

酸素異常症에 對한 生體의 適應

(Adaptive Responses to Dysoxia)

인 제 의 대

조 영 일

산소결핍과 shock 이 生體에서 세포의 代謝에 미치는 영향이 다른 點을 구별한다는 것은 어려운 문제이다. 잘 알려진 바와 같이 세포는 산소의 운반계통이 어느 수준이하로 감소하기 시작할 때까지는 일정한 비율로 산소를 소모하는데 모세관 P_{O_2} 가 20 torr 정도일 때부터 시작되고 이때의 사립체 P_{O_2} 는 1 torr 이하라고 생각된다.

그러나 저산소증의 생화학적인 변화는 산소소모율의 감소가 認知되기 이전에 그보다 더 높은 P_{O_2} 에서도 일어난다. 다시 말하면 급격한 산소결핍에 빠지더라도 생체는 정상수준의 산소소모를 유지하려고 노력하는 것이다. 임상에서는 이 組織酸素化(tissue oxygenation)의 손상이 어느 point에서 일어나는가를 알아내는 것이 문제의 핵심이 되지만 全身조직의 P_{O_2} 를 직접적으로 측정할 수 없기 때문에 지금까지는 여러 respiratory mass transport failure의 指針들이 모색되고 있다.

여기서는 生體가 shock이나 산소결핍에 빠진 후 이를 보상하려고 하는 순환계의 반응과 정맥혈산소분압의 중요성 및 絲粒體에서의 呼吸樣態 그리고 細胞 level에서 일어나는 적응반응과 측정방법等에 대하여 간단히 살펴보고자 한다.

Circulatory Response to O_2 Depletion

산소가 결핍되면 교감신경계 緊張동의 中樞性인 때문에 혈압이 상승하고 심박출량이 증가하지만 전신순환계는 혈관확장, 폐순환계는 혈관수축의 반응을 보인다. 즉, 말초에의 산소공급을 증가시키고 폐에서의 산소섭취를 효과적으로 유도한다. 이때 말초혈관은 고르게 확장되는 것이 아니고 臟器에 따라 局所에서의 산소수요에 알맞는 혈관확장이 이루어진다(oxygen demand說). 그 기전은 細動脈前括約筋이 수축하는데 필요한 산소가 결핍되어 팔약근이 열림으로써 혈류가 증

가한다. 즉, 혈액분포를 microsphere法으로 보면 산소가 결핍될때 산소 소모가 적은 장기로부터 큰 장기로 혈류가 shift하여 혈액분포가 달라지는데, 이것은 감소된 산소공급을 유용하게 써서 산소소모($\dot{V}O_2$)를 정상적으로 유지하려고 노력하는 데에 도움이 된다.

Adachi 등은 급성산소결핍 때의 혈액분포를 관찰하였는데, 輕度(15% O_2) 및 高度(5% O_2)의 저산소증에서 관상혈류의 변화가 가장 현저하여 對照群에 비해 경도저산소증에서는 37%증가, 고도저산소증에서는 285%의 증가를 보였다. 뇌혈류도 다소 증가하였지만 피부, 근육, 내장 및 腎혈류량은 감소하였는데 이는 심근과 뇌의 분포율의 증가도가 커서 그쪽으로 shift하였기 때문일 것이다.

Index of Tissue Oxygenation

세포 level에서 조직산소화의 측정여부를 판단하는 것이 직접적이지만, 임상에선 조직산소분압을 측정하는 것이 쉽지 않기 때문에 여러 방법이 고려되었다.

1. 동맥산소합량

$$CaO_2 = 1.37 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2$$

정상치(약 20 Vol %)는 바다높이에서의 공기중 산소합량과 거의 같음을 알 수 있다.

2. Oxygen delivery or oxygen availability

질병상태에서 산소의 mass transport가 점진적으로 손상되면 조직산소화는 결과적으로 적절하지 못하게 된다. 총산소이용력=심박출량×동맥산소합량($Qt \times CaO_2$)으로 나타내어 지는데 시간당 조직에 운반되어지는, 아마도 代謝에 이용되는 산소의 양을 나타내고, 흔히 심폐산소운반계통의 performance의 지표로, 간접적으로 조직산소화의 지표로 사용된다.

