

韓國型出血熱에서의 血漿 Renin 活性에 關한 研究*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

金聖權 · 趙普衍 · 李正相 · 高昌舜 · 李文鎬

國軍首道統合病院 流行性出血熱研究班

金 源 東 · 尹 弘 鎭

=Abstract=

A Study on Plasma Renin Activity in Korean Hemorrhagin Fever

Suhnggwon Kim, M.D., Bo Yun Cho, M.D., Jung Sang Lee, M.D.

Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Seoul National University

Won Dong Kim, M.D. and Hong Jin Yun, M.D.

Department of Internal Medicine, Capital Armed Forces General Hospital

To evaluate the possible pathophysiologic role of renin in acute renal failure observed in Korean hemorrhagic fever (KHF), the author measured the basal plasma renin activity (PRA) and the stimulated PRA by radioimmunoassay for angiotensin I in 15 normal controls and 42 KHF patients who are admitted in Seoul National University Hospital and Nation Army Hospital from Jan. 1975 to Jan. 1976.

The results obtained were as follows:

The mean basal PRA in normal control group was 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr in the patients during the oliguric phase of KHF, the mean basal PRA was 4.7 ± 2.13 ng/ml/hr, and there was statistically significant increase compared to the normal control.

In the patients during the diuretic phase of KHF, the mean basal PRA was 3.4 ± 2.09 ng/ml/hr, and there was statistically significant decrease compared to the oliguric phase of KHF.

In normal control group, the mean basal PRA was 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr. And the PRA 1 hour after the administration of Lasix® 40 mg intravenously(stimulated PRA) was 5.3 ± 2.20 ng/ml/hr and there was statistically significant increase compared to basal level.

In oliguric phase of KHF, the mean basal PRA was 4.6 ± 2.01 ng/ml/hr. And stimulated PRA was 4.4 ± 2.34 ng/ml/hr and there was no significant changes.

In diuretic phase of KHF, the mean basal PRA was 3.3 ± 1.86 ng/ml/hr. And stimulated PRA was 5.2 ± 2.58 ng/ml/hr and there was statistically significant increase compared to basal level. There were statistically no significant correlations between basal PRA and stimulated PRA and serum creatinine, BUN, urine volume and peritoneal dialysis.

緒 論

韓國型出血熱의 病原體에 關한 決定的인 研究成績은

* 本論文 要旨는 第28次 大韓內科學會에서 發表하였음.

* 本論文 研究는 서울大學 附屬病院 1976年度 臨床研究費에 의해 이루어짐.

아직 없으나, 最近 李¹⁾等은 特異抗體와 螢光抗體法을 利用하여 特異抗原을 證明하고 培養검사에서 韓國型出血熱의 病原體가 virus임을 報告한 바 있다.

韓國型出血熱²⁻³⁾은 病理所見上 絲毯體의 病變이 觀察되지 않으며, 細尿管壞死를 主所見으로 하며, 韓國型出血熱에서 보는 急性腎不全도 단 急性腎不全症에서 觀察되는 病理所見과 同一하다^{3,4)}. 아울러 急激한 腎

糸絨體濾過率의 減少를 나타내며, 乏尿, 窒素血症等の 生化學的 變化를 招來한다¹²⁾.

以上的 所見으로 韓國型出血熱은 急性腎不全症의 範圍에 들어간다.

急性腎不全의 乏尿의 發生機轉에 對해서는 여러 學說이 있어 定立되어 있지는 않으나, 이것을 綜合해 보면, 첫째, 間質性浮腫이나^{11,12)} Cast에 依한 細尿管腔의 閉鎖說¹³⁻¹⁷⁾, 둘째, 糸絨體濾過率은 變하지 않지만 細尿管膜 透過性의 變化에 依한 間質內로 漏出說¹⁸⁻²³⁾, 셋째, 腎臟內의 血流의 再分配로 因한 實質糸絨體濾過壓의 減少說이 있다²⁴⁻³¹⁾.

Stokoff²⁸⁾, Katz²⁹⁾ 등이 ⁸⁵Sr-microsphere 로 腎血流의 分布를 觀察한 結果 細尿管의 閉鎖나 漏出은 實質糸絨體濾過壓의 低下가 온 후에야 觀察되며, 또한 腎細尿管의 病變도 實質糸絨體濾過壓의 減少後에 온다는 것이 光學顯微鏡으로 觀察된 以來 急性腎不全에서 腎血流의 再分配에 依한 實質糸絨體濾過壓의 低下가 主된 病因임을 確認하였다³²⁻³⁵⁾.

Goormaghtigh^{36,37)}가 심한 外科的 出血後 나타난 急性腎不全에서 Renin 을 分泌하는 傍糸絨體細胞(Juxtaglomerular cell)의 增殖을 觀察한 以後 急性腎不全에서 Renin-Angiotensin 系의 役割의 重要性을 認定하게 되었다. 그후 여러 學者들에 急性腎不全과 Renin 과의 關係의 研究를 綜合하면 어떤 原因에 依해 細尿管의 壞死나 機能障礙를 招來하며, 細尿管의 Na 이나 물의 代謝障礙를 일으켜 macular densa 에 의해 傍糸絨體細胞를 통해 Renin 을 分泌시킨다. 分泌된 Renin 의 一部는 血漿內로 나오며 一部는 nephron 에 作用하여 糸絨體細胞動脈의 抵抗을 增加시키며, 總腎血流의 減少와 再分配로 濾過壓의 減少를 招來하여 乏尿와 窒素血症을 일으킨다³⁸⁻⁴³⁾.

이와같이 急性腎不全에서 血漿에 나온 Renin 活性을 測定하여 急性腎不全의 乏尿의 發生機轉에서 Renin 의 役割을 알았던 것과 같이, 臨床적으로 急性腎不全의 所見을 보이는 韓國型出血熱에서 乏尿의 原因에 Renin 이 어떤 役割을 하는가를 觀察하기 위하여 各病期別로 基底血漿 Renin 活性值의 測定뿐 아니라, Lasix[®]를 靜脈注射後 血漿 Renin 活性의 變化를 觀察하였다⁴³⁾.

Renin 은 Tigerstedt⁴⁴⁾에 依하여 처음 記述되었으며 現在 臨床적으로 Renin 自體를 直接 測定하는 方法은 어렵다⁴⁴⁻⁴⁶⁾. 著者들은 Renin 이 酸素로써^{47,48)} Renin substrate 에 作用하여 Angiotensin I 을 生成함을 着眼하여 韓國型出血熱에서 血漿 Angiotensin I 을 Radioimmunoassay⁴⁹⁾法으로 測定하여 몇가지 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

檢 查 對 象

1. 正常對照群

서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 健康診斷을 위해 入院하여 病歷, 理學的 所見, 檢査所見上 異常을 發見할 수 없었던 15例를 對象으로 하였으며, 이들은 20歲에서 70歲의 年齡分布(平均 39.9歲)를 보였다. 性을 보면 男子 8名, 女子 7名이었다.

2. 韓國型出血熱患者群

1974年 8月부터 1976年 1月사이에 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院한 20名과, 1975年 8月부터 1976年 1月까지 國軍首都統合病院 韓國型出血熱病棟에 入院한 22名, 總 42名을 對象으로 하였으며 對象者들은 病歷, 臨床經過, 理學的 所見 및 檢査所見上 韓國型出血熱로 確診된 例들이다.

서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 入院한 20名은 男子 18名, 女子 2名이었으며, 年齡分布는 20歲에서 64歲(平均 41.9歲)까지였으며, 國軍首都統合病院 韓國型出血熱病棟에 入院한 22名은 모두 男子患者이고, 年齡分布는 21歲에서 29歲(平均 25.5歲)이었다.

