

急性貧血과 腸毛細血管 透過性에 관한 研究

A Study on Capillary Permeability of Intestine during the Acute Hemorrhagic Shock

서울大學校 醫科大學 生理學敎室

金 光 洵 · 申 東 薰

서 론

급성 출혈로 인한 빈혈 상태에서 30~50 mmHg의 낮은 혈압으로 여러 시간 지속될 경우에는 출혈된 전량, 내지 그 이상의 혈액을 재수혈 하여도 속 상태에서 회복되지 못하고 점차로 나빠지다가 죽고 마는 이른 바 비가역성 속으로 진행하게 된다. 비가역성 속으로 진행되는 원인은 아마도 매우 복잡하게 여러 가지 인자들이 서로 얽혀 있겠지만 근원적인 문제로는 급성 출혈로 인한 혈액량의 감소로 심장으로 돌아오는 환류량이 감소되면 자연히 심장 박출량의 감소와 저혈압이 뒤따를 것이며, 이것은 혈액의 조직 관류를 부적당하게 감소시키게 되어 오랜 시간 지속될 경우, 조직에 손상을 가져오게 된다. 이러한 때에 어떻게 하여 양성 되먹이기 기전(positive feed-back mechanism)으로 악순환이 되풀이되어 비가역성 속으로 빠지는가에 대하여 Guyton등¹⁾은 다섯 가지로 요약하고 있다. 첫째 심한 속 상태가 지속될 경우, 뇌의 관류 혈액량이 현저히 감소되어 뇌 세포에 영양 공급이 나빠지며 특히 혈관운동 중추와 호흡 중추가 손상을 받아 혈관 긴장도의 감소로 더욱 혈압은 떨어지고 호흡 부전으로 더욱 더 저산소증에 빠지게 되어 비가역성 속으로 진행된다. 둘째 지속되는 심한 속의 상태에서는 혈관 자체에 영양 공급이 불충분하여 혈관 긴장도가 감소되면 더욱 더 혈압이 떨어지게 되어 악순환이 되풀이 된다. 셋째 혈관 밖으로 혈장이 이동되어 부족한 혈액량에 더욱 더 악영향을 끼쳐 나쁜 방향으로 진행하게 된다. 넷째 혈류 속도가 느리지면서 혈관 내 응고 현상이 빈발되면 더욱 더 조직의 혈액 관류 상태를

악화시킨다. 다섯째 심장근이 관상순환 장애로 인한 저산소증이나 어떤 독성 물질에 의하여 손상을 입게 되어 더욱 더 심장 박출량의 감소, 저혈압 저산소증 등이 심화되어 속 상태는 점점 더 나빠질 수 있다고 가능한 원인들의 범위를 제시하였다. Chiu 등²⁾의 개를 이용한 실험에서 비가역성 속의 사인으로 체액 손실의 중요함을 증명하였다. 즉 소장 빈혈 상태에서 유리되어 나온 독성 인자만으로는 개는 죽지 않았고 장 내로의 체액 손실이 중요 사인이 됨을 증명하였다. Fell 등³⁾은 혈관 밖으로의 체액 손실의 이유는 혈관 자체의 부족한 영양 공급 때문에 모세혈관 투과성이 증가되어 여과량이 늘어난 데 있다고 하였고, Mellander⁴⁾ Lundgren⁵⁾ 및 Hollenberg등⁶⁾은 체액 손실의 중요 인자로서 모세혈관 전후 저항 비율(pre-to-post capillary resistance ratio)이 중요하며 이 저항 비율의 감소로 모세혈관 내의 압력이 증가되어 모세혈관 여과량이 증가되며 이로 인하여 점점 더 순환 혈류량이 감소된다고 하였다. Cook⁷⁾ 등은 개의 회장 부위를 이용한 생체내 실험에서 자가 재수혈(autoreinfusion)되는 거의 같은 시기에 장관 내로의 체액 손실이 일어났으며 이때 간 문맥압은 대조 값보다 두 배 이상 증가 되었다고 보고하면서 이쯤되면 창자는 흡수 기관이 아니라 명백히 체액 분비 기관으로 변하여 버린다고 하였다. Bounous 등⁸⁾은 심한 비가역성 속에서 나타나는 장 내로의 출혈 현상은 goblet cell의 기능 저하로 생긴 점액소 결핍으로 점막이 소화효소 trypsin에 소화되어 일어날 수 있음을 radiosulfate uptake 율의 저하로서 증명하였다.

이와 같이 비가역성 속으로 진행하는데 중요한 원인으로서는 혈관 밖으로의 체액 이동(손실)을 들 수 있겠고 이

러한 체액 손실 기관으로서 소장은 가장 중요한 장기임은 확실한 사실이다.

본 실험은 비가역성 속에서 체액 손실의 중요 장기인 창자에서 어떤 기전으로 인하여 장관 내로 대량의 체액이 나올 수 있는가를 규명하는데 그 목적을 두고 실험에 착수하였다.

실험 방법

2.5 kg 전후의 가토를 실험동물로 사용하였다. nem-butal (30 mg/kg)로 마취시킨 뒤 기관을 절개하고 기도에 카놀라를 넣어 호흡 곤란의 발생을 사전에 예방하였다. 혈압을 기록하기 위하여 경동맥을 박리하여 카테타를 넣었고, 항문으로 원격 온도계의 probe를 넣어 직장 온도를 계속 측정하였다. 이러한 상태에서 vital signs(혈압, 맥박수, 호흡수 및 직장온도)을 쟀 다음 복벽 정중선을 따라서 개방하여 장관 고리 표본(intestinal loop preparation)을 준비하였다.

