

지속적 외래복막투석에서의 투석 적절도의 검증

순천향대학부설 현암신장연구소

한동철 · 황승덕 · 문 철 · 이희발

The Assessment of Adequacy of Dialysis in CAPD

Dong Cheol Han, M.D., Seung Duk Hwang, M.D., Chul Moon, M.D.
and Hi Bahl Lee, M.D.

Hyonam Kidney Laboratory, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

혈액투석에서의 투석 적절도 검사

1981년 미국의 NCDS (National Cooperative Dialysis Study)의 보고에서 혈액요소질소(BUN)가 높은 혈액투석(HD) 환자가 이병율이 높다는 것을 발표하고 단백질과 영양분의 적절한 섭취와 함께 요소의 효과적인 제거가 이병율과 사망율을 감소시킬 수 있다고 제안하였다¹⁾. 이 연구에서 투석치료의 실패율을 예측할 수 있는 인자는 BUN의 time-averaged concentration (TACurea)과 normalized protein catabolic rate (NPCR)이라고 하였다²⁾. Gotch와 Sargent는 1985년에 NCDS의 자료를 재분석하여 투석치료의 적절도(adequacy)와 투석처방의 지표로서 Kt/V index를 이용하였다³⁾. K는 복막의 요소청소율, t는 치료시간, V는 요소분포용적(urea distribution volume)으로 주 3회를 시행하는 HD에서 Kt/V가 0.8 이하이면 투석치료의 부족으로 보고 1.0 이상을 최소한의 투석치료 목표로 제안하였다.

지속적 외래 복막투석에서의 투석 적절도 검사

HD와 비교하여 지속적 외래 복막투석(CAPD) 환자에서 투석의 적절도를 검사하고 투석치료의 지표로 삼고자 하는 것은 비교적 최근의 연구과제로 활발히 시행되고 있다. CAPD에서 투석의 적절도는 Boen등⁴⁾이 비교적 건강을 유지하고 있는 HD 및 CAPD 투석환자에서 1

주간 총 크레아티닌 청소율(weekly creatinine clearance:dilaysis+residual)을 이용하여 비교한 것이 처음이다. HD환자에서 10 ml/min인 반면 CAPD 환자에서는 3~4 ml/min인 것을 관찰하고 CAPD에서 적절한 치료로 총크레아티닌 청소율을 4~5 ml/min로 제안하였다. 또한 Twardowski등⁵⁾은 임상적으로 적절히 치료받은 CAPD환자에서 총 크레아티닌 청소율이 40~50 L/week/1.73 m²이었다고 하였다.

Teehan등⁶⁾은 계산이 보다 용이한 Dialysis Index (DI)를 이용하여 CAPD의 적절도를 측정하였다. DI는 실제 일일 복강배출량(DVact)과 투석액의 처방용량(DVrx)과의 비율로 계산하였다.

$$DI = DV_{act} / DV_{rx}$$

$$DV_{rx} = 0.23 \times IBW - (2.6 + 1.44 \times Kr)$$

IBW : ideal body weight

Kr : residual renal clearance (ml/min)

투석액의 처방용량(DVrx)은 일일단백섭취량을 체중당 1.2g으로 가정하여 BUN을 70 mg/dl로 유지할 수 있는 투석액의 용량으로 하고 DI가 1.0 이하이면 투석이 부족한 것으로 보고하였다.

HD의 Kt는 요소청소율과 투석치료시간에서 구하지만 CAPD의 Kt는 D/P(dialysate to plasma) 요소비율과 일일 CAPD 배출량에서 구한다. CAPD에서의 Kt/Vurea와 PCR은 Table 1에서 보는 바와 같이 구할 수 있다.

Table 1. Definition of Kt/Vurea and PCR Indices for CAPD

$$Kt/V_{urea} = Vd \times (D/P) \text{ urea} \times 7/3$$

Vd: Dialysate volume

D: Dialysate

P: Plasma

V: Volume of urea distribution (TBW: Total body water)

TBW by Watson volume

$$= 20.03 - 0.1183A + 0.3626 \text{ Wt for male}$$

$$= -2.097 + 0.1069 \text{ Ht} + 0.2466 \text{ Wt for female}$$

A: age Ht: Height Wt: Weight

PCR (protein catabolic rate) = sum of

(by Teehan et al)

1) Daily dialysate urea losses*

2) Daily dialysate protein losses

3) Daily urine urea losses*

4) Daily urine protein losses

5) Estimated daily dialysate amino acid losses (0.5 gN)*

6) Estimated miscellaneous nonurea nitrogen losses [(0.031 × IBW) gN]*

*Expressed in gram of nitrogen per day and divided by 0.16 to convert to gram of protein per day

$$PCR \text{ (g/d)} = 10.76 \times (\text{Gun} + 1.46)$$

(by Randerson et al)

Gun: urea nitrogen generation rate (mg/min)

$$= (Vd \times Dun + Vu \times Uun) / t$$

Vd: Dialysate volume (ml)

Vu: Urine volume (ml)

Dun: Dialysate urea nitrogen concentration (mg/dl)

Uun: Urine urea nitrogen concentration (mg/dl)

t: Collection time in minutes (24hr × 60 min)

Table 2. Urea Kinetic Indices and Protein Catabolic Rate

	Kt/Vurea × 7/3	(Kt + Kr)cr × 7/1.73m ²	NPCR(g/kg/d)
Teehan ⁷⁾	0.60 ± 0.08	—	0.95 ± 0.16
(n = 51)	(—)		(—)
Blake ⁸⁾	0.68 ± 0.21	—	0.97 ± 0.22
(n = 76)	(0.32 - 1.77)		(0.50 - 1.73)
Nolph ⁹⁾	0.67 ± 0.16	69 ± 28	0.83 ± 0.19
(n = 71)	(0.37 - 1.10)	(35 - 170)	(0.28 - 1.31)
Lee ^{10)*}	0.53 ± 0.08	52 ± 9	0.88 ± 0.15
(n = 31)	(0.40 - 0.77)	(39 - 73)	(0.61 - 1.07)

Expressed as mean ± S.D. *3 exchanges per day

CAPD와 HD에서의 Kt/V

Table 2는 CAPD 환자를 대상으로 한 최근 연구의

요소역동학적 지표들을 비교한 것이다⁷⁻¹⁰⁾. 일일 4회 교환하는 다른 결과와 비교하여 이등¹⁰⁾의 결과는 일일 3회 교환함으로써 해서 Kt/Vurea가 감소되어 있는 것이 관찰된다. 반면 NPCR(PCR/Kg of ideal body weight)은

일일 4회 교환하는 타 결과와 다를 바가 없다.

