

히스타민이 임파유통에 미치는 영향에 관한 연구

Effect of Histamine on the Lymph Flow in the Dog

서울대학교 대학원 의학과 생리학전공

이 순 재 · 남 기 용

I. 서 론

생물이 단세포 동물로부터 점차 진화되어 다세포의 고등동물이 되어 갈수록 개개의 세포는 외환경 (external environment) 으로 부터 점점 떨어져서 세포와 외환경 간의 물질교환을 위하여는 필연적으로 세포의 내환경 (internal environment) 을 이루고 있는 혈액과 간질액을 통하지 않으면 안된다 (Cannon, 1932). 더군다나 고등동물이 될수록 탈초저항이 커지고 이에 따라 심장혈관계는 압력이 높아져서 간질쪽으로 많은 양의 체액이 누출되기 쉽게끔 되어 있다. 이러한 상황에서 정상적인 세포의 기능을 유지하기 위하여는 내환경을 일정하게 하는 항상성 (homeostasis) 의 유지가 필요하게 되는데 모세혈관을 통한 물질의 출입량이 정확하게 맞지 않으므로 높은 압력의 혈관계로 인하여 간질쪽에 과잉의 체액이 남게된다. 이러한 간질쪽의 여분의 체액을 혈관계로 재수집하는데 임파계는 제2의 순환계로서 커다란 공헌을 하고 있는 것이다 (Mayerson, 1963).

임파계는 간질액을 혈액으로 재순환시키는 매우 중요한 기능을 가지고 있는 바, 특히 모세혈관에서 일단 누출된 혈장단백질을 혈액으로 되돌려 주는 유일한 길인 것이다. 또한 지방질, 홀몬, 항체, 효소 등 중요물질의 운반계의 역할도 하고 있다 (Folkow and Neil, 1971).

일정한 혈액량이 순환계를 계속적으로 순환하고 있다는 점으로 보아서는 혈관계는 폐쇄계 (closed system) 이나 모세혈관 부위에서 혈액성분의 간단없는 물질교환이 일어나고 있는 점으로 보아서는 혈관계를 개방계 (open system) 라고도 볼 수 있다. 이러한 모세혈관 부위에서의 물질교환 방법을 설명하는 재래로부터 잘 알려진 Starling 의 가설은 중요한 근본개념으로 모세혈관 부위에서 일정하게 혈장단백질 농도를 유지할 것과 단백질의 누출을 거의 없는 것으로 가정하고 있으나 실제로는 정상적으로도 상당한 양의 단백질이 모세혈관 밖으로 제

속적으로 누출되고 있다. 보통 하루에 혈장단백질총량의 50% 이상이라는 막대한 양이 새어 나간 후 임파계를 통하여 혈액으로 재흡수 되고 있다 (Mayerson, 1963).

히스타민 (histamine) 은 몸에 널리 분포되어 있는 물질로서 이것이 순환혈액중에 상당량 유리되면 혈관계통에 작용하여 혈압과 조직의 혈액 함유량에 심대한 영향을 미치고 심치어는 속이 빠지게 된다 (Masson et al., 1958; Abrahamson et al., 1963). 히스타민은 모세혈관 벽에 직접 작용하여 모세혈관 확장을 일으키고 또한 구멍 (pore) 크기를 증가시켜 모세혈관 투과성의 증가를 유발시킨다 (Goodman et al., 1970). T-1824 (Evans blue) 는 주사하면 즉시 혈장 단백질중 선택적으로 알부민과 결합하여 이것과 동일한 행동을 취한다. 단백질이 없는 한 노에는 배설되지 않으며 간장에서 알부민과의 결합이 떨어지면서 파괴되어 배설된다. 색소와 알부민의 결합상태는 매우 강하여 조직액이나 임파내에서도 완전한 것으로 보인다 (Gregersen, 1943).

본 실험은 정상적인 임파유통과 단백질의 누출상태를 파악한 뒤 히스타민을 주입하여 혈중농도를 높였을 경우 임파 유통 및 단백질 누출정도가 어떻게 변화하는가를 연구하기 위하여 알부민에 T-1824를 결합시켜 추적 실험한 것이다.

II. 실험 방법

1) 일반 실험조작

실험동물은 자용을 구별하지 않았고 10~20 kg 의 정상잡견 19마리를 사용하였다.

넴뷰탈 (nembutal, 30 mg/kg) 로 마취시킨 뒤 기도를 안전확보하기 위하여 기도카테타 (endotracheal catheter) 를 삽입하였고 호흡이 나쁠 경우에는 호흡기 (Harvard respirator, Model 613) 를 사용하였다. 혈압, 중심정맥압, 임파의 유통속도 및 압력을 측정하기 위하여 동맥, 정맥 및 임파관을 잘 박리하고 먼저 정맥에 카놀

라를 꿰고 이곳을 통하여 전신을 헤파린화 (5,000 units) 하였다. 우측 경동맥 카놀라로는 혈압, 우측 경정맥 카놀라로는 정맥주사, 좌측 고정맥을 통하여 복부하공정맥에 넣은 카테타를 통하여 중심정맥압을 측정하였다. 동맥압은 압력 트랜스듀서 (L/C type, P-1000-A)를 통하여 physiograph (E & M Desk Model DMP-4B)에 연결하였고 심전도는 표준사지유도 Lead II로 계속 기록하였다. 중심정맥압은 카놀라에 연결시킨 가느다란 폴리에칠렌 튜브내 물기둥의 높이로 측정하였다.

