

赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値와의 關係에 對한 研究

仁濟醫科大學 內科學敎室

金 誠 淵 · 林 正 根 · 金 禮 會

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

李 迎 雨 · 李 聖 浩

= Abstract =

A Study on Relation Between Red Cell Electrolyte Concentrations and Serum Digoxin Level

Seong Yun Kim, M.D., Jung Kun Lim, M.D. and Ye Hwe Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, In Je Medical College

Young Woo Lee, M.D. and Sung Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

For the purpose of elucidating relation between red cell electrolyte concentrations and serum digoxin level, measurement of red cell electrolyte concentrations and serum digoxin level by radioimmunoassay were done in 46 normal controls and 63 patients of CHF including 8 patients with digitalis intoxication

The results obtained were as follows:

1. Red cell sodium concentration and ratio of red cell sodium to red cell potassium concentration in normal males were significantly higher than those of females, and red cell potassium concentration in normal males was significantly lower than that of normal females.
2. Red cell potassium concentration in patients of CHF was significantly higher than that of normal controls, but there was no difference in the red cell sodium concentration between the groups.
3. There was no relation between red cell electrolyte concentrations and serum digoxin level, and red cell electrolyte concentration did not exactly estimate serum digoxin level.
4. Red cell electrolyte concentrations in the patient of CHF were valuable in detecting digitalis toxicity.

I. 緒 論

Digitalis는 細胞膜에 存在하는 sodium-potassium activated adenosinetriphosphatase(Na-K ATPase)

* 이 論文은 1980年 文教部 學術研究造成費에 의하여 研究되었음.

* 本 論文의 要旨은 1980年 10月 18日 第32次 大韓內科學會學術大會에서 發表하였음.

를 抑制하여 細胞內 sodium 및 potassium 値의 變動을 일으키며¹⁻¹²⁾ 이런 作用은 心筋^{3,4)}뿐아니라 筋肉⁴⁾, 赤血球^{1,5-11)}, 神經 및 內分泌系¹²⁾等 여러 組織에서 나타난다고 하였다¹²⁾. 그러나 digitalis의 心筋에 對한 inotropic effect가 이러한 作用과 關係가 있는지에 對하여는 Na-K ATPase 抑制와 inotropic effect가 關係가 있다는 報告^{13,14)}와 關係가 없다는 報告¹⁵⁾等 相反된 報告가 많아 意見이 區區하며 digitalis의 心筋에 對한 確實한 作用機轉은 아직 밝혀지지 않고 있다.

過去 여러 사람들은 Na-K ATPase 抑制作用은 digitalis의少量에서도 나타나며¹⁻⁶⁾ digitalis로治療받는患者의赤血球內 sodium 値는增加하고 potassium 値는減少한다고 하였다⁵⁻⁶⁾,¹⁶⁻¹⁸⁾.

最近 Loes 等⁹⁾과 Wessels 等¹⁰⁾은赤血球內 sodium 및 potassium 値의變動은血中 digoxin 値와關係가 있을뿐 아니라 digitalis中毒症診斷에서血中 digoxin 値보다 더診斷的價値가 있다고 하였다.

血中 digoxin 値測定은過去 rubidium(Rb) assay 法^{16,17)}, 酵素測定法¹⁸⁾ 등이 있었으며 現在의放射免疫測定法(Radiomunoassay)^{19,20)}, 酵素免疫測定法²¹⁾(Enzyme immunoassay, EMIT) 등이 있으며 이들方法에 비해赤血球內電解質測定은 아주簡便하므로 우리가臨床의으로도 간단히利用할 수 있는利點이 있다고 하겠다.

과거 digoxin 使用後赤血球內電解質變動에對한研究는 많으나^{5,8,11)}人體에서血中 digoxin 値를直接測定하여赤血球內電解質變動과比較檢討한研究는 많지 않다^{9,10)}.

Digitalis와利尿劑는臨床에서心臟疾患患者에 흔히 사용되는藥劑로서 첫째, 우리가 처음臨床에서鬱血性心不全症患者를 처음治療할 때 가장問題가 되는 것은亦是過去 digitalis의使用有無라고 하겠다.萬若 digitalis 使用有無에對한病歷이確實치 아니할 때赤血球內電解質을測定함으로써 digitalis 使用有無를 알 수 있다면治療에 많은 도움이 될 것이다. 둘째,赤血球內電解質變動이血中 digoxin 値와相關關係가 있다면 어려운方法으로血中 digoxin 値를直接測定하지 않고도簡單한赤血球內電解質測定으로血中 digoxin 値를間接적으로推定할 수 있어 여러가지 도움이 될 것이다. 셋째, digitalis中毒症에서赤血球內電解質과血中 digoxin 値와의關係도重要할 것이다. 넷째, digitalis로治療받는患者에서利尿劑와赤血球內電解質과의關係도亦是臨床에서問題가 될 수 있을 것이다.

著者는以上 여러가지問題들을究明하고자本研究를企圖하여所期의成果를 얻었기에 이에報告하는바이다.

II. 對象 및 方法

1) 對 象

서울大學校病院 및 白病院內科에서入院 또는外來診療를 받은患者를對象으로 하였다.

正常對照群:病院 레지던트, 간호원 및 特別한疾患 없이綜合檢診을 위해入院한患者였으며男女總 46例였다.男子 23例中 20代는 12例, 30代는 5例, 40代가 3例, 50代以上이 3例였으며女子 23例中 20代는 11例, 30代 3例, 40代 3例, 50代以上이 6例였다.

正常人男子 5例에利尿劑 furosemide(Lasix®)를每日 80 mg씩 7日間投與하고投與後 3日 및 7일에各赤血球內電解質을測定하였다.

正常人男子 10例에體重에 따라 digoxin 飽和量 1.0~1.5 mg을 2日동안投與後每日維持量 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg을各各投與後總 27回의血液을採取하였다.血中 digoxin 値에 따라 1 ng/ml 以下인群 1~2 ng/ml 인群, 2 ng/ml 以上인群으로 나누어觀察하였으며赤血球內電解質과血中 digoxin 値와의相關關係를觀察하였다.

鬱血性心不全症患者群: digitalis治療前觀察이可能했던 16例를包含하여總 55例를對象으로 하였다.原因疾患으로는心臟瓣膜疾患이 가장 많아 32例, 心筋疾患 10例, 高血壓性心臟疾患 7例, 其他 6例였으며 뚜렷한腎疾患이나肝疾患을同伴한患者, digoxin 및利尿劑外에電解質에影響을 주는藥劑로治療받고 있는患者 및鬱血性心不全症症狀이 없이不整脈等으로 digoxin을使用하는患者는除外하였다.

治療는 digoxin 單獨治療 혹은 digoxin 및利尿劑의併用治療를 받고 있던患者였으며治療後大部分浮腫 및自覺症勢의好轉을 보였으며心電圖上中毒症所見은 없었던患者였다.

digoxin의維持用量은每日 0.25~0.50 mg이었으며利尿劑는 furosemide(Lasix®)와 spironolactone(Aldactone®) 혹은 KCI을 함께治療한患者가大部分이었다.治療前觀察이可能했던 16例에서治療前後의赤血球內 및血清電解質과그變動을觀察하였으며이 16例를包含한治療後의總 55例의赤血球內電解質을觀察하였고治療前 16例와比較하였다. 55例中血中 digoxin 値를測定한 48例를血中 digoxin 値에 따라 1 ng/ml 以下인群, 1~2 ng/ml 인群, 2 ng/ml 以上인群으로 나누어觀察하였으며赤血球內電解質과血中 digoxin 値와의相關關係를觀察하였다.

放射免疫測定法으로測定한血中 digoxin 値의治療範圍는 Smith 等^{19,20)}은 0.3~3 ng/ml에 있다고 하였으며一般的으로 1~2 ng/ml를治療範圍로 2 ng/ml 以上을中毒症範圍로擇한다.

Digitalis中毒症群: digitalis中毒症의判定은 Smith 等^{19,20)}의基準에依하였으며中毒症의判定에서異常

心電圖所見을 判定基準으로 하였고 同時에 臨床症狀을 參考하였다.

心電圖上 P-R 期間延長 및 非特異性 ST-T 變化와 臨床症狀만을 보인 患者는 包含시키지 않았다. 이러한 判定基準에 依해 治療群을 크게 中毒症群 8例와 非中毒症群 55例로 나누어 比較하였으며 中毒症 8例를 確實한 中毒症 4例와 疑心되는 中毒症 4例로 나누었다. 確實한 中毒症은 投藥을 中斷 혹은 減量했을때 不整脈이 完全히 없어진 境遇이며 疑心되는 中毒症은 不整脈이 部分的인 好轉을 보였거나 中毒症 所見을 보였으나 그 以後의 經過觀察을 할 수 없었던 境遇이다.

2) 方 法

(1) 赤血球內 電解質測定

① 驅血帶(tourniquet)없이 heparinized syringe를 利用하여 5 cc의 靜脈血을 採取하였다.

② 靜脈血을 採取한 後 곧 약 3,000 r.p.m.으로 10分간 遠心分離後 上層液과 表面層(buffy coat)를 充分히 除去하였다.

③ 남은 赤血球塊을 等張性 $MgCl_2$ 溶液으로 充分히 混合시켜 赤血球塊을 洗滌하였다. 이때 洗滌液은 赤血球塊의 2~3倍 程度の 量으로 하며, 洗滌後 다시 約 3,000 r.p.m.으로 5分間 遠心分離하여 上層液과 表面層을 除去하는데 이러한 操作을 2回 反復하였다. 끝으로 試驗管벽에 묻어있는 혹은 赤血球塊內에 殘餘하는 洗滌液과 血漿을 除去하기 위해 約 3,000 r.p.m.으로 다시 10分間 遠心分離하여 남은 上層液과 表面層을 除去하면 赤血球塊만 남게 된다. 이렇게 하여 赤血球塊內에 殘餘하는 血漿成分을 가능한 限 除去하였다.

④ 이렇게 얻은 赤血球塊 0.2 ml를 蒸溜水 9.8 ml에서 magnetic stirrer를 利用하여 15分間 完全히 溶血시켜 flame photometer로 sodium 値를 測定하였으며 sodium 測定溶液 1 ml를 蒸溜水 9 ml와 混合시켜 potassium 値를 測定하였다(이때 標準溶液은 $K:100$ mEq/L, $Na:14.8$ mEq/L의 溶液을 使用).

⑤ ③의 赤血球塊 一部를 12,000~15,000 r.p.m.으로 10分以上 遠心分離하는 microtube method로 hematocrit을 測定하여 赤血球塊內에 있는 水分成分의 比率을 定한다.

