慢性腎不全의 高血壓에서 Furosemide 靜注에 對한 Renin 反應

서울大學校 保健診療所 內科

崔 康 元

=Abstract=

Renin Response to Intravenous Furosemide in Hypertension of Chronic Renal Failure

Kang Won Choe, M.D

Dept. of Int. Med., Health Center, Seoul National University

It has been suggested that plasma renin activity (PRA) and its response to volume depletion may be abnormal in that it shows little or exaggerated change in patients with chronic renal failure and hypertension.

Intravenous furosemide stimulation test was performed in 46 control subjects and 51 patients with chronic renal failure and/or malignant hypertension in order to evaluate PRA response.

In contrast to the consistent increase in PRA in control subjects (from 2.5±1.95 to 4.5±2.51 ng/ml/hr), no consistent increase was observed in patients with chronic renal failure, especially in those who showed favorable response to antihypertensive therapy (from 2.5±2.21 to 2.9±2.46ng/ml/hr).

But poor responder to antihypertensive treatment showed considerably higher PRA before and after furosemide stimulation (from 4.9±1.96 to 6.4±1.71ng/ml/hr) than the responder group did. Moreover, this group seemed to retain the ability to increase PRA in response to intravenous furosemide stimulation.

Thus it became apparent that responder group was unable to increase PRA normally in response to furosemide as well as volume depletion, while poor responder seemed to retain that ability.

Thus intravenous furosemode may serve as a convenient way to differenfiate those who might be benefited by conservative antihypertensive measures from those who would require more drastic measures such as bilateral nephrectomy for their optimal blood pressure control.

I. 緖 論

慢性腎不全에 隨伴되는 高血壓은 大部分의 다른 高血壓에 比해 그 病因이나 病態生理에 對해 比較的 많이 알려져 있다. 그 主要한 原因은 高血壓成因에서 注目을 받고 있는 두가지 要素, 即 細胞外液量과 renin-angiotensin 系등 血管抵抗을 決定하는 昇壓因子를 透析 및 腎切除 등에 依하여 각각 人爲的으로 變化, 혹은 調節할 수 있고, 또 이에 따른 血力動學的 變化 및

體液性因子의 動態를 觀察하는 것이 可能하게 되었기 때문이다.

그러나 다른 高血壓에서와 같이 慢性腎不全에서도 細胞外液量과 renin-angiotensin 系등의 昇壓因子는 複合的인 相互作用下에 血壓을 決定하고, 또 血壓自體가 이들 因子에 影響을 미치게 됨으로, 이들 各因子간의 相互關係, 각각의 相對的 重要性 乃至 高血壓發生維持에 있어서의 寄與度에 關해서는 아직도 많은 論難이 있는 것이 事實이다.

特히 renin-angiotenin 系의 경우, 慢性腎不全의 高血壓에 있어서 大部分의 경우 血漿 renin 活性(plasma renin actiotty; PRA 로 略)이 正常範圍에 있음이 밝혀지고, 또 體液減少로 血壓이 正常化되는 事實등으로 renin-angiotenisin 系의 役割에 대해서는 많은 疑問이 提起되었다.

Vertes[1] 등이 末期腎不全患者의 透析治療時, 鹽分 및 水分除去에 依한 血壓調節與否와 PRA 를 關聯시킨 以來, PRA는 적어도 小數의 患者群에 있어서는 明白히 原因的 役割을 할 뿐 아니라, 이 경우 renin-angiotensin 系의 活性을 減少시키는 적절한 치료가 필요하다는 것이 확인되었다.

그러나 Na 平衡과 PRA 사이에는 逆相關關係가 存在하기 때문에 高血壓을 回伴한 慢性腎不全에서와 같이 陽性平衡을 나타내기 쉬운 狀態에서는 소위 "正常" PRA 는 Na 과의 關係에서 볼 때 異常增加로 생각할 수 있다.

이러한 相對的 PRA 증가와 關聯하여 注目되는 것은 末期腎不全에서 renin 分泌가 Na-體液減少에 對해 正常的인 증가 反應을 보이지 않는다는 報告이다[2].

이러한 renin 分泌反應의 異常은 비단 Na-體液量變化에 局限되지 않고, 다른 종류의 分泌刺戟에 대해서도 異常을 보일 可能性을 示唆하는 것이며, 만일 다른 renin 分泌機轉에 대한 異常이 확인되는 경우에는 慢性腎不全의 高血壓에 있어서 보다 廣範하고, 一般的인 renin 分泌調節機構의 異常이 있다고 結論지을 수 있을 것이다.

이것은 病理機轉의 理解에 있어서 뿐 아니라, 치료선택 및 前後의 評價에도 도움을 줄 수 있을 것이다.

著者는 보다 간편하게 사용할 수 있는 furosemide 靜注法을 利用하여 慢性腎不全에서의 renin 分泌反應의 樣狀을 觀察하였다.

