

신피막제거가 신성고혈압견의 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 미치는 영향

Effects of Renal Decapsulation on Reninangiotensin-aldosterone System in Renal Hypertensive Dogs

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 명 철 · 이 상 돈

종래의 Renin 은 신혈관질환 환자의 신에서 유리되며 고혈압을 유발한다는 증압인자(pressor substance)로서 병리학적인 의의를 갖는데 불과하였으나 근래에 와서 Renin-angiotensin 이 일상생활의 aldosterone 분비를 조절한다는 많은 실험적 근거에^{1) 2) 3) 4) 5) 6)} 의하여 전해질대사를 조절하는 가장 중요한 요인으로서 생리학적인 면에서 Renin-angiotensin-aldosterone 계 (R-A-A 계)로 체계화 되었다. 따라서 정상 신장 및 부신기능의 상호관계에 관한 지식이 여러 병적 상태를 설명하는데 특히 부종 및 고혈압을 유발하는 병원적 요인을 이해하는데 가장 중요한 과제로 등장하게 되었다. R-A-A 계가 체계화된 이래 여러 중요한 임상적인 문제를 감별 또는 해결하는데 큰 도움을 주게 되었다.

예를 들면 부신제거술로 치료가 가능한 primary aldosteronism 을 신혈관질환으로 인하여 이차적으로 발생한 secondary aldosteronism 과의 감별을 가능하게 하여 치료방향에 큰 도움을 줄 뿐 아니라^{7) 8)} 소위 “본태성 고혈압”의 병인론에 대한 새로운 해석이 가능해지게 되었다.⁹⁾ 생체의 R-A-A 계의 정상기능을 종합하면 다음과 같다.

Renin 은 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 은 폐에서 분비되는 converting enzyme 에 의하여 angiotensin-II (A-II)라는 종산물을 만든다. A-II 는 말초혈관에 작용하여 증압인자(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 분비는 수입소동맥의

J.G. cell 이 신장수용기 (stretch receptor)로 작용한다는 stretch receptor theory¹³⁾ 또는 원위세뇨관의 macula densa 부위의 세포가 Na load 에 비례하여 자극의 효과가 같은 방향으로 나타난다는 화학수용기설(chemoreceptor theory)¹⁴⁾이 있으나 좌우간 renin 의 상승은 aldosterone 분비 증가를 초래함에 틀림없다.

이상과 같이 R-A-A 계가 일정한 항정상태를 이루고 있을때 비로서 체액 전해질 평형을 이룰 뿐 아니라 순환계 혈압을 일정하게 유지하는데 관여하게 된다. 만일 급성출혈 때처럼 순환혈액량이 감소되면 receptor 부위의 긴장도가 저하되어 renin 분비가 증가되고 aldosterone 분비가 증가되어 이는 신세뇨관, 한신 및 위장에 작용하여 Na 손실을 억제함으로써 이차적으로 수분손실을 막아 순환 혈액량을 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 순환 혈액량으로 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 신성고혈압의 가장 중요한 병원적 요인으로서 Renin-Angiotensin-Aldosterone 계의 변화가 관여함은 다음 몇가지 이유로써 예상할 수 있다. 즉 신성고혈압 환자에 있어서 신장 및 혈중 renin 의 증가를 초래하고 어떤 증압물질(pressor substance)이 증가한다는 사실 또는 antirenin 제 투여로 혈압강하를 유발한다는 등 또는 renin 은 angiotensin 을 생산하여 이는 부신을 자극하여

분 석 방 법

aldosterone 분비를 촉진하고 aldosterone 은 세노관에서 Na 재흡수 및 K 배출을 증가함으로써 체내 Na 축적을 초래하여 renin 의 angiotensin 을 통한 중압반응을 촉진시키고 혈압을 유발할 수 있는 원인이 된다는 등등의 무수한 단편적인 관찰로 미루어 보아 신성고혈압에 있어서 R-A-A 계가 가장 중요한 역할을 함은 의심할 바 없다.

이상 논의한 바와 같이 renin 분비는 J-G cell 의 압력 수용기의 신장도에 따라 좌우된다고 가정할 때 신혈관 질환으로 인한 신성고혈압에서는 순환혈압이 아무리 높아도 renin 분비에 관여하는 신내 신장수용기에 압력이 전달되지 못함으로 신장수용기는 항상 정상 긴장도보다 저하된 상태로 유지되기 때문에 renin 분비를 촉진하여 Na 축적을 초래함과 동시에 말초혈관 수축으로 혈압을 배증하는 악순환을 되풀이 하게 된다. 따라서 본 실험은 신성고혈압에 있어서 renin 분비에 관여하는 신장수용기가 존재하는 신내 소동맥의 정상 긴장도를 유지시켜 renin 분비를 억제하기 위하여 혈관내압을 증가시키는 것은 신혈관 질환에서 실질적으로 불가능하기 때문에 혈관외압 또는 조직압을 저하시켜 혈관벽 내의 압(transmural pressure)를 증가함으로써 신내소동맥 혈관벽의 정상 긴장도를 회복시켜 renin 분비를 억제할 수 있다는 가능성에 착안하여 본 실험은 신성고혈압견을 이용하여 신조직압 증가와 밀접한 관계가 있는 심피막체거로 조직압을 저하할 때 혈압 및 R-A-A 계의 변화과정을 관찰하고 신성고혈압의 수술적 치료가능성을 타진하기 위하여 시도하였다.