⑥ 赤血球內 電解質은 다음과 같은 公式으로 算出하였다.

$$RBC\ Na = \text{measured Na (mEq/L)} \times \frac{100}{Hct(\%)}$$

$$RBC\ K = \text{measured K (mEq/L)} \times \frac{100}{Hct(\%)}$$

(2) 血中 Digoxin 値 測定法

放射免疫測定用試藥(Radioimmunoassay kit)으로 測定하였으며 마지막 digoxin 投與後 約 5~6時間後에 採血을 하였으며 이때 赤血球內 電解質測定을 같이 施行하였다. 放射免疫測定用試藥으로는 英國의 Amersham 社製 [^{125}I]-digoxin을 使用하였으며 靜脈에서 約 3 cc 採血後 곧 遠心分離하여 血清을 分離後 $-20^{\circ}C$ 의 冷蔵庫에 冷凍保管시켰다.

Ⅲ. 成 績

1) 正常人 赤血球內 電解質

正常人 赤血球內 電解質은 第一表와 같다. 總 46例의 赤血球內 sodium, potassium 値 및 赤血球內 sodium-potassium 値比(앞으로 Na/K 比로 略함)는 各各 8.3 ± 1.3 mEq/L, 91.8 ± 3.2 mEq/L, 0.091 ± 0.015 였으며 이中 男子 23例의 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 8.9 ± 1.2 mEq/L, 90.7 ± 3.4 mEq/L, 0.098 ± 0.014 였으며 女子 23例에서는 各各 7.7 ± 1.0 mEq/L, 92.9 ± 2.7 mEq/L, 0.083 ± 0.012 로서 男子에서 女子에 비해 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 有意하게 높았고($p < 0.005$) potassium 値는 有意하게 낮았다($p < 0.025$). 年齡別로는 第一表에서와 같이 男女別 年齡에 따른 赤血球內 電解質의 差異는 없었다.

2) 利尿劑 投與後 正常人 赤血球內 電解質

正常人 男子 5例에 利尿劑 furosemide(Lasix®)를 每日 80 mg을 3日 및 7日間 投與後 赤血球內 電解質은 第2表와 같다. 投與前 5例의 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 9.1 ± 1.4 mEq/L, 89.7 ± 2.9 mEq/L, 0.101 ± 0.016 이었으며 利尿劑 3日間 投與後는 各各 8.6 ± 2.5 mEq/L, 89.2 ± 2.5 mEq/L, 0.097 ± 0.012 , 7日間 投與後는 各各 8.9 ± 1.1 mEq/L, 90.9 ± 2.5 mEq/L, 0.098 ± 0.010 으로 投與前, 利尿劑 3日 및 7日間 投與後의 赤血球內 電解質에는 各各 有意한 差異가 없었다($p > 0.05$).

3) Digoxin 投與後 正常人 赤血球內 電解質

正常人 男子에 digoxin 投與後 投與前後 血中 digoxin 値와 赤血球內 電解質은 第3表와 같다. 全體 27例의 digoxin 投與後의 血中 digoxin 値, 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 1.38 ± 0.65 ng/ml, 11.4 ± 2.6 mEq/L, 85.4 ± 4.0 mEq/L, 0.134 ± 0.030 으

Table 1. Red cell electrolyte concentrations in normal controls.

Age(yrs.)	Sex	No. of cases	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	$\frac{\text{RBC-Na}^*}{\text{RBC-K}}$
20—	M	12	9.1 ± 1.1	90.9 ± 2.6	0.100 ± 0.013
	F	11	7.4 ± 1.0	93.1 ± 2.8	0.080 ± 0.010
30—	M	5	8.6 ± 1.6	88.8 ± 2.7	0.098 ± 0.020
	F	3	6.6 ± 0.1	90.3 ± 1.3	0.074 ± 0.001
40—	M	3	9.0 ± 1.1	90.2 ± 4.1	0.100 ± 0.014
	F	3	7.8 ± 1.1	93.2 ± 2.9	0.084 ± 0.013
50—	M	3	8.8 ± 1.2	92.1 ± 5.1	0.096 ± 0.008
	F	6	8.3 ± 1.3	93.3 ± 3.0	0.090 ± 0.015
Total	M	23	9.9 ± 1.2	90.7 ± 3.4	0.098 ± 0.014
	F	23	7.7 ± 1.0	92.9 ± 2.7	0.083 ± 0.012
			$P < 0.005^{**}$	$P < 0.025$	$P < 0.005$
46			8.3 ± 1.3	91.8 ± 3.2	0.091 ± 0.015

RBC-Na: red cell sodium concentration(mean \pm S.D.)RBC-K: red cell potassium concentration(mean \pm S.D.)

*: ratio of red cell sodium to red cell potassium concentration

**: P value between male and female controls

Table 2. Red cell electrolyte concentrations in normal controls after treatment with 80 mg a day of furosemide.

Case No.	Age & Sex. (yrs.)	Before diuretics.			3days after diuretics			7days after diuretics		
		RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	$\frac{\text{RBC-Na}}{\text{RBC-K}}$	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	$\frac{\text{RBC-Na}}{\text{RBC-K}}$	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	$\frac{\text{RBC-Na}}{\text{RBC-K}}$
1	31 M	10.3	86.6	0.119	9.8	87.8	0.112	9.3	91.8	0.107
2	29 M	8.5	86.6	0.098	9.0	86.7	0.104	9.3	88.7	0.105
3	29 M	10.4	91.8	0.113	8.6	90.8	0.095	9.9	94.8	0.105
4	26 M	7.1	91.8	0.077	7.1	87.8	0.081	7.1	88.8	0.180
5	31 M	9.0	91.8	0.098	8.5	92.7	0.092	8.8	90.5	0.097
Total	Mean \pm S.D.	9.1 ± 1.4	89.7 ± 2.9	0.101 ± 0.016	8.6 ± 2.5	89.2 ± 2.5	0.097 ± 0.012	8.9 ± 1.1	90.9 ± 2.5	0.098 ± 0.010
		NS*			NS			NS		

*: NS: not significant($P > 0.05$) as compared with the data before diuretic therapy.

Table 3. Red cell electrolyte concentrations in normal male controls after digitalization.

Serum digoxin level (ng/ml)	No. of samples	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	$\frac{\text{RBC-Na}}{\text{RBC-K}}$
<1	9	$11.6 \pm 2.7^{**}$	$87.9 \pm 3.0^*$	$0.133 \pm 0.027^{***}$
1~2	13	$10.8 \pm 2.3^{**}$	$84.6 \pm 3.4^{***}$	$0.128 \pm 0.028^{***}$
>2	5	$12.6 \pm 2.4^{***}$	$83.1 \pm 5.4^{***}$	$0.153 \pm 0.036^{***}$
Total(1.38 ± 0.65)	27	$11.4 \pm 2.6^{***}$	$85.4 \pm 4.0^{***}$	$0.134 \pm 0.030^{***}$
Normal male controls	23	8.9 ± 1.2	90.7 ± 3.4	0.098 ± 0.014

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.001$, ***: $P < 0.001$ as compared with the data of normal male controls.

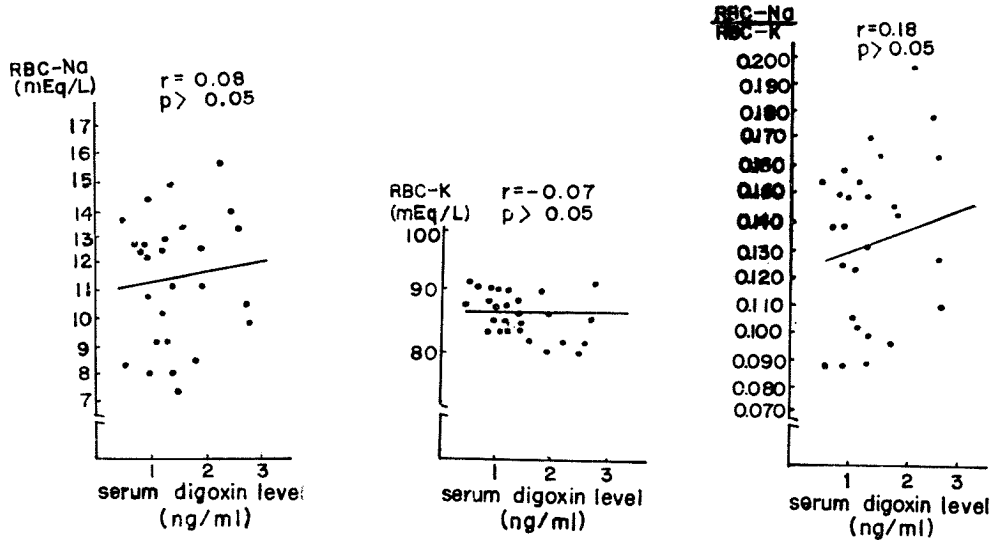


Fig. 1. Relation between serum digoxin level and red cell electrolyte concentrations in normal male controls after digitalization.

Table 4. Red cell electrolyte concentrations in 16 patients of CHF before and after treatment*.

	Serum digoxin level (ng/ml)	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	RBC-Na RBC-K	Serum-Na (mEq/L)	Serum-K (mEq/L)
Before treatment	—	7.8±1.3	96.8±3.5**	0.081±0.012***	136±5	4.5±0.9
After treatment*	1.50±0.52	10.7±1.8	92.7±3.4	0.115±0.021	137±4	4.2±0.5
		p<0.001	p<0.005	p<0.001	NS	NS

CHF: congestive heart failure

*: patients were treated with digoxin only or digoxin and diuretics.

: P<0.005, *: P<0.025 as compared with the data of normal controls.

로 digoxin 投與前 正常人男子에 비해 digoxin 投與後 赤血球內 sodium 值 및 Na/K 比는 顯著한 增加를 보였 으며 ($p<0.001$), potassium 値는 顯著한 減少를 보였 다 ($p<0.001$). 血中 digoxin 値에 따라 分類하면 1 ng/ml 以下인 群은 9例로 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 11.6±2.7 mEq/L, 87.9±3.0 mEq/L, 0.133±0.027이었고 1~2 ng/ml 인 群은 13 例로 各各 10.8±2.3 mEq/L, 84.6±3.4 mEq/L, 0.128±0.028, 2 ng/ml 以上인 群은 5例로 各各 12.6±2.4 mEq/L, 83.1±5.4 mEq/L, 0.153±0.036으로 各 群사이에 有意한 差異는 없었으나 ($p>0.05$) 各群의 赤 血球內 電解質은 正常人男子에 비해 有意한 差異가 있 었다 ($p<0.05$). 이들 例에서 血中 digoxin 値에 따른 赤血球內 電解質과의 相關關係를 보면 第 1 圖과 같다. 血中 digoxin 値와 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比의 相關係數는 各各 0.08, -0.07, 0.18로서 有意한 相關關係는 없었다.

