Original Article

Plasma renin activity(PRA) and Active renin concentration(ARC)비교를 통한 ARC 유용성 실험

가톨릭대학교 여의도성모병원 핵의학과
박준모 · 김한철 · 최승원

ARC availability experiment by comparing plasma renin activity (PRA) and active renin concentration (ARC)

Jun Mo Park, Han Chul Kim and Seung Won Choi
Department of nuclear medicine, Yeouido ST.Mary's hospital Catholic University, Seoul, Korea

Purpose Renin is a proteolytic enzyme synthesized and secreted from epidermal(juxtaglomerular) cells in kidney. Renin acts on the renin substrate angiotensinogen to produce angiotensin Ⅰ, and then angiotensin Ⅱ is produced by the action of angiotensin converting enzyme. This causes the adrenal glands to boost blood pressure (vasoconstriction) and promote aldosterone secretion. While Plasma renin activity (PRA) is to test angiotensin Ⅰ, the active renin concentration (ARC) is a renin test directly. They have different test methods and their own substrates. However, these two methods are sometimes interpreted as the same as a result. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of the ARC test by comparing the results between PRA and ARC.

Materials and Methods For the diversity of the experiment, 26 samples were requested to test with PRA(TFB company) and ARC(Cisbio company) to other institution. We compared and analyzed PRA(Immunotech company) and ARC(Cisbio company) tests using 28 samples from September 15th to October 13th in 2017. The statistical analysis method for PRA/ARC evaluated the usefulness using Microsoft Excel program by verifying a correlation analysis of Aldosterone/PRA ratio and a correlation analysis of Aldosterone/ARC ratio and conducting T-test.

Results The regression equation of the PRA(Immunotech company)/ARC(Cisbio company), which was tested in the department, was y = 0.0619x + 0.4615 and the correlation coefficient was 0.73. The regression equation of the PRA(TFB company)/ARC(Cisbio company), which was tested in the other institution, was y = 0.0888x + 0.3316 and the correlation coefficient was 0.91. In addition, The regression equation of Aldosterone / PRA ratio and Aldosterone / ARC ratio was y = 0.875x – 11.688 and the correlation coefficient was 0.87. Plus T – test showed no significant difference (P>0.05).

Conclusion Both tests showed a strong positive correlation, but this only represents the strength and direction of the relationship between the two tests. Furthermore, the actual results showed somewhat differences. It is presumed that the measured value was influenced by the endogenous renin group mass in the plasma, the condition of the enzyme reaction and the kind of the inhibitor. When the active renin concentration (ARC) test is performed, it is useful to distinguish between the two tests as they are complementary.

Key Words Plasma renin activity(PRA), Active renin concentration(ARC), Aldosterone

· Received: April 14, 2018 Accepted: April 30, 2018
· Correspoding author : **Jun Mo Park**
Deparment of nuclear medicine, Yeouido ST.Mary's hospital Catholic University,
#62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82-2-3779-1009, Fax: +82-2-784-6869
E-mail: riapark2000@hanmail.net

서 론

레닌(renin)은 신장의 방사구체세포(juxtaglomerular cell) 에서 합성, 분비되는 단백 분해효소이다. Renin은 renin 기질인 angiotensinogen에 작용하여 angiotensin I을 생성하고 다시 angiotensin 변환효소의 작용으로 angiotensin Ⅱ가 생성된다. 이는 혈압을 상승 (혈관수축) 시키고, 부신 구상층에 작용하여 aldosterone의 분비를 촉진하며 레닌(renin)의 분비는 체내의 나트륨과 칼륨균형, 수액량을 조절한다[1]. Plasma renin activity (PRA)는 angiotensin I을, Active renin concentration (ARC)는 renin을 검사 하는 것으로서 검사 방법도 다르고 기질 자체도 다르다(Fig. 1). 그러나, 본원에서는 시약은 angiotensin I 시약을 사용하면서도, 결과 제공에서는 renin으로 표기를 하여 임상결과에 있어서 정확한 정보를 제시하지를 못하였다. PRA검사는 검사과정 중간에 효소반응단계를 거쳐야 하며 또한 4℃와 37℃의 반응온도를 엄격하게 지켜야 한다고 권고하고 있어 안정적 결과를 얻는데 과정이 쉽지만은 않고 다소 간단한 중간 계산 과정을 거쳐야만 한다. 반면, ARC검사는 one step의 간단한 방법을 제공함으로써 검사의 편리성이 증대되어진다고 알려져 있다(Fig. 2). 이에 PRA/ARC의 결과적 차이 정도를 비교분석하고 알도스테론 농도(Plasma Aldosterone concentration,PAC)/PRA와 PAC/ARC의 비율을 비교해 2차성 고혈압 원인중의 하나인 원발성알도스테론증의 선별검사적 차이를 비교함으로써[2] ARC 검사 유용성 평가와 임상에 정확한 정보제공을 위한 실험에 목적이 있다.

