

실혈후 근조직에 대한 안티피린 분포

Distribution of Antipyrine to the Muscle Tissue after Hemorrhage

서울대학교 의과대학 생리학교실

<지도 남 기 용 교수>

尹 明 淳

동물이 피를 잃으면 당장에 순환혈액량이 감소하고, 출혈이 총혈액량의 25~30%에 이를 때에는 혈압이 떨어져서 동맥최고혈압이 60 mmHg 가량으로 된다. 이때에는 모세관에서 액체를 밖으로 내미는 여과압이 떨어지는 까닭으로 간질액은 혈관내로 이동한다. 한편, 광범위한 말초 혈관축소가 일어나므로, 이와 같은 보상작용으로 혈압은 어느 정도 상승하지만 완전한 회복은 되지 못하고 저혈압상태가 지속된다. 저혈압 상태가 장시간 계속하면 어떠한 방법으로도 회복할 수 없는 비가역적 속(irreversible shock)으로 되어서 동물은 죽는다. 이때의 주요한 특징은 순환계의 파탄이지만 직접원인은 심장조직의 기능상실이 아니라 광범위한 혈관운동의 마비에 있다고 보아야 한다¹⁾.

이제통²⁾의 실험에서 보면 화상을 입었을 때에 토끼의 여러 기관에서 예외없이 혈액량이 증가하고 있다. 이것은 화상입은 상처에서 유리되는 화학적 물질이 전신에 퍼져서 국소의 용량혈관(capacitance vessel)의 긴장도를 저하시켰기 때문이라고 해석된다. 국소의 혈액량이 증가하였다는 것은 반드시 국소의 혈액 유통량이 증가하였다는 것을 의미하는 것은 아니다. 체액이동이 간질액 쪽으로부터 혈관내로 향해 있다는 것은 헤마토크릿(hematocrit) 값의 저하로도 알 수 있는바 이것은 전모세관 저항혈관(precapillary resistance vessel)이 후모세관 저항혈관(postcapillary resistance vessel)의 긴장에 비하여 긴장도가 큼을 말한다. 그러한 결과는 체액의 혈관계내 유입과 더불어 출혈 후의 혈압 회복에 이바지 할 것이다.

평상시 심장박출량의 반에 가까운 량을 받는, 골격근 계통과 소화기 계통에 대한 혈액 유통량이 출혈시에 어떻게 변하는가를 아는 것은 위에 적은바 보상기구(compensatory mechanism)의 범위와 성질을 이해하는데 도움이 될 뿐 아니라 골격근과 평활근에 대한 혈류 변화를 비교해 보는 점도 흥미있는 일일 것이다. 평활근

으로 구성되기는 했지만 기능과 몸에서 차지하는 크기의 비율이 소화기와는 판이한 자궁에 대한 혈류도 관찰하였다. 또 한가지 별도의 범주에 속하는 근육 즉 심장근에 대한 혈류의 변화를 본 것은 근육 일반에 관한 실혈의 영향을 그들의 기능과 부합시켜서 고찰해 보려는 의도에서 였다.

혈액 유통량의 측정법에는 여러 가지가 있지만 혈관에 카뮬을 삽입해서 유통량의 절대치를 얻는 것이 반드시 옳은 의미를 가지는 것은 아니다. 혈액류통이 지나는 가장 큰 작용은 물질운반일 것인 바 모세관에서 실제의 교환에 참가하는 혈액 유통량, 즉 기능적 혈류량(functional blood flow)이 효과적인 의의를 가질 때가 많다. 국소를 흐르는 모든 혈액이 물질운반에 참가하는 것은 아니다. 예컨대 모세관을 흐르지 않고 분로(shunt)로 빠지는 것은 물질교환과는 무관하다. 기능적 혈류량을 측정하려면 물질 이동률을 재야 한다. 그와같은 측정에서 사용될 수 있는 물질은 모세관벽과 세포막을 자유롭게 뚫고 확산할 수 있는 것이라야 하고 또 혈액순환에 특별한 영향을 미치지 않는 물질이라야 한다. 이와 같은 조건에 합당한 물질로서 안티피린(antipyrine)은 우수한 시험물질이다³⁾. 이 물질의 조직에 대한 분포를 규정짓는 것은 혈액 유통량이라고 볼 수 있기 때문이다.

실험 방법

안티피린과 같이 확산에 제한을 받지 않는 물질이 조직내에 분포되는 비율을 보려면 적어도 혈관과 조직과의 이구분계(two compartment system)를 생각해야 한다. 혈관계는 내용이 정지되어 있는 구분이 아니라 그 속에 끊임없이 흐르고 있는 혈액을 가지고 있는 공간이다. 단위 시간내에 흐르는 혈액의 량으로 혈액구분의 크기를 대표시킬 수 있다. 흐르는 혈액이라 함은 물론 물질 교환에 참가하는 기능적 흐름을 말한다. 안티피린이 이상적으로 신속하게 확산되는 물질이라면 혈액과 조직

내 수분 사이의 이동은 얼마만큼의 혈액이 관류했는가에 의존할 것이다. 만약에 동맥혈내에 시험물질이 일정한 농도로 유지된다면 조직내 농도는 단순히 시간에 대하여 지수함수적(exponential)으로 증대해 갈 것이지만 단일 주사로 시험물질을 주입할 때에 혈액내 농도 저하는 대체로 시간에 지수함수적이고 조직내 농도는 처음에 점점 상승했다가 다시 하락한다. 혈액내 농도가 계속적으로 떨어지기 때문에 어느 시점에서는 조직내 농도가 혈액내 농도보다 높은 시기에 이른다. 따라서 혈액내 농도곡선과 조직내 농도곡선은 그림 1-A에서와 같이 교차 할 것이다.

