집합관 기능의 임상적 이용

- Bedside Physiology of Collecting Duct -

서울대학교 의과대학 내과학교실

한 진 석 · 이 정 상

집합관의 형태와 기능

1. 형 태

집합관(collecting duct)은 피질에서 시작되어 신유두 끝까지 분포하며 피질부, 외수질부, 내수질부의 분절로 나눌 수 있다.

피질부 집합관(CCD)은 주세포 및 사이 세포로 구성되어 있다. 주세포는 전체 세포의 2/3에 해당하 며, 세포질이 엷게 염색되며 세포 소기관이 비교적 적은 특징이 있다. 사이 세포는 약 1/3을 차지하며, A형과 B형이 있다. A형 사이 세포는 내강면 막에 뚜렷한 미세주들이 있고, 소포상 관(tubulovesicular) 구조들이 내강면 세포질에 광범위하게 분포되어 있다. 이 세포에는 수소 이온 펌프(proton pump)가 있어 산을 배설한다. B형 사이 세포는 세포질이 보다 치밀하고 미토콘드리아가 더 많으며, 원형의 소포상 구조가 세포질에 분포하고 있고, 기저 외측막의 표면적이 더 넓다. B형 사이 세포는 피질부 집합관에만 분포하고 있으며 알칼리증이 있는 경우 활성화된다.

외수질부 집합관(OMCD)은 주세포와 사이 세포로 구성되어 있고, 1/3을 차지하는 사이 세포는 피질부 집합관의 A형 사이 세포와 유사하다.

내수질부 집합관(IMCD)의 기시부 1/3은 주로 주세포로 구성되어 있고 약간의 사이 세포들이 포함되며, 나머지 말단부 2/3는 내수질부 세포(IMCD cell)로만 구성되어 있다.

2. 기능

집합관은 신 세뇨관은 마지막 부위로서 세뇨관 액의 양과 용질 농도를 최종적으로 조절한다. 즉, 요농축 기능, 요 산성화 기능, 전해질 배설의 조절 기능을 가지고 있다[2].

1) 수분 재흡수(water transport)

전체 집합관에서 삼투압에 의한 물의 투과는 주로 항이뇨 호르몬에 의하여 조절된다. 바소프레신(vasopressin)이 분비되지 않으면 말단부 집합관에서만 약간의 투과성을 보이고 나머지 부분에서는 물이 투과되지 않는다. 바소프레신이 존재하면 주세포 및 말단 IMCD 세포 전체는 수분 투과성이 높아진다. 최근에 저자들은 옥시토신(oxytocin)이 바소프레신과 같이 항 이뇨 호르몬으로 작용함을 밝혔다[10, 11, 13].

항이뇨 호르몬의 작용에 따른 수분 통로(water channel : aquaporin)의 활성화가 수분 재흡수에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉 집합관에서 항이뇨 호르몬(vasopressin, oxytocin)에 의하여 내강면 막의 aquaporin-2가 활성화되어 수분을 이동시키고 기저외측면 막에서는 aquaporin-3나 4가 수분 이동에 관여하는 것으로 보고되고 있다.

2) 수소 이온 및 중탄산염의 이동 (proton and bicarbonate transport)

집합관 전장에 걸쳐서 수소이온이 이동되며, 산 배설을 조절한다. 사이 세포에는 탄산 탈수 효소 II(carbonic anhydrase II)가 존재하며, 따라서 산 분비에 관여한다는 것이 알려졌다. A형 사이세포에서는 면역세포 화학적으로 소포형(vacuolar type)의 H^+-ATP 효소가 내강면 막에 존재하며, 기저외측면 Cl^--HCO_3^-교환기(band 3 단백)가 존재함이 밝혀졌다. 이러한 증거들에서 A형 사이 세포가 피질부 집합관에서 수소 이온의 분비에 관여한다는 것이 밝혀졌다. B형 사이 세포의 기저외측면 막에는 H^+-ATP 효소가 있고 내강면 막에 Cl^--HCO_3^- 교환기가 있으므로 중탄산염의 분비에 관여함이 알려졌다. 외수질부 집합관의 사이 세포는 수소 이온 배설에 있어 부신피질 호르몬(특히, aldosterone)에 의해 활성화되며, 나트륨의 이동과는 무관한 과정에 의한다. 내수질부 집합관도 요

산성화에 관여한다. 산을 분비하는 사이 세포들은 기시부 IMCD에는 존재하지만 말단부 IMCD에는 없다.

