

Na 섭취제한, K 투여 및 이뇨 기간중 실험성 Aldosterone 반응의 변동

원자력병원

성호경 · 유용운 · 고주환 · 박귀원 · 이장규

=Abstract=

Alteration of Hemorrhagic Aldosterone Response During Sodium Restriction, Potassium Supplement and Diuresis

Ho Kyung Sung, M.D., Yong Wun Ryu, B.S., Joo Whan Koh, B.S.,
Kee Won Park, M.D. and Jang Kyu Lee, M.D.

Korea Atomic Energy Research Institute

Effect of sodium restriction with or without potassium supplement and furosemide diuresis on plasma aldosterone response to mild hemorrhage were studied in normotensive young volunteers.

After an overnight fast, blood were drawn just before and 10, 20, 30, 50, 70, 90, and 120 minutes after the ³H-aldosterone injection. The sum of blood delivered reached over 100ml(during two hours). Plasma aldosterone and renin were measured by means of radioimmunoassay.

The results were as followed;

1. Hemorrhage resulted in a moderate increase in plasma aldosterone level of volunteers with normal diet.
2. The mean figures of plasma aldosterone in subjects with sodium restriction and diuresis were likewise significantly increased by hemorrhage, however, the figure of the subjects with potassium supplement who already shown higher plasma level was without effect on hemorrhage.
3. Hemorrhage produced slight decrease in serum sodium concentration in every experimental conditions, although the changes were not significant.
4. Plasma renin activities after the hemorrhage followed a similar pattern with that of aldosterone, increased during sodium restriction or diuresis and unaffected during potassium supplement.

서 론

심한 실험이 있을때 생체는 속이까지 빠지지만 실험량이 크지않는 경우에는 epinephrine 및 norepinephrine^{16,20)} 활동에 의한 일시적 국소혈류량의 감소에이여 시간적 경과후에는 조직 간질액의 혈관내 유입으로 손실된 혈액량은 부분적으로 회복된다^{11,19)}.

이러한 과정에서 renin-angiotensin-aldosterone 계의 활동이 크게 증가됨도 이론의 여지가 없다^{7,21,22)}.

저자들은 고식염식을 섭취하고 있는 정상 한국인과 식염섭취량을 제한하거나 동시에 K를 별도 투여한 경우 및 이뇨제 투여시의 혈중 aldosterone 농도의 변동²⁴⁻²⁶⁾을 기본으로하는 aldosterone 대사 제거율 측정과정에서 주사한 ³H-aldosterone의 혈중 농도가 예상한 지수 합수적 감소와 다른 현상을 나타내고 있음을 관찰²⁷⁾하고 이 원인이 aldosterone 측정을 위한 다량의 채혈에 의한 결과라고 추정하였다. 이 실험적 사실을 토대로해서 우리는 다음 몇가지에 대해 해명을 구명코자 본 실험에 착수하였다. 즉 실험토혈장 aldosterone

농도(이하 PAC라 칭함)가 증가될때 PRA에 미치는 영향은 어떠하며, PAC 및 혈장 renin 활성도(이하 PRA라 칭함)의 실험에 의한 변동이 식염섭취량, K 투여 또는 이뇨제 투여등으로 어떻게 달라지는가를 관찰하고 동적 해석을 얻고자 본 실험에 착수하였던바 얻은 몇가지 성적을 여기에 보고하는 바이다.

실험 방법

1. 실험대상 및 실험조건

본 실험에 의한 대상인은 정상혈압의 건강한 19~22세의 한국청년 20명이었으며, 다음과 같이 4가지 실험조건을 부과하여서 인체실험을 수행하였다.

제 1 조건 : 일간 Na 섭취량을 250 mEq로 조절음식을 섭취시킴.

제 2 조건 : 일간 Na 섭취량을 70 mEq로 제한, 조절음식을 섭취시킴.

제 3 조건 : 일간 Na 섭취량을 250 mEq로 조절시키고 실험당일에 furosemide 40 mg을 정맥 주사시킴.

제 4 조건 : 일간 Na 섭취량을 70 mEq로 제한시키면서 1 gm의 KCl을 별도로 보충투여시킴.

