rabbits.

Table 1. Surface tension of left lung washings of the normal Rabbits

Exper. No.	Surface tension (dynes/cm)	
	Maximum	Minimum
1	54.0	3.0
2	52.0	7.5
3	53.0	8.0
4	48.0	7.0
5	50.0	2.5
6	54.0	7.5
7	51.0	4.0
8	50.0	2.0
9	54.0	5.0
10	54.0	7.0
11	55.0	2.0
12	55.0	3.0
Mean	52.5	4.9
SD	2.3	2.3

SD: Standard deviation.

2. 實驗群

a) 4 C in Vitro 群 :

肺胞洗滌液을 4 C에 1, 5, 10, 15, 30 및 40日間 放置한 後 測定한 各群의 最大 및 最小表面張力 및 計算에 依한 stability index는 第 2 表와 같으며, 第 2 圖의 最大 및 最小表面張力은 各 實驗群의 測定値를 個體別

Table 2. Surface tension and stability index of left lung washings incubated at 4C in vitro

Days	Surface tension(dynes/cm)		$\bar{S}$	No. of cases
	Maximem (range)	Minimum (range)		
Control	52.5 (48~55)	4.9 (2~8)	1.65	12
1	53.8 (50~60)	3.4 (1~10)	1.76	8
5	49.8 (47~53)	3.9 (1~5.5)	1.74	9
10	49.8 (45~55)	4.1 (2.5~6)	1.72	8
15	50.6 (47~55.5)	2.3 (1~5)	1.82	8
30	52.4 (48~54.5)	4.5 (1~12)	1.68	8
40	54.0 (50~60)	5.6 (3~9)	1.62	6

$\bar{S}$: Stability index.

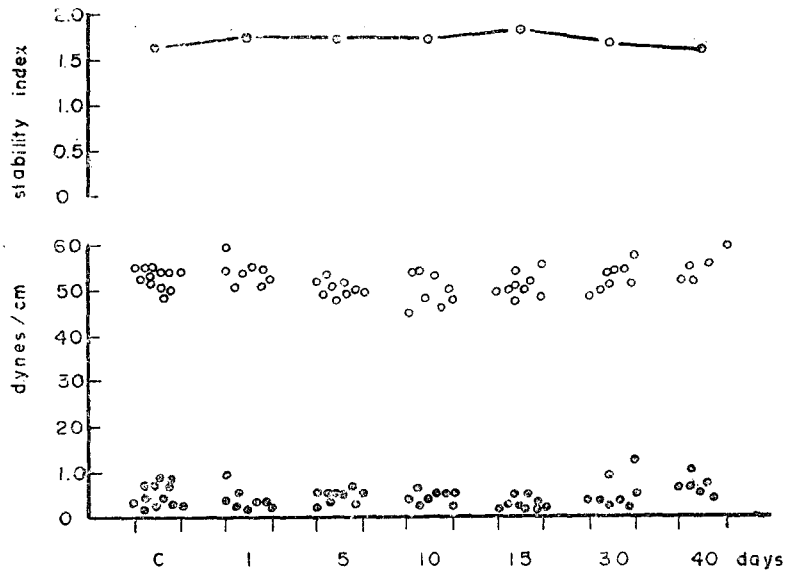

Fig. 2. Surface tension and stability index of the left lung washings incubated at 4 C in vitro.

로 圖示한 것이며 stability index는 各 實驗群의 平均値로 나타내어서 正常群의 그것과 比較하였다. 即 平均 最大表面張力은 放置時間 經過에 따라 各各 53.8, 49.8, 49.8, 50.6, 52.4 및 54.0 dynes/cm로서 그 變化는 뚜렷하지 않았으며 平均 最小表面張力은 各各 3.4, 3.9, 4.1, 2.3, 4.5 및 5.6 dynes/cm로서 全體的으로 若干 減少하는듯 하나 第4日에 若干 增加하는 傾向을 나타내었다. 또 stability index는 各各 1.76, 1.74, 1.72, 1.82, 1.68 및 1.62로서 正常群의 그것과 比較하여 大差없었다.

