

토끼 동맥혈로 부터의 D₂O 소실률에 대한 히스타민의 영향

서울대학교 의과대학 생리학교실

金 庚 台 · 申 東 薰

Abstract=

The Effect of Histamine on the Disappearance Rate of D₂O from the Arterial Blood of Rabbits

Kyong Tai Kim, M.D. and Dong Hoon Shin, M.D.

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

Disappearance rate of injected D₂O from the arterial blood as well as the effect of histamine on the rate were studied in rabbits. The concentrations of D₂O in the serial arterial samples obtained through a polyethylene tubing inserted into the carotid artery were assayed by the freezing point elevation method of Reaser. At zero time 3 ml of isotonic D₂O in normal saline was injected into the jugular vein and at the same time serial sampling of arterial blood started. The serial sampling interval was either 7.7 sec or 12.3 sec. In the histamine treated animals histamine diphosphate (0.5 mg of histamine base) was injected intravenously 30 minutes prior to the zero time. The following results were obtained.

1. D₂O concentration in arterial plasma water, x , was empirically obtained by the sum of 2 exponential terms of time,

$$x = Ae^{-k_1t} + Be^{-k_2t},$$

and its theoretical basis was sought.

The first term of the right member of the equation was regarded to be attributable to the compartment P which possessed instantaneous exchange of water with plasma. The second term was postulated to represent the poorly exchangeable compartment.

2. The constant A of the equation was evaluated as 4.37% and 14.3% in the control and histamine treated groups, respectively. B was 1.19% in the control and 0.849% in histamine treated animals.

3. The disappearance rates determined were;

$$k_1 = 0.0519 \pm 0.0221 \text{ sec}^{-1} \quad k_2 = 0.00454 \pm 0.00247 \text{ sec}^{-1} \text{ in the control group.}$$

$$k_1 = 0.1137 \pm 0.0290 \text{ sec}^{-1} \quad k_2 = 0.00499 \pm 0.00204 \text{ sec}^{-1} \text{ in the histamine group.}$$

4. In the histamine treated animals the disappearance rate of the first term was larger than that of the control animals, suggesting an enlarged size of the rapidly exchangeable compartment with regard to the plasma water.

On the other hand the constant B was decreased by histamine administration, suggesting a distribution of D₂O in an enlarged volume. This view was also made clear by comparing the apparent asymptotes to which the concentration curves of D₂O approached in respective groups. The asymptotes in the histamine treated group showed lower values.

서 론

혈액과 간질액 사이에 물질교환이 일어나는 장소는 모세관인데, 국소의 모세관은 언제나 똑 같은 상태로만 있는 것이 아니라 전신의 조종기구의 작용으로, 혹은 국소의 활동상황이나 물리화학적 조건의 영향으로 실질적인 모세관 혈류량을 가감하므로써 물질교환의 규모를 변화시킨다(Bland, 1963). 그렇게 하므로써 국소에서 소요되는 산소나 영양물질의 요구를 충족시키고, 또 국소에서 생겨난 탄산가스등 조직대사의 산물인 노폐물을 지체없이 제거하고 있는 것이다. 국소를 관류하는 혈액의 전부가 물질교환에 참가하는 것이 아니라 소동맥으로부터 소정맥으로 직행하는 단락(shunt)을 경유하므로써 물질교환에는 의미없고 단지 열(heat) 운반등에 이바지함에 그치는 혈류량이 상당히 많다. 단락을 흐르는 부분이 줄어들고 실제 모세관을 흐르는 부분이 많을 수록, 또 폐쇄되었던 모세관이 열려질수록 물질교환의 규모는 커진다.

혈구를 포함한 혈액의 일정량이 순환계를 계속적으로 순환하고 있다는 점으로 보아서는 혈관계는 폐쇄계(closed system)이나 모세관 부위에서 혈액의 성분을 간단없이 혈관밖으로 내보내고, 또 혈관밖의 체성분이 모세관내로 들어온다는 점으로 보아서는 순환계 자체가 개방계(open system)이라 볼 수 있다. 개방된 부위, 즉 전신의 모세관부위에서 일어나는 물질교환의 속도는 모세관벽의 투과성과 그 물질자체의 물리화학적 성질에 따라서 다르며, 일반적으로 수용성(water soluble) 물질에 관해서 말하면 분자량이 클수록 더디다(Landis and Pappenheimer, 1963; Pappenheimer et al., 1951). 물은 분자량이 작아서 모세관벽의 구멍(pore)을 통해 대규모로 교환이 이루어지는 것으로 보이며 1분간에 교환되는 물의 양은 혈장수분의 반 이상이라 믿어지고 있다(Ganong, 1963). 이와 같은 대규모의 이동은 주로 확산으로 이루어지며 쉽게 생각해 온 바와 같이 Starling의 가설로 설명되는 사실이 아니라 여과와 재흡수로, 즉 Starling의 가설대로 이루어지는 교환양은 확산에 의한 것의 5,000분의 1 정도로 미미한 것이라 한다. 확산에 의한 양이 많은 것은 확산해 가야하는 거리가 극히 짧은 데에도 원인이 있다.

물은 각종 물질의 용매이기 때문 뿐이 아니라 순환혈량을 좌우하여 심장박출량 및 혈압에 관제하고 또 직접 간접으로 열(heat)발산 능력에 영향을 주는 까닭으로 물의 이동은 생체내에서 일어나는 가장 기본적인 현상의 하나라고 볼 수 있다.

히스타민(histamine)은 몸에 널리 분포되어 있는 물질로 이것이 순환혈중에 상당량이 유리되면 혈관계통에

작용하여 혈압과 조직의 혈액함유량에 심대한 영향을 미치고(Gilbert et al., 1958; Masson et al., 1958; Abrahamson et al., 1963) 심지어 속(shock)에 빠지게 한다. 히스타민을 피하, 복막강내 혹은 정맥내에 주사했을 때에도 타 원인으로 오는 속, 예컨대 과민성 속의 때와 비슷한 증상을 나타내며(Logan, 1960) 심지어 이종 단백질 주입으로 오는 속에도 체내 히스타민의 유리가 근본 작용기전이라고 보는 이도 많다(Logan, 1960; Hinshaw et al., 1960). 이와같이 혈류력학에 큰 영향을 미치는 히스타민을 정맥내에 주사했을 때에 물질교환의 양상도 필시 달라질 것이다.

