

## Atrial Natriuretic Factor의 대사에 미치는 폐순환계의 역할\*

서울대학교 의과대학 내과학교실

서정돈 · 김효수 · 박성욱 · 유규형 · 김철호 · 오병희  
박영배 · 조보연 · 최윤식 · 이영우

= Abstract =

### The Role of Pulmonary Circulation in the Metabolism of Atrial Natriuretic Factor in Man

Jung Don Seo, M.D., Hyo Soo Kim, M.D., Seong Wook Park, M.D.,  
Kyu Hyung Ryu, M.D., Cheol Ho Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D.,  
Young Bae Park, M.D., Bo Yeon Cho, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,  
Young Woo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University*

To evaluate the role of pulmonary capillary in the metabolism of atrial natriuretic factor (ANF), we measured plasma level of immunoreactive (IR) ANF in pulmonary artery, pulmonary vein, left atrium and aorta simultaneously in 7 cardiac patients with patent foramen ovale without shunt and 8 cardiac patients with atrial septal defect (ASD) with only left to right shunt during cardiac catheterization.

Plasma level of IR-ANF in pulmonary vein was significantly lower than that of pulmonary artery and plasma level of IR-ANF in left atrium was not significantly higher than that of pulmonary vein.

We concluded that pulmonary capillary is thought to be involved in the metabolism of ANF and that ANF secreted by left atrial myocardium is mainly drained through coronary sinus into right atrial cavity rather than directly into left atrial cavity through thebesian vein.

KEY WORD : Atrial natriuretic factor · Pulmonary circulation.

## 서 론

Atrial natriuretic factor(이하 ANF로 약함)는<sup>1)</sup>

1981년 Adolfo J. de Bold에 의해서 rat의 심근에 있는 것이 발견되었다<sup>2,3,4)</sup>. 이후 1984년 순수분리가 가능해지면서 아미노산 배열순서가 알려지고 합성과 방사면역측정법이 이루어지게 되었다<sup>5)</sup>. 또 동물실험

\* 본 연구는 1988년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어 졌음.

결과, Na배설작용 외에도 혈관확장 작용이나, renin-angiotensin-aldosterone 체계에 길항하는 작용이 밝혀졌으며<sup>6,7)</sup> 1985년 부터는 많은 임상연구결과가 발표되었다.

ANF연구중 많은 분야에서 상당한 지식이 축적되어오고 있으나, 아직 그 대사과정에 관하여는 논란의 여지가 많다. 즉, 체순환 말초모세혈관, 간, 콩팥등이 대사과정에 중요한 역할을 한다는 데에 있어서는 거의 일치된 견해를 보이고 있으나<sup>8,9,10,11)</sup> 대사과정에 관여하는 그 이외의 인자에 대해서는 견해들이 각기 다르다. 특히 ANF의 대사과정에서의 폐순환계의 역할에 대해서는 학자들마다 견해가 달라서, Tang 등은 동물실험결과를 토대로, 또 Rodeheffer등은 임상연구결과를 토대로 폐순환계가 ANF대사과정에 관여한다고 주장하는 반면<sup>12)</sup>, Raine등은 정반대로 폐순환계가 ANF의 전구물질을 활성화시킨다고 주장하였다<sup>13)</sup>. 그리고 Bates등<sup>9)</sup>이나 Espiner<sup>8)</sup>는 체순

환계가 ANF대사과정에 관여하는데 비해서 폐순환계는 ANF의 대사에 별 영향을 끼치지 못한다고 주장하였다.

ANF대사에서의 폐순환계의 역할에 대해서 서로 상반되는 견해들이 제시되고 있는 이와같은 실정에서 저자들은 ANF의 대사에서의 폐순환계의 역할과 좌심방에서 분비되는 ANF의 경로를 규명하기 위하여 본 연구를 시작하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1987년 6월부터 8월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 심도자술을 시행받은 환자들 중, 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 그리고 대동맥에서 동시에 ANF치를 측정할 수 있는 환자들로서 첫째, 좌우 단락이 없는 난원공개방증을 가진 7명과 둘째, 좌에서 우로의

Table 1. Profiles of patients

AGE	SEX	DIAGNOSIS	PA-ANF (pg/ml)	PV-ANF (pg/ml)	LA-ANF (pg/ml)	AO-ANF (pg/ml)
28	M	ASD, VSD, MVP	119	118	121	125
20	M	ASD	95	86	98	108
16	F	ASD	63	54	52	45
21	M	PFO, VSD, PS	53	48	50	46
17	M	ASD	165	156	147	161
56	F	ASD	151	137	151	139
28	F	ASD	84	84	83	90
29	F	ASD	56	56	62	59
67	M	PFO, ASR	174	170	174	164
34	F	PFO, MR, AR	94	94	88	88
31	F	PFO, AR	75	59	76	81
48	M	PFO, AMI	48	48	53	48
54	F	PFO, PUL-HT	148	127	139	125
65	M	PFO, AMI	102	87	110	74
57	M	PFO, ANGINA	47	45	26	46