b) 20 C in Vitro群：

肺胞洗滌液을 20 C에서 1, 2, 3, 4, 5 및 7日間 放置한 後 測定한 各 群의 肺胞洗滌液의 平均 最大 및 最小表面張力 및 stability index는 第3表와 같으며, 第3圖의 最大 및 最小表面張力은 各 實驗群의 測定値를 個體別로 圖示한 것이며 stability index는 各 實驗群의 平均値로 나타내었다. 即 平均最大表面張力은 放置時間 經過에 따라 各各 47.5, 46.6, 50.6, 46.5, 50.3 및 57.1 dynes/cm로서 全體的으로 正常群의 그것과 비슷한 傾向을 나타내고 있으나 第7日에서 若干 增加하였다.

平均 最小表面張力은 3.3, 8.9, 9.1, 13.3, 23.8 및 33.0 dynes/cm이었으며 第2日부터 正常群의 그것보다 增加하였고 時間經過에 따라 차츰 增加하여 第7日에는 33.0 dynes/cm로서 顯著히 增加하였다. 各群의 stability index는 第4日까지는 Clements等[27]의 基準으로 비추어 보아 正常範圍內에 있었으나 第5 및 第7日에는 0.8 以下로서 그 安定性이 相當히 減少되었다고 할 수 있으며, 그 計算値는 各各 1.74, 1.35, 1.39, 1.11, 0.71 및 0.53이었다. 第4圖는 第4 및 7日群의 T-A 曲線을 正常群의 그것과 比較한 것으로서 第4日群의 T-A 曲線은 正常群의 그것에 比較하여 右側으로 偏移

Table 3. Surface tension and stability index of the left lung washings incubated at 20 C in vitro

Days	Surface tension(dynes/cm) Maximum (range)	Surface tension(dynes/cm) Minimum (range)	$\bar{S}$	No. of cases
Control	52.5 (48～55)	4.9 (2～8)	1.65	12
1	47.5 (45～50)	3.3 (2～6)	1.74	5
2	46.6 (37.5～50)	8.9 (5～23)	1.35	5
3	50.6 (41～55.5)	9.1 (2.5～15)	1.39	6
4	46.5 (42～52)	13.3 (6～20)	1.11	4
5	50.3 (45～51)	23.8 (12～34)	0.71	6
7	57.1 (53～59.5)	33.0 (15.5～41)	0.53	5

$\bar{S}$: Stability index.

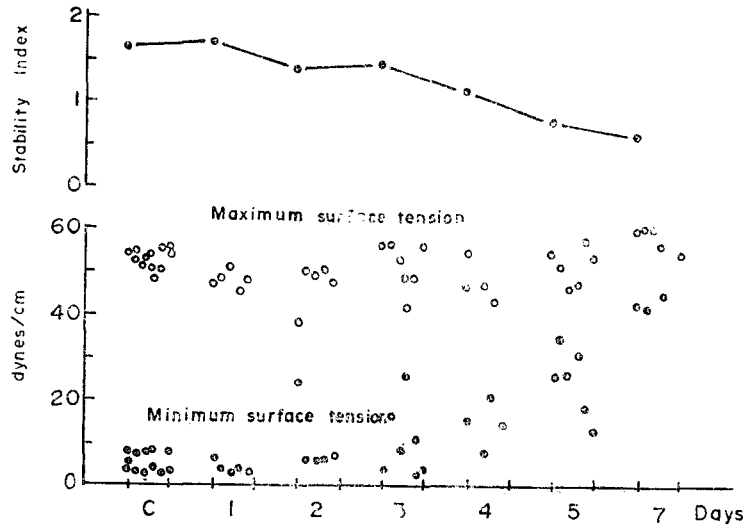

Fig. 3. Surface tension and stability index of the left lung washings incubated at 20 C in vitro.

