

身體冷却이 血液細胞成分 및 凝血機轉에 미치는 影響에 관한 實驗的研究

崔 大 永*

=Abstract=

Hematologic and Coagulation Changes in Hypothermic Dogs

Dai Young Choi*, M.D.

This experiment was carried out to study the responses of cellular component of blood and bone marrow to cold and also the changes of coagulation during cooling. Forty-two mongrel dogs were subjected to hypothermia by ice-water surface cooling technique. Lowest body temperature ranged from 21-23°C. Dogs were divided into 3 groups: Group I, 12 dogs; pentothal anesthesia for 3 hours, Group II, 20 dogs; hypothermic group and Group III, 10 dogs; postsplenectomy hypothermic group.

Results were summarized as follows:

1. Hemoglobin, hematocrit and red blood cell count significantly increased when animal were cooled, and increase was noted in similar magnitude among the animals of Group I.
2. White blood cell count extremely decreased after cooling and effect of splenectomy on white blood cell count was not apparent. No significant changes were seen among Group I.
3. Differential count of white blood cell when cooled showed relative increase of polymorphonuclear neutrophil and decrease of lymphocyte.
4. There was marked decrease of platelets when body temperature reached to $22\pm 1^\circ\text{C}$ and essentially no changes was noted in Group I.
5. Clotting time, bleeding time, plasma prothrombin time, recalcification time, and fibrinolysis showed no significant changes when dogs were cooled. Clot retraction and prothrombin consumption during hypothermia appeared to be poor. In Group III, bleeding time decreased after splenectomy and when body temperature was lowered, plasma prothrombin time, clot retraction, and prothrombin consumption decreased. Decreased bleeding time and poor clot retraction were noted in Group I.
6. It was found that megakaryocyte count decreased even though platelet count of peripheral blood markedly diminished when animals were cooled. There was some tendency of erythroid hyperplasia noted during hypothermia.

結 論

低温法(hypothermia)은 心臟 大血管手術을 위해 單

*慶北大學校 醫科大學 外科學教室
(指導 外科學教室 李聖行 教授, 血液學教室 黃基錫 教授)

*Department of Surgery Kyungpook National University
School of Medicine Taegu, Korea (Director: Prof.
Sung Haing Lee and Prof. Kee Suk Whang)

獨¹⁻⁵⁾ 또는 人工心肺器(pump oxygenater)^{6, 7, 8)}와 併合하여 利用되고 있음은 周知의 事實이나 그 以外에도 手術에 長時間을 要하는 全身狀態가 不良한 患者^{9, 10)} 肝疾患¹¹⁾ 및 腎疾患의 患者¹²⁾를 麻醉할 때 低温法을 使用하는 경우가 많아지고 있으며 最近에 와는 腎이나 心장을 移植할 때 給與者(donor) 또는 受取者(recipient)의 體温을 一定한 限度까지 下降시 킨후 移植術을 施行하게 되어서 低温法의 臨床의 인 適用의 機會가 漸次로 增

加하고 있다고 하겠다.

1950年 Bigelow¹³⁾가 처음으로 低温法에 對한 動物 實驗의 成績을 報告한 이래 低温法에 關한 基礎的인 研究業績이 많이 報告되고 있다¹⁴⁻¹⁸⁾ 動物 또는 人體에 低温法을 施行했을 때 血液細胞成分의 變動 및 血液凝固 機轉의 變調를 招來하며 나아가서 低温法施行中 및 施行 後에 일어나는 出血은 하나의 不利한 合併症으로 認定 받게 되었다.

本教室에서 이미 低温法 施行中 血液細胞成分의 變動에 對해서 一部 觀察 報告 한 바 있으며¹⁹⁾ 다른 學者들 도 이에 對해 報告하고 있으나 그 成績이 반드시 同一 하지 않고 더욱이 血液凝固異常에 關해서는 報告者에 따라 많은 差異點을 보여주고 있음으로 이 方面에 關한 繼續的인 研究檢討가 必要하다고 생각된다.

本研究에 있어서는 動物의 體溫을 攝氏 22°까지 下降시켜 3時間 동안 維持시킨 후 血液成分 및 血液凝固機轉에 關與하는 要素들의 變動을 관찰했으며 이 所見을 平溫 麻醉만을 施行한 動物의 成績과 그리고 冷却前 脾를 摘出한 動物의 成績과를 比較 檢討하여 흥미있는 結果를 얻었기에 여기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

外見上 健康한 體重 11.0~21.1kg(平均 14.2kg)의 雜種成犬 42匹을 實驗動物로 使用하여 다음 3群으로 나누어 實驗觀察하였다.

1) 第1群 平溫麻醉群(對照群): 12匹

이 群에 있어서는 麻醉(다음 詳述)만을 施行하고 3時間 後의 變動을 觀察하여 다음 各群의 對照群으로 삼았다.

그러나 實驗動物의 體內에 投與된 麻醉劑의 代謝 또는 分解速度는 動物의 體溫의 高低에 따라 많은 差異를 가져올 것은 自明하며 따라서 麻醉劑의 영향, 더욱이 Pentothal의 영향으로 脾臟의 腫大가 있을 수 있고 그 結果 血液像 또는 血液凝固機轉에 間接的인 影響을 招來할 수 있을 뿐만 아니라²⁰⁾ 各觀察時點을 同一하게 한다는 것은 事實上 不可能하므로 平溫麻醉群에서 麻醉 3時間 後의 觀察한 成績을 다음 2群의 對照值로 삼기에는 難點이 없지 않으나 平溫下에서 Pentothal 만을 投與한 後 一定한 期間 동안에 일어날 수 있는 所見을 參酌하는 것은 多少의 意義를 지니는 것으로 解釋하여 이를 對照群으로 設定하였다.