Ⅱ. 對象 및 方法

1. 對 象

1) 正常血壓對照群: 正常血壓 및 腎機能을 가진 46명(남자 33명, 여자 13명)을 對照群으로 하였다. 그들의 平均年齡은 45.3세(17~73세)였다.

2) 慢性腎不全 및 惡性高血壓: 1975년 1月부터 1977년 12月 사이에 서울大學 附屬病院에 來院한 高血壓을 隨伴한 慢性腎不全 및 惡性高血壓患者 51例를 對象으로 하였다.

臨床的 및 病理組織學的 所見에 따른 原因疾患別로 보면 慢性絲球體腎炎 15, 細尿管間質疾患 4, 糖尿病性絲球體硬化 2, 原因未詳 13例였으며, 惡性高血壓은(上記한 慢性絲球體 및 腎盂腎炎에 屬하는 9例를 포함해서) 26例이었다.

高血壓群의 평균 연령은 39.8세(16~61세)였고, 性別로는 남자 42, 여자 9例였다. 甚한 尿毒症, 高血壓 및 그 合併症으로 全體患者群中 15例에서는 降壓劑에 依한 治療를 받는 도중(그 中 2例에선 血液透析)에 PRA 및 furosemide 刺戟試驗을 施行하였다. 患者 51例中 26例에서는 基底 PRA 만을 測定하였고, 나머지 25例(慢性絲球體腎炎 9例, 細尿管間質疾患 3例, 糖尿病性絲球體硬化 1例, 原因未詳 5例, 慢性絲球體 및 腎盂腎炎 등에 기인한 7例를 포함한 14例의 惡性高血壓)에서 28 test의 furosemide 刺戟을 施行하였다. 患者의 臨床 및 檢査所見은 表 1과 같다.

Table 1. Clinical and Laboratory Features in Patients with Chronic Renal Failure and Hypertension.

	Age (year)	serum creatinine (mg%)	Serum K(mEq/L)	24hrs Urine Na (mEq)	Diastolic B.P. (mmHg)	Basal PRA (ng/ml/hr)	Stimulated PRA (ng/ml/hr)
Chronic glomerulonephritis	33.5± 6.70	9.4± 5.93	4.5± 0.74	81.1± 63.91	120.7± 14.38	3.9± 1.87	5.2± 2.45
Tubulointerstitial diseases	49.8± 14.17	5.1± 5.16	4.4± 0.29	185.5± 96.20	115.0± 19.15	1.8± 2.88	2.1± 1.75
Unknown cause	4.0± 11.0	13.9± 6.85	5.2± 0.78	104.8± 41.63	115.4± 13.30	1.8± 1.71	1.8± 1.56
Malignant hypertension	38.0± 11.91	6.1± 4.39	4.14± 0.9	101.3± 72.92	143.0± 24.32	5.1± 2.36	5.7± 2.25

2. 方　法

對照群은 任意의 食鹽攝取下에 檢査前 24時間동안의 尿中 Na 排泄量을 測定하였다. 午前 8~9時사이에 臥位에서 靜脈血 5 ml을 取하고, 곧 furosemide 40 mg을 靜注한 후 1시간동안 누운 후 다시 採血하였다(基底 및 刺戟後 PRA).

高血壓患者群에서는 低鹽食을 攝取하도록 하였으며, 基底 및 furosemide 投與後 1時間의 血液試料를 取하고, 그 밖에 BUN, creatinine, creatinine clearance, 血淸 및 24시간 尿中의 Na,K를 측정하였다. PRA는 旣報한 바와 같이[3] Renin-RIA Kit (Dainabot)을 이용하여 angiotensin I을 放射免疫法으로 측정하고 血漿 ml當 每 時間 生成되는 angiotensin I의 量(ng/ml/hr)으로 表示하였다. 患者의 PRA 및 furosemide에 대한 PRA 反應은 對照群과 比較하여 分析하였으며 基底 PRA와 Na 平衡과의 관계는 著者등의 旣報한[3] Na-PRA nomogram에 따라 分析하였다. 統計處理에는 student's test를, 刺戟前後 PRA 比較에는 Wilcoxon's signed rank test를 使用하였다.

Ⅲ. 成　績

1. 對 照 群

對照群 46명에서 基底 PRA는 2.5±1.95 ng/ml/hr였고, furosemide 靜注後 1時間의 PRA는 4.5±2.51 ng/ml/hr였다. 모든 例에서 刺戟後 PRA는 基底 PRA에 比해 유의하게 증가되었으나(평균 211% $p<0.01$), 개개의 증가율은 현저한 차이를 나타내었다. 性別로는 刺戟前後의 PRA가 남자에서 2.4±1.75, 4.4±2.38, 여자에서 2.0±1.65, 4.4±2.60ng/ml/hr로서 차이가 없었다. 25세以下에 屬하는 16例와 60세 以上의 10例를 比較해 보면 前者에서 2.4±1.33, 5.4±2.73, 後者에서 2.9±1.65, 3.8±2.06ng/ml/m로써 60세以上에서 刺戟後 PRA가 낮은 경향을 나타냈으나 有意한 차이는 아니었다($p>0.05$).