이 실험의 목적은 정상토끼에서 전신의 혈관계에서 수분교환이 어떠한 규모로 이루어지고, 또 전술한바, 물질교환이라는 과정으로 볼 때에 개방계라고 규정지은 자체의 타당성 여부를 검토하려는 데에 있다. 신체의 일부를 관류하고 그 부분에서의 수분출입에 관해서는 연구된 업적이 있으나(Pappenheimer et al., 1951; Johnson et al., 1952; Chinard et al., 1955)이 실험은 개체 전부를 일시에 관찰대상으로 하고 동맥혈로부터의 D_2O 소실물을 분석하여 물의 교환률을 추론한데에 의의가 있다고 보는 바이며 또 히스타민 주입이 수분교환에 미치는 영향을 검색하므로써 속 등에서 이루어질 혈관 내외로의 수분교환에 관해서 고찰하려는 것이다.

실험 방법

동물조작과 채혈: 체중 2kg 내외의 숫토끼를 각군에 10 마리씩 2군으로 나누어 대조군과 실험군으로 하고 실험군에는 histamine base로 제산하여 0.5 mg로 되는 양의 histamine diphosphate를 4ml의 생리적 식염수에 타서 5분 걸러 서서히 정맥내에 주입하였다. 동물을 nembutal 30 mg/kg로 마취시킨 후 등을 밑으로 해서 고정대에 잡아매고 바른 쪽 경동맥과 경정맥을 노출한 다음에 0.5 ml의 heparine을 정맥내에 주입하였다. 동맥에는 내경 2mm의 폴리에틸렌 관을 삽입하고 동맥혈 채취에 사용하였다. 삽입된 관의 다른 끝은 일정한 속도로 회전하는(몇 예를 제외하고는 r.p.m.: 0.266) 원판에 딱딱히 고정된 원침관의 바로 위에 오게하여 연속적으로 혈액을 받을 수 있었다. 경정맥에는 미리 내경 1mm의 폴리에틸렌 관을 넣어서 정맥내주사에 편리하게 하였다. Deuterium oxide (D_2O)는 식염을 타서 등장성으로 한것 3ml를 급한 속도로 경정맥내에 주입하되, 이때에 미리 0.4% T-1824 0.5ml를 폴리에틸렌 관을 통해 주입하여 모든 준비조작이 옮겨진 것을 눈으로 확인 할 수 있었다. Histamine 주입군에서는 히스타민 주입후 30분이 지나서 D_2O 를 주입하였다.

D₂O 주입과 동시에 동맥에 삽입한 관을 열어서 채혈을 시작하고 15개 가량의 원침관에 연속적으로 혈액을 받은 다음에 채혈을 멈추었다.

D₂O 측정 : 원침관에 받은 혈액으로부터 혈장을 분리시켜 0.5 ml 가량을 잠압증류용 플라스크(flask)에 넣고 李(1965)의 실험에서와 같은 방법으로 혈장수분만을 채취하였다. 즉 1 mmHg 이하의 저압에서 플라스크와 집합관을 연결시키고 집합관을 dry-ice acetone 용액으로 냉각시키면 집합관 쪽의 수증기압이 플라스크쪽 보다 낮아짐으로 수증기는 계속 집합관쪽으로 이동하여 응결된다. 이와 같은 방법으로 모은 수분내의 D₂O 농도는 Reaser 등 (1958)의 방법에 따라 빗점상승법으로 측정하였다. 즉 빗점상승도가 D₂O 농도에 비례한다는 원리를 이용한 것이며 빗점상승은 Fiske Osmometer 로 측정하였다. 농도는 용적 %로 선택되었다.

동맥혈로부터의 D₂O 소실률 계산 :

정맥내에 D₂O를 급속히 주사한 후 혈장수분의 농도의 대수(logarithm)를 종축으로 하여서 시간 경과에 따르는 그래프를 그리면 주사 후 곧 직선적으로 하강하는 것이 아니라 한참 시간이 경과한 후에 직선으로 되므로 D₂O가 분포되는 영역을 두개의 구분으로 상정하였다. 즉 하나는 혈장과 급속하게 평형이 이루어지는 구분이고, 또 다른 하나는 완만하게 분포되는 구분이라 가정하였다.

전자를 P 구분 후자를 T 구분이라 표시할 때에 T 구분에서의 D₂O 증가률을, P 구분과 T 구분사이의 농도차에 비례한다고 하면,

$$T \frac{dx}{dt} = s(x-z) \dots \dots \dots (1)$$

로 표시할 수 있다. 여기서 z는 T 구분의, 또 x는 P 구분(혈장도 포함)의 D₂O 농도이고 s는 비례정수 즉 혈장으로부터 T로 이동하는 율을 말한다.

혈장에서의 시험물질 감소율은

$$-V \frac{dx}{dt} = Cx + s(x-z) \dots \dots \dots (2)$$

로 표시된다. V는 혈장용적, Cx는 혈장농도와 같은 농도로 빠져나가는 부분을 말한다. 급속하게 혈장으로부터 빠져나가는 부분, 즉 모세관 근방에 위치했을 구분은 그것이 비교적 작은 영역이고 또 단시간내에 혈장과 평형을 이루는 까닭으로 혈장농도에 비례하여 시험물질이 밖으로 나간다고 해도 큰 오차는 없을 것이다. 호흡기도를 통해 나가는 부분이나 체물질에 결합하는 부분은 미량이기엔 할 것이나 고려에 넣는다면 이들은 혈장농도에 비례한다고 보아야 한다. 또 관찰기간이 짧으므로 무시해도 좋을 양이기엔 하지만 소변으로 빠져나가는 것도 혈장농도에 비례한다. 그 까닭은 D₂O의 노

중 농도는 혈장농도와 같기 때문이다(Heintz and Burch 1958).

(1)과 (2)의 연립 미분방정식에서 z를 소거하면

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \left(\frac{C+s}{V} + \frac{s}{T}\right) \frac{dx}{dt} + \left(\frac{Cs}{TV}\right)x = 0 \dots (3)$$

을 얻는다. (3)의 solution (Dominguez 1950)에서 x는,

$$x = Ae^{-k_1 t} + Be^{-k_2 t} \dots \dots \dots (4)$$

즉 x는 시간 t의 double exponential로 표시되는 것이다.

여기서 정수 A, B, k₁ 및 k₂는 실험적으로 얻을 수 있는 정수이다.