全被檢者 42名에서 總血漿 Renin 活性值를 138回 測定하였다. 이를 各病期別로 보면 乏尿期患者 22名에서 23回 基底血漿 Renin 活性值를 測定하였으며, Lasix[®] 負荷에 의한 Renin 分泌의 變動을(以下 Lasix[®]刺戟負荷檢査이라 함) 20回 實施, 總 70回의 血漿 Renin 活性值를 測定하였고 한편 利尿期患者 28名에서는 基底血漿 Renin 活性值를 30回, Lasix[®]刺戟負荷檢査를 17回 實施하여 總血漿 Renin 活性值를 68回 測定하였다.

檢 查 方 法

被檢患者 全例에서 血壓, 血清 creatinine 值, BUN 值, 一日尿量, 基底血漿 Renin 活性值 및 Lasix[®]刺戟負荷檢査를 施行하였다.

基底血漿 Renin 活性值 測定을 위하여 아침 起床前臥位에서 10 ml 의 靜脈血을 0.04 M EDTA-2Na 이 들어 있는 試驗管에 採取하였으며 Lasix[®]刺戟負荷檢査는 아침 起床前 基底值 測定以後에 곧 Lasix 40 mg 을 靜脈注射後 一時間, 二時間, 三時間에 靜脈血을 採取하여, 모두 곧 4°C 에서 20分동안 3,000 rpm 으로 遠沈하여 血漿을 分離하여 -20°C 에 保管하였다.

血漿 Renin 活性은 Dainabo 社의 RENIN-RIA KIT (Radioimmunoassay kit for angiotensin I)을 使用하

였다.

Converting enzyme 및 angiotensinase 를 抑制하기 爲하여 8-hydroxy quinaloline, dimercaprol (BAL), Tween 20의 混合液을 使用하였다.

成 績

1. 正常對照群

正常對照群 15名에서 15回 基底血漿 Renin 活性值을 測定한 結果는 Tab. 1 및 Fig. 1에서 보는 바와 같이 0.8 ng/ml/hr 에서 8.0 ng/ml/hr 로 平均 2.9±2.16 ng/ml/hr 이었다.

Lasix® 刺戟負荷檢査도 15回 實施하여 Lasix 40 mg 靜脈注射後 一時間의 血漿 Renin 活性值는 0.9 ng/ml/hr 에서 8.0 ng/ml/hr 의 分布(平均 5.3±2.20 ng/ml/hr)로 利尿劑에 對한 正常的인 反應을 보였다.

2. 乏尿期患者群

A. 乏尿期患者의 基底血漿 Renin 活性值는 乏尿期患者 22名에서 測定하였으며 各個患者의 成績은 Tab. 2 및 Fig. 1에서 보는 바와 같다. 이들의 基底血漿 Renin 活性值는 乏尿期 第1日에서 第15日사이에(平均5.0日) 測定하였으며 基底血漿 Renin 活性值는 1.2 ng/ml/hr 에서 8.0 ng/ml/hr 의 分布(平均 4.7±2.13 ng/ml/hr)로 正常對照群의 2.9±2.16 ng/ml/hr 와 比較하여 統計學的으로 有意한 差異를 보였다(p<0.01).

B. Lasix®刺戟負荷檢査는 Tab. 4와 Fig. 2에서 보는 바와 같이 乏尿期患者에서 20回 實施하였으며 이들의 基底值는 1.2 ng/ml/hr 에서 8.0 ng/ml/hr 의 分布(平均 4.6±2.01 ng/ml/hr)이였으며, Lasix®投與後 血漿 Renin 活性值는 1.4 ng/ml/hr 에서 9.0 ng/ml/hr(平均 4.4±2.34 ng/ml/hr)로 基底血漿 Renin 活性值와 比較하여 差異가 없었다.

C. 各種檢査所見은 Tab. 2에서 보는 바와 같다. 즉 血壓는 130/90 mmHg 에서 180/110 mmHg 의 分布(平均 150/100 mmHg)를 보였고, 血清 creatinine 值는 2.9 mg/100 ml 에서 14.6 mg/100 ml 의 分布(平均 10.4±3.4 mg/100 ml)를 보였다. BUN 值는 40 mg/100 ml 에서 146.0 mg/100 ml 의 分布(平均 99.4±22.2 mg/100 ml)를 보였다. 一日尿量은 0 ml 에서 360 ml(평균 98 ml)의 乏尿狀態를 나타냈다. 乏尿期患者 22名中 10名에서 腹膜透析을 施行하였다.

以上の 血壓, 血清 Geatinine 值, BUN 值, 一日尿量 및 腹膜透析等과 基底血漿 Renin 活性值 및 Lasix®

刺戟負荷檢査에 對한 反應사이에는 統計學的으로 有意한 相關關係가 없었다.

Tab. 1. The changes of the plasma renin activity by Lasix® stimulation in normal controls

| Case | | | | PRA* (ng/ml/hr.) | | | |
|-----------|-------------------------|-----|-----|------------------|----------|----------|----------|
| No. | Name | Sex | Age | Basal | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| 1 | Oh, H.R. | M | 39 | 3.6 | 5.2 | | |
| 2 | Chang, S.J. | F | 70 | 8.0 | 8.0 | | |
| 3 | Park, J.D. | M | 20 | 4.5 | 8.0 | | |
| 4 | Cho, S.J. | F | 56 | 2.7 | 0.7 | | |
| 5 | Chun, K.R. | M | 37 | 5.6 | 7.5 | | |
| 6 | Choi, S.H. | F | 48 | 0.2 | 1.2 | 1.8 | 1.4 |
| 7 | Moo ⁴ , S.H. | F | 33 | 2.4 | 7.5 | 8.0 | 7.8 |
| 8 | Kim, H.J. | F | 43 | 1.9 | 2.3 | | |
| 9 | Kim, K.J. | F | 27 | 0.8 | 7.5 | 7.0 | 0.1 |
| 10 | Sim, J.S. | F | 58 | 5.3 | 8.0 | | |
| 11 | Kuk, G.H. | M | 55 | 0.2 | 0.6 | | |
| 12 | Cho, J.G. | M | 22 | 1.8 | 4.6 | | |
| 13 | Chung, U.S. | M | 48 | 2.7 | 5.2 | | |
| 14 | Oh, C.J. | M | 20 | 2.1 | 3.7 | | |
| 15 | Kim, I. | M | 23 | 3.7 | 8.0 | | |
| Mean±S.D. | | | | 2.9±2.16 | 5.3±2.20 | 5.6±2.72 | 3.1±3.37 |

* Plasma Renin Activity

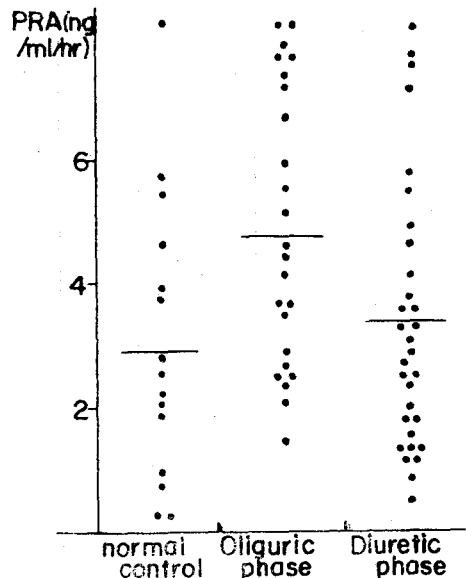


Fig. 1. Plasma renin activity in normal control and oliguric and diuretic phases of Korean hemorrhagic fever.

