

토끼 혈액의 H⁺ 완충능력과 급성과탄산증에서의 K⁺ 이동

In vivo and in vitro CO₂ Buffer Curves on Rabbit and Potassium Transfer

서울대학교 의과대학생리학교실

〈지도 南基鏞 교수〉
〈조교수〉

孫 益 鍾

대사성 혹은 호흡성 산-염기 실조에 의해 초래되는 pH 변동을 억제하는 능력은 생체조직에 각종 완충제가 있기 때문이다.

이들의 수소 이온 농도변화를 조정하는 완충능력은 Van Slyke 에 의하면 첨가된 강한 염기 (B)와 pH 변동의 미분비를 $\frac{dB}{dpH}$ 로 정의되어 있다¹⁾. 여기서 dB 는 첨가된 강한 염기의 증가(mEq/L)를 dpH 는 pH 상승을 표시한 값이다.

이 값이 완충치(buffer value)인데 시험관내에서 완충액에 H⁺ 를 첨가하여 야기되는 pH 변화를 추적하여 얻어지는 적정곡선(titration curve)의 경사도(slope)로부터 쉽게 얻을 수 있다.

혈액을 H₂CO₃(탄산)으로 적정하는때는 CO₂ 분압을 높여 주므로써 H₂CO₃ 을 첨가하면 된다. 즉 반응식 $H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ 과 같이 H₂CO₃ 이 해리되어 같은 량의 H⁺ 과 HCO₃⁻ 이 형성되나 이때 새로이 혈액에 첨가된 H⁺ 은 대부분이 헤모글로빈등의 완충제로 완충될 것이지만 HCO₃⁻ 는 그대로 혈장에 남아 있으므로 증가된 HCO₃⁻ 농도에 의하여 첨가된 H⁺ 의 량을 정확하게 평가할 수가 있다²⁾. 그러므로 H₂CO₃ 에 의한 완충액의 완충능력 측정은 혈액이나 기타 조직을 여러 분압의 CO₂ 와 평형을 이루게 하고 각 CO₂ 분압에서의 pH 와 HCO₃⁻ 농도를 표시하는 pH-HCO₃⁻ 그림에서 적정곡선의 경사도를 셈하면 된다. 이렇게 측정되는 완충치는 분명히 그 조직이 함유하는 각종 완충제의 농도와 비례할 것이다.

급성 과탄산증(acute hypercapnia)에서의 pH 변동은 주로 H₂CO₃-HCO₃⁻ 계 이외의 신체 완충제들에 의하여 조절되며³⁾ 많은 HCO₃⁻ 이 형성되고 세포의 체액의 HCO₃⁻ 농도의 증가를 초래하는 것은 이미 잘 알려진 사실이다^{4,5)}. 높은 CO₂ 분압 환경이 오래 지속되면 콩팥을 통한 HCO₃⁻ 의 재흡수가 촉진되어 HCO₃⁻ 농도는 더욱 높아지는데^{5,6)}, 이것은 호흡성산증이 대사성 염기

증으로 보상되는 기전이다. 그러나 실제로 급성혹은 만성으로 CO₂ 분압이 계단적으로 상승했을 때 HCO₃⁻ 농도의 증가를 정량적으로 분석한 성적은 거의 없다.

이와 같은 정량적 분석은 생리학적 흥미뿐만 아니라 대사성 요소와 합병되지 않은 과탄산증에서 기대되는 생리적 반응을 예측하거나 세포의 pH 조절을 지배하는 기전을 이해하는데 큰 도움을 줄 것이다. 이 논문은 토끼의 급성과탄산증에서 혈장 CO₂ 분압의 증가와 HCO₃⁻ 농도 증가와의 상관관계를 검토하는 동시에 대사성요소가 얼마나 합병되느냐를 관찰하고, 또한 생체 내 및 생체밖 혈액 및 분리혈장의 완충곡선의 태도가 상이함을 비교한 것이다. 한편 산증에서는 혈장과 세포외의 K⁺ 농도가 증가되는 경향이 있고, 이와 반대로 염기증에서는 혈장 K⁺ 농도의 감소를 초래하는 것은 이미 보편화 된 지견이라 하겠는데, 대사성 혹은 호흡성 산-염기 균형 상태에서 혈장 K⁺ 농도변화가 기대된다⁷⁾. 그러나 아직도 이 문제에 대한 지견은 매우 부족되는 바 저자는 일차적 호흡성 산증에서 볼 수 있는 pH 변화와 K⁺ 농도 변화와의 상관관계도 아울러 보고하는 바이다.

실험 방법

생체내 적정 :

토끼(체중 1.9~2.8 kg)를 sodium pentobarbital (30 mg/kg 체중)로 마취하여 사용하였다. 급성 과탄산증을 만들기 전에 미리 경동맥 카테터를 통하여 채집한 대조 동맥혈의 pH 및 P_{CO₂} 는 직접 측정하여 HCO₃⁻ 농도를 산출하였다. 급성 과탄산증을 일으키는때는 희망하는 농도의 CO₂ 가스를 호흡시켜서 만들었다. 여기에는 일방 판막이 연결된 기도 카누를 통하여 더글라스 주머니(Douglas bag)에 미리 만들어 두었던 10% 내지 20% CO₂ 를 호흡토록 하였다.

CO₂ 호흡 시작 후 15분내지 2시간에 채취한 동맥혈

의 pH 및 P_{CO_2} 를 측정하고 HCO_3^- 농도를 산출하였다. 그후 동물을 다시 실내공기로 호흡시키기를 15분에 동맥혈의 pH 및 P_{CO_2} 를 측정하여 HCO_3^- 농도를 얻었다.

마취에 의하여 산-염기 평형에 변동이 있는가를 보기 위하여 귀 정맥 혈에서 마취전후를 비교하였으나 마취의 영향은 없었다. 토끼 6마리에서는 비장을 절제하여 순환 혈액량의 증가를 방지하여 비장의 절제여부가 생체내 혈액의 완충능력에 영향을 주는가를 보았으나 별반 영향이 없었다.

생체밖 적정 :

대조 혈액 혹은 급성 과탄산증의 혈액 6 ml 를 38°C 의 항온 수조에 두고, 여기에 5%, 10%, 20% 의 수증기 포화 CO_2 개스를 불어 넣어 기포를 일게하여 기체내(gas phase) CO_2 분압과 혈액 CO_2 분압이 평형에 이르게 하였다. 그 밖의 조작은 생체내에서의와 같은 방법으로 완충곡선 및 완충치를 얻었다. 완충곡선은 두 가지의 산-염기 상태에서 얻은 HCO_3^- 농도의 차이(ΔHCO_3^-)와 pH 변동(ΔpH)의 비율의 부수(negative value)로 셈하였다.

