

가토의 체위변동에 따른 혈장 Renin Activity 변화

Changes in Plasma Renin Activity at Various Postures in Rabbits

서울대학교 의과대학 생리학교실

서성모·김명철·권장원·이재곤
김기환·엄대용·이상돈

I. 서론

사람에 있어서 Aldosterone 분비의 주조질자는 Renin-Angiotensin계다.

이 Renin은 1966년 Hartffort¹⁾가 방사구체에서 분비된다고 하였으며 방사구체세포군(Juxtaglomerular Apparatus)은 2부분으로서 그 1부는 사구체에 들어가기 직전 수입소동맥의 혈관중막에 있는 방사구체세포(Juxtaglomerular Cells)와 다른 1부는 원위세뇨관의 세뇨관상피 중에 키가 크고 거대핵을 가진 지주세포인 "Macula densa"로 이루어져 있으며 여기서 분비되는 것이 Renin이며 이것은 하나의 효소(Enzyme)로서 정상상태 하에서도 매일 생산되고 있으며, 간장에서 생산된 혈청단백인 "Renin-Substrate"에 작용하여 이 기질을 Decapeptide인 Angiotensin I으로 변화시키고 이것은 혈액과 조직에 있는 전환효소(Converting Enzyme)에 의하여 Octapeptide인 Angiotensin II가 된다. Angiotensin II의 중요한 작용으로서의 첫째, 말초혈관벽에 작용하는 강한 혈관수축제로서 Norepinephrine의 10배의 강도를 지니고 있어 미량이 혈중에 방출되어도 말초혈관을 수축시키고 확장기혈압과 동시에 수축기혈압도 상승시켜 본태성 고혈압과 흡사하게 되는 것이다. 둘째는 Aldosterone 분비에 관여하는데 이러한 사실은 1961년 Davis²⁾이 최초로 부신피질의 Zona Glomerulosa에 작용하여 Aldosterone의 분비를 촉진시킨다는 것을 발견함으로써 "Renin-Angiotensin-Aldosterone계"로 발전하게 되었다. 이 물질은 ACTH 같은 다른 Hormone의 자극분비 없이도 Aldosterone만을 분비시키고 또한 뇌하수체제거 동물에서는 Aldosterone분비를 예민하게 상승시킬 수 있

는데 이것은 또한 ACTH 존재하에서는 그 능력은 한층 높아진다고 하였다³⁾. 그리고 이 물질은 혈액이나 조직에 있는 Angiotensinase에 의하여 Inactivate된다. 1960년 Tobian⁴⁾이 신의 방사구체세포가 "Stretch receptor"로서 작용하여 맥관내동맥압 (Intramural Arterial Pressure)의 변화에 따라 반응한다고 제의하였으며 이 변화정도가 크면 Renin 분비가 억제되고, 적으면 Renin 분비가 촉진된다고 하였다.

1964년 Vander⁵⁾는 "Sodium Load Chemoreceptor"의 가설을 주장했는데 "Macula densa"가 이런 역할을 하여 신세뇨관액(Renal Tubular Fluid)의 Sodium Load에 따라 Renin 분비를 조절한다는 것이다. Jerome⁶⁾은 이 두 가설중 어느 것을 택할 수는 없지만 증가된 Renin은 Aldosterone의 분비를 증가시키고 이에따라 고혈압이 발생한다고 설명하였다.

이 Renin분비의 원인으로서는 어떤 원인에 의하여 신장으로 혈류량의 감소가 있을 때, 예를 들면 신동맥협착 또는 동맥경화증(Atherosclerosis)에 의하여 혈류량의 감소가 있을 때 Renin이 Juxtaglomerular apparatus에서 많이 분비되고 반대로 신장으로 흐르는 혈장량이 과도로 팽창되었을 때는 억제됨으로서 Renin분비가 조절된다. 또한 Jerome⁶⁾은 근위세뇨관에서의 Sodium의 재흡수를 억제함으로써 Sodium을 쫓아버리는 제2의 작용 즉 Salt-losing Hormone을 생각하였다. 이들은 혈장량의 팽창에 대하여 두가지의 영향을 들고 있는데 첫째는 여과된 Sodium의 근위세뇨관에서의 배척과 둘째로는 Aldosterone 생산저하로 근위 및 원위세뇨관의 Sodium 재흡수의 저하와 전해질 교환장소인 원위세뇨관에서 신체로부터 Potassium의 소실을 최소한도로 줄

인다고 하였다.