1) 장관 고리 표본 준비

소장의 회장 부위에서 길이 10 cm 정도를 표본으로 만들기 위하여 제1도에 표시한 바와같이 장관막 동정맥을 잘 박리한 후 전신 헤파린화를 위하여 500 units/kg의 헤파린을 정맥주사 하였고 동시에 장 분비와 운동을 줄이기 위하여 probanthine 2.0 mg을 주사하였다. 주사 5분 뒤에 표본으로 사용코자하는 부위의 말단에서 정맥과 동맥의 순으로 카테타를 삽입한 뒤 고리 양단을

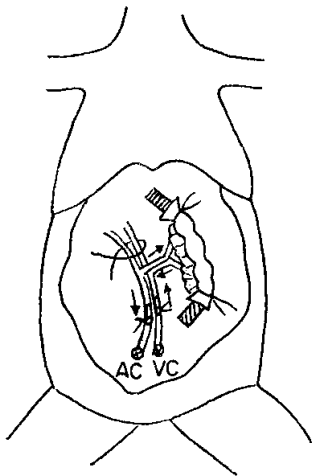


Fig. 1. Method for preparation of intestinal loop
ac: arterial catheter
vc: venous catheter
α: site for ligature

자르고 여기에 플라스틱 튜브를 끼고 묶으면 지혈이 되면서 동시에 장관내 분비물은 이 튜브를 따라 흘러 나오게 된다. 38°C 생리적 식염수로 장관 내를 여러번 씻어 내어 chyme이 남아있지 않도록 하였다. 여기까지 고리를 관류하는 혈류의 차단이 전혀 없으며 대조군으로 쓸 고리는 곧 장관막 동정맥을 묶고 절단하여 창자 고리 관류용으로 만든 plastic chamber 속에 넣고 관류계와 연결하여 실험을 진행하였다.

2) 일정 저혈압 유지

비가역성 속을 일으킬 실험군에서는 대조군과 동일한 순서로 회장 고리 표본을 만들어 절제하지 않은 상태로 혈류를 유지하였다. 38°C 생리적 식염수에 적신 탈지면으로 표본을 덮고 전열기로 보온한 상태로 기록 중인 혈압을 보면서 20~30분에 걸쳐서 출혈시키어 경동맥 혈압이 40~50 mmHg가 유지되도록 Wiggers⁹⁾의 reservoir technique를 사용하였다. 자가 재수혈되는 시기를 비가역성 속의 전환점으로 잡아서 이때 절제하여 관류 실험하였다. 자가 재수혈 될 때까지의 기간은 2시간 전후로 30분마다 응고를 방지하기 위하여 500 units/kg의 헤파린을 정맥 주사하였다.

3) 모세 혈관 내 압력 측정

모세 혈관 내 압력은 Pappenheimer 등¹⁰⁾이 개발한 isogravimetric technique를 사용하여 간접적인 방법으로 측정하였다. 이 방법은 모세혈관 내에 micropipette을 꽂고 재는 직접적인 측정 방법에 비하여 많은 장점을 가지고 있는 바, 조직에 손상을 안주고 혈류의 차단

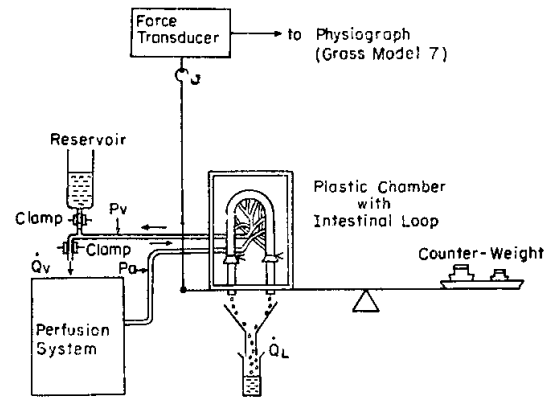


Fig. 2. Schematic diagram of experimental arrangement for measurement of P_{ci} , P_a , P_v , Q_v and Q_L . When measuring P_{ci} directly, reservoir level was adjusted to maintain the original intestinal weight after arterial inflow and venous outflow were shut off simultaneously.

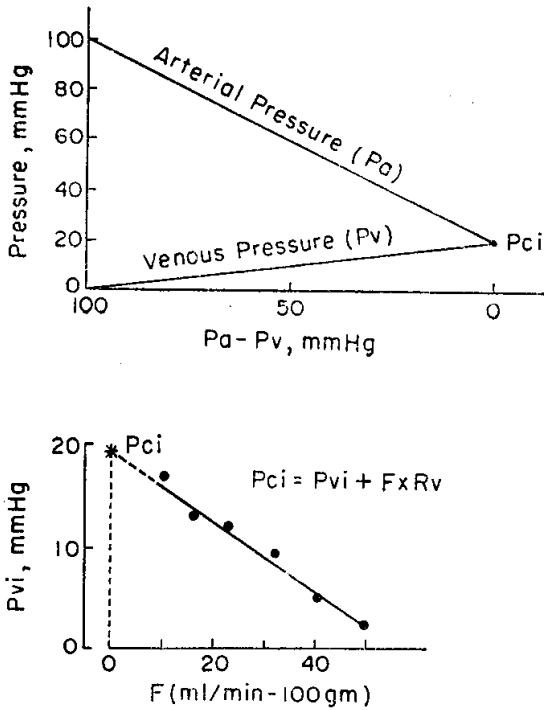


Fig. 3. Graphic representation of measurement of isogravimetric capillary pressure (P_{ci})

이 없이 계속적인 압력 측정이 가능하며, 비교적 생체 내에서의 모세혈관 압력을 잘 반영하여 이 방법으로 측정된 압력을 기능적인 모세혈관 압력이라고도 한다¹¹⁾. 측정 방법은 제2도에 나타낸 바와 같이 창자 고리가 들어있는 chamber를 천평 위에 놓고 counter-weights를 놓아 균형을 잡은 뒤에 동·정맥 카테타를 둘러고있는 관류계와 연결한다. 창자 고리의 무게 변화는 매우 예민하게 저울에 연결된 force transducer에 의하여 기록계에 기록되도록 장치하였다. 우선 동맥 관류압을 100 mmHg 전후로 하여 2~3분간 관류시키면서 창자 고리의 무게가 변화되지 않는 것을 기록계(Polygraph, Grass Model 7)로 확인한 뒤 이 점을 기준으로 하여 동맥 압력을 20~30 mmHg씩 낮추면서 창자 무게가 떨어지면 정맥 압력을 높이면서 기준 무게를 유지하도록 하였다. 최종적으로는 동·정맥에 설치된 클램프를 동시에 막고 무게 감소를 정맥관의 reservoir 높이로 올려 기준 무게가 되도록 하면 이때의 정맥 압력이 바로 모세혈관 압력을 나타내는 것이다. 이러한 관례를 제3도에 표시하였다. 이 방법은 동맥압을 낮추면서 정맥압을 높여서 혈류가 영이 되는 즉 동맥압, 모세혈관 압력 및 정맥압이 다 같이 똑 같아지는 압력을 찾는 방법이다.

