

Dopaminergic Activity 가 부종상태에서 혈청 Aldosterone 분비에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 내과학교실

한 봉 현 · 노 흥 규

= Abstract =

The Effect of Dopaminergic Activity on Aldosterone Secretion in Edematous State

Bong Heon Han, M.D. and Heung Kyu Ro, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National
University, Taejon, Korea*

To evaluate the effect of dopaminergic activity on aldosterone secretion, the plasma renin activity, serum cortisol and aldosterone were measured by radioimmunoassay in 6 normal controls and 12 patients who had hyponatremia and generalized edema or ascites with possible condition with secondary aldosteronism before and after (15, 30, and 60 min) 15 mg of metoclopramide by iv bolus injection and same method with 500 mg of L-dopa by per oral in 6 normal controls and 12 patients with edema ascites.

The result were as follows;

1) The basal level of PRA was higher in patients rather than normal controls but PRA was not influenced by MC or L-dopa administration on both normal controls and patients group.

2) The serum cortisol level was significantly elevated at 30 min after MC injection compared with basal level in normal controls but no significant change was noted in patients group. After L-dopa administration the serum cortisol level was not changed in both normal controls and patients group.

3) The serum aldosterone level was significantly elevated in 15, 30 and 60 min after MC injection in normal controls, and there also same tendency of aldosterone secretion was noticed in patients group.

On the other hands, there was no changes in aldosterone level in both normal controls and patients group with L-dopa administration.

Above result means that MC stimulate aldosterone secretion by dopaminergic antagonist and aldosterone secretion in normal subject is controlled by maximal tonic dopaminergic inhibition.

In edematous patients, however, both of the dopaminergic inhibitory and stimulating effect of PRA, ACTH etc on the aldosterone secretion seems to be variable.

* 본 논문의 요지는 1984년 10월 제36차 내과학술대회 석상에서 발표하였음.

서 론

Dopamine 은 교감신경 전도체인 norepinephrine 과 epinephrine 의 생합성에 있어서 선구물질로서 제공되며 또한 그 자체도 말초 자율신경계의 중요한 전도체로서 작용한다^{1,2)}.

Aldosterone 분비는 혈청 K⁺, 혈장 renin 활성도 및 ACTH 에 의하여 조절된다는 것 이외에 최근 dopaminergic activity 가 직접적으로 작용하여 aldosterone 분비를 억제한다는 사실이 알려졌다^{3~10)}. Na⁺ 농도에 따른 aldosterone 분비 반응은 주로 renin-angiotensin 계에 의해 이루어지는데¹¹⁾ Na⁺ 섭취량에 따라 혈중 및 뇨중 dopamine 농도가 변하는 것이 보고되어^{12~14)} 부중상태에서 aldosterone 분비 조절 dopaminergic activity 가 다른 요인들과 관계없이 작용할 것으로 추측되고 있다^{12, 14~18)}.

Carey²⁾ 등은 정상 Na⁺ 균형상태인 사람에서 aldosterone 은 거의 최대로 억제되어 있다고 했다. 그러나 dopaminergic activity 가 감소되어 있는 고 aldosterone 혈증 상태에서 dopamine 성 자극은 이미 상승되어 있는 aldosterone 분비를 억제할 수 있을 것이라는 가설이 성립한다.

이에 저자들은 부중 및 저나트륨 혈증으로 이미 고 aldosterone 혈증을 동반할 수 있는 간경화증, 심부전증 및 신증후군 환자에서 dopaminergic activity 의 변화에 따른 혈청 aldosterone 분비양상을 보기 위하여 dopamine 길항제인 metoclopramide(MC)와 L-dopa 를 정상대조군과 환자군에 각각 투여하고 혈장 renin 활성도, 혈청 aldosterone 및 cortisol 치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

연구대상 및 방법

1983년 10월부터 1984년 9월까지 충남대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하여 진료를 받았던 환자중 전신성 부중 혹은 복수가 있으면서 저나트륨혈증을 동반한 환자 22명(간경화증 12예, 신증후군 6예, 심부전증 4예)을 대상으로 하였다. 환자군중 혈청 aldosterone 치에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하였거나 스테로이드계 약물을 복용한 경우는 실험에서 제외하였으며 이노제(hydrochlorothiazide spironolactone, furosemide 등)를 사용했던 경우에는 실험전 최소한 24시간 동안 투약을 중지했다. 실험기간중 섭식에는

제한을 두지 않았다. 정상대조군은 건강한 의과대학생 남녀 12명을 대상으로 하였다(Table 1).

환자군과 대조군 전에는 각각 채혈전 12시간 동안 공복상태를 유지하였고 채혈전 60분부터 검사를 마칠 때까지 양와위에서 안정을 시켰으며 채혈시간은 오전 7시로 고정하여 정맥혈을 채혈하므로써 기저치로 삼았다. MC 를 투여한 군은 기저치를 채혈한 직후 MC 15 mg 을 정맥주사한 후 15분, 30분 및 60분에 각각 채혈하였으며 L-dopa 를 투여한 군에서는 기저치 채혈전 30분에 경구로 L-dopa 500 mg 을 투여하였으며 기저치 채혈후 15분, 30분 및 60분에 채혈하였다. 환자군중 2예에서는 MC 와 L-dopa 두 가지를 투여했는데 MC 투여 후 24시간이 경과한 후 L-dopa 를 투여했다. 이때 사용한 주사기와 시험관은 채혈전 후 모두 2~8°C 를 유지하였으며 채혈 후 곧 혈장 및 혈청을 분리하여 영하 25°C 이하에서 냉동보관 하였다.

MC 를 투여받은 정상대조군중 4명에서 안절부절감이 나타났으나 혈압이나 맥박은 정상이었으며 특별한 처치없이 30분이내에 모두 소실되었다.

혈중 호르몬의 측정은 방사면역 측정법을 이용하였는데 혈장 renin 활성도는 Dainabot 사의 plasma renin activity RIA kit 를 사용하였고 aldosterone 과 cortisol 은 각각 D.P.G 사의 aldosterone RIA kit 와 Combridge 사의 cortisol RIA kit 를 사용하였다.

