

## 자발호흡을 하는 개에서 저체온시의 산염기 관리

연세대학교 의과대학 마취과학교실 및 심장혈관센터 연구소  
<sup>1</sup>한양대학교 의과대학 마취과학교실, <sup>2</sup>아주대학교 의과대학 마취과학교실  
<sup>3</sup>포천중문 의과대학 마취과학교실

홍용우 · 남상범<sup>1</sup> · 곽영란 · 유은숙<sup>2</sup> · 박정현<sup>3</sup> · 박원선 · 최승호

= Abstract =

### Acid-Base Regulation during Hypothermia in Dogs

Yong Woo Hong, M.D., Sang Beom Nam, M.D.<sup>1</sup>, Young Lan Kwak, M.D.  
Eun Sook Yoo, M.D.<sup>2</sup>, Chung Hyun Park, M.D.<sup>3</sup>, Won Sun Park, M.D.  
and Seung Ho Choi M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei Cardiovascular Center and Research Institute,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Han Yang University School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

<sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Pochon Cha University College of Medicine

**Background:** Controversy exists regarding acid-base management during hypothermia. Two different concepts of arterial blood gas (ABG) management during hypothermia have been proposed to date; pH-stat and  $\alpha$ -stat. There has been no consistency about physiological benefit provided by one protocol over the other. Most of previous studies have investigated the effects of two different strategies during cardiopulmonary bypass or controlled ventilation. We studied the actual acid-base regulation during acute hypothermia in anesthetized dogs with spontaneous ventilation.

**Methods:** With institutional review board approval, 10 mongrel dogs were anesthetized with intravenous pentobarbital 25 mg/kg. The dogs were kept to have spontaneous ventilation with trachea intubated. After monitoring devices were placed, the rectal temperature was lowered to 32°C with wet towel, cold solution, and ice cubes. ABG analyses were performed at each degree drop of body temperature from 37°C to 32°C. The pH and arterial carbon dioxide tension (PaCO<sub>2</sub>) were measured at 37°C and were corrected to the actual body temperature.  $[\text{OH}^-]/[\text{H}^+]$  was also calculated.

**Results:** Non-corrected pH values tended to decrease and PaCO<sub>2</sub> values tended to increase as the temperature dropped. The temperature corrected pH and PaCO<sub>2</sub> values were almost constant through 37°C to 32°C.  $[\text{OH}^-]/[\text{H}^+]$  was declined with a drop of temperature.

**Conclusions:** The acid-base regulation during acute hypothermia in anesthetized dogs with spontaneous ventilation is considered to be the pattern close to "pH-stat" regulation. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 1047~1052)

**Key Words:** Acid-base equilibrium: pH-stat;  $\alpha$ -stat. Animals: dogs. Hypothermia.

논문접수일 : 1998년 6월 15일

책임저자 : 홍용우, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 361-7200, Fax: 364-2951

본 연구는 1995년 연세대학교 의과대학 교수연구비의 지원으로 이루어졌음.

## 서 론

심장수술에 있어 중등도 저체온법의 임상적 사용은 1950년대에 시작되었고, 이때부터 저체온법 시에 적당한 산염기 관리에 대한 논의가 시작되어 저체온법 중에 산염기 상태를 관리하는 가장 적당한 방법을 찾기 위해 많은 노력이 있어왔다.<sup>1-3)</sup> 그중 두 가지 방법을 많이 사용하여 왔는데, 첫째는 환자의 실제 체온에서 동맥혈 이산화탄소 분압을 40 mmHg로 유지하면서 pH를 7.4로 유지하는 방법으로 이것을 흔히 pH-stat라고 한다. 다른 방법은 환자의 체온과 상관없이 37°C에서 측정된 동맥혈 이산화탄소 분압을 40 mmHg로 유지하되 pH를 7.4로 유지하는 것으로 a-stat라고 한다.<sup>4)</sup>

