

急性 一酸化炭素 中毒이 肝血流量에 미치는 影響

慶北大學校 醫科大學 內科學教室

<指導 朴 熙 明 教授>

裴 柄 源

=Abstract=

Effects of Acute Carbon Monoxide Poisoning on Hepatic Blood Flow

Byung Won Bae, M.D.

(Directed by Prof. Hi Myung Park, M.D.)

Department of Internal Medicine, Kyungpook University School of Medicine

The effects of acute carbon monoxide poisoning on the hepatic blood flow were studied in mongrel dogs. In this study dogs were divided into two groups, namely control and experimental, and the hepatic blood flow measured by the determination of the fractional clearance of the intravenously administered colloid ^{198}Au . In the experimental group carbon monoxide poisoning was induced by the rebreathing of about 2% CO gas mixture for 15 minutes, and the hepatic blood flow was measured before and 30 minutes after the completion of the rebreathing of the gas mixture.

The hepatic blood flow in the experimental group showed a insignificant relative increase compared to that in the control group. The alteration of the mean value of the hepatic blood flow following carbon monoxide poisoning appeared proportionate to that of the cardiac index, and inversely proportionate to those of the femoral artery mean pressure and the total peripheral resistance. However, the individual value of hepatic blood flow revealed no correlation with any of these hemodynamic measurements.

緒 論

急性 CO 中毒에서는 CO 血色素의 形成에 의해서 血色素의 O_2 運搬能이 減少되고 그 밖의 酸化血色素解離曲線의 變形과 左側移動¹⁻³⁾, CO gas 와 呼吸酵素의 親化性에 因한 酵素活性度の 低下등의^{4,5)} 機轉에 의해서 中毒現象이 나타난다. 한편 低酸素症에서는 循環血液의 再分布가 惹起되어 酸素缺乏에 銳敏한 腦나 心臟과 같은 重要臟器의 血流量은 腎臟이나 다른 臟器의 그것에 比해서 相對的으로 增加한다는 것은 잘 알려진 事實이다⁶⁻¹¹⁾. 그리고 急性 CO 中毒에서 나타나는 여러가지 生體反應도 本質的으로는 低酸素症에 起因할 것이나 低酸素性低酸素症에서의 그것과의 差異에 대해서는 아직도 論議의 餘地가 많고^{12,13)} 低酸素症이 個個의 內

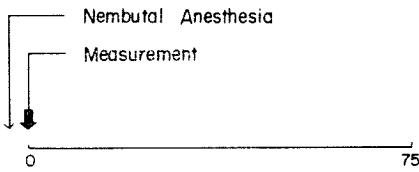
臟循環(splanchnic circulation)에 미치는 影響에 關한 研究는 드물며^{12,13)} 특히 急性 CO 中毒으로 招來되는 低酸素症에서의 肝血流量의 變動에 關한 報告는 거의 없는듯 하다.

著者は 急性 CO 中毒을 일으킨 實驗犬에서 肝血流量의 變動을 觀察하기 위하여 靜脈內에 注入한 colloid ^{198}Au 의 fractional clearance 를 求하여 그 成績을 對照群의 그것과 比較觀察하고 아울러 體循環動態의 變動과의 關係도 檢討하여 그 成績을 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

外觀上 健康하다고 생각되는 雜種成犬 20匹을 雌雄의 區別없이 다음과 같이 對照群과 實驗群으로 나누어 實驗하였다(第 1 圖 參照).

I. Control Group (10 dogs)



II. CO Group (10 dogs)

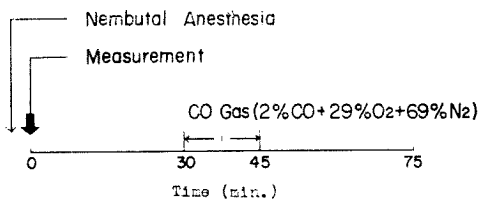


Fig. 1. Material and methods.