일일 4회 8 L(liter)를 교환하는 60 kg 남자에서 하루 초여과량이 1L이고 D/P 요소비율이 0.9이면 Kt는 (8 L+1 L)×0.9=8.1L이고 V는 체중의 60%인 36 L로 계산하여 일일 Kt/V는 8.1/36=0.225, 일주일 Kt/V는 0.225×7=1.575가 된다. 주 3회하는 HD 환자와 비교하려면 1.575/3=0.525가 된다. 이는 Gotch와 Sargent등이 요구하는 HD환자의 Kt/V 1.0보다 CAPD 환자에서 현저히 낮은 수치를 보이지만 CAPD 환자에서는 Kt/V가 0.8 이하인 HD 환자에서 보는 현저한 이병율과 치료실패율을 보이지 않는다. HD와 CAPD는 환자생존율과 임상경과가 비슷함에도 불구하고 주 3회 혈액투석과 비교하여 CAPD는 1주간 총요소청소율이 60%에 불과하므로 (Table 3), 투석치료 적절도를 평가하는 데 사용한 TAC urea에 대한 의문이 제기되고 있다.

HD와 CAPD는 투석막의 투과성이 다르고 HD는 간헐적인 치료인 반면 CAPD는 지속적인 치료인 것에 큰 차이가 있다. 복막은 혈액투석막에 비하여 middle molecule과 large molecule에 보다 더 투과성이 있다¹¹⁾. Middle과 large molecule은 투석치료 기간에 영향을 받으므로 일주일의 청소율로 비교해보면 복막이

middle과 large molecule을 cuprophane막보다 더 많이 제거하고 요소와 크레아티닌같은 small molecule은 적게 제거하는 것을 알 수 있다¹²⁾(Table 3).

Bergström등¹³⁾은 115명의 HD환자와 29명의 CPD (이중 6명은 CCPD환자)에서 같은 수치의 Kt/V임에도 불구하고 HD 환자보다 CAPD 환자에서 단백섭취(NPCR)가 현저히 높은 것을 관찰하였다(Fig. 1). 이 등¹⁰⁾의 CAPD 환자에서 같은 Kt/V수치에서 Bergström과 Delmez의 HD 환자에서보다 NPCR이 현저히

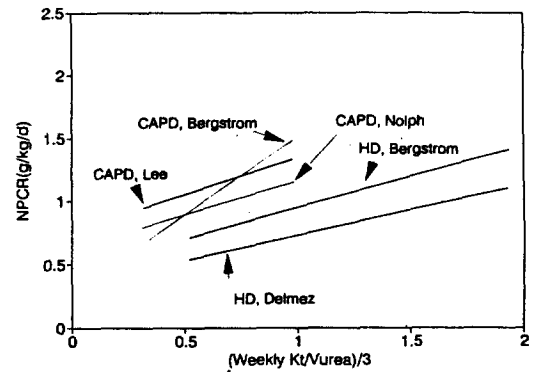


Fig. 1. Weekly Kt/Vurea and NPCR in HD and CAPD (Adopted from ref. 9 and 13).

Table 3. Weekly Clearances of Peritoneal and Hemodialysis Membranes

Solute	Mol. Wt.	Peritoneal	Cuprophane	Cellulos
			(8 Microns)	Triacetate (High flux)
Urea	60	64	119	139
Creatinine	113	57	96	126
Vitamin B12	1355	37	27	86
Inulin	5200	17	14	51
β_2 -microglobulin	11800	8	0	38

Table 4. Influence of Number of Exchanges on CAPD Weekly Clearances

Solute	2 exchanges	3 exchanges	4 exchanges	5 exchanges
Urea	63%	83%	100%	115%
Creatinine	66%	85%	100%	112%
Vitamin B12	82%	93%	100%	105%
Inulin	89%	96%	100%	103%
β_2 -microglobulin	92%	97%	100%	102%

높은 것을 관찰하였다(Fig. 1). 일일 3회 6L를 교환한 이등¹⁰⁾의 환자는 일일 4회 8L를 교환한 Nolph등⁹⁾의 환자보다도 같은 Kt/V수치에서 NPCR이 높은 것을 관찰하였다. 이는 cellulose막보다도 복막이 요소보다 큰 molecule인 식욕부진 인자를 효과적으로 제거한 결과인 지도 모른다고 한다¹⁴⁾. HD시 AN69 투석막을 이용하여 high flux 투석을 하면 cellulose 막과 비교하여 같은 Kt/V에도 불구하고 단백섭취를 보다 더 증가시키는 것과 같은 효과일 가능성이 있다^{14,15)}.

반면 middle molecule의 제거가 용이한 CAPD가 HD에 비하여 환자생존율에 차이가 없고¹⁶⁾, Table 4에서 보는 바와 같이 CAPD환자에서 투석액 교환 회수의 증가로 small molecule의 제거가 증가되고 요독증상이 호전되는 것으로 보아 Keshaviah 등은 투석치료의 효과는 small molecule의 제거에 있는 것 같다고 하였다¹²⁾. 요소청소율이 HD에 비하여 현저히 낮음에도 불구하고 CAPD 치료의 효과는 HD와 비슷하므로 Keshaviah등¹⁷⁾은 peak concentration hypothesis로 이를 설명하고 있다. 즉 지속적으로 요독의 혈중 농도를 유지하는 복막투석과 달리 HD는 간헐적인 치료이므로 혈중 요독의 TAC보다는 peak concentration이 임상적으로 중요하다는 것으로 같은 요소분포량을 가진 환자에서 HD 치료를 할 때 CAPD보다 높은 Kt/Vurea가 필요하다는 것이다.

