

희석산증 때의 골격근의 세포내 pH

Intracellular pH of Skeletal Muscle during Dilution Acidosis in Dogs

서울대학교 의과대학 정형외과학교실
임용생 · 한문식

머리말

호흡성 산-염기 균형 장해에서 탄산가스는 세포막을 비교적 쉽게 출입할 수 있으므로 호흡성 산증에서는 CO_2 분압의 상승으로 세포내 pH값은 떨어지며, 호흡성 알칼리증에서는 반대로 세포내 CO_2 분압이 떨어지므로 세포내 pH값은 오르게 된다(Adler et al., 1965; Goldstein et al., 1971; Albers et al., 1975; Bateman et al., 1977); 이에 대하여 외원성으로 강산 혹은 강알칼리를 정맥주사하여 대사성 산-염기 균형 장해를 유발시켰을 때, H^+ 은 쉽게 세포막을 출입할 수 없으며 또 HCO_3^- 도 세포막을 통한 출입이 더욱 어려우므로 세포내 pH는 세포밖 pH에 따라 쉽게 변화하지 않는다(Brown and Goott, 1963; Brown et al., 1967; Cohen and Iles, 1975; Elleis, and Thomas 1976). 대사성 산증에서는 호흡성 보상반응으로 동맥혈 PCO_2 가 떨어져 혈액의 pH는 낮아지는데 대하여 세포내 pH는 오히려 오르게 되며, 대사성 알칼리증에서는 호흡성 보상반응으로 동맥혈 PCO_2 가 높아지므로 혈액의 pH는 높아지는데 대하여 세포내 pH는 오히려 떨어지는 경향마저 볼 수 있다(Walker et al., 1969; Heisler, 1975; Poole-Wilson and Cameron, 1975).

임상에서 흔히 시행하는 수액요법에서 생리적 쇠염수 혹은 포도당용액 주사에서 세포외액이 희석됨으로 HCO_3^- 농도가 떨어지는데 대하여 동맥혈 PCO_2 에는 변화가 없으므로 Henderson-Hasselbalch식에 따라 혈액의 pH값은 다소 낮아지는 것으로 알려져 있고 이것을 이른바 희석산증(dilution acidosis)이라 일컬어 왔다(Woodbury, 1966). 이들 등장용액을 주사하는 경우 이외에도 포도당 용액을 주입했을 때 포도당이 세포내로 수거되어 이용됨으로써 세포외액은 저장성으로 기울어지거나 혹은 때에 따라서 고장용액을 직접 주입함으로써 세포내액의 탈수를 유발시키기도 한다. 이때에는 세포내 수분의 증감에 따라 HCO_3^- 농도가 변화하여 세포내 pH값이 다소 변화할 수 있으리라 믿어진

다. 저자는 임상에서 가장 흔히 시행되는 수액요법에서 혈액의 pH와 세포내 pH의 추이를 관찰하고 HCl을 주입함으로써 유발되는 대사성 산증에서 볼 수 있는 세포내 pH변화와 비교 관찰하려고 하였다.

실험 방법

조작: 몸무게 14~21 kg의 개를 sodium pentobarbital (30 mg/kg)로 마취하고, 양쪽 콩팥을 제거하였다. 1kg 체중마다 1 gm sucrose와 100 mg의 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione(DMO)을 정맥주사하여 2시간 동안 평형 상태에 이르게 하여 정맥혈과 동맥혈의 pH가 안정된 값에 이르게 하였다. 마지막 1시간 동안 15분마다 채혈하여 혈액의 pH, PCO_2 및 혈장 K^+ 농도를 측정하였다. 2시간 후 혈액과 골격근의 시료를 채취하여 DMO의 농도를 측정하였다. 이때 얻은 성적을 대조치로 하였다.

대조실험이 끝나면 곧 각종 혈액 희석 용액을 주입하기 시작하였다. 0.3 N HCl을 투여 할 때를 제외하면 모든 용액은 대략 체중 kg마다 25 ml를 2시간에 걸쳐 투여하였다. 그후 1시간에 걸쳐 시료를 채취하였다. 혈액 시료는 15분마다 채취하였으며 그사이 혈액의 pH, PCO_2 및 K^+ 을 측정하였다. 마지막으로 둘째 번 근육과 혈액의 시료를 채취하여 DMO를 정량하고, 세포내 pH를 계산하였다.

각 용액은 외경정맥을 통하여 주입하였으며 그 용질의 농도는 표1과 같이 300 mM~600 mM이었다. 동맥혈은 동맥카테터를 통하여 채취하였고, 정맥혈은 근육시료를 취하는 쪽 대퇴부에서 주사바늘을 끊어 채취하고 동시에 박근(m. gracilis) 혹은 봉공근(m. sartorius)의 일부를 조직시료로 얻었다.