성 적

1. 정상대조군 및 환자군의 혈장 Renin 활성도

MC 투여군에서 혈장 renin 활성도의 기저치는 정상대조군과 환자군에서 각각 1.91 ± 0.56 ng/ml/hr ($M \pm SE$), 5.48 ± 1.56 ng/ml/hr 로써 환자군에서 통계적 유의성은 없으나 높은 경향을 보였으며 ($p > 0.05$), 60분치는 정상대조군 및 환자군에서 각각 1.91 ± 0.47 ng/ml/hr, 6.01 ± 1.69 ng/ml/hr 로써 기저치에 비하여 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.1$).

L-dopa 투여군에서 혈장 renin 활성도의 기저치는 정상대조군과 환자군에서 각각 1.70 ± 0.29 ng/ml/hr, 7.34 ± 2.13 ng/ml/hr 로써 환자군에서 높은 경향을 보였으며 ($p > 0.05$), 60분치에서는 정상대조군과 환자군에서 각각 기저치에 비하여 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.1$) (Table 2, 3, Fig. 1).

2. 정상대조군 및 환자군의 Cortisol 치

MC 투여군에서 혈청 cortisol 의 기저치는 정상대조

Table 1. Distribution of Age and Sex of Normal Controls and Patients

	Test	Disease	Age	M	F	Total
Normal controls	MC		24~30	5	1	6
	LD		23~26	6	—	6
Patient group		CHF	39~53	2	1	3
	MC	NS	20~50	3	—	3
		LC	42~58	6	—	6
	LD	CHF	48~54	2	—	2
		NS	22~42	3	—	3
		LC	42~73	7	—	7
Total				34	2	36

MC; Metoclopramide, LD; L-Dopa, CHF; Congestive heart failure, NS; Nephrotic syndrome, LC; Liver cirrhosis

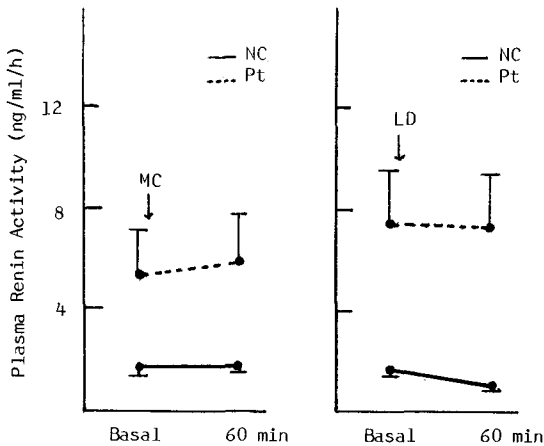


Fig. 1. Changes of plasma renin activity after administration of metoclopramide or L-dopa in normal controls and patients ($M \pm SE$).

군 및 환자군에서 각각 $10.6 \pm 1.91 \mu\text{g/dl}$, $16.4 \pm 3.55 \mu\text{g/dl}$ 로써 환자군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p > 0.1$). 정상대조군에서는 15분, 30분 및 60분치가 각각 $14.9 \pm 2.25 \mu\text{g/dl}$, $19.3 \pm 3.21 \mu\text{g/dl}$, $12.3 \pm 3.44 \mu\text{g/dl}$ 로써 30분치가 기저치에 비하여 높았으며 ($p < 0.05$), 환자군에서는 15분, 30분 및 60분치가 각각 $21.3 \pm 4.77 \mu\text{g/dl}$, $16.3 \pm 3.18 \mu\text{g/dl}$, $19.7 \pm 4.47 \mu\text{g/dl}$ 로써 기저치에 비하여 변화가 없었다($p > 0.1$).

L-dopa 투여군에서 혈청 cortisol 의 기저치는 정상

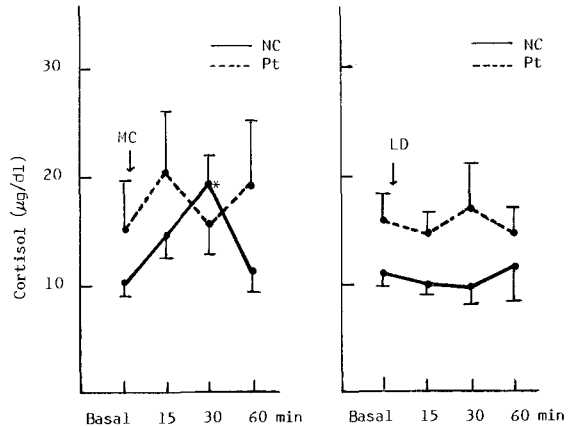


Fig. 2. Changes of serum cortisol level after administration of metoclopramide or L-dopa in normal controls and patients ($M \pm SE$, * $p < 0.05$; Significance of increment as compared to basal level).

대조군 및 환자군에서 각각 $11.1 \pm 1.19 \mu\text{g/dl}$, $15.2 \pm 3.17 \mu\text{g/dl}$ 로써 서로 유의한 차이가 없었다($p > 0.1$). 15분, 30분 및 60분치는 각각 정상대조군에서 $10.3 \pm 1.96 \mu\text{g/dl}$, $10 \pm 2.13 \mu\text{g/dl}$, $12.3 \pm 3.44 \mu\text{g/dl}$, 환자군에서 $14.8 \pm 2.83 \mu\text{g/dl}$, $17.2 \pm 4.51 \mu\text{g/dl}$, $14.5 \pm 2.48 \mu\text{g/dl}$ 로써 기저치에 비하여 통계적 유의성이 없었다($p > 0.1$) (Table 2, 3, Fig. 2).