CAPD에서의 Kt/V와 임상적 연관

Teehan등⁷⁾은 51명의 CAPD 환자에서 5년간의 후향적검사에서 생존율, 입원일수, 수혈량과 같은 임상적 outcome을 Kt/V, 혈청 알부민, CAPD기간등의 인자로 단변성 혹은 다변성 검사를 한 결과 사망율에 현저한 영향을 미치는 것은 저알부민혈증, 고령, 장기간의 투석치료, 저 Kt/V 수치라고 하였다. 이등¹⁸⁾은 31명의 CAPD 환자를 대상으로 한 1년간의 전향적 조사에서 혈청 알부민과 고령이 사망율, 알부민이 입원 일수를 예측하였다. Kt/V는 혈청 알부민 농도와 상관성을 보였으나 그 자체는 사망 또는 입원일수를 예측하지 못하였다. Blake등⁸⁾은 76명의 CAPD 환자를 대상으로 20개월간 조사한 결과 Kt/V와 증상, 입원, 사망과 같은 임상결과와 연관이 없고 시간의 경과에 따라 Kt/V, DI, NPCR이 감소하는 것을 관찰하였다. 반면 Keshaviah등^{19,20)}

은 PCR, DI 및 weekly creatinine clearance와 Kt/V가 좋은 상관관계를 보였고 임상증상과 Kt/V와도 상관관계가 있었다고 하였다.

결 론

CAPD에서 Kt/Vurea, NPCR, weekly creatinine clearance, DI 같은 지표로 투석치료의 적절도를 조사한 몇편의 연구가 있으나 HD환자를 대상으로 한 NCDS처럼 전향적이고 장기간의 연구기간과 많은 환자를 대상으로 한 연구가 없고 그나마 결과가 보고자마다 서로 달라 CAPD 처방의 정량적 접근에 가장 적합한 지표는 아직 불확실하다. 또 TACurea보다 요소의 peak concentration이 임상적으로 중요하다고 하였으나 HD 환자에서 TAC urea보다 요소의 peak concentration이 이환율에 더욱 연관성이 있다는 것이 확인되지 않았다. 또한 HD에 비하여 CAPD에서 같은 Kt/V에서 더욱 NPCR이 높은 것이 식욕부진인자로 요소보다 큰 molecule을 제거한 결과라는 확실한 증거도 없는 상태이다. CAPD는 HD에 비하여 투석처방이 비교적 제한되어 있으므로, 앞으로 많은 환자를 대상으로 전향적 조사를 시행하여 CAPD의 투석적절도의 지표를 정하는 것이 시급한 일이라 하겠다.

REFERENCES

- 1) Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: *Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: Report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med* 305:1176, 1981
- 2) Harter HR: *Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. Kidney Int* 23(Suppl 13):s107, 1983
- 3) Gotch F, Sargent J: *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int* 28:526, 1985
- 4) Boen ST, Haagsma-Schouten WAG, Birnie RJ: *Long-term peritoneal dialysis and a peritoneal dialysis-index. Dial Transplant* 7:377, 1978
- 5) Twardowski ZJ, Nolph KD: *Peritoneal dialysis: How much is enough? Sem Dial* 1:75, 1988
- 6) Teehan BP, Schleifer CR, Sigler MH, Gilgore Gs: *A quantitative approach to the CAPD prescription. Perit*

Dial Bull 5:152, 1985

- 7) Teehan Bp, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH Raimondo J: *Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. Adv Perit Dial* 6:181, 1990
- 8) Blake PG, Sombolos K, Abraham G, Weissgarten J, Prmberton R, Chu GL, Oreopoulos DG: *Lack of correlation between urea kinetic indices and clinical outcome in CAPD patients. Kidney Int* 39:700, 1991
- 9) Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Meyer M, Twardowski ZJ, Khanna R, Ponferrada L, Keshaviah P: *Cross sectional assessment of weekly urea and creatinine clearances and indices of nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int* 13:178, 1993
- 10) Lee HB, Han DC, Cha HK, Chung SH: *Defining adequacy of dialysis in CAPD (Abstract). J Am Soc Nephrol* 3:414, 1992
- 11) Struijk D, Krediet R, Koomen G, Boeschoten E, Reijden H, Aresz L: *Indirect Measurement of lymphatic absorption with inulin in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Perit Dial Int* 10:141, 1990
- 12) Keshaviah P: *Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. Kidney Int* 43(Suppl 40):S28, 1993
- 13) Bergström J, Alvestrand A, Lindholm B, Traneus A: *Relationship between Kt/V and protein catabolic rate (PCR) is different from in continuous peritoneal dialysis (CPD) and hemodialysis (HD) (Abstract). J Am Soc Nephrol* 2:358, 1991
- 14) Bergström J, Lindholm B: *Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? Kidney Int* 43(Suppl 40):s39, 1993
- 15) Lindsay RM, Sparmer E: *A hypothesis: The protein catabolic rate is dependent upon type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. Am J Kidney Dis* 13:382, 1989
- 16) US Renal Data System, USRDS 1991 Annual Data Report.: *V. Survival probabilities and cause of death. Am J Kidney Dis* 18(Suppl 2):49, 1991
- 17) Keshaviah PR, Nolph KD, Stone VC: *The peak concentration hypothesis: A urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Perit Dial Bull* 9:257, 1989
- 18) Lee HB, Han DC, Cha HK, Chung SH, Lee SK, Hwang SD, Moon C: *Kt/V and clinical outcome in CAPD (Abstract). J Korean Soc Nephrol* 12:256, 1993
- 19) Keshaviah PR, Nolph PD, Prowant B: *Defining adequacy of CAPD with urea kinetics. Adv Perit Dial* 6:173, 1990
- 20) Keshaviah PR: *Quantitative approaches to prescribing peritoneal dialysis. In: La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chiaramonte S, Conz P ed. Peritoneal Dialysis: Proceedings of Fourth International Dialysis pp. 53, 1991*

The Renin-Angiotensin System in Health and Disease

Chun Sik Park, M.D.,

Department of Physiology, College of Medicine University of Ulsan and Asan Institute for Life Science

The cDNA and renin genes were cloned and sequenced. A complete nucleotide sequence of the cDNA coding for human renin is consisted of 1218 bases with 3 potential promotor elements (TATA sequence). The major human renin promotor 1 synthesizes a 406 amino acid with the N-terminal 23 amino acid hydrophobic signal peptide (prosegment) and a 43 prosegment. Proteolytic cleavage of the prosegment converts inactive prorenin to mature active renin. The promotor 2 and 3 could synthesize either hydrophobic or hydrophilic N-terminal renins with different molecular weights and activities which may be locked within the cytoplasm or enter the constitutive secretory pathway. The renin gene has both positive (glucocorticoid, cyclic AMP) and negative control elements. Renin mRNA was detected in the juxtaglomerular (JG) cell and several extrarenal tissues by a variety of methods.