혈장 K^+ , Na^+ 농도를 알기 위하여 각 혈액 산도에서 2 ml 의 동맥혈을 채취하였다. 토끼의 실험로 인한 영향을 적게하기 위하여 총혈액량의 20% 를 넘지 않는 범위내에서 채혈하였다.

일반적으로 헤모글로빈은 산소결합의 백분률에 따라 혈액의 산도에 영향을 미치므로 헤모글로빈 산소결합 백분률을 100% 로 일정하게 유지하여 산도의 변동을 막을 목적으로 CO_2 와 O_2 의 혼합공기를 사용하는 것이 통례이지만은 임상적으로 호흡성 산증에서 환자는 반드시 그와 같은 높은 O_2 분압을 유지하는 것이 아니므로 CO_2 와 대기 공기의 혼합공기를 사용하는 것이 임상적 여건에 더욱 부합된다 하겠다. 그러므로 저자는 CO_2 와 대기공기의 혼합개스를 사용하였다. 이때 공기가 CO_2 에 의해서 희석되어 저산소증이 나타나는 가능성을 고려하지 않을 수 없다. 그러나 한편으로는 10% 내지 20% CO_2 개스를 호흡하므로써 폐포환기량은 거의 10 배로 증가되므로⁸⁾ 이에 대한 고려는 필요가 없을 것으로 믿어진다.

측 정 : 혈장 pH 는 모세관 유리 전극(glass electrode, Instrumentation Laboratory Inc)으로 37°C 에서 측정하였고 pH 값은 Rosenthal 계수⁹⁾ ($-0.0146 \text{ pH}/^\circ\text{C}$)에 의거하여 측정할 때마다 동물의 직장온도로 환산하였다. CO_2 분압은 P_{CO_2} 미터(Instrumentation Laboratory Inc)에 의해 측정하여 동물체온으로 교정하였다. P_{CO_2} 미터의 표준 공기는 Micro-Scholander 공기분석기로 분석하여 기압과 증기압을 감안하여 CO_2 분압으로 산출하였다.

HCO_3^- 농도는 $H_2CO_3-HCO_3^-$ 계의 pK 값을 6.10, CO_2 의 혈장용해도 계수(α)를 0.0301 으로 하여 Hendersen-Hasselbalch 식에 의해 계산하였다. 혈장 Na^+ 및 K^+ 은 flame photometer(Baird Atomic)로 정량하여 혈장내 농도로 표시하였다.

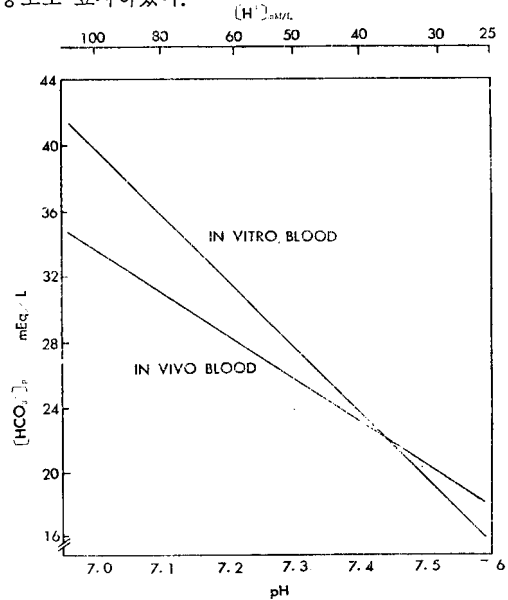


Fig. 1. Illustration of CO_2 buffer curve constructed from 29 rabbits blood equilibrated in vitro with 5, 10 and 20 per cent CO_2 compared with in vivo curve constructed on blood from the same rabbits breathing room air, 10 percent CO_2 and 20 percent CO_2 in air. Buffer value of in vivo blood is 26.5 mEq/L, pH and of in vitro blood is 40.4 mEq/L, pH.

실 험 성 적

토끼 38마리의 생체내 실험에서 0%, 10%, 20% CO_2 로 15분 동안 호흡시키고 그런 CO_2 완충곡선과 11마리의 같은 토끼의 혈액을 채취하여 생체밖에서 5%, 10%, 20% CO_2 로 적정하여 그런 CO_2 완충곡선을 그림 1에 표시한다. 생체내에서의 완충치는 26.5 mEq/L, pH 이었고 생체밖 완충치는 40.4 mEq/L, pH 이어서 생체밖에서는 생체내에 비하여 약 1.5 배 큰 값이었다. Sahli 법으로 측정된 토끼의 헤모글로빈 농도가 평균 11.7 gm % 이었으므로 토끼 혈액의 몰 완충치(molar buffer value)로 보면 생체내에서 3.62 pH, 생체밖에서 5.52 pH 이었다.

토끼를 20% CO_2 로 호흡시키고 10분, 20분, 30분 후에 혈액을 채취하여 시간경과에 따르는 산-염기 상

태를 pH-HCO₃⁻ 그림에서 분석한 결과를 그림 2에 표시한다. 정상적 산염기 상태에 있던 혈액이 (점 1) 급성 과탄산증이 유발되어 CO₂ 분압과 HCO₃⁻ 농도는 급속히 증가되며 pH 값은 하강하여 점 2에 이른다.

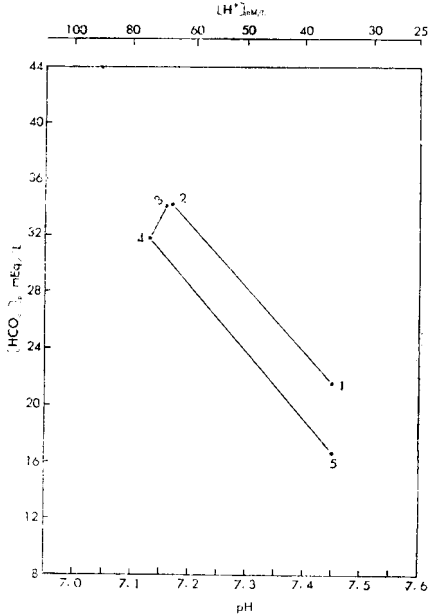


Fig. 2. Data from a typical rabbit, in vivo experiment. Curves were constructed from data on rabbit blood breathing room air or 20% CO₂.

Points are (1)control point; (2)after 10 minutes of 20% CO₂ breathing; (3)after 20 minutes of CO₂ breathing; (4)after 30 minutes of 20% CO₂ breathing; and (5)15 minutes after returning to room air.