3. 정상대조군 및 환자군의 혈청 Aldosterone 치

MC 투여군에서 혈청 aldosterone 의 기저치는 정상대조군 및 환자군에서 각각 $79.0 \pm 15.1 \text{ pg/ml}$, $153.7 \pm 49.7 \text{ pg/ml}$ 로써 통계적 유의성은 없었으나 환자군

Table 2. Changes of Hormone Levels in Normal Controls and Patients after Metoclopramide Administration. (M±SE)

	Time(min)	PRA(ng/ml/h)	Aldosterone(pg/ml)	Cortisol(μg/dl)
Normal controls	B	1.91±0.59	79.0±15.1	10.6±1.91
	15		123.3±6.5*	14.9±2.25
	30		177.2±32.4*	19.3±3.21*
	60	1.91±0.47	175.8±37.7*	12.3±3.44
Patient group	B	5.48±1.56	153.7±49.7	16.4±3.55
	15		274.2±105.2	21.3±4.77
	30		318.4±115.5	16.3±3.18
	60	6.01±1.69	198.8±50.5	19.7±4.49

*p<0.05; Significance of increments as compared to basal level PRA; Plasma renin activity

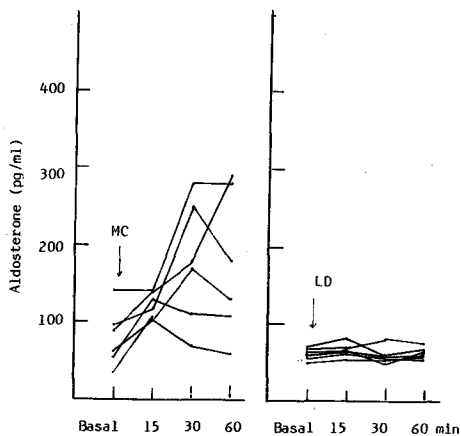


Fig. 3. Changes of serum aldosterone level after administration of metoclopramide or L-dopa in normal controls.

에서 높은 경향을 보였다($p>0.05$). 15분, 30분 및 60분치는 정상대조군에서 123.3 ± 6.5 pg/ml, 177.2 ± 32.4 pg/ml, 175.8 ± 37.7 pg/ml 로써 기저치에 비하여 각각 유의하게 증가하였으며($p<0.05$), 환자군에서는 274.2 ± 105.2 pg/ml, 318.4 ± 115.5 pg/ml, 198.8 ± 50.5 pg/ml 로써 기저치에 비하여 통계적 유의성은 없었으나 증가하는 경향을 보였다.

L-dopa 투여군에서 혈청 aldosterone 의 기저치는 정상대조군 및 환자군에서 각각 63.2 ± 4.67 pg/ml, 168.3 ± 60.7 pg/ml 로써 환자군에서 통계적 유의성은 없으나 높은 경향을 보였다($p>0.05$). 15분, 30분 및 60분치는 정상대조군에서 각각 66.2 ± 4.31 pg/ml, 60.4 ± 4.64 pg/ml, 64 ± 3.58 pg/ml 로써 기저치에 비

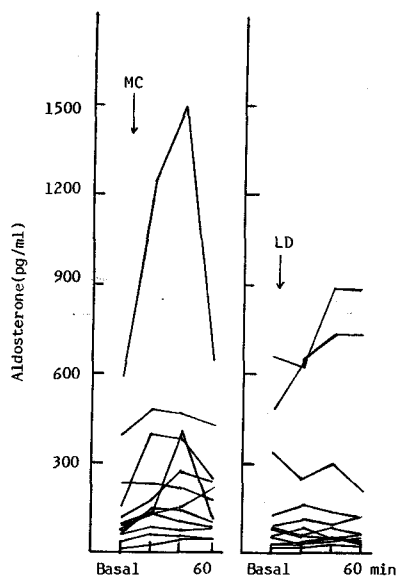


Fig. 4. Changes of serum aldosterone level after administration of metoclopramide or L-dopa in patients.

하여 유의한 차이가 없었으며($p>0.1$), 환자군에서도 각각 172.3 ± 64.7 pg/ml, 208.3 ± 84.5 pg/ml, 199.9 ± 84.3 pg/ml 로써 기저치에 비하여 차이가 없었다($p>0.1$). 한편 환자군중 혈청 aldosterone 의 기저치가 480 pg/ml 이상이었던 2예에서는 L-dopa 투여 후 30분 및

Table 3. Changes of Hormone Levels in Normal Controls and patients after L-Dopa administration. (M±SE)

	Time(min)	PRA(ng/ml/h)	Aldosterone(pg/ml)	Cortisol(μg/dl)
Normal controls	B	1.70±0.29	63.2±4.67	11.1±1.19
	15		66.2±4.31	10.3±1.96
	30		60.4±4.64	10.0±2.13
	60	1.0±0.17	64.0±3.58	12.3±3.44
Patient group	B	7.34±2.13	168.3±60.7	15.2±3.17
	15		172.3±64.7	14.8±2.83
	30		208.3±84.5	17.2±4.51
	60	7.31±2.03	199.9±84.3	14.5±2.48

PRA; Plasma renin activity

고 안

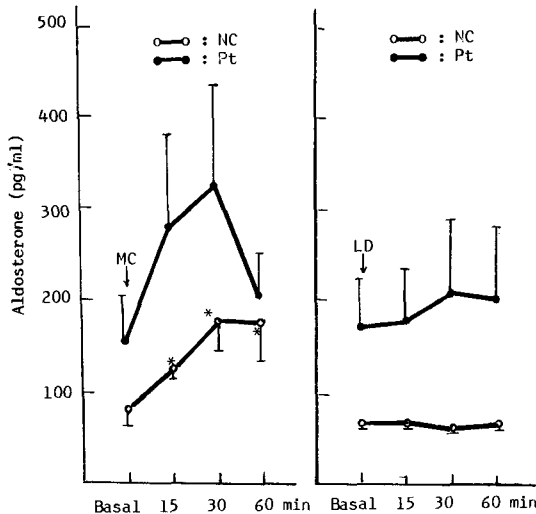


Fig. 5. Changes of serum aldosterone level after administration of metoclopramide or L-Dopa in normal controls and patients. (M±SE, *p<0.05; Significance of increments as compared to basal level)

60분에서 상승을 보였다(Table 2, 3, Fig. 3, 4, 5).

4. 혈청 Na⁺, K⁺치 및 뇨중 Na⁺치

환자군에서 혈청 Na⁺치는 134.1±0.9 mEq/L(M±SE)로써 정상대조군의 142±0.5 mEq/L 보다 유의하게 낮았으나(p<0.05) 혈청 K⁺치는 환자군 및 정상대조군에서 각각 4.2±0.1 mEq/L, 4.3±0.4 mEq/L로써 차이가 없었다. 24시간 뇨중 Na⁺치는 환자군에서 100±99 mEq/24 hrs 였다.

Aldosterone 분비는 renin-angiotensin 계, K⁺, ACTH에 의하여 조절된다는 것은 이미 잘 알려져 있다^{19~21)}. 그 밖에 serotonin이 실험판내의 실험에서 부신세포에서 aldosterone 분비를 촉진한다는 것이 보고되었고²⁰⁾ Motosuka 등²²⁾은 쥐의 부신세포 실험에서 opioid peptide의 prohormone인 β-lipotropin이 aldosterone 분비를 자극했다고 하였다.

