

## Renin 에 관한 研究

### 第 1 編 各種 疾患에 있어서 血漿 Renin Activity 에 관한 研究\*

서울大學校 醫科大學 內科學敎室

<指導 李 聖 浩 敎授>

趙 燦 成

=Abstract=

#### Renin Assay

#### Part 1. Study on Plasma Renin Activity in Various Diseases

Chan Sung Cho, M.D.

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

(Directed by Prof. Sung Ho Lee, M.D.)

1. Present study was made to observe the plasma renin activity in the patients of benign essential hypertension, malignant hypertension, acute or chronic glomerulonephritis, liver cirrhosis with or without ascites, congestive heart failure, and massive bleeding due to various causes.

2. It was found that the substance with constrictive action on the rat colon had the hypertensive action.

3. The normotensive group showed the renin activity of  $1.81 \pm 1.18$  ng/ml.

4. Benign hypertension group showed the level of  $3.14 \pm 3.27$  ng/ml which was the significantly elevated level compared to the normal group.

5. Malignant hypertensive group showed  $8.47 \pm 9.48$  ng/ml, which was not only the apparently elevated value than that of normal group, but also showed significant difference from that of benign essential hypertension.

6. The levels of  $5.6 \pm 2.88$  ng/ml and  $27.5 \pm 12.36$  ng/ml in chronic and acute glomerulonephritis respectively showed the significantly elevated level than the normal group, and the difference between the acute and chronic glomerulonephritis was also found to be significant.

7. The hepatic cirrhosis with or without ascites showed the level of  $3.77 \pm 2.83$  ng/ml and  $0.80 \pm 0$  ng/ml respectively. The value of the former was the significantly elevated compared with the normal group, and the later was lowered.

8. The level of  $11.11 \pm 4.12$  ng/ml was significantly elevated compared to that of normal group in congestive heart failure.

9. It is suggested that the renin activity assumes to be changed to the kind and the phase of the diseases and according to present data of elevated renin activity in essential hypertension, renin may play a secondary role in essential hypertension rather than to be a primary.

#### 緒 論

나 現在까지도 確實한 發生 機轉은 알려져 있지 않다.<sup>72), 73)</sup>

高血壓의 成因을 究明하려는 試圖은 오래 前부터이

1898年 Tigerstedt 와 Berman<sup>3)</sup>이 renin 으로 추정되

\* 本論文의 要旨은 1972年 11月 第 16次 大韓循環器學會 學術大會 席上에서 發表하였음.

는 家兔腎臟抽出物을 他動物에 注入시켜 血壓이 上昇하는 것을 처음 報告하였으며 其後 renin 自體에는 昇壓作用이 없으나<sup>4,5)</sup> renin 이 血液內에 있는 renin 活性化物質과 結合할때에 비로서 昇壓作用이 생기게 된다는 것을 報告하였다<sup>4,6)</sup>.

動物實驗에서 腎動脈의 狹窄에 依한 renal ischemia 로 renin 이 分泌된다는 것을 觀察하였고<sup>5,7-10)</sup> 其後 強力한 昇壓作用이 있는 angiotensin 은 renin 에 依하여 形成된다는 것도 報告되었다<sup>11)</sup>.

많은 사람들에 依하여 renin-angiotensin 系가 高血壓의 原因이 될 수 있는 可能性이 있다는 것이 提議되었나<sup>12,13,14-16)</sup>, 여러가지 동물실험 또는 直接 高血壓患者에서의 여러가지 研究에도 不拘하고 高血壓의 發生의 機轉에 關하여는 아직도 解決을 보지 못하고 있다<sup>17-23)</sup>.

그러나 所謂 renin-angiotensin 系에 있어서 bioassay 또는 生化學的인 過程을 통한 定量等에 依하여 昇壓物質의 測定이 可能하게 되어 高血壓의 研究에 많은 도움을 주고 있다.

지금까지 많은 사람들이 이러한 renin-angiotensin 系가 正常血壓의 調節은 勿論 Na 代謝에 있어서도 중요한 역할을 한다는데 주목하여 왔으며 또 本態性高血壓의 成因으로도 可能性이 있다는 것을 제시하였다.

Na 代謝를 調節하는 aldosterone 과의 一聯의 相互關係 即 所謂 renin-angiotensin-aldosterone 系가 高血壓의 原因에 있어서 重要하다는 것은 周知의 事實이다.

이러한 renin-angiotensin 系가 重要함에도 불구하고 現在까지 利用되고 있는 bioassay 方法<sup>24-26)</sup>은 대단히 복잡하고 統一성이 없어서 報告者에 따라서 그 成績이 많은 差異가 있었고 또 臨床에 쉽게 利用할 수도 없었다.

最近에 Cohn<sup>27)</sup> 등은 Regoli 와 Vane<sup>28)</sup> 등에 依하여 考案된 白鼠의 上行結腸切片으로 血漿內 renin 量을 쉽게 測定할 수 있는 새로운 方法을 紹介하였으며 이 方法은 現在까지 알려진 方法보다 操作이 簡便하고 同時에 특수성이 있다고 생각된다. 著者は 이 方法을 利用하여 正常人 및 여러가지 病的 狀態에서 即 本態性 및 腎性高血壓患者와 肝硬變症, 心不全症 및 急性失血患者의 末梢靜脈血에서 renin activity 의 動態를 究明하고자 本 研究을 企圖하여 所期の 成果를 얻었으므로 이에 報告하는 바이다.

## 對象 및 方法

서울醫大 附屬病院 內科 및 서울市立 南部病院에 入

院한 良性本態性高血壓患者 50例, 惡性高血壓患者 7例 急性腎炎 5例, 慢性腎炎 6例, 腹水없는 肝硬變症 5例, 腹水있는 肝硬變症 12例, 腎不全症 9例, 急性失血症 8例 등, 총 102例와 正常對照群으로는 正常人 16例를 對象으로 하였다.

血漿 renin activity 의 測定은 Helmer<sup>29)</sup>의 方法에 依하여 血漿을 透析하였고 Regoli 와 Vane<sup>28)</sup>의 方法으로 白鼠의 上行結腸을 利用한 bioassay 法을 使用하였다.

白鼠 上行結腸 切片의 操作: 體重 200~250 gm 의 白鼠의 頸部를 强打하여 氣絶시킨 後 頸動脈을 切斷 失血시켜 죽인 다음 腹部를 露出하여 盲腸이 끝나는 部位에서부터 上行結腸을 約 3 cm 가량 切取하여 Krebs 液內에서 周圍의 結締組織과 脂肪組織을 除去하고 腸內容物을 Krebs 液으로 洗滌한 다음 4°C 의 Krebs 液에 1時間동안 담가두었다가 實驗에 使用하였다.

實驗器具의 裝置(第1圖): 上述한 上行結腸切片이 들어 갈 수 있는 10 cc 들이 硝子製 muscle chamber 를 thermoregulator 로서 恒時 20°C 로 維持되는 恒溫浴槽 속에 固定시켰다. Muscle chamber 는 20°C 의 Krebs 液으로 채우고 同時에 95% 酸素와 5% 炭酸 gas 의 混合 gas 를 繼續적으로 供給하여 준다. 다음 上行結腸切片의 一端을 kymograph 의 煤煙紙에 描記하는 lever 에 連結하여 收縮程度가 9倍로 擴大되어 描記되도록 하였고 이때 上行結腸切片이 받는 荷重은 1.0~1.5 gm 程度가 되도록 하였다.