이와 같은 이론에 입각하여 시간 경과에 따라서 얻은 혈액의 혈장내 D₂O 농도를 반대수(semilogarithmic) 그라프용지에 옮기어서 2개의 직선을 얻고 4개의 정수들 각 실험동물에서 구하였다.

실험 결과

각 실험동물에서의 동맥혈 수분내 D₂O 농도를 제 1포 및 제 2포에 표시 했다. 처음 두개 혹은 세개의 채혈에서 얻은 값은 주사된 시험물질이 혈액내에서 균등하게 혼합되어 있지 않은 것으로 보고 대부분의 동물에서 D₂O를 분리측정하지는 않았다. 극히 소수의 예에서 처

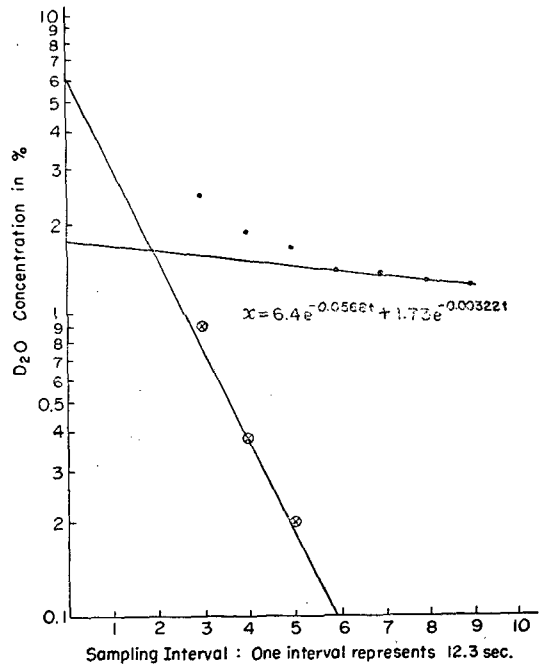


Fig. 1. Semilogarithmic plot of D₂O concentration in arterial plasma water of a rabbit. It was analysed in two exponential terms of time elapsed after injection. Rabbit weight: 1.8kg.

음 채혈한것의 값이 나와있는데 이들에게는 주사후 처음 채혈시까지 10 초의 시간이 경과한 예이다. 채혈 간격에 7.7, 12.3 혹은 15.2 초로 차이가 있는것은 혈액

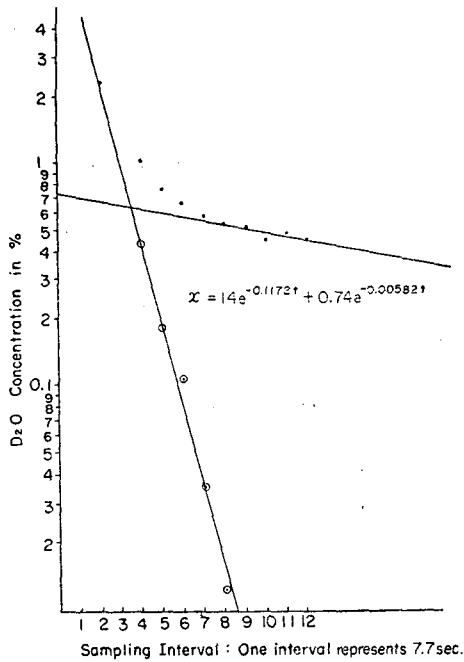


Fig. 2. Semilogarithmic plot of D₂O concentration in arterial plasma water of a rabbit treated with 0.5mg of histamine base. Two exponential terms were revealed by analysis. Rabbit weight: 2.3kg

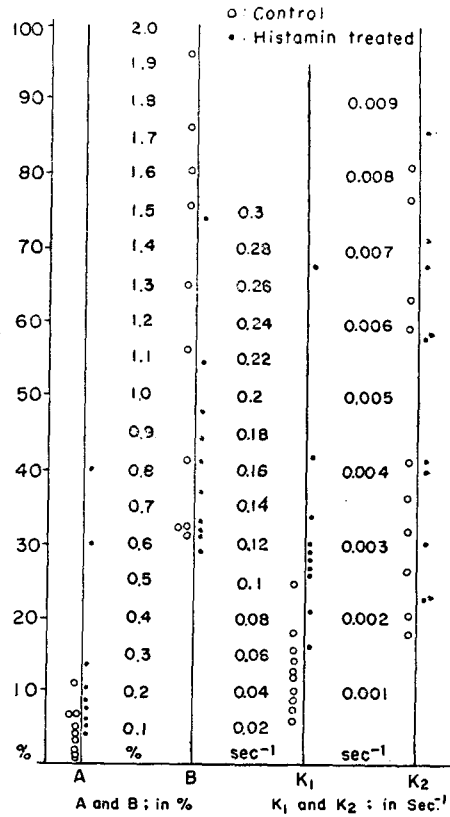


Fig. 3. Various constants of the double exponential equation which represents the D₂O concentration of arterial plasma water.

Table 1. Concentration of D₂O in arterial plasma water after rapid intravenous injection of 3 ml of isotonic D₂O

Exp. No.	Weight (kg)	Condition	Sampling interval (sec)	Sampling number and concentration (%)											
				# 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1.9	Control	15.2	2.9	1.5	1.0	0.83	0.72		0.68					
2	1.8	"	12.3		1.01	0.83	0.74	0.66		0.50	0.48				
3	2.2	"	12.3	4.04	2.46	1.85	1.33	1.03	0.96	0.87					
4	2.2	"	12.3			1.98	1.73	1.49	1.35	1.28	1.08	0.93	0.93		
5	2.0	"	12.3			2.46	2.07	1.03	0.97	0.95	0.91				
6	2.1	"	12.3			1.62	1.38	1.25	1.05	1.00	0.93	0.88	0.85		
7	1.8	"	12.3			4.65	2.30	1.93	1.58	1.34	1.24	1.25	1.17		
8	1.8	"	12.3			2.44	1.87	1.62	1.36	1.32	1.27	1.23	1.17		
9	2.2	"	7.7			1.64	0.71	0.01	0.57	0.48		0.54	0.48	0.44	0.43
10	2.2	"	7.7			2.93	0.78	0.55	0.60	0.55	0.43	0.45	0.31	0.35	0.33

Table 2. Concentration of D₂O in arterial plasma water in which 0.5 mg of histamine was given prior to the intravenous injection of D₂O