시간이 경과됨에 따라 같은 CO₂ 등압곡선(CO₂ isobar line)을 따라 HCO₃⁻ 이 감소되며 점 3, 4로 이동하는 것을 볼 수 있다. 이 토끼를 다시 실내공기로 호흡시켜 시초의 산-염기 상태로 역적정(back titration)하였다니 표준염기(Standard bicarbonate)는 감소되어 있었다. 이것은 그림 2에 표시된 바와 같이 pH 7.40 선위에서 양 완충곡선을 잇는 HCO₃⁻ 농도차로 표현된다. 20%의 높은 CO₂ 분압에서 한 시간에 발생된 고정산(fixed acid)은 평균 6.4 mEq/L이었다.

그림 3은 생체내 및 생체밖 완충곡선과 3마리의 같은 토끼 분리 혈장에서 얻은 CO₂ 완충곡선을 표시한 것이다. 분리혈장의 완충치는 64 mEq/L, pH 이어서 생체내 값의 약 1/4에 지나지 않았다. 분리혈장을 95°~105°C에서 24시간 말려서 측정할 혈장단백량은 6.19 gm%이었다.

위와 같은 실험으로 토끼를 10%, 20% CO₂로 호흡시킨 경우 각 CO₂ 농도에서 15분 이내에 산-염기 균형

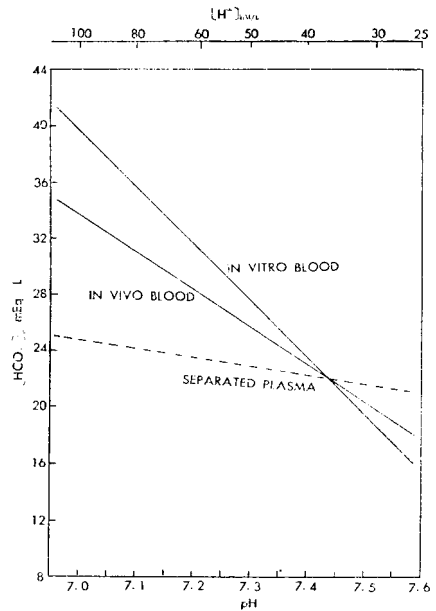


Fig. 3. Comparison of the in vivo and in vitro CO₂ blood buffer curve with seperated plasma of the same rabbits. Buffer value of seperated plasma was 1/4 of in vivo blood.

이 항정상태(Steady state)에 들어 갈 수 있다는 것을 알 수 있었으며 동맥혈 CO₂ 분압이 25 내지 110 mmHg에서는 전신의 적정곡선을 그릴 수 있었다. 동맥혈 CO₂ 분압 25~110 mm Hg에서 얻은 산-염기 성적을 제 1 표에 표시한다.

혈장 CO₂ 분압과 H⁺ 농도의 관계는 그림 4에 표시했거니와 이들의 관계는 예측하였던 바와 같이 깨끗한 직선관계를 보였으며 regression equation은 H⁺=0.606(Pco₂)+15.71, r=0.975이었다. CO₂ 분압 1 mmHg의 증가에 따라 H⁺ 농도의 증가는 0.606 nM/L이었다.

Schloerb¹⁰⁾등에 의한 흰쥐에서의 CO₂ 분압과 H⁺ 농도와의 관계는 H⁺=0.67(Pco₂)+18.3로서 저자의 성적에 비하여 CO₂ 분압상승에 따라 H⁺농도의 상승률이 약간 높다. 이상과 같이 동맥 CO₂ 분압의 증가에 따라 H⁺ 농도의 증가가 직선적이라는 뜻은 동맥 CO₂ 분압 증가에 따르는 HCO₃⁻ 농도의 증가가 상대적으로 약하기 때문이며 급성 과탄산증에 대한 몸밖의 완충기구는 초기에는 비교적 무력하다는 것을 암시하는 것이다. 이들 모든 실험성적을 바탕으로 하여 급성 과탄산증에서 동맥 CO₂ 분압 상승에 대한 HCO₃⁻ 농도의 증가를 그림 5에 표시한다. 그림 5로부터 특히 CO₂ 분압이 100 mm Hg를 넘는 심한 과탄산증 일수록 대사성 산증의 합병으로 인한 HCO₃⁻ 농도의 감소를 볼 수가 있었다.

제 2 표는 18마리의 토끼에서 정상 산-염기 상태에

Table 1. Significance band for plasma hydrogen ion and bicarbonate concentration during acute hypercapnia in rabbits.

No. of case	P _{CO₂}			[H ⁺]		pH		[HCO ₃ ⁻]	
	mm Hg	mean	s. e	mean nM/L	s. e	mean	s. e	mean mEq/L	s. e
7	20	26.2	0.77	32.3	1.02	7.49	0.02	19.3	0.71
16	30	33.8	0.62	35.1	1.06	7.46	0.01	22.2	0.78
6	40	44.0	1.01	42.5	2.57	7.37	0.03	24.3	2.02
2	50	58.0	0.71	48.0	2.00	7.32	0.02	28.6	1.60
8	60	63.5	0.75	52.3	2.35	7.29	0.01	29.3	1.66
7	70	73.1	0.93	55.1	2.14	7.26	0.02	30.9	1.29
7	80	85.7	0.98	65.0	3.61	7.19	0.03	31.3	1.52
5	90	95.4	0.82	75.0	4.12	7.13	0.02	32.0	0.94
14	100	103.0	0.79	79.9	1.64	7.10	0.01	30.7	0.72
6	110	116.3	1.10	90.7	3.04	7.04	0.01	30.7	1.23

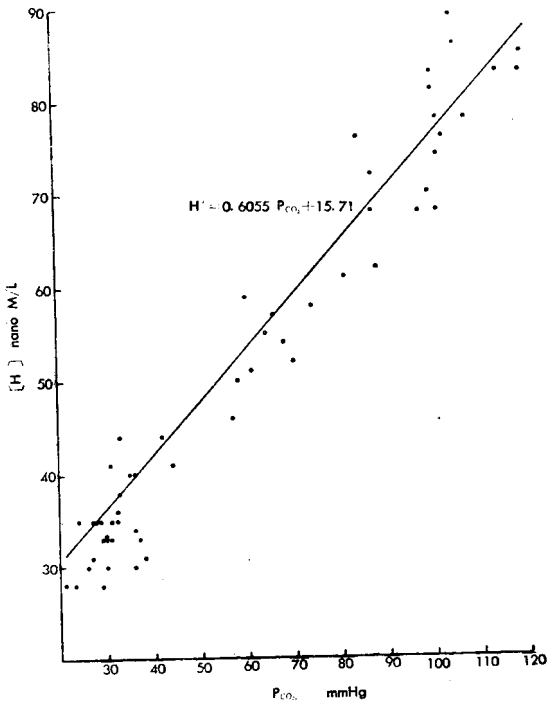


Fig. 4. Relationship between P_{CO₂} and hydrogen ion concentration in plasma of normal rabbits subjected to varying degrees of acute hypercapnia.