1. 實驗動物의 區分

1) 對照群(10匹)

Nembutal 30 mg/kg 를 靜注하여 麻醉하고 heparin 5 mg/kg 의 靜注로서 實驗中の 血液凝固을 防止한 實驗犬을 動物臺에 仰臥位로 四肢를 固定하고 肝血流量 및 血行動態의 測定에 必要한 모든 操作을 마친 다음 實驗犬이 定常狀態(steady state)가 되었을 때 室內空氣呼吸下에서 肝血流量, 心搏出量 및 股動脈平均壓 등에 관한 基礎觀察을 한 다음 75分 후에 同一한 觀察을 反復하였다.

2) 實驗群(10匹)

對照群에서와 같은 操作과 方法으로 基礎觀察을 한 다음 30分 후에 約 2% CO 混合 gas 를 閉鎖迴路法으로 15分間 反復 呼吸을 시켜 急性 CO 中毒을 일으킨 후 30分, 즉 基礎觀察後 75分에 同一한 觀察을 反復하였다.

2. 急性 CO 中毒을 일으키는 方法 및 動脈血의 CO 含量의 測定法

約 2% CO + 29% O₂ + 69% N₂ gas 約 3 liter 가 들어 있는 Krogh呼吸計를 實驗犬에 미리 插入해 둔 氣管内管과 連結하여 15分間 反復呼吸을 시켜서 急性 CO 中毒을 일으켰으며 呼吸中の CO₂는 soda lime 으로 除去하였다.

血中 O₂含量은 Van Slyke-Neill¹⁴⁾法으로, 그리고 CO 含量은 Harvath-Roughton 이 修定한 Van Slyke¹⁵⁾法으로

測定하였으며 CO 飽和度는 다음 式에 의해서 算出하였다.

$$\text{CO 飽和度}(\%) = (\text{CO 含量}) / (\text{O}_2 \text{結合能} - 0.62) \times 100$$

3. 肝血流量 및 血行動態의 測定法

肝血流量의 測定方法으로서 是 colloid ¹⁹⁸Au 100 μc 를 左側 股靜脈에 注射한 다음 2分, 4分, 8分, 12分 및 15分 後의 5회에 걸쳐 右側 股靜脈으로 부터 採血하여 scintillation counter 로서 그 放射能을 測定하고 半對數方眼紙를 使用해서 colloid ¹⁹⁸Au 의 血中으로부터의 消失曲線을 作成하여 이 曲線에서 colloid ¹⁹⁸Au 의 半減期(t_{1/2})를 求하고 Dobson¹⁶⁾등의 다음 公式에 의해서 colloid ¹⁹⁸Au 의 fractional clearance(k) 를 算出하였다 (第2圖 参照).

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

心搏出量은 右心導子法을 實施하여 Fick 原理¹⁷⁾에 의해서 測定하였으며 股動脈平均壓은 最低壓에 脈壓의 1/3을 加해서 算出하였다.

그리고 體表面積¹⁸⁾ 및 全末梢抵抗¹⁹⁾은 各各 다음 公式에 의해서 算出하였다.

$$\text{體表面積} = [\log \text{體重(kg)}]^{2/3}$$

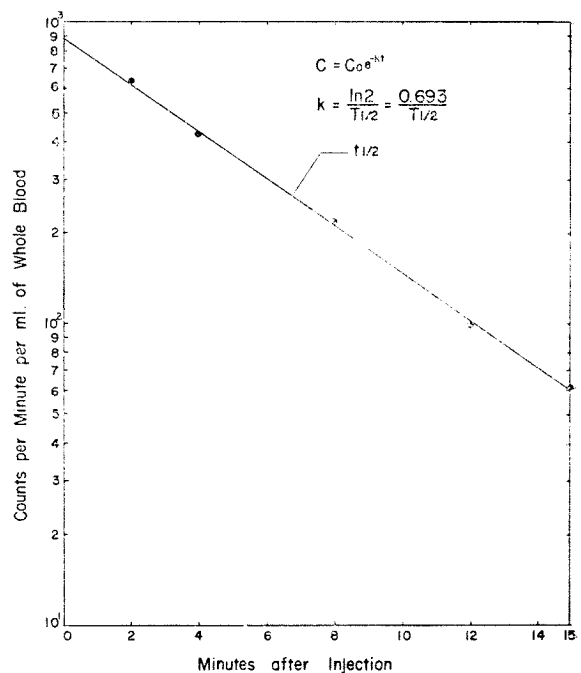
Fig. 2. Colloid ¹⁹⁸Au disappearance curve.

