

신장의 혈류량 자동조절에 관한 실험적 연구

Renal Autoregulation in the Perfused Kidney of Rabbit

서울대학교 의과대학 생리학교실

이원기·김명철·권장원·이재곤
김기환·엄대용·이상돈

자동조절(Autoregulation)이란 넓은 의미로는 어느 기관이 필요로하는 혈액량을 공급받게끔 스스로 조절할 수 있는 능력을 말하나 보통은 흔히 좁은 의미로 내인성인 어떤 기전으로 동맥관류압이 상당한 정도로 변화하더라도 비교적 일정한 혈류량을 유지할 수 있는 능력을 말하고 있다. 이러한 현상을 보이는 기관으로 신장, 골격근, 뇌, 장관, 심근 및 장장이 알려져 있으나 사람에서는 뇌와 신장이 이 능력을 보유하고 있다는 증거가 있다¹⁾.

자동조절현상은 Bayliss²⁾가 최초로 실험동물을 이용하여 보고한 바 있다. 그후 신장의 자동조절에 관하여 Selkurt 등³⁾이 보고하였다. 외인성 신경을 절단한 콩팥에서 동맥압이 14—117 mmHg 범위에서는 혈류량은 급격한 상승을 보였으나 117—200 mmHg까지는 압력과는 독립적으로 일정한 혈류량을 유지하는 것을 보였다. Shipley 등⁴⁾은 이상과 같은 실험사실을 토대로하여 더욱 넓은 범위로 동맥압력을 변화시키면서 신혈류량과 사구체 여과율의 변화를 관찰하였던 바 20—80 mmHg의 관류압 범위에서는 동맥압력의 증가와 더불어 신혈류량도 증가하지만 80—180 mmHg에서는 비교적 일정한 혈류량을 유지하였다. 180 mmHg 이상에서는 동맥압력의 증가에 대하여 급격한 혈류량의 증가현상을 보였다. 사구체 여과율은 20—60 mmHg에서는 계속 증가되었으되 60—180 mmHg 이상에서도 상당한 범위에서 일정한 사구체 여과율을 보여주었다. 신장에 자동조절이 있는 것 자체를 부정하는 사람들^{5) 6)}도 있었으나 오늘날 대부분의 학자들은 이의 존재에 대하여는 이미 논란이 없고 그 기전에 관하여 여러가지 가설을 놓고 논쟁을 하고 있다.

혈류역학에서 $F = k \cdot \frac{\Delta P}{R}$ 로 표시하는 식을 보면 혈류량(F)의 다과는 동정맥간의 압력차(ΔP)와 저항(R)에 의하여 결정됨을 알 수 있다. 동맥압력이 변화할 때

(ΔP) 이에 발맞추어 신장내 저항(R)도 같은 방향으로 같은 정도 변화하면 신혈류량(F)이 일정하게 유지될 것이므로 자동조절 기전에 대한 연구는 신장내 혈관 저항변화의 일차적 원인이 무엇인가를 탐구하는데에 그 초점이 맞춰져 있는 것이다.

지금까지 알려져 있는 중요 학설로는 요약하여 4가지로 압축시킬 수 있다. 첫째는 Pappenheimer 등⁷⁾의 혈구분리설(Cell separation theory)이다. 자동조절범위에서 저항의 증가는 혈관구경의 감소가 아니라 혈액의 점성도 증가에 그 원인이 있다는 것이다.

둘째는 Hinshaw 등⁸⁾의 조직압력설(Tissue pressure hypothesis)이다. 신장 관류압이 증가하면 모세혈관에서 간질쪽으로 여과량이 늘어나 조직압이 증가된다. 이때 압박받기 쉬운 곳은 신세뇨관 주위 모세혈관과 소정맥으로 생각되므로 증가된 조직압은 이들을 압박하여 신혈류량을 일정하게 유지한다는 가설이다.

셋째는 Bayliss¹⁾가 최초로 내놓은 근원설(Myogenic theory)이다. 관류압을 상승시키면 동맥벽 특히 평활근의 직접적인 신전이 일어나며 이에 대한 반응으로 수축이 일어나게 되면 저항이 증가되어 혈류량이 자동조절된다는 설이다.