그 교차점 까지가 조직내에 엔티피린이 들어가는 과정이고 교차점 이후가 조직에서 혈액쪽으로 빠져나오는 시기이다. 만약에 조직으로의 혈액 유통량이 충분히 많아서 순식간에 순환혈액과 같은 농도로 된다면 혈액내 농도곡선과 조직 농도곡선은 언제든지 일치해 있을 것이어서 두 구분의 농도비는 1을 견지할 것이다. 이와는 달리 혈액유통이 충분치 못해서 혈액농도와 조직농도 사이에 차가 클수록 위에 적은 교차점까지의 시간이 길어지고 교차후, 즉 조직농도쪽이 더 높은 상태가 오래 끌어서 두 구분 사이에 좁혀림 평형이 이루어지지 못한다. 이럴때에 두 구분의 농도비를 보면 그림 1-B와 같이 수평에서 훨씬 기울어진 상태로 될 것이다. 본 실험에서는 농도비가 1로 될 때까지의 시간, 즉 두 구분의 농도곡선이 교차되는 시간과 또 농도비의 경사도로서 조직의 혈액 유통량을 보려고 한 것이다.

실험동물로 사용한 성숙한 암토끼 55마리를 두군으로 나누었다. 첫째군은 26마리이며 출혈이 없을 때의 엔티피린 분포를 볼 목적으로 대조군으로 하고, 둘째군은 29마리로서 엔티피린 주사전 약 30~50분에 채혈한 군이었다. 채혈은 귀의 가장자리 정맥을 따스한 물로 가온한 뒤 헤파린으로 적신 주사기를 사용해서 체중의 2% 가량(평균 1.8%)을 빼냈다. 즉 40ml 가량의 실험이 있는 셈이다.

엔티피린 주사후 일정한 시간이 지나면 심장천자로 동맥혈을 얻은 후 곧 포화 KCl 용액 5ml를 심장내에 주입하여 즉시로 심장박동을 정지 시킨후 재빨리 필요한 조직을 떼냈다. 엔티피린 주사후 실험 동물을 죽이기까지의 간격은 3분에서 30분까지의 사이였다.

떼어낸 조직은 3그램 내외의 큰 조직편과 0.3그램 가량의 작은 조직편으로 나누어서 작은 조직편은 온도가 105°C로 고정된 오븐속에서 중량이 일정하게 될 때까지 건조시킴으로서 조직 수분량을 측정하였다. 큰 조직편은 엔티피린 측정에 사용되었다. 산으로 잘 처리된 모래 1그램 가량과 0.07 N H₂SO₄ 2ml를 조직 편에 첨가하고 유발에서 갈아서 균질화한 후에 원심 침전하고

상등액 1ml를 사용하여 Brodie¹⁾의 침전법으로 엔티피린을 측정하였다. 비색에는 Beckman Spectrophotometer B를 썼으며 파장 350mμ에서 행하였다.

조직을 갈 때에 첨가한 0.07 N 황산의 양과 조직수분량을 감안해서 조직내 엔티피린의 회석률을 계산하고 이것으로 광학적 밀도를 교정함으로써 실제의 농도를, 광학적 밀도 0.350가 엔티피린 농도 10mg/liter에 해당하는 표준곡선에 맞추어서 산출할 수 있었으나 대부분의 실험에서 엔티피린 농도의 절대치보다 조직농도와 혈장농도의 비를 보았으므로 일일히 광학적 밀도를 표준 곡선에 맞추어서 농도를 계산하는 대신에 조직과 혈장의 각 광학적 밀도의 비를 보는 것으로 충분하였다.

조직수분에서의 광학적 밀도를 교정함에는 다음과 같은 회석률을 곱해 주어야 했다. 즉

$$\text{회석률} = \frac{\text{조직수분(ml)} + 2\text{ml}}{\text{조직수분(ml)}}$$

또 혈장 수분에서의 광학적 밀도를 교정하는 데에는 혈장 수분 분률(fraction)으로 나누어 주어야 했다.

조직내의 엔티피린 분포를 본 이 실험의 목적이 조직 혈액 유통량의 다과를 알려고 한 것이므로 위에서 적은 바와 같이 두 구분 사이의 농도비 혹은 광학적 밀도비의 곡선이 1로 되기까지의 시간과 또 그 곡선의 경사도를 검토하였다. 그림에서 한개의 점은 2~3마리에서 얻은 평균치이다.

조직을 떼어낸 부위는 환근은 비장근(gastrocnemius)에서 붉은근은 비목어근(soleus)에서 심장근은 좌심실이었고, 작은창자는 유통부에서 5~15cm 사이를 잘라냈다.

실험 결과

실험에 사용된 암토끼의 체중, 혈액 소견 및 채혈량의 여러 값은 제 1 표와 같았다. 대조군의 적혈구수, 혈색소함량 및 헤마토크릴의 평균치는 각각 $590 \times 10^4/\text{mm}^3$,

Table 1. Body weight, bleeding amount and hematological data.

Group	Body weight (gm)	Bleeding amount (ml)	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hemoglobin (gm/100 ml)	Hematocrit
Control	2,090 ± 176*	0	590 ± 75	12.6 ± 0.7	41 ± 5
Experimental	2,120 ± 230	38 ± 9	590 ± 92	12.4 ± 1.3	38 ± 5
			490 ± 80	10.8 ± 1.0	31 ± 4

*Mean and standard deviation

12.6 gm/dl 및 41 이었고 실험군에서는 채혈전에 $590 \times 10^4/\text{mm}^3$, 12.4 gm/dl 및 38 을 보이던 것이 체중의 1.8 %에 해당하는 38 ml의 혈액을 잃은 뒤 30~50 분이 지나면 적혈구수는 $490 \times 10^4/\text{mm}^3$, 혈색소 함량은 10.8 gm/dl, 헤마토크릴은 31로 각기 유의한 감소를 보였다. (적혈구수 $P < .01$, 혈색소 $P < .01$, 헤마토크릴 $P < .01$).

이와 같이 혈액이 희석되는 것은 채혈 후 30 분이라는 기간에 간질액이 혈관내로 이동해 들어왔음을 말한다.

