

## 혈청 Anion gap의 새로운 범위에 관한 연구

고려대학교 의과대학 소아과

신 영주 · 전 혜원 · 최 병민 · 유 기환 · 홍 영숙 · 이 주원 · 김 순경

### < 한 글 요약 >

**목 적 :** 혈청전해질 분석기의 종류에 따라 anion gap(이하 AG)의 새로운 참고치가 외국에서 발표되고 있으며, 현재 사용되고 있는 참고치보다 낮게 측정된 연구가 보고되고 있다. 따라서 저자들은 현재 사용되고 있는 분석기에 따른 새로운 AG의 참고치가 필요하였기에 연구를 시행하게 되었다.

**방 법 :** 1997년 3월부터 1997년 7월까지 본원 소아과에 입원한 환아와 이비인후과 수술을 받기 위해 수술전 검사를 시행한 환자중 정상 혈청 알부민과 크레아티닌 수치를 가진 환자 395명을 대상으로 하였다. Na, Cl은 Hitachi 747 analyzer를 이용하여 측정하였고, TCO<sub>2</sub>는 CX-3 analyzer를 이용하여 측정하였다.

**결 과 :** AG은 한달이내, 11.2±3.2 mEq/L; 한달~1세미만, 11.8±2.7 mEq/L; 1세~5세미만, 12±2.7 mEq/L; 5세~10세미만, 11.7±3.2 mEq/L; 10세~20세미만, 9.6±2.7 mEq/L; 20세~60세, 9.0±2.7 mEq/L이며, 10세이상에서 AG이 현재 사용되고 있는 참고치보다 낮게 측정되었으나 10세미만 그룹에서는 차이점이 없었다.

**결 론 :** 각 병원마다 사용중인 분석기에 따라서 나이별로 AG의 새로운 정상 범위가 결정되어야 할 것으로 생각된다.

### 서 론

혈청 anion gap(이하 AG)은  $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ 을 이용하여 측정된 값으로 전기적 중성의 원칙에서 발생하였으며 40년전에 Gamble이 처음 혈청에 이 원칙을 적용하였다<sup>1)</sup>. 실제적으로 AG은 측정되지 않은 음이온(unmeasured anion, 이하 UA)과 측정되지 않은 양이온(unmeasured cation, 이하 UC)간의 차이이다<sup>2, 3)</sup>. AG의 정상 참고치는 검사실이 자동화되고 전해질의 측정이 가능하게 된 1970년대부터 측정되기 시작하였고<sup>4)</sup>, 1977년 Emmett와 Narins는 Technicon(SMA 6/60)에 의해서 구하여진 현재 사용되고 있는 참고치인 12±4 mEq/L(mean±2SD)를 발표하였다<sup>5)</sup>.

AG은 산과 염기의 질병을 분류하는데 중요하며, 최근 혈청 전해질을 측정할 수 있는 새로운 분석기의 사용으로 분석기 종류에 따라서 AG의 새로운 참고치가 외국에서 발표되고 있으며 현재 사용되고 있는 참고치보다 낮게 측정된 보고가 있었다<sup>6, 21)</sup>. 따라서 저자들은 본원에서 현재 사용되고 있는 분석기에 따라 새로운 AG의 참고치가 필요한 지를 알아보기 위해 본

연구를 시행하게 되었다.

### 대상 및 방법

1997년 3월부터 1997년 7월까지 본원 소아과에 입원한 환자와 이비인후과 수술을 위해서 수술전 검사를 시행한 환자중 정상 혈청 알부민과 크레아티닌 수치를 가진 환자를 대상으로 하였으며, 이들중 신장 기능 이상 환자와 전해질에 영향을 줄 수 있는 인자 및 약물을 복용하는 환자는 대상에서 제외하였다. 환자는 전체 395명을 대상으로 나이에 따라서 한달이내 신생아, 한달부터 1세미만의 영아기, 1세부터 5세미만의 유아기, 5세부터 10세미만의 학동기, 10세부터 20세미만의 청소년기, 20세부터 60세까지의 성인기로 나누었다.