3. 利尿期患者群

A. 基底血漿 Renin 活性値는 Tab. 3과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 利尿期 第1日에서 第14日 사이에(平均 3.0) 施行하였으며 基底値는 0.5 mg/ml/hr에서 8.0 mg/ml/hr(平均 3.3±2.09 mg/ml/hr)로 正常對照群의 2.9±2.16 mg/ml/hr와는 統計學的으로 有意한 差異는 없었으나, 乏尿期患者群의 4.7±2.13 ng/ml/hr와는 統計學的으로 有意한 差異를 보였다(p<0.05).

B. Lasix®刺戟負荷檢査는 Tab. 5와 Fig. 3에서 보는 바와 같이 17回 實施하였으며 이들의 基底値는 0.5 ng/ml/hr에서 8.0 ng/ml/hr(平均 3.3±1.86 ng/ml/hr)이었고 Lasix®投與後 一時間 血漿 Renin 活性値는 0.8 ng/ml/hr에서 8.0 ng/ml/hr(平均 5.2±2.58 ng/ml/hr)로 基底値와 比較하여 統計學的으로 有意한 增加를 보였다(p<0.05).

C. 各種檢査成績은 Tab. 3에서 보는 바와 같다. 즉 血壓은 120/90 mmHg에서 190/120 mmHg(平均 140/92 mmHg)이었고 血清 creatinine 値는 1.9 mg/100 ml에서 15.1 mg/100 ml(平均 5.9±3.4 mg/100 ml), BUN 値도 19.3 mg/100 ml에서 164.9mg/100 ml(平均 78.6±43.2 mg/100 ml)이었다. 一日尿量은 100 ml에서 4,350 ml(平均 1,720 ml)이었다. 28名中 13名에서 腹膜透析을 實施하였다.

以上의 血壓, 血清 creatinine 値, BUN 値, 一日尿量 및 腹膜透析等과 基底血漿 Renin 活性値 및 Lasix®刺戟負荷檢査에 對한 反應사이에는 統計學的으로 有意한 相關關係가 없었다.

Table 2. The change of the plasma renin activity by Lasix® stimulation and the laboratory findings in the oliguric phase of Korean hemorrhagic fever

| Case | | | | | PRA(ng/ml/hr.) | | | | B.P. (mmHg) | BUN/Cr. (mg%) | UV (ml/day) | PD | |
|-----------|-------------|-----|-----|-------|----------------|----------|----------|----------|----------------|------------------|----------------|----------|--|
| No. | Name | Sex | Age | Phase | Basal | 1 hr | 2 hr | 3 hr | | | | | |
| 3 | Yu, W.S. | M | 31 | 06 | 8.0 | 7.0 | | | 160/100 | 107.6/14.0 | 3.6 | | |
| 7 | Ku, H.C. | M | 43 | 06 | 5.0 | 8.0 | 7.5 | 6.0 | 160/120 | 126.0/7.8 | 300 | | |
| 9 | Lee, K.S. | M | 58 | 010 | 8.0 | | | | 130/75 | 146.0/12.5 | 0 | + | |
| 10 | Cho, S.W. | M | 38 | 09 | 7.6 | 7.5 | 2.4 | 6.5 | 140/100 | 126.0/8.6 | 0 | + | |
| 13 | Kim, D.S. | M | 42 | 015 | 2.4 | 1.7 | 1.7 | 2.4 | 150/100 | 121.5/15.8 | 310 | + | |
| 16 | Hong, Y.K. | M | 31 | 06 | 6.5 | | | | 180/110 | 103.5/13.8 | 50 | + | |
| 18 | Choi, J.S. | M | 56 | 05 | 7.5 | 8.0 | 5.7 | 7.0 | 140/100 | 103.0/12.8 | 0 | | |
| 21 | Kwon, M.S. | M | 29 | 01 | 4.0 | 4.1 | 5.0 | 3.5 | 150/90 | 112.0/11.1 | 100 | | |
| 22 | Kim, I.C. | M | 25 | 03 | 7.0 | 4.2 | 6.4 | | 150/110 | 84.1/2.9 | 330 | | |
| 23 | Kim, I.S. | M | 25 | 04 | 3.5 | 4.2 | 8.0 | | 160/100 | 72.0/11.4 | 270 | | |
| 27 | Park, Y.C. | M | 23 | 04 | 2.6 | | | | 140/90 | 85.3/7.0 | | | |
| | | | | 07 | 4.3 | 5.2 | 4.5 | | 130/90 | | 70 | + | |
| 29 | Kim, Y.S. | M | 23 | 05 | 4.5 | 1.7 | | | 170/120 | 80.4/9.3 | 280 | + | |
| 30 | Kim, B.H. | M | 24 | 09 | 2.3 | 2.4 | 3.2 | | 150/100 | 80.0/8.3 | 0 | + | |
| 32 | Kim, Y.H. | M | 23 | 01 | 4.4 | 3.6 | 4.4 | | 140/100 | 40.0/5.7 | 40 | | |
| 33 | Kang, H.J. | M | 23 | 01 | 2.8 | 2.9 | | | 140/90 | 54.6/4.7 | 80 | | |
| 34 | Chung, B.S. | M | 28 | 05 | 2.4 | 1.9 | 2.3 | 3.4 | 160/100 | 126.6/11.0 | 250 | | |
| 35 | Chung, H.W. | M | 26 | 02 | 2.0 | 2.2 | 2.1 | 1.4 | 150/100 | 90.0/9.1 | 360 | | |
| 37 | Park, C.S. | M | 24 | 07 | 1.2 | 1.4 | 2.4 | 6.5 | 170/110 | 124.0/14.6 | 300 | + | |
| 38 | Kim, SiS. | M | 24 | 03 | 5.4 | 3.3 | 8.0 | 8.0 | 150/110 | 126.7/13.6 | 0 | | |
| 39 | Kim, S.K. | M | 21 | 04 | 3.5 | 3.5 | 4.1 | 4.1 | 150/90 | 88.0/7.3 | | + | |
| 40 | Kim, J.S. | M | 25 | 03 | 5.8 | 8.0 | 7.5 | 8.0 | 130/90 | 118.6/11.4 | 30 | + | |
| 41 | Lee, J.H. | M | 23 | 03 | 7.5 | 7.5 | | | 150/110 | 84.5/90 | 150 | | |
| Mean±S.D. | | | 23 | | 4.7±2.13 | 4.4±2.34 | 4.7±1.82 | 5.2±2.22 | 149.6/100.2 | 99.4±22.2 | 10.4±3.4 | 98±149.8 | |

PRA: Plasma Renin Activity
UV: Urine Volume

PD: Peritoneal dialysis or hemodialysis
06: The 6th day of oliguric phase

Tab. 3. The changes of the plasma renin activity by Lasix® stimulation and the laboratory findings in the diuretic phase of Korean hemorrhagic fever