3. Oxygen consumption($\dot{V}O_2$)

$$\begin{aligned} &= \text{oxygen in } (CI \times CaO_2) - \text{oxygen out } (CI \times CvO_2) \\ &= CI(CaO_2 - CvO_2) \end{aligned}$$

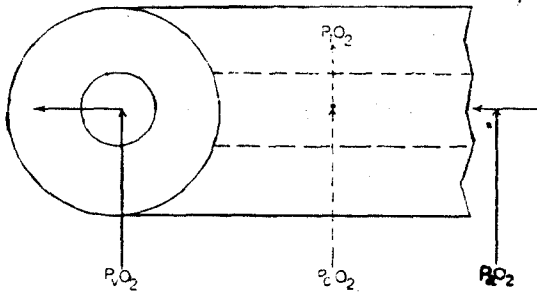


Fig. 1. Tissue cylinder model with central capillary. P_{aO_2} and P_{vO_2} are partial pressures of oxygen in arterial and tissue venous blood, respectively. P_{cO_2} ; mean capillary P_{O_2} , P_{tO_2} ; mean tissue P_{O_2} .

여기서 CI=cardiac index(심박출량/체표면적).

약간 다른 표현으로서.

Consumable oxygen = $Qt \times$ consumable CaO_2

Consumable $CaO_2 = CaO_2 - (P_{O_2}$ 가 20 torr 이하일때의 산소함량). 20 torr 이하에서의 산소함량은 pH, P_{CO_2} , Hb 농도를 혼합정맥혈에서 측정된 수치로 얻을 수 있다. P_{O_2} 가 20 torr 이하에서 운반되는 산소함량은 조직 내로 확산되지 않는 것으로 假定하는데, 이는 뇌정맥혈 P_{O_2} 가 20 torr 이하로 떨어질때 의식이 소실되는 것을 관찰한데 근거를 두고 있다.

4. Mixed venous oxygen content

5. O_2 extraction ratio: 산소의 요구(VO_2)에 대한 공급의 비율로써 다음과 같은 식으로 나타내어 진다.

$$O_2 \text{ Ext Ratio} = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

실제로는 저혈압시나 운동을 할때 추대되는 혈류의 shift 즉 순환재분배로 인해 일어나는 문제들때문에 임상에서는 위에 언급한 것들중 어떠한 지표도 조직의 산소화를 믿음직하게 반영하는 것은 없다.

O_2 delivery, consumable O_2 , mixed venous P_{O_2} 의 수치가 낮을 때에는 보통 조직저산소증으로 해석되어 지는데, 특히 shock이 있거나 frank tissue anaerobiosis(lactic acidosis)가 있을 때이다. O_2 delivery나 consumable O_2 이 정상 혹은 높은 수치를 보일때는 순환재분배가 없더라도 조직의 산소요구가 비정상일 수 있음으로 적절한 조직산소화를 의미하지는 않는다. 그럼에도 불구하고 consumable O_2 의 개념은 조직산소화가 모세관 P_{O_2} 의 기능을 O_2 delivery 보다도 더 잘 표현한데에 가치가 있다.

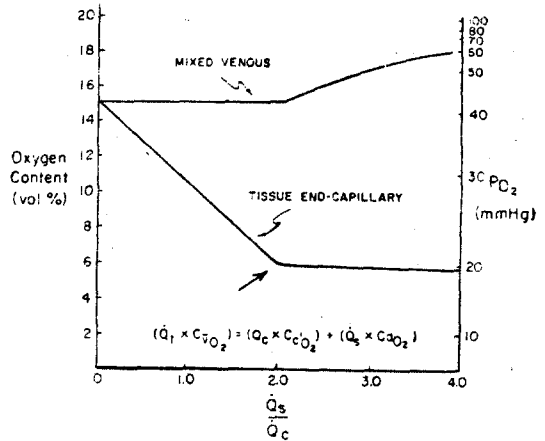


Fig. 2. Effect of increasing arterial admixture (Q_s/Q_c) on mixed venous and tissue end-capillary P_{O_2} at constant rate of oxygen delivery. With moderate arterial admixture, tissue-end capillary P_{O_2} decreases, whereas mixed venous P_{O_2} remains constant. When oxygen consumption decreases (large arrow) mixed venous P_{O_2} increases, whereas tissue end-capillary P_{O_2} remains at constant, low value [particular values of tissue end-capillary P_{O_2} and Q_s/Q_c reflecting limitation of oxygen consumption are estimates].