2. 慢性腎不全 및 惡性高血壓群

1) 患者群에서의 基底 및 刺戟後 PRA는 各各 慢性絲球體腎炎 4.0±1.87, 5.3±2.60, 細尿管間質疾患, 1.8±2.88, 2.1±1.75, 其他 原因未詳의 腎不全에서 1.8±1.71, 1.8±1.56 ng/ml/hr였으며, 惡性高血壓은 5.1±2.36, 5.8±2.25 ng/ml/hr였다. 糖尿病性絲球體硬化 1例에선 0.2에서 0.1ng으로 감소되었다.

全體患者群을 원인질환에 관계없이 惡性高血壓有無에 따라 比較하면, 惡性高血壓群의 5.1±2.36, 5.8±2.25 ng/ml/hr에 대해 非惡性高血壓群에서는 1.9±1.70, 1.9±1.63 ng/ml/hr로서 刺戟前後의 PRA가 前者에 比해 현저하게 낮았으며($p<0.01$), 全體的으로 furosemide 投與에 대한 PRA 증가는 兩群 모두 유의하지 않았다($p>0.1$).

惡性高血壓群은 對照群에 比해서도 基底 및 刺戟後 PRA가 모두 높았으나, 刺戟後 PRA의 경우에는 유의한 차이는 아니었다($p<0.01$ 및 $p>0.05$).

患者群 全體로서는 3.3±2.41, 4.0±2.78ng/ml/hr로서 furosemide 자극에 대해 유의한 증가반응은 나타내지 않았다.

2) 入院中 利尿劑와 其他 降壓劑治療(血液透析 2例 包含)에 대한 降壓反應에 따라 擴張期血壓이 20mmHg 이상 감소되거나 120 mmHg 以下로 떨어지는 降壓反應群과 그렇지 않은 非反應群으로 任意分類하여 PRA 및 PRA 反應을 比較하였다.

反應群에는 18例의 환자가 屬했고, 8例는 非反應群에 屬하였다.

降壓反應群에서는 刺戟前後의 PRA가 2.5±2.21, 2.9±2.46ng/ml/hr로서 유의한 PRA 증가반응을 나타내지 않았다. Figure 1에서 보는 바와 같이 刺戟後 PRA는 11례에서 증가되고, 나머지 7례에선 PRA 증가가 없거나 오히려 감소되었다.

이에 反해 非反應群에서는 刺戟前後 PRA가 4.9±1.99, 6.4±1.71ng/ml/hr로서 현저히 증가되었으나

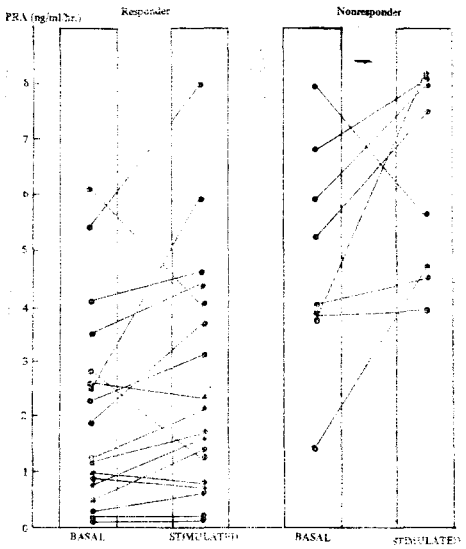

Fig. 1. PRA response fo intravenous furosemide-in responder and nonresponder groups.

統計的 有意水準에 未達하였다($0.05<p<0.1$). Figure 1에서 보듯이 8例中 6例에서는 뚜렷한 증가를 나타내었으며, 刺戟前後의 PRA도 降壓反應群에 比하여 현저히 높았다($p<0.01$).

한편 刺戟後 PRA에 따라 兩群의 分布를 보면 刺戟後 PRA가 4ng/ml/hr 미만에서는 反應群과 非反應群의 分布가 각각 13 : 0, 4ng 이상에서는 5 : 8로서 非反應群은 모두 4.0ng/ml/hr 이상의 높은 刺戟後 PRA를 보인데 反해 非反應群은 대부분 4ng 미만을 나타냈다.

反應群 및 非反應群에서 24時間尿中 Na는 각각 133.0±95.30 mEq/day, 81.7±63.18mEq/day로 차이가 없었고, 血淸 creatinine도 각각 7.4±6.63mg/dl, 8.4±5.43mg/dl로 유의한 차이가 없었다. 그러나 血淸 K은 反應群에서 4.8±0.85mEq/L로서 非反應群의 4.08±0.64mEq/L 보다 유의하게 높았다($p<0.05$).