血液의 處理: 抗凝固劑로서 heparin 을 使用하였으며 肘靜脈에서 血液 15 cc 를 採血하여 어름속에 담겨 있는 試驗管속에 넣고 直時 遠心分離器로서 血漿을 分離하였으며 이때 즉시 血漿을 透析하지 않을 때는 使用時까지 凍結하여 貯藏하였다. 使的時에는 血漿의 pH 를 1N 및 0.1N 의 HCl 및 NaOH 로서 5.5로 調節한 다음 cellophane tube 에 넣고 흐르는 물(4~15°C)에서 16내지 18시간동안 透析하였다. 이렇게 함으로써 血漿內에 있는 catecholamines, serotonin 및 이미 생겨 있는 angiotensin 과 其他의 血管收縮性 amines 들이 빠져 나가게 된다.

이렇게 하여 얻은 透析物質을 다시 遠心 沈澱시켜 沈澱物을 버리고 上清液을 試驗管 속에 옮겨 이 液 10 cc 에 對하여 0.26 cc 의 比率로 飽和 食鹽水를 加하여 等張溶液으로 만들고 pH 를 다시 5.5로 調節하였다.

pH 5.5 에서는 renin activity 가 가장 活潑하고 angiotensinase 의 作用은 가장 작아진다. 이렇게 처리된 血漿을 37°C 의 恒溫浴槽 속에서 1時間동안 두었다가

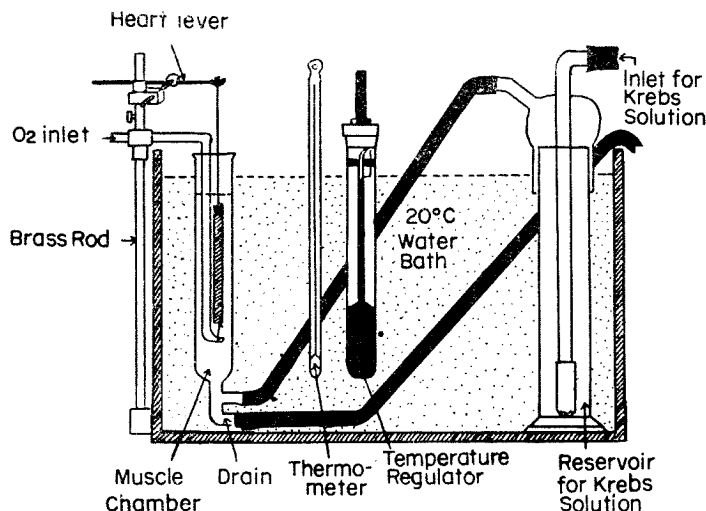


Fig. 1. Muscle bath assembly for strip (after O.M. Helmer<sup>12)</sup>).

muscle chamber에 넣어實驗할 때까지凍結貯藏하였다.

**Bioassay 法:** 白鼠上行結腸을 4°C의 Krebs液에 한時間 담가 놓아둔 다음 꺼내어 95% 酸素와 5% 炭酸

gas의 混合 gas가 供給되며 20°C로 維持되는 Krebs液이 들어 있는 muscle chamber에 넣어서 kymograph에 描記시켜서 自然的 收縮運動이 없을 때 이 組織切片을 使用하였다. 自然的 收縮運動이 없이 平行線을 維持하면 angiotensin II amide (Hypertensin-Ciba)의 標準量 즉 1, 2, 4, 8, ng을 muscle chamber에 넣어 kymograph에 描記된 6分間의 收縮程度를 半對數紙上에 옮기고 標準直線을 그린 다음 다시 muscle chamber에 透析血漿 0.5 cc 석을 넣어 그 收縮程度를 半對數紙

Table 1. Renin activity in normal subjects

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P.* (mmHg)	Renin activity (ng/ml)
1	29	m	110/70	3.0
2	32	f	120/60	3.0
3	16	f	110/70	3.0
4	18	m	120/80	2.0
5	22	f	110/60	1.0
6	39	m	130/85	1.0
7	52	m	120/80	1.0
8	30	m	120/70	3.0
9	19	m	130/80	1.0
11	29	m	120/80	1.0
12	32	m	120/80	3.0
13	50	m	130/90	0
14	39	m	110/70	4.0
15	46	m	120/70	0
16	35	m	130/80	2.0
Mean±S.D.				1.81±1.18

\* B.P.: Blood Pressure

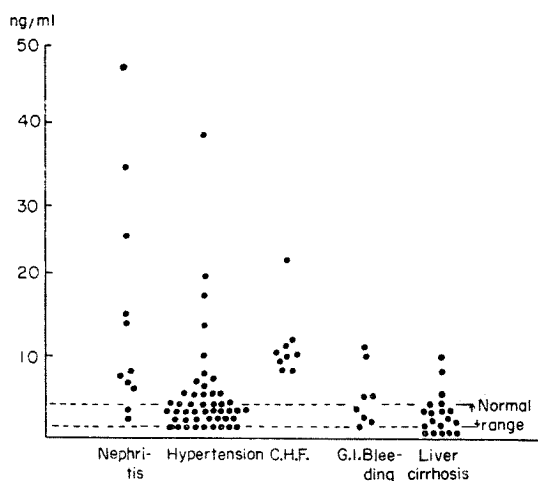


Fig. 2. Renin activity in patients with various disease.

Table 2. Renin activity in patients with essential hypertension

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Optic fundus (Keith-Wagener)	Azotemia	Renin activity (ng/ml)	No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Optic fundus (Keith-Wagener)	Azotemia	Renin activity (ng/ml)
1	19	m	185/70	0	—	1.0	26	42	f	180/110	II	—	0
2	43	m	170/120	I	—	2.0	27	62	m	180/90	II	—	3.0
3	52	f	160/110	I	—	2.0	28	44	f	160/100	II	—	4.0
4	32	m	180/100	I	—	0	29	54	f	190/100	II	—	5.0
5	59	m	190/110	I	—	1.0	30	48	m	230/130	III	+	1.0
6	59	m	170/120	I	—	2.0	31	44	m	210/130	III	—	1.5
7	56	m	190/130	I	—	0	32	50	m	260/160	III	+	17.0
8	52	f	170/100	I	—	4.0	33	55	m	220/130	III	+	8.0
9	43	m	230/130	II	—	1.0	34	69	m	220/110	III	+	14.0
10	51	f	180/110	II	—	4.0	35	36	f	220/110	III	—	7.0
11	46	m	200/130	II	—	1.0	36	28	f	170/120	III	—	5.0
12	45	m	230/130	II	—	1.5	37	60	f	200/130	III	—	0.4
13	48	f	190/130	II	—	1.0	38	52	m	230/160	III	—	6.4
14	48	m	190/120	II	—	1.0	39	56	f	180/110	III	+	5.0
15	69	f	180/110	II	—	6.0	40	47	f	230/150	III	+	4.0
16	56	f	220/120	II	—	2.0	41	52	m	240/130	III	—	4.0
17	67	m	180/120	II	—	4.0	42	42	f	220/130	III	+	2.0
18	49	m	230/140	II	—	0	43	47	m	220/140	III	+	1.0
19	45	m	180/130	II	—	0	44	48	m	260/130	III	+	5.0
20	48	m	180/110	II	—	5.0	45	44	m	210/130	III	—	6.0
21	56	m	160/110	II	—	0	46	55	m	230/130	III	+	2.0
22	55	f	160/100	II	—	0	47	61	m	210/120	III	+	3.0
23	64	m	185/100	II	—	3.0	48	46	f	190/140	III	+	3.0
24	55	m	190/120	II	—	2.0	49	60	m	230/150	III	+	4.0
25	66	m	200/100	II	—	3.0	50	57	m	210/130	III	+	0
Mean±S.D.							3.14±3.27						

상의 標準直線에서 찾아 renin activity (angiotensin equivalent)를 決定하였다. 標準化 試驗時 2 ng 으로서 적어도 3 mm 以上の 收縮度를 보이면 滿足할 만한 bio-assay 結果를 얻었다고 判定하였다.