3) 요소 이동(urea transport)

피질과 외수질부 집합관은 항 이뇨 호르몬의 존재 여부에 관계없이 요소를 투과시키지 않는다. 말단부 IMCD에서는 항이뇨 호르몬에 의하여 요소의 재흡수가 급격히 증가하여 내수질의 요소농도를 높여 이는 요의 농축에 중요한 역할을 한다. 저자들은 항이뇨 호르몬에 의한 말단부 내수질에서의 요소의 재흡수는 수분 재흡수와 다른 경로로 재흡수가 됨을 밝혔고[9], 최근에는 수분 통로와는 다른 요소 운반체(urea transporter : UT)가 밝혀지고 있다.

4) 나트륨과 칼륨의 이동

(sodium and potassium transport)

기본적으로 집합관에서 나트륨과 칼륨 이동의 대부분은 알도스테론에 의하여 조절된다. 나트륨 배설의 최종 조절이 이루어지며, 여과된 나트륨의 10% 미만이 알도스테론에 의하여 조절된다. 알도스테론의 표적세포는 집합관의 주세포이며, 주세포의 내강면 막에 아밀로라이드에 의해 차단되는 나트륨 통로(amiloride-sensitive sodium channel)의 활성화를 통하여 나트륨의 재흡수를 촉진한다. 세포내 나트륨의 농도가 올라가면, 기저외측면막의 Na^+-K^+-ATP 효소 활성도가 증가되어 계속해서 나트륨이 들어 올 수 있는 농도 경사를 유지한다. 한편, 알도스테론(aldosterone)에 의하여 활성화되는 칼륨 통로를 통해 칼륨 분비가 일어나게 된다. 그러므로 혈장 알도스테론 분비가 증가되면, 나트륨의 재흡수가 촉진되고, 칼륨 분비가 증가된다. 피질 및 외수질부 집합관의 사이 세포는 칼륨 부족시 H^+-K^+ATP 효소를 활성화시켜 수소 이온을 내보내면서 칼륨의 재흡수를 촉진한다.

집합관 생리의 임상적 이용

1. 요농축기능의 평가

1) 요 삼투질 농도

요 농축기능의 장애가 있는 다뇨환자에서 요 삼투질 농도가 150mOsm/Kg H_2O 미만이면 수분 이뇨를 나타내고, 300mOsm/Kg H_2O 이상인 경우에는 용질 이뇨를 의미한다. 수분 이뇨의 원인이 다음증인 경우는 혈장 나트륨 농도가 낮은 정상 범위에 있으나, 요붕증인 경우에는 대개 고나트륨 혈증을 동반하며 탈수검사와 항이뇨 호르몬 자극검사를 시행하여 중추성과 신성 요붕증으로 구분할 수 있다.

저자들은 이뇨기에서 회복기까지 1일 10L 이상 다뇨를 보이는 경우가 혼한 한국형 출혈열 환자 11명의 회복기에서 측정한 요 농축능이 저하되어 있었고 1명을 제외하고는 신성 요붕증의 양상을 보였으며, 이는 주로 항이뇨 호르몬에 대한 집합관의 반응 장애에 따른 것임을 밝혔다[2, 3, 15].

한편, 요삼투질 배설률이 1시간당 50-60mOsm/L를 넘으면 용질 이뇨를 생각하면, 요 나트륨과 칼륨 농도의 합의 2배와 삼투질 농도를 비교하여 서로 유사하면 염분이 용질 이뇨의 주 성분임을 알 수 있고, 만약 요전해질에 비하여 삼투질 농도가 훨씬 높다면 당, 요소 혹은 mannitol 등에 의한 삼투성 이뇨를 감별할 수 있다.

