

## 락트산 산증과 칼륨이동에 관한 실험적 연구

박 주 철\* · 이 영 균\*\*

— Abstract —

### An Experimental Study of Lactic Acidosis and Potassium Transfer in the Dog

Joo Chul Park, M.D.\* and Yung-Kyoon Lee, M.D.\*\*

Intracellular pH was determined by distribution of 5.5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione (DMO) in the skeletal muscle of dogs before and after lactic acidosis induced by intravenous infusion of lactic acid solution.

After infusion of lactic acid solution arterial pH decreased from 7.40 to around 7.12 ( $P < 0.001$ ) and metabolic acidosis was induced. However, dose-pH change response was not proportional as in the case of hydrochloric acid infusion.

During lactic acidosis, intracellular pH changed very little except when venous blood  $pCO_2$  increased significantly. The decrease of intracellular pH in lactic acidosis might be due primarily to the increase of intracellular  $pCO_2$ .

And during lactic acidosis, change of extracellular pH was larger than that of intracellular pH, and this was also the case of change in hydrogen ion concentration in extracellular and intracellular fluid. The fact was estimated that exogenous lactic acid transported into the cell does not contribute to pH change by the participation in the metabolism.

Change in plasma potassium ion concentration was not eminent as metabolic acid-base disturbances by other origin, and changing pattern of  $H_i/H_e$  ratio was not same as  $K_i/K_e$  ratio. In spite of no changes in extracellular potassium ion concentration after exogenous lactic acidosis total amount of potassium ion in extracellular fluid increased from 12.62mEq to 18.26mEq ( $P < 0.05$ ).

### 서 론

염산이나 중조용액을 정맥주사하여 실험동물에 대해 대사성 산증 혹은 대사성 알칼리증을 유발시키면 세포내 pH는 거의 변동이 없거나 오히려 혈액의 pH와 반대방향으로 변화한다. 즉 대사성 산증에서는 세포내 pH는 높아지며 대사성 알칼리증에서는 세포내 pH는 다소 낮아지는 경향을 보인다.

이것은 세포외액의  $H^+$ 과  $HCO_3^-$ 이 쉽게 세포막을 통과하지 못하는 반면 대사성 산-염기 장애에 대한 호흡

성 보상반응에 의해 감소 또는 증가된  $CO_2$ 는 쉽게 세포막을 통과하여 세포내외의 빠른 평형을 이루기 때문으로 해석된다<sup>4,5,25,28</sup>).

이와같이 염산 혹은 중조로 외원성으로 세포외액의  $H^+$ 농도를 변화시킨데 대하여 세포내의  $H^+$ 농도는 쉽게 변하지 않으므로 세포내외의  $H^+$ 농도비율( $H_i/He$ , 정상치 100/40)은 세포외액의  $H^+$ 농도의 변화에 따라 예민하게 변동하게 된다<sup>17</sup>).

이에 대해 대사과정에서 체내 거의 모든 조직에서 생산되며 특히 산소결핍, 과도호흡등 유기적 대사장애로 대량생산되는 락트산 혹은 피르브산등<sup>10,15,16,24</sup> 내원성

\* 경희대학교 의과대학 흉부외과

\*\* 서울대학교 의과대학 흉부외과

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyung Hee University, College of Medicine.

\*\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University, College of Medicine.

산의 축적으로는 세포내 pH가 크게 하강하리라 믿어지  
며<sup>18)</sup> 실험적으로 락트산을 주입하여 혈장 pH를 크게 떨  
어뜨렸을때 세포내로 확산하여 들어간 락트산이 세포내  
pH를 어떻게 변화시킬것인지, 또 이때 세포내외의 H<sup>+</sup>  
농도비 Hi/He가 어떻게 변화될 것인지가 의문이다.

내사성 산증에서는 혈장 K<sup>+</sup>농도가 높아지며 대사성  
알카리증에서는 반대로 이것은 낮아진다<sup>13,26)</sup>. 이에 대  
해 호흡성 산증 및 알카리증에서는 K<sup>+</sup>농도 변화가 대  
사성 산-염기 장애와 비교하여 훨씬 적으며 또 두드러  
지지 않는다<sup>11)</sup>.

이것은 곧 호흡성 산-염기 장애에서는 세포내외의  
pH가 같은 방향으로 변화하기 때문이라고 믿어지고 있  
다. 이를 Fenn과 Cobb는<sup>13)</sup> K<sup>+</sup>는 더욱더 크게 떨어진  
곳으로 이동 한다고 하였다. 다시 말하면 세포내외의 K<sup>+</sup>  
농도비 Ki/Ke가 서로 단위가 같지는 않지만 세포내외  
의 H<sup>+</sup>농도비 Hi/He와 같은 방향으로 변화하려고 하  
는 기전이 있다고 하였다.

그리고 K<sup>+</sup>과 H<sup>+</sup>의 세포막을 횡단하는 이동에 있어  
바록 다른 물질에 작용하는 많은 힘에 의하여 다양한 영  
향을 받고 있지만 Donnan비율의 힘이 작용한다는 많은  
실험이 발표 되었다<sup>4,12,20)</sup>.

그리하여 저자는 락트산을 정맥으로 주입함으로써 인  
위적으로 락트산 산증을 유발시켜 세포내외의 H<sup>+</sup> 농도  
변화를 추적하는 동시에 혈장 K<sup>+</sup>농도를 측정 함으로서  
세포내외의 H<sup>+</sup>농도 비율Hi/He가 변화할때 세포내외  
의 K<sup>+</sup>농도비율Ki/Ke가 어떻게 변화하나를 실험하려  
고 하였다.

## 실 험 방 법

### 실험동물 및 조작

체중 14-21 Kg의 건강한 잠견 5마리를 재료로 하여  
체중 1Kg당 30mg의 sodium pentobarbital을 정맥주  
사하여 전신마취하고 좌우공팔을 절제하였다.