Exp. No.	Weight (kg)	Condition	sampling interval (sec)	Sampling number and concentration (%)											
				# 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
11	1.8	Histamine 0.5mg I.V.	12.3			1.77	1.51	1.29	1.27	1.23	1.14	1.11	1.06		
12	2.8	"	7.7			1.95	1.06	1.01	0.94	0.93	0.88	0.85	0.85		0.83
13	2.1	"	7.7				2.7	1.10	0.95	0.79	0.81	0.73	0.76	0.73	0.70
14	2.1	"	7.7				1.08	0.82	0.70	0.69	0.58	0.52	0.54	0.48	0.43
15	2.3	"	7.7			4.00	1.05	0.77	0.67	0.58	0.53	0.50	0.44	0.48	0.44
16	2.2	"	7.7			2.32	0.78	0.58	0.55	0.48	0.44	0.41	0.35	0.38	
17	2.0	"	7.7			3.14	1.00	0.58	0.55	0.53	0.52	0.48	0.46	0.41	0.45
18	1.9	"	7.7			3.19	0.73	0.63	0.65	0.60	0.56	0.66	0.53	0.52	0.58
19	2.2	"	7.7			3.52	0.72		0.56	0.49	0.45	0.34	0.45	0.40	0.36
20	2.2	"	7.7			2.93	1.10	0.76	0.63	0.53	0.52	0.50	0.45	0.43	0.41

채취장치의 회전속도에 차이가 있었던데에 원인이 있다.

대조군에서와 히스타민 투여군에서의 대표적인 예를 반대수(semilogarithmic) 그래프용지에 옮기면 그림 1 및 그림 2에서 보는 바와 같이 동맥혈내 농도는 2개의 t (경과한 시간)의 지수함수의 합계로 나타낼수 있음을 알며, 아울러 D₂O 소실률을 얻게된다. 채혈기간이 합해서 몇 분간에 불과한 짧은 기간임에도 불구하고 D₂O 가 혈장으로 부터 혈관의 수분내로 빠져나가는 것이 위에서 예상했던 바와 대체로 합치됨을 알 수 있다.

제 2 표에 경과시간의 double exponential 로 표시되는 동맥혈 수분내 D₂O 농도 즉 $x = Ae^{-k_1t} + Be^{-k_2t}$ 의 각종 정수(constant)의 값을 보이었다.

A 및 k₁ 즉 제 1 항의 지수함수의 정수는 실험군에서 대조군에서 보다 월등하게 컸다. A는 대조군에서 평균 4.37 %이고 실험군에서 실험번호 20 번의 것을 제외하고 계산하더라도 평균 14.3 %이다. 수치의 분포가 상당히 산만한 점으로 보아서도 개체차가 심하다는 것을 알 수 있다. k₁은 대조군에서 평균 0.0519 ± 0.00221 sec⁻¹ 이고 히스타민군에서 평균 0.1137 ± 0.0290 sec⁻¹ 이어서 역시 histamine 을 준후 30분에 동맥혈로 부터 D₂O 가 소실되는 속도가 크다는 것을 나타내고 있다. k₂는 대조군과 히스타민군에서 각각 0.00454 ± 0.00247 sec⁻¹ 및 0.00499 ± 0.00204 sec⁻¹ 이어서 두군 사이에 별로 차이를 보기 어렵고 B의 값은 개체 차가 커서 통계적으로 어느군이 크다고 단정 할수 없으나 제 3 도에서 보면 실험군에서 작은 값을 보이는 것이 많다. B는 A에 비하여 또, k₂는 k₁에 비해서 월등하게 작은 값을 보이고 있다. 위에 적은 4종 정수는 제 3 표 및 제 4 표에 나타나 있고 그들의 분포를 도시한 것이 제 3 도이

Table 3. Constants of double exponential equation in the control group

Exp. No.	A %	B %	k ₁ sec ⁻¹	k ₂ sec ⁻¹
1	6.50	0.83	0.0726	0.00183
2	0.77	0.65	0.0302	0.00805
3	5.50	1.51	0.0622	0.00635
4	1.57	1.91	0.0349	0.00594
5	4.20	1.13	0.0243	0.00202
6	3.20	1.30	0.0496	0.00361
7	11.50	1.61	0.0512	0.00263
8	6.40	1.73	0.0568	0.00322
9	3.15	0.63	0.0982	0.00410
10	0.94	0.65	0.0393	0.00765
Mean	4.37	1.19	0.0519	0.00454
Standard deviation			±0.0221	±0.00247

다. 눈금의 크기에 차가 있음에 유의해야 할 것이고 개체차가 큼을 나타내고 있다. 실험번호 20에서 단적으로 나타난바와 같이 특히 히스타민 투여군에서의 몇 예는 A와 k₁이 유난히 큰 값을 보이고 있다. 반대수(semilog) 그래프에서 k₁의 경사를 가진 직선을 extrapolate 해서 종축과 교차되는 점으로부터 A를 얻는 것인데 k₁가 클 수록 A는 크게 나타나는 경향이 있다. 제 4 도는 A와 k₁의 관계를 도시한 것이며 양자 사이에 상관관계가 있음을 보인다.

주입된 D₂O 가 혈관으로 부터 빠져나가서 전신에 분포될 것인데 조직에 대한 혈류의 분포상태, 확산을 요하는 거리등으로 말미암아 완전한 평형에 도달하려면

Table 4. Constants of double exponential equation in the histamin group

Exp. No.	A %	B %	k ₁ sec ⁻¹	k ₂ sec ⁻¹
11	4.5	1.480	0.0662	0.00230
12	40.0	1.090	0.1683	0.00414
13	5.9	0.960	0.0840	0.00400
14	9.3	0.830	0.1060	0.00680
15	14.0	0.740	0.1172	0.00582
16	8.0	0.663	0.1142	0.00719
17	30.0	0.586	0.1369	0.00302
18	11.0	0.630	0.1210	0.00231
19	6.0	0.640	0.1094	0.00585
20	95.0*	0.880	0.2710*	0.00851
Mean		0.849	0.1137	0.00499
Standard deviation			±0.0290	±0.00204

*omitted from the calculation of the mean

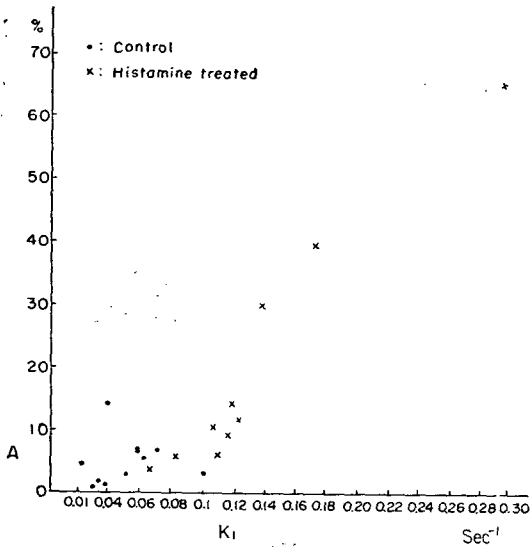


Fig. 4. The relation between A and k₁ in the control and histamine treated groups.