그러나 이 두 가지 방법이 모두 단점을 가지고 있으며 실제로 어느 것이 더 생리학적으로 우월한지에 대해서는 논란이 많다. 또한 포유류에 있어 실제로 체온이 감소할 때 어느 방법으로 산염기 상태를 관리하는가에 대한 결정적인 증거는 없다. 따라서 저체온법이 요구되는 수술 중에 산염기 상태를 관리하기 위해 어느 방법을 사용하여야 하는지에 대해서는 정설이 없으며 병원에 따라 관리방법이 다르다.<sup>5)</sup>

또한 지금까지 저체온법과 관련한 산염기 상태에 대한 많은 연구들이 진행되었으나 대부분의 연구가 인위적으로 pH-stat 또는 a-stat에 의한 산염기 관리를 한 후 그 영향에 대해서 관찰한 것이 많았고<sup>6)</sup> 포유동물에 있어서 저체온시의 실제적인 산염기 관리 방법을 관찰한 연구는 많지 않다.

따라서 본 저자들은 자가호흡을 유지하고 있는 개에서 체온이 감소함에 따라 실제로 어떻게 산염기상태가 조절되는지를 구명하고자 하였다.

## 방 법

암수 구분 없이 체중 20 kg 내외의 건강한 한국산 잡견 10마리를 대상으로 하였다. 펜토바르비탈 소디움(Entobar<sup>®</sup>, 한림제약) 25 mg/kg을 정주하여 마취유도후 양와위에서 기관내삽관을 실시하였다. 조절호흡은 실시하지 않았고 자가호흡을 살린 상태를 유지하였다. 피하에 심전극을 설치하여 심전도를 지

속적으로 관찰하였으며 대퇴동맥에 20G angio 카테테르를 삽입하여 동맥압을 감시하였고 대퇴정맥을 통해 폐동맥 카테테르를 삽입하여 혈액학적 변수들을 측정하였다. 직장에 체온계를 넣어 체온을 관찰하였다. 경피적 산소포화도와 호기말 이산화탄소 분압을 관찰하였다. 모든 감시장치의 거치가 완료되고 실험견의 활력징후가 안정되었을 때 동맥혈가스분석을 실시하여 대조치로 삼았다.

젖은 수건, 찬 수액, 얼음 조각 등을 이용하여 체온을 32°C까지 하강시켰으며, 체온이 1°C 감소할 때마다 채혈하여 즉시 동맥혈 가스 분석을 실시하였다. 동맥혈 가스 분석은 자동 혈액가스분석기 (Stat Profile 5 Analyzer, Nova Biomedical, USA)를 사용하였으며, NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에 따른 체온교정값을 함께 얻었다. 측정된 pH값과 체온에 따라 교정된 물의 해리 상수 (pK<sub>w</sub>)에 의해서 다음 공식에 따라 [OH<sup>-</sup>]/[H<sup>+</sup>] (relative alkalinity)을 계산하였다.

$$[\text{OH}^-]/[\text{H}^+] = 10^f, f = 2\text{pH} - \text{pK}_w^{7)}$$

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계학적 처리는 one-way ANOVA를 사용하였으며 p < 0.05일 때를 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

## 결 과

37°C에서 측정된 동맥혈의 평균 pH는 7.367±

Table 1. Arterial Blood Gas Data: pH

Temperature	pH	
	Uncorrected	Corrected
37°C	7.367 ± 0.005	7.367 ± 0.005
36°C	7.348 ± 0.004	7.362 ± 0.004
35°C	7.332 ± 0.005	7.361 ± 0.005
34°C	7.320 ± 0.003	7.362 ± 0.003
33°C	7.316 ± 0.004*	7.373 ± 0.004
32°C	7.302 ± 0.002*	7.372 ± 0.002

Values are mean ± standard deviation.

\* p < 0.05 compared with control (37°C).