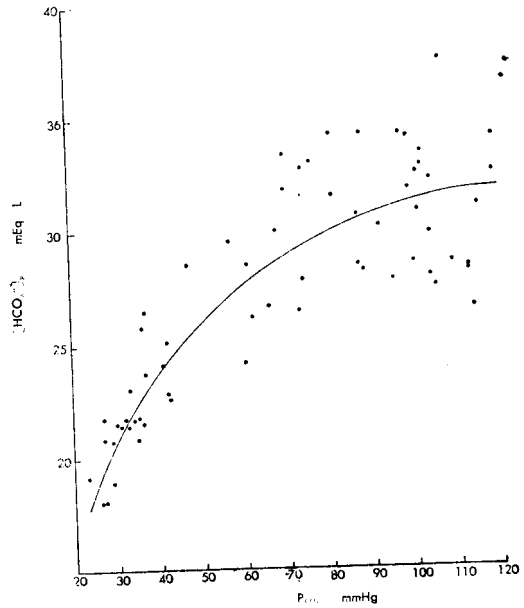


Fig. 5. In vivo carbon dioxide titration curves of rabbit blood. The curve representing the in vivo response was drawn by inspection through the average plasma bicarbonate concentrations observed in 29 normal rabbits during exposure to O₂, 10 and 20 percent carbon dioxide.

서의 혈장 K⁺ 및 Na⁺ 농도, 급성 과탄산증에서의 산-염기 상태와 전해질 농도, 토끼를 다시 실내 공기로 호흡시키고 15분 후의 산-염기상태와 전해질 농도를 표시한 것이다.

같은 토끼에서 정상 산-염기 상태에서의 혈장 K⁺ 농도에 비하여 급성 과탄산증에서의 K⁺ 농도는 규칙적으로 높은 값을 보였다. 그러나 Na⁺ 농도는 저자의 실험

결과로는 무어라 말할 수 없다. 그림 6에서 급성 과탄산증 전후의 혈장 K⁺ 농도의 전형적 변화를 표시하였거니와 급성 과탄산증에서 다시 실내 공기를 호흡시키고 정상 상태로 회복시켰더니 15마리의 토끼 가운데 12마리에서는 급성 과탄산증에 비하여 오히려 더욱 높은 혈장 K⁺ 농도를 보였다. 이것은 제 2표에서 보는 바와 같이 특히 6, 7, 12, 14번 토끼에서 현저하였는데 이

Table 2. Acid-base parameters and electrolytes changes during acute hypercapnia in rabbits

No	min.	Concn	pH	H ⁺ nM/L	P _a CO ₂ mm Hg	HCO ₃ ⁻ mEq/L	K ⁺ mEq/L	Na ⁺ mEq/L
1	20 15	Control	7.45	35	32	21.6	1.8	115
		Hypercapnia	7.15	71	98	33.2	2.2	134
		air breathing	7.45	35	25	16.8	2.4	135
2	30 15	Control	7.43	37	34	21.8	1.8	151
		Hypercapnia	7.23	59	75	30.1	2.1	157
		air breathing	7.48	33	28	19.4	2.4	140
3	20 15	Control	7.48	33	31	21.4	2.2	136
		Hypercapnia	7.09	82	130	36.9	2.4	151
		air breathing	7.36	44	34	18.4	2.4	139
4	35	Control	7.51	31	27	20.9	2.7	143
		Hypercapnia	7.11	78	107	33.0	3.3	140
5	30 15	Control	7.40	40	35	20.9	2.7	136
		Hypercapnia	7.14	73	81	26.7	3.5	141
		air breathing	7.37	43	28	15.6	3.7	144
6	30 15	Control	7.44	36	34	22.3	2.0	135
		Hypercapnia	7.27	54	53	23.4	2.9	136
		air breathing	7.46	35	29	19.9	3.5	162
7	60 15	Control	7.42	38	33	20.9	1.9	129
		Hypercapnia	7.23	59	79	32.2	2.4	148
		air breathing	7.51	31	31	23.5	3.3	149
8	30 15	Control	7.47	34	26	18.2	1.9	141
		Hypercapnia	7.04	93	109	28.1	2.4	142
		air breathing	7.46	35	32	22.0	2.8	141
9	30 15	Control	7.46	35	24	16.6	1.8	139
		Hypercapnia	7.12	76	84	26.6	2.4	137
		air breathing	7.36	44	33	17.9	2.2	137
10	20 15	Control	7.50	32	30	22.5	2.5	142
		Hypercapnia	7.11	78	94	28.6	3.2	143
		air breathing	7.35	45	35	18.3	3.4	143
11	15	Control	7.51	31	38	29.5	1.8	130
		Hypercapnia	7.38	42	63	36.1	2.1	139
12	120 15	Control	7.48	33	37	26.6	1.6	135
		Hypercapnia	7.31	49	64	30.7	1.9	137
		air breathing	7.51	31	34	26.2	2.7	135
13	15	Control	7.60	25	33	31.4	1.9	141
		Hypercapnia	7.37	43	65	36.4	2.1	139
14	60 15	Control	7.56	28	37	31.4	1.7	134
		Hypercapnia	7.09	82	76	22.8	2.3	131
		air breathing	7.34	46	28	14.6	3.2	133
15	30 15	Control	7.41	39	47	28.7	2.0	135
		Hypercapnia	7.17	68	87	29.8	2.4	133
		air breathing	7.42	38	39	24.4	3.1	133
16	60 15	Control	7.50	32	46	34.7	2.2	136
		Hypercapnia	7.33	47	73	37.4	2.6	133
		air breathing	7.40	40	39	23.3	2.9	132
17	15 15	Control	7.48	33	30	21.6	2.4	142
		Hypercapnia	7.20	63	92	33.0	2.8	141
		air breathing	7.42	38	24	14.9	2.8	139
18	35 15	Control	7.48	33	29	20.9	1.9	140
		Hypercapnia	7.13	75	104	33.2	2.1	143
		air breathing	7.50	32	28	21.1	1.7	135

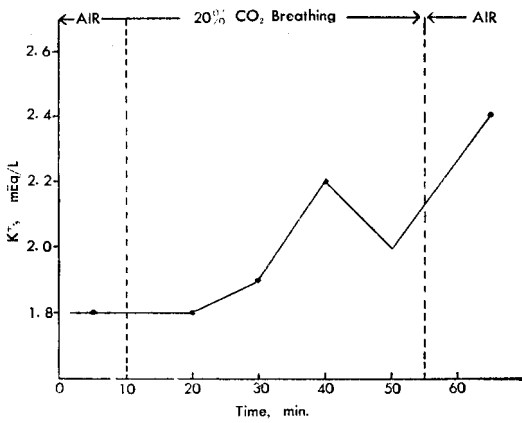


Fig. 6. Typical experiment showing changes in plasma potassium concentrations resulting from inhalation of 20% CO₂ in air and returning to air after 55 minutes.

