

신성 고혈압견에 있어서 Renin-Angiotensin-Aldosterone계의 변동에 관한 실험적 연구

An Experimental study on the Changes in Renin-Angiotensin Aldosterone System in Renal Hypertensive Dogs

서울대학교 醫科大學 整形外科學教室

<指導 韓 文 植 教授>

李 奇 麟

I. 序 論

중래의 renin 은 신혈관질환 환자의 신에서 유리되며 고혈압을 유발한다는 중압인자(Pressor Substance)로서 병리학적인 의의를 갖은데 불과하였으나 근래에 와서 renin-angiotensin 이 일상생활의 aldosterone 분비를 조절한다는 많은 실험적 근거에^{1) 2) 3) 4) 5)} 의하여 전해질 대사를 조절하는 가장 중요한 요인으로서 생리학적면에서 renin-angiotensin-aldosterone 계 (R-A-A 계)로 체계화 되었다. 따라서 정상 신장 및 부신기능의 상호 관계에 관한 지식이 여 러병적상태를 설명하는데 특히 부종 및 고혈압을 유발하는 병원적 요인을 이해하는데 가장 중요한 과제로 등장하게 되었다. R-A-A 계가 체계화 된 이래 여러 중요한 임상적인 문제를 감별 또는 해결하는데 큰 도움을 주게 되었다.

예를들면 신제거술로 치료가 가능한 primary aldosteronism 을 腎혈관질환으로 인하여 2차적으로 발생한 secondary aldosteronism 과의 감별을 가능하게 하여 치료방향에 큰 도움을 줄 뿐 아니라^{6) 7) 8)} 소위 “本態性 고혈압”의 병인론에 대한 새로운 해석이 가능하게 되었다⁹⁾. 생체의 R-A-A 계의 정상기능을 종합하면 다음과 같다. renin 은 수질역 腎元의 수입소동맥벽에 있는 Juxtaglomerular cell(J. G. cell)에서 소동맥의 긴장도에 좌우되어 분비되는 일종의 효소이며 이는 간에서 생산되는 혈청단백을 기질로하여 angiotensin-I (A-I)을 생성하고 A-I 는 폐에서 분비되는 converting enzyme 에 의하여 angiotensin-II (A-II)라는 종산물을 만든다. A-II 는 말초혈관에 작용하여 중압인자(pressor substance)로 작용할 뿐 아니라 aldosterone 분비를 직접 자극하여 일상생활의 전해질대사에 관여한다. 이는 ACTH 와는 달리 부신피질을 선택적으로 자극하여

aldosterone 분비를 조절함으로써 전해질 평형을 이루게 된다^{10) 11) 12)}. 한편 renin 은 腎수입소동맥의 JG. cell 이 伸장수용기(stretch receptor)로 작용한다는 Stretch receptor theory¹³⁾, 또 遠位세뇨관의 medula densa 부위의 세포가 Na load 에 비례하여 자극의 효과가 같은 방향으로 나타난다는 화학수용기설(chemoreceptor theory)이 있으나 좌우간 renin 의 상승은 aldosterone 분비증가를 초래함에 틀림없다.

이상과 같이 R-A-A 계가 일정한 항정상태를 이루고 있을 때 비로서 체액전해질 평형을 이룰 뿐 아니라 순환계 혈압을 일정하게 유지하는데 관여하게 된다. 만일 급성출혈 때 처럼 순환혈액량이 감소되면 receptor 부위의 긴장도가 저하되어 renin 분비가 증가되고 aldosterone 분비가 증가되어 이는 腎細尿管, 汗腺 및 위장에 작용하여 Na 손실을 억제함으로써 2차적으로 수분손실을 막아 순환혈액량을 일정하게 유지하는 방향으로 작용한다. 반대로 식염수 투여같은 경우에 순환혈액량이 증가되면 stretch receptor 의 긴장도는 증가되어 renin 분비가 감소되며 aldosterone 분비를 억제함으로써 Na 손실을 증가시켜 정상 순환혈액량으로 돌아오게 한다.

즉 신장과 부신에서는 renin 과 aldosterone 이 angiotensin 을 매개로 하여 negative feed back 관계를 이루면서 분비가 즉시로 조절되어 체내 전해질평형 및 혈압이 자동적으로 항정상태를 이루는데 기여하게 된다.