방법: 혈액의 pH, PCO_2 는 Corning, Model 161로 pH-전극, PCO_2 -전극으로 온도 37°C에서 측정하였다. pH값은 동물의 직장 온도로 Rosenthal계수(0.014 pH/ $^{\circ}\text{C}$)에 의하여 교정하였고(Rosenthal, 1948; Nunn, et al., 1965), PCO_2 는 Severinghaus nomogram으로 교정하였다(Bradley, et al., 1956).

DMO의 농도는 Hitachi Perkin-Elmer, Model 139 spectrophotometer로 Waddell 및 Butler의 방법으로 파장 215, 220 nm에서 정량 분석하였다. Sucrose는 Seliwanoff반응에 의하여 조직과 혈장에서 Spectronic 20으로 파장 530 nm에서 정량 분석하였다.

조직 총수분량, 혈장수분량 등은 95~105°C에서 24시간 탈수시켜 무게의 차이로 정량하였고, 세포외액의 부피는 sucrose공간을 회색법에 의하여 계산하였다. 혈장 및 세포내 HCO_3^- -농도는 Henderson-Hasselbalch 식으로 pH와 PCO_2 를 이용하여 pK값 6.10으로 계산하였고, 혈장과 세포내액의 CO_2 용해도 계수를 각각 0.030 및 0.035로 하여 계산하였다.

계산: 세포내 pH계산은 다음 Waddell과 Butler (1959)의 식에 의하여 계산하였다.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left\{ \left[\frac{C_t}{C_e} \cdot 1 + \frac{V_e}{V_i} \right] - \frac{V_e}{V_i} \right\} \times [10^{\text{pHe}-\text{pK}+1} + 1] - 1$$

pH_i =세포내 pH

pH_e =세포외 pH

C_t =조직 수분 속 DMO 농도

C_e =세포외액 DMO농도

V_i =세포내 수분 농도분율

V_e =세포외 수분 농도분율

DMO의 pK값은 6.13으로, 비해리 DMO는 세포내 외에서 같은 농도로 존재하는 것으로 계산하였다.

실험 성적

10마리의 개에서 얻은 실험성적을 제 1표에 표시하였다. 골격근의 세포내 pH의 대조치는 평균 6.98이었다. 그리고 10마리 가운데 두 마리의 실험동물을 제외하면 세포내 pH값은 6.9~7.0범위내에 들어있었다. 간질액의 pH값은 측정한 혈장 pH보다 0.02가 높은 것으로 가정하였다. 이 실험 조건에서는 정맥혈장 pH값은 평균 7.39이었고 동맥혈 PCO_2 값은 34 mmHg이었다. pH값의 평균치는 평균 H^+ 농도로부터 계산하였다. 이를 성적은 Nembutal로 마취한 개의 경맥혈에서 계산한 것이므로 마취하지 않은 동물에서 기대되는 값보다 낮으며, PCO_2 값은 높으리라 믿어진다. 따라서 정상적 의식상태의 개의 성적보다 여기서 계산된 세포내 pH값은 약간 낮을 것이라 생각된다.

실험 1은 개에 5 mM/kg의 0.3N HCl을 2시간에 걸쳐 정맥주사한 실험으로서 세포외액의 H^+ 농도는 41 nM/L에서 74 nM/L로 증가하였고, 세포내액의 H^+ 농도는 101 nM/L에서 110 nM/L로 증가하였다. 이때 세

Table 1. Intracellular and extracellular hydrogen ion and plasma electrolytes values in dogs subjected to various acid-base changes

No. of dog	Condition	pH _v	pH _e	H _e ⁺	pH _i	H _i ⁺	Pco _{2A}	Pco _{2V}	K _e ⁺	K _{total}	K _i /K _e	H _i /H _e	HCO ₃ ^{-a}	HCO ₃ ^{-s}
1	Control	7.36	7.38	41	6.99	101	39	46	3.7	11.9	40.3	2.44	26.6	9.5
	HCl 0.3N	7.11	7.13	74	6.96	110	32	60	4.4	14.1	33.2	1.49	19.5	13.1
2	Control	7.37	7.39	41	7.00	101	34	41	4.5	10.4	33.6	2.46	24.2	9.7
	HCl 0.3N	7.14	7.16	69	6.95	114	31	55	7.7	22.3	19.6	1.65	19.1	11.7
3	Control	7.37	7.39	41	6.98	106	32	39	3.9	9.4	38.5	2.59	22.8	8.8
	HCl 0.3N	6.96	6.98	105	6.82	150	21	62	6.0	14.7	25.8	1.43	14.1	9.8
4	Control	7.43	7.45	36			22	30	3.1				20.3	
	NaCl 0.15M	7.44	7.46	35			25	30	3.1				20.3	
5	Control	7.36	7.38	42	6.99	103	37	41	4.0	9.1	38	2.5	23	10
	NaCl 0.3M	7.37	7.39	41	7.02	96	30	39	4.6	13.4	34	2.3	23	10
6	Control	7.42	7.44	36	7.04	92	28	44	3.8	9.8	39	2.6	29	12
	NaCl & HCO ₃	7.40	7.42	38	7.04	91	23	40	4.0	11.5	38	2.4	25	10
7	Control	7.32	7.33	47	6.88	139	37	51	4.2	15.5	35.5	2.80	26.1	8.7
	Balanced Elect.	7.30	7.31	49	6.87	143	40	54	4.9	19.1	30.6	2.73	26.4	9.7
8	Control	7.31	7.32	48	6.98	106	38	56	4.9	16.7	30.8	2.21	28.0	12.7
	Balanced Elect.	7.32	7.31	49	6.95	112	30	41	4.7	17.7	30.8	2.29	20.5	8.8
9	Control	7.38	7.40	40	7.00	101	35	40	4.0	14.2	37.4	2.54	24.0	9.5
	Mannitol 0.3M	7.40	7.42	38	7.00	100	28	36	4.4	16.5	34.5	2.63	22.6	8.6
10	Control	7.40	7.42	38	6.97	107	36	41	3.6	11.0	41.4	2.82	25.8	9.6
	Mannitol 0.6M	7.42	7.44	36	7.01	98	31	37	5.3	20	29.7	2.72	24.4	9.1
Control		7.37	7.39	41	6.98	106	34		4.2		35.5	2.59	25.0	10.1
Mean s.e.						±4.0	±4	±2		±0.2		±0.8	±0.5	