넷째는 최근에 대두된 사구체열 세포군설(Juxtaglomerular theories)이다. 수입 신소동맥 평활근 수축의 일차적인 원인이 근원설에서 주장하는 직접적인 신전이 아니고 Renin-angiotensin system 이 관여한다는 설이다. 급격한 여과압의 증가는 순간적으로 사구체 여과율이 증가되나 즉각적으로 근위 세뇨관이나 헨레코리의 재흡수가 이를 못따르다면 필연적으로 원위 세뇨관에 도달하는 오줌내에는 Na농도가 증가되어 있을 것이다. 이러한 상황을 Macula densa가 감지하게 되면 renin 분비촉진과 더불어 Angiotensin II 형성이 촉진되어 신소동맥 수축을 일으키게 된다. 이렇게 되면 사구체 여과율

은 감소되고 Macula densa 에 도달하는 Na load 도 감소 되어 정상으로 돌아가게 된다는 설이다. 이 학설은 Thurau^{9, 10)}의 고농도 식염수를 이용한 역방향 관류실험(reverse perfusion) 결과를 중요한 증거로 들고 있다.

위에 열거한 여러가지 가설중 어느 것이 보다 더 중요한 역할을 하는 가는 현재로서는 확실치 않으며 계속적인 연구가 뒤따를 것이다.

본 실험의 목적은 토끼콩팥을 이용하여 자동조절의 기전이 무엇인가를 밝혀내기 위하여 우선 정상적인 자동조절 여부와 그 범위를 알아내고자 실험에 착수하였다.

실험 방법

체중 2.0—2.5 kg 되는 토끼를 실험동물로 사용하였다. 매 실험마다 2마리를 써서 한마리는 Blood donor rabbit 로 나머지 한마리는 Experimental rabbit 로 이용하였다. Donor rabbit 는 Nembutal(30 mg/kg 체중)로 마취한후 전신 Heparinization(500 units/kg 체중)을 시키고 5분뒤에 미리 총경맥에 삽입하여 둔 카놀라를 통하여 가능한한 천천히 채혈하였다. 뽑은 피에는 항생제 Hostacillin(40,000 units/100 ml blood)을 넣고 균등히 섞이도록 하였다.

Experimental rabbit 는 Nembutal 로 마취시킨 뒤 기관 절개술을 시행하여 기도 카놀라를 삽입하여 기도를 보존하였고 총경동맥에 역시 카놀라를 삽입하여 추가분의 채혈준비를 하였다. 복벽 정중선을 따라 절개하고 대소장을 몸밖으로 꺼낸 뒤에 복부하공정맥, 복부대동

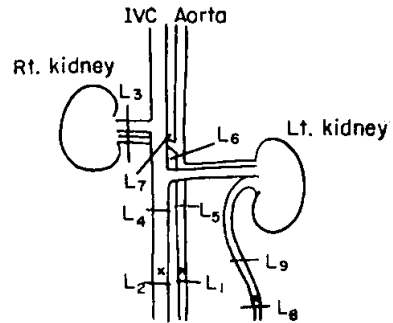


Fig. 1. Positions of ligatures

IVC: Inferior vena cava

x: Site for cannula insertion

맥, 좌우 신장의 동정맥 및 왼쪽 요관을 잘 박리하였다. 왼쪽 콩팥을 수술이 끝날 때까지 혈류의 차단없이 분리시키기 위하여 제1도에 표시한 바와 같이 카놀라 삽입 후 결찰하기 위하여 9개의 실을 매지 않고 걸어놓기만 하였다. 전신 Heparinization(1,000 units/kg 체중)은 귀정맥을 통하여 하였고 5분뒤에 수뇨관, 하공정맥 및 대동맥의 순서로 카놀라를 삽입하였다. 우선 L₅을 묶고 수뇨관 카놀라를 끼운뒤 L₉을 묶어서 오줌이 나오도록 하였다. 그 다음 L₁, L₂, L₃를 차례로 빨리 결찰한 뒤 복부 하공정맥에 카놀라를 끼고 L₄를 묶었다. 이어서 복부 대동맥에 카놀라를 끼고 L₆를 묶었다. L₆와