Active renin is secreted into blood by the JG cell via the regulated secretory pathway and splits its substrate angiotensinogen to argiotensin I which is subsequently cleaved to angiotensin II by the angiotensin converting enzyme in the blood and endothelial cells. Binding of angiotensin II to its membrane receptors generates two intracellular messengers, inositol triphosphate and 1, 2 diacylglycerol from phophatidylinositol 4, 5 bisphosphate through activating phospholipase C. These two messengers mediate a variety of target tissue-specific physiological actions of the renin-angiotensin system, most of which are either directly or indirectly involved in the regulation of blood pressure, water and electrolyte homeostasis.

Inactive prorenin is secreted exclusively through the constitutive secretory pathway. The representative regulators of active renin secretion (such as angiotensin II, Ca^{2+} and cyclic AMP) via the regulated secretory pathway have little effects on the inactive prorenin secretion. The biological role of inactive prorenin is still controversial. Recently it was reported that infusion of inactive prorenin into animals produces vasodilation. Furthermore, an interesting possibility was suggested that high blood flow in the kidney, eye, ovary, pregnant uterus and placenta might be associated with high concentrations of inactive prorenin in those organs. An excessively high local level of inactive prorenin under pathological conditions such as diabetes mellitus could produce overperfusion at high pressure causing tissue damages.

Recent studies with the use of modern molecular biology technology demonstrate the expression of renin and angiotensinogen genes in many extrarenal and extrahepatic tissues, respectively. These results support the possibility of the local renin-angiotensin systems in addition to the classic systemic renin-angiotensin system. The local renin-angiotensin system includes brain, kidney, adrenal, testis, ovary, heart and arterial wall. Angiotensin II generated locally either extracellularly or intracellularly may play an intracrine function as well as endocrine, paracrine, autocrine and neurotransmitter functions. Such a local renin-angiotensin system may be involved in the regulation of tissue-specific function in whole or in part independent of the systemic renin-angiotensin system.

Proliferation and hypertrophy of vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes in hypertension and chronic heart failure are known to be caused by angiotensin II generated by the selectively activated cardiac and vascular smooth muscle renin-angiotensin system. Recently it was reported that angiotensin II activates early immediate genes (c-fos, c-jun and c-myc) followed by induction of PDGF

mRNA. On the other hand, converting enzyme inhibitors were shown to prevent and reverse the hypertrophy of both vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes. Further understanding of the systemic and local renin-angiotensin system may provide new prophylactic and therapeutic approaches to diseases associated with hypertension and salt and water disorders.

항이뇨호르몬의 신장 세포내 작용

경북대학교 의과대학 생리학교실

이 원 정

Effect of Antidiuretic Hormone on Kidney Cells

Won Jung Lee, Ph.D.

Department of Physiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

서 론

항이뇨호르몬(antidiuretic hormone 또는 vasopressin)이 신장내의 표적세포에서 나타내는 작용 기전에 대해서는 지난 10여년간 많은 것이 밝혀졌다¹⁻³⁾. 신장에서 항이뇨 호르몬의 주 작용은 집합관에서 물과 요소의 재흡수를 증가시켜 요를 농축시키는 것이다. 그러나, 사람이나 여러 실험동물의 nephron을 부위별로 분리하여 연구한 결과, 항이뇨 호르몬이 nephron의 부위에 따라 물, 요소, Na⁺ 등의 세포막 투과도에 미치는 영향이 다르며, 동물의 종에 따라서도 작용이 다르다는 것이 알려졌다(Table 1, 2). 즉, 항이뇨 호르몬은 사람이나 개에서는 피질과 수질 집합관 전체의 상피세포에서 작용을 나타내지만 쥐나 토끼에서는 집합관외에 Henle계 고리 굽은 상행각에서도 작용을 나타낸다(Table 1, 2). 사람에서는 항이뇨 호르몬이 집합관 전체에서 물의 투과도를 증가시키고, 요소의 투과도는 유두부위의 집합관에서만

증가시킨다²⁾. 쥐나 토끼에서는 항이뇨 호르몬이 피질부위의 집합관에서 Na⁺의 투과도를 증가시키는 등, 종에 따라서 그 작용에 차이가 있다^{4,5)}. 사람의 신장은 다른 동물보다 항이뇨 호르몬에 특히 민감하게 반응하는 것으로 알려져 있다.

항이뇨 호르몬의 수용체는 최소한 V₁과 V₂ 두가지 종류로 분류되며⁶⁾, 신장내의 분포는 Fig. 1에 있다. 신장내 집합관이나 Henle계 고리 상행각의 상피 세포막에는 V₂가 존재하며 cAMP를 증가시킨다(Table 1). V₁ 수용체는 신장내에서 사구체의 중간층 세포(mesangial cell), 직행혈관 및 수질내의 interstitial cell에 존재하고, 간세포나 혈관 평활근에도 있다.

Orloff와 Handler⁷⁾가 30년 전에 항이뇨 호르몬이 세포내의 cyclic AMP를 증가시켜 작용한다는 가설을 처음 세운 이후 지금까지 세포내 작용기전에 대하여 많은 연구가 이루어졌다. 항이뇨 호르몬이 이차전령(second messenger)으로서 cAMP 생성을 증가시키는 것은 V₂ 수용체를 통한다는 사실(Fig. 2)과, V₁ 수용체는 phos-

Table 1. Vasopressin-Sensitive Adenylate Cyclase in Thick Ascending Limb and Collecting Tubules

Species	Nephron segment and enzyme activity ^a			
	CAL	MAL	CCT	MCT
Rat	++	++++	++++	++++
Mouse	++	+++	++++	++++
Rabbit	+	++	++++	++++
Dog	0	0	++++	++++
Human	0	0	++++	++++

^aCAL and MAL, respectively, the cortical and medullary portion of the thick ascending limb of the loop of Henle; CCT and MCT, respectively, the cortical and medullary portion of the collecting tubule. From [2].

Table 2. Effect of Antidiuretic Hormone on Epithelial Permeability

	P_{H_2O}	P_{Na}	P_K	P_{urea}
Collecting tubule				
Rabbit CCT	+	+	0	0
Rat CCT	+	+	+	ND
Human CCT	+	ND	ND	ND
Rabbit MCT	+	ND	ND	0
Rat MCT	+	ND	ND	+
Human MCT	+	ND	ND	ND
Rabbit PCT	+	ND	ND	0
Rat PCT	+	ND	ND	+
Human PCT	+	ND	ND	+
Toad Bladder	+	+	(+)	+
Cell lines				
MDCK	(+)	(+)	ND	ND
A6	0	+	ND	ND

P_{H_2O} , P_{Na} , P_K and P_{urea} are either transepithelial permeability or transport rate.