시간을 요한다. 사실 Sobermann 등 (1949)에 의하면 인체에서 평형도달에 요하는 시간이 2시간이라고 한다. 그러나 주사직후에도 D₂O의 분포용적 즉 혈장농도와 같은 농도로 분포되었다고 가정 하는 용적이 상당히 컸다.

제 5도 및 제 6도는 동맥혈내 D₂O 농도를 보통 눈금의 그랫용지에 그린것으로 각각 대조군과 히스타민군에서의 대표적인 예이다. 여기서 보면 혈장 수분내의 D₂O 농도가 접근하는 점근선(asymptote)을, 단시간의 경과를 보고 그을 수는 없으나 주사후 2분이 경과하면 하강하는 속도가 극히 느려서 이때의 분포용적을 상호 비

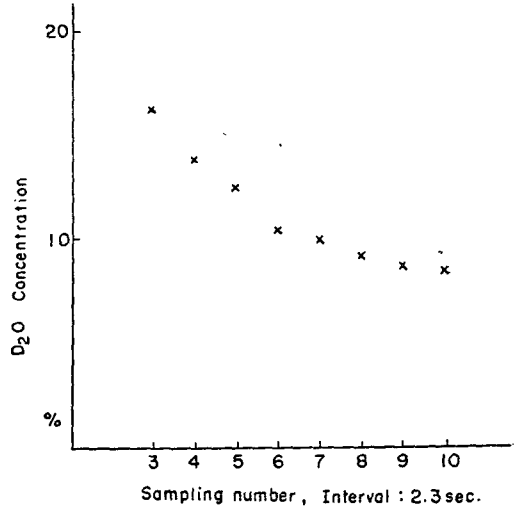


Fig. 5. Disappearance of D₂O from arterial plasma water in the control rabbit.
D₂O: 3 ml i.v.
Rabbit weight: 2.1kg.

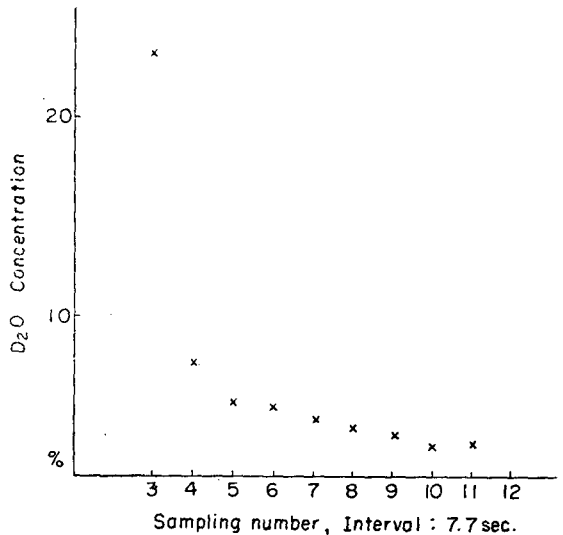


Fig. 6. Disappearance of D₂O from arterial plasma water in the histamine treated rabbit.
Histamin base: 0.5 mg i.v. D₂O: 3 ml i.v.
Rabbit weight: 2.2kg.

교해 보는 것이 작군, 혹은 각 개체에서의 분포속도를 비교해 보는 방편이 될 것이다.

여기서도 제 7도에서와 같이 개체간의 차이가 크나 있으나 평균치로 보면 실험군의 분포용적이 대조군에 비해서 크다고 할 수 있다.

즉, D₂O는 0.5 mg 히스타민 투여로 분포속도가 빨라지는 경향이 있다. 이 값은 2kg의 토끼가 평형상태에서 가지는 체중의 60%에 해당하는 D₂O 분포용적 즉

1, 200 ml 에 비하면 $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{2}$ 에 불과하지만 주사후 2 분이라는 짧은 시간을 고려에 넣는다면 급속한 분포속도라 하지 않을 수 없다.

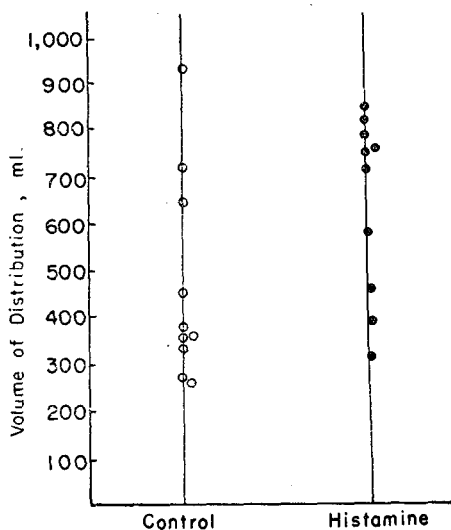


Fig. 7. Estimated volume of distribution of D_2O with same concentration as in plasma water 2 minutes after injection. In spite of the large individual variation the means of respective groups show more rapid distribution in the histamine group.

Mean: Control group 473 ml
Histamine group 642 ml.

고 찰

히스타민 주사량 : 주사한 histamine 의 양과, 주사후 얼마의 시간이 경과했는가에 따라서 실험결과가 상이할 수도 있을 것이다. 처음에 histamine base 1.0 mg 를 4 ml 의 생리적 식염수로 희석하여 약 5 분간에 걸쳐 서서히 정맥내로 주사해 본 결과 5 마리중 3 마리가 주사도중에 급사했으므로 주사량을 반으로 줄여서 0.5 mg histamine base 를 투여하였다. 이 양으로 주사도중에 죽은 것은 전 실험을 통해 1 마리에 불과하였다. 문헌상에 나타난 투여량을 보면 동물에 따라 또 실험의 목적에 따라 큰 차가 있음을 알 수 있다.