4) 鬱血性心不全症患者 赤血球內 電解質

治療前 經過觀察이 可能했던 鬱血性心不全症患者 16 例의 治療後의 血中 digoxin 値와 赤血球內 및 血清 電解質은 第 4 表와 같다. 이 16例의 治療前 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比, 血清 sodium, potassium 値를 보면 各各 7.8±1.3 mEq/L, 96.8±3.5 mEq/L, 0.081±0.012 136±5 mEq/L, 4.5±0.9 mEq/L 로서 正常人에 비해 赤血球內 sodium 値는 差異가 없었으나 ($p>0.05$) potassium 値 및 Na/K 比는 顯著한 差異를 보였고 ($p<0.005$, $p<0.025$) 血清 sodium 値는 낮았으며 potassium 値는 變動이 없었다. 治療後 의 血中 digoxin 値, 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比, 血清 sodium, potassium 値는 各各 1.50±0.52 ng/ml, 10.7±1.8 mEq/L, 92.7±3.4 mEq/L, 0.115±0.021, 137±4 mEq/L, 4.2±0.5 mEq/L 로서 治療後 赤血球內 電解質은 治療前에 비해 顯著한 變動

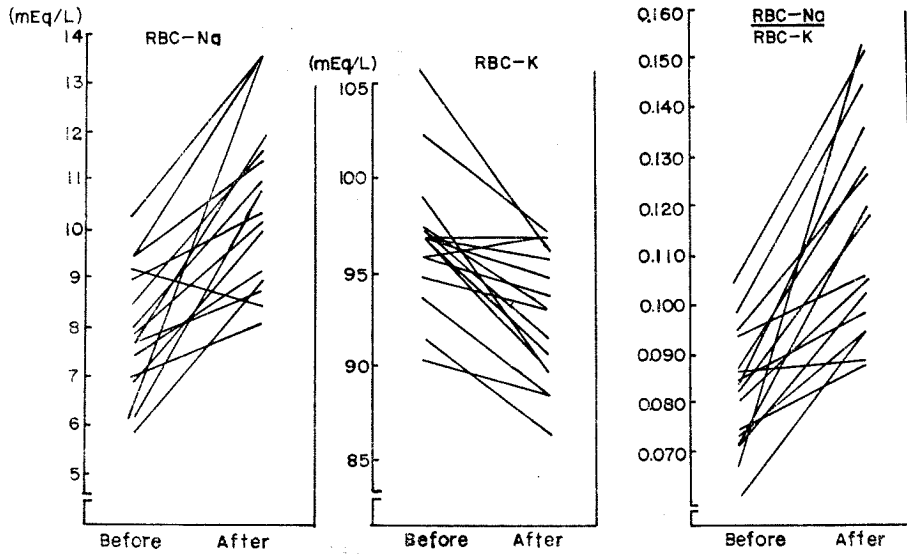


Fig. 2. Changes of red cell electrolyte concentrations in patients of CHF before and after treatment.

Table 5. Red cell electrolyte concentrations in total 55 patients of CHF after treatment.

	No. of cases	Serum digoxin level (ng/ml)	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	RBC-Na/RBC-K
Digoxin only	16	1.51±0.68 §	10.3±1.9	92.7±3.6	0.111±0.022
Digoxin and diuretics	39	1.45±0.74 #	10.9±2.0	92.7±3.4	0.118±0.023
		NS	NS	NS	NS
Total	55	1.46±0.72	10.7±2.0	92.7±3.4	0.116±0.023
			P<0.001*	P<0.001	P<0.001

§: Serum digoxin level was not checked in 3 patients.

#: Serum digoxin level was not checked in 4 patients.

*: P value as compared with the data before treatment.

Table 6. Red cell electrolyte concentrations at various serum digoxin levels in patients of CHF.

Serum digoxin level (ng/ml)	No. of cases	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	RBC-Na/RBC-K
<1	16	9.9±1.0***	93.4±3.5*	0.107±0.012***
1~2	24	11.0±2.1***	92.7±3.8**	0.119±0.024***
>2	8	10.9±2.8***	91.6±3.4***	0.120±0.033***
Total	48	10.6±2.1***	92.7±3.6***	0.115±0.023***
Before treatment	16	7.8±1.3	96.8±3.5	0.081±0.012

*: P<0.01, **: P<0.005, ***: P<0.001 as compared with the data before treatment.

이 있었으며 ($p<0.005$) 血清電解質은 變動이 없었다 ($p>0.05$). 治療後 血中 digoxin 値는 1.50 ± 0.5 ng/ml 로서 治療範圍內에 있었다.

이들 16例의 治療前後의 赤血球內 電解質 變動을 보면 第2圖와 같다. 赤血球內 sodium 値는 治療後 16例中 15例에서 増加를, potassium 値는 14例에서 減少를

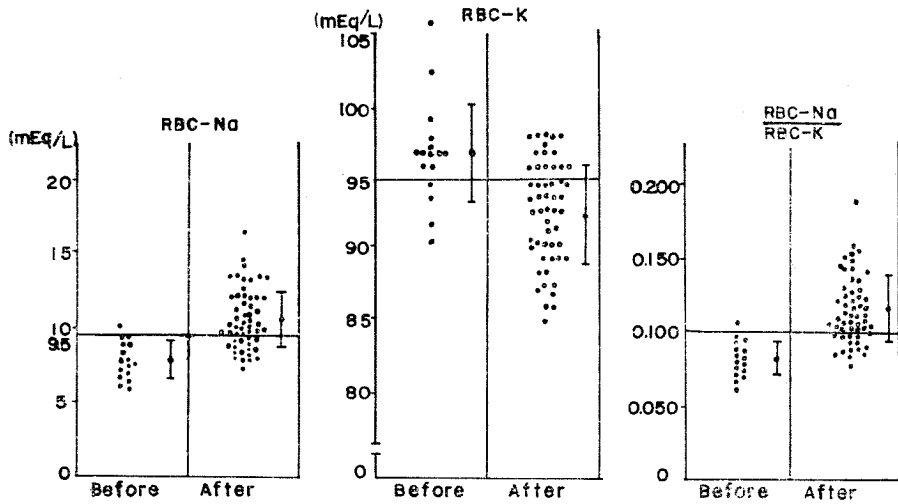


Fig. 3. Discrimination of patients of CHF before and after treatment by means of red cell electrolyte concentrations (·: Mean±SD. Solid line: Discrimination line).

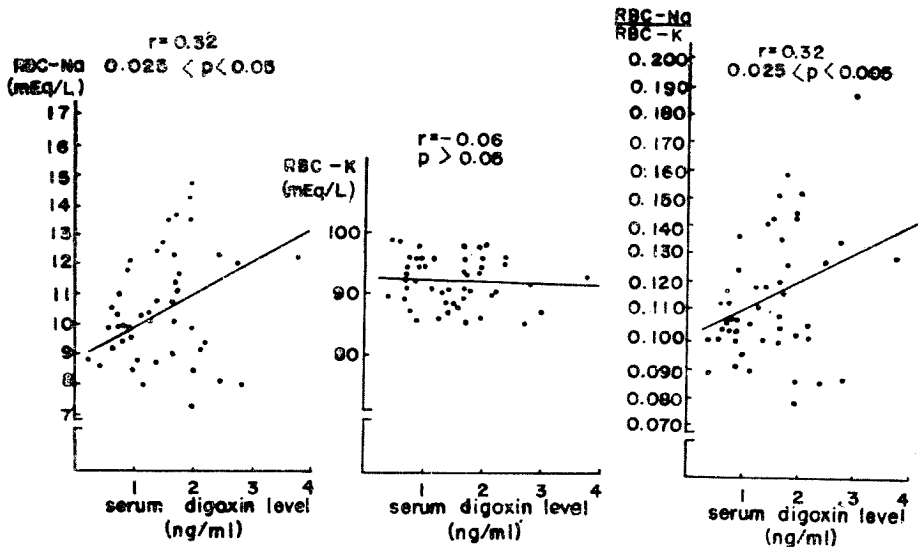


Fig. 4. Relation between serum digoxin level and red cell electrolyte concentrations in patients of CHF after treatment.

Na/K 比는 全例에서 増加를 各各 보였다.

이 16例를 包含한 治療中인 鬱血性心不全症患者 總 55例의 血中 digoxin 值, 赤血球內 sodium, potassium 值 및 Na/K 比는 第5表와 같이 各各 1.46 ± 0.72 ng/ml, 10.7 ± 2.0 mEq/L, 92.7 ± 3.4 mEq/L, 0.116 ± 0.023 으로써 治療前에 비해 赤血球內 sodium 值 및 Na/K 比는 顯著的 増加를 보였고 ($p < 0.001$) potassium 值

는 顯著的 減少를 보였다 ($p < 0.001$). 이中 digoxin 單 獨治療한 16例의 血中 digoxin 值, 赤血球內 sodium, potassium 值 및 Na/K 比는 各各 1.51 ± 0.68 ng/ml, 10.3 ± 1.9 mEq/L, 92.7 ± 3.6 mEq/L, 0.111 ± 0.022 였 으며 digoxin 과 利尿劑로 併用治療群은 39例로 各各 1.45 ± 0.74 ng/ml, 10.9 ± 2.0 mEq/L, 92.7 ± 3.4 mEq/L, 0.118 ± 0.023 으로 digoxin 單獨治療群과 digoxin

Table 7. Clinical data, red cell electrolyte concentrations and serum digoxin level in 8 cases of digitalis intoxication.