Aldosterone 분비는 circadian rhythm을 갖는데 부신선종에서는 체위에 관계없이 ACTH의 영향을 받아 circadian rhythm을 이루지만 부신선암에서는 오직 부신의 자율성을 갖는 것으로 알려져 있다²³⁾. 연령에 따라서 aldosterone 분비는 영향을 받는데 고연령일수록 aldosterone 분비가 감소하기 때문에 임상적으로 평가를 할 때에는 필히 연령을 고려해야 될 것이다²⁴⁾.

1975년 Edward 등²⁵⁾은 long acting dopaminergic agonist인 bromocriptine이 이뇨제인 furosemide의 투여에 의한 혈장 aldosterone의 상승을 억제하는 것을 통하여 처음으로 dopamine이 aldosterone 분비를 조절할 것으로 보고하였다.

그 후 1977년에 Norbiato 등²⁶⁾은 dopamine 길항제인 MC를 정상인에 투여하여 혈압, 혈장 renin활성도, 혈청 Cortisol의 변화없이 혈장 aldosterone 분비를 촉진하는 것을 통하여 dopamine이 aldosterone 분비조절에 관여한다고 했다.

Kebabian 등²⁷⁾은 dopamine을 위한 수용체를 약리학적 및 생화학적 기준에 의하여 2개로 분류하였다.

첫째는 D-1이라고 불리우며 cyclic AMP 합성을 증가시키며 원형수용체의 소제가 소의 부갑상선에 있고 비교적 많은 양의 dopamine 이 자극에 필요한 것으로 알려져 있다. 둘째는 D-2라 불리우며 cyclic AMP 합성을 증가시키지 않으며 원형수용체가 전방의 뇌하수체의 mammotroph 에 위치하고 자극에 있어서 비교적 소량의 dopamine 이 필요한 것으로 알려져 있다. D-2에는 MC 와 sulphiride 가 선택적으로 길항작용을 하는 반면에 D-1에 선택적으로 작용하는 약제는 아직 없는 것으로 알려져 있다.

Metoclopramide (N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide hydrochloride)는 중추신경계, 장, 심혈관 및 뇌하수체에서 도파민의 길항체로서 작용한다^{1,8,28,29}. 따라서 MC는 임상적으로 오심 및 구토, 위식도역류 및 식도염, 위장운동의 장애, 그리고 진단적 방사선촬영술 및 삽관법에 이용되어지고 있으며³⁰⁻³³ 비교적 부작용이 없으나 안절부절감^{3,34}, 긴장이상³⁵ 추체의로의 증상³⁶, 부종환자에서의 나트륨저류 및 저칼륨혈증의 유발³⁷, 그밖에 유습누설 및 월경의 장애³⁷등이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다.

MC는 aldosterone 분비에 미치는 dopamine 의 작용을 연구하는데 많이 이용되어 왔다. 동물 및 인체실험에서 MC는 ACTH, PRA, K⁺, Na⁺, PRL 및 혈압과 관계없이 혈중 aldosterone 치를 증가시킨다고 보고되었다^{2-4,8,9,26,38-40}. 그러나 Sower 등¹⁰은 MC 투여 후 30분에 PRA가 상승했으며 MC 투여 전에 dopamine 을 투여했을때 이러한 반응이 억제된 것을 통하여 renin 분비에 대한 MC의 효과는 중추 혹은 말초의 dopamine 수용체에 작용하여 나타날 수 있으나 단순히 dopamine 에 의한 혈압상승이 원인일 수도 있다고 했다. 한편 계속된 보고에서는 MC 투여 후 늦게 PRA의 증가가 있었으며 이것은 저나트륨섭취때 더욱 현저했고 renin 분비의 dopamine 성 조절은 간접적으로 이루어진다고 생각했다. 즉 교감신경활성도의 중추분비(central discharge)가 감소되어 신장의 renin 분비가 적어지기 때문인 것으로 추측하였다¹⁵.

본 실험에서 MC 투여 후 PRA는 정상인에서 변화가 없었고 환자군에서는 약간 증가하는 영향을 보였으나 의의가 없었으며 L-dopa 투여 후에도 변화가 없었던 것은 이등³³의 보고와 일치하는 결과로써 PRA와 독립적으로 이루어지는 것을 알 수 있다.

실험 중 혈청 cortisol 치는 대체로 변화가 없었으나 정상인에 MC를 투여한 후 단지 30분치에서 증가하였

다. Nishida 등³⁴은 MC 20 mg 을 투여한 후 혈중 cortisol 및 ACTH 가 상승한 것을 관찰했는데 이것은 MC의 스트레스 매개효과에 의한 것으로 추측했으며 계속된 보고⁴¹에서는 MC의 용량을 2배로 증가시킬때 ACTH가 증가하는 것을 관찰하였으며 이때에 aldosterone 분비는 ACTH의존 성분만 영향을 받았고 aldosterone의 dopamine 의존 성분은 영향을 받지 않았다고 했다.

본 실험에서 정상대조군이 MC 투여에 의한 혈청 cortisol 치의 증가를 보여주었는데 이것이 이등³³의 결과와 다른 점은 아마도 MC의 용량을 15 mg으로 증가시켰고, 매 채혈시마다 혈관 자극을 했고 또한 MC를 투여 받은 정상대조군의 대부분이 안절부절감을 호소했던 것으로 보아 MC의 스트레스 매개효과에 의한 것으로 추측된다.

MC는 시상하부에서 dopamine 매개의 PRL 억제인자를 억제하므로써 PRL 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있으며⁴² 뇌하수체가 절제된 경우에도 PRL 분비 반응은 없으면서 혈중 aldosterone이 증가하는 것을 보면 MC에 의한 aldosterone 반응은 PRL과 관계가 없다^{4,26}. 본 교실에서도 MC에 의한 PRL 반응은 이미 입증하였으며³³ PRL 분비증가는 MC 효과의 유효수준을 반영할뿐이므로 이번 실험에서는 측정하지 않았다.