2) 임파관 카놀라 삽입

임파의 유통속도와 압력을 측정하기 위하여 흉관 (thoracic duct)에 폴리에칠렌 카테타를 삽입하였다. 흉관을 노출시키는 방법으로 좌측 경정맥 (left jugular vein)과 쇄골하 정맥 (left subclavian vein)의 합치 부위까지 잘 박리한 뒤 흉관의 주행방향을 따라 내려가면서 젖빛 내지는 무색의 임파관을 찾았다. 임파관이 잘 안 나타날 때에는 주행방향으로 생각되는 부위를 손으로 눌러 임파가 고이도록 한 후에 찾았다. 흉관이 확인되면 주위조직으로부터 잘 박리한 뒤, 전신 헤파린화를

시킨다음 카테타를 삽입하였다. 폴리에칠렌 카테타를 T-tube에 연결시켜 임파압은 측압 (side pressure, cm H₂O)으로 측정하였고 유통속도는 계속적으로 흐르게 한 상태로 눈금이 정확한 원점용 시험관으로 직접 측정하였다.

3) 정상군과 히스타민군

모든 연결을 끝낸 뒤 대조혈액 35 ml, 대조임파 15 ml을 채취하고 이를 보상하기 위하여 6% Hydroxyethyl starch 용액 (McGaw Lab.) 50 ml을 정맥주사 하였다. 그후 정상시의 동맥혈압, 중심 정맥압, 임파의 유통속도 및 압력, 심전도를 기록 측정하였다. 정상군은 T-1824 용액 (0.5 mg/cc)을 1.0 ml/kg로 순간적으로 정맥주사한 뒤 10분, 30분, 60분, 120분, 180분, 240분, 300분 및 360분에 혈액 9.0 ml, 임파액 5.0 ml씩을 채취 분석하였다. 그리고 임파 내용물의 소실을 방지하기 위하여 분석용 외에는 정맥으로 다시 주입하였다.

히스타민군은 정상상태에서 기록 측정된 뒤 히스타민 (100 µg/cc) 용액을 0.14~0.32 ml/min의 속도로 주입하여 동맥혈압을 80/40정도로 30분이상 유지시킨 뒤 정

Table 1. Body weight, blood pressure, heart rate, central venous pressure, lymph pressure and lymph flow rate in experimental dogs

Exp. No.	Wt. (kg)	B. P. (mmHg)	H. R. (/min)	C. V. P (cmH ₂ O)	Lymph Pr. (cmH ₂ O)	Lymph Flow Rate	
						(ml/min)	(µl/min·kg)
D 3	12.0	160/110	168	7.3	2.7	2.10	175
D 4	13.2	185/140	162	6.7	1.5	0.50	38
D 5	15.0	110/85	144	9.3	1.2	0.36	24
D 6	12.6	115/70	204	6.2	2.0	0.80	64
D 7	16.2	115/90	186	6.3	0.7	0.40	25
D 8	12.6	125/90	174	7.8	1.4	0.65	52
D 9	10.2	155/100	228	5.5	1.3	0.06	6
D 10	14.4	145/125	216	7.0	0.5	0.33	25
D 11	11.4	155/125	204	8.2	0.4	0.08	7
D 12	12.0	130/100	150	5.0	1.3	0.30	25
D 13	10.8	130/95	144	7.0	1.3	0.75	69
D 14	11.1	145/115	126	4.5	1.0	0.29	26
D 15	11.7	155/110	168	3.3	0.3	0.13	11
D 16	11.7	160/125	210	5.2	1.6	0.60	51
D 17	11.4	155/115	210	1.5	—	—	—
D 18	15.6	185/125	192	4.4	0.9	0.09	6
D 19	21.0	155/110	198	6.5	1.0	0.32	15
Mean	13.1	146/108	181	6.4	1.3	0.49	39
(Range)	(10.2—21.0)	(110—185/70—140)	(126—228)	(1.5—9.3)	(0.3—2.7)	(0.06—2.10)	(6—175)

Table 2. Initial protein concentration of plasma and lymph in experimental dogs

Exp. No.	Plasma Protein, gm/100 ml				Lymph Protein, gm/100 ml			
	Total	Albumin	Glob.	A/G	Total	Albumin	Glob.	A/G
D 3	4.3	2.5	1.8	1.39	2.6	1.5	1.1	1.36
D 4	5.8	3.4	2.4	1.42	—	—	—	—
D 5	5.4	3.1	2.3	1.35	—	—	—	—
D 6	5.0	2.9	2.1	1.38	4.2	2.3	1.9	1.21
D 7	5.1	3.0	2.1	1.43	—	—	—	—
D 8	5.4	3.3	2.1	1.57	2.8	1.7	1.1	1.54
D 9	5.2	3.2	2.0	1.60	—	—	—	—
D 10	6.2	3.6	2.6	1.38	4.7	3.0	1.7	1.76
D 11	5.2	3.1	2.1	1.48	4.5	2.6	1.9	1.37
D 12	5.8	3.4	2.4	1.42	4.1	2.2	1.9	1.16
D 14	6.3	3.7	2.6	1.42	4.3	2.3	2.0	1.15
D 15	5.5	3.3	2.2	1.50	2.5	1.3	1.2	1.08
D 16	5.6	3.3	2.3	1.43	1.8	0.9	0.9	1.00
D 17	4.5	2.7	1.8	1.50	—	—	—	—
D 18	5.9	3.5	2.4	1.46	5.1	3.0	2.1	1.43
Mean	5.4	3.2	2.2	1.45	3.7	2.1	1.6	1.31
(Range)	(4.3—6.3)	(2.5—3.7)	(1.8—2.6)	(1.35—1.60)	(1.8—5.1)	(0.9—3.0)	(0.9—2.1)	(1.00—1.76)