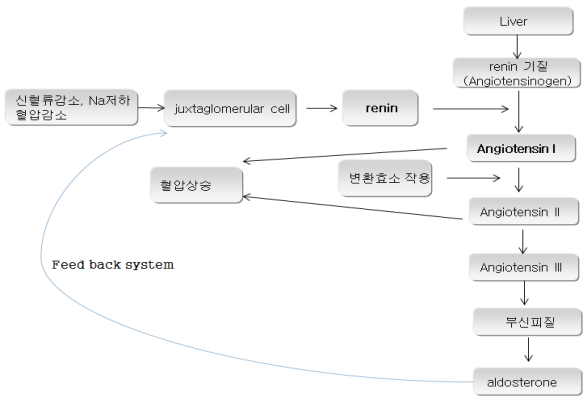

Fig. 1. Renin action mechanism.

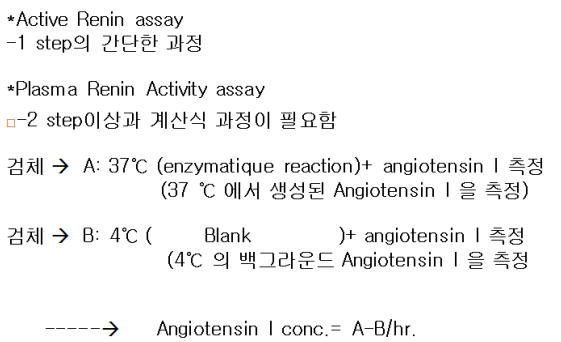

Fig. 2. Comparison of ARC and PRA methods.

실험재료 및 방법

1. 대상 시약

ARC 검사는 Cisbio사의 renin시약을 사용하였고 PRA의 검사는 Immunotech사의 angiotensin I과 TFB사 angiotensin I 시약을 사용하였다.

2. 대상 검체

실험의 다양성 측정을 위해 타 기관에 PRA(TFB사)를 의뢰하여 PRA(TFB사)/ARC(Cisbio사) 검사를 26건 비교 분석하였고, 본원에서는 2017.9.15 일부터 2017.10.13 일까지 검사 의뢰된 28건의 검체를 이용하여 PRA(Immunotech사)/ARC(Cisbio사) 검사를 비교 분석하였다.

3. 비교방법

PRA/ARC 통계분석기법은 Microsoft사 Excel 프로그램을 사용하여 상관분석을 하였고, 알도스테론(PAC)/PRA ratio와 알도스테론(PAC)/ARC ratio 비교는 Excel 프로그램의 상관분석과 T 검정(유의수준, $P<0.05$)으로 두 선별검사의 유의성을 평가하였다.

결 과

타기관에서 실험한 TFB사 PRA와 CIS사 ARC의 26건에 대한 비교 실험에 대한 결과를 보여 주었다(Table 1). 회귀식은 y = 0.0888x + 0.3316, 상관계수 R=0.91이다(Fig. 3). 이것을 PRA 저농도 1.0 ng/mL/hr 이하값과 중농도 10.0 ng/mL/hr 이하값을 구분하여 회귀식과 상관계수를 구하였

다. PRA 1.0 ng/mL/hr 이하 그룹에서 ARC와의 회귀식은 y = 0.038x + 0.1708, 상관계수 R=0.64를 보였으며(Fig 4), PRA 10 ng/mL/hr 이하 그룹에서 ARC와의 회귀식은 y = 0.0723x + 1.1087, 상관계수 R=0.60를 보여 뚜렷한 정적 상관관계를 보여주었다(Fig 5).