CCT: cortical collecting tubule; MCT: medullary collecting tubule; PCD: papillary collecting duct.

Established cell lines: MDCK from dog kidney; A6 from toad kidney.

ND: not determined; (+): suggestive observation only.

From [2].

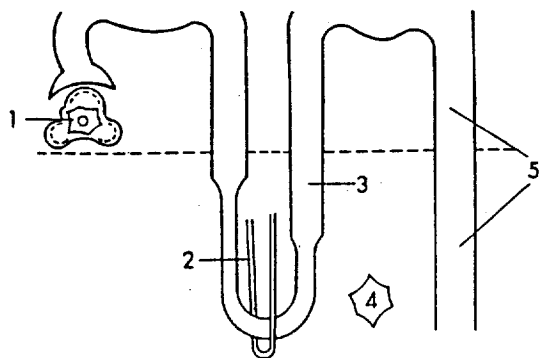


Fig. 1. Sites of action of vasopressin. 1, Glomerulus (V_{1a})-mesangial contraction, PG elaboration, growth; 2, vasa recta (V_1)-medullary blood flow; 3, medullary thick ascending limb (V_2)-electrolyte transport, growth; 4, medullary interstitium (V_1)-PG elaboration; 5, cortical and medullary collecting tubule (V_2)-water and solute transport, PG elaboration. From [3].

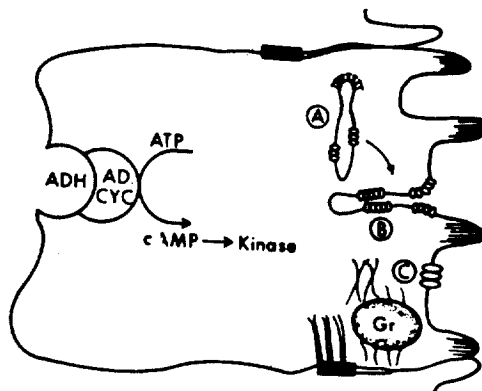


Fig. 2. Diagrammatic view of the intracellular action on antidiuretic hormone (ADH). The hormone in bound to receptors on the basolateral membrane of the receptor cell and activates adenylate cyclase, increasing the intracellular concentration of cAMP. A series of intermediate steps takes place, including activation of a cAMP-dependent protein kinase. Cytoplasmic tubular structures (aggrephores, A) are induced to fuse with the luminal membrane (B), and aggregates of water conducting particles are delivered to the membrane (C) (Gr = subluminal granule). From [14].

phatidyl inositol을 매개하여 세포내 Ca^{++} 농도가 증가되어 작용을 나타낸다는 사실이 확실해졌다^{8,9)}(Fig. 3). 항이뇨 호르몬의 요농축 작용은 집합관에서 V_2 수용체

를 통해 물과 요소의 투과도를 증가시키고^{2,10}, 다른 부위의 V_1 수용체를 통해서도 이를 회색시키는 작용^{6,11}이 복합적으로 일어난 결과라 할 수 있다. 본 종설에서는 항이노 호르몬의 V_1 과 V_2 수용체를 통한 세포내 작용을 중심으로 보고자 하였다.

V_2 수용체를 통한 요농축 작용

항이노 호르몬이 기저측막(basolateral)의 V_2 수용체와 결합하면 세포막의 G 단백질이 활성화되고, 이는 adenylyate cyclase를 활성화시켜서 세포내의 cAMP 생성이 증가된다⁹. cAMP는 세포질내의 protein kinase A를 활성화 시키는데⁹, 그 이후는 확실히 밝혀지지 않은 과정을 통하여 강측(luminal)막의 물분자와 요소의

투과도가 증가된다(Fig. 2).

항이노 호르몬에 의해 신장 세포막에 구조적인 변화가 생기는 과정은 양서류의 방광을 이용하여 많이 연구되어져 왔는데, 이는 항이노 호르몬의 표적세포로서 포유 동물의 집합관과 양서류 방광은 많은 유사점을 나타내기 때문이다. Freeze-fracture 전자 현미경으로 밝혀진 바로는, 항이노 호르몬 처치 후 강측막에 입자들이 몰려있는 것이 나타나는데(Fig. 3-a), 이 입자들을 통해 물의 이동이 증가하는 것으로 보여진다¹²⁻¹⁴. 양서류 방광에서 항이노 호르몬에 의해 나타나는 물통로가 되는 입자들은 세포질내의 aggrephore라는 특수한 tubule에 존재하는데(Fig. 3-b), 자극이 없으면 수평상태로 있다가 항이노 호르몬의 자극이 오면 aggrephore들이 이동하여 세포막에 융합하게 되고(Fig. 3-c) 입자들이 막에

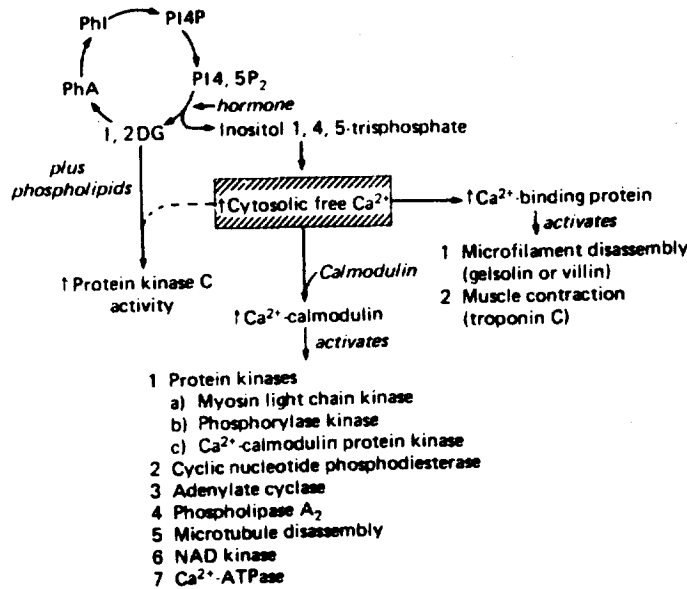


Fig. 3. Simplified scheme for the elevation of cytosolic free $[Ca^{++}]$ after vasopressin- V_1 receptor interaction, along with the varied cellular responses activated by the system in many cell types. The Ca^{++} signal may express its activity through a number of binding proteins including calmodulin, gelsolin or villin, troponin C or protein kinase C. As indicated by the dashed line, an elevation in cytosolic free $[Ca^{++}]$ is not necessary for protein kinase C activation in the presence of diacylglycerol (1, 2 DG) and phospholipids but may potentiate this kinase activity. The example of Ca^{++} -dependent processes is not all inclusive. Abbreviations are: PhI, phosphatidylinositol; PI4P, phosphatidylinositol-4-phosphate; PI4, 5P₂, phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate; PhA, phosphatidic acid. From [6].