고나트륨 혈증이 나트륨 과잉에 의한 경우는 고혈압이나 부종을 동반하지만, 수분 소실에 의한 경우는 그렇지 않다. 수분 소실이 신외 소실인 경우 요량이 감소하고(0.8L/day 미만) 요 삼투질 농도가 증가하지만(1,000mOsm/Kg H_2O 이상), 신소실의 원인이 요붕증이라면 요 삼투질 농도가 낮고, 삼투성 이뇨나 이뇨제 투여에 의한 것이라면 요 삼투질 농도는 등장성에 가깝다.

급성 신부전에서 요 삼투질 농도가 높으면(500mOsm/Kg H_2O 이상) 신전성 고질소 혈증을 시사하고, 낮으면(350mOsm/Kg H_2O 미만) 급성 세뇨관 괴사용 시사한다고 알려졌으나, 중복되는 부분이 많아서 특이도가 높지 않다. 한편, 요 삼투질 농도의 측정치가 계산으로 구할 수 있는 유효 요삼투질 농도보다 훨씬 높을 때는 급성 알코올중독의 경우처럼 요중에 비정상적인 삼투질이 존재함을 시사한다.

2) 요 aquaporin의 측정

여러 조건에 따른 요 농축능 저해에 따른 신조직내 auaporin의 발현 저하가 보고되고 있으며, 저자들도 고 칼슘혈증에 의한 다뇨 상태의 백서 내수질 집합관에서의 aquaporin 발현 저하를 보고하였다[16]. 최근에는 요 중 aquaporin을 immunoblot, 방사면역 측정법으로 정량하여 요농축능 저하의 원인 감별에 적용하려는 시도가 있으나, 그 의의는 아직 확실하지 않다.

2. 요 산성화능의 평가

체내 산·염기 평형이 일정하게 유지되기 위해서는

식이섭취 및 대사과정에 따라 생성된 산의 양이 요 중 배설(net acid excretion)과 같아야 한다. 산의 생성이 증가하게 되면 정상적인 신장 반응에 의하여 순산 배설도 증가하게 된다. 적정가능 산은 주로 인산염의 배설률에 의하여 결정되므로 그 변화의 정도가 비교적 작고, 대사성 산증에서는 요중 중탄산염 배설이 거의 없어지므로, 요중 암모늄 배설률에 의해 순산 배설이 좌우된다. 따라서, 요 암모늄을 측정함으로써 요 산성화능을 평가할 수 있다. 그러나, 임상에서 요 암모늄의 측정이 용이하지 못하므로 이를 반영하는 간접적인 지표로서 요 음이온차, 요 삼투질 농도가 제시되었다.

1) 요 음이온차(urine anion gap)

요 음이온 차는 요 암모늄 배설을 반영하는 간편하고 믿을만한 지표로서, 다음 식으로 구한다.

Urine anion gap = $Na^+ + K^+ - Cl^-$

요중 존재하는 양이온과 음이온의 합은 같으므로 다음 등식이 성립하고,

$Na^+ + K^+ + 2Ca^{++} + 2Mg^{++} + NH_4^+$

$= Cl^- + HCO_3^- + H_2PO_4^- + 2HPO_4^= + 2SO_4^=$

정상 식에서는 요중 칼슘 및 마그네슘 이온의 배설량이 적고, 인산염, 황산염 및 유기 음이온의 배설이 거의 일정하므로, 이들 음이온과 양이온의 차는 약 80mEq/day에 해당하고, 따라서 pH 6.5 미만의 산성 요에서 다음 등식이 성립한다.

$Na^+ + K^+ + NH_4^+ = Cl^- + 80$

이는 대사성 산증에서 요 음이온차가 음의 값이면 암모늄의 배설이 80mmol/day 이상으로 정상적인 요 산성화능을 나타내고, 만약 양의 값이면 요 암모늄배설의 장애가 있음을 보여준다.

저자들은 정상 성인 8명에서 NH_4Cl 경구 투여 후 요 산성화능이 증가함에 따라 요 암모늄, 적정가능 산 및 순산 배설률은 모두 증가한 반면, 요 음이온차는 모두 양의 값으로부터 음의 값으로 감소함을 관찰하였다. 또한, 대사성 산증을 동반한 원위부 신세뇨관성 산증 및 만성 신부전에서 저하된 요 산성화능을 요 음이온차가 5mEq/L 이상으로 감별할 수 있었다[1, 4, 5, 12]. 이는 요 음이온차가 과염소 혈증성(정상 혈청 음이온차성) 대사성산증의 감별진단에는 유용하지만, 만성 신부전과 같이 혈청 음이온차가 증가한 대사성산증에서는 별로 도움이 되지 않는다고 알려진 것과 달리 요 음이온차가 대사성 산증에서 일반적으로 요 산성화능장애를 반영할 수 있음을 시사하고 있다. 또한 요 음이온차는 단순히 요 암모늄뿐만 아니라 순산 배설률을 반영하고 있었다[12].