위 실험대상인들은 입실 3일동안 각각 상기량의 Na 조절음식을 섭취하며, 실험기간중 실내에서 할수 있는 경한 운동은 허용하였다. 3일이 경과하고 난다음 실험일 상오 8시 50분에 각 실험자로 하여금 배뇨시키고 아침식사를 굶긴상태로 상오 9시에 양와위에서 약 10 ml의 혈액을 채취한후 혈장을 분리 대조혈액으로 삼았다 실험 제 3군은 혈액을 채취한후 즉시로 furosemide을 정맥주사 하였다. 모든 실험대상인에게 0, 10, 20, 30, 50,

70분 및 90분 시간간격으로 약 10 ml씩 혈액을 채혈하였고 120분 후의 채혈한 혈액은 혈장을 분리하여 일단 모두 -20°C 냉장고에 보관 저장하였다. 이상 8회에 걸친 채혈에서 실험된 량은 거의 100 ml 내외에 이른 것이다.

2. 시료분석방법

가. 전해질 측정 : 조절음식내의 Na 농도 및 혈장 전해질 측정은 Nippon Jarrell-Ash 제의 Atomic Absorption Spectrophotometer를 사용하였다.

나. 혈장 aldosterone 농도(PAC)측정 : Vetter²⁸⁾등의 직접방사면역법에 따라 CEA-IRE-SORIN 회사제품인 aldosterone RIA kit을 이용하여 PAC를 측정하였다.

다. 혈장 renin 활성도(PRA)측정 : Haber¹⁰⁾등의 angiotensin I 방사면역측정법을 기초로 PRA를 측정하였는데 여기서 사용한 angiotensin II 생성 억제제는 2,3-dimercaptopropanol과 8-hydroxy quinoline sulphate 이었고 renin substrate는 보충첨가하지 아니하였으므로 시간당 renin 활성도로 표시하였다. 사용한 kit는 CEA-IRE-SORIN 회사제품인 angiotensin I RIA kit이었다.

실험 성적

1. 정상 한국인의 실험로 인한 PAC 변동에 관한 성적

일간 Na 섭취량을 250 mEq로 고정된 실험 제 1군의 공복시 PAC와 0, 10, 20, 30, 50, 70, 90분 및 120분의

Table 1. Changes in Plasma Sodium, Renin Activity and Aldosterone Concentration Before and at 2 hours Following Hemorrhage in Normal Volunteer with High Sodium Intake, Low Sodium Intake, Furosemide Administration and Potassium Supplement.

Group	Sodium(mEq/L)		PRA(ng/ml/hr)	PAC(pg/ml)	
	0 hour	2 hour	2 hour	0 hour	2 hour
I	151.0 ± 1.37	130.0 ± 5.98	0.6 ± 0.53	163.8 ± 51.40	221.3 ± 26.22
II	133.8 ± 5.59	128.6 ± 7.15	1.4 ± 1.04	86.6 ± 32.51	169.9 ± 80.14
III	143.7 ± 10.83	134.3 ± 3.16	1.56 ± 0.82	157.8 ± 57.1	260.6 ± 85.36
IV	148.0 ± 4.01	121.4 ± 10.7	1.3 ± 0.35	244.1 ± 80.35	229.6 ± 109.68

Note: Group I : 250mEq Na intake a day.

II : 70mEq Na intake a day.

III : Furosemide injection during 250mEq Na a day.

IV : 70mEq Na and additional 1gm K a day.

8회에 걸쳐 거의 100 ml 내외의 실혈을 행한후인 2시간치는 각각 163.8 ± 51.40 과 221.3 ± 26.22 pg/ml로서 실혈전 0시에 비하여 실혈 2시간후의 PAC 치는 약 35%가 증가하였다(도표 1, 그림 2참고).

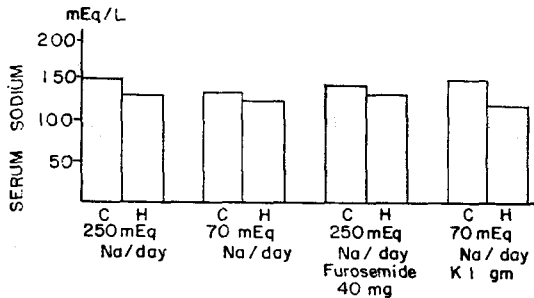


Fig. 1. Mean serum sodium responses to hemorrhage in healthy subjects with various condition.