Assessment of Mixed Venous P_{O_2}

Krogh의 조직원통을 발전시킨 Tenney의 model (Fig. 1)을 이용하여 정맥산소분압과 평균조직산소분압을 정상상태에서 뿐만아니라 산소소모, 혈류량 및 Hb 농도 각각 또는 두가지 이상이 같이 달라지는 상태하에서도 산출해 낼 수 있다. 즉, 조직산소분압을 zero로부터 조직원통의 반경 R까지의 원통으로 積分하면 평균조직 P_{O_2} 가 구해지는데, Tenney는 정상시, 運動負荷, 低換氣, 빈혈, 조직대사항진등의 형태에서 계산하여 정맥혈산소분압이 조직 P_{O_2} 를 잘 반영하고 있으며, 이것으로 조직산소화의 변화가 예측될 수 있다고 하였다.

모세관과 조직의 ΔP_{O_2} 의 결정인자는 확산거리와 모세관 P_{O_2} 이다. 조직 P_{O_2} 는 조직혈류를 증가시키거나, 단축된 모세관이 혈류를 재개통할때 확산거리를 짧게 하든지하여 조절하는데 후자의 경우 모세관의 수(capillary density)를 증감하는 것이 조직 P_{O_2} 의 결정인자로써 중요하다.

혼합정맥혈은 전신장기의 정맥으로부터 모인 것이기 때문에 代謝亢進장과 대사低下장에서 혈류 자체의 재분포가 이루어지지 않으면 장기마다의 정맥혈 PO_2 는 크게 달라진다. 정상시에도 冠狀정맥혈은 20 mmHg, 肺 35 mmHg, 腎 60 mmHg 등으로 균등하지 않다. 肺에서의 V/Q 異常, 대사에 비해 상대적으로 혈류량이 많은 부위, 해부학적 동정맥吻合, 기능적인 shunt 부위 등이 발생하면 동맥혈이 모세관을 지나면서 조직으로 산소를 방출하지 않는 채로 정맥에 흘러 들어가 폐에서의 shunt 발생과 똑같은 조직에서의 arterial admixture가 되어 거꾸로 $P\bar{v}O_2$ 를 상승시킨다. 이러한 말초의 shunt가 있을때 (Fig. 2), 산소가 풍부한 동맥혈이 그대로 정맥에 들어가지만 조직으로부터 나오는 낮은 산소함량의 혈액 때문에 조직 PO_2 는 감소되나 $P\bar{v}O_2$, $C\bar{v}O_2$ 는 비교적 일정하게 유지된다. 그러나 shunt 혈류량에 비례하여 조직에의 산소공급은 감소되고 CtO_2 (tissue end-capillary oxygen content)도 감소된다. 따라서 혼합정맥혈의 PO_2 는 정상이더라도 조직 PO_2 는 감소한다. 화살표의 지점에서 동맥혈의 shunt가 점진적으로 증가하면 조직에의 혈류가 감소되고 산소공급이 줄어들기 때문에 산소소모 ($\dot{V}O_2$)는 감소한다. 결과적으로 $\dot{V}O_2$ 의 변화에 관계없이 CtO_2 는 감소된 상태로 一定値를 유지한다. 따라서 동맥혈 shunt는 $C\bar{v}O_2$ 를 증가시키고 PO_2 가 상승된다.

해부학적, 기능적 shunt가 말초모세관에 존재할 때 혼합정맥혈 PO_2 가 증가함으로써 조직산소화가 과도하게 평가될 수 있다. 예로써 Gram 음성균패혈증환자에서 혼합정맥혈 PO_2 가 증가되어 있지만 심한 anaerobiosis와 lactic acidosis를 보이는 경우이다. 간경변증이나 문맥고혈압증이 있는 경우 절제술후 혼합정맥혈 PO_2 가 역비례함을 관찰한 보고도 있는데, 정맥혈 PO_2 의 수치가 높은 것이 조직산소화가 적절함을 의미하기 보다는 심한 동맥혈 admixture의 indicative로 보는 것이 타당하다.

Dysoxia

말초에 운반되는 산소가 충분하여도 조직에서의 이용이 충분하지 않을 때 histotoxic anoxia라는 용어를 쓰는데, 조직에서의 산소대사의 異常이 조직중독 (histotoxic)의 상태가 아니더라도 발생할 수 있기 때문에 적절한 명칭이 되지 못한다.