상근과 마찬가지로 방법으로 T-1824 용액을 정맥주사 하고 일정시간 간격으로 혈액과 임파액을 채취하였다. 모든 동물에서 1시간마다 해파린 1,000 unit 를 추가 정맥 주사 하여 혈액 및 임파의 응고를 방지하였다.

4) 샘플의 정량분석

동시에 채취한 혈액과 임파액에서 T-1824의 농도, 단백질 농도 및 K⁺ 농도를 측정하였다. T-1824의 농도는 혈장을 분리한 뒤 파장 625 mμ 에서 Spectrophotometer (Spectronic 20)로 측정하였고 단백질의 농도 측정은 Biuret method 를 사용하였다. K⁺농도 측정에는 Flame photometer (I. L. Model 143)를 사용하여 측정하였다.

III. 실험 성적

실험조건을 가하기 전의 성적을 제1표에 표시하였다. 동맥혈압의 정상치는 146/108 mmHg 이었고 맥박수는 181/min 이었다. 평균 중심 정맥압은 6.4 cmH₂O 이었고 흉관의 임파압은 1.3 cmH₂O 이었다.

정상시의 흉관의 임파 유통속도는 0.49 ml/min 이었으며 이것을 체중당으로 표시할 경우 39 μl/min·kg (2.34 ml/hr·kg)이었다.

정상 견의 혈장 및 흉관 임파액 내의 단백질 농도를

제2표에 나타내었다.

혈장 단백질의 농도는 평균 5.4 gm/100 ml 이었으나 임파액 내에는 3.7 gm/100 ml 로서 혈장 단백질 농도의 70% 정도를 함유하고 있었다. 혈장 단백질 중 알부민 3.2 gm/100 ml, 글로부린 2.2 gm/100ml 로서 A/G ratio 는 1.45 이었다. 임파액은 알부민 3.7 gm/100ml, 글로부린 1.6 gm/100 ml 로서 A/G ratio 는 1.31이었다. 사람의 흉관 임파 단백질 농도는 4.0 gm/100 ml 이고 (Ganong, 1973), 개는 혈장 총단백질 6.1—7.8, 알부민 3.1—4.0, 글로부린 2.0—3.3 gm/100 ml (Spector, 1956)보고와 대등소이다. 제 1,2표로부터 하루에 흉관을 통하여 혈액으로 재수집되는 단백질의 양을 계산하여 보면 평균 체중 13.0 kg 의 개는 총혈장량이 585 ml (4.5%체중) 일 것이므로 총혈장 단백질량은 31.6 gm 일 것이다 ($585 \times \frac{5.4}{100}$). 흉관 임파로 하루동안에 운반되는 단백질 총량은 $3.7 \times \frac{0.49 \times 1.440}{100} = 26.1$ (gm/day) 이나 되므로 총 혈장 단백질의 83% 정도가 하루동안에 혈액으로 다시 운반되어 돌아가고 있다.

제3표에 히스타민 주사시의 임파유통 속도의 변화양상을 나타내었다. 주사전의 평균 유통속도는 0.29 ml/min (23 μl/min·kg)이었다가 히스타민 주입후에는 0.93 ml/min (76 μl/min·kg) 로서 3.3배나 증가되었다. 증가하는

Table 3. Changes in lymph flow rates before and after histamine injections

Exp. No.	Lymph Flow Rate				Flow Ratio (After/Before)
	Before		After		
	(ml/min)	(μ l/min·kg)	(ml/min)	(μ l/min·kg)	
D 10	0.33	23	1.00	70	3.0
D 11	0.08	7	1.04	91	13.0
D 12	0.30	25	0.60	50	2.0
D 15	0.13	11	0.45	38	3.5
D 16	0.60	51	1.56	133	2.6
Mean	0.29	23	0.93	76	3.3
(Range)	(0.08-0.60)	(7-51)	(0.45-1.56)	(38-133)	(2.0-13.0)

범위를 보면 2.0~13.0배로 개체에 따라 상당히 넓은 변화폭을 나타내었다.