| Case | | PRA(ng/ml/hr.) | | | | B.P. (mmHg) | BUN/Cr. (mg%) | UV (ml/day) | PD | | | | |
|-----------|-------------|----------------|-----|-------|----------|----------------|------------------|----------------|------------|------------|---------|-------------|--|
| No. | Name | Sex | Age | Phase | Basal | | | | | 1 hr | 2 hr | 3 hr | |
| 1 | Kim, S.Y. | M | 41 | D3 | 3.5 | 8.0 | | | 130/ 90 | 95.1/ 8.3 | 850 | | |
| 2 | Pun, M.H. | M | 34 | D1 | 7.4 | 8.0 | | | 130/ 85 | 114.2/ 7.2 | 740 | | |
| 4 | Kim, J.H. | M | 46 | D1 | 4.8 | 6.0 | | | 130/ 90 | 84.8/ 7.6 | 430 | + | |
| 5 | Lee, K.W. | M | 35 | D2 | 1.9 | 8.0 | 8.0 | 7.5 | 120/ 95 | 44.6/ 4.3 | 1,250 | | |
| 6 | Lee, B.J. | M | 41 | D2 | 2.6 | 1.9 | 1.4 | 4.3 | 150/105 | 131.0/14.3 | 1,770 | | |
| 8 | Kim, J.W. | M | 20 | D1 | 1.3 | 8.0 | 4.7 | 7.1 | 150/110 | 106.5/ 7.8 | 1,240 | + | |
| 11 | Kim, W.J. | M | 51 | NO | 2.9 | 5.5 | 5.8 | 5.3 | 120/ 90 | 88.5/ 5.2 | 1,500 | + | |
| 12 | Lee, D.H. | M | 28 | D1 | 2.4 | 2.5 | 5.0 | 2.3 | 150/ 75 | 164.9/10.0 | 630 | | |
| 14 | Lee, J.H. | M | 42 | NO | 2.6 | | | | 190/120 | 53.8/ 5.4 | 4,000 | + | |
| 15 | Choi, B.N. | F | 42 | D3 | 5.4 | | | | 140/100 | 76.4/ 6.3 | 1,400 | | |
| 17 | Kim, D.H. | M | 64 | D2 | 4.5 | | | | 160/100 | 13.0/ 4.0 | 550 | | |
| 19 | Kim, Y.S. | F | 52 | D2 | 3.1 | 4.1 | 2.2 | 3.5 | 170/ 90 | 116.8/ 5.7 | 1,100 | | |
| 20 | Nam, S.K. | M | 43 | D1 | 3.2 | 8.0 | 3.4 | | 150/ 90 | 100.1/ 9.3 | 450 | | |
| 23 | Kim, I.S. | M | 25 | D2 | 7.0 | | | | 140/ 90 | 110.4/13.4 | 450 | | |
| 24 | Lee, S.C. | M | 21 | D1 | 5.7 | 8.0 | 3.6 | 8.0 | 150/100 | 63.2/ 5.8 | 400 | | |
| 25 | Chung, K.R. | M | 21 | D4 | 3.5 | | | | 130/ 90 | 45.5/ 3.4 | 3,370 | | |
| 26 | Lee, B.K. | M | 24 | D1 | 0.5 | 4.1 | 3.3 | 3.6 | 140/ 80 | 44.0/ 5.7 | 1,470 | + | |
| 27 | Park, Y.C. | M | 23 | D2 | 3.0 | | | | 130/ 80 | 51.2/ 4.9 | | | |
| 28 | Kim, W.W. | M | 22 | D4 | 1.7 | 1.6 | | | 140/ 90 | 35.8/ 4.4 | | + | |
| 30 | Kim, B.M. | M | 24 | D3 | 2.7 | | | | 130/ 90 | | | | |
| 31 | Kang, Y.M. | M | 23 | D1 | 4.0 | 6.5 | 8.0 | 2.4 | 140/ 90 | 81.6/ 7.9 | 400 | | |
| 34 | Chung, B.S. | M | 28 | D1 | 0.8 | | | | 120/ 90 | 17.3/ 2.2 | | | |
| 35 | Chung, H.W. | M | 26 | D4 | 1.5 | 0.8 | | | 130/ 90 | 17.6/ 2.2 | 4,350 | + | |
| 36 | Chung, Y.K. | M | 27 | D1 | 8.0 | 5.0 | 3.5 | 3.5 | 150/100 | 30.0/ 2.8 | 1,250 | + | |
| 37 | Park, C.S. | M | 24 | D3 | 7.5 | | | | 150/110 | 78.0/ 7.0 | 1,650 | + | |
| 39 | Kim, S.K. | M | 21 | D4 | 1.3 | | | | 130/ 90 | | | + | |
| | | | | D7 | 1.1 | | | | | 19.3/ 1.9 | | + | |
| 40 | Kim, J.S. | M | 25 | D4 | 3.6 | | | | 140/ 90 | 40.2/ 4.1 | 3,500 | + | |
| | | | | D7 | 1.2 | | | | 130/ 80 | 23.5/ 3.1 | 3,400 | + | |
| 42 | Lee, D.K. | M | 22 | D2 | 1.8 | 1.8 | | | 140/ 90 | 160.0/15.1 | 930 | | |
| Mean±S.D. | | 30 | | | 3.3±2.09 | 5.2±2.58 | 4.4±2.04 | 4.8±1.86 | 140.2/92.2 | 78.6±43.2 | 5.9±3.4 | 1,718±1,910 | |

PRA: Plasma Renin Activity
NO: No oliguric phase

D3: The 3rd day of diuretic phase
PD: Peritoneal dialysis

UV: Urine Volume

考 按

韓國型出血熱의 病原體에 關한 決定的인 研究成績은 아직 없었으나, 最近 李²⁾ 등은 回復期患者血清에서 特異抗體를 發見하고, 野鼠(Apodemus agrarius coreae)의 肺와 腎組織에서 螢光抗體法을 利用하여 特異抗原

을 證明하고 또 培養검사로 韓國型出血熱의 病原體가 virus임을 證明한 바 있다.

韓國型出血熱은 臨床的으로 發熱, 虛脫, 嘔吐, 蛋白尿, 出血性傾向, 속, 急性腎不全等의 特徵을 나타낸다²⁻⁸⁾. 病理所見上 絲絨體의 病變이 觀察되지 않으며, 細尿管壞死를 主所見으로 하여, 韓國型出血熱에서 보는 急性腎不全도 單 急性腎不全症에서 觀察되는 病理

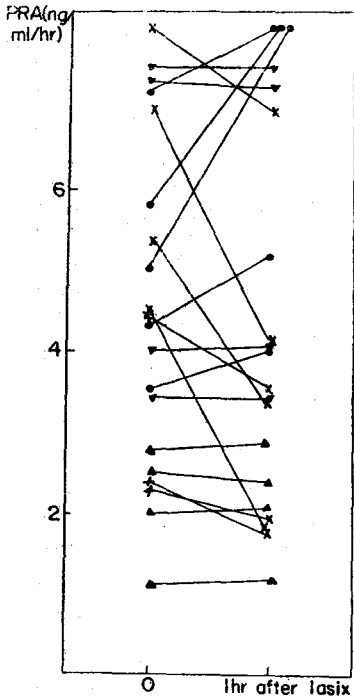


Fig. 2. The changes of the plasma renin activity after Lasix® stimulation in the oliguric phase of Korean hemorrhagic fever.

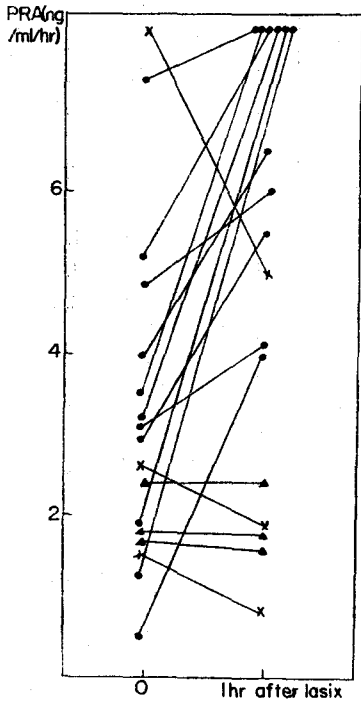


Fig. 3. The changes of the plasma renin activity after Lasix® stimulation in the oliguric phase of Korean hemorrhagic fever.