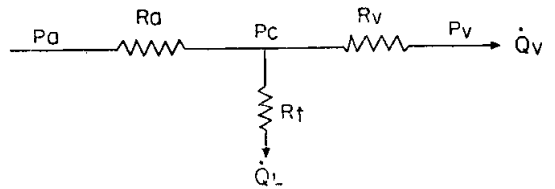
4) 창자 고리의 관류

관류계는 Kim¹²⁾이 신장 관류 실험에 사용한 것과 같은 것을 이용하였다. 관류액은 혈장 대용액인 헤막셀(Haemacel, 한독약품)을 사용하였다. 이 관류액은 모든 전해질 성분이 혈장 농도와 같이 맞춰져 있고 거대 분자 물질로는 3.5% 젤라틴 용액으로서 삼투압은 혈장과 비슷한 것이다. 먼저 모세혈관 압력(P_{ci} : isogravimetric capillary pressure)을 재고 나서 다시 동맥 관류압(P_a)을 변화시키면서 그때 마다 정맥압력(P_v), 정맥 유량(Q_v) 및 장관 내로의 유량(Q_L)을 직접 측정하였다. 주입되는 관류액의 온도는 40°C에 맞추었고 창자 고리의 온도는 전열기를 사용하여 체내에서와 비슷하게 유지도록 하였다. 관류 실험이 모두 끝나면 즉시 창자 고리의 무게를 측정하였다.

5) 실험 성적의 분석

관류 실험에서 직접 측정된 P_{ci} , P_a , P_v , Q_v 및 Q_L 로부터 평균 모세혈관 압력(P_c), 모세혈관 전 저항(R_c : precapillary resistance), 모세혈관 후 저항(R_v : post-capillary resistance) 및 조직 총저항(R_t : total tissue resistance from capillary through tissue to lumen)을 계산하였다.

Pappenheimer¹³⁾가 만들어낸 $P_c = \frac{P_a(R_v/R_c) + P_v}{1 + R_v/R_c}$ 를 창자에 적용할 수 있도록 수정하였다. 제4도에 표시한 창자 고리의 모형에서 관류 중인 창자 고리의 무게가 일정하다면 동맥으로의 유입량은 정맥과 장관내 유출량을 합한 것과 같을 것이라는 가정 하에 다음과 같은 식을



$$P_c = \frac{P_a(k/k+1) \cdot R_v/R_a + P_v(k/k+1)}{1 + (k/k+1) \cdot R_v/R_a}$$

Fig. 4. Hemodynamic diagram for perfusion experiment of intestine; P_c was calculated using the equation derived from the model.

If no weight changes,

Q inflow = Q outflow (= $Q_a + Q_L$), then,
 $P_a - P_c/R_a = P_c/R_t + P_c - P_v/R_v$. Substitute $k \times R_v$ for R_t and rearrange for P_c ,

$$P_c = \frac{P_a \cdot (k/k+1) \cdot R_v/R_a + P_v \cdot (k/k+1)}{1 + (k/k+1) \cdot R_v/R_a}$$
 $(R_v/R_t = Q_L/Q_v, R_t = Q_v/Q_L \cdot R_v, R_i = k \cdot R_v)$

유도할 수 있었다.

$$\text{즉 } P_c = \frac{P_a(k/k+1)(R_o/R_s) + P_s(k/k+1)}{1 + (k/k+1)(R_o/R_s)}$$

(단 $k = \frac{Q_v}{Q_L}$). R_o 는 P_{ci} 그래프의 기울기이므로 그 그래프에서 직접 구하였고($P_{ci} = P_{vi} + F \cdot R_o$), R_s 는 $R_o = \frac{P_a - P_{ci}}{Q_L + Q_v}$ 로서, R_i 는 $R_i = \frac{P}{Q_L}$ 를 써서 계산하였다.

실험 성적

실험에 사용된 가토의 일반 성적을 제1표에 표시하였다. 혈압의 평균치는 133/105 mmHg, 심장 박동수 296/min, 호흡수 37/min 및 적장 온도는 38.1°C 이었

고 창자 고리의 평균 무게는 6.2 gm 이었다.

대조군과 실험군에서 측정된 P_{ci} 를 보면 대조군에서는 19.5 mmHg 이었고, 실험군에서는 12.5 mmHg 로서 속군에서 P_{ci} 의 상당한 감소 현상이 일어났다. 이와 같은 P_{ci} 의 감소는 모세혈관 투과성이 속 상태에서 많이 증가됨을 의미하는 것이다.