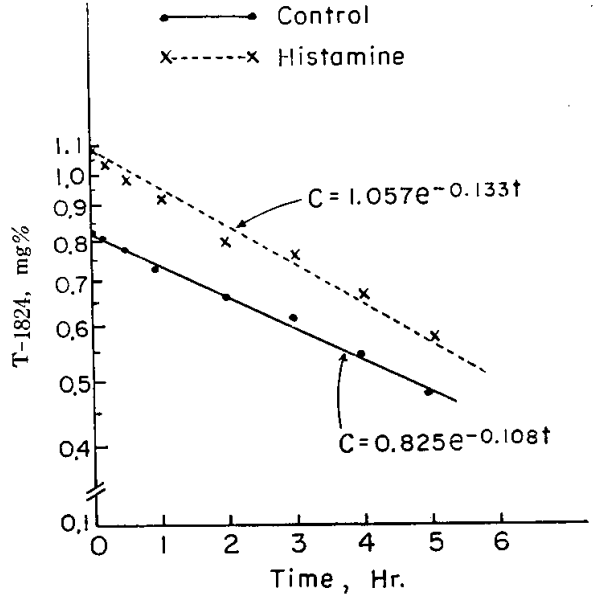


Fig. 1. Disappearance rates of plasma albumin tagged with T-1824 in control and histamine groups in the dogs.

Table 4-1. Changes of T-1824 tagged albumin of plasma in control and histamine groups

Group	Initial Conc. (mg%)	Disapp Rate (/hr)	Half time ($T_{1/2}$, hr)	Plasma T-1824, mg/100 ml						
				10'	30'	60'	120'	180'	240'	300'
Control Mean	0.825	0.108	6.42	0.813	0.780	0.725	0.656	0.606	0.536	0.463
(Range)	(0.76-0.89)			(0.74-0.89)	(0.72-0.84)	(0.67-0.79)	(0.59-0.72)	(0.52-0.69)	(0.45-0.63)	(0.37-0.56)
Histamine Mean	1.057	0.133	5.21	1.034	0.975	0.924	0.787	0.751	0.649	0.572
(Range)	(0.85-1.30)			(0.83-1.28)	(0.70-1.28)	(0.70-1.14)	(0.57-1.01)	(0.54-0.01)	(0.51-0.86)	(0.45-0.78)

Table 4-2. Changes of T-1824 tagged albumin concentration of lymph in control and histamine groups

Group	Lymph T-1824, mg/100 ml						
	10'	30'	60'	120'	180'	240'	300'
Control Mean	0	0.118	0.197	0.402	0.343	0.365	0.292
(Range)		(0.10-0.12)	(0.13-0.35)	(0.19-0.60)	(0.27-0.64)	(0.27-0.56)	(0.24-0.55)
Histamine Mean	0.049	0.501	0.628	0.550	0.522	0.512	0.410
(Range)	(0.04-0.05)	(0.25-0.67)	(0.44-0.83)	(0.41-0.75)	(0.41-0.63)	(0.41-0.62)	(0.39-0.45)

Table 5-1. Changes of blood pressure and protein concentration of plasma and lymph after T-1824 injection in control group

Time after T-1824 Inj.	B.P. (mmHg)	Plasma protein, gm/100 ml				Lymph protein, gm/100 ml			
		Total	Alb.	Glob.	A/G	Total	Alb.	Glob.	A/G
0	185/125	5.9	3.5	2.4	1.46	5.1	3.0	2.1	1.43
30'	140/110	6.2	3.6	2.6	1.38	5.2	3.1	2.1	1.48
60'	145/115	5.7	3.3	2.4	1.38	5.2	3.1	2.1	1.48
120'	125/100	5.7	3.3	2.4	1.38	5.0	3.0	2.0	1.50
180'	95/65	5.4	3.2	2.2	1.45	4.6	2.8	1.8	1.56
240'	75/40	4.9	2.9	2.0	1.45	4.1	2.5	1.6	1.56
300'	45/15	5.2	3.1	2.1	1.48	3.5	2.1	1.4	1.50

Table 5-2. Changes of blood pressure and protein concentration of plasma and lymph after T-1824 injection in histamine group

Time after T-1824 Inj.	B.P. (mmHg)	plasma protein, gm/100 ml				Lymph protein, gm/100 ml			
		Total	Alb.	Glob.	A/G	Total	Alb.	Glob.	A/G
0	148/117	5.6	3.3	2.3	1.43	2.8	1.5	1.3	1.15
10'	75/48	5.2	3.0	2.2	1.36	4.5	2.6	1.9	1.37
30'	88/58	5.0	2.9	2.1	1.38	4.5	2.6	1.9	1.37
60'	83/60	4.9	2.8	2.1	1.33	4.5	2.6	1.9	1.37
120'	98/57	4.8	2.8	2.0	1.40	4.1	2.4	1.7	1.41
180'	90/55	4.6	2.6	2.0	1.30	3.6	2.0	1.6	1.25
240'	83/48	4.2	2.4	1.8	1.33	3.4	1.8	1.5	1.27
300'	77/40	4.0	2.3	1.7	1.35	3.2	1.9	1.4	1.29

T-1824주입후 시간경과에 따른 혈장내 농도변화도표를 대조군과 히스타민군으로 나누어 제 4-1표 및 제1도에 표시하였다.

대조군에서는 혈장내 T-1824 소실율(/hr)이 0.108이었으나 히스타민군에서는 0.133으로 23%정도 증가되었다. 반감기 (half time, $T_{1/2}$)를 보면 대조군에서는 6.42시간이었으나 히스타민 투여군에서는 5.21시간으로 감소되었다. 이러한 관계를 제1도에 나타내었다.