Table 1. Comparison of patient results in PRA of TFB company and ARC of Cisbio company

	TFB사 PRA(ng/mL/hr)	Cisbio사 ARC(pg/mL)
1	0.07	2.47
2	0.12	2.16
3	0.12	4.37
4	0.13	1.49
5	0.18	4.1
6	0.27	2.63
7	0.33	13.23
8	0.38	1.21
9	0.68	16.74
10	0.69	11.45
11	0.78	5.71
12	0.78	7.45
13	0.89	11.25
14	1.13	7.32
15	1.33	12.44
16	1.58	70.85
17	1.97	64.38
18	2.61	14.17
19	2.67	13
20	7.77	71.97
21	9.13	64.69
22	9.69	66.95
23	22.7	147.49
24	27.12	566.78
25	31.95	368.98
26	74.14	593.53

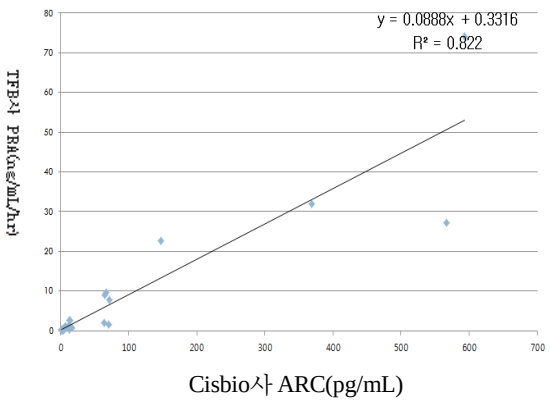

FIG. 3. Correlation analysis of PRA of TFB company and ARC of Cisbio company.

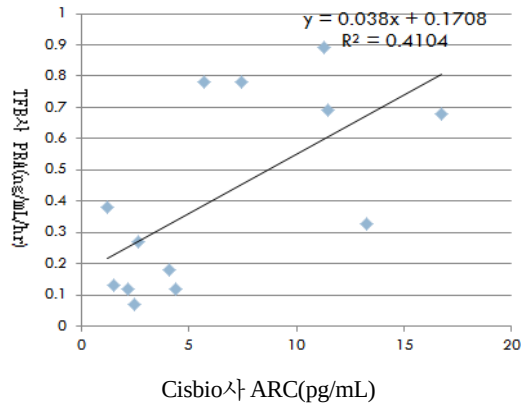

FIG. 4. Correlation analysis of PRA and ARC at below the 1.0 ng/mL/hr of PRA.

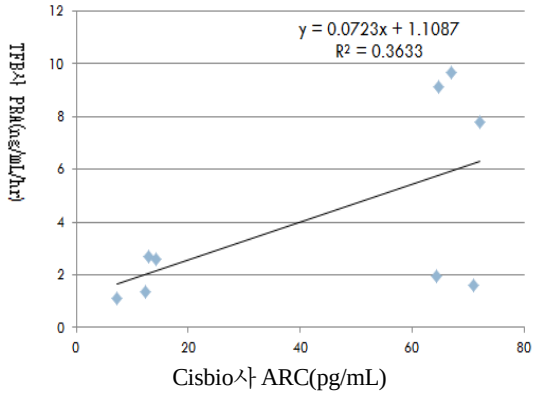

FIG. 5. Correlation analysis of PRA and ARC at below the 10 ng/mL/hr of PRA.

본원에서 실험한 Immunotech사 PRA와 CIS사 ARC의 28건에 대한 비교 실험에 대한 결과를 보여주었다(Table 2). 전체값에 대한 회귀식은 y = 0.0619x + 0.4615, 상관계수 R=0.73이다(Fig 6.). 이것을 PRA 저농도 1.0 ng/mL/hr 이하값과 중농도 10.0 ng/mL/hr 이하값을 구분하여 회귀식과 상관계수를 구하면, PRA 1.0 ng/mL/hr 이하 그룹에서 ARC와의 회귀식은 y = 0.0313x + 0.0981, 상관계수 R=0.56를 보였으며(Fig. 7), PRA 10 ng/mL/hr 이하 그룹에서 ARC와의 회귀식은 y = 0.0419x + 1.8302, 상관계수 R=0.51를 보여 뚜렷한 정적 상관관계를 보여주었다(Fig. 8). 알도스테론(PAC)/PRA 비율과 알도스테론(PAC)/ARC 비율의 원발성알도스테론증의 선별검사일치율은 검체 25건에서 정상 14건, 의심 1건, 확실 3건인 18건이 같아서 72%의 일치율을 보였다(Table 3). 확실 일치율을 보인 3건은 원발성알도스테론증 확진으로 판정되어졌다. 이중에 불일치율을 보인 7건과 의심이 예상 되어지는 1건을 더하여