PA : pulmonary artery

PV : pulmonary vein

LA : left atrium

AO : aorta

ANF : atrial natriuretic factor

ASD : atrial septal defect

VSD : ventricular septal defect

MVP : mitral valve prolapse

PS : pulmonary stenosis

ASR : aortic stenosis and regurgitation

MR : mitral regurgitation

AMI : acute myocardial infarction

PUL-HT : primary pulmonary hypertension

\* : patients with only left to right shunt

단락만 있는 심방중격결손증 환자 8명을 대상으로 하였다(Table 1).

## 2. 연구 방법

대상환자들은 공복상태로 오전 9시부터 11시 사이에 앙와위에서 심도자술을 시행받았으며, 우심도자술로 난원공개방증이나 심방중격결손증을 확인한 후 심혈관 촬영전에 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 대동맥의 위치에서 6ml의 혈액을 채취하여 냉각된 K<sub>3</sub>-EDTA 진공튜브에 옮긴 후 곧 바로 4℃에서 2500g로 30분동안 원심분리하였다. 여기서 얻은 혈장을 -20℃로 보관했으며 3개월 이내에 모두 Research and Diagnostic Antibodies사의 방사면역측정법 Kit를 이용하여 정량적 분석을 하였다.

## 3. 통계적 분석 방법

심장혈관계 각 부위의 ANF의 비교는 paired t-test를 이용하였으며,  $p < 0.05$ 이면 통계적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

1) 좌우 단락이 없는 난원공개방증을 가진 환자 7명을 대상으로 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 대동맥의 ANF치를 비교한 결과, 폐동맥에서 폐정맥으로 갈 때 ANF치는  $98 \pm 18 \text{ pg/ml}$  (mean  $\pm$  S.D.)에서  $90 \pm 17 \text{ pg/ml}$ 로 통계적으로 의미있게 감소를 보였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

한편 폐정맥에서 좌심방으로 넘어갈 때 ANF치는  $90 \pm 17 \text{ pg/ml}$ 에서  $95 \pm 19 \text{ pg/ml}$ 로 수치상으로는 증가하였으나 통계적으로는 의미는 없었다( $p > 0.35$ ) (Fig. 2). 또, 좌심방에서 대동맥으로 갈 때의 ANF치도  $95 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 에서  $93 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 로 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(Fig. 3).

2) 난원공개방증을 가진 환자 7명과 좌에서 우로의 단락만 있는 심방중격결손증 환자 8명을 합한 15명의 대상 환자에서 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 대동맥의 ANF치를 비교한 결과, 역시 폐동맥에서 폐정맥으로 갈 때 ANF치가  $98 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 에서  $91 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 로 의미있게 감소하였다( $p < 0.01$ ) (Fig. 4).

그러나, 폐정맥에서 좌심방으로 넘어갈 때의 ANF치는  $91 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 에서  $95 \pm 11 \text{ pg/ml}$ 로서 수치상

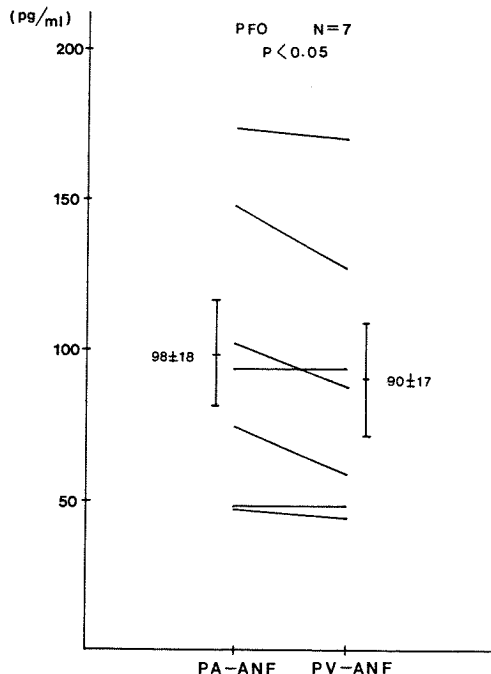


Fig. 1. Significant step down of plasma level of IR-ANF from pulmonary artery to pulmonary vein in 7 cardiac patients with patent foramen ovale.

