大韓獸醫學會誌(1998) 第38卷 第4號
Korean J Vet Res(1998) 38(4) : 867~881

토끼에서 저체온증의 유발에 의한 생리학적 및 임상병리학적 변화

이병한 · 한진수* · 정병현

건국대학교 수의학부
삼성생명과학연구소*
(1998년 5월 13일 접수)

The clinical physiopathological changes by induction of hypothermia in rabbits

Byeong-han Lee, Jin-soo Han*, Byung-hyun Chung

School of Veterinary Medicine, Kon-Kuk University
*Samsung Biomedical Research Institute**
(Received May 13, 1998)

Abstract : The studies were carried out to investigate the phygiological changes in deep hypothermia in rabbits. Sixty rabbits were continuously cooled with femoral arterio-venous bypass circulation to rectal temperatures of 34.0±0.3℃(mild hypothermia), 30.0±0.3℃ (moderate hypothermia), and 25.0±0.3℃(deep hypothermia).

The results obtained in these experiments were summarized as follows : In mild, moderate, and deep hypothermia, MAP, HR, RR, pH, pCO_2, pO_2, Na^+, K^+, HCT, PLT, glucose, L-lactate, BUN, and creatinine were analyzed. During hypothermia, a statistically significant decrease of MAP occurred between 30℃ and early 25℃(Start) of rectal temperature while significant increases occurred between baseline(38.7℃) and 30℃. Significant decreases of HR and RR were observed in the rabbits, particularly those changes appeared to similar patterns in proportion to hypothermia. Significant decreases of pH occurred between 34℃ and 25℃, and significant increases of pO_2 and pCO_2 were observed continuously in the hypothermic rabbits. The hypothermia had no significant effect on blood Na^+ and serum creatinine. Blood K^+ significantly decreased from 3.1±0.5(baseline) to 2.6±0.6mmol/l(34℃) with the hypothermia for about 30 minutes, and significantly increased from 2.4±0.6(25℃(S)) to 2.7±0.5mmol/l(25℃(E)) with the hypothermia for 2 hrs. HCT significantly increased to 34℃, thereafter, continuously increased to 25℃(Start, End). PLT increased to 34℃, thereafter, continuously decreased to 25℃(Start, End). Also PLT decreased significantly from 414.3(30℃) to 308.8×103/mm^3(25℃, Start). Significant increases of blood glucose and L-lactate occurred between 30℃ and 25℃(Start, End). Slight

Address reprint requests to Dr. Byung-hyun Chung, School of Veterinary Medicine, College of Animal Husbandry, Kon-kuk University, Seoul 143-701, Republic of Korea.

increase of serum BUN continuously appeared with the hypothermia.

These results, such as characteristic changes of the significant decrease of pH and PLT at 34℃, the significant decrease of MAP at 30℃, and the significant increase of glucose and l-lactate at 30℃, suggest that homeostasis of rabbits to hypothermia rapidly decreases at 34~30℃ of rectal temperature. Therefore, we suggest that, during the period with the rapidly decreased homeostasis, the very carefully control and treatment need to recover hypothermic animals under the circumstances of the various hypothermic experiments and emergency medicine.

Key words : hypothermia, rabbit, hematology, blood chemistry, electrolyte.

서 론

1852년 프랑스의 생리학자 Brown-Sequard[1]는 고습도 치를 이용한 연구에서 열대에서 서식하는 동물이라도 체온을 낮추면 동면상태가 된다는 것을 발견하였으며, 이는 현재에 사용되고 있는 심장수술중 저체온 마취의 길을 열었다고 할 수 있다[2].

저체온의 정의는 보통 항온동물이 정상체온 보다 낮아진 경우의 술어로서 해석되고 있다[3]. 저체온증은 심부 온도가 35℃ 이하일 때를 말하며, 경과시간에 따라 급성과 만성으로 나누어지고 그 경중(輕重)에 따라 mild, moderate, severe(deep)로 그리고 발생원인에 따라 원발성과 속발성으로 나누어진다[4].

경과시간에 따른 분류에서 저체온증의 지속시간이 6시간 미만일 경우는 보통 급성으로 분류하며 그 이상일 경우는 만성으로 분류된다[4].

경중(輕重)에 따른 분류는 학자들마다 약간의 의견차이가 있으나 최근의 추세로는 심부체온이 32~35℃일 경우는 경도의 저체온증, 28~32℃는 중등도의 저체온증, 28℃ 미만은 초저체온증으로 분류하고 있다[4~7].

발생원인에 따른 분류에서 원발성 저체온증은 일명 "노출성 저체온증"이라고도 하는데 보통 급성이며 차가운 물속이나 외부의 낮은 온도 즉, 추운 환경에 우발적인 형태로 노출되었을 때 발생하는 것으로 체온조절중추의 장애없이 심부온도가 35℃ 이하로 자연 감소하는 것을 말한다[4,5,8]. 이와는 대조적으로 속발성 저체온증은 다른 말로 "도시형 저체온증"이라고도 하는데 이것은 보통 만성적인 것으로 저체온증에 이환이 쉬운 질병, 허약체질, 중독 또는 유아나 고령 등 도시형 환경에서 발생하며[4,9~12] 시상하부의 온도조절의 기능장애가 특징이다[5]. 속발성 저체온증은 보통 원발성 저체온증 보다 많이 발생되며 치사율 또한 매우 높아 심한 경우에는 100%에 육박한다[5].

고령이거나 매우 어린 개체는 저체온증에 쉽게 빠져드는 경우가 많은데 그 이유는 근육군의 감소, 기초대사율의 증강능력의 감소, 말초혈관의 수축감소 그리고 추운 환경에 대한 방어나 이탈경향의 무능 또는 결여 때문이다[5,13].

저체온증은 마취약제의 유도로 인한 시상하부의 온도조절기전과 대사의 억제, 다른 원인으로 인한 근운동성의 감소, 뇌하수체 기능저하증과 같은 내분비 기능저하증 그리고 영양장애와 저혈당증 등에 의한 열 생산의 감소와 대류, 전도, 복사 그리고 증발 등에 의한 열 손실 및 내인성 독혈증이나 phenothiazine의 작용에 의한 열 조절기능의 저하에 의해 발생한다[4,14,15].

이와같은 저체온증시의 생리적 기작을 이용하여 인위적으로 저체온증을 유발하여 임상에의 응용으로 외과영역의 확대가 당연하며[3] 악성종양의 치료목적으로 과거는 물론 현재까지 적용되고 있다[16].

개심술에 적용은 1950년 Blgelow[17]가 개에서 20℃에서 15분간 심혈류차단을 성공시킴으로써 그 당시의 심장수술의 발달에 획기적인 사건으로 기록되고 있으며[18] 특히 오늘날 포유류에서 안전한 것으로 인정되는 한계온도인 12~15℃로 보면 최대 약 1시간동안 혈류량이 없이도 생명을 유지할 수 있으므로 더욱 응용범위가 넓어졌다[19,20].

저체온법으로 1983년 岡村 等[3]과 1989년 Sealy[18]가 심방중격결손증 환자를 치료한 이래 현재는 저체온법에 의한 개심술은 혈류차단시간이 약 15분정도이기 때문에 심방중격결손증과 폐동맥협착증과 같은 비교적 단시간이 요구되는 수술에 이용되고 있으며 심마취후 체온을 15~20℃로 저하시킨 초저체온법은 혈류차단시간이 연장된다는 사실도 알려졌다[21].

초저체온법은 1960년대에 이미 안전한 방법이라고 발표했지만[22] 다른 연구자들이 중추신경계의 손상 등의 이유로 기피하는 현상을 나타내다가 1968년 Mohri *et al* 에 의해 북미에서 개심술에 좋은 평가를 받기 시작하였고[18] 최근에는 신경외과 영역에서 인기를 얻고 있다[6].

또한 허혈성 손상을 예방하기 위한 전신의 저체온증 유도는 여러가지 유효한 결과를 가져다 주며[19,20], 저체온법의 사용없이는 관상동맥수술, 복합적 선천성 심내장애의 교정 및 수술중 장기의 보전 및 조달이 불가능하다[18].

본 연구는 토끼를 마취상태에서 인위적으로 경도의 저체온, 중등도의 저체온 및 초저체온으로 유도하였을 때 나타나는 단계별로 정상적인 임상병리학적 및 생체리듬의 변화를 확인하여 수의학 및 인의학에서 저체온증 유도법을 이용한 각종 심장질병의 치료와 최근 그 중요성이 더해가는 생체 및 인공장기이식 분야 및 응급의학분야에 임상적 응용에서 시술과정에서 환자의 안전영역을 확인할 수 있는 기준을 설정함과 동시에 실험동물을 이용한 임상기술 개발에 기여하고자 한다.

재료 및 방법

공시동물 : 본 실험에 공시된 동물은 임상적으로 건강하다고 인정되는 평균체중 2.6±0.3kg의 New Zealand White종 토끼 60두이며 암수 구별없이 2주간 기초사육한 후 실험에 사용하였다. 사육환경은 실내온도가 22±2℃, 상대습도가 50±5%이었으며 사료는 제한없이 토끼 전용사료(토끼용 펠렛사료, 제일제당)를 급여하였고, 음수(飮水)는 RO(reverse osmosis)수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

실험설계 및 방법 : 본 실험에서 사용한 저체온 유도 방법은 대퇴동맥에서 대퇴정맥으로 우회하여 혈액을 관류시키는 체외순환법의 일종인 core cooling법[23,24]을 사용하였다(Fig 1).