실 험 방 법

실험재료 및 일반실험 조작 : 개 8 마리를 이용하여 Goldblatt¹⁵⁾의 변법으로 좌우 신동맥을 부분 결찰하여 신성고혈압을 유발시킨 다음 3주간 첫주는 3일 간격으로 2주부터는 1주일 간격으로 혈압을 측정하고 동시에 체혈하여 혈압변동에 따르는 혈중 Na 및 K, Renin activity, steroid 및 aldosterone 의 변화를 관찰하였다.

3주후에 Goldblatt 의 신성고혈압견은 다시 심피막체거술을 시행하여 수술 3일후부터 2주간 혈압 및 R-A-A 계의 변화를 수술전과 비교하였다.

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

a) 혈압측정 : 수술직전의 정상 혈압 및 5주후의 최종 혈압은 strain gage transducer 로 직접측정 기록하고 실험도중의 혈압측정은 특수하게 제작 고안한 cuff 를 이용하여 간접적인 sphygmomanometry 로 측정하였다.

b) Na 및 K 분석은 Baird flame photometer 로 측정하였다.

c) Renin activity 측정 : Haber¹⁶⁾ 등의 radioimmunoassay 법에 준하여 다음과 같이 측정하였다.

Renin 기질에 작용하여 angiotensin-I 을 만드는 효소인 renin 을 직접 측정하기 곤란함으로 A-I Converting enzyme 에 의하여 A-II 로 되는 것을 억제한 상태에서 A-I 을 측정하여 간접적으로 Renin activity 를 측정하는 것이다. 이때 Converting enzyme 의 분해물질로는 EDTA, BAL 과 8-Hydroxyquinoline 등 3개의 억제물질을 사용하였다.

일반 실험조작은 우선 standard curve 를 얻기 위하여 이미 알고 있는 양의 항체(Angiotensin antiserum), 방사능표지된 항원(I^{125} -Angiotensin I) 및 방사능표지 안된 항원(Angiotensin I Standard solution)을 섞어 일정시간 배양후 Dextran coated charcoal 을 첨가하여 항체와 반응안된 유리항원들과 반응시켜 입자의 무게를 크게한 후 원심분리하여 항체와 결합된 입자가 있는 상층액과 Charcoal residue 를 분리한 후 각각의 radioactivity 를 측정하여 standard curve 를 얻었다. 방사능표지없는 항원(sample 내의 측정코저 하는 항원)의 농도가 진하면 진할수록 상층액 내의 방사능은 반비례로 감소할 것이다. 마찬가지로 방법으로 sample 내의 항원(Angiotensin I)의 농도를 측정하기 위하여 일정량의 항체 및 방사능표지된 항원을 혼합시켜 일정시간 배양시킨 후 standard curve 구할 때와 마찬가지로 항원 항체 결합체와 유리항원을 분리한 후 각각의 방사능을 측정하여 standard curve 상에서 Angiotensin I 의 양을 구한 다음, 다음 공식에 의하여 Renin activity 를 계산하였다.

$$\text{Renin activity} = \frac{(\text{ng}37^\circ - \text{ng}4^\circ\text{C}) \times 20}{3} \times 100 = \text{ng\%/hr.}$$

Renin activity 는 1시간에 혈액 100 ml 에서 생산되는 Angiotensin I 의 양으로 표시하였다.

d) 혈중 steroid 및 Aldosterone 측정법 : 혈중 steroid 및 Aldosterone 치는 Kilman 및 Peterson¹⁷⁾ 등이 소개한 Double isotope derivative assay 의 변법으로 다음과 같이 측정하였다.