## 實驗成績

### 1. 正常人群

第1表에서 보는 바와 같이 正常人 16例의 血漿 renin activity는 平均  $1.81 \pm 1.18$  ng/ml이었으며 그중 2例에서만 反應이 없었다.

### 2. 本態性高血壓群

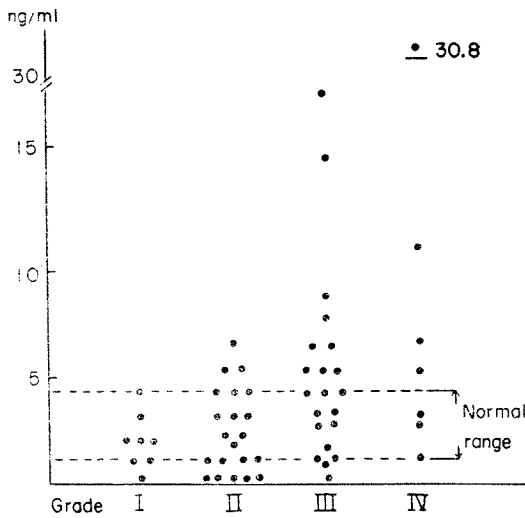
第2表에서 보는 바와 같이 良性本態性高血壓患者의 血漿 renin activity는 平均  $3.14 \pm 3.27$  ng/ml로 正常群보다는 顯著히 높았다( $p < 0.01$ ) (Fig. 2).

惡性高血壓患者의 血漿 renin activity는 第3表에서 보는 바와 같이 平均  $8.47 \pm 9.48$  ng/ml로 正常群보다 顯著히 높았을 뿐 아니라( $p < 0.01$ ) 良性本態性高血壓患者보다도 顯著히 높았으며( $p < 0.001$ ) (Fig. 3), 또 惡性高血壓에서는 反應이 없었던 예는 없었다.

第4表에서 보는 바와 같이 本態性高血壓患者에서 收縮期血壓과 血漿 renin activity와의 關係를 보면 收

**Table 3. Renin activity in patients with malignant hypertension**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Optic fundus (Keith-Wagener)	Azotemia	Renin activity (ng/ml)
1	56	m	230/140	IV	+	10.0
2	42	f	240/160	IV	+	1.0
3	42	f	240/150	IV	—	3.5
4	50	m	260/210	IV	+	6.0
5	44	m	240/170	IV	+	3.0
6	64	f	250/140	IV	+	5.0
7	49	m	260/160	IV	+	30.8
Mean±S.D.						8.47±9.48



**Fig. 3. Renin activity in patients with hypertension according to Keith-Wagener.**

**Table 4. Relation between systolic blood pressure and renin activity in patients with essential hypertension**

Systolic B.P. (mmHg)	No. of cases	Mean±S.D. Renin activity (ng/ml)
150 ~ 200	29	2.32±1.86
201 ~ 250	24	3.79±3.33
251 ~	4	14.7±10.42

**Table 5. Relation between diastolic blood pressure and renin activity in patients with essential hypertension**

Diastolic B.P. (mmHg)	No. of cases	Mean±S.D. Renin activity (ng/ml)
~ 89	1	1.00±0.00
90 ~ 110	18	3.50±2.33
111 ~ 130	24	2.31±2.01
131 ~ 150	8	3.81±2.81
151 ~	6	10.70±10.31

縮期血壓 105~200 mmHg 群은 正常群보다는 높으나 統計學的意義는 없었으며, 201~250 mmHg 群은 2.79±3.33 ng/ml 로 251 mmHg 以上群 14.7±10.42 ng/ml 로 正常群보다 統計學的으로 有意하게 높은 値를 보이고 있었다 ( $p<0.05$ ).

擴張期血壓과 血漿 renin activity 와의 關係는 第5表에서 보는 바와 같이 血漿 renin activity 가 가장 낮은 擴張期血壓 111~130 mmHg 群을 除外하고는 모든 群에서 正常群보다 統計學的으로 有意하게 높았으며( $p<0.05$ ), 擴張期血壓이 增加함에 따라 血漿 renin activity 가 增加하는 傾向을 보여 擴張期血壓이 가장 높은 151 mmHg 群에서 血漿 renin activity 가 10.70±10.31ng/ml 로 가장 높은 値를 나타내었다.

眼底所見과 血漿 renin activity 와의 關係는 第6表에서 보는 바와 같이 K-W I 群이 1.57±1.26 ng/ml 로 가장 낮은 값을 보이고 K-W IV 群이 8.61±9.48 ng/ml 로 가장 높은 값을 보여 眼底所見이 甚하여 症에 따라 renin activity 가 增加하는 傾向을 나타 내었으나 正常群과 比較할 때 統計學的으로 有意한 差異는 없었다.

**Table 6. Relation between eye ground changes and renin activity in patients with essential hypertension**

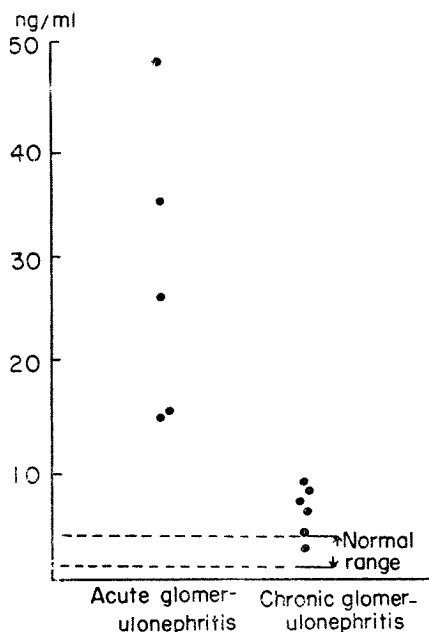
K-W grade	No. of cases	Mean±S.D. Renin activity (ng/ml)
0	1	1.00±0.00
I	7	1.57±1.26
II	21	2.22±1.86
III	21	4.75±4.15
IV	7	8.61±9.48

**Table 7. Renin activity in patients with chronic glomerulonephritis**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Optic fundus (Keith-Wagener)	Azot-emia	Renin activity (ng/ml)
1	19	m	190/140	III	+	6.6
2	18	m	180/130	II	+	6.4
3	23	m	190/130	II	+	8.4
4	22	m	140/100	0	+	7.0
5	30	m	170/100	0	+	2.0
6	48	f	130/85	I	—	3.0
Mean±S.D.						5.60±2