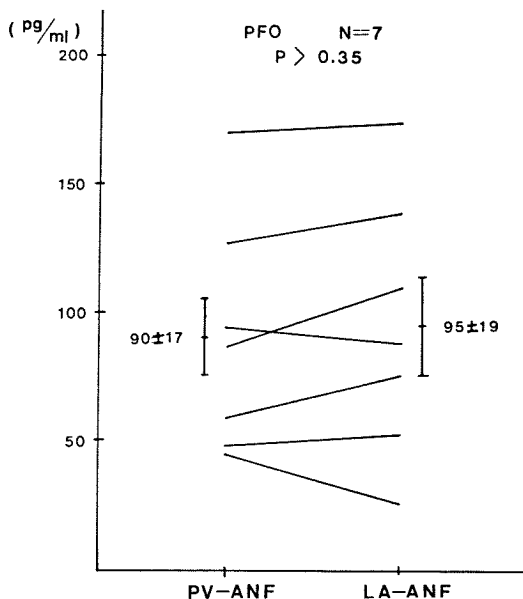


Fig. 2. Insignificant difference of plasma level of IR-ANF between pulmonary vein and left atrium in 7 cardiac patients with patent foramen ovale.

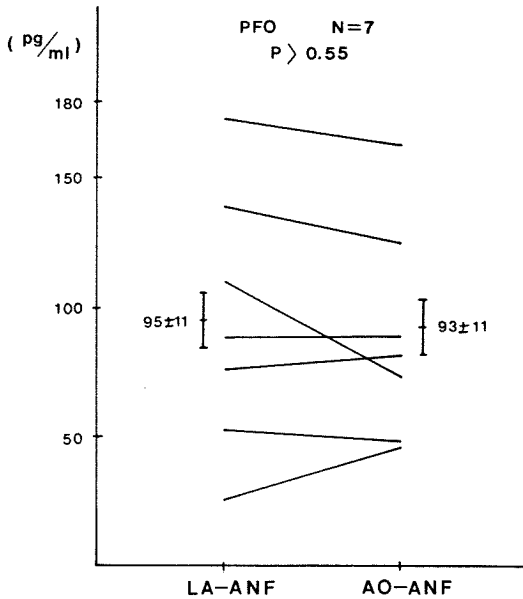


Fig. 3. Insignificant difference of plasma level of IR-ANF between left atrium and aorta in 7 cardiac patients with patent foramen ovale.

증가는 있으나 통계적 유의성은 없었다( $p > 0.15$ ) (Fig. 5). 또, 좌심방에서 대동맥으로 갈 때의 ANF 치도  $95 \pm 19 \text{ pg/ml}$ 에서  $89 \pm 16 \text{ pg/ml}$ 로 의미있는 차이가 없었다( $p > 0.42$ ) (Fig. 6).

## 고 안

대부분의 ANF연구에서 결과에 bias를 미치는 인자로서는, 하루중의 리듬, 자세, 신장기능, 혈소판과 백혈구의 수<sup>14)</sup>, 약물, 염분섭취량등이 있으나, 본 연구에서는 각 환자에서 동시에 심장의 여러부위의 ANF치를 비교하는 것이므로 위의 인자들이 그 결과에 영향을 미치지 못하는 점이 본 연구의 강점이라고 생각된다.

본 연구에서는 우선 단락이 없는 난원공개방증을 가진 환자 7명을 대상으로 폐동맥, 폐정맥, 좌심방 등의 ANF치를 비교했고, 그 결과, 폐동맥에서 폐모세혈관계를 지나 폐정맥으로 오면서 ANF치가 의미있게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 그리고 더 나아가서, ANF치가 낮은 폐정맥 혹은 좌심방 혈액이 ANF치가 높은 우심방 또는 폐동맥으로 유입되어