Hypoxemia는 혈중의 산소부족을 의미하나 조직의 산소이용능력의 이상을 나타내기에는 어렵다. Hypoxia는 산소의 감소 또는 감소상태를 말하지만 조직의 산

CHEMOSMOTIC COUPLING OF ATP GENERATION TO O_2 CONSUMPTION

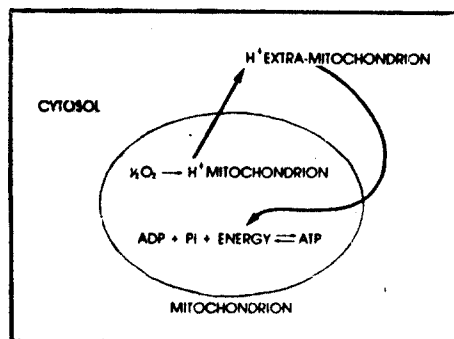


Fig. 3. Mitochondrial O_2 utilization is primarily used to provide free energy to pump protons against an electrochemical gradient. As the protons diffuse back along a favorable electrochemical gradient, some of this energy is made available to generate ATP from ADP and inorganic phosphate (Mitchell chemiosmotic process).

소이용은 중등도의 hypoxia에서도 정상으로 이루어진다.

Robin은 조직에서 산소이용의 異常을 구별하는 病態로써 dysoxia라는 용어를 사용하였다. 그는 이것으로 환자의 기능저하를 초래하는 一次的인 異常을 명확히 할 수 있고 여러가지 원인을 통일하는 방법이 된다고 하였다.

O_2 Metabolism Pathway

기본적인 세포의 산소이용중 약 80%는 사립체내에서 이루어진다. 산소분자는 기질(substrates)로부터 이끌어 낸 電子와 반응해서 free energy를 제공한다 (Fig. 3). 이 자유에너지는 전자화학적 gradient에 대항해서 사립체밖으로 proton과 다른 이온들을 pump하는 데 사용된다. 자유에너지의 일부는 ADP를 인산화시켜 ATP를 만든다. ATP는 알다시피 생물학적인 에너지를 필요로 하는 대부분의 과정에 가장 중요한 에너지의 원천이고 이렇게 생성된 ATP는 근육을 움직이고 심장을 뛰게하며 腦가 思考하는데 이용된다. 산소는 마지막 電子受容體이기 때문에 산소가 이용될 수 없으면 內呼吸과정이 중지되어 버린다. 산소의 직접 반응은 electron transport chain에서 terminal oxidase인 cytochrome(cy a₃)와의 사이에서 이루어지며 이 효소는 산소를 직접 환원시키는 환원제이다.

Table 1. Causes of Hypoxic Dysoxia

1. Reduced Pulmonary O ₂ Uptake	D. Regional hypoperfusion.
A. Reduced ambient PO ₂	a. Maldistribution of cardiac output.
B. Global alveolar hypoventilation.	b. Ischemia.
C. Regional reduced ventilation, perfusion intact.	i. organic.
D. Absent regional ventilation, perfusion intact-alveolar shunts.	ii. functional.
E. Pulmonary intravascular shunts.	c. Systemic arteriovenous shunts.
F. Intracardiac right to left shunts.	E. Abnormal rheologic properties of the blood.
G. Reduced cardiac output with right to left shunts.	a. Individual erythrocyte abnormalities.
H. Diffusion limitation—probably does not exist.	i. reduced surface/volume.
I. Spurious hypoxemia related to altered temperature.	ii. abnormal erythrocyte content.
J. Spurious hypoxemia related to leukocyte larceny.	iii. stiff erythrocyte membranes.
K. Decreased affinity of Hb for O ₂ .	b. Bulk erythrocyte changes: viscosity.
	c. Leukocyte abnormalities.
	i. leukocyte aggregates.
	ii. bulk leukocyte changes: massive increase in number.
2. Reduced Blood O ₂ Delivery	F. Increased affinity of Hb for O ₂ .
A. Reduced pulmonary O ₂ transport.	3. Reduced Capillary O ₂ Transport
B. Reduced effective Hb concentration.	A. Reduced capillary cross-sectional diameter.
a. Reduced erythrocyte mass.	i. absolute reduction.
b. Reduced hematocrit.	ii. relative reduction.
c. Increased carboxyhemoglobin.	B. Thickened capillary walls.
d. Increased methemoglobin.	4. Reduced Interstitial O ₂ Transport
e. Cyanohemoglobin.	5. Reduced Transcellular or Intracellular O ₂ Transport
C. Global hypoperfusion(reduced cardiac output).	