Table 1. Arterial CO saturation

		No. of cases	0 min.		75 min.	
			Mean	S.E.	Mean	S.E.
CO saturation(%)	Control	10	2.6	0.33	2.2	0.28
	CO group	10	2.6	0.24	56.7	0.95

Table 2. Fractional clearance of colloid ^{198}Au

	No. of cases	0 min.		75 min.	
		Mean	S.E.	Mean	S.E.
Control	10	0.212	0.017	0.209	0.020
CO group	10	0.246	0.021	0.269	0.089

$$\text{全末梢抵抗} = \frac{\text{股動脈平均壓(mm.Hg)}}{\text{心搏出量(ml/sec)}} \times 1,332 \text{ dyne} \cdot \text{sec/cm}^5$$

實驗成績

對照群 및 實驗群에서의 動脈血의 CO 飽和度는 第1表 및 第3圖과 같이 對照群에서는 아무런 變動이 없었으나 實驗群에서는 처음에 CO 飽和度가 平均 2.6%였던 것이 15分間の CO 混合 gas 吸入이 끝난 30分 후에는 56.7%로 增加하였다.

1. 肝血流量

對照群 및 實驗群에서의 colloid ^{198}Au 의 fractional clearance는 第2表 및 第3圖과 같다. 즉 對照群에서는 처음에 平均 0.212였던 것이 75分후에는 0.209로서 輕微한 減少를 보였는데 反하여 實驗群에서는 처음에 平均 0.246이었던 것이 0.269로 輕한 增加를 보이므로서 對照群에 比하여 相對的인 增加가 있었다고 하겠으나 有意한 것은 아니었다.

2. 肝血流量과 血行動態와의 關係

心係數, 股動脈平均壓 및 全末梢抵抗의 變動은 第3表 및 第4圖과 같다. 心係數는 對照群 및 實驗群에서 다 같이 有意한 變動은 없었으나 對照群은 多少 減少하였는데 比해서 實驗群에서는 若干 增加하였다. 따라서 實驗群에서는 對照群에 比해서 心係數의 相對的인 增加가 있었다고 할 수 있으나 역시 有意한 것은 아니었다. 股動脈平均壓은 兩群에서 모두 下降하였는데 그 下降의