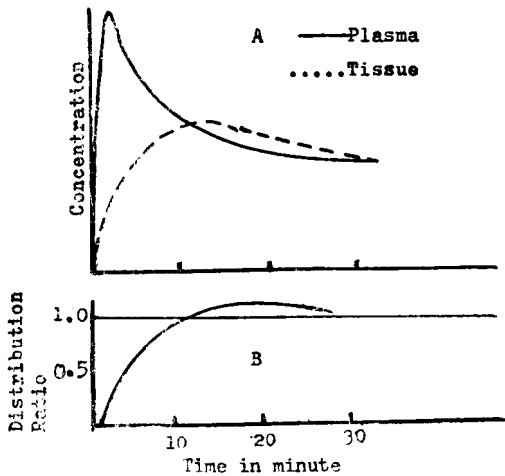


Fig. 1. A: Schematic representation of antipyrine concentration in plasma and tissue. B: Corresponding distribution ratio.

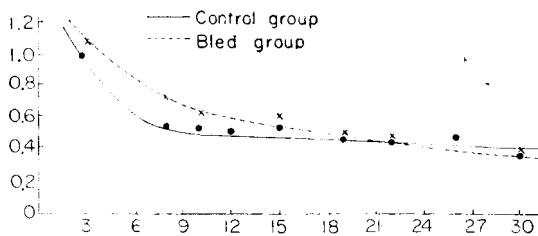


Fig. 2. Concentration of antipyrine in plasma. Optical density of 0.350 corresponds to 10 mg/liter. Each point is the average of two or three animals. Abscissae: Time in minute. Ordinates: Optical density.

동맥혈내의 엔티피린 농도는 그림 2에서 보는 바와 같이 대체로 시간에 지수함수적으로 감소해 가지만 이것은 단일 지수함수 곡선(single exponential curve)은 아니었다. 아마도 엔티피린이 침투하기 쉬운 구분과 어려운 구분이 있기 때문에 그러할 것으로 생각되며 엔티

피린 혹은 다른 시험물질을 사용했을 때에도 비슷한 복합 지수곡선을 관찰한 사람들이 있다⁵⁾. 주사후 20분까지는 실험군에서 높은 농도를 보이고 있으나 그 이후에는 별반차이가 없었다.

흰근에 대한 엔티피린의 분포를 보면 그림 3-A에서와 같이 시간의 경과에 따라서 혈장내농도에 접근해 가기는 하나 분포율이 1로 되는 시점이 대조군에서 14분인데 비하여 실험군에서는 30분이었다. 실험군에서 이와같이 혈장과의 사이에 평형이 이루어지는 과정이 느린 것은 혈액 유통량이 줄어든 증좌라고 보인다. 또 실험군에서나 대조군에서 혈장내 농도가 조직내 농도보다 낮은 시기 즉, 엔티피린 방출기는 뚜렷히 나타나지 않고 있었다.

붉은근에서 얻은 농도비 곡선 즉, 분포율 곡선은 그림 3-B와 같다. 농도비가 1로 되는 시기가 흰근에서

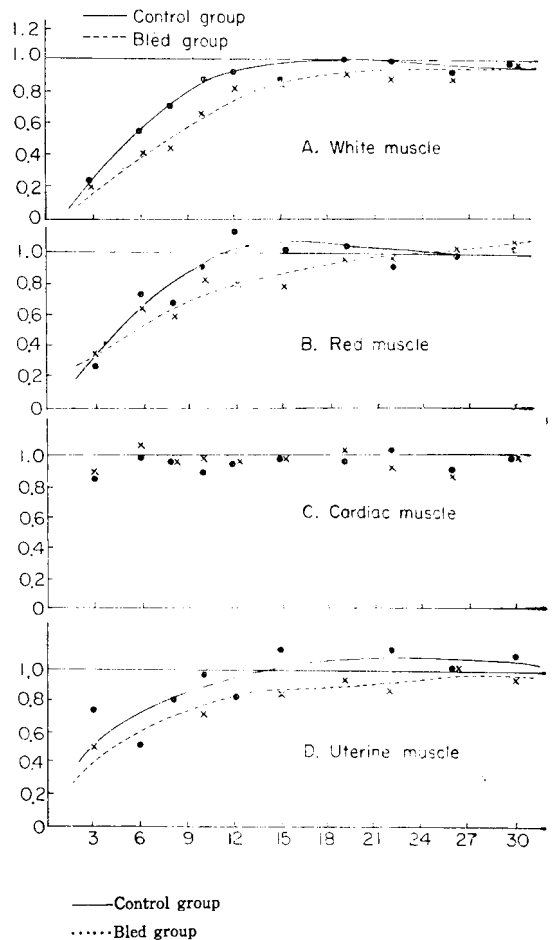


Fig. 3. Distribution ratio in plasma and various tissues. Abscissae: Time in minute. Ordinates: Distribution ratio.

보다 속히 왔다. 즉 대조군에서 11분이었고 실험군에서 22분이란 값을 보이었다. 흰근에서의 경우와 다른 또한가지 점은, 붉은근에서는 조직내 농도가 혈장내 농도보다 높은 시기 즉 엔티피린의 방출기도 볼 수 있었다는 점이다.

심장근에 대한 분포는 그림 3-C에서와 같이 두 실험군 사이에 별반 차이가 없었고, 주사후 극히 짧은 시간 내에 이미 혈장과의 사이에 평형이 이루어졌다. 이와같은 소결은 심장근 매 그램당 관류혈액량이 비교적 많다는 것과 또, 실험이라는 조건하에서도 관류량이 감소하지 않는다는 것을 의미한다.

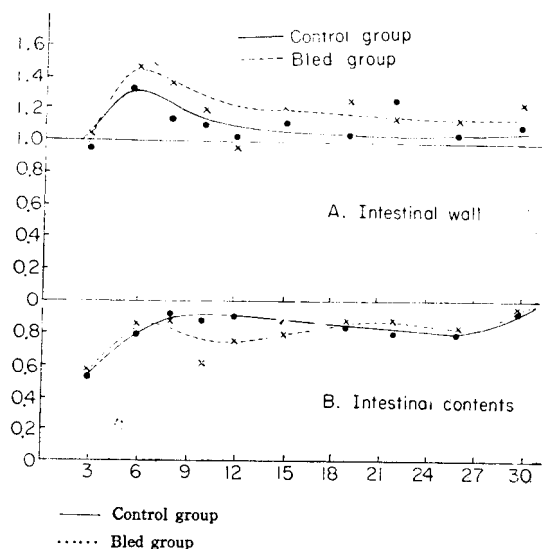


Fig. 4. Distribution ratio in the wall(A) and contents (B) of the small intestine. Abscissae: Time in minute. Ordinates: Distribution ratio.