들은 모두 급성 과탄산증에 놓인 시간이 오래된 토끼들이었다. 그림 7은 정상 산-염기 상태 및 급성 과탄산증에서의 H⁺ 농도와 K⁺ 농도와와의 상관관계를 표시한 것인데 H⁺와 K⁺와의 양적 관계를 확인하기는 곤란하

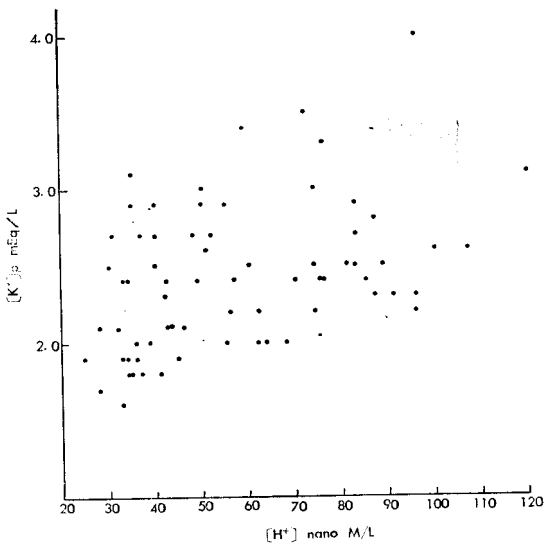


Fig. 7. Relation between plasma potassium concentration and plasma acidity in normal and acute hypercapnic rabbits.

었다. 그러나 같은 토끼에서 정상 산-염기상태의 혈장 K⁺ 농도와 급성 과탄산증에서의 K⁺ 농도를 비교하여 paired samples 로 처리하여 보면 p<0.001 으로서 급성 과탄산증에서는 분명히 K⁺ 농도가 증가되는 것을 관찰하였다.

고 찰

토끼는 초식동물이므로 사람이나 개와 같이 고기를 상용하는 동물에 비하여 pH가 약간 염기쪽으로 기울고 있을 것이 예측된다. 저자의 토끼에서 정상 대조 pH는 평균 7.44, HCO₃⁻ 농도는 22 mEq/L, CO₂ 분압은 34 mm Hg 이었다.

Van Slyke의 식 $\beta = 8.2 + 2.3(\text{Hb})$ ¹⁾에 대입한 저자의 생체내 CO₂ 완충 곡선은 기대했던바 보다 약간 높은 완충치이며 Brown²⁾, Cohen, Brackett 및 Schwartz³⁾ 등에 의한 개의 성적보다 약간 높은 성적을 보이고 있다.

일차적인 호흡성 산-염기 실조에서 대사성 요소가 얼마나 합병되느냐의 양적분석은 임상적 견지에서 누구나 흥미를 가질 수 있는 과제이다. 이를 해결하기 위하여 세가지 방법들이 이용되어 왔었다.

첫째는 헤모글로빈이 O₂와 충분히 결합한 혈액에서 분압이 40 mmHg의 CO₂와 평형상태를 이루게 하여 혈장 HCO₃⁻ 농도를 결정하는 방법이다. 이때 HCO₃⁻은 산소결합 비분리혈장(oxygenated true plasma)의 CO₂ 용량(CO₂ capacity) 혹은 표준염기(Standard bicarbonate)라고 불리워지고 있다¹⁾.

둘째 방법은 CO₂ 완충 곡선의 경사도를 이용하여 pH 7.40에서의 HCO₃⁻ 농도를 결정하는 방법이다²⁾.

세째 방법은 전혈의 완충염기를 결정하는 방법이다¹²⁾. 이것은 혈액의 완충 음이온의 총화를 말한다. 이들 방법은 모두 생체밖에서의 전혈 혹은 비분리혈장의 CO₂ 완충 곡선을 이용한 것이다. 여기서 얻은 값과 정상치와의 차이로서 완충염기 과잉 혹은 완충염기 결핍이라 표현되어 왔었다.

위의 첫째와 둘째 방법을 이용하여 토끼에서 20% CO₂를 1시간동안 호흡시켜서 동맥혈 CO₂ 분압을 90 mm Hg 이상으로 높혔더니 규칙적으로 대사성 산증이 합병되는 것을 볼 수 있었다. 이때 대사성 산증에 의한 "염기결핍"의 양은 시초에 pH 7.40에서 얻어진 HCO₃⁻ 농도와 과탄산증 유발후 실험적으로 측정된 pH 7.40에서의 HCO₃⁻ 농도와와의 차이 즉 pH-HCO₃⁻ 그림의(그림2) pH 7.40에서의 증선 높이의 차이로 표시되었다. Beecher와 Murphy¹³⁾에 의하면 흉곽절제 환자에서 CO₂분압이 100 mm Hg로 상승되었을 때 "염기결핍"은 약 9 mM/L

이었고 Easle, Perkins 및 Adams¹⁴⁾ 등에 의하면 개에서 생체밖 CO_2 완충곡선에서 예측되는 것 보다 생체내에서는 큰 “염기결핍”을 초래하였고 Holaday, Ma 및 Papper¹⁵⁾ 등은 환자에서 CO_2 분압 증가와 전혈의 완충염기의 결핍은 정비례 관계가 있다는 것을 관찰하였다

Frumin, Epstein 및 Cohen¹⁶⁾ 등은 인공신편을 사용한 환자에서 CO_2 분압이 매우 높고 동맥혈의 pH가 7.0 이하인 경우 혈액의 완충염기의 결핍은 4~9mEq/L 이었다.