Case No. & sex	Age (yrs)	Diagnosis	Clinical symptoms	EKG	RBC-Na (mEq/L)	RBC-K (mEq/L)	RBC-Na/RBC-K	Serum digoxin level (ng/ml)	Serum-K (mEq/L)	Serum-Cr. (mg%)	Classifi- cation
1	67. F	HHF	No toxic symptoms	LVH Bigeminy	17.5**	90.3	0.194	2.53	4.2	1.0	D.T.
2	23. M	Cardiomyo- opathy	Nausea Anorexia	Bigeminy	11.0***	90.8	0.121	2.15	3.6	1.0	
3	57. F	HHF	Anorexia Nausea	LVH PVC's	10.1**	91.8	0.110	1.80	—	—	D.T.
					8.0***	89.8	0.089	0.43	—	—	
					18.6**	87.2	0.216	2.58	3.2	1.0	D.T.
4	25. F	Postpartum cardiomyo- pathy	General weakness General weakness	Multifocal PVC's	13.0***	89.5	0.145	1.63	—	—	
					9.3*	95.9	0.097	—	—	—	
					11.5**	91.8	0.130	2.02	4.5	1.2	D.T.
5	57. F	MSI	Nausea	A.F. PVC's	8.8***	89.8	0.098	0.37	—	—	
					31.0**	81.6	0.380	3.12	3.3	1.1	P.T.
6	38. F	MI.	Nausea	PVC's Sudden death	32.1**	80.4	0.400	2.93	—	—	
					9.1*	103.4	0.088	—	—	—	P.T.
7	49. F	MSI, ASI	Vomiting Nausea Anorexia	AF with slow ventricular rate. LVH Sudden death	10.3**	97.9	0.105	3.49	4.6	2.06	
					26.0**	91.8	0.283	1.61	4.3	1.1	P.T.
8	78. F	Cardiomyo- pathy	No toxic symptoms	Multifocal PVC's	26.0**	79.4	0.327	2.69	—	—	P.T.
					24.3***	78.4	0.310	1.79	—	—	
Mean±S.D.⊕					18.9±8.1	89.5±6.0	0.218±0.105	2.48±0.65			
					P<0.001#	P<0.05	P<0.001	P<0.001			

HHF: hypertensive heart failure. MSI: mitral steno-insufficiency. MI: mitral insufficiency.

ASI: aortic steno-insufficiency. LVH: left ventricular hypertrophy. AF: atrial fibrillation.

PVC's: premature ventricular contractions.

D.T.: definite toxicity. P.T.: possible toxicity.

*: red cell electrolyte concentrations before treatment.

**: red cell electrolyte concentrations during toxicity.

***: red cell electrolyte concentration after toxicity resolved, completely or partially.

#: P value between toxic and nontoxic patients of CHF. ⊕: Mean±SD during toxicity.

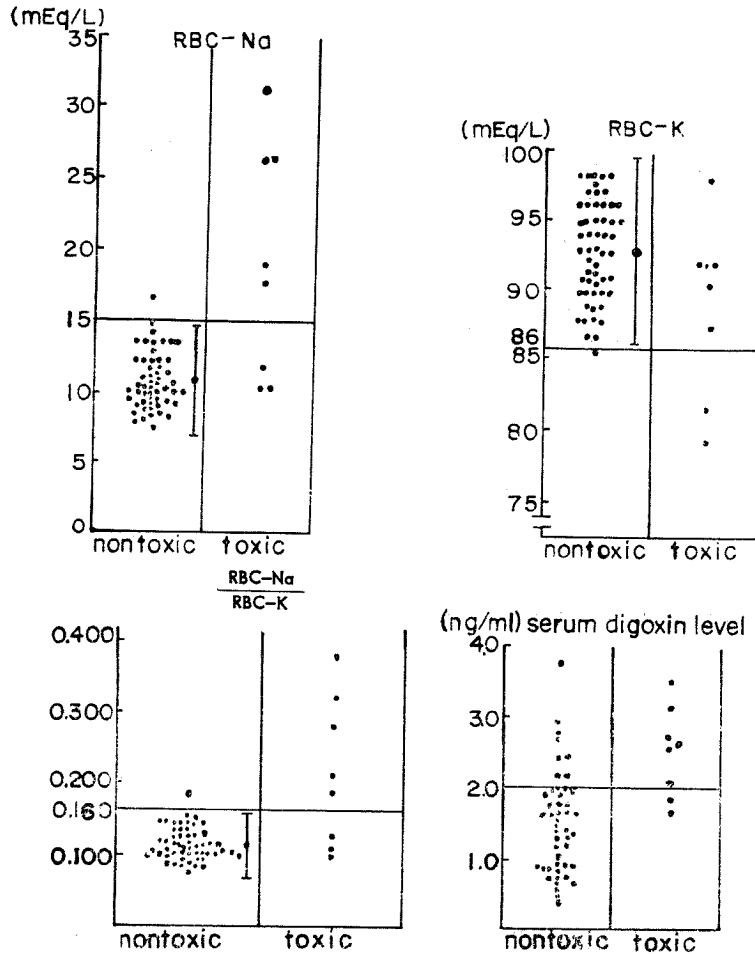


Fig. 5. Discrimination of toxic and nontoxic patients by means of serum digoxin level and red cell electrolyte concentrations. (\pm : Mean \pm 2SD. Solid line: Discrimination line).

및 利尿劑의 併用治療群 사이에는 有意한 差異가 없었다($p>0.05$).

Digoxin 治療 有無를 判定하기 위해 digoxin 治療 後의 赤血球內 電解質을 比較해 보면 第3圖와 같다. 赤血球內 sodium 値 9.5 mEq/L 을 基準으로 하면 治療前 16例中 15例에서, 治療後는 55例中 38例에서, potassium 値 95 mEq/L 을 基準으로 하면 治療前 16例中 12例에서, 治療後 55例中 40例에서, Na/K 比 0.100을 基準으로 하면 治療前 16例中 15例, 治療後는 55例中 41例에서 各各 判定이 可能하였다.

鬱血性心不全症患者 55例中 血中 digoxin 値를 測定한 48例를 血中 digoxin 値에 따라 分類해 보면 [第6表와

같다. 血中 digoxin 値가 1 ng/ml 以下인 群은 16例로 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 9.9 ± 1.0 mEq/L, 93.4 ± 3.5 mEq/L, 0.107 ± 0.012 였 으며, 1~2 ng/ml 인 群은 24例로 各各 11.0 ± 2.1 mEq/L, 92.7 ± 3.8 mEq/L, 0.119 ± 0.024 , 2 ng/ml 以上 인 群은 8例로 各各 10.9 ± 2.8 mEq/L, 91.6 ± 3.4 mEq/L, 0.120 ± 0.033 으로서 各群 사이에 有意한 差異는 없었으나($p>0.05$) 治療前 患者에 비해 各群의 赤血球內 電解質은 顯著한 變動을 보였다($p<0.01$). 이 48例에서 血中 digoxin 値에 따른 赤血球內 電解質의 相關關係를 보면 第4圖와 같다. 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 相關係數가 各各 0.32, potassium 値는 -0.

06으로 有意한 相關關係는 없었다.

5) Digitalis 中毒症患者 赤血球內 電解質

Digitalis 中毒症을 보인 8例의 臨床所見, 赤血球內 電解質 및 血中 digoxin 値는 第7表와 같다. 이들 8例中 4例는 確實한 中毒症이었으며 4例는 疑心되는 中毒症이었고 1例에서 腎機能의 障礙가 있었으며 2例에서 低 potassium 血症을 보였다. 이들 8例의 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比와 血中 digoxin 値를 보면 各各 18.9 ± 8.1 mEq/L, 89.5 ± 6.0 mEq/L, 0.218 ± 0.105 , 2.48 ± 0.65 ng/ml 로서 赤血球內 sodium 値, Na/K 比 및 血中 digoxin 値는 非中毒症患者에 비해 顯著한 增加를 보였으며 ($p < 0.001$), potassium 値는 有意한 減少가 있었다 ($p < 0.05$). 이들 8例中 赤血球內 電解質의 變動이 顯著하면서 血中 digoxin 値가 2 ng/ml 以上인 例가 4例(case 1, 3, 5, 8), 電解質의 變動이 顯著하면서 血中 digoxin 値가 2 ng/ml 以下인 例가 1例(case 7), 電解質의 變動이 적으면서 2 ng/ml 以上인 例가 2例(case 4, 6), 電解質의 變動이 적으면서 2 ng/ml 以下인 例가 1例(case 2)로서 8例中 5例에서 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値의 相關關係를 보였다.

血中 digoxin 値와 赤血球內 電解質로 digitalis 中毒症과 非中毒症을 區別하여 보면 第5圖와 같다. 血中 digoxin 値 2 ng/ml 以上을 中毒症으로 보면 中毒症患者 8例中 6例(75%)에서, 非中毒症患者 48例中 40例(83.3%)에서 診斷이 可能해 總 57例中 46例(82.1%)에서 診斷이 可能하였다. 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比를 各各 15 mEq/L, 0.160 以上을 中毒症으로 볼때 中毒症患者 8例中 5例(62.5%)에서, 非中毒症患者 55例中 54例(98.2%)에서 各各 診斷이 可能하였고, 赤血球內 potassium 値를 86 mEq/L 以下를 中毒症으로 보면 中毒症患者에서는 診斷率이 떨어져 8例中 2例(25%)에서만 可能하였으며 非中毒症患者 55例中 54例(98.2%)에서 診斷이 可能하였다. 中毒症患者 8例中 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比로 診斷이 可能했던 5例는 非中毒症患者에 비해 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比가 越等히 높은 것이 特徵이었다.

IV. 考 按

Potassium 은 主로 細胞內에 存在하므로 血清 potassium 値보다 細胞內 potassium 値는 total exchangeable potassium 및 體內 potassium 量의 變動을 正

確하게 反映해 줄 수 있으며²²⁾ sodium 은 主로 細胞外에 存在하나 高血壓症^{23, 24)}, 鬱血性心不全症^{25~27, 29)}, 副腎皮質機能障礙^{27, 28)}, 肝硬化症^{27, 28)}, 腎機能不全症^{10, 27, 28)}等 여러 疾患에서 細胞內 sodium 値가 變動하므로 細胞內 sodium 値 測定은 이런 疾患의 診斷과 治療에 도움을 줄 수 있다고 하였다. 따라서 血清과 함께 細胞內 電解質 測定은 體內 電解質 變動을 比較的 正確하게 評價하는 方法이 될 것이다.

著者は 쉽게 얻을 수 있는 赤血球를 利用하여 細胞內 電解質을 測定하였다.

過去 赤血球內 電解質 測定方法은 全體血液, 血漿, hematocrit 等を 利用하여 赤血球內 電解質値를 計算하는 間接的인 方法^{1, 22~27, 29, 30)}과 赤血球塊를 分離하여 直接 測定하는 方法^{7~10, 28, 31~36)}이 있었다. 著者は 赤血球塊를 分離하여 直接 測定하는 方法을 使用하였으며 過去 方法에 비해 等張性 MgCl₂로 赤血球塊를 2번 洗滌하여 可能한 한 血漿成分을 除去하였으며, magnetic stirrer 를 利用하여 單時間內 完全히 赤血球의 溶血을 일으켰다. 赤血球內 電解質과 비슷한 標準溶液(K: 100 mEq/L, Na: 14.8 mEq/L)을 使用하였으며, 끝으로 hematocrit 를 測定하여 赤血球塊內에 있는 水分率을 測定하였다. 이상과 같이 赤血球內 電解質 測定에서 생길 수 있는 誤差를 可及의 줄이려고 努力하였다. 著者の 檢査는 1時間內 測定이 可能하여 時間이 節約되었으며 特別한 施設없이 一般檢査室에서 쉽게 施行할 수 있었다.