이상과 같이 R-A-A 계는 전해질 및 혈압의 생리적 조절기구로서 중요한 역할을 하지만 병적상태 특히 腎性 고혈압의 가장 중요한 병원적 요인으로서 renin-angiotensin-aldosterone 계의 변화가 관여함은 다음 몇가지 이유로서 예상할 수 있다. 즉 腎性고혈압 환자에 있어서 신장 Renin 증가 및 혈중 renin angiotensin 및 어떤 중압물질(pressor substance)이 증가 한다는 사실, 또

는 antirenin 제투여로 혈압강하를 초래하고 renin-angiotensin 투여로 고혈압을 유발한다는등, 둘째로 renin은 angiotensin을 생산하여 이는 부신을 자극하여 aldosterone 분비를 촉진하고 aldosterone은 신세뇨관에서 Na 재흡수 및 K 배출을 증가함으로써 체내 Na 축적을 초래하여 renin의 angiotensin을 통한 증압반응을 촉진시켜 고혈압을 유발할 수 있는 원인이 된다는 등등의 무수한 단편적인 관찰로 미루어 보아 良性賢性 고혈압의 초기 및 惡性賢性 고혈압에 있어서 renin-angiotensin-aldosterone 계가 가장 중요한 역할을 함은 의심할바 없다. 따라서 본 실험은 賢동맥부분결찰로 유발한 賢성고혈압에서 R-A-A계의 변화를 계통적으로 설명하고자 시도한 것이다.

Ⅰ. 實驗 方法

실험재료 및 일반실험조작 : 개 8마리를 이용하여 Goldblatt¹⁵⁾의 변법으로 좌우 신동맥을 부분 결찰하여 신성고혈압을 유발시킬 다음 35일간 첫주에 직접 3일 간격으로 2주부터는 1주일 간격으로 혈압을 측정하고 동시에 채혈하여 혈압변동에 따르는 혈중 Na 및 K, renin activity, steroid 및 aldosterone의 변화를 관찰하였다.

신동맥결찰은 좌우 후복벽을 절개하여 신동맥을 노출한 후 24gauge 주사침을 신동맥과 평행으로 놓고 신동맥과 같이 수술실로 1cm 간격으로 2부위를 결찰하고 주사침을 뽑아 신동맥 협소증을 유발하였다. 따라서 신동맥 내경은 24gauge 주사침 외경과 같고 보통 정상 신동맥 구경의 1/3에 해당하였다. 실험후 모두 부검으로 신동맥 협소증을 확인하였다.

Ⅲ. 分析 方法

a) 혈압측정 : 수술적전의 정상 혈압 및 35일 후의 輕중혈압은 Strain gage transducer로 직접 측정 기록하고 실험도중의 혈압측정은 특수하게 제작 고안한 cuff를 이용하여 간접적인 sphygmomanometry로 측정하였다.

b) Na 및 K 분석 : Baird Atomic photo meter로 측정하였다.

c) Renin activity 측정 : Haber 등¹⁶⁾의 radioimmunoassay 법에 준하여 다음과 같이 측정하였다. renin 기질에 작용하여 angiotensin-II을 만드는 효소인 renin을 직접 측정하기 곤란함으로 A-I Converting Enzyme에 의하여 A-II로 되는 것을 억제한 상태에서 A-I을 측정하여 간접적으로 renin activity를 측정하는 것이다. 이때 converting enzyme의 분해물질로는 EDTA,

BAL 과 8-Hydroxyquinoline 등 3개의 억제물질을 사용하였다.

일반 실험조작은 우선 standard curve를 얻기 위하여 이미 알고 있는 양의 항체 (Angiotensin Antiserum), 방사능표지된 (항원¹²⁵-Angiotensin I), 및 방사능표지 안된 항원(Angiotensin I Standard Solution)을 섞어 일정시간 배양 후 dextrane coated charcoal을 첨가하여 항체와 반응안된 유리항원들과 반응시켜 입자의 무게를 크게한 후 원심분리 하여 항체와 결합된 입자가 있는 상층액과 charcoal residue를 분리한 후 각각의 radio-Activity를 측정하여 standard curve를 얻었다 방사능 표지 없는 항원 (sample내의 측정코저 하는 항원)의 농도가 진하면 진할수록 상층액 내의 방사능은 반비례로 감소할 것이다. 마찬가지로 방법으로 sample내의 항원 (Angiotensin I)의 농도를 측정하기 위하여 일정량의 항체 및 방사능 표지된 항원을 혼합시켜 일정시간 배양시킨 후 standard curve 구할 때와 마찬가지로 항원-항체 결합체와 유리항원을 분리한 후 각각의 방사능을 측정하여 standard curve 상에서 angiotensin I의 양을 구한 다음 공식에 의하여 Renin Activity를 계산하였다.

$$\text{Renin Activity} = \frac{\text{cng}37^{\circ} - \mu\text{g}4^{\circ}7 \times 20}{3} \times 100 = \mu\text{g}\%/\text{hr}$$

Renin activity는 1시간에 혈액 100ml에서 생산되는 angiotensin I의 양으로 표시하였다.

d) 혈중 Steroid 및 Aldosterone 측정법 :

혈중 steroid 및 aldosterone은 Kliman 및 Peterson¹⁷⁾ 등이 소개한 double isotope derivative assay의 변법으로 다음과 같이 측정하였다.