2) 第2群 低温群: 20匹

動物을 冷却시켜 體溫이 30°C에 達했을 때 自動呼吸器(22 prm)로서 換氣시켰으며 體溫을 22°±1°C까지 下降

시켜 3時間 維持시킨 후 觀察하였다.

3) 第3群 脾摘出低温群: 10匹

動物을 麻醉시킨 후 上腹正中開腹하여 脾臟을 摘出하고(이 때 出血量은 10ml 以內이었다) 그後 動物을 冷却시켜 體溫을 22°±1°C까지 下降시키고 3時間 後에 觀察하였으며 自動呼吸器를 第2群에서와 같이 使用했다.

2. 實驗方法

1) 麻醉

Sodium Pentothal 30~50mg/kg을 靜脈內로 注射한 후 實驗犬을 빈 水槽內에 仰臥位로 四肢를 固定하였다.

2) 冷却 및 體溫測定

이는 本教室 姜²¹⁾이 使用한 方法에 準하였으며 實驗 方法의 要點만을 略述하면 體溫은 水銀溫度計를 개의 食道中央部에 挿入하여 測定하였고 개의 體表面을 氷片 水로서 冷却시켰으며 體溫이 23°~24°C에 達했을 때 冷却를 中止으며 動物을 加溫한 후 관찰하지는 않았다.

3) 末梢血液檢査

血液은 개의 下肢靜脈에서 採取하였으며 血色素는 Cyanmethemoglobin法²¹⁾으로, 血小板數는 Rees-Ecker²²⁾法으로, Hematocrit는 Wintrobe法²³⁾ 그리고 赤血球數 白血球數 및 百分化는 標準方法에 依據해서 檢査했다.

4) 凝血學的 檢査

種類와 方法은 다음과 같다.

① 出血時間: Ivy method²⁴⁾

② 全血凝固時間: Lee-White method²⁴⁾

③ Calcium 再加時間: De-Nicola method²⁵⁾

④ 血漿 Prothrombin 時間: Cartright method²⁴⁾

⑤ Prothrombin 消費: Sussman method²⁶⁾

⑥ 血漿血餅溶解: Stefanini method²⁷⁾

⑦ 血餅退縮: Stefanini method²⁷⁾

5) 骨髓檢査

개의 腸骨樞部를 剃毛하고 皮膚에 小切開를 加한 후 骨髓穿刺針으로 骨髓를 採取하여 標準檢査法으로 檢査하였다.

實驗成績

A. 血液所見

1. 血色素

低温群에서 冷却前 血色素量의 平均値는 10.2gm%이었으니 冷却後 3時間에는 12.0gm%로 顯著히 (P<0.001) 上昇하였으며 脾摘出低温群에서는 脾摘出前 血色素의 平均値가 10.9gm%, 脾摘出直後値가 10.7gm%, 冷却시킨 후 3時間(以下 「低温時」라 略記함)値는 11.6gm%로

Table 1. Hematologic Changes in Anesthesia group.

	No. of dogs.	Control		3 hrs. after anesthesia	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.
Hemoglobin (gm%)	12	10.1	0.7	12.3 *	1.9
Hematocrit (%)	12	33	1.8	41 *	2.1
Red blood cell ($\times 10^4$)	12	375	22.6	44.6 *	25
White blood cell	12	8,600	293	6,679 *	999
Platelet	12	354,100	23,700	293,800	33,400

* Significant change from control period ($P < 0.05 \sim 0.001$)

Table 2. Coagulation in Anesthesia Group

	No. of dogs	Control		3 hrs. after anesthesia	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.
Bleeding time	12	2'4"	12.5"	1'22"*	3.4"
Clotting time	12	3'8"	27	3'9"	3.5"
Prothrombin time, %	12	100	—	97	1
Recalcification. time	17	1'6"	3"	1'7"	2.5"
Prothrombin Consump time (sec)	12	36"	2"	34"	3"
Clot retraction, %	12	47	1.6	35 *	3.4
Fibrinolysis	12	(—)		(—)	
Platelet	12	354,100		293,800	

* Significant change from control period ($P < 0.05 \sim 0.001$)

Table 3. Hematologic Changes in Hypothermic Group

	No. of dogs	Control		3 hrs. after hypothermia	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.
Hemoglobin (gm%)	20	10.2	0.2	12.0 *	0.4
Hematocrit (%)	20	35	1	43 *	1.8
Red blood cell($\times 10^4$)	20	385	11.5	432 *	21.4
White blood cell	20	9,931	548	2,503 *	123
Platelet	20	347,700	28,300	133,100 *	18,100

* Significant change from control period ($P < 0.05 \sim 0.001$)

서 上昇의 傾向을 보여 주었다. 對照群에서는 麻醉 후 10.1gm%이 있던 것이 3時間 후에는 12.3gm%로 顯著하게 ($P < 0.001$)增加하였다.

2. Hematocrit

第2群에서 冷却前 hematocrit의 平均値가 35%이었던

것이 低溫時에는 43%까지 顯著한($P < 0.001$) 上昇을 보였으나 第3群에서는 脾摘出前後 各各 35%이었던 것이 低溫時는 38%까지 上昇하는 傾向을 보였을 뿐이다. 平溫麻醉群에서 마취直後 33% 이었던 것이 麻醉3時間 후에는 41%로 甚한 ($P < 0.05$) 上昇을 보여 주었다.