Steroid 측정은 혈장 3cc 를 취하여 15cc 의 dichloro-

methane 을 첨가하여 혈액내 steroid 를 추출한 다음 상층액을 제거한 후 acetylation tube 에 옮겨 건조시킨후 anhydrous pyridine 0.025 ml ³T-acetic anhydride 0.03 ml 와 함께 37°C 에서 24시간 배양하여 cortisol diacetate-³T 로 acetylation 을 시킨다. 배양후 cortisol diacetate-³T 용액에 손실고정을 하기 위하여 Cortisol diacetate-¹⁴C 의 방사능 1,000cpm 을 정확히 첨가하여 Whatman No.1 여과지에 chromatography 로 10시간 전개시켜 cortisol diacetate 를 분리한다. 이때 chromatography 용매는 Cyclohexane, benzene, methanol 및 water 혼합액을 사용하고 cortisol diacetate 의 spot 는 uv-lamp 로 형광반사된 부위로 결정한다.

이 부위를 추출하여 ethanol 로 elution 시켜 이를 Liquid scintillation counter 를 이용하여 screen method 로 ³T 및 ¹⁴C 의 방사능을 측정하여 다음과 같이 Steroid 양을 계산하였다.

ng: steroid/100cc of Blood

$$= \frac{(m-cr)c/c}{S} \times \frac{\text{mol wt}}{1,000} \times \frac{100}{3}$$

m: cpm mixture ³H+¹⁴C minus background cpm at higher voltage (1,400 volt)

c: cpm ¹⁴C minus background at lower voltage (800 volt)

r: cpm¹⁴C higher voltage
cpm¹⁴C lower voltage

c: cpm¹⁴C tracer added (1,000cpm)

s: specific activity of steroid acetate: 일정한 양의 steroid 용액을 위와 같은 방법으로 chromatography 로 전개시켜 측정한다.

Aldosterone 측정은 상기 방법으로 추출한 cortisol diacetate 를 elution 하여 이에 ⁴ androstene 3, 11, 17-trione (adrenosterone)을 reference standard 로서 약 30mg 첨가하고 1차 chromatography 를 통하여 steroid diacetate 에서 aldosterone-diacetate 를 분리하여 이를 다시 2차 chromatography 를 통하여 2차 chromatography 때 첨가한 reference standard 인 adrenosterone 을 제거하여 순수한 aldosterone 을 분리시켜 Liquid scintillation counter 로 screen method 계측법에 의해 ¹⁴C 및 ³T 방사능을 측정, 상기 공식에 대입하여 혈중 aldosterone 치를 산출하였다.

실험 성적

신동맥 부분결찰후 혈압(최고혈압)은 제1표에서와 같이 수술전 대조혈압이 136±22mmHg 인데 비하여 3일 후에 210±4mmHg 로 증가하기 시작하여 3주일 후에는

평균 264±12mmHg 로 대조군 혈압보다 약 2배까지 증가하였다. 즉 8마리 개에서 모두 신동맥결찰로 전형적인 신성고혈압증을 유발시킬 수 있었다. 고혈압을 확인한 후 3주일후에 신피막제거술을 시행한 바 수술 3일후에 평균 199 mmHg 로 하강하기 시작하여 2주일후에는 154 mmHg 로 거의 대조군의 평균혈압으로 치유됨을 볼 수 있었다.

이상과 같이 신동맥결찰로 인한 고혈압의 유발과정 및 신피막제거로 인한 혈압의 완화과정에 있어서 혈압변동에 따르는 체중의 변화, 혈중 Na 및 K, renin activity, 혈중 총 steroid 및 aldosterone 값의 변동을 측정한다 다음과 같다.

첫째, 체중의 변동은 제2표에 종합한 바와 같이 수술 전 대조값이 11.0±1.4kg 인데 비하여 신동맥결찰후 1주일까지는 큰 변동이 없었으나 1주일후부터는 혈압증가에 비례하여 3주후 평균 12.9±0.8kg 로 증가하였다. 본 실험에서 고혈압에 따르는 부종(edema)의 정도를 체중의 변화로 간접적으로 평가하였는 바 신피막제거로 2주에는 계속 증가된 체중을 유지하였다가 2주후에 원상으로 회복되는 경향을 볼 수 있었다.

둘째, 혈장 Na 및 K 의 혈압변동에 따르는 변동을 보면 수술전 Na 및 K 값이 각각 141±2 및 4.5±0.5 mEq/l 인데 비하여 신동맥결찰후 Na 값은 혈압에 비례하여 상승하고 K 값은 반비례하여 감소하는 경향을 볼 수 있었

Table 1. Blood pressure variation after decapsulation of kidney of hypertensive dog (in mmHg)

Dog. No.	Week	Normal	Constriction of renal artery				Decapsulation		
			1/2	1	2	3	3 1/2	4	5
1	90	230	220	240	250	190	180	120	
2	130	220	230	250	280	180	190	160	
3	150	200	220	240	260	200	180	170	
4	120	190	230	250	260	210	170	130	
5	160	210	210	240	250	200	170	160	
6	150	200	220	260	275	210	190	170	
7	160	210	210	240	160	190	180	170	
8	130	220	230	250	280	210	190	150	
Mean	136	210	221	246	264	199	184	154	
±S. D	+22	±4	±8	±7	±12	±10.5	±9	±18	