2) 요 삼투질 농도차(urine osmoral gap)

요 삼투질 농도차는 케톤산증의 경우처럼 요암모늄 이온이 염소 이온이 아닌 다른 음이온과 동반하여 배설되어 요 음이온차가 실제 암모늄 배설을 과소 평가하게 될 단점을 보완할 수 있는 지표로 주목받고 있다. 요 삼투질 농도차는 요 삼투질 농도의 측정치와 계산치(2 [$Na^+ + K^+$] +urea+glucose)의 차를 의미하며, 다음 식에 따라 요 암모늄을 반정량적으로 반영한다.

Modified urine osmolal gap

= 0.5(measured osmolality-[2($Na^+ + K^-$)

+urea+glucose])

저자들은 정상 음이온차를 보이는 원위부 신세뇨관성 산증에서 요 삼투질 농도차가 요 암모늄 및 순산 배설률을 잘 반영하는 것으로 밝힌 바 있으며[1, 5, 12], 최근에는 고음이온차 대사성 산증에서도 요 음이온차와는 달리 요 삼투질 농도차가 요 암모늄 배설의 지표가 될 수 있음을 보고하였다[7].

3) 신 조직에서 proton-pump 결손의 증명

원위부 신세뇨관성 산증에서 병태 생리적인 원인들(proton-pump 결손, potential gradient 결손, 수 소이온 역류)의 감별에 과거에는 furosemide, Na_2SO_4 부하 등 기능적 검사법이 이용되었으나 최근에는 면역조직 화학법을 이용한 직접적인 신 조직내 proton-pump 결손의 증명이 이용되고 있다.

국내에서도 저자들의 2례를 포함하여 총 4례의 원위부 세뇨관성 산증에서 proton-pump의 결손을 증명하였다[14].

4) 요 음이온 분획 배설율

(fractional excretion of anions : FEAg)

대사성 산증은 그 발생기전에 따라 산이 과도하게 생성되는 경우와 중탄산염이 소실되는 경우로 분류할 수 있다. 전자의 경우는 대부분 혈장 내에 음이온이 축적되어 혈청 음이온이 증가하지만, 일부에서는 혈청 음 이온차가 정상인 과염소 혈증성 대사성 산증을 관찰하게 된다. 즉, 경증 케톤 산증의 경우에 동량의 암모늄과 케톤산이 배설되어 혈청 중탄산염 및 음이온차가 정상으로 유지되다가, 케톤산이 배설되는 정도에 비하여 신장에서 보상적으로 이루어지는 중탄산염의 재생이 늦어지면 산증이 초래되면서 케톤 음이온이 암

모늄 이온 대신 나트륨 혹은 칼륨 이온과 동반하여 배설되고, 이에 필연적으로 수분도 함께 소실되므로 세포외 체액 감소에 따른 과염소 혈증이 발생한다. 이와 같이, 산이 과도히 생성되어 발생한 대사성 산증에서 혈청 음이온 차가 증가하지 않아 감별 진단하기 어려운 경우에 음이온분획배설률(fractional excretion of anions)을 이용하면 신장을 통해 배설되는 음이온들의 성상을 파악할 수 있다.

Fractional excretion of anions

$$= 100 \times [(anion)_{urine}/(anion)_{plasma}]/ [(creatinine)_{urine}/(creatinine)_{plasma}]$$

위 식의 혈장 음이온에는 칼륨 양이온과 알부민 음이온을 부정한 음이온차를 사용하고, 요 음이온은 주요 양이온($Na^+ + K^+ + NH_4^+$)과 음이온(Cl^-)의 차로 구하며 암모늄 이온은 요 삼투질 농도차로부터 구할 수 있다.