포의 액의 pH값은 7.38에서 7.13으로 떨어져 H^+ 농도는 거의 2배로 늘어났는데 대하여 세포내 pH값은 6.99에서 6.96으로 H^+ 농도로는 약 10%의 증가에 그쳤다. 이것은 아마도 호흡성 보상반응으로 동맥혈 PCO_2 가 39에서 32로 떨어짐으로써 세포내 PCO_2 를 낮추어 세포내 pH의 떨어짐을 억제하였기 때문이라 생각된다. 그리고 주입한 H^+ 의 세포내로의 투과성이 낮으므로 주입한 H^+ 이 쉽게 세포내로 들어가지 못하기 때문이다. 이때 혈장 K^+ 농도는 3.7에서 4.4로 증가하였다. 이렇듯 세포외 H^+ 는 크게들어나고 세포내 H^+ 는 거의 들어나지 않으므로 세포내외의 H^+ 농도비 Hi/He 비율은 2.44에서 1.49로 감소되며, K^+ 농도비 Ki/Ke 도 역시 40.3에서 32.2로 감소되었다.

실험 2와 실험 3도 역시 5 mM/kg의 0.3N HCl을 주입한 실험성적이다. 실험 2의 성적은 실험 1과 거의 같으며 실험 3에서는 실험 1, 2와 비교하여 비교적 세포내 pH의 떨어짐이 크다. 이것은 아마 PCO_2 증가에 기인되는 것으로 보이며 정맥혈 PCO_2 는 39 mmHg에서 61 mmHg로 높아졌다. 이렇듯 HCl 주입 동물에서 과호흡으로 동맥혈 PCO_2 는 떨어지는 대하여 정맥혈 PCO_2 가 높아짐은 H^+ 농도 변화로 말초 혈류 특히 골격근의 혈류저항이 증가하여 혈류량이 감소하였기 때문인 것으로 생각된다.

실험 4는 21.2 kg 체중의 개에 0.15M의 NaCl 530 ml를 2시간 반에 걸쳐 주입한 실험성적이다. 이 개에서는 세포내 pH는 측정하지 않았으나 세포외액의 H^+ 농도는 36 nM/L에서 35 nM/L로 전혀 변화가 없었다. 이 실험은 유일하게 콩팥을 절제하지 않은 실험이다. 콩팥을 절제한 경우 산의 배설이 중단되므로 실험동물의 혈액은 점차 산성도가 증가하는 경향을 보이는 개가 많았다. 이 실험은 콩팥이 전재한 실험동물에 동장식염수를 주입하여 급성으로 체액의 팽창이 일어날 때의 산-염기 균형의 변화를 보고자 하였다. 그러나 산-염기 성적의 이렇다할 변화가 없었다. 실험 5는 0.3M 식염수를 주입한 개이다. 0.3M 식염수는 체액보다 삼투적 농도가 2배인 고장식임수로서 이것을 21.5 kg의 개에 540 ml를 약 2시간 5분에 걸쳐서 주입하였다. 이때 H^+ 농도는 42 nM/L에서 41 nM/L로 전혀 변동이 없었으며 세포내 H^+ 농도도 103 nM/L에서 96 nM/L로 거의 변동하지 않았다. 이때 동맥혈 PCO_2 는 38에서 30 mmHg로 떨어지고, 정맥혈 PCO_2 는 41에서 39 mmHg로 오히려 높아졌다. 이는 아마도 체액량이 늘어나고 더우기 세포내액마저 밖으로 끌어내어 말초순환의 보다 활발해졌기 때문일 것이다. 이 실험에서는 세포외액의 삼투적 농도가 높아짐으로써 세포내에서 상당량의 수분을 끌

어낼 것으로 믿어지지만 세포내외의 HCO_3^- 농도는 23, 10 mEq로서 변화가 없었다. 다만 동맥혈, 정맥혈 K^+ 농도는 각각 3.9, 4.0 mEq/L에서 각각 0.6 mEq/L씩 상승하였다.