모이게 된다(Fig. 3-d). 이 과정에서 세포질내의 cytoskeleton이 중요하다고 알려져 있지만 어떻게 작용하는지는 확실하지 않다^{14,15)}. 지금까지의 연구로 보면, 항이뇨 호르몬에 의해 aggrephores들이 세포막에 융합되는 초기 과정에서는 microtubule들의 작용이 중요하고¹⁶⁾, 물통로 입자들이 세포막에 물리게 하는 과정에는 actin filament에 의해 조절되는 것¹⁷⁾으로 보여진다. 항이뇨 호르몬에 의해 강측 막에 입자들이 모이고 물투과도가 증가하는 반응은 아주 빠르게 나타나는데, 양서류 방광의 경우 2분 이내에 나타난다고 한다¹²⁾.

한개의 입자당 물통로는 여러개 존재하는 것으로 보이는데, 물 분자의 통로는 아주 좁아서 요소(반경 2 Å)는 통과하지 못하고 물 분자(반경 1.5 Å)들도 하나씩 줄서는 것 같이 지나가는 것으로 추측되어진다¹⁸⁾. 물통로는 Na나 K 이온들 통로와는 달리, 열렸다 닫히는 특성을 보여주지는 않는다¹⁹⁾. 포유 동물에서 항이뇨 호르몬에 의해 물 투과도가 증가하는 부위는 피질과 수질 집합관 전체이지만, 요소의 투과도가 증가하는 부위는 수질 내측 집합관의 끝 2/3 정도만이다²⁰⁾. 요소의 이동은 amide 통로를 통한 facilitated diffusion에 의한 것으

로 보이며, 능동적 이동에 대한 증거는 확실치 않다²¹⁾.

V₁ 수용체를 통한 작용

항이뇨 호르몬의 V₁ 수용체는 신장내의 사구체 중간층 세포(mesangial cell), 혈관평활근 및 수질내 간질 세포등 세군데 존재한다(Fig. 1). 각 세포에서 항이뇨 호르몬의 작용은 세포질 내의 Ca⁺⁺ 증가를 매개로 이루어지며(Fig. 4), 요 농축에 중요한 영향을 미치게 된다.

사구체 중간층 세포에서 항이뇨 호르몬은 수축²²⁾을 유발할 뿐아니라, prostaglandin 합성도 증가²³⁾시킨다. 중간층 세포는 사구체 모세혈관의 표면적을 조절하는데²⁴⁾, 이 세포가 수축하면 사구체의 여과계수를 감소시켜 사구체 여과율에 영향을 미치게 된다. 또한 중간층 세포에서 합성된 PGE₂는 이 세포의 수축에 영향을 미칠 것으로 추측된다. 이와같이 항이뇨호르몬은 직접 또는 PGE₂를 통해 간접적으로 중간층 세포의 수축을 조절하는데, 이 과정에서 세포질내의 Ca⁺⁺ 농도가 증가하며 평활근에서와 같이 myosin light chain의 인산화가 이루어져서 수축된다²⁵⁾.

Fig. 4. Steps in the transfer of water channels in the toad and frog urinary bladder. A, aggrephores in the cytoplasm of a *Bufo marinus* granular cell, shown by freeze-fracture technique. Linear arrays of particles (arrowhead) are visible in both aggrephores. (Magnification $\times 120,000$) B. Aggrephore (*B. marinus*) prepared by glutaraldehyde-tannic acid fixation and ultrathin section. A coated vesicular haed (arrow), as well as linear arrays (arrowhead), can be seen. (Magnification $\times 120,000$) C. Aggrephore (*B. marinus*) fused to the apical membrane of a vasopressin-treated granular cell. (Magnification $\times 70,000$) D. P-face of a vasopressin-treated granular cell (*Rena catesbeiana*), showing particle arrays (arrows), some of which are emerging from fusion sites (arrowheads). The sites range from large (bottom) to small (top); the latter are suggestive of a small fused vesicle (Magnification $\times 30,000$) From [3].

혈관 평활근에서 항이뇨 호르몬의 주 작용은 수질내 혈류량을 감소시키는 것이다. 이는 수질내측의 혈관²⁶⁾이나 사구체의 원심성 소동맥(efferent arteriole)²⁷⁾의 V₁ 수용체에 작용하여 혈관을 수축시킨 결과로 추측된다.

항이뇨 호르몬은 수질내의 간질세포에서 prostaglandin 합성을 증가시키는데²⁸⁾, 수질내 집합관²⁹⁾에서도 약간 증가시키는 것으로 알려져 있다(Fig. 5). prostaglandin 합성의 증가는 주로 다음의 세가지 작용을 통하여 요 농축 능력을 감소시키는 결과를 초래한다(Fig. 6). 첫째, PGE₂의 혈관 이완작용은 수질내 혈류량을 증가시켜, 수질내부의 삼투질 농도를 감소시키기 때문에 요농축 능력이 감소된다. 둘째, PGE₂는 Henle씨 고리 굽은 상행각에서 항이뇨 호르몬에 의한 cAMP 합성과

Cl⁻ 재흡수를 억제^{30,31)}하기 때문에 수질내 NaCl 농도를 감소시킨다. 셋째, PGE₂는 수질내 집합관에서 항이뇨 호르몬의 작용을 억제하여 물의 재흡수를 감소시키는^{11,12)} 길항제로서 작용하여 요를 희석시킨다. 이와같이 항이뇨 호르몬은 신수질의 간질세포와 집합관에서 prostaglandin 생성을 증가시키는 한편, PGE₂는 항이뇨 호르몬의 작용을 억제하여 물투과도가 심하게 증가하는 것을 막아주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 실제로, indomethacin을 처리하여 신장내의 PGE₂ 합성을 억제하면 유두부의 삼투압과 요 농축 능력이 증가³¹⁾하였는데, 이 결과는 신장의 prostaglandin이 요 농축 능력을 저하시키는 생리적인 작용이 있음을 시사해 준다.

