

토끼에 있어 혈압변동에 따른 레닌-안지오텐신 활성도의 변화

Changes in the Intrarenal Renin-Angiotensin Activities during Alterations in the Renal Perfusion Pressures in Rabbits

서울대학교 대학원 의학과 생리학전공

<지도 남 기 용 교수>

김 기 환

서 론

동맥 관류압이 상당히 넓은 범위로 변화하는데도 혈류량을 비교적 일정하게 유지시킬 수 있는 능력을 자동 조절(Autoregulation)이라고 하며 혈류역학적으로 볼 때 재미있는 현상이다. 이러한 현상을 보이는 기관으로는 신장, 골격근, 뇌, 장관, 심근 및 간장이 알려져 있으나 사람에서는 뇌와 신장이 이러한 능력을 보유하고 있다는 증거가 있다¹⁾.

자동조절 현상은 Bayliss²⁾가 근육 관류실험으로 최초로 보고하였고, Selkurt 등³⁾은 신장의 자동조절에 관하여 실험 보고하였다. 즉 외원성 신경을 모두 절단한 콩팥에서 동맥압이 14-117 mm Hg 범위에서는 혈류량이 관류압 증가에 따라 급격한 상승을 하였으나 117-200 mm Hg까지는 압력변화와는 무관하게 일정한 혈류량을 유지하는 것을 관찰하였다. 그후 Shipley 등⁴⁾은 이와같은 실험사실들을 토대로하여 더욱 넓은 범위로 동맥압을 변화시키면서 신혈류량(RBF)과 사구체 여과율(GFR)을 관찰하였던 바 동맥압이 20-80 mm Hg에서는 혈압이 증가함에 따라 신혈류량도 증가하지만 80-180 mm Hg에서는 비교적 일정한 혈류량을 유지하였고 180 mm Hg 이상에서는 동맥압 증가에 대하여 급격한 증가현상을 보였다. 사구체 여과율은 20-60 mm Hg에서는 동맥압 상승에 따라 계속 증가되었으며 60-180 mm Hg 이상에서는 상당한 범위에서 일정한 값을 보여 주었다. 신장의 자동조절 존재 자체를 부정하던 사람들⁵⁾도 있었으나 오늘날 대부분의 학자들은 이의 존재에 대하여는 의심치 않고 있으며 그 기전에 관하여 여

러가지 학설을 내놓고 있다.

혈류역학적으로 보면 혈류량(F)은 동정맥간의 압력차(ΔP)와 저항(R)에 의하여 결정되므로 $F=k \cdot \frac{\Delta P}{R}$ 라는 식으로 표시할 수 있다. 동맥압력이 변화할 때 일정한 혈류량을 유지하려면 저항도 같은 방향으로 같은 정도만큼 변화하면 될 것이므로 자동조절 발생기전에 관한 연구는 신장내 혈관저항 변화의 일차적 원인이 무엇인가에 집중되어 있다.

자동조절 발생기전을 설명하는 학설들은 네가지로 요약할 수 있다. 즉 Pappenheimer 등⁷⁻⁹⁾이 주장하는 혈구분리설(cell separation theory), Hinshaw 등¹⁰⁻¹²⁾의 조직압력설(tissue pressure hypothesis), Bayliss²⁾가 최초로 자동조절현상을 보고하면서 제시한 근원설(myogenic theory) 및 최근에 대두된 Thureau 등¹⁴⁾의 사구체열 세포군설(juxtaglomerular theories) 등이다. 이 중에서 계속적으로 주목과 많은 지지를 받고있는 것은 근원설과 사구체열 세포군설로서 이 두가지 학설 사이에는 약간의 차이가 있다. 즉 근원설에서는 관류압을 상승시키면 소동맥 평활근의 직접적인 신전(stretch)이 일어나며 이에대한 반사작용으로 수축이 일어나게되므로 저항이 증가되어 혈류량이 일정하게 유지된다고 설명하고 있다. 이에 반하여 사구체열 세포군설에서는 신수입 소동맥(afferent arterioles)이 수축하는 일차적인 원인이 근원설에서 주장하는 바와같이 평활근의 직접적인 신전때문이 아니고 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system)가 개재되기 때문이라고 주장하고 있다. 갑자기 여과압이 상승되면 순간적으로 사구체 여과율이 증가되나 근위 세포관이나 헨레씨 고리의 재흡수가 즉각적으로 이를 못따르다면 필연적으로 원위 세포

관에 도달하는 오줌내의 쏘뚝농도가 증가될 것이다. 이러한 상황을 macula densa 가 감지하여 근접된 부위의 사구체열 세포로 하여금 간질액 쪽으로 레닌분비를 많이 하게끔 하면 조직내에 안지오텐신 II 형성이 촉진되어 신수입 소동맥의 수축을 일으키게 된다. 이렇게 되면 증가되었던 GFR 도 정상으로 회복되고 macula densa 에 도달하는 쏘뚝부하도 감소되어 정상수준으로 돌아가게 된다고 설명하고 있다.

본 실험은 사구체열 세포군설에서 주장하고 있는 바 안지오텐신 II (angiotensin II)가 실제로 신장내에서 국소적으로 생산되고 있는지, 또한 자동조절 현상에 레닌-안지오텐신계는 어떻게 관여하는지를 규명하기 위하여 실험에 착수하였다.