Tab. 4. The changes of the plasma renin activity after Lasix® stimulation in the oliguric phase of Korean hemorrhagic fever

| Case No. | PRA | | | |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Basal | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| 3 | 8.0 | 7.0 | | |
| 7 | 5.0 | 8.0 | 7.5 | 6.0 |
| 10 | 7.6 | 7.5 | 2.4 | 6.5 |
| 13 | 2.4 | 1.7 | 1.7 | 2.4 |
| 18 | 7.5 | 8.0 | 5.7 | 7.0 |
| 21 | 4.0 | 4.1 | 5.0 | 3.5 |
| 22 | 7.0 | 4.2 | 5.4 | |
| 23 | 3.5 | 4.2 | 8.0 | |
| 27 | 4.3 | 5.2 | 4.5 | |
| 29 | 4.5 | 1.7 | | |
| 30 | 2.5 | 2.4 | 3.2 | |
| 32 | 4.4 | 3.6 | 4.4 | |
| 33 | 2.8 | 2.9 | | |
| 34 | 2.4 | 1.9 | 2.3 | 3.4 |
| 35 | 2.0 | 2.2 | 2.1 | 1.4 |
| 37 | 1.2 | 1.4 | 2.4 | 6.5 |
| 38 | 5.4 | 3.3 | 8.0 | 8.0 |
| 39 | 3.5 | 3.5 | 4.1 | 4.1 |
| 40 | 5.8 | 8.0 | 7.5 | 8.0 |
| 41 | 7.5 | 7.5 | | |
| Mean±S.D. | 4.7 ±2.01 | 4.4 ±2.34 | 4.7 ±1.82 | 5.2 ±2.22 |

PRA: Plasma Renin Activity after lasix 40 mg I.V. (ng/ml/hr)

所見과 同一하다³⁻⁹⁾. 아울러 急激한 腎絲球體濾過率의 減少를 나타내며, 一日尿量이 400 ml 以下의 乏尿, 窒素血症 등의 生化學的 變化를 招來하여 韓國型出血熱은 急性腎不全症속에 속함을 알 수 있다.

急性腎不全의 乏尿의 發生機轉에 關係 여러 學者들의 研究業績을 보면 下記와 같다.

첫째, 細尿管腔의 閉鎖로 그 原因은 Cast 等에 依한¹³⁻¹⁷⁾, 또한 腎間質의 浮腫에 依한 細尿管壓迫으로 起因한 閉鎖說^{11,12)}을 들 수 있다. 이런 閉鎖는 細尿管腔의 內壓을 增加시켜, 絲球體濾過壓의 減少를 招來하여 絲球體濾過率을 떨어뜨린다는 說이 있으나 Oken³²⁾ 等은 쥐에서 50% glycerol 과 蒸溜水로 急性腎不全을 일으킨 結果正常 쥐에선 細尿管腔內壓이 15.5±0.1cm H₂O 에서 10.5±0.7 cmH₂O 로 減少됨을 實驗的으로 觀察報告하여 이에 反論을 폈다. Ruiz-Guinazu³³⁾ 等

Tab. 5. The changes of the plasma renin activity after Lasix® stimulation in the diuretic phase of Korean hemorrhagic fever

| Case No. | PRA | | | |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Basal | 1 hr | 2 hr | 3 hr |
| 1 | 3.5 | 8.0 | | |
| 2 | 7.4 | 8.0 | | |
| 4 | 4.8 | 6.0 | | |
| 5 | 1.9 | 8.0 | 8.0 | 7.5 |
| 6 | 2.6 | 1.9 | 1.4 | 4.3 |
| 8 | 1.3 | 8.0 | 4.7 | 7.1 |
| 11 | 2.9 | 5.5 | 5.8 | 5.3 |
| 12 | 2.4 | 2.5 | 5.0 | 2.3 |
| 19 | 3.1 | 4.1 | 2.2 | 3.5 |
| 20 | 3.2 | 8.0 | 3.4 | |
| 24 | 5.7 | 8.0 | 8.0 | 3.6 |
| 26 | 0.5 | 4.1 | 3.3 | 3.6 |
| 28 | 1.7 | 1.6 | | |
| 31 | 4.0 | 6.5 | 8.0 | 2.4 |
| 35 | 1.5 | 0.8 | | |
| 36 | 8.0 | 5.0 | 3.5 | 3.5 |
| 42 | 1.8 | 1.8 | | |
| Mean±S.D. | 3.3 ±1.86 | 5.1 ±2.58 | 4.4 ±2.04 | 4.8 ±1.86 |

* PRA: Plasma Renin Activity after lasix 40 mg I.V. (ng/ml/hr)

은 methemoglobin 으로 급성腎不全을 일으킨 쥐에서 細尿管腔內壓는 14.6±2.8 mmHg 에서 22.6±6.6 mm Hg 로 實際 增加하였으나, 絲絨體濾過壓을 45 mmHg^{51,52}로 推定할 때 細尿管腔內壓의 增加로 絲絨體濾過壓의 減少를 招來하기 어렵다는 것을 證明하였다. 아울러 Cast 가 들어 있는 細尿管의 micropuncture 方法으로 正常細尿管의 壓力보다 낮은 壓力으로도 Cast 가 움직임을 觀察하였다. 따라서 Henry 等³⁴은 細尿管腔의 閉鎖는 단지 腎不全의 惡化에만 作用하며 그 自體가 原因이 되지는 못한다고 主張하였다.

둘째, 細尿管에서 腎間質內로의 尿(glomerular filtrate)의 漏出을 들 수 있다¹⁸⁻²³. 腎組織이 毒性物質에 露出되거나¹⁹, 血流의 低下로 上皮細胞의 壞死로 因하여 濾過된 尿는 細尿管腔內에서 腎間質內로 漏出되고 漏出된 尿는 다시 血液內로 再吸收되어 乏尿와 窒素血症의 原因이 된다는 說이다. Rechards³⁵는 개구리에서 HgCl₂도 急性腎不全을 일으켜 細尿管의 壞死가 主病變임을 알았으며, PSP 試藥이 細尿管 밖으로 漏出됨을 報告한 바 있다. Bank¹⁸等은 쥐에서 HgCl₂로

急性腎不全을 일으킨 후 ¹⁴C-Inulin 으로 單一 nephron 의 濾過率을 測定하여 正常對照群보다 63%의 減少를 觀察하였다. 反面 Barenberg 等⁵³은 HgCl₂로 일으킨 急性腎不全에서 發生 5時間만에 絲絨體濾過率이 떨어 지나 24時間이 지난 후에야 細尿管의 壞死가 招來됨을 觀察하였다. 또한 nephron 의 濾過率測定 結果 近位 遠位 細尿管사이에 差異가 없음도 報告하였다.

Flamenbaum³⁹은 이러한 異論은 腎血流가 正常이라는 假定下에 이루어진 것으로 腎血流의 測定이 重要함을 강조하였으며 그는 ⁸⁵Cr 을 利用하여 急性腎不全에서 總腎血流가 357±20 ml/min/100 g 에서 184±22 ml/min/100 g 으로 6時間만에 減少를 보였으며, 이것은 腎皮質과 髓質사이에 血流의 再分配에 의한 것임을 報告하였다. 그러나 이 때 細尿管의 病變은 輕하여 細尿管의 病變이 急性腎不全의 主된 原因이 될 수 없음을 證明하였다²⁶⁻²⁸.

셋째, 腎血流의 變化가 急性腎不全의 主된 原因이라는 說이다²⁴⁻³¹. Hollenberg 等은 人間의 急性腎不全에서 ¹³³Xe-wash out test 와 動脈攝影術로 腎血流을 四部分으로 나누어 皮質엔 血流가 0%로 急激히 減少하는 反面 髓質엔 70%로 오히려 增加함을 觀察하고 6個月後 正常으로 돌아옴을 報告하여 急性腎不全에서 腎血流의 障礙가 있음을 뚜렷이 하였다²⁶. 또한 이 때 動脈攝影術로 弓形動脈(Arcuate Artery)의 內徑이 좁아짐을 報告하였다. 따라서 急性腎不全의 原因이 무엇이든지, 腎血流의 變化는 重要한 役割을 할 것으로 推定하였다²⁷.