두 군의 성적을 반대수 그래프 용지 (semi-log paper)에 나타내어 얻은 직선은 각각 대조군의 경우에는 $C=0.825e^{-0.108t}$ 이었고, 히스타민군에서는 $C=1.057e^{-0.133t}$ 이었다.

제 4-2표에 대조군과 히스타민군에서 흉관 임파액내에 T-1824가 시간 경과에 나타나는 모양을 표시하고 있다.

대조군에서 보면 주사후 30분에야 측정되었고 2시간에 최고농도에 도달하였다가 시간이 갈수록 서서히 감소되었다. 이에 비하여 히스타민 군에서는 주사후 10

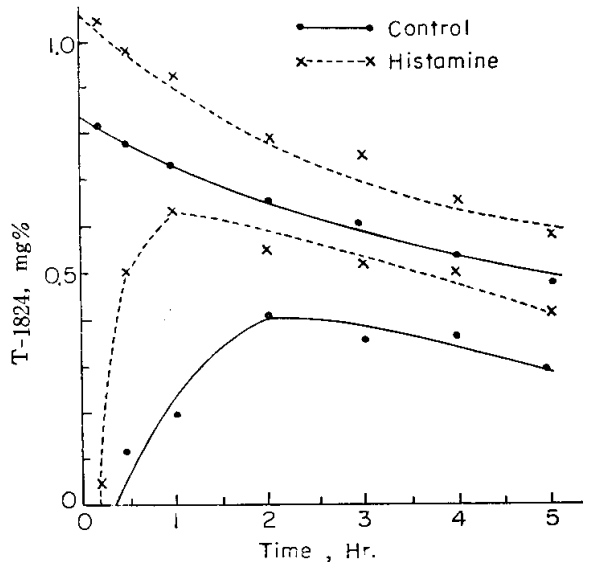


Fig. 2. Disappearance and appearance of the albumin tagged with T-1824 of plasma and lymph in the control and histamine groups in the dogs.

분에 이미 T-1824가 나타나기 시작하였고 60분에 최고치에 이르렀다가 대조군과 마찬가지로 시간경과에 따라 서서히 떨어졌다. 이와같은 관계를 제2도에 나타내었다.

즉 대조군에서는 히스타민군에 비하여 T-1824가 혈장내에서 훨씬 서서히 감소되고 있으며 임파내 출현도 늦게 나타나기 시작하였고 최고치에 도달하는 시간도 오래 걸렸으며 농도의 절대값도 낮은 것을 보여 주었다. 어느정도 항정상태에 있다고 판단되는 주사후 3시간 후의 임파와 혈장내 T-1824 농도의 비율(L/P Ratio)을 보면 대조군에서는 0.380/0.633이었고 히스타민군에서는 0.530/0.700=0.757로서 상당히 증가된 것을 알 수 있다. 이것은 히스타민군에서는 대조군에 비하여 모세혈관 투과성이 상당히 증가되어 있음을 나타내고 있다.

시간 경과에 따라 대조군과 실험군에서 혈장 및 임파액내 단백질의 농도변화 양상을 제 5-1, 및 5-2표에 나타내었다.

제 5-1표에 나타난 대조군을 보면 시간경과에 따라 단백질 농도에 커다란 변동을 볼 수 없다. 다만 3시간 이후의 농도변화는 아마도 혈압하강으로 인한 투과성의 증가로 인한 것으로 생각된다. 이에 비하여 제 5-2표에 나타난 히스타민군의 성적을 보면 혈장의 총단백질은 시간이 감에 따라 점차로 감소되었다. 감소되는 주원인은 A/G ratio가 1.43에서 1.30 정도로 떨어지는 것으로 보아 알부민의 감소가 중요한 것으로 생각되며 임파액내 단백질을 보면 총단백질은 2.8에서 4.5 gm/100 ml로 급격히 증가되었고 A/G ratio도 1.15에서 1.37로 커진

것으로 보아 알부민의 증가가 주축을 이룬 것으로 보였다.

제 6표에 혈장과 임파액내 K⁺의 농도를 표시하였다. 히스타민 투여전 에는 혈장에서 4.4 mEq/l, 임파액에서 2.7 mEq/l로 나타났고 히스타민 투여후에는 혈장 4.8 mEq/l, 임파 3.4 mEq/l로 약간의 증가하는 경향을 보였다. 심전도상으로는 히스타민 투여후에는 고칼륨혈증의 양상이 나타나는 것을 볼 수 있었다.

IV. 고 찰

임파에 관한 관심은 Asellius(1627)가 장간막에서 유미관(lacteal)을 발견한 것으로 부터 시작된다. Bartholin(1651)과 Rudbeck(1653)이 각기 임파관(Lymphatics)이라는 용어를 처음으로 사용하였으며 그후 임파 생리학의 급격한 발전은 가스다란 폴리에틸렌관과 방사성 동위원소를 이용하면서 이루어졌다(Mayerson, 1963).