steroid 측정은 혈장 3cc를 취하여 15cc의 dichloromethane을 첨가하여 혈액내 steroid를 추출한 다음 상층액을 제거한 후 acetylation tube에 옮겨 건조시킨 후 anhydrous pyridine 0.025ml, ³T-acetic anhydride 0.03ml와 함께 37°C에서 .4시간 배양하여 cortisol diacetate-³T로 acetylation을 시킨다. 배양후 cortisol diacetate-³T 용액에 손실교정을 하기 위하여 cortisol diacetate-¹⁴C의 방사능 1,000cpm을 정확히 첨가하여 Whatman No 1. 여과지에 chromatography로 10시간 전개시켜 cortisol dicetate를 분리한다. 이때 chromatography용매는 cyclohexane, benzene, methanol 및 water(Δ:3:3:1) 용액을 사용하고 cortisol diacetate의 spot는 uv-lamp로 형광반사된 부위로 결정한다. 이 부위를 추출하여 ethanol로 elution시켜 이를 liquid scintillation counter를 이용하여 screen method로 ³T 및 ¹⁴C의 방사능을 측정하여 다음과 같이 steroid 양

을 계산하였다.

ng: Steroid/100cc of Blood

$$= \frac{(m-c_2)c/c}{S} \times \frac{\text{mol wt}}{1.000} \times \frac{100}{3}$$

m: cpm mixture $^3\text{H}+^{14}\text{C}$ minus backgr^ound cpm at higher voltae(1.400 volt)

c: cpm¹⁴C minus background at lower voltage(800 volt)

r: $\frac{\text{cpm}^{14}\text{C higher voltage}}{\text{cpm}^{14}\text{C lower vottage}}$

C: Cpm¹⁴C tracer added(1.000 cpm)

s: Specific activity of steroid acetate

)일정한 양의 Steroid 용액을 위와 같은 방법으로 chromatography 로 전개시켜 측정한다.)

Aldosterode 측정은 상기방법으로 추출한 cortisol diacetate 를 elution 하여 이에 Δ^4 androstene 3, 11, 17, -trione(adrenosterone)을 reference standard로서 약 30mg 첨가하고 1차 chromatography 를 통하여 steroid diacetate 에서 aldosterone-diacetate 를 분리하고 이를 다시 2차 chromatograpy 를 통하여 2차 chromatograh 때 첨가한 refernce standard 인 adre-nosterone 을 제거하여 순수한 aldosterone 을 분리시켜 liguid scintillation counter 로 screen method 측정법에 의해 ^{14}C 및 ^3T 방사능을 측정, 상기 공식에 대입하여 혈중 aldosterone 처를 산출하였다.

IV. 實 驗 成 績

신동맥 부분결찰후 혈압 (최고혈압)은 제1표 에서와 같이 수술전 대조혈압이 136 ± 22 mmHg 인데 비하여 3일후에 210 ± 4 mmHg 로 약 47% 증가하기 시작하여 3주까지는 계속 증가하였다. 3주후에는 264 ± 12 mmHg 대조군 혈압이 약 2배까지 증가하였다가 차차 저하하는 경향을 보였다.

5주 후에는 189 ± 21 mmHg 로 상당한 혈압강하를 보였으나 아직도 대조 혈압의 약 40%가 증가된 값을 유지하고 있었다. 즉 8마리의 실험군에서 모두 신동맥 결찰로 만성 신성고혈압증을 유발함은 관찰할 수 있었다. 이상과 같이 고혈압 유발과정에 있어서 혈압변동에 따르는 체중의 변화가 혈중 Na 및 K, renin activity 및 총 steroid 및 aldosteone 값의 변동은 다음과 같다.

첫째, 체중의 변동은 수술전 대조값이 11.0 ± 1.4 kg 인데 비하여 1주일까지는 큰 변동이 없었으나 1주일 후부터는 혈압증가에 비례하여 3주후 평균 12.9 ± 0.8 kg 로 최고값을 보이고 차차 저하하여 정상 수술전 대조값

Table 1. Blood pressure variation after constriction of artery (Data in this table were represented as systolic pressure in mmHg)

Dog No.	week						
	(control)	2/1	1	2	3	4	5
1	130	220	230	250	280	220	210
2	160	210	210	240	260	210	190
3	150	200	220	260	275	230	210
4	160	210	210	240	250	200	190
5	120	190	230	250	260	210	180
6	150	200	220	240	260	230	180
7	130	220	230	250	280	220	200
8	90	230	220	240	250	200	150
mean ±S.D	136 ±22	210 ±4	221 ±8	246 ±7	264 ±12	215 ±11	189 ±21

Table 2. Body weight after constricton of renal artery(in kg)

Dog No.	Week						
	(control)	2/1	1	2	3	4	5
1	10	10	10.5	11	12	13	12.5
2	12.5	11	12.5	13	13	12.5	12.5
3	12.5	13	13.5	13	13.5	12.5	12.0
4	10.0	10.5	11	12	13	12.5	11
5	11.0	12.5	13.0	12.0	12.5	13.0	12.0
6	12.5	13.0	13.5	13.0	13.0	12.0	12.5
7	11.0	10.0	12.5	13.0	14.5	13.5	12.0
8	8.5	9.0	10.0	11.0	12.0	11.0	10.0
mean ±S.D	11.0 ±1.4	11.1 ±1.4	12.1 ±1.3	12.3 ±0.8	12.9 ±0.8	12.5 ±0.7	11.8 ±0.8

으로 되돌아오는 경향을 보였다. 제5주후의 값은 평균 11.8 ± 0.8 kg 로 아직도 대조값 보다 증가된 값을 보였다. (제2표 및 제1도)

본 실험에서 고혈압에 따르는 부종 (edema)의 정도를 체중의 변화로 간접적으로 평가하여 관찰하였다.