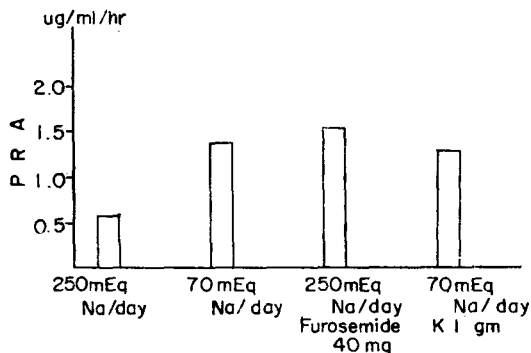


Fig. 2. Plasma renin activities after 2hour's bleeding in men with various conditions.

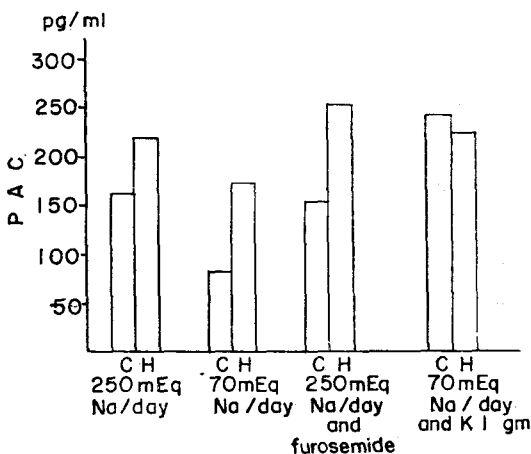


Fig. 3. Responses of plasma aldosterone concentration to 2hour's bleeding in subjects with various condition.

2. 식염섭취 제한군의 실혈로 인한 PAC 변동에 관한 성적

일간 Na 섭취량을 3일간 계속 70 mEq 로 제한한 제 2군의 0시 혈액과 8회에 걸친 실혈을 행한 2시간 혈액의 PAC 농도는 86.6 ± 32.51 , 및 169.9 ± 80.14 pg/ml로서 실혈로 PAC는 96.2%나 예민하게 증가반응을 나타내었다.

3. Furosemide 이뇨후의 실혈로 인한 PAC 변동에 관한 성적

Furosemide 투여후의 0시 및 실혈 2시간 후의 PAC 성적을 도표 1에 표시하였다. 이때 PRA는 1.56 ± 0.82 ng/ml/hr로서 정상시에 비해 현저히 증가되어 있었고 PAC도 0시간에 비하여 64.8%나 증가되었다.

4. K 보충 투여가 실혈로인한 PAC 변동에 관한 성적

식염섭취를 제한하고 있는 동안 K를 별도로투여하는 경우 실혈후 2시간에서의 PAC치는 실혈전 244.1 ± 80.35 pg/ml에서 229.6 ± 109.68 pg/ml로서 표준편차의 변동이 심하였으나 증가현상은 나타내지 않았다. 이때의 PRA치는 1.3 ± 0.35 ng/ml/hr로서 K투여가 없는 대조군에비해 별다른 변동이 없었다.

5. 실혈성 PAC 증가반응과 PRA의 변동

본 실험은 8회에 걸쳐 거의 100 ml 내외의 채혈자체가 총혈액량을 약 5%로 추정하면 약 2%에 해당되는 실혈이지만 이들 혈액량의 변동이 전해질 및 R-A-A제의 변동을 일으킬 가능성이 있다고 보아 첫 채혈과 마지막 채혈 시료중 Na, PAC 및 PRA를 측정비교한 것이다. 고식염식때 혈장 Na 농도는 151.0 ± 1.37 mEq/L 이었고 furosemide 투여전 치도 143.7 ± 10.83 mEq/L로 유사하나 식염섭취 제한시에는 133.8 ± 5.59 mEq/L로 다소 낮으며, K 보충투여시는 148.0 ± 4.01 mEq/L로서 고식염식때와 유사하였다. 그러나 약 100 ml의 채혈후의 치는 고식염식때와 130.0 ± 5.98 mEq/L로 감소되었고 식염섭취 제한시에도 128.6 ± 7.15 mEq/L로 감소하였으나 감소율은 전자에 비하여 낮았다. 이뇨제투여시는 낮은 감소율을 보였다. K 투여시의 감소는 고식염식때 보다도 큰 감소율을 나타내었다 실혈을 일으킨후의 PRA치는 고식염식때 0.6 ± 0.53 ng/ml/hr 이었고 저식염식때는 고식염식때에 비하여 2.3배에 이르고 있었으며, 이뇨시에는 정상시보다 2.6