실험 방법

A) 일반 실험조작

체중 2-2.5 kg 되는 토끼를 실험동물로 사용하였다. 매 실험마다 세마리를 써서 두마리는 공혈토끼로 이용하였고 한마리는 실험토끼로 하였다.

공혈토끼는 넵부탈(30 mg/kg 체중)로 마취한 후 전신 헤파린화(500 units/kg 체중)를 시키고, 5분 뒤에 미리 총경동맥에 삽입하여 둔 카눌라를 통하여 가능한한 천천히 채혈하였다. 두마리로부터 모은 혈액량은 대개 150 ml 정도로서 관류제를 돌리는 피로 사용하였다.

실험토끼는 넵부탈로 마취시킨 뒤 기관절개술을 시행

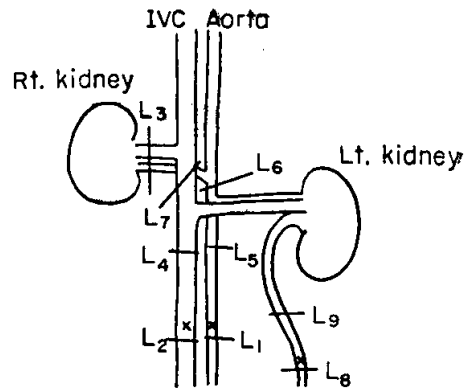


Fig. 1. Position of ligatures to perfuse left kidney.

하고 기도 카눌라를 삽입하여 기도를 보존하였다. 복벽 정중선을 따라서 절개하고 대소장을 급히 몸밖으로 꺼낸 뒤에 복부하공정맥, 복부대동맥, 좌우신장의 동정맥 및 왼쪽 수뇨관을 잘 박리하였다. 왼쪽 콩팥을 이용한 관류실험을 하기 위하여 수술이 완료될 때까지 전혀 혈류의 차단없이 분리되게끔 Weiss 등¹⁵⁾의 방법을 도입하였다. 제1도에 표시한 바와같이 카눌라 삽입후에 결찰하기 위하여 9개의 실을 매지 않은 채로 걸어놓기만 하였다. 전신 헤파린화(1,000 units/kg 체중)는 귀정맥을 통하여 하였고 5분 뒤에 수뇨관, 하공정맥 및 대동맥의 순서로 카눌라를 삽입하였다. 관류제(perfusion system)는 Rhee¹⁶⁾의 것을 모방한 것으로 그 구성을

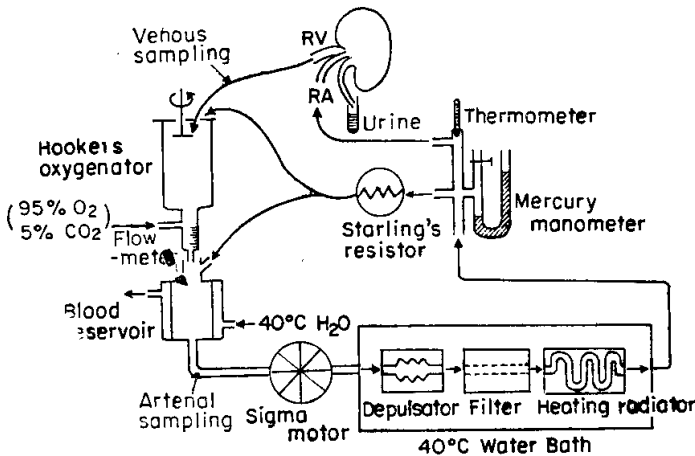


Fig. 2. Schematic diagram of perfusion system.

제2도에 표시하였다. 혈액에 충분한 산소를 공급하기 위한 Hooker type의 산소공급장치가 있고 실험류량을 직접 재기위한 유량계(flow-meter)가 있다. 혈액 저장고에는 항상 피가 저장되어 있으며 시그마모타가 있어 일정한 방향으로 혈액을 순환시킨다. 40°C를 유지하는 수조(water-bath)에는 depulsator, 필타 및 가온 라지에타가 있어서 이곳을 통과한 혈액은 공기방울이 없는 39°C의 혈액이 된다. 동맥 관류압은 수은 압력계로 측정하게 되며 압력의 조절은 열길에 스타아링의 저항이 있어서 정밀한 안정된 압력조절이 가능하다.

관류시작 시각을 기준으로 연결하자마자 관류압을 150 mm Hg에 맞추고 10분간 유지한 뒤 2분간에 걸쳐 동정맥에서 동시에 각각 5.0 ml씩 채혈하였다. 그다음 압력을 100 mm Hg 혹은 70 mm Hg로 급히 낮추고 10분을 유지시키고서 다시 2분간에 걸쳐서 두번째의 채혈을 동·정맥에서 동시에 시행하였다. 관류압을 다시 150 mm Hg로 올리고서 10분을 끈 뒤 역시 2분간에 걸쳐 동·정맥에서 세번째의 채혈을 하였다. 실험류량은 각 관류압에서 두번째 유량계로 직접 측정하였다. 세번째의 채혈이 끝나면 즉시 콩팥을 떼어 무게를 재고 피질과 수질을 정확히 분리하여 자기 조직무게를 측정한 뒤 즉시 homogenizer로 조직을 처리하여 그 상층액을 분리한 뒤 -20°C에 분석시까지 보관하였다. 채혈된 혈액표본은 5% EDTA·2Na가 0.1 ml 들어있는 시험관에 넣은 뒤 refrigerated centrifuge에서 2,000 r. p. m.으로 혈장을 분리한 후 분석시까지 -20°C에 보관하였다.