둘째, 혈장 Na 및 K의 혈압변동에 따르는 변화를 보면 제3 및 제4표에 종합한 바와 같이 수술전 대조값이 Na 및 K 값이 각각 141 ± 2 및 4.5 ± 0.9 mEq/L 인데 비

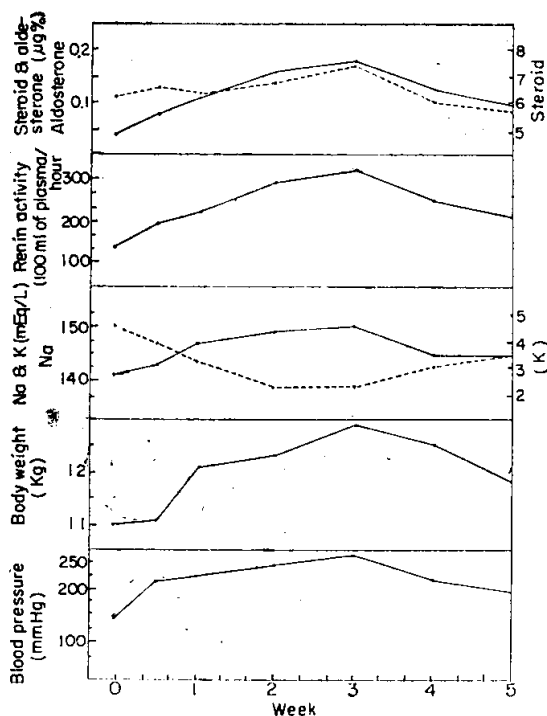


Fig. 1. Interrelation between blood pressure, body weight Na, K, renin activity, aldosterone and total plasma steroid after constriction of renal artery

Table 3. Plasma K after constriction of renal artery in mEq/L

Week	(control)	2/1	1	2	3	4	5
Dog No.							
1	4	4	3	3	2	3	4
2	5	4	3	2	3	4	3
3	3	3	3	2	—	3	3
4	5	4	4	3	2	3	—
5	4	4	—	2	2	2	—
6	5	4	—	2	2	3	—
7	4	3	3	2	2	3	3
8	6	4	3	2	3	4	4
mean ±S.D	4.5 ±0.9	3.8 ±0.5	3.2 ±0.4	2.3 ±0.5	2.3 ±0.4	3.1 ±0.6	3.4 ±0.5

하여 Na 값은 혈압에 비례하여 상승하고 K 값은 반비례하여 감소하였다. 따라서 Na 은 3주 후에 최고값

150±0.5mEq/L 을 보였다. 차후 Na 는 약간 감소하고 K 은 증가하는 경향을 보였으나 5주후에도 Na 는 145±2 로 대조값보다 감소된 상태를 유지하고.

Table 4. Plasma Na after constriction of renal artery in mEq/L

Week	(control)	2/1	1	2	3	4	5
Dog No.							
1	142	143	144	148	150	145	147
2	139	141	143	147	152	148	146
3	141	143	134	150	148	145	143
4	138	142	146	150	151	143	144
5	145	145	148	151	150	147	146
6	140	144	147	148	149	142	143
7	141	142	145	149	151	145	144
8	143	144	147	148	151	148	147
mean ±S.D	141 ±2	144 ±1	146 ±2	149 ±1	150 ±1	145 ±2	145 ±2

Table 5. Plasma renin activities after constriction of renal artery (data represented as µg of angiotensin- I produced per 100ml of plasma per hour)

Week	(control)	2/1	1	2	3	4	5
Dog No.							
1	20	83	100	177	187	170	103
2	80	87	117	185	183	136	73
3	140	240	230	313	405	310	290
4	117	163	190	230	227	203	153
5	220	257	290	347	323	267	213
6	160	200	262	375	386	290	263
7	150	180	272	363	402	312	311
8	170	260	335	392	420	315	280
mean ±S.D	132 ±57	184 ±67	224 ±74	290 ±92	317 ±95	248 ±67	211 ±86

셋째, renin activity 는 혈액을 4°C 와 37°C 에 incubation 할 때 A- I 의 생산율을 immuno assay 법으로 측정하여 수술후 혈압변동에 따르는 변화를 제5표에 종합하였다. 수술전 대조값은 132±57µg/100ml/hr 이고