펌프 준비로서 silicon tube(ID 2×OD 4mm, Length-

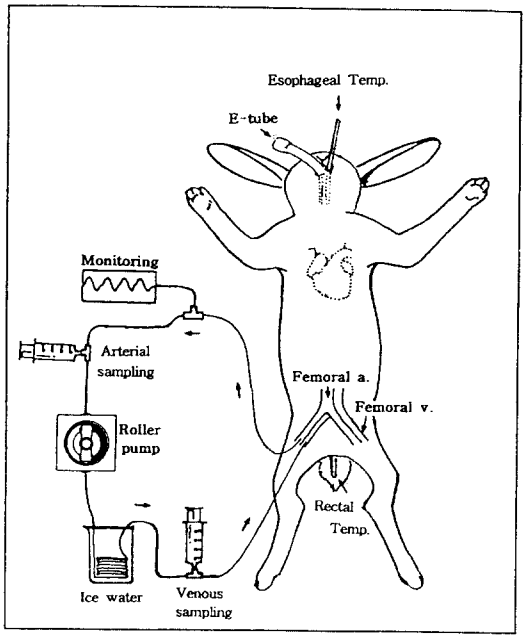

Fig 1. Scheme of experimental model.

200cm)를 roller peristaltic 펌프(7401 Blood Pump, Drake-Willock, USA)에 거치시키고, 대퇴정맥으로 향하는 tube 길이의 ½은 얼음이 들어있는 수조에 위치시킨다. 그런 다음 펌프를 서서히 회전시키면서 heparinized saline (2000IU/l) 약 5ml을 cannular 내강에 충만되도록 주입하였다.

마취전 투약으로서 ampicillin(20mg/kg)과 atropine(1mg/kg)을 근육주사한 다음 약 10분후 5% ketamine(35mg/kg)과 2% xylazine(5mg/kg)을 근육주사로 마취를 유도하였다. 그후 의식상실을 확인한 다음, 곧 기관내 삽관(ID 2.0~2.5mm, uncuffed endotracheal tube)을 실시하여 유지마취를 하였다. 마취유지는 흡입마취기(Narkomed 2BE, North American Dr ger, USA)를 이용하여 halothane(0.5~1.5%)과 $N_2O : O_2(1 : 1)$로 흡입마취를 실시하였으며, 저체온 유도로 인하여 체온이 30℃ 이하로 낮아지면 halothane gas의 농도도 서서히 줄여나갔다. 호흡은 실험시작에서부터 종료에 이르기까지 자발호흡으로 유지하였으며, 인공호흡기는 사용하지 않았다.

수술체위는 앙와위로 하였으며 유도마취를 실시한 다음부터 저체온 유도전까지 체온의 하강을 막고 정상체온(38.5~40.0℃)을 유지하기 위하여 water circulatory heat-

ing pad를 설치하였다. 그러나 저체온 유도시에는 pad를 제거하였다.

Monitor(HP78354C, Hewlett Packard, USA)를 이용하여 ECG 1 channel을 Ⅱ 유도로 거치하였으며, 심박수와 호흡수도 같이 측정하였다. 또한 심부온도를 측정하기 위하여 식도와 직장에 온도 probe를 거치하였다.

외과적 처치로서 앞의 과정을 거친 다음 토끼의 우측 서혜부 하단 1cm 지점에 절개창을 만들어 대퇴동맥과 정맥을 박리하여 노출시켰다. 정맥을 input-line으로 삼아 외경 1mm, 길이 20cm의 cutdown tube(C3×60, ㈜한국메디칼사푸라이)를 심장방향으로 삽입, 고정하였다. 그런 다음 heparin sol.(3mg/kg)을 생리식염수 0.5ml에 희석하여 투여하였으며, 3-way connector를 연결하여 정맥채혈용으로 사용하였다. 동맥을 output-line으로 삼아 정맥에서 사용된 같은 크기의 cutdown tube를 심장방향으로 삽입, 고정하였으며, blood pressure line의 연결과 동맥채혈용으로 사용하기 위해 3-way connector 2개를 수직으로 연결하였다. 동·정맥에 삽입, 고정된 cutdown tube와 3-way connector의 내강을 heparinized saline(2,000IU/l)으로 채우고 roller pump에 거치된 silicon tube의 양 선단에 각각 연결시켰다.

저체온 유도로서 모든 준비가 완료되면 대퇴동맥 혈액을 7~10ml/min의 pump flow rate로 체외순환시켜 냉각한 다음 대퇴정맥으로 주입하였다. 체온은 식도와 직장에서 각각 측정하였으나 기준체온은 직장온도로 하였다. 직장온도가 25.0±0.3℃에 도달할 때까지 상기의 flow rate로 체외순환시켰으며, 일단 목적온도에 도달한 다음에는 2시간동안 유지시켰다.

Sample 채취 : 저체온 유도를 위한 모든 장치가 완성되면 기초자료를 확보하기 위하여 동정맥에서 1차로 채혈하였으며, 저체온 유도후 약 30분에 직장체온이 34.0±0.3℃에 도달할 때 2차 채혈 그로부터 약 2시간후인 30.0±0.3℃에서 3차 채혈, 그리고 그후 약 2.5시간의 경과후 목적한 희망온도인 25.0±0.3℃에서 4차 채혈을 실시하였고, 25.0±0.3℃를 유지하면서 2시간이 경과한 다음에는 마지막 5차 채혈을 실시하였다.

이와 병행하여 1차 시료를 채취하면서부터 30분 간격으로 실험종료시까지 monitor에 나타나는 평균동맥혈압(MAP), 심박수(HR), 호흡수(RR) 그리고 식도와 직장온도를 측정하였다.

각 시료에서의 측정항목은 동맥혈에서는 혈액가스 및 전해질분석기(288 Blood Gas System, Ciba-Corning diagnostics, USA)를 이용하여 pH, pO_2, pCO_2와 sodium(Na^+), potassium(K^+)의 전해질을 측정하였으며, 정맥혈은 혈구분석기(System 9020+$_{AX}$, Serono diagnostics, Switzerland)를 이용하여 hematocrit(HCT), platelet(PLT)를 측정하였고 또 채혈후 즉시 혈당 및 젖산분석기(YSI 2300 STAT Plus-D, Yellow Springs instrument, USA)를 사용하여 혈당과 l-lactate를 분석하였으며 그리고 혈액화학분석기(AIRONE 200, Crony instruments, Italy ; HITACHI 7150, HITACHI, Japan)를 이용하여 blood urea nitrogen(BUN), creatinine을 측정하였다. 혈액화학검사를 위해 채취된 혈액은 곧바로 3,000rpm으로 10분간 원침한 후 혈청을 분리하여 -20 ℃로 냉동보관하였으며, 채취후 3일 이내에 분석하는 것을 원칙으로 하였다.

통계처리 : 본 실험에서 얻어진 자료에 대한 각 처리구간의 통계학적 유의성은 SAS package의 General Linear Model(GLM) Procedure(SAS ver. 6.04, SAS Institute, 1989)를 이용하여 Duncan's multiple range test에 의하여 검정하였으며, $p < 0.05$ 이하의 유의성만을 각 처리군간의 통계학적 차이로 인정하였다.

결 과

본 실험은 공시동물인 토끼를 마취상태에서 인위적으로 초저체온으로 유도하는 과정에서 발현되는 mild(34.0±0.3℃), moderate(30.0±0.3℃) 그리고 deep(25.0±0.3℃) hypothermia에 따른 생체의 변화를 monitoring 검사와 혈액가스, 전해질 및 혈액학적 검사 그리고 혈액화학검사로 분류하였으며 이를 종합하여 Table 1과 같이 종합하여 제시하였다.

Monitoring 검사 : 평균동맥혈압(MAP)의 변화는 Fig 2에서 보는 바와 같이 baseline(58.0±12.6mmHg)은 정상범위(70~105mmHg)[25~28]의 최소 수준보다 낮게 나타났으며, 저체온을 유도하면서부터 높은 증가추세를 보이면서 moderate hypothermia의 상태인 직장온도가 30℃(78.4±12.4mmHg)로 저하되었을 때는 정상범위까지 증가하였다. 그후 체온이 더욱 저하되어 deep hypothermia인 25℃(Start, S)(62.7±15.1mmHg)의 유지시작 단계에서는 급격히 감소한 다음, 유지 2시간이 지난 유지종료에서 25℃(End, E)(66.2±12.3mmHg)는 다시 약간 증가한 것으로 나타났다. 통계학적인 유의수준은 34℃와 25℃

Table 1. Monitoring data, Hematology data, blood chamistry data in the baseline aneshetized rabbits prior to induction of hypothermia and the mild, the moderate and the deep hypothermia.