B) 레닌 활성도 측정

혈장과 조직내 레닌 활성도는 Haber 등^{17, 18)}의 방사면역법(radioimmunoassay)에 준하여 분석하였다. 안지오텐신 I(A. I)과 안지오텐신 II(A. II)의 두가지로 측정하기 위하여 CEA-IRE-SORIN 회사제 A. I radioimmunoassay kit와 A. II radioimmunoassay kit를 사용하였다.

(1) A. I 농도로 레닌 활성도 측정

간에서 생산되어 나오는 기질(α_2 -globulin)에 작용하여 A. I을 만드는 효소인 레닌을 직접 측정하기는 곤란하므로 A. I 전환효소에 의하여 A. II로 되는 것을 억제된 상태에서 A. I을 측정하여 간접적으로 레닌 활성도를 측정하는 것이다. 이때 전환효소(converting enzyme)에 의한 분해작용을 막고자 EDTA, BAL, 및 8-Hydroxy quinoline sulfate 등 3종의 억제물질이 사용되었다. 일반 실험조작은 우선 표준곡선을 구하기 위하여 이미 알고 있는 양의 항체(A. I antiserum), 방사

능 표지항원(¹²⁵I-labeled A. I) 및 방사능 표지안된 항원(standard A. I)을 섞어서 일정시간 배양한 후 여기에 dextran coated charcoal을 첨가하여 항체와 반응안된 유리항원(free antigen, F)들과 반응시켜 입자의 무게를 크게한 뒤 원심분리하여 항체와 결합된 항원(bound antigen, B)이 있는 상층액과 charcoal residue를 분리한 후 각각에서의 방사능을 측정하여 표준곡선을 얻었다. 마찬가지로 방법으로 표본내의 항원 A. I의 농도를 측정하기 위하여 일정량의 항체 및 방사능 표지항원을 표본과 함께 혼합시켜 일정시간(3시간) 배양시킨 후 유리 및 결합항원을 분리하여 각각의 방사능을 측정하여 표준곡선상에서 A. I의 양을 구한다음 공식에 의하여 레닌 활성도를 구하였다.

$$P. R. A. = \frac{(pg^{37^\circ C} - pg^{4^\circ C}) \times 20}{\text{Hrs. of Incubation}} = pg/ml \cdot hr$$

(P. R. A. : Plasma Renin Activity)

(2) A. II 농도로 레닌 활성도 측정

Cooke 등¹⁹⁾의 방법에 의하여 A. II 항체에 내원성인 항원(방사능 표지안된 A. II)과 방사능 표지항원(¹²⁵I-labeled A. II)이 경쟁적으로 결합되는 것을 보는 것이다. 그러므로 일정시간 배양한 뒤에 만들어진 항원-항체 결합체에서 측정되는 방사능은 A. II 농도와는 역비례의 관계가 있을 것이다. A. II의 분해는 물론 생산도 막아야 하므로 효소 억제제로 8-Hydroxy quinoline sulfate와 Dimercaprol 용액을 쓴다. 모든 처리 과정이 A. I과 비슷하나 A. II정량은 이미 생성되어 존재하고 있는 A. II 농도를 직접 측정하는 것이므로 37°C에서 배양하지 않고 항원-항체 반응만을 위하여 4°C에서 24시간 동안 배양시킨 뒤 유리 및 결합항원을 분리 측정하여 (B/F분리) 표준곡선상에서 직접 A. II의 농도(pg/ml)를 구할 수 있게 되어있다.

실험 성적

관류압을 대조값 150 mm Hg에서 100 mm Hg로 떨어뜨렸다가 다시 150 mm Hg로 회복시킨 경우와 150 mm Hg에서 70 mm Hg로 급히 강하시켰다가 150 mm Hg로 환원시킨 경우 각 압력에서의 평균 실험류량(RBF)과 그때의 동·정맥내의 레닌 활성도를 A. I과 A. II로 측정하여 제 1표에 표시하였다. 관류압을 대조 압력인 150 mm Hg로부터 100 mm Hg로 떨어뜨린 경우에는 관류압이 150, 100 및 150 mm Hg에서 실험류량이 각각 1.71, 1.33, 및 1.40 ml/min·gm wet tissue로서 그 변화정도가 적은 것으로 보아 자동조절이 이뤄지고 있을

Table 1. Relationship between renal hemodynamic data and renin activities.