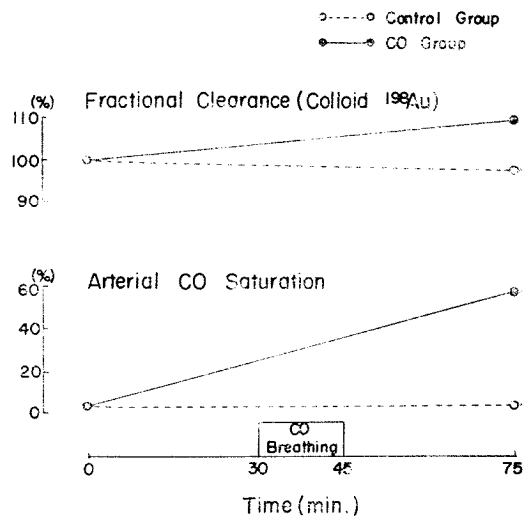


Fig. 3. Arterial CO saturation and fractional clearance of ^{198}Au

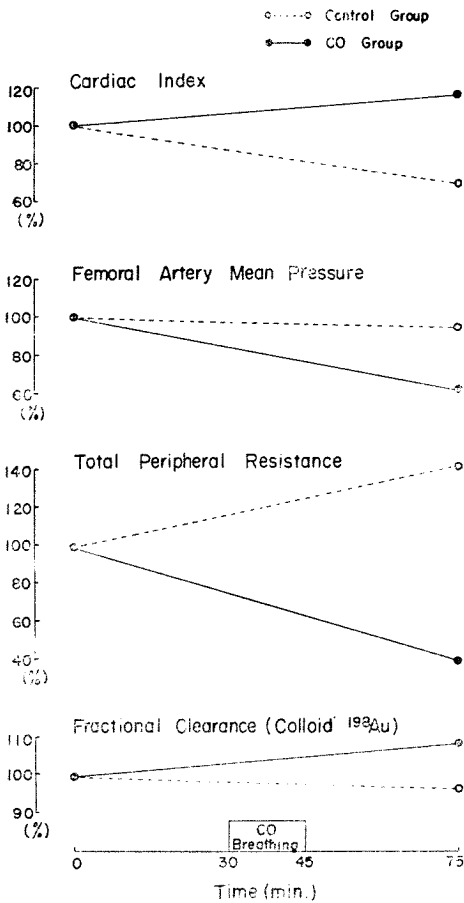
(In this and in the following figures, values were expressed as percentage of the initial control levels.)

程度는 實驗群에서 더욱 뚜렷하였다($P>0.05$). 全末梢抵抗은 對照群에서는 若干 增加하는 傾向이 있었으나 實驗群에서는 有意한 減少를 보였다($P<0.05$).

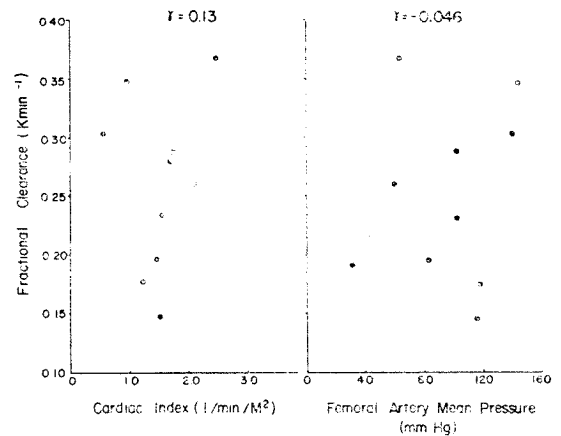
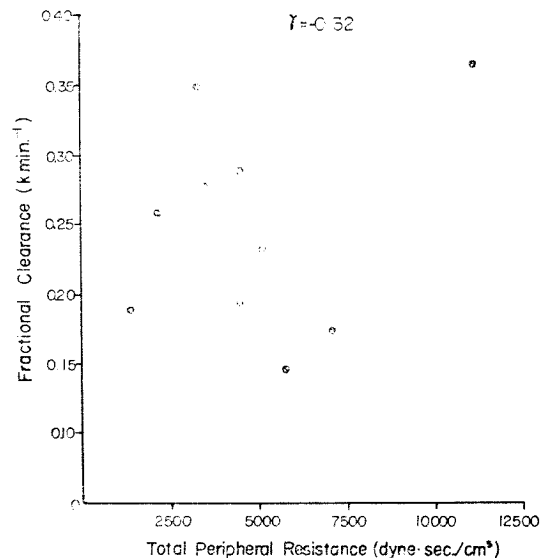
實驗群에서 血行動態와 colloid ^{198}Au 의 fractional clearance의 平均値를 相互間에 比較觀察해 보면 心係數와 colloid ^{198}Au 의 fractional clearance 사이에는 正比例的인 關係가, 그리고 股動脈平均壓 및 全末梢抵抗과 colloid ^{198}Au 의 fractional clearance 사이에는 反比

Table 3. Cardiac index, femoral artery mean pressure and total peripheral resistance

		0 min.		75 min	
		Mean	S.E.	Mean	S.E.
Cardiac index (l/min/M ²)	Control	1.19	0.21	0.84	0.20
	CO group	1.35	0.33	1.58	0.14
Femoral artery mean pressure (mm.Hg)	Control	135.5	9.65	129.3	9.64
	CO group	136.4	11.83	85.0*	11.43
Total peripheral resistance (dyne·sec./cm ⁵)	Control	9,260.6	1,109.8	13,150.9	1,715.7
	CO group	11,166.3	2,441.4	4,664.8*	957.1

*: $P < 0.05$ Fig. 4. Cardiac index, femoral artery mean pressure, total peripheral resistance and fractional clearance of colloid ¹⁹⁸Au.