3) 한편 血淸 K^+가 5.0mEq/L보다 높은 hyperkalemia 群과 5.0mEq/L 以下인 normokalemia 군에서의 PRA를 보면 hyperkalemia 군에서 1.98±1.58, 2.53±2.75ng/ml/hr, normokalemia 군에서 4.04±2.68, 4.64±2.84ng/ml/hr로서 兩群 모두 furosemide에 대해 有意한 PRA 증가반응은 없었으나, PRA, 特히 基底 PRA는 normokalemia 군에서 현저하게 높았다($p<0.01$). Ccr은 hyperkalemia 군에서 12.0±14.95 ml/min로서 normokalemia 군의 21.2±19.53ml/min 보다 낮았으나, 유의한 차이는 아니었다($p<0.05$).

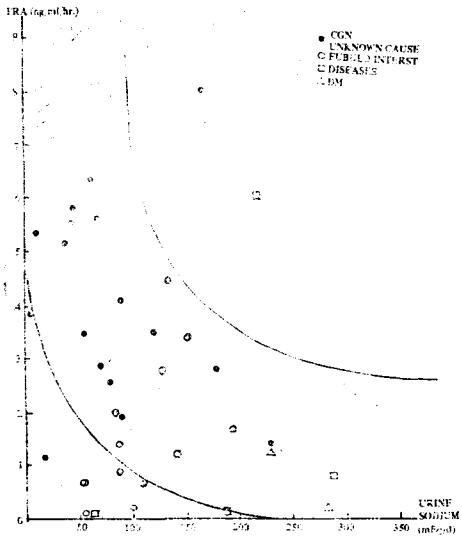

Fig. 2. Basal PRA in relation to concurrent daily sodium excretion in patients with chronic renal failure and hypertension.

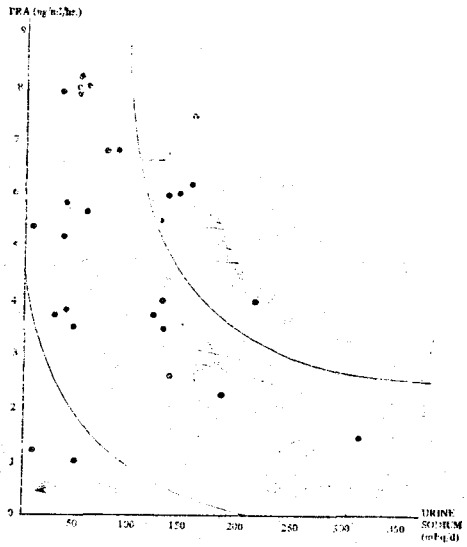

Fig. 3. Basal PRA in relation to concurrent daily sodium excretion in patients with malignant hypertension.

4) 24時間尿中 Na量에 대한 基底 PRA를 저자등의 Na-PRA nomogram에 對比하여 Na排泄과 基底 PRA와의 關係를 分析하였다. Figure 2에서 보는 바와 같이 高血壓을 隨伴한 慢性腎不全 34例(35 test)中 24例(68.6%)에서 PRA는 Na平衡과의 關係에서 正常範圍에 屬하고 있으며, 2例(5.7%)만 확실히 증가되어 있고, 나머지 9例(29.7%)에서는 PRA가 정상의 下限, 혹은 그 以下로 低下되어 있었다.

惡性高血壓 26例(28 test)에서도 6例(211.2%)만이 正常以上으로 증가되어 있었고, 20例(71.4%)에서는 정상, 나머지 2例(7.14%)에서는 低下되어 있었다 (Figure 2 및 Figure 3).

Ⅳ. 考 察

慢性腎不全 末期에 흔히 볼 수 있는 高血壓의 發生 및 維持에는 두가지 主要昇壓因子, 即 Na—體液量 및 renin-angiotensin系가 특히 注目되어 왔다. 그러나 Na, renin-angiotensin은 各各 昇壓作用을 가지면서도, 兩者간에는 서로 逆相關關係를 가지고 있기 때문에 實際로 高血壓患者에서 이들과 혈압간에 명료한 相關關係를 證明하는 것은 용이하지 않으며, 이들 各 昇壓因子의 重要性을 정확히 評價하는데 있어서도 難點이 되어 있다.

近來 慢性腎不全患者에서 透析 및 移植治療가 普遍

化함에 따라 剩餘體液除去에 따른 高血壓의 治療反應이 相異한 두 患者群이 發見되었다. 即 Vertes 등은 透析에 依한 血壓調節이 可能한 群을 "salt-water dependent" 透析과 降劑壓에 依한 血壓調節이 不可能한 群을 "renin-dependent" 型으로 分類하고, 前者에서는 PRA가 正常에고, 後者에서는 PRA가 異常增加되어 있으며, 腎切除에 依해서만 血壓이 正常化함을 報告하였다[1]. 이러한 서로다른 두 機轉의 存在는 그 後 여러 著者에 依하여 확인 되었다[4,5].