	Renal Perfusion Pressure, mm Hg	RBF ml/min·gm	Angiotensin I Equiv. ng/ml·hr		Angiotensin II Equiv. ng/100ml	
			Artery	Vein	Artery	Vein
Control	150	1.71 (1.09-2.29)	7.00 (5.24-8.11)	8.66 (7.30-10.85)	68.75 (54.75- 72.82)	97.50 (65.57-115.25)
Experiment	100	1.33 (0.67-1.46)	8.05 (6.12-9.68)	11.00 (8.15-13.20)	115.00 (70.87-126.76)	153.75 (82.15-186.85)
Recovery	150	1.40 (0.89-1.87)	6.52 (5.95-9.16)	9.13 (8.75-12.45)	92.50 (74.15-125.45)	118.75 (98.76-154.56)
Control	150	1.59 (0.92-1.98)	10.66 (8.75-12.35)	12.36 (9.85-17.85)	63.75 (52.56-81.45)	90.75 (69.85-121.45)
Experiment	70	0.46 (0.28-0.65)	16.13 (9.75-21.56)	53.78 (45.75-69.85)	85.40 (67.85-96.56)	547.90 (386.85-654.67)
Recovery	150	0.92 (0.85-1.56)	35.20 (30.51-42.24)	41.55 (38.67-52.15)	375.25 (325.54-382.15)	390.25 (352.45-405.17)

* () denotes range.

Table 2. Renin production rate calculated from the arteriovenous renin difference and renal blood flow.

	RBF ml/min	Angiotensin I			Angiotensin II		
		a-v diff. ng/ml·hr	Renin production rate		a-v diff. ng/100ml	Renin production rate	
			ng/min	%		ng/min×100	%
Control	10.70	1.66	17.8	100	28.75	307.8	100
Experiment (100 mm Hg)	8.31	2.95	24.5	138	38.75	322.0	105
Recovery	8.75	2.61	22.8	128	26.25	230.0	75
Control	10.34	1.70	17.6	100	27.00	279.5	100
Experiment (70 mm Hg)	2.95	37.65	112.5	640	462.50	1384.0	495
Recovery	5.98	6.35	38.0	216	15.00	89.6	32

을 알 수 있다. 똑같은 관류압이면서도 150 mm Hg로 회복하였을 때 신혈류량이 대조값보다 적은 것은 관류압을 변화시키는 방법에서 기인된 "히스테레시스" 현상¹⁸⁾으로 보인다. 그러나 대조 압력으로부터 70 mm Hg로 하강시킨 경우에는 관류압 150, 70 및 150 mm Hg 일 때의 각각의 신혈류량이 1.59, 0.46 및 0.92 ml/min·gm wet tissue로 급격한 변화양상을 보였다. 각 조건에서 동·정맥내의 레닌 활성도는 A. I으로 표시하거나 A. II로 나타내던 간에 항상 정맥내 혈액에서 높았다. 이것은 레닌이 정도차는 있더라도 신장내에서 계속 분비됨을 가리킨다고 하겠다. 레닌 분비율(mg/min)은 동·정맥간의 레닌 활성도의 차에 신혈류량을 곱하여 계산하였으며 그 결과를 제 2표에 표시하였다.

관류압을 대조압력에서 100 mm Hg로 낮춘 경우에 관류압 변화에 따라 A. I 이나 A. II 나를 막론하고 약간

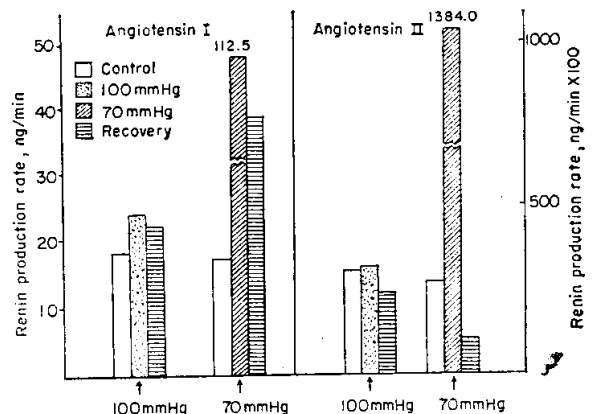


Fig. 3. Renin production rate during alterations in the renal perfusion pressures.

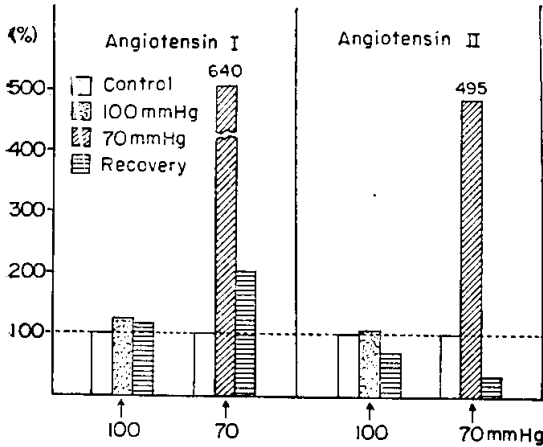


Fig. 4. Renin production rates (% of control) during alterations in the renal perfusion pressures referred to the Table 2.

Table 3. Comparison of activities of angiotensin I and II in the renal cortex and medulla by means of radioimmunoassay.