例의인 關係가 있는것 처럼 보인다. 그러나 個個의 例에 있어서는 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance와 이들 사이에 一定한 相關關係가 없었다(第5 및 6圖 參照).

Fig. 5. Relation of fractional clearance of colloid ¹⁹⁸Au to cardiac index and femoral artery mean pressure.Fig. 6. Relation of fractional clearance of colloid ¹⁹⁸Au to total peripheral resistance.

總括 및 考按

內臟(splanchnic organ)血管系는 循環血液量의 調節에 매우 重要な 役割을 하며 人體나 犬에서는 脾臟을 除外한 內臟에 分布되어 있는 血液量만 해도 全血液量의 20%를 차지한다고 하며²⁰⁾ 또한 脾臟은 血液의 貯藏臟器(depot organ)로서 重要的 役割을 한다^{8, 20~22)}. 한편 低酸素症이나 急性 CO 中毒에서는 循環血液量의 增加와 循環血液의 再分布(redistribution)가 惹起된다고 하며^{6~11, 21)} 金²³⁾ 등은 實驗犬에 0.12~0.45%의 COgas를 吸入시켜 急性 CO 中毒을 일으켰던 바 血色素值, 赤血球容積(hematocrit) 및 赤血球數가 20~30% 增加했다고 하였다. 그리고 賓²²⁾은 2.5% COgas로 中毒시킨 實驗犬에서 循環血液量이 有意하게 增加함을 觀察하고 脾臟을 摘出した 實驗犬에서는 非摘出犬에 比해서 循環血液量의 增加가 顯著하게 낮았으며 또한 急性 CO 中毒에서는 低酸素性低酸素症에서 보다 血液量의 增加가 뚜렷함을 報告하였다.

肝血流量에 關與하는 重要的 因子로서는 末梢小動脈의 抵抗, 大動脈壓, 下腔靜脈壓²⁰⁾ 그리고 肝內小靜脈洞(sinusoid) 前後에 位置하는 收縮筋의 作用²⁴⁾ 및 心搏出量^{24, 25)} 등을 들 수 있으며 그 밖에 內臟血管系에 分布되어 있는 交感神經의 緊張度²⁰⁾, 運動²⁶⁾ 및 體位²⁷⁾ 등도 關與한다고 한다. 그러나 低酸素症이나 急性 CO 中毒에서 肝血流量을 測定한 業績은 거의 없는 듯 하다. 低酸素性低酸素症이 門脈血流量에 미치는 影響에 關하여 Chalmers 등¹²⁾ 및 Korner 등¹³⁾은 家兎에서 減少함을 觀察하고 그 機轉은 神經性血管收縮과 低酸素症에 따른 adrenalin의 分泌亢進에 起因할 것이라 하였다. 그러나 急性 CO 中毒이 門脈血流量에 미치는 影響은 低酸素性低酸素症에서와는 差異가 있는 듯하며 Chalmers 등²⁸⁾은 7匹의 家兎에 0.2% COgas를 41分間 呼吸시켰던 바 中毒의 程度가 가장 낮은(靜脈 PO₂=16 mm.Hg) 1匹에서는 門脈血流量의 變化가 거의 없었고 中毒의 程度가 中等度인(靜脈 PO₂=14~15 mm.Hg) 4匹에서는 若干 減少하였으며 그 程度가 가장 甚한(靜脈 PO₂=12 mm.Hg) 2匹에서는 顯著히 增加하였다고 하고 門脈血流量이 增加한 것은 低酸素症의 局所效果에 의한 血管擴張作用이 神經性血管收縮作用이나 adrenalin의 分泌로 招來된 血管收縮效果를 증가했기 때문일 것이라 하였다.