Table 6. Aldosterone level after constriction of renal artery in $\mu\text{g}\%$

Week	(control)	2/1	1	2	3	4	5
Dog No.							
1	0.050	0.067	0.080	0.125	0.132	0.090	0.070
2	0.048	0.087	0.090	0.150	0.230	0.112	0.078
3	0.030	0.078	0.123	0.195	0.212	0.178	0.125
4	0.060	0.098	0.102	0.153	0.176	0.102	0.113
5	0.011	0.056	0.078	0.091	0.125	—	—
6	0.067	0.090	0.123	0.178	0.167	—	—
7	0.028	0.050	0.132	0.165	—	—	—
8	0.031	0.078	0.117	—	—1231	0.132	0.089
mean±S. D	0.041±0.018	0.075±0.015	0.106±0.020	0.151±0.027	0.182±0.038	0.123±0.030	0.089±0.023

Table 7. Total plasma steroid level after costriction of renal artery in $\mu\text{g}\%$

Week	(control)	2/1	1	2	3	4	5
Dog No.							
1	3.24	3.67	4.50	3.28	4.32	3.82	2.38
2	7.90	8.7	6.50	5.76	8.17	9.31	7.43
3	4.26	5.31	3.23	6.78	5.51	4.32	5.56
4	8.16	6.76	9.76	10.53	8.75	7.32	7.50
5	5.67	4.34	6.13	7.11	5.53	—	—
6	9076	10.60	8.57	11.50	13.23	—	—
7	3.93	4.67	3.78	3.12	—	—	—
8	7.14	8.67	7.53	—	6.79	5.16	6.43
mean±S. D	6.25±2.43	6.59±2.31	6.25±2.19	6.86±3.01	7.47±2.80	5.98±2.00	5.57±1.85

수술직후 곧 상승하기 시작하여 첫주일에 22.4 ± 7.4 , 2주후에 290 ± 92 , 3주후에 317 ± 95 , 4주후에 248 ± 97 , 5주후에 $211 \pm 86 \mu\text{g}/100\text{ml}/\text{hr}$ 로 renin activity는 혈압에 비례하여 상승하고 따라서 최고 혈압을 보이는 3주후에 renin activity도 최고값을 보였고 대조값의 약 2.5배까지 증가하였다. 차후 시간경과에 따라 차차 저하하였으나 5주후에도 대조값의 약 1.6배 가량 증가된 값을 유지하였다.

넷째, 신동맥 부분결찰후 혈중 aldosterone 및 steroid 값을 double radioisotope derivative method로 측정하여 대조값과 비교값을 제6 및 제7표에 종합하였다. 우선 aldosterone 값은 8마리의 평균대조값 $00.41 \pm 0.018 \mu\text{g}\%$ 에 비하여 수술직후 급격히 증가하기 시작하여 3주까지 계속 혈압증가에 따라 상승하고 최고값은 $0.182 \pm 0.035 \mu\text{g}\%$ 로 대조값의 4배 이상 증가하였다. 차후 차차 저하하는 경향을 보였으나 5주후의 값도 $0.089 \pm 0.023 \mu\text{g}\%$ 로 대조값의 2배 이상을 계속 유지하

였다. 이러한 변동은 renin activity와 비례 하였으나 renin보다 더 급격한 증가율을 보였다.

일반 혈중steroid의 농도는 제7표에서 보는 바와 같이 대조값이 평균 6.25 ± 2.43 이고 수술후 1주일 후에 6.25 ± 2.19 , 2주후가 6.86 ± 3.01 , 3주후 값이 7.47 ± 2.80 , 4주후 값이 5.98 ± 2.00 , 5주후 값이 $5.57 \pm 1.85 \mu\text{g}\%$ 로 실험기간중 큰 변동이 없었고 혈압 변동과의 상관관계는 볼 수 없었다.

이상의 실험성적으로 보아 신동맥 협소로 유발된 신성고혈압은 1차적 원인이 신혈류량 감소로 신장내에서 renin 분비증가를 초래하고 이는 곧 A—I A—II를 매개로 하여 부신에 작용하여 선택적으로 aldosterone 분비를 촉진하고 이는 신세뇨관에 작용하여 Na 재흡수 및 K의 배설을 촉진함으로써 Na retention이 2차적으로 부종을 초래하여 체중을 증가시킨다는 신장과 부신사이의 renin-angiotensin-aldosterone계의 전형적인 변화를 제확인 할 수 있었다.