배나 증가를 나타내었다. 그러나 K 보충투여시는 실험 2군에 비하여 비등한 치를 보여주고 있었다.

고 찰

Aldosterone의 분비는 renin-angiotensin^{15,17,18} 자극과 K^{3,9}의 직접자극이 주축을 이루며 기타 ACTH^{8,13,20} 등의 자극도 전혀 저하될 수는 없다. 이러한 aldosterone 분비는 실험^{1,7,21,22,30}에 의해서도 크게 증가한다고하며 본 실험에서도 증가됨을 확인할 수 있었다. 체내혈액유통은 생명유지에 긴요한 장기로의 편중 공급현상을 보이기 때문에 신장으로의 혈액유통량²³은 실험량 비율보다 훨씬 더 감소한다. 따라서 실험량이 그리 크지 않더라도 실험량량은 크게 영향을 받을 수 있다. 실험량량의 감소는 renin 분비를 증가시키며, renin 분비의 증가^{6,14}는 aldosterone 분비의 주요인이 되기 때문^{4,22}에 본 실험에서 보인 실험후의 PAC 상승은 일단 renin 분비증가에 유래한 것이라고 추정할 수 있다. 이를 방증하기 위해서 측정된 Na 성적에서 보듯이 실험후 혈장 Na 농도가 감소^{2,5}되었으며, 식염섭취제한이나 이노후의 감소가 더 심하였고 PRA도 이노후나 식염섭취제한시에 더욱 높은 치를 보였던 만큼 실험후의 혈장 aldosterone 농도의 증가반응은 renin 분비증가를 경유한 것이되 그 정도는 식염섭취제한이나 이노후에 더욱 심한 반응을 나타낸다고볼 수 있다. 실제로 실험로 인한 혈장 aldosterone 농도의 증가도가 식염섭취 제한이나 이노제투여후에 더욱 심한 비율을 보이고 있었는바 체내 Na 손실은 실험에 의한 aldosterone 분비 증가반응을 더욱 과장하며, 증가기전은 renin 분비 증가에서 유래하는 것이라고볼 수 있다.

따라서 생체에 주사한 ³H-aldosterone의 혈중 농도의 소장이 단순한 지수함수적 경향을 보이지 못한 것은 혈중 aldosterone의 대사 제거과정중에서 신에서의 제거가 실험량 감소에 의하여 감소되었다고 생각한다면 실험시의 혈중 aldosterone 농도 증가는 전술한 renin 증가에 의한 분비증가와 후술한 제거감소가 모두 그 원인이 되었다고 볼 수 있다. 그러나 K 보충투여 개체에서의 renin-aldosterone 계에 대한 실험효과는 전자^{3,9}들과는 다른 양상을 보이고 있었다. 즉 실험로 인한 혈장농도의 증가를 전혀 볼 수 없었으며, PRA는 K를 투여치 않았던 경우와 비등하였던 것이다. Aldosterone 분비의 이중 작용을 생각할 때 K 투여에 의하여 야기된 aldosterone 분비증가가 이미 존재하고 있는 상태에서 실험을 이르킨다고 하더라도 실험량이 크지