本 實驗에서는 實驗群의 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance가 對照群에 比해서 相對的으로 增加한 것으

로 미루어 보아 內臟의 血流量도 增加된 것으로 推測된다. 이러한 成績은 低酸素症이나 急性 CO 中毒에서는 腎臟 및 內臟의 血管抵抗의 增加에 따른 血流量의 減少가 招來될 것이라는 一般的인 見解^{6~8)}와는 다르고 또한 Korner 등¹³⁾ 및 Chalmers 등¹²⁾이 家兎에서 低酸素症을 일으켰을 때에 門脈血流量이 減少했다는 成績과도 相異하나 Chalmers 등²⁸⁾이 家兎의 急性 CO 中毒에서 比較的 重篤한 中毒을 일으킨 例에서는 門脈血流量이 增加했다는 成績과는 비슷한 結果라고 하겠다.

그리고 本 實驗에서는 COgas呼吸이 끝난 뒤 30分 동안 室內空氣를 呼吸한 다음에 觀察한 것이므로 비록 이때의 CO 血色素值가 約 57%였기는 했지만 反應性充血(reactive hyperemia)²⁹⁾도 關與했을 可能性도 考慮되어야 할 것으로 생각된다.

本 實驗에서 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance의 平均値와 心係數의 平均値와는 正比例의인, 關係가 그리고 股動脈平均壓 및 全末梢抵抗의 平均値와는 서로 反比例의인 關係가 있는 傾向이 있으나 이들 사이에 서로 一定한 相關關係가 없는 것으로 보아 急性 CO 中毒에서의 肝血流量의 變動은 心搏出量, 動脈壓 및 全末梢抵抗 등의 變動에 의해서만 決定되는 것이 아니라 許多한 因子들의 複合의인 相互作用에 의해서 結果될을 시사하는 하나의 論據가 될 수 있을 것으로 생각된다.

結 論

急性 CO 中毒이 肝血流量에 미치는 影響을 究明하기 위하여 20匹의 實驗犬을 對照群 10匹 實驗群 10匹로 나누어 觀察하였다. 實驗群에서는 約 2% COgas呼吸이 끝난 30分 후의 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance를 測定하여 그 成績을 基礎觀察値 및 對照群에서의 그것과 比較觀察하고 또한 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance와 心係數, 股動脈平均壓 및 全末梢抵抗과의 關係를 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

實驗群에서는 對照群에 比하여 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance의 相對的인 增加가 있었으나 有意한 것은 아니었다. 實驗群에서 colloid ¹⁹⁸Au의 fractional clearance의 平均値는 心係數의 平均値와는 正比例의인 關係가, 그리고 股動脈平均壓과 全末梢抵抗의 平均値와는 反比例의인 關係가 있는 듯했으나 個個의 例에서는 이들 사이에 一定한 相關關係가 없었다