생체내 혈액 완충곡선은 전신의 완충제들이 평형상태에 놓였을 때 혈액에 의한 산-염기 균형에 관한 하나의 대표적 반영이며 이것은 환자의 산-염기 균형상태를 판단하는데 있어 가장 중요한 자료를 제공하여 준다. 그러나 환자의 생체내 완충곡선을 얻는 것은 쉬운 일이 아니므로 빠르고 간편하게 생체밖에서 얻은 혈액의 완충곡선을 이용하여 환자의 호흡성 및 대사성 산-염기 실조를 파악할 수 있으면 매우 편리할 것이다. 그러나 생체밖 곡선을 이용하는 것은 생체밖 곡선이 생체내 곡선과 같다는 견지에서이다. 불행히도 생체내 곡선과 생체밖곡선이 본질적으로 같다는 증거는 없다. 그림 1에서 보는 바와 같이 저자의 실험에 의한 생체내 및 생체밖 완충치는 다르며 급성 과탄산증에서 같은 CO_2 분압에서의 HCO_3^- 농도는 생체내에서는 생체밖에 비하여 유의하게 낮은 값이었다. Singer¹²⁾ 등은 급성 과탄산증에서 생체내 HCO_3^- 농도의 증가가 적은 것은 “급성 과탄산증에서 대사성 산증이 합병되기 때문”이라고 하였다. Schwartz¹⁷⁾ 등의 실험에 의하면 급성 과탄산증에서 젖산 혹은 그 밖의 음이온의 농도의 증가는 볼 수 없었다. 그럼에도 불구하고 생체내 완충치가 생체밖의 그것보다 낮은 모순을 그 생체밖에서 측정할 때 보다 생체내에서 측정할 때 형성된 HCO_3^- 의 분포용적이 훨씬 크기 때문이라 생각했다. 즉 시험관내에서 일어나는 현상이 생체내에서 일어나는 생리적인 현상과 똑같은 재현이 될 수는 없다는 것이다.

생체밖에서와 생체내에서 혈액의 CO_2 완충곡선이 보이는 주요한 차이는 주로 헤모글로빈의 완충작용에 의해서 형성된 과잉의 HCO_3^- 이 간질액 혈구내액 및 혈장 사이에서 일어나는 재분포에서 기인되는 것이 명백하다. 그러나 생체내와 생체밖 완충곡선의 차이를 오로지 HCO_3^- 의 재분포로만 설명하기에는 곤란한 점이 많은 것이다.

즉 저자의 성적에서 보는 바와 같이 정상 산-염기 균형상태에서 혈액을 얻어 생체밖에서 CO_2 완충곡선을 그린 경우와, 같은 토끼를 20% CO_2 로 호흡시키고 생체내 CO_2 완충곡선을 그린 경우와, 20% CO_2 로 토끼를 호흡시킨 후 혈액을 얻어서 다시 생체밖에서 CO_2 분압을 낮춘

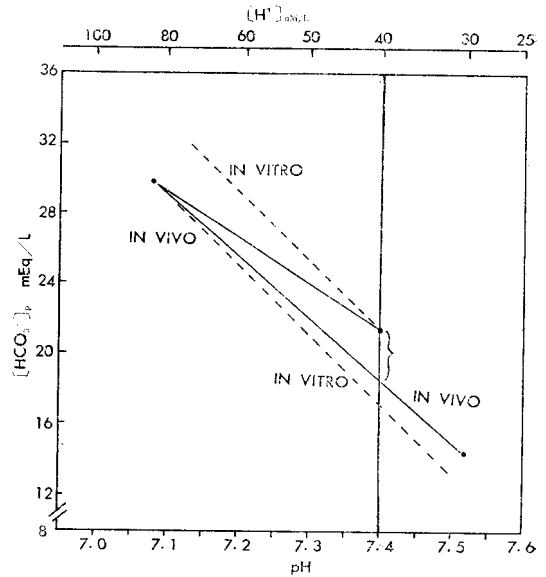


Fig. 8. In vitro curve on right was constructed from data on blood drawn from rabbit breathing room air then equilibrated with 20 percent CO_2 in air. In vitro curve on left was constructed from data on blood drawn from the same rabbit breathing 20 percent CO_2 and then equilibrated with 5 percent CO_2 . In vivo curve was obtained in the same manner as indicated in Fig. 1. Right curve was constructed breathing from 0 to 20 percent CO_2 . Left curve was constructed breathing from 20 to 0 percent CO_2 .

때의 완충곡선, 그리고 토끼를 다시 실내공기로 호흡시켜 그린 완충곡선을 그림 8에서 각각 비교하여 보았다.

그림 8의 맨아래에 표시된 생체밖 곡선은 맨위의 생체밖 곡선과 평행선을 이룬다. 그러나 첫째 생체내 완충곡선보다 역적정한 생체내 곡선이 아래로 치져 있다는 것은 표준 HCO_3^- 이 20% CO_2 로 호흡시키는 동안 결핍된 것을 의미한다.

Miller¹⁸⁾ 등은 개를 15~30% CO_2 로 오래 호흡시켰더니 대사성 산증이 규칙적으로 합병되는 것을 보았다. 저자가 관찰한 급성 과탄산증에서의 K^+ 이동을 고찰하여 보자.

Fenn¹⁹⁾에 의하면 개구리 골격근을 생리적 식염수에 담그고 CO_2 분압을 높여서 생리적 식염수의 pH를 낮추었더니 K^+ 이 골격근에서 생리적 식염수로 이동하는 것을 관찰하였다.

이번에는 생리적 식염수 대신 골격근을 개구리 혈액에 담그고 같은 방식으로 혈액의 pH를 낮추었더니 K^+ 은 위와 반대로 혈액에서 골격근 속으로 이동하는 것을 보았다. Fenn은 이 현상을 설명하기를 조직은 식염수

보다 완충치가 높으나 한편 조직은 혈액보다는 완충치가 낮으므로 골격근을 혈액속에 넣은 경우 CO₂ 분압의 상승에 의하여 근육내 H⁺ 농도의 증가는 혈액의 H⁺ 농도의 증가보다 더욱 높을 것이며, 근육을 식염수에 넣을 경우 식염수의 H⁺ 농도가 더욱 더 높아질 것이다. 그러므로 K⁺은 pH가 더욱 더 크게 떨어지는 곳으로 이동한다고 하였다.

생체에서 이 원리가 적용된다면 세포의 구분에 H⁺을 주입하면 H⁺은 세포막을 통하여 세포내로 쉽게 들어가 지 못하므로 오로지 세포의 pH만 떨어지는 결과를 초래할 것이다.

따라서 이 때 K⁺은 세포내에서 세포밖으로 이동할 것이 예측되며, 한편 동물의 CO₂ 분압이 높아지는 경우 CO₂는 쉽게 세포막을 투과하여 세포막 내외에서 평형상태에 놓이게 되므로 완충치가 낮은 세포내 pH가 세포외의 pH보다 더욱 크게 낮아져서 K⁺은 세포외에서 세포내로 이동할 것이 예측된다.

그러나 개에서 높은 CO₂ 분압의 공기를 호흡시키거나²⁰⁾ 산을 주사하였다면²¹⁾ 세포외의 K⁺ 농도가 상승하는 것을 보았다.