Dopamine에 의한 aldosterone 분비 기전은 아직 불분명하다. 인체실험에서 MC 투여 후 aldosterone 분비증가는 자율신경계와 관계하지 않으며³³, aldosterone의 대사청소치의 감소에 의한 것이 아니라 aldosterone 생산의 증가에 기인하며⁴³ angiotensin II 및 ACTH와는 독립적으로 이루어진다⁴⁴.

칼륨과 angiotensin은 aldosterone 생합성의 초기(cholesterol to pregnenolone) 및 말기 단계(deoxycorticosterone to aldosterone) 모두에 관여하여 aldosterone 분비를 촉진한다²¹. 그러나 McKenna 등⁶은 소의 부신세포 실험에서 dopamine이 aldosterone 생합성의 초기 단계의 기초 및 angiotensin II에 의한 자극 상태와 말기 단계의 기초상태에서는 영향을 미치지 않았으나 말기 단계의 angiotensin II에 의하여 증가된 aldosterone 반응을 거의 완전히 억제했다고 한다. Noth 등⁴⁵은 MC가 dopamine과 직접 경쟁적으로 aldosterone 분비에 작용하며 MC의 endogenous dopamine에 대한 약리적 차단은 부신세포의 basal angiotensin II 농도에 대한 예민도를 증가시켜서 되는 것이라 했으며 MC 투여 전에 dopamine을 투여했을때 MC

에 의한 PRL 반응은 완전히 억제되었으나 aldosterone 반응은 부분적으로 억제되었을 보면 endogenous dopamine 이 aldosterone 분비를 억제하는 기전이 PRL 분비억제와 동일한 것인지는 불분명하다고 했다. 또한 Whitfield 등³⁸⁾은 bromocriptine 이 angiotensin II 점적주사와 체위에 따른 aldosterone 반응을 억제하였으나 ACTH와는 관련이 없었는데 이는 dopamine 이 선택적으로 부신의 angiotensin II 매개의 aldosterone 분비를 억제하는 것을 의미한다고 했다. Carey 등³⁹⁾은 MC에 대한 aldosterone 반응이 dopamine 투여로 부분적으로 억제되었지만 dopamine의 용량에 따라 더 완전히 억제되었던 것은 MC에 대한 aldosterone 반응이 dopamine 수용체에서의 길항작용에 의한다고 했으며 dopamine 수용체 D-1과 D-2에 분류되지 않는 새로운 형태의 dopamine 수용체가 aldosterone 분비에 관여할 가능성이 있다고 했다.

Edwards 등⁴⁰⁾은 시험관 및 생체실험에서 MC에 대한 aldosterone 반응은 쥐의 zona glomerulosa cell에 의하여 직접적으로 나타난다고 했으며 Brown 등⁴³⁾은 이것을 사람에도 입증하였다. Carey 등²⁹⁾은 정상 나트륨상태의 사람에서 dopamine의 aldosterone에 대한 반응은 renin-angiotensin과 독립적이며 부신세포에 직접적으로 작용하여 이루어질 것이나 MC가 다른 경로를 통하여(예, 중추신경계)부신피질에 직접적으로 작용하는 억제자의 분비를 억제하므로써 나타날 가능성도 있다고 했으며, Brown 등⁸⁾은 MC에 의한 aldosterone 분비 증가를 dopamine이 불완전하게 억제하는 것은 MC의 비 dopamine성 작용에 의한 부수적인 효과가 있을 가능성도 있다고 했다. 한편 Sower 등¹⁰⁾은 정상인에서 MC의 aldosterone 반응은 중추 혹은 말초의 dopamine 수용체 수준에서 MC의 길항작용에 의하여 매개된다고 했다. 그러나 Lauer 등⁴⁵⁾은 쥐 부신의 실험관 연구에서 MC가 glomerulosa cell에 직접적으로 작용하여 기초상태의 aldosterone 분비를 억제하였고 또한 angiotensin II, ACTH, K⁺에 의하여 자극된 steroidogenesis를 억제하는 것은 아마도 MC가 쥐의 부신에서는 부분적으로 dopamine agonist일 가능성이 있다고 했다.

동물 및 인체 실험에서 dopamine과 bromocriptine은 기초상태의 PRL 분비는 억제하지만 aldosterone 분비에는 영향을 미치지 않았다^{2, 4, 6, 7, 9, 10, 18, 38, 44)}. 따라서 정상인에서 aldosterone 분비는 거의 최대로 억제되어 있다는 것을 알 수 있다. 이러한 dopamine성 조절은 renin-angiotensin계에 의해 무시되어지고 있지만⁹⁾

aldosteronism에서는 dopamine성 억제가 증가되어 있는데 이것은 aldosterone 분비에 대한 대상성 역할을 하기 위한 것으로 추측된다⁴⁶⁾.

나트륨 항상성은 aldosterone 분비에 영향을 주며^{14, 15)} 또한 PRA, aldosterone 및 PRL에 대한 dopamine성 조절에 영향을 미치며 활동성 및 비활동성 renin 사이에도 영향을 준다¹⁵⁾. 나트륨 제한 상태에 대한 부신반응은 renin-angiotensin계가 가장 중요한 매개물로서 작용하는데^{14, 47)} angiotensin II에 대하여 zona glomerulosa가 예민해지거나⁴⁸⁾ angiotensin II에 대한 수용체 자체의 변화가 올 것으로 추측되고 있다⁴⁹⁾. 그러나 나트륨 섭취의 변화에 따른 angiotensin II에 대한 aldosterone 반응에 있어서 dopamine도 중요한 기능을 갖는데¹⁶⁾ 나트륨 섭취를 제한한 사람에서 다양한 혈중 dopamine 농도의 감소와 일정한 뇨중 dopamine 감소를 볼 수 있는데 이것은 renin-angiotensin계에 의한 반응외에 dopamine성 억제가 감소하여 나타날 수 있는 것이다^{2, 6, 9, 12)}. 즉 말초 dopamine성 신경원의 활동성 감소와 아마도 신장이나 부신에 있는 비신경원 세포에 의한 분비감소로 이루어질 것이다¹²⁾. Alexander 등¹⁴⁾은 저나트륨 섭취 상태에서에서 뇨중 dopamine이 감소하고 norepinephrin은 증가한 것을 관찰하였으며 이는 신장의 나트륨 배설 조절에 dopamine과 norepinephrine이 관여할 가능성이 있다고 하였다. 특발성 부종증후군에서는 직립체위에 대한 aldosterone의 dopamine성 억제가 감소되어 있으며 bromocriptine 투여로 aldosterone의 기립성 반응이 정상화되었는데¹⁷⁾이 질환에서는 dopamine에 의한 18-hydroxycorticosterone과 aldosterone 분비 조절의 장애가 있는 것으로 추측되고 있다¹⁸⁾.

