Furosemide 투여후 Aldosterone 분비율의 변동

한국원자력연구소 핵생리학연구실

성 호 경·유 용 운·고 주 환

=Abstract=

Changes of Aldosterone Secretion Rate Following Furosemide Administration in Normotensive Subjects with High Sodium Intake

Ho Kyung Sung, M.D., **Yong Wun Ryu**, B.S. and **Joo Hwan Koh**, B.S.

Korea Atomic Energy Research Institute, Nuclear Physiology Laboratory

Marked augmentation of urinary aldosterone excretion following furosemide administration was observed in previous experiment.

In this study, author measured the changes of aldosterone secretion after furosemide administration in normotensive young volunteers with high sodium intake.

After intravenous injection of 1, 2-^{3}H-aldosterone, urine samples were collected in course of time until 24 hours after the injection.

Furosemide administration was done at 30 minutes prior to aldosterone injection. Specific activities of ^{3}H-aldosterone during and after diuresis were measured and aldosterone secretion rates were calculated dividing the doses by specific activities.

Results were as followed

1. Furosemide resulted in a marked increase in urinary aldosterone excretion.
2. Furosemide lead to an increase in both sodium and potassium excretion.
3. Aldosterone secretion rate was also increased during furosemide diuresis, but the rate was smaller than that of urinary excretion.
4. Continuous modest increase in aldosterone secretion rate was shown after diuresis and total excess amount of aldosterone secretion for 24 hrs was equivalent to the amount of aldosterone excretion produced by diruesis.
5. Abrupt marked loss of circulating aldosterone produced by diuresis was supplemented by long lasting increase in secretion for over twenty four hours.

서 론

Aldosterone의 역할이 Na 대사를 주재함은 주지의 사실이며 따라서 aldosterone의 정밀측정이 불가능했던 과거에 aldosterone 활성을 추정하는데는 뇨중비 K/Na를 지표로 삼아왔다[1,2]. Aldosterone의 정량분석이 가능하게된 오늘날 실제로 뇨중 aldosterone 배설량과 Na 배설량 사이에는 유의한 상관성이 있다고 보고되었으며[3,4] 한국인의 뇨중 aldosterone 배설량과 K/Na 비사이에도 비교적 좋은 상관성을 보여주었다[4]. 그러나 K을 많이 섭취시킨 사람에서 보인 aldosterone과 K/Na 비사이의 관계는 K을 정상수준으로 섭취시킨 경우에 보이는 상관관계를 그대로 적용시키기에는 무리하였다[4]. 따라서 저자[5]는 aldosterone 배설을 현저히 증가시키는 Furosemide를 인체에 투여하고 이뇨기간중에 보이는 뇨중 aldosterone 농도와 K/Na 비사이의 관계를 관찰하였더니 K투여량에 관계없이 일정

한 상관관계를 나타내주었다. 그러나 furosemide 이뇨는 다량의 체액을 배설하게 되는 것이므로 체액내 많은 류의 물질들이 동시에 배설된다[6]. Furosemide 이뇨시의 aldosterone 배설요인이 aldosterone 분비증가를 경유한 것인지 체액이 배설될때 액체내에 존재하던 aldosterone이 동반 배설된 것인지 또는 aldosterone의 대사성 제거 양상에 변화를 일으킨 것인지는 밝혀진바 없다.

이 논문은 정상 한국인에게 furosemide를 투여하고 aldosterone 분비율을 경시적으로 측정한 것으로서 첫째로 이뇨 기간동안의 aldosterone[4] 배설증가가 분비증가를 수반하는가 여부를 가리고자 한 것이며 둘째로 aldosterone 분비증가가 수반된다면 증가폭과 기간을 관찰코자 한 것이며 셋째로 대사성 제거에 있어서 간과 신에서의 비율 변동이 생길 가능성 여부를 검토코자 한 것이다.

실 험 방 법

실험대상 : 정상 혈압을 유지하고 있는 건강한 19~21세의 한국청년 지원자 10명을 대상으로 삼았다.