Parameters	Baseline (38.7±0.6℃)	Mild (34.0±0.3℃)	Moderate (30.0±0.3℃)	Deep for 2hrs(25.0±0.3℃)	
				Start	End
MAP	58.0±12.6^{d}	68.5±12.1^{b}	78.4±12.4^{a}	62.7±15.1^{c}	66.2±12.3^{bc}
HR	219.1±30.4^{a}	185.9±30.5^{b}	158.1±17.9^{c}	95.9±12.0^{e}	104.9±14.0^{d}
RR	67.2±21.4^{a}	55.5±17.0^{b}	48.9±16.7^{c}	31.2±13.8^{d}	31.7±15.5^{d}
pH	7.32±0.07^{a}	7.30±0.06^{a}	7.25±0.05^{b}	7.09±0.06^{c}	7.06±0.08^{d}
pCO_2	55.2±9.5^{d}	63.5±12.4^{c}	70.9±12.5^{b}	92.5±17.0^{a}	92.9±22.3^{a}
pO_2	65.6±13.6^{c}	98.2±26.5^{d}	128.1±33.0^{c}	159.5±42.1^{a}	148.0±36.6^{b}
Na^+	137.9±2.7	138.7±3.1	139.6±4.3	138.8±3.0	138.9±5.1
K^+	3.1±0.5^{a}	2.6±0.7^{b}	2.5±0.6^{bc}	2.4±0.6^{c}	2.7±0.5^{b}
HCT	33.7±3.4^{c}	36.0±4.2^{b}	36.8±4.1^{ab}	37.1±3.2^{ab}	37.9±3.8^{a}
PLT	390.1±152.1^{a}	438.3±159.0^{a}	414.3±166.7^{a}	308.8±149.9^{b}	274.1±166.4^{b}
Glucose	194.5±47.0^{bc}	179.5±49.8^{cd}	163.4±45.6^{d}	209.8±49.2^{b}	241.4±56.6^{a}
L-lactate	1.02±0.57^{d}	1.51±0.56^{c}	1.88±0.77^{c}	4.05±1.66^{b}	4.93±1.83^{a}
BUN	22.9±4.7^{d}	25.1±5.2^{c}	26.2±5.4^{bc}	27.4±6.0^{b}	29.5±6.0^{a}
Creatinine	1.31±0.30	1.34±0.37	1.38±0.41	1.38±0.43	1.50±0.50

Mild : mild hypothermia, Moderate : moderate hypothermia, Deep : deep hypothermia, MAP : mean arterial pressure(mmHg), HR : heart rate(beats/min), RR : respiration rate(breaths/min), pCO_2 : partial pressuree(tension) of carbon dioxide, artery(mmHg), pO_2 : partial pressure(tension) of oxygen, artery (mmHg), Na^+ : sodium ion(mmol/l), K^+ : potasium ion(mmol/l), Glucose : (mg/dl), L-lactate : (mmol/l), BUN : blood urea nitrogen(mg/dl)
Values are expressed as mean±SD(n = 60).
^{abcde}Significan difference among baseline, mild, moderate, and deep at each parameter ; $p < 0.05$(Mean size : a > b > c > d > e).

(E)의 체온수준 그리고 25℃(S)와 25℃(E)의 구간을 제외하고 나머지 부분에서 유의성이 인정되었다($p < 0.05$).

심박수(HR)의 변화는 Fig 2에서 보는 바와 같이 baseline 수준(219.1±30.4beats/min)은 정상범위(130~325beats/min)[26]내에 있었으며, 직장체온이 30℃(158.1±17.9beats/min)로 저하되기까지 계속해서 그 범위에 머물러 있었으나 지속적인 감소추세를 보였다. 그런 다음 체온이 25℃(S)(95.9±12.0beats/min)로 저하되었을 때는 baseline의 약 50% 수준으로 감소되었고, 이후 25℃(E)(104.9±14.0beats/min)까지는 조금 증가된 것으로 나타났으며, 각 온도수준간에 유의차는 인정되었다($p < 0.05$).

호흡수(RR)의 변화는 Fig 2에서 보는 바와 같이 baseline(67.2±21.4breaths/min)은 정상범위(30~60breaths/min)[26]보다 높은 수준에서 시작되어 체온이 25℃(S)(31.2±13.8breaths/min)에 이르기까지는 점진적인 호흡억제가 나타났으며 그후 유지가 끝나는 25℃(E)(31.7±15.5breaths/min)까지는 특별한 호흡수의 변화는 보이지 않았다. 25℃(S)와 25℃(E)의 사이를 제외하고는 각각의 체온에서 통계학적인 유의수준이 나타났다($p < 0.05$).

혈액가스, 전해질 및 혈액학적 검사 : pH의 변화는 Fig 3에서 보는 바와 같이 baseline(7.32±0.07)은 정상범위(7.36~7.44)[25] 보다 다소 낮은 수준에서 시작되어 직장체온이 deep hypothermia의 상태가 될 때까지 전반적으로 acidosis가 심화되는 추세를 보였으며, 특히 30℃(7.25±0.05)에서 25℃(S)(7.09±0.06)에 이르는 과정에서의 감소추세가 더욱 크게 나타났다. 통계적인 유의성은 baseline과 34℃ 사이를 제외하고 각 체온대에서 인정되었다($p < 0.05$).

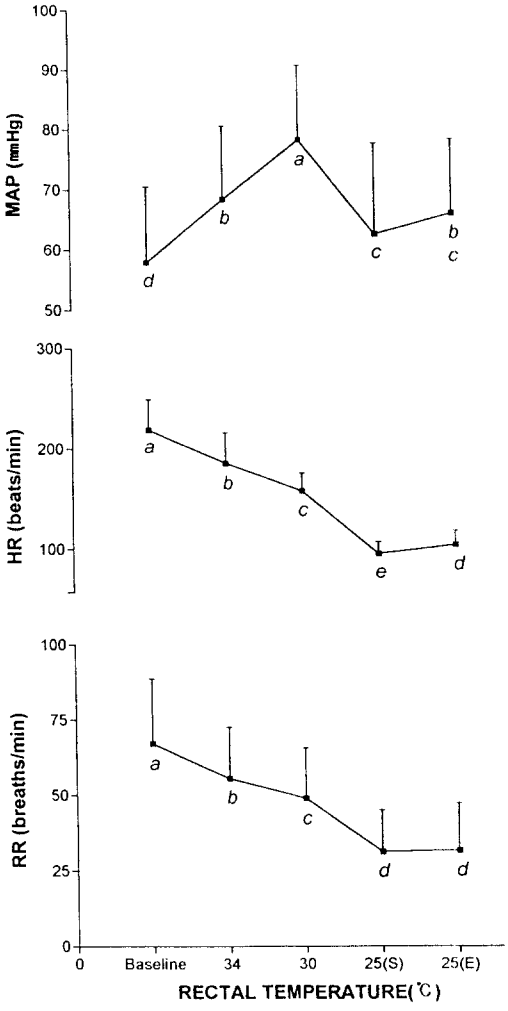

Fig 2. MAP(mean arterial pressure), HR(heart rate), and RR (respiratory rate) values from baseline(38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃), 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean ±SD(n = 60). *a b c d e*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c > d > e.

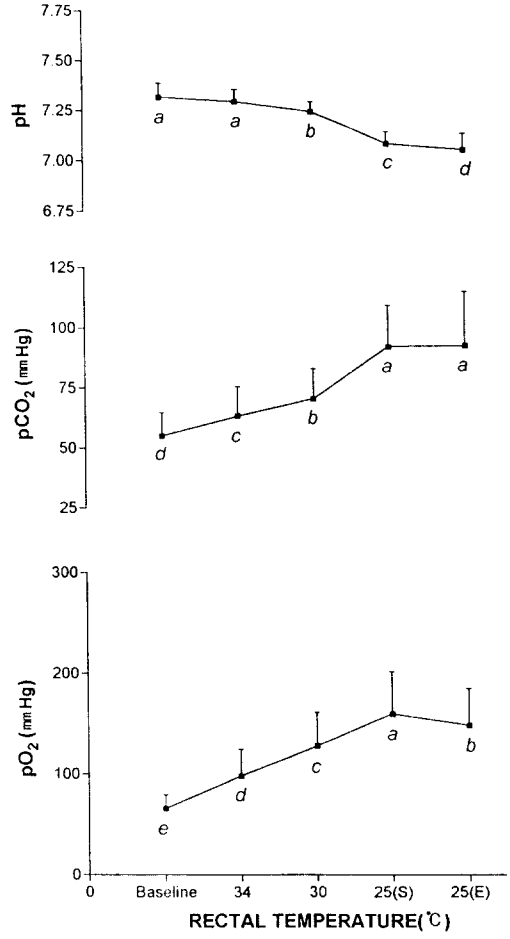

Fig 3. pH, pCO_2, and pO_2 values from baseline(38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃). 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean±SD(n = 60). *a b c d e*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c > d > e.

pCO_2의 변화는 Fig 3에서 보는 바와 같이 baseline(55.2±9.5mmHg)이 정상범위(28.5~51.5mmHg)[27]를 약간 상회하는 수준에서 시작되어 체온이 점차 저하됨에 따라 분압이 점차 증가하는 경향을 보였으며, 특히 30℃(70.9±12.5mmHg)까지는 완만한 증가추세를 보였으나 그후 25℃(S)(92.5±17.0mmHg)에 이르는 동안 급격한 분압의 증가를 나타냈다. 25℃(S)와 25℃(E)의 유지시의 체온대를 제외하고 각 체온대에서 유의성이 나타났다($p < 0.05$).

pO_2의 변화는 Fig 3에서 보는 바와 같이 baseline(65.6±13.6mmHg)이 정상범위(70~90mmHg)[25] 보다 약간 낮은 수준에서 시작되어 저체온이 진행되는 동안 산소분압이 높은 수준으로 증가를 지속하여 25℃(S)(159.5±42.1mmHg)에서 최고의 수준을 나타냈다. 그후 2시간의 유지시간 동안에는 다소의 감소추세를 나타냈으며, pO_2의 변화에 대한 각 체온대의 통계학적인 유의성은 인정되었다($p < 0.05$).