8건에 대한 알도스테론증선별검사와 원발성알도스테론증이 아닌 정상군으로 진단이 내려진 차이(Table 4.)에서는 PAC/PRA 비율에서 의심4건과 확실4건이 나와 불일치율을 보였으며, PAC/ARC 비율에서는 8건 중 정상 5건, 의심 2건, 확실 1건 나왔지만 정상 5건만이 일치율을 보였다. PAC/PRA 비율과 PAC/ARC 비율의 회귀식은 y = 0.875x - 11.688, 상관계수 R=0.87, T-test는 P>0.05으로 유의수준내 차이가 없음을 보였다(Fig. 9).

Table 2. Comparison of patient results in Immunotech company PRA and Cisbio company ARC

	Immunotech사 PRA(ng/mL/h)	Cisbio사 ARC(pg/mL)
1	0.1	0.52
2	0.1	0.82
3	0.2	3.74
4	0.2	3.83
5	0.2	3.86
6	0.2	4.1
7	0.2	5.15
8	0.2	8.12
9	0.2	8.13
10	0.24	7.93
11	0.31	10.6
12	0.33	6.79
13	0.4	5.66
14	0.62	7.27
15	0.63	8.38
16	1.25	78.7
17	1.26	24.67
18	1.47	22.3
19	1.56	21.47
20	2.5	23.3
21	3.3	21.7
22	3.33	27
23	3.8	25.1
24	4.29	33
25	4.46	56.2
26	5.7	125.9
27	8.46	48.96
28	8.67	73.1

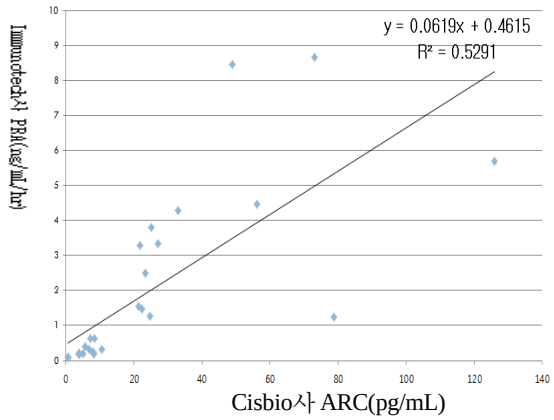

FIG. 6. Correlation analysis of PRA of Immunotech company and ARC (pg/mL) of Cisbio company.

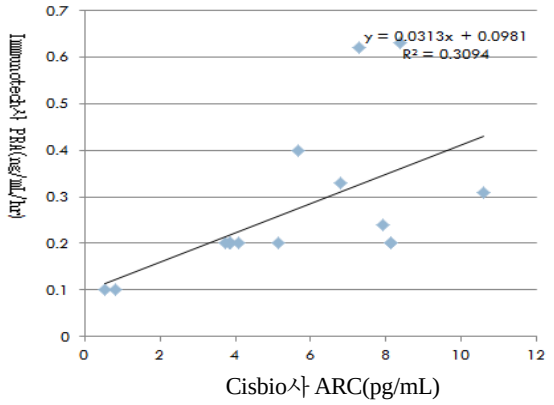

FIG. 7. Correlation analysis of PRA and ARC at below the 1.0 ng/mL/hr of PRA.

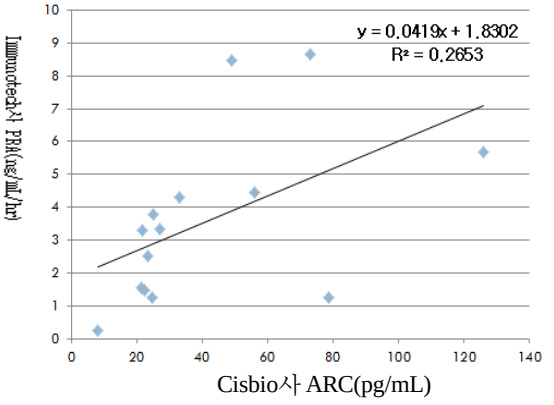

FIG. 8. Correlation analysis of PRA and ARC at below the 10 ng/mL/hr of PRA.