Table 2. Body weight change after decapsulation of kidney of hypertensive dog(in kg)

Week Dog. No.	Normal	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4	5
1	8.5	9.0	10.0	11.0	12.0	11.5	11.8	10.6
2	11.0	10.0	12.5	13.0	14.5	13.5	12.0	11.5
3	12.5	13.0	13.5	13.0	13.0	13.0	12.5	12.5
4	11.0	12.5	13.0	12.0	12.5	11.5	10.7	10.5
5	10.0	10.5	11.0	12.0	13.0	12.5	13.0	11.0
6	12.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	12.0	10.5
7	12.5	11.0	12.5	13.0	13.0	13.0	12.5	13.0
8	10.0	10.0	10.5	11.0	12.0	11.5	11.0	10.8
Mean	11.0	11.1	12.1	12.3	12.9	12.4	11.9	11.3
±S. D	±1.4	±1.4	±1.3	±0.8	±0.8	±0.8	±0.7	±0.9

Table 3. Plasma potassium concentration after decapsulation of kidney of hypertensive dog (in mEq/L)

Week Dog. No.	Normal	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		0	$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4
1	4	4	3	3	2	3	4	4
2	5	4	3	2	3	3	4	4
3	3	3	3	2	—	—	—	—
4	5	4	4	3	2	4	5	6
5	4	4	—	2	2	4	4	4
6	5	4	—	2	2	5	5	5
7	4	3	3	2	2	—	—	—
8	6	6	4	3	2	3	5	6
Mean	4.5	3.2	3.8	2.3	2.3	4.0	4.7	4.7
±S. D.	±0.5	±0.4	±0.5	±0.4	±0.5	±0.8	±0.7	±0.7

Table 4. Plasma sodium concentration after decapsulation of hypertensive dog kidney (in mEq/L)

Week Dog. No.	Normal	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		0	$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4
1	143	144	147	148	151	145	144	143
2	141	142	145	149	151	146	148	144
3	140	144	147	148	149	142	141	142
4	145	145	148	151	150	142	148	144
5	138	142	146	150	151	146	140	141
6	141	143	150	148	141	142	142	141
7	139	141	143	147	152	147	145	142
8	142	143	145	148	150	145	142	142
Mean	141	143	146	149	149	144	144	143
±S. D	±2	±1	±2	±2	±1	±2	±3	±1

Table 5. Plasma renin activities after decapsulation of kidney of hypertensive dog (data represented as ng of angiotensin-I produced per 100ml of plasma/hr)

Week Dog. No.	Normal 0	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4	5
1	170	260	335	392	420	310	190	180
2	150	180	272	363	402	250	180	160
3	160	200	262	375	386	190	150	145
4	220	257	290	347	323	267	213	229
5	117	163	190	230	227	203	153	125
6	140	240	230	313	405	147	120	130
7	80	87	119	185	183	73	70	75
8	20	83	100	177	187	103	77	60
Mean	132	184	224	290	317	182	144	137
±S. D	±57	±67	±74	±92	±95	±77	±44	±44

Table 6. Aldosterone level after decapsulation of kidney of hypertensive dog (in $\mu\text{g}\% \times 10^{-2}$)

Week Dog. No.	Normal 0	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4	5
1	5.0	6.7	8.0	12.5	13.2	7.2	6.1	5.3
2	6.0	9.8	10.2	15.3	17.6	8.5	—	6.2
3	6.7	9.0	12.3	17.8	16.7	10.3	—	7.5
Mean	5.9	8.5	10.2	15.2	15.8	8.7	6.1	3.0

Table 7. Total plasma steroid after decapsulation of kidney of hypertensive kidney ($\mu\text{g}\%$)

Week Dog. No.	Normal 0	Constriction of renal artery				Decapsulation		
		$\frac{1}{2}$	1	2	3	$3\frac{1}{2}$	4	5
1	3.24	3.67	4.50	3.28	4.32	3.82	4.10	2.38
2	4.26	5.31	3.23	6.78	5.51	4.32	—	5.56
3	5.67	4.34	6.13	4.11	5.53	5.80	—	6.71
Mean	4.39	4.43	4.62	4.72	5.07	4.65	4.10	4.88

고 심피막제거로 이들 혈액상이 2주 후에 정상으로 회복되었다. (제3표 및 4표 참조)

셋째, renin activity는 혈액을 4°C와 37°C에 incubation할 때 A-I의 생산율을 방사능 면역분석법으로 측정하여 수술후 혈압변동에 따르는 변화를 제5표에 종합하였다. 수술전 대조값은 평균 $132 \pm 57 \text{ ng}\%/\text{hr}$ 이고 신동맥결찰후 곧 상승하기 시작하여 첫주일에 224 ± 74 , 2주후에 290 ± 92 , 3주후에 $317 \pm 95 \text{ ng}\%/\text{hr}$ 로 계속 증가하였다.