실험 6은 0.3M 식염수에 세포외액과 같은 농도의 HCO_3^- 을 함유하는 용액을 주사한 예이다. 체중 25 kg을 2시간에 걸쳐서 주입한 이 실험에서도 세포외 H^+ 농도는 36 nM/L에서 38 nM/L로 변동이 없었고, 세포내 H^+ 농도도 92 nM/L에서 91 nM/L로 전혀 변화하지 않았다. 이 실험성적도 실험 5의 성적과 비교하여 K^+ 농도의 변화가 적을 뿐 거의 다를 바가 없었다.

실험 7은 식염수 대신 Ringer용액을 주입한 실험이다. 세포외 H^+ 농도는 47 nM/L에서 49 nM/L로 거의 변화하지 않았고, 세포내 H^+ 농도는 139 nM/L에서 143 nM/L로 역시 거의 변화가 없었다.

이 실험에서도 동맥혈 PCO_2 는 37에서 40 mmHg로, 정맥혈 PCO_2 도 51에서 54 mmHg로 거의 변화하지 않았으며, Ki/Ke 비율과 Hi/He 비율도 거의 변화가 없었다. 실험 8도 실험 7의 성적과 거의 같았다. 세포내외의 H^+ 농도에 변화가 없으며 다만 동맥혈 및 정맥혈 PCO_2 값이 대조치보다 좀 낮아져 있을 따름이다. 이렇듯 25 ml/kg 체중의 용액을 주사한 결과로 유발되는 세포내외의 H^+ 농도의 변화는 거의 없는 것으로 보인다.

실험 9는 0.3M의 Mannitol을 정맥주사한 실험이다. 25 ml/kg의 만니톨용액을 2시간에 걸쳐 주입하였으나 세포외 H^+ 농도는 40, 38로 거의 변화가 없으며, 세포내 H^+ 농도도 101, 100 nM/L로 거의 변화가 없었다. 동맥혈 PCO_2 는 35에서 28 mmHg로 약간 감소하였고, 정맥혈 FCO_2 도 40, 36 mmHg로 감소됨으로써 세포내외의 HCO_3^- 농도가 약간 줄어졌을 뿐 이보다 할 산-염기균형 성적에 변화가 없었다. 만니톨은 세포내에서 거의 대사되지 않는 물질로서 강력한 이뇨작용을 나타내는 물질이나 이 실험에서는 콩팥을 통하여 배설될 수 없고 세포내로 들어갈 수 있으며 세포외액 여러 전해질을 회석하는 결과를 가져올 것이다. 이에 대하여 실험 10은 0.6M 만니톨을 주사한 실험이다. 이 실험에서도 세포외액의 H^+ 농도가 38 nM/L에서 36 nM/L로 거의 변화가 없고, 세포내 H^+ 농도도 107에서 108 nM/L로 다소 감소한 듯이 보인다. 이것은 아마 동맥혈과 정맥혈의 PCO_2 의 감소로 볼 수 있듯이 세포내에 HCO_3^- 농도가 9.6 mEq/L에서 9.1 mEq/L로 감소된 것으로 보아 0.3M 식염수를 주입한 실험과 같이 혈액순환의 조건이 호전되었기 때문인 것으로 믿어진다. 이때에도 0.6M 만니톨은 체액보다 두배나 고장용액으로서 세포내에서 약간의 수분을 삼투에 의하여 세포밖으로 끌어낼 것으

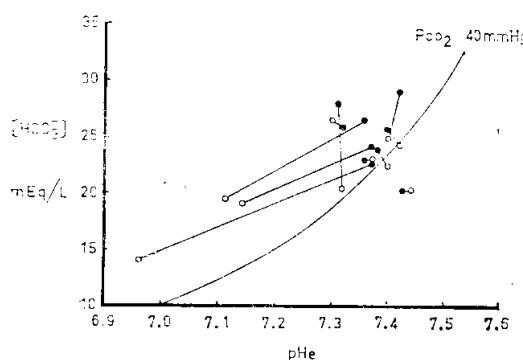


Fig. 1. The acid-base response of extracellular fluid to infusion of hydrochloric acid (5mM/kg) and extracellular expanding solution, 25ml/kg for two hours.

로 보이는데 실험 9와 달리 세포밖 K^+ 농도가 3.6, 5.3 mEq/L로 상당히 큰 증가를 가져오는 것으로 보아 세포내액을 세포 밖으로 끌어낼 때 K^+ 이 용매끌기로 훨씬 나온 것으로 믿어진다. 전체 세포외 칼륨함유량은 11.0, 20.0 mEq/L로 거의 두배나 증가하였다. 따라서 H_i/He 비율은 2.82, 2.72로서 거의 변화가 없는 데 대하여 K_i/Ke 비율은 41.4에서 29.7로 크게 떨어졌다.