창자 고리를 이용한 관류 실험에서 측정되거나 계산된 여러가지 혈류역학적 실험 성적을 대조군(제 3-1, 및 3-2표)과 실험군(제 4-1, 및 4-2표)으로 나누어 표시하였다. 대조군을 보면 계산된 평균 모세혈관 압력(P_c)이 동맥 관류압이 100 mmHg 이상의 범위에서는 35.3 mmHg 이었고 100 mmHg 이하의 범위에서는 18.5 mmHg 이었다. 이에 비하여 실험군에서는 51.0 mmHg 및 35.1

Table 1. Data of experimental animals including vital signs and weights of intestinal loops.

| Rabbit No. | Body Wt. (kg) | Sex | Vital Signs | | | | Wt. of Intestinal Loop (gm) | Groups |
|------------|---------------|-----|-----------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|---------|
| | | | B. P (mmHg) | H. R (/min) | R. R (/min) | T. C (°C) | | |
| 20 | 2.20 | M | 145/110 | 295 | 42 | 37.8 | 8.9 | Control |
| 21 | 2.40 | M | 135/102 | 310 | 38 | 38.5 | 6.8 | " |
| 22 | 2.15 | F | 160/120 | 286 | 35 | 39.2 | 10.0 | " |
| 23 | 2.15 | M | 152/125 | 326 | 36 | 38.2 | 5.7 | " |
| 24 | 2.40 | M | 110/76 | 310 | 40 | 38.4 | 6.8 | " |
| 25 | 2.15 | M | 105/75 | 286 | 32 | 39.4 | 3.7 | " |
| 27 | 2.00 | M | 145/105 | 320 | 42 | 38.1 | 6.4 | " |
| 29 | 2.00 | M | 124/100 | 284 | 34 | 37.9 | 6.2 | " |
| 33 | 2.00 | M | 148/115 | 332 | 30 | 38.5 | 6.5 | " |
| 37 | 2.50 | M | 135/95 | 268 | 45 | 37.6 | 7.8 | " |
| 44 | 2.80 | F | 112/86 | 316 | 32 | 38.4 | 4.7 | " |
| 38 | 2.50 | M | 150/116 | 324 | 28 | 39.1 | 7.3 | Shock |
| 43 | 2.15 | F | 124/98 | 286 | 38 | 38.2 | 5.6 | " |
| 46 | 2.35 | M | 155/125 | 300 | 36 | 39.1 | 7.2 | Control |
| 47 | 2.20 | F | 120/90 | 264 | 60 | 37.9 | 6.6 | " |
| 48 | 2.50 | M | 100/75 | 270 | 45 | 37.2 | 4.3 | " |
| 49 | 2.25 | M | 165/135 | 300 | 40 | 37.9 | 6.9 | " |
| 50 | 2.40 | F | 125/105 | 318 | 32 | 37.7 | 5.3 | " |
| 51 | 2.45 | M | 145/120 | 330 | 35 | 37.0 | 5.3 | Shock |
| 52 | 2.35 | F | 120/105 | 276 | 36 | 38.2 | 3.6 | " |
| 53 | 2.50 | F | 90/70 | 240 | 28 | 38.1 | 6.6 | " |
| 56 | 2.35 | F | 160/120 | 264 | 40 | 36.9 | 5.8 | " |
| 57 | 2.50 | F | 145/115 | 312 | 30 | 37.3 | 5.6 | " |
| N=23 Mean | 2.31 | | 133.5/104.5 | 296 | 37 | 38.1 | 6.2 | |
| Range | (2.00-2.80) | | (90-165/70-115) | (240-332) | (28-60) | (36.9-39.4) | (3.6-10.0) | |

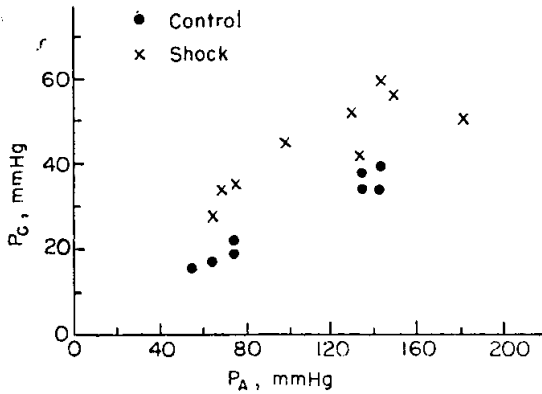


Fig. 5. Relationship between arterial perfusion pressure (P_a) and mean capillary pressure (P_c). P_c was always higher in shock than in the control group at various levels of P_a .

mmHg로서 실험군에서는 평균 모세 혈관 압이 증가된 것을 알 수 있다. (Fig. 5) 평균 모세 혈관압력의 계산 공

$$P_c = \frac{P_o \left(\frac{k}{k+1} \right) (R_v/R_a) + \left(\frac{k}{k+1} \right) P_v}{1 + \left(\frac{k}{k+1} \right) (R_v/R_a)}$$

에서 P_c 를

좌우할 수 있는 인자로서 R_v/R_a 가 중요한 것임을 알 수 있다. 즉 R_v/R_a 비율의 증감은 바로 P_c 의 증감을 일으킬 수 있는 것이다. 동맥 관류압 100 mmHg 이하에서 대조군의 평균 모세혈관 전 저항(R_o)이 0.645 mmHg/ml/min-100 gm이었으나 실험군에서는 0.339 mmHg/

Table 2. Isogravimetric capillary pressure (P_{ci}) of the small intestine in control and experimental shock groups.

| Groups | P_{ci} , mmHg |
|---------------------|-------------------------|
| Control N=13 | 19.5±3.8 |
| Experimental N=5 | 12.5±1.7 (10.8-15.1) |

ml/min-100 gm로서 속군에서 오히려 동맥측 저항의 감소가 나타났다. 동시에 모세혈관 후 저항(R_v)을 보면 대조군에서 0.303 mmHg/ml/min-100 gm 이었고 실험군에서는 0.441 mmHg/ml/min-100 gm로서 속군에서 정맥측의 저항은 대조군보다 증가된 것으로 계산되었다. 이러한 실험적 현상은 실험군인 속에서 동맥측의 저항 감소와 동시에 정맥측의 저항 증가 현상으로 모세혈관에 정체 현상을 일으키며 ($R_v \uparrow / R_a \downarrow$ 비율 증가) 이로 인하여 필연적으로 평균 모세혈관 압력의 증가를 초래할 것으로 해석할 수 있다. 모세혈관으로부터 장관내까지의 체액 이동에 대한 모든 저항(R_t)을 보면 동맥 관류압 100 mmHg 이하에서 대조군에서는 1.225 mmHg/ml/min 100 gm 이었고 실험군에서 0.828 mmHg/ml/min-100 gm로서 속군에서 저항의 감소가 나타났다. 이것은 비가역성 속에서는 정상시보다 체액 이동에 대한 저항의 감소로 장관 내로의 체액 손실이 쉽게 일어날 수 있음