Sodium(Na^+)의 변화는 Fig 4에서 보는 바와 같이 직장 체온이 30℃(139.6±4.3mmol/l)에 이르기까지 점차 완만한 증가추세를 보였으나 그후 유지전 25℃(S)(138.8±3.0mmol/l)까지는 조금 감소한 다음 유지종료인 25℃(E)까지는 농도의 변화를 보이지 않았다. Na^+의 농도는 토끼의 정상범위내에 있었으며 각 체온대의 유의차는 나타나지 않았다.

Potassium(K^+)의 농도변화는 Fig 4에서 보는 바와 같이 baseline(3.1±0.5mmol/l)은 정상범위(3.6~6.9mmol/l)[21] 보다 낮은 상태에서 시작되어 mild hypothermia 상태인 34℃(2.6±0.6mmol/l)에 이르기까지 급격한 감소경향을 보였으며($p < 0.05$) 그후 25℃(S)(2.4±0.6mmol/l)까지는 완만한 감소추세를 나타냈다. 그런 다음 유지 2시간까지는 점차 증가하는 양상을 나타내었으며, 유지가 끝나는 시점에서는 34℃와 30℃의 수준과 유사하게 나타났다. 저체온이 진행되는 동안 K^+은 정상범위 수준과는 다소의 차이가 있었으며, 34℃와 25℃(S) 그리고 25℃(S)와 25℃(E)의 체온대 간에서 유의차가 인정되었다($p < 0.05$).

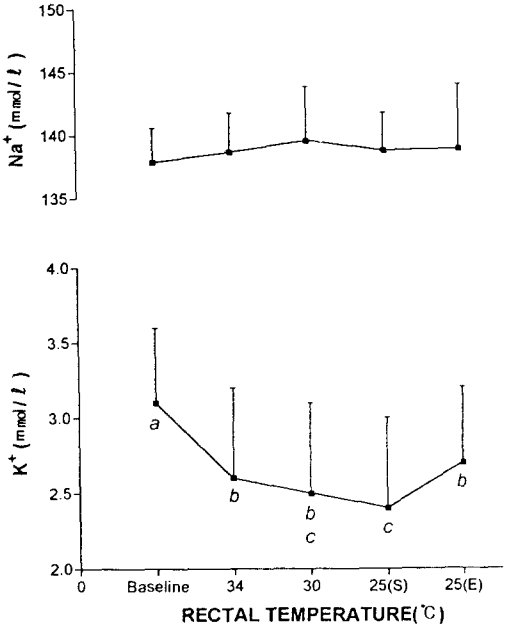

Fig 4. Na^+(sodium), and K^+(potassium) values from baseline(38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃) 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean±SD(n=60). *a b c*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c.

Hematocrit(HCT)의 변화는 Fig 5에서 보는 바와 같이 baseline(33.7±3.4%)은 정상범위(35~48%)[25]보다 다소 낮은 수준으로 나타났으며 그후 34℃(36.0±4.2%)까지는 높은 증가추세를 보였다($p < 0.05$). 그런다음 25℃(E)(37.9±3.8%)까지는 완만한 증가를 나타냈으나 정상 수준내에 있었으며, 34℃와 25℃(S)에 이르는 체온대와 30℃와 25℃(E)의 체온대에서는 통계적인 유의차를 인정할 수 없었다.

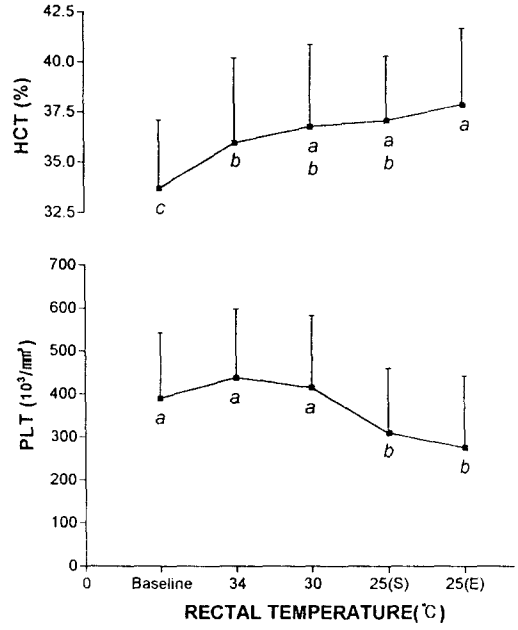

Fig 5. HCT(hematocrit), and PLT(platelet) values from baseline (38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃) 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean±SD(n=60). *a b c*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c.

Platelet(PLT)의 변화는 Fig 5에서 보는 바와 같이 baseline(390.1±152.1×10^3/mm^3)에서 30℃(414.3±166.7×10^3/mm^3)까지는 큰 차이를 보이지 않았으며 그후 25℃(S)(308.8±149.9×10^3/mm^3)까지는 감소하여 baseline의 수준보다 낮은 수치를 나타냈다. 그런다음 25℃(E)(274.1±166.4×10^3/mm^3)까지는 완만한 감소추세를 보였다. Baseline과 30℃에 이르는 온도대와 25℃(S)와 25℃(E)내에는 유의성이 없었으나 두 체온대 사이에서는 유의차가 인정되었다($p < 0.05$).

혈액화학검사 : 혈당의 변화는 Fig 6에서 보는 바와 같이 baseline(194.5±47.0mg/dl)은 정상범위(78~155mg/dl)[28]보다 높은 수준을 나타냈지만 30℃(163.4±45.6mg/dl)에 이르기까지 계속적으로 감소되었다. 그후 25℃(E)(241.4±56.6mg/dl)로 직장체온이 하강하는 동안 혈당의 농도는 반대로 증가하는 양상을 나타냈다. 통계학적 유의성은 baseline에 대하여 34℃와 25℃(S) 그리고 34℃와 30℃를 제외한 전 체온대에서 인정되었다($p < 0.05$).

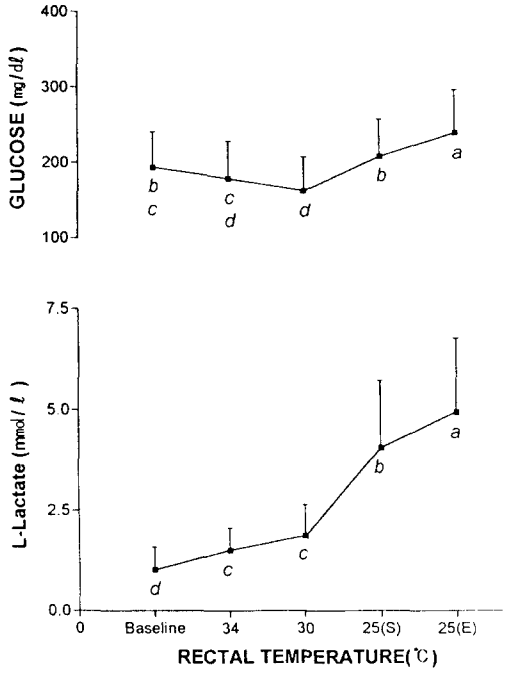

Fig 6. Glucose, and L-lactate values from baseline(38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃). 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean±SD(n = 60). *a b c d*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c > d.

L-lactate의 변화는 Fig 6에서 보는 바와 같이 baseline(1.02±0.57mmol/l)의 수준도 정상범위(0.5~0.7mmol/l)[27]에서 다소 상회하는 것으로 나타났으며, 체온이 점차 저하되어 30℃(1.88±0.77mmol/l)까지는 완만한 증가추세를 나타냈다. 그후 25℃(S)(4.05±1.66mmol/l)까지는 급격한 농도의 증가를 보여주었으며 계속해서 25℃(E)(4.93±1.83mmol/l)까지 상승추세를 나타냈다. 유의차는 34℃와 30℃의 구간을 제외한 각 체온대에서 나타났다($p < 0.05$).

BUN의 농도변화는 Fig 7에서 보는 바와 같이 baseline(22.9±4.7mg/dl)에서 25℃(E)(29.5±6.0mg/dl)에 이르기까지 BUN의 농도수준은 토끼의 정상범위(13.1~29.5mg/dl)[28]내에 있었으나 저체온이 점차 진행되는 동안 증가를 나타냈다. 34℃와 30℃ 그리고 30℃와 25℃(S)의 체온대에서는 통계학적인 유의성이 나타나지 않았다.