**Table 8. Renin activity in patients with acute glomerulonephritis**

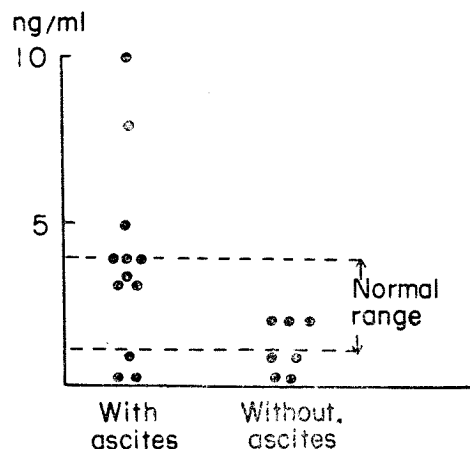
No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Optic fundus (Keith-Wagener)	Azot-emia	Renin activity (ng/ml)
7	44	f	160/100	0	—	14.4
8	51	f	130/90	0	—	26.4
9	55	m	160/100	0	+	34.4
10	55	m	190/130	II	+	47.2
11	64	f	180/100	II	+	15.0
Mean±S.D.						27.50±12.26

**Fig. 4. Renin activity in patients with acute or chronic nephritis.****3. 腎實質性高血壓群**

第 7, 8表에서 보는 바와 같이 急慢性腎炎를 包含한 腎實質의 病變과 高血壓症을 同伴한 患者들의 血漿 renin activity 를 보면 急性腎炎患者에서는 平均 27.5±12.36 ng/ml, 慢性腎炎患者에서는 平均 5.6±2.88 ng/ml 로 兩者 모두 正常群보다는 높아서 有意한 差를 보였으며 ( $p<0.001$ ), 이때에 慢性腎炎보다 急性腎炎에서 顯著한 上昇을 보였다 ( $p<0.001$ ) (Fig. 4).

**Table 9. Renin activity in patients with ascites.**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Renin activity (ng/ml)	Diuretics
1	39	m	120/70	3.0	+
2	44	m	130/70	4.0	+
3	62	m	110/75	8.0	+
4	67	m	110/80	0	+
5	80	f	130/90	3.0	+
6	46	f	100/60	4.0	+
7	57	m	120/80	3.2	+
8	48	f	120/90	10.0	—
9	59	f	100/60	4.0	—
10	46	m	110/70	5.0	—
11	48	m	120/90	1.0	+
12	43	m	130/80	0	—
Mean±S.D.				3.77±2.83	

**Fig. 5. Renin activity in hepatic cirrhosis with and without ascites.**

#### 4. 肝硬變症群

第9表에서 보는 바와 같이 腹水を 同伴한 肝硬變症 患者의 血漿 renin activity는 平均  $3.77 \pm 2.83$  ng/ml

**Table 10. Renin activity in patients with liver cirrhosis without ascites**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Renin activity (ng/ml)	Diuretics
13	44	m	110/70	0	—
14	48	m	110/70	0	—
15	50	m	120/80	2.0	—
16	45	m	120/70	2.0	—
17	49	m	110/80	0	—
Mean $\pm$ S.D.				0.80 $\pm$ 0.98	

로 正常群보다 顯著히 높았으며 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5), 第10表에서 보는 바와 같이 腹水を 同伴하지 않은 肝硬變症患者에서는 平均  $0.80 \pm 0.98$  ng/ml로 오히려 正常群보다 낮았고 ( $p < 0.01$ ) (Fig. 5), 따라서 腹水を 同伴한 肝硬變症患者는 이를 同伴하지 않은 肝硬變症患者보다 renin activity가 顯著히 높았다 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5).

#### 5. 心不全症群

第11表에서 보는 바와 같이 心臟瓣膜症, 慢性肺性心, 心房細動, 産後 等에 의한 心不全症에서의 血漿 renin activity는 平均  $11.11 \pm 4.12$  ng/ml로 正常群보다 현저히 높았다 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

#### 6. 急性失血疾患群

消化性 潰瘍으로 인한 胃腸出血 및 肝硬變症으로 인한 食道靜脈瘤의 破裂 및 胃癌으로 인한 胃出血 患者

**Table 11. Renin activity in patients with congestive heart failure**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Renin activity (ng/ml)	Subjects	Diuretics
1	59	f	140/80	10.1	Cor pulmonale	—
2	57	m	135/85	10.0	"	—
3	51	f	160/110	8.8	"	—
4	34	m	120/70	8.0	"	—
5	40	m	100/70	8.0	"	—
6	28	f	110/70	11.2	Valvular heart disease	+
7	59	f	140/90	10.4	"	—
8	27	f	100/60	11.6	Auricular fibrillation	—
9	28	f	170/120	22.0	Postpartum heart failure	—
Mean $\pm$ S.D.				11.11 $\pm$ 4.12		

**Table 12. Renin activity in patients with acute blood loss**

No.	Age (yrs.)	Sex	B.P. (mmHg)	Hb (gm/dl)	Renin activity (ng/ml)	Subjects (bleeding)
1	31	m	90/60	4.0	2.4	Peptic ulcer
2	22	m	120/70	10.5	2.0	"
3	61	f	100/60	9.5	5.0	"
4	40	m	110/70	10.0	3.0	"
5	34	m	130/90	6.8	1.0	Stomach cancer
6	33	m	110/70	8.2	5.0	Rupture of esophageal varices
7	44	f	130/80	6.9	10.0	"
8	38	m	85/60	6.0	10.4	"
Mean $\pm$ S.D.					4.9 $\pm$ 3.34	

의 血漿 renin activity는 第12表에서와 같이 平均  $4.9 \pm 3.34 \text{ ng/ml}$ 로 正常群보다 현저히 높았다( $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

## 考 按

高血壓의 原因과 腎疾患과의 關係가 알려진지도 이미 오래며 그간 많은 사람이 高血壓의 本態究明에 힘써 왔으나 아직도 解決을 보지 못하고 있다<sup>1,2)</sup>.

1898年 Tigerstedt 및 Bergman<sup>3)</sup>이 처음으로 腎臟에서 昇壓物質을 發見하였고 그後 Goldblatt<sup>4)</sup>가 實驗動物에서 renin을 抽出한 以來 많은 研究者들에 의하여 開發된 소위 renin-angiotensin系는 腎性高血壓의 發生機轉을 說明하는데 大端히 重要な 것이며 現在에 있어서도 가장 合理的인 것으로 認定되고 있다.

Page<sup>5)</sup>와 Braun-Menéndez<sup>29)</sup>가 renin은 enzyme이라고 發表한 後 renin은 腎臟의 旁絲球體細胞(juxtaglomerular cell)에서 形成 및 分泌되며<sup>30-32)</sup> 이것은 血漿內에 있는 基質( $\alpha_2$ -globulin)에 作用하여 昇壓物質을 生成한다고 하였으며 이 物質은 各各 angiotonin 및 hypertensin이라고 하였으나 其後 兩者를 統合하여 angiotensin이라고 부르게 되었다<sup>33)</sup>.

其後 Skeggs<sup>34-35)</sup> 및 Elliot<sup>36-37)</sup>에 依하면 基質은 우선 不活性 decapeptides인 angiotensin-I으로 되고 이것은 converting enzyme에 依하여 다시 活性인 octapeptide인 angiotensin-II로 되어 昇壓作用과 同時に 強力한 aldosterone 分泌 促進作用이 있는 것이 알려졌다. 現在 알려지고 있는 angiotensin-II의 構成 amino-acid는 asp-arg-val-tyr-ileu-his-pro-phen의 配列構造를 가지고 있다.

現在까지 renin-angiotensin系의 重要性에도 불구하고 血漿 renin自體의 測定은 어렵기 때문에 renin이 基質에 作用하여 生成되는 angiotensin-II에 依한 昇壓作用이나 平滑筋收縮作用을 利用한 bioassay法으로 間接적으로 血漿 renin量을 測定하여 왔다. 그래서 血漿 renin值 대신에 血漿 renin activity로서 量을 表現하고 있다<sup>25,38-40)</sup>.