본 연구에서 혈청 aldosterone치는 정상인에서 MC 투여 후 현저히 증가하였는데 이것은 dopamine의 길항작용에 의하여 이루어진 것을 알 수 있으며 환자군에서도 증가하는 경향을 보였으나 통계적 의의가 없었던 것은 이등³⁾의 결과와 같으며 아마도 aldosterone 기저치의 범위가 다양했기 때문인 것으로 추측된다. aldosterone의 기저치가 높고 MC에 의한 반응이 현저했던 1예는(Fig. 3) 심한 복수를 동반한 간경화증이었는데 후에 간암으로 진단되었던 환자로서 PRA 기저치가 15 ng/ml/hr로 상승되어 있고 24시간 뇨의 양의 40 ml였으며 뇨중 나트륨은 20 mEq/24 hr로써 renin-angiotensin계에 의한 aldosterone 반응의 증가에 의해 나타났을 것으로 추측된다. 한편 L-dopa는 도파민과 다르게 중추신경계에 쉽게 들어갈 수 있으므로⁸⁾ 중

추 및 말초의 dopamine 작용에 의한 aldosterone 반응이 없었던 것은 정상인에서 aldosterone 이 거의 최대로 dopamine 성 억제하에 있다는 것을 입증할 수 있었다.

복수를 동반한 간경화증 환자에서는 PRA 와 aldosterone 이 상승되어 있으며 이것은 체위, 나트륨 섭취의 제한 그리고 이뇨제에 의해 적게 영향을 받는 것으로 보아 거의 최대로 이차성 aldosteronism 상태일 것이다⁵⁰⁾. 간경화증에서 aldosterone 생산이 증가된 이유는 확실히 모르지만 신장내의 혈류분포 장애로 외측 피질의 혈류감소가 일어나 renin 분비를 자극하여 생기며^{51, 52)} 또는 renin 대사가 대부분 간에서 이루어지므로 간의 대사이상에 의한 renin 및 aldosterone 분해 기전의 장애^{53~55)} 등으로 생각되어진다. 심부전증에서는 저나트륨혈증의 원인으로서는 희석된 뇨의 배설능력 저하 또는 혈관수축 홀몬 특히 angiotensin 과 vasopressin 의 활성화로 갈증을 유발하고 신장에서 수분의 재흡수 촉진하여 생길 수 있으나 분명하지 못하며 renin-angiotensin 계가 저나트륨혈증의 중요한 병인이 될 것이다⁵⁶⁾. 심부전증 환자에 bromocriptine 을 투여하면 혈중 norepinephrine 의 감소와 말초혈관의 dopamine 수용체(D-1)를 부분적으로 활성화하여 말초혈관을 확장하므로 D-1, D-2 수용체에 자극하는 약물은 심부전증 치료에 도움이 될 것이다⁵⁷⁾. 신증후군에서도 역시 PRA 와 aldosterone 이 상승된다고 한다⁵⁸⁾. 이러한 저나트륨혈증을 동반하는 부종환자는 renin-angiotensin 계에 의한 aldosterone 분비자극 뿐만 아니라 dopamine 성 억제작용의 감소가 있을 것으로 추측된다³⁾.

따라서 L-dopa 를 투여하면 감소되어 있는 dopamine 성 작용만큼 aldosterone 분비가 억제될 것이라는 가설이 성립된다. 그러나 본 연구에서는 저나트륨혈증을 동반한 부종환자에서 혈청 aldosterone 치에 대하여 L-dopa 가 영향을 미치지 못했다. 그 이유는 첫째로 감소된 dopamine 성 작용에 의한 aldosterone 상승 정도가 적어서 나타나지 않거나 둘째로 환자군 설정에 있어서 aldosterone 기저치가 전부 높은 상태가 아니었기 때문이거나 셋째로 정상인에서와 같이 부종환자에서도 aldosterone 에 대한 dopamine 성 억제가 거의 최대 상태에 있을 것으로 추측된다. 한편 aldosterone 의 기저치가 높았던 2예에서는 L-dopa 투여 후 오히려 aldosterone 치가 증가하였는데 각각 심한 간경화증과 후에 간암으로 판명된 예인 것으로 보아 이러한 반응이 심한 간에서의 aldosterone 의 대사 장애와 관련이 있거나 아니면 다른 요인에 의한 것인지는 알 수 없었

으며 앞으로 추시를 요구하는 문제라고 할 수 있겠다.

결 론

Dopamine 의 활성도가 부종상태에서 혈청 adosterone 분비에 미치는 영향을 보기 위하여 1983년 10월부터 1984년 9월까지 충남의대 부속병원 내과에 입원하였던 환자 중 저나트륨혈증과 전신성 부종 혹은 복수가 있었던 환자 22예와 정상대조군 12예를 대상으로 하여 Metoclopramide(MC) 및 L-dopa 를 투여하고 투여 전후의 혈장 renin 활성도, 혈청 cortisol 및 aldosterone 치를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 혈장 renin 활성도는 환자군에서 정상대조군보다 기저치가 높은 경향을 보였으며 MC 및 L-dopa 투여 전후에 정상대조군 및 환자군에서 각각 변화가 없었다.
- 2) 혈청 cortisol 치는 정상대조군에서 MC 투여 후 30분치가 기저치에 비하여 증가하였으나 환자군에서는 MC 투여 후 변화가 없었고 L-dopa 투여군 모두에서도 변화가 없었다.
- 3) 혈청 aldosterone 치가 MC 투여 후 정상대조군에서 증가하였고 환자군에서는 통계적 유의성은 없으나 증가하는 경향을 보였고 L-dopa 투여 후에는 모두 변화가 없었다.