집합관에서 항이뇨 호르몬의 작용에 영향을 미치는 중요한 요인들로서는 prostaglandin 외에도 bradykinin, atrial natriuretic peptide (ANP), 부신 steroids 등이 있다. Bradykinin은 직접 또는 prostaglandin 생성을 증가시켜서 항이뇨 호르몬의 작용을 억제한다¹⁰⁾. 항이뇨 호르몬은 심장에서 ANP 분비를 증가시키고³²⁾, ANP는 피질과 수질 내측의 집합관에서 항이뇨 호르몬의 물재흡수 작용을 억제³⁴⁾할 뿐만 아니라 항이뇨 호르몬 분비도 억제한다³⁵⁾. 이 결과는 두 호르몬 상호간의

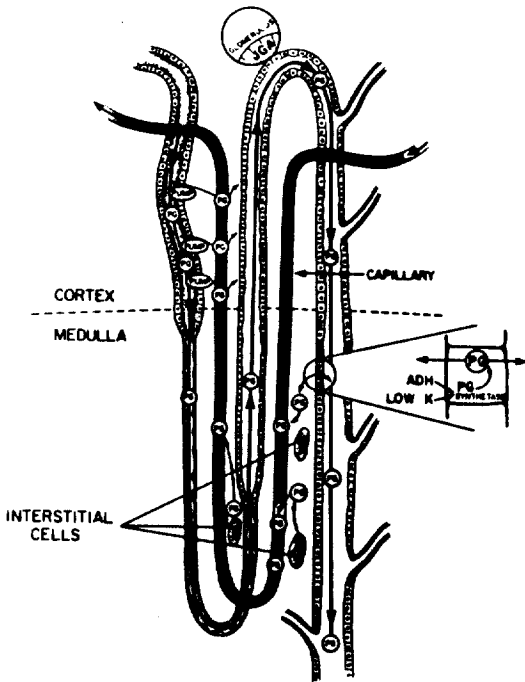


Fig. 5. Hypothetical scheme for the intrarenal delivery and tubule transport of endogenous prostaglandins. Antidiuretic hormone (ADH) stimulates the synthesis of prostaglandins in the interstitial and collecting tubule (duct) cells. The prostaglandins may enter the peritubular capillaries and vasa recta to be transported to cortical structures. The prostaglandins are extracted from the cortical capillaries and secreted into the urine by the proximal tubules. From [38].

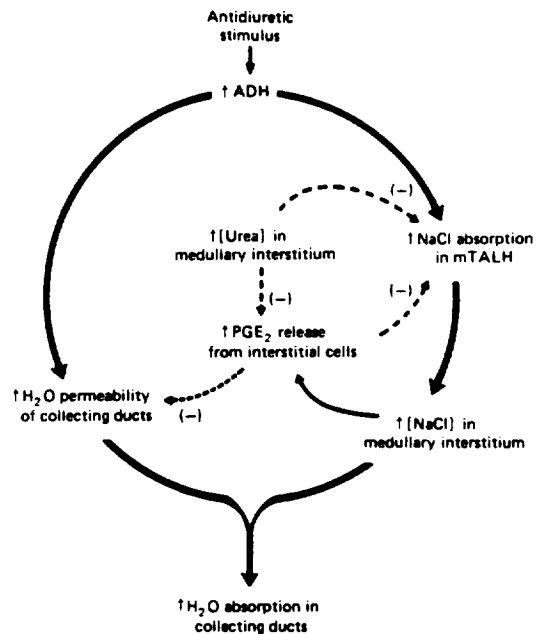


Fig. 6. General model for regulation of urinary concentrating process. From [39].

작용에 feedback loop가 존재하는 가능성을 시사해 주고 있지만, 앞으로 더 연구되어야 할 것이다. 부신의 steroid들은 항이뇨 호르몬이 V_2 수용체 결합을 증가시키고³⁶⁾, PGE_2 생성을 억제시키는³⁷⁾ 등의 작용을 통하여 항이뇨 호르몬의 작용을 항진시킨다.

결 론

항이뇨 호르몬의 항이뇨 작용은 신장내 사구체에서 집합관까지 여러 다른 종류의 세포에 있는 V_1 과 V_2 수용체를 통한 종합적인 작용의 결과라 할 수 있다. 집합관의 V_2 수용체와 결합하면, adenylyate cyclase-cAMP계를 통해 물과 요소의 투과도를 증가시켜 요를 농축시키게 된다. 이때 세포내 cytoskeleton 구조에 변화가 오고 아직 밝혀지지 않은 과정에 의해 결국은 강축 세포막에 물통로 입자들이 모이게 된다. 물통로 입자들이 세포막으로 이동되는데는 세포내 미세구조인 vesicle에 의한 것으로 보이며, 물과 요소 통로의 구조도 아직 확실치 않다.

항이뇨 호르몬의 V_1 수용체를 통한 작용은 세포내 phosphoinositide pathway를 통해 이루어진다. 집합관에서는 특히 protein kinase C가 활성화되어 prostaglandin의 합성이 증가되면, 항이뇨 호르몬의 길항제로 작용하여 물투과도를 억제하게 되어 요 농축능력이 저하된다. V_1 수용체를 통해 mesangial cell과 혈관이 수축되는데, 그 결과 사구체 여과율이나 수질내 혈류량에 변화가 오고 요 농축능력에 영향을 미치게 된다. 항이뇨 호르몬의 자극후 신장내 여러 종류의 세포에서 이차전령에 의해 효소나 다른 분자들이 변화되어 작용이 나타나기까지의 분자생물학적인 기전은 더 연구되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Handler JS, Orloff J: *Antidiuretic hormone. Ann Rev Physiol* **43**:611-624, 1981
- 2) Abramow M, Beauwens R, Cogan E: *Cellular events in vasopressin action. Kidney Int* **32** (Suppl 21): S56-S66, 1987
- 3) Hays R: *Cell biology of vasopressin, in the Kidney, ed by Brenner BM, Rector FC Jr, Philadelphia, Saunders, pp 424-444, 1991*