고 찰

포유동물에서 세포외액의 H^+ 농도는 약 40 nM/L로 유지되며 골격근 세포내 H^+ 농도는 약 100 nM/L로 유지되어 있음은 몇몇 실험보고에 의하여 밝혀진 바 있다 (Waddell and Buttler, 1959; Robin et al., 1961; Jacobson, 1968). 그리고 신체 완충제들은 주로 세포외에 고루 포함되어 있으므로 HCl과 같은 강산을 주입한 경우 세포외액의 pH 값은 물론 세포내액의 pH 값도 역시 떨어지리라 예상된다. 그러나 실험동물 1과 2에서는 세포외액의 pH는 상당히 떨어져 세포외액의 H^+ 농도가 41 nM/L에서 74 nM/L로, 41 nM/L에서 69 nM/L로 각각 증가하였는데 대하여 세포내 H^+ 농도는 101 nM/L에서 110 nM/L로 101 nM/L에서 114 nM/L로 각각 증가하는데 그쳤다. 즉 세포내외의 H^+ 농도 변화는 세포밖의 것이 세포내 보다 약 3배나 커졌다. 비록 PCO_2 의 약간의 변동이 있다고는 하나 이것은 주입한 H^+ 이 쉽게 1~2시간의 짧은 시간 사이에는 세포내로 들어가기가 어려움을 시사하는 것이다. 이에 대하여 실험 3에서는 HCl 주입으로 세포외액의 H^+ 농도가 41 nM/L에서 105 nM/L로 크게 증가하였다. 즉 실험 1, 2와 같이 pH 7.13, 7.16

정도의 중등도의 산증이 아닌 pH 6.98의 심한 산증에서는 세포내의 H^+ 농도가 크게 변동하지 않을 수 없는 듯하다. 즉 106 nM/L에서 150 nM/L로 증가하였다. 그러나 이때에도 세포외액의 H^+ 농도의 증가는 세포내 H^+ 농도의 증가보다 커졌다. 이러한 산증 유발시에 세포내의 pH 변동은 중등도의 산증에서는 세포내 완충기전으로 세포내 변화를 최소한으로 막을 수는 있으나 심한 산증에서는 어쩔 수 없이 pH의 큰 변화를 초래할 수 있다. 이것은 중등도의 산증에서는 세포막의 H-펌프는 건재하여 H^+ 의 세포내로의 유입을 억제할 능력이 있으나 심한 산증에서는 H-펌프의 효율이 떨어지며 H^+ 의 세포내로의 역확산이 늘어나는 것을 시사하고 있다. 산증 유발시의 K^+ 농도는 실험 1에서는 소폭의 증가를 보였으나 실험 2, 3에서는 큰 증가를 보였다. 그리고 실험 1, 2, 3에서의 0.3N HCl의 주입량은 20 kg 개에 300 ml를 넘지 않았으므로 다음의 세포외액의 팽창제 주입량에 비하여 훨씬 적은 양이었다.

임상에서 가장 빈번히 시행되는 수액의 재료는 아마 생리적 식염수일 것이다. 생리적 식염수는 0.15 M NaCl 용액으로서 경우에 따라서 다르겠지만 대략 성인 남자에서 2~3시간 사이에 1L의 용액을 정맥주사함이 예이다. 그리하여 혈장량 및 체액량을 보충하고, 혈압을 높이며, 말초 혈류량이 늘어나는 것은 잘 알려져 있는 바다. 실험 4에서는 0.15 M 생리적 식염수를 21.1 kg 체중의 개에 대하여 2시간 반에 걸쳐서 530 ml를 주입하였으므로 이것은 체중 70 kg의 인체에서는 약 1,750 ml의 식염수를 2시간 반에 걸쳐서 주입한 셈이므로 임상적으로 수행하는 수액 속도보다 약 2배나 빠른 셈이다.

대량의 식염수를 주입할 때 Na^+ 과 Cl^- 이 1:1의 비

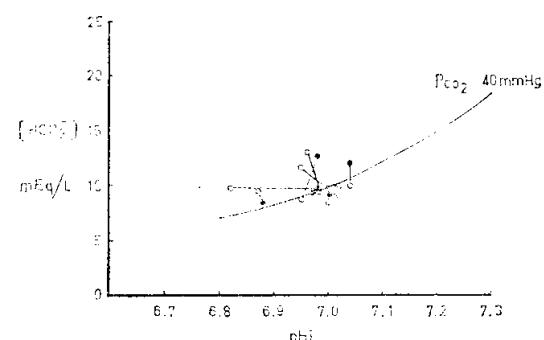


Fig. 2. The acid-base response of skeletal muscle to infusion of hydrochloric acid (5mM/kg) and various extracellular expanding solution, 25ml/kg for two hours.