現在까지 發表된 血漿 renin activity의 測定方法으로 Helmer<sup>12)</sup>에 依하여 最初로 開發된 以來 여러 사람들<sup>33,40-46)</sup>에 依하여 報告되었으나 사람마다 血漿處理過程이 다르며 bioassay에 使用되는 材料도 달라 各者の 報告成績에 差異가 있어 統一性이 缺如되어 있다.

著者は 血漿 renin activity의 測定法으로서 血漿의 處理는 Helmer<sup>12)</sup>의 方法을 利用하였고 bioassay 材料

는 家兔大動脈切片대신 白鼠의 上行結腸<sup>12)</sup>을 使用하였다. 즉 白鼠의 上行結腸切片은 만들기가 쉽고 또한 收縮反應時間이 짧으며<sup>27)</sup> angiotensin에 對한 收縮曲線이 특징적이라는 長點을 가지고 있기 때문이다.

Veyrat<sup>47)</sup>와 DeChamplain<sup>48)</sup>은 本態性高血壓에서는 正常인과 거의 같은 程度의 renin activity였다고 말하고 이들 외에도 Genest<sup>49)</sup>, Kahn<sup>15)</sup> 및 Heintz<sup>50)</sup>등도 正常인과 本態性高血壓患者에서 특이한 差異를 發見하지 못하였으나 한편 Helmer<sup>12)</sup>는 急激히 惡화된 本態性高血壓患者와 惡性高血壓患者에서 renin activity가 增加하는 傾向이 있다고 報告하였다. Fitz<sup>51)</sup>, Judson<sup>13)</sup> 및 Ajzen<sup>52)</sup>도 良性本態性高血壓患者보다는 惡性高血壓患者에서 renin activity의 增加를 볼 수 있다고 報告하였다.

한편 Boucher<sup>53)</sup>, Morris<sup>54)</sup> 및 Genest<sup>49)</sup> 등은 惡性高血壓에서까지도 angiotensin의 增加가 없었다고 하였으나 Gunnells<sup>55)</sup>는 惡性高血壓에서는 血漿 renin activity가 매우 높아서 이것으로 良性高血壓과의 鑑別이 可能하다고까지 하였다.

著者の 本態性高血壓患者의 경우를 보면 血漿 renin activity는 良性本態性高血壓에서 平均  $3.14 \pm 3.27 \text{ ng/ml}$ 로 正常群보다는 有意한 差異를 보였으나 이때에 眼底所見別로 보면 Keith-Wagener I ~ II에 해당되는 患者에서는 거의 正常值에 가까웠고 Keith-Wagener III ~ IV에 해당되는 患者에서는 훨씬 높은 數値를 보였다. 惡性高血壓群에서는 平均  $8.47 \pm 9.48 \text{ ng/ml}$ 로 正常群이나 良性高血壓群보다 훨씬 높아서 有意한 差異를 보였다.

Fitz<sup>51)</sup>는 高血壓이 長期間 持續되면 腎臟의 afferent arteriole이 狹小하게 될 것이고 이에 따라서 腎臟의 血流量은 減少할 것이며 또 脈壓도 낮아질 것이므로 따라서 이러한 機轉으로 因하여 進行된 高血壓患者에서는 renin의 分泌가 많아질 것이라고 하였다.

Laragh<sup>56)</sup>는 惡性高血壓患者에서 renin의 分泌가 增加하는 것은 腎臟의 病變이 甚하기 때문이라고 생각되지만 한편 血壓과 鹽類平衡을 調節하는 renal-adrenal mechanism의 不均衡의 結果로도 올 수 있다고 하였으며 이 機轉으로 因하여 腎臟은 動脈의 充滿度의 低下 또는 腎臟에 對한 貧血로 因하여 renin을 分泌하여 angiotensin이 생기며 또 이 angiotensin은 aldosterone 分泌를 刺戟하여 aldosterone은 Na의 貯溜를 일으켜서 腎動脈血의 perfusion을 復舊시킨다고 하였다. 한편 Genest<sup>49)</sup>는 惡性高血壓에서 보다 오히려 良性高血壓에서 angiotensin值가 높은 것을 觀察하고 循環 an-



giotensin 量이 血壓上昇의 原因이 될 수 없다고 하였다.

腎實質性疾患으로 인한 高血壓症 卽 急性 또는 慢性 腎炎時의 昇壓物質의 檢出與否에 對하여서도 報告者에 따라서 다르며 卽 Fitz<sup>51)</sup>은 正常보다 약간 높다고 하였으며 McPhaul<sup>24)</sup>은 半數에서 增加함을 보았고 Genest<sup>49)</sup>, Morris<sup>54)</sup> 및 Heintz<sup>50)</sup> 등은 急性 腎炎의 一部에서 增加한다고 하였고 Ajzen<sup>52)</sup>은 急性 腎炎에서 發見하지 못하였고 Heintz<sup>50)</sup>, Tu<sup>57)</sup> 등은 慢性 腎炎에서는 全혀 發見할 수 없다고 한 反面에 Judson<sup>13)</sup>은 慢性 腎炎에서도 檢出된다고 하였으나 著者의 경우 慢性 腎炎에서도 平均  $5.6 \pm 2.88$  ng/ml 로 正常보다 높아서 有意한 差를 보였으며 急性 腎炎에서는 平均  $27.5 \pm 12.36$  ng/ml 로서 이는 正常보다는 勿論이며 慢性 腎炎보다도 현저한 增加로 有意한 差異를 보였다. 이러한 差異는 慢性 腎炎에서는 renin 이 分泌된다고 알려진 juxtaglomerular cell 의 纖維化와 硝子樣變性이 온다고 한 Turgeon<sup>58)</sup>의 報告와 關聯性이 있다고 할 수 있다. 卽 腎炎이나 高血壓의 結果로 오는 腎臟의 病變을 보면 兩者의 臨床症勢는 비슷하지만 惡性高血壓의 病理的 變化의 本態는 小動脈炎이며 腎炎은 어디까지나 腎實質의 炎症이므로 renin 의 分泌에는 差異가 있다고 할 수 있다. 著者의 腎實質性高血壓에 의한 血漿 renin activity는 惡性高血壓과 腎血管性高血壓을 除外하고는 關係가 없다고 한 Judson<sup>13)</sup>, Fitz<sup>51)</sup>, Helmer<sup>59)</sup> 및 Heintz<sup>50)</sup> 등의 成績과 비슷하였다.

以上과 같이 高血壓과 renin 樣物質과의 關係는 아직도 曖昧한 點이 많으며 高血壓의 原因的 因子로는 적어도 單一한 humoral mechanism 이 아니고 여기에는 末梢血管 自體의 代謝 또는 血壓을 調節하는 神經과, 또는 腎臟에서의 어떠한 物質 乃至는 이것과 副腎皮質과의 關係 또는 그 以上の 複雜한 相互關係 등 여러가지가 問題된다고 하겠다.

浮腫性疾患에서 二次性 hyperaldosteronism 이 온다고 하는 것은 이미 알려진 事實이나 angiotensin 이 aldosterone 의 分泌를 刺激한다는 것은 比較의 最近에 알려진 것으로 이에 關한 것은 여러 사람들에 의하여 報告되었다. 腎血管性 高血壓<sup>60-61)</sup>에서와 惡性高血壓<sup>62-63)</sup>에서도 aldosterone 의 分泌가 增加된다는 事實도 알려졌다.