음이온 분획 배설률이 100%를 초과하는 경우는 음이온이 사구체에서 여과됨과 동시에 세뇨관에서 분비가 있음을 시사하고, 본드흡입에 따른 hippuric acid의 과생산이 그 예이다. 한편, L-lactic acid는 여과되지 않고 거의 모두 재흡수되므로 음이온 분획 배설률이 0내지 10% 미만이 된다.

그러나, 이 지표의 임성적인 이용은 산발적인 증례 보고만 있을뿐 그 유용성이 검토된 바 없었다. 저자들은 최근에 대사성 산증의 병태생리적 기전에 따라 산의 과생성군과 산 배설 저하군에서 음이온 분획 배설율 10%를 기준으로 감별이 가능함을 관찰하여 앞으로 임상적으로 유용하게 이용할 수 있음을 밝혔다[6]. 또한, 저자들은 만성 신부전에 의한 대사성 산증의 경우는 음이온 분획 배설율이 인산염 분획 배설율과 관련이 있음을 밝혔다[4].

3. 요 칼륨 배설의 평가

과거에 이용되었던 요 칼륨 농도는 내수질 집합관의 요 농축 상태에 따라 많은 차이를 보이고 요 칼륨 분획 배설율은 사구체 여과율에 따른 nomogram을 이용하여 평가해야 하므로 비실용적이다.

최근에 개발된 TTKG(transtubular K gradient)는 칼륨 평형 장애의 기전을 감별함에 있어 피질부 원위세뇨관에서 칼륨 이온의 분비 활성도를 쉽게 비관혈적으로 평가할 수 있는 지표이다. 요 중 칼륨 이온의 배설은 피질 집합관의 칼륨 이온의 분비에 의하여 결정되고, 이는 세뇨관 내강의 칼륨 농도와 혈장 칼륨 농도의 비로 표시할 수 있다. 피질 집합관 내강으로부터 배설되는 칼륨과 요 칼륨 농도 차이는 수질부에서 수분이 재흡수되는 정도에 따라 생기게 된다.

따라서, 피질 집합관 내강의 칼륨 농도는 요중 칼륨 농도로부터 수질부 집합관에서 재흡수되는 수분량을 보정하여 유추할 수 있다. 이를 응용하여 TTKG는 다음의 식으로 구하게 된다.

$$TTKG = [K^+]_{urine}/(urine/plasma)_{osmolality}/ [K^+]_{plasma}$$

칼륨 분획 내설률이 네프론 전체에 걸쳐 재흡수되는 수분을 보정한 값인데 비하여, 수질부 집합관에 서 재흡수되는 수분 만을 보정한 TTKG는 피질부 집합관에서 일어나는 칼륨 이온 분비의 활성도를 더 잘 반영한다고 할 수 있다.

그러나, TTKG의 임상적 유용성은 증례가 충분하지 못하여 아직 잘 밝혀져 있지 않고 있다. 저자들은 최근 TTKG와 요 암모늄이 저칼륨 혈증의 원인 감별에 유용하고 특히 칼륨의 신소실에 의한 원인들에서는 TTKG가 혈장 aldosterone치를 잘 반영하는 것으로 보고하였다[8].

앞으로의 과제

현재까지 집합관 기능적 형태나 생리는 아직도 명확히 밝혀져 있지 못한 상태로, 앞으로 이들의 규명과 더불어 보다 정확하고 적절한 임상 지표가 개발될 것으로 기대하고 있다.

특히, 바소프레신은 물론 옥시토신의 항이뇨 호르몬으로서의 역할을 평가할 수 있는 요 aquaporin의 정량, proton-pump의 활성도를 정량화할 수 있는 임상적 지표들의 개발과 아울러 기존 지표들의 진단적 기준 설정과 임상적 유용성의 평가는 앞으로 해결해야 할 과제로 생각한다.

감사의 글

본 논문의 자료는 김 진(가톨릭의대 해부학), 김근호(한림의대 내과), 엄재호(충북의대 내과) 장세호(경상의대 내과) 등 여러 교수님들과 주권욱(국군 대전병원), 전은실(서울의대 내과), 김영희(가톨릭의대 해부학), 정용영(한림의대 내과) 선생님들과 공동으로 이루

어진 것으로 깊은 감사를 드린다.