또 이 효소가 산소에 대한 친화성이 아주 높다(low Km)는 사실은 흥미있으며 이 반응은 산소결핍이 심한 때만 장애를 받는다.

기본적인 산소소모의 20%정도는 대부분 사립체막에서의 반응들에 쓰여진다. 세포내의 다른 부위들에서의 생합성, 분해, 해독등 정상적인 세포기능에 critical 한 것들이다. 이러한 extramitochondrial reaction 중 일부는, 어떤 neurotransmitter의 산화생합성의 경우 등, 산소에 대한 친화성이 비교적 낮아서(high Km) 중등도의 산소결핍에도 손상을 받는다. 사립체막의 산소이용과정의 이상에 대한 병태생리학적인 결과를 올바르게 알아으로써 산소결핍을 실질적으로 이해할 수 있다.

Classification of Dysoxia

산소이상증은 normoxic, hypoxic 및 hyperoxic dysoxia의 세가지로 대별할 수 있다.

Normoxic dysoxia는 산소의 공급과 운반은 정상이나 세포의 산소이용이 비정상적인 경우로써, 사립체의 기능이나 구조의 변화로 산소가 이용되지 못하여 일어나는 것이다. Endotoxin shock은 사립체의 기능이 저하되어 $\dot{V}O_2$ 가 감소된다고 생각된다. 즉, 산소공급이 유지되어도 $\dot{V}O_2$ 의 감소가 계속되기 때문에 $\dot{V}O_2$ 가 산소공급에 의존하게 되지 않는다. 이 normoxic dysoxia의 개선은 호흡이나 순환의 개선만으로는 불충분하고 예후도 나빠 앞으로 연구되어야 할 분야이다. Endotoxin shock과 septic shock에서는 $\dot{V}O_2$ 감소에 차를 보인다고 한다.

Hypoxic dysoxia는 산소의 운반, 공급이 감소되어 세포에서 산소이용이 저하된 경우이다(Table 1). 현저한 multiorgan failure가 초래되면 사립체안락의 산소대사과정에 손상을 받아 hypoxic dysoxia의 한 형태에 빠지게 된다.

Hyperoxic dysoxia는 산소함량이나 산소의 활동이

증가되어 세포의 산소이용에 異常이 초래되는 경우로써 O_2 toxicity의 분야이다.

Adaptations to Oxygen Depletion

만성저산소증의 경우 급성저산소증의 영향을 조절하기 위해 산소공급과 운반 및 substrate 공급의 개선, 그리고 세포대사의 직접적인 변화등 일련의 적응반응들이 나타나서 산소공급이 감소됨에도 세포기능이 정상적으로 수행되도록 한다. 이 반응들은 동물실험과 高地 및 hypoxic dysoxia 환자에서 증명이 되었다.

A formal classification of adaptive responses:

I. IMPROVED O_2 TRANSPORT/SUPPLY

1. Increased alveolar ventilation.
2. Increased cardiac output.
3. Increased erythrocyte mass.
4. Altered hemoglobin affinity.
5. Increased myoglobin.
6. O_2 conservation by arterial constriction.

II. IMPROVED SUBSTRATE SUPPLY

1. Increased substrate delivery.
2. Glucose conservation by arterial constriction.
3. Substrate conservation by endocrine or paracrine regulation.

III. DIRECT ADAPTATIONS OF CELL METABOLISM

Dysoxia의 상태에서는 substrates가 증가하도록 적응변화가 일어나는데 기질의 공급을 개선하기 위하여 hypoxic dysoxia 시엔 적어도 glucose에 대한 요구가 증가된다.

세포대사에 직접 작용하는 변화들은 isolated cell culture system에서의 연구에 따르면 다음과 같은 적응들이 작동한다.