율로 투여되는데 대하여, 정상 세포외액의 Na^+ , Cl^- 은 145:100이므로 상대적으로 Cl^- 농도가 높아지며 HCO_3^- 농도를 낮춘다. 결과적으로는 마치 Na^+ , HCO_3^- 을 배설하고 Cl^- 은 HCl 으로 보유하는 셈이된다. 이와 같이 세포외액의 HCO_3^- 이 용액의 주입으로 회석되어 일어나는 산증을 회석산증이라 알려져왔다(Saki, 1965).

그러나 회석산증은 본 실험과 같이 임상에서 시행하는 수액요법의 2배 정도의 속도로 생리적 식염수를 투여할 때는 생체의 완충작용에 의하여 세포내외의 pH변동을 능히 감당할 수 있는 것으로 보인다.

실험 5는 0.3M의 식염수를 주입한 실험으로서 이때에도 실험 4에서와 같은 속도로 식염수를 주입하였다. 0.3M 식염수는 생리적 식염수보다 2배의 삼투적 농도를 가지므로 세포내로부터 상당량의 수분을 끌어낼 것으로 믿어진다. 21.5 kg의 개에서 세포외액량이 체중의 20%라면 세포외액량은 4.1 L이다. 세포내액량은 체중의 40%라면 8.6 L이다. 세포내외의 삼투적 농도가 300 mOsm/L라면 세포외액의 삼투적 양은 1,290 mOsm이요 세포내액의 삼투적 양은 2,580 mOsm이다. 이 개에서 0.3M 식염수 540 ml를 투입하였으므로 세포외액량은 도합 4.84 L가 되었으며 세포외액 삼투적 양은 1,614가 되었다. 이때 세포내외의 삼투적 평형이 이룩되면 세포내수분 333 ml가 세포외액으로 나옴으로써 세포내외의 삼투적 농도를 동일하게 유지할 수 있다.

그러나 이 실험에서도 세포내외의 산-염기 상태는 주입전과 전혀 다름이 없으며 다만 세포내 수분 333 ml를 끌어냄으로써 용매끌기로 K^+ 을 끌어내어 세포외 K^+ 농도를 0.6 mEq/L 증가시켰다.

실험 6에서는 0.3M 식염수를 실험 5의 수준으로 주입하되 다만 거기에 24 mEq/L의 HCO_3^- 이 포함되어 있다. 따라서 이 실험에서는 용액의 주입으로 유발되는 HCO_3^- 의 회석요인을 미리 제거하였다. 이때 그 이유는 알 수 있으나 K^+ 농도 변화는 실험 5의 그것과 비교하여 훨씬 소규모이었다.

임상에서 흔히 시행하는 수액 가운데 식염수와 같이 시행되는 것이 Ringer용액의 주입이다. Ringer용액은 세포외액 부피만 증가시킬 뿐 세포외액의 농도와 전해질 조성은 전적으로 같으므로 회석산증의 요인이 없다고 할 수 있다. 체중 kg당 25 ml를 주입하면 70kg의 성인 남자에서는 2시간동안에 1,750 ml의 Ringer용액을 주입하는 셈이므로 매우 빠른 속도라 할 것이다. 이 실험에서도 산-염기 균형 성격에 큰 변화가 없으며 K^+ 의 균형에도 이렇다할 변화가 없었다.

실험 9는 0.3M의 만니톨을 정맥주사한 실험으로서

주입 속도는 실현 7,8과 같이 25 ml/kg을 2시간에 걸쳐 주입하였다. 만니톨은 체내에서 분해 대사될 수 없는 물질로서 이 실험에서는 콩팥이 결제되었으므로 세포외액을 팽창시키고 세포의 전해질 농도를 회석시키는 효과를 가져올 뿐이다. 실험 9는 0.3M의 만니톨을 주입하였으며 실험 10은 0.6M의 만니톨을 주입하였다 따라서 실험 10에서는 앞서 0.3M의 식염수를 주입한 실험 5에서와 같은 규모로 세포내에서 세포밖으로 수분을 끌어낼 것이 기대된다. 0.3M 만니톨을 주입한 실험 9에서는 세포밖 K^+ 농도가 4.0에서 4.4로 늘어났으나 이것은 아마도 신장질체에 의한 K^+ 의 배설부전으로 인한 것일 것이다. 그러나 실험 10에서 세포의 K^+ 농도가 3.6에서 5.3으로 늘어났음은 상당히 큰 변화로 보지 않을 수 없다. 더우기 세포외액량의 증가를 감안할 때 세포외액의 전체 칼륨함유량은 11.0 mEq에서 20.0 mEq로 거의 2배나 증가하였다. 이것은 앞서 실험 5에서 지적한 바와 같이 세포내액을 세포밖으로 끌어내는 가운데 용매끌기로 의해 K^+ 이 세포외로 확산되는 경향도 있을 것이다. 즉 산-염기 균형장애에서 Fenn 등이 지적한 바 세포내외의 H^+ 농도비 H_i/H_e 는 2.82에서 2.72로 전혀 변동하지 않는데 대해 K^+ 의 세포내외의 농도비 K_i/K_e 가 41.4에서 29.7로 크게 감소 되는 것으로 보아 산-염기 균형장애, insulin 분비, aldosterone 분비 장애 이외에도 세포내액의 대량 이동으로 K^+ 농도가 크게 변화할 수 있음을 시사하고 있다.