않는한 aldosterone의 분비자극은 더욱 첨가되지 않은 것으로 보인다. 이와 같은 사실은 K 투여만으로도 aldosterone 분비가 증가되나 PRA에 별반 변동이 없었던²⁶ 점과 본 실험에서 실험후에 측정된 PRA가 K를 별도로 투여치 않았던 경우와 유사한 점을 볼때 K 자체에 의한 부신자극이 있는 동안에는 비록 실험에 의한 PRA의 증가가 있더라도 renin-angiotensin 계를 통한 부신자극은 그 기능이 제한된다고 볼수 있다. 이와 같은 사실로 부터 말할수 있는 것은 다만 실험시 혈장 aldosterone 농도는 현저히 증가하며, 식염섭취제한이나 이노제 투여등이 aldosterone 분비요인이 있는 경우에는 혈장 aldosterone 농도는 더욱 증가하여 aldosterone 분비요인의 측정현상을 나타내나 K 투여로 부신 피질을 직접 자극함으로써 높은 혈중 aldosterone 농도를 나타내고 있는 경우에는 소량의 실험에 의한 renin-angiotensin 계의 활동은 적어도 혈중 aldosterone 농도에 반영되지 않는다는 것이다.

결 론

고식염 섭취, Na 섭취제한, K 투여 및 이노기간중의 혈장 aldosterone 농도에 미치는 실험의 영향을 정상 혈압을 유지하고 있는 청년 20명에서 관찰하여 아래와 같은 성적을 얻었다.

1. 실험로 혈중 aldosterone 농도는 증가하였고 식염 섭취제한이나 이노중의 실험성 증가반응은 더욱 증대되었으나, K 투여로 aldosterone 농도가 이미 높은 개체에서는 증가반응을 가려낼 수 없었다.
2. 실험시의 혈중 renin 활성도의 증가는 고식염 섭취 때 보다 Na 섭취제한이나 furosemide 이노시에 현저히 높았고 K 투여시의 실험성 PRA 증가반응은 K를 별도로 투여치 않은 실험군과 별 변동이 없었다.
3. 실험로 혈중 Na 농도에 큰 변동을 보이지 않았지만 모든 실험 조건하에서 감소경향은 나타내고 있었다.
4. 이상의 성적으로 보아 실험에 의한 혈중 aldosterone 농도의 증가반응은 식염섭취제한이나 이노등의 부신 자극 요인이 있는 경우에 renin-aldosterone 계의 활동 증가를 통한 aldosterone 분비의 가중현상을 보이거나 K 섭취로 aldosterone 분비가 왕성한 기간중에는 실험에 의한 renin 계의 aldosterone 분비자극 첨가는 회의적이였다.