그러나 소위 "Na dependant" 型의 慢性腎不全에서 보고된 "正常" renin 値의 意義에 대해서 疑問이 提起되었다.

著者는 本實驗에서 24時間尿內 Na 排泄量을 當時 Na 體液量의 指標로 하여 정상의 Na-PRA nomogram에 比較하였다.

惡性高血壓을 除外한 慢性腎不全 患者의 68.6%에서 PRA는 이 nomogram上 正平範圍에 屬하였고 명확히 基底 PRA의 증가를 나타낸 것은 5.7%에 不過하였다. 그러나 많은 환자에서 浮腫등 體內 Na 貯溜를 나타내는 所見이 있는 것을 고려하면 이들은 陽性 Na 平衡狀態에 있으며, 따라서 尿中 Na 量을 기준으로 하는 경우 體內 Na 體液量을 過小評價하게 된다. 따라서 細胞外液量이 增加된 狀態에서의 "正常" PRA는 오히려 Na에 依한 PRA의 生理的 減少의 缺如, 或은 Renin의 異常分泌를 暗示하는 것이다.

여러 著者들이 이러한 "相對的" PRA 증가를 보고하였으며[6,7] 著者는 高血壓을 隨伴한 慢性腎不全患者에서 PRA는 當時의 總交換나트륨(NaE)의 關聯에서 볼 때 異常增加를 보임을 보고 하였다[8].

이러한 相對的 PRA 增加가 實際로 高血壓의 發生·維持에 있어서 重要한 役割을 할 수 있다는 것은 Na 過剩狀態에서 angiotensin Ⅱ에 對한 昇壓感受性이 현저히 增加된다는 여러 實驗的 및 臨床的 觀察이 이를 뒷받침하고 있다[9,10,11].

renin-angiotensin 系가 Na 體液量과의 關係와 關聯해서 異常증가 혹은 正常的인 生理的 減少를 나타내지 않는다는 事實은 透析中에 일어나는 PRA의 變化에서도 確認되었다. 即 "Na dependant"群의 患者에서 透析등에 依해 Na을 除去하는 경우에도 正常的 PRA 증가 반응이 나타나지 않고, 多數에서 PRA가 減少 혹은 變化하지 않으며[7,12,13] 反對로 食鹽負荷時에도 PRA 減少反應이 정상보다 현저히 鈍化되어 있음이 觀察되었다[13]. 即 이들에 있어서는 Na 體液量變化에 對한 PRA 反應이 鈍化되어 있기 때문에 Na 貯溜에 依해서도 正常的으로 renin-angiotensin 系活性이 억제되지 않아 高血壓을 일으키고, 또 Na 體液量을 減少시켜도 그에 相應하는 PRA 증가 반응이 없으므로 血壓이 低下된다는 可能性이 提起되었다[14,15].

著者는 이러한 renin 分泌機能의 異常이 Na 體液量의 變化에 局限된 것인지 혹은 다른 여러 renin 分한 刺戟에 對해서도 類似한 異常을 나타내는지를 究明하기 위하여 furosemide 靜注에 對한 renin 增加反應을 觀察하였다. 왜냐하면 furosemide에 依한 renin 分泌刺戟은 從來 一般的으로 理解하던 것과는 달리 그 利尿作用에 依한 血漿量減少가 아니라, 腎臟의 afferent arteriole 擴張과 macula densa 및 自律神經에 對한 複合的 機關에 依해 renin 分泌를 促進하기 때문이다[4,16,17].

對照群에서 furosemide의 靜注는 比較的 强力하고 一貫性있는 renin 分泌刺戟을 줌으로써 renin 分泌刺戟試驗에 便利하게 利用될 수 있음이 밝혀졌으며, 이것은 本態性高血壓의 低 renin 群이나 原發性 aldosteronism의 發見에도 利用된 바 있다[18,19]. Furosemide 靜注後 1時間의 PRA를 基底 PRA와 比較해 보면 惡性高血壓이 없는 患者에서는 PRA 變化가 거의 없거나 增加, 혹은 減少를 보여 全體的으로는 對照群과 달리 furosemide에 대해 有意한 PRA 增加反應을 나타내지 않았다.