正常人的 赤血球內 電解質을 보면 測定方法에 따라 差異가 있어서 間接的 方法으로 測定한 D'Amico²³⁾는 赤血球內 sodium 및 potassium 値를 各各 16.8 ± 4.4 mEq/L, 94.3 ± 4.6 mEq/L 으로, 金等²⁴⁾은 19.39 ± 4.0 mEq/L, 97.76 ± 4.17 mEq/L, 朴²⁵⁾은 18.1 ± 5.4 mEq/L, 金²⁶⁾은 19.9 ± 2.1 mEq/L, 125.6 ± 2.3 mEq/L, Kessler 等²⁷⁾은 17.6 ± 4.7 mEq/L, 135 ± 5.8 mEq/L, Flear 等²⁹⁾은 20.0 mEq/L, 98.2 mEq/L, Singer 等³⁰⁾은 赤血球內 potassium 値를 68~103 mEq/L 로 各各 報告하였다. 赤血球塊를 分離하여 直接 測定한 Helbock 等³¹⁾은 赤血球內 sodium 및 potassium 値를 各各 10.1 ± 1.0 mEq/L, 94.9 ± 1.6 mEq/L 로, Loes 等³²⁾은 正常小兒에서 7.2 ± 0.3 mEq/L, 98.5 ± 0.6 mEq/L, Na/K 比는 0.073 ± 0.005 로, Beilin 等³²⁾은 男子에서 7.446 mEq/L, 88.42 mEq/L, 女子에서 6.500 mEq/L (40歲以下) 7.304 (40歲以上), 92.4 mEq/L, Astrup 等³⁴⁾은 7.1 ± 1.1 mEq/L, 93.7 ± 3.7 mEq/L, Czaczkes 等³⁵⁾은 7.8 ± 0.71 mEq/L, 93.0 ± 4.9 mEq/L 로 各各 報告

하였다.

著者の觀察에서는 正常人 46例의 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 各各 8.3 ± 1.3 mEq/L, 91.8 ± 3.2 mEq/L, 0.091 ± 0.015 로서 (第1表) 直接測定方法에 의한 報告^{9, 31, 32, 34, 35)}와는 비슷하였으나 間接的으로 測定한 報告^{23~27, 29, 30)}와는 差異가 있었다. Beilin等³²⁾, Astrup³³⁾, Czaczkes等³⁵⁾은 이러한 差異는 方法의 差異 外에 分離한 赤血球塊內에 殘餘하는 血漿量에 對한 矯正 與否, 入院患者에는 貧血患者가 많아 이들 患者를 正常對照群으로 選擇하였을 경우, 遠心分離하여 赤血球를 分離時 上層에 있는 細胞는 새로 만들어진 細胞로 下層에 있는 오래된 細胞에 비해 赤血球內 potassium 値는 높다고 하며 이때 赤血球塊의 一部分으로 電解質을 測定한 경우에서 誤差가 생길 수 있다고 하였다. 特히 sodium은 血漿에 主로 存在하므로 赤血球塊內에 殘餘하는 血漿量이 크게 問題가 될 수 있다 하였으며^{29, 32, 35)}, 著者の 方法에서는 赤血球塊를 等張性 $MgCl_2$ 로 充分히 洗滌을 하여 可能한 한 血漿成分을 除去하였다.

男女別로 보면 Funder等³⁶⁾은 赤血球內 sodium 値만 差異가 있었으며 Love等³⁷⁾은 potassium 値만 差異가 있다고 하였다. 金等²⁴⁾, 朴²⁵⁾, Czaczkes等³⁵⁾은 男女에서 赤血球內 電解質値에 差異가 없다고 하였으며 Beilin等³²⁾은 男子에서 女子보다 赤血球內 sodium 値는 높았고 potassium 値는 낮았다고 하여 報告者에 따라 差異가 있었다. 著者の觀察에서는 第1表에서 Beilin等³²⁾과 같은 結果를 보였으며 Beilin等³²⁾은 이러한 男女 差異는 女子에서 血色素가 낮기 때문이라 하였다.

著者の觀察에서는 例數가 적어 男女 各各 年齡別 差異는 없었으나 Beilin等³²⁾은 女子에서 年齡이 增加함에 따라 赤血球內 sodium 値가 增加하였으며 이는 年齡에 따른 hormone 變化 때문이라 하였다.

著者の觀察에서 正常人 男子 5例에서 利尿劑 投與後 3日 및 7日에 赤血球內 電解質變動은 有意한 差異가 없었다(第2表).

Bergström等³⁸⁾은 正常人에 furosemide(Lasix®)를 7日間 投與後 筋肉內 potassium 値는 變動이 없었으나 血漿 potassium 値는 顯著한 減少를 보였다고 하였으며 Tarso等³⁹⁾은 高血壓患者에서 한달間 利尿劑 投與後 血漿 potassium 値는 減少하였으나 體內 potassium 量은 變化가 없어 이러한 變動은 potassium 消失에 의한 것이 아니라 體內에서 potassium의 再分布가 일어났기 때문이라 하였다. Lauwers等⁴⁰⁾과 Dorgie等⁴¹⁾은 高血壓患者에서 利尿劑 治療時 初期에는 total exc-

hangeable electrolytes와 體內電解質은 減少하나 長期間 治療時 正常으로 恢復된다고 하여 이는 治療 初期에는 小便으로 電解質 排泄이 增加하였기 때문이며 長期間 治療時 小便排泄 減少로 電解質 平衡이 維持되었기 때문이라 하여 單期間 利尿劑 使用時 體內 potassium 量의 變動이 없었다는 Bergström等³⁸⁾과 Tarso等³⁹⁾의 報告와의 差異가 있었으나 이 Lauwers等⁴⁰⁾과 Dorgie等⁴¹⁾의 報告에 對하여 어느 程度 意見의 一致를 보고 있다.

利尿劑 治療 初期 體內 potassium 量의 減少는 細胞內 potassium 値의 減少를 意味하므로^{22, 42)} 著者の觀察에서 赤血球內 potassium 値가 變動이 없었다는 結果와는 差異가 있었다. Hutt等²²⁾은 赤血球內 potassium 値는 體內 potassium 量을 反映할 수 있다고 하였으나 金²⁶⁾, Flear等^{29, 42)}은 鬱血性心不全症患者에서 赤血球內 potassium 値는 體內 potassium 量의 大部分을 이루고 있는 筋肉內 potassium 値와 一致하지 않아 赤血球內 potassium 値는 體內 potassium 量을 反映해주지 않는다고 하였으며, Loea等⁹⁾과 Hara⁴³⁾도 鬱血性心不全症患者에서 體內 potassium 量은 減少하나 오히려 赤血球內 potassium 値는 增加하여 이 둘 사이에는 關係가 없다고 하였다. 利尿劑 使用時 初期에 體內 電解質量은 減少하나 著者の觀察에서 赤血球內 電解質이 變動이 없었다는 結果는 赤血球內 電解質이 體內 電解質을 反映해 주지 못하였다는 위의 報告^{9, 26, 29, 42, 43)}와 一致하는 結果로 思慮된다. 金等²⁴⁾은 正常人에 數種의 利尿劑를 3日間 投與後 血漿 및 赤血球內 電解質變動은 없었다 하여 著者の 結果와 一致하나 著者나 金等²⁴⁾에서는 利尿劑의 投與期間이 7日 및 3日間으로 너무 짧았기 때문에 赤血球內 電解質變動이 없었을 可能性도 있다고 하겠다.

正常人 男子에 digoxin 投與後 血中 digoxin 値에 따른 赤血球內 電解質을 보면 digoxin 投與後 血中 digoxin 値는 $0.51 \sim 2.71$ ng/ml의 範圍에 있었으며 여러 報告^{5~11, 16~18)}와 같이 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 顯著하게 增加하고 potassium 値는 顯著한 減少를 보였으며 血中 digoxin 値가 1 ng/ml 以下인 群에서도 有意한 變動을 볼 수 있었다^{1, 5, 6)}. 그러나 血中 digoxin 値에 따른 各群사이에는 赤血球內 電解質變動은 有意한 差異가 없었으며 全體의으로 有意한 相關關係도 없었다(第3表, 第1圖). Bontig等¹²⁾은 다른 組織에 비해 赤血球膜에 Na-K ATPase 濃도가 가장 낮다고 하였으며 Hoffman¹³⁾, Gardner等⁵⁾, Glynn⁶⁾은 實驗的으로 赤血球塊를 分離하여 赤血球內 電解質變動은 少

量的 digoxin으로도 나타나며 量이 增加함에 따라 어느 程度 比例 關係가 있었으며 一定 量에서 最大의 變動이 나타나며 그 以上 量에서는 變動이 없다고 하였다. 白⁴⁴⁾은 實驗토끼를 3群으로 나누어 各各 다른 用量的 digoxin을 靜脈 注入하여 赤血球內 電解質變動을 觀察하여 digoxin 投與量에 比例하여 赤血球內 sodium 値는 增加하였으며 potassium 値는 減少하였다고 報告하여 著者の 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値와 相關關係가 없었던 結果와 差異가 있었다. 이런 差異는 著者の 觀察에서는 digoxin의 大量 投與가 困難하여 血中 digoxin 値가 0.51~2.71 ng/ml의 좁은 範圍에 있었으나 白⁴⁴⁾의 報告에서는 實驗動物에 大量的 digoxin 投與가 可能하여 各群사이에 顯著한 血中 digoxin 値의 差異가 있었기 때문으로 思慮된다.

著者の 觀察에서도 有意한 相關關係는 아니었으나 血中 digoxin 値에 따라 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 增加하고 potassium 値는 減少하는 相關關係를 보여(第1圖) 더 넓은 範圍의 血中 digoxin 値와 더 많은 觀察例數가 必要한 것으로 思慮되나 人體에서는 digoxin을 大量 投與할 수 없는 難點이 있었다. Astrup⁷⁾은 正常人에서 血中 digoxin 値와 赤血球內 sodium 値와는 關係가 없다고 하였으나 例數가 적고 血中 digoxin 値의 範圍가 좁아 正確히 評價할 수 없었다.