Creatinine의 농도변화는 Fig 7에서 보는 바와 같이 앞서 기술된 BUN과 마찬가지로 각각의 체온대의 농도수준이 정상범위에 있었으며, 큰 변화는 없었으나 저체온이 진행될수록 약간의 증가를 보인 것으로 나타났다. 각 체온대간의 유의성은 나타나지 않았다.

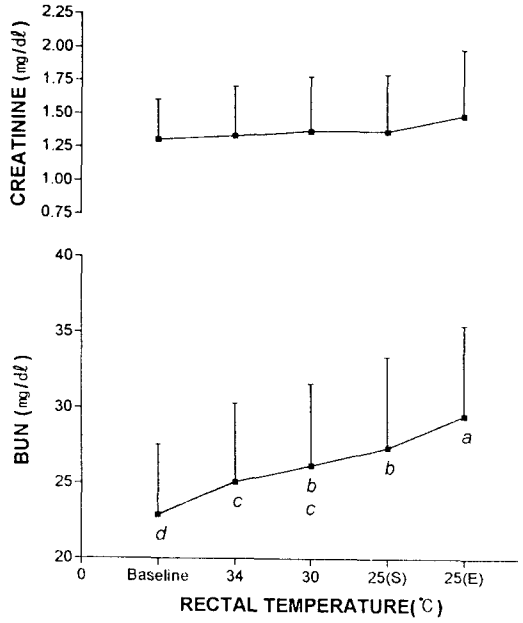

Fig 7. Creatinine, and BUN(blood urea nitrogen) values from baseline(38.7±0.6℃) to deep hypothermia(25±0.3℃). 25(S), 25(E): start, end of maintenance for 2 hours at 25±0.3℃, respectively. Values are mean±SD(n = 60). *a b c d*: significant difference among baseline, 34, 30, 25(S), 25(E): $p < 0.05$. Mean size : a > b > c > d.

고 찰

Monitoring 검사 : Baseline에서의 MAP는 정상범위보다 다소 낮은 수준으로 나타났다. 이것은 실험초기에 마취의 유도를 위하여 투여된 xylazine과 ketamine 그리고 유지마취를 위하여 투여된 halothane의 심혈관계에 대

한 억제작용인 것으로 생각된다.

저체온을 유도하면서부터 mild hypothermia인 34℃에 이르기까지 MAP는 증가되었으며, HR과 RR은 느린 속도로 감소하였다. 그후 moderate hypothermia의 상태인 직장온도가 30℃로 저하되었을 때까지도 MAP의 계속적인 증가와 HR과 RR의 완만한 감소가 이어졌다. Seward와 Robinson[7]은 저체온증의 생리적 반응은 2기로 발생하는데 32.2~35℃ 사이의 organ system은 흥분기를 나타내며, 그 반응들은 열을 발생시키고 보존하는 것이라고 하였으며, 심부체온이 32.2℃ 이하로 떨어지게 되면 흥분은 지나가고 organ system의 기능은 느려지기 시작한다고 하였다. Klainer[4]는 mild hypothermia시 호흡수와 맥박이 증가하며 progressive(moderate) hypothermia 상태는 호흡수의 감소를 유도한다고 하였다. 또 Jiva *et al*[5]과 Ahn[14]도 초기(mild decrease: 1~2℃)에는 catecholamine의 매개성 농도증가와 말초조직의 혈관수축의 증가로 인하여 심박수, 심박출량 그리고 평균동맥압이 증가하며, 계속해서 저체온증의 기간과 정도가 심해지고(32.2℃ 이하) 동맥압이 증가상태로 유지되면 심박수와 심박출량이 반사적으로 감퇴되고, 이어서 저혈압이 발생한다고 하였다. 그러나 Lanier *et al*[29]은 개를 대상으로 13~14℃의 차가운 대류공기를 이용하여 폐동맥혈의 온도를 33℃까지 떨어뜨리는 저체온 유발실험을 하였는데 그는 그의 보고에서 MAP는 baseline(37℃)에서 보다 약간의 증가를 그리고 HR은 감소했다고 발표하였다.

본 실험결과 흥분기에 해당하는 34℃에는 MAP의 상승과 HR, RR의 감소가 나타나 앞서 기술된 Klainer[4], Jiva *et al*[5], Seward와 Robinson[7] 그리고 Ahn[14]의 발표와 비교하여 볼 때 HR과 RR에 관해서는 다소 상반된다고 볼 수 있었다. 이것은 우발적인 저체온증과 인위적인 저체온증 유도에서 오는 차이점이라고 사료된다. 전술한 학자들의 발표내용은 자연상태의 돌발적인 저체온증의 생리적 변화를 설명한 것이며, 본 실험의 결과는 인위적으로 저체온증을 유발시켜 발생되는 변화를 나타낸 관계로 객관적인 비교는 할 수 없다고 사료된다. 따라서 본 실험의 결과는 Lanier *et al*[29]의 것과 비교하는 것이 더 합리적이라 생각되며, 그의 발표내용과 비교하여 볼 때 본 실험의 결과는 대상동물과 저체온 유도방법의 상이한데서 오는 것이라 사료되는 증가와 감소에 대한 정도의 차이는 있지만 그 변화추이는 같다고 사료된다. 또 RR에 관하여 본 실험이 자발호흡으로 진행된 것에 비하여 관련논문의 대부분은 인공호흡을 사용하였기 때문에 비교할 수 없으나 앞의 Lanier *et al*[29]의 MAP와 HR의 변화추이를 고려하여 볼 때 RR도 본 실험의 결과와 유사하게 나타났을 것으로 사료된다.

본 실험의 moderate hypothermia 상태인 30℃에서는 MAP의 상승과 HR, RR의 감소를 나타내 앞서 기술된 Klainer[4], Jiva *et al*[5], Seward와 Robinson[7] 그리고 Ahn[14]의 발표내용인 각종 장기의 기능감소와 호흡수의 감소 그리고 동맥압이 증가상태로 유지되면 심박수와 심박출량이 반사적으로 감퇴된다는 것과 비교하여 볼 때 moderate hypothermia 상태에서는 자연상태하의 우발적인 저체온증과 인위적으로 유도된 저체온증 사이에 공통적인 생리적 변화가 나타난다고 사료된다.

그후 체온이 더욱 저하되어 deep hypothermia인 25℃의 유지시작(S)과 유지종료(E) 단계에서 MAP는 30℃에 비하여 급격히 감소되었으며, HR과 RR은 baseline의 약 50% 수준으로 감소되었다. Haskins[15]는 저체온과 관련한 생리적 변화에서 심부온도가 25℃로 저하되면 대조군(100%)과 비교하여 HR이 40%, 동맥혈압이 30℃(100%)일 때와 비교하여 70%로 감소된다고 하였다. Klainer[4]는 severe hypothermia시 저혈압과 미약하거나 소실된 맥박, 느리고 간신히 감지할 수 있는 호흡이 나타난다고 하였다. Patton과 Doolittle[30]은 개를 대상으로 약 5℃의 순환수를 이용하여 우심방의 온도를 25℃까지 떨어뜨리는 surface cooling 실험을 하였는데 그의 보고에서 HR은 대조군(100%)과 비교하여 약 30% 수준으로 감소했으며, MAP는 30℃(100%)일 때와 비교하여 60%로 감소된다고 보고하였다. 본 실험에서 HR은 baseline(100%)과 비교하여 44~48%, MAP는 30℃(100%)를 기준으로 하여 80~84%의 수준으로 감소하여 위의 내용과 비교하여 볼 때 실험동물과 저체온 유도법의 차이에서 오는 것이라 생각되는 다소의 수준차이는 있지만 변화정도에 대한 추세는 거의 유사하다고 사료된다. 또한 RR도 MAP와 HR의 변화추이를 고려하여 볼 때 본 실험의 내용과 유사하게 나타났을 것으로 추측된다.

본 실험에서 직장체온이 30℃에서 25℃로 저하되는 시점에서 나타난 MAP의 유의성 있는 감소추세는 특기할만 하였으며 또 정상체온에서 초저체온으로 유도되면서 나타난 HR과 RR의 변화추세는 일정한 비례관계로 감소한다는 것을 확인할 수 있었다.

혈액가스, 전해질 및 혈액학적 검사 : Baseline에서 경

미한 pH와 pO_2의 저하 그리고 pCO_2의 증가는 실험초기에 투여된 마취제의 호흡억제에 기인한 것이라 생각된다. 그 후부터 mild, moderate 그리고 deep hypothermia 단계인 25℃에 이르기까지 pH의 지속적인 저하와 그리고 pCO_2와 pO_2의 혈액내에 분압의 계속적인 증가가 나타났다. Lanier *et al*[29]은 그의 보고에서 pO_2는 baseline(37℃)의 153mmHg보다 다소 증가한 166(35℃)~180mmHg(33℃)를, pH는 7.40에서 7.39(35℃)~7.40(33℃)으로 나타났다고 보고하였다.