V. 考 察

신성고혈압은 renin-angiotensin의 작용에 의하여 유발됨은 과거 30년간의 여러 저자들에 의한 실험근거¹⁸⁾로 의심할 바 없다. 그 작용기전에 대한 구명은 아직 확실히 밝혀진 바 없으나 근래에 와서 차차 해명되기 시작하다. 즉 renin angiotensin이 고혈압을 유발함은 직접 혈관운동중추 혹은 말초신경계를 자극하여 혈관수축을 초래하던가 부신을 선택적으로 자극하여 직접 aldosterone 분비를 촉진하여 Na-retention을 초래하여 고혈압을 유발시킬 충분한 가능성^{10, 11, 12)}을 갖고 있는 것이다. 특히 Borst¹⁹⁾ 등은 신성고혈압의 근본적 원인이 aldosterone 분비과다로 인한 Na-retention이 세포외체를 증가시켜 정맥압을 증가시켜 말초저항 상승으로 인한 2차적 심박출량 증가에 기인한다고 주장 하였다. 차후 Floyer²⁰⁾ 및 Ledingham²¹⁾도 신동맥결찰 초기에 혈액량 '세포의 체액 및 심박출량이 증가됨을 밝히고 Conn²²⁾등도 부신피질 선종을 가진 primary aldosteronism 환자에서 대부분이 고혈압을 유발하는 것으로 보아 Borst 등의 주장을 뒷받침 하였다.

본 실험성적에서도 신동맥 협소로 예민하게 혈압을 상승시키면 동시에 혈중aldosterone 값이 혈압상승에 비례하여 증가되고 Na 값이 증가 및 K 값의 저하를 초래함은 aldosterone 작용으로 인한 효과를 여실히 나타내며 2차적으로 Na retention으로 인한 부종현상도 수술후 체중의 증가가 aldosterone 분비에 비례하여 증가한다는 사실로 증명할 수 있었다. 특히 신동맥협소로 인한 고혈압과 부종을 동반하는 aldosteronism은 renin 및 angiotensin의 영향을 받는 바 신동맥 부분결찰로 인한 신혈류량 저하 수질 옆 네프론 수입소동맥에 있는 stretch receptor 또는 maculadema의 chemoreceptor를 자극하여 J.G. cell에서 renin 분비를 촉진하고 이는 혈중에서 간장에서 생산되는 renin substrate인 혈청단백에 작용하여 A—I을 형성, A—I는 허파에서 유리되는 converting enzyme으로 인하여 A—II가 형성되면 A—II가 곧 부신에서 aldosterone 분비를 자극한다는 전해질 조절기구로서의 일련의 연쇄반사 기전은 서론에서 논의한 바와 같다. 즉 1960년 Genest^{23, 24, 25)} 및 Laragh²⁶⁾ 등이 동시에 A—II가 aldosterone 분비를 좌우한다는 보고를 한 이래 콩팥 renin이 말초 혈관 수축을 초래하여 혈압을 상승시킨다는 종래의 단순한 개념을 탈피하여 renin angiotensin 및 aldosterone이 서로 관련되어 정상적인 전해질 대사를 유지하며 2차적으로 순환혈액량 및 혈압을 조절한다는 renin-angiotensin-

aldosterone 계가 체제화 되었다.

본 실험성적에서 신동맥 부분결찰이 renin-angiotensin-aldosterone 계에 미치는 영향은 제1도에 도시한 바와 같이 첫째 부분 결찰직후 3일만에 현저한 증가를 3주간 보였고 차후 차차 감소하는 경향을 보였으나 계속 정상 혈압보다는 큰 값을 유지하였고 이 혈압변동에 비례하여 혈중 renin activity, aldosterone 및 Na이 같이 증가하고 K는 반대로 저하함과 동시에 부종을 초래하였다는 사실은 Conn²⁷⁾ 등이 주장한 secondary aldosteronism의 전형적인 특징을 재확인 할 수 있었다. 동시에 혈중 steroid 값은 신동맥결찰로 큰 변동은 없었으나 aldosterone만이 유독 증가한다는 점으로 Genest 및 Laragh 등이 A—I이 부신에 선택적으로 aldosterone 분비만을 자극한다는 사실을 재확인 할 수 있었다. 본 실험에서 측정된 여러 인자가 신동맥 협소로 같은 정도의 만성자극을 받고 있는데도 불구하고 신동맥 부분결찰 3주후에 다시 정상으로 되돌아 가려는 경향은 신혈류량 감소로 인한 renin 분비 A—II의 aldosterone 분비, aldosterone의 신세뇨관에 있어서의 양이온 교환작용으로 인한 억제반응이라고 볼 수 있겠으나 renin activity에 비례하여 다른 여러 인자가 동시에 저하하는 것으로 보아 1차적인 원인은 신혈류량 감소라는 만성자극에 대하여 3주후에는 어느정도 순응이 되어 renin 분비가 어느정도 억제된다고 보았다.