Table 2. Arterial Blood Gas Data; PaCO<sub>2</sub>

Temperature	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	
	Uncorrected	Corrected
37°C	40.0±8.5	40.0±8.5
36°C	41.4±6.8	39.7±6.5
35°C	43.1±8.4	39.5±7.7
34°C	44.1±6.6	38.7±5.8
33°C	45.7±8.4	38.4±7.1
32°C	46.7±6.4	37.5±5.1

PaCO<sub>2</sub>, arterial carbon dioxide tension  
Values are mean±standard deviation.

Table 3. Relative Alkalinity

Temperature	[OH <sup>-</sup> ]/[H <sup>+</sup> ]
37°C	14.0±2.9
36°C	12.7±2.3
35°C	11.9±2.7
34°C	11.1±1.7*
33°C	11.0±2.2*
32°C	10.1±1.1*

Values are mean±standard deviation.  
\* p<0.05 compared with control (37°C).

Table 4. Hemodynamic Data

Temperature	MAP	HR	CO
37°C	151±11	172±14	3.6±0.5
36°C	156±13	177±15	4.0±1.2
35°C	159±12	176±16	4.0±1.0
34°C	155±10	168±11	4.3±1.6
33°C	151±12	165±16	3.9±0.9
32°C	148±12	157±17	3.7±2.1

MAP, mean arterial pressure (mmHg); HR, heart rate (beats/min); CO, cardiac output (L/min).  
Values are mean±standard deviation.

0.005이었고 동맥혈 이산화탄소 분압은 40.0±8.5 mmHg이었다. 체온교정을 하지 않고 37°C에서 측정 한 동맥혈 가스분석에 따르면, 체온이 감소함에 따라 pH값은 감소하였으며, 동맥혈 이산화탄소분압은

Table 5. Respiratory Data

Temperature	Resp rate	EtCO <sub>2</sub>
37°C	21.4±9.1	36.3±6.5
36°C	24.6±12.6	37.6±7.2
35°C	29.8±12.6	36.7±6.8
34°C	25.6±12.9	37.8±7.3
33°C	24.2±12.8	37.1±7.3
32°C	24.6±10.5	37.6±5.7

Resp rate, respiration rate (cycles/min); EtCO<sub>2</sub>, end tidal carbon dioxide tension (mmHg).  
Values are mean±standard deviation.

증가하였다(Table 1, 2). 반면, 체온교정을 하였을 때의 pH 및 동맥혈 이산화탄소 분압은 변화 없이 일정하게 유지되었으며(Table 1, 2), 그 값은 37°C의 값과 유의 있는 차이가 없었다. [OH<sup>-</sup>]/[H<sup>+</sup>]은 체온이 감소함에 따라 감소하였다(Table 3).

체온의 감소에 따른 평균동맥압, 심박출량, 심박동수의 변화는 없었다(Table 4). 또한 체온의 감소에 따른 호흡수나 호기말 이산화탄소 분압의 유의 있는 변화도 관찰되지 않았다(Table 5).

## 고 찰

본 연구는 자발호흡을 하고 있는 개에게 저체온을 유도하였을 때 산염기관리를 실제적으로 어떻게 하는 지를 알기 위해서 시행하였던 바 pH-stat에 가까운 방법으로 산염기 상태를 관리하는 것으로 보인다.

오래 전부터 여러 가지 질병의 치료를 위해서 저체온법이 시도되어져 오다가 1950년에 이르러 Begelow등에<sup>8)</sup> 의해 저체온일 때가 정상체온일 때보다 순환 정지에 대해 더 오랫동안 견딜 수 있게 한다고 보고되었다. 1953년 Lewis와 Taufic에<sup>9)</sup> 의해 5세 된 심방중격결손 환아에게 28°C까지 표면냉각을 시킨 후 5.5분간 혈류를 차단하여 성공적으로 수술이 시행되었다. 1954년 Gibbon이<sup>10)</sup> 인공심폐장치를 임상에 도입한 후 1958년 Sealy등이<sup>11)</sup> 심폐우회로술과 저체온법을 결합하여 심장수술시에 사용하였고 이에 따라서 복잡한 심장수술의 이환율이 현저히 감소하게 되었다. 이에 따라 저체온법 시에 적당한 산

염기 관리에 대한 논의가 시작되게 되었다. 한편 1962년 Robin은<sup>12)</sup> 건강한 정상 거북이의 동맥혈 pH가 8.2라고 발표하여 화제를 일으켰다. 그 후에 이 거북이의 체온이 18°C였다는 것이 알려지면서 다시 한번 저체온시의 산염기 관리에 대한 연구들이 진행되게 되었다.