Tissue	Cortex	Medulla
Angio. I & II		
Angiotensin I ng/ml·hr·gm	1.81	3.53
	2.09	6.40
	1.23	3.31
	1.40	2.88
mean	1.63	4.03
(range)	(1.23-2.09)	(2.88-6.40)
Angiotensin II ng/100ml·gm	24.14	0
	34.69	0
	33.55	0
	22.78	0
	32.59	0
mean	29.55	0
(range)	(22.78-34.69)	

의 증가 경향은 보였으나 별로 큰 차는 아니었다. 그러나 관류압을 70 mm Hg 로 떨어뜨린 경우에는 레닌 분비율은 급격하게 증가되는 모습을 보였다. 관류압 150 mm Hg 일 때의 레닌 활성도를 대조수준(100%)으로 잡

고 각 압력값에서의 생산율과 비교한 것을 제 2표에서 보면 대조압에서 100 mm Hg 로 낮춘 경우에는 대조수준을 중심으로 별로 큰 변동이 없었으나 70 mm Hg 로 낮춘 경우에는 5-6배의 커다란 변동이 있음이 뚜렷하다. (제3, 4도)

제3표에는 신조직내의 레닌 활성도를 표시하였다. 피질과 수질내 레닌 활성도를 A. I 과 A. II 의 두가지 방법으로 측정된 결과 A. I 은 피질에서는 1.63 ng/ml·hr·gm wet tissue 이었고 수질에서는 4.03 ng/ml·hr·gm wet tissue 이었다. A. II 는 피질내 농도가 29.55 ng/100ml·gm wet tissue 이었으나 수질내에서는 전혀 측정되지 않았다.

고 찰

레닌이 자동조절에 어떠한 중요작용을 하는지는 명확하게 확정된 실험사실이 별로없다. Belleau 등²⁰⁾은 혈관수축제 투여로 신혈류량이 낮아져 있는 상태에서도 안지오펜신을 주입하면 자동조절이 지속된다고 보고하였고 Gagnon 등²¹⁾은 고염식으로 레닌 결핍상태를 일으킨 개에서도 자동조절이 계속 유지되고 있었다고 보고하였다. Schmid²²⁾는 자동조절작용이 GFR 을 일정하게 유지시키고 있을 때는 레닌 생산이 크게 증가하지 않으나 관류압의 강하정도가 사구체 여과율은 물론 신혈류량도 유지시킬 수 없는 자동조절 범위 아래이거나, 신혈류량은 완전히 자동조절되고 있으나 사구체 여과율은 감소되는 분리현상(dissociation)²³⁾이 일어날 정도면 레닌 생산이 크게 증가되었다고 보고하였다. 본 실험에서는 신혈류량만을 측정하였으나 150 mm Hg 에서 100 mmHg 사이에서는 RBF 와 GFR 이 충분히 자동조절되고 있다고 볼 수 있으며⁴⁾ 이때 레닌 분비율이 별로 증가하지 않은 것은 Schmid 의 생체내 실험성과 일치한다. 150 mm Hg 에서 70 mm Hg 로 떨어뜨린 실험에서 신혈류량이 이미 조절되지 않고 많이 감소된 것으로 보아 사구체 여과율은 이미 감소되었을 것으로 판단된다. 이런 조건에서 레닌 분비율이 급격한 상승현상을 나타낸 점도 또한 일치된다.

자동조절의 발생기전에 관하여는 여러가지 학설이 있으나 어느 것도 완전치는 못하다. Pappenheimer 등²⁴⁾은 혈구분리설을 주장하고 있다. 즉 신장에서 소용량 동맥을 흐르는 혈액은 층류(laminar flow)를 이루어 혈구는 가운데 축류(axial flow)에 있고 혈장성분은 혈관벽 쪽으로 붙어서 느리게 흐르고 있으므로 수질 쪽에

가까운 수입 소동맥은 혈장성분이 많은 혈액을 받게 되고 (plasma skimming), 피질 쪽으로 갈수록 혈구성분이 많아져서 점성도가 증가하게 된다. 관류압이 커질수록 이러한 혈구분리 현상은 더욱 심해져서 피질 쪽의 점성도는 증가되어 저항이 커져서 혈류량이 일정하게 유지된다는 것이다. 그러나 이 학설은 혈구성분을 없앤 혈장이나 인공적인 관류액으로도 자동조절이 계속 존재하는 것은 설명하지 못하는 난점이 있다.^{15, 24, 25} 그러므로 이 학설은 그 교묘한 생각때문에 관심을 끌고 있을 뿐 고전적인 의미 밖에는 없다. Hinshaw 등¹⁰⁻¹³)은 조직압력설을 주장하고 있다. 즉 신장 관류압이 증가하면 모세혈관에서 간질 쪽으로 여과되는 양이 늘어나 조직압이 증가되는데 이때 체일 압박받기 쉬운 곳은 신세뇨관 주위 모세혈관과 소정맥으로 생각되므로 증가된 조직압은 이들을 압박하여 신혈류량을 일정하게 유지시킬 수 있다는 가설이다. 이 설은 Bounous 등²⁶)의 신피막제거술 후 자동조절이 사라진다는 실험이 이를 뒷받침 한다고는 하나 조직압을 측정코자 바늘을 꽂고 잰 압력이 과연 실제 조직압을 어느 정도나 반영시키고 있는지에 대하여는 논란이 많다. Bayliss 등²)은 근원설을 주장하였는 바 혈관벽의 장력변화에 대한 평활근의 반응으로 혈류가 자동조절된다고 설명하였다. Laplace의 공식 $T_{wall} = r \cdot (P_{in} - P_{out})$ 에 의하면 혈관벽 장력 (T_{wall})은 혈관내경 (r)과 혈관 내외의 압력차 ($P_{in} - P_{out}$)인 벽횡단 압력의 곱으로 나타낼 수 있다. 그런데 혈관내경은 저항변화의 4승근 ($1/Res$)에 비례하므로 거의 일정하다. 결국 혈관벽 장력은 벽횡단 압력에 주로 좌우된다. 그러므로 벽횡단 압력을 감소시키면 혈관벽 장력이 떨어질 것이고 이에 대한 반응으로 신소동맥의 이완이 뒤따라 혈류가 증가될 것이다. 이것을 뒷받침 해주는 실험사실로는 생리적 식염수로 이뇨작용을 일으킨 개에서 갑자기 수뇨관을 막은 뒤의 신혈류량의 변화 과정이 20초이내의 처음순간 약간 감소되었다가 곧 증가된다고 한다.²⁷) 이것은 노관을 막으므로써 갑자기 노관내 압력이 증가되고 이에따라 혈관벽 조직압력이 커지므로 혈관벽 내외의 압력차로 결정되는 벽횡단 압력은 반대로 감소될 것이며 동시에 혈관벽 장력이 떨어져 이에대한 반응으로 근육이완이 온다. 초기의 순간적인 약간 하강경향은 증가된 조직압력으로 인한 혈관압박으로 생각된다. 또한가지 근원설을 뒷받침 하여주는 중요한 실험사실로는 Thureau 등²⁸)의 실험이 있다. 즉 동맥압을 갑자기 올리면 즉각적으로 혈류량이 몇초동안 증가하였다가 곧 감소되어 30초이내에 정상적인 혈류량으로 돌아왔으나 평활근 마비제인 papaverine을 미리