흉관내 압력은 저자에 따라서 측정한 방법의 차이 때문에 그 값이 다양하다. Rouviere 등(Mayerson, 1963)은 흉관 측압은 6.4 cmH₂O 이고 내경정맥의 압력은 2.4 cmH₂O 라고 하였으나 Folkow(1971) 등은 말초부위의 임파압력은 3~5 cm H₂O 이나 흉관내압은 거의 0에 가깝다고 하였다. 본 실험에서는 1.3 cmH₂O(0.3~2.7 cm H₂O)로서 이들의 중간정도를 나타내었다.

임파유통속도는 휴식상태에서 흉관의 경우에는 0.5~1.0 ml/min 로서 1~2 L/day 라고 하였다(Folkow et al., 1971). 이에 비하여 Szwed 등(1971)은 평균 1.29 ± 0.33 ml/min 이고 최대 2.04 ± 0.44 ml/min 라고 하였으나 이들이 사용한 개는 체중이 평균 24.3 kg 이나 되는 큰 개였기 때문에 큰 것으로 생각된다. 재미있는 것은 동물에 종류에 무관하고 실험조건에도 관계없이 흉관의 유통속도는 대략 2.0 ml/kg·hr 이었고 대부분의 동물에서 혈장량이 평균 45 ml/kg 라고 생각한다면 하루에 흉관을 통하여 혈액으로 회수되는 임파량이 대개 총혈장량과 맞먹는 것이다(Mayerson, 1963). 본 실험에서 얻은 평균 임파 유통속도 39 μl/min·kg 는 2.34 ml/kg·hr 로서 Mayerson 이 종합한 결과와 대동소이한 값을 보였다.

크세혈관 부위에서의 물질교환 방법은 여과-흡수(filtration-absorption), 확산(diffusion) 및 내피세포의 음작용(micropinocytosis)으로 나눌 수 있다. 여과 흡수기전은 재래로 Starling 의 가설로서 설명하고 있는데 여기서는 혈장단백질의 누출은 거의 없는 것으로 가

Table 6. Potassium concentration of plasma and lymph before and after histamine injection

Exp. No.	K ⁺ concentration, mEq/L			
	Before		After	
	Plasma	Lymph	Plasma	Lymph
D 10	4.1	1.9	4.0	2.6
D 11	6.3	3.2	6.6	4.9
D 12	3.5	3.7	4.8	4.4
D 15	4.1	2.1	4.0	2.4
D 16	4.1	2.5	4.7	2.8
Mean	4.4	2.7	4.8	3.4
(Range)	(3.5-6.3)	(1.9-3.7)	(4.0-6.6)	(2.4-4.9)

정하고 있다. 그러나 RI¹²⁵SA 를 이용한 실험에서 보던 정상적으로도 알부민의 평균 소실율은 분당 0.001 이었다. 즉 매분 모세혈관을 통하여 RISA 가 1/1000씩 새어나가고 있었다(Mayerson, 1963).

큰 분자량이 작아서 모세관 벽의 구멍(pore)을 통하여 대규모로 교환이 이루어지며 1분간에 교환되는 물의 양은 혈장수분의 반이상이나 된다고 믿어지고 있다(Ganong 1973). 이와 같은 대규모의 이동은 주로 확산으로 이루어지며 Starling 의 가설대로 이루어지는 교환 양은 확산에 의한 것의 1/5,000 정도로 미미한 것이다. 확산에 의한 양이 많은 것은 확산해 가야하는 거리가 극히 짧은 데에도 원인이 있다(Kim & Shin, 1967). 단백질 같은 거대 분자물질은 큰 구멍이나 정상적으로 존재하는 모세혈관 직후 소동맥(postcapillary venule) 벽의 큰 구멍을 통하여 확산하여 나가고 있다(Folkow et al., 1971).

RISA 를 정맥주사 하고 난 뒤 혈액과 임파액을 일정한 시간 간격으로 각기 채취하여 방사능을 측정하여 본 결과 7~13시간이나 걸려서 혈액과 임파액간에 평형상태에 도달하고 그 이후에는 서서히 대사율에 따라서 감소되는 두가지 phase 가 있음을 나타내었다(Wassermann et al., 1951; Mayerson, 1963).

토끼의 하공정맥을 결찰하여 실험적으로 복수를 유발시키고 정상토끼와 이러한 복수토끼에 T-1824를 주사한 뒤 혈장과 임파액내의 T-1824 농도변화를 관찰한 결과 혈장과 임파액간에 평형도달 시간은 6~7시간이 걸렸고 물론 복수토끼에서 빠른 시간내에 도달하였다. 혈장내 농도는 특징적인 현상으로 정상토끼에서 보던 소실곡선이 주사후 1.5시간 이내의 급한 부분과 그 이후의 완만한 두부분으로 세분되어 급한 부분의 소실율은 0.215, 느린 부분에서는 0.113/hr 이었고 반감기는 각기 3.42 및 6.99 시간이었다(Choi et al., 1961).

본 실험의 결과를 보던 혈장 T-1824 농도는 시간 경과에 따라 지수함수적으로 감소되었으나 임파내 T-1824 농도는 어떠한 최고치에 도달하였다가 혈장농도의 감소와 비슷한 속도로 감소하였다. 혈장과 임파액 농도가 평형에 이르지 못하고 이러한 현상이 나타나는 것은 실험진행에서 혈액 및 임파액의 채취량이 많아서 혈압이 하강하면서 투과성의 변화로 단백질 투과정도 보다 물의 투과가 급히 증가되어 혈액과 임파액내 농도가 같아질 수가 없을 가능성을 생각할 수 있다.