저체온에서의 혈액 가스분석의 결과를 해석하는 것은 매우 복잡한 일이다. 이는 몸의 물리적, 화학적 변화와 생리적, 병리생리적 영향을 고려하여야만 한다.

정상적인 사람이나 동물에서 동맥혈 pH는 일정하게 유지되고 있다; 7.39~7.42. 이 값은 중성보다 약간 알칼리성이며 이것은 화학적 완충작용, 환기와 신장에 의해서 유지되고 있으며 이때의 세포내 pH는 중성을 유지하고 있다. 이상적인 세포내 pH는 물의 중성 근처이며 그때에 이온화가 가장 많이 일어난다. 세포가 자신의 중성을 유지하며 산성 대사물을 배출하려면 transmembrane  $H^+$  gradient가 있어야 한다고 알려져 있다. 중성에서 수소이온 농도는 160 nmol/L (pH 6.8)이고 혈액에서는 40 nmol/L (pH 7.4)이다.

환자들이 저체온을 경험하게 되는 것은 우발적 사고나 수술을 위해 인위적으로 만든 두 가지 유형이 있다. 우발적인 저체온은 낮은 온도의 환경에 노출되거나, 많은 량의 수액의 투여가 필요한 외상, 장시간의 복강이나 흉강의 수술 등에서 볼 수 있다. 이것은 혈액응고 이상, 말초혈관 수축, 대사성 산증, 심근 수축의 감소, 감각의 변화, 부정맥, 신장 및 간 기능 감소, 세포내 부종 등을 일으키게 된다. 유도 저체온은 대사를 감소시켜 산소요구량을 감소시킴으로 허혈이 요구되는 상황에서 각 장기의 보호를 위해 사용되며 특히 심장수술에서 그 이용이 매우 높다.

한편, 자연에서는 정상적으로 체온의 변화를 경험하는 두 부류의 동물들, 즉 동면동물, 변온동물이 있다. 동면동물에서는 체온이 감소함에 따라 이산화탄소와 중탄산염은 증가하고 pH는 일정하게 유지하는 정책을 하고 이는 호흡성 산혈증을 일으킨다.

한편, 변온동물들은 대기 중에서 시간과 계절에 따라 체온의 변화를 경험한다. 이런 온도의 변화는 대사요구량, 혈액내 가스 수송, 산염기 변수의 변화를 동반한다. 변온동물들은 조직의 이산화탄소량과 중탄산염양은 일정하게 유지하고 pH는 증가시키며

$OH^-/H^+$ 는 일정하게 유지하며, pH는 물의 화학적 중성과 나란하게 변화하는 방법으로 산염기 상태를 조절한다. 이런 동물들은 그들이 폐쇄계(closed system)에 있는 것처럼 일정한 이산화탄소함량을 유지한다. 밀폐된 주사기, 즉 이산화탄소 함량이 일정한 상태에서는 체온이 1°C 변화함에 따라 혈액의 pH는 -0.0147 unit 변화하는 것으로 알려져 있다. 이는 온도 변화에 따른 물의 중성 pH의 변화와 비슷하다 ( $\Delta pH/^\circ C = -0.017$ ). 대부분의 냉혈동물도 pH와 체온과의 관계에 있어 반비례의 관계에 있으며, 대부분의 종에서  $\Delta pH/\Delta T$ 는 -0.016이며,<sup>14)</sup> 이는 호흡의 변화로 인하여 체내 총 이산화탄소량을 일정하게 유지하는 것으로 효소 역학에 중요한 영향을 끼치고 있다. 각 온도에서 일정한 이산화탄소 함량을 유지하기 위한 동맥혈 이산화탄소분압을 만드는 호흡이 생긴다.<sup>15)</sup> 이것은 histidine의 imidazole moiety의 해리 상태를 일정하게 유지함으로써  $\alpha$ -stat이라고 불린다. 저체온에서 pH를 높게 유지하여 일정한 단백질 전하상태를 유지하는 것은 1) 유산염 생성을 감소시키며, 2) 심실세동 역치를 증가시키고, 3) 심근 수축력을 유지하며, 4) 재가온 시에 산염기 문제를 덜 일으킨다고 알려져 있다.