한편 Goormaghtigh 가 外科의 出血로 因한 急性腎不全에서 傍絲絨體細胞의 增殖을 觀察하였으며, 그는 이곳에서 vasoactive 物質의 過多分泌에 의해 腎血流의 變化와 絲絨體濾過率의 減少가 일어나고 이로 因하여 乏尿가 發生함을 推測하였다^{36,37}.

Renin 은 1898年 TigerStedt⁴⁴에 의해 처음 記述되었고 또한 Page⁴⁸, Braum-Mendez⁴⁹등이 Renin 이 酵素임을 밝히며, 傍絲絨體細胞에서 生成, 分泌되며 血漿의 Renin-Substrate 에 作用하여 AngiotensinI 을 形成하는 것이 밝혀졌다^{54,55}. MacDonald 等이 쥐에서 生理食鹽水를 投與하여 Renin depletion 狀態에서 急性腎不全을 일으킨 結果 輕微한 變化를 觀察하였고^{56,57}, Renin 의 受動免疫^{58,59}, mineral corticoid 等으로 急性腎不全을 防止할 수 있음을 證明하였다⁶⁰. 또한 토끼에 Angiotensin II 를 靜脈注射하여 腎臟에서의 變化가 急性腎不全時와 같이 發生함을 確認하였다^{61,62}.

上述한 諸說을 綜合해 보면 毒物이나, 속 등으로 因하

여 細尿管의 壞死와 機能障礙를 招來하고 이로 因하여 細尿管에서 Na 과 물代謝를 障礙하여 이것은 다시 macula densa 를 刺戟하여 傍絲絨體細胞에서 Renin 分泌를 促進한다. 이 中 一部는 血漿內로 나가고, 一部는 絲絨體細動脈의 抵抗을 增加시키고, 同時에 腎內의 血流再分配를 일으켜 乏尿와 窒素血症을 일으키는 病的 狀態를 持續시킨다고 假說을 세울 수 있다^{63,66}.

李⁶⁷는 Renin Boassay 法을 利用하여 正常值가 6.6 ± 2.0 ng/ml 임을 報告하였고, 崔⁶⁸ 등은 Renin Radioimmunoassay 法을 利用 0.1~7.0 ng/ml/hr 의 分布를 報告하였다. 1976年 Kaplan⁴³ 등이 血漿 Renin 活性值를 Radioimmunoassay 方法을 利用 正常白人 男子에서 2.02 ± 1.43 ng/ml/hr, 正常黑人에서 1.37 ± 0.85 mg/ml/hr 로 報告하였고, 著者들의 成績은 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr 로 上述한 여러 성격과 유사한 值를 보였다.

急性腎不全群에서 Tu⁶³은 Angiotensin II의 檢査를 通해 正常人에서 0.5 μg/100 ml 임에 反하여 急性腎不全에선 3.7 ± 0.20 μg/100 ml 로 增加됨을 報告하였고, Massani⁶⁹은 95 ± 12 μg/l 에서 437 ± 63 μg/l 로 역시 增加됨을 報告하였다. 以後 Kokot⁶⁴, Brown⁶⁵, Ochoa⁶⁶, Ruiz-Guinaz³³와 DiBona⁴¹ 등 여러 學者에 依하여 追試確認되었고, 이것은 急性腎不全에서 Renin 分泌의 增加로 一部血中으로 나온 Renin 으로 나타날 수 있다고 解析할 수 있다. 著者들의 實驗成績을 보면 正常值인 2.9 ± 2.16 mg/ml/hr 는 乏尿期患者에서 4.7 ± 2.13 mg/ml/hr 로 增加함을 確認할 수 있었으며 1973年 李는⁶⁷ Renin Bioassay 法을 利用 正常值인 6.6 ± 2.0 ng/ml 에서 24.1 ± 11.2 ng/ml 로 增加됨을 報告한 바 있다.

尿量과 血漿 Renin 活性과 相關關係는 學者들에 따라 약간이 異論이 있으나 著者들의 成績은 Massani⁶⁹ 과 같이 尿量과 血漿 Renin 活性과의 關係가 없음을 보여주었다.

또한 血漿 Renin 活性과 死亡率과의 關係에서 좋은 相關關係를 보인다는 實驗의 報告가 있으나, 著者들은 2例의 死亡患者의 血漿 Renin 活性值는 減少되어 있어 相反된 것 같으나 이들의 死因이 敗血症으로 血中 Renin substrate 의 減少에 의한 可能性이 크며³³ 이 問題는 앞으로 더 廣範圍한 관찰이 要求된다.

Haber⁷⁰ 등은 uranyl-nitrate 에 依한 急性腎不全에서 血漿 Renin 活性과 窒素血症과의 相關關係를 報告하였으나, 著者들의 成績과 相反되며, 이것은 窒素血症이 腎不全의 副産物이지 病的 發生機轉과 直接的인 相關關係가 있지는 않을 것으로 생각된다.

血漿 Renin 活性의 測定에 있어 基底值는 重要한 意義를 갖지만, 外部刺戟에 依한 腎臟의 反應을 觀察함으로써 Renin 의 役割을 確實히 할 수 있다⁷⁰.

Renin 分泌刺戟方法에는 Wallach⁷³, Drayer⁷⁴ 등의 立位, 低鹽食, 利尿劑 使用法 등이 있으며 이것은 血液量의 減少를 同伴하는 方法이다. 들쭉는 血管을 擴張시키는 nitroprusside, diazoxide, hydralazine 등이 있다⁴³. 著者들은 臨床의 으로 많이 利用되고 特別한 食餌가 要望되지 않고, 重患者를 움직이지 않으며, 患者의 특별한 協助없이도 實施할 수 있는 利尿劑(Lasix[®])에 의한 刺戟負荷方法을 擇하였다.

利尿劑가 Renin 分泌刺戟의 機轉에 對해 여러가지 假說이 있다. 즉 腎細動脈을 擴張시켜 Renin 의 分泌를 促進시킨다는 說, macular densa 에서의 作用으로 利尿劑에 依해 Na 의 再吸收가 안되어 細尿管에서 Na 이 增加하여 macular densa 에서 Renin 分泌를 促進한다는 諸說 등이 代表的인 것 들이다.

1976年 Kaplan⁴³ 은 Lasix[®] 40 mg 靜脈注射後 正常白人 男子에서 2.62 ± 1.43 ng/ml/hr 에서 一時間後 4.00 ± 1.82 ng/ml/hr 로 增加됨을 報告하였고, 崔 등은 立位에 의해 約 2.6倍의 增加를 報告하여 著者들의 成績인 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr 에서 5.3 ± 2.20 ng/ml/hr 로 增加하는 類似한 結果를 보였다.

한편 利尿期에선 3.3 ± 1.86 ng/ml/hr 에서 5.2 ± 2.58 ng/ml/hr 로 增加되어 正常反應을 보였으나, 乏尿期에서는 4.6 ± 2.01 ng/ml/hr 에서 4.4 ± 2.34 ng/ml/hr 로 全혀 反應이 없었다.

이 結果는 韓國型 出血熱에서 보이는 急性腎不全으로 因해 심한 腎細動脈壓縮이 온 狀態에서 利尿劑에 依한 擴張이 不可能했거나, 細尿管壞死로 利尿劑가 細尿管에의 作用이 不可能하여 macula densa 의 刺戟도 不可能하였거나, 이에 Renin 分泌가 增加되어 있어서 刺戟이 주어지더라도 傍絲絨體細胞의 Renin 生成 및 分泌能이 限界를 보인 것으로 推測할 수 있다. 또한 乏尿期患者 5例에서 Lasix[®] 刺戟負荷檢査結果 뚜렷한 血漿 Renin 活性值의 減少를 보인 것은 急性腎不全이 Lasix[®]나 Mannitol 에 의해 防止된다는 主張과 關聯, 앞으로 研究, 檢討가 되어질 課題라고 思料된다^{73,74}.