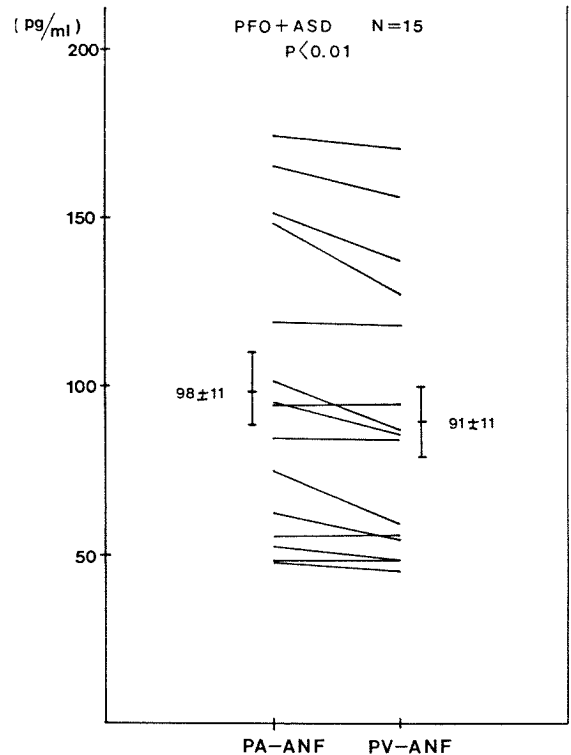


Fig. 4. Significant step down of plasma level of IR-ANF from pulmonary artery to pulmonary vein in 15 cardiac patients with patent foramen ovale or atrial septal defect.

폐동맥과 폐정맥 사이의 ANF치 차이가 과소평가될 수 있는 상황인 심방중격결손증 환자들은 포함시켜 총 15명을 대상으로 폐동맥과 폐정맥의 ANF치를 비교해 보아도 역시 폐동맥에서 폐정맥으로 넘어갈 때 의미있는 감소를 보였다. 그리하여 본 연구 결과, 폐순환계가 ANF 대사과정에 관여하리라고 짐작할 수 있겠다.

아직까지 인체에서 폐동맥과 폐정맥의 ANF치를 직접 비교한 연구는 없다. 단지 Tang등이 rat의 폐실질에서 배양한 ANF가 빨리 분해된다고 보고한 바 있고, Rodeheffer등이 폐모세혈관의 ANF치가 폐동맥보다 현저히 낮다고 보고한 것이 있으며<sup>12)</sup>, Sato 등의 논문에도 폐동맥보다 폐동맥의 ANF치가 높다는 내용이 들어있을 정도이다<sup>15)</sup>. 그러나 최신 외국학회에서 발표된 연재 중에 Bates등이 개시험을 통해서 폐동맥과 폐정맥의 ANF치를 비교한 초록이 나왔으며<sup>16)</sup> 그 결과는 본 연구의 것과 일치한다.

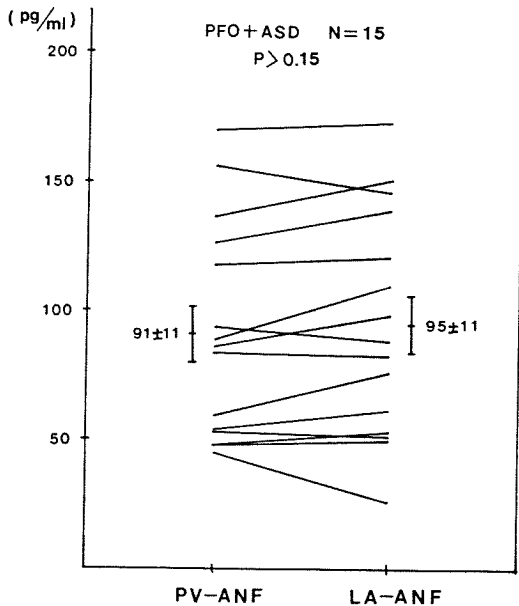


Fig. 5. Insignificant difference of plasma level of IR-ANF between pulmonary vein and left atrium in 15 cardiac patients with patent foramen ovale or atrial septal defect.

한편, 폐정맥에서 좌심방으로 갈 때의 ANF치는 본 연구에서는 통계적으로 의미있게 증가하지 않았다. 따라서 좌심방근육내에 있는 ANF의 분비는 주로 관상정맥동을 통하여 우심방 내로 모여지며, Thebesian vein을 통해서 직접 좌심방 내로 분비되는 양은 적을 것으로 생각할 수 있다.

그러나 Bates등의<sup>16)</sup> 개실험 결과에서는 폐정맥에서 좌심방으로 갈 때 ANF치의 증가가 의미있게 나왔으며, Rodeheffer등의<sup>12)</sup> 임상연구결과에서는 폐모세혈관에서 대동맥으로 갈 때 ANF치가 상승한다고 보고하면서, 좌심방 근육내의 ANF가 Thebesian vein을 통해서 직접 좌심방으로 분비되는 경로에 주의를 환기 시켰다.

따라서 앞으로, 인체에서 좌심방 근육내의 ANF 분비 경로중, Thebesian vein을 통한 분비의 기여도를 알기 위해서는 좀더 많은 수의 난원공개방증 환자를 대상으로한 임상연구가 필요하리라 생각된다.