Masson 등(1958)은 흰쥐의 혈압에 대한 히스타민의 효과를 본 실험에서 $15 \sim 600 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 양을 사용했었고 Logan(1960)은 흰쥐에 속(shock)을 일으키는 실험에서 임파액내의 히스타민양이 $1.50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 까지 상승하였음을 보았다. 생쥐에 관한 실험으로는 histamine diphosphate 를 복강내에 주사했을 때에 LD_{50} 이 20.04

mg/10 gm body weight 임을 본 이가 있고(Smith, 1951) 또 $20 \sim 27 \text{ mg}$ 의 생쥐에서 histamine base 의 LD_{50} 이 16.0 mg 이라고 보고한 이도(Bergmann and Munos, 1965) 있다. 고양이에서는 혈압강하와 혈액류통 증가를 관찰한 실험에서 Tuttle(1965)은 histamine diphosphate $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 주사했고, 한편 사람에게 사용한 예로는 위(stomach)에 분비기능항진을 일으키는데에 $0.25 \sim 0.5 \text{ mg}$ 를 정맥내에 혹은 피하에 주사하고 있다(Univ. Minn. 1957).

이와 같이 경우에 따라 사용된 히스타민의 양에 큰 차이가 있는 것이 보통이며, 이 실험에서는 전술한바와 같이 생명을 위협하지 않는 한도에서 비교적 다량으로 보이는 histamine base 0.5 mg 를 정맥내에 서서히 주사했던 것이다.

히스타민 주사 후의 경과 시간 : 히스타민을 주사하고 난 다음에 그것의 효력 지속 시간에 대해서도 여러 가지의 의견들이 있다. Hinshaw 등(1958)은 초기 작용과 지연 작용을 구별하고 초기작용은 혈액이 복부 장기에 고이기 때문에 혈압이 급강하한다고 보고 그에 후속하여 오래 끄는 감압작용은 복부 아닌 다른 장소에 위치한 장기들에서 혈관 확장이 일어남에 기인한다고 했으며 Bergman 등(1965)은 히스타민의 주사 직후에 모세관벽의 투과성이 증대하여 액체성분을 관외로 없으므로 5 분 이내에 혈액농축이 일어나나 1 시간 이내에 혈장 대용액(6% dextran 혹은 생리적 식염수)을 주사해주면 사망을 방지할 수 있었다는 소견에 의하면, 히스타민의 작용이 상당히 지속됨을 알 수 있다. 한편 Tuttle(1965)에 의하면 주사 되거나 또는 조직으로 부터 혈중에 유리된 히스타민은 diamine oxidase 의 작용으로 곧 파괴된다고 하였고 Logan도 히스타민의 활성이 곧 소멸된다는 견해를 가지고 있다. 이들과는 반대로 Pappenheimer 등(1951)은 혈액중에 히스타민의 활성을 소멸시키는 기구가 전연 없다고 까지 주장 하고 있는 실정이다.

이 실험에서의 조건, 즉 히스타민 0.5 mg 를 토끼의 정맥내에 주사한후 30 분이 지나면 그물질의 작용이 얼마나 잔존해 있는지는 알 수 없다. 설사 히스타민 자체는 어느정도 파괴되었다 하더라도 초기에 일으키었던 작용으로부터 30 분 내에 완전히 회복되었으리라고는 믿을 수 없다. 또 히스타민을 준 다음에 동물을 마취시키고 실험조작에 필요한 수술을 가하고 채혈준비를 하는 동안 상당한 시간이 걸림으로, 이 실험에서는 히스타민 주사후 30 분이 되었을 때에 시험물질인 D_2O 를 주사하고 동시에 채혈을 시작하였던 것이다.

모세관 내외의 수분 교환 : 히스타민을 투여하지 않았을 때에도 모세관벽을 통한 수분교환의 규모는 매우

큰 것으로 보인다. 고양이의 다리에서는 조직 중량 100 gm 당 액체의 교환이 매초 5 ml의 규모로 이루어진다고 하며(Davson, 1939) 또 Landis and Pappenheimer (1963)는 토끼의 동맥내에 주입한 소분자 물질, 예컨대 NaCl은 몇 분내에 대부분 소실함을 보여주고 있다. NaCl 보다 일반적으로 쉽게 통과 하는 수분은 이보다 더 느리게 소실될 이유는 없다. Stainer (1965)에 의하면 토끼의 태아 복강에 주입된 삼중수(T_2O)는 1 분 반 이내에 모체쪽으로 상당량이 넘어왔음을 보고 모세관벽을 사이에 낀 교환률이 크다는 것을 지적했으며, 이와 같은 교환이 혈관확장이 있을 때에 매우 빨라진다는 것을 Chinard (1955) 등이 보여주고 있다.

이토록 큰 규모의 수분교환을 일으키는 원동력에 관하여 Starling 이래로 오랜 시일을 두고 압력경사로 인한 여과와 혈장 교질 삼투압으로 인한 삼투현상으로 설명되어 왔다. 일찌기 Landis (1927)는 모세관벽이 알콜 등으로 손상당했을 때에 여과 계수(filtration coefficient)가 정상시의 7 배나 커져서 수분교환이 증가한다고 하므로써 여과현상을 중요시했고, 근년에도 Heintz (1963)는 수분교환에 있어서 혈장의 삼투압을 중요시했다.

그러나 고양이의 다리에서 보면 여과와 재흡수로 인한 용적이동(bulk flow)으로 설명되는 수분교환은 실제 수분이동의 수천분의 일에 불과하므로 이것은 무시해도 좋을 분량에 지나지 않는다고 한다(Davson, 1959; Landis and Pappenheimer, 1963).