작은 창자에 대한 분포는 그림 4-A에서 보는 바와 같이 타기관에 비하여 복잡하였다.

우선, 혈장과의 농도비 곡선을 보면 주사후 3분에 이미 1을 돌파하고 6분에는 방출과정이 뚜렷하였다.

대조군에서는 주사후 20분을 전후해서 혈장내 농도에 접근해 있는데 반하여 실험군에서는 30분이 지나도록 혈장 값보다 20%이상 높은 값을 유지하고 있었다. 혈장과의 사이에 평형이 이루어지려면 훨씬 더 긴 시간이 필요함을 말한다.

주사후 6분이 될 때까지는 조직과 혈장의 농도비가 1을 돌파해서 계속 상승하는 것을 볼 수 있는데 대조군에서 30%, 실험군에서 50%나 혈장보다 높은 농도를 보이고 있었다. 이와같이 농도비가 초기에 높게 나타날 수 있는 이유로, 혈장내 농도가 주사후 초기에 지나

치게 급강하 하기 때문이 아닐까 라는 점을 검토하기 위하여 작은창자의 엔티피린 농도를 혈장 농도로 제하지 않고 보아도 조직내 농도 자체가 6분까지는 역시 상승하고 있었으며, 그 상승 정도는 실험군에서 대조군에서 보다 더욱 현저하였다. 이러한 점으로 보아서 작은창자 벽내에는 정맥주사한 엔티피린이 높은 농도로 존재한다는 것과 또 혈장과의 사이에 평형이 성립되기 힘들다는 것을 알 수 있으며 이와 같은 경향은 실험군에서 더욱 뚜렷하다는 것을 말할 수 있다.

작은창자벽과 인접 해 있는 또하나의 구분을 구성하고 있는 창자내용에서 엔티피린 농도비를 보면 그림 4-B에서와 같았다. 대조군과 실험군 사이에 큰 차이는 없었고, 어느 경우나 혈장농도의 90%를 상회하는 일은 흔하지 않았다. 창자의 내용용적, 운동상태등에 의해서 혈장과의 사이에 평형이 성립되는 시간에 차이가 생길 수 있지만 아무리 창자 내용이 적다 할지라도 물질의 확산속도에 비하면 지나치게 큰 공간일 것이고, 또 창자의 혈관과 접해있는 면적이 비교적 작다고 할 수 있으므로 단시간내의 평형은 기대하기 어려울 것이다.

자궁벽은 소장과 마찬가지로 역시 평활근으로 구성되어 있으나 엔티피린 분포의 양상은 그림 3-D에서 보는 바와 같이 오히려 골격근에서와 비슷하였다. 농도비가 1로 되는 시간이 대조군에서 13분이었고 실험군에서 30분이었다.

이 실험에 사용된 암토끼는 임신하지 않은 동물이지만 자궁벽의 기능상태가 고르다고는 할 수 없다. 따라서 내분비물의 영향등이 실험조건으로 통제되지는 않았으나 실험군에서 혈장과의 사이에 평형이 이루어지는 데 시간이 더 걸린다고 말할 수는 있다. 혈액 유통량이 줄어 들었기 때문이라고 생각되는 바이다.

이상에서 적은 바와 같이 작은창자를 제외하고는 분포의 양상이 비교적 단순했다. 그들 조직에서 평형이 이루어지는 속도를 엿볼 수 있는 한 방법이 조직과 혈장의 농도비가 1로 되는 시간을 아는 것인데 그들을 제 2표에 제시하였다.

Table 2. Necessary time in minute for attaining unity of distribution ratio.

Tissue	Before bleeding	After bleeding
White muscle	14	30
Red muscle	11	22
Cardiac muscle	3	3
Uterine muscle	13	30

고 찰

출혈 직후에 모세관 부위에서의 여과압이 낮아지는

반면에 혈장의 교질 삼투압에는 큰 변동이 없을 것으로 체액을 혈관내로 끌어드릴 것이다. 그러므로 혈액량은 어느정도 회복되고 한편으로 광범위한 말초저항의 증가가 와서 혈압을 도루 올리는 보상작용이 있게 된다.

여과량이 감소하는 것을 Fogelman⁶⁾의 보고에서 보면 정상 개에서 배분총수분량의 23%가 혈관밖으로 나가는 데에 비하여 본실험에서와 비슷한 정도의 출혈이 있는 후에는 12%만이 혈관밖으로 여과해 나간다고 했다. 그는 출혈시의 이와같은 여과량 감소는 여과압이 떨어지는 데에만 원인이 있는것이 아니라, 말초혈관의 축소로 말미암아 여과를 허용하는 면적이 줄어들어 오는 것도 그 이유의 하나라고 말하고 있다. Reller³⁾, Mulrow⁷⁾등도 출혈시에 aldosterone 분비가 증가한다고 했는데 이것도 총체액량의 손실을 방지할 것이다.

이리하여 혈관내에 머무는 체액량, 즉 혈액량이 어느 정도까지는 회복될 뿐 아니라 출혈 즉시로 혈관계의 저항이 커진다.

Haddy⁸⁾는 개에서 총혈액량의 25%를 출혈시켰을 때에 교감신경——부신계통의 활동이 증가하는 동시에 vasopressin 및 angiotensin의 혈중농도가 상승해서 적극적으로 전모세관 저항혈관을 축소하고 말초저항을 증가시킨다고 보고하였다.