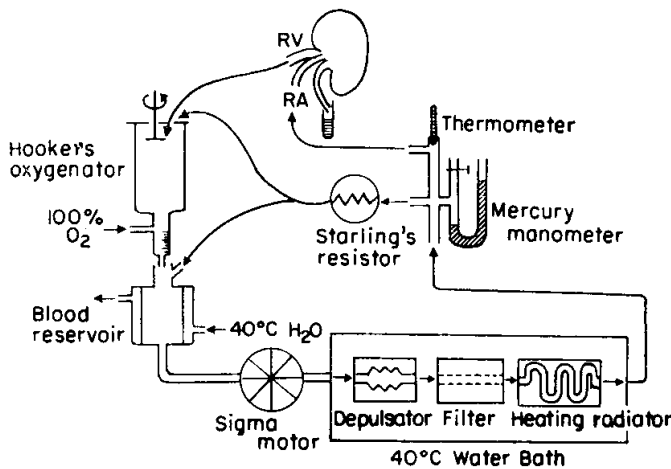


Fig. 2. Schematic diagram of perfusion system

RV:Renal vein

RA:Renal artery

L₇은 체외순환을 위한 관류계(Perfusion system)와 왼쪽 콩팥을 연결시킬 때 묶게된다. 관류계내의 혈액온도(38°C), 산소공급상태, 공기방울 존재여부등을 면밀히 조사한 뒤 콩팥과 연결할 준비를 하였다. 연결방법은 먼저 38°C의 혈액을 관류계내에서 돌리고 있으면서 동맥쪽을 먼저 연결시키기 위하여 관류계 혈류의 방향을 콩팥쪽으로 돌리는 것과 L₆결찰을 동시에 하였다. 이렇게하면 관류계에서 주입되는 혈액은 신장을 통하여 토끼의 심장으로 되돌아 가므로 콩팥혈류에는 하등의 차단이 없다. 그다음 L₇결찰과 정맥카놀라의 3방향 나사의 방향을 관류계 쪽으로 돌리는 것을 동시에 함으로써 콩팥과 관류계와의 연결이 끝난다. 관류계의 구성은 제2도에 표시하였다. 혈액에 충분한 산소를 공급하기 위한 Hooker type의 Oxygenator가 있고 신 혈류량을 직접 재기위한 Flow meter가 있다. Blood reservoir에는 항상 피가 저장되어 있으며 심장의 역할은 Sigma motor가 있어 일정 방향으로 혈액을 순환시킨다. 40°C를 유지하는 수조(Water-bath)에는 Depulsator, Filter 및 Heating radiator가 있어서 이곳을 통과한 혈액은 38°C의 혈액이 된다. 동맥 관류압은 수은 압력계로 측정하게 되며 압력의 조절은 Shunt pathway에 Starling's resistor가 있어 이것을 조절하므로써 가능하다. 제3도에 Starling의 저항을 보인다. 이것은 혈압의 변화에는 물론 안정된 관류압을 유지하는 데에도 필요하다.

관류압을 100 mmHg에 고정시키고 혈류량이 안정될 때까지 기다린 뒤(평균 5분) 압력을 변화시키면서 그때마다 혈류량을 측정하였다. 시간경과에 따른 자동조절

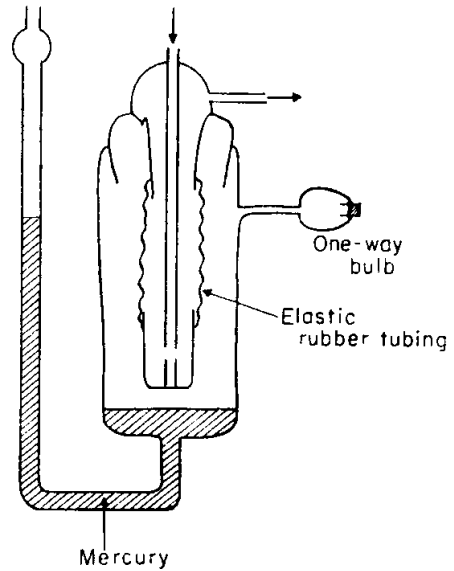


Fig. 3. Starling's Resistor

의 변화 양상을 보기 위하여 혈압상승과 하강의 과정을 여러번 되풀이하였다. 실험이 끝나면 신장을 저출하여 좌우 신장의 무게를 측정하여 관류 전후의 무게의 변화를 관찰하였다.