인체 실험방법 : 대상인들은 입실시켜 3일동안 정상 한국인이 섭취하고 있는 일간 식염섭취량을 250 mEq로 고정시킨 식사를 제공하였다. 입실 3일이 경과한 제 4 일 아침에 영국 The Radiochemical Center(Amersham)사 제품인 1, 2-^{3}H-aldosterone 용액(비방사능 : 46 Ci/m mole, benzene/ethanol 용액)을 질소 개스로 용매를 증발시킨후 ethanol에 희석시킨 다음 20% dextrose 주사액에 희석하였다. 실험일 오전 8시 50분 각 실험자는 배뇨시키고 9시에 앙와위 상태에서 약 10 ml의 혈액을 채취하였으며 즉시로 0.3 μCi의 1, 2-^{3}H-aldosterone을 정맥주사하였다. 주사후 2시간, 2~6시간, 6~24시간 사이의 뇨중전량 수집하였고 24시간 후에 혈액 10 ml을 다시 채취하였다. 채취한 혈액과뇨는 모두 −20°C 냉장고속에 보관하였다. Furosemide 투여는 상기와 같은 실험도중 aldosterone 투여 30분전에 실시하였으며 1인당 40 mg을 정맥내로 주사하였다

시료 분석방법 :

1) 혈장 aldosterone 농도 및 뇨중 aldosterone 배설량측정 : 표지 면역법중 Chromatography 과정이 생략된 Vetter[7]등의 방법에 따라 CEA-IRE-SORIN 회사 제품과 aldosterone radioimmunoassay kit를 사용, 혈중 및 뇨중 농도를 측정하였고 뇨량으로 계산하여 뇨중 배설량을 산출해 냈다.

2) Aldosterone 분비율 측정법 : Bayard[8]등의 ASR 측정법을 이용하되 Chromatography를 생략하는 방법을 이용하여 뇨중표지 aldosterone의 방사능을 측정하였다. 측정한 뇨중 aldosterone 농도와 표지 aldosterone 방사능으로 부터 비방사능을 계산하고 다음 식에 따라 aldosterone 분비율(ASR)를 계산하였다.

$$ASR = \frac{Dose(\mu Ci)}{S.A.(\mu Ci/\mu g)}$$

3) 조절 음식대 Na 및 K, 그리고 혈장 및 뇨중 Na 및 K 농도는 JARELL-ASH 사제의 원자흡광기를 이용 계측하였다.

4) 1, 2-^{3}H-aldosterone activity 측정은 Nuclear Chicago 사제의 Liquid Scintillation Counter을 사용하였다.

Table 1. Effect of Furosemide Administration on Plasma Concentration Urinary Excretion and Secretion Rate of Aldosterone in Subjects with High Sodium Intake

	Plasma Conc. (pg/ml)	Urinary Excr. (μg/24hr)	Secretion Rate. (μg/24hr)
Control	52.9±11.6	23.2±8.30	149.9±71.76
Furosemide	61.4±12.8	55.1±18.40	175.4±75.80

실 험 성 적

정상 한국청년과 이들에게 furosemide를 투여하고 난 다음의 혈중 aldosterone 농도, 일간뇨중 aldosterone 배설량 및 일간 분비율에 대한 성적을 제 1 표에 나타내었다. 표에서 보는 바와같이 정상인의 혈중 aldosterone 농도는 52.9±11.6 pg/ml 이었고 furosemide 투여후 24시간후의 농도는 다소 증가 경향을 보여 61.4±12.8 pg/ml 을 나타내었다. 뇨중 배설량을 보면 정상시에 23.2±8.30μg/24 hr 이었고 furosemide 투여후에는 55.1±18.40 μg/24 hr 로서 2배이상의 증가를 보이었다. 그러나 분비율을 보면 정상시에 149.9±71.76 μg/24 hr 이었던 것이 furosemide 투여로 175.4±74.80 μg/24 hr 로서 의의있는 증가라고 볼 수는 없었지만 증가절대량은 약 25 ug 으로서 배설율에서 보인 차와 비슷한 치를 보여주었다. 이러한 furosemide에 의한 영향을 시간별로 관찰하여보면(제 1 도 참조)뇨중 aldosterone 배설량은 furosemide 투여후 2시간(이뇨시간) 동안에 대조군의 약 10배가 배설되었는 바 대조치 3.9 μg/2hr, furosemide치 39.9 μg/2 hr 이었다. 이때 aldosterone 분비율은 대조치 3.1 μg/2 hr 이었고 furo-