I. BIOENERGETIC ADAPTATIONS

1. Oxidative phosphorylation.
2. Glycolysis.
3. Non-“classic” glycolysis.
4. Reduced energy requirements.

II. NONBIOENERGETIC ADAPTATIONS

1. Neurotransmitter (catecholamine) biosynthesis.

Dysoxia에 대한 직접적인 세포의 적응에 대한 연구는 bioenergetics와 ATP 대사의 process에 초점을

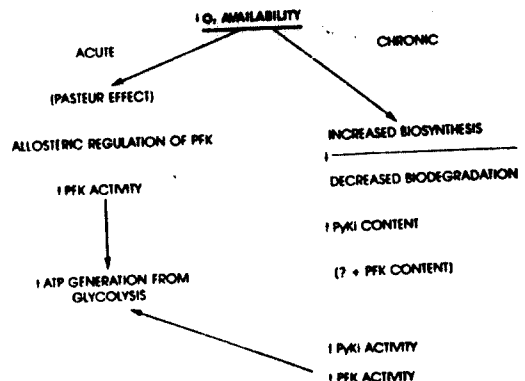


Fig. 4. Hypoxia increases the rate of glycolysis acutely by the Pasteur effect, which is mediated by alterations in low molecular weight regulators. Chronic hypoxia increases the rate of biosynthesis or decreases the rate of degradation of rate-limiting enzymes in glycolysis, augmenting glycolysis additionally. The net effect is to normalize ATP availability, despite O_2 depletion.

두고 있다.

Oxidative phosphorylation : 많은 eukaryotic 세포들—macrophage, fibroblasts, type II pneumocytes, kidney cell 등—은 낮은 PO_2 에 노출되면 $Cy a_3$ 의 활동이 저하되어 세포, 아마도 사립체의 VO_2 가 감소된다. 이 효소의 활동이 저하되는 기전은 잘 모르고, 어떤 기능이 이 효소에 의해서 장애를 받는지도 확실치 않지만 저산소증시 이 효소의 활동이 감소되면 산소에 대한 친화성을 낮추어 다른 반응들에 공급할 산소를 보존하게 된다고 추측한다. 궁극적인 목적이 무엇이든 이 반응은 거의 보편적으로 나타난다.

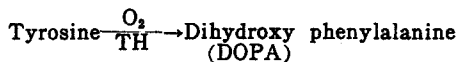
Glycolysis : 산소가 급격히 고갈될 때 glycolysis rate가 증가되는 현상을 Pasteur effect라고 한다. 1 mol의 glucose가 분해되면 2 mol의 ATP가 형성되어 산소가 결핍되어도 ATP공급을 유지하게 된다. 만성적 경우 Pasteur effect와는 달리 phosphofructokinase와 pyruvate kinase의 두 효소(rate-limiting enzyme)가 PO_2 가 낮을때 여러 형태의 세포에서 증가하여 이들이 glycolytic capacity를 증가시킨다. 즉 급성저산소증은 Pasteur effect의 결과로 ATP발생을 증가시키고, 만성적 경우는 여러 효소들의 생합성이나 분해로 glycolysis를 조절하여 ATP(energy)의 이용을 유지한다(Fig. 4). 암세포는 여러가지 다른 산소환

경에서의 반응이 정상세포의 반응과는 틀린다는 사실이 잘 알려져 있다. 암세포는 aerobic glycolysis의 high rate를 가지고 있고 흔히 Pasteur effect는 보이지 않으며 고농도의 산소에 노출되면 정상세포보다 더욱 민감한 것 같다. 즉 fibrosarcoma 세포나 HeLa 세포를 hypoxic incubation 해도 Cy a₃가 감소하거나 phosphofructokinase 혹은 pyruvate kinase 활동이 증가하지 않는다.

Nonclassic glycolysis : 장내기생충이나 연체동물에서는 glucose 1 mol 당 6~7 mol의 ATP를 얻어 아주 심한 저산소조건속에서도 생존한다.

Reduced energy requirements : 여러가지 동물 실험에서 오랫동안 잠수했을 때의 에너지요구량의 감소, mammalian fetus에서의 비슷한 과정, barbiturate로 뇌허혈손상을 보호하려는 기도, 어린애들이 prolonged near drowning에도 소생하는 경우등에서 기전은 잘 모르나 관찰할 수 있다.

Neurotransmitter biosynthesis : Nonmitochondrial O₂-requiring pathway로서 catecholamine 생합성의 첫단계인 tyrosine이 DOPA로 전환되는 과정에 산소가 필요하며 tyrosine hydroxylase라는 효소에 의해 촉매된다.