Cohen등⁷⁾은 정상인의 저염식 상태하에서와 고염식 상태하에서의 체위변동시 혈중 Renin 값의 변화에 대하여 보고한 바 있는데 Recumbent Posture 때보다 Upright Posture 때가 Renin Activity의 상승을 보았고 그의 여러 학자들이 체위변동에 따른 Renin Activity의 변화를 보고하였다.

이상의 실험 사실로 보아 Renin 분비는 Juxtaglomerular Apparatus의 Stretch receptor가 혈류량에 따라서 흥분 됨으로서 조절되는바 저자는 체위변동이 Stretch receptor의 흥분성에 미치는 역학적 영향을 관찰하기 위하여 가토를 대상으로 여러 체위를 취하였을 때의 Renin Activity를 측정하여 비교 관찰하였다.

II. 실험 방법

2.2kg에서 3.5kg의 체중을 가진 가토를 실험동물로 사용하여 Prone Posture로 10시간 동안 유지하게 한후 귀정맥에서 혈액을 채취하여 Renin Activity를 측정하여 이값을 정상군으로 하였으며 다음 Side Posture로 10시간 동안 유지한후 역시 혈액을 채취하여 Renin Activity를 측정하고 정상군과 비교관찰하였으며 계속하여 Upright Posture로 10시간, Head Down Posture로 10시간 유지하여 각각 정상군과 비교 관찰하였다.

채취된 혈장은 Haber등⁸⁾의 Radioimmunoassay 방법에 의하여 Renin Activity를 측정하였다.

이 Radioimmunoassay의 원리는 항원항체반응을 이용한 것인데 Renin Substrate에 작용하여 Angiotensin I을 만드는 Enzyme인 Renin은 직접 측정하기 곤란하므로 Angiotensin I이 Converting Enzyme에 의하여 Angiotensin II로 되는것을 억제한 상태에서 Angiotensin I를 측정하여 간접적으로 Renin Activity를 측정하는 것이다. 이때 Converting Enzyme의 억제물질로는 EDTA, BAL, 과 8-Hydroxyquinoline등 3개의 억제물질을 사용하였다.

일반 실험조작은 우선 Standard Curve를 얻기 위하여 이미 알고있는 양의 항체(Angiotensin I-Antiserum), 방사능표지된 항원(¹²⁵I-Angiotensin I), 및 방사능표지 안된 항원(Angiotensin I Standard Solution)을 섞어 일정시간 배양후 Dextran Coated Charcoal을 첨가하여 항체와 반응안된 유리항원들과 반응시켜 입자의 무게를 크게한후 원심분리 하여 항체와 결합된 입자가 있는 상층액과 Charcoal residue를 분리한후 각각의 Radio-Activity를 측정하여 Standard Curve를 얻었다. 즉 방사능표지없는 항원(Sample 내의 측정코저 하는 항

원)의 농도가 전하면 전할수록 상층액 내의 방사능은 반비례로 감소할 것이다. 마찬가지로 방법으로 Sample 내의 항원(Angiotensin I)의 농도를 측정하기 위하여 일정량의 항체 및 방사능표지한 항원을 혼합시켜 일정시간 배양시킨후 Standard Curve 구할 때와 마찬가지로 항원-항체 결합체와 유리항원을 분리한후 각각의 Radio-Activity를 측정하여 Standard Curve상에서 Angiotensin I의 양을 구한 다음, 다음 공식에 의하여 Renin Activity를 계산 하였다.

$$\text{Renin Activity} = \frac{(\text{ng } 37^\circ - \text{ng } 4^\circ) \times 20}{3} = \text{ng/ml/hr}$$

Renin Activity는 1시간에 혈액 1ml에서 분리되는 Angiotensin I의 양으로 나타내며(nanogram per ml plasma per hour) 저자는 Renin Activity의 표시를 Plasma 100ml로 계산하여 제1표에 표시하였다.