Table 3-1. Hemodynamic parameters, measured in the control group.

| | Arterial Pressure (P_a) (mmHg) | Venous Pressure (P_v) (mmHg) | Venous Flow Rate (Q_v) (ml/min. 100gm) | Luminal Flow Rate (Q_L) (ml/min. 100gm) |
|---------|------------------------------------|----------------------------------|--|---|
| | 143 | 2.1 | 80.4 | 54.5 |
| | 143 | 1.9 | 128.0 | 47.1 |
| | 133 | 2.2 | 140.0 | 40.7 |
| | 133 | 1.8 | 104.0 | 50.7 |
| | 73 | 1.3 | 1.5 | 65.3 |
| | 73 | 1.5 | 65.2 | 25.4 |
| | 63 | 1.9 | 60.5 | 23.2 |
| | 53 | 1.3 | 56.5 | 11.3 |
| Mean | 138 | 2.0 | 113.1 | 48.3 |
| (Range) | (133-143) | (1.8-2.2) | (80.4-140.0) | (32.9-38.0) |
| Mean | 66 | 1.5 | 57.5 | 17.6 |
| (Range) | (53-73) | (1.1-1.9) | (47.0-65.2) | (11.3-25.4) |

* Dotted lines indicate demarcation of arterial pressures above or below 100 mmHg.

Table 3-2. Hemodynamic parameters, calculated in the control group.

| | Mean Capillary Pressure (P_c) (mmHg) | Precapillary Resistance (R_c) (mmHg/ml/min/100gm) | Postcapillary Resistance (R_p) (mmHg/ml/min/100gm) | Total Tissue Resistance (R_t) (mmHg/ml/min/100gm) |
|---------|--|---|--|---|
| | 32.9 | 0.816 | 0.383 | 0.604 |
| | 38.0 | 0.599 | 0.282 | 0.807 |
| | 37.1 | 0.530 | 0.249 | 0.911 |
| | 33.3 | 0.644 | 0.302 | 0.656 |
| | 21.0 | 0.902 | 0.423 | 1.982 |
| | 19.6 | 0.589 | 0.277 | 0.770 |
| | 17.4 | 0.545 | 0.255 | 0.748 |
| | 15.9 | 0.547 | 0.257 | 1.403 |
| Mean | 35.3 | 0.647 | 0.304 | 0.744 |
| (Range) | (32.9-38.0) | (0.530-0.816) | (0.249-0.383) | (0.604-0.911) |
| Mean | 18.5 | 0.645 | 0.303 | 1.225 |
| (Range) | (15.9-21.0) | (0.545-0.902) | (0.255-0.423) | (0.748-1.982) |

Table 4-1. Hemodynamic parameters, measured in the experimental shock group.

| | Arterial Pressure (mmHg) | Venous pressure (mmHg) | Venous Flow Rate (ml/min/100gm) | Luminal Flow Rate (ml/min/100gm) |
|---------|--------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | 183 | 1.8 | 51.8 | 138.0 |
| | 148 | 1.7 | 100.0 | 104.0 |
| | 143 | 2.1 | 88.0 | 98.3 |
| | 133 | 1.5 | 36.0 | 76.0 |
| | 128 | 1.4 | 167.0 | 167.0 |
| | 98 | 2.1 | 103.5 | 66.1 |
| | 73 | 1.8 | 62.1 | 32.8 |
| | 68 | 1.9 | 81.0 | 34.5 |
| | 63 | 1.8 | 59.0 | 44.6 |
| Mean | 147 | 1.7 | 88.6 | 116.7 |
| (Range) | (128-183) | (1.4-2.1) | (36.0-167.0) | (76.0-167.0) |
| Mean | 76 | 1.9 | 76.4 | 44.5 |
| (Range) | (63-98) | (1.8-2.1) | (59.0-103.5) | (32.8-66.1) |

을 알 수 있었다. 제6도에서 용적 이동 계수 변동이 체액 손실 기전의 중요 인자의 하나가 될 수 있는 가능성을 짐작할 수 있다.

여기서 말하는 용적이동 계수(volume flow coefficient)란 모세혈관 투과계수(permeability coefficient) 및 장점막의 수력학적 전도도(hydraulic conductance) 등이 내포된 것이다.

대조군에서는 상관 계수가 0.87이었고 회귀 방정식은 $y=1.64x-11.2$ 이었다. 이 직선의 기울기가 바로 용적 이동 계수를 의미하며 대조군의 경우 1.64 ml/min-100 gm/mmHg이었다. 실험군의 상관 계수는 0.76이었고 회귀 방정식은 $y=3.3x-60.9$ 이었다. 기울기가 3.3 ml/min-100 gm/mmHg로서 속에서는 정상 시보다 훨씬 쉽게 체액 손실이 일어날 수 있음을 알 수 있다.