Table 3. PAC /PRA ratio ARC(pg/mL)

PAC (ng/dL)	Immunotech사PRA (ng/mL/hr)	Cisbio사ARC (pg/mL)	*PRA ratio (ng/mL/hr)	원발성알도스테론증	**ARC ratio (pg/mL)	원발성알도스테론증
3.64	0.2	3.86	18.2	정상	9.4	정상
7.26	0.2	5.15	36.3	의심	14.1	정상
9.32	0.2	8.12	46.6	의심	11.5	정상
11.75	3.3	21.7	3.6	정상	5.4	정상
14	0.33	6.79	42.4	의심	20.6	정상
14.4	0.62	10.6	23.2	정상	19.8	정상
14.4	0.31	7.27	46.5	의심	13.6	정상
15.46	3.8	25.1	4.1	정상	6.2	정상
15.88	1.26	24.7	12.6	정상	6.4	정상
16.2	0.63	8.38	25.7	정상	19.3	정상
16.79	0.4	5.66	42	의심	29.7	의심
17.33	1.25	78.7	13.9	정상	2.2	정상
18.75	0.2	4.1	93.8	확실	45.7	의심
18.78	0.2	8.13	93.9	확실	23.1	정상
20.31	1.47	22.3	13.8	정상	9.1	정상
20.97	3.33	27	6.3	정상	7.8	정상
21.88	1.56	21.47	14	정상	10.2	정상
23.7	0.1	0.82	237	확실	289	확실
25.23	4.29	33	5.9	정상	7.6	정상
25.5	0.2	3.74	127.5	확실	68.2	확실
25.72	2.5	23.3	10.3	정상	11	정상
27.08	0.24	7.93	112.8	확실	34.1	의심
27.89	0.2	3.83	139.5	확실	72.8	확실
55.9	5.7	125.9	9.8	정상	4.4	정상
86	4.46	56.2	19.3	정상	15.3	정상

*PRA ratio(ng/mL/hr): PAC(ng/dL)/Immunotech사 PRA(ng/mL/hr)
**ARC ratio(pg/mL): PAC(ng/dL)/Cisbio사 ARC(pg/mL)

Table 4. Screening tests of PAC /PRA and differences of diagnostic

PAC (ng/dL)	PRA ratio (ng/mL/hr)	원발성알도 스테론증 선별검사		ARC ratio (pg/mL)	원발성알도 스테론증 선별검사	원발성알도스테론증 진단여부
7.26	36.3	의심		14.1	정상	정상
9.32	46.6	의심		11.5	정상	정상
14	42.4	의심		20.6	정상	정상
14.4	46.5	의심		13.6	정상	정상
18.75	93.8	확실		45.7	의심	정상
18.78	93.9	확실		23.1	정상	정상
23.7	237	확실		289	확실	정상
27.08	112.8	확실		34.1	의심	정상

*PRA ratio(ng/mL/hr): PAC(ng/dL)/Immunotech사 Immunotech사 PRA(ng/mL/hr)
**ARC ratio(pg/mL): PAC(ng/dL)/Cisbio사

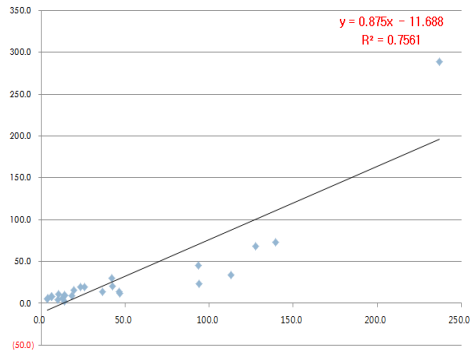

Fig. 9. Correlation analysis of PAC/ARC ratio and PAC/PRA ratio.

고찰 및 결론

본원에서 실시한 PRA (Immunotech사)/ARC (Cisbio사)와 타 기관에 검사 의뢰한 PRA (TFB사)/ARC(CIS사)비교 검사는 뚜렷한 정적 상관관계를 보이고 있다. 이에 대한 절대적 판단기준은 없지만 두 검사는 레닌 작용기전에서도 알 수 있듯이 좋은 상관관계를 이루고 있다.