III. 실험 성적

이 실험을 하는동안 Upright Posture에서 10여중 3여가 대개 2시간 정도 경과후 Syncopal Episode를 경험하였는데 이러한 증상이 왔을 때 즉시 Prone Posture로 체위를 변동시켰으나 회복되지 못하고 죽어 버렸다. 이것은 인간에 있어서 Syncopal Episode가 있기전 Vagal Symptom이 나타났으며 Syncopal Episode가 왔을 때 즉시 Headside down으로 Tilting하면 회복되는 것과는 다른 점이었다.

다음 각각의 Posture에서 10시간 동안 유지시키고 난 후의 Renin Activity는 제1표와 같으며 정상군인 Prone Posture에서의 Renin Activity 14.72±3.49 ng/100ml Plasma/hr에 비하여 Side Posture에서의 Renin Activity는 46.60±5.41 ng/100ml Plasma/hr로 (제1

Table 1. Plasma Renin Activity at Various Postures.

Posture	Prone	Side	Upright	Headside down
Subject No.				
1	14.3	37.8	66.0	43.2
2	14.7	50.9	42.5	31.0
3	10.7	42.7	35.0	50.6
4	12.8	50.6	50.2	36.0
5	21.1	52.0	35.2	60.0
Mean	14.72	46.60	45.82	44.16
± SD	±3.49	±5.41	±11.52	±10.33

※ Plasma renin activity is expressed as ng/100ml plasma/hr.

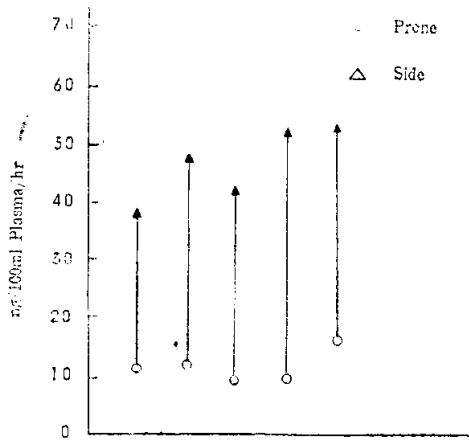


Fig. 1. Effect of postural change from prone to side posture on plasma renin activity

도참조) 정상군에 비하여 통계학적으로 유의한 증가를 보였다. ($P < 0.005$)

Upright posture 때의 Renin Activity도 45.82 ± 11.52 ng/100ml Plasma/hr로서 제2도에서 볼 수 있는 바와 같이 정상군에 비하여 통계학적으로 유의한 증가를 보였으며 ($P < 0.005$).

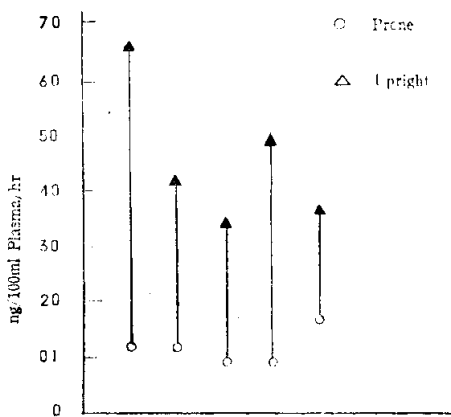


Fig. 2. Effect of postural change from prone to upright posture on plasma renin activity

Head side down posture에서도 Renin Activity가 44.16 ± 10.53 ng/100ml Plasma/hr로서 제3도에서 보는 바와 같이 정상군에 비하여 역시 통계학적으로 유의한

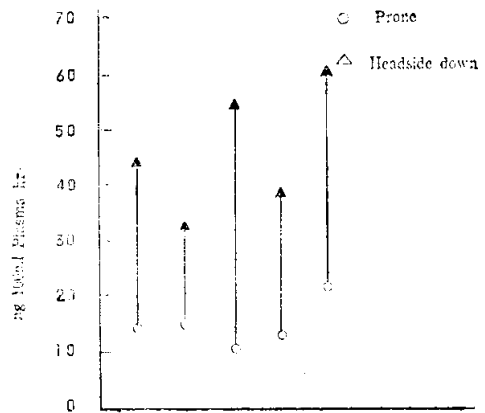


Fig. 3. Effect of postural change from prone to headside down posture on plasma renin activity

증가를 보였다 ($P < 0.005$).