Table 4. Coagulation in Hypothermic Group

	No. of dogs	Control		3 hrs. after hypothermia	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.
Bleeding time	20	2'33"	20"	2'38"	28"
Clotting time	20	3'2"	17	3'31'	20"
Prothrombin time, %	20	100	—	98	0.8
Recalcification time	20	1.15"	4"	1.19"	2.5"
Prothrombin Consump. time (sec)	20	31"	3"	17"	2"
Clot retraction, %	20	35	1.8	29*	1.2
Fibrinolysis	20	(—)		(—)	
Platelet	20	347,700		133,100*	

* Significant change from control period ($P < 0.05 \sim 0.001$)

Table 5 Hematologic Changes in Postsplenectomy-Hypothermia Group

	No. of dogs	Control		Postsplenectomy		Hypothermia+3 hrs	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.	Mean	S. E.
Hemoglobin(gm%)	10	10.9	0.4	10.7	5.6	11.6	0.4
Hematocrit (%)	10	35	2	35	2.3	38	2.2
Red blood cell($\times 10^4$)	10	401	22.3	393	23	420*	26
White blood cell	10	8,305	895	5,480	533	2,221*	231
Platelet	10	291,900	20,834	312,300	21,148	94,500*	6,351

* Significant change from control period ($P < 0.05 \sim 0.001$)

3. 赤血球

第2群에서는 冷却前 赤血球數의 平均値가 3,850,000/ mm^3 이던 것이 低溫時 4,320,000/ mm^3 까지 顯著한 ($P < 0.001$) 上昇을 나타내었고 第3群에서는 脾摘出前 4,010,000/ mm^3 , 脾摘出後 3,930,000/ mm^3 이던 것이 低溫時 4,200,000/ mm^3 까지 顯著히 ($P < 0.05$) 上昇하였으나 第2群에 比하여 輕한 上昇이었다. 對照群에서도 麻醉後 3,750,000/ mm^3 이었던 것이 3時間후에는 4,460,000/ mm^3 까지 相當한 ($P < 0.05$) 增加를 보였다.

4. 白血球

低溫群에서 冷却前 白血球數의 平均値가 9,931/ mm^3 이었던 것이 低溫時 極甚한 ($P < 0.001$) 減少를 보여 2,503/ mm^3 까지 떨어졌으며 脾摘出低溫群에서는 脾摘出前 8,305/ mm^3 , 脾摘出後 5,480/ mm^3 이었던 것이 低溫時 2,221/ mm^3 까지 顯著한 ($P < 0.001$) 減少를 보였다.

平溫麻醉群에서는 麻醉後 8,600/ mm^3 이었던 것이 3時間後 6,679/ mm^3 로 減少하였으나 有意한 變動은 아니었다.

5. 血小板

第2群에서 冷却前 血小板의 平均値가 300,700/ mm^3 이던 것이 低溫時 133,100/ mm^3 까지 顯著하게 ($P < 0.01$) 減少하였으며 第3群에서는 脾摘出前後에 있어서의 血小板數는 有意한 變動이 없었으나 低溫時에는 冷却前值인 312,300/ mm^3 에 比하여 約 1/3이 減少한 94,500/ mm^3 까지 減少하였다 ($P < 0.01$). 그러나 平溫麻醉群에서는 有意한 變動이 없었다.

B. 血液凝固機轉

1. 全血凝固時間

第2群에서 冷却前 全血凝固時間의 平均値가 3分2秒이었던 것이 低溫時에 3分31秒로 多少延長되었으나 統計學的으로 別意義는 없었다. 第3群에서는 脾摘出前 1分49秒이던 것이 後에는 1分39秒이고 低溫時 1分21秒로 別 增減이 없었다. 第1群에서는 麻醉直後 3分8秒, 麻醉3時間後 3分9秒로 아무런 變化가 없다.

Table 6. Coagulation in Postsplenectomy-Hypothermia group

	No. of cases	Control		Postsplenectomy		3 hrs. after hypothermia	
		Mean	S. E.	Mean	S. E.		
Bleeding time	10	1'26"	24"	1'2"	32"	54"	17
Clotting time	10	1'49"	13"	1'39"	16"	1'21"	3
Prothrombin time %	10	—	—	100	—	91 *	2.3
Recalcification time	10	1'13"	5.8"	1'11"	5.1"	1'35"	6.8"
Prothrombin Consump- time (sec)	10	41"	3"	45"	2"	19" *	3"
Clot retraction, %	10	43	1.5	43	1.6	30 *	1.7
Fibrinolysis	10			(+)1 (±)1		(+)2 (±)1	
Platelet	10	291,900	20,800	312,300	21,100	94,500 *	7,300

* Significant change from control period (P<0.05~0.001)

2. 出血時間

第2群에서는 出血時間의 冷却前 平均値가 2分33秒이며 低溫時는 2分38秒로 別變動이 없었으며 第3群에서는 脾摘出前에 1分26秒 이었던 것이 脾摘出後에는 1分2秒로 相當한 (P<0.05) 短縮을 보였고 低溫時에는 54秒로 더 短縮되었다 第1群에서는 麻酔直後 2分4秒이었던 것이 麻酔3時間後에는 1分22秒로 顯著한 (P<0.02) 短縮을 나타내었다.

3. 血漿 Prothrombin 時間

第2群에서는 冷却前值 100%에서 低溫時에 98%가되어 有意한 變化가 아니며 第3群에서는 脾摘出後值 100%에서 低溫時에는 91%가 되었으며 이는 有意한 減少 (p<0.02)이다. 第1群에서는 麻酔直後 100%가 麻酔3時間에는 97%로서 큰 變動이 없었다.