결 론

염산 혹은 각종 체액 화장용액을 정맥주사하여 세포내외의 산-염기 균형 변화를 10마리의 개에서 측정하여 아래와 같은 성적을 얻었다. 세포내 pH는 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione(DMO)의 분포로 계산하였다.

1. Nembutal로 마취한 개의 세포외액 H^+ 농도는 평균 41 ± 4.0 , 평균 pH값은 7.39이었다. 이때 골격근의 세포내 H^+ 농도는 $106 \pm 4 \text{ nM/L}$ 이었고, 세포내 pH평균치는 6.98이었다. 이때 세포내외의 HCO_3^- 농도는 각각 $101 \pm 0.5 \text{ mEq/L}$, $25.0 \pm 0.8 \text{ mEq/L}$ 이었다. 따라서 H^+ 의 세포내외의 농도비는 2.59이었다.

2. 0.3N HCl을 5 mM/kg 체중으로 투여한 실험 1, 2에서는 세포외액의 pH는 7.38에서 7.13으로, 7.39에서 7.16으로 떨어졌으나 세포내액의 pH는 6.99에서 6.96으로, 7.00에서 6.95로 각각 근소한 변화를 보일 뿐이었다. 증동도의 산증이 유발된 실험 1, 실험 2에 대하여 심한 산증이 유발된 실험 3에서는 세포외액의 pH는 7.39에서 6.98로 떨어졌으며 이때 세포내 pH도

6.98에서 6.82로 떨어졌다.

3. 각종 체액화장체로 수액한 실험 4 내지 실험 10에서는 등장 식염수, 등장 전해질용액, 등장 만니톨용액을 혹은 고장 식염수, 고장 만니톨용액을 서서히 주입하였는데 세포 내외의 산-염기 상태의 변화는 거의 볼 수 없었다. 이들 용액을 주입하는 속도는 대략 25 ml/kg로 흔히 임상에서 주입하는 속도의 약 2배가 넘는 속도이었으나 이 정도의 수액으로는 산-염기 상태에 이렇다할 변화가 초래되지 않았다.

4. 등장용액의 2배의 농도인 0.3M 식염수를 주입한 실험 5, 6 그리고 0.6M 만니톨을 주입한 실험에서도 세포내외의 산-염기 균형상태에 이렇다할 변화가 없었으나 다만 고장용액을 주입한 실험 5, 실험 10에서는 세포외액의 K⁺농도가 크게 증가하였다.

이상 실험결과로부터 중등도의 산혈증에서는 반드시 세포내 pH가 변화하는 것으로 단정하기가 어려우며 심한 산혈증에서만 세포내 pH가 변화하였다. 2시간 동안에 25 ml/kg의 수액을 시행하는 정도의 혈액회석으로는 체액은 능히 회석산증을 막을 완충능력을 보유하고 있으며 다만 고장용액을 주입할 때는 세포외액의 K⁺농도를 크게 높일 수 있음을 알 수 있었다.

—ABSTRACT—

Intracellular pH during Dilution Acidosis in Dogs

Woeng Seng Lim and Moon Shick Hahn

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

Hydrochloric acid and various extracellular fluid expanding solutions were administered to ten dogs and extracellular and intracellular acid-base changes were studied. Intracellular pH was determined by distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione.

The following data were obtained.

1. Extracellular hydrogen ion concentration of dogs anesthetized with Nembutal was 41 ± 4.0 nM/L and pH averaged 7.30. Intracellular hydrogen ion concentration of skeletal muscle was 106 ± 4.0 nM/L and intracellular pH averaged 6.98. Intracellular and extracellular bicarbonate ion concentration were 10.1 ± 0.5 mEq/L and 25 ± 0.8 mEq/L, respectively. There-

fore hydrogen ion concentration ratio inside to outside (Hi/He) was 2.59 and potassium ion concentration ratio (Ki/Ke) was 35.5.

2. Hydrochloric acid was infused 5 mM/kg body weight to 3 dogs. In Experiment 1 and 2, after the administration of hydrochloric acid, extracellular pH decreased from 7.38 to 7.13 and from 7.39 to 7.16. However, intracellular pH was maintained relatively constant from 6.99 to 6.96 and from 7.00 to 6.95. In experiment 3, extracellular pH decreased more than in experiment 1 and 2, from 7.39 to 6.98 and intracellular pH decreased from 6.98 to 6.82. It was noticed that during moderate acute acidosis, intracellular pH will not always change as to be expected.