실험 성적

종합적인 실험성적을 제1표에 표시하였다. 토끼의 평균체중은 2.02 kg이었고 실험전 토끼콩팥의 무게는 평균 6.54 gm이었으나 실험이 끝난 후의 무게는 6.75 gm으로 3.2%의 무게 증가가 보였다. 관류압을 변화시키

Table 1. Renal blood flow as related to renal arterial perfusion pressure

Rabbit No.	Body Wt. (kg)	Kiney Wt (gm)		RAP(mmHg)	RBF(ml/min/gm)											
		Control (Rt)	Expr. (Lt)		60-80	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180	180-200	200-220	220-240			
8	2.25	—	6.50	Renal Blood Flow (ml/min/gm)	0.77	—	1.46	1.69	—	—	1.85	2.46	3.23			
10	2.00	—	6.45		—	—	1.03	1.54	1.63	—	1.97	2.28	—			
13	2.00	—	6.50		—	0.63	0.85	1.06	1.32	1.59	1.63	—	—			
14	1.90	—	6.00		0.28	0.48	0.72	0.92	1.25	1.50	1.66	2.14	—			
16	2.30	6.55	6.80		—	0.44	0.67	0.87	1.09	1.25	1.45	1.74	—			
17	1.90	7.10	8.40		—	—	0.48	0.71	0.89	0.89	1.30	1.58	2.05			
18	1.85	7.00	8.10		—	0.51	0.75	1.09	1.30	1.50	1.90	1.58	2.05			
21	2.00	5.45	5.97		0.32	0.42	—	0.84	0.90	0.95	—	1.73	—			
22	2.00	5.50	5.80		0.25	0.55	—	0.85	—	1.25	1.33	1.76	—			
23	1.95	2.65	7.00		0.47	0.59	—	0.96	1.37	1.37	2.29	2.46	4.30			
Mean	2.02	6.54	6.75													

RAP: Renal arterial pressure, mmHg
RBF: Renal blood flow, ml/min/gm

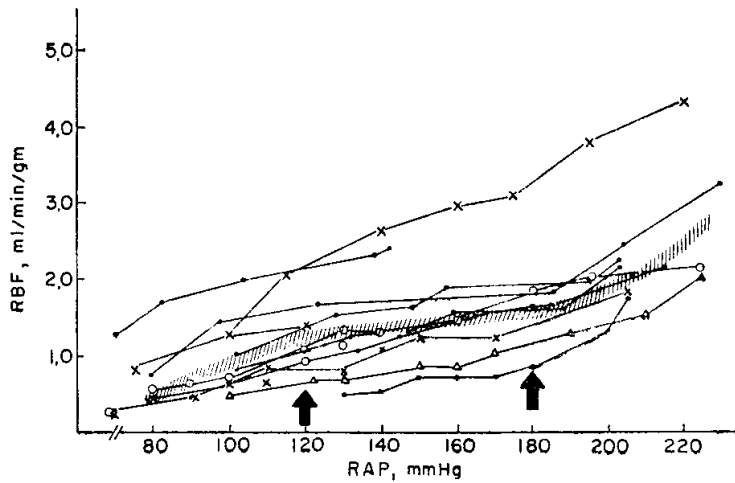


Fig. 4. Renal blood flow in various renal arterial perfusion pressures

Table 2. Relationship between the renal blood flow (RBF) and total renal resistance (R_T) as related to renal arterial pressure (RAP) in a representative case