두 검사의 단위는 Immunotech사 PRA는 ng/mL/hr, Cisbio사TFB ARC는 pg/mL 이다. 단순히 두 물질이 비슷한 값을 나타낼 것이라 예상되어지면, 단위상으로는 ARC 검사가 약 1,000배 높게 나와야 하지만, 실질적인 결과 값, 즉 타기관 의뢰 상관관계식 y = 0.0888x + 0.3316, 본원검사 y = 0.0619x + 0.4615 에서 나타내듯이 대략 10배 정도의 차이밖에 보이질 않았다. 이는 혈장중의 내인성 renin 기질량, 효소반응의 조건과 저해제의 종류, 검사 조건 등에 의해 측정치 영향을 받았을 것이라 추측이 되어 진다. 본원과 같이 검사는 Angiotensin I을 검사를 했지만 결과 보고란에는 renin으로 표기함으로써 두 물질의 명칭에 대한 부분에서 잘못 해석할 경우도 있어 임상에서의 정확한 진단에 도움을 주려면 두 검사의 명칭을 분리하여 사용하여 검사의 정보제공에 조금 더 세심한 주의가 필요할 것이다. 알도스테론증 선별검사 시 PAC / PRA 비율이 30~50은 의심,50 이상은 확실하다고 알려져 있다[3]. 위에서 언급했듯이 PRA보다 ARC 가 대략 10배정도 높게 형성되어서 PRA/ARC 비율에서는 10배를 보정하여 비율을 산출했다. PAC /PRA 선별검사와 확정 진단 차이에서는 PAC/PRA 비율에서 의심4건과 확실4건은 확정 진단명에서는 원발성알도스테론증이 아닌것으로 나와 불일치하였으며, PAC/ARC 비율에서는 8건 중 정상 5건, 의심 2건, 확실 1건 나옴으로써 정상 5건이 일치율을 보여 선별검사율에서는 조금 더 좋은 일치율 결과값을 보여주었다. PAC/PRA 비율 에서는 angiotension I 농도값이 민감도 최저치의 경계부위에 있으면 레닌 자극검사 또는 생리식염수 부하검사를 시행하여 자극된 레닌 활성도를 측정하여 원발성알도스테론증을 확진 하는 것으로 알려져 있다[4]. 확진 검사를 진행하지 않고서 angiotension I 농도값이 민감도 최저치의 경계부위에 있으면 PAC/PRA 비율 값이 상대적으로 높게 나올 수 있어 위양성 알도스테론증선별검사로 판정이 될수도 있지만, ARC검사는 실험상 10배정도 보정이 되고 민감도 최저치 경계부위에 대한 값에서 보다 안정적으로 값을 구할 수 있으며 실험 측정에 영향을 주는 요소들이 적으므로 PAC/ARC 비율이 위양성 선별검사에서 조금 더 우수한 결과값을 제시한 것으로 판단된다. 다만, 이번 연구에서는 더 많은 검체의 알도스테론선별검사건수가 부족한 것은 아쉬움으로 남으며, 추후 더 많은 알도스테론선별검사와 알도스테론증 진단의 일치율에 대하여 추가적 연구는 필요하다고 사료된다. ARC검사를 실행 시에는 두 검사를 구별하여 안내가 필요하고 검사 상 이러한 점들을 유의하면은 상호 보완적인 연관검사로서 유용성이 인정될 것이며, 검사의 편리성이나 두 검사의 차이점을 인식하고 다른 결과를 제공하고자 한다면 ARC검사로 실험을 하여도 PRA의 대체검사로서 유효성이 인정 되어진다.

REFERENCES

1. 서일택, 제4판 핵의학검사기술학, 고려의학, 2010:349-350.
2. 김혜숙, 권원현, 문기춘, 이인원. 이차성 고혈압 환자에서 알도스테론/혈장 레닌활성도 비율을 이용한 원발성 알도스테론증의 진단 및 임상적 유용성 평가. 대한핵의학기술학회지. 2008;12(3):246.
3. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussel Y, Vanghan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, Muller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH: Diagnosis and treatme;nt of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994;121:877-885.
4. 이지선외 5인, 원발성 알도스테론증 환자에서 부신정맥채혈의 의의 및 문제점, 대한내분비학회지 2007; 22(6): 428.