TH는 산소의 친화성이 비교적 낮아서(Po₂ 13 torr, high Km)중등도의 산소결핍에도 이 반응은 지연된다.

그러나 이 반응은 rate-limiting step이어서, 산소결핍이 더 진행이 되면 Fig. 5와 같은 과정으로 tyrosine hydroxylase의 활동이 증가되기 때문에 DOPA의 생산이 정상화되고 catecholamine의 생합성도 유지된다. 예로써 Tetralogy of Fallot의 경우 심한 저산소증을 동반하지만 心肺腦肝등 여러가지 생리적으로

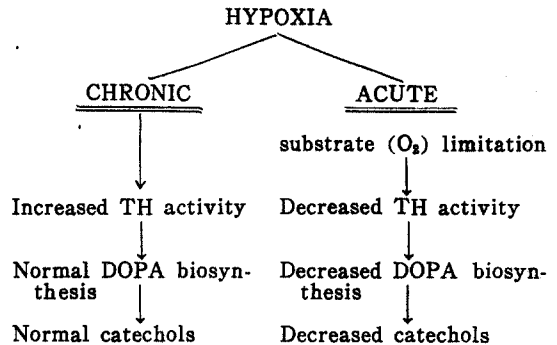


Fig. 5. Suggested sequence for a chronic adaptive response to O₂ depletion. Acute hypoxia depresses catecholamine biosynthesis by limiting O₂ availability. During chronic hypoxia, increased tyrosine hydroxylase activity normalized the production of DOPA, and thus, catecholamine biosynthesis.

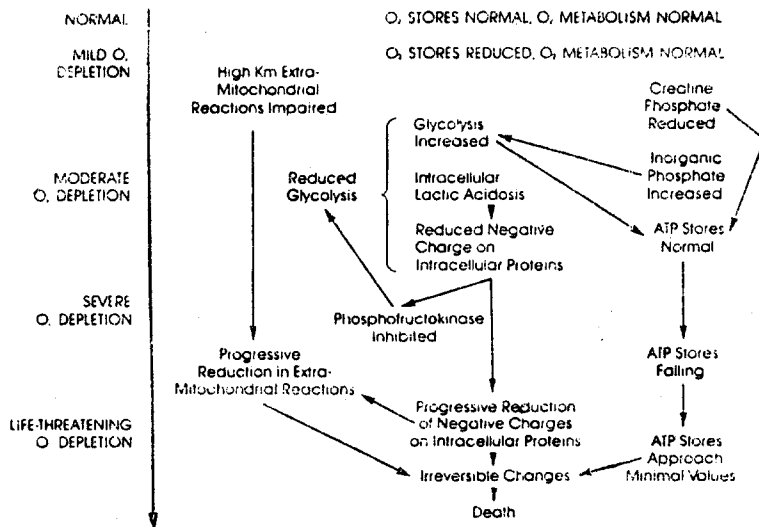


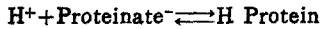
Fig. 6. Suggested sequence for the development of irreversibility and death during severe O₂ depletion. Ultimately, this occurs because of (a) progressive loss of extramitochondrial O₂ consuming reactions, (b) intracellular acidosis altering the charge on intracellular proteins and affecting protein function, and (c) loss of energy sources.

중요한 기능은 거의 정상적으로 유지되는 것도 이러한 非生理學的인 適應의 結果이다.

Cellular Response to O₂ Depletion

단계적으로 산소공급이 고갈되어 갈 때 생각할 수 있는 일련의 반응들을 그림 6에 나타내었다.

산소가 현저하게 고갈되면 creatine phosphate의 농도는 감소해서 ATP로 보존하려고 하고 inorganic phosphate와 ADP 농도는 증가하는데, 이들의 증가로 glycolysis의 속도가 빨리 진행되어(Pasteur effect) ATP저장이 유지된다. glycolytic rate의 증가는 two-edged sword로서, ATP발생을 증가시키는 대신 한편으로는 세포내산증을 발생시켜



의 반응에 따라 net negative charge가 감소된다. 세포내 산증이 심해 질에 따라 사립체외부의 산소대사과정을 포함한 많은 중요한 調節과 효소단백이 機能을 더이상 적절히 하지 않게 되며, 비가역적으로 발전되어 glycolytic rate는 늦어지고 creatine phosphate