인용된 저자의 논문

1) 한진석, 주권욱, 정윤철, 임춘수, 김연수, 안규리, 김성권, 이정상 : 만성대사성 산증에서 요 음이온차를 이용한 요 산성화능의 평가. 대한내과학회지 *45(4):415-421, 1993*

2) 한진석 : 요농축기전-내수질 집합세뇨관*(Inner Medullary Collecting Ducts : IMCD's*의 역할). 대한신장학회지 *12(7):3-4, 1993*

3) 한진석, 김근호 : 요 전해질 및 삼투질 농도의 임상적 이용. 제*46*차 대한내과학회추계학술대회 별책: *137-145, 1994*

4) 주권욱, 전은실, 김연수, 김근호, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상 : 만성 신부전에 의한 대사성 산증에서 혈청 음이온차의 양상과 요 적응기전. 대한신장학회지 *13(4):737-746, 1994*

5) 김근호, 전은실, 허우성, 김연수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상 : 요 삼투질농도차를 이용한 요 암모늄 배설의 평가 : 요 음이온차와 비교. 대한내과학회지 *48(5):611-617, 1995*

6) 전은실, 오지은, 허우성, 조윤숙, 김연수, 안규리, 한진석, 김성권, 이정상, 정용영, 김근호 : 대사성 산증의 감별진단 지표들의 임상적 유용성. 대한신장학회지 *15(3):278-288, 1996*

7) 정용영, 한성우, 박민숙, 김권수, 김근호, 조윤숙, 주권욱, 한진석, 김성권, 이정상 : 고음이온차 대사성 산 증에서 요 삼투질 농도차와 요중 암모늄 배설의 상관성 : 요 음이온차와 비교. 대한내과학회지 *53(1):61-68, 1997*

8) 장세호, 한진석, 이정상 : 저 포타시움 혈증의 감별진단에 있어 *Transtubular Potassium Gradient (TTKG)*와 요 암모니움의 임상적 유용성. 대한신장학회지 *16(3):417-425, 1997*

9) Wall SM, Han JS, Chou CL, Knepper MA : *Kinetics of urea and water permeability activation by vasopressin in rat terminal IMCD. Am J Physiol 262:F989-F998, 1992*

10) Han JS, Meada Y, Knepper MA : *Dual actions of vasopressin and oxytocin in regulation of water permeability in terminal collecting duct. Am J Physiol 265:F26-F34, 1993*

11) Kenpper MA, Han JS, Maeda Y, Excelbarger C, DiGiovanni S, Chou C-L, Nielson S, Wade JS : *Vasopressin independent regulation of collecting duct water permeability : long-term versus short-term factors. In : Vasopressin, ed by Gross P, Richter D, and Robertson GL. Paris : Libbey. 381-391, 1993*

12) Kim GH, Han JS, Kim YS, Joo KW, Kim S, Lee JS : *Evaluation of urine acidificatin by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. Am J Kid Dis 27(1):42-47, 1996*

13) Han JS, Jeon US, Huh WS, Kim GH, Ahn C, Kim S, Lee JS : *Does oxytocin participate in the pathogenesis of edema similary to vasopressin? (Abstract) J Am Soc Nephrol 7(9):1350, 1996*

14) Kim GH, Jung YY, Jeon US, Cho YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Kim YH, Kim J : *Absence of H^+-ATPase in the intercalated cells of renal biopsy tissue in the patients with classic distal renal tubular acidosis(dRTA) : Sögren's syndrome and idiopathic dRTA(Albright's disease)(Abstract). J Am Soc Nephrol 7(9): 1351, 1996*

15) Kim GH, Han JS, Earm JH, Jeon US, Kim YS, Ahn C, Kim S, Lee JS : *Evaluation of renal tubular functions in convalescent phase of hemorrhagic fever with renal syndrome. Am J Neprhol 1997(in press)*

16) Earm JH, Christensen EI, Marple D, Han JS, Knepper MA, Nielsen S : *Decreased aquaporin-2 water channel expression in kidney inner medulla of hypercalcemic rats. Am J Physiol 1997(in press)*