REFERENCES

- 1) Roughton, F.J.W. and Darling, R.C.: *The effect*

- of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am. J. Physiol.* 141:17, 1945.
- 2) Brody, J.S. and Coburn, R.F.: Carbon monoxide-induced arterial hypoxemia. *Science* 164:1297, 1969.
 - 3) Chiodi, H., Dill, D.B., Consolazio, F. and Horvath, S.M.: Respiratory and circulatory responses to acute carbon monoxide poisoning. *Am. J. Physiol.* 134:683, 1941.
 - 4) Lilienthal, J.L., Jr.: Carbon monoxide. *Pharmac. Rev.* 2:324, 1950.
 - 5) Ball, E.G., Strittmatter, C.F. and Cooper, O.: The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. *J. Biol. Chem.* 193:635, 1951.
 - 6) Feldman, M., Jr., Rodbard, S. and Katz, L.N.: Relative distribution of cardiac output in acute hypoxemia. *Am. J. Physiol.* 154:391, 1948.
 - 7) Gorlin, R. and Lewis, B.: Circulatory adjustments to hypoxia in dogs. *J. App. Physiol.* 7:180, 1954.
 - 8) Gömöri, R. and Takacs, L.: Circulatory regulation and shifting in hypoxia. *Am. Heart J.* 59:161, 1960.
 - 9) Murray, J.F. and Young, I.M.: Regional blood flow and cardiac output during acute hypoxia in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 204:963, 1963.
 - 10) Daly, M. de B. and Scott, M.J.: The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J. Physiol.* 165:179, 1963.
 - 11) Kontos, H.A., Levasseur, J.E., Richardson, D.W., Mauck, H.P., Jr. and Patterson, J.L., Jr.: Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *J. App. Physiol.* 23:381, 1967.
 - 12) Chalmers, J.P., Korner, P.I. and White, S.W.: Local and reflex factors affecting the distribution of the peripheral blood flow during arterial hypoxia in the rabbit. *J. Physiol.* 192:537, 1967.
 - 13) Korner, P.I. and Uther, J.B.: Dynamic characteristics of the cardiovascular autonomic effects during severe arterial hypoxia in the unanesthetized rabbit. *Circulation Res.* 24:671, 1969.
 - 14) Van Slyke, D.D. and Sendroy, R., Jr.: Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. XV. Line chart for graphic calculation by the Henderson-Hasselbalch equation, and for calculating plasma carbon dioxide content from whole blood. *J. Biol. Chem.* 79:781, 1928.
 - 15) Peters, R.L. and Van Slyke, D.D.: Quantitative clinical chemistry, Vol. 11, Methods Wilkins, Co., Baltimore, 1951.
 - 16) Dobson, E.L. and Jones, H.B.: The behavior of intravenously injected particulate material: Its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow. *Acta Med. Scand.* 144:suppl., 273, 1952.
 - 17) Fick, A.: Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsb. Phys. Med. Gesell. zu Qurzburg*, 1870 (Quoted by Luisada¹⁹⁾).
 - 18) Blair, E., Montgomery, A.V. and Swan, A.: Physiologic observations on the circulation. *Circulation* 13:909, 1956.
 - 19) Luisada, A.A. and Liu, C.K.: Intracardiac phenomena in right and left heart catheterization. Grune and Stratton, Inc., New York, 1958.
 - 20) Bradley, S.E.: The circulation and the liver. *Gastroent.* 44:403, 1963.
 - 21) Boer, S. and Carroll, D.C.: The mechanism of the splenic reaction to general CO poisoning. *J. Physiol.* 59:312, 1924.
 - 22) 賓南洙: 急性一酸化炭素中毒에 있어서의 循環血液量의變化에 關하여. 大韓醫學協會誌 8:1023, 1965.
 - 23) 金玉在: 急性一酸化炭素中毒의 生理學的 研究. 航空醫學 9:1, 1961.
 - 24) Moses, J.M. and MacIntyre, W.J.: Effect of endotoxin on simultaneously determined cardiac output and hepatic blood flow in rabbits. *J. Lab. and Clin. Med.* 61:483, 1963.
 - 25) Myers, J.D. and Hickam, J.B.: An estimation of the hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in heart failure. *J. Clin. Invest.* 27:620, 1948.
 - 26) Bishop, J.M., Donald, K.W., Taylor, S.H. and Wormald, P.N.: Changes in arterial-hepatic venous oxygen content difference during and after supine

leg exercise. J. Physiol. 137:309, 1957.

- 27) Culbertson, J.W., Wilkins, W.W., Ingelfinger, F.J. and Bradley, W.E.: *The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects. J. Clin. Invest. 30:305, 1951.*

- 28) Chalmers, J.P., Korner, P.I. and White, S.W.:

Distribution of peripheral blood flow in primary tissue hypoxia induced by inhalation of carbon monoxide. J. Physiol. 192:549, 1967.

- 29) Kontos, H.A., Mauck, H.P., Jr. and Patterson, J.L., Jr.: *Mechanism of reactive hyperemia in limbs of anesthetized dogs. Am. J. Physiol. 209: 1106, 1965.*