Table 2. Some Approaches to Monitoring Dysoxia

1. Neural event monitoring(NEM).
2. Nuclear magnetic resonance(NMR).
3. Microelectrodes for intracellular pH.
4. Noninvasive monitoring of oxidation-reduction state of Cy aa₃.
5. Tissue Po₂ electrodes.
6. Pyrene butyric acid Po₂ activities.
7. Nuclear imaging of intracellular pH using labeled tertiary amine selenium.
8. Combined intracellular O₂ -K⁺ electrode.
9. NADH-flavoprotein fluorometer.
10. Flying spot scanner for flavoproteins.
11. Positron imaging for deoxyglucose.
12. Rhodamine dyes to examine mitochondrial transmembrane potential.

는 방전되어 ATP 농도도 떨어져서 마침내 죽음에 이른다.

Direct Measurements of Intracellular Changes with O₂ Depletion

임상적으로 환자의 oxygenation의 상태를 평가하는

때는 Po₂뿐만 아니라 FI_{O₂}, O₂ content (Hb 농도, 산소해리곡선), 생리적인 shunt, 심혈관계의 動態, 산소이용도등이 고려되어야 한다. 그러나 산소결핍이 세포내의 장애때문이라면 세포내 events를 직접 monitor할 수 있어야 할 것이다. 최근의 연구는 산소결핍시 세포내에서 일어나는 여러가지 변화들을 직접 측정할 수 있는 몇가지 가능한 방법들을 제시하였다(Table 2). 이 가운데에서 가장 가능성이 높은 방법 네가지를 소개한다.

Neural event monitoring은 신경생리학분야에서 개발된 비교적 최근의 발전이다. 환자에게 적용할 수 있는 external monitoring으로 말초신경에서부터 대뇌피질까지 여러 부위의 neural axis를 探索할 수 있다. Hypoxic dysoxia가 초래되었을 때 외부에서 측정이 가능한 특별한 변화들을 빨리 만들어 dysoxia에 1차적으로 신계체통의 변화가 뒤따라 주는 것이 希望이다. Nuclear magnetic resonance는 化學에서 널리 사용되는 강력한 방법이다. Phosphorus nuclear magnetic resonance는 ADP, ATP, Creatine phosphate, inorganic phosphate 및 세포내 pH 등 일련의 측정들을 세포계통이나 organ system 그리고 동물과 환자들에서 가능하도록 하고 있다.

세포내 pH를 직접 측정하는 microelectrodes는 최근에 급격히 발전하고 있으며 수년 이내에 환자들에게 실용이 가능하게 될 것이다.

임상적으로 유용한 방법으로써 Cy aa₃의 산화환원율을 비침습적으로 직접 측정할 수 있는 가능성이 제시되고 있다.

그외 나머지 방법들도 세포내부의 변화와 혈액내에 투영되는 변화들사이의 차이를 연결해 줄 수 있을 것이다.

과거 20년간 혈액가스측정이 산소결핍환자 및 산혈기부전환자의 치료에 큰 변혁을 가져왔듯이 세포내부의 변화를 측정할 수 있는 새로운 기술들이 개발되어 멀지 않은 장래에 우리들의 重患者診療形態를 크게 바꾸어 놓을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Bindsløv L, Jolin A, Hedenstierna G, Baehrendtz S, Santesson J: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: Effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology* 62:621, 1985
- 2) Harrison RA: Physiologic basis for the evalua-

- ation and treatment of hypoxemia. ASA Annual Ref Cours p171, 1985*
- 3) Mathers J, Benumof JL, Wahrenbrock EA: *General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology 46: 111, 1977*
- 4) Miller MJ: *Tissue oxygenation in clinical medicine: An historcial review. Anesth Analg 61: 527, 1982*
- 5) Okada Kazuo: *Biologic responses to oxygen depletion and indications. Clinical Anesthesia (Japan) 8:949, 1984*
- 6) Robin ED: *Of men and mitochondria: Coping with hypoxia dysoxia. Am Review of Resp. Disease 122:517, 1980*
- 7) Severinghaus JW: *Causes and effects of hypoxia during anesthesia. ASA Ann Ref Cours p212, 1980*
- 8) Tremper KK: *Oxygen transport: Use of blood or blood substitutes. ASA Annual Ref Cours p226, 1985*
-