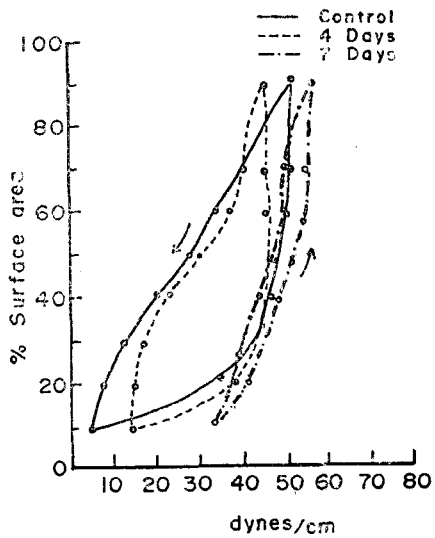

Fig. 4. Changes of tension-area diagram of the left lung washins incubated at 20°C in vitro.

되어 있으며 第7日群의 T-A 曲線은 더욱 右側으로 偏移되어 있으며 그 hysteresis 또한 顯著히 減少되어 있다.

c) 4 C in vivo 群 :

家兎를 4 C에 4, 8, 12 및 24時間 露出한 後 正常群과 같은 方法으로 作成한 肺胞洗滌液의 平均最大 및 最小表面張力 및 stability index 와 各 露出時間直後 測定한 體溫(直腸內)은 第4表에서 보는 바와 같으며, 第5圖의 最大 및 最小表面張力은 各 實驗群의 測定値를 個體別로 圖示한 것이며 stability index는 各 實驗群의 平均値로 나타내었다. 即 平均最大表面張力은 各各 56.1, 50.2, 53.4 및 54.5 dynes/cm 로서 正常群의 最大表面張力의 範圍內에 屬하며, 平均最小表面張力은 各各 4.4, 3.9, 7.2 및 3.3 dynes/cm 로서 第12時間에 正常群의 그것에 比하여 若干 增加하는 傾向을 보였으나 그外에는 意義있는 變化가 없었다.

Table 4. Surface tension and stability index of left lung washings and body temperature changes of the cold (4 C) exposed rabbits

Time (hrs.)	Surface tension (dynes/cm) Maximum (range)	Minimum (range)	$\bar{S}$	BT* (C)	No. of cases
Control	52.5 (48~55)	4.9 (2~8)	1.65	39.3 ±0.2	12
4	56.1 (51~62)	4.4 (2~7)	1.70	38.5 ±0.3	5
8	50.2 (46~56)	3.9 (3~5)	1.71	38.4 ±0.5	5
12	53.4 (50~55.5)	7.2 (2~16)	1.52	38.5 ±0.2	7
24	54.5 (53~55)	3.3 (2~4.5)	1.77	38.7 ±0.1	5

$\bar{S}$: Stability index.　　BT: Body temperature.
*: Mean±standard deviation.

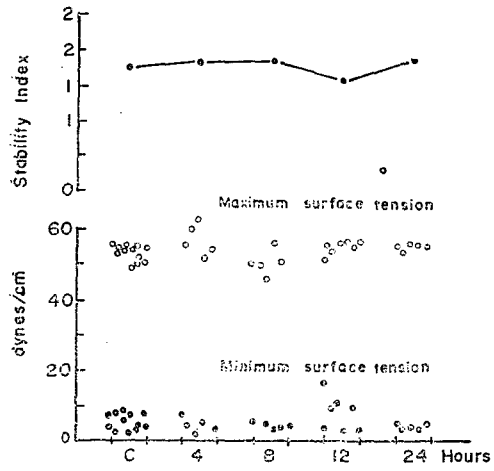

Fig. 5. Surface tension and stability index of the left lung washings of the cold (4 C) exposed rabbits.

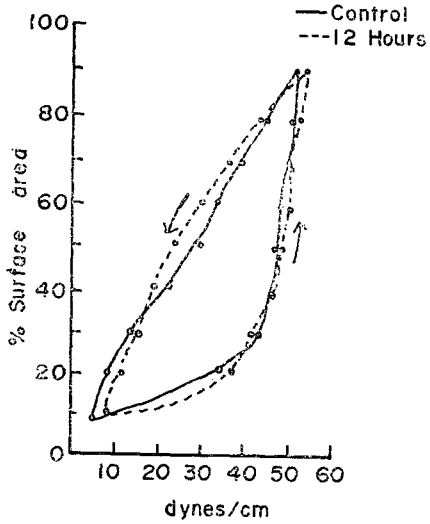

Fig. 6. Changes of tension-area diagram of the left lung washings of the cold (4 C) exposed rabbits.