Furosemide에 對한 PRA 증가 反應의 鈍化는 降壓劑나 利尿劑投與에 대해 比較的 좋은 治療反應을 보였던 患者群에서도 뚜렷하였다. 勿論 利尿劑나 降壓劑에 依한 治療는 그 降壓機轉이 서로 다르고, 多樣하기 때문에 앞서 言及한 血液透析의 경우와 같이 明確한 範疇로 區分한다는 것이 困難한 點이 있으나 이러한 結果는 降壓反應群이 어떤 意味에서는 血液透析時의 調節可能한 高血壓(controllable hypertension)에 對應된다고 할 수 있다. Furosemide에 대한 이러한 PRA 反應鈍化와 關聯하여 注目되는 것은 Na 體液量 이외에도 立位 혹은 步行등의 刺戟에 대한 PRA 反應이다. Teenen[21] Weidmann[27] 등은 慢性腎不全患者에서도 PRA 증가 반응이 있음을 觀察하였으나, 그 增加率은 正常에 比하여 현저히 鈍化되어 있었다.

降壓劑에 反應하지 않았던 非反應群의 경우 惡性高血壓에 屬한 사람이 많이 포함되어 있었으며, 基底 및 刺戟後 PRA가 反應群에 比해 현저히 증가되어 있었다. 이 患者群에서는 制限된 標本規模와 furosemide 投與後 현저한 PRA 감소를 나타난 1例 등으로 統計的 有意水準에는 미치지 못했으나, 나머지 대다수에서

furosemide 자극에 대해 현저한 PRA 증가를 나타내는 것으로 보아 renin 分泌刺戟에 대해 充分히 反應할 수 있는 能力을 가지고 있는 것으로 생각된다.

血液透析時 이러한 renin-dependent 型은 Na 體液除去에 따라 甚한 PRA 증가를 나타내고, 血壓이 오히려 증가하는 것이 관찰되었다[20]. 또한 實驗動物에서도 急激한 血壓上昇에 수반되는 鹽分 및 水分損失을 生理食鹽水로 補充해 줌으로써 惡性高血壓이 豫防되었다는 보고[22] 등으로 보아 惡性高血壓이나 血液透析에 의해 血壓이 調節되지 않는 群에서는 Na 體液감소에 따라 renin-angiotensin 系活性은 정상 혹은 그 以上의 過敏한 증가반응을 보일 수 있다는 것을 示唆하는 것으로써, 이 경우 renin-angiotienson 系活性의 異常增加를 막는 것이 治療上 合理的일 것이다. 實際로 propranolol 이나 Saralasin 등을 써서 β 收容體나 angiotensin Ⅱ 收容體를 차단하면 이들 患者에서 현저한 강압반응이 있으며[22,26], 반대로 이들 약제에 대한 반응을 이용하여 患者의 renin 依存度를 評價하고, 腎切除나 β 차단제등 치료방법의 선택에도 도움이 될 수 있음이 보고 되었다[29].

慢性腎不全에서 나타나는 PRA 反應의 異常의 原因이나 機轉은 確實치 않다. 本 觀察成績에서 細尿管間質疾患에서 刺戟前後 PRA 가 絲球體腎炎에 起因된 慢性腎不全의 경우보다 상당히 낮다는 事實은 惡性高血壓이나 高血壓 一般의 發生頻度가 絲球體疾患에서 더 높고 高 renin 血症도 더 많다는 다른 보고[26]와 함께 腎細動脈이나 絲球體의 病理的 變化가 renin 分泌異常에 어떤 關聯을 가지고 있음을 暗示한다.

Furosemide 는 위에 言及한 바와 같이 여러 複合的 機轉에 依해서 renin 分泌를 刺戟하기 때문에 Na 體液量變化나 立位步行刺戟 등과 함께 생각할 때, 적어도 慢性 腎不全時의 renin 分泌機轉의 異常은 廣範圍하고 一般的인 것이며, 一種의 自律的 renin 分泌狀態에 있는 것처럼 보인다. 한가지 可能性은 Na 貯留로 因한 細胞外液 및 血漿量 증가로 因하여 刺戟에 대한 renin 증가 반응이 生理的으로 抑制되어 있지 않나 하는 점이며, Kaplan[19] 등은 正常人에서 尿中 Na 排泄量과 furosemide 에 대한 renin 反應사이에 逆關係가 없음을 관찰하였다. 그러나 血液透析時 起立性低血壓이 올 정도의 積極的인 體液除去에도 이러한 renin 反應鈍化를 볼 수 있으므로[28] 體液貯留가 renin 증가 반응의 鈍化를 充分히 설명할 수 없다.

또 하나 가능성은 降壓反應群에서 非反應群보다 血清 K 이 높았던 것과 hyperkalemia 群에서 PRA 가 보다 낮았던 點등으로 보아 K 에 의한 renin 反應抑制를 생각할 수 있다. Weidmann[28] 등은 hyperkalmia 가 있는 慢性腎不全患者에서 血漿 aldosterone 은 증가되고, PRA 는 감소되었음을 관찰하였다. 特히 立位刺戟에 대한 PRA 반응 감소는 血清 K 이 증가되고, aldosterone 이 감소된 경우에 항상 볼 수 있었다.