3. In experiment 4 to experiment 10, various extracellular fluid expanding solutions were administered approximately 25 ml/kg body weight for two hours and acid-base data were monitored. There were no remarkable changes in acid-base parameters after the infusion of isotonic saline, isotonic balanced electrolyte solution, and isotonic mannitol. Infusion velocity was about twice as much as practical use in clinic. It was clear that dilution acidosis is not to be induced with this rate of infusion velocity. When hypertonic solutions were infused in experiment 5 and 10, there were eminent increases of extracellular potassium ion concentration. There might be solvent drag effect in this process. At the level of 25 ml/kg for two hours infusion with extracellular expanding solution, buffering by body buffers will well tolerate to this level of bicarbonate dilution. However, when hypertonic solution was infused, extracellular potassium ion concentration might be rapidly increased.

REFERENCES

- Adler, S., Roy, A. and Relman, A.S.: *Intracellular acid-base regulation. I. The response of muscle cells to changes in CO₂ tension or extracellular bicarbonate concentration.* *J. Clin. Invest.*, 44:8-20, 1965.
Albers, C., Usinger, W. and Scholand, C.H.: *Intracellular pH in unanesthetized dogs during panting.* *Resp. Physiol.*, 23:59-70, 1975.
Bateman, N.T., Fox, C.J. and Cameron, I.R.: *Intracellular pH in rat cardiac and skeletal muscle in*

- acute and chronic respiratory acidosis and diabetic ketoacidosis. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 52:2, 1977.
- Bradley, A.F., Stupfel, M. and Severinghaus, J.W.: Effect of temperature on PCO_2 and PO_2 of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.*, 9:201-209, 1956.
- Brown, E.B. Jr. and Goott, B.: Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement. *Am. J. Physiol.*, 204:765-770, 1963.
- Brown, E.B. Jr., Kim, W.G. and Moorhead, F.A. Jr.: Intracellular pH during metabolic acidosis of intracellular and extracellular origin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 126:595-601, 1967.
- Burton, R.F.: The roles of buffers in body fluids: mathematical analysis. *Resp. Physiol.*, 18:34-42, 1973.
- Clancy, R.L., Gonzalez, N.C., and Fenton, R.A.: Effect of beta-adrenoreceptor blockade on rat cardiac and skeletal muscle pH. *Am. J. Physiol.*, 230:959-964, 1976.
- Clausen, D.F.: Studies on the determination of inulin and Evans blue in blood and tissues. *Ph.D. Thesis, University of Minnesota, Minneapolis*, 1955.
- Cohen, R.D., and Iles, R.A.: Intracellular pH: measurement, control and metabolic inter-relationships. *Critical Rev. Clin. Lab. Sci.*, 6:101-143, 1975.
- Eckel, R.E., Botschner, A.W. and Wod, D.H.: The pH of K-deficient muscle. *Am. J. Physiol.*, 196:811-818, 1959.
- Ellis, D., and Thomas, R.C.: Direct measurement of the intracellular pH of mammalian cardiac muscle. *J. Physiol. (London)*, 262:755-771, 1976.
- Goldstein, M.B., Gennari, F.J. and Schwartz, W.B.: The influence of graded degrees of chronic hypercapnia on the acute carbon dioxide titration curve. *J. Clin. Invest.*, 50:208-216, 1971.
- Heisler, N.: Intracellular pH of isolated rat diaphragm muscle with metabolic and respiratory changes of extracellular pH. *Resp. Physiol.*, 23:243-255, 1975.
- Jacobson, E.D.: A physiological approach to shock. *New Engl. J. Med.*, 278:834-838, 1968.
- Kim, W.G., and Brown, E.B. Jr.: Potassium transfer with constant extracellular pH. *J. Lab. Clin. Med.*, 71:978-685, 1968.
- Nunn, J.F., Bergmann, N.A. and Coleman, A.J.: Temperature coefficients for PCO_2 and PO_2 of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.*, 20:23-26, 1965.
- Poole-Wilson, P.A., and Cameron, I.R.: Intracellular pH and K^+ of cardiac and skeletal muscle in acidosis and alkalosis. *Am. J. Physiol.*, 229:1305-1310, 1975.
- Robin, E.D., Wilson, and Bromberg, P.A.: Intracellular acid-base relations and intracellular buffers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 92:539-546, 1961.
- Rosenthal, T.B.: The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J. Biol. Chem.*, 173: 25-30, 1948.
- Waddell, W.J., and Bates, R.G.: Intracellular pH. *Physiol. Rev.*, 49:285-329, 1969.
- Waddell, W.J. and Butler, T.C.: Calculation of intracellular pH from the distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione(DMO). *J. Clin. Invest.*, 38:720-729, 1959.
- Walker, W.D., Goodwin, F.J. and Cohen, R.D.: Mean intracellular hydrogen ion activity in the whole body, liver, heart, and skeletal muscle of the rat. *Clin. Sci.*, 36:409-417, 1969.
- Woodbury, J.W.: Regulation of pH. In *Physiology and biophysics*(Ruch, T.C., and H.D. Patton, eds.) pp.899-934, Philadelphia, Saunders, 1966.