Na, Cl은 Hitachi 747 자동분석기를 이용하여 enzymatic 방법으로 구하였고, Total carbon dioxide content(TCO<sub>2</sub>)는 Beckman사의 Synchron CX-3기종을 이용하여 differential rate pH 측정법으로 구하였다. HCO<sub>3</sub>는 TCO<sub>2</sub> - 0.03 × PCO<sub>2</sub> 공식을 이용하여 구하

였는데 PCO<sub>2</sub>은 정상인의 수치 40 mmHg로 추정하여 계산하였다. AG은 Na<sup>+</sup>와 Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>간의 차이(Na<sup>+</sup>-(Cl<sup>-</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>))를 이용하여 계산하였다.

자료의 처리 및 통계분석은 SigmaStat 2.0을 이용하였으며, 각 그룹간의 평균치의 비교분석은 다중 비교(One-way ANOVA, Turkey test)로 분석하였으며 유의성은 5%이하에 두었다.

## 결 과

혈청 AG의 범위 (평균±표준편차)는 한달이내에서 11.2±3.2 mEq/L, 한달~1세미만에서 11.8±2.7 mEq/L, 1세~5세미만에서 12±2.7 mEq/L, 5세~10세미만에서 11.7±3.2 mEq/L, 10세~20세미만에서 9.6±2.7 mEq/L, 20세~60세에서 9.0±2.7 mEq/L로 측정되었다 (Table 1). 연령간 Na<sup>+</sup> (평균±표준편차)의 비교분석 (Fig.1)에서 20세~60세는 한달~10세미만과 10세~20세미만은 한달~5세미만과 각각 유의한 차이를 보였으며

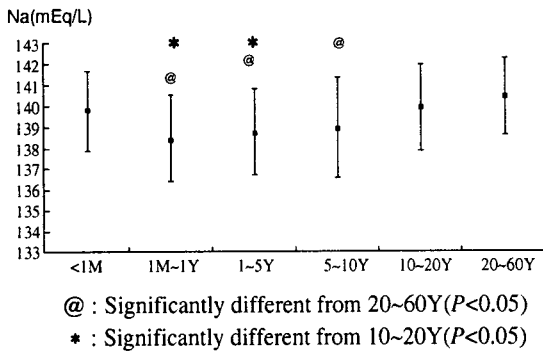


Fig. 1. Multiple comparisons of serum sodium(mean ±SD)

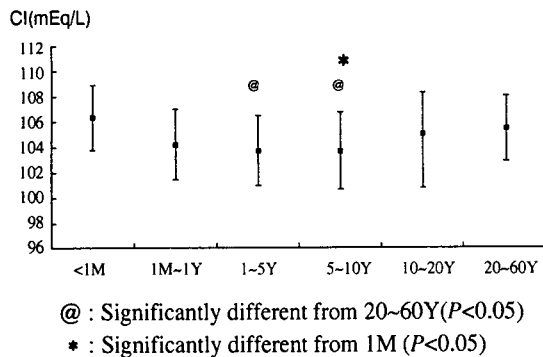


Fig. 2. Multiple comparisons of serum chloride(mean ±SD)

( $P<0.05$ ), Cl<sup>-</sup> (평균±표준편차)의 비교분석 (Fig. 2)에서 20세~60세는 1세~10세미만과 유의한 차이를 보였으며 ( $P<0.05$ ), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (평균±표준편차)의 비교분석 (Fig. 3)에서는 10세~60세는 10세미만과 유의한 차이를 보였고 ( $P<0.05$ ), AG (평균±표준편차)의 비교분석 (Fig. 4)에서는 10세~60세는 한달~10세미만과 유의한 차이를 보였다 ( $P<0.05$ ).

AG이 10세이상에서는 현재 참고치보다 낮게 측정되었고, 각 평균치의 비교분석에서는 AG과 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>가 10세이상과 10세미만을 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다.

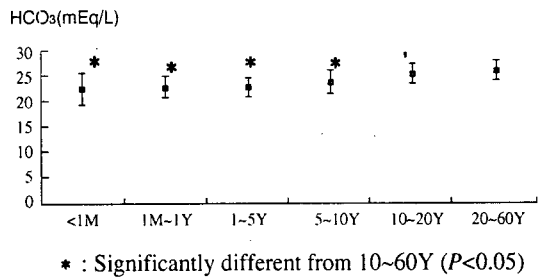


Fig. 3. Multiple comparisons of serum bicarbonate (mean ±SD)