이상과 같은 보상기전에 의해서, 실험이 있을 때에도 그 정도가 심하지 않거나 또는 수혈등으로 빈혈상태를 길게 끌지 않으면 동물의 생명은 위협을 받지 않지만, 그렇지 못할 경우에는 보상작용에 파탄이 와서 비가역적 쇼크(irreversible shock)에 이르러서 죽음을 면할 수 없다. 이때에는 말초혈관의 저항이 줄어들고 특히 용량혈관이 확장되는 관계로 다량의 혈액은 실제 순환에서 제외되며 혈압은 떨어진다. 이 시기에 수혈을 해도 별로 효과를 보지 못하고 체액을 혈관밖으로 잃는 현상이 나타난다⁹⁾, 이와같이 혈장량이 줄어들어 오는 현상은 실험 초기에 체액이 혈관내로 이동해 왔던 것과는 반대방향의 체액이동 때문이다. 이러한 보상작용의 파탄은 국소빈혈로 인해서 생산되었거나 유리되는 물질들이 말초혈관을 광범위하게 확장시키는 데에 원인이 있다고 한다^{9, 10, 11)}.

본 실험은 동물을 비가역적 쇼크 상태에서 관찰할 것이 아니라 출혈후 비교적 짧은 기간인 30~50분에 이르는 동안에 근육내의 혈액 유통량이 어떻게 변화하는가를 본 것이다. 정상동물에서 횡문근과 평활근에 배정되는 혈액량은 심장박출량의 적어도 반을 차지하는 만큼 이곳에서의 혈액 유통량 변화는 곧 전신 순환에 커다란 영향을 미칠 것이 자명한 일이다.

시험물질로 엔티피린을 사용한 것은 다음과 같은 이유에서였다. 즉 Brodie¹⁾에 의하면 주사후 2시간에 여

러 조직 혹은 체액과 혈장 사이에 평형이 이루어져 있고 엔티피린의 분해는 무시해도 좋다고 했다¹²⁾. Kety¹³⁾도 엔티피린—I¹³¹을 사용했을 때에 조직과 혈장 사이의 분배률이 1이라는 것을 말했다. Huckabee¹⁴⁾는 엔티피린과 이동속도 등 여러모로 비슷한 4-aminoantipyrine을 사용해서 개의 다리에서 실험했는데 주사후 7분에 평형이 이루어졌음을 보고했다. Renkin¹⁵⁾은 엔티피린이 지질가용성 (lipid soluble)인 물질이기 때문에 세포막의 지질부분을 뚫고 확산하므로 분포속도가 크다고 했다.

이와 같이 엔티피린은 혈장으로 부터 급속하게 조직으로 들어갈 수 있으므로 조직에 대한 엔티피린 분포를 제약하는 인자는 혈액 유통량이라고 보아도 좋다³⁾.

체내에서 엔티피린이 속히 분포되는 구분과 느리게 분포되는 구분이 있는 것은 저자가 본 바, 혈장내 농도 곡선이 결코 시간의 단일 지수함수 곡선(single exponential curve)은 아니었다는 점으로도 짐작할 수 있다. 이와같은 차이는 조직에 대한 혈액 유통이 다과에서 오는 것으로 보인다.

다음에 각종 근에서 혈액 유통량이 실험로 인해서 어떠한 영향을 받는가를 개별적으로 보겠다.

골격근 : 실험근에서 조직과 혈장내의 엔티피린 농도 비가 대조군에 비하여 완만하게 상승하는 것은 붉은근에서나 흰근에서 본질적으로 같은 경향이였다. 이러한 현상은 실험동물의 골격근에는 혈액 유통량이 감소했다는 것을 뜻하고 있다. 혈액 유통량이 감소하는 것은 혈압이 내려갔기 때문일 수도 있고 또 교감신경——부신계통의 영향 혹은 angiotensin, vasopressin 등 호르몬의 작용 때문에 국소혈관이 축소하기 때문에 일어날 수도 있다. 한편 혈압강하가 단순히 조직에 대한 관류압을 적게 할 뿐이 아니라 혈관자체가 피동적으로 폐쇄될 가능성도 있는 것이다.

본 실험에서 관찰한 기간내에 과연 Stainsby,¹⁶⁾ Ross¹⁷⁾ 등이 말하는 자동조절(auto-regulation)이 작용 했는가는 극히 의문이다. 자동조절이 있다면 혈압하강에 대응하는 만큼 조직저항이 낮아짐으로써 혈액 유통량이 비교적 일정하게 유지되어야 하겠는데, 토끼에서 체중의 1.8%에 해당하는 혈액을 잃었을 때에 30~50분이라는 기간 내에는 이와같은 조절이 보이지 않는다. 즉, 국소혈관을 확장시켜서 저항을 낮추는 기전, 이튿터면 혈관확장물질의¹¹⁾ 유리나 산소공급의 부족이¹⁷⁾ 뚜렷하지 않았음을 의미할 것이다. 혹은 Mellander 등⁹⁾이 말하는 바 작은혈관에 있는 평활근의 감수성은 변하지 않았다고 보아야 할 것이다.

심장근 : 동물에서 과도한 실험상태가 장시간 계속될 때에 비가역적 쇼크 빠진 상태에서는 심장박출량이 줄

어드는 것이 사실이나, 그 직접적 원인이 심장근의 기능 저하에 있는 것이 아니고 좌심실로 들어오는 혈액량이 부족하기 때문이라고 한다¹⁾. Coleman 등¹⁸⁾도 실험속 때에 심장근의 물질대사가 저하하지는 않았다고 단정하고 있다. 그는 개의 심장조직내 K^+ 농도가 정상시의 39.6 mEq/100 gm fat free dry tissue에 비하여, 심한 실험로 동맥압이 40 내지 60 mmHg의 수준을 4시간이나 유지하고 있을 때에 K^+ 농도가 47.7 mEq로 증가함을 보았고 이는 세포의 체액내의 K^+ 농도가 증가했음에 기인한다고 했다. 이처럼 세포의 체액내의 K^+ 농도 상승은 실험때에 오는 대사성 산증(metabolic acidosis) 때문에 신장 세뇨관에서 Na^+ 의 재흡수와 교환되는 양이온 중에서 H^+ 가 많이 나가기 때문에, 그만큼 K^+ 는 체내에 머물러있는 결과라고 하겠다. 세포의 K^+ 가 증가하면 근세포의 흥분성이 높아지며, 또 Coleman이 본 것과 같이 심장근 세포내의 Ca^{++} , Mg^{++} 등 2가양이온 농도에 변화가 없다면 심장근의 기능은 저하하지 않았으리라는 것이 짐작된다.