Rabbit No.	RAP								
	RBF or R_T	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180	180-200	200-220
21	RBF	0.32	0.42	—	0.84	0.90	0.95	—	1.73
	R_T	30.8	33.0	—	27.0	27.8	30.7	—	20.6

$$\text{Total renal resistance } (R_T) = \frac{\text{RAP}}{\text{RBF}}, \text{ mmHg/ml/min}$$

면서 신 혈류량을 측정할 값을 제4도에 그려서 변화양상을 볼 수 있게 하였다. 동맥 관류압이 110-120 mmHg 이하에서는 동맥압의 증가와 더불어 신 혈류량도 증가하나 110-120 mmHg로부터 180-190 mmHg 사이에서는 동맥압의 증가에도 불구하고 신 혈류량의 증가는 별로 없었다. 관류압이 190 mmHg 이상으로 상승되면

신 혈류량은 급격히 증가되는 양상이 보인다. 전체적으로 S자형의 곡선을 보이는 자동조절의 특징적인 모양을 보여준다. 자동조절 범위인 110-120 mmHg에서 180-190 mmHg 사이의 신 혈류량은 평균 1.25 ml/min/gm

신 혈류량과 콩팥속 저항과의 관계를 제2표 및 제5도

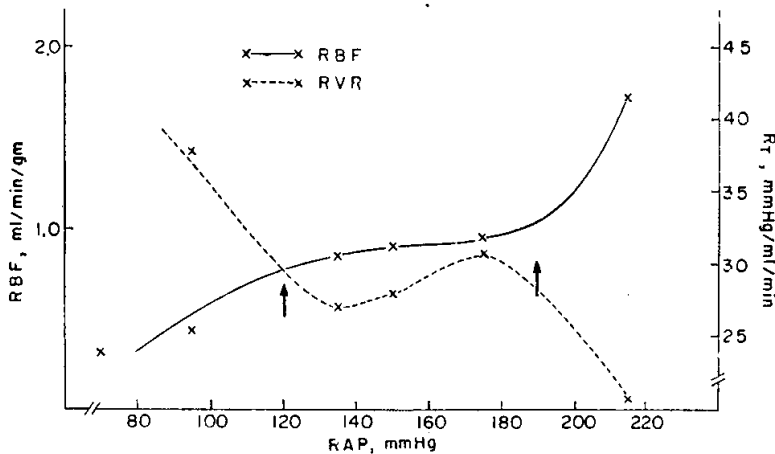


Fig. 5. Relationship between the renal blood flow and total renal resistance in various renal arterial perfusion pressures

Table 3. The deterioration of the renal autoregulation as the time elapses. A typical time course of the representative case is presented.

Rabbit No.	Time (min)	RAP								
		RBF	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180	180-200	200-220
21	13-26	RBF	0.32	0.42	—	0.84	0.90	0.95	—	1.73
	28-36	RBF	0.25	0.55	—	0.85	—	1.25	1.33	1.73
	47-55	RBF	0.50	0.55	—	0.77	1.00	—	1.60	1.70
	56-65	RBF	0.29	0.49	—	0.77	1.00	1.43	1.43	1.70

Time: The time (min) which was counted from the connection of the kidney with the perfusion system.

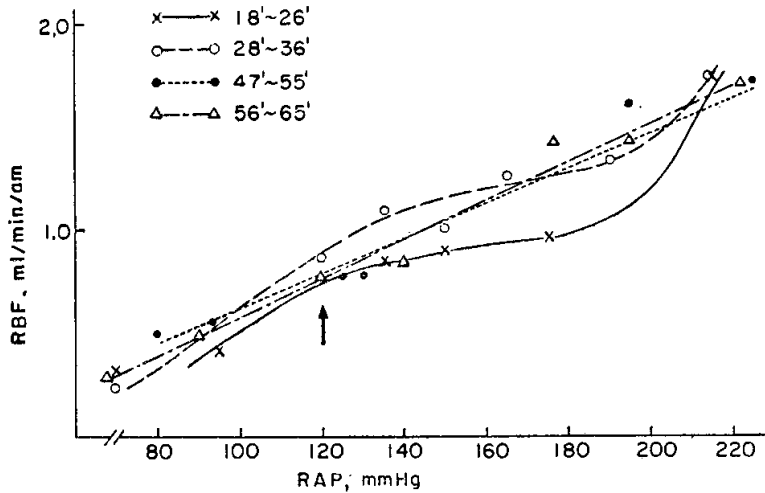


Fig. 6. The time course of autoregulation in a representative case.