4. Calcium 再加時間

第2群에서 冷却前에 calcium 再加時間의 平均値가 1分15秒이던 것이 低溫時에는 1分19秒로 別變化가 없었고 第3群에서는 摘脾出前 1分13秒이었던 것이 後에는 1分11秒, 低溫時는 1分 35秒로서 多少 延長되는 傾向을 보였다.

第1群에서는 麻酔直後 1分 6秒 麻酔3時間후 1分 7秒로 아무런 變動이 없었다.

5. 血餅退縮

第2群에서 冷却前 血餅退縮의 平均値가 35%이었던 것이 低溫時 29%로 顯著한 低下(P<0.01)를 보였으며 第3群에 있어서 脾摘出前 43%, 脾摘出後 45%로 變動없이 經過하다가 低溫時 30%가 되어 甚한 低下(P<0.01)를 보여 주었으며 第1群에 있어서도 麻酔直後 47%이었던 것이 麻酔3時間後 35%로서 有意한 (P<0.01) 低下를 나타

내었다.

6. Prothrombin 消費

第2群에서 冷却前 prothrombin 消費의 平均値가 31秒 이었던 것이 低溫時 17秒까지 顯著한(P<0.01) 短縮을 보였으며 第3群에서는 脾摘出前에 41秒摘出後에 45秒로 變動없이 지나다가 冷却했을 때 19秒까지 顯著한 (P<0.001) 短縮을 보여 주었다. 그러나 第1群에서는 麻酔直後 36秒, 麻酔3時間後에는 34秒로 有意한 變動이 없었다.

7. 血漿血餅溶解

低溫群에서는 冷却前後에 血漿血餅溶解가 일어나지 않았으나 脾摘出低溫群에 있어서는 脾摘出直後 10例中 1例에서(+), 1例에서(±)의 溶解를 보여 주었고 低溫時에는 2例에서(+) 1例에서(±)의 溶解를 보였다.

平溫麻酔群에서는 溶解가 일어나지 않았다.

C. 骨髓檢查成績

對照群 12例中 3例에서 麻酔3時間후에 骨髓의 變化는 1例에서 淋巴球增多症 1例에서 赤芽球過增殖 1例에서 輕한 過形成性骨髓의 所見을 各各 보여 주었다.

低溫群의 成績을 보면 20例中 冷却後 5例에서 赤芽球過增殖 1例에서 過形成性骨髓의 所見을 얻었다.

脾摘出冷却群에서는 10例中 脾摘出後 3例에서 赤芽球過增殖이 있었고 1例에서 過形成性骨髓가 있었으나 冷却후에는 消失하였다. 그러나 冷却후에 1例의 赤芽球過增殖, 1例의 噴嚏性組織球의 增加 그리고 1例의 赤芽球過增殖이 出現하였다. 血小板의 母細胞로 알려진 骨髓의 巨核母는 冷却時에 減少하였다.

總 括

A. 血液細胞成分

本實驗에 있어서 各을 單純히 冷却시키던지 또는 脾

를 摘出한 後 冷却시키던지 이 過程에서 일어나는 血液像의 變動을 平溫時와 動物의 體溫을 $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 까지 下降시키고 3時間經過後에 觀察하였다. 過去에 몇몇 研究者에 依하여 低温法施行期間中에 일어나는 血液像의 變化를 動物實驗에서 觀察 報告한 것이 있으나 低温實驗에 使用한 動物을 麻醉만을 시키고 一定한 時間經過後에 血液像을 觀察한 所謂 對照群에 該當한 觀察値가 報告된 것은 거의 찾아볼 수 없었다. 事實인즉 身體冷却과 같은 強大한 外部刺戟으로 平溫에서 15°C 程度나 下降하게 되는데 이것을 附加하지 않고 다만 麻醉만을 해서 低温法實驗에 使用된 時間만큼 經過후의 血液像 및 凝血機轉의 變動을 觀察했다고 해서 對照群으로서의 普遍타당성이 있을 수는 勿論 없다. 그러나 이 實驗에서와 같이 pentothal 注射3時間후의 觀察値를 分析함은 다른 2群의 成績을 分析檢討하는데 參考가 될것으로 思料되어 實驗하였다.

血色素 hematocrit, 赤血球數의 冷却에 따른 變動을 보면 血色素는 冷却으로 그리고 脾摘出後 冷却으로 顯著히 上昇하였는데 脾摘出후 冷却時에 上昇도가 前者에 비해 多少 輕微하였다. hematocrit 値는 冷却으로 顯著히 上昇하였고 脾摘出후 冷却했을 때는 上昇의 程度가 輕하였으며 赤血球도 冷却으로 그리고 脾摘出後 冷却으로 各各 增加하였으나 後者에 있어서 그 程度가 輕하였다.

實驗犬을 단순히 冷却했을 때 血色素 hematocrit 赤血球數의 增加 및 上昇은 이미 本教室 李가 報告한바 있으며 다른 여러 學者들도 大體로 이와 비슷한 成績을 報告하였다.

身體를 冷却했을 때 水分이 脈管內에서 細胞內 또는 間質內로 移動한다고 D'Amato³²⁾는 말하고 있으며 Na^+ 는 細胞內로 移動하면서 K^+ 를 追放하고 이 때 Na^+ 이 水分을 同伴하며 따라서 血液의 濃縮이 일어난다고 主張한 學者들이 多數있다.³³⁻³⁶⁾ 이러한 이온과 水分의 移動에 對해 反論도 없지 않으나³⁷⁾ 現在로서는 이 事實이 支持를 받고 있다. Hematocrit의 上昇은 Crosby는 循環血液中에서 血漿이 一時的으로 減少하는데 起因한다고 指摘했으며 그리고 D'Amato와 Hegnauer²³⁾는 이와 같은 血漿의 減少는 血漿이 小血管에서 滯溜하기 때문이라고 말하고 있다. Willson²⁸⁾은 個體溫이 $21^{\circ}\sim 26^{\circ}\text{C}$ 때 腸間膜을 顯微鏡으로 觀察하였드나 小血管內血流는 느리고 많은 毛細管內血流는 中止되며 40 micron 程度의 小靜膜에서는 確實한 血液濃縮이 觀察되 었다고 하였으며 이와 같은 成績은 Bigelow 등의 低温犬의 結膜血管內에서의 觀察과 一致하였다.