Bickler는<sup>16)</sup> 처음으로 포유동물인 쥐(*Spermophilus tereticaudus*)에서 저체온일 때 변온동물의 산염기 관리를 따르는 것을 관찰하였다. 또, heterothermic endotherm에서는 체온에 따라 산염기 관리방법이 다른 것을 보고하였다.<sup>16)</sup> 각성시와 마비(torpid) 상태의 산염기 관리방법도 다르다고 보고하였다.<sup>15)</sup> 동면을 위한 생화학적 준비, 막인지질, 효소 등의 변화 등을 경험하지 않는 포유류에서 체온에 따라 일정한 pH를 유지하는 것은 적당하지 않으며 또한 조직에 따라 다른 산염기 관리방법이 있다고 알려져 있다. 그러나 본 연구의 결과는 포유류인 개에서 각 체온에서 일정한 pH를 나타낸 것으로 이의 의의에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

저체온법은 약물이나 마취에 의해서 유도될 수 있다. 그 동안 포유류에서 저체온법에 대한 연구는 심폐우회로술을 이용하여 체온을 낮추는 방법이 많이 사용되었으나 이는 특별한 혈액학적 및 대사적 효과를 일으키게 된다.<sup>17,18)</sup> 의식있는 동물에서의 성공적인 저체온법 모델이 각각 햄스터와<sup>19)</sup> 쥐에서<sup>20)</sup> 개발되었다. 그러나 사람이나 본 연구와 같이 큰 포

유동물에 대한 실험 모델은 확립되어 있지 않다. 체내 실험에서의 중요관건은 외부 변수를 줄이는데 있으며 이는 chronically implanted catheter를 사용하는 것이 가장 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>21)</sup>

지금까지의 연구들은 마취 하에서 조절호흡상태에서 이루어진 것들이 많았다. 마취제 자체가 저체온을 일으키고 조절계에 영향을 줄 수 있으며 따라서 의식 있는 동물과 마취된 동물사이에 저체온에 반응하는 산염기 상태에 변화가 있을 수 있다는 것을 알아야 한다.<sup>22)</sup> 의식 있는 쥐는 중등도와 심도 저체온에서 과호흡에 의해 저탄산혈증을 보인다.<sup>22)</sup> 심도 저체온에서 쥐는 산증을 보이며 그 이유는 유산염의 증가, 조직관류의 감소, 전을 등이다. 또한 쥐에서 펜토바르비탈을 사용하여 유도한 저체온에서는 동면동물과 같이 pH stat과 같은 방법으로 산염기 조절을 한다고 하였으며 마취가 의식 있는 동물에서 관찰되는 산염기 조절의 과정을 방해한다는 보고도 있다.<sup>22)</sup> 본 연구에서는 펜토바르비탈을 이용하여 마취된 상태에서 산염기관리를 측정하였는데 마취로 인한 호흡의 감소나 이에 따른 고탄산증이나 과호흡에 따른 저탄산증은 발생하지 않았지만 본 연구에서와 같이 큰 포유동물에 대한 이의 영향에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

추위에 적응하지 않는 항온동물들은 이 두 가지 방법중 하나에 정확하게 일치하지 않는다는 보고도 있다.<sup>22)</sup> 혈중 이산화탄소 분압은 감소하지만 혈중 중탄산염-이산화탄소량의 감소를 보인다. Heisler는 환경의 변화에 노출된 대기호흡 동물처럼 개방완충계(open buffer system)에서의 일정한 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>의 의의에 대해서 이야기한 바 있다.