Stability index는 各各 1.70, 1.71, 1.52 및 1.77이었다. 4 C에 露出한 家兎의 時間經過에 따른 體溫變化는 各各 38.5±0.3 C, 38.4±0.5 C, 38.5±0.2 C 및 38.7±0.1 C로서 正常家兎의 그것(39.3±0.2C)에 比하여 若干 減少하였으며 第12時間부터 차츰 上昇하는 傾向을 보여 주었으나 第24時間에도 正常家兎의 體溫에 미치지는 못하였다. 第6圖는 最少表面張力이 若干 增加한 第12時間의 肺胞洗滌液의 T-A 曲線을 正常群과 比較한 것으로서 最小表面張力이 若干 增加한 點 以外에는 別 變化가 없었다.

考 按

肺胞內面을 싸고있는 肺胞表面活性系(surfactant system)는 肺胞壁의 細胞와 接하고 있는 液體層(fluid phase)과 그 上層의 肺胞表面活性層(surface film)으로 이루어져 있으며 前者는 實際로 肺胞運動의 安定性에 寄與하는 肺胞表面活性層의 補助的인 役割을 한다고 할 수 있다.

肺胞가 縮少된 狀態에서 再擴張되는 過程에는 肺胞表面活性層의 表面張力이 重大한 意義를 갖는 것이며, 表面張力이 增加하면 肺胞의 再擴張이 阻害를 받을 것이며, 反對로 減少하면 쉽게 擴張될 수 있을 것이다. 肺胞表面活性層을 이루고 있는 複合物質을 肺胞表面活性物質이라고 하며 그 主成分은 phospholipid로서 그 活性度는 量의 增減이나 質의 變化 및 上記 兩層間의 配列의 差異에 依하여서 變化될 수 있을 것이다.

Avery等[9]은 肺抽出液의 表面張力은 測定溫度 70 乃至 101F 下에서는 영향을 받지 않는다고 하였으며 또 개(犬)를 材料로한 實驗에서 摘出肺臟을 6日間 冷藏하거나 凍結시킨 後 作成한 肺抽出液의 表面張力은 肺臟摘出 直時 作成한 그것의 表面張力과 差異가 없었다고 하였다.

Gruenwald等[29]은 肺抽出液을 −20 C에서 2個月間 放置하므로서 그 活性度의 50%가 減少됨을 보았다고 하며 6週以內에는 質的인 變化없이 保存이 可能하다고 하였다. 또 Tierney等[28]는 37 C에서 2時間 放置하여도 最小表面張力에는 變化가 없었다고 報告하였다.

한편 phospholipid 特히 肺胞表面活性物質의 主成分을 이루고 있는 lecithin은 大氣中에 露出되면 곧 自家酸化(auto-oxidation)되어서 分解된다고 하며 加熱에 依해서도 쉽게 加水分解되고 β-oxidation에 依해서도 破壞될 수 있을 것이다[30].

本 實驗에서 4 C에 放置한 肺胞洗滌液의 最小表面張力은 正常家兎의 그것이 4.9 dynes/cm인데 比하여 第40日에 5.6 dynes/cm로서 顯著한 變化가 없으며 最大表面張力 및 stability index도 正常家兎의 그것에 比하여 差異가 없었다. 이러한 點은 肺胞表面活性物質이 低溫에서는 比較的 安定하다고 하는 Avery等[9] 및 Gruenwald等[29]의 報告와 合致되는 것이다. 또 20 C에 比較的 長時間 放置한 群에서는 4 C에 放置한 群에 比하여서는 顯著한 差異가 있어서 第2日부터 最小表面張力이 若干 增加됨을 나타내었고 時間經過에 따라 漸次 增加하며 第5 및 第7日에는 顯著한 增加를 보여

주었다.

Stability index도 第5 및 7日에 各各 0.71, 및 0.53으로서 Clements等[27]이 最小限界라고 指摘한 0.8보다 더욱 낮은 값을 나타내었다.