실제의 수분교환에 가장 현저하게 작용하는 원동력은 농도경사로 부터 오는 것이고 확산이 중요시되어야 한다. 그러하므로 이동속도를 규정짓는 중요한 인자의 하나는 확산계수(diffusion coefficient)이며, 물질의 비투과성(specific permeability)은 NaCl의 경우 물의 절반이고 glucose의 경우 물의 5분의 1이라고 했다. Hayman 등(1952)은 Na^{24} 등 소형물질은 액체의 정미이동이 관의를 향해서 부중형성을 할 때에도 이에 역항하여 관내로 확산해 들어올 수 있음을 보고 확산의 관여를 뚜렷히 하였다. Pappenheimer (1951) 등은 소형분자에 대한 확산면적이 대형분자에 대한 확산면적보다 큼을 지적했고 근조직에 있는 모세관의 물분자에 대한 확산면적이 $1.3 \times 10^5 \text{ cm}^2/100 \text{ gm}$ 이라고 보고했다. 그들은 또 종래의 농도경사를 고려할 때에 동맥혈내의 물질농도를 모세관혈액이 유효농도로 간주하므로써 큰 오류가 생겼다고 주장했다. 동맥내에 주입한 소형분자의 농도는 모세관 부위에서 점차로 감소할 것이므로 실제의 유효농도는 동맥혈에 비해 낮을 것이 자명한 일이다. 이러한 점을 고려하여 모세관 부위에서의 확산속도를 감안해 보면 일반적으로 소형분자의 물질에 있어서 극히 클 것이

짐작된다.

동맥혈내 D_2O 의 소실률을 보면 대체로 혈장수분과 교환을 하고있는 2개의 구분을 상정할수 있는데 그 하나는 급속히 D_2O 가 퍼지는 구분이고, 다른 하나는 완만 하게 퍼지는 구분이라 하겠다.

구체적으로 각각 신체의 어떠한 부분을 대표하는 가는 단정하기 어려우나, 전자는 혈액자체 및 혈관분포가 풍부한 영역에 있는 세포의 체액등으로 대표되고 후자는 혈관밀도가 크지 못한 부분의 체액 및 광범위한 세포내 체액등을 대표하지 않는가 추측하는 바이다. 혈관내에 주입된 D_2O 의 농도는 처음에 급속하게 내려가고 그다음에는 완만하게 내려가서 어떠한 점근선에 접근해 가는 것은 실로 이와같이 D_2O 의 확산 속도가 상이한 2종의 구분과 교환을 하고있는 까닭으로 보인다.

히스타민 투여시의 수분교환: 히스타민 0.5 mg 를 주고 난후 30 분이 지났을 때에 동맥혈로 부터 D_2O 가 소실하는 모습을 보면 대조군과 다른 점이 많다. 위에서 시험물질이 급속하게 확산되는 구분을 P , 또 완만하게 확산되는 구분을 T 라고 하였는데, P 에로의 확산속도를 실험군과 대조군에서 비교하면 크게 다르다. P 구분의 용적이 커졌거나 모세관의 D_2O 에 대한 투과성에 변화가 왔을 것을 의미하는데, 원래 모세관벽은 D_2O 에 대해서 확산장벽을 이루는 것은 아니고, 또 투과성에 대한 히스타민의 작용을 부정하는 보고가 적지 않음으로(Abrahamson et al. 1963, Kjellmer and Adelran 1965) 여기서는 혈관확장에 대하여만 논의 하겠다. Tuttle(1965)에 의하면 혈액중에 유리된 히스타민량이 증가하면 혈액류통이 많아진다고 했고 Abramson 등도 혈관운동 중추의 조절을 많이 받는 혈관일수록 히스타민에 의한 확장이 심하다고 했다. Hinshaw 등(1958), Kuida 등(1958)은 혈액이 복부장기에 많이 모이게되는 것은 이부분의 동맥저항에 비해 정맥저항의 증가가 더욱 심하여 국소의 혈액량 증가와 혈관확장을 초래한다고 했으며 Gilbert 등(1958)도 같은 기전으로 모세관내의 혈액량이 증가하면 정맥환류가 줄어들어서 심장 박출량의 감소와 혈압하강이 올 것이나 위에서도 언급한 바와 같이 모세관 부위에서의 수분교환률을 규정짓는 인자로 압력경사보다 농도경사와 이동면적을 중요시하여야 하므로 D_2O 의 분포속도가 커질것이 틀림없다. 이때에 Ae^{-kt} 로 표시되는 선을 extrapolate 하여서 $t=0$ 때의 역수가 P 구분의 크기와 관계 있을 것이 당연히 예상되는 바이나 이때의 경과시간이 너무 짧았으며 제 3도에서 보는 바와 같이 소실률이 큰 예 일수록 A 가 커져서 별로 의미있는 해석을 내리기는 힘들다.

T 구분에 대한 영향을 보면 이 구분으로 인한 D_2O 의 소실률에는 대조군과의 사이에 별로 차이를 찾을 수 없

다. 그러나 동맥혈액내 농도가 약 2분이 지난후에 접근해가는 농도를 평균해 보면 히스타민 투여군에서 낮다. 앞에서도 언급한 바와 같이 개체차가 심하므로 통계학적으로 뚜렷한 비교가 되는 것은 아니나 제7도에서 보더라도 분포용적은 실험군의 대부분의 예에서 큰 값을 차지함을 알 수 있다. 주사후 전체 수분에 완전히 고루고루 퍼질만한 시간이 경과한 것은 아니로되 이로써 분포용적에 차이를 보이는 것은 역시 혈관확장이 주원인일 것이고, 이에 겹쳐서 세포막 자체의 투과성이 증대하여 확산 면적을 증가하였기 때문일 수도 있다.

이상에서 히스타민 투여로 토끼의 혈관으로부터 D_2O 가 혈관밖으로 나가는 속도가 빨라진다는 사실을 확실히 했고, 그의 가장 중요한 원인은 혈관확장일 것이라고 보았다. 이같은 견해는 속(shock)등 혈액에 히스타민이 유리되는 상태에서의 여러가지 증상의 이해에 도움을 주고 또 혈액류통의 증가로 물질교환의 촉진을 기도하는 예에서 히스타민 시용의 가능성을 제시하는 것이다.

결 론

체중 2 kg 내외이며 nembutal 로 마취된 숫토끼의 정맥내에 식염 첨가로 등장성이된 D_2O 3 ml 를 주사한 즉시로 시작하여 일정한 시간 간격으로 동맥혈을 받아서 D_2O 의 동맥혈장으로부터의 소실률을 보았다. 동물 20 마리 중에서 10 마리에게는 D_2O 주입전 30분에 0.5 mg의 histamin base 를 생리적 식염수로 희석하여 주입하였고 10 마리에는 히스타민을 주지않고 시행하였다.