鬱血性心不全症患者의 體內 電解質變動은 多樣하여 意見이 區區하다. 血清電解質에 對한 報告를보면 金²⁶⁾ Mokotoff等⁴⁵⁾, Tarso等⁵⁶⁾은 血清 sodium 値는 減少하며 이는 sodium 보다 水分이 더 蓄積되었기 때문이라 하였으며 potassium 値는 變動없이 正常이라 하였다. Hara⁴³⁾와 Seller等⁴⁷⁾은 血清 sodium 値는 보통 正常이며 甚한 때는 減少하며 potassium 値는 正常 혹은 若干 減少를 보인다고 하였고 Loes等⁹⁾은 血清 sodium 値는 正常이며 오히려 potassium 値는 增加하였다고 하였으며 D'Amico²³⁾, 金²⁴⁾, 朴²⁵⁾은 血清電解質의 變動은 없었다고 하여 報告者에 따라 差異가 있었다. 著者の 觀察에서는 第4表에서 血清 sodium 値는 減少하였으며 potassium 値는 正常으로 金²⁶⁾, Mokotoff等⁴⁷⁾, Tarso等⁴⁶⁾의 報告와 一致하였다. 이런 差異는 鬱血性心不全症의 程度 差異로 思慮되며 鬱血性心不全症患者에서는 血清 sodium 値는 正常이거나 甚한 경우 減少하며 potassium 値는 보통 變動이 없을 것이다.

鬱血性心不全症患者의 赤血球內 電解質에 關한 報告를 보면 D'Amico²³⁾, 金²⁴⁾, 朴²⁵⁾, 金²⁶⁾은 赤血球內 sodium 値는 正常人보다 顯著히 높았고 心不全症이 甚

할수록 sodium 値는 增加하였으며 potassium 値는 變動이 없었다고 하였다. Kessler等²⁷⁾은 赤血球內 sodium 値는 減少하는데 이는 水分量的 增加때문이라 하였고 Flear等²⁹⁾은 赤血球內 電解質變動은 없었다고 하였는데 Squires等⁴⁸⁾은 赤血球內 sodium 値 뿐 아니라 甚한 心不全症時 potassium 値도 增加한다고 하였다. Loes等⁹⁾, Clifford等¹¹⁾, Hara⁴³⁾는 赤血球內 potassium 値는 增加하였으며 sodium 値는 變動이 없었다는 報告 등 鬱血性心不全症時 體內 電解質變動은 複雜하여 意見이 區區하다고 하겠다. 그러나 鬱血性心不全症時 secondary aldosteronism에 依한 total exchangeable sodium 및 體內 sodium 量은 增加하고 total exchangeable potassium 및 體內 potassium 量은 減少한다는 實事는 一致를 보고 있다.^{49~52)}

著者の 觀察에서 赤血球內 potassium 値는 增加하였으며 sodium 値는 變動이 없어 Loes等⁹⁾, Clifford等¹¹⁾, Hara⁴³⁾의 報告와 一致하였으며 위의 여러 報告의 差異는 心不全症의 程度의 差異, 赤血球內 電解質 測定方法의 差異 등에 依해 올 수 있을 것이다.

著者の 觀察에서 體內 potassium 量이 減少하는 鬱血性心不全症患者에서 赤血球內 potassium 値의 增加는 金²⁶⁾, Flear等^{29, 42)}, Loes等⁹⁾, Hara⁴³⁾의 報告와 같이 赤血球內 potassium 値는 體內 potassium 量을 反映해 주지 못하는 것 같다.

著者の 觀察에서 鬱血性心不全症患者 16例 중에서 digoxin 治療後 赤血球內 sodium 値는 15例에서 增加를, potassium 値는 14例에서 減少를, Na-K 比는 全例에서 增加를 各各 보였다(第2圖). 이때 血中 digoxin 値는 0.37~2.75 ng/ml로 治療範圍에 있었다. Hara⁴³⁾는 鬱血性心不全症患者에서 digoxin 治療後 10例中 9例에서 赤血球內 sodium 値의 增加를 보였으며 potassium 値는 全例에서 減少를 보였다고 하였고 Kettlewell等⁸⁾은 12例 全例에서 digoxin 治療後 48時間동안 赤血球內 電解質變動을 보였으며 Loes等⁹⁾도 全例에서 變動이 있다 하여 著者の 結果와 비슷하였다.

赤血球內 電解質變動은 digoxin 外에도 血中電解質變動^{1, 5~7, 12, 28, 34, 53)}, 酸鹽基均衡障礙^{7, 22, 28, 52)}, 副腎皮質機能障礙^{22, 27, 28)}, 腎機能不全症^{16, 27, 28)}, 肝硬化症^{27, 28, 34)}, hyperaldosteronism⁵⁴⁾ 등의 여러 疾患에서 나타날 수 있으며 특히 低 potassium 血症(3.5 mEq/L 以下)에서는 digoxin과 같은 程度의 赤血球內 電解質變動을 招來하며 高 potassium 血症(5.5 mEq/L 以上)에서는 赤血球內 電解質에 對한 digoxin의 作用이 抑制된다고 하였다.^{1, 5~7, 12, 28)}.

著者の觀察에서는 治療前後 血清 potassium 値는 正常範圍에 있어 血清 potassium 値에 依한 赤血球內 電解質에 미치는 影響은 排除할 수 있었으며 治療後 血清 potassium 値가 變動없이 正常範圍를 보인 것은 다른 報告와 같이^{44, 50~52)} 利尿劑外에 digoxin 및 spironolactone (Aldactone®)이나 KCl 를 同時に 投與하였기 때문으로 思慮된다.

著者の觀察에서 digoxin 治療前 16例에 比해 治療後 55例의 赤血球內 電解質은 다른 報告^{5~11, 16~18)}와 같이 顯著的 變動을 보였으며 이때 血中 digoxin 値는 2例를 除外하고는 0.4~2.8 ng/ml 로 治療範圍에 屬하였다. 이 55例中 digoxin 單獨 및 digoxin 과 利尿劑併用 治療한 患者사이에는 赤血球內 電解質 및 血中 digoxin 値는 差異가 없어 赤血球內 電解質變動은 digoxin 作用만으로 思慮되며 利尿劑는 影響을 미치지 못하는 것 같다(第5表). Loes 등⁹⁾은 digoxin 單獨 및 digoxin 과 furosemide (Lasix®) 併用治療한 患者 사이에 赤血球內 電解質 差異는 없었다고 하였으며 Seller 등⁴⁷⁾도 鬱血性心不全症患者에서 長期間 hydrochlorothiazide (Esidrex®) 治療後 赤血球內 電解質變動이 없었다고 하여 著者の 結果와 一致하였다.

많은 사람들은 慢性鬱血性心不全症患者에서 治療前 total exchangeable sodium 은 增加하고 total exchangeable potassium 은 減少하며 利尿劑 治療後 total exchangeable sodium 은 正常으로 恢復되나, total exchangeable potassium 은 더욱 減少하였다^{50~52)}하여 著者の觀察에서 利尿劑가 赤血球內 電解質에 影響을 미치지 못하였다는 結果와 差異가 있었다. 이러한 差異는 著者の觀察에서 digoxin 과 利尿劑 並用 治療 받은 患者는 大部分 spironolactone (Aldactone®)이나 KCl 을 同時に 投與하였기 때문일 可能性도 있으나 正常人 男子에 furosemide (Lasix®) 投與後 赤血球內 電解質變動이 없었다는 앞서 著者の觀察結果와 金 등²⁴⁾의 報告 등으로 미루어 보아 利尿劑는 體內 potassium 量은 減少시키나 赤血球內 電解質에는 影響을 미치지 못하는 것 같다. 또한 著者の 이런 結果는 金²⁶⁾, Flear 등^{29, 42)}, Loes 등⁹⁾, Hara⁴³⁾의 赤血球內 電解質은 體內 電解質量을 反映해 주지 못하였다는 報告와 一致하는 結果라 하겠다.

著者の觀察에서 治療前後의 赤血球內 電解質에는 重複이 많아 어떤 數値를 基準으로 하기 困難하였으나 過去 digoxin 治療 有無를 判定하기 위해 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比를 各各 9.5 mEq/L, 0.100으로 基準하면 治療前 16例 中 15例에서, potassium 値를 95

mEq/L 로 基準으로 하면 16例中 12例에서 各各 判定이 可能하였다. 治療後는 赤血球內 電解質値의 範圍가 넓어 判定 可能性은 若干 減少하였다(第3圖). 따라서 赤血球內 電解質測定으로 過去 digoxin 治療 有無를 判斷하여 다시 digoxin 治療 如否 및 治療方法 등을 決定하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

著者の觀察에서 血中 digoxin 値에 對한 赤血球內 電解質變動을 보면 第6表에서 血中 digoxin 値에 따른 各群사이에는 有意한 差異는 없었으나 血中 digoxin 値가 1 ng/ml 以下인 群에서도 治療前에 比해 赤血球內 電解質의 顯著的 變動을 보여 digoxin 의 少量에서도 赤血球內 電解質變動이 나타날 수 있다는 Hoffman¹⁾, Gardner 등⁵⁾, Glynn⁶⁾의 報告와 一致하는 結果라 하겠다.

血中 digoxin 値에 따른 赤血球內 電解質의 相關關係를 보면 赤血球內 sodium, potassium 値 및 Na/K 比는 有意한 相關關係가 없었다(第4圖).

過去 potassium 과 비슷한 元素인 rubidium (Rb) assay^{16, 17)}와 酵素測定法¹⁸⁾ 등으로 血中 digoxin 値를 測定한 여러 報告者들은 血中 digoxin 値에 比例하여 變動이 나타나므로 그 變動 程度에 따라 血中 digoxin 値를 推定할 수 있었다고 하여 著者の觀察에서 赤血球內 potassium 値는 有意한 相關關係가 없었다는 結果가 差異가 있었다. Rb assay^{16, 17)}나 酵素測定法¹⁸⁾으로 測定한 digitalis 非中毒症患者的 血中 digoxin 値範圍는 各各 0~8 ng/ml, 0~6 ng/ml 이었으며 放射免疫測定法(Radioimmunoassay)으로 測定한 著者の觀察에서는 0.4~2.8 ng/ml (2例除外), Smith 등^{19, 20)}은 0.3~3 ng/ml 로 各各 報告하여 血中 digoxin 値範圍에 差異가 있었으며 著者の觀察에서는 血中 digoxin 値의 範圍가 좁아 뚜렷한 相關關係를 볼 수 없었던 것이 아닌가 思慮된다. Singer 등³⁰⁾은 digitalization 程度에 따른 赤血球內 potassium 値는 特異한 變動을 보이지 않았으며, 뚜렷한 關係도 없다고 하였으나 例數도 적고 赤血球內 電解質測定 方法도 달라 正確한 評價가 困難하였으며, Hoffman¹⁾, Gardner 등⁵⁾, Glynn 등⁶⁾, Hara⁴³⁾, Loes 등⁹⁾, Wessels 등¹⁰⁾은 digoxin 治療後 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値는 關係가 있다 하였다.