본 실험에서도 mild hypothermia 상태인 34℃에서의 pH와 pO_2는 baseline과 비교하여 각각 미세한 감소와 약 50%의 증가를 나타냈다. Lanier *et al*[29]의 보고내용과 비교하여 다소의 수준차이는 있지만 변화정도에 대한 추세는 거의 유사하다고 생각되는데 이러한 수준차이는 호흡환기 방법의 다름에서 오는 것으로써 그는 일정농도의 pCO_2를 유지하기 위하여 호흡수를 인위적으로 조절한데 반하여, 본 실험에서는 실험시작에서 종료시까지 자발호흡과 $N_2O:O_2$의 가스비율을 1:1로 유지하였으며 또 시료채취시에는 폐의 가스교환능을 가늠하기 위하여 시료채취 5분전에 산소의 대기압 농도수준인 8:2로 조정한 후 채취하는 방법으로 실험을 진행하였기 때문에 수준의 차이는 나타날 수 있는 것으로 사료된다.

Jiva *et al*[5]과 Blair *et al*[31]은 자연상태의 저체온 초기에 있어서 중추의 자극은 종종 빈호흡으로 나타나며, 저체온증이 진행되면 호흡수, 일회 호흡량, 폐포환기의 감소를 동반하는 호흡중추의 억압이 생긴다고 하였다. 그들은 또 pCO_2와 생리적 사강은 초기에는 증가하며 이러한 변화는 근육의 전율과 함께 O_2의 소비증가를 유도하고 그에 따른 CO_2 축적에 대한 호흡반응은 둔해질 수 있다고 보고하였다. 그들중 Jiva *et al*[5]은 저체온증이 효소활동의 전신적인 감소를 일으키며 대사율과 O_2 소비를 감소시킨다고 하였다.

본 실험에서 moderate hypothermia 상태인 30℃에서 나타난 점진적인 pH의 acidosis와 pCO_2의 축적은 앞서 언급된 학자들의 내용과 유사하다고 사료되며, 다만 본 실험에서 앞의 학자들의 설명처럼 pO_2의 소비증가로 인한 분압의 감소가 일어나지 않고 증가한 원인은 마취로 인한 상대적인 근육의 전율이 감소됨에 따라 O_2의 소비가 감소된 것이 가장 큰 원인으로 생각된다. 또한 마취유지시의 O_2의 가스비율이 50%이었으나 sample 채취시에는 채취 5분전에 산소의 대기압 농도수준인 20%로 조정한 후 채취하였는데 정상적인 환경에서는 O_2 공급의 감소로 인한 분압의 저하가 유발되었어야 하나 반대로 분압의 증가가 나타난 것은 Van't Hoff's law에 따른 것이라 생각된다. Van't Hoff's law에 관하여 Jiva *et al*[5]은 체온이 감소할 때도 주목할 만한 oxyhemoglobin 해리곡선의 좌방이동이 나타나며, 그 결과로 조직에 대한 산소 방출이 감소된다고 하였다. 본 실험에서는 이러한 두가지의 이유로 O_2의 분압이 증가된 것이라 사료된다.

그후 체온이 더욱 저하되어 deep hypothermia 상태인 25℃의 유지시작과 유지종료에서 pH는 더욱더 acidosis가 심화되었으며 pCO_2의 급격한 축적과 pO_2의 지속적인 증가가 나타났다. 특히 pCO_2의 급격한 증가에 대하여 Ahn[14]과 Elder[32]는 심부체온이 25℃ 이하의 상태에서 감소된 미주신경의 활동은 효과적인 폐포환기의 감소로 인해 해부학적 사강의 50%의 증가와 생리학적 사강의 28%를 증가시킬 수 있다고 하였으며 또 그들중 Ahn[14]은 25℃ 또는 그 이하의 저체온의 조건에서 mucociliary activity는 점진적으로 감소하는 반면, 세기관지와 폐포의 상피부종은 점점 더 발달되며 이러한 과정들은 폐포표면을 거쳐 O_2의 확산을 감소시키기 때문에 pCO_2의 급격히 증가하는 것으로 설명하였다.

본 실험에서 직장체온이 30℃에서 25℃로 저하되는 시점에서 나타난 pCO_2의 다소 높은 증가와 그로 인한 pH의 상대적인 감소추세는 유의할만 하다고 사료된다.

Na^+의 농도는 실험시작에서 종료까지 유의성이 인정되는 농도의 변화는 없었으며 K^+의 baseline은 정상범위보다 낮은 상태에서 시작되어 34℃까지 급격한 감소경향을 보였다($p < 0.05$). 그후 30℃와 25℃의 유지시작까지는 완만한 감소추세를 나타낸 다음, 유지 2시간까지는 점차 증가하는 양상을 나타냈다.

이것에 관하여 McKean *et al*[33]은 우발적인 저체온증과 관련된 전해질의 이상은 세포막 Na^+, K^+-ATPase의 억제에 기인하는 고칼륨혈증과 저나트륨혈증을 포함하며, 대사성 산증은 더욱더 혈청내 칼륨농도를 증가시킬 수 있다고 보고하였다. 반면 Lanier *et al*[29]은 개를 대상으로 한 저체온 유발실험에서, Na^+는 baseline(37℃)의 148mmol/l에서 147(35℃)~149(33℃)mmol/l로, K^+는 baseline(37℃)의 3.6mmol/l에서 3.2(35℃)~3.2(33℃)mmol/l로 나타나 Na^+는 온도에 관하여 유의성이 없었고, K^+는 유의성 있게 감소하였다고 보고하였다.

본 실험의 결과와 비교하여 보면 McKean *et al*[33]의 결

과와는 다소 상반되나 mild hypothermia에 해당되는 34℃에는 Lanier *et al*[29]의 내용과 상당히 유사한 것으로 판명되었다. 후자의 내용에 관하여 Boelhouwer *et al*[34]는 대사성 산증과 저칼륨혈증 및 저체온증의 발생을 연결하여 설명하였는데 이것은 cellular membrane ion-pump mechanism에 관한 hypothermia의 효과일 수 있으며 즉, K^+는 세포내로 빨리 수송되고, 반면에 H^+는 세포 밖으로 수송된다고 하였다. 그는 또 이 기전은 직장온도가 정상화될 때 가역되는 것처럼 보이는데 그것은 catecholamine의 증가에 의해 매개되며[35] 특히 아마도 저체온 유도에 의한 β-2 receptors의 작용[36]에 의한 것으로 보인다고 보고하였다. 이와 관련하여 Seward와 Robinson[7]은 초기의 cold stress는 growth hormone, glucagon, cortisol, catecholamines의 수준을 증가시킨다고 하였다.

따라서 본 실험의 저체온 초기에 해당하는 34℃의 급격한 하락은 생체방어기전에 의한 catecholamine의 증가에 의한 것으로 생각되며 deep hypothermia의 유지시작과 종료사이에서 나타난 K^+의 증가는 더욱더 심화된 대사성 산증이 혈청의 칼륨농도를 증가시킨 것이라 사료된다.

본 실험에서 HCT의 수준은 실험시작에서 종료시까지 지속적인 증가를 나타냈으며, PLT는 34℃까지는 다소 증가한 다음 그후 가온종료시까지 감소하였다. 이러한 결과에 관하여 Kanter[37]는 저체온시에 발생되는 혈관외강으로 혈장의 손실과 냉성이뇨가 혈액농축과 혈류량의 고갈을 이끈다고 보고하였다. Ahn[14]은 심부온도가 2~3℃ 저하로 발생되는 냉성이뇨로 인한 등장성 탈수는 hematocrit, hemoglobin 농도 그리고 total serum solids를 증가시키는 원인이 될 수 있다고 하였다. Ahn[14], Thomas *et al*[38] 그리고 Blair[39]는 hematocrit의 상승은 온도가 낮을수록 혈액점성도에 영향을 증가시키며 혈액점성도의 증가는 조직의 저산소증을 이끄는 미세순환에서 RBC의 울혈을 야기시켜 전색을 동반하는 미세혈전이 일어나 혈관내의 응집을 유발시킨다고 하였다. 그들은 또 백혈구와 혈소판을 동원하여 비장과 간장에 부골형성을 야기시킴으로써 백혈구감소증과 혈소판 감소증으로 인한 bleeding time의 연장을 발생시킨다고 보고하였다. Kanter[37]와 Rand *et al*[40]은 심부온도가 27℃ 이하일 때 혈액점성도는 증가한다고 보고하였다. Patton과 Doolittle[30]은 HCT에 관하여 baseline을 기준하여 34℃에서는 7% 증가를, 30℃는 14% 그리고 25℃에서는 20%의 증가가 있었다고 발표하였다.

본 실험의 결과와 비교하여 볼 때 위에서 언급된 내용과 같이 저체온이 진행될수록 HCT의 점진적인 증가와 PLT의 감소를 냈으며, 특히 HCT의 34℃까지의 다소 높은 증가는 catecholamine의 분비증가에 기인하여 비장의 혈구세포 방출증가[41]와 냉성이뇨의 영향인 것으로 사료되며 PLT의 경우에서는 34℃까지 약간 증가하였는데 이것은 HCT의 빠른 상승으로 인한 혈액점성도의 증가에 대한 생체내 보상기전으로써 나타난 생리적 혈소판 증가라고 사료된다.