물론 renin에 영향을 받지 않고 또 primary aldosterone과 관계없이 주기적으로 aldosterone 분비과다를 초래하는 idopathic edema²⁷⁾ 또는 Bartter's Syndrome²⁸⁾과 같이 선천적으로 juxtaglomerular apparatus의 이상 비대로 항상 높은 renin 값을 유지하는데도 불구하고 고혈압을 동반치 않는 경우를 생각할때 renin angiotensin-aldosterone 계의 정상적인 전해질, 순환혈액량 및 혈압 조절작용에 이의론을 제기할 수 있겠으나 본 실험성적에서 보는 바와 같이 신동맥 부분결찰로 유발한 신성고혈압에서 1차적인 신혈류량 감소가 renin-angiotensin-aldosterone 계에 계통적인 연쇄변화를 초래한다는 점으로 보아 적어도 정상적인 개체에 있어서는 전해질 및 혈압조절은 이 계통이 가장 중요한 역할을 함을 재확인 할 수 있었다.

VI. 總 括

8마리의 정상잡견을 이용하여 신동맥의 부분결찰로 신성고혈압을 유발시킨 다음 매주마다 혈압과 체중을 측정하고 동시에 채혈하여 혈압변동에 따르는 혈장내 Na 및 K, renin activity, 혈중 steroid 및 aldosterone

농도를 5주간 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 신동맥 부분결찰 후 동맥 최고압은 수술전 대조값 $136 \pm 22 \text{mmHg}$ 에 비하여 3일만에 급격한 증가를 보였고 3주간 계속 증가하여 최고 평균값 $264 \pm 12 \text{mmHg}$ 을 보였다. 차후 차차 저하하는 경향을 보였으나 5주후에도 평균 $189 \pm 21 \text{mmHg}$ 로 수술전 대조값보다 월등히 높은 값을 유지하고 있었다.

2. 혈장 renin-activity는 수술전 대조 평균값이 $132 \pm 57 \text{mg\%/hr}$ 인데 비하여 수술후 급격히 상승하고 혈압변동에 비례하여 3주간 계속 증가하고 3주후 최고값이 $317 \pm 95 \text{mg\%/hr}$ 로 대조값의 약 2.5배 가량 증가하였다. 5주후에도 $211 \pm 86 \text{mg\%/hr}$ 로 대조군보다는 항상 높았다.

3. 혈중 steroid 값은 대조값이 평균 $6.25 \pm 2.43 \mu\text{g\%}$ 이며 혈압 상승에 따라 약간 증가하는 경향은 있었으나 큰 변동은 없었고 5주후에는 도리어 약간 저하되었다. 일방 aldosterone 값은 수술전 대조값이 평균 $0.041 \pm 0.018 \mu\text{g\%}$ 이었으나 수술후 혈압 및 renin-activity에 비례하여 증가하고 3주후 최고값은 $0.182 \pm 0.038 \mu\text{g\%}$ 로 대조값의 4배 이상이 증가하였다. 즉 angiotensin 전체 부신피질 자극에는 무관하지만 aldosterone 분비를 선택적으로 자극함을 볼 수 있었다.

4. aldosteron의 영향을 받는 Na 및 K 혈중농도는 aldosterone 농도에 Na는 비례하고 K는 반비례하여 저하함을 뚜렷히 볼 수 있었다.

5. 신동맥 결찰후 체중의 변동은 수술전 평균 대조값이 $11.0 \pm 1.4 \text{kg}$ 였으나 aldosterone 혈중값과 비례하여 3주까지는 계속 증가하고 최고 평균값 $12.9 \pm 0.8 \text{kg}$ 로 증가되고 차후 차차 저하되어 5주에는 $11.8 \pm 1.0 \text{kg}$ 로 정상 값으로 되돌아 오는 인상을 주었다. 즉 aldosterone에 비례하여 체중이 증가 되는 Na retention으로 인한 부종이라고 간주하고 부종의 정도를 체중의 증가로 간접적으로 평가하였다.

이상의 실험성적으로 신동맥 부분결찰로 유발된 신성 고혈압은 renin-angiotensin-aldosterone 계에 현저한 변동은 초래하며 secondary aldosteronism의 전형적인 혈액상을 재확인 할 수 있었다.

ABSTRACT

An Experimental Study on the Changes in Renin-Angiotensin Aldosterone System in Renal Hypertensive Dogs

Ki Rin Lee, M. D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Seoul National University

(Directed by Prof. Moon Sik Han, M. D.)

In 8 Mongrel dogs renal hypertension was produced by partial constriction of their renal artery. After the constriction of renal artery, the changes in blood pressure and body weight were measured every week during the course of experiment for 5 weeks and also simultaneous blood samples were drawn for the analysis of the activities of plasma renin, steroid, aldosterone, and sodium and potassium concentrations.

The results obtained were as follow;

1. The control mean systolic pressure before operation was $136 \pm 22 \text{mmHg}$. After the constriction of renal artery, it was greatly increased within 3 days and rised up to 3weeks continuously, when maximal value of $264 \pm 12 \text{mmHg}$. was measured. Thereafter, the pressure was decreased gradually but it remained in higher value than that of control till 5 weeks after operation.