이 시점에서 피신막을 제거한 바 3주일 후에 $182 \text{ ng}\%/\text{hr}$

로 급격히 하강하고 2주 후에는 수술전 대조값과 거의 미등한 값으로 회복되었다.

넷째, 실험군의 개 3마리를 선택하여 신동맥 부분 결찰과 심피막제거술을 시행할 때 혈액내 aldosterone 및 총 steroid 값을 double radioisotope derivative method로 측정하여 고혈압 및 치유과정에 있어서 이들 물질의 혈액상의 변화를 수술전 대조값과 비교한 바 우선 aldosterone 혈액농도는 제6표에서 보는 바와 같이 수술전 대조 평균값이 $0.059 \mu\text{g}\%$ 에 비하여 신동맥결찰후 급격히 증가하기 시작하여 3주까지 계속 혈압증가에 비례

하여 0.158 μ g%까지 상승하였다가 신피막제거 3일후에 급격히 하강하였으나 2주후에도 계속 대조값보다는 높은 값을 유지하고 있었다.

이러한 변동은 renin activity와 비례하였으나 renin보다 더 급격한 증가율을 보였다. 한편 혈액내 steroid 농도는 제7표에서 보는 바와 같이 수술전 평균값이 4.39 μ g%인데 비하여 신동맥결찰후 3일에 4.43, 1주일후에 4.62, 2주일후에 4.72, 3주일후에 5.07 μ g%로 약간 증가하는 경향을 있었으나 큰 변동은 없었고 신피막제거 후에도 4.10~4.88 범위내에서 변동하였으나 혈압과의 상관관계는 볼 수 없었다.

이상의 실험성적으로 보아 신동맥협소로 유발된 신성고혈압은 일차적 원인이 신혈류량 감소로 신장내에서 renin 분비증가를 초래하고 이는 곧 A-I \rightarrow A-II를 매개로 하여 부신에 작용하여 선택적으로 aldosterone 분비를 촉진하고 있는 신세뇨관에 작용하여 Na 재흡수 및 K배설을 촉진함으로써 Na 축적이 이차적으로 부종을 초래하여 체중을 증가시킨다는 신장과 부신사이의 R-A-A계의 전형적인 변화를 볼 수 있었으나 신피막제거로 신성고혈압에 따르는 R-A-A의 변화가 2주내외에 원상

으로 회복되는 경향을 보여주는 것으로 보아 신피막제거가 신성고혈압 치료에 공헌할 수 있다는 가능성을 제시하였다. (제1도 참조)

고찰

첫째, 신동맥 부분결찰후 유발되는 신성고혈압의 발생 기전을 고찰하면 다음과 같다.

renin이 신성고혈압에 관여함은 오래 전부터 여러 저자들의 실험 근거로¹⁸⁾ 의심할 바 없는 사실이다. 그 작용기전에 대한 규명은 아직 확실해 밝혀진 바 없으나 근래에 와서 차차 해명되기 시작하였다. 즉 renin-angiotensin이 고혈압을 유발함은 직접 혈관운동 중추 혹은 말초신경계를 자극하여 혈관의 수축을 초래하거나 부신을 선택적으로 자극하여 직접 aldosterone 분비를 촉진시켜 Na 축적을 초래하여 고혈압을 일으킨 충분한 가능성^{10), 11), 12)} 갖고 있는 것이다. 특히 Borst¹⁹⁾ 등은 신성고혈압의 근본적 원인이 aldosterone 분비과다로 인한 Na 축적이 세포외체액을 증가시킴으로써 정맥압을 증가시켜 말초 저항 상승으로 인한 이차적 심박출량 증가에 기인한다고 주장하였다. 차후 Floyer²⁰⁾ 및 Ledingham²¹⁾

도 신동맥결찰 초기에 혈액량, 세포외체액 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 혈중 aldosterone 값이 혈압상승에 비례하여 증가되고 Na 값이 증가 및 K 값의 저하를 초래함은 aldosterone 작용으로 인한 효과를 여실히 나타내며 이차적으로 Na 축적으로 인한 부종현상도 수술후 체중의 증가가 aldosterone 분비에 비례하여 증가한다는 사실로 증명할 수 있었다. 특히 aldosteronism은 renin 및 angiotensin의 영향을 받는 바 신동맥 부분결찰로 인한 신혈류량 저하는 네프론 수입소동맥에 있는 Juxtaglomerular cell (J.G Cell)의 Stretch receptor 또는 macula densa의 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 상승시킨다