Hct의 上昇은 血漿의 減少에 따른 血液의 濃縮이며

나아가서 赤血球 및 血色素의 增加를 隨伴할 것이다 血液이 血管內에서 suspension stability를 維持하기 위해서는 血液稀釋 血漿蛋白稀釋 高分子量의 血漿蛋白의 低濃度 유지, 그리고 充分한 血壓이 필요하다고 Faraeus³⁸⁾는 말하고 있는데 血液稀釋과 血漿蛋白稀釋은 脈管內 血漿量이 充分할 때에만 可能할 것이고 萬一 身體冷却時에 上記 條件들이 變調된다면 赤血球의 凝集은 쉽게 일어날 수 있다고 보아야 하겠다 이와 같은 赤血球의 凝集은 出血, 外傷, shock, 火傷, 感染, high molecular dextran의 輸液때에도 觀察된다고 Gelin³⁹⁾, Knisely⁴⁰⁾는 報告하였다.

白血球는 冷却으로 심한 減少를 보였으며 pentothal 麻醉만으로는 有意한 減少는 볼 수 없다. 脾摘出후 冷却群에 있어서도 白血球는 甚한 減少를 보였는데 脾摘出의 영향은 별로 인정할 수 없었다.

Table 7. Differential Count of White Blood Cell of Hypothermic Group

	Control		Hypothermia	
WBC/mm ³	9,931		2,503	
Band	342	3.4%	2.6%	65
Seg.	6,273	63.2%	74.9%	1,875
Eosino.	190	1.9%	1.3%	32
Baso.	104	1.0%	0.9%	23
Lympho.	2,852	28.7%	19.3%	487
Mono.	172	1.7%	1.0%	25

冷却으로 인한 白血球의 減少는 本教室에서 이미 發表한바 있다. 白血球가 왜 減少하는가 하는데 對한 合理的인 說明은 Willson의 腸間膜毛細血管觀察所見인데 氏는 개의 體溫이 $21^{\circ}\sim 26^{\circ}\text{C}$ 때 毛細靜脈壁에 多數의 白血球가 附着돼있고 이것이 加溫期에는 떨어져나와 血液內로 들어온다고 指摘했다 Villalobos는 白血球가 冷却期에 減少하고 加溫期에 增加하는 理由는 不明하나 冷却期에 消失된 白血球가 加溫期에 出現하는지의 與否는 규명되어야 할것이라고 하였으며 加溫期에 白血球의 左方移動이 없은 것으로 보아 新生細胞는 아닐 것이라고 推定했다.

冷却期の 白血球의 減少에 있어서 어느 細胞成分이 어떻게 變動하는가를 分析하였드나 第7表에서 보는바와 같이 葉狀好中球가 相對的으로 增加한다는 事實을 알 수 있고 그 外의 細胞는 大體로 冷却時에 減少하였다. Willson²⁸⁾은 冷却時에 相對的 淋巴球增多症, Villalobos²⁹⁾는 6匹中 1匹에서 같은 增多를 觀察하였는데 本實驗에 있어서는 20匹中 3匹에서 相對的 淋巴球增多症을 보였

을뿐 全體的으로는 減少하는 結果를 보여주었다.

低溫法過程에 있어서 血小板의 變動에 對한 實驗成績은 本敎室의 李¹⁹⁾가 發表한바 있다. 血小板의 減少樣相을 仔細하게 把握하기위해 平溫下에서 pentothal 麻醉만을 施行하여 3時間經過했을 때 血小板이 어떻게 變動하는가를 아울러 觀察하였는데 麻醉直後 354, 109/mm³ 이었던 것이 平溫下에서 3時間을 경과한 後에는 293, 800/mm³으로 減少하였는데 Ellis⁴¹⁾의 451, 000/mm³에서 過換氣하면서 3時間半후에 302, 000/mm³과 比較하면 그 減少의 程度가 輕微하였다 개를 冷却하여 體溫이 22° ± 1°C에 達했을 때의 血小板의 減少는 매우 顯著하였는데 이것은 여러 報告者^{28), 29), 30)} 들의 成績과 大體로 一致된다. 이 때 血小板의 減少가 血小板自體의 破壞에 基因하는지 또는 一定한 臟器 組織 또는 毛細血管內에 포착되는지 確實한 說明이 없다 Villalobos²⁹⁾는 低溫法때에 血小板의 減少를 觀察하고 이 減少가 放射能으로 標識한 血小板利用으로 調査한 結果 冷却時의 消失되었던 80%의 血小板이 加溫時 再出現한 것을 觀察하여 이와 같은 血小板의 減少는 破壞에 因한 것이 아니고 血中에서 組織內로 移動하였다가 다시 血中으로 나온 結果라고 力說하였다 그러나 氏는 肝 및 脾를 摘出した 動物의 低溫法實驗에서 血小板의 上記와 같은 消失이 主로 肝 및 脾에서 포착당하였다가 加溫時에 유리당하는데 기인한다고 報告하였고³¹⁾ 그리고 Astor⁴²⁾의 血小板의 人體注射 實驗成績을 보면 注入된 血小板은 50%가 먼저 肝에 sequestration 되고 그후 점차 血流內로 移動하여 結局은 脾에서 破壞된다고 하였다. 이와 같이 肝 및 脾는 血小板의 一時 寄着點으로서 重要な 位置에 있다고 하겠다.