에 표시하였다. 자동조절 범위와 그 상하에서의 저항의 변화양상을 보면 범위내에서 저항은 계속 증가되었으나 범위 이하에서는 저항이 오히려 압력의 감소와 더불어 급격히 증가되었으나 범위 이상에서는 이와반대로 압력의 증가에 따라 저항은 급격한 감소현상을 나타내었다.

신장을 관류계의 체외순환을 시작한 시간으로부터 시간경과에 따라 신장의 자동조절현상이 어떻게 변하는가를 제3표 및 제6도에 표시하였다. 제6도에서 보는 바와 같이 자동조절이 사라짐에 따라 커브의 모양이 S자의 곡선으로부터 점차 직선으로 이행됨을 볼 수 있고 대개 관류계와 연결후 평균 30분까지는 자동조절이 있었으나 그 이후에는 급격히 쇠퇴하였다.

고 찰

자동조절의 생리학적 의미의를 말한다면 체위변동이 나 동맥압이 줄어든 경우등에서와 같이 어느 기관에 동맥압이 감소될 경우 비교적 일정하게 혈류량을 유지하므로서 필요한 산소와 영양분의 공급을 받을 수 있는 중요한 의미가 있다. 1902년 Bayliss가 개와 고양이에

서 골격근의 자동조절현상을 보고한 이래 신장의 자동조절에 관하여는 무수한 많은 업적이 있다 Selkurt³⁾, Shipley 등⁴⁾은 개를 이용하여 체내실험을 하였다. 개에서는 관류압이 20-80 mmHg 사이에서는 신 동맥압이 상승함에 따라서 신 혈류량, 여과분율 및 사구체 여과율이 같이 증가하였으나 80-180 mmHg 범위내에서는 비교적 일정하였다. 그러나 180 mmHg 이상으로 신 동맥압이 상승하게되면 신 혈류량은 증가하고 여과분율은 감소하나 사구체 여과율은 상당한 범위에서 계속 일정하였다. 자동조절 범위내의 신 혈류량은 1.5-2.0 cc/min/gm이었다. 콩팥내 저항의 변화는 자동조절 범위에서는 동맥압의 상승과 더불어 저항의 증가가 나타났으며 범위상하에서는 비교적 저항은 일정하다고 보고하였다. 본 실험에서는 저항의 변화가 이와는 달리 자동조절 범위밑에서는 압력의 감소와 함께 저항의 증가가 나타났으며 범위 위에서는 압력의 증가와 더불어 저항의 감소를 보였다. 이러한 현상은 범위 상하의 압력에서는 신 혈류량은 급격히 가속적으로 감소 또는 증가됨을 시사하고 있다. Christoph Weiss 등¹⁰⁾은 쥐의 콩팥을 이용하여 혈액대신에 혈구 없는 관류액으로 절제한 신장에서 자동조절

실험을 하였다. 이 실험에서는 자동조절이 나타나는 동맥압은 80-120 mmHg 이었고 신류량은 8.0 ml/gm/min 이었다. 자동조절이 나타나는 동안은 15-30분 밖에는 없었다. 본 실험의 평균 신 혈류량이 1.25 ml/gm/min 인 것과 비교하여 7배이상이나 큰 것은 혈액이 아니고 점성도가 낮은 관류액으로 실험한 것이 주요 원인일 것이다. Thurau^{11, 12)}는 혈액이 아니고 인공적인 관류액으로 신장을 돌리던 자동조절을 관류시작 5-10분 후에는 없어지지만 관류액에 혈구가 없는 혈장만 넣어도 상당히 소실될 때까지의 시간이 연장되었다고 보고하였다. 이러한 사실은 혈장내에 혈관수축에 관계되는 어떤물질 Plasma factor(s)가 포함되어 있음을 시사한다. 본 실험에서도 관류시작후 30분까지는 자동조절이 나타나서 인공 관류액을 사용한 실험에 비하여 자동조절 현상이 오래 나타남을 알 수 있다. 실험 전후의 콩팥무게의 변화는 6.54 gm에서 6.75 gm(3.2%증가)으로 별로 의미 있는 증가가 없는 것으로 미루어 자동조절이 잘 이루어져서 간질 쪽으로 혈액성분이 여과되어 축적 안되었음을 짐작할 수 있다.