Table 4-2. Hemodynamic parameters, calculated in the experimental shock group.

| | Mean Capillary Pressure (mmHg) | Precapillary Resistance (mmHg/ml/min/100gm) | Postcapillary Resistance (mmHg/ml/min/100gm) | Total Tissue Resistance (mmHg/ml/min/100gm) |
|---------|--------------------------------|---|--|---|
| | 49.2 | 0.705 | 0.914 | 0.356 |
| | 55.7 | 0.468 | 0.609 | 0.566 |
| | 58.6 | 0.438 | 0.569 | 0.563 |
| | 40.2 | 0.828 | 1.074 | 0.528 |
| | 51.3 | 0.229 | 0.298 | 0.307 |
| | 44.5 | 0.315 | 0.409 | 0.673 |
| | 34.5 | 0.405 | 0.526 | 1.051 |
| | 33.4 | 0.299 | 0.389 | 0.968 |
| | 27.8 | 0.339 | 0.440 | 0.623 |
| Mean | 51.0 | 0.533 | 0.692 | 0.464 |
| (Range) | (40.2-58.6) | (0.229-0.828) | (0.298-1.074) | (0.307-0.566) |
| Mean | 35.1 | 0.339 | 0.441 | 0.828 |
| (Range) | (27.8-44.5) | (0.299-0.405) | (0.386-0.526) | (0.623-1.051) |

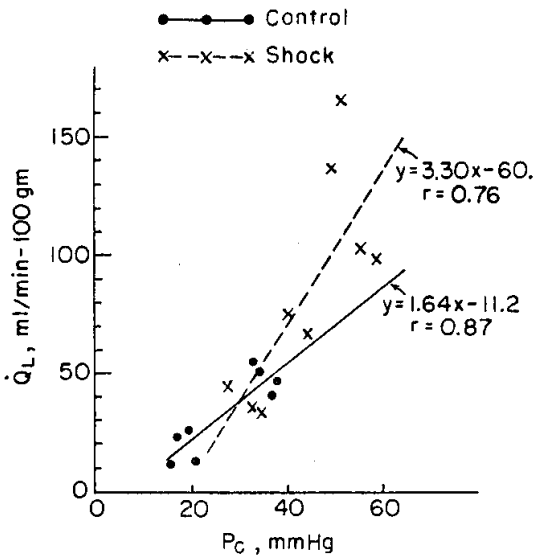


Fig. 6. Relationship between mean capillary pressure (P_c) and luminal flow rate (Q_L). Slope of the curve indicates volume flow "coefficient" from capillary to lumen.

고 찰

비가역성 속으로 진행되는 원인 중에서 혈관 밖으로의 체액 손실은 감소된 혈액량을 더욱 더 줄여버리는 치

명적인 결과가 될 것임은 자명한 일이다. 그러므로 이와같은 체액 손실의 원인을 규명한다면 비가역성 속으로의 중요 진행 원인을 알아낼 수가 있을 것이다.

Fell 등⁵⁾은 혈관 밖으로 빠져 나가는 체액 손실의 원인을 속으로 혈관 자체에 공급되는 충분치 못한 영양소의 공급으로 모세혈관 투과성이 증가되어 쉽게 여과량이 늘어난 데에 있다고 하였다. 그러나 Mellander⁶⁾, Lundgren⁶⁾ 및 Hollenberg 등⁶⁾은 모세혈관 여과량이 증가하는 중요 원인으로 모세혈관 전·후 저항의 변화로 생기는 모세혈관 압력의 증가를 주장하고 있다. 즉 비가역성 속에서 보면 모세혈관 전 저항은 정상시보다 떨어져 있으나, 후 저항은 증가되어 모세혈관 내 압력은 증가된다고 하였다. Mellander의 실험에 의하면 소동맥 및 소정맥 평활근의 반응 태도는 지속적인 자극을 줄 경우 소동맥 부위의 평활근이 먼저 흥분성이 저하되면서 오히려 이완되는 것을 보고하였다. 창자 중에서도 소장 부위는 비가역성 속으로 인한 체액 손실의 중요 장기로 주목되고 있는 바, 다른 장기에서와는 다른 특수한 기전이 합하여져 막대한 체액의 손실이 일어나고 있기 때문이다.

창자에서의 용적 이동 관계를 수식으로 간단히 표현한다면 조직으로 이동되는 총 용적 이동(J_v, r)은 점막에서 조직으로 이동되는 것(J_v, m)과 모세혈관에서 조직으로 나가는 순 여과량(J_v, c)을 합한 것에 임파관으로 흡

수되는 것 ($J_{v, L}$)을 뺀 것이다. 즉

$$J_{v, T} = J_{v, m} + J_{v, c} - J_{v, L} \quad (1)$$

이 식 중에서 본 실험에서는 창자 고리를 만들 때에 임파관을 모두 결찰하였으므로 $J_{v, L} = 0$ 가 된다.

$$J_{v, T} = J_{v, m} + J_{v, c} \quad (2)$$

이 식의 두 항을 좀 더 자세히 표시하면

$$J_{v, m} = L_{p, m}(\Delta p_m - \sigma_{p, m} \Delta \pi_{p, m}) + J_{v, acc} \quad (3)$$

$$J_{v, c} = L_{p, c}(\Delta p_c - \sigma_{p, c} \Delta \pi_{p, c}) \quad (4)$$

식 (3), (4)에서 $L_{p, m}$ 및 $L_{p, c}$ 는 각각 점막과 모세혈관의 수력학적 전도도 (hydraulic conductance)를 의미하며 σ_p 는 점막이나 모세혈관의 혈장 단백질에 대한 반사 계수 (reflection coefficient)로서 막의 단백질에 대한 장벽의 정도를 나타내는 것이다. $J_{v, acc}$ 는 염이나 탄수화물 능동적 이동을 하는 물질은 조직으로의 능동적 이동시 삼투질 농도 경사를 초래할 것이므로 체액 이동을 유도하는 것을 나타낸다. Cook 등⁷⁾에 의하면 정상시 1 mM 이동으로 삼투압이 19 mmHg 이나 증가된다고 하였다. 실제로 비가역성 속에서 장 점막 세포에서의 능동적 이동은 거의 무시하여도 좋을 정도로 미약하므로 $J_{v, acc} = 0$ 가 되어 식 (3)은

$$J_{v, m} = L_{p, m}(\Delta p_m - \sigma_{p, m} \Delta \pi_{p, m}) \quad (3)' \text{로 다시 쓸 수 있다.}$$

식 (3)'와 (4)를 이용하면 비가역성 속에서 창자 내로의 체액 손실 기전을 생각할 수 있겠다.