그후 몸무게 1Kg마다 1gm의 sucrose와 100mg의  
5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione (DMO)을 정맥  
주사하여 이들 지지 물질이 전신에 고루퍼지고 동맥혈,  
정맥혈 pH가 안정된 값을 보일때까지 1-2 시간 기다린  
후 정동맥에서 동맥혈을 채취하여 pH, PCO<sub>2</sub>를 측정  
한 후 DMO, sucrose 농도를 정량하고 정맥혈을 얻은 동  
측하지의 박근(M. Gracilis) 혹은 봉공근(M.Sartorius)  
의 일부를 지혈을 잘하며 절제하여 육안으로 확인되는  
결체조직 및 혈관등을 완전히 제거한 다음 약 1gm의 크  
기로 등분하여 개개의 무게를 측정한 후 근육의 DMO,  
sucrose 및 조직의 총 수분량을 정량하였다.

대조실험이 끝나면 곧 경정맥을 통해 락트산 용액을

천천히 점적주입하기 시작하여 동맥혈 pH가 충분히 하  
강할 때까지 락트산 용액을 계속주입하였는데 1번개는  
0.3M/L 락트산용액 570mM을 1시간 30분간 주입하  
였으며 2번개는 0.3M/L 락트산 용액 1100 mM을 4시  
간에 걸쳐 주입하였고 3번개는 0.6M/L 락트산 용액  
560 mM을 1시간 45분간 주입하였다. 4번개는 0.6  
M/L 락트산 용액 560 mM을 3시간 동안 주입하였으며  
5번개는 1M/L 락트산 용액 202 mM을 2시간 15분간  
주입하였다.

안정상태에서 1시간 경과후 대조실험때와 같은 방법  
으로 두번째 혈액과 근육을 얻어 pH, PCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> 농도  
를 측정하고 DMO 및 sucrose를 정량하였다.

### 측정방법 및 계산

혈액의 pH, PCO<sub>2</sub>는 123 pH/PCO<sub>2</sub> Micro Sample  
System (Instrumentation Laboratory)으로 37°C에서 측  
정하여 pH값은 동물의 직장온도로 Rosenthal 계수<sup>31)</sup>  
(-0.0146 pH/°C)에 의하여 교정하였고 CO<sub>2</sub> 분압은  
CO<sub>2</sub> 전극으로 측정하여 Severinghaus nomogram<sup>3)</sup>으로  
교정하였다.

DMO의 농도는 조직과 혈장에서 Hitachi Perkin-  
Elmer Model 139 Spectrophotometer로 Waddell 및 Bu-  
tler<sup>27)</sup>의 방법으로 파장 215mμ, 220mμ에서 정량분석  
하였다. sucrose는 Seliwanoff 반응에 의하여 조직과  
혈장에서 Spectronic 20으로 파장 530mμ에서 정량분석  
하였다.

조직총수분량, 혈장수분량은 95°C~105°C에서 24시  
간 탈수시켜 무게의 차이로 얻었으며, 세포외액의 부피  
는 sucrose 회석법에 의하여 얻었다.

혈장 칼륨농도는 flame photometer (IL Model 143)로  
측정하였으며 동맥혈압은 physograph에 연결된 press-  
ure transducer에 의하여 관찰하며 기록하였다.

세포내 pH계산은 다음 Waddell-Butler<sup>27)</sup>의 식에 의  
하여 계산하였다.

$$pHi = pK + \log \left\{ \left[ \frac{Ct}{Ce} \left( 1 + \frac{Ve}{Vi} \right) - \frac{Ve}{Vi} \right] \times \left[ 10^{(pHe - pK)} + 1 \right] - 1 \right\}$$

pHi = 세포내 pH

pHe = 세포외 pH

Ct = 조직수분속의 DMO 농도

Ce = 세포외액 수분속의 DMO 농도

Vi = 세포내 수분농도 분율

Ve = 세포외 수분농도 분율

DMO의 pK값은 6.13으로, 해리되지 않은 DMO는 세포내외에 같은 농도로 존재하는 것으로 계산하였다.

세포외  $\text{HCO}_3^-$  농도는  $\text{CO}_2$ 의 용해도 계수를 0.0301 mM/L·mmHg, 세포내  $\text{HCO}_3^-$  농도는  $\text{CO}_2$ 의 용해도 계수를 0.035 mM/L·mmHg로 하여 Henderson-Hasselbalch식에 의하여 계산하였다.

간질액 pH는 모세혈관 내외의  $\text{HCO}_3^-$ 의 Donnan평형으로 측정된 정맥혈 pH값보다 0.02높을 것으로 믿어지므로 이것을 세포외액의 pH로 하였고 간질액의  $\text{K}^+$ 농도도 Donnan평형으로 정맥혈의  $\text{K}^+$ 보다 5%높은 값으로 정하였다.

세포내  $\text{K}^+$ 농도는 150 mEq/L로 가정하여 세포내외  $\text{K}^+$ 농도비  $\text{Ki}/\text{Ke}$ 를 계산하였다.

## 결 과

### 동맥혈의 변화 :

1번개는 체중이 17 Kg으로 락트산 570 mM을 1시간 30분간 주입하여 동맥혈 pH가 7.43에서 7.19로 감소하였는데 체중 1Kg 당, 1분간 락트산 주입량은 0.373 mM이었다. 2번개는 동맥혈 pH가 7.43에서 7.20이 되는데 체중 Kg 당, 분당 0.286 mM의 락트산이 필요하였으며 3번개는 동맥혈 pH가 7.35에서 6.96으로 감소하는데 체중 Kg 당, 분당 0.253 mM의 락트산이 주입되었다. 4번개에서는 체중 Kg 당, 분당 0.207 mM의 락트산을 주입하여 동맥혈 pH가 7.39에서 7.16으로 감소되었으며 5번개에서는 0.10 mM의 락트산 주입으로 동맥혈 pH가 7.40에서 7.14로 감소되었다.