주고 이러한 조작을 하면 앞서와 같은 위상성 반응 (phasic response)이 없고 증가된 동맥압에 비례하여 급격하게 증가되는 현상을 보였다. 이것은 급격한 동맥압의 상승으로 초기에는 피동적인 평활근의 신전때문에 잠깐 신혈류량이 증가되었지만 소동맥 벽의 장력이 증가되어 곧 평활근의 수축이 뒤따를 것이므로 정상으로 돌아온 것이다. 이외에도 많은 실험사실들^{27, 28-34})이 근원설을 뒷받침 해주고 있다.

근래에 대두된 사구체열 세포근설을 뒷받침 해주는 중요한 증거로는 Thureau²⁸)의 역방향 관류실험 (reverse perfusion)이 있다. 즉 고농도의 식염수를 집합관 쪽에서 macula densa 쪽으로 역방향 관류시킨 실험에서 해당 사구체에서는 여과작용이 중지되고 근위세뇨관의 폐쇄가 일어난 점이다. 또한 사구체열 세포에는 간질쪽으로 향하고 있는 A. I를 A. II로 만드는 전환효소가 있으며 간질액 중에는 레닌 기질이 충분히 있다는 실험사실도 있다.^{35, 36})

본 실험은 저출신장을 이용한 체외실험이지만 관류계 내를 돌고있는 피속에는 충분한 양의 레닌 기질과 A. I를 A. II로 변화시키는 전환효소가 존재하므로³⁷) 동·정맥에서 A. I과 A. II로 레닌 활성도를 재더라도 레닌 분비율은 정확히 측정할 수 있다. 피질과 수질내의 A. I과 A. II와의 활성도를 보면 A. I의 경우에는 피질과 수질의 양쪽에서 모두 측정되었고 수질쪽이 오히려 높은 값을 보이고 있다. Peart 등¹⁴)의 보고에 의하면 신피질내 사구체당 포함된 레닌양은 외부피질로부터 내부로 올수록 감소되고 있다. 더군다나 피질 및 수질열 사구체는 그 수가 7:1 정도³⁴)로 피질 쪽이 많으므로 당연히 피질 쪽이 높고 수질내에는 거의 안나와야 될 것이다. Lever 등³⁸)의 보고에 의하면 콩팥내 임파속의 레닌 활성도가 혈관내 활성도보다 50배나 크게 나타났다. 본 실험은 임파유통은 전혀 못하게 되어있는 저출신장을 관류시키는 것이므로 만일 간질액내로 사구체열 세포로부터 레닌이 많이 나왔다면 우선은 피질 쪽에 많이 있었으나 임파유통이 안되어 수질 쪽으로도 밀렸을 가능성을 암시하고 있다. A. II의 경우 피질 쪽에서만 활성도가 나타나고 수질에서는 안나오는 것은 Thureau²⁸)가 주장하고 증명한 바 사구체열 세포 근처에도 전환효소가 있어 신장내에서 국소적으로 A. II까지 생성가능하므로 피질내에서만 A. II의 활성도가 나타났을 것으로 생각된다. 그러나 조직에 있는 혈관내에 포함된 혈액내 A. II의 오염으로 인한 것일 가능성도 충분히 생각할 수는 있으나 그렇다면 수질내에서 전혀 측정되지 않은 것은 설명되지 않는다.

결 론

체중 2 kg 전후의 토끼를 실험동물로 사용하여 콩팥을 적출한 후 피로 관류실험 하였다. 관류압의 변화는 대조혈압을 150 mm Hg 로하고 100 mm Hg 혹은 70 mm Hg 로 떨어뜨렸다가 다시 150 mm Hg 로 회복시키는 방식을 취하였다. 각 압력에서의 지속시간은 10분간이었고 표본 채혈시간은 동·정맥에서 동시에 2분간씩 하였고 신혈류량의 측정은 관류계의 유량계로 직접하였다.