B. 凝血機轉

全血凝固時間은 低體溫때나 脾摘出後 冷却시켰을 때나 큰 變動이 없었다. 全血凝固時間의 身體冷却에 따른 變化를 개에서 觀察한 Willson²⁸⁾, Villalobos²⁹⁾ 그리고 Couves³⁰⁾의 成績을 보건대, 凝固時間이 延長되어 있고 Kaulla 및 Swan⁴³⁾의 人體手術時의 成績에서는 凝固時間의 別 變動이 없었다. 그리고 Swan은 이와 같은 動物과 人體에서의 凝固時間의 差異는 種屬間的의 것이 아니겠고 動物實驗에서는 體溫을 25°C 혹은 그 以下까지 冷却시키는데 反해 人體에서는 30°C 정도로 維持하는데 그 原因이 있겠다고 說明하고 있다.

出血時間은 本實驗에서 單純히 개를 冷却시켰을 때는 有意한 變化가 없었고 脾摘出後 冷却시켰을 때는 相當한 短縮을 보였다. Villalobos는 該 實驗에서 出血時間은 短縮된다고 報告하였으나 Couves는 冷却前值에 比해 5-7배나 延長된다고 報告하고 있어서 冷却에 따른 出血時間의 變化는 報告者에 따라서 相當한 隔差를 보여주

고 있음을 알 수 있다. Prothrombin 時間은 本實驗의 各群에서 아무런 變動을 認定할 수 없다. Willson²⁸⁾도 개를 使用한 實驗에서 直腸溫을 21°~26°C(平均 22°C)까지 冷却시켰을 때 prothrombin 時間은 有意한 短縮은 없었다고 報告하였고 Couves³⁰⁾는 개의 體溫을 20°C까지 下降시켰을 때 prothrombin 時間은 短縮되었으며 이것은 血漿內에 相當한 prothrombin이 存在하는 證據일 것이라고 말하고 있다. 그리고 Villalobos는 動物實驗에서 血漿 Prothrombin 活性은 不變이라 하였으나 Swan⁴³⁾이 11例의 先天의 심장병환자를 低體溫下(28°~30°C)에서 手術했을 때 8例에서 手術中 prothrombin 活性이 低下되었으며 手術翌日 活性은 術前에 比해 3例에서 亢進되었다고 報告하였으며 이는 平溫手術患者에서는 볼 수 없는 所見이라고 말하였다. Calcium 再加時間의 變動을 보면 本實驗에 있어서 脾摘出後 冷却時에 多少의 延長이 있었으나 다른 群에서는 아무런 變動이 없었다 Calcium 再加時間의 變動을 低體溫狀態에 있는 動物이나 人體에서 觀察한 成績은 報告된 것이 적으며 Kaulla와 Swan⁴³⁾의 人體手術時의 calcium 再加時間의 變動을 보면 顯著하게 短縮되어 있다.

血漿 prothrombin 消費는 著者の 實驗에서 冷却群 및 脾摘出冷却群에서 顯著的한 단축을 볼 수 있었으나 平溫 마취群에서는 아무런 變動이 없었다. 血漿 prothrombin 消費의 檢査의 根本目的은 血小板의 機能 및 intrinsic thromboplastin의 形成에 필요한 血液凝固要因의 機能을 測定하는데 있다. 本實驗에서 冷却群에서와 같이 개를 冷却시켰을 때 血小板이 61.7%나 減少했으나 全體 血小板의 thromboplastic activity의 低下는 반드시 있었을 것으로 推測된다. Bunker⁴⁴⁾는 人體에 있어서 手術이나 輸血없이 體溫을 29°~31°C까지 下降시켰을 때는 凝血學上 아무런 變化를 觀察할 수 없었으나 低體溫下에서 手術과 輸血을 施行하면 血漿 prothrombin 消費의 低下를 초래하며 이는 血小板의 減少 또는 thromboplastin generation의 變化와는 아무런 相關이 없었다고 報告하였다.

血餅溶解의 成績을 보면 本實驗에서는 輕한 變動을 보였을 뿐이며 이것은 Villalobos의 개의 實驗에서 有意한 變動이 없었다는 報告와 大體로 一致한다고 하겠다.

血液凝固에 있어서 血小板은 Platelet Factor (PF-3)의 作用을 가진 lipoprotein을 提供한다는 것은 잘 알려져 있다⁴⁵⁾. 그리고 이 PF-3가 內在的인 prothrombin activator의 형성을 위한 plasma coagulation proteins와 協同的인 作用을 하며 凝血에 關與하게 된다. 血小板은 이 외에도 數種의 凝血에 必要한 物質을 所有하고 있다고 하나 血液의 凝固는 적은 數의 血小板만 있어도

또는 血小板이 全無해도 일어 날 수 있다고 한 Conley⁴⁰의 說明은 本實驗에서와 같이 甚한 血小板 減少가 있는 데도 凝血時間에 큰 變동이 없다는 事實을 이해하는데 도움이 된다.

C. 骨髓의 所見

개를 sodium pentothal로 麻醉한 直後 骨髓所見에서 때로는 赤芽球過增殖이 보이는 것이 있었으므로 本實驗의 成績을 分析檢討하는데 注意가 필요하다. 즉 麻醉下에서 3시간을 경과했을 때 12例中 3例에서는 淋巴球增多症 赤芽球過增殖, 過形成性骨髓 等の 所見을 보여 주었으므로 冷却했을 때 또는 脾摘出후 冷却을 加했을 때의 骨髓가 赤芽球過增殖의 像을 못한 例가 있다고 해서 果然 이러한 變化가 加해진 實驗條件의 結果로 온건지 速斷하기 어렵다.