IV. 고 찰

사람에 있어서 체위를 변동함에 따라서 Renin Activity가 변화한다는 보고는 많다. Suzane⁹⁾에 의하면 정상혈압을 가진 사람에 있어서 말초혈액과 신정맥에서의 Renin Activity의 변화가 Passive Upright Tilting Posture에서 5분후에 증가하기 시작하여 20분후에 최고도에 달하고 다시 Downward Tilting Posture로 체위변동시킴후 정상으로 돌아왔다고 보고하였다. Cohen¹⁰⁾도 체위변동에 따른 Renin Activity의 증가는 Sodium섭취와는 독립적이라고 하였다. Rovner등⁷⁾은 Recumbent Posture에서 Upright로 체위변동을 함으로서 Renin분비가 현저히 나타났지만 Recumbent Posture에서 운동을 하고서 측정해도 큰 변화는 없었다고 보고하였다. 그의 여러 학자들의 체위변동에 따른 Renin Activity의 변화에 대한 연구보고가 많다. Recumbent 때보다 Upright 때가 증가하는 원인은 Suzane등에 의하면 혈관수축의 일부로 신장 혈관수축이 음으로서 신장 유효 혈류량 감소로 Renin 분비가 증가 된다고 생각하여 사구체 혈류량의 감소가 체위변동으로 일어나서 Renin 분비에 영향을 미쳤을 것으로 생각하였다.

Sodium 섭취와의 관계에 대하여 Suzane등에 의하면 체위변동에 따른 Renin Activity의 변화는 Sodium 제한, Estrogen 요법, 이노제, 심부전의 존재에 관계없이 언제나 Resting Renin Activity보다는 증가한다는 것을

증명 하였고 Rovner등⁷⁾도 저염식 및 고염식에서의 체위변동에 따른 Renin Activity의 변화를 관찰한 결과 영향이 없었다고 보고하였다.

또한 Suzane의 실험에서 신장을 제거한 환자에서는 Renin Activity가 없는데도 불구하고 체위변동에 따른 혈류역학적인 유지가 가능했다고 하는데 이것은 정상인에서 체위변동에 대하여 급히 조절이 시작되는 Renin-Angiotensin계 보다도 다른 어떤 Mechanism이 있지않나 생각하였는데 이것에 대하여 Hickler등¹¹⁾은 교감 신경계통의 영향이라고 제의하였다.

이러한 여러 연구자들의 보고에서와 같이 체위변동에 따른 Renin Activity 변화는 확실하며 저자의 가토를 이용한 실험에서도 Headside down posture때의 Renin Activity가 Prone posture에 비하여 상승함을 보았는데 이 사실은 Aldosterone과 Catecholamine의 생산과 분비에 상관관계가 있는것으로 생각되며 결국 저자의 실험결과는 정상위치를 벗어난 모든 체위변동에서 Renin Activity는 상승하였는데 이것은 체위를 변동함으로써 혈류역학적으로 신장의 유효 혈류량이 감소함으로써 인하여 이것이 자극이 되어 광범위한 신체의 혈관수축이 오고 그 일부인 신장 혈관수축이 초래되어 신장으로의 유효혈류량 감소로 Renin 분비가 촉진된 것으로 해석된다. Suzane의 실험에 의하면 Upright Posture에서 그 기간이 각각 다르지만 25%에서 Vasovagal Syncope를 경험했고 Vagal Symptom이 Syncope에 앞서왔다고 하며 또 Upright Posture에서 20%가 30초에서 15분 사이에 Syncopal Episode가 생겼고 Horizontal Posture로 체위변동을 했을 때 수초내에 회복되었다고 하였으며 Allen 등¹²⁾은 111예의 정상인에서는 20%에서 왔고 Renin Activity는 Vagal Symptom이 나타나면서 약간 하강하고 Upright로 오래 있을수록 혈압은 하강하고 서맥이 계속되었다고 한다. 저자의 가토실험에서는 Upright posture에서 10예중 3예에서 2시간정도 경과후 Syncopal Episode를 경험하였고 즉시 Prone Posture나 Headside Down Posture로 체위변동을 시켰으나 살아나지 못한 사실은 실험대상이 동물이기 때문에 Syncopal Episode가 나타나기전 Vagal Symptom이 왔을 때를 인식하지 못한 결과가 아닌가 생각된다.