레닌 활성도는 A. I 과 A. II 의 두가지 방법으로 측정 계산하였고 레닌 분비율은 동·정맥의 차와 신혈류량의 곱으로서 계산하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째 신혈류량 자동조절 범위내에서 관류압을 변화시킨 경우에는 레닌 분비율에 큰 변화가 없었다.

둘째 관류압을 자동조절 범위 밖으로 떨어뜨린 실험에서는 레닌 분비율이 대조압에서보다 5배 이상의 심한 증가를 보였다.

셋째 피질과 수질내의 A. I 활성도는 피질은 1.63 ng/ml·hr·gm wet tissue 이었고 수질은 4.03 ng/ml·hr·gm wet tissue 이었다.

넷째 A. II 활성도는 피질에서는 29.55 ng/100ml·gm wet tissue 이었으나 수질에서는 전혀 측정되지 않았다.

이와같은 실험성적으로 보아 레닌 분비와 자동조절사이의 생리학적인 관계는 자동조절 범위 밖의 혈압을 정상으로 회복시켜 주는데 그 중요성이 있는 것 같으며 A. II 가 신피질내에서만 측정되는 것으로 보아 전환효소가 피질내에 존재하고 있을 가능성을 간접적으로 뒷받침 해주는 것으로 사료되었다.

ABSTRACT

Changes in the Intrarenal Renin-Angiotensin Activities during Alterations in the Renal Perfusion Pressures in Rabbits

Ki Whan Kim, M.D.

Department of Physiology, College of Medicine,
Seoul National University

(Director: Professor Kee Yong Nam, M.D.)

Renal perfusion experiments were performed in

the isolated rabbit kidneys, in order to investigate the mechanism of renal autoregulation and determine the intrarenal existence of converting enzyme.

In a series of experiments, perfusion pressure was lowered to 100 mm Hg from the control level of 150 mm Hg and maintained for 12 minutes and again returned to the control level of 150 mm Hg. In another series of experiments, perfusion pressure was kept at 70 mm Hg for 12 minutes. During each period, renal arterial and venous blood were collected simultaneously at the last 2 minutes. Measurement of RBF was done directly by means of a flowmeter. Immediately after the experiments, kidney was weighed, and cortex and medulla were separated to measure the renin activities. Renin activities were measured by the technique of radioimmunoassay. The secretion rate of renin was calculated from RBF and arteriovenous difference of renin activities.

In the experiments which perfusion pressure was maintained at 100 mm Hg, the secretion rate of renin showed no significant changes (from 17.8 to 24.5 ng/min). This data indicates that the changes in perfusion pressure within the range of autoregulation responded no significant alterations of renin secretion. In the experiments kept at 70 mm Hg, however, the secretion rate of renin was increased over five times (from 17.6 to 112.5 ng/min). This result demonstrated that the changes in perfusion pressure out of range of renal autoregulation resulted in the severe renin secretion.

Angiotensin I activities in the cortex and medulla were 1.63 and 4.03 ng/ml·hr·gm wet tissue, respectively. But angiotensin II activities were measured only in the cortex (29.55 ng/100ml·gm wet tissue), not detected at all in the medulla.

The findings of this study suggest that renin may play a physiologically important role in restoring the blood pressure to the pressure within the range of renal autoregulation. The fact that angiotensin II was measurable only in the cortex, may reveal that the converting enzyme is present in the renal cortex.