우선 식 (4)에서 $J_{v, c}$ 즉 모세혈관의 순 여과량이 늘어나려면 $L_{p, c}$ 가 커지거나 순 여과압 (net filtration pressure) = $\Delta p_c - \sigma_{p, c} \Delta \pi_{p, c}$ 이 증가하면 될 것이다. 본 실험 결과를 보면 모세혈관의 투과성을 반영하고 있는 p_{ci} 가 대조군 보다 실험군에서 증가되어 있는 사실은 속에서는 정상시 보다 투과성 ($L_{p, c}$)이 증가됨을 나타낸다. Motsay¹⁴⁾ 등에 의하면 endotoxin shock 에서 p_{ci} 의 감소 현상을 보고하였다. 즉 forelimb의 경우 대조군 16.0 ± 0.8 mmHg, 실험군 8.5 ± 0.8 mmHg 이었으며 intestine Pci는 대조군 15.4 ± 0.24 실험군 9.2 ± 2.7 mmHg 이었다. 또한 평균 모세혈관압의 증가가 속군에서 현저하므로 두 가지 인자가 다 작용하여 속군에서는 모세혈관에서 조직으로 많은 양의 체액이 여과될 것이 추측된다. 평균 모세혈관 압의 증가 원인으로는 속군에서는 R_v/R_a ratio가 증가되는 것이 원인으로 보이며 이러한 실험 결과는 여러 학자들^{4, 5, 6)}의 실험 결과와 일치 된다. 일단 조직 내로 여과된 체액이 장관 내로 이동되는 기전을 식 (3)'로 생각하여 보면 $J_{v, m} = L_{p, m} \Delta p_m$ 에서

장관 내로의 분비량이 커질려면 $L_{p, m}$ 이 커지거나 또는 Δp_m 이 증가되거나 $\sigma_{p, m} \Delta \pi_{p, m} = 0$ 가 되면 될 것이다.

첫째 본 실험의 결과 중 $L_{p, m}$ 과 $L_{p, c}$ 등이 내포된 용

적 이동 계수를 보면 실험군에서 훨씬 증가되어 있다. 이러한 증가 원인으로는 여러 사람의 실험 사실이 이를 뒷받침 해주고 있다. Lindemann¹⁵⁾이나 Bounous 등⁸⁾은 속이 빠진 동물의 장 점막에서는 점액소 분비 저하로 소화효소 trypsin의 작용을 받아 크게 손상을 받아 체액은 물론 출혈까지도 일으킬 수 있음을 증명하였다.

둘째 Δp_m 가 증가되려면 조직압이 증가되면 될 것이다 Wilson¹⁶⁾ 및 Hakim 등¹⁷⁾은 체외 및 체내 실험을 통하여 장막(조직) 쪽에 3 mmHg 만큼 점막 내보다 높은 압력을 가하면 창자는 흡수가 아니라 분비를 하게 됨을 증명하였다. 본 실험에서는 더군다나 임파관을 결찰하였으므로 대량으로 조직에 여과된 체액은 상당한 조직압의 상승을 가져왔을 것으로 기대된다.

셋째 $\sigma_{p, m} \Delta \pi_{p, m} = 0$ 가 되는 분제는 Cook 등⁷⁾의 조직학적 조건에 의하면 용모 끝이 탈락되는 것을 볼 수 있으며, 소화 효소에 의한 점막 세포층의 탈락으로 $\sigma_{p, m} = 0$ 가 될 것이므로 자연히 $\sigma_{p, m} \Delta \pi_{p, m} = 0$ 가 될 것이다.

결 론

비가역성 속으로 진행되는 매우 중요한 원인 중의 하나인 장관 내로의 다량의 체액 손실 기전이 무엇인가를 규명하기 위하여 가토를 실험동물로 창자 고리를 만들어 체외 관류 실험을 하였다.

2.5 kg 전후의 가토를 대조군 및 실험군 (속군)으로 나누어 대조군에 있어서는 창자 고리를 만들어 동중량 모세혈관 압력 (P_{ci}), 동맥압 (P_a), 정맥압 (P_v), 정맥유량 (Q_v), 및 장관내 유량 (Q_L)을 직접 측정하였고 이 성적으로 부터 평균 모세혈관 압력 (P_c), 모세혈관 전 저항 (R_a), 모세혈관 후저항 (R_v), 및 총조직 저항 (R_t) 등을 계산하였다. 실험군에서는 창자 고리를 절제하지 않고 체내에 그대로 둔 채로 출혈을 시켜 Wiggers의 reservoir technique를 이용하여 평균 혈압이 40~50 mmHg로 유지 되도록 하였다. reservoir blood가 자가 재수혈되는 시기를 비가역성 속으로 진행되는 시간으로 판정하고 절제하여 대조군과 마찬가지로의 실험 과정을 진행하였다. 관류 실험이 끝나면 즉시 창자 고리의 무게를 측정하였고 P_{ci} (isogravimetric capillary pressure) 측정은 Pappenheimer의 isogravimetric technique를 사용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) P_{ci} 는 대조군 19.5 ± 3.8 mmHg, 실험군 12.5 ± 1.7 mmHg로 속으로 상당히 감소되는 것을 보았다. 이것으로 속군의 모세혈관 투과성이 대조군에 비하여 증가되어 있음을 알 수 있었다.

2) 계산된 P_c 는 동맥압의 어느 범위에서나 대조군 보

다 실험군에서 항상 높은 값을 보였다.

3) 모세 혈관 전·후의 저항 비화물 보면 R_v 는 실험군이 대조군보다 감소되었으나 R_a 는 실험군이 증가되어 R_v/R_a 비율은 속에서 증가됨을 알 수 있었다.

4) 총조직 저항(R_t)은 실험군에서 항상 낮은 값을 나타내어 속에서는 정상시 보다 체액의 전도도가 증가되어 있음을 알 수 있다.