이상의 결과로 보아 MC 는 dopamine 길항작용에 의하여 aldosterone 분비를 촉진하며 정상인에서 aldosterone 분비는 거의 최대로 dopamine 성 억제를 받는다고 할 수 있다. 한편 부종상태에서 aldosterone 분비조절에 대한 dopamine 성 조절이 약화되어 있을 가능성은 있으나 dopamine 성 억제 자극과 PRA, ACTH 등의 aldosterone 분비촉진작용과의 상관관계는 다양할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Valenzuela, J.E.: *Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. Gastroenterology*, 71:1019-1022, 1976.
- 2) Carey, R.M., Thorner, M.O. and Ortt, F.M.: *Effects of metoclopramide and bromocriptine on the renin-angiotensin-aldosterone system in man. dopaminergic control of aldosterone. J. Clin. Invest.*, 63:727-735, 1979.
- 3) 이기정, 이복희: *Metoclopramide 가 renin 및 aldosterone 분비에 미치는 영향. 대한내과학회잡지*, 27(12):1595-1603, 1984.

- 4) Noth, R.H., McCallum, R.W., Contino, C. and Havelick, J.: *Tonic dopaminergic suppression of plasma aldosterone*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:64, 1980.
- 5) Wilson, T.A., Kaiser, D.L. and Carey, R.M.: *Dopaminergic inhibition of aldosterone secretion in man is independent of autonomic nervous system*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:200, 1983.
- 6) Mc Kenna, T.J., Island, D.P., Nicholson, W.E. and Liddle, G.W.: *Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells*. *J. Clin. Invest.*, 64:287-291, 1979.
- 7) Holland, O.B., Thomas, C., Schindewolf, D., Hilleir, Y. and Gomez-Sanchez, C.: *Aldosterone suppression with dopamine infusion in low-renin hypertension*. *J. Clin. Invest.*, 72:754-766, 1983.
- 8) Brown, R.D., Billman, G.E., Kem, D.C., Stone, H.L., Jlang, N.S., Kao, P. and Hegstad, R.L.: *The effect of metoclopramide and dopamine on plasma aldosterone concentration in normal man and rhesus monkeys (Macaca mulatta): a new model to study dopamine control of aldosterone secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55:828, 1982.
- 9) Carey, R.M., Thorner, M.O. and Ortt, E.M.: *Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. dissociation of responses to dopamine and bromocriptine*. *J. Clin. Invest.*, 66:10-18, 1980.
- 10) Sowers, J.R., Brickman, A.S., Sowers, D.K. and Berg, G.: *Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in man is unaffected by glucocorticoids and angiotensin blockade*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:1078, 1981.
- 11) Swartz, S.L., Williams, G.H., Hollenberg, N. K., Dluhy, R.G. and Moore, T.J.: *Primacy of the renin-angiotensin system in mediating the aldosterone response to sodium restriction*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50:1071, 1980.
- 12) Carey, R.M., Van Loon, G.R., Baines, A.D. and Ortt, E.M.: *Decreased plasma and urinary dopamine during dietary sodium depletion in man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:903, 1981.
- 13) Romoff, M.S., Keusch, G., Campese, V.M., Wang, M.S., Friedler, R.M., Weidman, P. and Massry, S.G.: *Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48:26, 1978.
- 14) Alexander, R.W., Gill, J.R., Yamabe, H., Lovenberg, W. and Keiser, H.R.: *Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man*. *J. Clin. Invest.*, 54:194-200, 1974.
- 15) Sowers, J.R., Golub, M.S., Eggena, P.H. and Catania, R.A.: *Influence of sodium homeostasis on dopaminergic modulation of aldosterone, renin, and prolactin secretion in man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:121, 1982.
- 16) Grdoon, M.B., Moore, T.J., Dluhy, R.G. and Williams, G.H.: *Dopaminergic modulation of aldosterone responsiveness to angiotensin II with changes in sodium intake*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:340, 1983.
- 17) Sowers, J., Catania, R., Paris, J. and Tuk, M.: *Effects of bromocriptine on renin, aldosterone, and prolactin responses to posture and metoclopramide in idiopathic edema: possible therapeutic approach*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:510, 1982.
- 18) Sowers, J.R., Beck, F.W.J. and Berg, G.: *Altered dopaminergic modulation of 18-hydroxycorticosterone secretion in idiopathic edema: therapeutic effects of bromocriptine*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55:749, 1982.
- 19) Kem, D.C., Gomez-Sanchez, C., Kramer, N.J., Holland, O.B. and Higgins, J.R.: *Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone-suppressed normal and sodium-depleted man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:116, 1975.
- 20) Haninš, R., Tait, S.A.S. and Tait, J.F.: *In vitro effects of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated*