2. control plasma renin activities were averaged $132 \pm 57 \mu\text{g\%/hr}$, After operation, the plasma renin activities rised up proportionately with the rise of blood pressure up to 3 weeks The maximal value at 3 weeks after operation was mean of $317 \pm 95 \mu\text{g\%/hr}$, which was 2.5 times of the control value. Thereafter, renin activities were decreased gradually as the blood pressure.

3. The control plasma total steroid was means of $6.25 \pm 2.43 \mu\text{g\%}$ and there were a little variations in that value after the constriction of the renal artery. However, the plasma aldosteron level showed proportional increase. These facts seemed to show that angiotensin stimulates only to secrete aldosterone in adrenal gland.

4. Na levels in plasma after the constriction of the renal artery were proportionately increased with aldosterone level, while K level vice versa.

5. The changes in body weight after renal hypertension were from 11.8 ± 0.8 kg in control to 12.9 ± 0.8 kg 3 weeks after operation and thereafter it was decreased gradually. The increase in body weight is supposed to mean the degree of edema due to Na retention by aldosterone. From the above data, it can be reconfirmed that remarkable disordered function in renin-angiotensin-aldosterone system in the renal hypertension, and that these changes are same with those in the typical secondary aldosteronism.

REFERENCES

1. Gaunt, R., Renxi, A.A. and Chart, J.J.: *F. Clinical Endocr.*, 15:621-646, 1955.
2. Conn, J.W., Louis, L.H.: *Ann. Intern. Med.* 44:1, 1956.
3. Davis, R.O.: *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 4:27-46, 1961.
4. Davis, R.O.: *Recent Progr. Hormone Res.*, 17:293-352, 1961.
5. Davis, R.O., *Physiologist*, 5:65-86, 1962.
6. Tobian, L. *Physiol. Review*, 40:280-312, 1960.
7. Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Denton, D.A., Goding, J.R., Wintou, M. and Wright, R.O.: *Recent Progr. Hormone Res.*, 19:311-362, 1963.
8. Physiology Society Symposium: *J. Laragh(Ed), Federation Proc.* 26:70, 1967.
9. Conn, J.W., Cohen, E.L., Rovner, D.R.: *JAMA* 190:213-222, 1964.
10. Genest, J.: *Angiotensin, aldosterone and human arterial hypertension*, *Canad. M. A. J.* 84:403, 1961.
11. Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, V., Deming, Q.B., Kelly, W.G., and Lieberman, S.: *Aldosterone secretion in primary and malignant hypertension*, *J. Clin. Invest.* 39:1091, 1960.
12. Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, V., Kelly, W.C., and Lieberman, S.: *Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension*. *Ann. Int. Med.* 53:259, 1960.
13. Tobian, L.: *Canad. Med. Asso. J.* 90:160, 1964.
14. Vander, A.J., Miller, R.: *Amer. J. Physiol.* 207:537, 1964.
15. Goldolatt, H. Lyne, J., Hanzal, R.F. and Summerville, W.W.: *J. Exper. Med.* 59:347, 1934.
16. Haber, E. and Koener, T.J.: *Clin. End. and metab.* 29:1349, 1969.
17. Kliman, B. and Peterson, R.E.: *J. Biol. chem.* 235:1639, 1960.
18. Roast, J. G. G. and Boast-DeoGeus: *Lancet* 1:677, 1963.
19. Floyer, M.A. and Richardson, P.C.: *Lancet* 1:253, 1961.
20. Ledinghan, J.M. and Cohen, R.D.: *Clin. Sci.* 22:69, 1962.
21. Conn, J.W., J.: *Lab. clin Med.*, 45:661, 1955.
22. Genest, J., Biron, F., Boucher, R., Nowaczynski, W. and Chretien, M.: *Hypertension and the endocrine system. In: Hypertension, Recent Advances, Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease.* ed. by A.N. Brest and J.H. Moyer, pp. 76-89. Lea & Febiger, Philadelphia. 1961.
23. Genest, J., Boucher, R., Nowaczynski, W., Koiw, E., deChamplain, J., Birow, P., Chretien, M. and MarcAurele, J.: *Studies on the relationship of aldosterone and angiotensin to human hypertensive disease. In: Aldosterone, A Symposium*, ed. dy E.E. Baulieu and P. Robel, pp. 393-416. Nackwell, Oxford. 1964.
24. Genest, J., Nowaczynski, W., Koiw, E., Sandor, T. and Biron, P.: *Adrenocortical function in essential hypertension. In: Essential Hypertension, An International Symposium*, ed. by E. Buchborn and K.D. Bock, pp. 126-146. Springer-Verlag, Berlin 1960.
25. Laragh, J.H., Angers, M., Kelly, W.G. and Lieberman, S.: *Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in Bman.* *J. Amer. med. Ass.* 174:234-240, 1960.
26. Conn, J.W., Rovner, D.R. and Chohen, E.: *Ann. int. Med.* 63:266, 1965.
27. Bartter, F.F., Pronove, P., J.R. and MacCardle, R. C.: *Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: A new syndrome.* *Amer. J. Med.* 33:811-828, 1962.