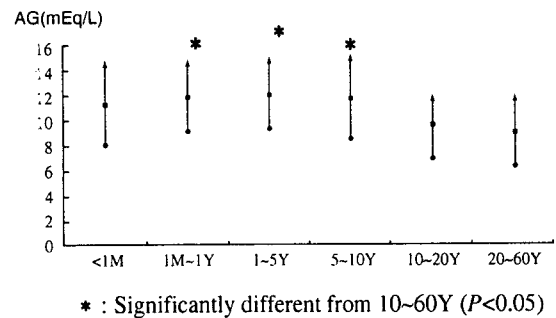


Fig. 4. Multiple comparisons of serum AG(mean ±SD)

## 고 찰

Gamble<sup>1)</sup>은 음이온과 양이온의 상호관련성을 표현하는 방법으로 Gamblegram을 도입하였으며. Gamblegram은 혈청내 양전하의 수와 음전하의 수가 같다는 전기적 중성법칙을 나타내는 그래프로, 즉 Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>+Ca<sup>2+</sup>+Mg<sup>2+</sup>=HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>+Cl<sup>-</sup>+PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>+SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>+protein+organic acid anions이다. 여기서 사용되는 단위는 mEq/L이며 이 공식을 단순하게 표현할 때 K<sup>+</sup>,

**Table 1.** Serum Na, Cl, HCO<sub>3</sub>, AG According to Ages (mean ±SD) (n=395)

Group	No(M/F)	Na(mEq/L)	Cl(mEq/L)	HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	AG(mEq/L)
<1M	12(7/5)	139.8 ± 1.9	106.7 ± 2.7	21.9 ± 3.1	11.2 ± 3.2
1M ~ 1Y	34(27/7)	138.4 ± 2.0	104.5 ± 2.9	22.1 ± 2.1	11.8 ± 2.7
1 ~ 5Y	89(54/35)	138.7 ± 2.1	104.0 ± 2.9	22.2 ± 1.8	12.0 ± 2.7
5 ~ 10Y	60(31/29)	138.9 ± 2.4	104.0 ± 3.2	23.3 ± 2.1	11.7 ± 3.2
10 ~ 20Y	40(22/18)	139.9 ± 2.0	105.4 ± 3.4	24.9 ± 1.8	9.6 ± 2.7
20 ~ 60Y	160(93/67)	140.4 ± 1.8	105.9 ± 2.7	25.5 ± 1.8	9.0 ± 2.7

Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>는 측정되지 않은 양이온(unmeasured cations, 이하 UC)으로 고려되고, PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, protein, organic acid는 측정되지 않은 음이온(unmeasured anions, 이하 UA)으로 고려되며, AG은 혈청내 UA와 UC간의 차이로 즉, Na<sup>+</sup> + UC<sup>-</sup> = HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + Cl<sup>-</sup> + UA<sup>-</sup> 또는 Na<sup>+</sup> - (Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) = UA - UC = AG이다<sup>2,4)</sup>. Buckley-Sharp와 Miller<sup>5)</sup>는 Technicon SMA 6/60 자동 분석기를 이용하여 Na는 염광 광도법(flame photometry), Cl는 mercuric nitrate thiocyanate 비색법(colorimetry), TCO<sub>2</sub>는 산성화(acidification)와 비색적 정법(colorimetric titration)에 의해서 측정하여 정상 전해질 수치를 가진 466명의 입원환자를 대상으로 AG을 구하여 10-20 mEq/L의 참고치를 발표하였고, Thomas 등<sup>6)</sup>은 입원환자와 정상인을 대상으로 하여 AG의 참고치를 발표하였다. Emmett와 Narins<sup>7)</sup>은 AG의 정상 범위를 현재 사용되고 있는 12 ± 2 mEq/L (평균 ± 표준편차)로 제안하였다.

AG은 산과 염기의 상태를 평가하는 데 유용하며, AG의 증가와 감소는 임상적으로 질병을 진단하는데 사용되고 있다. 우선 AG를 증가시키는 경우<sup>8,9)</sup>는 대사성 산증, 탈수, carbenicillin을 과용량으로 치료를 한 경우, 알칼리증 등이 있으며, 대사성 산증으로 AG 증가를 동반한 경우는 요독증, 유산염증(lactic acidosis), 케톤산혈증(ketoacidosis), 아스피린중독, paraldehyde, methanol, ethylene glycol 중독 등이 있다. 아스피린중독은 아스피린이 호흡중추에 작용하여 환기 과다를 초래하고 유기산(organic acid)형성을 자극한다. paraldehyde 중독<sup>10)</sup>시 이물질은 케톤 또는 유산염과 같은 유기산으로 대사되고, 메탄올 중독시 대사산물인 formaldehyde와 formic acid가 눈과 뇌척수액에 축적되어 구토와 시력소실을 호소하며, ethylene glycol<sup>11)</sup>은 독성을 가진 glycoaldehyde, oxalic acid, hippuric acid로 대사된다.<sup>12)</sup> Carbenicillin(CBCN), 30 g/day 과용량으로 비경구 항생제 치료시 Na와 CBCN anion이 발생되어