V. 결 론

가토를 대상으로 하여 Prone Posture에서 10시간 동안 유지시킨후 Renin Activity를 측정하여 정상군의 값으로 하였고 Side Posture, Upright Posture, Headside Down Posture로 각각 10시간 동안 유지시킨후 Renin

Activity를 측정하여 비교 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Side Posture에서의 Renin Activity는 46.60 ± 5.41 ng/100ml plasma/hr로서 정상군에 비하여 통계학적으로 유의한 증가를 보였다.

2) Upright Posture에서는 45.82 ± 11.52 ng/100ml plasma/hr로서 정상군에 비하여 현저한 상승이 나타났으며

3) Headside Down Posture에서도 44.16 ± 10.33 ng/100ml plasma/hr로서 역시 통계학적으로 유의한 증가를 보였다.

이상의 실험결과로 가토에 정상아닌 체위변동을 일으켰을 때 Renin Activity는 Resting Renin Activity보다 통계학적으로 유의한 증가경향을 나타낸 것을 보아 체위변동이 Stretch Receptor에 혈류역학적인 기전으로 Renin 분비의 자극이 됨을 관찰할 수 있었다.

ABSTRACT

Changes in Plasma Renin Activity at Various Postures in Rabbits

S. M. Su, 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

In order to investigate the changes in plasma renin activity at various postures in rabbits, the experimental animals were maintained at prone, side, upright, and headside down postures for 10 hours. Plasma renin activity was measured by the method of radioimmunoassay.

The data obtained were as follows:

1) At prone posture, the plasma renin activity was 14.72 ± 3.49 nanogram per 100ml plasma per hour, which was regarded as resting plasma renin activity.

2) At side posture, the plasma renin activity was 46.60 ± 5.41 ng/100ml plasma/hr, which was significantly higher than that of resting plasma renin activity.

3) At upright posture, the plasma renin activity was 45.82 ± 11.51 ng/100ml plasma/hr, which was also significantly higher than that of resting level.

4) At headside down posture, the plasma renin activity was 44.16 ± 10.33 ng/100ml plasma/hr, which

was also significantly higher than that of resting plasma level.

From the above results, it was concluded that the postures other than normal prone position in rabbits stimulated the release of renin in the kidney.

REFERENCES

1. Hartffort, P.M.: *The juxtaglomerular Complex. Ann. Rev. Med.* 17:113, 1966.
2. Davis, J.O., Ayers, C.R., and Carpender, C. C. J.: *The Renin-Angiotensin System in the Control of Aldosterone Secretion. The Physiologist abstracts of autumn meeting of Amer. Physiol. Society.* 413:27, 1961.
3. Mulrow, P. J., Ganong, W.F.: *The effect of hemorrhage upon aldosterone secretion in normal and hypohysectomized dogs. J. Clin. Invest.* 40:579, 1961.
4. Tobian, L.: *Sodium, Renal Arterial Distension and Juxtaglomerular Apparatus. Canad. Med. Ass-J.* 90:160, 1964.
5. Vander, A. J., Miller, R.: *Control of Renin Secretion in the Anesthetized Dog. Amer. J. Physiol.* 207:537, 1964.
6. Jerome, W., Conn, J.W.: *Normal and altered function of the renin-angiotensin-aldosterone system in man. Ann. Int. Med.* 63:266, 1965.
7. Cohen, E. L., Rovner, D.R.: *Effects of position, exercise, and sodium intake on plasma renin activity in normal people. Clin. Res.* 12:362, 1964.
8. Haber, E., Koerner, T.: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. End. and Metab.* 29:1349, 1969.
9. Suzane, O., Charles, A.: *Role of Renin in Acute Postural Homeostasis. Circulation* 41:89, 1970.
10. Cohen, E.L., Conn, J.W.: *Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal people. J. Clin. Invest.* 46:418, 1967.
11. Hicker, R.B., Wells, R.E., et al: *Plasma catecholamine and electroencephalographic responses to acute postural change. Amer. J. Med.* 26:410, 1956.
12. Allen, S.C., Taylor, C. L., Hall, U.E.: *A study of orthostatic insufficiency by the tilt board method. Amer. J. Physiol.* 143:11, 1945.