이와같이 일정한 락트산 산증을 유발시키기 위해 필요한 락트산의 양은 실험동물의 체중 및 주입시간과 직접적인 관계는 관찰할 수 없었다.

락트산을 주입하기 전 대조군의 동맥혈 pH는 평균  $7.40 \pm 0.007$ 이었으며  $\text{pCO}_2$ 는 평균  $31.2 \pm 3.1$  mmHg이었다. 락트산을 주입하여 동맥혈 pH를 평균  $7.12 \pm 0.044$ 로 떨어뜨렸더니 ( $P < 0.001$ )  $\text{pCO}_2$ 도 평균  $18.6 \pm 3.2$  mmHg로 떨어져 호흡성 보상반응이 활발한 것 같으나 통계학적 의의는 없었으며 ( $P > 0.05$ ) 2번개에서는  $\text{pCO}_2$ 의 변화가 전혀 없었다.

### 세포외액의 변화 :

대조군의 세포외액 pH는 평균  $7.36 \pm 0.015$ 이었는데 락트산을 주입한 후 동맥혈 pH가 감소함에 따라 모든 실험동물에서 세포외액 pH가 하강하여 평균  $7.07 \pm 0.22$ 로 심한 감소를 보였다. ( $P < 0.001$ ),  $\text{H}^+$ 농도로 보면 대조군의  $43.4 \pm 1.4$  nM/L에 비해 락트산 주입 후  $85.8 \pm 3.9$  nM/L로 약 2배가량 증가하였다. ( $P < 0.001$ ).

이때  $\text{HCO}_3^-$ 농도는 대조군에서 평균  $27.3 \pm 1.63$  mEq/L이었는데 락트산을 주입함으로써 10.2 mEq/L 내지 18.2 mEq/L로 모든 실험개에서 감소하여 평균  $14.1 \pm 1.31$  mEq/L로 하강하였다. ( $P < 0.22$ ) 이와같은 세포외액의 산-염기상태의 변화는 pH - bicarbonate diagram으로 도시한 그림 1을 참조함으로써 대다성 산증이 심한 것을 알 수 있다.

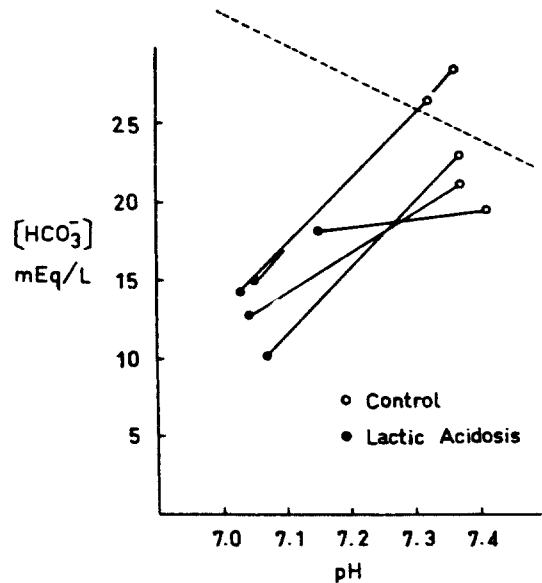


Fig. 1. The extra cellular fluid response in vivo to acute lactic acidosis. The solid lines connect points obtained at the beginning and after each acute lactic acidosis. Dashed line represent the behavior of normal blood buffer curve in vivo to changes of  $\text{Pco}_2$ .

그러나  $\text{K}^+$ 농도는 대조군의 평균치  $4.32 \pm 0.24$  mEq/L에서 락트산 산증유발시 평균  $4.50 \pm 0.37$  mEq/L로 거의 변화가 없었을 뿐 아니라 ( $P > 0.1$ ) 4번, 5번개에서는 오히려 락트산 산증 유발전 보다 감소한 결과를 보였다. 그러나 세포외액의  $\text{K}^+$ 총량은 대조군의  $15.62 \pm 2.12$  mEq에 비해 락트산산증시 모든 실험레에서 증가하여 평균  $18.26 \pm 2.68$  mEq로 증가 되었다 ( $P < 0.05$ ).

### 세포내액의 변화 :

대조군에서 세포내 pH가 평균  $6.93 \pm 0.031$ 로 모두 pH 6.80에서 7.00 사이에 있었다. 이에 대해 락트산 산증시 세포내 pH는 평균  $6.85 \pm 0.018$ 로 대조군과 큰 차이가 없었으며 ( $P > 0.1$ ) 3번개에서는 오히려 pH가 상

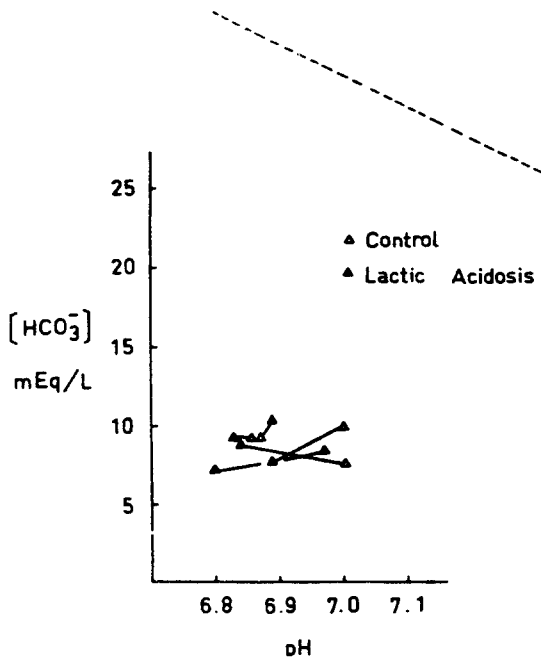
증하였다.