저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 발생시킨다<sup>13)</sup>.

다음으로 AG을 감소시키는 경우<sup>7,9)</sup>는 UA 농도가 감소하는 경우, 실험실 오차에 의해서 Na가 과소 평가 또는 Cl가 과대 평가되는 경우, 다발성 골수종, 다클론성 감마글로블린혈증, 과칼슘혈증, 과마그네슘혈증, 리튬 중독 등이 있다. UA 농도가 감소하는 경우는 간경화와 저알부민혈증<sup>14)</sup>등이다. Na 농도가 170 mEq/L 이상인 경우에 염광 광도법은 Na의 실제 농도를 과소 평가한다. bromide와 Cl는 할로겐 화물로 bromide가 장기간 복용된 경우 Cl가 bromide로 부분적으로 교환되어 비색법에 의해서 측정시 실제 보다 Cl가 과대 평가된다<sup>15)</sup>. 다발성 골수종<sup>16,17)</sup>시 비나트륨 파라프로테인이 Na를 치환하여 저나트륨혈증을 발생시키고 다른 기전으로는 파라프로테인이 양전하를 띠면 Cl, HCO<sub>3</sub>농도가 증가된다.

현재 사용되고 있는 AG의 참고치는 현재 사용되지 않는 1970년대 자동분석기에 의해서 측정된 전해질의 참고치를 기준으로 성인을 대상으로 측정된 값이다. 연령에 따라서 전해질의 참고치에는 차이를 보이고 있으나 연령에 따른 AG의 참고치를 구한 보고는 없었다. 최근 전해질을 측정할 수 있는 새로운 검사 방법의 도입으로 AG의 정상치가 낮게 측정된다<sup>18,21)</sup>는 보고가 있었으나 성인을 대상으로 측정되었다. Winter 등<sup>19)</sup>이 Beckman사의 ASTRA 자동분석기를 사용하여 Na는 ion-selective electrode, Cl는 coulometric titration, TCO<sub>2</sub>는 differential rate pH change 방법을 이용하여 Cl를 calibration(적정화)하지 않고 구한 AG의 정상치는 6 mEq/L로 현재 사용되고 있는 정상치보다 낮게 측정되었고 이 차이는 Cl가 현재 사용되고 있는 참고치보다 높게 측정되었기 때문이다.

새로운 검사 방법의 도입으로 현재 사용되고 있는 참고치가 질병을 진단하는데 오류를 범할 수 있고 각 실험실에서는 사용중인 분석기로 성인을 대상으로 하여 새로운 AG의 참고치를 보고하고 있어 저자들은

환자들의 질병을 진단하는 데 참고가 되고자 본원에서 사용중인 분석기로 연령에 따라서 전해질의 참고치와 AG의 참고치를 구하게 되었다. AG의 측정결과 10세미만에서는 현재 사용하고있는 참고치와 차이가 없었으나 10세이상에서는 낮게 측정되었고 10세미만과 비교시 유의한 차이점을 보였다 ( $P<0.05$ ). 이러한 차이는 10세이상과 10세미만간에 유의한 차이 ( $P<0.05$ )를 보이는 혈청  $\text{HCO}_3$  농도에 기인함을 발견할 수 있었다. 따라서 현재 사용되고 있는 AG의 참고치로 질병을 판단하기에 오류를 범할 수 있기에 각 병원에서 사용중인 분석기에 따라서 연령별로 새로운 범위의 정상인의 혈청 AG의 범위가 결정되어야겠다.