히스타민의 중요 작용부위를 보던 심장혈관계, 평활근 및 외분비선으로 요약할 수 있다. 심장혈관계에 대한 작용으로 개에서는 혈압이 하강되고 모세혈관벽에

직접 작용하여 확장을 일으키고 모세혈관 투과성도 증가시킨다. 소동맥 및 소정맥에는 확장을 일으키나 큰 정맥에서는 오히려 수축을 일으킨다. 뇌혈관에는 확장을 일으킨다. 평활근에는 수축을 야기시키며 혈장 K⁺ 농도를 높인다. 외분비선을 자극하여 분비를 촉진시키는데 특히 위액 분비선에는 강력한 분비촉진제로 작용하고 있다(Goodman et al., 1970).

히스타민 주사 후에 모세혈관이나 소정맥의 투과성 증가와 소동맥 확장, 정맥수축으로 인한 모세혈관내 정수압의 상승이 주요 원인으로 해석된다(Best et al., 1973; Grega et al., 1972; Haddy et al., 1972; Baker et al., 1974). 그러나 히스타민의 동맥주사시 모세혈관 전후저항이 모두 떨어지고 특히 후저항의 감소가 더욱 심하여 모세혈관내 정수압은 오히려 떨어진다는 보고도 있다(Diana et al., 1970).

본 실험결과를 보면 히스타민 주사로 임파 유통속도가 3.3 배나 증가 되었고 특히 임파내 알부민의 농도가 급히 증가되었다. 혈장내 K⁺ 농도가 증가하는 것은 평활근 세포내의 K⁺이 혈장내로 나온 것이며 특히 위장관이 그 중요장기로 알려져 있다. 고양이 경우 25 μ g 의 히스타민을 주사하면 K⁺이 1.0 mEq/l 증가된다고 하였다(Goodman et al., 1970). 본 실험에서는 4.42에서 4.82 mEq/l 로 약간의 증가경향을 보였으나 심전도 상으로는 뚜렷한 차이를 보였다.

결 론

히스타민의 임파유통에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 잠견을 실험동물로 사용하여 정상군과 히스타민군으로 나누어 관찰하였다. 범부달(30 mg/kg)로 마취후 경동맥, 경정맥 및 흉관 폴리에틸렌 카테타를 삽입하여 physiograph 에 연결하여 혈압, 중심정맥압, 심전도, 임파압력 및 임파유통속도를 측정기록 하였다. 혈장단백의 모세혈관 부위에서의 누출정도를 추적하기 위하여 알부민에 T-1824를 결합시켜 일정한 시간 간격을 두고 혈액과 임파액을 채취하여 단백질, T-1824 및 K⁺ 농도를 측정하였다. 히스타민군은 100 μ g/cc 히스타민 용액을 0.14~0.32 ml/min 속도로 주입하여 혈압이 80/40 정도로 30분 이상 유지시킨 뒤 대조군과 마찬가지로 T-1824를 정맥주사하고 일정시간 간격으로 혈액과 임파액을 채취하였다. T-1824의 농도는 파장 625 m μ 에서 Spectrophotometer 로 측정하였다 단백질의 측정에는 Biuret 방법을 사용하였고 K⁺ 농도는 I. L. flame photometer 로 측정하였다.

임파압력 (측압)은 평균 1.3 cmH₂O 이었고 유통속도 및 호흡운동에 따라 약간의 변화가 나타났다. 즉 유통속도가 증가하면 압력은 하강하는 경향을 보였고, 호흡운동시에는 호흡때 압력이 커지고 흡식때는 유통이 증가 되었다.

임파유통속도는 평균 0.49 ml/min(혹은 2.34 ml/hr·kg)이었고 이 값은 동물의 종류, 실험조건에 무관하게 흉관의 임파유통속도가 2.0 ml/kg·hr 라는 실험보고와 비슷하다. 히스타민 투여후에는 전에 비하여 3.3배나 증가하였다.

혈장 및 임파액의 단백질 농도는 정상적으로 혈장의 경우에는 총단백질 5.4, 알부민 2.1, 글로부린 2.2 gm/100 ml로 A/G 비율은 1.45 이었으나 임파에서는 총단백질 3.7, 알부민 2.1, 글로부린 1.6 gm/100 ml, A/G 비율은 1.31 이었다. 히스타민 투여후에는 혈장 총단백질은 감소되었고 특히 알부민의 많은 감소로 A/G 는 감소되었으나 임파액에서는 총단백질의 증가 특히 알부민의 급격한 증가로 A/G 가 증가되었다.

T-1824의 혈중 농도는 시간경과에 따라 지수함수적으로 감소되어 반대수표에서 직선적으로 떨어졌다. 대조군에서 소실율은 0.108/hr, 반감기는 6.42 시간이었으나 히스타민 투여군에서는 소실율 0.133/hr, 반감기 5.21 시간이었다.

T-1824의 임파내농도는 시간경과에 따라 최고치에 도달하였다가 혈액농도와 비슷한 경사도로 서서히 감소되었다. 대조군에 비하여 히스타민 투여군에서는 일찍 임파에 출현하고 빠른 시간내에 최고치에 도달하였다가 감소되었다.