Villalobos⁴¹는 低溫法實驗에서 體溫을 17°C까지 下降시켰을 때 骨髓穿刺이나 生檢의 所見에서 巨核球의 有意한 變動은 없었고 아울러 血小板의 形成 및 形態에 아무런 變化가 없었다고 報告하고 있으며 이와 같은 成績은 本實驗의 成績과 잘 一致되는 所見이다.

低溫法때 血小板과 白血球의 甚한 減少가 있어서 二次的으로 骨髓에 이를 代償하기 위한 骨髓細胞의 增殖像은 없었다. 즉 血小板이 骨髓의 巨核球에서 由來한다고 認定되어 있는데 本實驗에서 冷却時 血小板은 約 63% 減少했는데도 이 때의 巨核球의 增加像은 볼 수 없었다. 骨髓와 같은 組織은 外部로부터 實驗條件이 加해진 후 數時間程度 經過했을 때 骨髓細胞再生機轉의 變動이 쉽게 오지 않을 것이라는 것은 首肯이 가는 일이며 이러한 것을 豫知한 點이 低溫法時의 骨髓의 變動을 觀察한 報告가 그렇게 많지 않다.

結 論

動物의 體溫을 下降(22°±1°C)시켰을 때 末梢血液 骨髓血液細胞成分 및 凝血機轉의 變動을 觀察하기 爲하여 42匹의 개를 平溫麻醉群(第1群) 低溫群(第2群) 및 脾摘出低溫群(第3群)으로 區分實驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血色素 hematocrit, 및 赤血球는 第2, 第3群에서 低溫時顯著한 上昇을 보였으며 第1群에도 같은 程度의 上昇이 있었다.
2. 白血球는 低溫時에 激甚하게 減少하였으며 脾摘出의 影響은 認定하기 어렵고 平溫下 麻醉만을 施行했을 때는 減少가 없었다.
3. 白血球의 冷却에 對한 變動을 細胞類別로 觀察했을 때 葉狀好中球가 冷却時에 相對的인 增加를 보였고 淋巴球는 오히려 冷却時에 減少하는 傾向을 보였다.

4. 血小板은 第2, 第3群에서 冷却時에 甚한 減少를 보였으나 第1群에서는 아무런 變動이 없었다.

5. 全血凝固時間, 出血時間, 血漿 prothrombin 時間, calcium再加時間 및 血漿血餅溶解는 低溫時에 統計學的으로 有意한 增減은 없었으나 血餅退縮 및 prothrombin 消費는 低下하였다. 第1群에서는 出血時間의 有意한 短縮 및 血餅退縮의 低下를 觀察할 수 있었다.

6. 冷却時 末梢血液의 血小板의 甚한 減少가 있었으나 骨髓의 巨核球는 오히려 減少하였으며 그리고 冷却時 赤芽球系增殖像이 있었다.

REFERENCES

- 1) Lewis, F. J., : *Repair of atrial septal defects during hypothermia, Surgery, 41:260, 1957.*
- 2) Swan, H., and B. C. Paton: *The current status of hypothermia in cardiovascular surgery, Prog. Cardiovas. Dis., 4: 258, 1961.*
- 3) Swan, H., R. W. Virtue, S. G. Blount, Jr., and L. T. Kircher: *Hypothermia in surgery, Ann. Surg., 142:382, 1959.*
- 4) Björk, V. O., H. Aletra, and F. Intonti: *The use of hypothermia in open heart surgery, J. Cardiovascular Surg., 3: 182, 1962.*
- 5) Bigelow, W. G., : *Hypothermia, Surgery, 43: 683, 1958.*
- 6) Gollan, F., J. T. Grace, N. W. Schell, D. S. Tysinger, and L. B. Feaster: *Left heart surgery in dogs during respiratory and cardiac arrest at body temperatures below 10°C., Surgery, 38: 363, 1955.*
- 7) Swan, H., and B. C. Paton: *The combined use of hypothermia and extracorporeal circulation in cardiac surgery, Prog. Cardiovascular Dis., 4: 169, 1961.*
- 8) Sealy, W. C., W. G. Young, I. W. Brown, W. W. Smith, and A. N. Le Sage: *Profound hypothermia combined with extracorporeal circulation for open heart surgery, Surgery, 48:432, 1960.*
- 9) Eiseman, E., J. C. Owens, and H. Swan: *Hypothermia in general surgery, New Eng. J. Med., 255:750, 1956.*
- 10) Hellwill, P. G.: *Refrigeration analgesia, Anesthesia, 5:58, 1950.*
- 11) Bernhard, W. F., G. F. Cahill, Jr., and D. W. Curtis: *The rationale of surgery under hypothermia*