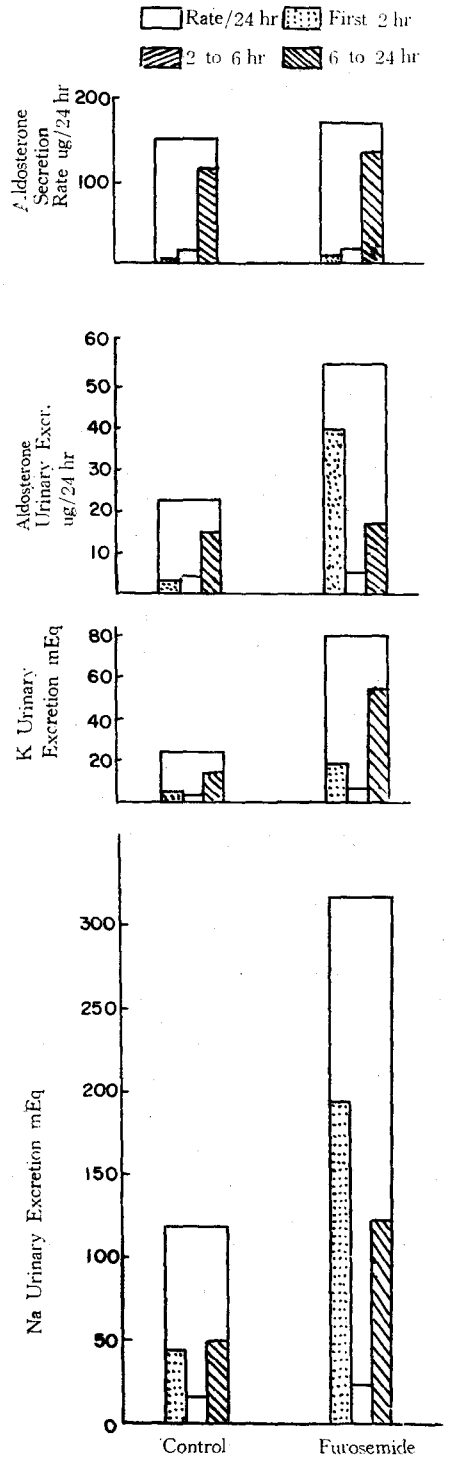

Fig. 1. Changes of aldosterone secretion rate, urinary aldosterone excretion rate and urinary electrolyte excretion after furosemide administration.

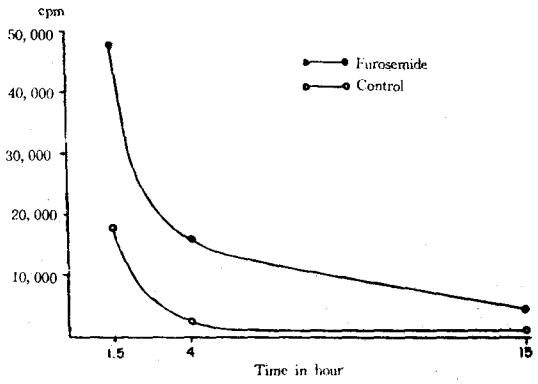

Fig. 2. Changes of urinary tritium excretion rate after 1, 2-^{3}H-aldosterone injection in subjects with or without furosemide administration.