PRA 및 PRA 반응의 감소는 hyperkalemia 의 원인 혹은 결과 어느 것으로도 올 수 있으나, 이 경우 PRA 와 血漿 aldosterone 이 모두 감소되어 있음을 보아 一次的인 hyporeninemia 와 이에 따른 hypoaldosteronism 의 결과로 오는 hyperkalemia 로 생각해야 타당할 것이다. 慢性腎不全에서 renin 分泌異常의 機轉 및 原因을 밝히는 데는 論理的 變化와 renin 分泌樣狀의 變化를 면밀히 比較分析하고 腎不全 經過에 따른 諸般 生理生化學的 變化를 追跡관찰하는 것이 必要할 것으로 생각된다.

V. 結　論

Furosemide 靜法에 對한 慢性腎不全患者의 Renin 反應을 觀察하고, 이것이 高血壓發生 維持와 가지는 關係를 밝히기 위하여 46명의 正常血壓 및 腎機能을 가진 對照群과 51例의 고혈압을 수반한 慢性腎不全 및 惡性高血壓환자에서 基底 및 furosemide 靜注 1시간 후의 PRA 를 測定하였다.

1) 對照群에서는 刺戟前後의 PRA 가 각각 2.5±1.95, 4.5±2.51 ng/ml/hr 였으며, 全例에서 增加를 보였다.

2) 惡性高血壓群에서는 5.1±2.36, 5.8±2.25 ng/ml/hr. 으로 餘他高血壓患者의 1.9±1.70, 1.9±1.63 ng/ml/hr 에 比해 刺戟前後에 PRA 가 현저하게 증가되어 있었으나, 양군 모두 furosemide 자극에 유의한 PRA 증가반응을 나타내지 않았다.

3) 降壓劑治療에 反應하였던 降壓反應群은 刺戟前後의 PRA 가 2.5±2.21, 2.9±2.46 으로 증가반응을 나타내지 않았고 非反應群은 4.9±1.96, 6.4±1.71 ng/ml/hr 로서 PRA 가 刺戟前後에 있어서 反應群보다 현저히 높고, furosemide 投與에 대해 相當한 증가를 보였다. 刺戟後 PRA 가 4ng 미만에 屬하는 13例 모두가 非反應群이었고, 4ng 以上 PRA 에서는 兩群이 각각 7例씩 있었다. 따라서 降壓劑治療에 반응이 적은 환자나 惡性高血壓에서는 높은 PRA 와 PRA 反應을 나타내는데 比해, 降壓反應群에서는 PRA 가 낮고, 대체로 furosemide 에 대해서 PRA 의 증가가 없다.

4) 24시간尿中 Na量과의 관계에서 基底 PRA를 관찰하면 대부분의 慢性腎不全이나(68.6%), 惡性高血壓(71.43%)에서 Na-PRA의 관계는 정상범위에 있었다 그러나 相當數에서 PRA의 異常增減이 있고, 또 대개의 경우 臨床的으로 Na貯留가 疑心되기 때문에 많은 경우 PRA는 異常增加되어 있음과 Na에 의한 renin-angiotensin活性의 조절에 異常이 있음이 示唆되었다.

REFERENCES

1) Vertes, V., Canglano, J.L., Berman, L.B.: *Hypertension in end stage renal disease. New Engl. J. med. 280 : 978, 1969.*

2) Verniory, A., Potviliege, P., van Geertruyden, J.J., Vereerstracten, P., Kinnaert, P., Staroukine, M., Toussaint, C.: *Renin, and Control of arterial blood pressure during terminal renal failure treated by hemodialysis and transplantation Clin. Sci. 42 : 685, 1972.*

3) 崔康元, 李正相, 趙蕃衍, 高昌舜, 李文鎬 : 本態性高血壓에서 血漿 *renin*活性에 關한 硏究. 大韓核醫學會雜誌, *9 : 21, 1975.*

4) Zanchetti, A., Stella, A., Leonetti, G., Morganti, A., Terzoli, L.: *Control of renin release; a review of experimental evidence and Clinical implication. Amer. J. Card, 37 : 675, 1976.*

5) Weidmann, P., Maxwell, M.H., Lupu, A.N.: *Plasma aldosterone in terminal renal failure. Ann. Intern. med. 75 : 13, 1973.*

6) Davies, D.L. Schalekamp, M.A., Beevers, J.J., Briggs, J.D., Lever, A.F., Medina, A.M., Morton, J.J., Robertson, J.I.S., Tree, M.: *Abnormal relation between exchangeable sodium and renin-angiontensin system in malignant hypertension and in hypetension with chronic renal failure. Lancet 1 : 683, 1973.*