결 론

토끼콩팥을 혈액으로 관류시키면서 자동조절 현상을 관찰하기 위하여 동맥 관류압을 변화시킬 때마다 신 혈류량을 직접 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 토끼콩팥은 관류시작후 대개 30분까지는 자동조절이 계속되었으나 그 이후에는 급격히 사라졌다.
- 2) 실험 전후의 콩팥무게를 보면 6.54 gm에서 6.75 gm으로 실험후 3.2%의 증가를 보였다.
- 3) 자동조절은 동맥 관류압이 110-120 mmHg에서 시작되어 180-190 mmHg에서 끝났다.
- 4) 자동조절 범위에서의 평균 신 혈류량은 1.25 ml/min/gm kidney 이었다.
- 5) 신장내 총저항은 자동조절 범위에서는 계속 증가되었으나 그 상하에서는 압력의 변화 방향과는 반대로 증가 혹은 감소하였다.

ABSTRACT

Renal Autoregulation in the Perfused Kidney of Rabbit

W. K. Lee, M. C. Kim, C. W. Kwon, C. K. Lee, K. W. Kim, D. Y. Uhm, and S. D. Rhee

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

The phenomenon of renal autoregulation was

investigated in the rabbits weighed from 1.8 to 2.3 kg.

An isolated kidney from a experimental rabbit was perfused with the blood collected from the other one rabbit and the renal blood flow was measured in various arterial perfusion pressures.

From the perfusion studies in connection of the isolated rabbit kidney with the perfusion system, following results were obtained:

- 1) The autoregulation was continued for 30 minutes from the time of perfusion, and deterioration was noted rapidly.
- 2) The change in kidney weight was noted after the experiment. The increase in weight was revealed by the 3.2%. (from 6.54 gm to 6.75 gm)
- 3) The range of autoregulation was from the 110-120 mmHg of renal perfusion pressure to the 180-190 mmHg.
- 4) Within the range of autoregulation, the mean renal blood flow was 1.25 ml/gm/min.
- 5) Total renal resistance calculated was increased proportionately within the range of autoregulation. However, that was inversely related to changes in renal perfusion pressure.

REFERENCES

- 1) Paul C. Johnson: *Review of previous studies and current theories of autoregulation. Circulation Research (Suppl. 1) 15: 1-2, 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. Amer. 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. Amer. 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. Amer. 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. Amer. J. Physiol.* 185:377, 1956.
 - 8) Hinshaw, L.E., Day, S.B., and Carlson, C.H.: *Tissue pressure as a causal factor in the autoregulation of blood flow in the isolated perfused kidney. Amer. J. Physiol.* 197:309, 1959.
 - 9) Thurau, K.: *Influence of sodium concentration at macula densa cells on tubular sodium load. Ann. New York Acad. Sc.* 139:388, 1966.
 - 10) Weiss, C., Passow, H., and Rothstein, A.: *Autoregulation of flow in isolated rat kidney in the absence of red cells. Amer. J. Physiol.* 196: 1115, 1959.
 - 11) Klaus Thurau: *Renal hemodynamics. Amer. J. Med.* 36:698, 1964.
 - 12) Waugh, W.H. and Shanks, R.G.: *Cause of genuine autoregulation of the renal circulation. Circulation Research* 8:871, 1960.
 - 13) Robert F. Pitts: *Physiology of the Kidney and Body Fluid. 2nd ed. Year Book Medical Publishers, 1970.*
-