1950年 Deming 과 Luetscher<sup>74)</sup>가 心不全症患者의 尿에서 Na retaining activity 가 增加함을 觀察하였는데 이 報告는 血中 aldosterone 値가 心不全症 患者에서 增加하며, aldosterone 이 心不全症의 病因에 重要 역

활을 할 것이라는 事實을 처음 보여 주었다. 以後 人體 및 動物實驗<sup>38, 47-49, 56, 75-78)</sup>에서 여러 報告들이 나왔으나 hyperaldosteronism 이 浮腫形成에 重要役割을 하는 肝硬變症과 네후로제 症候群과는 달리 鬱血性 心不全症에서는 aldosterone 分泌가 正常이거나 若干의 增加를 보여 鬱血性 心不全症에서는 hyperaldosteronism 以外에 사구체 여과율의 감소 등의 여러 要素가 關係된 것이라 하였다<sup>80, 81)</sup>.

Brown<sup>41)</sup>은 腹水を 同伴하는 肝硬變症에서는 血漿內 昇壓物質이 正常人的 10배까지도 增加할 수 있다고 하였으며 Fasciols<sup>38)</sup>, Veyrat<sup>47)</sup> 및 DeChamplain<sup>48)</sup> 등은 心不全患者와 腹水を 同伴하는 肝硬變症에서, Genest<sup>49)</sup>는 心不全症에서 各各 昇壓物質이 增加함을 觀察하였다. Laragh<sup>56)</sup>은 二次性 hyperaldosteronism 은 心不全에서 보다는 腹수가 있는 肝硬變症이나 네후로제 症候群에서 더욱 현저하다고 하였으며 이러한 浮腫性疾患에서는 有効循環血量 또는 腎動脈血流量의 低下에 의하여 생긴 腎臟의 局所貧血 또는 腎動脈系의 어떤 部位에 미치는 壓力의 減少로 renin 分泌가 增加하고 따라서 aldosterone 의 分泌가 增加하는 것 같다고 하였다.

著者의 成績에서 腹수가 없는 肝硬變症에서는 renin activity 가 平均  $0.80 \pm 0.98$  ng/ml 로 正常群보다 낮았으며 腹수가 있는 肝硬變症에서는 平均  $3.77 \pm 2.83$  ng/ml 로 正常群보다 增加하여 有意한 差를 보였다.

Laragh<sup>56)</sup>은 腹수가 있는 肝硬變症患者에서 angiotensin 에 의한 昇壓反應도가 正常人보다 1/5로 減少되어 있는 것을 보았으며 또 이 患者에서 繼續 24時間 以上 angiotensin 을 注入하면 tachyphylaxis 가 생겨 그 後에는 angiotensin 을 투여하여도 血壓上昇反應이 없어진 것을 觀察하였으며 이러한 患者에서는 Na 가 繼續 滲出液속으로 빠져나가 循環血流量의 改善이 많으므로 血壓이 높아지지 않는다고 하였으며, angiotensin 에 의하여 血壓이 높아지려면 Na 가 血管內에 있어야 하는 것이 하나의 條件이라고 하였다. 따라서 腹水を 同伴한 肝硬變症에서는 angiotensin 에 對한 昇壓反應도가 減退되어 있으며 tachyphylaxis 가 생기며 循環血流量의 維持가 困難하기 때문에 血中 angiotensin 과 aldosterone 의 量이 增加 하지만 高血壓은 發生하지 않는다고 하였다.

1942年에 Huidobro 와 Brawn-Menéndez<sup>64)</sup>는 大量的의 失血로 많은 renin 이 分泌된다고 하였고 이러한 事實은 그 後도 여러 사람에 의해서 報告되었다<sup>65-70)</sup>.

Huidobro<sup>64)</sup>는 出血時에 renin 分泌가 增加하는 것은 이때에 隨伴되는 低血壓의 結果라고 하였으나 Bunag<sup>68)</sup>는 腎動脈壓이나 腎血流量이 減少하지 않는 程度의 失

血에서도 renin 分泌가 增加함을 觀察하고 이러한 條件外에도 神經性인 因子, 그 中에서도 交感神經 系統을 通하여 renin 分泌가 刺戟된다고 하였으며 Meckenzie<sup>69)</sup>도 出血時에는 交感神經系를 通하여 renin 分泌가 促進된다고 하였다. Scornik<sup>70)</sup>는 出血로써 低血壓을 이르면 angiotensin 이 增加하지만 大動脈을 狹窄하면 增加하지 않는 것을 관찰하고 renin 分泌를 刺戟시키는데 있어서 腎動脈의 perfusion pressure 의 減少에 依한 것은 重要的 것은 아니고 部分的인 役割밖에 못한다고 하였다.

著者の 경우 여러가지 原因으로 因한 出血에 依한 血漿 renin activity 는 平均  $4.9 \pm 3.34$  ng/ml 로 正常群보다 높아 有意한 差異를 보였으며 低血壓인 例가 8例中에서 單 2例였으며 其外는 全部 正常범위의 血壓을 유지하고 있었다. 이런 事實로 보아 renin 分泌의 刺戟因子가 低血壓만이 아닌 것으로 생각된다.

著者の 研究에서는 血漿 renin activity 는 本態性 및 惡性高血壓症과 急, 慢性腎炎으로 因한 高血壓, 肝硬變症, 心不全症, 急性失血患者에서 正常群에서보다 모두 有意한 差異를 보였으며 上記한 疾患들은 腎臟의 血流가 減少되는 狀態 또는 perfusion pressure 가 減少되는 狀態의 疾患들이었다. 이런 것으로 미루어 Tobian에 依한 renin 分泌의 baroreceptor mechanism 이 妥當性이 있는 것으로 생각된다.

## 結 論

著者は 各種 疾患中 즉 本態性高血壓, 惡性高血壓, 腎性高血壓, 肝硬變症, 心不全症, 急性失血 등에서 血漿 renin activity 를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 著者에 依하여 檢出된 白鼠의 結腸 收縮物質에는 昇壓作用이 있었다.

2. 血漿 renin activity 는 正常人群에서는 平均  $1.81 \pm 1.18$  ng/ml 이었다.

3. 血漿 renin activity 는 良性本態性高血壓群에서는 平均  $3.14 \pm 3.27$  ng/ml 이며 惡性高血壓群에서는 平均  $8.47 \pm 9.48$  ng/ml 로 모두 正常群보다 현저히 높아 有意한 差異를 보였으며, 高血壓症에서도 惡性高血壓群은 良性高血壓群보다 有意한 增加를 보였다.

4. 血漿 renin activity 는 腎實質性高血壓群中 慢性腎炎에서 平均  $5.6 \pm 2.88$  ng/ml 이고, 急性腎炎에서는 平均  $27.5 \pm 12.36$  ng/ml 로 모두 正常群보다 增加하여 有意한 差異를 보였고, 그중 急性腎炎은 慢性腎炎보다 현저히 높아 有意한 差異를 보였다.

5. 血漿 renin activity 는 肝硬變症群에서 腹水を 同伴한 肝硬變症群에서는 平均  $3.77 \pm 2.83$  ng/ml 로 正常群보다 顯著히 높았으나 腹水を 同伴하지 않은 肝硬變症群에서는 平均  $0.80 \pm 0.98$  로 正常群보다 낮았다. 즉 肝硬變症에서는 腹水有無에 따라서 相反되는 成績을 보였다.