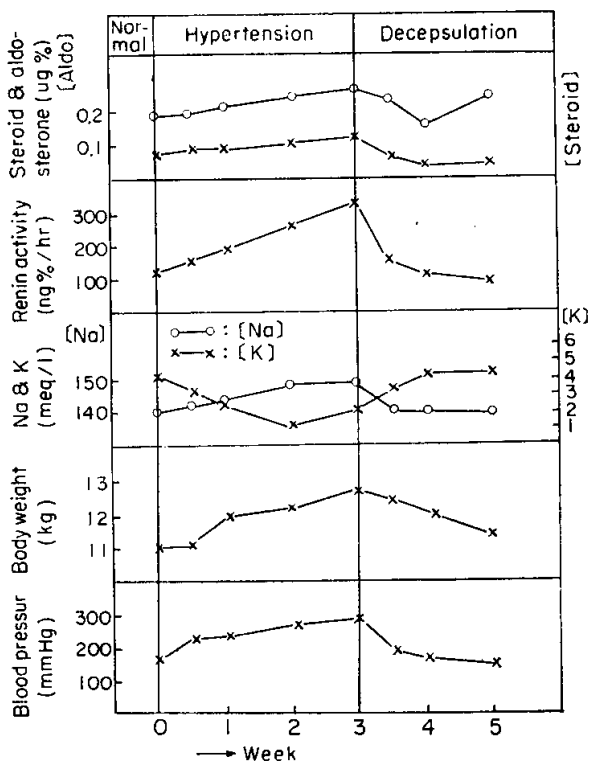


Fig. 1. Interrelation between blood pressure and body weight, Na, K, renin activity, aldosterone and total plasma steroid after decapsulation of kidney of hypertensive dog

는 종래의 단순한 개념을 탈피하여 renin, angiotensin 및 aldosterone 이 서로 관련되어 정상적인 전해질 대사를 유지하며 이차적으로 순환혈액량 및 혈압을 조절한다는 renin-angiotensin-aldosterone 계가 체계화 되었다.

본 실험성적에서 신동맥 부분결찰이 renin-angiotensin-aldosterone 계에 미치는 영향은 제1도에 도시한 바와 같이 첫째 부분결찰 직후 3일만에 현저한 혈압증가를 3주간 보였고 혈압변동에 비례하여 혈중 renin activity, aldosterone 및 Na 이 같이 증가하고 K는 반대로 저하함과 동시에 부종을 초래하였다는 사실은 Conn²⁷⁾ 등이 주장한 Secondary aldosteronism의 전형적인 특징을 재확인할 수 있었다. 동시에 혈중 steroid 값은 신동맥결찰로 큰 변동은 없었으나 aldosterone 만이 유독 증가한다는 점으로 Genest 및 Laragh 등이 A-II가 부신에 선택적으로 aldosterone 분비만을 자극한다는 사실을 재확인 할 수 있었다.

둘째, 신혈관 부분결찰로 유발되는 신성고혈압이 신피막제거로 치료에 상당한 효과를 볼 수 있다는 바 그 기전을 고찰하면 다음과 같다.

신순환계는 다조직에 비하여 혈류저항이 낮고 공팔은 전체적으로 섬유성인 질긴 피막으로 둘러싸여 있다는 것이 특징인 바 Montagnani²⁷⁾ 및 Hinshaw^{28, 29)}이 순환계혈압이 증가할 때 신피막으로 둘러싸여 있는 공팔 내압(intrarenal pressure)이 비례하여 증가한다는 사실을 밝힌 이래 공팔내 조직압 증가에 요인으로서 신피막의 역할이 중요시되게끔 되었다. 즉 Delangen³⁰⁾ 등은 신피막의 절개로 신내조직압이 급격히 저하됨을 밝혔고 Hinshaw²⁸⁾ 등은 적출신장 관류 실험에서 신내 조직압이 정상 신혈류 자동조절이 이루어지는 넓은 범위의 관류혈압에서 비례적으로 증가하는 것으로 보아 신혈류 자동조절의 발생기전에 신피막으로 인한 조직압변화가 신내혈압과 counter balance 되어 자동조절이 이루어 진다는 tissue pressure theory를 주장하게 되었다.