即 肺胞洗滌液을 20C에 放置한 結果 第2日부터 肺胞表面活性物質의 活性度가 減少를 나타내며 時間 經過에 따라 차츰 減少하여 第5 및 7日에는 의의있는 減少를 보여주었다. 이것은 20C에 肺胞洗滌液을 放置하므로서 惹起된 肺胞表面活性物質의 變性에 起因한 것으로 推測할 수 있겠으나 이러한 變性이 어떤 化學的 내지는 物理的 反應에 依해서 이루어졌는지 혹은 氣道細菌에 依한 腐敗作用에 起因한 것인지에 關해서는 本 實驗의 結果만으로는 分析키 어려우나 20C에서 24時間 放置하여도 그 活性度에는 아무런 影響을 미치지 않는다고 할 수 있을 것이다. 또 家兎를 4C에 露出한 群에 있어서 그 第4 및 第8時間에서는 肺胞洗滌液의 最小表面張力은 正常群의 그것과 差異가 없으며 第12時間에는 若干 增加하는 傾向을 보이고 第24時間에서는 다시 正常群의 그것과 비슷하였으며 T-A 曲線上으로도 最小表面張力의 增加 以外에는 正常群의 그것과 差異가 없었다. 第12時間群에서의 最小表面張力의 增加는 低溫으로 因한 肺胞表面活性系의 再配列에 起因한 것인지 또는 生體의 新陳代謝過程의 變化에 依한 것인지 혹은 다른 原因에 依한 것인지에 關해서는 本 實驗의 結果만으로 斷定키 困難하며 이 點은 앞으로 더 追求해야 할 것으로 思料된다.

要　約

溫度에 對한 肺胞表面活性物質의 活性度의 態度를 究明코져 家兎의 左側 肺臟을 摘出하여 生理的 食鹽水로 肺胞洗滌液을 作成하여 4C에 1, 5, 10, 15, 30 및 40日間 放置한 群과 20C에 1, 2, 3, 4, 5 및 7日間 放置한 群 및 正常家兎를 4C에 4, 8, 12 및 24時間 露出한 後 左側 肺臟을 摘出하고 肺胞洗滌液을 作成한 群에서 그 表面張力을 測定하여 正常家兎의 그것과 比較한 結果는 다음과 같다.

1) 正常家兎의 肺胞洗滌液의 最大 및 最小表面張力 및 stability index는 各各 52.5±2.3, 4.9±2.3 dynes/cm 및 1.65였다.

2) 4C에 1, 5, 10, 15, 30 및 40日間 放置한 肺胞洗滌液의 最大 및 最小表面張力 및 stability index는 各各 正常群의 그것과 比較하여 큰 變化가 없었으며 40日群에서는 若干 增加하는 傾向을 보였으나 意義있는 變化는 아니었다.

3) 20C에 1, 2, 3, 4, 5 및 7日間 放置한 肺胞洗滌液의 最大表面張力은 뚜렷한 變化를 보이지 않았으나 第7日에 若干 增加하였으며 最小表面張力은 第2日부터 增加하는 傾向을 나타내어서 第5및 第7日에는 顯著히 增加하였으며 그 stability index는 顯著히 減少하여 第5 및 第7日에는 各各 0.71 및 0.53이었다.

4) 4C에 4, 8, 12 및 24時間 露出한 家兎에서 얻은 肺胞洗滌液의 最大 및 最小表面張力 및 stability index는 各各 正常群의 그것과 比較하여 큰 變化를 나타내지 않았으나 第12時間에서 最小表面張力이 若干 增加하는 傾向을 보였으며 第24時間에는 다시 正常群의 그것과 비슷한 傾向을 나타내었다.

參 考 文 獻

1) Pattle, R.E.: *Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Nature, 175:1125, 1955.*

2) Clements, J.A.: *Surface tension of lung extracts. Proc. Soc. Expil. Biol. Med. 95:170, 1957.*

3) Clements, J.A., E.S. Brown, and R.P. Johnson: *Pulmonary surface tension and the mucus lining of the lung: Some theoretical considerations. J. Appl. Physiol., 12:262, 1958.*

4) Macklin, C. C.: *The Pulmonary alveolar mucoid film and the Pneumonncytes. Lancet, 266:1099, 1954.*

5) Schulz, H.: *The submicroscopic anatomy and Pathology of the lung, Springer, Berlin, 1959.*