結 論

서울大學校 醫科大學附屬病院 內科에 1975年 10月부터 1976年 1月 사이에 健康診斷을 爲하여 入院한 正常人 15名과, 1974年 8月부터 1976年 1月 사이에 서울大學校 醫科大學附屬病院 內科에 入院한 20名 및 國軍首

都統合病院에 入院한 22名에서 病歷 臨床象 理學的의 所見 및 檢査所見上 韓國型出血熱로 確診된 患者 總 42名을 對象으로 Radioimmunoassay를 使用하여 基底血漿 Renin 活性值 및 Lasix® 刺戟負荷檢査를 實施하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 基底血漿 Renin 活性值는 正常對照群에서는 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr, 韓國型出血熱의 乏尿期患者에서는 4.7 ± 2.13 ng/ml/hr 로 正常對照群과 比較하여 統計學的으로 有意한 差異를 보였다($p < 0.01$). 利尿期の Renin 活性值는 3.4 ± 2.09 ng/ml/hr 이었으며 乏尿期와 比較하여 統計學的으로 有意한 差異를 보였다($p < 0.05$).

2. 正常對照群에서 Lasix® 刺戟負荷檢査를 實施하여 2.9 ± 2.16 ng/ml/hr 인 基底值에서 Lasix® 40 mg 靜脈注射後 一時間 血漿 Renin 活性值는 5.3 ± 2.20 ng/ml/hr 로 統計學的으로 有意한 增加를 보였다($p < 0.01$).

3. 乏尿期患者에서 Lasix® 刺戟負荷檢査를 實施하여 基底值는 4.6 ± 2.01 ng/ml/hr 이었으며, Lasix® 40mg 注射後 一時間值는 4.4 ± 2.34 ng/ml/hr 로 有意한 差異를 나타내지 않았다.

4. 利尿期患者에서 Lasix® 刺戟負荷檢査를 實施하여 基底值는 3.3 ± 1.86 ng/ml/hr 이었으며 Lasix® 40 mg 注射後 一時間值는 5.2 ± 2.58 ng/ml/hr 로 統計學的으로 有意한 差異를 나타내었다($p < 0.01$).

5. 基底血漿 Renin 活性值 및 Lasix® 刺戟負荷檢査에 對한 反應과 血清 creatinine 值, BUN 值, 一日尿量 및 腹膜透析과의 相關關係는 없었다.

以上과 같은 結果를 總合해 보면 乏尿期에는 基底血漿 Renin 活性值가 增加하고, Lasix® 刺戟負荷檢査에 反應을 보이지 않다가, 利尿期에서 血漿 Renin 活性值가 減少하며, Lasix® 刺戟負荷檢査에 反應을 나타내어 韓國型出血熱 때의 急性腎不全에서는 Renin 이 그 發生機轉에 어떤 重要한 役割 즉 腎內血流的 變化의 招來等を 할 것으로 推定할 수 있다.

參 考 文 獻

1) 李鎬汪, 李平佑: i) 韓國型出血熱 1. 原因抗原 및 抗體證明. 大韓內科學會雜誌, 19:371, 1976.
ii) 韓國型出血熱에서 電子顯微鏡에 依한 virus 證明, 口傳.
2) 魯炳鎬, 洪基元: 流行性出血熱의 臨床的 觀察. 醫星, 8:19, 1953.
3) Symposium on Epidemic hemorrhagic fever. *Am. J. Med.*, 16:617, 1954.

4) Sheedy, J.A., Froob, H.A., Butson, H.A., Conley, C.C., Muphy, J.P., Hunter, R.B., Cugell, D.W., Giles, R.B., Bershadsky, S.C., Vester, J.W., and Yoe, R.H.: *The clinical course of epidemic hemorrhagic fever. Am. J. Med.*, 16:619, 1994.
5) Greisman, S.E.: *Capillary observations in patients with hemorrhagic fever and other infectious illness. J. Clin. Invest.*, 36:1688, 1957.
6) 全鍾暉: 流行性出血熱. 大韓軍陣醫學, 2 No. 2, 1962.
7) Casals, J., Handerson, B.E., Hoogsterl, H., Johnson, K.M., and Shelokov, A.: *A review of Soviet viral hemorrhagic fever in 1969. J. Infect. Dis.*, 122:437, 1970.
8) 高昌舜, 金源東, 李正相, 李文鎬: 韓國型出血熱의 臨床的 觀察. 大韓內科學會雜誌, 15:757, 1972.
9) 金勇一: 韓國型出血熱의 病理學的 理解. 大韓內科學會雜誌, 19:384, 1976.
10) Early L.E.: *Pathogenesis of oliguric acute renal failure. N.E.J.M.*, 282:1370, 1970.
11) Abeshouse, B.S.: *Renal decapsulation: A review of the literature and a report of ten cases. J. Urol.*, 53:27, 1945.
12) Peters, J.T.: *Oliguria and anuria due to increased intrarenal pressure. Ann. Intern. Med.*, 23:221, 1945.
13) Baker, S.L. and Dodds, E.C.: *Obstruction of the renal tubules during excretion of hemoglobin. Br. J. Exp. Pathol.*, 6:247, 1925.
14) Bywaters, E.G.L. and Stead, J.K.: *The production, of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. Q. J. Exp. Physiol.*, 33:53, 1944.
15) Harrison, H.E., et al.: *The pathogenesis of the renal injury produced in the dog by hemoglobin. J. Exp. Med.*, 86:339, 1947.
16) Meroney, W.H. and Rubini, M.E.: *Kidney function during acute tubular necrosis: Clinical Studies and a theory. Metabolism*, 8:1, 1959.
17) Mason, A.D.Jr., Teschan, P.E., and Muirhead, E.E.: *Studies in acute renal failure: III Renal*

- histologic alternations in acute renal failure in the rat. J. Surg. Res.*, 3:450, 1963.
- 18) Bank, N., Mutz, B.F., and Aynedjian, H.S.: *The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning. J. Clin. Invest.*, 46:695, 1967.
 - 19) Oliver, J., MacDowell, M., and Tracy, A.: *The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury: Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. J. Clin. Invest.* 30:1307, 1951.
 - 20) Flamenbaum, W. et al.: *Micropuncture study of renal tubule factors in low dose mercury poisoning. Nephron*, 8:221, 1971.
 - 21) Flanigan, W.J. and Oken, D.E.: *Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury induced acute renal failure. J. Clin. Invest.* 44:449, 1969.
 - 22) Bull, G.M., Joekes, A.M., and Lowe, K.G.: *Renal function studies in acute tubular necrosis. Clin. Sci.*, 9:379, 1950.
 - 23) Biber, T.U.L. et al.: *A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats. Am. J. Med.*, 44:705, 1968.
 - 24) Burn, C. et al.: *Renal blood flow in anuric human subjects determined by the use of radioactive Krypton 85. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89:687, 1955.
 - 25) Thorburn, G.D. et al.: *Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with krypton 85 in the unanesthetized dog. Circ. Res.*, 13:290, 1963.
 - 26) Hollenberg, N.K. et al.: *Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential cortical ischemia. Medicine*, 47:455, 1968.
 - 27) Hollenberg, N.K. et al.: *Acute renal failure due to nephrotoxins: Renal hemodynamic and angiographic studies in man. N. Engl. J. Med.*, 282:1329, 1970.
 - 28) Slotkoff, L.M. et al.: *Micropuncture measurement of intrarenal circulation of the dog. Circ. Res.*, 28:158, 1971.
 - 29) Katz, M.A. et al.: *Measurement of intrarenal blood flow: I. Analysis of microspheric method. Am. J. Physiol.*, 220:1903, 1971.
 - 30) Chedru, M.F., Baethke, R., and Oken, D.E.: *Renal cortical blood-flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int.*, 1:232, 1972.
 - 31) Ayer, G. et al.: *Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in the rat. Circ. Res.*, 29:128, 1971.
 - 32) Oken, D.E., Ane, M.L., and Witson, D.R.: *Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat: I. Micropuncture study of the development of oliguria. J. Clin. Invest.*, 45:724, 1966.
 - 33) Ruiz-Guinazu, A., Coehlo, J.B., and Paz, R.A.: *Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat. Nephron*, 4:257, 1967.
 - 34) Henry, L.N., Lane, C.E., and Kashjarian, M.: *Micropuncture studies of the pathophysiology of acute renal failure in the rat. Lab. Invest.*, 10:309, 1968.
 - 35) Richards, A.N.: *Direct observations of change in function of the renal tubule caused by certain poisons. Trans. Am. Assoc. Phys.*, 44:64, 1929.
 - 36) Goormaghtigh, N.: *Vascular and circulatory changes in renal cortex in anuric crush syndrome. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59:303, 1945.
 - 37) Goormaghtigh, N.: *Renal arteriolar changes in the anuric crush syndrome. Am. J. Pathol.*, 23:513, 1947.
 - 38) Flamenbaum, W.: *Pathophysiology of acute renal failure. Arch. Intern. Med.*, 131:911, 1973.
 - 39) DelGreco, F. and Krumlovsky, F.: *Renin activity in acute renal failure. Br. Med. J.*, 4:304, 1970.
 - 40) Ochoa, E., Finkleman, S., and Agrest, A.: *Angiotensin blood levels during the evolution of acute renal failure. Clin. Sci.*, 38:225, 1970.
 - 41) DiBona, G.F. and Sawin, L.L.: *The renin-angiotensin system in acute renal failure*