혈장 K⁺농도는 히스타민 투여로 약간의 증가경향을 보였고 심전도에서는 뚜렷한 변화를 나타내었다.

ABSTRACT

Effect of Histamine on the Lymph Flow in the Dog

Soon Jae Lee, M.D., Kee Yong Nam, M.D.
Department of Physiology, College of Medicine,
Seoul National University

The effect of histamine on the thoracic duct lymph flow and the disappearance of plasma albumin (T-1824 tagged) in nineteen dogs was observed. Mongrel dogs, between 10 and 20 kg in weight, were anesthetized and arterial blood pressure, central venous pressure, lymph pressure, lymph flow and

the disappearance rate of plasma albumin were measured. Evans blue (0.5 mg/cc) injections were made by the amount of 1.0 cc/kg into right jugular vein, and then blood and lymph samples were collected simultaneously at a programmed interval in order to measure potassium, protein and T-1824 concentrations. Histamine (100 µg/cc) was infused slowly through the jugular vein and blood pressure was maintained at the lowered level of 80/40 mmHg for more than 30 minutes, and then T-1824 was injected.

The average side pressure of lymph was 1.3 cm H₂O and the average lymph flow from the thoracic duct was 0.49 ml per minute (2.34 ml/kg·hr). The mean total protein concentration of plasma was 5.4 gm/100 ml (albumin 3.2, globulin 2.2, A/G 1.45), and that of lymph was 3.7 gm/100 ml (albumin 2.1, globulin 1.6, A/G 1.31). The thoracic duct lymph flow increased 3.3 times after histamine injection. The disappearance rate of the plasma tagged with T-1824 was 0.108/hr in the control group, and that of the histamine group was 0.133/hr. The half time of plasma albumin disappearance was 6.42 hours in the control group, and that of the histamine group was 5.21 hours. After histamine injection, time-concentration curves of lymph protein showed that the appearance time was shortened, peak concentration reached earlier and was more elevated than in the control group. By the histamine injection total plasma protein and A/G ratio decreased due to the proportionately sharp decrease in plasma albumin, and those of lymph increased due to the increase of lymph albumin. Plasma potassium concentration revealed a slight increasing tendency after histamine injection.

REFERENCES

- Abrahamson, D.I., S. Tuck, Jr., A.M. Zayas, T.M. Donatello, S.W. Chu, and R.E. Mitchell: *Vascular responses produced by histamine by ion transfer. J. Appl. Physiol.* 18:305, 1963.
- Baker, C.H., and R.P. Menninger: *Histamine-induced peripheral volume and flow changes. Am. J. Physiol.* 226(3):731, 1974.
- Best, C.H., and N.B. Taylor: *The Physiological Basis of Medical Practice. 9th ed. The Williams and Wilkins Co.* 1973.
- Cannon, W.C.: *The Wisdom of the Body.* Norton

- Library. 1963.
- Choi, D.G. and K.Y. Nam: *Exchange of protein between plasma and ascites in the inferior vena cava occluded rabbits. Seoul J. Med.* 1(3):49, 1961.
- Diana, J.N., and R.S. Kaiser: *Pre-and postcapillary resistance during histamine infusion in isolated dog hind limb. Am. J. Physiol.* 218(1):132, 1970.
- Folkow and Neil: *Circulation. Oxford University Press.* 1971.
- Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology. Lange Medical Publications.* 1973.
- Goodman, L.S., and A. Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th ed. McMillan Co.* 1970.
- Gregersen, M.I., and R.A. Rawson: *The disappearance of T-1824 and structurally related dyes from the blood stream. Am. J. Physiol.* 138:698, 1943.
- Gregg, G.J., R.L. Kline, D.E., Dobbins, and F.J. Haddy: *Mechanism of edema formation by histamine administered locally into canine forelimbs. Am. J. Physiol.* 223(5):1165, 1972.
- Haddy, F.J., J.B. Scott, and G.J. Gregg: *Effects of histamine on lymph protein concentration and flow in the dog forelimb. Am. J. Physiol.* 223(5):1172, 1972.
- Kim, K.T., and D.H. Shin: *The effect of histamine on the disappearance rate of D₂O from the arterial blood of rabbits. Korean J. Physiol.* 1(1):23, 1967.
- Masson, G.M.C., A.C. Corcoran, and S. Franco-Brower: *Mechanism of arterial pressure response to histamine-liberator. Am. J. Physiol.* 195:407, 1958.
- Mayerson, H.S.: *The physiological importance of lymph. Handbook of Physiology, Section 2 Circulation, Volume II.* 1963.
- Mayerson, H.S.: *The lymphatic system. Scientific American.* June 1963.
- Szwed, J.J., R.J. Hamburger, and S.A. Kleit: *Effect of ethacrynic acid on thoracic duct lymph flow in the dog. Am. J. Physiol.* 221(2):544, 1971.
- Wasserman, K., and H.S. Mayerson: *Exchange of albumin between plasma and lymph. Am. J. Physiol.* 165:15, 1951.
- Spector, W.S.: *Handbook of Biological Data. Saunders Co.* 1956.