5) P_c 와 Q_L 사이의 상관 계수는 대조군에서 0.87, 실험군에서 0.76이었으며, 이들의 회귀 방정식은 대조군 $Q_L=1.64P_c-11.2$ 실험군에서는 $Q_L=3.3P_c-60.9$ 로서 실험군에서 P_c 의 증가에 따라 Q_L 이 대조군보다 훨씬 급격하게 증가됨을 알 수 있었다.

이상의 실험 성격으로 비가역성 속에서 나타나는 장관 내로의 대량의 체액 손실은 R_v/R_a 비율의 증가로 모세혈관 내에서 유통 정체 현상이 일어나고 이에 따라 모세혈관 내압이 증가되고, 더군다나 투과성이 증가 되어 있어 다량의 체액이 혈관 밖으로 여과되어 밀려 나가면 조직압이 상당히 증가될 것이다. 창자의 특수 조건으로 속에서 속발되는 점막의 수력학적 전도도의 증가는 증가된 조직압으로 인하여 별반 큰 저항없이 대량의 체액이 장관 내로 쏟아져 나와 막대한 양의 체액 손실이 일어난다고 생각된다.

ABSTRACT

A Study on Capillary Permeability of Intestine during the Acute Hemorrhagic Shock

Kwang Soon Kim and Dong Hoon Shin

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Massive fluid loss into the intestinal lumen associated with a hypovolemic shock has been regarded as one of the important factors, which aggravate and progress into irreversible state. However, the mechanism of this progress has not been adequately explained.

The experiment was designed to investigate the mechanism of intestinal fluid loss, using in vitro intestinal loop preparations of rabbits. During shock, carotid arterial pressure was maintained at 40~50 mmHg by the reservoir technique of Wiggers and

the beginning of autoreinfusion of reservoir blood was taken as the start of the irreversible shock. Intestinal loop was perfused with an artificial perfusate (Haemacel plasma expander, Handok-Hoechst Co.). Five hemodynamic parameters were measured directly: isogravimetric capillary pressure, arterial pressure, venous pressure, venous flow, and luminal flow. Other useful data were obtained from the above measured results: mean capillary pressure, precapillary resistance, postcapillary resistance, total tissue resistance and volume flow coefficient.

The following results were obtained.

1. Isogravimetric capillary pressure decreased from 19.5 mmHg of the control group to 12.5 mmHg during shock. This suggested that the capillary permeability increased at the shock state.

2. Mean capillary pressure was always higher in shock than in the control group at various levels of arterial pressures.

3. During shock, precapillary resistance decreased, but postcapillary resistance increased compared with that of control group. Therefore pre-to-postcapillary resistance ratio decreased at the shock state. This might be the reason why mean capillary pressure was elevated and capillary stagnation appeared during the irreversible shock.

4. Total tissue resistance was lower in shock than in control group. This indicated that the hydraulic conductance of tissue increased at the shock state.

5. Volume flow coefficient was much larger in shock than in the control group. Luminal flow showed a linearity with the change in the mean capillary pressure at normal condition, but changed exponentially at the shock state.

From the above results, it was concluded that the intestinal fluid loss at an irreversible shock state resulted from simultaneous increases in tissue pressure and hydraulic conductance of mucosa.

REFERENCES

1. Guyton, Jones and Coleman: *Circulatory Physiology: Cardiac output and its regulation*. Saunders 2nd ed. 1973.
2. Chiu, Chu-Jeng, Henry J. Scott, and Fraser N. Gurd: *Volume deficit versus toxic absorption: A study of canine shock after mesenteric arterial occlusion*. *Ann. Surg.* 175:479, 1972.

3. Fell, C.: *Plasma loss in dogs in irreversible hemorrhagic shock*. *Amer. J. Physiol.* 211:885, 1966.
4. 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*. *Circ. Res.* 13:105, 1963.
5. Lundgren, O., J. Lundwall, and S. Mellander: *Range of sympathetic discharge and reflex vascular adjustments in skeletal muscle during hemorrhagic hypotension*. *Acta Physiol. Scand.* 62:380, 1964.
6. Hollenberg, N.K., and M. Mickerson: *Changes in pre and postcapillary resistance in pathogenesis of hemorrhagic shock*. *Amer. J. Physiol.* 219:1483, 1970.
7. Cook, B.H., E.R. Wilson, Jr., and A.E. Taylor: *Intestinal fluid loss in hemorrhagic shock*. *Amer. J. Physiol.* 221(5):1494, 1971.
8. Bounous, G., A.H. McArdle, and L.G. Hampton: *Biosynthesis of intestinal mucin in shock: Relationship to tryptic hemorrhagic enteritis and permeability to curare*. *Ann. Surg.* 164:13, 1966.
9. Wiggers, C.J., D.F. Opdyke, and J.R. Johnson: *Portal pressure gradients under experimental conditions, including hemorrhagic shock*. *Amer. J. Physiol.* 146:192, 1946.
10. Pappenheimer, J.R., and A. Soto-Rivera: *Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs*. *Amer. J. Physiol.* 152:471, 1948.
11. Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*. Saunders, 4th ed. 1971.
12. Kim, K.W.: *Changes in the intrarenal renin-angiotensin activities during alterations in the renal perfusion pressures in rabbits*. *The Seoul J. Med.* 15(2): 31, 1974.
13. Hamilton, W.F. and P. Dow: *Handbook of Physiology. Section 2. Circulation Vol. II*. American Physiological Society, 1963.
14. Motsay, G.J., Antti Aeho, T. Jaeger, R. J. Dietzman and R.C. Lillehei: *Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results*. *Fed. Proc.* 29(6): 1861, 1970.
15. Lindemann, B., and A.K. Solomon: *Permeability of luminal surface of intestinal mucosal cells*. *J. Gen. Physiol.* 45:801, 1962.
16. Wilson, T.H.: *A modified method for study of intestinal absorption in vitro*. *J. Appl. Physiol.* 9:137, 1956.
17. Hakim, A., and N. Lifson: *Effects of pressure on water and solute transport by dog intestinal mucosa in vitro*. *Amer. J. Physiol.* 216:276, 1969.