- adrenal cells. *Endocrinology*, 87:1147, 1970.
- 21) McKenna, T.J., Island, D.P., Nicholson, W.E. and Liddle, G.W.: *The effects of potassium on early and late steps in aldosterone biosynthesis in cells of zona glomerulosa*. *Endocrinology*, 103:1411, 1978.
- 22) Matsuoka, H., Mulrow, P.J. and Li, C.H.: *β -lipotropin: a new aldosterone-stimulating factor*. *Science*, 209:307, 1980.
- 23) Schambelan, M., Brust, N.L., Chang, C.F., Slater, K.L. and Biglieri, E.G.: *Circadian rhythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43:115, 1976.
- 24) Hegstad, R., Brown, R.D., Jiang, N.S., Kao, P., Weinshilboum, R.M., Strorg, C. and Wisgerhof, M.: *Aging and aldosterone*. *Am. J. Med.*, 74:442, 1983.
- 25) Edwards, C.R.W., Miall, P.A., Hanker, J.P., Thorner, M.O., Al-Dujaili, E.A.S. and Besser, G.M.: *Inhibition of the plasma-aldosterone response to frusemide by bromocriptine*. *Lancet*, 2:903, 1975.
- 26) Norbiato, G., Bevilacqua, M., Raggi, U., Micosi, P. and Moroni, C.: *Metoclopramide increase plasma aldosterone concentration in man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:1313, 1977.
- 27) Kebejian, J.W. and Calne, D.B.: *Multiple receptors for dopamine*. *Nature*, 277:93, 1979.
- 28) Jenner, P., Elliot, P.N.C., Clow, A., Reavill, C. and Marsden, C.D.: *A comparison of in vitro and in vivo dopamine receptor antagonism produced by substituted benzamide drugs*. *J. Pharm. Pharmac.*, 30:46, 1978.
- 29) Day, M.D.: *Cardiovascular dopamine receptor stimulation antagonized by metoclopramide*. *J. Pharm. Pharmac.*, 27:276, 1975.
- 30) Koch-Weser, J. and Schulze-Delrieu, K.: *Drug therapy. metoclopramide*. *N. Engl. J. Med.*, 305(1):28, 1981.
- 31) Perkel, M.S., Moore, C., Hersh, T. and Davidson, E.D.: *Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying time. randomized, double blind study*. *Am. J. Dig. Dis. Sci.*, 24:662, 1979.
- 32) Gralia, R.J., Itri, L.M., Pisko, S.E., Squillante, A.E., Kelesen, D.P., Broun, D.W., Bordin, L.A., Broun, T.J. and Young, C.W.: *Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *N. Engl. J. Med.* 305 (16):905, 1981.
- 33) Cohen, S., Morris, D.W., Schoen, H.J. and DiMarino, A.J.: *The effect of oral and intravenous metoclopramide on human lower esophageal sphincter pressure*. *Gastroenterology*, 70: 484-487, 1976.
- 34) Nishida, S., Matsuki, M., Nagase, Y., Horino, M., Endoh, M., Kakita, K., Tenku, A. and Oyama, H.: *Stress-mediated effect of metoclopramide on cortisol secretion in man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:839, 1983.
- 35) Corsini, G.U., Marrosu, F. and Gessa, G.L.: *Metoclopramide and dystonic reactions in sardinians*. *Lancet*, 1:1344, 1979.
- 36) Kataria, M.: *Extrapyramidal side effects of metoclopramide*. *Lancet*, 2:1254, 1978.
- 37) Ano, T., Shioji, T., Kinugasa, T., Onishi, T. and Kurachi, K.: *Clinical and endocrinological analysis of patients with galactorrhoea and menstrual disorders due to sulphuride or metoclopramide*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47:675, 1978.
- 38) Whitfield, L. Sowers, J.R., Tuck, M.L. and Solub, M.S.: *Dopaminergic control of plasma catecholamine and aldosterone responses to acute stimuli in normal man*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:724, 1980.
- 39) Ganguly, A., Pratt, J.H., Weinberger, M.H., Grim, C.E. and Fineberg, N.S.: *Differing effect of metoclopramide and adrenocorticotropin on plasma aldosterone levels in glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and other forms of hyperaldosteronism*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:388, 1983.
- 40) Edwards, C.R.W., Al-Dujaili, E.A.S., Boscaro, M., Quyyumi, S., Miall, P.A. and Rees, L.H.:

- In vivo and in vitro studies on the effect of metoclopramide on aldosterone secretion. Clin. Endocrinology, 13:45-50, 1980.*
- 41) Nishida, S., Matsuki, M., Nagase, Y., Horino, M., Endoh, M., Kakita, K., Tenku, A. and Oyama, H.: *Adrenocorticotropin-mediated effect of metoclopramide on plasma aldosterone in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57:981, 1983.*
- 42) McCallum, R.W., Sowers, J.R., Hershman, J. M. and Sturdevant: *Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42:1148, 1976.*
- 43) Brown, R.D., Wisgerhof, M., Jiang, N.S., Kao, P. and Hegstad, R.: *Effect of metoclopramide on the secretion and metabolism of aldosterone in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52:1014, 1981.*
- 44) Carey, R.M.: *Acute dopaminergic inhibition of aldosterone secretion is independent of angiotensin II and adrenocorticotropin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54:463, 1982.*
- 45) Lauer, C.G., Braley, L.M., Menachery, A.I. and Williams, G.H.: *Metoclopramide inhibits aldosterone biosynthesis in vitro. Endocrinology, 111:238, 1982.*
- 46) Gniadek, T.C., Grekin, R.J., Gross, M.D. and Villareal, J.Z.: *Hyper-responsiveness of aldosterone to metoclopramide in aldosteronism. Clin. Endocrinology, 16:475-481, 1982.*
- 47) Williams, G.H., Hollenberg, N.K., Brown, C. and Mersey, J.H.: *Adrenal responses to pharmacological interruption of the renin-angiotensin system in sodium-restricted normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47:725, 1978.*
- 48) Oelkers, W., Schöneshöfer, M., Schultze, G., Wenzler, M., Bauer, B., Lage, M. and Fehm, H.L.: *Prolonged infusions of the I₁e5-angiotensin-II in sodium replete and deplete man: effects on aldosterone, ACTH, cortisol, blood pressure, and electrolyte balance. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46:402, 1978.*
- 49) Hauger, R.L., Aguilera, G. and Catt, K.J.: *Angiotensin II regulates its receptor sites in the adrenal glomerulosa zone. Nature, 271:176, 1978.*
- 50) Rosoff, L., Zia P, Reynolds, T. and Horton, R.: *Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology, 69:698-705, 1975.*
- 51) 이효석, 김정룡 : 만성간질환에서의 혈장 renin 활성과 복수와의 관계. 대한내과학회잡지, 22(1): 30-39, 1979.
- 52) Wilkinson, S.P., Bernardi, M., Smith, I.K Jowett, T.P., Slater, J.D.H. and Williams, R.: *Effect of adrenergic blocking drugs on the renin-aldosterone system, sodium excretion, and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. Gastroenterology, 73:659-663, 1977.*
- 53) 윤용범, 김정룡 : 만성간질환에 있어서의 혈청 및 뇨중 Na 및 K치의 변동과 Soldactone®을 포함한 수종이뇨제가 이에 미치는 영향. 대한내과학회잡지, 19(4):312-323, 1976.
- 54) Coppage, W.S., Island, D.P., Cooner, A.E. and Liddle, G.W.: *The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. J. Clin. Invest, 41:1672, 1962.*
- 55) Heacox, R., Harvey, A.M. and Vander, A.J.: *Hepatic inactivation of renin. Circulation research, 21:149, 1967.*
- 56) Paker, M., Medina, N. and Yushak, M.: *Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. Ann. Intern. Med., 100:782-789, 1984.*
- 57) Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Levine, T.B., Olivari, M.T. and Cohn, J.N.: *The neurohumoral axis in congestive heart failure. Ann. Intern. Med., 101:370-377, 1984.*
- 58) Laragh, J.H.: *Hormone and pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone and angiotensin, aldosterone and angiotensin II. further evidence for renal-adrenal interaction from studies in hypertension and cirrhosis. Circulation, 25:1015-1023, 1962.*