semide 투여치 10.1 μg/2 hr 로서 약 3배의 분비율 증가를 보이고 있으나 실제 분비율이 배설율을 따르지 못하고 있었는바 furosemide 투여시 체내의 기성 aldosterone에 다량 뇨중으로 배설된 것이며 시간내에 aldosterone 생성은 손실량을 메울 수 있는 량은 아니었던 것이다. furosemide 투여후 이뇨 작용이 끝난 다음의 22시간동안 즉 furosemide 투여후 2시간~24시간사이의 뇨중 aldosterone 배설량을 보면 대조치가 평균 19.2 μg/22 hr 이었고 furosemide 투여치는 23.5 μg/22 hr 로서 별반큰 차이라고 볼 수는 없었고 aldosterone 분비율을 보면 대조치가 평균 135.9 μg/22hr furosemide치가 평균 149.2 μg/22 hr 로서 유의한 차이라고 볼 수는 없으나 평균 절대량으로 볼때 약 13 μg 이 증가된 셈이다. 이와같은 결과를 볼때 furosemide 투여후 이뇨 기간중 체액, Na, K 등과 함께 다량의 체내 aldosterone이 배설된 것이며 이러한 이뇨 기간중 aldosterone 분비는 증가하기는 하되 손실한 량만큼 증가되지는 않았지만 이뇨후 22시간 동안에 aldosterone 분비는 다소 증가되어 손실량에 상당한 분량의 aldosterone을 대부분 24시간 동안에 분비증가하는 것으로 보인다. Na 및 K의 배설성적을 보더라도(제 1 도 참조) furosemide 투여로 Na 및 K 배설이 크게 증가되었지만 furosemide 투여후 2시간 동안의 량을 합쳐보면 K/Na 비는 0.1로서 비등하였고 이뇨후에 K/Na 비는 0.3으로 증가되었으나 대조시에도 그만한 증가는 있었으므로 aldosterone 활성이 커진 결과라고 볼 수는 없다.

고 찰

저자는 이미 furosemide 투여로 혈중 aldosterone 농도[6] 및 뇨중 aldosterone 배설[5]이 증가하며 특히 저식염을 하는 동안의 furosemide 영향은 더욱 커지는 것을 보고한 바 있다. Bayard[9]는 furosemide 투여로 aldosterone 활성이 증가하는데 고혈압증 환자에서 증가양상이 다르다고 보고한바 있다. 어쨌든 furosemide 투여시 aldosterone 배설이 증가함은 의심의 여지가 없으며 본실에서도 furosemide 투여후 이뇨작용이 지속하는 2시간 동안에 뇨중으로의 aldosterone 배설은 심히 증가하였던 것이다. Furosemide 투여후 이뇨량, Na과 함께 K의 배설량이 함께 증가하였으되 Na에 비하여 K 배설량이 시간경과와 함께 상대적으로 많아지고 있었던 만큼 뇨중 K/Na 비는 이뇨와 더불어 증가된다고 보고[5]한바 있으나 이뇨량은 주사후 1시간내에 이루어지고 그후에는 소량에 불과함으로 furosemide 투여후 2시간동안의 전뇨중 비는 별로 큰 변동을 보이지 않았던 것이다. K/Na 비로 aldosterone 활성의 지표를 삼아왔고[1~2] furosemide 투여후 시간 경과에 따른 K/Na 비는 aldosterone 배설량과 좋은 상관성을 보였지만 투여후 2시간 동안의 전뇨중 비율로 볼때는 aldosterone 활성의 증가라고 보기는 어렵다. 그렇지만 이때 aldosterone의 뇨중 배설이 실제로 증가되었으므로 일견 furosemide는 aldosterone 활성을 증가시킨 것이라고 볼 수 있다. Furosemide 투여후 뇨량 및 전해질의 배설량이 증가되었으므로 이때 체액중에 존재하는 aldosterone의 동반배설이 있었다면 뇨중 aldosterone의 증가현상은 반드시 aldosterone 활동의 증가에 의한 것이라고 볼 수만은 없다. 따라서 본 실험에서는 aldosterone 배설량과 함께 분비율을 측정한 것이다. 예상했던 대로 furosemide 투여후 2시간동안의 aldosterone 배설량은 대조치에 비하여 현저히 증가하였지만 측정한 aldosterone 분비율은 배설량에 상응할만한 증가를 보이지는 않았던 것이다. 급격한 이뇨제인 furosemide는 체액 Na과 더불어 K마저 배출시킨다. 따라서 aldosterone 자극요소인 체액감소나 Na 감소가 생긴다고 하더라도 aldosterone 분비를 직접자극하는 K[10]의 체내감소는 체액량이나 Na 감소에 의한 자극반응과 상반작용을 일으킬 것이다. 따라서 furosemide 투여후 2시간동안에 배설량에 상당하는 aldosterone 분비증가를 보이지 않았던 것은 K손실에 의한 영향도 고려치 않을 수 없다. 그러나 furosemide 투여후 이뇨작용이 종료된 다음의 22시간 동안의 성적을 보면 furosemide 투여시의 aldosterone 배설량은 대조군에 비하여 별반 차이를 보이지는 않았던 것이다. 이와같은 결과로 볼때 furosemide 투여후 2시간 동안의 뇨중 aldosterone 배설량 증가는 이뇨에 의한 체액내 물질 배설시에 혈중의 aldosterone이 동시에 배출된 것이며 aldosterone 분비증가에 의한 것이 아님을 알 수 있고 혈중농도나 분비율의 작은 변동으로 보아 적어도 고식염식인 한국인에게 체액 Na,과 함께 K을 배설하는 이뇨작용 기간중의 aldosterone 분비증가는 배설량 처럼 큰 것은 아니었던 것이다. 물론 aldosterone의 대사는 신이외에 간에서도 이루어지며[11] 간에서 이루어진 대사물질중 Tetrahydroaldosterone은 본 실험방법으로는 측정이 되지 않으므로 이때 aldosterone의 전체적인 MCR의 변동 내지 간과 신에서의 대사비율량 변동등에 대한 추구가 있어야 할 것이지만 본실험성적만으로 볼때 aldosterone 분비가 심히 증가하리라고 추측하기는 어렵다.