- in the rat. Lab. Invest.*, 25:528, 1971.
- 42) Mathews, P.G., Morgan, T.U., and Johnston, C.I.: *The renin angiotensin system in acute renal failure in the rats. Clin. Sci.*, 47:79, 1974.
 - 43) Kaplan, N.M. et al.: *The intravenous furose-mide test: A simple way to evaluate renin responsiveness. Ann. Int. Med.*, 84:639, 1976.
 - 44) Tigerstedt, R. and Bergman, P.G.: *Niere and Kreislauf. Scand. Arch. Physiol.*, 8:223, 1898.
 - 45) Lucas, C.P., Fukichi, S., Conn, J.W., Berlinger, F.G., Waldhausl, W.K., Cohen, E.L., and Rovner, D.R.: *Purification of human renin. J. Lab. Clin.* 76:689, 1970.
 - 46) Waldhausl, W.K., Lucas, C.P., Conn, J.W., Lutz, J.H., and Cohn, E.L.: *Studies on the partial isolation of human renin. Biochem. Biophys. Act.*, 221:536, 1970.
 - 47) McKwon, M.M., Workman, R.J., and Gregerman, R.I.: *Pepstatin inhibitin of human renin. Kinetic studies and estimation of enzyme purity. J. Biol. Chem.*, 249:7770, 1974.
 - 48) Page, I.H. and Helmer, O.M.: *A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. Exp. Med.*, 71:29, 1940.
 - 49) Brawn-Menendez, E., Fasciolo, J.C., Leloir, L.F., and Munoz, J.M.: *The substame causing renal hypertension. J. Physiol.*, 98:283, 1940.
 - 50) Haber, E., Koerner, T., and Page, L.B. et al.: *Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocrinol. and Metabol*, 29:1349, 1969.
 - 51) Brennev, B.M., Troy, J.L., and Daugharty, J. H.: *The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. J. Clin. Invest.*, 50:1776, 1971.
 - 52) Andreucci, V.E. et al.: *Effective glomerular filtration pressure and single-nephron filtration rate during hydropenia, elevated ureteral pressure, and acute volume expansion with isotonic saline. J. Clin. Invest.*, 50:2230, 1971.
 - 53) Barenberg, et al.: *Clearance and micro puncture study of renal function in mercuric chloride-treated rats. J. Lab. Clin. Med.*, 72:473, 1968.
 - 54) Vander, A.J.: *Control of renin release. Physiol. Rev.*, 47:359, 1967.
 - 55) Thureau, K., Dahlheim, H., and Gruner, A.: *Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macular densa. Circ. Res.*, 30-31: Suppl. 2:182, 1972.
 - 56) MacDonald, F.D., Thiel, G., Wilson, D.R., DiBona, G.F., and Oker, D.E.: *The prevent in acute renal failure in the rat by long term saline loading: a possible role of the renin-angiotension axis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131:610, 1969.
 - 57) Thiel, G., McDonald, F.D., Oken, D.E.: *Micro-puncture studies of the basis for protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. Nephrrs*, 7:67, 1970.
 - 58) Powell Jackson, J.D., Lever, A.F., Macadam, R.F., Robetson, J.I.S., Brown, J.J., MacGregon, J., Tittcoington, D.M., and Waite, M.A.: *Protection against acute renal failure in rats by passive immunization against angiotensin II, Lancet*, 1:774, 1972.
 - 59) Flamenbaum, W., Kotchen, T.A., and Oken, D.E.: *Effect of renin immunization on mercuric chloride and glycerol-induced renal failure. Kidn. Int.*, 1:406, 1972.
 - 60) Flamenbaum, W., Katchen, T.A., Nagle, R., and McNeil, J.S.: *Effect of potassium on the renin-angiotensin system and HgCl₂-induced acute renal failure. Am. J. Physiol.*, 224:305, 1973.
 - 61) Gorras, H., Brown, J.J., Lever, A.F., Macadam, R.F., and Robertson, J.I.S.: *Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous*

- angiotensin II. Lancet, 2:19, 1971.*
- 62) Carriere, S. and Friberg, J.: *Intrarenal blood flow and PAH extraction during angiotensin infusion. Am. J. Physiol., 217:1708, 1969.*
- 63) Tu, W.H.: *Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. Circulation, 31:686, 1965.*
- 64) Kokot, F. and Kuska, J.: *Plasma renin activity in acute renal insufficiency. Nephron, 6:115, 1969.*
- 65) Brown, J.J. et al.: *Renin and acute renal failure: Studies in man. Br. Med. J., 1: 253, 1970.*
- 66) Ochoa, E. Finkidmen, S., and Agrest, A.: *Angiotensin blood levels during the evolution of acute renal failure. Clin. Sci., 38:225, 1970.*
- 67) 李正相：急性腎不全의 血漿 Renin Activity에 關한 研究. 大韓內科學會雜誌, 16:311, 1973.
- 68) 崔康元, 李正相, 趙普衍, 高昌舜, 李文鎔：本態性 高血壓에서의 血漿 Renin 活性에 關한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 9:21, 1975.
- 69) Massani, Z.M. et al.: *Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive disease. Clin. Sci., 30:473, 1966.*
- 70) Wallach, L., Nyarai, I., and Dawson, K.G.: *Stimulated renin. A screening test for hypertension. Ann. Intern. Med., 82:27, 1975.*
- 71) Drayer, J.I.M., Kloppenborn, P.W.C., and Benraad, T.J.: *Detection of low-renin hypertension: evaluation of out-patient renin-stimulating methods. Clin. Sci. Mol. Med., 48:91, 1975.*
- 72) Cantarovich, F., Locatelli, A., Fernandez, J.C., Perez Loreda, J., and Cristhot, J.: *Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. Postgrad. Med. J. April. Suppl., 13, 1971.*
- 73) Fries, D. et al.: *The use of large doses of frusemide in acute renal failure. Postgrad. Med. J. April Suppl. 18, 1971.*