REFERENCES

- 1) Bayard, F., C.L. Alicandri, I.Z. Beitins, G.D. Lubash, A. Kowarski and C.J. Migeon: *A dynamic study of plasma renin activity and aldosterone concentration in normal and hypertensive subject. Metabolism* 20(5):513, 1971.
- 2) Best, J.B., J.H.N. Bett, J.P. Coghlan, E.J. Cham and B.H. Scoggins: *Circulating angiotensin II and aldosterone levels during dietary sodium restriction. Lancet* 1353, 1971.
- 3) Bayd, I.E., W.P. Palmore and P.I. Mulrow: *Role of potassium in control of aldosterone secretion in the rat. Endocrinology* 88:556, 1971.
- 4) Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, J.I.S. Robertson and A. Verniory: *The effect of acute hemorrhage in the dog and man on plasma-renin concentration. J. Physiol. London.* 182:649-663, 1966.
- 5) Bryan, G.T.: *Aldosterone secretion rates in children with normal adrenal function. Pediatrics.* 47:587, 1971.
- 6) Bunag, R.D., I.H. Page and J.W. McCubbin: *Neural stimulation of renin release. Circulation Res.* 19:851-858, 1966.
- 7) Collins, D.A. and A.S. Hamilton: *Change in the renin-angiotensin system in hemorrhage shock. Am. J. Physiol.* 140:499-512, 1943.
- 8) Ganong, W.F., E.G. Biglieri and P.J. Mulrow: *Mechanism of regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucose corticoids, Hormone Res.* 72:381, 1966.
- 9) Gannon, P.J., R.P. Ames and J.H. Laragh: *Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease. J. Clin. Invest.* 45:865, 1966.
- 10) Haber, E., Kaerner, T., Page, L.B., Kliman, B., Purnode, A.: *Application of radioimmunoassay of angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects. J. Clin. Endocr.* 23:1349, 1969.
- 11) Haddy, F.J., J.B. Scott and J.J. Molnar: *Mechanism of volume replacement and vascular constriction following hemorrhage. Am. J. Physiol.* 298:169, 1965.
- 12) Hodge, R.L., R.V. Lowe and J.R. Vane: *The effects of alteration of blood volume on the concentration of circulating angiotensin in anesthetized dogs. J. Physiol. London,* 185: 613-626, 1966.
- 13) Kaplan, N.M. and F.C. Bartter: *The effect of ACTH, renin angiotensin II and various precursors in biosynthesis of aldosterone by adrenal slices. J. Clin. Invest* 41:715, 1962.
- 14) Kotchen, T.A., W. Flamenbaum, W. Cirdsena and W. Gamble: *Comparison of a biological and an immunological assay for the measurement of plasma renin activity J. Clin. Endocrine Metabolism.* 36:804, 1973.
- 15) Laragh, J.H., J.E. Sealey and S.C. Sommers: *Renin-angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Am. J. Med.* 52:633, 1972.
- 16) Laviano, V.V., N. Bass and F. Nykel: *Adrenal medullary secretion of epinephrine and norepinephrine in dogs subjected to hemorrhage hypertension. Circulation Res.* 8:564, 1960.
- 17) Louis, M.S.: *Recent developments in pathophysiologic studies on the renin-angiotensin system, New. Eng. J. Med.* 280:148, 1969.
- 18) Luesher, J.A. and A.J. Dowdy: *Studies of secretion and metabolism of aldosterone and cortisol: Trans Ass. Amer. Physicim,* 75: 293, 1962.
- 19) Mollander, S. and D.H. Lewis: *Effect of hemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle. Circulation Res.* 13:105, 1963.
- 20) Newton, M.A. and J.H. Laragh: *Effects of glucocorticoids administration on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects in essential hypertension and in primary*

- aldosteronism. J. Clin. End. 28:1014, 1968.*
- 21) Orren, B., H.S. Charles, E.S. Herman and M.B. Vardaman: *Renin response and angiotensinogen control during graded hemorrhage and shock in the dog. Am. J. Physiol. 231:1300-1307, 1976.*
- 22) Skillman, J.J., D.P. Lauer, R.B. Hickler, J.H. Lyons, I.E. Olson, J.R. Ball and F.D. Moore: *Hemorrhage in normal man effect on renin, cortisol, aldosterone and urine composition. Ann. Surg. 166:865-885, 1967.*
- 23) Swan, R.C., H. Medisso and R.F. Pitts: *Measurement of extracellular fluid volume in nephrectomized dogs. J. Clin. Invest, 33:1447, 1954.*
- 24) 성호경, 이장규: 정상임부와 임신중독환자의 혈장 renin 활성도 및 aldosterone 농도에 미치는 이뇨의 효과. 대한핵의학회지, 7:45-50, 1973.
- 25) 성호경, 고주환: 정상한국인 및 저식염식인에서 본 이뇨제 투여 후의 renin-angiotensin-aldosterone
- 계. 대한생리학회지, 8:7, 1974.
- 26) 성호경: 한국인의 renin-angiotensin-aldosterone 계에 미치는 sodium 섭취제한 및 potassium 투여의 영향. 대한의학협회지, 17:202, 1974.
- 27) 성호경, 유용운: 한국인의 aldosterone 대사에 관한 연구. 한국원자력연구소 연구논문집, 1976.
- 28) Vetter, W.: *Radioimmunoassay for aldosterone without chromatography determination of plasma aldosterone. Acta. Endoc., 74:558-567, 1973.*
- 29) Walker, W.F., M.S. Zileli, F.W. Reutter, W.C. Schoemaker, D. Freund and F.D. Moore: *Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock. Am. J. Physiol. 197:773, 1959.*
- 30) Werner, A.Y., D.M. McCannon and S.M. Horvath: *Fractional distribution of Total blood flow to and oxygen consumption of the liver as influenced by mild hemorrhage. Am. J. Physiol. 170:624, 1952.*