H<sup>+</sup> 농도로 볼 때 대조군의 평균치 116.6 ± 8.6 nM/L에 대해 락트산 산증시 평균 141.6 ± 6.0 nM/L로 약 25 nM/L 증가 한 것 같으나 통계학적 의의는 없었으며 (P > 0.05) 세포의 H<sup>+</sup> 농도 증가에 비해 극히 적은 차이를 보였다.

조직내 pCO<sub>2</sub>는 락트산 주입전 평균 43.4 ± 4.0 mm Hg에서 락트산 산증시 모든 실험례에서 증가하는 경향을 보여 평균 51.4 ± 2.7 mmHg로 증가 하였다.

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 농도는 락트산 주입전에 평균 8.84 ± 0.41 mEq/L이었는데 락트산 산증시 1번, 5번개에서는 약간 감소되었으나 2번, 3번개에서는 오히려 약간 증가하여 평균 8.68 ± 0.55 mEq/L로 대조군에 비해 변화가 없었다 (P > 0.1).

그러므로 세포내 pH변화는 대사성 산증이 아니라 오히려 pCO<sub>2</sub>의 상승에 의한 호흡성 산증의 결과로 생각되는데 이는 세포내액의 산-염기 상태를 pH-bicarbonate diagram으로 도시한 그림 2에 잘 나타나



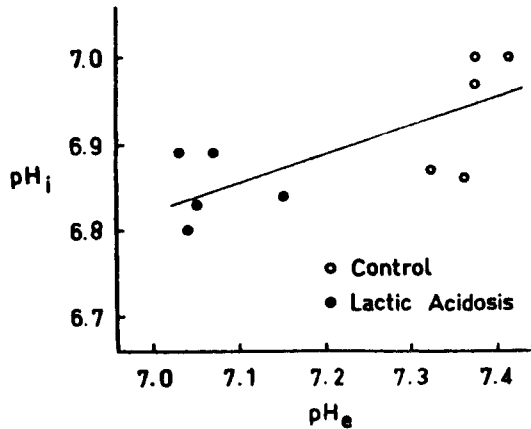
**Fig. 2.** The acid-base response of skeletal muscle to acute lactic acidosis. The Henderson-Hasselbalch equation is plotted with the dissociation constant ( $pK' = 6.1$ ) and solubility coefficient ( $\alpha = 0.035$ ) appropriate to the intracellular phase of muscle. Solid lines connect points determined by the calculated intracellular pH and measured bicarbonate content of the tissue before and after lactic acidosis.

있다.

이와같이 락트산 산증 유발시 세포의 H<sup>+</sup> 농도는 대조군에 비해 98% 증가 한데 반해 세포내 H<sup>+</sup> 농도는 락트산 주입전에 비해 22%밖에 증가되지 않았으므로 (그림 3참조) 세포내의 H<sup>+</sup> 농도비 Hi/He는 대조군의 평균치 2.68 ± 0.14에 비해 락트산 주입후 1.67 ± 0.2로 감소하였다 (P < 0.01).

그러나 세포내의 K<sup>+</sup> 농도비 Ki/Ke는 락트산산증시 대조군에 비해 세포외액의 K<sup>+</sup> 농도의 변화가 거의 없으므로 (4.32 mEq/L에서 4.50 mEq/L로) 대조군의 35.1 ± 2.0에 비해 락트산 주입후 33.0 ± 2.87로 변화가 없었다 (P > 0.1).

즉 Hi/He와 Ki/Ke는 서로 비례하여 변하지 않았다.



**Fig. 3.** Regression curve of  $(H^+)_{e}$  against  $(H^+)_{i}$ , in lactic acidosis experiments.

## II. 찰

세포내 pH측정에는 여러가지 방법이 있는데 예를들면 세포를 파괴하여 그 것으로 부터 pH를 측정하는 가 하면 세포내로 micro-electrode를 넣어 세포내 pH를 직접 측정하기도 하나<sup>7)</sup> 약산이나 약염기를 지시물질로 하여 이 물질의 세포내외 농도를 측정함으로써 세포내 pH를 계산해 내는 방법이 널리 사용되어 왔다<sup>9,27)</sup>.

특히 Epilepsy 치료제인 Trimethadione의 대사물질인 5,5-dimethyl-2,4-oxazolinedione (DMO)은 약산성 물질로 세포내 pH측정에 이상적인 지시물질로 알려져 있다<sup>4,22,27)</sup>.

그러나 DMO에 의한 세포내 pH측정시 문제점은 적어도 1시간 이상의 안정상태가 지난후에야 DMO가 완전히 세포내외에 평형상태로 분포되므로 짧은 시간내의

Table 1. Changes of Extracellular and Intracellular Acid-Base Parameters Before and After Acute Lactic Acidosis.