6. 血漿 renin activity 는 心不全症群에서는 平均  $11.11 \pm 4.12$  ng/ml 로 正常群보다 현저히 높아서 有意한 差異를 보였다.

7. 以上の 結果를 要約하면 renin activity 는 疾患에 따라서 差異가 있을 뿐만 아니라 同一疾患에 있어서도 疾患의 經過에 따라 變動한다는 것을 알 수 있었으며, 또한 renin 은 本態性高血壓의 原因의 因子라기보다는 오히려 本態性高血壓으로 해서 二次的으로 생긴 所産인 것 같다.

(本 研究에 있어서 始終 指導 및 校閱을 하여주신 恩師 李聖浩教授님께 深甚한 謝意를 表하며 技術的인 指導와 協助를 하여주신 藥理學教室의 朴贊雄先生님께 같은 感謝를 드리며 많은 協助를 하여주신 循環器 內科學教室의 諸先生님께 感謝를 드립니다.)

## REFERENCES

- 1) 李聖浩, 李凡弘, 李聖煥, 李迎兩, 李泰實, 趙燦成: 本態性高血壓에 관한 臨床的 觀察. 大韓醫學協會誌 13:133, 1970.
- 2) 李凡弘, 李聖浩: 各種疾患에서 血漿內 血管收縮物質에 관한 研究. 大韓內科學會誌 11:65, 1968.
- 3) Tigerstedt, R. and Bergmann, P.G.: *Niere und Kreislauf. Scand. Arch. of Physiol.* 8:223, 1898.
- 4) Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., et al.: *The substance causing renal hypertension. J. Physiol.* 98:283, 1940.
- 5) Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., LeLoir, L.F., Munoz, J.M. and Taquini, A.C.: *translated by Dexter, L. Renal hypertension. Charles C Thomas, Springfield* 111, 1946.
- 6) Page, I.H. and Helmer, O.M.: *A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. Exper. Med.* 71:29, 1940.
- 7) Goldblatt, H.: *Hypertension due to renal ischemia. Bull. N.Y. Acad. Med.*, 40:745, 1946.
- 8) Goldblatt, H., Lynch, J., et al.: *Studies on ex-*

- perimental hypertension. J. Exper. Med.* 59: 347, 1934.
- 9) Page, I.H. and Helmer, O.M.: *A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. Exper. Med.* 71:29, 1940.
  - 10) Skeggs, L.T., Kahn, J.R. and Shumway, N.P.: *Circulation* 3:384, 1951.
  - 11) Schwarz, H., Bumpus, F.M. and Page, I.H.: *Synthesis of biologically active octapeptide similar to natural isoleucine angiotonin octapeptide. J. Am. Chem. Soc.* 79:5697, 1957.
  - 12) Helmer, O.M.: *Pressor substance in renal vein blood of hypertension. Med. Clin. North Am.* 45:309, 1961.
  - 13) Judson, W.E.: *Pressor activity of dialyzed plasma of patients with primary and secondary hypertension. Am. J. Cardiol.* 9:710, 1962.
  - 14) Kahn, J.R., Skeggs, L.T. and Shumway, N.P.: *The isolation of hypertension from the circulating blood of dogs by dialysis in an artificial kidney. Circulation* 2:363, 1950.
  - 15) Kahn, J.S., Skeggs, L.T., Shumway, N.P. and Wisenburgh, P.E.: *The assay of hypertension from the artificial blood of normotensive human being. J. Exp. Med.* 95:523, 1952.
  - 16) Braun-Menéndez, E.: *The prohypertensive and antihypertensive actions of the kidney. Ann. Int. Med.* 49:717, 1958.
  - 17) Hynes, F.W., Dexter, L. and Seibel, R.E.: *Renin content of renal venous blood of normal and hypertensive patients at rest. Am. J. Physiol.* 150: 198, 1947.
  - 18) Haas, E. and Goldblatt, H.: *Renin content of kidneys in experimental renal and human hypertension. Am. J. Physiol.* 197:1103, 1957.
  - 19) Page, I.H., Dustan, H.P. and Poutasse, E.F.: *Mechanisms, diagnosis and treatment of hypertension of renal vascular origin. Ann. Int. Med.* 51:196, 1959.
  - 20) Scornik, O. and Palladini, A.: *Angiotensin blood levels in dogs with experimental renal hypertension. Am. J. Physiol.* 201:526, 1961.
  - 21) Taquini, A.C., Jr. and Taquini, A.C.: *The renin-angiotensin system in hypertension. Am. Heart J.* 62:558, 1961.
  - 22) Page, I.H. and Bumpus, F.M.: *Angiotensin. Physiol. Rev.* 41:331, 1961.
  - 23) Lever, A.F. and Peart, W.S.: *Renin and angiotensin like activity in renal lymph. J. Physiol.* 160:546, 1962.
  - 24) McPhaul, J.J. Jr., McIntosh, W.G. and Grollman, A.: *Pressor activity of renal vein blood in hypertension. Ann. Int. Med.* 61:847, 1964.
  - 25) Helmer, O.M. and Judson, W.E.: *The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension. Circulation* 27: 1050, 1963.
  - 26) Warzynski, R., Demirjian, Y. and Hoobler, S.: *A method for the determination of renin in blood and some preliminary findings. Canad. Med. Ass. J.* 90:225, 1964.
  - 27) Cohn, J.N. and Notargiacomo, A.V.: *Clinical application of a simple specific bioassay technique for measuring renin activity. Amer. J. Med. Sci.* 257:344, 1969.
  - 28) Regoli, D. and Vane, J.R.: *A sensitive method for the assay of angiotensin. Brit. J. Pharmacol.* 23:351, 1964.
  - 29) Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., LeLoir, L.E., Munpz, J.M.: *The substance causing renal hypertension. J. Physiol.* 98:283, 1940.
  - 30) Goormaghtigh, N.: *Existence of an endocrine gland in the media of the renal arteries. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 42:688, 1938.
  - 31) Bing, J. and Wiberg, B.: *Localization of renin in the kidney. Acta Path. et Microbiol. Scandinav.* 44:138, 1958.
  - 32) Cook, W.F. and Pickering, O.W.: *The location of renin in the rabbit kidney. J. Physiol.* 149:526, 1959.
  - 33) Peart, W.S.: *The renin-angiotensin system. The history and review of the renin-angiotensin system. Proc. Roy. Soc. B.* 173:317, 1969.
  - 34) Skeggs, L.T., Marsh, W.H., Kahn, H.R. and Shumway, N.P.: *The existence of two forms of hypertension. J. Exper. Med.* 99:275, 1954.
  - 35) Skeggs, L.T., Lentz, K.E., Shumway, N.P.,