혈액화학검사 : 혈당량은 30℃까지 감소하다가 다시 저온처리 종료시까지 증가하였다. L-lactate는 30℃까지는 완만한 증가추세를 나타냈으나 그후 유지시작인 25℃까지는 급격한 농도의 증가를 나타냈으며, 계속해서 25℃의 유지종료시까지 상승하였다.

저체온증은 glucos 대사를 변화시키며[42] 간장의 glycogen 고갈은 초기의 hypothermia에서 발생된다[14]. Curry와 Curry[43] 그리고 Baum *et al*[44]에 의하면 초기의 cold stress는 growth hormone, glucagon, cortisol, catecholamines의 수준을 증가시키며, 이러한 변화는 결과적으로 당신생 그리고 온도에 비례하는 고혈당증을 일으킨다고 보고하였다. 그들은 또 저체온증은 직접적으로 췌장으로부터 insulin의 방출을 억제하며 더욱이 순환하는 insulin이 존재함에도 불구하고 말초에서 당의 이용은 30℃ 이하의 심부체온에서는 심하게 억제된다고 하였다.

Holdcroft[42]에 의하면 lactate의 간 대사는 심한 저체온증 환자에서는 감소하며, 대사성 산증과 hyperlactatemia를 악화시킬 수 있으며, 저체온증의 지연은 glycogen 저장의 고갈과 저체온증을 야기시킨다고 하였다. 또 Reuler[8]는 가온시 glycogen 저장의 고갈로 생명을 위협하는 저혈당증이 일어날 수 있다고 보고하였다.

본 실험에서 나타난 혈당량과 L-lactate의 변화는 앞의 여러 학자들의 보고내용과 거의 동일한 것으로 생각된다. 특히 L-lactate의 30℃에서 25℃의 유지시작 사이에 나타난 급격한 hyperlactatemia는 유의할만 하며, 이것은 말초조직의 관류가 더욱 감소되어 나타난 lactic acidosis의 심화[7,14]인 것으로 사료된다. 혈당량에 있어서 baseline의 높은 수준에서 30℃까지의 감소는 실험초기에 투여된 xylazine의 pancreas의 insulin 분비를 억제하면서 일시적으로 나타나는 hyperglycemia[45]와 insuline 억제작용은 없으나 혈당량을 증가시키는 halothane[46]의 영향 때문

인 것으로 사료된다.

Benson *et al*[47]은 개에게 xylazine을 근육주사한 후 60분부터 유의성 있는 증가가 있었으며 150분에 최고치를 보이고 360분에 baseline으로 복귀했다고 보고하였다. Greene *et al*[48]은 말에게 xylazine을 혈관주사한 후 60분에 최고치를 보였고, 180분에는 정상수준으로 돌아왔다고 발표하였다.

본 실험에서 xylazine & ketamine 투여후 30℃까지 저체온을 유도하는데 소요된 시간은 대략 실험전 처치 1시간을 포함하여 3~4시간이며 이것은 앞의 학자들의 내용중 최고수준을 넘어선 단계로서 xylazine에 대한 hyperglycemia의 감소추세가 나타나는 부분이라고 사료된다. 또한 30℃에서 혈당수준이 정상으로 더이상 하락하지 않는 원인은 halothane의 지속적인 영향인 것으로 생각할 수 있으나 본 실험에서는 30℃까지 저체온을 유도하는 동안 halothane의 농도를 1.0%로 유지하였고 그후 deep hypothermia 단계인 25℃의 유지시작까지는 점진적으로 농도를 0.2~0.5%인 수준까지 줄인 다음 25℃의 유지종료까지 유지하였다. 따라서 30℃의 수준에서 25℃의 유지종료까지는 사실상 halothane의 영향은 거의 없는 것으로 생각되기 때문에 이 시기에 급증하는 농도수준은 저체온 유도로 인한 hyperglycemia라고 사료된다.

BUN은 baseline에서 2시간동안의 deep hypothermia의 유지가 끝나는 25℃에 이르기까지 저체온이 심화되는 동안 점차 증가를 나타냈다. Creatinine은 BUN과 마찬가지로 각각의 온도대의 농도수준이 정상범위에 있었으며, 미소하나마 저체온이 진행될수록 약간의 증가를 보인 것으로 나타났다.

Willard[49]는 만약 BUN과 creatinine의 수치가 증가한다면 사구체 여과율이 감소된 것을 의미한다고 하였다. 그는 또 이러한 감소는 shock와 탈수 그리고 심박출량의 저하에 기인한 혈액의 신관류부전에 의한 신전성 원인과 사구체의 질환, 세뇨관의 폐색 및 괴사에 기인된 신장의 실질성 질환에 의한 신성원인 그리고 요도나 요관의 폐쇄 및 방광이나 요관의 파열에 기인된 신후성 원인에 의해 야기될 수 있다고 하였다.

Vandam과 Burnap[50], Hardy와 Bard[51] 그리고 Morales *et al*[52]은 hypothermia가 심해지고 시간이 길어지면 저혈압과, 신혈류량(RBF)과 사구체여과율(GFR)이 감소하여, 30℃에서 GFR은 대략 정상의 50% 수준이라고 보고하였다. Patton *et al*[53]은 25℃의 식도체온에서의 요량, GFR 그리고 RBF는 저체온 유도에 앞서 측정된 기준치와 비교하여 각각 40, 30 그리고 25%가 감소되었다고 보고하였다.

Jiva *et al*[5]은 냉성이뇨가 더욱더 총 혈액량의 고갈과 고삼투압 상태를 이끌 것이며 그 결과는 핍뇨, 질소혈증, 신실질의 급성괴사를 일으킬 위험성이 증가된다고 하였다. Seward와 Robinson[7]는 초저체온증에서, 신실질의 급성괴사는 2차적으로 신혈류량 저하와 근색소혈증을 일으킬 수 있다고 하였다.

따라서 본 실험에서 나타난 BUN의 점진적인 상승과 creatinine의 완만한 증가는 저체온의 심화에 기인된 저혈압에 의한 RBF와 GFR의 감소에 의한 것으로 사료된다.

이상과 같이 경도의 저체온인 34℃에서의 pH와 PLT의 유의한 감소 그리고 중등도의 저체온인 30℃에서의 MAP의 유의성 있는 감소와 glucose, l-lactate의 유의한 증가는 특징적이며 이것은 저체온에 대한 생체의 항상성이 34~30℃를 기점으로 하여 급격히 저하되기 때문인 것으로 사료된다. 따라서 저체온 관련실험이나 응급 의학적인 측면에서 고려하여 볼 때 이러한 항상성이 급격히 감소되는 시점에서는 매우 세심한 조절이나 치료가 요망되는 것으로 결론을 얻었다.

결 론

본 실험은 공시동물인 토끼를 초저체온증으로 유도하여 발현되는 생체리듬과 임상병리학적 변화를 확인하기 위하여 수행하였다. 토끼 60두는 직장온도가 34.0±0.3℃(mild hypothermia), 30.0±0.3℃(moderate hypothermia) 그리고 25.0±0.3℃(deep hypothermia)에 이를 때까지 femoral arterio-venous bypass circulation으로 계속적으로 저체온을 유도하였다.

본 실험에서 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

Mild, moderate 그리고 deep hypothermia시의 MAP, HR, RR, pH, pCO_2, pO_2, Na^+, K^+, HCT, PLT, glucose, l-lactate, BUN 그리고 creatinine은 조사되었다. MAP는 baseline(38.7℃)과 30℃의 직장온도에서는 유의성 있는 증가를 보인 반면 30℃와 유지시작인 25℃ 사이에서는 유의성 있는 감소를 나타냈다. Deep hypothermia로 유도되면서 HR과 RR은 유의성 있는 감소를 보였으며 특히 HR과 RR의 변화추세는 일정한 비례관계가 있음을 나타냈다. pH는

34℃와 25℃ 사이에서 유의성 있는 감소를 나타냈으며, pCO_2와 pO_2는 deep hypothermia로 유도하는 과정에서 지속적으로 유의성 있는 증가를 나타냈다. Hypothermia시에서 나타난 Na^+의 수준은 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으며 반면 K^+는 baseline에서 34℃까지 유의성 있는 감소를 보였으며 25℃(S)에서 25℃(E)까지는 유의성 있는 증가를 나타냈다. HCT는 34℃까지 유의성 있는 증가를 나타냈으며 그후 25℃까지는 유의성은 없었으나 지속적인 증가경향을 나타냈다. PLT의 경우 34℃까지는 증가를 나타냈으나 그후 25℃까지 지속적인 감소경향을 나타냈다. 특히 PLT는 30℃와 25℃의 유지시작 사이에서 상당한 유의수준을 보이며 감소하였다. 혈당과 L-lactate는 30℃와 25℃ 사이에서 유의성 있는 증가를 나타냈다. BUN은 완만한 증가추세를 지속적으로 나타냈으며, creatinine은 유의성 있는 변화를 보이지 않았다.