|   | Body Lactic<br>Wt. acid<br>kg mEq | pH <sub>a</sub> | pH <sub>v</sub> | pH <sub>e</sub> | (H <sup>+</sup> ) <sub>e</sub><br>mM/L | pH <sub>i</sub> | (H <sup>+</sup> ) <sub>i</sub><br>nM/L | P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub><br>mmHg | P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub><br>mmHg | (K <sup>+</sup> ) <sub>a</sub> | (K <sup>+</sup> ) <sub>v</sub> | (K <sup>+</sup> ) <sub>e</sub> | Total<br>K <sup>+</sup><br>mEq | (K <sup>+</sup> ) <sub>i</sub><br>(K <sup>+</sup> ) <sub>e</sub> | (H <sup>+</sup> ) <sub>i</sub><br>(H <sup>+</sup> ) <sub>e</sub> | (HCO <sub>3</sub> ) <sub>e</sub><br>mEq/L | (HCO <sub>3</sub> ) <sub>v</sub><br>mEq/L | Arteri-<br>al<br>R. P. P.<br>mmHg |
|---|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|--|--|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|--|---|---|-----------------------------------|
| 1 | Control                           | 17              | 7.43            | 7.35            | 7.37                                   | 43              | 7.00                                   | 101                                    | 26                                     | 4.3                            | 4.4                            | 4.4                            | 16.4                           | 34.1   | 2.35   | 23.0                                      | 10.0                                      | 100                               |
|   | Lactic Acidosis                   |                 | 7.19            | 7.05            | 7.07                                   | 85              | 6.89                                   | 129                                    | 15                                     | 4.9                            | 4.7                            | 4.7                            | 19.2                           | 30.1   | 1.52   | 10.2                                      | 7.8                                       | 105                               |
| 2 | Control                           | 16              | 7.43            | 7.39            | 7.41                                   | 39              | 7.00                                   | 100                                    | 29                                     | 4.3                            | 4.13                           | 4.4                            | 13.3                           | 34.0   | 2.56   | 19.6                                      | 7.6                                       | 130                               |
|   | Lactic Acidosis                   |                 | 7.20            | 7.13            | 7.15                                   | 71              | 6.84                                   | 146                                    | 30                                     | 4.9                            | 5.0                            | 5.1                            | 18.2                           | 29.1   | 2.06   | 18.2                                      | 8.9                                       | 150                               |
| 3 | Control                           | 21              | 7.35            | 7.30            | 7.32                                   | 48              | 6.87                                   | 137                                    | 38                                     | 4.9                            | 4.9                            | 5.1                            | 22.8                           | 29.4   | 2.85   | 26.4                                      | 9.2                                       | 140                               |
|   | Lactic Acidosis                   |                 | 7.96            | 7.01            | 7.03                                   | 93              | 6.89                                   | 127                                    | 20                                     | 5.8                            | 5.2                            | 5.4                            | 27.0                           | 26.7   | 1.37   | 14.3                                      | 10.4                                      | 88                                |
| 4 | Control                           | 15              | 7.39            | 7.34            | 7.36                                   | 44              | 6.86                                   | 138                                    | 39                                     | 4.0                            | 4.1                            | 4.1                            | 15.7                           | 36.6   | 3.14   | 28.4                                      | 9.1                                       | 150                               |
|   | Lactic Acidosis                   |                 | 7.16            | 7.03            | 7.05                                   | 89              | 6.83                                   | 147                                    | 11                                     | 4.5                            | 3.8                            | 3.9                            | 16.6                           | 36.6   | 1.65   | 15.0                                      | 9.1                                       | 150                               |
| 5 | Control                           | 14              | 7.40            | 7.35            | 7.37                                   | 43              | 6.97                                   | 107                                    | 24                                     | 3.4                            | 3.6                            | 3.6                            | 9.9                            | 41.6   | 2.49   | 21.2                                      | 8.3                                       | 150                               |
|   | Lactic Acidosis                   |                 | 7.14            | 7.02            | 7.14                                   | 91              | 6.80                                   | 159                                    | 17                                     | 3.1                            | 3.3                            | 3.4                            | 10.3                           | 42.4   | 1.75   | 12.8                                      | 7.2                                       | 115                               |
|   | Control                           | mean            | 7.40            | 7.34            | 7.36                                   | 43.4            | 6.93                                   | 116.6                                  | 31.2                                   | 4.18                           | 4.26                           | 4.32                           | 15.62                          | 35.1   | 2.68   | 23.7                                      | 8.84                                      |                                   |
|   | Lactic Acidosis                   | s. e.           | 0.007           | 0.015           | 0.015                                  | 1.4             | 0.031                                  | 8.6                                    | 3.1                                    | 0.24                           | 0.21                           | 0.24                           | 2.12                           | 2.00   | 0.14   | 1.63                                      | 0.41                                      |                                   |
|   | Control                           | mean            | 7.12            | 7.05            | 7.07                                   | 85.8            | 6.85                                   | 141.6                                  | 18.6                                   | 4.64                           | 4.40                           | 4.50                           | 18.26                          | 33.0   | 1.67   | 14.10                                     | 8.68                                      |                                   |
|   | Lactic Acidosis                   | s. e.           | 0.044           | 0.022           | 0.022                                  | 3.9             | 0.018                                  | 6.0                                    | 3.2                                    | 0.44                           | 0.36                           | 0.37                           | 2.68                           | 2.87   | 0.12   | 1.31                                      | 5.55                                      |                                   |
|   | Control                           | P-value *       | <0.001          | <0.001          | <0.001                                 | <0.001          | >0.1                                   | >0.05                                  | >0.05                                  | >0.05                          | >0.1                           | >0.1                           | <0.05                          | >0.1   | <0.01  | <0.02                                     | <0.02                                     |                                   |

\* P-value were determined by the t-test using paired samples.

세포내 pH변화는 측정할 수 없다는 단점이 있다<sup>5)</sup>, 그렇지만 본 실험에서와 같이 외원성으로 락트산을 주입하여 세포내외 pH의 변화를 관찰하는데에는 별 문제가 없으리라 생각된다.

Kim과 Lee<sup>18)</sup>는 개에서 출혈을 유발하여 혈압을 40 mmHg 정도로 유지하여 내원성 락트산 산증을 일으켰을 때 세포내외의 pH가 같은 비율로 감소한다고 하였는데 본 실험에서는 Kim과 Brown등<sup>17)</sup>이 Gluconic acid를 정맥주사하여 대사성 산증 유발시 세포의 pH는 감소하는 반면 세포내 pH는 변화가 없었던 결과와 같이 락트산을 외원성으로 주입하였더니 세포의 pH는 감소를 보였는데도 불구하고 세포내 pH는 거의 변화가 없었다. 이는 세포내로 확산되어 들어간 락트산이 세포내에서 대사되어 세포내 pH변화에 작용하지 않는 까닭으로 생각된다.