### 참고 문헌

- 1) Gamble JL: *Chemical anatomy, physiology, and pathology of extracellular fluids. A Lecture Syllabus Cambridge Mass, Harvard University Press 1950, p131*
- 2) Gabow PA: *Disorders associated with an altered anion gap. Kidney Int 27:472-483, 1985*
- 3) Natelson S: *On the significance of the expression, anion gap. Clin Chem 29:282-283, 1983*
- 4) Witte DL, Rodgers JL, Barrett DA II: *The anion gap, its use in quality control. Clin Chem 22:643-646, 1976*
- 5) Burkley-Sharp MD, Miller AL: *The anion gap. Lancet 2:206, 1973*
- 6) Thomas DW, Pain RW, Duncan BM: *The anion gap. Lancet 2:848-849, 1973*
- 7) Emmett M, Narins RG: *Clinical use of the anion gap. Medicine 56:38-54, 1977*
- 8) Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW: *Diagnostic importance of an increased serum anion gap. N Engl J Med 303:854-858, 1980*
- 9) Lolekha PH, Lolekha S: *Value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. Clin Chem 29:279-283, 1983*
- 10) Beier LS, Pitts WH, Gonick HC: *Metabolic acidosis occurring during paraldehyde intoxication. Ann Intern Med 58:155-158, 1963*
- 11) Underwood F, Bennett WM: *Ethylene glycol poisoning. JAMA 226:1453-1454, 1973*
- 12) Oh MS, Carroll HJ: *The anion gap. N Engl J Med 297:814-817, 1977*
- 13) Lipner HI, Ruzany F, Dasgupta M, Lief PK, Bank N: *The behavior of carbenicillin as a nonreabsorbable anion. J Lab Clin Med 86:183-194, 1975*
- 14) Keshgegian AA: *Hypoalbuminemia and decreased anion gap. JAMA 247:1697-1698, 1982*
- 15) Blume RS, MacLowry JD, Wolff SM: *Limitations of the chloride determination in the diagnosis of bromism. N Engl J Med 279:593-595, 1968*
- 16) Troyer AD, Stolarczyk A, Zegers DE, Stryckmans P: *Value of anion gap determination in multiple myeloma. N Engl J Med 296:858-860, 1977*
- 17) Goldstein RJ, Lichtenstein NS, Souder D: *The myth of the low anion gap. JAMA 243:1737-1738, 1980*
- 18) Winter SD, Pearson R, Gabow PA, Schultz AL, Lepoff RB: *The fall of the serum anion gap. Arch Intern Med 150:311-313, 1990*
- 19) Sadjadi SA: *A new range for the anion gap(letter). Ann Intern Med 123:807, 1995*
- 20) Roberts WL, Johnson RD: *The serum anion gap, Has the reference interval really fallen?. Arch Pathol Lab Med 121:568-572, 1997*
- 21) Elisaf MS, Siamopoulos KC: *Serum anion gap, Reevaluation of normal values(letter). Br J Clin Pathol 50:411, 1996*

= Abstract =

## A New Reference Range of Serum Anion Gap

Young Ju Shin, M.D., Byung Min Choi, M.D., Haewon Cheon, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong, M.D.,  
Joo Won Lee, M.D., Soon Kyum Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** The old reference range of serum anion gap(AG) may be excessive compared with value measured by new electrolyte analyzers. Therefore, we studied to establish a new reference range of AG using an autoanalyzer.

**Methods:** With the use of analyzer(Hitachi 747 by enzymatic methods), serum Na and Cl were measured, and with the use of analyzer(CX-3 by differential rage pH), serum TCO<sub>2</sub> was measured. We measured AG(=Na-(Cl+HCO<sub>3</sub>)) in 395 stable patients with normal serum albumin and creatinine levels of the pediatric in-patients and out-patients for preoperative examination from march 1997 to July 1997.

**Results:**

The normal serum AG(mean±SD) were neonate, 11.2±3.2 mEq/L; infancy, 11.8±2.7 mEq/L; early childhood, 12±2.7 mEq/L; late childhood, 11.7±3.2 mEq/L; adolescence, 9.6±2.7 mEq/L; adult, 9.0±2.7 mEq/L. Normal serum AG in more than 10 years of age was significantly lower than the previous normal value and also the difference of AG between more than 10 years and less than 10 years was statistically significant( $P<0.05$ ).

**Conclusions:** We suggest to measure serum AG according to each type of analyzers. (J Korean Soc of Pediatr Nephrol 2:9-13, 1998)

---

**Key Words :** serum anion gap, reference range