7) Goodwin, F.J., Dathan, J.R.E., Greenwood, R.H., Ledingham, J.M.: *Influence of renin and volume on the blood pressure in renal failure. Proc. 5th Int. Congr. Nephrology 3 : 81, 1972.*

8) Brunner, H.R., Chang, D., Wallach, R., Sealey J.E., Laragh, J.H.: *Angiotensin Ⅱ vascular receptors; their avidity in relationship to sodium balance, autonomic nervous system, and hypertension. J. Clin. Invest. 51 : 58, 1972.*

9) Kaplan, N.M., Silah, J.G.: *The effect of angiotensin Ⅱ on the blood pressure in humans with hypertensive diseases. J. Clin. Invest. 43 : 659, 1964.*

10) Brown, J.J., Davis, D.L., Robertson, J.I.S., Cuesta, V., Lever, A.F., Padfield, P.L., Trust, P., Bianchi, G., Schalekamp, M.A.D.; *Mechanism of renal hypertension. Lancet 1 : 1219, 1976.*

11) Vitter, W., Zaruba, K., Beckenhoff, R., Nussberger, J., Furer, J., Fontana, A., Siegenthaler W.: *Control of plasma aldosterone during hemodialysis in patients with terminal renal failure. Nephron 18 : 114, 1977.*

12) Warren, D.J., Feronis, T.F.; *Renin secretion in renal hypertension. Lancet 1 : 159, 1970.*

13) Ledingham, J.M.: *Blood pressure regulation in renal failure. J. Roy. Coll. physicians. 5 : 103, 1971.*

14) Schalekamp, M.A., Beevers, D.G., Briggs, J.D., Brown, J.J., Davis, D.L., Robertson, J.I.S., Tree, M.: *Hypertension in chronic renal failure: An abnormal relation between sodium and the renin-angiotensin system. Amer. J. med. 55 : 379, 1973.*

15) Hesse, B., Nielsen, I.: *Uninplded plasma renin increase after intravenous furosemide during saline replacenent. Scand. J. Clin. Lab. Invest 36 : 23, 1976.*

16) Eide, I., Lφyning, E., Longard, φ., Fredrick, K.: *Influence of ethacrynic acid on intrarenal renin release mechanisms. Kid. International 8 : 158, 1975.*

17) Brunner, H.R., Sealey, J.E., Laragh, J.H.: *Renin subgroups in essential hypertension. Circ. Res. 32 : 33(Suppl 1) : 99, 1973.*

18) Kaplan, N.M., Kem, D.C., Holland, O.B., Kramer, N.K., Higgins, J., Gomez-Schanchez, C.: *The intravenous furosemide test; A simple way to evaluate renin responsiveness. Ann. Intern. med. 84 : 639, 1976.*

19) Kincaid-Smith, P., *Management of severe*

hypertension. Hypertension manual (ed. by Laragh), p. 787. Durn-Donelley Pub. Co. New York, 1974.

20) Leenen, F.H.H., Galla, S.J., Geyskes, G.G., Murdaugh, Jr. H.V., Shapiro, A.P.: *Effects of hemodialysis and saline loading on body fluid compartenents, plasma renin activity and blood pressure in patients on chronic hemodialysis. Nephron 18 : 93, 1977.*

21) Möhring, J., Möhring, B., Petri, M.; *Studies on the pathogenesis of the malignant course of renal hypertension in rats. Proceedings of a symposium on hypertension and kidney. p. 174, 1975.*

22) Bühler, F.R., Laragh, J.H., Vaughan, E.D., Brunner, H.R., Gavras, H., Baer, L.: *Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin response in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. Amer. J. Cardiol. 32 : 511, 1975.*

23) Brunner, H.R', Gavras, H., Laragh, J.H., Keenan, R.; *Angiotensin-Ⅱ blockade in man by sar¹-Ala⁸-angiotensin Ⅱ for understanding and treatment of high blood-pressure. Lancet 2 : 1045, 1973.*

24) Streeeten, H.P., Anderson, G.H., Dalakos, T. G'; *Angiotensin blockade; Its clinical significance. Amer. J. med. 60 : 817, 1976.*

25) Moore, S.B., Goodwin, F.J.: *Effect of β-adrenergic blockade on PRA vnd intractable hypertension in patients receiving regular dialysis treatment. Lancet. 2 : 67, 1976.*

26) Weidmann, P., Maxwell, M.H.; *Renin-angiotensin system in terminal renal failure. Kid. international 8 (suppl.) : S-219, 1975.*

27) Weidmann, P., Maxwell, M.H., Rowe, P., winer, R., Massry, S.G.: *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of potassium in chronic renal disease. Nephron 15 : 35, 1975.*

28) Lifschitz, M.D., Kirschenbaum, M.A., Rosenblatt, S.G., Gibney, R.; *Effect of saralasin in hypertensive patients on chronic hemodialysis. Ann. Intern. med. 88 : 23, 1978.*