6) Klaus, M., O.K. Reiss, W.H. Tooley, C. Piel, and J.A. Clements: *Alveolar epitthelial cell mitochondria as source of the surface-active lung lining. Science, 137:750, 1962.*

7) Bensch, K.,K. Schaefer, and M.E. Avery: *Granular Pneumonocytes; Electron microscopic evidence of their exocrinic function. Science, 145:1318, 1964.*

8) Avery, M.E., N.S. Wang, and H.W. Taeusch, Jr.: *The lung of the new born infant. Scienti Amer., April, 1973.*

9) Avery, M.E. and J. Mead: *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane diseasease. Amer. J. Dis. Child, 97:517, 1959.*

10) King, R.J. and J.A. Clements: *Isolatien and characterization of surface active material from dog lung. Fed. Proc. 29:2333, 1970.*

11) Klaus, M.H., J.A. Clements, and R.J. Havel.: *Composition of surface active material isolated from beef lung. Proc. Natl. Acad. Sci. 47:1859, 1961.*

12) Abram, M.E.: *Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface active lipoprotein. J. Appl. Physiol. 21:718, 1966.*

13) Klein, R.M., S. Margolis: *Purification of pulmonary surfactant by ultracentrifugation. J. Appl. Physiol. 25:654, 1966.*

14) Fujiwara, T., F.H. Adams, and K. Seto: *Lipid and surface tension of extract of normal and oxygen-treated guinea pig lung. J. Pediat. 65: 45, 1964.*

15) Bondurant, S. and C. Smith: *Effect of oxygen intoxication on the surface characteristics of lung extracts. Physiologist, 5:111, 1962.*

16) Collier, C.R.: *Pulmonary surface activity in O_2 poisoning. Fed. Proc. 22:339, 1963.*

17) 姜賢植：*Ozone*, 酸素 및 *Epinephrine*이 肺胞表面 活性物質에 미치는 影響에 關하여. 綜合醫學 *13: 43, 1968.*

18) Zelkowitz, P.S., J.H. Modell, and S.T. Giammona: *Effect of ether and halothane inhalation on pulmonary surfactant. Amer. Rev. Resp. Dis. 98: 795, 1968.*

19) Pattle, R.E.: *Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Proc. Roy. Soc. (London), B148:217, 1958.*

20) 金仁顯：肺胞의 表面張力活性物質의 性狀에 關한 硏究, 綜合醫學, *9:31, 1964.*

21) Kahana, L.M. and M. Aronovitch: *Surface tension after SO_2 exfosure. Amer. Rev. Resp. Dis. 98:311, 1968.*

22) Strang, L.A.: *In Development of the Lung.(Eds.) De Reuck, A.V.S. and B.P. Porter, p227, Little, Brown & Co., Boston, 1967.*

23) Tierney D.F: *The alveolar lining layer, in Development of the Lung. (Eds.) De Reuck A.V.S. and B.P. Porter, p215, Little, Brown & Co., Boston, 1967.*

24) Brown, E.S., R.P. Johnson and J.A. Clements: *Pulmonary Surface Tension. J. Appl. Physiol. 14:717, 1959.*

25) 李 鐵：胸部X線照射가 家兎肺胞表面活性物質에 미치는 影響, 대한생리학회지, *2:63, 1968.*

26) 朱永恩·李錫江：一酸化炭素中毒이 家兎 肺胞表面 活性物質에 미치는 影響, 대한생리학회지, *6:1, 1972.*

27) Clements, J.A.: R.F. Hustead, R.P. Johnson, and I. Gribetz: *Pulmonary surface tension and alveolar stability. J. Appl. Physiol. 16:444, 1961.*

28) Tierney D.F. and R.P. Johnson: *Surface tension of lung extracts, Fed. Proc., 22:319, 1963.*

29) Gruenwald, P., R.P. Johnson, R.F. Hustead, and J.A. Clements: *Corelation of mechanical properties of infant lungs with surface activity of extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109:368, 1962.*

30) West, E.S. and W.R. Todd: *Textbook of Biochemistry, 4th Ed., p.146, The Macmillan Co., New York, 1967.*