著者の觀察에서 血中 digoxin 値에 對한 赤血球 sodium 値 및 Na/K 比는 增加하는 相關關係를 보였고 potassium 値는 血中 digoxin 値에 따라 減少하는 相關關係를 보여 넓은 範圍의 血中 digoxin 値와 더 많은 觀察例數에서는 뚜렷한 相關關係를 보여 줄 것으로 思慮되나 人體에서는 digoxin 을 大量投與가 困難하였

다. 그러나 보통 높은 血中 digoxin 値를 보이는 digitalis 中毒症患者에서 赤血球內 電解質을 觀察하면 도움이 될 것이다.

Beller 等⁵⁵⁾은 心電圖 所見을 基準으로하여 入院患者中 確實한 中毒症은 23%, 疑心되는 中毒症은 6%로 報告하고 死亡率은 中毒症이 없었던 患者에 비해 2배 정도 높다고 하였으며 Handerson 等⁵⁶⁾은 外來患者中 10.3%에서 心電圖 所見으로 中毒症이 疑心이 된다고 하였다. 國內에서 朴⁵⁷⁾은 全體 151例中 確實한 中毒症은 7例로 4.6%, 疑心되는 中毒症은 6例로 3.9%로 報告하였으며 著者の 觀察에서는 確實한 中毒症이 4例로 全體 63例(非中毒症 55例, 中毒症 8例)의 6.3%, 疑心되는 中毒症이 4例로 全體의 6.3%로 中毒症의 頻度는 朴⁵⁷⁾의 報告보다는 若干 높았으나 外國 報告^{55, 56)}보다는 낮았다. 著者の 觀察에서는 鬱血性心不全症외의 다른 原因으로 digoxin을 使用한 例 및 뚜렷한 腎機能不全症 및 肝疾患을 同伴한 例는 除外하였기 때문에 實際 中毒症頻度は 더 낮았을 것이다.

中毒症患者 8例의 血中 digoxin 値는 非中毒症患者에 비해 顯著히 높았으며 이는 다른 著者^{19, 20, 66~57)}들의 報告와 一致하였다(第7表, 第5圖).

朴⁵⁷⁾은 非中毒症患者 97.6%가 1.6 ng/ml 以下였으며 中毒症患者的 70%에서 1.6 ng/ml 보다 높은 血中 digoxin 値를 보였다 하였으며 Smith 와 Haber 等²⁰⁾은 臨床적으로 非中毒症患者的 90%가 2 ng/ml 以下였으며 中毒症患者的 87%에서 2 ng/ml 보다 높다고 하여 血中 digoxin 値의 重複이 있었으며 著者の 觀察에서는 血中 digoxin 値를 2 ng/ml 을 基準으로 하면 非中毒症患者 48例中 40例, 83.3%에서 2 ng/ml 以下였으며 中毒症患者 8例中 6例, 75%에서 2 ng/ml 以上으로 朴⁵⁷⁾, Smith 等²⁰⁾의 報告와 같이 血中 digoxin 値의 甚한 重複을 알 수 있었다(第5圖). 中毒症과 非中毒症 사이의 이러한 血中 digoxin 値의 重複은 digoxin 對한 個個人의 反應에 影響을 주는 여러가지 要因, 즉 血中電解質變動^{19, 20, 58)} 특히 血清 potassium 値, 酸鹽基均衡障礙^{58, 59)}, 低酸素症^{58, 61)}, 原因心臟疾患^{58, 62)}, 甲狀腺機能障礙 等^{58, 62)}에 따라 反應이 달라질 수 있기 때문이라 하였으며 Ingelfinger 와 Goldman⁶³⁾은 血中 digoxin 値 單獨으로는 digitalis 中毒症을 診斷하는데 制限的인 能力밖에 없다고 하였다.

Loes 等⁹⁾과 Wessels 等¹⁰⁾은 中毒症 診斷에 血中 digoxin 値의 이러한 制限 때문에 digoxin 效果를 쉽게 定量化할 수 있는 赤血球內 電解質을 測定하여 中毒症 診斷에 도움이 되는가를 觀察하였다. Loes 等⁹⁾에 의하면

中毒症患者에서 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 非中毒症患者에 비해 顯著한 增加를 보였고 potassium 値는 顯著한 減少를 보였으며 總 34例의 中毒症 및 非中毒症患者에서 赤血球內 電解質測定으로 32例에서 診斷이 可能하였으며 이에 비해 血中 digoxin 値는 中毒症 및 非中毒症患者에 상당한 重複이 있어 쉽게 測定이 可能的 赤血球內 電解質測定이 digitalis 中毒症 診斷에 크게 도움을 준다고 하였다. Wessels 等¹⁰⁾은 赤血球內 電解質을 測定하여 中毒症患者 全例에서 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 各各 17.0 mEq/L, 0.2 以上으로 非中毒症患者보다 훨씬 높아 重複이 없었고 赤血球內 potassium 値는 非中毒症에 비해 낮았으나 重複이 있었으며 digoxin 減量 및 投藥中斷後 中毒症의 心電圖所見 및 臨床症勢가 없어짐에 따라 赤血球內 電解質은 中毒症에 비해 顯著한 變動을 보였다고 報告하였다.

著者の 觀察에서는 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 中毒症에서 非中毒症患者에 비해 顯著한 增加를 보였으며 potassium 値는 有意한 減少를 보였다(第7表) 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比를 各各 15 mEq/L, 0.160을 基準으로 하면 非中毒症患者 55例中 54例(98.2%)에서, 中毒症患者 8例中 5例(62.5%)에서 各各 診斷이 可能하였고 赤血球內 potassium 値는 中毒症과 非中毒症患者 사이에 重複이 甚해 診斷率이 減少하였으며 이런 結果는 Loes 等⁹⁾과 Wessels 等¹⁰⁾의 報告와는 若干差異가 있었으나 비슷한 結果로 思慮된다. 著者の 觀察에서 赤血球內 電解質로 診斷이 可能하였던 中毒症患者 5例는 非中毒症患者에 비해 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比가 越等히 높아 쉽게 區別이 可能하였다(第5圖).

이러한 結果는 赤血球內 電解質 特히 sodium 値 및 Na/K 比는 血中 digoxin 値와 比較하여 中毒症 診斷에는 비슷한 診斷率(62.5% vs 75%)를 보였으나 非中毒症 診斷에는 重複이 없이 確實한 診斷이 可能하였다(98.2% vs 83.3%).

中毒症에서 非中毒症에 비해 赤血球內 電解質의 顯著한 變動은 높은 血中 digoxin 値 影響外에도 digoxin 에 對한 心筋의 過敏性을 높이는 여러 要因 즉 血中電解質變動^{19, 20, 58)}, 酸鹽基均衡障礙等^{58, 59)}은 그 自體 赤血球內 電解質變動을 招來할 수 있다 하여^{1, 5~7, 12, 22, 28, 34, 52, 53)} 위의 要因들과 digoxin 이 相互作用하여 이런 顯著한 變動을 招來할 수 있을 것으로 思慮된다. 特히 低 potassium 血症(著者の 觀察에서는 2例)은 digoxin 과 같은 程度의 赤血球內 電解質變動을 일으킨다고 하

었다^{1, 5~7, 12, 28)}.

著者の觀察에서는 다른 報告^{3, 10)}에 비해 中毒症患者의 例數가 적어 確實한 結果를 얻기 어려웠으며 確實한 結果를 알기 위해 앞으로 더 많은 觀察例數가 必要할 것으로 思慮된다.

中毒症患者에서 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値가 非中毒症患者에 비해 顯著히 높았다는 結果와 中毒症患者 8例 中 5例에서 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値는 相關關係를 보여 이들이 어느 程度 相關關係가 있음을 보여주고 있었으며 正常인과 鬱血性心不全症患者에서 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値와의 關係에 對한 앞의 著者の 觀察結果 등을 미루어보아 著者들이 試圖한 赤血球內 電解質測定으로 間接적으로 血中 digoxin 値를 推定하려는 試圖는 鬱血性心不全症患者에서 赤血球內 電解質測定으로 digoxin 治療前, 非中毒症, 中毒症患者로 크게 나누는 데는 도움이 되나 正確하게 血中 digoxin 値를 推定할 수는 없었다.

V. 結 論

著者は 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値와의 關係를 究明하고자 正常人 46例 및 digitalis 中毒症患者 8例를 包含한 鬱血性心不全症患者 63例에서 赤血球內 電解質과 放射免疫測定法으로 測定한 血中 digoxin 値를 比較 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 正常人 男子의 赤血球內 sodium 値 및 Na/K 比는 女子보다 顯著히 높았고 potassium 値는 顯著히 낮았다.

2. 鬱血性心不全症患者的 赤血球內 potassium 値는 正常人에 비해 顯著히 높았으며 sodium 値는 差異가 없었다.

3. 赤血球內 電解質과 血中 digoxin 値는 相關關係가 없었으며 赤血球內 電解質로는 正確하게 血中 digoxin 値를 推定할 수 없었다.

4. 鬱血性心不全症患者에서 赤血球內 電解質은 digitalis 中毒與否를 判定하는데 도움이 되었다.