사실, 심장근 자체의 기능이 저하했을 때에는 심장근 조직내 이온의 변동이 실험로 인한 비가역적 속 때와는 전연 반대 방향이다. 이러한 점으로 보더라도 실험때에 심장근의 기능은 넓은 범위로 유지된다고 보아야 할 것이다.

비가역적 속에 빠졌을 때에도 이러할진대 그보다 덜 심한 조건하에서는, 두말할것 없이 심장근의 기능은 정상이라고 단정할 수 있으며 이때에 심장근에 대한 혈액 유통량도 정상기능을 유지 하리만큼은 보장되어 있을 것이다. 사실, 순환혈액량이 여러가지 정도로 변화하는 실험조건하에서도 심장과 뇌에 대한 혈액 유통량은 변하지 않는다는 것이 알려져 있다¹⁹⁾. 본 실험에서도 앤티피린 분포가 주사후 짧은 시간내에 이미 혈장과의 사이에 평형이 이루어져 있다는 것은 이들 소견과 부합되는 사실이라고 하겠다.

그러나 Levy²⁰⁾ 등이 Rb^{86} 분포를 지표로 한 실험, Krasnow 등²¹⁾이 antipyrine- I^{131} 으로 한 실험이나, 또 Hollander 등²²⁾이 NaI^{131} 을 피부 경유로 심장근내에 주사하고 그의 제거를 계속한 실험등에서 보면 심장이라는 비교적 작은 기관에 너무나 많은 량의 혈액이 관류하기 때문에 주사된 물질의 분포나 제거가 극히 짧은 시간내에 이루어져서, 웬만큼 혈액유통이 감소하는 일이 있더라도 혈액과의 사이에 평형이 이루어지는 것이 늦어진다든지 하는 것을 관찰하기 힘들다. Levy에 의하면 Rb^{86} 의 경우에는 주사후 20 초라는 짧은 시간에 관찰해야만 혈액유통량의 다과를 구별할 수 있다고 했으며, 또 Krasnow의 경우에는 antipyrine- I^{131} 이 주사후 2분에 이미 평형에 도달하고 있음을 보았다. 한편 Hollander

는 심장근에서의 NaI^{131} 제거율에서 $T_{1/2}=1.5$ min를 보고하고 있다.

본 실험에서 관찰한 가장 짧은 기간이 주사후 3분이었고 이때에는 심장근 조직과 혈장과의 사이에 이미 완전한 평형이 이루어져 있는 시기일 것이다. 그보다 더 짧은 시간내의 관찰은 단일 주사법으로는 의미가 없다. 왜냐하면 3분보다 더 짧아서는 혈관계 내에서 시험물질이 평등하게 퍼졌을까가 의문시 되기 때문이다.

이와같은 이유로, 본 실험의 결과로써 실험전후의 심장근에 대한 혈액 유통량의 다과를 판별 할 수는 없겠지만, 어느 경우이나 충분히 많은 혈액이 관류하고 있다는 점은 말할 수 있을 것이다.

작은창자 : 복부 소화기에 배정 되는 혈액 유통량은 심장박출량의 28%에 해당 하며, 실험시에 복부 장기에서의 혈액 유통량과 또 이곳에 저장 되어서 실제의 순환 혈액으로 부터 제외된 혈액량의 다과는 전신 순환에 지대한 영향을 미치며 때로는 생명 유지에도 관계한다.

Abel 등²³⁾이 말하는 것처럼, 실험시에 소화기계통의 혈관 저항에 어떠한 변화가 오겠는가 하는데에 관해서는 구구한 의견들이 있다. 저항의 증가, 불변 심지어는 일시적인 저항 감소가 온다는등의 견해가 있는 이유의 하나는 Steiner 등²⁴⁾이 지적한 바와같이 작은창자의 혈액 유통량에는 하향성 경사(downward gradient)가 있기 때문이 아닌가 생각된다. 즉 작은 창자를 밑으로 내려갈 수록 혈액 유통량이 줄어 든다는 사실이 있다. 따라서 실험 부위를 작은창자의 어느곳에 잡았는가 하는 점이 실험 결과를 좌우 할 수 있을 것이다.

본 실험에서는 작은 창자에서 떼어내는 부위를 일정하게 하는 데에 조심 함으로써 부위별 불균형을 피할 수 있었다고 본다.

창자벽에서의 농도비곡선 즉 조직내의 앤티피린 농도와 혈장내의 농도비가 주사후 짧은 시간내에 급상승하는 점으로 보아서는 마치 혈액 유통량이 어느 조직보다도 많지나 않은가 하는 인상을 주기 쉬우나, 이 곡선은 어디까지나 혈장과의 농도비를 도시한 것이기 때문에 만약에 관류혈액이 다량일 경우에는 양자의 비가 심장근에서 보는 바와 같이 1을 견지해야 할 것이다. 그러나 창자에서는 초기에 1을 훨씬 넘는 값을 보이고 있었으므로 이는 단순하게 혈액 유통량의 크기로써 논할 수는 없다.

농도비곡선이 6분에서 극치를 지난후에는 다시 하강하는 것이 었는데 이때의 하강률, 즉 혈장과의 사이에 평형이 이루어지는 과정이 실험군에서 더욱 느리었다. 이러한 점은 작은 창자에서도 실험군은 혈액 유통량이 줄어져 있다는 증거라고 하겠다.

주사후 6분에 볼 수 있었던 농도비의 극치, 즉 대조

군에서 1.3, 실혈군에서 1.5 라는 값이 왜 이루어 졌는가 하는 것은 이해하기 힘든 점인데 실혈군에서 더 높은 비를 보이고 있음은 역시 평형상태에서 훨씬 더 떨어져 있다는 증거라고 하겠다.