- Woods, K.R.: *The amino-acid sequence of hypertensin. II. J. Exper. Med.* 104:193, 1959.
- 36) Elliot, D.F. and Peart, W.S.: *Amino-acid sequence in a hypertensin. London.* 117:527, 1956.
- 37) Elliot, D.F. and Peart, W.S.: *The amino-acid sequence in a hypertensin. Biochemical J.* 65:246, 1957.
- 38) Fasciolo, J.C., Vito, E. and Romero, J.C.: *The renin content of the blood of humans and dogs under several conditions. Canad. Med. Assoc. J.* 90:206, 1964.
- 39) Boucher, R., Veyrat, R. and De Champlain, J.: *New procedure for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. Canad. Med. Assoc. J.* 90:194, 1964.
- 40) Pickens, P.T., Bumpus, F.M., Lloyd, A.M. and Smeby, R.R.: *Measurement of renin activity in human plasma. Circulation Res.* 17:438, 1965.
- 41) Brown, A., Davis, B.L., Lever, A.F. and Robertson, J.I.S.: *Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states. Canad. M. Assoc. J.* 90:201, 1964.
- 42) Gunnels, J.C. Jr., Grim, C.E., Robinson, R.R. and Wilderman, N.M.: *Plasma renin activity in healthy subjects and patients with hypertension. Arch. Int. Med.* 119:232, 1967.
- 43) Warzynski, R., Demirjian, Y. and Hoobler, S.: *A method for the determination of renin in blood and some preliminary findings. Canad. Med. Assoc. J.* 90:225, 1964.
- 44) Lever, A.F., Robertson, J.I.S. and Tree, M.: *The estimation of renin in plasma by an enzyme kinetic technique. Biochem. J.* 91:346, 1964.
- 45) Lee, M.R., Cook, W.F. and McKenzie, J.: *A sensitive method for assay of plasma renin activity. Circulation Res.* 19:260, 1966.
- 46) Gould, A.B., Skeggs, L.T. and Kahn, J.R.: *Measurement of renin and substrate concentration in human serum. Lab. Invest.* 15:1802, 1966.
- 47) Veyrat, R., DeChamplain, J., Veyrat, R., Chretien, M., Biron, P., Tremblay, G., Roy, P. and Cartier, P.: *Studies on the renin-angiotensin system in hypertensive patients. Canad. Med. Ass. J.* 90:263, 1964.
- 48) DeChamplain, J., Boucher, R. and Genest, J.: *Arterial angiotensin levels in edematous patients. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 113:932, 1963.
- 49) Genest, J.: *Angiotensin, aldosterone and human hypertension. Canad. Med. Ass. J.* 84:403, 1961.
- 50) Heintz, R. und Lotz, W.: *Reninaktivitaet im plasma bei normalem, erhoetem und reniedrigtem Blutdruck. Deutsch. Med. Wchsch.* 91:1074, 1966.
- 51) Fitz, A.E. and Armstrong, M.L.: *Plasma vasoconstrictor activity in patients with renal malignant and primary hypertension. Circulation* 29:409, 1964.
- 52) Ajzen, H., Simmons, J.L. and Woods, J.W.: *Renal vein renin and juxtaglomerular activity in sodium-depleted subjects. Circulation Res.* 17:130, 1965.
- 53) Boucher, R., Biron, P. and Genest, G.: *Procedures for isolation and determination of human angiotensin. Canad. J. Biochem.* 39:581, 1961.
- 54) Morris, R.E., Ransom, P.A. and Howard, J.C.: *Studies on the relationship of angiotensin to hypertension of renal origin. J. Clin. Invest.* 41:1386, 1962.
- 55) Gunnells, J.C., Grim, E. and Bath, N.M.: *Plasma renin activity in benign essential, malignant and renovascular hypertension. Circulation* 34(Suppl. 111):117, 1966.
- 56) Laragh, J.H., Cannon, P.J. and Ames, R.P.: *Interaction between aldosterone secretion, sodium and potassium balance, and angiotensin activity in man: Studies in hypertension and cirrhosis. Canad. Med. Ass. J.* 90:248, 1964.
- 57) Tu, W.M.: *Plasma renin activity acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. Circulation* 131:686, 1965.
- 58) Turgeon, C. and Sommers, S.C.: *Juxtaglomerular cell counts and human hypertension. Am. J. Path.* 38:227, 1961.
- 59) Helmer, O.M.: *Renin activity in blood from patients with hypertension. Canad. Med. Ass. J.* 60:221, 1964.
- 60) Laidlaw, J.C., Yendt, E.R. and Gornall, A.G.:

- Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism. Metabolism* 9:612, 1960.
- 61) Gowenlock, A.H. and Wrong, O.: *Hyperaldosteronism secondary to renal ischemia. Quart. J. Med.* 31:323, 1962.
  - 62) Laragh, J.H., Ulick, S., Januszewicz, V., Deming, Q.B., Kelly, W.G. and Lieberman, S.: *Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. J. Clin. Invest.* 39:1091, 1960.
  - 63) Carpenter, C.C.J., Davis, C.R.: *Relation of renin, angiotensin-II, and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. J. Clin. Invest.* 11:2026, 1961.
  - 64) Huidobro, F. and Braun-Menéndez, E.: *Secretion of renin by the intact kidney. Am. J. Physiol.* 137:47, 1942.
  - 65) Hamilton, A.S. and Collins, D.A.: *The homeostatic role of a renal humoral mechanism in hemorrhage and shock. Am. J. Physiol.* 136:275, 1942.
  - 66) Sapirstein, L.A., Ogden, E. and Soutdard, F.D.: *Renin-like substance in blood after hemorrhage. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 48:505, 1941.
  - 67) Scornik, O.A. and Paladini, A.C.: *Angiotensin blood levels in hemorrhagic and related condition. Am. J. Physiol.* 206:553, 1964.
  - 68) Bunag, R.D., Page, I.H. and McCubbin, J.W.: *Neural stimulation of release of renin. Circulation Res.* 19:851, 1966.
  - 69) McKenzie, J.K., Lee, M.R. and Cook, W.F.: *Effect of hemorrhage on arterial plasma renin activity in the rabbit. Circulation Res.* 19:169, 1966.
  - 70) Brown, J.J., Davis, D.L., Lever, A.F., Robertson, J.I.S. and Verniory, A.: *Effect of acute hemorrhage in the dog and man on plasma renin concentration. J. Physiol.* 182:649, 1966.
  - 71) Scornik, O.A. and Paladini, A.C.: *Significance of blood angiotensin levels in different experimental conditions. Canad. Med. Ass. J.* 90:269, 1964.
  - 72) 李 瀛 : Renin 分泌에 關한 實驗的 研究. 순환기 2:1, 1972.
  - 73) 李聖煥 : 本態性高血壓患者의 體位 및 血中 Na 變動에 따르는 血漿 renin activity 에 關한 研究. 순환기 2:85, 1972.
  - 74) Deming, Q.B., and Luetscher, J.A., Jr.: *Bioassay of deoxycorticosterone-like material in urine. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 73:171, 1950.
  - 75) Davis, J.O., Hyatt, R.E., and Howell, D.S.: *Right-sided congestive heart failure in dogs produced by controlled progressive constriction of the pulmonary artery. Circulation Research* 3:252, 1955.
  - 76) Davis, J.O., Howell, D.S. & Hyatt, R.E.: *Sodium excretion in adrenalectomized dogs with chronic cardiac failure produced by pulmonary artery constriction. Am. J. Physiol.* 183:263, 1955.
  - 77) Yankopoulos, N.A., Davis, J.O., Kliman, B. and Peterson, R.E.: *Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. J. Clin. Invest.* 38:1278, 1959.
  - 78) Merrill, A.J., Morrison, J.L. and Brannon, E. S.: *Concentration of renin in renal venous blood in patients with chronic heart failure. Am. J. Med.* 1:468, 1946.
  - 79) Luetscher, J.A.: *Symposium on the role of hormones in heart failure. Introduction. Circulation.* 25:1001, 1962.
  - 80) Davis, J.O.: *Mechanisms of salt and water retention in congestive heart failure. Am. J. Med.* 29:486, 1960.
  - 81) Laragh, J.H.: *Hormones and the pathogenesis of congestive heart failure. Vasopressin, aldosterone, and angiotensin. II. Circulation* 25:1015, 1962.