산증에서는 혈장 K<sup>+</sup>농도가 증가하고 알칼리증에서는 혈장 K<sup>+</sup>농도가 감소됨은 임상적으로나 실험적으로 잘 알려진 사실이다. 그러나 산증, 알칼리 증에서 왜 K<sup>+</sup>의 세포막을 통한 이동이 일어나며 또 그것이 어떠한 의의를 가지는가에 대하여는 아직 충분히 밝혀지지 않았다.

여기에서 세포막을 통한 K<sup>+</sup>분포에 영향을 미치는 모든 원인과 요소를 다 논외 할 수는 없지만 이 실험결과로부터 H<sup>+</sup>농도의 변화로 말미암아 일어나는 K<sup>+</sup>분포 변화를 어느 정도 추적할 수 있을 것이다. 세포 내외의 H<sup>+</sup>농도 변화에 의하여 어떤 요소가 K<sup>+</sup>의 세포막을 통한 이동을 초래하였을까?

먼저 K<sup>+</sup>은 산-염기 변화로 모든 조직에서 한결같이 같은 방향으로 이동하지는 않는듯 하다. 즉 K<sup>+</sup>은 심한 호흡성 산증에서 심근세포 및 골격근으로 이동하며<sup>8,29)</sup>, 골격근에서는 같은 조건하에서 세포 밖으로 새어나온다<sup>19)</sup>.

한편 계속된 심한 호흡성 산증으로부터 회복되는 초기에는 K<sup>+</sup>은 심근세포로부터 나오며 골격근 속으로 들어간다<sup>6,19)</sup>. 그리고 호흡성 산증에서 점차 혈장 K<sup>+</sup> 농도가 증가하는 시기는 골격근으로부터 K<sup>+</sup>이 세포밖으로 나오는 것과 맥을 같이하며, 심한 호흡성 산증으로부터 회복되는 시초의 5분동안 일과성으로 혈장 K<sup>+</sup> 농도가 더욱 높아짐을 심장 조직으로부터 K<sup>+</sup>이밖으로 나오는 것과 맥을 같이한다<sup>6,12,23)</sup>.

이 현상은 Fenn<sup>11)</sup>이 말한 것과 같이 심근세포는 골격근에 비해 완충작용 능력이 1/3 내지 1/2밖에 되지 않기 때문에 해석된다.

우리는 산-염기 장애에서 K<sup>+</sup>이 신체의 모든 조직에서 어떻게 행동하는가에 대해서 아직 다 알지는 못하지만 호흡성 산증 및 대사성 산증에서 전체적으로 혈장 K<sup>+</sup>이 증가하는 모습은 간을 절제하거나 복강내 모든 장기를 제거하여도 변함이 없다<sup>12,21)</sup>.

1934년 Fenn과 Cobb<sup>13)</sup>은 개구리 근육을 링거액 속에 넣고 PCO<sub>2</sub>를 높임으로서 pH를 떨어뜨렸더니 K<sup>+</sup>은 골격근에서 세포 밖으로 이동하였다. 이번에는 링거액 대신에 개구리 피속에 골격근을 담고 같은 방법으로 pH를 떨어뜨렸더니 K<sup>+</sup>은 반대로 혈액에서 골격근 속으로 이동하였다. 이에 대해 Fenn<sup>11)</sup>은 혈액과 조직과 링거액의 완충치를 서로 비교하면 혈액이 가장 크고 다음이 조직, 링거액의 순서라 하였다. 그러므로 골격근을 혈액에 담고 PCO<sub>2</sub>를 높이면 세포내 H<sup>+</sup>농도는 혈액보다 더욱 높아질 것이므로 K<sup>+</sup>은 혈액에서 세포내로 이동하고, 골격근을 링거액에 담고 PCO<sub>2</sub>를 높이면 링거액은 세포속보다 H<sup>+</sup>농도가 더욱 높아질 것이므로 K<sup>+</sup>은 세포내에서 링거액으로 나온다고 하였다. 즉 K<sup>+</sup>은 H<sup>+</sup>농도가 더욱더 높아진 쪽으로 이동한다는 것이다<sup>12)</sup>.

산-염기 장애에서 K<sup>+</sup>의 이동의 의의는 두가지로 집약되어 왔다. 하나는 실험동물에서 산을 정맥주사하는 동안 세포의 K<sup>+</sup>농도가 높아지는데 이것은 주입된 세포의 H<sup>+</sup>과 세포내 K<sup>+</sup>의 교환으로 생각하는 것이다<sup>14)</sup>. 그러나 이 교환을 이루는 기전에 관하여는 단순한 H<sup>+</sup>의 확산과 세포내액의 전기적 중성유지를 위한 K<sup>+</sup>의 2차적 확산으로 생각한다. 둘째는 Fenn과 Asano<sup>12)</sup>, Lieberman과 Edelman<sup>20)</sup> 등에 의하여 주장된 Donnan 평형이다. 만약 K<sup>+</sup>의 이동이 세포내외의 H<sup>+</sup>농도비, Hi/He 비율과 K<sup>+</sup>농도비, Ki/Ke 비율을 같은 방향으로 움직이게 하는 힘에 의존한다면 호흡성 및 대사성 산증에서 Hi/He비율은 항상 떨어지므로 K<sup>+</sup>은 언제나 근육에서 세포외액으로 나올것이 기대된다<sup>3)</sup>.