산-염기 균형의 영향에 의하여 이루어지는 K⁺의 이동에 대하여 두가지 기전으로 설명되어 왔다. 개에서 고정산을 주입하여 일어나는 세포외의 K⁺ 농도의 증가는 세포외의 H⁺과 세포내의 K⁺과의 교환으로 생각된다²²⁾. 이 교환을 이루는 기전에 대하여는 아직 아무런 실험적인 암시가 없다. 만일 K⁺의 이동의 근원이 단순히 세포외의 H⁺과 세포내의 K⁺의 교환에 연유된다면 동물의 CO₂ 분압이 높아질때 세포내 H⁺ 농도는 세포외의 H⁺ 농도보다 더욱더 높아질 것이므로 K⁺은 세포외에서 세포속으로 이동할 것이며 이 교환은 고정산을 주입할 때와 반대 방향으로 이루어질 것이다.

둘째 설명은 Fenn 및 Asano에 의하여 주장되었고²³⁾ Liebman 및 Edelman²⁴⁾에 의하여 검토되었지만 적어도 Donnon 평형이 이들 이온들의 분포를 조정하는 요소로 작용한다는 것이다. 만일 K⁺의 이동을 주재하는 요소가 K⁺의 세포내외의 비율(Ki/Ke)을 H⁺의 세포내외의 비율(Hi/He)로 접근시키는 힘이라면 대사성 산증이나 호흡성 산증에서 모두 Hi/He가 감소될 것이므로 Ki/Ke를 감소시키기 위하여는 세포내 K⁺이 세포외로 이동될 것이 기대된다²⁵⁾. 적어도 세포막을 사이에 둔 H⁺과 K⁺의 Donnon 평형이 이 두 이온에 작용하는 단 힘에 의해서 가리워질 수도 있겠으나²⁶⁾ 이들의 세포내외 비율을 같은 방향으로 움직이는 작용이 발동하고 있을 것임이 틀림없다.

Waddler와 Butler²⁷⁾, Brown²⁸⁾ 등에 의하여 세포내 pH를 측정하여 Hi/He와 Ki/Ke의 변동을 비교하였

더니 양자 모두 같은 방향으로 이동하며 대사성 산증 및 호흡성 산증에서 모두 같이 Hi/He는 감소하였고 Ki/Ke도 같이 감소하는 것을 보았다. 즉 대사성이건 호흡성이건 산증에서는 모두 혈장 K⁺이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

저자의 실험에서 호흡성 산증 토끼의 혈장 K⁺이 증가하는 것을 보았는데 이것은 위의 개에서 본 결과와 흡사하며 Hi/He의 감소에 따르는 Ki/Ke의 감소에 기인된다고 생각된다. 호흡성으로 산도가 높으면 높을수록 혈장 K⁺의 증가가 큰 경향이 있었고 호흡성 산증이 연장되면 그럴수록 K⁺의 증가가 현저한 것을 보았다.

급성 과탄산증에서 갑자기 대기공기를 호흡시켰더니 혈장 K⁺ 농도는 약 10분 전후에 갑자기 호흡성 산증에서 보다 더욱 더 높아졌다가 다시 대조치에 접근한다.

이 때 동맥혈 K⁺ 농도는 정맥혈 K⁺ 농도보다 더욱 높은 것으로 보아 호흡성 산증이 갑자기 중단되면 심장조직에서 K⁺을 유리하고 있으리라 짐작된다.

이 현상은 아직 실험적 근거가 충분치 못하나 산-염기 균형실조에서 일어나는 K⁺의 이동이 어느 조직에서건 같은 방향으로 일어나는 것이 아니며 오래된 호흡성 산증에서 K⁺이 심장근 속으로 이동하며 이와 반면 K⁺이 골격근에서는 밖으로 이동한다²⁸⁾. 오래된 심한 호흡성 산증이 갑자기 중단되었을때 심장근에 축적된 K⁺이 심장세포 밖으로 이동하여 일과성으로 동맥혈의 K⁺ 농도를 상승하게 할 수가 있겠고 일과성인 세포외의 K⁺ 농도의 증가로 심장근에서 섬동(Fibrillation)을 초래한다는 보고가 있다²⁹⁾.

총괄

토끼 38마리를 10%, 20% CO₂로 호흡시키고 생체내 및 생체밖에서 혈액의 CO₂ 완충곡선을 그리고 완충치를 비교하였다. 일차적 호흡성 산증에서 대사성산증이 얼마나 합병되나를 관찰하였다. 또 토끼 18마리에서 급성 호흡성 산증을 일으켰을 경우에 혈장 전해질의 변화를 관찰하였다.

1. 생체내 혈액의 완충치는 26.5 mEq/L, pH이었고 생체밖 혈액의 완충치는 40.4 mEq/L, pH로서 생체내의 그것에 비하여 약 1.5배 높은 값이었다. 분리혈장의 완충치는 6.4 mEq/L, pH로 생체내 혈액의 그것에 비하여 약 1/4.2에 지나지 않았다.

2. 20% CO₂로 1시간 호흡시킨 토끼의 평균 "염기 결핍"은 6.4 mEq/L이었다.

동맥혈 CO₂ 분압이 100 mm Hg를 넘는 급성 과탄산증에서는 특히 대사성 산증의 합병도가 높은 것을 관찰

하였다. 또한 호흡성 산증이 심할수록 대사성 산증이 병발할 가능성이 짙은 것을 관찰하였다.

3. 급성 과탄산증에서 CO₂ 분압과 H⁺ 농도와의 상관관계는 γ 값이 0.975의 밀접한 비례관계에 있었으며 회귀식은 $H^+ = 15.71 + 0.606(P_{CO_2})$ 이었다. CO₂ 분압 1 mm Hg 상승에 따라 H⁺ 농도의 증가는 약 0.61 nM/L이었다. 급성 과탄산증에서는 콩팥에 의한 H⁺ 완충작용은 미약한 것이었다.

4. 급성 호흡성 산증을 일으킨 토끼 18 마리에서 혈장 K⁺ 농도가 증가됨을 보았다. 급성 호흡성 산증으로부터 회복되는 토끼 15 마리 가운데 12 마리에서는 오히려 호흡성 산증에서 보다 혈장 K⁺ 농도가 더욱 높아짐을 관찰하였다. 이 현상은 높은 CO₂ 공기에 폭로된 시간이 길 수록 현저함을 보았다.

ABSTRACT

In vivo and *in vitro* CO₂ Buffer Curves on Rabbit and Potassium Transfer

Ick Chong Son, M. D.

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

〈Directed: Professor Kee Yong Nam, M. D.〉
Ass. Prof. Woo Gyeum Kim, M. D.〉

In vivo and *in vitro* CO₂ buffer curves for blood were determined from 29 rabbits breathing room air, 10% CO₂ in air, and 20% CO₂ in air. *In vivo* blood CO₂ buffer curve had a slope of 26.5 mEq/L, pH. *In vitro* blood had a slope of 40.4 mEq/L, pH and separated plasma had a slope of 6.4 mEq/L, pH.