혈장농도와와의 비가 아니고 단순히 엔티피린의 조직내 농도를 보았을 때에 절대농도가 실혈군에서 더욱 높았다는 것은 주목해야 할 일이다. 이와같이 실혈군의 작은 창자내에 엔티피린이 많이 들어 갈 수 있었다는 것은 혹은 엔티피린이 골격근등 커다란 부분에 잘 들어가지 못해서 피동적으로 창자벽에 들어간 것일지도 모르겠다. 혹은 Fogelman⁶⁾ 등이 실혈이 있는 개에서 H₂O와 D₂O의 혈관벽 통과를 비교하고 실혈후에 두 물질사이에 모세관 통과율이 다르다는 점이 정상개에서와 판이하다는 것을 지적 했는데 엔티피린에 관해서도 모세관 내외로 두 방향의 통과물에 차가 있을른지도 모를 일이다.

이상과 같이 작은 창자벽에서 본 바, 실혈후에 혈액 유통량이 줄었으리라는 것은 Friedman²⁵⁾, Haddy⁸⁾, Frank²⁶⁾, Turk²⁷⁾, Selkurt²⁸⁾ 등이 개에서 본것과 부합되는 소견이기는 하나 주사후 초기에 조직내 엔티피린 농도가 급격히 증가하는 것을 단순히 혈액 유통량의 다과만으로 해석 하기는 곤란하다.

자궁근: 본 실험에서 자궁의 기능상태가 잘 통제되지는 않았다고 하지만 대체적인 경향은, 조직과 혈장사이에 평형이 이루어지는데에 실혈군에서 더 시간이 걸린다는 것이었다. 이것은 혈액 유통량이 감소된 까닭이라고 할 수 있을 것이다.

Huckabee^등²⁹⁾은 임신한 산양에서 4-aminoantipyrine을 써서 실험한 결과 혈액 유통량이 적은 자궁에서 조직과 혈장 사이에 역시 농도차가 큰 것을 관찰 했는데, 그들도 평형도달에는 15~20 분이 걸린다는 것을 보여주고 있다.

본 실험에서 조직과 혈장의 농도비가 1로 되는데에 대조군에서 14분, 실혈군에서 30분이 걸린것과 비교해 볼때에 엔티피린과 같이 확산속도가 빠른 물질은 자궁의 기능상태에 따라서 15분내지 30분 사이에 조직과 혈장사이에 평형이 이루어지며 또 혈액 유통량을 어느정도 충실히 대표해 준다고 말 할 수 있다.

결 론

성숙한 암토끼 29 마리에서 체중의 1.8%에 해당하는 혈액을 잃고난 후 30~50 분에 정맥내 주사한 엔티피린이 골격근, 심장근, 작은창자 및 자궁근에 분포하여 혈장과의 사이에 평형이 이루어지는 속도를 26 마리로 된 대조군과 비교함으로써 실혈시에 각기 조직에 대한 혈액 유통량이 어떻게 변하는가를 관찰하고 다음과 같은

결론을 얻었다.

1. 흰근에서 혈장농도와 같은 농도로 되는 시간이 대조군은 15분이고 실혈군은 30분이었다. 붉은근에서는 대조군 11분, 실혈군 22분이라는 값을 얻었다. 이와같이 골격근에서 평형에 도달하는 시간이 실혈후 지연되는 것은 혈액 유통량의 감소가 그 원인이었다.
2. 심장근에 대한 엔티피린 분포는 본 실험에서 측정 한 가장 짧은 시간인 3분후에는 대조군과 실혈군 사이에 차이가 없었다. 주사후 3분부터는 조직내 농도가 혈장농도와 같아서 심장 혈액 유통량이 많음을 보이였다.
3. 작은 창자에 대한 분포는 특이한 양상을 띄고 있었으며 주사 6분 후에는 혈장보다 대조군은 30%, 실혈군은 50%나 높은 농도를 보이였다. 또한 대조군에서는 주사후 20분에 혈장농도와 점근했으나 실혈군에서는 30분이 지나도록 혈장농도보다 20% 이상 높은채로 있었다.

이와같은 사실은 엔티피린이 처음에 창자조직으로 빠지는 기전과 나중에 창자 조직으로부터 혈관내로 들어오는 기전에 차이가 있음을 암시하는 것이고, 실혈시에 혈장농도와와의 차가 더욱 심하였다.

4. 자궁근에 대한 분포는 골격근에서와 비슷하였으며 혈장농도와 같게되는 시간이 대조군에서 13분이고 실혈군에서 30분이었다. 이것의 기전 역시 실혈군에서 혈액 유통량이 줄어들었음에 기인한다고 고찰하였다.

(본 실험을 지도하신 남기용 교수와 신동훈 교수께 감사한다)

ABSTRACT

Distribution of Antipyrine to the Muscle Tissue after Hemorrhage

Myong Sun Yun, M. D.

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

(Director: Prof. Kee Yong Nam, M. D. Dong Hoon Shin, M. D.)

Twenty nine female rabbits were bled as much as 1.8% of the body weight, and at from 30 to 50 minutes after bleeding 200 mg of antipyrine was injected intravenously. The distribution of antipyrine in the white muscle, red muscle, cardiac muscle, intestinal wall and in the uterine muscle was observed after a definite time elapsed, ranging from 3 to 30 minutes. The curves of distribution ratio, that was the tissue concentration versus plasma concentration, were composed, and they were compared with those obtained in 26 normal unbled rab-

bits, the control group.

On the assumption that the distribution of antipyrine to the tissue is flow limited, the change in the blood flow rate caused from bleeding was examined in individual tissue, and following results were obtained.

1) In the white muscle the time to attain the same concentration with plasma was 14 minutes in the control and 30 minutes in the bled group.

In the red muscle it was 11 and 22 minutes, respectively. The delay which was characteristic in the bled group was attributable to the decreased blood flow rate in the tissue.

2) In the cardiac muscle a complete equilibrium between the tissue and plasma was attained by the time of 3 minutes in both groups, and any change of flow rate was not found.