그러나 본 실험에서는 Kim과 Brown<sup>17)</sup>이 HCl을 주입하여 얻은 실험결과와 마찬가지로 세포외액의 H<sup>+</sup>농도는 크게 증가한데 반해 세포내 H<sup>+</sup>농도의 변화는 미미하였다. 이에 따라 세포내외의 H<sup>+</sup>농도비, Hi/He는 크게 감소하였다.

Fenn과 Asano<sup>12)</sup> 등의 주장과 같이 Hi/He의 비율이 크게 감소하였을 때는 Donnan비율의 힘의 작용을 받아 Ki/Ke도 같은 방향으로 변화하여 많은 K<sup>+</sup>이 세포밖으로 나와야 하는데<sup>4)</sup>, 본 실험에서는 Oster 등<sup>30)</sup>이 무기산을 정맥주사 하면 세포외액 K<sup>+</sup>농도는 증가하나 유기산 주입시에는 세포외액의 K<sup>+</sup>농도의 증가는 찾아 볼 수 없었던 경우와 같은 결과를 보였다. 즉 세포내외의 K<sup>+</sup>농도비 Ki/Ke의 감소가 없었다. 이런 사실은 Fulop<sup>29)</sup>이 내원성 락트산 산증을 유발시켰을 때 세포의 K<sup>+</sup>농도가 증가한다는 주장과 상반된 결과이다.

이와같이 Hi/He의 큰 감소에도 불구하고 세포외액의 K<sup>+</sup>농도의 증가가 없는 이유는 첫째 세포외액의 K<sup>+</sup>총량이 증가한 것으로 미루어 볼때 실제 세포내 K<sup>+</sup>이 세

포밖으로 이동하였으나 락트산용액을 주입함으로써 세포외액의 양이 증가됨으로 세포외액의 K<sup>+</sup>이 희석되었기 때문이며 둘째로는 락트산은 염산등 다른 강산과 달리 세포내로 쉽게 확산해 들어가 대사과정에 참여하게 되는데<sup>2,18)</sup> 락트산이 세포내로 이동할 때 세포외액의 K<sup>+</sup>과 함께 이동하여 들어가기 때문이 아닌가 생각할 수 있다<sup>2)</sup>.

인체는 외계로 부터 산과 염기를 받아들여 이를 처리하고 배설함으로써 일정량의 산, 염기의 교체를 되풀이하고 있지만 세포내 pH는 놀라우리 만큼 일정하게 유지할 능력을 가지고 있는 듯 하다.

세포내 H<sup>+</sup>농도는 Donnan의 막 평형을 충족시킬 만큼 충분히 높지는 않으나 여기에는 K<sup>+</sup>과 H<sup>+</sup>을 교환하는데 있어서 마치 세포내외의 H<sup>+</sup>농도 비율을 세포내외의 K<sup>+</sup>농도 비율과 같게 하려는 두드러진 경향이 있음을 부정할 수 없는 듯하다<sup>4,12,20)</sup>. 그것은 근육이 산성용액 속에 들어가면 점차 산성화하고 알칼리성 용액속에 들어가면 알칼리성화 하며<sup>1)</sup> 또 이리므로써 세포내액이 세포외액의 완충작용에도 공헌한다.

그러나 산-염기 균형장애에서의 전해질 이동을 앞의 두가지 요인 만으로는 설명하기 어려우며 골격, 부신, 간, 신장 등과 같은 장기의 작용으로 대량의 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>이 이탈함으로써 현상이 모호하게 될 수도 있는 것만은 사실이다<sup>8)</sup>. 그러므로 이렇듯 여러요인이 복합적으로 작용하는 가운데 Ki/Ke의 비율이 Hi/He 비율에 비례적으로 변화하지 않는 경우가 있는듯하다.

## 결 론

개에서 락트산을 정맥주사하여 락트산증을 유발시켜 혈액의 산-염기 상태와 세포내의 산-염기상태의 변화를 관찰하였으며 이때 세포막을 통한 칼륨이온의 이동을 고찰하였다.

1. 락트산 주입으로 동맥혈 pH는 대조군의 7.40 ± 0.07에서 7.12 ± 0.044로 감소되어(P < 0.001) 산증이 유발되었다.

그러나 락트산 주입량과 동맥혈 pH사이의 용량-pH 변화 상관관계는 HCl 등 다른 강산주입때와 같은 비례관계는 볼 수 없었다.

2. 이때 세포외액 pH는 7.36 ± 0.015에서 7.07 ± 0.022로 크게 감소되는데(P < 0.001) 비해 세포내 pH는 6.93 ± 0.031에서 6.85 ± 0.018로 유의한 변화는 없었다(P < 0.1). 그러므로 세포내외의 H<sup>+</sup>농도비 Hi/He는 2.68 ± 0.14에서 1.67 ± 0.12로 크게 감소하였다(P < 0.01). 이것은 세포내로 이동한 락트산이 세포내에서 대사되어 세포내 pH의 변화에 참여하지 않은 까닭이다.

3. 세포내외의  $H^+$  농도비  $Hi/He$ 는 크게 감소되었으나  $K^+$  농도비  $Ki/Ke$ 는  $35.1 \pm 2.0$ 에서  $33.0 \pm 2.87$ 로 거의 감소가 없었으며 ( $P < 0.1$ )  $Ki/Ke$ 는  $Hi/He$ 와 비례하여 변화하지는 않았다.

4. 락산 주입에 의해 세포외액량이 증가함으로서 세포외액의  $K^+$  농도는 대조군의  $4.32 \pm 0.24$  mEq/L에서  $4.50 \pm 0.37$  mEq/L로 유의한 변화가 없었으나 ( $P > 0.1$ ) 세포외액의  $K^+$  총량은  $15.62 \pm 2.12$  mEq에서  $18.26 \pm 2.68$  mEq로 증가하였다 ( $P < 0.05$ ) 즉 세포막을 통한  $K^+$  이동은 있었으나 내원성 락트산산증이나 무기산의 정주시 볼 수 있는 세포외액의  $K^+$  농도의 증가는 없었다.