이상과 같이 34℃에서의 pH와 PLT의 유의한 감소 그리고 30℃에서의 MAP의 유의성 있는 감소와 혈당과 L-lactate의 유의한 증가는 특징적이며, 이것은 저체온에 대한 토끼의 항상성이 34~30℃를 기점으로 하여 급격히 저하되기 때문인 것으로 사료된다. 따라서 저체온 관련 실험이나 응급 의학적인 측면에서 고려하여 볼 때 이러한 항상성이 급격히 감소되는 시점에서는 매우 세심한 조절이나 치료가 요망되는 것으로 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

1. Brown-Seabeard E. On the causes of the torpidity of the tenure. *The Medical Examiner*, 93:549-550, 1852.
2. Commode AH Jr. *Retrospectroscope*. Menlo Park, CA, Von Gehr Press, 1977.
3. 岡村 宏, 鬼頭 修, 坂本泰三 等. 低體溫法の歷史と展望. 臨床胸部外科, 3:3, 321-30, 1983.
4. Klainer P. Hypothermia. In Harwood-Nuss A, Linden C, Luten RC *et al* (eds): *The clinical practice of emergency medicine*. *JB Lippincott*, 624-626, 1991.
5. Jiva TM, Yoder EL, Carlson RW. Cold Exposure Injuries. In Carlson RW, Geheb MA(eds): *Principles and practice of medical intensive care*. WB Saunders, 1633-1644, 1993.
6. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, *et al*. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: A prospective, randomized study. *Critical Care Medicine*, 21(9):1348-1358, 1993.
7. Seward PN, Robinson M. Hypothermia. In May HL, Aghababian RV, Fleisher GR *et al* (eds): *Emergency Medicine*. 2nd ed., Volume 1. Little, Brown and Company, 431-437, 1992.
8. Reuler JB. Hypothermia: Pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med*, 89:519, 1978.
9. Center for environmental health, CDC. Hypothermia-associated deaths- United States, 1968-1980. *JAMA*, 255: 307, 1986.
10. Neil H, Dawson J, *et al*. Risk of hypothermia in elderly patients with diabetes. *Br Med J*, 293:416, 1986.
11. Smolander J, Louhevaara V, *et al*. Clothing, hypothermia, and long distance skiing. *Lancet*, 2:226, 1986.
12. Southwick F, Dalglish P. Recovery after prolonged asystolic cardiac arrest in profound hypothermia. *JAMA*, 243:1250, 1980.
13. Collin KJ, Exton-Smith AN, Dore C. Urban hypothermia. Preferred temperature and thermal perception in old age. *Br Med J*, 282:175, 1981.
14. Ahn AH. Approach to the hypothermic patient. In Bonagura JD(ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy* XII *Small Animal Practice*, WB Saunders, 157-161, 1995.
15. Haskins SC. Thermoregulation, Hypothermia, Hyperthermia. In Ettinger SJ, Feldman EC(eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. WB Saunders, 26-30, 1995.
16. Zingg W. Historical use of hypothermia for cancer. *The Canadian Journal of Surgery*, 26:2, 97-98, 1983.
17. Blgelow WG, Lindsay WK, Harrison RC, *et al*. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am J Physiol*, 160:125, 1950.
18. Sealy WC. Hypothermia : Its possible role in cardiac surgery. ***Ann Thorac Surg*, 47:788-91, 1989.
19 Bailes JE, Leavitt ML, Teeple E Jr, *et al*. Ultraprofound hypothermia with complete blood substitution in a canine model. *J Neurosurg*, 74:781-788, 1991.
20. Michenfelder JD. The hypothermic brain. In Mi-

chenfelder Jd(ed): *Anesthesia and the Brain*. Baltimore, Williams & Wilkins, 23-34, 1987.

21. 後藤靖彦. 體外循環の研究 -特に酸鹽基電解質および血清 GOT値の變動にっいて-. 北海道醫學雜誌, 50:2, 197-215, 1975.
22. Patterson RH Jr, Ray BS. Profound hypothermia for intracranial surgery : laboratory and clinical experiences with extracorporeal circulation by peripheral cannulation. *Ann Surg*, 156:377-393, 1962.
23. 橋口清明, 加納龍彦, 定永道明 等. 緊急心肺バイパスによる心肺腦蘇生法の研究-(2)生理的變化-. 麻酔, 42:1283-1290, 1993.
24. Hall LW, Clarke KW. Hypothermia. In Hall LW, Clarke KW(eds): *Veterinary anesthesia*. 9th ed. *Baillie Tindall*, 368-371, 1991.
25. Haskins SC. Monitoring the anesthetized patient. In Short CE(ed.): *Principles and practice of veterinary anesthesia*. Williams & Wilkins, 455-477, 1987.
26. Harkness JE, Wagner JE. Hematology, clinical chemistry, and urinalysis. In Harkness JE, Wagner JE(eds): *The biology and medicine of rabbits and rodents*. 4th ed. Williams & Wilkins, 84-96, 1995.
27. Gross DR. Normal physiological parameters. In Gross DR(ed): *Animal models in cardiovascular research*. *Martinus Nijhoff Publishers*, 6-12, 422, 1985.
28. Mitruka BM, Rawnsley HM. Clinical biochemical reference values. In Mitruka BM, Rawnsley HM(eds): *Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans*. 2nd ed. *Masson Publishing*, 166-183, 1981.
29. Lanier WL, Iaizzo PA, Murray MJ. The effects of convective cooling and rewarming on systemic and central nervous system physiology in isoflurane-anesthetized dogs. *Resuscitation*, 23:121-136, 1992.
30. Patton JF, Doolittle WH. Core rewarming by peritoneal dialysis following induced hypothermia in the dog. *J Appl Physiol*, 33(6):800-804, 1972.
31. Blair E. *Clinical hypothermia*. New York, McGraw-Hill, 1964.
32. Elder PT. Accidental hypothermia. In Shoemaker WC (ed): *Textbook of Critical Care*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 101-108, 1989. A review of thermoregulatory physiology, pathophysiology, and management principles of hypothermia in humans.
33. McKean WI, Dixon SR, Gwynne JF, *et al*. Renal failure after accidental hypothermia. *Br Med J*, 2:463, 1970.
34. Boelhouwer RU, Bruining HA, Ong GL. Correlations of serum potassium fluctuations with body temperature after major surgery. *Crit Care Med*, 15:310-312, 1987.
35. Rosa RM, Silva P, Young JB, *et al*. Adrenergic modulation of extracranial potassium disposal. *N Engl J Med*, 302:431, 1980.
36. Vincent HH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, *et al*. Effects of selective and nonselective β-agonists on plasma potassium and norepinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6:107, 1984.
37. Kanter GS. Hypothermic hemoconcentration. *Am J Physiol*, 214:856, 1968.
38. Thomas RT, Hessel EA, Harker LA, *et al*. Platelet function during and after deep surface hypothermia. *J Surg Res*, 31:314, 1981.
39. Blair E. A physiologic classification of clinical hypothermia. *Surgery*, 58:607, 1965.
40. Rand PW, Lancombe E, Hunt HE, *et al*. Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. *J Appl Physiol*, 19:117, 1964.
41. Swenson MJ. Physiological properties and cellular and chemical constituents of blood. In Swenson MJ(ed): *Dukes' physiology of domestic animals*. 10th ed. Cornell university press, 15-40, 1984.
42. Holdcroft A. Control of body temperature. In Holdcroft A(ed): *Body temperature control* : In relation to anesthesia, surgery and intensive care. New York, Macmillan, 1, 1980.
43. Curry DL, Curry KP. Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology*, 87:750, 1970.
44. Baum D, Dillard DH, Porte D. Inhibition of insulin release in infants undergoing deep hypothermic cardiovascular surgery. *N Engl J Med*, 279:1309, 1968.
45. McKelvey D, Hollingshead KW. Thiazine derivatives.

In McKelvey D, Hollingshead KW(ed): *Small animal anesthesia-Canine and feline practice*. Mosby, 37-38, 1994.

46. Heath DF, Frayn KN, Rose JG. Effects of halothane on glucose metabolism after injury in the rat. *Br J Anaesth*, 50(9):899-904, 1978.
47. Benson GJ, Thurmon JC, Davis CAN, *et al*. Effect of xylazine hydrochloride upon plasma glucose and serum insulin concentrations in adult pointer dogs. *J Am Anim Assoc*, 20:791-794, 1984.
48. Greene SA, Thurmon JC, Tranquilli WJ, *et al*. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. *Am J Vet Res*, 48(8): 676-678, 1987.
49. Willard MD. Urinary disorders. In Willard MD *et al* (ed): *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. WB Saunders, 121-153, 1986.
50. Vandam LD, Burnap TK. Hypothermia. *N Engl J Med*, 261:546, 1959.
51. Hardy JD, Bard P. Body temperature regulation in medical physiology. St Louis, CV Mosby, 1305, 1974.
52. Morales P, Carbery W, Morello A, *et al*. Alterations in renal function during hypothermia in man. *Ann Surg*, 145:488, 1957.
53. Patton JF, Hamlet MP, Wolfe DL. Effect of peritoneal rewarming on renal function in the hypothermic dog. *Cryobiology*, 13:557-562, 1976.