- in certain patients with severe hepatocellular disease*
Ann. Surg., 145:289, 1957.
- 12) Virtue, R.: *Hypothermic anesthesia*, Charles C Thomas, Publishers, Springfield, III., 1955. P. 66,
 - 13) Bigelow, W.G., J.C. Callaghan, and J. A Hopps: *General hypothermia for experimental intracardiac surgery; use of electrophoretic respirations, artificial pace maker for cardiac standstill and cardiac rewarming in general hypothermia*, *Ann. Surg.*, 132:531, 1950.
 - 14) Allen, J.M., J.T. Estes, and A.R. Mansberger, Jr.: *Use of hypothermia in septic shock*, *Amer. Surg.*, 26: 11, 1960.
 - 15) Angelakos, E. T., S. Deursch, and L. Williams: *Sensitivity of the hypothermic myocardium to calcium* *Circulation Research*, 5: 196, 1957.
 - 16) Badeer, H.: *Ventricular fibrillation in hypothermia* *J. Thor. Surg.*, 35:265, 1958.
 - 17) Barbour, H.G.: *Watershifts in deep hypothermia*, *Am. J. Physiol.*, 140:9, 1943.
 - 18) Blair, E., A. V. Montgomery, and H. Swan: *Posthypothermic circulatory failure. I. Physiologic observation on the circulation*, *Circulation*, 13:909, 1956.
 - 19) 李聖行: 低温法에 관한 研究, 第1編, 低温法時의 生理的 諸變化에 관한 實驗的 研究, 大韓醫協誌 3:5, 1961
 - 20) Buckley, M.M., M. H. Frank, N. J. Zeig, B.G. Bass, J. Macy, Jr.: *Effect of acute hemorrhage during catecholamine infusion in splenectomized dogs*, *Am. J. Physiol.*, 212:579, 1967.
 - 21) Crosby, W.H., J.I. Munn, and F.W. Furth: *Standardizing method for clinical hemoglobino-metry*, *U. S. Armed Forces Med. J.*, 5:693, 1954.
 - 22) Wintrobe, M.M.: *Clinical hematology*, Lea & Feigber, Pa., 1961, p. 394.
 - 23) Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*, Lea & Feigber, Pa., 1967, p. 308.
 - 24) Cartwright, G.E.: *Diagnostic laboratory hematology*, 2nd Ed. Grune and Stratton, New York and London, 1958, pp. 54, 107, 108, 110, 119.
 - 25) De Nicola, P.: *The laboratory diagnosis of coagulation defects*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1956, p. 53.
 - 26) Sussman, L.L., I.B. Cohen and R. Gittler: *Clinical application of simplified serum prothrombin consumption test*, *J.A.M.A.*, 156:702, 1954.
 - 27) Stefanini, M. and W. Dameshek: *The hemorrhagic disorders*, 2nd Ed., Grune and Stratton, New York and London, 1962, pp. 20, 307, 474, 498, 510.
 - 28) Willson, J.T., W. R. Miller and T.S. Elliot: *Blood studies in the hypothermic dog*, *Surgery*, 43:979, 1958.
 - 29) Villalobos, T.J., E. Adelson, P.A. Riley and W.H. Crosby: *A cause of the thrombocytopenia and leukopenia that occur in dogs during deep hypothermia*, *Walter Reed Army Med. Center, Washington, D.C.*
 - 30) Couves, C.M.: *Discussion-coagulation during hypothermia and cardiac surgery*, *Surgery*, 41:198, 1957.
 - 31) Villalobos, T.J., E. Adelson and T.G. Barila: *Hematologic changes in hypothermic dogs*, (21754) *Walter Reed Army Med. Center, Washington, D.C.*
 - 32) D'Amato, H.E.: *Thiocyanate space and the distribution of water in the musculature of the hypothermic dog*, *Am. J. Physiol.*, 178:143, 1954.
 - 33) Barbour, J. F., E.A. Mckay and W.P. Griffith: *Water shifts in deep hypothermia*, *Am. J. Physiol.*, 140:9, 1943.
 - 34) Taylor, I.M.: *The effect of temperatures upon intracellular potassium in isolated tissues. The physiology of induced hypothermia*, Washington, D.C. 1956, *National Academy of Science, National Research Council*, p. 26.
 - 35) Blatteis, C.M. and S.M. and S.M. Horvath: *Renal, cardiovascular, and respiratory responses and their interrelations during hypothermia*, *Am. J. Physiol.*, 192:357, 1958.
 - 36) Spurr, G.B. and G. Barlow: *Influence of prolonged hypothermia and hyperthermia on myocardial sodium, potassium, and chloride*, *Circulation Res.*, 2:210, 1959.
 - 37) Bessman, S. and R. A. Cowley: *Biochemical changes in humans during refrigeration anesthesia*, *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 80:540, 1959.
 - 38) Farraeus, R.: *The suspension stability of the blood*,

- Physiol. Rev.*, 9:241, 1929.
- 39) Gelin, E. L. : *Studies in anemia of injury*, *Acta Chir. Scandinav. Suppl.*, 210, 1956.
- 40) Knisely, M. H. , E. H. Block, T. S. Elloit and L. Warner: *Sludged blood*, *Science*, 106:431, 1947.
- 41) Ellis, P. R. , Jr. , L. J. Kleinsasser and R. J. Speer: *Changes in coagulation occurring in dogs during hypothermia and cardiac surgery*, *Surgery*, 41:198, 1957.
- 42) Aster, R. H. and J. H. Jandl: *Platelet sequestration in man*, *J. Clin. Investigation*, 43:843, 1964.
- 43) Kaulla, K. N. and H. Swan: *Clotting deviations in man associated with open-heart surgery during hypothermia*, *J. Thoracic Surg.*, 36:857, 1958.
- 44) Bunker, J. P. and R. Goldsterin: *Coagulation during hypothermia in man*, (23689) *Aviation Med.*, p. 199.
- 45) Wintrobe, M. M. : *Clinical Hematology*, *Lea & Febiger, Pa.* ,
- 46) Conley, C. L. , R. C. Hartmann and W. I. Morse: *The clotting behavior of human "platelet-free" plasma*, *J. Clin. Invest.* , 28:340, 1949.
- 47) 姜振聲 : 低温法時에 過炭酸症이 心室細動發生 및 心肺動態에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究, 最新醫學, 9:1021, 1966