특히 Custavo³¹⁾ 등은 신피막제거로 신혈류의 자동조절기능이 소멸되는 실험성적으로 Hinshaw 등의 주장을 뒷받침하였다. 물론 Winton³²⁾ 또는 Gottshalk³³⁾ 등은 동맥압과 신내조직압과는 무관하다는 Hinshaw 등의 주장에 반론을 제기한 바 있으나 신피막이 신내조직압을 좌우한다는 사실을 의심할 바 없으며 본 실험성적에서도 여실히 증명할 수 있었다. 신성고혈압에서 신피막제거로 혈압이 강하하였다는 사실은 renin 분비가 저하되며 A-II 형성이 저하됨으로 말초모세혈관수축을 이완하고 한편 aldosterone 분비를 저하시켜 Na 배설이 촉진으로 인한 순환혈액량 감소가 혈압강하 및 부종을 완화

한다고 설명할 수 있는 바 일차적인 renin 분비의 저하는 다음과 같이 설명할 수 있다. 즉 renin의 분비기전에 저술한 바와 같이 Stretch receptor theory에 의거한다고 가정하면 신성고혈압에 있어서 아무리 순환계 혈압이 높다 하더라도 신동맥협소로 renin 분비장소인 J.G. cell에 전달되지 못하여 신소동맥신장이 완화되어 renin 분비증가를 초래하지만 신피막제거로 신내조직압 즉 신소동맥 외부압을 저하하므로 신소동맥벽에 작용하는 압력 혹은 신장도는 증가하는 결과를 초래함으로 renin 분비를 저하할 수 있다고 보았다. 즉 Laplace 공식에 의하면 혈관벽 측벽에 작용하는 신장도(tension:T)는 혈관벽내의 압력차(transmural pressure: $P_a - P_r$) 및 혈관반경(r)에 비례함으로 $T = r(P_a - P_r)$ 로 표시할 수 있다. 신성고혈압에서 신동맥협소로 r가 일정하다고 가정할 때 혈관내압 P_a 는 순환혈압 변화에 큰 영향을 받지않으나 신피막제거로 조직압 P_r 는 저하하므로 혈관벽 내의 압력차는 증가되어 신장도 T가 증가되는 결과를 초래하므로 renin 분비가 억제되어 실험성적에서 보는 바와 같이 혈압, 혈중 전해질, aldosterone 및 부종이 정상으로 회복된다고 설명할 수 있는 것이다.

총 괄

8마리의 정상장견을 이용하여 신동맥 부분결찰로 신성고혈압을 유발시킨 다음 3주후에 신피막 제거술을 시행하여 매주마다 혈압과 체중을 측정하고 동시에 체혈하여 혈압변동에 따르는 혈장내 Na, K, renin activity, 혈중 steroid 및 aldosterone 농도를 측정하여 신피막제거술 시행 전후의 변화를 비교하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 신동맥 부분결찰후 동맥최고압은 수술전 대조값 $136 \pm 22 \text{mmHg}$ 에 비하여 3일만에 급격한 증가를 보였고 3주간 계속 증가하여 최고 평균값 $264 \pm 12 \text{mmHg}$ 를 보였다. 신피막제거로 혈압은 강하되어 2주후에는 거의 정상으로 회복되었다.

2) 혈장 renin activity는 수술전 대조 평균값이 $13.2 \pm 5.7 \text{ng\%/hr}$ 인데 비하여 신동맥결찰후 급격히 상승하고 혈압변동에 비례하여 3주간 계속 증가하고 3주후 대조값의 약 2.5배가량 증가하였다. 신피막제거로 2주후에 13.7ng\%/hr 로 거의 정상으로 회복되었다.

3) 혈중 총 steroid 값은 신동맥결찰 또는 신피막제거로 인한 압력변동의 영향을 받지 않았으나 aldosterone 값은 혈중 renin activity의 증가에 비례하여 증감되는 경향을 볼 수 있었다. 혈중 Na는 고혈압에서 증가되고 신피막제거로 감소되었으면 K 값은 반대 경향을 보였다.

4) 신통맥결찰후 체중의 변동은 수술전 평균 11.0 ± 1.4 kg 였으나 aldosterone 혈중값과 비례하여 3주까지는 계속 증가하고 최고 평균값 12.9 ± 0.8 kg 로 증가되었으나 신통맥제거로 2주후에 11.3 ± 0.8 kg 로 정상으로 회복됨을 볼 수 있었다. 즉 aldosterone 에 비례하여 체중이 증가됨은 Na 축적으로 인한 부종이라고 간주하고 부종의 정도를 체중의 증가로 간접적으로 평가하였다.

이상의 실험성적으로 신통맥부분결찰로 유발된 신성고혈압은 renin-angiotensin-aldosterone 계에 현저한 변동을 초래하며 secondary aldosteronism 의 전형적인 혈액상을 확인하였으나 신통맥제거로 혈압강하를 초래하며 R-A-A 계의 기능이 정상으로 회복됨을 볼 수 있었다.

ABSTRACT

Effects of renal decapsulation on renin-angiotensin-aldosterone system in renal hypertensive dogs

Myeng Cheul Kim, M. D. and Sang
Don Rhee, M. D.