- 4) Sasaki S, Imai M: *Effects of vasopressin on water and NaCl transport across the in vitro perfused medullary thick ascending limb of Henle's loop of mouse, rat and rabbit kidneys. Pfluegers Arch* **383**: 215-221, 1980
- 5) Hebert SC, Andreoli TE: *Water movement across the mammalian cortical collecting duct. Kidney Int* **22**:526-535, 1987
- 6) Ausiello DA, Skorecki KL, Verkman AS, Bonventre JV: *Vasopressin signaling in kidney cells. Kidney Int* **31**:521-529, 1987
- 7) Orloff J, Handler J: *The similarity of effects of vasopressin, adenosine-3'5'-monophosphate (cyclic AMP) and theophylline in the toad bladder. J Clin Invest* **41**:702-709, 1962
- 8) Dousa TP, Barnes LD: *Regulation of protein kinase by vasopressin in renal medulla in situ. Am J Physiol* **232**:F50-F57, 1977
- 9) Storecki KL, Ausiello DA: *Vasopressin receptor-adenylyate cyclase interactions: A model for cAMP metabolism in the kidney. in Vasopressin, ed by Cowley AW Jr, Liard JF and Ausiello DA, Raven Press, New York, 55, 1988*
- 10) Schuster VL: *Mechanism of bradykinin, ADH, and cAMP interaction in rabbit cortical collecting tubule. Am J Physiol* **249**:645-653, 1985
- 11) Stokes JB, Kokko JP: *Inhibition of sodium transport by prostaglandin E2 across the isolated perfused rabbit collecting tubule. J Clin Invest* **59**:1099-1104, 1977
- 12) Ding G, Franki N, Bourguet J, DiScala VA: *The role of vesicular transport in ADH-stimulated aggregate delivery. Am J Physiol* **255**:C641-651, 1988
- 13) Chevalier J, Bourguet J, Hugon JS: *Membrane associated particles: Distribution in frog urinary bladder epithelium at rest and after oxytoin treatment. Cell Tissue Res* **152**:129-140, 1974
- 14) Hays RM, Nicholas F, Ding G: *Effects of antidiuretic hormone on the collecting duct. Kidney Int* **31**: 530-537, 1987
- 15) Taylor A: *Role of microtubules and microfilaments in the action of vasopressin, in Disturbances in Body Fluid Osmolality, edited by Andreoli TE, Grantham JJ, Rector FC Fr. Bethesda, Am Physiol Soc pp 97-124, 1977*
- 16) Muller J, Kachadorian WA, DiScala VA: *Evidence that ADH-stimulated intramembranous particle aggregates are transferred from cytoplasmic to*

- luminal membranes in toad bladder epithelial cells. *J Cell Biol* **85**:83-95, 1980
- 17) Wade JB, Kachadorian WA: *Cytochalasin B inhibition of toad bladder apical membrane responses to ADH*. *Am J Physiol* **255**:C526-C530, 1988
 - 18) Rosenberg PA, Finkelstein A: *Water permeability of gramicidin A-treated lipid bilayer membrane*. *J Gen Physiol* **72**:341-350, 1978
 - 19) Latorre R, Alvarez O, Cecci X, Vergara C: *Properties of reconstituted ion channels*. *Rev Biophys Chem* **14**:79-111, 1985
 - 20) Rocha AS, Kudo LH: *Water, urea, sodium, chloride, and potassium transport in the in vitro isolated perfused papillary collecting duct*. *Kidney Int* **22**:485-491, 1982
 - 21) Katz U, Ben Sasson Y: *A possible role of the kidney and urinary bladder in urea conservation of Bufo viridis under high salt acclimation*. *J Exp Biol* **109**:373-377, 1984
 - 22) Ausiello DA, Kreisberg JI, Karnovsky MJ: *Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin*. *J Clin Invest* **65**:754-760, 1980
 - 23) Scharschmidt LA, Dunn MJ: *Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture*. *J Clin Invest* **71**:1756-1764, 1983
 - 24) Maddox DA, Brenner BM: *Glomerular ultrafiltration, in The Kidney, ed by Brenner BM, Rector FC Jr., Philadelphia, Sanders, pp 205-244, 1983*
 - 25) Bonventre JV, Skorecki KL, Kriesberg JI, Cheung JY: *Vasopressin increases cytosolic free calcium concentration in glomerular mesangial cells*. *Am J Physiol* **251**:F94-F102, 1986
 - 26) Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL: *Effect of arginine vasopressin on renal medullary blood flow*. *J Clin Invest* **76**:770-778, 1985
 - 27) Edwards RM, Trizna W, Kinter LB: *Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists*. *Am J Physiol* **256**:F274-278, 1989
 - 28) Zusman RM, Keiser HR: *Prostaglandin biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue cultures. Stimulation by angiotensin II, bradykinin and arginine vasopressin*. *J Clin Invest* **60**:215-223, 1977
 - 29) Schlondorff D, Satriano JA, Schwartz GJ: *Synthesis of prostaglandin E2 in different segments of isolated collecting tubules from adult and neonatal rabbits*. *Am J Physiol* **248**:F134-144, 1985
 - 30) Torikai S, Kurokawa K: *Effect of PGE2 on vasopressin-dependent cell cAMP in isolated single nephron segments*. *Am J Physiol* **245**:F58-F66, 1983
 - 31) Stokes JB: *Effect of prostaglandin E2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle*. *J Clin Invest* **64**:495-502, 1979
 - 32) Sonnenberg H, Veress AT: *Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor*. *Biochem Biophys Res Comm* **30**:443-449, 1984
 - 33) Dillingham MA, Anderson RJ: *Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor*. *Science* **231**:1572-1573, 1986
 - 34) Fujio N, Ohashi M, Nawata H, Kato K, Ibayashi H, Kangawa K, Matsuo H: *Alpha-human atrial natriuretic poly-peptide reduces the plasma arginine vasopressin concentration in human subjects*. *Clin Endocrinol* **26**:181-187, 1986
 - 35) Rajerison R, Marchetti J, Roy C, Bockaert C, Jard S: *The vasopressin sensitive adenylate cyclase of the rat kidney. Effect of adrenalectomy and corticosteroids on hormonal receptor enzyme coupling*. *J Biol Chem* **249**:6390-6400, 1974
 - 36) Jackson BA, Braun-Werness JL, Kusano E, Dousa TP: *Concentrating defect in the adrenalectomized rat. Abnormal vasopressin-sensitive cyclic adenosine monophosphate metabolism in the papillary collecting duct*. *J Clin Invest* **72**:997-1004, 1983
 - 37) Grantham JJ, Chonko AM: *Renal handling of organic anions and cations; excretion of uric acid. in The Kidney, ed by Brenner BM, Rector FC Jr, Philadelphia, Saunders, p489, 1991*
 - 38) Hebert SC, Reeves WB, Molony DA, Andreoli TE: *The medullary thick limb: Function and modulation of the single effect multiplier*. *Kidney Int* **31**:580-588, 1987