한편 2시간의 이뇨작용이 끝난 후 22시간 동안의 aldosterone 분비량 역시 큰 변동이라고 볼 수는 없었지만 분비량에서 보인 작은 차는 이뇨 기간중에 배설된 aldosterone 량에 상응치 못한 동 기간중의 분비증가를 보상할만한 량이었던바 Na 수분과 함께 K까지 손실되는 이뇨에는 체액량 감소나 Na 재흡수를 위한 aldosterone의 분비를 증가시킨다기 보다는 이뇨시에 동반배설된 체내 aldosterone의 수지를 유지할만한 분비증가가 이루어지기는 하되 시간적으로 볼 때 분비증가는 이뇨 기간중에 특히 왕성하나 그후 만 1일 동안은 경미한 분비증가가 계속되는 것으로 보인다. 이와같은 성적으로 보아 aldosterone 요구에 의한 분비증가에는 최대 한계가 있는 것으로 해석된다. 전술한바와 같이 aldosterone의 대사는 간과 신에서 이루어지므로[11] 본 연구에서 24시간 동안 성적을 토대로 보인 배설량에 상응한 aldosterone 분비증가가 단순히 이뇨로 과다하게 배설된 량을 보충하기위한 것인지, 또는 체액량 감소나 Na 재흡수를 위한 분비증가가 있었으되 대사성 제거율에 있어 간과 신에서 대사비율변동[12]에 의하여 실제 측정된 분비율 증가도 적었던 것인지는 앞으로 추구해야 할 문제라고 사료된다. 그러나 주사한 1,2-^{3}H-aldosterone의 뇨중 방사능 측정성적을 보면 이뇨기간중 (furosemide 투여후 2시간)의 방사능은 대조치의 약 3배를 보이고 있어 분비율차와 비슷하므로 분비증가된 aldosterone의 간에서의 대사 제거량의 증가가 있었다고 볼 수 없으나 이뇨작용이 멈추고난 다음의 방사능도 계속 대조치의 3배 이상을 상회하고 있었다. 이 기간동안에 측정된 aldosterone 분비율은 대조치에

비하여 수지를 맞출만한 증가에 그쳤는데도 불구하고 뇨중 방사능의 커다란 차이는 간에서의 대사제거가 증가되었을 가능성을 져버릴 수는 없다. 체내 체액량 감소가 있으면 체내 혈류분포는 변동되며 간을 포함한 주요장기로의 혈량 감소를 최대한으로 줄이는 한편 신혈류량 등의 감소를 수반[1]함으로 분비된 aldosterone의 간으로의 분배비율이 커졌을 가능성도 있는 것이다 어쨌든 대사성 제거율을 측정해야 알 수 있는 문제이겠지만 본 실험에서 말할 수 있는 것은 다만 furosemide 투여로 다량의 이뇨효과가 이루어질때 뇨중으로 aldosterone 배설이 이뇨량과 함께 증가하였으나 aldosterone 분비증가는 배설량을 따르지 못하였고 이뇨후경미한 분비증가가 1일동안 계속되어 과다히 배설된 aldosterone을 보충할만한 분비증가를 보였다는 것이며 주사한 1,2-^{3}H-aldosterone의 뇨중 성적으로 보아 furosemide 투여로 aldosterone 손실량 이상으로 분비될 가능성은 남아있다고 보아진다.