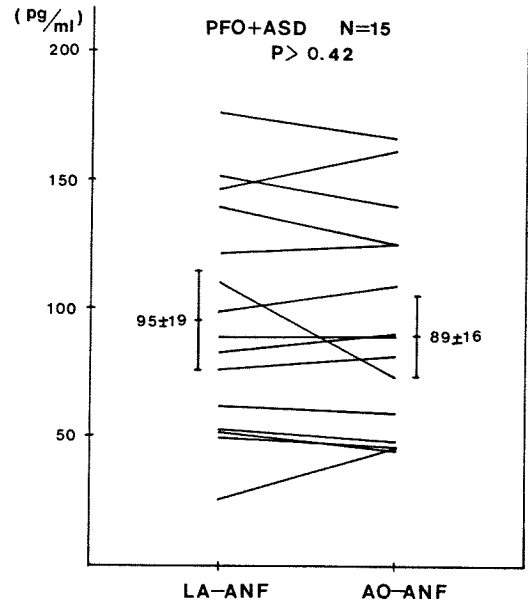


Fig. 6. Insignificant difference of plasma level of IR-ANF between left atrium and aorta in 15 cardiac patients with patent foramen ovale or atrial septal defect.

## 결론

저자들은 ANF의 대사과정에서 폐순환계의 역할을 규명하기 위하여 좌우단락이 없는 난원공개방증을 가진 환자 7명과 좌에서 우로의 단락만 있는 심방중격결손증 환자 8명을 대상으로 동시에 폐동맥, 폐정맥, 좌심방, 대동맥의 ANF치를 측정하였다.

그 결과, 폐동맥에서 폐정맥으로 넘어갈 때 ANF치는 현저히 감소하였다. 한편, 폐정맥에서 좌심방으로 올 때의 ANF치의 증가는 통계적으로 의미있는 정도까지는 되지 못하였다.

따라서 ANF의 대사과정에 폐순환계가 관여한다고 생각할 수 있으며, 좌심방근육에서 분비되는 ANF는 대부분 관상정맥동을 통하여 우심방내로 모여지며, Thebesian vein을 통하여 직접 좌심방 내로 모여지는 양은 적을 것으로 생각할 수 있다.

## References

- 1) Dzau VJ, Baxter JD, Cantin M, de Bold AJ, Ganten D, Gross K, Husain A, Inagami T, Menard J, Poole S, Robertson JIS, Tang J, Yamamoto K : *Nomenclature for atrial peptides. NEJM* 316 : 1278, 1987
- 2) de Bold AJ, Raymond JJ, Bencosme SA : *Atrial specific granules of the rat heart, light microscopic staining and histochemical reactions. J Histochem Cytochem* 26 : 1094-1102, 1978
- 3) de Bold AJ : *Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biology Med* 161 : 508-511, 1979
- 4) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H : *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sciences* 28 : 89-94, 1981
- 5) Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE : *The heart and cardiovascular system, scientific foundations. 1st ed. Raven Press New York* p1559-1572, 1986
- 6) Laragh JH : *Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. NEJM* 313 : 1330-1340, 1985
- 7) Needleman P, Greenwald JE : *Atriopeptin a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. NEJM* 314 : 828-834, 1986
- 8) Espiner EA, Nicholls MG : *Review. human atrial natriuretic peptide. Clin Endo* 26 : 637-650, 1987
- 9) Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ : *The relationship between plasma level of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. Circulation* 73 : 1155-1161, 1986
- 10) Thibault G, Garcia R, Cantin M, Chretien J : *Atrial natriuretic factor and urinary kallikrein in the rat : antagonistic factors ? Can J physiol Pharmacol* 62 : 645-649, 1984
- 11) Hollister AS, Mazer MJ, Stewart CK, Imada T, Inagami T : *Reduced atrial natriuretic factor clearance by the stenotic kidney in human renovascular hypertension. Circulation Suppl* 76(4) : IV-271, 1987
- 12) Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, Hollister AS, Robertson D, Inagami T : *Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. JACC* 8 : 18-26, 1986
- 13) Raine AEJ, Erne P, Bürgisser E, Müller FB, Bolli P, Burkart F, Bühler FR : *Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. NEJM* 315 : 533-527, 1986
- 14) Veress AT, Chong CK, Sonnenberg H : *Inactivation of atrial natriuretic factor in blood Can J Physiol Pharmacol* 63 : 1615-1617, 1985
- 15) Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, Ozawa T, Arai O, Ishibashi M, Yamaji T : *Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endo Metab* 63 : 823-827, 1986
- 16) Bates ER, MiGilleM MJ, Mancini GBJ, Grekin RJ : *Pulmonary degradation of immunoreactive atrial natriuretic hormone in dogs. Circulation suppl* 76(4) IV-271, 1987