(본 논문실험에 많은 협조를 해주신 서울대학교 의과대학 생리학 교실의 김우겸교수님께 감사드립니다.)

## REFERENCES

- Adler, S., Roy, A. and Relman, A.S.: *Intracellular acid base regulation. 1. The response of muscle cells to changes in  $CO_2$  tension or extracellular bicarbonate concentration.* *J. Clin. Invest.* 44: 8, 1965.
- Bellet, S. and Wasserman, F.: *The effects of molar sodium lactate in reversing the cardiac effect of hyperpotassemia.* *Arch. Intern. Med.* 100: 565, 1957.
- Bradley, A.F., Stupfel, M. and Severinghaus, J.W.: *Effect of temperature on  $P_{CO_2}$  and  $P_{O_2}$  of blood in vitro.* *J. Appl. Physiol.* 9: 201, 1956.
- Brown, E.B., Jr. and Goott, B.: *Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement.* *Am. J. Physiol.* 204: 765, 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, 1967.
- Brown, E.B., Jr. and Mowlem, A.: *Potassium loss from the heart during the immediate posthypercapnic period.* *Am. J. Physiol.* 198: 962, 1960.
- Caldwell, P.C.: *Intracellular pH.* *Int. Rev. Cytol.* 5: 229, 1956.
- Clancy, R.L. and Brown, E.B., Jr.: *Changes in bone potassium in response to hypercapnia.* *Am. J. Physiol.* 204: 757, 1963.
- Conway, E.J.: *Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle.* *Physiol. Rev.* 37: 84, 1957.
- Eichenholz, A., Mulhausen, R.O., anderson, W.E. and MacDonald, F.M.: *Primary hypocapnia: a cause of metabolic acidosis.* *J. Appl. Physiol.* 17: 283, 1962.
- Fenn, W.O.: *The carbon dioxide dissociation curve of nerve and muscle.* *Amer. J. Physiol.* 85: 207, 1928.
- Fenn W.O. and Asano, T.: *Effects of carbon dioxide inhalation on potassium liberation from the liver.* *Am. J. Physiol.* 185: 567, 1956.
- Fenn, W.O. and Cobb, D.M.: *The potassium equilibrium in muscle.* *J. Gen. Physiol.* 17: 629, 1934.
- Giebisch, G., Berger, L. and Pitts, R.F.: *The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.* *J. Clin. Invest.* 34: 231, 1955.
- Huckabee, W.E.: *Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.* *J. Appl. Physiol.* 9: 163, 1956.
- Huckabee, W.E.: *Abnormal resting blood lactate: 1. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients.* *Am. J. Med.* 30: 833, 1961.
- Kim, W.G. and Brown, E.B., Jr.: *Potassium transfer with constant extracellular pH.* *J. Lab. and Clin. Med.* 71: 678, 1968.
- Kim, W.G. and Lee, J.S.: *Intracellular pH during acute hemorrhagic shock.* *Seoul J. Med.* 12: 51, 1971.
- Lade, R. I. and Brown, E.B., Jr.: *Movement of potassium between muscle and blood in response to respiratory acidosis.* *Am. J. Physiol.* 204: 761, 1963.
- Liebman, J. and Edelman, I.S.: *Interrelations of plasma potassium concentration, plasma sodium concentration, arterial pH and total exchangeable potassium.* *J. Clin. Invest.* 38: 2176, 1959.
- Long, D.M., Jr., Clancy, R.L. and Brown, E.B., Jr.: *Role of abdominal viscera in the hyperkalemia produced by hypercapnia.* *Am. J. Physiol.* 204: 753, 1963.
- Miller, R.B., Tyson, I. and Relman, A.S.: *pH of isolated resting skeletal muscle and its relation to potassium content.* *Amer. J. Physiol.* 204: 1048, 1963.
- Murphy, Q.R.: *Metabolic Aspects of Transport Across Cell Membranes.* The Univ. of Wisconsin Press, 1957.
- Oliva P.B.: *Lactic acidosis.* *Am. J. Med.* 48: 209, 1970.
- Relman, A.S., Adler, S. and Roy, A.: *Intracellular acid-base equilibrium: the reaction of muscle cells to "Metabolic" and "respiratory" changes in ex-*

- tracellular acidity. *Trans. Ass. Amer. Phycns* 76: 176, 1963.
26. Tobin, R.B.: *Plasma, extracellular and muscle electrolyte responses to acute metabolic acidosis. Amer. J. Physiol.* 186: 131, 1956.
27. Waddell, W.J. and Butler, T.C.: *Calculation of intracellular pH from the distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione (DMO). Application to skeletal muscle of the dog. J. Clin. Invest.* 38: 720, 1959.
28. Water W.C., Hall, J.D. and Schwartz, W.B.: *Spontaneous lactic acidosis: The nature of the acid-base disturbance and considerations in diagnosis and management. Am. J. Med.* 35: 781, 1963.
29. Fulop, M.: *Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. N. Engl. J. Med.* 300: 1087, 1979.
30. Oster, J.R., Perez, G.O. and Vaamonde, C.A.: *Relation between blood pH, plasma potassium (K) and phosphorus (p) during acute metabolic acidosis. Clin. Res.* 26: 472A, 1978.
31. Rosenthal, T.B.: *The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J. Biol. Chem.* 173: 25, 1948.
32. Young, W.G., Jr., Sealy, W.C. and Harris, J.S.: *The role of intracellular and extracellular electrolytes in the cardiac arrhythmias produced by prolonged hypercapnia. Surgery* 36: 636, 1954.