References

- 1) Hoffmann J.H.: *The red cell membrane and the transport of sodium and potassium. Am. J. Med.*, 41:66, 1966.
- 2) Page E.: *The action of cardiac glycosides on heart muscle cells. Circulation*, 30:237, 1964.
- 3) Blackmon J.R., Hellerstein H.K., Gillespie L. and Berne R.M.: *Effect of digitalis glycosides on the myocardial sodium and potassium balance. Circulation Res.*, 8:1003, 1960.
- 4) John J.A.: *Influence of ouabain, strophanthidin and dihydrostrophanthidin on sodium and potassium transport of frog sartorii. Am. J. Physiol.*, 187:328, 1956.
- 5) Gardner J.D. and Conlon T.P.: *The effects of sodium and potassium on ouabain binding by human erythrocytes. J. Gen. Physiol.*, 60:609, 1972.
- 6) Glynn I.M.: *The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human-red cells. J. Physiol.*, 136:148, 1957.
- 7) Astrup J.: *The effect of hypokalemia and of digoxin therapy on red cell sodium and potassium content. Some clinical aspects. Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 33:11, 1974.
- 8) Kettlewell M., Nowers A. and White R.: *Effect of digoxin on human red blood cell electrolytes. Brit. J. Pharmacol.*, 44:165, 1972.
- 9) Loes, M.W., Singh S., Loke J.E. and Mirkin B.L.: *Relation between plasma and red cell electrolyte concentrations and digoxin level in children. N. Engl. J. Med.*, 299:501, 1978.
- 10) Wessels F., Samizadeh A. and Losse H.: *Diagnose der Digitalis intoxication durch Bestimmung der Erythrozytenelektrolyte. Klin. Wochenschr.*, 52:451, 1974.
- 11) Clifford T.C. and Bautyman W.: *Changes in the erythrocyte potassium in patients with cardiac failure treated with digitalis. Clin. Chem.*, 4:311, 1958.
- 12) Bontig S.L., Caravaggio L.L. and Hawkins N. M.: *Studies on sodium potassium activated adenosine-triphosphatase IV. correlation with cation transport sensitive to cardiac glycosides. Arch. Biochem. and Biophys.*, 98:413, 1962.
- 13) Müller P.: *Oubain effects on cardiac contraction, action potential and cellular potassium. Circulation Res.*, 17:46, 1965.
- 14) Akera T.: *Membrane adenosine triphosphatase*

- a digitalis receptor?* *Science*, 198:569, 1977.
- 15) Okita G.T., Richardson F., Roth-Schecchter B. F.: *Dissociation of the positive inotropic action of digitalis from inhibition of sodium and potassium activated adenosine triphosphatase.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185:1, 1973.
 - 16) Lowenstein R.M. and Corill E.M.: *An improved method for measuring plasma and tissue concentrations of digitalis glycosides.* *J. Lab. Clin. Med.*, 67:1048, 1966.
 - 17) Ritzmann L.W., Bangs C.C., Coiner D., Custis M.M. and Walsh J.R.: *Serum glycosides levels by rubidium assay.* *Arch. Int. Med.*, 132:823, 1973.
 - 18) Burnett G.H. and Conklin R.L.: *The enzymatic assay of plasma digoxin.* *J. Lab. Clin. Med.* 78:779, 1971.
 - 19) Smith T.W., Butler V.P., Jr. and Haber E.: *Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay.* *N. Engl. J. Med.*, 281:1212, 1969.
 - 20) Smith T.W. and Haber E.: *Digoxin intoxication. the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration.* *Clin. Invest.*, 49:23377, 1970.
 - 21) Drost R.H., Plomp T.A., Teunissen A.J., Maas A.H.J. and Maes R.A.A.: *A comparison study of the homogenous enzyme immunoassay (EMIT) and two radioimmunoassays (RIAs) for digoxin.* *Clin. Chimica Acta.*, 79:557, 1977.
 - 22) Hutt M.P.: *Effect of disease on erythrocyte and plasma potassium concentration.* *Am. J. Med. Sci.*, 223:176, 1952.
 - 23) D'Amico G.: *Red cell Na and K in congestive heart failure, essential hypertension and myocardial infarction.* *Am. J. Med. Sci.*, 236:156, 1958.
 - 24) 金誠淵, 李命默, 徐正煥, 李迎雨, 李聖浩: 數鍾의利尿劑가 赤血球內 電解質에 미치는 影響. 大韓內科學會雜誌, 20: 1103, 1977.
 - 25) 朴貞淑: 心臟 및 腎臟疾患에 있어서의 血漿 및 赤血球의 sodium 및 potassium에 관한 研究. 大韓內科學會雜誌, 6: 695, 1963.
 - 26) 金鎮福: 鬱血性心不全症에 있어서의 血漿 및 赤血球 및 筋肉內電解質에 관한 研究. 大韓內科學會雜誌, 8: 319, 1965.
 - 27) Kessler E., Levy M.R., Allen R.L., Jr. and Organge E.: *Red cell electrolytes in patients with edema.* *J. Lab. Clin. Med.*, 57:32, 1961.
 - 28) Keitel H.G. and Jones H.B.S.: *The relationship of the cation and water content of red blood cell to plasma composition: evidence of cell potassium deficiency in adrenocortical insufficiency, nephritis and liver cirrhosis.* *J. Lab. Clin. Med.*, 53:262, 1959.
 - 29) Flear C.T.G., Hyghes P. and Quinton A.: *Red cell electrolytes in congestive heart failure.* *Acta. Med. Scand.*, 162:307, 1958.
 - 30) Singer M.M., Hoff H.R., Fish S. and DeGraf A.C.: *Red cell potassium.* *J.A.M.A.*, 187:24, 1964.
 - 31) Helbock H.J. and Brown D.M.: *A clinically useful method for determining erythrocyte sodium and potassium.* *Clin. Chem.*, 17:108, 1971.
 - 32) Beilin L.J., Knight G.J., Munro-Faure A. D. and Anderson J.: *The sodium, potassium and water contents of red cells of healthy human adults.* *J. Clin. Invest.*, 45:1817, 1966.
 - 33) Astrup J.: *Sodium and potassium in human red cells. Variations among centrifuged cells.* *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 33:231, 1974.
 - 34) Astrup J., Prytz H., Thomas A.C. and Westrup M.: *Red cell sodium and potassium contents in liver cirrhosis.* *Gastroenterology*, 78: 530, 1980.
 - 35) Czaczkes J.W., Ullmann T.D. and Bar-Kochba Z.: *Determination of the red blood cell content of water, sodium and potassium in normal subjects.* *J. Lab. Clin. Med.*, 61:873, 1961.
 - 36) Funder J. and Wieth J.O.: *Potassium, sodium and water in normal human red blood cells.* *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 18:167, 1966.
 - 37) Love W.D. and Burch G.E.: *A comparison of potassium⁴², rubidium⁸⁶ and Cesium¹³⁴ as tracers of potassium in the study of cation metabolism of human erythrocytes in vitro.* *J. Lab. Clin. Med.*, 41:351, 1953.
 - 38) Bergström J. and Hultman E.: *The effect of*

- thiazide, chlorothalidone and furosemide on muscle electrolytes and muscle glycogen in normal subjects. *Acta. Med. Scand.*, 180:363, 1966.
- 39) Tarso P.J. and Carballo A.J.: *Effect of benzothiazide on serum and total body electrolytes. Ann. New York Acad. Sci.*, 88:822, 1960.
- 40) Lauwers P. and Conway J.: *Effect of long term treatment with chlorothiazide on body fluids, serum electrolytes and exchangeable sodium in hypertensive patients. J. Lab. Clin. Med.*, 56:401, 1960.
- 41) Dorgie H.H., Boddy K., Kennedy A.R., Priscilla C.K., Read R.R. and Ward D.M.: *Total body potassium in long term furosemide therapy; is potassium supplementation necessary? Brit. Med. J.*, 4:316, 1974.
- 42) Flear C.T.G. and Florance. I.: *Muscle biopsy in man; an index of cellular potassium. Nature*, 199:156, 1963.
- 43) Hara A.: *Influence of digitalis on intracellular electrolytes in patients of congestive heart failure. Jpn. Circ. J.*, 30:875, 1966.
- 44) 白聲基, 李聖浩: *Digitalis glycosides 가 血漿, 赤血球, 心筋 및 筋肉의 電解質과 水分에 미치는 影響에 關한 實驗研究. 大韓內科學會雜誌*, 11:685, 1968.
- 45) Mokotoff R., Rose G. and Leiter L.: *The electrolytes content of skeletal muscle in congestive heart failure. A comparison of results of inulin and chloride as reference standards for extracellular water. J. Clin. Invest.*, 41:292, 1952.
- 46) Tarso P.J., Spafford N., Ferenzi G. and Jackson H.O.: *Paradoxical hyponatremia associated with congestive heart failure and with cirrhosis of the liver. Metabolism*, 5:58, 1956.
- 47) Seller R.H., Ranirez O. and Brest A.N.: *Serum and erythrocyte magnesium levels in congestive heart failure; Effect of hydrochlorothiazide. Am. J. Cardiol.*, 17:786, 1966.
- 48) Squires R.D., Crosley A.P., Elkinton Jr. and Elkinton J.R.: *Distribution of body fluids in congestive heart failure III. Exchange in patients during diuresis. Circulation*, 4:868, 1951.
- 49) Davis J.O., Pechet M.M., Bull W.C., Jr. and Good-Kind M.J.: *Increased aldosterone secretion in dog with right sided congestive heart failure and in dogs with thoracic inferior vena cava constriction. J. Clin. Invest.*, 36:689, 1957.
- 50) White R.J.: *Effect of potassium in chronic heart failure. Brit. Med. J.*, 3:141, 1970.
- 51) Lockey E., Longmore D.B., Ross D.N. and Sturridge M.F.: *Potassium and open heart surgery. Lancet* 1: 671, 1966.
- 52) Oesen K.H.: *Interrelations between total exchangeable sodium, potassium, body water and serum sodium and potassium concentrations in hyponatremic and normonatremic heart disease. Circulation*, 35:895, 1967.
- 53) Levin M.J., Rector F.C., JR. and Seldin D.W.: *The effects of chronic hypokalemia, hyponatremia and acid-base alterations on erythrocytes sodium transport. Clin. Sci.*, 43:251, 1972.
- 54) Erikelens D.W. and Van Eps L.W.S.: *Bartter's syndrome and erythrocytosis. Am. J. Med.* 55:711, 1973.
- 55) Beller G.A., Smith T.W., Abelman W.H., Haber E. and Hood W.B.: *Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. N. Engl. J. Med.*, 284:989, 1971.
- 56) Handerson R.R., Bessy P.Q., Jr., Abelman W.H. and Stason W.B.: *Serum digoxin level in the cardiac outpatient population. Circulation* 44(suppl. II): 177, 1971.
- 57) 朴正儀: *放射免疫測定法에 依한 digoxin 및 digitoxin 의 血中濃度에 關한 研究. 大韓內科學會雜誌* 21:387, 1978.
- 58) Smith T.W.: *Digitalis toxicity. Epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. Am. J. Med.*, 58:470, 1975.
- 59) Galmarini D., Campodonico J.F. and Wenle R. D.: *Effect of alkalosis on ouabain toxicity in the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 186:199, 1973.
- 60) Beller G.A., Giamber S.R., Mahar J.T. and Smitg T.W.: *Effect of chronic hypoxia on ouabain induced arrhythmia. Am. J. Cardiol.*

31:120, 1973.

- 61) Smith T.W. and Willerson J.T.: *Suicidal and accidental digoxin ingestion. Report of five cases with serum digoxin level correlation. Circulation*, 44:29, 1971.

- 62) Doherty J.E. and Perkins W.H.: *Digoxin met-*

abolism in hypo- and hyperthyroidism; studies with tritiated digoxin in thyroid disease. Ann. Int. Med., 64:489, 1966.

- 63) Ingelfinger J.A. and Goldman P.: *The serum digitalis concentration-Does it diagnose digitalis toxicity?? N. Engl. J. Med.*, 281:1212, 1969.
-