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

In 8 mongrel dogs, renal hypertension was produced by partial constriction of their renal artery and 3 weeks after the constriction of renal artery, reoperation, decapsulation of both kidneys were done in every hypertensive dogs. 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 analysis of activities of plasma renin, steroid, aldosterone, sodium and potassium concentrations.

The results obtained were as follows:

1. The control mean systolic pressure before operation was 136 ± 22 mmHg. After constriction of renal artery, it was greatly increased within 3 days and rised up to 3 weeks continuously when maximum mean value of 264 ± 12 mmHg was measured. However, blood pressure in every hypertensive dogs were gradually decreased and return to normal 2 weeks after renal decapsulation.

2. The control plasma renin activities were averaged 132 ± 57 ng%/hr. After renal constriction, the plasma renin activities rised proportionately with the rise of blood pressure up to 3 weeks. The maximal

value at 3 weeks after operation was 2.5 times of control value. Renin activities were also decreased to almost normal value within 2 weeks by renal decapsulation.

3. There are no significant variations in total blood steroid either after renal constriction or renal decapsulation. Aldosterone levels were however proportionately increased or decreased according to the blood renin activities. While, blood Na level was increased and K levels were decreased during renal arterial constriction period but their relations hips were reversed after renal decapsulation.

4. The changes in body weight after constriction of renal artery were increased from 11.8 ± 0.8 kg in control to 12.9 ± 0.8 kg. Thereafter these mean values were tend to normal value within 2 weeks after renal decapsulation. 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 R-A-A system in the renal hypertension were same with those in the typical secondary aldosteronism and functions of R-A-A system in the renal hypertensive dogs also tend to return to normal by renal decapsulation.

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
Davis, R. O.: *Recent Progr. Horm. Res.*, 17:293, 1961
5. Davis, R. O.: *Physiologist*, 5:65-86, 1962
Blair-West, J. R., Coghlan, J. P., Denton, D. A., Goding, J. R., Wintour, M. and Wright, R. O.: *Recent Progr. Hormone Res.*, 19:311-362, 1963
8. Physiology Sociey Symposium: *J. Largh (Ed)*
9. Conn, J. W., Cohen, E. L., Rovner, D. R.: *JAMA* 190:213-222, 1961
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.* 39:1901, 1960
12. Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, V., Welly, 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. Goldblatt, H., Lyne, J., Hanzal, R.F. and Summerville, W.W.: *J. Exper. Med.* 59:347, 1934
 16. Haber, E. and Koerner, T.: *J. Clin. End. and metab.* 29:1349, 1969
 17. Kliman, B. and Petevsen, R.E.: *J. Biol. chem.* 253:1639, 1960
 18. Boast, J.G.G. and Boast-DeoGeus: *Lancet* 1:677, 253, 1963
 19. Floyer, M.A. and Richardson, P.C.: *Lancet* 1: 1961
 20. Ledinghan, J.M. and Cohen, R.D.: *Clin. Sci.* 22:69, 1962
 22. Genest, J., Biron, P., 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 I.H. Moyer, pp. 76-89. Lea & Febiger, Philadelphia. 1961*
 23. Genest, J., Boucher, R., Nowaczynski, W., Koiv, 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. by E.E. Baulieu and P. Robel pp. 393-416. Nacwell, Oxford. 1964.*
 24. Genest, J., Nowaczynski, W., E., Sandor, T. and Biron, P.: *Adrenocortical function in essential hypertension. In: Essential Hypertension, An International Symposium, ed. E. Buchborn and K.D. Bock, pp. 126-146. Springer-Verlag, Berlin, 1960*
 25. Laragh, J.H., Angers, M., Kelly, W.C. and Lieberman, S.: *J. Amer. med. Ass.* 174:234, 1960
 26. Conn, J.W., Rovner, D.R. and Cohen, E.: *Ann. int. Med.* 63:266, 1965
 27. Swann, H.C., Moore, V., and Montgomery, A. V., and Montgomery, A.V.: *Ann. J. Physiol.*, 163:637 1952,
 28. Hinshaw, L.B., Ballin, H.M., Day, S.B., and Carison, C.H.: *Ann. J. Physiol.*, 197:853 1959
 29. Hinshaw, L.B., Day, S.B., and Carlson, Carlson, C.H.: *Ann. J. Physiol.*, 197:309 1959,
 30. DeLason, C.D.: *Acta med. scand.*, 157:279 1957,
 31. Custavo Bounous., Mario Onnis, and Harris B.S.: *Jr. Surgery, Gynecology & Obstetrics*:682, 1960
 32. Winton, F.R.: *J. Physiol., Lond.*, 87:18
 33. Gottschalk, G.K.: *Am. J. Physiol.*, 169:180 1952,