REFERENCES

1. Paul C. Johnson: *Review of previous studies*

- and current theories of autoregulation. *Circulation Research (Suppl. I)* 15:I-2, 1964.
2. Bayliss, W.M.: *On the local response of the arterial wall to changes in internal pressure.* *J. Physiol. (London)* 28:220, 1902.
 3. Selkurt, E.E.: *Relationship of renal blood flow to effective arterial pressure in the intact kidney of the dog.* *Am. J. Physiol.* 147:537, 1946.
 4. R.E. Shipley and R.S. Study: *Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure.* *Am. J. Physiol.* 167:676, 1951.
 5. Langston, J.B., Guyton, A.C., and Gillespie, W.J., Jr.: *Acute effects of changes in renal arterial pressure and sympathetic blockade on kidney function.* *Am. J. Physiol.* 197:595, 1959.
 6. Langston, J.B., Guyton, A.C., and Gillespie, W.J., Jr.: *Autoregulation absent in normal kidney but present after renal damage.* *Am. J. Physiol.* 199:495, 1960.
 7. Pappenheimer, J.R., and Kinter, W.B.: *Hematocrit ratio of blood within mammalian kidney and its significance for renal hemodynamics.* *Am. J. Physiol.* 185:377, 1956.
 8. Kinter, W.B., and Pappenheimer, J.R.: *Renal extraction of PAH and Diodrast-¹³¹I as a function of arterial red cell concentration.* *Am. J. Physiol.* 185:391, 1956.
 9. Kinter, W.B., and Pappenheimer, J.R.: *Role of red blood corpuscles in regulation of renal blood flow and glomerular filtration rate.* *Am. J. Physiol.* 185:391, 1956.
 10. Hinshaw, L.B., Days, S.B., and Carlson, C. H.: *Tissue pressure as a causal factor in the autoregulation of blood flow in the isolated perfused kidney.* *Am. J. Physiol.* 197:309, 1959.
 11. Hinshaw, L.B., Ballin, H.M., Days, S.B., and Carlson, C.H.: *Tissue pressure and autoregulation in the dextran perfused kidney.* *Am. J. Physiol.* 197:853, 1959.
 12. Hinshaw, L.B., Flaig, R.D., Logemann, R. L., and Carlson, C.H.: *Intrarenal venous pressure, tissue pressure and autoregulation of renal blood flow in the isolated perfused kidney.* *Am. J. Physiol.* 198:891, 1960.
 13. Hinshaw, L.B., Flaig, R.D., Carlson, C.H., and Thuong, N.K.: *Pre- and postglomerular resistance changes in the isolated perfused kidney.* *Am. J. Physiol.* 199:923, 1960.
 14. Klaus Thureau: *Renal hemodynamics.* *Am. J. Med.* 36:698, 1964.
 15. Weiss, C., Passow, H., and Rothstein, A.: *Autoregulation of flow in isolated rat kidney in the absence of red cells.* *Am. J. Physiol.* 196:1115, 1959.
 16. Sang Don Rhee: *Studies on turnover rate of cardiac glycogen in vivo and in vitro by single injection of C¹⁴-glucose.* *The Seoul J. Med.* 1: 109, 1961.
 17. Haber E., Koerner T., Page, L.B., Kliman, B., and Purnode, A.: *Application of radioimmunoassay of angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects.* *J. Clin. Endocrin.* 23: 1349, 1969.
 18. Malvano, R., Zucchelli, G.C., Rosa, U., and Salvetti, A.: *Measurement of plasma renin activity by angiotensin I radioimmunoassay: An assessment of some methodological aspects.* *J. Nucl. Biol. Med.* 16:24, 1972.
 19. Cooks et al: *Circulation Research (Suppl. I)* 24 and 25:131, 1969.
 20. Belleau, L.J., and L.E. Earley: *Autoregulation of renal blood flow in the presence of angiotensin infusion.* *Am. J. Physiol.* 213:1590, 1967.
 21. Gagnon, J.A., H.I. Keller, W. Kokotis, and R.W. Schrier: *Analysis of role of renin-angiotensin system in autoregulation of glomerular filtration.* *Am. J. Physiol.* 219:491, 1970.
 22. Herman E. schmid, Jr.: *Renal autoregulation and renin release during changes in renal perfusion pressure.* *Am. J. Physiol.* 222(5):1132, 1972.
 23. Youichi, A., V.F. Dixon, and J.L. MoNay: *Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate.* *Am. J. Physiol.* 219:986, 1970.
 24. Waugh, W.H., and Shanks, R.G.: *Cause of genuine autoregulation of the renal circulation.* *Circ. Res.* 8:871, 1960.
 25. Hyo Sup Hwang: *Effect of ions on the renal autoregulation in the isolated perfused kidney of rabbit.* *The Korean J. Urol.* 14(4):1, 1973.
 26. Bounous, G., Omnis, M., and Schmacker, H. B., Jr.: *Abolition of renal autoregulation by renal decapsulation.* *Surg. Gynec. Obstet.* 111: 682, 1960.

27. Franklia, D. Nash, and Ewald, E. Selkurt: *Effect of elevated ureteral pressure on renal blood flow. Circ. Res. (Suppl. I) 15:I-142, 1964.*
28. Thureau, K.: *Influence of sodium concentration at macula densa cells on tubular sodium load. Ann. New York Acad. Sc. 139:388, 1966.*
29. Buelbring, E.: *Correlation between membrane potential, spike discharges & tension in smooth muscle fibers of the taenia coli of the guinea pig. J. Physiol. (London) 128:200, 1955.*
30. Semple, S.J.G., and de Wardener, H.E.: *Effect of increased renal venous pressure on circulatory autoregulation of isolated dog kidneys. Circ. Res. 7:643, 1959.*
31. Schmid, H.E., and Spencer, M.P.: *Characteristics of the pressure flow regulation of the normal kidney. Fed. Proc. 20:109, 1961.*
32. Waugh, W.H.: *Myogenic nature of autoregulation of blood flow in the absence of blood corpuscles. Circ. Res. 6:353, 1958.*
33. Joseph, P. Gilmore: *Renal vascular resistance during elevated ureteral pressure. Circ. Res. (Suppl. I) 15:I-148, 1964.*
34. R.F. Pitts: *Physiology of the Kidney and Body Fluids. 2nd ed. Year Book Medical Publishers, 1970.*
35. K. Thureau, H. Dahlheim and P. Granger: *On the local formation of angiotensin at the site of the juxtaglomerular apparatus. Int. Congress of Nephrology 2:24, 1969.*
36. Laragh's *Hypertension Manual. Yorke Medical Books. p.171, 1st ed. 1974.*
37. Skeggs, L.T., Kahn, J.R., and Shumway, N. P.: *The preparation and function of the hypertensin converting enzyme. J. Exper. Med. 103: 295, 1956.*
38. Lever, A.F., and Peart, W.S.: *Renin and angiotensinlike activity in renal lymph. J. Physiol. (London) 160:548, 1962.*