In order to determine the metabolic component which develops during respiratory acidosis, bicarbonate concentrations which would exist at pH 7.40 were calculated. Almost all animal revealed that metabolic acidosis was superimposed on severe (20% CO₂ inhalation). respiratory acidosis because the plasma bicarbonate concentration during elevated CO₂ tensions did not attain the value it would attain from blood in equilibrium with the same CO₂ tension *in vitro*. It did not appear that much of this "bicarbonate deficit" was due simply to the fact that the *in vivo* CO₂ blood buffer curve had a lower slope than *in vitro* curve and *in vivo* blood has much greater distribution

space of additional bicarbonate, formed with increased CO₂ tension through interstitium. Average bicarbonate deficit of approximately 6.4 mEq/L was present when arterial P_{CO₂} had risen more than 100 mmHg in an hour.

Plasma potassium concentration was compared before and during 10%, 20% CO₂ breathing. Rabbits regularly showed an increase in plasma potassium concentration during breathing of 20% CO₂ mixture, Especially, immediately following returning to room air breathing, there was a further rise in this concentration. This tendency was more marked in the rabbits exposed to high CO₂ for a prolonged period. Although quantitative analysis for the relationship between each plasma hydrogen ion concentration and the potassium failed, the pattern of changes in plasma potassium before and during hypercapnia was highly significant.

REFERENCES

- 1) Van Slyke, D. D.: *On the measurement of buffer values and on the relationship of buffer value to the dissociation constant of the buffer and the concentration and reaction of the buffer solution.* *J. Biol. Chem.*, 52:525-570, 1922.
- 2) Peters, J. P. & D. D. Van Slyke: *Quantitative Clinical Chemistry. I. Interpretations: 912.* Williams and Wilkins. Baltimore, Md. 1931.
- 3) Brackett, N. C. Jr., J. J. Cohen & W. B. Schwartz: *the carbon dioxide titration curve of normal man; Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium.* *New Eng. J. Med.* 276:6, 1965.
- 4) Brown, E. B., Jr., and R. L. Clancy: *In vivo and in vitro CO₂ blood buffer curves.* *J. Appl. Physiol.*, 20: 885-889, 1965.
- 5) Schwartz, W. B., N. C. Brackett, Jr. & J. J. Cohen: *The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia; the physiologic limits of the defense of pH.* *J. Clin. Invest.*, 44:291, 1965.
- 6) Giebisch, G., L. Berger & R. F. Pitts: *The extra renal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.*, *J. Clin. Invest.*, 34:231, 1955

- 7) Scribner, B. H., K. Fremont-Smith and J. M. Burnell: *The effects of acute respiratory acidosis on the internal equilibrium of potassium.* *J. Clin. Invest.*, 34: 1276, 1955.
- 8) Leoyed, B. B., Jukes, M. G. M., and Cunningham, D. J. C.: *The relation between alveolar oxygen pressure and the respiratory response to carbon dioxide in man.* *Quart. J. Exper. Physiol.*, 43: 214-227, 1958.
- 9) Rosenthal, T. B.: *The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro* *J. Biol. Chem.*, 173: 25-30, 1948.
- 10) Schloerb, Paul R., George L. Blackburn, and Jared J. Grantham: *Carbon dioxide dissociation curves in potassium depletion.* *Am. J. Physiol.*, 212(4) 953-956, 1967.
- 11) Siggaard-Andersen, O. & K.: *Engel. New Acid-base nomogram: Improved method for calculation of relevant blood acid-base data.*, *Scand. J. Lab. Clin. Invest.*, 12:177, 1960.
- 12) Singer, R. B. & A. B. Hastings: *An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood.* *Medicine*, 27:233. 1948.
- 13) Beecher, H. K. & A. J. Murphy: *19 Acidosis during thoracic surgery.* *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 19: 50, 1950
- 14) Earle, R. H., J. F. Perkins & W. E. Adams: *Carbon dioxide retention during hypoventilation in experimental animals.* *Anesthesiology*, 19: 153, 1958.
- 15) Holaday, D. A., Dorothy Ma & E. M. Papper: *The immediate effects of respiratory depression on acid-base balance in anesthetized men.* *J. Clin. Invest.*, 36: 1121. 1957.
- 16) Frumin, J., R. M. Epstein & G. Cohen: *Apneic oxygenation in man.* *Anesthesiology*, 20: 789, 1959
- 17) Schwartz, W. B. & A. J. S. Reaman: *A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders.* *New Eng. J. Med.*, 268: 1382. 1953.
- 18) Miller, F., Brown, E. B., Jr., and Varco, R. L.: *Certain Effects in dogs of inspiring 15-30% CO₂.*, *Fed. Proc.*, 8: 89, 1950.
- 19) Fenn, W. O.: *Electrolytes in muscle.* *Physiol. Rev.*, 16: 450, 1936.
- 20) Elkinton, J. R., R. B. Singer, E. S. Barker, and J. K. C. ark: *Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and acidosis on ionic transfers in the total body fluids.* *J. Clin. Invest.*, 34: 1671, 1955.
- 21) Tobin, R. B.: *Plasma, extracellular and muscle electrolyte responses to acute metabolic acidosis.* *Am. J. Physiol.*, 186: 131, 1956.
- 22) Conway, E. J.: *Exchange of K, Na and H ions between the cell and the environment.* *Irish J. Med. Sci.*, 262:593, 1947.
- 23) Fenn, W. O., and T. Asano: *Effects of carbon dioxide inhalation on Potassium liberation from the liver.* *Am. J. Physiol.*, 186:567, 1956.
- 24) Liebman, J., and I. S. Edelman: *Interrelations of plasma potassium concentration, plasma sodium concentration, arterial pH and total exchangeable potassium.* *J. Clin. Invest.*, 38: 2176, 1959.
- 25) Brown, E. B., Jr., and B. Goott: *Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement.* *Am. J. Physiol.*, 204:765, 1963.
- 26) Kim, W. G., Brown, E. B., Jr.: *Potassium transfer with constant extracellular pH.* *J. Lab. Clin. Med.*, 71: 678, 1968.
- 27) Waddell, W. J, and T. C. Buttler.: *Calculation of intracellular pH from the distribution of 5, 5-dimethyl -2, 4-oxazolinedione (DMO).* *Application to skeletal muscle of the dog.* *J. Clin. Invest.*, 38:720, 1959.
- 28) Brown, E. B., Jr., and Miller, F.: *Ventricular fibrillation following a rapid fall in alveolar carbon dioxide concentration.* *Am. J. physiol.*, 169: 56, 1952.
- 29) Brown, E. B. Jr.: *Role of hyperkalemia in production of ventricular fibrillation following hypercapnia.* *Soc. Exp. Biol. Med.*, 90: 319, 1955.