결론적으로 펜토바르비탈에 의해 마취된 상태에서 자발호흡을 유지하고 있는 개에게 저체온을 유도하였을 때 산염기 관리는 pH-stat에 가까운 방법으로 하는 것으로 사료된다. 이에 대한 펜토바르비탈의 영향에 대해서는 좀 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Swain JA: Hypothermia and blood pH. A review. Arch Intern Med 1988; 148: 1643-6.
2. White FN: A comparative physiological approach to

- hypothermia. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 821-31.
3. Tallman RD: Acid-base regulation, alpha-stat, and the emperor's new clothes. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 282-8.
4. Hauge A, Kofstad J: Acid-base regulation during hypothermia. A brief review. Arct Med Res 1995; 54, Suppl. 2: 76-82.
5. Goldsack C, Berridge JC: Acid-base management during cardiopulmonary bypass. Current trends in the United Kingdom. Anaesthesia 1996; 51: 396-8.
6. Swain JA, McDonald TJ Jr, Robbins RC, Hampshire VA: Hemodynamics and metabolism during surface-induced hypothermia in the dog: a comparison of pH management strategies. J Surg Res 1990; 48: 217-22.
7. Reeves RB: Temperature-induced changes in blood acid-base status: pH and Pco<sub>2</sub> in a binary buffer. J Appl Physiol 1976; 40: 752-61.
8. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. Ann Surg 1950; 132: 531-9.
9. Lewis FJ, Taufic M: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. Surgery 1953; 33: 52-9.
10. Gibbon JH: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954; 37: 171-80.
11. Sealy WC, Brown IW Jr, Young WG Jr: A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. Ann Surg 1958; 147: 603-13.
12. Robin ED: Relationship between temperature and plasma pH and carbon dioxide tension in the turtle. Nature 1962; 195: 249-51.
13. Reeves RB: An imidazole alpha-stat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. Respir Physiol 1972; 14: 219-36.
14. Reeves RB: The interaction of body temperature and acid-base balance in ectothermic vertebrates. Ann Rev Physiol 1977; 39: 559-86.
15. Bickler PE: CO<sub>2</sub> balance of a heterothermic rodent: comparison of sleep, torpor, and awake states. Am J Physiol 1984; 246: R49-55.
16. Bickler PE: Blood acid-base status of an awake heterothermic rodent, spermophilus tereticaudus. Respir Physiol 1984; 57: 307-16.
17. Gøthgen IH, Siggaard-Andersen O, Rasmussen JP,

- Wimberley PD, Fogh-Andersen N: The oxygen- and acid-base status during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48, Suppl 189: 63-71.
18. Kancir CB, Madsen T, Petersen PH, Stokke D: Calcium, magnesium, and phosphate during and after hypothermic cardiopulmonary bypass without temperature correction of acid-base status. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 676-80.
  19. Volkert WA, Musacchia XJ: Blood gases in hamsters during hypothermia by exposure to He-O<sub>2</sub> mixture and cold. *Am J Physiol* 1970; 219: 919-22.
  20. Wang LCH, Peter RE: Metabolic and respiratory responses during Helox-induced hypothermia in the white rat. *Am J Physiol* 1975; 229: 890-5.
  21. Langbroek AJM, Mijmeijer A, Rispens P, Zihlstra WG: Pitfall in acid/base experiments with conscious dogs. *Pflügers Arch* 1990; 417: 157-60.
  22. Alfaro V, Palacios L: Comparison of acid/base status in conscious and anaesthetized rats during acute hypothermia. *Pflügers Arch* 1993; 424: 416-22.
-