3) There was a unique pattern of distribution in the intestinal wall. A steep rise in the concentration was seen up to 6 minutes, marking 30% above plasma level in the control and 50% in the bled group. Thereafter the distribution ratio decreased gradually and approached to the plasma level by 20 minutes in the control, but in the bled group still revealed 20% above unity after 30 minutes. Thus in the bled group the intestine showed a marked deviation from equilibrium.

It was suggested that the mechanism by which antipyrine moves out from the capillary differed from that of inward movement.

4) In the uterine muscle rather similar pattern of distribution with that of the skeletal muscle was observed. The time at which the distribution ratio showed unity was 13 and 30 minutes in the control and in the bled group, respectively, suggesting that the flow rate was lessened in the bled group.

REFERENCES

- 1) Rothe, C.F. and E.E. Seikurt: *Cardiac and peripheral failure in hemorrhagic shock in the dog.* *Am. J. Physiol.* 207: 203-214, 1964.
- 2) 李濟龍: 토끼에 있어서 화상, 지혈대 결찰 및 수소이온 농도의 총혈액량과 조직 혈액량에 미치는 영향. *서울의대잡지*, 6(1): 21, 1965.
- 3) Reller, C. R., Jr., Sheridan, J. D. and J. B. Aust: *Tissue blood flow during varied perfusion conditions.* *Am. J. Physiol.* 207: 1354-1360, 1964.
- 4) Brodie, B.B., Axelrod, J., Soberman, R. and B.B. Levy: *The estimation of antipyrine in biological materials.* *Biol. Chem.* 179: 25-29, 1949.
- 5) Renkin, E.M.: *Effects of blood flow on diffusion kinetics in isolated, perfused hindlegs of cats.* *Am. J. Physiol.* 183: 125, 1955.
- 6) Fogelman, M.J., Montgomery, P. O. B. and C. A. Moyer: *Internal water exchange rate following hemorrhage in splenectomized dogs.* *Am. J. Physiol.* 169: 94, 1952.
- 7) Mulrow, P.J. and W.F. Ganong: *The effect of hemorrhage upon aldosterone secretion in normal and hypophysectomized dogs.* *J. Clin. Invest.* 40: 579-585, 1961.
- 8) Haddy, F.J., Scott, J.B. and J.I. Molnar: *Mechanism of volume replacement and vascular constriction following hemorrhage.* *Am. J. Physiol.* 208, 169-181, 1965.
- 9) Mellander, S and D.H. Lewis: *Effect of hemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle.* *Circulation Res.* 13:105-118, 1963.
- 10) Visscher, M.B.: *Shock-with particular reference to endotoxin shock.* *Post-graduate Medicine, Vol. 5: No. 5: 545-549, 1958.*
- 11) Hyman, C., R.L. Paldino and E. Zimmermann: *Local regulation of effective blood flow in muscle.* *Circulation Res.* 12: 176-181, 1963.
- 12) Brodie, B.B.: *Measurement of total body water.* *Method Med. Res.* 4: 31-38, 1951.
- 13) Kety, S. S.: *Measurement of local blood flow by the exchange of an inert diffusible substance.* *Method Med.: Res.* 8: 232-236, 1960.
- 14) Huckabee W.E. and G. Walcott: *Determination of organ blood flow using 4-aminoantipyrine.* *J. Appl. Physiol.* 15: 1139-43, 1960.
- 15) Renkin, E.M. *Capillary and cellular permeability to some compounds related to antipyrine.* *Am. J. Physiol.* 173: 125, 1953.
- 16) Stainsby, W.N.: *Autoregulation of blood flow in skeletal muscle during increased metabolic activity.* *Am. J. Physiol.* 202: 273-276, 1962.
- 17) Ross, J.M., Fairchild, H.M., Weldy, J. and A.C. Guyton: *Autoregulation of blood flow by oxygen lack.* *Am. J. Physiol.* 202: 21-24, 1962.
- 18) Coleman, B. and V.V. Glaviano: *Electrolyte and water distribution in the heart in irreversible hem-*

- orrhagic shock. Am. J. Physiol.* 207: 352-356, 1964
- 19) Johnson, J.A., Gott, V. and F. Welland: *Perfusion rates of brain, intestine and heart under conditions of total body perfusion. Am. J. Physiol.* 200: 551-556, 1961.
- 20) Lvey, M.N. and J.M.De Oliveira: *Regional distribution of myocardial blood flow in the dog as determined by Rb. ⁸⁶. Circulation Res.* 9: 96-98, 1961.
- 21) Krasnow, N., Levine, H.J., Wagman, R.J. and R. Gorlin: *Coronary blood flow measured by I ¹³¹ Iodoantipyrine. Circulation Res.* 12: 58-62, 1963.
- 22) Hollander, W., Madoff, I.M., and A.V. Chobanian: *Myocardial blood flow as indicated by the disappearance of NaI ¹³¹ from the heart muscle. J. Clin. Invest.* 40: 1050, 1961.
- 23) Abel, F.L. and Q.R. Murphy: *Mesenteric, renal and iliac vascular resistance in dogs after hemorrhage. Am. J. Physiol.* 202: 978-980, 1962.
- 24) Steiner, S.H. and G. Mueller: *Distribution of blood flow in the digestive tract of the rat. Circulation Res.* 9: 99-102, 1961.
- 25) Friedman, J.J.: *Mesenteric circulation in hemorrhagic shock. Circulation Res.* 9: 561-565, 1961.
- 26) Frank, E.D., Frank, H.A., Jacob, S.W. and J. Fine: *Hepatic blood flow in experimental hemorrhagic shock. Am.J. Physiol.* 202: 7-11, 1962.
- 27) Turk III, L.N. and W.C. Shoemaker: *Hepatic vascular response to norepinephrine. Am. J. Physiol.* 202: 1175-1178, 1962.
- 28) Selkurt, E.E. and G.A. Brecher: *Splanchnic hemodynamics and oxygen utilization during hemorrhagic shock in the dog. Circulation Res.* 4:693-704, 1956
- 29) Huckabee, W.E. and D.H. Barron: *Factors affecting the determination of uterine blood flow in vivo. Circulation Res.* 9: 312-318, 1961.