얻은 결론으로는

1. 동맥혈내의 D_2O 농도 x 는

$x = Ae^{-k_1 t} + Be^{-k_2 t}$ 로, 즉 시간 t 의 double exponential curve 로 표시되었다. A, B, k_1 및 k_2 는 자기 정수이다. 제 1 지수함수항은 D_2O 가 급속히 퍼지는 구분 P 에 연유한 것이고 제 2 지수함수항은 완만하게 퍼지는 구분 T 로 인한 것으로 보았다.

2. 구분 P 는 혈액 자체 및 혈관 관류가 풍부한 부위의 세포의 체액으로 보고 T 는 세포내액등 일반적으로 혈액과의 수분 교환에 시간이 더 걸리는 구분으로 간주하고 처리했다.

3. 정수 A 의 평균은 대조군과 히스타민 군에서 각각 4.37% 및 14.3%이었고 B 는 각각 1.19% 및 0.849%이었다.

4. 소실률, 즉 k_1 및 k_2 를 보면 k_1 가 대조군에서 $0.0519 \pm 0.0221 \text{ sec}^{-1}$ 이고 히스타민군에서 $0.1137 \pm 0.0290 \text{ sec}^{-1}$ 이었고 k_2 는 각각 $0.00454 \pm 0.00247 \text{ sec}^{-1}$ 및 $0.00499 \pm 0.00204 \text{ sec}^{-1}$ 이었다.

5. 히스타민군에서 k_1 가 큰 것은 P 구분이 대조군에

비하여 확장되어 있음에 기인하고 B 가 작은 것은 D_2O 가 더욱 속히 또한 광범위하게 확산되어 갔음을 뜻하였다.

6. 주사후 2분 이후에 동맥혈내 D_2O 가 접근해 가는 접근선을 그렸더니 히스타민군에서 낮은 농도로, 즉 더 큰 용적에 분포되어 갔음이 밝혀졌다.

(남기용 교수의 간곡하신 격려와 교열에 감사한다)

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.

Bergmann, P.K. and J. Munos: *Circulatory collapse in anaphylaxis and histamine toxicity in mice. J. Immun.* 95:1, 1965.

Bland, J.H.: *Clinical metabolism of body water and electrolytes. Saunders, Philadelphia and London, 1963.*

Chinard, F.P., G.J. Vosburgh, and T. Enns: *Transcapillary exchange of water and other substance in certain organs of the dog. Am. J. Physiol.* 183:221, 1955.

Davson, H. A.: *Textbook of General Physiol.* 2nd Ed.: pp. 275, Little Brown, Boston, 1959.

Dominguez, R.: *Kinetics of elimination, absorption and volume of distribution in the organism. Glasser, Chicago, 1950.*

Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology: Lange Medical Publications. Maruzen Company, Japan, 1963.*

Gilbert, R.P., L.B., Hinshaw, H. Kuida, and M.B. Visscher: *Effect of histamine, 5 hydroxytryptamine and epinephrine on pulmonary hemodynamics with particular reference to arterial and venous segment resistances. Am. J. Physiology* 194:165, 1958.

Hayman, C.S.I., A.M.S., Rapaport, and M.E. Morton: *Independence of capillary filtration and tissue clearance. Am. J. Physiol.* 168:674, 1952.

Heintz R., H. Brass, F. Braumann, and U. Paul.: *Studies with heavy water (D_2O) on the velocity of enteric water resorption in normal person and edematous patients. Klin. Wschr.* 41:359, Apr., 1963.

Hinshaw, L.B., R.P. Gilbert, H. Kuida, and M.B.

- Visscher: *Peripheral resistance changes and blood pooling after endotoxin in eviscerated dogs.* *Am. J. Physiol.* 195:631, 1958.
- Hinshaw, L.B., A. Vick, C.H. Carlson and Y.L. Fan: *Role of histamine in endotoxin shock.* *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 104:375, 1960.
- Johnson, J.A., H.M. Cavert, and N. Lifson: *Kinetics concerned with distribution of isotopic water in isolated perfused dog heart and skeletal muscle.* *Am. J. Physiol.* 171:687, 1952.
- Kjellmer, I. and H. Adelman: *The effect of some physiological vaso-dilators on the vascular bed of skeletal muscle.* *Acta physiol. scand.* 63:94, 1965.
- Kuida, H., L.B. Hinshaw, R.P. Gilbert, and M.B. Visscher: *Effect of gram negative endotoxin on pulmonary circulation.* *Am. J. Physiol.* 192:335, 1958.
- Landis, E.M.: *Micro-injection studies of capillary permeability. II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the wall of single capillary.* *Am. J. Physiol.* 82:217, 1927.
- Landis, E. M., and J.R. Pappenheimer: *Exchange of substances through the capillary walls.* Hamilton, W.E. Ed. *Handbook of Physiology Section 2. Vol. 2 Circulation: pp. 961* American Physiological Society, Washington, 1963.
- 李通燾: *Deuterium oxide*의 흰쥐 복막강내 이동. 서울의대잡지, 제 6 권 제 3 호: 49, 1965.
- Logan, G.B.: *Histamine in intestinal lymph of white rat during anaphylactic shock.* *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 104:532, 1960.
- Masson, G.M.C., A.C., Corcoran, and S. Franco-Browder: *Mechanism of arterial pressure response to histamine-liberators.* *Am. J. Physiol.* 195:407, 1958.
- Pappenheimer, J.R., E.M. Renkin, and L.M. Borrero: *Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability.* *Am. J. Physiol.* 167:13, 1951.
- Reaser, P.B. and G.E. Burch: *Determination of Deuterium oxide in water by measurement of freezing point.* *Science* 128:154, 1958.
- Smith, W.W.: *Acute KCl and histamine tolerance and adrenal weight in X-irradiated mice.* *Am. J. Physiol.* 167:321, 1951.
- Sobermann, R., B.B. Brodie, B.B. Levy, J. Axelrod, V. Hollande. and J.M. Steele: *The use of antipyrine in the measurement of total body water in man.* *J. Biol. Chem.* 179:31, 1949.
- Staffs of Dept. of Physiology, University of Minnesota: *Experimental Physiology. 3rd Ed: Burgess Public Co., Minneapolis, 1957.*
- Stanier M.W.: *Transfer of radioactive water, urea and glycine between maternal and foetal body fluids in rabbits and pigs.* *J. Physiol. (London)* 178:127, 1965.
- Tuttle, R.S.: *Relationship between blood histamine and centrally evoked hypotensive response.* *Am. J. Physiol.* 209:745, 1965.