결 론

정상 혈압을 유지하고 있는 건강한 청년을 대상으로 furosemide 이뇨기간중과 이뇨후 1일간의 aldosterone 분비율, 배설율 및 혈중농도를 측정하여 아래와 같은 성적을 얻었다.

1. Furosemide 투여후 2시간 동안의 aldosterone 배설량은 투여를 받지 않은 사람에 비하여 현저히 증가하였다.

2. Furosemide 투여후 뇨중으로의 Na 및 K 배설량은 모두 현저히 증가하였다.

3. Furosemide 이뇨 기간중의 뇨중 배설 증가량은 심히 증가되었으나 aldosterone 분비율은 훨씬 미급하였다.

4. Furosemide 이뇨후 1일간의 aldosterone 배설은 별다른 변동을 보이지 않았고 분비율 변동도 크지는 않았지만 1일동안의 총분비량 증가분은 이뇨로 잃은량을 보충할만한 분량이었다.

5. 이상 성적으로 보아 aldosterone 분비를 증가하는데 량적 한계가 있는 것으로 보였으나 이를 해명하기 위하여는 대사성 제거율 측정이 있어야 할 것으로 고찰되었다.

참 고 문 헌

1) Denton, D.A.: *Evolutionary aspects of the emergence of aldosterone secretion and salt appetite. Physio.l Rev. 45:245, 1965.*

2) Mulrow, P.J., P.J., Lieberman, A.H., Johnson, B.B. and Luetscher, J.A. Jr.,: *Potassium to sodium ratio as an index of aldosterone output(abstract). J. Clin. Invest. 35:726,1956.*

3) Laragh, J.H., Baer, L., Brunner, H.R., Bubler, F.R., Sealey, J.E., and Vaughan, E.D.: *Renin angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Am. J. Med. 52:633, 1972.*

4) 성호경 : 한국인의 *Aldosterone* 배설에 미치는 *sodium* 섭취제한 및 *potassium* 투여의 영향. 대한의학협회지, *18:536, 1975.*

5) 성호경 : *Furosemide* 투여후의 뇨중 *aldosterone* 농도대 *K/Na* 비사이의 관계. 대한생리학회지. *9:125, 1975.*

6) 성호경, 고주환 : 정상한국인 및 저식염식인에서 본 이뇨제 투여후의 *Renin-Angiotension-Aldosterone*계. 대한생리학회지. *18:536, 1975.*

7) Vetter, W.: *Radioimmunoassay for aldosterone with out chromatography. Determination of urinary 18-glucuronide excretion. Acta Endocr. 74:548, 1973.*

8) Bayard, F., Beitins, I.Z., Kowarski, A., and Migeon, C.J.: *Measurement of aldosterone secretion rate by radioimmunoassay. J. Clin. Encocr. 31:507, 1970.*

9) Bayard, F., Alicandri, C.L., Beitins, I.Z. Lubash, G.D., Kowarski, A., and Migeon, C.J.: *A dynamic study of plasma renin activity and aldosterone concentration in normal and hypertensive subjects. Metabolism 20:513, 1971.*

10) Boyd, J.E., Palmore W.P., and Mulrow, P.J.: *Role of potassium in control of aldosterone secretion in the rat Endocrinology 88:556, 1971.*

11) Luetsher, J.A., and Dowdy, A.J.: *Studies of secretion and metabolism of aldosterone and cortisol. Trans. Ass. Amer. Physicians 75:293, 1962.*

12) Bledsoe, T., Liddle, G.W. Riondel, A., Island, D.P., Bloomfield, D and Smith, S.B.: *Compar-*

ative fates of intravenously and orally administered aldosterone: Evidence for extrahepatic formation of acid-hydrolyzable conjugate in man. J. Clin. Invest. 45:264, 1966.

13) Frank, E.D., Frank, H.A., and Jacub, S.W., and Fine, J.: *Hepatic blood flow in experimental hemorrhagic shock. Am. J. Physiol. 202:7, 1962.*